

ISSN 1348-2718

# NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 20 No. 1 2015

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

## 目 次

第19回日本神経感染症学会学術集会報告 .....	大原 義朗	
<b>会長講演</b> 忘れ去られていく風土病-野兎病の過去と現在- .....	大原 義朗	1
<b>合同シンポジウム「感染と神経免疫」</b>		
病原微生物とギラン・バレー症候群 .....	楠 進	5
サイトメガロウイルスが宿主細胞のガングリオシド合成系に与える影響 ～ウイルス感染後ギラン・バレー症候群の発症メカニズム解明のヒント～ .....	増田 道明 結城 伸泰	9
HTLV-I関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて .....	中村 龍文	13
多発性硬化症とEBウイルス .....	田中 正美	18
<b>シンポジウム I 「希少神経感染症」</b>		
希少神経感染症のoverview .....	石川 晴美 亀井 聡	22
PMLの非典型例と最近の動向 .....	中道 一生 林 昌宏、西條 政幸	30
腸管出血性大腸菌感染症による急性脳症の病態と治療戦略 .....	種市 尋宙	34
忘れてはいけない感染症—ツツガムシ病— .....	藤田 信也	40
<b>シンポジウム IV 「超高齢期時代における認知症患者の感染症対策」</b>		
認知症患者における呼吸器感染症対策 .....	大類 孝	44
認知症高齢者における感染症対策(広域災害時を含めて)と薬物療法総論 .....	高橋 孝 吉田 春乃	47
認知症高齢者において注意すべき腸管感染症とその対策 .....	馬場 尚志	52
認知症高齢者における疥癬の感染対策 .....	勝俣 道夫	56
<b>若手医師セミナー</b> 細菌性髄膜炎の診療について .....	佐光 一也	61
<b>教育講演</b> インフルエンザウイルスの生態 .....	村木 靖	67
<b>教育講演</b> 日本における重症熱性血小板減少症候群とダニ媒介性脳炎の流行 .....	西條 政幸	71
<b>若手研究紹介</b> Saffold virusの病原性解明～ウイルス学のおよび疫学的解析～ .....	姫田 敏樹	77
<b>若手研究紹介</b> 多発性硬化症における免疫セマフォリンSema4 ～疾患バイオマーカーとしての役割～ .....	甲田 亨 奥野 龍禎、南波 明子、高田 和城、オノラ ジョセフ、中辻 裕司、望月 秀樹	81
<b>特別講演</b> 血管留置カテーテル感染防止対策について .....	野田 洋子	85
<b>原 著</b>		
成人の細菌性髄膜炎における予後不良と関連する因子の検討 .....	山田 丈弘 今井 啓輔、濱中 正嗣、山崎 英一、傳 和真、山本 敦史	90
<b>症例報告</b>		
頭部MRI・MRAにて継時的変化を認めた帯状疱疹罹患による二次性脳梗塞の一例 .....	野田 和人 佐野 謙、入江 研一、水田 滋久、頼田 章子、 貴田 浩志、三浦 史郎、谷脇 考恭、綾部 光芳	96
Garcin症候群を呈したムコール症の1例 .....	安本 明弘 丹羽 淳一、福岡 敬晃、角田 由華、泉 雅之、中尾 直樹、道勇 学	101
役員一覧 .....		
会則 .....		
投稿規定 .....		
投稿承諾書 .....		
編集者 .....		

# 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会を終えて

第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会会長 大原義朗

(金沢医科大学医学部微生物学講座)

第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会と第 26 回日本神経免疫学会学術集会の合同学術集会が、2014 年 9 月 4 日（木）、5 日（金）、6 日（土）の三日間にわたり、金沢歌劇座で開催されました。参加者は 671 名に上り、多くの先生方に金沢に来ていただき、本当に感謝申し上げます。

2010 年、第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会（2014 年開催）会長が金沢医科大学の大原に決定しました。翌年、第 26 回日本神経免疫学会学術集会（同じく 2014 年開催）会長が金沢医科大学の松井教授に決定しました。「神経感染」と「神経免疫」は表裏一体ですので、いつかは合同学術集会を考えようという話があったことから、自然の流れで 2014 年の学術集会を合同で開催するということになりました。今回の合同学術集会の特徴は、可能な限り二つの学会を融合させたプログラムを企画したことです。具体的には一般口演の三つのセッションを合同としました。またポスターとケーススタディのセッションも合同であり、シンポジウム一つも合同で行われました。さらに両学会が力を入れている「若手の育成」を目指した二つのプログラム、「若手研究者による研究紹介」と「若手医師のためのセミナー」も合同企画としました。

さて「日本神経感染症学会総会学術集会」では会長講演に加えて、二つの特別講演、二つの教育講演、三つのシンポジウム（内一つは合同企画）を企画しました。加えて、さらなる若手医師の育成を目指し、学部学生 / 初期研修医のセッションも新たに設け、三題の応募がありました。会長講演では「忘れ去られていく風土病 - 野兎病の過去と現在 -」と題し、日本で独自に野兎病の疾患概念を打ち立てた大原八郎の業績および本邦で発生した約 1,400 例を基に疫学、臨床、治療などが説明されました。特別講演では、本当にタイムリーに、国立感染症研究所・倉根一郎副所長に「デング熱」の基礎的概念、臨床および本邦の現状をまとめていただきました。講演後ちょうど新宿でも患者が発生したため、先生は急遽東京に呼び戻されるというハプニングもありました。教育講演では、同じく国立感染症研究所の西條政幸ウイルス第一部部長に、これも今話題のダニ媒介性である「重症熱性血小板減少症候群（Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome、SFTS）」について、SFTS の発見から現況までを話していただきました。日本神経感染症学会では現在医師以外の方々への会員増加を目指しており、その一環として金沢医科大学病院の野田洋子感染管理看護師に「血管留置カテーテル感染防止対策について」と題して、特別講演をお願いしました。

なお学術分野に加えて、「合同懇親会」が学会中日の 5 日 19 時過ぎから金沢城内五十軒長屋で開催されました。女性だけの“DIA +”による和太鼓の出迎えを受け、約 300 名が参加し、北陸三県の銘酒と鮨を味わいながら、終始和気藹々とした雰囲気の中で歓談が続きました。

このように、初めての合同学術集会は成功裏の内に終了しました。来年 3 月 14 日に北陸新幹線が開業することから、県外の方々には新幹線開業前の古き金沢情緒を楽しむ最後の機会となったかもしれません。

2015 年 3 月吉日

## 会長講演

忘れ去られていく風土病  
－野兎病の過去と現在－

大原義朗

Key Words: 野兎病、歴史、疫学、臨床、生物テロリズム

## はじめに

アメリカにおける最初の研究は、1911年～1912年にかけてツラレ地方におけるリスの間でのペスト様の疾患が流行し、McCoyとChapinが病原菌を分離し、*Bacterium tularensis*と命名した。その後、Edward Francisがこの疾患に多大なる貢献をしており、その功績から*Francisella tularensis*と属名が変更している<sup>1,2)</sup>。本邦ではもうほとんど患者の発生はみないが、北欧、ロシアでは今でも多くの患者が発生しており、盛んに研究が行われている。またバイオセーフティーレベル3であり、欧米では生物兵器としての一つとして位置づけられている。本稿では本邦の野兎病に関し、その歴史、疫学、臨床症状、現況とバイオテロリズムについて概説したい。

## 歴史

わが国ではすでに1837年水戸藩の侍医であった本原棗軒が、その著書である“瘍科秘録”中に“食兎中毒”として野兎病を記載している。これが野兎病の記載としては世界最古のものである<sup>1)</sup>。

大原八郎は明治15（1882）年福島県伊達郡伊達町で阿部平次郎の4男として生まれている。安積中学から東北学院を経て、第二高等学校に入学、さらに京都帝国大学医学部に進学した。明治44（1911）年京都帝国大学在学中に大原家の一人娘である「りき」と結婚し、大原家の婿養子となった。

さて大正13年（1924年）1月7日福島県福島市の大原病院の皮膚科を3名の患者（農婦と二人の息子）が受診した。「12月28日生きた野兎を捕らえ、次男

に剥皮させ、長男が料理したところ、日ならずして3名ともに発熱し、腋の下にグリグリができた」とのことであった。皮膚科の医師は梅毒性のもと思ったが、いかにも奇妙なのでたまたま来合わせた大原八郎に相談した。八郎が再度問診をしてみると、同じような病気の村人が他にも多数いることが分かった。そこで他地方の医師仲間にお問い合わせしてみると、福島市のみならず、福島県浜通り地方、山形県、宮城県にも同様な患者を診たという。この3名が大原病院最初の野兎病患者である。しかし、同じころ宮城県でも同じような患者（4名）が発生し、東北大学附属病院杉村外科を受診しており、この疾患の研究を始めている。

大正14（1925）年3月12日、大原はこれらの症例を「実験医報」に発表した。その2日後（3月14日）に、東北帝国大学の青木らが細菌学的研究を、ついで同大学の武藤らが一般症例について「東京医事新誌」に報告した。しかし、大原の報告と青木・武藤らの報告は、同じ疾患を扱っているにもかかわらず、その病因の解釈に大きな違いがあった。すなわち大原は細菌説を、東北帝国大学はスピロヘータもしくは濾過性病原体（現在のウイルス）説を提唱した。

臨床医であった大原の細菌説を、細菌学教授である青木は否定していた。大原の盟友である京都帝国大学・衛生学教授戸田正三は大原の説に賛同し、物心ともに応援した。

大原は野兎からの感染を証明するために妻りき、看護婦、人夫の手背に斃死野兎の心臓血を塗布した。看護婦および人夫は10分後に石鹸で洗い、昇汞水で消毒した。りきに対しては20分放置してから、同様に消毒した。その結果、りきだけが二日後に発熱、塗布側の腋窩リンパ節の腫大で発症し

た。大原は麻酔薬が細菌の分離に影響を及ぼすことを懸念し、りきのリンパ節を麻酔なしで剔出した。なおこの人体実験はりきが自発的に申し入れたものといわれている。

さらにFrancis の論文を読んだ大原は日本語の論文をそのまま Francis に送った。大原の日本語の論文を受け取ったFrancisは同僚のMoore（横浜在住の経験あり）による英訳で野兎病とTularemiaが同一疾患であることを確信し、実験的に証明して、JAMAに発表した<sup>3)</sup>。なおFrancisの論文の直前に野口英世のスピロヘータに関する論文が掲載されている（Abnormal Bacteria fragella in cultures）。二人が同じ福島県の出身であることを考えると、不思議な偶然である。同年、大原は二つの英文論文を発表している<sup>4)</sup>。1939年、大原のもとに第三回国際微生物学会からの招待状が届いた。9月2日New Yorkでの発表は成功裏に終了し、大原の研究が世界的に認められた日となった。

なお本邦の野兎病を語るうえで、大原の熱き支援者2名を忘れてはならない。まず戸田正三博士。京都帝国大学衛生学教授であり、のちに金沢大学初代学長となる。京都帝国大学時代からの大原の盟友であり、大原の研究を支え、大原らの研究に反対の意見をもつ東北帝国大学の研究者との論争に終止符を打った。つぎに中島健三氏。東京帝国大学文学部講師であり、フランス文学者および評論家として名高い。大原の長女京子と結婚し、野兎病研究のよき理解者である。

## 野兎病菌

グラム陰性の短桿菌（ $0.2 \times 0.3 \sim 0.7 \mu\text{m}$ ）である<sup>2)</sup>。普通培地では発育せず、特殊培地を必要とする。多形性が強く、特有の像はない。そのため、菌染色による形態観察による同定困難である。類似菌として、*F. novicida*, *F. philomirgia*があり、血清学的に鑑別する。*Brucella*属菌との間に交差凝集反応を有する<sup>2)</sup>。おもに生化学的性状から三つの亜種（subspecies）に分類される。subsp. *tularensis*は北アメリカのみに分布。強毒種であり、生物兵器として利用されうる。subsp. *holarctica*は北アメリカからユーラシアに分布。弱毒種であり、日本の野兎病菌（*F. tularensis holarctica* var. *japonica*）もこの亜種に含まれる。subsp. *mediaasiatica*は中央アジアの一部に分布し、比較的弱い毒力を呈する。

## 疫学

本邦では現在まで約1,400例の患者が発生している<sup>5)</sup>。その分布は群馬、神奈川、山梨を除く長野－愛知以東の全県であり、その他は京都府、福岡県である。東北地方と千葉県、茨城県が最も濃厚な汚染地帯といえる<sup>5)</sup>。便宜的に、第二次世界大戦を境に三つの時期（1924-1944年、1945-1965年、1966-1994年）に分けて、年次別発生状況をみてみる。第二次世界大戦終了前の20年間（1924-1944年）は年間13.8例であるが、終了後の20年間（1945-1965年）は64.5例、特に1948年から1965年までは年間50例から80例の患者が発生している。これに続く約30年間は患者の発生が全国的に減少し、1994年以降はほとんど患者の発生はない。1999年に千葉県で1例、2008年に青森、福島、千葉の各県で合計5例が発生したのみである<sup>6)</sup>。

ついで月別発生状況に関しては、明らかに二峰性である<sup>5)</sup>。一つのピークは12月を中心として11月から1月の3ヵ月間であり、その60%が集中している。もう一つは5月を中心とした4月から6月にかけての3ヵ月である。本邦ではほとんどの症例が野兎との接触によって起こるので、この時期に感染野兎とヒトとの接触の機会が多くなるものと思われる。冬期には山野の見通しがよくなり、感染野兎の捕獲が容易になったり、寒さのために腐りにくかったりするからであろう。また春に患者が増えるのは山菜採りなどで山野に入る機会が増えるからであろう。

年齢別発生状況は、次第に高齢化の傾向をたどっている<sup>5)</sup>。また男女別発生状況に関しては、女性患者の発生数が明らかに増加傾向にある<sup>5)</sup>。これらは農山村に留まる青年人口の減少、老人人口の絶対的増加、農業運営の主体が老人や女性に移行している、などの社会情勢を反映しているものと思われる。

さて野兎病の感染様式であるが、全症例の94%が野兎からの感染であり<sup>5)</sup>、これが本邦の特徴である。またその大部分は剥皮作業・料理で感染している。節足動物（特にマダニ）による感染は全体の1.2%に過ぎないが、近年その数は増加している<sup>7)</sup>。欧米では感染野兎に汚染された水、食物からの感染および吸入による感染も報告されている<sup>1)</sup>。なおヒトからヒトへの感染はない。

## 臨床症状

まず感冒様の全身症状で始まる。悪寒戦慄、筋肉痛、関節痛とともに突然の発熱（38～40℃）が出現。

放置しておけば4～5日でいったん下熱するが、再び弛張熱となって長く続く。もう一つの特徴は所属リンパ節の腫脹であり、重症化すれば膿瘍を形成する。圧痛が主であり、自発痛は軽度である。潜伏期は7日以内が76%であり、特に3日目がピークである<sup>4)</sup>。

野兎病の病型分類は議論のあるところであり、米国の分類をそのまま本邦の野兎病に当てはめることはできない。本邦では1)リンパ節腫脹を伴うタイプと2)リンパ節腫脹を伴わないタイプに分ける<sup>4)</sup>。リンパ節腫脹を伴うタイプは、菌の侵入部位である皮膚の原発巣に潰瘍を認めるものを「潰瘍リンパ節型」とし、皮膚の初感染部位が不明で、局所リンパ節腫脹を主とするものを「リンパ節型」とする。菌の侵入部位が皮膚以外のものはそれぞれ独立の病型とし、「扁桃リンパ節型」、「眼リンパ節型」、「鼻リンパ節型」とする。リンパ節腫脹を伴わないタイプは、表在リンパ節腫脹を伴わず、腸チフスと紛らわしい発熱を主症状とするものを「類チフス型」、表在リンパ節腫脹を伴わず、胃症状を主とするものを「胃型」とする。本邦では「胃型」は急性腹症で発症した1例のみである。欧米ではこれらに加えて、肺炎症状を呈する「肺型<sup>1)</sup>」があるが、本邦では報告されていない。本邦では野兎の捕獲・調理の際の接触感染によって起こることがほとんどであるので、リンパ節型、潰瘍リンパ節型で全症例の83%を占める。また原発巣の明らかな潰瘍リンパ節型は、原発巣不明のリンパ節型の1/3に過ぎず、本邦の特徴である。さら腋窩および肘部のリンパ節腫脹が多く、加えて右側よりも左側に多いことも本邦の特徴である<sup>4)</sup>。通例、利き手の反対側で野兎を押さえて剥皮・料理をすることから、本邦では右利きが多いことを反映しているのであろう。

## 診断

まず、“野兎病”という病気を念頭に置かねばならない<sup>2)</sup>。初発症状だけでは感冒と誤診されかねない。診断のポイントは、1)野兎との接触の既往、そして2)リンパ節腫脹の有無である。確定診断は菌分離であるが、すでに抗生物質の投与を受けた患者からの菌分離はきわめて困難である。一般に、原発巣（潰瘍）、摘出リンパ節、リンパ節穿刺液からの分離率は高いが、尿および血液からの分離率は低い。野兎病菌は普通寒天培地では生育しないので、特殊培地（豚肝ヘモグロビン培地、ユーゴン血液寒天培地）が必要である<sup>2)</sup>。補助診断としては微量凝

集法<sup>8)</sup>が最も迅速な血清診断法であったが、PCRの登場によりその座を奪われた。

## 治療および予後

$\beta$ -ラクタム剤は無効であり、ストレプトマイシンとテトラサイクリンを併用する。化膿リンパ節では穿刺排膿、症例によってはストレプトマイシンを注入する<sup>2)</sup>。本邦の野兎病株は弱毒性であり、症状は比較的軽く、全身に波及することはほとんどない。これまで、本邦では死亡例はない。

## バイオテロリズムと野兎病の現況

野兎病菌の強毒株 (subsp. *tularensis*) はきわめて感染力が強く、わずかに10個で感染が成立する。ちなみに炭疽菌では8,000から50,000個といわれている。そして強毒株で肺炎が起これば、その死亡率30～60%に上る。また治療しない場合、症状は数週から数ヶ月持続し、患者は衰弱する。大量殺戮というより大規模混乱を起こすことで、生物兵器としての意味がある。米国の500万人規模の都市の上空で、野兎病菌強毒株50kgをエアロゾル散布されたと仮定すると、25万人発症（内1万9千人死亡）、感染者の症状は数週間持続し、再発は数ヶ月続く。さらに経済的被害は、暴露10万人あたり54億ドルに上る<sup>9)</sup>。この想定被害額は炭疽菌の1/5であるが、ブルセラ菌の10倍に匹敵する。

現在、患者の発生はほとんどないが、自然界の野兎病は終息していない。実際、北欧（スウェーデン、ノルウェー）では、年間まだ多くの患者が発生している。最近レクリエーション等で山野に入り込む機会が多くなっていることも加味し、臨床家としては頭の片隅に置いておくべき疾患であろう。

## 文献

- 1) Penn, RL: *Francisella tularensis* (Tularemia) . In Madell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett JE, Dolin R, and Blaser MJ, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015, pp. 2590-2602.
- 2) 大原義朗: 野兎病 (Tularemia)、動物由来感染症－その診断と対策－、神山恒夫、山田章雄、真興交易医書出版部、東京、2003、pp. 209-213.
- 3) Francis E and Moore D: Identity of Ohara's disease and tularemia. JAMA 86: 1329-1332, 1926.

- 4) Ohara T, Sato T, Fujita H, et al: Clinical manifestations of tularemia in Japan –Analysis of 1,355 cases observed between 1924 and 1987–. Infection 19: 1-4, 1991.
- 5) Ohara Y, Sato T and Homma M: Epidemiological analysis of tularemia in Japan (*yato-byo*) . FEMS Immunol Med Microbiol 13: 185-189, 1996.
- 6) 厚生労働省 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekku-hansenshou06/>
- 7) Ohara Y, Sato T and Homma M: Arthropod-borne tularemia in Japan: Clinical analysis of 1,374 cases observed between 1924 and 1996. J Med Entomol 35: 471-473, 1998.
- 8) Sato t, Fujita H, Ohara Y, et al: Microagglutination test for early and specific serodiagnosis of tularemia. J Clin Microbiol 2372-2374, 1990.
- 9) University of Alabama at Birmingham (2013) : <http://www.bioterrorism.uab.edu/CategoryA/tularemia/tularemia.pdf>

## 病原微生物とギラン・バレー症候群

## 楠 進

【要旨】ギラン・バレー症候群（GBS）では、発症前に感染が高率にみられるのが特徴のひとつである。先行感染の病原体が同定できるケースは少ないが、同定されたなかでは消化器感染の原因菌である*Campylobacter jejuni*が多い。*C. jejuni*の菌体表面にはガングリオシド様のリポオリゴ糖が存在し、感染に対する免疫反応として産生された抗体が、抗ガングリオシド抗体として神経系細胞の膜表面のガングリオシドに結合して神経障害をきたすというメカニズム（分子相同性機序）が考えられている。また*C. jejuni*とGBSの病態については、*Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells (C-Dps)の神経障害作用や、*C. jejuni*の糖鎖を認識するSiglec 7等をもつ免疫担当細胞の病態への関与の可能性なども検討されている。マイコプラズマ肺炎後のGBSではミエリンの抗原であるGalactocerebroside (Gal-C)に対する抗体が陽性となるが、病原体である*Mycoplasma pneumoniae*にはGal-Cと同じ $\beta$ -galactosyl基をもつ糖脂質が存在することから、やはり分子相同性機序による抗体産生が考えられる。GQ1b抗体はGBSの亜型であるFisher症候群および関連疾患に特異的にみられる。消化器感染が先行する場合は*C. jejuni*が原因菌であることが多いが、大部分の症例では呼吸器感染が先行しており、その病原体は不明のことが多い。GBSの病態には先行感染の病原微生物が大きく関与しており、今後のさらなる詳細な検討が必要である。

**Key Words:** *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, ガングリオシド、Galactocerebroside、ギラン・バレー症候群

## はじめに

ギラン・バレー症候群（GBS）は、急性の運動麻痺を主体とする末梢神経障害であり、自己免疫機序により発症する。高率（約7割）に、発症前に先行する感染がみられるのも特徴のひとつである。

平成12年度の免疫性神経疾患調査研究班の報告では、GBSで前駆症状のみられた症例のなかで、呼吸器症状の先行が約60%、消化器症状の先行が約30%であったと記されている<sup>1)</sup>。先行感染の病原体が同定できるケースは少ないが、同定されたなかでは、消化器感染の原因菌である*Campylobacter jejuni*が多く、Cytomegalovirusや*Mycoplasma pneumoniae*の感染が確認される例もある。

GBSでは、神経系の細胞膜表面に存在する糖脂質に対する抗体が急性期血中にみられることが多い<sup>2)</sup>。糖脂質抗体は、診断に役立つだけでなく、少なくとも一部のものは、抗原の局在部位に特異的に結合し

て神経障害に直接関与することが示され、糖脂質抗体産生機序には、先行感染の関与が考えられている。

本項では、*C. jejuni*感染とGBS、マイコプラズマ肺炎とGalactocerebroside (Gal-C)抗体、GQ1b抗体関連疾患の先行感染についての知見を述べる。

1) *C. jejuni*感染とGBS

*C. jejuni*感染後に発症するGBSでは、急性期血中にGM1, GD1a, GalNAc-GD1aなどのガングリオシドに対するIgG抗体が検出されることが多く、電気生理学的には軸索障害型のことが多い<sup>2)</sup>。GM1抗体陽性GBS患者から得られた*C. jejuni*の菌体表面にはGM1様のリポオリゴ糖が存在し、感染時の菌体に対する免疫反応としてGM1に対する抗体が産生される（分子相同性機序）。そしてGM1抗体はRanvier絞輪部に作用し、補体介在性の神経障害をきたすと考えられている<sup>3)</sup>。またGQ1b抗体は、GBSの亜型であるFisher症候群および関連疾患でみられる。

GQ1b抗体陽性症例の先行感染は呼吸器感染が多いが、*C. jejuni*感染後にもGQ1b抗体がみられることがある。そのような場合には、先行感染の原因となった*C. jejuni*にはGQ1b類似の糖鎖構造がみられる。

*cst-II*遺伝子は、*C. jejuni*のガングリオシド様のリポオリゴ糖の合成に参与する遺伝子であるが、*cst-II*遺伝子の多型 (Asn 51あるいはThr 51) によりリポオリゴ糖の糖鎖構造が決定されることが報告された<sup>4)</sup>。Asn 51をもつ*C. jejuni*はGQ1b類似のエピトープをもち、感染後に発症する症例ではGQ1b抗体陽性の頻度が高く、眼球運動麻痺や運動失調がみられる頻度が高い。一方Thr 51をもつ*C. jejuni*はGM1やGD1a類似のエピトープをもち、感染後の症例ではGM1抗体やGD1a抗体が陽性となり四肢麻痺がみられる頻度が高いことが示されている。

*C. jejuni*とGBSの病態については、ガングリオシド抗体以外の関与の可能性も報告されている。*Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) が、傍絞輪部のミエリンの detachmentを引き起こすことが示され<sup>5)</sup>、またC-Dpsおよびそれに対する抗体が*C. jejuni*感染後のGBSで高頻度に見られることが報告された。一方、単球やNK細胞に存在するSiglec 7が*C. jejuni*のシアル酸をもつ糖鎖を認識することも示されたことから、それらの免疫担当細胞の病態への関与の可能性も考えられる<sup>6)</sup>。*C. jejuni*感染とGBSについては、今後これらの因子についても検討が必要である。

## 2) マイコプラズマ肺炎とGalactocerebroside (Gal-C) 抗体

Galactocerebroside (Gal-C) は、中枢神経と末梢神経の両者のミエリンに存在する糖脂質である。ウサギをGal-Cで感作すると脱髄性ニューロパチーの動物モデルが作成され、Gal-C抗体は脱髄を引き起こす因子であることが報告されている<sup>7)</sup>。

われわれは、Gal-C抗体がマイコプラズマ肺炎後のGBSの急性期血中に高頻度に見られることを見出した<sup>8)</sup>。マイコプラズマ肺炎後のGal-C抗体の産生も、分子相同性機序による可能性が考えられたため、その検討を行った。まず、Gal-C抗体陽性の患者血清をマイコプラズマ菌体から作成されたマイコプラズマ抗原試薬と反応させたのちに抗体活性を測定すると、抗体活性はほとんど吸収された<sup>9)</sup>。つぎに、マイコプラズマ菌体から脂質成分を抽出して分析すると、菌体には多くの糖脂質が存在し、患者血中抗体はそれらの糖脂質に強く反応することも確認された。さらにGal-Cをウサギに免疫して得られたGal-C

抗体も、マイコプラズマ菌体の糖脂質に反応することが分かった。以上よりマイコプラズマ肺炎後のGal-C抗体の産生も分子相同性機序によることが示された<sup>9)</sup>。また肺炎マイコプラズマの一部の糖脂質抗原が、Gal-Cと同じく $\beta$ -galactosyl基をもつことも報告されている<sup>10)</sup>。

上記のように、動物モデルでGal-C抗体は脱髄を引き起こすことが示されているため、患者血中のGal-C抗体も脱髄に関与すると考えられる。しかし、同抗体はマイコプラズマ肺炎後で神経症状のない症例においても、頻度は神経症状のある例より低いが見られることがある<sup>11)</sup>。したがって脱髄を起こすためにはGal-C抗体の上昇のみではなくなんらかのほかの要因の関与も必要と考えられる。

Gal-C抗体陽性のGBSの臨床的特徴については、脱髄型が実際に多いのかどうかを含めて、多数例の検討がなく議論のあるところであった。そこで、われわれは47例のGal-C抗体陽性例のデータを解析した。その結果、Gal-C抗体陽性GBSは、電気生理学的検討<sup>12,13)</sup>では脱髄型が多いこと、またマイコプラズマ肺炎後の症例が多いことが確認された(表1、2)<sup>14)</sup>。さらに、感覚障害をきたす例が多いこと、および自律神経障害の頻度が高いことが見い出され(表2)、感覚障害については、電気生理学的にも確認された<sup>14)</sup>。Gal-C抗体が感覚障害および自律神経障害に関連するメカニズムについては、今後さらに検討が必要と考えられる。

## 3) GQ1b抗体関連疾患の先行感染

IgGタイプのGQ1b抗体は、GBSの亜型で急性単相性の経過で眼球運動麻痺と運動失調をきたすFisher症候群で高率(約9割)に陽性となる<sup>2,15)</sup>。また四肢の運動麻痺をきたすGBSで眼球運動麻痺や運動失調を伴う例、Fisher症候群の症状に加えて中枢神経障害も伴うBickerstaff型脳幹脳炎、眼球運動麻痺と運動失調のどちらか一方のみのFisher症候群の不全型などでも高率に陽性となる。すなわち、GBSと同様の機序で眼球運動麻痺あるいは運動失調をきたす場合に陽性となる抗体である。GBSでGQ1b抗体が陽性の場合にはレスピレーター使用例が多いことも知られる<sup>16)</sup>。GQ1bガングリオシドの生化学的分析および免疫組織化学的検討から、眼球運動を支配する脳神経(III, IV, VI)の傍絞輪部や一部の後根神経節細胞、あるいは神経筋接合部がGQ1b抗体の標的と考えられている。

GQ1b抗体陽性例の先行感染は、どの病型をとる場合も多くは呼吸器感染であるが、感染因子が同定

表1 GBSのGal-C抗体陽性例と陰性例の電気生理学的分類の比較（文献<sup>14)</sup>より引用）

	Gal-C抗体陽性 例数 (%)	Gal-C抗体陰性 例数 (%)
全体	41	119
Haddenの基準による分類 <sup>12)</sup>		
demyelinating	22 (54)	58 (49)
axonal	0 (0)	10 (8)
equivocal	19 (46)	46 (39)
normal	0 (0)	5 (4)
Hoの基準による分類 <sup>13)</sup>		
AIDP	20 (49)	51 (43)
AMAN	5 (12)	23 (19)
unclassified	16 (39)	45 (38)
normal	0 (0)	0 (0)
inexcitable	0 (0)	0 (0)

表2 GBSのGal-C抗体陽性例と陰性例の臨床的特徴の比較（文献<sup>14)</sup>より引用）

	Gal-C抗体陽性 例数 (%)	Gal-C抗体陰性 例数 (%)	
全体	47	119	
感覚神経障害あり	41 (87)	79 (66)	p=0.012
自律神経障害あり	13 (28)	10 (8.4)	p<0.01
呼吸器感染の先行	35 (74)	32 (27)	p<0.01
マイコプラズマ肺炎の先行	20 (43)	2 / 103* (1.9)	p<0.01

\*119例中103例からデータが得られた

されることは少ない。一方、消化器感染が先行する場合には*C. jejuni*が病原体のことが多い。

インフルエンザウイルス感染後にGBSをきたす例がある。インフルエンザ感染後のGBSについて検討したところ、ガングリオシド抗体陽性例が存在し、抗体の種類としてはGQ1b抗体が比較的多かった。インフルエンザ感染におけるガングリオシド抗体産生機序については、今後の検討が必要である。

### おわりに

GBSの病態には、先行感染が密接に関連する。先行感染の病原微生物のもつ糖鎖と神経系細胞表面の糖脂質の糖鎖が類似しており、分子相同性機序により産生された糖脂質抗体が神経障害を引き起こすと

いうメカニズムが明らかになってきた。しかし、病原体が同定できない症例も多く、また特定の先行感染因子との関連が明らかではない抗体も存在する。また感染に伴う糖脂質抗体以外の因子の病態への関与の可能性もあり、さらなる検討が必要である。

### 文献

- 1) 荻野美恵子、斎藤豊和、有村公良、ほか：Guillain-Barré症候群の全国調査－第3次調査結果を含めた最終報告－、厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書（班長 納光弘）、p99-101, 2001.
- 2) Kaida K, Kusunoki S: Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré

- syndrome and Fisher syndrome: Mini-review. *J Neuroimmunol* 223: 5-12, 2010.
- 3) Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, et al: Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 27: 3956-3967, 2007.
  - 4) Koga M, Takahashi M, Masuda M, et al: *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 65: 1376-1381, 2005.
  - 5) Piao H, Minohara M, Kawamura N, et al: Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by *Campylobacter jejuni*. DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci* 288: 54-62, 2010.
  - 6) Avril T, Wagner ER, Willison HJ, et al: Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 7 mediates selective recognition of sialylated glycans expressed on *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharides. *Infect Immun* 74: 4133-4141, 2006.
  - 7) Saida T, Saida K, Dorfman SH, et al: Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* 204: 1103-1106, 1979.
  - 8) Kusunoki S, Chiba A, Hitoshi S, et al: Anti-Gal-C antibody in autoimmune neuropathies subsequent to mycoplasma infection. *Muscle Nerve* 18: 409-413, 1995.
  - 9) Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I: Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: Evidence of molecular mimicry. *Neurology* 57: 736-738, 2001.
  - 10) Miyachi A, Miyazaki A, Shingu Y, et al: Synthesis and absolute structures of *Mycoplasma pneumoniae*  $\beta$ -glyceroglycolipid antigens. *Carbohydr Res* 344: 36-43, 2009.
  - 11) Kusunoki S, Takizawa H, Kanazawa I: Infection by *Mycoplasma pneumoniae* induces serum antibody against Gal-C. *Muscle Nerve* 19: 257-258, 1996.
  - 12) Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al: Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group: Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical association and outcome. *Ann Neurol* 44: 780-788, 1998.
  - 13) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al: Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 118: 597-605, 1995.
  - 14) Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, et al: Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody. *J Neurol Sci* 337: 55-60, 2014.
  - 15) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al: Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 43:1911-1917, 1993.
  - 16) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, et al: Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 62: 821-824, 2004.

## サイトメガロウイルスが宿主細胞のガングリオシド合成系に与える影響 ～ウイルス感染後ギラン・バレー症候群の発症メカニズム解明のヒント～

増田道明<sup>1</sup>、結城伸泰<sup>2</sup>

**【要旨】** ギラン・バレー症候群（GBS）には、サイトメガロウイルス（CMV）の先行感染を認める症例が少なからずあり、患者血清中にGM2ガングリオシドに対する自己抗体が検出される。また、CMV感染ヒト培養細胞の表面に、抗GM2抗体と反応する分子の存在が報告されている。われわれは、ヒト培養細胞にCMVを感染させ、ガングリオシド合成系に与える影響を解析した。その結果、CMV感染細胞ではGM2合成酵素遺伝子のmRNA量やGM2の産生が増加することを見出した。すなわち、CMV感染に続発するGBSの発症には、宿主細胞におけるGM2産生の増加を介した免疫病理学的機序が関与する可能性があると考えられる。

**Key Words:** サイトメガロウイルス、ギラン・バレー症候群、ガングリオシド、遺伝子発現

ギラン・バレー症候群（GBS）は、急性の運動麻痺をきたす末梢神経障害を主徴とする難治性神経疾患であり、年間10万人あたり1～2人が発症する。細菌やウイルスによる腸管感染症や呼吸器感染症に続発する症例が多く、患者血清中にはガングリオシドに対する自己抗体が検出される<sup>1)</sup>。GBSの先行感染として最も多いのはカンピロバクター (*Campylobacter jejuni*) による急性胃腸炎であり、約30%を占める。カンピロバクター感染に続発するGBSは分子相同性 (molecular mimicry) による自己免疫疾患であることが明らかにされている<sup>1)</sup>。具体的には、カンピロバクターの外膜を構成するリポオリゴ糖がGM1 やGD1aといったガングリオシドと共通する糖鎖構造を有し、患者血清中にこれらのガングリオシドに対するIgG抗体が誘導される。その自己抗体が末梢運動神経の軸索に存在するGM1やGD1aと結合して補体を活性化し、電位依存性ナトリウムチャネルのクラスター消失や髄鞘の離開を引き起こす結果、伝導障害が起こり、運動麻痺を呈する。カンピロバクター表面の糖鎖構造を規定するリポオリゴ糖合成酵素の遺伝子には多型があり、その多型とGBS発症の有無や発症したGBSの病型とのあいだに相関がみられることも知られている<sup>2)</sup>。

一方、GBSの発症に先行する感染の原因として、サイトメガロウイルス（CMV）も頻度が高い。

CMVはヘルペスウイルス科βヘルペスウイルス亜科に属し、ヒトヘルペスウイルス5型（HHV-5）とも呼ばれる。垂直感染による先天性巨細胞封入体症や難聴、日和見感染による肺炎や網膜炎などは臨床的に問題となるが、通常は小児期に不顕性感染を起こし、成人の多くはCMVに対する抗体を保有している。CMV感染に続発するGBSについては、1967年に最初の例<sup>3)</sup>が報告されて以降、疫学研究も行われ、現在ではGBS全体の約13%がCMVの先行感染を伴うと考えられている<sup>4)</sup>。

カンピロバクター感染に続発するGBSとCMV感染に続発するGBSでは、患者の性別や好発年齢、病型などに異なる傾向がみられている（表1）。特筆すべきなのは、カンピロバクター感染に続発する場合、前述のようにGM1やGD1aに対するIgG抗体が患者血清中に検出されるのに対し、CMVに続発するケースではGM2ガングリオシドに対するIgM抗体が検出されることである<sup>5,6)</sup>。また、CMV感染ヒト培養細胞の表面には、抗GM2抗体と反応する分子が存在するという報告もある<sup>7)</sup>。したがってCMVに続発するGBSの発症には、CMV感染細胞におけるGM2産生の変化を介する免疫病理学的機序が関与する可能性が示唆される。この可能性を検証するため、われわれはヒト由来の培養細胞にCMVを種々の条件で感染させ、ガングリオシド合成系に与える

1：獨協医科大学医学部微生物学講座（〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880）

2：シンガポール国立大学医学部

表1 カンピロバクター感染後GBSとCMV感染後GBSの比較

	先行感染因子	
	カンピロバクター	CMV
性別	男性>女性	女性>男性
年齢	さまざま	若年者に多い
先行症状	下痢など消化器症状	呼吸器症状
脳神経症状	まれ	顔面神経麻痺が多い
知覚神経障害	まれ	頻繁で重篤
主な病型	軸索型	脱髄型
自己抗体	GM1、GD1aに対するIgG抗体	GM2に対するIgM抗体

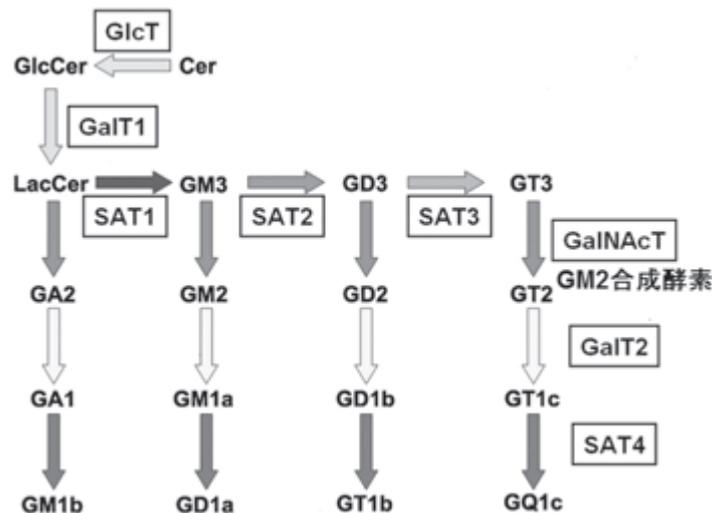
(引用文献<sup>4)</sup>の表を改変)

図1 ガングリオシド生合成系の概略図

影響を解析した。

実験に用いた細胞は、MRC-5（ヒト胎児肺由来線維芽細胞株）とBJ1-hTERT（ヒト皮膚由来繊維芽細胞株にテロメラーゼ遺伝子を導入し不死化したもの）であり、いずれもCMV感染に感受性を有する。CMVは、標準株（AD169）をATCCより入手し、MRC-5に感染・増殖させて、ウイルス液を調製した。

まず、シャーレ中のMRC-5細胞とBJ1-hTERT細胞にそれぞれCMVを感染させ、細胞変性効果が出始めた時期に細胞を回収し、ガングリオシドを抽出した。それを薄層クロマトグラフィーで展開し、オルシノール染色や抗ガングリオシド抗体による免疫染色を行ったところ、いずれの細胞においても、GM2の増加が認められた。

ガングリオシドの生合成経路を図1に示す。セラミド (Cer) にグルコースが付加されてグルコセブレプロシド (GlcCer) となり、さらにガラクトースが付加されてラクトシルセラミド (LacCer) となる。前者を触媒するのがグルコース転移酵素 (GlcT)、後者を触媒するのがガラクトース転移酵素1 (GalT1) である。シアル酸転移酵素1 (SAT1) の触媒によりLacCerにN-アセチルノイラミン酸が付加されるとGM3ガングリオシドとなり、さらにGalNAcTの酵素作用でN-アセチルガラクトサミンが付加されるとGM2が合成される。GalNAcTはLacCer → GA1、GD3 → GD2およびGT3 → GT2の反応も触媒するが、通常はGM2合成酵素と呼ばれている。このように、種々のガングリオシドはこれ

表2 CMV感染に伴う種々のガングリオシド合成系酵素遺伝子mRNA量の増減

GlcT	GalT1	SAT1	SAT2	SAT3	GalNAcT	GalT2	SAT4
→	↑~↑↑	→	→	→~↑	↑~↑↑	→~↓	→

らの酵素反応の連鎖によって合成されるが、CMVの感染がこの合成系にどのように影響するかは従来不明であった。そこで、これらの酵素遺伝子の発現がCMV感染細胞においてどのように変化するかを調べることにした。

MRC-5細胞とBJ1-hTERT細胞のそれぞれにCMVを感染させ、1週間後にRNAを抽出し、ガングリオシド合成系酵素遺伝子のmRNA量をリアルタイムPCR法により解析した。その結果、いずれの細胞においても、GalT1とGalNAcT (GM2合成酵素) のmRNAは感染に用いたCMVの力価に依存して増加することが分かった (表2)。特に、GM2合成酵素のmRNAは最大数十倍の増加を認めた。一方、他の反応を触媒する酵素の遺伝子については、CMVが感染してもmRNA量がかわらないか、減少傾向にあった (表2)。ウエスタン法により、GM2合成酵素の蛋白発現量を調べたところ、mRNAと同様、CMVの感染に伴って増加することが示された。これらの結果は、CMVが感染した細胞において、GM2合成酵素遺伝子の転写が特異的に活性化し、GM2合成酵素の産生が高まることによってGM2の合成量が増加するという可能性を強く示唆している。

さて、実験に用いたウイルス液は、CMVに感染したMRC-5細胞の培養上清であったため、ウイルス感染に伴って分泌された細胞由来の因子も当然含まれる。GM2合成酵素遺伝子の活性化がウイルス自身の作用なのか、感染細胞由来の宿主因子の効果なのかを区別することは重要である。そこで、2つの実験を行った。1つ目は、培養上清を限外濾過することにより、感染性のCMVを含む分画と細胞由来の蛋白など100 kDa以下の分子のみを含む分画とに分けて、それぞれの効果を調べた。その結果、感染性CMVを含む分画はGM2合成酵素mRNAの増加を誘導したが、100 kDa以下の分子を含む分画では増加がみられなかった。2つ目の実験として、CMVに紫外線を照射することにより複製能力を失わせ、その影響を調べた。その結果、紫外線不活化CMVではGM2合成酵素mRNAの増加はみられなかった。したがって、GM2合成酵素遺伝子の活性化は、CMV感染の直接効果であり、ウイルスDNAの複製

あるいはそれに引き続く現象が必須である可能性が考えられた。GM2合成酵素遺伝子の活性化が起こるのはCMV感染後12~24時間以降、すなわちウイルスのDNA複製が起こる時期以降であることを示すデータもわれわれは得ており、この可能性と合致する。

これらの知見に基づいて想定されるのは、CMV感染により体内で異所性のGM2産生が起こる結果、抗GM2自己抗体が産生され、それによる免疫病理学的機序がGBSの発症に関与しているという可能性である。この可能性を検証するためには、CMVの株間でGM2合成酵素遺伝子の活性化能に差があるか、活性化能とGBSの発症や病型とのあいだに相関がみられるかについても検討していく必要があると思われる。また、CMVがGM2合成酵素遺伝子を活性化する分子機構についても明らかにしていきたいと考えている。ウイルス感染に伴う細胞のガングリオシド生合成の変化はCMV以外のウイルスについても知られている<sup>8-10)</sup>。CMV-宿主細胞間の相互作用をさらに解明することにより、CMVだけでなく他のウイルスの感染に続発するGBSや関連神経疾患の発症機構の解明につながることも期待される。

### 文献

- 1) Yuki N, Hartung HP: Guillain-Barré syndrome, *N Engl J Med* 366:2294-2304, 2012.
- 2) Koga M, Takahashi M, Masuda M, et al: *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome, *Neurology* 65:1376-1381, 2005.
- 3) Klemola E, Weckman N, Haltia K, et al: The Guillain-Barré syndrome associated with acquired cytomegalovirus infection, *Acta Med Scand* 181:603-607, 1967.
- 4) Yuki N: Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes, *Lancet Infect Dis* 1:29-37, 2001.
- 5) Irie S, Saito T, Nakamura K, et al: Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection, *J*

- Neuroimmunol 68:19-26, 1996.
- 6) Yuki N, Tagawa Y: Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci* 154:14-17, 1998.
  - 7) Ang CW, Jacobs BC, Brandenburg AH, et al: Cross-reactive antibodies against GM2 and CMV-infected fibroblasts in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 54:1453-1458, 2000.
  - 8) Hoffman LM, Brooks SE, Schneck L: Human fetal brain cells in culture. Increase in GM2 ganglioside after SV-40 transformation, *Biochim Biophys Acta* 665:359-361, 1981.
  - 9) Matsuda K, Taki T, Hamanaka S, et al: Glycosphingolipid compositions of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and human immunodeficiency virus (HIV) -infected cell lines, *Biochim Biophys Acta* 1168:123-129, 1993.
  - 10) Furukawa K, Akagi T, Nagata Y, et al: GD2 ganglioside on human T-lymphotropic virus type I-infected T cells: possible activation of b-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase gene by p40tax, *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1972-1976, 1993.

## HTLV-I関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて

中村 龍文

**【要旨】** HTLV-I関連脊髄症（HAM）は膀胱機能障害を伴った痙性対麻痺を主徴とする神経難病である。本疾患に対する治療は副腎皮質ホルモン・インターフェロン $\alpha$ 療法といった免疫修飾療法が主体であるが、長期間にわたる治療を要するため、その長期的な有効性もさることながら副作用出現などの多くの問題点を抱え、早急なる新規治療法の開発が望まれている。今回、われわれはHAMに対する新しい治療戦略の開発に向けて、長期使用が可能と考えられるプロスルチアミンおよびポリ硫酸ペントサンによる治療をオープン臨床試験として試み、これらの薬剤の有効性と安全性を明らかにした。プロスルチアミンは抗HTLV-I効果、ペントサンはHTLV-I感染細胞の脊髄への浸潤抑制効果という異なった作用機序が効果発現に関与している可能性が考えられた。両者はHAMに対する新規治療薬としてドラッグ・リポジショニング可能な薬剤として期待され、今後はこれらの薬剤のHAM治療薬としての実用化に向けた本格的な臨床試験の実施が望まれる。

**Key Words:** HTLV-I関連脊髄症、HTLV-I、治療、プロスルチアミン、ペントサン

### はじめに

HTLV-I関連脊髄症（HAM）はHTLV-I感染によって引き起こされる膀胱機能障害を伴った痙性対麻痺を主徴とする神経難病である。本疾患はHTLV-I感染者のごく一部にしか発症しないものの、いったん発症すればほとんどが緩徐進行性の経過をたどり、ADL・QOLは著しく阻害される。現在、本疾患に対しては副腎皮質ホルモン・インターフェロン $\alpha$ 療法といった免疫修飾療法が主体であるが<sup>1)</sup>、長期間にわたる治療を要する本疾患においてはその効果もさることながら、副作用の出現など多くの問題点を抱え、早急なる新しい治療戦略の開発が迫られている。

HAMの治療で求められている条件は、長期間の投与に耐え得る安全性をもち、下肢運動機能と膀胱機能の改善をもたらし、かつその後の症状進行を阻止できる治療法の開発である。HAMの神経病理学的基盤は末梢血中のHTLV-I感染細胞が脊髄内に浸潤することによってトリガーされる慢性脊髄炎<sup>2)</sup>であるという事実を考えると、HAMの理想的治療はHTLV-I感染細胞を安全な方法で体内から排除することであることはいままでのない。しかし、

HTLV-I感染細胞を選択的に排除できる治療法がない今、安全に、できうる限りHTLV-I感染細胞を減少させかつHTLV-I感染細胞の脊髄内への浸潤を抑制するといった治療戦略はその選択肢の一つとなりえる。

今回、われわれはアポトーシスによる抗HTLV-I効果をもつプロスルチアミン（アリナミン<sup>®</sup>）および血流改善作用をもつポリ硫酸ペントサン（以下ペントサン）による治療をオープン臨床試験として試み、その有効性と安全性を確認した。ここでは、HAMに対する新しい治療戦略の開発に向けた二つの薬剤による治療成績について紹介したい。

### 1. プロスルチアミン療法

プロスルチアミンは古くから知られているビタミンB1製剤の一つであるが、われわれは以前に本薬剤はHAM患者由来のHTLV-I感染細胞株およびHAM患者末梢血CD4陽性T細胞中のHTLV-I感染細胞に対してアポトーシスを誘導できることを報告した<sup>3)</sup>。その機序としては本薬剤の骨格のなかにあるSS結合による細胞内レドックスの破綻、それに引き続くミトコンドリアを介したカスパーゼ依存性の

表1 運動機能障害度と痙縮の改善

症例	性	年齢(歳)	罹病期間(年)	運動機能障害度		痙縮(Modified Ashworth Scale)	
				投与前	12週目	投与前	改善
1)	女性	80	23	6	6	(+)	(+)
2)	女性	64	16	6	6	(+)	(+)
3)	男性	57	51	6	6	(+)	(+)
4)	女性	51	36	9	9	(+)	(+)
5)	女性	67	3	3	3	(-)	
6)	女性	61	30	5	5	(+)	(+)
7)	女性	68	12	4	4	(+)	(+)
8)	男性	64	11	5	5	(+)	(-)
9)	男性	66	23	9	9	(+)	(+)
10)	男性	76	23	6	6	(+)	(+)
11)	女性	53	7	6	6	(+)	(-)
12)	女性	62	12	4	4	(-)	
13)	女性	44	22	6	6	(+)	(-)
14)	男性	56	10	5	5	(+)	(+)
15)	女性	71	45	9	9	(-)	
16)	女性	78	18	5	5	(+)	(+)
17)	女性	50	19	5	5	(+)	(+)
18)	女性	63	29	8	8	(+)	(-)
19)	女性	62	9	8	8	(+)	(+)
20)	女性	60	34	2	1	(-)	
21)	女性	46	26	2	1	(+)	(+)
22)	女性	31	7	4	3	(+)	(+)
23)	男性	57	19	10	10	(-)	
24)	男性	56	16	2	2	(+)	(+)

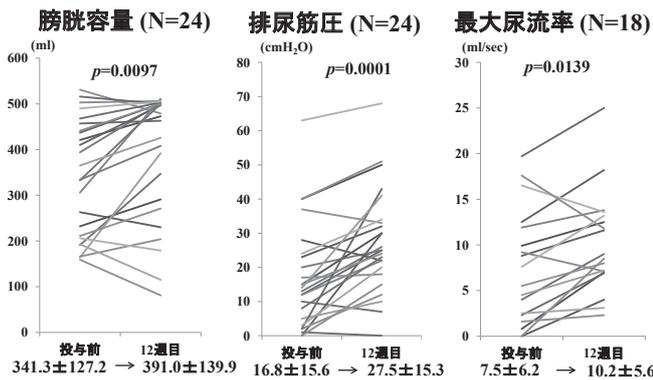


図1 尿流動態検査

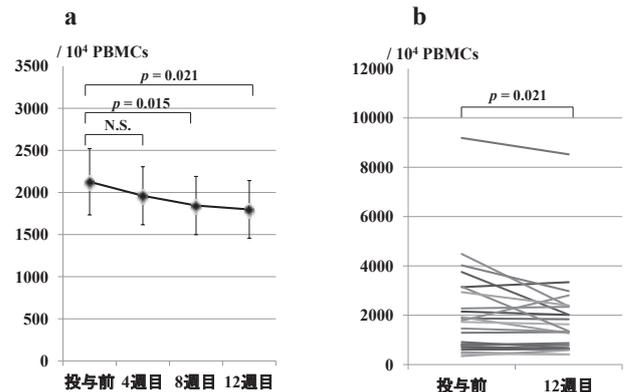


図2 末梢血HTLV-Iプロウイルス量の変化

アポトーシスが考えられる。この事実を踏まえ、6例のHAM患者に対して、プロスルチアミン静注療法を施行したところ、2週間という短期間の投与にもかかわらず、末梢血HTLV-Iプロウイルス量が投与前の約30-50%にまで減少するとともに、神経学的に痙縮の軽減により下肢運動機能の改善が得られた<sup>3)</sup>。

しかし、HAMでは前述したように、長期にわたる治療が必要であるため、プロスルチアミン経口薬(300mg/日、連日12週間投与)によるオープン臨床試験を24例のHAM患者(平均罹病期間:約21年)に対して施行した(UMIN試験ID: UMIN000005969)<sup>4)</sup>。免疫修飾剤などの併用薬は試験期間中、その用量・用法を変更せずを使用した。その結果、表1に示すように、納の運動機能障害度(OMDS)上での改善は3例(1段階改善)のみであったにもかかわらず、

下肢痙縮はModified Ashworth Scale(MAS)で評価する限り、試験前に認められた19例中15例で改善がみられた。このことを基盤として、10m歩行時間および階段降時間も各症例でバラツキはあったものの改善を示した。膀胱機能についても、著明な改善を示した。図1に示すように、尿流動態検査上、膀胱容量、排尿筋圧、最大尿流率すべてにおいて有意に増加を示した。加えて、排尿筋括約筋協調不全および排尿筋過活動では、それぞれ治療前に認められていた11例中5例で、16例中11例で消失した。これらの検査成績は自覚症状の指標となる夜間頻尿特異的(N-QOL)質問票の成績とも一致した。

一方、末梢血HTLV-Iプロウイルス量は図2aに示すように、投与後次第に減少し、投与後12週目においては投与前に比較して有意に約15.4%減少した。個々の症例でみた場合、30-50%減少する例もみら

表2 症例のプロファイルと運動機能障害度および痙縮の改善

症例	性	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	運動機能障害度		下肢痙縮		
				前	後	前	改善 (Modified Ashworth Scaleによる)	
						(-)	(1段階)	(2段階)
1)	男性	57	51	6	5	(+)		●
2)	女性	62	28	10	10	(+)	●	
3)	女性	61	30	5	5	(+)		●
4)	女性	49	29	5	5	(+)		●
5)	男性	64	11	5	5	(+)		●
6)	男性	76	23	6	6	(+)		●
7)	女性	63	15	4	4	(+)		●
8)	女性	67	3	3	3	(-)		
9)	女性	77	17	5	5	(+)		●
10)	女性	62	12	4	4	(-)		
11)	女性	73	52	10	10	(-)		
12)	女性	63	19	4	4	(+)		●

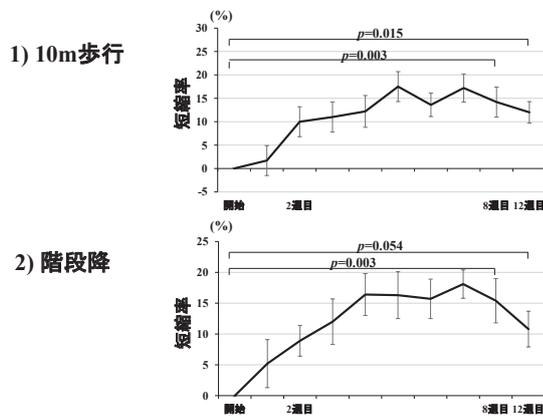


図3 歩行・階段降時間の短縮率

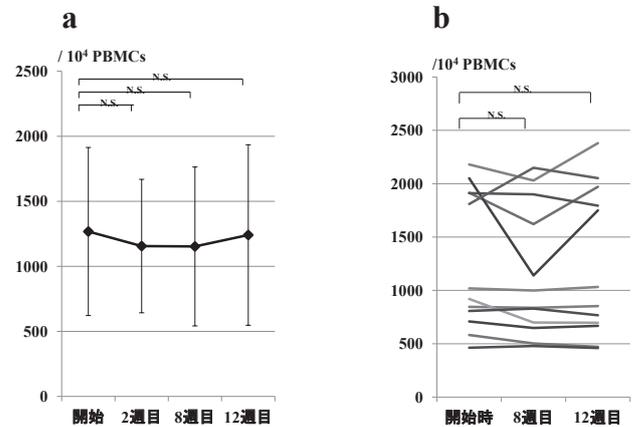


図4 末梢血HTLV-Iプロウイルス量の変化

れた (図2b)。試験期間を通して、3例において軽度の上腹部不快感を示した以外、重篤な副作用の発現はみられなかった。

## 2. ペントサン療法

われわれは以前にHAMに対する治療としてヘパリン療法の有効性を報告した<sup>5)</sup>。ペントサンはヘパリン類似物質の一つであるが、本薬剤は欧州において抗血栓薬として認可を受け、50年以上にわたりその長期使用において安全性が確認された薬剤である。HAMに対する長期治療法の開発を目指して、ペントサン皮下注射によるオープン臨床試験を12例のHAM患者 (平均罹病期間: 約24年) に対して施行した (UMIN試験ID: UMIN000004492)<sup>6)</sup>。免疫修飾剤などの併用薬は試験期間中、その用量・用法を変更せずを使用した。1週間に1回、計8回の投与を行った。投与量は初回25mg、2回目50mg、3回目以降8回目まで100mgであった。その結果、表2に示

すようにOMDS上での改善は1例 (1段階改善) のみであったにもかかわらず、下肢痙縮はMASで評価する限り、試験前に認められた9例中8例で改善がみられ、その内2例では2段階の改善がみられた。この痙縮の改善は10m歩行時間、階段降時間の短縮に反映し、図3に示すように、本薬剤投与中はその短縮率は次第に増加した。

一方、末梢血HTLV-Iプロウイルス量については、全体としては有意な減少は得られなかったが (図4a)、個々の症例で見ると約20-40%減少する例がみられた (図4b)。また、図5bに示すように血清ケモカインにおいてCXCL10 (Th1関連) およびCCL2 (Th2関連) の両者において有意な変化はみられなかった。しかし、血清可溶性接着分子においては、sICAM-1で増加傾向を示し (図5a)、sVCAM-1では有意な増加を示した (図5a)。このsVCAM-1の増加率は10m歩行時間の短縮率と有意な相関を示した (図6)。治療期間を通して、一過性のAPTTの軽度延長以外、重篤な副作用の発現はみられなかった。

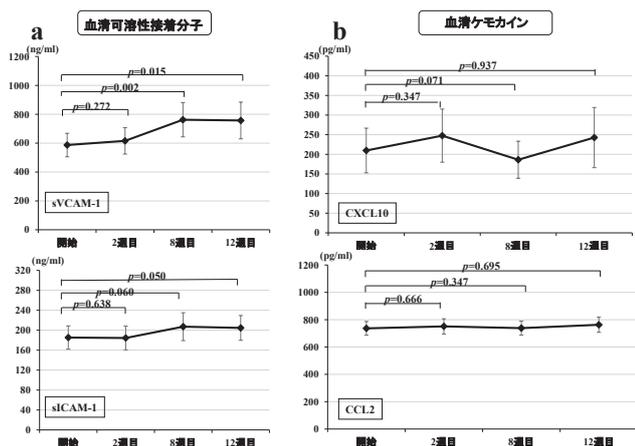


図5 血清可溶性接着分子およびケモカインの変化

おわりに

今回、短期間のオープン臨床試験の成績ではあるが、両薬剤はHAMに対する新しい治療薬としての可能性をもっていることが示された。これらの薬剤は長期間の使用においても安全性が確立された薬剤であり、HAM治療における必要条件の一つである長期使用にも耐えうる薬剤である。いずれの治療においても下肢の痙縮軽減を基盤として下肢運動機能の明らかな改善が得られた。また、プロスルチアミン治療は、膀胱機能においてこれまでの種々の治療においては決して得られることがなかった著明な改善をもたらした。今回、対象となった症例の平均罹病期間が20年をこえていたにもかかわらず、これだけの治療効果を得ることができたということは注目に値する。このことはHAMの病態は適切な治療介入を行えば、たとえ長い罹病期間をもっていたとしても可逆性に改善しうることを示唆している。末梢血HTLV-Iプロウイルス量はプロスルチアミン治療では約15%の減少が得られたが、ペントサン治療では有意な減少は得られなかった。しかし、ペントサン治療では血清sVCAM-1値の有意な上昇がみられ、それが生物学的アンタゴニストとして働き、HTLV-I感染細胞の脊髄内への浸潤において重要な役割を果たすVLA-4/VCAM-1相互作用を阻害している可能性が考えられる。プロスルチアミンは抗HTLV-I効果、ペントサンはHTLV-I感染細胞の脊髄への浸潤抑制効果という異なった作用機序が効果発現に関与している可能性が考えられ、さらに効果発現にもそれぞれ特徴がみられることより、これら2剤による併用療法も考慮できる。いずれにせよ、両者はHAMに対する新規治療薬としてドラッグ・リポジショニング可能な薬剤として期待され、今後はこれらの薬剤のHAM治療薬としての実用化に

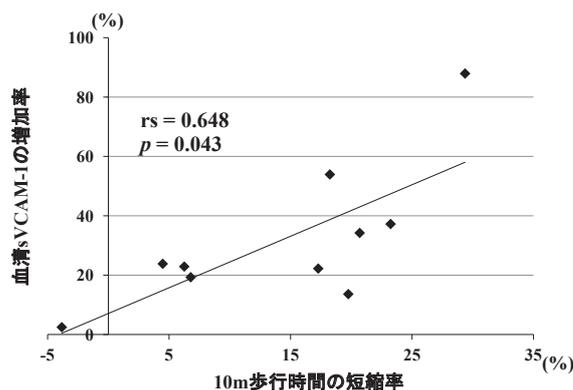


図6 10m歩行時間の短縮率と血清sVCAM-1の増加率との関係

向けた本格的な臨床試験の実施が望まれる。

文献

- 1) Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K: Therapeutic strategies in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/ TSP) . Cent Nerv Syst Agents Med Chem 9: 137-149, 2009.
- 2) Nakamura T: HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) : the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy. Folia Neuropathol 47: 182-194, 2009.
- 3) Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, et al.: Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) -infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Antivir Ther 14: 533-542, 2009.
- 4) Nakamura T, Matsuo T, Fukuda T, et al: Efficacy of prosultiamine treatment in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. BMC Med 11: 182, 2013.
- 5) Nagasato K, Nakamura T, Ichinose K, et al.: Heparin treatment in patients with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) -associated myelopathy. J Neurol Sci 115: 161-168, 1993.
- 6) Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, et al. : Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1-associated neurologic disease. J Neurovirol 20: 269-277, 2014.

## Toward the development of new therapeutic strategy against HAM

Tatsufumi Nakamura

Human T lymphotropic virus (HTLV) -I-associated myelopathy (HAM) is a chronic progressive myelopathy characterized by lower extremity motor dysfunction with urinary disturbances. Immunomodulatory treatments are the main strategy for HAM but several issues are associated with long-term treatment. Progressive neurological symptoms certainly lead to deterioration in quality of life. Therefore, we now urgently need to develop new therapeutic strategies that are tolerable even for long-term or lifelong treatment. The optimal treatment for HAM is elimination of HTLV-I-infected cells from peripheral blood. However, therapeutic trials focusing on targeting HTLV-I are unsuccessful at present. Therefore, The treatment which induces the decrease of HTLV-I-infected cells in the peripheral blood or the inhibition of transmigration of HTLV-I-infected cells into the spinal cord might be one of the therapeutic strategies for HAM.

I will introduce the efficacy and the safety of two treatments with prosultiamine and pentosan which has anti-HTLV-I activity and might induce the inhibition of transmigration to the spinal cord of HTLV-I-infected cells with rheological improvement of the microcirculation, respectively, as the results from open-label clinical trials. Both drugs have the potential to be new therapeutic tools, as drug-repositioning, for the treatment of HAM. Further studies are warranted to evaluate the efficacy of these treatments in a large randomized controlled study.

**Key Words:** HAM/TSP, HTLV-I, treatment, prosultiamine, pentosan

## 多発性硬化症とEBウイルス

田中正美

**Key Words:** 多発性硬化症、EBウイルス、伝染性単核症、紫外線照射

### はじめに—感染性病原体との関連

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の有病率は高緯度地域で多いことが知られてきたが、その本態は紫外線照射量減少によるビタミンD合成不足と考えられている。疫学的研究によりMS発症に関連する外因としては、Epstein-Barrウイルス (EBV) 既感染と喫煙歴のリスクが高いことが確立している。

外因として感染性病原体の関与が想定された最も古い根拠は、Faroe諸島でのMS発症を長期間調査した、Expanded Disability Status Scale (EDSS) でも知られるKurtzkeらの研究と思われる。それまで同諸島にはMS患者はいなかったが、第二次大戦中に英軍が駐屯して以来MSが発症するようになった。このときに持ち込まれたペットとの関連も疑われて、イヌディステンパーウイルスも含めて検討されたが結論は出なかった。その後、小さな流行を同諸島では反復したが、その間隔は13年で青年期での感染が疑われた<sup>1)</sup>。

米国内での州別有病率の変化も顕著で、第一次大戦のころは五大湖周辺に多く、この地域は北欧からの移民が多いことと関連づけられていた<sup>2)</sup>。その後、米国軍人のデータベースでは第二次大戦、朝鮮戦争世代、そしてベトナム戦争世代ではMS患者有病率は次第に南部へ拡大していったので、Kurtzkeらは環境に存在する因子が発症に強く関連していることを示唆した<sup>3)</sup>。

最近の例では、湾岸戦争前後でのクウェート人の有病率が9.5から31.2へ急増した<sup>4)</sup>。パレスチナ人は青眼が16%いて、MS有病率は1991年の論文でも23.9とアラブ人の9.5より多い<sup>5)</sup>。これは昔、バイキング

が中東に進出したことと関連しているともいわれている<sup>6)</sup>。湾岸戦争後、侵略したイラクを支持したパレスチナ人たちが去ったあとに、MS有病率の低いクウェート人でMS患者が急増したことは外部からの影響が想定される。北欧とともに世界で最も有病率が高い (240と日本の10倍以上) カナダへの移民の研究では、平均移民19.6年後にMSを発症し、21歳までにカナダへ移民することによりMSを発症するリスクが高くなることが示されている (オッズ比は21歳以上の1.96に比して21歳未満では2.79。p = 0.004)<sup>7)</sup>。

25年ほど前までは麻疹ウイルスがMSと関連深いと考えられていたが<sup>8)</sup>、研究の発展性がなく、かわってEBVが注目されるようになってきた。

### EBウイルスとの関連

EBVは一般住民での感染率がそもそも高く、MSと関連が深いHLAハプロタイプを有していてもMS発症を説明はできず、発症にはほかの多くの因子が複雑に関与していることが予想される。たとえば、抗EBNA1 (385-420) に対するIgG抗体のみを有している場合のMS発症リスクのオッズ比は2.42 (95%信頼限界: 95% CIは1.46-4.03) であるが、さらにHLA A\*02をもたず、HLA DRB1\*15を有していると、オッズ比は16.03 (95%CI: 9.42-27.30) と著増する<sup>9)</sup>。しかし、後述するように、治療法の開発につながる可能性もあり、EBVの研究には期待が大きい。MS患者では、抗EBV抗体陽性率が一般住民よりさらに高く、99%以上で認められ、抗体陰性群でのMS発症のオッズ比は0.06 (95%CI: 0.03-0.13) とされる<sup>10)</sup>。800万人以上が登録されている米軍のデ

ータベースで、305例のMS患者のうち当初陰性だった10例は全例MS発症前に陽転化していた<sup>11)</sup>。EBVがMS発症に関連していることを示唆する多くの知見があるが<sup>12)</sup>、伝染性単核症（IM）罹患後のMS発症リスクは高く、オッズ比は2.17（95%CI: 1.97-2.39）とされる<sup>13)</sup>。

本邦では行政や研究組織によるEBV抗体陽性率の全国調査はないので、個別のしかも古いデータしかないが、1970～80年代から徐々に小学校入学時の抗体陽性率が低下して<sup>14)</sup>、成人でのIM発症例が増加している<sup>15)</sup>。検査会社の結果でもVCA IgM抗体が思春期以降では女性の陽性報告数が1998-2000年より2008-2010年では増加し<sup>16)</sup>、思春期で女性の初感染者数が近年増加していることが示唆される。このことはわが国でのMS発症例急増の一因になっているかもしれない。

### 緯度との関連

近畿地方でのMS患者脳脊髄液中のオリゴクロナルIgGバンド（OCB）陽性率は欧米より低く、当院ではMS患者21例中10例（47.6%）で陽性で<sup>17)</sup>、札幌の患者の53%<sup>18)</sup>に近かった。欧米患者でもOCB陽性率は緯度と直線的に相関する<sup>19)</sup>ので、北緯35度の京都と43度の札幌とで相関直線の傾きは欧米とくらべてほぼ平行で、日本人患者でも緯度とOCB陽性率とは直線的な相関関係があることが示唆される。

OCBはなんらかの抗原に対応しているはずでMSの病因と関連していることが予想されるため、以前から研究されてきた。最近の新しい方法により、ヒトヘルペスウイルス（HHV）6<sup>20)</sup>や*Chlamydia pneumoniae*<sup>21)</sup>のほか、EBV由来ペプチドとの反応<sup>22)</sup>も報告されている。日本での緯度別データは知られていないが、欧米での結果ではEBVは北緯42度を境に一般住民での浸透率自体が高く、MS患者ではさらに高率である。

MS有病率と緯度（特に北半球）との関係はわが国でも認められ、直線的に相関していて北海道が最も多い。しかし、紫外線照射と緯度との相関は緯度との相関ほどには強くなく、ほかの緯度と関連する因子が想定された<sup>23)</sup>。EBVが国内でも関与している可能性はないだろうか？

### 予防は可能か？

EBVやHHV6の再活性化はその後の再発や障害の進行と関連しないとされ<sup>24)</sup>、MSはEBVの持続的な感染症とは考えられてはいない<sup>25)</sup>。

感染症がトリガーになって自己免疫現象が起きる最も有名な病態は、*Campylobacter jejuni*感染後に病原体の糖脂質に対して抗体が産生され、共通する糖鎖を有するGM1に結合することによりAcute motor axonal neuropathy（AMAN）を呈することであろう<sup>26)</sup>。この分子相同性以外に、bystander effectとepitope spreadingという機序が知られている<sup>27)</sup>。

感染症による組織損傷により遊離された自己抗原にT細胞が反応するようになり、さらにほかの抗原に対しても反応が拡大（epitope spreading）することにより、自己免疫疾患が出現する、という機序が想定されている。また、EBVと実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）の古典的な抗原であるミエリン塩基性蛋白（MBP）との間に抗体の交叉反応あり、EBVに対する一次的な免疫応答が自己免疫反応を起こしうる可能性が示唆されている<sup>28, 29)</sup>。

EBVによりリンパ腫などの生命予後にかかわる疾患の予防を目的として、ワクチンの開発が進められているが、市販されるにはいたっていない<sup>30)</sup>。

EBV感染症はキス病とも呼ばれるが、性行為関連感染症でもあり、エジンバラ大学の学生を対象とした一連の研究で、初体験が早く、セックスパートナーの数が多き学生ほど陽性率、IM発症率が高いことが分かっている<sup>31)</sup>。以前より思春期に初感染する可能性が高くなっていると考えられ、MS発症のリスクを高めている。しかし、MSでのEBV感染の役割が不明なので、少なくとも思春期に近い年齢でワクチンを投与することは、かえってMS発症リスクを高めるかもしれない。

オーストラリアから二次性進行性MSの42歳男性例に対するadoptive immunotherapyが報告された<sup>32)</sup>。EBV由来ペプチドとIL-2で増殖させた抗原特異的CD8陽性細胞傷害性T細胞（CTL）を4回投与することにより、脳MRIでの造影病変数とCSF内IgG産生減少が証明された。著者らは、CTLにより標的となるEBV感染B細胞が減少したためと考察したが、機序は不明で今後の検討が必要であろう。ただ、EBVに対するCTLの誘導がMSを増悪させるのではなく、発症後でも治療への応用が可能かもしれないことを示したことは大きい。

## 結語

MSとEBVとの関連はほぼ確立されたといっただろう。EBVワクチンの投与によりMSの発症を予防できるか否かは不明であるし、投与時期や対象の選定など公衆衛生としては課題が大きい。発症後にboosting immunityとしてワクチンを投与することやEBV特異的な自己CTLの投与は、考慮すべき方法かもしれない。

## 文献

- 1) Kurtzke JF, Heltberg A: Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol* 54:1-22, 2001.
- 2) Kurtzke JF: Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurol Sci* 21:383-403, 2000.
- 3) Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF: Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam Era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol* 55:65-71, 2004.
- 4) Alshubaili AF, Alramzy K, Ayyad YM, et al: Epidemiology of multiple sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. *Eur Neurol* 53:125-131, 2005.
- 5) Al-Din AS, Khogali M, Poser CM, et al: Epidemiology of multiple sclerosis in Arabs in Kuwait: a comparative study between Kuwaitis and Palestinians. *J Neurol Sci* 100:137-141 1990.
- 6) Poser CM: Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl* 161:11-22, 1995.
- 7) Orton SM, Ramagopalan SV, Brocklebank D, et al: Effect of immigration on multiple sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:31-36, 2010.
- 8) Jacobson S, Flerlage ML, McFarland HF: Impaired measles virus-specific cytotoxic T cell responses in multiple sclerosis. *J Exp Med* 162:839-850, 1985.
- 9) Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, et al: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun* 13:14-20, 2012.
- 10) Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 61:288-299 2007.
- 11) Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al: Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 67:824-830, 2010.
- 12) 田中正美: 多発性硬化症の発症リスクとしての環境因子-ビタミンD、Epstein-Barrウイルス、喫煙歴に関する最近の疫学研究-、*神経内科* 79:275-284, 2013.
- 13) Handel AEI, Williamson AJ, Disanto G, et al: An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One* 5: e12496, 2010.
- 14) Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, et al: Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: Trends and future prediction. *Pathology International* 56:112-116, 2006.
- 15) 中村良子、高井庸子、島田幸子、ほか: Epstein-Barrウイルス感染症の疫学的解析、*臨床病理* 44:659-664, 1996.
- 16) [http://www.srl.info/srlinfo/90\\_virus/sonota/topics/201205.html](http://www.srl.info/srlinfo/90_virus/sonota/topics/201205.html)
- 17) 大封昌子、木下真幸子、田中恵子、ほか: 多発性硬化症・視神経脊髄炎日本人患者での脳脊髄液オリゴクローナルバンドの解析、*神経内科* 77: 537-541, 2012.
- 18) Kikuchi S, Fukazawa T, Niino M, et al: HLA-related subpopulations of MS in Japanese with and without oligoclonal IgG bands. *Human leukocyte antigen. Neurology* 60:647-651, 2003.
- 19) Dobson RI, Ramagopalan S, Davis A, et al: Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84: 909-914, 2013.
- 20) Virtanen JO, Pietiläinen-Nicklén J, Uotila L, et al: Intrathecal human herpesvirus 6 antibodies in multiple sclerosis and other demyelinating diseases presenting as oligoclonal bands in cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 237:93-97, 2011.
- 21) Derfuss T, Gürkov R, Then Bergh F, et al: Intrathecal antibody production against *Chlamydia pneumoniae* in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response. *Brain* 124:1325-1335, 2001.
- 22) Cepok S, Zhou D, Srivastava R, et al: Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets

- of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 115:1352-1360, 2005.
- 23) Kinoshita M, Obata K, Tanaka M: Latitude has more significant impact on prevalence of multiple sclerosis than ultraviolet level or sunshine duration in Japanese population. *Neurol Sci.* 2015 Mar 10. [Epub ahead of Print]
- 24) Simpson Jr, Taylor B, Burrows J, et al: EBV & HHV6 reactivation is infrequent and not associated with MS clinical course. *Acta Neurol Scand* 130:328-337, 2014.
- 25) Sargsyan SA, Shearer AJ, Ritchie AM, et al: Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 74:1127-1135, 2010.
- 26) Kuwabara S, Yuki N: Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol* 12:1180-1188, 2013.
- 27) Münz C1, Lünemann JD, Getts MT, et al: Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 9:246-258, 2009.
- 28) Gabibov AG, Belogurov AA Jr, Lomakin YA, et al: Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen. *FASEB J* 25:4211-4221, 2011.
- 29) Mamei G, Cossu D, Cocco E, et al: Epstein-Barr virus and *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis peptides are cross recognized by anti-myelin basic protein antibodies in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 270:51-55, 2014.
- 30) Cohen JL, Mocarski ES, Raab-Traub N, et al: The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine. *Vaccine* 315:B194-196, 2013.
- 31) Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, et al: Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 186:731-736, 2002.
- 32) Pender MP, Csurhes PA, Smith C, et al: Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 20:1541-1544, 2014.

## 希少神経感染症のoverview

石川晴美、亀井 聡

【要旨】 神経感染症は、適切な早期治療が転帰改善に大きく関与するため、Neurological Emergencyとして位置づけられている。希少神経感染症では病因確定診断が困難で、診断が得られるまでには一定の時間を要することが多いが、適切な早期治療が転帰を改善する点では例外ではない。神経学的所見、症候、画像等に基づく推定診断により治療を開始することが望ましく、それぞれの疾患特徴を把握することは早期治療上重要である。近年では、生物学的製剤などの新規薬剤やヒト免疫不全ウイルス感染拡大などに関連する宿主免疫不全を背景とした希少神経感染症が増加しており、これらを中心に概説する。

**Key Words:** 希少神経感染症、ヒトヘルペスウイルス6脳炎、進行性多巣性白質脳症、トキソプラズマ脳症、免疫不全

### 1. はじめに

感染症は時代とともに変化している。①ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV) 感染の拡大・抗癌剤・免疫抑制剤・生物学的製剤等による宿主免疫不全に関連した感染症、②交通手段の発達に伴う人の移動や物流の拡大による輸入感染症、③自然食・生食嗜好に関連した寄生虫感染症、④地球温暖化に関連した媒介動物等の生息域・活動の拡大に伴うマラリア、デング熱などの動物媒介性感染症が、近年増加しており、また、後天性免疫不全症候群・エボラ出血熱・重症急性呼吸器症候群などの新興感染症が出現・増加している。

希少神経感染症は多岐にわたるため、今回は、このような時代背景をふまえ、われわれが診療する可能性があるヒトヘルペスウイルス6 (Human herpesvirus 6 ; HHV-6) 脳炎、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)、トキソプラズマ脳症を中心に概説する。

### 2. 本邦における希少感染症と鑑別疾患

中枢神経感染症は、細菌、真菌、ウイルス、寄生虫、プリオンなど多くの病原体により生じえる。臨床型も、脳炎、小脳炎、脳幹脳炎、脳室炎、髄膜炎、

脊髄炎、脳症、白質脳症、脊髄症、脳膿瘍、硬膜下膿瘍、静脈洞炎など多彩である。希少と考えられる神経感染症を感染の背景、病原体、検査とともに表1に示す。

傍感染性、膠原病合併性、肉芽腫性、薬剤性、癌性、自己免疫介在性などの髄膜炎・脳炎・脳症では髄液細胞数や蛋白が上昇し、感染症と鑑別が必要である。

### 3. HHV-6脳炎

#### (1) HHV-6

$\beta$  ヘルペスウイルス亜科に属し、variant A (HHV-6A) とB (HHV-6B) の2種類のサブタイプに分けられているが、塩基配列・生物学的性状より、現在では別個のウイルスととらえられている。HHV-6Aの初感染・臨床像は現在でも不明であり、HHV-6といえば通常HHV-6Bを指す。脳炎もHHV-6Bによって生じる。

#### (2) 感染

生後4-24ヵ月ごろに、水平性に初感染し、突発性発疹として発症する。成人での抗体保有率は90%以上、感染経路はCD134と報告されている<sup>1)</sup>。その後、単球マクロファージ、T-cell、唾液腺上皮、お

表1 希少神経感染症

	感染の背景	病原体	検査
RNAウイルス			
ポリオ (本邦根絶)	経口	ポリオウイルス	血清・髄液ウイルス抗体価, ウイルス分離, RT-PCR
亜急性硬化性全脳炎	麻疹罹患時: 乳児・免疫低下	麻疹ウイルス変異株 (SSPEウイルス)	血清・髄液ウイルス抗体価, ウイルス分離, RT-PCR, 脳波
日本脳炎	コガタアカイエカが媒介	日本脳炎ウイルス	血清・髄液ウイルス抗体価, ウイルス分離, RT-PCR
HTLV-1 associated myelopathy (HAM)	九州・沖縄に多い, 母子感染・輸血など	ヒトT細胞白血病ウイルス-1型 (HTLV-1)	HTLV-1抗体陽性, 血中・髄液中にクローバー状の核をもつ異型リンパ球, 髄液ネオプテリン
狂犬病 (国内発生はない)	イヌ・ネコ・コウモリなどの咬傷, 引っ掻き傷からの感染	狂犬病ウイルス	蛍光抗体 (FA) 法によるウイルス抗原検索, RT - PCR法, ウイルス分離, 血清反応, 血清・髄液ウイルス抗体価
ダニ介在性脳炎	ダニ刺咬	ダニ介在性脳炎ウイルス	血清・髄液ウイルス抗体価
DNAウイルス	common disease, 再活性	HHV-6.7, JCウイルスなど	血清・髄液ウイルス抗体価, real-time PCR, ウイルス分離
サイトメガロウイルス (CMV) 脳炎	接触, 性行, 母子, 再活性, 再感染	CMV	血清・髄液抗体価, PCR, CMV pp65抗原 (C7-HRP), 病理
進行性多巣性白質脳症 (PML)	経口, 経気道	JCポリオーマウイルス	PCR, 病理, 頭部MRI
ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 脳炎	経口, 経気道	HHV-6	血清・髄液ウイルス抗体価, real-time PCR, 頭部MRI
真菌	輸入感染症 吸入	ヒストプラズマ, コクシジオイデスなど ムコール	高度病原性真菌であるため培養シャーレから感染の可能性→血清・病理診断を優先する 特異的抗体なし, 画像診断
神経梅毒	性行為感染症	スピロヘータ	血清・髄液 STS・TPHA
ライム病	マダニ・カ・アブの咬傷	ボレリア属スピロヘータ	血清・髄液抗体価
クロイツフェルト・ヤコブ病	医源性, ウシ海綿状脳症に感染した牛製品摂食	プリオン	髄液中14-3-3/タウ蛋白, QUIC法, 頭部MRI, 扁桃生検
リケッチア感染症	ダニ咬傷	オリエンチャッツガムシ, 日本紅斑熱リケッチアなど	白血球・血小板減少, 肝障害, 血清反応, PCR
原虫感染症	経口 ハマダラカ 淡水→嗅粘膜	トキソプラズマ アメーバ マラリア原虫 自由生活アメーバ	血清・髄液抗体価, PCR 糞便検査 血液鏡検 脳脊髄液の生標本観察
トキソプラズマ脳症	経口, 再活性化	トキソプラズマ原虫	血清・髄液抗体価, PCR, 頭部MRI
寄生虫感染症	貝・生肉などの生食	吸虫・囊虫・線虫など	血液・髄液好酸球増多, IgE増多, 便中虫卵, 血清・髄液抗体価,

もにグリア細胞など中枢神経に潜伏感染する。

(3) 再活性化

その機序は不明である。免疫抑制状態にある移植

患者、特に同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) に高頻度にみられる。多くが無症候性だが、辺縁系脳炎、脊髄炎、熱性けいれん、薬剤性過敏症症候群、慢性疲労症候

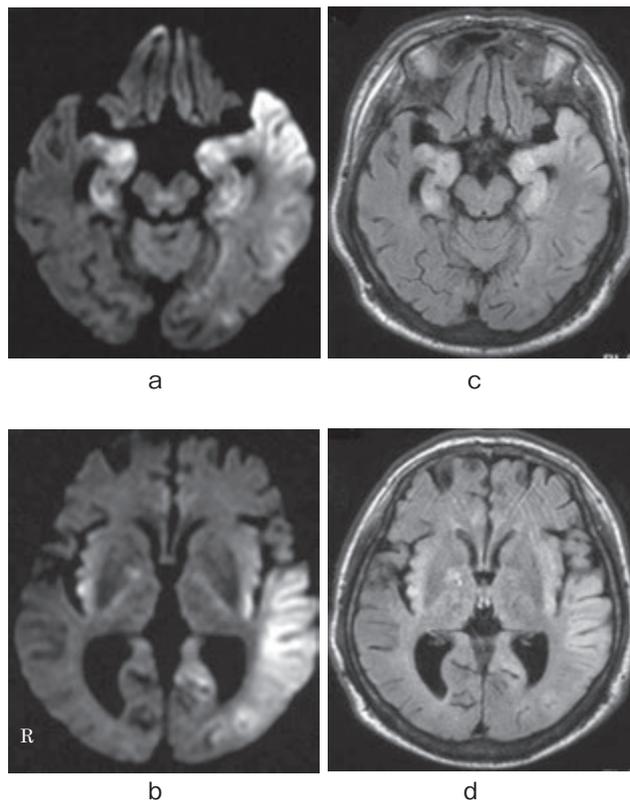
群、血球貪食症候群、肝炎、心筋炎、間質性肺炎、腸炎、血小板減少、急性移植片対宿主病などを発症することがある。HSCT全体では40-50%、骨髄・末梢血幹細胞移植では37.4%、臍帯血移植では72%と臍帯血移植後に高頻度に再活性化を認める。そのうち中枢神経障害を発症するのは、骨髄・末梢血幹細胞移植では0.7-4.5%、臍帯血移植では4.9-21.4%である<sup>2)</sup>。

#### (4) 病型と診断

中枢神経障害としては急性辺縁系脳炎や脊髄炎を生じえる。発症時期は移植後2-4週ごろに集中しており、生着前免疫反応（高サイトカイン血症に起因する高熱・皮疹・体重増加などの症状、臍帯血移植後に特有）に続発することが多い。辺縁系脳炎では、発熱・意識障害・痙攣・健忘等を、脊髄炎ではCalcineurin-inhibitor induced Pain Syndrome様の症状を呈する<sup>3)</sup>。頭部MRIでは両側側頭葉に異常信号（**図1**）を認め、単純ヘルペス脳炎などの辺縁系脳炎との鑑別が必要となる。血清診断、ウイルス分離、髄液real-time PCR、LAMP法などで診断を行う。血清診断では、HHV-6、7間に交差反応性があり、また、HHV-6A、6Bの判別が不能である。ウイルス分離には7-14日かかる。よって、髄液real-time PCR、LAMP法などが有用である。再活性化では初感染時脳炎よりウイルスDNA量が多く検出は容易である<sup>4,5)</sup>。一方で、HHV-6ゲノムが染色体に組み込まれて存在するchromosomally integrated HHV-6 (CIHHV-6)でも陽性となる<sup>5,6)</sup>ので注意が必要である。CIHHV-6Aはアフリカを除く地域における健常人の1/5-1/3に、CIHHV-6Bでは本邦健常人0.21%<sup>7)</sup>に存在し、さらに染色体に組み込まれHHV-6ゲノムは親から子孫へと遺伝する。鑑別のためには、有核細胞を含まない血清や血漿で検査を行う。

#### (5) 治療

HHV-6はウイルス特異的hymidine kinaseをもたないため、aciclovirは無効である。多施設二重盲検にて有用性を検討した抗ウイルス薬はないが、ganciclovirやfoscarnetが使用される。ganciclovirでは骨髄抑制に、foscarnetでは、電解質異常、腎不全に注意が必要である。CMVへの有効性が確認されたcidofovir prodrugはganciclovir耐性株にも有効で、DNAウイルスに効果を発揮し、骨髄抑制や腎毒性も少なく、HHV-6の治療薬としても期待されている<sup>8)</sup>。同種骨髄移植後ではドナーリンパ球輸注が行われることがある。



**図1** HHV-6脳炎

a、b) 拡散強調像、c、d) FLAIR。55歳、男性。骨髄異形成症候群に対する骨髄移植施行12日後、発熱、幻視で発症。髄液HHV-6 PCR陽性であったため、第9病日よりganciclovirを投与開始したが、肺炎により死亡。拡散強調像、FLAIRにおいて右側頭葉内側・両側島・左側頭葉全体に高信号が認められる。

#### (6) 総括

辺縁系脳炎の原因は多岐にわたるため、診断に苦慮することが多いが、背景疾患・発症時期・画像所見・aciclovirの治療反応性よりHHV-6の関与を疑い、ウイルス学的検索をすみやかに行うことが重要である。また、ganciclovirやfoscarnetは重篤な副作用がありempiricには使用しにくい薬剤であるため、より早い時期での診断確定が予後の改善に有用である。

## 4. 進行性多巣性白質脳症

JCウイルス（JC virus: JCV）により、多巣性脱髄病変を呈する感染性中枢神経脱髄疾患である。

#### (1) JCウイルス

ポリオーマウイルス属二重鎖環状DNAウイルスである。小児期に呼吸器からの吸入、食物、飲料水などから初感染し、腎臓、骨髄、末梢血B細胞など

において持続感染する。成人の抗JCV抗体保有率は、約70%以上である<sup>9)</sup>。

## (2) 発症

発症機序は不明であるが、体内に持続感染している原型JCV (Archetype) が、転写調節領域がきわめて多様なPML型調節領域をもつPML型JCV (PML type) に変異したのちに、オリゴデンドロサイトに感染する。細胞性免疫の低下した人に発症しやすい。本邦背景疾患としては、HIV 感染30-40%、血液系悪性腫瘍30-40%、膠原病約10%であり<sup>10)</sup>、80%以上がHIV 感染である米国<sup>11)</sup> とは大きく異なる。頻度は、1/100 万人以下と希少疾患であるが<sup>9)</sup>、HIV 感染者の1-3 /1,000人<sup>12)</sup>、Natalizumab関連では1/1,000人<sup>13)</sup> であり、背景疾患によっては、けっしてまれな疾患ではない。近年、抗がん剤・免疫抑制剤・生物学的製剤の使用頻度の上昇に伴ってnon HIV-PMLの頻度が増加している。本邦においては、発症に関与したと考えられる薬剤は、プレドニンが最多で、ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、リツキシマブの順である<sup>9)</sup>。今後、ナタリズマブ、リツキシマブなどモノクローナル抗体関連PMLの増加が懸念されている。

## (3) 診断

一般血液検査で炎症所見など異常は認められない。

髄液所見では、細胞増加が34.2%、蛋白増加が47.4%でみられ、MBPは軽度上昇しており、IgG は増加しない。特異診断はJCV-DNA PCRであるが、末梢血では健常者でもJCV-DNA が検出される(2013年厚労科研報告)ため、髄液または脳生検検体で検査を行う必要がある。髄液JCV-DNA PCRは、感度約80%、特異度99% であり、脳生検に匹敵する有用性である<sup>9)</sup>。抗HIV療法開始後やNatalizumab 関連PML ではJCV 量が少なく検出しにくい。

脳MRIでは、大脳皮質下白質にFLAIR・T2 強調・拡散強調像で大小不同の融合性脱髄病巣を認める(図2)。病変は大脳のみならず小脳、脳幹、脊髄にも生じえる。2013年厚労科研報告では、大脳 86.8%、小脳28.9%、脳幹部23.7%に病変を認め、脳浮腫はなく、10.5%にのみGd 造影効果を認めた。Gd 造影効果は、免疫再構築症候群 (Immune reconstructive inflammatory syndrome : IRIS) と炎症反応の強いPMLにおいて認められた。

JCV-DNA PCRにて診断がつかない場合には、脳生検を行う。Hematoxylin-eosin (HE) 染色では、

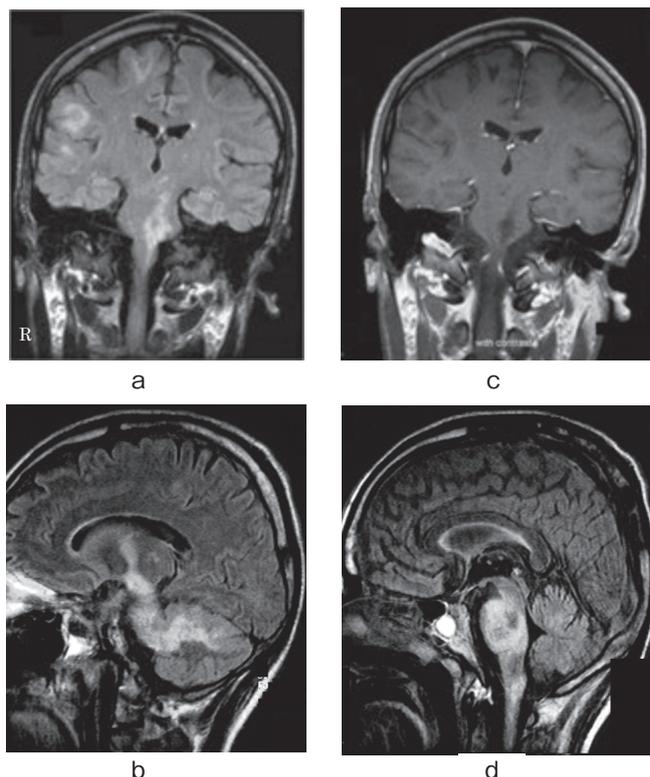


図2 HIV-PML

a, b, d) FLAIR、c) 造影T1強調像。38歳、男性。右不全片麻痺、複視、しびれ、歩行障害が約3 ヶ月間で出現したため受診。HIV陽性、髄液PCRは陰性だったため、脳生検を施行し、PCRおよび病理所見から診断。抗HIV療法を施行するも、約8 ヶ月で死亡。FLAIRにおいて、大脳・脳幹・小脳・頸髄に病変を認め、脳幹・小脳病変は融合性である。造影効果は認めない。

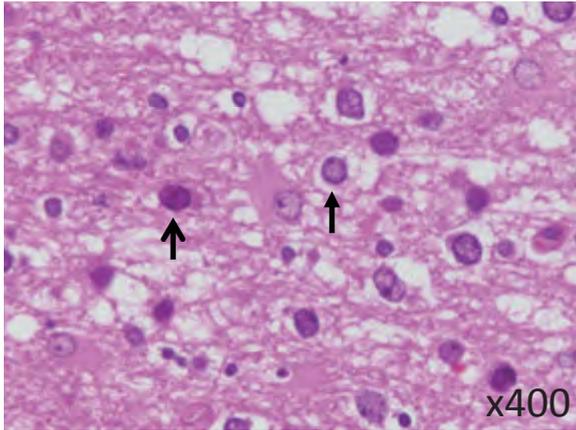
脱髄、腫大核をもつオリゴデンドログリア細胞 (full inclusion)、腫大核をもつが封入体がないグリア細胞 (細胞核内ドット状構造=promyelocytic leukemia nuclear body : PML-NBsにJCV のカプシド蛋白が集積したdot-shaped inclusion)<sup>14)</sup>、bizarre astrocyteを認める。また、抗JCV抗体による免疫染色では腫大した核全体が陽性となる (図3)。

剖検または生検で脳に特徴的病理所見とJCV 感染を証明できれば確定診断となる。成人発症の亜急性進行性の脳症を呈し、脳 MRI で白質に脳浮腫を伴わない大小不同・融合性の病変が散在しており、白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できればPMLを疑い、脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出されればprobable PMLである。

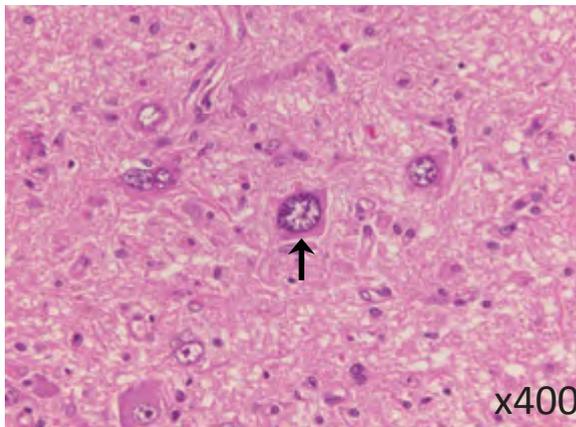
## (4) 治療

現時点では特異的治療は存在しない。

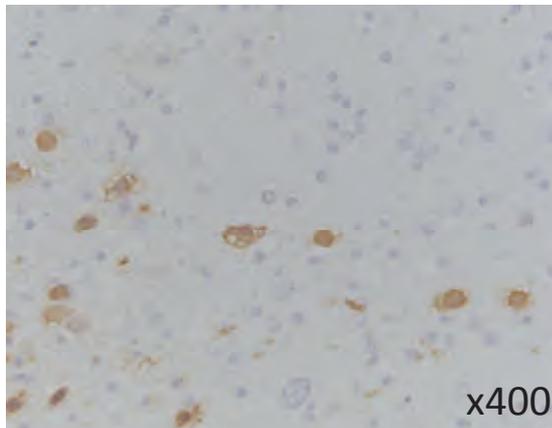
HIV-PMLでは抗HIV療法、モノクローナル抗体関連PMLやその他のnon HIV-PMLでは生物学的製



a



b



c

### 図3 PML

a) HE染色では、脱髄、→腫大核をもつオリゴデンドログリア細胞 (full inclusion)、→腫大核をもつが封入体がないグリア細胞 (細胞核内ドット状構造: dot-shaped inclusion) がみられる。b) bizarre astrocyteを認める。c) 抗VP1抗体による免疫染色では腫大した核全体が陽性となる。

剤や誘因薬剤の中止と単純血漿交換で治療を行う。重篤なIRISを発症した際には、ステロイドパルス療法を行う。本邦診療ガイドラインではすべてのPMLにメフロキンを推奨しているが、効果は一定しない。

#### (5) 総括

抗癌剤、免疫抑制剤、生物学的製剤の目覚ましい開発のなか、PMLの背景疾患が変化しつつある。従来治療不能な疾患であると考えられていたが、HIV-PMLでは1年生存率50%以上、Natalizumab関連PMLでは死亡率18%と治療成績は向上している。背景疾患によっては治療可能な位置づけとなりつつあり、より早い時期での診断確定が重要である。

## 5. トキソプラズマ脳症

アピコンプレクサに属する一属一種の寄生性原生生物 (原虫) である *Toxoplasma gondii* による中枢神経感染症である。

#### (1) *Toxoplasma gondii*

終宿主はネコ科で、腸上皮で有性生殖を行う。中間宿主はヒト・ネズミなどすべての恒温動物で、糞便中に排出された卵嚢子 (oocyste)、食肉中の嚢子 (cyst) を飲料水・土壌 (ガーデニング)・生肉を介して摂取し感染する。中間宿主内で免疫応答が開始されると、中枢神経系や筋肉内で組織シストとなり潜伏感染が成立する。中間宿主間で感染するため、急速に拡散する。

抗体保有率は1997-2004年宮崎県妊婦では10.3%であった<sup>15)</sup>。

#### (2) 発症

悪性腫瘍、臓器移植、膠原病など免疫不全状態において散発的に発症していたが、AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) の出現で劇的に増加している。AIDSでのトキソプラズマ脳症は、脳組織内に潜伏感染していたcystが再活性化されることで発症する。AIDSに合併したトキソプラズマ脳症は、米国で18-25%<sup>16)</sup>、本邦では1.8% (平成23年エイズ発生動向年報) と報告されている。

#### (3) 診断

脳MRIでは散在性に病変を認め、好発部位は基底核、視床、大脳半球皮髄境界である (図4)。T2WI・DWI・ADC map・T1 Gdで、特徴的な所見である

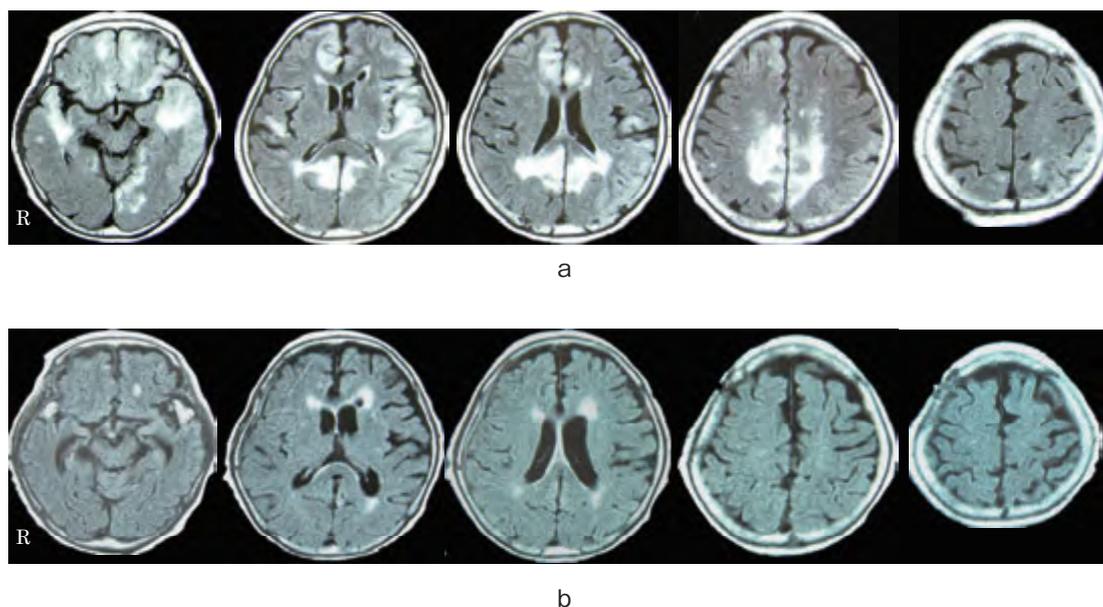


図4 トキソプラズマ脳症

a、b) FLAIR。81歳、女性。記憶力低下、不随意運動、右下肢違和感にて受診。有意な検査所見はなかったものの、MRI target sign よりトキソプラズマ脳症を疑い治療を開始。a) 皮髄境界に多発病変を認める。b) 3ヵ月後には病変は著明に縮小している。

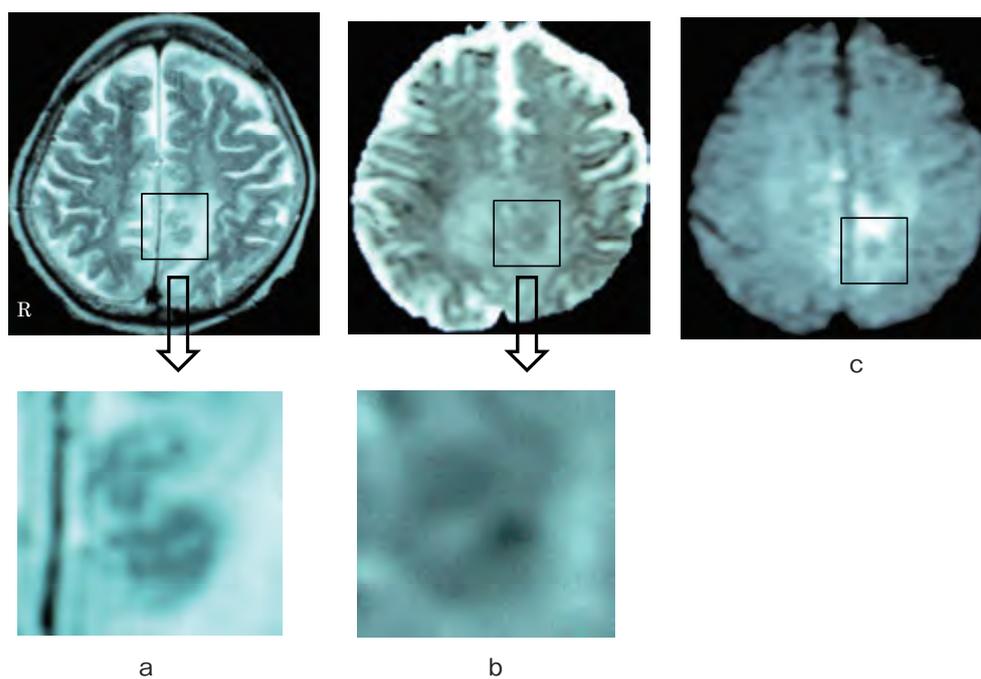


図5 トキソプラズマ脳症-target sign-

a) T2強調画像、b) ADC map、c) 拡散強調画像。T2強調画像では中心から等信号-高信号-等信号の3層構造で、T2 target signを呈す。中心coreは、ADC mapでは高信号、拡散強調画像では等信号。

target signを認める (図5)。

血清診断は、無症候性感染との鑑別ができず、免疫不全患者では抗体価の上昇が望めないため有用ではない。

髄液トキソプラズマDNAの検出が特異的診断で

あるが、18S-rDNA Nested-PCR法においても特異度ほぼ100%であるが感度は50%と高率ではない<sup>17)</sup>。

炎症部位が髄腔と接する場合に陽性率が高いといわれている。

## (5) 診断的治療

確定診断が困難な場合が多く、MRIでトキソプラズマ脳症を疑う場合には、診断的治療を行う。sulfadiazineまたは clindamycin + pyrimethamine が一般的治療であるが、副作用の出現頻度は高い。

## (6) 総括

頭部MRIでは造影効果を伴う病変がなくても、分布や性状よりトキソプラズマ脳症が示唆され診断に有用である。

本症は急速に進行し、治療が遅れると致命的な転帰をとるため、本症を疑った場合は治療的診断の意味も含めて早急に治療を開始することが重要である。

## 6. 結語

衛生環境整備、抗菌薬・抗ウイルス薬・ワクチン等の開発・普及により感染症は減少しているが、宿主免疫不全による再興感染症、地球温暖化による動物媒介性感染症、輸入感染症、新興感染症等は増加している。特に希少神経感染症を診療する機会は非常に少ないために、このような変化による感染症動向を常に認識することが早期診断・治療のために重要である。

## 文献

- 1) Tang H, Serada S, Kawabata A, et al: CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry, *Proc Natl Acad Sci U S A* 28; 110 (22) : 9096-9099, 2013.
- 2) Scheurer ME, Pritchett JC, Amirian ES, et al: HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 48 (4) : 574-580, 2013.
- 3) Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K, et al: High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 16 (11) : 1596-1602, 2010.
- 4) Ihira M, Yoshikawa T, Enomoto Y, et al: Rapid diagnosis of human herpesvirus 6 infection by a novel DNA amplification method, loop-mediated isothermal amplification, *J Clin Microbiol* 42 (1) : 140-145, 2004.
- 5) Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, et al: Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation, *J Clin Virol* 51 (1) : 12-19, 2011.
- 6) Daibata M1, Taguchi T, Nemoto Y, et al: Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA *Blood* 94 (5) : 1545-1549, 1999.
- 7) Tanaka-Taya K1, Sashihara J, Kurahashi H, et al: Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA, *J Med Virol* 73 (3) : 465-473, 2004.
- 8) Brundage TM, Robertson AT, Godkin S, et al: CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation, *N Engl J Med* 26; 369 (13) : 1227-1236, 2013.
- 9) PML診療ガイドライン2013
- 10) 岸田修二: PMLの診断、治療、予後について HAART導入後自験HIV関連PML 5例と2007年度のコンサルテーション例から (会) .*NEUROINFECTION* 13 : 49, 2008.
- 11) Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 60 (12) : 3761-3765, 2009.
- 12) Dworkin MS: A review of progressive multifocal leukoencephalopathy in persons with and without AIDS, *Curr Clin Top Infect Dis* 22: 181-195, 2002.
- 13) Bloomgren G1, Richman S, Hotermans C, et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy, *N Engl J Med* 17; 366 (20) : 1870-1880, 2012.
- 14) Shishido-Hara Y1, Ichinose S, Higuchi K, et al: Major and minor capsid proteins of human polyomavirus JC cooperatively accumulate to nuclear domain 10 for assembly into virions, *J Virol* 78 (18) : 9890-9903, 2004.
- 15) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007, 協和企画、東京, 2007, pp16
- 16) Kasper LH, Buzoni-Gatel D: Some Opportunistic Parasitic Infections in AIDS: Candidiasis, Pneumocystosis, Cryptosporidiosis, Toxoplasmosis,

Parasitol Today 14 (4) :150-156, 1998.

- 17) Mikita K, Maeda T, Ono T, et al: The utility of cerebrospinal fluid for the molecular diagnosis of toxoplasmic encephalitis, Diagn Microbiol Infect Dis 75 (2) :155-159, 2013.

## PMLの非典型例と最近の動向

中道一生、林 昌宏、西條政幸

**【要旨】** 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) は、JCポリオーマウイルス (JCV) による致死的な中枢神経疾患である。PMLの診断では、脳脊髄液 (CSF) を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が一般的である。当研究室は、リアルタイムPCRによるCSF中JCVの検出系を確立し、医療機関からの1,000件以上の検査依頼に応じ、100名以上のPML患者を確認した。また、検査において提供された患者情報に基づいてデータベースを構築し、日本国内におけるPMLの実験室サーベイランスを実施している。日本ではさまざまな基礎疾患を有する患者においてPMLが発生しており、非典型例を含めたPMLの背景や動向を発信することは臨床において有用であると考えられる。

**Key Words:** 進行性多巣性白質脳症、脳脊髄液、JCウイルス、リアルタイムPCR

### はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) は、ポリオーマウイルス科のJCウイルス (JCV) に起因する脱髄疾患である。JCVは多くの成人において不顕性に持続感染しており、免疫抑制に伴ってまれに変異型ウイルスが出現する。変異型JCVはオリゴデンドロサイトにおいて増殖し、大脳白質等を破壊する<sup>1,2)</sup>。PMLは、AIDSだけでなく、血液腫瘍性疾患や先天性免疫不全症といった多様な基礎疾患を有する患者において発生する。また、近年では、自己免疫疾患等に対するモノクローナル抗体製剤の使用においてもPMLが生じることが知られている。PMLの予後は悪く、治療がなされない場合、多くの患者が発症から1年以内に死にいたる。PMLの診断では、脳組織サンプルにおけるJCV抗原の免疫組織化学的検査およびJCVゲノムDNAのPCR検査が最も確実である<sup>1,2)</sup>。しかし、侵襲性の点から脳脊髄液 (CSF) 中のJCVゲノムDNAを標的としたPCR検査が広く用いられている。

### 1. PMLの実験室サーベイランス

日本国内におけるPMLの発生動向およびその背

景の解析は医療や行政において重要である。しかし、①PMLがまれな疾患であること、②日本ではPMLを含む大規模なパブリックデータベースが整備されていないこと、③ほとんどの場合、医療機関におけるPMLの発生を国や自治体に報告する義務がないこと、等の理由から、国内におけるPMLの臨床的・疫学的な特徴については不明な点が多い。当研究室では、厚生労働省プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班等による補助を受け、2007年度より日本全国の医療機関におけるCSF中のJCV検査を支援している<sup>3,4)</sup>。また、質問票によって提供された患者情報を元にデータベースを構築し、PMLの発生動向やその背景を解析している<sup>3,4)</sup> (図1)。

### 2. 当研究室で実施しているCSF中JCVのPCR検査系

医療機関から当研究室に送付された検体からDNAを抽出し、JCVのゲノムDNAを標的としたリアルタイムPCRによるスクリーニング検査を実施している。また、JCV-DNA陽性を呈した検体について定量検査を実施している。リアルタイムPCR検査において用いているプライマーおよびTaqManプローブは、当研究室において独自に設計したものであ

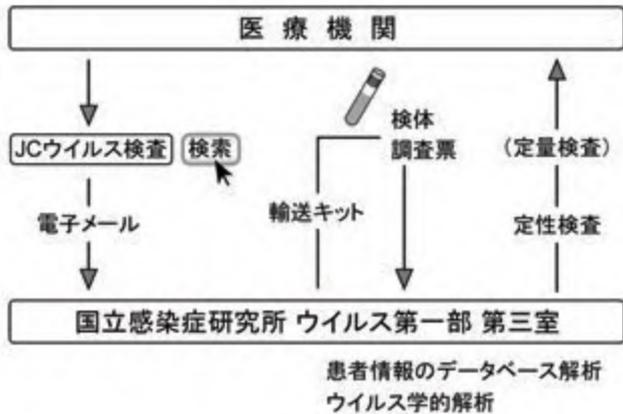


図1 脳脊髄液中JCVのリアルタイムPCR検査によるPMLの実験室サーベイランス

2007年度より日本全国の医療機関からの検査依頼を受け付けている。詳細については、進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2013 (<http://prion.umin.jp/file/PML2013.pdf>) を参照。(定量検査は定性検査で陽性の場合のみ実施している)

り、JCVのT遺伝子上の高度に保存された配列を標的としている<sup>3, 5-8)</sup>。また、検査系の感度や特異度についての臨床面での十分なバリデーションを行ったうえで検査に用いている。加えて、当研究室の検査では、核酸抽出時およびPCR検査において用いる陽性対照DNAのみを標的としたリアルタイムPCR検査を併行して実施しており、陽性対照DNAの汚染による偽陽性を監視している。2007年の検査開始から2014年3月現在までに、計1,104件の検査を受け付け、103名のPML患者を確認した(表1)。また、これまでに多くの症例報告論文において当研究室のJCV検査の検査結果が用いられている<sup>9-15)</sup>。

### 3. 日本におけるPMLの特徴

2007～2010年度の4年間において得られた患者情報(被験者419名、PML患者48名)についてはデータベース解析が終了し、オンラインジャーナルにおいて制限なく閲覧が可能である<sup>3)</sup>。日本におけるPMLでは、HIV感染症を有する患者の割合が約30%程度であり<sup>3)</sup>、米国と比較した場合、PMLの基礎疾患に占めるHIV感染症の割合が低いことが分かった<sup>16-18)</sup>。また、日本で認められたPML患者では、①白血病や悪性リンパ腫、多発性骨髄腫といった血液疾患を有する割合が高いこと、②年齢層として50歳代を中心に分布していること、③男性の割合が高いこと、④自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者の割合が低いことが分かった。

表1 当研究室で実施した脳脊髄液中JCV検査の実績

年度	検体数	陽性検体	被検者数	陽性者数	陽性率(%)
2007	85	13	70	9	12.9
2008	95	10	85	9	10.6
2009	144	24	125	18	14.4
2010	180	22	139	12	8.6
2011	177	38	141	19	13.5
2012	214	22	185	16	8.6
2013	209	33	176	20	11.4
合計	1,104	162	921	103	11.2

## 4. 日本におけるPMLの非典型例

日本国内では、サルコイドーシスおよびC型肝炎変、慢性腎不全、肺結核、咽頭癌といった疾患を有する患者においてまれにPMLが認められた。また、その多くが70歳代以上の高齢者であることが分かった。また、ごく少数(103名のうち2名)であるが、明らかな基礎疾患を有していないPML患者の発生も確認された。その他の非典型例としては、複数の基礎疾患を有する患者が103名のうち5名において認められ、その多くが自己免疫性肝炎や慢性C型肝炎、肝細胞癌といった肝疾患を有していたことが分かった。また、自己免疫疾患を有したPML患者16名のうち、5名がウェゲナー肉芽種症もしくは落葉状天疱瘡、ANCA血管炎といった基礎疾患を有しており、非典型的なケースと考えられた。なお、検査開始からこれまで、多発性硬化症を有する患者16名の検査を実施したが、陽性例は確認されていない。

## 5. 日本におけるPMLの最近の動向

2011～2013年度の3年間において確認されたPML患者55名については、現在、データベースの解析を続けており、完了次第、インターネット上に公開する予定である。検査開始当初の4年間(2007～2010年度)と比較した場合、直近の3年間において確認されたPMLでは、①女性患者の割合が増加傾向にあり、男女比が同程度であること、②自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者の割合が高い傾向にあることがあげられた。女性のPML患者の場合、自己免疫疾患もしくは血液疾患、臓器移植、その他の合併例といったさまざまな基礎疾患を有し

たが、そのなかでも免疫抑制剤を投与された全身性エリテマトーデス患者が多いことが分かった。その結果として、自己免疫疾患を有するPML患者の増加につながったものと思われる。ただし、すべての症例において共通する免疫抑制剤等のパターンは認められておらず、今後の臨床的な解析が必要であると考える。

### おわりに

CSF中JCVのPCR検査を主体とした実験室サーベイランスは、確認しうるPML患者数が限られており、検査対象となる患者の集団についても安定しているとはいいがたい。他方、本実験室サーベイランスは、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といったさまざまな角度からPMLの背景を解析することが可能である。2010年ごろより、民間検査施設においても同様のリアルタイムPCR検査が開始されたが、当研究室への検査依頼数は増加傾向にある。また、民間検査施設において陽性であった場合に、当研究室に確認検査もしくはフォローアップ検査が依頼されるケースも少なくない。本実験室サーベイランスは、日本に特化したPMLの動向を臨床に伝えるうえで有用であると考えている。

### 謝辞

本研究にご協力いただきました患者様ならびにご家族様、主治医の先生方に心よりお礼申し上げます。本研究をご支援いただいているプリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の班員の先生方に深謝いたします。

### 文献

- 1) Brew BJ, Davies NW, Cinque P, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol* 6:667-679, 2010.
- 2) Shishido-Hara Y: Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 120:403-417, 2010.
- 3) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, et al: Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 4) Nakamichi K, Inoue N, Shimokawa T, et al: Detection of human herpesviruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 13:200, 2013.
- 5) Nakamichi K, Kurane I, Saijo M: Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. *Jpn J Infect Dis* 64:211-216, 2011.
- 6) Nakamichi K, Lim CK, Saijo M: Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing. *Jpn J Infect Dis* 67:307-310, 2014.
- 7) Nakamichi K, Kishida S, Tanaka K, et al: Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 158:639-650, 2013.
- 8) Nakamichi K, Tajima S, Lim CK, et al: High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 159:1687-1696, 2014.
- 9) Yagi T, Hattori H, Ohira M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir. *Clin Neurol Neurosur* 112:153-156, 2010.
- 10) Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, et al: Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 324:190-194, 2013.
- 11) Nagayama S, Gondo Y, Araya SI, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin Neurol*

- Neurosurg 115:1482-1484, 2013.
- 12) Mikita K, Maeda T, Fujikura Y, et al: Does anti-JCV therapy improve the prognosis of AIDS-related PML? Clin Neurol Neurosurg 115:1853-1854, 2013.
  - 13) Ohara H, Kataoka H, Nakamichi K, et al: Favorable outcome after withdrawal of immunosuppressant therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: case report and literature review. J Neurol Sci 341:144-146, 2014.
  - 14) Miyagawa M, Maeda M, Umino M, et al: Low signal intensity in U-fiber identified by susceptibility-weighted imaging in two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurol Sci 344:198-202, 2014.
  - 15) Shirai S, Yabe I, Kano T, et al: Usefulness of <sup>11</sup>C-methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurol 261:2314-2318, 2014.
  - 16) Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al : Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. Neurology 75:1326-1332, 2010.
  - 17) Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Arthritis Rheum 60:3761-3765, 2009.
  - 18) Koralnik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. N Engl J Med 350:1882-1893, 2004.

## 腸管出血性大腸菌感染症による急性脳症の病態と治療戦略

## 種市 尋宙

【要旨】 富山県を中心に牛生肉を原因とした腸管出血性大腸菌O111の集団感染が発生した。急性脳症が多発するというこれまでわが国では経験したことのない臨床的特徴をもち、181人の感染者に対して21人の急性脳症合併、そのうち5人が死亡した。小児例は特に重症化率が高かった。この危機的集団感染事例の経験から得られた本疾患の臨床的特徴とその危機対応について概説する。急激に重症化し、予後不良となる急性脳症合併例が存在するため、その治療戦略の理解とともに予防が最重要であることを認識すべきである。生肉の危険性については、過剰反応ではなく、正しい知識が広く認知されるよう努力していく必要がある。

**Key Words:** 腸管出血性大腸菌、急性脳症、溶血性尿毒症症候群、集団感染、O111

## はじめに

腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症において溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害を3徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）を合併することは広く認知されている。その合併率は報告により異なるが、一般にEHEC感染者の5～15%に合併するとされている（図1）。それゆえEHEC感染が判明した場合に

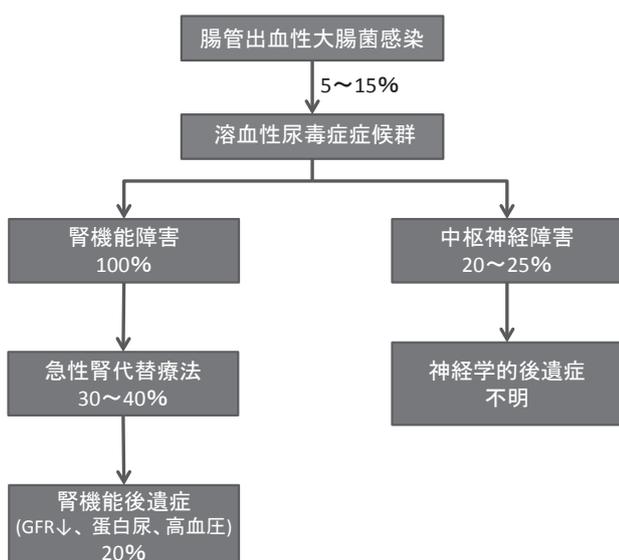


図1 腸管出血性大腸菌感染症の急性期合併症とその予後（文献<sup>7)</sup>より引用、一部改変）

ペロ毒素（VT）の有無が検査され、尿量や血清クレアチニンなどに細心の注意が払われる。しかし、予後を規定しているものは急性腎傷害ではなく、中枢神経合併症であり、そのことは以前から報告されていた<sup>1)</sup>。特に急性脳症は生命にかかわる危険な合併症である。しかし、この事実はこれまで広く知られることなく、EHEC感染症といえば、腎臓の病気、HUSに注意することが重要である、とわれわれ小児科医の大半がそのように考えていた。それは、2000年に日本小児腎臓病学会が公表した診療ガイドライン<sup>2)</sup>において象徴的であり、ここでは体液管理に関しては優れた内容の指針を示していたものの、中枢神経合併症に関しては記載がきわめて限定的であった。

## わが国におけるEHEC感染症の経緯

そもそも、なぜそのような考え方が浸透したのか、EHEC感染症の歴史を振り返ってみると理解できる。わが国において、EHEC感染症が公衆衛生として大きな問題であると広く認識するにいたった事例は、1990年10月に埼玉県で発生したEHEC O157による幼稚園集団下痢症である<sup>3)</sup>。この事例では、飲料用として使用されていた井戸水よりEHEC O157が検出されており、原因探索を行った結果、井戸水の周囲にあった汚水タンクに破損が確認され

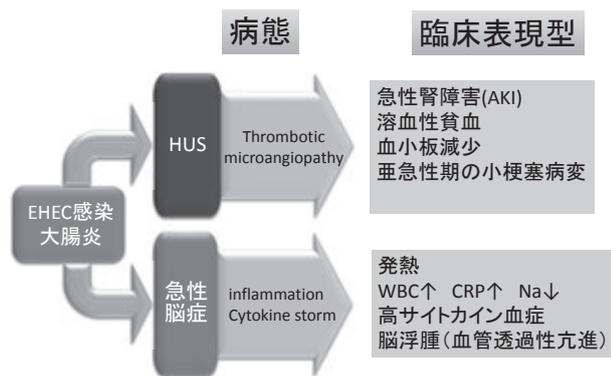


図2 腸管出血性大腸菌感染症の合併症における病態とその臨床表現型

微小血管障害と炎症に分けて対応する必要がある。

た。そこから多くの汚水が漏れだし、井戸水が汚染され、集団下痢症の発生となった。園児を中心にその家族など300人以上の感染者が発生し、幼稚園児2人が死亡した。一時的にわが国においてEHECに対する危機感が高まったが、このときはまだ国家の防疫体制において大きな変革にいたることはなかった。

そして、1996年に世界でも類をみない大規模なEHEC O157の集団感染が大阪府堺市で発生した<sup>4)</sup>。感染が確実であると判断された患者数は9,500人をこえ、医療機関受診患者数は3万人近くにのぼった。そのなかで3人の女児がHUS発症により死亡した。その年は岡山県などほかの多くの地域でもO157の集団感染が発生し、感染後の死亡者数が年間で10人をこえ、医療関係者をはじめ国民全体に重要な問題として認識されるにいたった。このときのおもな死亡原因が肺水腫をはじめとした体液管理の問題だったといわれている。このような経緯からその後、1997年に「一次、二次医療機関のための 腸管出血性大腸菌 (O157等) 感染症治療の手引き (改訂版)」が当時の厚生省研究班にて作成された。1999年にはEHEC感染症は感染症法における第3類感染症に位置づけられ、全数届け出義務となった。「腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療のガイドライン」は1996年に日本小児腎臓病学会より初版が発行され、2000年に改訂版が公表された<sup>2)</sup>。1996年のEHEC集団発生を機にわが国におけるEHEC感染症の認知度とその対応は大きく変化したわけである。

## 富山EHEC O111集団感染の概要

そのようななか、2011年4月末、富山県内を中心

表1 従来の腸管出血性大腸菌感染症と2011年富山集団感染事例における比較

	従来のEHEC感染症	2011年富山O111 (全体)	2011年富山O111 (小児)
HUS発症率 (全感染者中)	5~15%	18.8%	50%
急性脳症発症率 (HUS発症者中)	10%	61.8%	80%
死亡率 (HUS発症者中)	2~5%	14.7%	30%

にEHEC O111集団感染が発生した<sup>5)</sup>。小学校に入学したばかりの6歳の男児が焼肉店で牛生肉 (ユッケ) を食し、その1週間後に死亡するという痛ましい事例が第一報となり、本事例の扇動的な報道合戦が始まった。その結果、一般市民に多くの混乱が生まれ、医療現場もそれに巻き込まれる形となった。

その後も焼肉チェーン店のユッケを喫食したことによりEHEC O111に感染し、HUSや急性脳症を合併する事例が相ついだ。急激な経過であるとともに従来HUSに対して強調されていた保存的治療ではまったく太刀打ちができない病態であった。小児患者が相ついで死亡してから1週間も経たないうちに3人目、4人目と成人の死亡例が発生した。老若男女関係なく、死亡例はすべて急性脳症を合併し、著しい脳浮腫が認められていた(図2)。そのようななか、医療現場では情報共有を行い、HUSという病態下における急性脳症の治療について意見を出し合い、さまざまな対応を行っていた。

### 1. 集団感染の全体像

本事例の解析を含めた厚生労働科学特別研究事業として「EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」が2011年8月の第1回班会議を皮切りに開始され、その報告書<sup>6)</sup>によると本事例における食中毒患者は4県6店舗の利用者から発生し、総計181人であった。原因食材としてユッケの喫食が発症に有意な関連があった。食中毒患者のうちHUSを発症した患者は34人 (全患者数の18.8%) であった(表1)。わが国におけるEHEC感染症のHUS合併率は3.2~4.2%といわれており<sup>7)</sup>、また諸外国でもEHEC感染症に伴う合併症やその予後についてはある程度知られている<sup>8)</sup>。それらと比較して本事例におけるHUSの合併は非常に高率であった。また、本事例の特徴ともいえるEHEC感染症による急性脳症の合併は21例 (全患者数の11.6%) であった。HUSを発症した患者のうち急性脳症を合併した患者は61.8%と驚異的な高さであり、死亡率は14.7%

であった。小児例に関して着目すると、HUS発症者における脳症合併率が80%、死亡率は30%と小児の際立った重症度の高さが示された。EHEC感染症における小児、高齢者の重症化は以前より指摘されており、死亡症例も多い。

## 2. 小児重症例の解析

われわれは4月中に当該焼肉チェーン店を利用し、下痢、吐気または嘔吐、腹痛、渋り腹などの消化器症状をきたした症例のなかで中学生以下を小児解析例の対象として、小児のEHEC O111感染症における重症化の実態を検討した<sup>5)</sup>。

小児解析対象症例は20例であった。男児11例、女児9例と性差による明らかな罹患率の違いは認めなかった。原因食材であるユッケの喫食は、20例中19例(95%)で認められた。便細菌培養の結果、小児20例のうち、15例(75%)においてEHEC O111が検出された。そのほかにO157も5例において検出されており、O111とO157の重複感染例は3例に認められていた。O111が本当に原因菌なのか、O157の検出は病的意義をもたないのかという疑問に対して、血清抗体価の検討結果がある。本事例において、成人を含む重篤な症状を示したものの菌が不検出であった患者17名の血清について、大腸菌O111抗LPS抗体価検査を実施したところ、全員が陽性であり、大腸菌O157抗LPS抗体価検査の結果は全員が陰性であった<sup>9)</sup>。また、未開封のユッケ用肉から検出したEHEC O111と死亡した患者から検出した菌株のパルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)による遺伝子パターンが一致しており、これらの結果から本事例の原因菌はEHEC O111と考えられている。

菌の性質としてVTの検出を検討したところ、20例中5例でVT陰性であり、そのなかに死亡症例が1例含まれていた。O111 VT2(+)が検出された群において最もHUSが発症しており、重症度も高い傾向にあった。これらは以前よりVT2陽性のほうが重症度は高いとされており、それらを反映する結果と思われる。なお、本事例におけるEHEC O111は同年にドイツで集団発生したEHEC O104のような細菌自体の特殊な性質<sup>10)</sup>は判明しておらず、菌量やホストの感受性の問題などさまざまな面から検討しているが、なぜここまで重症度が高かったのか明確な原因がいまだに判明していない。

初診時の臨床症状について、HUS発症例は発熱、嘔吐、下痢、腹痛、血便のいずれの症状においてもHUS非発症例より割合が高かったが、特に腹痛、血便においては重症例ほど高率に認めた。また、

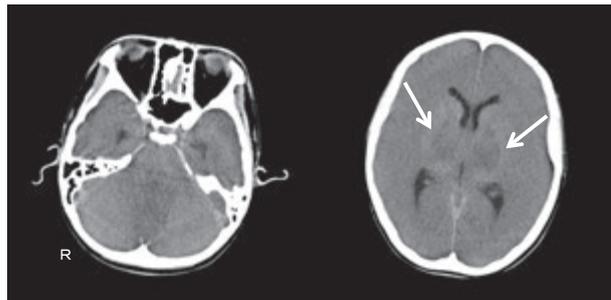


図3 EHEC脳症における頭部CT画像所見

著明な脳腫脹と両側視床における低吸収域(矢印)を認める。

HUS発症群では、半数の症例が初診時より発熱をきたしており、非発症群でも3例に発熱を認めていた。通常EHEC感染症においては発熱を認めないことが特徴であるとされている<sup>11)</sup>。発熱に関してさらに詳しくみてみると、小児の急性脳症を発症した症例はいずれも経過中に発熱をきたしており、それらは概して急性脳症発症前後に起こっていた。急性脳症を合併する場合、その病態(図2)を反映して高熱を示す症例が目立つように思われる。EHEC感染症における発熱は注意すべき徴候の一つであろう。

中枢神経症状の初発症状としては痙攣、意識障害、せん妄などさまざまな臨床症状を示していたが、画像所見についてはある一定の傾向があった。

EHEC脳症にて死亡した小児例の画像所見(頭部CT)を図3に示す。皮髄境界が不鮮明となり、脳溝が消失して強い全般的な脳浮腫所見を示している。さらに、両側視床において対称性の低吸収域を示す特徴があった。これらの所見は1両日で急激に進行し、形成される。一方で、同様に急激な脳浮腫をきたして昏睡状態に陥った症例が回復し、独歩退院となる症例も認められていた。

これまでもEHEC脳症は可逆的な側面をもっていることが報告されており<sup>12)</sup>、初期の強い脳浮腫を乗り越えれば、神経学的な後遺症をほとんど負わずに回復する症例がある。本事例においても小児脳症例8例において、3例は亡くなっているが、残りの5例はいずれも神経学的後遺症なく退院となっている。

画像評価の方法として、頭部CTは迅速で簡便であるが、神経症状発症早期では所見が得られない場合がある。一方で頭部MRIはかなり早期の段階でも急性脳症の特徴的所見をとらえることが可能であり、状況が許せば頭部MRIの撮像が初期評価として優れていると考えられる。

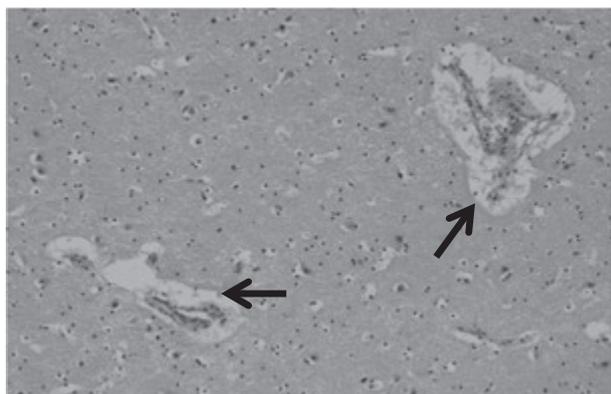


図4 EHEC脳症における病理像（視床）

血管周囲に間隙（矢印）を認め、脳血液関門の透過性が極度に亢進したことで血漿の漏出が起き、それに伴い著明な脳浮腫が起きた可能性を示唆する。脳実質内の血管内がしばしば空虚となっている。

### 血液学的検査の特徴

白血球数の増加（20,000/ $\mu$ l以上）、低ナトリウム血症（130mEq/l未満）、低タンパク血症（5.0g/dl未満）、ALT（GPT）の上昇（100IU/l以上）はHUS発症時の重篤化因子としてあげられており<sup>2)</sup>、本事例でもその傾向がみられた。特に初診時の白血球数に関しては、脳症発症例では平均20,555/ $\mu$ lとすでに高い値を示しており、一方で非発症例では9,025/ $\mu$ lであった。そのほかにもCRPの高値例が目立っていた。死亡例をはじめとした重症例では白血球数、CRPともに日々上昇傾向にあった。これもまたEHEC感染症における急性脳症発症例は炎症が病態の基本として存在することを示唆する結果である。また、多くの症例においてIL-6、TNF- $\alpha$ などの測定を行い、脳症発症例には炎症性サイトカイン放出が強く起こっていた<sup>13)</sup>。このほかにも脳症発症例では、LDHの顕著な上昇や血小板低下などの傾向がみられていた。

### 病理学的所見の特徴

本事例の剖検例において、脳組織を観察すると血管透過性亢進に基づく血管周囲の間隙が脳の広範囲に認められた（図4）。その結果、急速な脳腫脹を起こし、脳ヘルニアによって死亡したことが確認されている。HUSの病態はThrombotic microangiopathy（TMA）によって説明されるが、この中枢神経においてはTMAの所見がほとんど存在せず、過去の報

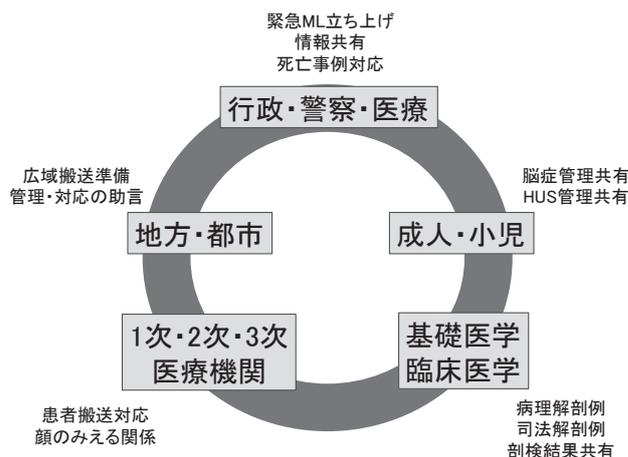


図5 集団感染における危機対応とその連携

多くの機関と人が連携し、さまざまな面で危機対応を行っていた。

告をみても中枢神経内でのTMAは認められないと記載されている<sup>1,14)</sup>。つまり、中枢神経内で起きている病態はTMAとは別にあると考えられ、血管周囲の間隙拡大、血管透過性亢進はまさに炎症を表現していると考えられる。

### EHEC脳症に対する治療戦略

これまで述べてきたようにEHEC脳症の病態は中枢神経を焦点とした炎症と考えられる。もし、本症を発症したと考えられる場合、迅速に治療を開始しなくてはならない。EHEC脳症で致死的な経過をたどる症例はいずれも劇症型であるからである。これまでいわれてきたようにEHEC脳症に対する治療の基本は、支持療法である。全身状態安定化のために、呼吸、循環の補助を行い、必要であれば適宜人工呼吸管理を導入し、補液、透析などで適正な体液管理を行う。さらにけいれんを起こす症例も少なくなく、抗けいれん薬による治療が必要となる。ベンゾジアゼピン系にて頓挫する症例が多いが、群発または重積する場合もあり、バルビツール系（ラボナール<sup>®</sup>など）の大量持続投与が行われることもある。電解質異常（特にナトリウム）や血糖管理（低血糖、高血糖）にも注意を配り、頻回の評価と補正を行う。頭蓋内圧管理に関しては、高浸透圧療法を行い、状況によっては脳低温療法なども検討してよいかもしれない。

EHEC脳症に対する特異的な治療に関しては、病態を考慮すると血漿交換とメチルプレドニゾロンパルス療法が選択肢としてまずあげられる。血漿交換

に関しては、TMAのひとつである血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換の有効性が確立していることから、同じTMAであるHUSの重症例に対して血漿交換が施行されてきた。生命予後に影響を与えたとする報告<sup>15)</sup>や早期の介入によって神経学的後遺症を認めなかったとする報告<sup>16)</sup>などもあるが、いずれも小規模な後方視的検討であり、その治療効果に否定的な意見もあるため、さらなる評価が必要とされている。そしてなにより、EHEC感染症における急性脳症とHUSは病態が異なることを念頭に置く必要がある (図2)。

ステロイド使用に関しては、メチルプレドニゾロンを経口投与してもHUSにおける痙攣や輸血の抑制などに効果がないという報告<sup>17)</sup>があるが、急性脳症に対する治療効果を評価するものは存在しない。そのようななか、本事例の解析を行ったところ、メチルプレドニゾロンパルス療法にてEHEC脳症の予後が改善する可能性が示された<sup>18)</sup>。そのほかに、リコンビナントトロンボモジュリン製剤や抗C5ヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブなど新規の薬剤に期待する動きもあるが、明確な根拠は示されていない。EHEC脳症に対しては、今後もさらなる治療法の探究が必要である。

### 集団感染における医療的危機対応

このような特異なHUSおよび急性脳症の多数発生に直面し、危機感を共有した地域の医師たちは連携を重視した。行政・医療の枠組みをこえて、専用メーリングリストの立ち上げを決定し、各施設での情報を一元的に集約化することで患者管理における重要な情報・方針を共有することが可能となった。また搬送体制の確立など、必要な医療的災害対応を行った (図5)。それに伴い、保存的治療から積極的介入を行う治療方針へと各施設が転換し、同メーリングリスト内で徐々に救命例が報告されるようになっていった。これら危機対応の詳細な内容については、他稿<sup>19)</sup>を参照されたい。

### 今後の展望

2013年秋に新たな診療ガイドラインである「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」が公開された。しかし、わが国のEHECに対する治療は、抗菌剤の積極的使用や急性脳症への特異的治療など諸外国と一線を画しており、それゆえ前方視的な治療の評価が必要であると考えられる。諸外国で行われて

いるHUSのサーベイランスはわが国では行われておらず、統計を取っているものは感染届け出患者数のみとなっている。富山事例のようなnon O157感染によるHUSの実態なども明らかにし、欧米諸国と異なる視点をもつわが国のEHEC感染症の治療方針や予防、感染対策を常に評価すべきであろう。臨床現場に多少の負荷をかけることになるかもしれないが、すでに感染届の負担には対応しているところであり、大きな差異はない。EHEC感染症は集団感染ごとにそれぞれの特徴をもつ傾向があり、ひとつの集団感染で本症の治療方針を決めることはむずかしい。さらに多くの急性脳症は東アジアに多いという地域差があることも理解されているところであり、欧米のデータが参考にならない可能性がある。わが国における経年的なサーベイランスの導入が特異的な治療法の評価に必要であり、臨床現場への還元も必ずあるはずである。行政が主導となり早期のシステム構築が望まれるところであり、その必要性を積極的に訴えていくことが求められていると考える。

### さいごに

Lancet誌においてDr. Tarrは“The best way to prevent HUS is to prevent primary infection with Shiga-toxin-producing bacteria.”と記している<sup>20)</sup>。

われわれがどれだけ特異的な治療法の開発や診療ガイドラインの作成をしようとも、予防をこえる最良の手段は存在しない。生肉を「自己責任」で食するという考え方は改めなくてはいけない。分かっているリスクは避けるべきであり、犠牲者が遺したメッセージを無駄にしてはいけない。医療者には正確な情報を伝える責務がある。

### 謝辞

治療に尽力し、情報収集にもご協力いただいた富山県内をはじめ全国各施設の先生方、行政関係者の皆様、また解剖を行い、病態解析について多くのご助言をいただいた富山大学病態病理学教室笹原正清教授、濱島丈先生、富山大学法医学教室西田尚樹教授に深謝申し上げます。

## 文献

- 1) Signorini E, Lucchi S, Mastrangelo M, et al: Central nervous system involvement in a child with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 14: 990-992, 2000.
- 2) 日本小児腎臓病学会：腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）の診断・治療のガイドライン（改訂版）2000.  
[http://www.jspn.jp/kaiin/soukai\\_giji/gakujuutsu.shtml#a1](http://www.jspn.jp/kaiin/soukai_giji/gakujuutsu.shtml#a1)
- 3) 埼玉県衛生部：「腸管出血性大腸菌による幼稚園集団下痢症」-しらさぎ幼稚園集団下痢症発生事件-報告書、1991.
- 4) 堺市学童集団下痢症対策本部：堺市学童集団下痢症報告書、1997.
- 5) 種市尋宙、小西道雄、五十嵐登、ほか：富山を中心とした生肉起因の腸管出血性大腸菌O111集団感染、*日本小児科学会雑誌* 117: 1409-1415, 2013.
- 6) 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業、「EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」（主任研究者 佐多徹太郎）
- 7) 小林直樹、工藤由起子、寺嶋淳、ほか：腸管出血性大腸菌感染症、*臨床と微生物* 41 : 27-31, 2014.
- 8) Trachtman H, Austin C, Lewinski M, et al: Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 8: 658-669, 2012.
- 9) Isobe J, Shima T, Kanatani J, et al: Serodiagnosis Using Microagglutination Assay during the Food-Poisoning Outbreak in Japan Caused by Consumption of Raw Beef Contaminated with Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 and O157. *J Clin Microbiol* 52: 1112-1118, 2014.
- 10) Robert Koch-Institute: Report: Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H4 outbreak, Germany 2011. Berlin 2011.  
[http://www.rki.de/EN/Home/EHEC\\_final\\_report.pdf](http://www.rki.de/EN/Home/EHEC_final_report.pdf)
- 11) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 308: 681-685, 1983.
- 12) Ogura H, Takaoka M, Kishi M, et al: Reversible MR findings of hemolytic uremic syndrome with mild encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 1144-1145, 1998.
- 13) Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, et al: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 60: 694-700, 2012.
- 14) Siegler RL: Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 125: 511-518, 1994.
- 15) Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al: Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 354: 1327-1330, 1999.
- 16) Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al: Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 378: 1089-1093, 2011.
- 17) Perez N, Spizzirri F, Rahman R, et al: Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 12: 101-104, 1998.
- 18) Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al: Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 82: 564-572, 2014.
- 19) 種市尋宙、六車崇、太田邦雄、ほか：腸管出血性大腸菌O111集団感染における危機対応、*日本小児科学会雑誌* 118 : 1103-1108, 2014.
- 20) Tarr PI Gordon CA, Chandler WL: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 365: 1073-1086, 2005.

## 忘れてはいけない感染症—ツツガムシ病—

藤田信也

【要旨】 ツツガムシ病は、すべての都道府県で年間約400人発生しており、決して「希少感染症」ではない。発熱・刺し口・皮疹が3徴で、野外活動の間診から特徴的な刺し口を発見すれば診断は容易であるが、ツツガムシ病を疑わなければ診断が遅れる。病原体の*Orientia Tsutsugamushi*は偏性細胞内寄生細菌で、血管内皮細胞やマクロファージ内で増殖し、全身諸臓器に微小血管炎を起こす。重症化すると髄膜脳炎や播種性血管内凝固症候群（DIC）を起こし、多臓器不全に陥り致命的となる。当院に入院したツツガムシ病患者22例について、入院時の臨床症状・検査値と転帰を検討した。発熱と頭痛で発症することが多いが、初期から髄膜炎や意識障害を呈することは少ない。秋か春（積雪のある地方）の発症で、野外活動歴があり、炎症反応のわりに白血球増加が少なく、肝機能障害と血小板減少がある場合は、ツツガムシ病を疑って刺し口をくまなく探すことが重要である。

**Key Words:** ツツガムシ病、リケッチア、臨床像、髄膜脳炎

### はじめに

ツツガムシ病の歴史は古く、かつては新潟・山形・秋田三県の風土病として知られ、多くの死者が出て怖れられていた。その病原体が、ダニ（ツツガムシ）を介した *Orientia Tsutsugamushi*（以下、*O. Tsutsugamushi*）によるリケッチア感染症であることが解明されるまでには、長い歴史を要し、第二次世界大戦後にクロラムフェニコールやテトラサイクリン系抗生物質の有効性が明らかにされて、ようやく致死率が激減した。

昔は、河川敷に生息したアカツツガムシからの感染がほとんどであったが、最近では、全国の山野に生息するフトゲツツガムシやタテツツガムシからの感染によって発症し、今なお全国で毎年400人の感染者をみる。病気を疑い、特有の刺し口をみつければ診断は容易で、適切な治療で簡単に根治するが、診断が遅れると重症化して死にいたることもある。病初期から髄膜炎や意識障害を呈することは少ないが、神経内科医を含めてすべての医師が患者を診察する機会があり、プライマリ・ケアとしても重要な疾患である。本稿では、ツツガムシ病の疫学、病態を概説し、髄膜脳炎が先行したツツガムシ病の自験

例を含め、当院に入院したツツガムシ病症例から、診断のポイントについて解説する。

### 歴史—ツツガムシ病の歴史は古い—

「恙なし」（無病息災）の語源がツツガムシ病とする説があるが、もともと「恙」が「病」の意味で、ツツガムシは、「病を起こす虫の意」であるとの説のほうが有力である。いずれにしても、大昔からツツガムシ病は、新潟（信濃川、阿賀野川）、山形（最上川）、秋田（雄物川）の風土病として知られ、多くの命を奪ってきた。文献的には、1879年（明治12年）東京医学校にドイツから招へいされていたベルツが、新潟でツツガムシ病患者を視察して「日本洪水病」として海外に報告している。また、新潟県では、1909年（明治42年）から13年の年月と延べ1,000万人の労働力を使い、信濃川のたびたびの洪水から新潟平野を守るため、全長9.1kmに及ぶ大河津分水路が建設されたが、この工事で大勢のツツガムシ病の犠牲者が出た。

1910年代に、発疹チフスの原因病原体としてリケッチアが発見され、日本では、1927年に緒方規雄らによって患者血清からウサギにツツガムシ病を発症

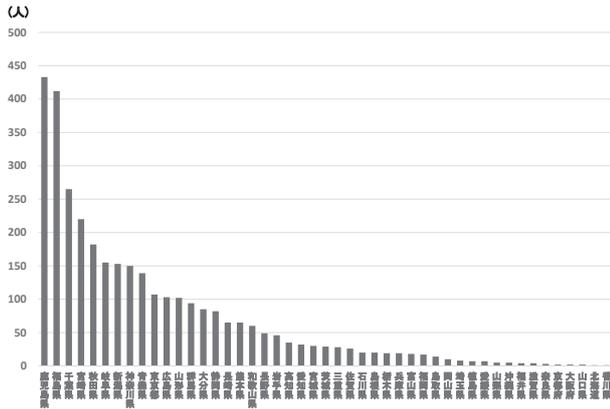


図1 ツツガムシ病患者の都道府県別発生数  
2006年～2013年の合計数  
感染症発生動向調査による。

させ、リケッチア様小体を見つけてリケッチア・ツツガムシと命名された。ツツガムシの生態についても詳しく研究され、アカツツガムシなどがつぎつぎと学名登録された。

ツツガムシ病は、アジア、オセアニアなどに広く蔓延しているが、第二次大戦下、米軍兵のツツガムシ病感染者が詳しく研究され、ビルマからGilliam株、ニューギニアからKarp株が分離され抗体による検査が可能となった。剖検例の抗体を用いた免疫組織染色から、血管内皮細胞やマクロファージ内で増殖して血行性に広がり、全身諸臓器に微小血管炎・血管周囲炎を起こすことが分かった。

1947年クロラムフェニコールが発見され、翌年には、ツツガムシ病罹患兵士に投与し著効が確認されて、ツツガムシ病は治癒可能な疾患となったのである。

### 疫学

かつては、河川敷に生息したアカツツガムシからの感染であったが（古典型）、近年は山野に生息するフトゲツツガムシやタテツツガムシからの感染がほとんどである（新型）。ツツガムシ病は、感染症法で第四類感染症に指定されており、保健所への届け出が必要なため、全国で発症数が把握されている。全国で毎年400人前後の発症があり、数人の死者が出ている。全国すべての都道府県で発症が確認されていて、2006年から2013年までの統計では、鹿児島県（54.1人/年）、福島県、千葉県、宮崎県の順に多い。東京都でも13.4人/年の発症がある（図1）。

ツツガムシの成虫は土中にいるが、卵は秋から初冬に孵化して、幼虫は、地上に出る。このとき、温

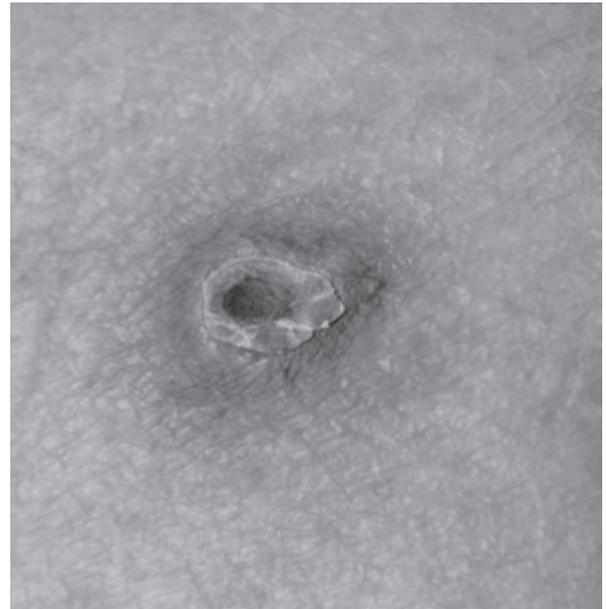


図2 患者臀部で見つかったツツガムシの刺し口（自施設例）

血動物の血液を吸うことが、ツツガムシが生きていくために必須である。たまたま居合わせたヒトが、リケッチアをもった幼虫に刺されることで感染する。このツツガムシの生活環境から、関東から九州地方では、11月に最も患者数が多い。一方、東北や北陸地方などの寒冷地では、幼虫の一部が越冬し、雪解けとともに活動を再開するので5月にも発症が多い。

### ツツガムシ病の臨床像 —自施設例の検討も含めて—

ツツガムシの幼虫に刺されたあと、約1～2週間の潜伏期を経て、発熱や頭痛で発症する。発熱・刺し口・皮疹が3徴である。皮疹は、発症から1週間前後で体幹部を中心に紅斑として出現するが、必ずしも出現するとは限らない。刺し口は、必発である。ダニは腋窩部や陰部などやわらかい部分を好むので、刺し口は入念に探さなければならない。刺し口は、潰瘍を形成して、その周囲は発赤し、暗黒色の痂皮で覆われている（図2）。刺し口近傍の所属リンパ節の腫脹もほぼ必発であるので、刺し口を探す手がかりとなる。

*O. Tsutsugamushi*は、細胞外では増殖できない偏性細胞内寄生細菌で、培養はできない。血液検査では、病初期から強い炎症反応と血小板減少があり、肝機能障害を認めることが多い。一方、病初期には腎機能障害は目立たず、白血球数はむしろ減少する

表1 長岡赤十字病院に入院したツツガムシ病22例 2000年～2014年

入院年/月	年齢/性	きっかけ	刺し口	治療開始 まで(日)	入院期 間(日)	皮疹	肝障害	血小板 減少	初期診断	合併症
年5月	60/男	山菜採り	右臀部	1	10	-	+	-	ツツガムシ	
年5月	53/女	山菜採り	右大腿	2	15	+	+	+	感冒	
7月	7/男	川遊び	腹部	1	5	+	-	-	ツツガムシ	
11月	73/男	池散策	右下腿	10	6	-	+	+	発熱	
年4月	59/男	河川敷散策	右腋窩	20	64	+	+	+	発熱	多臓器不全
5月	62/男	登山	左胸部	8	7	+	+	+	咽頭炎	
8月	79/男	農作業	左下腿	7	21	+	+	+	リンパ節腫脹	
年5月	78/女	山菜採り	右側胸部	1	10	+	+	-	ツツガムシ	DIC
5月	71/男	山菜採り	左前腕	6	9	+	+	+	感冒	DIC
11月	38/男	野外作業	右上肢	5	12	+	+	+	感冒	
年6月	70/女	山菜採り	左陰股部	3	10	+	+	+	感冒	
7月	89/女	農作業	心窩部	8	13	-	+	+	急性肝炎	DIC
11月	73/男	農作業	右下腿	9	38	+	+	+	不明熱	
年4月	66/男	神社の草取り	右下腿	8	14	+	+	+	ツツガムシ	
11月	68/男	山芋掘り	右臍部	4	8	+	+	+	リンパ節腫脹	
年7月	63/男	農作業	右大腿	12	12	-	+	-	髄膜脳炎	髄膜脳炎
年5月	71/男	農作業	右前腕	5	10	+	+	+	ツツガムシ	
5月	68/女	山菜採り	左前腕	4	12	+	+	-	ツツガムシ	
11月	68/女	河川敷散策	右上腕	4	6	+	+	-	ツツガムシ	
年5月	80/女	農作業	未確認	未治療	6	不明	+	+	敗血症	死亡
10月	74/女	キノコ採り	左臀部	9	35	+	+	+	不明熱	多臓器不全
年5月	63/女	山菜採り	右膝窩部	3	11	+	+	-	不明熱	意識障害

こともある。

診断は、これらの臨床像からツツガムシ病を疑い、野外活動の問診と刺し口をみつけば容易である。この時点で、ただちに治療を開始する。 $\beta$ -ラクタム系やニューキノロン系の抗菌剤は無効で、テトラサイクリン系の抗菌薬が第一選択となる。早期に治療をすれば、症状はすみやかに回復する。保健所への届け出が必要なため、血清で抗体価の上昇を確認する。初診時には、抗体値が上昇しないことが多いので、必ずペア血清で検査をする。PCR法による菌のDNA検出も可能であるが、血清からの陽性率はそれほど高くない。刺し口の痂皮を検体とするのが、最も診断に有用と思われる。

当院では、2000年から2014年の14年間に22例のツツガムシ病患者が入院した(表1)。診療所を含めて初診医が、ツツガムシ病を疑った症例は、7例(32%)だった。ツツガムシ病を早期診断するポイントとして、発症の季節・野外活動の問診・皮疹・肝機能障害・血小板減少があげられる。当院に入院したツツガムシ病患者の9例が5月、6例が11月の発症だった。最近では、山での感染が多いとされるが、自施設例では、山が10例、川が4例で、農作業が8例あった。

また、入院時に、皮疹15例(77.5%)、肝機能障害を21例(99.5%)、血小板減少( $\leq 12$ 万/mm<sup>3</sup>)を15例(68.2%)に認めた。これら3つすべてを認めた

ものは、13例(59%)で、2つ以上認めたものは、19例(86%)に上った。

ツツガムシ病が早期に診断されず重症化すると、播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こし、多臓器不全に陥り致命的となる。自施設例では、DICを合併した例が3例(18%)、多臓器不全にいたった例が3例あり、内1人は死亡した。平均在院日数は15.2日だった。

### 病初期に髄膜脳炎をきたした症例

ツツガムシ病の入院科は、多岐にわたる。ツツガムシ病が重症化すると髄膜脳炎となるが、髄膜脳炎で発症するツツガムシ病はまれである。このため神経内科が主科となることは少ないが、カルバペネム系の抗生剤を使っても症状は悪化の一途をたどるので、髄膜脳炎のピットフォールとして重要である。当院入院患者のうち、病初期から髄膜脳炎をきたして入院した症例について呈示する。

症例は63歳男性。6月初旬、頭痛と38度の発熱が出現した。約10日後に両手が震え、ぼーっとしているため近医から当科を紹介され入院となった。入院時、体温は40.1度で、皮疹はなかった。JCS I-2の意識障害があり、両手に姿勢時の振戦を認めた。血液検査では、CRP 2.01 mg/dlとそれほど高値ではなかったが、プロカルシトニンが10.0 ng/ml以上と

陽性で、白血球は $13,100/\text{mm}^3$ だった。AST 94 IU/l、ALT 213 IU/l、LDH 388 IU/l、ALP 219 IU/l、 $\gamma$ -GTP 298 IU/lと肝機能障害を認めた。腎機能障害は認めず、血小板は $22.3\text{万}/\text{mm}^3$ だった。髄液は、細胞数  $267/\text{mm}^3$  (単核球  $187/\text{mm}^3$ )、蛋白191 mg/dlで糖の低下はなかった。頭部画像検査で脳実質内に異常がなかった。当初は、ウイルス性髄膜脳炎に敗血症が合併した状態と考え、アシクロビルとデキサメサゾンを開始し、メロペネムを併用したが、40度の発熱が持続し意識障害も改善しなかった。

入院時より、山に入らなかったか、虫に刺されなかったかなど本人と家族に繰り返し聞いていたが、入院第5病日になってようやく、棚田に連日入って足を何かに刺されたとの情報を得た。右大腿外側部に絆創膏が貼られていて、その下にツツガムシ病に特徴的な刺し口を認めた。右鼠径リンパ節も腫脹しており、ツツガムシ病を強く疑って治療をミノサイクリンに切り替えたところ、翌日から解熱し、意識清明となった。入院第12病日に独歩で退院した。ツツガムシ抗体は、血清・髄液とも陽性だったが、血清・髄液の *O. Tsutsugamushi* PCRはいずれも陰性だった。

血液所見からは、敗血症を疑わせるのに、髄液は単核球優位の細胞増多で、一方、皮疹がなく、血小板減少を伴わなかったことから、ツツガムシ病を当初から疑うのは困難だった。意識障害のために病歴聴取が不十分となったことも診断をむずかしくした。

## おわりに

ツツガムシ病を見落とさないために、以下のことを再度強調したい。

1. ツツガムシ病の3徴候は、発熱・発疹・刺し口であるが、ツツガムシ病を疑わなければ刺し口はみつからない。
2. 上気道症状がない発熱・頭痛で発症して、皮疹が出現する。
3. 検査所見では、CRP上昇・PCT陽性など重症細菌感染症を疑わせるのに、白血球は増加しないことが多い。肝機能障害、血小板減少がある。
4.  $\beta$ ラクタム系などの一般の抗菌薬が効かない。
5. 春、秋の発症で、野外活動歴がある（川や山とは限らない）。
6. 疑ったら、刺し口は徹底的に探す。所属リンパ節の腫脹が手掛かりとなることもある。

## 文献

- 1) 宮村定男：恙蟲病研究夜話、考古堂書店、新潟、1988.
- 2) 今野卓哉、藤田信也：寄生虫と神経系—ツツガムシと神経系—、神経内科77:233-237, 2012.

## 認知症患者における呼吸器感染症対策

大類 孝

【要旨】呼吸器感染症のなかで肺炎は高齢者の生命予後を規定する重要な疾患であり、高齢者肺炎の大部分が誤嚥性肺炎である。アルツハイマー病（AD）患者では、通常Advanced stageで嚥下機能の低下から誤嚥性肺炎をきたすことが多いが、中等症のAD患者でも合併症として肺炎が重要である。本稿では初めに、今後ますます増加するAD患者における肺炎の発症機序を論じ、つぎにその予防策についてわれわれのデータを基に論じてみたい。

**Key Words:** 重度認知症、誤嚥性肺炎、不顕性誤嚥、誤嚥予防策

### 1. 認知症患者における摂食・嚥下障害

2012年6月に公表された厚生労働省の研究班の報告によれば、認知症高齢者の数は462万人でかつその予備軍である軽度認知障害患者の数は400万人に及ぶことが示された。認知症対策は、超高齢社会をつき進むわが国のみならず、ほかの先進国でも重要な課題として取り上げられている。Mitchellによれば、認知症患者の生存期間中央値はこれまでいわれてきたものよりも短く3～6年と報告された<sup>1)</sup>。認知症の進行とともに、病期分類Global Deterioration Scale (GDS) で7すなわちターミナルステージになると、摂食・嚥下障害に伴う低栄養・免疫不全と誤嚥性肺炎などの感染症が生命の脅威となる。また、彼らの別の報告によれば、重症認知症高齢者323名の18ヵ月にわたる調査期間中、86%の患者に摂食・嚥下障害が生じこれらの患者では生存率がきわめて低いことが明らかにされ、認知症患者における摂食・嚥下障害への対策の重要性が認識された<sup>2)</sup>。臨床上、進行期認知症患者においてしばしば経験される摂食・嚥下障害として、うつ症状に伴う食物への興味・関心の喪失、空腹感の欠如による摂食拒否、義歯不適合や便秘に関連しての食欲低下、嚥下の第1相および第2相障害に伴う嚥下困難や誤嚥およびそれによるますますの食欲低下（悪循環）が報告されている<sup>1)</sup>。認知症患者の誤嚥においては、大きな食塊を喉頭につまらせての窒息もときにみられるが、最も

頻度が高いのは雑菌を含む口腔・咽頭内容物の気管への吸引（誤嚥）による誤嚥性肺炎である。

### 2. 誤嚥性肺炎の病態

#### 1) 高齢者肺炎の特徴

諸家の報告により異なるが、高齢者肺炎のおよそ70%以上が誤嚥性肺炎であるといわれている<sup>3)</sup>。誤嚥（Aspiration）とは、雑菌を含む唾液などの口腔・咽頭内容物、食物、まれに胃内容物を気道内に吸引することで、結果として生じる肺炎を広義の誤嚥性肺炎という。誤嚥性肺炎（広義）はいくつかの亜型に分類されるが、実臨床で重要なのはAspiration pneumonia（通常誤嚥性肺炎）とAspiration pneumonitis（誤嚥性肺障害：メンデルソン症候群も含む）である（表1）<sup>3,4)</sup>。Aspiration pneumoniaは不顕性誤嚥（Silent aspiration：無意識のうちに口腔・咽頭分泌物を微量に誤嚥する現象）を基にした細菌性肺炎であり、一方、Aspiration pneumonitisは意識障害時の嘔吐物（胃液を含む食物）の顕性誤嚥（周囲の者が明らかに認識できる誤嚥）を基にした急性肺障害であり重症度が高い。

#### 2) Aspiration pneumoniaの危険因子

高齢者の肺炎の多くはAspiration pneumoniaであり、その危険因子として重要なものは不顕性誤嚥を併発しやすい脳血管障害、認知症などの脳疾患であ

表1 誤嚥性肺炎（広義）の疾患概念

	Aspiration pneumonia (通常の誤嚥性肺炎)	Aspiration pneumonitis (メンデルソン症候群など)
病因（引き金）	Silent aspiration（不顕性誤嚥）	Witnessed aspiration（顕性誤嚥） (嘔吐時など)
吸引物	雑菌を含む口腔咽頭内容物	食物、胃液などの胃内容物（細菌は少なめ）
病態	細菌性肺炎	化学性肺炎（急性肺障害）
病原物質	細菌（黄色ブドウ球菌、腸内細菌、嫌気性菌など）	胃酸、ペプシン、食物など(まれに胃内の細菌)
頻度	高齢者に特に多い	少ない
危険因子	大脳基底核の脳血管障害、パーキンソン病、複数の抗精神病薬使用、認知症	麻酔、てんかん発作、鎮静剤の過量投与、広範な脳血管障害に伴う意識障害、認知症重症、球麻痺
治療	抗菌剤、補液、酸素投与	気道確保、補液、酸素投与、抗菌剤、グルココルチコイド（?）

表2 誤嚥性肺炎の危険因子

1. 脳疾患
  - a) 脳血管障害
  - b) 脳変性疾患
  - c) 認知症
2. 寝たきり高齢者
3. 口腔内不衛生
4. 胃食道逆流（Gastroesophageal Reflux）
5. 抗精神病薬の多剤使用
6. その他（経管栄養、アカラシア、反回神経麻痺、イレウスなど）

る。そのほかの危険因子として、寝たきり状態、口腔内不衛生、胃食道逆流、抗精神病薬の多剤使用などが重要である（表2）<sup>3,5)</sup>。

### 3) Aspiration pneumoniaの発症機序

これまで当教室の研究によって、高齢の市中肺炎患者でも不顕性誤嚥を高率に認めることが明らかにされている<sup>3)</sup>。不顕性誤嚥は、脳血管障害のなかでも特に日本人に多い大脳基底核病変を有する人に多く認められる。大脳基底核は穿通枝領域にあり脳梗塞を起こしやすい部位であるが、その障害はこの部位にある黒質線条体から産生されるドーパミンを減少させる。ドーパミン産生の減少は、舌咽および迷走神経知覚枝から咽頭や喉頭・気管粘膜に放出されるサブスタンスP（SP）の量を減少させる。SPは嚥下反射および咳反射の重要なトリガー（引き金）であるため、SPの減少は嚥下反射と咳反射を低下させ、細菌を含んだ口腔・咽頭内容物の誤嚥を容易にする。特に、嚥下反射は夜間に低下しやすく、通

常型の誤嚥性肺炎の多くは夜間に始まるのではないかと考えられる<sup>3)</sup>。

### 3. アルツハイマー病と誤嚥性肺炎

アルツハイマー病（AD）患者では、通常、Advanced stageで嚥下機能の低下から誤嚥性肺炎をきたすことが多いが<sup>1)</sup>、中等症のAD患者でも合併症として肺炎が重要である<sup>6)</sup>。AD患者では病変の主座が大脳皮質であることより、軽度～中等度のAD患者では嚥下機能の低下をきたすことは少ない。しかし、進行期には大脳皮質に加え大脳基底核にも病変が及び不顕性誤嚥から肺炎を発症すると考えられる<sup>6)</sup>。また、進行期AD患者では、嚥下反射のみならず嚥下の口腔相にも異常がみられ、食塊形成の障害から食物を簡単に誤嚥して重篤な肺炎を生ずることが多い<sup>1)</sup>。さらにAD患者では、介護負担増に直結するBPSD（認知症に伴う行動障害と精神症状）のコントロールのために、抗精神病薬を処方されることが少なからず経験される。抗精神病薬の大部分が大脳基底核のドーパミンD2受容体の拮抗作用を有することから、抗精神病薬の投与で嚥下反射が障害され誤嚥性肺炎をきたしやすくなる<sup>6)</sup>。また、ADの終末期患者では摂食障害から経鼻経管栄養を選択せざるを得ないことも多く、チューブのため嚥下機能が障害され肺炎発症のリスクとなる（表2）。さらに、AD患者では認知機能の低下とともに歯磨きがおろそかになることが指摘されており、入れ歯の管理もできなくなるなど口腔ケアの不備が指摘され、口腔・咽頭の病原性細菌叢の繁殖が懸念される。以上の理由から、AD患者では誤嚥性肺炎を

**表3** 誤嚥性肺炎の予防策

1. 薬物
1) ACE 阻害剤
2) ドーパミンおよびアマンタジン
3) シロスタゾール
4) クエン酸モサプリド
5) リバスタグミン
2. 食後 2 時間の座位保持
3. 抗精神病薬の使用頻度の抑制

併発しやすく、日常生活における注意喚起およびあらかじめ後述する予防策を講じることが重要である。

#### 4. 誤嚥性肺炎の予防(表3)<sup>3)</sup>

前述のように、肺炎の発症要因として不顕性誤嚥が重要であることから、肺炎を繰り返す認知症高齢者でも常日ごろからの不顕性誤嚥の予防対策が重要である。

##### 1) 薬物による予防

###### ①アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬

ACEはSPの分解酵素の一つであり、降圧剤のACE阻害薬を投与すればSPの分解も阻害される。そのため、咽頭および喉頭・気管粘膜のSPの濃度が高くなり、嚥下反射および咳反射が正常化し肺炎の発症を予防する。

###### ②ドーパミン作動薬

嚥下反射の低下した脳血管障害患者にL-DOPAを点滴投与したところ嚥下反射が著明に改善した。また、大脳基底核からのドーパミン遊離促進薬であるアマンタジンには、肺炎の予防効果が確認されている。

###### ③シロスタゾール

シロスタゾールは、抗血小板作用とともに脳血管拡張作用をもつ日本で開発された薬剤であり、その投与が脳梗塞の再発を予防し、かつ肺炎発症率を40%に低下させることが確認されている。

###### ④クエン酸モサプリド

胃運動を改善し食物の胃食道逆流を予防するクエン酸モサプリドの食前投与が、経皮内視鏡的胃瘻造

設術 (PEG) 施行患者において肺炎の予防効果を有しかつ生命予後も有意に改善させた。

###### ⑤リバスタグミン

リバスタグミンは、軽度～中等度のAD患者の認知機能低下抑制効果を有する薬物であるが、これまでのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用のほかにブチリルコリンエステラーゼ阻害作用も有しており、多面的作用として嚥下機能を改善する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

##### 2) 誤嚥性肺炎のその他の予防法 (表3)

そのほかの予防として、食後2時間の座位保持および抗精神病薬の使用頻度の抑制が有用である<sup>6)</sup>。特に、抗精神病薬はAD患者のBPSDに使用される頻度も高く可能な限り抑肝散などの代替薬の使用が望まれる。

#### 文献

- 1) Mitchell SL: A 93-year-old man with advanced dementia and eating problems. JAMA 298:2527-2536, 2007.
- 2) Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al : The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med 361:1529-1538, 2009.
- 3) 大類孝、海老原孝枝、荒井啓行：高齢者肺炎・誤嚥性肺炎、日本内科学会雑誌 99巻 11号:2746-2751, 2010.
- 4) Marik PE: Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med 344:665-671, 2001.
- 5) 嚥下性肺疾患研究会：嚥下性肺疾患の診断と治療(改訂版)、ファイザー(株)、東京、2013.
- 6) Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al: Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. Gerontology 47:271-276, 2001.
- 7) Uwano C, Suzuki M, Aikawa T, et al: Rivastigmine dermal patch solves eating problems in an individual with advanced Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 10:1979-1980, 2012.

## 認知症高齢者における感染症対策（広域災害時を含めて） と薬物療法総論

高橋 孝、吉田春乃

**【要旨】** 認知症高齢者を受け入れる施設では、不運なことに感染症の集団発生に伴って死亡例が発生している。このような認知症高齢者に対してさまざまな感染症の集団発生を防止するためには、①感染にかかわる中心的職員とその周辺職員との連携、②積極的な症候サーベイランス、③認知症高齢者を見守る家族の理解や協力、④ワクチンを含む薬物療法による感染防止を実践することが重要となる。また、広域災害の発生といった特殊な状況下では、被災高齢者における疾患（感染症を含めて）を早期発見することを目的した一般救護者（ボランティア/ヘルパー/家族/保健師/社会福祉士）用のマニュアルも参考となる。

**Key Words:** 認知症高齢者、感染症対策、薬物療法、広域災害

### 1. はじめに

総務省統計局は、本邦における人口推計値（2014年6月1日時点、概算値）を公表した。日本の総人口は1億2,709万人（男性：6,179万人/女性：6,530万人）であり、内65歳以上の人口は3,265万人（男性：1,406万人/女性：1,859万人）となっている。総人口における高齢者の割合は25.7%であり、年々増加の一途を示している。75歳以上は1,583万人、85歳以上は473万人、100歳以上は6万人と超高齢化社会をとっており、高齢者施設（医療/介護）に入所される方はますます増えている。

このような超高齢期時代の元、認知症の患者数も2008年410万人⇒2013年470万人と推計され、増加傾向を提示している。認知症の方は自身の身体的変化を認知するのが困難なため、周囲への訴えが極端に乏しい。そのため、感染症を含めた病態の出現を周囲の方（家族/施設スタッフ等）が気付くのがむずかしい。不運なことに、認知症患者を受け入れている施設では病原体の伝播による感染症の集団発生が発生し、それに伴った死亡事例が報告されている。

本稿では、このような施設を利用する認知症高齢者において発生しうる感染症集団発生の防止に関して述べ、ワクチンを含む薬物療法による感染症対策についても記載する。さらに、2011年に発生した東

日本大震災を受けて、広域災害時における感染症への対応に関しても概説する。

### 2. 施設における認知症高齢者に対する感染症集団発生の防止に向けて

高齢者介護施設長による行政への報告が必要な事例として、(1)同一の感染症や食中毒による、またはそれらが疑われる死亡者や重篤患者が1週間以内に2名以上発生した場合、(2)同一の感染症や食中毒の患者、またはそれらが疑われる者が10名以上または全利用者の半数以上発生した場合、(3)上記以外の場合であっても、通常の発生動向を上回る感染症等の発生が疑われ、特に施設長が報告を必要と認めた場合があげられる<sup>1)</sup>。認知症高齢者グループホームを対象にした感染症集団発生に関する調査結果（表1）を示す<sup>2)</sup>。このような結果を踏まえ、集団発生につながる疾患としてノロウイルス胃腸炎を主とする腸管感染症/食中毒・インフルエンザが中心となる呼吸器感染症・疥癬症には特に注意を払う必要がある。また、2012年、東京都内の精神科病院（認知症病棟）において結核の集団感染事例が発生した<sup>3)</sup>。初発患者を含む10名の発病者（入院患者は7名/職員は3名、内1名は肺結核症で死亡、2名は誤嚥性肺炎で死亡）および68名の感染者が発生した結核集団感染の事例

表1 認知症高齢者グループホームにおける感染症集団発生に関する調査結果

感染症	施設数 (%)
ノロウイルス胃腸炎	67 (9.8)
インフルエンザ	54 (7.9)
疥癬症	32 (4.7)
インフルエンザを除く呼吸器感染症	11 (1.6)
腸管出血性大腸菌感染症	2 (0.3)
腸管出血性大腸菌を除く腸管感染症や食中毒	8 (1.2)
その他の感染症	27 (3.9)

有効回答施設684 ヶ所

である。認知症の初発患者は症状の訴えが少なく、その疾患の発見が遅れ、また、自身の徘徊行為があり、多数の入院患者や病院職員と接触していたのが原因とみられる。空気感染経路を介する結核の集団感染に関しても忘れてはならない。現状として、認知症高齢者を受け入れる施設（介護/医療）では各種感染症の集団発生を防止することの困難さも感じ取れる。

認知症高齢者に対してさまざまな感染症の集団発生を防止するために、どのように対応すればよいのであろうか。①感染にかかわる中心的職員とその周辺職員との連携：上記施設内で感染症・感染防止にかかわる中心的職員（感染対策担当者）が置かれ<sup>1)</sup>、同職員を通じて周囲の職員に対する感染症・感染防止に関する教育・指導を実践してほしい。この感染対策担当者を配置するにあたり、担当者自身が感染対策のトレーニングを事前に受けていることが前提となる。②積極的な症候サーベイランス：前述のごとく、認知症高齢者は自身の身体的変化を認知するのがむずかしく、主訴が乏しい。病態を把握するためには、看護/介護を行う職員が各高齢者を積極的に観察することが必須となる。日常生活レベル（基礎レベル）とは異なる身体的変化（症候）を職員が早期に捉え、感染対策担当者へただちに症候を伝達することにより、感染症の早期発見につなげたい。具体的な症候として、発熱（活気低下/意識低下）・嘔吐・下痢・咳・痰・皮膚の異常等があげられる<sup>1)</sup>。この積極的な症候サーベイランスを通じて、咳・痰・くしゃみ・嘔吐による飛沫（飛沫感染）⇒飛沫核（空気感染）、下痢便・皮膚の膿や浸出液に触れたヒトの手や環境面を介する接触感染を遮断する行動へつながる。ただし、症候が出現する前（潜伏期間内）に他者への感染性がある疾患（インフルエンザの場合は症候出現の前日から感染性あり）では、症候サ

ーベイランスを実施したとしても感染伝播する可能性がある。③認知症高齢者を見守る家族の理解・協力：施設外部から病原体を施設内部へ持ち込まれ、感染症が拡散するケースが多い<sup>1)</sup>。それゆえ、感染症流行期に症候を有する家族が感染源となり認知症高齢者へ病原体を伝播せぬようにしたい。そのためには、家族が感染症・感染防止に関する知識⇒意識⇒実践へと変容するよう、感染対策担当者が家族を教育・指導することが大切である。

### 3. ワクチンを含む薬物療法による感染症対策

現状、感染症対策として利用できる薬物がある。その費用対効果に基づいて、インフルエンザワクチン/抗インフルエンザ薬・肺炎球菌ワクチンといった薬物投与による感染防止を実践することが求められる。その目標となるのが、前述のような施設内感染症の集団発生に伴った死亡例発生の回避である。

高齢者が対象となる定期接種（2014年10月より）として、肺炎球菌における23価の莢膜多糖体を含有するワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine 23, PPSV23）がある。PPSV23 0.5mL/1回を筋肉内または皮下に注射し、その再接種は前回接種から5年を確保して実施できる。PPSV23接種に関しては、2001年北海道せたな町で公費助成が行われ、2012年には過半数の自治体で高齢者への接種助成が進んでいた。東日本大震災の際には、被災3県の70歳以上の高齢者に対して「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」が日本赤十字社により実施された。通常、ワクチンの免疫原性や安全性を確認したあと、感染症の発生数の減少・疾患重症化の軽減・同死亡率の低下・疾患に伴う医療費の減少といった指標を用いてワクチンの効果が評価される。本邦におけるPPSV23を用いた臨床研究（3年間の前向き無作為割り付け）として、高齢者施設の入所者における肺炎球菌性肺炎およびすべての原因による肺炎の発生率の抑制や肺炎球菌性肺炎による死亡率の低下が報告されている<sup>4)</sup>。さらに、PPSV23とインフルエンザワクチン（ヘマグルチニン含有不活化）との併用効果を評価した研究（2年間の前向き無作為割り付け）では、すべての原因による肺炎の発生数とその医療費に関する削減が認められた<sup>5)</sup>。

高齢者施設（介護/医療）内ではインフルエンザ患者の発生に伴って急速に病原体が拡散伝播し、疾患の集団発生・死亡例の発生が懸念されている。このような背景から、インフルエンザ病院内感染対策の考え方について（高齢者施設を含めて）が提言さ

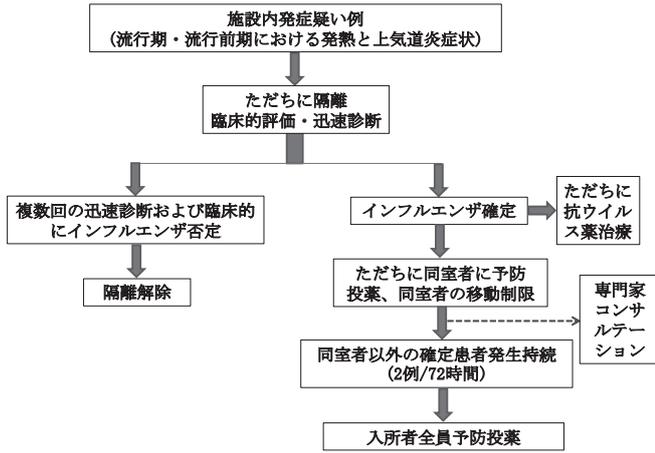


図1 高齢者施設などにおけるインフルエンザ感染予防のフローチャート

れている(図1)<sup>6)</sup>。このポイントは、(1)施設内発症疑い例の早期隔離と迅速診断(複数回の迅速診断陰性や臨床的にインフルエンザが否定されれば隔離解除)、(2)インフルエンザ確定例への抗ウイルス薬治療と同室者への予防投薬・移動制限である。仮に同室者以外に確定患者発生が続いた場合(72時間で2例発生)には、入所者全員への予防投薬へと進める。

#### 4. 広域災害時における感染症への対応

災害後の経過と発生頻度の多い感染症を考慮する場合、発生直後～3日以内(急性期)においては外傷・熱傷・骨折に伴う創部感染症(特に破傷風に注意)が多く、4日目以降～復旧(亜急性期～慢性期)までの段階では感冒・インフルエンザ・感染性胃腸炎・結核・麻疹が多数発生する。能登半島地震が発生したあと、その避難所に発生したノロウイルス胃腸炎の集団発生を経験している<sup>7)</sup>。被災高齢者がこれらの感染症に罹患しやすい環境(避難所)に置かれている点を忘れてはならず、疾患の早期発見・早期対応が求められている。

2010年4月、阪神淡路大震災・新潟県中越地震・能登半島地震を経験された班員によって厚生労働科学・長寿科学総合研究事業である「災害時高齢者医療の初期対応と救急搬送基準に関するガイドライン作成に関する研究班」(研究代表者 森本茂人班長)が立ち上げられた。避難生活をされる高齢者は避難所において目立つことがなく、自身の健康問題を訴えることも少ないため、避難所高齢者の健康状態が周囲の人や巡回する医療従事者に過小評価されがちである。本研究班における目標は、訴えの少ない被

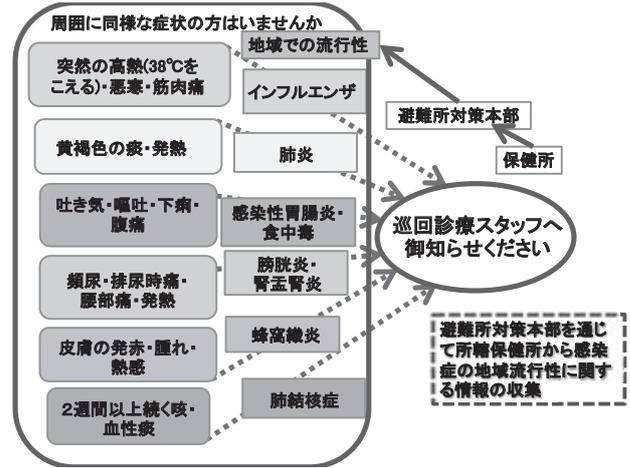


図2 被災高齢者における感染症の早期発見へ向けて

災高齢者の健康問題を見逃さずにその初期対応を迅速に実施できるようなマニュアルを作成することである。そのためには、被災現場において避難者⇔救護者⇔巡回医療従事者⇔医療避難所従事者へとつながる密接な連携を確立することが重要となる。被災地での医療従事者や被災地へ派遣される医療従事者の人的資源には限界があり、一般救護者(ボランティア・ヘルパー・家族・保健師・社会福祉士)が担う役割は大きい。それゆえ、同マニュアルの作成にあたっては①医療従事者用と②一般救護者用の2種類を準備した。現場での利用度が高いと想定される一般救護者用マニュアルは、①避難所での高齢者の重要な疾患の特徴と予防法、②高齢者急性疾患の症候、③高齢者で注意を要する症状の3部で構成し、一般の方にも理解しやすいように平易に記載した。たとえば、避難所での高齢者の重要な疾患の特徴と予防法のなかに、被災高齢者における感染症の早期発見へ向けた内容(図2)を挿入した<sup>8)</sup>。そして、このマニュアルを利用しながら一般救護者は周囲に健康被害をもった高齢者がいないか注意深く観察し、健康被害が疑われる場合にはただちに巡回医療従事者へ知らせるような環境作りを想定した。マニュアルは亜急性期～慢性期に焦点を当てたものとなるように考慮されている。

2011年3月、広域災害となる東日本大震災が発生した。PDFファイル化された2種類の試作版マニュアル(医療従事者用・一般救護者用)が日本老年医学会の協力の元に学会のホームページより電子媒体として入手することが可能となった<sup>9,10)</sup>。加えて、一般救護者用マニュアルは冊子体としても作成した。被災地(岩手・宮城・福島)へ派遣され



図3 一般救護者用マニュアルの宮城県内での配布状況

る際、日本老年医学会や日本医師会で組織されるJMATの医師の方々に同マニュアルを持参していただき、避難所において一般救護者に利用してもらえよう同マニュアル20,000冊が配布された。一般救護者用マニュアルの宮城県内での配布状況（図3）を提示する<sup>11)</sup>。また、同年5月より、一般救護者用マニュアル（アンドロイド版とiPhone版）の電子配信が開始され、配信開始後1年経過した時点においてもダウンロードされている<sup>12)</sup>。

このように配信・配布された一般救護者用マニュアルに関する問題点として、以下のような点が考えられる。つぎなる広域災害の発生へ向けて同マニュアルの配信・配布方法はどうか、すなわち、電子媒体の配信がよいか紙媒体の配布が適切かあるいはその双方を行うべきかを考慮する必要がある。そして、同マニュアルが被災地で認知症高齢者を救うために一般救護者（ボランティア・ヘルパー・家族・保健師・社会福祉士）にどのように活用され、どのような成果（たとえば、認知症高齢者における災害関連死の減少）が得られるのか検証することが最も重要である。

### 5. おわりに

広域災害時を含めた認知症高齢者に対する感染症対策を実践するうえで、人的連携（高齢者施設の場合は看護職員/介護職員⇔感染対策担当者⇔家族、広域災害時の場合は避難者⇔救護者⇔巡回医療従事者⇔医療避難所従事者）による動作の重要性を痛感する。

### 文献

- 1) 「高齢者介護施設における感染対策マニュアル（平成25年3月）」の公表について、厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/osirase/tp0628-1/>)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「小規模な高齢者介護施設等における感染管理に関する研究に関する研究」平成18年度総括研究報告書
- 3) 精神科病院（認知症病棟）における結核集団感染事例の発生をふまえた社会福祉施設等における結核対策について、厚生労働省 ([http://www.city.morioka.iwate.jp/dbps\\_data/\\_material/\\_/](http://www.city.morioka.iwate.jp/dbps_data/_material/_/))

- files/000/000/016/322/kekaku.pdf)
- 4) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 340:c1004, 2010. doi: 10.1136/bmj.c1004
  - 5) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 28: 7063-7069, 2010.
  - 6) 日本感染症学会提言2012「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について(高齢者施設を含めて)」([http://www.kansensho.or.jp/guidelines/1208\\_teigen.html](http://www.kansensho.or.jp/guidelines/1208_teigen.html))
  - 7) Nomura K, Murai H, Nakahashi T, et al: Outbreak of norovirus gastroenteritis in elderly evacuees after the 2007 Noto Peninsula earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc* 56: 361-363, 2008.
  - 8) Takahashi T, Iijima K, Kuzuya M, et al: Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees. *Geriatr Gerontol Int* 11: 383-394, 2011.
  - 9) 厚生労働省長寿科学総合研究事業「災害時高齢者医療の初期対応と救急搬送基準に関するガイドライン」研究班：医療従事者用災害時高齢者医療マニュアル(試作版)、社団法人日本老年医学会2011(<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/member/kaikai/koreisha-saigai-guideline-maestuke.pdf>)
  - 10) 厚生労働省長寿科学総合研究事業「災害時高齢者医療の初期対応と救急搬送基準に関するガイドライン」研究班：一般救護者用災害時高齢者医療マニュアル(試作版)、社団法人日本老年医学会2011(<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/member/kaikai/koreisha-saigai-manual.pdf>)
  - 11) Morimoto S, Iijima K, Kuzuya M, et al: Guidelines for non-medical care providers to detect illnesses in elderly evacuees after the 2011 Earthquake off the Pacific Coast of Tohoku. *J Am Geriatr Soc* 59: 2189-2191, 2011.
  - 12) Takahashi T, Matsumoto S, Iijima K, et al: Guidelines for nonmedical care providers to manage the first step of emergency triage of elderly evacuees: downloaded via smart phones in Japan. *J Exp Clin Med* 4: 296-297, 2012.

## 認知症高齢者において注意すべき腸管感染症とその対策

馬場尚志

【要旨】近年、高齢者を中心に腸管感染症による死亡の増加がみられる。認知症高齢者では、衛生意識の低下から腸管感染症の罹患リスクが上昇するほか、入院患者や施設入所者では医療関連感染のリスクも抱えるうえに、予備能の低下から胃腸炎自体や誤嚥など2次性病態による死亡リスクも上昇する。特に注意すべき病原体としては、感染性や頻度、予後などからnorovirusと*Clostridium difficile*があげられる。感染対策には、発症時の確実な接触予防策の実践だけでなく、食事介助やオムツ交換など日常ケア・介護の場面での清潔さが重要であり、医療者や家族など介護にかかわるものすべてが、手指衛生を中心とした衛生行動の重要性を強く意識する必要がある。

**Key Words:** 胃腸炎、ノロウイルス、クロストリジウム ディフィシル、接触予防策

### はじめに

腸管感染症は、発展途上国における小児期死亡の要因の上位を占めるなど、その対策は現代においても世界の大きな課題となっている。一方、わが国では、戦前までは同様の状況であったが、社会全体の環境衛生や食品衛生の向上に加え、国民の衛生意識も非常に高く、腸管感染症の発生率は発展途上国と比較しきわめて低く抑えられている。また、発症した場合でも、国民の栄養状態や医療水準の高さから、若年層が腸管感染症により生命を脅かされることはまれである。しかし、厚生労働省の人口動態統計によると、腸管感染症による死亡数は、高齢者を中心に近年増加傾向であり、結核を凌ぐほどになっている<sup>1)</sup> (図1、表1)。同様に、米国でも腸管感染症による死亡数の増加が見られており、その80%以上を65歳以上の高齢者が占めている<sup>2)</sup> (表2)。すなわち、先進諸国においても高齢化が進むなか、高齢者における腸管感染症対策が重要な問題となってきている。本稿では、そのなかでも特に問題となるnorovirus胃腸炎および*Clostridium difficile* (以下*C. difficile*) 関連下痢症/腸炎を中心に、診断、治療、感染対策上のポイントについて概説する。

### 認知症高齢者が抱える腸管感染症のリスク

ノロウイルス胃腸炎を含め一般的な腸管感染症の防止には、調理を含めた食事に関する衛生管理や生活環境の整備、手指の清潔さが重要となる。高齢者、特に認知症患者では、これらの衛生管理への意識が低くなりがちであるほか、ときには異食などもみられ、腸管感染症の罹患リスクが上昇する。また、感染症全般において多くの人が密に接する環境では感染リスクが増大するが、認知症のある高齢者には施設入所者も多く、集団生活に伴う罹患リスクも抱えている。さらに、医療関連感染としての要素が強い

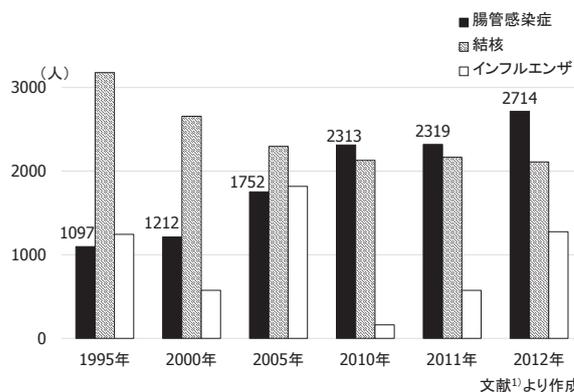


図1 本邦の腸管感染症、結核、インフルエンザの死亡数の推移

表1 平成24年度の各種感染症による死亡数と高齢者死亡率

	死亡数	死亡率（人口10万対）		
		全体	65歳以上	85歳以上
C型肝炎	4484	3.6	12.3	18.3
腸管感染症	2714	2.2	8.1	33.2
結核	2110	1.7	6.4	23.7
インフルエンザ	1275	1.0	3.8	17.0
髄膜炎	322	0.3	0.8	1.6
(参考) 5大死因				
悪性新生物	360963	286.6	958.4	1901.8
心疾患	198836	157.9	375.4	2951.7
肺炎	123925	98.4	391.1	1678.1
脳血管疾患	121602	96.5	248.2	1679.6
老衰	60719	48.2	22.8	1645.3

文献<sup>1)</sup>より作成

表2 全米保健医療統計センターのデータによる推定年間死亡数

	年齢			
	全体	0-4歳	5-64歳	65歳≦
胃腸炎全体				
死亡数	11255	599	1347	9310
死亡率（人口10万対）	39	30	5.7	258
ノロウイルス				
死亡数	797	27	52	718
全胃腸炎死亡に占める割合（%）	7.1	4.5	3.9	7.7
死亡率（人口10万対）	2.7	1.3	0.22	20
<i>C. difficile</i>				
死亡数	7903	6	854	7043
全胃腸炎死亡に占める割合（%）	70.2	1.0	63.4	75.6
死亡率（人口10万対）	27.2	0.3	3.6	195

文献<sup>2)</sup>より一部改変

*C. difficile*関連下痢症/腸炎でも、高齢者は若年者と比較し発症リスクが明らかに高いことが知られている<sup>3,4)</sup>。

また、高齢者では罹患リスクだけでなく、罹患時の死亡リスクも上昇する。高齢者は予備能が乏しく、特に基礎疾患を抱える場合には、胃腸炎といえども脱水に伴う全身状態不良など重篤化する例がしばしばみられる。*C. difficile*関連下痢症/腸炎では、近年の北米や欧州における高病原性株の蔓延もあり、高い発症リスクを抱える高齢者において、その死亡率を押し上げている<sup>2)</sup>。さらに、胃腸炎による全身状態への直接的な影響だけでなく、認知症高齢者では吐瀉物の誤嚥など2次性病態が生じるリスクも高く、これらも生命予後に影響しうる<sup>5)</sup>。

### norovirus胃腸炎とその診断、治療、対策

norovirusは、冬季における感染性胃腸炎の主要な病原体である。また、国内の食中毒の原因病原体としても、毎年最も多くの患者を出している。特に、流行株の主流を占める遺伝子型GII/4で抗原変異がみられたシーズンには大きな流行がみられ、高齢者死亡に大きく影響することが知られている<sup>2)</sup>。胃腸炎自体による全身状態の悪化も死亡の原因となりうるが、高齢者では吐物の誤嚥による呼吸不全や肺炎による死亡も多くみられ、認知症高齢者が多い長期療養施設では特にこの傾向が強い<sup>5)</sup>。

一方、norovirusは、医療施設や高齢者施設などさまざまな施設において、しばしばアウトブレイクを引き起こすことに注意が必要である。フランス全土の高齢者施設を対象とした胃腸炎サーベイランスでは、2010年10月から2012年5月までの1年半の間に、約10%の施設が少なくとも1回以上の胃腸炎のアウトブレイクを経験している。

表3 米国の高齢者施設におけるnorovirusアウトブレイクの発生状況 (2009-2010年)

	地域 (州)			合計
	オレゴン	ウィスコンシン	ペンシルバニア	
アウトブレイクがみられた施設数 (全施設に占める割合)	44施設 -32%	150施設 -38%	114施設 -16%	308施設 -25%
アウトブレイク数	55件	206件	146件	407件
期間：中央値 (範囲)	8日 (1-48)	16日 (2-108)	12日 (1-66)	13日 (1-108)
症例数：中央値 (範囲)	27人 (8-139)	35人 (5-352)	42人 (4-204)	26人 (4-352)
入院を伴う事例数 (全アウトブレイクに占める割合)	18件 (33%)	70件 (34%)	31件 (21%)	119件 (29%)
死亡例を伴う事例数	5件 (9%)	19件 (9%)	6件 (4%)	30件 (7%)

文献<sup>7)</sup>より一部改変

トブレイクを経験し、その原因病原体の73%はnorovirusであった<sup>6)</sup>。また、米国の高齢者施設1,257施設を対象とした調査でも、2年間に約1/4の施設でnorovirus胃腸炎のアウトブレイクの発生がみられた (表3)。なかには352人に及ぶものや108日間遷延した例もあり、一度アウトブレイクが発生すると、当該施設が受ける人的・経済的影響も非常に大きいものと推察される<sup>7)</sup>。

norovirus胃腸炎の臨床像は、典型的には12-48時間程度の潜伏期間を経て発症する急な嘔気・嘔吐、腹痛、下痢などがあげられるが、無症候性の患者も30%程度存在するとされる。検査診断としては、便検体による迅速抗原検査があるが、やや低感度であるため結果が陰性であっても除外できず、臨床症状や周囲の流行状況、摂食歴などに関する十分な問診による適切な臨床診断が重要となる。治療は、補液など対症療法のみとなり、病原体特異的な治療薬はない。また、ワクチンも現時点では存在しない。

入院中や療養施設で集団生活を営む高齢者においては、施設内・病院内における確実な感染対策の実践が重要となる。具体的な感染対策としては、標準予防策に加えて接触予防策の実施が必要であり、感染伝播リスクの高いオムツ使用例や便失禁状態の症例では、特に厳密に行う必要がある。また、便や吐物、それらで汚染された環境や物品を介した伝播もしばしばみられ、処理する際には手袋はもちろんのこと、外科用マスクやビニールエプロンなどを適切に着用したうえで、次亜塩素酸ナトリウムを用いて確実な消毒を行う必要がある<sup>8)</sup>。さらに、アルコール消毒の効果についてはデータが不十分であるため、手指衛生は石鹸・流水による手洗いが基本となる<sup>8)</sup>。下痢や嘔吐などの臨床症状は12-60時間程度で改善し、症状が消失したら接触予防策の必要性は低下するが、その後も便へのウイルス排出は1週間以上持続するため、標準予防策を確実に遵守し、オ

ムツや便は適切に取り扱う必要がある。

### C. difficile関連下痢症/腸炎と その診断・治療・対策

米国では65歳以上の高齢者の胃腸炎関連死亡のうち、約3/4はC. difficileが原因との報告もあり (表2)、冒頭で述べた米国での胃腸炎関連死亡の増加は、C. difficile関連下痢症/腸炎の影響が大きいとされている<sup>2)</sup>。この背景の一部には、北米や欧州におけるBI/NAP1/027株と呼ばれる高病原性株の蔓延がある。この株は、C. difficileの病原因子であるtoxin Aおよびtoxin Bに加え、binary toxinの遺伝子を保有することで特徴づけられる<sup>3)</sup>。これまでの本邦での報告例はわずかだが、今後の動向に注目が必要である。

C. difficile 関連下痢症/腸炎の発症には病原毒素に対する抗体産生能のレベルが関与するとされ<sup>9)</sup>、発症リスク因子として、高年齢のほか、抗癌化学療法や消化器手術などの免疫低下が生じうる患者背景があげられる<sup>3)</sup>。また、認知症高齢者に多い経腸栄養や、H2受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬投与もリスク背景となる。しかし、最も重要なリスク因子は抗菌薬投与である。特にクリンダマイシンや広域セファロsporin、キノロン系薬などが発症に関連するとされるが、すべての抗菌薬で生じうる。また、投与中に限らず、2ヵ月以内の投与歴でもリスクになるとされている。

C. difficile 関連下痢症/腸炎の臨床像は、典型的には下痢 (軟便から水様便) や腹痛、発熱、白血球上昇などがあげられるが、重症例ではイレウス症状、巨大結腸症などとして認められる<sup>10)</sup>。検査診断としては、培養には特殊培地を使用し嫌気培養を行う必要があるうえ、一般細菌より発育に時間を要するため、一般医療施設の多くで毒素 (toxin A, toxin B)

と glutamate dehydrogenase (GDH) に対する迅速抗原検査が用いられる。ただし、GDHは高感度であるものの、毒素に対する感度はやや低く、偽陰性に注意が必要である。また、かつては偽膜性腸炎と同義語のように扱われることも多かったが、内視鏡的に偽膜が確認できるのは半数程度である<sup>3)</sup>。治療には、メトロニダゾールやバンコマイシンを10日間経口（経消化管）投与する<sup>3,10)</sup>。一方、イレウス症状などにより経消化管投与が不可能な症例に対しては、メトロニダゾール静注やバンコマイシン注腸投与が行われるが、バンコマイシン静注は消化管内への移行が期待できず無効である。巨大結腸症など重症例に対しては外科的治療を要することもあるが、このような症例では死亡率が高い。また、治療後の再発も多く、10-25%程度にみられる<sup>3)</sup>。

*C. difficile* は、医療環境に広く存在すると考えられている。実際、市中生活者と比較して入院患者や長期療養施設入所者の保菌率は高く、*C. difficile*が蔓延している施設では無症状の患者でも20-50%が保菌しているとの報告もある。よって、感染伝播の防止には、医療施設内での確実な感染対策の実践が重要となる。具体的には、norovirusと同様に接触予防策の遵守が必要であり、感染伝播リスクの高いオムツ使用例や便失禁状態の症例では、特に厳密に行う必要がある。また、芽胞形成菌であるため、アルコールは無効であり、手指衛生は石鹸・流水による手洗いが必要である。さらに、物品や環境の消毒には次亜塩素酸ナトリウムが基本となる<sup>3,8)</sup>。

## おわりに

今後ますます高齢化が進むわが国においては、高齢者に対する感染対策は医療経済性においても重要な課題である。さまざまなリスクを抱える認知症高齢者の腸管感染症を防止するには、市中においては衣食住を中心とした日常生活における清潔維持が重要となり、家族、さらには社会全体のさまざまな支援体制が必要となる。入院中や療養施設においても、食事介助やオムツ交換などきわめて日常的なケアや介護における清潔意識、手指衛生を中心とした衛生行動が腸管感染症防止における最も重要な鍵となる。また、*C. difficile* 関連下痢症/腸炎防止においては、不必要な抗菌薬投与を避けることが重要となり、“医療者は行わない、患者は求めない”姿勢も必要となる。すなわち、この問題は、一部の医療者が意識していれば解決できるものではなく、すべての医療・介護関連従事者、さらには社会全体が日常

のなかでより強くこの問題を認識していくことが必要となろう。

## 文献

- 1) 厚生労働省：平成24年度人口動態統計
- 2) Hall AJ, Curns AT, McDonald LC, et al: The roles of *Clostridium difficile* and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007. Clin Infect Dis 55:216-223, 2012.
- 3) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 31:431-455, 2010.
- 4) Lessa FC, Gould CV, McDonald LC: Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. Clin Infect Dis 55 (Suppl 2) :S65-70, 2012.
- 5) Trivedi TK, Desai R, Hall AJ, et al: Clinical characteristics of norovirus-associated deaths: A systematic literature review. Am J Infect Control 41:654-657, 2013.
- 6) Barret AS, Jourdan-da Silva N, Ambert-Balay K, et al: Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012. Euro Surveill 19(29) : pii=20859, 2014.
- 7) Trivedi TK, DeSalvo T, Lee L, et al: Hospitalizations and mortality associated with norovirus outbreaks in nursing homes, 2009-2010. JAMA 308:1668-1675, 2012.
- 8) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al: 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control, 35 :S65-S164, 2007.
- 9) Kyne L, Warny M, Qamar A, et al: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. Lancet 357:189-193, 2001.
- 10) Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 20 (Suppl 2) :1-26, 2014.

## 認知症高齢者における疥癬の感染対策

勝俣道夫

【要旨】疥癬は疥癬虫が皮膚の角層内に寄生することにより発症する瘙痒の激しい皮膚疾患で、80%以上が認知症高齢者の多い施設入所者といわれている。その体長は雌成虫が0.4mm程度で、疥癬虫は温度50℃以上では10分間程度で死滅し、温度16℃ではほとんど動かない。その臨床型は通常型と角化型に大別され、潜伏期間は通常型では従来約1～2ヵ月とされてきたが、高齢者の場合には数ヵ月の例もみられる。治療薬は内服薬でイベルメクチン、外用薬でフェノトリンローションが存在する。感染予防策としては、通常型では標準予防策で対応し、角化型では接触予防策に準じた対策を合わせ講じる。施設内集団発生時の筆者の具体的な対応策についても言及した。

**Key Words:** 通常型疥癬、角化型（ノルウェー）疥癬、イベルメクチン、フェノトリンローション、感染予防策

### はじめに

疥癬は疥癬虫（ヒゼンダニともいう）が人の皮膚の角層内に寄生することによって発症する、人から人に感染する瘙痒の激しい皮膚疾患で、瘙痒は疥癬の虫体や排泄物などに対するアレルギー反応によるものとされている<sup>1)</sup>。本邦における年間罹患者数は約10万人から20万人と推定され、その80%以上が認知症高齢者の多い施設入所者といわれている。また、日本臨床皮膚科医学会による約1,000施設へのアンケート調査の結果<sup>2)</sup>によれば、認知症高齢者が多く入所する施設で最も問題となっている皮膚疾患として疥癬をあげた施設が64%と最も多く、ついで湿疹が12%、白癬が11%、褥瘡が7%、その他が6%の順となっており、認知症高齢者と向き合う関係者にとっては、この感染症について精通することがきわめて重要と考えられる。そこで本稿では、疥癬の基礎知識と感染対策について概説することとしたいが、必要に応じて日本皮膚科学会が作成した、「疥癬診療ガイドライン（第2版）」<sup>1)</sup>を参照することも勧めたい。

### 疥癬虫について

疥癬虫の体長は雌成虫が0.4mm程度で、ルーペで

観察すると動いているのが分かる程度の大きさで、雄成虫の体長はその60%程度といわれている。虫卵は3～5日で孵化して幼虫となり、10～14日で若虫を経て成虫となる<sup>3)</sup>。幼虫、若虫、雄成虫は人の皮膚表面を這い回るため、その居場所を特定するのは困難で、雌成虫は交尾後おもに手や陰部の角層内にトンネルを掘りながら4～6週にわたって1日に2ないし4個ずつ産卵しながら移動する。疥癬虫は人体から離れた場合には、温度25℃、湿度90%の条件下で3日間生存し、温度50℃以上では10分間程度で死滅する<sup>4)</sup>。また、体温より低い温度では動きが鈍く、温度16℃ではほとんど動かないことが知られている<sup>5)</sup>。なお、疥癬虫に感染してから激しい瘙痒や皮疹が出現するまでの潜伏期間は、以下に述べる通常型では従来約1ないし2ヵ月とされてきたが、高齢者の場合には数ヵ月の例もみられ、角化型（ノルウェー）では4ないし5日に短縮することもある<sup>1)</sup>。

### 疥癬の臨床型

#### 1. 通常型疥癬

夜間に増強する強い瘙痒が特徴で、(1) 臍部を中心に多発する激しい瘙痒を伴う紅色小丘疹、(2) 陰囊に認められるやや褐色調の小結節、(3) 手関節などに認められる線状皮疹（いわゆる疥癬トンネ

ルと呼ばれる皮疹)、(4) 手特に指間に認められる紅色ないしは漿液性小丘疹の4種類の皮疹がみられる。なお、疥癬トンネルは通常型の疥癬のみにみられる特異疹であり、高齢者の手掌にみられる皮疹はその特徴から水尾(みお)徴候と呼ばれ<sup>6)</sup>ている。

## 2. 角化型(ノルウェー)疥癬

悪性腫瘍・重症の感染症・糖尿病の患者や高齢者などの免疫力が低下した人々にみられる。本症では寄生する疥癬虫は通常型と同じであるが、1人あたりの寄生数が通常型では雌成虫が半数例で5匹以下であるのに対し、角化型(ノルウェー)では100万ないし200万匹にも達するといわれている<sup>47)</sup>。本症は感染力がきわめて強く、病院等における集団発生のおもな感染源となっている。その臨床的な特徴は、灰白色から黄白色調の汚い牡蠣殻状の角質増殖が体幹・四肢の関節背面や骨の突出した部位を中心にみられる点で、全身が落屑を伴った紅斑で覆われることや、爪が侵されることもある。通常型とは異なり、必ずしも瘙痒を伴うとは限らない。

## 疥癬の感染経路

(1) 人の肌と肌との直接接触ないしは同室で寝起きをともにした場合の感染(病院内<sup>8)</sup>、夫婦間、親子間、兄弟間など)、(2) 布団・ベッドなどの寝具を介しての感染(仮眠室・当直室など)、(3) 病院内・老人保健福祉施設内における感染力の強い角化型(ノルウェー)疥癬患者より医療従事者・同室患者・見舞客などが感染する3とおりの感染経路が考えられる。

## 疥癬の診断

疥癬の診断は、雌成虫が存在する手の疥癬トンネルや新しい紅色小丘疹・漿液性小丘疹より採取した検体を20% KOH液に浸したあとに100倍の光学顕微鏡で観察し、虫体・虫卵およびその抜け殻・糞塊を検出することにより確定する。しかしこれらは必ず検出できるとは限らず、その場合には臨床症状や疫学的流行状況も考え合わせて判断することもある。現段階では特異的IgE検査は開発されていないため、血液学的検査で診断を確定させることはできない。

## 疥癬の治療薬とそれらの使用法

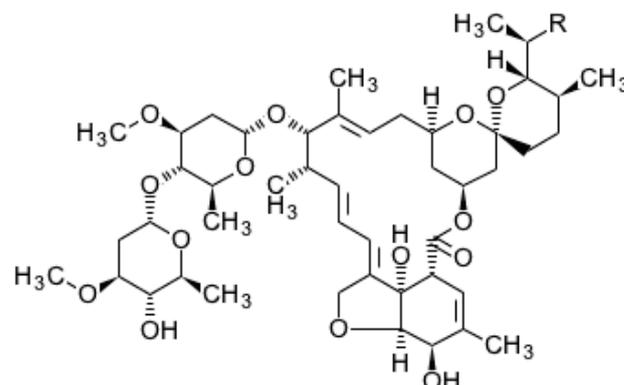
現在どの施設においても使用できる外用薬としては、唯一の保険適応薬としてイオウ軟膏があるが、現在製品は販売されていない。クロタミトン(オイラックス<sup>®</sup>)軟膏は保険適応外であるが、使用を黙認されている。また、内服薬としてはイベルメクチン(ストロメクトール<sup>®</sup>)が2006年より保険適応となり、現在では疥癬の主たる治療薬となっている。さらに、治療薬の最近の動きとしては、ピレスロイド系の殺虫剤であるフェノトリン(スミスリン<sup>®</sup>)ローションが2014年8月に疥癬を適応症として発売された。以下にこれらの薬剤の特徴、使用法、注意点を概説するが、外用薬はいずれも通常型疥癬患者に対しては頸部以下の全身に塗り残さず塗布し、乳幼児・高齢者の通常型疥癬患者および角化型(ノルウェー)疥癬患者では顔面・頭部を含む全身に塗布する必要がある<sup>1)</sup>。

### 1. イオウ軟膏

5～10%の沈降イオウ軟膏を作成して用い、塗布後24時間で洗い流す治療を5日間繰り返すが、実際には疥癬に対する効果は低く、10～14日間程度の塗布が必要とされる。毒性が低く、幼小児、妊婦にも使用できるが、臭気と皮膚刺激性を伴うことが欠点である。

### 2. クロタミトン(オイラックス<sup>®</sup>)軟膏

塗布後24時間で洗い流す治療を5日間繰り返すが、疥癬に対する効果は低く、10～14日間程度の塗布が必要とされる。本剤はしばしば接触皮膚炎を生じ、ラットに対する経口急性毒性も知られているので、



D00804

図1 イベルメクチン(ストロメクトール<sup>®</sup>)の化学構造式<sup>9)</sup>

外用時に眼や口腔内に入らないように配慮し<sup>9)</sup>、幼小児や妊婦への大量あるいは長期間にわたる使用は差し控えることが望ましい。

### 3. イベルメクチン (ストロメクトール<sup>®</sup>) (図1)<sup>10)</sup>

1979年に大村智博士 (北里大学名誉理事長) が伊東市川奈のゴルフ場の土壌から分離した放線菌が作り出した、マクロライド類に属する線虫類用抗生物質<sup>11)</sup>で、オンコセルカ症 (アフリカ・中南米)、リンパ系糸状虫症等の寄生虫疾患に有効で、糞線虫症 (沖縄・東南アジア) に対し2002年に保険適応となり、2005年に疥癬に対して特定療養費制度の適応<sup>12)</sup>、2006年に保険適応となった。

その薬理作用としては、無脊椎動物の筋細胞および神経細胞に存在するグルタミン酸作動性クロライドチャンネルに選択的かつ高い親和性をもって結合し、細胞膜の透過性を上昇させて神経または筋肉細胞の過分極が生じ、寄生虫が麻痺を起こして死にいたると考えられている<sup>13)</sup>。本剤を2回内服した場合の有効率は90% (高齢者で75%<sup>14)</sup>前後) とされている。

なお、体重15kg以下の乳幼児・妊婦および肝機能障害患者への安全性は確立されておらず、疥癬に対する過去の使用時には一時的な瘙痒の増強、皮疹の増悪や肝機能障害などが報告されており、内服前と内服5ないし7日後の血算ならびに肝機能検査の実施が望まれている<sup>10)</sup>。

本剤による治療法としては、体重が60kgの患者の場合には、1回4錠 (12mg) を空腹時に経口投与し、さらに虫卵に効果がないことを考慮に入れて、1週間後に再度同じ量を投与する<sup>3,13)</sup>。また、曝露後の感染予防に本剤を止むをえず使用する場合には、無症状の者にはインフォームドコンセントを取得したあとに、体重が60kgの場合4錠 (12mg) を1回空腹時投与する。ただし、予防治療に関しては保険適応ではなく、全額が施設の負担となるため、あらかじめ施設側との相談が必要である。

### 4. フェノトリン (スミスリン<sup>®</sup>) ローション 5% (図2)<sup>15)</sup>

厚生労働省における審査が終了し、2014年8月22日に疥癬を適応症として発売された。フェノトリンは下記のペルメトリンに比して安全性・効果に優れているとされ、肝機能障害患者や内服治療を希望しない患者の治療薬として期待される。なお、頭虱症の治療薬として市販されているフェノトリンシヤン

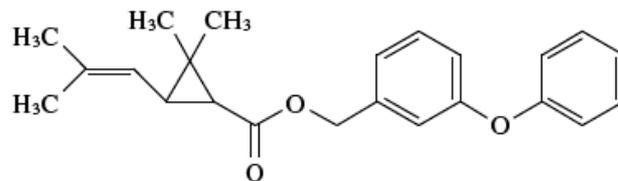


図2 フェノトリン (スミスリン<sup>®</sup>) ローションの化学構造式<sup>13)</sup>

プーは濃度が0.4%と低く、疥癬には無効とされている。治療法としては、1週間隔で1回1本 (30g入り) を頸部以下の全身に塗布し、塗布後12時間以上経過したあとに入浴、シャワー等で洗浄、除去する。なお、小児では体表面積を考慮し、1回塗布量を適時減量する。通常型疥癬患者102名を対象とした治験で、有効率は92.6%とされている<sup>15)</sup>。

### 5. その他の薬剤

国際的に使用されている外用薬で、CDCの推奨治療薬であるペルメトリン (エリマイト<sup>®</sup>) クリームは生後2ヵ月以上であれば乳児にも使用できるが、今後国内で保険適応薬となる可能性は少なく、臨床現場で長い間疥癬の治療薬として用いられてきたγ-BHC軟膏 (院内製剤) は、残留性有機汚染物質の国際規制に関する条約であるストックホルム条約により、2010年5月以降は使用しがたい状況となった。

## 疥癬の感染予防策

疥癬患者を診断した場合や、施設内で疥癬の集団発生がみられた場合には感染予防策が必要となるが、通常型疥癬と角化型 (ノルウェー) 疥癬では対応策が異なる。なお、ここで示す対策は一例であり、施設によっては追加の対策が必要となる。

#### 1. 通常型疥癬の感染予防策

通常型疥癬では成虫の寄生数が少ないため、集団発生でない限り患者を隔離する必要はなく、介護・看護・診察時には使い捨て手袋を使用するなど標準予防策で対応し、周辺環境への殺虫剤散布も不要である。ただし、入浴や更衣時などに長い時間の介助を必要とすることが多い場合には、状況に応じて接触予防策も考慮する必要がある。

#### 2. 角化型 (ノルウェー) 疥癬の感染予防策

角化型 (ノルウェー) 疥癬患者が発見された場合

には、標準予防策に加えて、以下の接触予防策に準じた具体的な予防策を講じる必要がある<sup>16)</sup>。

- (1) 患者を個室隔離する。
- (2) 患者が使用した居室は可能であれば2週間閉鎖し使用しないが、不可能であれば寝具をすべて交換したあとに、ピレスロイド系殺虫剤を散布するなどの措置を講じたあとに使用する。
- (3) 患者が使用した布団カバー・シーツ・衣類・タオルは毎日交換し、50℃以上の湯で洗濯したあとにドライヤーで乾燥させるか、ドライクリーニング処理ないしは72時間以上ビニール袋のなかで密封処理する。なお、交換の際には落屑が飛び散らないように注意する。
- (4) 布団は布団乾燥機で毎日熱処理する。
- (5) 入室時には着衣をビニールあるいはゴム製の予防着と交換し、デスポーザブル手袋を着用する。
- (6) 床に落下した落屑を掃除機で清掃し、ピレスロイド系殺虫剤を散布する。

### 疥癬の施設内集団発生時の対応策

施設内で疥癬が集団発生した際には、その対応を皮膚科専門医に依頼することとなるが、大半の診療病院あるいは開業施設の皮膚科専門医は1名のみである。したがって、診療時間外にその施設に出向くこととなり、短時間で数多くの入所者や職員を診察する必要に迫られる。また、施設への往診の回数も多くなることから、通常の診療とは異なる対応が必要となる。したがって、多少の異論はあろうが、本稿では集団発生を早期に沈静化させるための筆者の対応策を具体的に紹介することとしたい<sup>17)</sup>。

- (1) 集団発生の際には角化型（ノルウェー）疥癬患者が存在する可能性が高いため、ただちに発見して個室隔離し、イベルメクチン（ストロメクトール<sup>®</sup>）の内服治療を1週間隔で2回行い、必要に応じ3回目、4回目の投与も検討する。鱗屑は可能な限り除去し、前記の角化型（ノルウェー）疥癬の感染予防策を講じる。
- (2) 可能であれば全入所者および職員の診察を行い、確定診断した患者ないしは臨床症状から疥癬が強く疑われる者、疥癬の可能性が否定できない者、疥癬とは思われない者の3群に大別する。
- (3) 全入所者および職員の診察後に、確定診断した患者ないしは臨床症状から疥癬が強く疑われる者の分布状況と、経時的な広がり状況を検討して感染経路を推測し、現在潜伏期の可能性がある入所者・職員を推定する。

(4) 確定診断した患者ないしは臨床症状から疥癬が強く疑われる者に対しては、イベルメクチン（ストロメクトール<sup>®</sup>）の内服治療を1週間隔で2回行い、入所者は基本的には集団（コホート）隔離し、標準予防策を講じる。可能であればリネンは毎日交換する。職員がこの群に属する場合には治療開始後就労は可とするが、疥癬に関する基礎知識を教育し、入所者への逆感染防止の観点から標準予防策を徹底させる。また、基本的に血算・血液生化学検査を内服開始前、内服1週間と2週間後に行い、副作用の発見に努める。これらの対象者については、治療開始2週間後までは毎週、以後は2週間ごとにすべての対象者を治癒と判断するまで診察を継続する。なお、疥癬診療ガイドライン（第2版）<sup>1)</sup>によると、「1ないし2週間間隔で2回連続して疥癬虫が検出できず、疥癬トンネルが新生しない場合を治癒とする」とされているが、実際には治癒判定に難渋する例も少なく、高齢者では3～4ヵ月後の再発例も多いことに留意する。

(5) 感染し現在潜伏期である可能性が高い入所者・職員に対しては、イベルメクチン（ストロメクトール<sup>®</sup>）の予防内服治療を1回行う。その際には前記と同様に、血算・血液生化学検査を内服開始前、内服1週間後に行い、就労は可とする。ただし、予防内服治療に関しては保険適用ではなく、全額が施設の負担となるため、あらかじめ施設側との相談が必要となる。なお、この群の対象者については内服開始1週間後には副作用の有無の検査も兼ねて診察を行うが、以後はなんらかの皮疹あるいは瘙癢が出現しない限り診察は行わない。

(6) 疥癬の可能性が否定できない者については、予防内服治療は行わず、特に生活上の制限も行わず、2週間ごとに施設内のすべての患者を治癒と判断するまで診察を継続する。

(7) 疥癬とは思われない者については、初診後特に診察は行わず、なんらかの皮疹が生じた場合のみ再診する。

(8) すでに退所した者およびその家族に対しても文書で注意を喚起し、皮疹ないしは瘙癢が出現した場合には皮膚科受診を勧める。

### 文 献

- 1) 石井則久、朝比奈昭彦、天谷雅行、ほか：疥癬診療ガイドライン（第2版）、日本皮膚科学会雑誌 117:1-13, 2007.
- 2) 森田健司、栗原誠一、種田明生、ほか：高齢者に

- おける皮膚科医療の現状と問題点 (I) 高齢者施設へのアンケート調査、日本臨床皮膚科医学会雑誌 81:245-251,2004.
- 3) 林正幸：皮膚疾患と生活指導、皮膚病診療20 :469-475, 1998.
  - 4) Mellanby K: Biology of the Parasite, Scabies and Pediculosis, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1977, pp8-16.
  - 5) Arlian LG, Runyan RA, Achar S, et al : Survival and infectivity of *Sarcoptes scabiei* var. *canis* and var. *homines*, J AM Acad Dermatol 11 : 210-215,1984.
  - 6) 吉住順子：疥癬虫はシワが好き～虫の残した水尾を追え！、皮膚病診療 28:343-350,2006.
  - 7) Johnson CG, Mellanby K : The parasitology of human scabies. Parasitol 34 : 285-290, 1942.
  - 8) 真家興隆：手・腕がベクターとなった疥癬、Visual Dermatol 2 : 778-779, 2003.
  - 9) 勝俣道夫、大滝倫子：D.8 疥癬、皮膚科の臨床 34 (特) :1299-1304,1992.
  - 10) ストロメクトール<sup>®</sup>錠3mg医薬品情報
  - 11) 小林明博：エバメクチンとその誘導体イバメクチンについて-イベルメクチン名称の疑問-、皮膚病診療 24 : 541-542, 2002.
  - 12) 石井則久：疥癬治療とイベルメクチン、日経メディカル 454 : 123-125, 2005.
  - 13) 大滝倫子：イベルメクチンの有効性と限界、臨床皮膚科 62 (5増) :118-122,2008.
  - 14) 大滝倫子：疥癬、皮膚科の臨床 51 (特) : 49:1627-1634, 2009.
  - 15) スミスリン<sup>®</sup>ローション5%医薬品情報
  - 16) CDC : Scabies [<http://www.cdc.gov/scabies>]
  - 17) 勝俣道夫：疥癬対策 (矢野邦夫、森兼啓太、編)。臨床ですぐ使える感染対策エビデンス集+現場活用術、MCメディカ出版、大阪、2010, pp117-119.

## 細菌性髄膜炎の診療について

佐光一也

【要旨】 神経緊急疾患である細菌性髄膜炎は抗菌薬の進歩にもかかわらず、いまだに死亡や後遺症残存例を多く経験する。この要因のなかには診断と抗菌薬投与の遅れ、不適切な抗菌薬選択や投与方法が含まれており、迅速で適切な初期対応が重要である。細菌性髄膜炎では古典的3徴候がそろそろ例は多くないことや全身感染症であることを意識し、診察後は神経画像・血液・髄液検査等を行う。これら検査がすみやかに行えない場合は抗菌薬投与開始を優先する。起病菌不明時の抗菌薬選択は年齢や患者リスク、本邦での薬剤耐性化率等を考慮し決定する。副腎皮質ステロイド薬併用にて死亡率減少や転帰不良率の軽減が期待できる。

**Key Words:** 細菌性髄膜炎、診断、治療、起病菌、抗菌薬選択

## はじめに

細菌性髄膜炎 (Bacterial Meningitis: BM) は代表的な神経緊急疾患である。BMの死亡率は15～35%、後遺症率は10～30%に及び、抗菌薬の進歩した現在においてもBMの予後不良例は多い<sup>1)</sup>。過去の海外報告によると、病院到着から抗菌薬投与開始までの中央値は約4時間であり<sup>2)</sup>、抗生剤投与まで6時間をこえると死亡率が増加していた<sup>3)</sup>。2000年発表の全国調査 (亀井ら) によると本邦の年間BM発症数は1,500人前後であり、そのうち小児例が約7割を占め、成人は400～500人程度と推定される<sup>4)</sup>。すなわち、BMでは初期診療での対応が重要でありながら、一部の施設を除き各医療機関での年間経験症例数は限られている。このような実情のなか、本邦で2007年版として作成された細菌性髄膜炎診療ガイドラインは臨床上必携となっているが<sup>5)</sup>、さらに最新の2014年版がまもなく刊行される予定である<sup>6)</sup>。

BMは感染症法に基づき基幹定点医療機関では週単位で届け出されているが、特に第5類感染症に分類される肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌と腸球菌の髄膜炎 (侵襲性感染症として) は、全数調査の対象疾患であり7日以内の届け出義務が課されている。BMの日常臨床における基本的診療内容について成人例

を中心に述べる。

## 診断

## A. 症候

過去の報告によるとBMにみられる古典的3徴候は、発熱 (77～97%)、項部硬直 (82～84.3%)、意識障害 (66～95.3%) であるが、この3徴候がそろそろのは44～51%にすぎないことや特に高齢者では無熱性もあることに留意する<sup>5)</sup>。年長小児や成人の多くに頭痛がみられ、古典的3徴候に頭痛を含めた4症候のうち二つ以上がみられる例は95%とされる<sup>7)</sup>。ほかにも悪心・嘔吐、羞明、けいれん、局所脳巣症候、皮疹などみられることがあり、新生児や乳児では不機嫌や哺乳不良など非特異的症候を呈しやすい。症状は数時間 (急性劇症型) ～数日間で進行性に悪化することが多く、これらからBMをまず疑うことが重要である。また、BMは基本的に全身感染症と考えて対処すべきで、実際に局所感染から組織浸潤や血行性 (敗血症) に続発することも少なくない。中耳炎、副鼻腔炎、肺炎、歯科疾患、心内膜炎などの先行感染症候を見逃さないようにするが、これらは軽微なことも多く注意する。

## B. 診断の流れ

BMが疑われたら身体・神経診察に続き、血液培

**表1** 髄液検査項目 (細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>5)</sup>より、一部改変)

- 
1. 必須項目
    - (1) 初圧
    - (2) 細胞数/分画
    - (3) 髄液糖/血糖
    - (4) 蛋白量
    - (5) 塗抹 (グラム染色)
    - (6) 培養
  2. 可能なら施行すべき検査
    - (7) 抗原検査 (ラテックス凝集、イムノクロマトグラム)
    - (8) PCR検査
  3. 施行が考慮される検査
    - (9) 髄液CRP
    - (10) 髄液乳酸値
    - (11) 髄液サイトカイン
- 



**図1** サイトスピン<sup>®</sup>装置

養2セットを含む血液検査を提出し同時に静脈ラインを確保する。血液培養検査はBMの起炎菌推定に有用であり、その検出率は50～80%と報告されている<sup>1)</sup>。陽性率が低下するため可能な限り抗菌薬投与前に検査を行う。血中プロカルシトニン<sup>2)</sup>は細菌感染症で高値を示して注目されているが、BMでも高値になり診断の参考になる<sup>8)</sup>。つぎに脳CT/MRIを行うが、すでに脳ヘルニア徴候がある場合や画像検査がすぐできないときは抗菌薬投与を優先する。画像検査は、脳腫脹評価あるいは膿瘍や脳梗塞合併などの脳内病変、副鼻腔炎や中耳炎などの脳周囲病変、肺炎など全身病変の診断に非常に有用である。局所感染巣が明らかになれば同部の塗抹・培養検査を追加提出できる。画像上、脳ヘルニアの危険性がないと判断されたら腰椎穿刺にて髄液検査を行う。細菌性髄膜炎診療ガイドラインでは、BMと考えられたときは必要な検査を施行したうえで、1時間以内の抗菌薬投与開始を目標としている。

### C. 髄液検査

BMの確定診断に必須となる髄液検査は、腰椎穿刺で通常行う。日光微塵などを肉眼的に観察し、**表1**に示す検査項目を提出する。一般にBMでは髄液圧の上昇、多核球優位の細胞増多、蛋白上昇、糖の減少 (髄液糖/血糖<0.4) がみられる。しかし、これらの所見は、結核性、真菌性、ウイルス性髄膜炎の一部でもみられるため慎重に判断する。リステリア菌BMでは単核球優位の細胞増多となりやすいのが特徴である。BMの補助診断として髄液CRP>100ng/mL、髄液乳酸値> 35～40 mg/dl、髄

液サイトカイン (TNF、IL-1など) 高値などの有用性が報告されている。

#### 1) 培養・塗抹検査

髄液細菌培養の検出率は未治療では70～85%であるが、抗菌薬使用後では50%以下に留まるため、可能な限り抗菌薬投与前に髄液検査すべきである<sup>9)</sup>。また、髄液を多量に採取し遠心をかけると検出率を高めることができる。グラム染色による髄液塗抹標本検査は、迅速な原因菌推定に非常に重要である。その最小検出感度は $10^5$  colony forming units (cfu) /mlで、菌量が $10^7$  cfu/mlあれば毎視野に菌を検出できる<sup>10)</sup>と報告されている。菌種により陽性率が異なり、肺炎球菌やインフルエンザ菌では70～90%程度の陽性率があるが、菌量 $10^3$  cfu/ml以下になりやすいリステリア菌では陰性例が多い。培養検査と同様に塗抹標本での菌検出率は、抗菌薬投与後40～60%に下がる<sup>11,12)</sup>。また、検体採取後はすみやかに検査室/機関まで送るべきだが、髄液細菌検査を目的とする場合は室温で輸送する。ことに髄膜炎菌やインフルエンザ菌は低温に弱いため冷蔵を避ける。肉眼的に髄液混濁があればプレパラートに直接塗布してもよいが、混濁がなければ検出率を上げるため遠心 (5,000rpm×10分) し沈渣部分の塗抹、あるいはサイトスピン<sup>®</sup>などの集細胞遠心装置の利用が推奨される (**図1**)。グラム染色と髄液培養結果はほぼ合致するが<sup>7)</sup>、成人BMの原因菌として多い肺炎球菌のように塗抹結果判断に注意が必要な場合がある。肺炎球菌はグラム陽性球菌の代表であるが、自己酵素で融解しやすいため、グラム陰性を呈したり、膨化変形して桿菌と誤認されることが

ある<sup>5)</sup>。グラム染色の結果解釈には手技的要因を含めた検体状況や判定者の経験などに依存する割合が多く、臨床医は普段から自分でも検鏡して判定眼を養うとともに、塗抹結果判定には慎重さが要求される。

## 2) 細菌抗原検査

ラテックス凝集法を用いた細菌抗原検査は、結果が迅速で抗菌薬投与後でも検出できる利点があり、BMでの有用性が報告されている<sup>13)</sup>。一方で、耐性菌の判別が不可能なこと、偽陽性の存在、対象菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、B群レンサ球菌、大腸菌など）が限定されている欠点もみられる。また、細菌感染症診断にも簡便で検出率の高いイムノクロマトグラム法が応用されてきている。特に肺炎球菌抗原検査（Binax NOW<sup>®</sup>肺炎球菌）は、従来は尿中抗原検出用であったが、髄液検査においても同検査キットは高い感度と特異性（培養陽性例比較では各99～100%）が海外で報告されており<sup>14,15)</sup>、本邦でも最近になり髄液の抗原検査が保険収載された。

## 3) PCR検査

病原体の遺伝子検査においてPCR法は感度および特異度ともに高く、中枢神経感染症においてもウイルス、結核菌感染のみならず、細菌性髄膜炎にも応用されている。細菌性髄膜炎のPCR検査法は、感度91～98%、特異度95～99%と報告されている<sup>5)</sup>。最近では検出感度に優れるreal time PCR法の導入や複数のBM起炎菌を同時検出するMultiplex PCRも検討が行われている<sup>16)</sup>。これまで肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、リステリア菌、大腸菌、B群レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎マイコプラズマなどに応用され、特に抗菌薬投与後やグラム染色陰性例などで有用性が期待される。しかし、髄液検査で保険収載されているものが現在ないこと、自施設でPCR検査を行えない場合は結果判定までに時間を要することが問題となる。

## 主要起炎菌と耐性化率

本邦における現在の市中感染BMの主要起炎菌は、50歳未満の免疫能正常成人で肺炎球菌が60～70%、インフルエンザ菌が5～10%である<sup>5)</sup>。肺炎球菌BMにおいて、最近のペニシリン結合蛋白遺伝子解析では、ペニシリン高度耐性菌（PRSP:penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*）が40%、中等度耐性菌（PISP:penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*）が45%を占

めている<sup>17)</sup>。この結果は、ほとんどの肺炎球菌性BMではペニシリン高度耐性菌と考えて治療しなければならないことを意味している。小児に比し成人の肺炎球菌性BMは予後不良例（死亡17.7%、重篤な後遺症率23.8%）が多く大きな問題である。諸外国に遅れてわが国でも肺炎球菌ワクチン接種が開始されており、小児では2013年4月から公費負担による定期接種（2009年PCV 7ワクチン任意接種から現在はPCV13ワクチンへ移行）が行われ、導入後小児では肺炎球菌BMは約70%減少が推定されている<sup>6)</sup>。2014年10月からは65歳以上、60以上65歳未満でも心臓・腎臓・呼吸器機能障害やHIV感染による免疫機能障害者にPPSV23ワクチンの定期接種が開始されている。また、成人へのPCV13ワクチン接種も可能になり、成人肺炎球菌性BMの発症低下が期待される。成人BMで2番目に多いインフルエンザ菌性BMでは、 $\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピリシン耐性菌（BLNAR: $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*）の割合が、2000年の5.8%から現在は60%超となっており<sup>18)</sup>、アンピリン耐性菌として考えなければならない。ヘモフィルスb型インフルエンザ菌に対するHibワクチンは、小児に対して2008年から任意、2013年4月から公費負担で定期接種されている。導入後小児のヘモフィルスb型インフルエンザ菌BMは約90%の減少が推定されている<sup>6)</sup>。50歳以上のBMでも肺炎球菌が最も多いが、大腸菌やクレブシエラなどの腸内細菌や緑膿菌、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌の比率が高くなる<sup>5)</sup>。黄色ブドウ球菌ではメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA:methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）が多く、MRSAを想定した治療が必要である。慢性消耗性疾患や宿主免疫不全例のBMでは、PISPおよびPRSPを含むレンサ球菌とMRSAを含むブドウ球菌感染の割合が多く、さらに脳室ドレナージやシャント手術などの脳外科的侵襲に関するBMでは、MRSA85%を含むブドウ球菌感染が多く、グラム陽性桿菌やグラム陰性桿菌が続いている<sup>17)</sup>。

## 治療

### A. 細菌性髄膜炎における抗菌薬使用の原則

BMの疑いがあれば、菌の同定結果を待たずに抗菌薬投与を早急に開始する。BMは重篤な感染症で初期治療が重要なこと、また抗菌薬の髄液移行性の問題があり、最初からその抗菌薬の最大量をPK/PDを考慮して投与するのが原則である。一般に通

表2 成人細菌性髄膜炎における主要抗菌剤の通常投与量

(1) PAPM/BP 「カルベニン <sup>®</sup> 」	1.0 g × 4	(4 g/日)	[保険適応 2 g/日]
(2) MEPM 「メロベン <sup>®</sup> 」	2.0 g × 3	(6 g/日)	[保険適応 6 g/日]
(3) CTX 「セフトタックス <sup>®</sup> 」	2.0 g × 4	(12 g/日)	[保険適応 4 g/日]
(4) CTRX 「ロセフィン <sup>®</sup> 」	2.0 g × 2	(4 g/日)	[保険適応 4 g/日]
(5) CAZ 「モダシン <sup>®</sup> 」	2.0 g × 3	(6 g/日)	[保険適応 4 g/日]
(6) ABPC 「ピクシリン <sup>®</sup> 」	2.0 g × 6	(12 g/日)	[保険適応 4 g/日]
(7) VCM 「バンコマイシン <sup>®</sup> 」	1.0 g × 3	(3 g/日)	[保険適応 2 g/日]
(8) LZD 「ザイボックス <sup>®</sup> 」	0.6 g × 2	(1.2 g/日)	[保険適応1.2 g/日]

表中略号.PAPM/BP: Panipenem/betamipron. MEPM: Meropenem, CTX: Cefotaxime, CTRX: Ceftriaxone, CAZ: Ceftazidime, ABPC: Ampicillin, VCM: Vancomycin, LZD: linezolid

表3 細菌性髄膜炎における細菌別の標準的抗菌剤投与期間 (細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>5)</sup> より引用)

起炎菌	投与期間 (日)
髄膜炎菌	7
インフルエンザ菌	7
肺炎球菌	10 ~ 14
B群レンサ球菌	14 ~ 21
好気性グラム陰性桿菌	21
リステリア菌	≥21

常の肺炎などに対する投与量の2~3倍になり、保険適用量をこえることも多い (表2)。使用頻度の高い時間依存性殺菌作用のあるペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系抗菌薬では分割投与され、濃度依存性であるアミノグリコシド系では1日1回投与が有効とされる。MRSA感染症で使用されるVCM (Vancomycin) は両者の中間的使用法になるが、同薬は髄液移行が低く、BM時の適用法の検討ははまだ十分でない<sup>19)</sup>。VCM投与時は血中薬物濃度モニタリングを行い、トラフ値15~20g/mlの維持が推奨される<sup>20)</sup>。起炎菌が同定され抗菌薬感受性が判明すれば、その結果を基に抗菌薬の変更を行う<sup>5)</sup>。使用していた抗菌薬、特にVCMは不要と分かればただちに中止する。抗菌薬の効果確認のため髄液検査を24~48時間後に再検する。抗菌薬の有効性確認には、検鏡で細菌がみえなくなる、多形核球割合の減少、髄液糖の正常化に注目する。投与24時間後に菌が消失し、4日以内に髄液糖が正常化すれ

ば著効であり、投与48時間以内に菌が消失しなければ抗菌薬変更を検討する。

臨床症候や髄液所見などでBMの改善がみられても抗菌薬はすぐ減量や中止せず、これらの改善後も原則1週間以上継続する。この理由の一つに炎症が軽減すると血液脳関門が修復され、抗菌薬の髄液中移行が経過中に低下する懸念がある。起炎菌によっても推奨投与期間が異なり、たとえば髄膜炎菌やインフルエンザ菌では約1週間だが、リステリア菌や好気性グラム陰性桿菌では3週間以上の長期投与が必要とされている (表3)<sup>5)</sup>。

#### B. 起炎菌未確定時の抗菌薬選択

起炎菌不明時の抗菌薬選択は年齢や患者リスク等で異なり、本邦における薬剤耐性化率を考慮し決定される (表4)<sup>5,6)</sup>。

新生児から4ヵ月未満の小児では大腸菌やB群レンサ球菌が多く、リステリア菌も想定して、第3世代セフェム系 (CTX: CefotaximeまたはCTRX: Ceftriaxone) + ABPC (Ampicillin) が使われる。4ヵ月以上の小児になるとインフルエンザ菌が最多となり、肺炎球菌が続くためカルバペネム系+第3世代セフェム系が推奨される。16~50歳未満成人のBMでは、肺炎球菌が最多で、インフルエンザ菌が次ぐため、カルバペネム系 (PAPM/BP: Panipenem/betamipronまたはMEPM: Meropenem) が第一選択で、第3世代セフェム系 (CTXまたはCTRX) + VCMが代替されうる。同年代でカルバペネム系抗菌薬が本邦で第一選択とされたのは、VCM使用が多くVCM耐性肺炎球菌や腸球菌BMが報告されている米国と異なり、これら耐性菌BM報告がない本邦でVCM効果を存続させたい考えによる。肺炎球

表4 起炎菌未確定時の細菌性髄膜炎における抗菌剤選択

1)	新生児～4ヵ月未満小児： 第3世代セフェム系（CTX または CTRX）+ ABPC
2)	4ヵ月以上小児： 第3世代セフェム系（CTRX）+ カルバペネム系（MEPM）
3)	16歳以上～50歳未満： カルバペネム系抗菌剤（PAPM/BP または MEPM）あるいは第3世代セフェム系（CTX または CTRX）+ VCM
4)	50歳以上や慢性消耗疾患・免疫不全状態： 第3世代セフェム系（CTXまたはCTRX）+ VCM + ABPC
5)	3ヵ月以内の外科的侵襲： 免疫正常例 MEMP + VCM 免疫不全例 第3世代セフェム系（CTXまたはCTRX）+ VCM + ABPCあるいはCAZ + VCM

菌PRSP分離株での最小発育阻止濃度の検討ではPAPM/BPが最も低値で、MEPMとVCMが続くと報告されている<sup>21)</sup>。MEPMは、本邦多施設で検討され成人BMにおける髄液中の有効濃度維持が示され、6.0g/日投与が保険承認されている<sup>22)</sup>。50歳以上の場合や、それ以下でも免疫不全や慢性消耗性疾患を合併した場合、起炎菌としてペニシリン耐性化肺炎球菌が多いが、MRSAを含むブドウ球菌やリステリア菌の比率が高くなるため、第3世代セフェム系（CTXまたはCTRX）+ VCM+ ABPCの3剤併用が推奨される。第3世代セフェムやABPCが使用できない場合、MEPM+ VCMを使う。また、VCMが耐性やアレルギーで使えない場合はLZD（linezolid）やリファンピシンで代替する。3ヵ月以内の外科的侵襲（脳室ドレナージやシャント術後など）後のBMでは、ブドウ球菌属が半数以上を占めておりMRSAを含んで耐性化率が高く、グラム陰性桿菌やレンサ球菌などもみられ<sup>23)</sup>、MEPM+ VCMが推奨される。外科的侵襲後のBMで免疫能低下者では、緑膿菌の比率（8.3%）も高くなり、第3世代セフェム系（CTXまたはCTRX）+ VCM+ ABPCまたはCAZ（Ceftazidime）+ VCM が考慮される<sup>23)</sup>。起炎菌や抗菌薬感受性が判明すればただちに有効な狭スペクトラム抗菌薬へ変更を行う<sup>5)</sup>。

### C. 副腎皮質ステロイドの併用

本邦の市中BMでは副腎皮質ステロイド薬併用が推奨される。副腎皮質ステロイド薬併用は、小児お

よび成人の肺炎球菌BMで有用性が示されており、死亡や転帰不良率の軽減が期待できる<sup>24,25)</sup>。副腎ステロイド薬は、抗菌薬による細菌壁や細胞破壊で惹起された宿主側の炎症メディエーター（TNF  $\alpha$ 、IL-1、PAFなど）が過剰作用して脳浮腫や神経障害を起こすのを抑制すると考えられている。このため、抗菌薬投与開始10～20分前にデキサメサゾン0.15 mg/kg・6時間ごと（体重 60kgの場合、36 mg/日）投与を2～4日間継続する。肺炎球菌性BM以外での有用性に関するエビデンスは乏しいが<sup>26)</sup>、通常の市中BMでは抗菌薬が前投与された例や菌血症例でも少なくとも転帰を悪化させないと考えられている。ただし、新生児BMやブドウ球菌の比率が高い外科処置後BMでは副腎皮質ステロイド薬の評価がなく、現時点で推奨されていない。

## まとめ

BMは初期診断と治療が特に重要であり、BMの疑いがあれば血液培養や髄液検査を含む迅速な診断と十分な抗菌薬治療を行う。年齢や身体状況などでBMの主要起炎菌は異なるため、菌不明時は各条件に応じて推奨される抗菌薬投与を行う。市中BMでは副腎ステロイド薬併用を考慮する。BMの主要菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌に対する定期ワクチン接種が開始されており、BMの診療実態が今後変化する可能性がある。

## 文献

- 1) Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D: Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 23:467-492, 2010.
- 2) Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ: Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 129:862-869, 1998.
- 3) Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al: Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. QJM 98: 291-298, 2005.
- 4) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese patients. Intern Med 39:894-900, 2000.

- 5) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会(糸山 康人、亀井聡、細谷光亮、ほか) : 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン、神経治療学 24:71-132, 2007.
- 6) 亀井聡: 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014の作成: 31: 371-374, 2014.
- 7) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 351:1849-1859, 2004.
- 8) Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al: Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Critical Care Medicine 28 :1828-1832, 2000.
- 9) Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, et al: Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. Pediatrics 122:726-730, 2008.
- 10) Feldman WE: Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Pediatrics 88:549-552,1976.
- 11) Sáez-Llorens X: Bacterial meningitis in children. Lancet 361:2139-2148, 2003.
- 12) Thomson RB Jr, Bertram H: Laboratory diagnosis of central nervous system infections. Infect Dis Clin North Am 15:1047-1071, 2001.
- 13) Camargos PA, Almeida MS, Filho GL, et al: Blood stained cerebrospinal fluid responsible for false positive reactions of latex particle agglutination tests. J Clin Pathol 47: 1116-1117, 1994.
- 14) Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, et al: Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. Pediatr Infect Dis J 24: 1093-1098, 2005.
- 15) Moïsi JC1, Saha SK, Falade AG, et al: Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of *Streptococcus pneumoniae* antigen: a multisite study. Clin Infect Dis. 48 Suppl 2:S49-56, 2009.
- 16) Corless CE1, Guiver M, Borrow R, et al: Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. J Clin Microbiol. 39:1553-1558, 2001.
- 17) 亀井聡:髄膜炎治療の基本とpitfall. 神経治療学 30: 606-606, 2013.
- 18) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al: High prevalence of type b bet alactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. J Antimicrob Chemother 57:1077-1082, 2006.
- 19) 林雅彦、北村晴生、高橋雄、ほか:成人MRSA髄膜炎患者に対してバンコマイシン静脈内投与にて加療を行った1症例、TDM研究 22: 155-156, 2005.
- 20) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 39: 1267-1284, 2004.
- 21) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al: Antibiotic Susceptibility in Relation to Penicillin-Binding Protein Genes and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Strains Responsible for Meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 48:1488-1494, 2004.
- 22) 森田昭彦: 成人細菌性髄膜炎におけるメロペネム(MEPM)の髄液移行性について、第55回日本神経学会学術大会, 2014 (会) .
- 23) 高橋恵子、石川晴美、森田昭彦、ほか: 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起炎菌と転帰影響要因、臨床神経 53:1461, 2013 (会) .
- 24) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 278:925-931,1997.
- 25) de Gans J, van de Beek D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347:1549-1556, 2002.
- 26) Borchorst S, Møller K: The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis -a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 56:1210-1221,2012.

教育講演

## インフルエンザウイルスの生態

村木 靖

**【要旨】** インフルエンザはA型およびB型インフルエンザウイルスによる急性感染症である。本稿ではA型インフルエンザウイルスの生態について概説する。人獣共通感染症であるインフルエンザの原因であるA型インフルエンザウイルスがヒトの世界に侵入する例を示し、ヒトにおけるA型インフルエンザウイルスの流行の様式を解説する。インフルエンザウイルスの生態を理解することは、インフルエンザを適切に制御する方策を考えるために重要である。

**Key Words:** インフルエンザウイルス、抗原変異、人獣共通感染症

### はじめに

インフルエンザはA型およびB型インフルエンザウイルスによって引き起こされる伝染性の呼吸器感染症であり、呼吸器症状（鼻汁、咳嗽、咽頭痛など）と全身症状（筋肉痛、関節痛、全身倦怠感など）を呈する疾患である。古くは、ヒポクラテスの時代（紀元前412年）の書物にインフルエンザの流行を思わせる記述がある<sup>1)</sup>。中世では、この伝染病は天体の影響であろうとされ、1504年の流行でイタリアではインフルエンツァと呼ばれた。1742年の流行で、英国で「インフルエンザ」の言葉が確立したようである<sup>2)</sup>。日本では1835年に刊行された「医療正始」（翻訳本）において「印弗魯英撒」と音訳された。

### インフルエンザウイルスの型

インフルエンザウイルスはA型、B型、C型の3つの型typeに分類される<sup>3)</sup>。これはNP蛋白およびM1蛋白（**図1**）の抗原性の違いに基づく分類である。世界的な大流行（パンデミック）はA型インフルエンザウイルスによって起こる。また、毎年おもに冬季に繰り返される流行はA型もしくはB型ウイルスによる。C型ウイルスはA型やB型ウイルスとは違い、上気道感染症の病原体として地域的な流行を繰り返している。

近年、アメリカの研究グループにより、ウシとブ

タからD型インフルエンザウイルスと考えられるウイルスが分離されたと報告された<sup>4,5)</sup>。そのウイルス学的な位置づけには多少の時間を要すると思われるが、このウイルスのヒトに対する病原性の有無の解明は重要である。

### インフルエンザウイルスの構造

A型インフルエンザウイルスの構造を**図1**に示す。粒子は一般に直径100 nm程度の球形を示す。細胞膜に由来するウイルスのエンベロープには、ヘムアグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）と呼ばれる2種類の糖蛋白質がスパイクを形成して突き出ている。M2蛋白はエンベロープに存在する第三の膜蛋白であり、少量が粒子に取り込まれている。ウイルスのエンベロープはマトリックス蛋白M1により裏打ちされている。粒子の内部にはRNAゲノムが8つの分節に分かれて存在する。おのおののゲノムは1本鎖のマイナス極性の（すなわちmRNAと相補的な配列をもつ）RNAである。このゲノムのおおのの核蛋白（NP）および3種類のポリメラーゼ蛋白（PB2, PBI, PA）が結合し、リボ核蛋白（ribonucleoprotein, RNP）複合体を形成している。NEP/NS2（nuclear export protein/nonstructural protein 2）もウイルス粒子中に含まれている。

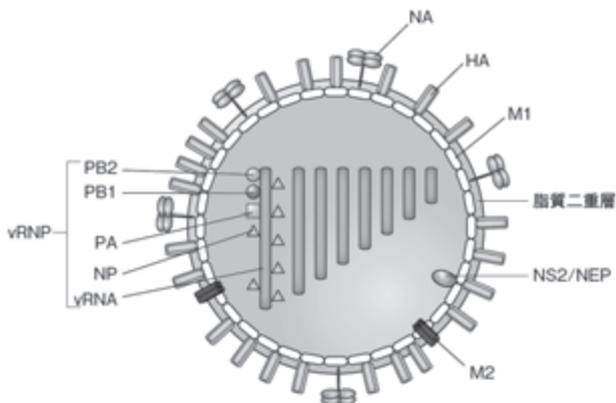


図1 インフルエンザウイルスの構造

HA (hemagglutinin)とNA (neuraminidase)はスパイクを形成して粒子の表面から突出している。粒子の内部には、8本に分かれた1本鎖RNAが存在する。(村木靖、メビオ (第30巻、第12号)、東京:メジカルビュー社; 2013. p8-15より改変引用)

## A型インフルエンザウイルスの亜型

A型ウイルスのHAとNAはそれぞれ抗原性の違いに基づき、亜型subtypeに分類される。HAには16種類の、NAには9種類の抗原亜型があり<sup>6,7)</sup>、それぞれのあいだに交差反応性はない。したがってA型ウイルスはHAとNAの抗原性の組み合わせにより、144種類が存在することになる。最近コウモリからH17N10と思われるウイルスが分離された<sup>8)</sup>。

## 人獣共通感染症としてのインフルエンザ

A型インフルエンザウイルスの起源は野生水禽であると考えられている。特にカモ類からはすべての亜型のウイルスが分離されている。ウイルスはカモの腸管上皮で増殖するがカモ自身に対して病原性は示さない。水禽類以外にA型ウイルスが分離された宿主は、陸生水禽 (ウズラ、ガチョウ、シチメンチョウなど)、ニワトリ、ブタ、ウマ、クジラ、ミンク、トラ、アザラシなどがある。通常、それぞれの種のなかでウイルスは維持されているが、ときとして種をこえてほかの動物に入り込む。ニワトリに高い病原性を示すウイルスがヒトに感染したのがよい例である (下記)。

## インフルエンザウイルスの抗原変異

A型インフルエンザウイルスには2種類の抗原変

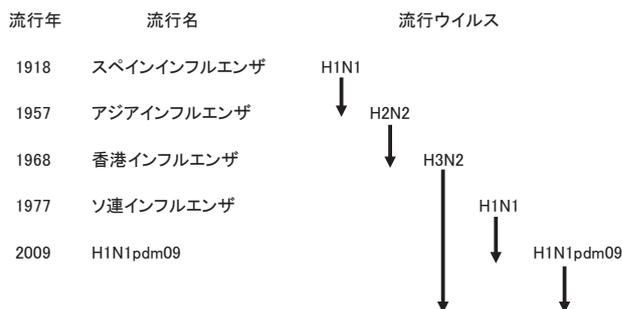


図2 インフルエンザの世界的大流行

1918年以降に発生したA型インフルエンザの世界的大流行を示す。それまでヒトの経験していない亜型をもつウイルスが登場すると、世界的大流行を起こす。(改変引用、図1に同じ)

異がある。不連続抗原変異antigenic shiftと連続抗原変異antigenic driftである。

ヒトがそれまでに経験したことのない抗原亜型のA型インフルエンザウイルスが出現することを不連続抗原変異antigenic shiftという。ヒトは、その亜型に対する免疫をもたないため、世界的大流行 (パンデミック) に発展する。1918年のスペインインフルエンザ (H1N1ウイルスによる)、1957年のアジアインフルエンザ (H2N2ウイルス)、1968年の香港インフルエンザ (H3N2ウイルス)、そして2009年のパンデミックH1N1 (H1N1pdm09ウイルス) がこれに相当する (図2)。

1957年、1968年、そして2009年に出現したウイルスは、水禽、家禽およびブタのあいだでそれぞれ循環していたウイルスが遺伝子再集合genetic reassortment (図3) を起こして生じたものである。ブタの上気道細胞には、A型ウイルスに対するヒト型レセプター (糖タンパクまたは糖脂質のもつ糖鎖の末端に存在するシアル酸とその1つ手前のガラクトースが $\alpha 2, 6$ 結合している) とトリ型レセプター ( $\alpha 2, 3$ 結合している) の両者が存在するため、2種のウイルスが1つの細胞に同時に感染すると、新しい亜型の遺伝子交雑体reassortantが生じることによる。

同じHAの亜型内で徐々に抗原性が変化していくことを連続抗原変異antigenic driftという。これが毎年みられるインフルエンザの流行の要因である。抗原性の変化はHAとNAの点突然変異に基づく。

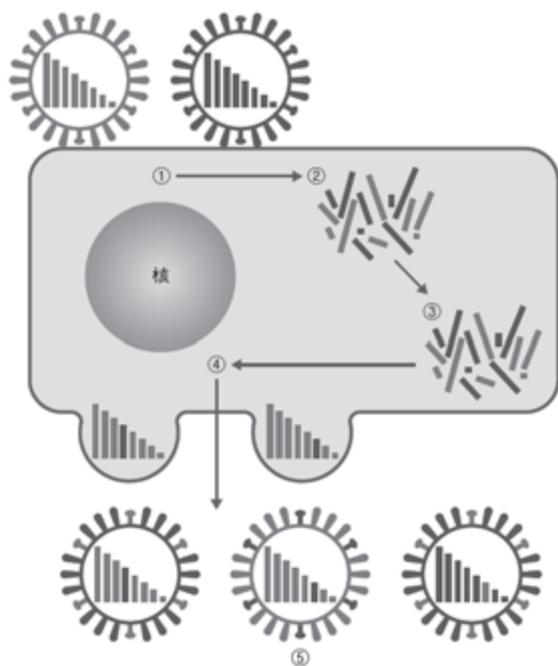


図3 遺伝子再集合

分節型ゲノムをもつウイルスに特有の現象である。遺伝子組成の異なる2種類のウイルスが1つの細胞に同時に感染すると、親とは異なる組成を有する子ウイルスが産生される。(改変引用、図1に同じ)

現在はA香港型ウイルス (H3N2) とH1N1pdm09ウイルス、およびB型ウイルスが季節性インフルエンザとしてヒトでの流行を起こしている。

### 高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1

ヒトへの感染経路としてブタが介在していない例が多数報告されている。1997年に香港でH5N1亜型のトリウイルス (高病原性鳥インフルエンザウイルス) がヒトに直接感染した事例が発生した<sup>9,10</sup>。カモ類のあいだで循環していた非病原性ウイルスが陸生水禽 (ウズラ、ガチョウなど)、ついでニワトリに伝播し、より高い増殖性を示すウイルスが選択され高病原性鳥インフルエンザウイルスが生れたと考えられている。

H5N1ウイルスのトリからヒトへ感染例はインドネシア、ベトナム、エジプトなどを中心に多数報告されている (2014年10月2日現在668 例のヒト感染事例が発生し、そのうち393例の死亡が報告されている、[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/))。

近年、ヒトの下気道にもSA a 2, 3Gal (トリ型レセプター) が存在することが明らかにされ<sup>11</sup>、感染

鳥との濃厚接触によりヒトへ直接感染が生じる原因の1つと考えられている。現段階ではH5N1のヒト-ヒト感染は報告されていない。しかし、フェレット間で効率よく飛沫感染するようになるためには、H5HAに変異をもつことに加え、さらなる変異 (またはH5N1とは異なる遺伝子組成) が必要であることが複数の研究グループから報告された<sup>12,13</sup>。変異ウイルスのモニターを継続していくことの重要性が浮き彫りになった。

### H7N9ウイルス

2013年、中国でH7N9ウイルスのヒトへの感染例が報告された<sup>14-16</sup>。このウイルスは3種のウイルス (中国の家禽のあいだで循環していたH7ウイルス、東アジアの渡り鳥が保有していたN9ウイルス、中国や韓国の家禽で流行していたH9N2ウイルス) の遺伝子再集合体であることが報告された<sup>17</sup>。鳥類に対する病原性は低く、ニワトリがこのウイルスに感染しても明確な症状は示さないとされる。ヒトでは、基礎疾患を有する患者が重症化した例が報告されているものの<sup>14</sup>、今のところヒト間の伝播は限定的である。

このほかに、H7 (H7N2、H7N3、H7N7) やH9、H6ウイルスなどのヒトへの感染例が報告されている。

### インフルエンザの合併症

インフルエンザには種々の合併症がある。呼吸器系合併症として、インフルエンザ肺炎と細菌性肺炎 (複合型肺炎および続発性細菌性肺炎) がある。また小児では熱性けいれん、中耳炎、クループなどがみられることもある。

インフルエンザに関連した神経系の合併症は、その発症時期によりAcute、Delayed、そしてLate presentationに大別される (Hayden F, personal communications)。Acute presentationsの例として、Febrile seizures、Necrotizing encephalitis、Meningoencephalitis、Transverse myelitisが、Delayed presentationsの例として、Post-infectious encephalopathy、Post-infectious cerebellitis、Guillain-Barre syndrome、Narcolepsyがある。Late presentationの例はParkinson's diseaseである。

インフルエンザ脳症は致命的疾患である。両側性の視床下部病変を伴った急性壊死性脳症として日本をはじめとしたいくつもの国で報告されている。

Mizuguchiら<sup>18)</sup>は、インフルエンザ脳症を症候別に下記の3つに分類し、その好発年齢と予後を報告した (Acute necrotizing encephalopathy (ANE)、Acute encephalopathy with biphasic seizures and diffusion late reduced diffusion (ASED)、Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS))。インフルエンザ脳症では中枢神経系からウイルスは分離されない。その発症機構として、潜伏感染しているウイルスの再活性化、サイトカインの関与、そして宿主の遺伝的な酵素欠損などが考えられている<sup>19,20)</sup>。

### おわりに

インフルエンザをめぐる諸問題を理解するための基礎知識として、ウイルスの生態を理解することは重要である。また現行のワクチンや抗ウイルス薬の効果を正確に評価するなど、季節性インフルエンザウイルス対策を怠らないことが肝要である。

### 文献

- 1) Fields BN, eds: Virology, Raven Press, New York, 1985, pp1179-1239.
- 2) Beveridge WIB: インフルエンザの年代記 (林雄次郎、訳)。インフルエンザ-人類最後の大病-、岩波新書、東京、1978、pp37-61.
- 3) Knipe DM, Howley PM, eds: Fields Virology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013, pp1151-1185.
- 4) Hause BM, Collin EA, Liu R, et al: Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *mBio* 5: e00031-14, 2014.
- 5) Hause BM, Ducatez M, Collin EA, et al: Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS Pathog* 9: e1003176, 2013.
- 6) Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56: 152-179, 1992.
- 7) Knipe DM, Howley PM, eds: Fields Virology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013, pp1186-1243.
- 8) Tong S, Li Y, Rivaille P, et al: A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 4269-4274, 2012.
- 9) Claas EC, de Jong JC, van Beek R, et al: Human influenza virus A/Hong Kong/156/97 (H5N1) infection. *Vaccine* 16: 977-978, 1998.
- 10) Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al: Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351: 472-477, 1998.
- 11) Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al: Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440: 435-436, 2006.
- 12) Herfst S, Schrauwen EJA, Linster M, et al: Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science* 336: 1534-1541, 2012.
- 13) Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al: Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 486: 420-428, 2012.
- 14) Gao R, Cao B, Hu Y, et al: Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 368:1888-1897, 2013.
- 15) Wen YM, Klenk H-D: H7N9 avian influenza virus -search and re-search. *Emerging Microb Infect*: 2, e18, 2013.
- 16) Yang F, Wang J, Jiang L, et al: A fatal case caused by novel H7N9 avian influenza A virus in China. *Emerging Microb Infect* 2: e19, 2013.
- 17) Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, et al: Genetic analysis of novel avian A (H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 18: 20453, 2013.
- 18) Mizuguchi M: Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Res Viruses* 7 (Suppl. 3) : 67-71, 2013.
- 19) Kubota M, Chida J, Hoshino H, et al: Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Develop* 34: 20-27, 2012.
- 20) Mak CM, Lam CW, Fong NC, et al: Fatal viral infection-associated encephalopathy in two Chinese boys: a genetically determined risk factor of thermolabile carnitine palmitoyltransferase II variants. *J Human Genet* 56: 617-621, 2011.

# 日本における重症熱性血小板減少症候群とダニ媒介性脳炎の流行

西條政幸

**【要旨】** 日本において流行していることが確認されているマダニが媒介するウイルス感染症はダニ媒介性脳炎 (tick-borne encephalitis, TBE; フラビウイルス科フラビウイルス属TBEウイルス感染症) と2013年に日本で流行していることが確認された重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS; ブニヤウイルス科フレボウイルス属SFTSウイルス感染症) の二つのみである。1993年に北海道で脳炎を発症した患者がTBEウイルスによることが日本で初めて確認され、その約20年後の2013年にSFTSが日本で流行していることが明らかにされた。TBE患者は初めて確認された患者以外に報告はないが、SFTSにおいては西日本で2013年3月以降2014年11月までに約100人のSFTS患者が報告され、さらにその致死率は30%である。両疾患とも患者の主治医の原因を突き止めようとする姿勢、検査と担当した研究者の高い知識と技術に基づいて診断にまでいたっている。SFTSおよびTBEはマダニが媒介する感染症で、ウイルスを保有するマダニが生息する地域に生活する人々はこれらの感染症に罹患するリスクから逃れることはできない。これらウイルス感染症対策の充実が求められ、それには感染リスクを低減させるための啓蒙活動、病態解明およびワクチン開発を含む治療・予防法の開発のための研究が求められる。

**Key Words:** 重症熱性血小板減少症候群、severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)、ダニ媒介性脳炎、ダニ媒介性ウイルス感染症

## 1. はじめに

日本にはマダニが媒介するウイルス感染症としてはダニ媒介性脳炎 (tick borne encephalitis, TBE; フラビウイルス科フラビウイルス属TBEウイルス感染症) と2013年に日本で流行していることが確認された重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS; ブニヤウイルス科フレボウイルス属SFTSウイルス感染症) が流行している。TBEは北海道で、SFTSは西日本で流行している。前者は1993年の秋に北海道南部で脳炎を発症した患者がTBEに罹患していることがウイルス学的に明らかにされたことで発見され、後者のSFTSは2012年の秋に海外渡航歴のない方が急激な転機で亡くなられ、その方からSFTSウイルスが分離されたことにより発見された。ともに予後不良のウイルス性感染症である。

両疾患とも患者の主治医の原因を突き止めようとする姿勢、検査と担当した研究者の高い知識と技術

に基づいて診断にまでいたっている。これらの感染症が日本で流行していることが明らかになった経緯において、主治医や検査を担当した研究者の果たす役割は大きい。マダニ媒介性感染症の大きな特徴として、病原体はマダニおよび自然界における哺乳動物のなかで維持され、流行地域においてはウイルスが存在し続ける。つまり、流行地域に生活する人々はこれらの感染症に罹患するリスクから逃れることはできないのである。そのため、これらの感染症予防対策を構築する上で研究者の果たす役割は大きい。

本講演では、TBEおよびSFTSの日本における流行発見の経緯、これらの感染症の特徴を解説し、今後の研究課題について考察した。

## 2. TBE

### 1) TBEとは

TBEの原因ウイルスはフラビウイルス科フラビウイルス属に分類されるTBEウイルスである。流

**表1** TBEと診断された患者の日本脳炎ウイルスに対するELISAによるIgGおよびIgM抗体の急性期および回復期における抗体価の推移（上段）および日本脳炎ウイルス、ロシア春夏脳炎ウイルス、ネギシウイルス、および、アポイウイルスに対する急性期および回復期における中和抗体価の推移（下段）

検体 (採取病日)	日本脳炎ウイルスに対するELISAによる抗体価	
	IgG	IgM
血清 (第6病日)	1,600	<100
血清 (第43病日)	16,000	<100

検体 (採取病日)	各フラビウイルスに対する中和抗体価			
	JEウイルス	RSSEウイルス	Negishiウイルス	Apoiウイルス
血清 (第6病日)	10	640	40	10
血清 (第43病日)	20	2,560	320	10

JEウイルス：日本脳炎ウイルス；RSSEウイルス：ロシア春夏脳炎ウイルス

行地はロシアからヨーロッパにかけて広く、TBEはマダニ媒介性感染症である。ロシア春夏脳炎（ロシア）や中央ヨーロッパ型ダニ媒介性脳炎と呼ばれる中枢神経感染症はTBEの代表的疾患である。ロシア春夏脳炎ウイルスは*Ixodes persulcatus*（シュルツェマダニ）が、中央ヨーロッパ型ダニ媒介性脳炎は*Ixodes ricinus*が媒介し、自然界においてはマダニ—マダニ間（経卵性伝搬）およびマダニ—哺乳動物間で生活環を形成し維持されている。

## 2) 日本におけるTBEの発見の経緯

1993年10月に北海道南部の郊外で生活されていた女性が脳炎を発症した。その患者の主治医は日本脳炎を疑い、急性期および回復期血清、および、脳脊髄液がウイルス学的診断のために長崎大学熱帯医学研究所に送付された。教授五十嵐章らにより日本脳炎ウイルスに対する抗体検査（IgGおよびIgMを検出するためのELISA）が実施された（表1上段）<sup>1)</sup>。その結果、急性期および回復期においてIgG抗体価の有意な上昇（抗体価として4倍以上）が認められ、ウイルス学的には日本脳炎と診断されてもおかしくない結果が示された。しかし、一方でIgM抗体は陰性を呈した。また、北海道の10月の気候は寒く、日本脳炎ウイルスを媒介するカ（コガタアカイエカ）は活動していない。五十嵐らはIgM抗体が陰性であることにも着目し、日本脳炎ではない可能性が高いと判断した。そこで五十嵐教授らは日本脳炎ウイルスが分類されるフラビウイルス科フラビウイルス属の日本脳炎ウイルス以外のウイルスについて、さらに特異度および検出感度の高い中和抗体測定法を用いて、日本脳炎ウイルス、TBEウイルス（ロシア

春夏脳炎ウイルス）、アポイウイルス、ネギシウイルスに対する中和抗体価の推移を、急性期および回復期血清について評価した（表1下段）。その結果、ロシア春夏脳炎ウイルスにのみ急性期および回復期血清において抗体価の有意な上昇が確認され、当該患者はダニ媒介性脳炎ウイルス感染症であることが明らかにされた<sup>1)</sup>。

## 3) 患者発生地域でのウイルス学的調査

その結果を踏まえて、当時北海道大学獣医学部の高島郁夫らが、患者発生地域にTBEウイルスに対する中和抗体陰性のおとり犬10匹を飼育し、約10日間隔で血液を採取しTBEに対する中和抗体の推移を調べた。その結果10匹中5匹で中和抗体価の上昇が確認され、その5匹の犬の3匹から抗体上昇直前に採取された血液からTBEウイルスが分離された。患者発生当該地域の自然環境にTBEウイルスが存在することが証明された<sup>1)</sup>。

## 4) TBE患者発生状況

1993年に確認されたTBE患者以外にTBE患者発生は確認されていない。

## 3. SFTS

### 1) SFTSとは

SFTSはマダニ媒介性ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルス感染症であり、中国の研究者らによりN Engl J Med誌において報告されたのは、2011年4月のことである<sup>2)</sup>。2009年に中国の河南省や湖北省等において、発熱や消化器

症状、末梢血液検査において血小板減少と白血球減少が認められる比較的特異的な感染性疾患の流行が中国衛生当局に報告され、前方視的な調査研究が開始された。患者血液からウイルスが分離され、それを同定したところこれまで知られていない新規ウイルス（SFTSウイルス）であることが明らかにされた<sup>2)</sup>。SFTSウイルスはブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される。同じフレボウイルス属には、アフリカや中近東で流行することのある蚊媒介性リフトバレー熱ウイルスが知られている。このようにSFTSは、最近にその存在が確認された新規ウイルス感染症、いわゆる新興ウイルス感染症である。ヒトはSFTSウイルスを保有するマダニに刺咬されることで感染し、SFTSを発症する。

SFTSウイルスは自然界においては、マダニが有するウイルスであり、マダニにおいては経卵性伝搬経路でマダニの子孫にウイルスを伝搬させるとともに、マダニが自然界の哺乳動物にウイルスを感染させ、その動物に付着しているマダニが吸血によりウイルスを獲得するサイクルにおいて存在が維持されている。ヒトはおもにウイルスを有するマダニに咬まれることにより感染する（図1）。

潜伏期間は6～14日。発熱、消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血）、頭痛、筋肉痛、神経症状、リンパ節腫脹、出血症状などの症状が出現する。末梢血液検査では、血小板減少および白血球減少が認められ、生化学検査では血清酵素（AST、ALT、LDH）の上昇が認められる。致死率は10～30%程度である。

## 2) 日本におけるSFTSの発見の経緯

2012年の秋に山口県で海外渡航歴のない女性が発熱や全身倦怠感、そして、末梢血液検査で血小板減少と白血球減少が認められ、急激な転帰で亡くなった。発症当初は発熱、全身倦怠感、下痢（黒色便）の症状が出現し、発熱が続き全身状態が改善しないことから、発病4日目に末梢血液検査を実施したところ、白血球減少と血小板減少が認められ、山口県立総合医療センター血液内科に入院した。骨髓検査ではマクロファージが自分の骨髓細胞を貪食している血球貪食症候群の所見が認められた。入院後も全身状態が悪化し、回復することなく永眠された。主治医はその患者の原因を突き止めるための努力を続け、山口大学獣医学部ウイルス学教室（前田健教授）に血清がウイルス分離検査目的に送付された。その血液（血清）からVero細胞等のいくつかの細胞を用いてウイルス分離が試みられた。わずかに細胞変

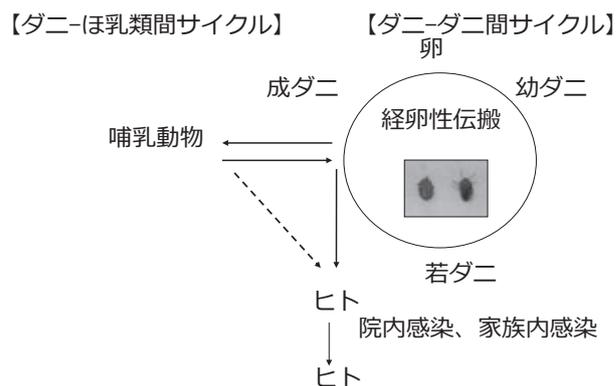


図1 自然界におけるSFTSウイルスの存在様式

マダニ—マダニ間（経卵性伝搬）およびマダニ—哺乳動物間でウイルスが維持され、ヒトはおもにウイルスを有するマダニに咬まれてSFTSウイルスに感染する。

性効果が出現し、なんらかのウイルスが増殖していることが示唆された。同定作業により、2011年に中国の研究者らにより報告されたSFTSウイルスであることが確認された。これが日本でSFTS患者の存在が明らかにされるに至った経緯である。この事実を2013年1月30日に厚生労働省が発表し、同時にSFTSと考えられる症状を呈した患者の治療経験に関する情報提供が都道府県を通じて全国の医師に依頼された<sup>3)</sup>。2013年4月30日の時点で、2012年以前に発症した患者11名のSFTS患者が確認された。SFTSの特徴をまとめると、西日本に患者が発生している、壮齢・高齢者の患者が多い、症状として出血傾向や意識障害を呈することが多い、等である<sup>3)</sup>。また、肝臓や腎臓の機能障害に加えて、血液凝固系の異常（血液が固まりづらくなり出血傾向が出現する）、呼吸循環機能の低下等の所見も認められ、いわゆる多臓器不全の状態に陥る。この時点ではSFTSを疑わせる症状に加えて死亡または集中治療室（ICU）での治療を要した重症例のみを検査対象としていることから、SFTSの全体像を明らかにするまでにはいたっていなかった。日本におけるSFTSの全体像を明らかにするには今後のSFTSに関する前向きな（前方視的）調査研究が必要であった。

## 3) SFTSの後方視的調査

厚生労働省は2013年1月30日にこの事実を公表した。それと同時にSFTSと考えられる患者の治療経験を有する医師に情報提供を依頼した〔厚生労働省健康局結核感染症課長通知（健感発0130第1号）で症例定義（表2）に合致する患者情報に関して、地

表2 後方視的にSFTSの疫学調査をするために定められたSFTSの症例定義

症例定義 (1-7を満たすもの)
1. 38℃以上の発熱
2. 消化器症状 (嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血のいずれか)
3. 血小板減少 (10万/mm <sup>3</sup> 未満)
4. 白血球減少 (4,000/mm <sup>3</sup> 未満)
5. AST、ALT、LDHの上昇 (いずれも病院の基準値上限こえる値)
6. 他に明らかな原因がない
7. 集中治療を要する/要した、または死亡した

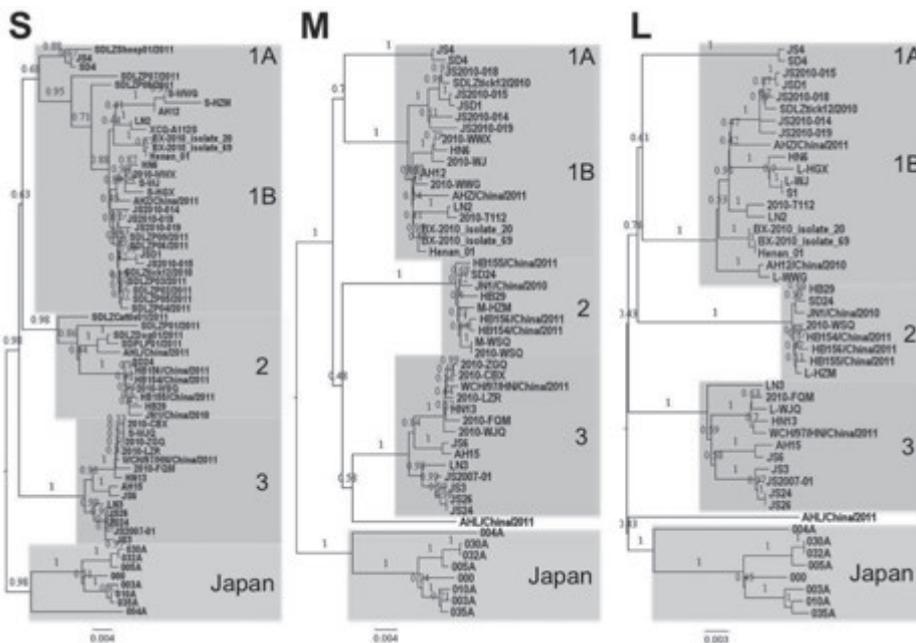


図2 SFTSウイルス日本株および中国株の塩基配列に基づく系統樹解析  
日本株は中国株とは独立したクラスターを形成する。

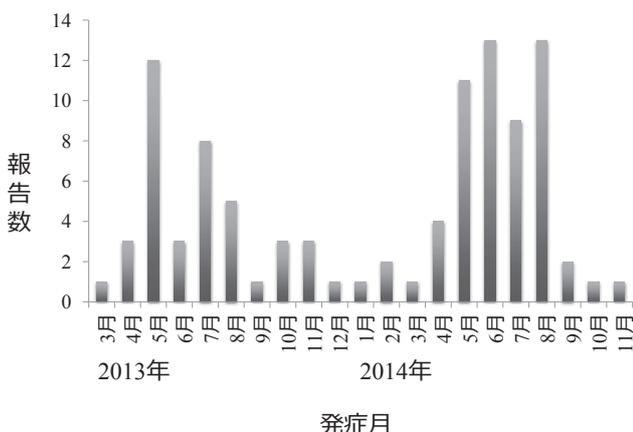


図3 2013年3月から2014年11月までに国立感染症研究所感染疫学センターに報告されたSFTSの月別患者数

方自治体を通じて全国の医療機関にSFTSに関する情報提供の依頼がなされた。その結果、約2ヵ月の間に2012年以前にSFTSと考えられる患者23名の情報が提供され、それと同時にそれらの患者から採取された血清が国立感染症研究所ウイルス第一部に送付された。ウイルス学的検査により、さらに10名の患者がSFTSで死亡または重篤な経過をとって回復していたことが明らかにされた。初めてSFTSと診断された患者およびこれらの10名の患者の情報を解析すると、以下の事項が明らかにされた。

- 1) 西日本に発生している、
- 2) 壮齢・高齢者の方が多い、
- 3) 感染症状に加えて出血傾向や意識障害が認められる、
- 4) 多臓器不全 (特に腎不全) の所見が認められる、
- 5) 骨髓検査が実施された患者5名すべてにおいて血球貪食症候群の所見が認められる、等である<sup>3)</sup>。死亡していたのは11人中6人であった。さらに、患者から分離されたSFTSウイルス

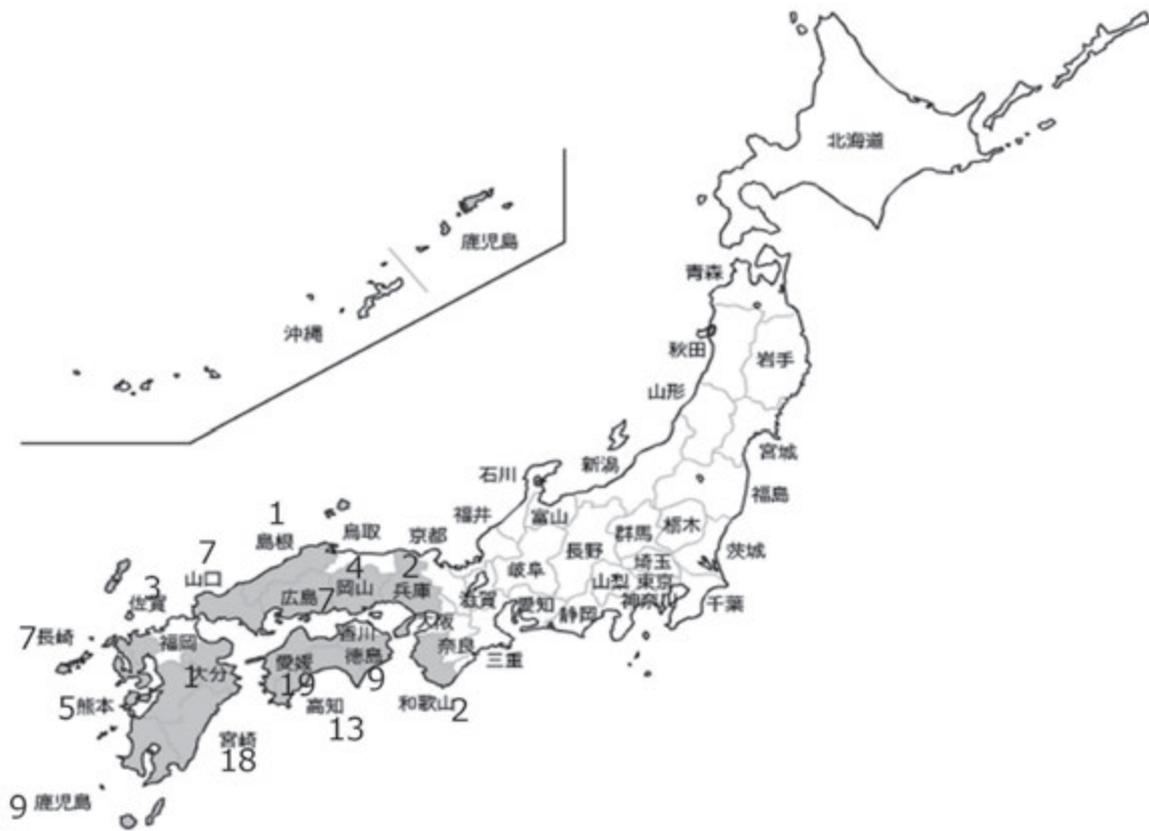


図4 2013年3月から2014年11月までに国立感染症研究所感染症疫学センターに報告されたSFTSの患者の発地域（県）

A) フタトゲチマダニ



B) タカサゴキララマダニ



図5 日本におけるヒトへのSFTSウイルス感染にかかわるフタトゲチマダニ (A) とタカサゴキララマダニ (B)

の塩基配列を決定し、分子疫学的解析を実施したところ、日本株は中国株とは独立したクラスターを形成していることから、日本のSFTSウイルスは中国株とは独立した進化の過程を経て存在していることが示唆された (図2)。

#### 4) 日本におけるSFTSの流行状況 (疫学)

日本におけるSFTSの全体像を明らかにするにはSFTSに関する前向きな (前方視的) 調査研究が必須である。2013年3月には日本全国の地方衛生研究所においてSFTSウイルスの遺伝子増幅検査 (RT-PCR) が実施できる体制が整備された。その結果、2013年3月から12月までの間に40名の患者が、2014年1月から12月までの一年間に約60名の患者が報告されている (図3)。日本における致死率は30%をこえている。国立感染症研究所感染症疫学センターによる集計によると、20歳代から90歳代の患者が確認され、年齢が高くなるほど致死率は高いことが明らかにされつつある。また、流行地は西日本で、2014年には紀伊半島 (和歌山県) でも患者発生が確認された (図4)。患者についていたマダニの種類を調べると、タカサゴキララマダニかフタトゲチマダニが付着していることから、日本においてはこれら2種類のマダニがヒトへのSFTSウイルス感染に重要な役割を担っているものと考えられる (図5)。

## SFTS対策のための今後の課題

上記したように、私たちはSFTSに罹患するリスクから逃れて生活することはできない。しかし、私たちはどこにSFTSウイルスが存在し、ヒトはどのようにSFTSウイルスに感染するのか、といった事項について知見を得つつある。また、SFTSの病理学的解析にかかわる知見が蓄積され、病態生理も明らかにされつつある。疫学的特徴も明らかにされつつある。さらに抗ウイルス薬やワクチンの開発に関する研究も始められており、安全で有効なワクチンが開発され、流行地で生活される方々が将来安心できるようになることが望まれる。それには感染症研究者を含め、感染症対策に責任のある私たち研究者・医師の果たす役割は大きい。

## おわりに

TBEおよびSFTSの日本における発見の経緯について説明したが、ともに主治医が患者の病気がどのような原因であったかを突き止めようとする努力・

熱意を惜しまず、また、検査を担当した研究者の高い知識と技術に基づいて詳細な検査を実施したことが新規ウイルス感染症の発見につながっていることに改めて気づかされた。新規ウイルス感染症の流行が明らかにされて初めて対策が可能となる。その意味においてTBEおよびSFTSの発見は、今後の私たちの研究のあり方に指針を与えてくれる。

## 文献

- 1) Takashima I, Morita K, Chiba M, et al: A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol* 35:1943-1947, 1997.
- 2) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364:1523-1532, 2011.
- 3) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al: The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 209 (6) :816-827, 2014.

若手研究紹介

## Saffold virusの病原性解明 ～ウイルス学および疫学的解析～

姫田敏樹

【要旨】 Saffold ウイルス (SAFV) は、2007年にヒトに感染するカルジオウイルスとして同定されたが、SAFV と各疾患との因果関係はいまだ不明である。SAFVをマウスに接種すると、ウイルス抗原は心臓、脳、脾臓で検出され、マウスカルジオウイルスと同様の臓器向性を示すことが知られている。また、マウスカルジオウイルス誘導性脱髄 (多発性硬化症 (MS) のモデル) には、ウイルス持続感染が不可欠であるが、SAFV も *in vitro* で持続感染することを私たちは明らかにした。本発表では、SAFV の持続感染について紹介するとともに、MS および1型糖尿病を対象とした疫学的調査の現状から、SAFV の病原性を考察した。

**Key Words:** Saffold ウイルス、持続感染

### 1. はじめに

ピコルナウイルス科カルジオウイルス属のウイルスは、これまで“げっ歯類に感染するウイルス”として知られていた。しかし、1981年に不明熱女児の便から分離された未知のウイルスが、2007年にマウスカルジオウイルスであるTheilerウイルス (TMEV) と遺伝的相同性の高いウイルスであることが同定されたことから、ヒトに感染するTMEV様ヒトカルジオウイルスとして報告され、ピコルナウイルス科カルジオウイルス属 *Theilovirus* 種に分類された。そして、報告者のミドルネームから Saffold ウイルス (SAFV) と呼ばれるようになった<sup>1)</sup>。その後SAFVは、おもに上気道炎の咽頭ぬぐい液や胃腸炎の便から検出され、また、SAFVに対する抗体の保有率調査から、ヒトは幼少期にSAFVの初感染を受け、そのほとんどが不顕性感染で経過することが示唆されている。しかし一部では、無菌性髄膜炎<sup>2)</sup> および死亡例を含む脳炎の髄液<sup>3)</sup>、さらには、急性脾炎の便<sup>4)</sup> からもSAFVが検出されている。これらのことから、SAFVは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属のウイルス【エンテロウイルス (おもに胃腸炎や手足口病の原因となるが、まれに重篤な脳炎を起こす。2010年には、中国で876名の死者を出すアウトブレイクが起こっている。) や、コク

サッキーウイルス (おもに手足口病やヘルパンギーナの原因となるが、まれに重篤な脳炎を起こす。1型糖尿病の発症要因のひとつとも考えられている。) など】と同様、脳や脾臓に重篤な病原性を発揮する可能性が危惧される<sup>5)</sup>。またSAFVが同定される契機となったTMEVは、多発性硬化症のマウスモデル作製に用いられるウイルスである。TMEVはマウスマクロファージに持続感染するが、一部、オリゴデンドロサイトに感染が広がり、この溶解感染により漏出する細胞成分が、自己免疫を誘発し脱髄を起こす原因になっていると考えられている (epitope spreading)。SAFVもまた、持続感染能を有するウイルスであることを筆者らは *in vitro* で証明し報告した<sup>6)</sup>。以上のことから、マウスカルジオウイルスと同様に、SAFV感染は自己免疫疾患のトリガーとなっている可能性が考えられる<sup>7)</sup>。しかし、SAFVの詳細な病原性については、疫学的観点からも、ウイルス学的観点からも依然不明である。

そこで筆者らは、SAFV の維持型持続感染にかかわる感染受容体の同定を試みるとともに、MS および1型糖尿病を対象とし、末梢血単核球における SAFV 感染の疫学的調査、ならびに、剖検例における SAFV 抗原の検出を継続的に実施中である。本発表では、SAFV の維持型持続感染について紹介するとともに、MS および1型糖尿病を対象とし

た疫学的調査の現状から、SAFV の神経および臓器に対する病原性を考察した。

## 2. *In vitro*における SAFV の持続感染

SAFVは、培養細胞での分離がむずかしく増殖も遅いことが知られている。筆者らは、異なる条件で培養維持されている2種類のHeLa細胞を用いてウイルス増殖を確認したところ、ウシ胎児血清 (FCS) 添加培地で培養維持したHeLa細胞 (HeLa-N) では、SAFVはよく増殖するのに対し、仔ウシ血清 (CS) 添加培地で培養維持したHeLa細胞 (HeLa-R) では、SAFVの感染は起こるもののその増殖は有意に遅くなることを見出した<sup>6)</sup>。TMEVが培養細胞に持続感染する場合、ウイルス増殖が抑えられ感染細胞と非感染細胞が適度に共存する維持型持続感染の様式をとる<sup>8)</sup> ことから、筆者らは、SAFVの増殖が遅いHeLa-R細胞にSAFVを感染させ、生き残る細胞を培養維持することで、SAFV持続感染系の樹立を試みた。その結果、感染30日後に生存している細胞の溶解液にウイルス抗原が検出され、さらに、感染42日後に24時間で1細胞あたりおよそ5plaque forming unit (PFU) の感染性ウイルス粒子の産生が検出され、SAFVが持続感染しているHeLa-R細胞が確認された<sup>6)</sup>。

TMEVの*in vitro*持続感染は、抗IFN- $\beta$ 抗体処理により破綻する維持型持続感染である<sup>8)</sup> ことから、このSAFV持続感染系についても、抗IFN- $\beta$ 抗体処理を施したところ、予想に反して持続感染は破綻することなく維持されることが観察された。そこで、SAFVに対するHeLa細胞の感受性の違いの原因であった血清の違いに着目し、樹立されたSAFV持続感染HeLa-R細胞を、高感受性HeLa-N細胞の培養条件であるFCS添加培地で培養維持したところ、培養開始から2週間ですべての細胞にウイルス抗原が検出され、持続感染が破綻することが確認された<sup>6)</sup>。これらの結果から、両ウイルスの持続感染は異なった機序でそれぞれ成立していることが示唆された。

そこでつぎに、FCS添加培地での培養によりSAFV感染受容体が高発現する可能性に着目し、HeLa-NとHeLa-Rにおける感染受容体の発現比較を試みた。ただし、今現在、SAFVの感染受容体は同定されていないことから、SAFVが吸着する細胞表面の分子をウイルス結合アッセイにより比較した。その結果、HeLa-Nに吸着するウイルス量は、HeLa-Rに吸着するウイルス量と比較して有意に多いことが確認された<sup>6)</sup> (図1)。さらに、両細胞に

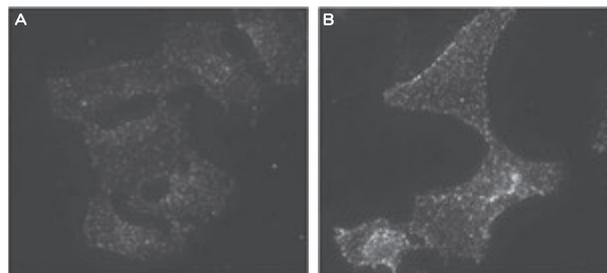


図1 ウイルス結合アッセイ

固定した細胞にウイルスを吸着させたあと、抗SAFV抗体により免疫染色。低感受性のHeLa-R細胞 (A) と比較して、高感受性のHeLa-N細胞 (B) では、ウイルス結合量が著しく多いことが確認された。

SAFVの感染性cRNAをトランスフェクションした場合に産生されるウイルス量に有意な差はないことから、感染成立後のウイルス産生過程に依存したものではないことが示された<sup>6)</sup>。これらの結果から、SAFVの持続感染は、感染受容体の細胞表面における発現密度に依存した維持型持続感染であることが示唆された。

## 3. SAFV感染の疫学的調査(神経病原性)

SAFVの神経病原性ならびに自己免疫疾患との関係を解析する目的で、MSを含む脱髄疾患16例、パーキンソン病を含む神経変性疾患4例、無菌性髄膜炎を含む炎症性疾患21例、その他9例を対象に、RT-PCRにて髄液中のSAFV遺伝子 (5' UTR) の検出を試みた。しかしながら、いずれからもSAFV遺伝子は検出されなかった。TMEVの場合、持続感染細胞はマクロファージであることから、本解析においても解析材料を末梢血単核球 (PBMC) に変更し、MSを含む脱髄疾患30例、健康人5例における解析を追加したところ、1例のみではあるがSAFV遺伝子 (5' UTR) が検出された。1年後、このSAFV遺伝子陽性症例のPBMCにおけるSAFV感染を再度解析したところ、同じ配列のSAFV遺伝子が検出され、SAFVの持続感染が強く示唆された。しかし、カプシド蛋白VP1のコード領域は検出することができず、遺伝子型を同定するにはいたらなかった。さらに、対象患者死亡により、さらなる追跡調査は不可能であった。陽性例は1例のみであるため、SAFV感染と疾患の因果関係は不明である。しかし、SAFV持続感染を疑わせる貴重な症例であり、さらなる解析が必要であると考えられる。

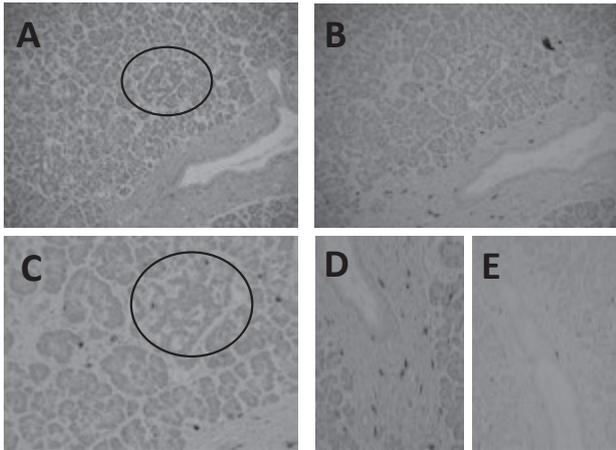


図2 膵臓（1型糖尿病）における抗SAFV抗体染色性

A：HE染色。ごく少数の膵島が残存する（赤円）。強い炎症細胞浸潤は認められない（ $\times 200$ ）。B、C：抗SAFV抗体による免疫染色。膵管周囲の間質に陽性細胞が観察される。膵島内の陽性細胞はごく少数である（赤円）。（B： $\times 200$ 、C： $\times 400$ ）。D、E：抗SAFV抗体（D）と抗CD68抗体（E）の免疫染色の対比。陽性細胞の主体はマクロファージと考えられる（D、E： $\times 400$ ）。

#### 4. SAFV感染の疫学的調査(膵臓病原性)

つぎに、SAFVの膵臓に対する病原性ならびに自己免疫疾患との関係を解析する目的で、1型糖尿病（1例）および緩徐進行型1型糖尿病（1例）と診断された剖検例のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）膵臓組織切片をウサギ抗SAFV-3抗血清を用いて免疫染色し、ウイルス抗原の検出を試みた。対照として、糖尿病と診断されていない剖検例2例および2型糖尿病18例のFFPE膵臓組織切片を用いた。

1型糖尿病および緩徐進行型1型糖尿病の剖検例FFPE膵臓組織切片両者において、強い炎症細胞浸潤は認められないものの、抗SAFV-3抗血清による免疫染色で膵管周囲の間質に多くの抗原陽性細胞が観察され、膵島内にも少数の陽性細胞が観察された（図2 A-D）。抗CD68抗体の染色性による免疫染色との対比から、これらの陽性細胞の主体はマクロファージであると考えられた（図2 E）。一方、対照として用いた2型糖尿病18例および非糖尿病2例の剖検例においては、これらの特徴的な染色性はまったく認められず（図3）、SAFV感染は1型糖尿病に特異的である可能性が考えられた。また、TMEVの*in vivo*における持続感染細胞はマクロファージであることから、本結果からもSAFVとTMEVの類似の細胞親和性が示唆された。さらに、1型糖尿病剖検例は、

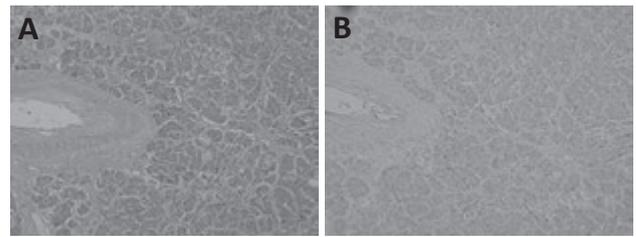


図3 膵臓（2型糖尿病）における抗SAFV抗体染色性

A：HE染色。膵島が散在。炎症細胞浸潤は認められない（ $\times 200$ ）。

B：抗SAFV抗体による免疫染色。陽性細胞は観察されない（ $\times 200$ ）。

19歳時に1型糖尿病と診断され、44歳で亡くなっていることから、本剖検例におけるウイルス抗原検出は、*in vivo*におけるSAFV持続感染の可能性を示唆するものであり、分子相同性（molecular mimicry）や、あるいはエピトープ拡大（epitope spreading）等の自己免疫疾患のトリガーとなっている可能性も考えられる。

そこで、1型糖尿病21例、2型糖尿病14例、および、型不明糖尿病20例の末梢血単核球を対象とし、RT-PCRにてSAFV遺伝子（5' UTR）の検出を試みた。その結果、1型糖尿病から2例、2型糖尿病から1例、および、型不明糖尿病から2例の陽性例が確認された。免疫組織学的解析からは、1型糖尿病に特異的な感染である可能性が考えられたが、RT-PCRの結果からその傾向を確認することはできなかった。しかし、流行性の季節性感染を検出している可能性も否定できないため、結論にいたるには継続したより大規模な調査が必要である。

#### 5. まとめ

SAFVはTMEV同様、持続感染能をもつウイルスであり、*in vivo*では組織球に持続感染している可能性が示された。MSを対象にした解析からは、SAFV持続感染の可能性が示唆され、さらに免疫組織学的解析からは、1型糖尿病と密接に関連している可能性が示された。しかし、いずれの結果も少数例の解析に留まっており、直接的な持続感染の証拠もいまだ得られていないことから、SAFVの生体での持続感染と自己免疫疾患の関係を明らかにするためには、引き続きより大規模な調査を行う必要がある。

また、SAFVの持続感染を規定する感染受容体の

同定は、より詳細な持続感染機序の解明、ならびに新たなウイルス誘導性自己免疫疾患動物モデル作出につながる重要なテーマであると考えられる。

## 6. 謝辞

本研究を実施するにあたり、SAFV臨床分離株および抗SAFV抗血清を分与いただきました国立感染症研究所ウイルス第二部 清水博之先生、高知県衛生研究所 細見卓司先生（現職：高知県食肉衛生検査所）、神経疾患解析にかかわる臨床検体収集にご協力いただきました東北大学大学院神経内科学 西山修平先生、三須建郎先生、中島一郎先生、藤原一男先生、青木正志先生、国立病院機構米沢病院神経内科 高橋利幸先生、東北厚生年金病院神経内科 藤盛寿一先生、国立精神神経医療研究センター病院 糸山泰人先生、九州大学大学院成長発達医学分野（小児科）石崎義人先生、原寿郎先生、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 中村龍文先生、糖尿病解析にかかわる臨床検体収集にご協力いただきました仙台市立病院病理診断科 長沼廣先生、公立刈田総合病院 村山晴喜先生、金沢医科大学医学部臨床病理学講座 野島孝之先生、実験計画から実施にいたるあらゆる面でサポートいただきました金沢医科大学医学部微生物学講座 大原義朗先生、村木靖先生、大桑孝子先生に深く御礼申し上げます。

## 文献

- 1) Jones MS, Lukashov VV, Ganac RD, et al: Discovery of a novel human picornavirus in a stool sample from a pediatric patient presenting with fever of unknown origin. *J Clin Microbiol* 45: 2144-2150, 2007.
- 2) Himeda T, Hosomi T, Asif N, et al: The preparation of an infectious full-length cDNA clone of Saffold virus. *Virology* 43: 110, 2011.
- 3) Nielsen AC1, Böttiger B, Banner J, et al: Serious invasive Saffold virus infections in children, 2009. *Emerg Infect Dis* 18 (1) :7-12, 2012.
- 4) 宮垣知史、伊藤陽里、阪上智俊：Saffold virusが検出された重症急性膵炎の2歳男児例、日本小児感染症学会総会・学術集会プログラム・抄録集 44：307, 2012.
- 5) Himeda T, Ohara Y : Saffold virus, a novel human cardiovirus with unknown pathogenicity. *J Virol* 86: 1292-1296, 2012.
- 6) Himeda T, Hosomi T, Okuwa T, et al: Saffold virus type 3 (SAFV-3) persists in HeLa cells. *PLoS One* 8 (1) :e53194, 2013.
- 7) Himeda T, Okuwa T, Muraki Y, et al: Possibility of neuropathogenesis of Saffold virus suggested from the in vitro virus persistence. *J. Clin. Exp. Neuroimmunol* 4:163-164, 2013.
- 8) Himeda T, Okuwa T, Muraki Y, et al: Cytokine/chemokine profile in J774 macrophage cells persistently infected with DA strain of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) . *J. Neurovirol* 16:219-229, 2010.

若手研究紹介

## 多発性硬化症における免疫セマフォリンSema4 ～疾患バイオマーカーとしての役割～

甲田 亨、奥野龍禎、南波明子、高田和城、  
オノラ ジョセフ、中辻裕司、望月秀樹

**【要旨】** 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）における治療の第一選択薬はIFN- $\beta$ であるが、約1/3で治療抵抗性を示す。IFN- $\beta$ の治療効果を予測するようなバイオマーカーは確立されていない。われわれは免疫セマフォリンSema4Aが約3割のRRMS患者の血清中で上昇しており、Sema4A高値MS患者がIFN- $\beta$ 治療抵抗性を示す傾向にあることを明らかにした。さらにMS動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）においてもIFN- $\beta$ 治療に加えてSema4Aを投与するとIFN- $\beta$ の治療効果が阻害されることを確認した。このことからSema4AはMSにおけるIFN- $\beta$ 治療選択バイオマーカーとなる可能性がある。

**Key Words:** 多発性硬化症、Sema4A、バイオマーカー、IFN- $\beta$ 治療抵抗性

### はじめに

多発性硬化症（MS）は中枢性脱髄疾患の一つで、多彩な神経症状が再発と寛解を繰り返す自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。若年女性に発症が多く、発症は白人に多いとされているが、近年わが国でも患者数が増加してきており、社会的に大きな損失をもたらしている。その病態には不明な点も多いが、ミエリン反応性T細胞が重要な役割を果たしていると考えられている<sup>2)</sup>。

現在、わが国におけるMSの第一治療選択薬はinterferon-beta（IFN- $\beta$ ）であるが、約1/3の患者はnon-responderである。一方で近年、FingolimodやNatalizumabが使用可能となり、MSの治療選択肢が広がってきている。しかし、現状ではIFN- $\beta$ をはじめこれらの薬剤の治療効果を事前に予測する有用なバイオマーカーは確立されておらず、治療選択バイオマーカーの開発が急務となっている。

IFN- $\beta$ 治療に対し治療抵抗性を示すもしくはかえって増悪することが知られ、“non-responder”と呼ばれ大きな問題となっている<sup>3)</sup>。

一方で2011年にリンパ球のS1P受容体の機能的antagonistでcentral memory T細胞の二次リンパ組織からの移動を阻害するFingolimodがわが国で承認され使用可能となった。また、リンパ球の接着因子である $\alpha 4$ インテグリンに対するモノクローナル抗体でリンパ球の血管内皮細胞への接着を阻害するNatalizumabも2014年に使用可能となり、ほかにもさまざまなDMDの臨床治験が行われ、近年MSの治療選択肢は大きな広がりをみせている。このことから、今後は個々の患者に応じたオーダーメイド医療が必要と考えられる。この個々の患者に応じたオーダーメイド医療を行うには治療選択バイオマーカーが必須となるが現状ではIFN- $\beta$ や新規DMDに対し治療前にその治療効果を予測するようなバイオマーカーは確立されておらず、大きな課題となっている。

### 多発性硬化症治療の現状

IFN- $\beta$ はMSで初めての疾患修飾薬（disease modifying drug DMD）で現在でも第一選択薬とされている。しかしながら、MSの約1/3の症例では

### 免疫セマフォリンSema4A

セマフォリン（Semaphorin）は手旗信号“semaphore”を語源とし従来発生の過程における神経成長円錐の伸長方向を決定する神経軸索ガイダ

ンス因子として同定された分子群である<sup>4)</sup>。セマフォリン分子群はこれまで約30種類程度のメンバーが同定され、膜型と分泌型の2種類の蛋白質が存在する。これらはSemaドメインと呼ばれるファミリー間で共通の細胞外領域をもち、Semaドメインに続くC末端領域の構造上の違いから、さらに8つのサブクラスに分類される<sup>5)</sup>。セマフォリンは神経軸索ガイダンス因子として同定された分子群であるが、それ以外にも器官形成、悪性腫瘍の浸潤・転移、血管新生にも影響を及ぼしていることが示され、さらに免疫系においても重要な機能を有することが明らかとなってきた。この免疫系で機能するセマフォリンに対しては“免疫セマフォリン”というあらたな概念が提唱され広く受け入れられている。

Sema4Aは免疫系に関与していることが明らかとなった2番目のセマフォリン分子で、セマフォリンファミリーのなかではIV型の膜型セマフォリンになる。Sema4Aも神経成長円錐のガイダンスに加えて血管新生やvascular endothelial growth factor (VEGF) を介した内皮のmigrationといった血管系、網膜色素上皮細胞の機能や生存の制御にも関与している<sup>6)</sup>。免疫系においてSema4Aはおもに樹状細胞に発現している。Sema4AはT細胞-樹状細胞間相互作用に重要な役割を果たし、T細胞の活性化やTh1の分化を促進に関与することが知られている。

### MSにおけるSema4A

このようにSema4Aはヘルパー T細胞の制御において重要な役割を果たしていることから、ヘルパー T細胞がその病態に重要な役割を果たしているMSにおいても関与していると考えられている。事実、MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) マウスに抗Sema4A抗体を投与することで抗原特異的なT細胞の産生を抑制しEAEの症状を改善させることが明らかになっている<sup>7)</sup>。このことからわれわれは再発寛解型MS (relapseing-remitting MS, RRMS) 患者に対しサンドイッチELISA法を用いて血清中のSema4Aの測定を行った。するとRRMSやclinically isolated syndrome (CIS) では血清Sema4Aがほかの神経疾患 (other neurological diseases, OND) にくらべ優位に上昇していることが明らかとなった<sup>8)</sup> (図1)。この血清Sema4Aの上昇はMS患者全体の約3割程度でみられIFN- $\beta$  治療前後で大きな変化は認められなかった。さらにMS患者をSema4A高値群とSema4A低値群に分け比較

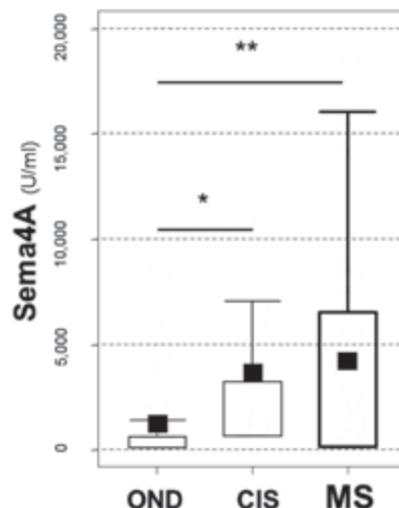


図1 MS患者血清中のSema4A

MS、CIS、ONDを対象に患者血清をサンドイッチELISA法を用いて測定。ONDにくらべMS、CISでは血清Sema4Aが高値である。このSema4Aの上昇はMS患者の約3割程度で認められる。(文献<sup>8)</sup>より引用)

検討を行うとSema4A高値群が低値群にくらべより重症であることが明らかとなった (図2)。さらにIFN- $\beta$  治療群での比較ではこの重症度の差はより大きい結果となった。このことから、Sema4A高値MS患者はSema4A低値MS患者にくらべより重症であり、IFN- $\beta$  治療抵抗性となる可能性があることが示唆された。このことからSema4AはMSにおけるIFN- $\beta$  治療効果予測の有用なバイオマーカーとなる可能性が考えられた。

### EAEにおけるSema4AとIFN- $\beta$ 治療抵抗性との関連の検証

前述のようにSema4A高値MS患者はIFN- $\beta$  治療抵抗性となる傾向であった。そこでつぎにMS動物モデルであるEAEを用いてIFN- $\beta$  治療抵抗性とSema4Aとの関連について検証を行った。EAEマウスに対し①コントロール群、②IFN- $\beta$  単独治療群、③リコンビナントSema4A-Fc投与群、④+IFN- $\beta$  治療+リコンビナントSema4A-Fc 投与群に分け検討を行うと、IFN- $\beta$  単独治療群ではEAEの症状は改善されるが、リコンビナントSema4A-Fcを投与するとIFN- $\beta$  治療効果が阻害されることが明らかとなった<sup>9)</sup> (図3)。リンパ節からCD4陽性T細胞を採取しMOGペプチドで再刺激し抗原特異的なIFN- $\gamma$ 、IL-17の産生を測定し、末梢におけるTh1、Th17の

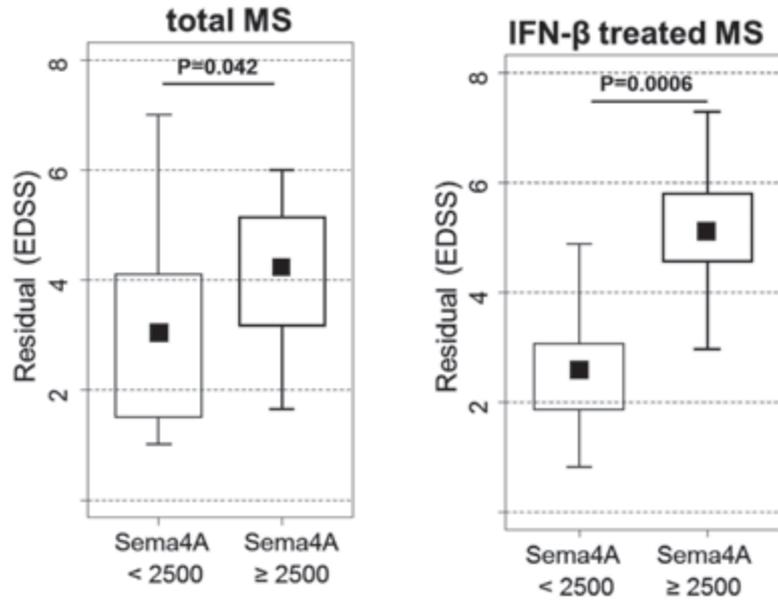


図2 Sema4A高値MS患者とSema4A低値MS患者との比較

(a) MS患者をSema4A高値群 (Sema4A $\geq$ 2500 U/ml) と低値群 (Sema4A<2500 U/ml) とで比較した。Sema4A高値群は低値群にくらべより重症となる傾向である。(b) IFN- $\beta$  治療群で比較するとその差はより顕著となり、Sema4A高値とIFN- $\beta$  治療抵抗性に相関が認められる。(文献<sup>8)</sup> より引用)

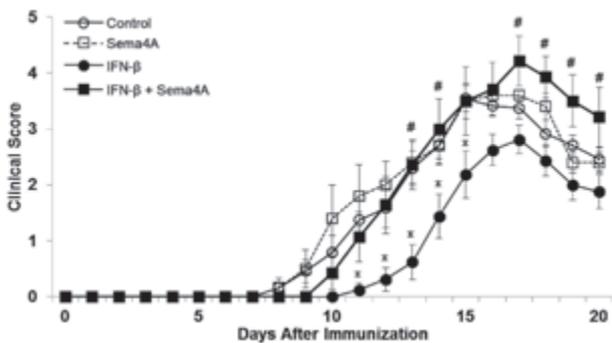


図3 EAEにおけるSema4AとIFN- $\beta$  治療抵抗性の検証

MOG35-55で誘導したEAEマウスに対し①コントロール群、②IFN- $\beta$  単独治療群、③リコンビナントSema4A-Fc投与群、④IFN- $\beta$  治療+リコンビナントSema4A-Fc投与群とに分け検討を行った。IFN- $\beta$  単独治療群では症状の改善を認めるが、IFN- $\beta$  治療に加えてリコンビナントSema4A-Fcを投与するとIFN- $\beta$  の治療効果が阻害される。(文献<sup>9)</sup> より引用)

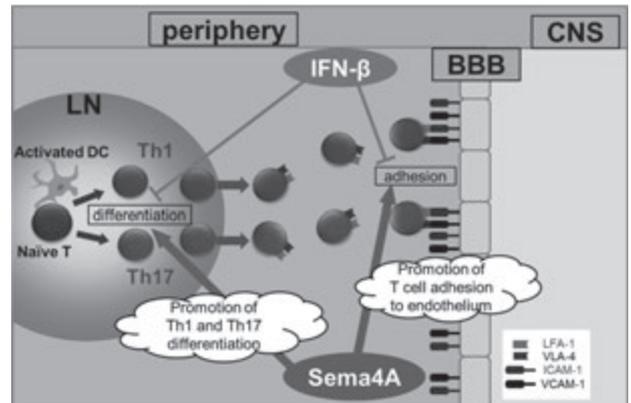


図4 MS・EAEにおけるSema4AとIFN- $\beta$  治療との相関  
動物実験からはSema4AはIFN- $\beta$  によるTh1、Th17の分化を抑制し、T細胞の血管内皮細胞への接着を増強しており、IFN- $\beta$  治療抵抗性の要因の一部と考えられた。

分化についての検証を行うとIFN- $\beta$  単独治療群ではTh1、Th17の分化が抑制されていたが、そこにSema4Aが加わるとその効果が打ち消されることが明らかとなった。また、血管内皮細胞のcell lineであるbEnd3細胞にMOG反応性T細胞を載せ内皮細胞に対するT細胞の接着を評価すると、リコンビナントSema4A-FcでbEnd.3細胞を刺激するとIFN- $\beta$  の有無にかかわらずT細胞の内皮への接着を亢進さ

せることも明らかとなった。

以上のことからMSの動物モデルにおいてもヒトでの結果と同様にSema4AとIFN- $\beta$  治療抵抗性の相関が示され、Sema4AがIFN- $\beta$  による末梢でのTh1、Th17の分化抑制効果を阻害することおよびT細胞の内皮への接着を亢進させることがIFN- $\beta$  治療抵抗性の要因の一部となっていると考えられた(図4)。

## 文献

- 1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al: Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 938-952, 2000.
- 2) McFarland HF, Martin R : Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 8: 913-919, 2007.
- 3) Rio J, Nos C, Tintore M, et al: Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 59: 344-352, 2006.
- 4) Luo Y, Raible D, Raper JA : Collapsin: a protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. *Cell* 75: 217-227, 1993.
- 5) 高松漂、熊ノ郷淳 : 自己免疫性疾患の病態形成に関わる細胞・分子と臨床応用 セマフォリンと自己免疫、日本臨床免疫学会誌 28: 327-332, 2005.
- 6) Toyofuku T, Nojima S, Ishikawa T, et al: Endosomal sorting by Semaphorin 4A in retinal pigment epithelium supports photoreceptor survival. *Genes Dev* 26: 816-829, 2012.
- 7) Kumanogoh A, Marukawa S, Suzuki K, et al: Class IV semaphorin Sema4A enhances T-cell activation and interacts with Tim-2. *Nature* 419: 629-633, 2002.
- 8) Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, et al: Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN-beta therapy in multiple sclerosis. *J Immunol* 188: 4858-4865, 2012.
- 9) Koda T, Okuno T, Takata K, et al: Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. *J Neuroimmunol* 268: 43-49, 2014.

## 特別講演

## 血管留置カテーテル感染防止対策について

野田 洋子

**【要旨】** 血管留置カテーテルは特に重篤な状態の患者において不可欠な医療処置となっている。特に中心静脈カテーテルは患者の救命にも貢献しているが、合併症としての血流感染は、しばしば患者の予後を悪化させる原因にもなりうる。このため、カテーテル感染防止対策の重要性は近年ますます高まっており、感染防止のための新技術の開発とともに感染防止対策ガイドラインがさまざまな国や組織から発表されている。カテーテル感染予防のためには、挿入時の衛生管理の徹底とともに、挿入後の継続的な衛生管理も重要である。血管留置カテーテルは、現代の医療において非常に頻度の高い手技となっており、感染症をはじめとする合併症防止のため、全病的な取り組みが必要である。

**Key Words:** 血管留置カテーテル、中心静脈カテーテル、血流感染症、衛生管理、感染防止対策ガイドライン

## 1. はじめに

血管留置カテーテルは現代の医療には不可欠な医療処置であり、数多くの患者の治療に使用されている。特に中心静脈カテーテルは重症患者の治療の補助としてしばしば利用され、患者の救命にも貢献している。一方で感染症、特に頻度の高い血流感染症を合併した場合には、重篤な基礎疾患を有する患者ほど、予後の悪化をきたす原因となる。このため、血管留置カテーテル感染防止対策の重要性は近年ますます高まっており、各国から感染防止対策のためのガイドライン<sup>1-3)</sup>が発表されている。わが国においても、それらを基準として感染制御チーム（ICT）を中心として積極的に感染対策の見直しや改善が進められている。

## 2. 血管留置カテーテルの種類と感染症(表1)

血管留置カテーテルは補液、薬剤、栄養、血液製剤の投与、血行動態モニタリング、採血のためのアクセスなどを目的として挿入される。カテーテルの種類としては、挿入する血管別に、中心静脈カテーテル、末梢動脈カテーテル、末梢静脈カテーテルに大きく分類される。このうち非トンネルタイプ中心

静脈カテーテルは最も使用頻度が高く、血管留置カテーテル関連血流感染症（以下、Intravascular Catheter-related Blood Stream Infection; CRBSI）のおもな原因ともなっており、感染対策において最も注意が必要である。また、発生頻度はやや低くなるものの、末梢静脈カテーテルも菌血症の原因となり、同じく衛生管理の徹底が必要である。

## 3. 血管留置カテーテル関連血流感染症（CRBSI）の発生メカニズム(図1)

CRBSIの多くは、血管内に挿入されたカテーテルへの菌のコロナイゼーションを発端とし、最終的に菌血症にいたる。菌の侵入経路としては、①カテーテル挿入部位の汚染、②輸液ルートのハブの汚染、③輸液製剤の汚染、などがあげられる。①はおもに挿入時の感染対策、②および③はおもに挿入後の感染対策の徹底により、汚染を最小限にとどめることが感染症発症防止につながる。

## 4. 中心静脈カテーテルの感染防止対策(表2)

中心静脈カテーテル（Central Venous Catheter；CVC）は、CRBSIの発生頻度が最も高い。米国では2002年には年間25万件発生し、死亡率は1996年の

表1 血管留置カテーテルの種類とカテーテル感染に関する特徴

カテーテルの種類	カテーテル感染に関する特徴
末梢静脈カテーテル	長期使用になると静脈炎
末梢動脈カテーテル	感染リスクは比較的低い
非トンネルタイプ中心静脈カテーテル	大部分のCRBSIの原因になる
肺動脈カテーテル	血流感染発生率はCVCと同レベル
末梢挿入型中心静脈カテーテル (PICC)	非トンネルタイプのCVCより感染率は低い
完全埋め込み型ポート (中心静脈ポート)	CRBSIのリスクは最も低い

(文献<sup>1)</sup> より一部改変)

表2 中心静脈カテーテル感染防止対策

挿入時 (挿入前を含む)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・手指衛生、無菌操作</li> <li>・カテーテルの挿入部位 (鎖骨下静脈が低感染リスク)</li> <li>・挿入部位の皮膚の衛生管理・消毒</li> <li>・カテーテルのルーメン数 (少ないほど低感染リスク)</li> <li>・高度無菌バリアアプリコーション</li> <li>・適切なカテーテルの固定</li> </ul>
挿入後	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不要なカテーテルの早期抜去</li> <li>・カテーテル刺入部、輸液ルートおよび輸液製剤の取り扱い時の無菌操作 (手指衛生を含む)</li> <li>・カテーテル刺入部観察と適切なドレッシング材の使用</li> <li>・点滴セットの定期的な交換</li> </ul>

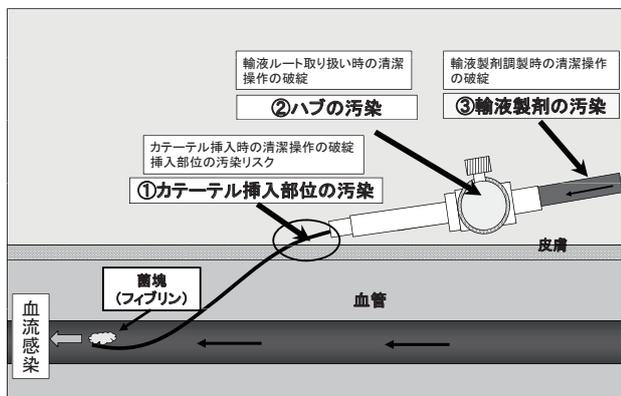


図1 血管留置カテーテル関連血流感染症の微生物の侵入経路とおもな原因

7.6%から2008年には5.9%に減少しているものの、決して低くはない<sup>4)</sup>。CRBSI防止のためには、カテーテル挿入時および挿入後の徹底した衛生管理が重要である。

1) 挿入時の感染防止対策 (カテーテル挿入部位の汚染防止対策)

①手指衛生、無菌操作

手指衛生、無菌操作は、CRBSIのリスクを下げる最も重要な感染対策である。たとえば、カテーテルを挿入する場合、入れ替える場合、ドレッシング交換などの管理の場面で手指衛生、無菌操作を徹底す

る必要がある。CVCは無菌の血管内に長期に挿入するクリティカル器材であり、手指衛生をしっかりと行い、滅菌手袋を装着し厳重な無菌操作で取り扱わなければならない。

②カテーテル挿入部位の選択

CVC挿入部位では、鼠径部 (大腿静脈)、内頸静脈、鎖骨下静脈の順に感染率が高い<sup>5,6)</sup>。したがって最も感染率の低い鎖骨下静脈への挿入が推奨されている<sup>1,3,4)</sup>。また鎖骨下静脈はほかの部位とくらべて、挿入後の違和感も少なく、患者の満足度も高い。一方鎖骨下静脈挿入のデメリットとしては、機械的合併症 (気胸、鎖骨下動脈穿刺、鎖骨下静脈裂傷、鎖骨下静脈狭窄、血胸、血栓、空気塞栓、等) のリスクが高いことあげられる。このため、重篤な患者ほど安全性が重視され、鼠径部や内頸静脈が選択されることも多いが、機械的合併症リスク、患者の満足度および感染リスクを慎重に評価検討したうえで、患者にとって最良の方法を選択していくことが望ましい。また合併症リスクを最小限にするためのさまざまな取り組みが、医療安全対策の視点から行われつつある<sup>7,8)</sup>。

③カテーテル挿入時の皮膚の消毒

カテーテル挿入部位の皮膚消毒については、ドレッシング交換時も含めて、0.5%をこえる濃度のクロルヘキシジンを含むアルコール製剤 (CHGアル

コール)の使用がガイドライン上推奨されている<sup>9,10)</sup>。CHGアルコール製剤はカテーテルへの菌定着あるいはCRBSI発生率が低いことが報告されているが、その要因として、消毒効果が発揮されるまでの時間が短く、さらに抗菌作用の持続性があげられる。わが国で広く用いられている10%ポビドンヨードについては、消毒効果が発揮されるまで塗布後2分以上の接触時間が必要であり、その時間が守られていないことが多い。消毒前の皮膚の汚染除去も重要であり、カテーテル挿入前に可能であればシャワー浴や清拭を行い、有機物を含む汚れを取り除くことにより、消毒効果を発揮させることにつながる。

#### ④CVCのルーメン数

ルーメン数が多くなるほど、カテーテル感染のリスクが上昇するため、患者の管理に必要な最小限のルーメン数のCVCを使用することが重要である。臨床現場では、のちに使用するかもしれないという医療者側の安心感のために多数のルーメン数をルチーンで挿入していることがしばしばあるが、マルチルーメンのカテーテルはシングルにくらべてCRBSIの発生率は高くなる<sup>11,12)</sup>。したがって「患者に必要な最小限のルーメン数」のカテーテルを選択することを原則とすべきである。

#### ⑤高度無菌バリアプリコーション

高度無菌バリアプリコーション(Maximal Sterile Barrier precaution:以下MSBP)は、カテーテル挿入時に、滅菌ガウン、滅菌手袋および帽子着用、全身を覆うガウン、頭から足まで全身を覆う滅菌ドレープを使用する手技である。挿入時に確実に実施することにより、血流感染のリスクが減少したと示されている<sup>13)</sup>。CVCや末梢静脈挿入型中心静脈カテーテル(PICC)挿入時、ガイドワイヤーを用いたカテーテル交換時に実施する。MSBPを確実に実施するために、必要物品のセット化を考慮すべきである。また、

#### ⑥カテーテルの固定および衛生管理

カテーテル固定のための皮膚縫合は、正常な皮膚のバリア機能を破たんさせ、細菌の侵入経路となりうる。縫合に伴う血液が付着したままフィルム剤で密封することにより、適度な湿潤環境と血液の成分が挿入部位での細菌増殖を促す原因となる。したがって、縫合数を可能な限り減らす、または縫合しないために無縫合性固定器具の使用を検討する<sup>14)</sup>。

## 2) 挿入後の感染防止対策

### ①カテーテルの早期抜去

カテーテルの挿入期間が長期になればなるほど、

CRBSIが発生するリスクは高くなる。したがって、血管留置カテーテルは不要となったら早期に抜去することが原則である。中心静脈栄養は、感染リスクが高く、早期の経腸栄養への移行など、栄養サポートチームなどの多職種との連携をとりながらカテーテル早期抜去を目指す必要がある。

### ②輸液ルートおよび輸液の取り扱い時の無菌操作

カテーテル挿入後の細菌の侵入経路として輸液ルートのハブや輸液製剤の汚染があげられる(図1)。ハブは、通常患者の皮膚やリネン、環境に直接接触しておりハブの表面は常に汚染されている。したがって、薬液をハブから注入する際には、手指消毒をしっかりと行ったあとに、アルコール綿で擦りながら消毒する必要がある<sup>1)</sup>。当院では、1回目はアルコール綿で消毒しつつハブ表面の汚染を取り除き、2回目はアルコール綿の違う面で消毒を確実にを行うことを指導している。薬液は、汚染した環境での輸液製剤の調製あるいは汚染した手指で薬液が汚染されることにより発生する。したがって、点滴調製台の衛生管理また職員の手指衛生が重要である。

### ③カテーテル刺入部観察とドレッシング管理

カテーテルの刺入部は通常滅菌ドレッシングで固定され、管理される。適切なカテーテル管理の徹底およびカテーテル感染の早期発見のため、刺入部は継続的に観察し、記録する必要がある。また、観察は刺入部のみだけでなく、滅菌ドレッシング材の剥がれ、発赤、発汗、かぶれなどの有無を確認し、問題があればすぐに適切な被覆材(ガーゼ、滅菌ドレッシング材、ガーゼ付ドレッシング剤など)に変更する。カテーテル挿入時の血液汚染は感染の原因となるため、止血確認後なるべく早期に取り除き、刺入部皮膚の清浄化を行う。また、カテーテル挿入部位になんらかの異変または不快感が出現した場合は、すみやかに医療者に報告するように患者に指導する<sup>1)</sup>。

### ④輸液セットの交換

輸液セットの交換は、2011年CDCガイドライン<sup>1)</sup>の改訂に伴ない、血液、血液製剤または脂肪乳剤、経静脈栄養を受けていない患者では連続して使用している輸液セットは7日ごとまで延長できるという表現に変更された。これにより、各現場では業務負担の軽減やコスト削減を理由に輸液セットの交換を7日に1回に変更した施設も少なくはない。一方、ガイドラインでは抗菌カテーテル(日本では薬事法で許可されていない)の使用や、微生物増殖を促進する輸液(例:静脈栄養輸液、または血液製剤)が使用されていない場合と限定されている。ガイドライ

表3 末梢静脈カテーテル感染防止対策

挿入時 (挿入前を含む)	手指衛生、清潔操作 カテーテルの挿入部位 (上肢が低感染リスク) 挿入部位の皮膚の衛生管理・消毒 (皮膚の前処置は70%アルコール、ヨードチンキまたはグルコン酸クロルヘキシジナルアルコール製剤も推奨されている <sup>1,15)</sup> )
挿入後	不要なカテーテルの早期抜去: 長期になる場合はPICCやCVポートの使用を検討 カテーテル刺入部、輸液ルートおよび輸液製剤の取り扱い時の無菌操作 (手指衛生を含む) カテーテル刺入部観察と適切なドレッシング材の使用 点滴セットの定期的な交換

ンを自施設の都合に合わせ解釈するのではなく、業務負担やコスト以上に感染防止対策が重要であることを認識し、必要な感染対策を行うべきである。

#### ⑤サーベイランス

サーベイランスとは疾病の発生状況を正確かつ継続的に調査することであるが、自施設の感染症の発生状況の確認および感染防止対策の客観的評価のために、感染症サーベイランスが実施される。中心静脈関連血管内留置カテーテル関連血流感染 (CLABSI) サーベイランスは、重要な医療器具関連感染症サーベイランスとしてわが国においても多くの施設で実施されている。また、わが国で行われている全国規模のサーベイランス調査 (日本環境感染学会や厚生労働省が主催する事業など) に参加することにより他施設との比較評価を行うことができる。ただし、サーベイランスは感染率を算出することだけが目的ではなく、日常的なカテーテル管理方法の評価およびフィードバックなど、感染率を下げるための感染管理技術の向上もその目的となっている。

### 5. 末梢静脈カテーテルの感染防止対策 (表3)

末梢静脈カテーテル (PVC) の感染率はCVCより低値ではあるが、臨床現場において使用頻度が高く、静脈炎が血液感染の原因になる場合がある。特に、静脈炎を発生しやすい薬液としては強酸性あるいはアルカリ性薬液、高浸透圧薬、抗がん剤などがあげられる。PVCは4日ごとの差し替えが必要とされるが、血管確保が困難な場合にはPICCの挿入も考慮する。PVCは刺入部に炎症性変化を起こす頻度が高く、刺入部の観察が重要である。静脈炎スケール<sup>15)</sup>を活用し、統一した視点で観察を行うと同時に、触診による圧痛なども確認する。局所の静

脈炎の徴候あるいは全身感染症 (ゼプシス) の徴候があるか、カテーテルの機能不全がみられる場合、カテーテルを抜去する<sup>16)</sup>。

## 6. まとめ

血管留置カテーテル感染など、さまざまな医療器具に関連した感染症は、重症患者ほどその発生率は高くなり、また重篤化するリスクも高い。また、血管内留置カテーテルは挿入前から抜去にいたるまで、多職種が関与する。したがって感染防止対策の教育・指導、統一かつ標準化された管理方法の徹底など、全職員一人一人が自覚し、感染防止対策に取り組む必要がある。

## 文献

- 1) CDC/HIPAC: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011.
- 2) 国立大学医学部付属病院感染対策協議会: 病院感染対策ガイドライン (第3版) 2010年. カテーテル感染血流感染対策
- 3) Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, et al: epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. J Hosp Infect. Suppl 1: S1-70, 2014.
- 4) Daniels KR and Frei CR: The United States' progress toward eliminating catheter-related bloodstream infections: incidence, mortality, and hospital length of stay from 1996 to 2008. Am J Infect Control: 118-121, 2013.
- 5) Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B, et al: Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal

- replacement therapy:A randomized controlled trial.JAMA ;299:2413-2422,2008.
- 6) Merrer J, De Jonghe B, Golliot F,et al: Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients : a randomized controlled trial. JAMA;286:700-707, 2001.
  - 7) 医療安全全国共同行動企画委員会:危険手技の安全な実施－中心静脈カテーテル穿刺挿入手技に関する安全指針の策定と順守－How To Guide (ver.2+追補2014) (<http://kyodokodo.jp>)
  - 8) 日本麻酔科学会・安全委員会：麻酔手技における事故防止対策調査ワーキンググループ:安全な中心静脈のカテーテル挿入・管理の手引き2009. ([http://www.anesthor.jp/guide/pdf/kateteru\\_20090323150433.pdf](http://www.anesthor.jp/guide/pdf/kateteru_20090323150433.pdf))
  - 9) Maki DG,RingerM, Alvarado CJ:Prospective randomised trial of povidone-iodine,alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. Lancet 338:339-343, 1991.
  - 10) 谷村久美、大久保憲：血管内留置カテーテル挿入部位の皮膚消毒に関する検討:環境感染誌 24 (5) : 325-331, 2009.
  - 11) Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT,et al : Central catheter infections: single-versus triple-lumen catheters. Influence of guide wires on infection rates when used for replacement of catheters. Am J Med 84:667-672,1988.
  - 12) Pawar M,Mehta Y,Kapoor P,et al : Central versus catheter-related blood stream infections:incidence,risk factor,outcome,and associated pathogens.J Cardiothorac Vasc Anesth 18:304-308,2004.
  - 13) Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al : Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol 15:231-238,1994.
  - 14) Yamamoto AJ, Solomon JA, Soulen MC, et al:Sutureless securement device reduces complications ofperipherally inserted central venous catheters. J Vasc Interv Radiol 13:77-81,2002.
  - 15) 静脈炎スケール INS (米国輸液看護協会) 輸液看護基準 2006.
  - 16) Maki DG, Ringer M : Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 114:845-854, 1991.

原 著

## 成人の細菌性髄膜炎における予後不良と関連する因子の検討

### Predictive factors associated with poor outcome of bacterial meningitis in adults

山田丈弘、今井啓輔、濱中正嗣、山崎英一、傳 和眞、山本敦史

Takehiro Yamada M.D., Keisuke Imai M.D., Masashi Hamanaka M.D.,  
Hidekazu Yamazaki M.D., Kazuma Tsuto M.D., Atsushi Yamamoto M.D.

京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital, Kyoto, Japan

【要旨】成人の細菌性髄膜炎での予後不良と関連する因子を明らかにするため、2011年4月から2013年12月に当科で入院治療した成人の細菌性髄膜炎連続例を対象とし、予後不良群と予後良好群に分類した。両群において、背景因子、検査結果、合併症、治療内容を比較した。対象は予後不良群8例（死亡3例）、予後良好群9例の計17例であった。入院時の血小板数低値、敗血症性ショックの合併、播種性血管内凝固（DIC）の合併が予後不良群で有意に多く、予後不良の関連因子であった。成人の細菌性髄膜炎の転帰を改善するには、重症化以前の早期治療介入により敗血症性ショックやDICの合併を予防するとともに、それらの合併症に対する集学的治療が必要である。

**Key Words:** 細菌性髄膜炎、予後不良、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、集学的治療

Bacterial meningitis often has an unfavorable outcome and may be fatal, despite treatment with antibiotics chosen according to medical guidelines. The purpose of this study was to identify predictive factors associated with a poor outcome of bacterial meningitis in adults. Of 1641 consecutive patients admitted to our institution from April 2011 to December 2013, 17 adult patients with bacterial meningitis were treated with recommended antibiotics. These patients were classified into groups with a poor clinical outcome (PO group, n=8, including 3 fatal cases) and a favorable outcome (FO group, n=9). Clinical background, examination data (laboratory, radiological and electrophysiological), complications, and methods of treatment were compared between the groups. There were no significant differences in baseline characteristics between the two groups. In laboratory tests, the platelet count was significantly lower in the PO group ( $135,800 /\text{mm}^3$ ) compared to the FO group ( $242,000 /\text{mm}^3$ ). Radiological and electrophysiological results were similar in the two groups. Regarding complications, the PO group included significantly more cases with septic shock (4 vs. 0), DIC (6 vs. 1), or both (3 vs. 0) compared to the FO group. There were no significant differences in methods of treatment between the two groups. Thus, a low platelet count, septic shock, and DIC were associated with a poor outcome in patients with bacterial meningitis. These findings suggest that improvement of the clinical outcome of bacterial meningitis requires intensive care to prevent complications such as septic shock or DIC, in addition to earlier diagnosis and use of appropriate antibiotics.

**Key Words:** bacterial meningitis, poor outcome, septic shock, disseminated intravascular coagulation, intensive care

---

筆頭著者：山田丈弘 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科（〒605-0981 京都府京都市東山区本町15-749）

Corresponding author: Takehiro Yamada M.D.

Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital, Kyoto, Japan  
(15-749 Honmachi, Higashiyama-ku, Kyoto 605-0981, Japan)

## はじめに

細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis: 以下BM) は成人においても予後不良な疾患であり、本邦での致死率は19～23%<sup>1,2)</sup>と報告されている。BMの診断と治療は2007年に作成されたガイドライン<sup>3)</sup>による標準化がなされてきた。これにより早期診断、リスク別の抗菌薬初期選択、副腎皮質ステロイドの積極的使用が可能となり、後遺症なく救命できる例も多くなってきた。その一方で適切な治療を行っても死亡例や、後遺症を残す例を経験する。よってBM例の予後を改善するためには、予後不良と関連する因子を明らかにすることは重要と考えられる。

## 目的

当施設での成人のBMにおける予後不良に関連する因子を明らかにする。

## 対象・方法

2011年4月から2013年12月に当科で入院治療した連続1,641例のなかで成人のBM例を対象とした。BMの診断は、頭痛、意識障害、発熱のいずれかを主訴とし、髄液検査で多形核球優位の細胞増多あるいは糖の低下(血糖値に比し)がみられた例とした。対象を退院時のGlasgow outcome scale (GOS)<sup>4)</sup>により、予後不良群(PO群; GOS=1-4)と予後良好群(FO群; GOS=5)の2群に分類した。両群において年齢、性別、ガイドラインに準じた抗菌薬開始までの時間、来院時Glasgow coma scale (GCS)、頰脈の有無、脳神経障害の有無、基礎疾患の有無を比較した。さらに、当科での初回の血液・髄液検査の結果、細菌学的検査の結果、頭部CTとMRIの異常所見、脳波の異常所見、合併症、抗菌薬以外の治療の種類も両群で比較した。

基礎疾患としては、ガイドライン<sup>3)</sup>を参考にして、糖尿病、アルコール依存症、脾摘後、悪性腫瘍術後・担癌状態、慢性腎不全、肝硬変、免疫抑制薬の服用中、先天性および後天性免疫不全症候群とした。CTとMRIの異常所見は、占拠性病変、急性期梗塞、脳浮腫、脳室炎、水頭症とした。脳波の異常所見はてんかん原性異常や基礎波の異常とした。合併症は、痙攣、脳梗塞、ほかの感染症、敗血症性ショック、ほかの原因によるショック、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)とし、DICは急性期DIC診断基準<sup>5)</sup>によって定義した。

## 結果

対象は17例(男性9例、女性8例)で、発症年齢は $62.0 \pm 18$ 歳(22-95歳)であった。退院時のGOSは、GOS 1(死亡)が3例(17.6%)、GOS 2が2例(11.8%)、GOS 3が1例(5.9%)、GOS 4が2例(11.8%)、GOS 5が9例(52.9%)であり、PO群8例(47.1%)、FO群9例(52.9%)となった。全例でガイドラインに準拠した治療<sup>3)</sup>を実施していた。

背景因子については(表1)、年齢を含めてPO群とFO群で有意差はみられなかったが(平均年齢63.9, 60.3歳)、初診時GCSはPO群で平均9.75、FO群で11.89であり、意識障害が前者にてより重度である傾向がみられた。

なんらかの基礎疾患がPO群は6例、FO群は5例でみられた。このうち複数の基礎疾患を有するものはPO群3例、FO群0例であった。その延べ数の内訳はPO群/FO群において糖尿病2例/1例、アルコール依存症2例/1例、悪性腫瘍1例/1例、維持透析を要する慢性腎不全2例/1例、肝硬変1例/0例、免疫抑制薬の使用1例/1例であった。

検査結果に関しては(表2)、血液検査にて、血小板数がPO群平均 $135.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、FO群 $242.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ と、PO群で有意に低値であった( $p < 0.05$ )。髄液細胞数の低値( $1000/\text{mm}^3$ 未満)、髄液タンパク高値、グラム染色での菌体検出については、有意差はなかったものの、PO群でより多くみられた。血清CRP値、髄液培養の陽性化、肺炎球菌の検出については両群で差はなかった。起炎菌の内訳は、PO群(7例)で肺炎球菌3例、連鎖球菌属1例、MSSA 1例、クレブシエラ1例、緑膿菌1例であり、FO群(6例)で肺炎球菌2例、MRSA1例、リステリア2例、キャンピロバクター1例であり、両群間で明らか特徴はなかった。頭部CT(全17例で撮影)では、異常所見がPO群3例、FO群1例のみみられた。頭部MRI(PO群、FO群ともに6例で撮影)では異常所見がPO群4例、FO群3例のみみられた。脳波(PO群8例、FO群1例で実施)では、異常所見がPO群8例、FO群1例のみみられた。

合併症については(表3)、敗血症性ショックはPO群4例(50%)、FO群0例のみみられ、PO群で有意に多かった( $p < 0.05$ )。経過中のDICはPO群6例、FO群1例のみみられ、これもPO群で有意に多かった( $p < 0.05$ )。DICは全例で、入院時の血小板数低値( $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ )を示していた。そのほかの合併症(痙攣、脳梗塞、他臓器感染症)については両群で

表1 患者背景、初診時までの経過、初診時所見

	PO group (n=8)		FO group (n=9)		<i>P value</i>
Age (years)	63.9	(± 10.5)	60.3	(± 23.8)	0.69
Male	5	(62.5%)	4	(44.4%)	0.64
Transferred from other institution	3	(37.5%)	3	(33.3%)	1
Onset to GRT (hours)	35	(± 43)	46	(± 75)	0.72
Onset to GRT (< 24h)	4	(50.0%)	6	(55.6%)	1
GCS	9.75	(± 3.4)	11.89	(± 3.1)	0.2
Tachycardia (> 120bpm)	1	(12.5%)	3	(33.3%)	0.58
Cranial nerve palsy	2	(25.0%)	1	(11.1%)	0.58
Underlying disease					
Diabetes mellitus	2		1		-
Alcohol dependence	2		1		-
Malignancy	1		1		-
Chronic renal failure with HD	2		1		-
Liver cirrhosis	1		0		-
Immunosuppressant	1		1		-

データは平均 (± 標準偏差)、あるいは実数 (%) を表記。

GRT: guideline recommended treatment, GCS: Glasgow come scale. HD: hemodialysis

表2 血液検査、髄液検査、細菌学的検査、画像所見

	PO group (n=8)		FO group (n=9)		<i>P value</i>
Blood test					
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	12195	(± 10653)	17194	(± 7343)	0.29
CRP (mg/dl)	14.3	(± 12.0)	14.9	(± 14.4)	0.93
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	135.8	(± 99.3)	242.2	(± 92.9)	< 0.05
Culture	7	(87.5%)	5	(55.6%)	0.29
CSF findings					
Leukocyte count (/ $\mu\text{L}$ )	4930	(± 11034)	2531	(± 1978)	0.56
Cell count (<1000)	4	(50.0%)	1	(11.1%)	0.13
Protein (mg/dl)	665	(± 487.5)	354	(± 168)	0.12
Glucose (mg/dl)	32.8	(± 46.4)	32.4	(± 36.7)	0.99
Gram stain	4	(50.0%)	2	(22.2%)	0.34
GPC	3	(37.5%)	2	(22.2%)	0.62
Culture	5	(62.5%)	5	(55.0%)	1
Infecting pathogenic bacteria	7	(87.5%)	6	(66.7%)	0.58
<i>S. pneumonia</i>	3	(37.5%)	2	(22.2%)	0.62
Radiological and electrophysiological findings					
CT findings	3	(37.5%)	1	(11.1%)	0.29
MRI findings	4/6		3/6		-
EEG abnormality	8/8		1/1		-

データは平均 (± 標準偏差)、あるいは実数 (%) を表記。

CSF: cerebrospinal fluid, GPC: gram-positive cocci

表3 合併症および抗菌薬以外の治療の種類

	PO group (n=8)		FO group (n=9)		<i>P value</i>
Complications					
Convulsion	2	(25.0%)	3	(33.3%)	1
Ischemic stroke	2	(25.0%)	1	(11.1%)	0.58
Other infection	5	(62.5%)	6	(66.7%)	0.58
Septic shock	4	(50.0%)	0	(0.0%)	< 0.05
DIC	6	(75.0%)	1	(11.1%)	< 0.05
Shock and DIC	3	(37.5%)	0	(0.0%)	0.08
Treatment					
Other antimicrobial agents	3	(37.5%)	1	(11.1%)	0.29
Steroid	3	(37.5%)	7	(87.5%)	0.15
Immunoglobulin	7	(87.5%)	6	(66.7%)	0.58
Anti-epileptic agents	3	(37.5%)	2	(22.2%)	0.62
Treatment of DIC	4	(50.0%)	1	(11.1%)	0.13

データは実数 (%) を表記。

DIC: disseminated intravascular coagulation

差はなかった。

抗菌薬以外の治療については(表3)、初診時に細菌性である確証が乏しくempiricalに抗ウイルス薬あるいは抗真菌薬を併用した例がPO群3例、FO群1例であり両群で差はなかった。ステロイドはPO群3例、FO群7例、免疫グロブリンはPO群7例、FO群6例、抗てんかん薬はPO群3例、FO群2例で使用しており両群で差はなかった。DICの治療はPO群4例、FO群1例に行っており、有意差はなかったがDICを高率に合併したPO群で多い傾向がみられた。

### 考察

本研究では、PO群において入院時の血小板数が有意に低値であり、敗血症性ショックとDICの合併が有意に多かった。血小板数低値が予後不良の指標となることは既報<sup>2,6)</sup>でも指摘されており、予後不良例あるいはDICにいたる例を予測する際に入院時の血小板数が役に立つ可能性があった。BMでは敗血症性ショックを12%に、DICを8%に合併するといわれている<sup>7)</sup>。なかでも肺炎球菌性髄膜炎の予後不良例では、敗血症性ショックの合併が51%、DICの合併が33%にみられ、予後良好例に比し有意に多いと報告<sup>8)</sup>されている。これらは本研究での予後不良の関連因子と合致していた。よって、BMの予後改善にはガイドラインによる早期診断と適切な抗菌薬の初期選択にて敗血症性ショックとDICを予防するとともに、それらの病態が生じたときは、敗血症

性ガイドライン<sup>9)</sup>なども参考にした集学的治療が必要と考えられた<sup>10)</sup>。

本研究では、過去の研究でも報告されている因子である、GCS値の低下<sup>1,2,6)</sup>、髄液細胞数低値、髄液タンパク高値<sup>6)</sup>も統計学的な有意差はないもののPO群で多い傾向にあり、対象例が増えれば有意となる可能性もあった。その一方で、過去の報告にみられる、年齢(高齢)、頻脈、痙攣、肺炎球菌<sup>1,6)</sup>、転院例、治療開始時間<sup>11)</sup>に関しては両群間で差はなかった。対象が少数であったことの影響が考慮されるが、全例がガイドラインに準拠した抗菌薬治療を比較的早期に受けており、適切な治療によりこれらの因子が克服できる可能性を示唆しているかもしれない。Weisfeltらは年齢、120/分以上の頻脈、GCS、脳神経麻痺、髄液細胞数低値(1000/mm<sup>3</sup>以下)、髄液グラム染色結果の6項目によるリスクスコアを提唱<sup>12)</sup>しているが、本研究の各症例をスコア化し、GOS別にプロットしても(図1)、Weisfeltらのリスクスコアが高いほど予後不良とはいえず、治療の進歩とともに予後不良と関連する因子も変化することを表していると思われた。

本研究の治療に関しては、抗菌薬以外に抗ウイルス薬、抗真菌薬を投与した例がPO群で多い傾向にあった。初診時に重症であったこと、基礎疾患から細菌以外の病原体による髄膜炎が危惧されたこと、初回の髄液グラム染色で菌体が検出されなかったことなどがその理由として考えられた。3つ目の理由については、初回髄液検査前に他施設で抗菌薬がす

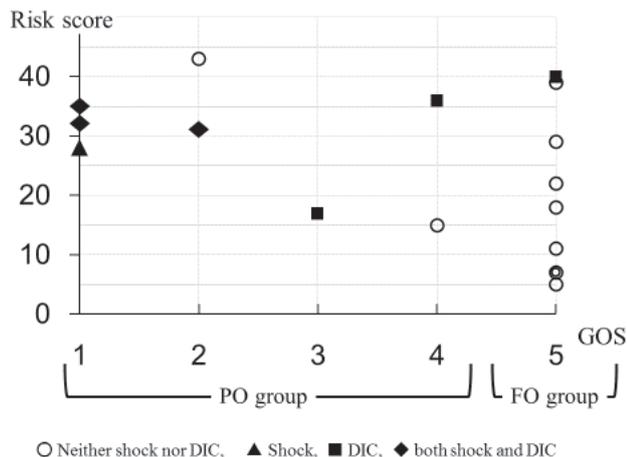


図1 本研究の対象17例におけるWeisfeltらのrisk score<sup>12)</sup>と(縦軸)GOS(横軸)の比較

でに投与され、菌体が検出されない<sup>13)</sup>例も含まれており、初期治療が多剤になるのはやむをえない。しかし、最近では遺伝子検査での病原同定法が、細菌培養陰性例のBMの診断に有効であると報告されており<sup>14)</sup>、今後同検査が迅速化かつ一般化されれば、使用薬剤の適正化に寄与できるものと期待される。

本研究は17例と非常に少数例で、外傷後や手術後のBMは対象に含まれておらず、なおかつ2年8ヵ月という短期間の後方視的検討であり、BMの予後不良因子を明らかにするには十分なデザインとはいえない。さらに、当施設は都市部の三次救急医療を担う救命救急センターであり、基礎疾患を有する例が17例中11例(64.7%)と多く、他院からの転送例も6例(35.3%)と高率であった。そのため本研究の対象は、救命センター以外の施設での臨床を反映していない可能性があり、それらの症例バイアスによって敗血症性ショックやDICを伴った重症例が母集団のなかにより多く含まれた可能性も否めない。また退院時のGOSのみの評価では、その後のリハビリテーションなどの介入や退院後の合併症が吟味されておらず、正確な予後判定とはいえない。これらの点により、本研究の結果については慎重に解釈する必要があるが、BMの予後改善には敗血症性ショックやDICを回避、あるいは嚴重に管理することが必要なことに疑いの余地はない。筆者らは、BMにおける集学的治療の重要性を再認識できた点に、本研究の意味合いがあるのではないかと考える。今後、予後不良因子を明らかにするにはさらなる症例の積み重ねが必要である。

## 結論

成人のBMにおいては、入院時の血小板数低値、敗血症性ショック、DICが予後不良と関連する因子であった。BMの転帰を改善するには、早期診断に基づく適正な抗菌薬の投与により重症化を防ぎ敗血症性ショックやDICを回避するとともに、それらの病態が生じた際に集学的治療で対応することが重要である。

## 文献

- 1) 下畑亨良, 柳川香織, 田中恵子, ほか: 予後不良であったBM例の臨床像の検討, 臨床神経 50: 137-140, 2010.
- 2) Ishihara M, Kamei S, Taira N, et al: Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Inter Med* 48: 295-300, 2009.
- 3) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会: 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 第1版, 医学書院, 東京, 2007.
- 4) Jannett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 305: 480-484, 1975.
- 5) 丸藤哲, 的場敏明, 江口豊, ほか: 急性期DIC診断基準, 多施設共同前向き試験結果報告, 日救急会誌 16: 188-202, 2005.
- 6) Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351: 1849-1859, 2004.
- 7) Pfister HW, Feiden W, EinHäupl KM: Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 50: 575-581, 1993.
- 8) Kastenbauer S, Pfister H-W: Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126: 1015-1025, 2003.
- 9) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン, 日集中医誌 20: 124-73, 2013.
- 10) Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al: Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 354: 44-53, 2006.

- 11) Proulx N, Frechette D, Toye B, et al: Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Q J Med* 98: 291-298, 2005.
- 12) Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al: A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol* 63: 90-97, 2008.
- 13) Cartwright K, Reilly S, White D, et al: Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 305: 143-147, 1992.
- 14) Pandit L, Kumar S, Karunasagar I, et al: Diagnosis of partially treated culture-negative bacterial meningitis using 16S rRNA universal primers and restriction endonuclease digestion. *J Med Microbiol* 54: 539-542, 2005.

## 症 例 報 告

頭部MRI・MRAにて経時的変化を認めた帯状疱疹罹患による  
二次性脳梗塞の一例Serial magnetic resonance imaging/angiography revealing cerebral  
infarction after herpes zoster infection野田和人<sup>1</sup>、佐野 謙<sup>1</sup>、入江研一<sup>1</sup>、水田滋久<sup>1</sup>、頼田章子<sup>1</sup>、  
貴田浩志<sup>1</sup>、三浦史郎<sup>1</sup>、谷脇考恭<sup>1</sup>、綾部光芳<sup>2</sup>Kazuhiro Noda<sup>1</sup>, Ken Sano<sup>1</sup>, Kenichi Irie<sup>1</sup>, Shigehisa Mizuta<sup>1</sup>, Akiko Yorita<sup>1</sup>,  
Hiroshi Kida<sup>1</sup>, Shiro Miura<sup>1</sup>, Takayuki Taniwaki<sup>1</sup>, Mitsuyoshi Ayabe<sup>2</sup>久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門<sup>1</sup>、久留米大学医学部看護学科<sup>2</sup>

Division of Respiriology, Neurology and Rheumatology, Department of Medicine,

Kurume University School of Medicine<sup>1</sup>Kurume University School of Nursing<sup>2</sup>

【要旨】帯状疱疹罹患後に二次性脳梗塞をきたし、頭部MRI・MRAにて経時的変化を追えた一例を経験したので報告する。慢性C型肝炎と2型糖尿病を有する76歳の男性が、三叉神経第一枝領域の帯状疱疹に随伴して複視が出現。視神経症、動眼および滑車神経麻痺を認めた。発症34日目の頭部MRIにて右眼窩内、視神経、海綿状静脈洞および右視床前方に炎症像を認めた。さらに73日目に右後交通動脈の消失、右後大脳動脈の不整および右後頭葉に梗塞像が出現、230日目に左手の自発痛が出現し、視床前方病変の外側に梗塞像を認めた。眼部帯状疱疹症例では、ときに二次性脳梗塞を合併するため、有症状時には脳血管障害に対する検査を行う必要がある。

**Key Words:** 帯状疱疹、脳梗塞、血管炎、MRI、MRA

We present the clinical course of a 76-year-old man who was diagnosed with a varicella zoster virus (VZV) infection. His medical history was remarkable for chronic hepatitis type C and type 2 diabetes mellitus. Ten days before admission, he developed herpes zoster ophthalmicus. Examination revealed double vision due to the right oculomotor and trochlear nerve palsy. Thirty-four days later, brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed inflammation in the right orbital cavity, nervus opticus, sinus cavernosus, and right medial thalamus. Cerebral MRI/magnetic resonance angiography (MRA) performed 73 days after presentation revealed an occlusion of the right posterior communicating artery and focal narrowing of the right posterior cerebral artery. At 230 days after his initial presentation, he experienced left hand pain, and cerebral MRI revealed abnormally increased T2 signal within right anteromedial thalamus.

We should note the possibility of brain infarction after VZV infection.

**Key Words:** varicella-zoster virus, brain infarction, vasculopathy, MRI, MRA

---

筆頭著者：野田和人 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門  
(〒830-0011 福岡県久留米市旭町67)

Corresponding author: Kazuhito Noda

Division of Respiriology, Neurology and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

(67 Asahimachi, Kurume-shi, Fukuoka 830-0011, Japan)

## はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染に伴う中枢神経合併症としては、おもに髄膜脳炎や脳梗塞があげられる。脳梗塞の合併については以前から報告されており、片麻痺にて発症した報告が多く、一過性脳虚血発作にて発症する例や再発を繰り返す例も散見される。また、初感染のみではなく、再活性化の際にも生じうるとされている。今回、三叉神経第一枝領域の帯状疱疹にて発症され、直接浸潤による視神経症、動眼神経麻痺、滑車神経麻痺をきたしたのちに視床前方への炎症の直接浸潤、二次性脳梗塞をきたした症例において頭部MRI・MRAの経時的变化を追うことができたので報告する。

## 症例

76歳の男性、右利き、無職。主訴は複視。既往歴は45歳時に右頸部脂肪腫切除。現病歴は発症より約7年前に健康診断にて慢性C型肝炎と2型糖尿病を指摘。同時期より2型糖尿病の内服加療を開始され、HbA1c 7.5%前後で推移していた。某日、右顔面の疼痛が出現。発症2日後より顔面に皮疹が出現。7日後に皮疹の拡大、10日後に複視を認め、近医に入院。アシクロビル 750mg/日およびPSLによる加療(0.5mg/kg/日～漸減)を受けたが、皮疹による眼瞼の腫脹の改善とともに複視の増悪を自覚され、当院眼科および当科紹介受診となった。現症は体温36.7℃、血圧136/72 mmHg、脈拍60/min(整)。身長164.3cm、体重67.2kg、BMI 24.9。右前額部、眼周囲に集簇する痂皮・紅斑を認めた。皮疹に伴い右眼瞼腫脹し、眼脂も認めた(図1)。胸腹部理学所見は特に問題なし。神経学的所見は意識清明、項部硬直なし、Jolt accentuation signは陰性。瞳孔は右眼が軽度散瞳し、対光反射が緩慢であった。視力は右眼0.1(矯正視力0.2)、左眼0.5(矯正視力1.0)と右眼視力が低下していた。複視の原因と考えられる右動眼神経麻痺および滑車神経麻痺を認めた。視野は皮疹による眼瞼腫脹にて、右眼の上方の視野が遮られていた。また、皮疹と同側の右三叉神経第一枝領域に異常感覚および疼痛をきたしていた。そのほかの脳神経所見に異常は認めなかった。運動麻痺はなかったが、両下肢膝蓋腱反射およびアキレス腱反射が消失。感覚系に異常所見は認めなかった。検査所見はWBC 5500/ $\mu$ L、RBC  $415 \times 10^4$ / $\mu$ L、Hb 13.4g/dL、Ht 38.9%、Plt  $18.0 \times 10^4$ / $\mu$ L、随時血糖256 mg/dL、HbA1c 8.2%。肝機能・腎機能に異常

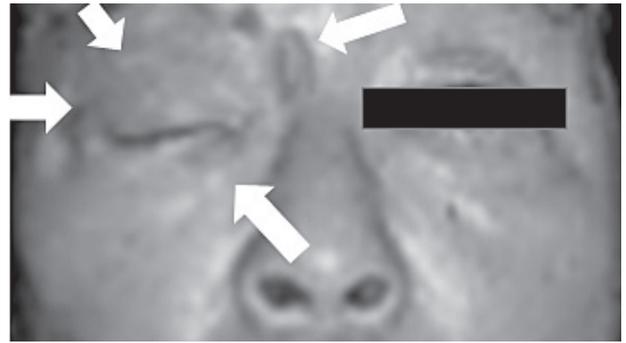


図1 顔面の皮疹

右前額部、眼周囲に集簇する痂皮・紅斑。

右眼瞼は腫脹し、眼脂を伴う。

は認めなかった。CRP 0.36 mg/dL、ESR 48 mm/hr。HSV IgM 0.54、HSV IgG <2.0、VZV IgM 0.47、VZV IgG 689。抗核抗体陰性、MPO-ANCA <1.0、PR3-ANCA <1.0、ACE 6.7 U/L。髄液検査は無色透明、細胞数  $21/\mu$ L(すべて単核球)、蛋白112mg/dLと上昇、IgG index は0.91と上昇し、VZV抗体価(CF)16倍と上昇していた。また、Oligoclonal band (OCB)は陽性であった。

外来受診時には視神経症、動眼神経麻痺、滑車神経麻痺を認めた。発症34日目の頭部MRIにて、右眼窩内の脂肪織や視神経鞘、眼窩先端部、海綿状静脈洞にかけて造影効果を伴う異常信号および右視床前方内側にもわずかに造影効果を伴う異常信号を認めた(図2)。VZV感染に伴う炎症を疑ったが、糖尿病合併例であるとともに視力および動眼神経麻痺が改善傾向にあることからステロイドによる加療は行わず、ビタミン製剤にて加療を行った。73日目に経過観察目的に撮影した頭部MRIにて眼窩内および視床前方の病変は改善傾向にあったが、新たに右後頭葉に異常信号を認めた。発症230日目には、複視の自覚はなく視力も右眼0.6(矯正視力0.9)、左眼0.9(矯正視力1.2)まで改善していたが、左手の自発痛を訴えられたことから発症240日目に頭部MRIを撮影した(図3)。眼窩内および視床前方の病変は改善したが、その外側に組織が脱落したような小病変を呈していた。採血上、炎症を示唆する所見はなく、動脈硬化のリスク因子が多いため、糖尿病の加療を強化するとともに抗血小板剤の内服を開始した。331日目の頭部MRI検査では、新規病変はなく、MRAにて後交通動脈の描出をわずかに認めるようになった(図4)。

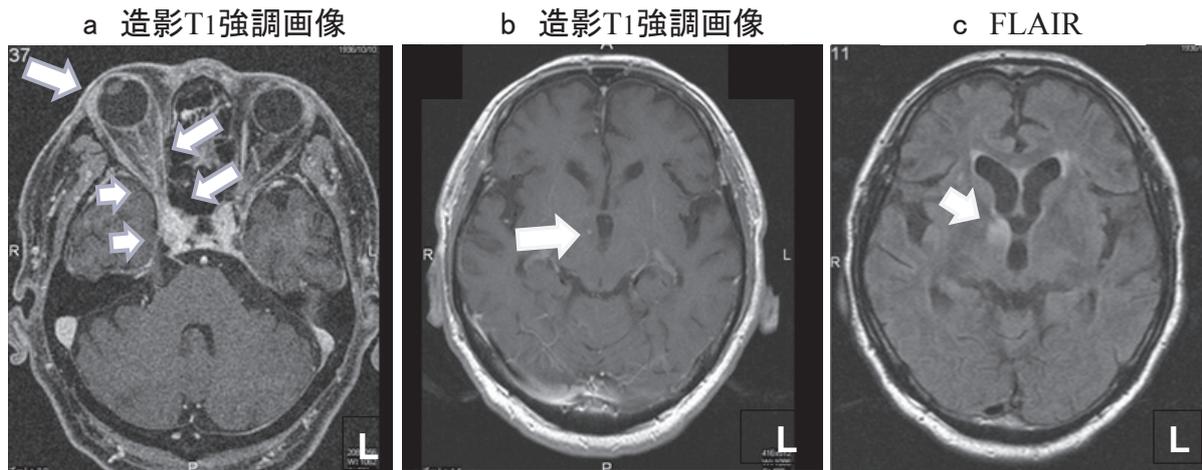


図2 頭部MRI (発症 34日目)

a) 造影T1強調画像にて、皮膚と同側の前眼部・眼瞼結膜から眼窩内、視神経鞘に沿った部分から眼窩先端部および海綿状脈洞にいたるまで造影効果を認める。

b, c) 一部造影効果を有するFLAIR高信号の病変を脳室に接する視床前方に認める。

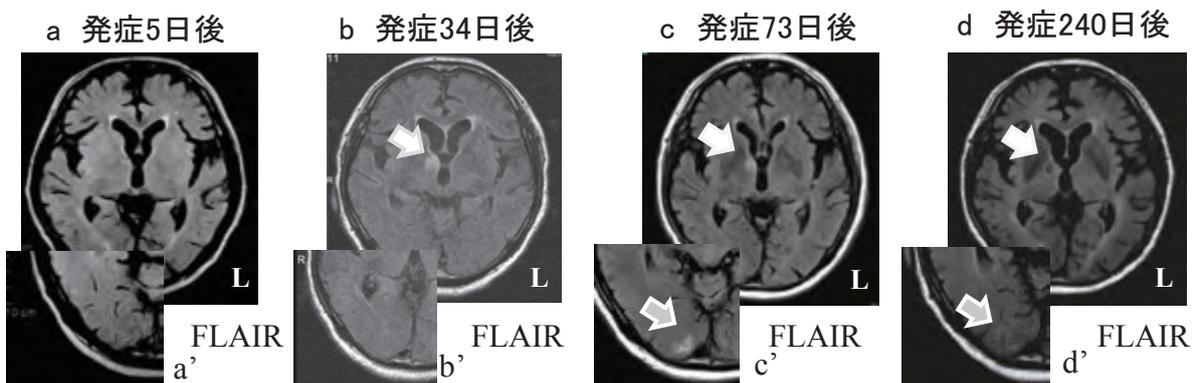


図3 頭部MRIの経過

1) 前医にて撮影された発症5日後の頭部MRI (FLAIR) 画像では、明らかな異常信号は認めない (a)。

2) 複視の精査目的に行った発症34日後のMRIでは視床前方に異常信号を認めた (b)。

3) その後、経過観察目的に行った73日後のMRI検査では、視床内側の病変は改善傾向にあったが、右後頭葉に新規病変を認めた (c')。さらに240日後に左手の自発痛があるとのことで受診された際には、視床前方の病変の外側に陳旧性の梗塞と思われる組織が脱落し、低信号となる病変を認めた (d)。

## 考察

帯状疱疹罹患後の脳梗塞の発症時期は、罹患後8日目から6ヵ月、平均7週目に発症することが多いと報告されている<sup>12)</sup>。本症例での脳梗塞の発症時期は、後頭葉の病変を確認できたのが発症から73日後、視床前方の病変が230日後であった。発症時期ごとに脳卒中発症リスクを比較したもの<sup>3)</sup>では、帯状疱疹後1-4週は対照の1.63倍、5-12週では1.42倍に、13-26週では1.2倍に、それぞれ有意に増加していた。発症間もない時期のほうがリスクは高いといえるが、26週と比較的長く発症リスクが上昇し、ほかの

大規模な調査<sup>4)</sup>でも12ヵ月以内において脳梗塞の発症リスクは1.31倍に上昇していることが報告されている。また、同報告にて帯状疱疹の出現部位により脳梗塞発症リスクが異なっており、本症例のように眼周囲である場合は、4.5倍とさらに高い。以上の報告から、特に眼周囲に帯状疱疹が出現した症例に神経症状が出現した場合、特に1年以内では脳血管障害を疑いすみやかに検査を行う必要があると考えた。

本例では、特徴的な皮疹と前述の髄液所見より、VZVの関与を疑った。VZVの関与を診断するためには、髄液検査が必要となる。本例の髄液検査では、

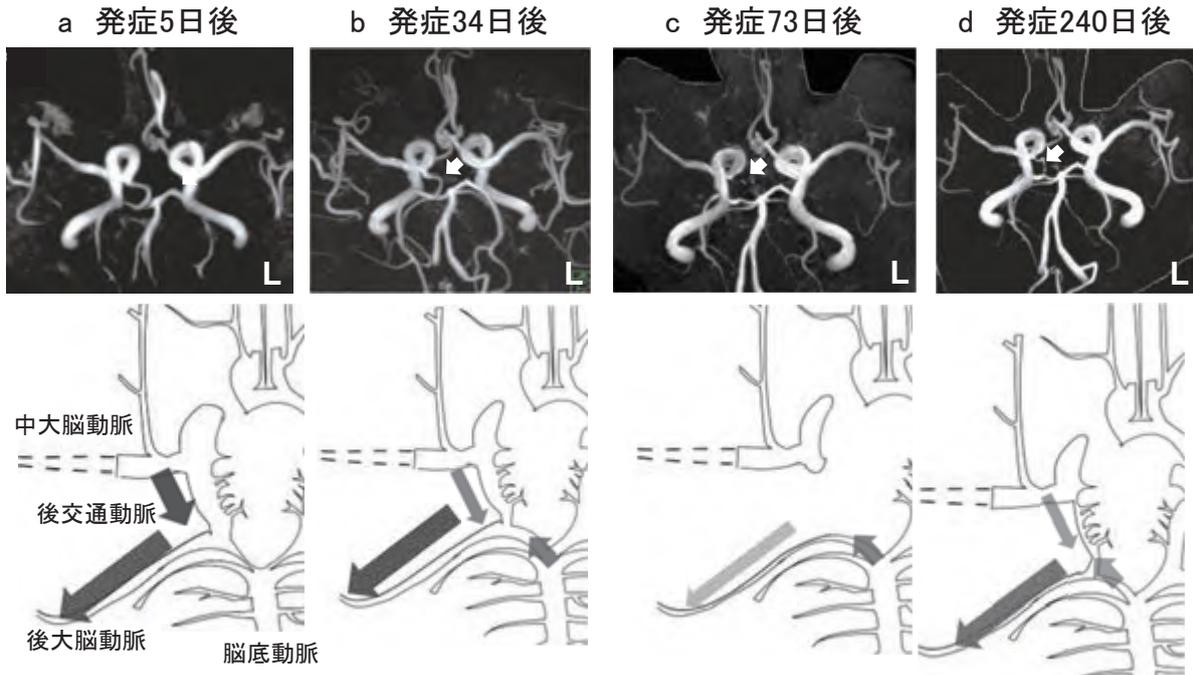


図4 頭部MRAの経時的変化

- a) 発症5日後の頭部MRAでは、後大脳動脈は右後交通動脈を介して、おもに前方循環から灌流され、脳底動脈からの信号は消失。
- b) 34日後のMRAでは、後交通動脈の信号が低下し、後方循環から後大脳動脈に流れる信号が明瞭となる。
- c) 73日後のMRAでは、後交通動脈の信号は消失。脳底動脈からの信号が目立つようになるも、後大脳動脈は狭窄。
- d) 240日後のMRAでは、後交通動脈の信号は前回よりも改善し、後大脳動脈の信号も明瞭になった。

細胞数 $21/\mu\text{L}$ と上昇し、髄膜炎を合併していた。VZVによる脳血管障害発症群の2/3の症例で、 $100/\mu\text{L}$ 未満の細胞数増多がみられたとされている<sup>5)</sup>。さらにPCR法による髄液中のVZV-DNAの証明が有用であるが、偽陰性例も多い<sup>5)</sup>、VZV-IgGの血液髄液比やIgG、アルブミンの血清髄液比の上昇、本症例のようにOCBを証明することもVZVの関与を証明する補助となりうる<sup>6,7)</sup>。

つぎに画像所見だが、発症34日目の頭部MRIでは、眼窩先端部や海綿静脈洞および脳室に接する視床前方の病変にも造影効果を認めており、髄液検査上も無菌性髄膜炎の所見を呈していることから、炎症が通過する神経に波及した可能性を考えた。同時に、脳室に接する部位にも炎症を示唆する像があることから局所的な脳炎が生じていた可能性を考えた。また、同病巣の外側に出現する梗塞巣は同部位の炎症が通過する小血管に血行障害が生じたと考えた。以前の報告でも水痘罹患後血管炎の頭部MRIでは単発、多発にかかわらず、90%以上の症例で基底核、内包に梗塞巣を認める<sup>8,9)</sup>とされており、注目して観察すべき場所と考える。MRAでは、同側の後交通動脈とともに後大脳動脈の血流信号も低下してお

り、同側の後頭葉の脳梗塞との関与が疑われる。好発する頭蓋内血管としては、内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈などの大血管に狭窄または閉塞を認めることが多いとの報告がある<sup>7,8)</sup>。また、狭窄した動脈が改善する症例も報告されている<sup>10)</sup>。本例でもMRAにて狭窄像、再開通する像が得られており、経時的に変化するものと考えられる。画像診断には、MRI、MRA、脳血管造影が有用とされている。動脈瘤を形成することもあり、一度は撮影を行うべきであると考え。診断の際に加えて、血管の経時的変化を観察することにも有効であった。

VZVに関連する血管炎の病理像として罹患血管壁にウイルス様物質が認められ、帯状疱疹による直接侵襲であると考えられている<sup>11)</sup>。直接侵襲にいたるメカニズムは明らかにされていないが、三叉神経節に潜伏しているVZVが三叉神経を求心性に移動し、三叉神経が分布している血管に血管炎を起こすといわれている<sup>8)</sup>。VZVに関連する血管障害に対する治療としては、症例数が少ないこともあり特定の治療の有効性を検討した臨床試験の報告はない。ただし、抗ウイルス薬使用群では脳梗塞の発症率が低かったことから有効性を示唆する報告<sup>3)</sup>、直接浸

潤されていることから抗ウイルス剤にステロイド剤併用の有効性を示唆するもの<sup>5)</sup>、抗血小板剤の使用例<sup>12)</sup>の報告がある。本症例では、一度、帯状疱疹に対してアシクロビルによる点滴加療が行われていること、糖尿病合併症例であることからステロイドによる加療の追加は行わず、脳梗塞発症時には抗血小板剤の内服のみで加療を行い症状の改善がみられた。アシクロビル静注後に神経症状が残存する場合は症状が改善するまでの1-2ヵ月、バラシクロビル3g/日内服の追加を推奨するものもあるが<sup>13)</sup>、抗ウイルス剤やステロイドによる加療の是非は、今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。

小児には平成26年10月より、水痘ワクチンの定期接種が開始された。60-80歳代においても水痘ワクチンの接種により、水痘帯状疱疹感染症や関連合併症による入院が減少したとの報告がある<sup>14)</sup>。今後、糖尿病患者数の増加や免疫抑制剤、生物学的製剤や抗がん剤などの使用に伴い易感染状態となるケースの増加が予想されるため、ワクチン接種については検討が必要と考える。

### 結語

帯状疱疹、特に眼周囲の帯状疱疹は約1年間にわたり、その後の脳血管障害のリスクを高める。易感染状態となった症例では、抗ウイルス剤の適切な使用とともに慎重な経過観察が特に重要である。帯状疱疹を発症後に局所神経症状をきたした場合には、帯状疱疹と関連した脳血管障害を疑いすみやかに検査を行う必要があると考えられた。

### 文献

- 1) Reshef E, Greenberg SB, Jankovic J : Herpes zoster ophthalmicus followed by contralateral hemiparesis: report of two cases and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 122-127, 1985.
- 2) Ahmad NM, Boruchoff SE : Multiple cerebral infarcts due to varicella-zoster virus large vessel vasculopathy in an immunocompetent adult without skin involvement. *Clin Infect Dis* 37: 16-18, 2003.
- 3) Langan SMI, Minassian C, Smeeth L, et al : Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study. *Clin Infect Dis* 11: 1497-1503, 2014.
- 4) Kang JH, Ho JD, Chen YH, et al : Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 40: 3443-3448, 2009.
- 5) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al : The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 70 : 853-860, 2008.
- 6) Gilden D : Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 11 Suppl 2:89A-94A, 2004.
- 7) Gilden DH, Lipton HL, Wolf JS, et al : Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. *N Eng J Med* 347: 1500-1503, 2002.
- 8) Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al : Chickenpox and Stroke in Childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 32: 1257-1262, 2001.
- 9) Lanthier S, Armstrong D, Domi T, et al : Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology* 64: 660-663, 2005.
- 10) Kimura MI, Hasegawa Y, Sejima H, et al : Serial magnetic resonance angiography in cerebral infarction after varicella infection. *Psychiatry Clin Neurosci* 56: 585-588, 2002.
- 11) Linnemann CC Jr, Alvira MM : Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. *Arch Neurol* 37: 239-240, 1980.
- 12) 岩暗靖、曾根美恵、加藤武志 : Sjogren症候群を基礎疾患として発症した眼部帯状疱疹後脳梗塞の1治療例、*神経治療* 17 : 481-486, 2000.
- 13) Don Gilden, Randall J Cohrs, Ravi Mahalingam, et al: Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 8: 731-740, 2009.
- 14) Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al: Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 305: 160-166, 2011.

## 症 例 報 告

## Garcin症候群を呈したムコール症の1例

## A case of mucormycosis presenting with Garcin syndrome

安本明弘、丹羽淳一、福岡敬晃、  
角田由華、泉 雅之、中尾直樹、道勇 学

Akihiro Yasumoto, Jun-ichi Niwa, Takaaki Fukuoka,  
Yuka Tsunoda, Masayuki Izumi, Naoki Nakao, Manabu Doyu

愛知医科大学病院神経内科・脳卒中センター

Department of Neurology and Stroke center, Aichi Medical University

【要旨】症例は59歳男性。糖尿病性腎症に対する腎移植3ヵ月後に発熱と頭痛、嘔吐が出現。複視を伴わない左外転神経障害を認め入院した。脳脊髄液は好中球優位の軽度細胞増多、軽度蛋白上昇、血清糖と比して髄液糖の低下は目立たなかった。入院直後から急速に左側の脳神経障害が広がり、Garcin症候群を呈した。左鼻腔内に黒色痂皮病変を認め、臨床的にムコール症が疑われたため、ただちに病変の切除と抗真菌剤投与を開始、のちの培養で*Rhizopus oryzae*を同定した。治療は奏功し、神経症候も軽快した。日和見感染の危険を有する患者に中枢神経障害が現れた場合には、ムコール症も念頭において、迅速な診断および早期治療開始が肝要である。

**Key Words:** *Rhizopus oryzae*、ムコール症、Garcin症候群、糖尿病性腎症、日和見感染

A 59-year-old man was admitted to our hospital because of fever, headache and vomiting three month after renal transplantation for diabetic nephropathy. Left abducens palsy without diplopia was noted. Cerebrospinal fluid (CSF) showed mild pleocytosis with neutrophil predominance and CSF glucose did not decrease compared to serum glucose. After admission, cranial nerves involvement was rapidly expanded to left multiple cranial nerves palsy including II to XII (Garcin syndrome) in three days. Black eschars on the left nasal mucosa prompted us to suspect mucormycosis and we started combination therapy with liposomal amphotericin B (L-AMB), micafungin (MCFG) and surgical debridement. *Rhizopus oryzae* was detected later by fungal culture. The patient responded well to the therapy and recovered with left phthisis bulbi, facial paresis and mild limb ataxia. Any immunocompromized patient is a candidate for prompt evaluation to rule out mucormycosis. Medical and surgical combination therapeutic strategies are essential for successful disease management.

**Key Words:** *Rhizopus oryzae*, mucormycosis, garcin syndrome, diabetic nephropathy, immunocompromized patient

---

筆頭著者：安本明弘 愛知医科大学病院神経内科・脳卒中センター  
(〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1)

Corresponding author: Manabu Doyu  
Department of Neurology and Stroke center, Aichi Medical University  
(1-1 Yazakokarimata, Nagakute-shi, Aichi 480-1195, Japan)

## はじめに

ムコール症は比較的まれであるが、きわめて予後不良で致死的な侵襲性真菌症の1つである。典型的な鼻脳型、肺型のほか、消化管型、皮膚型、播種型などがある。感染は急速に近接部位に広がり、進展する部位に応じてさまざまな症状をきたす。われわれは、急速に進行する左Garcin症候群を呈し、早期からの集学的治療が奏功した鼻脳型ムコール症の一例を経験したので報告する。

## 症例

59歳の男性。主訴は発熱と頭痛。既往に高血圧があり、糖尿病腎症で血液透析導入、1年後には生体腎移植を受け、以後プレドニゾン (PSL) 9mg/日+タクロリムス (TAC) 8mg/日+ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 1,500mg/日を内服していた。移植前後での血糖コントロールは不良であった。腎移植3ヵ月後から発熱と頭痛が出現し、当院腎臓内科を受診、頭部CT所見から副鼻腔炎と診断され帰宅となった。受診2日後には嘔吐も出現したため再診、左鼻腔内に黒色痂皮病変を認めた。同日髄膜炎の鑑別のため神経内科へ紹介され入院となった。入院時には、項部硬直はなく、複視を伴わない軽度の左外転神経麻痺を認めるのみであった。入院時は意識清明で、血圧は179/106mmHg、脈拍 70回/分・整、体温は36.4℃だった。入院30分後から左外転神経障害が増悪し複視が出現、その1時間後には左視力低下・左瞳孔散大・左対光反射消失、左眼瞼下垂、左全外眼筋麻痺、左三叉神経第2枝領域の感覚鈍麻、左末梢性顔面神経麻痺、左舌下神経麻痺が急速に出現、第3病日にはさらに左三叉神経第1枝領域の感覚鈍麻、左聴力低下、カーテン徴候陽性、左僧帽筋筋力低下も出現し、左側第2～12脳神経すべての障害に急速に進展し、左Garcin症候群を呈した。

入院時検査所見は、血液検査ではWBC 8,400/ $\mu$ l、Hb 12.2g/dl、PLT  $16.4 \times 10^4$ / $\mu$ l、BUN 31.1mg/dl、Cre 1.48mg/dl、CRP 6.19mg/dl、Glu 196mg/dl、HbA1c (NGSP) 7.0mg/dl、 $\beta$ -D-グルカン陰性、血沈 (1時間値) 94mm。髄液検査では総細胞数 41/ $\mu$ l (単核球 10/ $\mu$ l、分葉核球 31/ $\mu$ l)、蛋白 63mg/dl、糖 108mg/dl。入院時の血液細菌培養や髄液細菌培養、結核菌塗抹検査は陰性であり、肺病変も認めなかった。頭部CTでは中・下鼻甲介や左上顎洞に粘膜肥厚を認めていたが、骨破壊像は認め

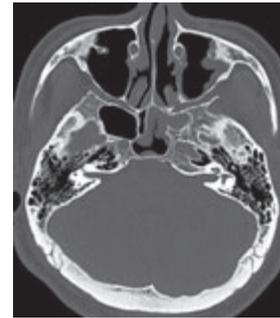


図1 頭部単純CT画像 (入院日)

中・下鼻甲介や左上顎洞に粘膜肥厚を認める。骨破壊像は認めない。

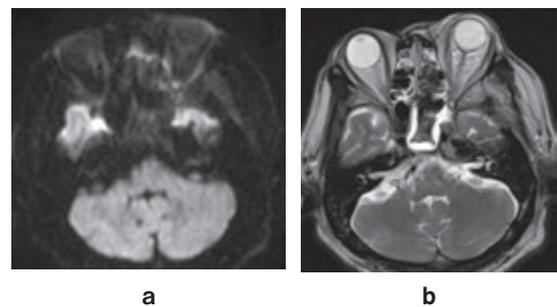


図2 頭部単純MRI (第3病日)

a. 拡散強調像 (軸位断) b. T2強調像 (軸位断)

左第2～12脳神経障害が出現しているにもかかわらず、脳実質内には明らかな病変を認めない。

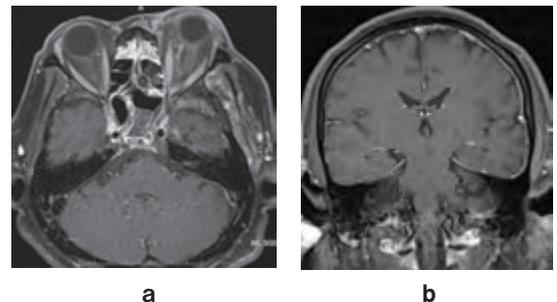


図3 頭部造影MRI (第3病日)

a. Gd造影後T1強調像 (軸位断)

b. Gd造影後T1強調像 (冠状断)

左硬膜や左視神経に沿った造影効果ならびに、左の顔面から側頭部の軟部組織に造影効果を認める。

部単純MRIでは脳実質内には明らかな病変はなく、MRAにおいても狭窄や閉塞などの異常は認めなかった (図2)。第3病日のガドリニウム造影後T1強調像では、左硬膜や左視神経に沿った造影効果ならびに、左顔面から側頭部の軟部組織に造影効果を認めた (図3)。

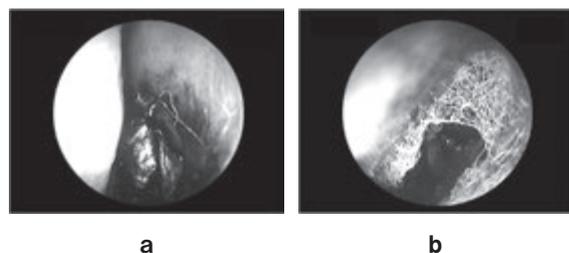


図4 鼻腔所見

a. 入院日

b. 第4病日

左の下鼻甲介に壊死またはメラノーマ様の黒色痂皮病変を認める。第4病日には、切除した部位に菌糸が出現している。

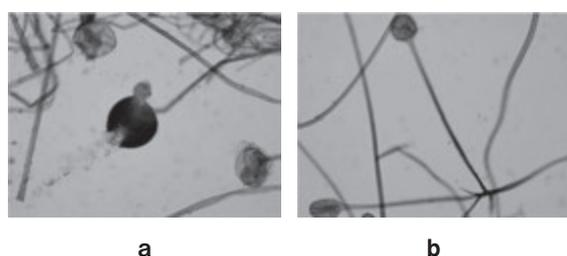


図5 培養後顕微鏡所見（ラクトフェノールコットンブルー染色、×400）

a. 孢子囊からの孢子の放出を認める。

b. 隔壁のない、不規則にくびれた菌糸を認める。

入院当日の鼻腔所見において、左の下鼻甲介に壊死またはメラノーマ様の黒色痂皮病変を認めた（図4a）ため、ムコール症の可能性を強く念頭に置き、即日耳鼻科にて開窓ドレナージ術を施行した。術中の肉眼的所見でも骨破壊像や真菌塊は認めなかった。第4病日には切除した部位から多数の菌糸が出現しており（図4b）、さらに採取した黒色粘膜痂皮からムコールが検出（のちの培養および病理組織所見で*Rhizopus oryzae*を同定）されたことにより鼻脳型ムコール症と診断（図5）、鼻腔から頭蓋底部へのムコールの浸潤による多発脳神経麻痺であると考えられた。

入院日から内服していたTAC、MMFを中止し、PSLは減量した。第3病日には左の第2～12脳神経すべての障害に進展したため、ムコール症の診断のもと、同日から外科的病変切除およびアムホテリシンB（AMPH-B）の頻回の吸入と鼻洗浄、アムホテリシンBリポソーム（L-AMB）とミカファンギン（MCFG）の点滴静注にて加療を開始した。第7病日にMRI拡散強調像で左側の橋被蓋にADC低下を伴う高信号病変が出現、T2強調像でも高信号を呈したが、MRAに異常は認めなかった。第26病日には

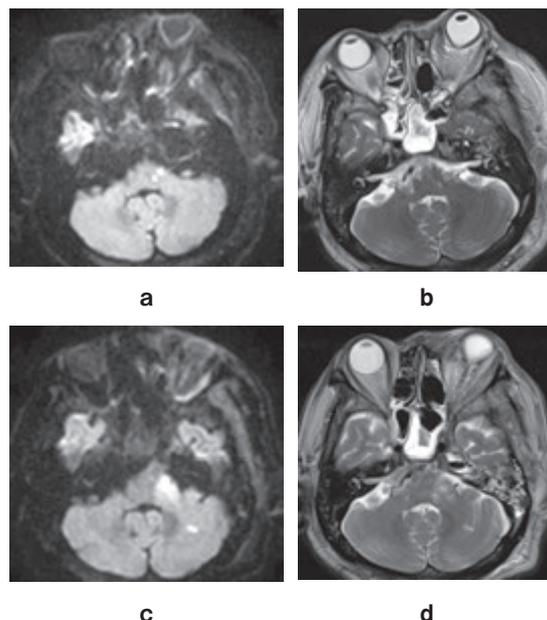


図6 頭部MRI

a. 拡散強調像（第7病日）

b. T2強調像（第7病日）

c. 拡散強調像（第26病日）

d. T2強調像（第26病日）

a, b. 左側の橋被蓋に拡散強調像で高信号、T2強調像で高信号を呈する病変を認める。

c, d. 左側の橋被蓋の病変は軽度拡大し、新たに左小脳半球に拡散強調像で高信号、T2強調像で高信号を呈する病変の出現を認める。

橋被蓋の病変の軽度拡大と、左小脳半球に拡散強調像で小さな高信号が出現（図6）し、左上下肢の失調を認めたが、以後神経所見の改善に伴い、薬剤性の副作用にも考慮しながらMCFGを第40病日に中止、L-AMBは漸減していったが、第120病日ごろから薬剤性骨髄抑制が重度となったため、一度L-AMB静注を中止せざるを得なかった。抗真菌剤中止中の神経所見の悪化は認めず、L-AMBを再開してから鼻腔からの真菌の検出はなく、第200病日から退院に向けてL-AMBを隔日投与とした。三叉神経第1・2枝の感覚鈍麻は治療に伴い緩やかに軽快していき軽度残存した。カーテン徴候や舌偏倚も治療に伴い消失した。左眼球癆、左顔面神経不全麻痺ならびに左上下肢の軽度失調は残存したが、第225病日には退院となった。

## 考察

ムコール症は、限られた症例を除いて一般には基礎疾患を有さない健常宿主には発症しない。2005年のRodenらの報告では、基礎疾患として糖尿病が最も多く、ついで悪性腫瘍が多かったが<sup>1)</sup>、その後は

臓器移植や悪性腫瘍に伴うものが増加し、2005年～2007年の欧州からの報告では、血液悪性疾患が最多となり、糖尿病の占める比率は減少した<sup>2)</sup>。そのほかの危険因子としては、外傷やステロイド治療、臓器移植、未熟児、デフェロキサミン投与による血清鉄過剰状態などが知られている。肺型、鼻脳型、消化管型、皮膚型、播種型などの病型があるが、糖尿病では鼻脳型が最も多いのに対して、血液悪性腫瘍では肺型が最も多く<sup>1,2)</sup>、基礎疾患と病型には関連性が示唆される。本例は基礎疾患に糖尿病を有し、腎移植に伴う免疫抑制剤を使用していた。

ムコール症の死亡率は、鼻脳型で25%～62%、肺型では50%～70%と高い<sup>3)</sup>。またムコール症には血清診断が存在しないため、真菌培養と病理組織学的診断が必須であるが、培養同定されにくく、しばしば急速に不良な転帰をたどるため、侵襲的検査が限られ、生前診断が困難なことも多いとされている<sup>4,6)</sup>。中枢神経系に発症したムコール症の組織学的所見の特徴は、一般に炎症性細胞反応は乏しく、豊富な菌塊が病巣内に存在する。ムコールは血管親和性が高く、菌の血管内侵襲像が特徴的であり、大小の血管内に菌塊が充満し、血管壁を貫いて周囲組織内にも伸びる<sup>7)</sup>。これまでも血管閉塞をきたした例が散見される<sup>4,5,8,9)</sup>が、本例においては主管部脳動脈の血管閉塞が明確には観察されなかった。本例では多発脳神経麻痺が数日内のうちに急激に進行したが、血管炎や菌体の直接浸潤ではなく硬膜に沿った炎症の波及によるものと推測された。一方、脳幹部や小脳の病変は菌体の血管侵襲による二次的な血管炎によるものと推測された。

ムコール症の治療は、危険因子の除去、抗真菌薬投与、病巣の外科的切除であり、抗真菌薬の第一選択薬は、L-AMB (AMPH-B) である。新規アゾール系抗真菌薬である posaconazole は、第二選択薬として効果が期待されている<sup>10,11)</sup>が、わが国では未承認である。ムコール症全体の生存率は無治療では3%、AMPH-Bによる治療では61%、手術のみでは57%、併用すると70%になると報告されている<sup>1)</sup>。L-AMBは最大投与量 (5.0mg/kg以上) が推奨され<sup>3)</sup>、初期治療において、臨床的・画像診断において改善が認められない場合には、L-AMBの増量 (10mg/kgまで；わが国では保険承認されていない) を検討するとされている<sup>12)</sup>。ムコール症にL-AMB高用量 (10mg/kg) を使用した治療でも、その有効性が示されている<sup>13)</sup>。さらに鼻脳型ムコール症の確定診断例を対象とした後方視的な検討では、AMPH-B製剤単独と、AMPH-B製剤にキャンディン系抗真

菌剤を併用した群との比較で、併用群のほうが生存率が優れていた<sup>14)</sup>。本例においては、ムコール症を強く疑ったため、まずはPSLの早期減量とTACとMMFを中止し、初期からL-AMBを10mg/kgまで使用した。加えて病変切除とAMPH-Bによる頻回の鼻洗浄と吸入を行い、MCFGを併用した。ムコール症での治療開始の遅延は治療成績の悪化に関連するとされ、AMPH-B (L-AMBを含む) を発症5日以内に開始した群と比較して、発症6日以降に治療を開始した群では、死亡率が2倍高いという後方視的な研究報告がある<sup>15)</sup>。またムコール症には、元来基礎疾患自体のコントロールが困難または不良な症例が多いが、基礎疾患の治療が奏功しない症例は予後が悪いとされている<sup>16)</sup>。本例では、基礎疾患のコントロールは不良であったものの、発症3日目より抗真菌治療をすみやかに開始し奏功している。

治療により臨床的、画像的評価において改善が認められる場合、海外では posaconazole による維持療法が推奨されている<sup>12)</sup>。しかしわが国では posaconazole は使用できないためL-AMBによる治療を継続することになるが、その治療期間に関する質の高い臨床試験は行われておらず、治療終了より2年を経て再発したという報告もある<sup>17)</sup>。本例においては、退院後も定期的にAMPH-Bの鼻洗浄と吸入で加療を継続しており、今後長期の治療継続と経過観察を要する。

今回われわれは、発症早期の迅速な診断と可及的すみやかな治療が奏功した鼻脳型ムコール症を経験した。今後ムコール症患者はさらに増えると考えられるが、糖尿病や血液悪性疾患、免疫抑制患者などでは、鑑別疾患の一つとして真菌感染症を常に念頭に置き、早期診断が必ずしも容易ではないことから、内科のみならず関連各科と緊密に連携して、ムコール症が疑われる場合には、積極的な早期治療を開始するよう努めることが肝要である。

## 文献

- 1) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al: Epidemiology and outcome of zygomycosis : A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 41 :634, 2005.
- 2) Skiada A, Pagano L, Groll A, et al: Zygomycosis in Europe : Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin

- Microbiol Infect 17 : 1859, 2011.
- 3) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 協和企画、東京、2014.
  - 4) Calli C, Savas R, Parildar M, et al: Isolated pontine infarction due to rhinocerebral mucormycosis. *Neuroradiology* 41 : 179-181, 1999.
  - 5) Inamasu J, Uchida K, Mayanagi K, et al: Basilar artery occlusion due to mucormycotic emboli, preceded by acute hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 102 : 18-22, 2000.
  - 6) Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, et al: The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 45 : e101, 2007.
  - 7) Chyakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR : Zygomycosis : the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25 : 215-229, 2006.
  - 8) Rumboldt Z, Castillo M : Indolent intracranial mucormycosis : case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 23 : 932-934, 2002.
  - 9) Sehgal A, Raghavendran M, Kumar D, et al : Rhinocerebral mucormycosis causing basilar artery aneurysm with concomitant fungal colonic perforation in renal allograft recipient : a case report. *Transplantation* 78 : 949-950, 2004.
  - 10) Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A: Novel perspectives on mucormycosis : pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 18 : 556-569, 2005.
  - 11) van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al: Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis : a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 42 : e61-65, 2006.
  - 12) Kontoyannis DP, Lewis RE: How I treat mucormycosis. *Blood* 118 : 1216, 2011.
  - 13) Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al: Pilot prospective study of high dose (10mg/kg) Liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis : AMBIZYGO Trial. ICAAC poster 2012 ; M-1707.
  - 14) Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al: Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 47 : 364, 2008.
  - 15) Chamilos G, Lewis RE, Kontonyannis DP: Delaying amphotericin B-based frontline therapy significant increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47 : 53, 2008.
  - 16) Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al: Patient survival factor in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 90 : 635-648, 1980.
  - 17) Pillsbury HC, Fischer ND : Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 103 : 600-604, 1977.

# 学会の現況

(2015年4月1日現在)

顧問 (4名)	井形 昭弘	加地 正郎	倉田 毅	萬年 徹		
特別功勞会員 (11名)	糸山 泰人 岩田 誠 大原 義朗	葛原 茂樹 塩澤 全司 庄司 紘史	高須 俊明 富樫 武弘 古川 漸	松永 宗雄 水谷 智彦		
功勞会員 (27名)	渥美 哲至 内野 誠 岡部 信彦 小鹿 幸生 河村 満 岸田 修二	栗原 照幸 栗山 勝 黒岩 義之 黒田 康夫 清水 輝夫 祖父江 元	高柳 哲也 竹内 博明 田代 邦雄 寺尾 壽夫 長嶋 和郎 西丸 雄也	服部 孝道 本藤 良 松本 博之 水野 美邦 森松 光紀 山口 英世	山本 悌司 湯浅 龍彦 若山 吉弘	
理事長 (10名)	水澤 英洋 池田 修一 亀井 聡	倉根 一郎 辻 省次 西條 政幸	中川 正法 布井 博幸	原 寿郎 細矢 光亮	水澤 英洋 山田 正仁	
監事 (2名)	楠原 浩一					
評議員 (158名)	相原 正男 青木 正志 足立 弘明 綾部 光芳 荒木 俊彦 荒木 信夫 有村 公良 飯田 慶治 飯塚 高浩 池田 昭夫 池田 修一 石川 欽也 石川 晴美 石崎 義人 伊住 浩史 出雲 周二 市川 博雄 市山 高志 井出 俊光 伊藤 瑞規 糸川 かおり 犬塚 貴 岩崎 靖 植田 晃広 上野 聡 漆谷 真 尾内 一信 大久保 卓哉 太田 宏平 小川 克彦 奥村 彰久 影山 恭史	梶 龍兒 形岡 博史 亀井 聡 河島 尚志 神田 隆 岸田 日帯 木村 成志 吉良 潤一 吉良 龍太郎 楠 進 楠原 浩一 久保田 龍二 倉根 一郎 栗田 正 黒田 宙 小島 重幸 西條 政幸 齊藤 峰輝 佐々木 秀直 佐多 徹太郎 佐藤 克也 塩田 宏嗣 塩見 正司 穴戸-原 由紀子 嶋崎 晴雄 自見 隆弘 下濱 俊 東海林 幹夫 調 漸 新藤 和雅 杉浦 嘉泰 鈴木 重明	鈴木 則宏 鈴木 裕 鈴木 ゆめ 砂田 芳秀 関島 良樹 平良 直人 高嶋 博 高梨 潤一 高橋 輝行 高橋 幸利 高橋 良輔 高橋 若生 瀧山 嘉久 竹之内 徳博 田中 恵子 田中 正美 谷脇 考恭 玉岡 晃 田村 正人 千葉 進 辻 省次 坪井 義夫 出口 一志 土井 宏 道勇 学 富樫 慎治 外川 正生 富本 秀和 長尾 雅裕 中川 正法 長坂 高村 中里 良彦	中島 健二 中嶋 秀人 中瀬 浩史 中根 俊成 長野 祐久 中道 一生 中村 龍文 長山 成美 滑川 道人 成田 光生 西澤 正豊 布井 博幸 野倉 一也 野村 恭一 野村 恵子 長谷川 秀樹 浜口 毅 濱田 晋輔 濱野 忠則 原 寿郎 原 英夫 平井 利明 平田 幸一 藤田 浩司 藤田 信也 藤田 之彦 藤原 一男 淵上 達夫 法化 陽一 細矢 光亮 前垣 義弘 松井 尚子	松井 真 松浦 英治 松本 昌泰 三浦 義治 三木 健司 水口 雅 水澤 英洋 水野 敏樹 武藤 多津郎 村井 弘之 村上 龍文 村田 顕也 村山 繁雄 望月 秀樹 森内 浩幸 森田 昭彦 矢部 一郎 山田 正仁 山中 岳 山野 嘉久 山内 秀雄 山本 知孝 雪竹 基弘 横田 隆徳 吉井 文均 吉川 哲史 芳川 浩男 吉田 誠克 吉田 眞理 米田 誠	

(五十音順)

賛助会員 グラクソ・スミスクライン株式会社  
 総会員数 550名 (一般会員：349名)  
 事務局 株式会社 春恒社

# 日本神経感染症学会 会則

- 第1条 本会は日本神経感染症学会（Japanese Society for Neuroinfectious Diseases）と称する。
- 第2条 本会は神経感染症に関わる基礎的及び臨床的研究と教育の発展を図り、併せてその成果を社会へ還元することを目的とする。
- 第3条 本会の目的を達成するために次の事業を行う。
- (1) 日本神経感染症学会「年次学術大会」および「総会」の開催
  - (2) 学会誌（NEUROINFECTION）の発行
  - (3) その他 本会の目的に必要な調査、研究、教育および啓発活動
- 第4条 本会の正会員は、前条の目的にかなった調査・研究を行う研究者であって、評議員会によって承認されたものとする。会員は会費納入の義務を負う。
- 第5条 役員（評議員、理事、理事長、監事、顧問及び会長）
1. 評議員は理事会により正会員より選出される。  
評議員は、本会の運営につき審議する。
  2. 理事は評議員の中より若干名選出される。  
理事は、本会の運営に当たる。
  3. 理事の互選により理事長を選出する。  
理事長は、理事会を統括し、学会を代表する。
  4. 会計監査のため、評議員の中より2名の監事を任命する。  
監事は理事を兼ねない。
  5. 助言者として若干名の顧問をおくことができる。
  6. 評議員、理事、理事長、監事及び顧問の任期は2年とし、再任を妨げない。
  7. 会長1名を評議員の中から選ぶ。  
会長の任期は1年とし、「年次学術大会」および「総会」を担当する。  
会長は「評議員会」及び「総会」を招集する。
- 第6条 会議（理事会、評議員会、総会）は、それぞれ以下の事項を担当する。
1. 理事会は委任状を含め半数以上の理事の出席をもって成立する。  
理事会は学会運営のために次の事項を立案し、これを実施する。
    - (1) 日本神経感染症学会「年次学術大会」および「総会」の開催
    - (2) 学会誌の発行
    - (3) 会員の入会と退会
    - (4) 役員を選出
    - (5) 会則の変更
    - (6) その他、本会の目的に必要な調査・研究・教育などの事業
    - (7) 次年度予算と前年度決算

2. 評議員会は委任状を含め半数以上の評議員の出席をもって成立する。  
評議員会は理事会が立案した次の事項の審議をする。
  - (1) 日本神経感染症学会「年次学術大会」および「総会」の開催
  - (2) 学会誌の発行
  - (3) 会員の入会と退会
  - (4) 理事会の選出した役員の承認
  - (5) 会則の変更
  - (6) その他、本会の目的に必要な調査・研究・教育などの事業
  - (7) 次年度予算と前年度決算
3. 正会員は総会において評議員会での審議結果の報告を受け、意見を述べることができる。

第7条 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。

- 第8条
1. 本会の経費は会費その他をもって充てる。
  2. 本会の会計年度は4月1日に始まり、3月31日に終わるものとする。
  3. 会員は年度初めまでに当該年度の会費を納入するものとする。
  4. 本会の毎会計年度収支決算はその前年度終了後監査を受け、評議員会の承認に付するものとする。

附則1 本会の事務局は、当分の間、株式会社春恒社におく。

附則2 本会則は2006（平成18）年4月1日から実施する。

附則3 本会の会費は年額以下のごとく定める。

附則4 本会の「一般会員（メディカルスタッフ）」の会費区分は2015（平成27）年4月1日から実施する。

#### 【会費】

一般会員	—————	¥7,000-
一般会員（メディカルスタッフ）	—————	¥5,000-
評議員	—————	¥9,000-
理事・監事	—————	¥10,000-
賛助会員	—————	¥50,000-（一口）※一口以上

[2005（平成17）年10月20日 一部変更]

[2010（平成22）年10月 7日 一部変更]

[2012（平成24）年10月19日 一部変更]

[2014（平成26）年 9月 4日 一部変更]

# 『NEUROINFECTION』 投稿規程

[2012年12月改訂]

[2013年 5月改訂]

[2013年 9月改訂]

## 1. 投稿にあたって

- 1) 著者、共著者は日本神経感染症学会学会員に限らない。
- 2) 論文の内容は神経感染症に関連するものを広く採用する。
- 3) 投稿論文（原著、症例報告）は国内外の他雑誌に掲載されていないもの、あるいは投稿中でない論文に限る。なお、英文の論文も受け付ける。
- 4) 投稿論文の採否は編集委員会での審査により決定する。
- 5) 論文審査料は無料とする。
- 6) 論文掲載料は無料であり、写真については原則白黒とする。ただし、カラー写真を希望とする場合は実費を徴収する。
- 7) 別刷は有料とする。50部単位で実費を徴収する。
- 8) すべての論文の著作権は日本神経感染症学会に帰属する。

## 2. 論文の構成

投稿論文（原著、症例報告）：原著は要旨300字以内、本文400字詰原稿用紙20枚（8000字）以内、文献30以内、図表8個以内、英文抄録500語以内とする。

症例報告は、6000字以内、文献20個以内、図表6個以内、要約、英文抄録は原著と同じ。

	要約	本文	文献	図・表	英文抄録
原著	300字	8000字以内	30個以内	8個以内	500語
症例報告	300字	6000字以内	20個以内	6個以内	500語

但し、学術集会の会長講演・特別講演・教育講演・シンポジウム等の総説掲載については、英文抄録は不要とする。

## 3. 執筆要項

- 1) 原稿送付先

〒169-0072 東京都新宿区大久保 2-4-12 新宿ラムダックスビル 9F  
 株式会社春恒社 学会事業部(内)  
 日本神経感染症学会 事務局 編集委員長 宛  
 電話：03-5291-6231 FAX：03-5291-2176

- 2) 原稿はパソコンまたはワープロに限り、A4判（1枚あたり2000字まで）で印刷したものとする。
- 3) 原稿の電子ファイルを送ること、メディアはCD-R、USBメモリーとする。  
 （OS、ソフトウェア、ファイル名を必ず記載のこと。）
- 4) 投稿論文の原稿はオリジナル1部、コピー2部（図表を含む）を送ること。
- 5) 投稿論文とともに、共著者全員の署名の入った [様式1] 投稿承諾書、必要な場合は [様式2] 患者同意書、および利益相反に関する [様式3] 自己申告書 (COI) を送ること。
- 6) 表紙には和文、英文で表題、著者名、所属、連絡先を記す。

- 7) 表紙にはKey Wordsを英語と日本語で掲げる。(5つまで)
- 8) 投稿論文の場合、要旨につづいて本文として、はじめに、目的、対象・方法、考察、結論または結語などの項目を掲げる。また、症例報告の場合、症例という項目を掲げてよい。
- 9) 専門用語以外は当用漢字、現代仮名遣いを用い、句読点を正確に書く。
- 10) 外国語の固有名詞(人名、地名)は原語のまま用いる。すでに日本語化して久しいものはなるべくカタカナとする。商標薬品名<sup>®</sup>、その他の固有名詞の頭文字は大文字とするが、文中の外国語単語(病名、その他)の頭文字は、ドイツ語名詞及び文頭の場合を除きすべて小文字とする。
- 11) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位で、m, cm, mm, cm<sup>2</sup>, Kg, g, mgなどとする。
- 12) 写真、図、表には必ず表題をつける。また必要に応じて説明もつけること。組織標本には染色法と倍率を付ける。写真は原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは21cm×14cmを限度とする。写真は原則として白黒とする。
- 13) 文献は本文に用いられたものを引用順に挙げ、引用番号は、本文中の引用箇所には肩番号で記す。また、文献は下記のように記載し、欧文雑誌の略名は最近のIndex Medicusに従う。

[雑誌の場合] 著者氏名：題名、誌名、巻数：起始頁－最終頁、西暦発行年  
 [書籍の場合] 著者氏名：書名、版数、発行所名、発行地、西暦発行年、巻数、引用頁  
 執筆者名：論文名、書籍名、編集者名、章(または巻)、発行所名、発行地、  
 西暦発行年、引用頁(起始頁－最終頁)

学会発表の抄録を引用するときは表題の最後に(会)、欧文発表の場合は(abstr)とする。

- 14) 引用文献の著者氏名は、3名以内の場合は全員を書き、4名以上の場合には3名連記の上、「ほか」あるいはet alとする。
- 15) 患者同意書は個人情報保護の観点から、顔写真など患者個人の同意書が必要とされる情報を論文に掲載する場合は、著者が必ず投稿前に患者から同意書を取得し、原本は手元で保管して、コピーを編集委員会へ提出する。書式は本誌指定の書式を用いること。  
 複数の患者・家族からの同意書を必要とする場合には、全員から同意書を得ること。  
 また、意識障害や認知症などにより当該個人から同意書を得ることが困難な場合は、適切な代諾者(配偶者、親、子、後見人など)の同意でもよい。本人が死亡している場合は遺族からの同意書を得ること。

#### 4. 研究倫理の遵守と個人情報保護の方針

研究倫理の遵守と個人情報の保護については以下に則るものとする。

##### 1) 臨床研究

厚生労働省の各種“医学研究に関する指針”、特に“臨床研究に関する倫理指針”を遵守し、課題によっては各施設で研究倫理審査を受けること。

指針は以下のWeb siteに掲載されているので参照すること。

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>

##### 2) 症例報告

遺伝学的検査については被験者より予め文書で同意を得ていること。

さらに、個人情報保護のために、論文に記載する個人情報\*は、学術的に必要な範囲に留め、個人が特定されないように充分配慮すること。原則的に診療年月日は月(上、中、下旬)までとし、出身地・

居住地は原則として都道府県までに留めること。

学術的価値により、顔写真など個人が特定される情報を掲載する必要がある場合には、予め患者・家族の同意書を要する。

\*注)：個人情報には以下のものが含まれる。

「個人名」、「イニシャル」、「診療録ID」、「生年月日」、「診療年月日」、「出身地」、「居住地」、「顔を含んだ身体写真」など。

## 5. 利益相反にかかわる自己申告

教育、研究という学術機関、学術団体としての責任と、産学連携活動に伴い生じる個人の利益とが衝突・相反する状態（利益相反 conflict of interest: COI）が必然的・不可避免的に生じてきている。この利益相反状態を日本神経感染症学会が適切に管理（マネジメント）して、初めて学会員が国民に信頼される教育・研究・診療活動を行うことが可能になる。日本神経感染症学会としては、「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針（以下「共通指針」という）」に則り、本学会における運用として、投稿に際しては利益相反にかかる文書を添付するものとする。（COIの用紙を使用。）

## 6. 引用文献例

- 1) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314:144-149, 1986.
- 2) Baringer JR, Pisani P: Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 36:823-829, 1994.
- 3) 水谷裕迫、水谷弘子、亀井聡、ほか：単純ヘルペスウイルス脳炎のウイルス血清学的診断に関する研究、*感染症学会誌* 58:187-196, 1984.
- 4) 平井良、三浦夕美子、綾部光芳、ほか：海馬に局限したMRI所見を呈したヘルペス脳炎で、肺小細胞癌が判明した1症例（会）、*Neuroinfection* 8:57, 2003.
- 5) Heilman KM, Valenstein E, eds: *Clinical Neuropsychology*, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1985, pp94-97.
- 6) 岩田誠、織田敏次 監修：新・病気とからだの読本 第1巻 消化器、暮らしの手帖社、東京、2000, pp52-58.
- 7) 高須俊明：ウイルス性脳炎（亀山正邦、高倉公明、編）。今日の神経疾患治療指針、医学書院、東京、1994、pp325-328.

## 投稿承諾書

西暦 年 月 日 提出

日本神経感染症学会 殿

論文題名： \_\_\_\_\_

筆頭著者 所属： \_\_\_\_\_

フリガナ氏名： \_\_\_\_\_ (印)

上記の論文を日本神経感染症学会に投稿することを、共著者として承諾いたします。  
また、本論文の著作権が日本神経感染症学会に帰属することに、筆頭著者を含め異議ございません。

### 共著者

所属： \_\_\_\_\_ フリガナ氏名： \_\_\_\_\_ (印)

事務局記録	論文番号	受理 (西暦)	年	月	日
-------	------	---------	---	---	---

## 患者同意書

私は、自身に関係する情報が下記論文に含まれることの説明を受け、下記論文が日本神経感染症学会が刊行する学術誌「NEUROINFECTION」に掲載されることに同意します。

論文題名： \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

筆頭著者名： \_\_\_\_\_

(西暦) 年 月 日

患者署名： \_\_\_\_\_ (印)

代諾者署名： \_\_\_\_\_ (印)

(患者自身が署名できない場合)

## NEUROINFECTION 自己申告によるCOI報告書

著者全員氏名：(コンマで区切ってご記載ください)：

---



---

論文題名：\_\_\_\_\_

(著者全員について、投稿時から遡って過去1年間以内での発表内容に関する企業・組織または団体とのCOI状態を記載)

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	(記載例、日本太郎：○×製薬)
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④ 講演料 1つの企業・団体からの年間合計50万円以上	有・無	
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	

<p>⑥ 研究費・助成金などの総額</p> <p>1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上</p>	有・無	
<p>⑦ 奨学（奨励）寄付などの総額</p> <p>1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上</p>	有・無	
<p>⑧ 企業などが提供する寄付講座</p> <p>（企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）</p>	有・無	
<p>⑨ 旅費、贈答品などの受領</p> <p>1つの企業・団体から年間5万円以上</p>	有・無	

（本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます）

申告日（西暦） 年 月 日

Corresponding author（署名） \_\_\_\_\_ (印)

### ※Corresponding author各位

投稿論文が採択され雑誌に掲載された際には、申告されたCOI状態について、論文末尾、謝辞または引用文献の前に掲載いたします。開示すべきCOI 状態がない場合にも、その旨を同部分に掲載いたします。

例1：本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体  
 研究費・助成金：〇〇製薬  
 奨学寄付金：〇〇製薬  
 寄付講座：〇〇製薬

例2：本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

編集責任者 亀井 聡

---

**Neuroinfection 第 20 卷 1 号**

**発行 2015 年 4 月 30 日**

**発行者 水澤 英洋**

**発行所** 日本神経感染症学会事務局  
〒 169-0072 東京都新宿区大久保 2-4-12  
新宿ラムダックスビル 9F  
株式会社 春恒社 学会事業部内  
TEL: 03-5291-6231  
FAX: 03-5291-2176

**印刷所** 株式会社 春恒社  
〒 169-0072 東京都新宿区大久保 2-4-12  
新宿ラムダックスビル 9F  
TEL: 03-5291-6231  
FAX: 03-5291-2177

---