

血中エタノール濃度

Blood ethanol concentration

熊本俊秀

Key words : エタノール, エチルアルコール, アセトアルデヒド, アルコール中毒, 酪酐

1. 概 説

エタノール(エチルアルコール)は、酒の主成分であり、その過剰摂取によりアルコール中毒を起こす。まれにエタノールを扱う作業場での職業性曝露や家庭内での養毛剤、香水、化粧水、消毒剤などの誤飲、ボンドなどの接着剤の吸入遊びなどにより発生するが、ほとんどが飲酒による¹⁾。エタノールが問題となるのは、大量あるいは長時間の飲酒に伴う急性および慢性アルコール中毒である。エタノールは強い中枢神経抑制作用をもち、体温調節中枢、血管運動中枢や抗利尿ホルモン分泌作用を抑制し、中毒は中枢神経系を中心に、肝・胃などの消化器系、呼吸器系、循環器系などの多臓器障害を起こす¹⁻³⁾。また、他の薬物との相互作用による副作用の出現や習慣性によるアルコール依存症も重要な問題である^{2,3)}。特に最近では、若者を中心とした酒の一气飲みにより死に至る急性アルコール中毒の発生や酒酔い・酒気帯び運転による死亡事故の増加が社会問題となっている。

エタノールは経皮的、経気道的にも体内に入るが、主には経口摂取で20%が胃、80%が小腸で吸収される。吸収はこれらの腸管への流入速度にかかわっており、胃の充満の程度、摂取アルコールの濃度、摂取速度、量で異なる。胃に内容物が無いとエタノール濃度は急速に上昇

し、ピークに達する^{4,5)}。胃が充満していると吸収率が低下し、血中濃度は低くなる。吸収されたエタノールの85%は肝臓で代謝される。5%はエタノールのまま呼気、尿、汗に排泄される⁶⁾。

肝臓では、エタノールは主にニコチン酸アミドアデニンヌクレオチド(NAD⁺)を助酵素とするアルコール脱水素酵素(ADH)により、アセトアルデヒドに変換される。アセトアルデヒドは、更にアセトアルデヒド脱水素酵素(ALDH)により酢酸に代謝され、Krebs回路によって水とCO₂に分解される^{4,5)}。ADHとALDHはコードする遺伝子に多型性があり、アルコール代謝には人種によって差異がある^{4,5)}。ADH2*2遺伝子がコードする酵素活性の高いADHβ2およびALDH2*2遺伝子がコードする不活性型のALDH2を有する人はアセトアルデヒドの代謝能が低下するため、血中濃度が高くなり、酪酐をはじめ中毒症状が出現しやすい^{6,7)}。白人や黒人と異なり、日本人でこれらの遺伝子をもつ人が多い^{6,7)}。

この主要な代謝経路に加え、チトクロームP45CYP2E1およびカタラーゼ系の酸化経路も存在する⁹⁾。

2. 検査の目的

血中エタノール濃度の測定は、飲酒や小児の

Toshihide Kumamoto: Department of General Internal Medicine 3, Faculty of Medicine, Oita University 大分大学医学部 総合内科学第3講座

エタノール誤飲の確認、酩酊度の判定、職業性曝露、飲酒が関与すると思われる交通事故や事件などの法医学的評価のために行う。しかし、エタノールは、体内では比較的半減期は短いので、飲酒量や繰り返しの曝露量および飲酒時間を決定するためには頻回に測定する必要がある⁵⁾。

3. 試料の採取方法、保存条件

血清、血漿、または全血で測定可能だが、通常、血清で測定する。採血は、ヘパリン加血液1.0-2.0mLを採血し、冷凍または凍結保存する。なるべく早期に測定する。

4. 測定法

血中エタノール測定には、Widmark法、ガスクロマトグラフィ(GC法)、酵素(ADH)法があるが、通常GC法が用いられる^{4,5)}。Widmark法は、特殊機器を必要としないが、アルコール以外の還元性物質にも反応する⁶⁾。GC法は直接法もあるが、気化平衡法(ヘッドスペース法)で測定する⁹⁾。ADH法は、エタノールがアセトアルデヒドに変換されるとき補酵素のNAD⁺が還元されてNADH₂を生じるが、その34nmにおける吸光度を測定し、濃度既知エタノールの検量線と対比してエタノール量を算出する^{5,6)}。

5. 基準値

GS法(気化平衡法)による非飲酒者、非曝露者の血清中のエタノール濃度は、0.1mg/mL未満である。Widmark法では、血液中の還元物質の影響で若干高くなることもある。車両などの運転中の許容される血中アルコール濃度の上限は、日本では0.3mg/mLである。

6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

血清、血漿中のエタノール濃度はほぼ同じだが、全血中よりも平均1.16倍高い⁴⁾。動脈血か静脈血かによっても濃度は異なり、エタノールの吸収期では動脈血中の濃度が静脈血に比べて高く、吸収が終わった時点では動脈血、静脈血中濃度はほぼ同じであるが、その後の排泄期で

は静脈血中の濃度が高い。

エタノール代謝速度は個人差が大きく、摂取量(飲酒量、アルコール濃度)、胃の充満状態、肝血流量、年齢、性、体水分、ADH・ALDHのアイソザイムなどによって影響される⁵⁾。総体水分は女性より男性で多く、エタノールは少量の体水分にも溶けるので、同量のアルコールを摂取した場合、濃度は女性で高い⁵⁾。胃が充満していると、胃からのアルコール排出が遅延し、小腸への移行も緩徐となり小腸からの吸収も遅れ、また、胃の内容物によってアルコールが希釈されるため血中濃度は低下する⁵⁾。大量のアセトアルデヒドが体内に蓄積すると、アセトアルデヒド還元酵素によってエタノールに変換されるので血中濃度が高くなる⁹⁾。

7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)

血中エタノール濃度が基準値を超える場合は、飲酒、アルコール含有食品摂取、職業性曝露、誤飲などの事故によるエタノール曝露者である。血中エタノール濃度と酩酊度は比較的相関するが、アルコールの代謝速度は個人差があり、アルコール摂取量と血中濃度は必ずしも一致せず、飲酒後の特定の時間における血中エタノール濃度から飲酒量を推定するのは困難である^{4,5)}。

中毒は神経系を中心に消化器系、呼吸器系、循環器系など全身臓器に及ぶが、特に神経や皮膚ではエタノールの直接の毒性のほかに、ビタミン欠乏や栄養障害を介した障害や他の薬物との相互作用による副作用や依存症がみられる^{2,3)}。

急激な大量のエタノール摂取により基準値以上に濃度が高くなると酩酊状態になり、血中エタノール濃度に応じて種々の中枢神経症状が出現する(表1)。しかし、症状出現には個人差があり、女性は、月経前期では女性ホルモンが高く、ALDH活性が低下し、酩酊感が強い。一般に壮年者の方がアルコール濃度曲線は低く、酩酊に強いとされる。日本人の多くは、白人に比べてADH2活性が高く、一方、アセトアルデヒドを代謝するALDH2は40%が不活性型を有し、酩酊や中毒症状を生じやすい⁹⁾。

慢性アルコール中毒、特にアルコール依存症

IV

産業医学関連物質

表 1 血中エタノール濃度と中枢神経症状との相関(文献²⁾より改変)

血中エタノール濃度(mg/dL)	症 状
20-50	爽快感, 軽度判断力低下
50-150	多幸症または不快気分, 引きこもりまたは自己抑制の喪失, 誇大妄想的, 多弁, 親密的または議論を吹きかけ・絡む, 注意力減退, 理解・判断力喪失, 性的抑制, 行動の活発化
150-250	不明瞭言語および失調性歩行, 複視, 感覚鈍麻, 嘔気, 頻脈, 心頻拍, 傾眠状態, 感情不安定, 突然の激怒や反社会的行動
300	昏迷, 好戦的あるいは支離滅裂な言語, 深呼吸, 嘔吐
400	昏睡
500	呼吸麻痺, 死亡

では飲酒中断や減量により離脱症候群を生じやすい。早期離脱症候群では, 飲酒後 28 時間以内に生じ, 悪心・嘔吐, 発汗・頻脈などの自律神経症状, 手指振戦, 不眠, 不安, 不穏, 幻覚や錯覚, けいれんなどがみられる。後期離脱症候群は, 多くは断酒後 3-7 日以内に生じる。早期と同様の症状を認め, より重篤である。せん妄などの意識障害が続き, 全身の粗大な振戦, 幻覚を生じ, 不眠, 不穏, 自律神経の過興奮状態となる(振戦せん妄)。症状は数時間から数日間持続し, 回復するが, 死に至ることもある^{2,3)}。

その他, アルコール関連神経筋障害として, 時に Wernicke-Korsakoff 症候群, ペラグラ, Marchiafava-Bignami 病, 橋中心髄鞘崩壊症, アルコール性小脳萎縮症, アルコール性ニューロパチー, アルコール性ミオパチー(急性・慢性ミオパチー, 低カリウム性ミオパチー, 心筋症など)を認める^{2,3)}。妊娠中の母親が飲酒常習

者であれば, 胎児の発育が妨げられ, しばしば胎児アルコール症候群をきたす。海馬が最も傷害され, 脳障害, 認知機能障害, 難聴, 行動異常などを生じる¹⁰⁾。

成人の経口致死量は 5-8 g/kg (6-10 mL/kg) で, 250 mL の 100 % エタノールを 30 分以内に服用すると危険とされる¹⁾。血中濃度 300-400 mg/dL で呼吸麻痺により死亡するが, 700 mg/dL でも生存することがある。500 mg/dL の濃度では約半数が死亡する²⁾。幼小児の経口致死量は 3 g/kg (3.6 mL/kg) で, 100 % エタノール 6-30 mL を 30 分以内に飲用すると危険である¹⁾。

8. 関連検査項目

血中アセトアルデヒド濃度は, GC や高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で測定可能である^{4,5,11)}。最近のアルコール摂取状況や中毒症状を知るうえで有用である。

文献

- 1) 大垣市民病院薬局: 急性中毒情報ファイル, 第 3 版, 広川書店, 1996.
- 2) Brust SC: Merritt's Neurology (ed by Rowland LP), p 1151-1161, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
- 3) 熊本俊秀: 内科学, 第 9 版(杉本恒明, 矢崎義雄総編), p 1861-1862, 朝倉書店, 2007.
- 4) Pizon AF, et al: J Med Toxicol 3: 63-72, 2007.
- 5) Swift R: Addiction 98(Suppl 2): 73-80, 2003.
- 6) 橋本良明: エッセンシャル法医学, 第 3 版(高取健彦編), p 207-214, 医歯薬出版, 2003.
- 7) Crabb DW, et al: Proc Nutr Soc 63: 49-63, 2004.

- 8) 日本薬学会：薬毒物化学試験法注解，南山堂，1985.
- 9) 上野 佐，塚本昭次郎：臨床検査 29: 33-39, 1985.
- 10) Miki T, et al: Congenit Anom (Kyoto) 48: 110-117, 2008.
- 11) Hazelett SE, et.al: Alcohol Clin Exp Res 17: 1107-1111, 1993.

IV

産業医学関連物質

IV. 生化学的検査[2] 1. 産業医学関連物質

トルエン, キシレン

Toluene, xylene

熊本俊秀

Key words : トルエン, キシレン, 馬尿酸, メチル馬尿酸, 有機溶剤

1. 概 説

トルエン, キシレンは脂溶性の有機溶剤で常温では液体であるが, 揮発性で気化しやすい。工業界での用途は広く, ガソリンの添加物のほかに, シンナーなどの塗料の溶剤, 印刷塗料, 化粧品, 接着剤, 医薬品などの原料として用いられる¹⁾。また, ガソリンの添加物としても使用され, これらは空气中に放出される¹²⁾。都市部では, 農村部に比べ大気中のトルエン濃度が高く, 車の排気ガス量と一致していることが知られている¹³⁾。タバコの紫煙中にもトルエンが大量に含まれている。室内環境でのトルエン濃度は, それを含む製品の使用や喫煙のために室外環境のレベルよりも濃度は3-8倍も高い¹⁴⁾。

トルエン, キシレンとも身体への曝露は, 経皮的, 経口的にも起こるが, 主に吸入による。トルエンは吸入量の20%が呼気中に排泄されるが, 残りは生体内で酸化抱合を受け, 安息香酸に代謝され, 更に馬尿酸, 一部はクレゾールとして尿中に排泄される⁵⁾。キシレンは, 5%が呼気中に排泄され, 95%がメチル安息香酸に代謝され, メチル馬尿酸として尿中に排泄される⁵⁾。馬尿酸の半減期は1-2時間であり, 24時間以内にすべて排泄される。トルエンが尿中に排泄されることはない。メチル馬尿酸の半減期の α 相および β 相は各々2.3-4.4時間, 19-39

時間である⁶⁾。

トルエンは脂溶性のため血液神経関門を容易に通過し, 反復曝露により脂質に富む神経組織内, 特に灰白質, 大脳皮質よりも白質や血管周囲や皮質下により蓄積する⁷⁾。

現在では, 有機溶剤中毒防止の法的規制によりトルエン・キシレンを扱う作業者の中毒は減少し, シンナー, ボンド, 純粋トルエンの吸入遊びによる中毒が相変わらず発生している⁸⁾。

2. 検査の目的

トルエン, キシレンは火災, 爆発などの災害とともに人体への曝露による健康被害を起こすが, 中毒はこれらの溶剤, またはそれを含んだ化学製品を扱う作業員や製品の誤用などの不慮の事故, あるいはシンナー, ボンドや純粋トルエンそのものの吸入遊びや自殺, 事件などで発生する⁹⁾。

したがって, 検査目的は, 曝露者の生物学的モニタリングと作業環境のモニタリングである。職業性中毒としての曝露による健康被害の防止, すなわち安全労働衛生の面からの作業環境管理マネジメントによる曝露の予防, また, 曝露者の診断, 治療, 労災などの社会保障などの医療上の情報として用いるために検査を行う⁹⁾。

Toshihide Kumamoto: Department of General Internal Medicine 3, Faculty of Medicine, Oita University 大分大学医学部 総合内科学第3講座

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

3. 試料の採取方法, 保存条件

生体からのトルエンの濃度は, 尿中代謝産物(馬尿酸, オルトクレゾール), 血液, 呼気を用いて測定する。キシレンは尿中代謝産物であるメチル馬尿酸を用いて測定する。半減期が短く, また, 血中トルエンは, 24℃以下の気温においてさえ, 保存中に減少するので, いずれの試料を用いても, 曝露後早期の測定が必要である⁵⁾。

トルエン, キシレンの取り扱い作業現場の労働衛生管理上の作業者個人の曝露量のモニタリングでは, これらの尿中代謝物, 血中トルエン測定のための試料は, 各々交替勤務終了時, 交代勤務終了4時間前に採取する⁵⁾。

各試料における採取方法と保存条件は, 次のとおりである。採取した試料は, 可及的速やかに検査する。

(1) 尿: 採尿後, 直ちにフリーザーに凍結保存(-20℃)する。やむを得ない場合は, 冷蔵(0-4℃)し, なるべく早く検査する。微生物やカビによる分解に留意する⁵⁾。

(2) 血液: 静脈より採血後, 抗凝固剤を入れたバイアルに入れ, 2-5℃で立てて保存し, 1週間以内に検査する⁵⁾。

(3) 呼気: 最終呼気を用いる^{9,10)}。息こらえ法により肺胞気を採取する。呼気試料は37℃に保ち4時間以内に測定する⁵⁾。

4. 測定法

a. トルエン, キシレン濃度の測定法

1) 尿代謝産物

トルエンは馬尿酸, キシレンはメチル馬尿酸の濃度を測定する。両者とも高速液体クロマトグラフィ(HPLC), ガスクロマトグラフィ(GC), キャピラリー等速電気泳動(ITPC), 薄層クロマトグラフィ(TLC), 直接比色定量法(比色法)などで測定する。通常, HPLCかGCで測定する。馬尿酸は, 後述のメチル馬尿酸とともに揮発性がなく, そのままではGCでは測定できないので, ジアゾメタンでメチルエステル化し, 揮発性にして測定する。馬尿酸とメチル馬尿酸を同時に分離定量することが可能である。TLCは両

者の分離定量が不可能なうえに比色法とともにHPLC, GCに比べ定量性が落ちる⁵⁾。

2) 血液, 呼気

トルエンGC(ヘッドスペース法)で測定する。検出器には水素炎イオン化検出法(FID)を用いる⁵⁾。血中キシレン濃度の測定もヘッドスペースGCで測定可能である⁶⁾。

5. 基準値

非曝露者の血中トルエン, キシレン濃度は検出以下だが, 尿中の馬尿酸(推奨濃度以下), メチル馬尿酸(生物学的許容量の1/10以下)は検出される⁶⁾。日本産業衛生学会の勧告(2008年改訂)する許容濃度は, 血中のトルエンおよびキシレンは50 ppm(トルエン188 mg/m³, キシレン217 mg/m³)である。また, 生物学的許容値は, トルエンは血液0.6 mg/L, 尿0.06 mg/L(いずれも週の後半の作業終了前2時間以内値), キシレンは尿の総メチル馬尿酸値が800 mg/L(週の後半の作業終了時)である¹¹⁾。

尿中馬尿酸の推奨濃度は0.75 mg/mLである。トルエン中毒死亡例の馬尿酸値は2.3-30.0 mg/mLであり, 2 mg/mL以上がトルエンの中毒レベル, 1-2 mg/mLが要注意レベルと考えられる¹²⁾。キシレンの吸入曝露による中枢神経系の自覚症状などの最小有害影響量は91 mg/m³と考えられている¹³⁾。

6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

トルエン, キシレン濃度は, 飲酒, 安息香酸の入った食品や飲料水, 運動, 性によって影響を受ける。両者ともアルコール脱水素酵素を経て代謝されるので, 多量の飲酒により尿中代謝産物濃度が低くなる。また, 代謝の過程で安息香酸になるので, 安息香酸を多く含む苺, すもも, 杏, 梅などの食品やコーラなどの清涼飲料水は, 尿中馬尿酸やメチル馬尿酸値を上げる。測定前はこれらの摂取を避けるべきである。更にタバコにはトルエンが100-200 μg含まれており, 喫煙者は非喫煙者よりも血中レベルが高い¹⁾。喫煙量よりも最後に吸った後の時間と相関する^{1,14)}。キシレンはタバコの影響を受けない。

IV

産業医学関連物質

表 1 トルエン中毒の曝露濃度別臨床症状と検査所見(文献⁹⁾より改変)

曝露濃度	急性症状	慢性症状	機能的および器質的变化
数千~数万 ppm	麻酔作用 幻覚	人格変化, 無気力 判断力障害, 知能障害, 記憶力障害, 歩行障害, 言語不明瞭, 視力障害	脳波異常(徐波化) 視力障害, 色覚異常 脳萎縮, 脳白質変化(CT, MRI)
100~1,000 ppm	粘膜刺激 軽度麻酔作用 頭痛, 頭重感 集中力低下	頭痛, 頭重感, 不眠, め まい, 食欲不振, 体重減 少, 性欲減退, 易疲労, 集中力低下, 短期記憶低 下, 認知症	脳波異常, 脳萎縮 色覚異常 間脳下垂体副腎皮質系の変化 脳内神経伝達物質の変化 ドーパミン受容体の変化 肝機能異常
100 ppm 以上	軽度粘膜刺激	軽度の上記症状	神経行動学的検査で異常 記憶力障害, 情緒不安定
50 ppm	現在の許容濃度(日本産業衛生学会)		

表 2 キシレンのヒト急性中毒(文献²⁾より改変)

曝露経路	中毒量	臨床症状
経口	15 mL	推定致死量
吸入	860 mg/m ³	刺激-眼, 鼻, 咽頭
	>870 mg/m ³	嘔気, 嘔吐, めまい, 協調運動障害, 粘膜刺激
	43,000 mg/m ³	意識障害, 死亡(推定)

7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)

トルエン, キシレンによる中毒予防やこれらの溶剤を扱う作業者の労働衛生上の健康被害の予防に有用である。血液中トルエンやキシレン濃度, 尿中馬尿酸値および尿中メチル馬尿酸値の上昇は, これらの溶剤の曝露の指標となる。トルエンは中枢神経障害を起こす代表的な有機溶剤であり, 曝露濃度と臨床症状および検査所見を表 1 に示す。

急性のキシレン曝露では, 眼・鼻・咽頭の刺激症状, 重症肺うっ血, 肺出血, 浮腫, また, 神経症状では記憶力障害, 平衡機能障害, てんかん発作, 健忘, 視力障害, 脳出血, 意識障害をきたす。表 2 に急性の経口および吸入による曝露濃度と臨床症状を示す²⁾。

トルエンは脂肪組織への残留性が高いので, 臓器試料中の濃度測定はシンナー吸入の前歴や過去のトルエンの曝露量を調べるうえで有用である¹⁴⁾。

文献

- 1) Greenberg MM: Environ Res 72: 1-7, 1997.
- 2) Reese E, Kimbrough RD: Environ Health Perspect 101(Suppl 6): 115-131, 1993.
- 3) Edgerton SA, et al: JAPCA 39: 729-732, 1989.
- 4) Agency for Toxic Substance and Disease Registry: Toxicological Profile for Toluene, US Public Health Service, Atlanta, 1989.

- 5) 労働省労働基準局労働衛生課(監修): 有機溶剤健康診断のすすめ方, (社)全国労働衛生団体連合会事務局, 1990.
- 6) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会: 産衛誌 47: 183-187, 2005.
- 7) Yücel M, et al: Neurosci Biobehav Rev 32: 910-926, 2008.
- 8) 竹内康浩: Brain Medical 8: 177-182, 1996.
- 9) Monster AC, et al: Int Arch Occup Environ Health 65(Suppl): S159-S162, 1993.
- 10) Periago JF, et al: J Appl Toxicol 14: 63-67, 1994.
- 11) 日本産業衛生学会: 産衛誌 50: 157-182, 2008.
- 12) 吉田 学ほか: 法医学の実際と研究 46: 153-157, 2003.
- 13) 環境省環境保健部環境リスク評価室: 化学物質の環境リスク評価, 第1巻, p128-139, 環境省, 2002.
- 14) Yajima Y, et al: Forensic Sci Int 147: 9-12, 2005.

IV

I
産業医学関連物質

症例報告

神経 Sweet 病に特徴的な HLA タイピングを呈した 神経 Behçet 病の 1 例

佐藤万美子¹⁾ 米田 誠^{1)*} 熊切 正信²⁾ 栗山 勝¹⁾

要旨：症例は 53 歳女性で 35 歳頃より外陰部潰瘍、口腔内アフタと毛のう炎様皮疹をくりかえしていた。頭痛と右片麻痺が出現し、頭部 MRI にて基底核、脳幹、大脳白質にかけて異常信号をみとめた。臨床診断基準より不全型神経 Behçet 病と診断されたが、HLA は B54, Cw1 が陽性で、神経 Sweet 病との鑑別が困難であった。しかし、経過中に下腿前面に結節性紅斑が出現し、その肉眼所見と病理組織所見より Behçet 病と確定診断した。神経 Behçet 病と神経 Sweet 病は類似した臨床症状を呈することが多く、HLA-typing のみによる診断は困難であり、両疾患の鑑別に皮膚症状が重要であると考えられた。

(臨床神経, 49 : 479—482, 2009)

Key words：神経Behçet病, 神経Sweet病, HLA B54, HLA Cw1, 結節性紅斑

はじめに

神経 Sweet 病と神経 Behçet 病は類似した神経症状を呈するため、両疾患の異同が問題になっていたが、近年、これらは独立した疾患であるとの見解が示されている¹⁾²⁾。われわれは、臨床所見と皮膚所見から神経 Behçet 病と診断されたが、HLA が Sweet 病に特徴的な HLA-B54, Cw1 陽性であった症例を経験した。両疾患の鑑別や HLA 検索の意義を検討する上で貴重な症例と考え、報告する。

症 例

症例：53 歳、女性。

主訴：頭痛、右片麻痺。

既往歴：33 歳より扁桃腺炎をくりかえし 35 歳時に扁桃摘出。

現病歴：35 歳頃より外陰部潰瘍、口腔内アフタを生じ、頸部、前胸部や下腿に毛のう炎様皮疹が出現していた。2004 年 X 月 (53 歳) より後頭部の拍動性頭痛と右上下肢の脱力が出現したため、脳梗塞として某院脳外科へ入院した。症状は改善傾向であったが、画像所見が脳梗塞としては非典型的であったため、(X+1) 月に当科紹介され転院した。

入院時現症：体温 36.9℃、血圧 106/60mmHg、脈拍 66/分。口腔内に 2 カ所のアフタをみとめる他、皮疹はみとめなかった。意識は清明で高次脳機能障害はなく、髄膜刺激徴候として

は軽度の項部硬直をみとめたが Kernig 徴候はみとめなかった。構音障害、中枢性右顔面神経麻痺、軽度の右不全片麻痺をみとめ、深部腱反射は右上下肢で軽度亢進し、右 Babinski 徴候が陽性であった。感覚系、小脳系、錐体外路系や自律神経系に異常はみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液検査に異常はなく、抗核抗体も陰性であった。HLA B51 は陰性であり、B54, Cw1 陽性であった。髄液検査では、細胞数 26/μl (多形核球 7, 単核球 19)、蛋白 48mg/dl、糖 51mg/dl、IgG 6.1mg/dl、IgG index 0.65 で、細胞増多と蛋白上昇をみとめた。頭部 MRI では、脳幹部から基底核を中心に大脳白質まで拡がる FLAIR 画像で高信号域を呈した (Fig. 1A)。この病変は拡散強調画像でも一部高信号で、中脳に造影効果をみとめた (Fig. 1B~C)。脳波は、基礎波が 7~9Hz で、時に全般性びまん性徐波の混入をみとめた。

入院後経過：入院後、プレドニゾロン (50mg/日) の経口投与を開始したところ、約 2 週間後には神経所見は軽快し、画像所見も縮小した (Fig. 1D~F)。ステロイド有効と判断し、以後外来でステロイドの内服治療を継続していたが症状の再燃はみとめず、順調にステロイドを減量していた。しかし、プレドニゾロンを 15mg/日まで減量した 2005 年 Y 月、右下腿前面に Behçet 病にみられる結節性紅斑が出現した (Fig. 2A)。そこで、同部の皮膚生検を施行したところ、皮膚病理所見は、皮下に限局する小葉性脂肪織炎 (lobular panniculitis) と、好中球とリンパ球の浸潤と脂肪細胞の壊死像をみとめたため、Sweet 病の滲出性紅斑ではなく Behçet 病の結節性紅斑と病理診断した (Fig. 2B)。また、標本中に血管炎の所見は確認で

*Corresponding author: 福井大学医学部神経内科 (〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3)

¹⁾福井大医学部神経内科

²⁾同 皮膚科

(受付日: 2009 年 2 月 20 日)

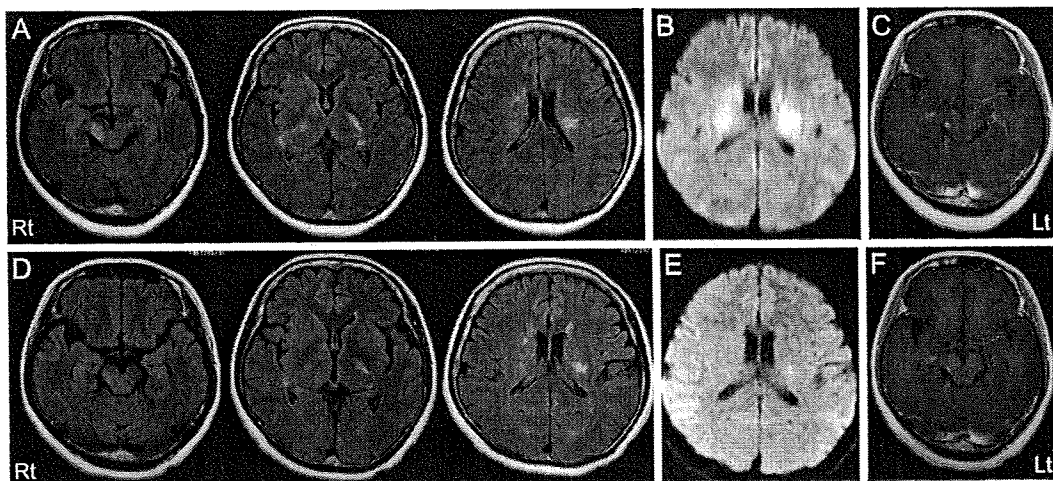


Fig. 1 MRI obtained at the onset (A, B, C) and two weeks after steroid therapy (D, E, F). (A) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI (Axial, 1.5T, TR 8,002ms, TE 146ms) showed high intensities in the right midbrain extending bilaterally into the corona radiata. (B) The bilateral corona radiata showed hyperintensities predominantly in the left side on diffusion-weighted image (DWI) (Axial, TR 5,000ms, TE 30.1ms, b = 1,000). (C) The midbrain lesion was enhanced by contrast media on Gadolinium (Gd) enhanced T1-weighted image (Axial, TR 350ms, TE 7.99ms). (D) FLAIR MRI (Axial, TR 8,000ms, TE 143ms) demonstrated marked improvement of these abnormal lesions in both size and intensity. (E) On the DWI (Axial, TR 5,000ms, TE 76.3ms, b = 1,000), the high intensity lesions in the corona radiata were improved. (F) Gd-enhanced T1-weighted MRI (Axial, TR 350ms, TE 8.6ms) detected very weak high intensity lesions in the midbrain.

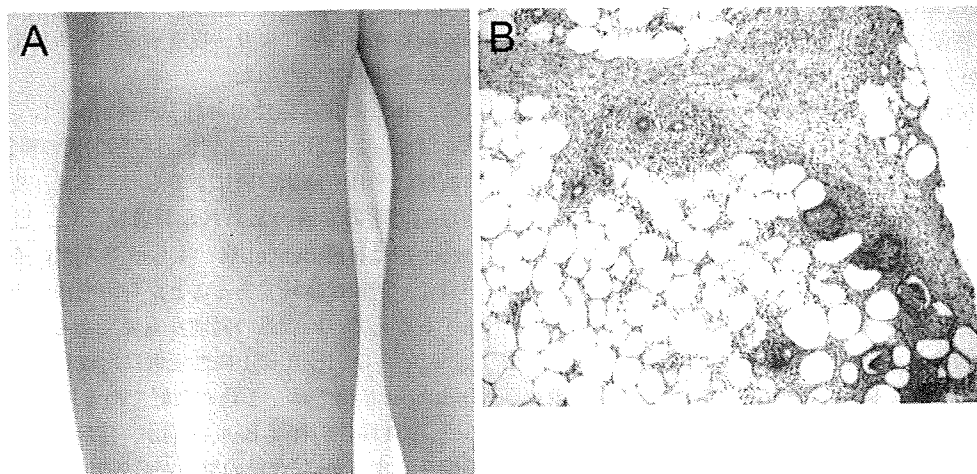


Fig. 2 A photograph and biopsied pathology of skin lesions on the right lower leg. (A) Erythema nodosum appeared on the anterior part of the right lower leg. This lesion was compatible with skin lesion in Behçet disease, and was distinct from the edematous erythematous plaque shown typically in Sweet disease. (B) Skin biopsy specimens obtained from the erythema nodosum demonstrated lobular panniculitis. There were inflammatory neutrophils and lymphocytes with necrotic fatty cell. (Hematoxylin and eosin ; magnification, × 400)

きなかった。外陰部潰瘍、毛のう炎様皮疹、口腔内アフタのくりかえす発症、結節性紅斑から Behçet 病と確定診断された。

考 察

本症例は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、毛のう炎様皮疹、外陰部潰瘍の既往と中枢神経病変をみとめ、Behçet 病の

Table 1 HLA-B54 positive cases of neuro-Behçet disease

Authors	Sex	Age	Clinical features	MRI findings	Pathology	Treatment	Outcome	Ref.
Iwatsuki et al	F	55	Disturbance of consciousness, Fever	Cerebral white matter	Brain	MP 125mg/day	good	10)
Iwadou et al	F	42	Disturbance of consciousness, Fever	Basal ganglia Cerebral white matter	—	MP 1,000mg/day	good	11)
Tanaka et al	M	27	Visual disorder	Basal ganglia	—	Steroid	good	12)
Tunemi et al	M	40	Disturbance of consciousness,	Brain stem	—	MP 1,000mg/day	good	13)
Present case	F	53	Right-hemiparesis, Headache	Basal ganglia, Brain stem, Cerebral white matter	Skin	PSL 50mg/day	good	

MP: methylprednisolone, PSL: prednisolone, Ref.: Reference

臨床診断基準³⁾より不全型神経 Behçet 病と診断された。一方で、HLA は B51 が陰性、Sweet 病に特徴的とされる B54, Cw1 が陽性であり、さらにステロイド治療への反応が良好であった点から、神経 Sweet 病との鑑別が困難であった。しかし、経過中に下腿に浸潤を触れる紅斑が出現し、皮膚科医により Behçet 病と診断された。神経症状や HLA からは神経 Sweet 病との鑑別は困難であったが、皮膚所見から神経 Behçet 病と確診しえた症例である。

Behçet 病と Sweet 病は個々の症状の類似性より、なんらかの免疫学的過敏状態にある浸出性炎症性疾患であるという点で近縁の疾患と考えられているが、Behçet 病が結節性紅斑や結節性静脈炎を特徴とする疾患であるのに対し、Sweet 病は好中球性皮膚病に分類され、浮腫性紅斑などを呈する炎症性疾患とされる¹⁾。久永らは、Sweet 病の皮疹とステロイドが著効する良性再発性脳炎を合併した症例を神経 Sweet 病として報告し、神経 Behçet 病と鑑別をする必要があると指摘した²⁴⁾。神経 Sweet 病は、1) 神経 Behçet 病が男性に圧倒的に多いのにくらべ性差に乏しい、2) 発症年齢が 30~70 歳である、3) 再発も多いがステロイドが著効し後遺症を残しにくい、4) 神経 Behçet 病では HLA-B51 陽性が約 80% と高率であるのに対して、神経 Sweet 病ではほぼ全例が Cw1 陽性であり、B54 の頻度も高い、などの特徴を有する。さらに、神経 Behçet 病が一般的に基底核、脳幹部に好発するのに対し、神経 Sweet 病は中枢神経のさまざまな部位に同様の頻度で散在性に信号異常域が出現し、症状の消失にともない信号異常も消退することが多い²⁾。また、脳幹部病変に関しては、神経 Behçet 病では臨床症状に対応して錐体路をふくむ脳幹腹側への分布をみとめることが多いのに対し、神経 Sweet 病では中脳被蓋を中心とした脳幹部背側に病変をみとめることが多いとされている⁵⁾。MRI 画像では、両者ともに病巣は T₁強調画像で低信号、T₂強調画像/FLAIR 画像で高信号を呈するが、拡散強調画像で神経 Behçet 病は等信号、神経 Sweet 病は高信号を呈することが多く、前者は急性期の活動性病変は Gd で造影されることが多いのに対し、後者は造影効果を示さないことが多い⁵⁾⁶⁾。本症例においては、錐体路をふくんだ脳幹腹側を中心とした病変で一部造影効果を呈した点や、ステロイド治療後に異常信号が完全には消失していなかった点は、神経 Behçet 病をよりうたがう所見であった。しかし、病変が脳白質まで散在性に広がり、MRI 拡散強調画像で高信号であっ

た点は、神経 Sweet 病に多くみられる所見であり、本症例の画像所見のみから両疾患の鑑別は困難であった。

両疾患の鑑別は容易でないことが多いため、小久保らは鑑別の要点は皮疹やその生検所見であると述べている⁷⁾。久永らの神経 Sweet の診断基準⁸⁾⁹⁾においても、皮膚所見がその項目にあげられており、Sweet 病では境界明瞭な有痛性隆起性紅斑で、みずみずしい滲出性紅斑であり、血管炎をともしない真皮浅層、中層への好中球優位細胞浸潤をみとめる。本例発症時には皮疹の出現はなく、久永らの神経 Sweet の診断基準は満たさず、確定診断にいたらなかった。しかし、経過中に浸潤を触れる皮疹が出現し、両疾患の鑑別のために、皮膚科医によって皮膚生検が施行された。肉眼所見は結節性紅斑で、病理組織所見では皮下脂肪織に隔壁性の小葉性脂肪織炎の像をみとめ、Behçet 病にみとめられる皮疹と診断された。標本中には明らかな血管炎は確認できなかったが病変の主座が皮下であり、真皮に局限した好中球の浸潤を呈する Sweet 病の所見とは明らかにことなるものであった。今回、皮疹の出現を注意深く観察することにより、皮膚病理組織所見をえることができ、確定診断にいたった。

これまでに B54 陽性の神経 Behçet 病として報告された症例を Table 1 に示す^{10)~13)}。岩槻らの脳生検の報告を除き、その診断はいずれも臨床診断によるものであり、皮膚生検などの病理組織学的診断のえられた報告はない。岩堂らは、神経 Sweet 病は神経 Behçet 病とくらべてステロイドへの反応性が良く、予後は良好であることから治療法の選択や予後を推測するうえで、両疾患の鑑別が重要であるとしている¹¹⁾。また、Abe らは、HLA-B51 陽性症例に比較して、HLA-B54 陽性の Behçet 症例では、予後が良好である可能性を示唆している¹⁴⁾。B54 陽性の神経 Behçet 病が、発症病態の上で何らかの特徴を有するかは、今後の解析が必要であるが、上記の特徴を有することは臨床的に治療上重要である。以上より、神経 Behçet 病と神経 Sweet 病の鑑別には HLA typing のみならず、臨床症状や病理組織学的検索が重要であり、とくに皮疹の出現には十分に注意して経過観察をおこなう必要があると考えられた。

文 献

1) 久永欣哉：神経 Behçet 病と神経 Sweet 病. 医療 2000 ; 54 : 487-491

- 2) 久永欣哉 : 神経 Sweet 病. Clin Neurosci 2004 ; 22 : 830—831
- 3) 橋本喬史 : ペーチェット病. 日本臨床 1999 ; 57 : 124—127
- 4) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato K, et al: "Neuro-Sweet disease". Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol 1999; 56: 1010—1013
- 5) 山下謙一郎, 椎 裕章 : 神経 Sweet 病の画像診断と脳幹病変. 神経内科 2006 ; 64 : 132—135
- 6) 太田晃一 : 神経 Behçet 病の画像診断. 神経内科 2000 ; 52 : 492—502
- 7) 小久保康昌, 葛原茂樹 : 神経 Sweet 病の神経病理. 神経内科 2006 ; 64 : 141—147
- 8) 久永欣哉, 糸山泰人, 岩崎祐三 : 神経 Sweet 病の臨床的特徴と診断基準. 厚生労働省, 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 15 年度総括, 分担研究報告書, pp 176—179
- 9) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al: Neuro-Sweet disease: clinical manifestations and criteria for diagnosis. Neurology 2005; 64: 1756—1761
- 10) 岩槻 香, 出口健太郎, 奈良井恒ら : 大脳白質病変を主体とし HLA B54 陽性を呈し神経ペーチェット病と考えられた 1 症例—Sweet 病との異同について—. 臨床神経 2000 ; 40 : 921—925
- 11) 岩堂仁美, 植木昭紀, 植野秀男ら : HLA-B54 陽性の神経ペーチェット病の一例. 脳と精神の医学 2003 ; 14 : 345—350
- 12) 田中優司, 森脇久隆, 米田行宏ら : HLA-B51, B-54 陽性を呈し, 神経ペーチェット病と考えられた一例 (会). 臨床神経 2002 ; 42 : 407
- 13) Tsunemi T, Sakai Y, Tsunoda K, et al: Neuro-Behçet's/Neuro-Sweet's disease presents simultaneously with severe tonsillitis, and features mimicking bacterial meningitis with skin lesions. Int Med 2006; 45: 1315—1317
- 14) Abe M, Kondo T, Takayama Y: An HLA-B-54 positive case of "Encephalo-Mucocutaneous Syndrome". J Neurol 2004; 251: 1151—1153

Abstract

A case of neuro-Behçet disease with HLA-B54, Cw1, which is difficult clinically in the differential diagnosis with neuro-Sweet disease

Mamiko Sato, M.D.¹⁾, Makoto Yoneda, M.D.¹⁾, Masanobu Kumakiri, M.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

²⁾Department of Dermatology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

The patient was a 53-year-old woman with an 18-year history of recurrent oral aphtae, genital ulcers and folliculitis-like eruptions without mucocutaneous symptoms. She was admitted to our hospital for headache, and presented with meningeal irritation, dysarthria and right pyramidal signs. Brain MRI showed abnormal intensities extending from the right midbrain to the bilateral corona radiata, accompanied by contrast enhancement. She was diagnosed as having an incomplete form of neuro-Behçet disease (NBD) based on the diagnostic criteria for NBD. However, the HLA-type was defined as B54 and Cw1, which is common and specific in neuro-Sweet disease (NSD). Oral administration of prednisolone was markedly effective for the neurological symptoms and improved radiological findings, suggesting NSD rather than NBD as the clinical diagnosis for this patient. Since she presented with clinical features that appeared in both diseases, the definitive diagnosis was clinically difficult. While tapering the dosage of prednisolone, we carefully observed the appearance of skin lesions and erythema nodosum appearing on her right lower leg. Skin biopsy demonstrated the features of erythema nodosum: lobular panniculitis with the accumulation of neutrophils and lymphocytes with necrotic fatty cells in the subcutaneous area, which was compatible with skin lesions in NBD. In our case, pathological findings of the skin lesion were required to differentiate between NBD and NSD, indicating the need for careful follow-up of dermatologic signs appearing in such a case.

(Clin Neurol, 49: 479—482, 2009)

Key words: neuro-Sweet disease, neuro-Behçet disease, HLA-B54, HLA-Cw1, erythema nodosum

症例報告

中枢神経系浸潤を示した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の2例 —voriconazoleの効果と血管病変について

上野 亜佐子¹⁾ 濱野 忠則^{1)*} 藤井 明弘¹⁾ 松永 晶子¹⁾
長沼 誠二²⁾ 米田 誠¹⁾ 伊藤 浩史²⁾ 栗山 勝¹⁾

要旨：侵襲性副鼻腔アスペルギルス症が中枢神経系に浸潤した2症例の治療経験を報告する。両症例とも当初は voriconazole が顕著な治療効果を示した。しかし voriconazole に対する耐性菌の出現、あるいはバイオフィルムの形成のためか、継続した治療効果をえられず、脳血管障害が合併し死亡した。1症例で剖検をおこない、アスペルギルスの血管壁内浸潤が確認された。アスペルギルスは血管侵襲性が強く、そのための脳血管障害を生じるときわめて予後不良であり、血管侵襲を生ずる以前からの voriconazole 投与開始が望まれる。また他の抗真菌剤との効果的な併用も今後考慮される必要があると思われた。

(臨床神経, 49:468—473, 2009)

Key words: 中枢神経系アスペルギルス症, voriconazole, 副鼻腔, 脳血管障害

はじめに

中枢神経系アスペルギルス症はきわめて予後不良な疾患であるが¹⁾、近年新規抗真菌剤の出現により治療効果をもとめる例が報告されている。voriconazole (VRCZ) は中枢神経系アスペルギルス症に対し治療効果がみとめられ、2008年の Infectious Diseases Society of America (IDSA) ガイドラインでは、第1選択として推奨された²⁾。またアスペルギルスは副鼻腔真菌症の起因菌としてはもっとも多く³⁾、副鼻腔より骨破壊をともなって頭蓋内に浸潤しやすい。さらにアスペルギルスの強い血管侵襲性による脳血管障害が合併し、治療に難渋することが多い。われわれは副鼻腔原発の中枢神経系アスペルギルス症に VRCZ を使用した2症例を経験したので報告し、問題点を指摘したい。

症 例

症例1: 81歳女性。

主訴: 頭痛

既往歴, 家族歴, 生活歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 平成某年12月に頭痛と副鼻腔炎をみとめ、約5カ月後に頭痛が増悪し右上顎洞師骨洞蝶形骨洞粘膜炎剝離摘出術を施行された。術中に蝶形骨洞の骨融解と髄液漏出がみとめられた。術後微熱と頭痛が持続し、手術より12日後に意識

障害と左片麻痺が出現し脳梗塞をみとめ当科入院となった。入院時の神経学的所見では意識はJCS I-1で、軽度の項部硬直、軽度の左顔面と左上下肢筋力低下をみとめた。深部反射は左上下肢で軽度亢進、Babinski徴候は陰性であった。感覚系は左半身で触覚の低下をみとめたが、小脳系は異常なかった。検査所見では血液検査にて軽度の炎症反応上昇と、DD-ダイマーの軽度の亢進、PT-INRの延長(1.32)をみとめた。入院時の下垂体機能はTSH, ACTH, GH, ADH, PRLとも正常であった。β-D-glucan 139pg/ml (0~20pg/ml)、アスペルギルス抗原 5.0以上と上昇をみとめた。髄液は外観は混濁し、細胞数は569/μl (多核球62%, 単核球38%), 蛋白68mg/dl, 糖28mg/dl (同時血糖89mg/dl)で、β-D-glucan 1,510pg/ml, アスペルギルス抗原 5.0以上と上昇していた。手術時蝶形骨洞の組織病理でアスペルギルス菌の集簇がみとめられた。頭部MRI (GE Signa 3.0 Tesla) でトルコ鞍底部が破壊され、蝶形骨洞と頭蓋内が連続しており、トルコ鞍部は軟部組織に置換された所見であった (Fig. 1a)。右視床に梗塞巣をみとめ (Fig. 1b)、MRA では両側内頸動脈遠位部の狭小化をみとめた (Fig. 1c)。髄液細胞数増多、蛋白増加、アスペルギルス抗原陽性、β-D-glucan 高値であったことより、副鼻腔を原発としたアスペルギルス症の中枢神経浸潤、および血管侵襲による脳梗塞と診断し、VRCZ 240mg の点滴投与を開始したところ、髄液細胞は54/μl、β-D-glucan は210pg/mlへと著明に改善し、意識レベルも清明となった。しかし VRCZ 投与開始約6週間後に髄液細胞が268/μl、蛋白は156mg/dlと再度増加

*Corresponding author: 福井大学医学部附属病院第2内科 [〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23—3]

¹⁾福井大学医学部内科学2 (神経内科)

²⁾同 腫瘍病理学 (第一病理学)

(受付日: 2008年10月14日)

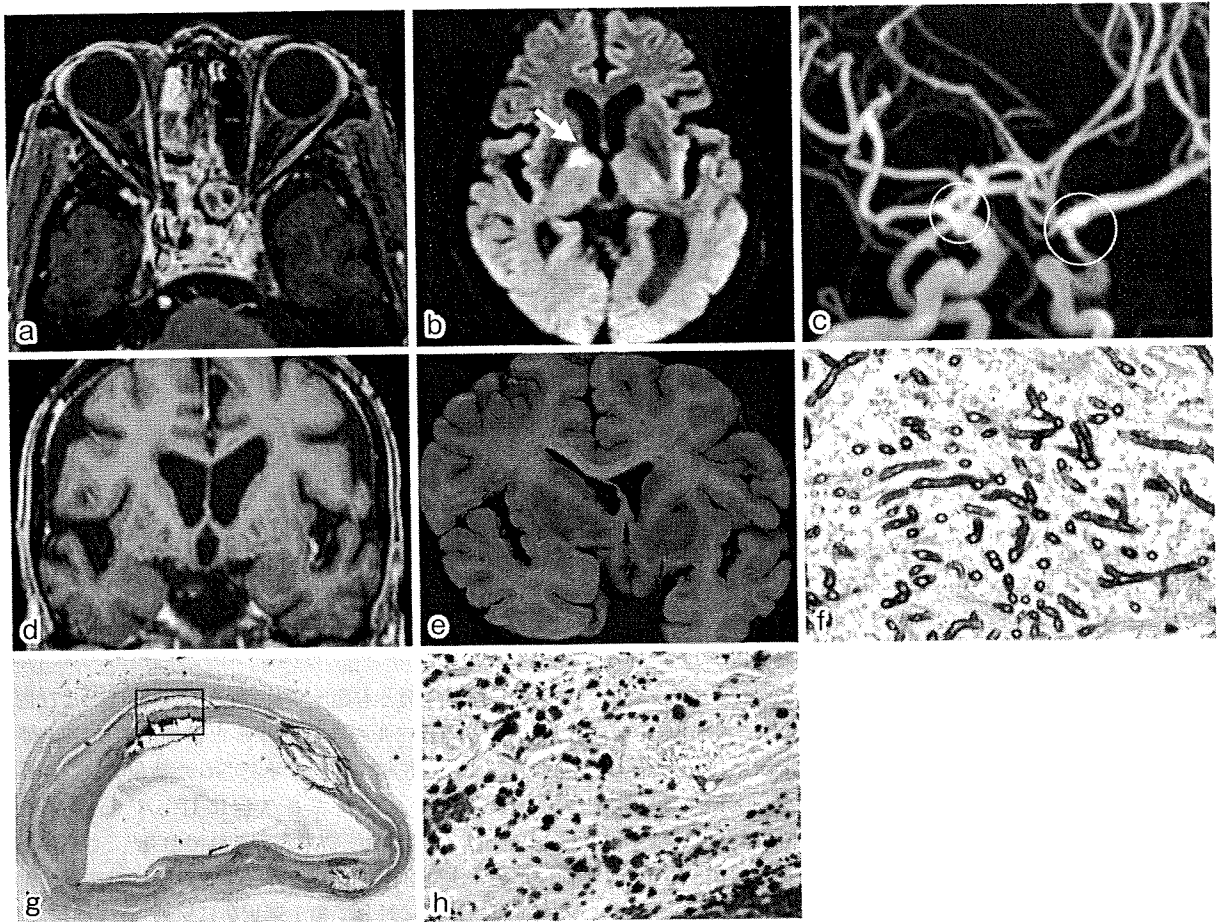


Fig. 1 Brain MRI (GE Signa 3.0 Tesla) and pathological findings in patient 1.

The inflammatory lesion of the sphenoidal sinus showed local extension with bone destruction in Gd-enhanced T1-weighted imaging (TR/TE: 11.4/5.3) (a). Diffusion-weighted image (TR/TE: 6.000/70.5) showed a high intensity area at the right thalamus (b). MR angiography demonstrated constrictions of both internal carotid arteries, and pseudoaneurysm (open circle) (c). T1-weighted MR imaging (TR/TE: 11.4/5.3) showed multiple low intensity signals in the bilateral basal ganglia (d). Macroscopic findings of brain showed several infarcts, especially in the bilateral basal ganglia (e). Microscopic findings of hypophysis showing branched septate hyphae characteristic of *Aspergillus* species (f) ($\times 400$, HE). The microscopic examinations demonstrated atherosclerotic lesions with calcification in the basilar artery, and virtual destruction of tunica media (g) ($\times 1.25$, PAS), and arterial wall invasion by *aspergillus* (higher magnification of rectangle of Fig. 1(g)) (h) ($\times 400$, PAS).

し、また右脳梁膨大部と左頭頂葉、右視床内側に脳梗塞の再発をみとめた。liposomal amphotericin B (L-AMB)を追加したが効果なく、肝障害をみとめたため中止となった。また、第67病日には、血糖値が51mg/dlと低下した。さらに第73病日には血糖値が13mg/dlとなるいちじるしい低血糖発作を一過性に生じていた。その時の下垂体機能は測定されていない。その後誤嚥性肺炎、敗血症、全身性アスペルギルス症を生じ、第81病日に永眠された (Fig. 2)。剖検所見では、肺重量は左360g、右360g。肺断面からは白色膿性の浸出液がみられ、ミクロでも肺の大部分で肺胞内、および気管支内腔に著明な好中球浸潤がみられた。さらに、両側下葉を中心に多数のマクロファージや異物巨細胞をともなった炎症性細胞浸潤をみとめ、誤嚥性肺炎の像と思われた。また右肺の末梢には、線維化

した隔壁にかこまれた多数のcystic space、およびその内部には真菌の菌塊をみとめたため、肺アスペルギルス症と考えられた。脳重量は1,210gであった。髄腔内に炎症性細胞の多数の浸潤をみとめ、髄膜炎の所見と考えられた。アスペルギルスによる炎症性肉芽、mycotic aneurysmの形成をみとめた。大脳には広範な梗塞巣はみとめなかったが、数カ所の小梗塞様の所見がみとめられ (Fig. 1e)、血管狭窄をともなう血管炎にとまなう微小血栓形成が梗塞の原因と考えられた。下垂体はアスペルギルス菌体をふくむ炎症性肉芽、線維化におきかわっていた (Fig. 1f)。両側内頸動脈や脳底動脈には石灰化をふくむ強い動脈硬化性変化を呈し (Fig. 1g)、その一部の血管内膜および中膜にアスペルギルス菌体の集簇を多数みとめた (Fig. 1h)。死因はアスペルギルス感染症 (髄膜炎、血管炎、下

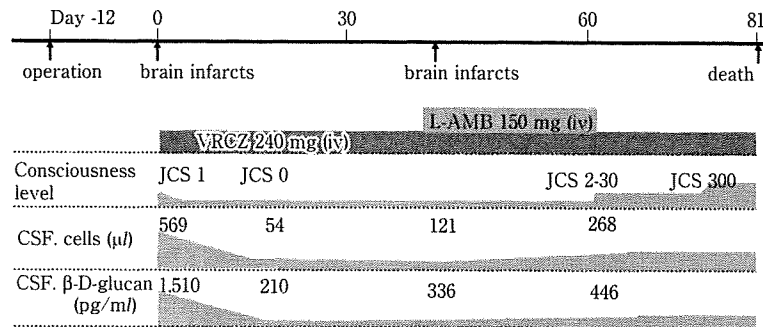


Fig. 2 Clinical course of patient 1.

垂体炎)のため意識レベル低下をきたし、誤嚥性肺炎のため呼吸不全にいたったことと考えられた。

症例2: 64歳男性。

主訴: 視力低下

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成某年7月左眼視力低下が出現し, 頭部MRIにて副鼻腔炎と左海綿静脈洞に腫瘤性病変を指摘された。しかし, その後受診せず放置, 約1年後両眼視力低下が進行し, 視神経炎の診断でステロイド治療を受けた。治療より2週間後に脳梗塞を発症し, 当科に入院となった。意識はJCS II-10で項部硬直あり。右視力は光覚弁で左は失明状態, 左顔面と左上下肢不全麻痺をみとめた。深部反射は左上下肢で亢進, Babinski徴候は左で陽性であった。感覚系は左半身で触覚の低下をみとめた。小脳系は異常なかった。血液検査で炎症反応上昇, フィブリノーゲン高値をみとめた。HbA1cは5.5%と糖尿病はみとめなかった。髄液は外観淡黄色で, 細胞数100/μl(多核球77%, 単核球23%), 蛋白123mg/dl, 糖105mg/dl(同時血糖230mg/dl)で, β-D-glucan 300pg/ml以上で, アスペルギルス抗原が4.9と陽性であった。入院後全身性けいれんがあり, 意識レベルJCS III-200となった。頭部MRI (GE Signa 3.0 Tesla)では右の基底核から放線冠, 橋に新鮮梗塞巣を(Fig. 3a), MRAでは両側中大脳動脈の狭窄像をみとめた。また左視神経から内頸動脈を取りかこむ, Gd造影T1強調画像で造影(Fig. 3d)される病巣をみとめ, アスペルギルスの浸潤性病変が推測された。蝶形骨洞内には副鼻腔炎をみとめた。また, 年齢に比し大脳皮質の萎縮もみとめられた(Fig. 3b)。当初 micafungin sodium (MCFG), itraconazole (ITCZ)を2週間使用したが, 効果なく, 新たに多発する梗塞巣, 右前大脳動脈真菌性小動脈瘤 (Fig. 3c), 右基底核出血性病変 (Fig. 3b)もみとめた。さらに脳室系のさらなる拡大もみとめられた(Fig. 3b)。VRCZに変更したところ, 2週間後には髄液細胞数は8/μl, β-D-glucanは78pg/mlへと改善し, 新たな梗塞巣もなく, 意識レベルもJCS II-20と軽快した。VRCZ開始約4週間後に点滴投与300mgから400mg/朝, 夕分2の内服投与に変更したが, 朝内服前に測定した血中濃度は保たれていた。しかし約6週間後に右内頸動脈の閉塞による新たな広範囲梗塞巣をみとめた(Fig. 3e, f)。入院160日目に転院したが, その後肺炎を併発し第170日病日に永眠された(Fig. 4)。

剖検はえられなかった。

考 察

提示した2症例とも臨床所見, 血液, 髄液検査および画像所見などからアスペルギルス感染症と診断しVRCZを使用した。VRCZは2005年に国内で承認された新規アゾール系薬剤で, 侵襲性肺アスペルギルス症に対して amphotericin B (AMPH-B)に勝る治療結果が示されており⁴⁾, さらに髄液移行性が高く, 2008年のIDSAガイドラインでは中枢神経系アスペルギルス症に対して第1選択薬に定められた²⁾。以前は中枢神経系アスペルギルス症は, 浸潤性アスペルギルス症のなかでもっとも予後が不良であり²⁾, 死亡率が100%に近かったが, VRCZ投与で生存率が31%まで改善している¹⁾。副鼻腔アスペルギルス症に対しMCFG, ITCZの併用が効果をもとめたとの報告があり⁵⁾症例2に対し, 当初これらの抗真菌剤を使用した, がまったく効果をもとめなかった。しかし両症例ともVRCZ投与により, 髄液所見, β-D-glucan, ならびに臨床症状もいちじるしく改善し, VRCZの著明な治療効果を確認することができた。しかしながら, 血管侵襲の進展を防止するまでには到らず, 脳梗塞が再発し最終的には死亡した。

症例1では, 一過性のいちじるしい低血糖発作を生じていた。病理学的に, 下垂体には高度のアスペルギルス浸潤がみとめられ, 下垂体機能不全にともなう二次性副腎不全などが生じていた可能性もあるが, その時点での下垂体機能は測定されておらず, 推測の域をでない。症例1は副鼻腔炎手術後の発症である。症例2はステロイド投与後に症状が悪化している。外科手術^{1(6)~8)}, およびステロイド投与¹⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾はアスペルギルス症を悪化させる因子として知られており, 注意が必要である。

中枢神経系アスペルギルス症の治療に関しては, 現在VRCZが第1選択であり, VRCZ耐性や効果をもとめないばあいにはITCZ, posaconazole (日本では未承認), L-AMBなどが推奨され, また caspofungin (日本では未承認)の併用など試みられているが²⁾, より効果的な抗真菌剤の併用については今後の研究が望まれる。

両症例とも副鼻腔炎が原発であった。真菌性の副鼻腔炎の起原菌ではアスペルギルスがもっとも多く³⁾, 副鼻腔炎をともなう中枢神経系真菌症に対してはアスペルギルスを第1に念

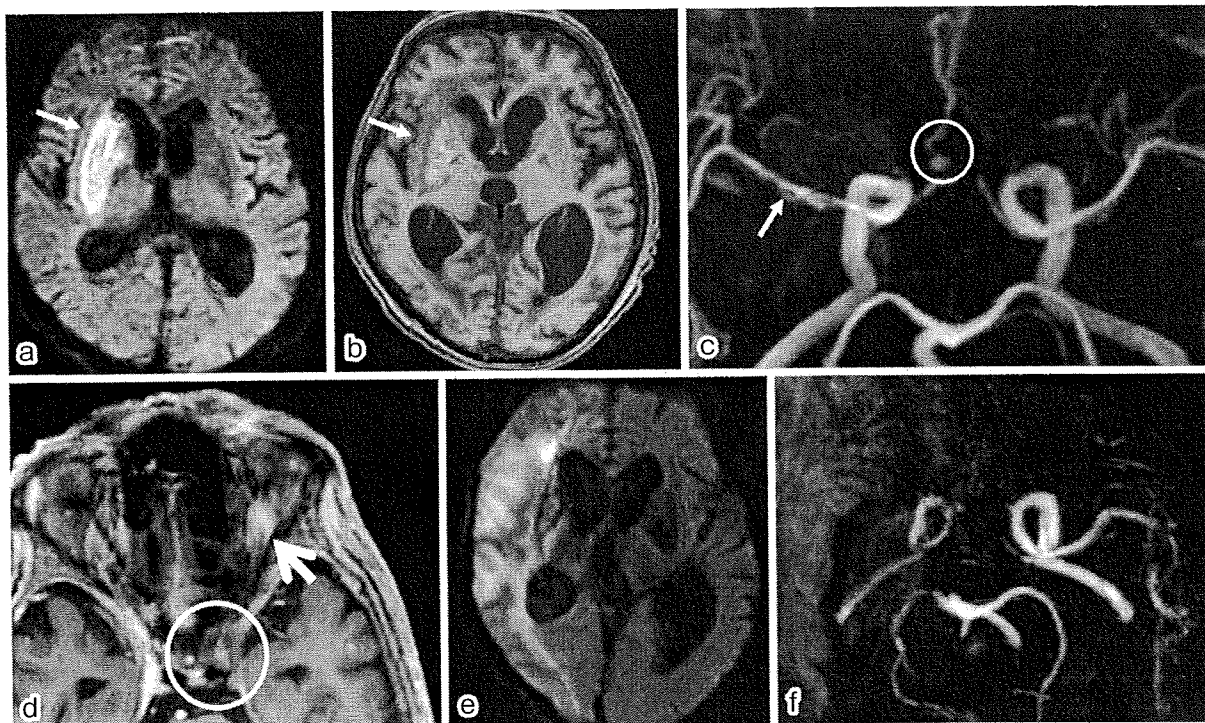


Fig. 3 Brain MRI (GE Signa 3.0 Tesla) of patient 2.

Diffusion-weighted image (TR/TE: 6,000/67.3) showed a high intensity area in the right basal ganglia on admission (a). T1-weighted image showed a high intensity area (bleeding) in the basal ganglia two weeks later (TR/TE: 11.4/5.3). Cortical atrophy and enlargement of lateral and third ventricles were detected (b). MR angiography demonstrated irregular stenosis of the right middle cerebral artery (arrow) and mycotic aneurysm at the right anterior cerebral artery (open circle) (c). Mass lesion (open circles) at the left side of the intercavernous sinus showed enhancement on Gd enhanced T1-weighted image. Enhanced lesion was also observed in left orbital area (TR/TE: 11.4/5.3) (d). Diffusion weighted image showed large high intensity area in the right middle cerebral artery lesion on day 42. Recurrence of cerebral infarction was suspected out (e). MR angiography showed complete occlusion of right middle cerebral artery (f)

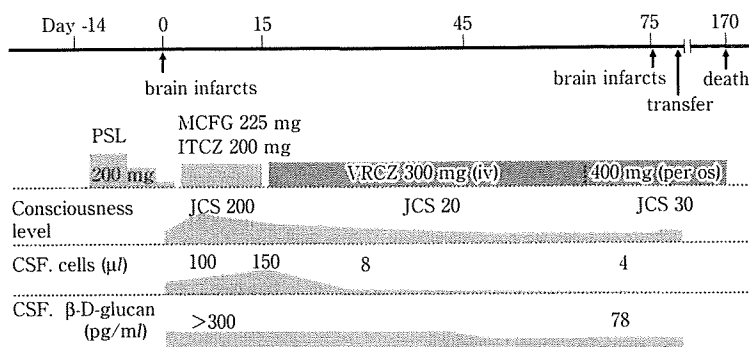


Fig. 4 Clinical course of patient 2.

頭におく必要がある。アスペルギルスは血管が豊富な周囲組織に浸潤することが多く、視神経¹⁰⁾眼窩尖端¹¹⁾、海綿静脈洞¹²⁾への浸潤をきたし、特有の症状を呈することがあるが、症例2でも視神経、海綿静脈洞への浸潤をみとめた。また本症は免疫不全状態や糖尿病、ステロイド投与中などの日和見感染が知られているが¹⁾、われわれの症例1, 2のように特別な免疫抑制状態にないと考えられるばいにも発症しうることを念

頭に置く必要があろう⁷⁾。ちなみに他の真菌症であるクリプトコッカス症の約30%は、免疫抑制状態でないばいに生じているという記載がある¹³⁾。

アスペルギルス真菌症のMRI画像の特徴は、造影効果をもとめ、血管侵襲により脳梗塞や出血病変を示すこと、および真菌性動脈瘤、副鼻腔炎の併発などである。本例でもこれら特徴を示す病巣がみとめられた。また、T₂強調画像で浮腫を反映

する高信号とアスペルギルス菌糸の成長に必要な鉄などの微量元素沈着によるとされる低信号が混在することもある¹⁴⁾。

本症で重要な点はアスペルギルスが強い血管侵襲を示した点である。血管侵襲により動脈炎をひきおこし、続発する血栓や菌糸塊により多発性小梗塞が発生する。また動脈壁に局所壊死が生じると真菌性小動脈瘤が形成され、動脈の破綻により脳内出血やくも膜下出血が発生し⁹⁾、きわめて予後不良となる⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。経験した2症例とも、VRCZにより一時はきわめて良好な経過を示したが、内頸動脈の壁内へ菌体の浸潤により血栓が生じ、広範な脳梗塞や多発性小梗塞、脳出血が合併し、死亡の転帰となった。また、症例1では第30病日より抗真菌薬が効かなくなっており、VRCZではその頻度はきわめて低いとはされているものの耐性菌の出現¹⁷⁾、あるいはバイオフィルムを形成した可能性も考えられる¹⁸⁾。副鼻腔炎は耳鼻科的な治療で、病巣を取り除くことが可能であり、予後は通常は良好である¹⁹⁾。しかし侵襲性副鼻腔真菌症は、致命的な脳血管障害につながりうる²⁰⁾。実際、症例1では脳梗塞を発症した当日よりVRCZを投与したにもかかわらず結局は救命しえなかった。耳鼻科との連携で、真菌性副鼻腔炎の術後にはVRCZを予防的に投与することもふくめた早急な対応が考慮されるべきと思われる。

謝辞：症例1の診療を熱心におこなった福井大学研修医荻野和雄先生、安達えり佳先生に深謝します。また、MRI画像につき、ご指導いただきました福井大学放射線科 植松秀昌先生に深謝いたします。

文 献

- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al: Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641—2645
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327—360
- 長谷川稔文, 雲井一夫: 鼻副鼻腔真菌症 54 例の臨床的検討. *耳鼻臨床* 2005; 11: 853—859
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408—415
- 岡元昌樹, 東 光久, 石丸裕康ら: ミカファンギン, イトラコナゾールの併用投与が有効であった侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の1例. *感染症誌* 2006; 80: 115—118
- Dickerman RD, Stevens QE, Schneider SJ: Sudden death secondary to fulminant intracranial aspergillosis in a healthy teenager after posterior fossa surgery: the role of corticosteroids and prophylactic recommendations. *J Neurosurg Sci* 2004; 48: 87—89
- Sharma RR, Gurusinghe NT, Lynch PG: Cerebral infarction due to aspergillus arteritis following glioma surgery. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 485—490
- Merseburger AS, Oelke M, Hartmann J, et al: Intracranial aspergillosis in a non-immunocompromised patient treated for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2004; 11: 666—668
- Monlun E, de Blay F, Berton C, et al: Invasive pulmonary aspergillosis with cerebrospinal involvement after short-term intravenous corticosteroid therapy in a patient with asthma. *Respir Med* 1997; 91: 435—437
- 越山 健, 木村 徹, 木村 亘ら: 蝶形骨洞アスペルギルス症から視神経周囲炎を来し両眼盲となった鼻性視神経症の1剖検例. *神経眼科* 2005; 22: 533—539
- 久我 敦, 大石健一, 石田春彦ら: 眼窩尖端症候群を呈した深在性アスペルギルス症にボリコナゾールが奏効した1例. *臨床神経* 2007; 47: 207—210
- 植木美乃, 数田俊成, 内藤理恵ら: 眼窩尖端症候群にて発症し、内頸動脈海綿静脈洞部の真菌性動脈瘤と脳梗塞を合併した中枢神経系アスペルギルス症の1例. *臨床神経* 2002; 42: 761—765
- Dismukes WE: Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: S507—512
- Phuttharak W, Hesselink JR, Wixom C: MR features of cerebral aspergillosis in an immunocompetent patient: correlation with histology and elemental analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 835—838
- Norlinah MI, Ngow HA, Hamidon BB: Angioinvasive cerebral aspergillosis presenting as acute ischaemic stroke in a patient with diabetes mellitus. *Singapore Med J* 2007; 48: e1—4
- Ho CL, Deruytter MJ: CNS aspergillosis with mycotic aneurysm, cerebral granuloma and infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 851—856
- Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al: In vitro survey of triazole cross-resistance among more than 700 clinical isolates of *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2568—2572
- Mowat E, Lang S, Williams C, et al: Phase-dependent antifungal activity against *Aspergillus fumigatus* developing multicellular filamentous biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1281—1284
- 関 聡, 高橋 姿: 侵襲性副鼻腔真菌症. *JOHNS* 2005; 21: 1299—1302
- van de Beek D, Patel R, Campeau NG, et al: Insidious sinusitis leading to catastrophic cerebral aspergillosis in transplant recipients. *Neurology* 2008; 70: 2411—2413

Abstract

The effects of voriconazole and vascular lesions in invasion of aspergillosis into the central nerve system

Asako Ueno, M.D.¹, Tadanori Hamano, M.D.¹⁾, Akihiro Fujii, M.D.¹⁾, Akiko Matsunaga, M.D.¹⁾,
Seiji Naganuma, M.D.²⁾, Makoto Yoneda, M.D.¹⁾, Hiroshi Itoh, M.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D.¹⁾

¹ Second Department of Internal Medicine (Division of Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

² Department of Pathological Science (Division of Tumor Pathology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

We report 2 patients showing invasion of aspergillosis into the central nerve system (CNS). Patient 1, an 81-year-old woman, underwent surgery for sphenoidal sinusitis. She developed cerebral infarction with unconsciousness on 12th postoperative day. CSF examination demonstrated pleocytosis with increased protein and aspergillus antigen. She was diagnosed as having invasion of aspergillosis into the CNS, and was treated with voriconazole. Her clinical manifestations and CSF findings markedly improved. However, the effects of voriconazole gradually attenuated and she demonstrated recurrence of the cerebral infarction. After 2 months, she died of systemic aspergillosis and sepsis. Autopsy studies. Severe atherosclerotic changes with calcification were demonstrated in the bilateral carotid and basilar arteries, and many aspergillus were clustered in the vessel walls. Granulomatous inflammatory lesions with aspergillus were also demonstrated in the area surrounding the chiasm. There were no massive infarcts or bleeding in the brain, but multiple small infarcts were present. Patient 2, a 64-year-old man, showing bilateral visual loss, was receiving treatment with corticosteroids under a diagnosis of optic neuritis. Two weeks later, he developed cerebral infarction. CSF examination showed pleocytosis with increased protein and aspergillus antigen. He was diagnosed as having invasive aspergillosis from the sphenoidal sinusitis into the CNS. He was treated with voriconazole, and unconsciousness and CSF findings improved transiently. However, he developed a recurrence of the brain infarction and pneumonia and finally died 6 months later. Treatment by voriconazole was definitely effective in both patients, but both patients died of recurrent cerebral infarction, possibly due to resistance for voriconazole, or developing multicellular filamentous biofilms. Voriconazole is recommended as the first choice of antifungal agents for aspergillosis. Aspergillus infection is strongly invasive into arterial vessels. It is important to consider the possible occurrence of cerebrovascular disease when treating invasion of aspergillosis into the CNS.

(Clin Neurol, 49: 468—473, 2009)

Key words: central nervous system aspergillosis, voriconazole, sinusitis, cerebrovascular disease

特集 急性散在性脳脊髄炎

B型肝炎と急性散在性脳脊髄炎*

● 栗山 勝** / 濱野忠則** / 木ノ本景子**

Key Words : ADEM, hepatitis type B, viral hepatitis, encephalomyelitis, myelin basic protein

はじめに

急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis : ADEM)は急性に発症し, 単相性の経過をとる脳脊髄の炎症性散在性白質病変を呈する疾患であり, 中枢神経の免疫性脱髄性疾患と考えられている。中枢神経系に多発性病変を起し, 大脳基底核や灰白質も傷害されうが, とくに大脳や小脳の白質が傷害される。病変部位は比較的大きく, 両側性で, 時に融合した病巣を形成する。発症機序により, 感染後ADEM, 予防接種後ADEM, 特発性ADEM, 急性出血性白質脳炎に分類される。多くは急性のウイルスや細菌感染後あるいはワクチン接種後に発症するが, 感染後ADEMがもっとも多く, 先行感染として麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルスなどである^{1)~5)}。肝炎ウイルスの感染後には, A型肝炎ウイルス⁶⁾⁷⁾, C型肝炎ウイルス感染後の症例が数例報告されている⁸⁾。しかし, B型肝炎ウイルス(HBV)に関しては, B型肝炎ワクチン接種後に合併したADEMの症例が報告されているものの, B型肝炎後のADEMはこれまで報告されていない。しかしながら, B型肝炎ワクチン接種後すぐに中枢神経系の脱髄性

炎症を起こしたり, 症状を再発させたりした報告があり, また, B型肝炎ワクチン接種が多発性硬化症(MS)を発症させたり悪化させたりする可能性も危惧されている。われわれは, B型肝炎急性肝炎罹患後に発症したADEMにきわめて類似した急性脳脊髄炎の興味深い症例を経験したので⁹⁾, この症例も提示し, HBVとADEMの関連を述べたい。

症例提示

患者 : 36歳, 女性。

主訴 : 全身倦怠感, 悪心, 嘔吐。

現病歴 : 200X年6月X日から全身倦怠感および悪心が出現し, 3日後から発熱を認め, 受診した。肝酵素の著明な上昇を認め, 入院となり, B型肝炎急性肝炎と診断された。入院当日から排尿困難を自覚する。入院3日目, 大腿のミオクロームスと両上肢の姿勢時振戦が出現した。次第に傾眠傾向となり, 四肢運動失調も出現し, 入院7日目, 意識レベルが低下した。

既往歴 : 特記事項はない。飲酒歴, アレルギー歴もなく, 常用薬, 針治療歴もない。

家族歴 : 特記事項はない。

一般内科学的所見 : 身長 147 cm, 体重 49kg。血圧 126/95mmHg, 心拍数 92/分, 体温 37.6℃。眼球結膜には貧血も黄疸も認めず, 表在リンパ節は触知しなかった。胸部, 腹部に異常なく,

* Viral hepatitis type B and acute disseminated encephalomyelitis.

** Masaru KURIYAMA, M.D., Ph.D., Tadanori HAMANO, M.D. & Keiko KINOMOTO, M.D.: 福井大学医学部第二内科(病態制御医学内科学2) [〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3]; Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Science, University of Fukui, Fukui 910-1193, Japan.

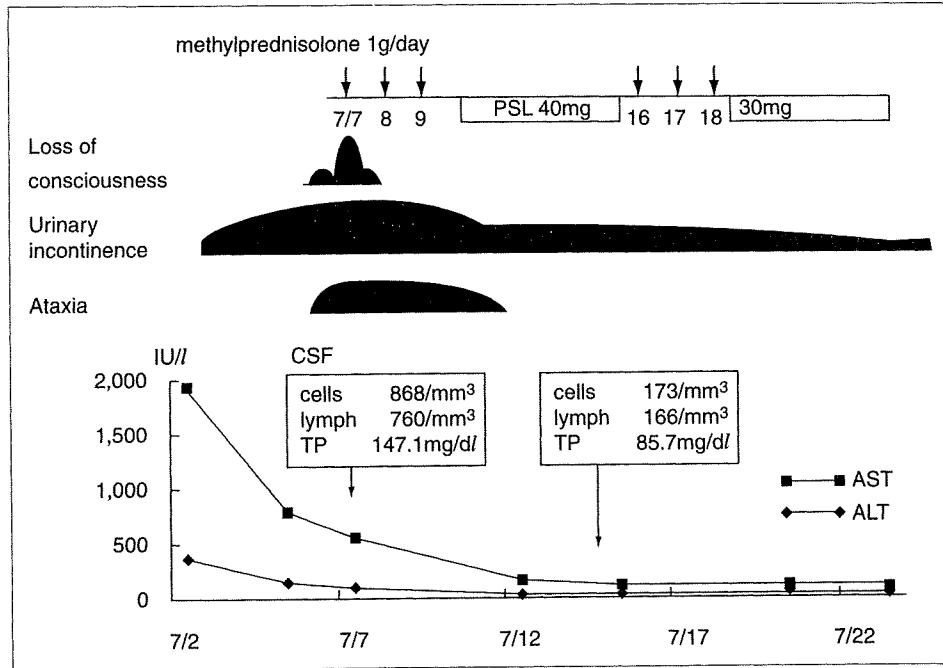


図1 症例の臨床経過

肝脾腫は認めず、浮腫もなかった。神経学的には意識障害(JCS II -20)を認めた。脳神経では異常はなく、四肢深部腱反射は亢進しており、両側Babinski徴候は陽性であった。感覚系には異常は認めなかった。小脳性四肢運動失調があり、大腿にミオクローヌスおよび両上肢の姿勢時振戦を認めた。自律神経系では尿閉状態であり、便秘も認められた。

検査所見：血液検査では、軽度の白血球増加(10,600/ μ l)を認めるが分画は正常。貧血なく、血小板も正常。著明な肝酵素の上昇(AST 355 IU/l, ALT 1,916 IU/l, γ -GTP 357 IU/l)。総ビリルビン2.34mg/dl。電解質・血清蛋白・アンモニア・アミラーゼなどに異常なく、腎機能も正常。血清脂質は軽度上昇(T-chol 285mg/dl, TG168mg/dl)。ウイルス抗体価ではHBs-Ag 48.08でIgM HBc-Abが陽性であった。IgM HAV陰性で、HCV-Abも陰性。EBV感染も認めなかった。髄液検査では、細胞数は868/ mm^3 (lymph 760/ mm^3)、蛋白は147.1mg/dlと上昇していたが、糖、クロールは正常で、細菌培養は陰性、細胞診も陰性であった。頭部MRIおよび頸髄MRIでは異常は認めなかったが、造影は行っていない。

臨床経過：意識低下を認めた入院7日目からメチルプレドニゾロンのパルス療法を行い、意識障害、運動失調および髄液異常所見は著明に改善した。その後、経口プレドニゾロン40mg/日を行ったが排尿障害が残存するため、2回目のメチルプレドニゾロンのパルス療法を行い、排尿障害も次第に回復し、リハビリを行い40日後には独歩退院した(図1)。退院後この5年間でも再発は認めていない。

以上のように、本症例はHBV感染後、急性に発症した脳脊髄炎である。MRIでの造影が行われなかったため、画像上での病変が同定できなかったが、臨床症状と経過、ステロイドに対する治療上の反応性からADEMにきわめて類似した症例であった⁹⁾。

急性ウイルス性肝炎とADEM

A型肝炎後のADEMが2例⁶⁾⁷⁾とC型肝炎後のADEMが1例⁸⁾報告されている。しかしながら、B型肝炎後のADEMあるいは類似の疾患は、提示したわれわれの症例以外にはこれまでに報告されていない。これらの症例の臨床症状の比較を表1に示す。