

## C プリント

### 【鑑別診断】

#### # M. pneumoniae

感度・特異度ともに十分な検査は存在しない。

病日 9 日、13 日の IgM 陽性。75 日には抗体反応低下。

病日 9 日、13 日、75 日における IgG はすべて同程度の指数で陽性。

病日 21 日の CSF PCR は陰性。

#### # West Nile virus

PCR 陰性。免疫が正常である若年者が神経侵襲性の西ナイルウイルス感染を起こすことは考えにくい。

#### # Adenovirus

小児に熱性けいれんを起こす。免疫異常のない脳症はほとんど報告がない。報告例に画像上の異常は認めない。

#### # 血管炎症候群

白質の高信号が認められないことから否定的。また、CSF 中の WBC 上昇からも考えにくい。

#### # 視神経脊髄炎

広範囲にわたる軟髄膜の増強は神経脊髄炎では認めることがほとんどない。

#### # Human immunodeficiency virus

HIV 抗体(-)、病歴と合わない。

#### # Bartonella

小型で G(-)短桿菌。HIV 感染者を含む免疫不全におこる感染や猫ひっかき病の原因となる。病歴と合わない。

#### # Varicella-zoster virus

CSF PCR 陰性。好発部位である側頭葉、大脳辺縁系に病変を呈する。病歴と合わない。

#### # 結核

亜急性から慢性の経過をたどる髄膜炎の代表。結核性髄膜炎は脳底髄膜炎の形をとるため、脳底部に均一な増強効果が認められる。造影 MRI で結節状またはリング状に造影効果を示す。

### 《日本における無菌性髄膜炎の鑑別》

無菌性髄膜炎は CSF リンパ球増加を伴い、ルーチンの CSF 染色および培養を行っても原因がはっきりしない髄膜炎の炎症である。ウイルスが最も一般的な原因で、その他の原因には感染性のもので非感染性のものである。ウイルス性無菌性髄膜炎は通常自己治癒性であり、治療は対症的に行う。原因ウイルスはエンテロウイルス属が全体の約 85%を占める。エンテロウイルス属の多くのウイルス種がこの疾患をおこすが、本邦ではエコーウイルスとコクサッキーB群ウイルスが多い。過去にエコー30型、6型、7型、13型、あるいはコクサッキーB5型、B3型、B4型

などの流行が報告されている。また、手足口病の起因病原体であるエンテロウイルス 71 も注意すべき病原体である。その他のウイルスとして、ムンプスウイルス、単純ヘルペスウイルス 2 型などがあげられる。肺炎マイコプラズマも無菌性髄膜炎の原因の一つとして重要であるし、真菌性髄膜炎も無菌性髄膜炎の形をとる。結核、ライム病、回帰熱、ブルセラ症、レプトスピラ症なども疾患の一部として無菌性髄膜炎を発症するし、その他、広東住血線虫などの寄生虫も無菌性髄膜炎をおこす。不完全に治療された細菌性（化膿性）髄膜炎もこの疾患形態をとることがあり、注意が必要である。

細菌が無菌性髄膜炎を引き起こすこともあり、乳様突起炎、副鼻腔炎、脳膿瘍、感染性心内膜炎のような細菌感染では、広範囲の炎症が血管炎を惹起し、それが CSF 内で細菌を伴わない細胞増加を引き起こすため、結果として CSF が無菌性髄膜炎の特徴を示しうる。

髄膜炎の非感染性の原因には、新生物浸潤、頭蓋内嚢胞の内容物漏出、髄腔内薬物、鉛中毒、造影剤などがある。頻度は高くないが、全身投与された薬物が原因で、おそらく過敏反応の一種として炎症が生じることがある。原因となる薬物として最もよくみられるのは、NSAID（特にイブプロフェン）、抗菌薬（特にサルファ薬）、免疫調節薬（静注免疫グロブリン、OKT3 モノクローナル抗体、シクロスポリン、ワクチンなど）である。

CSF 所見として、軽度または著しい髄液圧亢進がみられ、リンパ球数は  $10\sim 1000/\mu\text{L}$  以上となる。ときにウイルス性髄膜炎初期の数時間に少数の好中球が認められる。CSF の糖は正常であり、蛋白は正常であるか中等度の増加がみられる。通常 CSF の PCR 検査を実施し、ウイルス病原体を同定する。モラレ髄膜炎の診断は CSF の PCR 検査により単純ヘルペス 2 型 DNA を探る。薬物誘発性の無菌性髄膜炎は、除外診断である。臨床的に疑われる原因（例：リケッチア感染症、ライム病、梅毒）を診断するため諸検査を実施する。

特異的で早急な治療を必要とする細菌性髄膜炎と、通常は緊急ではない無菌性髄膜炎の鑑別は、ときとして困難である。CSF の少数の好中球は、ウイルス性髄膜炎初期に存在することもあるが、まずは細菌性髄膜炎初期を考慮すべきである。不完全に治療された細菌性髄膜炎は、無菌性髄膜炎に類似した特徴を伴う CSF 所見を呈することがある。リステリア属はグラム染色で検出するのは困難で、CSF の単球増加を伴う髄膜炎を引き起こすことがあるが、これは細菌性髄膜炎よりはむしろ無菌性髄膜炎の特徴であることが多い。結核は顕微鏡による同定が周知のごとく困難で、無菌性髄膜炎に類似した特徴を伴う CSF 所見を呈する。結核性髄膜炎の手がかりとしては、臨床所見、CSF の蛋白の増加、糖の若干の減少がある。特発性頭蓋内圧亢進症は無菌性髄膜炎に類似することがある。

ほとんどの患者で診断は明確で、治療は水分補給、鎮痛薬、解熱薬のみを必要とする。もしリステリア感染、不完全な治療、細菌性髄膜炎初期が除外できないならば、培養または CSF 検査再陰の結果が出るまで細菌性髄膜炎に対して有効な抗生物質を投与する。薬物誘発性の無菌性髄膜炎は、原因となっている薬物を中止すれば消失する。モラレ髄膜炎はアシクロビルで治療できる。

## 《マイコプラズマ脳炎》

### 【概念】

マイコプラズマ感染症では、感染したヒトの 25%に、肺以外の疾患、つまり、皮膚炎、腎炎、関節炎、また神経症状を呈する髄膜炎や脳炎のような多彩な疾患の原因になり得る。

### 【マイコプラズマと脳炎との関連性】

また、急性脳炎は一次性脳炎と二次性脳炎とに分類される。一次性脳炎ではウイルスの直接侵襲（脳内への侵入、定着、増殖）が主たる病態である。脳内にウイルスが存在し、時にウイルス封入体を形成する。脳実質細胞の壊死、血管の破壊（出血）をともなう強い炎症を生じやすい。二次性脳炎ではアレルギー・自己免疫が主たる病態で、その典型は急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis、以下 ADEM）である。主に脳の白質、神経細胞の髄鞘を障害して脱髄性炎症をおこすことが多い。

現在、日本では一次性脳炎の病原として単純ヘルペスウイルスがしばしば、日本脳炎ウイルス、エンテロウイルス 71 型が稀に見られる。二次性脳炎の誘因としては、インフルエンザなどのウイルスやマイコプラズマの感染、ワクチン接種が多い。かつては麻疹、風疹 などウイルス性発疹症が多かったが、近年は減少した。

### 【診断・検査】

病原体の検査として鼻咽頭拭い液、便、血液、髄液を用いゲノム・抗原検出を行う。髄液検査では細胞数、蛋白など一般検査の他に、二次性脳炎ではミエリン塩基性蛋白などを測る。急性の脳実質障害を示す神経症状に加え、脳脊髄液に炎症所見（細胞数の増多など）があれば容易に診断できる。脳脊髄液に特異的な変化が無くても、ある種の感染症に固有の神経症状（水痘後の小脳失調など）や頭部画像所見（MRI、CT など）で脳炎の特徴が認められれば、脳炎の診断は可能である。一次性脳炎の確定診断においては、脳脊髄液でのウイルスゲノム検出（PCR 法、RT-PCR 法）または抗原・抗体の検出が根拠となる。

### 【治療】

二次性脳炎である ADEM では、中等症以上の症例に対してメチルプレドニゾロン・パルス療法が施行され、多くの場合、有効である。パルス無効例、重症例の一部に対して、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法が選択される。二次性脳炎の予後は、一次性脳炎より良い。とくに ADEM 症例の大多数はメチルプレドニゾロン・パルス療法に反応して回復する。

## ■日本における *M. pneumoniae* 脳症の症例報告■

症例：11 歳，女子。 主訴：意識障害。

既往歴：周産期異常を認めず。けいれん性疾患 認めず。水痘，麻疹，風疹は罹患。

予防接種は三種混合，日本脳炎終了。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 11 年 10 月 14 日頃より咳嗽出現，10 月 16 日より発熱，頭痛，嘔吐を認めたため近医受診した。髄液検査上，細胞数 2,016/mm<sup>3</sup> と高値であり髄膜炎と診断された。10 月 19 日には解熱，全身状態改善するも，同日夕方より傾眠傾向出現（JCSII-10）し，その後も意識レベルの低下が進行したため，10 月 22 日脳炎疑診で転院となる。

入院時検査所見：一般検血，生化学的検査では異常認めなかった。血清学的検査では，マイコプラズマ抗体価（PA 法）が 5,120 倍と高値であった。髄液検査では，細胞数が 80/mm<sup>3</sup> と軽度上昇，PCR 法による，*M. pneumoniae* DNA は検出されなかった。頭部 CT，MRI，全脊髄 MRI は正常であったが，脳波は全般的な徐波を認めた。

*M. pneumoniae* による中枢神経系合併症の頻度は，Lerer らによると 2～7%，西村らによると約 4% とされている。最も多い神経障害は，脳炎，髄膜脳炎であり，ついで多発神経炎，小脳炎，脊髄炎，脳血管障害，筋炎が知られている。*M. pneumoniae* による中枢神経系合併症の発症機序としては，現在，

**1) *M. pneumoniae* の神経系への直接侵襲， 2) 二次的な自己免疫機序による神経障害， 3) neurotoxin による神経障害， の 3 つが考えられている。**

1) については，PCR 法による *M. pneumoniae* の検出が試みられている。成田らは，*M. pneumoniae* 脳炎には，*M. pneumoniae* 感染成立後早期（37.5℃ 以上の発熱から 7 日以内）に発症する型と，それより遅れて発症する型の少なくとも 2 群が存在し，早期型に髄液の PCR 法による *M. pneumoniae* の陽性率が高く，神経系に *M. pneumoniae* が存在することが，その発症機序に何らかの役割を果たしている指摘している。

2) について，黒木らは，*M. pneumoniae* 脳炎の発症において，抗ガラクトセプロシド抗体などの抗糖脂質抗体による自己免疫学的機序の重要性を指摘している。ガラクトセプロシドは，末梢および中枢ミエリンに豊富に存在する糖脂質である。抗ガラクトセプロシド抗体は，動物実験で脱髄活性を示すことが知られており，自己抗体の存在が病態に関与していることが示唆される。

3) については，*M. neurolyticum*，*M. gallisepticum* は，neurotoxin を産生し，動物に対して神経障害をひき起こすことが知られている。*M. pneumoniae* については，neurotoxin を産生する報告はなく，否定的である。

IL-6 や TNF- $\alpha$  が化膿性髄膜炎や無菌性髄膜炎の病態と密接な関係があることは以前から指摘されているが，*M. pneumoniae* の中枢神経系合併症において，どのような役割を果たしているかは不明である。成田らの報告によると，マイコプラズマ感染による中枢神経系合併症と診断された 30 例（無菌性髄膜炎 6 例，脳炎 24 例）中，6 例で髄液中 IL-6 値の上昇が認められた。抗ガラクトセプロシド抗体が中枢神経系に障害をひき起こすためには，血液脳関門や血液神経関門の破綻が必要であるとされており，各種サイトカインがその過程で関与しているかも知れない。