

【多発性硬化症とは】

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経の主に髄鞘を標的とした自己免疫性慢性炎症性疾患である。病変は多巣性で年余にわたり出没し、多彩な神経症状を呈するに至る。このような経過を示す再発寛解型の病型がもっとも多く、次第に寛解期が不明瞭化して増悪進行する二次慢性進行型に移行することが多い。一方、発症時より慢性進行性の経過をとる一次性慢性進行型が知られ、日本人ではMSの5%と欧米の10~30%に比し少ない。

疫学

欧米白人でのMSの有病率は40~100/10万人であるのに対し、わが国の有病率は7.7/10万人(2001年全国疫学調査, 吉良¹⁾)とされる。大脳・小脳に病変をくり返す古典型(classic form; CMS)が80%、視神経と背髄に主たる病変を生じる視神経脊髄型(optic-spinal form; OSMS)が20%とされる。

背景病因

①遺传的要因: MSの発症には遺伝的要因もある。一卵性双生児のほうが二卵性双生児より発症の比率が高い。視神経脊髄型はアジア・アフリカ系人種に多い。一方、古典型は白人に多い。

②地理的要因: MSは高緯度地域に多い。高緯度地域の環境要因として、日照時間とビタミンD₃産生との関連、微生物の生存環境、ライフスタイルの差などが考察されている。また最近、北日本ではCMSの比率が増加しているとの調査がある。OSMSの発症頻度には変化がないことから、CMSの発症が比較的急速に増加していると考えられる。とくに若い女性での増加が著しく、西欧化・近代化した生活様式の変化など環境要因が疾患感受性と病像に大きく影響していると考えられる。病像自体は全体に軽症化してきている。

③免疫学的要因: CMSはミエリン塩基性蛋白やプロテオリピッド蛋白などの髄鞘抗原を標的とする、CD4陽性T細胞による自己免疫学的機序が考えられてきた。とくにIL-23などで誘導されるTh17細胞が重要と考えられるようになっている。また、CD8陽性T細胞およびB細胞の関与についても注目されている。一方、OSMSの中核的一群(欧米のneuromyelitis optica; NMOと相同)は、抗アポリン4抗体が関連する病態が考えられている。

臨床的特徴

MSの発症は15~50歳に多い。男女比は1:2~3で女性に多い。誘因として、過労・ストレス・感染などがあげられ、通常は数日から数週の経過で視力低下、運動麻痺、感覚障害、排尿排便障害、小脳失調、脳幹症状がさまざまな組み合わせで認められる。

検査上の特徴では、髄液IgGの増加およびオリゴクローナルバンド(oligoclonal band; OB)の出現がある。高感度測定法ではOBはCMSの70%以上に陽性であるが、OSMS/NMOでの出現頻度は低い。

MSの診断や経過を追ううえでMRIはもっとも有用な検査である。T2強調画像・FLAIR画像で、脳梁病変・脳幹の左右にまたがる境界明瞭な病変、側脳室に接する病変、大脳白質の楕円形病変(ovoid lesion)、境界明瞭で濃度が均一の病変を認めることが特徴である(図1)。一方、NMOでは脳髄を中心として3椎体長以上に及ぶ脊髄病変を呈する(図2)。また、潜在性の病変検出に視覚誘発電位、体性感覚誘発電位などの電気生理学的検査も有用である。

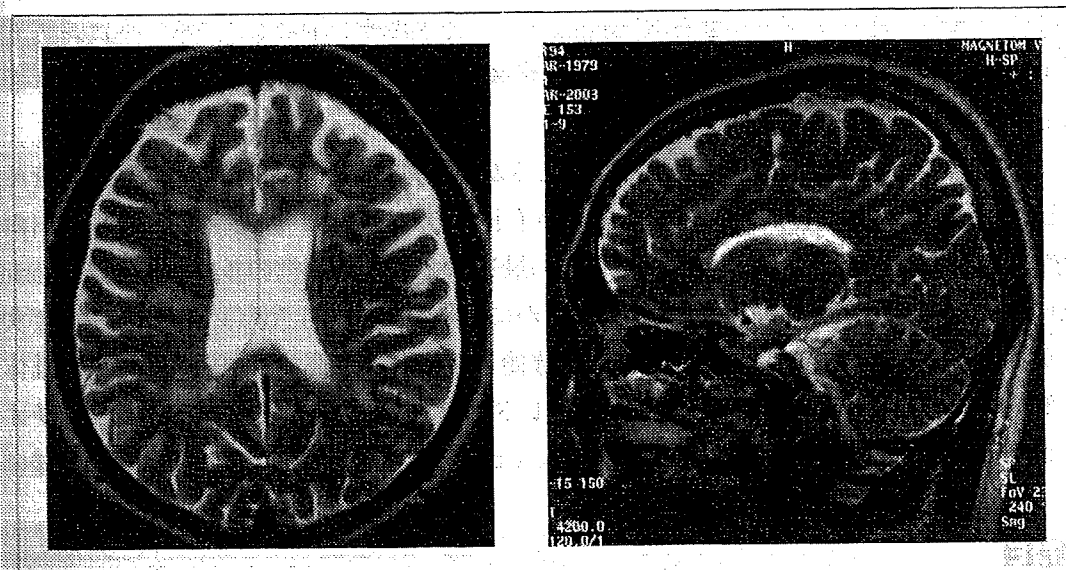


図1 CMSの頭部MRI

側脳室周囲白質に長軸が脳室表面に垂直な卵円形を呈する境界明瞭な多数の ovoid lesion、側脳室体部から脳梁下縁に進展する線状病変が特徴的所見である。

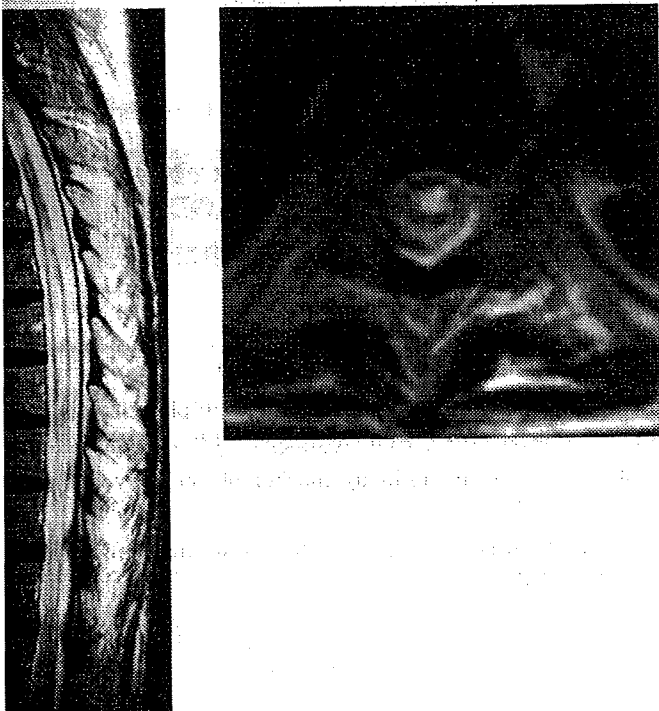


図2 OSMS/NMOの脊髄病変

本病型では大脳病変は目立たず、一方、胸髄の中心管から拡がる3椎体長以上に及ぶ長大な脊髄病変を呈するのが特徴である。

の急性期には副腎皮質ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1,000mgの3日間点滴静
行う。その後経口プレドニン®に切り替え漸減する。これにより、急性期の血液-脳関門の破綻
し、急性期の短縮が期待される。再発予防として、わが国ではインターフェロン（IFN）β-1a、
が唯一選択可能な薬剤である。欧米では本剤により再発率が50%減少したとされ、2,000人を
したわが国の治験でも約30%の再発率減少が得られた。IFNβの早期導入がその後の予後に良
経過をもたらすとの調査結果がでたことから、McDonaldのMRIを取り入れた診断基準による
ally isolated syndromeが注目されるようになった²⁾。

欧米ではこのほか、酢酸グラチラマー (Copaxone®)、ミトキサントロン (ノバントロン®) が認められ、 γ -グロブリン製剤、リツキシマブ、ナタリズマブ (Antegren®) も治験が進んでいる。わが国でも fingolimod、IVlg が治験中である。

プレドニン® は急性期を短縮する効果が認められるが、長期的に再発率や障害の進行度を変える効果はないとされてきた。しかし、わが国ではステロイド薬の減量に伴い再発する例をしばしば経験し、また IFN β の予防効果がない例が報告されていた。最近、このような例の多くが抗 Aquaporin-4 抗体 (AQP4-Ab) 陽性の OSMS/NMO であることが明らかになった。AQP4-Ab (+) 例は、中高年女性に高度の視力障害および脊髄病変を生じ、再発が多い機能予後の悪い一群で、MRI で脊髄に3椎体長以上の長大病変を呈するものである^{3,4)}。この群ではプレドニン® の少量長期投与に加え、アザチオプリンなどの免疫抑制薬や血漿交換療法が併用される。

NOTE

IFN β 1-b (ベタフェロン®) と IFN β 1-a (アボネックス®) の比較

	ベタフェロン®	アボネックス®
製造方法	遺伝子組み換え	遺伝子組み換え
使用細胞	<i>E. Coli</i>	CHO (Chinese hamster ovary) cells
IFN β 構造	ヒトより1アミノ酸欠失	ヒトと相同のアミノ酸配列
	糖鎖なし	糖鎖あり
投与ルート	皮下注射	筋肉注射
投与頻度	隔日	週に1回

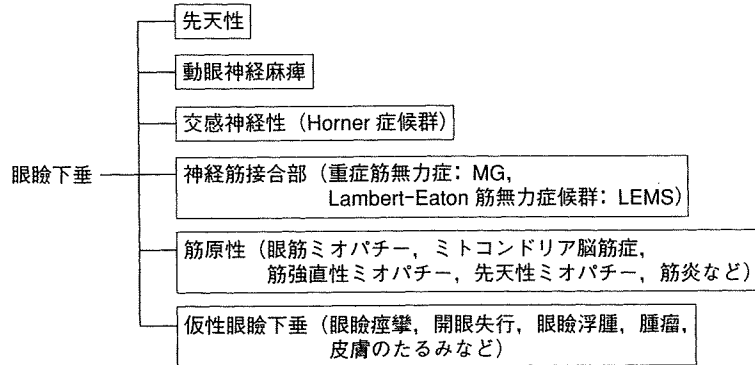
*：薬剤に対する中和抗体は、ベタフェロンで10～20%、アボネックスで数%と差があるが、中和抗体の評価は米国と欧州とで異なっている。

参考文献

- 1) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*, 2 : 117-127, 2003
- 2) McDonald WI, Compston A, Edan G et al : Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50 : 121-127, 2001
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364 : 2106-2112, 2004
- 4) Tanaka K, Tani T, Tanaka M et al : Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis*, 13 : 850-855, 2007

(田中恵子)

眼瞼下垂，複視



(複視を伴う場合は chart 2 へ)

CHART 1 眼瞼下垂を生じる疾患

定義

眼瞼下垂は、眼瞼挙筋や瞼板筋の筋力低下により上眼瞼の挙上不全（上眼瞼の下縁が瞳孔の上縁より下方に位置する）で生じ、複視は外眼筋の麻痺により眼球の運動制限・位置異常をきたし、視軸がずれることで生じる。

眼瞼下垂は動眼神経核から眼瞼挙筋に至る経路、または交感神経障害で生じ、複視は動眼・滑車・外転神経核から外眼筋に至る経路のいずれのレベルの障害によっても生じる。

メカニズムとよくみられる疾患

眼球運動にかかわる神経は、動眼神経、滑車神経、外転神経であり、動眼神経は眼瞼下垂にもかかわる。これらの神経は、脳幹の神経核から発して上眼瞼・各外眼筋に至るまで脳底部を長く走行するため、さまざまな原因による障害を受けやすい。神経筋接合部（neuromuscular junction: NMJ）での刺激伝達障害による重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）や各種ミオパチー、ミトコンドリア脳筋症などでは眼瞼下垂を含めた外眼筋麻痺を主症候とする場合がある。

《動眼・滑車・外転神経病変》

動眼神経麻痺では瞳孔散大を伴う高度の眼瞼下垂、眼球外転を生じ、眼球の上・下・内方への運動で複視を生じる。動眼神経は、中脳の神経核を出て脳底部を走行し、海綿静脈洞、上眼窩裂を通して眼窩内に入り、眼瞼挙筋、上・下直筋・内直筋・下斜筋に分布する。

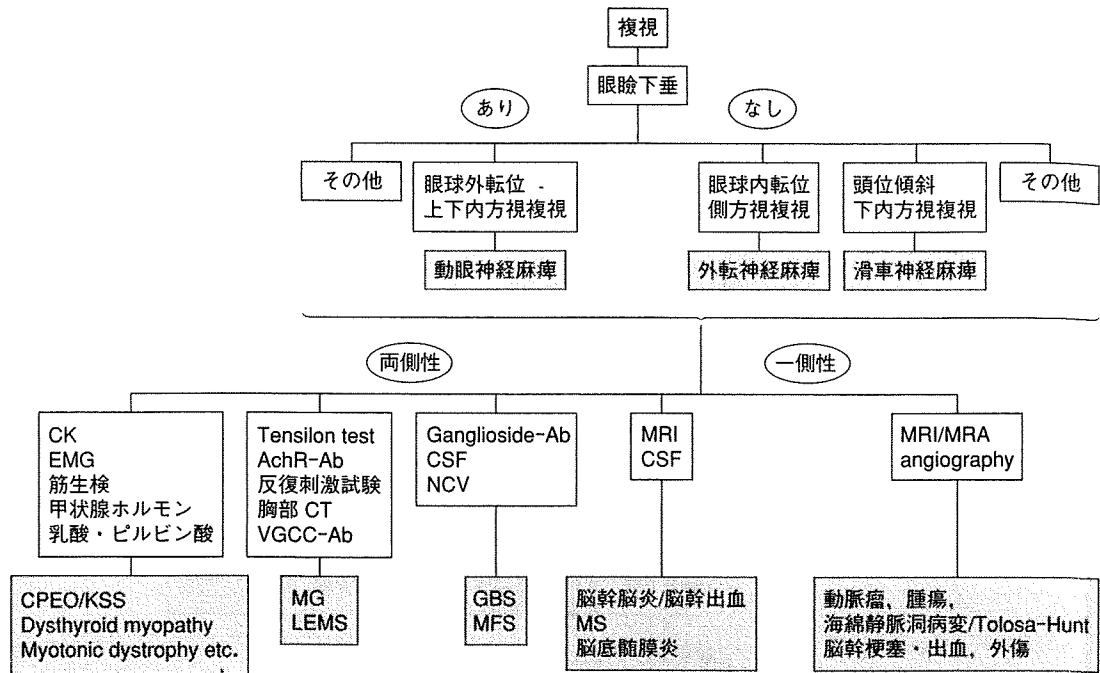


CHART 2 複視の診断の進め方

CPEO: chronic progressive external ophthalmoplegia, KSS: Kearns-Sayre syndrome, AchR-Ab: anti-acetylcholine receptor antibody, VGCC-Ab: anti-voltage gated calcium channel antibody, MG: myasthenia gravis, LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Ganglioside-Ab: anti-ganglioside antibody, CSF: cerebrospinal fluid, NCV: nerve conduction velocity, GBS: Guillain-Barré syndrome, MFS: Miller Fisher syndrome, MS: multiple sclerosis

滑車神経麻痺では、麻痺側の下内方視で複視が生じるため、頭を健側へ傾けた姿勢をとることが多い。滑車神経は中脳水道背側で交叉し、背側から出て脳幹を回って海綿静脈洞を経て眼窩上面から上斜筋へ至る。単独麻痺を生じることは少ないが、外傷が関連して単麻痺を呈することがある。

外転神経麻痺では眼球が内転位をとり、側方視で複視を生じる。外転神経は橋・延髄境界部から脳幹前面を経て、錐体骨周囲、上眼窩裂を経て外直筋へ分布する。

これら各神経の走行経路のさまざまな部位での圧迫や虚血、炎症などにより一側性の麻痺を生じる。原因疾患として、中脳では梗塞、出血、腫瘍、感染、多発性硬化症、Wernicke 脳症など、中脳から海綿静脈洞間では、動脈瘤、脳底髄膜炎（結核、真菌、細菌、癌性、梅毒、サルコイドーシス、帯状疱疹）、腫瘍、外傷、ヘルニアによる圧迫、脳圧亢進、錐体骨周囲の炎症、海綿静脈洞から上眼窩裂では、動脈瘤、頸動脈海綿静脈洞瘻、海綿静脈洞血栓、腫瘍、Tolosa-Hunt 症候群（海綿静脈洞、上眼窩裂部の非特異的炎症性肉芽腫で、眼窩後部痛と眼球運動障害を生じる）、眼窩内では、眼窩部骨折などの外傷、眼窩腫瘍、感染症などの病態が関与する。

全身性疾患に伴うものとしては、甲状腺疾患、糖尿病性小血管病変による虚血、Guillain-Barré 症候群や Fisher 症候群などの急性炎症性末梢神経障害などによる眼瞼下垂・複視もある。なお、瞳孔

括約筋・毛様体筋に至る副交感神経は動眼神経の表面を走るため圧迫性病変では散瞳を生じるが、糖尿病では神経束内の栄養血管の虚血により動眼神経や外転神経麻痺を生じるため、瞳孔異常を免れることが多い。

《交感神経病変》

交感神経は、上瞼板筋や毛様体筋に分布し、本神経の異常により眼瞼下垂、縮瞳などの Horner 症候群を呈する。大脳、脳幹、頸髄病変による中枢神経性の病因、頸部や胸部腫瘍、外傷、炎症などによる節前性・節後性障害においても軽度の眼瞼下垂が出現する。

《神経筋接合部病変》

MG は、acetylcholine (Ach) 受容体抗体により、Ach による神経-筋の刺激伝達が障害される自己免疫疾患で、眼瞼下垂のほか眼球運動障害、顔面・四肢・咽頭筋・呼吸筋群の筋力低下を生じ、著明な易疲労性を呈する。電位依存性カルシウムチャンネル抗体が膜前性に Ach 放出を障害する Lambert-Eaton 筋無力症候群でも軽度の眼瞼下垂・複視を生じる。

《筋原性病変》

さまざまな筋疾患において眼瞼下垂・眼球運動障害による複視が生じる。ミトコンドリア脳筋症による外眼筋障害、甲状腺機能亢進症・低下症による眼筋ミオパチー、筋強直性ジストロフィー、多発筋炎、眼咽頭型筋ジストロフィー、先天性ミオパチーなどが知られている。

《その他》

仮性眼瞼下垂といわれるものに、眼瞼痙攣、開眼失行、眼瞼浮腫・腫瘤・加齢などに伴う皮膚のたるみ、ヒステリー、先天性眼瞼下垂などがある。

診断

治療はそれぞれの病態に応じてなされるため、眼瞼下垂・複視をきたす病態の鑑別が重要である。眼瞼下垂の有無を診断するための観察点として、二重まぶたの間隔、瞳孔の大きさ・対光反射、眼球運動、前額筋収縮の有無、眼球突出・眼球陥凹などを左右で比較し、眼科的検査（眼電図、Hess 赤緑試験、赤ガラス法）も加える。

動眼・滑車・外転神経麻痺の原因診断には、MRI、MR angiography などの画像診断が重要である。MG の診断には、症状の易疲労性の病歴、テンシロンテスト、抗 Ach 受容体抗体、反復刺激試験、胸腺異常の検出が有用で、筋疾患は血中の筋逸脱酵素、ミトコンドリア異常症を反映する乳酸・ピルビン酸の定量、甲状腺ホルモン、筋電図、筋生検が有用である。急性炎症性末梢神経障害では、抗グングリオシド抗体の有無や髄液の蛋白細胞乖離、神経伝導速度検査などが有用である。糖尿病のチェックも必要である。

急性発症で疼痛を伴う場合は、脳幹部血管障害、脳幹脳炎、多発性硬化症、脳底髄膜炎、癌性髄膜

播種，頸動脈海綿靜脈洞瘻，海綿靜脈洞血栓，下垂体卒中，Tolosa-Hunt 症候群，帯状疱疹，眼筋麻痺性片頭痛，側頭動脈炎，外傷などの可能性を考え，緩徐/進行性の場合，腫瘍性疾患，甲状腺疾患，その他の眼筋ミオパチーを，また症状が動揺性の場合，MG，潜在性斜視，眼球突出を伴う場合は，海綿靜脈洞動脈瘤，腫瘍，甲状腺中毒症などを考える。

〈田中恵子〉



8 神経症状と検査異常

1. 欧米での Alzheimer 病に対する標準的な治療法は

1 序論

わが国の高齢者の割合は 20% を超え、認知症患者の数も増加し、65 歳以上の高齢者の 10 人に 1 人は認知症を呈している割合になっている¹⁾。Alzheimer 病 (AD) は最も頻度の高い認知症である。AD の中核症状である認知機能障害に対する治療薬の主流はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI) で、諸外国においては Donepezil, Galantamine, Rivastigmine の 3 剤が使用されているが、現在の本邦においては Donepezil のみ使用可能である。さらに、欧米では N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬も臨床応用されており、本邦における認知症治療法は欧米とは多少異なっている。本稿では欧米での標準的な治療法として、各国で作成されたガイドライン (Clinical Practice Guideline: CPG) の要約を記載する。

2 欧米における AD 治療のための CPG

(1) 米国

1) American Academy of Neurology (2001 年)²⁾

①概要

米国の American Academy of Neurology (AAN) は Practice parameter として多数のテーマについて定期的に公表しており、認知症については 2001 年に発刊された CPG がある。この CPG では AD の他に脳血管性認知症、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症およびプリオン病が取り上げられている。エビデンス・レビューに基づいて Standard, Guideline, Practice option, Practice advisory の 4 段階に分けられた推奨度が記載されている。

②薬物治療

●Standard

- 軽度・中等度 AD に AChEI 治療を考慮すべきである。
- エストロゲンは AD 治療に処方すべきではない。
- 興奮や精神症状に対しては、環境改善が奏効しない際に抗精神病薬は使用すべきである。

●Guideline

- ビタミン E は AD 進行の緩徐化の試みとして考慮すべきである。
- 非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬より認容性が高い。
- 三環系抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) 阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) はうつ状態の治療に考慮すべきである。

●Practice option

- セレギリン、抗酸化薬、抗炎症薬の AD 治療に対するエビデンスは不十分である。

2] American Psychiatric Association (2007年)³⁾

①概要

American Psychiatric Association (APA) が2007年に公表したCPGで、1994～2004年の間に出版された論文を基に作成され、推奨度の高いもの順にLevel I, II, IIIの3ランクに分けられている。

②認知機能に対する治療

●Level I

利益とリスクを議論したうえで、軽度～中等度AD患者に対してAChEIとして Donepezil, Galantamine, Rivastigmine 治療を申し入れすべきである。

中等度～高度ADに対して Memantine による治療を考慮すべきである。

NSAIDs, スタチン, エストロゲン製剤は効果や安全性のエビデンスが欠けており推奨しない。

●Level II

重症ADに対して Donepezil, Galantamine, Rivastigmine 治療は役立たずかもしれない。

ビタミンEはエビデンスを欠いているためもはや推奨しない。

●Level III

軽度ADにおける Memantine 治療は一部のエビデンスしかない。

③精神症状や興奮に対する治療について

●Level I

精神症状や興奮に対する治療決定の際には、患者およびその周辺の安全について考慮することが重要である。そして、その症状の根底となっている一般的医療的、精神的、環境的あるいは心理学的な要因を評価し、まずはその原因について環境整備すべきである。

●Level II

精神症状や興奮に対する抗精神病薬の使用は推奨される。[薬剤を使用する際には、注意を怠らず最小有効量を使用し、抗精神病薬の使用による利益とリスク、特に死亡率の増加を患者および家族に忠告すべきである (Level I)]

●Level III

ベンゾジアゼピン系薬剤では Lorazepam, Oxazepam が好ましいが、Diazepam や Clonazepam は好ましくない。

抗けいれん剤、リチウム、βブロッカーの使用は推奨しない。

Trazodone や SSRI は有効かもしれない。

④うつ状態の治療について

●Level I

抗コリン作用の強い薬剤 (例, Amitriptyne, Imipramine) の使用は避けるべきである。

●Level II

SSRI は他の抗うつ薬に比べ認容性が良好であるため使用される。

電気痙攣療法 (ECT) は薬物治療に反応しない患者に有効かもしれない。

●Level III

Bupropion, Bromocriptine, Amantadine の使用は役立つかもしれない。

⑤睡眠障害の治療について

●Level I

薬剤は就寝前に服用すべきである。

睡眠障害に対して睡眠導入目的で抗精神病薬は使用すべきでない。

●Level II

Benzodiazepine, Diphenhydramine は日中睡眠, 睡眠障害のリバウンド, 認知機能低下, 転倒, 脱抑制やせん妄など副作用のため推奨しない。

●Level III

Trazodone, Zolpidem あるいは Zaleplon は有効かもしれない。

(2) 英国

11 National Institute for Health and Clinical Excellence (2006年)⁴⁾

①概要

英国では1998年にGeneral Practitioner (GP) のためのCPGが示されたが、2006年に詳細なCPGがNIH (National Institute of Health) とNICE (National Health Institute for Health and Clinical Excellence) によって公表され、GPのみならず認知症診療に携わる医療関係者達を対象としており、薬剤の効果のみならず医療経済学的な観点からの評価がなされている。

②Mini-Mental State Examination (MMSE) によるAD重症度

MMSEが21~26点をMild, 10~20点をModerateとし、10~14点をModerately severe, そして10点未満をSevereとしている。

③中核症状に対する治療

AChEIであるDonepezil, Galantamine, Rivastigmineは中等度のAD (MMSE 20~10) に限定して使用する。治療開始は認知症専門医よりなされるべきであり、6カ月毎に認知機能などを評価し継続の是非を検討すべきとしている。また、中等度~高度ADに適応があるとされるMemantineの使用は推奨されていない。

高度ADにおける治療については、介護者や専門医が適当と判断すればAChEIやMemantineは中止可能としている。

④BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) に対する治療

BPSDの治療については、苦痛が重度であり、患者や周辺に危害がある場合に初めて薬物治療を考慮すべきで、軽度から中等度のBPSDに対して抗精神病薬は使用すべきではなく、高度のBPSDに対してのみ抗精神病薬を考慮すべきである。その際には、脳血管障害発症の危険因子、脳卒中リスクの増加あるいは認知機能低下などの副作用を評価し、治療期間は短期間の使用とし、3カ月毎に評価する。

(3) ヨーロッパ

1) European Federation of Neurological Society (2006年)⁵⁾

①概要

European Federation of Neurological Society (EFNS) が2006年に改訂したAD治療についてのCPGで、2006年1月以前の論文を基に作成され、推奨度の高いもの順にLevel A, B, Cの3ランクに分けている。

②薬物治療

●Level A

治療効果と安全性を考慮し、診断時にAChEIとしてDonepezil, Galantamine, Rivastigmineによる治療を考慮すべきである。中等度-高度ADにおいて、Memantine単独あるいはMemantineとAChEIの併用を考慮することができる。

●Level A-C

AD治療やAD予防におけるginkgo biloba, 抗炎症薬, nootropics, エストロゲン, ビタミンEおよびスタチンに使用については不十分なエビデンスである。

(4) カナダ

1) The Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (2006年)^{6,7)}

①概要

推奨度をGrade A～Eと分類し、エビデンスが十分にあり推奨度の高いものからGrade A, Bとし、不十分なエビデンスからの推奨をGrade C, さらに、エビデンスが十分にあり推奨度の低いものをGrade Eと設定している。

②軽度～中等度AD

●Grade A

AChEIであるDonepezil, Galantamine, Rivastigmineは軽度～中等度AD患者に対して効果があり、ほとんどの患者に対して実行可能な治療である。

●Grade B

Memantineは中等度～高度AD患者に対しての一つの治療オプションである。作用機序が異なるためMemantineとAChEIの併用療法は合理的であり、中等度～重症AD患者に対して追加効果をもたらすかもしれない。

●Grade C

ginkgo biloba やアンドロゲン (テストステロン) 治療は不十分なエビデンスしかない。

●Grade D

Memantineは軽度AD患者には推奨しない。欠乏症のないAD患者へビタミンB₁, B₆, B₁₂あるいは葉酸サプリメントの投与は推奨しない。

抗酸化剤, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬およびホルモン療法 (エストロゲン・プロゲステロン) は推奨しない。

●Grade E

ビタミンE, Idebenone はAD治療に推奨しない。

③高度AD

高度ADとは、生きていくための行為すべてを介護者に依存した状態であり、MMSE < 10あるいはGlobal Deterioration Scale (GDS) では6~7に相当する。

<中核症状の治療>

●Grade A

AChEI, Memantine および両者併用療法は高度AD治療になり得る。

●Grade C

AChEI, Memantine および両者併用薬剤の治療継続については、治療効果が観察されなくなるまで続けるべきであるが、施設入所だけの理由で中止すべきでない。

<BPSDの治療>

●Grade A

Risperidone, Oranzapine は重度の興奮や精神症状に対して使用することができる。

すべての抗精神病薬使用については脳血管障害や死亡のリスクを考慮すべきである。

BPSDが安定した3カ月後には薬剤の減量や中止を考慮すべきである。

●Grade B

BPSDについては、まず、非薬物的治療を開始すべきである。薬物治療は重度のうつ状態、興奮、精神症状があり、患者自身あるいはその周囲の者に危害が及ぶ際に非薬物療法とともに開始すべきである。

薬剤は最少量より開始し効果をモニターしながらゆっくり増減する。

Benzodiazepine系は短期間の使用にとどめるべきである。

SSRIは重度のうつ状態に使用し得る。

●Grade C

興奮に対するTrazodone治療はエビデンスに欠ける。

3

まとめ

本邦におけるADのCPGは、2002年に日本神経学会によって作成された「痴呆疾患の治療ガイドライン」と2003年に作成された「アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアに関するガイドライン」の2つがある。現在、前者については、日本神経学会のみならず他の認知症関連学5学会と合同で改訂作成作業が進められているところである。認知症診療は治療法の開発と共に変化しつつあり、今後は国内でのエビデンスを基にしたCPGが望まれる。

■文献■

- 1) Wada-Isoe K, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*. 2009; 32: 101-6.
- 2) Doody RS, et al. Practical parameter: management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: 1154-66.
- 3) American Psychiatric Association. Practical guideline for the treatment of patients with

Alzheimer's disease and other dementia. 2nd ed, 2007.

- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 111. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. 2007. (<http://www.nice.org.uk>)
- 5) Waldemar G, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol. 2007; 14: e1-26.
- 6) Hogan DB, et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. Alzheimer's & Dementia. 2007; 3: 355-84.
- 7) Herrmann N, et al. Clinical practice guidelines for severe Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2007; 3: 385-97.

<和田健二 中島健二>

● 早期に診断、治療がなされなければ世界的にみても 10～30%の死亡率があり、また重篤な後遺症を残す神経救急疾患の一つである。

● 市中感染と院内感染、および年齢で起炎菌が異なる。

■ 病因

市中感染による細菌性髄膜炎の起炎菌としては、成人では60%以上が肺炎球菌であり、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、およびその他の連鎖球菌が続く。院内感染では、肺炎球菌に次いでブドウ球菌の割合が多いのが特徴である。小児ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、B型連鎖球菌、大腸菌の頻度が高い。新生児、乳児期にはB型連鎖球菌、大腸菌が多い。高齢者および慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者では、リステリア菌も主要起炎菌として重要である。近年、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）の頻度が増加しており、治療の際に注意を要する。

■ 臨床症状

典型的な症状・症候は、急性に発症する発熱、頭痛、嘔吐、羞明、項部硬直、意識障害であるが、発熱、項部硬直、意識障害の三大徴候のすべてを示すのは2/3の症例である。高齢者では頭痛や項部硬直を伴わずに急性に意識障害を呈することも少なくない。脳圧亢進が続くと乳頭浮腫やけいれんがみられる。局所症状としては、脳神経症状がみられることがあるが、小児では特に聴神経障害は重篤な後遺症となることが多く、肺炎球菌で頻度が高い。そのほか、高齢者では脳虚血、脳梗塞を原因とした片麻痺を示すことがある。

■ 検査

診断は髄液検査によって行われる。髄液の初圧上昇、多核白血球の増多、糖の低下（髄液/血糖比0.4以下）、蛋白の増加は細菌性髄膜炎を疑う所見である。新生児では細胞増多を示さないことがあるので、注意が必要である。起炎菌の同定に髄液のグラム染色ならびに培養が重要で、血液培養も必須である。また細菌遺伝子

髄膜炎（髄膜脳炎を主体とするもの）

1 細菌性髄膜炎 bacterial meningitis

■ 概念

● 細菌性髄膜炎は化膿性髄膜炎（suppurative meningitis）とも呼ばれる。

検査（PCR法）も感度が高い。脳実質への波及を調べるために、可能な限り頭部MRI検査が望ましい。

■ 治療

a 起炎菌が未確定な場合

起炎菌が明らかでなく、早急に治療開始が必要な場合、年齢、基礎疾患、発症状況などから起炎菌を想定し、経験的な抗菌薬による治療（empirical therapy）を行う。PRSPなどの耐性菌の出現により、2007年のガイドラインではカルバペネム系抗菌薬あるいは第三世代セフェム系抗菌薬＋バンコマイシンが推奨されている。高齢者ではリステリア感染症の可能性を考え、第三世代セフェム系抗菌薬＋バンコマイシン＋アンピシリンが推奨されている。

b グラム染色で起炎菌が想定された場合

グラム陽性菌ではアンピシリン、セフトキシムを中心とした第三世代セフェム系抗菌薬を中心として治療するが、反応が悪い場合はPRSPやMRSAの可能性も考慮する。グラム陰性桿菌には第三世代セフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬を用いる。

これらの抗菌療法は耐性発現に注意しながら、髄液所見が正常化するまで十分量を投与する。脳圧亢進症状が強い場合は、グリセリン（グリセオール）などの脳圧降下薬を投与する。副腎皮質ホルモンは、重症の場合抗菌薬の投与前に投与すると、小児における脳神経症状などの後遺症を軽減できるとされている。

2 結核性髄膜炎 tuberculous meningitis

■ 概念

- 結核性髄膜炎は、結核菌により起こる亜急性髄膜炎で、真菌性、梅毒性、癌性髄膜炎との鑑別を要する。
- 感染経路は、体内各部の結核病巣からの血行性伝播で、原病巣として肺病変が最も多い。
- 脳底部の髄膜を好んで侵し、脳神経麻痺が比較的合

併しやすい。炎症が脳、脊髄に波及して、髄膜脳炎、脊髄炎、肥厚性硬膜炎、結核腫を生じる。

■ 臨床症状

結核性髄膜炎は、亜急性から慢性の経過をたどる。初期には、頭痛、発熱、悪心が認められるが、意識障害や髄膜刺激徴候を欠くことがあり診断が困難なことがある。小児ではけいれん発作、成人では精神症状で発症する場合もある。1～2週間の経過で、意識障害、脳神経症状（複視、視力低下、難聴など）、髄膜刺激症状を呈するようになる。さらに進行すると種々の中枢神経症状を合併し、昏睡状態となり、その後の治療に対する反応も不良となる。

■ 検査

髄液検査でリンパ球優位の細胞増多（初期には好中球優位となることもある）、蛋白上昇、糖の低下、クロールの低下、アデノシンデアミナーゼの上昇が認められる。髄液の抗酸菌塗抹（Ziehl-Neelsen染色）と培養検査（小川培地）を行う。抗酸菌培養は、薬剤感受性を知るうえで不可欠である。結核菌PCRは、特異度に優れている。結核への罹患の判定には、最近はクオンティフェロンが用いられ、BCGや非結核性抗酸菌感染の影響を受けず、結核感染に関する感度はきわめて高く有用である。

頭部CTおよびMRIでは、病変部位の同定、水頭症による脳室拡大、血管炎による脳梗塞、結核腫などがみられ、特に造影CT、MRIは脳表髄膜の造影所見や脳底部の評価に有用である（図54）。

■ 治療

イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、ストレプトマイシン（あるいはエタンブトール）の4剤併用療法を2か月間行う。ストレプトマイシンやエタンブトールについては、髄液移行性が悪く、その副作用を考慮してオプションとする意見もある。初期治療後、イソニアジドとリファンピシンの2剤で10～12

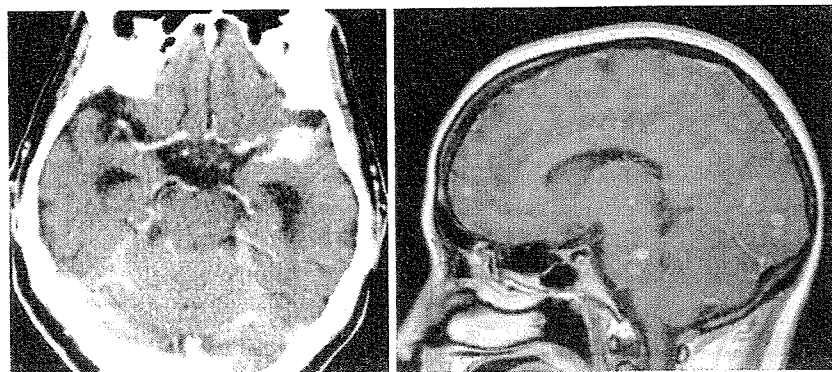


図54 結核性髄膜炎の造影頭部CT（左）、造影頭部MRI（右）所見

CTでは脳底部の髄膜・血管の造影と、Sylvius裂近傍に結核腫と思われる所見がある。MRIでは造影効果を伴うリング状あるいは結節性の病変を認める。

か月間の長期投与を行う。中枢神経系結核治療の問題点は、治療中や治療後に paradoxical progression と呼ばれる画像所見の増悪がみられることがあり、薬剤の病巣への到達不良や結核菌に対する免疫過剰反応などが推測されている。脳底の炎症や血管炎のコントロールに、デキサメタゾン静注を併用することがある。

3 真菌性髄膜炎(特にクリプトコッカス髄膜炎) fungal meningitis

■ 概念・頻度

- 真菌性髄膜炎は、日和見感染症として免疫不全状態で起こることが多い。ステロイドや免疫抑制薬の使用、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍、全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病、化学療法中や AIDS の場合は、本症の発症に注意する。
- 原因となる真菌として、クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルスなどがあり、そのなかで、成人の場合、クリプトコッカスの頻度がきわめて高い。
- クリプトコッカス髄膜炎 (cryptococcus meningitis) は、*Cryptococcus neoformans* を起炎菌とし、

亜急性～慢性の経過をたどる。易感染状態を背景とする成人が、空気中の菌を吸い込むことにより発症する。

■ 病理

髄膜にはリンパ球浸潤、局所性線維化、巨細胞の集簇が認められる。血管周囲に病変が多く、病巣部には *C. neoformans* が多数存在する (図 55)。

■ 臨床症状

頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状よりも、意識障害、けいれん、異常行動、眼球運動異常などの中枢神経症状を呈しやすい。

■ 診断・検査

髄液所見では、リンパ球優位の細胞増多、蛋白の上昇、糖の減少を認め、著明な髄液圧の上昇を認めることがある。AIDS 患者の場合は、これらの髄液所見が正常な場合もある。墨汁染色で、明るい胞体をもつ円形のクリプトコッカスを証明することが重要で、時に発芽の様子も観察される。墨汁染色の感度は、HIV 陰性患者で 50 %、陽性患者で 75～88 % である。クリプトコッカス抗原に対するラテックス反応は非常に鋭敏である。造影 MRI で実質内にリング状あるいは結

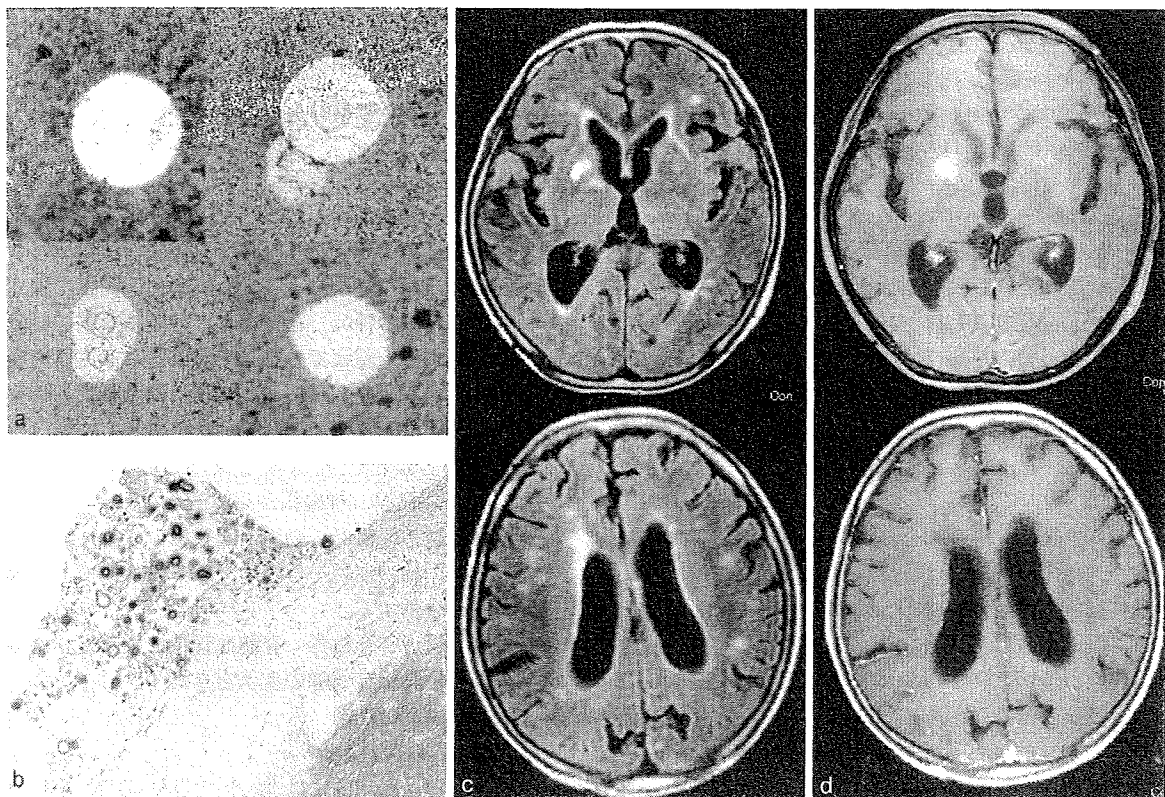


図 55 クリプトコッカス髄膜炎の髄液墨汁染色 (a)、血管周囲に集簇するクリプトコッカス (b)、頭部 MRI 所見 (c: FLAIR 像, d: ガドリニウム造影像)

髄液墨汁染色では厚い夾膜を伴い明るい胞体をもつクリプトコッカスが認められる。右基底核、脳室壁や脳溝に沿った高信号域を認める。一部病変 (右基底核病変) はガドリニウムで増強される。

節状の病変を認める (図 55)。

■ 治療

治療の第一選択は殺菌的に働くアムホテリシン B (AMPH-B) とフルシトシン (5-FC) の併用を行う。その後は、静菌的作用のフルコナゾールの内服を継続する。AMPH-B には、強い副作用 (過敏症としてのショック、発熱、貧血、静脈炎、低カリウム血症、腎障害など) があり、十分な治療が困難なこともあったが、リポソーム化アムホテリシン製剤が使用可能となり、副作用の問題は少なくなった。治療に抵抗する場合や脳室炎を合併している場合は、オンマイヤーリザーバーを留置して、脳室ドレナージと抗真菌薬の脳室内投与を考慮する。

4 ウイルス性髄膜炎 viral meningitis

■ 概念

- ウイルス性髄膜炎は髄膜刺激症状、髄液細胞数増多および細菌・真菌などの染色・培養が陰性を特徴とする無菌性髄膜炎 (aseptic meningitis) の原因の多くを占める。
- 主な原因ウイルスはコクサッキー、エコーウイルスなどのエンテロウイルスであるが、単純・帯状ヘルペス、EBウイルスなどさまざまなウイルスが原因となりうる。
- ウエストナイルウイルス (West Nile virus) のように地域ごとに流行しているウイルス性髄膜炎がある。

■ 臨床症状

一般に感冒様症状の前駆とともに急性に発熱、頭痛、項部硬直などの髄膜炎症状を呈するが、これらの特徴的的症状が発症初期にすべてそろった症例は 50% 以下である。起炎菌の想定には、コクサッキー A におけるヘルパンギーナ、コクサッキー B やエンテロウイルスでみられる心筋炎、心嚢炎など他の全身症状にも注意する。

■ 検査

髄液検査で、単核球を主体とした細胞数の増加を示すが、発症の初期には多核白血球優位のこともある。通常髄液蛋白の上昇はあっても軽度で、糖は正常である。髄液圧は軽度上昇することが多い。造影 MRI では髄膜が造影されることもある。原因ウイルスの同定には髄液からのウイルスの分離、血清・髄液抗体価測定のほか、感度と早く結果が得られることから PCR 法が広く用いられている。

■ 治療

一般に発熱、頭痛に対する対症療法が主体であるが、髄液圧の高度上昇や脳症の合併などには十分な注意が

必要である。予後は一般には良好である。

5 神経梅毒 neurosyphilis

■ 概念

- 神経梅毒は *Treponema pallidum* の中枢神経感染症である。
- 梅毒はペニシリンの登場で激減したが、1960 年代半ばには日本も含め、世界的な再流行がみられ、日本では 1987 年をピークに減少している。
- HIV 感染症などの免疫不全患者での増加がみられる。

■ 病理

初期には髄膜への単核球の浸潤がみられ、それに引き続いて細動脈の中内膜の炎症を起こし、脳や脊髄の梗塞、脱髄をきたす。晩期の病理としては初期像と同様の髄膜血管の動脈内膜炎を起こす。さらに脳、脊髄の実質に波及すると神経細胞の変性・消失、グリアの増生が起こり、脳・脊髄は萎縮する。またゴム腫を形成する場合もある。

■ 臨床症状

a 神経梅毒の初期

a) 無症候型神経梅毒

梅毒初期に *T. pallidum* の感染が中枢神経系へ波及するものの、臨床症状はなく、軽度の髄液細胞数および蛋白の増加と髄液の梅毒反応が陽性であることで診断される。

b) 髄膜血管型神経梅毒

① 髄膜型神経梅毒：髄膜炎症状として通常は感染後 1 年以内に起こる。視神経や網脈絡膜が障害されると視力障害を呈する。また脳底部の髄膜が強く侵されると顔面神経、聴神経などの多彩な脳神経障害がみられる。髄膜でのゴム腫形成による占拠性病変や急性の水頭症も起こる。脊髄では神経根も障害され、分節に一致した神経根症状を呈する。髄液の細胞増多、蛋白上昇は無症候型より高度で、造影 MRI では髄膜、神経根が高輝度となる。

② 脳血管型神経梅毒：動脈内膜炎により、通常の脳血栓症と同様の症状をきたす。多くの症例で、髄膜炎症状を合併する。

③ 脊髄血管型神経梅毒：脊髄血管特に横断性脊髄障害や前脊髄動脈症候群の症状をきたす。

b 神経梅毒の晩期

a) 実質型神経梅毒

① 進行麻痺：臨床的には進行性の認知症症状を特徴とする。通常は感染後 10～20 年後に発症する。初期には物忘れや判断力低下、人格変化がみられ、進行すると高度の認知症症状と多彩な精神症状を呈

する。神経学的には構音障害、トーンス低下、企図振戦、瞳孔異常、(Argyll-Robertson 徴候)などを認め、CT、MRI では脳の萎縮がみられる。

- ②脊髄癆：脊髄後索、後根の障害が特徴的で進行性の感覚性失調症 (Romberg 徴候陽性)、電撃痛、腱反射消失、膀胱直腸障害、インポテンツなどがみられる。電撃痛は高頻度であり、腹部にみられる場合は急性腹痛と誤診されることもある。また Argyll-Robertson 徴候も高率に認められる。脊髄癆は感染後平均 20 年以降にみられることが多い。

■ 診断

神経梅毒の診断は神経症状と血清および髄液の梅毒反応でなされ、各病型への対応は髄液細胞数、蛋白や画像所見が参考になる。髄液の梅毒検査としては脂質抗原を用いる STS (serologic tests for syphilis；緒方法、ガラス板法など) と菌体または菌体成分を抗原とするトレポネーマ抗原法 (TPHA, FTA-ABS) が用いられる。前者は臨床経過と一致し、後者はより特異度が高いとされる。

■ 治療

治療の主役はペニシリン投与であるが、髄液への移行という点から水性ペニシリン G の大量静注療法が推奨されている。効果の判定は神経症状の改善と髄液の細胞数、蛋白の減少による。

6 ライム病 Lyme disease

■ 概念

- ライムボレリア症 (Lyme borreliosis) とも呼ばれ、神経症状を呈す場合、ライム神経ボレリア症 (Lyme neuroborreliosis：LNB) と呼ばれる。
- ライム病は、マダニ (*Ixodes ricinus* 属) により媒介されるスピロヘータの一種であるボレリア (*Borrelia burgdorferi sensu lato*) 感染症である。
- 有痛性根神経炎、両側顔面神経麻痺、髄液細胞増多を呈する Bannwarth 症候群が LNB の典型である。

■ 病因

分子細菌学の発達より、ボレリア感染症の起炎菌は、*B. burgdorferi sensu stricto*、*B. garinii*、および *B. afzelii* など亜種に細分化され、地域ごとに亜種の分布が異なり、臨床症状も異なる。日本のボレリアの亜種は、Bannwarth 症候群の原因である *B. garinii* であるとされる。

■ 臨床症状

アメリカで、*B. burgdorferi sensu stricto* に感染した場合は、遊走性紅斑、関節炎などのいわゆるライム病の病型をとる。*B. garinii* 感染の場合は、皮膚・関節症状を欠き、顔面神経および他の脳神経麻痺や多発神

経炎様の症状を呈する。

■ 診断

病初期から高度の両側顔面神経麻痺を呈する場合、髄液細胞増多が認められる場合、神経根の分布に一致して強い疼痛を訴える場合、感覚障害が高度の場合は本症を鑑別する必要がある。

血液や髄液から直接ボレリアの分離や PCR 法による同定は困難であり、臨床症状に加えて血清学検査が重要である。血清学的には、IgG、IgM の抗ボレリア抗体を ELISA 法で測定し、陽性の場合、イムノブロットで確認する。さらに、中枢神経系での抗体産生を証明することが重要で、Antibody Index (AI) が、1.5 以上で有意である。

$$AI = \frac{\text{髄液抗体価}}{\text{血清抗体価}} \times \frac{\text{血清アルブミン}}{\text{髄液アルブミン}}$$

■ 治療

治療の基本は抗菌薬の静脈内投与である。神経系への移行のよい、セフォタキシムやセフトリアキソンの点滴静注、あるいはペニシリン G 大量点滴静注を 14～28 日間行うことが推奨されている。

7 マイコプラズマ感染症

■ 概念

- 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 感染者で神経障害を呈することはまれであるが、一方神経障害を示した肺炎マイコプラズマ感染者の約 20% は呼吸器症状を示さない。
- 神経合併症としては無菌性髄膜炎、脳炎、Guillain-Barré 症候群とまれに中枢神経血管炎などがある。

■ 診断

臨床症状のみからは他のウイルス性髄膜脳炎との鑑別は困難である。髄液所見は無菌性髄膜炎の所見を呈する。

マイコプラズマ感染の証明としては、血清寒冷凝集素、補体結合反応による抗体がペア血清で有意に上昇していることが必要である。これらの検査はそれぞれ陽性となる時期が異なり、寒冷凝集素は感染初期から陽性になるが非特異的で、補体結合反応は特異的ではあるが感染から 7～10 日遅れて陽性になる。このため、迅速診断には喀痰や鼻咽頭液を用いた抗体測定や PCR 法が用いられる。

■ 治療

エリスロマイシンなどのマクロライド系やテトラサイクリンが有効であるが、前者は髄液への移行が少なく、後者は小児での副作用に注意が必要である。

■ 予後

通常、無菌性髄膜炎の予後は良好であるが、脳炎は

重篤であることが少なくない。

〔渡邊 修, 有村公良〕

〔文献〕

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 (編) : 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 東京 : 医学書院 : 2007.
- 2) Lukehart SA, et al : Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum* : implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 855.
- 3) Pachner AR, Steiner I : Lyme neuroborreliosis : infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 544.

単純ヘルペス脳炎

なかしまひでと
中嶋秀人

清恵会病院 内科 部長

ガイドラインの現況

単純ヘルペス脳炎 (HSE) は成人における散発性の急性ウイルス性脳炎のなかで最も頻度が高く、起因ウイルスが判明したウイルス性脳炎の約 60%、脳炎全体の中では約 20% を占めるとされる。抗ウイルス薬が開発される以前では HSE は致死性疾患であったが、抗ウイルス薬であるピダラビン、アシクロビルの登場後は HSE の死亡率と後遺症は著明に減少し、治療可能な疾患と認識されるようになった。また、MRI による画像診断の向上、さらに polymerase chain reaction (PCR) 法による単純ヘルペスウイルス (HSV) の DNA 検出によるウイルス学的診断技術の進歩により HSE がよりの確に診断できるようになった。しかし、抗ウイルス薬で治療されても後遺症が残ることが少なくなく、診断と治療の遅れが高度の後遺症を招いて医療訴訟になることもあり、HSE に対する標準的な診断と治療のためのガイドライン作成が望まれていたが、2005 年に単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインが発表された (<http://www.neuroinfection.jp/>)^{1,2)}。

どういう疾患・病態か

HSE はどの年齢にも発症するが、50~60 歳に一つのピークが認められ、性差はなく、発症時期の季節性も認められない。また、成人の HSV1 型 (HSV-1) による HSE では皮膚・粘膜の HSV 感染の先行は少なく関連性は明らかでないが、HSV2 型 (HSV-2) による髄膜炎では性器ヘルペスを認めることがある。大部分の HSE は急性発症の様式をとり、ときに亜急性の経過を示すが、再発、慢性発症を示す例もあり注意を要する。臨床症状では全身炎症症状として発熱、頭痛、倦怠感、上気道感染症状 (咳、鼻汁など) が高頻度に認められる。神経所見として頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、Kernig 徴候など髄膜刺激徴候と急性意識障害が高頻度に認められる。意識障害の程度は覚醒度低下から高度意識障害、幻覚・妄想、錯乱など意識の変容と様々であり、また、亜急性の人格変化や見当識障害で発症するものも少なくない。痙攣は 46~72% と中~高頻度に、片麻痺や記憶障害など局在徴候は低~中頻度に認められ、ミオクローヌスなど不随意運動がみられることもある (表 1)。臨床病型として側頭葉、辺縁系に病巣を示すものが HSE の最も代表的な病型である (図 1)。従来 of 脳炎以外の神経系への侵襲として、髄膜炎、再発性髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎)、脊髄炎があり、最近 is 特発性末梢性顔面神経麻痺 (ベル麻痺) の主な原因ウイルスとしても HSV が判明した。HSE では少数であるが再発例がある。また、PCR 法による診断精度の向上により、完全回復するような軽症例、神経学的局在徴候がなく画像所見で異常を認められない非典型例も指摘されている。