

全身症候と神経症候

庄司 紘史

はじめに

神経系感染症には、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、筋炎、末梢神経障害と幅広い臨床型があり、病原としてウイルス、細菌、原虫など多彩である(表1)。経過も急性、亜急性、慢性に分けられる。臨床症候は、脳炎、髄膜炎、脊髄炎などに対応した発熱、意識障害、痙攣、巣症状、髄膜刺激症状などが出現する。AIDS等宿主の免疫状態によっては通常病原性をもたない病原による神経感染症が脅威となっており、その神経症候は必ずしも定型的ではない。グローバル化とともにウエストナイル脳炎、狂犬病などの輸入感染症としての本邦での発症が危惧され、思わぬ脳炎などの混入にも注意が必要である。

一方、幹細胞移植後および重症薬疹患者での human herpesvirus (HHV)-6 辺縁系脳炎・脳症や免疫機序による非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の報告の増加傾向がみられ、急性脳炎における鑑別上重要性を増している。

本稿では、主として成人の脳炎、髄膜炎の全身症候、神経症候に言及してみたい。

全身症候

顔貌では、急性脳炎においては意識障害が必発で、幻覚、せん妄を伴う錯乱期を経て、意識障害の深さにもよるがしばしば無欲状 apathic を示す。髄膜炎の頭痛では、頭位変換、咳、音・光刺激などによって時に苦悶状 painful を呈する。また、頭位変換時に嘔吐がおきやすく、羞明、頸部の感覚過敏もみられる。

破傷風では、開口制限(トリズム)で発症することに注意を払う。顔面筋痙攣のため苦笑いに似た顔貌 risus sardonius も特徴的とされる¹⁾。2006年に発生した、輸入感染症としての狂犬病の臨床は、錯乱、恐水、恐風発作、呼吸麻痺などがみられ、狂躁型では水を怖がる怖水発作が特徴的とされる²⁾。

発熱に関しては、急性脳炎で高熱が持続する稽留熱 continuous fever を示す。

しょうじ ひろし 国際医療福祉大学教授/福岡リハビリテーション学部

季節性インフルエンザでは39~40℃の高熱、関節痛、筋肉痛がみられる。脳マラリアでは周期性に発熱を繰り返す特徴がある。髄膜炎の発熱の前に激しい寒気 chill の訴えがある。一般的に、脈拍は100/分以上の頻脈 tachycardia、および呼吸数の増加 tachypnea がみられ、脳幹障害では Cheyne-Stokes 呼吸など呼吸異常が出現する。

皮膚の変化では、発疹・水疱性病変の有無が手がかりになり、顔面、口腔内、四肢、体幹部を観察する。麻疹などは体幹から四肢に拡大する紅斑性丘疹がみられ、全身性に淡紅色の発疹を呈する。ハンセン病では末梢神経の肥厚、環状紅斑が現われる³⁾。単純疱疹(ヘルペス)では口唇、口腔粘膜に水疱形成がみられる。単純ヘルペス脳炎(ヘルペス脳炎)における随伴頻度はアメリカの症例群で22%、本邦成人例において4%とされる。水痘では発疹、水疱、膿疱、痂皮に進展する。帯状疱疹の場合、1~2の髄節性に一側分布が原則であるが、免疫不全患者では広汎な分布(汎発性帯状疱疹)が出現する。時に非定型的な皮疹、水疱、あるいは皮疹を欠く場合もある。顔面神経麻痺において、帯状疱疹を伴う Hunt 症候群の診断に際し、耳介部、口腔内の水疱病変の有無が参考になるが、欠くことも少なくない(zoster sine herpette)。varicella-zoster virus への polymerase chain reaction (PCR)、抗体検索が決め手になる。

脳炎・脳症における神経症候

脳炎は発熱、意識障害、痙攣発作などを主徴とし、頭痛、項部硬直など髄膜刺激症候を伴う。時に髄膜炎が先行し脳

表1 病変の主座、病原からの分類

部位別分類	病原による分類
脳炎・脳症、白質脳症	ウイルス
脳室炎、脳膿瘍	プリオン蛋白
硬膜下膿瘍、脳静脈洞炎	細菌
脳幹脳炎、小脳炎	真菌
髄膜炎	原虫
脊髄炎、脊髄根炎	寄生虫
腕神経叢炎、末梢神経障害	
筋炎	

炎に移行する場合がある。成人、高齢者の感染に伴う脳症をみる機会は増加しており、髄液細胞数の増加を欠くことを目安にする。しかし、重要な疾患群でありながら急性脳炎との神経症候の差異、病態など不明な点が多く、今後追及されるべきテーマであろう。

風疹、麻疹などに伴う急性脳炎・脳症においては、高熱、意識障害、痙攣を前景とし、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)では脊髄症候を含め散在性多巣性症状を示す。季節性インフルエンザに伴う小児の脳症は年間100例前後集積されているが、新型の豚インフルエンザ(H1N1)での脳症の合併は、現在のところ約20例報告がある(2009年10月)。初期症候には、両親が分からない、意味不明な言葉を発する、急に怒り出すなどの異常言動・行動がみられる⁴⁾。

日本脳炎は夏期に発症、脳幹、基底核を好発部位とし、意識障害、片麻痺・四肢麻痺などの錐体路症状や振戦、不随意運動、ジストニアなど錐体外路症状を認める。同じフラビウイルスのウエストナイル脳炎の臨床症候は、錐体外路症状を主体とした脳炎、髄膜炎、ポリオ様の急性弛緩性麻痺の3病型に分けられている⁵⁾。

頻度の高いヘルペス脳炎では側頭葉、辺縁系が好発部位であり、急性期の臨床像は発熱、髄膜刺激症状、意識障害、痙攣発作が中核をなす。幻覚、記憶障害、失語症などの言語障害も頻度が高い。意識障害の初期には錯乱、せん妄状態が少なくなく、幻視、異常行動を伴う^{6,7)}。他方、統合失調症に類似した慢性例⁸⁾や単純ヘルペスウイルス(HSV)によると考えられる一過性全健忘の症例報告もみられる。回復期にかけては健忘症候群、人格変化などの発現頻度が高い。稀ではあるが、両側側頭葉障害を示唆する口唇傾向、情動変化、性的亢進などのKlüver-Bucy症候群も記載されている。

ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)との鑑別が問題になっている。急性辺縁系脳炎・脳症の一群において抗グルタミン酸受容体(GluRε2)抗

体が検出された点が注目される⁹⁾。抗GluRε2抗体が周辺疾患群でも陽性となる点で、特異性、病態への関与などの検討が必要であろう。ヘルペス脳炎も辺縁系を主座とする点で症候学的には鑑別は困難であるが、NHALEにおいては髄液所見、髄膜刺激症候が軽度で、行動異常、思考減裂、統合失調症状などの異常言動で発症し、MRI所見においては海馬、扁桃体など大脳辺縁系に両側性で限局する傾向がみられる¹⁰⁾(表2)。卵巣奇形腫に伴うN-メチル-Dアスパラギン酸受容体(NMDA)-type Glu-R抗体陽性脳炎において、約25%の症例において類似の辺縁系神経症候を示す。

髄膜炎の神経症候

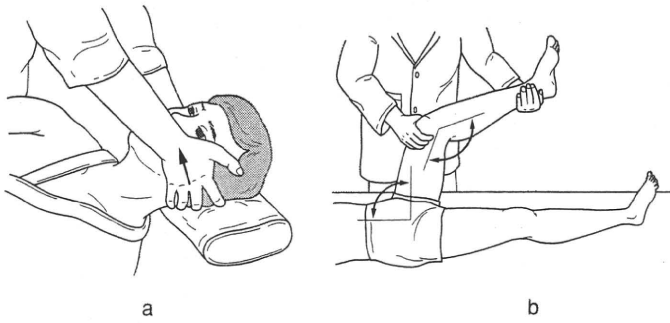
発熱、頭痛、髄膜刺激症候、髄液細胞増加を主徴とするが、意識障害の出現するものから感冒と間違えられるような軽度な症状しか示さないものまでである。頭痛については、激しい拍動性の頭痛(細菌性)から頭重感(ウイルス性、結核性、真菌性)に至るまで種々であり、動揺する。急性発症(ウイルス性、細菌性)、亜急性(結核性、真菌性)に分けられ、通常、ウイルス性髄膜炎(無菌性髄膜炎)では頭痛、嘔吐、羞明などは比較的軽く、項部硬直などの他覚的徴候も軽度で、経過良好である。細菌性・結核性・真菌性髄膜炎においては、脳実質の血管炎や肉芽腫形成を伴い、しばしば片麻痺など巣症状を随伴する。

一方、ウイルス感染、細菌感染に随伴してみられるメニンギスム(髄膜炎)は頭痛、髄液圧亢進などを示すが、細胞数増加はみられない¹¹⁾。感染症に伴う低浸透圧血症の関与などが推定されている。季節性インフルエンザなどで髄液細胞増加を欠く片頭痛様の激しい頭痛を時に経験するが、頭痛の国際分類にも記載され、サイトカインを介し頭痛をおこす可能性や、感染因子が脳幹神経核へ作用し頭痛誘発物質が放出されるなどの機序が言及されている^{12,13)}。さらなる検討が必要な臨床症候と考えられる。

表2 単純ヘルペス脳炎と急性辺縁系脳炎・脳症の鑑別要点

名称	神経症候	髄膜刺激症候	MRI画像	髄液所見 IL-6	PCR 抗GluRε2抗体
単純ヘルペス脳炎	急性、発熱、髄膜刺激症状、記憶、失語、痙攣	項部硬直など約60%	側頭葉、海馬、扁桃体、島回、眼窩回、一側優位	細胞増加 IL-6・INF-γ増加(+)	HSV PCR陽性、HSV抗体
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	発熱、行動異常、思考減裂、統合失調症状、痙攣	比較的乏しい	両側海馬、扁桃体、辺縁系	軽度増加 一部細胞増加を欠く、 IL-6・INF-γ(-)	抗GluRε2(NR2B)抗体陽性

HSV: herpes simplex virus, IL-6: interleukin-6, INF-γ: interferon-γ, PCR: polymerase chain reaction, GluRε2: glutamate receptor ε2



髄膜刺激徴候

- a) 項部硬直. 頭部を前屈させてみる. 抵抗があり痛みを訴え下顎を胸骨へつけることができない.
 b) Kernig 徴候. 股関節 90 度屈曲位で下腿を伸展させる. 135 度以上伸展できない場合, 陽性.

髄膜刺激徴候(図)

髄膜の炎症による髄膜に対する刺激の結果としてみられる所見で, 項部硬直, Kernig 徴候, Brudzinski 徴候などが現れる¹⁴⁾. ただし, これらの徴候の髄膜炎における感度, 特異度は, 項部硬直で 30% の感度, 特異度 68%, Kernig 徴候において 5% と, 必ずしも臨床的意義は高くないことが言及されている¹⁵⁾.

1. 項部硬直 nuchal stiffness: 髄膜炎, 髄膜脳炎, その他の原因により, 髄膜, 頸部神経, さらに神経根は浮腫を伴い, 炎症産物の有害刺激により, 項部の筋肉は持続的な収縮をおこしてくる. 頸頭部の前屈に際し, 生体は髄膜や神経根部にかかる緊張を最小限にしようとする姿勢をとる一種の防御反応とされる.

患者を仰臥位にし, 枕をはずして検者の手を後頭部に当て, 静かに頭部を持ち上げ下顎を前胸部につけるように前屈する. 正常では抵抗なく前屈できるが, 項部硬直があるときはその動きとともに抵抗がみられ, 前屈は制限され項部に痛みを訴える.

2. Kernig 徴候: 腰仙髄部の髄膜に炎症が及ぶとその部の脊髄根は障害を受ける. 1907 年 Kernig によって報告された徴候で, 大腿後部筋の攣縮により膝関節が伸展できない状態を指す. 患者を仰臥位にし, 一側下肢を股関節, および膝関節で 90 度屈曲させ, 次いで下腿を被動的に伸展させると, 下腿を持ち上げても膝が屈曲し, 下腿を 135 度以上に伸展できない場合, 陽性とされる.

3. Brudzinski 徴候: 仰臥位の患者の頭を被動的に屈曲させると, 一側あるいは両側下肢が股関節と膝関節で屈曲するものを陽性とする. これは脊髄神経根の緊張をできるだけ防ごうとするために, 股関節, 膝関節を屈曲するためにおこる.

4. Lasègue 徴候: 患者を仰臥位にし, 一側下肢を伸展させたまま拳上するとき, 正常では 60~70 度以上拳上可能であるが, 70 度以下で疼痛を訴えそれ以上拳上できないものを陽性とし, 通常坐骨神経痛などの所見とみなされ, 髄膜炎では両側性に出現する.

なお, Patrick 徴候は股関節疾患で見られる所見で, 仰臥位でかかとを反対側の大腿にのせ, 膝を外下方から押すと疼痛のため外転できない場合, 陽性である.

むすび

主として脳炎, 髄膜炎の全身症候, 神経症候について解説した. 発熱, 皮膚粘膜所見などの全身症候, 神経症候, 髄膜刺激徴候などは診断の手がかりとなろう. 成人, 高齢者の感染に伴う急性脳症は増加傾向にあるが, 病態の解明とともに神経症候などの知見が集積される必要がある.

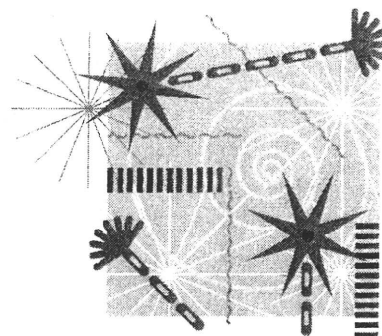
文献

- 1) 海老沢 功. 破傷風. 日本医事新報社; 2005. p. 41-6.
- 2) 西園 晃. 狂犬病. Brain and Nerve. 2009; 61: 135-44.
- 3) 岩田 誠. ハンセン病ニューロパチーの臨床. Neuroinfection. 2009; 14: 121 (抄録).
- 4) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班, 編. インフルエンザ脳症ガイドライン. 2005. p 4.
- 5) Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. JAMA. 2003; 290: 511-5.
- 6) 塩田宏嗣, 水谷智彦. 単純ヘルペス脳炎の疫学, 臨床像, 病理. 日本神経感染症学会, 編. ヘルペス脳炎. 中山書店; 2007. p. 45-61.
- 7) 庄司紘史. ヘルペス脳炎とその周辺. 永井書店; 2009. p. 21-5.
- 8) Chieveri L, Sciacco M, Prella A. Schizophreniform disorder with cerebrospinal fluid PCR positivity for herpes simplex virus type 1. Eur Neurol. 2003; 50: 182-3.
- 9) 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酸受容体自己免疫の病態. Clin Neurosci. 2008; 26: 508-11.
- 10) 庄司紘史, 遠藤智代子, 田中 薫, 他. 単純ヘルペス脳炎/非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症. 内科. 2010; 105: 151-6.
- 11) Nagafuchi M, Nagafuchi Y, Sato R, et al. Adult meningism and viral meningitis, 1997-2004. Intern Med. 2006; 45: 1209-12.
- 12) De Marinis M, Welch KM. Headache associated with non-cephalic infections. Cephalalgia. 1992; 12: 197-201.
- 13) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会. 国際頭痛分類, 第 2 版. 日本版. 日本頭痛学会誌. 2004; 31: 119-23.
- 14) 庄司紘史. 髄膜刺激症状の診かた. 平山恵造, 編. 臨床神経内科学. 第 5 版. 南山堂; 2006. p. 51-5.
- 15) 田代 淳, 田代邦雄. 神経症候, 髄膜刺激徴候. Clin Neurosci. 2005; 23: 742-3.

神経系感染症の 分類と診断

庄司 紘史

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部教授



神経系感染症には、脳炎・髄膜炎・脊髄炎など幅広い臨床型があり、病原としてウイルス・細菌・原虫などがあげられます。経過は急性・亜急性・慢性に分けられます。

臨床症候は、脳炎・髄膜炎・脊髄炎でそれぞれに対応した発熱、意識障害、けいれん、巣症状、排尿障害、髄膜刺激症状などが出現します。AIDSなど宿主の免疫状態によっては、通常病原性をもたない病原による神経感染症が増加しており、その神経症候はかならずしも定型的ではありません。

グローバル化にともなう新型インフルエンザの世界的な流行により、インフルエンザ脳症は小児にとって脅威となっています。また輸入感染症として、ウエストナイル脳炎、狂犬病などの発症も危惧されます。本稿では主として急性脳炎・髄膜炎について解説します。

部位・病原からの神経系感染症の分類

.....

神経系感染症には、感染の場となる部位により、表1に示すような種々の病変に分類されます。同時に、病原としてウイルス・細菌・原虫なども多彩です(表2)。経過は急性・亜急性・慢性に分けられ、慢性の経過をとるものにAIDS脳症やプリオン病などがあります。

脳炎、髄膜炎などが急性神経系感染の代表

的病像ですが、脳炎の場合、脳実質の障害で意識障害、けいれん、巣症状を示し、通常髄膜炎を随伴した髄膜脳炎としてみられます。脳症とは、髄液所見で細胞増加のみられない病態を指します。髄膜炎は脳を取り囲む髄膜腔の炎症で、頭痛、項部硬直、ケルニッヒ(Kernig)徴候などの髄膜刺激症候を主体とします。脊髄炎では、障害部位以下の運動・感覚・膀胱直腸障害などを示します。

病原体には、RNAウイルス、DNAウイルス、プリオンタンパク、細菌、真菌、原虫などがあり、日本脳炎、単純ヘルペス脳炎(ヘルペス脳炎)、ウイルス性髄膜炎、細菌性髄膜炎、真菌性髄膜炎などをひきおこします。単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)には1型(HSV-1; 口部ヘルペス)、2型(HSV-2; 性器ヘルペス)の亜型がありますが、ヘルペス脳炎は主として1型によるものです。2型では脊髄炎・髄膜炎・根神経炎が一般的です。水痘・帯状疱疹ウイルスなどのヘルペスウイルス属、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)などのレトロウイルス、免疫不全患者の増加にともなわれる各種細菌・真菌・原虫などによる日和見感染症、プリオン病などが増加傾向にあります。

これらの神経感染症の診断には、病歴、神経学的所見、脳波、CT・MRI、髄液検査、

表1 神経系感染症の部位別分類

1. 脳炎, 脳症, 白質脳炎
2. 脳室炎, 脳膿瘍
3. 硬膜下膿瘍, 脳静脈洞炎
4. 脳幹脳炎, 小脳炎
5. 髄膜炎
6. 脊髄炎, 脊髄根炎
7. 腕神経叢炎, 末梢神経障害
8. 筋炎

髄液からの培養・同定, 血清・髄液抗体価検査などが基本的手技となりますが, 髄液からの核酸増幅法 (polymerase chain reaction; PCR 法) による病原ゲノムの検出が一般化しており, 各種脳炎・髄膜炎の早期診断に威力を発揮しています。

脳炎はどのようにおきるか

ヘルペスウイルス属は初感染後, 感覚神経節などに終生潜伏し, 再活性化する特徴があります。ヘルペス脳炎の発症機序は, 成人・高齢者では三叉神経節での潜伏 HSV の再活性化後, 好発部位である側頭葉・大脳辺縁系への侵入が有力です。ヘルペスウイルス属の水痘・帯状疱疹ウイルスによる帯状疱疹にともなう脳炎・髄膜炎, 幹細胞移植後および重症薬疹患者でのヒトヘルペスウイルス-6 (human herpesvirus-6; HHV-6) 辺縁系脳炎・脳症なども再活性化によって生じます。

他方, ウイルス血症より中枢神経へ侵入する脳炎として, 日本脳炎があります。蚊に刺されることで, 皮膚より日本脳炎ウイルスが血行性に中枢神経に到達します。

インフルエンザ脳炎・脳症においては, インフルエンザウイルスの一次増殖部位は気道ですが, ウイルス血症と高サイトカイン血症などがともに関与して, 急速な脳浮腫・脳障害をひき起こすと考えられています。風疹, 麻疹などにともなって意識障害, けいれんを認める場合は, これらのウイルスによる急性

表2 脳炎・髄膜炎の病原

〈ウイルス, その他〉	
1. RNA ウイルス	コクサッキー A, B, エコー, 日本脳炎, ムンプス, 麻疹, 風疹, 狂犬病, インフルエンザ A, B, HTLV-1, HIV
2. DNA ウイルス	単純ヘルペス 1, 2, 水痘・帯状ヘルペス, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr, HHV-6, アデノ
3. プリオン	タンパク質感染性粒子
〈細菌, その他〉	
1. 細菌	グラム陽性菌: 肺炎球菌, 連鎖球菌, リステリア グラム陰性菌: インフルエンザ菌, 髄膜炎菌 抗酸菌: 結核菌 スピロヘータ: 梅毒トレポネーマ, ボレリア
2. 真菌	クリプトコッカス, カンジダ
3. 原虫ほか	トキソプラズマ, マラリア

HTLV-1; human T lymphotropic virus,

HIV; human immunodeficiency virus,

HHV-6; human herpesvirus-6

脳炎・脳症 (二次性脳炎) と考えられます。

脳炎にはどんなものがあるか

1) ヘルペス脳炎

急性脳炎ではヘルペス脳炎の頻度が高く, 年間で100万人に1人, 約300~400例の発症があるとされます。

臨床像, 髄液, 脳波, CT・MRI 所見などに加え, 髄液 HSV PCR 陽性, HSV 抗体の上昇などから診断します。臨床像は発熱, 髄膜刺激症状, せん妄を含む意識障害, けいれん発作, 幻覚, 記憶障害などが中核をなします。MRI においては一側優位の側頭葉, 辺縁系の所見を示すことが多いです (図1)。髄液所見では圧上昇, 単核球優位の細胞増加, タンパク増加, 糖正常を示します。

病原診断では, 髄液からの HSV への PCR 法を含む病原検索, 血清, 髄液の補体結合抗体 (CF), 酵素抗体 (EIA) といった抗体価検査がポイントになります。PCR 法

図1 単純ヘルペス脳炎の急性期 MRI



FLAIR 水平断。左側頭葉、扁桃体・海馬傍回に高信号病変を認める (矢印)

は発症2週間後までの陽性率が高く、感度のよい nested PCR が広く使用されています。抗体価は、回復期へかけて上昇します²⁾。

2) 日本脳炎

本邦では年間数例と、まれな病気となっていますが、毎年夏から秋にかけて日本脳炎ウイルス保有蚊・ブタの発生が西日本を中心に報告されていることから、日本脳炎ウイルスに対する免疫がないか低下した人にとっては、依然として脅威です。インド、タイなど流行地域からの輸入感染症としてもおこります。

診断にあたっては、本邦では7～9月にかけての発症、振戦、不随意運動などの錐体外路徴候や片麻痺の頻度が高いこと、視床、基底核、黒質に好発する MRI 病変を参考にします。最近では、髄膜炎主体の臨床型もみられます。確定診断は、CF、赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価、髄液からの日本脳炎ウイルスへの PCR 法によります。

一方、同じフラビウイルスによるウエストナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病です

が、1999年ニューヨークに発生し米国全土に拡大するなど、大きな脅威となっています。現在のところ、ウエストナイル熱の本邦への輸入感染症としての報告は、年間1～2例にとどまっています。

3) インフルエンザ脳症・脳炎

本邦においては1990年代の流行シーズン以降、各地でインフルエンザ流行期に一致した小児 (多くは5歳以下) の急性脳症・脳炎の報告が、年間約100例を数えます³⁾。インフルエンザにつづいて異常言動を示す場合に、本症の疑いがあります。新たに世界的に流行している新型インフルエンザ (H1N1) においても、急性脳症の増加が懸念されています。

診断には流行状況、鼻咽頭うがい液からの抗原検出、抗体検査などを参考にします。病態と関連して、髄液からインフルエンザウイルスは PCR 陰性とされ、末梢血インターロイキン-6 (interleukin-6; IL-6) の上昇がみられます。ライ症候群、視床病変を中心とした急性壊死性脳症などの類縁疾患群を形成しています。

4) 狂犬病

狂犬病ウイルスによるもので、人獣共通感染症です。潜伏期は1～3カ月、アジア地区では多発しており、2006年本邦において、フィリピン滞在歴ありと狂犬による咬傷歴あり、2例の狂犬病患者が発生しました。不安感とけいれん、とくに咽頭・喉頭の筋肉のけいれん麻痺、呼吸筋や四肢の麻痺がおこります。診断は、流行地での受傷歴を参考にします。

5) HIV 脳症 (AIDS 脳症)

ヒト免疫不全ウイルス 1 (human immunodeficiency virus type 1; HIV-1) による後天性免疫不全症候群 (AIDS) はアフリカ、アジアにおいて現在でも増加傾向にあ

表3 髄液所見による脳炎・髄膜炎の鑑別

項目	外観	圧(側臥位) mmH ₂ O	細胞数 /mm ³	タンパク mg/dℓ	糖 mg/dℓ	その他
正常	水様透明	70~180	5以下	15~45	50~80	
ウイルス性脳炎・ 髄膜炎	水様 (日光微塵)	正常~上昇	30~500 リンパ球, 単球	50~200	50~80	PCR, 各種抗体検査
細菌性髄膜炎	混濁, 膿性	200~600	500以上 多形核白血球	50~1000	0~20	PCR, 塗沫, 培養 ラテックス凝集反応
結核性・真菌性 髄膜炎	水様 (日光微塵)	200~600	30~500 リンパ球, 単球	50~500	40以下	PCR, ADA

髄液糖/血糖値比=0.6~0.8

ADA: adenosine deaminase

ります。AIDS 脳症は認知障害, 運動機能障害, 行動異常を主体とし, 亜急性ないし慢性に進行して, 高度の痴呆状態になります。HIV 抗体陽性を参考にして診断を進めます。髄液所見では細胞数・タンパク軽度増加が, CT・MRI 所見では大脳皮質の萎縮, 脳室の拡大, 白質の異常信号などが認められます。他方, 中枢神経日和見感染症として, トキソプラズマ脳炎, クリプトコッカス髄膜炎, サイトメガロウイルス感染症, 進行性多巣性白質脳症, 原発性脳リンパ腫などが高頻度にみられます。

6) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎/脳症(NHALE)の報告が増加し, 急性脳炎における鑑別の重要性が増してきています。1994年, ヘルペス脳炎の調査の過程で, HSV PCRが抗体陰性, MRIで両側海馬・扁桃体病変を示す症例群として見出されました。ヘルペス脳炎とオーバーラップしますが, NHALEの一群において, 抗グルタミン酸受容体(GluR_ε2)抗体が検出された点が注目されます⁴⁾。

行動異常, 思考減裂, 統合失調症様などの異常言動として発症することが多く, 髄液細胞数の軽度増加, サイトカインではIL-6の上昇, インターフェロン- γ (IFN- γ)の変

動はみられません。卵巣奇形腫に随伴するN-メチル-Dアスパラギン酸受容体(NMDAR)-type GluR抗体陽性脳炎では, 約25%の症例において類似の辺縁系脳炎を起こします。

髄膜炎にはどんなものがあるか

.....

病原からみたおもな髄膜炎は以下の四つです。①ウイルス性髄膜炎, ②細菌性(化膿性)髄膜炎, ③結核性髄膜炎, ④真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎。このほか, がん性髄膜炎(髄膜がん腫症)や寄生虫による髄膜炎などがあります。髄液検査による細胞数増加が決め手です。髄液所見における細胞の種類, タンパク, 糖値, 細菌・ウイルス学的検査によって, 各種髄膜炎の推定診断ができます。髄液所見による各種髄膜炎の鑑別要点を表3に示します。

1) ウイルス性髄膜炎

37~38°Cの発熱, 頭痛, 悪心, 嘔吐などで急性発症しますが, 項部硬直, ケルニッヒ徴候などの髄膜刺激徴候は軽度のことが多く, ウイルス性髄膜炎は一般に良好な経過をたどります。病因ウイルスとしては, コクサッキー, エコーウイルスなどのエンテロウイルスによるものが主体で, 夏季に小児に流行しま

1) 成人・高齢者では、HSV-1、とくにHSV-2 (性器ヘルペス)、帯状疱疹などのヘルペスウイルス属も頻度が高いです。診断は、流行性の有無、皮膚粘膜の水疱などの随伴所見、髄液PCR・抗体検査などによります。

2) 細菌性髄膜炎

急性に発症し、悪寒、高熱、嘔吐、頭痛が出現します。項部硬直、ケルニツヒ徴候、脳神経症状も出現し、しばしば意識障害を示します。

細菌性髄膜炎の起病菌は年齢によって異なり、新生児では大腸菌、B型連鎖球菌、3カ月以降の乳幼児においてはインフルエンザ菌、成人では肺炎球菌、髄膜炎菌、高齢者ではグラム陰性桿菌、リステリア菌の頻度が高いです。髄液検査では、髄液は混濁、ときに膿性、圧上昇、多形核白血球主体の細胞増加、タンパク増加、20mg/dl以下の糖減少がみられます。診断には髄液からの塗抹標本での原因菌の検出、培養が基本です⁵⁾。

3) 結核性髄膜炎

他臓器結核病巣から二次的に発生することが多いです。亜急性の発症で特徴づけられ、頭痛、悪心、項部硬直、ケルニツヒ徴候、脳神経麻痺などを示し、脳底髄膜炎 (basal meningitis) が進行します。クオンティフェロン陽性、髄液からのPCR法による結核菌ゲノム検出が高く有用です。

4) 真菌性髄膜炎

一般的には亜急性に発症し、前駆症状がなく、頭痛、悪心、嘔吐、めまいなどで発症することが多いです。項部硬直、ケルニツヒ徴候、ブルジンスキー (Brudzinski) 徴候などの髄膜刺激徴候が約半数例で認められ、動眼、顔面神経麻痺などの脳神経麻痺、うっ血乳頭などの脳圧亢進症状もみられます。原因菌としてはクリプトコッカスの頻度が高く、

髄液墨汁染色、抗原・抗体反応などで診断します。

脊髄炎にはどんなものがあるか

……………

背部痛、排尿障害などで発症し、上行性の急性脊髄横断症状を呈しますが、障害レベル以下の運動・感覚障害を示します。成因的にみると、ポリオウイルスによる脊髄炎はワクチンにより制圧されたものの、性器ヘルペス (HSV-2)、帯状疱疹にともなう脊髄炎などが増加しています。ヒトリンパ球向性ウイルス (HTLV-1) による脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy : HAM) は、緩徐進行性の痙性対麻痺、軽度の感覚障害、排尿障害を認め、血清・髄液HTLV-1抗体価陽性により診断できます。

*

神経系感染症には、脳炎・髄膜炎・脊髄炎など幅広い臨床型があり、病原はウイルス・細菌・原虫など多彩ですが、本稿では成人の急性脳炎・髄膜炎を主体に解説しました。グローバル化にともない思わぬ神経感染症が混入することにも注意を払う必要があります。

<文 献>

- 1) 庄司紘史：全身症候と神経症候, Clin Neurosci, 2010 (印刷中)
- 2) 庄司紘史：ヘルペス脳炎とその周辺, 永井書店, 2009, p24-25
- 3) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班編：インフルエンザ脳症ガイドライン, 2005 <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/051121Guide.pdf>
- 4) 高橋幸利ほか：急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態, Clin Neurosci 26 : 508-511, 2008
- 5) 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, 日本神経治療学会監修, 医学書院, 2007

[しょうじ・ひろし/神経内科]

症例報告

5年の寛解期の後に再発した遅発性放射線脊髄症の1例

塚越 設貴 池田 将樹* 田野しのぶ
尾林 海 藤田 行雄 岡本 幸市

要旨：症例は47歳女性である。37歳某院で上咽頭癌に対し放射線治療を受けた。42歳より右下肢に温・痛覚低下が出現。MRIにてT₂WIで延髄から頸髄(C7)に高信号を呈し、頸髄(C1~C4)に造影効果と浮腫をみとめた。遅発性放射線性脊髄症と診断し、副腎皮質ステロイド大量療法(パルス療法)、ワルファリン投与にて症状は改善し、治療1年後のMRIでは造影効果と浮腫は消退した。再発はなかったが、47歳より右腰部から大腿、右頸部の異常感覚が出現。MRI・T₂WIにて頸髄(C1~C5)に高信号病変をみとめた。遅発性放射線性脊髄症の再発が考えられ、パルス療法後、プレドニゾンとワルファリン内服にてMRI病変は改善した。

(臨床神経 2010;50:393-398)

Key words：遅発性放射線脊髄症, MRI, 副腎皮質ステロイド薬, パルス療法, ワルファリン

はじめに

放射線脊髄症は頸部、食道、肺、縦隔などに生じた悪性腫瘍に対する放射線療法が原因で生じた脊髄障害である¹⁾。急性一過性放射線脊髄症(acute transient radiation myelopathy: ATRM)と遅発性放射線脊髄症(delayed radiation myelopathy: DRM)の二つに分けられる²⁾³⁾。このうちDRMは放射線照射後、6カ月から数年後に臨床症状が出現するとの報告があるが⁴⁾⁵⁾、再発症例の過去の報告は少ない。再発までの期間は放射線照射1カ月後から3カ月後が多く、再発時には副腎皮質ステロイド薬の反応性に乏しく予後はきわめて不良であるとされている^{2)~6)}。本例では初発症状から5年後に再発しているが、初発時にワルファリン内服に加え、副腎皮質ステロイド薬を少量継続投与していたことが再発までの期間を延長した可能性があり、さらに再発後に副腎皮質ステロイド薬、ワルファリンによる薬物療法がMRI脊髄病変の改善に効果を有する可能性が示唆された。

症 例

症例：47歳、女性

主訴：右頸部から右肩にかけてのしびれ

家族歴：特記事項なし。既往歴：某院にて37歳時(1998年)に上咽頭癌で手術、化学療法、合計72Gyの放射線療法を受けた。照射野分布図では延髄から第1~第4頸椎レベルの脊髄に72Gyともっとも多く照射されていた。

現病歴：2003年5月、照射5年後に右大腿部のしびれと

温・痛覚低下が出現したため当科に入院した(第1回目入院)。入院時の神経学的所見としては、右大腿部の前面から外側にかけての異常感覚(しびれ)、温・痛覚と触覚低下をみとめたが、深部感覚障害はみられなかった。左下肢筋力低下(大腿四頭筋、大腿屈筋、前脛骨筋)をみとめた。四肢の腱反射は正常であったが、左側のBabinski徴候が陽性であった。脳神経障害および排尿障害・便秘などの自律神経障害はみとめられなかった。

MRIではGadolinium(Gd)をもちいた造影T₁強調画像で第1から第2頸椎レベルの脊髄左側に造影される病変をみとめ(Fig.1A, B)、T₂強調画像では延髄下部、第1から第6頸椎レベルの脊髄にかけてびまん性の高信号病変をみとめた(Fig.1C)。頭部MRIでは大脳、小脳、橋に異常所見はみとめられなかった。放射線照射の既往があり、照射野には延髄と、頸髄をふくんでおり病変部位に一致していた(Fig.2)。抗HTLV-1抗体、抗寄生虫抗体、抗ツツガムシ抗体、CEA、 α -フェトプロテイン、CA19-9、SCC、NSE、ACE、リゾチームはすべて陰性であった。髄液の細胞数・蛋白・糖、IgG index、オリゴクローナルIgGバンド、ミエリン塩基性蛋白に異常所見はなく、他の疾患が否定的であることから放射線脊髄症と診断した。メチルプレドニゾン1,000mg点滴静注3日間のパルス療法を2クール施行後、ワルファリン3.5mg/日の内服を開始し、PT-INRは1.65から2.08に維持された。パルス治療の後療法としてプレドニゾン15mg/日の内服を開始した。治療後の神経学的所見では右半身の温・痛覚障害が治療前と比較して改善を示し、左下肢の筋力低下も緩やかな症状の改善をみとめたため、同年7月退院し、外来通院となった。退院後も温・痛覚障害の改善がみられたため、ワルファリン

*Corresponding author: 群馬大学医学部附属病院神経内科 (〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22)

群馬大学医学部附属病院神経内科

(受付日：2009年4月30日)

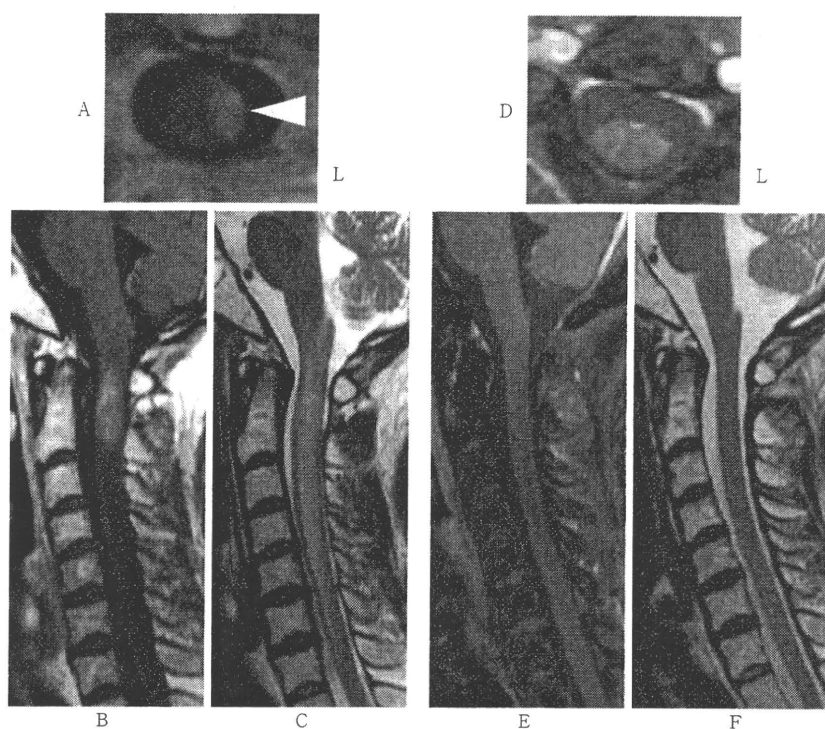


Fig. 1 Cervical spinal cord MRI (41 years old at the first admission) (A, B, C).

Ring-like enhancement (◄) was observed on the left side of C1-2 on Gadolinium T₁-weighted MRI (T₁WI (Gd)) (A: transverse view, B: sagittal view). A long high signal area was observed in the posterior area of the medulla oblongata, spinal cord at upper C1 to C6 on sagittal view of T₂-weighted MRI (T₂WI) (C).

Cervical spinal cord MRI (42 years old at the intermittent period between the first discharge and the second admission) (D, E, F).

15 months after finishing Pulse therapy. There was no high signal area in the cervical spinal cord on T₁WI (Gd) (D: transverse view, E: sagittal view) or T₂WI (F: sagittal view).

A: T₁WI (TR 400/TE 11), B: T₁WI (TR 520/TE 9.0), C: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

D, E: T₁WI (TR 400/TE 11), F: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

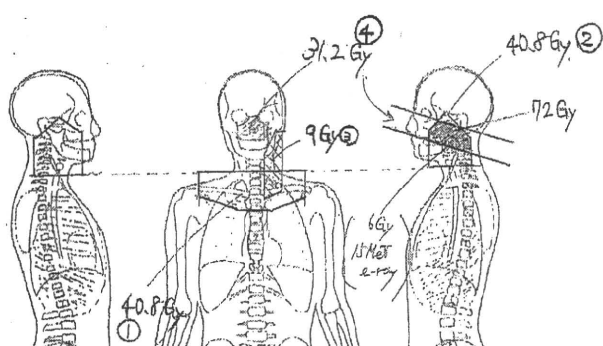


Fig. 2 Area of irradiation field (37 years old).

Irradiation therapy had been performed in the C1-C4 area along 4 different directions. Total dose of irradiation amounted to 72Gy. ① 40.8Gy, ② 40.8Gy, ③ 9Gy, ④ 31.2Gy.

投与は2003年12月で中止とし、副腎皮質ステロイド薬は少量内服(2.5~5mg/日)しながら2007年3月には中止した(Fig. 3).

退院後の2004年9月のMRIでは第1椎体から第2椎体レ

ベルの頸髄左側に萎縮を残したが、病変はほぼ消退していた。その後2008年8月に症状悪化をみとめるまでMRI上の再発所見は確認されなかった(Fig. 1D, E, F)。

初発症状出現の5年後の2008年8月、右側の頸部から右肩にかけてのしびれが新たに出現し、右大腿部のしびれと温・痛覚の悪化、頸髄MRIで異常信号をみとめたため当科に再入院となった(第2回目入院)。入院時現症では左上下肢にMMT4程度の筋力低下と左側優位の腱反射亢進、両側Babinski徴候陽性をみとめた。感覚系では第4頸髄レベル以下の右半身で温・痛覚と触覚の低下がみられ、新たに右頸部から鎖骨、右大腿にしびれを主とする異常感覚が出現し、右足関節外顆にて振動覚0秒、右足趾の位置覚低下と深部感覚障害をみとめた。脳神経障害および排尿障害・便秘などの自律神経障害はみとめなかった。血液学的異常所見はみとめず、抗HTLV-1抗体、抗AQP-4抗体、可溶性IL2受容体、β2ミクログロブリン、抗寄生虫抗体、抗ツツガムシ抗体、CEA、α-フェトプロテイン、CA19-9、NSE、ACE、リゾチームはすべて陰性であり、髄液の細胞数・蛋白・糖、IgG index、オリゴクローナルIgGバンド、ミエリン塩基性蛋白に異常所見はな

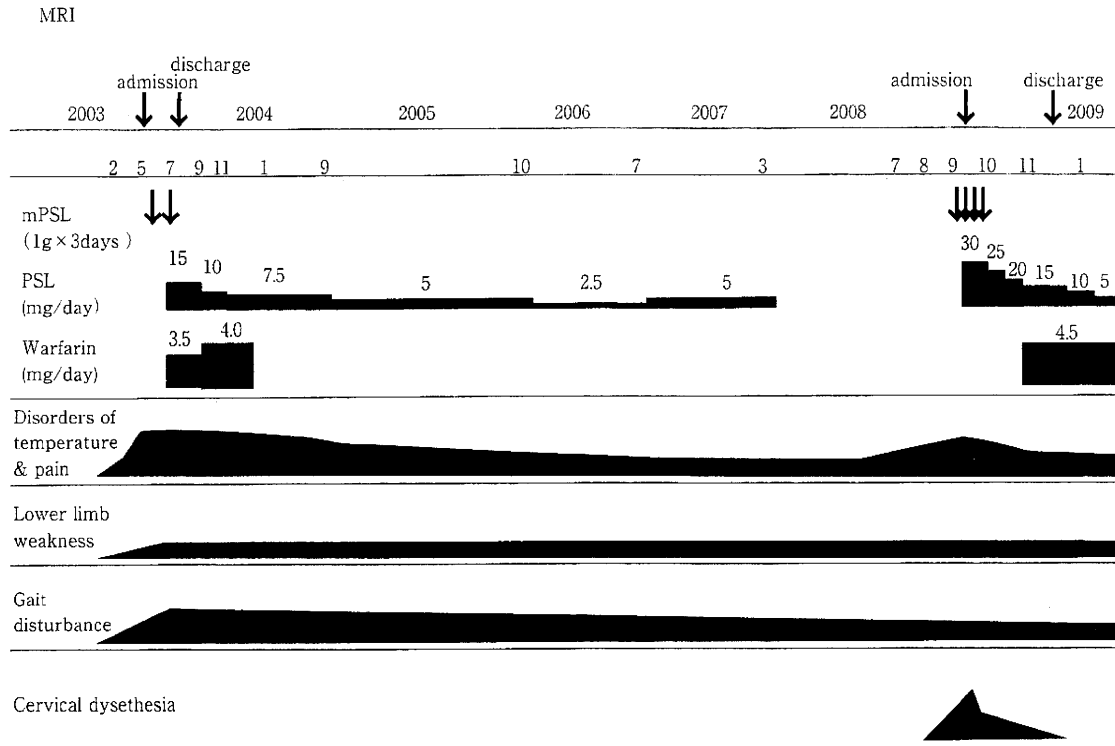


Fig. 3 Clinical course.

Medication with prednisolone and warfarin was initiated just after two courses of steroid pulse therapy (methylprednisolone 1,000mg/day DIV for 3 days, warfarin 3.5mg/day). Sensations of temperature and pain in the right thigh was improved. Warfarin was continued for 7 months, while prednisolone was continued for 46 months with tapering.

In July 2008, dysesthesia appeared on the right side of the neck in addition to sensory disturbances of temperature and pain in the right thigh. After four sessions of steroid pulse therapy, medication with warfarin and prednisolone was continued. Although cervical paresthesia improved, sensory disturbance of temperature and pain persisted.

Table 1 Past cases of recurrent radiation myelopathy.

Age (Sex)	Interval between radiation and 1 st attack	1 st therapy	Effect	Interval between the 1 st and 2 nd attacks	2 nd therapy	Effect	Lesion	References
59 (F)	6M	DEX	good	1M	PSL	poor	C2-Th8	16
38 (F)	10M	DEX	good	n.a.	DEX	poor	Th1-5	16
33 (F)	7M	PSL	good	2M	DEX	poor	Th1-3	16
69 (F)	3Y	PSL, DPD	good	3M	mPSL, Warfarin, Heparin	good	Th4-9	14
16 (M)	1.5Y	mPSL, DEX	good	1M	mPSL, DEX	poor	C2-6	15
15 (F)	7Y	DEX, mPSL	good	1M	PSL	poor	C1-7	15
47 (F)	5Y	PSL, mPSL	good	5Y	mPSL, Warfarin	good	C1-5	This case

PSL: prednisolone, mPSL: methyl prednisolone, DEX: dexamethasone, DPD: dipylidamole

In six reported cases of recurrent radiation myelopathy, the responsible lesions were the cervical and thoracic spinal cord. Steroid therapy was effective for the first episode in each case. Recurrence of myelopathy appeared one to three months after steroid therapy, and steroid therapy was not effective in most cases. Steroid therapy should be used as the initial medication, and warfarin as well as steroid therapy might be available for the prevention of recurrence.

く、他の疾患は否定的であることから放射線脊髄症の再発と診断した (Table 1).

第1回目入院時のMRI所見とは異なり、T₁強調Gd造影画像で第2頸椎レベルの中央から右後方にかけてリング状に造

影される脊髄病変をみとめ (Fig. 4A, B), T₂強調画像では初回と同様に第1から第5頸椎レベルの脊髄、延髄背側にかけ、髄内にびまん性の高信号域をみとめた (Fig. 4C). 頭部MRIでは大脳、小脳、橋・中脳に異常所見はみとめられなかった。

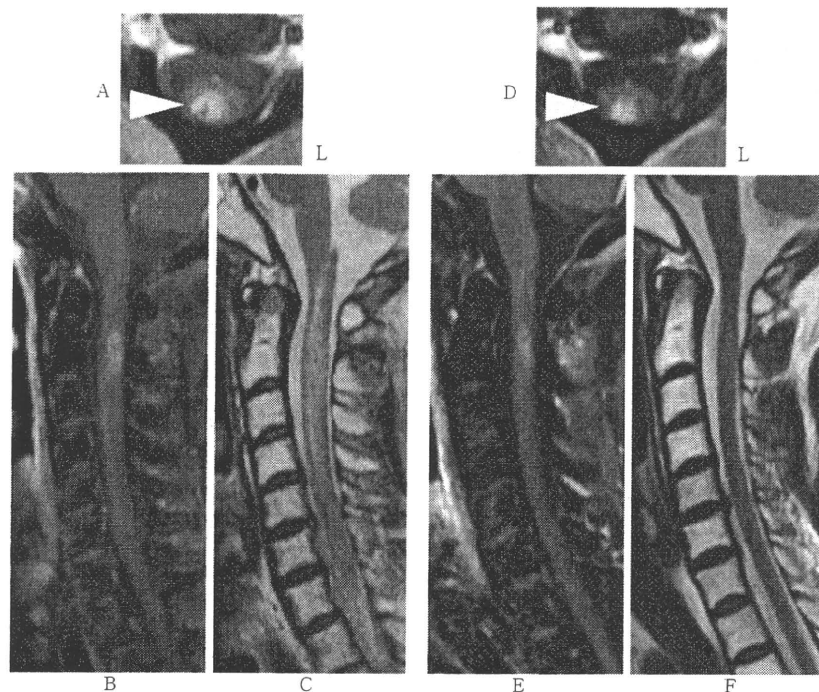


Fig. 4 Cervical spinal cord MRI (47 years old at the second admission) (A, B, C).

Ring-like enhancement (▶) was observed on the right dorsal side at the C2 level in the T₁WI (Gd) (A) in transverse view and sagittal view (B). A diffuse high signal area extended from medulla oblongata and upper C1 to C5 on the sagittal view of T₂WI (C). The location of this lesion differed from that of the previous cervical spinal cord lesion on MRI (see Fig. 1).

Cervical spinal cord MRI (47 years old after the second discharge) (D, E, F).

10 weeks after finishing Pulse therapy. The size and signal intensity of cervical spinal lesion (▶) diminished on both T₁WI (Gd) (D) in transverse view, and sagittal view (E) and T₂WI (F).

A: T₁WI (TR 400/TE 12), B: T₁WI (TR 520/TE 9.0), C: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

D: T₁WI (TR 400/TE 11), E: T₁WI (TR 520/TE 9.0), F: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

今回の臨床経過では放射線脊髄症の再発の他に、多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄腫瘍、悪性リンパ腫、Sjögren 症候群などの膠原病、サルコイドーシス、脊髄血管障害、寄生虫疾患などの脊髄病変を呈する疾患をうたがったが、いずれも血液検査と髄液検査、FDG-PET の核医学的検査の結果から否定的であった。放射線脊髄症の再発と判断し、パルス療法を計4回施行し、プレドニゾロン 30mg/日の内服、ワルファリン 4.5mg/日の内服の導入後、PT-INR は 1.63 から 2.10 にてコントロールされた。プレドニゾロンを漸減しながら外来にて治療を継続している (5mg/日)。パルス療法を開始後、頸部の異常感覚は消失した。入院前に増悪した温・痛覚障害の軽減をみとめたため、10月末に退院となった。しかし前回入院時から残存している温・痛覚障害と筋力低下に変化はみられなかった。退院1カ月後のMRIではGd造影T₁強調画像、T₂強調画像ともに病変の縮小をみとめた (Fig. 4D, E, F)。MRI病変の経時的な変化では、初発時と再発時では病変はいずれも照射された領域に存在しているが、初発時は第1から第2頸椎レベル左側、再発時は第2頸椎レベル中央から右後方にかけてGdによる造影がみとめられ、ことなる部位に病変が出現していた。今回入院時にT₂強調画像でみられた広範な脊

髄病変はステロイドによく反応したことから、浮腫性病変と考えられた。退院後の外来通院では、感覚障害、筋力低下の悪化はみられていない。

考 察

放射線脊髄症は、頸部、食道、肺、縦隔などに生じた悪性腫瘍に対する放射線療法にともなって脊髄が被爆することで生じる脊髄障害である¹⁾。このうち DRM でみられる後期晩発型反応は耐容線量 45Gy 以上の放射線照射の約6カ月以降に生じると報告されている⁴⁾。

本例のように脊髄病変がことなる時期に出現したばあい、多発性硬化症、視神経脊髄炎、悪性リンパ腫や癌転移などの腫瘍性疾患、前脊髄動脈症候群などの血管障害、サルコイドーシス、Sjögren 症候群などの膠原病にともなう脊髄疾患などが鑑別の対象に挙げられる。本例は二度の入院期間中や外来通院にて上記疾患に関する血液・髄液、核医学検査をおこなった。FDG-PET、Ga シンチグラム、抗 AQP4 抗体、可溶性 IL2 受容体抗体、β₂ ミクログロブリン、髄液の IgG index、オリゴクローナル IgG バンドのいずれにも異常をみとめず、悪性腫

Table 2 Laboratory findings of blood and cerebrospinal fluid at the second admission of this patient.

Hematology				Cerebrospinal fluid	
RBC	420×10 ⁴ /ml	CK	87 IU/l	cell count	0 /μl
Hb	12.8 g/dl	Na	135 mEq/l	protein	33 mg/ml
Ht	36.4 %	K	3.5 mEq/l	glucose	65 mg/ml
WBC	5,400 /ml	Cl	100 mEq/l	MBP	31.3 pg/ml
Plt	22.2×10 ⁴ /ml	Ca	9.5 mEq/l	Oligoclonal IgG band	(-)
PT-INR	1.17	CRP	0.1 mg/d	Toxicara canis	(-)
APTT	25.2 sec	IgG	942 mg/dl	ACE	(-)
		IgE	119.0 IU/ml	β2-MG	0.97 mg/l
		ACE	9.6 IU/l	cytology	class II
Blood chemistry		Lysozyme	2.9 μg/ml		
TP	6.7 g/dl	Antinuclear antibody	(-)		
T-Bil	0.6 mg/dl	anti-SS-A antibody	(-)		
AST	22 IU/l	anti-SS-B antibody	(-)		
ALT	22 IU/l	s-IL2R	166 U/ml		
LDH	193 IU/l	anti-cardiolipin antibody	(-)		
ALP	223 IU/l	anti-AQP4 antibody	(-)		
BUN	15 mg/dl	Toxicara canis	(-)		
Cr	0.6 mg/dl				
BS	107 mg/dl				

s-IL2R: soluble-interleukin-2 receptor, AQP4: aquaporin-4, MBP: myelin basic protein, ACE: angiotensin converting enzyme, β2-MG: β2-Microglobulin

瘍や多発性硬化症、視神経脊髄炎は否定的であり、ACE、リゾチーム、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の結果からサルコイドーシス、Sjögren症候群も否定的であった。二回の入院でみられた頸髄病変はいずれも上咽頭癌に対する放射線照射野であり、部位はことなるものの、病変の造影効果も同様の所見であったことから、放射線脊髄症の再発と判断した。

本例は照射5年後にGd造影MRI・T₁強調画像で第1から第2頸椎レベルの脊髄左側に造影されるリング状の病変をみとめ、10年後にはT₁強調造影画像で第2頸椎レベルの中央から右後方にかけてリング状に造影される脊髄病変をみとめた。初発時、再発時においてMRI・T₂強調画像でみられたC1上部からC6にわたる広範囲な脊髄内高信号病変は副腎皮質ステロイド薬投与によりいずれも消失した。

放射線脊髄症の最近の治療法では、初回治療には副腎皮質ステロイド薬投与が一般的である⁷⁾。副腎皮質ステロイド薬投与に無効であった症例にワルファリンが症状停止に有効であるとの報告がある⁷⁾。本例では退院後もワルファリン内服に加え、副腎皮質ステロイド薬を少量継続投与していたことが再発までの期間を延長した可能性が示唆される。

ワルファリン投与に関しては、プロトロンビン時間(PT)では治療前値の1.5倍以上(PT-INRで1.5から2.4)にて安全に使用され効果のみとめている⁸⁾、またPT-INRが1.5から2.0を投与量の目標にして奏功した報告もある⁹⁾。本例もプレドニゾロン7.5mg/日内服し、ワルファリン投与により再発はみられていない。放射線脊髄症再発に対するヘパリン使用については、結城らが再発時にヘパリン12,000単位を使用し、その後、ワルファリンに切りかえをおこない、症状悪化の抑制のみとめた例を報告している⁹⁾。本例では中耳炎の既往があるためにおこなわなかったが、高圧酸素療法が有効との報告があり、治療の選択肢になるとと思われる¹⁰⁾。

放射線脊髄症の再発症例の過去の報告は少なく、しらべえた6症例では頸髄と胸髄の病変例が多く、初回の副腎皮質ステロイド薬治療には全例で反応性がみられた。この中で本例は再発までの期間がもっとも長く、またパルス療法とワルファリン、ヘパリンの投与が再発抑制に有効であった(Table 2)⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。再発までの期間は1カ月から3カ月が多く、再発時には副腎皮質ステロイド薬の反応性に乏しい。本例は照射5年後に頸髄に放射線脊髄症が発症し、さらにその5年後にことなる部位に再発し、再発時の副腎皮質ステロイド薬の反応性がいずれも比較的良好であった点で特異な症例と考えられる。

本例でのGd造影T₁強調画像で造影される部位は初回時と再発時ではことなっていたが、時期を異にして血管障害が出現したものと推定される。DRMの病理学的特徴としては、髄鞘や神経線維の破壊など脊髄白質に対する障害と血管炎や血栓形成など血管内皮細胞障害が指摘されている¹³⁾。本例においても副腎皮質ステロイド薬投与は神経組織に対して抗炎症作用と脊髄浮腫の軽減に効果があったものと考えられる。一方、ワルファリン投与後には神経症状の進行は停止しており、発症機序に血管障害が関与していた可能性がある。DRMの病態には血管炎とともに血栓形成など血管内皮障害が生じていることから¹³⁾、抗凝固療法が有効であると考えられる。

本例は、再発後も副腎皮質ステロイド薬・ワルファリン併用療法によって臨床症状とMRI病変の悪化はみられず経過しているが、放射線脊髄症の再発予防と治療については今後の症例のさらなる蓄積が必要と考えられる。

文 献

- 1) Reagan TJ, Thomas JE, Colby MY Jr, et al. Chronic progressive radiation myelopathy. Its clinical aspects and dif-

- ferential diagnosis. JAMA 1968;203:106-110.
- 2) Vecht CJ, van der Kogel AJ. Radiation myelopathy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, et al. editors. vol 61. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 199-213.
 - 3) Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. Curr Opin Neurol 1998;11:627-632.
 - 4) Godwin-Austen RB, Howell DA, Worthington B, et al. Observation on radiation myelopathy. Brain 1975;98:557-568.
 - 5) Ahlbom HE. The results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at the Radiumhemmet, Stockholm, 1930 to 1939. Acta Radiol 1941;22:155-171.
 - 6) Pallis CA, Louis S, Morgan RL, et al. Radiation myelopathy. Brain 1961;84:460-479.
 - 7) Jellinger K, Sturm KW. Delayed radiation myelopathy in man. Report of twelve necropsy cases. J Neurol Sci 1971; 14:389-408.
 - 8) Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. Neuropathology 2001;21:247-265.
 - 9) Lengyel Z, Rékó G, Majtényi K, et al. Autopsy verifies demyelination and lack of vascular damage in partially reversible radiation myelopathy. Spinal Cord 2003;41:577-585.
 - 10) Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71: 1455-1459.
 - 11) Goldwein JW. Radiation myelopathy: a review. Med Pediatr Oncol 1987;15:89-95.
 - 12) 道川 誠, 和田義明, 佐野元規ら. Gadolinium-DTPA 造影 MRI が診断上有効であった radiation myelopathy の 1 例. 臨床神経 1991;31:68-71.
 - 13) 西村裕之, 津田健吉, 川端啓太ら. 放射線脊髄症の MRI. 神経内科 2002;56:92-95.
 - 14) 結城奈津子, 滋賀健介, 山口達之ら. 抗凝固療法を試行した delayed radiation myelopathy の 1 例. 神経内科 2006;64: 538-542.
 - 15) 太田秀明, 高井建司, 細井 岳ら. Chronic progressive radiation myelopathy をきたした 2 小児例. 日小血会誌 1995;9:190-195.
 - 16) Worthington BS. Diffuse cord enlargement in radiation myelopathy. Clin Radiol 1979;30:117-119.
 - 17) Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology 1994;44:2020-2027.
 - 18) Hart GB, Mainour EG. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). Cancer 1976;37:2580-2585.

Abstract

A case of recurrent delayed radiation myelopathy with 5-year remission interval

Setsuki Tsukagoshi, Masaki Ikeda, Shinobu Tano,

Kai Obayashi, Yukio Fujita and Koichi Okamoto

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

We report a 47-year-old woman with relapsed delayed radiation myelopathy (DRM), occurring 5 years and 10 years after radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma at 37 years old. Sensations of pain and temperature had been disturbed in the right leg since 42 years old. MRI showed Gadolinium-enhanced lesion as a ring-like enhancement of the spinal cord at C1-2 on T₁-weighted image (T₁WI), with high signal area and swelling of the spinal cord at the upper C1 to C6 areas on T₂-weighted image. We diagnosed her as having DRM after considering the differential diagnosis, e.g., multiple sclerosis, spinal tumor and other neurological diseases. Her sensory symptoms quickly improved following therapy with prednisolone and warfarin. Although she remained healthy for a few years, dysesthesia of the neck on the right side appeared 5 years later after the first clinical occurrence. At this time, MRI demonstrated Gadolinium-enhanced lesion as a ring-like enhancement of the spinal cord at C2 on T₁WI, but the area also differed from that of previous lesion; a high signal area and swelling of the spinal cord was also seen on FLAIR image of the medulla and upper C1 to C6. For recurrence of DRM, we administered prednisolone and warfarin. Thereafter, the patient recovered and the spinal cord lesion on MRI decreased markedly. The clinical course demonstrated that administration of prednisolone and warfarin might be effective for relapsed DRM.

(Clin Neurol 2010;50:393-398)

Key words: delayed radiation myelopathy (DRM), MRI, corticosteroids, pulse therapy, warfarin



構音障害と嚥下障害が自然寛解と再発を示し 喉頭に結節性病変を伴った筋炎の1例*

林 信太郎**** 甘利 雅 邦*** 岡 本 幸 市**

Key Words : dysarthria, dysphagia, larynx, MRI, focal myositis

はじめに

われわれは、構音障害、嚥下障害で発症し、自然寛解した後に再発しMRIで喉頭に結節性病変を呈した症例を経験した。再発時には両側三角筋と頸部前屈筋の筋力低下も合併したが、これらの所見はすべてステロイドに反応し改善した。本例は過去の報告と比較するとfocal myositis (FM)¹⁾²⁾に近いと考えられたが、同様な画像所見を示したFMはこれまでになく、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：前頸部痛，構音障害，嚥下障害。

既往歴，家族歴：特記事項はない。

現病歴：1999年6月上旬から前頸部痛，構音障害，嚥下障害が急激に出現し増悪した。このため2日後に近医耳鼻科を受診し，喉頭ファイバーが施行されたが異常は認められず，精査のため同月中旬に当科へ入院した。採血の結果，CK 581IU/l(MM型優位)と上昇を認めたがLDH，

AST, ALT, CRPは正常範囲で，抗核抗体は陰性であった。入院後，症状は自然経過で徐々に改善，7月中旬の採血でCK 138IU/lと正常化したため退院した。その後外来通院していたが，2000年12月下旬から再び前頸部痛が出現，3日後から構音障害，嚥下障害も出現したため当科へ再入院した。

再入院時の現症：血圧148/84mmHg, 体温37.1℃, 脈拍86回/分・整。一般身体所見では，胸・腹部に異常なく，皮疹もなく，表在リンパ節の腫脹もなかった。神経学的所見は意識清明，脳神経領域では嗄声，構音障害，嚥下障害を認めたが舌や胸鎖乳突筋に異常はなかった。咽頭部の感覚障害はなかったが，発声時の軟口蓋の挙上は減弱していた。運動系では頸部前屈筋の筋力低下(徒手筋力テストで4)を認めた。四肢の筋力低下や筋線維束性収縮は認めなかった。腱反射は四肢で正常で，病的反射は認めなかった。感覚系，小脳系，自律神経系にも異常を認めなかった。

検査所見：血算，末梢血液像，生化学的所見，凝固系に異常を認めなかった。血沈12mm/1hr,

* Myositis with a nodular lesion in the larynx showing relapsing dysarthria and dysphagia. A case report. (Accepted August 2, 2010).

** Shintaro HAYASHI, M.D., Ph.D. & Koichi OKAMOTO, M.D., Ph.D.: 群馬大学医学部神経内科(〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15); Department of Neurology, Gunma University, School of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

*** Masakuni AMARI, M.D., Ph.D.: 老年病研究所附属病院神経内科; Department of Neurology, Geriatrics Research Institute and Hospital, Maebashi, Gunma, Japan.

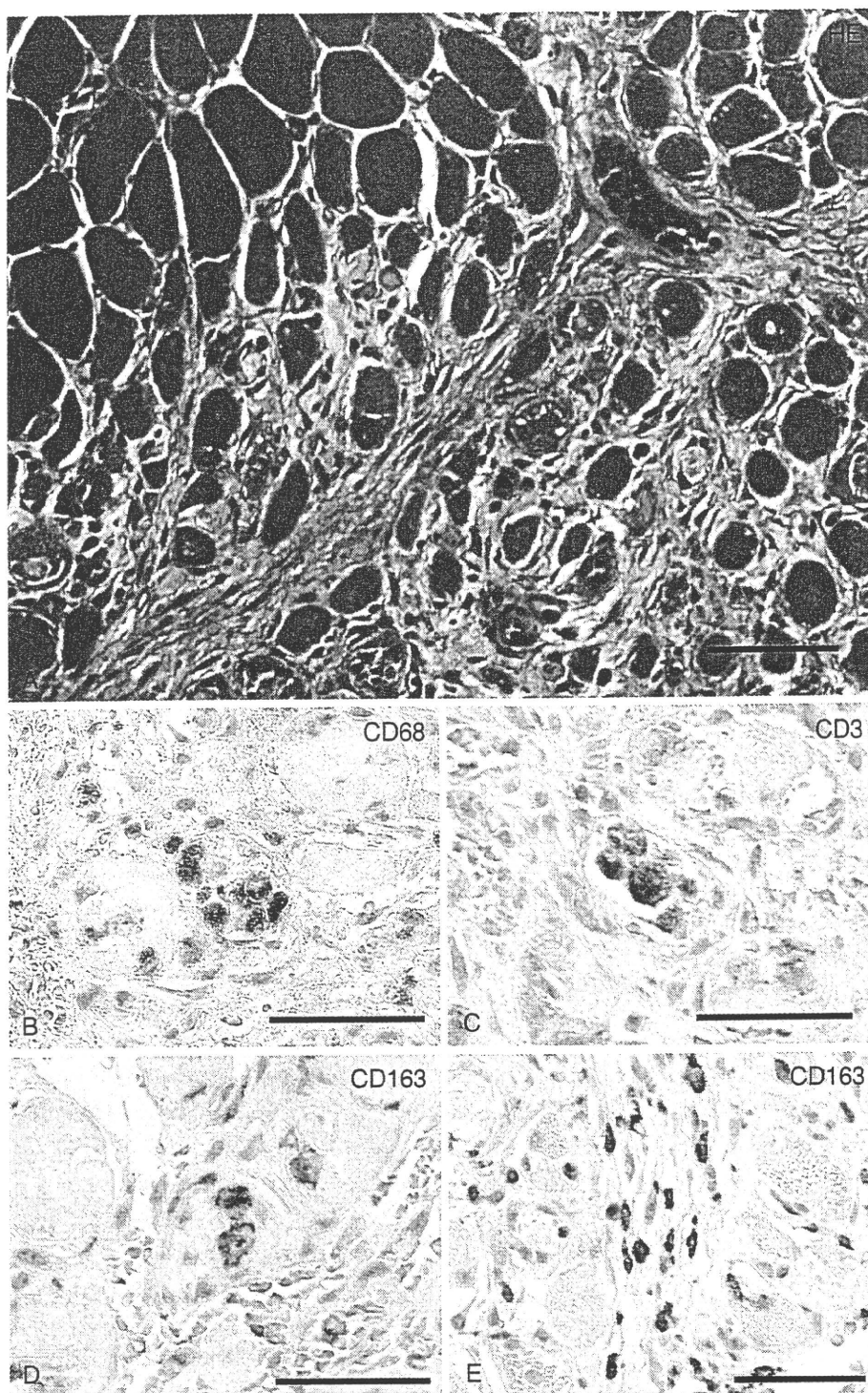


図1 右三角筋の生検所見

筋線維の変性、間質の増生を示す病変が局所的に散在してみられる(A: HE染色 $\times 200$, bar=50 μm).
免疫組織染色で、筋線維内にCD68(B), CD3(C), CD163(D)に陽性の細胞がみられ、間質に浸潤する細胞は主にCD163に陽性(E)であった(B~E $\times 400$, bar=20 μm).

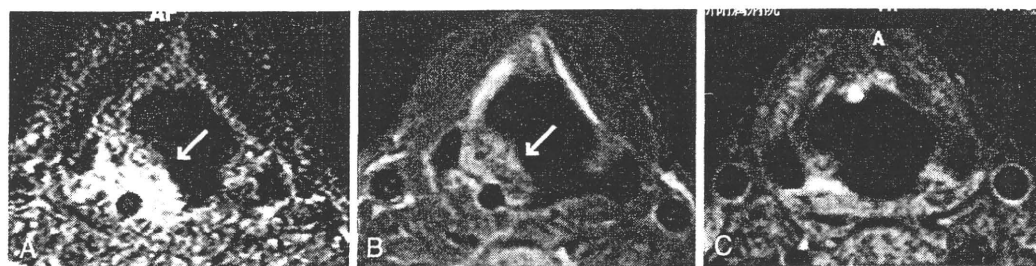


図2 頸部MRI

声門上喉頭の高さの右梨状窩表層部に結節性病変が認められ(A, B, 矢印), プレドニゾン投与後に著明に縮小した(C). A: 脂肪抑制T2強調画像 (TR 4,000msec/TE 17msec), B: ガドリニウム造影脂肪抑制T1強調画像 (TR 600msec/TE 15msec), C: 脂肪抑制T1強調画像 (TR 540msec/TE 20msec).

CRPは陰性であった。甲状腺機能, ビタミンB₁・B₁₂, 葉酸値, 血清IgG, IgA, IgM値, 可溶性IL-2受容体値は正常。抗核抗体, 抗Jo-I抗体, 抗アセチルコリン受容体抗体, 抗DNA抗体, P-ANCAはいずれも陰性であった。腫瘍マーカーでCEA, AFP, CA19-9, SCCは正常範囲で, 各種ウイルス抗体価に有意な上昇はなかった。髄液所見は初圧90mmH₂O, 細胞数5/μl, 蛋白21mg/dlと正常であった。四肢の神経伝導速度検査で異常を認めなかった。

入院後経過: 前頸部の痛みが著明で, 消炎鎮痛薬やペンタゾシンを使用したが無効であった。また, 嚥下痛のため唾の嚥下も嫌がり, 1日中洗面器に唾を吐き出していた。2001年1月中旬の採血でAST 99IU/l, LDH 411IU/l, CK 3,683 IU/l, アルドラーゼ6.8U/l, CRP1.2mg/dl, 血沈27mm/1hrと筋原性酵素の上昇と炎症反応を認めた。プロトロンビン時間, 活性化部分プロトロンビン時間, フィブリノーゲン値は正常であった。1月中旬から徐々に両側三角筋の筋力低下(徒手筋力テストで右3, 左4)が出現したが, 同部位に筋痛や腫瘍は伴わなかった。左上腕二頭筋, 左三角筋, 右大腿四頭筋で行った針筋電図では明らかな異常所見はなかった。右三角筋で生検を施行した結果, 筋線維の変性, 大小不同と間質の増生を示す病変が局所的, 散在性に認められた(図1-A)。筋周膜や筋内膜には異型を示さない少数の単核球の浸潤が認められたが, 血管周囲の細胞浸潤や多核巨細胞, 肉芽腫形成は認めなかった。免疫組織学的検討では, 変性した筋線維内に認められた細胞はCD68(マクロファ-

ジ, 図1-B), CD3(Tリンパ球, 図1-C), CD163(組織球, 図1-D)に陽性で, 間質に浸潤する細胞は主にCD163陽性細胞であった(図1-E)。CD138陽性細胞(形質細胞)の浸潤やIgG, IgA, IgMの沈着は認められなかった。1月下旬に施行した頸部MRIで, 声門上喉頭の高さの右梨状窩表層部に脂肪抑制T1強調画像で不均一に高信号, 脂肪抑制T2強調画像(図2-A)ではほぼ均一な高信号の結節性病変が認められ, ガドリニウムでわずかに造影された(図2-B)。腫瘍マーカーの再検でSCCの上昇はなく, 胸・腹部CTでも腫瘍を示す所見はなかった。患者の同意が得られなかったので, この結節性病変の生検は行えなかった。本例の所見を一元的に説明できる疾患を特定できなかったが, 筋炎の合併が考えられたためプレドニゾン(PSL)60mg/日を開始したところ, 同日中に前頸部痛が消失した。構音障害と嚥下障害も徐々に改善し, 2月中旬にはほぼ正常となった。3月上旬に再検した頸部MRI所見で喉頭の結節性病変は縮小していた(図2-C)。4月上旬に退院し, 外来でPSLを漸減し5mg/日を維持量として継続した。その後, 長期間安定していたため, 2007年9月下旬にPSLを2.5mg/日に減量, 10月上旬に中止したが, 1週間ほどして徐々に構音障害, 嚥下障害が出現した。このためPSL 2.5mg/日を再開したが改善なく, 10月下旬に5mg/日に増量したところ軽快したので, 再度維持量として継続している。

考 察

本例では声門上喉頭の高さの右梨状窩表層部

に結節性病変が認められた。この病変の生検は施行できなかったが、画像で認められた病変の形態からは腫瘍や炎症性病変が当初考えられた。腫瘍とした場合に、この部の粘膜上皮は重層扁平上皮よりなることから扁平上皮癌の可能性を第一に考えたが、周辺の構造が破壊されていないこと、血清中のSCCが正常であったこと、PSLの投与後短期間で縮小したことなどから可能性は低いと考えた。また、粘膜固有層は多量の弾性線維からなる結合組織でありこの領域から腫瘍が生じる可能性は少なく、血管が少ないため炎症や浮腫も起きにくい場所である³⁾。一方で粘膜組織下には横紋筋が発達しており、MRI所見やステロイドに反応したことなどから、この領域に存在する横紋筋の炎症であった可能性は考えられる。

本例が呈した構音障害と嚥下障害の原因として、この結節性病変による著しい前頸部痛が影響した可能性もあるが、再発時に軟口蓋や頸部前屈筋の不全麻痺も呈していたことや、徐々に両側三角筋の筋力低下が出現したことを考慮すると、結節性病変の近隣に存在する軟口蓋や咽頭などの筋にも炎症が及び、筋力低下をきたした可能性が考えられた。

本例の特徴として、自然寛解と再発を示したこと、筋力低下の分布が全身ではなく頸部前屈筋や三角筋と限局的であったこと、筋病理で変性した筋線維が局所的に集簇してみられたことや浸潤細胞の構成がリンパ球、マクロファージのみでなく組織球も認められたことなどがあげられる。1977年Heffnerら¹⁾は、腫瘍性病変に類似する限局した一つの骨格筋あるいは骨格筋群の腫脹と疼痛を示した16例の解析から、focal myositisあるいはbenign inflammatory pseudotumor of skeletal muscleという疾患を提唱した。その後、類似症例が蓄積され、結節性病変が加療なしに自然消失した例⁴⁾、生検後に消失した例⁵⁾など単相性で比較的予後良好な経過を示す症例がある一方で、免疫抑制薬の減量・中止後に再発した症例^{6)~9)}なども報告されている。また、“first phase”は有痛性の結節性筋病変を呈し、“second phase”は別の部位に結節性病変を伴わない筋力低下が出現し全身に広がって、最終的に多発筋

炎の臨床像を呈した例もある¹⁰⁾。慢性進行性に球麻痺を示した数年後に両側三角筋の筋力低下が出現したFMの報告があるが、その症例の罹患部の画像所見は記載されていない¹¹⁾。FMは当初、多発筋炎と組織学的に区別できないと考えられていた⁴⁾。しかし、近年Auerbachら²⁾は、115例を検討し病理組織像も多彩であり、炎症細胞浸潤が著明で胚中心の形成がみられる例がある一方で、壊死が前景に目立ち炎症細胞浸潤に乏しい例もあること、浸潤細胞もリンパ球のみでなく形質細胞や組織球がみられる例があること、アレルギー性疾患や寄生虫感染症の合併のない症例で好酸球浸潤が目立った例があったことなどが記されている。他の報告でも変性した筋線維と正常な筋線維が隣接して存在する、あるいは正常な筋線維群に変性した筋線維群が囲まれている、といった所見も認められている¹²⁾。われわれの症例も変性した筋線維が局所的、散在性に分布していたが、このような変性分布を呈する症例では虚血も関与した可能性が推察される。

限局的な罹患分布を示す筋炎が、局所的に初発した多発筋炎なのか、多発筋炎とは異なる独立した疾患なのか、病態を含めて不明な点が多い。しかし、治療についてはステロイドに反応するため、こうした疾患を認識することにより、とくに結節性病変を有する症例においては無用な外科的切除という侵襲を避け得る点は、診療上重要と考えられた。

まとめ

構音障害、嚥下障害が自然寛解と再発を示し、喉頭に結節性病変を伴った76歳男性例を報告した。本例は生検困難な部位に結節性病変が存在したが、筋力低下を示す他の部位からの筋生検が病態把握と治療方針決定に有用であった。

文 献

- 1) Heffner RR Jr, Armbrustmacher VW, Earle KM. Focal myositis. *Cancer* 1977; 40: 301-6.
- 2) Auerbach A, Fanburg-Smith JC, Wang G, et al. Focal myositis. A clinicopathologic study of 115 cases of an intramuscular mass-like reactive process. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1016-24.

- 3) 藤田尚男, 藤田恒夫. 標準組織学. 第2版. 東京 : 医学書院 ; 1988. p. 166.
- 4) Finger DR, Dennis GJ. Focal myositis. J Rheumatol 1995 ; 22 : 188.
- 5) Takita MA, Kawamoto T, Nogami H, et al. Focal myositis of the tongue : report of a case. J Osaka Univ Dent Sch 1985 ; 25 : 161-9.
- 6) Bharucha NE, Morgan-Hughes JA. Chronic focal polymyositis in the adult. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981 ; 44 : 419-25.
- 7) Stark RJ. Polymyositis presenting with severe weakness involving only one arm. Aust N Z Med 1978 ; 8 : 544-6.
- 8) 河野浩章, 川越光博, 荒川 宏, ほか. 臨床および免疫組織学的検討を行った限局性筋炎の1例. 日内会誌 1989 ; 78 : 661-5.
- 9) Garcia-Consuegra J, Morales C, Gonzalez RM. Relapsing focal myositis : a case report. Clin Exp Rheumatol 1995 ; 13 : 395-7.
- 10) Heffner RR Jr, Stephen AB. Polymyositis beginning as a focal process. Arch Neurol 1981 ; 38 : 439-42.
- 11) Noda S, Umezuki H, Itoh H, et al. Chronic focal polymyositis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988 ; 51 : 728.
- 12) Cumming WJK, Weiser R, Teoh R, et al. Localized nodular myositis : a clinical and pathological variant of polymyositis. Q J Med 1977 ; 46 : 531-46.

<Abstract>

Myositis with a nodular lesion in the larynx showing relapsing dysarthria and dysphagia.

A case report.

by

Shintaro HAYASHI, M.D., Ph.D., *Masakuni AMARI, M.D., Ph.D. & Koichi OKAMOTO, M.D., Ph.D.

from

Department of Neurology, Gunma University, School

of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan and
*Department of Neurology, Geriatrics Research Institute and Hospital, Maebashi, Gunma, Japan.

A 76-year-old man presented with acutely progressive dysphagia, dysarthria and anterior neck pain. On examination, the serum creatine kinase (CK) was elevated (581 IU/l). Over the next 30 days, the symptoms and serum CK were spontaneously improved. About one year after onset, the symptoms relapsed. On admission, neurological examination demonstrated hoarseness, dysarthria, dysphagia, anterior neck pain and minimal weakness of the neck flexor muscles was also noted. Laboratory data including CK were normal. CSF analysis was unremarkable and nerve conduction studies did not suggest neuropathy. One month after the relapse, minimal weakness in the deltoid muscles was noted. At this time, the serum CK was elevated (3683 IU/l). A biopsy of the left deltoid muscle showed marked variation in muscle fiber size with infiltration of inflammatory cells. Some areas showed relatively normal muscles merging with areas of degeneration. MRI image of the larynx on axial section showed a nodular lesion around the right vocal cord. The patient was treated with prednisolone 60mg daily which resulted in amelioration of the symptoms over the next 14 days. The nodular lesion around the right vocal cord also decreased in size following therapy. This patient was considered to have had focal myositis with unusual nodular lesion in the larynx detected on the MRI. It has been suggested that among the patients with focal myositis, some demonstrate an intramuscular mass-like lesion in one area and muscle weakness in another area simultaneously. In such patients, unnecessary surgical incision should be avoided since both findings may respond to steroid administration.

* * *

Tacrolimusを投与した重症筋無力症患者 36例の検討

水野 裕司 岡本 幸市

【要約】 重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) の治療は、近年ステロイド薬に免疫抑制薬を併用することによって改善した。我々は当科で2000年9月～2008年5月までにtacrolimus (FK506) を投与したことがある36例のMG患者について検討した。2008年12月現在、FK506を投与している患者は18例であった。36例の内訳は、FK506の投与を1年以上継続もしくは可能であった患者が23例、1年以内に副作用により中止となった患者が10例、その他3例であった。23例の平均prednisolone (PSL) 投与量は、16.96mg/日から半年後には9.60mg/日、1年後には7.48mg/日へと有意に減少した。1年後にPSLの減量を認めたのは23例中16例 (約70%) であった。一方FK506の平均投与量は、初期2.435mg/日、半年後2.587mg/日、1年後2.217mg/日と推移した。FK506の投与期間が5年と長期に及んだ8例においては、3年目以降のPSL量は7～8mg/日を維持できた。FK506は有効なMG治療薬であると思われた。

(神経治療 27 : 69-75, 2010)

Key Words : myasthenia gravis, tacrolimus, cyclosporin, prednisolone

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) の治療はステロイド薬である prednisolone (PSL) を中心とした免疫抑制療法である¹⁾。患者によってはPSL単独では効果が不十分あるいはPSLの副作用のために使用できないことがある。そこで2000年9月に承認されたtacrolimus (FK506)^{2,3)}と2006年6月に効能追加が認められたcyclosporin (CyA)^{4,5)}の免疫抑制薬が選択肢となる。しかしながらその選択の基準や投与方法は、当科を含め多くの施設において未だ確定していない。我々は2009年、9例のCyAの使用経験をまとめ、5例を有効として報告した⁶⁾。今回約8年間に36例のMG患者にFK506を投与

したので、その有効性等について検討する。

対象・方法

MGの適応症として承認された2000年9月から2008年5月までに、FK506を投与したことがある入院・外来を含む36例のMG患者を対象とした。患者は日内変動を伴う眼瞼下垂、複視、四肢筋力低下などのMG症状を認め、35例は抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AchR) 抗体陽性、1例は抗muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) 抗体陽性であり、seronegative MGはいなかった。35例は全身型MG患者であり、FK506投与の適応があった。なお、1例は8歳発症の難治性眼筋型MGであった。

FK506の投与日から半年±1ヵ月ごとにFK506とPSLの投与量を2008年12月まで追跡した。FK506を1年以上継続投与したことがある患者23例と症状改善に

* 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
(2009年4月23日受付/2009年7月6日受理)