

〈原著〉

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の後遺症の検討

庄司 紘史¹, 迫 香織², 田中 良², 小池 文彦³, 中原 啓介⁴,
宇都宮英綱⁵, 田畑 絵美⁶, 江里口 誠⁶, 高橋 幸利⁷

要約

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の報告が増加しているが, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎および類縁疾患3症例の後遺症に関し, 知能, 記憶, 日常生活活動 (ADL) を中心に神経心理学的評価を実施した。

症例1では, 発症2年後に近時記憶障害, 前向・逆行性健忘などの健忘症候群, 痙攣発作が残存し, 症例2では, 6, 12ヵ月で健忘症候群に加え全般的知的機能の低下, 注視性眼振, ミオクローヌス, 小脳症状, 下肢麻痺などの廃用症候群を示し, 症例3においては, 6, 12ヵ月の時点で全般的知的機能の低下, 脱抑制, 幼児化, 下肢麻痺などの廃用症候群を呈した。症例1はNHAEに該当し, 限局した海馬体などの限局した辺縁系病変に対応した純粋健忘症候群と考えられ, 症例2では急性期NHAEと考えられたが後遺症の検討においてより広い病変が推定され, 症例3は卵巣奇形腫を伴う抗N-メチル-Dアスパラギン酸受容体 (NMDAR) 抗体陽性脳炎で全脳炎にも位置づけられ, 記憶障害は目立たず, 知的低下, 脱抑制, 幼児化, 下肢麻痺などを示していた。後遺症の検討において症例2は症例1, 3の中間的な症例と考えられ, 病態解明の一助となることを示唆している。

キーワード: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 単純ヘルペス脳炎, 抗グルタミン酸受容体抗体, 抗NMDAR抗体脳炎

I. はじめに

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHAE) は, 急性脳炎像を示し, 痙攣発作, 記憶障害などを中核とし, 両側海馬・扁桃体など大脳辺縁系にMRI異常所見を認める。髄液からのherpes simplex virus (HSV) へのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 陰性, 酵素抗体 (EIA) 検索などでHSV抗体陰性で, 単純ヘルペス脳炎 (ヘルペス脳炎) から分離され, 髄液サイトカインの検討では, interleukin (IL)-6の軽度増加とinterferon (IFN)- γ の変動はなく, 直接の感染というより免疫学的機序が推論されている^{1,2)}。

NHAEはヘルペス脳炎, 傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトラムを組み, 多彩な成因・病態が報告され多くの亜型群を形成しているが (表1), 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ サブユニット (GluRe2) 抗体, 抗N-メチル-Dアスパラギン酸受容体 (NMDAR-type GluR) 抗体, 抗電位依存性カリ

ウムチャンネル (VGKC) 抗体など辺縁系脳炎・脳症の主要な病態に絡む抗神経抗体が検出され, 自己免疫機序を巡って活発な展開をみている^{3,4)}。後遺症に関する検討は少なく, いくつかの亜型群があるがそれらの差異, 単純ヘルペス脳炎 (ヘルペス脳炎) の後遺症とどう異なるのか, どの時点で評価するかなどの問題点がある。今回, 3例の辺縁の疾患 (NHAE, 抗NMDAR抗体陽性脳炎) を神経心理学的に評価する機会を得たので報告する。

II. 症例

症例1. 50歳, 男性

xx年7月下旬, 大阪での発症, 発熱, 落ちつきなく多弁, 動悸, 体調不良, 4日後ぐったりしたところを同僚に発見され, 近くの基幹病院へ入院。体温38.4℃, 日本昏睡尺度 (JCS) 300, 項部硬直なし, ミオクローヌス, ついで, 発作性心房細動, 痙攣重積状態へ移行し人工呼吸器管理となる。アシクロビル (ACV), 抗菌薬開始, CRP陰性, HSV, human herpesvirus (HHV)-6など陰性, 髄液は3回実施されているが異常なし。MRIでは, 病初期に変化なく, 6病日両側海馬・扁桃体, 前障の信号変化を認め, 20病日には前頭葉内側部, 帯状回, 島皮質などへ拡大し, 非ヘルペス

所 属: ¹国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部

²柳川リハビリテーション病院内科

³神経内科

⁴リハビリテーション科言語聴覚

⁵放射線診断部

⁶佐賀大学神経内科

⁷国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

受付日: 2009年9月24日

表1. 症例のまとめ

症 例 発 症 年 齢・性別	臨床診断	MRI 画像	髄液所見 抗 GluR 抗体	後 遺 症 1年*, 2年**
症例 1 xx 年 7 月 50歳, 男性	非ヘルペス性辺縁系脳炎	両側 海馬・扁桃体・前障・直 回・帯状回・島皮質	細胞数 1/μl 抗 GluRe 2 抗体 IgM, IgG (+)	**健忘症候群 症候性てんかん
症例 2 xx 年 5 月 36歳, 男性	非ヘルペス性辺縁系脳炎	両側 海馬体・扁桃体	細胞数 6/μl 抗 GluRe 2 IgG (±)	*知的機能の低下・記憶 障害, 歩行器で可能
症例 3 xx 年 4 月 23歳, 女性	卵巣奇形腫を伴う抗 NMDAR 抗体脳炎	白質の散在性 斑状病変	細胞数218/μl 抗 NMDAR 抗体 (+)	*知的機能の低下, 幼児 化, 脱抑制, ADL はほ ぼ自立

性辺縁系脳炎と診断される⁵⁾。入院 5 病日の髄液抗 GluRe 2 IgM, IgG 抗体陽性, ついで副腎皮質ステロイドパルス, バルブプロ酸, クロナゼパム併用, 逆向性健忘が残り, 3 ヶ月後, 当リハビリテーション病院へ転入院した。

転入院時, 部屋や訓練室がわからない状態がつづく。Raven colored progressive matrix (RCPM) 34/36 (年齢平均34.2±2.1), 数唱 6 桁。Wechsler memory scale-revised (日本版, WMS-R); 言語性記憶指標 (言語性) 93, 視覚性56, 一般的79, 注意/集中力98, 遅延再生50以下で, 顕著な近時・遠隔記憶障害を示した。前向性健忘, 約3年間の逆向性健忘, 作話 (-), 注意の転換や分配などが苦手, 軽度の下肢筋力低下, Functional independence measure (FIM) 124/126と activities of daily living (ADL) 自立度は保たれていた。MRIにおいて前頭葉内側部の萎縮・一部高信号病変を認めた (図 1 a)。脳波では, 速波優位で突発性異常波は認めない。職場復帰をゴールとし, パソコン操作, メモ等リハビリを開始した。6 ヶ月後, WMS-R; 言語性106, 視覚性98, 一般104, 注意/集中力97,

遅延再生86と改善を示したが, 数唱 6 桁, Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R); 言語性 IQ (VIQ): 120, 動作性 IQ (PIQ): 106, Total IQ (TIQ): 115と知的機能は良好で, 健忘症候群が残存した。コンピューター関連の仕事への復帰を狙い実家のリハビリ病院へ転院しその後自宅療養されている。1年6 ヶ月後, 記銘すること, 記憶を取り出すことの困難さ, もどかしさがあるという。右手脱力・意識消失発作などの症候性てんかんがみられる。前向性健忘, 病前2年間の逆向性健忘がみられ, 2年後も健忘症候群を示し, 抗痙攣薬を継続 (バルブプロ酸1.2g/日, クロナゼパム 2 mg/日) し自宅での療養中である。

症例 2. 36歳, 男性

xx 年 5 月 下痢, 翌日40℃の発熱, 発熱1週間つづくも救命士の仕事継続, ついで痙攣, 意識消失, 不穏状態になり近くの基幹病院へ入院。意識は昏迷, 共同偏視なし, 項部硬直なく, 病的反射なし。抗痙攣薬, ACV 投与開始, 痙攣重積に移行し, 人工呼吸器管理となり, 副腎皮質ステロ

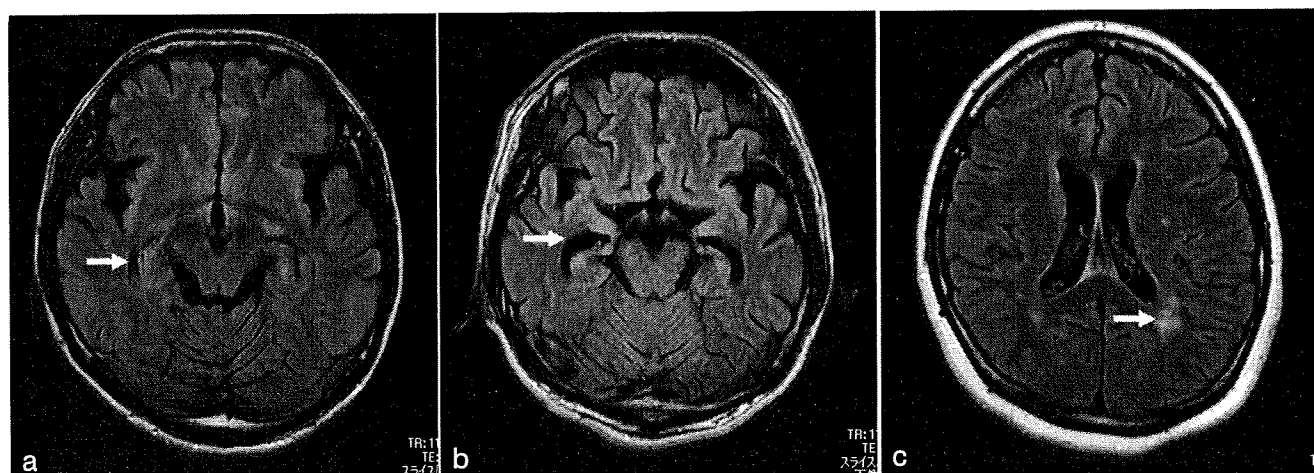


図 1. MRI 所見, 左から症例 1(a), 2(b), 3(c); 症例 1, 2では両側海馬体・海馬傍回, 扁桃体の萎縮, 海馬体の高信号残存, 症例 3では散在性の斑状影を示す。

イドパルス投与，免疫グロブリン5 g/日，5日間が実施された。脳波で周期性一側てんかん型放電（PLEDs），MRIでは両側側頭葉内側高信号病変を認めた。各種ウイルス抗体陰性。髄液所見；細胞数6/μl，蛋白46mg/dl，糖83mg/dl，HSV DNA（-），血清抗GluRε2 IgG抗体（-），髄液GluRε2 IgG抗体（±）。悪性腫瘍は否定され，非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された。4ヵ月後人工呼吸器離脱し，ジアゼパム，フェノバルビタール，クロナゼパムなどが投薬され，6ヵ月後当リハビリテーション病院へ転入院した。

転入院時，体温37℃，車椅子使用，病識の低下，注意障害，Mini-mental scale examination（MMSE）20/30。発話良好だが喚語困難，発病時から5ヵ月の記憶はなく，救命士として勤務していたことや結婚し子供さんのことは記憶にあるが発病前3年間は不正確，前向・逆向性健忘を示す。注視性眼振（+），左顔面・左上肢ミオクローヌス，四肢；両下肢につよい萎縮・脱力（廃用症候群）を認めた。MRI；両側海馬体の萎縮（+），一部高信号を認めた（図1b）。WAIS-R；VIQ78，PIQ65，TIQ69，WMS-R；言語性84，視覚性50，一般71，遅延再生69，FIM；44/126。高次機能障害，廃用症候群へのリハビリを開始した。9ヵ月後，CRP（+），髄液細胞正常，蛋白85mg/dl。起立可能，ベットへの移動可能，見当識良好，発病当時の健忘，逆向性健忘を示し，作話（-）。注視眼振，顔面・顎・上肢のミオクローヌス，小脳性言語，左につよい小脳症状を認める。下肢遠位部の萎縮，粗大力の低下3+，アキレス腱反射低下を認めた。

1年後，WAIS-R VIQ86，PIQ74，TIQ79，WMS-R 言語性102，視覚性78，一般94，遅延再生83と改善傾向を認めた。歩行器での歩行が可能となり，FIM102/126，抗痙攣薬（フェノバルビタール200mg/日，ゾニサミド200mg/日，クロナゼパム2mg/日）が継続され，退院し自宅療養中である。

症例3. 23歳，女性

xx年4月 美容関係の職種に就いていたが，頭痛，嘔気，顔面のぴくつきで発症。1週間後より幻視，幻聴，妄想などが出現，髄膜脳炎として大学病院へ入院した。発熱なし，JCS3，項部硬直軽度。髄液所見で細胞数218/μl，蛋白114mg/dl，糖軽度低下，HSV-PCR陰性，抗GluRε2抗体陽性，抗NMDAR抗体陽性，MRI FLAIRでは深部白質小斑状病変を認めた。骨盤CTにて2.5cmの右卵巣奇形腫が検出され，卵巣奇形腫関連NMDAR抗体脳炎と診断されている。抗ウイルス薬，抗結核薬，副腎皮質ステロイド投与，顔面の不随意運動，痙攣重積，人工呼吸器管理を施行し

た。血漿交換療法，免疫グロブリン大量療法，ついで卵巣奇形腫の手術後，2ヵ月後不随意運動は消失し人工呼吸器を離脱し，プレドニゾロン，バルプロ酸継続，6ヵ月後当リハビリテーション病院転入院。

転入院時，JCS10，傾眠傾向，指示には反応できる。摂食障害（+），不随意運動はなく，四肢の腱反射左右差はみられないが，下肢は廃用症候群。記憶・注意障害，摂食機能障害，廃用症候群に対し，評価と訓練が開始された。母親への依存性がつよく，職員に対しても甘えた様な応答，幼児性，脱抑制を認めた。腱反射は亢進，Babinski反射両側陽性。MRI；白質の散在性病変を認めた（図1c）。数唱5桁，逆向性記憶障害はなく，老研版高次脳機能検査にて，物語の記憶；直後7/15，遅延再生（30分後0/15），WAIS-R VIQ51，PIQ46，TIQ40と知能・記憶の全般的な低下を示したが，1ヵ月後には遅延再生は6/15と改善を示した。9ヵ月後，車椅子使用，歩行器での100m程度歩行可能。病気になったときのこと，自分の病気のことははっきりしない。知的水準のレベルは上昇，幼児性は改善しており，腱反射は全般的に亢進，Babinski反射両側陽性を示す。WAIS-R IQ79と改善，ADLはほぼ自立可能となり，FIM100/126。プレドニゾロン2.5mg/日，カルバマゼピン600mg/日，クロナゼパム1mg/日継続，退院し自宅療養中である。

症例のまとめ（表1，2）

症例1はNHALEに該当し，発症3ヵ月から2年にかけて近時記憶障害・前向性健忘を主体とした純粋健忘症候群，痙攣発作の後遺症が残った。症例2では，急性期NHALEと診断されたが，6，12ヵ月で前向・逆向性健忘と併せ，全般的知的機能の低下，注視性眼振，ミオクローヌス，小脳症状，下肢麻痺などの廃用症候群を示し，後遺症の検討ではより広い病変が推定された。症例3においては，卵巣奇形腫を伴う抗NMDAR抗体陽性脳炎であったが，6，12ヵ月の時点で全般的知的レベルの低下，前向・逆向性健忘は目立たず，幼児化，脱抑制，下肢麻痺などの廃用症候群を呈した。

Ⅲ. 考 察

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）は急性脳炎像を示し，痙攣発作，記憶障害などを中核とし，海馬・扁桃体など大脳辺縁系に両側性MRI異常所見を認める。髄液所見は軽度なことが多く，髄液からのHSV PCR，EIA 検索でHSV陰性で，

表 2. 知能・記憶・ADL

症 例	知的機能	記 憶	そ の 他	ADL (FIM)
症例 1 3 ヶ月	RCPM 34/36	WMS-R; 言語性93, 視覚性56, 一般79, 注意/集中98, 遅延再 生50以下,	注意の転換・分配の 障害	124/128
6 ヶ月	WAIS-R VIQ 120, PIQ 106, TIQ 115	WMS-R; 言語性106, 視覚性98, 一般104, 注意/集中97, 遅延再 生86		124/128
1年6 ヶ月	MMSE 29/30	健忘症候群持続	症候性てんかん	
症例 2 6 ヶ月	WAIS-R VIQ 78, PIQ 65, TIQ 69	数唱 6 桁 WMS-R; 言語性84, 視覚性50, 一般71, 遅延再生69	病識の低下, 注意障 害, 眼振, ミオクロー ヌス, 小脳症状, 歩 行障害	44/126
9 ヶ月	WAIS-R VIQ 86, PIQ 74, TIQ 79	WMS-R; 言語性102, 視覚性78, 一般94, 遅延再生83		87/126
1年				102/126
症例 3 6 ヶ月	WAIS-R VIQ 51, PIQ 46以下, IQ 40以下	数唱 5 桁 老研式高次脳検査にて, 物語の 記憶; 直後 7/15, 遅延 (30分 後 0/15) → 6/15	摂食障害, 注意障害, 幼児化, 脱抑制	44/126
9 ヶ月	WAIS-R VIQ 77, PIQ 77, TIQ 73			100/126
1年				

RCPM; Raven colored progressive matrix, WAIS-R; Wechsler adult intelligence scale-revised, WMS-R; Wechsler memory scale-revised, FIM; Functional independence measure

表 3. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患 (2009. 9)

- ・単純ヘルペス脳炎, HHV-6 などウイルス関連辺縁系脳炎
- ・非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (抗 Glu Re 2 抗体)
- ・傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症
- ・卵巣奇形腫を伴う抗 NMDA 抗体陽性脳炎
- ・若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎
- ・抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎・脳症
- ・自己免疫疾患性辺縁系脳炎・脳症
- ・けいれん重積後
- ・妊娠に関連した辺縁系脳炎・脳症

表 4. 辺縁系脳炎・脳症の鑑別要点

名 称	臨床症状	MRI 画像	病 変	髄液所見 IL-6・IFN-γ	PCR 抗 GluR 抗体	治 療 転 帰
単純ヘルペス 脳炎	急性, 発熱, 髄 膜刺激症状, 記 憶, 痙攣	側頭葉, 海馬・ 扁桃体, 島回, 眼窩回, 一側優 位	側頭葉, 辺縁系, 炎症壊死, 核内 封入体 (+)	細胞増加 IL-6・IFN-γ 増加	HSV PCR 陽性, HSV 抗体	アシクロビルが 有効 約30-40%社会 復帰
非ヘルペス性 急性辺縁系脳 炎	発熱, 言動異常, 痙攣	両側 海馬・扁桃体・ 辺縁系	海馬領域のミク ログリアの増加	軽度増加, 一部細胞増加 を欠く	抗 GluRe 2 (NR 2B) 抗体 陽性	副腎ステロイド, 記憶障害, 痙攣 発作
抗 NMDAR 抗体脳炎	精神病期 無反応期 不随意運動期, 緩徐回復期	約25%で海馬・ 扁桃体, 脳実質 の変化に乏しい	中脳辺縁系 前頭前野 大脳皮質	軽度増加, 一部細胞増加 を欠く	抗 NMDAR (NR 1 + 2B) 抗体陽性	卵巣奇形腫切除 術, 副腎ステロ イド, IVIg 遷延した経過を たどる
抗 VGKC 抗 体 辺 縁 系 脳 炎・脳症	亜急性, 健忘, 幻覚, 痙攣	海馬・扁桃体	辺縁系	多くは正常	抗 VGKC 抗体 陽性	副腎ステロイド, IVIg, 血漿交換

GluR; グルタミン酸受容体, NMDAR; N-メチル-D アスパラギン酸受容体, VGKC; 抗電位依存性カリウムチャンネル, IVIg; 免疫グロブリン大量療法

髄液サイトカインに関するヘルペス脳炎との比較検討では、ヘルペス脳炎においてはIFN- γ の上昇がみられたが、NHALEでは変動がなく直接の感染というより免疫学的機序が推論された^{1,2)}。

当初抗Hu, Yo抗体陰性とされたが³⁾, 抗GluR ϵ 2抗体など細胞膜抗神経抗体が検出されてきた。行動異常, 思考減裂などの異常言動で発症する急性辺縁系脳炎・脳症の一群において抗GluR ϵ 2抗体が見出された点が注目される^{6,7)}。望月ら⁸⁾は抗GluR ϵ 2抗体陽性のNHALE剖検例を報告, 呈示した症例2は, 能登ら⁹⁾により抗GluR ϵ 2抗体陽性のNHALEと位置づけられた。多くの臨床例が集積されてきたが³⁾, 亜急性発症例や髄液細胞増加がみられない脳症型ともいべき症例群も少なくなく, 急性を外し, 非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の名称で包括されてきている。非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の周辺には多くの亜型群が存在するが, 抗GluR ϵ 2抗体陽性例が主要な一群を形成しているものと考えられる(表3, 4)。一方, 抗GluR ϵ 2抗体がRasmussen脳炎, ヘルペス脳炎など各種脳炎・脳症で陽性になる点, 一次的に病因に絡むのか否かはなお論議がある。

2007年Dalmauら⁹⁾によって卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗NMDAR-type GluR抗体陽性脳炎が報告された。卵巣奇形腫に随伴した抗NMDAR抗体陽性脳炎の25%が辺縁系に主座があるとされるが, 中脳辺縁系・前頭前野・大脳皮質と病変の範囲が広く, 遷延した経過をたどる特徴がみられる¹⁰⁾。亀井ら¹¹⁾は若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJFNHE)として, この症例群と卵巣奇形腫を伴うNMDAR抗体陽性脳炎とほぼ同一であることが判明してきた。抗電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)抗体関連においては低Na血症, 脳症型が多いなどの特徴がある¹²⁾。

今回検討した3例は, 症例1は急性期NHALEと診断されており, 症例2では, 画像的には両側側頭葉内側一海馬・扁桃体に主座を示し悪性腫瘍は否定的でNHALEと診断され, 症例3は卵巣奇形腫を伴う抗NMDAR抗体陽性脳炎である。後遺症には, 精神・知能・記憶, 廃用症候群などが問題になるが, 従来, 厚労省班会議ではこれらの評価にBarthel indexが使用されている。本研究では主としてWAIS-R, WMS-R, FIMを用いて評価した。後遺症への移行の時期に関し, ヘルペス脳炎の場合, 1年程度で固定し後遺症へ移行するが³⁾, 卵巣奇形腫関連の脳炎では1年後も改善を示し5-6年長期での社会復帰が論じられている¹³⁻¹⁵⁾。

Asaokaら¹¹⁾のNHALE6症例群では, 2例の発

症6ヵ月の時点では, 痙攣発作, 健忘症候群を呈し入院療養中, あるいは車椅子レベルの後遺症が記載され, 残る4例中2例では, 6~12ヵ月以内に社会復帰, 2例は自宅療養と記載されている。我々の症例1のNHALEでは, 発症6ヵ月~2年で即時記憶・知的レベルの保持, 近時記憶障害・前向性健忘を示す健忘症候群が残存し, 自宅療養を余儀なくされている。厚労省の研究班HPでのNHALE予後欄¹⁵⁾では, 急性期病院退院時あるいは最終観察時とされるが, 詳細は不明ながら, 精神・知能・記憶・運動障害の検査項目の中では他の項目に比べ記憶障害が約60%と高頻度に障害されている点が指摘されている。NHALEの症例1の場合, ヘルペス脳炎後遺症6例との比較では類似した健忘症候群を呈していた。一方ではヘルペス脳炎で高頻度に観察された性格変化, 嗅覚・味覚障害はみられなかった¹⁶⁾。

症例3の抗NMDAR抗体脳炎においては, 6ヵ月から1年後において, WAIS-R TIQ40~73を示し, 前向・逆向性健忘は目立たず, 症例1とは対照的に知的レベルの全般的な低下, 幼児化, 脱抑制などが観察され, 1年6ヵ月後自宅療養中である。卵巣奇形腫を伴う抗NMDAR抗体陽性脳炎の臨床は前駆期, 精神病期, 無反応期, 不随意運動期, 緩徐回復期などに分けられ, 経過は遷延する特徴が指摘されているが, 数年での職業への復帰が期待できるという。症例2では, 急性期画像的には限局した側頭葉内側一海馬・扁桃体病変を示し, 症例1と同様NHALEと急性期診断された。6, 12ヵ月で, 近時記憶障害・逆向性健忘, 併せて知的レベルの低下, 注視性眼振, ミオクローヌス, 小脳症状, 下肢麻痺などの廃用症候群など示し, 後遺症の検討では症例3に類似した全脳炎とも位置づけられる。

症例数が少なく, 十分な期間の検討とは言えないが, 後遺症の評価において, NHALEと抗NMDAR抗体陽性脳炎との差異, 中間的な症例の存在など提起していると思われる。

まとめ

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎および類縁疾患3症例の後遺症を知的機能, 記憶, ADLを経時的に評価した。症例1は限局性のNHALE, 症例3は奇形腫関連の広範な抗NMDAR脳炎, 症例2は中間的な症例と考えられた。

症例1のNHALE例では, 発症後2年の時点で純粋健忘症候群, 症候性てんかんがみられ, 症例2では, 1年後で健忘症候群と共に全般的知的レベルの低下, 眼振, ミオクローヌス, 小脳症状, 下肢麻痺などの廃用症候群を示し, 症例3の抗

NMDAR 抗体脳炎例においては, 1 年の時点で記憶障害は目立たず全般的知能の低下, 幼児化, 脱抑制, 下肢麻痺などの廃用症候群を呈した. いくつかの亜型群が存在するが, 後遺症の検討は病態解明の一助にもなろう.

- 15) 庄司紘史: ヘルペス脳炎とその周辺. 永井書店 p32-34, 2009
- 16) 田宮愛, 深浦順一, 田中薫, 庄司紘史, 宇都宮英綱: 単純ヘルペス脳炎の後遺症. 神経内科 69: 478-482, 2008

謝 辞

本研究は, 厚生労働科学研究費 (急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究, H20-こころ一般-021) の補助をうけて行われました.

文 献

- 1) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T: Non-herpetic acute limbic encephalitis. *Intern Med* 43: 42-48, 2004
- 2) Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis. *Cytokine* 44: 149-153, 2008
- 3) 特集非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—その I. *神経内科* 59: 1-56, 2003
- 4) 特集自己免疫性辺縁系脳炎—病態研究の進歩. *Clin Neurosci* 26: 497-570, 2008
- 5) 能登祐一, 森敏, 川上理, 山田圭介, 高橋幸利: MRI で経過を追った非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例. *神経内科* 68: 379-382, 2008
- 6) 根本英明, 高橋幸年, 湯浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE). *Neuroinfection* 10: 44-46, 2005.
- 7) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野: 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン受容体自己免疫の病態. *Clin Neurosci* 26: 508-511, 2008
- 8) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y: Acute limbic encephalitis: a new entity? *Neurosci Lett* 394: 5-8, 2006
- 9) Dalmau J, Turzen E, Wu HY, Masjuan J, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 61: 25-36, 2007
- 10) 飯塚高浩: 抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎の病態. *Clin Neurosci* 26: 516-522, 2008
- 11) 亀井聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩* 48: 827-836, 2004.
- 12) 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* 223: 281, 2007
- 13) 厚労省の研究班 HP での NHALE 予後診断スキーム, 2009
- 14) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *New Engl J Med* 314: 144-149, 1986

A Study of Sequelae in Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis

Hiroshi SHOJI¹⁾, Kaori HAZAMA²⁾, Ryou TANAKA²⁾, Fumihiko KOIKE³⁾, Keisuke NAKAHARA⁴⁾,
Hidetsuna UTSUNOMIYA⁵⁾, Emi TABATA⁶⁾, Makoto ERIGUCHI⁶⁾, and Yukitoshi TAKAHASHI⁷⁾

Summary

In Japan, the prevalence of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), characterized by a lack of evidence of the HSV genome or ELISA antibody, has shown an upward trend. Intelligence and memory impairment, personality change, and disuse syndromes have often remained. In this study, the sequelae in three patients with NHALE and related encephalitis are analyzed. Neuropsychological tests such as the Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R), Wechsler memory scale-revised (WMS-R), and functional independence measure (FIM) were conducted to assess the sequelae 1 to 2 years after the onset in these three patients.

Patient 1, who had been diagnosed with NHALE at the acute stage, showed prominent amnesic syndrome with intact intelligence and immediate memory. Patient 2 with NHALE showed memory and intelligence impairment, involuntary movement, and paresis in both legs as disuse syndrome. Patient 3, who was diagnosed with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) -positive encephalitis, showed intelligence impairment, a childish attitude, and paresis in both legs as disuse syndrome. MRI in Patients 1 and 2 showed localized abnormal signal lesions bilaterally in the hippocampus and amygdala, whereas MRI in Patient 3 showed disseminated lesions in the whole brain.

In the one-to-two-year follow-up study, patient 1 with NHALE continued to exhibit moderate amnesic syndrome corresponding to bilateral localized hippocampus lesions. Patient 3 with NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma showed general intelligence impairment, a childish attitude, and paresis in both legs as disuse syndrome reflecting diffuse encephalitis, and Patient 2 diagnosed with acute-stage NHALE presented sequelae rather similar to those of Patient 3 with NMDAR encephalitis. Thus, our study implies that the analysis of sequelae can help to clarify the pathophysiology of NHALE and related disorders.

Key words; non-herpetic acute limbic encephalitis, herpes simplex encephalitis, anti-glutamate receptor antibody, anti-NMDAR antibody, sequelae

FROM : ¹ Department of Occupational Therapy, School of Fukuoka Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, Okawa, Fukuoka 831-8501, Japan

² Department of Internal Medicine, ²Department of Neurology

³ Department of Internal Medicine

⁴ Department of Speech, Language and Hearing Science

⁵ Diagnostic Radiology, Yanagawa Rehabilitation Hospital

⁶ Department of Neurology, Saga Medical School

⁷ National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

症例報告

カルバマゼピン内服後に急激な血圧上昇と Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome を呈した 21 歳男性例

古田 夏海* 藤田 行雄 関根 彰子 池田 将樹 岡本 幸市

要旨：症例は右特発性三叉神経痛の 21 歳の男性である。カルバマゼピン (CBZ) の内服開始後にすみやかに痛みは軽減したが、急激に血圧が上昇し、意識障害を発症した。頭部 MRI で両側の後頭葉、頭頂葉および前頭葉に血管原性浮腫をみとめ、高血圧にともなう reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) と診断した。降圧療法およびステロイド投与で意識障害は改善したが、降圧剤への反応は不十分であり、CBZ 内服中止にて血圧は正常化した。CBZ 単剤で高血圧をきたした報告はまれであり、これまでに RPLS をおこした報告例はないが、血圧上昇の原因薬剤として CBZ も考慮する必要がある。

(臨床神経, 49 : 191—193, 2009)

Key words : カルバマゼピン, 高血圧, RPLS, 特発性三叉神経痛

はじめに

カルバマゼピン (carbamazepine : CBZ) は、てんかんや三叉神経痛に対し日常臨床で頻用される抗てんかん薬の 1 つである。その副作用としての高血圧の報告は少ない¹⁾。CBZ 単剤で急激な血圧上昇をきたし、その結果 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) をおこしたと考えられる症例を経験したので報告する。

症 例

患者：21 歳，男性，大学生。

主訴：右顔面の痛み。

既往歴：小児喘息（中学 1 年まで）。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

生活歴：機会飲酒，喫煙なし。

常用薬：なし。

現病歴：平成 20 年 3 月下旬より右頬部，右口唇に発作性の激痛が出現した。そのために食事摂取できなくなったため，発症から 7 日後に当科に入院した。

現症：身長 163cm，体重 51kg，血圧 110/60mmHg，一般身体所見に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明。右三叉神経第 2，3 枝領域に trigger point を有する発作性疼痛あり。運動系，小脳系，腱反射，自律神経系に異常所見なし。

検査所見：血液検査では，WBC 11,400/ μ l，IgE 2,057mg/dl

と上昇をみとめたが，血算，一般生化学，凝固系，免疫系すべて正常であった。髄液検査も正常であった。入院時の頭部 MRI では異常所見をみとめなかった。

入院後経過：特発性三叉神経痛と診断し，入院初日より CBZ 200mg/日の投与を開始し，第 3 病日に 400mg/日まで増量した。CBZ 内服開始後，疼痛は軽減し食事摂取も可能となった。一方で，急激な血圧上昇がみられ，第 5 病日には 170/126mmHg まで上昇し，その後も高血圧が続いた。二次性高血圧の鑑別のための内分泌検査では，交感神経系の活性亢進（ノルアドレナリン 1.18ng/ml，アルドステロン 628pg/ml，レニン活性 4.2ng/ml/h）がみとめられた。腹部エコー，腹部 CT では副腎に異常所見をみとめなかった。第 8 病日に問いかけに対する反応が低下した。血糖やアンモニアは正常範囲内であり，低酸素血症，高炭酸ガス血症はみられなかった。CBZ の血中濃度は 6.4 μ g/ml と治療域であった。脳波は 6~7Hz の θ 波の混入がみられたが，局在性，左右差はなく，明らかな癲癇性棘波はみとめなかった。第 9 病日の頭部 MRI では，両側の後頭葉，頭頂葉および前頭葉の皮髄境界付近の一部に，T₂強調像 (T2WI)，FLAIR 像で高信号病変をみとめた (Fig. 1A)。同部位は拡散強調像 (DWI) では等信号，ADC 値は上昇し (Fig. 1B)，ガドリニウムによる造影効果はなく，これらは血管原性浮腫と考えられた。

高血圧が続く間に意識障害を呈し，かつ MRI 所見の特徴からも RPLS をうたがいが，直ちにニカルジピン 2mg/時の静脈内投与を開始し，同時にメチルプレドニゾロン 1,000mg/日のパルス療法を 3 日間併用した。第 12 病日よりニカルジピンからアムロジピン 5mg/日の内服に変更した。第 15 病日には意

*Corresponding author: 群馬大学大学院脳神経内科学 [〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]

群馬大学大学院脳神経内科学

(受付日：2008 年 11 月 19 日)

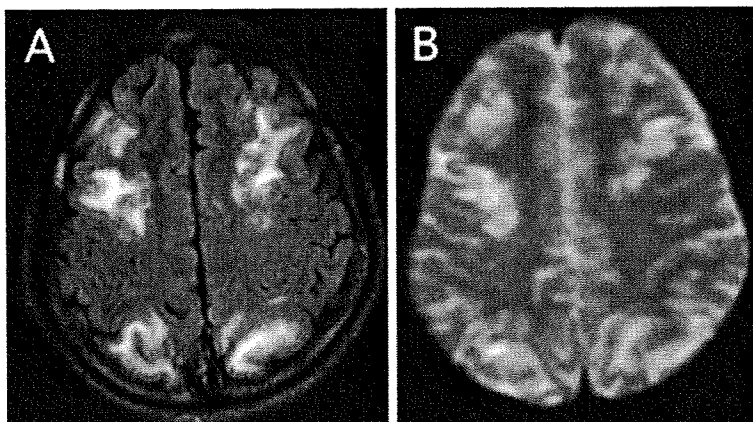


Fig. 1 MRI images 9th hospital day.

A: FLAIR image. (A; 1.5T TR/TE 9,000/129). Diffuse high signal intensity lesions were detected in the bilateral fronto-parieto-occipital subcortical white matter.
B: ADC image demonstrated high intensity in the same area.

識はほぼ清明となったが、降圧の効果は不十分であった。この原因としてCBZの副作用の可能性も考え、第15病日にCBZ内服を中止し、さらに第16病日よりバルサルタン40mg/日の内服を開始したところ徐々に血圧が正常化し、その後降圧薬の服用なしで正常血圧となった。CBZ内服中止後も三叉神経痛の再発はみられなかった。

第26病日の頭部MRIでは、第9病日にみられた両側の後頭葉、頭頂葉および前頭葉の病変の消失をみとめた。MRAでは、経過を通じて明らかな血管攣縮はみとめられなかった。

考 察

本例はCBZの内服開始後に、急激な血圧上昇と意識障害がみられ、MRI上で可逆性の白質病変がみとめられた。意識障害の原因としては、血圧の急激な上昇後に特徴的な頭部MRI所見を呈していること、また意識障害をきたす他の原因が否定されていることからRPLSと診断した²³⁾。

一方、本例では意識障害や画像所見の改善にくらべて、血圧のコントロールに苦慮した。本例は高血圧の既往はなく、入院後に急激な血圧上昇が生じた。この原因として、疼痛によるものは、痛みが軽減しているにもかかわらず、血圧上昇がみられていることから考えにくいと思われる。また、二次性高血圧をきたす疾患もみとめられなかったため、CBZの副作用による血圧上昇が考えられた。

CBZ単独による血圧上昇の報告は、過去に2例がある。1例目は20歳男性で高血圧の既往はなく、痙攣に対してCBZを投与したところ血圧上昇がみられ、CBZの投与中止にて血圧が正常化した。この論文では抗利尿ホルモン(ADH)の分泌が亢進した結果、血圧上昇が生じた可能性が推測されている⁴⁾。CBZはADHの分泌を刺激することが知られており⁵⁾、血管平滑筋細胞に存在するADHの受容体に作用して血管収縮をおこし、血圧上昇作用を発現する⁶⁾。本症例では水利尿不全、体液貯留、低Na血症などのADHの分泌過剰を示唆する

所見をみとめなかった。2例目は33歳男性で、痙攣発作に対してCBZを投与したところ血圧上昇がみられた¹⁾。この論文の著者らは、CBZは三環系抗うつ薬と同じ分子構造を有しており、三環系抗うつ薬は、交感神経末端でのカテコラミン再取り込みを抑制することによって血圧上昇が生ずると考えられている⁷⁾。本例でも血中の交感神経系の活性亢進がみられたことから、交感神経末端でのカテコラミン再取り込み抑制の機序による血圧上昇が推測される。また本例で、ニカルジピン、アムロジピンの効果が乏しかった原因としては、CBZによるCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬がすみやかに代謝された可能性が考えられる⁸⁾⁹⁾。

RPLSは高血圧だけでなく、免疫抑制薬などの様々な薬剤が原因となり発症することが知られている²⁾¹⁰⁾。一般に薬剤が原因となるRPLSではその発症に血管内皮細胞障害の関与が考えられているが、これまでにCBZで血管内皮細胞障害をおこしたとする報告はなかった。このことから、本例ではCBZによる急激な血圧上昇によりRPLSを発症したものと考えた。CBZ単剤で高血圧をきたした報告はまれであり、これまでにRPLSをおこした報告例はない。CBZの投与開始後に血圧上昇がみられたばあいには、その原因として本薬も考慮する必要がある。また降圧薬の選択にはその相互作用にも留意する必要があると考えられた。

本論文の要旨の一部は、第186回日本神経学会関東地方会(2008年9月、東京)で発表した。

文 献

- 1) Jette N, Veregin T, Guberman A: Carbamazepine-induced hypertension. *Neurology* 2002; 59: 275—276
- 2) 中島雅士: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). *脳神経* 2005; 57: 767—777
- 3) Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Internal Med J* 2005; 35: 83—90

- 4) Bo GP, Cocito L, Maffini M, et al: Iperensione arteriosa da carbamazepine (Arterial hypertension caused by carbamazepine). Riv Neurol 1987; 57: 333—335
- 5) Ropper AH, Brown RH: Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed, McGraw-Hill, New York, 2005, pp 483—486
- 6) 大磯ユタカ: ADH 受容体異常症. 現代医学 1997; 44: 399—403
- 7) 川村祐一郎, 平山智也, 長谷部直幸ら: 薬剤誘発性高血圧自律神経系に作用するもの. 血圧 1999; 6: 900—902
- 8) Iaria P, Blacher J, Asplanato M, et al: Une nouvelle cause d'hypertension artérielle résistante (A new cause of resistant arterial hypertension: coprescription with anticonvulsant treatments). Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 1005—1008
- 9) 古郡規雄, 高畑武功, 立石智則: Carbamazepine 併用によって Nilvadipine の降圧効果の減弱をみた症例. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2002; 33: 143S—144S
- 10) 千葉厚郎: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Annual Review 2002 神経, 柳沢信夫ら編, 中外医学社, 東京, 2002, pp 158—165

Abstract

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with carbamazepine-induced hypertension

Natsumi Furuta, M.D., Yukio Fujita, M.D., Akiko Sekine, M.D.,

Masaki Ikeda, M.D. and Koichi Okamoto, M.D.

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

A 21-year-old man developed idiopathic trigeminal neuralgia, and was admitted to our hospital. Although neuralgia was promptly resolved after oral carbamazepine (CBZ) administration, he developed arterial hypertension (from 110/60 mmHg to 170/126 mmHg) followed by consciousness disturbance several days after the initiation of carbamazepine. MRI T2-weighted, FLAIR and ADC images demonstrated transient hyperintense lesions of the bilateral fronto-parieto-occipital subcortical white matter. These lesions showed isointensity on diffusion-weighted images. Since these alterations suggested the presence of vasogenic edema induced by hypertension, we diagnosed him as having reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) induced by hypertension. Persistent hypertension despite the administration of various anti-hypertension drugs finally improved after oral CBZ therapy was discontinued. Therefore, we considered that hypertension was induced by oral CBZ therapy. This is a rare case in which high blood pressure was caused by CBZ. There is no previous report of RPLS induced by CBZ administration. Further investigation to determine whether CBZ is capable of causing arterial hypertension is warranted.

(Clin Neurol, 49: 191—193, 2009)

Key words: carbamazepine, hypertension, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), idiopathic trigeminal neuralgia

症例報告

交通事故回避動作にともない突然発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の 1 例

林 信太郎* 倉林 剛巳 儀保 順子 水野 裕司 岡本 幸市

要旨：症例は 40 歳の女性である。子宮筋腫による貧血に対して、GnRH アナログが開始された。車の運転中、交通事故回避をした直後に激しい頭痛が出現し、痙攣重積となった。頭部 MRI で両側の後頭葉や頭頂葉に可逆性を示す血管原性浮腫をみとめ、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome と診断した。GnRH アナログによる血管収縮状態に、とっさの身体活動による急激な血圧上昇や血管拡張が生じて脳血流自動調節能の上限域を越えたこと、あるいは血液脳関門が障害されたことが本例の発症機序と考えた。GnRH アナログを使用中の患者では、怒責や急激な運動は控える注意が必要と考えられた。

(臨床神経, 49 : 566—570, 2009)

Key words : reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, 子宮筋腫, 鉄欠乏性貧血, GnRHアナログ, 交通事故

はじめに

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) は急激な高血圧、急速な輸血後、腎障害、妊娠中毒症や免疫抑制剤など様々な要因により発症する脳症である^{1)~3)}。今回われわれは子宮筋腫による貧血が急速に改善した 2 カ月後、車の運転中に事故回避をした直後に RPLS を発症した症例を経験した。急速な貧血の改善中に発症した RPLS 例の多くは、加療後 2 週間程で生じている^{4)~7)}。本例では貧血の改善後 2 カ月してから発症したため、従来の報告とはことなる機序が考えられ、文献的考察をふくめて報告する。

症 例

患者：40 歳、女性。

主訴：頭痛。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：ピルの服用歴なし。

現病歴：2004 年に近医で子宮筋腫による貧血 (Hb 5.2g/dl) を指摘されたが放置していた。2007 年 9 月上旬、易疲労感を主訴に当院産婦人科を受診。赤血球数 $292 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、Hb 3.5g/dl、Ht 16.9%、MCV 57.9fl、MCH 11.9pg、血清鉄 $19\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値 86~151)、不飽和鉄結合能 $418\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値 120~300)、フェリチン $26.8\mu\text{g}/\text{ml}$ (正常値 3.3~105.4) と著明な鉄欠乏性貧血の所見をみとめ、即日入院した。骨盤 MRI で子宮体部後壁筋層内に最大 70mm 径の多発する子宮筋腫がみとめられ

た。同日より 3 週間、鉄剤の静脈内投与がおこなわれた。Hb 値は急速に上昇し、18 日後には Hb 9.3g/dl となった。子宮筋腫摘出術までの貧血管理目的に GnRH アナログ (酢酸リユープロレリン、1.88mg/回) の月 1 回投与が開始され、9 月下旬に退院した。退院時の血圧は 106/74mmHg、10 月の受診時は 112/74mmHg であった。11 月下旬、車の運転中に突然出てきた車に対して急ハンドルを切って回避した。この際急ブレーキを踏んだ瞬間に、こめかみから頭全体にかけて非拍動性の、今までに経験した事がない激しい頭痛が出現し持続した。この後数分かけて頭痛は増強し、頭を抱えて動けなくなったため、救急車で当院救急外来を受診した (車内血圧 124/68 mmHg)。到着後より痙攣重積となり当科に緊急入院した。

入院時現症：体温 37.0℃、血圧 128/80mmHg、脈拍 76/分・整、胸腹部に異常なし、皮疹なし。表在リンパ節腫脹なし。

神経学的所見：痙攣重積が消失した 2 病日の意識状態は JCS I-2。脳神経、小脳系、感覚系に明らかな異常所見はなく、軽度の右半身不全麻痺をみとめた。髄膜刺激徴候なし。腱反射は正常で、両側 Babinski 反射が陽性であった。

検査所見：赤血球数 $546 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、Hb 14.7g/dl、Ht 47.9%、肝・腎機能は正常、アンモニア、ピルビン酸、乳酸の上昇はなかった。痙攣重積の間欠期に施行した髄液所見は、初圧 250 mmH₂O、無色透明、細胞数 $1/\mu\text{l}$ 、蛋白 29mg/dl、糖 66mg/dl、Cl 127mEq/l、血清・髄液中の各種ウイルス抗体価の有意な上昇はなかった。動脈血ガス分析は正常。頭部 MRI では両側の後頭葉皮質から皮質下白質と両側頭頂葉白質に T₁強調画像で等～低信号、T₂強調画像 (Fig. 1A, 1B)、FLAIR 像で高信号および T₁強調画像で淡い造影効果を示す病変がみとめ

*Corresponding author: 群馬大学医学部大学院医学系研究科脳神経内科学 (〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15)

群馬大学神経内科

(受付日：2008 年 11 月 10 日)

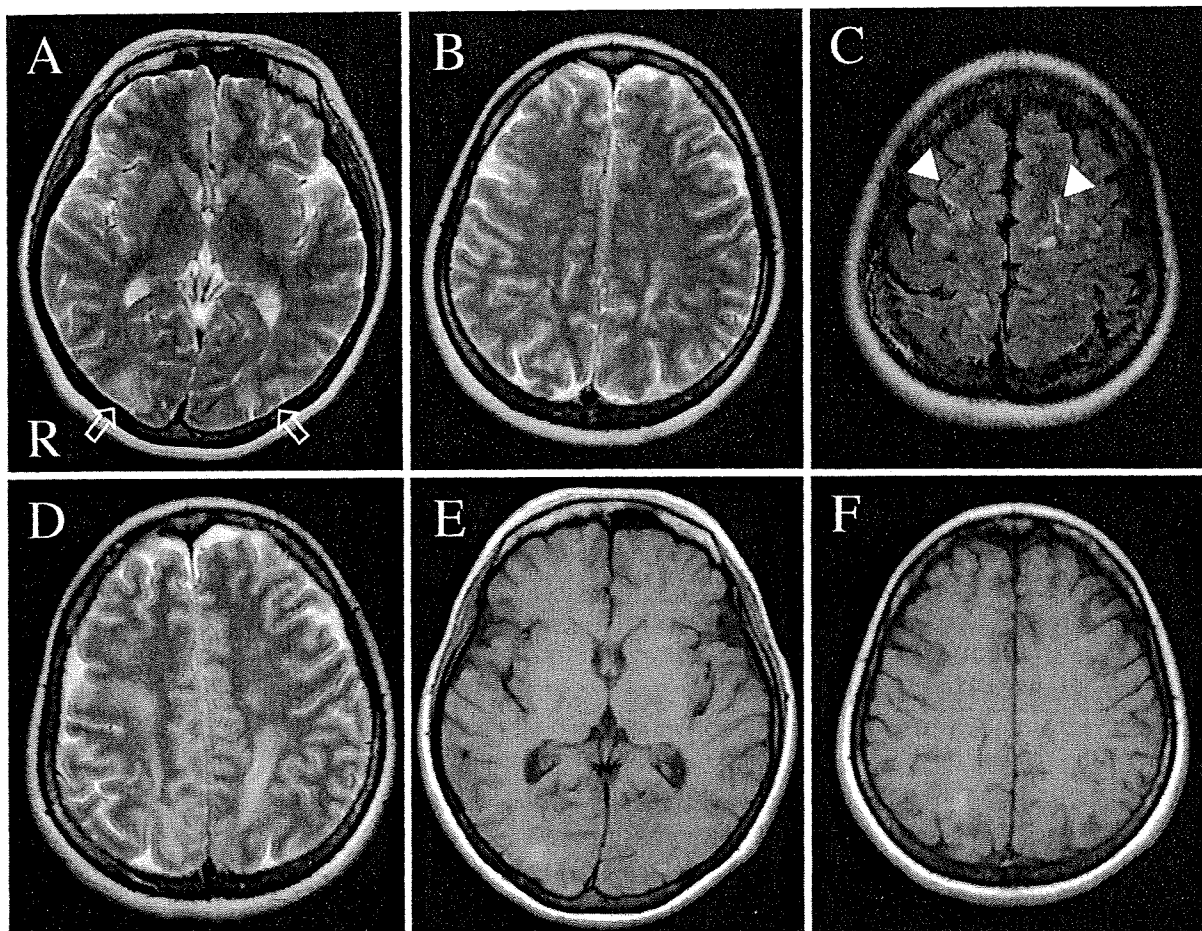


Fig. 1 Brain magnetic resonance images after the onset.

On the day of admission (A, B), axial T2-weighted images (TR 4,400/TE 79.5) demonstrate hyperintensity in the occipital lobe white matter bilaterally with some involvement of the overlying cortex (arrows) and in the bilateral parietal white matter. An axial fluid-attenuated inversion recovery weighted image (C, TR 9,202/TE 107) shows that minimum sulcal hyperintensity is present in the bilateral anterior lobe, suggesting subarachnoid hemorrhage (arrowheads). On the 7th day (D), the hyperintense areas on an axial T2-weighted image (TR 4,400/TE 79.5) in the parietal white matter expanded and extended to the anterior lobe white matter bilaterally. Fifteen months after the onset, axial T1-weighted images (E, F; TR 480/TE 11) show hyperintense lesions in the bilateral occipital lobe subcortical area and right parietal white matter.

られた。以上の病変は ADC map で高信号、拡散強調画像で等信号を呈し、血管原性浮腫と考えられた。また両側の前頭葉・頭頂葉白質には T₁強調画像、FLAIR 像、拡散強調画像で明らかな信号変化はないが、ガドリニウムで描出される領域がみとめられた。FLAIR 像では両側前頭葉 (Fig. 1C) や右側側頭葉に脳溝に沿った線状の高信号が複数カ所で見とめられ、SAH (subarachnoid hemorrhage) と考えられた。頭・頸部 MR angiography, 造影 MR venography, 3D angiography では脳動脈系に動脈瘤など異常はなかった。脳波は両側後頭部優位に徐波化を示した。

臨床所見の経過：RPLS のほか急性散在性脳脊髄炎、脳静脈洞血栓症もうたがひ、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g×3 日間) と濃グリセリン静脈内投与をおこなった。バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビター

ルを併用し、同日夜に痙攣は消失した。意識状態は 3 病日に改善したが、6 病日の脳波は全誘導で徐波化を示した。右半身不全麻痺は 12 病日に改善し、同日の脳波で軽度の δ 波が混入していたが背景活動は 10Hz 前後の α 波となった。13 病日より「時々チカチカするものがみえる。」との訴えが続いたが、38 病日以降は消失した。54 病日の脳波は、diffuse α pattern の傾向を示す以外は正常となった。57 病日に子宮筋腫核出術のため当院婦人科に転科した。

画像所見の経過：7 病日の頭部 MRI では両側の後頭葉、頭頂葉の T₂ 高信号病変が拡大した (Fig. 1D)。このため FDG-PET と MR spectroscopy をおこなったが腫瘍は示唆されなかった。同日の T₁ 強調画像で大脳鎌に面した右前頭部の脳溝内に高信号、T₂* 強調画像で低信号を示す小病変が数カ所で見とめられ、この部位での SAH の合併も考えられた。21 病日の

頭部 MRI では両側の後頭葉と頭頂葉の T₂ 高信号病変は縮小したが、両側後頭葉皮質から皮質下白質の領域と右頭頂葉白質に T₁ 強調画像、FLAIR 像で淡い高信号を示す病変がみとめられたが、T₂* 強調画像で信号変化はなかった。この病変は発症から 15 カ月後の頭部 MRI でもみとめられた (Fig. 1E, 1F)。

考 察

本例は頭痛、痙攣、意識障害、視覚異常という RPLS に特徴的な所見¹¹⁻³⁾を呈し、病変は血管原性浮腫が主体で可逆性を示した。

RPLS の画像所見は通常発症から 3 週間以内に改善する⁸⁾。しかし本例では発症から 15 カ月経過しても T₁ 高信号病変は残存し、出血とはことなる所見と考えられた。造影剤によらない脳実質の T₁ 高信号病変は皮質梗塞後の層状壊死や多発性硬化症で知られており、後者の機序として血液脳関門の破綻にともなう蛋白の異常集積、マクロファージの浸潤とフリーラジカルの産生、フェリチンの集積、再髄鞘化などの複合により生ずると考えられている⁹⁾。この中でマクロファージの浸潤やフリーラジカルの産生の関与については、発症から長期経過している本例では可能性は低いと考えられる¹⁰⁾。またフェリチンの集積も、同部位に T₂* 強調画像で低信号がないことより否定的である。以上より本例で T₁ 高信号病変が残存した理由として、血液脳関門の破綻にともなった血清蛋白の集積、残存や再髄鞘化等が考えられた。

本例は発症直後より痙攣重積を合併したが、痙攣重積後に可逆性の T₂ 高信号病変が出現することがある。拡散強調画像をもちいた検討¹¹⁾¹²⁾では異常信号の出現は海馬や視床に多く、皮質病変のみかけの拡散係数は低下し細胞障害性浮腫であったが大脳白質病変としては血管原性浮腫もみとめられ、機序として局所灌流の増加や血管透過性の亢進が考えられている¹¹⁾。本例の病変は海馬や視床にみとめられず、皮質・白質病変ともに血管原性浮腫であったが、7 病日にみとめられた大脳白質病変の拡大は痙攣重積の影響も考えられた。

子宮筋腫の経過中に発症した RPLS 例は過去にもあり⁴⁾⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、貧血の改善後間もなく発症している。その病態として、急激な Ht 上昇による血液粘度の増加によって脳血流は低下、血管系は拡張し、その状態に急激な高血圧が加わり脳血流自動調節能や血液脳関門が障害され脳浮腫が生じたと考察されている⁶⁾。一方本例では貧血が改善して 2 カ月経過してから発症したので、このような機序では説明が難しい。本例では発症直前に交通事故回避という明確な出来事が先行したので、その際に急激な高血圧が生じたかが重要である。自動車運転中の血圧の変動については、従来の測定装置は上肢や指をもちいるため運転に際して危険をとまなうこと、測定値の精度に影響する等の理由で詳細な解析は少ない¹⁶⁾。Collet¹⁷⁾らは交感神経緊張の指標である皮膚コンダクタンスにより検討し、衝突時よりも衝突回避した方が交感神経の緊張が高まることを示した。この結果から、本例でも事故回避をした際に急

激な高血圧を生じた可能性は考えられる。また RPLS に類似の病態とされる reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) や可逆性の脳血管攣縮がみとめられた RPLS の中には排便時のいきみ¹⁸⁾、入浴中に頭にお湯をかけた直後¹⁹⁾、大声での朗読後²⁰⁾といった怒責や身体活動を契機に雷鳴頭痛をともなって発症した症例もみられる。市來ら¹⁹⁾は、薬剤により誘発された血管収縮状態に排便時のいきみや入浴時の湯による血管拡張が加わった機序を考察している。本例では GnRH アナログが定期投与されていたが、この薬剤も血管収縮作用を有する²¹⁾。以上より、本例では GnRH アナログによる血管収縮状態に、交通事故回避によって生じた急激な血圧上昇や血管拡張によって脳血流自動調節能の上限域を越えた、あるいは血液脳関門が破綻したため RPLS を発症したと考えた。発症時の拡散強調画像で信号変化はないが、ガドリニウムで描出される領域がみられたことも、血液脳関門の破綻が浮腫に先行する早期の変化であった可能性を示唆する。

本例では大脳表層に少量の SAH (cortical SAH²²⁾、cSAH と略す) がみられた。動脈瘤や外傷がない症例での cSAH は珍しく、全 SAH の約 5% と報告されているが²²⁾、RPLS でも合併例はある²³⁾。Spitzer ら²³⁾は cSAH12 例を検討し、3 例で雷鳴頭痛をともなったこと、髄液所見を検討した 7 例中 5 例でキサントクロミーがなかったこと等を報告している。本例では頭痛のピークまでに数分を要したため、国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) の雷鳴頭痛の定義を満たさないが、少量の SAH でも激しい頭痛は生じえるといえる。また RCVS における雷鳴頭痛の原因として、脳表に近い動脈末梢部の急激な血管径の変化により、血管周囲に分布する痛覚感受性線維が刺激を受けるためと考えられている²⁴⁾。以上より本例の激しい頭痛の原因として、少量の SAH と交通事故回避による急激な脳血管の拡張等が推定された。

子宮筋腫術前の貧血管理に際して、GnRH アナログは多用される。本薬剤を使用中の患者には怒責や急激な身体活動は避けるよう指導し、RPLS の発症に留意すべきと考えられた。

謝辞：本論文の要旨は第 184 回日本神経学会関東地方会 (2008 年 3 月 1 日、東京) で発表した。

文 献

- 1) 藤原広和, 百島祐貴: 高血圧性脳症の画像診断. Annual Review 2008 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医学社, 東京, 2008, pp 131-136
- 2) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのりら: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. 神経内科 2005; 63: 307-322
- 3) 千葉厚郎: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Annual Review 2002 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医学社, 東京, 2002, pp 158-165
- 4) 山尾 哲, 白樫義知, 北恵詩穂里ら: 子宮筋腫の経過中に発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の一例 (会). 臨床神経 2002; 42: 1020
- 5) Ito Y, Niwa H, Iida T, et al: Post-transfusion reversible

- posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology* 1997; 49: 1174—1175
- 6) 河野浩之, 菅 智宏, 寺崎修司ら: 輸血を伴った癌手術後に発症した posterior encephalopathy syndrome の 2 例. *臨床神経* 2004; 44: 427—431
 - 7) 小野政徳, 田中 淳, 玉田 裕ら: 大量輸血を伴う術後に発症した RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome) の 1 例. *日産婦東京会誌* 2002; 51: 286—290
 - 8) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494—500
 - 9) Janardhan V, Suri S, Bakshi R: Multiple sclerosis: hyperintense lesions in the brain on nonenhanced T1-weighted MR images evidenced as areas of T1 shortening. *Radiology* 2007; 244: 823—831
 - 10) Guttman CRG, Ahn SS, Hsu L, et al: The evolution of multiple sclerosis lesions on serial MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1481—1491
 - 11) Kim JA, Chung JI, Yoon PH, et al: Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: perictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1149—1160
 - 12) Milligan TA, Zamani A, Bromfield E: Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure* 2009; 18: 104—108
 - 13) 的場圭一郎, 梅原 淳, 関川哲明ら: 子宮筋腫からの貧血治療後に Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) を発症した 1 例. *産科と婦人科* 2007; 74: 366—367
 - 14) 木村正博, 山下真紀子, 石井康徳ら: 子宮筋腫に対し GnRH アナログ投与中に RPLS を発症した 1 例 (会). *日産婦関東連会報* 2003; 40: 182
 - 15) 両角佐織, 富田 稔, 須賀徳明ら: 子宮筋腫を伴った Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) の一例 (会). *臨床神経* 2004; 44: 136
 - 16) 伊藤 修, 川村光生, 岡本光弘ら: 自動車運転中の血圧変化に影響する因子. *Therapeutic Research* 1998; 19: 257—258
 - 17) Collet C, Petit C, Priez A, et al: Stroop color-word test, arousal, electrodermal activity and performance in a critical driving situation. *Biol Psychol* 2005; 69: 195—203
 - 18) 古賀優子, 磯部 (黒木) 紀子, 立石貴久ら: 基礎疾患なく雷鳴頭痛と posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を発症し, 経過中可逆性の脳血管攣縮をみとめた 1 例. *臨床神経* 2008; 48: 355—358
 - 19) 市來征仁, 渡邊 修, 岡本裕嗣ら: 葛根湯加川芎辛夷が誘因と考えられた Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の 1 例. *臨床神経* 2008; 48: 267—270
 - 20) 佐藤祥一郎, 松岡秀樹, 生野雄二ら: くも膜下出血を合併した reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の 1 例. *脳と循環* 2008; 13: 239—243
 - 21) Demopoulos RI, Jones KY, Mittal KR, et al: Histology of leiomyomata in patients treated with leuprolide acetate. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 131—137
 - 22) Van Gijn J, Rinkel GJE: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249—278
 - 23) Spitzer C, Mull M, Rohde V, et al: Non-traumatic cortical subarachnoid haemorrhage: diagnostic work-up and aetiological background. *Neuroradiology* 2005; 47: 525—531
 - 24) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al: The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007; 130: 3091—3101

Abstract

Acutely developed reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following a prompt physical activity to avoid a traffic accident: a case report

Shintaro Hayashi, M.D., Ph.D., Takemi Kurabayashi, M.D., Junko Gibo, M.D.,
Yuji Mizuno, M.D., Ph.D. and Koichi Okamoto, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

A 40-year-old woman was diagnosed with iron deficiency anemia (hemoglobin 3.5 g/dl) induced by uterine myomas, and admitted to the Department of Gynecology of our hospital. During admission, she underwent the daily intravenous administration of saccharated ferric oxide for 3 weeks, and monthly GnRH analogue administration was started. Her hemoglobin level acutely increased to 9.3 g/dl over the next 18 days with normal blood pressure. Thirteen days after the 3rd administration of the GnRH analogue, she suddenly developed marked headache. Just before the onset, she had been driving a car, and spun the steering wheel to avoid a traffic accident on a busy street. This headache was so severe that she was brought to our hospital by ambulance. During transport to the hospital, her blood pressure was normal. Soon after arriving, she developed generalized convulsions, followed by status epilepticus. A brain MRI showed vasogenic edema in the posterior and parietal cortices including white matter bilaterally, and minimum subarachnoid hemorrhage was indicated in the bilateral frontal lobe and right temporal lobe. CSF analysis was unremarkable. Anticonvulsants, one course of steroid pulse therapy and glycerol were started, and status epilepticus disappeared on the same day. Abnormal areas on MRI decreased gradually. However, hyperintensity on T1- and FLAIR images remained in the right parietal lobe and bilateral occipital lobe white matter at 15 months after the onset. Judging from the clinical and radiological findings, this patient was diagnosed as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) accompanied with subarachnoid hemorrhage.

This case suggests that an unexpected prompt physical activity or astonishment would induce RPLS in a patient treated with GnRH analogue.

(Clin Neurol, 49: 566—570, 2009)

Key words: reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, uterine myoma, iron deficiency anemia, gonadotropin-releasing hormone analogue, traffic accident

BRIEF CLINICAL NOTES

広範な大脳・脳幹病変を呈した 抗アクアポリン4抗体陽性の33歳女性例*

古田 夏海** 池田 将樹**
藤田 行雄** 岡本 幸市**

Key Words : Aquaporin4 (AQP4), neuromyelitis optica (NMO), optic neuritis, brain lesions, intravenous gamma globulin (IVIg)

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica : NMO)は、従来の概念では脳病変がほとんどないものと考えられてきたが、NMOの診断基準を満たす症例の中には、大脳白質病変を合併するものがあることが近年報告されている。われわれは、抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性で明らかな脊髄病変を認めず、視神経炎で発症し、頭部MRIで大脳白質および右中脳大脳脚に広範な病変を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：33歳，女性。主婦。
主訴：発熱，頭痛，意識障害。
既往歴：特記すべき所見はない。
家族歴：類症なく，血族結婚もない。
生活歴：機会飲酒で，喫煙はない。常用薬もない。
現病歴：2007年12月22日に第一子を出産。2008年1月5日に突然，右眼の視力低下を自覚し，当院眼科で右球後視神経炎と診断され，1月8日から眼科でステロイドパルス療法を施行された。この時点での頭部MRIでは明らかな異常を認めなかった。血液検査で，抗核抗体，抗SS-A抗体お

よび抗SS-B抗体の陽性を指摘され，Sjögren症候群に伴う視神経炎が疑われたが，眼科および耳鼻科で精査したが乾燥症状を認めなかった。視力は回復し，外来で経過観察されていた。

2008年11月7日頃から発熱，鼻閉，咽頭痛などの上気道炎症状が出現した。12日から頭痛や嘔気もみられるようになった。問いかけに対する反応も悪くなり，ふらつきが強く歩けなくなり，トイレに行くのに家人に抱えてもらって行くようになった。13日に某病院を受診し，項部硬直がみられたため髄膜炎が疑われた。同日，精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長161cm，体重52kg。血圧107/68mmHg。一般身体所見に異常を認めなかった。視力および視野は正常であり，眼底所見も異常はなかった。神経学的所見としては，意識JCS-1，項部硬直と中枢性左顔面神経麻痺および舌の左方偏位を認めた。左上下肢に片麻痺および温痛覚障害がみられた。

検査所見：血液検査では，抗核抗体80倍，抗SS-A抗体144倍，抗SS-B抗体124.2倍，および抗AQP4抗体陽性であったが，他に異常を認めなかった。髄液では細胞増多(54/ml)と蛋白上昇(154mg/

* A 33-year-old woman with anti-aquaporin 4 antibody showed abnormal extensive cerebral and brainstem lesions. (Accepted April 20, 2009).

** Natsumi FURUTA, M.D., Masaki IKEDA, M.D., Yukio FUJITA, M.D. & Koichi OKAMOTO, M.D.: 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学[〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22]; Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

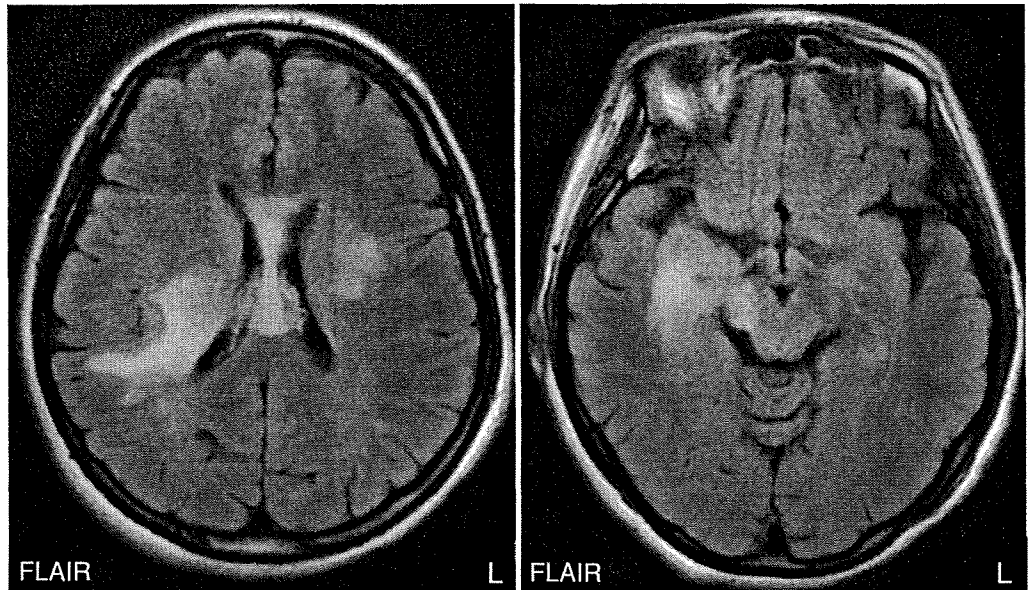


図1 頭部MRI

dI)を認め、ミエリン塩基性蛋白は355pg/mlと上昇、オリゴクローナルバンドは陰性であった。末梢神経伝導検査には異常がなかった。

画像所見：頭部MRIでは、右頭頂葉～側頭葉白質、脳梁および左放線冠・後頭葉・右中脳大脳脚の一部にT2強調画像、拡散強調画像、ADC mapで高信号の病変を認め、血管原性浮腫を示唆する画像を呈していた(図1)。上矢状静脈洞の異常信号なく、髄膜の造影効果は明らかではなかった。脊髄、視神経には異常を認めなかった。

入院後経過：入院直後からメチルプレドニゾン1,000mg/日、3日間のパルス療法を3クール行い、項部硬直や意識状態の改善を認めたが左片麻痺は改善に乏しく、ほぼ完全麻痺のままであった。パルス療法終了後は、第18病日からPSL 50mg/日(1 mg/kg)内服を開始した。画像上の改善に乏しく、抗AQP4抗体も陽性であったため、第20病日から免疫吸着療法を開始した。5回行ったところカテーテル感染が生じたため中止した。感染が改善した後、第34病日からIVIg(0.4g/kg/日で5日間投与)を施行したところ、左片麻痺の改善傾向を認め上肢挙上・肘屈曲が可能となり、介助なしで杖歩行可能となった。顔面神経麻痺や温痛覚障害の改善も認めた。第56病日から再度IVIgを施行したところ、左上肢の

母指対立運動・指折りが可能となり、杖歩行での歩行距離も長くなり安定性も増した。第60病日の頭部MRIでは病変の縮小を認めた。再発予防目的でPSL 20mg/日の内服を継続し、第61病日に退院した。退院後もPSL 15mg/日の内服を継続し、2009年3月17日現在、杖なしで自立歩行が可能となるまで症状が改善している。

考 察

視神経炎で発症し、10ヵ月後に頭痛、意識障害、左片麻痺を呈し、頭部MRIで広範な脳病変を呈し、抗AQP4抗体陽性であった症例を経験した。全経過を通じて脊髄病変は認めなかった。本症例の治療では、ステロイドパルス療法、PSL内服、免疫吸着療法、IVIgなどを行い、とくにIVIgが有用であった。

NMOの急性増悪期の治療としてしばしば血漿交換療法が有効であるが、これは抗AQP4抗体、その他の液性因子の除去が病態の改善に有効であることを強く示唆している²⁾。また、高用量のステロイド投与が著効しない例ではIVIgが症状の改善に有効である例がある³⁾。抗AQP4抗体陽性例の脳病変の特徴としては、①びまん性の大脳白質病変、②間脳・視床下部周囲の左右対称性の病変、③第四脳室周囲を中心とした脳幹病変

があげられる⁵⁾。本症例では、びまん性の大脳白質病変および右中大脳脚に病変を認めた。AQP4は視神経・脊髄に豊富に発現するが、大脳にも分布することが知られている。このうち間脳、視床下部と第四脳室周囲の病変の分布は水チャネルであるAQP4の高発現部位に一致する⁶⁾。本症例のような大脳・脳幹病変のみで再発した例でも、抗AQP4抗体は陽性になり得ると考えられる。

ま と め

視神経炎で発症し、抗アクアポリン4 (AQP4)抗体が陽性で明らかな脊髄病変を認めず、約10ヵ月後に頭部MRIで大脳白質および脳幹に広範な病変を呈した33歳女性例を報告した。大脳・脳幹病変のみを呈する症例でも抗AQP4抗体を測定することで、治療方針の決定や予後の改善に役立つ可能性がある。

本症例の抗AQP4抗体測定検査を施行していただいた東北大学神経内科・高橋利幸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2006 ; 63 : 390-6.
- 2) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. Mult Sclr 2007 ; 13 : 128-32.
- 3) Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. Neurology 2007 ; 68 : S54-S65.
- 4) Ii Y, Shindo A, Sasaki R, et al. Reversible stenosis

of large cerebral arteries in a patient with combined Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder. Rheumatol Int 2008 ; 28 : 1277-80.

- 5) 中島一郎. 多発性硬化症の疾患マーカー. 医学のあゆみ 2006 ; 219 : 143-6.
- 6) Pittock SJ, Weinschenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. Arch Neurol 2006 ; 63 : 964-8.

<Abstract>

A 33-year-old woman with anti-aquaporin 4 antibody showed abnormal extensive cerebral and brainstem lesions.

by

Natsumi FURUTA, M.D., Masaki IKEDA, M.D., Yukio FUJITA, M.D. & Koichi OKAMOTO, M.D.

from

Department of Neurology, Gunma University
Graduate School of Medicine, Maebashi,
Gunma 371-8511, Japan.

A 33-year-old woman was admitted to our hospital because of fever, nuchal rigidity and consciousness disturbance. Ten months before the onset, she had developed left optic neuritis. MRI showed extensive cerebral and brainstem lesions in the fronto-parieto-occipital white matter and right cerebral peduncle, but there were no spinal cord lesions nor optic neuritis. Anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody was detected in the serum during the acute phase. The patient improved with steroid pulse therapy, immunoadsorption plasmapheresis, oral PSL therapy, and intravenous gamma globulin therapy (IVIg), and she was particularly responsive to IVIg.

* * *

診断基準の評価と今後検討すべき課題 ：神経・筋サルコイドーシスの視点から

熊本俊秀¹⁾

【要旨】

神経および筋病変診断における新診断基準における有用性と問題点を明らかにする目的で自験例の神経・筋サルコイドーシス30例（神経17例，筋13例）について，新診断基準に従って再評価した。その結果，「組織診断/definite群」および「臨床診断/probable群」は神経サルコイドーシス64.7%，筋サルコイドーシス100%で，筋に比べ，神経の診断は困難であった。神経病変のように組織診断ができないものやisolated neurosarcoidosisは確定診断が困難で，しばしば除外される。一方，全身性サルコイドーシスに非サルコイドーシス性の神経疾患，または筋疾患が合併する症例ではover-diagnosisとなる。その克服のためには，新診断基準の改訂よりは，組織診に変わる神経や筋サルコイドーシスの画像診断基準の確立，新しい診断マーカーの開発と確実な生検法，組織診断法の開発が必要である。

[日サ会誌 2009; 29: 81-82]

キーワード：神経サルコイドーシス，筋サルコイドーシス，新診断基準

新診断基準では中枢神経・末梢神経・筋の病変の診断には，サルコイドーシス共通の診断基準に加え，神経・筋の診断基準がある¹⁾。今回，自験例をもとに2つの新診断基準の有用性と問題点を検討した。

対象および方法

対象は，過去10年間に当科で診断された神経および筋サルコイドーシス（疑い例も含む）30例（神経17例，筋13例）で，うち2例が両者を合併していた。方法は，神経，または筋症状の出現時の患者の診療録をもとに新診断基準により再評価した。

結果および考察

神経・筋ともに共通の診断基準の「組織診断群」，または「臨床診断群」と診断された全例が，神経・筋の診断基準の「Definite群」および「Probable群」に一致した。しかし，神経では「疑診」と診断された6例中，4例が「Possible群」で，2例が「除外群」であった。

対象例の診断の頻度をTable 1に示す。神経病変では，「組織診断/Definite群」は2例（11.8%）と極めて少なく，「臨床診断/Probable群」は9例（52.9%）

で過半数を占めた。「疑診/Possible群」4例（23.5%），「疑診/除外群」2例（11.8%）で，「疑診」は全体の35.3%にみられた。

「組織診断/Definite群」と診断されなかったものは，神経では15例で，うち14例（93.3%）が部分的に神経生検が不可能で組織所見が得られない症例であった（Table 2）。反復性の脳髄膜炎症状を認め，神経サルコイドーシスが強く疑われた1例は，他臓器病変や全身反応を示す所見を欠き，「疑診/除外群」とされたが，7年後に脳生検で組織所見が得られ，最終的にisolated neurosarcoidosisと診断された。また，「臨床診断/possible群」の中には，全身性サルコイドーシスに多発性ラクナ梗塞を合併した2例が含まれていた。

一方，筋病変では，「組織診断/Definite群」は11例（84.6%）で，「臨床診断/Probable群」は2例（15.4%）であった（Table 2）。1例が筋生検未実施例，1例は非特異的炎症所見のみで，非乾酪性類上皮性肉芽腫を欠き，組織診断されなかった。「疑診」はなかった。

新診断基準で「組織診断/definite群」と診断できたものは，神経病変11.8%，筋病変84.6%で，前者の確定診断は困難であった。これに「臨床診断/Prob-

1) 大分大学医学部総合内科学第三講座

著者連絡先：熊本俊秀（くまもと としひで）
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部総合内科学第三講座
E-mail: kumagoro@med.oita-u.ac.jp

able群」を含めると神経では64.7%，筋では100%が診断可能であった。「臨床診断/probable群」と診断された神経7例および筋2例のうちステロイド療法は、各々85.7%，100%に奏功した。無効であった1例は、全身サルコイドーシスに多発性ラクナ梗塞が合併した例であった。治療の点からも新診断基準は比較的有用であると思われた。

以上の結果から、中枢・末梢神経のように生検が困難な症例、また、出来ても特異所見がみられない症例などの、いわゆる組織診断が出来ないものやisolated neurosarcoidosisでは、確定診断が困難である。一方、全身性サルコイドーシスに非サルコイドーシス性の神経疾患、または筋疾患が合併する症例ではover-diagnosisとなる。

こうした問題点の克服のためには、新診断基準の改訂よりは、組織診に代わる神経や筋サルコイドーシスの画像診断基準の確立、新しい診断マーカーの開発と確実な生検法や組織診断法の開発が必要である。今後は、基準外のサルコイドーシス疑い群の検討が必要である。

Table 1. Diagnostic classification of 30 patients with neurosarcoidosis or muscular sarcoidosis

	Neurosarcoidosis (n = 17)	Muscular sarcoidosis (n = 13)
Pathological confirmed (definite) group	2 (11.8 %)	11 (84.6 %)
Clinical confirmed (probable) group	9 (52.9 %)	2 (15.4 %)
Possible group	4 (23.5 %)	0
Exclusive group	2 (11.8 %)	0

Table 2. Reasons of exclusion from pathological confirmed (definite) group of neurosarcoidosis or muscular sarcoidosis

	Neurosarcoidosis (n = 15)	Muscular sarcoidosis (n = 2)
No positive nervous system or muscle histology	14 (93.3 %)	2 (100 %)
No positive other organ histology	6 (40.0 %)	0
No positive clinical findings which suggest sarcoidosis in two or more organs	3 (20.0 %)	0
No two or more clinical findings for systemic sarcoidosis	3 (20.0 %)	0

引用文献

- 1) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き - 2006. 日サ会誌 2007; 27: 89-102.