内科診療に潜む脳症・脳炎を見落とさないために

司会 高嶋 博 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学分野)
桑原 聡 (千葉大学大学院神経内科学)
栗山 勝 (脳神経センター大田記念病院脳神経内科)
飯塚 高浩 (北里大学医学部神経内科学)
(発言順)

平成29年2月10日(金)収録

高嶋(司会) 皆様、お忙しいところをお集まりいただき、ありがとうございます。日本内科学会雑誌の第106巻 第8号の座談会を始めさせていただきます。

今日は、「内科診療に潜む脳症・脳炎を見落とさないために」ということで、大田記念病院脳神経内科の栗山勝先生、千葉大学大学院神経内科学の桑原聡先生、北里大学医学部神経内科学の飯塚高浩先生にお集まりいただきました。

内科領域において脳炎・脳症は大変重要なもので、特に、救急の現場では意識障害の主な原因の1つになっています。肝臓とか電解質とか、様々な機能異常により脳症が引き起こされますが、今回の特集では、特に、通常の感染性の脳炎ではない特殊な原因による脳炎・脳症について特集を組んでおります。

初めに申し上げましたとおり、脳炎・脳症も悪くなりますと意識障害を起こしますので、割と脳の症状だとわかりやすいのですが、軽症の

場合には易疲労とか、部分的な麻痺、疼痛、認知症のような症状、思考スピードが低下するなど、一見して疲れているだけなのか、脳の症状なのかわかりにくい場合も多いようです。特に、最近の医学の進歩で、NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 関連脳炎とか、voltage-gated potassium channels (VGKC) に対する複合体抗体として発見されたleucine rich glioma inactivated 1 (LGI1) 抗体関連脳炎などの脳炎も増えて参りまして、その辺りの進歩もございまして、ミトコンドリアとか薬剤性なども注意が必要なケースも多くなっております。そこで、今回の特集では、自己免疫性、薬剤性、傍腫瘍性、ミトコンドリア性などの脳炎・脳症について特集を組んでおります。特に、日常の内科診療のなかに紛れる脳炎・脳症の鑑別は非常に重要です。見過ごすことなく、早期に発見すれば、治療可能なものも多く、早期発見・早期治療を行っていく必要があると思っておりますので、

Discussion on clinical diversity of various encephalitis/encephalopathy.

Hiroshi Takashima : Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

Satoshi Kuwabara : Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

Masaru Kuriyama : Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital, Japan.

Takahiro Iizuka : Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan.

何卒よろしくお願いいたします。

内科診療で通常みられる 脳炎・脳症とその症状

高嶋 それでは、座談会を進めたいと思います。桑原先生、内科診療で通常みられる脳炎・脳症には、どのようなものがありますでしょうか。

桑原 一般論にはなりますが、各科で診ている基礎疾患に伴って現われる肝硬変患者の肝性脳症とか、腎不全患者の尿毒性脳症などはそれぞれの科でご経験が豊富なので、比較的すぐに診断できるパターンだと思います。次に、併用薬で起こる薬剤性脳症があります。ベンゾジアゼピンとか、H2ブロッカーなどが原因になりますが、これはなかなか認識されない場合がございます。その次に、神経症状から発症してくる感染性脳炎、自己免疫性脳炎とか、傍腫瘍性脳炎では、直に神経内科に来院される訳ですが、分類からすると、①主に内科で診ている基礎疾患による脳症と、②併用薬剤による脳症、③一次性脳症に大きくは分けられると思います。

基礎疾患のエンドステージでみられるものは、皆さんよく認識されていると思いますが、併用薬が見逃されていることが比較的多いと思いますし、あとは神経症状で発症するのは最初から神経内科医が関与すべき分野だということにだいたいまとめられるのではないかと思います。

高嶋 ありがとうございます。多彩な原因で起こる脳炎・脳症ですが、どのような症状を診たときに疑うべきかを、栗山先生、お願いします。

栗山 桑原先生から大まかに3つに分かれるということをお話しいただきました。病巣の好発部位には特徴があり、例えば、後頭葉に非常に起こりやすいとか、辺縁系に起こりやすいとか、脳梁に起こるようなこともあります。場所を選んで病変が起こり、その場合には、神経の局所症状が出ます。もう1つは、脳の全般的な症状が起こることです。例えば、注意力

高嶋 博氏

の低下、意識障害、激しくなってくると痙攣などです。すなわち、局所症状と脳の全般的な障害による症状の大まかに2つの症状が出てくるのではないかと思います。

精神的な症状であれば、うつ病、興奮症状、異常行動あるいは統合失調症に類する症状が強くなることもあります。それから、先ほど申し上げた注意力であるとか、非常に軽症だが「これはちょっとニュアンスがおかしいぞ」というところからも脳炎・脳症を考えて診断がつくこともあると思います。それから、辺縁系脳炎の場合でしたら、幻覚が出たり、認知症様の症状が現われたり、記憶に関する症状が現われたりすることもあります。その他、不随意運動や感覚障害が起こることがありますし、錐体路兆候が起こることもあります。

高嶋 様々な神経系統が損傷する可能性があるということで、診断としては非常に難しい部分も多いかと思いますが、神経学の所見から追加・補足があれば、桑原先生、お願いします。

桑原 高嶋先生が最初にいわれたように、高度の意識障害なり痙攣なり、わかりやすい脳症の症状が出てくる場合には、比較的に判断しやすいですね。その手前の段階でどのような症状が現われるかということ、本当の代謝性脳症にしる、自己免疫脳症にしる、この症候学はまだ確立されていないと思います。

桑原 聡氏

軽微な場合にどのような症状から始まるかというのは、なかなか局所症状を考えるにも、診察所見を取ってはっきり「ここが異常である」という手前の段階で、非常に微妙な症状を出すことはあると思います。そのなかでは、大脳皮質の全般性障害だと時間の見当識などが先にやられてくるのかなと思いますし、皮質の全般性障害の初期に不随意運動、皮質性のミオクローヌスとか（代表的には羽ばたき振戦など）がそうですが、不随意運動は比較的脳症の初期にみられる症状ではないかと思っています。

ただ、最初に申し上げたように、初期の症候学というのは、今まで十分に検討されてないと思います。今後、早期発見という目的では体系的に初期の症候学を検討しなければならないと思います。

高嶋 ありがとうございます。ミオクローヌスというのは、一般内科の先生には、ややわかりにくいかもしれませんが、どのようなものをミオクローヌスというのですか。

桑原 部分てんかんに類似した病態です。大脳皮質を介する経路に自発的なインパルスが生じたときに、それに応じて運動単位がピクッと1回動く。要するに、1発の大脳皮質の自発発射に対して筋の収縮がピクッと1回くるものが皮質性のミオクローヌスということになります。これに対して振戦は一定のリズムで続きます。

羽ばたき振戦は筋収縮が規則的に抜けるので、羽ばたくような形になるわけですが、一般内科の先生がミオクローヌスを診ることは確かに少ないと思います。

高嶋 振戦とは区別される不随意運動だということで、ありがとうございます。

一方で、大変重い脳炎もありまして、NMDAR関連の脳炎などICU（intensive care unit）に運ばれるような重症例もあると思います。これらは感染性脳炎などの鑑別になると思いますが、臨床的にはどのように見分ければよろしいでしょうか。飯塚先生、お願いします。

抗NMDAR関連脳炎

飯塚 抗NMDAR脳炎というと、名前に馴染みがない先生も多いと思いますので、概念から簡単にご説明したいと思います。

抗NMDAR脳炎は、2007年1月に、Jesep Dalmauらによって提唱された疾患概念です。卵巣奇形腫という腫瘍内部に神経成分を有する良性腫瘍に関連する傍腫瘍性脳炎の位置付けで報告されました。本疾患は、グルタミン酸受容体の1つであるNMDARのNR1サブユニットの細胞外立体的エピトープに対するIgG型抗体（抗NR1抗体）によって生じる自己免疫性脳炎です。当初は、奇形腫を有する12例の若年女性が報告されたに過ぎませんでしたが、その後、症例数は指数関数的に増加し、2008年には100例、2010年には400例、2013年には約500例の長期予後調査結果も報告されるに至りました。

本疾患は、若年女性に好発しますが、現在では性差を問わずあらゆる年齢層に発症し得る疾患と認識されており、腫瘍合併率も年齢や性差により大きく異なります。実際には、女性の46%、男性の6%、全症例の38%に腫瘍を認めます。

本疾患の発症頻度は不明ですが、30歳以下の若年者に対象を絞ると、単純ヘルペス脳炎や帯

状疱疹ウイルス脳炎の約4倍ともいわれており、また、小児においては急性散在性脳脊髄炎に次いで多い自己免疫性脳炎ともいわれ、本邦でも決して稀ではありません。

本疾患と感染性脳炎との最も重要な鑑別点は、その発症様式と臨床像の特徴です。抗NMDAR脳炎の典型例では、前駆症状に引き続いて著明な精神症状が出現し、痙攣発作を契機に無反応となります。その後、自発呼吸が低下し、ほとんどの症例で人工呼吸器による補助呼吸が必要となります。その頃から不随意運動が出現し始め、次第に増強します。高度な意識障害にもかかわらず、口部・顔面・四肢に多彩で奇妙な不随意運動が持続するのが特徴です。この不随意運動は、唾液分泌亢進、発汗過多、頻脈・徐脈、体温上昇など多彩な自律神経症状を随伴します。

従って、典型的な臨床経過と正確な病歴聴取によって臨床診断可能であり、単純ヘルペス脳炎とは比較的容易に鑑別できます。ただし、単純ヘルペス脳炎後に抗NMDAR脳炎を発症することも最近報告されており、感染性脳炎であっても自己免疫性脳炎を合併しないわけではありません。慎重に臨床経過を診る必要があります。

橋本脳症の特徴と治療

高嶋 自己抗体ということで、障害されるレセプター（受容体）に特徴があるということで、ありがとうございました。それでは、その他の点についても、コメントをいただきたいと思います。栗山先生から「橋本脳症」ですね。これは、先生が以前、研究をされていたものだと思いますが、この橋本脳症も診断が最も難しい神経疾患に入ると思います。その診断および治療のポイントについて伺いたいと思います。

栗山 この疾患は、最近非常にクローズアップされていると思いますが、外国ではまだ認知が足りず、珍しい疾患ではないことを伝える必

栗山 勝氏

要があります。診断が難しい理由は、症状が多彩で、いろいろな症状が出ることで、そして、臨床症状が典型的であったとしても、特異抗体が陽性なのは50%程度なのが、診断が難しい点だと思います。それでも、臨床のスペクトルは徐々にわかってきており、最初に急性脳炎型が認識されたわけですが、特異抗体がわかってくると、変性疾患である脊髄小脳失調症とほとんど区別がつかないような小脳失調型が存在するということがわかってきました。それから、最近では、この病気が精神科領域の先生方にも認識されるようになり、「何か普通の精神科の経過とは違うぞ」というところから、抗体測定を依頼されるケースも出始めています。それから、心因性、解離性障害と区別がつかない場合もあるようで、スクリーニングすれば、患者がさらに広がってくるだろうと感じています。

もう1つは、非常に特異的ですが、Creutzfeldt-Jakob病（Creutzfeldt-Jakob disease：CJD）と同じような症状と、脳波学的な所見もほとんど変わらないですね。CJDに罹患すると、これはもう諦めの病気ですが、橋本脳症は治療が可能ですので、仮にCJDと診断された場合でも、鑑別診断を考える必要があると思います。従って、このように症状が多様であることが1つ問題ではないかと思います。

診断に関して続けますと、検査的には、脳炎・

飯塚 高浩氏

脳症であっても、MRI (magnetic resonance imaging) の所見が非常に乏しいという特徴があると思います。辺縁系脳炎では、辺縁系に異常所見が出現しますが、一般的には急性脳炎型であってもMRIの所見に非常に乏しいことも1つの特徴です。それからもう1つは、脳波の所見とSPECT (single-photon emission computed tomography) の所見ですが、脳波でびまん性徐波が出てくるとも挙げられると思います。80%ぐらいの患者には出てきますし、SPECTでは全般的な血流低下が出てくるといことが特徴だと思います。また、原点の甲状腺自己抗体である、抗Tg抗体、抗TPO抗体ですが、これらが両方出現することもあるし、片方のこともあります。このような抗体が出現し、神経症状が認められる症例では、症状が非典型的であっても橋本脳症の可能性を考えスクリーニングすべきだと思います。

高嶋 ありがとうございます。診断の基準のなかには、治療反応性ということが入っているかと思います。橋本脳症は、いろいろな自己免疫の脳炎のなかでも治療反応性が良いものではないかと思いますが、その辺りはどのような経験がおありでしょうか。

栗山 最初に橋本脳症が報告された時には、治療ができる脳症 (treatable encephalopathy) だということで、非常にセンセーショナルだった

わけです。ステロイドが非常によく効き、ステロイドパルス療法を行うと劇的です。私たちも当日の朝、治療を開始すると夕方までには、効果はかなりはっきりしてくるという、劇的に良くなる患者も経験しています。ステロイド反応性が非常に良いということが、1つの大きな特徴です。逆に、私たちが最初に経験した症例は、ステロイドパルス療法を行った後、後療法をやらずに退院したのですが、2~3日するとまた同様の症状が再発しました。再入院されたときには、痙攣まで起こしてしまいましたが、ステロイドパルス療法をやると、その日の夕方には良くなっていました。こんなにもステロイドが反応するのかと驚きました。

治療に関しては、ステロイド反応性は特徴的ではありますが、ステロイドを長期的に投与するとお年寄りなどでは骨粗鬆症を起こしますので、難しい面があります。ステロイドを減量し、免疫抑制薬を併用するのが良いのではと思います。イムラン®を少量併用すると、ステロイドを減量できます。山口大学の神田先生は、なかなか反応が悪い症例ではエンドキサン®のパルスをやるとよいといわれます。免疫抑制薬をいろいろな形で併用することも、治療法の方向性だと思います。

高嶋 免疫治療の反応性は良いのですが、再発しやすいので、継続した治療を行うためにできるだけ副作用が少ない形にもっていくことが大事ですね。

栗山 それから、小脳症状を呈した患者はなかなか治りにくい場合もありますので、半年とか1年とか根気よく治療することも大事かと思います。

CNSループスの病態と症候

高嶋 大変よくわかりました。ありがとうございます。それでは、次は膠原病性脳症についてですが、例えば全身性エリテマトーデス (sys-

temic lupus erythematosus : SLE)などで脳症が悪化したときなどに、これはSLEが原因で脳の炎症が悪化しているのか、合併している精神的な症状が悪化しているのか大変迷う場合も多いと思います。これはなかなか大変難しい質問ですが、桑原先生、この辺りいかがでしょうか。

桑原 以前からある議論で、1つは原疾患による脳炎・脳症なのか、ステロイド精神病なのか、あるいは多くの場合に免疫抑制療法が行われていますので感染症なのか、というのは難しいところです。SLEによる中枢性神経障害は、現在、NPSLE (neuropsychiatric SLE) と呼ばれますが、これは先ほどの橋本脳症と同じで症状が非常に多彩であることに加えて、想定されているメカニズムも複数あります。

1つは脳の微小血管炎、あとは何らかの自己抗体が関与した脳炎。その次にIL(interleukin)-6とか、炎症性サイトカインによるサイトカイン脳症、その他に抗リン脂質抗体による血流障害が加わる場合もありますし、最近報告が多いのは、血管攣縮が起こって可逆性白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES) が起こります。それだけでも5つのメカニズムが提唱されているわけで、このなかでも、先ほど、橋本脳症には画像診断でネガティブになる症例が多いということですが、このNPSLEの場合も急性の意識の変容というか、acute confusional stateといわれていますが、急性発症のせん妄のような状態。このときには、通常は画像診断には何も出ません。この時に薬剤性が問題になりますが、ステロイド精神病の中核症状は、躁状態が多くて、睡眠障害が出て夜寝ないと。あと、非常に多弁になって喋り続けるとか、これは割と特徴的なので、これがメインに出ればステロイド精神病を疑います。その他の神経症状の場合は、ほとんどが原疾患に依るものと考えて、診断的治療で治療を許可すべきだろうと、ガイドラインでは言われていると思います。画像診断で何も出ないというのは、特に

精神症状主体のNPSLEで多くみられるわけですが、これは恐らく特定の受容体に対する抗体があったり、イオンチャネルに対する抗体があったりするときには、局所病変が現われないタイプで、全般性脳障害が起きるということはあると思います。従って、ここは1つ誤解があると思いますが、「画像診断ネガティブでも脳機能障害が起きている」という病態があり得るということは認識すべきではないかと考えます。

高嶋 ありがとうございます。通常、我々が多発筋炎や重症筋無力症など、一般的な患者に使っている場合には、精神症状は起きないのですが、脳炎やSLEといった脳の障害のある方に使うと起こりやすいようには思います。具体的などころとして、脳障害がなくてもステロイドだけで、実際に精神病が起こりやすいものなのかどうか、その辺りのご意見がございますか。

栗山 具体的には、あまり考えたこともなかったのですが、脳に何らかの障害があると、血管の脆弱性とか、脳の弱い面があるからこそ、ステロイドは奏効するが、逆に副作用が出やすいなど、裏表の関係があるのかもしれない。

傍腫瘍性脳炎・脳症の病態と広がり

高嶋 脳疾患がないときには、ステロイドによる精神症状は減多に起こりませんよね。それでは、次に移りたいと思います。傍腫瘍性脳炎・脳症ですが、これらの特徴につきまして、飯塚先生からお願いします。

飯塚 傍腫瘍性脳炎といっても様々な病型がありますので、今日は傍腫瘍性辺縁系脳炎に焦点を絞ってお話します。辺縁系脳炎は大脳辺縁系が中心に障害される脳炎です。両側の側頭葉内側が障害されるために、記憶力障害、痙攣、錯乱、精神症状が急性あるいは亜急性に出現します。辺縁系脳炎は単純ヘルペスウイルスやHHV (human herpesvirus)-6などのウイルス感染によっても生じますが、自己免疫機序によっ

て生じる場合は自己免疫性辺縁系脳炎 (autoimmune limbic encephalitis : ALE) と呼ばれています。随伴している腫瘍の有無によって、傍腫瘍性と非傍腫瘍性に大別されます。画像上は、両側側頭葉内側にT2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 高信号域を認めるのが特徴であり、臨床症状と画像所見からALEと診断することは決して困難ではありません。特に、50歳以上の患者を診た場合には、悪性腫瘍を検索する必要があります。

しかし、画像上片側にしか病変を認めない症例では、感染、腫瘍、あるいはその他の疾患との鑑別が必要です。その際には自己抗体測定が重要であり、片側性病変でも臨床的意義が確立している自己抗体が検出された場合には、ALEと診断します (Graus F, et al : Lancet Neurology, 2016)。

自己免疫性脳炎に関連する自己抗体についてもう少しお話ししたいと思います。辺縁系脳炎は、1960年代に提唱された臨床病理学的な疾患概念であり、悪性腫瘍（特に肺がん）の合併頻度が高いことから、傍腫瘍性中枢神経症候群の一型として考えられてきました。2000年頃まで、Hu (ANNA-1), Ma2/Ta, Yo (PCA-1), Ri (ANNA-2), CRMP5/CV2, GAD, amphiphysinなどの抗神経抗体が次々と報告されてきました。しかし、これらの抗体は全て細胞内抗原を認識している抗体であり、そのほとんどはpathogenicな抗体ではなく、本疾患のバイオマーカーと現在では考えられています。これらの古典的な傍腫瘍性抗神経抗体を有する辺縁系脳炎は、細胞性免疫主体の疾患であり、細胞傷害性T細胞が神経組織に浸潤するため、治療反応性は一般に乏しいと認識されています。

しかし、2001年以降、治療に反応する可逆性辺縁系脳炎の一群が存在することが明らかになりました。これらの患者には、従来の抗神経抗体とは異なり、神経細胞の表面抗原に対する抗体が存在することが示されています。2005年に

は細胞膜を温存したラットの生きた海馬培養細胞を用いることによって、細胞表面に結合しているIgG型抗体が可視化できるようになり、2007年以降、特定抗原を細胞表面に発現させたHEK293細胞を用いたcell-based assayにより、抗体が認識している抗原を特定できるようになりました。

その結果、2007年の抗NMDAR抗体の発見を皮切りに、抗AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 受容体抗体、抗GABAB (γ -aminobutyric acid B) 受容体抗体、LGI1 抗体、抗Caspr2抗DPPX抗体、抗GABAA (γ -aminobutyric acid A) 受容体抗体と、次々と新規の抗神経細胞表面抗原抗体が発見されました。

これらの新規の抗神経細胞表面抗原抗体を有する自己免疫性脳炎は、液性免疫主体の疾患であり、これらの新規の抗体はpathogenicと考えられています。これらの脳炎は、治療反応性も良好であることから、従来の古典的な抗神経抗体を有する傍腫瘍性脳炎とは区別されています。

傍腫瘍性辺縁系脳炎の治療の基本は、腫瘍に対する治療に加え、免疫療法を併用することですが、古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎と、新規の抗体を有する自己免疫性脳炎では病態が大きく異なるため、積極的な免疫療法を実施すべき疾患は後者です。特に、自己免疫性脳炎の中でも最も頻度の高い抗NMDAR脳炎は、発症早期から強力な免疫療法を積極的に開始すべき疾患であり、本疾患を疑った時点でステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、あるいは血漿交換療法をfirst-line immunotherapyとして開始し、診断が確定した患者では、すなわち、IgG型抗NR1抗体がcell-based assayで証明され、かつfirst-line immunotherapyが無効の場合には、リツキシマブとシクロフォスファミド大量静注療法の併用、あるいは何らかの単独療法がsecond-line immunotherapyとして推奨されています。しかし、本邦では本疾患に保険適用のある薬剤は一つないため、確定診断がついたとし

でも積極的な免疫療法を実施することが困難であるのが現状です。従って、これらの治療薬の承認に向けた早急な対策が望まれます。

高嶋 ありがとうございます。大変詳しくご説明いただきました。細胞表面の受容体などに対する抗体の方が、より治りやすいという説明であったと思います。

栗山 確認したいことがあります。傍腫瘍症候群による辺縁系脳炎は、腫瘍免疫に対して交叉抗原が神経系にあることで起こってくるというメカニズム、そのような理解でよろしいでしょうか。

飯塚 はい、古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎の場合には、腫瘍と神経組織内に共に発現している腫瘍神経共通抗原（細胞内抗原）に対する抗体が産生されています。しかし、産生されたこれらの抗体を介してではなく、細胞傷害性T細胞を介して障害されると考えられています。

栗山 発症トリガーは、腫瘍の表面抗原ということでしょうか。

飯塚 自己抗体の認識している抗原によってトリガーは異なります。抗NMDAR脳炎のように、卵巣奇形腫内に存在している神経細胞の細胞表面に発現している、NMDARの細胞外エピトープを認識している抗NR1抗体が産生される場合には、腫瘍成分の細胞表面抗原が発症のトリガーになり得ますが、肺癌などの悪性腫瘍に随伴している古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎では、抗Hu抗体のように腫瘍細胞内抗原が抗体産生のトリガーになります。

栗山 治療を考えるうえで免疫抑制を行うと、腫瘍免疫を抑制し、腫瘍の増殖を加速しないかということを危惧するのですが、その辺りはどのように考えればよろしいでしょうか。

飯塚 先生のおっしゃるように、過度な免疫抑制は腫瘍免疫を抑制することによって腫瘍増殖を加速化する可能性は残ります。古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎では治療反応性は不良といわれていますので、腫瘍自体に対する治療を最優

先すべきかと思われれます。

高嶋 肺がんに伴うオプソクローヌス・ミオクローヌス症候群（opsoclonus-myoelonus syndrome：OMS）は、ほとんど治らないと考えてもよろしいでしょうか。

飯塚 肺癌に随伴したOMSは経験したことがありませんが、本症候群は比較的治療反応性は良いのではないかと思います。OMSの症例の一部に、小脳や脳幹の生きた培養神経細胞の樹状突起表面に結合しているIgG型抗体が同定されたことが最近報告されています。症候学的にはOMSでも治療反応性や予後は病態によって異なるのではないかと思います。

注意すべき薬剤性脳症

高嶋 ありがとうございます。では、次にトピックに移らせていただきます。内科領域では大変重要なトピックだと思いますが、薬剤性についてです。不注意に使うと、かえって脳の機能を落してしまっているような薬剤が多数あると思います。栗山先生にお伺いします。特に、一般臨床のなかで注意すべきものはどのようなのでしょうか。

栗山 薬剤の副作用あるいは薬の併用によって症状が起こるというのは、非常に大きな問題であると思います。特に、高齢の方は、一般的に多剤を服用されている方が多いので、患者が来院されたときには、どのような薬を飲まれているかということを、まずはチェックするところから始めるぐらいに重要なことだと思います。薬剤性の脳炎は、非常に歴史が古く、「薬剤性白質脳症」が報告され、なかでも抗がん薬によって起こる白質脳症が有名だと思います。それから最近では、免疫抑制薬とか、サイトカインなどの薬や麻薬のヘロインでも起こり、広範囲の薬で白質脳症は起こり得ると思います。

しかし、最近多いのは、先ほど、桑原先生からご指摘がありましたが、PRESが圧倒的に多い

と思います。PRESは、後頭葉優位に特殊な脳症が起り、可逆的に良くなる病気ですが、抗腫瘍薬でも起こりますし、一番多いのは高血圧で、急に血圧が悪化するいわゆる高血圧脳症が多数含まれています。それから、妊娠時の子癇でも痙攣や脳症が起こりますが、以前はメカニズムもよくわかっていなかったのですが、ほとんどPRESの症例ではないかと考えられています。あとは膠原病、血液の病気でも起こりますが、薬剤で起こることが多く、薬剤によるPRESが多いと思います。

—PRESは後頭葉優位で出現しますが、20%～30%は後頭葉のみならずテント下の脳幹部にも起こりますので注意すべきだと思います。MRIの所見が非常に特徴的で、DWI (diffusion weighted image, 拡散強調画像) で、ADC mapでは脳梗塞のように値は低下しません。これは血管性浮腫 (vasogenic edema) という病態が起こっていて、血管壁が障害されて、血管壁から液性成分が血管外に出て行って、血管外にとどまるという所見だといわれています。

高嶋 血管性浮腫だから梗塞より治りやすいので、治していかないといけないということですね。

栗山 梗塞より治りやすいです。それから発症要因としては高血圧と、腎臓との関係を非常に強調する論文もあります。我々も腎不全を伴うような脳症あるいは低ナトリウム血症を伴う症例が多いと思っています。治療としては原因を精査して、薬剤が原因であれば中止していくことが重要です。

高嶋 ありがとうございます。

栗山 薬剤性の関連で追加コメントしても良いですか。メトロニダゾールについてですが、この薬は歴史ある薬で、1960年頃から抗原虫剤などに使用され、*Helicobacter pylori* に対しても使用されていましたが、2012年に嫌気性菌を含む多種感染症に適応拡大され、特に神経領域で使用頻度が増加しています。それに伴って、メ

トロニダゾール誘発性脳症が明らかに増えています。注意すべきだと思います。

高嶋 最近、私個人も症例を経験していますが、適応拡大からまだ期間が短いこともあって、使い慣れていない薬ということもあるのでしょうか。投与も長期に及ぶことがあるようです。

栗山 そのような例もあると思います。長期投与はリスクになりますが、1週間以内の投与期間で起こったという例もあります。それから、アジア人では起こりやすいというような特徴もあるようなので、これは要注意だと思っています。投与を中止すれば、症状は1～2週間で改善することが多く、MRIの所見は、概ね2～3カ月程度で改善します。問題点は、末梢神経障害ですが、small fiber neuropathyが起こってなかなか治りにくい。2年経ってもまだ症状が継続している患者を私は今診ています。脳症は良好な経過ですが、末梢神経が治りにくいという特徴があると思います。

ミトコンドリア脳筋症の症候と病態

高嶋 ありがとうございます。大変重要なご指摘だと思います。

それでは、ミトコンドリア病に移らせていただきます。MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) が有名ですが、ミトコンドリア脳症もMELAS以外にも幅広くありますし、いろいろなところに紛れているということがわかってきておりますので、診療のポイントなどありましたらお願いします。

栗山 現在、ミトコンドリア脳症で確立されている病気はいくつかのタイプがあります。MELAS以外では、歴史的に古いCPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia, 慢性進行性外眼筋麻痺) とMERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) というのがあります。これらは、非常に特徴的な症状を示し

ます。低身長、筋力低下、難聴などは共通して出現しますが、CPEOは外眼筋麻痺が認められ、心伝導障害や網膜色素変性を伴ったりします。MERRFの場合は、名前が示す通りミオクロヌスをよく起こします。また、MELASの場合には脳梗塞様の症状を繰り返し起こし、痙攣が非常に起こりやすい特徴もあります。そのような症状があれば、これらの病気を考えないといけないと思います。統計的には、頻度としてMELASが多く、症状は頭痛、痙攣、嘔吐などが起こるので、小児の場合は、よく自家中毒と診断されることが多いです。私が最初に診た患者は、やはり小児科で自家中毒という診断でフォローされて、ただ筋肉が細いのでミオパチーがあるのではないかと紹介されました。筋肉生検を行うとミトコンドリアの変化が認められミトコンドリア・ミオパチーなのですが、脳の障害が起こるので調べていると、ちょうどその頃から脳症状を伴った場合は、ミトコンドリア脳筋症という名称が使われ始めた頃の患者です。この病気は痙攣、ミオクロヌスを起こしたり、心臓の病気、それから糖尿病も多いという特徴があります。また、母系遺伝ですので、お母さんに今述べたような部分症状が現われたりしますので、注意が必要です。

それから先ほど vasogenic edema ということをお話しましたが、MELASの場合にも同様に、脳卒中様症状が出たときには、MRIで特徴的な vasogenic edema が出現しており、MRI画像により、非常に診断がつきやすくなったと思います。しかし、確定診断では乳酸、ピルビン酸が血中とか髄液に高いとか、生検をしてミトコンドリアの変化を確認することです。ホットな話題としては、血液の検査で fibroblast growth factor 21 (FGF-21), growth-differentiation factor 15 (GDF-15) といった蛋白が血中では非常に高くなっていて、これらがバイオマーカーとなるため、将来的には生検をしなくても診断ができるのではないかとはいわれています。

高嶋 久留米大学の小児科の古賀先生が報告されている内容でしょうか。

栗山 ご指摘のとおりです。

高嶋 はっきりとした、わかりやすい MELAS の患者もおられるし、そのキャリアであるお母様が部分症状だけであるとか、糖尿病とか、難聴とかいろいろ持っていらっしゃる。そのような部分症状だけ持った方も、世の中にたくさんおられると思ってやらねばならないということでしょうか。

栗山 MELAS では、非常に高齢の方もいます。私自身が経験したのは、70 歳代の患者です。たびたび脳梗塞様症状を起こしています。この病気は小児から 20~30 歳ぐらいまでの病気という認識だったのですが、高齢者も視野に入れておかないといけないと思っています。

高嶋 ありがとうございます。それでは、飯塚先生からミトコンドリア病とか MELAS について補足事項などありましたら、よろしくお願ひします。

飯塚 栗山先生がお話しされたように、MELAS の特徴的な症状は、頭痛、てんかん、脳卒中様発作です。その中核症状である脳卒中様発作の急性期をいかに乗り切るかによって、機能予後が左右されます。現在、本邦における MELAS の有病率は人口 10 万人あたりで 0.18 人と報告されており、MELAS は古典的なミトコンドリア脳筋症のなかで最も頻度が高い病型です。1984 年に Pavlaxi らが MELAS の名称を提唱し、また同年、栗山先生が 18 歳男児の剖検例を Neurology に報告されてから、既に 33 年が経過しています。しかし、脳卒中様発作の病態はいまだに謎に包まれたままです。MELAS では、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の点変異による酸化的リン酸化障害と、ミトコンドリアの蛋白合成障害が生じることが知られており、MELAS の mtDNA 変異による分子学的機序は既に明らかにされておりますが、どのような機序で脳卒中様発作が生じるのかは明らかにされておられませ

ん。現在、mitochondrial angiopathyとcytopathyの2つの病態仮説が提唱されており、前者は脳軟膜動脈の血管平滑筋細胞や血管内皮細胞のミトコンドリアの形態・機能異常に基づく、いわゆる虚血性の脳血管障害であり、後者はミトコンドリアの形態・機能異常に基づく細胞内の代謝障害です。その他、これらに関連して、血管内皮依存性NOの産生低下、血漿L-arginine値の低下、酸化ストレス、あるいは神経細胞の興奮性の亢進など、様々な病態が脳卒中様発作に関連していると考えられております。

脳卒中様発作の急性期管理を考えるうえで、これらの病態を知ることが重要であると思います。脳卒中様発作は「血管の支配域に一致しない脳梗塞様の病変を生じる発作」と漠然と理解されているに過ぎず、明確な定義はありません。脳卒中様発作は、栗山先生がご説明されたように、頭痛、嘔吐、視覚症状、意識障害、てんかん発作などで発症しますが、脳塞栓症のように構音障害や片麻痺が突然出現することはほとんどありません。また、病巣は側頭葉や後頭葉に生じることが多く、頭痛に伴って同名半盲や皮質盲、あるいは失語や精神症状が亜急性に出現します。発症後に意識障害が遷延することもあり、複雑部分発作重積を合併していることもあります。

脳梗塞後に痙攣発作を生じることがありますが、post-stroke early seizureの頻度に比べ、MELASの脳卒中様発作発症急性期、特に発症数週間においては痙攣発作が出現しやすいのが特徴であり、発作急性期には大脳皮質の興奮性が亢進していることを示唆しています。また、このような痙攣発作を契機に大脳皮質病変が周辺皮質に緩徐に拡がることもあることから、痙攣発作は病巣進展の重要な増悪因子と考えられます。

頭痛は脳卒中様発作の最も多い初発症状であり、悪心、嘔吐を伴い、しばしば拍動性で、病巣側に強く、数日～数週間持続し、経過中意識障害や痙攣発作を随伴します。視覚障害や視野

障害等を随伴することから、MELASは片頭痛発作を生じる疾患として知られています。しかし、脳実質には痛みを感知するセンサーはありません。従って、脳卒中様発作と片頭痛発作の間には共通の病態が存在すると推測します。すなわち、脳表血管周囲を取り巻く三叉神経第1枝が刺激されることによって、片頭痛様の発作が誘発されると推測され、片頭痛と同様に三叉神経血管系が持続的に活性化していると考えられます。

次に、脳卒中様発作の画像上の特徴についてお話しします。脳卒中様発作の急性期病変は、脳梗塞とは異なり、血管支配域に一致していない大脳皮質を中心とする浮腫性病変を呈します。脳卒中様発作の約6割では、初期病変が数週以上かけて周辺皮質に連続的に緩徐に進展する現象が知られており、このようなslowly progressive spreadは脳虚血では説明できない現象であると思います。亜急性期になりますと、脳浮腫は次第に軽減し、層状皮質壊死に相当する脳回に沿ったT1高信号域を高率に認め、慢性期になると大脳皮質は菲薄化し、脳室は拡大します。

栗山先生がご説明されたように、脳卒中様発作急性期の大脳皮質病変のADC値は、脳梗塞のように低下することではなく、正常、あるいはやや上昇していることから、vasogenic edema主体の病巣と考えられています。しかし、亜急性期には層状皮質壊死所見を高率に認め、病理学的にも神経細胞の脱落が認められることから、cytotoxic edemaも混在していると思われます。ADC値が上昇しているのは、vasogenic edemaが生じやすいためと思われ、やはり血液脳関門の脆弱性が関与していると推測されます。

脳卒中様発作急性期の局所脳血流変化に関して、コメントしたいと思います。小児例では発症数時間以内の超急性期には局所脳血流が低下していると報告されておりますが、我々が診ることの多い成人例においては、発症数日から数週間の急性期には、ほとんどの症例で局所脳血

流は増加しています。局所脳血流変化の違いは、局所脳血流測定時期、あるいは発症年齢の違いによるものかは明らかではありません。

また、発作急性期には主病巣皮質の局所糖代謝は増加していますが、酸素代謝率は低下しており、同部に乳酸が蓄積しています。これらの変化は、発作急性期にはエネルギー需要の増加に伴い、局所糖代謝も増加しますが、酸化リン酸化が障害されているために、発作急性期の嫌氣的解糖の亢進を反映していると考えられます。すなわち、脳内では糖代謝と酸素代謝が不均衡になっていることが推測されます。

亜急性期になると、局所脳血流の増加や糖代謝亢進は目立たなくなりますが、主病巣で過還元状態（酸化ストレス過剰状態）に陥っていることがPET（positron emission tomography）で示されています。ROS（reactive oxygen species）の過剰産生がその要因と推測されています。慢性期になると、陳旧性病巣の糖代謝、酸素代謝および脳血流はいずれも低下します。

先ほどからお話に出ております久留米大学の古賀靖敏先生は、MELAS患者では血漿中のL-arginine濃度と血管内皮依存性の上腕動脈の拡張能が低下しており、脳卒中様発作超急性期には局所脳血流が低下していることから、脳卒中様発作は血管内皮細胞障害に基づく脳血管の拡張障害、あるいは部分的狭窄に基づく虚血性障害と推測し、発作超急性期にL-arginineを静注し、神経症状が急速に改善することを報告されております。L-arginineはNOの前駆物質であり、静注によって血管壁内のNO濃度が増加し血管拡張能が改善すると報告されています。

また、L-arginineは、同時にTCA（tricyclic anti-depressant）賦活作用も有していることから、脳卒中様発作急性期治療として期待されます。さらに、L-arginineの内服療法によって、脳卒中様発作の発症頻度も減少することが既に報告されており、脳卒中発作の予防効果もあることが示されております。

現在、MELASに根本的な治療法はありませんが、様々な薬が使われています。MELASの脳卒中様発作急性期治療のポイントは、全身管理と合併症の予防、特に低酸素血症、血圧低下、発熱、糖尿病の増悪に注意することであると思います。

また、てんかん発作の予防も重要であり、臨床的に痙攣発作がなくても、MELASでは非痙攣性てんかん重積状態に陥っていることがあるため、脳波でモニターし、脳卒中様発作発症数週間ではてんかん発作を生じやすい病態であるという認識のもとで、積極的に抗てんかん薬でてんかん活動を抑制すべきかと思います。

保険適用外使用になりますが、L-arginineやエダラボンの点滴静注も発作急性期には重要であると思います。また、脳浮腫が高度な症例には、短期間のステロイド療法も有効であると思います。

高嶋 ありがとうございます。大変詳しく機序を教えてくださいました。

栗山 飯塚先生、治療としてタウリンの効果はどのような感じでしょうか。

飯塚 私自身は使用経験がありませんが、臨床試験結果を待ちたいと思います。

栗山 タウリンも理論的には非常に面白いと思うのですが、結果が非常に待ち遠しいです。

私は今話を聞いて、最初に診た患者の時代は、まだCTスキャンがない時代で、脳の状況なんかほとんどわからなかったのですが、最近は本当にこの病気の実態がわかりつつあるという気がします。

私は、あの頃はTCAサイクルをいかに効率よく回すかというような治療をいろいろ考えて、大量のビタミンB₁、パンアミンなどでアミノ酸の点滴をしたりしましたが、最終的には患者が亡くなってしまい、死亡解剖をさせていただき、検討させてもらいました。脳梗塞が起っているのですが、血管支配に合わない脳梗塞でその理由がわかりませんでした。ミトコンドリア遺伝子異常が解明され、発症病態も次第にわ

かりつつあると感じます。根本的治療が早く見つけられるといいと思います。

高嶋 実感的にはアルギニンが効くのは間違いないと思います。

栗山 そうですね。私も急性期は2～3人経験がありますが、よく効きますね。

高嶋 以上で本日の座談会を終わらせていただきますが、今日は全て脳疾患に関するものでした。きちんと見極めれば治療可能で、よく治るという病気が多く、脳の病気も神経を専門とされない先生方にはなかなか鑑別が難しいかとは思いますが、脳梗塞や普通の感染性の脳炎以外にも、様々な疾患が隠れているということをご理解いただき、正確な診断のもとで、正確な

治療を行っていただければと思います。本日は貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高嶋 博；報酬（テイジン），研究費・助成金（出水総合医療センター），寄附金（エーザイ，鹿児島市医師会病院，医療法人菊野会，医療法人健誠会 湯田内科医院，社会医療法人恒心会 恒心会おぐら病院，医療法人厚生会，医療法人晃和会，社会医療法人昴和会，医療法人三州会，医療法人至誠会 中村温泉病院，医療法人慈風会 厚地脳神経外科病院，医療法人慈風会 厚地リハビリテーション病院，医療法人春風会，医療法人術徳会 霧島整形外科，医療法人昭泉会，社会医療法人聖医会 サザン・リージョン病院，医療法人誠心会，医療法人青仁会，川内市医師会立市民病院，医療法人明正会 今林整形外科病院），桑原 聡；講演料（日本純薬），寄附金（エーザイ，大日本住友製薬，ファイザー）