

る広汎な自律神経機能に関わることが理解される。辺縁系が大脳皮質と視床下部の中間に位置し、両者を統合する機能を有す故に、その機能が破綻すると大脳皮質と自律神経系の両方の症状を来すことになる。従って臨床家が辺縁系の病変を最初に疑うのは、画像診断でも自己抗体の検出でもなく、まずもって辺縁系の障害に関わるこれら多彩な症候の組み合わせについて認識する必要がある。

辺縁系脳炎の臨床症状

1969年 Glaser と Pincus は、剖検または脳生検において辺縁系に病変の証明された5症例を報告した⁶⁾。この5症例には、以下に示すような多彩な症状がみられた。即ち、変動する失見当識と記憶障害、カタレプシー、統合失調症様の妄想、叫び、怒り、幻聴、興奮、精神運動発作、てんかん大発作、ミオクローヌス発作、唇と舌打ち・咀嚼・嚥下の繰り返し自動運動、発熱、一過性低ナトリウム血症などである。

2003年にわれわれは精神症状で発症し、比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎として、非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎 (ARLE: acute reversible limbic encephalitis) の4例を報告した⁷⁾。その臨床症状の特徴を、表2にまとめた。そこに示される症状は、記憶力障害、精神運動発作に加えて呼吸不全、発汗、血圧、脈拍、循環障害などの自律神経症状である。その後、これら

の例に抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ (GluR2) 抗体が見出され、そのような例をわれわれは自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMEDARLE)⁸⁾と呼んだ。このように辺縁系脳炎の臨床症状は、記憶障害、情動障害に加えて多彩な自律神経症状を呈すところに特徴がある。

辺縁系脳炎の最新分類(2008年改訂試案)

新たな概念には新たな分類が必要である。辺縁系脳炎の分類は、以前は極めて混乱していた。そこで2003年、「辺縁系脳炎の新しい枠組み」として新たな分類を試みた⁵⁾。その後 ARLE/AMEDARLE 例に、急性辺縁系脳炎にチャネルに対する自己抗体が存在することが指摘され、これは概念の大きな転換のきっかけとなった。それで2005年には分類の一部を改訂した⁸⁾。ところが近年、先の抗 GluR2 抗体に加えて抗 NMDAR 抗体、更に voltage-gated potassium channel に対する抗体 (抗 VGKC 抗体) が指摘され¹⁰⁾、更にこれらの例の一部に卵巣奇形腫¹¹⁾や胸腺腫が見つかるようになり、辺縁系脳炎の特に自己抗体の関わる脳炎に大きな進展があった。このような新たな状況に鑑み、ここに3度目の改定新案を試みた(図)。その要点は、辺縁系脳炎を感染性(ウイルスが大半)脳炎と自己免疫性脳炎に大別し、更に自己免疫性辺縁系脳炎を3型に分けた。

1. ウイルス性辺縁系脳炎 (LEVI: limbic encephalitis by viral infection)

単純ヘルペスウイルス以外にも、HHV 6 (human herpes virus 6) や La Crosse virus, 帯状疱疹ウイルス, エンテロウイルスなど、いくつかのウイルスによって辺縁系脳炎が引き起こされる。

2. 自己免疫性辺縁系脳炎

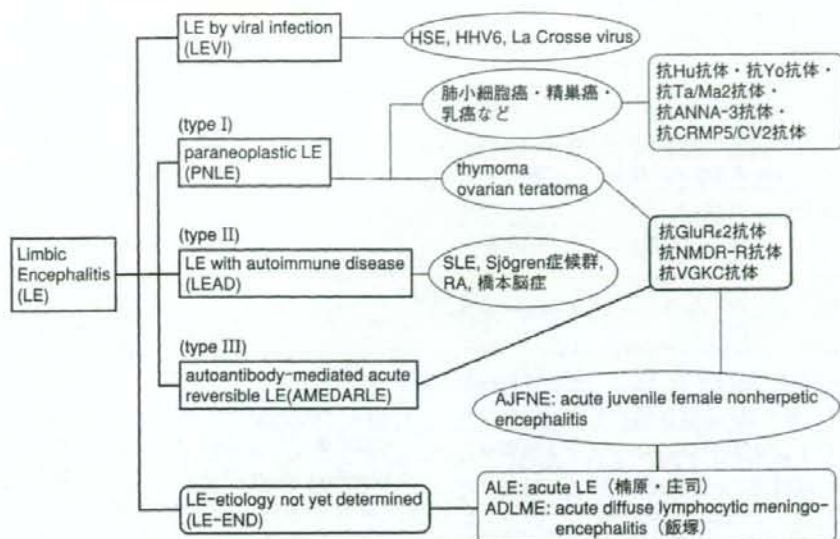
Type I: 傍腫瘍性辺縁系脳炎 (PNLE: paraneoplastic limbic encephalitis)

1968年に Corsellis らによって、担癌患者の中に癌の直接浸潤によらない辺縁系脳炎の存在があることが指摘された¹²⁾。傍腫瘍性辺縁系脳炎である。多くの症例は亜急性に近時記憶障害、けいれん発作、意識障害、人格変化、幻覚、うつ等の症状を呈する。原発巣としては肺小細胞癌・精巣癌・乳癌などが多い。現在では抗 Hu 抗体・抗 Yo 抗体・抗 Ta/Ma 2 抗体・抗 ANNA-3 抗体・抗 CRMP 5/CV 2 抗体・抗 VGKC 抗体などの抗神経抗体を測定することで腫瘍発

表2 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎自験例の臨床的特徴

若い女性に多いが、男性も(3:2)。前駆症状(感冒)がある。その後精神症状を前駆して亜急性に経過。時にけいれんで急性に発症。
精神症状: 行動異常、思考減衰、興奮状態、幻聴、幻臭、味覚障害、カタレプシー。
けいれん発作頻回、発熱(高熱)、意識障害。
躯体路症状は軽度、一過性に Babinski 陽性。
各種の不随意運動(チック、アテトーゼ、ヒョレア、opisthotonus)
ヒステリー様発作、ミオクローヌス発作。
持続性の覚醒、睡眠障害。
Chewing, 縮瞳、多量の発汗、循環(頻脈、血圧変動)、呼吸障害(人工呼吸器を必要とする)
記憶力障害、健忘(前向、逆行性)
脳波は全般性徐波、MRI には海馬の腫脹、但し、強い信号変化は来さない。
白質の斑状病変。
薬剤過敏性(抗精神薬、抗てんかん薬、抗生剤)
産期を乗り切れれば予後は比較的良好

(湯浅ら⁷⁾より)



辺縁系脳炎の最新分類(2008年改訂試案)

見よりもはるかに早期から診断に至ることもある。

2003年宗像らは卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎を発表した¹¹⁾。その後2007年に至りDalmouらは、卵巣奇形腫に伴う急性脳炎患者にN-メチル-D-アスパラギン酸受容体抗体(抗NMDAR抗体)を指摘した¹³⁾。この抗NMDAR抗体は、NMDARのNR2AサブユニットとNR2Bサブユニット(GluRε2と同義)に反応する抗体であり、このAMED-ARLEとは一部オーバーラップすると思われる。

Type II: 自己免疫疾患に関連する辺縁系脳炎(LEAD: limbic encephalitis with autoimmune disease)

SLEやSjögren症候群、RAあるいは、橋本脳症などの自己免疫疾患を有する患者に辺縁系脳炎が合併することがある。このように主要な自己免疫性疾患に関連する辺縁系脳炎をここに分類する。

Type III: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎(AMEDARLE: autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis)

著者らの最初の考えでは抗GluRε2抗体関連性辺縁系脳炎⁸⁾がこのカテゴリーの代表格であった。その後、胸腺腫を伴わない抗VGKC抗体陽性の辺縁系脳炎がかなりの頻

度で存在することが明らかになった¹⁰⁾。

抗GluRε2抗体関連性辺縁系脳炎では、抗グルタミン酸受容体ε2(GluRε2)抗体が髄液・血清ともに出現していること、また回復期には髄液中からこの抗GluRε2抗体が消失する⁸⁾。本疾患が極めて重大な意義を有す所以は、急性辺縁系脳炎にADEMとは別の機序で、即ちグルタミン酸受容体に関係するGluRε2自己抗体が関与する病態が存在するという新たな概念を提案したことにある。これにより急性脳炎の発症機序にチャネルに対する自己抗体が関与する可能性を最初に指摘したことは極めてエポックメイキングな出来事であった。

2001年、BuckleyらはMorvan症候群に辺縁系脳炎を合併した2症例を報告し、抗VGKC抗体の存在を明らかにした¹⁴⁾。また最近では、抗VGKC抗体は胸腺腫を合併した患者において高率に認められることが報告されている。一方、胸腺腫非合併の辺縁系脳炎の一部に抗VGKC抗体陽性例が存在することも明確になった¹⁰⁾。同様に抗NMDAR抗体陽性例の全てが卵巣奇形を伴うわけではない。これら急性脳炎で、かつ可逆性の疾患に抗GluRε2抗体/抗NMDAR抗体も抗VGKC抗体が関わり、かつこれらは細胞のチャネルに対する自己抗体である点に共通点が

ある。

3. 疾患の位置付けが不明な辺縁系脳炎 (LE-END : limbic encephalitis etiology not yet determined)

LE-END はその名の表すとおり、臨床的に辺縁系の症状を呈するものや画像的に辺縁系に病変を認めるものうち、原因が特定できないものを取りまとめるための枠組みである。

楠原・庄司らの acute LE (ALE)¹⁵⁾ : ALE の臨床症状は急性発症で、辺縁系を中心として冒される脳炎であるが、頭部 MRI においては異常所見が見つかる。髄液では軽度の細胞増多と蛋白上昇が認められるが、ELISA でも PCR でも HSV 1 および 2 が陰性でヘルペスウイルス感染が否定され、傍腫瘍性も否定され、膠原病などの全身性の自己免疫疾患をも合併しないものをいう。

飯塚らの急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎 acute diffuse lymphocytic meningo-encephalitis (ADLME)¹⁶⁾ : ADLME は主に 1960 年代から 1980 年代にかけて精神科領域から報告された。発熱・頭痛・下痢などの感冒様前駆症状を認め、精神運動興奮・全身痙攣・統合失調様症状・緊張・不安・不眠・多動・支離滅裂思考・健忘・失見当識・妄想・発汗・多弁・錯乱・無気力・意識変容・易怒性・奇異行動・泣きわめきなどを認め、極期には痙攣重積発作・呼吸促進・高熱・昏睡・失禁・ヒステリー様発作・幻視・せん妄・カタレプシー・無言無動・強迫笑い・ミオクローヌスなどを呈した。臨床的にはわれわれのいう ARLE に極めて類似する。

若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (AJFNE)¹⁷⁾ : AJFNE の的確な疾患位置付けは不明である。亀井らは全脳炎と考えていて、必ずしも辺縁系脳炎には該当しないとされている。ただし、症候の主体は辺縁系症候と思われる。AJFNE 例にも抗 GluR 2 抗体の陽性例が報告されている。また最近では AJFNE の一部の例で卵巣奇形腫が見つかった。

むすび

以上のように、辺縁系脳炎の概念は、辺縁系という用語のもつ不確実性を包含しながらも、臨床的には独特の辺縁系症候を呈す脳炎として認識される。そして、画像診断の

進歩、自己抗体の発見により、診断も病態理解も格段に発展した。また、背景にある疾患として卵巣奇形腫が新たな問題として浮かび上がり、日々議論が進んでいる。このように辺縁系脳炎の概念は極めてダイナミックに変貌しつつあるのが現状である。

今後解剖生理学が積み残した辺縁系というシステムの全貌が分子レベルで解き明かされる時代も遠くないであろう。「辺縁系脳炎」の概念の更なる変遷に期待するものである。

謝辞：本研究は、厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究(H17-こころ-017)の援助を受けた。

文 献

- 1) Pierce NF, Leeds NR, Portnoy B, et al. Encephalitis associated with herpes simplex infection presenting as a temporal-lobe mass: report of 2 cases with survival. *Neurology*. 1964; 14: 708-13.
- 2) Broca P. Anatomie comparee des circonvolutions cerebrales: le grand lobe limbique. *Rev Anthropol*. 1878; 1: 385-497.
- 3) 川村光敏, 小野勝彦. 大脳辺縁系の解剖. *Clin Neurosci*. 1987; 5: 345-50.
- 4) 天野直二. 大脳辺縁系の精神症状. *神経内科*. 2003; 59: 5-8.
- 5) 湯浅龍彦. 辺縁系脳炎の新しい枠組み. *神経内科*. 2003; 59: 1-4.
- 6) Glaser GH, Pincus JH. Limbic encephalitis. *J Nerv Ment Dis*. 1969; 149: 59-67.
- 7) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村桃夫. 精神症状で発症, 比較的若年女性に発症し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. *神経内科*. 2003; 59: 45-50.
- 8) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE). *Neuroinfection*. 2005; 10: 44-6.
- 9) 湯浅龍彦, 根本英明. 非ヘルペス性辺縁系脳炎: 自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について. *Clin Neurosci*. 2005; 23: 75-8.
- 10) 渡邊 修, 有村公良. 抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. *医学のあゆみ*. 2007; 223: 281-5.
- 11) 宗像 紳, 南雲清美, 正岡直樹, 他. 脳炎治療後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例. *神経内科*. 2003; 59: 112-6.
- 12) Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968; 91: 481-96.
- 13) Dalmiau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61: 25-36.
- 14) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 73-8.
- 15) 楠原智彦, 庄司敏史, 加瀬正英, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経*. 1994; 34: 1083-8.
- 16) 飯塚礼二, 小林義康. 急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎および脳症の病理. *神経進歩*. 1964; 8: 417-26.
- 17) 亀井 聡, 東郷将希, 三木健司, 他. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討. *神経内科*. 2003; 59: 173-8.

原 著

インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん3例の病態の検討

静岡てんかん・神経医療センター小児科

美根 潤 高橋 幸利 高橋 宏佳 大谷 早苗
池田 浩子 久保田裕子 今井 克美 藤原 建樹

要 旨

インフルエンザワクチン後に極めて稀ながら、てんかんを認めることがある。その病態と治療を検討するために、インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん3症例で、治療と髄液免疫マーカーを検討した。

3症例ともインフルエンザワクチン接種後3日目よりてんかんを認め、Granzyme Bが髄液中で高値であったことから、細胞障害性T細胞の関与が考えられた。症例2では、細胞障害性T細胞に加えて、IL-6、INF- γ なども上昇しており、Th1細胞の関与も考えられた。3例中症例1・2では、50~60病日にステロイドパルス療法を行い、発作及び知的予後は良好である。症例1・3では調節性T細胞が分泌するIL-10が髄液中で低値であった。

インフルエンザワクチン接種後にてんかんを認めた場合、自己免疫機構の関与を早期に検討する必要がある。

キーワード：インフルエンザワクチン、てんかん、ステロイドパルス療法、Granzyme B

はじめに

独立法人医薬品医療機器総合情報機構によると、平成18年度の、インフルエンザワクチンの出荷本数は約1,877万本(推定)で、接種による副作用が疑われる症例が107人報告されている¹⁾。このうち主な副作用としては、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)(20件)、発熱(11件)、発疹等(8件)、注射部位の紅斑・腫脹等(8件)、肝機能障害等(7件)、ショック・アナフィラキシー様症状(7件)、痙攣(6件)、ギラン・バレー症候群(4件)などが挙げられている。一方、米国の2歳未満の調査では13シーズンで166例の副作用症例報告があり、そのうち28例が痙攣を呈し、19例は有熱性痙攣、8例は無熱性発作であったという²⁾。無熱性発作8例中6例はワクチン接種から2日以内、1例は14日、1例は30日に起こっていた。また、インフルエンザワクチン接種2日後より全身倦怠感、ふらつきが出現し、MRI(T2WI)で、左海馬体部、海馬傍回を含む領域に高信号を認め、非ヘルペス性辺縁系脳炎を呈したと考えられてた症例も報告されている³⁾。

インフルエンザワクチン後にみられるてんかんなどの発作性疾患・急性脳症は極めて稀であるが、その早

期治療法の確立は、ワクチンの改良とともに、インフルエンザ予防対策としての大きな柱であるワクチン接種率向上に良い影響を与えると考えている。

今回我々は、インフルエンザワクチン接種後にてんかんを認め、画像に炎症性所見を有し、ステロイドパルス療法が有効であった2症例を経験し、インフルエンザワクチン後のてんかん治療について、3症例の髄液免疫学的マーカーとの関連で検討したので報告する。

症 例 1

16歳男性

主訴：けいれん発作

家族歴：特記すべき事なし

周産期歴：特記すべき事なし

既往歴：小児喘息

生活歴：普通高校在籍

現病歴：2003~2004年シーズンのインフルエンザワクチン接種1回目の翌日に37度台の微熱が出現し、接種3日目には右手が勝手に伸びる、ピクピクするといった単純部分発作(SPS:simple partial seizure)が出現した。8日目には、SPSから始まり、二次性全般化する発作が出現し、近医にてフェニトインが開始された。その後も同じ症状のSPSが繰り返し出現し、接種後40日目には、右下肢のみが痙攣する焦点運動発作が自然に頓挫するまでに30分以上持続した。この時より、フェニトインからバルプロ酸に変更された。その

(平成20年2月14日受付)(平成20年11月22日受理)

別刷請求先：(〒420-8688) 静岡市葵区漆山886番地

独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科 美根 潤

表1 入院時検査所見 (血液検査, 心理学的検査)

ND = not detected

血液検査	症例 1	症例 2	症例 3
WBC (/ml)	7,660	5,130	4,370
Hb (g/dl)	16.9	12.6	11.1
Plt (/ml)	17.9万	38.4万	12.4万
AST (IU/l)	23	26	35
ALT (IU/l)	25	26	13
BUN (mg/dl)	7.6	11.8	11.8
Crea (mg/dl)	0.92	0.32	0.3
Na (mEq/l)	142	143	
K (mEq/l)	4.1	4.2	
Cl (mEq/l)	102	104	
IgG (mg/dl)	1,150	953	1,243
IgA (mg/d)	326	142	42
IgE (IU/ml)	230	43	
CD3 (%)	57.1	75	
CD4 (%)	26.3	43.4	
CD8 (%)	39.6	31.2	
抗 ds-DNA	< 5	< 5	
Granzyme B (pg/ml)	ND	ND	
心理学的検査	WAIS-R FIQ 124 VIQ 124 PIQ 117	田中ビネー IQ 117	田中ビネー IQ 48

後も、SPSを抑制できないため、50日目に当科紹介入院となった。

入院時現症：発作間欠時に意識障害はなく、直腸膀胱障害などの明らかな神経学的所見を認めなかった。

入院時検査所見：血算、生化学所見では、IgEの軽度上昇以外は明らかな異常を認めなかった(表1)。髄液検査では、細胞数、蛋白に異常はなかったが、Granzyme B、 $TNF-\alpha$ が上昇していた(表2)。

発作症状：右手の違和感を感じ、右手に力が入りにくくなる。その後、右手、右口角のピクツキが始まり眼球、顔面が左回旋する。この間意識はありSPSと考えられた。

発作時脳波：右手がピクピクし、しばらくした後にC3P3より、やや不規則ではあるが、律動的な徐波が出現。その後、左半球広汎性に拡がった。

頭部MRI：入院時の頭部MRI(FLAIR画像)で、両側頭頂葉、前頭葉皮質下白質、左前頭葉皮質に高信号病変を認めた(図1-ABC)。同部位は、T2強調画像でも高信号域を呈し、T1強調画像では、やや低信号域を呈した。拡散強調画像では、異常所見は認めなかった。

臨床経過：MRI所見からはADEMが鑑別として挙げられるが、Lauren Bらが報告しているADEMの定義⁴と照らし合わせると、臨床的に発作間欠時には意識障害、脊髄症状、錐体外路症状がなく、7病日以降は無熱

性の定型的な発作症状のみを呈していること、髄液中MBPが正常であることから、ADEMというより炎症に基づくてんかんと考えた。また、髄液中Granzyme Bなどの細胞障害性T細胞活性化を示す異常検査値が見られたことから、自己免疫が関連した病態と判断し、ワクチン接種後60日目よりカルバマゼピンを追加し、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日×3日間)を行った。その後、てんかん発作は消失したが、髄液抗GluRe2抗体(IgM)が出現したためステロイドパルス療法を1か月おきに1年間行った。18歳時、髄液抗GluRe2抗体(IgG)が持続陽性を示していたため、遠方の大学に進学したことを契機に、ステロイドパルス療法をタクロリムスの内服に変更した。20歳において、MRI皮質下白質病変に変化はないものの、皮質病変は消退し、てんかん発作は再燃せず、精神神経症状などの後遺症は見られていない。

症例 2

4歳女児

主訴：けいれん発作

家族歴：母親に中心・側頭部に棘液を持つ良性小児てんかんの既往がある。

周産期歴：特記すべき事なし

既往歴：特記すべき事なし

表2 3例の臨床所見・髄液検査所見

時期 (ワクチン後月数)	症例1			症例2		症例3
	急性期 (1M)	回復期 (15M)	回復期 (21M)	急性期 (1M)	回復期 (10M)	進行期 (4M)
発作	+	-	-	+	-	発作群発
細胞数 ($3.4 \pm 7.0/\text{mm}^3$)	1.0	0.7	0.7	25.0	0.3	1.0
蛋白 ($24.1 \pm 13.7\text{mg/dl}$)	20	20	16	15	5.0	24
CD4 ⁺ T細胞 ($34.7 \pm 15.0\%$)		57.2	63.9	72.8	62.7	
CD8 ⁺ T細胞 ($23.4 \pm 7.0\%$)		53.1	31.1	21.9	38.1	
Granzyme B ($1.2 \pm 1.2\text{pg/ml}$)	9.8	6.5		5.6		4.3
IL-6 ($4.1 \pm 2.5\text{pg/ml}$)	4.9	4.0		13.9		6.5
TNF α ($4.0 \pm 2.4\text{pg/ml}$)	38.5	32.8		56.0		35.3
INF γ ($9.5 \pm 2.9\text{pg/ml}$)	4.2	3.8		12.4		6.3
IL-10 ($3.8 \pm 4.6\text{pg/ml}$)	1.5	1.2		2.7		1.4
IL-12 ($1.0 \pm 1.1\text{pg/ml}$)	2.0	1.9		2.4		2.1
IL-17 ($6.0 \pm 4.9\text{pg/ml}$)	10.1	6.6		12.9		10.5
IL-8 ($33.6 \pm 20.2\text{pg/ml}$)	16.3	17.0		165.0		78.3
MIP1- β ($21.7 \pm 8.4\text{pg/ml}$)	10.2	9.5		10.8		31.3
IP-10 ($629.8 \pm 429.9\text{pg/ml}$)	412.8	327.0		17542.3		3202.2
MCP-1 ($249.0 \pm 99.4\text{pg/ml}$)	164.2	194.7		141.7		271.2
抗 GluRe2 抗体 (IgG)	-	+	-	-	-	+
抗 GluRe2 抗体 (IgM)	-	-	-	-	-	+
MBP (pg/ml)	< 40					
オリゴクローナル IgG バンド	-					

生活歴：幼稚園在籍

現病歴：2006～2007年シーズンのインフルエンザワクチン2回目接種翌日より、不機嫌となり、3日目に、ボーとしたあと、眼球左偏倚し、両上肢屈曲硬直し、間代痙攣へと移行する二次性全般化発作が出現した。近医で、熱性けいれんと診断されたが、接種後5日目より同じ症状の発作が無熱時に出現する様になった。発作間欠時脳波に異常がないため経過観察されていたが、接種後20日目に無熱性発作が群発し、カルバマゼピンを開始された。しかし、発熱及び全身に発疹が出現し、スティーブンスジョンソン症候群を疑われ、バルプロ酸徐放剤に変更となった。しかし、その後も発作、不機嫌が持続し、接種後45日目、当科紹介入院となった。

入院時現症：発作間欠時に意識障害はなく、軽度の不機嫌は見られたが、明らかな神経学的所見を認めなかった。

入院時検査所見(表1, 2)：血液検査所見には、明らかな異常を認めなかった。髄液検査では、細胞数、Granzyme B、TNF α 、IL-12、IL-17、IL-8、IP-10、MCP-1、IL-6、INF γ 等が上昇していた。

発作時間欠時脳波：覚醒時、P3優位に高振幅徐波を認めた。

頭部MRI：拡散強調画像で左後頭葉・頭頂葉主体に、高信号病変を認めた(図2-A)。FLAIR画像では、

明らかな異常は認めなかった(図2-B)。

臨床経過：臨床経過、髄液所見で各種サイトカインが上昇していること、拡散強調画像で高信号を示す所見があることから、自己免疫が関連したてんかん病態と判断し、接種後48日目ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン30mg/kg/日×3日間)を行った。その後、発作消失、機嫌も良くなり、笑顔が見られるようになり、接種後約3か月目に退院となった。その後拡散強調画像にて高信号病変が残存するため、2か月に一回のパルス療法を施行し、発作は再発なく、高信号病変も改善傾向にある(図2-C, D)。6歳となった現在明らかな後遺症は見られていない。

症例3

この3歳女児例は、インフルエンザワクチン1回目接種後3日目に、複雑部分発作(CPS: complex partial seizure)で発症し、抗てんかん薬投与にもかかわらず、3か月後頃より次第に群発を繰り返すようになり、発症5か月の時点で一時間ごとに発作を起こすようになり、ガンマグロブリン大量療法を行った症例で、てんかん重積状態を脱することができた症例として報告されている⁵⁾。この症例はその後、当センターに紹介となり、9歳となった現在も月単位にてんかん発作が群発する日があり、中等度の精神発達遅滞が見られている。

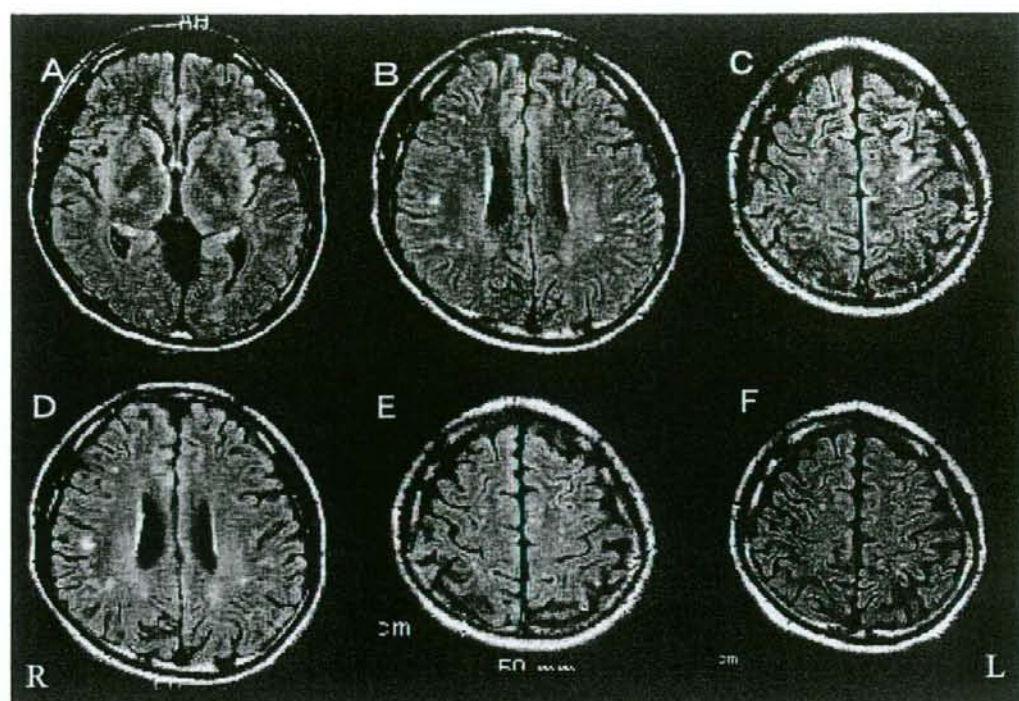


図1 症例1の頭部MRI所見

入院時（接種後50日）の頭部MRI-FLAIR画像では、両側頭頂葉及び前頭葉皮質下白質、左前頭葉皮質に高信号病変を認めたが、基底核には病変を認めない（図1-ABC）。接種後110日のMRIにおいても皮質下白質FLAIR画像病変が消退していない（図1-D）が、左前頭葉皮質高信号病変は軽減しつつある（図1-E）。2年3か月後には左前頭葉皮質高信号病変は消失したが、皮質下白質病変は変化していない（図1-F）。

考 察

近年、てんかんにおける脳の炎症病態は注目を浴びる領域となっていて、炎症によるてんかん原性獲得についての研究が増えている³⁾。3症例はワクチン接種後3日目に発作で発病し、徐々に発作が増加したが意識障害などは伴わず、てんかんとしての臨床特徴を共通して示した。症例1・2では初期に発熱があり、画像所見からは炎症性の機転が推測されることからADEMとの鑑別が必要となる。しかし、ADEMは多巣性の臨床症状（歩行障害・意識障害・排尿障害・感覚障害など）で、混迷や興奮などの行動変化・意識障害に規定される脳症症状が不可欠と考えられていて、MRI病変は白質主体で、稀に灰白質も巻き込まれるが通常は基底核、視床が多いとされている⁴⁾。症例1・2ともに発作以外の脳症を示唆する臨床症状及び多巣性の症状がなく、灰白質MRI病変は基底核ではなく皮質にあり、臨床・画像的にADEMとは異なる特徴を示したと考えている。

てんかん発病とインフルエンザワクチンとの厳密な意味での因果関係は証明する方法はなく、インフルエンザワクチン投与例中の無熱けいれんの頻度は極めて低いことなどから、いわゆる“紛れ込み”は否定できないが、3例とも医薬品機構に申請し、政府の副作用認定を受けている。3例とも接種後3日に発病、その後徐々に部分発作の頻度増加という共通特徴があり、インフルエンザワクチン接種後に“みられた”てんかんとして、病態を免疫学的に検討した。

3例の髄液の免疫学的検査値を比較すると（表2）、症例1では急性期から回復期にかけて、CD8⁺T細胞が高値で、CD8⁺T細胞が分泌するGranzyme Bも高値、TNF α も上昇していた。その後パルス療法を行ったところ、CD8⁺T細胞・Granzyme Bは改善し、抗GluRe2抗体も消退した。症例2では、急性期にGranzyme B・TNF α の上昇に加えて、細胞数の上昇、IL-6が高値であり、炎症の存在が示唆され、CD4⁺T細胞が上昇し、IFN- γ がやや上昇、IL-12も高値であり、Th1細胞の関与も考えられる。その後パルス療法を行い、細胞数・

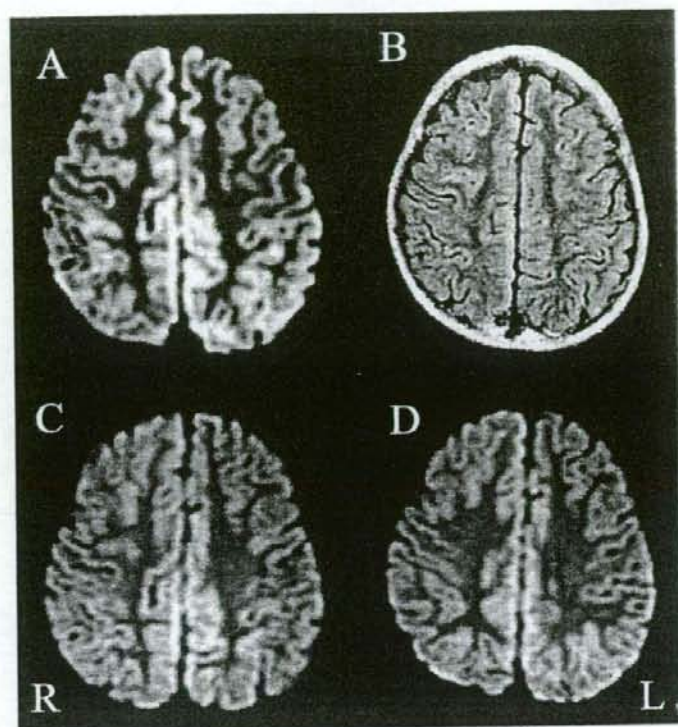


図2 症例2の頭部MRI所見

接種後36日の拡散強調画像(A)、FLAIR画像(B)では、拡散強調画像で左後頭葉・頭頂葉主体に、高信号病変を認めたが、FLAIR画像では明らかな異常は認めなかった(図2-B)。Cは接種後66日、Dは接種後160日の拡散強調画像で、左後頭葉・頭頂葉内側面の高信号は徐々に改善している。

CD4⁺T細胞は改善傾向を示した。症例3のてんかん重積状態となった進行期では、Granzyme Bが上昇し、TNF α も上昇。抗GluRe2抗体も認められた。以上より、3例ともGranzyme Bが上昇し、細胞障害性T細胞の病態への関与が推定され、症例2では、さらにTh1細胞の関与も考えられた。症例1・2では、血清のGranzyme Bは感度以下で、髄液のみで上昇していたことはラスマッセン症候群と同様に、インフルエンザワクチンにより感作された細胞障害性T細胞がCNSに侵入し、CNSにおいて抗原を認識し、Granzyme Bを分泌していることを示すと思われる⁷⁾。

症例1,2では、発症約1か月でステロイドパルス療法を行い、予後は良好であり、症例1では、Granzyme Bが9.8→6.5と低下したことを確認できた。よってステロイドパルス療法により、活性化された細胞障害性T細胞を抑制できたことが、症例1,2の予後を改善した可能性があると考えている。症例3では進行した、5か月の時点で、ガンマグロブリン大量療法が行われたが、発作予後、知的予後は改善できなかった。これは、

インフルエンザワクチン後のてんかんの病態に、ガンマグロブリン大量療法が無効なのか、早期であれば有効なのか、今後の検討が必要を示している。症例1・2と3の経過の違いは治療の違いのみで説明できない可能性もあり、パルス療法が本当に有効なのかを含めて、今後多数例での検討が必要である。

症例1では急性期に見られたMRI-FLAIR病変の内、皮質下白質病変は不変であったが、左前頭部の皮質病変は経過とともに消失し(図1)、てんかん発作も抑制されている。皮質下白質FLAIR病変が発病前からあったものかどうか確認できないが、てんかんの責任病変は左前頭部のFLAIR皮質病変が主体であったかもしれない。症例2では症例1とは異なりFLAIR病変ではなく拡散強調画像病変が見られ、発作の抑制とともに消退してきている。今回の2症例で見られたFLAIR病変と拡散強調画像病変の出現の違いの明らかな理由は免疫学的バイオマーカーから示せないが、急性辺縁系脳炎においてもFLAIR・拡散強調画像の画像病変出現頻度は異なり⁸⁾、炎症性神経疾患での画像

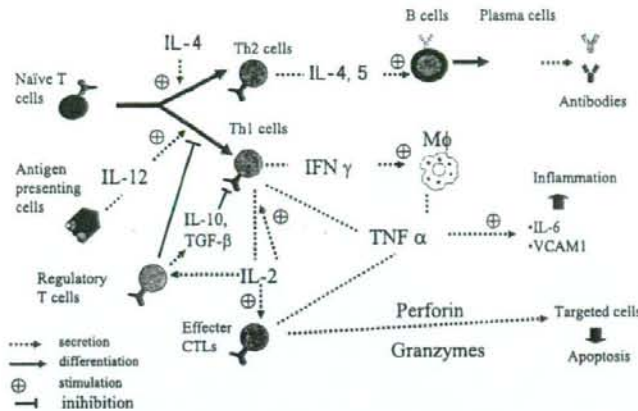


図3 T細胞・サイトカインと自己免疫病態

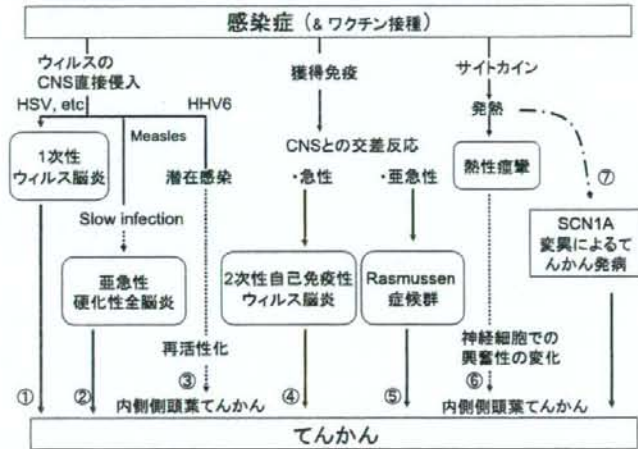


図4 感染症・ワクチンからてんかん発病へ
Y Takahashi, Future Neurology, 2006; 1: 291-302.

病変出現機序の今後の解明が待たれる。

3症例ではワクチン接種から3日で発作が起り、髄液中のTNF α が高値を示した。通常感染から3日でてんかん原性が形成されるとは考えにくく、初期の発作は急性発作(acute seizure)と考えるべきである。感染による急性発作の動物実験ではTNF α は濃度依存性にけいれん閾値を制御することが分かっている^{6-10,11}。ある範囲の濃度のTNF α は炎症による急性発作を起こし易くすると考えられ、今回の3症例では急性期発作の発症にTNF α が関与した可能性がある。またTNF α は高濃度でAMPAによる神経細胞の興奮毒性死を高めたり¹²、シナプスのAMPA受容体を増加させGABA_A受容体を減少させたり¹³、TNF α transgenic miceが発作を起こすようになることが報告されている¹⁴。このような特性からTNF α は急性期発作出

現以降においても、徐々に神経興奮性を変化させ、てんかん原性獲得に寄与した可能性があると推定される。

症例1・3では調節性T細胞が分泌するIL-10が髄液中で低値であり、調節性T細胞の機能が低下していることを示唆している(図3)¹⁵。すなわち、調節性T細胞による自己反応性T細胞の抑制が低下しているために、自己免疫的反応が、インフルエンザワクチン後に起こった可能性がある(図4)。インフルエンザワクチンによる自己免疫的副作用が疑われる症例では、その後のワクチン接種のリスク等を評価するために調節性T細胞のマスタ遺伝子であるFoxP3などの測定が必要かもしれない¹⁶。

症例2では、細胞障害性T細胞に加えて、Th1細胞の関与があり、さらにIP-10高値、MCP-1低値であり、

ADEM・MSに似たケモカインパターンを示し、ケモカインの関与も考えられた^{16)~18)}。

以上より、インフルエンザワクチン後にみられる自己免疫性てんかんの発病メカニズムには細胞障害性T細胞を中心にTh1細胞サイトカイン、ケモカインなども複雑に関与することがあり、ワクチン接種後にてんかんを認めた場合には、自己免疫性の炎症病態の存在も十分考慮し、ステロイドパルス療法などを行うことを早期に検討する必要がある¹⁾。

きわめて稀なワクチン接種後にみられるてんかんの発病メカニズムは種々の仮説が想定されている(図4)¹⁹⁾。その中の自己免疫を基盤としたてんかん原性過程は、今回の3例の教訓からかなり複雑なものであることがわかった。ワクチン接種後にみられるてんかんの病態解明には、今後更なる検討が必要である。

本論文の要旨は第48回静岡小児神経研究会(2007年10月静岡市)にて発表した。この研究は、精神神経研究委託費(19A-6)、文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(No.19591234)、厚生労働科学研究補助金(HTS-こころ-一般-017)、国立病院機構政策医療ネットワーク研究Iなどの支援を得た。

文 献

- 1) 独立法人 医薬品医療機器総合情報機構ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI240d.html#chapter1
- 2) McMahon AW, Iskander J, Haber P, et al. Adverse Events After Inactivated Influenza Vaccination Among Children Less Than 2 Years of Age: Analysis of Reports From the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2003. *Pediatrics* 2005; 115: 453-460.
- 3) 大森博之, 内野 誠. 免疫抑制療法 インフルエンザワクチン接種後. *Clinical Neuroscience* 2008; 26: 552-555.
- 4) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S7-S12.
- 5) 山口貴美子, 瀬島 齊, 高橋幸利, 他. ガンマグロブリン大量療法により症状の改善が得られた抗グルタミン酸レセプター抗体陽性の難治性てんかんの女児例. *小児科* 2004; 45: 1805-1809.
- 6) Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-1743.
- 7) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他. 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性. *臨床精神薬理* 2007; 10: 607-616.
- 8) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他. ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 印刷中.
- 9) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他. ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 2008; 48: 163-172.
- 10) Yuhas Y, Shulman L, Weizman A, et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in enhancement of pentylentetrazole-induced seizures caused by *Shigella dysenteriae*. *Infect Immun* 1999; 67: 1455-1460.
- 11) Yuhas Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Infect Immun* 2003; 71: 2288-2291.
- 12) Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al. Modulator effects of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2005; 25: 6734-6744.
- 13) Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, et al. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; 25: 3219-3228.
- 14) Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11294-11298.
- 15) 田中 聡, 坂口志文. 制御性T細胞と自己免疫疾患. *Jpn J Clin Immunol* 2005; 28: 291-299.
- 16) Moreira MA, Souza AL, Lana-Peixoto MA, et al. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 441-445.
- 17) Savarin-Vuaillet C, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce? *Neurotherapeutics* 2007; 4: 590-601.
- 18) Franciotta D, Zardini E, Ravaglia S, et al. Cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid and serum of adult patients with acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 2006; 247: 202-207.
- 19) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291-302.

The Pathological Mechanisms and Treatment of Epilepsy after Inactivated Influenza Vaccination

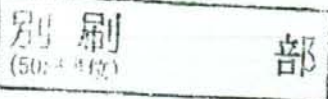
J Mine, Y Takahashi, H Takahashi,
S Otani, H Ikeda, ~~E Yamazaki~~ ^{Hu}
Y Kubota, K Imai and T Fujiwara

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Epilepsy occurs rarely after inactivated influenza vaccination. Three patients with epilepsy after vaccination were studied to reveal the immunological mechanisms and establish effective treatment.

Three patients had epilepsy three days after vaccinations, and showed elevated levels of Granzyme B in cerebrospinal fluid, suggesting contribution of cytotoxic T cells. In patient 2, elevated levels of IL-6 and INF- γ suggested the contribution of activated Th1 cells, additionally. In two of three patients, pulse therapy 50–60 days after vaccinations may have been effective in improving outcomes of seizures and cognitions. In patients 1 and 3, levels of IL-10 secreted by regulatory T cells were low in CSF.

In patients with epilepsy after inactivated influenza vaccination, contribution of autoimmune mechanisms may be considered at an early stage.



原 著

ビデオゲーム誘発発作における誘発因子の調査

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科¹⁾、木沢記念病院小児科²⁾、山梨県立中央病院小児科³⁾

木全かおり¹⁾²⁾ 高橋 幸利¹⁾ 藤原 建樹¹⁾

要 旨

ビデオゲーム中に発作が起こった68症例を後方視的に検討した。純粋光感受性てんかん17例(25%)、光感受性てんかん51例(75%)で、光感受性てんかんのうちわけは特発性全般てんかん16例、症候性全般てんかん2例、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん1例、症候性局在関連性てんかん32例であった。純粋光感受性てんかんの80%に光突発脳波反応が認められた。特発性全般てんかん、症候性局在関連性てんかんは光感受性発作があっても光突発脳波反応を認めるのは約半数であった。ディスプレイの種類では純粋光感受性てんかんはブラウン管ディスプレイのみで誘発されていた。純粋光感受性てんかんでは光感受性発作が起こるのはゲーム開始後30分以内と早く、光感受性てんかんでは早期と数時間後とに2種分布していた。今後、ビデオゲーム誘発発作を防止するために、光感受性のみならず、疲労・注意集中といった光感受性以外の誘発因子も含めた総合的な予防対策が必要である。

キーワード：ビデオゲーム誘発発作、光感受性、光突発脳波反応

はじめに

日本でテレビゲームてんかん・Electronic Screen Game-Induced Seizures (ESGS)と呼ばれるコンピュータを用いたゲーム機による発作(てんかん)は、欧米ではVideogame-induced seizureとして扱われ、1981年のRushtonの報告に始まる¹⁾²⁾。ゲーム機の普及とともに報告は増加し、553例以上に昇る³⁾。その発病率は1.2人/10万人/年とされている³⁾。

1997年12月16日、TVアニメ“ポケモン”を視聴していた子どもなど約700人が光感受性発作や頭痛、吐き気などの不快感を訴え救急受診した。“ポケモン事件”が発生した。ポケモン事件は、12Hz赤一青点滅映像が繰り返し用いられたことによる光感受性発作同時誘発が事件の本質で、発作が誘発された症例の76%は非てんかん症例で、潜在的な光感受性者が多くを占めていた⁴⁾。潜在的な光感受性者の多くは強い光刺激にあうことがなければ生涯光感受性発作を起こすことがなかったと推定される体質性光感受性者である⁵⁾。体質性光感受性者を守るために、放送ガイドラインがその後制定され、テレビ番組映像が安全化され、テレビ番組による光感受性発作は減少したが、家庭用テレビディスプレイを用いたゲーム・hand-heldゲーム・ゲームセンターのゲーム機を含むビデオゲーム映像に対する安全基準は決められておらず、我々が全国調査を行った

2001年の時点で、ビデオゲームによるビデオゲーム誘発発作は減少していない⁶⁾⁷⁾。

2001年の全国調査では、423例の光感受性発作経験症例が集まり、そのうち39.0%は純粋光感受性てんかん(pure photosensitive epilepsy:PPE)、25.5%は特発性全般てんかん(idiopathic generalized epilepsy:IGE)、22.0%は局在関連性てんかん(localization-related epilepsy:LRE)が占めていた。PPEのほとんどは一生に1回の発作であり、自生性発作がないことから、光映像対策を普適的に行うことで発作を起こさないで済むカテゴリーである。PPEの93例はテレビ番組にて、73例はビデオゲームによって発作が起こっていること、テレビ映像対策が進んでテレビ映像による光感受性発作がかなり減少していることを考えると⁸⁾⁹⁾、ビデオゲーム映像に対する対策が課題となってきた。

今回我々はビデオゲーム誘発発作の実態を把握し、新たな対策を検討するため、先述の全国調査においてビデオゲーム中に発作が認められた患者を対象に、光突発脳波反応(photo-paroxysmal response:PPR)の有無、抗てんかん薬の服用状況、光感受性発作回数、などの患者因子、および映像内容や視聴環境・視聴時間などの映像因子について検討したので報告する。

対象と方法

2001年光感受性症例全国調査(厚生労働省精神・神経疾患研究委託費13指-1、藤原班)で報告された光感受性症例650例¹⁰⁾のうち家庭用テレビディスプレイを

(平成19年9月11日受付)(平成20年8月18日受理)

別刷請求先：(〒505-8503)美濃加茂市古町下古井590

木沢記念病院小児科

木全かおり

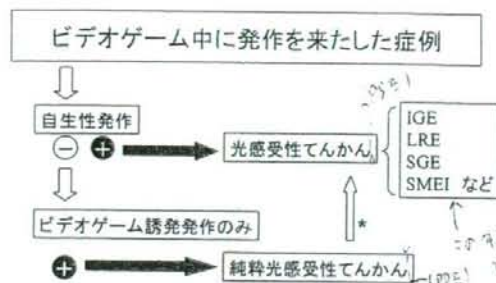


図1 ビデオゲーム誘発症例のガイドライン
* PPEと診断されていた症例の一部にその後自生性発作が起こりPSEとなる症例がある

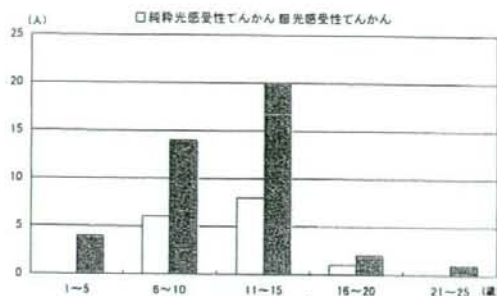


図2 てんかん診断別初発年齢

表1 診断と光突発脳波反応 (PPR) の有無

	PPR (+)	PPR (-)	PPR 不明	合計
純粋光感受性てんかん	12	3	2	17
光感受性てんかん (PSE)				
IGE	8	8	0	16
SGE	2	0	0	2
BECT	1	0	0	1
sLRE	14	16	2	32
合計	37	27	4	68

IGE: 特発性全般てんかん, SGE: 症候性全般てんかん, BECT: 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん, sLRE: 症候性局在関連性てんかん, PPR: 光突発脳波反応

用いたゲーム・hand-held ゲーム・ゲームセンターのゲーム機を含むビデオゲーム中に発作を経験したことのある188例の主治医にアンケートを送付し、回答を得られた68例(以下、ビデオゲーム誘発発作群と略す)(男性54例、女性14例、平均年齢19.2歳、平均経過観察年数8.1年)を対象とした。ビデオゲーム中に起こった発作が真にビデオゲームによる誘発か否か、光感受性発作か否かは正確に診断することは困難なため²⁴⁾、今回の調査ではビデオゲーム中に起こった発作はすべてゲームによる誘発として扱い、ビデオゲーム誘発発作とした。

診断は光感受性てんかんの診断・治療ガイドライン(図1)に従い、ビデオゲーム中に発作を認めた症例で自生性発作(感覚刺激等で誘発されることなく自然に起こる発作)をもつものを光感受性てんかんとし、自生性発作を持たない光感受性発作のみの症例をPPEとした¹⁰⁾。

結果

ビデオゲーム中に発作が起こった症例の診断は、

PPE 17例(25%)、光感受性てんかん 51例(75%)で、光感受性てんかんのうちわけはIGE 16例、症候性全般てんかん(symptomatic generalized epilepsy: SGE) 2例、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん(benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: BECT) 1例、症候性局在関連性てんかん(symptomatic localization-related epilepsy: sLRE) 32例であった(表1)。通常の間欠的光刺激脳波検査でPPRを有したのは37例、PPRを認めなかったのは27例であった(表1)。PPEでは80.0%に、光感受性てんかんでは約51.0%にPPRを認めた。光感受性てんかんの内、sLREでは46.7%にPPRを認めた。PPEはsLREに比し有意に高率にPPRが認められた(フィッシャーの直接確率 $p=0.03$)。

光感受性発作の初発年齢は、平均 11.1 ± 3.7 歳であった。PPEの初発年齢は7~16歳と限定されていたが、光感受性てんかんは3~22歳と分布が広い傾向があった(図2)。PPRを認めた症例では平均初発年齢は 11.4 ± 3.6 歳、PPRを認めなかった症例では 10.9 ± 3.8 歳で、PPRの有無により初発年齢に差は認めなかつ

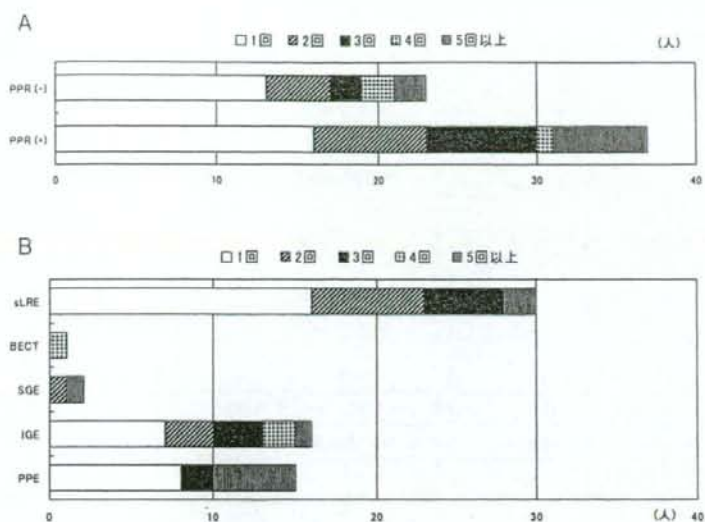


図3 ビデオゲーム誘発発作回数
A. 光突発脳波反応 (PPR) と発作回数
B. てんかん診断と発作回数

た。

光感受性発作の発作型は PPR を認めた群では全般性強直間代発作 (generalized tonic-clonic seizure: GTC) が 44.4%, 単純部分発作 (simple partial seizure: SPS)・複雑部分発作 (complex partial seizure: CPS)・部分発作の二次性全般化発作 (partial onset generalized tonic-clonic seizure: pGTC) などの部分発作が 52.8%, ミオクロニー発作が 2.8% であり, PPR を認めなかった群では GTC が 42.3%, 部分発作 (SPS・CPS・pGTC) が 53.8%, ミオクロニー発作が 3.8% であった。PPR の有無で発作型に差は認められなかった。てんかん診断別の比較では, PPE では GTC が 56.2%, 部分発作 (SPS・CPS・pGTC) は 43.8% 認められた。IGE では 87.5% が GTC であり, sLRE では全症例が SPS・CPS・pGTC を生じた。

ビデオゲーム中に発作を来した症例の, テレビ番組誘発発作も含めたビデオゲーム誘発発作回数を検討した。ビデオゲーム誘発発作回数は PPR の有無に関連なく, 48.4% がビデオゲーム誘発発作は 1 回のみであった (図 3)。てんかん診断ごとに見ても PPE, IGE, sLRE とともに約半数がビデオゲーム誘発発作は 1 回であった。ビデオゲーム誘発発作が 4 回以上の 12 症例を検討すると, PPE が 5 例と多く, PPR は 11 例中 7 例で認め, ブラウン管ディスプレイによる誘発が 11 例中 9 例に認められ, 抗てんかん薬については 9 例が内服していなかった (表 2)。

ビデオゲーム誘発発作を持つ 68 例は, ビデオゲーム

誘発発作初発時に 81.0% の症例は抗てんかん薬を内服していなかった。しかし, 最終観察時に抗てんかん薬を投与されていない症例は 3 例 (PPE, 2 例; sLRE, 1 例) のみで, 多くの症例は抗てんかん薬を投与されていた (表 3)。抗てんかん薬投与開始後のビデオゲーム誘発発作の有無を検討すると, PPE では 9 例がその後ビデオゲーム誘発発作はなく, 5 例は再発していた。2 例は抗てんかん薬を内服することなく経過観察されていたが, 再発はない。再発の有無と, PPR の有無あるいは用いた抗てんかん薬との有意な関連は認めない。IGE では 9 例が投与開始後ビデオゲーム誘発発作はなく, 6 例は再発していた。再発の有無と, PPR の有無との関連は認めないが, ビデオゲーム誘発発作が抑制されていた症例は全例バルプロ酸ナトリウム (VPA) を内服していた。sLRE では 13 例が投与開始後ビデオゲーム誘発発作はなく, 6 例は再発していた。経過の分かる PPR を認めなかった 8 例中 3 例が再発, 5 例が抑制, PPR を認めた 9 例中 3 例が再発, 6 例が抑制されており, 再発の有無と PPR の有無との関連は認めない。ビデオゲーム誘発発作が抑制されていた症例は VPA・カルバマゼピン (CBZ)・ゾニサミド (ZNS) などの抗てんかん薬を内服しており, CBZ・ZNS でも sLRE では光感受性発作が抑制されていた。抗てんかん薬による再発抑制率は PPE・IGE・sLRE ではほぼ同じ 60% 前後であった。また, 3 群合わせると 50 例中 VPA 使用群では 31 例中 21 例 (67.7%) で抑制, 非使用群では 19 例中 9 例 (47.4%) で抑制され,

表2 頻回に光感受性発作を来した症例

	てんかん 診断	初発 年齢	PPR 有無	光感受性 発作回数	発作型	ディスプレイ	集中	疲労	抗てんかん 薬の有無	ビデオゲーム以外 の光感受性発作
1	IGE	3	-	4	GTC	ブラウン管	不明	不明	なし	室内の照明
2	IGE	15	-	4	GTC	不明	不明	不明	なし	不明
3	BECT	8	+	4	CPS	小型液晶画面	あり	なし	VPA 怠薬	テレビ番組
4	PPE	12	+	5	GTC	ブラウン管	不明	不明	なし	テレビ番組
5	PPE	不明	+	6	CPS	ブラウン管	あり	不明	なし	太陽光, ビデオ
6	PPE	7	不明	7	GTC	ブラウン管	なし	あり	なし	不明
7	PPE	12	+	8	GTC	ブラウン管	あり	なし	なし	ゲームセンター, トランプ
8	PPE	13	+	11	GTC	ブラウン管	不明	不明	なし	不明
9	sLRE	8	+	数回	CPS	ブラウン管	不明	不明	なし	テレビ番組
10	sLRE	不明	-	頻回	CPS	小型液晶画面	不明	不明	あり, CBZ	不明
11	IGE	9	-	頻回	CPS	ブラウン管	あり	なし	あり, VPA	なし
12	SGE	10	+	頻回	GTC	ブラウン管	不明	不明	あり, VPA	テレビ番組

IGE: 特発性全般てんかん, BECT: 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん, PPE: 純粋光感受性てんかん, sLRE: 症候性局在関連性てんかん, SGE: 症候性全般てんかん, PPR: 光突発脳波反応, GTC: 全般性強直間代発作, CPS: 複雑部分発作, VPA: バルプロ酸ナトリウム, CBZ: カルバマゼピン

表3 ビデオゲーム誘発発作症例の抗てんかん薬開始後の光感受性発作

	全症 例数	光感受性発作 (-)			光感受性発作 (+)			抗てんかん 薬未使用	経過 不明
		症例数	PPR	使用薬	症例数	PPR	使用薬		
純粋光感受性てんかん	18	9	7/9	VPA (7), CBZ (2)	5	3/3	VPA (4), CBZ (2), ZNS (1)	2	1
光感受性てんかん IGE	16	9	4/9	VPA (8)	6	3/6	VPA (3), CBZ (2), PHT (1)		1
↑ ↓ sLRE	32	13	6/11	VPA (6), CBZ (6), ZNS (1)	6	3/6	VPA (3), CBZ (3), PB (1)	1	12

IGE: 特発性全般てんかん, sLRE: 症候性局在関連性てんかん, VPA: バルプロ酸ナトリウム, CBZ: カルバマゼピン, ZNS: ゾニサミド, PHT: フェニトイン, PB: フェノバルビタール

VPA 使用群で発作の再発抑制を高率に認めたが有意差はなかった。

ディスプレイの種類については、PPE・IGE といった光感受性を合併しやすい疾患では、全症例 (PPE 13 例, IGE 11 例) がブラウン管ディスプレイで発作が誘発されていた。一方, hand-held ゲーム機で誘発された 6 例の診断は, BECCT 1 例, SGE 1 例, sLRE 4 例であり, BECCT および SGE は PPR を有していたが sLRE は 4 例とも PPR を認めなかった。全体の症例では, ブラウン管ディスプレイ誘発例と hand-held ゲーム機誘発例で, PPR 有無の頻度に有意差は認めなかった。(PPR の有無により誘発されたディスプレイの種類においても有意差は認めなかった。) しかしながら sLRE の症例については, PPR を認めた症例 (11 例) はブラ

ウン管ディスプレイでのみ誘発されていた。

ゲームソフトの種類は 21 例において記載があり, アクション系, ロールプレイングゲームなど様々であったが, 特定のソフトに集中することはなく, PPR の有無でゲームの種類に大きな違いは認めなかった。

視聴環境として照明の有無, ディスプレーからの距離については回答がほとんど得られなかった。

発作までの視聴時間・ゲーム時間は PPR を認めた 14 例では平均 111.9 分で, PPR を認めなかった 8 例では平均 40.6 分で, 有意差は認めなかった。PPE (2 例) では, ゲーム開始後 30 分未満で 2 例とも発作を来し, 発作出現までの時間が短いのに対し, 光感受性てんかんでは PPE と同じく早期に発作を起こした症例 (14 例) に加えて, ゲーム開始後長時間経過して発作を

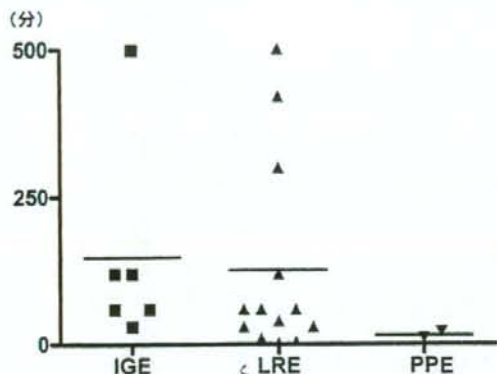


図4 ゲーム開始からビデオゲーム誘発発作までの時間
7AB:143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500

認める症例(4例)が存在した(図4)。特にsLREでは2極分布しており、PPEと同じく開始後早期に発作を来した症例と数時間後に起こした症例が存在する。IGEにおいては、多くがPPEに似て早期に発作を来しているが、1例はかなりゲーム時間が経過してから発作が起きている。ゲーム開始2時間以上で発作を認めた症例(7例)ではPPRを認めなかった。

ビデオゲーム誘発発作までの集中や疲労についての回答では、ゲーム開始後30分以上で発作となった症例では全例(16例)が長時間集中しており、約半数(52.6%)が疲労を感じていた。一方、30分以内に発作となった症例(4例)では疲労は認めなかったが、半数(2例)が集中していたと回答していた。

考 察

2001年光感受性症例全国調査¹⁾では光感受性症例650例のうち約30%に当たる188例がビデオゲームによる光感受性発作(ビデオゲーム誘発発作)を経験しており、ビデオゲームはテレビ番組に次ぐ重要な光感受性発作誘発因子である。PPRを有するIGE 108例中43例(39.8%)、PPRを認めたPPE 165例中73例(44.2%)がビデオゲーム誘発発作を経験しており、PPRを認めた症例の40%近くがビデオゲーム誘発発作を経験している。よって、ビデオゲームによる誘発発作の実態の解明と、その対策の提言は重要な課題となっている。

今回のアンケート調査では、PPEはビデオゲーム誘発発作症例の25.0%(68例中17例)を占め、80%にPPRを認め、光感受性が年齢依存的に高まる7~16歳に発症している。発作型はGTCと部分発作(SPS・CPS・pGTC)が約半数ずつ認められた。全例がブラウン管ディスプレイ(CRT)で発作が誘発され、ゲーム開始後30分未満で発作を来し、発作出現までの時間

が短い。抗てんかん薬の必要性は判断が難しいが、4回以上のビデオゲーム誘発発作再発例があることから、一部の症例では抗てんかん薬治療が有益でありうると推定された。PPEの多くは体質性光感受性者が偶然強い光刺激を受けて発症するものと思われ、体質性光感受性者の多くが自身の光感受性体質に気づいていないことを考えると、その対策は一般社会人を対象とするものとなり、テレビ番組と同じく、ビデオゲーム映像に対する安全基準の策定と、その遵守が必要となる²⁾。また、視聴環境に対する教育的啓蒙を行い、映像との距離や部屋の明るさに注意を払ったり、高フレームレートのディスプレイに変更したりすることも役に立つ可能性がある³⁾。

ビデオゲーム関係の安全基準について、1993年のロンドンでの専門家会議を受けて表4に示すガイドラインが提唱され⁴⁾。2004年にアメリカでは我々も参加して、Photic- and Pattern-induced Seizures (PPIS)のワークショップが開かれ、①スクリーンから2m以上離れること、②部屋の明るさを十分保つこと、③点滅映像・幾何学模様映像を見ないようにすること、④1回に1時間以内のゲーム時間にする、⑤睡眠不足を避ける、⑥普段経験しない視覚症状・痙攣・意識消失を感じたときはゲームを中止することなどを提言した⁵⁾。2004年12月、ビデオゲームメーカーや研究者が東京に集まり、International Workshop on Image Safety (ISO)が開かれ、ビデオゲーム映像に対する国際的安全基準の策定が話し合われたが、合意には至っていない。ビデオゲームの精神心理的影響については、東京都などが対策を話し合い、年齢ごとのレーティングなどにより、青少年への悪い影響を排除する努力を行っている(<http://www.seisyounen-chian.metro.tokyo.jp/index9files/game/game.htm>)が、ビデオゲーム誘発発作への対策はまだ含まれていないようである。

ビデオゲーム誘発発作症例の75%を占める光感受性てんかんの約半数は脳液検査でPPRを有し(68例中25例, 36.8%)、半数はPPRを認めない(68例中24例, 35.3%)。後者は脳液検査でPPRがないからといって光感受性がないとは断定できないが、一部に光感受性以外のメカニズムでビデオゲーム誘発発作が起こっているのではないと思われる症例がある。比較的放射光の輝度が低いhand-heldゲーム機で発作が誘発された6例のうち4例はsLREであり、4例ともPPRを認めなかった。またsLREでは、ゲーム開始から発作までの時間が2極化しており、PPRを有さずゲーム開始後長時間経過してから発作が起きている症例があり、それらの症例では長時間集中によると思われる疲労を感じている症例が多い。これらの症例の存在は、

表4 Recommendations to the consumer.

<p>Binnie et al. (12)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. While playing a video game, the screen should be < 12 inches or the patient should sit ≥ 4 times the diagonal screen diameter from the screen ; 2. Play for > 1 h per session should be avoided, and sleep should be maintained ; 3. People with a history or family history of epilepsy or photosensitivity should have an EEG examination with photic stimulation before playing video games ; 4. People shown to be photosensitive and their caregivers should be made aware of the potential risks of seizures from video games and provide supervision where appropriate.
<p>Fisher et al. (4)</p> <p>People with epilepsy or known photosensitivity have been advised</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. to sit > 2 m from a screen, 2. to use good ambient lighting to reduce contrast, 3. to avoid looking at rapidly flashing lights or alternating geometric patterns, 4. to play video games for less than an hour at a time, 5. to avoid sleep deprivation, 6. to cease play at onset of unusual visual symptoms, jerking, or blackouts. <p>Closing one eye or looking away from the image is of more benefit than is closing both eyes.</p>

光感受性以外の疲労や集中などの影響が、ビデオゲームによる発作誘発に寄与しうる可能性を示唆する。我々は、ビデオゲームや計算により注意集中することでてんかん発作が誘発された、非光感受性てんかん症例を経験している¹¹⁾。ヨーロッパでの調査では光感受性発作を来した症例のうち14%は光感受性がないとしている¹²⁾。よって、光感受性てんかん症例のビデオゲーム誘発発作の防止対策は、光感受性症例と非光感受性症例（一般的には発作が起こるのがゲーム開始後かなり遅い症例）に区別して考える必要がある。光感受性症例（PPRを認める）ではPPEと同じ対策が有効で、さらに抗てんかん薬を自生性発作に用いることが多いので、その効果も期待できる。IGEではVPA、sLREではVPA、VPA以外の抗てんかん薬も効果が期待できる。非光感受性症例では、抗てんかん薬治療に加えて、ビデオゲームの使用時間等を制限する必要があるかも知れない（表4）。

今後、PPEでは光感受性を主に考慮した。光感受性てんかんでは光感受性及び光感受性以外の誘因（疲労・注意集中など）も考慮した。ビデオゲーム誘発発作の起こりにくい安全な楽しみ方、ゲームソフト（映像）基準が国際的な枠組みで確立され、2006年に起こった日本でのテレビ番組放送ガイドライン逸脱事件の轍を踏むことなく、新興国などにもその成果を広めていくことが望まれる。

謝辞 今回の検討にご協力くださいました。東京女子医科大学病院、北里研究所メディカルセンター病院、市立岸和田病院はじめ全国の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) Rushton DN. Space invader epilepsy. *Lancet* 1981 ; 1 : 501.
- 2) Funatsuka M, Fujita M, Shirakawa S, et al. Study on photo-pattern sensitivity in patients with electronic screen game-induced seizures (ESGS) : effects of spatial resolution, brightness, and pattern movement. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 1185—1197.
- 3) Kasteleijn-Nolst Trenit'e DGA, da Silva AM, Ricci S, et al. Videogame epilepsy : a European study. *Epilepsia* 1999 ; 40 (suppl 4) : 70—74.
- 4) Fisher RS, Harding G, Erba G, et al. Photic- and Pattern-induced Seizures : A Review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 2005 ; 46 : 1426—1441.
- 5) Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, et al. First seizures associated with playing electronic screen games : a community-based study in Great Britain. *Ann Neurol* 1995 ; 37 : 733—737.
- 6) 高橋幸利, 渡辺みづほ, 小沢武司, 他. アニメ“ポケモン”による光過敏反応多発に関する視聴環境調査. てんかん研究 1999 ; 17 : 20—26.
- 7) 高橋幸利. 光感受性発作の予防と光感受性てんかんの治療. 柳沢信夫, 他編. *Annual Review 神経* 2006. 東京 : 中外医学社, 2006 : 302—308.
- 8) Takahashi Y, Fujiwara T. Effectiveness of broadcasting guidelines for photosensitive seizure prevention. *Neurology* 2004 ; 62 : 990—993.
- 9) 高橋幸利, 藤原建樹, 松尾直樹, 他. 光感受性てんかんの診断・治療に関するガイドライン研究—光感受性症例の全国調査からガイドラインへ—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費13指-1てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究総括研究報告書. 2004 ; 93—102.
- 10) 高橋幸利. 光感受性てんかんの診断・治療ガイド

ライン. てんかん研究 2005 ; 23 : 171-175.
 11) Takahashi Y, Shigematsu H, Kubota H, et al.
 Nonphotosensitive video game-induced partial
 seizures. *Epilepsia* 1995 ; 36 : 837-841.

12) Binnie CD, Harding GFA, Richens A, et al. Video
 games and epileptic seizures : a consensus state-
 ment. *Seizure* 1994 ; 3 : 245-246.

Investigation of Image and Patients Factor Related to Video Game-induced Seizures

Kaori Kimata¹⁾²⁾, Yukitoshi Takahashi¹⁾³⁾ and Tateki Fujiwara¹⁾

¹⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

²⁾Kizawa Memorial Hospital

³⁾ Dept of Pediatrics at the University of
 School of Med.

Sixty-eight patients who experienced seizures while playing video games were studied. They were composed of 17 (25%) patients diagnosed with pure photosensitive epilepsy (PPE) and 51 (75%) with photosensitive epilepsy (PSE). The patients with PSE are composed of sixteen patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE), two with symptomatic generalized epilepsy (SGE), one with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECT), and 32 with symptomatic localization-related epilepsy (sLRE). Eighty percent of the patients with PPE and half of those with IGE and sLRE showed photo paroxysmal response (PPR). The photosensitive seizures of patients with PPE were induced exclusively by cathode ray tubes (CRTs). The photosensitive seizures of patients with PPE were induced within thirty minutes of starting the video game, whereas those of patients with PSE were induced in early stage after starting the video game or in the late stage. This consequence suggests that player fatigue and gaming time (concentration) were related with the video game-induced seizure on those of patients with PSE. In the future, to prevent the video game-induced seizure, we have to establish guidelines, from the points of both player photosensitivity and other factors such as player fatigue and gaming time.



特集 ■ Crow-深瀬症候群 (POEMS 症候群)

Crow-深瀬症候群と VEGF

Crow-Fukase Syndrome and VEGF

有村 公良¹⁾ 橋口 照人²⁾ 渡邊 修¹⁾

Kimiyoshi Arimura¹⁾, Teruto Hashiguchi²⁾, Osamu Watanabe¹⁾

Abstract

Crow-Fukase syndrome is diagnosed based on the presence of chronic sensori-motor polyneuropathy along with other characteristic generalized symptoms denoted by the acronym of POEMS which stands for polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes. In this syndrome, the serum levels of the vascular endothelial growth factor (VEGF) are abnormally elevated, and this is a predictive factor for its diagnosis. Although the causes of CFS/POEMS remain unknown, VEGF is evidently correlated with its pathogenesis. Human glioblastoma cells are known to express VEGF. In models of CFS/POEMS, mice that are peritoneally transplanted with human glioblastomas exhibit high serum levels of VEGF, prominent edema with increased circulation volume, and pathological findings in the liver, spleen, and kidney. VEGF that is highly concentrated in platelets may be released in massive amounts due to coagulation in the peripheral tissue and may thus exert its maximal physiological effects and produce the abovementioned diffuse pathological findings. The correlation between polyneuropathy and elevated VEGF remains unclear. However, VEGF may affect the blood-nerve barrier by increased microvascular hyperpermeability, upregulated cytokines such as matrix metalloproteases may induce blood-nerve barrier breakdown and demyelination of the peripheral nerve. Furthermore, microangiopathy due to proliferative endothelial cells and hypercoagulated occlusion also affect axonal damage. Novel strategies that have recently been proposed for the management of this disease include high-dose chemotherapy combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) and molecular-targeted therapy against plasma cells and VEGF. Notably, PBSCT exerts a dramatic effect on polyneuropathy; such an effect has rarely been achieved by the previously described modalities of low-dose melphalan and steroid therapy. PBSCT is observed to induce a rapid and persistent decrease in the serum VEGF levels. In conclusion, VEGF is not only the primary molecule involved in the pathogenesis of CSF, but also an important marker for both the diagnosis and treatment of this disease.

Key words : Crow-Fukase syndrome, POEMS syndrome, vascular endothelial factor, diagnosis, treatment

はじめに

Crow-深瀬症候群(または POEMS 症候群)は plasma cell dyscrasia を伴い polyneuropathy を中核として, 臓器腫大, 皮膚症状, 内分泌異常, 骨病変, M蛋白などを伴う疾患で, 本邦で頻度が高い疾患である¹⁻⁸⁾. 本邦では

1968年に第1例が報告されて以来, 多くの症例が報告されたが, 1984年の全国調査で102例の詳細な臨床像をまとめ, その臨床的特徴を明らかにし, また疾患名をCrow-深瀬症候群とした²⁾. しかし, 欧米ではその主要症状の頭文字をとった POEMS 症候群という名称が, 現在でも広く用いられている¹⁾. 最近, Dispenzieri により新しい診断基準が作成されている⁶⁾ (Table 1). 本邦と欧米では

- 1) 鹿児島大学大学院神経病学講座神経内科老年病学〔〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1〕 Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medicine, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan
2) 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器病学講座血管代謝病態解析学 Department of Neurology and Geriatrics, Laboratory and Vascular Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medicine

1881-6096/08/¥500/論文/JCLS

Table 1 Crow-深瀬症候群 (POEMS 症候群) の診断基準

Major criteria	1. polyneuropathy 2. monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ) 3. sclerotic bone lesions 4. Castleman disease 5. vascular endothelial growth factor elevation
Minor criteria	6. organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) 7. extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites) 8. endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic) 9. skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangioma, plethora, acrocyanosis, flushing, white nail) 10. papilledema 11. thrombocytosis / polycythemia
Other symptoms and signs	clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension / restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B12 values
Possible associations	arthralgias, cardiomyopathy (systemic dysfunction), and fever

1, 2. は必須で、診断には少なくとも他の major criteria のうち1つと minor criteria のうち1つが必要 (文献6より一部改変)。

Table 2 Crow-深瀬症候群の臨床像

	Nakanishi	有村	Dispenzieri
報告年	1984	2004	2003
平均発症年齢	46	57	51
男女比	1.7	1.4	1.3
症例数	102	84	99
臨床所見 (%)			
多発神経炎	100	100	100
浮腫 (四肢末梢)	91	86	24
皮膚症状	(93)	95	67
内分泌異常	(78)	78	67
M蛋白	75	89	100
骨病変	54	58	97
臓器腫大	(82)	77	24
乳頭浮腫	63	(48)	22

Crow-深瀬症候群の診断には大きな差はないが、若干疾患の捉え方が異なっている。それは本邦では polyneuropathy + 特徴的な臨床症状の組み合わせを重視するのに対し、欧米では polyneuropathy + plasma cell proliferative disorder を診断の最重要項目としている点にある。1984年と2004年の日本の全国調査結果では、それぞれ骨病変(54%, 58%), M蛋白血症(75%, 89%)と、本邦では必ずしも形質細胞の増殖を確認できない症例が少なからず存在している^{6,7)}(Table 2)。現在、桑原らを中心に日・米で共通の診断基準の作成が進められている。このような診断基準の問題からもわかるように、Crow-深瀬症候群は多発神経炎以外の特徴的な全身症状がそろわない場合には、ときに診断が遅れることがある。最近、後で述べる自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplant: APBSCT) + 高用量化学療法が著効を示すことが相次いで報告されてお

り、的確な診断のもと早期に治療を行う傾向にある。このため臨床症状だけでなく、Crow-深瀬症候群に比較的特異的な診断マーカーが必要であったが、血清 VEGF (vascular endothelial growth factor) がそのマーカーとなりうるということが明らかになった。

I. Crow-深瀬症候群における血清 VEGF

Crow-深瀬症候群は多発神経炎、形質細胞異常増殖のほか、さまざまな全身症状を示し、その原因として、IL-1 β , IL-6などのサイトカインの異常が指摘されてきた^{8,9)}。筆者らは1996年、本症候群の特徴的な全身性の浮腫に注目し、ヒスタミンの約50,000倍の血管透過性亢進作用を示す VEGF を測定し、本症候群患者血清では正常対照群および疾患対照群に比較して、15~30倍の異常高値を示すことを明らかにした¹⁰⁾。また