

## 症例報告

慢性肉芽腫性髄膜脳炎が同時に存在し、特異な経過を示した  
oligodendroglioma の1例

東京女子医科大学 小児科 (主任: 福山幸夫教授)

1) 同 第一病理学, 2) 杏林大学 寄生虫学, 3) 順天堂大学 脳外科

フナツカ 舟塚	マコト 真	イマノ ・今野	マキ 真紀	ナカノ ・中野	カズトシ 和俊	ヨシダ ・吉田	マコト 真
オグニ 小国	ヒロカズ 弘量	オオサワ ・大澤	マキコ 真木子	フクヤマ ・福山	ユキオ 幸夫	コバヤシ ・小林	マキオ 槇雄 <sup>1)</sup>
ツジ 辻	モリヤス 守康 <sup>2)</sup>	バンドウ ・板東	クニアキ 邦秋 <sup>3)</sup>	サトウ ・佐藤	キヨシ 潔 <sup>3)</sup>		

(受付 平成4年7月31日)

## 緒 言

臨床症状および検査所見より何らかの慢性髄膜脳炎を疑われながら、病因が全く不明、かつ進行増悪性経過を示した例で、脳および脊髄生検術を施行した。その結果、神経病理学的に慢性肉芽腫性炎症の他、oligodendroglioma と考えられる所見が見出されたので臨床的特異と考え報告する。

## 症 例

症例: 16歳2カ月男児。

主訴: 歩行障害、痙攣、健忘、右側胸部痛。

家族歴: 同居する両親および同胞2人に特記すべきことはない。

生活歴: 出生地は神奈川県、川崎市。8歳時より埼玉県、浦和市に在住。家族とともに有機栽培の野菜を嗜好していた。

既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1980年(5歳)、突然の発熱、歩行困難を主訴に某院入院し、Guillain-Barre 症候群の診断を受けた。ステロイド剤にて1カ月後には軽快

するも、その後同年齢の児に比し走るのが幾分遅くなり、転倒し易くなった。また、下痢時に時々便失禁が認められるようになった。1987年7月(11歳9カ月)頃、発熱、頻回の嘔吐を伴った傾眠状態が1~2日間続くことがあり、臥床安静にて自然軽快したが、その後も同様のエピソードを反復した。1988年2月(12歳4カ月)全身痙攣発作あり。某院で頭部CT検査にて水頭症と診断され、脳室一腹腔シャント術を受けた。術前のメトリザマイドCT検査では、造影剤の脳室内停滞所見が認められ、交通性水頭症との診断であったが、原因は不明のままであり、髄液所見も軽度細胞増多を示したのみであった。同時期、よく物にぶつかるようになり、同院で両側視神経萎縮と指摘された。1989年5月(13歳7カ月)頃より手指振戦出現。また、発作性の右側胸部痛を訴えるようになり、この頃より学力も少し低下し始めた。痛みは2~3分で自然に軽快したが、次第に回数が増え、毎日訴えるようになった。1990年8月(14歳10カ

Makoto FUNATSUKA, Maki IMANO, Kazutoshi NAKANO, Makoto YOSHIDA, Hirokazu OGUNI, Makiko OSAWA, Yukio FUKUYAMA, Makio KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Moriyasu TSUJI<sup>2)</sup>, Kuniaki BANDO<sup>3)</sup> and Kiyoshi SATO<sup>3)</sup> [Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA) and <sup>1)</sup>Department of Pathology I (Director: Prof. Makio KOBAYASHI), Tokyo Women's Medical College, <sup>2)</sup>Department of Parasitology (Director: Prof. Moriyasu TSUJI), Kyorin University, School of Medicine, <sup>3)</sup>Department of Neurosurgery (Director: Prof. Kiyoshi SATO), Juntendo University, School of Medicine]: An atypical case of oligodendroglioma coexistent with chronic granulomatous meningoencephalitis

月)頃, 突然記憶力が低下し, 健忘症状を訴えるエピソードが出現, つじつまの合わないことを言ったり, 午前中の出来事を午後には覚えておらず, 一晚睡眠すると軽快していたが, 前日のことは全く記憶していなかった。以降同様のエピソードを時々反復するようになり, 頻度は2~3週間に1回と次第に増加した。1990年12月(15歳2ヵ月), 他院における頭部MRI検査T<sub>2</sub>強調画像にて多巣性の高信号域を指摘され, 精査目的で当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長167.8cm (+0.41SD), 体重55.0kg (+0.01SD), 胸部, 腹部所見は正常で, 皮膚所見も皮下結節もなく正常であった。口腔内

粘膜疹も認めなかった。

神経学的所見: 意識は清明で反応はやや緩慢なるも診察には協力的であった。脳神経では, 視神経は両側萎縮を認め, 視力は右0.8, 左0.01で, 視野は両耳側下1/4野のみ保持されている状態であった。顔面神経は右側に軽度麻痺があり, 聴神経は右側感音性難聴を認めた。舌咽, 迷走神経では口蓋垂の左方偏位(右側麻痺)を認めた。運動機能では立位, 歩行は可能であったが, 走行は困難であった。また, 速歩きをさせると歩行が動揺した。右側優位の痙攣性対麻痺が主な原因であった。通常の知覚検査は正常であったが, 1日10数回, 発作性の右側胸部痛を訴えた。痛みは寒冷や精神

表 髄液検査所見まとめ

髄液一般		('90, 11, 30採取) 腰椎穿刺		('90, 12, 7採取) 脳室穿刺	
混濁		++		±	
キサントクロミー		++		±	
細胞数 (/3mm³)		691		46	
L/N		669 : 22		42 : 4	
蛋白質 (mg/dl)		4,361		683	
糖 (mg/dl)		88		69	
ウイルス抗体価					
CF : インフルエンザ A	4 × ↓	単純ヘルペス	4 × ↓	風疹	4 × ↓
B	4 × ↓	水痘帯状	4 × ↓	サイトメガロ	4 ×
ムンプス	4 × ↓	麻疹	4 × ↓		
NT : コクサッキー A2	32 ×	エコー	1 4 × ↓	エンテロ	70 4 × ↓
A3	4 ×		3 4 × ↓		71 4 × ↓
A5	8 ×		4 4 × ↓		
A7	4 × ↓		6 4 × ↓	アデノ	1 4 × ↓
A9	16 ×		7 4 × ↓		2 4 × ↓
A10	64 ×		9 4 × ↓		3 4 ×
A16	32 ×		13 4 ×		4 4 ×
			16 4 × ↓		5 4 × ↓
B1	8 ×		17 4 × ↓		6 16 ×
B2	4 ×		18 4 × ↓		7 4 × ↓
B3	4 × ↓		25 8 ×		8 4 × ↓
B4	32 ×		30 4 × ↓		11 4 × ↓
B5	4 × ↓				19 4 × ↓
B6	4 × ↓				37 4 × ↓
NSE	23 ng/ml	MBP	0.5 ng/ml 以下		
IgG index	0.7 (<0.6)	2-5A	114.8 pmol/dl (<100)		
オリゴクローナルバンド 陰性					
細胞診	炎症性細胞多数	有り, 好酸球増多	無し		
培養検査	一般細菌, 嫌気性菌	} 陰性			
	結核菌, 真菌				
ウイルス分離 陰性					

的緊張で誘発，増強される傾向にあった。反射に関しては，腹壁反射は右側消失。PTRは正常で，ATRは右側優位に亢進していた。Babinski反射も右側優位に陽性であった。足間代は右側で陽性。Romberg徴候陽性で，姿勢および企図振戦を認めた。項部硬直はなかった。両下腿筋，右大胸筋に軽度の萎縮を認めた。知能はIQ112（田中ビネー式）で，数字の順唱・逆唱，計算は正常であった。

**検査所見：**血算，血液生化学は正常で，好酸球増多はなく，CRPは0.0，赤沈は1時間値8mmであった。免疫学的検査は液性免疫，細胞性免疫，補体系含めてすべて正常で，抗核抗体陰性，抗HTLV-1抗体，抗HIV抗体陰性であった。各種ウイルス血清反応，梅毒血清反応も陰性であった。

髄液検査（表）では，4グラムを越える蛋白の高度上昇と細胞数の軽度増多，およびキサントクロミーを認めた。また，腰椎穿刺とシャント部よりの脳室穿刺で明らかな性状の差異が認められた。各種ウイルス学的検査，結核菌を含む各種細菌培養検査，真菌検査を施行したが，コクサッキー

A10群に対する抗体価のみが血清よりも高かった。他は，ウイルス分離検査も含めすべて正常であった。髄液の細胞診を施行したが，炎症性細胞を多数認めたのみで，それらの細胞の異型性については正常（class II）であった。

**画像診断：**頭部CT（図1）では脳底部を中心に多巣性の低吸収域（LDA）が認められ，また血管壁に沿った微小石灰化巣が多数認められた。一方，造影CTでは脳底部脳槽の増強が認められたが，先のLDAは増強されなかった。

頭部MRI（図2）では同様にT<sub>1</sub>強調画像で低，T<sub>2</sub>強調画像で高信号な多巣性病変が認められた。これらの病変は脳底部では大小合わせて33個を数え，大きさは最大のもので約20×24mm，最小のもので約3×3mmであった（図3）。また，gadoliniumによってこれらの病変の一部は限局性に増強され，血管周囲への漏出像や，皮質近く梗塞巣を疑わせる楔状変化も認められた（図2）。

脊髄MRI（図4，5）ではC2からTh6にかけて

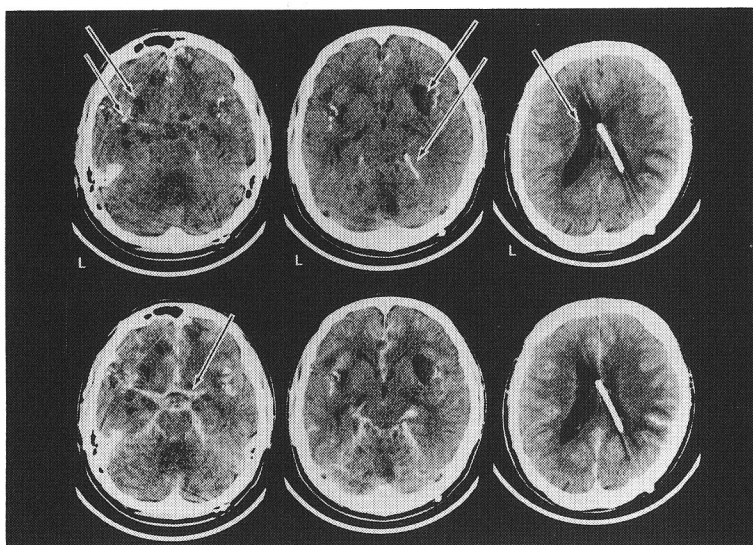


図1 頭部CT所見（1991. 1. 23）

上段：単純CT，下段：造影CT。左列：中脳レベル，矢印上段；血管壁に沿った微小石灰化像（下造影CTと対比）および脳底部多巣性低吸収域，下段；脳底部脳槽の増強像。中列：視床レベル，矢印上段；血管壁に沿った微小石灰化像（下造影CTと対比）および最大の低吸収域。右列：側脳室体部レベル，矢印上段；左側側脳室拡大像（対側脳室にはV-Pシャントが挿入されている）。



図2 頭部MRI所見(1991. 4. 8) 日立 G-50使用

上段：眼窩，橋，第4脳室レベル，中段：トルコ鞍上脳槽，中脳，中脳水道レベル，  
下段：側脳室前角，第3脳室，視床レベル。左列：T<sub>1</sub>強調画像 SE 法 TR400 TE21，矢  
印中段；多巣性低信号域，中列：T<sub>2</sub>強調画像 SE 法 TR2500 TE150，矢印中段；多巣  
性高信号域，右列：T<sub>1</sub>強調画像 (Gd 造影) SE 法 TR400 TE21，矢印中段；Gd の血  
管周囲への漏出像，下段；Gd による楔状変化

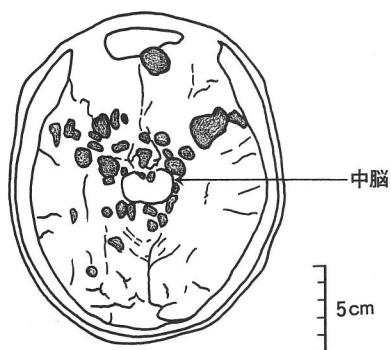


図3 脳底部多巣性病変シェーマ(図2中段中列より)

脊髓が紡錘状に腫脹しており，辺縁のくも膜は連  
続性に肥厚し，gadolinium により増強された。髄

内には T<sub>1</sub>強調画像で低信号な脊髓空洞症を疑わ  
せる多巣性病変と，特に Th1から Th3にかけて  
gadolinium により，びまん性あるいは限局性に増  
強される cystic lesions を認めた。また同様の病  
変が仙椎レベルにも認められた。このレベルは本  
来馬尾神経部であり，おそらく脊髓が tethered さ  
れているものと考えられた。

寄生虫血清反応：検査は杏林大学寄生虫学教室  
にて施行された。各種寄生虫の血清反応（オクタ  
ローニー法）では，広東住血線虫に対する反応が陽  
性であった。更に慎重に検討する為，より特異的  
な反応である免疫電気泳動法を広東住血線虫，犬  
回虫の抗原を用いて施行したが，その結果は図6

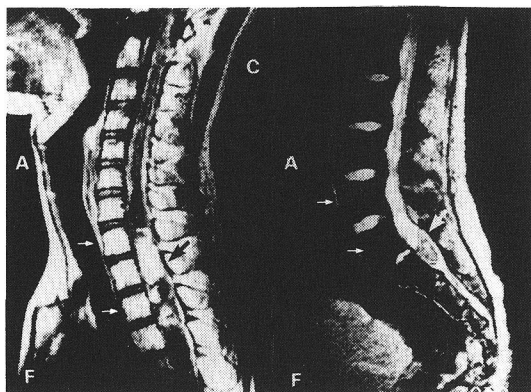


図4 脊髓MRI所見

左：胸髄MRI(1991. 7. 4). 日立G-50使用, T<sub>1</sub>強調画像(Gd造影), SE法, TR400 TE20, 大矢印;びまん性あるいは限局性に増強される大小3つのcystic lesions, 小矢印;上Th1レベル, 下Th3レベル. 右：腰髄MRI(1992. 4. 10). 東芝MRT200FX使用, T<sub>2</sub>強調画像, FE法, TR500 TE15, 大矢印;内容不均一な腫瘍性病変, 小矢印;上L5レベル, 下S1レベル

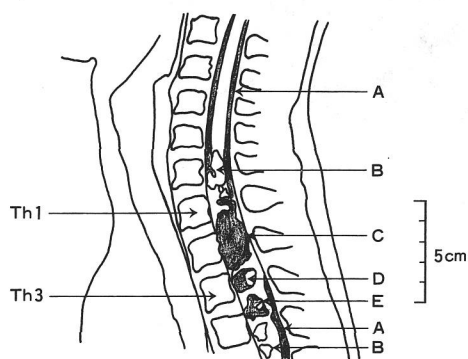


図5 胸髄多巣性病変シェーマ(図4左より)

A: Gdにより増強されたくも膜肥厚像, B: 多巣性低信号域, C: Gdによりびまん性に増強されたcystic lesion, D: Gdにより限局性に増強されたcystic lesion, E: 境界不鮮明なcystic lesion

のごとく, 患児の血清および髄液と, 広東住血線虫抗原との間に沈降線が形成された。なお, ふん便, 髄液よりは虫体は検出されなかった。

入院後経過(図7): 以上の結果より, 慢性髄膜脳炎の原因として脳寄生虫症を強く疑い駆虫剤の投与を開始した。治療効果の判定は臨床症状および、腰椎穿刺より得られる髄液所見によった。まず広東住血線虫に対する反応が陽性であったこと

より線虫類に有効な thiabendazole を1日1,600mg 連日7日間投与し, その後同じ慢性経過を示す脳寄生虫症で有鉤条虫の感染症である cerebral cysticercosis も考慮し, 吸虫症条虫症にも広域に有効な praziquantel を1日2,400mg 連日7日間投与した。

投与後約2週間で臨床的には歩行障害が軽快しはじめ, Romberg 試験における立位保持の時間が投与後5日(3月13日)には5秒であったのが, 投与後47日(4月24日)には23秒と延長する等改善が認められた。髄液所見もそれと平行して血性から淡黄色透明へと著明な改善が認められた(図8)。

一方, 駆虫剤の投与にもかかわらず, 画像診断上有意な変化は得られず, 毎日認められた胸部痛の頻度, 程度にも変化は認められなかった。駆虫剤は充分量使用し, 寄生虫による急性活動性炎症反応は治まったと判断, 画像上無変化なのは感染死滅後の免疫学的異物反応であり, また, 発作性の胸部痛は神経浮腫による圧迫症状と考え, 時々頭痛, 嘔吐等を訴えていたこともあり, 脳浮腫をとる目的も兼ねてステロイド療法を開始した。ネフローゼ症候群等の治療に準じて, 経口より prednisolone 1日60mg(1.1mg/kg/day), 連日2週間投与開始。1週後より胸部痛の頻度が減少し始め, 2週終了時にはほとんど消失し, 本人の意欲, 活動性も向上した。髄液所見も赤血球数がやや増加した以外は, 細胞数, タンパク量とも改善傾向が続いていたので, 駆虫剤 thiabendazole を併用しながら, 更に2週間, 計4週間 prednisolone 連日投与を続けた。しかし3週目過ぎより, 細胞数, タンパク量含め髄液所見が再び悪化, 臨床的にも駆虫剤投与後改善していた歩行障害が再び悪化し, 立位保持時間も連日4週投与終了時(5月7日)には5秒と前値に復した。ステロイド剤漸減中止し, mebendazole, praziquantel, diethylcarbamazine 等の駆虫剤を再投与したが, この傾向は変わらず, ステロイド投与後6週(5月23日)には2.5秒と更に短縮した。一方, 消失していた胸部痛の訴えはステロイド剤漸減中止後再び出現という経過を示した。



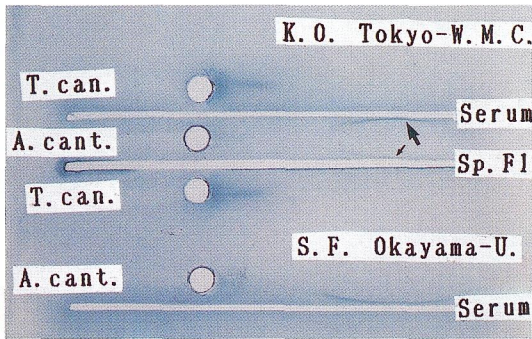


図6 免疫電気泳動法所見

ウェル：上から犬回虫，広東住血線虫，犬回虫，広東住血線虫より得られた抗原液，溝：上から本症例血清，本症例髄液，広東住血線虫感染例血清（対照），矢印：沈降線の形成

これらの病因として脳寄生虫症が正しいのか，あるいは駆虫剤の効果と見えたのは単なる自然経過ではなかったか等の疑問が出現した。また一方で，患児が進行増悪性経過をとっており，家族の希望もあったため，診断確定とその後の治療方針決定の目的で，脳および脊髄生検術を施行した。

**手術所見：**生検術は順天堂大学脳外科学教室にて施行された。施行部位は右前頭葉および胸髄である。

**右前頭葉生検術（1991. 9. 4. 施行）：**右側の前頭開頭を行い，硬膜を反転すると，前頭葉円蓋部内側のクモ膜は白濁肥厚し，所々硬膜と癒着し

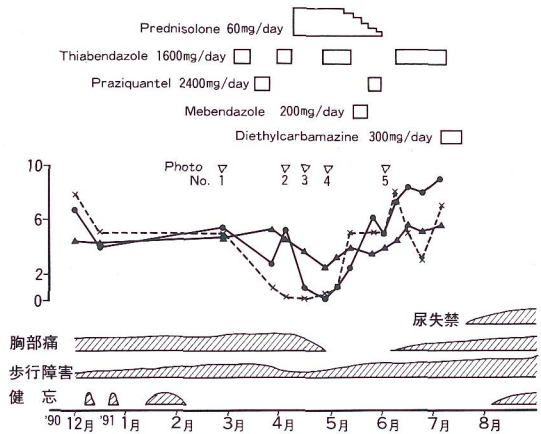


図7 臨床経過図

丸実線：髄液細胞数，単位 $\times 10^2/3\text{mm}^3$ ，三角実線：髄液蛋白量，単位 $\times 10^3\text{mg/dl}$ ，破線：髄液赤血球数，単位 $\times 10^4/\text{mm}^3$

ていた。前頭葉は腫瘍様の組織に浸潤されており，黄白色の硬い組織とともに，腫瘍内出血を示唆する暗赤色で柔らかい組織の混在を見，肥厚したクモ膜を切開すると，大脳半球間裂に進展したのう腫腔が確認された。のう腫内には黄色透明な液体の貯留を認めた。組織学検索を目的として，右前頭葉先端部とのう腫を部分切除した。

**胸髄生検術（1991. 10. 7. 施行）：**C7-Th3の椎弓切除術後硬膜を切開，Th1-Th2の脊髄背側面を露出した。脊髄は白濁肥厚したクモ膜に覆われ腫脹していたが，その所見は前頭葉と同じく黄白色

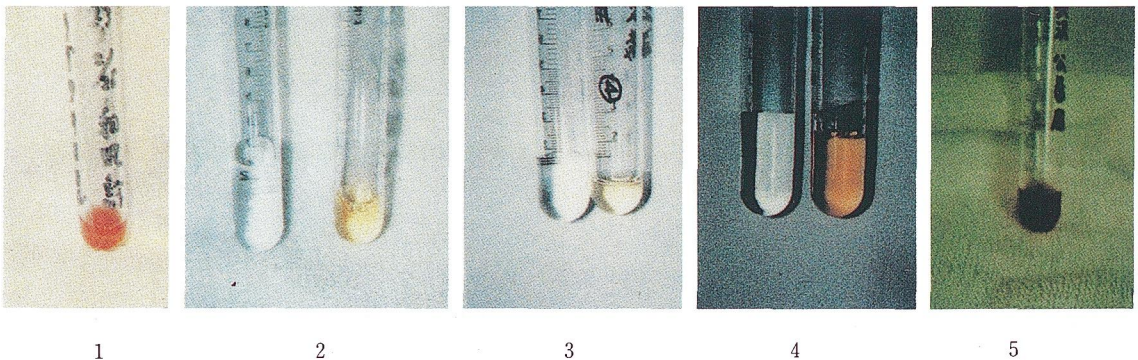


図8 髄液外観の経過

1：1991. 2. 25撮影，2：1991. 4. 5撮影，3：1991. 4. 18撮影，4：1991. 4. 25撮影，5：1991. 6. 7撮影，番号は図7中のphoto No. と一致する。2，3，4：2本並んでいるスピッツ左側は対照，右側が本症髄液。

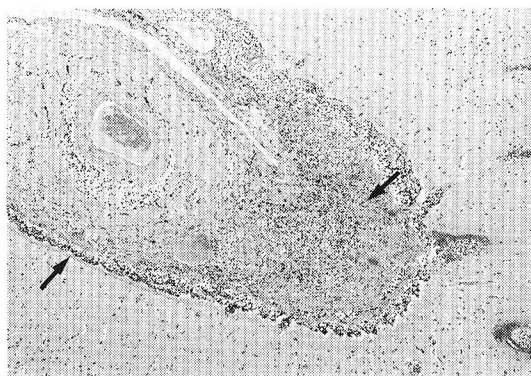


図9 病理組織学的所見

右前頭葉, HE 染色, 矢印: 肉芽腫形成と著明な髄膜肥厚

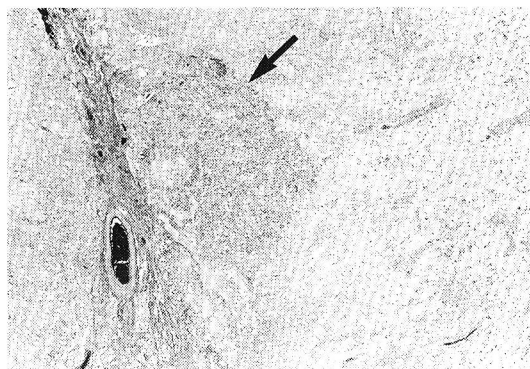


図10 病理組織学的所見

右前頭葉, HE 染色, 矢印: 腫瘍性病変

の硬い部分と赤褐色を呈する柔らかい部分とが混在していた。脊髄に正中切開を加えるとともに、頭側の脊髄中心管水腫内の黄色透明な貯留液を吸引除去した。腫瘍の尾側部は正常組織との境界が不明瞭であったので、腫瘍除去と脊髄中心管水腫の開放は断念した。

**病理組織学的所見:** 図9は、右前頭葉より得られた標本で、HE 染色である。膠原線維を含む線維性結合組織の増殖を伴った広範な髄膜の肥厚が観察され、血管周囲にも顕著な繊維増生がみられる。血管近くにマクロファージ、組織球の浸潤を伴った肉芽腫の形成も認められる。虫体は検出されず、広東住血線虫に対する蛍光抗体反応に用いた同標本の連続切片の組織検索でも有意な所見は得られなかった。

図10は、右前頭葉よりの標本で、HE 染色である。皮膚表層に増殖し、クモ膜下腔に達する腫瘍性病変が存在している。

図11は、同標本の強拡大である。細胞増殖は極めて高度で、水泡状の細胞質が密に配列したその特徴的組織像より oligodendroglioma と診断された。一方個々の細胞は、明らかな細胞異型を示し、核クロマチンの増加、分裂像もあり、退形成性変化を示す所見も同時に認めた。免疫組織化学的検査では、lymphocyte common antigen 陰性、GFAP (glial fibrillary acidic protein) 陰性、S-100蛋白強陽性、Leu-7陽性と oligodendroglioma

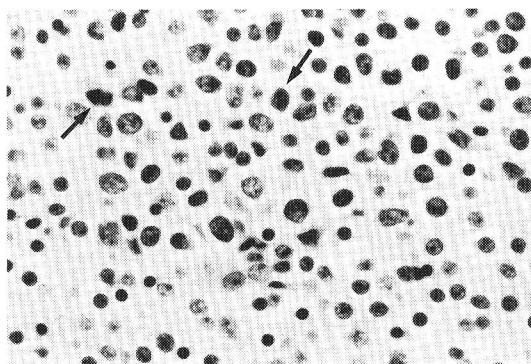


図11 病理組織学的所見

右前頭葉(図10強拡大), HE 染色, 矢印: 核クロマチンの増加と細胞分裂像

に矛盾しない所見であった。脊髄より得られた標本も同様の所見を呈した。

**手術後経過:** 術後、oligodendroglioma に対して当科にて、インターフェロン単独髄腔内投与 (IFN- $\beta$  300万 IU/day 連日8週間、V-P shunt 部より髄腔内投与) を試みたが、明らかな効果が得られなかったため、悪性脳腫瘍の治療に準じ、インターフェロンに加えて化学療法 (ACNU nimustine 1回125mg, 12週間あけて2回点滴静注)、放射線療法 (全脳照射180rads/day $\times$ 16日間、総計3,000rads, 4週間あけて全脊髄照射180rads/day $\times$ 16日間、総計3,000rads) の三者併用療法を1992年2月24日より開始した。

治療後、記憶力の改善、意欲の向上が認められ、

長谷川式簡易痴呆診査スケールで、3月10日の18 (predementia レベル) から4週間後31.5 (正常範囲内) と上昇, 改善を認めた。画像診断上も, 治療3ヵ月後の頭部MRI検査において多巣性病巣の数, 大きさが減少する等, 著明な改善が認められた。同時期の脊髄MRI検査では明らかな改善は認められなかったが, 脊髄症状においてもheel-knee-test等において, spinal ataxia, 筋力低下, 深部知覚障害等の軽快傾向を得, 日常生活における自発運動の活発化を認めたため, 1992年7月15日当科退院し, 外来で経過観察, 治療することとなった。

## 考 察

### 1. 慢性肉芽腫性髄膜炎

慢性に経過する髄膜炎の原因としては, 感染性のものと非感染性のものに分けられ, 代表的なものとしては以下のような病因が考えられる。すなわち, 感染性のものは結核, 真菌類 (クリプトコッカス, アスペルギルス他), リケッチア, スピロヘーター類 (梅毒, ライム病他), 脳寄生虫症や, 各種ウイルス感染症等であり, 非感染性のものはBehçet病, サルコイドーシス等である。特に, ウイルス感染症では亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) や進行性多巣性白質脳症 (PML), Creutzfeldt-Jakob病等の代表的 slow virus infection の他, 類似疾患としてSSPE様の進行性肉疹全脳炎やPML様の带状疱疹ウイルス多巣性白質脳炎等があり, またHAM (HTLV-1 associated myelopathy) や, HIV (human immunodeficiency virus) 感染症も鑑別としてあげられる。更に文献上は, コクサッキーA5ウイルスによる慢性脳炎や日本脳炎持続感染<sup>1)</sup>, RRSE (ロシア春夏脳炎) 後慢性脳炎<sup>2)</sup>等の他, 原因ウイルス不明の慢性ウイルス脳炎の報告が数多く認められる<sup>3)</sup>。今回我々は各種ウイルス抗体価を血清, 髄液につき調べたが, コクサッキーA10群の軽度上昇が認められた以外有意な結果は得られず, 繰り返し施行したウイルス分離も陰性であった。

頭部CT, MRI等の画像所見, および病理組織上肉芽腫性変化, 血管周囲への繊維増生と細胞浸潤の存在等よりはgranulomatous angiitis of the

nervous system<sup>4)</sup>も鑑別せねばならない。病因は未だ不明であり, リケッチア, マイコプラズマ, サイトメガロウイルス, 带状疱疹ウイルス等との関連が指摘されている<sup>4)</sup>。ステロイド剤が有効との報告が多いが<sup>5)~7)</sup>, 本症例はステロイド剤が無効であった点, また脳血管撮影にて血管壁の不整等有意な所見がなかった点等より, granulomatous angiitis of the nervous systemを積極的に支持する材料はない。

さて, 今回我々は以下の点より脳寄生虫症を疑い治療を開始した。すなわち, 1. 脳に限局もしくは主座をもつ炎症性疾患である点, 2. 急性でなく慢性経過をとり, かつ症状がやや変動 (増悪寛解) を示した点, 3. 髄膜と密接に関連し, 髄膜癒着による髄液循環障害を起こした点, また, 髄液の性状が出血 (漏血) の他, 肉漿滲出の存在を思わせる色調の変化を伴った点, 4. 髄膜炎はびまん性ながら, 脳底部に特に優位である点, 5. 病変は髄膜のみならず脳実質内にもあり, のう腫様病変の他, 血管炎や梗塞性変化の所見も認められた点, またのう腫様病変が両側大脳半球, 小脳, 脳幹, 脊髄といったる所に多巣性に認められた点等からである。しかし診断のための唯一の拠り所は血清学的検査であった。

広東住血線虫は本来ネズミを固有宿主とする寄生虫であるが, ヒトの中枢神経系に侵入していわゆる幼虫移行症を起こすとされ, 本邦では20例以上の報告がある<sup>8)</sup>。流行地は沖縄であるが, 本州でも関東地方をはじめ北は北海道に至るまで, 中間宿主のナメクジ, カタツムリや固有宿主のネズミからその感染が見いだされている<sup>8)</sup>。中枢神経系にのみ親和性をもつ点<sup>9)</sup>, 脳底部を中心に髄膜炎を起こし水頭症を併発した報告<sup>10)</sup>や, 髄膜炎の他myelitisやradiculitisを併発したとする報告<sup>11)</sup>もある点, 前述のごとく現在の日本でも感染の機会はある, また本症例の家族は有機栽培の野菜を嗜好していた点, 更には診断的治療を兼ねた駆虫剤の投与にて一時症状, 検査所見が改善した点より本症例を血清反応に基づいて広東住血線虫による脳寄生虫症として強く疑った。何故ステロイド療法後, 再投与された駆虫剤が無効となった



かは疑問であるが、ステロイド剤投与により幼虫症の原因である虫体側が変化変態し駆虫剤の効果が低下したか、あるいは宿主側が変化し免疫防御力が低下した等が推測された。

しかし以下のような、矛盾点も同時に挙げられた。第一に臨床経過が長いことである。11歳9カ月時を発症としても約5年、Guillain-Barré症候群罹患時を発症とすると、実に11年の経過となる。ネズミを固有宿主とするこの寄生虫の幼虫は、ヒトの中樞神経系の中ではそれ以上成育できず約1カ月で死滅すると言う<sup>8)</sup>。この感染症は一般的に良性で自然寛解することが多く、罹病期間も1～2カ月でこれ以上続くことは稀である<sup>12)13)</sup>。本症例のごとく数年の経過に及び、しかも神経学的異常が持続かつ進行しているものは他に報告がない。また、髄液及び組織標本より虫体が発見されず、蛍光抗体法による組織検索でも有意な所見が得られなかった点も問題が残る。更に、好酸球性髄膜炎の別名のごとく好酸球の増加は広東住血線虫感染症の重要な検査所見で、本症例ではこれが認められなかった点も典型的ではない。しかし、この点に関しては本症例の経過が非常に長かったため、もはや急性反応である好酸球増加が認められなくなったとの解釈も可能である。いずれにしても、本症例の慢性肉芽腫性髄膜炎の病因として脳寄生虫症を疑うことはできても確診には至らなかった。

## 2. 細胞異型を伴った oligodendroglioma

oligodendroglioma は慢性の経過を示す脳腫瘍で、原発性脳腫瘍の中の相対頻度は、日本脳腫瘍全国集計調査報告(1987)<sup>14)</sup>では約2%、悪性のものは0.2%となっている。更に同報告によると、発生部位は98%がテント上であり、5年生存率は57%、悪性のもので31%と言われている<sup>14)</sup>。本症例はCT, MRIにて多巣性の病変を示し、また脊髄にも同様の病変が見出され、脊髄生検にて播種と診断された。病理組織学的所見よりも細胞異型を伴った oligodendroglioma として矛盾はない。oligodendroglioma の周囲組織への浸潤様式は一般に arachnoid space あるいは pachymeninges への浸潤という形を取り、そのため髄腔内播種は

めずらしいことではない。Rubinstein<sup>15)</sup>は、oligodendroglioma のクモ膜下腔への緩徐な浸潤の結果、髄膜は慢性炎症に類似した像を呈し、水頭症を引き起こすと、また脳室壁に接して原発巣が目立たないこともあると記述している。本症例の画像上の変化を、ある脳室壁に近い、あるいはいずれかの脳表に接した原発巣から CSF pathway に沿って播種が起り、腫瘍細胞がそれぞれで増殖して多巣性のう腫様病変を生じたと推測することもできる。あるいは Guillain-Barré 症候群の臨床診断を下された時を発症とすると、逆に脊髄が原発巣で、ここから播種が起り、脳に多巣性変化を生じたと考えることもできるだろう。しかし、このように広範な分布を示す oligodendroglioma については、我々の知り得るかぎり今までに報告がない。また、病理組織上腫瘍細胞による desmoplastic change ではすまされない広範な髄膜の肥厚と比較的大きな、異物反応とされる肉芽腫の形成という慢性炎症を強く疑う所見が同時に存在していたのはまぎれもない事実である。oligodendroglioma の病理所見でこのような強い炎症性変化を認めたとする報告は皆無である。臨床症状のほとんどは慢性に経過した oligodendroglioma のみでも説明可能かもしれないが、髄液の高度異常所見(腫瘍細胞陰性)、駆虫剤に対する反応、病理所見、寄生虫血清反応等は oligodendroglioma 単独では説明しにくい。

## 3. 本症例の病因

病理組織学的所見より本症例が細胞異型を伴った oligodendroglioma の1例であることには何ら問題はない。そしてこれが、5歳の Guillain-Barre 症候群の診断を受けた時までさかのぼった長い経過の oligodendroglioma であると一元的に説明することも可能であろう。しかし我々は以下の視点より原因不明の慢性肉芽腫性髄膜炎が同時に存在している、もしくは先行して存在していたと考えたい。すなわち、(1) 長い臨床経過において画像上多巣性のう腫様病変が出現するよりかなり前に、発熱、嘔吐、傾眠傾向という脳炎もしくは髄膜炎を示唆するエピソードを数回繰り返していた点、(2) CT, MRI 等の画像上、病変の

主座が脳底部という結核その他慢性炎症を起こしやすい部位である点、また血管壁に沿った石灰化像、造影剤の血管周囲への漏出像、あるいは梗塞巣像等血管炎を強く疑わせる所見に富んでいる点、(3) 治療上ステロイド剤に反応せず、むしろ髄液所見および臨床症状が一時悪化した点、(4) 病理組織学検査にて、腫瘍性変化の認められない組織においても強い炎症反応が髄膜、血管周囲に認められた点等からである。

文献上腫瘍性変化に引き続き、その腫瘍の産生産物に対して周囲に慢性の肉芽腫性変化が起こることは散見される<sup>16)17)</sup>。しかし、本症例のごとく慢性炎症が腫瘍性変化と同時に、あるいは先行して存在していたとする報告は認められない。二つの独立した病態がどう関連しあったかは現時点では明らかにできないが、いずれにせよ慢性肉芽腫性疾患と脳腫瘍というそれぞれ独立した疾患が同時に存在し、後者の発生、発育に前者がかなり修飾を加え、病態を複雑化したものと思われる。

## 結 語

1. 5歳時 Guillain-Barré 症候群と診断されて以来、歩行障害、痙攣、健忘等10年以上に及ぶ長い経過の神経症状を示し、かつ原因不明で緩徐進行性であったため、脳脊髄生検術を施行した結果、慢性肉芽腫性髄膜脳炎の他 oligodendroglioma と診断された特異な1例を経験したので報告した。

2. 慢性炎症の原因としては広東住血線虫感染症が最も強く疑われたが、確診には至らなかった。

3. 二つの独立した病態が単なる同時合併例と言い切れるかどうか、腫瘍の発生、発育に影響を及ぼしていなかったかどうか、今後さらに検討していく必要があると思われる。

本論文の要旨は、第19回関東小児神経学研究会(1992年3月28日 日本都市センター)で発表した。付記: 本症例は投稿2ヵ月後、1992年10月4日脳内出血を併発し、死亡した。病理解剖の結果 ganglioneuroblastoma であることが判明した。このことに関しては別途報告予定である。

## 文 献

- 1) 今 裕, 高橋三郎, 高畑直彦ほか: 髄液よりコクサッキーA5の分離された慢性脳炎の1例. 臨床神経 14: 752-759, 1974
- 2) 小川道子, 大久保滉, 辻 靖弘: ダニ脳炎ウイルスにより起こった慢性進行性全脳炎—急性ダニ脳炎罹患13年後の再燃—. 臨床神経 13: 1-10, 1973
- 3) 長嶋淑子, 山田克浩, 宇尾野公義ほか: “進行性核上性麻痺”を呈した稀有なる慢性脳炎の1剖検例. 神経進歩 21: 538-547, 1977
- 4) 日下博文, 平野朝雄: Granulomatous angiitis of the nervous system の2例. 神経内科 21: 38-45, 1984
- 5) Rajjoub RK, Wood JH, Ommaya AK: Granulomatous angiitis of the brain: A successfully treated case. Neurology 27: 588-591, 1977
- 6) Faer MJ, Mead JH, Lynch RD: Cerebral granulomatous angiitis: Case report and literature review. Am J Roentgenol 129: 463-467, 1977
- 7) Rawlison DG, Braun CW: Granulomatous angiitis of the nervous system. First seen as relapsing myelopathy. Arch Neurol 38: 129-131, 1981
- 8) 福原 敬, 森岡正信, 平野貞一ほか: 好酸球性髄膜炎を呈し、血清学的に診断された広東住血線虫症の1例. 日内会誌 77: 1067-1071, 1988
- 9) Punyagupta S, Juttijudata T, Bunnag T: Eosinophilic meningitis in Thailand. Clinical studies of 484 typical cases probably caused by Angiostrongylus cantonensis. Am J Trop Med Hyg 24: 921-931, 1975
- 10) Prociv P, Tiernan JR: Eosinophilic meningoencephalitis with permanent sequelae. Med J Aust 147: 294-295, 1987
- 11) Kliks MM, Kroenke K, Hardman JM: Eosinophilic radiculomyeloencephalitis: An Angiostrongyliasis outbreak in American Samoa related to ingestion of Achatina fulica snails. Am J Trop Med Hyg 31: 1114-1122, 1982
- 12) Simpson TW, Yonamine T, Henzan E et al: Eosinophilic meningitis in Okinawa: Three suspected cases of Angiostrongyliasis in man. Am J Trop Med Hyg 19: 770-774, 1970
- 13) Reid R, Wallis WE: The chronic and severe forms of eosinophilic meningitis. Aust NZ J Med 14: 163-165, 1984
- 14) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査, Vol 6(1969-1981). 東京 (1987)
- 15) Rubinstein LJ: Tumors of the central ner-

- vous system. *In* Atlas of Tumor Pathology (2nd series, fascicle 6) pp85-104, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. (1972)
- 16) **Braylan RC, Long JC, Jaffe ES et al**: Malignant lymphoma obscured by concomitant extensive epithelioid granulomas: Report of three cases with similar clinicopathologic features. *Cancer* 39 : 1146-1155, 1977
- 17) **Holck S, Laursen H**: Prolactinoma coexistent with granulomatous hypophysitis. *Acta Neuropathol* 61 : 253-257, 1983
-