

1 : 2で女性に多い。

- 症状** 緩徐進行性の瘧性対麻痺が特徴で、歩行困難となる。膀胱直腸障害、下肢優位の軽度の感覚障害、発汗障害を伴う。
- 検査** 髄液および血清の抗HTLV-I抗体が陽性となる。
- 治療** 副腎皮質ステロイド薬により、しばしば症状が改善される。主症状である瘧性対麻痺には筋弛緩薬を使用する。

## 2) 後天性免疫不全症候群 (エイズ), HIV脳症

- 概念・原因** 後天性免疫不全症候群すなわちエイズ (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) は、レトロウイルスの一種であるHIV (human immunodeficiency virus) の感染による。その結果、エイズが発症すると免疫力低下を生じて日和見感染を起こすが、HIVの直接感染による脳、脊髄、末梢神経の障害もある。

HIV脳症は、HIV関連認識機能障害 (HIV-associated dementia) やHIV関連認知/運動コンプレックス (HIV-associated cognitive/motor complex) あるいはエイズ認知症症候群 (AIDS dementia complex) とよばれ、HIVが進行してAIDSの状態になってから発症する。脳神経領域の日和見感染としては、クリプトコッカス症、トキソプラズマ脳症、サイトメガロウイルスなどによるウイルス脳炎、進行性多巣性白質脳症がある。HIV関連脊髄症では対麻痺、膀胱直腸障害などを生じる。HIVによって末梢神経障害も生じるが、治療薬である逆転写酵素阻害薬の副作用の場合もある。この副作用はミトコンドリア障害によって起こるもので、乳酸アシドーシスで死亡する場合があるため、すぐに薬剤を中止する。

- 症状** HIV脳症の特徴的な症状は、認知機能、運動機能、行動の障害である。これらは数か月にわたって進行し、末期には、四肢麻痺、高度の認知障害から植物状態となる。運動機能は巧緻運動の障害、認知機能は記憶、集中力、思考過程、遂行機能の障害、行動は無気力、興味の喪失、抑うつ、無感動、被刺激性などである。ほかに、自律神経症状として尿便失禁、性欲低下がみられる。
- 検査** 末梢血のCD4陽性リンパ球は通常、200個/ $\mu$ L未満である。髄液では、軽度単核球増加、たんぱく上昇、IgG増加のほか、抗HIV抗体やHIV-RNA量の測定が可能である。脳波では徐波化、CT/MRIでは早期から脳萎縮、MRIのT2強調/FLAIR画像で大脳白質にび慢性の高信号域を示す。
- 治療** HIV感染に対する治療として、高活性抗レトロウイルス療法や、ハート療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) などの多剤併用療法などが行われる。

## 3) 神経梅毒

- 概念** 梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) の感染により生じた中枢神経系の病変を総称して神経梅毒 (neurosyphilis) という。感染から数年～十数年後に生じることが多い。
- 分類** 本疾患は臨床症状や病変部位から以下のように分類される。
  - ①無症候型：髄液所見の異常はあるが神経症状を欠くもの。

- ②髄膜血管型：髄膜と血管に主病変があるもので、その程度によりさらに髄膜型、脳血管型、脊髄髄膜血管型に分けられる。
- ③実質型：脳・脊髄実質に病変があるもので、脊髄癆<sup>ろう</sup>、進行麻痺、視神経萎縮に分けられる。
- ④先天梅毒：母体の感染により胎児に感染したものの。

●臨床症状 主な症状は以下のとおりである。

- ①髄膜型は初感染から数年以内に発症することが多く、急性ウイルス性髄膜炎に似た症状や水頭症を生じる。
- ②脳血管型は5～30年後に脳梗塞<sup>のうこうそく</sup>として発症する。脳梗塞発症の数週間前から頭痛や性格変化がみられることがある。
- ③脊髄髄膜血管型では横断性脊髄炎を生じ、運動麻痺、感覚障害（錯感覚<sup>さく</sup>、感覚低下など）、膀胱直腸障害などがみられる。
- ④脊髄癆では電撃痛、アーガイル・ロバートソン（Argyll Robertson）徴候<sup>\*</sup>、深部腱反射消失、脊髄後索性失調、ロンベルグ（Romberg）徴候、深部知覚低下、視神経萎縮、シャルコー（Charcot）関節<sup>\*</sup>などが認められる。脊髄障害による症状と瞳孔異常<sup>どうこう</sup>が特徴である。
- ⑤進行麻痺では、人格変化、痙攣<sup>けいれん</sup>、認知症などが認められる。
- ⑥先天梅毒では、死産・早産、難聴、視神経萎縮、知能低下、ハッチンソン（Hutchinson）歯などが認められる。

●検査 血清および髄液で梅毒反応試験を行う。梅毒反応には、非特異的脂質抗原を用いる反応（serologic test for syphilis；STS）、梅毒抗原を用いる反応（*Treponema pallidum* hemagglutination test；TPHA）がある。STSでは梅毒以外の疾患で陽性になることがある（生物学的偽陽性）。一方、TPHAでは、一度陽性になると治療しても消失せず、治療効果の判定には使用できない。したがって本症では必ずSTS、TPHAの両者を調べる必要がある。また、髄液の一般所見では、単核球増多、たんぱく増加、 $\gamma$ -グロブリン増加などが認められるが、神経梅毒に特異的というわけではない。

●治療 ペニシリンが第1選択である。ペニシリンアレルギーのある場合は、テトラサイクリン、エリスロマイシンを投与する。無症候性でも、症候性と同様の治療を行う。STSが低下し、髄液所見が正常化するまで治療を継続する。なお、梅毒患者にペニシリンを使用した場合には、副作用としてヤーリッシューヘルクスハイマー（Jarisch-Herxheimer）反応（発熱、全身倦怠感<sup>けんたいかん</sup>、頭痛が生じたり、病変部が悪化する）が出現することがある。

#### 4 遅発性ウイルス感染症

遅発性ウイルス感染症（slow virus infection）は、感染後数年の長い潜伏期間を

\*アーガイル・ロバートソン徴候：瞳孔反応の異常である。光を当てても瞳孔は収縮しない（対光反射の消失）が、近くを見るときは瞳孔が収縮する（輻輳反射の保持）。

\*シャルコー関節：関節の過伸展と変形を生じ、関節の無痛性腫大を生じたもの。

もって発症し、特定の臓器に限定して、数か月から数年の亜急性の経過で進行するウイルス感染症である。治療が奏功しない場合には、しばしば致死性である。

麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis；SSPE）とJCウイルス\*による進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy；PML）が知られている。

### 1) 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）

●概念 変異麻疹ウイルスの脳内持続感染によって起こる。ほとんどが20歳以下の発症である。麻疹ワクチンの普及によって減少しており、予防が可能である。ワクチン接種例は、未接種例に比べて1/16～20の発症とされている。発症は麻疹に罹患した年齢が1歳未満の例に多く、2歳未満の例がSSPE全体の約80%を占めている。ウイルスの構成たんぱくに異常がある変異が関連していると考えられているが、発症機序は明らかではない。

●症状 麻疹感染後数年の潜伏期間を経て発症する。臨床的経過は比較的定型的で、通常、4期〔ジャブール（Jabbour）の分類〕に分けられている。4期までの経過は数か月（急性型）から数年以上に及ぶもの（慢性型）までである。

- ① 1期：性格変化，周囲への無関心，意欲の低下，成績の低下，軽度の知能低下などがみられる。時に痙攣発作，失立発作が出現する。
- ② 2期：周期的な四肢のミオクロヌスが特徴的である。知的能力，精神活動は低下し，歩行障害などの運動能力低下もみられる。
- ③ 3期：知的退行が著明である。運動障害が進行し，座位保持も困難となり，しだいに臥床するようになる。経口摂取もしだいに困難となる。自律神経症状として異常な発汗，不規則な発熱，口腔内の分泌亢進が著明となる。また，ミオクロヌスも激しくなる。
- ④ 4期：昏睡状態となる。両上肢を屈曲し，両下肢を進展した除皮質肢位，両上肢も伸展回内した除脳肢位をとる。ミオクロヌスは減弱ないしは消失する。

●検査 特徴的な検査所見として，①血清の麻疹抗体価の上昇，②髄液の麻疹抗体価の上昇，髄液IgGの上昇，③脳波で周期性の高圧徐波結合を認める。

●治療 免疫賦活の目的で，イノシンプラノベクス（イソプリノシン®）の経口投与，インターフェロン $\alpha$ あるいはインターフェロン $\beta$ の髄腔内あるいは脳室内投与を行う。リバビリンの髄腔内もしくは脳室内投与も試みられている。これらの使用によって進行抑制や改善がみられるが，治癒はまれである。痙攣，ミオクロヌスには適宜，抗てんかん薬を使用する。

### 2) 進行性多巣性白質脳症（PML）

●概念 JCウイルスは小児期に初感染するが無症状であり，健康成人の80%に存在

\*JCウイルス：ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属に分類される二重鎖環状構造をもつDNAウイルスである。最初に分離された患者のイニシャルから命名された。成人の約70%に不顕性感染しており，通常は発症しない。しかし，エイズや臓器移植など，免疫力が低下した状況で活性化して脳内に多発性の脱髄病巣をきたす。これが，進行性多巣性白質脳症である。

する。悪性腫瘍<sup>しゅよう</sup>、膠原病<sup>こうげんびょう</sup>、慢性疾患、エイズなどの患者、免疫抑制薬服用者などが免疫不全状態になると活性化して発症する。脳内のオリゴデンドロサイトがJCウイルスの感染によって死滅し、その結果、神経細胞の脱髄が生じるためである。脳にJCウイルスが感染していることを証明することによって診断が確定する。

●**症状** 初発症状は脳の局在症状である。すなわち、片麻痺<sup>へんまひ</sup>、知能障害、視力障害、意識障害、言語障害、性格変化・行動異常、歩行障害、情動障害、顔面筋麻痺、頭痛、めまい、などではじまり、限局性の症状から徐々に拡大する。髄膜刺激症状や発熱などの炎症症状はなく、小脳、脳幹症状は比較的少ない。しかし、小脳症状で初発し、小脳、脳幹の重い障害を主とした例も報告されている。

経過中にみられる主要症候としては、片麻痺または四肢麻痺、知能低下、意識障害、顔面筋麻痺<sup>えんげ</sup>、嚥下障害、構音障害、尿失禁、失語<sup>はんもう</sup>、失認<sup>けいれん</sup>、半盲、痙攣、視神経萎縮<sup>いしゆく</sup>、失行、バリント (Balint) 症候群、知覚障害、ゲルストマン (Gerstmann) 症候群、情動障害、小脳失調、などである。

●**検査** 脳脊髄液では軽度のたんぱく増加程度で細胞は増加しない。髄液を用いてJCウイルスのDNAをPCR法で検出するか、脳組織でJCウイルス抗原や遺伝子を検出することによって診断が確定する。MRIで大脳白質に大小不同の融合した不整な形状をした脱髄巣を多数認める。圧排効果や造影効果を認めないことが腫瘍性疾患との鑑別のうえで重要である。また、特定の血管支配領域に一致しないことで脳梗塞<sup>のうこうそく</sup>と鑑別できる。

●**治療** 免疫抑制療法を中止する。DNA合成阻害薬のシタラビン、シドロビルが用いられるが、有効性は証明されていない。エイズ患者では、エイズの多剤併用療法〔高活性抗レトロウイルス療法、ハート療法 (HAART)〕を行う。

## 5 プリオン病(クロイツフェルト-ヤコブ病)

●**概念** プリオン病は、異常プリオンたんぱく (prion protein ; PrP) の脳内蓄積によって起こる致死性疾患である。プリオン病には、クロイツフェルト-ヤコブ (Creutzfeldt-Jacob) 病やゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー (Gerstmann-Sträussler-Scheinker) 病などがある。主な症状は認知症とミオクロームスだが、病型によって多少異なる。末梢血リンパ球や脳組織を用いてPrP遺伝子変異の検索を行うことによって診断を確定する。

●**分類・臨床症状** 発症機序から、原因不明の孤発性、プリオンたんぱく<sup>たんぱく</sup>遺伝子変異による遺伝性、異常プリオンたんぱくの伝播による感染性の3つに分ける。

①**孤発性プリオン病**：大多数はこのタイプのクロイツフェルト-ヤコブ病である。40～70歳で発病することが多い。初期には抑うつ傾向、活動性低下、視覚異常、記憶障害、失調症状などがみられ、認知症の急速な進行とともに、ミオクロームス<sup>ミオクロームス</sup>、驚愕反応<sup>きょうおつはんおう</sup>が出現する。寝たきり、無言無動状態となり、多くは1～2年で死亡する。脳波では基礎波の徐波化と周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge ; PSD) が認められる。PSDは本症に特徴的な所見だが、末期には消失する。脳CT/MRTは初期には正常だが、発症3か月頃から

急速に萎縮が進行する。脳は、神経細胞が広範に脱落し海綿状となるため、海綿状脳症ともよばれる。

②遺伝性プリオン病：プリオン遺伝子の変異が多種報告されており、変異型によって症状も多彩である。ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病も家族性に発症する遺伝性プリオン病だが、常染色体優性遺伝を示すことが多い。症状は小脳性運動失調が特徴だが、<sup>すいたいろ</sup>錐体路症状、錐体外路症状、進行性認知症などが認められる。クロイツフェルト-ヤコブ病に比べ経過が遅い。わが国で家族性に発症するプリオン病で最も多い型では、典型的なクロイツフェルト-ヤコブ病の臨床像を示す。

③感染性プリオン病：以下に分類される。

・変異型プリオン病：変異型は、1986年頃から流行したウシ海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy : BSE) すなわち狂牛病に罹患した牛肉などの摂食によって感染したと考えられている。孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病に比べて若年(平均26歳)で発症し、経過が長く、脳波で周期性同期性放電を認めないことが特徴である。

・医源性プリオン病：医源性プリオン病は、プリオン病患者から採取した角膜・脳硬膜の移植、下垂体ホルモン投与、患者に使用した電極の脳への刺入、変異型プリオン病患者の献血などによって感染、発症したと考えられるものである。移植などの時点から1～3年の潜伏期間を経て発症する。症状は孤発性プリオン病と同様である。

●治療 対症療法のみである。突然の<sup>こうとうけいれん</sup>喉頭痙攣によって<sup>ちっそく</sup>窒息することがあるので、気道の確保が大切である。

●注意事項 クロイツフェルト-ヤコブ病患者の組織は、部位によって感染性の強さが異なる。患者に接する者として必ず知っておかなければならない注意事項を以下にあげる。

①感染性が強い：脳、眼球、<sup>せきずい</sup>脊髄。

②感染性があると考えられる：脳脊髄液、<sup>じんぞう</sup>腎臓、肝臓、肺、リンパ節、血液。

③感染性がほとんどないと考えられる：汗、尿、便、皮膚、<sup>だえき</sup>唾液。

④消毒：以下のいずれかを行う。

・オートクレーブ：132℃で1時間。

・3%ドデシル<sup>りゅうさん</sup>硫酸ナトリウム(SDS)：で3分間以上。

・1NNaOH\*：室温で1時間。

・次亜塩素酸塩液：原液で1時間。

・<sup>しゃふつ</sup>煮沸、エタノール、ヨードなどは無効。

\*1NNaOH：1規定の水酸化ナトリウム溶液のこと。1規定は溶液1リットル中に溶質1グラム当量を含む場合の濃度。したがって、1リットルの溶液に水酸化ナトリウム(分子量40)が40グラム含まれている濃度を意味する。

### 3. 脱髄性中枢神経疾患

脱髄とは、神経線維の軸索を取り巻く髄鞘が侵されて脱落する病態を指す。ここでは、中枢神経系に脱髄病巣を生じる多発性硬化症と急性散在性脳脊髄炎について概説する。

#### 1 多発性硬化症

●概念 多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は、再発・寛解を繰り返す中枢神経脱髄性疾患である。免疫疾患と考えられているが、病因はまだ明らかにされていない。

●疫学 有病率はわが国では人口1万人当たり約1人である。男女比は1 : 2で女性に多い。発症年齢は20~30歳代に多く、30歳にピークがある。10歳以下、あるいは60歳以上の発症はまれである。

●原因・病理 髄鞘の構成成分に対する自己免疫的機序の関与が推定されているが、感染説もある。神経病理学的特徴は以下のとおりである。

①血管周囲性にリンパ球浸潤を認める。

②新旧の脱髄巣(プラーク)が脳、小脳、脳幹、脊髄の白質、視神経に多発する。

③軸索は比較的保存されている。

●臨床症状 初発症状としては、視力低下(40%)、感覚障害(30%)、運動麻痺(25%)、複視(10%)、言語障害(5%)などが多い。眼球のすぐ後ろで視神経に脱髄巣を生じる球後視神経炎を起こしやすく、その結果、視力低下、視野欠損が起こる。また、脳脊髄の脱髄巣によって神経経路が遮断される結果、感覚異常、痙性麻痺、運動失調、膀胱直腸障害、構音障害、眼球運動障害などを引き起こす。これらは、体温上昇によって一過性に増悪する〔ウーホフ(Uhthoff)徴候〕ことがある。時に末梢神経障害を合併する。

本症の臨床的特徴は、中枢神経系の脱髄病変の「時間的・空間的多発性」である。すなわち、空間的には、脳、脊髄、視神経などに2か所以上の病巣に由来する症状があること、時間的には、症状の寛解・増悪があることが、他疾患との鑑別のうえでも重要である。症状は、過労、ストレス、感染症、出産などが誘因となって悪化しやすい。

●検査 髄液ではたんぱく細胞解離を認める。すなわち総たんぱくやIgGは増加しているが、細胞数は正常かごくわずかの増加にとどまる。増加したたんぱくのなかに、ミエリン塩基性たんぱく、オリゴクローナルIgGなどが認められることがある。脳CT/MRIは脱髄巣の検出に有用である(図4-32, 33)。特にMRIは、脳内の小病変や脊髄病変を高感度で検出することができる。また、急性期には造影効果も認められる。このほか、視覚誘発電位(visual evoked potential ; VEP)、体性感覚誘発電位(sensory evoked potential ; SEP)などの電気生理学的検査が行われる。VEPは視神経の潜在性病変の検出に有用である。

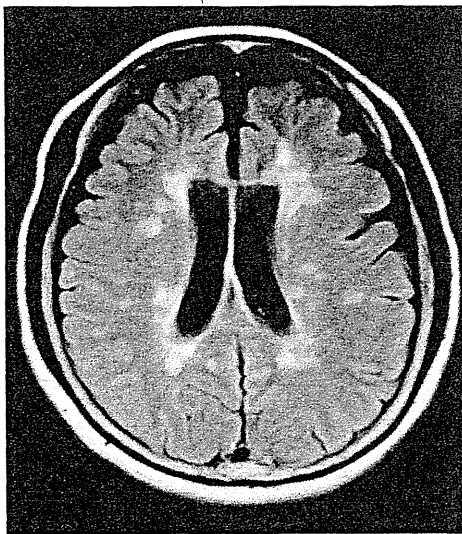


図4-32 ● 多発性硬化症のMRI画像①  
 大脳のFLAIR像：脳室周囲を中心に，大脳白質に白い陰影の円形の高信号域が多発している。

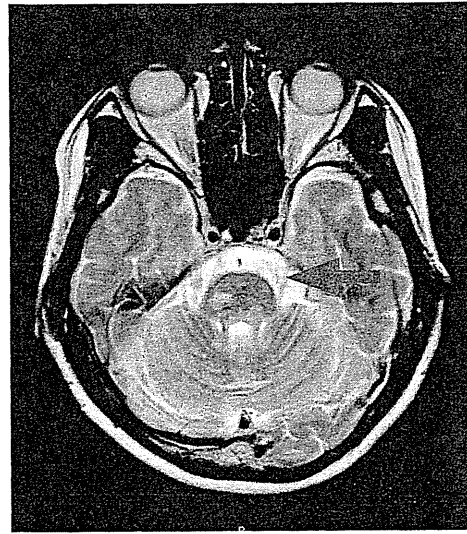


図4-33 ● 多発性硬化症のMRI画像②  
 橋上部のT2強調像：橋に類円形の高信号域(→)を認める

図4-32 ● 多発性硬化症のMRI画像①

図4-33 ● 多発性硬化症のMRI画像②

●治療 治療は急性期，慢性期で異なる。

①急性期：ステロイドパルス療法が行われる。標準的には1g/日×3日間を1クールとして点滴静注する。症状の改善があれば3クール程度まで治療を継続する。ステロイドパルス療法で効果のないときは，免疫抑制薬投与や血漿交換が行われることもある。

治療と並行して機能回復訓練（リハビリテーション）を行う。麻痺による二次的な筋萎縮や関節拘縮を予防するため，できるだけ早期より開始することが重要である。ベッドサイドでも随時行う。また，適切な体位変換は褥瘡予防のためにも重要である。

②慢性期：再発予防の目的でインターフェロンβ療法が行われる。これは，自宅で患者あるいは家族が皮下注射を行うものである。したがって，退院前に注射法の指導が必要である。注射後に高熱や精神症状が出現することもあるため，注意を要する。

## 2 急性散在性脳脊髄炎

●概念 急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis；ADEM）は，多発性硬化症の類縁疾患と考えられているが，より激しい症状を呈する急性の脱髄性疾患である。神経病理学的には脳や脊髄の白質の血管周囲に細胞浸潤・脱髄が認められる。①原因が特定できないもの（特発性），②流行性耳下腺炎，麻疹，風疹，帯状疱疹，インフルエンザウイルスなどの感染後に発症するもの，③狂犬病，種痘，インフルエンザワクチンなどのワクチン接種後に発症するものなどが知られており，いずれも数週間以内に発症する。通常，单相性であるが，まれに反復することがある。約80%で完全に回復するが，脳幹病変や脳浮腫によって死亡することがある。

ある。

- 臨床症状** 病初期には、発熱、頭痛、項部硬直、意識障害など、髄膜炎や脳炎に類似した症状が認められる。続いて、片麻痺、対麻痺、膀胱直腸障害、外眼筋麻痺、失調、ミオクローヌスなどの神経症状が認められる。数時間単位で増悪し、平均約5日でピークとなる。経過中、呼吸不全となる例もあるので監視を要する。
- 検査** 血液では、血沈、CRP上昇が認められる。髄液では、多発性硬化症と異なり細胞増多が認められるが、同時に、圧上昇、たんぱく増多、IgG増加も認められる。MRIでは、脳や脊髄の白質や視床、基底核などに、脳浮腫や、多発性硬化症の急性期と類似した脱髄巣が認められることが多い。ただし多くの場合、治療後には消失する。
- 治療** 基本的に多発性硬化症と同様だが、脳浮腫の強い例では抗浮腫療法を行う。また、痙攣・不穏などに対しては抗痙攣薬、鎮静薬を用いる。早期のリハビリテーションも重要である。

## 4. 非感染性炎症性疾患

### ① サルコイドーシス

- 概念** サルコイドーシス (sarcoidosis) は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする原因不明の多臓器疾患である。神経系障害の頻度は約5%であり、脳神経>髄膜>視床下部>筋肉>末梢神経>脊髄の順に頻度が高い。
- 症状** 髄膜・中枢神経症状として、頭痛、悪心、意識障害、精神症状、認知症、痙攣、運動麻痺、尿崩症、内分泌障害、水頭症などがある。脳神経では顔面神経麻痺の頻度が高く、約半数が両側性である。時に視神経、内耳神経、舌咽神経、迷走神経も障害される。骨格筋症状としては、筋痛、筋萎縮、筋力低下、腫瘤（無痛性腫脹）などがある。末梢神経、脊髄も障害されることがあり、多発性単神経炎、多発神経炎、脊髄神経根症の型を呈する。
- 検査** 血液では、アンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE)、リゾチーム、γ-グロブリンが高値を示す。髄液では、ACE高値、細胞数増多が認められる。CT/MRIでは、造影により、サルコイド結節、髄膜炎、肥厚性硬膜炎などの所見が認められる。筋電図では、神経原性変化と筋原性変化の両者が認められる。筋生検では約30%に肉芽腫を認める。
- 治療** 神経サルコイドーシスはステロイド療法の絶対的適応である。

### ② 神経ベーチェット病

- 概念** 神経ベーチェット (Behçet) 病は、20~30歳代の男性に発症する原因不明の疾患である。急性~亜急性の経過をとり、精神症状、脳幹部症状を呈することが多い。治療に抵抗し、予後不良である。
- 症状** 全身症状として、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍がみられるが、中枢神経症状が先行して出現する場合がある。神経症状としては、中枢性運動麻痺（片麻痺、対麻痺、四肢麻痺、単麻痺）と脳幹・小脳症状（失



調、構音障害)が多い。認知症、だらしなさ、錯乱<sup>さくらん</sup>、興奮、てんかん発作などの精神神経症状は本症の特徴の一つである。

●検査 血液では、白血球増加、血沈・CRP上昇、IgD・IgA高値などが認められる。髄液では、たんぱく細胞増加（急性期には好中球優位）、IgG上昇が認められる。脳CT/MRIでは、大脳、脳幹に多巣性の病変が認められることがある。脳幹部症状の強い例では脳幹萎縮<sup>いしよく</sup>が認められる。そのほか、白血球のタイピング検査でHLA-B51の頻度が高い。

●治療 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬<sup>めんえき</sup>などが用いられるが効果は少ない。

### 3 小舞蹈病（シデナム舞蹈病）

●概念 小舞蹈病はシデナム（Sydenham）舞蹈病ともいわれ、5～15歳の小児に急性に発症する良性の疾患である。舞踏様運動を主徴とする。リウマチ熱の一症状と考えられている。

●症状 踊るような手つきの、速くて不規則な不随意運動が認められる。このほか、リウマチ熱の症状として、心炎、関節炎、輪状紅斑<sup>こうはん</sup>、皮下結節が認められる。

●検査 血液検査では抗溶血性レンサ球菌抗体（ASO）の高値を認める。

●治療 ペニシリンが第1選択薬である。急性期にはステロイド薬投与も有効である。

## III 脳・脊髄の変性疾患

変性疾患とは、原因不明、かつ緩徐進行性の経過をとる疾患の総称である。脳や脊髄<sup>せきずい</sup>の神経細胞が徐々に死んでいく。中年期以降に発症することが多く、加齢と関連がある。一部が遺伝性で、遺伝子の異常がわかっている疾患もあり、治療法の開発も夢ではなくなっている。

### A アルツハイマー病、ピック病

#### 1. アルツハイマー病

●概念 アルツハイマー病（Alzheimer disease）は、40歳以降に物忘れで発症する最も頻度の高い認知症性疾患である。アルツハイマー型認知症ともよばれる。以前は65歳以降に発症する例をアルツハイマー型老年認知症（senile dementia of Alzheimer type；SDAT）とよんで区別していた。脳の中に「β（ベータ）アミロイドたんぱく」という溶けにくく、分解されにくい変性たんぱくがたまることにより発症すると考えられている。βアミロイドたんぱくは、顕微鏡で見ると「老人斑」として観察される。記憶を司る「海馬」とよばれる側頭葉内側面から変性が始まり、

新体系 看護学全書

成人看護学⑥

脳・神経


平成19年12月10日 第1版第1刷発行  
平成22年12月3日 第2版第1刷発行  
平成24年1月27日 第3版第1刷発行

定価（本体3,700円＋税）

編集 代表 黒岩義之<sup>◎</sup>

<検印省略>

発行者 小倉 啓宏

発行所  株式会社  
メヂカルフレンド社

<http://www.medical-friend.co.jp/>

〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番4号 麹町郵便局私書箱48号 電話(03)3264-6611 振替00100-0-114708

Printed in Japan 落丁・乱丁本はお取り替えいたします  
ISBN978-4-8392-3219-1 C3347

印刷／大盛印刷(株) 製本／(有)井上製本所  
000619-344

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。  
本書の複写に関する許諾権は、(株)メヂカルフレンド社が保有していますので、複写される場合はそのつど  
事前に小社（編集部直通 TEL 03-3264-6615）の許諾を得てください。

# 救急・集中治療医学 レビュー

最新主要文献と解説

2011

**監修** 島崎修次  
前川剛志

**編集** 岡元和文  
横田裕行

総合医学社

検印省略

救急・集中治療医学レビュー2011

—最新主要文献と解説—

定価(本体12,000円+税)

2011年(平成23年)2月25日 発行

第1版第1刷©

監修者 しまざき しゅうじ  
島崎 修次  
まえかわ つよし  
前川 剛志  
編集者 おかもと かずあみ  
岡元 和文  
よこた ひろゆき  
横田 裕行

発行者 渡辺 嘉之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4  
電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410

URL <http://www.sogo-igaku.co.jp>

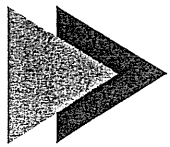
Printed in Japan  
ISBN978-4-88378-814-9 C3047 ¥12000E

広研印刷株式会社

- ・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。
- ・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

### III章 救急疾患への対応

1. 脳血管障害, 神経疾患への対応..... 熊井戸邦佳, 堤 晴彦 118
2. 心血管疾患への対応..... 林田 敬, 堀 進悟 126
3. 呼吸器疾患への対応..... 相馬 一亥 133
4. 代謝・内分泌疾患への対応..... 守谷 俊, 丹正 勝久 139
5. 腹部救急疾患への対応..... 疋田 茂樹, 坂本 照夫 148
6. 急性腎不全への対応..... 中 敏夫, 篠崎 正博 154
7. 感染症への対応  
(細菌・ウイルス感染症, 新興・再興感染症など)..... 山内 芳也, 岡本 健 160
8. 頭部外傷..... 横田 裕行 166
9. 胸部外傷..... 川嶋 隆久 172
10. 腹部外傷..... 久志本成樹 182
11. 多発外傷..... 藤見 聡, 嶋津 岳士 194
12. 骨盤骨折・四肢切断・骨格筋系疾患..... 本間 正人 199
13. 熱傷・電撃症・化学熱傷..... 篠澤洋太郎 206
14. 急性中毒..... 阪本 敏久 214
15. 熱中症・低体温症..... 三宅 康史 221
16. 小児救急疾患・外傷 —小児の脳死—..... 荒木 尚 227
17. 産科救急疾患..... 牧野真太郎, 竹田 省 233
18. 特殊感染症..... 上笠貫俊郎, 池上 敬一 242



## 18. 特殊感染症

かみさぎぬきとしろう いけがみけいいち  
上笹貴俊郎，池上敬一

獨協医科大学越谷病院 救命救急センター

### 最近の動向

救急領域における感染症は多種多様にわたる。

その中で、本項では特殊感染症として壊死性筋膜炎、TSS (toxic shock syndrome)、HUS (Hemolytic uremic syndrome)、破傷風、真菌感染症、猫ひっかき病を取り上げた。稀ではあるものの重症度が高いものもあり、診療において念頭におくべき疾患である。

診断、治療に関してある程度確立されてはいるが、壊死性筋膜炎に対するVAC (vacuum-assisted wound closure therapy) 療法など最近になって本格的に普及してきたものや、今後臨床導入が期待される検査や抗体などもある。加えて、検査データやスコアの解釈に関しては依然として活発な議論がなされており、今後の動向に注目したい分野である。

### 壊死性筋膜炎 (NSTI: Necrotizing Soft Tissue Infection) の画像診断

壊死性筋膜炎 (NSTI) においては様々な画像診断が行われている。

Zacharias らの報告によると、NSTI 陽性例と偽陽性例において、人種統計・白血球数・症状・感染部位の差異がない状況で、CT 診断の感度 (Sensitivity) は 100%、特異度 (Specificity) 81% であり、陽性予測値 (positive predictive value) は 76%、陰性予測値 (negative predictive value) 100% とされている<sup>1)</sup>。

MRI に関しては、デブリードメントの範囲を決めるのに有用であったなど個々のケースレポートはあるが<sup>2)</sup>、近年では CT との直接比較検討試験はなく、以前の報告では感度 90~100%、特異度が 50~85% とされている<sup>3)</sup>。その他、超音波を使用しているケースもあるが、感度・特異度ともに低くルーチン検査としては適さない。

現時点では NSTI の診断には、正確性、簡便性において CT が最も有用であると思われる。

- 1) Zacharias N, Velmahos GC, Salama A et al : Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. Arch Surg 145 (5) : 452-455, 2010
- 2) Yoneda A, Fujita F, Tokai H et al : MRI can determine the adequate area for debridement in the case of Fournier's gangrene. Int Surg 95 (1) : 76-79, 2010
- 3) Sarani B, Strong M, Pascual J et al : Necrotizing fasciitis : current concepts and review of the literature. J Am Coll Surg 208 (2) : 279-288, 2009

### NSTI (Necrotizing Soft Tissue Infection) の早期診断

これまでに報告されたものでは、NSTI (necrotizing soft tissue infection) の早期診断のための LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) スコアがある。

CRP, 白血球数, ヘモグロビン, 血清ナトリウム, 血清クレアチニン, 血糖の6項目でスコアを算定し, 6点以上でNSTIの可能性が高くなるというもので, 発表後もいくつかの検証論文が出されている。Hollandらの後ろ向き研究によると, 入院時にNSTIと診断された28例のうち生検で確定したのは10例で, LRINECスコア6点をcut off値とすると, 感度80%, 特異度67%, 陽性適中率57%, 陰性適中率86%となった<sup>4)</sup>。

その他, 最近では350症例を対象とした後ろ向き研究により, 臨床的なデータを用いた死亡予測スコアが発表されている。

無作為に予測群(175人)と確認群(175人)に分け, 予測群から割り出したスコアを心拍数 > 110 bpm (1点), 体温 < 36°C (1点), 血清クレアチニン > 1.5 mg/dL (1点), 年齢 > 50歳 (3点), 白血球数 > 40,000/μL (3点), ヘマトクリット > 50% (3点) で計算し, 0~2点はGroup 1, 3~5点はGroup 2, 6点以上はGroup 3としている。

Group 1の死亡リスクは6% (z-score: 0.23), Group 2の死亡リスクは24% (z-score: -0.06), Group 3の死亡リスクは88% (z-score: -0.83) となっている。

全体としてのモデルの確からしさは86.8%で, AUC (Area Under the Curve) は0.81であった<sup>5)</sup>。

いずれも初期評価の段階で得られるデータであり, 臨床的な経過予測に極めて有用であると思われる。

### NSTI (Necrotizing Soft Tissue Infection) の治療

NSTI (necrotizing soft tissue infection) の治療に関しては, 抗菌薬・外科的アプローチ以外にも, 免疫グロブリンの静注療法や高気圧酸素療法 (HBO: hyperbaric oxygen therapy) VAC療法 (vacuum-assisted wound closure therapy) などの補助療法がある。

免疫グロブリン静注療法に関しては, カナダで行われたTSS (toxic shock syndrome) の比較検討試験によると, 投与群(21例)の30日生存率が67%であったのに対し, コントロール群(32例)では34%であったとしている。投与量に関して, 初日1 g/kg/day, 2日目3日目には0.5 g/kg/day投与したとの報告もあるが, 高用量のレジユメは確立されていない<sup>6)</sup>。その他にもグラム陽性菌NSTIに対する免疫グロブリン静注の効果はいくつかの研究が証明しており, 本邦でも一般的に使用されている。

4) Holland MJ: Application of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score to patients in a tropical tertiary referral centre. *Anaesth Intensive Care* 37 (4): 588-592, 2009

5) Anaya DA, Bulger EM, Kwow YS et al: Predicting death in necrotizing soft tissue infections: a clinical score. *Surg Infect (Larchmt)* 10 (6): 517-522, 2009

6) Lappin E, Ferguson AJ: Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 9 (5): 281-290, 2009

HBO に関しては、これまでいくつかの後ろ向き研究が発表され、一定の治療効果が報告されてきた。しかし、一方で HBO 使用群と非使用群を比較検討した最近の研究によると、HBO 使用群の死亡率 8.3% に対して非使用群 13.3% となったものの明らかな有意差はなく ( $p=0.48$ )、病院滞在日数、抗生剤使用日数にも差は出なかったと報告されている<sup>7)</sup>。HBO は本邦でも施設によって使用基準が異なり、ルーチンで使用するかどうかは議論が残るところである。

VAC 療法に関するランダム化試験は行われていないが、これまでの報告では創傷処置の回数の減少と患者の快適度・易動度の改善を行い、ドレナージ量を減らし、創傷の改善までの時間を短縮するとされてきた<sup>8)</sup>。近年では VAC 療法はフルニエ症候群に対して創部を清潔に保ち、筋膜切開を行いやすくし、病院滞在期間・患者の快適度を改善するとの報告がある<sup>9)</sup>。

本邦でも本格的に VAC 導入が行われており、今後の NSTI に対するスタンダードな治療として定着する可能性がある。

### *Clostridium sordellii* による toxic shock syndrome

TSS (toxic shock syndrome) の原因菌として主なものは、グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌と連鎖球菌である。しかし、近年では *Clostridium sordellii* による TSS の報告も多い。

*Clostridium sordellii* は土壌に存在する嫌気性の芽胞形成菌で、人畜共通感染症の原因となりうる。グラム陽性菌 TSS と同様に致死率は高く、突然の衰弱、悪心嘔吐、進行する難治性の低血圧、局所的かつ拡大する浮腫、重度の血液濃縮、類白血病反応を呈する。

黄色ブドウ球菌や連鎖球菌による TSS との相違点は、難治性低血圧の原因がスーパー抗原によるものではなく、二つの分子量の大きなクロストリジウム細胞毒 (clostridial cytotoxin) による点である。

それらは致死性毒素 (lethal toxin: TcsL) と出血性毒素 (haemorrhagic toxin: TcsH) と呼ばれ細胞内で毒性を発揮することで、細胞形態の変質・細胞遊走・細胞極性を導く。

臨床的には血管内皮細胞に作用することで、血管外への血漿漏出ならびに心・血管系の異常をひき起こす。

*Clostridium sordellii* による TSS の治療は、従来の維持療法と感染部位のデブリードメントが重要であるが、近年の動物実験によると TcsL に対する直接的な抗体が治療的効果を示すと報告もあり、臨床導入が待たれる状況である<sup>10)</sup>。

依然として高い致死率を誇る TSS は早期の発見・診断が不可欠であり、特に分娩・中絶後や外傷、静脈内への薬物使用者などのハイリスク患者に関してはグラム陽性菌による TSS だけでなく、*Clostridium sordellii* による TSS も

7) George ME, Rueth NM, Skarda DE et al : Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. Surg Infect (Larchmt) 10 (1) : 21-28, 2009

8) Napolitano LM : Severe soft tissue infections. Infect Dis Clin North Am 23 (3) : 571-591, 2009

9) Cuccia G, Mucciardi G, Morgia G et al : Vacuum-assisted closure for the treatment of Fournier's gangrene. Urol Int 82 (4) : 426-431, 2009

10) Aronoff DM, Ballard JD : *Clostridium sordellii* toxic shock syndrome. Lancet Infect Dis 9 (12) : 725-726, 2009



考慮する必要があると考える。

### Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*

STEC (Shiga toxin-producing *E. coli*) には腸管出血性大腸菌 (EHEC: Enterohemorrhagic *E. coli*) とベロ毒素産生大腸菌 (VTEC: verotoxin-producing *E. coli*) があり、これらが出す毒素には志賀毒素タイプ1 (Stx1) とタイプ2 (Stx2) がある。これらの毒素は志賀赤痢菌が出す毒素と極めて酷似している。迅速簡易免疫定量キットでは10～15分で検出することができ、PCR検査では30～60分程度で遺伝子診断ができる。

STECの中でO157:H7血清型は優位を占めており、HUS (Hemolytic uremic syndrome) の発生と関係しているが、HUSのうち少なくとも1/3は非O157 STECが引き起こしていることがわかっている。

HUSは10歳未満の小児のリスクが高く、STECによる下痢症の小児において、15%はHUSへと発展し、死亡率は5%である。

HUSの診断は、臨床徴候に基づき病歴、腎機能(特に小児で)のモニタリング、志賀毒素検出のための検便、便培養法からのSTECの隔離が必要である<sup>11)</sup>。

近年は日本でもO157の検出簡易キットがあり迅速な診断が可能となったが、広く普及してはいない。O157に由来しないHUSに関しては従来どおりの臨床症状による診断が重要となる。

### Hemolytic uremic syndrome のリスク

近年、STEC (Shiga toxin-producing *E. coli*) の産生する新たな毒素因子 subtilase cytotoxin (SubAB) が発見された。この毒素は真核生物に対して有害であり、マウスの腹腔内にSubABを注入する実験においてはヒトにおけるHUS (Hemolytic uremic syndrome) と同様の変化が認められた。

SubABはN-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) に引き寄せられるように腸上皮細胞に結合する。このNeu5Gcは通常人体では生成することのできない糖類であるが、赤身の肉や乳製品などの哺乳類由来の食物を接種することで体内に取り込まれる<sup>12)</sup>。つまり、赤身の肉や乳製品を接種することはHUSのリスクを上げることとなり、罹患率の高い小児を中心に注意を要する。

### 破傷風に対するマグネシウム療法

破傷風は筋強直や筋痙攣、自律神経症状、心・血管系の異常が治療上で最も難渋するところであり、これまでもマグネシウム投与により鎮静薬・心・血管系作動薬の投与量が減少するとの報告がなされてきた。近年では、呼吸器合併症のあるコントロール不良例に対してマグネシウム投与量を10～15%増量したり、20日以上に渡り使用したりすることで一定の効果があつたとの

11) Hunt JM : Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) . Clin Lab Med 30 (1) : 21-45, 2010

12) Löfving JC, Paton AW, Varki NM et al : A dietary non-human sialic acid may facilitate hemolytic-uremic syndrome. Kidney Int 76 (2) : 140-144, 2009

報告もある<sup>13)</sup>。

しかし、一方で Mathew らの報告によると、マグネシウム単独投与では筋固縮と痙性（軽度）のコントロールが可能であったのは33例中6例のみであった。しかもその6例はいずれも Ablett の重症度分類（Grade I：軽度の開口障害，痙性で呼吸困難なく痙攣，嚥下障害を認めない，Grade II：中等度の開口障害，痙性で短時間の痙攣を認める，頻呼吸や無呼吸のためやや呼吸困難を認める，Grade III A：重度の開口障害と痙性があり，自発的，易刺激的に遷延する痙攣からの過呼吸による呼吸困難あり，Grade III B：III A に自律神経障害を合併している）において Grade I か II の症例であり，重症例では追加の鎮静が必要であったとしている<sup>14)</sup>。

現状では，破傷風の筋強直に対するマグネシウム投与は一定の効果はあるが，重症例には単独では治療困難であり，投与量・期間においても検討の余地があるといえる。

### 深在性カンジダ感染症の診断

細胞性免疫能の低下した患者や長期間の抗生剤・ステロイド使用者において，深在性カンジダ症は稀ではなく，ICU においてもしばしば遭遇する疾患である。確定診断は各検体の培養であるが，結果が出るまでに時間を要するうえに検体によっては偽陰性も多い。

そこで繁用されているのが血液中の  $\beta$ -D グルカン測定であるが，その cut off 値に関しては様々な意見が出されている。一般的に海外の研究では高い値が多く，871 例の深在性真菌症患者において cut off 80 pg/mL で調査した研究によると，感度 64% (95% 信頼区間 [CI], 0.55 ~ 0.73)，特異度 84% (95% CI, 0.81 ~ 0.86)，陽性尤度比 3.93 (95% CI, 2.94 ~ 5.26)，陰性尤度比 0.43 (95% CI, 0.31 ~ 0.59) と報告している<sup>15)</sup>。

本邦では，229 例の膠原病患者を対象とした深在性カンジダ症の研究では cut off 値を 15 pg/mL とした場合，感度 92.3% 特異度 81.3% という結果であった<sup>16)</sup>。総じて深在性真菌症は感染性心内膜炎や真菌性眼内炎などの早期治療を有する合併症もあり，偽陰性による治療の遅れを防ぐ意味でも 15 pg/mL 程度を cut off 値とするのが望ましいと考える。

また，HIV や血液疾患患者において  $\beta$ -D グルカンを使用したニューモシスチス肺炎の調査を行った研究では，cut off 60 pg/mL に設定した場合は感度 100% and 特異度 85.7% であり，cut off 100 pg/mL では感度 100% 特異度 96.4% であったと報告している<sup>17)</sup>。

$\beta$ -D グルカン測定は補助診断ではあるが，感度，特異度ともに高く，症例によってはルーチン検査として行うことで見逃しを防ぐこともできる検査である。

13) Karanikolas M, Velissaris D, Marangos M et al : Prolonged high-dose intravenous magnesium therapy for severe tetanus in the intensive care unit : a case series. J Med Case Reports 4 : 100, 2010

14) Mathew PJ, Samra T, Wig J : Magnesium sulphate for treatment of tetanus in adults. Anaesth Intensive Care 38 (1) : 185-189, 2010

15) Koo S, Bryar JM, Page JH et al : Diagnostic performance of the (1->3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. Clin Infect Dis 49 (11) : 1650-1659, 2009

16) Kato K, Onoda S, Asano J et al : Evaluation of the clinical cutoff level of serum (1->3)-beta-D-glucan in patients with connective tissue diseases complicated by deep fungal infections. Mod Rheumatol 20 (4) : 366-369, 2010

17) Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J et al : Serum (1-3)-beta-d-glucan as a tool for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. J Clin Microbiol 47 (12) : 3871-3874, 2009

## カンジダ血症のリスク、分類

カンジダ血症は、集中治療管理においてしばしば遭遇する真菌感染症である。そのリスクについて Shorr らは、2000 年から 2005 年までの血液感染症 64,019 例を予測群として、2006 年から 2007 年までの 24,685 例を確認群として検討している。結果、悪液質・重度の精神状態の変化・36.6℃以下の体温・他の治療施設からの転院・入院時に人工呼吸器を使用している・前回の入院から 30 日以内である・65 歳以下であるなどの項目がリスク因子として有意であったとしている。本報告においては、特に若年者が多い理由として、65 歳以上に比して若年者のほうが有意に免疫抑制療法や透析療法を受けている割合が高いためと分析されている<sup>18)</sup>。

その他、カンジダの種類によって罹患までの日数や重症度に違いがあるという報告もある。*C. albicans* (*Candida albicans*) と *C. non-albicans* (*Candida non-albicans*) の傾向の違いについて分析した Leroy らの報告によると、2005～2006 年にフランスの集中治療室で 136 例のカンジダ血症を調べた結果、*C. albicans* は *C. non-albicans* に比べて感染までの日数が少なく (*C. albicans* vs *C. non-albicans* 11.1 ± 14.2 日 vs 17.4 ± 17.7 日 p=0.02), 重症度が高く (*C. albicans* vs *C. non-albicans* SOFA : 10.4 ± 4.7 vs 8.6 ± 4.6, p=0.03 SAPS II : 57.4 ± 22.8 vs 48.7 ± 15.5, p=0.015), 好中球減少が少なかった (*C. albicans* vs *C. non-albicans* 2.6% vs 12%, p=0.04) としている<sup>19)</sup>。

比較的早期にカンジダ血症を認めるケースが増えており、免疫不全患者のみでなく転院や入退院を繰り返す患者などは注意を要する。

## 猫ひっかき病の診断

猫ひっかき病 (CSD : Cat Scratch Disease) はリケッチア属 *Bartonella henselae* による感染症で、発熱・リンパ節症が特徴である。日本でも 619 例の症例報告があり、その中の 60.7% は小児である。一般的には、発熱を伴う局所のリンパ節腫脹のみで完結するが、稀に脳炎や心内膜炎に発展する例もある。診断には血清学的な抗体価検査が主流だが、抗体価が境界域であったり、CSD の臨床症状がない健康例でも陽性になったりする場合がある。加えて、日本においては抗体価測定をするためにアメリカまで検体を輸送しなくてはならず、結果が出るまでに 2 週間かかるという現状もある<sup>20)</sup>。

そこで、*Bartonella henselae* の DNA を PCR (Polymerase Chain Reaction) 法によって診断する方法が発達してきている。低侵襲かつ迅速に診断ができる方法であり、有用性は高い。しかし、現時点では症例報告が散見されるのみで感度や特異度などの点でエビデンスが得られておらず、今後の報告が待たれる段階である。

18) Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS et al : Candidemia on presentation to the hospital : development and validation of a risk score. Crit Care 13 (5) : R156, 2009

19) Leroy O, Mira JP, Montravers P et al : Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. Crit Care 14 (3) : R98, 2010

20) Miyatake C, Asano T, Mishina-Ikegami K et al : Cat scratch disease confirmed by immunological and polymerase-chain-reaction-based diagnosis using serum. Pediatr Int 52 (2) : e98-e100, 2010

# 救急・集中治療医学 レビュー

最新主要文献と解説

2012-'13

監修 島崎修次  
前川剛志

編集 岡元和文  
横田裕行

総合医学社