

ISSN 1348-2718

# NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 21 No. 1 2016

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

## 目次

第20回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて .....	池田 修一	
<b>会長講演</b> 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害 .....	池田 修一	1
<b>特別講演</b> IgG4関連疾患の発見と臨床スペクトラムの拡がり .....	川 茂幸	4
<b>教育講演</b> 神経系の寄生虫感染症 .....	高本 雅哉	10
<b>シンポジウム1「自己免疫性脳炎の臨床像と治療」</b>		
橋本脳症 - 辺縁系脳炎との関連から - .....	米田 誠	14
抗NMDA 受容体脳炎の成因：NMDA受容体を発現した卵胞は抗原となりうるのか .....	立花 直子	19
抗VGKC複合体抗体が関連する脳炎・脳症～抗LGI-1抗体脳炎とMorvan症候群～ .....	渡邊 修	23
CLIPPERSは固有の疾患か? .....	鈴木 重明	30
<b>シンポジウム2「小児脳炎・髄膜炎の最近のトピックス」</b>		
ワクチンによる細菌性髄膜炎の予防 .....	菅 秀	33
パレコウイルス脳炎の臨床 .....	久保田雅也	
竹中 暁、熊谷 淳之、寺嶋 宙、船木 孝則、 宮入 烈、宮田 一平、阿部 淳 .....		39
HHV-6の中樞神経病原性：脳炎と側頭葉てんかん .....	吉川 哲史	48
インフルエンザ脳症を含む急性脳症における治療戦略 .....	河島 尚志	54
<b>シンポジウム3「肥厚性硬膜炎の診断と治療」</b>		
ANCA関連血管炎と肥厚性硬膜炎～その疫学的・免疫学的背景～ .....	下島 恭弘	59
IgG4関連肥厚性硬膜炎 .....	村井 弘之	68
びまん性硬膜肥厚と脳脊髄液減少症 .....	光藤 尚	72
手術により組織学的評価を行った硬膜肥厚病変 .....	荻原 利浩	
堀内 哲吉、後藤 哲哉、本郷 一博 .....		75
<b>特別企画「日本人研究者の発見：アミロイドーシスの伝播と神経系」</b>		
アミロイドーシス伝播の動物モデル .....	樋口 京一	80
神経変性疾患における異常タンパク質の伝播 .....	長谷川成人	88
<b>コメディカルスタッフ養成講座</b>		
進行性多巣性白質脳症の診断と治療 .....	松嶋 聡	
関島 良樹、池田 修一 .....		93
神経梅毒の臨床的多様性 .....	佐藤 俊一	96
HIV感染症による精神・神経領域の合併症とそのケア .....	金井信一郎	101
<b>学生・研修医向けセミナー</b> 結核入門 .....	佐々木結花	105
<b>特別追加講演</b> 人類初の古細菌による感染症 - 認知症や運動障害を呈する新しい脳脊髄炎の発見 - .....		
崎山 佑介 .....		109
神田 直昭、出雲 周二、高嶋 博 .....		109
日本神経感染症学会創設期を振り返って .....	庄司 紘史	114
<b>原著</b>		
2009-2010シーズン以降の小児のインフルエンザ脳症の実態 .....	奥村 彰久	
辻 健史、倉橋 宏和、夏目 淳、齋藤 伸治、東海小児神経研究会 .....		115
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎157例の検討：急性期治療と予後 .....	高橋 幸利	
西村 成子、高尾恵美子、笠井 理沙、榎田かおる、窪田美佐子 .....		121
<b>症例報告</b>		
髄液より莢膜型23A肺炎球菌が検出された髄膜炎の1例 .....	山田 治来	
河合 泰宏、宮下 修行、沖本 二郎 .....		128

抗NMDA受容体脳炎に対する免疫吸着療法の有効性 .....	重清 太郎 塚原 彰弘、太田 真、谷 裕基、宇野田喜一、 細川 隆史、石田 志門、中嶋 秀人、木村 文治 .....	131
頭部CT、MRIでは異常を認めず脳血流SPECTで多発性病変がとらえられた日本脳炎の一例 .....	永井 正志 親里 嘉展、中尻 智史、西山 敦史、米谷 昌彦 .....	135
難治性クリプトコッカス髄膜脳炎における脳室内抗真菌薬投与とステロイド薬併用の効果 .....	中村 善胤 山根 一志、谷 裕基、宇野田喜一、大山 賢、 細川 隆史、石田 志門、中嶋 秀人、木村 文治 .....	141
重症破傷風の2例－マグネシウム製剤の有効性の検討－ .....	梅田 能生 光田 友美、笠原 壮、今野 卓哉、梅田麻衣子、小宅 睦郎、藤田 信也 .....	146
役員一覧 .....		151
会則 .....		152
投稿規定 .....		154
投稿承諾書 .....		157
編集者 .....		

## 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて

第20回日本神経感染症学会総会・学術大会長 池田修一

(信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

第20回日本神経感染症学会総会・学術大会が2015年10月22日と23日の両日にわたって長野市のホテルメルパルクで開催されました。参加者は302名であり、好天にも恵まれて、無事大会を終了することができましたことを大会長として皆様に心から御礼申し上げます。

私が神経感染症学会とかかわりをもつようになった契機は“アミロイドシスがプリオン様機序で伝播する？”が1990年代の終わりから2000年代初頭に論議され出したことです。これは当時、英国を中心とするヨーロッパ諸国で狂牛病騒ぎに端を発し、さらにウシからヒトへ異常プリオンが伝播された結果、新型のCJD患者が発生した事象と関連があります。わが国でも厚生労働省特定疾患研究ヒトプリオン病調査研究班が中心となり、CJDサーベイランス委員会が立ち上がりました。本研究班の主任研究者であった水澤英洋教授から同じくアミロイドシス調査研究班の主任研究者であった私に対して「両班で情報を共有する必要があるから、主任研究者は両班のメンバーとして活動して行こう」との御提案がありました。そんなことが縁で水澤先生に誘われて神経感染症学会へも参加するようになりました。

今回、学術大会の場所として松本市でなく、長野市を選んだ最大の理由は、2015年3月14日に開通した北陸新幹線による交通の利便性です。一人でも多くの参加者を期待した場合、首都圏から短時間で往復できる長野市は立地条件として松本市より勝っておりました。2015年は7年に一度の長野市内にある善光寺本尊の御開帳がありました。残念ながらこのお祭り期間は4月5日から5月31日であり、本学会の開催期間とは時期がずれてしまいましたが、善光寺を参拝された方にはその余韻を楽しむことができましたと思います。

学術大会の内容としましては神経感染症を広く捉えて、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行と対策について都立豊島病院の足立拓也先生に解説していただきました。また中枢神経系の結核、神経梅毒などの古くからよく知られている疾患については、若手医師への教育的見地から取り上げました。私の会長講演では「子宮頸がんワクチンの副反応としての神経障害」と題して、現在、わが国で社会問題となっている子宮頸がんワクチン接種後のさまざまな問題を自身の診療経験を基に話させていただきました。この問題の詳細は本誌の会長講演録に記述しましたが、当初は“心身の反応”との公式見解が出た種々な症状を神経内科的立場から客観的に解析して、神経系の器質的障害が原因との結論を出した過程を皆様に是非とも御理解いただきたいと思います。

最後になりましたが、私自身は正直に申しまして、大会長とは名ばかりで、プログラムの立案から会場設定にいたるほとんどすべての事柄について、関島良樹准教授を中心とする教室員をお願いしてしまいました。この紙面をお借りして関係の皆様にご心からお礼を申し上げたいと思います。

2016年3月吉日

## 会長講演

## 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害

池田修一

【要旨】 2013年6月から2015年9月までの期間に、われわれは子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈している90名の女児を診察した。主症状は頭痛、全身倦怠感、四肢の筋力低下、立ちくらみ、起床困難、手足の疼痛であり、初回接種から本症状発現までの平均期間は5.5ヵ月であった。頭痛・全身倦怠感は起立性調節障害、四肢の疼痛は複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome: CRPS）の症状として説明可能であり、病態の背景には末梢性自律神経障害が存在すると考えている。また、上記症状に遅れて学習障害、過睡眠等の脳症状が出現することがある。

**Key Words:** ヒトパピローマワクチン、慢性複合性局所疼痛症候群、起立性低血圧、体位変換性頻脈症候群、交感神経障害

## はじめに

子宮頸がんは日本人女性の25,000～30,000人が毎年罹患する疾患であり、その1割が不幸な転機をとる。発がんの成因はヒトパピローマウイルス（HPV）の感染であり、この発がん性ウイルスの感染予防目的に子宮頸がんワクチン<sup>1)</sup>が開発された。2006年に4価のガーダシル（Gardasil-CSL/Merck）が、ついで2価のサーバリックス（Cervarix-GSK）が海外で発売された。わが国では平成22年より子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業として実施され、東京都杉並区などでは自治体独自で本ワクチン接種費用を補助（中学入学のお祝いとして）してきた。平成25年4月から国の予防接種法の改正に伴い、小学6年生から高校1年生を対象に子宮頸がんワクチンの無料での定期接種化が開始された。その前後から本ワクチン接種後の女児が奇異な症状に悩まされている実情が報道されるようになった。具体的には手足の難治性疼痛と震えのために歩行ができない、その結果、不登校になったなどの事例である。平成25年6月の時点で全国の医療機関から厚生労働省へ副反応ありとして報告された事例は1,196人、このうち重篤と判断されたのは106人であった。この間のワクチン接種回数は865万回であり、副反応の発生率0.01%が

決して高いわけではなかったが、従来経験のない事態に報道の加熱ぶりが加わり、この子宮頸がんワクチンの副反応は社会問題となった。厚生労働省は急遽専門家から成る検討部会（厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会）を組織して、同省へ寄せられた症例を検討した結果、これは看過できない事態であるとの認識にいたり、同省は平成25年6月、子宮頸がんワクチンの勧奨を中止した。同時に厚生労働省は子宮頸がんワクチン接種後の四肢の慢性疼痛の実態調査と成因解明のための研究班を立ち上げた。私はその一つの研究班の統括責任者として、以後本件にかかわるようになった。

## 臨床像

## 1. 発症年齢、潜伏期間

私どもは平成25年6月から平成27年9月末の時点で全国子宮頸がんワクチン連絡会の依頼ならびに自主的に受診した患者を含めて90名を診察した。年齢は13～19歳（平均 $15.8 \pm 1.7$ 歳）、初回接種年齢の平均は $13.8 \pm 1.6$ 歳。初回接種から症状出現までの平均期間は5.5ヵ月、最終接種から症状出現までの平均期間は $1.94 \pm 3.06$ ヵ月であったが、12ヵ月以上の潜伏期において症状が出ている女児が4名いた。

## 2. 臨床症状

当科を受診した女兒のおもな症状を表1に示す。このなかで頭痛と全身倦怠感は午前中に目立ち、その症状を訴える子供の大半が起床困難を伴っていたため、小児の起立性調節障害の診断基準に照らし合わせてみたところほぼ合致した。そこで被検者に起立試験 (Schellong試験) と同時に血漿中ノルアドレナリン濃度の測定を施行したところ、67%に異常が検出された。起立性調節障害は起立性低血圧 (orthostatic hypotension: OH) と体位変換性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS) に大別される<sup>2)</sup>。今回の検索では本症状を有する女兒の大半はOHを呈しており、起立後の血漿中ノルアドレナリン濃度上昇が不十分であったが、4名はPOTSと診断された。

また四肢の疼痛を訴えている患者を触診すると手足が非常に冷たいという印象を得たため、手指と足趾の皮膚温の測定を行ったところ、58%の女兒で皮膚温の低下が検出された。なお、手足の皮膚温は室温が25～26℃に設定された部屋で測定され、測定部位の温度が室温より低い場合を異常と判断した。手指より足趾で圧倒的に多く異常が見い出され、夏場でも典型例は22～23℃を呈した。手足の震えは個々の運動が不規則なため、ミオクローヌスに分類され、両上肢の水平挙上などの動作で増強した。特に激しい例は臥床状態で“魚が飛び跳ねるような状態”を呈していた。歩行障害は片麻痺、対麻痺の様式を示すが、四肢の筋緊張の亢進はなく、深部健反射の異常もなかった。また自覚症状として手足の冷感・疼痛の訴えがあったが、同部位を含めて、他覚的な感覚障害はみられなかった。

本検索を開始した当初は気が付かれなかったが、平成26年の中ごろから学習障害、睡眠異常が聞かれるようになった。前者は「授業中、先生が話している内容が頭に入らない」、「二つ以上の課題を示された場合分からない」、「教科書の長文が理解できない」などであり、高校生でありながら幼児向けの本しか判読できない女兒もいた。こうした結果として学業成績が急激に低下している。また過睡眠の訴えも多く、母親は「身体を揺すって起こそうとしても目覚めず、死んだような状態でお昼ごろまで眠っている」との説明が多く、睡眠日誌の記録からは1日20時間以上眠っていることもまれではなかった。こうした脳症状は手足の症状が軽快したあとに出る、またはワクチン接種後2年以上の潜伏期を経て四肢の症状を欠く女兒に出現する場合がある。

表1 90人の症状の詳細 (重複あり)

頭痛	68%	全身倦怠感	61%
筋力低下	44%	起床困難	43%
嘔気	42%	手足の疼痛	39%
学習障害	38%	立ちくらみ	37%
下肢の冷感	34%	不随意運動	34%
関節痛	32%	腹痛	32%
めまい	31%	手足の振え	31%

## 病態

### 1. 四肢の異常

本病態を皮膚の血管運動反射の異常と捉え、手指と足趾において指尖容積脈波を記録したところ、同波形は末梢性平坦波のパターンを呈することが多かったが、血管拡張薬であるプロスタグランジンE1 (PGE1) を点滴するとこの脈波は正常パターンに戻り、罹患者の皮膚温も上昇して、四肢の疼痛が軽減した。そこで皮内末梢神経の形態観察を目的として、3例において指尖容積脈波を測定した部位の皮膚生検を行い、皮内神経を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察した。その結果、症状が顕著であった2例では、皮内神経の個々の神経束において内膜浮腫の所見がみられた。また超微形態学的には無髄神経線維の減少と残存無髄神経に変性像がみられることが確認された。こうした結果を基にわれわれは末梢性の交感神経障害が高度な起立性調節障害様の症状である頭痛、全身倦怠感や四肢の慢性疼痛のおもな原因であろうと考えている。

### 2. 脳障害

学習障害・記銘力障害を訴えている女兒に対してMMSE等の簡便な認知機能検査を施行しても異常はみられない。しかし高次脳機能検査 (WAIS-III)、前頭葉機能検査 (TMT) などでは、事象の処理速度が標準の60%前後まで低下していることが判明した。また脳の画像検査では、CT/MRIは正常であったが、脳血流検査 (SPECT) では頭頂・後頭葉楔部の血流低下を代表パターンとして、脳の広汎な領域の血流低下を示す患者が多く見い出された。

## 治療

対症療法が主体である。四肢の疼痛、しびれに対してはプレカバリン (リリカ<sup>®</sup>)、血管拡張薬である

リマプロスト（オパルモン<sup>®</sup>）が投与され、起立性低血圧にはドロキシドパ（ドプス<sup>®</sup>）、アメジニウム（リズミック<sup>®</sup>）が使用される。また過睡眠にはナルコレプシーの治療薬であるモダフィニル（モディオダール<sup>®</sup>）が有効なことがあり、記憶力低下には塩酸ドネペジル（アリセプト<sup>®</sup>）等の抗認知症薬が試みられている。さらに免疫調整療法として、免疫グロブリンの大量静注療法（IVIg）、血液浄化療法が少数例に行われた。

### 諸外国の状況

HPVワクチン接種後の四肢の痛みやPOTSを含む自律神経障害に関する症例報告<sup>3,4)</sup>は散見される。またコロンビアにおいて本ワクチンを受けた女兒が高頻度に失神を呈することが社会問題になっているとインターネット上に掲示されている。また最近、デンマークから本ワクチン接種後の副反応と考えられる53例の症状の報告<sup>5)</sup>があった。おもな症状は起立性調節障害、酷い頭痛、高度な疲労感、消化管運動障害、広範囲の神経因性疼痛、認知機能障害であり、その発生機序は自律神経障害であるとしている。

### おわりに

本稿で論じた子宮頸がんワクチンの副反応は、その病態が画像診断等で客観的に提示することが困難である。このため当初は厚労省の専門家委員会から“ワクチン接種時の強い疼痛が契機として発生した心身の反応”との見解が出された。確かに症状が心因的に修飾されている可能性はあるが、すべての病態を心身の反応で説明することは困難である。現在の臨床医学の基礎をすべて科学的に説明できるわけではなく、われわれは不明な病態に直面した際には、

謙虚にその成因解析を行う必要があることをこの件を介して実感させられた。なお、本稿で述べた内容の詳細はわれわれが先に報告した原著論文<sup>6)</sup>を参照していただきたい。

### 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究で中心的役割を果たしている教室の木下朋実君、尾澤一樹君の御協力に深謝いたします。

### 文献

- 1) The future II study group : Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 356:1915-1927, 2007.
- 2) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, et al: Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. Pediatr Int 51:169-179,2009.
- 3) Martínez-Lavín M: Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. J Clin Rheum 20:392-393, 2014.
- 4) Blitshteyn S: Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. Eur J Neurol 17:e52,2010.
- 5) Brinth L, Theibel AC, Pors K, et al: Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. Dan Med J 62:A5064,2015.
- 6) Kinoshita T, Abe R, Hineno A, et al: Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. Intern Med 53:2185-2200,2014.

## IgG4関連疾患の発見と臨床スペクトラムの拡がり

川 茂幸

【要旨】 IgG4関連疾患とはIgG4が関連する全身性疾患で、近年提唱された疾患概念である。自己免疫性疾患と考えられているが病因・病態の詳細はいまだ不明である。本疾患概念の成立は、自己免疫性膵炎で血中IgG4値が高率・特異的に上昇し、IgG4陽性形質細胞が病変局所に著明に浸潤することが明らかとなったことに端を発する。IgG4関連疾患の疾患スペクトラムはおそらく全身臓器に拡大していくと考えられるが、現状では自己免疫性膵炎以外には、涙腺唾液腺炎（ミクリッツ病）、呼吸器病変、硬化性胆管炎、腎病変、後腹膜線維症などが確定している。

**Key Words:** IgG4関連疾患、自己免疫性膵炎、ミクリッツ病

### IgG4関連疾患とは

IgG4関連疾患とはIgG4が関連する全身性疾患で、近年提唱された疾患概念である<sup>1)</sup>。自己免疫性疾患と考えられているが病因・病態の詳細はいまだ不明である。本症の臨床的特徴は、①病変が全身に分布し、これらの多くはこれまで独自の病名で診断、治療されていた、②画像所見として腫大、結節、壁肥厚を呈する、③血中IgG4値が通常135 mg/dl以上である、④病変局所にリンパ球形質細胞浸潤、IgG4陽性形質細胞浸潤を認める、⑤ステロイド治療に良好に反応する、⑥ほかのIgG4関連疾患を同時性、異時性に合併することが多い、にまとめられる。自己免疫性膵炎、ミクリッツ病が代表的な構成疾患であるが、ほぼ全身諸臓器に分布することが明らかになってきた。

### IgG4関連疾患の発見の経緯

本疾患概念成立の過程には、①自己免疫性膵炎で血中IgG4値が高率・特異的に上昇する<sup>2)</sup>、②自己免疫性膵炎の病変組織にIgG4陽性形質細胞が特徴的に浸潤する<sup>3)</sup>、③自己免疫性膵炎には涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、尿管管間質性腎

炎などの膵外病変が全身性に合併する<sup>4)</sup>、④これら膵外病変にも膵組織と同様にIgG4陽性形質細胞が浸潤し、ステロイド治療に良好に反応する<sup>3)</sup>、などの事実が明らかになり、自己免疫性膵炎と膵外病変を包括する、IgG4が関連する全身性疾患が想定されるようになった経緯がある。これらの発見の経緯について順次概説する。

#### 1. 自己免疫性膵炎とIgG4

自己免疫性膵炎は発症に自己免疫学的機序が想定される膵臓の慢性炎症で、病理組織像で著明なリンパ球・形質細胞の浸潤、ステロイド治療に対する良好な反応性を認める。高齢・男性に好発し、膵腫大、膵内胆管狭窄による閉塞性黄疸を高率に認める。膵癌との鑑別困難例が存在し、両者の鑑別が重要である。検査所見では閉塞性黄疸によるビリルビン、胆道系酵素の上昇を高率に認める。γグロブリン、IgG、IgG4の上昇を60%、70%、80%程度に認めるが、後述のごとくIgG4の上昇は特異的で診断的価値が高い。抗核抗体、リウマトイド因子の陽性率はそれぞれ50～60%、20～30%であるが、疾患特異的な自己抗体、抗SS-A (Ro)、抗SS-B (La) 抗体、抗ミトコンドリア抗体が陽性となることはほとんどない。腹部超音波検査では膵腫大を呈し、びまん性



膵腫大は低エコーで高エコースポットが散在し「ソーセージ様」と表現される。CT、MRI検査では膵腫大を呈し、造影検査で遅延性増強パターンを示す。膵辺縁は直線状で、帯状の低吸収域、被膜様構造 (capsule-like rim) を30%程度に認められ、本症に特徴的である (図1)。本症の病理所見としてリンパ球、形質細胞を主体とした著明な炎症細胞浸潤と線維化が特徴である (Lympho-plasmacytic sclerosing pancreatitis: LPSP)。炎症性細胞浸潤は膵管内腔を周囲から圧迫狭窄して、特徴的な膵管狭細像をきたすようになる。IgG4陽性形質細胞浸潤も顕著に認められ、病理診断に有用である。線維束が錯綜するstoriform fibrosis (花筵状線維化) や閉塞性静脈炎も高率に認められ診断的価値が高い。自然軽快例もあるが、治療は経口プレドニゾロン投与が基本で、良好に反応する<sup>1)</sup>。

自己免疫性膵炎患者の血清蛋白電気泳動所見で、 $\beta$ グロブリンと $\gamma$ グロブリンのピーク間がなだらかに移行する $\beta$ - $\gamma$ ブリッジングを認め、免疫固定法によりIgG4分画の増加に起因することが明らかとなった。IgG4は健常人では全IgG分画の4~6%にすぎず、自己免疫性膵炎の80~90%で上昇を認め、本症の診断、膵癌との鑑別、活動性の指標として有用であることが明らかとなった<sup>2)</sup>。

## 2. 自己免疫性膵炎と膵外病変

自己免疫性膵炎でガリウムシンチグラフィやFDG-PETなど全身性スキャンを施行すると、膵病変局所以外に、唾液腺や肺門・縦隔リンパ節などに集積が認められ、全身性に膵外病変が存在することが明らかとなった。頻度については、放射線科専門医がCT、MRI、FDG-PET、ガリウムシンチグラフィ所見を詳細に検討した結果、いずれかの病変を90%以上の症例に認め、おもな病変の頻度は涙腺・唾液腺炎48%、肺病変54%、胆道病変78%、腎病変14%、後腹膜線維症20%、前立腺病変10%であった<sup>4)</sup>。

## 3. 膵外病変とIgG4、IgG4関連疾患の提唱

われわれは後腹膜線維症を合併する自己免疫性膵炎3例で、IgG4サブクラスの免疫組織学的検討を行った結果、膵ならびに後腹膜線維症組織に著明なIgG4陽性形質細胞の浸潤を確認した<sup>3)</sup>。また、これら膵外病変も膵病変と同様、ステロイド治療に良好に反応することが明らかになった。

その後、その他の膵外病変局所においても著明なIgG4陽性形質細胞の浸潤所見を認め、ステロイド治



図1 自己免疫性膵炎患者の造影CT画像  
被膜様低吸収域 (capsule-like rim) (矢印) を認める。

療に良好に反応することが明らかとなり、自己免疫性膵炎と膵外病変を包括した、IgG4が関連する全身性疾患が、多くの研究者により提唱された<sup>1,5)</sup>。一方、ミクリッツ病の研究者は、ミクリッツ病と膵外病変を包括した同様の病態を報告した<sup>6)</sup>。2010年、わが国研究者によりこれらの病態を「IgG4関連疾患」と呼称することが承認され、翌2012年ボストンで開催された国際シンポジウムでも「IgG4-related disease」と呼称することで、国際的にも了承された<sup>7)</sup>。

## IgG4関連疾患の疾患スペクトラム

IgG4関連疾患の疾患スペクトラムはおそらく全身臓器に拡大していくと考えられるが、現状では、IgG4関連疾患として疾患概念が確立し診断基準が作成されている病態とIgG4関連疾患の可能性が考えられるが、いまだ検討段階の病態に分けられる。

### 1. IgG4関連疾患として確立している病態

自己免疫性膵炎以外の病態について概説する。

#### 1) 涙腺・唾液腺炎

IgG4関連涙腺・唾液腺炎は、従来ミクリッツ病と診断されていた<sup>8)</sup>。涙腺と顎下腺の対称性の腫脹を呈し、シェーグレン症候群とは異なり、眼や口内の乾燥症状は軽度もしくは認めないこともあり、血液所見では抗SS-A抗体や抗SS-B抗体は認めない。CT、MRIにて左右対称性の腫大を認め、ガリウムシンチグラフィで集積を認める。2008年に日本シェーグレン症候群研究会において、IgG4関連ミクリッツ病診断基準が提案された<sup>9)</sup>。一方、眼科領域では涙腺をこえて眼窩部軟部組織、外眼筋にまで病変が拡がる症例も存在し、IgG4関連眼病変という疾患単位も提唱されている<sup>10)</sup>。

## 2) 呼吸器病変

呼吸器病変として肺門・縦隔リンパ節腫大と肺野病変を認める。縦隔・肺門部リンパ節腫大の合併頻度は70%程度で、ガリウムシンチグラフィやFDG-PETで著明な集積を認める。両側肺門リンパ節腫大、気管支壁肥厚を呈する症例はサルコイドーシスや multicentric Castleman's diseaseとの鑑別が重要で、血中IgG4、angiotensin converting enzyme (ACE)、interleukin 6 (IL6) 測定が有用で、組織学的検索が必要である。肺野病変として間質性肺炎、結節性病変を認め、結節性病変は肺癌との鑑別が重要である。2015年、IgG4関連呼吸器疾患の診断基準が提唱された<sup>11)</sup>。胸部CT画像所見上、肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変の所見のいずれかを含む胸郭内病変を認めた場合に血清IgG4測定、呼吸器組織の病理所見、胸郭外臓器のIgG4関連疾患の合併の項目を組み合わせで診断する<sup>12)</sup>。

## 3) 硬化性胆管炎

IgG4関連硬化性胆管炎は胆管系に広範に認められ、胆管造影所見は狭窄像を呈し、胆管癌や原発性硬化性胆管炎 (PSC) との鑑別が肝要である<sup>13)</sup>。CT、MRIでは胆管壁の肥厚所見を認め、自己免疫性膵炎を合併する場合にはIgG4関連疾患の可能性を想定しうるが、合併しない場合には、胆管癌、PSCとの画像的な鑑別は非常に困難である。生検でIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めるが、検出率は低い。胆管癌との鑑別には管腔内超音波検査法 intraductal ultrasonography (IDUS) が有用と報告されている<sup>14)</sup>。IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012が提唱された<sup>15)</sup>。

## 4) 腎病変

IgG4 関連腎病変は、尿細管間質性腎炎が主体で、糸球体病変は少ない<sup>16)</sup>。したがって、タンパク尿など尿所見の異常は軽度で、高度の場合には糸球体病変の合併が疑われる。腎病変は自己免疫性膵炎などの検索過程で、CT、MRIなどの画像検査で腎皮質の造影不良域、腎盂の腫瘍状影などとして捉えられることが多い。腎機能は正常から軽度低下が多いが、病変が広範に広がって腎不全を呈する症例も報告されている。尿細管間質にリンパ球、形質細胞を主体とする細胞浸潤を認め、病巣は比較的局在化し、髓質深部から被膜外に及ぶことがある。IgG4関連腎臓病診療指針が提唱された<sup>17)</sup>。

## 5) 後腹膜線維症

IgG4関連後腹膜線維症は多くの場合尿管周囲、

大動脈周囲、椎体近傍、骨盤腔の軟部腫瘍を呈する<sup>18)</sup>。尿管周囲の腫瘍により尿管狭窄、水腎症を呈し、不可逆的な腎不全をきたすこともある<sup>3)</sup>。大動脈外膜の肥厚と炎症性動脈瘤を呈することもあり、ステロイド治療後に破裂した症例も報告されている。動脈病変は後腹膜腔から胸腔など広範に分布することもあり、また、冠動脈病変も報告され、これらを包括するIgG4が関連する動脈周囲病変が想定されている<sup>19)</sup>。

## 2. IgG4関連疾患の可能性が考えられる病態

現状では症例報告が中心であるが、将来的には疾患概念が確立し、診断基準が提唱されると考えられる病態。

### 1) 中枢神経病変

中枢神経病変については最近関心が高まってきたが下垂体炎、肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis) などが報告されている。下垂体炎は汎下垂体機能低下症、SIADHなど多彩な症状を認め、下垂体、下垂体茎の腫大を認め、ステロイド治療により良好に反応する<sup>20)</sup>。肥厚性硬膜炎は、脳や脊髄硬膜が線維性に肥厚し、頭痛、多発脳神経麻痺などをきたす。multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF) はIgG4関連疾患と同一の病態と考えられるが、肥厚性硬膜炎とMIFとの関連が以前から指摘されていて、IgG4関連疾患の可能性が想定された<sup>21)</sup>。今後、症例を集積し、検討を重ねていく必要がある。

### 2) 甲状腺炎

リーデル甲状腺炎がMIFに包括されることから、IgG4関連疾患に包括される可能性が想定され、また両者の関連が報告されている<sup>22)</sup>。橋本病の甲状腺組織をIgG4染色で検討した結果、IgG4陽性形質細胞が著明に浸潤する一群が存在すると報告されている<sup>23)</sup>。われわれは自己免疫性膵炎例で甲状腺機能低下が多いことを確認した<sup>24)</sup>。さらに、IgG4関連疾患の甲状腺病変について検討した結果、甲状腺機能低下例を19%に認め、機能低下例では活動性マーカーが有意に高く、ステロイド治療後に機能が改善することを認めた。これらの結果より、甲状腺機能低下症を呈するIgG4関連甲状腺炎という疾患概念が存在することを提唱した<sup>25)</sup>。

### 3) 肝病変

自己免疫性膵炎の肝生検所見を検討した結果、Lobular hepatitis patternが存在し、肝細胞障害の関与が明らかになった。一方、過去に自己免疫性膵炎と診断された症例中に血清IgG4高値例を認め、胆嚢と肝臓組織にIgG4陽性形質細胞浸潤を認めた。

表1 IgG4関連疾患包括診断基準2011 (厚生労働省 岡崎班・梅原班) (文献<sup>28)</sup>より引用)

## 【概念】

IgG4関連疾患とは、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全などに重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

## 【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症 (135 mg/dl以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。

①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。

②IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFをこえる。

上記のうち、1) + 2) + 3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1) + 3) を満たすものを準確診群 (probable)、1) + 2) のみを満たすものを疑診群 (possible) とする。

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など) と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

これらはIgG4-associated autoimmune hepatitisと呼ばれる独立した病態と考えられる<sup>26)</sup>。

## 4) 前立腺病変

本症は高齢者男性に好発することから、前立腺肥大症の合併が予想されるが、ステロイド治療後に頻尿などの症状が改善する症例も散見され、IgG4関連前立腺病変が合併しうることが推測された。理学的には左右対称性で圧痛のない肥大した前立腺を触知し、組織学的には膵病変と同様のリンパ球・形質細胞浸潤、好酸球浸潤、IgG4陽性形質細胞の浸潤、線維化、閉塞性静脈炎が認められる<sup>27)</sup>。

## 5) その他

その他、消化管病変、皮膚病変、血小板減少性紫斑病なども報告されている。

## IgG4関連疾患の診断

わが国の研究者により「IgG4関連疾患包括診断基準2011」が作成された (表1)<sup>28)</sup>。診断項目は臨床所見、血液所見、病理組織所見の3項目よりなる。

これらの診断項目の組み合わせにより、確定診断群 (definite)、準確診群 (probable)、疑診群 (possible) と診断する。本診断基準では病理所見の基準を満たさない場合には疑診群となってしまう。自己免疫性膵炎などでは膵組織の病理所見を得ることは困難でありほとんどが疑診群となってしまうが、本基準により確診できない場合にも、上述した各臓器の診断基準により診断が可能である。

## IgG4関連疾患と鑑別を要する病態

Multicentric Castleman's diseaseやChurg-Strauss病などでもIgG4陽性形質細胞浸潤や高IgG4血症を認めることが報告されていて、注意が肝要である<sup>29, 30)</sup>。IgG4関連疾患は画像所見、血清所見、病理所見を総合的に評価し、確実な症例を診断するという基本姿勢が重要である。昨今、諸外国からIgG4陽性形質細胞浸潤のみをもって本症と診断する報告が増えてきており、疾患概念が曖昧となることが懸念される。

## 文献

- 1) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K: Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I, eds. The autoimmune diseases. 5th ed. St Louis: Academic Press:935- 949, 2013.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
- 3) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359:1403-1404, 2002.
- 4) Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, et al : Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews* 7:186-203, 2011.
- 5) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al : A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-984, 2003.
- 6) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al : A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 16:335-340, 2006.
- 7) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al : Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 64:3061-3067, 2012.
- 8) 山本元久、高橋裕樹、苗代康可、ほか : ミクリツ病とIgG4、(川茂幸、川野充弘、編)。IgG4関連疾患への誘い-IgG4研究会モノグラフ、前田書店、金沢、2010.
- 9) Masaki Y, Sugai S, Umehara H: IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 37:1380-1385, 2010.
- 10) 高比良雅之、安積淳 : 眼窩内病変からみた鑑別診断 (IgG4関連眼病変の診断と治療のUPDATE)、(川茂幸、川野充弘、編)。IgG4関連疾患、実践的臨床から病因へ、前田書店、金沢、2015, pp32-37.
- 11) 松井祥子、山本洋、源誠二郎、ほか : IgG4関連呼吸器疾患の診断基準、第54回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告、日本呼吸器学会誌 4:129-132, 2015.
- 12) 山本洋、松井祥子、能登原憲司 : 呼吸器疾患の鑑別診断、(川茂幸、川野充弘、編)。IgG4関連疾患、実践的臨床から病因へ、前田書店、金沢、2015, pp61-70.
- 13) 中沢貴宏、大原弘隆: IgG4関連疾患との関連、IgG4関連硬化性胆管炎を中心に、*膵臓* 30:107-115, 2015.
- 14) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al : Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44:1147-1155, 2009.
- 15) 日本胆道学会: IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012. *胆道* 26:59-63, 2012.
- 16) 佐伯敬子、西慎一: IgG4関連腎症、*Nephrology Frontier* 8:167-171, 2009.
- 17) 川野充弘、佐伯敬子、中島衡、ほか : IgG4関連腎臓病ワーキンググループ報告 IgG4関連腎臓病診療指針(解説)、*日本腎臓学会誌* 53:1062-1073, 2011.
- 18) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*, 2009.
- 19) 井上大、全陽、松井修 : 動脈周囲病変、(川茂幸、川野充弘、編)。IgG4関連疾患アトラス、前田書店、金沢、2012.
- 20) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, et al : Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 56:1033-1041, 2009.
- 21) 陸重雄、橋詰良夫、吉田眞理、ほか : 肥厚性硬膜炎は「IgG4 関連疾患」か?、*臨床神経* 49:594-596, 2009.
- 22) Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al : Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:1312-1318, 2010.
- 23) Li Y, Bai Y, Liu Z, et al : Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 59:636-641, 2009.
- 24) Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, et al : High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 50:1052-1057, 2005.
- 25) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al: Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol* 42:325-330, 2013.
- 26) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al : Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 46:463-471, 2007.

- 27) Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, et al : IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. Intern Med 45:897-901, 2006.
- 28) 岡崎和一、川茂幸、神澤輝実、ほか : IgG4関連疾患包括診断基準2011、日本内科学会雑誌 101:795-804, 2012.
- 29) 佐藤康晴、吉野正 : リンパ節病変、(川茂幸、川野充弘、編)。IgG4関連疾患アトラス、前田書店、金沢、2012,pp165-172.
- 30) Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al : Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome--the meaning of elevated serum levels of IgG4. Intern Med 49:1365-1370, 2010.

## 神経系の寄生虫感染症

高本雅哉

**Key Words:** 寄生虫感染、神経系、輸入感染症、食品、日和見感染症

### はじめに

日本国内における寄生虫感染症は糞便を肥料とすることで土壌媒介線虫が蔓延していたころと比べると、下水道の整備をはじめとした衛生環境の向上により格段に減少し、ほとんどなくなったと一般には考えられている。ところが、寄生虫感染症の症例数は決して少なくなく、その種類は多様化しており一部は増加傾向にある。その原因としてあげられるのが輸入感染症の増加や、魚や肉を生食する習慣、男性同性愛者間の性感染症、AIDSや免疫抑制剤、がん治療に伴う日和見感染症などである。これらの寄生虫感染症は、地域ごとに対策に取り組むことにより国内においては撲滅できた従来の寄生虫感染症とは異なり、専門家の少なくなった寄生虫感染症の診断は現在ではむずかしいものとなっている。

寄生虫感染症というと、感染経路から考えると消化器や呼吸器、皮膚科の疾患と考えがちであるが、幼虫が脳などの中枢神経系に侵入したり虫卵が脳血管に栓塞するなどして神経系に影響を及ぼすものは少なくない。おもな寄生虫感染症の40%は神経系に侵入するか症状を及ぼす可能性がある。本総説では神経系の寄生虫感染症を、神経系の症状別ではなくわが国における寄生虫感染症の特徴ごとに概説したい。その理由は、日本における最近の寄生虫感染症の特徴は表1の6つのカテゴリーにまとめられるが、この特徴はこの20年以上変化しておらず今後しばらくも同様であると考えられるからである。診断がつかない症例が出た場合に、寄生虫感染症を疑うかどうかを判断する際にこの特徴と照らし合わせるなどして役立てていただきたい。

### 輸入感染症

輸入感染症とは、わが国には存在しないか、あったとしてもまれな感染症のことである。海外旅行者が渡航先で感染し、日本に帰国するときに持ちこまれる。マラリア、赤痢、コレラ、腸チフス、デング熱、ウイルス性肝炎などがある。海外渡航時の食べ物や水、蚊の媒介などが原因で発症する。輸入した動物、輸入した食品・食材が原因となる場合もある。輸入寄生虫のうち、神経系の症状を呈するものに、糞線虫症、住血吸虫症、マラリア、アフリカ睡眠病、赤痢アメーバがある（糞線虫症、赤痢アメーバについては後述する）。

住血吸虫症は、流行地において水との接触によりセルカリアが皮膚から侵入することによって感染する。ヒトにはおもに3種の住血吸虫が感染するが、なかでも日本住血吸虫が特に症状が重い。1978年以降わが国では新規患者は発生していない。日本住血吸虫感染者の3～4%が中枢神経症状を呈し、その原因の多くは虫卵が脳血管に栓塞することによるが、肝硬変に続発する肝性脳症の場合もある<sup>1)</sup>。虫卵が栓塞する場合も、脳血管障害型や虫卵周囲に肉芽腫が形成される脳腫瘍様のもので、虫卵周囲の炎症による脳炎様と症状も多様である。虫卵自体の除去は不可能であるが、駆虫薬プラジカンテルにより症状の軽減や消失が多くの患者で認められる。なお感染初期であれば便中の虫卵検査で診断するが、成虫からの虫卵排出が終わると免疫学的診断や肝臓の網状の線維化像を超音波などで検出することが有効である。

マラリアはハマダラカによって媒介され、ヒトに

表1 日本における神経系の寄生虫感染症の特徴と代表的な疾患

- 
- (1) 輸入感染症：マラリア、住血吸虫症など
  - (2) 食品から感染する寄生虫症：肺吸虫症、有鉤囊虫症、マンソン孤虫症など
  - (3) 人獣共通感染症：ヒト以外の回虫の幼虫移行症、広東住血線虫症、多包虫症など
  - (4) 性感染症：赤痢アメーバ症など
  - (5) 日和見感染症：トキソプラズマ症など
  - (6) ゲニによる疾患
- 

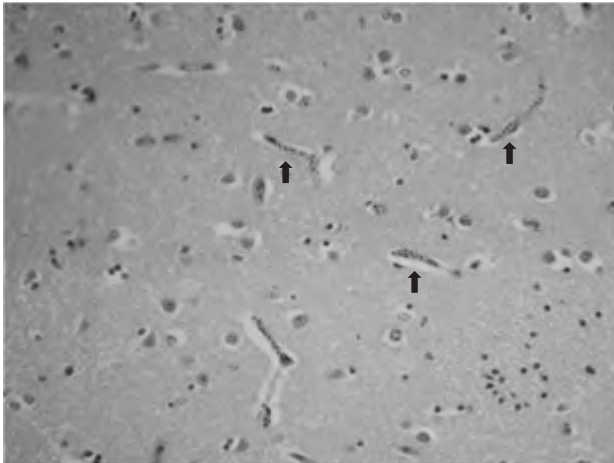


図1 熱帯熱マラリアにより死亡した患者の脳 (HE染色)  
血管壁に接着している感染赤血球が多くみられる (矢印)。

寄生するマラリアには4種の原虫があるが、そのなかでも熱帯熱マラリアは特に悪性で、感染赤血球が脳内の毛細管壁に接着することにより、血流を障害し意識障害、昏睡などを伴うマラリア脳症などを引き起こす (図1)。マラリアの診断は、末梢血の頭抹標本中にマラリア原虫を見出すことであるが、簡易診断キットも現在では入手可能であり診断のため補助的に用いることができる。治療薬も現在は国内で承認・販売されているが、マラリア脳症などの重症マラリア患者に用いられる注射剤は国内で承認されたものがないため、重症患者発生の場合は熱帯病治療薬研究班 (後述) に早急に相談するのがよい。日本国内でのマラリア感染は1955年以降報告がないが、2014年に起こったデング熱の国内感染と同様にマラリアの国内感染が起こりうる状況にあるので、今後注意が必要である。アフリカ睡眠病はツェツェバエによって媒介されるアフリカ中央部を流行地とする寄生虫であり、血液中に寄生する。慢性期には原虫が中枢神経に侵入し頭痛、意識混濁、嗜眠などを起こす。

## 食品から感染する寄生虫症

日本では海産魚介類の刺身が好んで食べられるため、アニサキスやタイプX (テン) 旋尾線虫幼虫の感染が多い。刺身好きが高じて、肉類やレバー、淡水産の魚類やヘビなど、寄生虫学的には危険な食品の生食を好む人も多い。これら食品は、寄生蠕虫の中間宿主または待機宿主である。これら寄生虫の感染が疑われる場合には、問診で生食歴を聞き取ることが診断をするうえで重要になる。食品から感染し脳神経系の症状を呈する寄生虫には、広東住血線虫、肺吸虫、有鉤条虫、マンソン裂頭条虫、トキソプラズマなどがある。トキソプラズマは最近ウシにおいてブタと同様高い感染率を示すことが報告され<sup>2)</sup>、牛肉の生食によっても感染することが示唆されたが、神経系の症状を呈するのは免疫抑制時であるので、日和見感染症の項で後述する。

広東住血線虫はナメクジやカタツムリなどの淡水産の貝類を中間宿主とし、それらの生食などで感染する。主症状は好酸球性髄膜脳炎である。肺吸虫にはウェステルマン肺吸虫と宮崎肺吸虫があり、サワガニやモクズガニの生食で感染する。寄生部位は肺であるが、まれに成虫が脳に寄生することがあり、癲癇様発作などを起こす (脳肺吸虫症)。近年、待機宿主であるイノシシ肉の生食で感染することも多数報告されている。有鉤条虫は虫卵を摂取したブタ (中間宿主) の筋肉内に幼虫 (囊尾虫) が形成され、それを摂取したヒトの小腸で成虫となる (有鉤条虫症)。ところが終宿主であるヒトが有鉤条虫の虫卵を摂取すると、ヒト体内にも中間宿主であるブタと同様に囊尾虫が形成される (有鉤囊虫症)。囊尾虫は皮下や筋肉内などさまざまな部位に形成されるが、脳に形成されると脳腫瘍と同様の症状を呈する。マンソン裂頭条虫はイヌやネコを終宿主とする寄生虫であるが、ヒトがケンミジンコ中のプロセルコイドや中間宿主や待機宿主中のプレロセルコイドを摂取するとヒト体内でプレロセルコイドとなり皮下などに寄生する。まれに頭蓋内にプレロセルコイドが

侵入することがあり、侵入部位に対応した神経症状を発現する<sup>3)</sup>。回虫類の感染による脊髄炎や髄膜炎<sup>4)</sup>、鉤虫症やイヌ回虫症における異味症なども食品由来寄生虫感染症における神経系の症状である。トリ肉や牛レバーなどの生食によるイヌ回虫症は、最近牛レバーの生食が禁止されたことにより海外旅行で感染する例が増加しており注意喚起が必要である。

### 人獣共通感染症

人獣共通感染症とはヒトとそれ以外の脊椎動物の両方に感染または寄生する病原体により生じる感染症のことで、一般には感染している動物との直接接触やその糞や毛垢などを介して起こる。飼っていた動物から直接感染する場合ももちろんあるが、人獣共通寄生虫感染症では感染者が原因動物を飼育していない場合がほとんどであるので診断には注意が必要となる。脳神経系の症状を呈する寄生虫症にエキノコッカス（包虫症）と動物由来回虫症（ブタ回虫症、イヌ回虫症）があるが、エキノコッカスでは北海道、動物由来回虫症は九州などの西日本に患者が多いことを頭にとどめておくべきである。包虫症では汚染された水を介した感染、動物由来感染症では待機宿主となるトリやウシなどの食品を介した感染が主となる。

### 性感染症

脳神経系の症状を呈する性感染症は、赤痢アメーバ症の脳転移くらいでありほとんどないと考えてよい。赤痢アメーバ症は日本では輸入感染よりも男性同性愛者間の感染が多く（全体の80%）、ほかの性感染症を併発している場合が多い。性感染症ではないが、自由生活性のアメーバによる髄膜脳炎や肉芽腫性脳炎を起こす例がある。湖沼などで泳いだあとに発症し急性経過を取る、Naegleria属アメーバによる髄膜脳炎や免疫不全患者で発症するAcanthamoeba属やBalamuthia属アメーバによる肉芽腫性脳炎である。診断は困難で死亡後に診断が下る例がほとんどである。髄液や生検より栄養型を検出する以外に診断する方法はない。

### 日和見感染症

脳症状を呈する日和見感染症は、トキソプラズマと糞線虫である。トキソプラズマは現在、日本国内

では成人の数%が感染すると考えられるが、近年肉類の生食が原因と考えられる先天性トキソプラズマ症が増加している<sup>5)</sup>。肉類の生食以外には、ネコからの直接感染や土壌を介した感染が考えられる。先天性トキソプラズマ症の場合、水頭症や小頭症、脳内石灰化像、網脈絡膜炎、精神・運動障害などの神経系の症状が主となる。後天性にトキソプラズマに感染しても不顕性のことがほとんどだが、AIDS発症や骨髄移植後などの免疫抑制時に急性増悪し脳炎などを発症する。トキソプラズマ抗体価では不顕性感染と急性増悪時を区別することはできない。現在のところ急性増悪の診断には末梢血や髄液からPCRによる原虫遺伝子を検出するしか方法がない<sup>6)</sup>。

糞線虫は熱帯地方に広く流行している寄生虫で、土壌などにいるF型幼虫が皮膚から侵入することにより感染する。糞線虫の生活史はほかの寄生虫にはみられない特徴がいくつかあるが、なかでも重要なのが雌成虫により小腸で産み落とされた虫卵が腸内で孵化することである。孵化したR型幼虫は成長して一部がF型幼虫となり小腸粘膜や肛門周囲の皮膚から侵入する。いわゆる自家感染を行うため、いったん糞線虫に感染すると糞線虫の駆虫を完全に行わない限り一生糞線虫の感染が持続する。免疫が正常な間は糞線虫は自家感染を繰り返しながらもほとんど症状はない。ところが、AIDSを発症したりほかの疾患の治療目的でステロイドの長期投与を受けたりすると、免疫力が低下し自家感染が亢進し播種性の糞線虫症を引き起こす。そのような場合、便中のみならず喀痰や胃・腸などの組織中から多くの虫体が検出できる。播種性糞線虫症になれば検査自体は容易であるが、原因が糞線虫症であると気づかれない場合が多く、治療が手遅れになる場合も少なくない。また、便や喀痰は感染源ともなりうるために院内感染を起こすこともあるため、糞線虫症を見逃すことは多くの点で問題である。患者は日本に長く居住していても、糞線虫流行地つまり熱帯亜熱帯地方（日本では沖縄県など）の出身者であることがほとんどで、そのような患者が前述のように免疫抑制下にある場合、糞線虫症の可能性を考慮に入れる必要がある<sup>7)</sup>。

### ダニによる疾患

外部寄生虫であるマダニによって媒介されるライム病も放置すると髄膜炎や顔面神経麻痺などを起こすことがある<sup>8)</sup>。ライム病はマダニ刺傷後の急性期に刺傷部位を中心とした特徴的な慢性遊走性紅斑を



呈するので、問診でマダニ刺傷や紅斑の経験を聞くことが重要になる。外部寄生虫ではないが、ヒョウヒダニ属のダニが原因と考えられるアトピー性髄膜炎もある<sup>9)</sup>。

### おわりに

以上述べたように、神経系の症状を呈する寄生虫疾患は、頻度は多くないうえに多種多様である。また、虫体や虫卵・シストなどを直接検出するのが寄生虫疾患の診断の基本であるが、神経系の寄生虫感染症の場合、虫体の直接検出が困難で虫卵・シストの排出がない場合がほとんどであり、経験がない場合には診断に苦慮することが多い。寄生虫の免疫診断やPCRによる確定診断は研究者ごとに開発されており、一部の疾患を除き実施できる施設が限られている。寄生虫疾患が疑われる場合は、近隣の医学部や感染研などの寄生虫学関連部署に遠慮なく相談していただきたい。また、治療薬も国内では承認されておらず一般には入手できないものも多い。その場合は「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」に関する研究班（熱帯病治療薬研究班）<http://trop-parasit.jp/>に問い合わせのうえ入手できる。

### 謝辞

本発表の機会をあたえていただきました、大会長の池田修一教授に深謝いたします。

### 文献

- 1) 林正高：日本住血吸虫症の臨床、日本における寄生虫学の研究7、目黒寄生虫館、東京、1999, pp63-80.
- 2) 松尾加代子：生食ブームに潜むリスク：食肉におけるトキソプラズマの現状、岐阜県食肉衛生検査所平成 25 年度事業概要、2013.
- 3) 高本雅哉、中川道隆、田澤浩一、ほか：軽度の運動性失語を伴った脳マンソン孤虫症の 1 例. *Clinical Parasitology* 25 : 92-94, 2014.
- 4) 山本徳栄：食品媒介によるトキソカラ症、*Jpn J Food Microbiol* 31 :1-12, 2014.
- 5) 矢野明彦：日本におけるトキソプラズマ症、九州大学出版会、福岡、2007.
- 6) Sumi M, Aosai F, Norose K, et al: Acute exacerbation of *Toxoplasma gondii* infection after hematopoietic stem cell transplantation: five case reports among 279 recipients. *Int J Hematol* 98:214-222, 2013.
- 7) 高本雅哉、菅根一男、金井信一郎、ほか：長野県における輸入糞線虫症の再興. *Clinical Parasitology* 20 : 48-50, 2009.
- 8) 高堂裕平、下畑亨良、河内泉、ほか：抗菌薬と副腎皮質ステロイド薬の併用が有効であった神経ボレリア症の1例、*臨床神経学*52:411-415,2012.
- 9) Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, et al: Acute myelitis with hyperIgEaemia and mite antigen specific IgE : atopic myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 64: 676-679, 1998.

## 橋本脳症 – 辺縁系脳炎との関連から –

米田 誠

【要旨】橋本脳症（Hashimoto's encephalopathy; HE）は、慢性甲状腺炎（橋本病）に伴う自己免疫性脳症である。橋本脳症は、急性脳症型、慢性精神病型、進行性小脳性失調型などの病型を呈するが、記憶・情動の障害をきたし、辺縁系脳炎の臨床像を呈することがある。そのため、単純ヘルペスウイルスやほかのウイルスによる脳炎や、抗NMDAR抗体などの自己抗体介在性脳炎など、感染から自己免疫までの幅広い疾患との鑑別が必要となる。したがって、辺縁系脳炎患者の診療にあたっては、橋本脳症を含めてこれらのさまざまな疾患の可能性を考慮し、それぞれの疾患の臨床的な特徴を知ったうえで、迅速なウイルス学的検索や自己抗体の測定を行うことが早期診断と治療に結びつくと考えられる。

**Key Words:** 橋本脳症、辺縁系脳炎、自己抗体、単純ヘルペス脳炎、自己抗体介在性脳炎

## はじめに

橋本脳症（Hashimoto's encephalopathy; HE）は、慢性甲状腺炎（橋本病）に合併する自己免疫性脳症である<sup>1)</sup>。従来から、橋本脳症の診断指針として、①精神神経症状(脳症)、②抗甲状腺自己抗体の存在、③ステロイドに対する良好な反応性と、④ほかの原因の脳症・脳炎が否定されることが提唱されていたが、その神経・精神徴候は多彩であり診断が容易でないことも多い。2005年、筆者らは、プロテオーム解析から $\alpha$ -エノラーゼのN末端側に対する自己抗体（anti-NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase antibodies；抗NAE抗体）を患者血清中の分子診断マーカーとして見出し、本疾患の血清診断を可能とした<sup>2,3)</sup>。その結果、国内外の多施設からの症例が集積し、その解析から臨床像が明らかとなってきた。橋本脳症にはいくつかの臨床病型が存在し、辺縁系脳炎を呈する場合も少なからず認められるため、単純ヘルペス脳炎（Herpes simplex encephalitis; HSE）などの神経感染症との鑑別も重要な疾患である。

## 橋本脳症の臨床的特徴と病型

最初に、橋本脳症の一般的な臨床的特徴について、

80例の筆者らの解析結果を簡単に述べる。橋本脳症で高頻度に見られる病型は、急性にてんかん、意識障害、幻覚・妄想などの精神症状を呈する急性脳炎型で全体の58%を占める。つぎにうつや統合失調症様の臨床像を呈する慢性精神病型（17%）がつぐ。この二つの病型のなかには、急性から慢性の記憶・情動の障害を呈する辺縁系脳炎も多く含まれる。さらに、脊髄小脳変性症に似た進行性小脳性失調型（16%）や、まれではあるが、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）と類似した特殊な病型も存在する。臨床症状としては、急性脳症では意識障害やてんかんが目立つが、亜急性から慢性の症例では、認知症や精神症状をきたすことが多い。このように、非常に多彩な臨床像を呈するため、診断が見過ごされたり、誤診されている例も多いと考えられる。検査所見としては、抗甲状腺抗体を全例で認めるが、甲状腺の内分泌的機能異常は認めないか軽度に留まる。画像所見では、脳MRIでの異常所見に乏しいことが多いが、辺縁系病巣やび漫性の大脳白質病巣はまれではない。また、検査・画像上の特徴として、脳波異常や脳血流single photon emission computed tomography（SPECT）の異常が高頻度に見られる<sup>4)</sup>。治療においては、ステロイドが大部分の患者で奏功する。しかし、一部の患者では、ステロイド

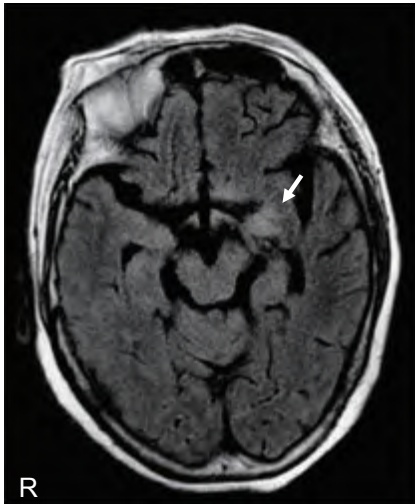


図1 辺縁系脳炎を呈した橋本脳症患者の頭部MRI  
辺縁系に異常信号が認められる（矢印）。FLAIR画像。

に抵抗性であり、血漿交換や大量免疫グロブリン療法 (IVIg) が選択されることもある<sup>5)</sup>。

### 辺縁系脳炎を呈する橋本脳症

橋本脳症患者の2割程度は、記憶・情動の障害を特徴とする辺縁系脳炎 (Limbic encephalitis; LE) の臨床像を呈すると推察される。

まず、臨床像を理解してもらうために、自経験を簡単に紹介する<sup>6)</sup>。症例は、74歳の女性で、意識変容、健忘、精神症状が亜急性に進行し、福井大学精神科を介して、神経内科に入院した。頭部MRIでは、海馬に異常信号を認め (図1)、臨床的に辺縁系脳炎と診断された。脳波では全般性の徐波傾向を認めた。抗甲状腺抗体と抗NAE抗体陽性であることが判明し、橋本脳症による辺縁系脳炎と診断し、ステロイド投与を行った結果、後遺症なく寛解した。発熱、不随意運動や呼吸障害は認めなかった。

一般に、辺縁系脳炎の病因と病態は多岐にわたる (表1)<sup>7)</sup>。特に、神経感染症の領域では、辺縁系症状を呈する原因としては単純ヘルペスウイルスによる神経感染の頻度が最も高い (HSE-LE)。ほかにHHV-6などのほかのウイルス感染も辺縁系脳炎の原因となる。一方、神経免疫の立場からは、自己抗体介在性の非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic limbic encephalitis; NHLE) との鑑別が必要である。近年、*N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)、voltage-gated K<sup>+</sup> channel (VGKC) 複合体の一部である leucine-rich glioma inactivated 1 (LGII)、 $\gamma$ -

表1 辺縁系脳炎を呈する疾患

- |                                       |
|---------------------------------------|
| 1. ウイルス感染に伴うLE                        |
| a. 単純ヘルペスウイルス                         |
| b. HHV-6、エンテロウイルス                     |
| 2. 自己抗体関連LE                           |
| a. 細胞質抗原 (傍腫瘍性が多い)                    |
| (Hu、Yo、Ta/Ma2、ANN-3、CRMP5/CV2 など)     |
| b. 細胞表面抗原                             |
| (NMDAR、AMPA、GABABR、Glycine R、         |
| VGKC [LGII、Caspr2]、GluR $\epsilon$ 2) |
| 3. 膠原病・自己免疫性疾患に伴うLE                   |
| 橋本脳症、シェーグレン症候群、SLE、再発性軟骨炎             |
| 4. その他                                |

文献<sup>7)</sup> を引用し一部改訂。

aminobutyric acid-B receptor (GABABR)、*α*-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor (AMPA)、 $\gamma$ -aminobutyric acid-B receptor (GABABR) などの細胞膜表面のチャネルや受容体に対する自己抗体を介した辺縁系脳炎がつきつきと見い出されている<sup>8-11)</sup>。さらに、細胞内抗原であるHuやYoなどを標的とする自己抗体による辺縁系脳炎も従来から知られており、特定の腫瘍との関連が深く、傍腫瘍性神経症候群に位置づけられる。一方、シェーグレン症候群、全身性エリトマトーデス (SLE) や再発性軟骨炎などの膠原病や神経系以外の自己免疫性疾患に伴った辺縁系脳炎も知られており、橋本脳症はこの範疇に属する<sup>7)</sup>。このように、辺縁系脳炎においては、神経感染症、自己抗体介在性、傍腫瘍性、膠原病などのさまざまな角度から病因や病態を検討し、診断と治療にあたる必要がある。

おもな辺縁系脳炎を呈する疾患の臨床的特徴について橋本脳症の筆者らの解析とほかの疾患を文献報告にまとめた (表2)<sup>8-13)</sup>。平均年齢と性差には疾患によって、ばらつきが認められる。特に、NMDAR受容体脳炎は、当初から指摘されているように若年女性の発症頻度が高い。そのほかの疾患では、60歳以降の発症が主であるが、単純ヘルペス脳炎ではこれより若年発症の傾向がみられる。臨床徴候では、辺縁系の障害を反映して、記憶障害や精神症状がみられるのに加えて、意識障害やけいれんの頻度も高い。また、NMDAR脳炎では、不随意運動 (口ジスキネジア) が高率に認められ、呼吸不全を呈する頻度も高く、一つの特徴的な臨床像を呈している。検

表2 辺縁系脳炎を呈する疾患の比較

	NAE	NMDAR <sup>8)</sup>	LGII <sup>9)</sup>	AMPA <sup>10)</sup>	GABA <sub>B</sub> R <sup>11)</sup>	HSE <sup>12)</sup>	HSE <sup>13)</sup>
平均年齢 (歳)	63	23	60	60	61	50-60	30
女性%	2+	3+	+	3+	±	+	+
臨床徴候							
意識障害	2+	3+	n/a	3+	+	3+	3+
けいれん	2+	3+	3+	+	3+	2+	2+
精神症状	+	3+	n/a	+	+	2+	±
記憶障害	2+	n/a	3+	3+	2+	±	±
不随意運動	±	3+	+	-	-	n/a	±
呼吸不全	±	2+	n/a	-	±	n/a	n/a
臨床検査							
低Na血症	+	n/a	2+	n/a	±	n/a	n/a
髄液異常	3+	3+	+	3+	n/a	n/a	n/a
脳波異常	3+	3+	3+	3+	n/a	3+	3+
脳画像異常	3+	2+	3+	3+	2+	+	2+
腫瘍合併	-	+	±	2+	3+	n/a	n/a
治療反応性	3+	n/a	3+	3+	2+	n/a	n/a
再燃	±	±	±	2+	+	n/a	n/a

NAE, NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase; NMDAR, *N*-methyl-D-aspartate receptor; LGII, leucine-rich glioma inactivated 1; AMPAR,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor; GABA<sub>B</sub>R,  $\gamma$ -aminobutyric acid-B receptor; HSE, Herpes simplex encephalitis; n/a, not available.

-, 0%. ±, <25%. +, 25% ~ 50%. 2+, 50% ~ 75%, 3+, 75%<. 文献<sup>8-13)</sup>より集計。

査所見では、いずれの疾患も、髄液異常、脳波異常、MRIやCTなどの脳画像異常を高率に呈する。LGII脳炎や橋本脳症の一部で低Na血症を呈する傾向がある。自己抗体介在性辺縁系脳炎では免疫療法に対する反応性を認めるが、AMPA脳炎では再燃が多い傾向がある。AMPA脳炎やGABA<sub>B</sub>脳炎では、腫瘍を合併する率が高い。神経感染症である単純ヘルペス脳炎 (HSE) と自己抗体介在性の辺縁系脳炎を臨床像からのみで鑑別するのは困難であり、ウイルス学的検索や自己抗体の検索が必要と考えられる。

以上、辺縁系脳炎を呈するそれぞれの疾患の臨床的な特徴を知り、迅速なウイルス学的検索や自己抗体の測定が早期診断と治療に結びつくと考えられる。

## 文献

- 1) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al : Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with anti-thyroid antibody titers - report of 5 cases. *Neurology* 41: 228-223, 1991.
- 2) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al : Autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162: 130-136, 2005.
- 3) Yoneda M, Fujii A, Ito A, et al : High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 185: 195-200, 2007.
- 4) Muramatsu T, Ikawa M, Yoneda M, et al : Pathophysiological decrease in the regional cerebral blood flow in Hashimoto's encephalopathy: a multiple-case. *Eur Neurol* 72: 10-13, 2014.

- 5) Boers PM, Colebatch JG: Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 132-132, 2001.
- 6) Ishitobi M, Yoneda M, Ikawa M, et al : Hashimoto's encephalopathy with hippocampus involvement detected by continuous arterial spin labeling: A case report. *Psychiatr Clin Neurosci* 67:128-128, 2013.
- 7) 湯浅龍彦、藤田浩司：辺縁系脳炎－歴史、症状、最新分類、*Brain and Nerve* 62: 817-826, 2010.
- 8) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al : Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091-1098, 2008.
- 9) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al : Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 9:776-785, 2010.
- 10) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al : AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65:424-434, 2009.
- 11) Boronat A, Sabater L, Saiz A, et al : GABA (B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 76:795-800, 2011.
- 12) 高須俊明、亀井聡、田村英二、ほか：ヘルペス脳炎、*綜合診療*33:2451-2456, 1986.
- 13) 庄司紘史：単純ヘルペス脳炎の臨床像、*神経内科* 17:95-97, 1982.

## Hashimoto's encephalopathy in limbic encephalitis

Makoto Yoneda

Hashimoto's encephalopathy (HE) has been recognized as a new clinical disease based on an autoimmune mechanism associated with Hashimoto's thyroiditis, and steroid treatment was successfully administered. We discovered the serum autoantibodies against the NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase (NAE) as a highly specific diagnostic biomarker for HE. The common neuropsychiatry features of HE are consciousness disturbance and psychosis, followed by cognitive dysfunction, involuntary movements, seizures and ataxia. Abnormalities on EEG and decreased cerebral blood flow on the brain SPECT are common findings. HE patients consist of various clinical phenotypes such as acute encephalopathy form, chronic psychiatric form, progressive cerebellar ataxia and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) -like form. In particular, HE occasionally presents with the clinical features of limbic encephalitis, and should be carefully differentiated from other disorders such as herpes simplex encephalitis (HSE) or autoimmune encephalitis associated with anti-NMDAR, anti LGI1, AMPAR, GABA<sub>B</sub>R autoantibodies. We should provide an attention to the possibility of HE when we encounter a patient presenting with limbic encephalitis.

**Key Words:** Hashimoto's encephalopathy, limbic encephalitis, autoantibodies, herpes simplex encephalitis, autoantibody-mediated encephalitis

## 抗NMDA 受容体脳炎の成因： NMDA受容体を発現した卵胞は抗原となりうるのか

立花直子

**【要旨】** 抗NMDA受容体脳炎は、NMDA受容体に対する自己抗体が出現し発症する自己免疫性脳炎である。われわれは本症の約6割を占める腫瘍非合併例での抗原提示部位を明らかにするためヒト卵巣、ウシ卵巣・卵胞の検索を行った。

正常ヒト卵巣内卵胞は抗NR2B抗体で陽性に染色され、ウシ卵巣・卵胞をタンパク化学的に検索すると、NMDA受容体を構成するNR1、NRA-2Cサブユニットを発現していた。また高力価の抗NMDA受容体抗体を含む患者血清とウシ卵胞細胞表面は蛍光抗体法で強く反応した。ヒトとウシのNMDA受容体のアミノ酸配列は高い相同性がある。これらの結果から正常卵胞が本症発症において抗原提示部位になると考えられた。

**Key Words:** 辺縁系脳炎、シナプス脳炎、*N*-methyl-D-aspartate 受容体、卵胞、卵巣奇形腫

### はじめに

抗*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、シナプス後膜に局在する同受容体に対して抗体が出現し発症する自己免疫性辺縁系脳炎である。临床上は、辺縁系脳炎に属し、腫瘍を伴わない一群と腫瘍を伴い傍腫瘍性症候群の一亜型と考えられる群がある。また、自己免疫疾患の性格をもち、抗神経抗体の一つ、抗NMDA受容体抗体の出現により確定診断される。この抗体は診断的意義があるだけでなく、シナプス後膜に存在するNMDA受容体に結合するとシナプスの機能が失われさまざまな症状が出現することが分かっており、本症の病因そのものである。

本症の概念の確立は、欧米においては2005年、Vitalianiら<sup>1)</sup>が卵巣奇形腫に伴って精神症状や低換気を呈した症例を報告し、その後2007年にDalmauら<sup>2)</sup>がおもに卵巣奇形腫に合併した12症例を傍腫瘍性の抗NMDA受容体脳炎として提唱したことによる。一方、わが国ではそれより以前、1960年代から順天堂大学精神科の飯塚らによりヘルペス脳炎とは異なるリンパ球浸潤と脳浮腫が主体の辺縁系脳炎が散発的に報告されてきた。1997年に西村、Kameiら<sup>3)</sup>が類似例を若い女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎として提唱。また、同年Okamuraら<sup>4)</sup>、Nokura<sup>5)</sup>

らは卵巣奇形腫切除後に神経症状が改善した2症例を報告している。その後、2008年にIizukaら<sup>6)</sup>がKameiらの提唱した若年女性の脳炎とDalmauらの抗NMDA受容体脳炎が同一の疾患概念であることを示している。

十分な症例報告が蓄積された現在では、統計上、本症患者の約8割は女性であるが卵巣奇形腫の合併率は4割以下であり<sup>7)</sup>、当初のように本症の発症機序を傍腫瘍性と位置づけることは困難である。一方、卵巣奇形腫を伴わない女性例、少数の男性例と小児例におけるNMDA受容体抗原の提示部位は不明なままである。

われわれは、女性発症者において本症は腫瘍の合併・非合併にかかわらず生殖年齢に多発するという点、合併する腫瘍は卵巣奇形腫が圧倒的に多い点に注目し、正常のヒト卵巣・ウシ卵巣内にNMDA受容体が発現しているのではないかと仮説をもとに、以下のような検索を行った。

### ヒト卵巣、ウシ卵巣およびウシ未受精卵を用いた検索

#### 1. 免疫組織化学的検索

まず、脳炎合併・非合併の2群に分けてヒト卵巣奇形腫内の中樞神経の含有量や炎症細胞浸潤の分布

と程度を検討したが、両者に中枢神経の含有量や炎症細胞浸潤の程度の差は認められなかった。

つぎに、正常のヒト卵巣・ウシ卵巣を抗NR1・抗NR2A・2B抗体を用いて免疫組織化学的に検索すると、正常のヒトおよびウシの原始卵胞細胞質にNR2B抗原が確認できた<sup>8,9)</sup>。また、蛍光抗体法を用いてNR2B抗体をウシ未受精卵に反応させ観察すると、ウシ未受精卵は抗NR2B抗体に反応することが分かった。

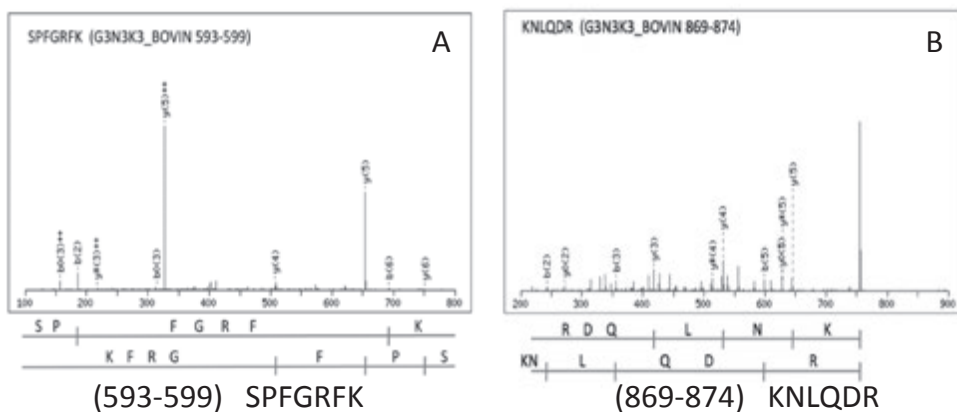
## 2. 蛋白分析

以降の検索は倫理的問題のため、ウシ卵巣と未受精卵を用いた。まずウシ卵巣と未受精卵を用いてNMDA受容体蛋白の分離同定を試みた。上記の試料をホモゲナイズしNMDA受容体の各サブユニット

に対する抗体で免疫沈降させ、得られた蛋白をSDS-PAGEとimmunoblotting法にて検索した。また、ウシ未受精卵の細胞膜をホモゲナイズし、免疫沈降法で得られた蛋白分画を液体クロマトグラフィーで解析した。

SDS-PAGEとimmunoblotting法で行った解析では110kDaのNR1、180kDaのNR2Bと考えられる陽性バンドが得られた。また、液体クロマトグラフィーを用いた蛋白解析では、NMDA受容体の各サブユニットのペプチドフラグメント (NR1の593-599 : SPFGRFK、869-874 : KNLQDR、NR2Aの339-348 : GVEDALVSLK、NR2Bの1421-1429:QPTVAGAPK、NR2Cの817-823:NEVMSSK) を同定することができた<sup>10)</sup>。

### NR1サブユニット



### NR2サブユニット

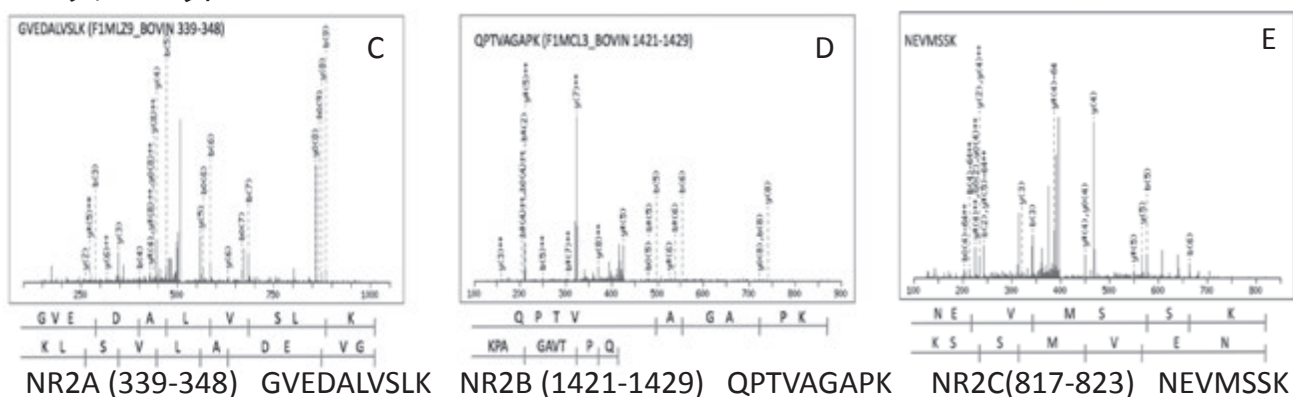
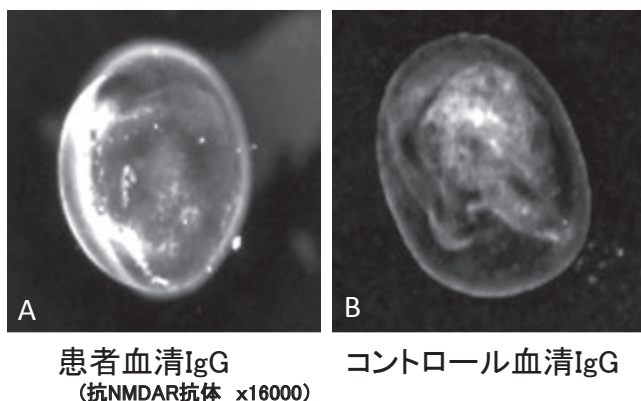


図1 NR1・NR2サブユニットのペプチド分析 (文献<sup>10)</sup> を改変し引用)

A・B : ウシ卵細胞からLC-MS/MSにより同定されたNR1サブユニットのペプチドフラグメントのスペクトラム  
A;593-599, B; 869-874

C・D・E : ウシ卵細胞からLC-MS/MSにより同定されたNR2サブユニットのペプチドフラグメントのスペクトラム  
C;339-348 (NR2A), D;1421-1429(NR2B), E; 817-823(NR2C)





**図2** ウシ未受精卵と患者血清IgGを用いた immunofluorescence analysis (文献<sup>10)</sup>を改変し引用)  
 A: 患者の高力価のIgGはウシ卵細胞細胞膜と強く結合している様子が蛍光抗体法で確認された。  
 B: コントロールIgGに対して反応はみられなかった。

### 3. ウシ未受精卵の抗原性の検討

ウシ未受精卵細胞膜の抗原性を検討する目的で、ウシ未受精卵細胞膜に精製した抗力価の患者血清IgGを反応させて蛍光抗体法で観察した。同細胞膜には本症患者血清中のIgGが強く結合することが判明した<sup>10)</sup>。

## 考察

まず、免疫組織学的検索結果から、本症に合併した卵巣奇形腫はごく一般的な腫瘍であると結論づけられ、さらに、蛋白分析から正常卵胞にNMDA受容体を構成する各サブユニットのタンパクが発現していると示唆された。また、正常のウシ卵細胞が患者血清IgGと強く結合したことは、正常卵細胞の細胞膜上にはほぼ完全な形でNMDA受容体が存在し、抗原決定基としての生物学的作用を有していることを示している。すなわち生殖年齢の女性において、抗原提示可能なNMDA受容体が中枢神経系以外の正常組織、卵巣内卵胞に発現していると示されたわけである。

抗NMDA受容体脳炎は当初、卵巣奇形腫に伴った傍腫瘍性の脳炎として位置づけられるも、現在では卵巣奇形腫の合併率は4割以下であることは冒頭にも述べたとおりである<sup>7)</sup>。しかし、卵巣奇形腫非合併の女性患者も奇形腫合併例と同様に生殖年齢を中心とした発症ピークを示すだけでなく、生殖年齢前の小児期にも発症者は分布している<sup>11)</sup>。卵巣奇形腫の合併、非合併にかかわらずKameiら<sup>3)</sup>が提唱し

たように若い女性に好発するのである。倫理的な問題からわれわれはウシ未受精卵を用いて蛋白化学的な分析を行ったが、ヒトとウシではNMDA受容体の各サブユニットを構成するアミノ酸配列の相同性は89.96%と非常に高く<sup>12, 13)</sup>、この高い相同性は両者のNMDA受容体がおそらく同じ作用を有していることを示している。ウシ卵胞の細胞膜表面にNMDA受容体が発現し抗原性を有することを証明し得たわれわれの検索結果は、おそらくヒト卵胞においても同様であることを示している。

さて、NMDA受容体は厳格なDimer-of-Dimer mechanismのもと生成されるとされ、複数のendoplasmic reticulum (ER)からのシグナルによりNR1サブユニットとNR2サブユニットは単独では細胞表面には出現できないことが分かっている<sup>14)</sup>。また、このERによるシグナルはNR1・NR2サブユニットが同時に生成されたときにマスクされ<sup>15)</sup>、その結果2つのサブユニットはシナプス表面にトラフィッキングされ受容体としての機能をもつことができる<sup>16)</sup>とされる。NMDA受容体はシナプス発達段階でサブユニット構成が変化することが分かっており、初期にはNR2Bサブユニットを多く含むheterodimer構造をとり、成熟期にはNR2Aサブユニットを含むheterodimerの比率が上がるとされている<sup>17-20)</sup>。さらに、シナプス後膜のNR2AサブユニットとNR2Bサブユニットは抗NMDA受容体抗体存在下でNMDA受容体のトラフィッキングメカニズムに深く関与していることも分かっている<sup>20, 21)</sup>。

これらのNMDA受容体に関する基礎的データは、われわれの検索においてなぜNR2B受容体が優位に免疫組織化学的に染色されたのかを説明しうる重要な事実であると同時に、NR1・NR2サブユニットの同時生成のメカニズムは、各サブユニットのペプチドフラグメントが同定されさえすれば、各サブユニットがNMDA受容体として存在している可能性を強く示唆している。

さて、卵巣における抗原提示の契機については以下のように考えられる。本症では男女を問わず約9割に脳炎発症前に軽微な感染徴候を認める。この感染による炎症が卵巣に波及し正常原始卵胞内のNMDA受容体が抗原として提示されるのではないか、さらには血液脳関門の、ことにtight-junctionが炎症性サイトカインなどで破綻し、NMDA受容体抗原自体または抗原提示細胞が中枢内に侵入して抗NMDA受容体抗体を中枢内で産生し、本症発症にいたるのではないかと推論されるのである。

生殖年齢の女性に偏って発症する本症は、卵巣に抗原提示部位をもつ感染後の自己免疫性シナプス脳炎であると定義される。

## 文献

- 1) Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 58:594-604, 2005.
- 2) Dalmau J, Tüzün E, Wu HW, et al: Paraneoplastic anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25-36, 2007.
- 3) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al: Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 48: 673-679, 2009.
- 4) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 350:488, 1997.
- 5) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 95:367-373, 1997.
- 6) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. *Neurology* 70: 504-511, 2008.
- 7) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12:157-165, 2013.
- 8) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al: Expression of various glutamate receptors including *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* 49:2167-2173, 2010.
- 9) Tachibana N, Kinoshita M, Saito Y, et al: Identification of *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) related epitope, NR2B, in the normal human ovary: implication for the pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis. *Tohoku J Exp Med* 230: 13-16, 2013.
- 10) Tachibana N, Kinoshita M, Kametani F, et al: Expression of *N*-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits in the Bovine Ovum: Ova as a Potential Source of Autoantigens Causing Anti-NMDAR Encephalitis. *Tohoku J Exp Med* 235: 223-231, 2015.
- 11) Florance NR, Davis RL, Lam C, et al: Anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66:11-18, 2009.
- 12) Zimin AV, Delcher AL, Florea L, et al: A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos Taurus*. *Genome Biol* 10, R42, 2009.
- 13) The UniProt Consortium UniProt: a hub for protein information. *Nucleic Acids Res.*, 43, D204-D212, 2015.
- 14) Hawkins LM, Prybylowski K, Chang K, et al: Export from the endoplasmic reticulum of assembled *N*-methyl-d-aspartic acid receptors is controlled by a motif in the c terminus of the NR2 subunit. *J Biol Chem* 279: 28903-28910, 2004.
- 15) Cao JY, Qiu S, Zhang J, et al: Transmembrane region of *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) subunit is required for receptor subunit assembly. *J Biol Chem* 286: 27698-27705, 2011.
- 16) Horak M, Petralia RS, Kaniakova M, et al: (2014) ER to synapse trafficking of NMDA receptors. *Front Cell Neurosci* 8: 394, 2014.
- 17) Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, et al: Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 12: 529-540, 1994.
- 18) Cull-Candy, S. Brickley S, Farrant M: (2001) NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 11: 327-335, 2001.
- 19) Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, et al: Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 438: 185-119, 2005.
- 20) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al: NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 18769-18774, 2006.
- 21) Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al: Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 135: 1606-1621, 2012.

## 抗VGKC複合体抗体が関連する脳炎・脳症 ～抗LGI-1抗体脳炎とMorvan症候群～

渡邊 修

**【要旨】** 自己抗体による電位依存性カリウムチャンネル（VGKC）の機能異常が、末梢神経の過剰興奮による筋けいれんを主徴とするIsaacs症候群を引き起こすが知られている。この自己抗体は、VGKCそのものに対する抗体のみならず、VGKCと複合体を形成するLGI-1やCaspr-2などの種々の分子に対する抗体であることが明らかになった。抗LGI-1抗体が量的に優位な場合は、中枢神経症状のみの亜急性辺縁系脳炎パターンを呈し、抗Caspr-2抗体が優位な場合は、筋けいれんや疼痛（末梢神経過剰興奮）、多彩な自律神経系異常、および中枢神経障害（不眠、幻覚など）を合併するMorvan症候群の臨床像を呈する。

**Key Words:** leucine rich glioma inactivated protein (LGI) -1, contactin associated protein (Caspr) -2, faciobrachial dystonic seizures (FBDS)

### はじめに

抗VGKC複合体抗体は、Isaacs症候群の病態マーカーとしてアッセイ系が確立したが、末梢神経系のみならず、自律神経系や中枢神経系をも含む多彩な神経症状を呈するMorvan症候群や、先行する特徴

的な不随意運動やADH分泌異常による低ナトリウム血症を合併する亜急性の辺縁系脳炎、さらには難治性てんかん患者の一部の病態に関連すると考えられている（**図1**）。本稿では、中枢神経症状を呈するMorvan症候群と抗VGKC複合体抗体関連（抗LGI-1抗体）脳炎について概説する。



図1 抗VGKC複合体抗体が関連する疾患スペクトラム

## 抗VGKC複合体抗体とは？

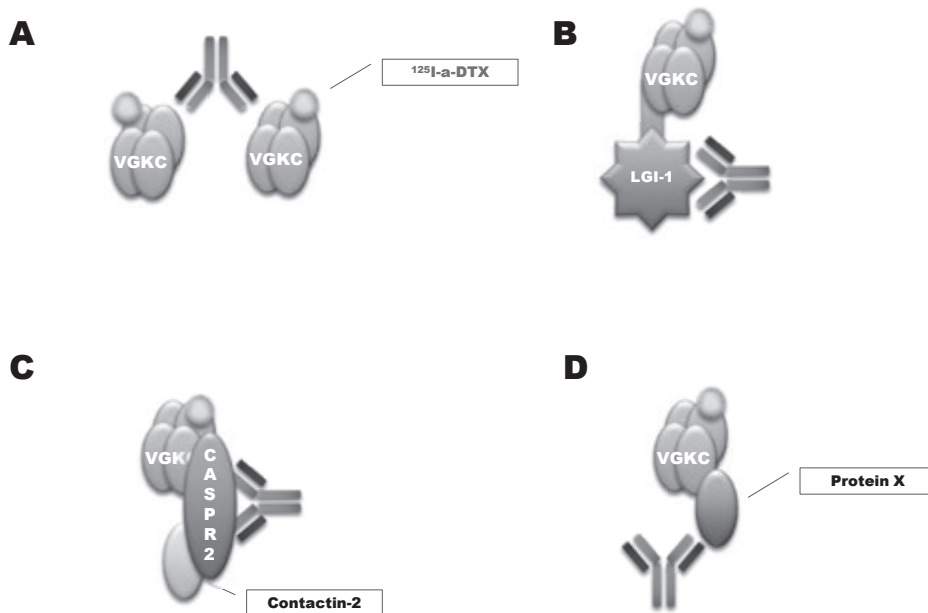
抗VGKC複合体抗体は、電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) に対する自己抗体で、以前は単に「抗VGKC抗体」と称されていた。近年の研究で、「抗VGKC抗体」が、標的とする抗原が、VGKCと複合体を形成するleucine rich glioma inactivated protein (LGI) -1やcontactin associated protein (Caspr) -2であることが、明らかになった<sup>1,2)</sup>。抗体の検出は、家兔脳ホモジネートをVGKCのリガンドである<sup>125</sup>I- $\alpha$  デンドロトキシンで標識するradioimmunoassay (RIA) 法で行われる。VGKCそのものに対する抗体を測定するアッセイ系としてデザインされていたが、実際は、VGKCは、LGI-1やCaspr-2等と複合体を形成しており、これらに対する自己抗体も検出可能で、このアッセイ系で検出される自己抗体を総称して抗VGKC複合体抗体と呼ぶ (図2)。上記のRIA法によるスクリーニングで陽性の場合、LGI-1やCaspr-2の遺伝子を導入したcell lineと被験者血清 (IgG) を用いた免疫化学的手法

cell-based assayで質的検討が行われる。さらに発展させてcell-based multiplex ELISAによる抗体の定量も可能となった。

## 抗LGI-1抗体、抗Caspr-2抗体、および新規自己抗体

Leucine rich glioma inactivated protein - 1 (LGI-1) は、シナプス間隙における分泌タンパクで、てんかんの抑制因子である。ADAMs (a disintegrin and metalloproteinase domains) を介して、前膜のVGKCと後膜のAMPA受容体のカップリングを行い、シナプス伝達を精巧に制御している (図3A)。LGI-1とADAM22の結合は脳が安定な興奮状態を維持するのに一生涯を通じて必要不可欠なシステムである。

一方、contactin associated protein-2 (Caspr-2) は、末梢神経有髄線維のjuxtaparanodeでcontactin-2とVGKCの橋渡しをすることでVGKCの神経軸索上での機能を制御している。この遺伝子異常で、てんか



LGI-1: Leucine rich glioma inactivated protein 1

Caspr-2: Contactin associated protein 2

### 図2 VGKC抗体からVGKC複合体抗体へ

<sup>125</sup>I- $\alpha$ -デンドロトキシンを用いた免疫沈降法で検出される抗体は、当初、VGKCそのものに対する自己抗体と考えられていたが (A)、生体内ではVGKCはほかの分子で複合体を形成しており、LGI-1 (B) やCaspr-2 (C) に対する自己抗体をも検出していることが明らかになった。また未知の標的抗原の存在も指摘されている (D)。

ん発作と行動の不撓性など自閉症の中核症状が引き起こされる。

筆者らは、国内145例の抗VGKC複合体抗体陽性神経疾患の患者血清を網羅的に解析した。既知の自己抗体に加え、GABAA、軸索ガイダンスに必要な deleted in colorectal cancer (DCC)、VGKCの clusteringを調整している dipeptidyl peptidase (DPP) 10など6種類の蛋白質に対する新規自己抗体を同定した<sup>3)</sup>。

### 抗VGKC複合体抗体関連(抗LGI-1抗体) 脳炎の臨床像

VGKC複合体抗体を伴った辺縁系脳炎 (VGKC-LE) の臨床的特徴は、①亜急性の経過で進行する近時記憶障害や見当識障害を呈し、②一側顔と上肢に局限した特徴的な不随意運動が先行し、極期にてんかんを合併し、③両側または片側の側頭葉内側にMRIの信号異常を認め、④髄液異常はまれで、⑤高頻度に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) による低ナトリウム血症を合併するものの、⑥ステロイドや血漿交換、および免疫グロブリン大量療法などの免疫療法によく反応するというものである。

ほとんどの症例で、Isaacs症候群で認められる筋けいれんなどの末梢神経の過剰興奮症状を認めない。抗LGI-1抗体陽性率のほうが、圧倒的に高く、

抗LGI-1抗体脳炎と呼ぶべきであるという意見もある。罹患率など、はっきりしないが、海外の報告では、神経細胞表面抗原に自己抗体を有する700例において、相対頻度は33% (LGI-1: 30%、Caspr-2: 3%) である<sup>4)</sup>。筆者らの施設に送付される非ヘルペス性 (自己免疫性) 辺縁系脳炎の血清 (年間300～500検体) のうち、2割程度が抗VGKC複合体抗体陽性である。

患者血清中の抗LGI-1抗体が、LGI-1とADAM22の結合を阻害することで、結果的に後シナプス膜上のAMPA型グルタミン酸受容体の数を減少させ、長期可塑性の低下をもたらし、記憶障害を引き起こす (図3B)<sup>3)</sup>。

特徴的な臨床症状として、健忘、失見当識、てんかん発作などの辺縁系の症状に先行して、同側の顔面と上肢に局限するジストニア様の不随意運動が認められる。Faciobrachial dystonic seizures (FBDS) と称される<sup>5)</sup>。FBDSは情動高揚、音刺激で誘発される。また発作の持続は3秒以内と非常に短い、頻度は平均1日50回に及ぶ。FBDSが、単純部分発作なのか不随意運動なのかは結論が出ていない。発作時脳波でてんかん性異常を認めるのは、約4分の1の例にすぎない。平均36日で辺縁系の症状 (健忘・混迷) を呈し、FBDSを呈した例の約7割が全般強直間代発作や内側側頭葉てんかんに移行する。

VGKC-LE患者の神経心理テストを詳細に解析し

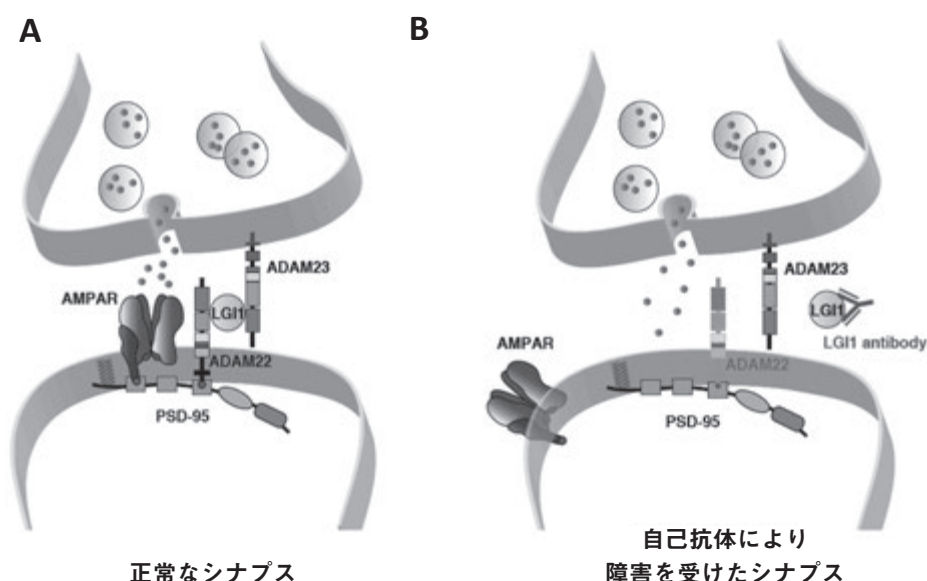


図3 正常時のシナプス間隙での各分子の関係 (A)。LGI-1は分泌タンパクであるがADAM分子を介して、シナプス間隙にAMPA受容体を効率的に集簇させるための中心的役割を果たす分子である。抗LGI-1抗体によりADAM22とLGI-1の結合が阻害されるとAMPA受容体の密度の減少が起きる (B)。生理学研究所 深田正紀博士提供。

た結果、認知機能障害の詳細が明らかになった<sup>6)</sup>。VGKC-LEでは、言語能力、理解構成の能力は保たれている一方、記憶、遂行速度、高次脳機能が障害されている。予後的には、遂行速度や高次脳機能は改善するものの前向き健忘を主体とする記憶障害は残存しやすい。治療介入の遅延や治療前抗体価が高い場合は後遺障害を残しやすい。

亜急性の経過をたどり、健忘、失見当識、FBDSやてんかん発作を認め、SIADHを合併していれば、診断は容易である。髄液所見や頭部MRIで異常がなくても、この疾患を否定することにはならない。

ステロイドや血漿交換、および免疫グロブリン大量療法などの免疫療法によく反応する。しかし、浸潤性胸腺腫合併例など傍腫瘍性神経症候群の場合（抗Caspr-2抗体陽性例）は、再発・再燃があり、難治性である。血漿交換については、自己抗体のサブクラスがIgG4と考えられているので、わが国で頻用されている免疫吸着を用いる場合は、注意を要する。定法ではIgG4の吸着率は高くなく、処理量を

減じるなど工夫する必要がある。難治例では、リツキシマブの使用が推奨されている。先に述べたように、治療介入が遅延すると、前向き健忘を主体とする後遺症が残存する。

FBDSの治療は、各種の抗てんかん薬が無効で、むしろ多剤併用による副作用により、治療が難渋する。免疫グロブリン大量療法やステロイド療法などの免疫療法に反応し、抗VGKC複合体抗体価の減少とともに、頻度が少なくなり、やがて消失する。

## Morvan症候群の臨床像

1890年、Augustin Marie Morvanにより症例報告された神経系3系にわたる特徴的な症状を呈する症候群である。ミオキミア、疼痛（末梢神経系異常）、発汗過多・高体温（自律神経障害）、および不眠・幻覚など（中枢神経症状）を呈し、“Morvan’s fibrillary chorea”と呼ばれていた。特徴的運動である“fibrillary chorea”は、Isaacs症候群でみられ

表1 Morvan症候群29例とほかの抗VGKC複合体抗体関連疾患の比較（文献<sup>7)</sup>より）

症候群 (患者数)	Morvan症候群 29例	辺縁系脳炎 64例	Isaacs症候群 58例
性差（男性の割合）	<b>93.1%</b>	68.8%	63.8%
腫瘍の合併	41.4	<b>0</b>	32.8
末梢神経症状			
ニューロミオトニア	100	<b>0</b>	100
疼痛	<b>62.1</b>	4.7	20.7
ニューロパチー			
腱反射消失、しびれ等	<b>51.7</b>	1.6	8.6
自律神経症状			
発汗過多	<b>86.2</b>	9.4	50
頻脈	<b>37.9</b>	0	1.7
血圧異常	<b>33.3</b>	0	1.7
排尿障害	<b>29.6</b>	9.4	6.9
中枢神経症状			
不眠	<b>89.7</b>	9.4	6.9
記憶力障害/昏迷	65.5	<b>100</b>	0
幻覚	<b>51.9</b>	17.2	1.7
興奮/攻撃性	<b>34.5</b>	6.3	1.7
けいれん	34.5	<b>92.2</b>	1.7
全身症状			
体重減少	<b>48.2</b>	7.6	2
皮膚症状	<b>22.2</b>	0	0
低ナトリウム血症	25	<b>59.4</b>	0

疾患特異性の高い項目を太字で示した。

るニューロミオトニア (neuromyotonia) である。ニューロミオトニアとは、ミオトニア症候群と異なり、叩打ミオトニアを認めず、把握ミオトニアが認められる。ニューロミオトニア放電は、突発性に生じる運動単位発射で、運動神経軸索に起因し、数秒間にわたって高頻度 (150-300Hz) の発射が認められる。典型的な例では反復する活動電位の振幅が漸減する。

Morvan症候群は、きわめてまれな疾患で、最初の報告から100年以上を経過しているが、症例報告が散見されるだけで多数例の検討はされていなかった。最近、英国を中心とした29例 (わが国例2例を含む) という多数例での検討でVGKC複合体を構成する分子に対する抗体が陽性であることが確認された<sup>7)</sup>。

臨床症状を表1に示す。性差は圧倒的に男性に多いことが特徴で、発症年齢は19～80歳 (中央値57歳) と幅広い。全身症状として、約半数に体重減少を認め、皮膚症状や掻痒感を認めることが特徴である。末梢神経症状としてIsaacs症候群でみられるニューロミオトニアが全例でみられる。特筆すべきは半数以上の症例で「足が焼けつくような」下肢痛を認めることである。また腱反射の消失、手袋靴下型の感覚障害などいわゆる末梢神経障害の所見を有する症例が半数以上にみられている。

自律神経障害では、発汗過多、心血管系の異常は高頻度に認められている。心血管系の異常としては、頻脈、血圧異常、不整脈などが含まれる。また排尿障害・便秘などもみられる。

中枢神経症状のなかで不眠はMorvan症候群の中核症状の一つで、約9割の症例に認められている。記憶力障害、昏迷、記憶障害は半数以上でみられるが、辺縁系脳炎に比較すると頻度が低い、一方幻覚、不穏、せん妄など中枢神経の興奮性異常は後述の辺縁系脳炎に比較して多いことが特徴と思われる。

検査所見として、ほとんどの症例で抗VGKC複合体抗体が陽性である。自己抗体のVGKC複合体の標的分子としては、Caspr-2が代表的な分子である。抗Caspr-2抗体と抗LGI-1抗体の両者を有する症例も存在する。Caspr-2、LIG-1、contactin-2のすべてに対する自己抗体を有する症例では頻脈、血圧の変動などの重篤な自律神経症状を呈する傾向にある。

筋電図では末梢運動神経の過剰興奮所見であるneuromyotonic dischargeが全例で認められている。頭部MRIでは一割以下の症例のみ異常を認める。髄液検査では約半数例で軽度～中等度のリンパ球増加、蛋白増加、オリゴクローナルバンドなどなんら

かの異常がみられている。

ニューロミオトニア、疼痛などの末梢神経症状はこれらの末梢有髄神経のjuxtraparanodeに分布するCaspr-2に対する抗体と関連している。実際Isaacs症候群でもCaspr-2に対する抗体が認められている。Caspr-2は非神経組織では、前立腺に多く発現している。このことが男性に圧倒的に多い発症頻度に関連している。また胸腺に多く発現しており、胸腺摘出、胸腺腫化学療法後の発症と関連している。

抗VGKC複合体抗体が関連するIsaacs症候群、Morvan症候群、前述の辺縁系脳炎は同じスペクトラム上にあると考えられる (図1)。

Morvan症候群は傍腫瘍神経疾患でもあり、約半数例で胸腺腫を合併している。またリンパ腫合併の報告例もある<sup>8)</sup>。血漿交換、ステロイド療法、免疫グロブリン大量療法、免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロスポリン、シクロホスファミド) が行われている。そのほかリツキシマブが有効との症例報告も散見される<sup>9)</sup>。いずれにしても腫瘍に対するアプローチも重要である。

## 結びにかえて : LGI-1抗体脳炎とMorvan症候群は独立した疾患か ?

筆者らは、当初、低ナトリウム血症を伴う辺縁系の症状で発症し、一端寛解後にIsaacs症候群様の症状で再発した症例を経験した<sup>10,11)</sup> (図4)。52歳の男性。某年6月に発汗過多、重篤な便秘、不眠、記憶力障害、異常行動、重篤な性格変化、失見当識を呈した。低ナトリウム血症 (122 mEq/l) と胸腺腫を合併。抗VGKC複合体抗体が高値で、標的抗原は、LGI-1とDCCであった。この段階では抗LGI1抗体脳炎と思われた。胸腺摘出と免疫療法で症状は消失し社会復帰を果たした。翌年の12月に全身性の筋痛、ニューロミオトニア、四肢のしびれ、発汗過多と重篤な便秘を呈した。中枢神経症状はまったく認めなかった。このときの症状は、Isaacs症候群を満たすが、全経過で考えるとMorvan症候群と判断できる。図4に自己抗体の推移を示す、当初はスクリーニング検査の抗VGKC複合体抗体と抗LGI-1抗体が高値を示していた、Isaacs症候群の症状出現時は、抗VGKC複合体抗体は再上昇したが、抗LGI-1抗体をはじめ、既知の抗体は陰性であった。VGKCと複合体を形成する未知の抗原に対する自己抗体へのスイッチがあったと推定される。なお抗Caspr-2抗体は全経過を通じて陰性であった。このことはVGKCと複合体を形成する未知の分子に対する自己抗体の

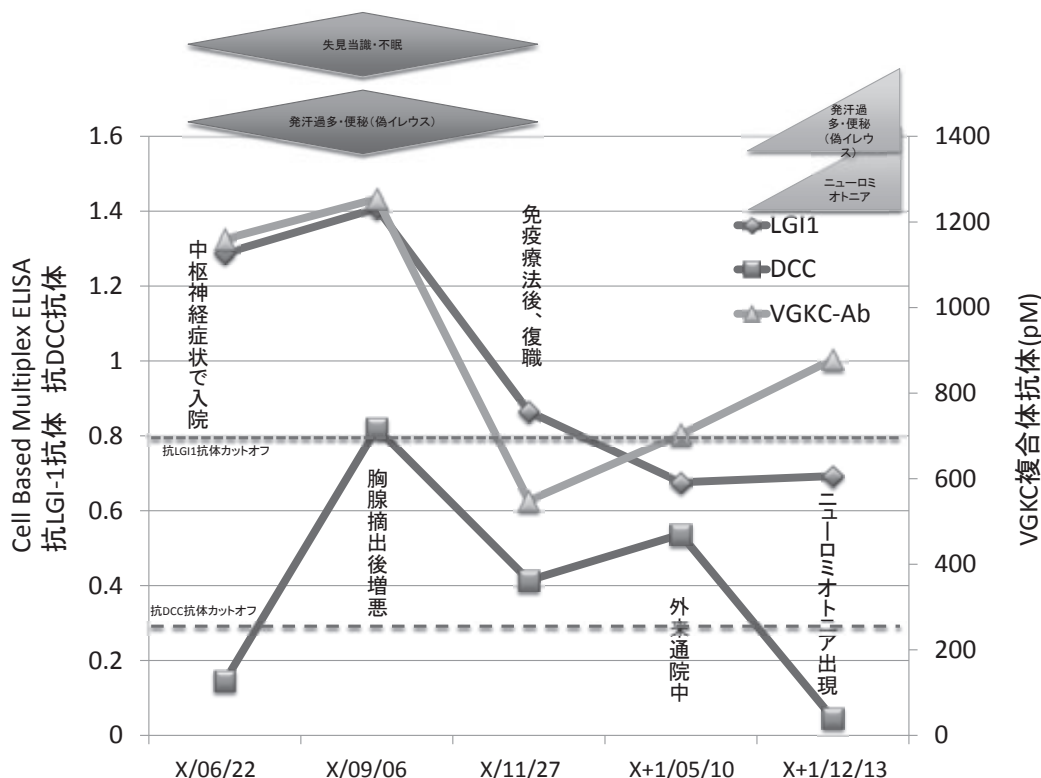


図4 Morvan症候群の臨床経過と抗体スイッチ？

低ナトリウム血症を伴う辺縁系脳炎で発症。胸腺摘出・免疫療法で寛解後、アイザックス症候群症状で再燃した。抗VGKC複合体抗体は再上昇したが、抗LGI-1抗体は陰性のままであった。抗Caspr-2抗体は全経過を通じて陰性。

存在を示唆しており興味深い。

Isaacs症候群の抗VGKC複合体抗体の陽性率は、約30%程度で、抗体陰性例も血液浄化療法による抗体除去で症状の改善が認められる。これらのことから、抗VGKC複合体抗体の有無とは関連しない未知の標的抗原に対する自己抗体の存在が示唆され、新たな疾患マーカーの開発が必要であることが理解できる。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました医療法人三州会大勝病院院長 有村公良先生、および共同研究者の生理学研究所教授 深田正紀先生に深謝いたします。本稿は、KAKEHI ( 課題 番号: 25461286)、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究」の助成をもとに執筆した。なお、当科では、VGKC複合体抗体の測定 (RIA法) を受託している ( 照会先: vgkckufm@yahoo.co.jp)。

文献

- 1) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol 9: 776-785, 2010.
- 2) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al: Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Brain 133: 2734-2748, 2010.
- 3) Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al: Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. J Neurosci 33 (46) : 18161-18174, 2013.
- 4) Lancaster E, Hernandez EM, Dalmau J: Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface protein. Neurology 77: 179-189, 2011.
- 5) Irani SR, Michell AW, Lang B, et al: Faciobrachial



- dystonic seizures precede Lg11 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 69:892-900, 2011.
- 6) Butler CR, Miller TD, Kaur MS, et al: Persistent anterograde amnesia following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 (4) :387-391, 2014.
  - 7) Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al: Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 72:241-255, 2012.
  - 8) El-Bitar MK, Muwakkit SA, Abboud MR, et al: Morvan syndrome following B-cell lymphoma. *J Child Neurol* 25: 1038-1041, 2010.
  - 9) Ong E, Viaccoz A, Ducray F, et al: Dramatic improvement after rituximab in a patient with paraneoplastic treatment-refractory Morvan syndrome associated with anti-CASPR2 antibodies. *Eur J Neurol* 20:e96-97, 2013.
  - 10) Sekiguchi Y, Takahashi H, Mori M, et al: Potassium channel antibody-associated encephalitis with hypothalamic lesions and intestinal pseudo-obstruction. *J Neurol Sci* 269: 176-179, 2008.
  - 11) Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, et al: Development of Isaacs' syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 275: 185-187, 2008.

## CLIPPERSは固有の疾患か？

鈴木重明

【要旨】 CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) は2010年にPittockらが提唱した脳幹を病変の主座とする炎症性中枢神経疾患である。造影MRIで橋から小脳脚に造影効果を有する1～3 mm大の点状散布性病変は“peppering”と表現される。病理所見では血管周囲へのT細胞を主体とする細胞浸潤が認められ、ステロイドが著効するのが特徴的である。CLIPPERSに疾患特異的なマーカーはなく、他疾患を除外することが必要である。近年、CLIPPERSを固有の疾患か否か再検討を必要とする症例が散見される。

**Key Words:** CLIPPERS、ステロイド、悪性リンパ腫

### はじめに

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) は2010年にPittockらが提唱した脳幹を病変の主座とする炎症性中枢神経疾患である<sup>1)</sup>。近年、多くの国からの報告例が蓄積され、その臨床像は確立されつつある<sup>2-4)</sup>。複視、小脳性運動失調、感覚障害、腱反射亢進などの脳幹症状を呈し、MRIで橋を中心に脳幹に造影効果を有する点状の散布性病変を示す点の特徴的である。病理所見では血管周囲へのT細胞を主体とする細胞浸潤が認められ、ステロイド反応性を示すが減量により再燃することが多い。

### CLIPPERSの臨床特徴

#### 1. 病因

病因は不明である。血管周囲へのT細胞を主体とする細胞浸潤が認められること、免疫療法に反応することから自己免疫学的機序が推測される。脳幹の血管周囲に存在する未知の抗原に対する自己免疫の可能性も推測されている<sup>1-3)</sup>。またワクチン接種やアトピー素因との関連も示唆されている<sup>4)</sup>。

#### 2. 症状と神経学的所見

CLIPPERSは多彩な臨床像を呈する<sup>1-4)</sup>。脳幹、脳神経、小脳が責任病巣となる場合には小脳失調、眩暈、構音障害、嚥下障害、眼振、眼球運動障害、顔面の感覚障害、嘔気を呈する。また錐体路、脊髄が責任病巣となる場合には痙性歩行、腱反射亢進、病的反射、神経因性膀胱、四肢・体幹の感覚障害を呈する。そのほかには記憶力低下、振戦、頭痛などの症状を認める場合がある。

#### 3. 画像

MRI 画像所見として、造影MRIで脳幹、特に橋から小脳脚に造影効果を有する1～3 mm大の点状散布性病変が特徴的であり“peppering”と表現される<sup>1)</sup>。T2強調画像やFLAIR画像でも造影MRIと同様の高信号病変を示すことが多い。また病変部は脳幹のほか、しばしば小脳や脊髄、ときに基底核や大脳深部白質に認められる<sup>1-4)</sup>。左右対称性の病変が多いものの、左右差を認める症例もある。

#### 4. 検査所見

疾患特異的なマーカーは存在しない<sup>4)</sup>。髄液では軽度の細胞増多、蛋白上昇を認めることが多い。採血では抗核抗体、リウマトイド因子、腫瘍マーカー、ACE、可溶性インターロイキン2受容体や血管炎、

膠原病、傍腫瘍症候群、自己免疫性脳炎に関する自己抗体を測定し、他疾患を鑑別する必要がある。また髄液では各種ウイルスPCRなど中枢神経感染の除外が必要である。

## 5. 病理

確定診断には病理組織診が重要になるが、脳生検部位に関してPittockらの報告では8例中4例に生検が施行されたが、脳幹病変からの生検は1例のみであった<sup>1)</sup>。またSimonらの5例の報告ではすべて小脳など脳幹以外の病変から生検されていた<sup>2)</sup>。脳幹以外の病変部位を生検部位と選択するのが現実的である。脳幹病変の生検は困難を伴うため、特徴的なMRI画像所見と経過、除外診断により診断可能であると考えられる。病理所見は血管周囲へのCD4+T細胞を主体とする細胞浸潤が特徴的であり、脳実質(白質)にも細胞浸潤の進展を認める場合がある<sup>4)</sup>。

## 6. 診断

CLIPPERSに特徴的な臨床像、MRI所見、ステロイドに対する反応性、病理所見から総合的に判断する。鑑別診断として自己免疫性脳炎、Bickerstaff脳幹脳炎、中枢神経血管炎、多発性硬化症(MS)や散在性脳脊髄炎のような脱髄疾患、neuromyelitis optica spectrum disorders、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、CNS lupus、傍腫瘍症候群、グリオーマ、中枢神経系悪性リンパ腫(CNS lymphoma)などがあげられる<sup>1-3)</sup>。Dudesekらはステロイド反応性がない、発熱やリンパ節腫脹などの全身症状がある、MRIで橋の病変がない、髄液細胞数の著明な上昇がある場合にはCLIPPERSの診断を見直すべきと述べている<sup>4)</sup>。

## 7. 治療

経口ステロイド(PSL)が著効し症状と画像所見が改善するのが特徴的である<sup>1-4)</sup>。これまでの報告例では、high-dose intravenous methyl PSLのあと経口PSL(1 mg/kg/d)で開始し減量していくのが一般的である。ただしPSL 10-20 mg/dの時点で再燃することが多く長期PSL内服が必要となる。副作用軽減のほかの免疫抑制剤が併用されることが多いが、併用薬については報告例によりさまざまである。

## CLIPPERSは固有の疾患か？

特徴的な臨床像を呈するCLIPPERSは固有の疾患として広く認知されつつあるが、ほかの疾患との異

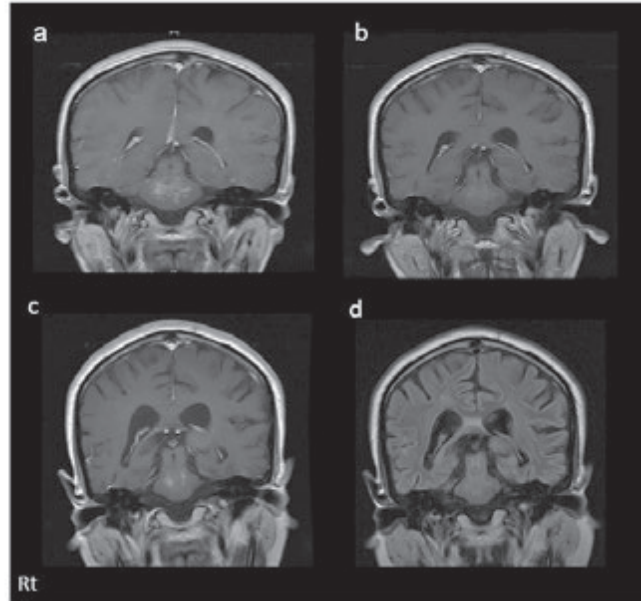


図1 CLIPPERSの経時的画像変化

MRI冠状断、FLAIR画像(a)、T1強調像ガドリニウム造影(a-c)。FLAIR画像(d)。診断時(a)、3ヵ月後(b)、22ヵ月後の再燃時、25ヵ月後(d)。

同が問題となる症例も散見される。発症時に脳生検まで行いCLIPPERSの診断のもと加療したが、2回目の脳生検でCNS lymphomaと診断された4症例が2012年から2014年にかけて報告されている<sup>5-8)</sup>。これらの症例は33歳から74歳のいずれも男性例であり、ステロイドを中心とした免疫療法を行ったが症状は増悪した。初回から3-24ヵ月後の病理検査でB cell lymphomaと診断されいずれも生命予後は不良であった。

一方、自経例では15歳時にHodgkinリンパ腫と診断され、化学療法により寛解し31歳時にCLIPPERSと診断した<sup>9)</sup>。治療開始22ヵ月後、PSL 10 mg/dに減量した際に歩行障害と構音障害が出現し、神経学的所見で小脳失調と腱反射亢進を認めた。頭部MRI所見では橋の点状散布性病変を認め、CLIPPERSの再燃と診断し、免疫療法を行い、臨床症状とともに画像所見も改善した(図1)。CLIPPERSの発症から3年を経過しているがCNS lymphomaは認めていない。2015年9月に開催された神経学会関東・甲信越地方会においても末梢性T細胞悪性リンパ腫寛解後にCLIPPERSを呈した55歳女性例が報告されている<sup>10)</sup>。悪性リンパ腫とCLIPPERSの両疾患にはなんらかの関連も示唆される。

## 結語

特徴的な臨床特徴を有するCLIPPERSに疾患特異的なマーカーはない。他疾患と鑑別が困難な場合があり、CLIPPERSを固有な疾患と考えるべきか、今後さらなる検討を要する。

## 文献

- 1) Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) . Brain 133:2626-2634, 2010.
- 2) Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, et al: Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) . J Neurol Neurosurg Psychiatry 83:15-22, 2012.
- 3) Taieb G, Duflos C, Renard D, et al: Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. Arch Neurol 69:847-855, 2012.
- 4) Dudesek A, Rimmel F, Tesar S, et al: CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly entity within the spectrum of inflammatory nervous system disorders. Clin Exp Immunol 175:385-396, 2013.
- 5) Limousin N, Praline J, Motica O, et al: Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) . J Neurooncol 107:223-224, 2012.
- 6) De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, et al: Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. JAMA Neurol 70:915-918, 2013.
- 7) Taieb G, Uro-Coste E, Clanet M, et al: A central nervous system B-cell lymphoma arising two years after initial diagnosis of CLIPPERS. J Neurol Sci 344:224-226, 2014.
- 8) Lin AW, Das S, Fraser JA, Ang LC, et al: Emergence of Primary CNS Lymphoma in a Patient with Findings of CLIPPERS. Can J Neurol Sci 41:528-529, 2014.
- 9) Mashima K, Suzuki S, Mori T, et al: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) after treatment for Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol, 2015 (in press).
- 10) 松田浩成、中村亮太、上野祐司、ほか：末梢性T細胞悪性リンパ腫寛解後にCLIPPERSを呈した55歳女性例、第214回日本神経学会関東・甲信越地方会、2015年9月。

## ワクチンによる細菌性髄膜炎の予防

菅 秀

**【要旨】** インフルエンザ菌b型 (Hib) および肺炎球菌は、小児侵襲性細菌感染症の代表的起因菌である。結合型ワクチンは2011年に入り多くの自治体で公費助成による接種が可能になった。10道県におけるアクティブサーベイランスの結果、2014年における罹患率は、公費助成前3年間に比べ、侵襲性Hib感染症は100% (髄膜炎)、100% (非髄膜炎)、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は71% (髄膜炎)、57% (非髄膜炎) の減少を示した。肺炎球菌の血清型解析では、ワクチンでカバーされない血清型の増加が明らかであった。今後もワクチン効果の正確な評価、分離菌血清型の変化などについてのアクティブサーベイランスが重要である。

**Key Words:** ワクチン、髄膜炎、インフルエンザ菌b型、肺炎球菌、血清型

### はじめに

小児において髄膜炎の原因となる3つの代表的細菌は、インフルエンザ菌 (特にb型)、肺炎球菌、髄膜炎菌である。これらの細菌の共通点として、いずれも莢膜に包まれていること、莢膜多糖体に対する抗体の存在が感染予防に重要であること、多糖体抗原は乳幼児において免疫原性が低いことが、あげられる。抗菌薬や支持療法の進歩により細菌性髄膜炎の予後は改善してきたが、発症後急速に重篤な経過を辿ることがあるため、ワクチンによる予防が切望されていた。乳幼児においても感染防御抗体を誘導可能なキャリア蛋白結合型莢膜多糖体ワクチンが開発され、海外において優れた疾患予防効果を示してきた。日本ではようやく2007年1月にHibワクチン、2009年10月に7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が認可された。米国に遅れること、それぞれ20年、9年であった。本稿では、これらのワクチンの導入が、小児細菌性髄膜炎を含む侵襲性感染症に与えたインパクトについて概説する。

### わが国におけるワクチン導入の背景

侵襲性肺炎球菌、インフルエンザ菌感染症は、小児期重症感染症の起因菌として頻度が高い。細菌性

髄膜炎、敗血症、肺炎はその代表的な疾患である。インフルエンザ菌は莢膜多糖体抗原の違いから a～f までの6血清型および非莢膜型に分類される。侵襲性感染症の80%以上は b 型 (Hib) によるものである<sup>1)</sup>。一方、肺炎球菌は90種類以上の血清型に分類され、いずれの型も侵襲性感染症を起こすが、年齢によって侵襲性感染症を起こす血清型が異なっている。7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は、わが国小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 起因菌の約75%をカバーしている<sup>2)</sup>。

小児における侵襲性細菌感染症は、治療が進歩した今日においても重篤な経過となることがある。2007-2013年に発症した患者において、インフルエンザ菌髄膜炎の死亡率は0.6%であり、11.8%に後遺症を認めたと報告されている<sup>3)</sup>。肺炎球菌髄膜炎はさらに重症であり、死亡率は4.6%であった<sup>3)</sup>。小児では、Hib髄膜炎の47%、非髄膜炎感染症の36%、肺炎球菌性髄膜炎の51%、非髄膜炎感染症の19%が1歳未満に発症。莢膜多糖体抗原は、T細胞非依存性抗原であるため、免疫系の未熟な2歳未満では免疫応答が惹起されないことが、重症化の一因であると考えられる。したがってワクチンによる予防が重要であり、実際これまでにキャリア蛋白との結合型Hibワクチンが定期接種となっている国々においては、小児Hib侵襲性感染症の著明な減少が報告され

ている<sup>4,5)</sup>。またPCV7が定期接種となっている国々においては、IPDの減少が報告されている<sup>6)</sup>。わが国では、ようやく2008年12月にHibワクチン、2010年2月にPCV7が市販され、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。

### アクティブサーベイランスからみた、ワクチン効果

ワクチンの有効性評価のためには、ワクチン導入前後の罹患率変化を把握することが必要不可欠であり、最も有効な手段が人口ベースアクティブサーベイランスである。厚生労働科学研究事業研究班「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」班（神谷班）、「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性ならびにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班（庵原・神谷班）では、ワクチン導入前の2008年より継続して、10道県（北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）で15歳未満小児の侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌感染症のアクティブサーベイランスを行ってきた。ワクチン導入前より継続実施されている、国内唯一の人口ベースサーベイランスであり、海外のシステムに比肩しうる規模である（全国の5歳未満人口の22.6%を占める）。このサーベイランスデータを用いて、ワクチン導入効果を解析した。

2008-2014年に各県より報告された5歳未満の患者数を基にして、ワクチン導入前後での罹患率の比較を行った（表1）<sup>3)</sup>。侵襲性Hib感染症罹患率は、公費助成前期間では髄膜炎7.7、非髄膜炎5.1であったが、2011年には、髄膜炎3.3（減少率57%）、非髄

膜炎3.0（減少率41%）と早くも減少を示し、統計学的にも有意であった（P value <0.0001, 0.008）。2012-2014年にかけて、さらに罹患率は減少し2014年の侵襲性Hib感染症はゼロであった。IPD罹患率に関しては、ワクチン導入前には髄膜炎2.8、非髄膜炎22.2であったが、2011年には、髄膜炎2.1（減少率25%）、非髄膜炎18.1（減少率18%）になり、2012年には、髄膜炎0.8（減少率71%）、非髄膜炎10.6（減少率52%）にまで減少した。統計学的にいずれも有意な減少であった。しかしながら、2013年以降の罹患率は、ほとんど低下を認めなかった。この理由に関しては、のちほど考察する。また、ワクチンが開発されていない侵襲性GBS感染症は減少傾向を認めなかった。人口比率で算出した国内の5歳未満推計患者発生数は、2010年にHib髄膜炎412人、肺炎球菌髄膜炎137人であったが、2014年にはそれぞれ0人、40人まで減少した。これらの結果は、2011年以降の公費助成によるワクチン接種率向上が、侵襲性Hib感染症およびIPD減少に大きく寄与していることを示すものである。

### ワクチン導入後の問題

Hibワクチンはtype b以外のインフルエンザ菌（non-Hib）に対しては感染防御効果をもたないため、ワクチン導入後のnon-Hib感染症の増加が懸念されるところである。これまでにHibワクチンが導入されている国々では、侵襲性インフルエンザ菌感染症に占める割合はnon-HibのほうがHibより高くなっている<sup>7)</sup>が、罹患率の絶対的増加については、増加を認めないとする報告が多い<sup>7,8)</sup>。

米国ではPCV7導入後わずか1年で5歳未満のIPD

表1 侵襲性細菌感染症罹患率(5歳未満10万人)の比較

	2008-2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)	2013	減少率 (%)	2014	減少率 (%)
H i b 髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92	0.2	97	0	100
H i b 非髄膜炎	5.1	3	41	0.9	82	0.1	98	0	100
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71	1.1	61	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.5	53	9.7	56	9.5	57
G B S 髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15	0.9	31	1.5	-15
G B S 非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0	2.3	-92	2.4	-92

文献<sup>3)</sup>より引用一部改変。減少率：ワクチン導入前期間（2008-2010）の罹患率と比較。

罹患率が59%減少した<sup>6)</sup>。その後CDC (Center for Disease Control) から5年後のデータが報告されており、5歳未満のPCV7血清型によるIPDは98%減少していた<sup>9)</sup>。しかしながら、血清型19Aを中心とした non-vaccine serotypes (nVT) によるIPDの増加があり、PCV7導入3年目以降のIPD罹患率がプラトーになった要因とされている<sup>9)</sup>。このように、欧米では、PCV7導入後のnVTによるIPDの増加現象が、serotype replacementとして問題視されてきた<sup>6,10)</sup>。

そこで、われわれの研究班において報告されたIPD症例について、分離された肺炎球菌の血清型を解析した。解析可能であった症例数は、2010年209例 (全IPD症例の85%)、2011年130例 (同63%)、2012年89例 (同78%)、2013年94例 (同86%)であった。分離された肺炎球菌の血清型の推移を図1に示した。2010年はPCV7に含まれる血清型 (PCV7 vaccine serotypes, PCV7-VT) が78.4%を占めていた。しかし、PCV7-VTの占める割合は2011年65.7%、2012年は28.3%、2013年は4.3%まで減少を示した。PCV7-nVTは2013年には95.7%を占め、なかでも19Aの分離割合増加が著明であった (44.7%)。

血清型が判明していない症例に関しても同様の血清型分布であると仮定して、各年におけるVTおよびnVT症例数を推計し、ワクチン公費助成前後における罹患率推移を検討した。PCV7-VTによる

IPDの罹患率を2008-2010年のベースラインデータと比較すると、2011年は32%減少 (95%信頼区間、19-44%、 $P < 0.01$ )、2012年は85%減少 (95%信頼区間、78-90%、 $P < 0.01$ )、2013年は98%減少 (95%信頼区間、95-99%、 $P < 0.01$ ) していた (図2)<sup>11)</sup>。しかしながら、PCV7-nVTの罹患率は上昇傾向を示し、特に血清型19AによるIPDの罹患率は、2013年には201%増加 (95%信頼区間、105-358%、 $P < 0.01$ ) していた。こ

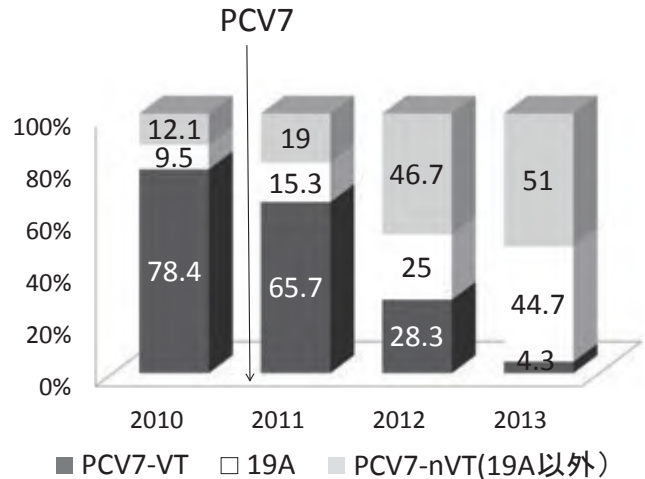


図1 IPD血清型割合の推移

PCV7導入前 (2010年) および導入後 (2011、2012、2013年) におけるIPD患者から分離された肺炎球菌血清型割合を比較した。

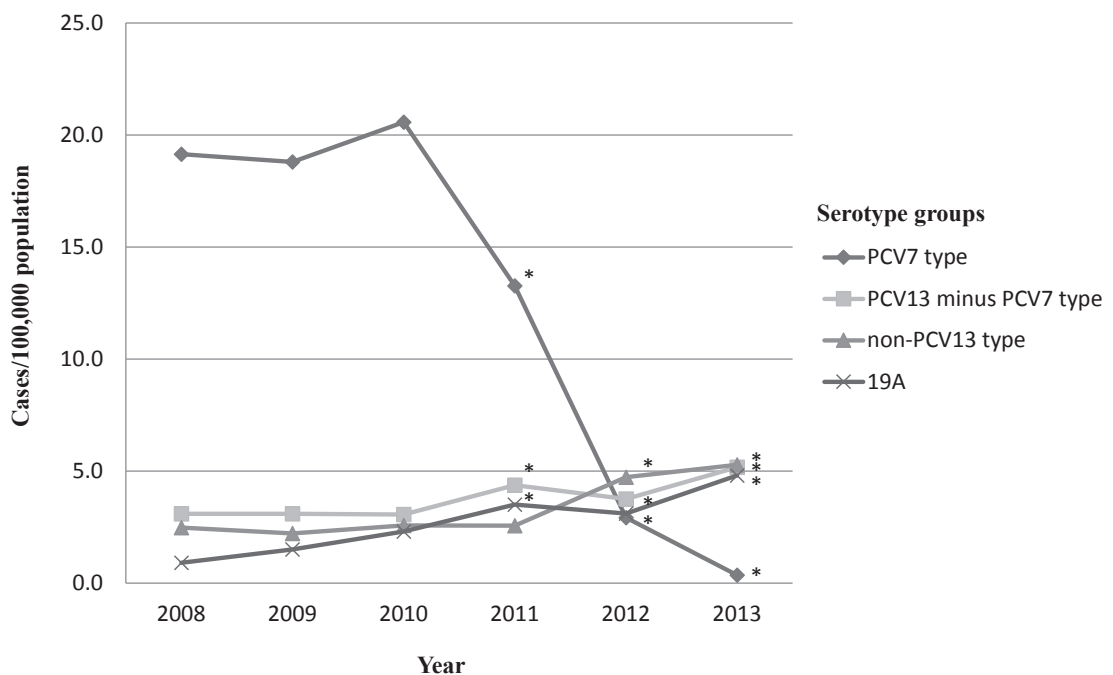


図2 2008-2013年における5歳未満小児での、起炎菌血清型別IPD罹患率の推移。文献<sup>11)</sup>より引用

各血清型肺炎球菌によるIPD罹患率は、全IPD罹患率および分離された肺炎球菌中での血清型割合に基づき、推計した。PCV13 minus PCV7 type : PCV13での追加6血清型。\*  $P < 0.01$  (2008-2010年罹患率に対して)。

のように日本においても serotype replacement のために、ワクチン効果が一部相殺され、2013年にはすべての血清型によるIPD罹患率が前年とほとんど変わらない結果になったと考えられた。

PCV7導入後の serotype replacement に対して、新たに6つの血清型 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) を追加したPCV13が開発され、欧米では2010年より導入が開始されている。米国の小児病院8施設における前向き多施設共同研究では、PCV13導入後の2011年におけるIPD患者数は導入前の平均患者数に比べ42%減少を示し、2歳未満では53%、2歳以上5歳未満では46%の減少率であった<sup>12)</sup>。また、PCV13に含まれる血清型肺炎球菌分離株数は57%の減少率であった。英国からはPCV13導入後15ヵ月時点において、生後24ヵ月未満小児のIPD発症に対するワクチン効果を評価した報告がなされている<sup>13)</sup>。PCV13に含まれない血清型によるIPD発症数をコントロールとして、PCV13に含まれる血清型によるIPDに関するPCV13の予防効果を計算したものであり、2回接種を受けた1歳未満群では78%、1回接種を受けた1歳以上2歳未満群では77%の有効率が示されている。

日本においても2013年11月1日よりPCV13の定期接種が開始された。われわれの研究において、5歳未満IPD患者より分離された肺炎球菌における追加6血清型 (PCV13 minus PCV7 type) の割合は、2013年49%から2014年34%まで低下していた<sup>3)</sup>。さらに、肺炎球菌血清型が判明した96例において、PCV13接種歴と血清型の関連について検討した。1

回以上のPCV13接種歴を有する症例は32例であり、起炎菌血清型は31例がnon-PCV13 typeであり、PCV13 minus PCV7 typeによるIPDは1例のみであった。この症例は、PCV7を1回、PCV13を2回接種後に、血清型19Aの肺炎球菌菌血症に罹患していた。それに対して、PCV13接種歴がない症例では、64例中32例 (50%) がPCV13 minus PCV7 typeであった。これらのデータより、vaccine effectiveness を計算すると、97.2% (95%信頼区間: 77.9-99.6%) となり、PCV13の有効性を裏付けるものであった。一方で、PCV13に含まれない血清型の肺炎球菌によるIPDは2013年から2014年にかけて増加しており (46.8%→63.5%)、特に血清型15A/B/C、24Fの分離例が多く認められた (図3)。

PCVは、薬剤耐性肺炎球菌によるIPDの予防も期待されている。われわれの研究では、PCV7導入前後でpenicillin Gおよび cefotaxime非感受性菌の分離割合は変動がなかった。このことは、PCV7が、penicillin Gおよび cefotaxime感受性菌と非感受性菌に対して同様のIPD発症予防効果をもつことを示唆している。一方、PCV7導入後には、meropenem非感受性菌の分離割合が有意に増加していた (図4)<sup>11)</sup>。Meropenem非感受性菌のなかでは、特に血清型19Aと15Aが多く認められたことより、PCV7導入後の serotype replacement がmeropenem非感受性菌増加の一因であると推察された。今後、肺炎球菌性髄膜炎に対する抗菌薬選択において、注意すべき点であろう。

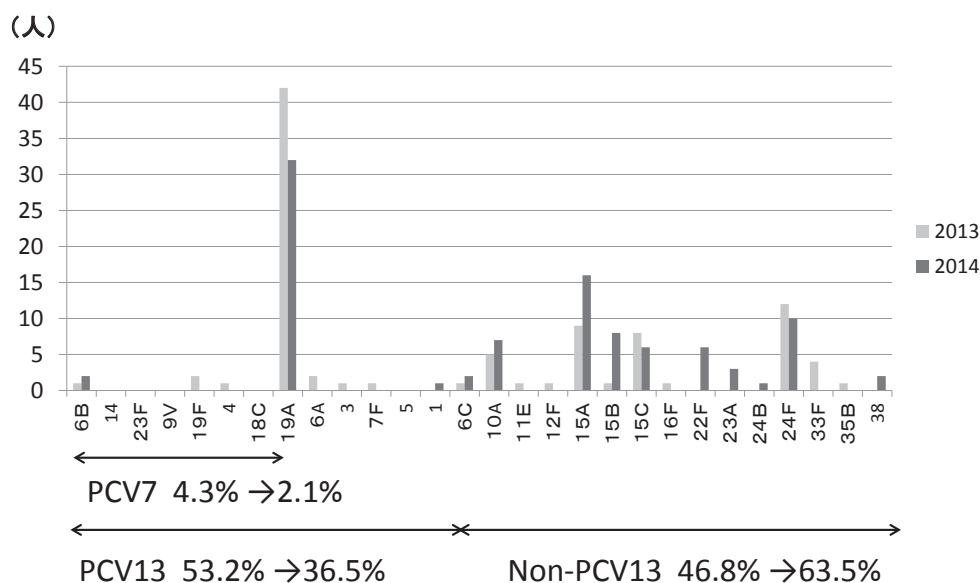


図3 IPD患者より分離された肺炎球菌血清型分布の変化。文献<sup>3)</sup>より引用一部改変

5歳未満IPD患者94例 (2013年)、96例 (2014年) の血清型を解析し、分離割合を比較した。



## 年長児および成人におけるワクチン間接効果

われわれは、5歳以上15歳未満の侵襲性インフルエンザ菌および肺炎球菌感染症罹患率に関しても、経年的変化を解析した。2008-2010年をベースラインデータとして、2011年以降の罹患率比（IRR）を算出して図5に示した。侵襲性インフルエンザ菌感染症およびIPD罹患率は2011年以降ともに減少傾向を示し、2013年のIRRはそれぞれ0.17、0.38であった。しかし、2014年のIRRはそれぞれ0.33、0.85と再上昇を示した<sup>3)</sup>。5歳以上15歳未満小児IPDは、2008-2014年で合計75例報告されたが、基礎疾患保有率が

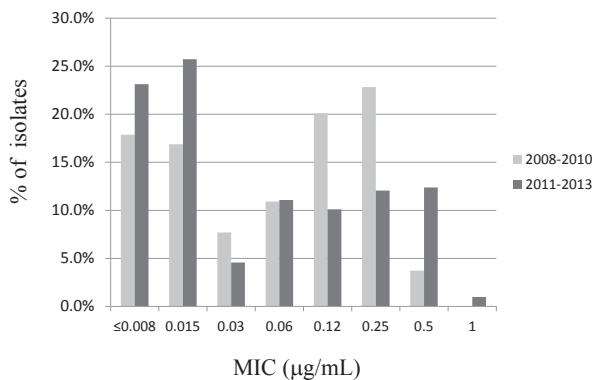


図4 IPD患者より分離された肺炎球菌のメロペネム感受性。文献<sup>11)</sup>より引用

PCV7導入前（2008-2010年）と導入後（2011-2013年）における、侵襲性肺炎球菌感染症患者より分離された肺炎球菌の、メロペネムに対するMICを比較した。PCV7導入後には、メロペネム非感受性菌の分離割合が有意に増加した。

61.3%にのぼり、5歳未満の18.5%と比較して有意に高率であった。2014年のIPD症例11例において、基礎疾患保有率および分離菌血清型を調査した。基礎疾患保有率は73%（8/11）と高く、3例はPCV13含有血清型であったが、4例は23価多糖体肺炎球菌ワクチン（PPV23）のみに含有される血清型の肺炎球菌によるIPDであった。今後5歳以上のhigh risk groupに対するPCV13、PPV23およびヒブワクチン接種も検討すべき課題であろうと考える。

成人IPD全国サーベイランス研究における解析結果では、分離菌血清型のワクチンカバー率はPCV13（45%）、PPV23（69%）であった<sup>14)</sup>。成人IPD起炎菌においても、serotype replacementが起こっていることを示唆する結果であり、PCV7の間接効果の表れと考える。

## おわりに

人口ベースのアクティブサーベイランスによる罹患率調査によって、わが国においても小児用結合型ワクチン導入が5歳未満小児の髄膜炎を含む侵襲性Hib、肺炎球菌感染症を激減させたことが示された。特にHib髄膜炎は、われわれのサーベイランス地域内においては患者数ゼロを達成した。成人IPDでもワクチンでカバーされる血清型の肺炎球菌分離割合が減少しつつあり、PCV非接種年齢層に対する間接効果も期待される。しかしながら、特にIPDにおいては、nVTの割合増加が顕著であり、またmeropenem非感受性菌によるIPDの増加も認めら

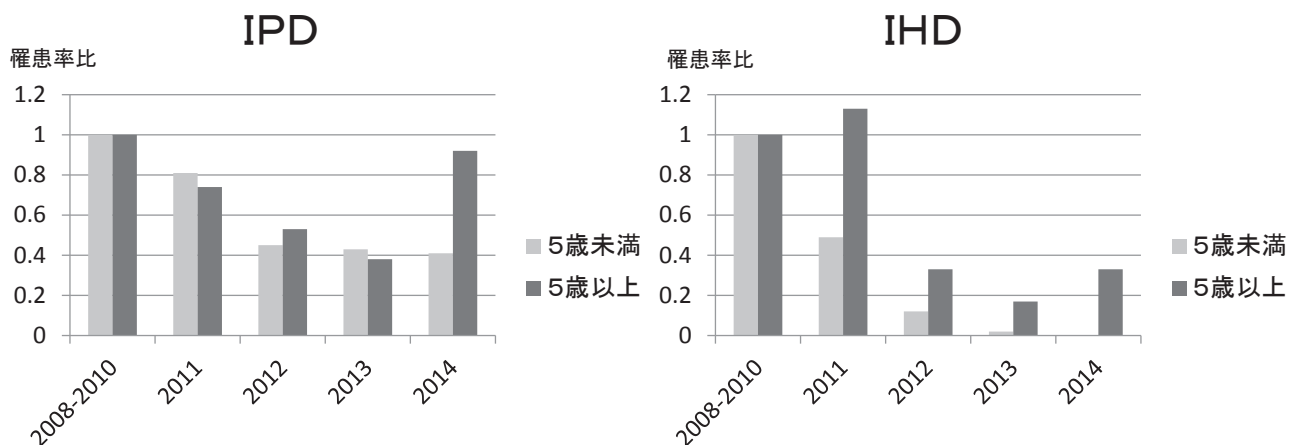


図5 PCVおよびHibワクチン接種による間接効果の評価。文献<sup>3)</sup>より引用一部改変

5歳未満と5歳以上15歳未満において、罹患率比の経年変化を比較した。罹患率比＝該当年の罹患率/2008-2010年の罹患率。IPD:侵襲性肺炎球菌感染症、IHD:侵襲性インフルエンザ菌感染症。

れた。より幅広い血清型に対応すべくPCV13が2013年11月から定期予防接種として開始されており、その予防効果が期待される。また、high risk 年長児への接種も今後検討すべき課題である。HibワクチンならびにPCVは小児侵襲性感染症の予防において、優れたワクチンであることに異論はないであろうが、その限界も明らかとなってきている。ワクチン効果の正確な評価、および新たなワクチン開発への基礎データを提供することが重要である。今後も、1) serotype replacementの発生、進行状況、2) 長期的なワクチン効果、3) ワクチン接種後罹患例の解析、4) 分離菌の抗菌薬感受性の推移、などに留意して侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続、推進する必要があると考える。

## 文献

- 1) Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugate. *Clin Microbiol Rev* 13: 302-317, 2000.
- 2) 常彬、ほか: 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果、病原微生物検出情報 34:64-66, 2013.
- 3) 庵原俊昭、ほか: 「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究(研究代表者 庵原俊昭)」平成26年度 総括・分担研究報告書.
- 4) Peltola H, Kilpi T, Anttila M: Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 340:592-594, 1992.
- 5) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al: Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 269: 221-226, 1993.
- 6) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New Engl J Med* 348:1737-1746, 2003.
- 7) Ladhani S, Slack MP, Heath PT, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 16:455-463, 2010.
- 8) CDC: Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children—United States, 1998-2000. *MMWR* 51:234-237, 2002.
- 9) CDC: Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR* 57:144-148, 2008.
- 10) Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al: Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 196:1346-1354, 2007
- 11) Suga S, Chang B, Asada K, et al: Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 33, 6054-6060, 2015.
- 12) Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al: Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 32:203-207, 2013.
- 13) Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al: Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 29:9127-9131, 2011.
- 14) 丸山貴也、ほか: 成人における侵襲性肺炎球菌感染症、全国サーベイランス(会)、第89回日本感染症学会学術講演会. 2015.

## パレコウイルス脳炎の臨床

久保田雅也<sup>1</sup>、竹中 暁<sup>1</sup>、熊谷淳之<sup>1</sup>、寺嶋 宙<sup>1</sup>  
船木孝則<sup>2</sup>、宮入 烈<sup>2</sup>、宮田一平<sup>2</sup>、阿部 淳<sup>3</sup>

【要旨】自験例を中心にパレコウイルス（HPeV）脳炎の経過を概説した。当院に2010年11月から2014年10月までに入院したHPeV感染症47例中3例（6.4%）がMRI上白質優位に病変を有しHPeV脳炎と診断された。非脳炎例1例を除いてすべて遺伝子型／血清型は3型であった（HPeV-3）。非脳炎44例と脳炎3例を比較すると発熱、哺乳不良、頻脈、網状チアノーゼなどはほぼ共通するが、重い無呼吸／徐脈は脳炎3例全例に認め（1例は心停止）、けいれん発作は1例に認めた。急性期脳波は低振幅で、1例でsubclinical seizureを認めた。検査上白血球は脳炎例を含め重症例ほど減少し、いわゆるサイトカインストームは認めず。治療として呼吸循環管理に加え、IVIGを行った。発達予後に関しては粗大な異常は認めないが高次機能、社会性、協調障害などのチェックが長期的には必要である。

**Key Words:** パレコウイルス脳炎、白質障害、ヒトパレコウイルス3型、新生児敗血症様症候群

### はじめに

ヒトパレコウイルス（Human parechovirus : HPeV）はピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される一本鎖RNAウイルスである。エンテロウイルス属に分類されていたエコーウイルス22型およびエコーウイルス23型がゲノム解析から1999年に「エコーウイルスもどき」という意味でパレコウイルス属として独立し、ヒトパレコウイルス1型（HPeV-1）および2型（HPeV-2）と改名された。その後HPeVは現在まで16の遺伝子型／血清型に分類されている。

近年、ヒトパレコウイルス3型（HPeV-3）によると思われる脳炎の報告が相ついでいるが<sup>1)</sup>、検査体制もいまだ十分とはいえずその全貌は不明な点が多い。本稿では自験例を中心にHPeV-3脳炎の臨床病型、神経画像、脳波所見、サイトカインプロファイル、治療、予後などを概説する。

### 疫学

HPeVの16の遺伝子型／血清型と臨床病型との関連は不明なものも多いが、中枢神経系感染症として

報告されているものがいくつかある。最も頻度が多いと想定されているのがHPeV-3である。HPeV-3は2004年に日本で発熱、下痢、一過性四肢麻痺を呈した1歳女児の便から分離され<sup>2)</sup>、近年、新生児や早期乳児期に胃腸炎、呼吸器疾患に加え、新生児敗血症様症候群、脳炎、乳幼児突然死症候群（SIDS）、肝炎などを引き起こすことが認識されるようになり、2-3年ごとの春から秋（夏季に最も多い）での流行を認めている。日本においては2008年から3年ごとの周期性をみせている。つまり流行しない年があるのも特徴といえる。この周期性の機序は不明である。

新潟県での1991-2005年の保存検体13,656の検討では1998年の胃腸炎1歳女児の便に初めてHPeV-3が見い出されている。2005年までに16例（便6、咽頭スワブ9、髄液1）検出され2例が無菌性髄膜炎であった<sup>3)</sup>。これらは検出数が少なく周期性と呼べるものはなかった。

エンテロウイルス（EV）感染症が疑われた患者761例（5歳以下、大半は2歳以下）の髄液からEVは108例（14%）、HPeVは33例（4.6%）検出され、重複はなくこの33例中1例が脳炎、2例がけいれん発作を起こした<sup>4)</sup>。この報告では遺伝子型特定はな

1：国立成育医療研究センター神経内科（〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1）

2：同センター感染症科

3：同センター研究所免疫アレルギー研究部免疫療法研究室

れていない。類似の報告でHarvalaら<sup>5)</sup>は3ヵ月未満の発熱や敗血症を呈した小児の髄液検体から14例(2.9%)のHPeV-3を検出した。この14例に脳炎はなかったとされている。Selvaranganら<sup>6)</sup>は3年間(2006-2008)の保存髄液検体780例中58例(7.4%)にHPeVを見出し、シーケンス作業ができた53例中52例がHPeV-3と報告し、患者は平均生後6.6週、男児優位(71%)、新生児敗血症様症候群が98%を占め、中枢神経系症状は5%に認めたとした。このようにHPeV-3感染症の発症年齢が新生児期-早期乳児期(3ヵ月以内)に集中している。このうちのどのくらいの割合が脳炎などの中枢神経系症状を示すかは不明だが、数%程度ではないかと考えられる。このほかHPeV-3は成人での筋痛との関連の報告もあるが詳細は不明である<sup>7)</sup>。

またHPeV-1(旧Echo22)は1956年に分離され胃腸炎、呼吸器疾患、無菌性髄膜炎、脳炎、心筋炎、新生児敗血症様症候群(neonatal sepsis-like syndrome)の原因となるが、HPeV-3よりも中枢神経系感染症の頻度は少ない。流行に周期性もなく通常通年性で夏季にはより少なくHPeV-3よりも罹患年齢が高い(HPeV-1:平均9.2ヵ月、HPeV-3:平均1.9ヵ月)ことが特徴である<sup>8)</sup>。

このほかHPeV-6は2007年に日本で分離され2000年にライ(Reye)症候群で死亡した1歳小児の髄液検体から分離された<sup>3)</sup>。このほか胃腸炎、発疹症、上気道炎、急性弛緩性麻痺の報告もある。Alamら<sup>9)</sup>は下痢と弛緩性四肢麻痺を呈した20ヵ月の患者からHPeV-12の検出を報告した。このようにHPeV-3以外の中枢神経系感染症は報告されているが症例も少なく、実態は不明である。

### 国立成育医療研究センターにおける パレコウイルス(HPeV)脳炎

当院において2010年11月から2014年10月までに入院したHPeV感染症は47例である。特に2011年と2014年に流行をみた(図1)。このうち3例(6.4%)がMRI上病変を有しHPeV脳炎と診断された。非脳炎例1例を除いてすべて遺伝子型/血清型は3型であった(HPeV-3)。HPeV感染症の月別発生をみると6-8月が多いのがわかる(図2)。また、好発年齢は生後8-81日(平均40日、中央値35日)に分布するが、生後50日未満に70%がいる(図3)。脳炎3例もこのなかに含まれ、平均よりも早い傾向がある。生後50日未満では33例中12例(36%)がICU入院症例であるが、生後50日以降発症でも14例中3例(21%)が

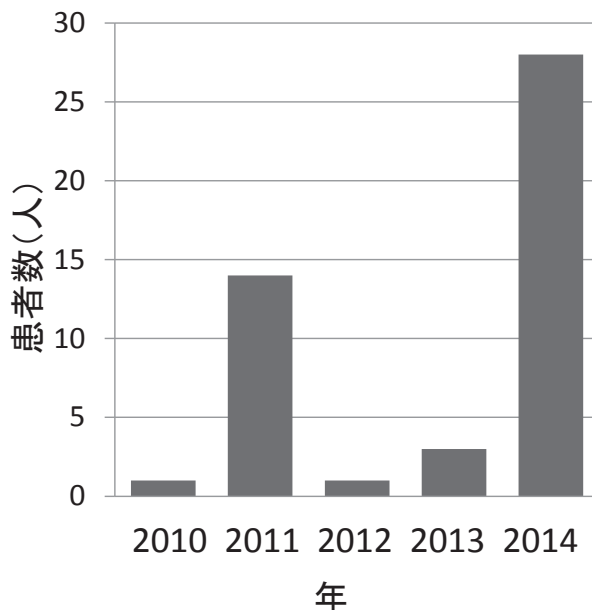


図1 パレコウイルス感染症患者数の推移(2010-2014)

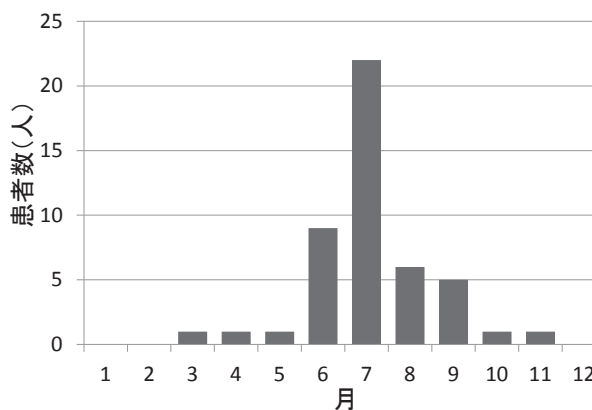


図2 パレコウイルス感染症47例の月別患者数(2010-2014)

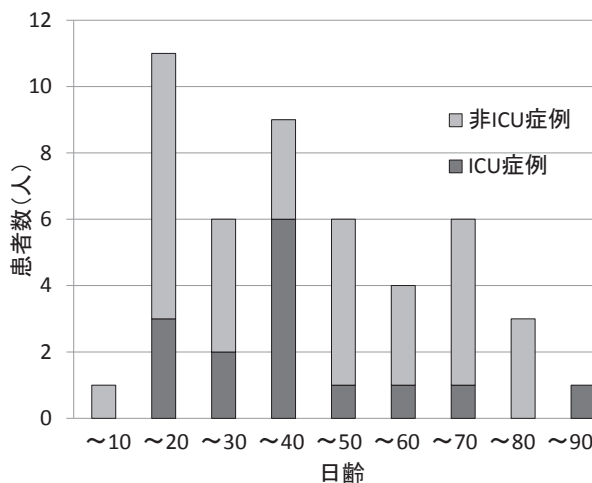


図3 パレコウイルス感染症の発症日齢(2010-2014)

ICUに入院しており統計学的有意差はない。

### 1. 臨床データ

臨床症状と検査データを表1、2にまとめた。HPeV感染症47例はほとんど正期産児で在胎週数は平均38.8週、出生時体重は平均2,958g (2,500g未満は4例のみ、4例とも2,400g以上)であり、このうち脳炎3例が特に周産期歴に問題を有しているわけではなかった。47例中男児が31例で男児優位である。診断に関してはRT-PCR法によりHPeV-RNAが血清・髄液双方から検出されたのが38例、血清のみから検出されたのが8例、髄液のみから1名であった。髄液からのHPeV-RNA 検出が必ずしも中枢神経系の病変を示すものではない。髄液へのviral loadの多寡が中枢神経系病変の形成と相関するという報告がある<sup>10)</sup>。47例全例で発熱し、有熱期間は1-4日(中央値3日)で、64%に感染接触が確認された。症状は非特異的であるが、輸液ボラス投与への反応が不良で、敗血症性ショックが多くみられた。非脳炎44例と脳炎3例を比較すると発熱、哺乳不良、頻脈、

網状チアノーゼなどはほぼ共通するが、無呼吸/徐脈は脳炎3例全例に認め(1例は心停止)、けいれん発作は1例に認めた(表1)。

入院時白血球は非脳炎44例で平均4,742 (/μl)であったが脳炎3例ではそれよりも低い傾向にあった(表2)。入院中の白血球最小値をICU入院の有無で比較するとICU非入院32人では4,765±1,606 (/μl)、脳炎3例を含むICU入院15例では2,346±1,222 (/μl)であり有意に重症例での白血球減少を認めた(P<0.01, Man-Whitney U-test)。髄液所見は脳炎では1例のみ施行できたが著変は認めず。非脳炎例でわずかな細胞数増多が4例あったが非特異的所見と考えた。全例で髄液糖、蛋白ともに異常所見なし。血清肝酵素(AST)の上昇がみられたが脳炎例で特に高値というわけではなかった。CRPに関してはほとんどが陰性が微増にとどまった(表2)。全例で抗菌薬治療が行われ、15名(32%)がICU管理となり、10名(21%)が人工呼吸管理となり、8名(17%)に免疫グロブリンを投与した。

表1 パレコウイルス感染症47例(非脳炎44例と脳炎3例)の臨床データ

	出生時 体重(g)	初診時 日齢(日)	発熱 (>37.5℃)	哺乳不良	頻脈 (>180/分)	網状チア ノーゼ	体幹/手 掌 足底の紅斑	傾眠	無呼吸 /徐脈	けいれん 発作
非脳炎44例	平均 2,958	平均 40.1(11-79)	44/44 (平均38.8℃)	31/44	37/44	32/44	36/44	26/44	4/44	0/44
脳炎 症例1	2,412	15	38	+	180	+	-	+	+	-
脳炎 症例2	2,622	16	38.6	+	140	+	+	+	心停止 25分	+
脳炎 症例3	2,612	34	37.6	+	180	+	+	+	+	-

表2 パレコウイルス感染症47例(非脳炎44例と脳炎3例)の検査データ

	入院時白血球 (/μl)	白血球最少値 (/μl)	髄液細胞数 増多	髄液糖 (mg/dL)	髄液蛋白 (mg/dL)	AST (IU/L)	max. ALT (IU/L)	max. LDH (IU/L)	max. CRP (mg/dL)
非脳炎44例	平均 4,742	平均 3,982 (1,120-7,950)	4/41	平均 56.7	平均 58.5	平均 101.1	平均 37.3	平均 471.9	平均 0.54
脳炎 症例1	3,230	1,420	-	77	86.1	83.0	15.0	424.0	0.3
脳炎 症例2	3,810	3,810	ND	ND	ND	124.0	12.0	507.0	2.7
脳炎 症例3	1,810	1,350	ND	ND	ND	84.0	23.0	510.0	0.2

ND : Not done

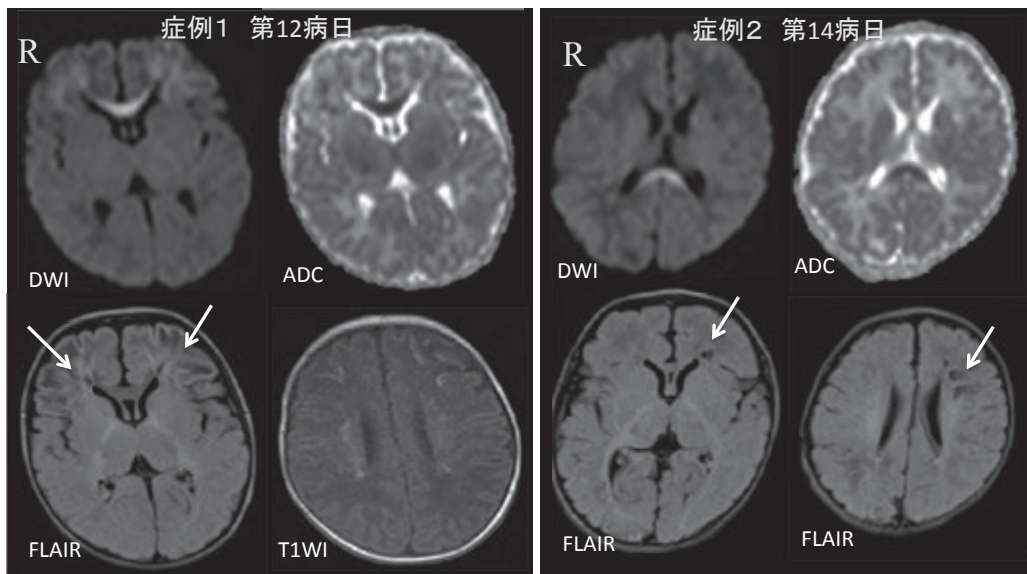


図4 パレコウイルス脳炎 (症例 1、2) の頭部MRI

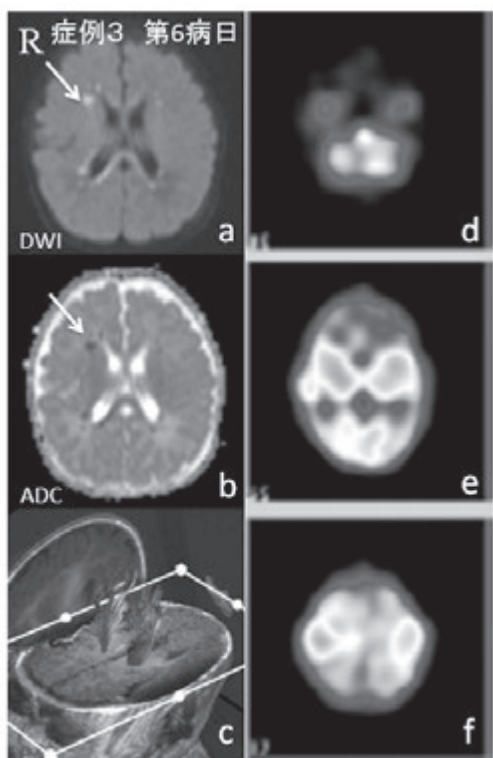


図5 パレコウイルス脳炎 (症例3) の頭部MRI (a、b)、tractography (c)、ECD-SPECT (d-f)

2. HPeV脳炎3例の頭部MRI所見

図4、5に3症例の頭部MRIを示す。脳梁の拡散強調画像での高信号、ADC mapにおける低信号は共通するが白質の障害はそれにとどまらない (矢印)。脳梁に加えて前頭葉皮質下および脳室周囲白質など髄鞘化が未完成な部分がより強く障害されている。症例3ではECD-SPECT、およびtractographyを施行

したが少なくとも粗大な異常は認めなかった (図5)。脳梁病変そのものは非特異的で新生児ヘルペス脳炎や新生児低血糖脳症で認める。

3. 脳波所見

図6に症例3の入院時脳波所見を示す。脳炎3例では全例図のような低活動所見を認めた。脳炎3例を含む13例で入院中脳波を施行し、非脳炎3例でも入院時に同様の所見を認めたがのちに正常化した。インフルエンザ脳症急性期などの高振幅徐波は認めず。脳炎症例2では第4病日にsubclinical seizureと思われる右半球からの律動性棘徐波を認めた (図7)。PLEDs (Periodic lateralized epileptiform discharges) ともいえる。特異性には乏しいがヘルペス脳炎でも認められる所見であり、皮質を含む病理を反映したものと考えられる。

4. サイトカインプロファイル

表3に脳炎2例 (症例1、2)、非脳炎2例 (双胎、日齢30で発熱、代償性ショックの状態と同時にICU入院、呼吸管理となった。血清、髄液からHPeV-RNA検出。初回の脳波は低活動であったがその後正常化、第15病日に後遺症なく退院。) における血清および髄液のサイトカインプロファイルを示す。急性壊死性脳症等でみられるcytokine storm (髄液IL6、TNF  $\alpha$ 、sTNFR著増) ではなくむしろ好中球やマクロファージ活性化を示唆するプロファイル (G-CSF、MCP-1、IP-10著増) である。重症例急性期の白血球減少とあわせると病態の一端を示している可能性がある。

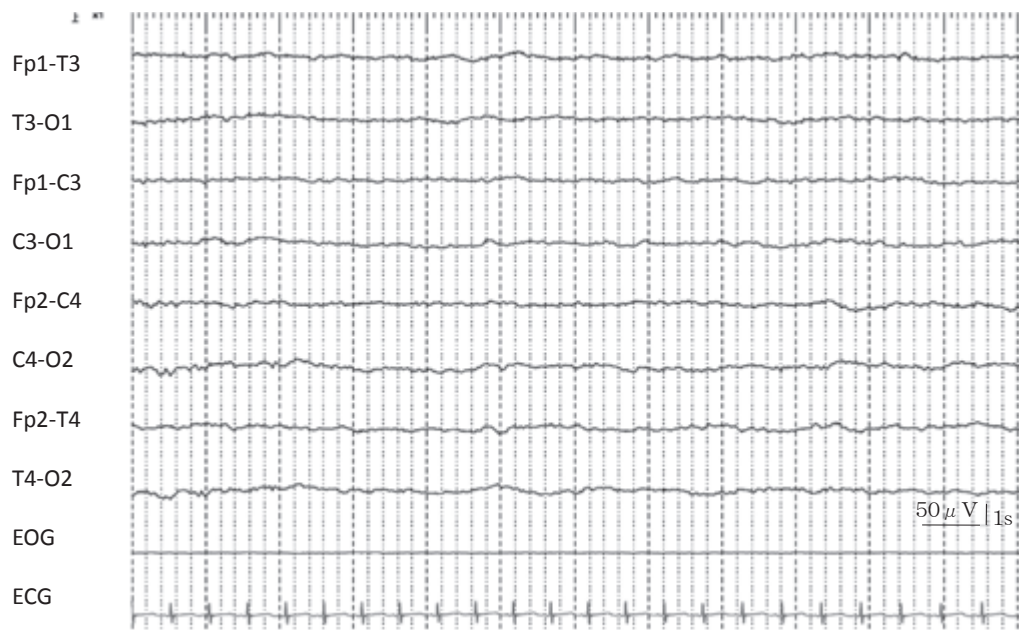


図6 症例3の入院時脳波所見

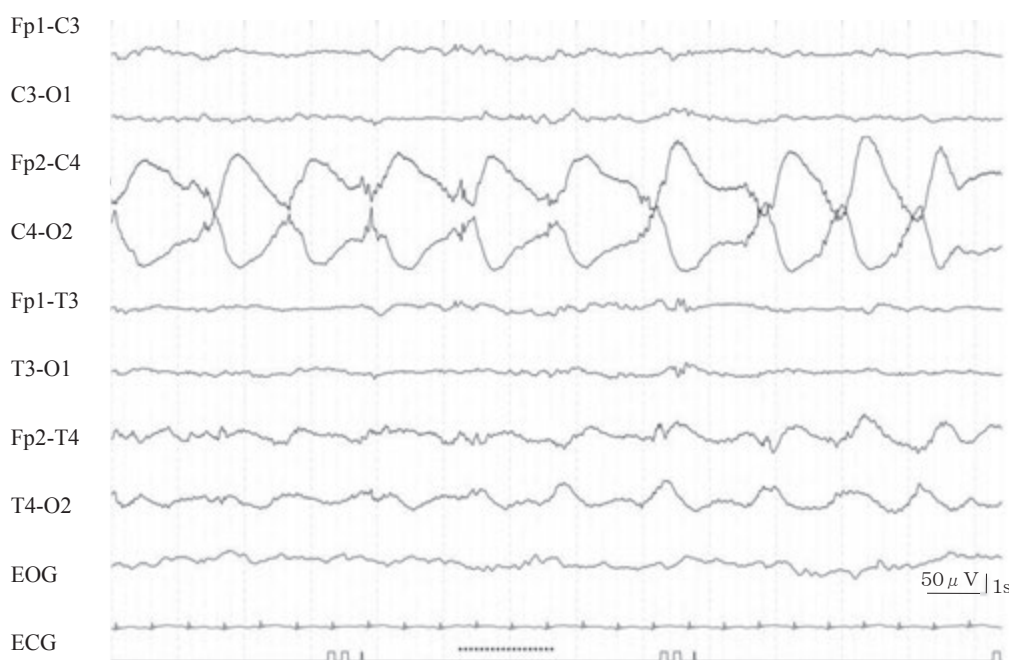


図7 症例2の第4病日の脳波所見

Subclinical seizure とと思われる右半球からの律動性棘徐波を認める。

### 重症型パレコウイルス脳炎(症例4)

上記47例には含まれていないが、当院セカンドオピニオン外来に受診されたパレコウイルス脳炎の経過を示す(長野県立こども病院神経小児科 福山哲広先生より)。

現在1歳5ヵ月女児。

周産期歴：在胎36週4日、出生時体重2,334g、仮死なく出生した。

現病歴：日齢40ごろから哺乳不良であり、右手、左眼瞼のけいれんが群発し近医を受診し、気管内挿管およびmidazolam持続点滴のうえ、長野県立こども病院入院となった。ヘルペス脳炎疑いでacyclovir、edaravone、免疫グロブリン投与を受けた。日齢41

にも脳波上発作波が頻発しphenobarbital、fosphenytoin投与を受けた。髄液のヘルペスウイルスPCRは繰り返し陰性であった。入院時の血清からHPeV-RNAを検出しパレコウイルス脳炎と診断された。日齢50に抜管した。日齢60で追視あり。その後1歳4ヵ月で有熱時けいれん重積を起こした。現在の発達としては16ヵ月から歩行可能で有意語の表出を認めている。

図8に頭部MRIの経過を示す。第1病日では両側後頭側頭葉、左前頭葉に皮質優位の信号異常を認め、第4病日で脳梁を含む白質に病変は拡大し、第10病日で信号変化は淡くなり、第34病日では後頭側頭葉を中心に壊死性変化と思われる萎縮を認めた。今後の視覚-空間認知に関する長期フォローおよび脳波フォローは重要となる。

### パレコウイルス (HPeV) 脳炎の 中枢神経系病変について

従来の報告どおり<sup>11)</sup> われわれのHPeV脳炎3例においても白質優位の中枢神経系病変を認めた。急性期には脳波は低活動でけいれん発作の出現もあり、皮質の病変も考えられる。白質病変が真に可逆的

あるかどうかは不明であり、本脳炎は脳梁膨大部など非髄鞘化部位に多く、MERS (Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion)<sup>12)</sup> のそれとは機序は異なる可能性がある。症例4では第34病日でも脳梁膨大部の高信号は残存し、しかも萎縮している。これは後頭部の非可逆的な病変と連動したものであろう。本例はけいれん発作が遷延したことも病変形成に関与したと思われる。

Volpe<sup>13)</sup> はVerboon-Maciolekら<sup>11)</sup> の論文へのコメントでHPeV脳炎の白質病変は狭義の炎症や虚血によるものではなく、ウイルスにより活性化された toll-like receptors (TLRs) 7および8がmicrogliaを活性化し、誘導された酸化ストレスや炎症性サイトカインにより未熟なpremyelinating oligodendrocyteや軸索が障害されたとする仮説を述べた。特にTLR-8は発達期の神経細胞や軸索に局在する。HPeVに対するホストの反応においてTLR-7および8の重要性を示唆する報告もある<sup>14)</sup>。

2015年にはBisselら<sup>15)</sup> により初めてHPeV脳炎の剖検例が報告された。1例は生後10日に嘔吐、傾眠、けいれんで発症、4日後に死亡した。ほかの1例は双胎の一方の児で生後16日で発熱、無呼吸、その後け

表3 パレコウイルス感染症4例 (脳炎2例と非脳炎2例) のサイトカインプロファイル (単位:pg/ml) IP-10 (Interferon Gamma Inducible Protein 10)、MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1)、sTNFR (Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor)

単位: pg /ml	G-CSF	IFN $\gamma$	MCP-1	IP-10	IL-6	IL-8	TNF $\alpha$	sTNFR-I	sTNFR-II
脳炎症例 1									
急性期血清					37.9	100	27.1	1633.3	14618.5
急性期髄液					0.9	150	2.4	883	1297.2
回復期血清					1.9	9.4	9	601.4	7383.5
脳炎症例 2									
急性期血清	1100	8.9	3569	>10029.95	62.4	400	56.6	1026.3	8736.8
急性期髄液	4.4	1.8	8768	533	<0.84	139	1.4	628	781.8
回復期血清	36.9	9.8	1441	509	2.3	23.9	35.2	162.5	788
非脳炎症例 1									
急性期血清					91.7	95	48.8	1915.5	18072.3
急性期髄液					1	150	3.2	766.2	1085.2
非脳炎症例 2									
急性期血清					23.3	56.2	34.1	1689.92	14746.77
急性期髄液					1.1	116.0	3.3	739.84	1069.16
血清参照値	<100	<30	<400	<1000	<50	<50	<30	<500	<5000



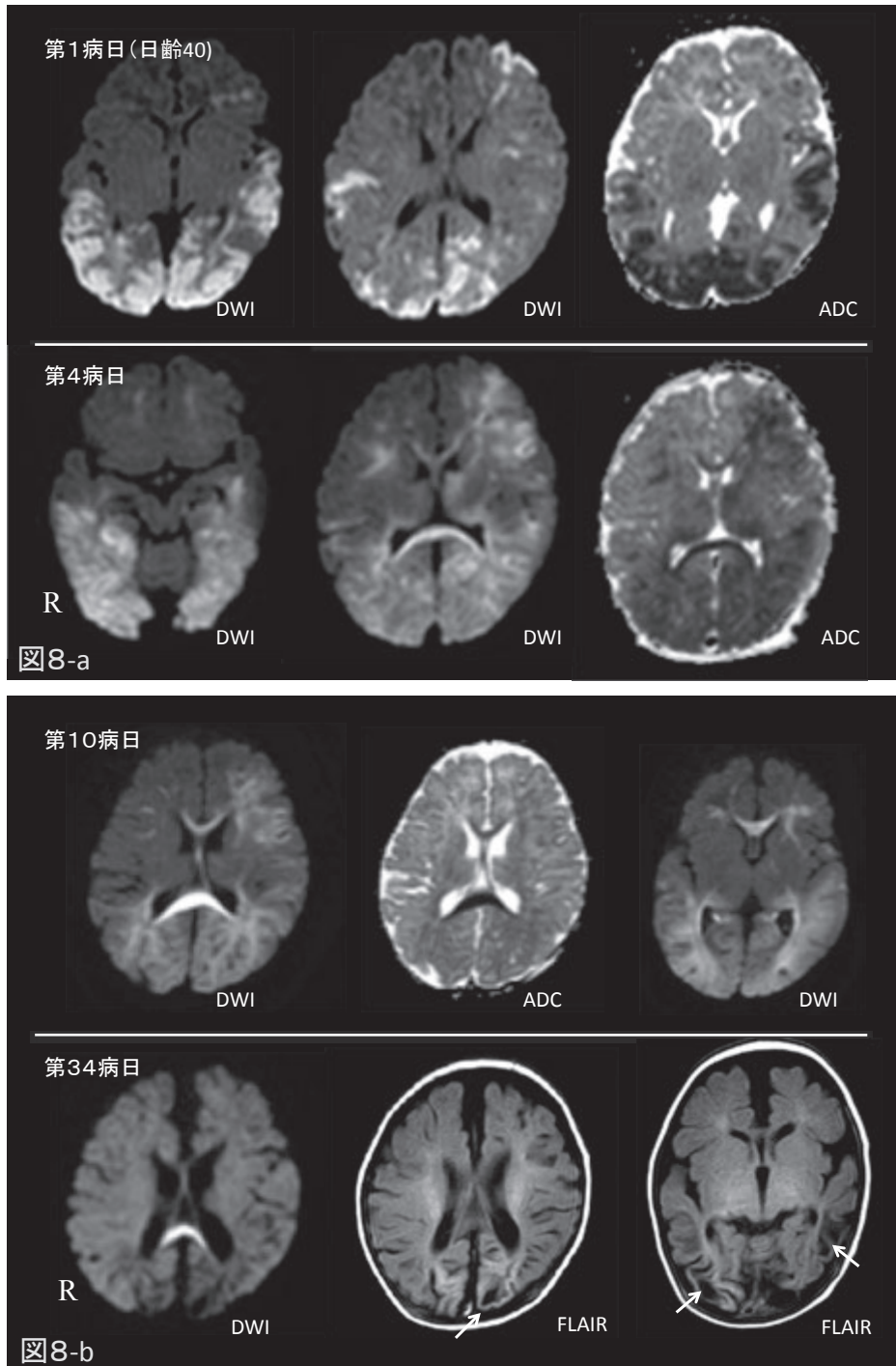


図8 重症型パレコウイルス脳炎(症例4)の頭部MRIの推移

a: 第1病日(日齢40)と第4病日、b: 第10病日と第34病日皮質優位の病変が白質に拡大し(a)、壊死性病変に変化している(b、矢印)。

いれんが続き発症11日後に死亡した。この2例は嚢胞を伴う広範な脳室周囲白質病変および出血があった。1例では脳室周囲白質、血清、髄液からHPeV3-RNAシーケンスが、ほかの1例では凍結前頭葉-側頭葉皮質、髄液、血清、小脳、心筋、骨髄、脾臓、筋肉などからHPeVシーケンスが検出された。2例とも炎症細胞の浸潤した脳室周囲白質の病理があり、細胞性免疫の関与は乏しく(T細胞は乏しい)、

明らかなマクロファージ/ミクログリアの浸潤と中等度のグリオーシスを認めた。ウイルス血症があるため臓器からウイルスシーケンスが検出されてもそれが必ずしもその臓器の一次感染とはいえないとしており、脳室周囲白質病変が重度だったにもかかわらずIn situ hybridizationでは髄膜と血管平滑筋にのみウイルスが証明されたことから著者らはこの脳室周囲白質病変は血管病変の二次的な病変ではな

いかという仮説を提出している。この血管病変がどのような機能的異常を呈して白質病変にいたるかは詳細に述べてはいないが狭義の炎症や虚血に否定的な Volpe の説とは必ずしも相容れないように思える。この血管病変は肺でも確認されウイルスが見い出されている。ショック状態での発症の多さを説明できる可能性はあるが今後の詳細な検討が期待される。

### 予後と治療に関して

Verboon-Macielek<sup>11)</sup>によると10名のHPeV脳炎のうち、疑いを含めて2例が脳性麻痺、1例がてんかん、1例が学習障害、5例は正常発達、残りの1例はフォローアップ期間が短く評価できなかったとしている。発達の予後は病変の広がりやけいれん発作の有無や長さによると思われる。当院での脳炎3例はおおむね粗大な発達に大きな遅滞はないが、症例1(1歳4ヵ月)は13ヵ月で伝い歩き、それまではハイハイはせず、いざって移動し、下肢-腰帯の筋緊張低下が疑われた。症例2(1歳7ヵ月)は、独歩は18ヵ月で可能になったが、左下肢の筋緊張亢進を認める。言語発達に現在のところ遅滞はない。症例3(4歳)の発達経過は良好である。症例3の急性期の経過はすでに報告している<sup>16)</sup>。3症例ともおもに前頭葉病変が強かったことから高次機能、社会性、協調運動などの長期経過フォローが重要となる。

治療に関しては脳炎の3例とも挿管の上呼吸循環管理、脳炎症例1、2を含む7例に対し免疫グロブリン投与(IVIG)がなされている。そのほか脳炎症例1、2では当院の急性脳症治療プロトコールに準じてL-カルニチン、ビタミンB1、B6の投与を行った。HPeV心筋炎に対しIVIGが著効した報告<sup>17)</sup>はあるが、HPeV脳炎に対するIVIGの効果に関しては今後の検討課題である。ステロイドの使用の是非に関しても検討が必要である。

### 謝辞

症例4の臨床経過をご教示いただいた長野県立こども病院神経小児科福山哲広先生に深謝いたします。

### 文献

- 1) Fischer TK, Midgley S, Dalgaard C, et al : Human parechovirus infection, Denmark. *Emerg Infect Dis* 20:83-87,2014.
- 2) Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, et al : Isolation

- and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* 85:391-398,2004.
- 3) Watanabe K, Oie M, Higuchi M, et al : Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. *Emerg Infect Dis* 13:889-895, 2007.
- 4) Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, et al : Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis* 47:358-363, 2008.
- 5) Harvala H, Robertson I, Chieochansin T, et al : Specific association of human parechovirus type 3 with sepsis and fever in young infants, as identified by direct typing of cerebrospinal fluid samples. *J Infect Dis* 199:1753-1760,2009.
- 6) Selvarangan R, Nzabi M, Selvaraju SB, et al : Human parechovirus 3 causing sepsis-like illness in children from midwestern United States. *Pediatr Infect Dis J* 30:238-242, 2011.
- 7) Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, et al : Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis* 18:1787-1793,2008.
- 8) van der Sanden S, de Bruin E, Vennema H, et al : Prevalence of human parechovirus in the Netherlands in 2000 to 2007. *J Clin Microbiol* 46:2884-2889, 2008.
- 9) Alam MM, Khurshid A, Shaukat S, et al : Identification of human parechovirus genotype, HPeV-12, in a paralytic child with diarrhea. *J Clin Virol* 55:339-342, 2012.
- 10) Harvala H, Griffiths M, Solomon T, et al : Distinct systemic and central nervous system disease patterns in enterovirus and parechovirus infected children. *J Infect* 69:69-74, 2014.
- 11) Verboon-Macielek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al : Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 64:266-273, 2008.
- 12) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al : Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 63:1854-1858, 2004.
- 13) Volpe JJ : Neonatal encephalitis and white matter injury: more than just inflammation? *Ann Neurol* 64:232-236, 2008.
- 14) Triantafilou K, Vakakis E, Orthopoulos G, et al :

- TLR8 and TLR7 are involved in the host's immune response to human parechovirus 1. *Eur J Immunol* 35:2416-2423, 2005.
- 15) Bissel SJ, Auer RN, Chiang CH, et al: Human Parechovirus 3 Meningitis and Fatal Leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 74:767-777, 2015.
- 16) 澤田奈美、問田千晶、六車崇、ほか：重篤化した乳児期ヒトパレコウイルス感染症の2例、*日集中医誌* 21:258-262,2014.
- 17) Wildenbeest JG, Wolthers KC, Straver B, et al: Successful IVIG treatment of human parechovirus-associated dilated cardiomyopathy in an infant. *Pediatrics* 132:e243-247, 2013.

## HHV-6の中樞神経病原性：脳炎と側頭葉てんかん

吉川 哲史

**Key Words:** HHV-6、encephalitis、temporal lobe epilepsy、mesial temporal sclerosis

## はじめに

Human herpesvirus 6 (HHV-6B) は、ヘルペスウイルスのなかでも日和見感染症の起因病原体として重要なcytomegalovirus (CMV) と同じ $\beta$ ヘルペスウイルス亜科に属している。HHV-6Bの初感染は、乳幼児期の熱性発疹症である突発性発疹（突発疹）の原因となる。HHV-6B初感染臨床像は一般的に予後良好だが、熱性痙攣や脳炎・脳症といった中樞神経系合併症を引き起こすことが知られている。さらにほかのヘルペスウイルス同様初感染後、潜伏感染し宿主が免疫抑制状態に陥った際に再活性化し脳炎を起こすことも明らかとなってきた。われわれの教室は、四半世紀にわたりこのウイルスについての臨床ウイルス学的解析を行い、特に造血幹細胞移植後の感染症や中樞神経病原性について焦点を当てて数多くの研究成果を報告してきた。本稿では、小児だけでなく成人領域でも問題となっているHHV-6Bの中樞神経病原性について、初感染ならびに再活性化に分けて概説するとともに、最近注目されている難治性てんかんの一つであるmesial temporal lobe epilepsy (MTLE) との関連性についても述べる。

## 初感染、再活性化時の病態

HHV-6Bは、乳児期後半から幼児期早期に好発する熱性発疹症である突発疹の起因ウイルスである<sup>1)</sup>。わが国ではほとんどの小児がこの時期にHHV-6B感染を受けるため<sup>2)</sup>、年長児や成人の移植ドナー、レシピエントは一般的に既感染者である。一般に突発疹は予後のよい疾患とされ、合併症とし

ては熱性痙攣が比較的高率に認められる。そのほかの合併症として脳炎・脳症<sup>3-6)</sup>、肝炎<sup>7)</sup>、心筋炎<sup>8)</sup>、血球貪食症候群<sup>9)</sup>などが報告されている。

ほかのヘルペスウイルス同様、HHV-6Bは初感染後潜伏感染し、造血幹細胞移植や臓器移植などの免疫不全宿主で再活性化する。潜伏感染部位として、末梢血単核球（単球マクロファージ系の細胞）<sup>10)</sup>、唾液腺上皮<sup>11)</sup>、中樞神経系（おもにグリア細胞）<sup>12-14)</sup>などがある。

移植患者におけるHHV-6Bの再活性化時期は、同じ $\beta$ ヘルペスウイルスであるCMVより早く移植後2から4週間に集中しており、約半数の患者で認められる<sup>15-18)</sup>。再活性化に伴う臨床症状については脳炎・脳症をはじめとした中樞神経系合併症<sup>19-21)</sup>に加え、肝炎、骨髄抑制、間質性肺炎などCMV感染症と類似したさまざまな臨床像との関連性が示唆<sup>22)</sup>されている。

## 中樞神経系合併症

## 1. 初感染時の中樞神経系合併症

突発疹罹患時には大泉門膨隆を認めることが多く、熱性痙攣の合併率もほかの熱性疾患にくらべて高いため、HHV-6B発見前より突発疹起因病原体の中樞神経系への直接侵襲の可能性が示唆されていた。われわれは、世界で初めてHHV-6B初感染時に脳炎を合併することを報告<sup>3)</sup>し、その後多数例の解析結果をまとめ、高感度なnested PCR法を用いることにより一部の症例で髄液からウイルスDNAが検出されることを明らかにした<sup>5)</sup>。また、熱性けいれんについての解析では、HHV-6B初感染時のけいれん

## HHV-6脳炎20症例

### 重篤な神経学的後遺症

片麻痺	2例
四肢麻痺	2例
発達遅滞	3例

### 軽度の神経学的後遺症および後遺症なし

てんかん	2例
後遺症なし	11例

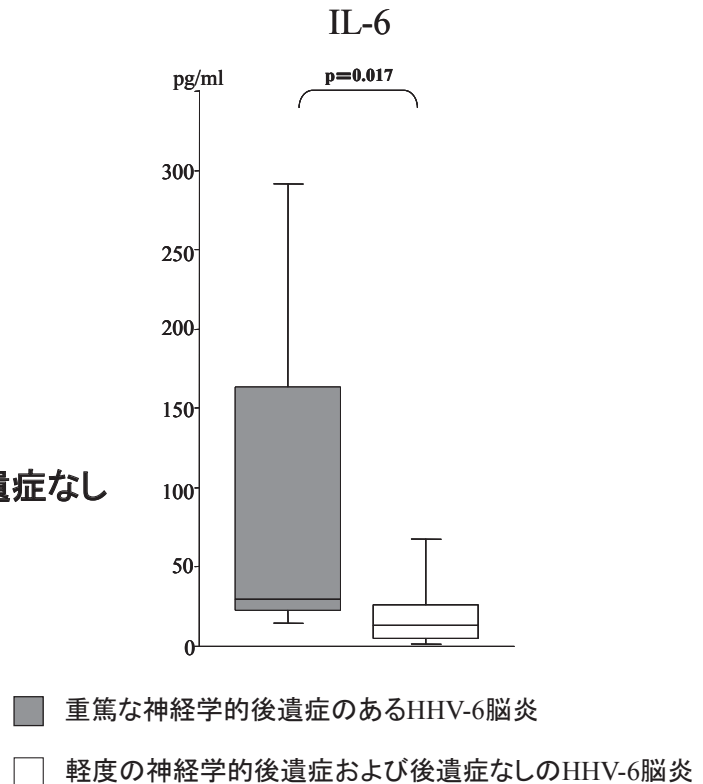


図1 HHV-6B初感染時の脳炎症例における後遺症と髄液中各種バイオマーカーの関連性

HHV-6B初感染時の脳炎症例を上記のように2群に分類した。後遺症あり群が後遺症なし群に比し髄液中IL-6濃度が有意に高値を示した。

んは乳児に多くかつ複雑型熱性けいれんが多いことを報告した<sup>23)</sup>。その後、おもにわが国の研究者から多くのHHV-6B初感染脳炎症例が報告された。当初は壊死性脳症を呈する症例の報告が多く<sup>24, 25)</sup>、インフルエンザウイルスと並んで壊死性脳症の主要な起病病原体としてあげられていた。このような状況から、HHV-6B初感染時の脳炎/脳症の発生頻度や臨床像を明らかにすることが重要と考え、わが国での疫学調査を実施した。その結果わが国で年間約70例程度発生しており、そのうち半数に重篤な神経学的後遺症を残すことが明らかになった<sup>26)</sup>。最近の患者血清や髄液中バイオマーカーの解析結果から、初感染時の脳炎発症には、インフルエンザ脳症などと同様サイトカインが重要な役割を演じていることが明らかになりつつある。さらにIchiyamaらは、血清や髄液中IL-6濃度が神経学的後遺症を予測するのに有用であると報告しており<sup>27)</sup>、われわれも同様の成績を得た(図1)<sup>6)</sup>。

初感染時のHHV-6B脳炎について、臨床症状や神経放射線学的所見に基づき病型分類されるようになってきた。前述のように、当初インフルエンザウイルス感染とならびHHV-6Bが急性壊死性脳症の起病

病原体として注目されたが<sup>24, 25)</sup>、最近になり有熱期に痙攣重積で発症しいったん意識障害が改善したのち、解熱し発疹が出現した時期に再び痙攣が群発する痙攣重積型急性脳症との関連性が注目されている<sup>28-30)</sup>。このように同じ起病ウイルスでありながら異なった脳炎臨床像を示すことが知られてきているが、いまだ病型ごとの正確な病態は明らかになっていない。われわれは、異なる臨床病型のHHV-6B脳炎症例について、継時的に血清中サイトカイン・ケモカインの推移を解析し、各病型でカイン・ケモカインが異なっていることを明らかにした<sup>31)</sup>。起病ウイルスに対し効果のある抗ウイルス剤投与が基本ではあるが、一方で臨床病型ごとの病態を明確にすることがより適切な治療戦略構築に重要と考えられ、今後の重要な研究課題と考えている。

## 2. 再活性化時の中枢神経系合併症

移植後のHHV-6B感染に伴う中枢神経系合併症のなかで、特に注目すべき点は記憶障害を伴いMRIにより海馬に異常所見を認める脳炎症例が相ついで報告されている<sup>19-21)</sup>点である。いわゆる移植後急性辺縁系脳炎(post-transplant acute limbic encephalitis、

PALE) であり、HHV-6Bは本疾患の主要な原因ウイルスと考えられている。このような症例の髄液中ウイルスDNA量は多く、突発疹罹患時の脳炎合併症例にくらべ明らかに多量のウイルスDNAが存在している<sup>6)</sup>。典型的な造血幹細胞移植後HHV-6B脳炎の臨床経過は、記憶障害、痙攣重積、意識障害で発症し、急性期の脳脊髄液から高いコピー数のHHV-6B DNAが検出され確定診断される。好発時期は移植後2週間から1ヵ月半ごろの早い時期に多く、骨髄移植よりも臍帯血移植後に好発する。画像診断ではMRI特に拡散強調画像 (DWI) あるいはFluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) 法画像が有用で、海馬に異常所見を認める症例が多い。これらの報告のほとんどが成人例であり、小児例の報告はない。最近われわれは、造血幹細胞移植後にHHV-6B再活性化に伴い可逆性白質脳症 (PRES) を合併した症例を経験した。本来の髄液からも多量のHHV-6B DNAが検出されたが、臨床経過は成人で報告されている辺縁系脳炎とは異なっていた<sup>32)</sup>。移植患者において、小児と成人でなぜこのように臨床像が異なるかはいまだ明らかではなく、今後の研究成果が期待される。

### 側頭葉てんかんとHHV-6B感染

HHV-6の中枢神経病原性に関しては、前述の初感染時の熱性けいれん、脳炎/脳症、おもに移植患者における再活性化時の辺縁系脳炎に加え、多発性硬化症<sup>33-37)</sup> や内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy, 以下MTLE)<sup>38, 39)</sup> などの難治性の神経疾患への関与も示唆されている。剖検脳組織中でのHHV-6B DNAや抗原検出の成績<sup>12, 13)</sup>、in-vitroのアストロサイトーマや初代培養胎児アストロサイトへの感染実験結果<sup>40, 41)</sup> から、本ウイルスが初感染後中枢神経系に潜伏感染し中枢神経病原性を惹起する可能性が示唆されている。なかでも移植患者にみられる移植後急性辺縁系脳炎患者では髄液から大量のウイルスDNAが検出されることから<sup>6)</sup>、海馬での潜伏感染、再活性化の可能性が考えやすい。MTLEは辺縁系を主座として起始するてんかんで、発作型ならびに有効な治療法などの観点から独立したてんかん症候群と考えられている。小児期の熱性けいれん反復などのさまざまな要因が海馬硬化症を引き起こし、それに伴い特徴的な臨床像を示す難治性てんかんである。これらは海馬・扁桃体切除を行うことによって高率に軽快する点でほかの部位に焦点をもつてんかんとは一線を画している。歴史的にも、て

んかん外科のなかで最も早く治療法が確立し、また最も多く外科手術が行われてきたのがMTLEである。病理学的に海馬硬化を有する症候群として捉えられており、海馬の神経細胞の脱落とグリオシスによる同部位の萎縮を特徴としているが、海馬のみならず嗅内皮質や海馬傍回、扁桃体にも硬化所見が認められることから内側側頭葉硬化 (mesial temporal sclerosis, 以下MTS) とも呼ばれる。

2003年に米国NIHのグループが最初にHHV-6BとMTLEとの関連性について報告した<sup>38)</sup>。てんかん外科により切除された24例のMTLE患者の海馬からウイルスDNAを検出し、切除病変部からglial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性のアストロサイトを分離培養することによりウイルスの活動感染が証明されたとしている。われわれはMTLE患者75名から手術により摘出された患者脳検体を、病理診断によりMTS群52例および非MTS群23例に分類し、8つのヒトヘルペスウイルスDNA量を比較検討した (図2)。HHV-6 DNA陽性例については、HHV-6AとHHV-6Bの鑑別を行うとともにウイルスのU90遺伝子mRNA発現をreal-time RT-PCR法で解析した。また、患者脳組織においてサイトカイン、ケモカインの遺伝子発現を定量した。その結果、HHV-6B DNAは全129検体中32検体で陽性であり、ほかのヘルペスウイルスはほとんど検出されなかった。MTS群は非MTS群に比しHHV-6 DNA量が有意に高値だったが、HHV-6B mRNAは全検体陰性で、ウイルスの再活性化は確認できなかった。またMTS群の海馬、扁桃体においてHHV-6 DNA検出群と非検出群のサイトカイン、ケモカイン、神経系マーカーの遺伝子発現を比較したところ、扁桃体においてHHV-6検出群でmonocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)、GFAPの発現が有意に高かった。以上から、潜伏感染ウイルスがこれらの遺伝子発現亢進を介してMTSの発症機構に関与している可能性が示唆された。

### 診断、治療方法

#### 1. 診断方法

血液からのウイルス分離、血清学的診断は活動性感染のよい指標であるが、ウイルス分離までに約7～14日間を要し有熱期の迅速診断には役立たない。現時点ではPCR法によるウイルスDNA検出が最良と思われるが、本ウイルスは単核球に潜伏感染するため、血清や髄液 (上清成分) からウイルスDNAを検出することが活動性感染を証明するうえで重要

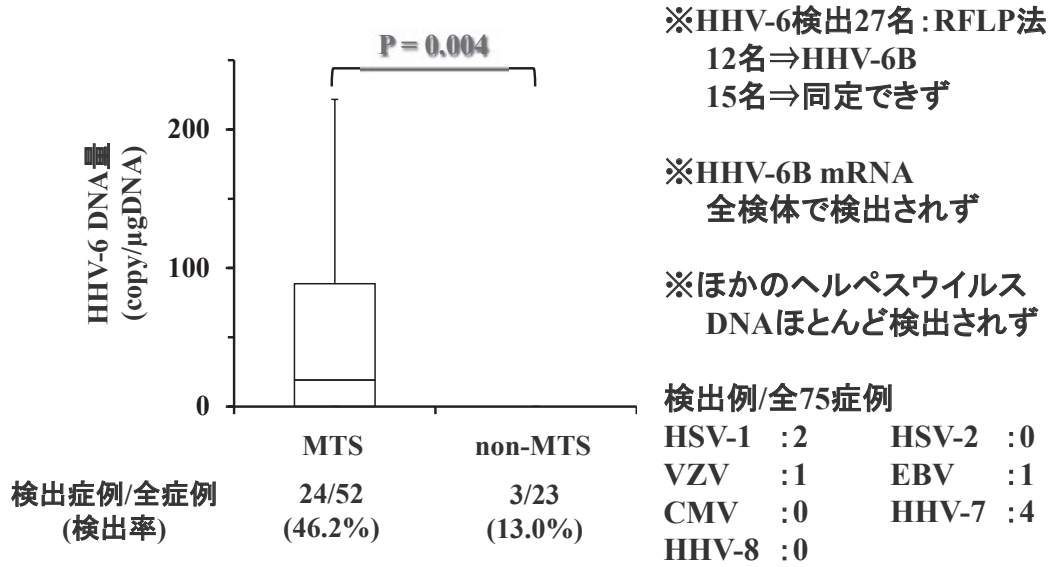


図2 典型的なHHV-6B初感染時の痙攣重積型脳症の臨床経過と治療 (仮説)

有熱期の痙攣およびその後の意識障害の際にはウイルス血症をきたしているため、ganciclovirあるいはfoscarnetといった抗ウイルス剤投与の有効性が期待される。しかし、解熱発疹期の痙攣群発の際にはすでに血中ウイルスは消失しているため、抗ウイルス剤の効果は乏しいと思われる。有熱期、解熱発疹期ともに、中枢神経症状発症には高サイトカイン血症が関連していることを示唆する成績があり、よって両時期での抗サイトカイン療法が有効と考えられる。

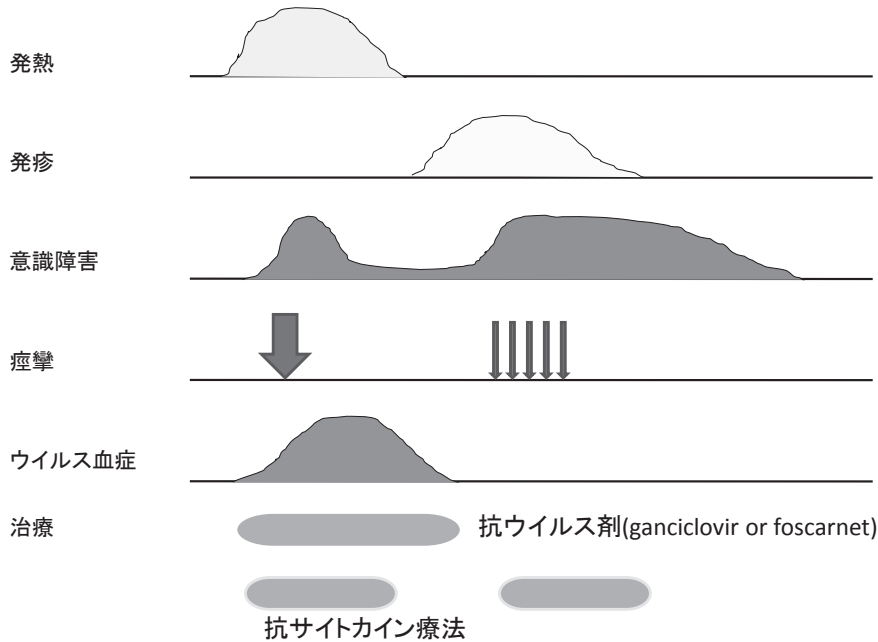


図3 痙攣重積型HHV-6脳炎例の病態ならびに治療法に関する仮説

である。また、リアルタイムPCR法を用いてウイルスDNA量をモニタリングすることは、ウイルス増殖の程度を評価するうえで有用である。

## 2. 治療

ガンシクロビルやフォスカルネット投与により脳脊髄液中HHV-6BDNAが低下する報告はあるが、double blind control studyにて臨床的な抗ウイルス

剤の有用性を検討した報告はない。図3に最近注目されている癩癩重積型HHV-6B脳症時の病態と、それに基づく治療法の考え方(仮説)を示す。前述のように、突発疹時の脳症では種々の臨床病型が明らかにされつつあり、病型ごとのより詳細な病態解析が適切な治療法を確立するために不可欠と思われる。骨髄移植患者など免疫不全宿主での再活性化時の中枢神経系合併症に対しては抗ウイルス剤を投与した報告があり、一部では有効だったとされている。最近、Ogata<sup>42)</sup>らやIshiyama<sup>43)</sup>による血清中のHHV-6B DNA検出を指標とした抗ウイルス薬のguided-treatmentも試みられている。このような新たな試みが移植後のHHV-6B脳炎患者の予後改善につながる可能性があり、今後のさらなる進展が期待される。

### おわりに

HHV-6B感染の初感染、再活性化時の臨床像についてはかなり明確になってきた。しかしHHV-6B感染に伴う中枢神経系合併症の発症機序についてはいまだ完全に解明されていない。これらは、小児だけでなく成人領域においてもまれではあるが重篤な臨床経過をとる場合があるため、今後も基礎、臨床両面から解析を進め、適切な診断、治療法の確立が望まれる。

### 文献

- 1) Yamanishi K, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1:1065-1067, 1988.
- 2) Yoshikawa T, et al: Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* 84:675-677, 1989.
- 3) Yoshikawa T, et al: Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics* 89:888-890, 1992.
- 4) Asano Y, et al: Fatal encephalitis/encephalopathy in primary human herpesvirus-6 infection. *Arch Dis Child* 67:1484-1485, 1992.
- 5) Suga S, et al: Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 33:597-603, 1993.
- 6) Kawamura Y, et al: Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J Clin Virol* 51:12-19, 2011.
- 7) Asano Y, et al: Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 335:862-863, 1990.
- 8) Yoshikawa T, et al: Fatal acute myocarditis in an infant with human herpesvirus 6 infection. *J Clin Pathol* 54: 792-795, 2001.
- 9) Huang LM, et al: Human herpesvirus-6 associated with fatal haemophagocytic syndrome. *Lancet* 336 (8706) :60-61, 1990.
- 10) Kondo K, et al: Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol* 72 ( Pt 6) :1401-1408, 1991.
- 11) Yoshikawa T, et al: Analysis of shedding of 3  $\beta$  herpesviruses in saliva from patients with connective tissue diseases. *J Infect Dis* 192:1530-1536, 2005.
- 12) Cuomo L, et al: Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue. *J Med Virol* 63 (1) :45-51, 2001.
- 13) Saito Y, et al: Cellular localization of human herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. *J Neurovirol* 1 (1) :30-39, 1995.
- 14) Chan PK, et al: Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J Med Virol* 64 (1) :42-46, 2001.
- 15) Asano Y, et al: Reactivation of herpesvirus type 6 in children receiving bone marrow transplants for leukemia. *N Engl J Med* 324:634-635, 1991.
- 16) Yoshikawa T, et al: Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78:1381-1384, 1991.
- 17) Frenkel N, et al: Bone marrow transplant recipients harbor the B variant of human herpesvirus 6. *Bone Marrow Transplant* 14 (5) : 839-843, 1994.
- 18) Yoshikawa T, et al: Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis* 185: 847-853, 2002.
- 19) Seeley WW, et al: Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 69 (2) :156-165, 2007.
- 20) Ogata M, et al: Correlations of HHV-6 viral load



- and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 45 (1) :129-136, 2010.
- 21) Bhanushali MJ, et al: Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 80 (16) :1494-1500, 2013.
- 22) Yoshikawa T: Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *Brit J Haematol* 124: 421-432, 2004.
- 23) Suga S, et al: Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV 6 infection. Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita T, Ozaki T, Iida K, Saito Y, Asano Y. *Arch Dis Child* 82 (1) :62-66, 2000
- 24) Oki J, et al: Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Brain Dev* 17 (5) :356-359, 1995.
- 25) Ohsaka M, et al: Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 34 (2) :160-163, 2006.
- 26) Yoshikawa T, et al: Nationwide survey of exanthem subitum-associated encephalitis in Japan. *Pediatr Neurol* 41: 353-358, 2009.
- 27) Ichiyama T, et al: Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 10: 731-738, 2009.
- 28) Nagasawa T, et al: HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 36: 61-63, 2007.
- 29) Tadokoro R, et al: Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with hemophagocytic syndrome. *Brain Dev* 32 (6) :477-481, 2010.
- 30) Kawamura Y, et al: Cytokine and chemokine responses in the blood and cerebrospinal fluid of patients with human herpesvirus-6B-associated acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Med Virol* 86:512-518, 2014.
- 31) Kawamura Y, et al: Serum biomarker kinetics with three different courses of HHV-6 encephalitis. *Brain Develop* 35:590-595, 2013.
- 32) Kawamura Y, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with post-transplant HHV-6B encephalitis. *Bone Marrow Transplant* 47:1381-1382, 2012.
- 33) Challoner PB, et al: Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92 (16) :7440-7444, 1995.
- 34) Soldan SS, et al: Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med* 13 (12) : 1394-1397, 1997.
- 35) Soldan SS, et al: Increased lymphoproliferative response to human herpesvirus type 6A variant in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 47 (3) : 306-313, 2000.
- 36) Knox KK, et al: Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: systemic active infections in patients with early disease. *Clin Infect Dis* 31 (4) :894-903, 2000.
- 37) Goodman AD, et al: Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis* 187 (9) :1365-1376, 2003.
- 38) Donati D, et al: Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology* 61 (10) :1405-1411, 2003.
- 39) Fotheringham J, et al: Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med*. 4 (5) :e180, 2007.
- 40) He J, et al: Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6. *J Virol*. 70 (2) : 1296-1300, 1996.
- 41) Yoshikawa T, et al: Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol* 66: 497-505, 2002.
- 42) Ogata M, et al: Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 41 (3) :279-285, 2008.
- 43) Ishiyama K, et al: Safety of pre-engraftment prophylactic foscarnet administration after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 14 (1) :33-39, 2012.

## インフルエンザ脳症を含む急性脳症における治療戦略

河島尚志

**Key Words:** NO<sub>x</sub>、サイトカインストーム、脳低体温療法、BDNF、抗HMBG1抗体

小児の急性脳炎・脳症は年間約1,000例が発症している。原因のなかではインフルエンザによるものが最多で、森島らの調査によればおおよそ25%を占めるとされる<sup>1)</sup>。インフルエンザ脳症のさまざまな研究から当初知られてきたこととして、①ウイルスは中枢神経系にはいないあるいはいても周囲に炎症反応がない。②神経症状発現まで24時間以内が約7割を占め、急激に発症進行する。③約半数の症例において各臓器に血球貪食細胞を認める。④IL-6やTNF- $\alpha$ などの proinflammatory cytokineの高値例が多数を占める。などである<sup>2-4)</sup>。また、剖検例での検討では、大脳・小脳の皮質・視床・橋・延髄に散在する小血管壊死とCD68陽性マクロファージの集簇があり、血漿成分の漏出と浮腫を認め、最終的死因としては両側ヘルニアによるものであると報告されている<sup>5)</sup>。また、インフルエンザ罹患中の突然死小児では、astrocyteの突起が顆粒状に分節状

(Clasmatodendrosis) になっており、脳症とそれに続くneurogenic pulmonary edemaが死因であることなどが知られている。

われわれの検討でも、重症例（死亡ないし重度後遺症）では一般血液検査に異常が認められない早期から、IL-6やフェリチンが上昇している（表1）。このことから、重篤化の原因は少なくとも一部の患者では高サイトカイン血症が主体であった<sup>6)</sup>。さらに、高サイトカイン血症に伴って血液・髄液でフリーラジカルの代表のNO<sub>x</sub>が上昇していることを見出し（図1）<sup>7)</sup>、さらに、マウスの感染実験では、海馬を中心に血管拡張とiNOSの発現が上昇し、周囲のアストロサイトが活性化している病理像が確認できた（図2）<sup>8)</sup>。そのほか、初期にアポトーシスが起きていることや患児髄液中でgranzymeの上昇も確認された。こういった病態から、インフルエンザ脳症での治療法としては、抗ウイルス薬によるウイルス

表1 重症例と軽症例における血液検査異常値を示した時間と項目

症例	IL-6, Ferritin, TGを除いた値	IL-6, Ferritin, TGを含めた値	初期に上昇した検査項目
1	20	10	IL-6
死亡ないし 重度後遺症	2	19	IL-6
3	44	13	Ferritin, IL-6
4	57	57	GOT, LDH, Cr, Ferritin
軽度後遺症	5	22	CPK, Cr, TG
あるいは 後遺症なし	6	20	TG, IL-6
7	21.5	21.5	GOT, LDH, CPK, Ferritin, IL-6
8	29	29	CPK, Ferritin, IL-6

増殖の抑制を基盤に、脳症特異的治療として、ステロイドパルス療法、 $\gamma$ グロブリン大量療法による抗サイトカイン療法、ラジカル抑制のラジカルスカベンジャー<sup>9)</sup>、脳圧亢進を抑える低体温療法、多臓器不全を改善する血漿交換が推奨されてきている。ステロイドパルス療法が発症早期に行われた症例は予後良好であることが、統計的に見いだされた<sup>10)</sup>。脳低体温療法は脳圧亢進抑制を目的するだけでなく神経保護作用もいわれてきている。

脳症発症の素因として、インフルエンザ脳症の病態はheterogeneousなもので、タンデムマスによるアシルカルニチン質量分析を用いた代謝スクリーニ

ングによって、インフルエンザ脳症患者約5%に有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症が関与していることが確認された。これには、メチルマロン酸血症、フルクトース-1, 6-ジフォスファターゼ (FDPase) 欠損症、GTP2欠損症、全身性カルニチン欠乏症、ミトコンドリア複合体I欠損症などであるが、抗生剤長期投与によるカルニチン欠乏症もいわれている<sup>11)</sup>。発症例において病態にからむと考えられる多くのpolymorphismや遺伝子変異が報告されてきている。TLR3遺伝子の変異の発症や、ミトコンドリア内膜に存在し、アシルカルニチンからアシルCoAを切り離す脂肪酸代謝酵素であるCPTII (カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII) において、熱不安定性遺伝子多型や、シナプス前神経終末に局在し、cAMP産生を増加し、興奮促進性に働くADORA2A (アデノシンA2A受容体遺伝子)、SCN1A、SCN2A、RANBP2 (Ran-Binding Protein2) などがいわれている。

現在はインフルエンザに限らず脳症全般を興奮毒性 (excitotoxicity) (けいれん重積型急性脳症など) によるものとサイトカイン過剰反応 (cytokine storm) によるもの、代謝性 (metabolic error) によるもの<sup>12)</sup>、免疫性 (autoimmune) に分けて考え、治療方針をたてる方向になってきている。

痙攣重責型と呼ばれるタイプは非常に予後不良

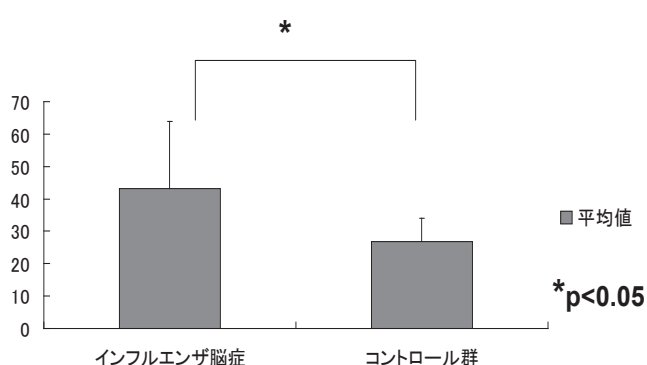
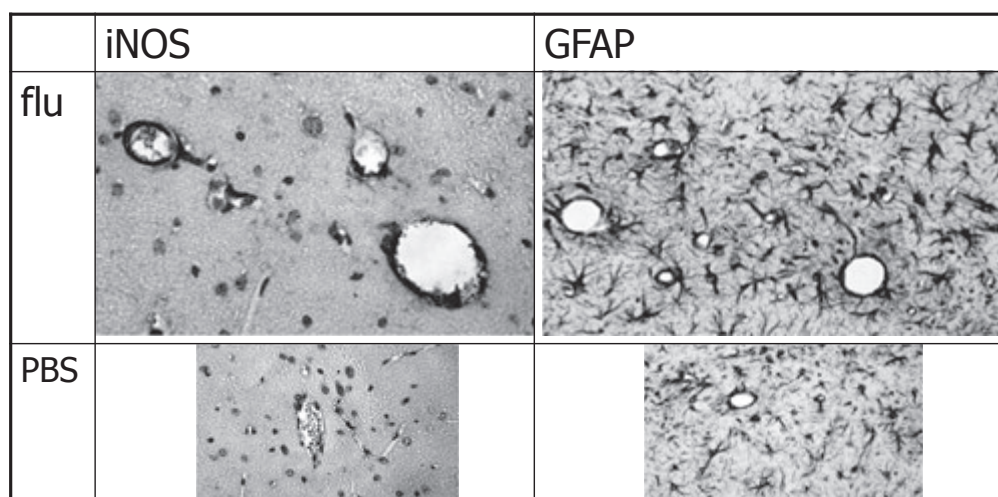


図1 インフルエンザ脳症における髄液中NOx (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>)

DAY 1 海馬



マウス: BALB/c 5週 ♂

ウイルス: A/NWS/33株

Watanabe C, et al: Neurochemical Reserch

図2 インフルエンザ接種マウスにおける海馬周辺のGFAP染色 (上段接種1日目200×と下段接種7日目100×) 血管拡張像とその周辺のGFAP染色が強く染まる。

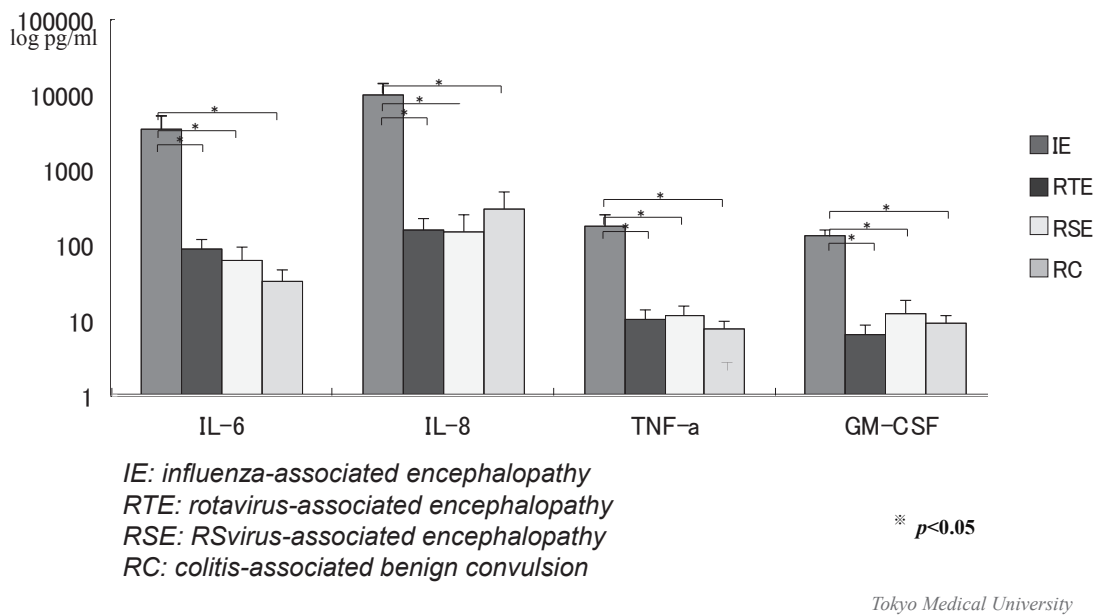


図3 各種ウイルス（インフルエンザ・RS・ロタウイルス）脳症における髄液中サイトカインプロファイル

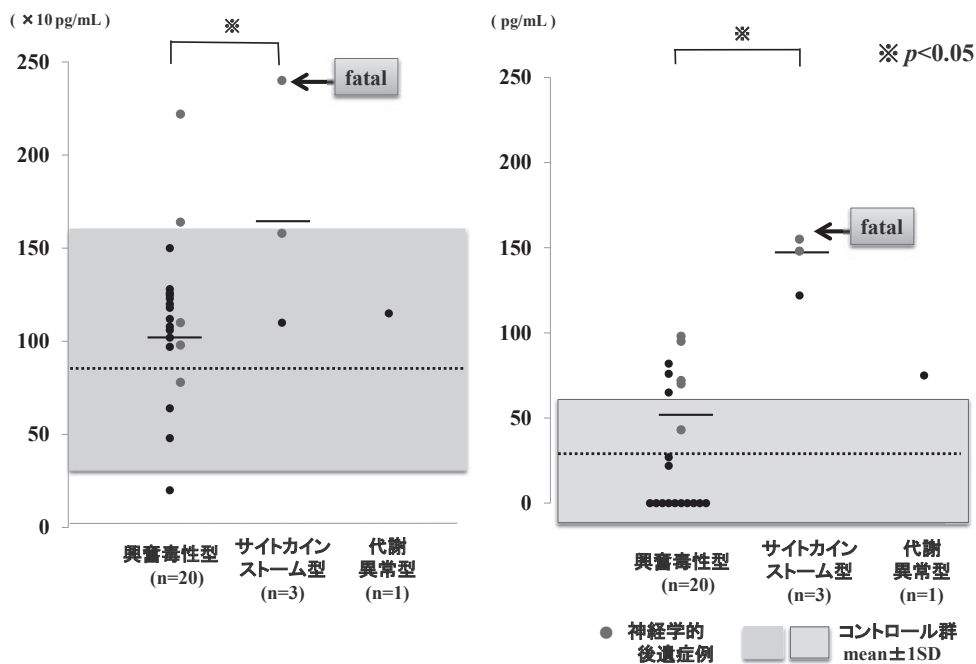


図4 脳症における髄液中のBDNF値

で、典型例は2相性の経過をとり、痙攣重責から、3-5日に群発発作を起こす。病初期に予想はむずかしい1歳台を中心に発症するタイプである。最終的には意識障害が進行、神経症状の退行、痙攣発作再発80%し、正常な予後の見は15.9%とされる。画像は白質にbright tree appearanceというDWにて皮質下白質に高信号を認めるが病初期には変化がない。

血液生化学変化はあまりなく、サイトカインも髄液でもIL-6の上昇は軽度で、IL-10やsTNFR 1は変動していない。基礎疾患があることがほかのタイプより圧倒的に多い。テオフィリン製剤の服用例に多い<sup>9,13)</sup>。

各種ウイルス（インフルエンザ・RS・ロタウイルス）脳症における髄液中サイトカインプロファイ

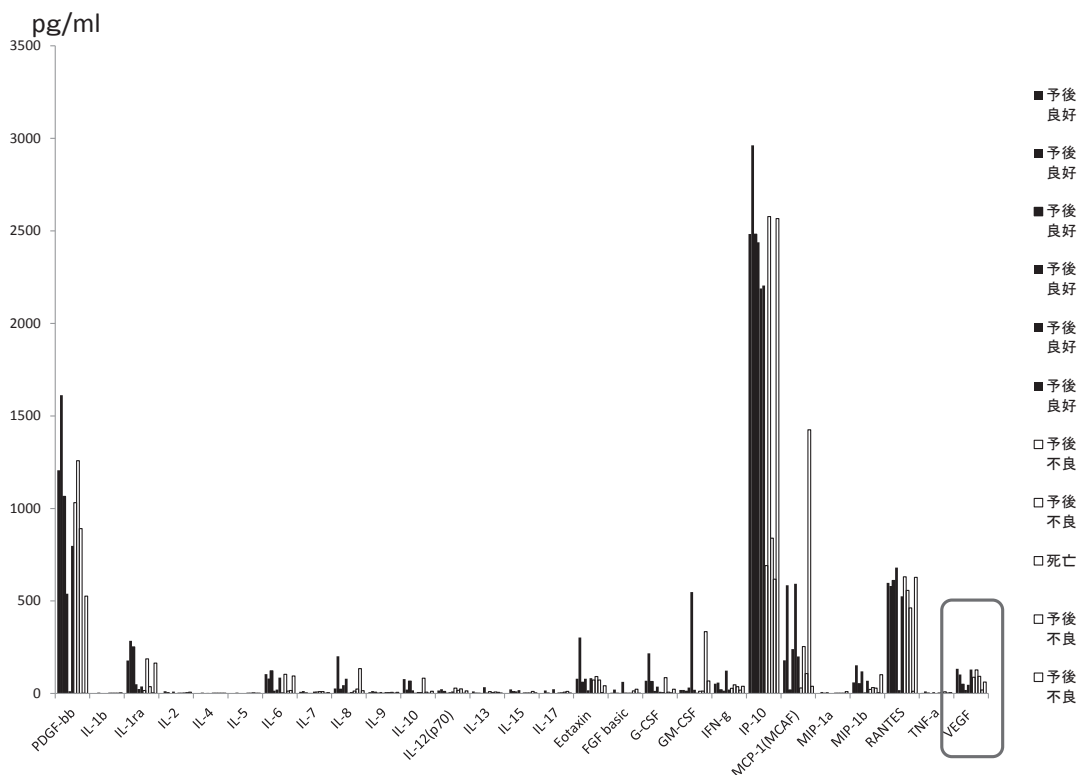


図5 インフルエンザ脳症における髄液中のサイトカインとVEGFなど血管由来因子値

表2 2面性を示すフリーラジカルとサイトカイン (文献<sup>15)</sup> を引用)

メディエーター	急性期	回復期
TNF- $\alpha$	炎症性傷害性反応	神経再生、血管新生
HMBG1	炎症性傷害性反応	神経再生、血管新生
グルタミン酸	興奮性傷害性反応	神経可塑性の発現に必要
MMP s	神経系ダメージ、血液脳関門の破綻	神経・血管系のリモデリング
酸化ストレス	種々の有害作用	低～中レベルの酸化ストレスがオリゴデンドロサイトの再生、血管新生に必要

(真木崇州実験医学2013)

ルを図3に示したが、高サイトカインを最も示しているのがインフルエンザ脳症である。

バイオマーカーではサイトカインに加え、神経栄養因子BDNF<sup>14)</sup> や血管由来因子が予後不良例において上昇を認め (図4、5)、これらの因子の2面性が病態にかかわっている (表2)<sup>15)</sup>。今後は早期の予後を知る指標を決定し、時間軸を整理しての治療

が望まれる。

近年の治療法として抗HMBG1抗体、ビタミンB1、B6、カルニチン補充、エリスロポイエチンなどが用いられてきている。こういった治療法がインフルエンザ脳症だけでなく、ほかの原因ウイルスによる脳症にも治療が応用されてきている。

## 文献

- 1) 森島恒雄：小児の急性脳炎・脳症の現状、ウイルス 59 : 59-66, 2000.
- 2) 森島恒雄、ほか：インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究 (H12-新興-11)、平成12年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書、平成13年、pp1-135.
- 3) 富樫武弘、松園嘉裕、板倉治、ほか：インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6、TNF- $\alpha$ 、日児科誌103 : 16-19, 1999.
- 4) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al: Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 35:59-61, 2003.
- 5) Watanabe T, Okazaki E, Shibuya H: Influenza A virus-associated encephalopathy with haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 162:799-800, 2003.
- 6) 山中岳、平良尚子、河島尚志、ほか：インフルエンザ脳症重症度予測、日小児会110:417-424, 2006.
- 7) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, et al: NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics* 34: 137-140, 2003.
- 8) Watanabe C, Kawashima H, Takekuma K, et al: Increased nitric oxide production and GFAP expression in the brains of influenza A/NWS virus infected mice. *Neurochem Res* 33:1017-1023, 2008.
- 9) Kawashima H, Yamanaka G, Ishii C: Nitrite and nitrate as a new target of treatments in influenza-associated encephalopathy. *J Pediatr Infect Diseases* 5:171-176, 2010.
- 10) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン (改訂版) pp1-55, 2005.
- 11) 山口清次:インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究、平成15年度厚生科学研究費補助金研究報告書、pp76-77, 2004.
- 12) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 115 (Suppl. 186) :45-56, 2007.
- 13) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al: Encephalitis and encephalopathy associated with influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35: 512-517. 2002.
- 14) Morichi S, Yamanaka G, Ishida Y, et al: Brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 levels in the serum and cerebrospinal fluid of children with viral infection-induced encephalopathy. *Neurochem Res* 39:2143-2149, 2014.
- 15) 眞木崇州、猪原匡史 : Neurovascular Unit の概念から導きだされる中枢神経疾患の治療戦略、*実験医学* 31:2230-2236, 2013.

## ANCA関連血管炎と肥厚性硬膜炎 ～その疫学的・免疫学的背景～

下島 恭弘

**【要旨】** 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）は、肥厚性硬膜炎（HP）の原因疾患として最も多い。わが国のAAV患者は、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）に比して顕微鏡的多発血管炎が圧倒的に多いが、HPを合併するAAV患者では多くがGPAに分類される。また、HP合併AAV患者の約半数はHPに関連する頭痛や脳神経障害、痙攣発作などを初発症状とし、多くの患者で鼻腔・上気道に壊死性肉芽腫性病変を合併する特徴がある。硬膜の病理所見では壊死性肉芽腫の頻度が高く、鼻腔・上気道病変からの波及や遠隔移行の可能性が示されている。副腎皮質ステロイド（GC）単剤の治療効果は乏しいため、発症早期からGCと免疫抑制薬の併用療法を導入することが推奨される。

**Key Words:** 肥厚性硬膜炎、ANCA関連血管炎、MPO-ANCA、PR3-ANCA、多発血管炎性肉芽腫症

### はじめに

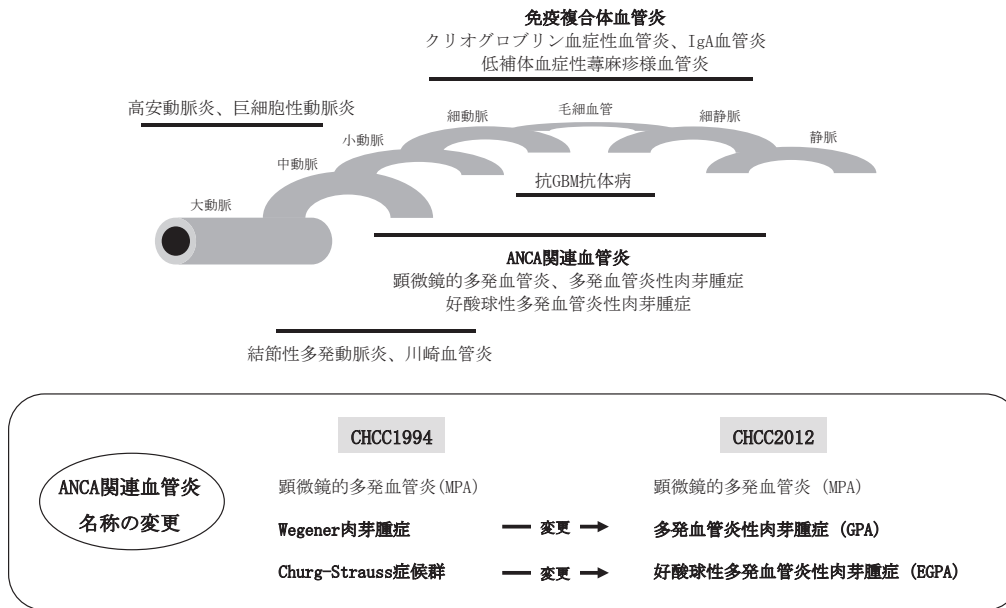
肥厚性硬膜炎（hypertrophic pachymeningitis;HP）は頭蓋内や脊髄硬膜に炎症性・線維性肥厚を生じ、慢性頭痛、脳神経障害、失調症状、および痙攣発作などの神経症状、また下垂体機能不全など中枢性内分泌障害を呈する疾患である。基礎疾患のはっきりしない特発性HPが存在する一方で、感染、腫瘍および自己免疫疾患を原因として続発性に発症してることが知られている。そのなかでも抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody;ANCA）関連血管炎（ANCA associated vasculitis;AAV）は代表的な原因疾患である。本稿ではAAVを原因疾患とするHPの疫学的、臨床的、および免疫学的背景と、その治療方針について概説する。

### 全身性血管炎におけるAAVの概要

AAVは小型血管（細動脈・毛細血管・細動脈）を標的に壊死性血管炎をきたす全身性自己免疫疾患である。1982年にANCAの病態関与が報告され<sup>1)</sup>、ANCAが陽性になり血管炎の形成に関与する原発性血管炎として、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis;MPA）、Wegener肉芽腫症、および

Churg-Strauss症候群の疾患分類でAAVの認識がなされるようになった。

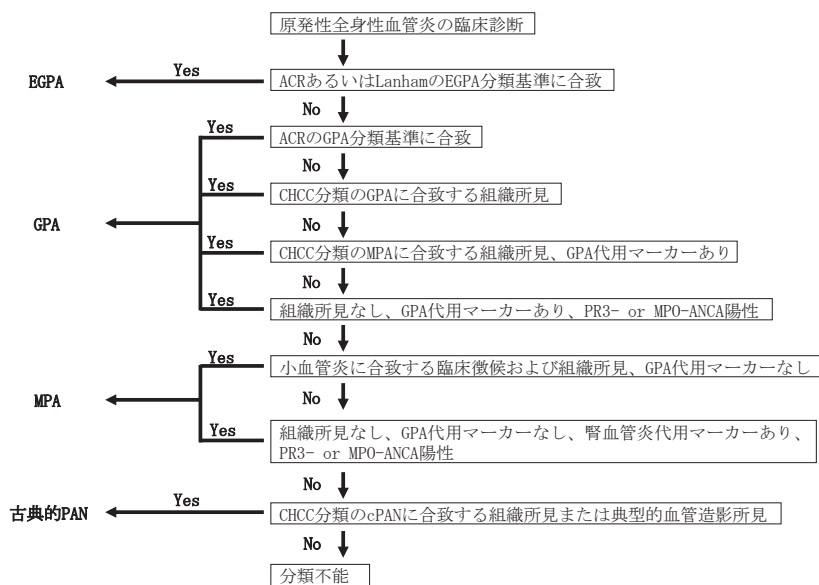
1994年のChapel Hill Consensus Conference（CHCC）では、10の疾患が罹患血管サイズとその病態機序で分類され<sup>2)</sup>、これが臨床・研究の現場で広く用いられてきた。そのあとに改訂された2012年CHCC分類では（CHCC2012）、血管炎のカテゴリーと、人名にちなんだ疾患名（eponym）が大幅に変更された<sup>3)</sup>（**図1**）。AAVにおいても、Wegener肉芽腫症が多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis polyangiitis;GPA）、およびChurg-Strauss症候群が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis polyangiitis;EGPA）と新たな疾患名に改変された。免疫複合体沈着をほとんど伴わない血管炎であることもAAVの病理学的特徴であるため、同じ小型血管炎に区分される疾患群のなかでも、免疫複合体性血管炎（抗GBM病、クリオグロブリン血症性血管炎、IgA血管炎、および低補体性蕁麻疹様血管炎（抗C1q血管炎））とは明確に異なるカテゴリーとして記載されている。血管径および病理学的特徴から同じAAVに区分されるMPA、GPA、およびEGPAの3疾患であるが、肉芽腫形成の有無などおのおのの疾患背景は異なる。MPAは肉芽腫を伴わない壊死性血管炎である一方、GPA



文献<sup>3)</sup>を引用・改変

図1 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 2012の原発性血管炎分類とANCA関連血管炎 (AAV) の疾患名称変更

AAVは小型血管炎に分類される。CHCC2012では、Wegener肉芽腫症が多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、Churg-Strauss症候群が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) に名称変更された。



文献<sup>5)</sup>を引用・改変

図2 ANCA関連血管炎の分類アルゴリズム (通称Watts分類)

は上・下気道および腎などを好発部位とする肉芽腫性壊死性血管炎である。EGPAも病理学的に肉芽腫性血管炎の形成を示すが、気管支喘息や副鼻腔炎が先行し、末梢血中の好酸球増加や組織への好酸球浸潤を特徴とすることがほかの2疾患と異なる。

CHCC分類やACRの分類基準を用いたAAVの診

断分類に際しては組織学的な裏付けが必須であり<sup>3,4)</sup>、明確な疾患分類が困難なことも少なからず懸念されていた。これらを踏まえて、欧州血管炎研究グループが提唱した段階的 분류アルゴリズム (通称Watts分類) では (図2)<sup>5)</sup>、ANCA陽性所見や血管炎の存在を示す代用マーカーが分類基準に組み込



まれたことで、疾患分類の感度や特異度が向上した。また疾患分類が明確にできることで、AAVに関連する臨床・基礎研究の促進に寄与したとされている。

### AAVを原因とするHPの疫学的背景

神経系はAAVの好発罹患部位であり、心・肺や腎臓、消化管障害と同様に生命予後に大きく影響することはもちろん、その後遺症のために身体機能障害を抱えたままの生涯を余儀なくされる患者も少なくない。AAVにおける神経障害は、肺障害および腎障害について多く、MPAでは45%程度、GPAでは30%以上の合併率が報告されている（表1）<sup>6)</sup>。

MPAでは中枢神経障害よりも末梢神経障害が多いが、HPの合併も散見される<sup>7)</sup>。GPAでは圧倒的に中枢神経障害の合併頻度が高く、脳血管障害や髄膜脳炎とともにHPは代表的な合併症にあげられている<sup>8)</sup>。EGPAの末梢神経障害は90%以上で合併する代表的な臨床徴候であるが、中枢神経障害も9～14%に合併し、脳出血や脳梗塞などEGPAに関連する脳血管障害が報告されている<sup>9)</sup>。その一方で、著者が検索した範囲ではEGPAに合併したHPの報告は見当たらなかった。HP患者がANCA陽性を示す割合は、30～50%程度と高頻度である<sup>10, 11)</sup>。当科で診療したAAV患者全体に占めるHP合併患者の割合は約18%であり、AAV全般的にみても決して少ない合併症ではないことが示唆される。わが国におけるAAVの疫学的背景は欧米諸国とは異なっている。わが国では欧米にくらべて、GPAが少なくMPAが多い特徴がある。欧米諸国ではproteinase-3 (PR3) に特異的なPR3-ANCAの陽性率が高いのに対して、わが国ではmyeloperoxidase (MPO) に特異的なMPO-ANCAの陽性率が圧倒的多数を占める。MPO-ANCA陽性患者ではその94%がMPAの診断に当てはまり、GPAに比較的特異性のあるPR3-ANCA陽性患者でも22%はMPAに分類される（図3）<sup>6)</sup>。一方、HP患者に関する報告では、MPO-ANCA陽性HPの82%がGPAの診断に当てはまり、PR3-ANCA陽性HPに関しては全患者がGPAであったと報告されている<sup>11)</sup>。すなわち、AAVに合併するHPの大多数がGPAの範疇にあると位置付けられる。

### HPを合併するAAVの臨床的背景とその診断

HPを合併するAAV患者では、HPに関連する症状を初発症状としてAAVを発症することも少なく

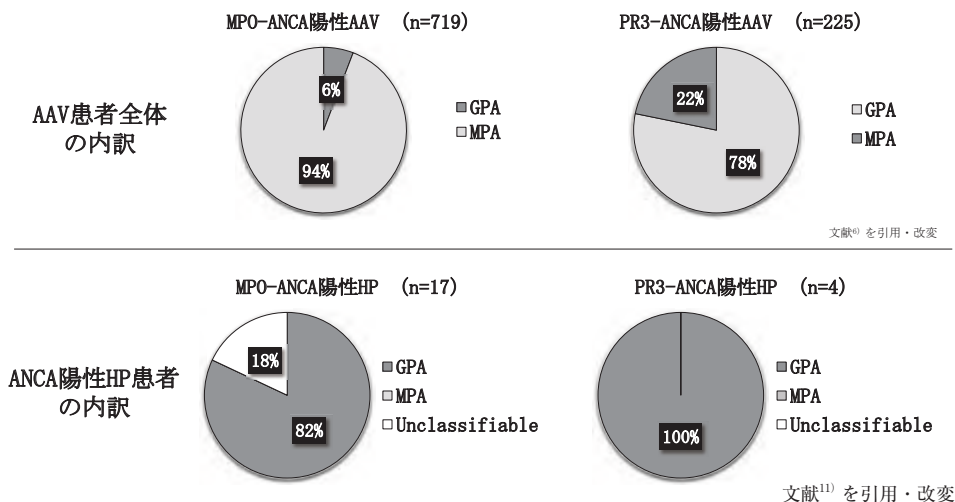
表1 日本人におけるMPAおよびGPA患者の臓器障害（文献<sup>6)</sup>を引用）

	MPA (n = 697)	GPA (n = 241)
全身症状* (%)	80.3	81.3
皮膚病変 (%)	35.4	26.1
眼・粘膜病変 (%)	13.1	46.1
耳・鼻腔・咽頭病変 (%)	14.1	86.7
肺病変 (%)	73.7	78.0
心病変 (%)	14.3	15.8
消化管病変 (%)	10.2	7.1
腎病変 (%)	86.9	60.6
神経病変 (%)	45.2	32.3

MPA、顕微鏡的多発血管炎；GPA、多発血管炎性肉芽腫症

\*筋肉痛、関節痛/関節炎、筋肉痛/筋炎、発熱（38℃以上）、体重減少（6ヵ月で6kg以上）

ない。当科で経験したHP合併AAV患者では、その約半数がHPを原因とする頭痛を主訴に発症し、精査の結果からAAVの確定診断にいたる。またANCA関連HPの報告でも、MPO-ANCAおよびPR3-ANCA陽性のHP患者はいずれも50%以上で、HPに伴う頭痛や脳神経障害を初発症状としていたことが示されている<sup>11)</sup>。痙攣や脳症による意識障害もHPに関連する症状であるが、これらはいずれもほかの原因疾患に伴うHPと同様に認められる関連症状であり、AAV関連HPに特異的な関連症状は示されていない。一方で、中耳炎や副鼻腔炎など耳鼻科領域の合併症が多いことはAAVに合併するHPの特徴の1つである。当科の検討でも、HPを合併したAAV患者では、HPを合併しないAAV患者に比して有意に鼻腔・上気道病変の合併頻度が高い傾向を認めた。軟・硬膜病変を呈したGPAの検討では、70.3%の患者が気道のみで病変が限局する限局型AAVに分類されたことが報告されている<sup>12)</sup>。以上から、HP患者において耳鼻科領域および呼吸器領域に病変を認めた場合には、AAVが原因疾患である可能性を考慮して精査を進める。硬膜生検による病理学的検査は、血管炎を含めたHPの原因疾患検索の手段として当然考慮されるべき選択ではある。一方で、副鼻腔や上気道病変であれば、硬膜生検に比して比較的侵襲性の低い検査として考慮できる利点もある。また前述Wattsらの全身性血管炎分類アルゴリズムからも<sup>5)</sup>、ANCA陽性を示す患者では、



**図3** わが国におけるANCA関連血管炎患者とANCA陽性肥厚性硬膜炎の診断分類の内訳  
AAVは全般的にMPA患者が圧倒的に多いが、ANCA陽性HP患者ではGPAの診断に合致する患者が大多数を占める。AAV、ANCA関連血管炎；HP、肥厚性硬膜炎；MPA、顕微鏡的多発血管炎；GPA、多発血管炎性肉芽腫症

耳鼻科領域を含めた上気道病変の存在が血管炎の代用マーカーとして診断分類に役立つことも期待される。実際、GPAに関連した軟・硬膜の病理所見において、非特異的炎症性リンパ球浸潤のみの割合も11%存在すると報告されている<sup>12)</sup>。この場合、AAVの特定にはほかの部位から壊死性血管炎の証明を行わなければならない。したがって、AAVを念頭に置いたHPの原因疾患検索に際しては、ANCAの測定とともに副鼻腔・上気道を含めた全身検索を並行して行い、生検部位の決定と病理診断を考慮するとともに、Wattsらの分類アルゴリズムを用いて可能な限りAAVの分類を行うことが推奨される。気道限局型AAVの10%が全身型AAVに移行していくことが報告されている<sup>13)</sup>。またHP病変のみのANCA陽性患者であっても、およそ1年程度の間MPO-ANCA陽性患者の18%、およびPR3-ANCA陽性患者の50%が全身型に進展したことが示されている<sup>11)</sup>。このような臨床的背景を考慮しても、初期診断を迅速に行うことはもちろん、可能な限り疾患分類を明確にしておくことは、以後の治療方針を確定して予後の改善を目指すために重要である。

### AAV関連HPの病理学的・免疫学的背景

AAVにおける罹患臓器別の病理学的特徴として、腎病変では血管炎の要素が強いのに対し、鼻腔・上気道病変では壊死性肉芽腫性の要素が強い背景が示されている<sup>14)</sup>。AAVに関連するHPの病理学的検討

では、壊死性肉芽腫の所見が61.5%と圧倒的に多く、ついで壊死性肉芽腫と小型血管炎の混在が15.4%、小型血管炎のみは7.7%であったと報告されている<sup>12)</sup>。血管壁の炎症性変化がAAVの病理学的機序として脳出血や脳梗塞、また虚血性変化に伴う神経障害の原因となることはいうまでもない。それ以外にGPAでは、鼻腔・上気道の肉芽腫性炎症が直接波及もしくは遠隔移行して中枢神経病変を形成する可能性も示されている<sup>12, 15)</sup>。実際、AAVの鼻腔・上気道病変とHPの病理学的特徴は共通して、壊死性肉芽腫を有意な所見としている。また前述のように、HPを合併するAAVではHP非合併AAVに比して耳鼻科・呼吸器領域の病変合併が多いことから、AAV関連HPは肉芽腫性炎症からの波及や遠隔移行によって形成される可能性が示唆される。

AAVの根本的な病因には、遺伝的背景、環境要因、また病原微生物などの複合的な要因が関与していると考えられている。わが国に多いMPO-ANCA陽性血管炎の遺伝的背景として、HLA-DRB1\*0901ハプロタイプが有意に相関することが示されている<sup>16)</sup>。GPAでは、HLA-DPB1\*0401との関連性が知られている<sup>17)</sup>。AAV発症の免疫学的機序としては、黄色ブドウ球菌感染やシリカなどへの暴露によるマクロファージの活性化や、これら外来要因と抗原提示細胞との免疫応答を通じて惹起されるT細胞の活性化が考慮される<sup>18, 19)</sup>。また、自然免疫系の活性化に伴うTNF $\alpha$ など炎症性サイトカインの発現は、好中球の活性化を促進することでAAVの免疫学的病態

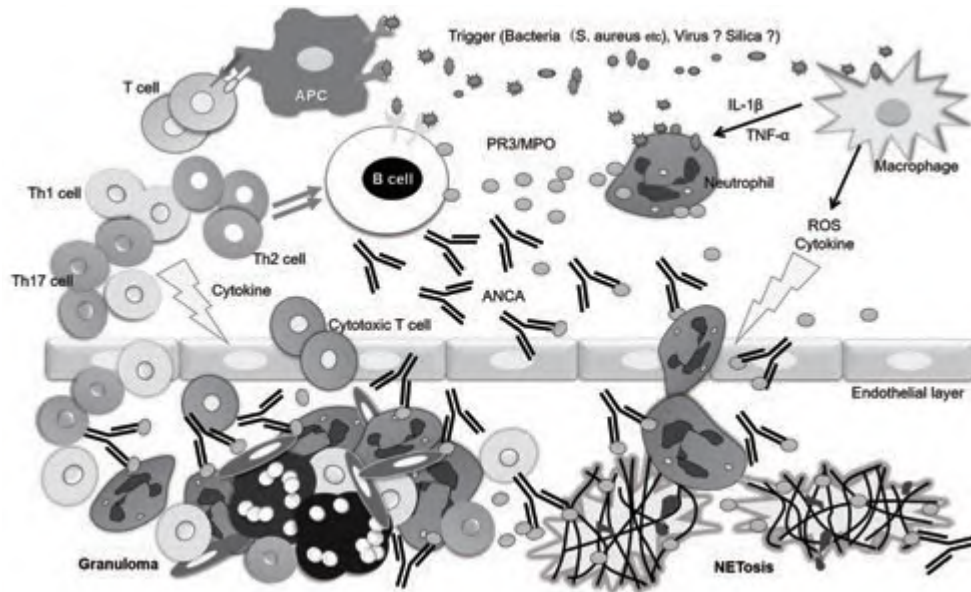


図4 ANCA関連血管炎の免疫学的病態機序

抗原提示細胞をはじめとした自然免疫系は感染などの外的要因による免疫応答を通じて、T・B細胞の活性化や炎症性サイトカイン産生を誘導する。またプライミングを受けた好中球はMPOやPR3などの細胞内酵素を放出する。これらを抗原としたANCAの結合でさらに活性化した好中球は、炎症性サイトカインや活性化T細胞とともに血管内皮細胞を障害する。IL-1 $\beta$ 、インターロイキン1 $\beta$ ；TNF- $\alpha$ 、腫瘍壊死因子；MPO、ミエロペロキシダーゼ；PR3、プロテイナーゼ3

背景に大きな役割を果たす(図4)。Tヘルパー(Th)細胞との相互作用や自己反動的に活性化されたB細胞はANCAの産生に関与してくるが、その対応抗原であるMPOやPR3は好中球表面に発現して放出される酵素であり、この現象は好中球の活性化を起源として誘導される。ANCAはFabを介して好中球表面のMPOやPR3と結合し、また放出されたMPOやPR3と結合したANCA複合体はFc $\gamma$ 受容体を介することで、好中球をさらに強く活性化して血管炎を惹起する。また近年、好中球の活性化に付随して自らの核内クロマチンを含んだ網目状の構造物(neutrophil extracellular traps；NETs)を細胞外に放出する変化(NETosis)に注目が集まっているが、AAVの病態にも関与することが示されている<sup>19)</sup>。NETosisはアポトーシスやネクローシスとは異なる細胞死の一種と認識され、この網目構造が感染症など外部からの病原体を絡め取って貪食する防御機能の一つと考えられている<sup>20)</sup>。AAVにおいては、ANCAによって活性化された好中球からNETsが放出され、さらにMPOやPR3を強発現してANCAとの相互作用を強めるなど、過剰な自己免疫反応の誘導に関与している。肉芽腫性炎症性病変の形成にはANCAを介した好中球活性化のほかに、

自然免疫の活性化を通じてエフェクターT細胞を中心に獲得免疫の過剰応答が大きく影響する。特に壊死性肉芽腫病変の形成が強いほど、Th1およびTh17細胞優位にバランスシフトすることが報告されている<sup>21, 22)</sup>。ANCA関連HPにおける髄液の免疫学的研究においても、インターフェロン $\gamma$ 誘導ケモカインとして知られるCXCL10の有意上昇が示されており、髄液でも免疫環境はTh1細胞バランスにシフトしている<sup>11)</sup>。また、マクロファージや樹状細胞など抗原提示細胞の活性化に伴う壊死性肉芽腫形成の背景には、外来抗原に対するToll-like receptor (TLR)の発現亢進が関与している<sup>23)</sup>。特にTLR2はTh17細胞の発現亢進に、またTLR9はTh1細胞の発現に強くかかわっており、それぞれの病態関与が報告されている。一方で、細胞性免疫過剰応答を制御する機構の一つとして知られる制御性T細胞に関しては、AAVにおいてその制御機能が荒廃している<sup>19, 22)</sup>。AAVの治療では、障害されている自己の免疫制御機構に替わって、過剰に機能亢進した炎症細胞や炎症性サイトカインを標的に免疫抑制療法が考慮される。

表2 EULARのAAV重症度分類 (文献<sup>25)</sup> を引用)

重症度	重症度の定義
限局型 (Localized type)	上・下気道以外に臓器病変を認めない、発熱などの全身症状を認めない
早期全身型 (Early systemic type)	臓器機能障害や生命に影響する病変を認めないすべて
全身型 (Generalized type)	腎臓もしくはほかの臓器に障害を及ぼす病変を呈する病型 (血清クレアチニン < 5.66mg/dL)
重症型 (Severe type)	腎不全もしくは重要臓器不全を呈する病型 (血清クレアチニン > 5.66mg/dL)
難治型 (Refractory type)	副腎皮質ステロイドおよびCYC治療に反応しない進行型

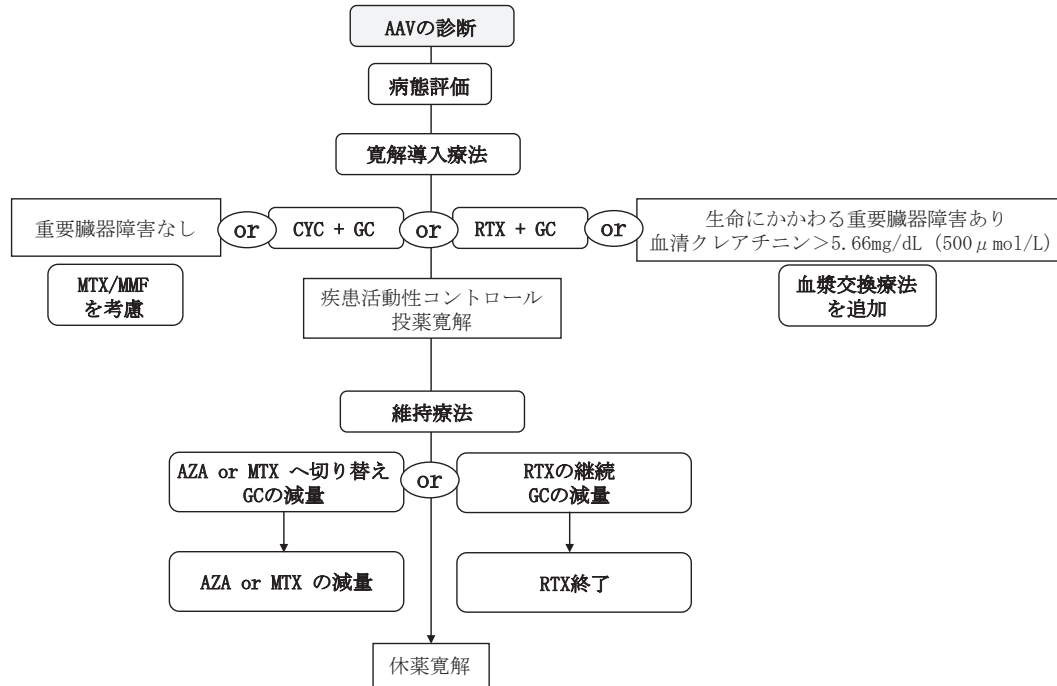
### AAVおよびANCA関連HPの治療方針

AAVではその罹患臓器のいかににかかわらず一般的に、副腎皮質ステロイド (GC) 単剤での寛解効果は乏しく、発症早期からシクロホスファミド (CYC) をはじめとした免疫抑制薬を併用した治療法を選択することが推奨されている。これらは2000年前後に欧米で行われた大量GCとCYCの併用療法に関するRCTの臨床結果に基づき、全身型および重症型のAAVに対する今日の標準的治療として確立している。また欧州リウマチ学会 (EULAR) や英国リウマチ学会/医療従事者協会 (BSR/BHPR) から示されたAAVの治療ガイドラインでは重症度分類 (表2) に基づいた治療ガイドラインが示されており、腎障害などの重要臓器障害を伴わないAAVに対するメトトレキサート (MTX) やミコフェノール酸モフェチル (MMF) の併用が推奨されている<sup>24, 25)</sup>。わが国でもこれらの報告をもとに患者の重症度に応じたAAV治療のガイドラインが示されている<sup>26)</sup>。一方、2014年に新たに示されたBSR/BHPRの治療ガイドラインでは、CYCの併用もしくはリツキシマブ (RTX) の併用と、全身型・重症型の治療が並立して記載されている (図5)<sup>27)</sup>。わが国でもRTXは、2013年にGPAおよびMPAに対して保険適応となっている。添付文書上は「初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること」となっており、その導入に関しては十分な吟味が必要であることはいうまでもない。AAVに対するRTXに関しても、欧米で行われたRCTの結果がエビデンスとして用いられている<sup>28, 29)</sup>。実際には、大量GC併用でのRTXの寛解導入に関する有効性は、CYC併用と有意差を認めていないものの、再発を認めたAAVに対するRTXはCYC治療患者に対して明らかに有効であることが示されている。以上から、CYC併用療法に対する治療抵抗患者や再発

患者、また副作用などでCYCが使用できない全身型・重症型AAV患者には、RTXの治療効果が期待できる。AAVの確定診断に当てはまるHP合併患者に対しては、AAVのガイドラインに従って治療を選択する。その一方で、臨床の現場ではANCA陽性であっても病変がHPのみでAAVの診断に分類できない患者に遭遇し、治療選択に難渋することが経験される。ANCA陽性を認めるHPでも全般的に、PSL単剤に比してCYCを併用した群での予後が良好であると考えられる。PSL単剤では、特発性HPの再発頻度11%に比して、MPO-ANCAおよびPR3-ANCA陽性のHP患者群のいずれもが50%以上と高い頻度で再発したことが報告されている<sup>11)</sup>。当科でも、大量デキサメサゾン投与で改善が得られなかったPR3-ANCA陽性HPの男性患者に対して、MTXを併用することで臨床的寛解とPSLの減量効果を得た報告をしている<sup>30)</sup>。以上からANCAが陽性を示すHP患者に対しては、AAVの診断に分類することができなかった場合でも感染症や悪性腫瘍を否定したうえで、少量MTXの併用など重要臓器障害を伴わないAAVの一般的治療に準じて早期からの免疫抑制薬併用を考慮する。これらを踏まえて、ANCA陽性HPにおける治療方針の私案を図6に提示する。MTXは関節リウマチのアンカードラッグとして使用される薬剤であり、16mg/週までが保健適応となっている。日本人では欧米人に比して容量依存性に有害事象に対する耐容能力が低いため、高齢者や腎機能低下を認める患者には慎重に投与し、肝機能障害や血球減少に注意しながら使用する。また間質性肺炎の出現も重篤な副作用の一つであり、使用前には間質性肺炎の合併の有無を確認しておく必要がある。

### おわりに

AAVを原因疾患とするHPの疫学・臨床的背景、



文献<sup>27)</sup>を引用・改変

図5 ANCA関連血管炎の治療ガイドライン

CYC、シクロホスファミド；GC、副腎皮質ステロイド；RTX、リツキシマブ；MTX、メトトレキサート；MMF、ミコフェノール酸モフェチル；AZA、アザチオプリン

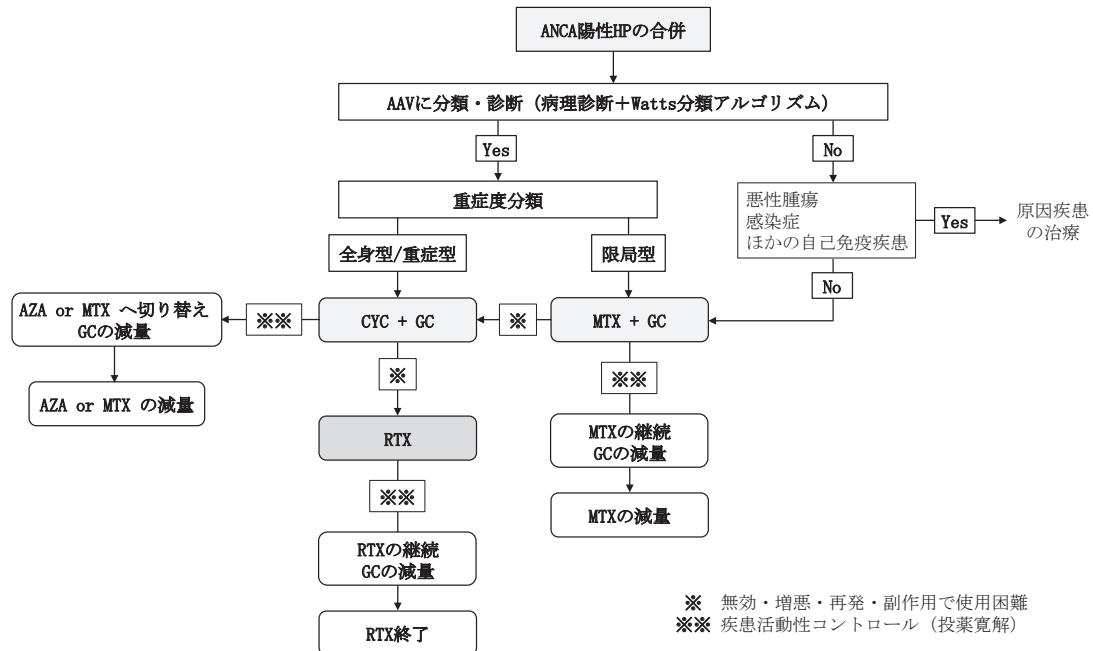


図6 ANCA陽性肥厚性硬膜炎の治療方針（私案）

ANCA陽性を示すHP患者では、ほかの原因疾患を否定したうえで発症早期からの免疫抑制薬併用が推奨される。CYC、シクロホスファミド；GC、副腎皮質ステロイド；RTX、リツキシマブ；MTX、メトトレキサート；AZA、アザチオプリン

病態免疫、および治療戦略を紹介した。AAVはHPの原因疾患として最も頻度が高い疾患である。HPを合併したAAV患者の多くは鼻腔・上気道に壊死性肉芽腫性病変を認める特徴があり、診断のための生検部位として、また疾患分類に際して血管炎の代用マーカーとして有用と考えられる。ANCA関連HPは全般的にGC単剤への治療効果が乏しく、発症早期からAAVに準じた免疫抑制薬の併用が推奨される。

### 謝辞

本稿の執筆にあたり御校閲下さった当科池田修一教授に深謝いたします。

### 文献

- 1) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285:606, 1982.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.
- 3) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.
- 4) Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 33:1065-1067, 1990.
- 5) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 66:222-227, 2007.
- 6) Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, et al: Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 17:51-58, 2013.
- 7) Furukawa Y, Matsumoto Y, Yamada M: Hypertrophic pachymeningitis as an initial and cardinal manifestation of microscopic polyangiitis. *Neurology* 63:1722-1724, 2004.
- 8) 下島恭弘、池田修一：膠原病に伴う神経・筋障害：診断と治療の進歩。血管炎症候群。日内会誌 99:1773-1782, 2010.
- 9) Sinico RA, Bottero P: Churg-Strauss angiitis: Best Pract Res Clin Rheumatol 23:355-366, 2009.
- 10) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al: A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:732-739, 2014.
- 11) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al: Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 137:520-536, 2014.
- 12) Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al: Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol* 24:S60-64, 2006.
- 13) Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al: Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69:1934-1939, 2010.
- 14) Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, et al: Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 51:83-91, 2004.
- 15) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 9-19 99. A 74-year-old woman with hydrocephalus and pleocytosis. *N Engl J Med* 340:945-953, 1999.
- 16) Tsuchiya N: Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan: a role for HLA-DRB1\*09:01 haplotype. *Clin Exp Nephrol* 17:628-630, 2013.
- 17) Watts RA, MacGregor AJ, Mackie SL: HLA allele variation as a potential explanation for the geographical distribution of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 54:359-362, 2015.
- 18) de Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, et al: Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:237-252, 2008.
- 19) Jennette JC, Falk RJ: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 10:463-473, 2014.
- 20) Parker H, Albrett AM, Kettle AJ, et al: Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial

- killing in the presence of hydrogen peroxide. *J Leukoc Biol* 91:369-376, 2012.
- 21) Lamprecht P, Wieczorek S, Epplen JT, et al: Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *APMIS* 117:32-36, 2009.
- 22) Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG: T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther* 13:236, 2011.
- 23) Hilhorst M, Shirai T, Berry G, et al: T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol* 5:432, 2014.
- 24) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 46:1615-1616, 2007.
- 25) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:310-317, 2009.
- 26) 槇野博史、松尾清一：厚生労働省 難治性疾患克服研究事業.ANCA関連血管炎の診療ガイドライン (2014改訂版) .
- 27) Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 53:2306-2309, 2014.
- 28) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211-220, 2010.
- 29) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221-232, 2010.
- 30) 阿部隆太、吉田拓弘、中川道隆、ほか：左上肢からのJacksonian marchで発症した限局性肥厚性硬膜炎の1例. *信州医誌* 62:99-104,2014.

## IgG4関連肥厚性硬膜炎

村井弘之

【要旨】肥厚性硬膜炎（HP）は脳脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする原因不明の難治性炎症性疾患であり、頭蓋内圧亢進や脳神経障害、脊髄障害などを引き起こす。われわれは以前、わが国におけるHPの臨床疫学調査を行い、34%はanti-neutrophil cytoplasmic antibody（ANCA）関連HPであり、9%がIgG4関連HP（4%はANCA+IgG4合併）であることが明らかとなった。IgG4関連HPは、(1) 圧倒的に男性に多い、(2) 脊髄HPはほとんどなく、100%頭蓋HPである、(3) 単相性の経過をたどることが多い、(4) 初発症状として複視が多く、耳症状が少ない、(5) 発熱が少なく、感覚障害も少ない、(6) ステロイド薬単独で治療されることが多く、免疫抑制薬を追加されることが少ない、などの特徴をもつ。IgG4関連HPはまだその概念が一般に広く認められているとはいえ、今後症例を見逃すことなく診断していくことが重要である。

**Key Words:** 肥厚性硬膜炎、IgG4、多臓器線維症、ANCA

### はじめに

肥厚性硬膜炎（HP）は脳・脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする原因不明の難治性炎症性疾患であり、その病変部位により肥厚性脳硬膜炎、肥厚性脊髄硬膜炎などと呼ばれる。HPは硬膜の肥厚部位によって頭痛、視力障害、複視、顔面神経障害、球麻痺、脊髄障害などさまざまな神経症状を呈する。これまでHPについては単発あるいは少数例の症例報告があるのみで、臨床疫学像は十分に解明されたいは言いがたかった。このためわれわれはHPに関する全国臨床疫学調査を行い、わが国における臨床像を明らかにした<sup>1)</sup>。本稿ではその結果をもとに、IgG4関連HPを中心にHPの臨床的事項について述べることにする。

### 全国臨床疫学調査の状況

調査は一次調査と二次調査に分けて行われた。一次調査票は全国の病院を病床数に応じて階層化し、階層ごとの規定の割合でランダムに選出した医療機関に発送した。具体的には、大学病院100%、500床以上100%、400～499床80%、300～399床40%、200～299床20%、100～199床10%、99床以下5%と

いう割合で選出した。送付先診療科は、神経内科446、脳神経外科731、内科994、整形外科951、耳鼻咽喉科770、小児科800、眼科785、合計5,477となった。対象患者は2005年1月から2009年12月までに診療したすべてのHP患者とした。

この調査ではHPの診断基準は下記(1)、(2)のいずれかを満たすものとした。(1) MRIにて硬膜肥厚を認める。ただし低髄液圧症候群、腫瘍性を除外できること。(2) 硬膜生検により炎症細胞浸潤を伴う硬膜の線維性肥厚を認める。ただし、腫瘍性は含めない。

一次調査票の回収率は1,904/5,477(34.8%)であり、計324人のHP患者が報告された。この324人に対し、具体的な臨床情報を問う二次調査票を送付した。二次調査票の回収率は159/324(49.1%)であった。このように計159人分の詳細な臨床情報が収集できた。

### HPの臨床疫学像

わが国におけるHPの有病率は0.949 / 10万人（信頼区間0.833-1.065）と計算された<sup>1)</sup>。人口10万人あたり約1人というのはまれな疾患とはいえ、決して極端にまれな疾患ではなく、たとえばクロイツフェルト・ヤコブ病<sup>2)</sup>（10万人あたり0.1人）などと



比較すると頻度が高い疾患である。わが国ではMRIの普及率が高く、中小規模の病院でもMRI撮影が比較的頻繁に行われるため、わが国での臨床疫学調査は実際のHPの有病率に近い値が出ているものと考えられる。

発症年齢や男女比は後述する病因によって異なり、特発性とIgG4関連HPの発症年齢が50歳台なのにくらべ、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連HPは60歳台と高齢である。特発性はやや男性に多いのに比し (M:F = 1:0.75)、ANCA関連HPは女性に多い (M:F = 1:1.34)。IgG4関連HPは圧倒的に男性に多い (M:F = 1:0.17)<sup>1)</sup>。

### 病因別分類

HPの病因は、特発性と続発性とに分けられる。わが国での臨床疫学調査では、続発性HPのうち、ANCA関連血管炎や多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener肉芽腫症) の合併、あるいは血清学的にANCA陽性を呈するものをANCA関連HPと分類した。また、高IgG4血症 (血清IgG4 >135 mg/dL)、生検硬膜へのIgG4陽性形質細胞浸潤 (IgG4陽性形質細胞/IgG陽性形質細胞比 >40%)、後腹膜線維症などのIgG4関連多臓器線維症の合併を認めるものをIgG4関連HPと分類した。これらに分類されない感染性HPなどはその他に含めた。

その結果、最も多かったのが特発性HPであり全体の44.0%を占めた (図1)。続発性では、ANCA関連HPが30.2%と最大であり、ついでIgG4関連HPが8.8%を占めた。ANCAとIgG4の両方の要素をもっていたもの (3.8%) を含めると12.1%となった。感染性HPは2.5%に過ぎず、結核とアスペルギルス症によるものが含まれていた。特発性に分類されてい

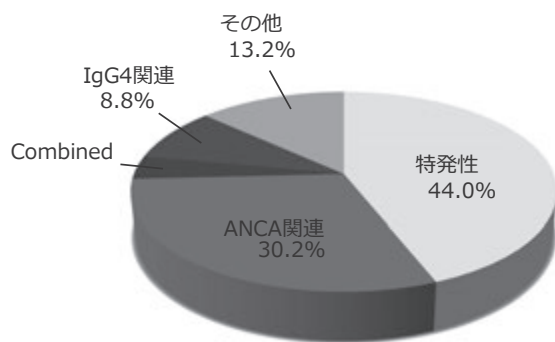


図1 HPの病因別分類とその割合

Combinedは、ANCA関連とIgG4関連の両方の要素とを合わせもつ群。感染症に伴うHPはその他に含めている。

もののなかには、ANCAやIgG4が測定されていないなど十分に精査されていないものもあることに注意が必要である。過去の症例報告によれば、HPの基礎疾患にはこれら以外にも関節リウマチ<sup>3,4)</sup>、混合性結合組織病<sup>5)</sup>、サルコイドーシス<sup>6)</sup>、シェーグレン症候群<sup>7)</sup>、結核<sup>8,9)</sup>、真菌<sup>10)</sup>、梅毒<sup>11)</sup>、HTLV-1<sup>12)</sup> などさまざまなものがある。

### 病態と臨床症状(表1)

硬膜肥厚部位は、頭蓋のみが86.2%、脊髄のみが9.4%、頭蓋+脊髄が4.4%であった。発症様式は急性発症が25.8%、亜急性が47.2%、慢性が17.0%であり、亜急性の発症が最も多かった。発症後の経過では、単相性が17.0%、進行性が17.6%、再発・寛解型が39.0%、不明11.3%と、再発と寛解を繰り返すタイプが最も多かった。これを病因別にみると、ANCA関連HPでは再発・寛解型が最多だったのに対し、IgG4関連HPでは単相性の経過をとるものが最も多かった。

代表的な初発症状は、頭痛35.2%、視力障害

表1 HP全体の臨床像 (n = 159)

全般	男女比	1 : 0.91
	発症年齢 (years)	58.3 ± 15.8
	罹病期間 (months)	48.3 ± 50.9
肥厚部位	Cranial	137 (86.2%)
	Spinal	15 (9.4%)
	Cranial and Spinal	7 (4.4%)
発症様式	Acute	41 (25.8%)
	Subacute	75 (47.2%)
	Chronic	27 (17.0%)
経過	Monophasic	51 (17.0%)
	Progressive	28 (17.6%)
	Relapsing and remitting	62 (39.0%)
	Unknown	18 (11.3%)
初発症状	頭痛	56 (35.2%)
	視力障害	21 (13.2%)
	複視	20 (12.6%)
	耳症状	15 (9.4%)
経過中の症状	頭痛	113 (71.1%)
	発熱	42 (26.4%)
	意識障害	21 (13.2%)
	視力障害	52 (32.7%)
	複視	46 (28.9%)
	筋力低下/脱力	38 (23.9%)
	感覚障害	45 (28.3%)

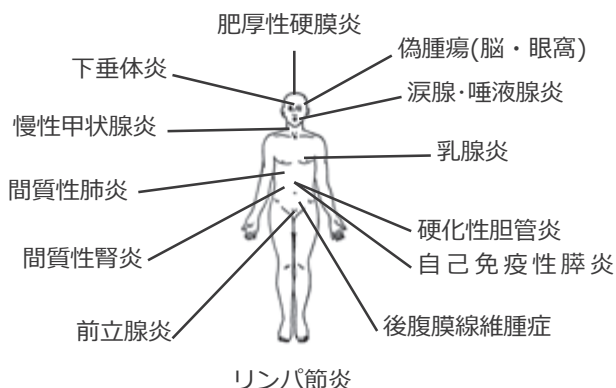


図2 IgG4関連疾患のいろいろ

13.2%、複視12.6%、耳症状9.4%などであった。全経過での症状は、頭痛71.1%、発熱26.4%、意識障害13.2%、視力障害32.7%、複視28.9%、筋力低下23.9%、感覚障害28.3%となっており、頭痛の頻度がきわめて高かった。脳神経症状は全体の62.3%に認められ、なかでもII、III、IV、VI、VIIIの障害が比較的多くみられた。

症状を病因別にみると、ANCA関連HPでは発熱と耳鼻科的症状の頻度が高く複視の頻度が低かったが、IgG4関連HPでは複視の頻度が高く、感覚障害の頻度が低かった。

### 治療

治療は、ステロイド薬単独で治療した群 (PSL群) とステロイド薬に免疫抑制薬を加えた群 (PSL+IM群) の割合を調べると、特発性ではPSL群65.7%、PSL+IM群20.0%、ANCA関連HPではPSL群22.2%、PSL+IM群51.9%、IgG4関連HPではPSL群92.9%、PSL+IM群7.1%であった<sup>1)</sup>。すなわち、ANCA関連HPではステロイド薬単独では不十分なケースが多いこと、IgG4関連HPでは大半がステロイド薬単独で治療されていることが明らかとなった。これはANCA関連HPが治療抵抗性<sup>13)</sup> であるのに対し、IgG4関連HPが単相性で比較的予後がよいことと関連していると思われた。

### IgG4関連疾患

IgG4関連疾患には図2に示すようにさまざまなものがある。このうち、中枢神経に関連するものと

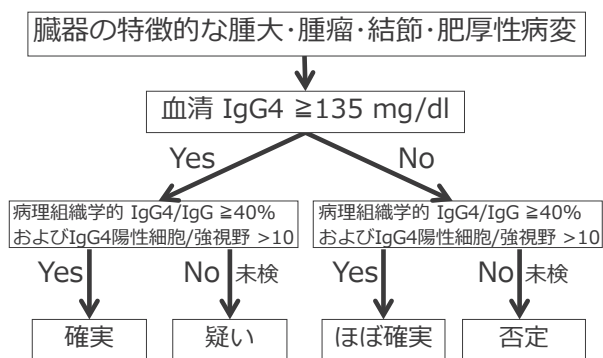


図3 IgG4関連疾患 包括診断基準アルゴリズム (文献<sup>14)</sup>より作成)

しては、これまでIgG4関連下垂体炎や、脳や眼窩に発生する偽腫瘍などが知られていたが、IgG4関連HPの概念はまだ一般的に認められてはいえなかった。IgG4関連HPを的確に診断し、積極的に発信していくことが重要である。図3に、IgG4関連疾患の包括診断基準アルゴリズムを示す<sup>14)</sup>。今回のHPの病型分類でもこのアルゴリズムを参考にしている。

### まとめ

IgG4関連HPはほかのHPとの比較において、下記のような特徴を有する。(1)圧倒的に男性に多い。(2)脊髄HPはほとんどなく、100%頭蓋HPである。(3)単相性の経過をたどることが多い。(4)初発症状として複視が多く、耳症状が少ない。(5)発熱が少なく、感覚障害も少ない。(6)ステロイド薬単独で治療されることが多く、免疫抑制薬を追加されることが少ない。

### 文献

- 1) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al: A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 85: 732-739, 2014.
- 2) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 133: 3043-3057, 2010.
- 3) Starosta MA, Brandwein SR: Clinical manifestations and treatment of rheumatoid pachymeningitis.

- Neurology 68: 1079-1080, 2007.
- 4) Ii Y, Kuzuhara S: Rheumatoid cranial pachymeningitis successfully treated with long-term corticosteroid. *Rheumatol Int* 29: 583-585, 2009.
  - 5) Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Reuter M, et al: Pachymeningitis in mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 64: 1656-1657, 2005.
  - 6) Ranoux D, Devaux B, Lamy C, et al: Meningeal sarcoidosis, pseudo-meningioma, and pachymeningitis of the convexity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 300-303, 1992.
  - 7) Li JY, Lai PH, Lam HC, et al: Hypertrophic cranial pachymeningitis and lymphocytic hypophysitis in Sjogren's syndrome. *Neurology* 52: 420-423, 1999.
  - 8) Callebaut J, Dormont D, Dubois B, et al: Contrast-enhanced MR imaging of tuberculous pachymeningitis cranialis hypertrophica: case report. *AJNR-Am J Neuroradiol* 11: 821-822, 1990.
  - 9) Thurtell MJ, Keed AB, Yan M, et al: Tuberculous cranial pachymeningitis. *Neurology* 68: 298-300, 2007.
  - 10) Murai H, Kira J, Kobayashi T, et al: Hypertrophic cranial pachymeningitis due to *Aspergillus flavus*. *Clin Neurol Neurosurg* 94: 247-250, 1992.
  - 11) Nadgir DB, Ramdas R, Kulkarni RV, et al: Cavernous sinus syndrome due to syphilitic pachymeningitis. *Neurol India* 51: 289-290, 2003.
  - 12) Kawano Y, Kira J: Chronic hypertrophic cranial pachymeningitis associated with HTLV-I infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 435-437, 1995.
  - 13) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al: Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 137: 520-536, 2014.
  - 14) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al: Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) , 2011. *Mod Rheumatol* 22: 21-30, 2012.

## びまん性硬膜肥厚と脳脊髄液減少症

光藤 尚

【要旨】 脳脊髄液減少症では頭部造影MRIでしばしばびまん性硬膜肥厚を認める。その機序として頭蓋内圧の総和は一定であるというMonro-Kellieの法則があげられる。

**Key Words:** 脳脊髄液減少症、造影MRI、びまん性硬膜肥厚、Monro-Kellieの法則

## はじめに

びまん性硬膜肥厚を呈する疾患のなかに低髄液圧症候群を含む脳脊髄液減少症が含まれる。しかし、脳脊髄液減少症では必ずしもびまん性硬膜肥厚を認めないため、脳脊髄液減少症を疑ったときに、行うべき検査の優先順位は高くない。したがって、実際には、脳Gd造影MRIでびまん性硬膜肥厚を認めたときに、脳脊髄液減少症が鑑別にあがることが考えられる。本稿では、はじめに脳脊髄液減少症によるびまん性硬膜肥厚を呈した症例を提示し、脳脊髄液減少症の疾患概念の変遷をたどりながら、その病態を開設する。

## 症例提示

症 例：40歳女性

主 訴：頭痛

現病歴：もともと頭痛もちではない。半年前に結婚や転居などにより、生活のリズムが変わるなどして睡眠時間が短くなるなどした。半年ほど前から咳嗽が出て、1ヵ月前から頭痛が出現し、徐々に増悪し、頭痛のために立っていられなくなるなどして、臥位になると改善するなど起立性頭痛の特徴を有した。その後、頭痛の性状は変化し、頭痛は臥位になっても改善しなくなった。前頭部が締め付けられる内側から圧迫される頭痛が連日続き神経内科を受診した。

一般身体所見：異常なし

神経学的所見：異常なし

経 過：緊張型頭痛を疑われ、葛根湯7.5g/日分3を処方され、マッサージや鍼などを試したが改善しなかった。その後、鍼治療を続けたが、頭痛は持続したため、2ヵ月後に脳Gd造影MRIを撮影したところびまん性硬膜肥厚（図1）を認めた。脳脊髄液減少症を疑い、漏出部位特定のため、MRミエログラフイーを施行したところ第一～第二頸椎レベルの椎体左側外側にSTIR法で筋層間の高信号域を認めた（図2）。脳脊髄液漏出症と考えて細胞外液成分2,000ml/日の末梢輸液を連日1週間にわたり施行し、頭痛の改善を認めた。

## 脳脊髄液減少症研究の歴史

脳脊髄液減少症は、わが国では篠永が交通外傷後に生じることを報告<sup>1)</sup>して以来、マスコミ・一般市民を巻き込んで注目を浴びるようになった。また、文部科学省は2005年に学校生活のなかで脳脊髄液減少症が生じることを指摘し、適切に対応するよう通達を出しており<sup>2)</sup>、養護教諭など学校関係者にも広く知られるようになった。しかし、その病態生理をはじめ、診断や治療に関しては分からないことも多く、医療現場や司法の場で混乱が生じたことから、嘉山らが画像診断基準案を示した<sup>3)</sup>。

われわれはこれまで脳脊髄液減少症の病態生理に関する研究史を検討してきた<sup>4)</sup>。それによると脳脊髄液減少症の歴史は、1891年の腰椎穿刺の手技の確立にさかのぼる。Quinckeは腰椎穿刺後に悪心や頭

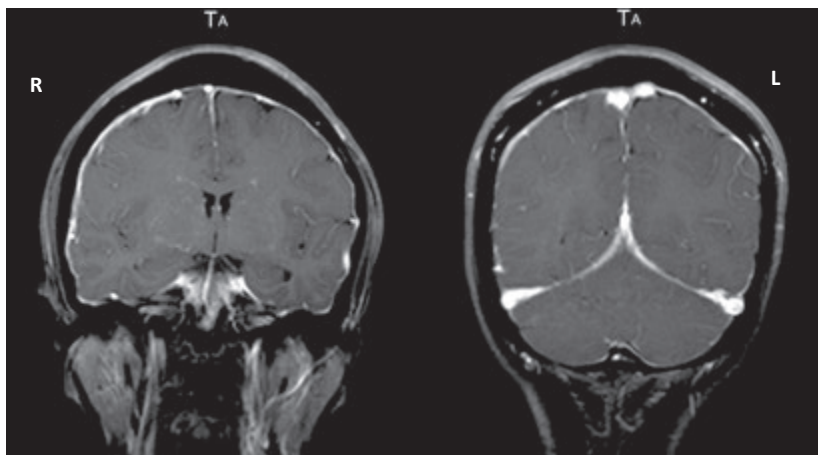


図1 脳造影MRIにおけるびまん性硬膜肥厚像

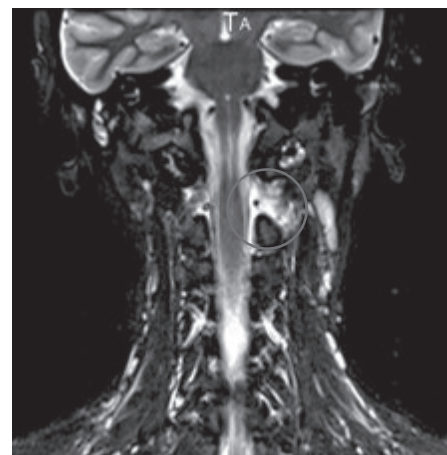


図2 STIR像

C1～C2レベルの筋間層に高信号域を認め髄液漏出を疑う（○印）。

痛が起こることを記述し、腰椎穿刺後頭痛は代償性の髄液産生能の低下であることを指摘した。その根拠として、腰椎穿刺後頭痛は穿刺直後ではなく、穿刺後1～3日後に頭痛が起こること、Ringer液の洗腸で改善することを指摘した。その後、1938年にShaltenblandが「髄液無産生症」の報告を行った。彼は自律神経機能不全による代償性の髄液産生能の低下がその病態の本質であると考察した。脳脊髄液減少症の病態生理は髄液の産生の低下であることが推定されていたのが、1976年のLabadieらの報告で一変する。彼は、脳脊髄液減少症患者に脳槽シンチグラフィーを行い、髄液の漏出を確認した。以後、髄液漏出がその病態の本質であると認識されることとなった。この仮説をもとに、髄液の漏出を塞ぐ硬膜外腔自家血注入（ブラッド・パッチ）が行われ、実際に有効例が報告されてきた。しかし、この仮説では硬膜外腔生理食塩水持続注入が有効である理由が説明できない。そこで、ブラッドパッチの機序として、低髄液圧症候群では下大静脈の圧が低下し、髄液圧のほうが静脈圧より高くなり髄液が硬膜静脈や硬膜外腔へ移動するが、自家血を硬膜外腔に注入することで硬膜静脈・硬膜外腔の圧が高くなることにより髄液の移動を防ぐという説が提唱されている<sup>7)</sup>。この説に従うと硬膜外腔生理食塩水持続注入が有効なのも同様の理由で説明できると考える。また、髄液の産生を促すとされる経口テオフィリンが有効であるとの報告もあり<sup>8)</sup>、脳脊髄液減少症の病態生理は単に髄液の漏出では説明できず、髄液の漏出を契機にその代償性の髄液産生の低下のために起立性頭痛が続くと考えられる。

### 脳脊髄液減少症とびまん性硬膜肥厚

脳脊髄液減少症の脳MRI画像所見ではびまん性硬膜肥厚とテント上の両側の硬膜下血腫が典型的である。それを理解するにはMonro-Kellieの法則が重要である<sup>9)</sup>。同法則は頭蓋内の総和一脳実質、脳脊髄液、血液の総和一は一定というもので、頭蓋内部の血液量の変化は脳脊髄液の除去あるいは交代により生じるという説である。

この説に従うと、脳脊髄液減少症では髄液の減少で空いた空間を埋めるために硬膜肥厚や硬膜下血腫が起こることになる。Lericheは外傷後の低髄液圧症候群の研究を行い、その総説<sup>4)</sup>において、開頭手術で硬膜の充血を確認したと記載していることから、Gd造影MRIで認める硬膜肥厚は硬膜の充血であると考えられる。また、本症における硬膜下血腫は架橋静脈の破綻である。本症における硬膜下血腫は静脈よりの出血であり、頭蓋内圧を一定にするために出血をしていることから、一般に増大しないと考えられ、血腫除去術は必要ない。

嘉山らの画像診断基準では、低髄液圧症の画像診断基準においてびまん性の硬膜造影所見は低髄液圧症の『強疑』所見と位置付けているほか、低髄液圧であっても、時期によっては認めないことを指摘している<sup>3)</sup>。

### 脳脊髄液減少症と体位性頻脈症候群

MokriとLowは髄液漏出を認めない起立性頭痛において体位性頻脈症候群が多いと指摘している<sup>10)</sup>。体位性頻脈症候群はわが国では起立性調節障害のサ

ブタイプのひとつに分類される小児科のcommon diseaseである。体位性頻脈症候群は成人でも起こることから成人・小児とも脳脊髄液減少症の鑑別診断として体位性頻脈症候群を念頭に置く必要がある。また、脳脊髄液減少症に体位性頻脈症候群を合併する一群があるとの報告もあり<sup>11)</sup>、両者の合併も念頭に治療を行うべきである。

### 結語

脳脊髄液減少症の研究の歴史を中心に脳脊髄液減少症とびまん性硬膜肥厚について解説した。病態生理に関しては頭蓋内圧の総和は一定というMonro-Kellieの法則が重要である。

### 謝辞

本稿をまとめるにあたり、御助言頂きました埼玉医科大学短期大学部教授田村直俊先生、埼玉医科大学神経内科准教授中里良彦先生に深謝申し上げます。

### 文献

- 1) 篠永正道：交通外傷との関連：交通外傷後の脳脊髄液減少症の診断と治療、医学のあゆみ235：735-740, 2010.
- 2) 文部科学省（2007年5月31日）：学校におけるスポーツ外傷等の後遺症への適切な対応について。  
< [http://www.next.go.jp/b\\_menu/houdou/19/05/07060103/001.html](http://www.next.go.jp/b_menu/houdou/19/05/07060103/001.html) >
- 3) 佐藤慎哉、嘉山孝正：低髄液圧症候群、脳脊髄液減少症、脳脊髄液漏出症、脳外誌 22：443-451, 2013.
- 4) 田村直俊、光藤尚、中里良彦、ほか：髄液無産生症（Schaltenbrand）忘れ去られた病態生理 Schaltenbrand以前の研究、神経内科76：297-303, 2012.
- 5) 田村直俊、光藤尚、中里良彦、ほか：髄液無産生症（Schaltenbrand）忘れ去られた病態生理 Schaltenbrandが主張したこと、神経内科76：398-404, 2012.
- 6) 田村直俊、光藤尚、中里良彦、ほか：髄液無産生症（Schaltenbrand）忘れ去られた病態生理 Schaltenbrand以降の研究、神経内科76：512-518, 2012.
- 7) Franzini A, Messina G, Nazzi V, et al: Spontaneous intracranial hypotension syndrome: a novel speculative physiopathological hypothesis and a novel patche method in series of 28 consecutive patients. J Neurosurg 112: 300-306, 2010.
- 8) 遠藤一博、山本悌司、渡辺亜貴子、ほか：低髄液圧症候群の体位性頭痛と両側感音難聴に経口theophylline治療が奏功した1例、神経治療24：719-723, 2007.
- 9) Mokri B：Spontaneous Low Pressure, Low CSF Volume Headaches: Spontaneous CSF Leaks. Headache 53:1034-1053, 2013.
- 10) Mokri B, Low PA: Orthostatic headache without CSF leak in postural tachycardia syndrome. Neurology 61:980-982,2003.
- 11) 菅智弘、渡利茉莉、阪本徹郎、ほか：脳脊髄液漏出症におけるRI脳槽シンチグラフィー施行症例の検討（会議録）、日本自律神経学会総会プログラム・抄録集67回、p 105, 2014.

## 手術により組織学的評価を行った硬膜肥厚病変

萩原利浩、堀内哲吉、後藤哲哉、本郷一博

【要旨】硬膜肥厚病変はその非特異的な画像所見や臨床症状のため確定診断に難渋することはまれではなく、病理組織学的評価が必要となる症例も多い。一方で手術侵襲に伴う合併症の危険性も懸念される。今回、信州大学脳神経外科にて、硬膜肥厚病変に対し手術で病変組織を採取し病理学的診断を行った31症例を解析し、手術の意義を検証した。その結果、全例で手術により病変を含む硬膜の摘出に成功し、いずれの症例も病理組織所見から確定診断にいたった。術前診断と病理診断が一致しなかった症例は7例（22.6%）であった。硬膜肥厚を呈する疾患の鑑別に組織診断は重要であり、硬膜肥厚病変に対する外科治療を躊躇するべきではないと思われた。

**Key Words:** 硬膜肥厚病変、生検術、病理組織

### はじめに

特発性肥厚性硬膜炎や脳脊髄液減少症、自己免疫性疾患、悪性腫瘍の硬膜浸潤、髄膜腫に代表される脳腫瘍など数多くの疾患で硬膜肥厚や硬膜造影が認められる<sup>1,2)</sup>。しかし、その非特異的な画像所見や臨床症状などのため、臨床症状や画像所見から確定診断にいたることは必ずしも容易ではない。むしろ、確定診断に難渋する症例もまれではなく、そのような症例に対しては、手術で病変の組織を採取し、その検体を用いて病理組織学的評価を行うことで確定診断を導く必要がある一方で、硬膜組織を採取するためには、なんらかの手術が必要になり、その手術侵襲に伴う合併症の危険性も懸念される<sup>2-5)</sup>。今回、信州大学医学部附属病院脳神経外科にて、硬膜肥厚病変に対し生検術あるいは摘出術を行い、病変の病理学的診断を行った症例を後方視的に解析し、これらの症例に対する手術の意義も含め検証した。

### 対象・方法

対象は、2011年4月から2015年3月までに信州大学医学部附属病院脳神経外科において手術で病変を摘出し病理組織学的評価を行った計859例のうち、硬膜肥厚病変に対する病理学的評価を行った31例を対

象とした。脊髄病変や病変が硬膜に浸潤あるいは進展していても硬膜部位の組織評価をしていない症例は除外した。平均年齢は57.9歳(18-78歳)、男性11例、女性20例、摘出部位は頭蓋冠硬膜11例、頭蓋底硬膜20例であった。術前診断の内訳は脳腫瘍24例、炎症性疾患3例、悪性腫瘍の硬膜浸潤3例、その他1例であった。これらの症例について、手術方法の選択、術前診断と組織診断との相違、手術合併症について評価した。

### 結果

全例で手術により病変を含む硬膜を摘出でき、いずれの症例も病理組織所見から確定診断にいたった。術式は開頭術24例（77.4%）、穿頭術3例（9.7%）、経蝶形骨洞手術4例（12.9%）であった。病変の摘出術を伴う症例は、開頭術が多く、硬膜の生検のみの症例はより低侵襲の穿頭術が選択される傾向にあった。また、経鼻経蝶形骨洞手術が選択された症例はいずれも頭蓋底硬膜への到達法として選択された。手術合併症として、1例で脳梗塞が原因の左半身不全麻痺が後遺した。また、3例でそれぞれ一過性に髄液漏、顔面の感覚障害、左半身不全麻痺が出現した。いずれの合併症も頭蓋内病変摘出の際の手術合併症であり、硬膜までのアプローチや硬膜採取に際

表1 Clinical characteristics of 7 cases with mismatch of pre- and postoperative diagnosis

Case	Age/Sex	Preoperative diagnosis	Approach	Procedure	Histopathological diagnosis
1	38/W	Wegener granulomatosis	TSS	biopsy	meningioma
2	74/W	metastatic brain tumor	Burr-hole	biopsy	Post-craniotomy
3	78/W	unknown	craniotomy	removal	meningioma
4	18/W	meningioma	craniotomy	removal	neurinoma
5	51/W	pituitary adenoma	TSS	biopsy	lymphocytic hypophysitis
6	38/M	meningitis, epilepsy	Burr-hole	biopsy	HCP
7	56/M	meningioma	craniotomy	removal	squamous cell carcinoma

[Abbreviations] TSS: transsphenoidal surgery, HCP: hypertrophic cranial pachymeningitis

しての合併症はなかった。術前診断と病理診断が一致しなかった、あるいは術前診断が不明確であった症例は7例 (22.6%) であった (表1)。以下に代表症例を提示する。

### 代表症例

<症例2> 74歳 女性

主 訴：左半身不全麻痺

既往歴：くも膜下出血に対し開頭動脈瘤クリッピング術、卵巣癌末期

現病歴：1週間の経過で徐々に悪化する左半身不全麻痺で発症し当科受診した。頭部MRIにて右前頭葉に浮腫を伴うT1 強調画像で高信号の腫瘍性病変および両側頭蓋冠から頭蓋底にいたるまでの広範囲硬膜肥厚病変を認めた (図1A、B)。卵巣癌治療中であったことから、転移性脳腫瘍からの腫瘍内出血および硬膜転移と考えた。病理評価のため硬膜の生検と頭蓋内病変の摘出が必要であった。頭蓋内病変が比較的小さく、また硬膜病変は生検が目的であったことから穿頭術を選択した。

手 術：全身麻酔下で穿頭を置き、硬膜露出後、硬膜を採取し病理に提出した (図1C)。その後、頭蓋内病変に対しては、その穿頭部より内視鏡用透明シースを病変まで挿入し、内視鏡下で病変の摘出を行った。手術は合併症なく終了した。

病理診断：硬膜内に炎症細胞や上皮細胞は認めず、正常な硬膜であった。また、頭蓋内病変に関しても、ヘモジデリンの沈着と器質化した血腫を認めるのみで、卵巣癌を含め上皮系成分は認めず頭蓋内病変は特発性頭蓋内出血、硬膜肥厚病変は開頭術後の画像上の変化と診断した (図1D)。

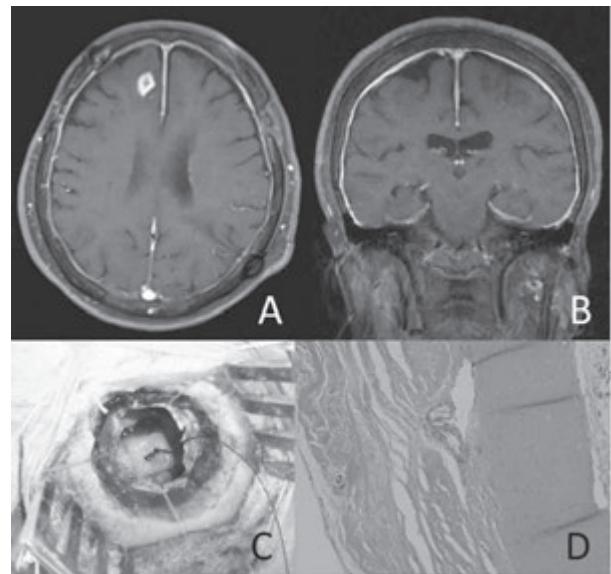


図1

A, B: MR images show mild increasing thickness and enhancement of whole dura mater with small intracerebral lesion at the right frontal lobe.

C: Intraoperative photograph showing the view of right frontal burr-hole approach. Dura mater with hypertrophy is removed for histopathological confirmation.

D: Pathology slide of the meningeal tissue from a right frontal burr-hole shows no malignant cells and inflammatory cells. (H & E staining, x10)



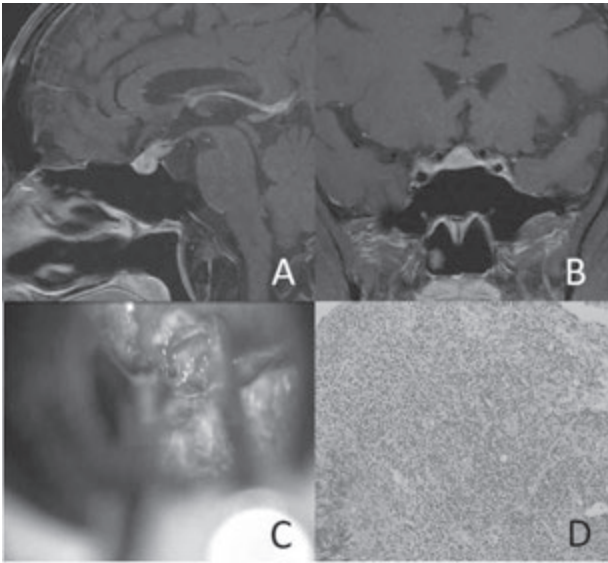


図2

A,B: Post-contrast sagittal and coronal MR images demonstrate a homogenous avidly enhancing enlarged pituitary with thickening of the pituitary stalk and optic chiasm compression.

C: Intraoperative photograph showing the view of endnasal transsphenoidal approach. There is only pituitary gland and the tumor is not identified in the sella turcica.

D: Histopathological findings reveal normal pituitary gland and dura matter with infiltration by lymphocytes. (H & E staining, x10)

#### <症例5> 51歳 女性

主 訴：両耳側半盲

既往歴：全身性エリテマトーデス、メニエル病

現病歴：1ヵ月の経過で進行する目の見えにくさを自覚し当科受診した。頭部MRIにて下垂体部に造影病変を認め、視交叉への圧迫所見もあったため責任病巣と考えられた（図2A、B）。内分泌検査を含め血液検査にて異常所見なく臨床症状、画像所見から非機能性下垂体腺腫と考えられたため、経蝶形骨洞的腫瘍摘出術を選択した。

手 術：全身麻酔下で経鼻経蝶形骨洞経由でトルコ鞍に到達した。頭蓋底硬膜は比較的肥厚していた。硬膜を切開し、トルコ鞍内を観察するも明らかな腫瘍性病変がなかったため、トルコ鞍内容物と硬膜の一部を採取し合併症なく手術を終了した（図2C）。最終診断：下垂体前葉組織内および硬膜に小型で比較的均一なリンパ球細胞の集簇が認められ、リンパ球性下垂体炎と診断した（図2D）。

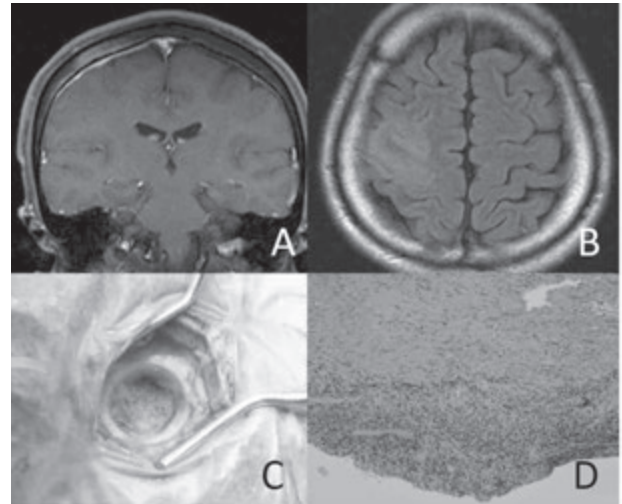


図3

A,B: MR images show thickening and enhanced frontoparietal dura with invasion of frontal lobe and skull.

C: Intraoperative photograph showing the view of right frontal burr-hole approach. Dura matter with hypertrophy is exposed through the burr-hole.

D: Histopathologically, the lesion is comprised of a dense lymphoplasmacytic infiltrate without an atypical cell and the granulation tissue. (H & E staining, x10)

#### <症例6> 38歳 男性

主 訴：痙攣発作

既往歴：不明熱（21歳時、31歳時）

現病歴：全身けいれん発作にて他院に救急搬送され、てんかんと診断され保存的に加療されたが、痙攣重責状態、発熱、意識障害を呈し当科に転院となった。頭部MRIにて右頭頂部の硬膜の肥厚と造影効果を認め、またその近傍の脳実質と骨にはFLAIRで高信号を呈していた（図3A、B）。血液検査上、炎症反応高値（WBC 17400/ $\mu$ l、CRP 4.55 mg/dl）を認めるも、髄液検査では、細胞数の明らかな上昇を認めなかった。臨床症状、画像所見からは髄膜炎が疑われたものの、髄液検査では確定診断にはいたらず、硬膜生検を施行した。

手 術：全身麻酔下で硬膜と骨を一部採取し、病理組織学的評価を行うことでの確定診断が目的であることから、侵襲性を考慮し、穿頭術を選択した。硬膜肥厚病変の直上の骨をhigh-speed drillを用い、円柱状に採取した。露出された硬膜と採取した骨を病

理に提出した(図3C)。合併症なく手術を終了した。最終診断：硬膜、骨いずれの病変も、リンパ球の浸潤が強かったが、異型細胞や肉芽組織は確認されなかった(図3D)。よって肥厚性硬膜炎と診断した。

## 考察

肥厚性硬膜炎に代表される硬膜肥厚病変を確定診断に導くのは困難である<sup>2-8)</sup>。理由として、多岐にわたる鑑別診断が存在することや、画像上、非特異的所見であることなどがあげられる<sup>1-4, 6)</sup>。肥厚性硬膜炎の診断には、造影MRIにおいて硬膜の肥厚部位がT1・T2強調画像で低信号、ガドリニウム造影T1強調画像で高信号という所見が重要だとし、造影MRIを推奨する報告もあるが、必ずしもその所見のみで肥厚性硬膜炎と確定することはできない<sup>3, 7, 8)</sup>。ほかの硬膜肥厚病変も然りである。たとえば脳脊髄液減少症や悪性腫瘍の硬膜浸潤でも同様の所見を生じうる<sup>5, 9)</sup>。今回のわれわれのシリーズでも、術前診断と病理診断が一致しなかった、あるいは術前診断が不明確であった症例は7例(22.6%)であり、決して少なくない数字である(表1)。この結果からもいかに画像所見や臨床症状から確定診断を導くことがむずかしいかが理解できるだろう。さらには、硬膜肥厚病変には悪性腫瘍の硬膜転移や悪性リンパ腫のように早期診断が必要な症例や肥厚性硬膜炎のように適切な治療で治癒が見込める病変も多く、早期診断早期治療がきわめて重要である<sup>3, 8, 10)</sup>。また、組織学的評価をせずに画像診断のみで治療を行うことも日常診療のなかでは想定されるが、確定診断をつける前に、安易に治療を開始することで、症状がマスクされ病変の進行や確定診断のきっかけを見落とし、危険性や適切な治療開始が遅れる可能性があることを認識すべきである。このようなことから、硬膜肥厚病変に対しては、やはり可及的すみやかに病理組織学的評価を行うことが必要不可欠であり、最も効率的と考える<sup>4, 5)</sup>。

現在、硬膜病変へのアプローチ方法として、開頭術、穿頭術、経蝶形骨洞手術があげられる<sup>11)</sup>。頭蓋冠硬膜へは開頭術や穿頭術で比較的容易に硬膜まで到達できるが、頭蓋底硬膜へのアプローチは従来の開頭術では、脳実質をなんらかの形で経由しなければならず、手術侵襲や手術リスクも大きくなることは否定できない。しかしながら、開頭術に加え、近年ではトルコ鞍部に限らず、前頭蓋底から中頭蓋底、斜台部にいたるまで、比較的侵襲で行える経鼻アプローチが選択可能となってきた。これは近年の内

視鏡手術の発展に寄与するところも大きい。また、術中ナビゲーションシステムの普及も要因の一つであろう<sup>12, 13)</sup>。すなわち、手術アプローチの選択で部位に限らず硬膜までの手術は比較的安全で確実にできるようになった。実際、われわれのシリーズでも、この3つの術式を使い分けることで、全例で硬膜病変に到達でき、組織の採取に成功した。しかしながら、硬膜病変を採取する際には、完全に手術侵襲を除外することはできないため、医療者側、あるいは患者側に、治療ではなく診断のためだけの手術に抵抗があるのも理解できる。手術合併症の危険性を加味した場合、肥厚性硬膜炎のような硬膜病変の生検術は推奨されないとの報告もある<sup>3)</sup>。しかしながら、先述のように、手術手技の進歩と手術器具の改良に伴い、硬膜への到達は比較的安全になってきた。事実、われわれのシリーズでは、硬膜までのアプローチと硬膜採取に限れば、合併症は認めていない。すなわち硬膜病変の摘出は脳内病変の摘出に比べ、手術難易度や手術に伴う合併症のリスクがいずれも低い結果であった。このことから分かるように、硬膜生検は安全に遂行できる手術と思われた。硬膜肥厚病変は内科医のみで診断治療を完結している例も多数あると思われるが、今回のデータからは、そのような硬膜肥厚病変には脳神経外科医のかかわりや手術の提示が重要であることを啓蒙することが大切である。

## 結語

硬膜肥厚病変を呈する疾患の鑑別に組織診断は重要である。頭蓋冠硬膜は手術の際には術野が浅く、また神経機能をもたない組織であるため比較的簡単に摘出できる。一方で頭蓋底硬膜は、頭蓋表面に対し深部に位置するため手術難易度が上がるが、経蝶形骨洞到達法などアプローチを工夫することで十分摘出可能であった。現在はナビゲーションシステムなどimage-guided surgeryや神経内視鏡手術に代表される低侵襲手術が普及されつつあり、リスクとベネフィットを考慮したとき、硬膜肥厚病変に対する外科治療を躊躇するべきではないと思われた。

## 文献

- 1) Case records of the Massachusetts General Hospital (Case2-1999) : N Engl J Med 338: 180-188, 1998.
- 2) Miyake K, Okada M, Hatakeyama T, et al:

- Usefulness of L-[methyl-11c] methionine positron emission tomography in the treatment of idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis, case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 765-769, 2012.
- 3) CH Shi, ST Niu, ZQ Zhang: Clinical image and pathology of hypertrophic cranial pachymeningitis. *Genetics and molecular Research* 13 (4) : 10501-10509, 2014.
  - 4) Lee YC, Chueng YC, Hsu SW, et al: Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: case report with 7 years of imaging follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 119-123, 2003.
  - 5) Li LF, Tse PY, Tsang FC, et al: IgG4-related Hypertrophic Pachymeningitis at the Falx Cerebrii with Brain Parenchymal Invasion: A Case Report. *World Neurosurg* 84: 591.e7-10, 2015.
  - 6) 林聖也、菅野直人、西山修平、ほか：両眼性の視力障害をきたしたMPO-ANCA関連肥厚性硬膜炎の1例、*臨床神経* 52: 152-155, 2012.
  - 7) 大熊壮尚、北川泰久、高木繁治：長期間にわたる頭痛を呈し、複視を主訴に来院した症例、*CLINICIAN* 559: 712-714, 2007.
  - 8) 末次啓子、山本昭史：複視と頭痛を初発症状とした特発性肥厚性硬膜炎の1症例、*日本ペインクリニック学会誌* 21: 1-5, 2014.
  - 9) 宮澤康一：特発性低髄圧症候群の診断と治療、*脳神経* 56 (1) : 34-40, 2004.
  - 10) Ogiwara T, Horiuchi T, Sekiguchi N, et al: Primary malignant lymphoma of the trigeminal nerve: case report and literature review. *World Neurosurg* 84 (2) : 592.e3-7, 2015.
  - 11) Ceylan S, Koc K, Anik I: Extended endoscopic approaches for midline skull-base lesions. *Neurosurg. Rev* 32: 309-319, 2009.
  - 12) Ogiwara T, Goto T, Aoyama T, et al: Bony surface registration of navigation system in the lateral or prone position: technical note. *Acta Neurochir (Wien)* (Epub ahead of print).
  - 13) 萩原利浩、本郷一博：脳神経外科手術でのナビゲーション技術-その現状、さらなる普及要因と今後の課題、*新医療* 7月号：142-145, 2015.

## アミロイドーシス伝播の動物モデル

樋口京一

【要旨】アミロイドーシスとは蛋白質が線維状に重合したアミロイド線維が、主として細胞外に沈着し、組織に障害を与える疾患の総称であり、アミロイド線維が複数の臓器に沈着する全身性アミロイドーシスと、脳などの特定の臓器にのみ沈着する限局性アミロイドーシスに大別できる。アミロイド線維が重合核 (seed) となって線維形成が誘導・促進される反応 (重合核依存性重合反応あるいはseeding反応) は多くのアミロイド蛋白質の基本的性質と考えられている。このような反応は異常構造プリオンによる感染 (伝播) の基本的メカニズムであることが明らかになっている。モデル動物を用いて、従来、非伝播性と考えられていた全身性アミロイドーシスのなかで、マウス老化アミロイドーシスやAAアミロイドーシスでは、プリオンに類似した「アミロイド線維による伝播」が重要な病態制御機構であることが分かってきた。動物モデルは、プリオンを含むアミロイドーシスの伝播現象の解析や証明において、大変大きな役割を果たしてきた。ここでは、筆者が研究を続けてきた、「全身性アミロイドーシスの動物モデルにおける伝播現象」について概観する。

**Key Words:** アミロイドーシス、伝播、動物モデル、アポリポタンパク質A-II、血清アミロイドA

## はじめに

第20回日本神経感染症学会総会 (長野市:平成27年10月21-22日)直前のNature (2015年9月10日号)に衝撃的な論文とそれに付随する記事が掲載された<sup>1-3)</sup>。ヒト屍体脳下垂体に由来するプリオンで汚染された成長ホルモンを小児期に投与され、その後医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (iCJD) を発症した8人の患者 (年齢36~51歳)のうち、4人に中~重度のアミロイド $\beta$  (A $\beta$ )沈着が発見されたとの報告である。この年齢のCJV患者ではほとんどA $\beta$ の沈着は観察されないこと、これらの患者にはアルツハイマー病を促進するような遺伝的変異は発見されないこと、A $\beta$ とプリオンの沈着場所は重ならないこと、A $\beta$ の沈着はおもに脳血管周囲から始まっていること、アルツハイマー病患者では脳下垂体にもA $\beta$ 沈着が観察されること、から成長ホルモン製剤に混在していたA $\beta$ がseedとなってアミロイド沈着を促進した可能性が強く示唆されたのである。これまでに、マウスA $\beta$ 沈着モデルを用いた研究で、A $\beta$ を含んだ脳ホモジェネートを腹腔内に投与すると、脳血管周囲へのA $\beta$ 沈着が促進すること

や<sup>4,5)</sup>、霊長類へのアルツハイマー病患者脳ホモジェネートの脳内投与によるA $\beta$ 沈着の促進<sup>6)</sup>が報告されていたが、ヒトでの伝播性に関しては否定的な疫学的報告がなされていた<sup>7)</sup>。成長ホルモン製剤にseeding能力を保持したA $\beta$ が存在するのかなど、まだ検討を要する点が多いが、ヒトでのアミロイドーシスの伝播の可能性を示した点で、筆者にとっては非常にインパクトの大きい論文である。

1世紀半以上前に、ドイツの病理学者Virchowは臓器に沈着する、デンプンに似た反応を示す奇妙な物質を、アミロイド (amyloid: 類澱粉質) と命名した。アミロイドやアミロイドが沈着する疾患であるアミロイドーシスの実態は長らく不明であったが、コンゴレッド染色後に特徴的な緑色偏光を示し、電子顕微鏡で微細な線維が観察されるというアミロイドの形態学的特性が明らかになり、さらにX線構造解析によって、アミロイド線維はクロス $\beta$ シート構造をもつ蛋白質が線維状に重合した蛋白質線維であることが解明された<sup>8)</sup>。アミロイドーシスは線維を構成するアミロイド (前駆) 蛋白質の種類に基づいて、現在までに30種類以上が報告されている (表1)<sup>9)</sup>。アミロイドーシスはアミロイドが全身の臓器

表1 アミロイド蛋白質とアミロイドーシス

アミロイド線維	前駆蛋白質	全身性 (全) 限局性 (限)	後天的 (後) 家族性 (家)	アミロイドーシス
AL	免疫グロブリンL鎖	全、限	後、家	AL アミロイドーシス
AH	免疫グロブリンH鎖	全、限	後、家	AHアミロイドーシス
AA	血清アミロイドA (SAA)	全	後	反応性AAアミロイドーシス
ATTR	トランスサイレチン (変異型)	全、限	家	家族性TTRアミロイドーシス (I、II型家族性アミロイドーシスポリニューロパチー:FAP)
ATTR	トランスサイレチン (正常型)	全、限	後	正常型TTRアミロイドーシス (老人性全身性アミロイドーシス:SSA)
Aβ2M	β2ミクログロブリン	全、限	後、家	透析アミロイドーシス
AApoAI	アポリポ蛋白質A-I (変異型)	全	家	家族性ApoA-I アミロイドーシス (III型 FAP)
AApoAII	アポリポ蛋白質A-II (変異型)	全	家	家族性ApoA-II アミロイドーシス
AApoAIV	アポリポ蛋白質A-IV	全	後	加齢関連アミロイドーシス
AGel	ゲルソリン (変異型)	全	家	フィンランド型FAP (VI型FAP)
ALys	リゾチーム (変異型)	全	家	家族性腎アミロイドーシス
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	全	後	腎アミロイドーシス
AFib	フェブリノーゲン α 鎖 (変異型)	全	家	家族性腎アミロイドーシス
ACys	シスタチンC	全	家	遺伝性アミロイド脳血管アミロイドーシス (アイスランド型)
ABri	ABri前駆蛋白質	限	家	家族性英国型認知症
ADan	ADan前駆蛋白質	限	家	家族性デンマーク型認知症
Aβ	Aβ前駆蛋白質 (AβPP)	限	後、家	アルツハイマー病、脳血管アミロイドーシス
APrP (PrPSc)	プリオン蛋白質 (PrPc)	限	後、家	プリオン病
ACal	プロカシトニン	限	後	甲状腺髄様癌
AIAPP	Islet amyloid polypeptide (アミリン)	限	後	II型糖尿病・インスリノーマに関連
AANF	心房ナトリウム利尿因子	限	後	限局性心房性アミロイドーシス
APro	プロラクチン	限	後	加齢性、下垂体腺腫アミロイドーシス
AIns	インスリン	限	後	医原性アミロイドーシス (注射)
ASPC	Lung Surface Protein	限	後	肺アミロイドーシス
AGal7	ガレクチン7	限	後	皮膚アミロイドーシス
ACor	コルネオデスモシン	限	後、家	皮膚アミロイドーシス、毛囊
AMed	ラクタドヘリン (Medin)	限	後	大動脈 (中膜) アミロイドーシス
AKer	ケラトエビセリン	限	後、家	角膜アミロイドーシス
ALac	ラクトヘリン	限	後	角膜アミロイドーシス
ASemI	セメノゲリンI	全	後	高齢者精囊アミロイドーシス
AOAAP	菌原性エナメル芽細胞関連蛋白質	限	後	菌原性腫瘍随伴アミロイドーシス
AEnf	エンフルピチド (抗HIVペプチド)	限	後	医原性アミロイドーシス (注射)
<b>動物で観察されるアミロイドーシス</b>				
アミロイド線維	前駆蛋白質	全身性 (全) 限局性 (限)	後天的 (後) 家族性 (家)	アミロイドーシス (動物種)
AApoAII	アポリポタ蛋白質A-II	全	後 (伝播性)	加齢性全身性アミロイドーシス (マウス)
AA	血清アミロイドA (SAA)	全	後 (伝播性)	反応性AAアミロイドーシス (マウス、猫、牛、犬、家禽、チーター、モルモット、その他)
AL	免疫グロブリンL鎖	全、限	後	AL アミロイドーシス; 形質細胞腫 (猫、馬)
ATTR	トランスサイレチン	全	後	加齢性全身性アミロイドーシス (猿; Vervet monkey)
AApoAI	アポリポ蛋白質A-I	全	後	加齢性全身性アミロイドーシス (犬)
AFib	フェブリノーゲン A α 鎖	全	?	脾、肝アミロイドーシス (ムナジロテン)
Aβ	Aβ前駆蛋白質 (AβPP)	限	後	加齢性脳アミロイドーシス (犬、羊、クズリ、猫)
APrP (PrPSc)	プリオン蛋白質 (PrPc)	限	後 (伝播性)	プリオン病 (牛、鹿、羊)
AIAPP	Islet amyloid polypeptide (アミリン)	限	後	II型糖尿病・インスリノーマに関連 (猿、猫、アライグマ)
AIns	インスリン	限	後	膵臓アミロイドーシス (デグー; Octodon degus)
ACas	A-S2C カゼイン	限	後	乳腺 (乳牛)

に沈着する全身性アミロイドーシスと、ある臓器のみに沈着する限局性アミロイドーシスに大別することができる。AL、AA、透析アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) などは代表的な全身性アミロイドーシスである。限局性アミロイドーシスとしてはアルツハイマー病 (AD) やプリオン病が代表例である。最初に動物モデルを用いて感染性が明らかになり、感染源は病的構造蛋白質である (蛋白質仮説) ことが証明されたアミロイドーシスはプリオン病である<sup>10,11)</sup>。筆者らはマウスを用いて全身性アミロイドーシス (AApoAII や AA) で、プリオンと同様な伝播現象 (アミロイド線維がseedとなって、アミロイド蛋白質の構造変化と線維への重合を促進するため seeding 現象ともいう) を明らかにした<sup>12,13)</sup>。さらに最近では、脳アミロイドーシス (AD、パーキンソン病などの神経変性疾患) の発症や進展に伝播現象が共通したメカニズムである可能性が注目を集めるようになった<sup>14)</sup>。プリオン病ではヒトや牛での感染が証明されたが、ほかのアミロイドーシスでは実際的な感染性が確認されてはいない状況で、上述のNatureの論文はその可能性を強く示唆したのである。

動物モデルは、プリオンを含むアミロイドーシスの伝播現象の解析や証明において、大変大きな役割を果たしてきた<sup>15)</sup>。ここでは、筆者が研究を続けてきた、「全身性アミロイドーシスの動物モデルにおける伝播現象」について概観する。

### マウスAApoAIIアミロイドーシスの伝播

1940年にマウスの腎臓にアミロイド沈着が報告されて以来、多くのマウスで加齢に伴うアミロイドーシスの報告がなされていたが、筆者らは1986年にSAMP1マウス (Senescence Accelerated Mouse Prone 1) に沈着したアミロイド蛋白質の1次構造を決定し、血清高密度リポ蛋白質 (HDL) のアポ蛋白質であるアポリポ蛋白質A-II (ApoA-II) であることを明らかにした<sup>16)</sup>。マウスではApoA-IIが加齢に伴い、アミロイド線維 (AApoAII) に重合して脳実質以外の全身組織の細胞外に沈着する。特に、肝臓、脾臓、心臓等は重度な沈着により肥大し、腎臓での重度の沈着は萎縮を引き起こす。マウスでは最低7つの主要な対立遺伝子 (それぞれ、アミノ酸配列が異なるA、B、C、D、E、Fのアリル) が存在し、C型ApoA-IIをもつ系統 (SAMP1など) では重度のアミロイド沈着が観察されるが、BおよびF型のApoA-IIをもつ系統ではほとんど沈着が観察さ

れない<sup>17)</sup>。C型とB型のApoA-IIをもつマウス系統を用いた交配実験は、C型ApoA-II遺伝子 (*Apoa2<sup>c</sup>*) をもつホモおよびヘテロマウスでアミロイド沈着が観察されるが (常染色体優性)、ホモにもつマウスではヘテロの個体よりはるかに重度のアミロイド沈着が観察される。

A $\beta$ 、プリオンなど多くの種類のアミロイド蛋白質を用いて試験管内で線維形成反応を起こさせると、線維が検出されるまでのラグタイムと、その後の急速な線維形成からなるシグモイド型の曲線を示す (図1)。このようなアミロイド線維形成動態を説明する反応モデルとして、「重合核依存性重合モデル」が提唱されている<sup>18)</sup>。重合核依存性重合モデルは重合核形成反応と線維伸長反応よりなる。重合核形成は非常に遅い反応であるが、形成された重合核はseedsとして働き、アミロイド蛋白質をその末端につぎつぎと追加しながら線維が伸張していく。このような線維伸張反応は重合核形成反応よりもはるかに早い反応である。最初のラグタイムでは、遅い重合核形成反応、その後のシグモイド型の曲線は、急速な線維伸張反応が主体となる。注目すべきは、反応液に既存の重合核 (アミロイド線維) を添加すると、ラグタイムが消失してすみやかに線維形成が起こる「seeding現象」である。Seeding現象は、プリオンやA $\beta$ での線維形成反応で提唱され、プリオンでは個体での感染の基本的メカニズムと考えられているが、現在ではほとんどすべてのアミロイド蛋白質による線維形成に共通した反応モデルと考えられるようになっている。

内木らは試験管内でApoA-II蛋白質溶液にAApoAIIアミロイド線維を添加すると、急速な線維伸長反応が引き起こされることを示し、重合核依存性重合モデルに則ることを明らかにした<sup>19)</sup>。筆者らは同様な現象 (アミロイド線維をマウスに投与するとアミロイドーシスが誘発・促進される現象で伝播現象と呼ぶ) が生体でも観察されることを明らかにした<sup>20)</sup>。具体的には微量のAApoAIIアミロイド線維をC型ApoA-IIをもつマウスの静脈内 ( $> 10^{12}$ g/マウス)、腹腔内 ( $> 10^8$ g/マウス)、胃内 ( $> 10^6$ g/マウス) へ投与すると、アミロイドーシスの発症が著しく促進された。その促進効果はアミロイド線維をDNAase、RNAaseで処理しても変化しないが、6M塩酸グアニジンや蟻酸処理で線維構造を壊すと消失するなど、プリオンの伝播に類似している<sup>12)</sup>。さらに、アミロイドーシスを発症したマウスと同一ケージ内で飼育したマウスや、アミロイドーシスを発症している母マウスから生まれた仔マ

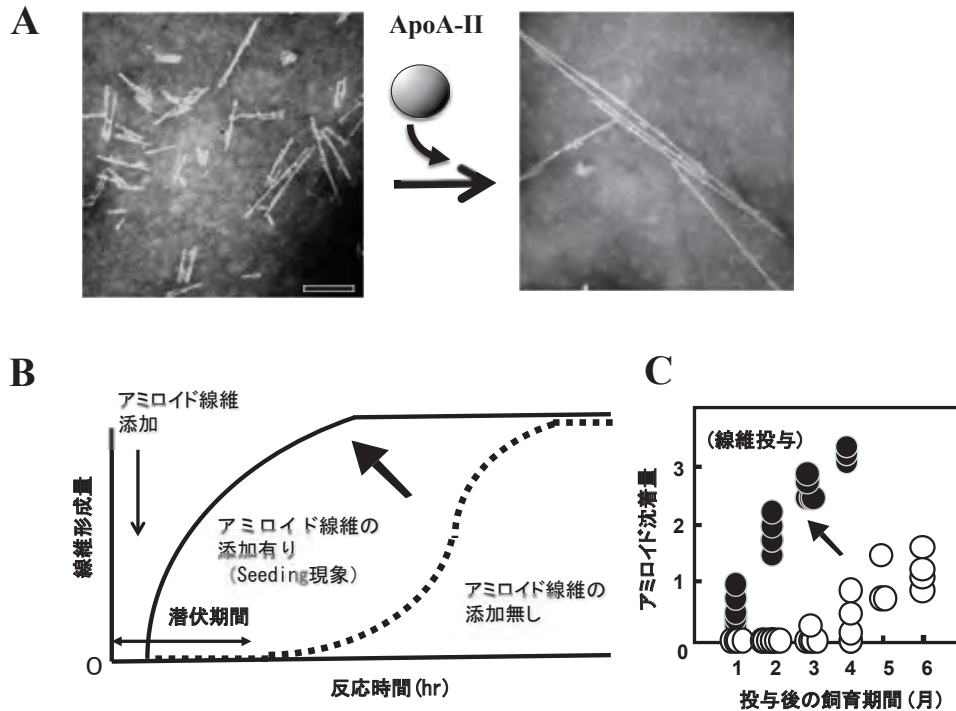


図1 重合核依存性重合モデル (Seeding現象) によるアミロイド線維形成およびアミロイドーシスの伝播

A. ソニケーションで断片化したAApoAIIアミロイド線維にApoA-II蛋白質溶液を添加すると、アミロイド線維の伸長が観察される (電子顕微鏡写真。バーは100 nm)。B. 試験管内でApoA-IIの溶液を37°Cに放置してもアミロイド線維形成は起こらないが、AApoAIIアミロイド線維を添加すると、線維形成が誘発され、ラグタイムが消失する。C. マウスでは加齢に伴いアミロイド線維の沈着がゆっくりと進行するが、AApoAIIアミロイド線維を投与すると、沈着が促進される (アミロイドーシスの伝播)。

ウスではアミロイドーシス発症が促進されることが示され、糞中や母乳中にAApoAII線維が発見された<sup>21)</sup>。さらに唾液や骨格筋中にもアミロイド線維が含まれていることが明らかになり<sup>22)</sup>、これらのアミロイド線維をマウスに投与するとアミロイドーシスが誘発された。これらの結果は、さまざまな経路によるアミロイド線維の摂取によってアミロイドーシスが伝播する可能性を強く示唆し、プリオン以外のアミロイドーシスでは初めて個体レベルでの伝播が明らかになった (図2)。さらにマウスAApoAIIアミロイドーシスでは動物種や種類の異なるアミロイド線維の投与によってもアミロイドーシスが誘発される、いわゆる「cross-seeding現象」が認められ、アミロイドーシス発症の新たなメカニズムも示唆されている<sup>23,24)</sup>。

### AAアミロイドーシスの伝播

急性期蛋白質である血清アミロイドA (SAA) は炎症に伴い血中濃度が急激に上昇し、関節リウマチ

患者などで高濃度が維持されるとアミロイド線維 (AA) を形成し、脾臓、腎臓、肝臓などの全身臓器に沈着し、障害を与える。ほとんどのSAAはHDL中に存在するが、HDLから解離したSAAがAA線維に重合して沈着すると考えられている。SAAの機能の詳細はまだ不明であるが、進化的によく保存された蛋白質で、ヒトを含む多くの動物種でAAアミロイドーシスが観察される (表1)。関節リウマチ患者のアミロイドーシス発症頻度は低い (10-25%) が、いったん沈着が始まると急速に進行することから、沈着を誘発・促進する物質 (amyloid enhancing factor ; AEF) の存在が長らく議論されてきた。マウスでは、硝酸銀水溶液やカゼインの皮下投与による急性炎症の反復惹起によるアミロイドーシスの誘発実験 (実験的AAアミロイドーシス) で、AEFの存在が古くから報告されていた。Westermarckや石原らはAEFの主要な成分はAAアミロイド線維であることを示し、AAアミロイドーシスでもプリオン類似の伝播が起ることを報告した<sup>13,25)</sup>。

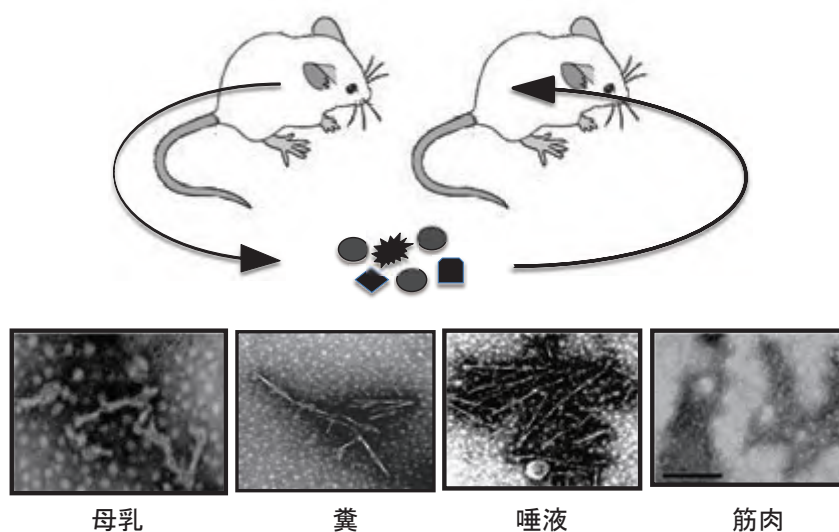


図2 マウスAApoAIIアミロイドーシスの個体間伝播

AApoAIIアミロイドーシスを発症しているマウスからアミロイド線維が糞、唾液、母乳や骨格筋などを介して体外へ排出される。ほかのマウスが摂取するとアミロイドーシスが誘発され、個体間伝播が起こると考えている。下の図は、唾液、母乳や骨格筋から抽出されたアミロイド線維の電子顕微鏡写真（バーは100 nm）。

動物園などで飼育されているチーター (*Acinonyx jubatus*) では、慢性胃腸炎を伴うAAアミロイドーシスの罹患・死亡率が急上昇していた。筆者らは飼育集団内でのAAアミロイドーシスの伝播を仮定し、アミロイドーシスを発症したチーターの糞中に、肝臓に沈着したアミロイド線維より細く、脆弱な構造をもつ、アミロイド線維が存在することを発見した。さらに、この糞中線維は肝臓沈着線維よりも短いSAA蛋白質断片から構成されており、肝臓線維と比較すると有意に強い伝播性をもつことを、マウスの実験的AAアミロイドーシスを用いて明らかにした<sup>26)</sup>。これらの結果より、体外に排出された伝播性の強い糞中アミロイド線維を、別の個体が摂取することで、AAアミロイドーシスが伝播する可能性が示された (図3)。池田らは長野県の公営屠殺場で処理された外見上健康にみえる4歳以上の高齢牛の腎臓を検索した結果、約5%の頻度でAAアミロイドの沈着を発見した<sup>27)</sup>。ウシの腎臓から精製したAAアミロイド線維は、炎症を惹起したウサギやマウスに投与すると、AAアミロイドーシスを誘発できることから、ウシAAアミロイド線維の動物種の壁をこえた伝播が可能であることが示唆された<sup>28)</sup>。さらに家禽類での自然発症やワクチン摂取によるAAアミロイドーシスの発症が報告され、AAアミロイド線維の経口投与による伝播が報告されている<sup>29)</sup>。

限られた条件のなかでは、動物の個体間でAAア

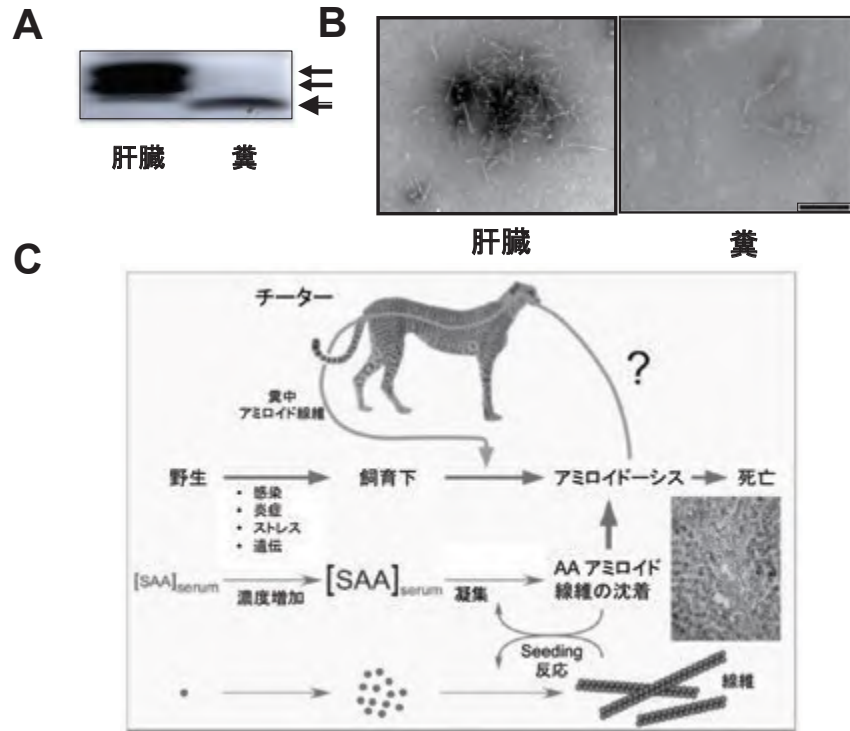
ミロイドーシスの伝播が起こる可能性が示されているが、ヒトでの伝播の可能性に関しては、明らかになっていない<sup>30)</sup>。

## おわりに

筆者らはマウスApoA-IIのN末端 (6-16) とC末端 (48-65) のペプチドが相互に作用して、重合核依存性重合モデルに従い、アミロイド線維を形成することを明らかにし<sup>31)</sup>、この試験管での線維形成解析システムを用いて得られた線維抑制ペプチドが、生体でのAApoAIIアミロイドーシスの進展を抑制することを報告した<sup>32)</sup>。これらの報告から、マウスAApoAIIアミロイドーシスは、アミロイドーシスの伝播の基本メカニズムや伝播経路、抑制方法解明のための、優れた生体および分子レベルでの、解析システムであることが分かる。

FAPのアミロイド蛋白質である変異型トランスサイレチン (V30MTTR) や、透析アミロイドーシスのアミロイド蛋白質である $\beta$ 2ミクログロブリンのトランスジェニックマウスへアミロイドーシス患者から採取したアミロイド線維を投与しても、アミロイド沈着の促進は認められていない。最近の病態学、蛋白質化学などさまざまな分野の研究によってアミロイドーシスの伝播現象の基礎的理解が進んでいるが、伝播現象が各種の全身性アミロイドーシス





Caughey B, Baron GS: Proc Natl Acad Sci USA 105: 7113-7114, 2008 を改変

図3 チーター AAアミロイドーシスの伝播

A. アミロイドーシスを発症しているチーターの糞中AAアミロイド線維は、肝臓沈着線維よりも短いSAA蛋白質断片からなる（抗チーターAA抗体を用いたWestern blot像）。B. 糞中AAアミロイド線維はより細く、短い線維が観察される（電子顕微鏡写真。バーは100 nm）。C. 飼育下チーターではストレスや胃炎などの炎症によりSAA濃度が慢性的に上昇する。ある個体でAAアミロイドーシスが発症すると糞中にアミロイド線維が排出され、別の個体が摂取することで集団内に伝播すると考えられる。（Caughey B and Baron GS. Proc Natl Acad Sci USA 105: 7113-7114, 2008を改変）

や蛋白質の凝集が原因の神経変性疾患患者での発症や進行に及ぼす影響については、まだはっきりとした疫学的な証拠はなく、不明な点が多い。動物モデルから得られた知見を中心として全身性アミロイドーシスにおける伝播やそのメカニズム、さらにはその治療法に関する研究の発展が望まれる。

### 文献

- 1) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al: Evidence for human transmission of amyloid- $\beta$  pathology and cerebral amyloid angiopathy. Nature 525: 247-250, 2015.
- 2) Jucker M, Walker LC: Neurodegeneration: Amyloid- $\beta$  pathology induced in humans. Nature 525: 193-194, 2015.
- 3) Abbott A: Autopsies reveal signs of Alzheimer's in growth-hormone patients. Nature 525:165-166, 2015.
- 4) Eisele YS, Obermüller U, Heilbronner G, et al: Peripherally applied A $\beta$ -containing inoculates induce cerebral  $\beta$ -amyloidosis. Science 330: 980-982, 2010.
- 5) Jucker M, Walker LC: Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. Nature 501: 45-51, 2013.
- 6) Baker HF, Ridley RM, Duchon LW, et al: Evidence for the experimental transmission of cerebral  $\beta$ -amyloidosis to primates. Int J Exp Pathol 74: 441-454, 1993.
- 7) Irwin DJ, Abrams JY, Schonberger LB, et al: Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. JAMA Neurol 70: 462-468, 2013.
- 8) Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis.

- The  $\beta$ -fibrilloses (first of two parts) . *N Engl J Med* 302: 1283-1292, 1980; The  $\beta$ -fibrilloses (second of two parts) . *N Engl J Med* 302:1333-1343, 1980.
- 9) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al: Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 21: 221-224, 2014.
  - 10) Gajdusek DC: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197: 943-960, 1977.
  - 11) Prusiner SB: Some speculations about prions, amyloid, and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 310: 661-663, 1984.
  - 12) Xing Y, Nakamura A, Chiba T, et al: Transmission of mouse senile amyloidosis. *Lab Invest* 81: 493-499, 2001.
  - 13) Lundmark K, Westermark GT, Nyström S, et al: Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 6979-6984, 2002.
  - 14) Prusiner SB: Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annu Rev Genet* 47: 601-623, 2013.
  - 15) Fernández-Borges N, Eraña H, Venegas V, et al: Animal models for prion-like diseases. *Virus Res* 207: 5-24, 2015.
  - 16) Higuchi K, Yonezu T, Kogishi K, et al: Purification and characterization of a senile amyloid-related antigenic substance (apoSASSAM) from mouse serum. apoSASSAM is an apoA-II apolipoprotein of mouse high density lipoproteins. *J Biol Chem* 261: 12834-12840, 1986.
  - 17) Kitagawa K, Wang J, Mastushita T, et al: Polymorphisms of mouse apolipoprotein A-II: seven alleles found among 41 inbred strains of mice. *Amyloid* 10: 207-214, 2003.
  - 18) Naiki H, Nagai Y: Molecular pathogenesis of protein misfolding diseases: pathological molecular environments versus quality control systems against misfolded proteins. *J Biochem* 14: 751-756, 2009.
  - 19) Naiki H, Higuchi K, Nakakuki K, et al: Kinetic analysis of amyloid fibril polymerization in vitro. *Lab Invest* 65: 104-110, 1991.
  - 20) Higuchi K, Kogishi K, Wang J, et al: Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation-dependent. *Lab. Invest* 78: 1535-1542, 1998.
  - 21) Korenaga T, Yan J, Sawashita J, et al: Transmission of amyloidosis in offspring of mice with AApoAII amyloidosis. *Am J Pathol* 168: 898-906, 2006.
  - 22) Qian J, Yan J, Ge F, et al: Mouse senile amyloid fibrils deposited in skeletal muscle exhibit amyloidosis-enhancing activity. *PLoS Pathog* 6: e1000914, 2010.
  - 23) Fu X, Korenaga T, Fu L, et al: Induction of AApoAII amyloidosis by various heterogeneous amyloid fibrils. *FEBS Lett* 563: 179-184, 2004.
  - 24) Yan J, Fu X, Ge F, et al: Cross-seeding and cross-competition in mouse apolipoprotein A-II amyloid fibrils and protein A amyloid fibrils. *Am J Pathol* 171: 172-180, 2007.
  - 25) Cui D, Kawano H, Takahashi M, et al: Acceleration of murine AA amyloidosis by oral administration of amyloid fibrils extracted from different species. *Pathol Int* 52: 40-45, 2002.
  - 26) Zhang B, Une Y, Fu X, et al: Fecal transmission of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 7263-7268, 2008.
  - 27) Tojo K, Tokuda T, Hoshii Y, et al: Unexpectedly high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan. *Amyloid* 12: 103-108, 2005.
  - 28) Murakami T, Inoshima Y, Watanabe K, et al: Pathogenesis of experimental amyloid protein A amyloidosis in sore hocks-affected rabbits. *Amyloid* 18: 112-118, 2011.
  - 29) Murakami T, Ishiguro N, Higuchi K: Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. *Vet Pathol* 51: 363-371, 2014.
  - 30) Westermark GT and Westermark: Prion-like aggregates: infectious agents in human disease. *Trends Mol Med* 16: 501-507, 2010.
  - 31) Sawashita J, Kametani F, Hasegawa K, et al: Amyloid fibrils formed by selective N-, C-terminal sequences of mouse apolipoprotein A-II. *Biochim Biophys Acta* 1794: 1517-1529, 2009.
  - 32) Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, et al: C-terminal sequence of amyloid-resistant type F apolipoprotein A-II inhibits amyloid fibril formation of apolipoprotein A-II in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 112: E836-E845, 2015.

## Animal models for transmission of amyloidosis

Keiichi Higuchi

More than 30 amyloidoses have been identified including 1) various systematic amyloidosis such as familial amyloid polyneuropathy and reactive amyloid A (AA) amyloidosis, and 2) localized amyloidoses such as the prion diseases and Alzheimer's disease. In mice, apolipoprotein A-II (ApoA-II) in serum high density lipoproteins (HDL) forms amyloid fibrils (AApoAII) in age-associated systemic amyloidosis (AApoAII amyloidosis) in mice. AA amyloidosis associated with chronic inflammation, is generally recognized as the predominant form of systemic amyloidosis that occurs in human, mice, cheetah and domestic animals. AApoAII and AA amyloidoses are characterized by the systemic deposition of extracellular fibrils composed of ApoA-II or serum amyloid A (SAA) in respectively. AApoAII and AA amyloidosis occurs sporadically associated with aging (AApoAII amyloidosis) and chronic inflammation (AA amyloidosis). However, intriguing recent data suggest that both amyloidoses could be transmitted by prion-like transmission (infection) process through a seeding-nucleation mechanism. In these amyloidoses, AApoAII and AA amyloid fibrils induces the conformational change of native ApoA-II and SAA to the amyloid fibrils and causes diseases in the affected individuals. The propagation of amyloidosis among animals probably occurred by consumption of AApoAII fibrils found in feces, milk and saliva excreted from affected mice and AA fibrils in feces in captive cheetahs.

The concept of transmission via self-propagating protein structures is considered to be important for understanding the pathogenesis of protein-misfolding diseases, including amyloidoses.

**Key Words:** amyloidosis, transmission, animal models, ApoA-II, SAA

## 神経変性疾患における異常タンパク質の伝播

長谷川成人

**【要旨】** アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など、主要な神経変性疾患に認められる細胞内異常蛋白質病変が、プリオン病における異常プリオンと同様の機序で形成、伝播する可能性が提唱され、その検証が進んでいる。プリオンという言葉がもつ「感染性」については議論があるが、病変の脳内伝播という現象は実験的に証明され、これまで謎であり、ほとんど議論されてこなかった回路選択的変性や病態進行の理由がこの考えで容易に説明できる可能性がある。病態メカニズムの解明だけでなく、治療という観点からも重要な意味をもち、今後、病原蛋白質伝播を再現する細胞やマウスモデルを用いて薬剤評価を行うことで、新規の神経変性疾患治療薬が開発されることが期待される。

**Key Words:** プリオン、タウ、 $\alpha$ シヌクレイン、TDP-43、アミロイド

### はじめに

Stanley Ben Prusiner博士が、クロイツフェルト・ヤコブ病や牛海綿状脳症の感染、伝播の原因物質として、「プリオン」というタンパク質感染性因子を意味する新しい概念を導入し、その検証と功績が認められて1997年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。1982年の仮説の提唱から33年、ノーベル賞受賞からも18年が経過する。プリオン仮説は、発表当初はもちろんのこと、ノーベル賞受賞後も、反論する研究者から検証が不十分と強い批判を受けてきた。その後、実験的証拠の蓄積もあるが、BSE対策が実って感染牛が徐々に減少し、食肉の危険性も低下していったことで、プリオン説に異議を唱える研究者も目立たなくなった。今、多くの神経変性疾患の発症、進行機序がこのプリオン説で説明できるという新しい考えが検証されつつあり、大きな注目を集めている。本稿では、研究が最も進んでいる $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$ Syn)を中心に、タウ、TDP-43のプリオン様性質について、筆者らが行った実験結果を中心に概説し、この考えの重要性を議論したい。

### 神経変性疾患における細胞内異常蛋白病変

多くの神経変性疾患には、その病気を特徴づける

病理構造物が認められ、疾患の神経病理学的分類の基盤となっている。1980年代からそれら病理構造物の構成蛋白質が解明されるようになり、アルツハイマー病(AD)の神経原線維変化の構成分子としてタウが、パーキンソン病(PD)やレビー小体型認知症(DLB)のレビー小体の構成分子として $\alpha$ Synが、そして筋萎縮性側索硬化症(ALS)のステイン様封入体や前頭側頭葉変性症のユビキチン陽性封入体の構成成分としてTDP-43が同定されてきた。重要なことに、これらの細胞内異常蛋白質病変の分布や広がりや細胞脱落の部位とある程度一致していること、また病気のステージ分類に使われるほど、病態進行や、臨床症状と強く相関することが示されている。ADのタウの蓄積は、海馬傍回からはじまり、徐々に辺縁系に広がり、さらに皮質連合野に広がること、その広がりや認知症の程度が関係することがBraakらの多数例の患者の神経病理解析によって示されている<sup>1)</sup>。またPD、DLBでは、延髄や嗅球などから $\alpha$ Syn蓄積病変が始まり、それが上行性に進行し、中脳、大脳新皮質に広がること、Braakらや、村山、齊藤らのグループの詳細な解析によって示されている<sup>2,3)</sup>。剖検脳の解析は、一人の患者の脳で起こる変化を経時的にみることはできないが、多数の患者の剖検になった時点での神経病理から、病変がどのように始まり、どのように進んだかある程

度推測することが可能である。

### どのような形態、構造で蓄積するか？

タウ、 $\alpha$  Syn、TDP-43などの異常蛋白病変は、タンパク質が細胞内に無構造、無秩序に溜まるというものではなく、規則正しい、線維構造をとって蓄積する。タウは微小管結合蛋白質の一種であり細胞骨格蛋白質、 $\alpha$  Synはシナプス関連蛋白質、TDP-43は核に局在するRNA結合蛋白質の一種というように、それぞれの病変構成蛋白質の種類や機能は異なるものの、リン酸化やユビキチン化を受けていることなど、いくつか共通の特徴を有している。なかでも最も重要な特徴と考えられるのが、線維形態をとって蓄積している点であり、その線維はアミロイド様の構造、性質を有している点である。タウ、 $\alpha$  Synについては、その線維がクロス $\beta$ 構造を有していることがX線回折によって示されている<sup>4,5)</sup>。また、TDP-43については、患者脳に蓄積する病変がチオフラビン陽性を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。すなわち、構造上は細胞外のA $\beta$ 、異常プリオン、トランスサイレチンなどのアミロイドと同じ異常構造をもつ。「アミロイド」という用語は、定義上、細胞外のものに使うことから、細胞内ものは「アミロイド様」という言葉が使われている。

細胞内の異常蛋白質、すなわちアミロイド様構造を有する線維化分子、あるいは巨大分子が、どのように細胞間を伝わって広がるのかという未解決の問題はあるものの、この考えを導入すると、「なぜ特定の神経だけが変性するのか？」「どうして病気が進行するのか？」など、これまで謎であった神経疾患の本質的、中心的な疑問が説明できるだけでなく、治療の観点からも重要な意味をもつ。私は今から10年ほど前に、この細胞内の異常タンパク質病変がプリオンと同じような性質を獲得し、正常分子を異常型に変換して増殖、さらにそれが細胞間を伝播して広がることで病変が拡大すると思えば、病気の進行が説明できると考えた。すなわち、最初にどのような異常分子（種類）が、どのような形（構造）で、どの神経細胞あるいはグリア細胞（場所の違い）に形成されるかにより、病理、病型、臨床像が決まると考えると、神経疾患の部位選択性や特異性の説明がつくと考えたのである。

### 仮説の検証実験

タウ、 $\alpha$  Syn、TDP-43のいずれも、主要な神経

疾患の原因になる重要な分子であり、それぞれについて伝播の検証が進んでいるが、最も研究が進んでいる $\alpha$  Synを中心に紹介する。 $\alpha$  Synは140アミノ酸からなる比較的小さな蛋白質であり、構造的には明瞭な構造をとらないnatively unfolded proteinの一種とされている。シナプスへ前末端に局在し、シナプス関連の機能が示唆されていたが、1997年に家族性パーキンソン病（PD）の家系にミスセンス変異が発見<sup>7)</sup>されたことをきっかけに、PDの特徴的病理構造物、レビー小体の構成蛋白であることが判明<sup>8)</sup>し、PDの原因蛋白として有名になった。これまでに発症と連鎖するミスセンス変異6種類に加え、 $\alpha$  Syn遺伝子（SNCA）の重複が報告され、その構造異常、および過剰発現がPDの原因になることが示されている。患者脳に蓄積する $\alpha$  Synは線維構造をとって蓄積<sup>9)</sup>し、リン酸化やユビキチン化を受けている<sup>10,11)</sup>。

#### 1. 試験管モデルでの検証

$\alpha$  Synは大腸菌で大量に発現し、その熱安定性を利用して簡単に精製できるうえ、ある程度の濃度（数mg/mL）で振とうしておく、容易に線維化してアミロイド様線維を形成する。このような精製リコンビナント蛋白、および線維化した異常型蛋白の容易な調製が研究をはやめた理由である。プリオンの感染実験で最も検証が困難な点は「本当に蛋白質だけで感染が起こるか」という点であるが、プリオンが精製困難な膜蛋白であるためにむずかしかったと考えられる。

正常型（可溶性） $\alpha$  Synに極少量の異常型（線維化） $\alpha$  Synを混ぜると、短時間で正常型は異常型に変換される。これは線維化した $\alpha$  Synに正常型 $\alpha$  Synが相互作用することで、核（シード）依存的に線維の伸長が起こる現象であるが、正常型が異常型と接触することで異常化、増殖するという意味で、まさに試験管内のプリオン現象である。PDの発症と連鎖するA30P変異を導入した $\alpha$  Synは断片化しやすい線維を形成するが、野生型 $\alpha$  SynにA30P変異 $\alpha$  Syn線維を少量添加すると、野生型であるにもかかわらず、断片化しやすいA30P型の線維を形成する<sup>12)</sup>。この結果は、添加した重合核を鋳型にするように、異常構造の伝播が起こることを意味する。

#### 2. 細胞モデルでの検証

培養細胞に $\alpha$  Synを過剰発現しても、レビー小体様の凝集体は形成されない。ところが、ここに試験管のなかで線維化した $\alpha$  Synをトランスフェクショ

ンのように細胞内に導入すると、1～2日で多数のレビー小体様の封入体が形成され、患者脳にみられる病理と区別がつかないものが培養細胞内で再現される<sup>13)</sup>。細胞内で蓄積した  $\alpha$  Syn はリン酸化、ユビキチン化され、チオフラビン陽性を示し、電子顕微鏡観察でもアミロイド様線維構造が確認される。さらに、凝集体の形成細胞においては、微弱ながら細胞変性のシグナルも検出され、それはユビキチンプロテアソーム系の障害と関係があることが示された。

### 3. マウスでの検証

試験管内、培養細胞内に続き、マウスの脳内で同様の現象が起こるかどうかを確認するため、野生型マウスの脳に線維化  $\alpha$  Syn を接種するという単純な実験を行った。純度95%以上に精製したヒト  $\alpha$  Syn を、そのまま、あるいは線維化したあとに、マウスの中脳黒質に接種した。その結果、正常（可溶性） $\alpha$  Syn を接種したマウスでは何の変化もみられなかったが、線維化  $\alpha$  Syn を接種したマウスでは、リン酸化  $\alpha$  Syn の蓄積病変の出現を認めた<sup>14)</sup>。病変がいつごろから、どのように形成されるか、またそれは内在性の  $\alpha$  Syn が蓄積したものかを調べるため、接種後すぐ（0日）と、7日、30日、90日後にマウスの脳を取り出し、生化学解析を行った。その結果、接種した線維化ヒト  $\alpha$  Syn は7日ではほぼ分解、消失するが、その後90日でマウス内在性  $\alpha$  Syn がリン酸化されて蓄積してくることが判明した<sup>14)</sup>。この結果は、マウスの脳内においても、接種したヒト異常型  $\alpha$  Syn がマウスの正常型  $\alpha$  Syn を異常型に変換、蓄積させたことを意味する。 $\alpha$  Syn ノックアウトマウスでこのような現象が起こらないことから、まさに  $\alpha$  Syn のプリオン様脳内伝播が証明されたといえる。 $\alpha$  Syn 線維の接種部位を、黒質、線条体、嗅内野と変更してみると、それぞれ病変が出現する部位はまったく異なり、時間経過とともに接種部位から遠く離れた部位や非接種部位である左半球にまで広がること、その病変の広がりには線維連絡を介した広がりであることが観察された<sup>15)</sup>。実際の患者脳に形成された異常型  $\alpha$  Syn も同様のプリオン様性質を有しているのかも検討した。DLB患者脳不溶性画分を調製し、野生型マウスの脳に接種したところ、リコンビナント蛋白線維ほど頻度は高くなかったが、リン酸化  $\alpha$  Syn 病変を引き起こすことが確認された<sup>13)</sup>。この結果は、実際の患者脳に蓄積する異常型  $\alpha$  Syn もプリオン様性質を有していることを示し、患者脳において同様の機構で病変が広がることを強く

示唆する。

### TDP-43についての検証

若年性認知症の一種である前頭側頭葉変性症やALSのユビキチン陽性構造物の構成蛋白質TDP-43についても同様の性質があるかどうか細胞モデルで検討した。TDP-43は核に局在する核蛋白質の一種であるが、患者脳、脊髄では異常リン酸化、ユビキチン化を受け、多くは細胞質内封入体として蓄積する。その超微形態は直径約15nmのアミロイド様線維構造が観察されている<sup>16)</sup>。患者剖検脳から、不溶性画分を調製し、そこに含まれる線維化した異常型TDP-43を培養細胞に導入すると、本来核に局在する正常TDP-43は細胞質で凝集体を形成し、リン酸化やユビキチン化を受けて蓄積する現象が観察された<sup>17)</sup>。TDP-43が蓄積する疾患はFTDやALSのほか、さまざまな神経疾患にも蓄積し、その病変の形態学的特徴から少なくとも3タイプ（type A～C）あると報告されている<sup>16)</sup>。またその病型の違いは生化学的にも異常型TDP-43断片のバンドのパターンの違いとして検出できる。そこで、異なる病型の疾患から調製した異常型TDP-43を、培養細胞に導入し、細胞内でも同じような異常型TDP-43が形成されるかどうかを検討した。その結果、外から導入した異常TDP-43の特徴を受け継ぐように、培養細胞のなかの正常TDP-43が異常な形に変換されることが示された<sup>17)</sup>。この結果は、導入した患者脳由来の異常型TDP-43が鋳型のように働いて、異常構造が蛋白質間で伝播したことを強く示唆する。プリオン病にはウイルスなどと同様に性質が異なる「株（strain）」が知られており、株（すなわち異常プリオンの構造の違い）により、病理や潜伏期間などが異なることが示されているが、同様の現象がほかの蛋白質にもみられることを意味する。残念ながら、マウス脳内でTDP-43の伝播はまだ成功していない。

### タウについての検証

タウが蓄積する疾患もさまざまな病型をとることが知られているが、同様の概念で説明可能と考えられる。タウは微小管結合蛋白質の一種であり、mRNAスプライシングにより、大人のヒト脳では6種類のアイソフォームが発現する。微小管との結合にかかわる繰り返し配列の数で3Rタウと4Rタウに大別されるが、疾患によって、タウの病理、蓄積タウのアイソフォームや生化学的特徴が異なることが知られている。われわれはさまざまなタウオパチー

患者脳に蓄積する異常型タウの詳細な解析を行い、タウのC末端領域に対する抗体を用いるとタウのC末端断片のバンドパターンが疾患によって異なることを見出した<sup>18, 19)</sup>。またトリプシン耐性バンドを観察するとその違いがより明確になることも明らかにした<sup>19)</sup>。プリオン病の病型がProteinase K 耐性バンドパターンの違いにより分類されていることとよく似ている。すなわち、タウの場合も、患者脳に蓄積する異常型タウのアイソフォームと構造の違いの組み合わせにより、病態、病型が形成されていると考えられる。患者剖検脳の脳乳剤をヒトタウ過剰発現マウスの脳に接種すると、接種試料の調製元の患者の疾患病型に近い病変がマウスの脳で再現されたという報告もなされている<sup>20)</sup>。

### 細胞内異常型蛋白質の細胞間伝播メカニズム

細胞内の異常分子がどのようにして細胞間を伝わるのか、その機構については、エクソサイトーシスで放出されエンドサイトーシスにより取り込まれる、トネリングナノチューブを介して伝わるなど、いくつかのメカニズムが想定されているが、まったく不明である。われわれは最近、その一つの経路として、異常型タウの取り込みや蓄積にADの原因蛋白質であるアミロイド前駆体蛋白 (APP) がかわっている可能性を見出した<sup>21)</sup>。培養細胞に線維化タウを添加しても、導入補助薬を添加しない場合は、ほとんど細胞にとりこまれず、細胞内でタウの蓄積も起こらない。ところが、APPを細胞に過剰発現させ、そこに線維化タウを添加すると細胞内でタウの蓄積が観察された。そこで、APPが異常型タウのリセプターのように働いている可能性を考え、より詳しく検討した。その結果、APP発現細胞に線維化タウを添加すると、線維化タウがAPPと共局在するように細胞の周囲に結合し、その後、時間経過とともに、細胞内にリン酸化タウの蓄積が起こることが示された。外から添加した線維化タウと細胞のなかで形成される線維化タウを区別するため、タグ付きのタウを細胞に発現し、超微細形態と生化学解析で確認した<sup>21)</sup>。APPの細胞外領域を欠損させた変異体を発現させるとタウの蓄積がみられなくなることから、異常型タウとAPPの結合、その取り込みにはAPPの細胞外領域がかかわっている可能性が高い。以上の結果は、ADの原因遺伝子であるAPPが異常型タウのリセプターとして働き、タウ蓄積やその伝播を促進している可能性を示唆する。APPは、そこから切り出されて生じるA $\beta$ との

関係で、発症機序の議論がなされることがほとんどであるが、A $\beta$ とは関係なく、神経変性に直接かわるタウの病変促進因子としての側面をもつ可能性も十分にある。A $\beta$ 病変とタウ病変の関係は古くから議論されているが、その関係は不明である。最近、Braakらはタウ病変がA $\beta$ 病変に先立って30代くらいから始まっていること、タウ病変がなくてA $\beta$ 病変だけ存在する症例はないことなどを理由に、タウ病変を有する神経細胞からA $\beta$ が放出されるのではないかという仮説を提唱し、A $\beta$ よりもタウが先に起こる可能性を報告している<sup>22)</sup>。

### おわりに

最近、ヒト死後脳の下垂体由来の成長ホルモン治療 (1985年に中止) を受けてCJDを発症した患者脳の解析がNature誌に報告された。36～51歳の8人中、4人に中程度から重度の灰白質および血管のA $\beta$ 病変が認められ、同様の年齢幅のプリオン病の患者116人に、A $\beta$ 病変はほとんどみられないことから、感染成長ホルモン投与で発症したCJD患者で、A $\beta$ 病変の医原性伝播もあることを示唆した<sup>23)</sup>。プリオン病と同じようにアルツハイマー病が感染する可能性を示唆した点でセンセーショナルであるが、A $\beta$ 病変についてのみの解析であり、今後、タウの病理についても検討が必要と思われる。

### 文献

- 1) Braak H & Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathol* 82:239-259, 1991.
- 2) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197-211, 2003.
- 3) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al: Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:644-654, 2003.
- 4) Berriman J, Serpell LC, Oberg KA, et al: Tau filaments from human brain and from in vitro assembly of recombinant protein show cross-beta structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 9034-9038, 2003.
- 5) Serpell LC, Berriman J, Jakes R, et al: Fiber diffraction of synthetic alpha-synuclein filaments shows amyloid-like cross-beta conformation. *Proc*

- Natl Acad Sci USA 97: 4897-4902, 2000.
- 6) Bigio EH, Wu JY, Deng HX, et al: Inclusions in frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 proteinopathy (FTLD-TDP) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but not FTLD with FUS proteinopathy (FTLD-FUS), have properties of amyloid. *Acta Neuropathol* 125: 463-465, 2013.
  - 7) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045-2047, 1997.
  - 8) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839-840, 1997.
  - 9) Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al: alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 6469-6473, 1998.
  - 10) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al: alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 4:160-164, 2002.
  - 11) Hasegawa M, Fujiwara H, Nonaka T, et al: Phosphorylated alpha-synuclein is ubiquitinated in alpha-synucleinopathy lesions. *J Biol Chem* 277:49071-49076, 2002.
  - 12) Yonetani M, Nonaka T, Masuda M, et al: Conversion of wild-type alpha-synuclein into mutant-type fibrils and its propagation in the presence of A30P mutant. *J Biol Chem* 284: 7940-7950, 2009.
  - 13) Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, et al: Seeded aggregation and toxicity of alpha-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem* 285:34885-34898, 2010.
  - 14) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al: Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 136:1128-1138, 2013.
  - 15) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al: Pathological alpha-synuclein propagates through neural networks. *Acta Neuropathol Commun* 2:88, 2014.
  - 16) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al: Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 64:60-70, 2008.
  - 17) Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, et al: Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep* 4:124-134, 2013.
  - 18) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al: Identification of amino-terminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 55:72-79, 2004.
  - 19) Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, et al: Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 131:267-280, 2016.
  - 20) Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, et al: Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9535-9540, 2013.
  - 21) Takahashi M, Miyata H, Kametani F, et al: Extracellular association of APP and tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. *Acta Neuropathol* 129:895-907, 2015.
  - 22) Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, et al: Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid-beta changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta neuropathol* 126:631-641, 2013.
  - 23) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al: Evidence for human transmission of amyloid- $\beta$  pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 525:247-250, 2015.



## 進行性多巣性白質脳症の診断と治療

松嶋 聡、関島良樹、池田修一

【要旨】 進行性多巣性白質脳症はJCウイルスの中枢神経系への感染により引き起される脱髄疾患である。HIV感染症や血液疾患、膠原病など細胞性免疫低下をきたしうる疾患を背景に発症することが多い。診断に際しては髄液中のJCウイルスDNA検査が有用であるが、陰性であっても本症の否定はできず、積極的な生検が診断につながることもある。本症は、根本的な治療法が確立されておらず、予後は一般に不良である。いくつかの有効性が期待される薬剤もあるが、まれな疾患の特性上、大規模な介入試験の施行は困難であり、個々の症例報告を詳細に検討し、知見を積み上げていく必要がある。

**Key Words:** 進行性多巣性白質脳症、JCウイルス

### はじめに

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML）はJCウイルス（JCV）が中枢神経系に感染することで引き起こされる疾患である<sup>1)</sup>。感染先は脳のオリゴデンドロサイトであり、おもに大脳白質を主座として脳内のさまざまな部位に脱髄病変（=白質脳症）を呈すること、そして、根治療法がなく進行性の経過をたどる、といった病名の由来たる特徴がある。本稿では、PMLの基礎疾患、臨床症状と診断、そして治療法について基礎的な内容を概説する。

### PMLの基礎疾患

ヒトにおけるJCVの感染自体は特段珍しいものではなく、健常者の70%以上にJCVに対する抗体が認められる<sup>1)</sup>。PMLの詳細な発症機序は完全に解明されていないが、潜伏感染しているJCVが細胞性免疫の低下を機に再活性化され、中枢神経系への感染力を獲得すると考えられている<sup>1)</sup>。そのため、PML発症者では、細胞性免疫低下の原因となる基礎疾患を検討することが重要である。わが国と米国におけるPMLの基礎疾患の構成を図1に示す<sup>1,3)</sup>。米国ではHIV感染症が圧倒的に多く、PMLの基礎疾患の80%

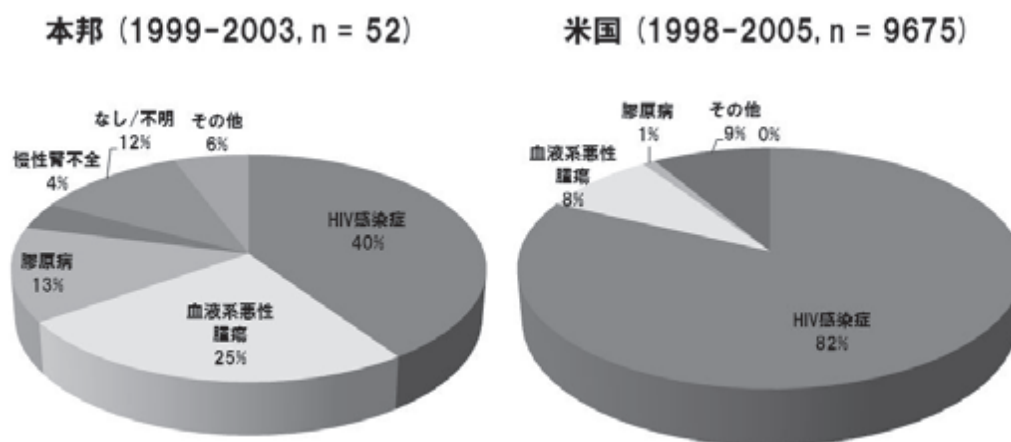


図1 わが国と米国におけるPML発症者がもつ基礎疾患の構成比

以上を占めている。わが国でもHIV感染症は基礎疾患として最多であるが、その割合は米国にくらべ低く約40%である。一方、わが国では血液系悪性腫瘍と膠原病の割合が相対的に高いことが特徴である。これらの疾患では、治療に使用される生物学的製剤や免疫抑制剤・抗がん剤による細胞性免疫の低下がPML発症の原因となっている。また近年では、多発性硬化症の治療薬として用いられるnatalizumabに起因するPMLも増加している<sup>3)</sup>。

## PMLの臨床症状

本症は白質病変が多巣性に発生するため、初発症状はさまざまである。具体的には、四肢の麻痺、認知機能障害、視力障害など脳神経症状に加えて小脳失調や頭痛や感覚障害など多彩な症状を呈しうる<sup>1)</sup>。近年問題となっているnatalizumabに関連したPMLでは、基礎疾患である多発性硬化症のフォローアップ目的で頭部MRI検査が定期的に行われることが多く、このためMRI実施時に無症候のPMLが発見される場合がある<sup>3)</sup>。

## PMLの診断

わが国では、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によるPML診断基準が提唱されている(表1)。PMLによる白質病変はMRI T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈し、白質病変が浮腫あるいはmass effectを伴わず造影効果を呈することが少ないという点の特徴である<sup>1,3)</sup>。病変は脳室周囲白質や大脳皮質下白質に好発し、3cm以上の大きな病変となることが多い。しかし、3cm以下の小病変や脳幹や小脳のテント下病変を有するPML症例も少なからず存在しており、本症の脳病変の分布や大きさは多彩であることに留意する必要がある<sup>1,3)</sup>。このようなMRI画像所見の特徴から、PMLの鑑別診断として特に重要となるのは、悪性リンパ腫、多発性硬化症、HIV脳症である。前述のとおり、これらの疾患はPMLの基礎疾患となることもあり、本症の確定診断には疾患特異的な検査を実施する必要がある。

脳生検にて得られる病理所見による診断が確実であるのはいうまでもないが、より侵襲性が低い検査で有用なものの1つに髄液中のJCV DNA遺伝子検査がある。その感度は約80%、特異度は約99%であり<sup>1)</sup>、特異度の高さから確定診断のための検査としては非常に有用である。他方、仮に髄液中のJCV

表1 PML診断基準

Definite: 以下の項目を満たす
● 剖検または生検で脳に特徴的病理所見とJCV感染を証明する
Probable: 以下の項目をすべて満たす
1. 成人発症の亜急性、進行性の脳症
2. 脳MRIで浮腫を伴わない白質病変を認める
3. ほかの疾患を除外できる
4. 脳脊髄液検査にてJCウイルスのDNAが検出される
Possible: Probableの項目で4以外の3つの項目を満たす

DNA遺伝子検査が陰性であってもPMLを除外するには十分とはいえ、病歴や画像検査等からPMLが強く疑われる場合には、積極的な脳生検の施行が望まれる。

## PMLの治療と予後

本症の治療方針はHIV感染症があるか(HIV-PML)、ないか(non HIV-PML)によって大きく異なる。HIV-PMLの場合にはHIV感染症の標準治療であるART(Anti-Retroviral Therapy)を施行することが生命予後改善につながることを示されている<sup>1)</sup>。一方、non HIV-PMLでは、細胞性免疫低下の原因となっている原因薬剤の減量・中止が予後改善につながるが<sup>1)</sup>、一方で治療薬の減量・中止は基礎疾患の増悪を惹起する可能性もあるため慎重な検討が求められる。

そのほかの治療薬としてmefloquineやmirtazapineなどを用いた報告がある。Mefloquineについては、*in vitro*での有効性についての報告<sup>4)</sup>のあと、症例報告レベルで有効性を指摘したものもある一方、HIV-PML、non HIV-PMLいずれも含む40名弱の検討で、投与によって髄液中のJCV DNA量の軽減は得られず、明確な効果は否定的という報告もある<sup>5)</sup>。HIV-PML、non HIV-PMLいずれも生命予後はきわめて不良であり、特にnon HIV-PMLについては厳しく、生存中央値は3ヵ月程度とされる<sup>1,6)</sup>。一方、前述したように、natalizumabに関連したPMLでは脳MRI実施時に無症候のPMLが発見される場合がある<sup>3)</sup>。無症候の段階でPMLの治療が開始された場合には、生命予後が比較的良好であることが報告されており<sup>3)</sup>、早期診断・治療による予後改善が期待

できる。筆者らの施設においても、全身性エリテマトーデスを基礎疾患とし、早期診断に基づいて可及的すみやかな経口副腎ステロイド剤と免疫抑制剤の減量とともに、mefloquineとmirtazapineの内服を開始して、発症から1年半以上ADLを保ったまま生存しているnon HIV-PMLの1例を経験している。

### おわりに

本稿ではPMLの概略とともに、診断と治療について非常に基礎的な部分に限って述べた。確立された治療法はいまだ存在しない予後不良の疾患であるうえに、疾患自体の稀少性から大規模な介入試験を行うことは非常に困難でもある。それゆえに、それぞれの症例において経過を詳細に検討することに大きな意味がある。本疾患についての認知度を高め、少しでも多くの知見を集積していくことがより有効な治療の確立につながっていくと考えられる。

### 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班: 進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML）診療ガイドライン 2013, 2013.
- 2) 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.
- 3) Carruthers RL, Berger J: Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord* 3:419-430, 2014.
- 4) Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al: Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 53:1840-1849, 2009.
- 5) Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al: A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 19:351-358, 2013.
- 6) Koralnik IJ: Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 60:162-173, 2006.

## 神経梅毒の臨床的多様性

佐藤 俊一

【要旨】神経梅毒は、髄液検査で細胞数あるいは蛋白が増多して髄液梅毒反応陽性であれば診断できるため、鑑別にあげることができれば診断は比較的容易である。しかし血清梅毒反応が陽性でも症状との関連について見過ごされて無治療のまま放置されたり、不十分な抗生剤治療の結果、不顕性感染のまま非典型的な症状で発症する場合がありますので注意が必要である。当科では1984年以降神経梅毒18名に対して入院治療を行った（男性16名、女性2名）。患者数は近年増加傾向がみられ、診断時の年齢は31歳から85歳と多岐にわたっていた。HIV感染の合併が近年強調されているが、当院での合併例は0名であった。梅毒は、末梢神経、脊髄、脳、脳神経、髄膜血管など神経系のあらゆる部位に感染し、数日から10年以上までさまざまな経過で症状を引き起こすため臨床症状は非常に多彩である。診断・早期治療のため、積極的に鑑別にあげることが必要である。

**Key Words:** 神経梅毒、脳梗塞、失語症、脊髄癆、Bell麻痺

### はじめに

神経梅毒は、*Treponema Pallidum*による神経感染症である。*Treponema Pallidum*は全長およそ10  $\mu\text{m}$ の運動活発な、らせん型の細菌であり中枢神経への浸潤は高頻度である。世代時間は30時間以上と長く非増殖期間では高濃度のペニシリン下でも生存するため、実質感染や治療および治療効果判定には通常細菌にくらべ長期間を要する特徴がある。感染症法では、梅毒は五類感染症に分類され、無症状保有者も届け出る必要がある。なお感染症法によるわが国梅毒の動向調査によると、1999～2012年は年間発症500～900例のあいだで推移してきたが(2003年509例-2012年875例)、2013年は1200例をこえ、前年の1.4倍に増加している。届出された患者については適切に治療を受けているはずであるが、不顕性感染もやはり増加傾向と考えられる。未治療の梅毒患者のうちおよそ25～40%程度が晩期梅毒になると考えられており、今後も神経梅毒は増加傾向になることが予想される。

### 梅毒感染の無治療の場合の自然歴

梅毒に曝露後、潜伏期間10～90日で硬性下疳となる。下疳出現後4～10週間で第II期梅毒になるがその間に25～60%の患者で中枢神経系への浸潤が起こり早期神経梅毒となる。このうち80%程度が無症候性のまま除去されるが、約5%の患者では早期顕性梅毒となり、髄膜炎や脳神経症状、眼合併症、血管障害をきたす。その後、一部が持続感染し無症候性の潜伏梅毒を経過したのち、晩期顕性梅毒となる。潜伏梅毒から第II期梅毒として再燃することもある。晩期顕性梅毒は進行麻痺、脊髄癆で梅毒感染から15年以上の経過で発症する<sup>1)</sup>。梅毒性髄膜炎では、病理学的に軟膜炎でリンパ球・形質細胞浸潤がみられる。髄膜血管梅毒では膠原線維による内膜の器質血栓により血管閉塞をきたしHeubner's arteritisと称される。また小血管の内膜肥厚をきたすNissl-Alzheimer arteritisを起こすことがある。髄膜血管梅毒では脳血管障害(中大脳動脈と脳底動脈が多い)<sup>2, 3)</sup>、脳神経麻痺(第VII、VIII神経が多い)や痙攣発作を引き起こす。進行麻痺では人格障害、幻覚、認知機能障害、構音障害がみられる。進行麻痺の

うち、限局性の萎縮と巣症状をきたす非典型例がありLissauer型神経梅毒と呼ばれる。

### 神経梅毒の診断

神経梅毒を疑う症状をみた場合は、血清検査STSおよびTPHA（あるいはFTA-ABS）でスクリーニングを行う。血清検査で陰性の場合、神経梅毒は否定してよい。血清検査で陽性の場合には髄液検査を行う。髄液検査でSTS陽性の場合には神経梅毒と診断し治療を行う。陰性の場合には髄液細胞数あるいは蛋白の増加がみられ、かつ髄液TPHAが陽性の場合には治療を行う。

### 神経梅毒の治療

梅毒には現在にいたるまでペニシリン耐性菌の報告はなく第一選択はペニシリンである。Benzylpenicillin (penicillin G) 2,400万単位/日を10～14日日間連日投与する。ペニシリンアレルギーがある場合はceftriaxone 2g/日を連日投与する<sup>4,5)</sup>ことがある。神経梅毒の治療の評価は半年ごとの髄液検査で行い、髄液細胞数が増加に転ずるか2年後までに正常化しない場合再治療を考慮する。

### 当院の症例

当院では1984年以降18例に対して入院治療を行った（表1）。治療時の年齢は31歳～85歳であった。男性が16例と多かった。早期梅毒の症状があり治療歴があるものは3例であった。HIV陽性例は0例であった（3例検査結果記載なし）。また2008年以降が6例と近年の増加傾向を認めた（図1）。神経梅毒の臨床病型分類（図2）では進行麻痺8例（42%）、脊髄癆3例（16%）、髄膜血管梅毒（脳神経麻痺）2例（10%）、髄膜血管梅毒（脳梗塞）2例（11%）、進行麻痺+髄膜血管梅毒3例（16%）、進行麻痺+脊髄癆1例（5%）であった。

### 自験例の提示

症例① 意味性認知症に類似する症状、画像を呈したLissauer型神経梅毒の症例

症例は52歳男性。X年ごろから会話がとぎれとぎれになる症状が出現。その後、頸部四肢の不随意運動も出現とともに徐々に増悪するためX+2年11月に当科受診した。瞳孔異常なし、四肢振動覚は低下、不随意運動は舞踏病様で会話や緊張で増悪した。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）は29点、

表1 当院での神経梅毒治療例18例のまとめ

入院年	年齢	性別	臨床病型	髄液梅毒反応	治療	経過	早期梅毒	治療歴	HIV合併
	63	M	進行麻痺、小脳失調	TPHA×10	PCG (用量記載なし)	死亡	なし	なし	不明
	70	M	脊髄ろう	TPHA×40	PEPC2400mg×35days po	不明	なし	なし	不明
	31	M	髄膜血管梅毒 右外転神経麻痺	STS4倍	PCG2400万×10days	不明	あり	内服	なし
	37	M	髄膜血管梅毒、 左動眼神経麻痺	TPHA×320	PCG2400万×10days	不明	なし	なし	なし
	54	M	進行麻痺	TPHA×2048	PCG1200万×35days	転院	なし	なし	なし
	41	M	脊髄ろう	TPHA×2048	PCG2400万×10days×2	あり	なし	なし	不明
	51	M	進行麻痺（右頭頂葉）、 てんかん	TPHA×2560	PCG1200万×14days	けいれん発作で 入院計3回	なし	なし	なし
	47	M	進行麻痺	STS8倍	ABPC16g×14days	なし	なし	なし	なし
	64	M	脳梗塞、進行麻痺	STS2倍	PCG2400万×14days	脳梗塞のため 入院計3回	なし	なし	なし
	51	M	脊髄ろう	STS1倍	ABPC12g×14days	なし	なし	なし	なし
	56	M	進行麻痺	STS8倍	ABPC16g×14days	精神症状、刑務所	なし	なし	なし
	65	F	進行麻痺・脊髄ろう・ 内耳梅毒	STS4倍	PCG1800万×14days	脳梗塞・肺癌合併	なし	なし	なし
	69	F	進行麻痺	STS16倍	PCG1200万×9days: 本人の拒否で中止	精神症状、在宅	あり	あり	なし
	56	M	髄膜血管梅毒 (視神経炎)、進行麻痺	STS1倍	PCG2400万×14days	脳萎縮進行	なし	なし	なし
	85	M	進行麻痺	TPHA+	PCG1200万×14days	不変	あり	あり	なし
	35	M	髄膜血管梅毒（脳梗塞）	STS4倍	PCG1200万×14days	改善	なし	なし	なし
	51	M	進行麻痺、 髄膜血管梅毒（顔面神経麻痺）	STS8倍	PCG2400万×14days	改善	なし	なし	なし
	69	M	髄膜血管梅毒（脳梗塞）	TPHA×1	ABPC6g×10days	不変	なし	なし	なし

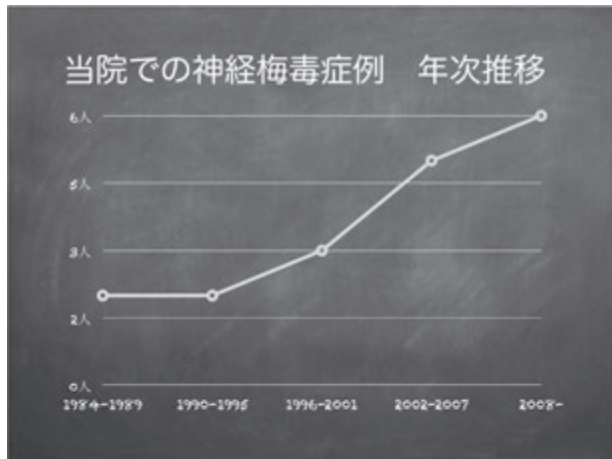


図1 当院での神経梅毒症例 年次推移  
当院での神経梅毒入院治療数は近年増加傾向にある。

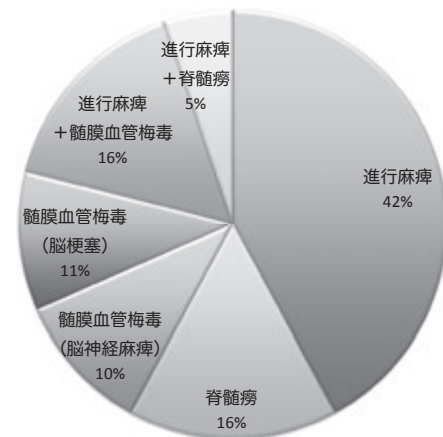
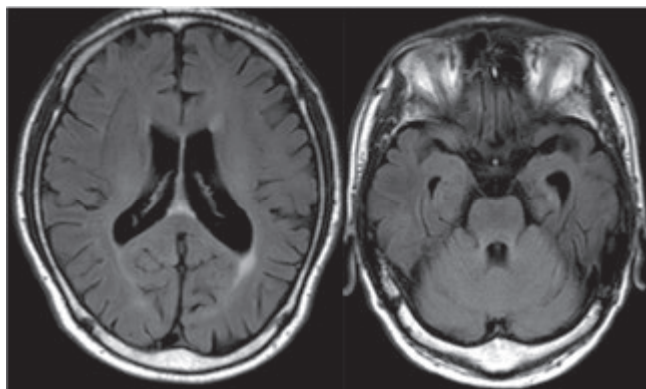
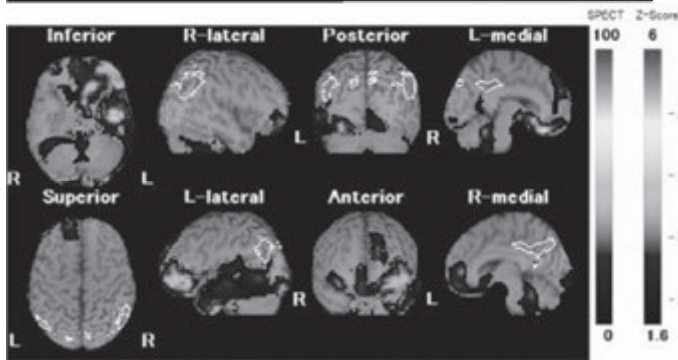


図2 当院での神経梅毒の病型分類



MRI (T2WI FLAIR)



<sup>123</sup>I- IMP  
脳血流SPECT

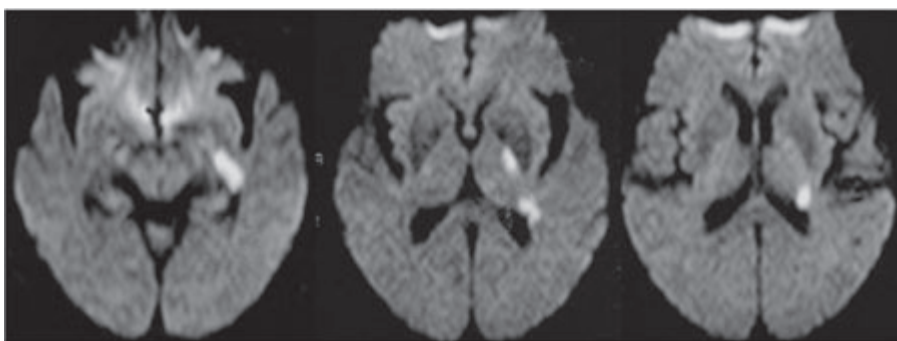
相対的脳血流低下

図3 症例1の脳MRIと<sup>123</sup>I-IMP脳血流SPECT  
脳MRI T2WI FLAIRでは左側頭葉下面の萎縮、左側脳室周囲白質の高信号変化を認める。  
<sup>123</sup>I-IMP脳血流SPECTでは同部位の集積低下を認める(症例①)。

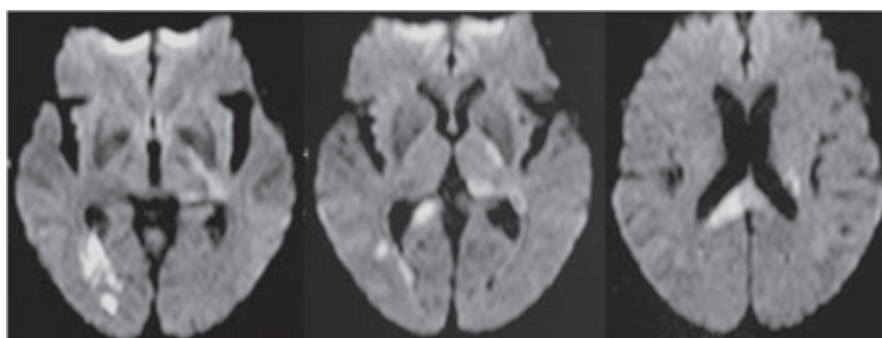
物品呼称が困難で、語性錯語あり音韻性錯語なし。意味記憶の障害があり意味性認知症が疑われた。一方、血清と脳脊髄液の梅毒反応が陽性で、脳脊髄液の細胞数、総蛋白とIgGの増加を認めた。脳MRIでは左側頭葉下面の局所的萎縮が目立ちLissauer型神経梅毒と診断。脳SPECTでも同部位の集積低下を認めた(図3)。PCG2,400万単位2週間の点滴投与を行い不随意運動は消失、物品呼称は改善。脳SPECTでも脳血流の改善がみられた。遡って確認

すると、本例では診断前のX年1月にベル麻痺でステロイド治療を受けており、採血で梅毒反応が陽性であったが放置されていた。ベル麻痺の原因としても梅毒は考慮すべきで標準治療とされるステロイド治療が神経梅毒の進行を促進した可能性があり、ベル麻痺の場合にも意識して確認するなど注意が必要である。また若年性認知症のみならず、変性性の失語の鑑別としても梅毒のスクリーニングは是非行うべきと考えられた。

Day 1



Day 45



**図4** 症例③でみられた髄膜血管梅毒による脳梗塞（MRI 拡散強調画像）  
 脳MRI拡散強調画像（Day 1：上段）で左内包後脚から外側膝状体にかけての急性期梗塞を認めた。脳MRI拡散強調画像（Day 45：下段）で脳梁、左視床、右後頭葉に梗塞再発を認めた。

#### 症例② 脊髄癆による gastric crisis

症例は51歳男性。X年5月下旬から暖気が出現、その後嘔気嘔吐を繰り返すようになった。上部消化管内視鏡検査では異常は指摘されなかったが食事もまったく食べられなくなり近医入院。6月下旬には小康状態となり退院したが同8月上旬から、嘔気嘔吐便秘がつづき当科受診した。神経学的には四肢腱反射低下と軽度の歩行失調、振動覚低下、自律神経障害（Schellong試験陽性）がみられた。

Guillain-Barre症候群やアミロイドーシスの可能性も考慮したが髄液細胞数 $57/\mu\text{l}$ 、STS 1倍で神経梅毒（脊髄癆）と診断した。

ABPC12g $\times$ 14日の治療を行い消化器症状は消失、Schellong試験は陰性となった。

#### 症例③ 髄膜血管梅毒による脳梗塞

症例は64歳男性。電話での話し方がおかしいことに気づいた親族が自宅を訪ね、家で倒れている患者を発見し救急搬送。神経学的には構音障害のほか、右不全片麻痺を認めた。脳MRIでは左内包後脚から

外側膝状体にかけての急性期梗塞を認めた。オザグレルNa点滴で治療開始したが、その後も左視野狭窄、四肢麻痺の一過性発作を繰り返し、脳梁、左視床、右後頭葉に梗塞再発を認めた（**図4**）。また看護師に嘔み付こうとするなどの異常行動があり脳血管炎などが疑われた。緊急血管造影では左後下小脳動脈の起始部の不正狭窄を認めた。血管造影時の感染症検査で、血清梅毒反応陽性。髄液検査を行い細胞数 $35/\mu\text{l}$ 、髄液STS2倍の異常を認め髄膜血管梅毒と診断。ペニシリンG 2,400万単位/日 $\times$ 14日+クロピドグレル内服で治療を行い、脳梗塞の再発は抑制された。

症例①では顔面麻痺時に血清梅毒反応が陽性であったが関連については追及されずに放置されていた。また、本例③のように非典型的な脳血管障害の精査のために血管造影を行おうとして感染症スクリーニングで血清梅毒反応が陽性であることが判明することもある。髄膜血管梅毒では脳神経麻痺や脳梗塞で発症することがあり見落としがないように注意したい。

## 文献にみられる非典型例

文献ではさらに多彩な症状を呈した報告がある。梅毒は、末梢神経、脊髄、脳、脳神経、髄膜など神経系のあらゆる部位に感染し、数日から10年以上まで多彩な経過で症状を引き起こすためほとんどすべての神経疾患が鑑別にあがることになる。

近年、ヘルペス脳炎様のMRI、脳波所見を示し若年層に好発する臨床型が報告され<sup>6,7)</sup> 実質型と髄膜血管梅毒の混合型と考えられている。このほか認知症、カタトニア、パーキンソン症候群<sup>8)</sup>、舞蹈病、ミオクローヌス、てんかん、海綿静脈洞症候群<sup>9)</sup>、脳腫瘍（転移性腫瘍、リンパ腫、膠芽腫、髄膜腫<sup>3)</sup>、ギラン・バレー症候群（ただし髄液細胞数増多を伴う<sup>10)</sup>、脊髄炎 脳神経麻痺（顔面麻痺、難聴、視力低下、複視）、ぶどう膜炎（眼痛と視力低下）などの報告がある。近年、（1995年～2005年）の傾向としては86%が非典型例との報告もあり<sup>11)</sup> 診断面で注意が必要である。

## おわりに

神経梅毒は治療介入可能な神経感染症であり、できるだけ早期に診断し治療を行うことが後遺症の軽減に役立つ。脳血管障害、精神疾患、髄膜炎・脳炎、脳神経麻痺、てんかん、ミエロパチー、ニューロパチーなどさまざまな神経症状をみた場合、神経梅毒を積極的に鑑別にあげて診断するように心懸けたい。

## 文献

- 1) Golden MR, Marra CM, Holmes KK: Update on syphilis: resurgence of an old problem, JAMA 290:1510-1514, 2003.
- 2) Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, et al: Infectious causes of stroke, Lancet infect dis 14:869-880,2014.
- 3) Bhai S, Lyons JL: Neurosyphilis update: Atypical is the new typical, Curr Infect Dis Rep 17:20,2015.
- 4) Marra CM: Update on Neurosyphilis, Curr Infect Dis Rep 11:127-134,2009.
- 5) Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review, CNS Neurosci ther 16:e157-e168,2010.
- 6) Marano E, Briganti F, Tortora F, et al: Neurosyphilis with complex partial status epilepticus and mesiotemporal MRI abnormalities mimicking herpes simplex encephalitis, J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:833,2004.
- 7) Bash S, Hathout GM, Cohen S: Mesiotemporal T2-weighted hyperintensity: neurosyphilis mimicking herpes encephalitis, Am J Neuroradiol 22:314-316,2001.
- 8) Shah BB, Lang AE: Acquired neurosyphilis presenting as movement disorders, Mov Disord 27:690-695,2012.
- 9) Noel CB, Moeketsi K, Kies B: Cavernous sinus syndrome, an atypical presentation of tertiary syphilis: case report and review of the literature, Clin Neurol Neurosurg 113:65-67,2011.
- 10) Wasserman S, Vallie Y, Bryer A: The great pretender, Lancet 377:1976,2011.
- 11) Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, et al: Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases, Int J Neurosci 118:1251-1257,2008.

1) Golden MR, Marra CM, Holmes KK: Update on



## HIV感染症による精神・神経領域の合併症とそのケア

金井信一郎

【要旨】 HIV感染症は治療が適切に行われることにより、感染者が長期に生存することが可能になってきた。HIV感染症による精神・神経領域の合併症として、近年、HIV関連神経認知障害（HIV-associated neurocognitive disorder; HAND）も注目されている。今後は患者の高齢化に伴い介護が必要な人が増えてくると予想されるが、現在ではHIV感染症への偏見や誤解で介護施設の受け入れがうまくいかないケースが多い。HIVはもともと感染力の低いウイルスであり、日常生活で感染するリスクは低い。施設では血液の扱いに注意して、標準予防策を行っていれば特別な感染対策は不要である。エイズ診療拠点病院と介護施設が連携して、HIV感染者が順調に受け入れできる体制整備が必要である。

**Key Words:** HIV感染症、抗HIV療法（cART）、HIV関連神経認知障害（HAND）、曝露後予防内服（PEP）

### はじめに

かつてのHIV感染症は必ずエイズ（Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS）を発症し、エイズを発症すれば死の宣告を受けるような深刻な疾患であった。抗HIV療法が急速に進歩した現在では、適切な時期に適切な治療が行われればHIV感染者が長期に生存することが可能になってきた。日本では依然として年間1,500人ほどの新規感染者が報告され、うち約30%はエイズを発症した段階でHIV感染が判明している<sup>1)</sup>。特に中高年でエイズ発症の割合が高いことが問題となっている。こうしたなか、感染者の高齢化に伴って、生活習慣病を中心とした合併症により起こる脳血管障害の問題、徐々に進行する可能性のある認知症の問題など、従来と異なった領域への対応が求められている。HIV感染症による合併症として、神経疾患や脳症などで介護が必要な人が今後増えてくると予想されるが、いまだに誤解や偏見の多い感染症であり、介護施設の受け入れがうまくいかないケースも多い。本稿ではコメディカルスタッフ向けにHIV感染症の現状と、精神・神経領域の合併症とそのケアについて解説する。

### HIV感染症・エイズとは

HIVというウイルスは体内で増殖し、細胞性免疫を担うCD4陽性Tリンパ球（以下、CD4リンパ球）を破壊していく。HIV感染後2-8週目に急性感染症状として、発熱やリンパ節腫脹、咽頭痛などのウイルス感染に非特異的な症状が出現することがある。これらの症状のほとんどが一時的で、時間の経過とともに消失していく。また、感染初期ではHIV抗体が陽性にならないことも多く、急性期のHIV感染は見逃されてしまうことが多い。以降は数年から10年程度にわたり、無症候性キャリアの期間が続き、徐々にCD4リンパ球が低下していく。無症候期では带状疱疹や口腔内カンジダなどで免疫低下が疑われる場合や梅毒やB型肝炎などのほかの性感染症でHIV感染を疑われることもあるが、基本的に無症状なので、HIV抗体検査を行わない限り、HIV感染の有無は不明である。無治療の状態が継続されると細胞性免疫機能の低下に伴い、健康時には問題とならないような感染症や悪性腫瘍になりやすくなる。ニューモシスチス肺炎、結核、カポジ肉腫などの23種の指標疾患があるが、これら疾患を発病した最終の段階がエイズとなる。エイズはHIVに感染することで起きるが、HIV感染しても必ずしもエイズを発症するわけではない。HIV感染とエイズは同義ではないので、

混同は避ける。

### 治療の重要なマーカーであるCD 4 リンパ球数とHIV-RNA量

HIV感染症をフォローするうえで最も重要なマーカーはCD4リンパ球数とHIV-RNA量である。CD4リンパ球数は免疫力の高さを示し、HIV感染者では一般的に多いほど免疫が保たれている。同時に疾患の進行度を意味し、数が少ないほど進行しており、すなわちエイズという終着駅に近いことを意味する。一方で、HIV-RNA量はウイルス量を示し、同時に疾患の進行のスピードを意味する。無治療であれば、数千～数十万個コピー/mLとウイルス量も多く、壊されるCD4リンパ球も増えるので、徐々にCD4リンパ球数は低下し、最終的にエイズに進行していく。HIVに感染していない場合のCD4リンパ球数の基準範囲は700～1500/ $\mu$ Lであるが、この値によって起こしやすい指標疾患は決まっている。CD4リンパ球数200/ $\mu$ Lが大きな目安となり、CD4リンパ球数200/ $\mu$ L以上でも結核やカポジ肉腫などを発症するが、ほとんどがCD4リンパ球数200/ $\mu$ L以下での発症であり、ニューモシスチス肺炎を始めとするさまざまな日和見感染症を発症する可能性が出てくる。

治療を開始、継続すればウイルス量を激減させることができるので、破壊されるCD4リンパ球は激減し、CD4リンパ球を一定数まで上昇させることができ、エイズ発症を阻止することが可能になる。しかしながら治療開始が遅れると、CD4リンパ球数の回復が乏しくなる。Mooreらの報告では治療開始時に $>350/\mu$ Lだった場合は6年間で平均700/ $\mu$ L以上までCD4リンパ球数が回復するが、201-350/ $\mu$ Lおよび $<200/\mu$ Lでは平均400/ $\mu$ L前後までしかCD4リンパ球数が回復しない<sup>2)</sup>。やはり早期発見、早期治療が重要である。

### 抗HIV療法と服薬アドヒアランスの維持の重要性

現在の治療はキードラッグとしてインテグラーゼ阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) から1剤、バックボーンとしての核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) から2剤の合計3剤の組み合わせでの抗HIV療法 (combination anti-retroviral therapy ; cART) が推奨されている<sup>3, 4)</sup>。現在の初回に推奨されるレジメンは、服薬回数1日1回ないしは2回で、感染者のライフスタイルやウイ

ルス量、合併症の有無に応じて治療薬を選択する。近年では3剤の配合錠が複数発売されており、1日1錠の内服での治療が可能となっている。服薬錠数の減少や副作用の少ない薬剤の開発で、以前とくらべて服薬に伴う患者の負担は減ってきているが、飲み忘れが多く、服薬アドヒアランスが低下すると耐性ウイルスが出現しやすくなるため、服薬アドヒアランスを高く保つことが重要である。一般的に95%以上の服薬率が目標とされる。

### HIV感染者特有のストレス

HIV感染者の精神面での問題として、HIV感染者特有のストレスがある (表1)<sup>5)</sup>。身体的要因としてのストレスにはエイズ発症時の身体症状がある。日和見感染症は治療可能であることが多いが、認知症や肢体不自由などの後遺症が残ることがあり、精神的に大きなストレスとなる。現在では副作用の少ない抗HIV薬が増えてきているので、薬剤がストレスとして問題になることは減っているが、ロピナビル/リトナビル配合剤 (カレトラ<sup>®</sup>) のような下痢などの消化器症状が強い薬剤やエファビレンツ (ストックリン<sup>®</sup>) などのうつ病などの精神神経症状を引き起こす薬剤を使用する患者もおり、薬剤の副作用に伴うストレスを有する感染者も存在する。また、100%に近い服薬アドヒアランス遵守を未来永劫にわたり求められるストレスは相当なものである。さらに、偏見や誤解の多い感染症であり、心理社会的要因によるストレスも多い。感染告知の衝撃にはじまって、職場・家庭での人間関係やカミングアウトに関するストレスなど多くのストレスを抱えることになる。これらのHIV感染者特有のストレスに対し、医師、看護師、薬剤師、カウンセラー、ソーシャルワーカーなどの多職種で連携して支援を行うことが重要である。

表1 HIV感染者特有のストレス

身体的・医学的要因
・ AIDS発症時の身体症状
・ cARTの副作用
・ 服薬・治療アドヒアランス遵守に関するストレス
心理社会的要因
・ 感染告知の衝撃
・ 孤立感
・ 職場・家庭での人間関係
・ カミングアウトに関するストレス

(文献<sup>5)</sup> より引用)

## HIV関連神経認知障害

HIV感染症による精神・神経領域の合併症として、近年、HIV以外に明らかな原因疾患を伴わないHIV関連神経認知障害（HIV-associated neurocognitive disorder; HAND）が注目されている。HANDはHIV自体が神経に感染して引き起こす病態で、HIV-RNA量やCD4数に相関はしない。症状は急性期には無菌性髄膜炎に類似する。慢性期には緩徐に進行する認知障害、抑うつ症状、精神運動遅滞などが出現する。末期になると頭痛、認知障害、協調運動障害、痙攣、麻痺、記憶障害、集中力低下、判断力低下、失禁、無言、無動などを伴う。2007年改訂の米国国立精神衛生研究所と米国国立神経疾患・脳卒中研究所のHAND重症度分類では症状を伴わない無症候性神経認知障害（Asymptomatic Neurocognitive Impairment; ANI）、軽度神経認知障害（Mild Neurocognitive Disorder; MND）、HIV関連認知症（HIV-associated Dementia; HAD）に大別される（表2）<sup>6)</sup>。2010年に発表されたSimoniらの報告によると無症候性が主であるが、抗HIV療法を導入した患者のHANDの推定有病率は69%と高率であり、そ

のほかの研究でも同じような傾向がみられている。

## HIV感染に伴う脳血管障害

HIV感染者では非感染者より若年での脳血管障害も起きやすいとされている。原因は持続的なHIV感染により、血管内皮が傷害され、動脈硬化が進展すること、長期の薬剤内服による代謝障害や血管内皮障害により、動脈硬化が進展することなどがあげられる。突然発症でなく、緩徐に進行する非典型例もある。また、HIV感染者は喫煙率も高く、喫煙に伴い動脈硬化のリスクが上昇するため、禁煙指導などの生活習慣の指導も重要とされている。

## 医療から福祉の現場へ

HIV感染症は前述のように薬剤内服を開始、継続すれば病状は安定し、コントロール可能な疾患となっている。ほとんどの患者は自宅から定期的（通常1～3ヵ月）に外来通院すればよく、日常生活も問題なく過ごしている。しかしながら、エイズを発症し、治療によりウイルス量をコントロールできても、

表2 HIV関連神経認知障害（HAND）の分類と定義

### 無症候性神経認知障害（Asymptomatic Neurocognitive Impairment; ANI）

- ・ 2領域以上の認知領域においての後天的認知機能障害があり、それぞれの認知領域においてスタンダードな神経心理学検査[言葉/言語、注意力/ワーキングメモリ、抽象/遂行機能、記憶（学習と想起）、情報処理速度、感覚・知覚、運動技能などを含む]の結果が人口統計学的に補正した標準スコアの平均より1標準偏差以上低い場合。
- ・ 認知機能障害は日常生活機能を障害しない、せん妄や認知症の基準を満たさない。
- ・ 既存の他原因がない。

### 軽度神経認知障害（Mild Neurocognitive Disorder; MND）

- ・ 認知機能障害はANIと同様。
- ・ 認知機能障害が日常生活機能（以下の1つ以上）を軽度に障害する。  
自己報告による精神活動の低下、職場や家庭内での仕事、社会活動などの効率低下。
- ・ 認知機能障害はせん妄や認知症の基準を満たさない。
- ・ 既存の他原因がない。

### HIV関連認知症（HIV-associated Dementia; HAD）

- ・ 2領域以上（典型的には多領域）の認知機能の著しい後天的障害、特に新しい情報の学習、情報処理の遅速化、注意や集中力の低下など。認知機能障害は2領域以上で、人口統計学的に補正した標準スコアの平均より2標準偏差以上低いことが証明されなければならない。
- ・ 認知機能障害が日常生活機能（仕事、家庭生活、社会活動など）を著しく障害する。
- ・ せん妄の基準を満たさない。もしせん妄が存在するならば、認知症の基準がせん妄がなかったときの検査で満たされている必要がある。
- ・ 認知症の原因となるほかの既存の疾患（たとえば、ほかの中枢神経感染症、中枢神経悪性腫瘍、脳血管障害、既存の神経疾患、物質乱用など）がない。

認知症や肢体不自由、精神障害、視力障害などの後遺症やそのほかの合併症を有する患者は一定数存在する。HIV感染者の高齢化に伴い在宅医療・介護、介護福祉施設への通所、入所が必要な人が増えており、HIV感染者のニーズが医療だけでなく福祉の現場へ移行しつつある。しかしかつての医療関係者がそうであったように誤解や偏見に伴う福祉関係者からの拒絶や反発もあり、福祉サービスが必要なHIV感染者の受け入れがうまくいっていないのが現状である。

### 在宅や福祉施設での注意点

HIVはもともと感染力の低いウイルスで性行為以外の日常生活で感染するリスクはほとんどない。血液の扱いに注意して、標準予防策を行っていれば、在宅や福祉施設でも特別な感染対策は不要である。ただし、針刺しなどの血液・体液曝露の可能性は考慮すべきである。針刺しなどの経皮的曝露での感染率は0.3%、粘膜曝露での感染率は約0.09%とされ、内服が行われていれば、ウイルス量も激減しているため、感染リスクはさらに低くなる。感染直後にジドブジン（レトロビル<sup>®</sup>）を服薬することで感染リスクを約80%低減するとされており、現在のHIV曝露後予防の推奨レジメンであるラルテグラビル（アイセントレス<sup>®</sup>）とテノホビル/エムトリシタビン配合剤（ツルバダ<sup>®</sup>）などの2剤以上での曝露後予防の有用性は証明されていないものの、2000年以降に職業的HIV感染がほとんどみられていないことから、歴史的には有効性は明示されていると考えられる<sup>3)</sup>。ただし、曝露後の予防内服は可及的すみやかに（可能であれば2時間以内に）開始する必要があるため、エイズ診療拠点病院などと連携してすみやかな対応が取れるように体制を整えておく必要がある。

また、介護保健施設に入所しても、エイズ診療拠点病院への定期的な通院は必要である。通院の送迎が家族や施設の負担となる点は考慮が必要であるが、高額なHIVに対する薬剤については医療保険から算定でき、金銭的な負担は大きくない。緊急時の対応などはエイズ診療拠点病院の支援のもとで、施設側と連携して行っていく必要がある。

### 松本市での施設受け入れの取り組み

長野県松本市では2007年より医療関係者や教育関

**表3** 松本市HIV感染症等性感染症予防啓発推進協議会

施設受け入れ部会
メンバー
・ 医療 拠点病院医師・ソーシャルワーカー
・ 施設 社会福祉協議会
・ 行政 松本市役所、松本保健福祉事務所
受け入れ体制の整備
・ 施設職員の教育・啓発
・ 血液・体液曝露時のマニュアル作成

係者を中心にエイズ・HIV等性感染症予防啓発推進協議会で活動を行っており、協議会の取り組みとして2014年からHIV感染者の施設受け入れがスムーズにいくように「施設受け入れ」専門部会を発足させた（表3）。おもな取り組みは施設職員の教育・啓発であるが、専門部会発足前は漠然とした感染への不安による感情的な反応が多かったが、発足以降、感情論は少なくなり、通院時の送迎、緊急時の対応などより具体的な問題点があがるようになってきている。HIV感染者の施設受け入れが今後はスムーズになるように継続的に活動を行っていききたい。

### 文献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会:平成26(2014)年エイズ発生動向年報 [http://api-net.jfap.or.jp/status/2014/14nenpo/14nenpo\\_menu.html](http://api-net.jfap.or.jp/status/2014/14nenpo/14nenpo_menu.html)
- 2) Moore RD, Keruly JC: CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis 44:441-446, 2007.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班:抗HIV治療ガイドライン(2015年3月発行) <http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2015.pdf>
- 4) 日本エイズ学会HIV感染症治療委員会:HIV感染症「治療の手引き」 [http://www.hivjp.org/guidebook/hiv\\_18.pdf](http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_18.pdf)
- 5) 赤穂理絵:HIV感染症における精神障害と心理社会的ストレス、精神科治療 19:245-249, 2004.
- 6) 岸田修二:HIV感染症治療におけるHANDと精神疾患、HIV BODY AND MIND 2:106-115, 2014.

## 結核入門

佐々木結花

**【要旨】** 結核は空気感染で蔓延する感染症であり、一時は患者数から国民病と称され、戦後をピークとして忘れ去れようとした疾患である。しかし、わが国では結核罹患率再上昇が生じ、結核に対する報道がなされ、さまざまな対策が行われた。以後直線的に患者数は減少するはずであったが、緩やかに患者数が減少している。結核患者は高齢者に偏在し、内因性再燃で発症した症例が多いと推測される。結核の診断は結核菌の同定であり、喀痰塗抹培養を3日にわたり行うこと、迅速に同定することが重要である。また結核菌が確保されたらすみやかに薬剤感受性検査を行う必要がある。結核治療は日本結核病学会が定めた標準治療を遵守する。

中枢神経結核は重篤な結核の病態であり、結核性髄膜炎、脳結核腫、脊髄結核に分類される。診断は髄液からの結核菌の同定であるが、必ずしも菌が得られないため、補助診断として、CT、MRIが有用である。治療は標準治療および期間の延長、副腎皮質ステロイド剤の併用が勧められている。予後は不良であり、診断が遅れないよう注意する必要がある。

**Key Words:** 結核、粟粒結核、中枢神経結核

### はじめに

結核は1990年代末に罹患率再上昇が生じ、再興感染症として対策が取られた。以後結核患者数は緩やかに減少したが、集団感染事例の報道は散発し、2014年新規発生結核患者数19,615名、人口10万人あたり罹患率15.4、感染源となる喀痰塗抹陽性者数7,651人、同罹患率6.0<sup>1)</sup>と、経済的先進国のなかでは結核罹患率は高く、克服できていない感染症であるといえよう。新登録結核患者中70歳以上の高齢者は11,424例（58.2%）であり、年々高齢者に偏在している。

結核は肺をはじめとして多彩な臓器にも病巣を形成し（肺外結核）、患者数は多くはないものの診断に難渋する場合がある。今回取り上げる中枢神経結核は、患者数は少ないものの、結核において最も重篤な病類であり、中枢神経感染症としては忘れてはならない感染症である。

### 結核とは

#### 1. 結核菌と発症様式

結核は空気感染する。接触感染、飛沫感染との違

いは、「離れた場所においても空気に乗った飛沫を吸入した場合、感染が成立する」ことである。結核感染を伝播しやすい条件として、結核菌を喀出する患者（喀痰塗抹陽性患者）の存在、患者の頻回の咳嗽・喀痰喀出、換気の乏しい閉鎖空間などがあげられる。施設によっては、結核菌が浮遊した空気が循環する場合があります。離れた場所や、短時間の曝露でも、感染が成立する場合があります。

結核菌は空気感染により胸膜直下の肺胞に定着し、そこで肺胞マクロファージに貪食され、殺菌処理される。肺胞マクロファージ内部で増殖して初感染原発巣が作られ、一部はリンパ行性に所属リンパ節に移行して病巣を形成する。初感染原発巣とリンパ節の病巣をあわせて初期変化群（primary complex）と称する。初期変化群は、通常は細胞性免疫の成立によって鎮静化し潜伏し続けるが、ときに初感染から引き続き発病する場合があります。一次結核症と称される。病巣形成後免疫の成立で沈静化しそのまま発病しない場合もあるが、ある時点で再び増殖を開始し病巣が拡大し発病にいたる（二次結核症）。成人結核の大部分は後者の内因性再燃による発病形式をとるが、一部は新たな結核菌により感染・

発病する外来性再感染を生じる。

## 2. 診断

喀痰検査は検出率が上昇することから3日間行う。従来、喀痰の一部を直接スライドガラスに塗抹する方法（直接法）を用いてきたが、喀痰中に菌が均一に分布しているわけではなく、食物残渣など不純物が混じっている場合もある。検査精度を保つために前処理し均等化後、遠心集菌材料を塗抹し鏡検する（集菌塗抹法）。塗抹検体は、抗酸菌の染色にZiehl-Neelsen法と蛍光法が用いられている。過去には塗抹検査の結果を、ガフキー号数で表していたが、現在では欧米に準じガフキー号数での表示に代えて、検出菌数を1+、2+、3+で表すこととした。

培養検査では、小川培地をはじめとする固形培地、液体培地が用いられるが、固形培地は培養に4～8週間という期間を要するため、診断に遅れが生じ、また、検出精度でも液体培地に劣っている。現在、結核菌を初めとした抗酸菌検出法の一つとして、基礎培地としてミドルブルック7H9液体培地を使用し、酸素蛍光センサーを備えた抗酸菌検出システム、MGIT（Mycobacteria Growth Indicator Tube法）、MB Redox、Septi-Check AFB等が用いられている。

検体から核酸を抽出するため、結核菌同定まで数時間を要する。機器整備を要することから、一般医療機関で行えず外部機関に依頼する施設が多いため、院内迅速診断が行える施設は少なかった。現在、結核菌の同定検査は遺伝子検出時に同定を行う一体型検査の開発でさらに迅速化が進んでいる。検体から直接同定にいたる検査キットとして、Cobas<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> MTB、TRC Rapid M.TB、GENECUBE、Loopamp<sup>®</sup>結核菌群検出キットが用いられている。特に、PURE（Procedure for Ultra Rapid Extraction）法を用いた核酸抽出とLAMP（Loop-mediated isothermal amplification）法を用いた結核菌同定法（Pure-LAMP法<sup>®</sup>）では、喀痰採取から判定まで2時間以内で同定検査まで可能となった。

結核菌の薬剤耐性は、不適切な処方、治療脱落の結果であり、医師、患者の両者が作り出してきた。当初感受性菌であったが経過中耐性を獲得した場合と、薬剤耐性菌による感染を受けた初回耐性がある。結核治療は複数薬剤併用が原則であり、主治医は患者の治療歴を詳細に聴取し、同時に必ず治療開始時の薬剤感受性検査を施行する。わが国では、2007年に実施された結核療法研究協議会による薬剤耐性の全国の実態調査の成績が示されている<sup>2)</sup>が、初回治療で、INH 3.1%、RFP 0.7%、エタンブトール（EB）

1.3%、ストレプトマイシン（SM）5.6%、INHとRFPに耐性である多剤耐性結核は0.4%であった。既治療例では、INH 12.3%、RFP 6.7%、EB 2.6%、SM 12.3%、INHとRFPに耐性である多剤耐性結核は4.1%であった。

## 3. 治療

2014年7月に日本結核病学会治療委員会は結核医療の基準を見直した<sup>3)</sup>。最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤First-line drugs（a）を、リファンピシン（rifampicin,RFP）あるいはリファブチン（rifabutin,RBT）のリファマイシン系薬剤、イソニアジド（isoniazid,INH）、ピラジナミド（pyrazinamide,PZA）とした。First-line drugsとの併用で効果が期待される薬剤First-line drugs（b）としてストレプトマイシン（streptomycin sulfate,SM）、エタンブトール（ethambutol hydrochloride,EB）、First-line drugsに比し抗菌力は落ちるが、多剤併用効果で効果が期待されるSecond-line drugsとしてレボフロキサシン（levofloxacin,LVFX）、カナマイシン（kanamycin sulfate,KM）、エチオナミド（ethionamide,TH）、エンビオマイシン（enviomycin,EVM）、アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物（aluminumpara amino-salicylate calcium hydrate, PAS）、サイクロセリン（cycloserine,CS）とした。薬剤はこの順に優先選択され、アミノグリコシド剤同士は併用できず、LVFXはモキシフロキサシン（moxifloxacin hydrochlorideMFLX）と置き換えることができる。

初回治療で薬剤耐性のない症例に対する標準治療として、標準治療Aは、初期2ヵ月にINH、RFP（rifampicin:リファンピシン）、PZAにSM（streptomycin:ストレプトマイシン）またはEB（ethambutol:エタンブトール）を加えた4剤の治療を2ヵ月、その後、INH、RFPの2剤併用療法を、6ヵ月間経過するまで行うものである。PZAが使用できず、かつ、抗結核薬耐性を有さない場合は標準治療Bとして、INH、RFPにSMまたはEBを加えた3剤併用療法を2ヵ月間ないしは6ヵ月間行い、その後INH、RFPの2剤併用を3剤併用療法開始時から9ヵ月を経過するまで投与するものである。

## 中枢神経結核

### 1. 臨床像

中枢神経結核合併は粟粒結核における最も重篤な病態である。わが国では中枢神経結核のうち結核性髄膜炎のみ患者数が報告されているが、患者数の明

らかな減少傾向はなく、微増している。2014年には184例（全結核患者数の0.9%）と報告されており、特に70歳以上の高齢者に患者数の増加がみられる<sup>4)</sup>。

中枢神経系結核は、結核性髄膜炎、頭蓋内結核腫、脊髄結核に大別される。結核性髄膜炎は、血行性に散布された微小な脳内結核結節を形成し、それが破裂することによりクモ膜下腔に結核菌が散布されるか、血行性に髄膜へ結核菌が直接播種することにより発症する<sup>5, 6)</sup>が、脳底部に血管炎を生じ、脳梗塞を発症することもある<sup>7)</sup>。脳内結核腫、脊髄結核は、結核性髄膜炎の続発病変、あるいは血行性に直接脳実質に散布し結核腫を形成することが推測されている<sup>8)</sup>。

結核性髄膜炎の自覚症状は、化膿性髄膜炎と同様に、発熱、頭痛倦怠感、嘔気、嘔吐、精神症状、性格変貌、項部硬直、意識障害等である。頭蓋内結核腫では、頭痛、痙攣、嘔吐などの脳圧亢進症状にて発症する場合と、病巣の圧排による神経症状が認められるが、脳結核腫は発熱など非特異的な症状のみで、無症状で発見される場合がある。

## 2. 診断

中枢神経結核の確定診断法は髄液からの結核菌同定であるが、陽性率は低い。髄液中の結核菌検出率は塗抹検査で20～37%、培養検査で40～80%と<sup>5, 9)</sup>、感度、迅速性に欠けている。核酸増幅法を用いた同定法では迅速性は確保でき、かつ陽性率は90%と高い<sup>10)</sup>。髄液所見では、髄液圧は全例200～300mmH<sub>2</sub>Oと上昇し、細胞数増加、蛋白量増加、糖50mg/dl以下が認められる<sup>5)</sup>。髄液中のadenosine deaminase (ADA) は有用とされているが<sup>10, 11)</sup>、他感染症や疾患でも上昇することから、あくまで補助診断として用いるべきであろう。

画像診断では、化膿性髄膜炎と同様にCT、MRが有用である<sup>12, 13)</sup>。結核性髄膜炎は急性期に脳底部脳槽を主体とし、髄膜の肥厚、脳室開大、脳底部の脳槽に広がる異常増強効果造影効果がみられる。限局性病変、あるいは、二次性の血管炎、虚血性変化、梗塞等を早期に診断するためには、拡散強調画像を含めたMRIのほうがCTより鋭敏である<sup>13)</sup>。脳頭蓋内結核腫は、脳実質内の1cm以内の結節性病変から数cm大に及ぶものがあり、乾酪化の程度で所見が異なり、非乾酪性結核腫では造影T1強調で均一な増強効果、乾酪性結核腫では造影T1画像でリング状の増強効果がみられる<sup>13)</sup>。

## 3. 治療・予後

治療は抗結核薬標準治療を行うが、期間は3ヵ月延長できる。脳浮腫、脳圧コントロール目的でステロイド剤の投与が勧められる<sup>14)</sup>。

予後については現在でも不良である。患者数が少数であるため、わが国では予後調査はなされていない。自験例では成人結核性髄膜炎6例中3例が結核コントロール不良で死亡<sup>15)</sup>しており、脳圧コントロール目的のシャント術施行など、積極的な治療が必須である。

## 文献

- 1) 厚生労働省ホームページ：平成26年結核登録者情報調査年報集計結果（概況）<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/dl/14sankou.pdf#page=3>
- 2) 結核療法研究協議会細菌科会：結核菌の薬剤感受性状況に関する調査（第14回調査）、平成22年療研研究報告書：11-26, 2011.
- 3) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し－2014年、結核89（7）：683-690, 2014.
- 4) 財団法人結核予防会：新登録患者－登録時病類、性、年齢階級別、結核の統計、In: 財団法人結核予防会、東京、財団法人, 2015, p56.
- 5) Iseman MD: 'Extrapulmonary tuberculosis.' A clinician's guide to tuberculosis' Iseman MD, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p145-197, 2000.
- 6) Rich AR, Mccordock HA: The pathogenesis of tuberculous meningitis. Bull John Hopkins Hosp 52:5-37, 1933.
- 7) Im JG, Itoh H, Shim YS, et al: Pulmonary tuberculosis: CT findings-early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology 186（3）:653-660, 1993.
- 8) Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony SG: Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: areport of 10 patients and review of the literature. Q J Med 63（241）:449-460, 1987.
- 9) 永井英明、蛇澤晶、赤川志のぶ、ほか：粟粒結核症の臨床的検討、結核 73（11）:611-617, 1998.
- 10) Liu PY, Shi ZY, Lau YJ, et al: Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. Neurology 44（6）:1161-1164, 1994.

- 11) Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, et al: Adenosine deaminase and tuberculous meningitis – A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 42 (3) : 198-207,2010.
- 12) 一般社団法人日本神経学会、学会ホームページ:4. 細菌性髄膜炎の検査、細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014、[http://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku\\_2014.html](http://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku_2014.html).
- 13) 土屋一洋: 頭蓋内感染症の画像診断 – 知っておくべき検査法の選択とその所見 – 断層映像研究会雑誌 35 (2) :113-121,2008.
- 14) British Infection Society : Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adult and children, *Journal of Infection* 59 (3) :167-187, 2009.
- 15) 佐々木結花、山岸文雄、八木毅典、ほか: 粟粒結核症例における中枢神経の合併について、*結核* 75 (6) :423-427, 2000.



## 特別追加講演

## 人類初の古細菌による感染症 — 認知症や運動障害を呈する新しい脳脊髄炎の発見 —

崎山 佑介<sup>1</sup>、神田 直昭<sup>1</sup>、出雲 周二<sup>2</sup>、高嶋 博<sup>1</sup>

**【要旨】** われわれは、ある地域内で発症した原因不明の進行性認知症を示す4症例を対象に、生検脳の病理学的検討を行い、核や細胞壁をもたない2-7ミクロンの未知の微生物が血管周囲に集簇していることを発見した。菌種の同定を目的に、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を行い、生検脳の組織中の病原菌の集簇している領域により多くの古細菌のDNA断片が含まれていることを明らかにした。さらに、ST合剤とコルチコステロイドの併用治療が有効であることを確認した。本研究により、認知症を引き起こす新しい脳脊髄炎を見出し、世界で初めての古細菌によるヒト疾患が確認された。原因不明の慢性感染症や炎症性疾患の原因について、古細菌を念頭に置くことも必要である。

**Key Words:** 古細菌、認知症、脳脊髄炎、ST合剤

### はじめに

古細菌は、真核生物、細菌（真正細菌）と並んで全生物界を3分する生物グループのひとつで、その形態は真正細菌に近いものの、系統学的かつ生化学的には、真正細菌よりも真核生物に近い生物であることが知られている。通常、高塩濃度の環境、酸性の環境、温泉や海底熱水地帯、腐った沼地や動物の腸管内など特殊な環境に多く存在する。このような大きな生物分類の一つでありながら、古細菌を原因とする病気はこれまでに報告されていない。一方で、わが国が抱える大きな社会問題のひとつである認知症は、その原因としてアルツハイマー病などの変性疾患、脳血管障害、正常圧水頭症、ビタミン欠乏症や甲状腺機能低下症などの代謝・栄養障害が知られているが、明確な原因が特定できないことも多く、それぞれの原因に応じた有効な治療方法が確立されていない場合も多くみられる。

本稿では、南九州のある地域内で発症した進行性認知症の原因が、古細菌による慢性の脳脊髄炎であったことを証明するまでにいたった経緯を中心にまとめ、その臨床的特徴、治療法や今後の展望についても述べたい<sup>1)</sup>。

### 症例提示

発端となった症例は47歳男性。受診の3ヵ月前から過食がみられ、翌月には時間や場所を認識できなくなった。さらに自発的な発言や行動も減少して漁協の仕事ができなくなり、前医ではアルツハイマー型認知症と診断され塩酸ドネペジルを処方されたが効果なく、当科に入院した。特記すべき既往歴はなかった。長谷川式認知症スケールは9点で、おもに失見当識、記憶障害、失算が目立った。舌の不随意運動と四肢ミオクロヌスを認め、四肢腱反射は亢進、両側の把握反射、口尖らせ反射、Babinski反射とChaddock反射を両側に認めたが、歩行は正常だった。異常感覚はなく、頻尿と残尿感を認めた。髄液検査で蛋白上昇、細胞増多を認め、頭部MRIのFLAIR画像で、橋背側、両側島皮質、側頭葉内側の皮質下白質に異常高信号を確認したが、血清学的に既知の自己免疫疾患や感染症はすべて陰性であった。感染症や自己免疫性脳炎を想定してセフトリアキソン、ストレプトマイシン、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) を実施して一時的に症状の改善を得たが、かえって頭部MRI上は病巣が拡大し、特に側頭葉病変が顕著となった。

1: 鹿児島大学神経内科・老年病学 (〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1)

2: 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター

舌の不随意運動を伴う認知症から、当時はWhipple病を鑑別にあけて十二指腸生検を行ったが異常なく、脳生検を実施することになった。脳病理所見の詳細は「病理学的検討」で後述するが、核や細胞壁をもたない原核生物による感染性脳炎ととらえ、ST合剤12g/日とプレドニゾロンの組み合わせによる治療を試みた。治療後には見当識、記憶、意欲、計算に改善がみられ、髄液所見は正常となり、MRIの異常高信号も軽減した。7年後、内服薬の漸減中に記憶障害が増悪したが、ST合剤を8g/日に増量して改善した。

### 臨床的特徴

発端者を含めた本研究対象患者の4例について、その臨床的特徴をまとめる (表1)。年齢は47歳から70歳。南九州のある地域、半径数10km圏内に居住し、4例の患者はすべて免疫抑制状態ではなかった。全例に進行性の認知障害と舌の不随意運動が確認され、発症1年以内に錐体路症状、パーキンソニズム、小脳失調症状などの運動合併症を伴っていた。これらの症状経過はWhipple病に類似しているが、Whipple病の病初期にみられる体重減少、下痢、関節痛などは、本研究対象患者には認めていない。全例にリンパ球主体の髄液細胞増多があり、さらに髄液中のCXCL13が著高していた。頭部MRIは脳幹病変、基底核の散在性病変、びまん性の深部白質病変、脳表病変など症例ごとに多様な異常を示すなか、側頭葉内側病変は全例に共通していた。さらに症例2は脊髄にも散在性病変が確認された (図1)。

### 病理学的検討

4症例すべてに脳の病理学的検討を行った。HE染色では血管周囲に多数のリンパ球が存在し、CD8陽性リンパ球が主体で、ほかにCD4陽性リンパ球やCD68陽性マクロファージも散在していた。MRI所見と同じように病理上も皮質下に炎症が目立ち、症例3では一部にmicroabscessの形成を認め、さらにクモ膜下腔にも炎症細胞の浸潤が確認されたが、壊死、出血、脱髄、神経細胞侵食 (neuronophagia) は認めなかった。Whipple病を想定して実施したperiodic acid-Schiff (PAS) 染色では、血管周囲の細胞外もしくはマクロファージ細胞質内に大小さまざまな球形の小体が確認され、Grocott染色でも陽性を示した。グラム染色に異常なく、トキソプラズマ抗原に対する抗体反応も陰性だった。この円形の小体を電子顕微鏡で確認したところ、大きさは2-7 $\mu$ mで球形もしくは卵形を呈し、細胞質内には膜構造を認めるが、核膜や細胞壁を欠いていた (図2)。この小体はウイルスや細菌 (真正細菌) よりも明らかにサイズが大きく、核膜がみられない点で真核生物である真菌や原虫は否定され、既知のどの病原微生物とも形態学的に合致しないものだった。そこで「細胞壁のない菌」をキーワードにウェブ上で検索をしたところ、古細菌の一種であるサーモプラズマ属にその形態が酷似していたことから、血管周囲にみられた小体は古細菌に属する微生物であることが推定された。

表1 臨床的特徴の一覧

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢/性別	47/男性	72/女性	57/女性	70/女性
発症年齢	47	70	56	68
主症状	認知症/高次脳機能障害 ミオクローヌス	認知症/高次脳機能障害 パーキンソニズム 錐体路徴候	認知症/高次脳機能障害 パーキンソニズム 精神異常	認知症/高次脳機能障害 前頭葉徴候 小脳失調
舌不随意運動	ジストニア	記載なし	振戦	ジスキネジア
初期診断	アルツハイマー病	血管内リンパ腫	パニック障害	原因不明の認知症
治療導入までの期間	11ヵ月	20ヵ月	12ヵ月	27ヵ月
免疫血清学検査	陰性	陰性	抗リボゾームP抗体+	陰性
HDS-R	9	13	17	12
MMSE	未検	14	未検	18
ADAS-cog	未検	未検	未検	27.6
髄液				
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	27	64	63	7
蛋白 (mg/dl)	78	66	74	45
糖 (mg/dl) (髄液/血清)	46/102	47/142	56/123	59/129
脳MRIの病変 (図1)	白質に斑状 側脳室下角周囲	白質にびまん性 側脳室下角周囲	白質、基底核、脳溝 側脳室下角周囲	白質にびまん性 側脳室下角周囲
脳病理 (図2)	PAS陽性の球形小体	PAS陽性の球形小体	PAS陽性の球形小体	PAS陽性の球形小体
有効な治療	ST合剤+ステロイド	ST合剤+ステロイド	ST合剤+ステロイド	ST合剤+ステロイド
居住地域	症例1と症例2は10km以内の近隣に居住		出身地は症例1と同じ	症例1と同じ地域に居住

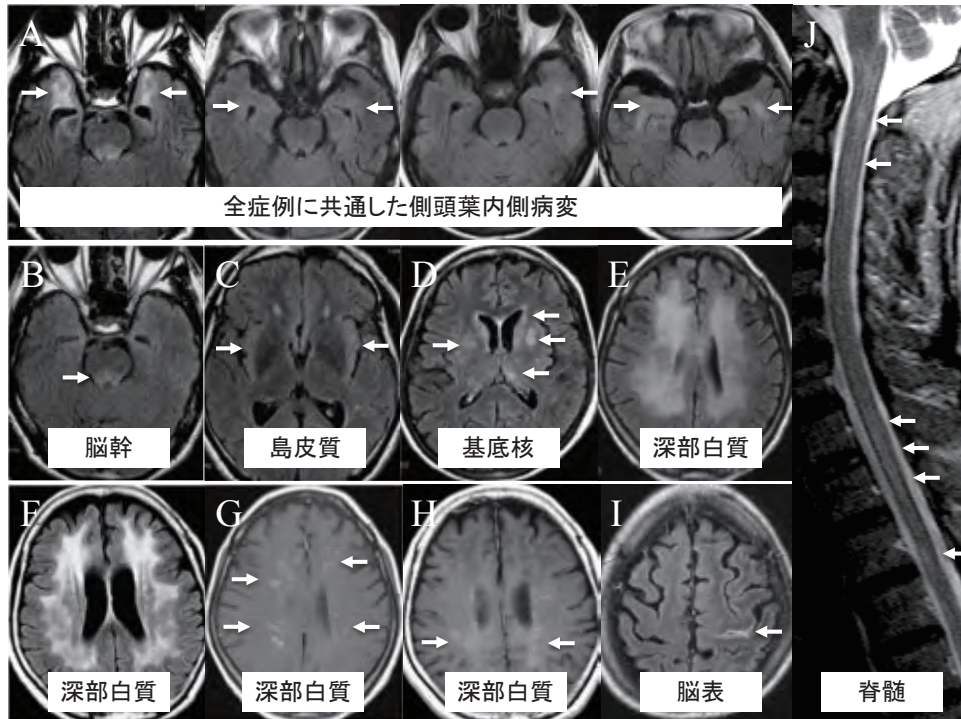


図1 多様なMRI異常所見

Aは左から順に症例1、症例2、症例3、症例4で、全症例に共通した側頭葉内側病変を示している。Bは症例1に認められた橋背側病変、Cは症例1の島皮質病変、Dは症例3の基底核病変、EとFはそれぞれ症例2と症例4のびまん性白質病変、GとHはそれぞれ症例2と症例4の白質に散在する結節状の造影効果、Iは症例3の脳表病変、そしてJは症例2に確認した頸胸髄の散在性病変を示している。撮影条件は、GとHはガドリウム造影T1強調画像、JはSTIR画像、そのほかはFLAIR画像。

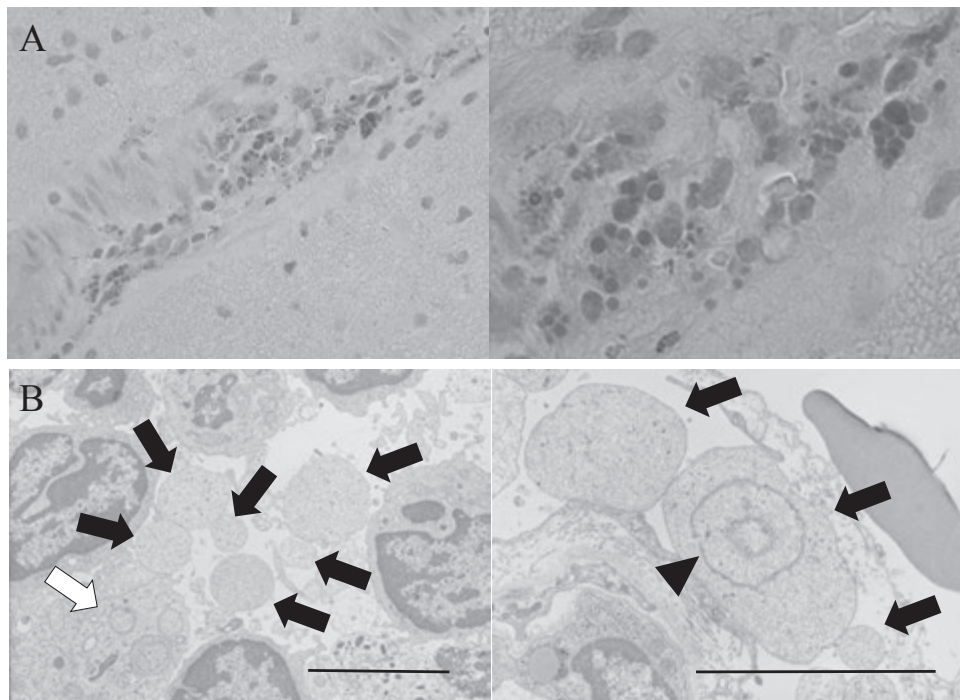


図2 脳病理所見

A：PAS染色陽性の大小サイズの異なる球形の小体が、血管周囲に集簇している。B：血管周囲スペースの電子顕微鏡写真を示す。リンパ球に囲まれた、大きさが2-7 $\mu$ mの球形もしくは卵形の小体が存在し（黒い矢印）、一部の小体はマクロファージに貪食されている（白い矢印）。これらの小体は核膜や細胞壁を欠き、一部は細胞質内に膜構造を認める（▲印）。

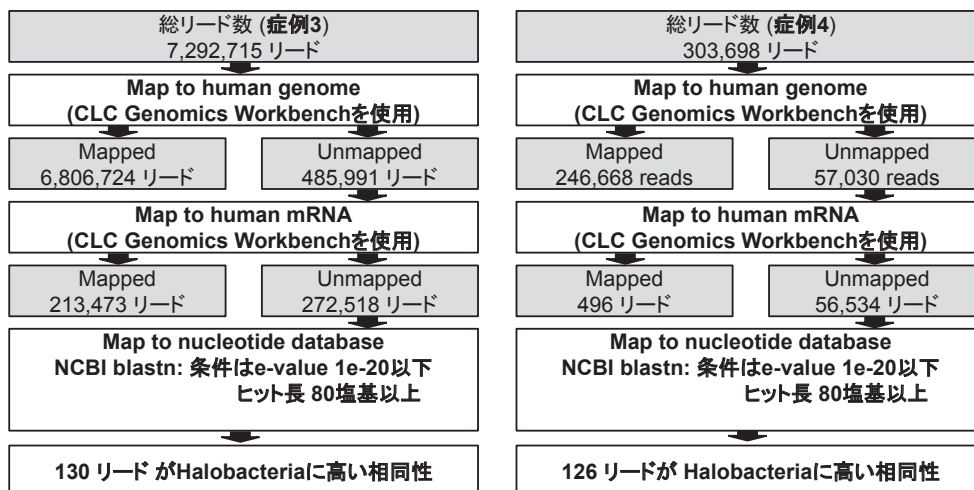


図3 バイオインフォマティクス解析のストラテジー

### 遺伝子解析

病理学的検討でその存在が明らかになった謎の小体の由来を遺伝子学的に証明することを試みた。まずは髄液や生検脳からDNA/RNAを抽出して、細菌、真菌、古細菌の16S/18S rRNA遺伝子の配列をターゲットにポリメラーゼ連鎖反応を試みたが検出にいたらなかった。そこで症例3と症例4の生検脳からDNA/RNAを抽出し、次世代シーケンサーで解析したところ、それぞれ1本の古細菌である高度好塩菌に近似した配列を検出した。そこでより多くの遺伝子配列を検出するため、球形の小体が多く集簇している血管周囲領域をレーザーマイクロダイセクションで選択的に切り抜き、そこに含まれる微量のDNAを抽出して次世代シーケンサー (Miseq) を用いた網羅的な配列解読を行い、Blastnを利用して既存微生物のDNA配列との相同性を調べた。その結果、各患者からそれぞれ700万または30万以上のDNA断片配列を獲得し、このうちそれぞれ130と126の断片は高度好塩性古細菌に属するハロバクテリウム科の広い種にきわめて高い相同性を示した(図3)。対照として過去に脳生検が実施された乳頭状髄膜腫、血管内リンパ腫、および膠芽腫の脳組織からは、500万以上ものDNA断片を解読したにもかかわらず、古細菌の配列はみられなかった。以上から、われわれは病理学的検索でみられた核や細胞壁のない病原体と思われる小体は高度好塩性古細菌の一種であり、ハロバクテリウム科に類縁の新しい種である可能性が高いと結論した。

### 治療と予後

治療はST合剤を最低でも1日6グラム以上の高容量、かつ中等量のコルチコステロイドの併用が最も効果的で、少なくとも年単位の投与期間が必要となる。アンピシリン、セフトリアキソン、ストレプトマイシン、ミノサイクリンは無効で、ST合剤も単独では十分な治療効果は得られず、コルチコステロイド単独投与はかえって症状やMRI画像を増悪させた。さらに、症例2と症例4はST合剤に伴う肝障害のために治療を一時中断、その後は1日2グラム以下の低用量で再開したものの、症例2は一部改善にとどまり症例4は病変の拡大を止められず不幸な転帰をたどった。この副作用の問題から今後はST合剤の代替薬も検討しなければならず、古細菌への有効性と髄液移行の点からメトロニダゾールが有用かもしれない<sup>2)</sup>。

### 今後の課題

本研究は進行性認知症の原因を明らかにし、いままで知られていない古細菌の病原性と、その治療の道を開いた。4名の患者は互いに接触した形跡はなく独立に感染したものと考えているが、そのあとに新しい患者の発生はなく、さらに半径数10km圏内にわずか4名の発症となると、比較的感染性の低いものと予想される。感染経路については証明にいたっていないが、ヒトの口腔内や腸管上皮に好塩性古細菌がみられることが知られており、おそらくは経口感染と考えている。

遺伝子解析から本研究の脳脊髄炎の病原菌が高度

好塩性古細菌であると想定して、15%や20%の高度塩化ナトリウム培地を用いて凍結生検脳から菌の分離培養を試みたがいまだに成功していない。その原因は、高度好塩性古細菌は強い細胞壁をもっていないために外部からの物理的な傷害を受けやすく、凍結による氷の結晶により破壊されたものと推定される。それを避けるためにスキムミルクを使用して微生物を吸着させる担体を作製したうえで凍結保存をする必要があった<sup>3)</sup>。

培養以外にも、病原菌のゲノム配列の決定、診断を目的とした特異的プローブの作成、動物を用いた病原性の証明、患者血清中の抗体測定など課題は多い。いずれの実験も病原菌を単離培養できなければ実施できないものであり、これらの実験を進めるためには、まず新しい患者を発見して生の試料を用いて培養を成功させることが急務である。

## 展望

本症に類似した臨床症状と病理所見をもつ Whipple病に関節炎、炎症性腸疾患など全身の慢性炎症がみられるように<sup>4)</sup>、われわれは、この古細菌感染症も脳脊髄以外に慢性炎症を引き起こす可能性が十分にあると考えている。世の中の原因不明とされる慢性炎症性疾患のなかに古細菌感染が潜んでいることを念頭に、臨床から基礎まで幅広い分野の専

門家が古細菌感染症を研究して治療の道が開拓できれば、このうえない幸いである。

## 謝辞

ゲノム解析にご尽力頂いた京都大学ゲノムセンターの松田文彦教授、感染症に関してご助言頂いた岩崎琢也先生に深謝いたします。

## 文献

- 1) Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, et al: New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e143, 2015.
- 2) Dridi B, Fardeau ML, Ollivier B, et al: The antimicrobial resistance pattern of cultured human methanogens reflects the unique phylogenetic position of archaea. *J Antimicrob Chemother* 66:2038-2044, 2011.
- 3) 森浩二：極限環境微生物の長期保存法－高度好塩性古細菌、好熱性好酸性古細菌、メタン生成古細菌、*Microbiol Cult Coll* 23 (1) :17-21,2007.
- 4) Fenollar F, Puechal X, Raoult D: Whipple's disease. *N Engl J Med* 356:55-66, 2007.

## 日本神経感染症学会創設期を振り返って

事務局担当：1995～2005、理事長：2006～2008 庄司紘史  
(久留米大学名誉教授)

第20回の節目にあたる日本神経感染症学会（長野市、10.22-23, 2015）に出席し、懇親会の席において池田修一会長より本学会の誕生について触れるようご指名をいただいた。記憶があいまいであったため、帰ってから日本神経感染症研究会の発足に関し、書架の一角に保存していた古い資料を探し出した。

20年余りに遡るが、ヘルペス脳炎などが脅威であった時代、1994（平成6年）年8月「ヘルペス感染症フォーラム」が発足した。第1回ヘルペス感染症フォーラム（札幌市、テルモインターナショナルホテル、ウエルカム社主催）の8月19日（金曜）夜 20.00～20.30 神経内科領域イヴニングセミナーが開かれた。呼び掛けた案内状のプログラムには、1) 糸山泰人先生:「ヘルペスウイルスからみた多発性硬化症の病因」、2) 「神経感染症研究会の提案」と記載されており、この席で誕生ともいえる20数名の神経内科医の了承をいただいた。その年の12月に全国へ発送した研究会設立趣意書が残されている。1995年2月18日日本大学神経内科 高須俊明世話人代表のプレ研究会を経て、会員数94名、約160名参加者のもとに1996年2月17日第1回研究会の開催にいたった。第4回は神経ウイルス研究会合同研究会として7月仙台開催、第7回より10月開催に変更、2003年10月第8回から山口大学小児科 古川漸会長のもと日本神経感染症学会へと移行した。会員数390名、参加者は200名との記録が残されている。

2005（平成17年）年6月 事務局移転：東京医科歯科大学神経内科 水澤英洋先生をお訪ねし、バトンタッチした。2006年1月より会員業務が、ついでHPの管理業務が春恒社へ委託され、2010年より理事長・事務局は兼任となり組織改革にも着手され、急速に学会らしい形を整えられてきている。

時が移り節目の第20回学会では、世話人を含み会員数550名、池田修一会長講演は「子宮頸がんワクチンの副反応としての神経症状」、古細菌による変性症類似の脳炎の緊急報告や特別企画の「神経系アミロイドーシスの伝播と神経系」など多くのインパクトのある講演を拝聴することができた。神経感染症学会の流れは、病原との直接感染的なものから免疫・遺伝子・蛋白を介する領域を含み、幅広く展開してきている。さらなる発展が期待される。

### 参考資料・文献

- 1) 事務局：神経感染症研究会資料 1994.8～
- 2) 高須俊明：日本神経感染症研究会誕生の経緯および第1回研究集会、Neuro-infecton 発刊について、Neuroinfection 1 : 1, 1996.
- 3) 庄司紘史：第1回日本神経感染症研究会－神経感染症の新たな展開をめざして、内科 78(1):184, 1996.

原 著

## 2009-2010シーズン以降の小児のインフルエンザ脳症の実態

Clinical features of influenza encephalopathy in children during  
2009/2010 through 2013/2014 seasons奥村彰久<sup>1</sup>、辻 健史<sup>2</sup>、倉橋宏和<sup>1</sup>、夏目 淳<sup>3</sup>、齋藤伸治<sup>4</sup>、  
東海小児神経研究会Akihisa Okumura<sup>1</sup>, Takeshi Tsuji<sup>2</sup>, Hirokazu Kurahashi<sup>1</sup>, Jun Natsume<sup>3</sup>,  
Shinji Saitoh<sup>4</sup>, Tokai Pediatric Neurology Society愛知医科大学医学部小児科<sup>1</sup>、岡崎市民病院小児科<sup>2</sup>、名古屋大学大学院医学研究科小児科学<sup>3</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Aichi Medical University<sup>1</sup>, Department of Pediatrics, Okazaki City Hospital<sup>2</sup>,Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine<sup>3</sup>,Department of Pediatrics and Neonatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences<sup>4</sup>

【要旨】近年のインフルエンザ脳症の実態を明らかにするために、東海小児神経研究会のデータベースを用いて2009/2010シーズンから2013/2014シーズンまでの症例を後方視的に調査した。症例は35例で、年齢は中央値51ヵ月であった。8例に基礎疾患を認めた。原因ウイルスはA型25例、B型9例、型不明1例であった。脳症のタイプはANE 1例、AESD 5例、MERS 11例、HSES 2例、辺縁系脳炎 1例、その他 15例であった。転帰は、後障害なし22例、後障害あり9例、死亡4例であった。基礎疾患がある例では、後障害なしが有意に低率であった。死亡した4例は、全例で1日以内に深昏睡・多臓器不全に進行していた。

**Key Words:** インフルエンザ、ウイルス型、基礎疾患、転帰

This study compared the features of the children with influenza encephalopathy during 2009/2010 through 2013/2014 seasons. We collected the clinical data on children with influenza encephalopathy from the database of the Tokai Pediatric Neurology Society. Influenza encephalopathy was diagnosed when the children had reduced consciousness lasting for 24 hours or longer and virologically proven influenza infection. There were 35 children with a median age of 51 months. Underlying disorders were recognized in eight children. The virus was influenza A in 25 children, influenza B in 9, and unknown in 1. The encephalopathy subtype was mild encephalopathy with reversible splenial lesions in 11, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in five, hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in two, acute necrotizing encephalopathy in one, limbic encephalitis in one, and undetermined in 15. Twenty-two children recovered without neurological sequelae, nine had neurological sequelae, and four died. No obvious differences in clinical features were observed according to the season. Serious subtypes of encephalopathy, such as acute necrotizing encephalopathy and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, were seen only in children with influenza A infection, although no obvious differences in clinical features were observed according to the type of virus. The rate of children who recovered without sequelae was lower in children with underlying disorders than in those without underlying disorders. All children who died had rapid worsening of impaired consciousness and their general condition, with severe multi-organ failure within 1 day of onset. To clarify differences in the clinical features according to the season, virus type, and the presence or absence of underlying disorders, more children with influenza encephalopathy need to be studied.

**Key Words:** influenza, virus type, underlying disorders, outcome

---

筆頭著者：奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科（〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1）

Corresponding author: Akihisa Okumura

Department of Pediatrics, Aichi Medical University

(1-1 Yazako, Karimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan)

## 目的

日本では、1997/1998 (以下97/98) シーズンに小児のインフルエンザ脳症が多発して多くの患児が死亡したり重篤な高障害をもったりした。これがきっかけとなって小児のインフルエンザ脳症の研究が進み、病型やその臨床的特徴については多くのことが明らかになった。97/98シーズンまではインフルエンザ脳症の存在は広く認知されていなかったが<sup>1)</sup>、現在ではインフルエンザ脳症については小児科医のみならず小児医療に携わる他科の医師にもその存在が知られている。Hoshinoらの質問紙を用いた研究では、974例の急性脳炎・脳症のうちそのきっかけとなった病原体ではインフルエンザが263例と最多であった<sup>2)</sup>。この結果は、現在でもインフルエンザ脳症の克服が重要な課題であることを示唆する。

インフルエンザはシーズンによって流行するウイルスの型や感染者の年齢層が変化し、それに伴って合併症の割合やその重篤さが変動することは経験的によく知られている。2009/2010 (以下09/10) シーズンにはいわゆる新型インフルエンザとしてA/H1N1 pdm 2009が世界的に流行し、重篤な下気道感染症が問題になった<sup>3,5)</sup>。インフルエンザ脳症についてもシーズンによって臨床像に差がある可能性があるが<sup>6)</sup>、現在まで研究はほとんど行われていない。東海小児神経研究会は10年以上にわたって継続的に愛知県における急性脳炎・脳症の調査を行っている。われわれは、東海小児神経研究会に蓄積したデータから過去5シーズンのインフルエンザ脳症の臨床情報を収集し、その実態を明らかにすることを試みた。

## 対象と方法

対象は、東海小児神経研究会のデータベースに09/10シーズンから2013/2014 (以下13/14) シーズンまでの5シーズンに登録されたインフルエンザ脳症の満15歳未満の小児である。インフルエンザ脳症の定義はインフルエンザ脳症ガイドラインに基づいて<sup>7)</sup>、1) 発熱などの感染症状に伴ってJapan Coma Scale 10以上の意識障害が24時間以上持続する、2) ウイルス学的にインフルエンザ感染が証明されている、の2つをともに満たすものとした。本研究の対象者では、インフルエンザ感染の証明は、全例で迅速抗原診断によってなされていた。

東海小児神経研究会は、名古屋大学、名古屋市立大学、愛知医科大学、藤田保健衛生大学およびその関連施設の小児科が自主的に参加している研究会で

ある。各施設で発生した急性脳炎・脳症について、毎年調査票を用いて登録するとともに、年に1回の症例検討会を行い診断や治療について討論して情報や知識の共有を行っている。東海小児神経研究会は、愛知県の小児の急性脳炎・脳症の症例のうち80%以上を把握していると推測される。

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。今回は主著者が東海小児神経研究会にデータの抽出を依頼して、臨床情報の提供を受けた。臨床情報は、既存の調査票から該当する症例を抽出し、連結不可能匿名化して収集した。調査した臨床情報は、性・年齢・原因ウイルス・中枢神経症状(けいれん・異常言動)・脳症のサブタイプ・治療(ステロイドパルス・免疫グロブリン)・転帰である。また、死亡例については、脳症発症の病日、昏睡に陥るまでの時間、死亡までの時間、入院時検査所見の情報を合わせて提供を受けた。脳症のサブタイプは、臨床症状や画像所見に基づいて以下のように分類した。急性壊死性脳症(ANE)<sup>8)</sup>、二相性けいれんと遅発性拡散能低下を伴う急性脳症(AESD)<sup>9)</sup>、可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症(MERS)<sup>10)</sup>、出血性ショック脳症症候群(HSES)<sup>11)</sup>、辺縁系脳炎<sup>12)</sup>、その他(前述の5つに合致しないもの)。

転帰の2群間の比較には、Fisherの直接確率計算法を用いて統計学的解析を行った。p値が0.05未満の場合を統計学的有意差ありとした。

## 結果

09/10シーズンから13/14シーズンまでにインフルエンザ脳症として登録された症例は、35例であった。男女比は20:15で、脳症発症時の年齢は中央値51ヵ月(範囲10~171ヵ月)であった。基礎疾患は8例(23%)に認め、その内訳は先天異常2例、ネフローゼ症候群2例、知的障害1例、脊髄性筋萎縮症1例、脳腫瘍術後1例、食物アレルギー1例であった。原因ウイルスは、A型25例(H1N1 9例、H3N2 1例、不明15例)、B型9例、型不明1例であった。脳症のサブタイプは、MERS 11例、AESD 5例、HSES 2例、ANE 1例、辺縁系脳炎 1例、その他 15例であった。転帰は、後障害なし22例(63%)、後障害あり9例(26%)、死亡4例(11%)であった。

表1に各シーズンの概要を示す。シーズンごとの症例数は4~9例であり、シーズンによる差は明確でなかった。男女比や年齢についても、症例数が少ないためその相違は明確ではなかった。原因ウイル



表1 シーズンごとのインフルエンザ脳症の特徴

シーズン	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14
症例数	9	6	8	8	4
男女比	5:4	2:4	6:2	5:3	2:2
年齢 (月) *	69 (13-145)	77 (16-102)	58 (29-102)	38 (28-87)	106 (10-171)
原因ウイルス					
A/H1N1	7例	2例			
A/H3N2			1例		
A不明	2例	2例	5例	4例	2例
B		2例	1例	4例	2例
不明			1例		
中枢神経症状					
けいれん (重積)	5例 (3例)	4例 (4例)	6例 (2例)	6例 (3例)	2例 (1例)
異常言動	5例	3例	0	3例	1例
脳症のサブタイプ					
ANE	1例				
AESD	3例		1例	1例	
MERS	3例	1例	4例	2例	1例
HSES	1例		1例		
辺縁系脳炎				1例	
その他	1例	5例	2例	4例	3例
治療					
ステロイドパルス	5例	4例	4例	6例	4例
IVIG	4例	1例	4例	1例	1例
転帰					
後障害なし	5例	2例	4例	7例	4例
後障害あり	4例	3例	2例		
死亡		1例	2例	1例	

\* : 中央値 (範囲) を表示

ス全体としてはA型が多いが、12/13シーズンと13/14シーズンではA型とB型とが同数であった。脳症のサブタイプや転帰についてもシーズンごとの相違は明確でなかった。

表2に原因ウイルスおよび基礎疾患の有無による相違を示す。原因ウイルスによる比較では、A型ではANEやHSESのような重篤な症状を示すサブタイプを認めたが、B型ではこのようなサブタイプを認めなかった。転帰では、後障害なしがA型60%、B型77%であり、統計学的有意差を認めなかった。基礎疾患の有無による比較では、基礎疾患の有無による脳症のサブタイプには著しい相違を認めなかった。転帰では、後障害なしが基礎疾患なしで74%、基礎疾患ありで25%であり、2群間に有意差を認めた ( $p = 0.032$ )。

表3に死亡例の概要を示す。年齢は2～6歳で、男女比は1:3であった。2例に基礎疾患を認めた。原因ウイルスはA型3例、B型1例であった。脳症の発症は第2～3病日であった。けいれんを2例に認め、異常言動を認めた症例はなかった。全例で数時間から1日以内に昏睡に陥り、3例が発症から3日以内に

死亡するという重篤な経過を呈した。脳症のサブタイプは1例ではHSESに合致したが、残りの3例は合致するものがなかった。入院時の検査値は逸脱酵素の上昇はあっても軽度であったが、低Na血症 (< 135mEq/l) を3例に、高血糖 (> 200mg/dl) を2例に認めた。

## 考察

小児におけるインフルエンザ脳症の年間発生頻度については報告によってばらつきがあるが、おおむね100～200例と推定されている<sup>13)</sup>。愛知県の人口は約700万人であり、日本の人口の約6%に相当する。インフルエンザ脳症の発症頻度が日本全国で差がないと仮定すれば、愛知県における1年間の患者数は6～12例程度と推定される。今回の研究では各シーズンの症例数は4～9例であった。このことは、東海小児神経研究会には愛知県におけるインフルエンザ脳症の大部分が集積されていることを示唆する。ただし、各シーズンの症例数には限りがあり、シーズンごとの相違を明らかにするには十分とはいえない

表2 ウイルス型および基礎疾患の有無による比較

	A型	B型
症例数	25	9
年齢(月)*	51 (10-145)	87 (30-171)
脳症のサブタイプ		
ANE	1例	
AESD	5例	
MERS	9例	2例
HSES	2例	
辺縁系脳炎	1例	
その他	7例	7例
転帰		
後障害なし	15例	7例
後障害あり	7例	1例
死亡	3例	1例
	基礎疾患なし	基礎疾患あり
症例数	27	8
年齢(月)*	65 (10-171)	48 (13-87)
脳症のサブタイプ		
ANE	1例	
AESD	3例	2例
MERS	9例	2例
HSES		2例
辺縁系脳炎	1例	
その他	13例	2例
転帰		
後障害なし	20例	2例
後障害あり	5例	4例
死亡	2例	2例

\*: 中央値 (範囲) を表示

表3 死亡例の概要

	症例1	症例2	症例3	症例4
シーズン	10/11	11/12	11/12	12/13
年齢・性	4歳 女	6歳 男	2歳 女	2歳 女
基礎疾患	ネフローゼ症候群	食物アレルギー	なし	なし
原因ウイルス	B	A/H3N2	A不明	A不明
脳症発症	第2病日	第2病日	第2病日	第3病日
けいれん	なし	単発	群発	なし
異常言動	なし	なし	なし	なし
昏睡まで	24時間	数時間以内	2時間	12時間
死亡まで	3日	2日	2週間	1日
脳症のサブタイプ	その他	HSES	その他	その他
入院時検査所見				
WBC (/ $\mu$ l)	19,800	13,800	18,500	10,700
AST (IU/l)	126	56	85	49
ALT (IU/l)	118	26	28	25
LDH (IU/l)	632	369	519	397
CK (IU/l)	132	74	167	473
BUN (mg/dl)	44	15.6	17	18
Cre (mg/dl)	0.82	0.49	0.48	0.25
Na (mEq/l)	136	132	132	131
Glu (mg/dl)	49	221	256	131
プロトロンビン時間	INR 1.65	43.5 %	INR 1.22	INR 1.10

い。シーズンごとのインフルエンザ脳症の相違を明らかにするには、大規模な疫学的調査が必要である。

各シーズンに流行したインフルエンザウイルスの型が、インフルエンザ脳症の臨床像に影響を与える可能性は以前から指摘されている<sup>6, 14)</sup>。Morishimaらは98/99シーズンの検討から、A/H3型ではA/H1型やB型より脳症の発症率が高かったと述べている<sup>13)</sup>。また、国立感染症研究所感染症疫学センターの感染症発生動向調査によれば、2007年～2010年のインフルエンザ脳症における死亡率はA型で13%、B型で0%、A/H1N1型で4%となっており、A型ウイルスによるインフルエンザ脳症では予後が不良である可能性が示唆されている<sup>15)</sup>。今回の研究では、A型ではANEやHSESのような重篤なサブタイプを認めたが、B型ではANEやHSESを呈した症例は皆無であった。Hoshinoらの研究ではインフルエンザ脳症のうちANEは6.1%、HSESは1.1%であったと報告されており<sup>2)</sup>、これらの重篤なサブタイプの頻度は低い。症例数が少ないため今回の研究で明確な結論を得ることは困難であるが、A型ウイルスによるインフルエンザ脳症はB型より重症になる割合が高い可能性は否定できないと思われる。

2009年に新型インフルエンザとしてA/H1N1 pdm 2009が世界的な大流行を起こし、日本でも大きな問題になった<sup>3, 5)</sup>。国立感染症研究所のサーベイランスに基づく研究では、09/10シーズンには331例の報告があった<sup>16)</sup>。それ以前の5シーズンの報告例が34～55例であったことと比較して、A/H1N1 pdm 2009の流行に伴ってインフルエンザ脳症が多発したと述べている。しかし、今回の研究の結果では09/10シーズンはやや症例数が多い傾向ではあったが、ほかのシーズンと比較して著しく多いわけではなかった。われわれは、A/H1N1 pdm 2009がインフルエンザ脳症を起こす割合は、ほかのA型ウイルスとくらべて著しい差はないと推定している。現在のサーベイランスは自発報告に基づいているため、報告者の意思によるバイアスが強くかき必ずしも実態を正確に反映するとは限らないと思われる。

インフルエンザ脳症と基礎疾患との関係は、現在まで明らかになっていない。今回の研究では、基礎疾患の有無による脳症のサブタイプには相違を認めなかったが、基礎疾患ありの症例で後障害なしが有意に低率であり予後不良であることが示された。基礎疾患をもつ児では、インフルエンザ脳症を発症したときに重症化しやすい可能性があると思われる。われわれのA/H1N1 pdm 2009による小児の死亡例

の研究でも、脳症で死亡した15例のうち5例に基礎疾患を認めており、基礎疾患の割合は一般人口より高率であった<sup>17)</sup>。しかし、今回の研究では基礎疾患は多岐にわたっており、個々の疾患との関係を客観的に解析することは困難である。基礎疾患がインフルエンザ脳症の予後に与える影響を明らかにするためには、多数例の集積による検討が必要である。

今回の研究では、5シーズンにおけるインフルエンザ脳症の死亡率は11%であった。インフルエンザ脳症の死亡率は、1990年代は約30%であった<sup>13)</sup>。その後、ガイドラインの策定によって診断法や治療法を広く周知するなどの努力が行われた結果、2007年～2010年の調査では死亡率は約7%であった<sup>2)</sup>。この結果は、われわれの調査結果とおおむね一致している。一方で、現在も一定の割合で予後不良なインフルエンザ脳症の症例がみられることも事実である。われわれの調査における死亡例は、急激な神経症状の進行と全身状態の悪化が顕著であった。われわれのA/H1N1 pdm 2009に伴った重症のインフルエンザ脳症の調査でも、死亡例の特徴は類似していた<sup>18)</sup>。現在の医療技術では、インフルエンザ脳症が発症したあとでの介入によってこれらの重症例を救命することは困難であると思われる。インフルエンザ脳症による死亡例を現在よりもさらに減らすためには、ワクチンの改良などによってインフルエンザの流行そのものを制御することが重要であろう。

われわれの調査は毎年継続して行っており、愛知県内のカバー率も高いことが長所である。しかし、そのような条件を満たしていても集積できる症例数には限りがあり、シーズンごとの相違やウイルス型による違いなどを詳細に検討することが困難であった。これらの事項を明らかにするには、より広域からカバー率が高いデータベースを構築する必要があるがその実現は容易でない。また、インフルエンザ感染の診断が迅速診断キットに基づいているため、詳細なウイルス型の検討ができなかった。また、キットによる診断には一定の割合で偽陽性や偽陰性が発生しうるため、ペア抗体やPCRなど複数の方法でウイルス学的解析を行うことが望ましい。

## まとめ

われわれの調査では、過去5シーズンの間にインフルエンザ脳症の臨床像には顕著な相違を認めなかった。今後、ウイルス型や基礎疾患とインフルエンザ脳症の重症度などとの関係を明らかにする必要があると思われる。また、インフルエンザ脳症の死亡

率は以前より改善しているが、現在もなお一定の割合で死亡例が認められる。今後の研究の進展により、インフルエンザ脳症の症例数が減少し予後が改善することが切望される。

## 文献

- 1) 富樫武弘：臨床疫学手法の重要性－北海道発インフルエンザ脳症と細菌性髄膜炎、日本小児科医学会会報 44: 13-17, 2012.
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34: 337-343, 2012.
- 3) Libster R, Bugna J, Coviello S, et al: Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 362: 45-55, 2010.
- 4) Sachedina N, Donaldson LJ: Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet* 376: 1846-1852, 2010.
- 5) Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, et al: Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 361: 1925-1934, 2009.
- 6) Wada T, Morishima T, Okumura A, et al: Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol* 53: 83-88, 2009.
- 7) 森島恒雄、岡部信彦、中村祐輔、ほか：インフルエンザ脳症ガイドライン(改訂版)、小児感染免疫 21: 421-466, 2010.
- 8) Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 19: 81-92, 1997.
- 9) Takanashi J: Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 31: 521-528, 2009.
- 10) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 63: 1854-1858, 2004.
- 11) Levin M, Hjelm M, Kay JD, et al: Haemorrhagic shock and encephalopathy: a new syndrome with a high mortality in young children. *Lancet* 2: 64-67, 1983.
- 12) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008.
- 13) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35: 512-517, 2002.
- 14) Okumura A, Tsuji T, Kubota T, et al: Acute encephalopathy with 2009 pandemic flu: comparison with seasonal flu. *Brain Dev* 34: 13-19, 2012.
- 15) 国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症発生動向調査週報、速報12: 14-20, 2010.
- 16) Gu Y, Shimada T, Yasui Y, et al: National surveillance of influenza-associated encephalopathy in Japan over six years, before and during the 2009-2010 influenza pandemic. *PLoS One* 8: e54786, 2013.
- 17) Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al: Causes of Pediatric Deaths Associated with the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus infection in Japan. *Emerg Infect Dis* 17:1993-2000, 2011.
- 18) Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al: Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol* 56: 25-30, 2013.

原 著

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎157例の検討：急性期治療と予後

Study in 157 patients with non-herpetic acute limbic encephalitis:  
Treatment in acute stage & outcome高橋幸利<sup>1,2,3</sup>、西村成子<sup>1</sup>、高尾恵美子<sup>1</sup>、笠井理沙<sup>1</sup>、  
榎田かおる<sup>1</sup>、窪田美佐子<sup>1</sup>Yukitoshi Takahashi<sup>1,2,3</sup>, Shigeko Nishimura<sup>1</sup>, Emiko Takao<sup>1</sup>, Risa Kasai<sup>1</sup>,  
Kaoru Enokida<sup>1</sup>, Misako Kubota<sup>1</sup>国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター<sup>1</sup>、岐阜大学医学部小児病態学<sup>2</sup>、静岡県立大学薬学部<sup>3</sup>  
National epilepsy center, Shizuoka institute of epilepsy and neurological disorders, NHO, Japan<sup>1</sup>,  
Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Japan<sup>2</sup>,  
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Japan<sup>3</sup>

【要旨】 髄液GluN2B-NT2抗体（ELISA）の値が疾病対照の平均+2SD以上の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎157例を対象とし、急性期治療と予後との関係を後方視的に検討した。予後が判明した100例では、死亡率が5%、ADL障害が27.4%、てんかん発作が21.1%、精神障害が30.4%、認知機能障害が42.9%、記憶障害が48.9%、運動機能障害が18.9%にみられた。メチルプレドニゾロンパルス治療の早期実施例で予後が良好であったが、IVIg治療、アフェレシスと予後には有意な関連を見い出せなかった。パルス治療後のプレドニン後療法例、ミダゾラム持続鎮静治療初期開始例では死亡率が高かった。

**Key Words:** 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、自己免疫性脳炎、NMDAR脳炎、NMDA型GluR抗体、予後

In 157 patients of non-herpetic acute limbic encephalitis with antibodies to GluN2B-NT2 more than mean + 2SD in CSF, relationship between acute stage treatment and outcome were studied, retrospectively. In 100 patients with confirmed outcome, death rate was 5%, and disability of ADL was observed in 27.4%, epileptic seizures in 21.1%, psychiatric disorder in 30.4%, cognitive disorder in 42.9%, memory disorder in 48.9%, motor dysfunction in 18.9%. Outcome was significantly better in patients with earlier introduction of methylprednisolone pulse therapy, but IVIg therapy nor apheresis had no significant relationship with outcome. Supplementary prednisolone treatment after pulse therapy and continuous infusion of midazolam at the earlier stage related with higher death rate.

**Key Words:** non-herpetic acute limbic encephalitis, autoimmune-mediated encephalitis, anti-NMDAR encephalitis, antibodies to NMDA-type GluR, outcome.

---

筆頭著者：高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター副院長・小児科  
(〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886)

Corresponding author: Yukitoshi Takahashi  
National epilepsy center, Shizuoka institute of epilepsy and neurological disorders, NHO, Japan.  
(886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan)

はじめに

1994年に楠原らは、単純ヘルペスウイルス (HSV) 陰性で悪性腫瘍の合併のない、大脳辺縁系にMRI病変のある急性脳炎症例群を非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) として報告した<sup>1)</sup>。2002年に著者らは、NMDA型グルタミン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor) (NMDA型GluR) のひとつのサブユニットであるGluN2B (GluRε2, NR2B) に対する抗体検出法をイムノブロット法で確立し、急性脳炎の髄液中などに検出した<sup>2)</sup>。2008年に著者らは、NHALE91例の急性期髄液の検討で51.8%の検体にGluN2B抗体を検出した<sup>3)</sup>。一方2007年にDalmauらは、12例の卵巣奇形腫合併の辺縁系脳炎で、GluN1あるいはGluN2B (GluN2A) 単独とは反応しないが「GluN1+GluN2B (GluN2A)」の複合体とは反応する抗体をcell-based assay (CBA) で検出し、抗NMDAR抗体と呼んだ。当初、抗NMDAR抗体は卵巣奇形腫合併の辺縁系脳炎に特異的と考えられていたが、その後CBAの変法など

も登場し、NHALEのみならず、単純ヘルペス脳炎回復期や、ミトコンドリア病、統合失調症など、多くの精神神経疾患で検出されている<sup>4)</sup>。

NHALEは、発熱などの先行症状のあとに、意識障害の軽い時点で辺縁系症状を呈し、その後痙攣発作、意識障害が進行し、口部自動症などが出現してくる特徴的な経過で診断される (図1)。現在では、おもにNMDA型GluR抗体、まれにはほかの神経分子抗体が髄液で検出されることから、自己免疫性脳炎と考えられている。

目的

自己免疫性脳炎と考えられているNHALEの急性期治療は、メチルプレドニゾロンパルス治療 (パルス治療) やγグロブリン治療 (IVIg治療) などの免疫修飾治療、アフェレシスなどが行われているが、予後に及ぼす効果についての多数例での検討は少ない。また、主として痙攣群発や痙攣重積に対して行われる鎮静治療に関しても、予後との関連についての検討は少ない。今回著者らはNHALEの急性期治

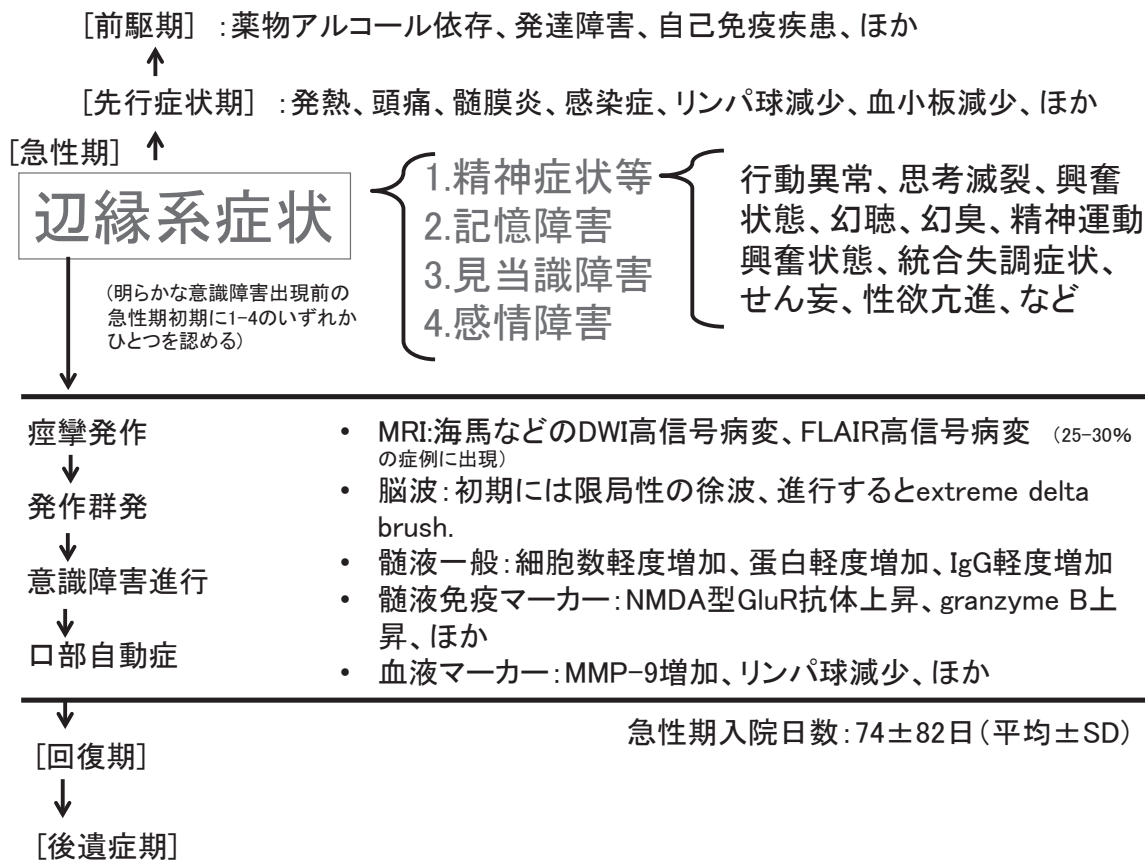


図1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の経過と診断手順

療のなかの免疫修飾治療、アフェレシス、鎮静治療について、予後との関係を検討し、よりよい急性期治療を見い出したい。

### 対象・方法

当センターにGluR抗体検査目的に臨床情報および血清・髄液を送付いただいた症例のなかで、悪性腫瘍・良性腫瘍を認めず、①明らかな意識障害出現前の急性期初期に辺縁系症状の一つを呈し、その後②急性に意識障害を含む脳炎症状が出現・経過した症例で、③ウイルス等のCNS直接感染の否定ができた症例をNHALEと診断した(図2)。NHALEのなかで髄液GluN2B-NT2抗体(ELISA)が疾病対照の平均+2SD以上(陽性)の157例を対象とした。

パルス治療は小児ではメチルプレドニゾロン30mg/Kg/day3日間、成人では1,000mg/day3日間で行われたものを対象とした。IVIg治療は投与量や投与期間は問わず、すべてのものを含め検討した。アフェレシスは単純血漿交換、二重膜濾過血漿交換法などすべてのものを含めて検討した。

予後は、急性期入院中の死亡の有無、急性期病院退院時のADL障害、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動機能障害について後方

視的に調査した。ADLはBarthel score (<http://www.patient.co.uk/printer.asp?doc=40001654>) に基づいて20点満点で、各主治医が評価した。てんかん発作の予後は、発作頻度によりスコア0(日単位)、1(週単位)、2(月単位)、3(年単位)、4(抑制)に分類、知的障害はIQまたはDQによりスコア0(IQ/DQ < 19)、1(IQ/DQ = 34-20)、2(IQ/DQ = 49-35)、3(IQ/DQ = 69-50)、4(IQ/DQ = 79-70)、5(IQ/DQ ≥ 80)に、精神障害は0(精神症状のため日常生活が自立困難)、1(精神症状はあるが日常生活は自立可能)、2(精神症状はない)に、記憶障害はスコア0(記憶障害のため日常生活が自立困難)、1(記憶障害はあるが日常生活は自立可能)、2(記憶障害はない)に、運動障害はスコア0(四肢麻痺)、1(障害があるが自力移動可能)、2(支えなく歩行できるが走れない)、3(運動障害はない)に後遺症の程度を分類し、評価した<sup>5)</sup>。

### 結果

#### 1. 症例基本情報

NHALE157例は、男性68例、女性89例からなり、発病年齢(平均±SD)は32.1±20.1歳で、2-83歳に分布し、20-29歳にピークを有する分布であった。

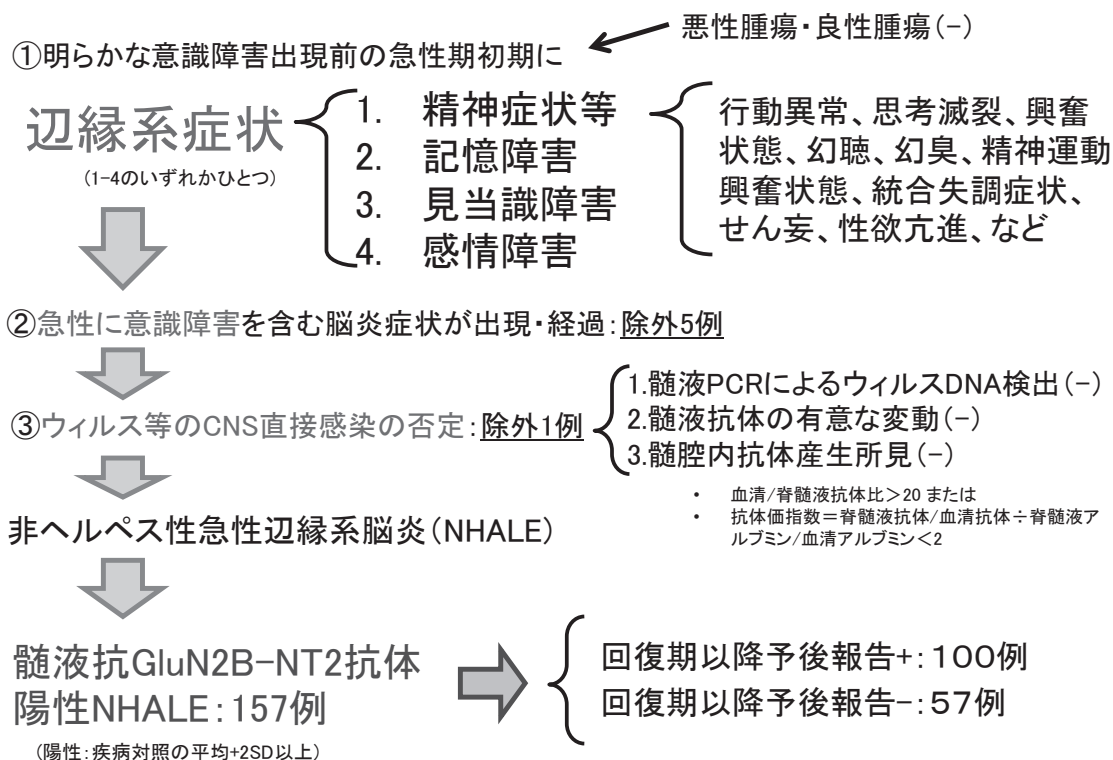


図2 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断と対象選択基準

既往歴ではアルコール依存を含む薬物依存を5例に、MCTDなどの自己免疫疾患を3例に、発達障害、気分障害、てんかんを各2例に認めた。先行症状は発熱16例、なし14例等で、初発神経症状は、言動異常84例、高次脳機能障害22例等であった。

## 2. 治療選択

NHALE157例のうち111例(71%)はパルス治療を受け、そのうち32例はプレドニゾロンの後療法を受けていた。47例(30%)はIVIg治療を受け、14例(9%)はアフエレススを受けていた。NHALE128例のうち30例(23%)がミダゾラム持続鎮静治療を、12例(9%)がプロポフォール持続鎮静治療を、5例(4%)がチオペンタール持続鎮静治療を受けていた。

## 3. 死亡

NHALE157例中予後が判明している100例中死亡例は5例(5%)であった。死亡原因は、感染症合併DICによる症例が2例、多臓器不全による死亡例が2例、呼吸障害1例であった。症例1は29歳女性、言動異常で発病、5病日痙攣、呼吸悪化、12病日からデキサメサゾン開始、カンジタ敗血症となり、33病日にDICで死亡、持続鎮静治療、パルス治療は行われなかった。症例2は27歳男性、頭痛出現から5日で言動異常が出現(0病日)、5病日から重積発作-挿管となりミダゾラム持続鎮静療法開始、21病日時にパルス治療が開始となった。感染症悪化し、5ヵ月後多臓器不全で死亡した。症例3は23歳女性、言動異常で発病、1病日に常同行動があり鎮静目的でプロポフォール持続開始、8病日から呼吸障害、12病日人工呼吸器管理、28病日に呼吸障害で死亡となった。症例4は39歳女性、発熱から4日後に言動異常が出現し、プロポフォール持続鎮静療法が開始(0病日)され、2病日重積発作となりミダゾラムが追加、3病日チオペンタール追加、MRSA肺炎-敗血症性ショック-DICで73病日死亡した。症例5は27歳男性、行動異常で発病、痙攣-重積となりミダゾラム開始、1病日にARDS-多臓器不全、CHDFを導入したが5病日に死亡、パルス治療は行われなかった。

死亡率は、男(2/52例)女(3/48例)では有意差がなく、小児(0/28例)成人(5/72例)でも有意差はなかったが、死亡例は成人期発病例に限られた。死因は感染症関連が3例、呼吸障害が2例であった。パルス治療の有(3/69例)無(2/24例)でも有意差はなかったが、パルス治療後のプレドニゾロン後療法の有(3/20例)無(0/36例)では有意差があった(Fisher's exact test,  $P = 0.0411$ )。ミダゾラム持続

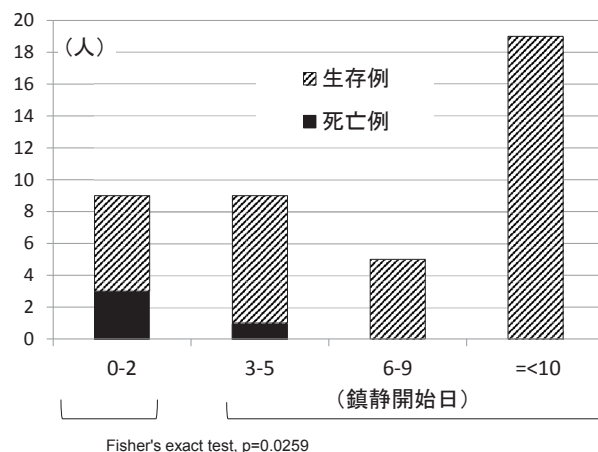


図3 持続鎮静治療の開始病日と死亡

鎮静治療の有(4/30例)無(1/70例)では有意差があった(Fisher's exact test,  $P = 0.0274$ )が、プロポフォール持続鎮静治療の有(2/12例)無(3/88例)、チオペンタール持続鎮静治療の有(1/5例)無(4/95例)では有意差はなかった。持続鎮静治療の開始時期は、言動の異常などの脳炎症状出現日をゼロ病日とすると、多くの症例でいれん重積が出現する10病日以降に開始されていた。0-2病日に開始した症例(3/9例)と3病日以降に開始した症例(1/33例)では死亡率に有意差(Fisher's exact test,  $P = 0.0259$ )があり(図3)、0-2病日開始死亡例は前述の症例3-5の3例で、2は痙攣ではなく行動の問題でプロポフォールが開始されていた。

## 4. ADL、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動障害予後

NHALE157例中、急性期病院退院時の予後が判明している100例について検討すると、27.4%はADLの障害、21.1%はてんかん、30.4%は精神症状、42.9%は認知機能障害、48.9%は記憶の障害、18.9%は運動機能障害を有していた(図4)。

パルス治療の有無でADL、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動障害予後に有意差はなかった。パルス治療の開始病日(脳炎症状出現日を0病日とする)とADL(Mann Whitney test,  $P = 0.0165$ )、精神障害(Mann Whitney test,  $P = 0.0187$ )、記憶障害(Mann Whitney test,  $P = 0.0286$ )、運動障害予後(Mann Whitney test,  $P = 0.0264$ )は有意な関係があり、早期開始例で予後が良好であった(図5)。てんかん発作、認知機能障害はパルス治療開始病日とは有意な関係を示さなかった。パルス治療後のプレドニゾロン後療法の有



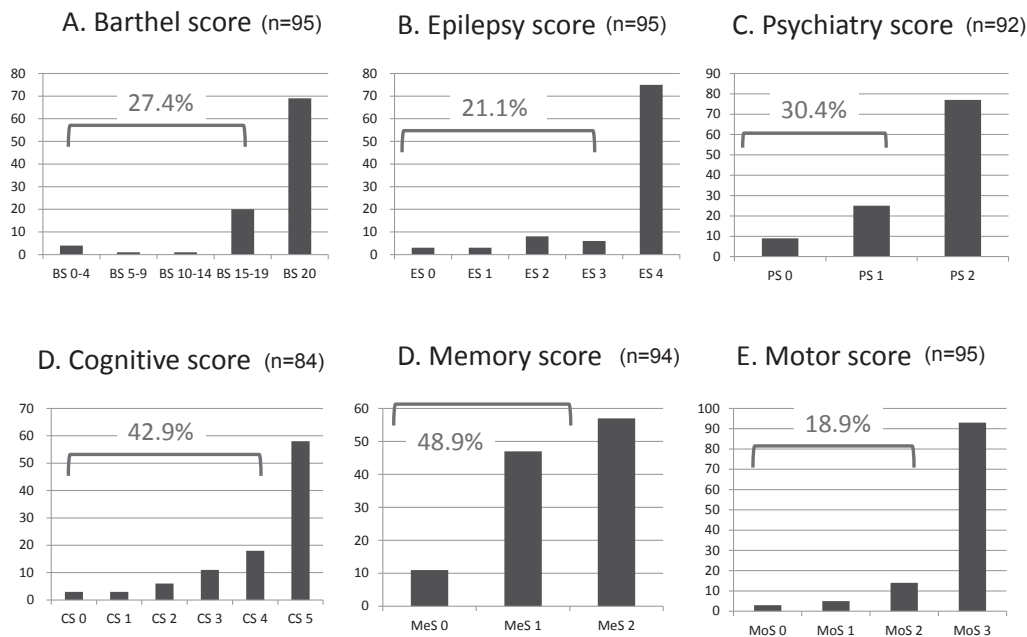


図4 NHALE100例の予後

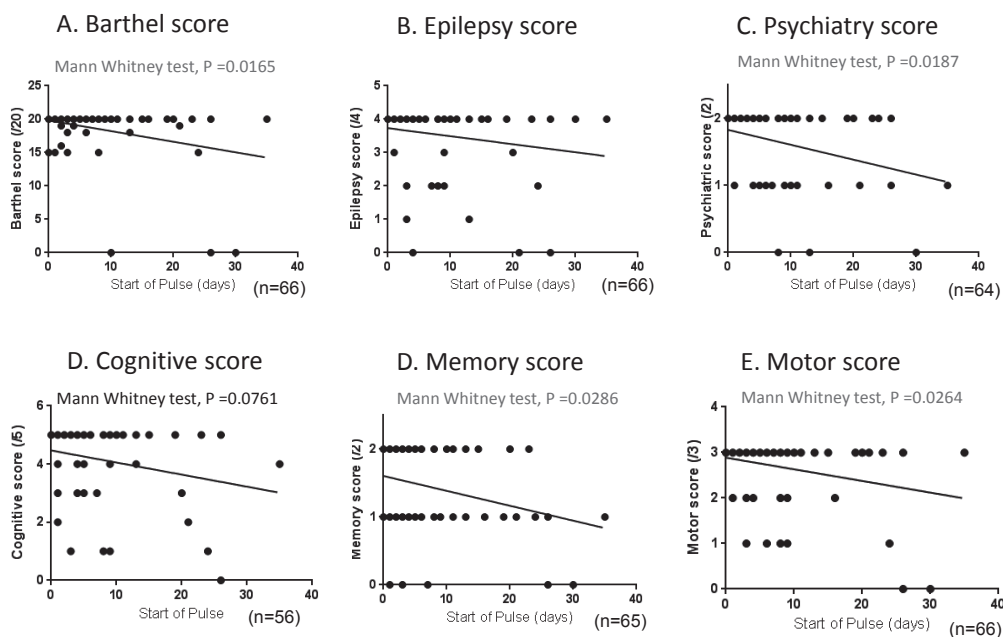


図5 パルス治療開始病日と予後

無ではADL、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動障害予後に有意差はなかった。IVIg治療の有無およびIVIg治療の開始病日で、ADL、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動障害予後に有意差はなかった。アフェリシスの有無で、ADL、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動障害予後に有意差はなかった。

持続鎮静治療とADL、てんかん発作、精神障害、認知機能障害、記憶障害、運動障害予後について検討すると、てんかん発作は持続鎮静のない群にくらべてミダゾラム持続鎮静群で有意に発作頻度が高かった (Mann Whitney test, P = 0.0165) (図6)。認知機能は持続鎮静のない群にくらべてプロポフォル持続鎮静群で有意に低かった (Mann Whitney test, P = 0.0344)。記憶機能は、持続鎮静のない群に

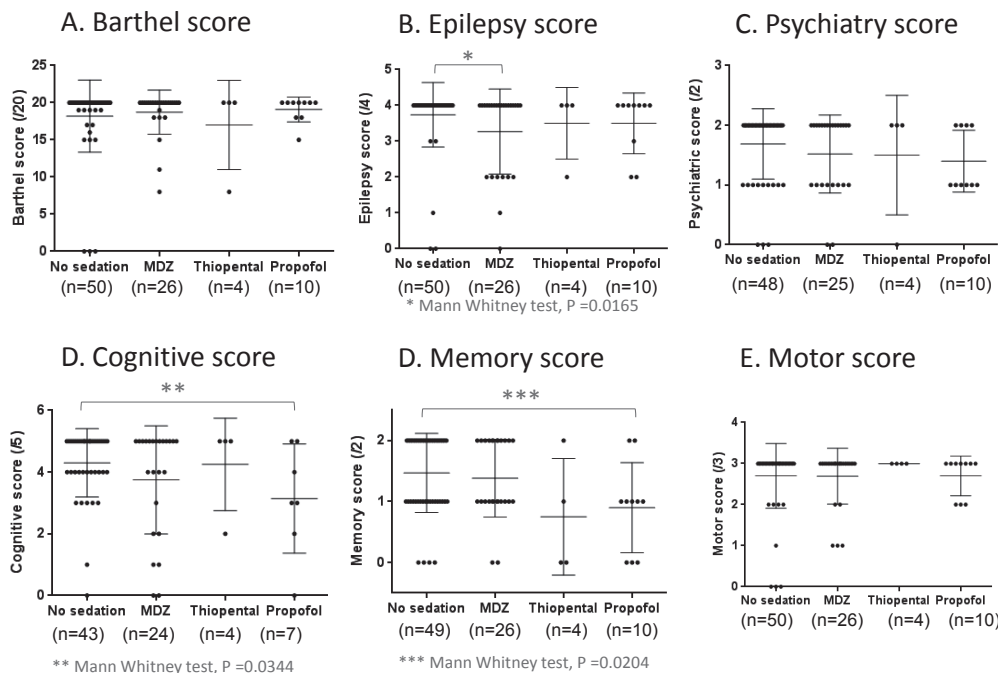


図6 持続鎮静治療と予後

くらべてプロポフォール持続鎮静群で有意に記憶スコアが悪かった (Mann Whitney test, P =0.0204)。

考察

臨床的にNHALEと診断された症例のなかで、髄液GluN2B-NT2抗体 (ELISA) の値が疾病対照のM+2SD以上の157例を対象とし、急性期治療と予後の関係を検討した。急性期には71%はパルス治療を受け、そのうち29%はプレドニゾロンの後療法を受けていた。30%の症例はIVIg治療を受け、9%の症例はアフレスリスを受けていた。言動の異常やけいれんに対する持続鎮静治療として、23%の症例がミダゾラムを、9%の症例がプロポフォールを、4%の症例がチオペンタールを投与されていた。多くの症例でけいれん重積が出現する10病日以降に開始されていた。

死亡例は成人期発病例に限られ、死因は感染症関連 (3/5例) と呼吸障害 (2/5例) であった。パルス治療症例のなかで、プレドニゾロン後療法が行われた症例で死亡率が有意に高く、死亡5例中3例でパルス治療後のプレドニゾロン後療法、1例でデキサメサゾン治療が行われていた。重症例でプレドニン後療法が行われた可能性もあるが、プレドニン後療法の有無でADLなどの予後の程度に差がなかったことを考慮すると重症度には差がなかったと思われる。よって、継続的なステロイド使用時には、感染

症の併発悪化による死亡に注意する必要があると思われる。言動の異常やけいれんに対する持続鎮静治療については、ミダゾラム持続鎮静の有無で死亡率が有意に変化した。ミダゾラムが重症例で用いられたためかもしれないが、ミダゾラム使用の有無でADLなどの予後の程度に差がなかったことを考慮すると重症度には大きな差がなかったと思われる。ミダゾラムはミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性を濃度依存性に抑制することが知られている<sup>6)</sup>。また、われわれはGluN2B-NT2抗体を海馬に投与し、*Protein Associated with Myc (pam)* の有意な発現低下をきたすことを見出している<sup>7)</sup>。Pamの機能低下はTuberinのユビキチン化低下、Tuberin増加、mTOR系低下をきたし、タンパク合成を低下させると推測されるので<sup>8)</sup>、GluN2B-NT2抗体が存在する環境では、ミダゾラムのミトコンドリア呼吸鎖酵素抑制がより強く起こる可能性がある。GluN2B-NT2抗体が高濃度に存在するNHALE初期では、ミダゾラムの高濃度使用が生体機能の障害につながり、多臓器不全や呼吸機能障害につながるリスクがあることに注意する必要がある。NHALE早期に持続鎮静治療を開始した症例は遅れて開始した症例にくらべて死亡が有意に多く、2/3例では痙攣ではなく行動の問題でプロポフォールが開始されていた。プロポフォール症候群はミトコンドリア障害による代謝不全が原因であると考えられているが、GluN2B-NT2抗体が存在するNHALEではタンパク

合成低下により、ミダゾラムと同じく強くミトコンドリアの障害が起こる可能性がある。NHAEでは発病初期にGluN2B-NT2抗体が高値であり、プロポフォール高濃度使用が多臓器不全につながるリスクを有することに注意する必要がある。

NHAE症例の27.4%はADL障害、21.1%はてんかん発作、30.4%は精神症状、42.9%は認知機能障害、48.9%は記憶障害、18.9%は運動機能障害を有し、認知記憶面での後遺障害の頻度が高かった。パルス治療の有無で後遺症の程度に差はなかったが、パルス治療の開始が早いと、ADL、精神障害、記憶障害、運動障害は有意に軽かった。よってNHAEを早期に診断し、早期にパルス治療を開始することが推奨される。パルス治療後のプレドニゾン後療法の有無については、予後に有意差がなかったこと、後療法を行った症例で死亡率が高かったことから、なるべくパルス治療後のプレドニゾン後療法は控えたい。IVIg治療の有無、IVIg治療の開始病日およびアフレスシスの有無で後遺症の程度に差がなかったが、これらの治療はパルス治療にくらべて遅れて行われることが多いことと、重症例で行われることが多いこと、有効性の評価は多数例での検討を待ちたい。持続鎮静治療では、ミダゾラム持続鎮静群では有意にてんかん発作頻度が高かったが、重症けいれん発作症例でミダゾラムが使われたためかもしれない。プロポフォール持続鎮静群で有意に認知機能障害、記憶障害が強かったが、関連については多数例での今後の検討を待ちたい。

## 結論

NHAE100例の予後調査では、死亡率5%、ADL障害27.4%、てんかん発作21.1%、精神症状30.4%、認知機能障害42.9%、記憶障害48.9%、運動機能障害18.9%であった。パルス治療の早期実施例で予後が良好であった。パルス治療後のプレドニン後療法は感染症の併発などに注意し、発病初期のミダゾラム持続鎮静治療では全身管理に留意することが望ましい。

## 謝辞

貴重な検体や臨床情報をご提供いただいた患者さん、主治医の先生方に深謝します。また、投稿の機会をお与えいただいた第20回日本神経感染症学会総会・学術大会会長池田修一教授、座長の飯塚高浩先生に深謝いたします。この研究は文部科学省科学研究費補助金 (No. 15K09634)、厚生労働科学研究補助金 (障害者対策総合研究事業、難治性疾患政策研究事業、難治性疾患実用化研究事業)、国立病院機構ネットワーク研究、てんかん治療振興財団などの支援を得た。

## 文献

- 1) 楠原智彦、庄司紘史、加地正英、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について、臨床神経 34 : 1083-1088, 1994.
- 2) 高橋幸利：小児期の中枢神経系感染症による難治性てんかんにおける抗GluR  $\epsilon$  2自己抗体の存在、日本小児科学会誌 106: 1402-1411, 2002.
- 3) 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、ほか：ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学 48: 163-172, 2008.
- 4) 高橋幸利、森達夫、大星大観、ほか：神経疾患とNMDA型グルタミン酸受容体抗体、日本小児科学会誌 118 (12) : 1695-1707, 2014.
- 5) 高橋幸利、山口解冬：難治性てんかんの病態を探る -脳炎後てんかんと免疫、脳と発達 46 (3) : 195-201, 2014.
- 6) Colleoni M1, Costa B, Gori E, et al: Biochemical characterization of the effects of the benzodiazepine, midazolam, on mitochondrial electron transfer. Pharmacol Toxicol 78 (2) : 69-76, 1996.
- 7) 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、ほか：ウサギ抗ヒトNMDA型GluR抗体のマウス海馬遺伝子発現変化に及ぼす影響の解析、日本人類遺伝学会第60回大会プログラム・抄録集、p 309, 2015.
- 8) Murthy V1, Han S, Beauchamp RL, et al: Pam and Its Ortholog Highwire Interact with and May Negatively Regulate the TSC1TSC2 Complex, J. Biol. Chem 279:1351-1358, 2004.

## 症 例 報 告

## 髄液より莢膜型23A肺炎球菌が検出された髄膜炎の1例

## A case of serotype 23A pneumococcal meningitis

山田 治来、河合 泰宏、宮下 修行、沖本 二郎

Haruki Yamada, Yasuhiro Kawai, Naoyuki Miyashita, Niro Okimoto

川崎医科大学総合内科学1

Department of General Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School

【要旨】患者は33歳男性で、頭痛、発熱と悪心にて当院を受診。髄液検査で多核球優位の細胞数増加を認め、細菌性髄膜炎が疑われ入院。髄液から肺炎球菌が検出された。抗菌薬MEPMの投与を開始したが、肝機能障害を認めたため、PAPM/BPに変更。その後肝機能障害、髄液所見ともに改善を認めた。のちに肺炎球菌の莢膜型が23Aであることが判明した。患者の子供の咽頭からは肺炎球菌は検出されなかったが、患者が髄膜炎を発症した当時は子供が発熱しており、子供から伝播した可能性も考えられた。現在成人で用いられている23価肺炎球菌多糖体ワクチンには、莢膜型23Aは含まれていないことから、今後莢膜型23Aは注意を要すると思われる。

**Key Words:** 肺炎球菌性髄膜炎、莢膜型23A、23価肺炎球菌多糖体ワクチン

We report the case of a 33-year-old man who developed serotype 23A pneumococcal meningitis. He complained of headache, fever and nausea. He got a check up at our hospital. Cerebrospinal fluid examination revealed increase of the polymorphonuclear leukocytes count. Thus, he was diagnosed bacterial meningitis and was admitted to our hospital. *Streptococcus pneumoniae* was detected by cerebrospinal fluid culture. He was administered MEPM, but he developed liver dysfunction. Thus, MEPM was withdrawn and he was started on PAPM/BP. His liver dysfunction and cerebrospinal fluid findings improved. Later, the serotype of *Streptococcus pneumoniae* was determined to be 23A. Although *Streptococcus pneumoniae* was not detected in his son by throat culture, the patient may have caught the infection from his son because when he developed meningitis, his son had been with fever. The pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPSV23) used in adults protects against 23 types of pneumococcal bacteria but it does not cover serotype 23A pneumococcus. Thus, we think that the population should know that PPSV23 does not protect against serotype 23A pneumococcus infection.

**Key Words:** pneumococcal meningitis, serotype 23A, PPSV23

## はじめに

今回われわれは、髄液より莢膜型23A肺炎球菌が検出された髄膜炎の成人例を経験したので報告する。

## 症例

患者：33歳、男性。

主訴：頭痛、発熱。

既往歴：23歳時、髄膜腫手術（術後も一部腫瘍残存）。

家族歴：特記事項なし。

嗜好：飲酒、喫煙なし。

現病歴：入院前日より激しい頭痛、発熱をきたし、翌日39度台の発熱と悪心を認め当院を受診。頭部CTでは明らかな脳出血や脳梗塞の所見はみられなかった。髄液検査を施行し、多核球優位の細胞数増加を認め、細菌性髄膜炎が疑われ入院。なお、発症2日前に、患者の子供が発熱を生じていた。

入院時現症：身長170.0 cm、体重66.0 kg、血圧121/53 mmHg、脈拍114回/分、整、体温38.4℃。一般身体所見では明らかな異常を認めなかった。

神経学的所見では、意識レベルはJCS20～30。項部硬直（+）、Kernig徴候（-）。

血液検査所見：WBC 10190/ $\mu$ l（好中球96.0%）、CRP 2.57mg/dl、ALT 11 U/l、AST 13U/l、IgG 1337mg/dl（正常1,000～1,800）、IgG4 31.6mg/dl（正常4.8～105.0）、IgA 141mg/dl（正常110～490）、

IgM 63mg/dl（正常40～200）、C3 113mg/dl（正常65～135）、C4 21mg/dl（正常13～35）、CH50 44.7U/ml（正常30～50）、HIV抗体（-）。

尿中肺炎球菌抗原（+）。

髄液検査所見：外観は白色混濁、初圧350mmH<sub>2</sub>O、終圧180mmH<sub>2</sub>O、細胞数3136.0/ $\mu$ l（多核球99.1%）、蛋白160mg/dl、糖41mg/dl（血糖109mg/dl）。

培養で*Streptococcus pneumoniae* (PRSP) が検出された。のちに莢膜型を同定したところ23Aであることが判明した。

頭部CT、MRI（図1、2）では上矢状静脈洞右側に髄膜腫が残存し、周囲に脳浮腫と脳萎縮を伴っていた（この所見は前回のMRIと著変はなかった）。頭部MRI FLAIR画像で右頭頂葉脳溝表面に高信号を認め、髄膜炎が示唆される所見であった。右後部篩骨洞から両側蝶形骨洞にかけて副鼻腔炎の所見を認めた。

経過：肺炎球菌性髄膜炎に対し、抗菌薬MEPM3g/日の投与を開始した。また $\gamma$ グロブリン投与も併用した。髄液圧が著明に上昇していたことから、グリセリン投与も行った。第5病日よりMEPMは6g/日に増量した。第6病日に施行した髄液検査では細胞数649.0/ $\mu$ lと改善傾向を認めた。しかし第8病日の血液検査で $\gamma$ -GTP 210U/l、ALT 118U/l、AST 97U/lとMEPMによると思われる肝機能障害を認めたため、抗菌薬をMEPMからPAPM/BP6g/4日に変更した。以後は肝機能は徐々

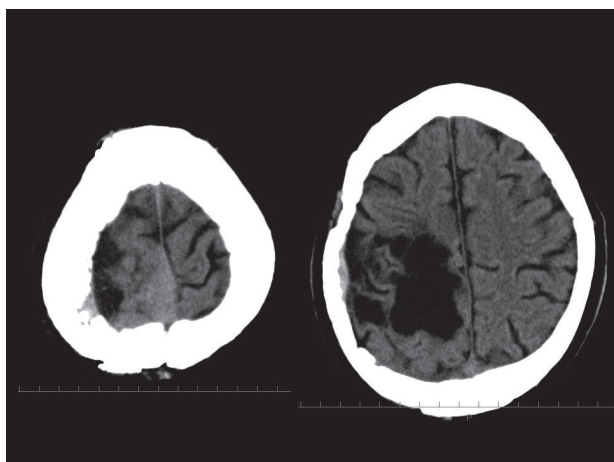


図1 頭部CT

上矢状静脈洞右側に髄膜腫が残存し、周囲に脳浮腫と脳萎縮を伴う。

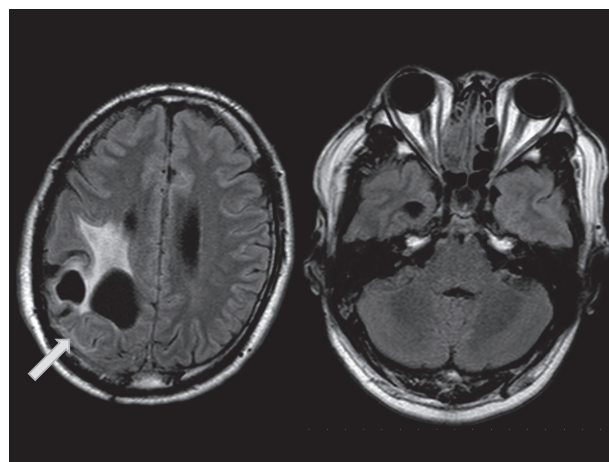


図2 頭部MRI (FLAIR画像)

左：上矢状静脈洞右側に髄膜腫が残存し、周囲に脳浮腫と脳萎縮を伴う。右頭頂葉脳溝表面に高信号を認め（矢印）、髄膜炎が示唆される所見であった。

右：右後部篩骨洞から両側蝶形骨洞にかけて副鼻腔炎の所見を認める。

に改善を認めた。第10病日よりPAPM/BPは2g/日に減量し、第13病日に施行した髄液検査では細胞数28.0/ $\mu$ lとさらに改善を認め、第19病日に施行した髄液検査では細胞数18.7/ $\mu$ lと改善を認め、PAPM/BP投与を中止した。第21病日に退院となった。のちに患者の妻と子供の咽頭ぬぐい液を培養したが、肺炎球菌は検出されなかった。

## 考察

肺炎球菌はかつて肺炎双球菌と呼ばれていたように、ピーナッツ型をしており、菌全体が多糖体（ポリサッカライド）の莢膜で覆われている。現在、肺炎球菌の莢膜には95種類の型（以下、莢膜型）が存在することが明らかになっている。肺炎球菌はこの莢膜の存在により、黄色ブドウ球菌や大腸菌と異なりマクロファージや好中球などの貪食細胞による補食から逃れられる<sup>1,2)</sup>。この多糖体に反応する抗体が肺炎球菌に結合することでヒトの貪食細胞が容易に菌を補食できるようになることから、肺炎球菌感染症に対する世界的疫学成績に基づいて、臨床的に重要な肺炎球菌の莢膜を標的としたワクチンが開発された<sup>3,4)</sup>。

本症例で検出された莢膜型23A肺炎球菌は、非ワクチン型である。本症例の髄膜炎発症の原因として、副鼻腔炎からの波及の可能性も否定できない。しかし患者の妻や子供の咽頭からは肺炎球菌は検出されなかったが、患者が髄膜炎を発症する直前に子供が発熱をきたしており、子供から伝播した可能性も考えられた。

孫らは、脾臓腫瘍に対して脾臓摘出後に23価肺炎球菌多糖体ワクチン接種を受けたにもかかわらず、肺炎球菌性髄膜炎を発症し、髄液中に莢膜型23A肺炎球菌が検出された59歳男性例を報告した<sup>5)</sup>。調べ得た限り、わが国で莢膜型23A肺炎球菌が検出された髄膜炎の症例は、孫らの報告のみである。

Hsuらは、米国で1379例の肺炎球菌性髄膜炎について調査し、1998～1999年と2004～2005年とを比較し、7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV7）莢膜型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）肺炎球菌性髄膜炎の発症率は73.3%低下したのに対し、PCV7関連莢膜型（6A、9A、9L、9N、18A、18B、18F、19B、19C、23A、23B）肺炎球菌性髄膜炎の発症率は32.1%の低下であったと報告した<sup>6)</sup>。

わが国では、2014年から65歳以上の高齢者に23価肺炎球菌多糖体ワクチン（PPSV23）の定期接種が開始され、13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン

（PCV13）も2014年6月から任意ではあるが高齢者に使用可能となった<sup>7)</sup>。ワクチンの普及に伴い、ワクチン型が減少し、非ワクチン型が増加すると予測されている。現在成人で用いられている23価肺炎球菌多糖体ワクチンには、莢膜型23Aは含まれていないことから、今後莢膜型23Aは注意を要すると考えられる。

## 結論

髄液より莢膜型23A肺炎球菌が検出された髄膜炎の1例を報告した。抗菌薬投与により重症化することなく良好な経過で改善を認めた。現在成人で用いられている23価肺炎球菌多糖体ワクチンには、莢膜型23Aは含まれていないことから、今後莢膜型23Aは注意を要すると考えられる。

## 謝辞

肺炎球菌の莢膜型を同定していただきました、慶応義塾大学医学部感染症学教室生方公子先生に深謝いたします。

## 文献

- 1) <http://strep.umin.jp/pneumococcus/video/fig-5.html>
- 2) <http://strep.umin.jp/pneumococcus/video/fig-6.html>
- 3) Paul WE: Infectious diseases and the immune system. Scientific American 269:90-97,1993.
- 4) Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al: Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med 7:e1000348,2010.
- 5) 孫麗香、笠松悠、白野倫徳、ほか: 脾臓摘出後の23価肺炎球菌ワクチン接種にも関わらず発症した肺炎球菌性髄膜炎の1例(会)、感染症学雑誌89:144-145,2015.
- 6) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 15:244-256, 2009.
- 7) 宮下修行: ワクチン 肺炎球菌とインフルエンザ、medicina 52:1526-1530,2015.

## 症 例 報 告

## 抗NMDA受容体脳炎に対する免疫吸着療法の有効性

## Therapeutic efficacy of immunoadsorption plasmapheresis in patients with anti-NMDA receptor encephalitis

重清太郎、塚原彰弘、太田 真、谷 裕基、宇野田喜一  
細川隆史、石田志門、中嶋秀人、木村文治

Taro Shigekiyo, Akihiro Tukahara, Shin Ohta, Hiroki Tani, Kiichi Unoda,  
Takafumi Hosokawa, Shimon Ishida, Hideto Nakajima, Fumiharu Kimura

大阪医科大学内科学 I ・神経内科

Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

**【要旨】** 患早期の免疫吸着療法導入が奏効した抗NMDA受容体脳炎3例を報告する。症例は27歳女性、20歳女性、17歳女性。3例とも発熱と上気道炎症状のあとに統合失調様精神症状、さらに意識障害、ロジスキネジアなど不随意運動が出現した。いずれも入院当初は脳炎を考慮して抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイド薬で治療開始されたが、統合失調様精神症状と不随意運動が出現した時点で抗NMDA受容体脳炎を考慮して免疫吸着療法を開始した。1例は免疫吸着療法により臨床症状の回復を認め、残りの2例は免疫グロブリン静注療法と副腎皮質ステロイド薬の継続にて回復した。抗NMDA受容体脳炎では種々の免疫療法が有効であるが、治療が長期間にわたることが少なくない。これら3例では精神症状と不随意運動より抗NMDA受容体脳炎を考慮して早期に免疫吸着療法を導入したことが重症化の防止と治療期間の短縮に繋がったと考えられた。

**Key Words:** 抗NMDA受容体脳炎、免疫吸着療法、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン静注療法

We report three cases of anti-N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis that responded to early immune adsorption therapy induction. The cases were a 27-years-old woman, a 20-years-old woman, and a 17-years-old woman. All cases developed schizophrenic episode, conscious disturbance, and involuntary movement including the oral dyskinesia after symptoms of fever and an upper respiratory tract inflammation. In all cases, we administered an antiviral drug and corticosteroid first considering viral encephalitis. Then, immunoadsorption plasmapheresis was started considering anti-NMDAR encephalitis, when they developed schizophrenic episode and involuntary movement. One case responded to the immunoadsorption plasmapheresis, and, remaining two cases recovered after additional treatment of intravenous immunoglobulin therapy and corticosteroid. Patients with anti-NMDAR encephalitis often improve after immunotherapy, such as steroids, plasmapheresis, and intravenous immunoglobulin. However, they often take long period to recover more than several months. Moreover, patients with delayed diagnosis have shown longer hospital stay and slower recoveries. Our cases emphasize that early immunoadsorption plasmapheresis and aggressive immunotherapy should be considered after noting the clinical manifestations of anti-NMDAR encephalitis and it would be valuable for prevention of the aggravation and shortening during the treatment period.

**Key Words:** anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis, immune adsorption therapy, corticosteroid, intravenous immunoglobulin therapy

---

筆頭著者：重清太郎 大阪医科大学内科学I・神経内科 (〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7)  
Corresponding author: Taro Shigekiyo  
Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College  
(2-7 Daigakumachi, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan)

## はじめに

抗NMDA受容体脳炎とはグルタミン酸受容体であるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に対する抗体を介して発症する自己免疫性脳炎であり、おもに若年女性に発症し、統合失調様精神症状、ジスキネジアなど不随意運動、卵巣奇形腫の合併、中枢性低換気、遷延性経過などの特徴がある<sup>1,2)</sup>。抗NMDA受容体脳炎では腫瘍の検索とともに、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン静注療法 (IVIG)、血漿交換療法などの免疫療法が推奨されるが、治療が長期間にわたり数ヵ月間以上の入院期間を要することも少なくない<sup>3,4)</sup>。われわれは3例の抗NMDA受容体脳炎を経験した。いずれも臨床症状の経過より抗NMDA受容体脳炎を考慮し、早期に免疫吸着療法を導入したことが重症化の防止と治療期間の短縮に繋がったと考えられたので報告する。

## 症例

症例1:27歳女性、公務員。主訴は意識障害、幻聴、異常行動。現病歴は■■■■年9月末ごろより頭痛を自覚。10月上旬には37℃台発熱が出現し、会話中に言葉が出なくなり、右手のしびれと振戦が出現した。入院3日前には「他人が悪口を言っている」などの幻聴、2日前に急に泣く、笑うなど感情失禁、入院前日には、落ち着きのない振舞い、無動、応答の低下が出現し10月中旬に入院した。身体所見は身長158.0 cm、体重54.0 kg、体温37.2℃、血圧127/81 mmHg。神経学的所見は、JCS30、開眼状態も了解不能な発語、感情失禁があり、右上肢にミオクロヌスを認めた。一般血液検査では炎症反応陰性、肝腎機能と甲状腺機能は正常で各種自己抗体も陰性で

あった。髄液検査は外観は無色透明で、初圧20 cmH<sub>2</sub>O、細胞数42/ $\mu$ l (単核球100%)、総蛋白33.8 mg/dL、グルコース75 mg/dL、IgG Index 0.78であった。胸腹部CT・骨盤部MRIでは腫瘍性病変を認めなかった。頭部MRIでは左大脳半球皮質にFLAIRで高信号変化を認め (図1)、SPECTで同部位の血流増加を認めた。入院時は単純ヘルペス脳炎を考慮して、アシクロビル投与とステロイドパルス療法を行ったが改善はみられなかった。そのあとにけいれん、ミオクロヌス、口ジスキネジアが出現したため、抗NMDA受容体脳炎を疑い免疫吸着療法を開始したところ、免疫吸着療法を開始4日目には意識レベルが改善して会話が可能になった。計4回の免疫吸着療法を施行し、意識障害と全身状態は改善して第45病日に自宅退院となった。退院後に髄液中の抗NMDA受容体抗体陽性が判明し抗NMDA受容体脳炎と診断された。高次脳機能の評価では退院直前にはMMSE26点で記憶力低下はないものの、FAB13点、トレイルメイキングテスト44.66秒で前頭葉機能と注意力の低下が認められたが、退院3ヵ月後にはいずれも正常となり退院4ヵ月後より仕事復帰した。

症例2:20歳女性、専門学校学生。主訴は幻聴、不眠。現病歴は■■■■年12月中旬に発熱あり、1週間後から不眠を訴えるようになった。■■■■年1月上旬には意味不明の言動、奇声をあげるようになり、「○○さんが呼んでいる」などの幻聴、「わからん、わからん」と繰り返すようになり精神科受診。1月中旬に精神症状が増悪し、強直間代発作をきたし入院した。身体所見は、身長155.0 cm、体重52.9 kg、体温37.2℃、JCS3。一般血液検査に異常なし。髄液検査では髄液は外観無色透明で初圧16 cmH<sub>2</sub>O、髄液細胞数19/ $\mu$ l (単核球100%)、総蛋白34.6 mg/

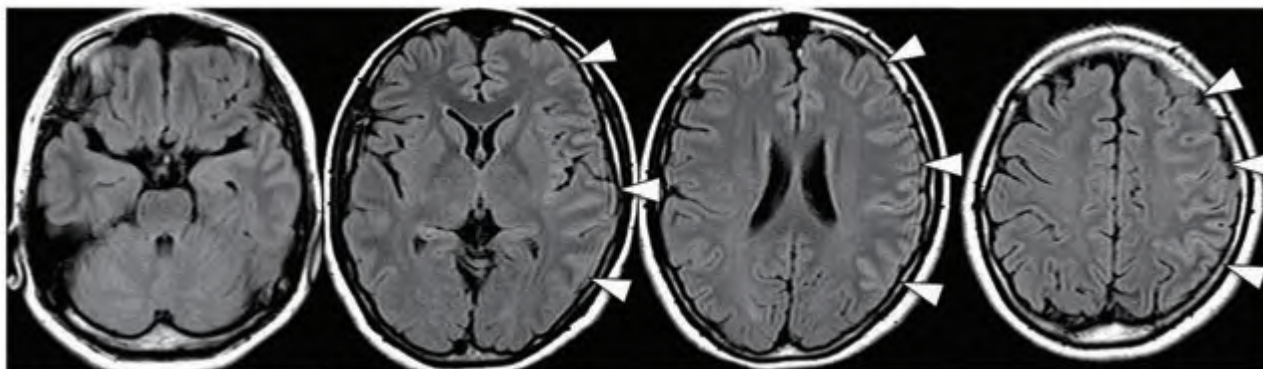


図1 頭部MRI FLAIR像  
左大脳半球皮質の高信号変化を認める。



dL、グルコース54 mg/dL、IgG Index 0.75であった。胸腹部CTでは腫瘍性病変を認めず、頭部MRIにも異常はみられなかった。脳炎を考慮してアシクロビル投与とステロイドパルス療法を行ったが改善はみられず、高度の口ジスキネジアと咬舌が出現したため、抗NMDA受容体脳炎を疑い第10病日から免疫吸着療法を計7回施行した。精神症状、意識障害が遷延するため、第24病日からIVIGを追加したあとに臨床症状が改善し第70病日に退院した。免疫吸着療法後に髄液中の抗NMDA受容体抗体陽性が判明した。

症例3：17歳女性、高校生。主訴は意識障害、異常行動。現病歴は2019年10月中旬に感冒と発熱があり、その約1週間後に学校の授業中から何もしゃべらなくなり、呼びかけに「うん」「うん」とうなずくのみとなった。2日後に当院受診し、単語の発語はあるが会話不能で、点滴のチューブをくわえる、ストレッチャー上で多動的に動くなどの異常行動を認め入院となった。身体所見は、身長155.0 cm、体重50.2 kg、体温 37.5 °C、JCS3、項部硬直陰性。一般血液検査に異常を認めず。髄液検査では髄液は外観無色透明で、初圧21 cmH<sub>2</sub>O、細胞数38/μl（単核球100%）、総蛋白17.0 mg/dL、グルコース78 mg/dL、IgG Index 0.59であった。頭部MRIには異常はみられず。脳波検査では全般性徐波を認め、徐波は右側により顕著であったが、てんかん発作は認めなかった。胸腹部CTでは腫瘍性病変を認めなかった。脳炎を考慮してアシクロビル投与とステロイドパルス療法を行ったが意識レベルが徐々に低下した。その後、左上肢のミオクローヌス、肘屈曲位でのジストニア肢位、けいれん、口ジスキネジアが出現したため抗NMDA受容体脳炎を疑ってステロイドパルス療法を再度行い、免疫吸着療法を開始した。唾液分泌の増加と呼吸抑制傾向のために一時的に気管内挿管による気道確保が必要になったが、そのあとに臨床症状は改善を認めた。髄液の抗NMDA受容体抗体陽性が判明したので、免疫吸着療法に続いてIVIGを施行して臨床症状は回復し第96病日に退院。退院3ヵ月後には高校に復学した。

## 考察

抗NMDA受容体脳炎の近年の報告によると<sup>5)</sup>、女性が81%、年齢中央値21歳、腫瘍合併例は42%で、そのうち95%が卵巣奇形腫であり、卵巣奇形腫以外には卵巣内分泌腫瘍、卵巣間質細胞腫瘍、乳がん、

膵癌、睾丸腫瘍、肺小細胞癌が確認されている。抗NMDA受容体抗体は診断に必須であるが、抗NMDA受容体脳炎患者250例を用いた抗体価の経時的变化の解析結果では<sup>6)</sup>、髄液中の抗体は全例陽性であったが血清の陽性率は84%で感度は髄液検体が優っていたこと、抗体価は予後良好例より不良例で、また、奇形腫非合併例より合併例で高かったこと、さらに、脳炎再発時には血清より髄液の抗NMDA受容体抗体価が鋭敏に上昇したことが示され、髄液抗体価の測定が診断と臨床所見の評価に有益であると報告されている。

抗NMDA受容体脳炎治療のアルゴリズムとして、まず、抗NMDA受容体抗体の検索を行って陽性であれば抗NMDA受容体脳炎の診断のもと腫瘍検索を行い、腫瘍があれば摘出術を施行する。薬剤治療の第1選択として副腎皮質ステロイド薬、IVIG、もしくは血漿交換を行い、効果不十分であれば第2選択治療としてリツキシマブ、シクロフォスファミドを用いることが提唱されている<sup>2)</sup>。さらに、治療内容と予後の関連について、第1選択治療の効果が得られなかった症例において、第2選択治療であるリツキシマブやシクロフォスファミドの追加治療を行った群と行わなかった群とで予後を比較したところ、第2選択治療追加群では非追加群にくらべ、その後には明らかな症状改善がみられ、発症18ヵ月後まで改善が期待できるとし、これらの治療をしっかりと行うことが推奨されている<sup>5)</sup>。以上より、抗NMDA受容体脳炎の治療として、各種免疫治療の有効性、早期免疫治療開始の必要性、長期戦に備えた治療計画を認識する必要があると考えられる。抗NMDA受容体脳炎の症状は多彩で経過が長いことが特徴であるが、特有の症状を呈する臨床病期があることが示されている<sup>7)</sup>。すなわち、発熱、頭痛、倦怠感など非特異的感冒症状を示す前駆期に始まり、興奮、幻覚、妄想など急性統合失調様症状を示す、精神病期を経て、中枢性低換気を生じる無反応期、さらに、口ジスキネジア、ミオクローヌス、ジストニアを示す不随意運動期を経て、緩徐回復期となり長期昏睡状態にありながら緩徐に回復するとされている。今回経験した3例はいずれも臨床症状より初期から抗NMDA受容体脳炎を疑って免疫吸着療法を開始し、治療反応性をみてほかの免疫抑制療法を追加することで、人工呼吸器管理までにはいたらず比較的軽症ですみ、回復までの期間が短縮されたと考えられた。

血液浄化療法には免疫吸着、単純血漿交換、二重膜濾過血漿交換があるが、今回の3例は免疫吸着が

用いられた。抗NMDA受容体脳炎において3つ血液浄化療法の効果を比較した報告はないが、抗NMDA受容体抗体のIgGサブクラスはIgG1、IgG3に属するとされるためイムソーバTR-350を用いた免疫吸着にて一定の病勢抑制効果が得られると考えられる<sup>8-10)</sup>。また、免疫吸着はACE阻害薬の併用禁忌があるものの、血液製剤などの置換液は不要で、施行準備の点からも安全性、利便性が高いといえ<sup>11,12)</sup>、抗NMDA受容体脳炎における血液浄化療法の第一選択になると考えられる。今後の症例の蓄積が肝要である。

### 結語

抗NMDA受容体脳炎の治療は長期間にわたり、副腎皮質ステロイド薬、IVIG、血漿交換療法、免疫抑制薬を継続的に施行することも少なくないが、できるかぎり早期に免疫吸着療法を導入することは重症化の防止と治療期間の短縮に繋がり、ほかの免疫療法を含めた治療計画をたてるうえで有用であると考えられた。

### 謝辞

抗NMDA受容体抗体を測定していただきました金沢医科大学神経内科田中恵子先生、バルセロナ大学Dalmau先生に深謝申し上げます。

### 文献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25-36, 2007.
- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091-1098, 2008.
- 3) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al: Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 48:673-679, 2009.
- 4) 飯塚高浩、望月秀樹：傍腫瘍性神経筋疾患update 抗NMDA受容体脳炎に関する最新の知見、*Brain Nerve* 62:331-338, 2010.
- 5) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12:157-165, 2013.
- 6) Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al: Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 13:167-177, 2014.
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70:504-511, 2008.
- 8) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63-74, 2011.
- 9) 飯塚高浩、井島大輔、金子淳太郎、ほか：抗NMDA受容体脳炎における臨床スペクトラムと治療戦略：現状と問題点、*臨床神経* 54:1098-1102, 2014.
- 10) 高山文美、中嶋秀人、伊藤巧、ほか：早期の集中的な免疫療法が奏効した抗NMDA受容体脳炎の1例、*神経内科*76:96-99, 2012.
- 11) 宇都宮龍馬：II-3-各論（各種吸着カラムと関連機器の特徴）II-3-b 旭化成クラレメディカル株式会社、クリニカルエンジニアリング別冊 アフェレシスマニュアル 改訂第3版、東京、2010、p130-133.
- 12) 鍵谷真希、中嶋秀人、太田垂賀沙、ほか：Neuromyelitis opticaおよびNeuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性、*日本透析医学会雑誌*45:413-419, 2012.

## 症 例 報 告

## 頭部CT、MRIでは異常を認めず 脳血流SPECTで多発性病変がとらえられた日本脳炎の一例

### A case of Japanese encephalitis that a multiple lesion was detected by SPECT without finding abnormalities by brain CT and MRI

永井正志、親里嘉展、中尻智史、西山敦史、米谷昌彦

Masashi Nagai, Yoshinobu Oyazato, Tomoshi Nakajiri,  
Atsushi Nishiyama, Masahiko Yonetani

加古川西市民病院小児科  
Kakogawa West City Hospital

**【要旨】** 日本脳炎は神経画像検査で視床などに多発性の病変を認めることが特徴の一つとされる。今回、CTやMRIでは明らかな異常を認めず、脳血流SPECTで多発性の血流低下領域が描出された日本脳炎の小児例を経験した。症例は4歳女児。発症11ヵ月前に日本脳炎ワクチンI期追加まで終えていた。けいれん重積のため入院し、発熱と意識障害の遷延などにより急性脳症と診断し低体温療法等を実施した。第9病日に実施した脳血流SPECTにて多発性の血流低下領域が描出された。次世代シーケンサーにより髄液から日本脳炎ウイルスが同定され、また、髄液より抗NMDA受容体抗体も検出された。国内で発症例の少ない日本脳炎について示唆に富む症例と考えられたので報告する。

**Key Words:** 日本脳炎、脳血流SPECT、抗NMDA受容体抗体、次世代シーケンス

As for Japanese encephalitis, a multiple lesion is the features of nervous system imaging study. We experienced a child patient of Japanese encephalitis that a multiple blood flow decrease region was detected by ECD-SPECT (single photon emission computed tomography) without finding abnormalities of brain CT and MRI.

This patient was a 4-year-old girl. She performed Japanese encephalitis vaccine 11 months before the onset. She was admitted to our hospital because of convulsive status epilepticus. Because her coma persisted, we gave her a diagnosis of acute encephalopathy, and we treated her by therapeutic hypothermia (34°C for 72hours), steroid pulse therapy (methylprednisolone 30mg/kg/day for 3 days) and intravenous immunoglobulin treatment (1 g/kg/day for 2 days). And then we performed two times of brain MRI, there were not detected abnormalities at all. On the ninth day, we performed ECD-SPECT, her coma persisted, and a multiple blood flow decrease region was detected; right thalamus, parahippocampal gyrus, left putamen, and bilateral caudate and frontal lobes. And on 47<sup>th</sup> day, we performed ECD-SPECT again, she got to walk, the regions improved. The Japanese encephalitis virus was detected by the next generation sequencer from her cerebrospinal fluid. And IgM antibody of Japanese encephalitis was significantly elevated, we diagnosed her Japanese encephalitis. And anti-N-methyl-D aspartate receptor antibody was detected from her cerebrospinal fluid, too.

There were no reports like this patient. And this case indicated that SPECT is useful for acute phase of Japanese encephalitis even when not finding abnormalities by CT and MRI. Because this case was suggestive about Japanese encephalitis, we reported it.

**Key Words:** Japanese encephalitis, single photon emission computed tomography, anti-N-methyl-D aspartate receptor antibody, next generation sequence

---

筆頭著者：親里嘉展 加古川西市民病院小児科 (〒675-8611 兵庫県加古川市米田町平津384-1)  
Corresponding author: Yoshinobu Oyazato  
Kakogawa West City Hospital  
(384-1 Yonedachohiratsu, Kakogawa, Hyogo 675-8611, Japan)

## はじめに

日本脳炎はフラビウイルス科に属する日本脳炎ウイルスに感染して起こる。典型的な症例では、数日間の高い発熱、頭痛、悪心、嘔吐などで発病する。これらに引き続いてけいれんや意識障害とともに項部硬直や筋硬直といった脳神経症状・所見が急激に出現してくる。1960年代には年間数千人の患者発生がみられたが、小児への積極的なワクチン接種や生活環境の整備による媒介蚊の減少により、1966年以降激減し、1992年以降は年間数人にとどまり<sup>1,3)</sup>、2015年の発症数は2人となっている。また、日本脳炎ウイルス感染はほとんどが不顕性感染であり、その発症率は0.1～1%と推定されている。一方で、発症した場合の致死率は25～30%、生存例でも精神神経学的後遺症が20～50%と高率に認められることが報告されている重篤な疾患である<sup>4)</sup>。検査所見としては末梢白血球の軽度上昇や髄液細胞数の軽度増加など非特異的な変化のみであり急性期の検査所見ではほかの脳炎脳症と迅速に鑑別できる特異的な指標はない。したがって、ワクチン未接種の児や高齢者の急性脳炎脳症、特に夏季の発症の場合には鑑別すべき疾患であるとされる。

日本脳炎の神経画像検査では多発性の病変を呈することが特徴の一つとされている<sup>2,4,5)</sup>。異常像は視床、黒質、大脳基底核、橋、小脳などに認められ、なかでも両側性の視床病変は日本脳炎に特徴的とされる。CTよりMRIが有用とされており、T2強調像やFLAIR像で視床などに多発性の異常信号域が認められることが報告されている。

日本脳炎について脳血流SPECTを用いた研究はわずかで少数例の検討や症例報告が散見されるのみである。SPECTではMRIで認めた異常信号域に一致して脳血流の変化が捉えられている。

今回、われわれは日本脳炎の4歳女児例を経験した。頭部CTやMRIでは明らかな異常像を認めなかったが、脳血流SPECTでは多発性の血流低下領域が描出された。また、髄液より抗NMDA受容体抗体も検出された。このような症例はこれまでに報告がなく、本症例は急性脳炎脳症の鑑別における脳血流SPECTの有用性や日本脳炎の病態を検討するにあたり貴重な症例と考えられたので報告する。

## 症例

症 例：4歳、女児。

家族歴：特記すべきことなし。

渡航歴：なし。

既往歴：痙攣の既往なし、そのほか特記すべきことなし。

発達歴：発達遅滞・発達障害なし。

予防接種歴：11ヵ月前に日本脳炎I期追加を実施済み。

現病歴：X年4月、幼稚園より通常どおり帰宅後遊びに出ていたが、突然嘔吐し脱力したあとに左右対称性全身性強直間代性けいれんが出現したため、救急車にて当院に救急搬送された。受診時にもけいれんは持続しており、2回のジアゼパム静注により止癒した(約40分)。けいれん出現後の救急車内で発熱が判明した。発熱とけいれん重積のため入院した(Day0)。

入院時現症：受診時は心拍数201回/分、SpO<sub>2</sub>70%であったが、止癒後酸素投与にてすみやかに改善した。意識レベルはJCS III-200で38.8℃の発熱を認めた。項部硬直なく、その他理学所見に明らかな異常は認めなかった。

検 査(表1)：入院時検査所見を表に示す。混合性アシドーシスと高アンモニア血症を認めたが、止癒後にすみやかな正常化を確認している。白血球、CRPの有意な上昇なく、その他明らかな異常値は認めなかった。髄液検査では異常を認めなかった。頭

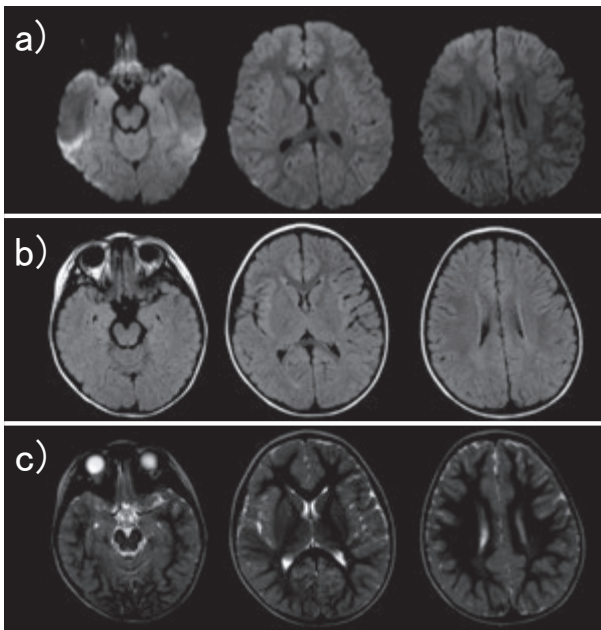
表1 入院時検査

《生化学》			《静脈血液ガス》		
CRP	0.24	mg/dl	pH	6.925	
TP	7.1	g/dl	PCO <sub>2</sub>	108	mmHg
ALB	1.8	g/dl	HCO <sub>3</sub>	21.3	mmol/l
AST	30	IU/l	B.E.	-15.8	mmol/l
ALT	13	IU/l	Lac	5.2	mmol/l
LDH	322	IU/l	《血液学》		
CK	113	IU/l	WBC	13.6	×10 <sup>9</sup> /l
T-Bil	0.3	mg/dl	RBC	4.24	×10 <sup>12</sup> /l
NH <sub>3</sub>	214	μg/dl	Hb	11.5	g/dl
BUN	11	mg/dl	Hct	34.4	%
Cre	0.33	mg/dl	Plt	384	×10 <sup>9</sup> /l
Na	136	mEq/l	《髄液一般検査》		
K	5.2	mEq/l	髄液細胞数	1	/mm <sup>3</sup>
Cl	104	mEq/l	キサントクロミー	陰性	
Ca	9.6	mg/dl	蛋白	14.9	mg/dl
IP	8.7	mg/dl	糖	115	mg/dl
血糖	290	mg/dl			

部CT、MRIでは明らかな異常像を認めなかった。入院後経過：止癒後も覚醒は確認できず意識障害（JCS III-200）が遷延した。受診時には認めなかったが、入院後は四肢は伸展位で筋固縮様に固い状態であった。頭部前屈させようとしたところ、腰まで拳上されるような著しい項部硬直、体幹の過緊張を認めた。深部腱反射は亢進し、病的反射を認めた。神経画像異常は認めなかったが、入院時より急性脳症を疑い持続脳波記録を開始した。脳波ではけいれん性の発作波形は認めず、記録開始当初は前頭部に睡眠時紡錘波様の波形も出現していた。しかし、徐々に3Hz程度の広汎性高振幅徐波が出現、増加していった。発熱とけいれん重積、意識障害の遷延、脳波の徐波化より急性脳症と診断し、鎮静下（ミダゾラム 0.1mg/kg/時）に低体温療法（34℃）、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン30mg/kg/日、3日間）、免疫グロブリン大量療法（1g/kg、2日間）を開始した。Day2より意識障害に対しプロチレリン酒石酸塩水和物1mg/日を開始した。Day5に髄液検査、Day5、Day8に頭部MRIを再検したがいずれにも明らかな異常は認めなかった（**図1**）。Day9、意識障害が遷延しているため脳血流SPECT（<sup>99m</sup>Tc-ECD）検査を実施した（**図2**）。SPECTでは右視床と海馬傍回、左前頭前野白質と被殻、両側の前頭葉白質、尾状核等の複数の部位に血流低下領域が描出さ

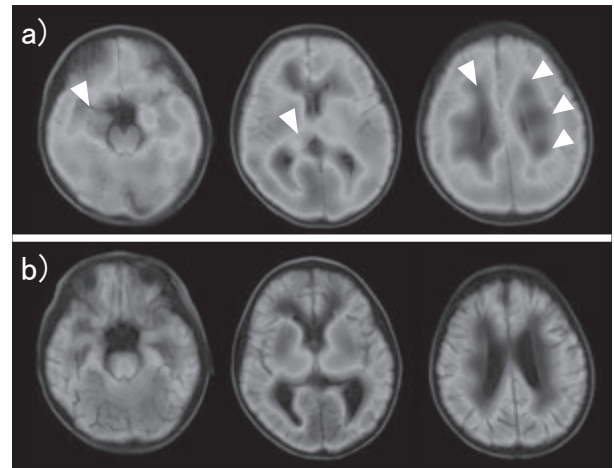
れた。Day10よりステロイドパルス2回目、Day19より3回目を施行した。Day18ころより周囲からの声掛けに笑顔などの反応がみられるようになっており、ステロイド療法に一定の効果があると考えた。3mg/dL程度のCRP値や350IU/L程度のLDH値の軽度上昇が持続していたことからなんらかの炎症反応が遷延していると判断し3回目のパルス療法後、ステロイドの内服（プレドニゾン1mg/kg/日）を開始した。Day26ごろより一方的ではあるが発語を認めた。Day41には独歩も可能となった。Day47、脳血流SPECTを再検し、後頭部や小脳、海馬、レンズ核（線条体）などの基底核部の血流は大幅に改善を認めた（**図2**）。Day53、プレドニゾン内服を終了した。Day60、発語は同一の単語を繰り返すのみで意思の疎通は不可能なもの日常生活可能な程度に運動機能の回復を認めていたため退院とした。

退院後にウイルス学的検査結果が判明した。兵庫県立健康生活科学研究所でのPCR検査（日本脳炎を含む23種類のウイルス）ではなんらウイルスは検出されなかったが、国立感染症研究所で髄液検体を用いて次世代シーケンサーによる解析を行い、日本脳炎ウイルスDNAが同定された。そこで、Day4の残血清とDay102の血清より日本脳炎IgM抗体の測定を行い有意な上昇を認めた（**表2**）。以上より日本脳炎と診断した。また、入院中に提出したDay5



**図1** 頭部MRI (Day8)

Day8に実施した頭部MRIを示す ( a) 拡散強調像、b) FLAIR像、c) T2強調像)。いずれの画像においても明らかな高信号領域は認められなかった。



**図2** 脳血流SPECT

脳血流<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECTの結果を示す。a) Day9に実施したSPECT。右海馬傍回、右視床、両側白質の脳血流低下を認めている（▲）。b) Day47に再度実施したSPECT。脳全体的に萎縮を認めている。海馬、視床、レンズ核など基底核部の血流は改善を認め、左右差を認めなくなっていた。

表2 日本脳炎抗体価と抗NMDA受容体抗体

抗体	検体	採取日	結果
日本脳炎IgM抗体	髄液	Day0	陰性 (P/N ratio = 1.1)
	全血	Day4	陽性 (P/N ratio = 2.3)
		Day102	陽性 (P/N ratio = 4.0)
抗NMDA受容体抗体 GluN2B-NT2 (GluR $\epsilon$ 2)	髄液	Day5	0.425 (平均:0.340, SD: 0.128)
	血清	Day5	2.425 (平均:0.235, SD: 0.093)

\* P/N ratio: 抗体価患者/対照比

の髄液より抗NMDA受容体 (GluR  $\epsilon$  2) 抗体が検出されたが、同日の血清からは検出されなかった (表2)。

### 考察

本症例では、脳血流SPECTにより右視床のほか、右海馬傍回、左被殻、両側尾状核や前頭葉に多発性の血流低下領域を認めた。これまで日本脳炎の神経画像検査では大脳基底核、橋、小脳などに多発性の画像異常がみられることがその特徴とされ、特に両側性の視床や黒質の病変が特徴的とされる<sup>1,4,5)</sup>。これら異常の検出にはCTよりもMRIが有用とされているが、本症例の3回のMRIではいずれも異常を認めなかった。日本脳炎の脳血流SPECTについて症例を集積して検討した報告は少ないが、Baraiら<sup>6)</sup> (31例) やKalitaら<sup>7)</sup> (8例)、Kimuraら<sup>8)</sup> (4例) の報告がある。これら全症例で視床の血流異常を認め、その他多くの症例で前頭葉など複数の部位に血流変化が認められたことが報告されている。特にKimuraら<sup>8)</sup> は日本脳炎4例とヘルペス脳炎などそのほかのウイルス性脳炎6例の脳血流SPECT (HMPAO) を比較検討し、日本脳炎に特徴的な基底核病変を描出できるSPECTの有用性を報告している。これらの報告ではいずれもMRIに異常信号域を認めていた。Kalitaら<sup>7)</sup> は前頭葉やレンズ核の低灌流は頭部CT/MRIの病変部位と関連しなかったことを報告しているが、いずれの報告でも視床については画像異常を認め、SPECTの異常もこれに一致していた。本症例のようにCTやMRIで異常がとらえられず、

SPECTのみで異常を呈した症例は検索しえたなかではなかった。本症例によりCT/MRIで異常を認めない日本脳炎症例があること、このような症例においても脳血流SPECTで病変が描出されうることが示された。臨床的に脳炎脳症である場合、CT/MRIでの異常の有無にかかわらず脳血流SPECTを実施することの有用性が示された。

また、本症例に認めたもう一つの特徴にDay5の髄液において抗NMDA受容体 (GluR  $\epsilon$  2) 抗体の有意な上昇を認めたこともあげられる。この抗体は非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) など自己免疫性脳炎で検出される<sup>9,10)</sup>。NHALEは急性脳炎の24.5%を占めるといわれる重要な疾患である。NHALEではMRI病変を内側側頭葉に認めることがあるが画像異常が必ずしも存在するとは限らず、この点では本症例も合致するため同抗体の検索を行った。しかし、一般的にNHALEの初発症状とされる辺縁系症状 (つじつまの合わない言動、幻覚、興奮など) は認めておらず、その後の臨床経過も飯塚ら<sup>10,11)</sup> のいう病期には一致しなかったため、今回この抗体が検出されたものの本症例をNHALEだったとすることは不相当と考えられた。この抗体はNHALEを含むいろいろな脳炎脳症や中枢神経障害で検出されるため特定の神経疾患の診断マーカーではない。しかし、高橋らはこの抗体が血清中に産生され、血液脳関門透過性の亢進した脳炎急性期に中枢神経系にいたり、NR2B分子の細胞外ドメインとなんらかの反応を起し、脳炎病態形成になんらかの役割を果たしている仮説を發

表し<sup>9)</sup>、Dalmauらは患者血清中の抗NMDA受容体抗体がNMDA受容体を細胞内取りこみさせることを報告<sup>9,10)</sup>するなど、同抗体によりグルタミン酸受容体の機能低下が引き起こされ脳炎における意識障害や行動異常等の辺縁系症状に関連している可能性が考えられている<sup>9,11,12)</sup>。本症例では血清中には同抗体は検出されずどのような機序・病態で同抗体が髄液中で産生されたかはまったく不明である。しかし、本症例も高次脳機能障害を残しており、その病態に抗NMDA受容体抗体が関与していた可能性も考えられた。また、抗NMDA受容体抗体陽性自己免疫性脳炎では、今回用いたステロイドパルスや免疫グロブリン大量療法といった免疫調整抑制療法やNMDA型受容体の内在化を防ぐ可能性がある低体温療法による治療効果が期待される<sup>9,11,12)</sup>。本症例では2回目のステロイドパルス療法以降に臨床症状が改善していった印象があり一定の効果があったのかも知れない。日本脳炎は生存例でも精神神経学的後遺症を高率に認める重篤な疾患であり<sup>4)</sup>日本脳炎症例でこの抗体が検出されたことは興味深い。今後も日本脳炎症例で抗NMDA受容体抗体を測定し症例を蓄積していくことが重要と考えられた。

本症例は臨床経過や神経画像検査から日本脳炎を疑い精査したわけではない。MRIに異常を認めない急性脳症としてSPECTの実施や抗NMDA受容体抗体の測定依頼など脳炎脳症としての診断と病態の検索を行っていた。感染症スクリーニングとして兵庫県立健康生活科学研究所で日本脳炎などのウイルスPCRを実施したが何らウイルスは検出されなかったため、原因不明として国立感染症研究所に検体が送られ、次世代シーケンサーを用いた検索を実施された結果、日本脳炎ウイルスDNAが同定された。その結果を受けてDay4の残血清とDay102の特異的抗体価の測定を行い有意な上昇を確認し日本脳炎の診断にいたった。通常のPCRでは検出されず、次世代シーケンサーでなければ検出できなかったことを考えるとそのウイルス量は非常に少なかったと考えられる。予定どおりワクチン接種を実施していたことや春期であったことなどが影響していたのかもしれない。小児の脳炎脳症例では基底核病変を呈する症例も経験するが、ワクチン事業などにより小児では日本脳炎を経験する機会がなくなり、われわれは鑑別疾患にもあげていなかった。本症例のようにワクチン接種例、春期、近畿圏であっても原因不明の脳炎脳症については日本脳炎の可能性があり、積極的に検索することが重要であると考えられた。

本症例では視床など複数の部位で脳血流の低下を認めたが、一方で血流増加を示す報告もある。脳血流SPECTでは日本脳炎のどのような病態がとらえられているのだろうか。ところで、日本脳炎の病理学的研究については1960-70年代に数多くなされており、白木らによれば日本脳炎の病変はおもに視床と黒質であり、被殻、淡蒼球、赤核がこれにつき、そのほか小脳、脳幹にも及ぶとされている<sup>4,5)</sup>。発症前駆期に肝、脾、肺、リンパ節で増殖したウイルスは、2-3日後に脳、脊髄に移行し脳炎が発症する。発熱日を第1病日とすると、3-9病日に血管周囲細胞浸潤、好中球を主とする細胞結節、限局性壊死巣が形成され、虚血性変化が加わる。30病日以降の慢性期には細胞浸潤は消退し、壊死巣は間葉系細胞とその線維増殖に置き換えられる。このように病態についてはある程度解明されている。日本脳炎の脳血流SPECTについては、Baraiら<sup>6)</sup>の報告が最も症例数が多く、病期別に詳細に検討されている。すなわち発症7日目までの急性期には視床のほか前頭葉や側頭葉に高灌流を認め、その後の亜急性期、慢性期に低灌流となることが示された。このことは、彼らの研究での亜急性期以降に相当する発症1~12ヵ月(平均3.8ヵ月)のSPECTについて検討したKalitaら<sup>7)</sup>の全例で視床などの低灌流を認めていたことと一致する。Baraiら<sup>6)</sup>は、その病期により高灌流から低灌流へと変化することについて、急性期にはウイルスが増殖する部位で高灌流になるのに対し、亜急性期以降にはウイルスによる細胞障害や障害組織の再構築過程のため低灌流になると考察している。また、Kalitaら<sup>7)</sup>はSPECTでの高集積は遷延する炎症によるもの、低集積は神経細胞死による代謝低下によるものと考察している。本症例は拡散強調像を含めたMRIで異常を認めなかった。本症例にはなんら前駆症状を認めていなかったが、SPECTを実施した発症9日目時点で病態としてはすでに亜急性期以降であったのかもしれない。また、ウイルス量が少なく、高灌流をきたすような強い炎症性変化もなかったのかもしれない。このことがCT/MRIとSPECTとの乖離を認めたことの要因であったと考えられた。

## 結語

頭部CTとMRIでは明らかな病変は認めず、脳血流SPECTで視床を含む疾患に特徴的な多発性の血流低下領域を確認できた日本脳炎の一例を経験した。臨床的経過や神経画像所見にとらわれず、原因

不明の脳炎脳症については日本脳炎の可能性を考慮し、脳血流SPECTなどの精査を実施することが重要と考えられた。

本稿の要旨は第20回神経感染症学会(2015年10月、長野)にて報告した。

### 謝辞

SPECTを実施、解析いただきました甲南加古川病院放射線科増田裕美子先生、日本脳炎のウイルス検出ならびに抗体価を測定していただきました国立感染症研究所感染症疫学センター第三室多屋馨子先生、抗NMDA受容体抗体を測定していただきました国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科高橋幸利先生、諸先生方に深謝いたします。

### 文献

- 1) 宮崎千明: 日本脳炎、総合臨牀 60 (11) :2293-2298, 2011.
- 2) 原田和歌子、桑原正雄、桑山勝、ほか: 2002年に報告された日本脳炎症例5例の臨床的検討、感染症学雑誌 78 (12) : 1020-1025, 2004.
- 3) 白鳥茂、高崎智彦: そのほかのワクチンの実際 日本脳炎、診断と治療 97 (10) :2097-2100, 2009.
- 4) 江口郁代、宮尾益知、山形崇倫、ほか: 日本脳炎の画像診断 (CT、MRI、脳エコーについて)、脳と発達 23 (4) : 355-361, 1991.
- 5) 塩谷彩子、石井亜紀子、織田彰子、ほか: 頭部MRIにて視床、中脳黒質に異常を認め、パーキンソニズムを呈した日本脳炎の1例、運動障害 20 (1) : 9-14, 2010.
- 6) Barai S, Sanjay G, Shankar PD, et al: Sequential brain perfusion abnormalities in various stages of Japanese encephalitis, Hell J Nucl Med 9 (3) :163-166, 2006.
- 7) Kalita J, Das BK, Misra UK: SPECT studies of regional cerebral blood flow in 8 patients with Japanese encephalitis in subacute and chronic stage, Acta Neurol Scand 99 (4) :213-218, 1999.
- 8) Kimura K, Dosaka A, Hashimoto Y, et al: Single-photon emission CT findings in acute Japanese encephalitis, AJNR Am J Neuroradiol 18 (3) :465-659, 1997.
- 9) 高橋幸利: グルタミン酸受容体抗体の意義、脳と発達 45 (2) : 99-105, 2013.
- 10) 飯塚高浩: 抗NMDA受容体抗体脳炎の臨床と病態、臨床神経学 49 (11) : 774-778, 2009.
- 11) 飯塚高浩: 抗NMDA受容体脳炎の臨床像と治療戦略、脳と発達 45 (2) : 115-120, 2013.
- 12) 堀野朝子、塩見正司、井上岳司、ほか: 抗NMDA受容体脳炎6例の臨床的検討、脳と発達 46 (4) : 275-280, 2014.



## 症 例 報 告

## 難治性クリプトコッカス髄膜脳炎における脳室内抗真菌薬投与とステロイド薬併用の効果

## Efficacy of adjunctive corticosteroid and intrathecal amphotericin B in patients with refractory cryptococcus meningoencephalitis

中村善胤<sup>1</sup>、山根一志<sup>1</sup>、谷 裕基<sup>1</sup>、宇野田喜一<sup>1</sup>、大山 賢<sup>2</sup>  
細川隆史<sup>1</sup>、石田志門<sup>1</sup>、中嶋秀人<sup>1</sup>、木村文治<sup>1</sup>

Yoshitsugu Nakamura<sup>1</sup>, Kazushi Yamane<sup>1</sup>, Hiroki Tani<sup>1</sup>, Kiichi Unoda<sup>1</sup>,  
Satoshi Ohyama<sup>2</sup>, Takafumi Hosokawa<sup>1</sup>, Shimon Ishida<sup>1</sup>, Hideto Nakajima<sup>1</sup>,  
Fumiharu Kimura<sup>1</sup>

大阪医科大学内科学 I ・神経内科<sup>1</sup>、国立循環器病研究センター脳血管内科<sup>2</sup>

Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College<sup>1</sup>

Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center<sup>2</sup>

【要旨】 HIV陰性患者に発症した難治性クリプトコッカス髄膜脳炎の2例を経験した。症例1は67歳男性。4ヵ月前から認知症と意識障害が進行。髄液クリプトコッカス抗原陽性、頭部MRIで髄膜の濃染、脳室内脈絡叢の cryptococcoma、両側淡蒼球の嚢胞性病変を認めた。抗真菌薬 (L-AMBと5-FC) を6週間投与したが改善がなく、腎障害のためL-AMB継続が困難になったためオンマヤリザーバー留置しAMPH-B脳室内投与を併用して改善した。症例2は69歳女性。2ヵ月前から頭痛、発熱、意識障害が進行。*Cryptococcus neoformans*陽性、頭部MRIで脳幹と脳底部髄膜の濃染を認めた。L-AMBと5-FCの投与、脳室ドレナージとAMPH-B脳室内投与を行なったが意識障害とMRIの髄膜濃染像が持続したが、副腎皮質ステロイド薬を追加したところすみやかに改善した。抗真菌薬全身投与で改善がみられない例や副作用のため十分量の抗真菌薬を投与できない場合など難治性クリプトコッカス髄膜脳炎では脳室内抗真菌薬投与やステロイド薬併用を考慮すべきである。

**Key Words:** クリプトコッカス髄膜脳炎、HIV陰性、脳室内抗真菌薬投与、副腎皮質ステロイド、cryptococcoma

We present two cases of refractory cryptococcal meningoencephalitis in immunocompetent patients. Case 1: A 67-years-old man showed 4-month history of dementia and conscious disturbance. He was positive for cryptococcal antigen, and MRI revealed patchy enhancements of the sulci in brain cortex and brainstem, cystic lesions of bilateral globus pallidus. He didn't show improvement despite 6-weeks-administration of liposomal amphotericin B and flucytosine. As he showed impaired renal function as adverse effect, liposomal amphotericin B was quit. He recovered following additional treatment with intrathecal amphotericin B through Ommaya reservoirs. Case 2: A 69-years-old woman showed 2-month history of headache, fever, and conscious disturbance. CSF cultures were positive for *cryptococcus neoformans*. Her clinical symptoms did not improve with 6 months of antifungal therapy, and MRI abnormalities indicating severe meningeal and cerebral inflammation persisted despite a decreasing cryptococcal antigen titer. Her condition clearly improved following treatment with adjunctive corticosteroid. We postulate that the paradoxical antifungal therapy-related clinical deterioration was due to an immune response to cryptococcal organisms, which responded to corticosteroids. Our cases emphasize that intrathecal amphotericin B and adjunctive corticosteroid should be considered in the management of select cases of cryptococcal meningoencephalitis

**Key Words:** cryptococcal meningoencephalitis, immunocompetent host,  
intraventricular antifungal drug injection, corticosteroid, cryptococcoma

筆頭著者：中村善胤 大阪医科大学内科学I・神経内科 (〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7)

Corresponding author: Yoshitsugu Nakamura

Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

(2-7 Daigakumachi, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan)

## はじめに

クリプトコッカス髄膜炎の治療において、ガイドラインで抗真菌薬の具体的な投与方法が明示されているが<sup>1)</sup>、治療は長期にわたり、また難渋することも少なくない。今回、われわれは脳室内抗真菌薬投与が奏効した67歳男性、副腎皮質ステロイド薬併用が奏効した69歳女性の難治性クリプトコッカス髄膜炎を経験したので報告する。

## 症例

症例1：67歳男性。主訴は記憶力低下、回転性めまい。既往歴は右突発性難聴、鼠径ヘルニア。現病歴は■年11月ごろより記憶力低下と自発性低下が目立つようになり徐々に進行した。■年3月下旬に回転性めまいのため救急病院を受診し、頭部MRIで脳室内腫瘍性病変を指摘され当科に紹介入院となった。体温37.2℃、血圧132/75 mmHg、脈拍70回/分、身長165 cm、体重73 kg、胸腹部に異常所見を認めなかった。神経学的所見はJCS 2、項部硬直とKernig徴候は陰性。脳神経や四肢運動機能に異常は認めなかった。検査所見ではWBC 4500/mm<sup>3</sup> (リ

ンパ球 34.8%)、Hb 11.1 g/dL、Plt 17万/ $\mu$ l、肝機能正常、BUN 20 mg/dl、Cr 1.22 mg/dlと腎機能低下を認めた。CRP 0.56 mg/dL、HbA1c 5.8%、HIV抗体陰性、 $\beta$ -D-グルカン陰性。髄液検査は初圧16 cmH<sub>2</sub>O、細胞数512/mm<sup>3</sup> (単核球77%)、総蛋白1643 mg/dl、糖19 mg/dl、IgG index 2.20であった。髄液培養と墨汁染色はともに陰性であったが、クリプトコッカス抗原価は血清128倍、髄液1,024倍であった。胸腹部CTに異常を認めなかった。頭部MRI FLAIRでは右側橋背側部から小脳半球に高信号病変、T2強調画像では両側淡蒼球に高信号を示す嚢胞性病変を認め、造影MRIでは第4脳室内と右側橋背側部、左側脳室内に増強効果を伴う腫瘍性病変を認めた(図1)。クリプトコッカス髄膜炎とcryptococcomaと診断し、リボソーマルアムホテリシンB (L-AMB) とフルシトシン (5-FC) の併用療法を6週間継続した。当初より腎機能低下を伴っていたためL-AMBは推奨量の半量である2 mg/kg/日とし、5-FCは10 mg/kg/日を投与した。治療開始後、髄液細胞数と蛋白は改善傾向にあるも投与5週目の段階でクリプトコッカス抗原価は1段階の低下にとどまり、頭部MRI病変の改善もみられなかった。さらに腎機能が増悪したためL-AMB継続が困

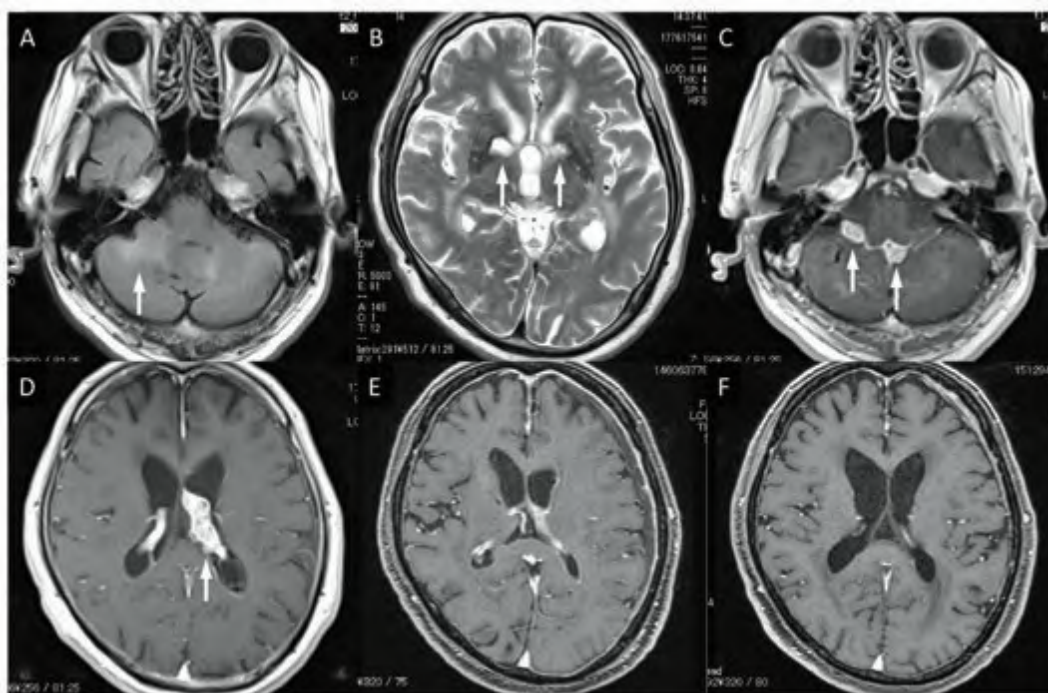


図1 症例1の頭部MRIの経過

入院時のFLAIRで右側橋背側部から小脳半球の高信号病変 (A)、T2強調画像で両側淡蒼球に嚢胞性病変 (B)、造影MRIで第4脳室内と右側橋背側部、左側脳室内の増強効果を伴う腫瘍性病変を認める (C、D)。アムホテリシンB脳室内投与1ヵ月後の造影MRIで脳室内腫瘍性病変の縮小 (E)、その7ヵ月後には消失を認める (F)。

難となり、入院8週後にオンマイヤーリザーバーを留置しアムホテリシンB (AMPH-B) 1 mg/日脳室内投与 (週3回) を開始した。またL-AMBはホスフルコナゾール (F-FLCZ) 400 mg/日静注に変更し、5-FCは同量のまま継続した。その後、慢性硬膜下血腫の合併とオンマイヤーリザーバー閉塞のために血腫除去術とリザーバー抜去が施行されたが、5週間のAMPH-B脳室内投与により臨床症状は改善し、cryptococcomaは消失してクリプトコッカス抗原価も低下したためFLCZ内服による維持療法に移行した (図1)。退院前のmini mental state exam examination (MMSE) は8点であったが退院後は21点まで改善し、FLCZ 100 mg/日内服にて1年間再発していない。

症例2：69歳女性。主訴は発熱、頭痛、意識障害。既往歴に特記事項なし。2ヵ月前より発熱、頭痛、嘔気、嘔吐が持続していたが、意識障害が出現して当科に紹介入院となった。体温37.8度、血圧160/90 mmHg、脈拍80回/分、胸腹部に異常所見を認めなかった。神経学的所見はJCS 3、GCS 13 (E4V4M5)、項部硬直陽性。脳神経や四肢運動機能には異常は認めなかった。検査所見はWBC 15500/mm<sup>3</sup> (リンパ球 9.1%)、Hb 11.0 g/dl、Plt 24.9万/ $\mu$ l、肝腎機能

正常、CRP 2.58 mg/dl、HbA1c 5.5%、HIV抗体陰性、 $\beta$ -D-グルカン陰性であった。髄液検査で初圧27 cmH<sub>2</sub>O、細胞数69/mm<sup>3</sup> (単核球38%)、総蛋白168 mg/dl、糖2 mg/dl、IgG index 0.21。墨汁染色陽性、培養にて*Cryptococcus neoformance*が同定され、クリプトコッカス抗原価は血清で4,096倍、髄液で2,048倍であった。胸部X線で肺野に異常はなかった。頭部造影MRIでは脳幹中脳の腹側、大脳半球、小脳半球、小脳虫部の髄膜濃染像が認められた (図2)。以上よりクリプトコッカス髄膜脳炎と診断し、導入療法としてL-AMB 5 mg/kg/日と5-FC 25 mg/kg/6時間ごとの投与を開始したが、肝障害が出現し5-FCは2週間で中止した。臨床症状の改善が乏しく第17病日の頭部MRIで左視床脳梗塞を認めたためAMPH-B髄注 (週2回) の併用を開始した (図2)。髄液所見は細胞数41/mm<sup>3</sup>、糖23 mg/dlと改善がみられたためL-AMBは6週間で終了し、地固め療法としてポリコナゾール (VRCZ) 8 mg/kg/日に変更した。しかし第78病日頭部MRIで大脳脳溝、小脳、脳幹周囲の髄膜濃染像の拡大を認め (図2)、GCS 10 (E3V3M4) と意識障害もあったためVRCZを中止しL-AMB 5 mg/kg/日を再開した。第86病日に脳室ドレナージ施行し、第135病日に脳室

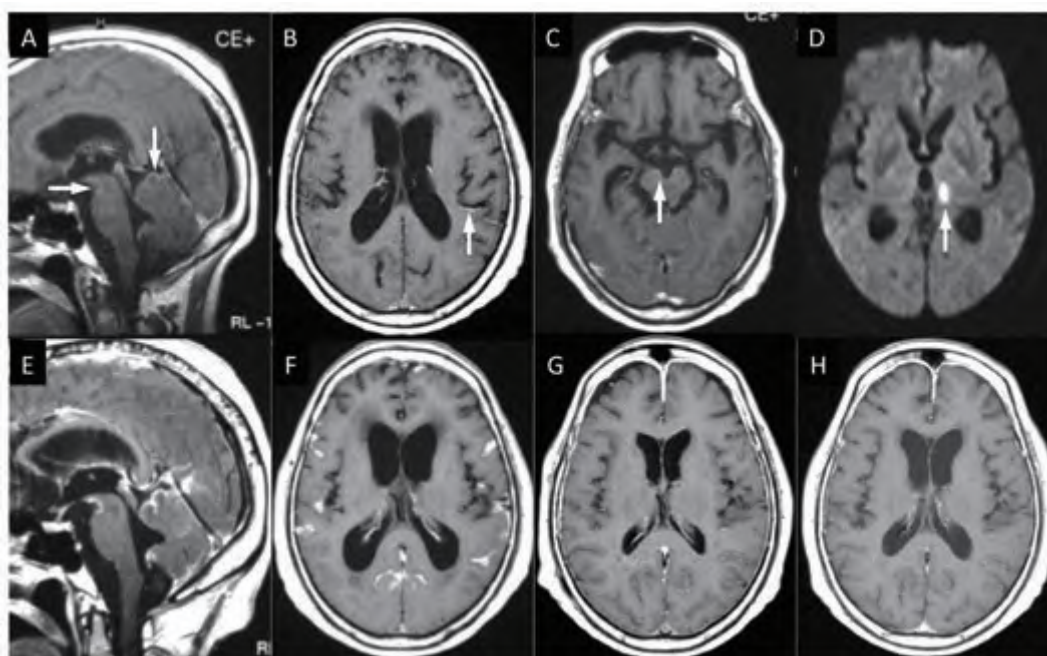


図2 症例2の頭部MRIの経過

入院時の造影MRIで脳幹中脳の腹側、大脳半球、小脳半球、小脳虫部の髄膜濃染を認める (A：矢状断、B、C：水平断)。第17病日に拡散強調画像で左視床脳梗塞を認める (D)。第78病日の造影MRIで大脳脳溝と小脳と脳幹周囲の髄膜濃染の拡大を認める (E、F)。第180病日より副腎皮質ステロイドを併用開始し第224病日 (G) と第320病日 (H) の造影MRIで髄膜濃染の消失を認める。

腹腔短絡術を施行した。第163病日頭部MRIでは髄膜濃染像は残存し意識障害の改善もみられなかったが、クリプトコッカス抗原価は血清256倍、髄液124倍と低下していたため、遷延する意識障害とMRI病変の原因として二次性炎症機序を考慮し、第180病日よりメチルプレドニゾロン500 mg/日×3日間を開始してプレドニゾロン20 mg/日を継続したところ、意識障害は回復してADLも改善し、第224病日頭部MRIで髄膜濃染像も消失した(図2)。FLCZ 200 mg/日内服に変更し、その後2年間再発を認めていない。

### 考察

HIV陰性患者に発症した難治性クリプトコッカス髄膜脳炎の2例を経験した。クリプトコッカス髄膜脳炎はAIDSなど免疫抑制宿主の日和見感染症として発症することが一般的だが、10～30%はHIV陰性患者にも発症する<sup>2)</sup>。通常、症状が亜急性に進行するため、本例のように発症から診断まで時間がかかるとされる<sup>2,4)</sup>。またクリプトコッカス髄膜脳炎では菌が脳実質内に侵入して肉芽腫性病変であるcryptococcomaを生じることがあるが、過去の報告からは本例のように脳室内のcryptococcomaはまれと考えられる<sup>5,6)</sup>。

症例1は抗真菌薬脳室内投与が奏効した症例である。本例における難治化の理由として、発症から診断まで約5ヵ月間要したこと、cryptococcomaと脳室炎を合併したこと、腎機能障害のためにL-AMBを十分量投与できなかったことがあげられる。特にcryptococcomaは難治性とされ、ガイドラインは長期の抗真菌薬投与(L-AMB 3～4 mg/kg/日+5-FC 100 mg/kg/日を6週間以上、維持療法としてFLCZ 400～800 mg/日を6～18ヵ月)を推奨し、圧排効果や浮腫がある場合は副腎皮質ステロイド投与、大きさが3cm以上で外科的切除可能であれば考慮してよいとしている<sup>1)</sup>。本例では腎機能低下のためL-AMB投与量は推奨量の半量としたが、治療中に腎機能がさらに増悪し6週目で投与継続が困難になり治療効果は不十分であった。またcryptococcomaは多発し第四脳室にも存在したので外科的切除の適応はなかった。過去には難治例や治療抵抗例で脳室内抗真菌薬投与が奏効した症例も報告されており<sup>7,8)</sup>、本例ではcryptococcomaが第四脳室にも存在していたため髄注では脳室内病変への効果が不十分と考え、オンマイヤーリザーバー留置したうえでの脳室内投与を施行し効果が得られた。

Cryptococcomaの治療成績を検討した報告において、外科的切除不能例は予後不良であることが示されており<sup>5)</sup>、そのような症例では脳室内抗真菌薬投与が治療選択枝の一つになりうると考えられる。またAMPH-Bを用いない初期治療が非エイズ患者のクリプトコッカス髄膜炎における死亡リスクになることが指摘されており<sup>9)</sup>、副作用などでAMPH全身投与が困難な場合にはAMPHの髄注や脳室内投与併用を積極的に考慮すべきであるとも考えられる。

症例2は副腎皮質ステロイド薬併用が奏功した症例である。診断時のクリプトコッカス抗原価の著明な高値(≥512倍)は予後不良因子とされており<sup>3)</sup>、本例は免疫機能正常者発症例であるが難治化が予想された。実際に本例は抗真菌薬全身投与に加えAMPH髄注、脳室ドレナージ、脳室腹腔短絡術を行い、クリプトコッカス抗原価は低下してクリプトコッカス増殖は抑制されていると考えられたが、臨床症状とMRI所見は改善されなかった。本例の病態に二次性炎症性機序が関与していると考えて副腎皮質ステロイド薬を併用したところ効果がみられた。

クリプトコッカス髄膜炎では治療後の遅発性増悪が起こることが報告されている<sup>10)</sup>。クリプトコッカスの莢膜の主要な成分であるglucuronoxylomannan<sup>11)</sup>は多くの免疫抑制作用が報告されており、貪食細胞への干渉<sup>12)</sup>、T細胞反応の直接阻害<sup>13)</sup>、脳室内サイトカイン産生のTh2系へのシフト<sup>14)</sup>などがある。抗真菌薬治療によりglucuronoxylomannanの免疫抑制作用が減少し、逆説的に髄腔内での炎症作用が強まることで頭痛、髄液細胞数増多、血管炎による脳梗塞などの遅発性増悪を引き起こされると考えられており、遅発性増悪をきたした症例では副腎皮質ステロイド薬併用が有用であったことが報告されている<sup>10)</sup>。本例においても遅発性増悪のような二次性炎症性機序が生じたと考えられたが、本例では血清と髄液のクリプトコッカス抗原価が著明に高値であり、多量のglucuronoxylomannanが髄腔内に存在していたと考えられる。そのため髄腔内で高度な免疫抑制が起こっており、抗真菌薬投与により免疫抑制が阻害されることで免疫再構築症候群(IRIS)のような過度の炎症反応が髄腔内で惹起された可能性が考えられた。本例のようなクリプトコッカス抗原価高値の症例では治療に伴って二次性炎症性機序が生じる可能性があり、その場合は副腎皮質ステロイド薬の併用を考慮する必要があるが、副腎皮質ステロイド薬併用の条件としては、本例やこれまでの報告のように宿主の免疫機能が正常であること、抗真菌薬により

クリプトコッカス自体の感染は十分に抑制されているにもかかわらず神経症状が遷延、再燃していることがあげられる。今後の症例の蓄積が肝要である。

### 結語

クリプトコッカス髄膜炎の治療として、抗真菌薬の全身投与にもかかわらず改善が認められない例や、副作用などで十分量の抗真菌薬を全身投与できない場合など、難治性クリプトコッカス髄膜炎では脳室内抗真菌薬投与、さらに副腎皮質ステロイド薬併用を検討すべきであると考えられた。

### 文献

- 1) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 50:291-322,2010.
- 2) Lui G, Lee N, Ip M, et al: Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM* 99:143-151,2006.
- 3) Shih CC, Chen YC, Chang SC, et al: Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients *QJM* 93:245-251,2000.
- 4) Coppens Y, Kalala JP, Van Roost D, et al: Cryptococcoma unresponsive to antifungal treatment in a 63-year-old non-HIV-infected male. *Acta Clin Belg* 61:359-362,2006.
- 5) Li Q, You C, Liu Q, et al: Central nervous system cryptococcoma in immunocompetent patients: a short review illustrated by a new case. *Acta Neurochir (Wien)* 152:129-136,2010.
- 6) Inoue A, Harada H, Iwata S, et al: Intraventricular cryptococcoma successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole: a case report. *No Shinkei Geka* 40:777-784,2012.
- 7) 松井尚子、中根俊成、梶龍兒、ほか：健常者に発症し治療に難渋したクリプトコッカス髄膜炎の1例、*神経治療学*24:497-501,2007.
- 8) 堀内一宏、山田萌美、佐々木秀直、ほか：脳室内抗真菌薬投与が奏功したCryptococcus gattiiによる脳および肺クリプトコッカス症の1例、*臨床神経学*52:166-171,2012.
- 9) Wu JQ, Xu B, Ou XT, et al: Factors associated with mortality in cryptococcal meningitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 90:33-37,2010.
- 10) Lane M, McBride J, Archer J: Steroid responsive late deterioration in Cryptococcus neoformans variety gattii meningitis. *Neurology* 63:713-714,2004.
- 11) Cherniak R, Sundstrom JB: Polysaccharide antigens of the capsule of Cryptococcus neoformans. *Med Mycol* 38:407-417,2000.
- 12) Chayakulkeeree M, Perfect J: Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 20:507-544,2006.
- 13) Yauch LE, Lam JS, Levitz SM: Direct inhibition of T-cell responses by the Cryptococcus capsular polysaccharide glucuronoxylomannan. *PLoS Pathog* 2:e120,2006.
- 14) Einsiedel L, Gordon DL, Dyer JR: Paradoxical inflammatory reaction during treatment of Cryptococcus neoformans var. gattii meningitis in an HIV-seronegative woman. *Clin Infect Dis* 39:e78-82,2004.

症 例 報 告

重症破傷風の2例  
－マグネシウム製剤の有効性の検討－

Two cases of severe tetanus  
－ Study of the effectiveness of magnesium－

梅田能生、光田友美、笠原 壮、今野卓哉、  
梅田麻衣子、小宅睦郎、藤田信也

Yoshitaka Umeda, M.D., Tomomi Koda, M.D., Sou Kasahara, M.D.,  
Takuya Konno, M.D., Ph.D., Maiko Umeda, M.D.,  
Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D., Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.

長岡赤十字病院神経内科

Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

【要旨】重症破傷風2例につき、マグネシウム（Mg）製剤の有無による臨床経過を検討した。症例1は、Mg製剤未使用の67歳男性。開口障害から3日で筋攣縮が出現。著明に血圧が変動し、人工呼吸管理を要した。ミダゾラム、ベクロニウム等を使用した。呼吸器離脱に89日かかった。症例2は、Mg製剤を早期から使用した52歳男性。開口障害から1日で筋攣縮が出現。著明に血圧が変動し、人工呼吸管理を要したが、34日で呼吸器を離脱した。2例ともAblett分類Ⅳの重症破傷風だが、症例1と症例2では、ミダゾラム総量（13,350mg対1,960mg）、ベクロニウム総量（4,890mg対960mg）ともに大きな差があった。Mg製剤は、破傷風の症状を軽減し、他剤の投与量を減らす可能性があると考えられる。

**Key Words:** 重症破傷風、人工呼吸管理、マグネシウム製剤、ミダゾラム、ベクロニウム

For severe tetanus two cases, were studied clinical course due to the presence or absence of magnesium formulation. Case 1, 67-year-old man of Mg formulation unused. Muscle spasms appearance in three days from the trismus. Blood pressure fluctuates markedly, and took an artificial respiratory management. Using midazolam, vecuronium and fentanyl, but it took 89 days to respiratory withdrawal. Case 2, a 52-year-old man was used in early magnesium formulation. Muscle spasm appearance in one day from trismus. Blood pressure fluctuates markedly. But it took an artificial respiratory management, has left the respiratory at 34 days. Both cases but severe tetanus Ablett classification IV, but in Case 1 and Case 2, midazolam total amount (13,350mg versus 1,960mg), vecuronium total amount (4,890mg versus 960mg) were both there is a big difference. Magnesium formulations are able to alleviate the symptoms of tetanus, and there is a possibility to reduce the dose of the other agent.

**Key Words:** severe tetanus, ventilator management, magnesium formulation, midazolam, vecuronium

## はじめに

破傷風は比較的まれな疾患であるが、しばしば重症化して有痛性筋攣縮や自律神経障害を生じて人工呼吸管理となり、その治療に苦慮することが多い。有痛性筋攣縮や自律神経障害の治療については、従来から、ミダゾラムやプロポフォール、バルビツレート、 $\alpha \cdot \beta$ 阻害薬、フェンタニルなどが使われてきたが、近年、硫酸マグネシウムの有効性が報告されている<sup>1-3)</sup>。今回、マグネシウム製剤を使用したものと使用しなかった2例の重症破傷風を経験し、臨床経過を比較しえたので報告する。

## 症 例

症例1 (マグネシウム製剤未使用) : 67歳、男性。

主 訴 : 開口障害、嚥下障害。

既往歴 : 痛風、前立腺肥大、大腸ポリープ。

現病歴 : X年4月30日、作業中に建築現場の木片で受傷した。5月3日より、開口障害と嚥下障害が出現し、6日にA病院に入院した。有痛性筋攣縮も認められ、7日にB病院神経内科で破傷風を疑われて、8日に当院に転院した。

入院時現症 : 体温 37.2度、血圧 130/80 mmHg、脈拍 130回/分・整。左小指基部に、表面に正常な皮膚を有する腫脹を認めた。

神経学的所見 : 意識は清明で、開口障害(上下の歯列間は1cm程度)を認め、このため十分な挺舌が困難で、嚥下障害も認めた。頸部は強直し、下肢に有痛性強直性筋攣縮を認めた。麻痺は認めず、腱反射は正常で病的反射も認めなかった。

入院時検査所見 : 白血球数 20,200 / $\mu$ l、CRP 0.43 mg/dlと著明な白血球増多を認め、BUN 44.2 mg/dl、Cr 1.01 mg/dlと発汗過多によると思われる脱水所見およびCK 2131 IU/lと筋原性酵素の上昇を認めた。血液ガス分析では過換気に伴う呼吸性アルカローシスを認めた。左小指基部に膿瘍を認め、培養から*Clostridium tetani*が検出された。

入院後経過 : 外傷歴があり、開口障害や嚥下障害、有痛性強直性筋攣縮を認めることから破傷風と診断した。テタノグロブリン3,000単位を投与し、ペニシリンGを開始した。筋攣縮のコントロール目的にジアゼパムを投与したが、改善を認めず、第7病日に人工呼吸管理となり、ミダゾラム、ベクロニウム、フェンタニルの投与を開始した。15病日ごろからは血圧が大きく変動するようになりプロプラノロールを開始したが、コントロールは不良で血圧の変動は70病日近くまで続いた。途中、MRSAによる敗血症とARDSも併発し、人工呼吸器を離脱したのは89病日だった。その後、100病日ごろに歩行可能となり、125病日に独歩で退院した(図1)。

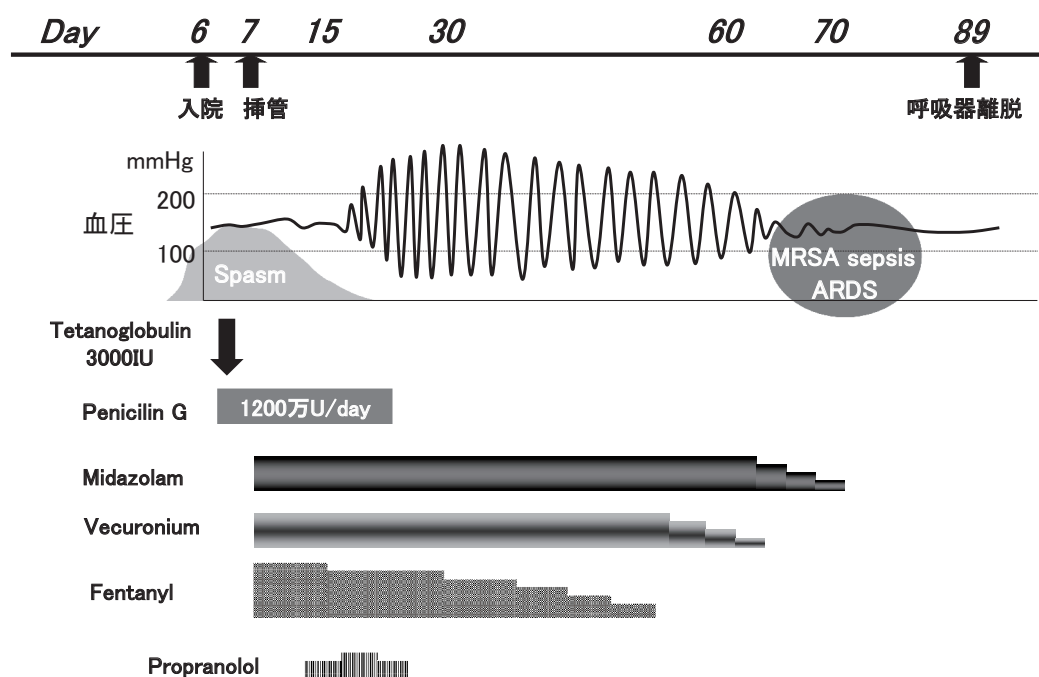


図1 The clinical course of the case 1

症例2 (マグネシウム製剤使用例) : 52歳、男性。

主 訴 : 口が開かない、飲み込みにくい。

既往歴 : 僧房弁閉鎖不全症、感染性心内膜炎にて弁置換術後。破傷風ワクチン接種歴は不明。

現病歴 : Y年12月24日、建設現場で作業中に左示指に受傷した。12月30日にC病院を受診し、左示指骨髄炎と診断され、緊急デブリードマンを施行された。このとき、破傷風トキソイドは投与されなかった。31日に開口制限、嚥下障害が出現し、症状が悪化したため、破傷風を疑われて当院に搬送転院となった。入院時現症 : 体温36.8℃、血圧149/95 mmHg、脈拍75回/分・整。胸腹部に異常所見なし。左Ⅱ指に開放創あり。

神経学的所見 : 意識は清明で、開口障害 (上下の歯列間は一横指程度) を認め、構音障害と嚥下障害も認めた。腹部と背部に軽度の筋緊張亢進を認め、腰部に筋痛があり、両足はやや尖足位となっていた。入院時検査所見 : 血液検査では、APTT 49.0秒と軽度延長し、LDH 537 U/l、CRP 6.14 mg/dlと上昇を認めたが、そのほかは特記すべき異常所見はなかった。血液培養は陰性だった。

入院後経過 : 外傷歴があり、開口障害と構音障害、嚥下障害を認め、体幹部や両下肢の筋緊張亢進を認めることから破傷風と診断した。当院入院後ただち

に、テタノグロブリン3750単位を投与し、アンピシリンを開始した。入院初日に筋攣縮が出現したことからミダゾラムを開始したが改善しないため、第2病日からベクロニウムと硫酸マグネシウムを開始した。硫酸マグネシウムは2.5g (≒20mEq) 注入後に1.2 g/hrで持続投与を行い、血中濃度4.8 ~ 9.6mg/dlを目標に調節を行った。非常に大きな血圧の変動も出現し、第3病日に人工呼吸管理とした。第9病日には気管切開を行った。第12病日より筋攣縮と血圧変動は改善傾向となったためミダゾラムを中止し、ベクロニウムも減量した。下肢の強い痙縮が残存したが、それも次第に回復したため、第27病日に硫酸マグネシウムの投与を終了し、第34病日に人工呼吸器から離脱した。約40病日には介助歩行が可能となり、第96病日に独歩で退院した (図2)。

## 考 察

破傷風は、わが国では年間発症数が100人前後(100万人あたり0.8人)で、死亡率は5 ~ 10%程度と報告されている<sup>3,4)</sup>。破傷風毒素は、血流により運動神経終板にいたり、神経細胞軸索を逆行して脊髓前角細胞、脳幹などの中枢神経に到達する。受容体の膜蛋白に強く結合することにより神経伝達物質の放

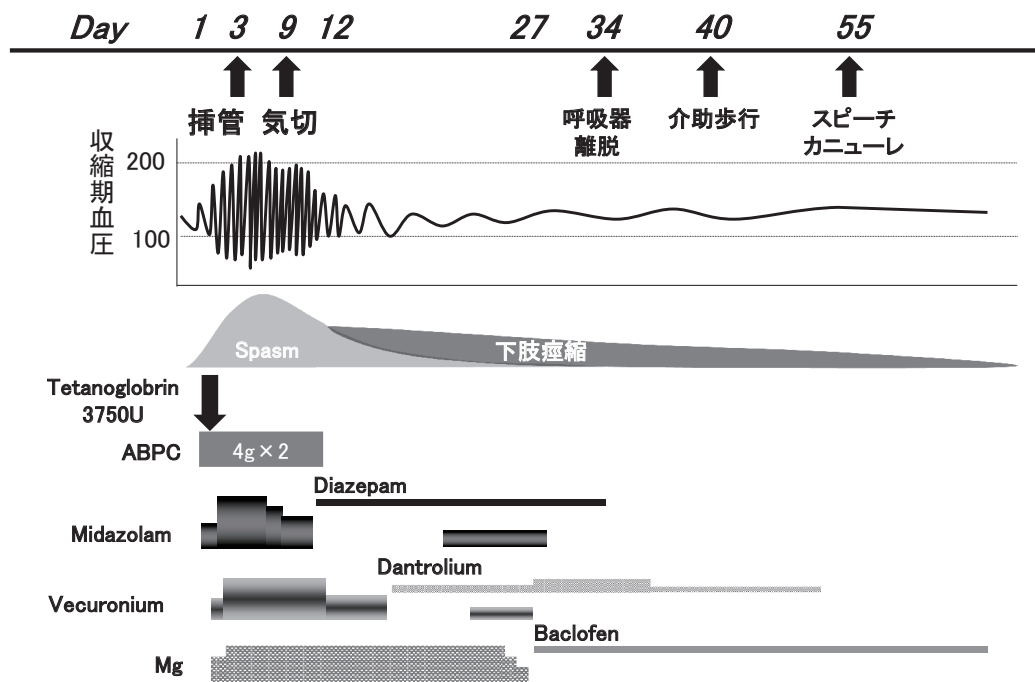


図2 The clinical course of the case 2



出を抑制し、抑制性神経回路が遮断され、運動神経の過緊張状態が生じると考えられている。また、脊髄側角神経細胞の興奮亢進によって重篤な自律神経障害が併発すると考えられている。破傷風の重症度分類としては、Ablett分類やonset time（開口障害出現から全身性の筋攣縮にいたるまでの時間）分類が知られている。Ablett分類は、Grade I：軽度-中等度の開口障害があるが、痙縮・呼吸障害・嚥下障害は認めない、Grade II：中等度の開口障害と筋硬直があり、短期間の軽度-中等度の痙縮を認めるが、呼吸障害は軽度（RR>30）であり、嚥下障害も軽度である、Grade III：重度の開口障害を認め、全身性の痙縮があり、重度の呼吸障害（RR>40）と重度の嚥下障害、HR>120bpmで人工呼吸管理を要する。Grade IV：Grade III + 自律神経障害の4段階に分類され、onset timeによる分類では48時間以内が重症とされる<sup>5)</sup>。本症例2症例は、いずれも人工呼吸管理を要し、自律神経症状を伴ったことから、Ablett分類では最重症のGrade IV となり、onset timeは、症例1が3日、症例2は24時間以内で、症例2がより重症と考えられた。

重症破傷風の筋攣縮や自律神経障害の治療については、従来からベンゾジアゼピン系薬剤やプロポフ

オールなどの鎮静薬、筋弛緩薬、 $\alpha/\beta$ 遮断薬などが使用されてきたが、効果に乏しく、重症例では治療に難渋することが多かった。近年、マグネシウム製剤の大量静注療法での有効例が報告されるようになり注目されている。Thwaitesらは、ベトナムにおける重症破傷風患者195人をマグネシウム製剤使用群とプラセボ群とに無作為に割り付けたRandomised control trial (RCT) を行い、人工呼吸器導入や生存率、入院期間には有意差がなかったが、筋攣縮や自律神経症状に対して使用した鎮静薬や筋弛緩薬などのほかの薬剤の投与量は、マグネシウム製剤使用群が優位に少なかったと報告している<sup>6)</sup>。一方、メタ解析では、マグネシウム製剤群とプラセボ群、ジアゼパム群との間に死亡率に有意差はみられず、集中治療室入室期間や入院期間、人工呼吸器導入については結論が出せなかったとの報告もある<sup>7)</sup>。

今回は自験例2症例の重症破傷風で、マグネシウム製剤の有効性について検討することができた。興味深いことに、マグネシウム製剤を使用した症例では、マグネシウム製剤を使用しなかった症例にくらべて、onset timeが短く、より重症だったにもかかわらず、大幅にミダゾラム（13,350mg対1,960mg）

表1 Comparison of Case 1 and Case 2

	症例1	症例2
年齢/性別	67歳 / 男	52歳 / 男
人工呼吸管理	有	有
自律神経障害	有	有
Ablett分類	IV（最重症）	IV（最重症）
Onset time	3日	24時間以内
筋攣縮、自律神経障害 に対する治療	ミダゾラム、プロポフォール フェンタニル プロプラノロール ベクロニウム	ジアゼパム、ミダゾラム マグネシウム ベクロニウム
ミダゾラム総量	13,350 mg	1,960 mg
ベクロニウム総量	4,890 mg	960 mg
呼吸器離脱までの期間	89日	34日
介助歩行までの期間	100日	40日
退院までの期間	125日	96日

とベクロニウム (4,890mg対960mg) の総投与量が減少し、呼吸器離脱や歩行獲得、退院までの期間が大幅に短縮できた (表1)。

マグネシウム製剤の作用機序としては、シナプス前での神経筋遮断効果、神経末端よりのカテコラミン放出抑制効果、カテコラミン受容体の反応性抑制効果などの関与が考えられている。高濃度で心機能低下などの副作用が認められることもあり、適切な血中濃度 (2.0 ~ 4.0mmol/l ≒ 4.8 ~ 9.6mg/dl) を維持することが重要ではあるが<sup>6)</sup>、濃度のモニタリングをすれば、安全に使用できる安価な薬剤であり、破傷風患者に対しては、早期に重症度を見極めて、重症例に対して積極的に使用すべきだと考える。

### 結 語

人工呼吸管理を要し、自律神経症状を伴った最重症破傷風の2例でマグネシウム製剤の有効性を比較検討した。マグネシウム製剤使用例では、併用薬の投与量を減らせたうえ、人工呼吸管理期間や歩行獲得までの期間、入院期間を短縮させることができた。

### 文 献

- 1) 石井道人、ほか：たこつぼ型心筋症の合併が考えられた重症破傷風にマグネシウム製剤が有効であった一例. 日臨救医誌 (JJSEM) 15:48-52, 2012.
- 2) 堀内郁雄、ほか：硫酸マグネシウム大量投与と *a*-メチルドパの併用が有効であった重症破傷風の1例. 日救急医学会誌 19:113-118, 2008.
- 3) 破傷風 2008年末現在. IASR 30:65-66, 2009.
- 4) 福武敏夫、ほか：破傷風の臨床. BRAIN and NERVE 63 (10) :1101-1110, 2011.
- 5) Goonetilleke A, Harris JB: J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 Suppl 3:iii35-39, 2004.
- 6) Thwaites CL, et al: Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. Lancet 368:1436-1443, 2006.
- 7) Rodrigo C, et al: A meta-analysis of magnesium for tetanus. Anaesthesia. 67 (12) :1370-1374, 2012.

## 学会の現況

(2016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 (31名)	渥美 哲至 出雲 周二 内野 誠 岡部 信彦 小鹿 幸生 河村 満 岸田 修二 水澤 英洋 池田 修一 亀井 聡 楠原 浩一	栗原 照幸 栗山 勝 黒岩 義之 黒田 康夫 佐多 徹太郎 清水 輝夫 祖父江 元 倉根 一郎 辻 省次 西條 政幸	高柳 哲也 竹内 博明 田代 邦雄 田中 正美 寺尾 壽夫 長嶋 和郎 西澤 正豊 中川 正法 布井 博幸	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 原 寿郎 細矢 光亮	山本 悌司 湯浅 龍彦 若山 吉弘	水澤 英洋 山田 正仁
理事長 (10名)						
監事 (2名)						
評議員 (151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 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 石原 正樹 伊住 浩史 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 川崎 幸彦 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 西條 政幸 齊藤 峰輝 佐々木 秀直 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 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 立花 直子 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 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 吉川 哲史 芳川 浩男 吉田 誠克 吉田 眞理 米田 誠	

(五十音順)

総会員数

568名 (一般会員: 371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)

所属： \_\_\_\_\_ フリガナ氏名： \_\_\_\_\_ (印)

所属： \_\_\_\_\_ フリガナ氏名： \_\_\_\_\_ (印)

所属： \_\_\_\_\_ フリガナ氏名： \_\_\_\_\_ (印)

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： \_\_\_\_\_ ①

代諾者署名： \_\_\_\_\_ ①

(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 21 卷 1 号**

**発行 2016 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

---