

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 22 No. 1 2017

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

目 次

第21回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて	山田 正仁	
会長講演 医原性Creutzfeldt-Jakob病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播	山田 正仁	1
特別講演 プリオン様タンパク質の感染性の本体とその生成分子機構の解明	田中 元雅	6
シンポジウム1 「進行性多巣性白質脳症の診断・治療の新展開」		
進行性多巣性白質脳症の分子病態と病理	宍戸-原 由紀子	10
JCウイルス感染の実態と検出法	中道 一生、西條 政幸	16
薬剤関連PML 最近の話題	雪竹 基弘	22
シンポジウム2 「感染因子による神経免疫疾患誘発のメカニズムと治療」		
ウイルス感染によって誘導される“軸索型”多発性硬化症動物モデル： インサイド-アウト・モデル	角田 郁生 尾村 誠一、佐藤 文孝、崎山奈美江、朴 雅美、藤田 貢	28
Guillain-Barré症候群における新しい原因感染症：ジカ熱とE型肝炎	古賀 道明	36
感染症と重症筋無力症	岩佐 和夫	40
シンポジウム3 「小児急性脳症の分子病態と診断・治療」		
熱性けいれん	石崎 義人	44
けいれん重積型（二相性）急性脳症の病因・病態	齋藤真木子、水口 雅	51
シンポジウム4 「非ヘルペス辺縁系脳炎の分子病態解明と治療法開発」		
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態	高橋 幸利 西村 成子、高尾恵美子、笠井 理沙、榎田かおる	56
自己免疫性脳症の神経症候とその治療	高嶋 博	62
リツキシマブによる非ヘルペス性辺縁系脳炎の治療	海田 賢一	65
ホットトピック デング熱、ジカ熱	忽那 賢志	71
教育セミナー 「1日でわかる神経感染症 —神経感染症の基礎から最新情報まで—」		
中枢神経系の細菌感染症	亀井 聡	77
結核性髄膜炎の診断と治療	中嶋 秀人	83
寄生虫による成人の中枢神経感染症	大西 健児	88
プリオン病	浜口 毅、山田 正仁	94
抗レトロウイルス療法中のHIV神経合併症	岸田 修二	101
神経感染症の画像診断：Case-based Review	菊池 陽一	109
原著		
神経指向性ヘルペスウイルスに対する糖鎖を利用した新規感染制御法	末永 忠広、荒瀬 尚	117
当科における破傷風の臨床的検討	角 華織 堀 大滋、花岡 拓哉、麻生 泰弘、仲田 崇、 軸丸 美香、木村 成志、松原 悦朗	126
結核性髄膜炎における髄液ADAカットオフ値11の検討：他の病因を有する髄膜炎・脳炎との比較	七浦 仁紀 形岡 博史、澤 信宏、小原 啓弥、江浦 信之、正島 良悟、 岩佐 直毅、桐山 敬生、泉 哲石、杉江 和馬、上野 聡	131
Analysis of serum/cerebrospinal fluid cytokines at the onset of childhood encephalopathy -The olfactory bulb route may be involved in the pathogenesis of acute encephalopathy-	Shinichiro Morichi Yasuyo Kashiwagi, Shingo Oana, Gaku Yamanaka, Hisashi Kawashima	137

症例報告

Multivirus real-time PCRによって診断できたヒトパルボウイルスB19脳炎の1例	諸岡 雄也	
福本 瞳、山本 剛、喜多 修久、西村 良美、奥野 英雄、 新井 智、畠山 邦也、平田 雅昭、片野 晴隆、多屋 馨子		144
外傷に伴う脾摘30年後にOverwhelming post splenectomy infectionならびに Invasive pneumococcal diseaseを発症したが後遺症なく救命しえた1例	宇野研一郎	
大達 清美、川田 憲一、富本 秀和		150
神経内視鏡手術が奏功した重症細菌性脳室炎の一例.....	西郷 隆二	
田代 雄一、大窪 隆一、檜田 裕美、 菅田 淳、八代 一孝、高嶋 博		156
特発性CD4 ⁺ リンパ球減少症と関連しメフロキンが有効で、変異型ウイルスを 証明した小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の1部検例.....	伊崎 祥子	
田中 覚、田島 孝士、中道 一生、西條 政幸、 高橋 健太、長谷川秀樹、野村 恭一		162
低体温療法およびICPモニタリングを行い救命し得たHHV-7脳炎の30歳代女性例	亀田柚妃花	
門前 達哉、矢尾板裕之、奈良 岳志、白吉 孝匡、 蛭谷 征弘、鹿見島海衛、長野 拓郎、齋藤 太		169
舌咽・迷走神経麻痺を呈し髄膜炎症状を認めなかった 水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎の一例	大野あゆみ	
石川 晴美、櫛田 幸、上浦 大輝、友松 裕貴、 関根 大喜、横田 優樹、見附 和鷹、二宮 智子、 津田 浩昌、塩田 宏嗣、亀井 聡		174
生来健康な成人にActinomyces naeslundii脳膿瘍が発生し、 脳室内穿破による細菌性髄膜炎を呈した1例	姫野菜津美	
倉重 毅志、神原 智美、角 奈保子、 杉浦 智仁、鳥居 剛		179
役員一覧		184
会則		185
投稿規定		187
投稿承諾書編集者		190

第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて

第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会長 山田正仁
(金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))

平成 28 (2016) 年 10 月 21 日～22 日、金沢東急ホテルにて、第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会を開催いたしました。翌日の 10 月 23 日に「金沢マラソン 2016」があり、宿不足を懸念しておりましたが、280 名のご参加者をいただき、盛会裏に終えることができました。

本学会は脳神経領域の感染症を専門とするわが国唯一の学会です。私はプリオン病、進行性多巣性白質脳症 (PML)、重急性硬化性全脳炎 (SSPE) の 3 つの神経感染症を対象とする 2 つの研究班 (厚生労働省・難治性疾患政策研究事業「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」、日本医療研究開発機構 (AMED)・難治性疾患実用化研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」) の班長を務め、認知症やアミロイドの研究とともにプリオン病を研究領域としております。本学術大会では「神経感染症の分子病態解明と治療法開発の新展開」をテーマにして、基礎研究から臨床研究、貴重な症例報告まで、神経感染症についての幅広い内容・話題を取り上げました。

会長講演では「医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播」と題して硬膜移植後のプリオン病の研究成果を中心に講演し、異常プリオンタンパクばかりでなく、アルツハイマー病の脳に蓄積するアミロイド β タンパクも伝播する可能性を示しました。それに引き続き、理化学研究所の田中元雅博士に「プリオン及びプリオン様タンパク質の感染性の本体とその生成分子機構の解明」について特別講演をいただきました。

シンポジウムとして、「進行性多巣性白質脳症の診断・治療の新展開」、「感染因子による神経免疫疾患誘発のメカニズムと治療」、「小児急性脳症の分子病態と診断・治療」、「非ヘルペス辺縁系脳炎の分子病態解明と治療法開発」の 4 つを開催しました。さらに、ホットトピックスとして、「ジカ熱とデング熱」、「小児の急性弛緩性脊髄炎」、「神経変性疾患と腸内細菌叢」の 3 つを取り上げました。「神経変性疾患と腸内細菌叢」では、Robert Friedland 教授 (Louisville 大学) が、パーキンソン病モデル動物の腸内にアミロイドタンパク質を産生する大腸菌がいると、末梢および中枢神経系において病因タンパク質 α シヌクレインの異常蓄積が促進されるというインパクトのあるデータを発表しました。この講演や会長講演、特別講演を通じ、プリオン病と同様のメカニズムにより、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患においても、病因タンパク質の蓄積病変が伝播・促進されることが明らかにされ、ホットな研究の展開が示されました。

さらに、「1 日でわかる神経感染症 - 神経感染症の基礎から最新情報まで -」と称して、ウイルス感染症、細菌感染症、結核性髄膜炎、寄生虫感染症、プリオン病、HIV 神経合併症、神経画像診断についての 7 つの教育セミナーを行い、多くの参加者がありました。一般演題も 68 演題を数え、ホットな基礎・臨床研究や、貴重な症例報告が数多く発表され、活発な議論が交わされました。そのなかで、特に優れた演題が選ばれ、学会賞が中垣岳大先生 (長崎大学) (基礎・臨床研究部門) と天野永一朗先生 (東京医科歯科大学) (症例報告部門) に授与されました。また、研修医や学生による演題のなかから、優れた発表として亀田袖妃花先生 (富士重工業健康保険組合 太田記念病院) に会長賞が授与されました。

2 日間、神経感染症の全領域にわたり充実した討論をしていただき、すばらしい学術大会となりました。本学術大会の開催にあたりまして、会員の皆様からご指導、ご支援をいただきました。心より深謝いたします。

平成 29 (2017) 年 1 月

会長講演

医原性Creutzfeldt-Jakob病における プリオン及びプリオン様タンパク質の伝播

山田正仁

【要旨】ヒトの医原性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD) の実態とプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播について述べた。わが国の硬膜移植後CJD (dCJD) は151例 (2016年2月) で全世界の約2/3を占めた。dCJDプラーク型は孤発性CJD VV2型あるいはMV2型 (V2プリオン株) がプリオンタンパク遺伝子コドン129 MMのヒトへ伝播したと推定され、さらに移植歴がなく孤発性CJDに分類されていた例のなかに同様の例が見い出された。dCJDでは脳のアミロイド β タンパク (A β) の沈着が孤発性CJDと比較し有意に高度で、移植組織からCJDプリオンばかりでなくA β シースも伝播していることが示唆された。

Key Words : Creutzfeldt-Jakob病 (CJD)、プリオン、プリオンタンパク (PrP)、硬膜移植、プラーク型、アミロイド β タンパク (A β)

はじめに

ヒトのプリオン病はその原因から特発性、遺伝性、獲得性の3つに分類される。特発性には孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD) とvariably protease-sensitive prionopathy (VPSP) が、遺伝性には家族性CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS)、致死性家族性不眠症 (FFI) が、獲得性にはクールーと医原性CJD (iCJD) と変異型CJDが含まれる¹⁾。わが国のプリオン病サーベイランス委員会の調査²⁾ では、プリオン病と判定された2,736例 (1999年4月～2016年2月) 中、孤発性CJDが77.3%、遺伝性が19.2%、獲得性が3.2%を占めていた。本稿は、第21回日本神経感染症学会総会・学術大会 (2016年10月20～21日、金沢) の会長講演に基づき、獲得性プリオン病のなかの医原性CJDの実態、医原性プリオン病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播について述べる。

医原性Creutzfeldt-Jakob病の実態

iCJDの原因として、ヒト屍体由来の硬膜移植、ヒト下垂体由来の成長ホルモン (GH)・ゴナドトロピン製剤、角膜移植、汚染された脳外科手術器具あ

るいは脳波深部電極、変異型CJD例からの輸血が報告されている³⁾。世界的にみて硬膜移植後CJD (dCJD) とGH関連CJD (GH-CJD) の両者が多く、200例以上の報告がある³⁾。わが国のCJDサーベイランス²⁾ により同定されたプリオン病2,736例 (1999年4月～2016年2月) のなかの獲得性プリオン病88例 (3.2%) は、1例の変異型CJD⁴⁾ を除き全例がdCJDであった。dCJDは以前の調査で判明した例を合計すると151例で、全世界のdCJDの2/3近くを日本の例が占め、日本以外では、スペイン、フランス、ドイツ、英国ほかから報告されている³⁾。一方、ヒト下垂体由来GHの筋注によるGH-iCJDは、フランス、英国、米国から多く報告され、わが国からの報告はない³⁾。

わが国のdCJD (n=151) で使用された硬膜は、製品名が判明している例では全例がLyodura[®] (B. Braun, Germany) であった。dCJD患者が硬膜移植を受けた暦年は1975～1993年に分布し、1980年代半ばにピークがあり、Lyodura[®]の消毒法が変わった1987年以降は急減している。患者は1～70 (平均43) 歳で、移植の原因となった疾患は脳腫瘍、脳出血、片側顔面けいれん、三叉神経痛などであった。わが国におけるdCJD多発の一因として、外国とくらべて、わが国では予後良好な脳神経疾患 (良性腫

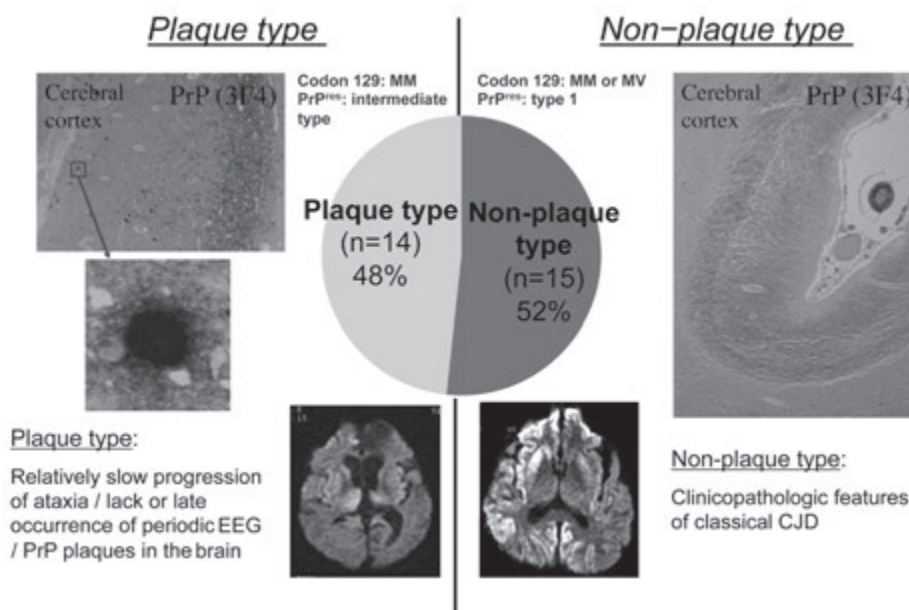


図1 硬膜移植後CJDのプラーク型と非プラーク型

プラーク型は非典型的な病像を呈するために剖検されやすいため、剖検例でみるとプラーク型と非プラーク型がほぼ半数ずつになるが、臨床例を含めるとプラーク型が約1/3、非プラーク型は約2/3を占めると考えられる^{6,7)}。

瘍、片側顔面けいれん、三叉神経痛など) に対して硬膜移植を伴う脳外科手術が数多く行われたことがあげられる⁵⁾。dCJD発症年は1985～2015年(ピークは1995年)で、発症年齢は15～80(平均56)歳に分布していた。硬膜移植からdCJD発症までの潜伏期間は1～30(平均13)年であった。

dCJDには古典型CJDの病像を示す非プラーク型と、失調症状等で発症し比較的緩徐な進行を示すプラーク型があり、非プラーク型が約2/3、プラーク型が約1/3を占める^{6,7)}(図1)。非プラーク型は古典的なCJD典型例と同一の臨床病理像を呈する。一方、プラーク型は非典型的な臨床病理像を呈し、比較的緩徐に進行する神経症状(多くは運動失調)を示し、発症1年以内には脳波上周期性同期性放電を認めず、脳にはPrP斑を認める。興味深いことに、非プラーク型の臨床症候は硬膜移植部位に関連するが、プラーク型では移植部位との関連を認めず、プリオン株の違いが示唆された⁸⁾。

医原性CJDにおけるプリオンの伝播メカニズム

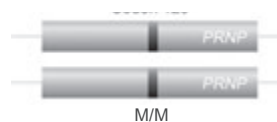
dCJDはプリオンに汚染された硬膜に起因するが、使用された硬膜製品に用いられた硬膜の由来は不明なままである。dCJD患者のPrP遺伝子コドン129多型については非プラーク型がMMあるいはMV、プラーク型は全例MMであった。

小林らはdCJDのプロテアーゼ抵抗性PrPを

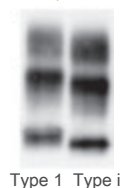
Westernプロット解析し、非プラーク型はtype 1、プラーク型はtype 1と2の中間のサイズ(20 kDa)のtype intermediate (type i)であることを見出した⁹⁾。ヒト化PrPマウス(129MMおよび129VV)へ、プラーク型dCJD、sCJD-VV2、sCJD-MV2、sCJD-MM1脳を脳内接種したところ、dCJDプラーク型は、伝播の潜伏期、脳病理、マウス脳のプロテアーゼ抵抗性PrPのWesternプロットのパターンがsCJD-VV2あるいは-MV2と同一であり、プラーク型は、孤発性CJD VV2型あるいはMV2型(V2プリオン株)で汚染された硬膜がプリオンタンパク(PrP)遺伝子コドン129MMのヒトに移植され発症したもの(cross-sequence transmission)と推定された^{9,10)}。Lyodura[®]を輸出したドイツでは、sCJDのなかでVV2型とMV2型が25%を占めており¹¹⁾、dCJDにおけるプラーク型の頻度に近い。

dCJDプラーク型でみられた特徴(①PrPコドン129M/M、②プロテアーゼ抵抗性PrPのWesternプロットでtype i、③病理でKuru斑を認めること)すなわちMMiKは異なるシーケンスのPrP間で伝播が起こったことを示すものである(図2)。著者らは移植歴がなく“sCJD”と分類されていたCJD 2例^{12,13)}にMMiKを示すdCJDプラーク型と同様の例があることを見出した¹⁴⁾。興味深いことに、これらの2例には硬膜移植や下垂体製剤投与歴などはなかったが、1例は脳外科医であり、1例には脳外科手術歴があった。これらのCJD非典型例、dCJDプラーク型、

1. PrP genotype: 129M/M



2. PrP^{Sc} type: Intermediate type (type i)



3. PrP deposition: Kuru plaques



図2 硬膜移植後CJD プラーク型の特徴 (MMiK)

①プリオンタンパク (PrP) 遺伝子コドン129がメチオニンホモ接合体 (M/M)、②プロテアーゼ抵抗性の異常PrP (PrP^{Sc}) のタイプが中間型 (type i)、③PrP沈着がKuru斑型。これらの特徴がみられた場合、硬膜移植歴等がなくても、V2プリオンの伝播による“獲得性プリオン病”であることが示唆される。それは伝播実験¹⁴⁾ やPMCA法¹⁵⁾ により支持される。

sCJD-MM1、sCJD-VV2の脳をヒト化PrPマウス (129MM、129MVおよび129VV) へ脳内接種したところ、CJD非典型2例はdCJDプラーク型およびsCJD-VV2と同様の潜伏期、脳病理、Westernプロットのパターンを示し、V2プリオン株がPrP遺伝子コドン129MMの人へ伝播した可能性が示唆された¹⁴⁾。さらに、MMiKプリオンはprotein misfolding cyclic amplification (PMCA) 法にて129V基質で増幅されることから、PMCA法は獲得性プリオン病を簡便に同定する方法として有用と考えられた¹⁵⁾。

GH-CJDについては、英国から興味深いデータが報告されている。英国ではPrP遺伝子コドン129多型によって発症時期に大きな違いがあり、VV、MV、MMの順に発症してきており、dCJDと同様の脳組織および宿主遺伝子型の解析によって、英国においてはV2プリオン株で汚染された下垂体由来のGHによって感染がひろがったとする仮説に合致する結果が得られている¹⁶⁾。

医原性CJDにおけるプリオン様タンパク質の伝播

神経変性疾患の脳に蓄積するアミロイドβタンパク (Aβ)、タウ、αシヌクレインなどの凝集体はプリオン病と同様に個体間で伝播することが多くの実験的研究によって示されてきた¹⁷⁾。これらのタンパク質 (“プリオノイド”) がヒトでも個体間を伝播するのか、Alzheimer病やParkinson病が伝播しうるのは大きな問題である。

JaunmuktaneらはGH-CJD 8例をプリオン病対照

群と比較し、GH-CJDでは大脳皮質におけるアミロイドβタンパク (Aβ) や脳血管Aβ沈着 (脳アミロイドアングリオパチー: CAA) が高度であること、脳に高度のAβ沈着がある例では下垂体にもAβ沈着がみられることなどから、ヒト下垂体由来のGHの注射によってCJDプリオンのみならずAβが伝播している可能性を示唆した¹⁸⁾。

著者らは、わが国のdCJD 16例をsCJD 21例と比較した¹⁹⁾。年齢、アポリポタンパクE遺伝子型には両群間で有意差はなかった。sCJDと比較して、dCJDはCAA、特に髄膜CAAと、軟膜下Aβ沈着が有意に高度で、それらの程度は硬膜移植から死亡までの期間に相関していた¹⁹⁾。この結果は、Aβシーズ接種後の脳におけるAβ沈着のひろがり、Aβシーズの接種後の期間に依存しているというAβ伝播実験の結果²⁰⁾ に合致していた。同様の結果は欧州の少数のdCJD例においても報告された²¹⁾。さらに、一部の高齢者の硬膜にはAβの沈着がみられることが報告された²²⁾。これらのデータは、移植硬膜からAβシーズが直接伝播した可能性を示唆している (図3)。しかし、異常PrPによるcross-seedingや手術の影響の可能性も否定できない。CJDを発症しなかった硬膜移植群の検討など、さらに詳細な研究が必要である。

おわりに

iCJDにおけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播について著者らによる研究を中心に記述し

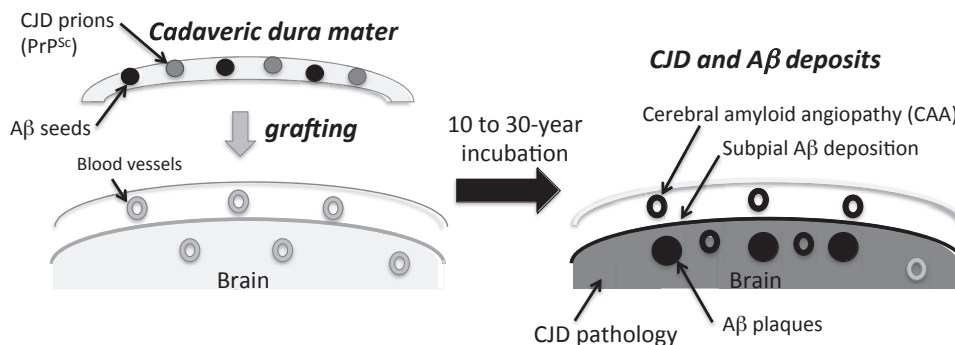


図3 硬膜移植に伴うCJDプリオンとAβシードの伝播 (説明は本文を参照)

た。ヒトにおけるプリオン病の解析を通して、異常PrPのみならず、神経変性疾患で蓄積するAβなどのプリオン様タンパク質のヒトにおける個体間伝播の可能性が明らかになりつつある。精度の高いサーベイランスを基盤とする臨床病理学的研究と実験的研究を車の両輪として、プリオン及びプリオン様タンパク質の伝播の実態とメカニズムが解明され、それが新たな治療・予防法につながることを期待される。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「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」(研究代表者 山田正仁)、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」(研究代表者 水澤英洋)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)・難治性疾患実用化研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」(研究開発代表者 山田正仁)によった。本研究は水澤英洋先生 (国立精神・神経医療研究センター)、北本哲之先生 (東北大学)、中村好一先生 (自治医科大学)、小林篤史先生 (北海道大学)、Mathias Jucker先生 (Tübingen大学)、CJDサーベイランス委員会、都道府県CJD担当専門医ほかの先生方との共同研究、ご協力によるものである。患者さん・ご家族、共同研究者の方々に深謝いたします。

文献

1) 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/プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 (編). プリオン病診療ガイ

ドライン2017. <http://prion.umin.jp/index.html>

- 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) Brown P, Brandel JP, Sato T, et al: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 18:901-907, 2012.
- 4) Yamada M, Variant CJD working Group: The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367:874, 2006.
- 5) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, et al: Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.
- 6) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al: Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 7) Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, et al: Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 29:609-618, 2009.
- 8) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, et al: Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 9) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al: Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007.
- 10) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, et al: Deciphering the pathogenesis of sporadic

- Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun* 1:74, 2013.
- 11) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, et al: Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130:1350-1359, 2007.
 - 12) Schoene WC, Masters CL, Gibbs CJ, et al: Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) . Atypical clinical and pathological findings. *Arch Neurol* 38:473-477, 1981.
 - 13) Ishida C, Kakishima A, Okino S, et al: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. *Neurology* 60:514-517, 2003.
 - 14) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, et al: Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
 - 15) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, et al: Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96:581-587, 2016.
 - 16) Ritchie DL, Barria MA, Peden AH, et al: UK Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: investigating human prion transmission across genotypic barriers using human tissue-based and molecular approaches. *Acta Neuropathol*, 133:579-595, 2017.
 - 17) Jucker M, Walker LC: Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 70:532-540, 2011.
 - 18) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al: Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 525:247-250, 2015.
 - 19) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al: Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.
 - 20) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, et al: The presence of A β seeds, and not age per se, is critical to the initiation of A β deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 123:31-37, 2012.
 - 21) Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, et al: Amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly* 146:w14287, 2016.
 - 22) Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, et al: Dura mater is a potential source of A β seeds. *Acta Neuropathol* 131:911-923, 2016.

プリオン様タンパク質の感染性の本体とその生成分子機構の解明

田中元雅

【要旨】 プリオン病は、有効な治療法のない感染性の神経変性疾患である。プリオン病の特徴の一つである、異なる表現型（感染性や疾患部位特異性）を示すプリオン株の存在は、プリオン生物学における最大の謎とされている。したがって、その分子レベルでの理解はプリオン病の本質を明らかにするためには必須である。われわれは酵母プリオンの系を用いて、プリオン病の感染源がプリオン凝集体であることを明らかにし、また、構造生物学的な手法から、異なるプリオン株が出現する分子メカニズムの解析を通して、感染性の高いプリオン凝集体の性質やその生成機構を明らかにしてきた。これらの結果は、プリオン病の新たな治療戦略の開発にもつながると期待される。

Key Words : プリオン、アミロイド

はじめに

プリオン病は、現在有効な治療法のない神経変性疾患である。プリオン病の特徴は、その原因となるプリオンタンパク質の凝集体が感染性を示すことにある¹⁾。最近の研究では、プリオンタンパク質のみならず、多くの神経変性疾患原因タンパク質の凝集体が細胞間で伝播することが示唆され、いわゆる“プリオン現象”は普遍的であることが明らかにされつつある²⁾。したがって、プリオンタンパク質の感染性の本体を明らかにし、その生成分子メカニズムを明らかにすることは、プリオン病はもとより多くの神経変性疾患の病態解明にも道を拓くと期待される。しかしながら、感染性を示すプリオンタンパク質の構造や性質、その生成メカニズムは、米国のブルシナー博士によるノーベル賞受賞後、約20年が経過した今もなお不明な点が多い³⁾。

興味深いことに、出芽酵母にも哺乳動物のプリオンタンパク質と同様に振る舞うタンパク質が10種類ほど存在し、それらは“酵母プリオン”と総称される⁴⁾。酵母プリオンはプリオン病のモデルとして優れており、これまでにプリオン研究に多大な貢献をしてきている⁵⁾。われわれはこれまで、取り扱いに優れた出芽酵母の酵母プリオン [PSI⁺] の系を用

いて、プリオン感染の本体や異なる細胞表現型を示す“プリオン株”を引き出す物理的基盤を明らかにするための研究を進めてきた。

異なる構造や感染性を示すプリオン凝集体は、元をたどれば同じアミノ酸配列のプリオンタンパク質のモノマー（単量体）が凝集して生じたものである。まったく同じアミノ酸配列からなるモノマータンパク質からどのようにして、異なる構造をし、異なる感染性や毒性を示す凝集体が生成し、異なる表現型を示すプリオン株が生じるのであろうか？ プリオン株の存在は、プリオン生物学における最大の謎とされているため、その理解はプリオン病の本質を明らかにするためには必須である。本稿では、大型放射光施設SPring-8のX線や核磁気共鳴法（NMR）などの構造生物学的手法から、異なるプリオン株が出現する分子メカニズムの解析を通して、感染性の高いプリオン凝集体の性質やその生成機構を明らかにしてきた、われわれの最近の研究成果を概説する。

酵母プリオンSup35の凝集体が感染性を示す

酵母プリオンタンパク質のなかで、翻訳終結因子であるSup35を用いて、どのような状態のSup35がプリオン感染性を示すか検討を行った。Sup35はア

ミノ末端のグルタミン・アスパラギン残基に富む凝集ドメイン（Nドメインまたはプリオンドメイン）、リシンやグルタミン酸など極性の残基に富むMドメイン、翻訳終結の役割を果たすEFドメインの3つからなる。*In vitro*の実験ではこれまでに、N、Mドメインの2つでβシートに富む線維状のタンパク質凝集体（アミロイド）が生成することが示されており、このSup35NMが広く用いられている。そこで、蛋白質を細胞壁の存在する酵母のなかへ効率よく導入する新たな手法を用いて、野生型の非プリオン型酵母 [*psi*⁻] へ単量体または凝集体の状態のSup35NMを導入した⁶⁾。その結果、赤色を示す [*psi*⁻] は、単量体のSup35NMを導入しても赤色のままであったが、Sup35NM凝集体を導入した場合には、ピンク色や白色へと変化し、それは酵母がプリオン感染したことを意味している。つまり、Sup35NM凝集体がプリオン感染源であることが明らかになった。

[*psi*⁻] 酵母をSup35NM凝集体でプリオン感染させたプリオン型酵母 [*PSI*⁺] はピンク色～白色を呈し、複数の色が出現した。これは、酵母においても、異なる表現型を示すプリオン株の存在を示唆する。そこで、その分子基盤を明らかにするため、その異なる表現型が、構造の違うSup35NM凝集体に由来するのではないか、との仮説を立てた。その仮説を検証するために、単量体のSup35NMを4度もしくは37度という異なる温度下で凝集させ、まずは、異なる構造を作り出しえるか検討を行った。各アミロイドを融解温度やアミロイドコアの解析から調べたところ、予想どおりに4度（SC4）と37度（SC37）で作成したアミロイドの構造が異なることが示唆された。特に、SC4はアミロイドのコア領域が短く、それによって融解温度の低い脆弱な構造をしていること（図1）、他方で、SC37アミロイドは、コア領域がSC4にくらべて30アミノ酸ほど長く、より強固な構造を取ることが明らかになった。

そこで、この2つのタイプのSup35NMアミロイドをそれぞれ、[*psi*⁻] 酵母に感染させたところ、SC4アミロイドからは白色の [*PSI*⁺] が、SC37からはピンク色の [*PSI*⁺] が出現した（図2）。重要なことに、その色は、[*psi*⁻] 酵母に導入するアミロイドの量には依存しなかった。これらの結果は、プリオン株の表現型がSup35NMアミロイドの構造の差異によって変化することを示している。

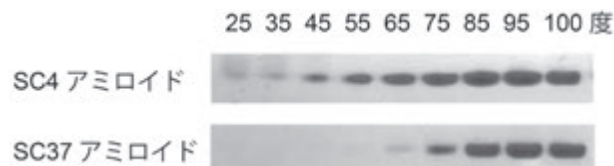


図1 SC4、SC37アミロイドは異なる構造を示す
円偏光二色性分光計を用いた解析から、*in vitro*で作成したSup35NM SC4アミロイドはSC37アミロイドにくらべ、低い融解温度を示す。

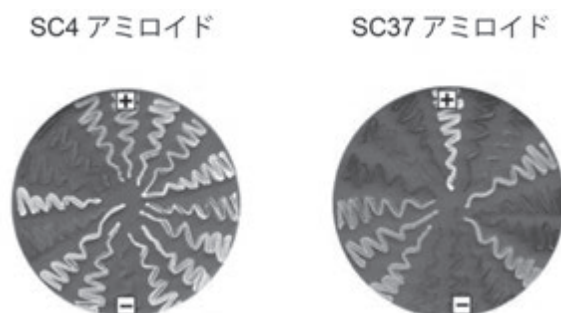


図2 SC4、SC37アミロイドは異なるプリオン株（色表現型）を導く

SC4、SC37アミロイドを [*psi*⁻] 酵母へ導入すると、それぞれ白い、ピンク色の [*PSI*⁺] プリオン株を出現させる。+、-はそれぞれコントロールとして、強い [*PSI*⁺] 株、[*psi*⁻] 株を表している。

SC4アミロイドが強いプリオン株をもたらす分子メカニズム

白色 [*PSI*⁺] 酵母細胞のなかではピンク色 [*PSI*⁺] 酵母細胞にくらべ、より多くのSup35凝集体が存在することを意味する。では、なぜSC4アミロイドからは白色の [*PSI*⁺] が出現するのであろうか？ 細胞のSup35凝集体量は、複数の因子によって制御されている可能性がある。たとえば、Sup35の翻訳速度、Sup35アミロイドの伸長速度、Sup35アミロイドがHsp104などのシャペロンによって分断される分断（脱凝集）速度が、細胞の色表現型に深く関与すると考えられるが、なかでもSup35アミロイドの伸長・分断速度は、アミロイドの構造に依存するはずである。そこで、各SC4、SC37アミロイドの伸長・分断速度を測定した⁷⁾。アミロイドの伸長速度を原子間力顕微鏡で測定した結果、予想と反して、SC4アミロイドの伸長速度は、SC37アミロイドにくらべて遅いことが判明した。それでは、SC4アミロイドで感染させた結果として生じる [*PSI*⁺] 酵母はピンク色になるはずである。そこでつぎに、アミロイドの分断（脱凝集）速度を測定した結果、SC4ア

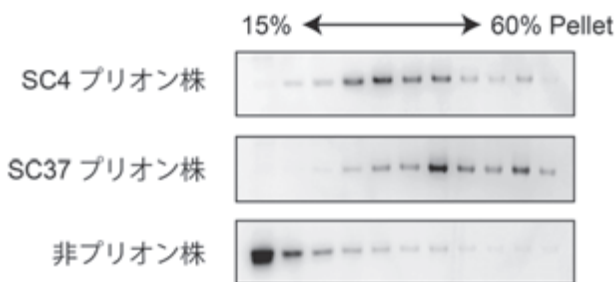


図3 白色を呈する強いプリオン株を導くSC4プリオンは小さな凝集体である

15%～60%のスクロース勾配遠心実験による解析から、酵母内のSC4プリオンはSC37プリオンくらべて小さな凝集体であることを示す。一番下に、コントロールとして非プリオン株の結果を示す。

ミロイドの分断はSC37アミロイドにくらべて速いことが明らかになった。実際に、スクロース勾配を用いた遠心実験によると、酵母内のSC4プリオンはSC37プリオンにくらべ、より小さな凝集体であることが判明した(図3)。これらの結果は、SC4アミロイドがより脆弱な構造をしていることとも一致する。

脆弱なSC4アミロイドは、細胞内でシャペロンによって効率的に分断され、それによって細胞内で多くの凝集体の種(シード)が生じる。その各シードは、翻訳されてきたSup35単量体を、鋳型依存的な重合反応によって凝集体に変換させるため、酵母内での総Sup35凝集体量が増加する。このようなメカニズムで、SC4アミロイドは白色の[PSI⁺]を出現させることが判明した。

感染性の高いSC4アミロイドの生成分子機構

それでは、Sup35NM単量体から、4度にしたときのみ、どのようにして脆弱なSC4アミロイドが生成するのであろうか? それを明らかにするため、われわれはまず、Sup35NMの会合状態が温度によって変化しえるか、大型放射光施設SPring-8のX線源を用いたX線溶液小角散乱法によって検討を行った。その結果、興味深いことに、37度から4度に温度を下げることで、Sup35NMは単量体から、10～20量体程度のオリゴマーを生成することが明らかになった(図4)⁸⁾。また、この変化は可逆的な変化であった。

そこで、Sup35NM内のどのようなアミノ酸がオリゴマー形成にかかわるかを詳しく調べるため、核磁気共鳴法(NMR)を用いた解析を行った。その結果、40～90番目のアミノ酸が特に、オリゴマー形成に深くかかわることが明らかになった。また、

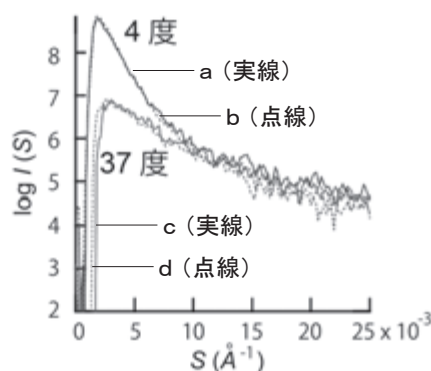


図4 Sup35NMは低温下でオリゴマーを生成する

X線小角散乱法を用いた解析から、Sup35NMは低温下でオリゴマーを形成し、その生成は温度に対して可逆的である。Sup35NMに対して、4度(a実線)の状態から37度(c実線)へ温度を上げ、その後、4度(b点線)まで下げ、再び37度(d点線)まで温度を上げて得たX線小角散乱強度の結果を示す。

これまでの研究から、Sup35NMがアミロイドを生成するときには、アミロイド末端にSup35NMの単量体が付加していくことが明らかにされている。これら結果から、4度下では、Sup35NMの40～90番目のアミノ酸がオリゴマー形成に使われてしまうために、その40～90番目のアミノ酸がアミロイドの生成に直接的に関与することができない。その制限のために、4度では、コア領域が短いアミロイドが生成することが示唆された。一方で、37度では、オリゴマーは生成しないために、より幅広い領域のアミノ酸がアミロイド生成に関与することができ、比較的長いコア領域をもつ、強固なアミロイドが生成すると考えられた。

Sup35NMモノマーの揺らぎとアミロイド構造の相関

Sup35NMタンパク質は二次構造をもたない典型的な天然変性タンパク質である。天然変性タンパク質は、動的な構造の揺らぎがその機能に深くかかわることが示唆されている⁹⁾。そこで、単量体(モノマー)の状態のSup35NMの動的な構造揺らぎを調べ、その揺らぎが、モノマーが凝集して生じる際のアミロイドの構造やアミロイドの生成機構にどのようにかかわるか検討を行った。超高磁場NMRを用いたアミノ酸レベルでの詳細なSup35NMの構造解析から、Sup35NMのプリオンドメインはアミノ酸残基によって揺らぎが大きく異なることが明らかになった。また、重要なことに、Sup35NMモノマーのダイナミクスを人為的に変化させることで、

Sup35NMアミロイドの構造やそれが酵母への感染後にもたらすプリオン株の細胞表現型が大きく変わることが明らかになった。

これらの結果から、天然変性タンパク質であるSup35NMのモノマーの状態における構造の揺らぎが、最終的に凝集するときに生じるアミロイドの構造や、そのアミロイドがもたらすプリオン株の細胞表現型にまで影響を及ぼしえることが明らかになった。したがって、天然変性タンパク質Sup35が取りえるさまざまなコンフォメーション空間は、プリオン株の多様性をもたらす源になっていることが示唆された。

まとめ

取り扱いの容易な酵母プリオン [*PSI*⁺] の系を用いることで、異なる色表現型を示す [*PSI*⁺] プリオン株が生じる分子基盤や、高い感染性を示すSC4プリオン凝集体の生成分子機構メカニズムの一端が明らかになってきた。今後もさらに、アミノ酸レベル、原子レベルでのSup35NMの構造解析を進めることで、プリオン株やプリオン凝集体の生成・脱凝集メカニズムの詳細が明らかになると期待できる。特に、本研究によって、モノマー状態のプリオンタンパク質のコンフォメーション空間の制御の重要性が明らかになった。本研究の成果は、まだ根本的な治療薬のないプリオン病の新たな治療戦略の開発にも道を拓くと期待できる。

一方で、感染性の高いプリオン凝集体（アミロイド）の三次元構造は、分子モデリングなどによる予想構造は提示されているが、実験的にはいまだ解かれていない。超低温下電子顕微鏡や固体NMRといった技術の最近の格段の発展によって、プリオン凝集体の三次元構造、ひいてはプリオン株を決定する凝集体の詳細な構造を明らかにしていくことは、創

薬の観点からも近い将来の大きな挑戦であると考えられる¹⁰⁾。

文献

- 1) Lloyd SE, Mead S, Collinge J : Genetics of prion diseases. *Curr Opin Genet Dev* 23 : 345-351, 2013.
- 2) Guo JL, Lee VM : Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 20 : 130-138, 2014.
- 3) Bolton DC, McKinley MP, Prusiner SB : Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science* 218 : 1309-1311, 1982.
- 4) Tuite MF, Serio TR : The prion hypothesis: from biological anomaly to basic regulatory mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11 : 823-833, 2010.
- 5) Liebman SW, Chernoff YO : Prions in yeast. *Genetics* 191 : 1041-1072, 2012.
- 6) Tanaka M, Chien P, Naber N, et al : Conformational variations in an infectious protein determine prion strain differences. *Nature* 428 : 323-328, 2004.
- 7) Tanaka M, Collins SR, Toyama BH, et al : The physical basis of how prion conformations determine strain phenotypes. *Nature* 442 : 585-589, 2006.
- 8) Ohhashi Y, Ito K, Toyama BH, et al : Differences in prion strain conformations result from non-native interactions in a nucleus. *Nat Chem Biol* 6 : 225-230, 2010.
- 9) Tanaka M, Komi Y : Layers of structure and function in protein aggregation. *Nat Chem Biol* 11 : 373-377, 2015.
- 10) Tycko R : Alzheimer's disease: Structure of aggregates revealed. *Nature* 537 : 492-493, 2016.

進行性多巣性白質脳症の分子病態と病理

宍戸-原由紀子

【要旨】 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、潜伏・持続感染していたJCウイルス (JCV) が、宿主の免疫低下に伴い再活性化して発症する脱髄脳症である。近年、脳生検では初期のPML病変に遭遇する機会が増えてきた。また、免疫低下の原因が不明な症例や、膠原病合併のPMLでは、JCVに対する正常な免疫応答を伴った病理所見をみることがある。さらに、過剰な免疫応答と考えられる重篤な免疫再構築症候群も、新たな課題として注目を集めている。本稿では、多様化したPMLの分子病態と病理について概説する。

Key Words : 進行性多巣性白質脳症、JCウイルス、免疫再構築症候群、natalizumab、フィンゴリモド

はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、1958年、境界明瞭な多巣性 (multifocal) の脱髄斑が、融合性に分布する進行性 (progressive) の白質脳症 (leukoencephalopathy) として提唱された¹⁾。その後、電子顕微鏡で感染細胞の核内にウイルス粒子が確認され²⁾、JCウイルス (JCV) が分離・同定されている³⁾。わが国でも、NagashimaraらがJCウイルス Tokyo-1株の分離に成功している⁴⁾。JCVは、人口の大半に潜伏・持続感染し、宿主の免疫能低下に伴い再活性化して、おもに乏突膠細胞の核内で増殖し、脱髄脳症をきたす。1980年代は後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) の流行によりPMLの症例数が増加した。Highly Active Anti-viral Therapy (HAAT) 療法が導入されると、免疫再構築症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome: IRIS) などの新たな課題が生じた⁵⁾。2004年、欧米諸国で多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の治療薬、natalizumabが使用開始され、有害事象としてPML発生が問題となった⁶⁻⁹⁾。2010年にはfingolimodも認可され、natalizumab中止後にfingolimodを開始し

たMS症例で、PML発症が報告されている¹⁰⁾。PML発症の背景にある免疫低下の原因は多様性を増し、特に近年開発された新たな薬剤により、PMLの分子病態と病理はより複雑さを増してきた。本稿では、1. JCVの潜伏・持続感染と再活性化のメカニズム、2. PMLの病理所見、3. 予後良好な炎症を伴ったPML、4. Natalizumab時代のPMLについて概説する。

1. JCVの潜伏・持続感染と再活性化のメカニズム

1970~1980年代、PMLは遅発性ウイルス感染症として注目され、多くの研究者は、「JCVがどこに潜伏・持続感染し、どんなメカニズムで神経組織に脱髄脳症をきたすのか?」と興味を抱いた。JCVは無症候性に感染し、健常人の尿中に排出されている。既感染を示唆する特異抗体は、年齢に伴い陽性率が上昇し、約50~80%の成人が抗体陽性となる¹¹⁾。

1990年、Yogoらが提唱したarchetype仮説は、世界的に話題となった¹²⁾。PML脳組織から検出されたJCVは、promoter・enhancerをコードする調節領域のDNA塩基配列が、きわめて多様性に富み、PML-type (またはneurotropic type) と呼ばれている。一方、Yogoらは、健常人の尿から排出されたJCV調節領域の配列は保持されていることを報告

し、archetypeと呼んだ¹²⁾。Archetypeの調節領域は25-bp、23-bp、55-bp、66-bp、18-bpのブロックからなり、PML-typeの調節領域では、23-bp、66-bpブロックの欠失や、その他の領域の重複が起きている。このため、PML-typeはarchetypeより派生すると推測された。人口に蔓延しているarchetypeは、健康人の腎に潜伏し、しばしば尿に排出される。宿主の免疫能が低下すると、調節領域に変異をきたしてPML-typeとなり、神経組織に移行してPMLを発症すると提唱したのが、有名なarchetype仮説である。

JCV感染経路には諸説があるが、ウイルスに汚染された食物や飲み物から経口感染するという説や、呼吸器を介して感染するという説などがある。呼吸器を介して初感染をきたすのであれば口蓋扁桃からarchetypeが検出されるだろうと検索が行われたが、予想に反して検出されたウイルスの大半がPML-typeであったとの報告がある¹³⁾。また、JCVは脾臓や骨髄などから高頻度に検出され、リンパ球や単球などに感染して末梢血中を循環しているとも考えられている。リンパ球では、archetypeとPML-type双方のJCVが検出され、調節領域の再構成がリンパ球で起きるとする学説もある。JCVは頻繁に、正常脳組織からも検出されている¹⁴⁻¹⁷⁾。正常脳組織からのJCV検出率は、HIV陽性群では18症例中5例(28%)、HIV陰性群では19症例中5例(26%)であった¹⁴⁾。さらに、正常脳組織からPML-typeが検出されたことから、JCVが正常脳で潜伏感染していると考えられる学者も多い。そのほか、多臓器の正常組織からJCV PML-typeが検出され、やがてarchetype仮説は疑問視されるようになった。今日ではJCV PML-typeも人口に蔓延し、初感染で脱髄脳症をきたすと考える学者も少なくない(図1)¹⁸⁾。

2. PMLの病理所見

PMLは、「乏突起膠細胞(oligodendroglia)でJCVが溶解感染(lytic infection)をきたした病態」である。したがって、病理診断には、病変部の乏突起膠細胞の腫大核にJCV封入体を証明する必要がある。核内ウイルス封入体は、HE染色でhaematoxylinとeosinに対して両染色性に反応し、免疫組織化学ではJCV蛋白が陽性となる。このほか、in situ hybridizationによるウイルスゲノムの検出や、電子顕微鏡法でのウイルス粒子の検出など、乏突起膠細胞の腫大核内におけるJCV溶解感染が証明できれば診断は確定する。一方、JCVが小脳顆粒細胞で溶解感染すればJCV granule cell neuronopathy¹⁹⁾、大脳皮質の神経細胞で溶解感染すればJCV

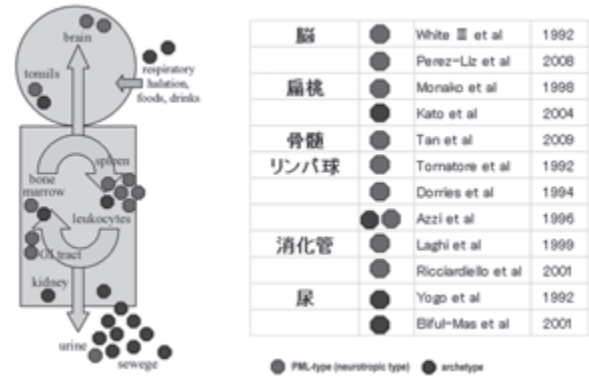


図1 健康人組織におけるJCV PML-typeとarchetypeの検出

健康人の多臓器から、JCV PML-typeとarchetypeが検出され、ウイルス潜伏・持続感染のメカニズムは解明をみていない。特に、健康人の脳組織からPML-typeが検出されたことから、JCVが脳にも潜伏感染していると考えられる研究者もいる。[文献¹⁸⁾ (open access) より改変して引用]

encephalopathy²⁰⁾など、PMLとは異なる病理を示すことがすでに知られている。したがって、JCV陽性でただちにPMLと判断せず、感染細胞の同定と病変形成を評価することが、正しい病理診断には必要である。

PMLにおいて、乏突起膠細胞の核内ウイルス封入体は、どんなプロセスで形成されるのだろうか？正常な乏突起膠細胞は、正常リンパ球よりやや大きい類円形核を有している。JCVが感染すると、細胞周期が活性化し、S～G2期様に移行しながら核腫大が起きる。このため、感染した乏突起膠細胞のMIB-1陽性率は、悪性膠腫なみに高い(報告した1例では22%)²¹⁾。感染細胞では、核腫大に伴ってpromyelocytic leukemia nuclear body (PML-NBs)と呼ばれるドット状の核内構造が発達する。近年、JCVは発達するPML-NBsを足場に子ウイルスを産生し、感染初期には核膜内側に直径200nmから1ミクロンをこえるドット状のシグナルとして検出される封入体を形成することが明らかになった(dot-shaped inclusion)^{18, 21, 22)}。さらにJCV増殖が進むと、腫大核全体に充満する封入体を認めるようになる(full inclusion)(図2)。

実際の組織標本では、形成段階が異なるJCV封入体を有する感染細胞が混在して観察される。HE染色では、腫大核に明瞭な封入体(full inclusion)を有する典型的な感染細胞に加え、軽度～中等度に腫大をした淡明な核を有する乏突起膠細胞も多数みられ、しばしばドット状の封入体(dot-shaped inclusion)を有している。また、GFAP陰性、LCA

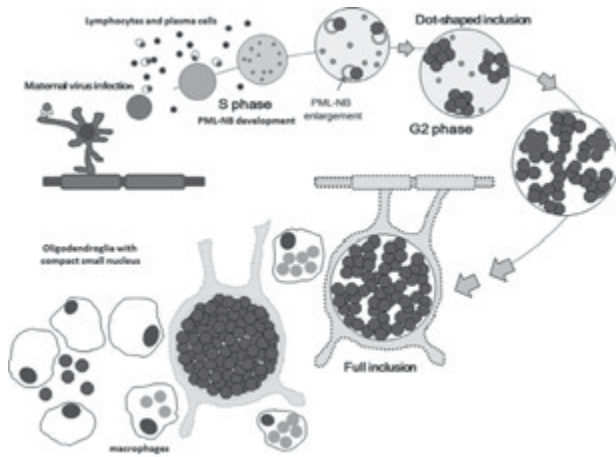


図2 感染細胞における核内ウイルス封入体の形成機序

正常乏突起膠細胞は、小型の核を有している。JCVが感染すると、細胞周囲がSからG2へ移行し、PML-NBsが発達する。JCVはPML-NBsで増殖し、まずはドット状の封入体 (dot-shaped inclusion) を形成する。その後、JCVが核全体に充満したfull inclusionが形成される。感染初期にはリンパ球や形質細胞の浸潤を伴い、脱髄が進行すると多数のマクロファージが出現してくる。

陰性の類円形核を有する細胞が多数出現していれば、感染初期の乏突起膠細胞の可能性がある。OLIG-2は、正常な乏突起膠細胞の小型核に陽性であるが、ウイルス感染後の腫大核では陰性である。JCVは、PML以外の病変、たとえば脳腫瘍、悪性リンパ腫などからも高頻度に検出されているので、感染細胞の同定はしばしば正確な病理診断に必要である。

3. 予後良好な炎症を伴ったPML

1975年にRichardsonらは、形質細胞やリンパ球などの高度な炎症細胞浸潤を伴ったPMLを報告し、炎症反応に乏しい通常のPMLよりも予後良好であると発表した²³⁾。2003年、Du Pasquierらは、MRIでGd造影効果を示す症例や、脳生検でリンパ球や形質細胞などの炎症細胞浸潤が認められた5症例を報告し、JCV特異的な細胞傷害性T細胞の出現が良好な予後と関係していると報告している⁶⁾。2006年、Wuthrichらは、PMLの脳組織標本において、JCV陽性の乏突起膠細胞とCD8陽性Tリンパ球の分布が、脱髄病巣の辺縁部で一致していることを示し、JCV特異的な細胞傷害性T細胞が、ウイルス感染に対する免疫応答を担っていると報告した²⁴⁾。わが国でもSanjoらが炎症を伴ったPML症例を報告している²⁵⁾。低悪性度B細胞リンパ腫の既往のある53歳男性で、MRI画像上、軽度の造影効果と浮腫を伴うPML病変が認められた。脳生検を施行し、病理組

織学的にCD4+およびCD8+T細胞の均衡を保った浸潤と、形質細胞の出現を伴う高度な炎症が確認された。ステロイドを中止し、メフロキン投与したところ、患者は完治して社会復帰した。

JCV特異的な細胞傷害性T細胞は、PML脳病変のほか、患者末梢血や脳脊髄液からも検出されている^{26, 27)}。また、健常人の末梢血中からもJCV特異的な細胞傷害性T細胞が検出されており、細胞性免疫がJCV再活性化の抑制にも、重要な役割を担っていると考えられる。PMLの分子病態は、宿主の免疫能とJCV増殖能のバランスを考えると理解しやすい。たとえば、健常人では細胞性免疫が機能し、潜伏・持続感染したJCVの増殖を抑制している (図3A)。AIDS患者など免疫低下が明瞭な宿主では、JCVが高度に増殖し、脳実質の組織損傷をきたし、予後不良である (図3B)。一方、免疫応答を伴ったPML (PML with controlled anti-viral response) は、JCVに対する宿主の細胞性免疫が幾分かは保持された状態で、良好な予後が期待できる (図3C)。こうした炎症を伴った予後良好なPMLは、免疫不全の原因が明らかでない場合や、膠原病関連のPMLで見られる場合が多い。一方、後述するfatal PML-IRISは秩序を逸脱した過剰な免疫反応と捉えられ (図3D)、秩序の保たれた免疫応答 (PML with controlled anti-viral response) とは明確に区別する必要がある^{28, 29)}。

4. Natalizumab時代のPML

2014年6月、欧米諸国に遅れて10年、わが国でも多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の治療薬としてnatalizumabが販売されるようになった。Natalizumabは、 $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを標的にした分子標的薬で、T細胞の血管内皮への吸着を阻害することにより、脳実質へのT細胞浸潤を抑制する。2004年に欧米諸国で販売が開始されると、2005年にはnatalizumabを投与されたMS患者やクローン病患者にPMLが発症したと報告が相ついだ^{7, 8, 30, 31)}。また、2010年には、再発寛解型のMSを対象にfingolimodが認可され、すでに海外で5例、日本からは2例、合計7症例のPML発症が報告されている。MSの薬剤関連PMLでは、PML初期病変が無症候のうちにMRIで検出されるため、早期発見すれば完治する症例も多い。長く不治の病と考えられていたPMLが、早期発見・早期治療により完治可能な疾患として、新たな局面を迎えたといっても過言ではない。

一方、免疫再構築症候群 (immune reconstruction

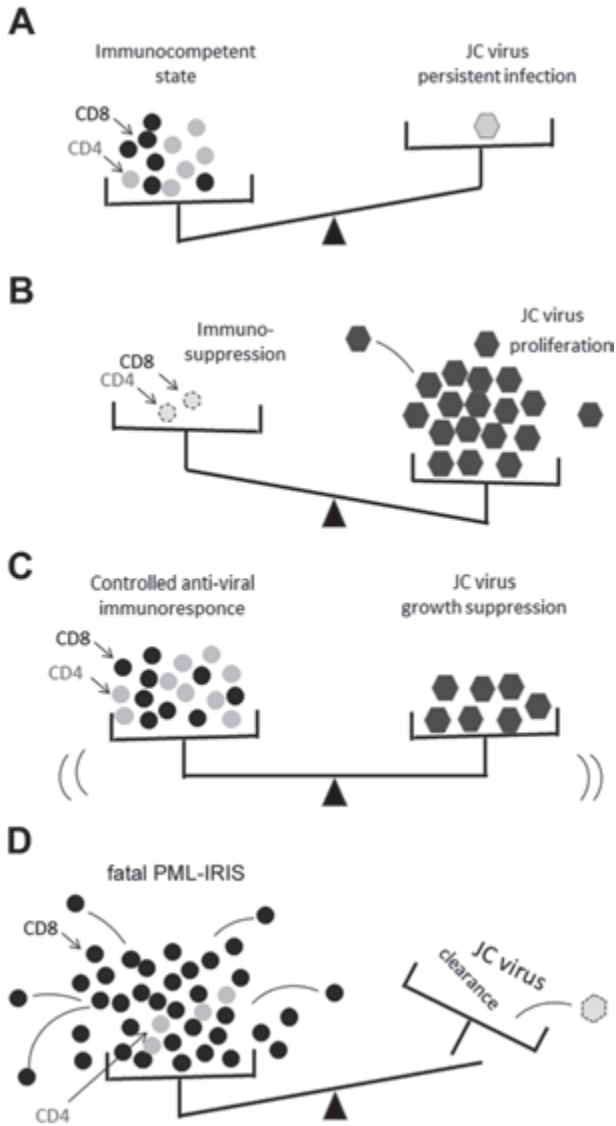


図3 宿主免疫能とJCV増殖のバランス

A：健康人では細胞性免疫が機能し、JCV増殖を抑制している。B：宿主の細胞性免疫が低下するとJCVが増殖し、予後不良のPMLが発症する。C：宿主の細胞性免疫が幾分は保たれた状態でJCVが再活性化すると、JCVに対する免疫応答を伴うPMLが発症する。良好な予後が期待できる場合がある。D：Fatal PML-IRISは、JCV抗原の認識を逸脱した免疫応答と捉えられ、CD8またはCD4陽性細胞が単独で過剰浸潤している。[文献²⁹⁾より許可を得て引用]

inflammatory syndrome：IRIS) を伴ったPML (PML-IRIS) など、新たな問題も浮上した⁵⁾。IRISは当初、AIDS患者のHAART療法において、CD4 + T細胞数の回復に伴い臨床症状が悪化するparadoxical deteriorationとして報告された。すなわち、臨床概念であり、病理学のおよび免疫学的な機序が明らかでない。PML-IRISは、免疫

機構回復の過程でJCV抗原が認識された病態であり、病理学的にも高度な炎症細胞浸潤を伴ったPMLとして捉えられる。多くの場合、一時的な臨床症状の悪化をみるものの、PML-IRISの予後は良好である (広義のPML-IRIS)。一方、急速な臨床症状の悪化を示して死亡する重篤なPML-IRISもある (狭義のPML-IRIS、fatal PML-IRIS)²⁹⁾。

Natalizumabを投与したMS患者に発症したPMLでは、IRIS発症率が高いが、予後もよい³²⁾。ただし近年、IRISの定義は混乱をきたしており、natalizumab関連のPMLではMRI画像の造影効果の有無でIRISを判断している報告も多く、薬剤中止のタイミングとの関係も曖昧である³³⁾。したがって、PML-IRIS診断基準が一定でないことから、natalizumab関連PML-IRISと、AIDS-HAAT関連PML-IRISとの正確な比較は困難である。ただ、急速な臨床症状の悪化を示したfatal PML-IRISの病理学的検索では、いずれの場合も高度なCD8陽性T細胞の浸潤が報告されている³⁴⁻³⁶⁾。骨髓や脾臓に多数のTリンパ球がmonoclonalityを示して出現していたという報告もあり³⁴⁾、PML-IRISとはJCV特異的な細胞傷害性T細胞が、秩序を失い過剰反応をきたしたとも解釈できる。また、natalizumab関連のfatal PML-IRISでは、CD4陽性T細胞の過剰反応の報告もある³⁷⁾。Fatal PML-IRISでは、JCV抗原はclean-upされて検出困難なことが多く、JCV抗原の認識をこえた過剰な免疫反応と考えられる。

おわりに

近年、MSの分子標的薬に関連したPML発症が注目され、PMLの分子病態と病理には新たな局面がみられるようになった。宿主の細胞性免疫のレベルは、JCV増殖レベルを調節すると考えられるが、免疫抑制の原因は多様で、PMLの病態・病理にも多様性をもたらしている。特に、T細胞を主体と炎症細胞浸潤が、ウイルス増殖に対する正常範囲内の免疫応答なのか (PML with controlled anti-viral response)、あるいは秩序を逸脱した過剰な炎症反応なのか (fatal PML-IRIS)、両者を鑑別する診断基準ははまだ確立されていない。PMLは早期診断・早期治療で完治も可能となってきた。PMLの治療には、宿主の細胞性免疫を正常に機能させることが重要であり、炎症反応の評価はステロイドを含む治療方針の決定にも影響する。今後の脳生検の病理診断は、PML確定に加え、病勢評価も要求される可能性がある。

文献

- 1) Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 81:93-111, 1958.
- 2) Zurhein G, Chou SM: Particles Resembling Papova Viruses in Human Cerebral Demyelinating Disease. *Science* 148:1477-1479, 1965.
- 3) Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* I:1257-1260, 1971.
- 4) Nagashima K, Yamaguchi K, Yasui K, et al: Progressive multifocal leucoencephalopathy. Neuropathology and virus isolation. *Acta Pathol Jpn* 31:953-961, 1981.
- 5) Bauer J, Gold R, Adams O, et al: Progressive multifocal leucoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) . *Acta Neuropathol* 130:751-764, 2015.
- 6) Du Pasquier RA, Koralnik IJ: Inflammatory reaction in progressive multifocal leucoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 9 Suppl 1:25-31, 2003.
- 7) Berger T, Deisenhammer F: Progressive multifocal leucoencephalopathy, natalizumab, and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 353:1744-1746; author reply 1744-1746, 2005.
- 8) Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al: Progressive multifocal leucoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 353:362-368, 2005.
- 9) Adelman B, Sandrock A, Panzara MA: Natalizumab and progressive multifocal leucoencephalopathy. *N Engl J Med* 353:432-433, 2005.
- 10) Sinnecker T, Othman J, Kuhl M, et al: Progressive Multifocal Leucoencephalopathy in a Multiple Sclerosis Patient Diagnosed after Switching from Natalizumab to Fingolimod. *Case Rep Neurol Med* 5876798, 2016.
- 11) Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al: Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 71:115-123, 2003.
- 12) Yogo Y, Kitamura T, Sugimoto C, et al: Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. *J Virol* 64:3139-3143, 1990.
- 13) Monaco MC, Jensen PN, Hou J, et al: Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol* 72:9918-9923, 1998.
- 14) Tan CS, Ellis LC, Wuthrich C, et al: JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leucoencephalopathy. *J Virol* 84:9200-9209, 2010.
- 15) Bayliss J, Karasoulos T, McLean CA: Frequency and large T (LT) sequence of JC polyomavirus DNA in oligodendrocytes, astrocytes and granular cells in non-PML brain. *Brain Pathol* 22:329-336, 2012.
- 16) White FA 3rd, Ishaq M, Stoner GL, et al: JC virus DNA is present in many human brain samples from patients without progressive multifocal leucoencephalopathy. *J Virol* 66:5726-5734, 1992.
- 17) Perez-Liz G, Del Valle L, Gentilella A, et al: Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol* 64:379-387, 2008.
- 18) Shishido-Hara Y: Progressive multifocal leucoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 120:403-417, 2010.
- 19) Koralnik IJ, Wuthrich C, Dang X, et al: JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leucoencephalopathy. *Ann Neurol* 57:576-580, 2005.
- 20) Wuthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al: Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol* 65:742-748, 2009.
- 21) Shishido-Hara Y, Yazawa T, Nagane M, et al: JC virus inclusions in progressive multifocal leucoencephalopathy: scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies grow with cell cycle transition through an S-to-G2-like state in enlarging oligodendrocyte nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:442-453, 2014.
- 22) Shishido-Hara Y, Ichinose S, Uchihara T: JC virus

- intranuclear inclusions associated with PML-NBs: analysis by electron microscopy and structured illumination microscopy. *Am J Pathol* 180:1095-1106, 2012.
- 23) Richardson EP Jr, Johnson PC: Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy with plasma-cell infiltrates. *Acta Neuropathol Suppl* 6:247-250, 1975.
- 24) Wuthrich C, Kesari S, Kim WK, et al: Characterization of lymphocytic infiltrates in progressive multifocal leukoencephalopathy: colocalization of CD8 (+) T cells with JCV-infected glial cells. *J Neurovirol* 12:116-128, 2006.
- 25) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, et al: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med* 55:1631-1635, 2016.
- 26) Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, et al: A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 127:1970-1978, 2004.
- 27) Du Pasquier RA, Autissier P, Zheng Y, et al: Presence of JC virus-specific CTL in the cerebrospinal fluid of PML patients: rationale for immune-based therapeutic strategies. *AIDS* 19:2069-2076, 2005.
- 28) 宍戸-原由紀子: 進行性多巣性白質脳症の病理 JC ウイルス増殖と宿主免疫応答のバランスを考える. *神経内科* 84:305-311, 2016.
- 29) 宍戸-原由紀子、内原俊樹、三條伸夫: 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 免疫不全の原因の多様性と病理所見. *Brain Nerve* 68:479-488, 2016.
- 30) Tyler KL, Khalili K: Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: highlights of the International Workshop on JC Virus/PML and Multiple Sclerosis, June 3-4, 2005, Philadelphia PA. *Rev Neurol Dis* 2:144-149, 2005.
- 31) Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 353:375-381, 2005.
- 32) Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al: Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet neurology* 9:438-446, 2010.
- 33) Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 77:1061-1067, 2011.
- 34) Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, et al: Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 71:604-617, 2012.
- 35) Metz I, Radue EW, Oterino A, et al: Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 123:235-245, 2012.
- 36) Martin-Blondel G, Bauer J, Cuvinciuc V, et al: In situ evidence of JC virus control by CD8+ T cells in PML-IRIS during HIV infection. *Neurology* 81:964-970, 2013.
- 37) Aly L, Yousef S, Schipling S, et al: Central role of JC virus-specific CD4+ lymphocytes in progressive multi-focal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome. *Brain* 134:2687-2702, 2011.

JCウイルス感染の実態と検出法

中道一生、西條政幸

【要旨】 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、ポリオーマウイルス科のJCウイルス (JCV) による予後不良の中枢神経脱髄性疾患であり、その診断では、脳脊髄液 (CSF) を用いたJCVゲノムDNAのリアルタイムPCR検査が有用である。当研究室では、約10年間にわたって同検査による医療機関へのPMLの診断支援および実験室サーベイランスを継続しており、日本におけるPMLの臨床的・疫学的な特徴を明らかにしてきた。また、最近では、一般的なCSF中JCVのPCR検査よりも鋭敏な超高感度PCR検査系を確立し、臨床検査技術として実用化した。

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

はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、ポリオーマウイルス科のJCウイルス (JCV) に起因する脱髄疾患である。JCVは多くの成人において不顕性に持続感染しており、免疫抑制に伴ってまれに変異型ウイルスが出現する。変異型JCVはオリゴデンドロサイトにおいて増殖し、大脳白質等を破壊する^{1,2)}。PMLは、AIDSだけでなく血液腫瘍性疾患や先天性免疫不全症といった多様な基礎疾患を有する患者において発生する。また、近年では、自己免疫疾患等に対するモノクローナル抗体製剤の使用においてもPMLが生じることが知られている^{1,2)}。PMLの診断では、感度、特異性および侵襲性の点から脳脊髄液 (CSF) 中のJCVゲノムDNAを標的としたPCR検査が広く用いられている^{1,2)}。当研究室では、平成19年度より同検査による医療機関へのPMLの診断ならびにフォローアップを支援し、得られた情報を元にPMLの実験室サーベイランスを実施している³⁻⁶⁾。PMLの発症率はきわめて低いため、これまで日本におけるPMLの臨床的・疫学的特徴については不明な点が多かったが、同検査を機軸とした調査研究によってその実態が明らかになりつつある。また、欧米では、CSF中のJCVを標的とした一般的なPCR

検査よりもさらに鋭敏な超高感度PCR検査が実用化されており、無症候性を含むPMLの早期診断における本検査の有用性が認められている⁷⁾。本稿では、日本におけるPMLの臨床的・疫学的特徴ならびに当研究室において使用を開始したCSF中JCVの超高感度PCR検査系について概説する。

PMLの実験室サーベイランス

日本国内におけるPMLの発生動向およびその背景の解析は、医療や行政において重要である。しかし、①PMLがまれな疾患であること、②日本ではPMLを含む大規模なパブリックデータベースが整備されていないこと、③ほとんどのケースにおいて医療機関がPMLの発生を国や自治体に報告する義務がないこと等の理由から、日本におけるPMLの臨床的・疫学的な特徴については不明な点が多い。他方、PMLは免疫抑制が関係するさまざまな基礎疾患を背景として発生するため、その動向を可能な限り早い段階で把握する必要がある。当研究室では、厚生労働省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等による補助を受け、平成19年度より日本全国の医療機関におけるCSF中のJCV検査を支援している³⁻⁶⁾。また、主治医から質問票を介して提供された患者情報を元にデータベースを構築

し、PMLの発生動向やその背景を解析している。本検査の開始から平成27年度までの9年間においては、医療機関より1,562件のCSF中JCVのPCR検査を受け付けた。また、主治医ならびに患者もしくは代諾者の同意を得たあとで厚労省研究班に情報を転送することで、PMLの専門家による多面的な症例検討を仲介した。加えて、CSF中JCV陽性を呈した患者については治療期間における定期的なフォローアップ検査を継続した。検査データは各医療機関にフィードバックされ、多くの症例報告論文において当研究室のJCV検査の結果が用いられている⁸⁻¹⁹⁾。

日本におけるPMLの全体像

平成19～22年度の4年間において得られた患者情報（検査対象者419名、CSF中JCV陽性者48名）についてはデータベース解析が終了し、オンラインジャーナルにおいて制限なく閲覧が可能である⁴⁾。その後の調査期間におけるデータベース解析の結果についてもオンラインでの公開を予定している。平成19～27年度の9年間における検査対象者は1,292名であり、うち150名（男性96名、女性54名）のCSFからJCVゲノムDNAを検出した。CSF中JCV陽性者の年齢層は男性および女性ともに幅広く分布しており、年齢の中央値はそれぞれ55歳および62歳であった（**図1**）。CSF中JCV陽性者の基礎疾患の内訳（**図2**）としては、血液疾患もしくはHIV感染症を有した患者がそれぞれ全体の約30%と約29%を占めた。また、自己免疫疾患を有した患者が約16%、および臓器移植歴を有した患者が約4%を占めており、約19%の患者がその他のカテゴリーの疾患もしくは複数のカテゴリーの基礎疾患を有していた。また、約2%の患者においては明らかな基礎疾患が認められなかった。上記期間に確認されたCSF中JCV陽性者において、多発性硬化症の治療を受けていた患者は1名のみであった。PMLの基礎疾患としてHIV感染症の割合が高く、ナタリズマブ治療を受けた多発性硬化症患者におけるPMLの発生も目立っている米国と比較した場合²⁰⁻²³⁾、日本ではさまざまな背景を有する患者においてPMLが発生していることが明らかになった。

CSF中JCV陽性者の基礎疾患別の特徴

各年度において新規に確認されたCSF中JCV陽性者の数および性別を基礎疾患のカテゴリー別に分けて解析したところ、血液疾患を有した患者45名にお

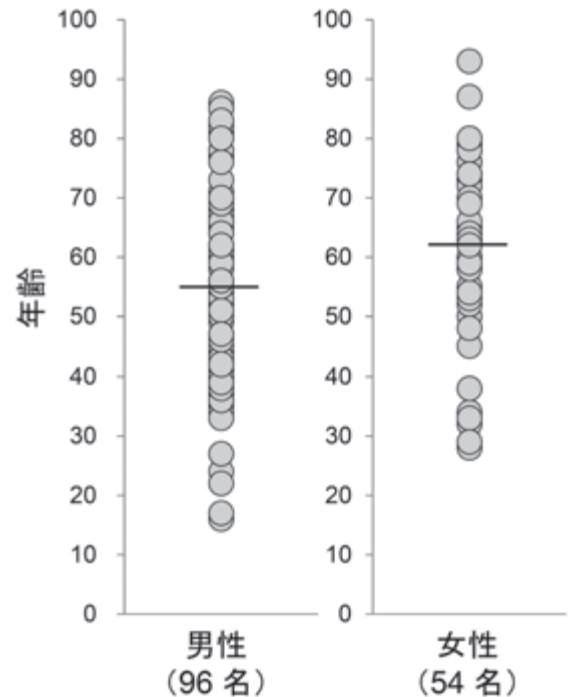


図1 平成19～27年度の9年間において確認したCSF中JCV陽性者（150名）の年齢分布
水平方向の単線は中央値を示す。

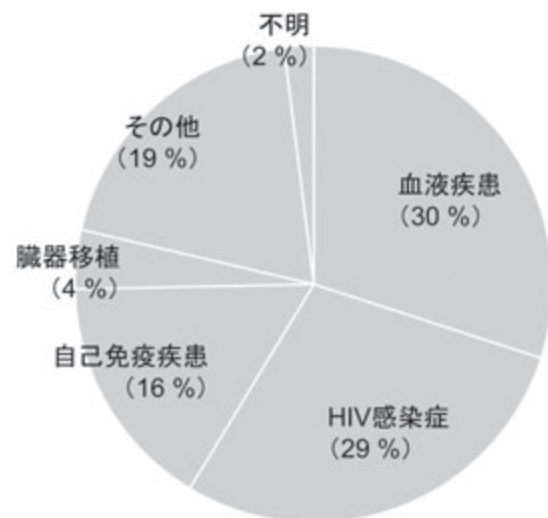


図2 平成19～27年度の9年間において確認したCSF中JCV陽性者（150名）の基礎疾患の大別

いては、実験室サーベイランスの開始後4年間において男性の割合が高かった。しかし、その後の期間では男女の比率は同程度になっていた。また、このカテゴリーでは、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を中心とした悪性リンパ腫が約50%を占めており、白血病は約30%であった。つぎに、HIV感染症を有した患者43名においては、女性1名以外はすべて男性が占めていた。抗レトロウイルス療法が施行されていなかった患者は約60%であり、同療法を受

けていた患者約35%においても陽性者が認められた。自己免疫疾患を有した患者24名においては女性が高い割合を示した。このカテゴリーにおいては、全身性エリテマトーデスを有した患者が約70%を占めており、女性患者数との関連性が示唆された。また、関節リウマチを有した患者は約8%であり、多発性硬化症を有した患者は1名(約4%)であった。臓器移植例を除くその他の疾患としては、男性および女性の患者数が同程度であった。また、このカテゴリーにおいては、半数の患者が肝疾患(約30%)もしくは腎疾患(約24%)を有しており、65歳以上の高齢者の割合(約60%)が高い傾向にあった。

CSF中JCVを標的とした超高感度PCR検査の有用性

リアルタイムPCRはきわめて鋭敏な核酸検出技術であり、プライマーやプローブの塩基配列、温度条件、および試薬等を最適化することで、反応液中に存在する数コピーの標的DNAを検出することが知られている。ただし、CSF中JCVを標的とした一般的なリアルタイムPCR検査の検出下限値は検体1mLあたり200コピー程度に留まっている。また、日本国内の民間施設において利用可能なコマーシャルベースの検査もしくは当研究室における従来の検査においても同程度の感度であると考えられる。その大きな理由として、一般的な手法によってCSFから核酸抽出液を調製した場合のJCVゲノムDNAの濃縮率があげられる。通常のプロトコールにおいてリアルタイムPCRの反応系に添加されるのは核酸抽出液の一部であり、CSFに含まれる微量のJCV DNAが反応系に入らないという技術的な制限があった。米国NIHの研究グループは、CSFから高度に濃縮した核酸抽出液の多くをリアルタイムPCRの反応系に加えるという超高感度PCR検査系を確立し、その検出下限値が10コピー/mLであることを示した^{24, 25)}。また、ナタリズマブ投与中にPMLを発症した20名の患者のCSFを対象として、この超高感度PCR検査を実施したところ、14名の患者ではJCVのコピー数が100コピー/mL未満であり、うち8名では50コピー/mL未満であったことが海外のグループによって報告された²⁶⁾。この研究結果は、PMLの診断においてCSFに放出された極微量のJCVを検出することの重要性、ならびにそれを可能とする超高感度PCR検査の有用性を示唆している。また、米国神経学会議の神経感染症部門(American Academy of Neurology Neuroinfectious Disease

Section)によるPMLの診断基準においても超高感度PCR検査の有用性が記載されている⁷⁾。

超高感度PCR検査系の確立

HIV感染症や多発性硬化症といった基礎疾患に限らず、さまざまな背景を有する患者においてPMLが生じている日本の現状を鑑みた場合、CSF中JCVの超高感度PCR検査の有用性については不明な点が多かった。そのため、当研究室において平成19年～平成25年度に確認された103名のCSF中JCV陽性者のデータベースを後方視的に解析したところ、13名の患者が初回検査においてCSF中JCV陰性であり、1ヵ月から2ヵ月後に実施された再検査において陽性が判明していた。加えて、これらのケースでは11名(約85%)において初回検査時のリアルタイムPCRで微量のJCV DNAと思われる微弱な増幅シグナルを検出したが、増幅が不安定であったために陽性判定にはいたらなかった。これらの研究結果に基づき、CSF中に存在する極微量のJCVを確実に検出するための超高感度PCR検査系を確立することで、PMLの早期診断に貢献しようと考えた。そのため、当研究室では平成27年度より2種類の超高感度PCR検査系の至適化を開始した。CSF中JCVのルーチン検査での使用を目的とした簡便な超高感度PCR検査系は、微量溶出カラムを用いて500 μ LのCSF検体から核酸を高度に濃縮精製するプロトコールを採用している。参照検体を用いた評価の結果、本検査系の検出下限値は50コピー/mLであり、従来のCSF中JCV検査(検出下限値200コピー/mL程度)と比較して優れた感度を有することが示唆された。もう1種類の超高感度検査系は、ウイルス学的なテクニックを用いてCSF中のJCV粒子を限外濾過により濃縮したあと、ルーチン検査用のプロトコールに供する手法である。本検査系に必要なCSF検体量は4mLであり、参照検体による評価において下限値10コピー/mLというきわめて高い検出感度を示した。

超高感度PCR検査の臨床でのパフォーマンス

CSF中JCVを標的とした2種類の超高感度PCR検査系の臨床におけるパフォーマンスを評価するため、平成28年3月より本格的なトライアルを開始した。このトライアルにおいては、日本全国の23施設の医療機関からご支援をいただき、PML疑い患者29名分のCSF検体ならびに患者情報の提供を受けた。ルーチン検査用の超高感度PCR検査系を用いた

場合、29検体中8検体がJCV陽性を呈した。また、ウイルス粒子を濃縮する工程を追加した超高感度PCR検査では、これらに加えて2検体がJCV陽性を示した。CSF中JCV陽性を呈した患者の基礎疾患を解析したところ、HIV感染症、SLE、多発性硬化症、もしくは腎不全等を有しており、PMLとして矛盾のない頭部MRI所見や臨床症候を示していた。超高感度PCR検査においてJCV陽性を呈した10検体を対象として従来のリアルタイムPCR検査を実施したところ、4検体がJCV陰性であった。これらの検体中のJCVゲノムDNAのコピー数は超高感度PCR検査において200コピー付近（1検体）もしくは100コピー/mL未満（3検体）であった。当研究室における超高感度PCR検査において最も微量のCSF中JCVが検出された症例（15コピー/mL）については、米国NIHにおいて超高感度PCR検査が実施され、同程度のコピー数のJCVが検出されている。また、PMLの診断後のフォローアップにおいては、治療によってCSF中のJCVコピー数が急減することで陰性化し、微細なJCV量の変動をモニターすることが困難であった。一方、超高感度PCR検査はPMLの診断だけではなく、その治療時のフォローアップ検査においてわずかなウイルス量の変動をモニターする際にも有用であると考えられる。今後の課題としては、CSF中JCVを標的としたコマーシャルベースのPCR検査にて陰性の検体であっても、当研究室の超高感度PCR検査を実施することで陽性を呈した例が散見されることがあげられる。また、多数のPML症例を対象とした海外の臨床的な研究においても、ローカルラボラトリーでのPCR検査においてJCV陰性と判定されたCSF検体が、米国NIHでの超高感度PCR検査にて陽性と判定されたケースが認められている²⁶⁾。検体中の病原体が微量である場合、実施施設によってPCR検査の結果が異なることは珍しくないため、陰性であっても専門機関での確認検査が有用である。

おわりに

平成19年度より開始したCSF中JCVのリアルタイムPCR検査ならびにPMLの実験室サーベイランスは10年目を迎えている。この間、国内のPMLの専門家ならびに医療機関からの支援を受けながら、日本におけるPMLの背景やその動向を明らかにしてきた。平成28年度からはCSF中JCVを標的とした超高感度PCR検査系が実験室サーベイランスに導入されるとともに、日本国内のPMLの専門家集団との

連携をさらに深めた体制が構築された。CSF中に存在する極微量のJCVを検出する超高感度PCR検査が、日本の医療機関におけるPMLの診断や治療において活用されることを望む。

謝辞

本研究にご協力いただきました患者様ならびにご家族様、主治医の先生方に心よりお礼申し上げます。また、日ごろからご支援いただいている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の班員の先生方に深謝いたします。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 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、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班、ならびにJSPS科研費26461286の補助を受けて実施されました。

文献

- 1) Brew BJ, Davies NW, Cinque P, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol* 6:667-679, 2010.
- 2) Shishido-Hara Y: Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 120:403-417, 2010.
- 3) Nakamichi K, Kurane I, Saijo M: Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. *Jpn J Infect Dis* 64:211-216, 2011.
- 4) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, et al: Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 5) Nakamichi K, Inoue N, Shimokawa T, et al: Detection of human herpesviruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal

- leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 13:200, 2013.
- 6) Nakamichi K, Lim CK, Saijo M: Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing. *Jpn J Infect Dis* 67:307-310, 2014.
 - 7) Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al: PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 80:1430-1438, 2013.
 - 8) Yagi T, Hattori H, Ohira M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir. *Clin Neurol Neurosurg* 112:153-156, 2010.
 - 9) Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, et al: Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 324:190-194, 2013.
 - 10) Nagayama S, Gondo Y, Araya SI, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg* 115:1482-1484, 2013.
 - 11) Mikita K, Maeda T, Fujikura Y, et al: Does anti-JCV therapy improve the prognosis of AIDS-related PML? *Clin Neurol Neurosurg* 115:1853-1854, 2013.
 - 12) Ohara H, Kataoka H, Nakamichi K, et al: Favorable outcome after withdrawal of immunosuppressant therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: case report and literature review. *J Neurol Sci* 341:144-146, 2014.
 - 13) Matsudaira T, Araki K, Oishi W, et al: Mirtazapine treatment ceased the progression of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurol Clin Neurosci* 2:158-160, 2014.
 - 14) Miyagawa M, Maeda M, Umino M, et al: Low signal intensity in U-fiber identified by susceptibility-weighted imaging in two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Sci* 344:198-202, 2014.
 - 15) Shirai S, Yabe I, Kano T, et al: Usefulness of ¹¹C-methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 261:2314-2318, 2014.
 - 16) Sano Y, Nakano Y, Omoto M, et al: Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy derived from non-Hodgkin lymphoma: neuropathological findings and results of mefloquine treatment. *Intern Med* 54:965-970, 2015.
 - 17) Yoshida T, Kawamoto M, Togo M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy developing after liver transplantation showing marked neurological symptom improvement and arrest of further deterioration of imaging findings: A case report. *J Neurol Sci* 359:1-3, 2015.
 - 18) Aotsuka Y, Uzawa A, Nishimura K, et al: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Localized in the Cerebellum and Brainstem Associated with Idiopathic CD4 (+) T Lymphocytopenia. *Intern Med* 55:1645-1647, 2016.
 - 19) Yokokawa K, Hisahara S, Matsuura Y, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci* 368:304-306, 2016.
 - 20) Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al : Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 75:1326-1332, 2010.
 - 21) 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.
 - 22) Koralnik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med* 350:1882-1893, 2004.
 - 23) Alroughani RA, Aref HM, Bohlega SA, et al: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Middle East and North Africa regional recommendations for patient selection and monitoring. *BMC Neurol* 14:27, 2014.
 - 24) Ryschkewitsch C, Jensen P, Hou J, et al:

- Comparison of PCR-southern hybridization and quantitative real-time PCR for the detection of JC and BK viral nucleotide sequences in urine and cerebrospinal fluid. *J Virol Methods* 121:217-221, 2004.
- 25) Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Major EO: Multiplex qPCR assay for ultra sensitive detection of JCV DNA with simultaneous identification of genotypes that discriminates non-virulent from virulent variants. *J Clin Virol* 57:243-248, 2013.
- 26) Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, et al: Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 76:792-801, 2014.

薬剤関連PML 最近の話題

雪竹基弘

【要旨】 自己免疫性疾患や臓器移植患者に対する免疫抑制剤などの汎用、生物由来製品によるPML発生など薬剤関連PMLが注目されている。PML発生の被疑薬は多数あるが、発症リスク増加が明確な薬剤の代表がナタリズマブである。ナタリズマブ関連PML (NAT-PML) では3つのリスクファクター (抗JCV抗体陽性、2年以上のナタリズマブ投与歴、過去の免疫抑制剤使用歴) がそろるとPML発症リスクが著増する。また、抗体指数を組み込んだNAT-PMLリスク層別化解析が採用されている。早期発見が生命予後/機能予後に重要であり、MRIが最も有用である。2016年にわが国でもNAT-PML、フィンゴリモド関連PMLが発生した。

Key Words : 進行性多巣性白質脳症 (PML)、非HIV-PML、薬剤関連PML、ナタリズマブ、フィンゴリモド

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) による中枢神経感染症の一形態であり、その多くは致死性である¹⁾。おもに細胞性免疫の低下を背景に発症するが、時代とともに基礎疾患は変遷している。PMLは当初、血液系悪性腫瘍をおもな基礎疾患とした患者でみられるまれな中枢神経感染症と認識されていた²⁾。その後、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の中枢神経日和見感染症として注目されるようになった。欧米ではPML患者の85%近くがHuman Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症を基礎疾患とする³⁾。その他、自己免疫性疾患等も基礎疾患となるが、近年では臓器移植後・造血幹細胞移植後などに免疫抑制剤を使用した患者でみられるPMLも増加している⁴⁾。また、最近では生物由来製品 (抗体医薬品) 投与によるPMLが注目されており、特に多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の再発予防に使用されるナタリズマブ投与によるPMLは発症の危険因子・その臨床および画像の特徴・発症時の対応などの知見がひろがっている⁵⁻⁸⁾。また、おもにナタリズマブによるPMLで報告されている無症候性PMLは、ナタリズマブ投与中止など早期の治療介入により生命および機能予後改善に関連する

ため重要である⁹⁾。

薬剤関連PMLは非HIV-PMLのうち、免疫抑制剤や生物由来製品等を使用し、免疫抑制状態の患者に発症するPMLである。薬剤関連PMLの治療は原因薬剤の中止や減量であるが、PML被疑薬自体が原疾患の治療や移植に伴う投与であるため、PML治療に伴い原疾患の増悪や移植臓器の拒絶反応などが起こりえる。そのため、薬剤関連PMLを含めた非HIV-PMLの治療成績は概して非常に悪い。

わが国においても本年に入りナタリズマブ関連PMLおよびフィンゴリモド関連PMLが発生しており、薬剤関連PMLは今後注目すべき疾患群である。

PML発症の報告がある薬剤

薬剤が原因のPMLは薬剤による免疫抑制状態が誘因となって発症するPMLであり、非HIV-PMLの一群に属する。被疑薬としては、最近注目されている生物由来製品以外にも各種の薬剤が報告されている (表1)¹⁰⁻¹²⁾。また、生物由来製品に関しては、注目されているナタリズマブやリツキシマブを含め16種類のモノクローナル抗体においてPML発症の報告があり、そのうち12種類はわが国でも上梓されている。

これら薬剤のPML発症に関してのリスクは一樣

表1 PML発症の報告がある薬剤¹⁰⁻¹²⁾

分類	薬剤	
経口糖質コルチコイド	すべて	
アルキル化薬	シクロフォスファミド Camstine	ダカルバジン
プリン代謝拮抗薬	フルダラビン クラドリビン	アザチオプリン
葉酸代謝拮抗薬	メトトレキサート	
抗体医薬品	ナタリズマブ エファリズマブ	リツキシマブ アレムツズマブなど
免疫抑制剤	シクロスポリン ミコフェノール酸モフェチル タクロリムス	シロリムス ミトキサントロン
その他	ジアフェニルスルホン フィンゴリモド	フマル酸 (BG-12) ピンクリスチンなど

ではなく、以下のように分類されている¹³⁾。

Class 1

PML発症リスク増加が明確な群でありPML発症頻度が高い。薬剤としてはナタリズマブとエファリズマブがあげられている。PML発症に関連する基礎疾患のない患者に対してPML発症に関連し、投与期間の長さでPML発症リスク増加が相関する。

Class 2

PML発症のリスクを増加させるがClass 1の薬剤よりもはるかにリスクは低い。薬剤としてはリツキシマブ、ブレンツキシマブ、ベドチンおよびミコフェノール酸モフェチルがあげられている。PMLを発症する大多数の患者は、PML発症に関する基礎疾患を有するか、PML発症リスクを増す他の薬剤を投与されているため、基礎疾患や他剤によるPML発症のリスクを除外できない。PML発症は投与期間と関連はなく、確率的である。

Class 3

PML発症との関連がまれに報告されているが、PML発症とそれらの薬剤投与の関連は不確定。薬剤としてはアレムツズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブなどがあげられている。

ナタリズマブ関連PMLに関して

薬剤関連PMLのうち、症例数が多く知見の集積があるナタリズマブ関連PML (NAT-PML) について解説する。ナタリズマブは遺伝子組み換えヒト化

抗 α 4インテグリンモノクローナル抗体でIgG4に属する。ナタリズマブは2016年6月30日現在、全世界で約156,500人の患者に投与されており、2016年9月7日現在、685名のPML患者報告がある (MS:682名、クローン病:3名)。NAT-PML全体の発生率は4.22人/1,000患者である (2016年8月31日現在)¹⁴⁾。

NAT-PML発症のリスクファクターとして①抗JCV抗体陽性、②2年以上のナタリズマブ投与歴、③過去の免疫抑制剤使用歴が知られている⁵⁾。この3条件がそろえばPML発症のリスクは高まり、ナタリズマブ投与歴が25~48ヵ月で11.1/1000となる⁵⁾。また、抗JCV抗体指数上昇とPML発症リスクに相関があるため、抗体指数を組み込んだEuropean medicines agencyのNAT-PMLリスク層別化解析 (2016) が現在採用されている¹⁵⁾ (図1)。

おもにMS患者において、PMLの臨床徴候が出現する前に頭部MRIで画像異常が出現し、脳脊髄液検査でJCV DNAが検出されることによりPMLと診断される場合がある。これをasymptomatic PM (無症候性PML) と呼ぶ^{5,9)}。NAT-PMLは無症候性PMLの段階で治療を開始することで生命/機能予後の向上が認められている。PML自体は重篤な疾患ではあるが、NAT-PMLは死亡率も症候性で24.6%・無症候性で3.3%という報告がある⁹⁾。これは従来、非HIV-PMLの生命予後は「平均3ヵ月以内に死亡する」とされており、それとくらべれば生命予後はよい。そのため、NAT-PMLの早期発見・早期治療は生命予後および機能予後改善に重要である。現在のところ、NAT-PML早期発見に最も有用なツール

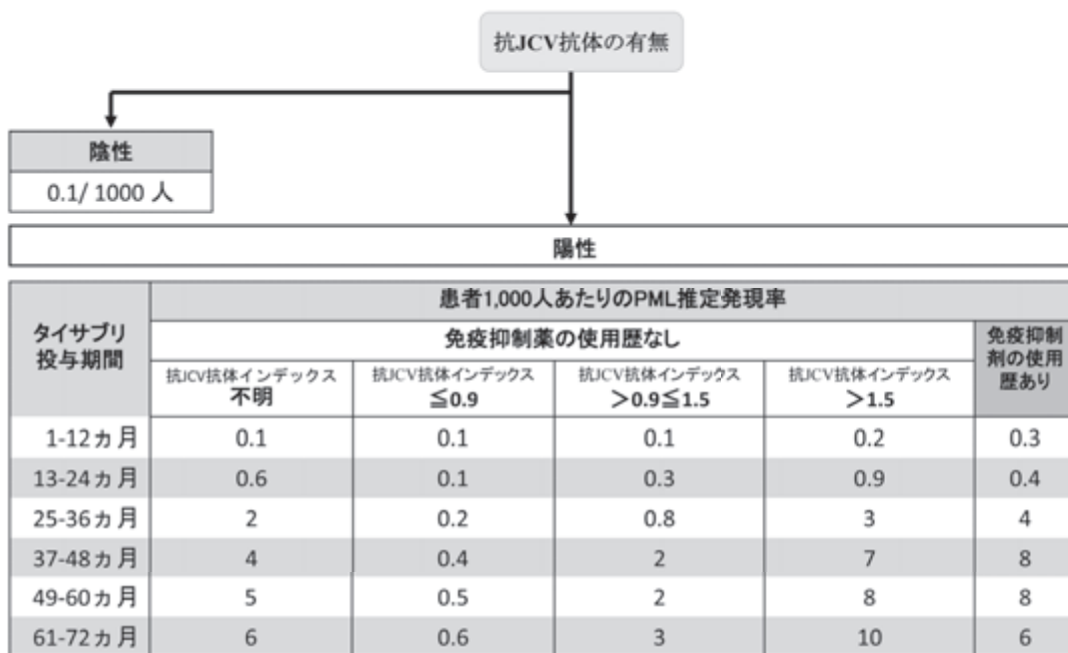


図1 ナタリズマブ関連PMLの推定発現率¹⁵⁾

はMRIであり、その特徴などは後述する。
 NAT-PMLの治療は他の非HIV-PMLに対する治療と同様、原因薬剤の中止/除去が基本である。血液浄化療法（血漿交換や免疫吸着）により、投与されたナタリズマブの除去が期待される。症候性NAT-PMLの治療は、ナタリズマブ投与の中止と血液浄化療法、免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）への対応となる¹⁶⁾。ただし、無症候性NAT-PMLに対する血液浄化療法はIRIS発症による運動機能障害等の増悪が懸念される。しかもNAT-PMLでは他のPMLよりもIRISの発症が多く、他の原因によるPMLにくらべてPML治療からIRIS発症までの間隔が短いことも知られている。このため、無症候性のNAT-PMLに対しては血液浄化療法は行わない方向で論じられている。前述のNAT-PML多数例での検討では、無症候性NAT-PMLにおいても80%の症例に血液浄化療法が行われており、66.7%の症例にIRISが発症している⁹⁾。

塩酸メフロキシンやミルタザピンの投与も行われることが多いが、NAT-PMLに対する治療効果は一定していない。

症候性NAT-PMLの頭部MRIで比較的特徴的な所見

MS患者のNAT-PMLの撮像シーケンス別の病変の信号変化は基本的には他のPMLのそれと同じで

ある。T1強調画像で低信号、T2強調画像およびFLAIR画像で高信号を呈する。DWIではリング状の高信号病変を呈することが多い。通常、浮腫/mass effectは伴わず、造影剤増強効果を呈することも少ない。MS患者におけるNAT-PMLの特徴として皮質下病変が多いことと、造影剤増強効果が40%程度と他のPMLと比較して高率であることが特徴とされている¹⁷⁾。ただし、非典型的な画像所見を呈することも多いとの指摘もある¹⁸⁾。NAT-PMLは大多数がMS患者に発生しており、画像においてはMS再発や他の中枢神経感染症などと慎重に鑑別する必要がある。症候性NAT-PMLの頭部MRIを図2に示す。

無症候性NAT-PMLの頭部MRI

無症候性NAT-PMLの診断は患者の生命/機能予後に重要である。無症候性NAT-PML患者のMRI検査では、病変が単発性であることも多く、大脳皮質下白質に局限した病変が出現するケースが多いと報告がある¹⁹⁾。また、punctate（点状）patternを呈することが特徴とされる²⁰⁾。無症候性NAT-PMLの頭部MRIを図3に示す。

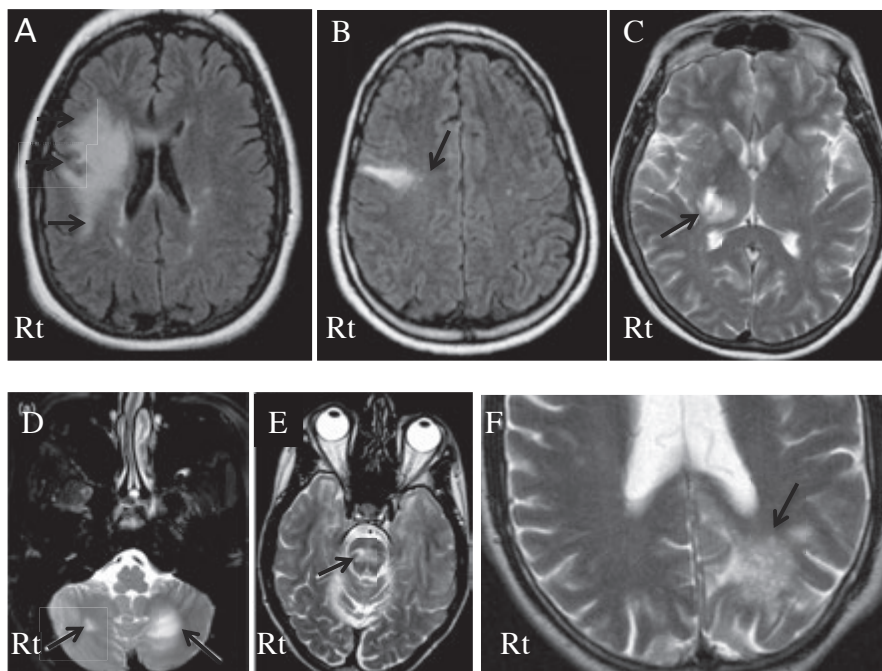


図2 ナタリズマブ関連PMLの頭部MRI^{17, 18)}

さまざまな画像を呈するナタリズマブ関連PMLの画像を提示する。病変は矢印で示す。

A : 3cm以上の広汎な病変 (FLAIR強調画像)、B : 辺縁が灰白質方向に鋭く、白質方向は不鮮明な病変 (FLAIR強調画像)、C : 基底核病変 (T2強調画像)、D : 小脳病変 (T2強調画像)、E : 脳幹病変 (T2強調画像)、F : 主病変周囲の小さな虫食い状のT2高信号病変 (T2強調画像)。

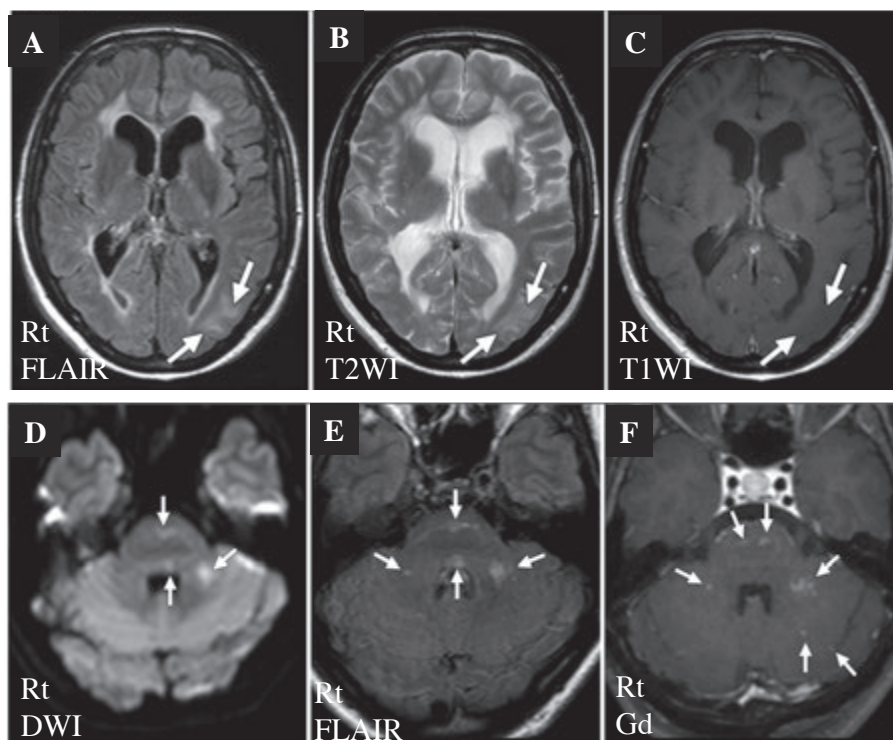


図3 無症候性ナタリズマブ関連PMLの頭部MRI^{19, 20)}

無症候性ナタリズマブ関連PMLの画像を提示する。病変は矢印で示す。

皮質下白質病変 : A : FLAIR画像、B : T2強調画像、C : T1強調画像。

脳幹病変 (punctate patternを含む) : D : 拡散強調画像、E : FLAIR画像、F : Gd造影 (T1強調画像)。

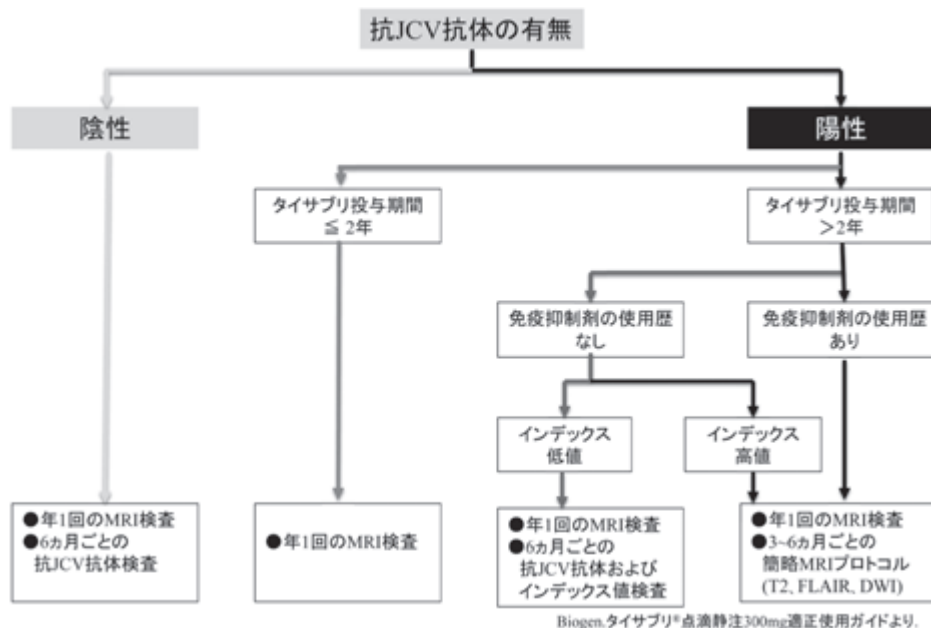


図4 MRIによる患者モニタリングのアルゴリズム

表2 フィンゴリモド関連 PML (2016年10月時点)
(海外1例を除き、すべて症候性PML)

海外のフィンゴリモド関連 PML (5症例)		
年齢	49 ~ 59歳	
治療期間	30 ~ 54 ヶ月	
リンパ球数	どの症例も 200/mm ³ を下回らず	
臨床経過	全員生存	
国内のフィンゴリモド関連 PML (2症例)		
	症例1	症例2
年齢、性	63歳、女性	34歳、女性
治療期間	29 ヶ月	約48 ヶ月
リンパ球数	127 ~ 580/mm ³	160 ~ 600/mm ³
臨床経過	生存	生存

わが国におけるNAT-PMLおよびフィンゴリモド関連PMLの発生(2016年10月、発表時)

本年、わが国でもMS患者において1例の症候性NAT-PML発生が認められた。患者の詳細はまだ公開されていないが、MS患者を診療する医師には、NAT-PML発症リスクの高い患者においてはモニタリングアルゴリズムに準じた適切な間隔でのMRI検査などの対応が望まれる (図4)。

フィンゴリモド関連PMLは2015年までは海外の5例(1例は無症候性PML)であったが、本年に入り、2例の国内患者(2例とも症候性PML)の発生が確認された。海外および国内のフィンゴリモド関連

PMLの概要を表2に示す。フィンゴリモド関連PMLは全世界で7例であるが、そのうち2例がわが国での発生であり、今後の動向は要注意である。また、NAT-PMLで得られている知見が応用できるかも今後の検討課題である(なお、フィンゴリモド関連PMLは執筆時には海外例が7例となり1名死亡、国内例は2例で合計9例となっている)。

以上、薬剤関連PMLに関して概説とNAT-PMLを中心に最近の知見を概説した。わが国でも2016年に入りNAT-PMLやフィンゴリモド関連PMLが発生しており、薬剤関連PMLはMSを扱う医師にとって重要な問題である。

本論文の一部は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「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」による助成を受けた。

文献

- 1) Tan CS, Koralnik IJ: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 9: 425-437, 2010.
- 2) Åström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 81: 93-111, 1958.
- 3) 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.
- 4) Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al: Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 75: 1326-1332, 2010.
- 5) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366: 1870-1880, 2012.
- 6) Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, et al: Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 199-206, 2010.
- 7) Calabrese LH, Molloy E, Berger J: Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol* 11: 119-123, 2015.
- 8) Chalkley JJ, Berger JR: Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13: 408-414, 2013.
- 9) Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al: Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 1: 755-764, 2014.
- 10) Weber T: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 26: 833-854, 2008.
- 11) Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, et al: Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 199-206, 2010.
- 12) 高尾昌樹：分子標的薬とPML。モノクローナル抗体療法時代のPML。 *Brain Nerve* 65: 1363-1374, 2013.
- 13) Zaheer F, Berger JR: Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf* 3: 227-239, 2012.
- 14) <https://www.ms-supportnavi.com/ja-jp/home/med/tys/safety/04.html>
- 15) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000603/WC500206117.pdf
- 16) Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al: Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 9: 438-446, 2010.
- 17) Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al: Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 72: 779-787, 2012.
- 18) Wattjes MP, Barkhof F: Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol* 27: 260-270, 2014.
- 19) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, et al: Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 86:1516-1523, 2016.
- 20) Hodel J, Outteryck O, Dubron C, et al: Asymptomatic Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab: Diagnostic Precision with MR Imaging. *Radiology* 278:863-872, 2016.

ウイルス感染によって誘導される“軸索型”多発性硬化症動物モデル： インサイド-アウト・モデル

角田郁生、尾村誠一、佐藤文孝、崎山奈美江、朴 雅美、藤田 貢

【要旨】多発性硬化症（multiple sclerosis, MS）は中枢神経系の炎症性脱髄と軸索障害を主体とする神経変性疾患であり、全世界では200万人以上、日本では約1万人のMS患者が存在する。MS発症の原因としてはウイルス感染説と自己免疫説が提唱されている。その動物実験モデルとして、前者に対してはタイラーウイルス誘導性脱髄疾患 [Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)-induced demyelinating disease, TMEV-IDD] が、後者に対しては実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) が、それぞれ頻用されている。両者ともT細胞が病変形成に関与するが、MS様病変である脱髄と軸索変性の進展様式は両者間で異なる。TMEV-IDDでは、病変は神経線維の内側（インサイド）の軸索障害に始まり、外側（アウトサイド）の髄鞘障害（=脱髄）へと進展する（インサイド-アウト・モデル）。一方、EAEでは外側の髄鞘障害が先行し、続いて内側の軸索障害が誘導される（アウトサイド-イン・モデル）。ヒトMSの病理像では、インサイド-アウト・モデルとアウトサイド-イン・モデルそれぞれに合致する病理像が報告されており、前者は“軸索型”MSといえるものであり、後者の古典的“脱髄型”MSとは異なる。また両者の病理像が同一個体で見られるMS症例も存在する。すなわち“インサイド-アウト”と“アウトサイド-イン”の進展様式は相反するものではなく、むしろ共存して悪循環を形成し病態進行に寄与すると推測される。この悪循環を断つ方法としては、1) 炎症抑制、2) 軸索保護、3) 軸索変性の抑制（ウイルス感染の場合は、ウイルス増殖抑制による）の三つが考えられる。理論的には、この悪循環のいずれかのステップに介入する治療法がMSの進行抑制を可能にする。実際、MS治療に作用点の異なる複数の薬剤が有効であるという臨床データが、MS症例の多くで前述二つの進展様式が共存しうるとを示唆する。

Key Words : 動物モデル、脱髄疾患、多発性硬化症、ピコルナウイルス、タイラーウイルス

はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis, MS）は小静脈周囲性炎症と白質の脱髄病変を伴う中枢神経系疾患であり、全世界では200万人以上、日本では約1万人のMS患者が存在する。中枢病変に基づく症候が時間的にも空間的にも多発（multiple）し、結果として病変部にグリオーシス（神経膠症）が生じ組織が硬化（sclerosis）することが病名の由来である。MSは、病理学的に髄鞘が障害され、かつ軸索は比較的保存されることから脱髄疾患に分類されている。一方、1990年代後半より、軸索変性を鋭敏に検出する抗体（抗非リン酸化ニューロフィラメント抗体、抗アミロイド前駆蛋白抗体）による免疫染色や

MRスペクトロスコピーなどのニューロイメージング法の開発により、MSにおいても軸索障害が生じることが明らかになった^{1,2)}。MSでの軸索変性のメカニズムは明らかではないが、MS動物モデルで軸索変性が再現可能であることより、その病態解明が進んでいる³⁾。

本総説では、われわれをはじめとするマウスモデルの研究で明らかとなってきた軸索変性が生じるメカニズムを、“軸索型”MSのモデルに相当するウイルスモデルを用いて概説する。また現行のMS治療薬の作用機序における問題点についても言及する。

MS自己免疫説と軸索変性： アウトサイド-イン・モデル

MS発症の原因は不明であるが、自己免疫説とウイルス感染説が提唱されている⁴⁾。MS自己免疫説とは、MSでは髄鞘に対する自己免疫反応が誘導され、これにより炎症性脱髄病変が惹起されるというものである。これを支持する証拠として、MSでは病理学的に脱髄病変に炎症細胞浸潤が伴うこと、患者から髄鞘特異的なT細胞や抗体が検出されること、臨床的にフィンゴリモドや抗接着因子抗体 [ナタリズマブ、抗very late antigen (VLA)-4抗体] などの免疫修飾療法が病勢の抑制に効果的であることなどがあげられる^{5, 6)}。MS自己免疫説を実験的に再現する動物モデルとしては、実験的自己免疫性 (アレルギー性) 脳脊髄炎 [experimental autoimmune (allergic) encephalomyelitis, EAE] がある^{7, 8)}。

EAEは脊髄ホモジネートや髄鞘蛋白質などの髄鞘抗原で動物を感作することで誘導しうる。脳炎惹起性髄鞘抗原としては、ミエリン塩基性蛋白(myelin basic protein, MBP)、ミエリンプロテオリピッド蛋白(myelin proteolipid protein, PLP)、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 等があり、これを完全フロイントアジュバントに混合して皮下注射することでEAEが誘導される。この場合のEAEを能動的 (active) EAEという。一方、髄鞘抗原感作マウスから髄鞘特異的T細胞を未感作の動物に移入(養子免疫)することでもEAEは誘導可能であり、この場合を受動的 (passive) EAEという。EAEの病態は一様ではないが、多くは髄鞘特異的CD4⁺T細胞が中枢神経に浸潤することで炎症性脱髄が誘導され、感作動物は单相性、再発寛解性、あるいは進行性の運動麻痺を呈する。

EAEの中枢神経では、MS同様に、病理学的には脱髄のみならず、軸索変性も検出される⁹⁾。髄鞘に対する免疫反応によっていかにして軸索が障害されるかについては、アウトサイド-イン・モデル (Outside-In model) で説明が可能である (図1)。すなわち、まず髄鞘特異的自己免疫細胞により神経線維の外側にある髄鞘が攻撃、破壊される (一次性脱髄)。さらに炎症反応が進めば髄鞘の保護がなくなり、本来神経線維の内側にあった軸索は剥き出しとなり、二次的に障害される (二次性軸索変性)。病変は神経線維の外側 (アウトサイド) から内側 (インサイド) へ進行するため、これをアウトサイド-イン・モデルと呼称される。

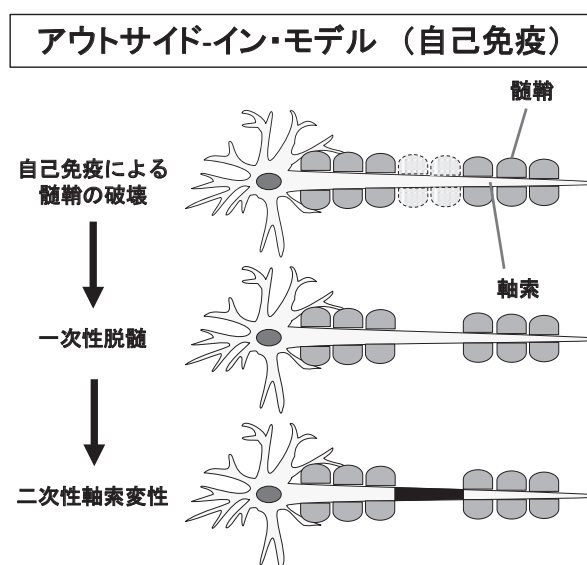


図1 自己免疫反応による脱髄と軸索変性の進展：アウトサイド-イン・モデル

髄鞘特異的自己免疫反応により神経線維の外側にある髄鞘が攻撃され一次性脱髄が生じる。炎症の持続により、露出した軸索は二次的に障害される (二次性軸索変性)。病変は神経線維の外側 (アウトサイド) から内側 (インサイド) へ進展するため、この病変進展様式はアウトサイド-イン・モデル (Outside-In model) と呼ばれる。

MSでは、脱髄病変に軸索変性が認められアウトサイド-イン・モデルを支持する報告が多い。その一方で、MSにおいて軸索変性が病変近傍の脱髄を欠く領域¹⁰⁾、再髄鞘化領域¹¹⁾、髄鞘染色では正常に見える白質(normal-appearing white matter, NAWM)にも検出されることが明らかとなっている。また、MSでの軸索変性は急性脱髄病変ともT細胞浸潤とも相関がないとする報告もある^{11, 12)}。さらにMSでは灰白質にも病変が認められる^{13, 14)}。これらの知見より、MSにおける軸索変性 (および神経細胞の脱落) はアウトサイド-イン・モデルのみでは説明できず、むしろ炎症性脱髄とは独立して誘導される場合もあることが示唆される。

MSウイルス説とタイラーウイルス感染による 軸索変性：インサイド-アウト・モデル

MSウイルス説は、中枢神経系でのウイルス感染あるいは抗ウイルス免疫反応により脱髄が誘導されるとするものである。これを支持する証拠として、臨床的にMS患者から特定のウイルスないしは抗ウイルス免疫反応が有意に高く検出されたとする報告があげられる¹⁵⁾。こうしたMS関連ウイルスの代表的なものとしては、麻疹ウイルス、EBウイルス、

ヒトヘルペスウイルス6などがある¹⁵⁾。実験的には、ある種のウイルスを特定の動物に接種することでMS類似の脱髄病変を誘導できることがウイルス説を支持する。ウイルス誘導性MS動物モデルのなかで最も頻用されているのが、ピコルナウイルス科カルジオウイルス属のタイラーウイルス (Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV) である¹⁶⁾。

TMEVをマウス脳内に接種するとウイルスは脊髄に持続感染し、感染後1ヵ月ほどで脊髄の白質に炎症性脱髄が誘導され、運動麻痺がみられる。この病気はタイラーウイルス誘導性脱髄疾患 (TMEV-induced demyelinating disease, TMEV-IDD) と呼称されている。脱髄の誘導には、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、抗体が重要な役割を果たすが、免疫系のみでは脱髄は誘導できず、TMEVの持続感染が必須である。また、機能的なT細胞が欠如しているヌードマウスのTMEV感染でも脱髄が誘導されることにより、病態は自己免疫モデルであるEAEとは異なる^{7, 17, 18)}。

TMEV-IDDで軸索変性の誘導を経時的に観察すると、軸索変性は早くも感染後1週間で脊髄のNAWMに検出され、以後進行性に軸索変性は拡大し、周辺では活性化したミクログリア・マクロファージも検出されるようになる¹⁹⁾。感染1ヵ月後には、すでに脊髄白質に高度の軸索の腫大や断片化が認められ、同じ領域には空胞変性を伴ったT細胞を中心とする血管周囲性炎症と脱髄が検出される。つまり、TMEV-IDDでは、病変はまず神経線維の内側 (インサイド) の軸索障害の誘導から始まり、続いて同部位にマクロファージの活性化とT細胞の浸潤が起こり、外側 (アウトサイド) の髄鞘の障害 (= 脱髄) へと進展する²⁰⁾。それゆえに、この病変の進展様式は、インサイド-アウト・モデル (Inside-Out model) と呼ばれる (図2)。

アウトサイド-イン・モデルとインサイド-アウト・モデルの共存による悪循環の形成

MS類似の病理像が末梢神経にみられるギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome) では、脱髄病変を主体とする脱髄型と軸索病変を主体とする軸索型に分けられる^{21, 22)}。このことから、われわれは2002年に、MSでも主要病変である中枢神経系の脱髄と軸索変性の進展形式は、理論的に二つあることを提唱した^{3, 23, 24)}。一つ目は古典的MSに当てはまる“脱髄型”MSで、脱髄が先行し、続いて軸索障害が生じるアウトサイド-イン・モデルの病変の進

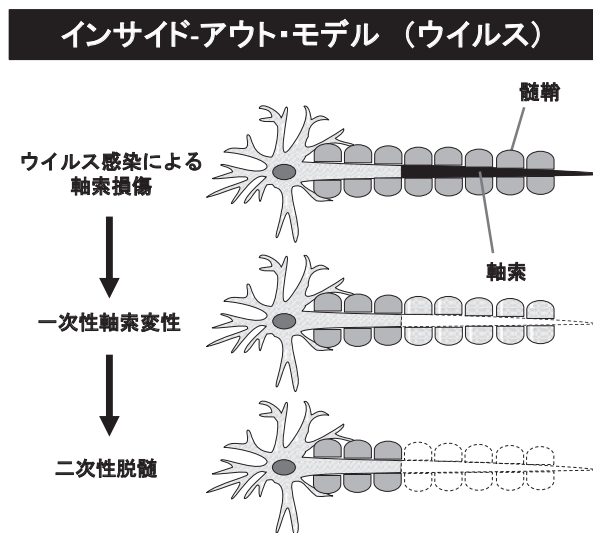


図2 ウイルス感染による脱髄と軸索変性の進展：インサイド-アウト・モデル

神経のウイルス感染により神経線維の内側にある軸索変性が生ずる (一次性的軸索変性)。変性軸索は活性化ミクログリア・マクロファージにより貪食され消失。引き続き軸索を失った髄鞘 (empty myelin) が障害・貪食され消失する (二次性脱髄)。病変は神経線維の内側 (インサイド) から外側 (アウトサイド) へ進展するため、この病変進展様式はインサイド-アウト・モデル (Inside- Out model) と呼ばれる。

展様式である。二つ目は、“軸索型”MSで、病変は軸索障害から始まり二次性脱髄が誘導されるインサイド-アウトの進展様式である。その後の実験により、前述のようにEAEは脱髄が先行するアウトサイド-イン・モデルの病変進展様式であるのに対し、TMEV-IDDは軸索障害が脱髄に先行するインサイド-アウト・モデルの病変進展様式であり、二つの形式があることを証明した^{9, 19, 20)}。

MSはその病態が必ずしも症例によって同一ではないことが提唱されている^{25, 26)}。理論的には、MSも症例によってインサイド-アウト・モデルとアウトサイド-イン・モデルのいずれか一方の様式が当てはまる場合が考えられ、それぞれに合致する病理像が報告されている²⁷⁾。しかしながら、この二つの病変の進展形式は必ずしも相反するものではなく、二つの病変進展様式に合致する病理像が同一症例で観察されている。この場合は両様式が悪循環を形成し病気の進行に寄与するシナリオが考えられる。すなわち、仮に病変が髄鞘の自己免疫反応によりアウトサイド-イン様式で誘発された場合、以下のような病変の進展が考えられる (図3)。1) 髄鞘特異的免疫反応により神経線維外側の髄鞘が破壊され、2) 髄鞘は消失し、脱髄にいたる。3) 炎症の継続で無

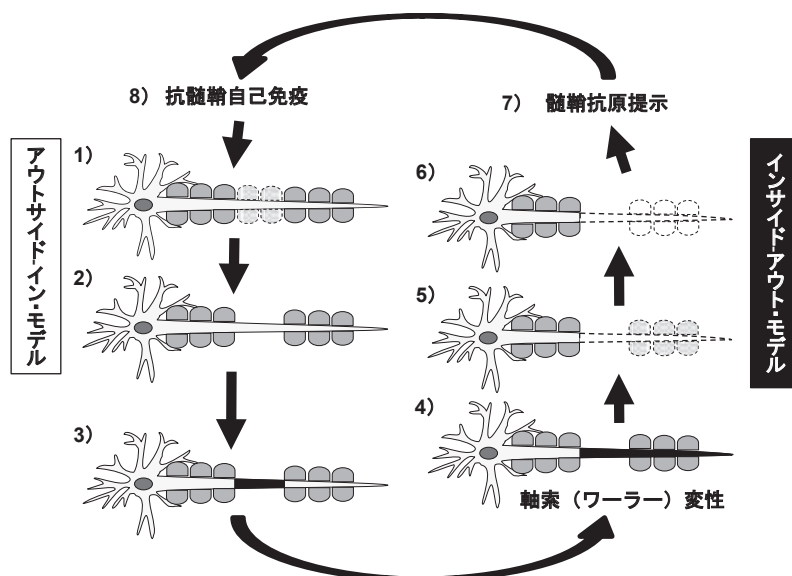


図3 インサイド-アウト・モデルとアウトサイド-イン・モデルによる悪循環形成によるMSの進行

髄鞘の自己免疫反応によりアウトサイド-インの様式でスタートした場合、病変は段階的に進展しうる。1) 髄鞘特異的免疫反応により髄鞘が障害され、2) 髄鞘が消失 (=脱髄) し軸索が露出、3) 炎症継続により軸索は障害・変性、4) 軸索変性進行で軸索は切断、断端の軸索遠位がワラー変性、5) 変性軸索は局所マクロファージにより貪食され消失、6) さらに髄鞘も変性し、この変性髄鞘はマクロファージにより貪食され消失 (脱髄)、7) 髄鞘抗原がマクロファージによって抗原提示、8) 髄鞘特異的免疫反応が誘導 (増幅) され、再び神経線維は外側の髄鞘から攻撃 (アウトサイド-インの進展様式の二巡目の開始)。この悪循環は、病変がインサイド-アウトの形式でスタートしても形成されうるが、これが臨床的にMSの病気の進行に貢献しうる。ステップ1から3はアウトサイド-インの進展様式、ステップ4から6はインサイド-アウトの進展様式。

髄となった剥き出しの軸索が障害され、軸索変性が誘導される。4) 軸索変性が進行し、軸索が切断されると、軸索の遠位断端がワラー変性を起こす。5) 変性軸索は、局所ミクログリア・マクロファージの活性化を誘導し貪食されて消失し、6) さらにオリゴデンドロサイトのアポトーシスも誘導され (軸索-髄鞘のクロストークの障害などによる)、髄鞘が変性・消失 (脱髄) し、マクロファージにより貪食される。(ステップ4から6はインサイド-アウトの進展様式)。7) 貪食された髄鞘抗原がマクロファージによって抗原提示され、8) これが髄鞘特異的免疫反応を誘導 (あるいは増幅) し、再び神経線維は外側の髄鞘から攻撃される (アウトサイド-インの進展様式の二巡目が開始)。この悪循環は、病変がインサイド-アウト様式で誘発されたときも、同様に形成されうる。

MS治療薬の作用機序の不明点

このアウトサイド-インとインサイド-アウトの両方の進展様式からなる悪循環が形成された場合、いずれのステップに介入する治療法でも悪循環を断ち、結果として病態進行を抑制しうる。その代表的なものとして1) 炎症抑制、2) 軸索保護、3) 軸索変性の抑制 (ウイルス感染の場合は、ウイルス増殖抑制による) の三つの方法が考えられる (図4)。ここで治療効果のメカニズムを考察する際に注意しておきたいのは、MSが上記の悪循環により進行している場合、MSの発症要因が仮に根本的に異なるとしても、いずれのステップに対する薬物でも、MSの病態進行を抑制しうるということである。そこで薬物治療の効果を判定する際には、どこに真の薬物の作用点があり病態進行が抑制されたかについて慎重でなければならない。

MS治療の第一選択薬の一つであるインターフェロンβは、免疫調整剤として炎症反応を制御するこ

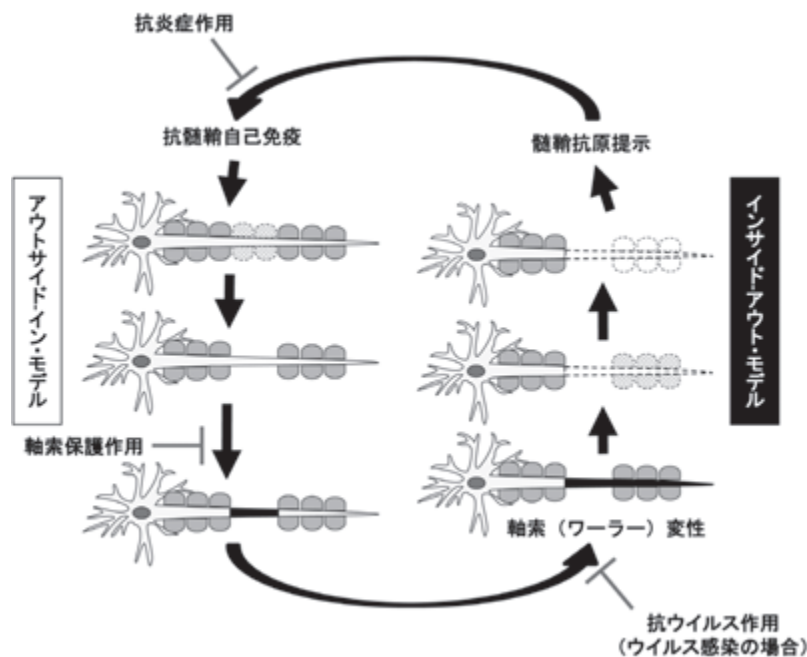


図4 アウトサイド-イン・モデルとインサイド-アウト・モデルからなる悪循環を断つことでMSの進行は抑制されうる。MSの進行は、脱髄と軸索変性が段階的に進展する悪循環をとることで説明できるが、いずれの段階に介入する治療方法でも悪循環を断つことが可能で、結果として病態進行を抑制することができる。代表的なものとして1) 炎症抑制、2) 軸索保護、3) 軸索変性の抑制（ウイルス感染の場合は、ウイルス増殖抑制による）の三つの方法がある。

とでMSの病勢を抑制すると臨床的には説明されている。ところが免疫学的には、インターフェロン β は免疫抑制性サイトカインではない。またウイルス学的には、インターフェロン β は最も代表的な抗ウイルス作用のあるサイトカインである。もう一つのMS治療の第一選択薬であるグラチラマー酢酸塩（コパキソン[®]）についても、当初はMBPにその組成が類似することから免疫反応を制御する作用機序が考えられたが、以後の研究で軸索保護作用も含めた多様な作用機序が提唱されている²⁸⁾。インターフェロン β とグラチラマー酢酸塩がMSの第一選択薬として使用されてからすでに多年が経過し、今や治療のスタンダードになっている。しかし現在でも、MS治療における真の作用点は第一選択薬である二つの薬剤においてすら不明という状況である。これの一因としては上記に提唱したMSの進展様式が薬物の治療効果の判定において考慮されていないことが考えられる。また、異なる作用機序をもつMS治療薬が多くMS症例で病気の進行に有効であるということは、二つの進展形式からなる悪循環が実際に形成されていることを示唆している。

最後に、薬物理論と実際の治療効果が著しく異なりうる一つの例として、レスベラトロールによる

EAEとTMEV-IDDの治療実験をあげておきたい。レスベラトロールは赤ワインなどに含まれるポリフェノールで、抗炎症作用、軸索保護作用、抗ウイルス作用という、前述のMSの悪循環を抑制しうる三作用を併せもつことが報告されてきた。ところが、われわれはレスベラトロールをEAEとTMEV-IDDを誘導したマウスに投与すると、予想に反してEAEとTMEV-IDDの両者ともに神経症状と病理像が増悪することを報告した²⁹⁾。レスベラトロールは副作用の報告が比較的少ないが、これまで、レスベラトロールの上記の三作用はすべての実験系で再現されているわけではなく、その作用を否定している報告もある^{30, 31)}。これらの報告は、治療効果の評価には注意が必要であるということを示す警鐘である。

結語

MSの自己免疫説はEAEで、ウイルス説はTMEV-IDDで支持されている。EAEは髄鞘が一次的に障害されるのに対し、TMEV-IDDでは軸索が一次的に障害される。前者は神経線維の外側から内側へ病変が進展するためアウトサイド-イン・モデル、後

者は内側から外側へ病変が進展するのでインサイドアウト・モデルと呼称され、それぞれ「脱髄型」「軸索型」MSモデルといえる。しかしながら、この二つの病変の進展様式は相反せず、むしろ共存して悪循環を形成し病気の進行に寄与しうる。異なる作用機序をもつ複数の薬剤が多くのMS症例に効果的であることは、この悪循環が実際にMSで形成されていることの傍証といえる。

謝辞

本稿は、日本学術振興会科学研究費（研究活動スタート支援）課題番号16H07356、National Institute of Neurological Disorders and Stroke of the National Institutes of Health (NIH, R21NS059724), National Institute of General Medical Sciences COBRE Grant (P30-GM110703) の支援を得た。

文献

- 1) Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions, *Brain* 120 (Pt 3) :393-399, 1997.
- 2) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis, *N Engl J Med* 338:278-285, 1998.
- 3) Tsunoda I, Fujinami RS: Inside-Out versus Outside-In models for virus induced demyelination: axonal damage triggering demyelination, *Springer Semin Immunopathol* 24:105-125, 2002.
- 4) Sato F, Omura S, Martinez NE, et al: Animal models of multiple sclerosis. *Neuroinflammation*. Edited by Minagar A. London, Elsevier, 2011, pp 55-79.
- 5) Burns J, Bartholomew B, Lobo S: Isolation of myelin basic protein-specific T cells predominantly from the memory T-cell compartment in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 45:33-39, 1999.
- 6) Tsunoda I, Terry EJ, Marble BJ, et al: Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by VLA-2 blockade, *Brain Pathol* 17:45-55, 2007.
- 7) Tsunoda I, Fujinami RS: Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus, *J Neuropathol Exp Neurol* 55:673-686, 1996.
- 8) Sato F, Omura S, Jaffe SL, et al: Role of CD4⁺ T lymphocytes in pathophysiology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. Edited by Minagar A. London, UK, Elsevier Inc., 2016, pp 41-69.
- 9) Tsunoda I, Tanaka T, Terry EJ, et al: Contrasting roles for axonal degeneration in an autoimmune versus viral model of multiple sclerosis: When can axonal injury be beneficial?, *Am J Pathol* 170:214-226, 2007.
- 10) Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, et al: Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time, *Brain* 125:2202-2212, 2002.
- 11) Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al: Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation, *Brain* 123 (Pt 6) :1174-1183, 2000.
- 12) Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, et al: Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques, *Brain* 123 (Pt 2) :308-317, 2000.
- 13) Sharma R, Narayana PA, Wolinsky JS: Grey matter abnormalities in multiple sclerosis: proton magnetic resonance spectroscopic imaging, *Mult Scler* 7:221-226, 2001.
- 14) Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, et al: Gray matter involvement in multiple sclerosis, *Neurology* 68:634-642, 2007.
- 15) Johnson RT: Chronic inflammatory and demyelinating diseases. *Viral Infections of the Nervous System*. Edited by Johnson RT. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 227-263.
- 16) Tsunoda I, Fujinami RS: Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Persistent Viral Infections*. Edited by Ahmed R, Chen ISY. New York, John Wiley & Sons, 1999, pp 517-536.
- 17) Tsunoda I, Fujinami RS: TMEV and neuroantigens: Myelin genes and proteins, molecular mimicry, epitope spreading and autoantibody-mediated remyelination. *Experimental Models of Multiple Sclerosis*. Edited by Lavi E, Constantinescu C. New York, NY, Springer, 2005, pp 593-616.
- 18) Tsunoda I, Libbey JE, Fujinami RS: Theiler's murine encephalomyelitis virus attachment to the gastrointestinal tract is associated with sialic acid binding, *J Neurovirol* 15:81-89, 2009.
- 19) Tsunoda I, Kuang L-Q, Libbey JE, et al: Axonal injury heralds virus-induced demyelination, *Am J*

- Pathol 162:1259-1269, 2003.
- 20) Tsunoda I, Tanaka T, Saijoh Y, et al: Targeting inflammatory demyelinating lesions to sites of Wallerian degeneration, *Am J Pathol* 171:1563-1575, 2007.
- 21) 海田賢一：ギラン・バレー症候群の予後、予後関連因子 [Prognostic factors in Guillain-Barre syndrome], *Brain and Nerve – 神経研究の進歩* 67:1411-1419, 2015.
- 22) 海田賢一：GBS, FSと抗糖脂質抗体 [Anti-glycolipid antibodies in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome], *日本臨床* 73 Suppl 7:359-366, 2015.
- 23) Sato F, Martinez NE, Stewart EC, et al: “Microglial nodules” and “newly forming lesions” may be a Janus face of early MS lesions; implications from virus-induced demyelination, the Inside-Out model, *BMC Neurol* 15:219, 2015.
- 24) Sato F, Tanaka H, Hasanovic F, et al: Theiler’s virus infection: pathophysiology of demyelination and neurodegeneration, *Pathophysiology* 18:31-41, 2011.
- 25) Sato F, Martinez NE, Omura S, et al: Heterogeneity versus homogeneity of multiple sclerosis, *Expert Rev Clin Immunol* 7:165-167, 2011.
- 26) Martinez NE, Sato F, Omura S, et al: Immunopathological patterns from EAE and Theiler’s virus infection: Is multiple sclerosis a homogenous 1-stage or heterogenous 2-stage disease?, *Pathophysiology* 20:71-84, 2013.
- 27) Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, et al: Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS, *Neurology* 57:1248-1252, 2001.
- 28) Arnold DL, Narayanan S, Antel S: Neuroprotection with glatiramer acetate: evidence from the PreCISe trial, *J Neurol* 260:1901-1906, 2013.
- 29) Sato F, Martinez NE, Shahid M, et al: Resveratrol exacerbates both autoimmune and viral models of multiple sclerosis, *Am J Pathol* 183:1390-1396, 2013.
- 30) Behr D, Wu J, Cumine S, et al: Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity, *Chem Biol Drug Des* 74:619-624, 2009.
- 31) Pacholec M, Bleasdale JE, Chrunch B, et al: SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1, *J Biol Chem* 285:8340-8351, 2010.

Theiler's Virus Induces an Animal Model for the Axonal Form of Multiple Sclerosis: Inside-Out Model

Ikuo Tsunoda, MD, PhD, Seiichi Omura, PhD, Fumitaka Sato, PhD,
Namie Sakiyama, Ah-Mee Park, PhD, Mitsugu Fujita, MD, PhD

Based on the findings in autoimmune and viral models for multiple sclerosis (MS), experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection, we have proposed two theories of lesion development. In the Outside-In model (e.g., EAE), demyelination induced by myelin-specific autoimmune T cells is followed by secondary axonal damage, where lesions develop from the outside (myelin) to the inside (axons). In the Inside-Out model (e.g., TMEV infection, "axonal form" of MS model), primary axonal degeneration is followed by demyelination, where lesions develop from the inside (axons) to the outside (myelin). Of note, these two models are not mutually exclusive, but rather can make a cascade reaction. Namely, secondary axonal damage in the Outside-In model results in Wallerian degeneration of transected axons, which induces microglial activation and oligodendrocyte apoptosis along the tract of degenerated axons in the intact myelin sheath, initiating the Inside-Out mode of lesion development. Phagocytosed myelin antigens by microglia (secondary demyelination) in the Inside-Out model can be presented to myelin-specific T cells, which can attack the myelin sheath from the outside. In theory, treatment strategies that interfere with any steps of this vicious cycle, composed of effector mechanisms of myelin and axonal damage, can stop disease progression. Here, either suppression of anti-myelin autoimmune responses or axonal preservation (neuroprotection) can prevent disease progression in both the Outside-In and Inside-Out models. To determine where disease-modifying drugs intervene with the pathophysiology requires careful assessment, since a direct impact on one mechanism can affect the others indirectly in the cascade reaction of disease progression.

Key Words : animal models, CNS demyelinating diseases, multiple sclerosis, picornaviridae infection, Theiler's virus

Guillain-Barré症候群における新しい原因感染症：ジカ熱とE型肝炎

古賀道明

【要旨】 Guillain-Barré症候群（GBS）との疫学的な関連が証明された感染症として、ジカ熱とE型肝炎の二つが新たに加わった。ジカ熱は近年、世界各地でアウトブレイクが発生しており、パンデミックとなれば短期間に多数のGBS例の発生が想定される。ジカ熱に関連したGBSの臨床像として、顔面麻痺や呼吸不全をきたしやすい、脱髄型のGBSとイメージしておくことが現時点で適切と考える。E型肝炎後のGBSでは、肝逸脱酵素の上昇がみられないかごく軽度の上昇にとどまることが多く、日常診療では見逃されやすいと予想される。GBSを惹き起こす機序についてはいずれの感染症でも今後の解明が待たなければならないが、ジカ熱に関しては通常のGBSと異なり、ウイルスによる神経組織への直接感染である可能性も想定されている。

Key Words : 先行感染、ジカ熱、E型肝炎

はじめに

Guillain-Barré症候群（GBS）は、感染症などが契機となって発症する自己免疫性末梢神経疾患である。その病態や多彩な臨床病型（軸索型・脱髄型など）、自己抗体（抗ガングリオシド抗体）に関してこれまで多くの知見が得られているが、それらを規定しているのは病態の上流に存在する先行感染である（図1）¹⁾。つまり、GBSの病態や臨床像は、先行感染ごとに解析・把握する必要がある。

GBSの主要な先行感染病原体として、血清疫学的検討でGBSとの関連が示された4つの病原体（*Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルス、*Mycoplasma pneumoniae*）や、わが国からGBSとの関連が最初に報告された*Haemophilus influenzae*などが知られている^{2,3)}。これらの先行感染後に発症するGBSの病態機序や臨床像に関しては、他の総説⁴⁾を参照いただきたい。本稿では、GBSとの関連が最近注目されている新たな2つの先行感染（ジカ熱、E型肝炎）に関して知見を紹介する。

ジカ熱とGBS

ジカ熱はジカウイルスによる新興感染症で、蚊媒介性であるものの経胎盤、経産道、輸血や性行為でも感染するとされている⁵⁾。以前にはアフリカやアジアで散発しているに過ぎなかったが、2007年以降、大規模なアウトブレイクが南太平洋地域や中南米、カリブ諸国で複数報告されている。ジカ熱の臨床症状として斑状丘疹様発疹や発熱、頭痛、関節痛、結膜充血など多彩ではあるものの、一般に軽症で特異的治療法はなく対症療法が行われる。しかし、ジカ熱の合併症として、妊娠中の感染に伴う先天性疾患（小頭症・頭蓋内石灰化）やGBSの発症率が高いことが明らかとなった⁶⁾。特にGBSに関しては、2013年から2014年にかけてフランス領ポリネシアでみられたジカ熱の大規模なアウトブレイク期間に、同地域でGBSの発症数が増加したことが報告された⁷⁾。アウトブレイク期間のGBS発症数は42例であり、37例（88%）で神経症状発現前（中間で6日間）に感染症状（紅斑や関節痛、発熱などが主）がみられ、全例でジカウイルスに対する中和抗体が陽性であった。同期間の年齢・性別をマッチさせた非発熱性疾患患者からなる病院対照での中和抗体陽性率は56%であり、GBS症例で中和抗体陽性率が有意に高かった。

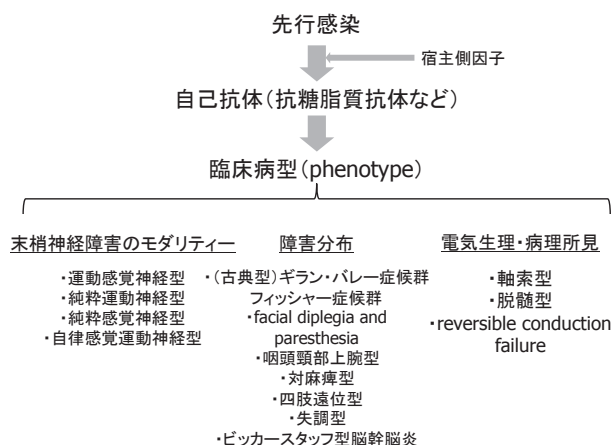


図1 Guillain-Barré症候群の臨床病型¹⁾

本症は、少なくとも3つの観点での病型分類が可能であり、これらの病型の規定因子は病態の最上流に存在する先行感染である。

ジカ熱とGBSとの関連を示したこの報告については、対照の設定が不適切であるなどの批判はあるものの^{8,9)}、中南米・カリブ諸島の七つの地域・国（ブラジル・バイア州、コロンビア、ドミニカ共和国、エルサルバドル、ホンジュラス、スリナム、ベネズエラ）における疫学データの後ろ向き解析において、ジカ熱発生の増加時期と一致してGBS発症数が増加したことが確認された¹⁰⁾。つまり、ジカ熱とGBSとの疫学的な関連は非常に短期間のうちに確立されたといえる。

ジカ熱に関連したGBSの臨床像

ジカ熱に関連したGBSの臨床像に関する知見が少しずつ報告されている^{7,11)}。年齢は中央値40歳前後で男性に多く、大部分の症例で神経症状の数日前（中央値で6ないし7日）に発熱や紅斑、関節痛、非化膿性結膜炎などが出現したという病歴が聴取される。フランス領ポリネシアで発生した症例は、全身の筋力低下が主体で顔面麻痺や感覚障害をしばしば伴い、ピークまで急速に神経障害は進行するものの、全例が免疫グロブリン大量静注療法などの免疫治療を受け死亡例はなく、3ヵ月後までに57%の症例で自立歩行ができるまでに回復した⁷⁾。29%の症例で人工呼吸器管理を要していた。コロンビアからの報告でも、ジカ熱流行時に発症数の増加がみられたGBS68例（臨床亜型を含む）の特徴として、50%の症例では顔面神経麻痺を、31%の症例では自律神経障害を伴っていた。31%で人工呼吸器管理を要し、68%の症例で免疫グロブリン大量静注療法を主体とする治療が行われたが、3例（4%）が呼吸不全や敗

血症で死亡していた¹¹⁾。筋力低下が下肢から上肢に拡大する典型的なGBSがほとんどであるものの、6例（9%）ではGBSの臨床亜型と診断されており、内訳は4例がFisher症候群、1例が腱反射消失を伴う両側顔面麻痺、残り1例は「pure sensory syndrome」であった。また、両下肢のみに筋力低下・感覚障害・腱反射低下がみられた対麻痺型GBSの報告もある¹²⁾。

脳脊髄液所見としては、通常のGBSと同じく蛋白細胞解離が多くの症例で確認される。神経伝導検査では、フランス領ポリネシアからの報告では軸索型と報告されていたが⁷⁾、遠位潜時の延長が高度（発症一週以内に正中神経で中間値12.4msec）で、かつ発症4ヵ月後にもその延長が高度に持続（同7.1msec）しているなど軸索型GBSとしてはきわめて非定型的であり、軸索型と判断した根拠は不十分であった。一方、コロンビアでの報告では、信頼性のある診断基準を用いて約8割の症例が脱髄型と記載されており、提示されている電気生理データも脱髄型として典型的なものであった⁷⁾。後述するように、軸索型GBSで典型的に検出される抗ガングリオシド抗体（GM1やGD1aなどに対するIgG型抗体）はジカ熱関連GBSでは検出されない事実も踏まえ、ジカ熱関連GBSは脱髄型（acute inflammatory demyelinating neuropathy: AIDP）と考えられる¹³⁾。

以上から、ジカ熱に関連したGBSの典型像として、「顔面麻痺や呼吸不全を比較的きたしやすい、脱髄型のGBSである」と臨床医はイメージしておくことが現時点で適切と考える。さらに、先行感染症状として発熱や関節痛などの非特異的の症状だけでなく、ジカ熱に特徴的な所見（紅斑や結膜炎）の有無に関して聴取することが有用である。

ジカ熱に関連したGBSの病態機序

GBSの病態機序として、先行感染に伴い惹起された自己免疫が末梢神経を障害してGBS発症にいたる、いわゆる「post-infectious」の機序が一般に想定されている^{14,15)}。最も詳細に病態機序が明らかにされている*C. jejuni*腸炎後GBSでは、感染を契機に患者血中に抗ガングリオシド抗体の産生が誘導され、これが自己抗体として末梢神経障害を惹起すると考えられる。ジカ熱に関連したGBS症例においても、抗ガングリオシド抗体をはじめとする抗糖脂質抗体が31%（ELISA）ないし48%（マイクロアレイ）の症例で検出されている⁷⁾。しかし、病的意義が不明である抗アジアロGM1抗体がおもな検出抗体であり、さらに抗体力価も低いなど、病態機序に抗糖

脂質抗体の関与を支持する根拠は乏しいと判断される。

一般的なGBSの病態とは異なり、ジカ熱に関連したGBSは「post-infectious」ではなく「para-infectious」の疾患である可能性が示唆されている¹¹⁾。ジカ熱に関連したGBS例の約半数で、ジカ熱関連の先行感染症状が持続している最中、ないし感染症状消褪直後にGBSを発症していた。GBSでは通常、先行感染症状の消褪からGBS発症まで数日間の潜在期間がみられることが一般的であり、ジカ熱関連GBSが他のGBSとは異なる機序で生じていることを示唆している。さらに、ジカ熱関連GBS例で脳脊髄液からジカウイルスRNAが検出されており、神経系へジカウイルスが直接感染している可能性がある。

ジカ熱パンデミックに際して

軽症の熱性疾患と以前には捉えられていたジカ熱が、重度の神経疾患を引き起こすことが強く示唆され、対応が求められている。ジカ熱は中南米やカリブ海領域で流行が持続し、アジアや南太平洋地域への地理的拡大をみせている⁵⁾。わが国でのジカ熱の発症はまだ輸入症例に留まっているが(2016年9月26日現在)、2014年に国内で流行したデング熱と同様にジカ熱は蚊で媒介され、わが国での流行が危惧される。ジカ熱患者四千人のうち一人のGBS発症が予測され⁷⁾、これはGBSの原因感染症として頻度の最も高い*C. jejuni*腸炎と同じ程度のGBS発症頻度である。フランス領ポリネシアで生じたようなジカ熱のアウトブレイクが米国で発生した場合、三千例のジカ熱関連GBSが発生すると試算される¹⁶⁾。ジカ熱のパンデミックに備え、初療にあたる救急科医をはじめとする医療スタッフに対してGBSの教育を行う体制を確立することや、治療・療養に必要な医療資源(治療薬や病床、リハビリ施設など)の早急な整備が必要である。

E型肝炎とGBS

E型肝炎も、GBSとの関連で最近注目されている感染症である。E型肝炎はE型肝炎ウイルス(hepatitis E virus: HEV)の経口感染によって生じる急性肝炎であり、多くは無症状で自然治癒するが、まれに致死的となる。HEVの特徴としてさまざまな肝外障害をきたすことが知られ、なかでも急性膵炎や神経疾患(GBSや神経痛性筋萎縮症など)、血液疾患(G6PD欠損症に伴う溶血性貧血、血小板

減少症など)などの頻度が高い¹⁷⁾。

GBSでは原因不明の肝障害がGBS症例の約3割でみられ¹⁸⁾、その原因の一つとしてHEV感染が報告された¹⁹⁻²¹⁾。さらにオランダおよびバングラデシュでそれぞれ行われた2つの症例対照試験では、GBSにおけるIgM型HEV抗体の陽性率はそれぞれ10%強、5%であり、疾患対照(約2%)、健常対照(0.5%)と比較して有意に高頻度であった^{22, 23)}。一部のGBS症例では、血液や糞便からHEV RNAが検出された。後方視的な検討ながら、わが国ではGBSないしFisher症候群の4.8%の症例で²⁴⁾、ベルギーではGBS(各種臨床亜型を含む)の8%の症例でIgM型HEV抗体が陽性であった²⁵⁾。一方、GBSにおける主要な先行感染病原体であるサイトメガロウイルスやEpstein-Barrウイルスに対する抗体が、IgM型HEV抗体陽性GBS 6例中2例で検出されている²⁵⁾。つまり、E型肝炎後GBSが疑われる症例においても、他の先行感染を鑑別することが重要である。

E型肝炎後GBSの臨床像

オランダでの検討では、E型肝炎後GBSにおいて、先行感染症状としてインフルエンザ様症状ないし呼吸器症状が6割の症例でみられた一方で、4割の症状では先行感染症状はなかった²³⁾。神経所見は多彩で、年齢や性別、重症度、電気生理タイプ、6ヵ月後の転帰などでも特徴的な所見はみられていない^{23, 24)}。このように特徴的な臨床像がみられていない原因の一つとして、E型肝炎後GBSとされた症例のなかに他の感染症によって惹起されたGBSが含まれている可能性が想定される。

血中の抗糖脂質抗体は陰性である^{23, 25)}。意外にも血中のALT値は正常かごく軽度の上昇にとどまることが多く^{23, 25)}、逆にALT上昇を伴うGBS例のうちIgM型HEV抗体が陽性である症例はわずか2割弱である²⁵⁾。脳脊髄液では蛋白細胞解離がみられるのが典型的である²⁵⁾。

E型肝炎後GBSの病態機序

E型肝炎後GBSの病態機序は不明である。脳脊髄液中にウイルスRNAは検出されず、細胞数も正常であることから、末梢神経系へのウイルスの直接感染というより、「post-infectious」かつ免疫介在性機序が想定しやすいという意見もある²³⁾。抗糖脂質抗体が検出されないことが複数の研究で報告されていることから、抗ガングリオシド抗体が病態の中心と

なる*C. jejuni*腸炎後GBSとは異なる病態が関与すると考えられる。

文献

- 1) 古賀道明：ギラン・バレー症候群：臨床病型、*Brain Nerve* 67: 1313-1320, 2015.
- 2) Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al: The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 51: 1110-1115, 1998.
- 3) Mori M, Kuwabara S, Miyake M, et al: Haemophilus influenzae infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 123: 2171-2178, 2000.
- 4) 古賀道明：ギラン・バレー症候群と先行感染：日常診療でのエッセンス、*Brain Nerve* 67 : 871-880, 2015.
- 5) 国立感染症研究所：蚊媒介感染症の診療ガイドライン第3版、2016.
- 6) White MK, Wollebo HS, David Beckham J, et al: Zika virus: an emergent neuropathological agent. *Ann Neurol* 80: 479-489, 2016.
- 7) Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al: Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 387 : 1531-1539, 2016.
- 8) Avelino-Silva VI, Martin JN: Association between Guillain-Barré syndrome and Zika virus infection. *Lancet* 387 : 2599, 2016.
- 9) Bautista LE, Sethi AK: Association between Guillain-Barré syndrome and Zika virus infection. *Lancet* 387 : 2599-2600, 2016.
- 10) Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al: Zika virus and the Guillain-Barré syndrome : case series from seven countries. *N Engl J Med* 375 : 1598-1601, 2016.
- 11) Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al: Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 375: 1513-1523, 2016.
- 12) Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, et al: Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet* 387 : 1482, 2016.
- 13) Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S, et al : Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88 : 266-271, 2017.
- 14) Yuki N, Hartung HP : Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 366 : 2294-2304, 2012.
- 15) Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA : Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388 : 717-727, 2016.
- 16) Gold CA, Josephson SA : Anticipating the challenges of Zika virus and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurol* 73 : 905-906, 2016.
- 17) Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, et al : Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection : a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 4 : 1-15, 2016.
- 18) Oomes PG, van der Meché FG, Kleyweg RP : Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome : a prospective longitudinal study in 100 patients. *Dutch Guillain-Barré Study Group. Neurology* 46 : 96-100, 1996.
- 19) Kamani P, Baijal R, Amarapurkar D, et al : Guillain-Barre syndrome associated with acute hepatitis E. *Indian J Gastroenterol* 24 : 216, 2005.
- 20) Loly JP, Rikir E, Seivert M, et al : Guillain-Barré syndrome following hepatitis E. *World J Gastroenterol* 15 : 1645-1647, 2009.
- 21) Tse AC, Cheung RT, Ho SL, et al : Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis E infection. *J Clin Neurosci* 19 : 607-608, 2012.
- 22) Geurtsvankessel CH, Islam Z, Mohammad QD, et al : Hepatitis E and Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 57 : 1369-1370, 2013.
- 23) van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al : Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 82 : 491-497, 2014.
- 24) Fukae J, Tsugawa J, Ouma S, et al : Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes in patients with anti-hepatitis E virus antibody : a hospital-based survey in Japan. *Neurol Sci* 37 : 1849-1851, 2016.
- 25) Stevens O, Claeys KG, Poesen K, et al : Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurol* 74 : 26-33, 2017.

感染症と重症筋無力症

岩佐和夫

【要旨】重症筋無力症（MG）は、神経筋接合部のシナプス機能に関連する蛋白に対する自己抗体により、神経筋接合部の機能が障害され、易疲労性を特徴とする筋力低下をきたす疾患である。感染症とMGの関連について、これまでの知見をもとにウイルス感染が発症の引き金になる可能性について述べるとともに、MG患者の胸腺におけるEBウイルスの潜伏が、自己抗体産生維持にかかわる可能性についてまとめた。さらに、われわれの施設において、2012年にMG患者の抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体価が大きく上昇した現象に基づいて行った疫学調査より、感染症とMG患者の抗AChR抗体価の経時的変動との関連について明らかとなったことについて述べた。

Key Words : 重症筋無力症、抗アセチルコリン受容体抗体、インフルエンザ感染、マイコプラズマ感染

はじめに

重症筋無力症（MG）は、神経筋接合部のシナプス機能に関連する蛋白に対する自己抗体により、神経筋接合部の機能が障害され、易疲労性を特徴とする筋力低下をきたす疾患である。自己抗体のターゲットとなる蛋白はアセチルコリン受容体（AChR）、筋特異性受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）、低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質4（Lrp4）が知られている¹⁾。MGの病態と胸腺との関連については古くから知られており、若年女性では胸腺過形成、中年以降では胸腺腫の合併が多い。正常胸腺では、自己免疫反応の正の選択や負の選択が行われているが、MG胸腺内ではこれらの機能の破綻、サイトカインの異常発現や活性化、AChRの発現が疾患の発症に関連していると考えられている。しかし、MGの発症や増悪にかかわる環境因子については明らかになっていない²⁾。

胸腺における免疫寛容

胸腺は、獲得免疫システムの鍵となるT細胞の成熟、分化において重要な役割を担っている器官といわれている。免疫システムは、外部からの病原体な

どの異物に対し攻撃を行うが、自己組織に対しては攻撃を行わない免疫寛容が成り立っている。この免疫寛容において胸腺は重要な働きを行っている。つまり、胸腺皮質上皮細胞において正の選択（主要組織適合抗原複合体（MHC）と反応できないT細胞の排除）、および胸腺髄質上皮細胞において負の選択（胸腺に発現する自己抗原と反応するT細胞のアポトーシス誘導）が行われている。

重症筋無力症における胸腺異常

MGにおいて胸腺腫を合併することは、1901年のOppenheim H³⁾やLaquer L⁴⁾により報告されている。また、1936年にはLièvre JAら⁵⁾がMG剖検例を検討し、胸腺腫のみでなく胸腺過形成も多くのMG症例にみられることを報告している。また、胸腺腫の33%では、抗AChR抗体が陽性となることも報告されている。MGにおいては、このような胸腺異常により、AChRを認識する自己反応性T細胞の負の選択に破綻が生じ、自己抗体産生が誘導されていると推定されている。

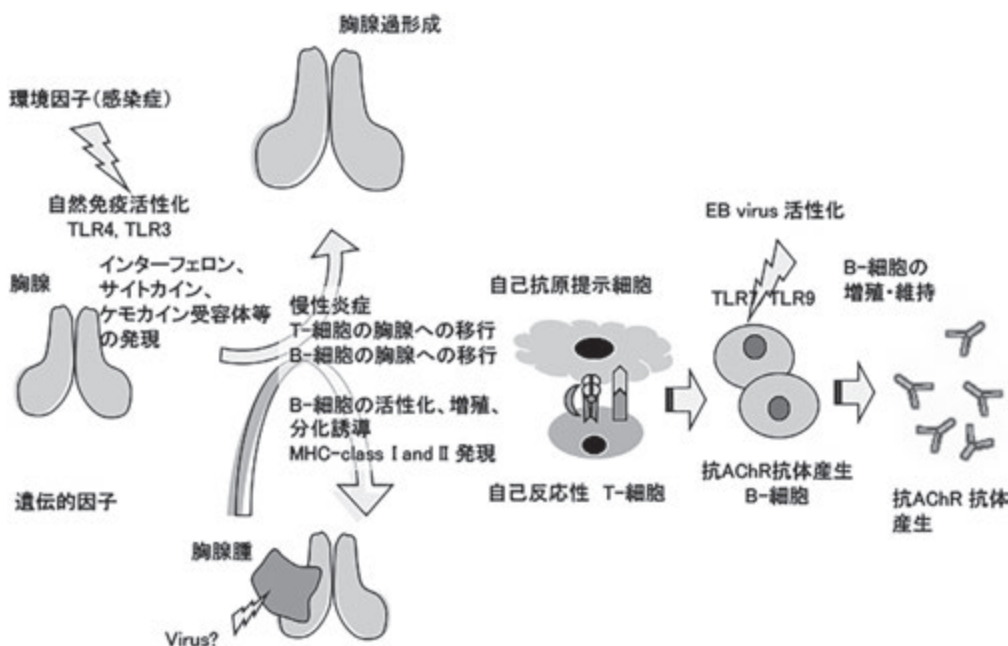


図1 MG胸腺における免疫寛容破綻にかかわる感染症（仮説）

なんらかの感染症により胸腺内の自然免疫系が活性化、種々のサイトカインやケモカインが活性化され慢性的な炎症状態となる。これに伴い、T細胞やB細胞が胸腺内に誘導され、かつ活性化される。この過程で負の選択を回避した自己反応性T細胞からB細胞に自己抗体産生の情報が伝達される。さらに、B細胞にEBウイルスが感染することによりB細胞の増殖や活性化が維持されるようになる

MGにおける免疫寛容破綻にかかわる感染症(図1)

MGの発症や増悪に関与するといわれている感染症は、Epstein Barr virus (EB virus)、Cytomegalo virus、Human foamy virus、Nile virus、Polio virus、HTLV-1などが報告されている⁶⁻⁸⁾。これらの感染症がどのようにしてMGの発症や増悪に関与しているかは不明な点が多く、明確な機序については結論がでない。

MG胸腺において、Toll-like receptor (TLR) 4やTLR3の過剰発現が認められることから、MG胸腺ではウイルス感染があり、慢性炎症反応を介して自己免疫反応が誘導されていると推定する報告がある⁸⁻¹⁰⁾。また、人工合成したdsRNA (Poy(I:C))にて胸腺上皮細胞を刺激することでAChRのαサブユニットの発現がみられることなど、ウイルスによる自然免疫の誘導がMGの発症の引き金になっている可能性があるとする報告もみられる¹¹⁾。つまり、MGにおいては、ウイルス感染により自然免疫系が刺激され、機序は不明であるがこの炎症が慢性化することにより、T細胞の機能や遊走にかかわるCXCR3、RANRESの発現亢進、B細胞の機能や遊走にかかわるCXC1L13、CCL21の発現亢進、さらにIL-10 やIFN-γの発現も亢進することで胸腺は過

形成状態となっている可能性がある^{8,9)}。これらの因子の発現亢進により、胸腺において負の選択を逃れた自己反応性T細胞が活性化し、また、胸腺における濾胞形成を促し自己抗体の産生が誘導されていくと推定される。

さらに、胸腺腫においては、I型Interferon (IFN)であるIFN-α2、IFN-α8、IFN-ω、IFN-βの発現亢進および抗IFN-I抗体の出現、TLR-3の発現亢進も確認されており、胸腺腫においてもウイルス感染が自己抗体産生誘導や維持にかかわる可能性が示されてきている。

MG胸腺過形成や胸腺腫において、EBウイルスDNAが有意に陽性になること、このような症例の胸腺ではTLR-7、TLR-9の発現が亢進していることから、自己抗体を産生するB細胞に対し、EBウイルスの慢性感染やその活性化がかかわることにより、B細胞における自己抗体産生機能が維持されていくとする報告がある^{12,13)}。

MGにおける自己抗体産生増強にかかわる感染症

当院の外来に通院中のMG患者において、血清抗AChR抗体価の経時変化について後方視的に調べた。抗AChR抗体価と病態との関連は、MG全体で

みると認められないが、個々の症例の抗体価の変動でみると病態と関連している。しかし、個々の症例の抗AChR抗体価の変動については、絶対値でもって統計学的な処理を行うことはできない。この問題を解決するため、個々の症例の抗体価の変動を相対化し、MG症例全体のダイナミックな変動を表すことができる補正抗AChR抗体価の計算法を考案し、当院に通院中のMG患者の抗体価の推移について検討した。

この補正抗AChR抗体価を用いた解析を行った結果、2012年の冬から春にかけて抗体価が上昇する現象があったことが捉えられ、抗体価の変動に影響を与えたMG患者の臨床病態について調べ報告した¹⁴⁾。このときの調査期間は1年と短かったため、抗体価の変動に影響を与えた環境因子については同定することができなかった。しかし、抗体価の変動に環境因子が関与している可能性を考え、当院に通院中のMG患者の抗体価の推移を2006年から2012年に延長し検討したところ、補正抗AChR抗体価が周期的に変化することを捉えることができた。この抗体価の時系列変化と感染症発生動向（石川県）の推移との関連を調べたところ以下の結果が得られた。(1)補正抗AChR抗体価の推移は、2007年、2010年、2012年の冬から春にかけて上昇するパターンが認められた。特に2012年は大きなピークを形成していた（**図2**）。(2)定点観測を行っている10種の感染症の発生動向と補正抗AChR抗体価の推移について交差時間差相関分析を行ったところ、マイコプラズマ感染およびインフルエンザ感染の発生動向との関連性が高いことが示された。(3)これらの感染症の発生動向と補正抗AChR抗体価の変動がより相関する患者背景について検討した結果、性別や胸腺腫、胸腺摘除の有無が有意に関連していた。

おわりに

これまでの報告や今回のわれわれの行った抗AChR抗体価の経時的変化を捉える疫学調査の結果に基づき、MGの発症や抗AChR抗体価の変動に影響を与える環境因子（感染症）が存在している可能性があることについて述べた。環境因子特に感染症とMG発症や症状の増悪との関連について結論を出すには直接的な感染症の証明が必要であり、今後MGと環境因子との関連についてはさらなる研究を行っていく必要がある。

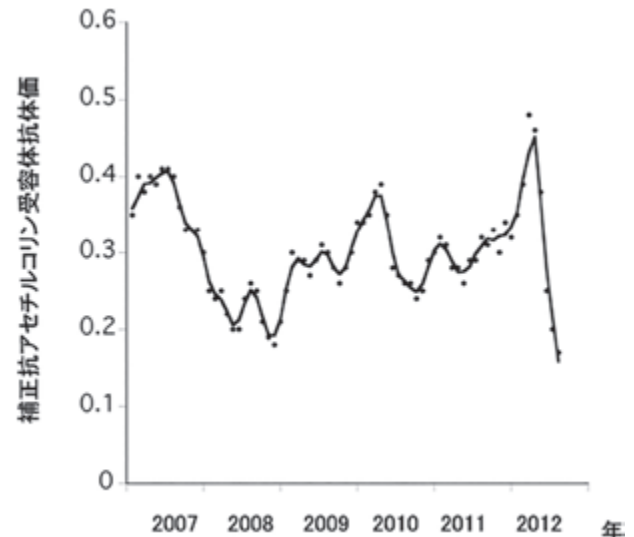


図2 補正抗アセチルコリン受容体抗体価の推移

抗アセチルコリン受容体抗体価を相対化し、当院に通院中のMG58例全体の抗体価の推移を表した。この経時的推移を観察すると2007年、2010年、2012年の冬から春にかけて多く上昇するパターンがみられ、2008年や2009年、2011年にも小さなピークがあることが認められた。

文献

- 1) Binks S, Vincent A, Palace J : Myasthenia gravis : a clinical-immunological update. J Neurol 263 (4) : 826-834, 2016.
- 2) Bach JF: The etiology of autoimmune diseases : the case of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1274 : 33-39, 2012.
- 3) Oppenheim H : Die myasthenische Paralyse (Bulbär-paralyse ohne anatomischen Befund). Karger, Berlin, pp 119-123, 1901.
- 4) Laquer L, Weigert C : Beiträge zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. 1. Über die Erb'sche Krankheit (Myasthenia gravis) (Laquer). 2. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia gravis) (Weigert). Neurol Zentralbl 20 : 594-601, 1901.
- 5) Lièvre JA : Peut-on tenter un traitement chirurgical de la myasthénie? Presse Med 44 : 991-992, 1936.
- 6) Leis A, Szatmary G, Ross MA, et al : West Nile virus infection and myasthenia gravis. Muscle nerve 49 : 26-29, 2014.
- 7) Cavalcante P, Barberis M, Cannone M, et al : Detection of poliovirus-infected macrophages in thymus of patients with myasthenia gravis. Neurology 74 : 1118-1126, 2010.

- 8) Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, et al : The thymus in myasthenia gravis : site of “Innate autoimmunity”? *Muscle Nerve* 44 : 467-484, 2011.
- 9) Berrih-Aknin S, Le Panse R : Myasthenia gravis : A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun* 52 : 90-100, 2014.
- 10) Robinet M, Maillard S, Cron MA, et al : Review on Toll-Like Receptor Activation in Myasthenia Gravis : Application to the Development of New Experimental Models. *Clinic Rev Allerg Immunol*. DOI 10.1007/s12016-016-8549-4
- 11) Cufi P, Dragin N, Weiss JM, et al : Implication of Double-Stranded RNA Signaling in the Etiology of Autoimmune Myasthenia Gravis. *Ann Neurol* 73 : 281-293, 2013.
- 12) Cavalcante P, Galbardia B, Franzi S, et al : Increased expression of Toll-like receptors 7 and 9 in myastheniagravis thymus characterized by active Epstein-Barr virus infection. *Immunobiology* 221 : 516-527, 2016.
- 13) Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, et al : Epstein-Barr Virus Persistence and Reactivation in Myasthenia Gravis Thymus. *Ann Neurol* 67 : 726-738, 2010.
- 14) Iwasa K, Yoshikawa H, Samuraki M, et al : Myasthenia gravis : predictive factors associated with the synchronized elevation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in Kanazawa, Japan. *J Neuroimmunol* 267 : 97-101, 2014.

熱性けいれん

石崎 義人

【要旨】 熱性けいれんは、日本人では7～11%が発症する最も頻度の高いけいれん性疾患である。家族集積性もあり、遺伝子座を含め遺伝的因子が多数報告されているが、単独で高い有病率を説明できるものではなく、基本的にはheterogenousな疾患単位である。報告されている遺伝的因子の多くはチャンネル遺伝子やサイトカイン関連遺伝子の一塩基多型で、その一部は人種をこえて再現性が報告されている。高体温でけいれんを誘発する幼若ラットモデルを用いた解析では、熱性けいれん発症との関連性が報告されているサイトカインや薬剤が、けいれん閾値温度を低下させることが報告されている。米国ではFEBSTAT studyとして熱性けいれん重積に関する前向き研究が実施され、急性期の知見が蓄積されている。重篤な後遺症を呈することも多い急性脳症、なかでも日本人で多いと報告されているけいれん重積型急性脳症の病態理解のためには、熱性けいれんの病態解明が必要である。

Key Words : 熱性けいれん、遺伝子多型、FEBSTAT study

定義

ヒトは幼児期にはけいれんを起こしやすく、胃腸炎罹患時にけいれんを起こしたり、息止め発作からけいれんにいたることが知られている。最も原因として多いのが熱性けいれんであるが、初めて疾患として定義されたのは1980年の国立衛生研究所(National Institute of Health : NIH)のconsensus conferenceで、「熱性けいれんは通常3ヵ月から5歳までの乳幼児期に起こる発熱に伴う発作で、頭蓋内感染症や明らかな発作の原因がみられず、無熱性の発作の既往がないもの」と記載された¹⁾。その後1993年に国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy : ILAE)が、「生後1ヵ月以後の小児に起こる中枢神経感染によらない発熱性疾患に伴う発作で、新生児発作やてんかん発作の既往のないもので、急性症候性発作をきたすほかの疾患・状態を満たさないもの」と定義した²⁾。アメリカ小児科学会は1996年に「生後6ヵ月から満5歳までの小児に起こる中枢神経感染によらない発熱に伴う発作」と定義し³⁾、日本では2015年に熱性けいれん診療ガイドラインが作成され、「おもに生後6か

ら60ヵ月までの乳幼児期に起こる、通常は38℃以上の発熱に伴う発作性疾患(けいれん性、非けいれん性を含む)で、髄膜炎などの中枢神経感染症、代謝異常、その他の明らかな発作の原因がみられないもので、てんかんの既往のあるものは除外される」と記載された⁴⁾。年齢の下限の目安については、生後6ヵ月未満がまれであり、この時期の有熱時発作については他疾患の鑑別が重要であることから6ヵ月とし、憤怒けいれんや良性乳児けいれんの既往のある児を含むために「てんかんの既往」とされた。

てんかんの発症や急性脳症との鑑別で臨床的に重要なのは『複雑型』熱性けいれん(約40%が該当)であるが、以下の3項目の一つ以上をもつもの

- 1) 焦点性発作(部分発作)の要素
- 2) 15分以上持続する発作
- 3) 一発熱機会内の、通常は24時間以内に複数回反復する発作

と定義されている。ただし、焦点性発作の要素に関しては、臨床像を詳細に検討したケースシリーズの報告では、10例中7例で恐怖感、眼球偏位、流涎などの海馬起源を示唆する症状を認めた、とあり注

表1 熱性けいれんの遺伝子座

	MIM#	遺伝子座	遺伝子	てんかん合併	参考文献
FEB1	121210	8q13-q21	n.d.	(+)	31
FEB2	602477	19p13.3	n.d.	(+)	32
FEB3A	604403	2q24.3	<i>SCN1A</i>	GEFS+, 2	33
FEB3B	613863	2q24.3	<i>SCN9A</i>	GEFS+, 7	34
FEB4	604352	5q14.3	<i>MASSI</i>	(+)	35
FEB5	609255	6q22-q24	n.d.	(-)	36
FEB6	609253	18p11.2	<i>IMPA2</i>	(+)	37
FEB7	611515	21q22	n.d.	(+)	38
FEB8	611277	5q34	<i>GABRG2</i>	GEFS+, 3	39
FEB9	611634	3p24.2-p23	n.d.	(+)	40
FEB10	612637	3q26	n.d.	(+)	41
FEB11	614418	8q13.2	<i>CPA6</i>	(+)	42

n.d.: not determined, SCN: sodium voltage-gated channel, MASSI: monogenic audiogenic seizure susceptibility 1, IMPA2: myo-inositol monophosphatase-2, GABRG2: gamma-aminobutyric acid receptor gamma-2, CPA6: carboxypeptidase A6

意を要する⁵⁾。

てんかんと関連性

熱性けいれんは基本的に予後良好な疾患であるが、保護者が感じるショックは大きく、発作は停止していても夜間救急車で来院する例も多い。頻度は少ないながらも熱時けいれんのなかには急性脳症が含まれることは事実であり、将来のてんかん発症についても保護者の心配が大きい。てんかんと関連は前述の複雑型の定義を満たさない単純型の場合には一般集団と変わらないとされているが、複雑型の病型に加えて、発症前の神経学的異常、てんかんの家族歴、短時間の発熱-発作間隔がてんかん発症のリスク因子として報告されている。

熱性けいれんと鑑別が必要なたんかんとしては、乳児重症ミオクロニーてんかんや熱性けいれんプラスという熱感受性の高いてんかん症候群において、無熱性けいれんに有熱時けいれんが先行することが知られている⁶⁾。てんかんの原因遺伝子が多く報告されるようになり、同じ遺伝子変異を有する同一家系内で、熱性けいれんだけの表現型を呈する例があることが分かってきた。

熱性けいれんの病態生理

1. 遺伝的素因についての検討

熱性けいれんでは家族歴が約30%で観察される。

両親ともに既往がある場合には40~80%が発症すると報告されている。遺伝形式は、多因子遺伝または浸透率の低い優性遺伝と考えられており、双胎研究により遺伝的因子の寄与は70%と報告されている⁷⁾。OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) には2016年現在、11の熱性けいれんの遺伝子座が報告されている(表1)。多くの家系では熱性けいれんとてんかんが混在しており、てんかんの原因遺伝子と共通している遺伝子座がある一方、FEB5では発作型が単純型であり、責任遺伝子の解析が待たれる。多因子遺伝の観点からは、2000年に熱性けいれんと関連の深い海馬硬化を伴う側頭葉てんかん患者において、患者対照研究でインターロイキン-1 β 遺伝子 (interleukin 1 beta: *IL1B*) のプロモーター領域にある一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を解析したところ、プロモーター活性の高い-511Tアレル頻度が患者群で有意に高いことが報告された⁸⁾ ことを契機に、熱性けいれん患者で同多型の患者対照研究が行われた(表2)。さらに別のサイトカインについても同様の解析が行われ、人種により相反する結果が報告されている。*IL1B* 遺伝子に関してはメタ解析も行われ、アジア系人種においては熱性けいれんと有意な関連があると報告された⁹⁾。乳児重症ミオクロニーてんかんに関連する遺伝子について電位依存性ナトリウムチャンネル α サブユニット1 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1: *SCN1A*) 遺伝子と、GABA受容体 γ 2サブユニット (gamma-aminobutyric

表2 熱性けいれんの患者対照研究

遺伝子名	FS群	健常対照群	国・地域	結果	参考文献
<i>IL1B</i>	35	400	Finland	positive	43
	51	83	Taiwan	negative	44
	99	126	Germany	negative	45
	73	152	Turkey	negative	46
	229	158	Japan	positive	47
	90	106	Turkey	positive	48
			Meta-analysis	positive	9
<i>IL4</i>	51	83	Taiwan	negative	49
<i>IL6</i>	249	225	Japan	negative	50
	104	143	Taiwan	negative	51
<i>IL8</i>	249	225	Japan	negative	50
	104	143	Taiwan	negative	51
<i>IL10</i>	249	225	Japan	positive	50
	104	143	Taiwan	negative	51
<i>SCN1A</i>	104	83	Taiwan	negative	52
	144	701	Austria	positive	53
	76	701	Ep4K	negative	54
	97	631	China	negative	55
	102	199	Switzerland	positive	56
	90	106	India	negative	57
		Meta-analysis	positive	10	
<i>GRBRG2</i>	55	106	Japan	negative	58
	80	283	Ireland	negative	59
	84	330	UK	negative	59
	100	120	Egypt	positive	60
			Meta-analysis	positive	11

acid type A receptor gamma2 subunit : *GABRG2*) 遺伝子について同様の解析が行われ、メタ解析の結果からは有意な関連があると報告された^{10, 11)}。これらの報告には患者数が熱性けいれんの頻度の割に少ないという問題点があったが、2014年には、探索コホート（熱性けいれん 1,999例、対照4,118例）および再現コホート（熱性けいれん 1,435例、対照 1,625例）を用いて615,786SNPを解析対象としたゲノムワイド関連解析が行われ、*ANO3*遺伝子 (rs114444506)、*IFI44L*遺伝子 (rs273259)、*SCN1A*遺伝子 (rs6432860) のそれぞれのSNPが熱性けいれんに発症に関連すると報告され、人種を変えての追試が待たれる¹²⁾。

2. 脳温の上昇についての検討

生理学の基本として、神経活動および伝導速度は温度の影響を受けることが知られている¹³⁾。マウスを用いた実験で海馬に留置した電極で記録されるニューロンの発火頻度が高体温では上昇することが報告され¹⁴⁾、幼若げっ歯類（ラットまたはマウス）温熱誘発けいれんモデルが熱性けいれんの病態解析に用いられている。前述のサイトカインに関しては、内因性発熱物質として知られているIL-1 β を前投与することで、けいれん閾値温度が低下し、IL-10の前投与では逆にけいれん閾値温度が上昇することが報告された^{15, 16)}。また熱性けいれんの持続時間やテオフィリン関連けいれんと関連したアデノシン受容体の阻害剤を用いた実験では、A1受容体、A2受容体ともに、その作用を阻害することでけいれん閾値

温度が低下することが報告された^{17,18)}。

3. 臨床サンプルを用いた検討

*IL1B*遺伝子プロモーターの多型が熱性けいれんに関連するという報告よりも以前から、熱性けいれん患者末梢血単核球をLPS (lipopolysaccharide) で刺激した際に、対照群よりも多くのIL-1 β を産生すること¹⁹⁾、また患者髄液ではIL-1 β が対照群よりも高値であることが報告されていた²⁰⁾。末梢血単核球を用いた解析ではLPSよりもウイルス感染に近いpolyIC (polyinosinic-polycytidylic acid) をリガンドとした際にもIL-1 β 産生が患者群で対照群よりも高いことが報告されている²¹⁾。熱性けいれんの多くはウイルス感染に伴う発熱で惹起されるが、患者対照研究の結果と関連付けると、遺伝的に規定されたIL-1 β の産生能の高さが熱性けいれん発症と関連していると考えられる。

4. 発達の観点からの検討

熱性けいれんは定義上発症時期が「生後6から60ヵ月」と規定されており、年齢の因子の影響が大きい。6歳以降にも有熱時けいれんを起こす症例は「熱性けいれんプラス」としててんかんとして扱われる。脳の成熟過程は「髄鞘化」と「シナプス刈り込み」に代表されるが熱性けいれんとの関連が検討されているのは後者である。生後間もない時期の脳では、過剰にシナプスが形成され、その密度は成人でみられるよりもずっと高い。生後の発達過程において、このうち必要な結合だけが強められ、不要な結合は除去（刈り込み）されて、成熟した機能的な神経回路が完成する。この過程には補体を介したミクログリアの関与が想定されており²²⁾、補体C3遺伝子プロモーター領域と熱性けいれん発症の関連が報告された²³⁾。

FEBSTAT study

1954年にMeyerが「遷延性の熱性けいれん（熱性けいれん重積）が海馬硬化の原因となる」という仮説を提唱して以降²⁴⁾、1990年代に後方視的には関連するという報告が複数報告された²⁵⁻²⁷⁾。また熱性けいれん重積患者の急性期MRIで海馬に異常信号を認めたことから、仮説を検証するための前方視的研究（The Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood : FEBSTAT study）が米国で計画され実施された²⁸⁾。研究の概要は2003年から2010年までの期間で、生後1ヵ月から5歳までの小児で熱性

けいれん重積（30分以上）をきたした199人（対照群として単純型熱性けいれん96人）を、エピソード後72時間以内に登録し、おもに画像所見について詳細な検討が行われ、得られた知見が順次報告されている。急性期の所見として、22人（9.7%）で海馬CA1領域にT2高信号が確認された。1ヵ月後の追跡調査が可能であった14人のうち10人（74.1%）で海馬の萎縮が観察され、12人（85.7%）では海馬体積の減少が確認された²⁹⁾。また病原体の解析としてはHHV-6およびHHV-7に関して行われ、血液が解析できた169例中58例（34.3%）で初感染または再活性化が確認できた³⁰⁾。側頭葉てんかんを発症するまでの期間は非常に長いため、今後も継続した追跡調査が行われる予定である。

まとめ

遺伝的因子を有する個体が、感受性の高い乳幼児期に発熱した場合に、けいれんを起こしうる。除外診断によって熱性けいれんと診断される症状は、環境因子、遺伝的因子に加えて、発達の影響も受け、複雑な過程を経て発症すると考えられる。熱性けいれん特に単純型は予後良好な疾患であるが、6歳を過ぎると起こしにくくなる機序など不明な点も多く、てんかんや急性脳症の病態解明のためにも、熱性けいれんのメカニズムが明らかにされる必要がある。

文献

- 1) Consensus statement : Febrile seizures : long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 66 : 1009-1012, 1980.
- 2) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy : Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 34 : 592-596, 1993.
- 3) Practice parameter : the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Pediatrics* 97 : 769-772; discussion 773-775, 1996.
- 4) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会 : 熱性けいれんの定義, in 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会 (ed) : 熱性けいれん診療ガイドライン 2015. 東京, 診断と治療社, 2015, pp 2-5.

- 5) Neville BG, Gindner D : Febrile seizures - semiology in humans and animal models : evidence of focality and heterogeneity. *Brain Dev* 32 : 33-36, 2010.
- 6) Catterall WA, Kalume F, Oakley JC : NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol* 588 : 1849-1859, 2010.
- 7) Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, et al : Genetic and environmental factors in febrile seizures : a Danish population-based twin study. *Epilepsy Res* 51 : 167-177, 2002.
- 8) Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, et al : Interleukin (IL) 1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 47 : 571-574, 2000.
- 9) Wu ZQ, Sun L, Sun YH, et al : Interleukin 1 beta -511 C/T gene polymorphism and susceptibility to febrile seizures : a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 39 : 5401-5407, 2012.
- 10) Tang L, Lu X, Tao Y, et al : SCN1A rs3812718 polymorphism and susceptibility to epilepsy with febrile seizures : a meta-analysis. *Gene* 533 : 26-31, 2014.
- 11) Haerian BS, Baum L, Kwan P, et al : Contribution of GABRG2 Polymorphisms to Risk of Epilepsy and Febrile Seizure : a Multicenter Cohort Study and Meta-analysis. *Mol Neurobiol* 53 : 5457-5467, 2016.
- 12) Feenstra B, Pasternak B, Geller F, et al : Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet* 46 : 1274-1282, 2014.
- 13) Hodgkin AL, Katz B : The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol* 109 : 240-249, 1949.
- 14) Shibasaki M, Durand S, Davis SL, et al : Endogenous nitric oxide attenuates neutrally mediated cutaneous vasoconstriction. *J Physiol* 585 : 627-634, 2007.
- 15) Fukuda M, Suzuki Y, Ishizaki Y, et al : Interleukin-1beta enhances susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Seizure* 18 : 211-214, 2009.
- 16) Dube C, Vezzani A, Behrens M, et al : Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 57 : 152-155, 2005.
- 17) Fukuda M, Suzuki Y, Hino H, et al : Adenosine A1 receptor blockage mediates theophylline-associated seizures. *Epilepsia* 51 : 483-487, 2010.
- 18) Fukuda M, Suzuki Y, Hino H, et al : Activation of central adenosine A (2A) receptors lowers the seizure threshold of hyperthermia-induced seizure in childhood rats. *Seizure* 20 : 156-159, 2011.
- 19) Helminen M, Vesikari T : Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 79 : 810-816, 1990.
- 20) Lahat E, Livne M, Barr J, et al : Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 17 : 34-36, 1997.
- 21) Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T, et al : Increased IL-1beta production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 35 : 102-106, 2006.
- 22) Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al : The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 131 : 1164-1178, 2007.
- 23) Jamali S, Salzmann A, Perroud N, et al : Functional variant in complement C3 gene promoter and genetic susceptibility to temporal lobe epilepsy and febrile seizures. *PLoS One* 5, 2010.
- 24) Meyer A, Falconer MA, Beck E : Pathological findings in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 17 : 276-285, 1954.
- 25) Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, et al : Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions : excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 34 : 878-883, 1993.
- 26) Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al : Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy : an MRI volumetric study. *Neurology* 43 : 1083-1087, 1993.
- 27) French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al : Characteristics of medial temporal lobe epilepsy : I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34 : 774-780, 1993.
- 28) Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al : MRI abnormalities following febrile status epilepticus

- in children : the FEBSTAT study. *Neurology* 79 : 871-877, 2012.
- 29) Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al : Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus : the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 75 : 178-185, 2014.
- 30) Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al : Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus : the FEBSTAT study. *Epilepsia* 53 : 1481-1488, 2012.
- 31) Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, et al : Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 33 : 308-312, 1996.
- 32) Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, et al : Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 7 : 63-67, 1998.
- 33) Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, et al : A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 65 : 1078-1085, 1999.
- 34) Peiffer A, Thompson J, Charlier C, et al : A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 46 : 671-678, 1999.
- 35) Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, et al : Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet* 9 : 87-91, 2000.
- 36) Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, et al : A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain* 125 : 2668-2680, 2002.
- 37) Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, et al : Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology* 63 : 1803-1807, 2004.
- 38) Hedera P, Ma S, Blair MA, et al : Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia* 47 : 1622-1628, 2006.
- 39) Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al : A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology* 67 : 687-690, 2006.
- 40) Nabbout R, Baulac S, Desguerre I, et al : New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology* 68 : 1374-1381, 2007.
- 41) Dai XH, Chen WW, Wang X, et al : A novel genetic locus for familial febrile seizures and epilepsy on chromosome 3q26.2-q26.33. *Hum Genet* 124 : 423-429, 2008.
- 42) Salzmann A, Guipponi M, Lyons PJ, et al : Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum Mutat* 33 : 124-135, 2012.
- 43) Virta M, Hurme M, Helminen M : Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 26 : 192-195, 2002.
- 44) Tsai FJ, Hsieh YY, Chang CC, et al : Polymorphisms for interleukin 1 beta exon 5 and interleukin 1 receptor antagonist in Taiwanese children with febrile convulsions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156 : 545-548, 2002.
- 45) Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, et al : Association analysis between the human interleukin 1beta (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci Lett* 334 : 68-70, 2002.
- 46) Haspolat S, Baysal Y, Duman O, et al : Interleukin-1alpha, interleukin-1beta, and interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. *J Child Neurol* 20 : 565-568, 2005.
- 47) Kira R, Torisu H, Takemoto M, et al : Genetic susceptibility to simple febrile seizures : interleukin-1beta promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett* 384 : 239-344, 2005.
- 48) Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, et al : Febrile seizures : interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatr Neurol* 40 : 113-116, 2009.
- 49) Tsai FJ, Chou IC, Hsieh YY, et al : Interleukin-4 intron 3 polymorphism is not related to susceptibility to febrile seizures. *Pediatr Neurol* 27 : 271-274, 2002.
- 50) Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, et al : Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures : genetic association and experimental animal studies. *Epilepsia* 50 : 761-767, 2009.
- 51) Chou IC, Lin WD, Wang CH, et al : Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures. *J*

- Clin Lab Anal 24 : 154-159, 2010.
- 52) Chou IC, Peng CT, Tsai FJ, et al : The lack of association between febrile convulsions and polymorphisms in SCN1A. *Epilepsy Res* 54 : 53-57, 2003.
- 53) Schlachter K, Gruber-Sedlmayr U, Stogmann E, et al : A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology* 72 : 974-978, 2009.
- 54) Petrovski S, Scheffer IE, Sisodiya SM, et al : Lack of replication of association between scn1a SNP and febrile seizures. *Neurology* 73 : 1928-1930, 2009.
- 55) Zhang C, Wong V, Ng PW, et al : Failure to detect association between polymorphisms of the sodium channel gene SCN1A and febrile seizures in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsia* 51 : 1878-1881, 2010.
- 56) Le Gal F, Salzmann A, Crespel A, et al : Replication of association between a SCN1A splice variant and febrile seizures. *Epilepsia* 52 : e135-138, 2011.
- 57) Balan S, Vellichirammal NN, Banerjee M, et al : Failure to find association between febrile seizures and SCN1A rs3812718 polymorphism in south Indian patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 101 : 288-292, 2012.
- 58) Nakayama J, Hamano K, Noguchi E, et al : Failure to find causal mutations in the GABA(A)-receptor gamma2 subunit (GABRG2) gene in Japanese febrile seizure patients. *Neurosci Lett* 343 : 117-120, 2003.
- 59) Kinirons P, Cavalleri GL, Shahwan A, et al : Examining the role of common genetic variation in the gamma2 subunit of the GABA (A) receptor in epilepsy using tagging SNPs. *Epilepsy Res* 70 : 229-238, 2006.
- 60) Salam SM, Rahman HM, Karam RA : GABRG2 gene polymorphisms in Egyptian children with simple febrile seizures. *Indian J Pediatr* 79 : 1514-1516, 2012.

けいれん重積型（二相性）急性脳症の病因・病態

齋藤真木子、水口 雅

Key Words : けいれん重積型（二相性）急性脳症、興奮毒性、疾患感受性遺伝子

緒言

急性脳症は、インフルエンザ、突発性発疹などのありふれた感染症の重篤な中枢神経系合併症で、臨床的には有熱時のけいれんと意識障害、病理学的には広範囲の脳浮腫を主徴とする。急性脳症は代謝異常を主病態とする症候群（古典的Reye症候群など）、サイトカインストームを主病態とする症候群（急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy、以下ANE）など）、興奮毒性を主病態とする症候群（けいれん重積型急性脳症ないし二相性急性脳症（acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion、以下AESD）など）に分類される。3つの病態、すなわち代謝異常、サイトカインストームと興奮毒性は互いに関連している（図1）。AESD病態解明の研究は病態の流れに即したよりよい治療手段、あるいは早期診断のためのバイオマーカーをもたらす可能性が高い。

典型的AESDは、先行感染による発熱時のけいれん重積で発症し、その後の意識障害がいったん軽快するが、数日後に部分発作を主体としたけいれんが群発するという二相性の臨床経過を特徴とする。第二相のけいれん群発時に撮像された頭部MRIでは皮質下白質の異常信号（bright tree appearance）を呈する¹⁾。初期の熱性けいれんをもたらす発熱の原因はヒトヘルペスウイルス6型（human herpesvirus-6、以下HHV6）、インフルエンザなどのウイルス感染が多い。発症前にテオフィリンの投与を受けている症例が含まれる。HHV6は大多数の小児が乳幼児期に罹患し、インフルエンザも毎年多数の患者が発生するが、なぜ少数の小児にだけ

AESDが発症するか、すなわちどのような宿主要因があるのかを明らかにすることが必要である。AESDが日本をはじめ東アジアに発症に限られることから、宿主要因として遺伝的素因の関与があると推定される。

AESDは多因子疾患である。単独の原因遺伝子が決定的な役割を果たす単一遺伝子疾患と異なり、AESDの遺伝的素因は複数あり、それらと環境要因

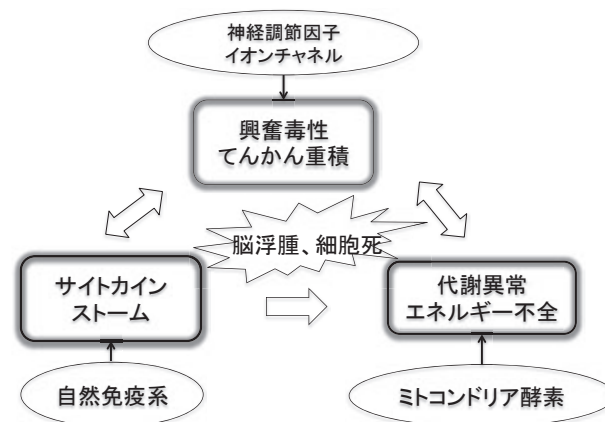


図1 急性脳症で推定される病態

脳浮腫や神経細胞死は、興奮毒性、サイトカインストーム、およびエネルギー不全からもたらされると想定すると、その背景には神経細胞の活動電位を調節するさまざまなイオンチャネル、神経伝達および神経調節因子の受容体があると考えられる。サイトカインストームには自然免疫系にかかわる諸因子、エネルギー不全にはミトコンドリア酵素が関与している。これらの3つの要素のうち、AESDでは興奮毒性が主体と考えられるが、急性壊死性脳症の病態であるサイトカインストームやライ症候群のようなミトコンドリア機能障害と相互に関連があると思われる。

の相互作用が発症をもたらす。一般的に多因子疾患では、各因子の寄与率は同じではなく、それらの相互作用は複雑である。AESDにおいても各因子は個々の症例ごとに異なり、多様な遺伝・環境要因が積み重なって閾値をこえた場合に発症すると考えられる(図2)。私たちは感受性遺伝子探索に際し、AESDの発症頻度が低いことや同胞発症などの家族性がないことを考慮にいれ、あらかじめ設定した候補遺伝子に対する症例-対照関連分析法を選択した。推測される病態に基づいてどのような分子が感受性遺伝子の候補となるかを以下に述べる。

AESDの病態と感受性遺伝子候補

AESDでは、

- (1) 他臓器の炎症(粘膜)→
- (2) 自然免疫系の賦活(マクロファージ、リンパ球)→
- (3) 免疫・脳のコミュニケーション(脳血管内皮)→
- (4) 脳の「炎症」(ミクログリア、アストロサイト)→
- (5) 神経の興奮性亢進(神経細胞)

という病態の流れが想定される。

この流れには自然免疫系の各分子、脳血管内皮細胞の機能を調節する分子、神経伝達物質・神経調節因子の放出にかかわる分子および各細胞上にあるそれらの受容体、イオンチャネルなどさまざまな因子が含まれる。

1. 自然免疫系

サイトカインは末梢自然免疫系(マクロファージ、リンパ球)および中枢神経系(ミクログリア)の双方で産生される。サイトカインのうち炎症促進性に働くインターロイキン 1β (*IL1\beta*)は神経細胞にあるIL-1受容体と結合する。*IL1\beta*のシグナル伝達がけいれんを引き起こすメカニズムについて、VezzaniらはIL-1受容体ファミリーの細胞内アダプターであるmyeloid differentiation factor 88(MYD88)を介するN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体やイオンチャネルの変化が神経細胞の興奮性を亢進させると述べている²⁻⁴⁾。ミクログリアからの*IL1\beta*の放出は発熱、けいれん、出血などの侵襲で亢進するので、AESDでは初期のけいれんによりさらなる*IL1\beta*放出が起こり、神経過興奮がもたらされる可能性が考えられる。また、*IL1\beta*遺伝子(*IL1B*)プロモーター領域の一塩基多型と熱性けいれんとの関連が報告されていること⁵⁾、急性脳症患者髄液中でのIL6の上昇が報告されていることも^{6,7)}、サイトカイン関連遺伝子をAESDの遺伝的素因の候補とする

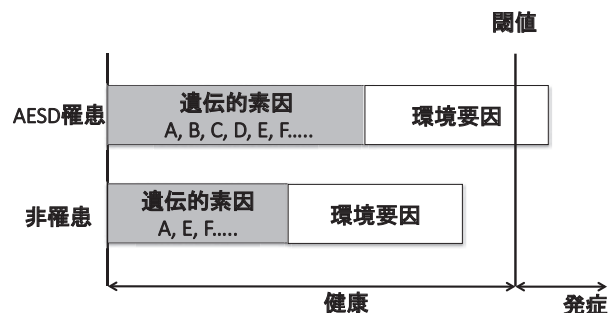


図2 AESDは多因子疾患である

AESDの遺伝的素因は単独で発症の原因となる原因遺伝子と異なり、複数の因子が含まれる。さらに感染暴露や薬剤内服のような環境要因が積み重なって閾値をこえた場合に発症すると考えられる。

根拠となる。

Toll様受容体(Toll-like receptors、以下TLR)は免疫応答における非自己の認識で重要な役割を果たす。サブクラスごとに特定の病原体関連分子パターンを認識し、下流のシグナル伝達により、炎症性サイトカインやI型インターフェロンの産出を誘導する。TLR各サブクラスの遺伝子多型はさまざまな自己免疫・炎症性疾患と関連することが知られている。急性脳症とTLR遺伝子の変異・多型に関してToll様受容体3(*TLR3*)のまれなミスセンス変異(F303S)が日本人インフルエンザ脳症の1患者で確認されたという報告がある⁸⁾。病原体関連分子ではないが、核内タンパクのhigh mobility group box1(HMGB1)は中枢神経系Toll様受容体4(Toll-like receptor 4、以下*TLR4*)によって認識される。実験動物において薬剤に誘発されたけいれん時にHMGB1はニューロンやアストロサイトで産生され細胞外に放出される。放出されたHMGB1は*IL1\beta*シグナル伝達と同様にNMDA受容体を介して神経細胞の興奮性を亢進させることが報告されている⁹⁾。したがってTLRシグナル関連分子の遺伝子多型も素因候補としてあげられる。

2. 免疫・脳のコミュニケーション(脳血管内皮)

全身性免疫反応と中枢神経のインターフェースとなる血液脳関門の血管内皮細胞では循環するサイトカイン、リポ多糖体(lipopolysaccharide)の刺激によってEphrin/Ephrin受容体発現が増加して炎症促進分子発現調節、内皮細胞バリアー機能障害、T-cellの接着障害、塞血栓形成に関与している¹⁰⁾。全身性エリテマトーデス(SLE)に合併した急性脳症で血管内皮細胞の接着装置-Ephrin受容体のサブクラスEphrin B2受容体の抗体が検出されてい

る¹¹⁾。AESDにおいてもEphrin受容体機能に影響するような疾患感受性遺伝子多型があれば、感染症に引き続いて起こる免疫・脳のコミュニケーションに影響を及ぼす可能性がある。

Sphingosine-1-phosphate (S1P) は細胞膜のスフィンゴ脂質由来のメディエーターであり、免疫系・神経系の多数のシグナル伝達にかかわる。S1P受容体は中枢神経系では血液脳関門の毛細血管内皮、神経細胞、アストロサイト、ミクログリア、およびオリゴデンドログリアに発現している。多発性硬化症治療に用いられるfingolimodはS1P受容体調節剤で、脳血管関門保護、興奮毒性による神経細胞死の抑制、ミクログリア活性化阻止、アストログリアによる炎症性サイトカイン産生防止作用がある¹²⁾。S1P-1、3受容体遺伝子プロモーター領域の多型との疾患関連性が敗血症 - acute respiratory distress syndrome (ARDS) において報告されており¹³⁾、AESDにおいてもこれらの多型が疾患感受性を示す可能性がある。

3. 神経調節因子

アデノシンは神経調節因子のひとつで天然の抗けいれん性分子として知られてきた。テオフィリンは非選択的なアデノシン受容体拮抗剤である。私たちは16例(6ヵ月~4歳、男女比10:6)のテオフィリン関連急性脳症について病型を検討した¹⁴⁾。初期のけいれんはきわめて重症でバルビツール投薬が必要な症例を除くと大部分が二相性のけいれんがありAESDの経過を示した。血中テオフィリン濃度は治療域であり、1例死亡、12例に重度の後遺症があった。このようにテオフィリンはAESDの発症や重症化のリスクファクターと考えられるため、私たちはアデノシン受容体に注目した。アデノシンの受容体は4種類あり、おのおのGタンパク結合型でアデニレートサイクラゼを抑制性、または促進性に働く。A1受容体は抑制型で抗けいれん作用はこの受容体の機能である。これに対し、A2a受容体は促進型でA1受容体と拮抗する。中枢神経系の各受容体の分布は部位により異なり、皮質ではA1が優位であるが、A2aも存在する。この2種類の受容体が神経細胞の興奮性を調整する可能性が考えられる。

4. イオンチャンネル

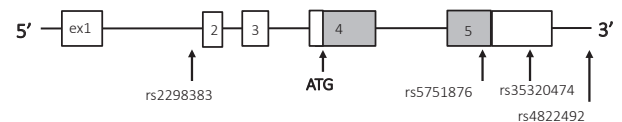
イオンチャンネルは神経細胞の活動電位を調節しており、いろいろなてんかんの原因となる遺伝子変異が報告されている。そのなかで電位依存性ナトリウムチャンネル(voltage-dependent sodium channel、

Nav1.1)をコードする遺伝子(SCN1A)の変異はこれまでに多数報告されており、それらの表現型はgenetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+)からDravet症候群まで幅広い。Escaygらは変異による機能障害の程度によって、あるいは共存する他の因子によって多様な臨床重症度を呈すると示唆している¹⁵⁾。AESDにおいては、Dravet症候群の原因となるほど影響の強い変異ではなく、中程度ないし軽度の影響のあるSCN1A変異・多型がリスクファクターとなるのではないかと推測される。SCN1A以外にSCN2Aや他の遺伝性てんかん症候群の原因となるようなカリウム、カルシウムチャンネル遺伝子群の変異や多型がAESDの遺伝的素因となる可能性も考えられる。

AESD疾患感受性遺伝子多型と機能 これまでに私たちが解析した 感受性遺伝子多型について述べる

1. アデノシン受容体A2a (ADORA2A)

ADORA2Aのコーディング領域に点変異は認めなかった。図3に示す4つのSNPの遺伝子型を解析した。これらのSNPは解析したAESD85例、正常日本人対照100例で完全連鎖していた。その結果、4つのSNPで構成されるハプロタイプは2種類のみとなる。AESDではハプロタイプAの頻度が有意に高いことが分かった。ハプロタイプBに対するオッズ比は1.70 (95%CI, 1.17-2.45; p=0.005)。2つのハプロタイプで構成されるディプロタイプはAA、AB、BBの3種類があり、AESDではAAの頻度が有意に高かった。ディプロタイプAAとアデノシン受容体A2a機能の関連を検討したところ、脳でADORA2AのmRNAの発現が有意に高いこと、リンパ芽球でA2a



ハプロタイプ	アリル			
	rs2298383	rs5751876	rs35320474	rs4822492
A	C	T	欠失	C
B	T	C	T	G

図3 ADORA2Aの構造と4つのSNPで構成されるハプロタイプ

ADORA2Aのコーディング領域は網掛け部分で示されている。4つのSNPは日本人AESD患者、正常対照で完全連鎖しており、この結果、構成されるハプロタイプはAおよびBの2種類のみとなる。

タンパク発現が高く、アデノシン刺激によるcAMP蓄積が多いことが判明した¹⁶⁾。アデノシンA2a受容体はGsタンパクを介してアデニレートサイクラーゼを活性化させcAMPが増加する。cAMPはプロテインキナーゼAを介して、カルシウムイオンを流入させ、グルタミン酸放出を促しけいれん促進性に働くと考えられる。すなわちAESDではA2a受容体発現が高いことが、逆の作用をもつA1受容体とのバランスを崩して興奮毒性を引き起こす一因であると考えられた。

2. *SCN1A/2A*

私たちは92例のAESD症例中5例(5.4%)に*SCN1A/2A*ミスセンス変異を検出した¹⁷⁾。これらの症例は、AESDの発症の前後にわたる臨床経過において、Dravet症候群の臨床像を呈さなかった。*SCN1A*のミスセンス変異R1575Cが1例に認められたが、同じ変異がAESDとは異なる病型の急性脳症・脳炎ですでに報告されており¹⁸⁻²⁰⁾、gain of function²⁰⁾であることが明らかにされている。しかし、この変異はDravet症候群を起こしたり、また単独でAESDや他の急性脳症・脳炎に関与したりするのでなく、他の各因子が加わることにより発症するリスクファクターと考えられる。R1575C頻度は人種によって差があり、東アジアの頻度(マイナーアレル頻度0.000816)は他人種(同8.814×10⁻⁵)の10倍程度高い(Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA (URL: <http://exac.broadinstitute.org>) accessed on June 29, 2015.)。同様に*SCN2A*のミスセンス変異F328Vは東アジアのみで検出される(同0.00106)。*SCN1A/2A*の東アジア特有の変異・多型の関与は、ASED罹病率の人種差を考えるうえで興味深い。

3. 熱感受性*CPT2*多型

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(*CPT2*)の352番目のアミノ酸がフェニルアラニンからシステインに置換するSNPによる熱感受性が注目されている。温度が37℃から41℃に上昇するとシステイン型は酵素活性がフェニルアラニン型の25%に低下することがChenらの先行研究で報告されている²¹⁾。私たちのAESD患者における検討では、システイン型の頻度が対照群とくらべて有意に高かった²²⁾。すなわち発熱時に脂肪酸分解によるエネルギーを利用しがたいことがAESDの素因のひとつと考えられた。**図1**に示した3つの病態のうち、エネルギー代謝不全がAESDの病態の流れである免疫・

神経の両者に関連して病態にかかわることが示唆された。

結言

AESDの病態から候補遺伝子を設定して疾患感受性を検出する方法により、上述の因子を見出した。AESDでは興奮毒性に関連する神経調節因子受容体やイオンチャネルおよびエネルギー代謝の各遺伝的素因がリスクファクターである。日本・東アジア特有の遺伝子多型・変異(*CPT2*, *SCN1A/2A*)があり、人種によるASED発症頻度の違いを説明しうる。いまだ解明されていない因子について、今後血管内皮とサイトカインシグナルの関連遺伝子、ナトリウムチャネル以外のイオンチャネルの遺伝子変異、多型など解析の範囲を広げて行く必要がある。個々の遺伝的素因の検索と同時に、因子間の相互作用の検討を行って、治療や診断のターゲットとなる分子の同定に努めたい。

謝辞

研究にご協力いただいた患者さん、ご家族および主治医の先生方に深謝いたします。

文献

- 1) Takanashi J: Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 31:521-528, 2009.
- 2) Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, et al: Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol* 244:11-21, 2013.
- 3) Vezzani A, Balosso S, Ravizza T: The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 22:797-803, 2008.
- 4) Vezzani A, Maroso M, Balosso S, et al: IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun* 25:1281-1289, 2011.
- 5) Wu ZQ, Sun L, Sun YH, et al: Interleukin 1 beta -511 C/T gene polymorphism and susceptibility to febrile seizures: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 39:5401-5407, 2012.
- 6) 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.
- 7) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al: Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 30:47-52, 2008.
 - 8) Hidaka F, Matsuo S, Muta T, et al: A missense mutation of the Toll-like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy. *Clin Immunol* 119:188-194, 2006.
 - 9) Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al: Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 16:413-419, 2010.
 - 10) Funk SD, Orr AW: Ephs and ephrins resurface in inflammation, immunity, and atherosclerosis. *Pharmacol Res* 67:42-52, 2013.
 - 11) Shirai T, Fujii H, Ono M, et al: A novel autoantibody against ephrin type B receptor 2 in acute necrotizing encephalopathy. *J Neuroinflammation* 10:128, 2013.
 - 12) O'Sullivan S, Dev KK: Sphingosine-1-phosphate receptor therapies: Advances in clinical trials for CNS-related diseases. *Neuropharmacology* 113:597-607, 2016.
 - 13) Sun X, Ma SF, Wade MS, et al: Functional promoter variants in sphingosine 1-phosphate receptor 3 associate with susceptibility to sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305:L467-477, 2013.
 - 14) Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, et al: Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain Dev* 37:463-470, 2015.
 - 15) Escayg A, Goldin AL: Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 51:1650-1658, 2010.
 - 16) Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, et al: ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 80:1571-1576, 2013.
 - 17) Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, et al: Missense mutations in sodium channel SCN1A and SCN2A predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Res* 117:1-6, 2015.
 - 18) Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, et al: Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood. *Epilepsy Res* 91:143-152, 2010.
 - 19) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, et al: Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 53:558-564, 2012.
 - 20) Ohmori I, Ouchida M, Kobayashi K, et al: Rasmussen encephalitis associated with SCN 1 A mutation. *Epilepsia* 49:521-526, 2008.
 - 21) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al: Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Lett* 579:2040-2044, 2005.
 - 22) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J, et al: Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 33:512-517, 2011.

シンポジウム4「非ヘルペス辺縁系脳炎の分子病態解明と治療法開発」

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態

高橋幸利^{1,2,3}、西村成子¹、高尾恵美子¹、笠井理沙¹、榎田かおる¹

【要旨】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、NMDA型GluRに対する抗体が病態に大きな役割を担っている。この抗体は、神経細胞表面のNMDA型GluRを架橋することによりinternalizationさせ、NMDA型GluR拮抗作用をもたらし、辺縁系症状発症に関連している。われわれは家兎をGluN2BのN末ペプチドで免疫し抗体を作成、マウス海馬に投与し、GluN2B-NT2末抗体が興奮性行動や記憶の低下をもたらす可能性があることを見出した。一方、GluN1のN末ペプチドで免疫して得られた抗体は、恐怖/不安、長期記憶の低下、社会的交流意欲の低下をもたらした。

Key Words : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、自己免疫介在性脳炎、NMDA型グルタミン酸受容体抗体

はじめに

辺縁系は海馬・扁桃体などからなる発生的には古い脳構造で、記憶や情動を担っている。辺縁系に首座を置く脳炎が起こると、辺縁系症状と呼ばれる記憶や情動に関連する特徴的な症状が起こる¹⁻³ (図1)。辺縁系脳炎にはさまざまな病態があることが分かってきているが、歴史的には亜急性の経過をとる傍腫瘍性の辺縁系脳炎 (Paraneoplastic limbic encephalitis, PLE) の報告が当初は主体であった。PLEは記憶力障害、認知機能障害、精神症状、痙攣などを特徴とし、肺癌 (50%)、睾丸癌 (20%)、乳癌 (8%) などが多い⁴。非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎では、成人期の原因ウイルスの判明している脳炎では単純ヘルペスウイルス (HSV) 脳炎が最も多いので⁵、HSV脳炎かどうかの診断がまず髄液PCRにより行われる。そのような診断手順のなかで、髄液HSV-PCR陰性の脳炎について、1994年に楠原らは「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE)」として報告した⁶。

2001年に電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel) に対する抗体 (VGKC抗体) が、傍腫瘍性のみならず非傍腫瘍性辺縁系脳炎でも検出され、細胞表面タンパクを抗原とする自

己抗体の研究が始まった³。われわれは、NMDA型GluRのサブユニットのひとつであるGluN2B (GluRε2, NR2B) 全長蛋白を抗原とする抗体の、イムノブロット法による検出系を確立し⁷、2001年に腫瘍を合併しない急性脳炎症例のなかに髄液GluN2B抗体を有する症例が存在することを見出し、日本小児科学会分野別シンポジウムで報告した⁸。そのなかの1例は、IgA欠損症を有する症例で言動の異常から始まったNHALEの症例であった。2006年、われわれは精神症状などで始まる辺縁系脳炎などの限局性脳炎では発病初期から回復期にIgM型GluN2B抗体が陽性になるのに対し、意識障害で始まる広汎性脳炎では慢性期にIgM型GluN2B抗体が陽性になることを報告、脳炎後に2次的にGluN2B抗体ができる病態の存在を明らかにし、後遺症との関連を推測した⁹。

2007年、卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎 (NHALE-OT) においてcell-based assayによるNMDA型GluR複合体 (GluN1+GluN2AまたはGluN2B) の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体 (NMDAR抗体) が報告され¹⁰、NMDA型GluRに対する抗体と急性脳炎との関係が大きく注目されることとなった。

1 : 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター (〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886)

2 : 岐阜大学医学部小児病態学

3 : 静岡県立大学薬学部

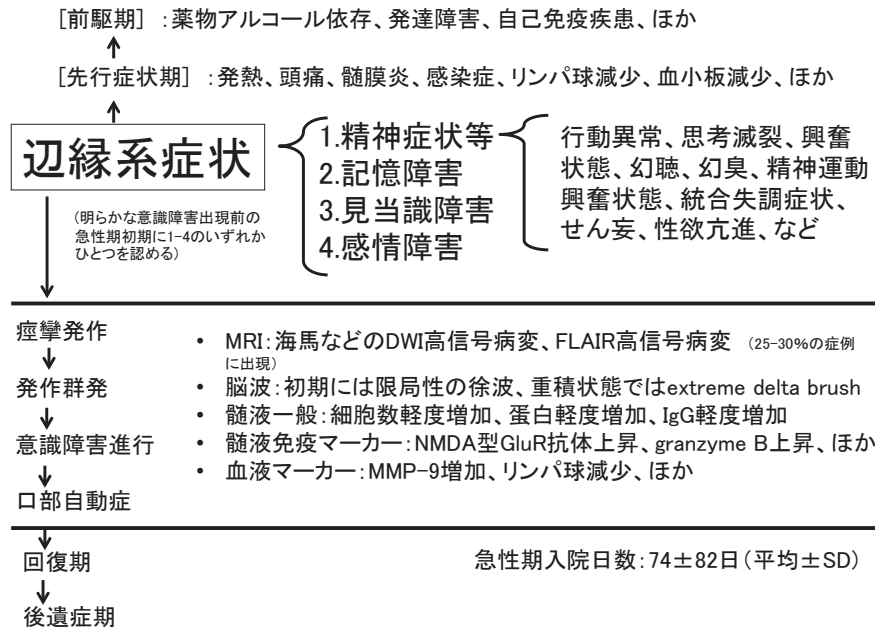


図1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床経過と診断

高橋幸利、ほか：自己免疫性脳炎、編集：辻省次、吉良潤一、アクチュアル脳・神経疾患の臨床、免疫性神経疾患 病態と治療のすべて、中山書店、pp270-279、2016年より改変。DWI、diffusion weighted image；FLAIR、fluid attenuated IR；NMDA型GluR、N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor；MMP9、Matrix metalloproteinase 9。

NMDA型GluR抗体

NHALEでは、髄液中のNMDA型GluRに対する抗体(ELISA)は、GluN2BのN末(GluN2B-NT2)に対する抗体、GluN1のN末(GluN1-NT)に対する抗体ともに高値をとり、経過とともに低下する(図2A、B)¹¹⁾。脳炎発病後7日位以内の検体では、GluN2B-NT2抗体は62%、GluN1-NT抗体は57%が平均+2SD以上を示し、NHALEのなかにはGluN2B、GluN1抗体以外の免疫機序が関与しているものも含まれることを示唆する。当院のcell-based assay(CBA)で測定したNMDA型GluR複合体に対する抗体(NMDAR抗体)¹²⁾は、ELISA法によるGluN2B-NT2抗体、GluN1-NT抗体よりも遅れて陽性化する(図2C、D)。CBAとELISAでは、NMDA型GluRエピトープに対する親和性が異なるIgGをそれぞれ検出しているものと思われ、CBAのほうが経過のなかでより親和性の強くなった抗体をみているものと思われる。CBAによるNMDA型GluR複合体に対する抗体は、抗NMDA受容体脳炎に特異的なマーカーとされてきたが、最近では種々の神経疾患、正常血清にも検出されるので、臨床的な特徴が診断には不可欠である³⁾。われわれも、ELISAで血清GluN2B-NT2抗体などが健康若年成人女性で高値になる自然経過を報告している¹³⁾。

NMDA型GluRに対する抗体ができる過程

1. 前駆期

NHALE 100例の既往歴を調査すると、脳炎発病の数年前(前駆期と呼ぶ)から、うつ症状(6例)、薬物等依存(5例)、発達障害(5例)等が見い出され、前駆期からすでに18例でなんらかの中樞神経症状が始まっている可能性が示唆され、NHALEでは前駆期からNMDA型GluR抗体が存在し、軽度の中樞神経系症状を発現している可能性を考えている(図3)³⁾。視神経脊髄炎(NMO)では発症の10年前からAQP4抗体が認められた症例が東北大学より報告されており、抗体が血清中に存在する前駆期がかなり長いことが分かっている¹⁴⁾。

これまでの研究で、NMDA型GluR抗体のエピトープはGluRの細胞外ドメインから細胞内ドメインまで幅広いことが分かっており、NMDA型GluR抗体は感染交差免疫ではなくNMDA型GluR自身が抗原となって産生されていると推測している。末梢血T細胞、血小板などにNMDA型GluRが発現し、PHA刺激で発現増加することが知られており¹⁵⁾、感染によるリンパ球の活性化→リンパ球におけるNMDA型GluR発現増加→感染収束後のリンパ球アポトーシス→NMDA型GluR断片化→NMDA型GluR抗体産生が起こっているという仮説を、われわれは

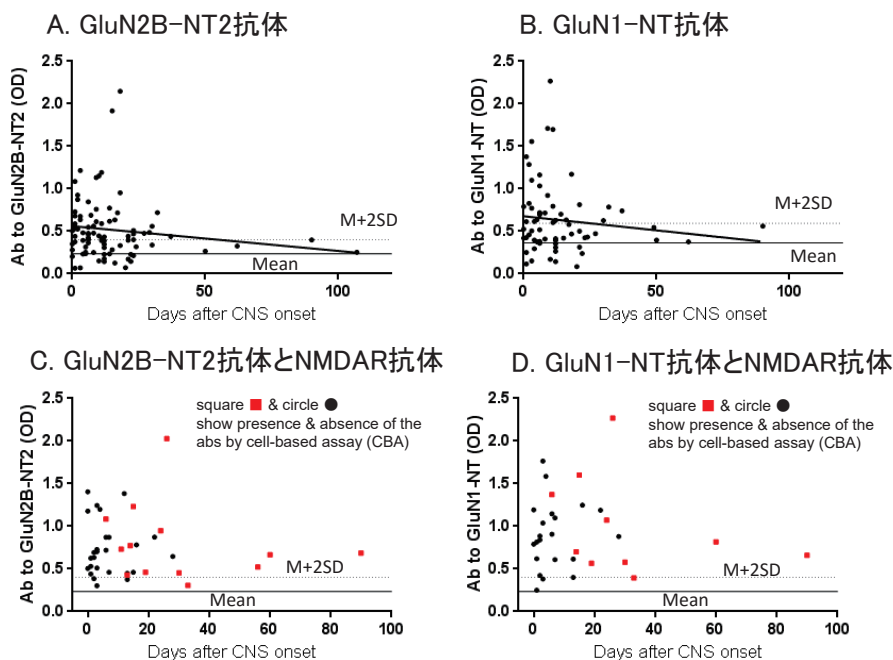


図2 NMDA型 GluR 抗体 (ELISA)とNMDAR抗体 (cell-based assay) の経過
 横軸は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎発症後の日数 (日) を示す。実線はELISA法での抗体濃度 (OD) の平均値、点線は平均+ 2 SDを示す。CとDの■はNMDAR抗体 (cell-based assay) 陽性検体、●はNMDAR抗体 (cell-based assay) 陰性検体を示す。

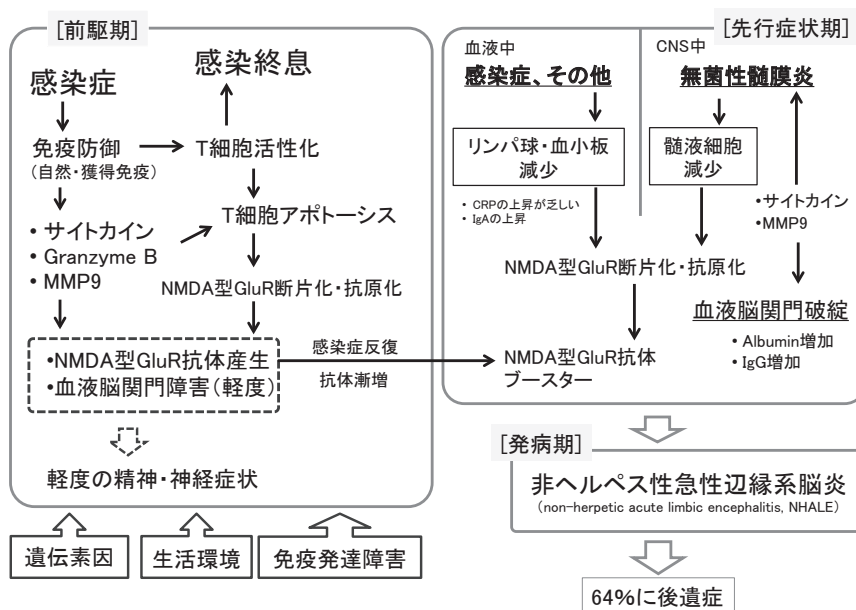


図3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態経過
 高橋幸利、ほか：神経疾患とNMDA型グルタミン酸受容体抗体、日本小児科学会誌118 (12) : 1695-1707, 2014.より改変。NMDA型GluR、N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor; MMP9、Matrix metalloproteinase 9.

提案している (図3)。脳炎発病数年前の前駆期からこのプロセスが徐々に始まり、一部の症例では軽度の中枢神経症状が観察され、その後先行症状期を経てNHLEが発病するという病態仮説のもとに、われわれは研究を行っている。

2. 先行症状期

髄液NMDA型GluR抗体 (GluN2B-NT2抗体) 陽性の非傍腫瘍性NHLE 207例を対象として、先行症状期の臨床症状を検討すると、22%では先行症状を認めず、44%では局所感染を示唆する巣症状がな

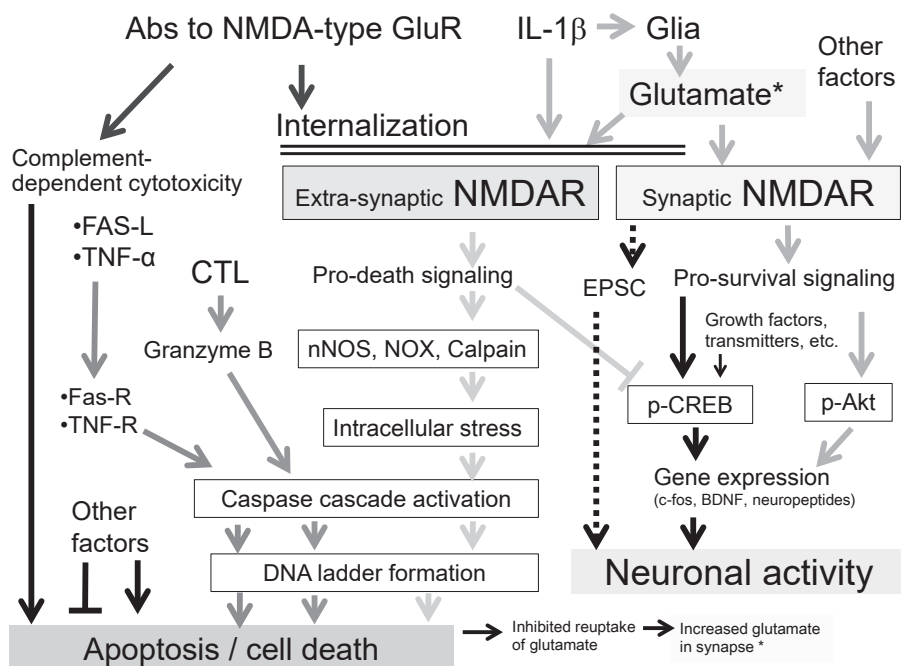


図4 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の免疫病態
高橋幸利、脳と発達 45 : 99-105, 2013. から改変。

い先行症状（発熱、頭痛など）を認め、34%は局所感染を示唆する巣症状のある先行症状（下痢、上気道炎など）を示した³⁾。よって多くの症例は、先行症状がないか、巣症状を欠く不明熱として先行症状期を経過していると推測された。先行症状期に髄液検査した18例中18例で無菌性髄膜炎の診断がなされていたことから、多くの症例が無菌性髄膜炎を先行症状期に呈し、脳炎になっていくと考えている。小児では、CNS以外の局所感染症が先行し、血液脳関門破綻を経てNMDA型GluR抗体がCNSへ侵入し急速に発病するパターンが、成人では、局所感染症の潜行なく前駆期から緩徐に抗体がCNS内に増加し、無菌性髄膜炎を経て発病するパターンが多いと考えている。成人の「発熱+頭痛」遷延例では、積極的な髄液検査で早期診断が可能となり、脳炎への進展が抑制できる可能性があると考えている。

先行症状期の血液検査は、リンパ球・血小板の減少、IgA高値、CRPの比較的低値を特徴とし、リンパ球・血小板から放出されるNMDA型GluRが抗原となってNMDA型GluR抗体のブースターをもたらしている可能性が強い³⁾。

先行症状期の髄液検査では、髄液細胞数が増加し、脳炎発病日に向けて徐々に細胞数は低下した。脳炎にいたらなかった無菌性髄膜炎症例（感染症対照）にくらべて髄液蛋白濃度は高値で、髄液糖は低値であった。中枢神経系でもリンパ球などから放出されるNMDA型GluRが抗原となってNMDA型GluR抗体

のブースターをもたらしている可能性が強い³⁾。

NMDA型GluRに対する抗体の役割

NMDA型GluRに対する抗体は、神経細胞表面のNMDA型GluRを架橋することによりinternalization（細胞内取りこみ）させる¹⁶⁾。Internalizationは、NMDA型GluRの拮抗作用=機能低下を引き起こし、本症における辺縁系症状に関連している。本症に高頻度に出現する幻覚、不安、不眠などの辺縁系症状は、NMDA型GluR拮抗薬である塩酸ケタミンなどの副作用としても知られていて、抗体によるNMDA型GluRの拮抗作用がNHAEの特徴的な臨床症状となっていることを支持する。

われわれは、NHAE患者髄液および髄液IgG分画を培養ラット胎児神経細胞にin vitroで加え、その効果を評価し以下の所見を見出した¹⁷⁾。①NMDA型GluR抗体陽性の本症患者髄液IgGは神経細胞アポトーシスを抑制し、脳を護る作用があるが、髄液のIgG分画以外の成分が興奮毒性などをもたらしてアポトーシスを促進する。②NMDA型GluR抗体陽性の本症患者髄液IgG分画が、Aktリン酸化を抑制している¹⁸⁾。NMDA型GluR抗体の興奮毒性に対する保護的な作用で本症の後遺症が比較的軽いのもかもしれないと考えている。

われわれは家兔をGluN2B-NT2ペプチドで免疫し、抗体を作成し、マウス海馬内に投与し以下の所

見を見い出した。①行動解析でGluN2B-NT2抗体が興奮性行動、記憶の低下をもたらす可能性がある。②マイクロアレイ解析、遺伝子発現定量により、*pam*遺伝子の発現低下が起こり、細胞増殖成長の低下や興奮性の増加につながる可能性を見い出した¹⁹⁾。GluN1-NTペプチドで免疫して得られた家兎抗体は、マウス海馬に投与することで恐怖/不安、長期記憶の低下、社会的交流意欲の低下をもたらした²⁰⁾。

抗体以外の髄液成分では、細胞傷害性T細胞の分泌するgranzyme Bの増加を見い出し²¹⁾、神経細胞傷害の一因と推測している。Granzyme Bなどによる神経細胞傷害により遊離したNMDA型GluRが抗原となってNMDA型GluR抗体がさらに中枢神経系内で産生されている可能性がある (図4)。

文献

- 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、ほか：ラスマ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.
- 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、ほか：辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体、Brain and Nerve 62 (8) : 827-837, 2010.
- 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.
- 田中恵子：傍腫瘍性辺縁系脳炎、医学の歩み 223 (4) : 286-290, 2007.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al : Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England : a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis 10 : 835-844, 2010.
- 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.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61 (7) : 891-896, 2003.
- 高橋幸利、小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluR ϵ 2自己抗体の存在、日本小児科学会誌 106 : 1402-1411, 2002.
- Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurology 1 (3) : 291-302, 2006.
- 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.
- 高橋幸利、木水友一、小池敬義、ほか：自己免疫性脳炎/脳症、神経治療学 33 : 19-26, 2016.
- Takano S, Takahashi Y, Kishi H, et al : Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay, Neurosci Res 71 : 294-302, 2011.
- 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：正常対照のGluR抗体と年齢、Neuroinfect 19 : 170, 2014.
- Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al : A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than10 years before onset, Neurology 72 : 1960-1961, 2009.
- Miglio G, Varsaldi F, Lombardi G, et al : lymphocytes express N-methyl-D-aspartate Receptors functionally active in controlling T cell activation. Biochem Biophys Res Commun 338 : 1875-1883, 2005.
- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al : Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor. J Neurosci 30 : 5866-5875, 2010.
- Takahashi Y, Nishimura S, Takao E, et al : Immunopathological study in nonherpetic acute limbic encephalitis with rat cultured neuronal cells. Clinical and Experimental Neuroimmunology 3 : 44-45, 2012. (Abstract)
- 高橋幸利：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：NMDA型GluR抗体のAktに対する影響の検討、平成26年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の前駆期-先行感染症期の病態解明による障害防止研究、総括・分担研究報告書：141-150, 2015.
- 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：309, 2015.
- 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passive transfer研究：GluN1抗体の作用、Neuroimmunology神経免疫学21 (1) : 91, 2014.
- 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：細胞傷害性T細胞の役割の検討、Neuroinfect 17 : 233, 2012.

Molecular pathophysiology of non-herpetic acute limbic encephalitis

Yukitoshi Takahashi^{1,2,3}, Shigeko Nishimura¹, Emiko Takao¹,
Risa Kasai¹, Kaoru Enokida¹

In non-herpetic acute limbic encephalitis, antibodies to NMDA-type GluRs have pivotal roles in pathophysiology. These antibodies form bridges among NMDA-type GluRs on neuronal surface, resulting in internalization of NMDA-type GluRs. The internalization causes antagonistic effects to NMDA-type GluRs, contributing to the limbic symptoms. We produced antibodies to n-terminal of GluN2B and GluN1, and transferred the antibodies into hippocampi of mice. Antibodies to GluN2B brought probable excited behavior and impairment of memory, and antibodies to GluN1 brought fear/anxiety, impairment of long-term memory and decreased social interaction.

Key Words : non-herpetic acute limbic encephalitis, Autoimmune mediated encephalitis, antibodies to NMDA-type GluR

自己免疫性脳症の神経症候とその治療

高嶋 博

【要旨】 自己免疫性脳症は、抗NMDA抗体関連脳炎のようなはっきりとした臨床病型を呈する疾患もあるが、橋本脳症のように小脳失調、認知症、意識障害、パーキンソニズム、しびれ、軽度の脱力など多様で、比較的軽くありふれた症状を呈するなど幅が広いものもある。その区別しにくい症状から、橋本脳症は日常診療に紛れ込んでいる。私たちの施設では多数の患者を診断しているが、注意深く診察のうえ、常に本症を念頭に置かないと見逃してしまうこととなる。今回、そのような診断のむずかしい自己免疫性脳症について、その神経症候の特徴は、びまん性脳障害の所見を見出すことであるが、それはgiveway-weakness、解剖学的に説明のつかない感覚障害など身体表現性障害を思わせる所見であった。心因性を示唆するとして知られている神経症候を用いた身体表現性障害の診断は、自己免疫性脳症の除外が前提となるだろう。

Key Words : Hashimoto's encephalopathy, autoimmune encephalopathy, Ganglionic Ach receptor antibody, psychosomatic disorders, Conversion disorder

はじめに

自己免疫性脳症は、抗NMDAR、Hu、Ma2、VGKC関連など多様で、それぞれがはっきりとした臨床病型を呈する疾患もあるが、一方では橋本脳症のように意識障害から比較的軽くありふれた症状を呈するなど幅が広いものもある¹⁾。

また、出産後、外傷後、手術後、注射後、事故後などに、必要以上に重い神経症状が残存し、慢性化する症例を経験することもあるが、これらの患者がもつ神経症候は、神経解剖学を中心とした従来の神経診察では、まったく不合理な所見であり、感覚異常の分布、麻痺の度合いと部位、腱反射などのほぼすべての神経所見が合理的には説明できないため、ほとんどが心因性機序、または、痛みの慢性化により波及した症状と捉えられているのが現状である。

われわれは、数年前から不合理な神経症状をもつ患者の原因解明を積極的にいき、その多くが免疫的な機序によるびまん性脳障害と分かってきた²⁾。ここで述べるびまん性脳障害というのは、脳がびまん性に少しずつ障害された状態で、たとえば運動のなめらかさがなく、持続ができていないなどの運動症状、さまざまな部位の疼痛や異常知覚、振動覚低下など

の感覚の異常、記憶の低下や学習能力の低下などの高次機能の障害、視覚のさまざま異常など視覚処理システムの障害など、脳が行っていると思われる機能のうち、複数の脳機能が障害されることを想定している。これは、脳卒中的な一カ所が集中して障害される局所解剖学的な考え方では理解しがたい症候となるので、注意が必要である。

その中心となる疾患のひとつで分かりやすい疾患に橋本脳症があり、そのほかにも多くの自己免疫性脳症が存在する。たとえば橋本脳症は、従来考えられているよりきわめて多様で、軽症例が数多く日常外来を受診している。治療効果も得られやすく、診断マーカーもあるため分かりやすい疾患である¹⁾。

さらにはこの範疇に入らず、自己抗体陰性の自己免疫性脳症も臨床の現場では多く遭遇するため、自己免疫性脳症の種類はかなり多いであろう。そのようななかで、われわれは、自己免疫性脳症については多くの自験例を治療するなかで、免疫抑制による治療で驚くべき治療効果をあげる例も確認している。本講演では、自験例を提示し、日常の診療に紛れた自己免疫性脳症の症例の診断法と治療法について述べる²⁾。

症例提示

症例1 自己免疫性脳症 抗ganglionic AChR抗体陽性例²⁾

52歳の女性。現病歴：27歳時虫垂炎術後より腰痛を自覚した。近医を受診するが異常なく、神経ブロック注射でも症状は改善しなかった。5年前から腰痛や右足の動かしにくさを自覚するようになった。同年秋ごろより、発作的な両眼の奥の疼痛が出現し、視野狭窄やめまいを伴っていた。疼痛のために仕事を休むようになった。半年前から右上肢の疼痛、脱力を自覚し、右下肢の動かしにくさも徐々に増強し、嘔気や腹部違和感のため食事摂取量が低下してきたため、一般病院を受診し自己免疫性脳症が疑われ、鹿児島大学病院を紹介された。

身体所見では、右下腹部に圧痛を認め、腹部膨満あり。意識は清明で、記憶力低下、処理速度低下あり。MMTで胸鎖乳突筋4/3（頸部右回旋優位に低下）、僧帽筋3/4と筋力低下あり。四肢・体幹の筋力は、頸部・右上下肢でMMT2～4程度の低下があり、give-way weaknessを伴っていた。握力は2kg/15kgと右で著明な低下を認めた。指鼻指試験や回内回外試験では、右側は運動遅延がある。感覚は右前腕と右下肢で痛覚の低下、右上下肢で振動覚の低下あり。歩行は右足の挙上がやや低下している。四肢腱反射は正常、病的反射は陰性であった。日によって部位が定まらず移動する右上下肢・腰部の疼痛がある。仰臥位から座位・立位への変換で増悪する頭痛・めまいの症状、残尿感の自覚、便秘を認めた。

検査所見では、末梢血・生化学検査では明らかな異常はなく、髄液蛋白・細胞数ともに正常であった。頭部MRIでは特記すべき異常はなく、脳血流SPECTでは両側後頭葉の血流低下および両側基底核、帯状回の血流上昇を認めた。ステロイドパルス療法を2クール施行し、右上下肢の筋力低下の明らかな改善を認めた。後療法としてazathioprineとprednisoloneの内服を開始し、後日、抗ganglionic AChR抗体陽性が判明したため、免疫吸着療法と対症療法を行い、四肢筋力や疼痛、自律神経症状の改善を得た。

本症例のような症例は、一般的には、身体化障害されると思われ、本例は、多くの医師にストレス性といわれていた。腱反射が正常なのに右に麻痺があり、筋固縮もなく、一方でgive-way weaknessを伴う筋力低下、麻痺側への頸部回旋の低下、筋力検査に比して歩行や書字がよく、症状が移動する解剖学的な分布に一致しない疼痛や感覚障害、頭痛に加え、

嘔気、腹部膨満感、めまいなどの自律神経症状があった。われわれは、症状から自己免疫性脳症と診断し、のちに抗ganglionic AChR抗体陽性と判明し、より積極的に免疫治療を行い、疼痛、麻痺を含め症状の改善を得ている。ただ、完治はしておらず、外来での免疫抑制剤による治療を継続し、社会生活を継続している。

抗gAChR抗体は、1998年にVerninoらが自律神経節のACh受容体と結合する抗体を汎自律神経異常症の患者血清中に検出したことから始まっている³⁾。その疾患は、autoimmune autonomic ganglinopathy (AAG)であり、発汗障害や消化管症状のほか、起立性低血圧などの多彩な自律神経症状を広範に呈す。その後、2009年、抗gAChR抗体 α 3サブユニット陽性で脳症をきたした47歳女性の報告が早期満腹感や便秘、羞明といった症状がIVIg、PSL pulse、などで軽快した。その5ヵ月後に歩行障害、眼振、錐体路症状などの脳症状をみている⁴⁾。この報告と並行して、われわれは、自律神経症状を呈する認知症など、自律神経障害と脳障害の関連する自己免疫性脳症を多数診療し、これまで25例の抗gAChR抗体の陽性例を見い出している。抗体と疾患の直接の関連が完全に確立されたわけではないが、抗gAChR抗体が、細胞表面の受容体への抗体であり、症状への強いかわりかかわりが示唆される。

DSM-IVの身体化障害 (Somatoform disorders) は、30歳以前に多数の身体的愁訴、少なくとも4つの疼痛症状と2つの胃腸症状(嘔気、鼓腸、下痢など)、1つの性的症状(性的無関心、月経不順など)および一つ以上の偽神経症状があることで診断される。その偽神経症状というのが、疼痛に限らず、神経疾患を示唆するような協調運動障害、平衡の障害、麻痺、部分的な脱力、嚥下困難、喉に塊がある感じ、失声、尿閉、幻覚、触覚、複視、盲、聾、けいれんなどの転換性症状、記憶喪失などの解離性症状、失神以外の意識消失と定義されており、抗gAChR抗体陽性脳炎ときわめて近い症状で、両者の鑑別はきわめてむずかしい。もしかしたらかなりのオーバーラップがあるかもしれない。シャルコーのヒステリー研究は神経学と精神医学両者の母体となった。器質性疾患とヒステリーの鑑別法として、バビンスキー徴候が発見されたという。また、バビンスキーが主張したように、心的原因の有無や心理学的特質からヒステリーと診断するよりも、神経症候そのもの、すなわち、ヒステリーの陽性徴候から、早期に積極診

断を目指すべきという考え方もある⁵⁾。しかし、自己免疫性脳症が分かるにつれ、その手法では誤診が多発してしまう危険がある。

そこでわれわれは、2013～15年に当科に入院した自己免疫性脳症を解析した²⁾。症例は、橋本脳症 (19例)、子宮頸がんワクチン関連脳症 (24例)、その他の自己免疫性脳症 (20例) の合計63例である。その結果、その3つのグループで、もっている症状に類似性があり、症状の多い順に四肢異常 感覚、筋力低下、四肢運動障害、歩行障害、睡眠障害、不随意運動などであった。また、神経所見では、運動障害、上下肢のいずれかに麻痺を認めた42例中35名 (83.3%) にgive-way weaknessを認めた。このgive-way weaknessの所見のとり方は、具体的には、上腕二頭筋の徒手筋力テストのときに、患肢に力を込めるように指示をすると、脱力の有無にかかわらず、ある一定の筋収縮を持続的に出すことができず、ガクガクとその肘を曲げた姿が崩れてしまうものである。基底核一皮質の運動ループの障害により、持続的に力が入れられないものと推定している。仮病や詐病でない証拠には、これらの障害は、よく右半身、左半身などの脳障害にパターンに合わせてみられることも多く、何回試行しても同じような筋力しか出ない。

感覚障害のある44名中36名 (81.8%) に非典型的な感覚障害を認め、ほとんどの自己免疫性脳症の感覚障害は、解剖学的な分布からするとつじつまが合わないものであった。自己免疫性脳症では、脳のさまざまな部位がいろいろな程度に障害されているので、そのような分布になるのはむしろ自然であろう。それゆえわれわれは、つじつまの合わない感覚障害をみると第一に自己免疫性脳症を考えている。

非典型的な不随意運動を18名 (28.6%) で認めたが、それらは、頸部や四肢の横揺れ、下肢の屈伸運動、体幹の屈曲伸展、さまざまな部位のジストニア、偽クローヌスなど多彩である。橋本脳症の例で、1年半にわたって、特異な不随意運動を呈した例が、ステロイドパルス療法ですぐに運動が止まった例や、

まったくパーキンソン病と区別がつかないパーキンソニズムの例なども経験している。Sydenham舞踏病など免疫機序の不随意運動はよく知られている。不随意運動においても、原因精査においては自己免疫性脳症を常に考える必要がある。

まとめ

われわれのここ数年の実践では、ここに記載した診察法、特に、give-way weakness、非典型的な感覚障害などは、きわめて簡易に自己免疫性脳症患者をピックアップできる有用な所見であり、これがみられた場合には、甲状腺抗体の測定、脳SPECTの実施、そして免疫治療 (たとえばプレドニン 50mg・7日間など) の反応性などで、かなり多くの治療可能な患者を日常診療から診断しうるので、是非、実践いただきたい。

謝辞

抗ganglionic AChR抗体を測定いただきました、熊本大学の中根俊成先生に深謝いたします。

文献

- 1) 牧美充、高嶋博：橋本脳症の診断と治療、BRAIN and NERVE 68 (9): 1025-1033, 2016.
- 2) 高畑克徳、高嶋博：自己免疫性脳症を見きわめるための新しい神経診察の提案 一身体表現性障害との鑑別一、神経治療学 33 (1):9-18, 2016.
- 3) Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, et al: Neuronal nicotinic Ach receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. Neurology 50:1806-1813,1998.
- 4) Baker SK, Morillo C, Vernino S: Autoimmune autonomic ganglionopathy with late-onset encephalopathy. Auton Neurosci :29-32, 2009.
- 5) 園生雅弘：ヒステリー (転換性障害) の神経学、BRAIN and NERVE 66 (7): 863-871, 2014.

リツキシマブによる非ヘルペス性辺縁系脳炎の治療

海田 賢一

【要旨】 抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ (RTX) は、シクロフォスファミドと併用あるいは単独で免疫介在性非ヘルペス性辺縁系脳炎において第2選択治療として使用される。第1選択治療抵抗例にすみやかに投与することが望ましく、治療後2週間以内が推奨されているが第1選択治療抵抗性の判断基準は明確ではない。週1回のRTXを4週間投与するが、至適投与量・投回数各症例で異なる可能性がある。初期から人工呼吸器管理を要する例は第1選択治療に抵抗性である可能性が高く、当初からRTX投与を念頭に置いた治療計画が必要となる。感染症を含む重篤な合併症がすみやかなRTX導入の障害となるため、注意深い全身管理が重要である。

Key Words : リツキシマブ、非ヘルペス性辺縁系脳炎、抗体、NMDA受容体

はじめに

近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎 (Non-herpetic limbic encephalitis, NHLE) の多くを占める免疫介在性脳炎においてさまざまな神経蛋白に対する自己抗体が同定されている。その結果、臨床的特徴が整理され、自己抗体の病的意義も明らかにされつつある。特にNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体、電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated kalium channel, VGKC) 複合体等の神経細胞表面蛋白に対する自己抗体は、古典的な傍腫瘍性脳炎にみられる細胞内蛋白に対する自己抗体とは異なり、直接発症にかかわっていると考えられている。このような免疫介在性脳炎に対して、ステロイド、経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin therapy, IVIG)、血液浄化療法といった従来の免疫療法 (第1選択治療) に加えて、第2選択治療として抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ (rituximab) が使用され、一部のNHLEで症状の改善、予後の改善に有効であることが報告されている。しかしながら、NHLEにおけるリツキシマブの有効性に関して前向き比較対照試験は行われておらず、投与の適応、開始時期、適切な投与量、有効性の判定法・判定時期、治療抵抗性因子、自己

抗体の種類による治療反応性の違い、など明らかにすべき点が多い。加えて、わが国ではリツキシマブはNHLEに対して保険適応となっておらず、実際の使用においては困難を伴う。本稿では、当科での使用経験を踏まえて、抗NMDA受容体抗体脳炎を中心にNHLEに対するリツキシマブ治療の実際と展望について解説する。

リツキシマブの概要

リツキシマブはヒト/マウスキメラ抗CD20モノクローナル抗体 (IgG1) である。B細胞膜の脂質ラフト上でCD20に結合し、おもに補体依存性細胞障害 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) を介してCD20陽性B細胞を障害・消滅するが抗体依存性細胞介在性細胞障害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) も関与する。短寿命形質芽球 (short-lived plasmablast) を消滅し、長寿命形質芽球には作用しないと考えられている^{1,2)}。またリツキシマブ治療後に再増殖したB細胞は治療前のB細胞に比して炎症性サイトカインの産生に乏しく、抗炎症性サイトカインの産生が著明である³⁾。CD20は骨髄幹細胞、形質細胞を除くほぼすべてのB細胞に存在し、リツキシマブ投与により末梢血B

表1 非ヘルペス性辺縁系脳炎で見られる自己抗体

抗体	抗原の主要な局在	抗体サブクラス
NMDAR抗体 (NR1 subunit)	海馬	IgG1
VGKC複合体抗体	LG1 海馬	IgG4 >IgG1
	Caspr2 海馬、小脳	IgG4 >IgG1
AMPA抗体 (GluR1/2)	中枢神経全般 (特に海馬)	IgG
GABA _B R抗体 (GABA _B R1)	中枢神経全般 (特に海馬)	IgG1
GlyR抗体 (GlyR α 1)	抑制性介在ニューロン (脊髄)、脳幹	IgG1
DPP6抗体	海馬、小脳、線条体、腸管筋神経叢	IgG
neurexin-3 α 抗体		IgG

NMDA = N-methyl-D-aspartate, VGKC = voltage-gated potassium (kalium) channel, LG1 = leucine-rich glioma-inactivated 1, Caspr2 = contactin-associated protein 2, AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GABA_B = γ -aminobutyric acid type B
(Classic paraneoplastic syndromeを除く)

細胞はすみやかに消失するが臓器内B細胞は残存する。髄液移行性は悪く、髄液における濃度は血清中の0.2%である。副作用として、点滴時の過敏反応 (infusion reaction)、肝機能障害、皮膚粘膜症候群、血球減少、腎障害、不整脈、発熱、頭痛、B型肝炎増悪などが知られている。現在わが国でリツキシマブの保険適応となっている疾患・病態は、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、Wegener肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)、腎移植あるいは肝移植のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制である。神経内科領域では、重症筋無力症、視神経脊髄炎等で有効性を示す報告はあるが保険適応となっている疾患はない。リツキシマブはNHLEにおいてCD20陽性B細胞の消失を招き、結果的に形質細胞からの自己抗体産生を抑制して病態を改善させると考えられるが、詳細な機序は今後さらに解明されるであろう。

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) における 免疫療法

近年、おもにcell-binding assayを用いた解析でさまざまな自己抗体がNHLEに見い出されている。その一部を表1に示す^{4,5)}。NHLEのなかで多数例での治療効果、予後が解析されているのは抗NMDA受容体抗体脳炎である^{6,7)}。したがって、NHLEの治療法も抗NMDA抗体脳炎に準じて行われることが多い。まず、第1選択治療 (first-line therapy) として、副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾロンパルス

療法等)、IVIG、血液浄化療法のいずれかが行われ、有効でないと判断された場合第2選択治療 (second-line therapy) を行うことになる。ただし、第1選択治療をどの程度繰り返し行って効果を判定するのか規定はない。第2選択治療としてリツキシマブ点滴静注療法 (週1回投与を4回施行; 体表面積 m^2 あたり375mg/回)、シクロフォスファミド点滴静注療法 (月1回投与を6ヵ月; 体表面積 m^2 あたり750mg/回) の併用あるいは単独投与が勧められている。

リツキシマブを含む第2選択治療を行った場合の予後は、抗NMDAR抗体脳炎では、発症後24ヵ月の時点で約8割はmodified Rankin scale (mRS) が2以下と良好であり、再発は1割弱である。抗VGKC複合体抗体脳炎においては、少数の難治例での検討であるが、リツキシマブを含む第2選択治療を受けた場合抗LGII抗体陽性例では再発抑制、長期の寛解に有効であり^{8,9)}、抗Caspr2抗体脳炎でも予後がよいことが報告されている⁶⁾。抗AMPA抗体脳炎、抗GABA_AR抗体脳炎、抗GABA_BR抗体脳炎、抗DPP6抗体脳炎の場合も第2選択治療の施行が再発および死亡の抑止に有効であり、良好な予後に相関している⁶⁾。

最近、第2選択治療としてリツキシマブを投与された自己免疫性辺縁系脳炎80例と第2選択治療を受けなかった同脳炎81例を前向きに解析した報告がある¹⁰⁾。第1選択治療抵抗例ではリツキシマブ投与例が有意に予後良好であった。リツキシマブ投与例のなかでは第1選択治療に少しでも反応した例、月1回リツキシマブ投与 (4回) を追加した例は疾患の改善・良好な予後に有意に関連していた。80例を自己抗体陰性群35例、古典的傍腫瘍性抗体陽性群15例 (amphyphysin : 7, Ma2/Ta : 4, Hu : 2, Yo : 2)、抗

表2 リツキシマブ (RTX) を投与した抗NMDAR抗体脳炎自験例の治療経過、予後

症 例	1*	2	3	4	5	
年齢・性別	48/F	37/F	49/F	31/M	17/F	
主要症状	痙攣重積、 異常行動	痙攣発作、 保続	うつ症状、幻視 異常行動、保続	痙攣発作、 異常行動	痙攣重積、 自律神経障害	
腫瘍合併	—	卵巣奇形腫	—	—	—	
脳MRI異常	大脳深部白質	両側海馬	—	左側頭葉内側	右帯状回、島	
第1選択治療	mPSL→PE →IVIG	mPSL→IVIG →PE	mPSL→IVIG	mPSL→IVIG →PE	mPSL→IVIG →PE→IVIG	
効果	無	無	有	有	無	
第2 選 択 治 療	RTX開始病日 CP併用	第69病日 +	146 -	70 +	342 (再発時) +	169 -
効果	著効 (痙攣重積、 精神症状消失)	有効 (不随意運動、 てんかん消失)	有効 (精神症状消失)	あり (てんかん軽減)	あり (自律神経障害 消失)	
観察期間	5年2 ヶ月	2年4 ヶ月	2年2 ヶ月	6年	7 ヶ月	
残存神経症状	なし	坐骨神経障害	なし	なし (AED単剤)	人工呼吸器管理	
Max. mRS	5 (AV)	5 (AV)	3	4	5 (AV)	
最終mRS	0	1	0	0	5	

NMDAR : N-methyl-D-aspartate receptor, CP : Cyclophosphamide, mPSL: methylprednisolone pulse, PE : plasma exchange, IVIG : intravenous immunoglobulin, mRS : modified Rankin Scale, AV : artificial ventilation, AED : anti-epileptic drug.

*文献¹⁶⁾と同一症例

シナプス抗体陽性群30例 (NMDAR : 27, LGI1 : 3) に分類し予後を比較したところ、平均観察期間22.5 ヶ月でmodified Rankin Scaleが2以下 (介助不要) に達した症例の頻度に有意差はなかった。この報告はリツキシマブの有効性は自己抗体の存在・種類に関係しないことを示した点でも重要である。リツキシマブ投与に伴う合併症では46.3%に一過性のリンパ球減少を認めたが重篤な合併症はなかったと報告されている。

一般に、第2選択治療は第1選択治療抵抗例と判断されたあとに導入される。抗NMDAR抗体脳炎では第1選択治療開始後4週間以内あるいは終了後2週間以内に第1選択治療の効果判定を行い、治療抵抗例と判断すればすみやかに第2選択治療を導入することが推奨されている¹¹⁾。第2選択治療の早期開始は早期寛解、良好な予後に強く相関し^{12, 13)}、リツキシマブに限っても発症後約1 ヶ月半までの早期投与は良好な予後に関連する¹⁴⁾。ただ、発症後12 ヶ月でリツキシマブを開始し著効した症例の報告もあり、開始が遅れても症状が遷延する例では試みる価値がある¹⁵⁾。

抗NMDAR抗体脳炎例における リツキシマブ使用経験

当院では過去5年間に経験した抗NMDAR抗体脳炎6例のうち5例にリツキシマブを投与した。6例中3例は第1選択治療抵抗性でありリツキシマブを投与した。第1選択治療に反応した3例のうち1例は再発予防を目的としてリツキシマブを投与し、1例は再発後にリツキシマブを追加投与した。リツキシマブ投与5例とも目立った副作用はなく、著効を含めてなんらかの有効性を示した。その概要を表2に示す。治療効果は臨床症状の改善を根拠に主治医が判断したものである。自験例におけるリツキシマブ投与までの経緯を図1に示す。症例1の著効を含め全例で有効性を認め、1例で軽微なinfusion reactionを認めたほかにも重篤な合併症はみられなかった。症例2は入院時のスクリーニングではみられなかった卵巣奇形腫が入院後3 ヶ月目で確認され、リツキシマブ投与直前の発症後4 ヶ月目に摘出されており、症状改善にある程度寄与したと考えられる。自験例でのリツキシマブ投与は最速でも第69病日であったが、第1選択治療の複数回施行、倫理委員会への申請・承認、

表3 第一選択治療中・のちに生じた合併症 (リツキシマブ投与前)

症 例	1	2	3	4	5
感染症	敗血症 (カンジダ性)	敗血症 (細菌、 カンジダ性)	敗血症 (尿路感染)	細菌性腸炎	敗血症 (細菌性)
深部静脈血栓症、 肺塞栓症	—	内頸静脈、 左大腿静脈、 肺塞栓	—	—	下大静脈、 左鎖骨下静脈、 右総腸骨静脈
血球減少	汎血球減少 (血球貪食症候群)	貧血 (ヘパリン 関連出血)	血小板減少 (DIC)	白血球減少	白血球減少、 貧血
その他	—	右大腿筋内血腫、 右坐骨神経麻痺	DIC	肝機能障害	肝機能障害、 四肢蜂窩織炎、 腹腔内出血 (卵巣摘出後)
合併症への対応	抗生剤、抗凝固、 G-CSF	抗生剤、抗凝固、 下大静脈フィルター	抗生剤	抗生剤	PMX-DHP、 抗凝固、抗生剤

DIC : disseminated intravascular coagulation, G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor, PMX-DHP : Polymyxin B immobilized fiber column-direct hemoperfusion (ポリミキシンB固定化繊維カラムによる直接血液灌流療法)

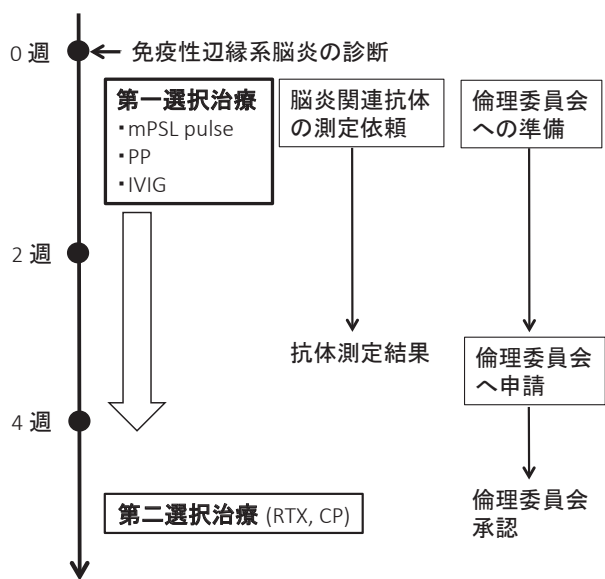


図1 免疫介在性脳炎に対するリツキシマブ使用までの流れ (自験例)

自験例におけるリツキシマブ投与までの経緯を示す。実際には合併症対策に時間を費やし、免疫性辺縁系脳炎の診断後2ヵ月以上かかっている。RTX : rituximab, CP : cyclophosphamide, mPSL : methylprednisolone pulse, PP : plasmapheresis, IVIG: intravenous immunoglobulin

第1選択治療中の合併症への対応等に時間を要したことによる。特に免疫抑制状態、人工呼吸器管理下における敗血症、静脈血栓症等の合併症への対応に難渋した。リツキシマブ投与前にみられた合併症の概要を表3に示す。このような合併症が第2選択治療導入の障害となった。

リツキシマブ投与を実践するうえで問題となったことは、人工呼吸器管理下、中心静脈カテーテル留置に加えて第1選択治療のステロイド投与による免疫抑制など、易感染状態に常に置かれていることである。血液浄化療法での長期カテーテル留置も合併症のリスクとなる。長期臥床状態による静脈血栓症のリスクも大きく、リツキシマブ・シクロフォスファミド投与にあたり、感染症、深部静脈血栓症等への対応を含めた全身状態管理がきわめて重要である。特に複数の抗てんかん薬併用、抗生剤併用は肝機能障害、骨髄抑制もきたしやすく、第2選択治療の施行が遅れる状況が少なからずみられた。このような状況では四肢の蜂窩織炎をはじめ些細な感染症も敗血症のfocusとなるため注意深い管理が必要である。

リツキシマブ治療の今後

リツキシマブはNHLEの第2選択治療薬として有効であることは多くの報告で示されているが、その適応例の判定・投与開始時期などが明確になっていない。適応症例に関しては、これまで第1選択治療抵抗例が適応とされてはいるものの治療効果判定の指標は明確ではなく、抵抗性の判断をいつ、どのように行うかも明確ではない。痙攣発作頻度、高次機能、脳波所見、自己抗体力価の推移などを各症例で評価することが現実的であるが、その判定は各主治医に委ねられる。多数例の解析結果に基づいた効果判定法、治療抵抗性予測因子の同定が

早急に望まれるところである。

第2選択治療の導入時期は、第1選択治療後2週間あるいは発症後1ヵ月以内とする報告がある。しかし、ステロイドパルス、IVIG、PEを何回施行すれば第1選択治療抵抗例といえるのか明確な基準はない。この判定も主治医に委ねられているといっても過言ではない。自験例では、最初のステロイドパルス施行後1週間前後の時点で改善傾向を示さなかった症例はその後IVIG、PEを繰り返し加えても症状の改善は得られなかった。このような経過を鑑みると、第1選択治療のうちいずれか1種類を試みて効果が得られない場合はすみやかに第2選択治療を導入するといった選択もありうると思われる。特に入院時より人工呼吸器管理を要する例では敗血症、静脈血栓症等の合併症の対応にも難渋し、第2選択治療導入が遅れることによってさらに厳しい状況に追い込まれる可能性がある。このような症例では可及的早期にリツキシマブ、シクロフォスファミド投与を開始したほうがよいのかもしれない。

リツキシマブの投与量・回数も血液疾患の治療に準じて週1回375mg/m²を4～6週投与する 경우가多いと推測されるが、NHLEでは至適投与量・投与回数に関する検討は行われていない。Leeら¹⁰⁾の報告のように追加投与といったオプションも含めて投与法の指針を確立することが必要である。

抗NMDAR抗体脳炎においてもリツキシマブ抵抗性の場合がある。髄腔内でも自己抗体が産生され続ける可能性を考慮すれば髄液移行性のよいシクロフォスファミドの併用が望ましい。リツキシマブ抵抗例にはリツキシマブの追加投与(週1回を4週投与後、月1回を4回追加など)、シクロフォスファミド投与の継続(月1回を6回)、その他の免疫抑制剤投与(Methotrexateの髄腔内投与、Mycophenolate mofetil等の追加)等を考慮し、腫瘍検索も継続する。

おわりに

NHLEに対するリツキシマブ治療は保険適応ではなく比較的高価(4週で100万円強)であるが、長期の人工呼吸器管理、感染症・静脈血栓症への対応、第1選択治療の繰り返しもかなりの高額医療となり、病棟、治療者、家族にとっても大きな負担となる。自験例を振り返ると、迅速なリツキシマブ治療の導入が合併症のリスクを減らし、生命の危険を回避し、医療経済的にも有効であるケースは存在すると推測される。今後、第1選択治療抵抗性を予測する因子の同定、同治療効果の指標および判定法、リツキシ

マブ抵抗性を規定する因子を明らかにしていくことが抗NMDAR抗体脳炎を含むNHLEの治療指針の確立につながり、予後改善をもたらすと考えられる。

文献

- 1) Huanga H, Benoist C, Mathis D : Rituximab specifically depletes short-lived autoreactive plasma cells in a mouse model of inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 4658-4663, 2010.
- 2) Hachiya Y, Uruha A, Kasai-Yoshida E, et al : Rituximab ameliorates anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis by removal of short-lived plasmablasts. *J Neuroimmunol* 265 : 128-130, 2013.
- 3) Duddy M, Niino M, Adatia F, et al : Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 178 : 6092-6099, 2007.
- 4) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al : Autoantibodies associated with diseases of the CNS : new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10 : 759-772, 2011.
- 5) Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, et al : Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 86 : 2235-2242, 2016.
- 6) Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al : Immune therapy in autoimmune encephalitis : a systematic review. *Expert Rev Neurother* 15 : 1391-1419, 2015.
- 7) Gastaldi M, Thouin A, Vincent A : Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies. *Neurotherapeutics* 13 : 147-162, 2016.
- 8) Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, et al : Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 71 : 896-900, 2014.
- 9) Brown JW, Martin PJ, Thorpe JW, et al : Long-term remission with rituximab in refractory leucine-rich glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *J Neuroimmunol* 271 : 66-68, 2014.
- 10) Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al : Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 86 : 1683-1691, 2016.

- 11) 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.
- 12) Irani SR, Bera K, Waters P, et al : N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis : temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133 : 1655-1667, 2010.
- 13) 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.
- 14) Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al : Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 83 : 142-150, 2014.
- 15) Leypoldt F, Gelderblom M, Schöttle D, et al : Recovery from severe frontotemporal dysfunction at 3years after N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptor antibody encephalitis. *J Clin Neurosci* 20 : 611-613, 2013.
- 16) Kadoya M, Onoue H, Kadoya A, et al : Refractory status epilepticus caused by anti-NMDA receptor encephalitis that markedly improved following combination therapy with rituximab and cyclophosphamide. *Intern Med* 54 : 209-213, 2015.

ホットトピック

デング熱、ジカ熱

忽那賢志

【要旨】 近年デング熱やジカ熱を始めとした蚊媒介感染症が社会問題となっている。デング熱は蚊に媒介される感染症であり2014年に日本国内でも流行がみられたことは記憶に新しい。発熱、頭痛、関節痛といった非特異的な症状を呈し、解熱期に皮疹がみられることがある。神経合併症としては脳炎、脳症などが報告されている。国内で承認されたデング熱ワクチンはなく、予防は防蚊対策が中心となる。ジカ熱もデング熱と同様に蚊媒介感染症である。臨床像はデング熱と似るが軽症例が多い。神経合併症としてギランバレー症候群の症例が多く報告されている。性交渉による感染が報告されており、また妊婦が感染することによって胎児が小頭症になるリスクが高くなる。

Key Words : デング熱、ジカ熱、蚊媒介性感染症、フラビウイルス

はじめに

近年、蚊媒介感染症の世界的なひろがり社会問題となっている。この要因として、人口増加、旅行などによる人の移動、温暖化などが関与していると考えられている。特にデング熱とジカ熱は現在最も注目されている蚊媒介感染症である。

デング熱

デング熱はフラビウイルス科に属するデングウイルスによる感染症であり、ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) やヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) が媒介する。世界的には毎年3億9千万人がデング熱に感染していると推定されており¹⁾、これまでも海外でデング熱に感染し日本で診断される事例が多くみられた。デング熱の流行地域を図1に示す。わが国でのデング熱症例は大半が東南アジア・南アジアからの輸入例である。2005年4月から2013年3月までの間に国立国際医療研究センターを受診しデング熱と診断された85人の患者のうち、58人(68.2%)が東南アジア、18人(21.2%)が南アジアからの渡航者であり、実に90%近くが東南アジア・南アジアから

の渡航者であった²⁾。これは日本人の旅行先として東南アジア・南アジアが多いという側面も十分にあるが、全世界的なサーベイランスでもデング熱はタイ、インドネシア、インドからの渡航者が上位を占めておりこの地域が最も感染リスクが高い³⁾。国立感染症研究所の発生動向調査によると、わが国における輸入デング熱の患者報告数は2000年以降増加傾向であり2010年～2013年には平均200例もの報告があった。

このような輸入デング熱症例が増加している背景のなか、2014年8月、海外渡航歴のないデング熱患者が報告された。その後東京を中心に160例もの国



図1 デング熱の流行地域 文献⁵⁾より引用

表1 デング熱の臨床症状の頻度 文献⁶⁾より作成

	臨床症状 (%)
発熱	88.0
頭痛	78.0
後眼窩痛	63.2
関節痛	63.8
皮疹	53.0
悪寒	70.3
嘔気・嘔吐	53.1
下痢	30.2
咳嗽	34.8
咽頭痛	37.2
鼻閉	29.4
点状出血	16.2
紫斑	4.5
吐血	2.0
下血	1.7

内デング熱症例が報告され大きな話題となった⁴⁾。2014年の流行では代々木公園で感染した患者が大半を占めており、海外でデング熱に感染した人が日本で発症し、代々木公園で蚊に咬まれたことで「人-蚊-人」のサイクルが生まれたものと考えられる。

デング熱の潜伏期は3～7日であり、発熱は5～7日続くのが典型的な経過である。発熱以外には頭痛、関節痛の頻度が高く、筋肉痛、下痢、嘔気・嘔吐といった症状がみられることもある。デング熱の臨床症状を表1に示す。

またデング熱といえば皮疹をイメージしやすいが、全例で皮疹が現れるわけではなく、特に発熱期には皮疹はみられないことが多い。多くの症例で解熱する時期と前後して紅斑が出現してくるが、症例の写真のように紅斑が癒合して一部白く抜けてみえる「white islands in the sea of red (赤い海に浮かぶ白い島)」という特徴的な皮疹となることもある(図2)。

身体所見についても非特異的であり、眼球結膜充血、咽頭発赤、リンパ節腫脹、肝腫大などがみられることがあるが、これについても所見のあるなし診断できるものではない。

デング熱の典型的な経過を図3に示す。発熱はときに40℃をこえるほどの高熱にもなりうる。発症間もなくは白血球・血小板ともに正常であることもあ

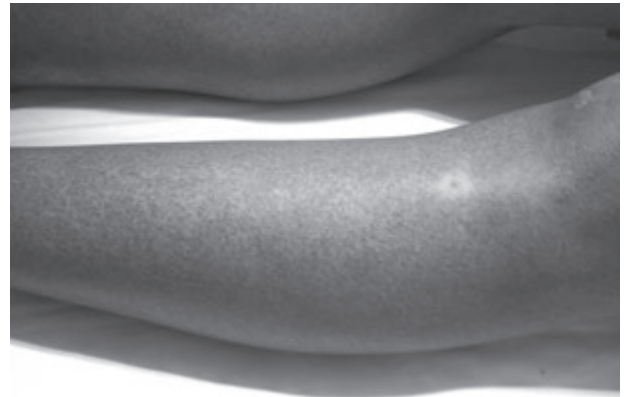
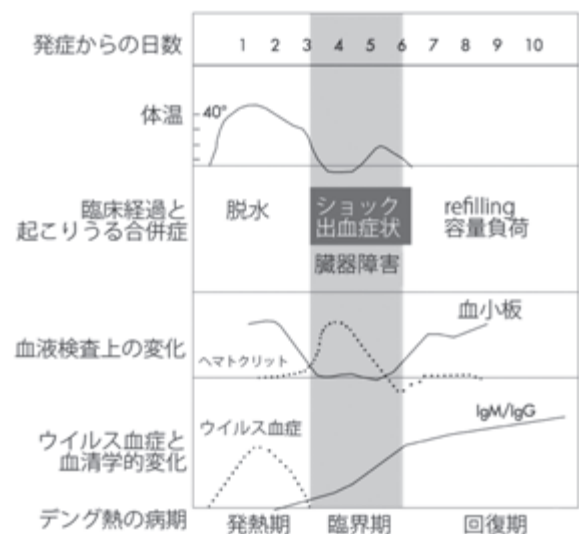


図2 デング熱患者で観察された皮疹

図3 デング熱の典型的な臨床経過⁷⁾より

るが、経過にしたがって徐々に低下していく。発熱は典型的には5～7日ほど続くが、解熱する前後で約半数の患者で皮疹が現れてくる。またこの時期には血管透過性亢進、出血症状が強くなり、ショック、臓器障害(意識障害、呼吸不全、高度肝障害など)、DICがみられることがある。この時期は特に警告徴候(Warning Sign)の出現を注意深く観察する必要がある。警告徴候には図4のようなものがある。これらの所見の有無を毎日確認しながら診療を行う。

デング熱の合併症として、脳症や肝不全、心筋炎などが報告されている。またまれにデング熱の回復期に手掌・足底の表皮が剥がれ落ちる膜様落屑が観察されることがある。神経合併症としては、脳炎、脳症、筋炎、脊髄炎、ギランバレー症候群、神経痛性筋萎縮症などの事例が報告されている。Sahuらはインドでデング熱と診断された486人の患者のうち約9%に神経合併症がみられたと報告しており、

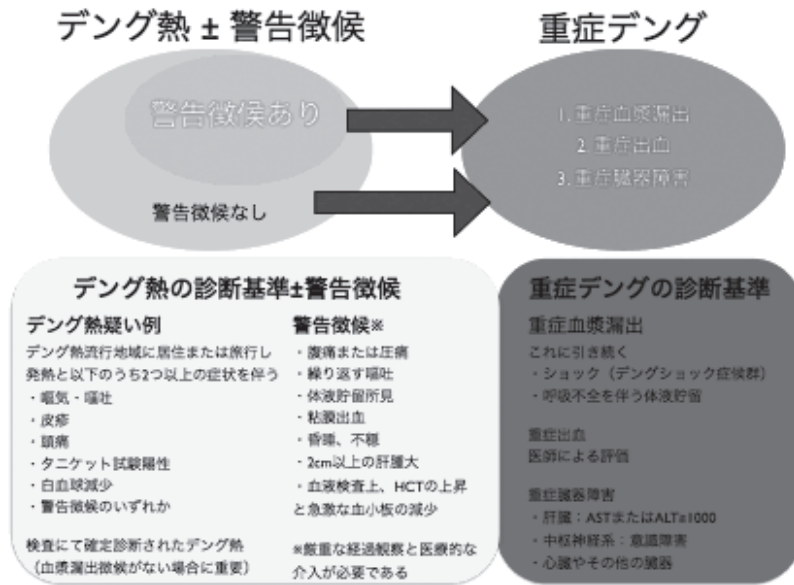


図4 WHOが定めるデング熱の診断基準⁷⁾ より

高体温、ヘマトクリット値上昇、血小板低下、肝機能障害が合併症のリスク因子であったとしている⁸⁾。

デング熱は感染症法で4類感染症に指定されており、デング熱を診断した医師はただちに最寄りの保健所に届出を行わなければならない。

デング熱を診断する方法はおもに

1. PCR法によるデングウイルスの検出
2. 非構造蛋白 (NS1) 抗原の検出
3. IgM抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転または優位な上昇)

の3つである。これらのいずれかを証明することによりデング熱と診断することができる。これらの項目はデング熱発症からの日数によって陽性となる時期が異なる点に注意が必要である (図5)。デングウイルスはウイルス血症を呈する発症日から5日目くらいまで検出される⁹⁾。NS1抗原はデングウイルスの『非構造タンパク抗原』であり、デングウイルスと同様に発症日から検出されうるが、デングウイルスよりもやや長く発症7日目くらいまで検出されうる。デングウイルスIgMは発症4日目くらいから陽性となり、デングウイルスIgGは発症7日目以降から陽性となる。しかし、過去にデング熱の既往がある患者ではIgGが陽性となる時期が早い。デング熱の発症からの日数と比較してIgGが陽性となる日数が早い場合にはデング熱の既往のある患者の再感染である可能性があり、重症化する可能性を考慮し慎重に経過観察すべきである。

デング熱に特異的な治療はまだない。したがって輸液を中心とした支持療法が治療の柱となる。デン

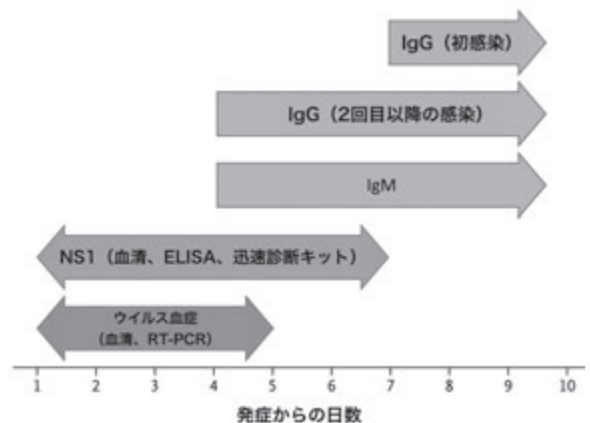


図5 デング熱患者で陽性となる検査項目 文献⁹⁾ より作成

グ熱患者ではまれに重症デング、デングショック症候群といった重篤な病態に移行することがあり、この病態に移行する重症化の徴候である前述の警告徴候に注意しつつ経過観察を行う。特に解熱する発症5～7日目に血漿漏出、出血症状という症状が出現しやすいため、特にこの時期は注意すべきである。血圧低下がみられる患者では十分な輸液を行うことが推奨されており、輸液量のプロトコルも提案されている⁷⁾。

現時点でのデング熱の予防策は防蚊対策であり、①蚊が多い時間・時期・場所を避ける ②衣服: 長袖長ズボン ③防虫剤の適切な使用、などによって蚊に刺されるのを防ぐ。ディート (DEET: N,N-diethyl-m-toluamide) を含んだ防虫剤の使用が望ましい。

ジカ熱

ジカ熱とは、フラビウイルス科フラビウイルス属のジカウイルスによって起こる蚊媒介性感染症である。ジカ熱を媒介する蚊はデング熱と同様におもにネッタイシマカとヒトスジシマカである¹⁰⁾。ジカ熱は近年、急速に流行地域を拡大しており、2013年のフランス領ポリネシア¹¹⁾、2015年のブラジルでのアウトブレイクを経て、現在も中南米で400万人規模といわれる大流行を起こしている¹²⁾。妊婦がジカ熱に感染すると胎児の小頭症発症のリスクが高くなる¹³⁾、ジカウイルスに感染しても約80%は不顕性感染であると考えられている¹⁴⁾。ジカウイルスに感染した者のうち、約20%の患者が2～7日の潜伏期間を経て症状を呈する¹⁵⁾。ジカウイルス感染症の臨床症状として頻度が高いのは、微熱を含む発熱、関節痛、皮疹（紅斑・紅丘疹）（**図6**）、眼球結膜充血である。これ以外にも頭痛、筋肉痛、後眼窩痛などの症状がみられることもある。ジカウイルス感染症の臨床症状を**表2**に示す。ジカ「熱」という疾患名ではあるが、発熱は微熱程度のことが多く、まったく発熱を呈さないこともある。発熱がないからといってジカ熱を除外することはできない点に注意が必要である。近年は海外では“zika fever”ではなく“zika virus infection”と表記されることが多く、国内でも「ジカウイルス感染症」と呼ばれることが多い。

一般的に軽症例が多く、入院を要することはまれである。これまでにジカウイルス感染症が原因で死亡した例はほとんど報告されていない。またデング熱のように重症化して出血症状を呈することもない。ジカウイルス感染症の症状は通常1週間以内に消失する。

まれにジカ熱罹患後にギラン・バレー症候群（GBS）を発症することがある¹⁶⁾ことが知られている。フランス領ポリネシアでは、2013年から2014年のアウトブレイクで3万人以上がジカ熱に感染したと推計されるが、42人のジカ熱感染後のGBS症例が報告されている。この42例では、ジカ熱と思われる症状が出てからGBSの症状が出現するまでの期間は中央値6日であった。またGBS発症から症状のピークに達するまでの期間も中央値6日であった。29%の症例で人工呼吸管理を要した。

その他、ジカ熱の合併症として髄膜脳炎¹⁷⁾や脊髄炎¹⁸⁾を呈した症例が報告されている。

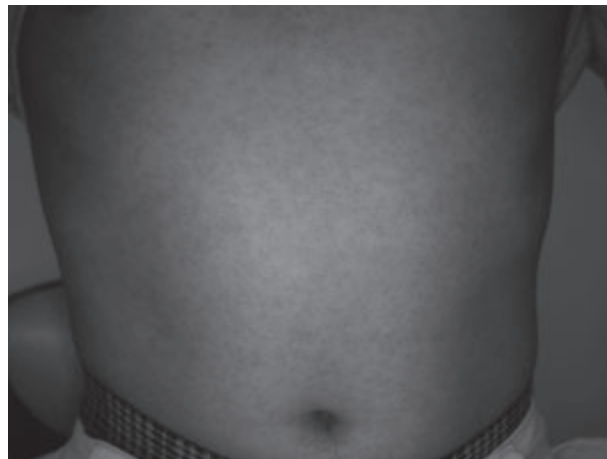


図6 ジカ熱患者の皮疹

表2 ジカウイルス感染症の臨床症状 文献¹⁵⁾より引用

臨床症状	
皮疹	98%
発熱	67%
発熱出現から皮疹出現までの日数	1日（中央値 0-2日）
関節痛	58%
掻痒感	56%
頭痛	67%
筋肉痛	49%
後眼窩痛	40%
眼球結膜充血	39%
関節腫脹	23%

ジカ熱の確定診断はPCR法によるジカウイルス遺伝子の検出、またはペア血清によるIgM抗体あるいは中和抗体の陽転化または抗体価の有意の上昇を確認することによる。

発症早期であれば血清からのPCR法による遺伝子の検出が可能であるが、ジカ熱の発熱期間はデング熱にくらべて短く血清から遺伝子が検出される期間も短いと考えられている。血清から遺伝子が消失したあとも尿や精液からはより長期間遺伝子が検出されるため、急性期を過ぎた症例では血液検体と同時に尿検体も採取することが望ましい¹⁹⁻²¹⁾。抗体検査は急性期と回復期のペア血清で4倍以上の上昇を確認する。2～3週間隔での採取が望ましい。

現在のところ、ジカ熱に対する特異的な治療はない。それぞれの症状に対し対症療法を行う。デング熱との鑑別ができていない時点ではNSAIDsの使用は避けたほうがよい。

現在のところ、ジカ熱に対するワクチンはない。ジカ熱の流行地域ではデング熱と同様に防蚊対策を徹底することが重要である。これに加えて、ジカ熱

表3 カップルのうちいずれかがジカ熱流行地域に渡航した場合に性交渉を控えるべき（またはコンドームを使用すべき）推奨期間

	男性	女性
妊娠あり	妊娠中はずっと	
確定または症状あり	6ヵ月間	8週間
妊娠なし	6ヵ月間	8週間
症状なし	要相談	
流行地域に居住	要相談	

では性交渉による感染が起こりうると考えられている。どれくらいの時期まで感染性があるのかについては現時点では明らかではないが、アメリカ疾病予防管理センター（CDC）は、カップルのうちいずれかがジカ熱流行地域に渡航した場合に性交渉を控える（またはコンドームを使用する）推奨期間について以下のように推奨している（表3）²²⁾。

2015年末ごろからブラジルで小頭症の新生児の増加が報告されるようになり、ジカ熱の流行との関連が疑われるようになった。死亡した小頭症の胎児の脳組織からジカウイルスが検出された事例²³⁾や、ジカ熱に感染した妊婦のうち29%でなんらかの胎児が認められたという報告²⁴⁾などが続き、CDCは妊婦のジカ熱感染と小頭症との関連があると正式に声明を発表した²⁵⁾。

Laviniaらは、ジカ熱との関連が疑われる小頭症の新生児35人の特徴について報告している²⁶⁾。この報告によると、57%は1st trimester、14%は2nd trimesterのときに妊婦がジカ熱に感染していたと考えられる。小頭症のなかでも重症例（頭周囲長<3SD）に該当する症例が71%であった。また先天性内反足（14%）、先天性関節拘縮（11%）、網膜異常（18%）などを認めたほか、半数で神経学的検査異常（49%）、全例で神経画像検査異常を認めた。

フランス領ポリネシアでの流行における解析では、非流行時には1万人の新生児出生あたりの小頭症新生児の出生は2人であるのに対し、ジカ熱に感染した妊婦が小頭症の新生児を出生する頻度は1万人あたり95人と算出された²⁷⁾。すなわち、妊婦がジカ熱に感染することによって新生児が小頭症となるリスクはおよそ50倍となる。

文献

1) Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al : The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496

(7446) : 504-507, 2013.

2) Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, et al : Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers : 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother* 21 (4) : 272-276, 2015.

3) Leder K, Torresi J, Libman MD, et al : GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med* 158 (6) : 456-468, 2013.

4) Kutsuna S, Kato Y, Moi ML, et al : Autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, 2014. *Headache* 17 : 89.5, 2015.

5) Cook GC, Zumla A : *Manson's tropical diseases* : Elsevier Health Sciences, 2008.

6) Vijayakumar KP, Nair Anish TS, George B, et al : Clinical Profile of Chikungunya Patients during the Epidemic of 2007 in Kerala, India. *J Glob Infect Dis* 3 (3) : 221-226, 2011.

7) Organization WH, Research SPf, Diseases TiT, Diseases WHODoCoNT, Epidemic WHO, Alert P : *Dengue : guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control* : World Health Organization, 2009.

8) Sahu R, Verma R, Jain A, et al : Neurologic complications in dengue virus infection A prospective cohort study. *Neurology* 83 (18) : 1601-1609, 2014.

9) Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, et al : Dengue. *N Engl J Med* 366 (15) : 1423-1432, 2012.

10) Ios S, Mallet HP, Leparac Goffart I, et al : Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 44 (7) : 302-307, 2014.

11) Roth A, Mercier A, Lepers C, et al : Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 19 (41) , 2014.

12) Gatherer D, Kohl A : Zika virus : a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol* 97 (2) : 269-273, 2016.

13) Dyer O : Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects. *BMJ* 351 : h6983, 2015.

14) Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al : Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360 (24) : 2536-2543, 2009.

- 15) Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Souza TM, et al : Clinical Manifestations of Zika Virus Infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* 22 (7) : 1318-1320, 2016.
- 16) Brasil P, Sequeira PC, Freitas ADA, et al : Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet* 387 (10026) : 1482, 2016.
- 17) Carteaux G, Maquart M, Bedet A, et al : Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med* 374 (16) : 1595-1596, 2016.
- 18) Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al : Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 387 (10026) : 1481, 2016.
- 19) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, et al : Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro Surveill* 19 (4) , 2014.
- 20) Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, et al : Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *J Travel Med* 23 (1) , 2016.
- 21) Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, et al : Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 21 (1) : 84-86, 2015.
- 22) Petersen EE : Update : interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65,2016.
- 23) Mlakar J, Korva M, Tul N, et al : Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 374 (10) : 951-958, 2016.
- 24) Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al : Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 375 (24) : 2321-2334, 2016.
- 25) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al : Zika Virus and Birth Defects—Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 374 (20) : 1981-1987, 2016.
- 26) Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al : Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65 (3) : 59-62, 2016.
- 27) Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al : Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15 : a retrospective study. *Lancet* 387 (10033) : 2125-2132, 2016.

中枢神経系の細菌感染症

亀井 聡

はじめに

中枢神経系の細菌感染症には細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis : BM) や脳膿瘍などがある。これら疾患は、抗菌薬の治療開始までの時間が患者の転帰に大きく影響するため、Neurological emergencyとして位置付けられている。たとえば、BMでは数時間で意識清明から昏睡になり死亡する場合もあり、中枢神経系の細菌感染症はその緊急性と病態を理解して臨む必要がある。

2014年12月に細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014 (日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の3学会合同：ガイドライン作成委員会委員長 亀井 聡)¹⁾として全面改訂され公表された。基本的に BM の治療は、その地域における年齢階層別主要起炎菌の分布、耐性菌の頻度および宿主のリスクを考慮し、抗菌薬選択を行うことが必要である。実際に、海外における本症の診療ガイドライン^{2,3)}における治療選択は、その国の疫学的現況を背景に作成されており、国により推奨されている抗菌薬が異なっている現状がある。このガイドラインでは、このような状況を踏まえ本症についての「日本発」の「日本における」診療ガイドラインの構築がきわめて重要との認識に立脚し作成した。なお、2013年4月からの小児におけるワクチンの公費負担 (定期接種化) が実施され、接種率が90%以上に急激に上昇し、少なくとも小児におけるインフルエンザ菌性髄膜炎の発症は大きく減少してきており、これら疫学的な動向把握のうえに作成された。本稿では、BM成人例を中心に中枢神経系の細菌感染症について概説する。

細菌性髄膜炎

1. 検査手順と診断

病院到着から適切な抗菌薬開始まで平均4時間といわれ²⁾、6時間以上になると死亡率が高くなる。この遅れの主因は神経放射線検査の実施にある。頭部CT・MRIが迅速にできない場合、まず抗菌薬を開始する。迅速に頭部CTが可能な場合、意識障害・巣症状・痙攣発作・乳頭浮腫・免疫不全患者・60歳以上の症例では、その実施が推奨される。髄液所見は重要であるが、除脳・除皮質筋位・うっ血乳頭など脳ヘルニアの症候を認めた場合、腰椎穿刺をすることなく、ただちに経験的抗菌薬を開始する。欧州のガイドライン³⁾と同様に、病院到着から経験的な抗菌薬開始までの時間を1時間以内として推奨した¹⁾。ガイドラインに記載された本症の検査手順のフローチャートを示す (図1)¹⁾。

以下に要点を記載する。①血液一般：血沈亢進、白血球数増多、血清CRP上昇を示す。②髄液所見：圧上昇、多形核球優位の細胞増多、蛋白濃度上昇、糖濃度低値を認める。起炎菌の確定のため、髄液の塗抹・培養、抗菌薬の感受性試験を行う。髄液を用いた迅速診断として、(1)ラテックス凝集法と(2)PCR法がある。(1)は可溶性莢膜多糖類が検出標的であり、抗菌薬前投与で菌が死滅しても陽性になる可能性がある。(2)は検出感度が高く、かつ耐性菌も判断できる。③血液培養：菌血症からの発症もあり必ず検査する。④X線検査：骨折、副鼻腔炎など感染巣の有無を確認する。⑤頭部CT・MRI：硬膜下膿瘍・脳膿瘍や副鼻腔炎の確認、病巣の進展を確認する。⑥心エコー：細菌性心内膜炎の有無をみる。

なお、画像診断では、前述の所見の確認のほかに、以下の併発症に注意して、継続的に適時検査を行う。

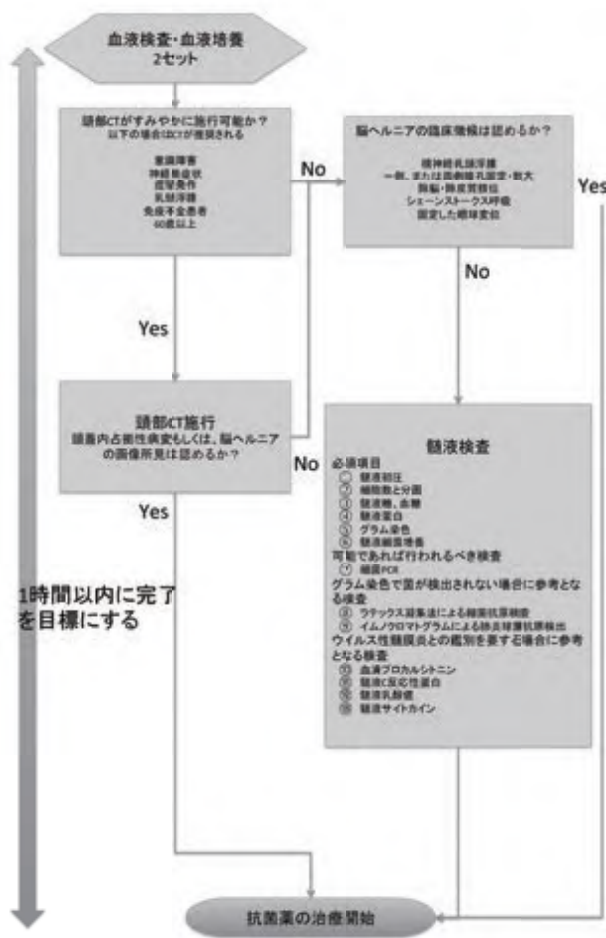


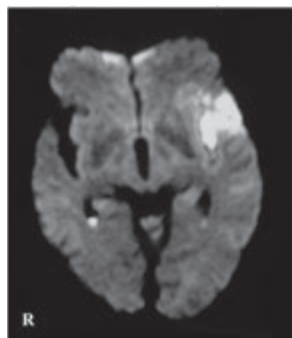
図1 細菌性髄膜炎の検査手順のフローチャート

① 脳梗塞：BMでは血管炎を基盤として発症する場合があります。この場合抗菌薬は継続し、血管炎を抑えるために副腎皮質ステロイド薬を併用する。本症に併発した脳梗塞の頭部MRI画像を示す（図2a）。

② 脳室炎：BMではときに脳室炎を併発する場合があります。脳室炎の併発は、通常3ヵ月未満の乳児が多いが、成人でもみられる場合もある。脳室炎が併発すると、重症化し、転帰不良になることも多い。本症に併発した脳室炎の頭部MRI画像を示す（図2b）。

BMの確定診断は髄液からの菌同定である。塗抹・培養は診断信頼性が高いが、塗抹の最小検出感度は 10^5 colony forming units (cfu) /mlで、毎視野に菌を検出するには 10^7 cfu / ml以上必要である。しかし、リステリア菌は通常 10^3 cfu / ml以下で検出率は低い。培養の検出率は未治療70～80%だが、抗菌薬の前投与例では50%以下になる。したがって、早期病因診断として細菌抗原検出やPCR法が有用となる。

a. 発祥した脳梗塞 (MRI DWI)



b. 併発した脳室炎 (MRI DWI)

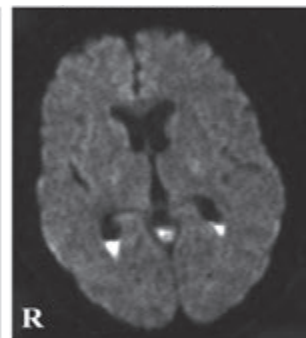


図2 細菌性髄膜炎における留意すべき併発症の頭部MRI所見

a: Broca失語を治療中呈した脳梗塞の症例
b: 脳室炎を呈した細菌性髄膜炎の症例

2. 日本の年齢階層別および患者リスクによる主要起炎菌

現在のわが国における市中感染では、①生後1ヵ月未満ではB群レンサ球菌と大腸菌が多い。②1ヵ月～3ヵ月ではB群レンサ球菌が多い。③4ヵ月～5歳になるとインフルエンザ菌b型や肺炎球菌は減少している。その他として、リステリア菌、髄膜炎菌、レンサ球菌があげられる。④6歳～49歳では60～65%は肺炎球菌であり、5～10%はインフルエンザ菌である。⑤50歳以上では、肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、B群レンサ球菌や腸内細菌、緑膿菌もみられる³⁾。

小児のみならず成人でも、肺炎球菌は耐性化が進み、2010年以後現在、ペニシリン高度耐性肺炎球菌 (PRSP) 21%、中等度耐性 (PISP) 50～60%、感性 (PSSP) 14%である³⁾。肺炎と異なりBMでは転帰のうえから、PISPは高度耐性菌として治療が必要で、肺炎球菌BMの8割が高度耐性菌の治療が必要といえる。一方、日本ではワクチン導入の遅れでインフルエンザ菌BMが小児を中心に増加したが、現在は減少してきている。しかし、今しばらくはインフルエンザ菌BMに留意する。さらに、日本では多剤耐性菌であるβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株 (BLNAR) が増加し、現在60%をこえている。したがって、いまだ耐性インフルエンザ菌も念頭に置く。

今回、日本における成人例のリスク別の起炎菌を初めて調査した¹⁾。①BM発症3ヵ月以内の外科的侵襲的処置 (脳室ドレナージや脳室シャントなど) 後の起炎菌は、ブドウ球菌属が半数以上と多く、このブドウ球菌の耐性化率はMRSAを含み高率である。

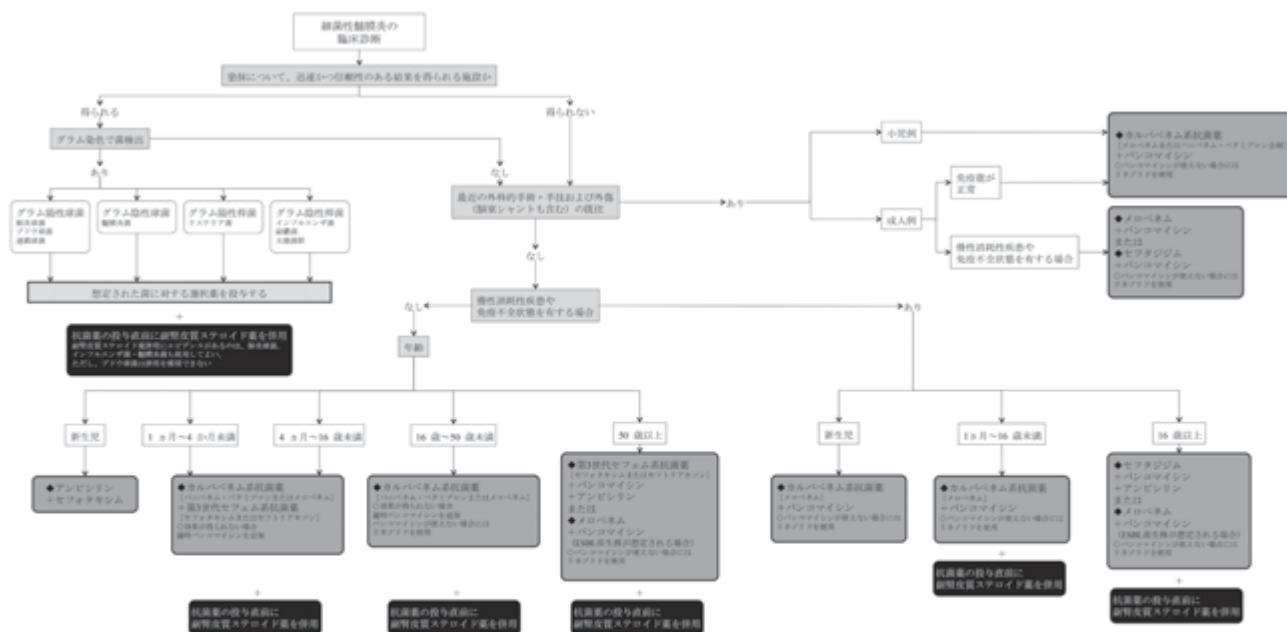


図3 わが国における細菌性髄膜炎の治療指針

表1 細菌性髄膜炎成人例における主要な抗菌薬の標準的な投与量と投与方法

パニペナム・ベタミプロン	: 1.0 g・6時間ごとに点滴静注 (4 g/日) [保険適応は2 g/日]
メロペナム	: 2.0 g・8時間ごとに点滴静注 (6 g/日)
セフトாகキシム	: 2.0 g・4～6時間ごとに静注または点滴静注 (12 g/日) [保険適応は4 g/日]
セフトリアキソン	: 2.0 g・12時間ごとに静注または点滴静注 (4 g/日)
バンコマイシン	: 30～60mg/kg/日 8～12時間ごとに点滴静注 (3 g/日) [保険適応は2 g/日]
アンピシリン	: 2.0 g・4時間ごとに静注または点滴静注 (12 g/日) [保険適応は4 g/日]
セフトアジジム	: 2.0 g・8時間ごとに静注または点滴静注 (6 g/日) [保険適応は4 g/日]
リネゾリド	: 600 mg・12時間ごとに点滴静注 (1,200 mg/日) [保険適応は1,200 mg/日]

一方、②慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症したBMでは、ブドウ球菌属25.7%、連鎖球菌属41.4%と多い。緑膿菌も5.1%で認められる。このブドウ球菌属、連鎖球菌属の半数以上が耐性菌である。さらに、この両者が併存した患者(①+②)に随伴したBMでは、ブドウ球菌属44.6%、連鎖球菌属19.5%と多く、緑膿菌も8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属および連鎖球菌属とも7割をこえ高率であった。

3. わが国における治療指針の構築

わが国診療ガイドライン2014¹⁾では、わが国における年齢階層別主要起炎菌の分布、耐性菌の頻度および宿主が有するリスクに応じて抗菌薬を選択するように推奨されている。本ガイドラインによる現在のわが国におけるBMの疫学的現況を踏まえた治療指針(図3)および成人例における主要な抗菌薬の標準的な投与量と投与方法を示す(表1)。なお、

起炎菌が同定され、抗菌薬の感受性結果が得られたら変更する。

A. 小児例の抗菌薬選択

①新生児

B群レンサ球菌と大腸菌が多く、リステリア菌もみられる。以上より、「アンピシリン(ABPC)+セフトாகキシム(CTX)」を推奨する。

②生後1ヵ月～4ヵ月未満

B群レンサ球菌や大腸菌に加え、インフルエンザ菌や肺炎球菌もある。以上より、耐性菌を考慮し、「パニペナム・ベタミプロン(PAPM/BP)またはメロペナム(MEPM)+「セフトリアキソン(CTRX)またはセフトாகキシム(CTX)」を推奨する。効果が得られない場合はバンコマイシン(VCM)を追加する。

③生後4ヵ月～16歳未満

インフルエンザ菌と肺炎球菌は減少しているが、

検出頻度は依然として高く、両者の耐性頻度も高い。以上より、「PAPM/BPまたはMEPM」+「CTRXまたはCTX」を推奨する。効果が得られない場合VCMを追加する。

④頭部外傷、脳神経外科的処置後、シャント留置を受けた小児に併発した例

①頭蓋底骨折を伴う外傷例

鼻腔内保有菌が多く、肺炎球菌とインフルエンザ菌、MRSAを含むブドウ球菌を想定する。

②貫通性の外傷やシャント留置例

黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌および緑膿菌が多く、また、これら菌の耐性を考慮する。

以上より①、②ともに、VCM+「MEPMまたはPAPM/BP」を推奨する。

⑤免疫不全を有する小児

あらゆる菌種を想定するが、薬剤耐性のブドウ球菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌、緑膿菌を念頭におく。以上より、「VCM+MEPM」を推奨する

B. 成人例の抗菌薬選択

①免疫能が正常と考えられる16歳～50歳未満

肺炎球菌60～70%、インフルエンザ菌5～10%で、肺炎球菌の耐性化率は高い。以上より、カルバペネム系抗菌薬である「PAPM/BPまたはMEPM」を推奨する。効果が得られない場合、VCMを追加とする。なお、VCMが耐性や副作用で使用できない場合、リネゾリド (LZD) を推奨する。

米国ガイドラインでは2歳～50歳未満には、「第3世代セフェム抗菌薬 (CTXまたはCTRX) +VCM」が推奨されている¹⁾。しかし、米国ではVCMが生後1ヵ月以後の全年齢で推奨され、その使用が増加した結果、VCM耐性菌が増加し、米国疾病予防管理センターから、VCM耐性菌に対し注意喚起がなされている。肺炎球菌は、*Vnc S histidine kinase*の低下でVCMに耐性化するが、菌体構造が変化し他の薬剤にも耐性化する。このような背景を基に、今回は、できる限りVCMは温存しカルバペネム系抗菌薬を推奨した。

②免疫能が正常と考えられる50歳以上の成人例

肺炎球菌が多くしかも耐性化している。MRSAを含むブドウ球菌やリステリア菌も念頭に置く。したがって、リスクのない50歳以上では、「ABPC+VCM+第3世代セフェム」または「MEPM+VCM」の両者を推奨した。

なお、日本でも基質特異性βラクタマーゼ (ESBLs) 産生株が増加している。以前にESBLs産生株を検出した患者、ESBLsが多く分離されている

施設では、この可能性も想定し、MEPM+VCMを選択する。

③慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例

連鎖球菌41.1%、ブドウ球菌25.7%であり、おのおの耐性化率は高い。しかも、緑膿菌が5.1%でみられる。したがって、緑膿菌までカバーする治療が望まれる。以上より、「セフトジジム (CAZ) +VCM+ABPC」または「MEPM+VCM」を推奨する。なお、ESBLs産生株が想定される状況では、「MEPM+VCM」が考慮される。

④けた患者に併発した成人例

ブドウ球菌55.3%、グラム陽性桿菌13.2%、グラム陰性桿菌13.2%と続く。連鎖球菌はきわめて少ない。ブドウ球菌属では表皮ブドウ球菌、MRSAが多い。ブドウ球菌属の1/4がMRSAであり、ブドウ球菌属全体でも85%が耐性化している。一方、グラム陰性桿菌を考えた場合、第3世代セフェムの併用では限界がある。以上より、「MEPM+VCM」を推奨する。

⑤慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者で、かつ外科的侵襲を受けた場合の成人例

ブドウ球菌属44.6% (MRSAは全体の11.1%)、連鎖球菌属19.5% (PRSPは全体の11.1%)、緑膿菌も8.3%でみられる。したがって、「MEPM+VCM」または「CAZ+VCM」を推奨する。

C. 副腎皮質ステロイド薬併用の適応

①小児例

メタ解析で、デキサメサゾン併用はインフルエンザ菌BMの難聴頻度を下げ、肺炎球菌BMでは早期使用で有用である可能性が示唆された⁴⁾。インフルエンザ菌以外の起炎菌、新生児ではデキサメサゾンの有用性は確認できないとする報告が多い。ただし先進国の小児を対象とした後方視的研究で、肺炎球菌BMで早期併用が死亡と後遺症を減らしたとの報告⁵⁾もある。

アメリカ小児科学会の勧告(2003年)では、デキサメサゾン併用はインフルエンザ菌BMの乳幼児および小児に対して推奨されている。わが国ではインフルエンザ菌BMがいまだ無視できず、その可能性が考えられる年齢層(乳幼児期)では併用を推奨した。

②成人例

2002年に成人例301例の二重盲検にて、(1)転帰不良の軽減、(2)死亡率の減少に寄与したと報告⁶⁾された。この二重盲検でのデキサメサゾン投与は、10mg・6時間ごとを抗菌薬投与10～20分前に開始し、4日間投与であった。しかし、多くが肺炎球菌であり、サブ解析では他の菌種で有意差はなかった。その後、

成人例の副腎皮質ステロイド薬の併用について、過去の5試験の定量評価が報告⁷⁾された。有意ではないが相対リスクは髄膜炎菌0.87、インフルエンザ菌0.86であり、いずれも1より低く、肺炎球菌以外に副腎皮質ステロイド薬を併用しても、悪化するとのエビデンスがあるわけではない。したがって、わが国も含め先進国では副腎皮質ステロイド薬併用は導入すべきであると考える。

しかし、外科的侵襲後のBMでの併用については、成人・小児とも信頼に足る報告がない。今回提示した日本の外科的侵襲後のBMは、ブドウ球菌が多く、しかも80%が耐性菌であり、MRSAが多い。このブドウ球菌属に対する副腎皮質ステロイド薬併用の評価はなく、現時点で推奨する根拠はないと判断した。今後の検討課題と考える。

脳膿瘍

脳実質内の病原体による限局性膿貯留、頭蓋内圧亢進による頭痛と占拠性病変による巣症状が主徴で、発熱は認めない場合もある。病因は、細菌や真菌などが耳鼻科・眼科的感染巣・外傷からの直達性と肺感染巣や心内膜炎からの血行性で発症する。治療は抗菌薬と脳外科的手技である。細菌性の脳膿瘍では、高齢者や糖尿病・慢性消耗性疾患を有する患者、頭部外傷・頭部術後では、緑膿菌および耐性ブドウ球菌（MRSA）を考慮し、メロペネムとバンコ

マイシンの併用を用いる。直径1cm以上の脳膿瘍では脳外科的にCTやMRIガイド下でのドレナージを考慮する。リステリア菌による脳膿瘍の頭部MRI所見を示す（図4）。

脊髄硬膜外膿瘍

脊髄硬膜外腔に膿が貯留した状態、背部痛・腰痛で発症し、発熱と膿瘍による圧迫・虚血で脊髄・神経根症状が呈する。近傍の感染巣や外傷・穿通創からの感染、菌血症からの血行性で起る。治療は抗

a. リステリア脳腫瘍 (MRT T2)

b. リステリア脳腫瘍 (造影MRT)

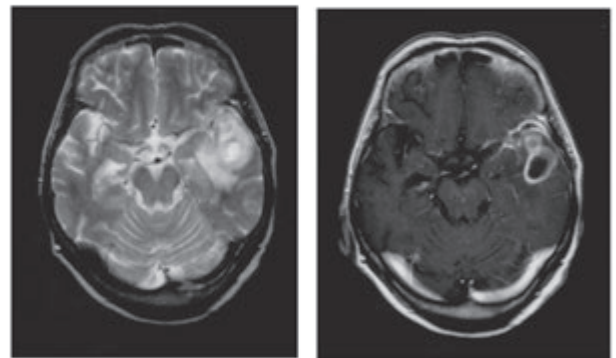


図4 リステリア菌による脳膿瘍の頭部MRI所見

発熱と頭痛で発症した60歳の糖尿病のある症例。抗菌薬（メロペネムとバンコマイシン+メトロニダゾールの併用）投与とMRIガイド下でのドレナージで軽快した。

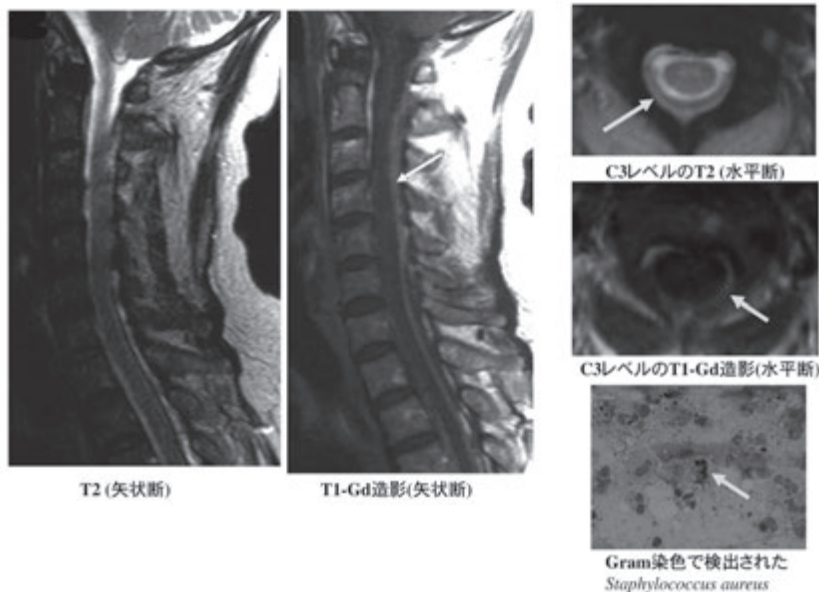


図5 黄色ブドウ球菌による脊髄硬膜外膿瘍の脊髄MRI所見

発熱、腰痛、および軽度の対麻痺で発症。腸腰筋の化膿性筋炎から発症した症例。MRIで頸椎硬膜外腔にT2強調像で高信号、Gd造影で増強効果（矢印）を認めている。

菌薬と脊髄障害に対する迅速な外科的減圧やドレナージを行う。迅速な診断と治療が重要な神経救急疾患。腰椎・胸椎・頸椎の順で多い。感染経路には、**①**直捷性：脊椎骨髄炎・椎間板炎、腸腰筋膿瘍、体幹・背部の褥瘡や皮膚化膿巣、体幹脊椎外傷や手術などからの感染、**②**血行性：菌血症を介した場合、**③**医源性：硬膜外麻酔や硬膜外カテーテル留置からの感染がある。**①**が最も多く、**③**は5.5%と低い。起炎菌は黄色ブドウ球菌が70%と最も多い。黄色ブドウ球菌による脊髄硬膜外膿瘍の脊髄MRI所見を示す(図5)。

まとめ

BMなど中枢神経系感染症はNeurological Emergencyであり、適切な初期治療が重要である。BMの初期治療は、その地域の疫学的現況に基づき行われるべきものである。全面改訂されたわが国BM診療ガイドラインも含め細菌感染症の診断と治療の概要を示した。

文献

- 1) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014作成委員会(作成委員会委員長 亀井 聡, ほか). 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014. 南江堂, 東京, 2014, pp1-123.
- 2) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 39 : 1267-1284, 2004.
- 3) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al : EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis : report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol 15 : 649-659, 2008.
- 4) MacIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al : Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 278 : 925-931, 1997.
- 5) Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, et al : Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. JAMA 299 : 2048-2055, 2008.
- 6) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347 : 1549-1556, 2002.
- 7) van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al : Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis : a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol 9 : 254-263, 2010.

結核性髄膜炎の診断と治療

中嶋 秀人

【要旨】 結核菌は細胞内寄生菌のためマクロファージや多核白血球の殺菌に抵抗性を示し、肉芽腫形成や潜在性結核感染症といった病原機序の特徴を有する。結核性髄膜炎は肺など原発巣から血行性に中枢神経内に侵入した結核菌が中枢神経組織内に結核腫を形成し、結核腫が髄腔に穿破することにより発症する。疫学として新規の全結核患者数は年々減少しているが結核性髄膜炎の患者数と死亡数は横ばいである。また、青年若年外国人結核患者が増える傾向にあり今後注意を要する。結核性髄膜炎の確定診断には髄液の塗抹培養・PCRが必要であるが、検出率の向上には、より多量の髄液を用いること、繰り返し検査することが重要である。結核性髄膜炎の標準治療はINH、RFP、PZA、EBの4剤と副腎皮質ステロイド薬の併用療法である。結核性髄膜炎は治療の遅れが死亡に繋がるため、本疾患を念頭において積極的な検査を行い早期診断に努めることが重要である。

Key Words : 結核性髄膜炎、病態、疫学、診断、治療

はじめに

結核性髄膜炎はまれな疾患であるが治療の遅れが死亡に繋がるため、結核性髄膜炎が疑われた場合はただちに抗結核薬治療を開始する必要がある。しかし、初期症状は食欲不振など非特異的の症状が多く、病状が亜急性に進行してから診断にいたることが少なくないため、結核性髄膜炎の診療においては本疾患を念頭において積極的な検査を行い早期診断に努めることが重要である。そこで日本における結核性髄膜炎の診断と治療水準の向上を目的に標準的の神経治療「結核性髄膜炎」が2015年に作成された¹⁾。

結核菌の病原機序

1. 結核菌の感染様式

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) はミコール酸を主とする脂質に富む細胞壁を有する桿状の細菌で、抗酸性を示しグラム染色に染まらない特徴をもつ。結核菌は肺結核患者の咳やくしゃみに吐き出される飛沫核を介して他人に感染する。この飛沫核は乾燥に強く30分から数時間空気中に浮遊し、吸入

されて終末気道に入り込み感染が成立する。感染すると肺野末梢に初期感染病巣が形成され肺門リンパ節腫脹を伴うが、大部分は2～10週で免疫が成立して自然治癒しその後石灰化する。感染者の約10%が自然治癒できず一生のいずれかの時期に結核を発病するとされ、HIV感染者では発病率は50%に上昇する。

2. 宿主の応答と肉芽腫形成

肺胞に到達した結核菌はマクロファージに貪食されるが、結核菌は細胞寄生菌でありマクロファージや多核白血球の殺菌に抵抗性である。そのため大量の活性化マクロファージが病巣部に集積し、類上皮細胞や巨細胞などに進化するリンパ球や活性化マクロファージからなる肉芽腫を形成して結核菌の増殖を封じ込め、線維化や石灰化によって治癒することになる。しかしながら封じ込めに失敗すると結核を発病することになり、また、生存力のある菌は何十年もマクロファージや壊死物質中に休眠状態で生き残ることがあり潜在性肺結核症と呼ばれる。

3. 結核性髄膜炎の病態

結核性髄膜炎は肺結核など他の結核病巣からの血行性播種によるとされるが、肺結核など髄膜炎以外の活動性病変を伴っていることは少ない。結核性髄膜炎の病態としては、結核菌が肺など原発巣から血行性に中枢神経内に侵入して中枢神経組織内に結核腫を形成し、髄膜直下の結核腫が髄腔に穿破して結核性髄膜炎を発症するとされている²⁾。

結核性髄膜炎の発症数の推移：疫学

2015年の日本の新規登録結核患者は18,820人、人口10万対新規登録結核患者数14.4と年々減少しているが、アメリカの2.4やオーストラリア5.6など欧米諸国と比較すると中蔓延国となっている³⁾。新規登録結核患者のうち65歳以上が64.6%を占め、過去の結核高蔓延時代に感染した年齢層の発症が多いと考えられているが、最近、外国生まれ患者の増加が問題になっている。特に若年層においてその割合が大きく、20～29歳では割合が半数をこえ、彼らの大半が東南アジアや中国からの留学生であり注意が必要である。

2000年に約40,000人あった新規登録結核患者は2015年には半分以下になり、結核患者の死亡数も年々低下している(図1)。しかし、新規登録結核患者のうち結核性髄膜炎の患者数は毎年160人前後

で推移し、髄膜炎患者の死亡数もここ20年間減少しておらず(図1)、結核性髄膜炎の早期診断と治療に課題があることがうかがえる。また、年齢階層別の新規発症数をみると全結核患者は60歳以上で増加するのに対して髄膜炎は40歳台、50歳台で増加がみられ若年者に起こりえることに注意を払う必要がある(図1)。

治療指針：標準的神経治療

1. 結核性髄膜炎の症状・症候

結核性髄膜炎は亜急性に進展するため、頭痛が次第に増強し、脳神経麻痺や痙攣、意識障害などを呈し、病状が進行して診断にいたることが少なくない。初期では発熱、食欲不振など非特異的症状が多く、また、急性経過を示す症例もあるため早期診断が容易ではない。代表的な症状は、頭痛(50～80%)、発熱(60～95%)、嘔吐(30～60%)、光過敏(5～10%)、食欲不振・体重減少(60～80%)であり、症候としては、項部硬直(20～80%)、意識不鮮明(10～30%)、昏睡(30～60%)、脳神経障害(30～50%：Ⅵ、Ⅲ、Ⅶが多い)、片麻痺(10～20%)、対麻痺(5～10%)、痙攣(小児50%、成人5%)である。これらの症状と症候は感染性髄膜炎として共通するものであるが、結核性髄膜炎では脳神経障害が多い⁴⁻⁶⁾。

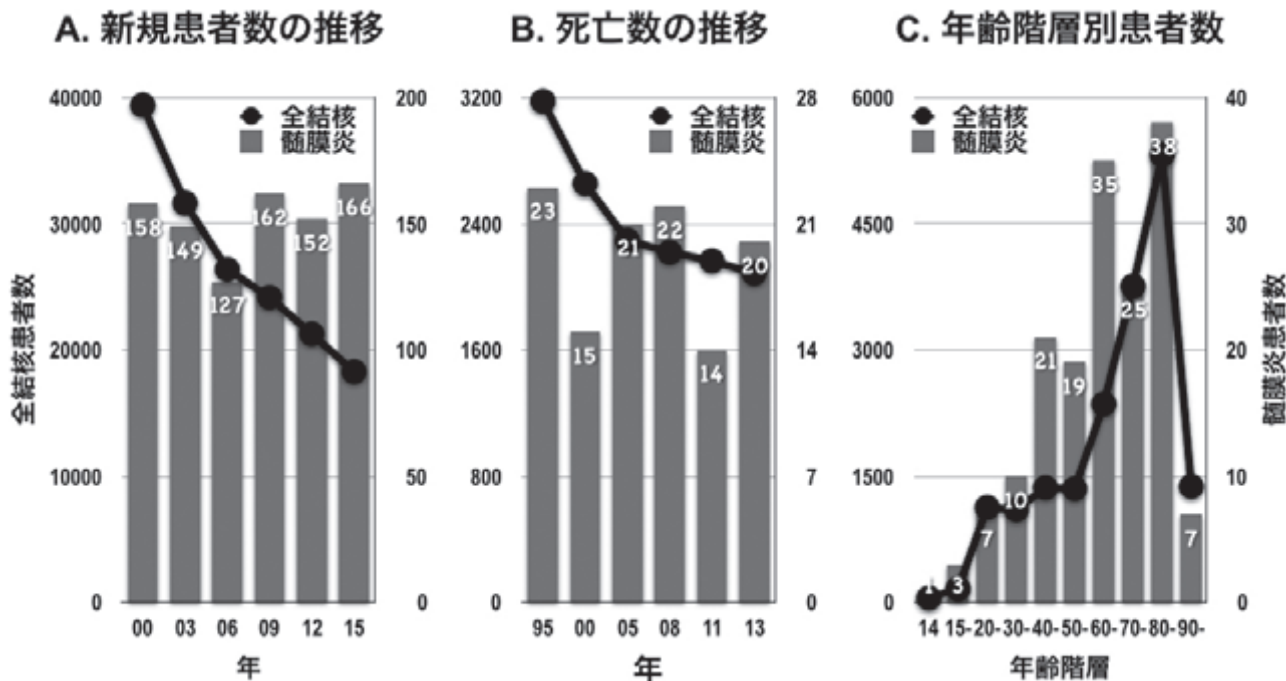


図1 A：新規結核患者数の推移、B：死亡数の推移、C：年齢階層別新規結核患者数
結核予防会結核研究所疫学情報センター「結核の統計」より作図

2. 結核性髄膜炎の診断

結核性髄膜炎の診断確定は脳内の結核菌感染を証明すること、すなわち、①髄液塗抹で抗酸菌陽性、②髄液培養で結核菌同定、③髄液PCRによる結核菌遺伝子の検出、以上3項目のうち1項目以上を満たすことで診断が確定する。塗抹と培養は診断信頼性が高いが感度は塗抹10～37%、培養43～52%と低く⁷⁻⁹⁾、培養結果の判明には4～8週間を要する。検出率を上げるためには、できるだけ多量の髄液(6ml以上)を用い⁴⁾、また、検査を繰り返すことで陽性率は上昇し、計4回の腰椎検査により塗抹・培養とも陽性率は80%台まで向上する⁹⁾。PCRは迅速性に優れ、より高感度のnested PCRでは感度75～100%、特異度89～100%となるが¹⁰⁾、薬剤感受性検査のためには培養検査も必要である。髄液nested PCRは臨床検査として臨床検査企業(保健科学東日本社)にて実施されているが、現在保険未収載である。

結核性髄膜炎の髄液所見の特徴として、外観透明、単核球優位の細胞数増多(10～1,000/mm³)、蛋白上昇(50～300mg/dl)、髄液糖/血糖比0.5未満があげられるが、初回の髄液検査では多形核球優位を示すものが28%あり、HIV感染者など免疫抑制状態では上記特徴を示さないことも多い。髄液アデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase: ADA)が高値を示し、ADA 9U/l以上で結核性髄膜炎の疑い、15U/l以上で強く示唆されるとされるが、特異度は高いとはいえない。結核感染症に対する検査としてインターフェロン- γ 遊離試験(Interferon Gamma Release Assay: IGRA)として、クオンティフェロンTBゴールド検査(QuantiFERON[®]-TB2Gold test: QFT)とT-spot[®]・TB(T-SPOT)があるが、髄液を用いてQFTを行うことは、髄液リンパ球が髄液採取後間もなく死活するため不可である。T-SPOTは髄液を用いることが可能であるが感度は

低い。髄液のADAやT-SPOTは補助診断手段に留まる。

結核性髄膜炎の脳CT・MRI所見の特徴として、水頭症、脳底部髄膜炎の造影剤増強効果、脳梗塞、結核腫があり、重症例ではこれらの頻度が増加する¹¹⁻¹⁴⁾(**図2**)。MRIはCTにくらべて髄膜炎の増強効果、血管炎による脳梗塞、結核腫の描出に優れ、特に脳幹部病変の確認に有用である。結核腫は病初期では20%程度認められるがほとんどが無症候性である¹⁴⁾。

3. 結核性髄膜炎の治療

結核性髄膜炎は医療資源の整っている先進国においても致死率14～28%、後遺症率20～30%と予後不良である。治療の遅れと不全治療が死亡と強く関連するため、結核性髄膜炎が疑われるすべての患者に、ただちに抗結核薬治療を開始することが重要である。結核性髄膜炎の標準治療としてisoniazid (INH)、rifampicin (RFP)、ethambutol (EB)、pyrazinamide (PZA)の4剤で開始し、2ヵ月使用したあとにINHとRFPを10ヵ月間継続投与することが推奨されている。さらに重症度にかかわらず副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨される(**表1**)¹⁾。これまで副腎皮質ステロイド薬の併用は死亡率と後遺症を減少させることが証明されていたが、HIV感染合併例においては副腎皮質ステロイド薬の効果は明確でないことが指摘されていた。しかしながら2016年のコクランライブラリーシステマティックレビューでは副腎皮質ステロイド薬併用が結核性髄膜炎の死亡率を短期的に減少させ、さらにHIV患者の死亡率は増加させないことが示された¹⁵⁾。

薬剤耐性結核菌は世界的に増加傾向にあり重大な問題となってきている。海外では、小児の結核性髄膜炎において薬剤耐性結核菌は13%(多剤耐性菌は

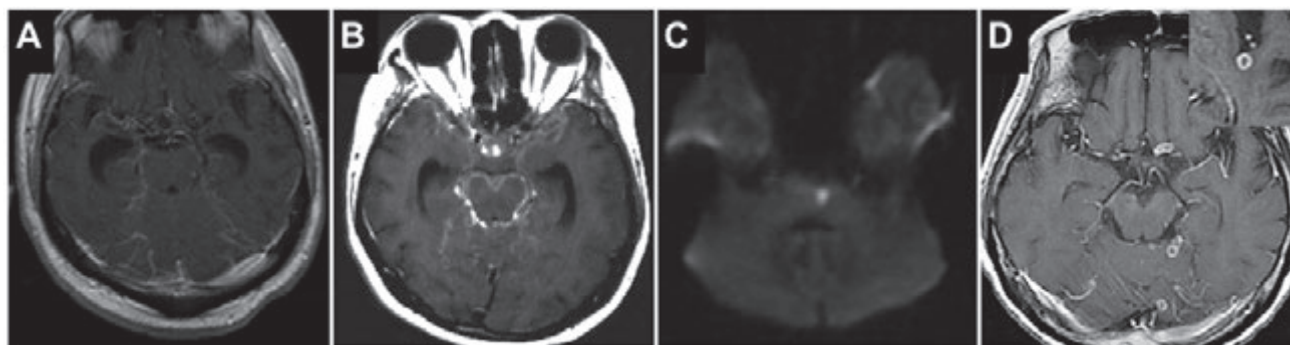


図2 結核性髄膜炎のMRI

A: 水頭症(造影T1強調画像)、B: 脳底部髄膜炎の増強効果(造影T1強調画像)、C: 脳梗塞(拡散強調画像)、D: 結核腫(造影T1強調画像)

表1 結核性髄膜炎の治療法

標準的治療	
INH、RFP、PZA、EBの4剤と副腎皮質ステロイド薬の併用療法	
投与量	
・ Isoniazid (INH)	300mg
・ Rifampicin (RFP)	体重<50kg : 450mg, ≥50kg : 600mg
・ Pyrazinamide (PZA)	体重<50kg : 1.5g, ≥50kg : 2.0g
・ Ethambutol (EB)	15mg / kg
治療期間	
INH・RFP・PZA・EB : 2 ヶ月間 ⇒ INH・RFP : 10 ヶ月間投与	
副腎皮質ステロイド薬	
・ 軽症例 : Glasgow coma score (GCS) =15点、巣症状なし	
・ dexamethasone 0.3mg / kg / 日静脈投与。以降1週ごと0.1mg / kg / 日 減量	
・ 中等 - 重症例 : GCS15点かつ巣症状あり、11-14点で巣症状なし、GCS<10点 dexamethasone 0.4mg / kg / 日静脈投与。以降1週ごと0.1mg / kg / 日 減量	

4%)¹⁶⁾、成人の結核性髄膜炎では14% (多剤耐性菌は3.5%) というデータがある¹⁷⁾。わが国では結核性髄膜炎における薬剤耐性結核菌の頻度のデータはないが、2014年の新規肺結核患者のうち9.8%が薬剤耐性結核菌 (多剤耐性菌0.7%) と判明している¹⁸⁾。多剤耐性群では死亡率が上昇することも示唆されているが¹⁷⁾、薬剤耐性例でも通常の初期治療で改善する例も多く、薬剤耐性結果を待たず迅速に治療開始を行うことが重要である。

INHはN-acetyl transferase 2 (NAT 2) によって肝臓でアセチル化代謝され排泄されるが、NAT 2 遺伝子には3つの遺伝子多型が存在し、それぞれアセチル化反応の速さが異なり、遅延型 (slow acetylator : SA)、中間型 (intermediate acetylator : IA)、迅速型 (rapid acetylator : RA) の3群に分類される。日本人における遺伝子多型の割合はSA10%、IA45%、RA45%で、欧米にくらべてRAの頻度が高いとされる。NAT 2活性が低いSAではINHが通常の経路で代謝されずに肝毒性をもつヒドラジンになるため薬剤性肝障害の発症率が高い。一方、NAT 2活性が高いRAでは代謝が早く血中濃度が低下するため、INHを1.5倍量で投与することを推奨するデータがある^{19, 20)}。以上より、髄膜炎において初期治療への反応が低く、INH非耐性または不明である場合にはINHを増量し、それでも効果不十分であるなら髄注を考慮する必要がある。

文献

- 1) 亀井聡、三木健司、荒木俊彦、ほか：標準的神経治療：結核性髄膜炎。神経治療学 32 : 511-532,2015.
- 2) Be NA, Kim KS, Bishai WR, et al : Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med* 9 : 94-99,2009.
- 3) 公益財団法人結核予防会疫学情報センター「結核年報2015 結核発生動向概況 ・外国生まれ結核」
<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/kaisetu/>
- 4) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al : British Infection Society : British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 59 : 167-187,2009.
- 5) Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J : Tuberculous meningitis : more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 12 : 999-1010,2013.
- 6) 鈴木裕 : 結核性髄膜炎。日本臨床 別冊感染症症候群 (下) : 113-119,2013.
- 7) Verdon R, Chevret S, Laissy JP, et al : Tuberculous meningitis in adults : review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 22 : 982-988,1996.
- 8) Thwaites G, Chau TT, Mai NT, et al : Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 : 289-299,2000.
- 9) Kennedy DH, Fallon RJ : Tuberculous meningitis. *JAMA* 241 : 264-268, 1979.
- 10) Takahashi T, Tamura M, Takasu T : The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis : Up to Date. *Tuberc Res Treat* 2012 :

- 831292,2012.
- 11) Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, et al : CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 41 : 13-17,2000.
 - 12) Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B, et al : Tuberculous meningitis in adults : MRI contribution to the diagnosis in 29 patients. *Int J Infect Dis* 10 : 372-377,2006.
 - 13) Oztoprak I, Gumus C, Oztoprak B, et al : Contrast medium-enhanced MRI findings and changes over time in stage I tuberculous meningitis. *Clin Radiol* 62 : 1206-1215,2007.
 - 14) Thwaites GE, Macmullen-Price J, Tran TH, et al : Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis : an observational study. *Lancet Neurol* 6 : 230-236,2007.
 - 15) Prasad K, Singh MB, Ryan H : Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 : Issue 4, 2016.
 - 16) Seddon JA, Visser DH, Bartens M, et al : Impact of drug resistance on clinical outcome in children with tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 711-716. 2012.
 - 17) Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, et al : Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis : results of haydarpasa-iv study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 14 : 47,2015.
 - 18) 公益財団法人結核予防会疫学情報センター「結核年報2014 患者発見・診断時病状」<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/kaisetu/>
 - 19) Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al : NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis : a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 69 : 1091-1101,2013.
 - 20) Kubota R, Ohno M, Hasunuma T, et al : Dose-escalation study of isoniazid in healthy volunteers with the rapid acetylator genotype of arylamine N-acetyltransferase 2. *Eur J Clin Pharmacol* 63 : 927-933,2007.

寄生虫による成人の中枢神経感染症

大西 健児

【要旨】 寄生虫性中枢神経感染症の多くは、さまざまな程度の意識障害や四肢の麻痺、痙攣、頭痛などを主訴に受診するが、そのような場合に臨床症状のみから寄生虫疾患と診断することは不可能である。診断は感染者から病原体を検出することが原則であるが、血清抗体価上昇の確認や病巣から病原体の遺伝子を検出することなどで診断することもある。意識障害等で受診した患者の免疫能低下状態、海外渡航歴、嗜好状況、生活環境、画像検査所見等から寄生虫疾患を想起できるか否かで、中枢神経系寄生虫疾患であった場合に当該患者の予後が決定されることとなる。本項では成人の寄生虫性中枢神経感染症で、有効な治療方法が存在し的確な治療を行うことで救命や症状改善が期待される疾患のうち、わが国でも遭遇する脳マラリア、トキソプラズマ脳炎、赤痢アメーバ脳膿瘍および髄膜炎、脳有鉤囊虫症について症例を提示し解説した。

Key Words : 寄生虫、脳マラリア、トキソプラズマ脳炎、赤痢アメーバ脳膿瘍、脳有鉤囊虫症

はじめに

現在の日本において、寄生虫性中枢神経感染症に対する臨床医の関心は低い。その理由として、罹患者数が少ないことがあげられるが、少数とはいえ患者は存在する。また、海外との交流が盛んになるにつれ、輸入感染症としての寄生虫性中枢神経感染症患者にも遭遇する可能性が高まっている。寄生虫感染症は担当医が寄生虫疾患を想起できるか否かで当該患者の予後が決まるといっても過言ではない。今回はわが国における成人の寄生虫性中枢神経感染症で、有効な治療方法が存在し的確な治療を行うことで救命や症状改善が期待される疾患のうち、原虫感染症として脳マラリア、成人のトキソプラズマ脳炎、赤痢アメーバ脳膿瘍および髄膜炎、蠕虫感染症として脳有鉤囊虫症の症例を提示し解説する。

基礎的事項

寄生虫は単細胞動物である原虫と多細胞動物である蠕虫に大別され、さらに、蠕虫は線虫類、吸虫類、条虫類に分けられる。原虫、蠕虫のいずれにも中枢

神経系に感染するものが存在する。寄生虫による成人の中枢神経感染症の代表的な疾患として、原虫症では後天性のトキソプラズマ脳炎、赤痢アメーバ脳膿瘍、自由生活性アメーバであるネグレリアやバラムチアによる髄膜脳炎、やはり自由生活性アメーバのアカントアメーバやバラムチアによる肉芽腫性脳炎、脳マラリア、アフリカ睡眠病（トリパノソーマ症）などがあり、蠕虫の線虫症では広東住血線虫症、脳イヌ回虫症、吸虫症では脳肺吸虫症、脳住血吸虫症、条虫症では脳有鉤囊虫症、脳包虫症、脳マンソン孤虫症などがある。

寄生虫性中枢神経感染症の多くは、さまざまな程度の意識障害や四肢の麻痺、痙攣、頭痛などを主訴に受診するが、そのような場合に臨床症状のみから寄生虫疾患と診断することは不可能である。感染者から病原体を検出して診断することが原則であるが、血清抗体価上昇の確認や病巣から病原体の遺伝子を検出することなどで診断することもある。

成人の寄生虫性中枢神経感染症の症例と解説

1. 原虫感染症

(1) 脳マラリア (cerebral malaria)

【症例：60代の日本人女性】

独居生活者である。ニジェールを観光旅行し、10月上旬に帰国した。10月中旬（帰国10日目）から発熱がある。帰国16日目に患者宅を訪れた家人が、意識がなく室内で倒れている患者を発見した。近医へ搬送したところ、アフリカ帰りであることから都立墨東病院感染症科へ転送され入院した。入院時は体温が38.3℃、意識がE4V1M1（GCS）、項部強直を認めた。入院時の血液検査でWBC 24,200/mm³、RBC 279×10⁴/mm³、Plt 5.6×10⁴/mm³、BUN 58mg/dl、LDH 788 U/l、CRP 30.6mg/dlであり、入院時の髄液検査でProt 56mg/dl、Glu 37mg/dl（Blood Glu 68mg/dl）、Cells 8/mm³であった。入院時の血液塗抹検査で熱帯熱マラリア原虫（**図1**）を認めたことから熱帯熱マラリアによる脳マラリアと診断した。キニーネの点滴投与を主体とした治療で後遺症なく改善した。なお、入院時の血液および髄液の培養で細菌は検出されなかった。

【解説】

本症例は熱帯地域から帰国したあと、発熱と意識障害がみられた患者である。熱帯地域への渡航歴がなければ、本症例のような発熱、意識障害、項部強直を呈する患者では細菌性髄膜炎をまず考えるべきであろう。しかし、熱帯・亜熱帯のマラリア流行地域から帰国した患者であれば、脳マラリアも考えて対応しなければならない。なお、本症例は抗マラリア薬を主体とした治療を行わなければ死亡したと考えられる症例である。

マラリアはマラリア原虫の感染症で、結核、後天性免疫不全症候群（AIDS）とともに世界3大感染症の1つである。ヒトに感染するマラリア原虫は熱帯熱マラリアの原因である熱帯熱マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）、三日熱マラリアの原因である三日熱マラリア原虫（*P. vivax*）、四日熱マラリアの原因である四日熱マラリア原虫（*P. malariae*）、卵形マラリアの原因である卵形マラリア原虫（*P. ovale*）、サルマラリアの原因であるサルマラリア原虫（*P. knowlesi*）の5種類が知られており、これらのマラリア原虫を保有するハマダラカに刺されることで感染する。脳マラリアを起こすのはそのほとんどが熱帯熱マラリアで、発熱で発症し適切な治療が受けられなければ意識障害をきたし死亡する。マラリアの診断は血液塗抹標本を作成し、

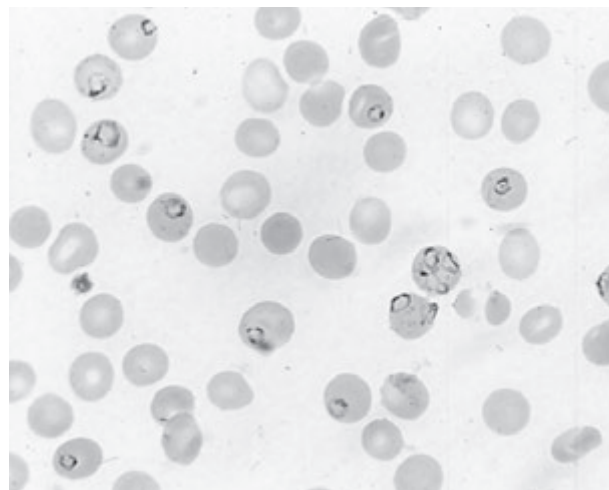


図1 血液塗抹標本写真

熱帯熱マラリア原虫が感染した赤血球が認められる。

pH7.2～7.4でギムザ染色を施したあと顕微鏡で観察し、マラリア原虫を確認して診断することが原則である。保険適用外であるが、最近迅速診断キットも入手可能となり、迅速診断キットを併用する医療機関が増加している。発熱と意識障害で受診した患者では細菌性髄膜炎やウイルス脳炎を考えることは当然であるが、熱帯・亜熱帯地域から帰国あるいは来日した人がこれらを主訴に受診した場合は、上述したように担当医はマラリアも常に念頭において対応しなければならない。

脳マラリアの発生機序としてsequestration（感染した赤血球が微細血管の内皮に接着した状態を指す。マラリア原虫が感染した赤血球表面にpfEMP-1などのリガンドが発現し、微細血管内皮のICAM-1などのレセプターと結合することでsequestrationを引き起こすと考えられている）が重要と推測されているが、sequestrationのみでは説明できない事象があり、脳マラリアの発生機序は現在のところ不明である。前述したように熱帯熱マラリアに伴う脳マラリアを見逃すと患者は死亡する。脳マラリアであっても適切な治療を行うことで回復が期待できるので、熱帯・亜熱帯地域と関連した発熱と意識障害を呈する患者では、常にマラリアを念頭においた対応が必要である。

(2) トキソプラズマ脳炎 (toxoplasmic encephalitis)

【症例：40代の日本人男性】

1年前から口内炎を繰り返していた。7月から微熱、8月から歩行時のふらつき、9月から見当識障害があり近医へ入院した。画像検査で脳膿瘍を疑われたが、HIV抗体が陽性であったことから都立墨東病院感染

症科へ転院した。転院時は体温が38.3℃、意識がE3V1M4 (GCS) であった。転院時の血液検査でRBC $349 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Alb 1.9g/dl、LDH 600 U/l、CRP 3.6mg/dl、CD₄ $6/\text{mm}^3$ 、HIV-RNA 1.7×10^5 copies/ml、血清のトキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*) に対するIgG抗体は陽性であった。転院時の髄液検査でProt 43mg/dl、Glu 50mg/dl (Blood Glu 98mg/dl)、Cells $0/\text{mm}^3$ であった。髄液の培養検査で細菌や真菌は認められず、髄液のトキソプラズマ原虫-DNA (PCR) は陰性であった。転院時の脳MRI所見を示す (図2)。ピリメサミンとスルファジアジンによる治療を行った結果、症状は改善し脳の病巣は縮小した。

【解説】

本症例はHIV感染者に発生したトキソプラズマ脳炎で、後天性免疫不全症候群 (AIDS) と診断された症例である。HIV陽性者に図2に示したような病変が認められた場合は、トキソプラズマ脳炎あるいは悪性リンパ腫をまず考える必要がある。本症例は血清のトキソプラズマ原虫に対するIgG抗体が陽性であったこと、抗トキソプラズマ薬により改善したことからトキソプラズマ脳炎と診断した (治療的診断)。

すでにトキソプラズマ原虫に感染し、シストの形態で中枢神経にトキソプラズマ原虫を保持している無症状病原体保有者がいる程度の割合で存在する。表1にわが国のトキソプラズマ抗体保有率を示した。血清のトキソプラズマ抗体が陽性であれば、トキソプラズマ原虫のシストを保有している可能性があると考えられる。成人のトキソプラズマ脳炎はシストの形で中枢神経系に不顕性感染しているヒトで、免疫能が低下した場合にシスト内の原虫が増殖し、脳に病巣を形成する疾患であると考えられる。トキソプラズマ脳炎はHIV感染症に伴う症例が多く、AIDS指標疾患の1つに指定されており、HIV感染者がトキソプラズマ脳炎を発症すればAIDSと診断される。HIV感染症で痙攣発作や意識障害などの中枢神経症状を示し、造影頭部CTやMRI検査で周囲がリング状造影効果を示す低吸収域 (CT) や低信号域 (MRI T1WI) が認められた場合には、トキソプラズマ脳炎とともに悪性リンパ腫も考える必要がある。トキソプラズマ脳炎では²⁰¹Tl-SPECT検査で取り込み像がみられないことが多いことは参考になる¹⁾。髄液のPCRによるトキソプラズマ遺伝子の検出も有用な検査手段であるが、陰性であってもトキソプラズマ脳炎は否定できない¹⁻³⁾。なお、トキソプラズマ脳炎の病巣と髄液に交通があ

表1 わが国のトキソプラズマ抗体保有率

- ・ HIV感染者56人とHIV非感染者56人中、IgG抗体保有率はそれぞれ5.4%と7.1%⁷⁾
- ・ 大学生 (1997 ~ 2008年) の保存血清1,211人中IgG抗体保有率は2.7%⁸⁾
- ・ 病院職員238人中IgG抗体保有率は2.5%⁹⁾

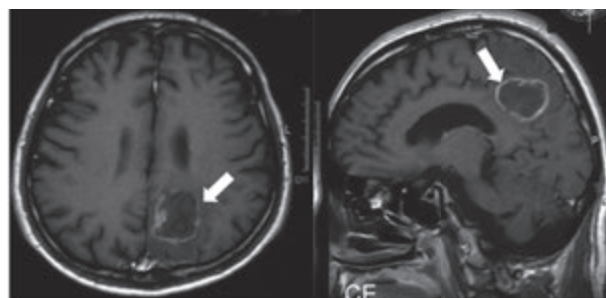


図2 脳の造影MRI (T1WI) 写真

左後頭葉に低信号域を示しその周囲がリング状に造影され、さらにその外側に浮腫性変化を示す病巣を認める (矢印)。

れば髄液腔のトキソプラズマ遺伝子が陽性に出る傾向がみられる³⁾。

(3) 赤痢アメーバ脳膿瘍および髄膜炎 (brain abscess and meningitis due to *Entamoeba histolytica*)

【症例⁴⁾ : 50代の日本人男性】

3月中旬から右季肋部痛、3月下旬から39℃前後の発熱がある。近医で肝膿瘍と診断され、3月下旬に同医へ入院した。肝膿瘍に対しドレナージチューブの挿入と種々の抗菌薬が投与されたが状態は悪化した。6月中旬から見当識障害と不穏言動が出現し、さらに痙攣があり呼吸状態が悪化し、頭部MRI検査で左側頭部に膿瘍と思われる病巣を認めた (図3)。血清の赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) 抗体が陽性であることが判明し、都立墨東病院感染症科へ転院した。転院時は意識がE1V1M4 (GCS)、栄養状態不良、項部強直があり、陰茎に尖形コンジロームを認めた。転院時の血液検査でWBC $23,300/\text{mm}^3$ 、RBC $341 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Alb 1.7g/dl、BUN 36mg/dl、AIP 834 U/l、Glu 534mg/dl、HbA1c 7.3% (NGSP)、CRP 20mg/dl、転院時の髄液検査でProt 130mg/dl、Glu 138mg/dl、Cells $4,800/\text{mm}^3$ (L/N=7/93) であった。赤痢アメーバによる肝膿瘍および髄膜炎を合併した脳膿瘍と考え、メトロニダゾールを投与した。脳膿瘍にはドレナージを併用

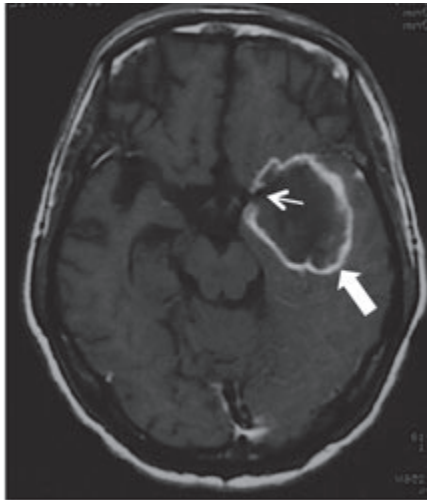


図3 頭部造影MRI (T1WI) 写真

左側頭葉に周囲がリング状に造影される低信号域を示す病巣(太い矢印)を認める。病巣の一部が髄液腔と交通していると思われる部分(細い矢印)がみられる。

した。脳膿瘍液を用いたPCR検査で赤痢アメーバDNAが検出された。その後状態は改善し、9月下旬に退院した。

【解説】

本症例は赤痢アメーバ肝膿瘍に対し適切な治療が行われず、赤痢アメーバ脳膿瘍を形成したものと考えられた。さらに、MRIで髄液腔と膿瘍間に交通があると思われる所見が得られたこと、髄膜炎を示唆する髄液所見があることから脳膿瘍から赤痢アメーバ性髄膜炎にいたったと症例と推定された。肝膿瘍に対し抗菌薬が投与されても効果がみられない場合は、赤痢アメーバ肝膿瘍を考える必要がある。赤痢アメーバ脳膿瘍はまれな疾患であるが、赤痢アメーバ感染者で中枢神経系症状がみられた場合は、赤痢アメーバ脳膿瘍も考える必要がある。

赤痢アメーバ感染症は大腸炎がよく知られているが、大腸炎の存在を示唆する症状がない赤痢アメーバ感染症も多く存在する。また、わが国において赤痢アメーバ感染症はまれな疾患ではなく、男性同性愛者が患者に占める割合が比較的高いことはよく知られている。赤痢アメーバは栄養型とシストの2型に分けられ、ヒトはシストを経口的に摂取して感染する。シストから未熟栄養型が遊出し、小腸を下行して大腸にいたり大腸粘膜に侵入し増殖して病害性を発揮する。栄養型が血流によって各所にいたり膿瘍巣を形成することがあり、なかでも肝膿瘍がよく知られているがまれに中枢神経系に病巣を形成することがある。赤痢アメーバ感染症は消化管症状がなく病巣が膿瘍のみであっても、アメーバ赤痢として全数把握の5類感染症に指定されている。担当医が

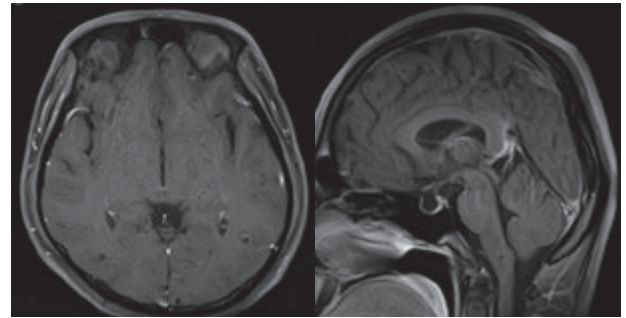


図4 頭部造影MRI (T1WI) 写真

周囲がリング状に造影される低信号域の小円形病巣を多数認める。

赤痢アメーバ感染症を思いつき、赤痢アメーバに関連した検査を行うことができるか否かで患者の予後が決まる疾患である。赤痢アメーバ感染症に対し第一選択薬はメトロニダゾールで、赤痢アメーバ感染症用に経口剤と静注剤が存在する。中枢神経系の感染症にもメトロニダゾールの投与が有効である。

2. 蠕虫感染症

(1) 脳有鉤囊虫症 (cerebral cysticercosis)

【症例⁵⁾ : 30代の日本人男性】

2年前の8月~9月、10月~11月、1年前の3月~4月にインドに滞在した。1年前の12月に左頸部に1cmぐらいの無痛性皮下結節を触知し、さらに体幹にも皮下結節を触知するようになった。4月に白色紐状の虫体を排出した。この虫体は遺伝子検査の結果、有鉤条虫と鑑定された(国立感染症研究所・寄生動物部)。近医へ入院し皮下結節の生検を受けたところ、結節は有鉤囊虫と判明した。さらに、有鉤囊虫に対する血清抗体が陽性であった。神経症状はなかったが、頭部MRIで脳に約30個の小嚢胞性病巣を認めた(図4)。8月に都立墨東病院感染症科へ紹介され入院したが、その1週間前に再度の虫体排出があった。入院時には鼻翼左側、頸部(3カ所)、腹部(2カ所)に8mm程度の圧痛のない皮下結節を触知する以外に特記すべき身体異常所見はない。入院時の血液検査にも特記すべき異常値はない。アルベンダゾールの経口投与を行ったところ、皮下結節と脳の病巣は縮小し、さらに消失したのも認められた。なお、感染症科入院1週間前に虫体排出があったことから、感染症科へ入院中に十二指腸ゾンデを用いたガストログラフィン投与を行ったが虫体の排出はなく、その後便秘から条虫卵および有鉤条虫の遺伝子は検出されなかった。

【解説】

本症例は脳と皮下に結節を形成した有鉤囊虫症

で、感染地はインドと推測される。皮下病巣の生検結果と血清抗体価が陽性であることから有鉤囊虫症と診断したが、病巣が脳のみであれば血清抗体の測定が重要となる。本患者は脳内病巣形成後比較的早期、脳症状が出現する前にアルベンダゾールで治療できた症例と考えられる。

有鉤囊虫は有鉤条虫の幼虫である。有鉤条虫は1個の頭節と多数の片節から構成されており、片節は頭節に近い部位から未熟片節、成熟片節、幼虫包蔵卵を含む老熟片節となっている。老熟片節はヒトの肛門から排泄される。有鉤条虫はヒトの小腸腔に感染する大型の条虫であるが、片節排出に伴う不快感以外にほとんど自覚症状を示さない。有鉤囊虫がヒトに感染する経路として、六鉤幼虫と呼ばれる段階の幼虫を含有する有鉤条虫卵を経口的に摂取すれば、小腸腔で虫卵から六鉤幼虫が孵化して小腸壁へ侵入し、脳へいたり有鉤囊虫へ発育する経路と、ヒトの小腸腔に寄生している有鉤条虫の老熟片節から六鉤幼虫を含む虫卵が腸管腔内へ出て上記と同様に小腸壁へ侵入し、脳へいたり有鉤囊虫へ発育する経路がある（これを自家感染という）。六鉤幼虫が小腸壁に侵入してから脳やその他の部位にいたる経路は不明であり、血流やリンパ流の関与が推測されている。有鉤条虫の虫体が排泄されたことと病巣数が多いことから、本症例の有鉤囊虫は自家感染で成立した可能性が高いと判断される。脳有鉤囊虫症の症状として痙攣、四肢の麻痺など病巣が形成される部位によってさまざまな症状を呈する。日本国内で感染した脳有鉤囊虫症の患者も存在するが⁶⁾、海外で感染したと推測される症例報告がわが国からも多く出されている。造影CTやMRIで低吸収域や低信号域を示し周囲がリング状に造影される病巣があり、その周辺に浮腫を認める病変がみられ、さらに血清抗体が陽性であれば有鉤囊虫症が考えられる。無治療であっても時間の経過につれ、有鉤囊虫は死滅し石灰化を残し陳旧病巣となる。したがって抗寄生虫薬を投与して脳有鉤囊虫症を治療すべきか否かは判断が分かっている。ただし、陳旧性病巣であっても症状として痙攣発作の原因となる。また、病期によって治療を行うか否かを考えるとする考えもある。本症例のように早期に治療すれば病巣消失が期待されることから、筆者は早期の段階であれば、アルベンダゾールの経口投与で治療を行うほうがよいと考えている。

おわりに

寄生虫性中枢神経感染症の多くは早期に診断し適切な治療を行えば、生命予後が良好なあるいは後遺症を残すことなく治癒する疾患である。したがって臨床医は本疾患を見逃さないように努める必要がある。意識障害等で受診した患者の免疫能低下状態、海外渡航歴、嗜好状況、生活環境、画像検査所見等から寄生虫疾患を想起できるか否かで、寄生虫疾患であった場合に当該患者の予後が決定されることとなる。寄生虫疾患を疑った場合であっても、血清や髄液を用いた寄生虫関係の抗体検査や遺伝子検査が行える医療機関は少ない。寄生虫の血清抗体検査は検査会社で行っているところがあるが、保険収載されていない検査項目もある。検査の詳細に関し検査会社、大学の寄生虫学教室や医動物学教室に相談されるとよい。さらには、地元の衛生研究所の寄生虫担当部門や国立感染症研究所寄生動物部に相談されることも一法である。海外との交流が盛んになるにつれ、今後は輸入感染症として、脳マラリアやアフリカ睡眠病のような日本には存在しない寄生虫性中枢神経感染症に遭遇する機会が増えると考えられる。一般の内科系医師のみならず、神経疾患特に中枢神経疾患を扱う臨床医にとっても寄生虫症の知識は必須のものとなっている。なお、神経系感染の有無にかかわらず、最も重要な寄生虫疾患は熱帯熱マラリアである。マラリアを見逃さないためには、すべての発熱患者に海外旅行歴を尋ねるように習慣づけるとよい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Sakamoto N, Maeda T, Mikita K, et al : Clinical presentation and diagnosis of toxoplasmic encephalitis in Japan. *Parasitol Int* 63 : 701-704, 2014.
- 2) Mikita K, Maeda T, Ono T, et al : The utility of cerebrospinal fluid for the molecular diagnosis of toxoplasmic encephalitis. *Diag Microbiol Infect Dis* 75 : 155-159, 2013.
- 3) 浅井隆志 : トキソプラズマ脳炎のPCR検査法. *臨床神経学* 53 : 1194-1195, 2013.
- 4) Ohnishi K, Murata M, Kojima H, et al : Brain abscess due to infection with *Entamoeba histolytica*. *Am J Trop Med Hyg* 51 : 180-182, 1994.

- 5) Kobayashi K, Nakamura-Uchiyama F, Nishiguchi T, et al : Case report : rare case of disseminated cysticercosis and taeniasis in a Japanese traveler after returning from India. *Am J Trop Med Hyg* 89 : 58-62, 2013.
- 6) Ohnishi K, Murata M, Nakane M, et al : Cerebral cysticercosis. *Intern Med* 32 : 569-573, 1993.
- 7) Naito T, Inui A, Kudo N, et al : Seroprevalence of IgG anti-toxoplasma antibodies in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus in Japan. *Intern Med* 46 : 1149-1150, 2007.
- 8) 松岡裕之、舘野佑樹、益子尚子、ほか : 日本人若年成人における抗トキソプラズマ抗体の保有率. *Clin Parasitol* 20 : 102-104, 2010.
- 9) 松下彰利、和泉有加里、宮原由美、ほか : 健常人における風疹/トキソプラズマ抗体保有率の検討. *医学検査* 63 : 148, 2014.

プリオン病

浜口 毅、山田正仁

【要旨】 Creutzfeldt-Jakob病 (CJD) に代表されるプリオン病は、病因から孤発性CJD (sCJD)、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病に分類される。sCJDは、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子コドン129多型と異常プリオン蛋白の型から6型に分類され、遺伝性プリオン病はPrP遺伝子変異によってそれぞれ異なった病型を呈する。わが国の獲得性プリオン病は、1例の変異型CJDを除き全例硬膜移植後CJD (dCJD) で、現在までに全世界のdCJDの6割以上が日本で発症しており、dCJDの多発はわが国の大きな問題である。近年、試験管内で異常プリオン蛋白を増幅する方法が確立され、脳脊髄液や鼻粘膜を用いて異常プリオン蛋白を検出することが可能となってきた。治療については、現時点で科学的に有効性が証明されたものはないが、治療法開発が進行している。

Key Words : 認知症、プリオン、Creutzfeldt-Jakob病、real-time quaking-induced conversion (RT-QUIC) 法

はじめに

Creutzfeldt-Jakob病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) に代表されるプリオン病は、脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白 (scrapie prion protein : PrP^{Sc}) 蓄積を特徴とする感染症で、同種間あるいは異種間で伝播しうる。ヒトのプリオン病は、病因から孤発性CJD (sporadic CJD : sCJD)、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病に分類され、その有病率は人口100万人あたり年間約1人とされている¹⁾。細菌やウイルスといった核酸を有する病原体による感染症とは異なり、プリオン病はPrP^{Sc}を介して同種間や異種間を伝播すると考えられており、通常の殺菌法や消毒法が無効であるため、特に医療現場における感染予防の面からも、その早期診断は重要である。本稿では、それぞれの病型のプリオン病について概説する。

1. 孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD)

a. sCJDの分類

sCJDはプリオン病を発症した原因が不明のもので、わが国のプリオン病全体の75.5%を占める²⁾。

sCJDはPrP遺伝子のコドン129多型 (メチオニン[M]とバリン[V]の2種類のアリル、MM、MV、VVの3種類の遺伝子型が存在する) とプロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンブロットパターン (1型または2型に大別される) により6型 (MM1/MM2/MV1/MV2/VV1/VV2) に分類され、それぞれ特徴的な臨床症状、病理像を呈する (表1)³⁾。sCJDの約70%は、急速な進行の認知症やミオクロヌス、脳波での周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD) の出現など典型的なsCJD病像を呈し、それらの多くはMM1型またはMV1型に含まれる。しかし、MM2型、MV2型、VV1型、VV2型の4型は、典型的なsCJDの病像をとらず、非典型的な病像がその臨床診断を困難にしている。日本人の90%以上はコドン129多型がMMで⁴⁾、わが国のsCJD症例の96.8%のコドン129もMMであり、わが国で最も多い非典型例はMM2型である²⁾。

b. MM1型またはMV1型

MM1型、MV1型は典型的なCJDの病像を呈し、亜急性進行性の認知症、ミオクロヌス、視覚障害、小脳症状、錐体路徴候、錐体外路徴候などの神経症候を認め、発症後6ヵ月以内にほとんどが無動性無

表1 PrP遺伝子コドン129多型 (MM、MV、VV) とプロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンブロットのパターン (1型、2型) によるsCJDの分類、特徴

MM1型

CJD典型例の臨床 (急速な進行。認知症、ミオクローヌス、視覚異常、失調などの症状。脳波上PSDおよび髄液14-3-3が陽性など) および病理 (大脳皮質、小脳皮質、基底核、視床などに海綿状変化。シナプス型のPrP沈着)。Heidenhain variant (視覚障害での発症を特徴とする臨床亜型) は、MM1型に含まれる。

MM2型

- (1) 皮質型：認知症で発症し比較的長い経過。PSD(-)、髄液14-3-3蛋白陽性。大脳皮質、基底核、視床の海綿状変化および粗大なパターンのシナプス型PrP沈着
- (2) 視床型：[孤発性致死性不眠症 (sporadic fatal insomnia: SFI)]; 不眠、自律神経障害ほか。視床、下オリーブ核病変

MV1型

急速な進行、認知症、ミオクローヌス。PSDおよび髄液14-3-3蛋白陽性。大脳皮質および小脳病変

MV2型

失調、認知症など。比較的長い経過の例が含まれる。PSD(-)、髄液14-3-3蛋白は一部の例でのみ陽性。辺縁系、基底核、視床、脳幹、小脳に海綿状変化および小脳にクールー斑。ブランク型およびシナプス型のPrP沈着

VV1型

認知症で発症し、比較的長い経過。PSD(-)、髄液14-3-3蛋白(+)。皮質、基底核病変 (海綿状変化、シナプス型のPrP沈着)

VV2型

失調および認知症。PSD(-)、髄液14-3-3蛋白(+)。小脳、基底核、視床、大脳皮質真相病変 (海綿状変化。クールー斑はないが、シナプス型に加えてブランク型のPrP沈着がみられる)

表2 孤発性Creutzfeldt-Jakob病の診断基準 (WHO 1998)

A. 確実例 (definite)

特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

B. ほぼ確実例 (probable)

病理所見はないが、以下の1-3を満たす。

1. 急速進行性認知症

2. つぎの4項目中2項目以上を満たす。

- a. ミオクローヌス
- b. 視覚または小脳症状
- c. 錐体路または錐体外路症状
- d. 無動性無言

3. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める。

4. 脳波上PSDはないが、脳脊髄液中に14-3-3蛋白が検出され、臨床経過が2年未満の場合

C. 疑い例 (possible)

上記のBの1および2を満たすが、脳波上PSDを欠く場合。

言に陥る (表1)。臨床検査では脳波上のPSD、頭部MRI拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) の皮質および基底核高信号、脳脊髄液14-3-3蛋白陽性を認めることが多い。これらは、WHOのsCJD診断基準⁵⁾ (表2) により、臨床的にほぼ確実例と診断できる。病理では脳萎縮、皮質全層の海綿状変化を認め、PrP免疫染色ではシナプス型沈着がみられる。

c. MM2型

MM2型は、病理学的にMM2皮質型とMM2視床型の2型に分類できる (表1)。ほとんどのMM2皮質

型は、60歳台以降に認知症症状にて発症し、発症後長期間、認知症以外の神経症候を呈さない例も多く、発症初期にはアルツハイマー病と診断されることがある⁶⁾。また、典型的なsCJDと比較すると、罹病期間が長いことも特徴の1つである^{3,6)}。MM2皮質型は進行性認知症を主体とし、sCJDの診断基準 (表2) で診断に必要なとされる神経症候の項目数を満たさず、sCJD疑い例にも含まれない例が存在する。しかし、頭部MRI DWIで皮質のリボン状高信号というCJDに比較的特異的な所見を呈することから (図1)、CJDを疑うことは容易である⁶⁾。病理では、皮

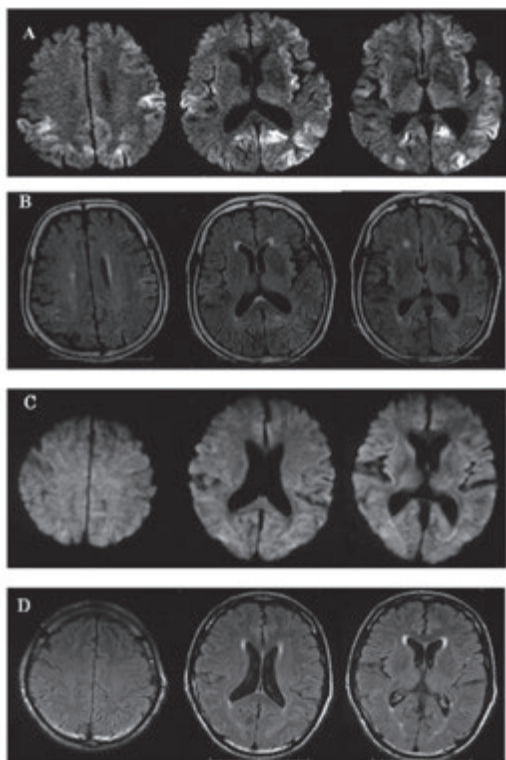


図1 MM2型sCJDの頭部MRI

A:MM2皮質型、拡散強調画像、B:MM2皮質型、FLAIR画像、C:MM2視床型、拡散強調画像、D:MM2視床型、FLAIR画像。MM2皮質型では、両側前頭葉、頭頂葉、後頭葉に拡散強調像で強い高信号を認め (A)、FLAIR像でも同部位がわずかに高信号となっている (B)。MM2視床型では、拡散強調像、FLAIR像とも明らかな異常信号病変を認めない (C、D)。

質に神経細胞の脱落とグリオシスおよび海綿状変化を認める。PrP免疫染色では、空胞周囲性の沈着パターンを認める。

MM2視床型の発症年齢は30歳台から70歳台と幅があり、初発症状も認知症、不眠、歩行失調、錐体外路症候、精神症状、自律神経症状とさまざま、進行が緩徐なため臨床症候でCJDを疑うことは困難である⁶⁾。また、経過中に脳波上のPSDが出現しないことが多く、脳脊髄液14-3-3蛋白もしばしば陰性で、頭部MRI上の異常信号も出現しにくいなど、臨床診断が困難である⁶⁾。筆者らは、MM2視床型では病初期から両側視床における血流や代謝が低下しており、脳血流SPECTやFDG-PETによるそれらの検出が早期診断に有用である可能性があることを報告した (図2)。しかし、症例数が少なく、両側視床における血流の低下が、MM2視床型の診断において、どの程度の感度や特異度を有しているかは不明で、その有用性はまだ確認されていない。MM2視床型の診断は、従来のsCJDの診断方法では困難であり、今後、診断法の開発・確立が必要である。病

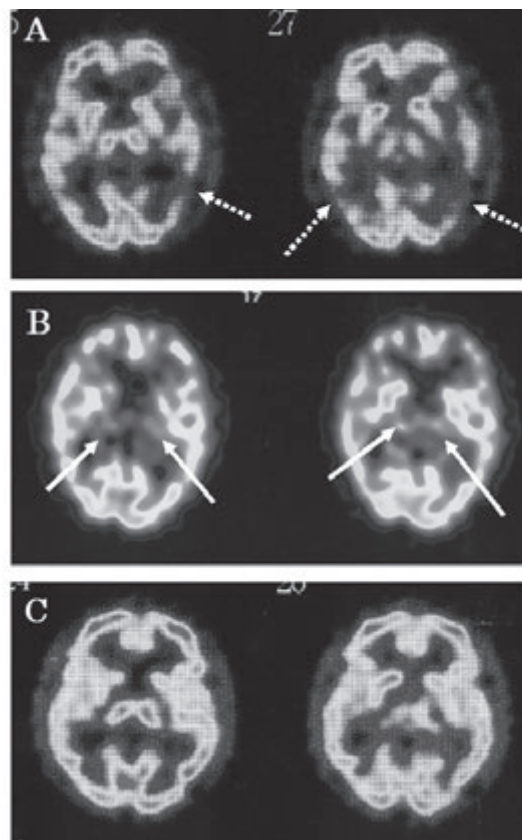


図2 MM2型sCJDの脳血流SPECT

A: MM2皮質型、B: MM2視床型、C: 正常対照。MM2皮質型では、両側側頭葉皮質の血流低下を認め (A: 破線矢印)、MM2視床型では両側視床の血流低下を認める (B: 実線矢印)。

理的には、下オリブ核と視床に神経細胞の脱落とグリオシスを認め、海綿状変化は皮質に軽度認めるのみである。PrP免疫染色では沈着量は少なく、陰性の場合もある。

d. MV2型、VV1型、VV2型

MV2型は、失調、認知症、錐体外路症状および精神症状を認めることが多く、比較的緩徐に進行するため、多系統萎縮症やアルツハイマー病と誤診される症例がある。検査所見では、脳波上のPSDはほとんどの症例で陰性で、脳脊髄液14-3-3蛋白の感度は57～89%である^{7,8)}。VV1型は認知症で発症し比較的長い経過を呈するが、頭部MRI皮質高信号や脳脊髄液14-3-3蛋白が診断に有用である⁷⁻⁹⁾。VV2型は認知症、失調症状で発症することが多く、亜急性に進行し、脳脊髄液14-3-3蛋白が診断に有用である^{7,8)}。

2. 遺伝性プリオン病

遺伝性プリオン病は、家族性CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、致死性家族性不眠症

(fatal familial insomnia; FFI)の3病型に大別される。

a. 家族性CJD

遺伝子変異の部位により多様な神経病理像を呈するが、わが国で多くみられる変異はV180I、E200K、M232Rである²⁾。V180Iはほとんどで家族歴を有さず、緩徐進行性の経過をとり、認知症症状、錐体外路症状、大脳皮質巣症状などを呈する。脳波上PSDは陰性のことが多く、髄液14-3-3蛋白の陽性率も低い¹⁰⁾。MRI DWIで大脳皮質に高信号病変を認める¹⁰⁾。病理では高度の海綿状変化がみられるが、神経細胞脱落は軽い¹⁰⁾。E200Kは浸透率が高い変異で、典型的なCJDの病像を呈することが多い。M232R変異の約60%は典型的なCJDの経過をとり (rapid type)、残りの約40%は比較的長い経過を示す例 (slow type) がある^{2, 11)}。緩徐進行性の症例では、MRI DWIにて視床内側面にhockey stick状の高信号を認めることがある¹¹⁾。V180I変異と同様に、家族歴を認めず、遺伝的浸透率が低いものと推察される。

b. Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS)

GSS病型ではCJDと比較して緩徐な進行を示し、脳にPrPアミロイド斑 (クールー斑) を認める。GSS病型を示す変異で最も頻度の多い変異はP102Lである。P102L変異に伴うGSS古典型は、発症年齢は30～70歳台と幅広く、失調症状、構音障害で発症し、発症後数年で認知症症状が出現し進行する。しばしば下肢異常感覚や下肢深部腱反射消失を認める点が脊髄小脳変性症との鑑別上重要である¹²⁾。脳波上PSDを認めないことが多く、脳脊髄液14-3-3蛋白も陰性のことが多い¹³⁾。

c. 致死性家族性不眠症 (FFI)

D178I変異がコドン129Mと同一アレル上にある場合はFFI、コドン129Vと同一アレル上にある場合はCJDの表現型を示す場合が多い。FFIの発症年齢は10～70歳台で、初発症状は不眠、昏迷、自律神経症状で、その後認知症などを呈し1-2年の経過で死亡する。病名に反し、不眠を示さない例もある。病理では、視床の前腹側核、背内側核および下オリブ核に神経細胞脱落やグリアの増生が限局し、大脳皮質の海綿状変化は軽度である。PrP免疫染色では、皮質下灰白質、脳幹、小脳、下オリブ核に微量のシナプス型沈着を認める^{14, 15)}。

3. 獲得性プリオン病

獲得性プリオン病にはパプアニューギニアの儀式的食人から感染したクールー、医療行為により感染した医原性プリオン病、ウシ海綿状脳症からヒトへ

の感染の可能性が考えられている変異型CJD (variant CJD: vCJD) が含まれる。わが国の獲得性プリオン病はvCJDの1例を除き全例が硬膜移植後CJD (dura mater graft-associated CJD: dCJD) である²⁾。

a. 医原性プリオン病

医原性プリオン病の感染源としては、ヒト屍体由来乾燥硬膜、角膜、深部脳波電極、脳外科手術の際の手術器具、ヒト下垂体抽出成長ホルモン、ゴナドトロピン、vCJD患者献血由来の輸血が報告されている¹⁶⁾。

わが国のdCJD患者数は152例 (2016年9月現在) であり、世界全体の6割以上を占めている。dCJDは臨床病理学的特徴から2つの病型 (プラーク型/非プラーク型) に分類され、脳にプラーク (PrP斑) 形成を認めない非プラーク型は古典的CJDと同様の典型的なCJDの臨床病理像を示す¹⁷⁾。一方、PrP斑形成を示すプラーク型はdCJD全体の約1/3を占め、比較的緩徐な進行を示し、発症1年以内には脳波上PSDを認めないなど非典型的な病理像を示す¹⁷⁾。

b. 変異型CJD (vCJD)

vCJDの発生は英国が最も多く (177例)、フランス (27例)、スペイン (5例)、アイルランド (4例) などでも発生が確認されている。わが国に発生した1例のvCJDは発症11.5年前に短期間英国滞在歴を有していた¹⁸⁾。vCJDの臨床的特徴としては、sCJDと比較して若年発症で、経過が比較的緩徐で、精神症状や行動異常で発症し、疼痛性異常感覚を訴えることが多い。通常は脳波上PSDを認めず、頭部MRIで両側視床枕高信号 (pulvinar sign) がみられる (図3)。脳脊髄液14-3-3蛋白は約半数で陽性となる¹⁹⁾。発症6ヵ月以降は臨床診断基準も存在する (表3)。また、病理学的にはflorid plaqueと呼ばれるPrP沈着が特徴的で、中枢神経のみならず、リンパ節、虫垂、扁桃の末梢リンパ組織の樹状細胞にもPrP^{Sc}が認められる。

4. プリオン病の臨床診断と新規治療法の開発

上記のように、一概にプリオン病といってもさまざまな病型があり、臨床的に診断する際にはそれぞれの病型の違いを考えながら、診察・検査を進めて行く必要がある。プリオン病の診断は、経過・身体所見からプリオン病を疑うことから始まるが、その後、脳波、頭部MRI、脳脊髄液検査等の結果を参考にしながら臨床診断にいたる。また、PrP遺伝子検査は、遺伝性プリオン病の診断あるいは遺伝性プリ

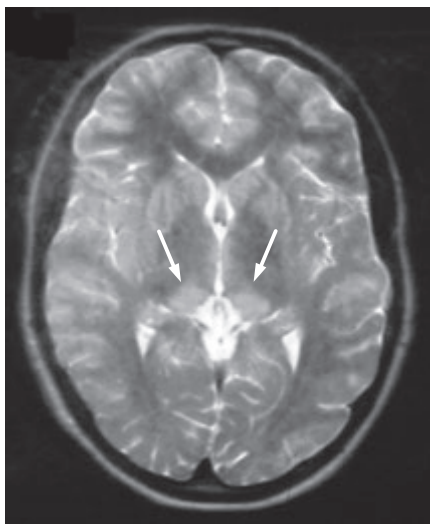


図3 vCJDのMRI

T2強調画像の軸位像。両側の視床枕(矢印)に高信号(pulvinar sign)がみられる(英国CJDサーベイランスユニットD.A. Collie博士のご厚意による)。

オン病を否定するために必要であり、さらにsCJDにおいてもコドン129多型を知ることは、病型(表1)を推定するうえで重要である。また、硬膜移植歴等のプリオン病伝播の可能性のある医療行為の既往やvCJD多発地域等の海外渡航歴の確認も必要である。それらの情報を元に、診断基準(表2、3)を参考にしながら臨床診断を行う。

筆者らを含むグループは、患者の脳脊髄液から直接PrP^{Sc}を検出するreal-time quaking-induced conversion (RT-QUIC)法を開発した²⁰⁾。この方法は、sCJDの診断に80%以上の感度と100%の特異度を示した²⁰⁾。プリオン病の確定診断には病理検査やウェスタンブロット法などでプリオン蛋白沈着を証明する必要があるが、今後本方法の意義が確立されれば、病理組織なしでも確定診断が可能となる可能性があり、大きな期待が寄せられている。また、鼻粘膜をブラッシングし嗅上皮細胞を採取し、その採取したものをを用いてRT-QUIC法を行ったところ、31例のCJD症例(29例のsCJDと2例の遺伝性CJD)中30例で異常プリオン蛋白が陽性となり(感度97%)、43例のプリオン病否定例で異常プリオン蛋白が陽性となった症例は存在しなかった(特異度100%)²¹⁾。この結果は、鼻粘膜ブラッシングとそのRT-QUIC法が、sCJDを含むプリオン病の新しい確定診断法となる可能性を示している。さらに、RT-QUICとは異なる試験管内の異常プリオン蛋白増幅法(protein misfolding cyclic amplification: PMCA)を用いて、14例のvCJD中13例の尿サンプルにて異常蛋白が検出できたと報告された²²⁾。今後、

表3 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病診断基準 (WHO 2001)

- | | |
|-------------------------------------|--|
| I | A. 進行性の精神・神経症候
B. 経過が6 ヶ月以上
C. 一般検査上、他の疾患が否定できる
D. 医原性の可能性がない
E. 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病を否定できる |
| II | A. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)
B. 持続する痛みや異常感覚(あるいはその両者)
C. 失調
D. ミオクローヌス、コレア、ジストニア
E. 痴呆 |
| III | A. 脳波でPSD陰性
B. 頭部MRIにて両側視床枕高信号 |
| IV | A. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性* |
| Definite: | I Aがあり、かつ神経病理学的に確認されたもの** |
| Probable: | I およびIIの4/5項目とIII AとIII Bを満たすもの |
| Possible: | I およびIIの4/5項目とIII Aを満たすもの |
| PSD: periodic synchronous discharge | |

*通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に合致し、頭部MRIで両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

**大脳および小脳に、海綿状変化とflorid plaqueを伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める。

これらの異常プリオン蛋白の試験管内増幅法のプリオン病診断上の精度や意義が確立し、より早期に正確な診断が可能となることが期待される。

5. プリオン病の治療

経過中に出現したミオクローヌスに対しては、対症的にクロナゼパムやバルプロ酸が使用されているが、明確なエビデンスはない。現時点ではプリオン病に対する疾患修飾療法で臨床試験を経て科学的に有効性を証明されたものはない。

治療法の臨床開発では、107例のヒトプリオン病(sCJD 45例、医原性CJD 2例、vCJD 18例、遺伝性プリオン病 42例)にキナクリンを1日300mg投与する観察研究が行われたが、キナクリンによる重篤な副作用は少なく、キナクリンは安全に投与することはできたが、プリオン病に対する有効性を示すことはできなかった²³⁾。また、同じくキナクリン300mg/日の経口投与を2 ヶ月間行う二重盲検プラセボ比較対照試験が54例のsCJD患者に対して行われたが、その試験でもキナクリン投与はsCJD患者の生存期間を改善しなかった²⁴⁾。さらに、121例のCJD患者を無作為に、100mg/日のドキシサイクリ

ンを内服する群 (62例) とプラセボを内服する群 (59例) に分け、内服を行うという二重盲検プラセボ比較対照試験が行われたが、生存期間に有意な差を認めなかった²⁵⁾。

それ以外には、フルピルチン、ペントサン硫酸の脳室内投与療法などが少数例で試みられたが、いずれも有効性は証明されていない。

岐阜大学の桑田らは、正常プリオン蛋白 (PrP^C) の構造変換を阻害し、PrP^{Sc}の凝集を抑制する目的で、PrP^Cの立体構造を安定化する低分子化合物の探索を行い、その候補物質を同定し^{26, 27)}、現在はその候補物質を用いた動物実験が進行している。動物実験の結果を待って、治験などの介入試験へと発展させることが望ましいが、その準備としてJapanese Consortium of Prion Disease (JACOP) にて、全プリオン病を対象とした患者登録と自然歴研究が進められており、そのなかでも発症超早期あるいは発症前の治療開始が可能である遺伝性プリオン病患者登録・評価・介入ユニットの構築が進められている。

おわりに

プリオン病の各病型の特徴とその診断における臨床化学的検査法の役割について概説した。プリオン病は感染症という側面をもっていることから、早期診断は非常に重要である。脳脊髄液検査を中心に、臨床化学的検査法はプリオン病の診断に貢献してきたが、今後より簡便で感度・特異度の高い臨床化学的検査法の開発が望まれる。

文献

- 1) Brown P, Cathala F, Raubertas RF, et al : The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease : conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 37 : 895-904,1987.
- 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) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al : Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46 : 224-233,1999.
- 4) Doh-ura K, Kitamoto T, Sakaki Y, et al : CJD discrepancy. *Nature* 353 : 801-802,1991.
- 5) Global surveillance d, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation; 9-11 February 1998; Geneva (http://www.int/csr/resources/publications:bse/WHO EMC_ZDI_98_9/en/) [online].
- 6) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al : Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64 : 643-648, 2005.
- 7) Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, et al : Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 63 : 436-442,2004.
- 8) Gmitterova K, Heinemann U, Bodemer M, et al : 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes. *Neurobiol Aging* 30 : 1842-1850, 2009.
- 9) Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, et al : Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 65 : 1544-1550, 2005.
- 10) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al : Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 62 : 502-505, 2004.
- 11) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al : Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 254 : 1509-1517,2007.
- 12) Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al : Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (PrP P102L) . *Neurology* 52 : 260-265, 1999.
- 13) Ladogana A, Sanchez-Juan P, Mitrova E, et al : Cerebrospinal fluid biomarkers in human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurol* 256 : 1620-1628, 2009.
- 14) Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, et al : Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2 : 167-176, 2003.
- 15) Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al : Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 326 : 444-449, 1992.
- 16) Brown P, Brandel JP, Sato T, et al : Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 18 : 901-907, 2012.
- 17) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al : Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease.

- Neurology 69 : 360-367, 2012.
- 18) Yamada M : The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367 : 874, 2006.
 - 19) Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al : Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47 : 575-582, 2000.
 - 20) Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al : Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17 : 175-178, 2011.
 - 21) Orru CD, Bongianni M, Tonoli G, et al : A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 371 : 519-529, 2014.
 - 22) Moda F, Gambetti P, Notari S, et al : Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 371 : 530-539, 2014.
 - 23) Collinge J, Gorham M, Hudson F, et al : Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study) : a patient-preference trial. *Lancet Neurol* 8 : 334-344, 2009.
 - 24) Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, et al : Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 81 : 2015-2023, 2013.
 - 25) Haik S, Marcon G, Mallet A, et al : Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease : a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13 : 150-158, 2014.
 - 26) Hosokawa-Muto J, Kamatari YO, Nakamura HK, et al : Variety of antiprion compounds discovered through an in silico screen based on cellular-form prion protein structure : Correlation between antiprion activity and binding affinity. *Antimicrob Agents Chemother* 53 : 765-771, 2009.
 - 27) Kamatari YO, Hayano Y, Yamaguchi K, et al : Characterizing antiprion compounds based on their binding properties to prion proteins : implications as medical chaperones. *Protein Sci* 22 : 22-34, 2013.

抗レトロウイルス療法中のHIV神経合併症

岸田 修二

【要旨】 HIV感染治療に抗レトロウイルス薬が開発され、その治療法の発展、すなわち抗レトロウイルス療法（ART）によりHIV感染患者はHIVがコントロールされ、免疫状態の回復・悪化の阻止から延命できるようになった。HIV感染症の末期、すなわちエイズの時期にはエイズ指標に該当する神経合併症が高率に生じていたが、ART導入により著減した。しかしART導入後もHIVが直接的、間接的に神経系を傷害するため、神経障害はHIV感染症患者の重篤な合併症であることに変わりはない。HIV感染症はまだ完全に克服されていない疾患であり、わが国では漸増していることを念頭に神経障害に注意を向ける必要がある。

Key Words : ヒト免疫不全ウイルス神経合併症、抗レトロウイルス療法

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の出現とその流行は、多数例で長期にわたる細胞性免疫不全の結果生じる感染性疾患とHIVが直接関与するユニークな認知症をみる機会を与えた。さらにHIV感染症に対する抗レトロウイルス薬の開発と治療法（ART）の発展は免疫能の回復過程において免疫細胞の制御機能の障害からくる新たな疾患概念を生じた。HIV感染症で得た知見は免疫性疾患や悪性腫瘍などに対する治療薬をもたらす感染症の理解にも有用である。たとえば多発硬化症治療薬ナタリズマブにみる進行性多巣性白質脳症である。ところで、わが国ではARTが導入された以後も毎年1,500名程度の新規HIV感染者が報告され、その約1/3がHIV感染症の晩期、すなわちAIDS（後天性免疫不全症候群）の状態で発症しているという特徴がある¹⁾。さらにHIV感染症はART導入により死病から慢性感染症に変化してきており、長期生存に伴う併存疾患対策も重要となっているという背景の下にHIV感染症に伴う中枢神経疾患を述べる。

HIV神経合併症

HIVのおもな神経合併症は、①直接的、②免疫不全の結果、③薬剤による副作用によるものに大別できる。①の代表的疾患がHIV関連神経認知障害（HAND）である。②はクリプトコッカス髄膜炎、サイトメガロウイルス感染症、進行性多巣性白質脳症、トキソプラズマ症、脳原発性悪性リンパ腫など日和見性疾患である。③は脳血管障害、免疫再構築症候群である。神経合併症の多くは図1の自験例で示すようにCD4陽性Tリンパ球数 $<200/\mu\text{L}$ 、すなわち免疫不全の進行したHIV晩期に発症する。

ところでHIV感染症治療に抗レトロウイルス薬であるジドブジンが1987年に導入され、その後多くの抗レトロウイルス薬が開発され、1996年にはそれら抗レトロウイルス薬の多剤併用療法すなわちARTが導入された。その結果、HIV感染患者の免疫能の改善に伴いAIDSの合併、すなわち日和見感染症は激減し、また早期に治療を開始できれば、HIVに感染しても非HIV感染者と同様の余命が得られるようになった²⁾。一般日和見感染症が減少したのと同様に、HIV感染症に伴う主要な神経合併症、すなわちNeuro-AIDSは減少してきた（図2）³⁾。HIV感染症はART導入後死病から管理可能な慢性疾患へと変化し、それに伴いHIV感染患者の延命に伴う合併症対

自験例(406例)のCD4値からみた主な神経合併症(1985年~2010年7月)

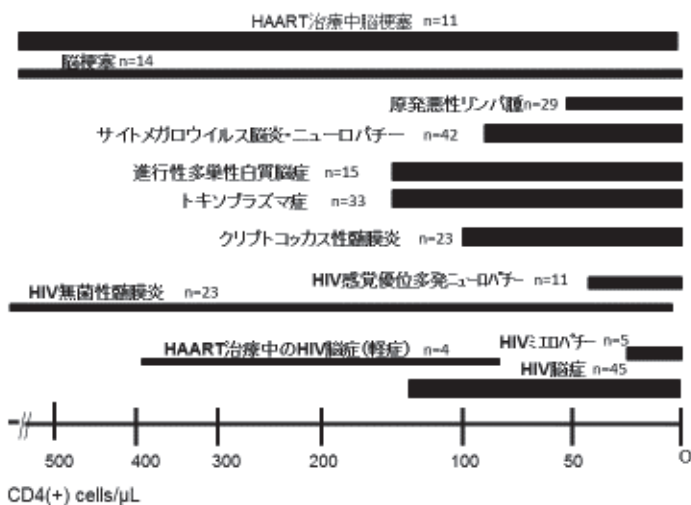


図1 自験例のCD4陽性Tリンパ球数からみたHIV神経合併症

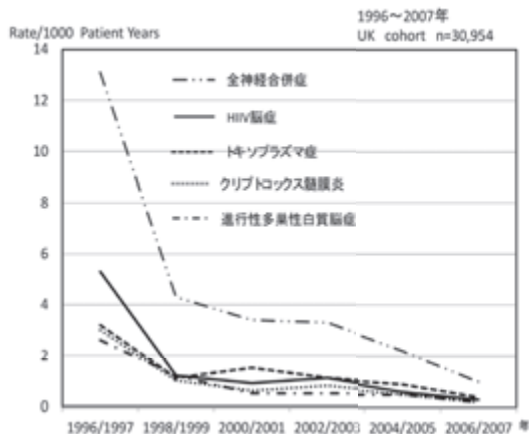


図2 英国におけるNeuroAIDSの年度別発症頻度(率/1,000人・年)

US collaborative HIV cohort study (1996年~2007年) 文献³⁾より引用改変

策、とりわけHAND対策が重要となってきた。

ART治療中患者にみられる主要な中枢神経合併症

ART導入後neuro-AIDSは減少したが、治療中でも神経合併症はみられる。おもなものは脳血管障害、免疫再構築症候群、症候性髄液中HIVエスケープ、CD8脳炎、ならびにHANDである。なかでも重要なのはHANDである。

1. 脳血管障害

米国の報告では脳血管障害の発症率は非HIV感染者3.75/1000人-年に比べHIV感染者では5.27であり、特に脳梗塞の発症率が高く、若年者に多い傾向を認めている⁴⁾。1997年~2006年に実施された米国の脳血管障害の疫学調査ではHIV感染を伴う脳血管障害患者数は60%の増加を認めており、そのなかでも虚血性脳梗塞のHIV感染者の割合が増えている。平均年齢は50歳であり、非感染例より若年の傾向である⁵⁾。脳梗塞は、The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類では①大血管アテローム、②心原性脳塞栓症、③小血管閉塞(ラクナ)、④その他の原因に分類される。HIV感染に伴う脳梗塞は凝固異常、心原性脳梗塞、日和見感染、血管炎、HIV感染による血管内皮機能障害と動脈硬化、悪性腫瘍、ARTによる動脈硬化などさまざまなメカニズムを通して起こるが、ARTによる延命と高齢化で起こる虚血性脳梗塞の最大の原因は、長期に及ぶART、慢性的HIV感染状態などの関与が推定される加速化されたアテローム硬化症である⁶⁾。

2. 免疫再構築症候群

HIV感染症に免疫不全が進行した状態でARTを開始したあとに、治療によって沈静化していた日和見感染症が悪化したり、新たに発症することがある。抗HIV治療を行うと急速にHIVウイルス量が減少し、HIV感染症により機能不全に陥っていたマクロファージやナチュラルキラー細胞などの機能が回復することやCD4陽性Tリンパ球数が増加することなどで患者の免疫能が改善するが、制御性T細胞活性の低下は持続している。そのため体内に残存していた病原体などの抗原に対して過剰に免疫応答が誘導されることから発症すると考えられており、ART開始後発症する日和見感染症などの発症、悪化を免疫再構築症候群 (IRIS) と称する。IRISの診断基準にはいくつかあり、コンセンサスの得られたものはないが、Riedelら⁷⁾による中枢神経系の診断基準を示すと、①神経症状の悪化、②新たな神経放射線学的所見の出現あるいは増悪、③血中HIVウイルス量の1 log10以上の低下、④新たに獲得した疾患や、以前に獲得した疾患として説明困難な症状の存在、⑤病理組織でT細胞の浸潤が認められるなどの項目があげられている。中枢神経系IRISはクリプトコッカス性髄膜炎、進行性多巣性白質脳症などでよくみられる^{8,9)}。IRIS発症の危険性は抗HIV治療開始時のCD4陽性Tリンパ球数が<50/μLで高くなるために、CD4陽性Tリンパ球数が極端に低値になる以前にARTを開始した場合には危険性が減少する。IRISはHIV感染症だけでなく、白血病に対する骨髄移植や化学療法で白血球数の回復など非HIV感染症患者の免疫抑制状態からの回復中などでもみられるが、最近では特にナタリズマブ関連進行性多巣性白

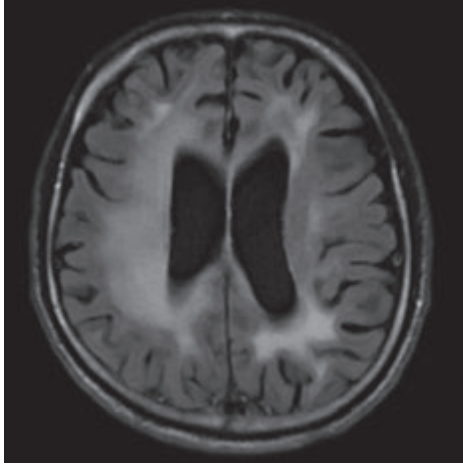


図3 脳MRI FLAIR画像：大脳白質のびまん性高信号

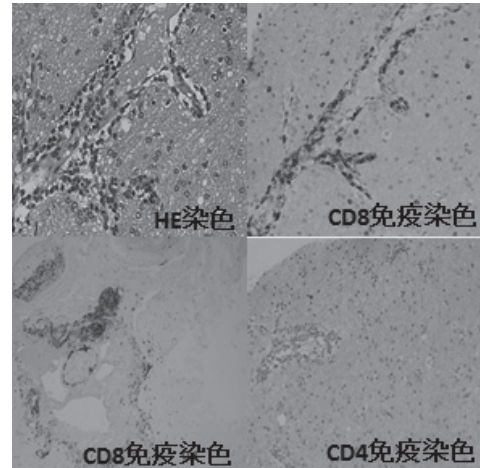


図4 脳生検組織像
血管周囲性にCD8陽性Tリンパ球が浸潤。

質脳症などでよくみられ話題になっている¹⁰⁻¹²⁾。

3. 症候性髄液中HIV escape

ARTを導入したHIV感染患者において、血漿ではHIVがコントロールされているにもかかわらず、髄液中ではHIVが抑制されていない、すなわちescape現象がみられる場合があり、急性ないし亜急性の神経徴候が発症することが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。脳炎、脊髄炎、髄膜炎などに合致する頭痛から昏睡にいたるまでさまざまな程度の臨床症状がみられる。検査所見では脳MRI T2/FLAIR画像で白質の高信号が認められ、髄液検査では髄液細胞数の増加や、タンパクの上昇が認められる。髄液中に検出されるHIVはほとんど薬剤耐性関連遺伝子変異が認められている。耐性検査結果と抗HIV薬の中樞神経浸潤・効果のランクに基づいたARTの薬剤変更により臨床症状と髄液所見の改善が得られる。髄液中HIV escapeはつぎに述べるCD8脳炎とともにART施行中にみられるHANDの病態にかかわっていると思われる¹⁶⁾。

4. CD8脳炎

前項と同様、ART治療により長期にわたり血漿中でのHIVは抑制され、CD4陽性Tリンパ球数も回復している患者において、HIV感染に伴う免疫不均衡から発症すると考えられるCD8脳炎が報告されている^{12, 17)}。その特徴は、めまい、頭痛、記憶障害、痙攣を伴う意識障害、痙攣重積などの症状を呈し、急性ないし亜急性に発症する。脳MRI T2/FLAIR画像で両側性、びまん性に白質、灰白質にわたる高信号域を示すびまん性脳障害を示唆する所見を認める。さらにガドリニウム (gd) 造影では多数の点

状ないし線状の造影効果がみられている。髄液検査では軽度なタンパクの上昇とCD8陽性Tリンパ球を主体とする細胞数増加が認められる。髄液中のHIV負荷量も多くみられる。脳生検組織では多数のCD8陽性Tリンパ球がびまん性、特に血管周囲性に浸潤した炎症性脳炎所見がみられる。HIVタンパクの表出は必ずしもみられなく、みられてもごくわずかである。多核巨細胞の出現はない。副腎皮質ホルモン治療で後遺症なく改善する例から認知機能低下を残す例がある。しかし長期生命予後は不良である。

自験例を示す¹⁸⁾。■年2月カンジダ性食道炎発症しHIV感染が判明、その後カリニ肺炎、トキソプラズマ脳炎を発症し治療後からART治療を受けていた52歳男性である。■年4月初め失調性歩行、記憶障害を発症した。末梢血CD4陽性Tリンパ球数は632 cells/ μ L、HIV-RNA 660 copies/mlであり、髄液検査では細胞数13/3 (単核球)、総タンパク110mg/dl、糖54mg/dl、 β 2ミクログロブリン7.1mg/L、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘帯状ヘルペス、EBウイルスなど各種ウイルスPCR検査は陰性、HIV-RNA 910 copies/mlであった。血漿ならびに髄液ウイルス遺伝子検査では薬剤耐性が認められた。脳MRI T2/FLAIR画像では大脳、小脳白質に左右対称性、広範に白質異常を認めた(図3)。診断のため前頭葉から脳生検による組織検査を行ったところ、脳実質、特に血管周囲にCD8陽性Tリンパ球の浸潤を認めた(図4)。CD8脳炎と診断し、薬剤耐性検査に基づいたARTのレジメン変更を行った結果、末梢、髄液ともにHIV-RNAは検出限界以下になり、臨床症状も軽快した。この症例は画像上gd造影効果病変がみられなく、また副腎皮質ホルモンの投与も行わず、耐性検査に基づく薬

表1 HANDの分類と定義²²⁾

	神経認知障害の状態	生活機能障害の状態
無症候性神経認知障害	2領域以上の認知領域の認知機能障害 標準スコアの平均より1標準偏差以上 低い	日常生活機能障害なし
軽度神経認知障害	2領域以上の認知領域の認知機能障害 標準スコアの平均より1標準偏差以上 低い	日常生活機能障害あり
HIV関連認知症	2領域以上の認知領域の認知機能障害 標準スコアの平均より2標準偏差以上 低い	日常生活機能の顕著な障害

・神経認知領域の評価は以下の少なくとも5領域を評価する：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。
 ・生活機能障害はおもに自己報告に基づくが、周囲の観察者からの情報も参考にする。
 ・HIV関連神経認知障害の診断には、せん妄の基準を満たさず、また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）を除外する。

剤変更のみで臨床症状は改善した。Escape脳炎、CD8脳炎はHIV自体ないしHIVによって誘導された慢性炎症、特異な免疫応答から生じるものと思われる。

5. HAND

HIV感染症患者はさまざまな原因により認知機能が障害される。そのなかでHIVが直接関与して生じる認知障害をHIV関連神経認知障害(HIV-associated neurocognitive disorders;HAND)と称する。その他の原因に由来する認知機能障害はHANDの交絡因子でもあり発症危険因子ともなる。HIV感染症が流行し始めた当初からHIV感染末期、すなわちAIDSの時期にしばしば特異な脳症がみられることが知られていた。1986年、Naviaらはこの特異な脳症をAIDS認知症コンプレックス(ADC)と称し、その臨床・病理所見を記載した^{19,20)}。臨床的には皮質下性認知症に特徴的な認知、運動、行動異常を中核症状として亜急性に進行し、最終的には全般性認知症から植物状態にいたる。神経病理学的には大脳白質、深部灰白質に病変の主座があり、組織学的に散在性、血管周囲性に特徴的な多核巨細胞とマクロファージの浸潤と白質の多巢性の粗鬆化、ミクログリア結節の形成などがみられ、脊髄に空胞変性が伴われる場合もある。多くの研究からこの脳症はHIVが直接的に関与したものと判明した。HIVは脳内ではマクロファージやミクログリアにおもに感染し、増殖するが、神経細胞には感染しない。感

染マクロファージ、ミクログリア由来のウイルス蛋白や活性化されたマクロファージ、ミクログリア、アストログリアなどから放出されるサイトカインなどによって神経機能障害、神経損傷が生じるものと考えられている。

さて1991年、アメリカ神経アカデミーは従来ADCなどと呼ばれた脳症をHIV関連認知/運動コンプレックスと称し、日常生活に支障を及ぼす重度の認知障害と運動/行動異常を伴う後天的異常をHIV関連認知症(HAD)、なんらかの認知機能障害はあるが日常生活にはさほど支障のない軽症型を軽度認知・運動障害(MCMD)と分類した²¹⁾。HADはAIDS患者の20~30%に発症していた。ところが、1996年ARTが導入された以降、HADの発症頻度は1~2%と著しく減少した。またHANDはARTにより治療できる認知症と考えられるようになった。さらにART導入後の剖検例ではHIV特異病理所見をみるものが減少した。しかしHANDにARTを開始しても神経認知障害が持続したり、HIV感染治療にARTが導入され、末梢でHIVが検出されない場合でも依然として神経認知障害を15~50%のHIV感染患者に認め、その多くがMCMDやHADの軽症型となった。2007年、神経心理検査の評価を重視しさらに生活機能障害の程度に応じた診断基準を作成し、HIVに関連した認知障害の同定とリサーチのためのHIV関連神経認知障害分類改訂版が示された²²⁾。この新分類ではHIVに関連した認知障害をHANDと包括的に称し表1に示すように分類した。

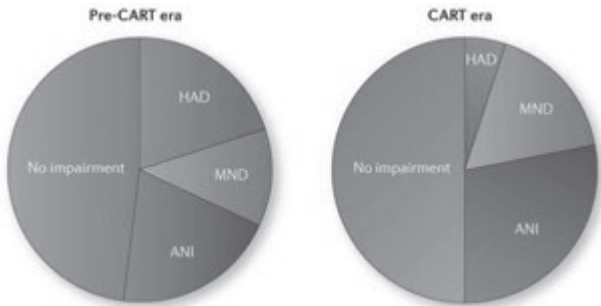


図5 ART導入前後でのHANDの変化 文献²⁴⁾ 引用改変

ANIはHANDの最軽症型であり、無症状すなわち、詳細な神経心理検査でもって初めてわかる病態で、このような患者は日常生活には支障を感じていない。神経心理学的には記憶とか遂行機能などにおいて一つ以上の認知領域の障害が生じている。認知障害は軽度で、2領域以上で人口統計的に正常のスコアから少なくとも1SD以上低下と定義される。MNDは、ANIの診断基準に加えて、軽度ないし中等度の毎日の機能や日常生活の障害を必要とする。たとえば、自己ないし周囲の観察から患者は知的能力の低下、仕事の能率低下、家庭内での仕事のやりくりの効率低下、社会的機能の効率低下を示す可能性がある。最も重症型はHADであり、2領域以上の認知領域で明らかな中等度ないし重度の障害を有する。HAD患者は日常生活で明白な障害を示し、独立して生活する能力がない。しばしば自己管理ができず、服薬遵守ができなく、外来通院を中断してしまう。HADはART導入後まれにしかみられなくなり、CD4陽性Tリンパ球数の低下、血漿HIV負荷量高値などと強く関連している病態である。現在ではこの名称が一般的にHIVに関する神経学的用語として用いられる。

1) HANDの疫学

この診断基準に基づいたART時代での唯一の大規模なCNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research (CHARTER) 試験²³⁾では、52%の患者にHANDが認められており、薬物乱用や精神疾患などさまざまな交絡因子を除外しても、32.7%にHANDがみられている。ANIが最も多く33%、MNDが12%、HADは2%に過ぎなかった。一般的に15～55%のHIV感染患者がHANDを有していると推定され、その比率はART導入前と変わらない。しかしART導入後は軽症型が増加し、HANDの70%はANIであると見積もられている (図5)²⁴⁾。

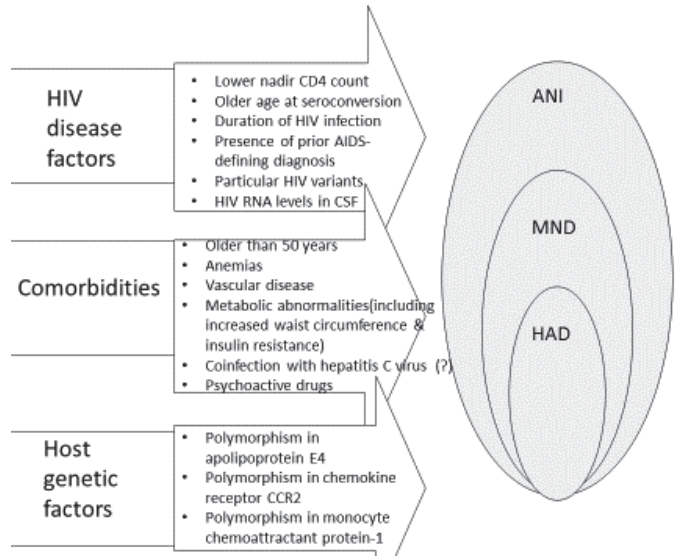


図6 HAND発症危険因子 文献²⁵⁾ 引用改変

2) HAND発症リスク因子

図6²⁵⁾に示すように、①HIV感染症の要因：CD4陽性Tリンパ球数最低値が低い、高齢での感染、長いHIV感染歴、AIDS指標疾患の既往歴、HIVのクレード、髄液中HIV-RNA負荷量高値、②併存症：50歳以上の年齢、貧血、脳血管イベントの既往ないし危険因子の存在、代謝障害、HCVの共感染、覚醒剤など慢性物質乱用/依存やその既往、うつ病など精神障害、③宿主の遺伝的特質：アポリポ蛋白E (ε4アレル)の保有、ケモカイン受容体CCR2の遺伝子多型、単球走化性促進因子 (MCP-1)の遺伝子多型などがHAND発症に関与していると考えられている。

3) HANDの病態

ART導入以前にはHANDの重症度とHIVによる神経炎症変化には相関がみられていた。しかしART導入後の神経病理所見ではHIV特異所見は減少し、必ずしもHIVの関与した所見と認知機能との相関がみられていない^{26, 27)}。ではなぜARTが導入された以降もHANDが高率に存在するのかその病理学的根拠が明らかになっていない。考慮されている説として、①legacy効果、すなわちART開始以前にすでに不可逆的な脳損傷が生じていた、②免疫の快復に伴う免疫再構築による増悪、③認知機能に影響を与える他の薬物乱用や精神疾患、脳血管障害、脳障害の既往などの関与、④一般的に使用している抗レトロウイルス剤は中枢神経移行性が低く、そのため中枢神経内でウイルスが十分抑制できていない、⑤中枢神経内で薬剤耐性ウイル

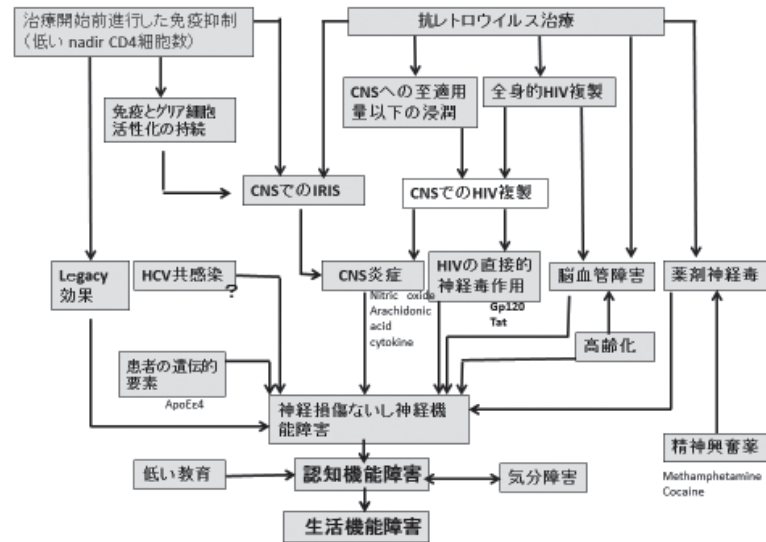


図7 ART導入下のHAND発症病態仮説 文献²⁸⁾ 引用改変

系が存在、⑥延命の結果、中枢神経内で長期間にわたって慢性的なウイルス複製が生じたための神経障害と機能障害、⑦ART自体の神経毒性、⑧血漿と髄液でのウイルス抑制の不一致、すなわちウイルスescape現象が急性ないし亜急性の神経症状悪化に関与し、神経認知障害に寄与している可能性があるなどさまざまあげられている(図7)²⁸⁾。

4) HAND診断の重要性

HANDはそのほとんどが無症候であるにもかかわらずなぜ診断、同定が必要なのか。無症候は症候性になる確率が高いばかりでなく、無症候は本人の自覚がないだけでANIとMNDはほぼ同等と考えられる。HANDがHIV感染症の経過に与える負のインパクトとして、日常生活機能の低下、併発疾患の増加、ARTへのアドヒアランス低下、ウイルス学的な失敗の増加、生存率の低下などがあげられるが、最も問題なのはHIV感染者の治療による延命・高齢化で認知機能障害をもつ患者が増加することである。

5) HANDの診断

HANDの新しい診断基準²²⁾が示すように、せん妄のほかHIV関連中枢神経疾患、精神病、物質乱用、非感染性認知症、服用薬剤の影響、代謝障害、加齢や発症前低い知的レベルなど認知機能をきたす疾患の除外からなる除外診断を基本とする。画像検査ではHANDに特異的な所見はないが、脳萎縮や白質病変がみられることが多い。ほかの疾患を除外するために頭部MRIを施行するべきである。髄液検査も診断特異的なものではなく、ほかの疾患を除外するうえ

で行うことを考慮する。髄液中のHIV負荷量や各種免疫活性指標の測定は治療モニターとして有用である。神経心理学的検査はHAND診断に必須なツールで、情報処理のスピード、注意力/ワーキングメモリー、抽象/遂行機能、記憶(学習と想起)、言語/発語、運動スキルや感覚認知など7領域のうち5~6領域以上の認知領域を検討する包括的検査項目を用いる。各認知領域は2種類以上の検査で評価する。それぞれの認知領域について同数の検査を用いるなどの3項目が推奨されている。神経心理検査の検査項目は、標準化された検査項目からHANDに対する感度や特異度をもつ項目を選び組み合わせる必要があり、検査は訓練を受けた臨床心理士が行う。さらに重症度評価に仕事、家庭生活、社会活動など日常生活機能の障害度を評価する。

実臨床の場で詳細な神経心理検査をHIV感染者全例に行うことはできないため、認知障害を有する患者をスクリーニングすることが求められる。国際的HIV認知症スケール、Grooved Pegboard Test、ミニメンタルテスト、HIV健康状態調査、モントリオール認知機能評価などが用いられるが、いずれもHAND診断に単独で感度、特異度の高いものはないうえに、軽症例の検出に限りがある²⁹⁾。

6) HANDの治療

HANDの治療は現在のところ抗HIV薬のみであり、それ以外に免疫系や神経保護作用をもった薬剤の有効性は証明されていない。抗HIV治療は血漿と中枢神経内双方での完全なウイルス抑制を行うことである。抗HIV薬はほかの薬剤

同様、血液脳関門に阻まれるために中枢神経系にわずかしか移行しない。中枢神経移行性の良好な薬剤を選択すべきかどうかについては明確なエビデンスはない。初回治療においては、ほかの合併症や服薬アドヒアランスを考慮しつつ、ガイドラインに記載されている標準的な治療を行う。ARTを導入している患者にHANDが生じた場合には、ほかの疾患を除外したうえで、血清中に持続的にウイルスが検出される場合、耐性検査を行ったうえで治療変更を考慮する。髄液のウイルス量が血漿にくらべ大量にみられる場合 (escape) には、髄液の薬剤耐性検査結果に基づき中枢神経移行性のよいものを検討する²⁹⁾。その他HAND発症、伸展にかかわると推定される併存疾患/交絡因子の治療・管理を行うことも重要である^{30, 31)}。

終わりに

世界的にはHIVの新規感染患者は減少傾向にあるが、わが国では逆に増加傾向にある。神経疾患はAIDSに高率に合併し、かつART導入の今日でも致命的合併症になる。またHIV感染患者の延命に伴い認知機能障害をもつ患者が増加することが予想され、その対策は重要な課題である。

文献

- 1) API-NET : api-net.jfap.or.jp/status/
- 2) van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, et al : Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 19; 24 : 1527-1535, 2010.
- 3) UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee : HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol* 18 : 527-534, 2011.
- 4) Chow FC, Regan S, Feske S, et al : Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 60 : 351-358, 2012.
- 5) Ovbiagele B, Nath A : Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology* 76 : 444-450, 2011.
- 6) Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, et al : HIV infection and stroke : current perspectives and future directions. *Lancet Neurol* 11 : 878-890, 2012.
- 7) Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, et al : Therapy Insight : CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2 : 557-565, 2006.
- 8) 大田恵子, 岸田修二 : 免疫再構築症候群. 中枢神経合併症を中心に. *Brain & Nerve* 59 : 1355-1362, 2007.
- 9) Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al : CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1 : overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 34 : 1297-1307, 2013.
- 10) Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, et al : Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 71 : 604-617, 2012.
- 11) 神田隆 : ナタリズマブ誘発性PMLの病理. *BRAIN & NERVE* 67 : 891-901, 2015.
- 12) Clifford DB : Neurological immune reconstitution inflammatory response : riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 28 : 295-301, 2015.
- 13) Canestri AI, Lescure FX, Jaureguierry S, et al : Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 50 : 773-778, 2010.
- 14) Spudich SS : CROI 2014 : Neurologic complications of HIV infection. *Top Antivir Med* 22 : 594-601, 2014.
- 15) Béguelin C, Vázquez M, Bertschi M, et al : Viral Escape in the Central Nervous System with Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus-1. *Open Forum Infect Dis* 3 : ofv210, 2015.
- 16) Spudich SS, Ances BM : CROI 2016 : Neurologic Complications of HIV Infection. *Top Antivir Med* 24 : 29-37, 2016.
- 17) Lescure FX, Moulignier A, Savatovsky J, et al : CD8 encephalitis in HIV-infected patients receiving cART : a treatable entity. *Clin Infect Dis* 57 : 101-108, 2013.
- 18) Morioka H, Yanagisawa N, Sasaki S, et al : CD8 Encephalitis Caused by Persistently Detectable

- Drug-resistant HIV. *Intern Med* 55 : 1383-1386, 2016.
- 19) Navia BA, Jordan BD, Price RW : The AIDS dementia complex : I. Clinical features. *Ann Neurol* 19 : 517-524, 1986.
- 20) Navia BA, Cho ES, Petito CK, et al : The AIDS dementia complex : II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19 : 523-535, 1986.
- 21) Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, et al : Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 41 : 778-785, 1991.
- 22) Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al : Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69 : 1789-1799, 2007.
- 23) Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al : HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy : CHARTER Study. *Neurology* 75 : 2087-2096, 2010.
- 24) Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al : HIV-associated neurocognitive disorder-pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol* 12 : 234-248, 2016.
- 25) Alfahad TB, Nath A : Update on HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13 : 387, 2013.
- 26) Everall I, Vaida F, Khanlou N, et al : Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 15 : 360-370, 2009.
- 27) Gelman BB : Neuropathology of HAND with suppressive antiretroviral therapy : encephalitis and neurodegeneration reconsidered. *Curr HIV/AIDS Rep* 12 : 272-279, 2015.
- 28) Nightingale S, Winston A, Letendre S, et al : Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 13 : 1139-1151, 2014.
- 29) Mind Exchange Working Group : Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder : a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 56 : 1004-1017, 2013.
- 30) Valcour VG : HIV, aging, and cognition : emerging issues. *Top Antivir Med* 21 : 119-123, 2013.
- 31) Heaton RK, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al : Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy : the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis* 60 : 473-480, 2015.

神経感染症の画像診断：Case-based Review

菊池陽一

【要旨】 神経感染症の画像診断の実際を症例呈示して解説する。最初に腰椎穿刺困難例に用いる透視下穿刺法を紹介する。画像診断の中心はMRIである。特に拡散強調画像（DWI）の有用性を強調したい。DWIは膿瘍診断に非常に有用である。撮像時間が短くほかの画像がmotion artifactで劣化し、診断困難な患者でも診断的画像が得られる。細胞性浮腫が捉えられ脳実質内病変や脊椎疾患の早期診断ができる。2014年に正常腎機能患者で頻回ガドリニウム（Gd）造影剤投与後、小脳歯状核・淡蒼球にT1強調像で高信号域が認められるという報告がなされた。造影検査は適応をよく検討をしたうえで環状型Gd造影剤の使用が推奨される。

Key Words : 画像診断、MRI、拡散強調画像、ガドリニウム造影剤

症例1：透視下腰椎穿刺法

70歳 男性 髄膜炎疑い

“腰椎穿刺が入りません” 研修医から電話があった。高度の脊柱管狭窄症や側弯患者では通常の方法では腰椎穿刺が困難な場合があるが、髄膜炎の診断に髄液採取は必要不可欠である。こうした場合、われわれの施設で行っている透視下穿刺法を紹介する¹⁾。

まず透視台に患者を腹臥位に寝かせ腰椎の透視を行う。棘突起が大きく邪魔になる場合、軽い斜位にすると上下椎弓間がみえるようになる。L1/2以下のレベルで上下椎弓間の広い場所を穿刺部位とする。透視下で先端が金属のボールペンで穿刺部位を

指し（**図1a**）ペン先を垂直に強く押しつけると皮膚に丸い圧痕が残る。消毒後ドレープをかけ、丸い圧痕の中心に局麻を行う。シリンジをはずし、23G注射針を皮膚に残したままにする（**図1b**）。この23G針を仮のマーカースとして最終的なスパイナル針の穿刺部位を微調整する。スパイナル針の先端は斜めにカットされているため素直に真っ直ぐ進めて行くとカットされた面とは逆の方向に針の先端が向いて行く。先端のカットされた面の向きはスパイナル針のスタイレットの手元の印で分かる。たとえば先端が9時の方向に向かうときに3時の方向に修正するにはまず2～3cmスパイナル針を引き戻し手元の印が9時の方向を向くように針を回転させ再び穿刺す

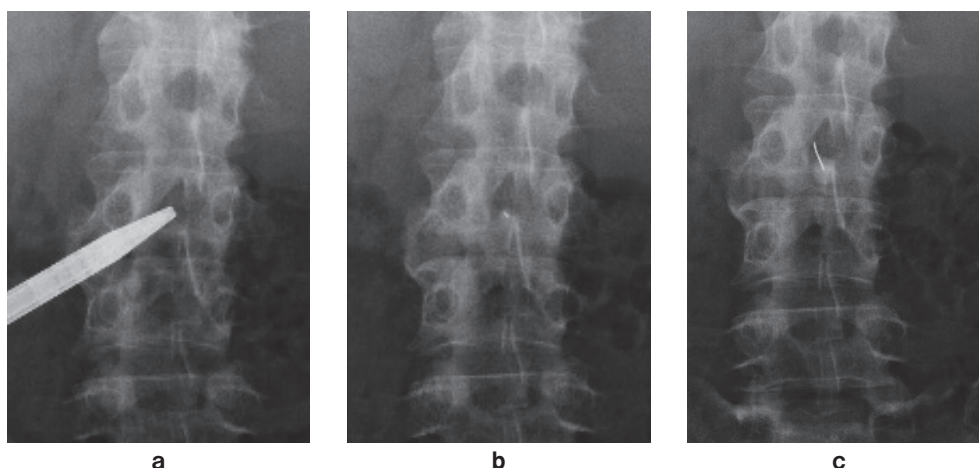


図1 透視下腰椎穿刺法

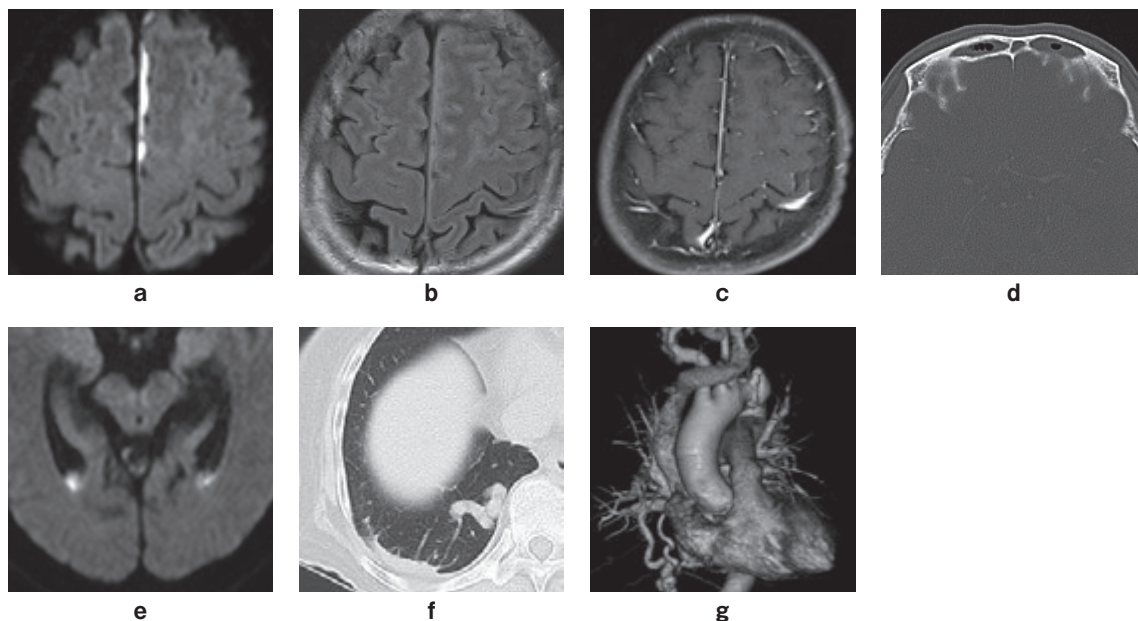


図2 硬膜下膿瘍（前頭洞炎）、髄膜炎（肺動静脈瘻）

る（図1c）。このようにすると先端の進行方向を自由にコントロールすることができる。この方法を用いれば15分から20分程度でどのような患者でも腰椎穿刺が可能である。

症例2：副鼻腔炎からの髄膜炎

45歳 男性 2日前から左前頭部痛、発熱

拡散強調画像（図2a）では左大脳鎌前頭葉近くに高信号域を認め、硬膜下膿瘍の所見である。FLAIR像（図2b）では同じ部位に灰白質と同程度の信号がある。造影後T1強調像では、脳表面に薄い増強効果を認め、髄膜炎が疑われる（図2c）。骨像のCT（図2d）では前頭洞内に軟部陰影があり、前頭洞炎から髄膜炎、硬膜下膿瘍をきたした症例である。

副鼻腔炎、中耳炎は髄膜炎、脳膿瘍の原因となることがある²⁾。また乳突蜂巣炎や中耳炎から横洞、S状洞の静脈洞血栓症をきたすことがある。さらに慢性経過を経て、硬膜動静脈瘻が発生することもある³⁾。

症例3：肺動静脈瘻からの脳膿瘍

76歳 女性 発熱、意識障害

拡散強調画像（図2e）では側脳室後角に高信号域があり、脳室内に膿汁が沈澱している所見である。右前頭葉には脳膿瘍が認められた。胸部CT（図2f）、3D-CT（図2g）で右肺底区に拡張した異常血管を

認め、肺動静脈瘻である。脳膿瘍の背景に肺動静脈瘻があった症例である。脳膿瘍、髄膜炎のエントリーの一つとして心臓内や肺の右-左シャント病変があることを認識しておかなければならない⁴⁾。

症例4：感染性心内膜炎

32歳 女性 39℃の発熱・全身倦怠感のあと、意識混濁

CT（図3a、b）では左前頭葉、左被殻、尾状核に低吸収値域を認め、前大脳動脈の皮質枝および穿通枝領域の脳梗塞が疑われる。さらに右中心溝、左小脳脳溝内に高吸収値域があり、くも膜下出血と考えられる。虚血、出血が混在した病態である。3D-CTで左前大脳動脈A1に狭窄が認められた（図3c）。心エコーで僧帽弁に疣贅がみつきり感染性心内膜炎（IE）の治療中であつたが、突然意識低下をきたした。CTで左前頭葉底部の実質内出血、くも膜下出血、脳室内血腫を認め（図3d）、血管造影を施行すると初診時には認めなかった前交通動脈部の動脈瘤があり（図3e）、感染性動脈瘤の破裂であつた。このあと、動脈瘤はコイル塞栓術により治療された。

心内膜炎の20%から40%に神経合併症が起こる。感染性心内膜炎のおもな起因菌であるブドウ球菌、レンサ球菌は血小板を活性化させ、疣贅を形成する。心内膜炎は脳梗塞、脳出血、感染性動脈瘤、髄膜炎、脳膿瘍、脊髄硬膜外膿瘍、脳症、てんかん等を引き起こし、きわめて多彩な臨床症状を示す⁵⁾。また臨床的に無症状のものも少なくなく、画像診断の役割

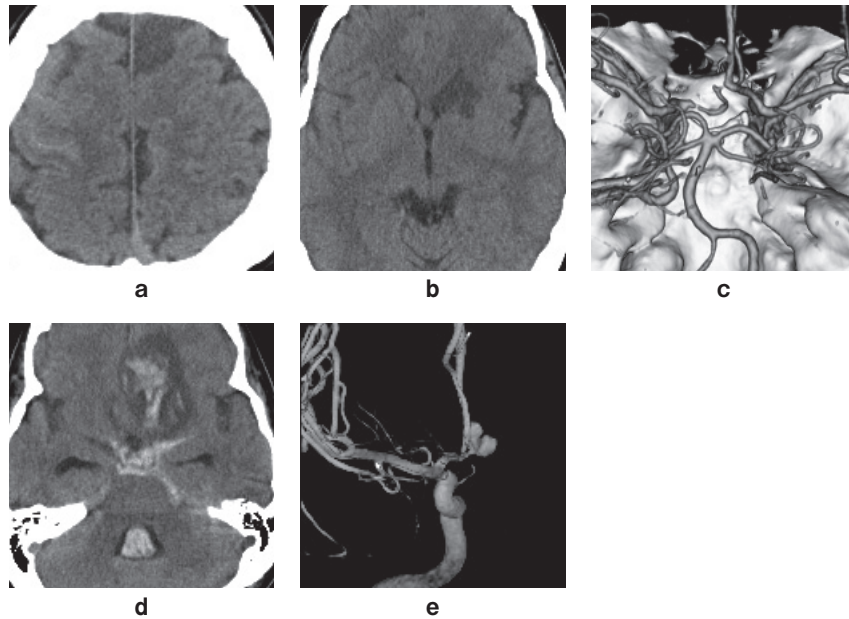


図3 感染性心内膜炎

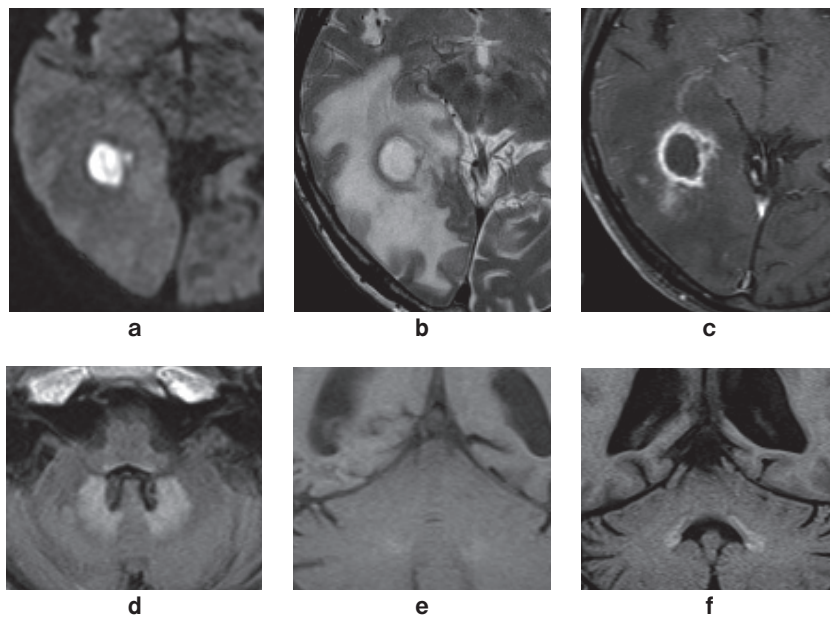


図4 脳膿瘍、フラジール脳症、ガドリニウム沈着

は大きい。脳梗塞は最も多い心内膜炎の神経合併症である。心内膜炎を伴う脳梗塞では少なくとも急性期には抗凝固療法や抗血小板療法を行わない点が通常の脳梗塞とは異なり、脳梗塞の原因が心内膜炎か否かを診断することは重要である。

感染性動脈瘤はIEの2～4%の患者にみられる。ただし臨床的に無症状のものも多く、抗生剤の使用で消失することも多いので、実際の頻度はこれより高いと推定される。破裂感染性動脈瘤の死亡率は高い。動脈瘤が紡錘形であることが多く壁が脆弱であるため、開頭クリッピングよりも血管内治療が選択されることが多い⁶⁾。

症例5：脳膿瘍

66歳 女性 倦怠感、微熱、左端が見にくい
CTで脳腫瘍が疑われ、神経内科受診

拡散強調画像で強い高信号を認め(図4a)、T2強調画像では辺縁部に低信号、周囲白質に高信号を呈する浮腫がひろがっている(図4b)。造影T1強調像(図4c)では辺縁部の増強効果がみられ、典型的な脳膿瘍の所見である⁷⁾。

治療後膿瘍は縮小したが6週間後から患者はふらふら感を訴えるようになった。FLAIR像で視床内側、小脳歯状核に左右対称の高信号域が出現してい

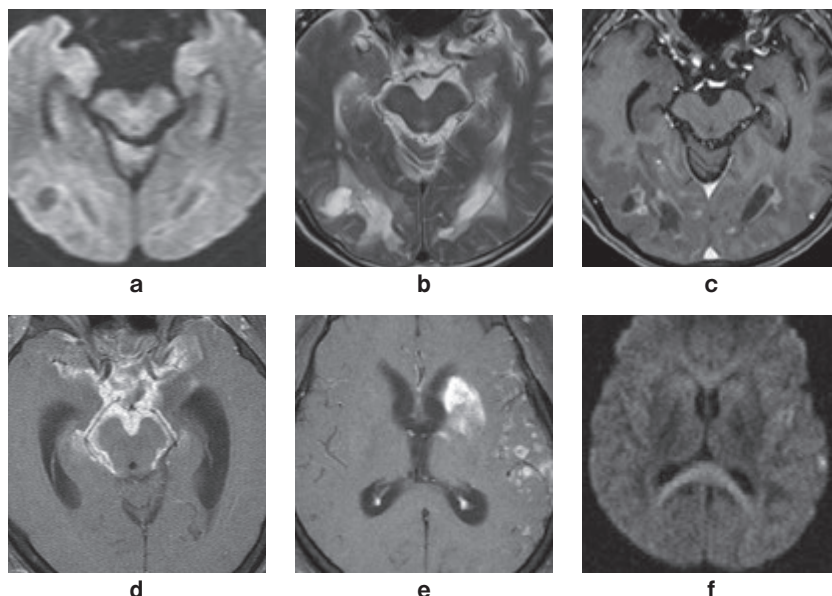


図5 トキソプラズマ膿瘍、結核性髄膜炎

た(図4d)。治療薬のフラジールによる脳症である。フラジールは脳血管関門を通過しやすく、脳膿瘍の治療としてよく用いられるが、1日2g以上の長期投与により末梢神経障害や脳症をきたすことがある。投薬中止により臨床症状・画像所見ともに消失する⁸⁾。

膿瘍消失後の造影前T1強調像(図4e)では両側小脳歯状核に淡い高信号域を認める。これは病初期のMRでは認めなかった所見である。Gd造影剤が10回使用されていた。参考のためにGd造影剤が22回使用された患者のT1強調像を示す(図4f)。

神田らにより腎機能正常患者でも頻回のガドリニウム(Gd)造影剤使用後にT1強調像で小脳歯状核や淡蒼球に高信号域が認められるという現象が2014年に報告された⁹⁾。

Gd造影剤は1988年より臨床使用が始まった。当初は腎毒性がヨード造影剤よりも低く、腎機能低下患者やヨード造影剤に重篤なアレルギー反応を示す患者に積極的に使用されることもあった。しかし2006年、腎性全身性線維症(NSF)が報告され、腎機能低下患者への使用が控えられるようになった¹⁰⁾。使用ガイドラインも設定され、それに則した使用が行われるようになり、わが国ではガイドライン設定後、新たなNSFの患者の発生はない。

しかしこの症例のように正常腎機能患者でもガドリニウムが脳内に沈着するというを示している。現在のところ臨床症状をきたしたという報告はない。Gd造影剤には線状キレート構造のものと新しいタイプの環状キレート構造のものがあり、後者のほうが安定性が高くGdがフリーの状態になることが少ない。歯状核などの高信号変化は環状キレ-

ト構造の使用では起きないと報告されているが画像では現れない微量の体内沈着は起きると考えたほうが賢明である。造影検査にあたっては厳密に適応を考慮しなければならない。前回造影検査を施行したという理由で脳膿瘍、髄膜腫、聴神経腫瘍等の経過観察に毎回造影検査を行うことは避けるべきであろう。造影が必要な場合は環状構造製品を使用することが推奨される。われわれの施設では線状構造ガドリニウム造影剤から環状構造造影剤への変更あるいは単純MRの施行により歯状核の高信号が消失した症例を経験している。

症例6：トキソプラズマ症

78歳 男性 不明炎症でプレドニン内服中、左上下肢脱力、視力低下

拡散強調画像(図5a)で両側後頭葉に低信号域があり、T2強調像で高信号(図5b)、造影T1強調像(図5c)では辺縁部に増強効果が認められる。細菌性膿瘍としては拡散強調画像での低信号所見が合わない。内部の性状が細菌性膿瘍のような粘稠な液体とは異なることを示唆している。その後の検索でトキソプラズマ症と診断された。

脳トキソプラズマ症は基底核、視床、大脳皮質-白質境界に結節状あるいはリング状の増強効果を示す多発病変である。髄膜上衣への浸潤、脳梁病変はまれである。中心部が拡散強調画像で高信号とならない点の特徴である¹¹⁾。

症例7：診断の遅れた結核性髄膜炎

33歳 男性 頭痛、38度台発熱、不穏行動、錯乱状態

髄膜所見ではリンパ球優位の著明な細胞数増加があった。当初、単純ヘルペス脳炎と考え、アシクロビルを開始したが、HSV-PCR陰性でアシクロビルは中止。脳底部優位のMRI所見からリステリア髄膜炎を疑いアンピシリンを開始するも症状は増悪し、結核を考え4剤を開始した。髄液好酸球染色・PCRは陰性であった。その後症状は悪化し、第51病日に死亡した。死後に第15病日に採取した髄液培養から4剤に感受性のある結核菌陽性の結果が出た。第44病日の造影T1強調像（**図5d**）では脳底部脳槽内に強く増強される肉芽腫性髄膜炎の所見がある。左被殻、尾状核には増強される亜急性期梗塞が認められた。左側頭葉表面には結節状の増強病変が認められる（**図5e**）。脳室は拡大し、水頭症の所見である。初診時のMRIを見直すとDWI（**図5f**）で左側頭葉表面に高信号域があり、初期の結核性髄膜炎・肉芽腫の病変を示していた可能性が高い。この高信号域は脳底部肉芽腫病変が顕著になり、水頭症を呈するようになった第21病日以降には認められない。

この症例では診断が迷走し、治療開始が遅れ不幸な転帰となったが、初診時の拡散強調画像での側頭葉表面の高信号域は結核を考えてもよい所見であったと反省している。

MRIは動きに弱い検査で、静止状態を維持できない患者では通常T1、T2、FLAIR等の画質は低下するために診断が困難となることがある。ただし拡散強調画像は撮像時間がきわめて短く、不穏な患者でも診断に十分な画像が得られることが多く、その価値は高い。

症例8：単純ヘルペス脳炎

57歳 男性 頭痛、体温37.3℃、同僚から「人を思い出せなかったり、普段と様子が違う」と言われた

DWI（**図6a**）で左側頭葉内側に高信号域を認める。初診から16日後のFLAIR像では側頭葉内側から島皮質に高信号域が及んでいる（**図6b**）。単純ヘルペス脳炎である。側頭葉内側の高信号域が特徴的で、片側のことが多く、両側性の場合も非対称性の分布を示す。ときには内部に出血を反映した信号変化がみられることもある¹³⁾。一方HHV-6脳炎では側頭葉内側に両側対称性の高信号域を示し（**図6c**）、その範囲も広いことが多い¹⁴⁾。

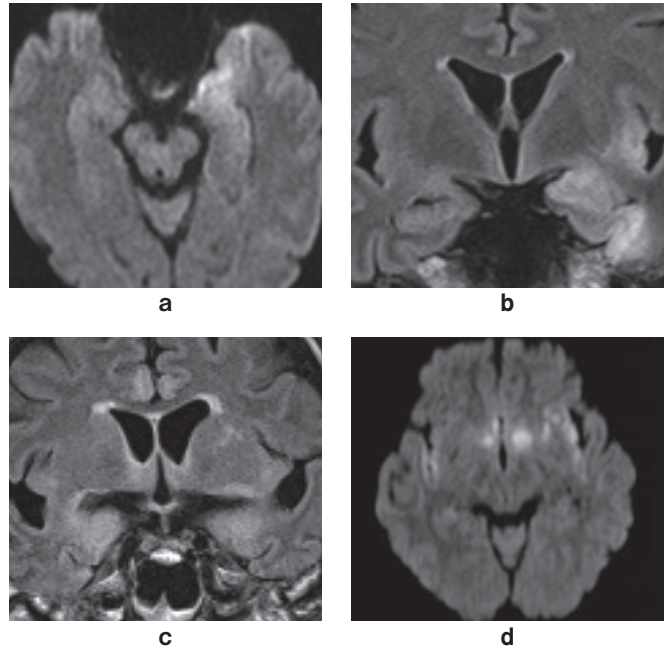


図6 単純ヘルペス脳炎・HHV6脳炎、クリプトコッカス髄膜炎

症例9：神経梅毒(画像非呈示)

70歳 男性 呂律障害のあと3ヵ月で認知機能障害・歩行障害をきたした

当初のMRIでは左側脳室下角の拡大を認めるのみであったが、1ヵ月後右下角の拡大も認めた。FLAIR像では両側側頭葉側頭極から内側皮質下に淡い高信号域を認めた。血液検査から梅毒と診断され、ペニシリンGで治療後、皮質下白質の高信号域は消失した。

梅毒は治療可能な認知症の一つとして早期に診断することが重要であるが、MRIでの所見は軽い側頭葉の萎縮、わずかな皮質下白質の高信号等、極軽微であり見逃されやすい。側頭極皮質下白質に注目することが重要である。また側頭葉以外にも前頭葉深部白質に信号変化を呈する症例もある。ときにはゴム腫を形成し、腫瘤性病変を呈することもある¹⁵⁾。そのほかに充実性の脳腫瘍類似所見を呈する感染症としては結核（結核腫）、クリプトコッカス症、トキソプラズマ症があげられる。

症例10：クリプトコッカス髄膜炎

24歳 男性 HIV+、発熱、意識レベル低下

FLAIR像で両側淡蒼球に高信号域を認め（**図6d**）、髄液検査でクリプトコッカスが検出された。クリプトコッカス髄膜炎の初期所見は正常あるいは軽微なことが多い。脳表面・穿通枝周囲に異常信号

がみられることがある¹⁶⁾。

症例11：進行性多相性白質脳症

55歳 男性 構音障害、歩行障害
アルコール多飲歴

FLAIR像、T2強調像で両側中小脳脚に非対称的な異常信号域があり（図7a）、T1強調像でははっきりとした低信号を認めた（図7b）。造影後増強効果は認めなかった。多種の検索の結果、特発性CD4リンパ球減少症と診断された。AIDSに類似した病態の疾患である。脳の病変は進行性多相性白質脳症（PML）である。PMLはAIDS関連のものが多いが、最近では多発性硬化症治療薬のナタリズマブ関連のPMLが増加しており注意すべきである。ベターとした白質病変が皮質直下まで及ぶが皮質は侵されない。後頭蓋窩では中小脳脚に非対称性病変を呈することがある。T1強調像で明瞭な低信号域を示すのも特徴である¹⁷⁾。

症例12：クロイツフェルト・ヤコブ病

69歳 女性 手足のしびれ、複視

拡散強調画像で左前頭葉、後頭葉皮質、左尾状核頭部、前部被殻に高信号域を認めた（図7c）。1ヵ月後、高信号域は両側尾状核体部から頭部・両側被殻に拡大していたが、左前頭葉・後頭葉皮質の高信号域は減弱した（図7d）。脳室は初回時とくらべ拡大していた。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）である。

CJDには孤発性と遺伝性、獲得性（医原性CJD、変異型CJD）がある。孤発性CJDではDWIで大脳皮質、線条体に高信号を認める。家族制CJDでは大脳皮質が線条体より侵されやすい特徴がある。変異型CJDでは視床枕・視床内側、中脳水道周囲の病変が特徴で、被殻・尾状核の病変は軽度である¹⁸⁾。DWIの高信号変化は発症早期に現れ、時間経過とともに消失する。おそらく細胞浮腫を反映していると考えられる。その後高度の全般性脳萎縮をきたす。

症例13：細菌性椎体炎・椎間板炎

79歳 男性 発熱、悪寒、戦慄、腰痛

STIR冠状断（図8a）ではL2、L3椎体に椎間板を挟んで高信号域を認めた。両側大腰筋に沿った高信号域もみられた。細菌性椎体炎・椎間板炎とそれに伴う大腰筋膿瘍の所見である。T2強調像は硬膜囊

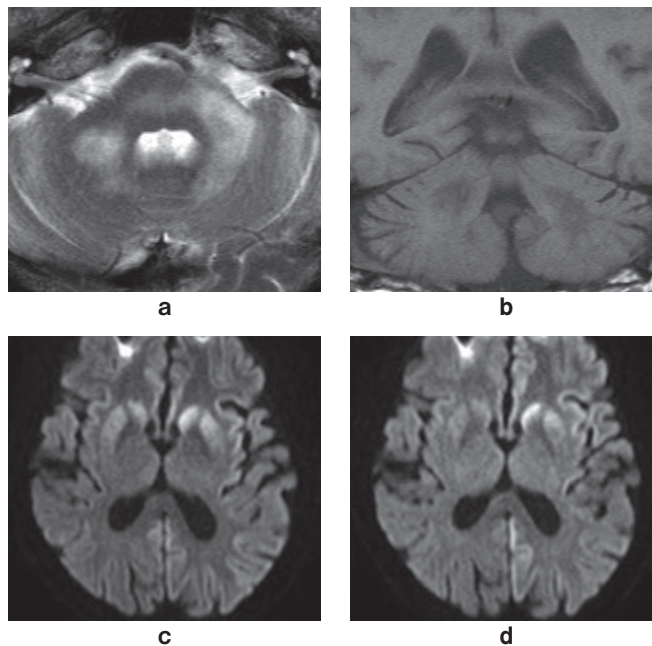


図7 進行性多相性白質脳症、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

の圧排や脊髄の圧排所見を評価するには有用だが、椎体炎の診断にはあまり役立たない（図8b）。T1強調像（図8c）および脂肪抑制T2強調像、さらに拡散強調画像（図8d）の異常信号域所見から診断できる¹⁹⁾。STIR冠状断は胸腰椎周囲の軟部組織、仙骨、腸骨の病変も俯瞰的に検索するのに適し、われわれの施設では脊椎MRIのルーチン撮影法に組み入れている。CTでも終板の虫食い像から椎体炎を疑うこともあるが、この所見は病態が進んでからみられる所見で、病初期には認められず、椎体炎を疑う場合はまずMRIを施行すべきである。

症例14：結核性椎体炎

38歳 女性 背部痛、他院でPETで集積のある胸椎腫瘍を指摘された

STIR冠状断で中部胸椎椎体の破壊とその周囲に大きな軟部腫瘍があり（図8e）、T2強調像矢状断では胸髄が圧排されている（図8f）。結核性椎体炎は細菌性椎体炎より経過が長いことが多い。中部胸椎から胸腰椎移行部に多く、脊髄圧排症状をきたすこともある。椎体の破壊や大きな軟部腫瘍を伴うことも多く、腫瘍との鑑別が重要である²⁰⁾。

まとめ

1. 通常の方法では腰椎穿刺の困難な患者には透視下穿刺を施行する。

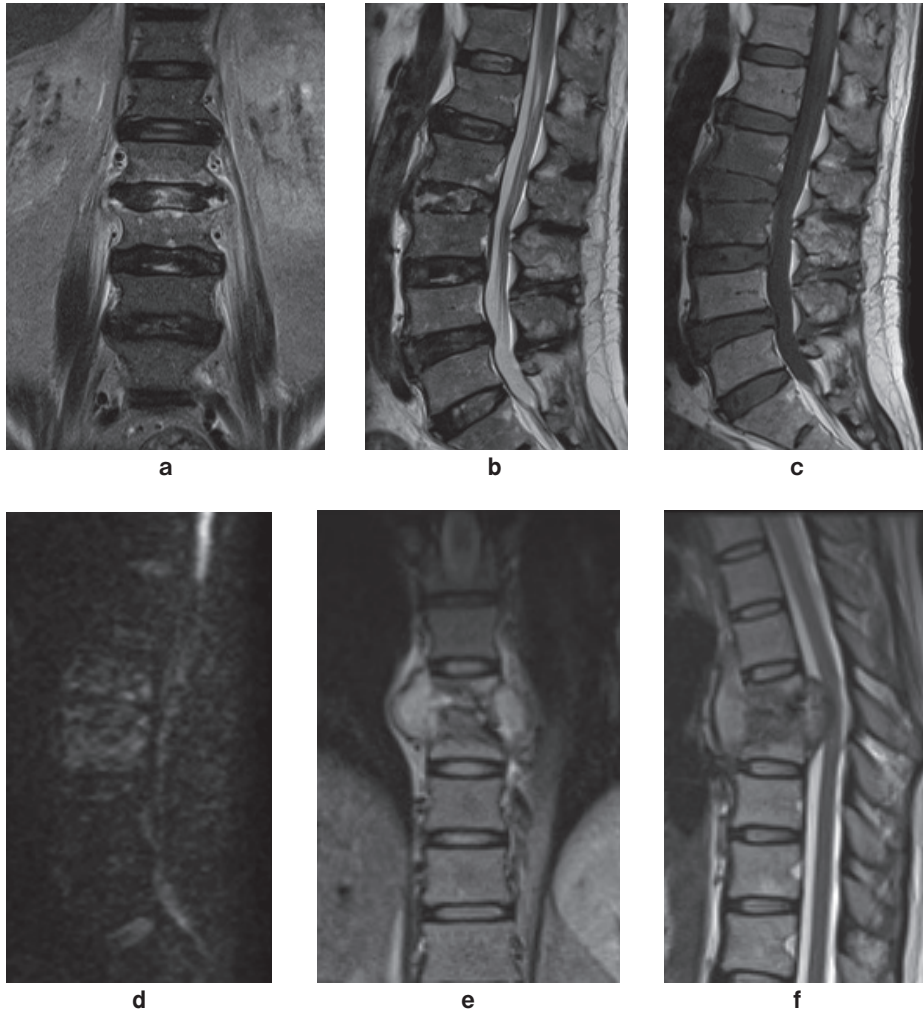


図8 細菌性椎体炎、結核性椎体炎

2. 初期の所見を見逃さないことが重要；脳実質内病変、膿瘍の評価にはDWI、髄膜炎の評価には造影T1、FLAIRが有用である。
3. 細菌性髄膜炎ではCTで側頭骨、副鼻腔病変を検索する。
4. 椎体炎・椎間板炎の診断にはSTIR、T1強調像、脂肪抑制T2、DWIを用いる。
5. ガドリニウム造影剤は必要ときにだけ環状型を使用する。

文献

- 1) 菊池陽一：造影法の基本と実際 造影手技 脳神経ミエログラフィ 臨床画像 別冊：36-45, 1991.
- 2) Wong AM, Zimmerman RA, Simon EM, et al: Diffusion-weighted MR imaging of subdural empyemas in children. AJNR 25: 1016-1021, 2004.
- 3) Houser OW, Campbell JK, Campbell RJ, et al: Arteriovenous malformation affecting the transverse dural venous sinus : an acquired lesion. Mayo Clin Proc 54: 651-661, 1979.
- 4) Drouet A, Le Moigne F, Donat A, et al: Brain abscess as the first clinical manifestation of isolated pulmonary arteriovenous malformation without Rendu-Osler disease. Rev Neurol 167: 29-34, 2011.
- 5) Morris NA, Matiello M, Lyons JL, et al: Neurologic Complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. The Neurohospitalist 4 :213-222, 2014.
- 6) Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, et al: Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. Radiology 222: 389-396, 2002.
- 7) Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, et al: Diffusion-weighted MR imaging of rim-enhancing brain masses: Is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? AJR 177: 709-712, 2001.
- 8) Kim E, Na DG, Kim EY, et al: MR Imaging of

- Metronidazole-induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR* 28: 1652-1658, 2007.
- 9) Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al: High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 270: 834-841, 2014.
 - 10) Grobner T: Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1104-1108, 2006.
 - 11) Crispina H, Chong-Han, Selina C, et al: Diffusion-weighted MRI of cerebral Toxoplasma abscess. *AJR* 181: 1711-1714, 2003.
 - 12) Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, et al: Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 13: 1876-1890, 2003.
 - 13) Demaerel P, Wilms G, Robberecht W, et al: MRI of herpes simplex encephalitis. *Neuroradiology* 34: 490-493, 1992.
 - 14) Provenzale JM, van Landingham KE, Lewis DV, et al: Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 encephalitis at MR imaging. *Radiology* 249: 955-963, 2008.
 - 15) Bash S, Hathout GM, Cohen S: Mesiotemporal T2-weighted hyperintensity: neurosyphilis mimicking herpes encephalitis. *AJNR* 22: 314-316, 2001.
 - 16) Kwee RM, Kwee TC: Virchow-Robin spaces at MR imaging. *RadioGraphics* 27: 1071-1086, 2007.
 - 17) Bag AK, Cure JK, Chapman PR, et al: JC virus infection of the brain. *AJNR* 31: 1564-1576, 2010.
 - 18) Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, et al: Isolated cortical signal increase on MR imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *AJNR* 29: 1519-1524 2008.
 - 19) Moritani T, Kim J, Capizzano AA, et al: Pyogenic and non-pyogenic spinal infections: emphasis on diffusion-weighted imaging for detection of abscesses and pus collections. *Br J Radiol* 87: 2014011 2014.
 - 20) Jung NY, Jee WH, Ha KY, et al: Discrimination of tuberculous spondylitis from pyogenic spondylitis on MRI. *AJR* 182: 1405-1410 2004.

座長推奨論文「単純ヘルペスウイルス」

原 著

神経指向性ヘルペスウイルスに対する糖鎖を利用した新規感染制御法

Regulation of neurotropic herpesvirus infection with carbohydrates

末永忠広¹、荒瀬 尚²Tadahiro Suenaga¹, Hisashi Arase²

大阪大学微生物病研究所免疫化学分野¹、大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学²
Department of Immunochemistry, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University¹,
Laboratory of Immunochemistry, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University²

【要旨】単純ヘルペスウイルス (HSV)・水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は、脳脊髄炎の原因となり、また知覚神経節に潜伏感染する。HSV・VZVの神経組織への侵入 (エントリー) は、ウイルス glycoprotein B (gB) と宿主受容体 myelin-associated glycoprotein (MAG) の結合によって惹起される膜融合を介する。また、gB 上の特定の糖鎖のシアル酸が MAG との結合、膜融合、エントリーに必須であり、gB と MAG の結合をシアル酸添加で阻害することによって、VZV エントリーを減弱できることが明らかとなった。以上より、糖鎖による HSV、VZV の神経組織への感染制御が可能であることが示唆された。

Key Words : 単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、シアル酸、glycoprotein B (gB)、myelin-associated glycoprotein (MAG)

Herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) latently infect sensory ganglia and are also responsible for encephalomyelitis. HSV and VZV glycoprotein B (gB) associate with myelin-associated glycoprotein (MAG) on the host cell surface and mediate membrane fusion during the virus entry into nerve tissues. In this study, we found that certain sialic acids of carbohydrates on gB are essential for the association with MAG as well as for membrane fusion during HSV and VZV entry. Furthermore, addition of sialic acid-bound carbohydrates decreased VZV entry by inhibition of the interaction between gB and MAG. These results suggested that sialic acid-conjugated carbohydrates can regulate HSV and VZV infection of nerve tissues.

Key Words : Herpes simplex virus (HSV), Varicella-zoster virus (VZV), sialic acid, glycoprotein B (gB), myelin-associated glycoprotein (MAG)

はじめに

ヒトヘルペスウイルスは9種からなり、単純ヘルペスウイルス1型、2型 (HSV-1、-2)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) はアルファヘルペスウイルス亜科に属し、互いによく似た性質を有している。実際、HSV、VZVはともに、脳脊髄炎、脳神経炎の原因となり、また知覚神経節に潜伏感染し、宿主免疫低下時に再活性化するなど神経指向性ウイルスとして知られている¹⁾。

ヘルペスウイルス科に属するウイルスは線状二本鎖DNAを内包する正20面体のカプシドと、その周囲のテグメント、最外層のエンベロープからなる(図1A)。ヘルペスウイルス科のウイルスの宿主細胞への侵入(エントリー)は、ウイルス粒子の細胞表面への吸着、続いて、エンベロープ上のウイルス由来のグリコプロテイン分子と宿主側受容体との結合に

よって、エンベロープと細胞膜の融合、もしくは、エンドサイトーシスのあと、エンベロープとエンドソーム膜が融合することによって、エンベロープ内部のカプシドが細胞内に侵入することから始まる(図1B)²⁻⁶⁾。したがって、ヘルペスウイルスの宿主細胞への感染を論じる際は、ウイルスグリコプロテインとレセプターの結合、この結合が引き起こす膜融合、そして細胞へのエントリーメカニズムを考えることがきわめて重要である。

HSVはglycoprotein B (gB)、gD、gH-gL複合体、VZVはgB、gH-gL複合体とそれぞれのレセプターとの結合が、ウイルスエントリー、膜融合に必須である(図2)³⁻⁶⁾。HSV gDのレセプターは、Herpesvirus entry mediator (HVEV)⁷⁾、Nectin-1、-2⁸⁾、3-O-heparan sulfate (3-O-HS)⁹⁾である。われわれは、これまで、HSV gBと結合し、膜融合を引き起こすエントリーレセプターとしてPaired immunoglobulin-like

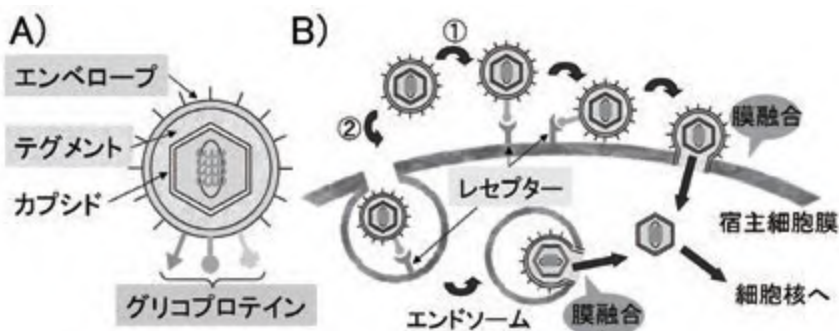


図1 ヒトヘルペスウイルスの構成とエントリー経路

(A) ヒトヘルペスウイルス科のウイルスの構成を示す。(B) エンベロープをもつウイルスが宿主細胞内にエントリーするための2つの経路(①宿主細胞膜との直接の膜融合、②エンドサイトーシス経路)を示す。いずれの経路でも、ウイルスエンベロープ上のグリコプロテインと細胞側の膜上のレセプターとの結合により引き起こされる膜融合が必須である。

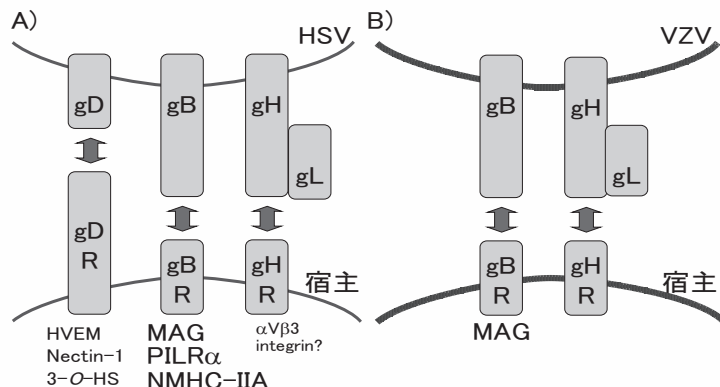


図2 HSV、VZVのグリコプロテインとエントリーレセプター

(A) HSV、(B) VZVのエントリーおよび膜融合に必要なグリコプロテインとおのおののグリコプロテインに対応する宿主側エントリーレセプターを示す。

type 2 receptor α (PILR α)^{10,11}、Non-muscle myosin heavy chain IIA (NMHC-IIA)¹²を報告した。さらに、HSV gB、VZV gBと結合するHSV、VZV共通のエントリーレセプターであるMyelin-associated glycoprotein (MAG)を同定した¹³。MAGは、オリゴデンドロサイト、シュワン細胞に発現し、神経軸索に発現するNogo-66 receptor-1、-2、マウスpaired immunoglobulin receptor-B (PIR-B)、ヒトleukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2)あるいはGD1a、GT1bなどのガングリオシドと結合することによって、軸索伸長を制御する重要な分子として知られている¹⁴⁻¹⁸。また、MAGがfibronectinやGD1a、GT1bなどのガングリオシドと結合する際は、リガンド上のシアル酸が必須であることが知られているが^{19,20}、PIR-B、LILRB2、 β 1-integrinとの結合がシアル酸依存적かどうかは分かっておらず^{16,21}、Nogo-66 receptorなどリガンドによってはシアル酸非依存적であるとの報告もある^{22,23}。つまり、MAGとリガンドの結合において、リガンド側のシアル酸が必要であるかどうかはリガンドによって異なる^{24,25}。

一般的に、哺乳類のシアル酸は、蛋白質のN型糖鎖、O型糖鎖、および糖脂質末端に存在する。ウイルスが宿主に感染する際、さまざまな局面において、シアル酸が付加された糖鎖を利用することが知られている。すなわち、ウイルスが宿主細胞に吸着し、細胞表面でウイルス粒子を濃縮させ、細胞内にエントリーできる可能性を高める際に、細胞表面上の糖鎖が関与することがある²⁶。さらには、インフルエンザウイルスのようにシアル酸そのものをエントリーレセプターとして利用するウイルスも存在する^{27,28}。逆に、ウイルス粒子にも糖鎖修飾がなされており、ウイルス側糖鎖の機能に関する研究も報告されている。たとえば、HIVウイルスは、自身のgp120分子の抗原部位を、gp120分子上の糖鎖で覆い隠すことによって、抗体などの宿主免疫から逃避している。また、エボラウイルスGP分子も非常に糖鎖に富んでおり、HIV gp120分子と同様に抗体に認識されないようエピトープを覆い隠すこと、あるいは、エボラウイルスの宿主側レセプター分子のひとつであるMacrophage galactose lectin (MGL)との結合にGP分子上の糖鎖が必要であるといわれている^{27,28}。

このように、糖鎖はウイルス感染においてさまざまな形でかかわっているが、VZV gB、HSV gBとMAGの結合にgB上の糖鎖が必要かどうかは不明である。本報告では、MAGがVZV gB、HSV gBを認識するのに糖鎖、特にシアル酸付加糖鎖が必要かどうかを明らかにし、さらにgB上のシアル酸が、VZV、HSVの膜融合、エントリーに関与するかどうか

かを解析する。

結果

MAGとVZV gB、HSV gBとの結合を解析するために、MAGの細胞外領域と免疫グロブリン定常域の融合タンパク質 (MAG-Fc) を作出した。293T細胞にVZV gBあるいはHSV gBを発現させフローサイトメトリーで解析すると、MAG-FcはVZV gBおよびHSV gB発現細胞に対してコントロール細胞よりも強い蛍光強度での結合を示した (図3A)。一方、gB発現細胞をシアリダーゼ (ノイラミニダーゼ) で処理し、シアル酸を除去すると、gB発現細胞とMAG-Fcとの結合性は低下した (図3A)。つぎに、ウイルス粒子上のシアル酸がウイルスエントリーに関与するかの解析を行った。サイトメガロウイルスプロモーター下で駆動し、感染細胞内で初めてGFPを発現するリコンビナントVZV、HSV (GFP-VZV、GFP-HSV) をMAG発現細胞に暴露すると、細胞はGFP陽性となり、MAG発現細胞にエントリーする¹³。GFP-VZV、GFP-HSVウイルス粒子をそれぞれシアリダーゼ処理もしくはコントロール処理をしたあと、MAG発現細胞への感染を試みた。すると、シアリダーゼ処理をしたVZV、HSVではともにGFP陽性細胞の比率が、コントロール処理時よりも低下した。すなわち、シアリダーゼ処理によって、VZV、HSVのMAG発現細胞へのエントリーは低下した (図3B)。これらの結果から、MAGとVZV gB、HSV gBとの結合およびMAGを介したVZV、HSVのエントリーにはgB上のシアル酸が必要であることが示唆された。

MAGはsialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec)-4とも呼ばれ、MAGのI18番目のアルギニン (Arg) はリガンド上のシアル酸を認識するために必須であることが知られている²⁹。シアル酸を介したgBとMAGの結合をより明らかにするために、このArgをアラニン (Ala) に変異させたMAG (R118A)-Fcを作出した。MAG (R118A)-Fcは、VZV、HSV gB発現細胞に結合しなかった (図4A)。つぎに、このMAG (R118A) が膜融合を引き起こせるかどうかを、つぎのような膜融合アッセイを用いて検討した。すなわち、VZV gB、gH、gLとT7ポリメラーゼもしくはHSV gB、gD、gH、gLとT7ポリメラーゼを発現させた293T細胞と、MAGもしくはMAG (R118A) とともに、T7プロモーター下で発現するホタルルシフェラーゼおよび内部標準 (ウミシイタケルシフェラーゼ) を発現さ

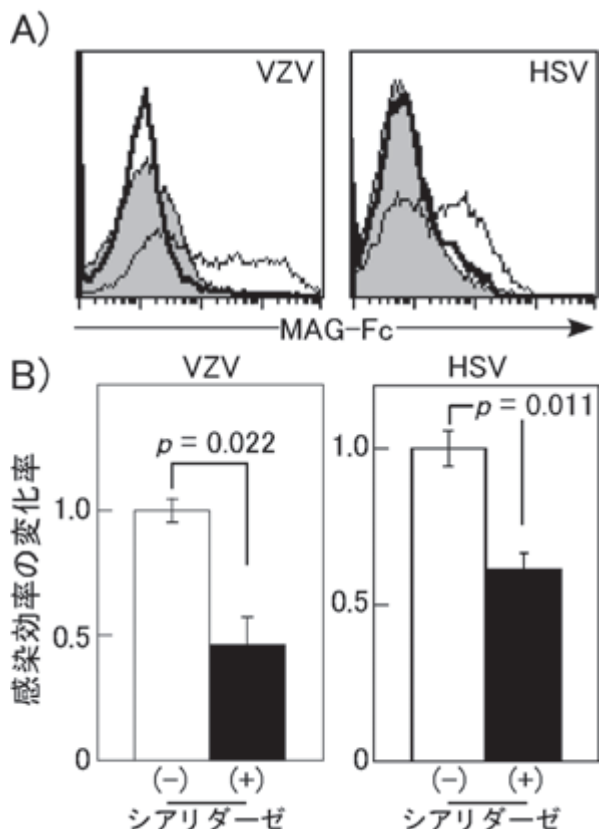


図3 シアリダーゼを用いた、VZV、HSVエンタリーにおけるシアル酸の関与の解析

(A) VZV gB発現細胞(左パネル)、HSV gB発現細胞(右パネル)、コントロール細胞(両パネル灰色領域)に対するMAG-Fcとの結合度をフローサイトメトリーで解析した。両パネルの実線はシアリダーゼ未処理のgB発現細胞、太線シアリダーゼ処理のgB発現細胞を表す。(B) シアリダーゼ未処理のVZV(左パネル白色カラム)、シアリダーゼ未処理のHSV(右パネル白色カラム)のMAG発現細胞へのエンタリー効率に対する、シアリダーゼ処理した各ウイルス(両パネル黒色カラム)のMAG発現細胞へのエンタリー効率の変化率を示す。すなわち、シアリダーゼ処理あるいは未処理ウイルスの感染効率/シアリダーゼ未処理ウイルスの感染効率を算出した。エラーバーは、平均からの標準偏差を表す(n = 3)。統計的な差はスチューデントのt検定によって確認し、 $p < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

せた293T細胞を共培養した。両細胞が融合すると、T7ポリメラーゼがプロモーターに結合し、ホタルルシフェラーゼを発現する(図4B)^{13, 30}。野生型MAGとMAG(R118A)の発現は同程度であった(図4C左)。この膜融合アッセイにおいて、野生型MAG発現細胞は、VZV gB、gH、gL発現細胞(図4C中央)あるいはHSV gB、gD、gH、gL発現細胞(図4C右)と融合するが、MAG(R118A)細胞では膜融合は起こらなかった(図4C中央、右)。

さらに、野生型MAG、MAG(R118A)を同程度

に安定発現させた細胞を(図5A、B)、GFP-VZV(図5A)、GFP-HSV(図5B)に感染させると、野生型MAG発現細胞には、GFP-VZV、GFP-HSVは効率よくエンタリーし、多数のGFP陽性細胞を認めたが、MAG(R118A)発現細胞に対して、GFP-VZV、GFP-HSVを暴露してもGFP陽性細胞はほとんど認められなかった。すなわち、MAG(R118A)発現細胞はVZV、HSV感染に抵抗性であった。

MAGとgBの結合におけるgB上のシアル酸の関与の特異性を解析するために、gB上のシアル酸修飾の制御を試みた。一般的に、哺乳類の蛋白質のシアル酸は、N型糖鎖、O型糖鎖末端に存在する。そこで、VZV gBのN型糖鎖、O型糖鎖修飾部位をそれぞれNetNGlyc 1.0 Server(<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetNGlyc/>)とNetOGlyc 4.0 Server(<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetOGlyc/>)を用いて検索すると、VZV gBの細胞外領域には17カ所のN型糖鎖修飾部位と7カ所のO型糖鎖修飾部位が予測された。N型糖鎖修飾を受けるアスパラギン酸(Asp)、N型糖鎖修飾を受けるセリン(Ser)、スレオニン(Thr)を個別にAlaに変異させたgBを作成した。各gBを293T細胞に発現させたところ、MAG-Fcは多くの変異gB発現細胞と野生型gB発現細胞と同程度に結合した³⁰。しかし、gB側の557、686番目のAspをAlaに変異させたgB(N557A)、gB(N686A)は、gB自体の細胞表面発現は野生型gBと同程度であるにもかかわらず、MAG-Fcとの結合は低下した(図6A)。さらに、gB(N557A)あるいはgB(N686A)を発現させた細胞を使って、膜融合アッセイを行ったところ、野生型gBを発現させた場合とくらべて、gB(N557A)あるいはgB(N686A)を発現細胞は、MAG発現細胞との膜融合が著しく減弱した(図6B)。以上のことから、MAGとgBの結合を介したVZVの膜融合およびエンタリーはgB上のシアル酸に依存的であることが明らかとなった³⁰。

つぎに、VZV gB発現細胞とMAGの結合およびVZVのMAG発現細胞へのエンタリーを、シアル酸が結合しているシアリルラクトースで阻害できるかどうかを解析した。VZV gB発現293T細胞にシアリルラクトース存在下でMAG-Fcを結合させた。すると、MAG-FcのVZV gB発現細胞への結合は、シアリルラクトース添加量依存的に低下した(図7A)。さらに、MAG発現細胞へシアリルラクトース存在下でVZVを暴露した。MAG発現細胞へのエンタリー効率は、シアリルラクトース非存在下に比べ、シアリルラクトースの添加量依存的に低下した(図7B)。以上のことから、シアル酸をもつ糖鎖で、

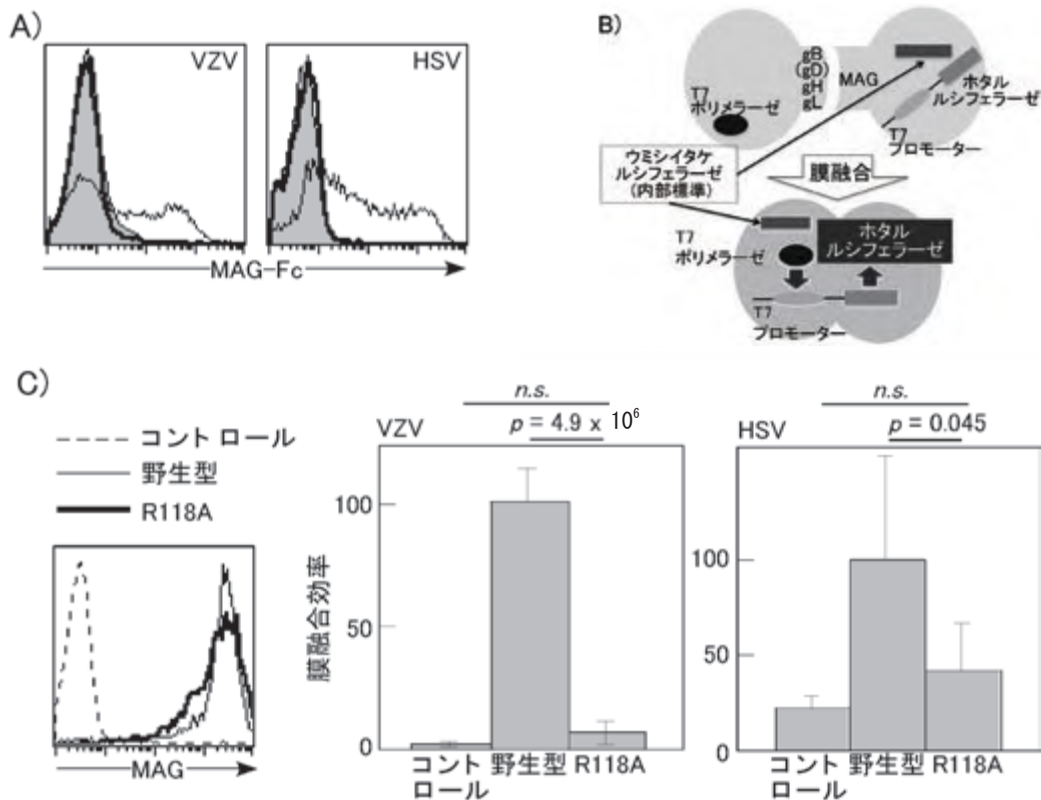


図4 MAG (R118A) を用いた、VZV、HSV膜融合におけるシアル酸の関与の解析

(A) VZV gB発現細胞 (左パネル)、HSV gB発現細胞 (右パネル)、コントロール細胞 (両パネル灰色領域) に対するMAG-Fc (両パネル実線)、MAG (R118A) -Fc (両パネル太線) との結合度をフローサイトメトリーで解析した。(B) 膜融合アッセイの概要を図示する。(C) (左パネル) 膜融合アッセイに用いた野生型MAG発現細胞 (実線)、MAG (R118A) 発現細胞 (太線)、コントロール細胞 (点線) の、細胞表面MAG発現量を抗MAG抗体とフローサイトメトリーで解析した。VZV gB、gH、gL (中央パネル)、HSV gB、gD、gH、gL (右パネル) を用いた膜融合アッセイの結果を示す。ウイルスグリコプロテイン発現細胞と図中の細胞との融合効率を、(ホタル・ルシフェラーゼ活性/ウミシイタケ・ルシフェラーゼ活性 × 100) / (野生型MAGを用いたときのホタル・ルシフェラーゼ活性/野生型MAGを用いたときのウミシイタケ・ルシフェラーゼ活性) の式で算出した。エラーバーは、平均からの標準偏差を表す (n = 6)。統計的な差は学生t検定によって確認し、 $p < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

VZVのMAGを介した神経組織へのエンタリーを阻害できる可能性が示唆された。

考察

VZV、HSVのグリコプロテインが、シアル酸を末端にもつN型糖鎖、O型糖鎖で修飾されていることはすでに知られていたが、ウイルス側糖鎖の機能はよく分かっていなかった。VZV、HSVにおいて、gBはウイルスのエンタリーを引き起こす必須な分子であり、VZV gB上のArg 557、Arg 686を修飾するN型糖鎖末端のシアル酸が、VZVの神経組織に発現するエンタリーレセプター MAGとの結合に関与するということから、このシアル酸がVZVの神経組織感染に重要な役割を果たしていることが示唆される。VZV

gB上の単一O型糖鎖修飾部位の変異からは、MAGとgBの結合に関与するシアル酸修飾部位は見い出せなかったが、O型糖鎖修飾を特異的に阻害するbenzyl 2-acetamido-2-deoxy- α -D-galactopyranoside (benzyl- α -GalNac) によるgB発現細胞あるいはVZV産生細胞処理によっても、MAGとgBの結合、MAG発現細胞に対するVZVのエンタリーが阻害された³⁰⁾。このことから、gB上の複数のO型糖鎖上のシアル酸が同時にMAGとの結合およびVZVのMAG発現細胞へのエンタリーに関与している可能性が考えられた。また、HSV gBにおいても同様に、特定の糖鎖に付加されたシアル酸がMAGとの結合に重要であると考えられ現在解析中である。

現在、わが国ではVZV、HSVに対する治療は、Acyclovir (ACV) やその誘導体であるValaciclovir、

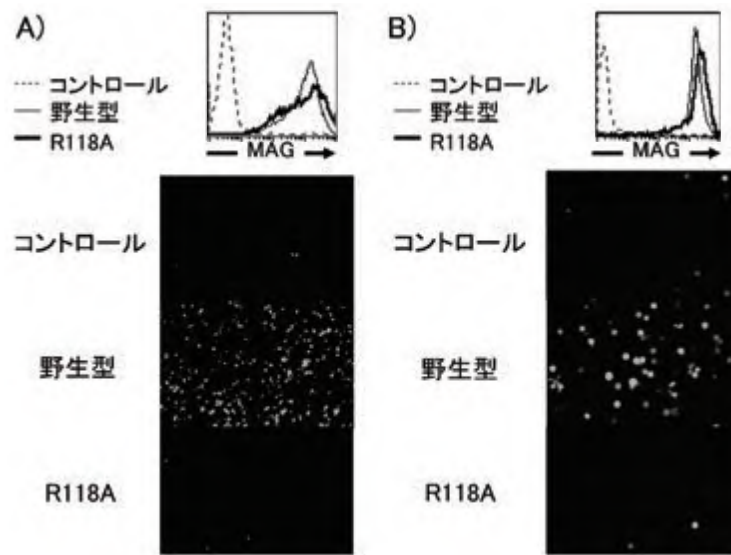


図5 MAG (R118A) を用いた、VZV、HSVエントリーにおけるシアル酸の関与の解析

(A) GFP-VZV感染実験に用いた野生型MAG (実線)、MAG (R118A) (太線)、コントロールの各安定発現オリゴデンロサイト (点線) の、細胞表面MAG発現量を抗MAG抗体とフローサイトメトリーで解析した。各細胞をGFP-VZVにMOI 0.2で暴露し、24時間後に蛍光顕微鏡下で解析した (拡大率100倍)。(B) GFP-HSV感染実験に用いた野生型MAG (実線)、MAG (R118A) (太線)、コントロールの各安定発現HL-60細胞 (点線) の、細胞表面MAG発現量を抗MAG抗体とフローサイトメトリーで解析した。各細胞をGFP-HSVに暴露し、24時間後に蛍光顕微鏡下で解析した (拡大率200倍)。

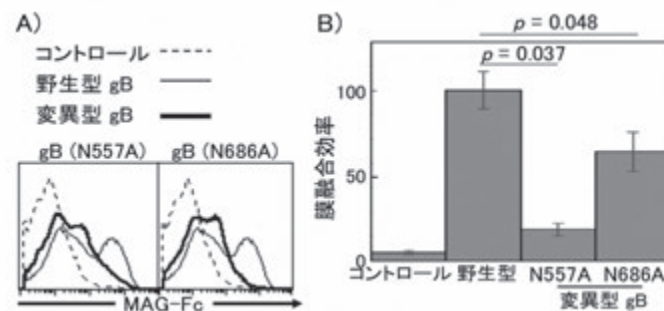


図6 HSV感染における糖鎖の関与

(A) 野生型VZV gB発現細胞 (実線)、各変異VZV gB発現細胞 (太線)、コントロール細胞 (点線) に対するMAG-Fcとの結合度をフローサイトメトリーで解析した。N: Arg、A: Ala。(B) 野生型VZV gB、変異VZV gB を用いた膜融合アッセイの結果を示す。VZV gH、gL、内部標準であるウミシイタケ・ルシフェラーゼとともに野生型VZV gB、変異VZV gBもしくはコントロールを発現した細胞とMAG発現細胞との融合効率を、(ホタル・ルシフェラーゼ活性/ウミシイタケ・ルシフェラーゼ活性 × 100) / (野生型gBを用いたときのホタル・ルシフェラーゼ活性/野生型gBを用いたときのウミシイタケ・ルシフェラーゼ活性) の式で算出した。エラーバーは、平均からの標準偏差を表す (n = 6)。統計的な差はスチューデントの *t* 検定によって確認し、 $p < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

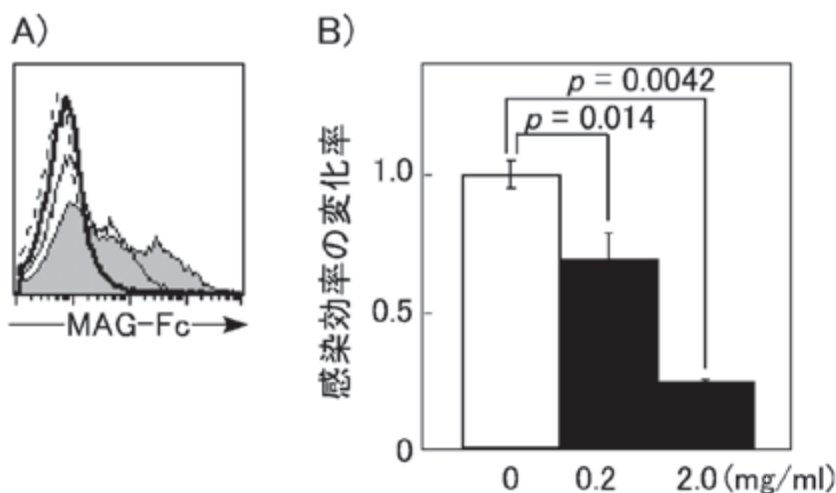


図7 シアリルラクトースによるVZVエンタリー阻害

(A) シアリルラクトース (0、0.2、2.0 mg/ml) 存在下 (それぞれ灰色領域、実線、太線) でのVZV gB発現細胞およびコントロール細胞 (点線) に対するMAG-Fcとの結合度をフローサイトメトリーで解析した。(B) シアリルラクトース存在下、でのVZVのMAG発現細胞へのエンタリー効率に対する、非存在下(0mg/ml) でのエンタリー効率の変化率を示す。すなわち、シアリルラクトース存在下、非存在下での感染効率/シアリルラクトース非存在下での感染効率を算出した。エラーバーは、平均からの標準偏差を表す (n = 3)。統計的な差はスチューデントの *t* 検定によって確認し、 $p < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

そのほかVidarabine、Idoxuridine等が中心であり、国外ではさらにHSVに対してFoscarnetも使用されているが、治療効果は不十分であることも多く、おもに口唇ヘルペス、性器ヘルペスでは、これら抗ウイルス薬に抵抗性の症例も多数ある。特に直接的な神経感染症である脳炎が発症すると死亡あるいは高度な後遺症を残すこともあるため、VZV、HSVに対する上記の抗ウイルス薬以外の治療法も模索されている。本研究におけるシアル酸付加糖鎖を用いたVZV、HSV感染制御は、上記抗ウイルス薬とは作用点がまったく異なる。すなわち、本研究で行った方法が、ウイルスが宿主細胞内にエンタリーするのを糖鎖で阻害するのに対して、ACV等は細胞にエンタリー後のウイルス複製を制御する。HIV、HBV、HCVなどの針刺し感染などと異なり、VZV、HSVが個体に感染する瞬間は覚知されづらいため、初感染を阻害するという目的で糖鎖によるエンタリー阻害によってウイルス感染を制御するという事は現実的ではない。むしろ、宿主感染後あるいは再活性化後に症状の出現で感染が覚知されたあと、ほかの宿主細胞へウイルスが拡散するのを阻止する治療法として有用であると考えられる。インフルエンザウイルスはhemagglutininと宿主シアル酸の結合をウイルス由来のノイラミニダーゼで切断し、感染細胞からウイルスを放出し次の細胞へ拡散する。

VZV、HSVエンタリー阻害剤によって個体内で感染がひろがるのを制御しウイルス感染症を治療するという概念は、Oseltamivirのようなノイラミニダーゼ阻害剤によってインフルエンザウイルスの拡散を抑制しインフルエンザウイルス感染症を治療することと同様の考えに基づく。

生体内にはMAGとgBの結合以外にもシアル酸などの糖鎖を介在する分子間相互作用は多数存在する。シアル酸は個体発生においても重要であるので、シアル酸を各糖鎖に付加する酵素であるCMP-sialic acid transporterの機能不全を引き起こす遺伝子変異を有する個体は、汎血球減少とともに多くの感染症への感受性が高い³¹⁾。また、われわれの研究において、シアリダーゼをマウスに投与すると数週間であればマウスの生存には影響しなかったが、汎血球減少を認めた。したがって、VZV、HSVの感染症をシアリダーゼなどでシアル酸を除去することによって制御することは、汎血球減少、易感染性といった危険性を伴うことが予想される。一方、生体にMAGとgBの結合を十分に阻害する量のシアル酸を投与した場合の影響は不明である。シアリダーゼ処理はVZVエンタリーに抑制的に作用したが、benzyl- α -GalNac、あるいはN型糖鎖修飾を阻害するTunicamycinで処理した細胞から産生されたVZVもエンタリー効率が低下した。また、膜融合

アッセイでは、benzyl- α -GalNac、Tunicamycinによる膜融合低減効果は互いに相加的であった³⁰⁾。われわれが以前明らかにしたように、Siglecによく似た性質をもつPILR α は特定のペプチドに修飾されたシアル酸付加O型糖鎖を認識する³²⁾。したがって、MAGがシアル酸依存性にgBと結合するときも、シアル酸に特定の糖鎖修飾やペプチド付加が必要である可能性がある。このように、糖鎖もしくは糖鎖修飾ペプチドが結合したシアル酸を利用すれば、生体内でMAGとgBの結合を特異的に阻害するVZV、HSV治療法が開発できる可能性が考えられた。

結語

VZV、HSVのgB側のシアル酸をシアリダーゼあるいはシアル酸非結合性のgB変異体を用いることによって、あるいは逆にシアル酸を認識できないMAG変異体を用いることによって、HSV、VZVがMAGを介して神経組織に侵入する際、gB上のシアル酸が必要であることが明らかとなった。この知見を利用して、シアル酸を介したMAGとgBの結合を、シアリルラクトースなどの小分子で阻害することによって、HSV、VZV感染を制御できる可能性が示唆された。

文献

- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR: The neurotropic herpes viruses: Herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 6: 1015-1028, 2007.
- Marsh M, Helenius A : Virus entry: open sesame. *Cell* 124: 729-740, 2006.
- Spear PG: Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. *Cell Microbiol* 6: 401-410, 2004.
- Sedy JR, Spear PG, Ware CF : Cross-regulation between herpesviruses and the TNF superfamily members. *Nat Rev Immunol* 8: 861-873, 2008.
- Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS, et al: Fusing structure and function: A structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nat Rev Microbiol* 9: 369-381, 2011.
- Zerboni L, Sen N, Oliver SL, et al: Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 12: 197-210, 2014.
- Montgomery RI, Warner MS, Lum BJ, et al: Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell* 87: 427-436, 1996.
- Geraghty RJ, Krummenacher C, Cohen GH, et al: Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science* 280: 1618-1620, 1998.
- Shukla D, Liu J, Blaiklock P, et al: A novel role for 3-O-sulfated heparan sulfate in herpes simplex virus 1 entry. *Cell* 99: 13-22, 1999.
- Satoh T, Arii J, Suenaga T, et al: PILR α is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell* 132: 935-944, 2008.
- Arii J, Wang J, Morimoto T, et al: A single-amino-acid substitution in herpes simplex virus 1 envelope glycoprotein B at a site required for binding to the paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha (PILRalpha) abrogates PILRalpha-dependent viral entry and reduces pathogenesis. *J Virol* 84: 10773-10783, 2010.
- Arii J, Goto H, Suenaga T, et al: Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus-1. *Nature* 467: 859-862, 2010.
- Suenaga T, Satoh T, Somboonthum P, et al: Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 866-871, 2010.
- Liu BP, Fournier A, GrandPre T, et al: Myelin-associated glycoprotein as a functional ligand for the Nogo-66 receptor. *Science* 297: 1190-1193, 2002.
- Domeniconi M, Cao Z, Spencer T, et al: Myelin-associated glycoprotein interacts with the Nogo66 receptor to inhibit neurite outgrowth. *Neuron* 35: 283-290, 2002.
- Atwal J K, Pinkston-Gosse J, Syken J, et al: PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration. *Science* 322: 967-970, 2008.
- Li Chumei, Tropak BK, Gerlai R, et al: Myelination in the absence of myelin-associated glycoprotein. *Nature* 369: 747-750, 1994.
- Pronker MF, Lemstra S, Snijder J, et al: Structural basis of myelin-associated glycoprotein adhesion and signaling. *Nat Commun* 7: 13584, 2016.
- Streng K, Brossmer R, Ihrig P, et al: Fibronectin is a binding partner for the myelin-associated glycoprotein (siglec-4a). *FEBS Lett* 499: 262-267,

- 2001.
- 20) Vyas AA, Patel HV, Fromholt SE, et al: Gangliosides are functional nerve cell ligands for myelin-associated glycoprotein (MAG), an inhibitor of nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 8412-8417, 2002.
- 21) Hines JH, Abu-Rub M, Henley JR: Asymmetric endocytosis and remodeling of beta1-integrin adhesions during growth cone chemorepulsion by MAG. *Nat Neurosci* 13: 829-837, 2010.
- 22) Venkatesh K, Chivatakarn O, Lee H, et al: The Nogo-66 receptor homolog NgR2 is a sialic acid-dependent receptor selective for myelin-associated glycoprotein. *J Neurosci* 25: 808-822, 2005.
- 23) Worter V, Schweigreiter R, Kinzel B, et al: Inhibitory activity of myelin-associated glycoprotein on sensory neurons is largely independent of NgR1 and NgR2 and resides within Ig-like domains 4 and 5. *PLoS One* 4: e5218, 2009.
- 24) Quarles RH: A hypothesis about the relationship of myelin-associated glycoprotein's function in myelinated axons to its capacity to inhibit neurite outgrowth. *Neurochem Res* 34: 79-86, 2009.
- 25) Lopez PH, Schnaar RL: Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation. *Curr Opin Struct Biol* 19: 549-557, 2009.
- 26) Yamauchi Y, Helenius A: Virus entry at a glance. *J Cell Sci* 126: 1289-1295, 2013.
- 27) Suenaga T, Arase H: Viral interactions with glycans. *Glycoscience: Biology and Medicine 1*: Springer (Germany), 785-794, 2015.
- 28) Vigerust DJ, Shepherd VL: Virus glycosylation: role in virulence and immune interactions. *Trends Microbiol* 15: 211-218, 2007.
- 29) Varki A, Angata T: Siglecs--the major subfamily of I-type lectins. *Glycobiology* 16: 1R-27R, 2006.
- 30) Suenaga T, Matsumoto M, Arisawa F, et al: Sialic acids on varicella-zoster virus glycoprotein B required for cell-cell fusion. *J Biol Chem* 290: 19833-19843, 2015.
- 31) Martinez-Duncker I, Dupre T Piller, et al: Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood* 105: 2671-2676, 2005.
- 32) Kuroki K, Wang J, Ose T, et al: Structural basis for simultaneous recognition of an *O*-glycan and its attached peptide of mucin family by immune receptor PILR α . *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 8877-8882, 2014.

座長推奨論文「梅毒／リステリア／破傷風」

原 著

当科における破傷風の臨床的検討

Study of clinical findings in patients with tetanus

角 華織、堀 大滋、花岡拓哉、麻生泰弘、仲田 崇、
軸丸美香、木村成志、松原悦朗

Kaori Sumi, Daiji Hori, Takuya Hanaoka, Yasuhiro Aso, Takashi Nakata,
Mika Jikumaru, Noriyuki Kimura, Etsuro Matsubara

大分大学医学部神経内科学講座

Department of Neurology, Oita University, Faculty of Medicine

【要旨】2000年から2016年にかけて当科で診断した破傷風症例の10例（男：女=5：5、平均年齢70.2歳）を対象として臨床的検討を行った。臨床症状から全身型（n=6）と局所型（n=4）に分類し、受傷から発症までの期間、受傷機転、初発症状、人工呼吸器管理の有無、転帰、入院日数、検査所見を比較した。局所型は全例とも頭頸部型であった。全身型と局所型の2群間で年齢、性別、受傷から発症までの期間、受傷機転、初発症状に明らかな違いはなかったが、全身型では、局所型よりも重症化する例が多く、人工呼吸器管理を必要とし、入院が長期化する傾向があった。全身型の診断は特徴的な臨床症状から可能であったが、局所型では胃電図解析や咬筋反射の表面筋電図におけるsilent periodの異常が診断に有効であった。

Key Words : 破傷風、表面筋電図、silent period

Ten patients with tetanus (5 men and 5 women, mean age 70.2 years) , who were consecutively admitted to the Oita University Hospital between 2000 and 2016, were included in the study. The patients with tetanus were divided into two subgroups according to the clinical findings. The group comparisons between the patients with generalized tetanus and those with localized tetanus were performed for age at examination, sex distribution, and the incubation period from the time of the injury until the first symptoms, the mechanism of injury, initial symptoms, and the necessity for mechanical ventilation, outcome, and laboratory findings. All patients with localized tetanus were cephalic tetanus. The two subgroups did not differ significantly in age at examination, sex distribution, and the incubation period from the time of the injury until the first symptoms, the mechanism of injury, and initial symptoms. The patients with generalized tetanus tended to develop a serious condition and require the mechanical ventilation and prolonged hospitalization. These patients could be diagnosed as tetanus by the characteristic clinical findings, whereas the electrogastrography analysis and abnormal masseter silent periods on surface electromyography were useful for the diagnosis of cephalic tetanus.

Key Words : tetanus, surface electromyography, silent period

筆頭著者：角 華織 大分大学医学部神経内科学講座（〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1）

Corresponding author : Kaori Sumi, M.D.

Department of Neurology, Oita University, Faculty of Medicine

(1-1 Idaigaoka, Hasama, Yufu, Oita 879-5593, Japan)

目的

破傷風は感染症法による疾病区分5類に相当し、全数把握としての発生動向調査では1999年以降、毎年100人前後が発症している。1952年に破傷風トキソイドワクチンが導入され、さらに1968年にジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの定期予防接種が開始されて以後、破傷風の患者・死亡者数は減少したが、依然として致命率の高い感染症である¹⁾。破傷風は蛋白性毒素のテタノスパスミンによって生じる神経障害であり、異常な筋攣縮や交感神経活動の亢進を特徴とする神経疾患である。破傷風の病型には全身型と脳神経や四肢の一部にとどまる局所型があるとされ²⁾、全身型は特徴的な症状から診断に苦慮することは少ないが、局所型は他疾患との鑑別に苦慮することが少なくない。当科で経験した破傷風症例の臨床的検討を行い、診断に有用な臨床症状および検査所見を明らかにすることを目的とする。

対象・方法

17年間(2000～2016年)に当科で入院加療を行った破傷風患者10例を対象とした。全身攣縮を認めた全身型と、脳神経や四肢の一部に症状を認めた局所型の2群に分類し、受傷から発症までの期間、受傷部位・機転、初発症状、経過中の人工呼吸器管理の有無、転帰、入院日数、検査所見に関して検討した(表1)。

結果

発症年齢は、平均70.2歳(55-84歳)、性別は男性5例、女性5例であった。病型は、全身型6例、局所型4例であった。局所型は全例とも頭頸部に筋攣縮が限局する頭頸部型であった。平均発症年齢は、全身型70.3歳、局所型70.0歳であり、2群間に有意差はなかった(Mann-Whitney U-test, $p = 0.92$)。また、男女比は全身型で4:2、局所型で1:3であり有意差はなかった(χ^2 -test, $p = 0.19$)。受傷から発症までの期間は6～12日であり、平均日数は全身型で8.5日、局所型で7日であった。受傷部位・機転は2群とも手や足の創傷部位からの感染が多く、4例では特定できなかった。菌の分離にはいたらなかったが、頭頸部型の1例で齧歯からの感染が疑われた。初発症状は、頭頸部の凝り、声が出ない、開口障害、嚥下障害、喉の違和感など頭頸部に多彩な症状を認めた。人工呼吸器管理は、全身型の6例中5例に14～33日間行われ、このうち4例は四肢の筋力低下や筋萎縮のためにリハビリテーション目的の転院が必要であった。一方で、局所型では人工呼吸器管理を必要とした症例はなく、全例で自宅退院が可能であった。入院日数は全身型が平均41日、局所型が31日であり、有意差は認めなかったが、全身型で長期化する傾向であった(Mann-Whitney U-test, $p = 0.09$)。病原検査として全例に培養検査を実施したが、陰性であった。全身型は臨床症状から破傷風と診断できるものが多く、1例のみで表面筋電図でsilent periodの消失を確認した。しかし、局所型で

表1 当科における破傷風の特徴

年齢(歳)	性別	分類	受傷部位・機転	初発症状	人工呼吸器	転帰	入院日数(日)	培養	補助診断
67	M	全身型	不明	後頸部の凝り	なし	退院	29	陰性	
84	M	全身型	不明	開口障害	33	転院	46	陰性	
80	F	全身型	植木の手入れで手を切った	声が出ない	14	転院	31	陰性	
70	M	全身型	耕運機で足を切った	開口障害	23	転院	48	陰性	
66	M	全身型	木で耳を切った	開口障害	15	退院	47	陰性	
55	F	全身型	料理用ハサミで手首を切った	喉の違和感	24	転院	45	陰性	silent period
70.3	4:2	6例					41日		
59	F	頭頸部	不明	嚥下障害	なし	退院	41	陰性	胃電図
58	M	頭頸部	齧歯で発熱	開口障害	なし	退院	43	陰性	silent period
84	F	頭頸部	貝堀で足を切った	開口障害	なし	退院	26	陰性	silent period
79	F	頭頸部	不明	開口障害	なし	退院	12	陰性	silent period
70	1:3	4例					31日		

は臨床症状による診断が困難な例が多く、胃電図周波数解析や表面筋電図などを補助診断として用いる必要があった。

考察

現在も破傷風は臨床症状から診断され、特異的な血清学的診断法はない²⁾。全身型は開口障害、痙笑、後弓反張、全身性痙攣、自律神経症状としての交感神経亢進など、典型的な臨床症状から診断に苦慮することは少ない。しかし、局所型では典型的な臨床症状を認めず、他疾患との鑑別に苦慮することが少なくない。鑑別疾患としてstiff-person症候群、顎関節症、ジストニア、脳梗塞、Bell麻痺、ストリキニーネ中毒、低Ca血症によるテタニー、解離性障害など多岐にわたる疾患があげられる^{2,3)}。われわれの症例では、全身型は臨床症状から診断することでき、1例のみで表面筋電図によるsilent periodの消失を確認した。これに対して局所型は全例とも頭頸部に筋痙攣が局限する頭頸部型であり、診断に苦慮した。このため、胃電図周波数解析や咬筋反射の表面筋電図におけるsilent periodの消失が補助診断に有用であった。胃電図は、経皮的に消化管運動、特に胃電気活動（胃における1分間に3回の電気活動）を記録解析したものである⁴⁾。この電気活動は副交感神経の支配を受けており、自律神経機能評価が可能である。胃電図を使用した症例では、発症初期には胃電気活動の低下を認めたが、経過中に正常化したことから自律神経機能障害の存在が確認できた。表面筋電図におけるsilent periodの消失は、頭頸部型の3例で確認され、診断に有用であった。このsilent periodの消失は破傷風に特徴的な所見であると報告されている⁵⁾。破傷風で生じる筋痙攣の機序は、**図1**のように推測されている。破傷風は破傷風菌の生産するテタノスパシミンによって生じる神経障害である。テタノスパシミンは病巣部より血流を介し身体各部の筋肉に運ばれ、運動終板から取り込まれ、脊

髄の α 運動ニューロンや交感神経節前ニューロンの神経終末に結合する。さらに1時間に1cm弱の速度で逆行性に軸索を上行したあとに神経細胞体に達し、抑制性のシナプス前終末に移行する^{6,7)}。テタノスパシミンが抑制性シナプス前終末に選択的に移行する機序は明確ではないが、毒素と抑制性シナプスの親和性が高い、抑制性シナプスが樹状突起のより近位に結合しているために物理的に移行しやすいなどの説が考えられている⁸⁾。テタノスパシミンは抑制性シナプス前終末に移行したあと、そこでGABAやグリシンの放出を阻害し、結果として運動ニューロンや交感神経節前ニューロンの抑制ができなくなり、異常な筋痙攣を生じるとされている。破傷風において咬筋の筋痙攣で初発する理由として、咬筋を支配する三叉神経の軸索の距離が短いことが考えられる^{6,7)}。正常の咬筋反射の表面筋電図では、咬筋の随意収縮中に下顎を叩打すると咬筋反射の誘発直後に筋活動が短時間消失し、これをsilent period

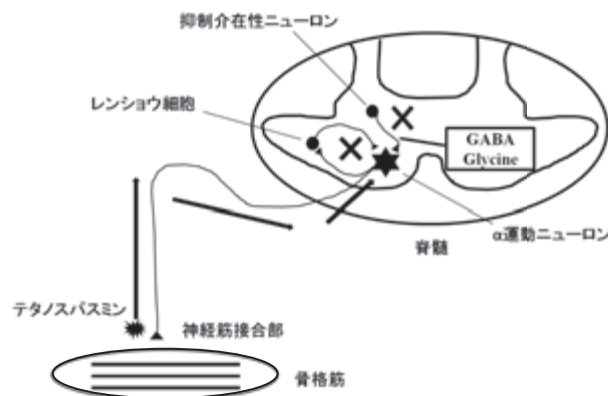


図1 脊髄レベルでの筋痙攣の機序

テタノスパシミンは病巣部より血流を介し身体各部の筋肉に運ばれ、運動終板から取り込まれ、脊髄の α 運動ニューロンや交感神経節前ニューロンの神経終末に結合する。さらに逆行性に軸索を上行したあとに神経細胞体に達し、抑制性のシナプス前終末に移行し、GABAやGlycineの放出を阻害する。その結果、運動ニューロンや交感神経節前ニューロンの抑制ができず、異常な筋痙攣を生じる。

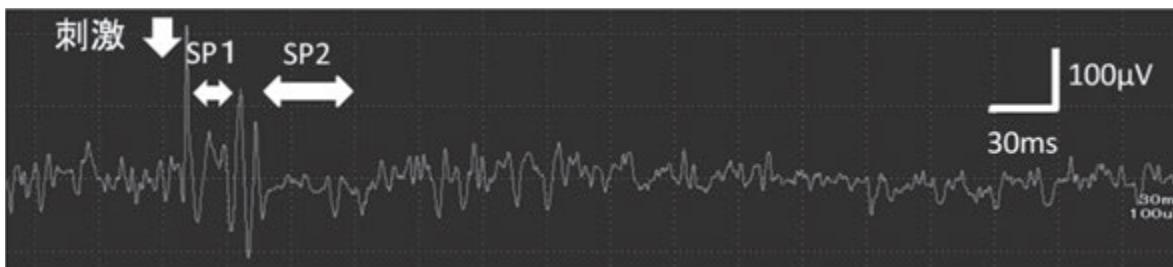


図2 正常の咬筋反射の表面筋電図

SP1が10～15mm秒、SP2が40～50mm秒の潜時で出現しており、silent periodを認める。

という (図2)。Silent periodは2つの部分で構成されており、SP1が10～15m秒、SP2が40～50m秒の潜時で出現する。一方で、頭頸部型破傷風の咬筋反射の表面筋電図では、SP1もSP2も出現せず、silent periodの消失を認めた (図3)。咬筋反射では三叉神経を介して、三叉神経運動核近傍の抑制性介在ニューロンが賦活化されSP1が発生する。さらに、橋・中脳レベルまで刺激がひろがり、複数の介在ニューロンを介して最終的に抑制性介在ニューロンが賦活

化されSP2が発生する⁹⁾。テタノスパスミンはこの2つの抑制性介在ニューロンを障害することでsilent periodを消失させると推測した (図4)。われわれの検討から特徴的な臨床症状を呈さない頭頸部型破傷風では、表面筋電図を用いたsilent periodの消失が補助診断として有用であると考えられた。また、受傷から発症までの期間、受傷部位・機転、初発症状は全身型と頭頸部型で明らかな違いはなかったが、全身型では経過中に人工呼吸器管理を必要とする重

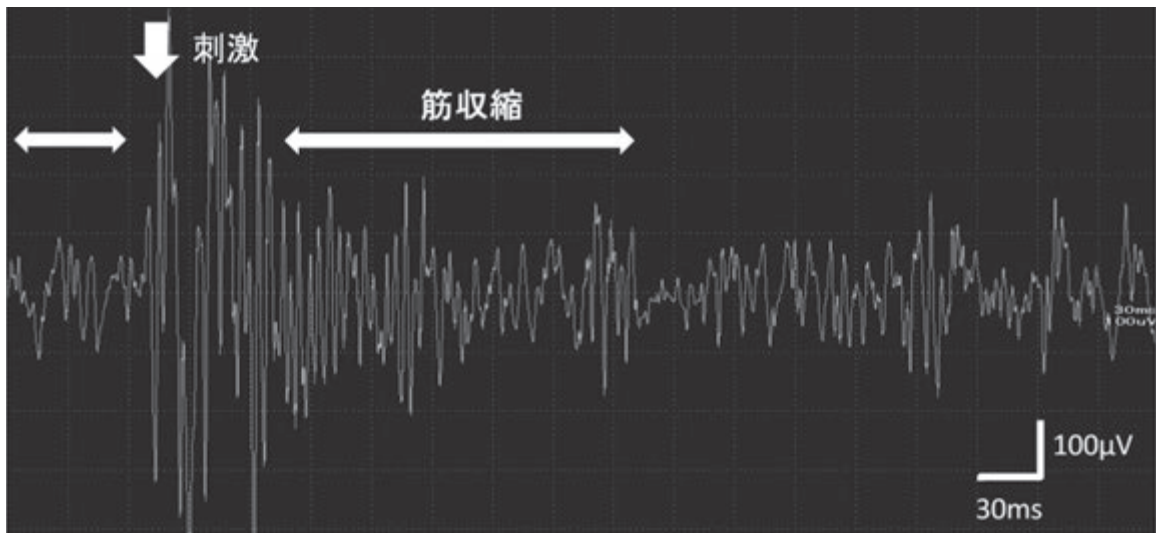


図3 頭頸部型破傷風の咬筋反射の表面筋電図
SP1もSP2も出現せず、silent periodの消失を認める。

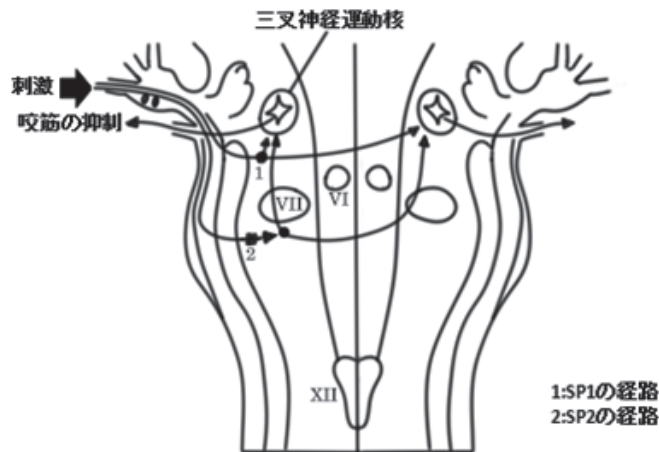


図4 silent period消失の機序 (M.Aramideh, et al : Muscle & Nerve (2002) より引用)
1. 三叉神経を介して、三叉神経運動核近傍の抑制性介在ニューロンが賦活化されるSP1の経路
2. 橋・中脳レベルまで刺激がひろがり、複数の介在ニューロンを介して最終的に抑制性介在ニューロンが賦活化されるSP2の経路
テタノスパスミンはこの2つの抑制性介在ニューロンを障害することでsilent periodを消失させると考えられる。
VI : 外転神経核、VII : 顔面神経核、XII : 舌下神経核

症例が多くみられた。さらに、全身型では入院が長期化し、四肢の筋力低下や筋萎縮などの後遺症ためにリハビリテーション目的の転院が必要となる傾向があった。したがって、受傷から発症までの期間や受傷部位・機転と病型の関連はないが、全身型破傷風では重症化することが多いため早期の診断と治療が必要であると考えられた。

結論

過去17年間の当科における破傷風の症例は全身型6例、局所型4例であり、局所型は全例とも頭頸部に筋痙攣が限局する頭頸部型であった。全身型破傷風は、局所型よりも重症化する例が多く、人工呼吸器管理を必要とし、入院が長期化する傾向があった。また、頭頸部型では診断に苦慮する症例が多く、咬筋反射におけるsilent periodの消失が診断に有用であった。

文献

- 1) 国立感染研究所感染症疫学センター：発生動向調査年別報告数一覧（全数把握），2016年1月7日現在報告数.
- 2) 福武敏夫、宮本亮介：破傷風の臨床, BRAIN and NERVE 63 (10) : 1101-1110, 2011.
- 3) 杉本央：破傷風菌感染症（破傷風），別冊日本臨牀（No.24）感染症症候群（第2版）：199-203, 2013.
- 4) 八木実、本間信治、七種伸行：等パワー胃電図マッピングによる消化管運動機能評価, 日本静脈経腸栄養学会雑誌31 (5) : 1126-1129, 2016.
- 5) Kimura J: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. Ed 3., Oxford university press, ISBN 0-19-512977-6, NY, USA.
- 6) 松田希、宇川義一：ボツリヌス中毒, 破傷風, 神経感染症を究める, アクチュアル 脳・神経の臨床：182-187, 2014.
- 7) 松田守弘：細菌外毒素とその作用機序4 破傷風毒素, 治療学31 (12) : 1459-1465, 1997.
- 8) Schwab ME, Thoenen H: Electron microscopic evidence for a transsynaptic migration of tetanus toxin in spinal cord motoneurons. An autoradiographic and morphometric study, Brain Res 105 213-217, 1976.
- 9) Aeamideh M, Ongerboer de visser BW: Brainstem reflexes: Electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications, Mucle & nerve : 14-30, 2002.

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

原 著

結核性髄膜炎における髄液ADAカットオフ値11の検討： 他の病因を有する髄膜炎・脳炎との比較

Usefulness of an adenosine deaminase cutoff value of 11 in
cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of tuberculous
meningitis

七浦仁紀、形岡博史、澤 信宏、小原啓弥、江浦信之、
正 嶋良悟、岩佐直毅、桐山敬生、泉 哲石、杉江和馬、上野 聡

Hitoki Nanaura, Hiroshi Kataoka, Nobuhiro Sawa, Hiroya Ohara,
Nobuyuki Eura, Ryogo Shobatake, Naoki Iwasa, Takao Kiriyama,
Tesseki Izumi, Kazuma Sugie, Satoshi Ueno

奈良県立医科大学神経内科

Nara Medical University Department of Neurology

【要旨】結核性髄膜炎（TBM）の診断への髄液ADAの有用性を、カットオフ値を用いて検討した。病因を同定した髄膜炎・脳炎47例（TBM：5、細菌：7、真菌：6、ウイルス：16、自己免疫性：8、辺縁系脳炎：5）を対象とし、カットオフ値11以上の真陽性率をおのおのの疾患と比較した。TBMの診断におけるカットオフ値11の感度と特異度は80%と83.3%であり、その真陽性率は自己免疫性脳炎（ $p=0.007$ ）とウイルス性髄膜炎・脳炎（ $p=0.004$ ）より有意に高かった。水痘帯状疱疹ウイルス、肺炎球菌、リステリア、クリプトコッカス髄膜炎の数例で髄液ADAが11をこえていた。髄液ADAのカットオフ値11を用いるとTBMと自己免疫性脳炎およびウイルス性髄膜炎・脳炎との鑑別が可能である。

Key Words : 結核性髄膜炎、アデノシンデアミナーゼ、カットオフ値、髄膜炎、脳炎

We studied significant differences in adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid (CSF-ADA) with the use of cut-off values between 5 patients with tuberculous meningitis (TBM) and 42 patients with other types of meningoencephalitis who had the following causative etiology: bacterial meningitis in 7 patients, fungal meningitis in 6 patients, viral meningitis in 16 patients, autoimmune encephalitis in 8 patients, and limbic encephalitis in 5 patients. The true positive rate of CSF-ADA >11 was analyzed with the use of Fisher's exact probability test and was significantly higher in TBM than in viral meningitis ($p=0.004$) or autoimmune encephalitis ($p=0.007$). The sensitivity and specificity of this cut-off value for the diagnosis of TBM were 80% and 83.3%, respectively. In some patients with herpes zoster virus ($n=1$), streptococcus pneumonia ($n=1$), *Listeria monocytogenes* ($n=1$), or cryptococcus meningoencephalitis ($n=3$), the CSF-ADA level was higher than 11. The use of a CSF-ADA level of 11 as a cut-off value can facilitate differential diagnosis of TBM from viral meningoencephalitis or autoimmune encephalitis. However, clinicians should be aware that CSF-ADA levels can increase remarkably in patients with herpes zoster virus, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, or cryptococcus meningoencephalitis.

Key Words : tuberculous meningitis, adenosine deaminase, cutoff point, meningitis, encephalitis

筆頭著者：七浦仁紀、形岡博史 奈良県立医科大学神経内科（〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840）

Corresponding authors : Hitoki Nanaura, Hiroshi Kataoka

Nara Medical University Department of Neurology

(840 Shijo-cho, Kashihara-shi, Nara 634-8522, Japan)

はじめに

医療の発展にもかかわらず、結核性髄膜炎 (TBM) の致死率は28%と高く¹⁾、その患者数も減少していない²⁾。その診断法の一つとして髄液ADA (adenosine deaminase) が広く使用されている。ADAは核酸代謝におけるアデノシンからイノシンへの脱アミノ反応を触媒する酵素であり、組織由来のADA1とリンパ球由来のADA2の2種類があり³⁾、炎症等の原因でリンパ球が増殖する際にT細胞由来のADA2が上昇する⁴⁾。結核性疾患、特に結核性胸膜炎で顕著にADAが上昇し診断に有用であることは周知である。一方、髄液ADAはTBMの診断においてもその有用性が報告されているが、その特異度と感度は報告によりさまざまである⁵⁻¹⁴⁾ (表1)。また、結核以外の起病菌で髄液ADAが上昇することもある¹⁵⁻²¹⁾。われわれはカットオフ値を用い髄液ADAがTBMの診断に有用であるかを検討した。

対象・方法

対象は奈良県立医科大学神経内科で加療を行い、髄液細胞数増多と脳神経徴候あるいは脳局所症状を示した髄膜炎・脳炎患者183例。髄液の培養やPCR (Polymerase Chain Reaction) 法を用い起病菌が検出された例をdefinite細菌性・真菌性髄膜炎とし、起病ウイルスが髄液のIgM抗体上昇やPCRで同定されたものをdefiniteウイルス性髄膜炎・脳炎とした。神経細胞表面膜抗原や細胞内抗原を標的とする抗神経抗体が検出された脳炎を自己免疫性脳炎と定義し

た。膠原病やベーチェット病等の全身性自己免疫疾患に伴う髄膜脳炎や肥厚性硬膜炎、NMOを含む脱髄性脳疾患、脳MRI画像で脳梗塞や脳腫瘍が疑われた例は除外した。TBMに関しては髄液の結核菌培養が陽性であった2例と、胃液や腸腰筋膿瘍からPCRまたは培養で結核菌が検出された2例、および他病因が否定され抗結核剤の投与が奏効した1例の髄液ADA値を用いた。髄液で結核菌が検出できなかった3例は、MaraisらのTBMの診断基準²²⁾を満たしていた。これらの病因が同定されず頭部MRI画像で側頭葉内側の異常高信号と辺縁系症状を示したものを辺縁系脳炎とした (図1)。以上の疾患群に該当しない髄膜炎・脳炎患者から、単核球優位の細胞増加を示し髄液血漿糖比が正常であり抗ウイルス薬に奏効した例をprobableウイルス性髄膜炎・脳炎とし、多核球優位の細胞増加と髄液血漿糖比の低下を示し抗菌剤に奏効したものをprobable細菌性髄膜炎とした。

本研究で検討する髄液ADAのカットオフ値は、従来の報告で対象が150例をこえTBM診断の真陽性率 (True positive) が最も高かったカットオフ値11を用いた⁶⁾。また、日常臨床で髄液ADAの測定を外部に委託することが多いが、その結果が5未満である場合最終値が表示されないこともありカットオフ値5を用いた。各群間比較はMann-WhitneyのU検定とFisher直接法を用いSPSS version 18で分析し、 $P < 0.05$ を有意とした。

表1 Reported cut-off value of adenosine deaminase (ADA) in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis

	ADA cut-off value		True-Positive	False-Positive	False-Negative	True-Negative	sensitivity	specificity
	n	IU/l	n	n	n	n	%	%
Chotmongkol, 2006 (ref.5)	177	15.5	12	11	4	42	75	79
Kashyap, 2006 (ref.6)	281	11.39	96	10	21	154	82	93
Lopez-Cortes, 1995 (ref.7)	180	10	10	11	10	149	50	93
Choi, 2002 (ref.8)	182	10	21	6	15	140	58	95
Coovadia, 1986 (ref.9)	78	10	11	18	4	45	73	71
Rohani, 1995 (ref.10)	119	9	14	13	0	92	100	87
Ribera, 1987 (ref.11)	205	9	32	2	0	171	100	98
Corral, 2004 (ref.12)	62	8.5	8	6	6	42	57	87
Kashyap, 2007 (ref.13)	153	5	55	12	11	75	83	86
Mishra, 1995 (ref.14)	35	5	24	3	3	5	88	62

CSF: cerebrospinal fluid, ADA: adenosine deaminase, n:number

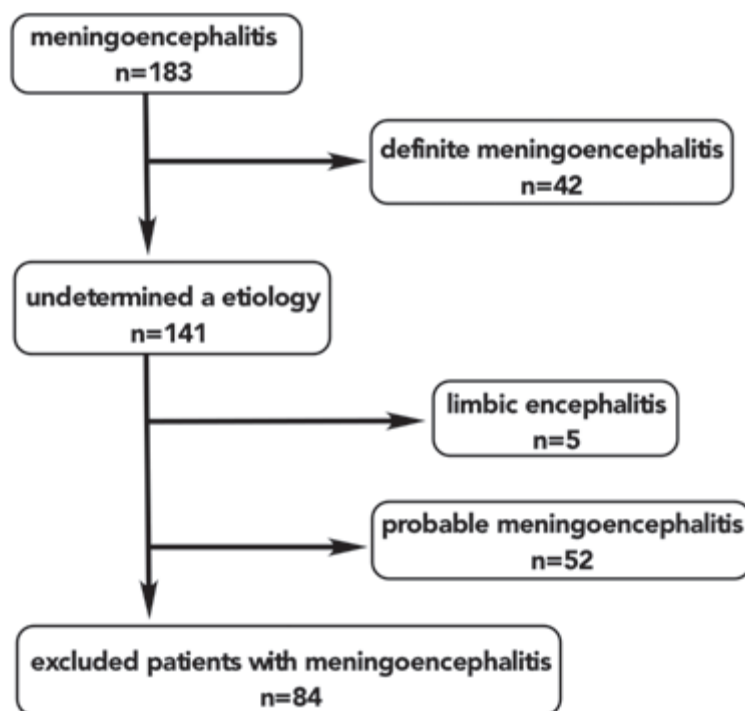


図1 Selection of patients with meningoencephalitis

表2 Findings in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis and those with other meningoencephalitis

	n	cells (/mm ³)	p	CSF/serum glucoseratio	p	proteins (mg/dl)	p	Cl	p
patients with tuberculosis (median, range)	5	(276,173-1037)		(0.22,0.12-0.31)		(245,105-467)		(107,102-119)	
virus	16	(129,16-672)	0.137	(0.57,0.18-1.07)	0.003*	(131.5,40-979)	0.047*	(117.6,101-126)	0.115
bacteria	7	(220,19-1514)	0.57	(0.32,0-0.58)	0.361	(336,47-1310)	0.685	(118,104-124)	0.142
cryptococcus	6	(151,20-1668)	0.361	(0.4,0.01-2.18)	0.117	(176,76-672)	0.584	(114.5,112-123)	0.201
autoimmune	8	(22,2-102)	0.003*	(0.55,0.26-0.86)	0.005*	(40,25-47)	0.003*	(123.5,115-129)	0.01*
limbic encephalitis	5	(24,20-98)	0.009*	(0.51,0.41-0.8)	0.009*	(89,52-526)	0.175	(121,109-127)	0.036*

CSF: cerebrospinal fluid, n:number,*p<0.05

結果

Definite髄膜炎・脳炎は42例であった(図1)。Definite細菌性髄膜炎は7例(肺炎球菌 3、リステリア2、ノカルジア 1、キャンピロバクタ 1例)であり、definite真菌性髄膜炎では全例がクリプトコッカス髄膜炎であり、髄液墨汁染色(n=2)と培養(n=4)で同定した。自己免疫性脳炎は8例(抗NMDA受容体抗体5、抗Yo抗体1、抗Ma-2抗体1、抗Ri抗体1例)であった。16例がdefiniteウイルス性髄膜炎・脳炎と診断し、単純ヘルペスウイルスが8例(PCR陽性)、水痘帯状疱疹ウイルス6例(PCR陽性5、IgM上昇1例)、ムンプスウイルス1例(IgM上昇)、HHV6が1例(PCR陽性)であった。辺縁系脳炎は5例であり、

probable細菌性髄膜炎は9例、probableウイルス性髄膜炎・脳炎は43例であった。

TBMと他のdefinite髄膜炎・脳炎との髄液所見の比較を表2に示す。TBMの細胞数は辺縁系脳炎(p=0.003)と自己免疫性脳炎(p=0.009)にくらべ有意に高値であった。髄液血漿糖比はウイルス性髄膜炎・脳炎(p=0.003)と辺縁系脳炎(p=0.009)、自己免疫性脳炎(p=0.005)より有意に低い、細菌性と真菌性髄膜炎とは差がみられなかった。TBMの髄液クロール(Cl)は辺縁系脳炎(p=0.036)と自己免疫性脳炎(p=0.01)にくらべ有意に低値であった。TBMと自己免疫性脳炎の間には、すべての髄液所見に有意な差を認めた。

表3 Positive results by using cut-off value of adenosine deaminase (ADA) in the cerebrospinal fluid

	ADA ≥ 5			P	ADA ≥ 11		
	n	n	(%)		n	(%)	P
tuberculosis	5	5	(100)		4	(80)	
patients with definite diagnosis	42	16	(38)	0.05	7	(16)	0.017*
virus	16	7	(43)	0.045*	1	(6)	0.004*
bacteria	7	4	(57)	0.205	2	(28)	0.242
cryptococcus	6	3	(50)	0.182	3	(50)	0.545
autoimmune	8	0	(0)	0.001*	0	(0)	0.007*
limbic encephalitis	5	2	(40)	0.167	1	(20)	0.206
total patients with definite and probable diagnosis	94	35	(37)	0.009*	5	(5)	0.001*
probable viral meningitis or encephalitis	59	22	(37)	0.011*	3	(5)	0.001*
probable bacterial meningitis	16	8	(50)	0.111	2	(12)	0.011*

CSF: cerebrospinal fluid, ADA: adenosine deaminase, n:number, *p<0.05

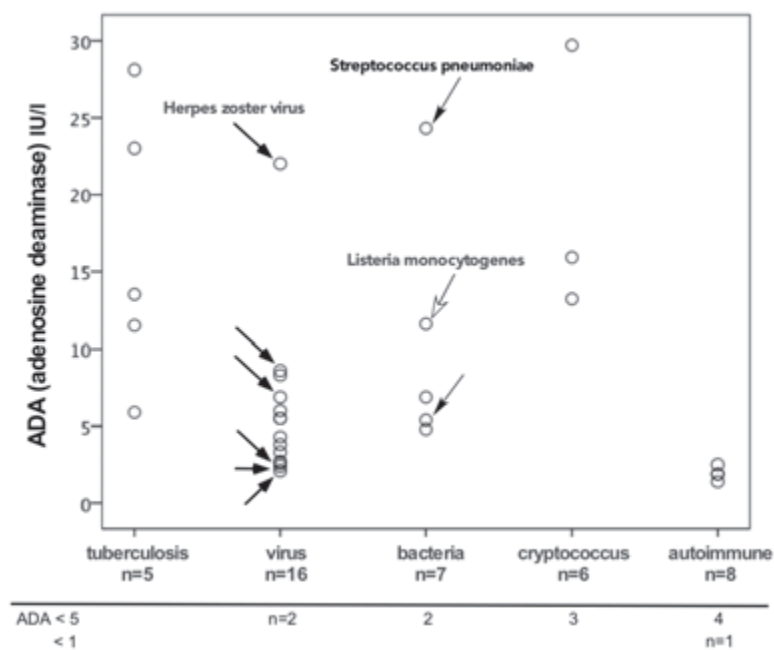


図2 Adenosine deaminase (ADA) in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis and those with other meningoencephalitis

髄液カットオフ値

TBM患者でカットオフ値5以上の真陽性率は100%、11以上は80%であった(表3)。それらのTBMの真陽性率と他のdefinite髄膜炎・脳炎42例と比べると、カットオフ値5では両者に差はないが(p=0.05)、カットオフ値11とした場合に有意な差を認めた(p=0.017)。TBMの診断における感度と特異度は、ADA カットオフ値5で100%と61.9%であり、カットオフ値11では80%と83.3%であった。

TBM患者での髄液ADA 5以上の真陽性率は、

definite (p=0.045) およびprobable (p=0.011) ウイルス性髄膜炎・脳炎と、自己免疫性脳炎 (p=0.001) との間に有意な差を認めた。一方、カットオフ値11以上では、definite (p=0.004) とprobable (p=0.001) ウイルス性髄膜炎・脳炎と自己免疫性脳炎 (p=0.007) に加え、probable細菌性髄膜炎 (p=0.011) で有意な差があった。水痘帯状疱疹ウイルス性脳炎1例 (ADA:22) と肺炎球菌性髄膜炎1例 (ADA:24.3)、リステリア髄膜炎1例 (ADA:11.6)、クリプトコッカス髄膜炎3例 (ADA:29.7、15.9、13.2) で、髄液ADAが顕著に増加しカットオフ値11をこえていた(図2)。

考察

本研究においても髄液ADAのカットオフ値を高く設定するとTBM診断の特異度が増し感度が下がる(表2)。本研究のカットオフ値11の感度(80%)と特異度(83%)はカットオフ値11.39の検討に比べ両者とも低く⁶⁾、カットオフ値10を検討した3報告では特異度は90%以上とわれわれの結果より高いものもあれば、感度が60未満と大きく低下している報告もある⁷⁻⁹⁾。一方、カットオフ値5の感度(100%)はこれまでの報告より著しく高く、特異度(80%)は低い結果であった¹³⁻¹⁴⁾。これらの不一致は、本研究でのTBMの症例数が少数であったためと思われる。これまでの報告においても髄液ADAのカットオフ値の特異度ないし感度に差は認めるが、最近のメタ解析ではTBMの診断に髄液ADAのカットオフ値が有用であることが示されている²³⁾。このカットオフ値11のTBM診断への有用性については今後多数例での検討が待たれる。

ADAのカットオフ値を5あるいは11に設定したいずれの場合も、TBMと自己免疫性脳炎との鑑別が可能であった。抗NMDA受容体脳炎や細胞内抗原を標的とする傍腫瘍症性脳炎患者で髄液ADAを検討している報告はないが、両疾患群にADA上昇を引き起こすリンパ球活性の差がみられるかもしれない。抗NMDA受容体脳炎では組織障害性T細胞や補体の関与がみられないことも報告されている²⁴⁾。また、ADAのカットオフ値11を用いると多くのウイルス性髄膜炎・脳炎と鑑別が可能であった。ただし、水痘帯状疱疹ウイルスの1例で髄液ADAが顕著に高かったことを留意しておかなければならない。水痘帯状疱疹ウイルス性髄膜炎6例の検討では、髄液ADAの平均値が 13.9 ± 9.68 IU/Lと高値であった報告もある¹⁷⁾。

クリプトコッカス3例と肺炎球菌性1例、リステリア髄膜炎1例の髄液ADAも本研究で高い値であった(図2)。これまでもクリプトコッカス髄膜炎でADAが10 IU/Lをこえる症例¹⁵⁾や、その最大値が25.2であった報告¹⁶⁾があり、肺炎球菌性髄膜炎においても髄液ADAが28 IU/Lと著増を示した症例報告¹⁸⁾がある。リステリア髄膜炎ではADAが29.8や29、22.5 IU/Lであった症例報告も散見される¹⁹⁻²¹⁾。ADAのカットオフ値を高く設定しても水痘帯状疱疹ウイルスや肺炎球菌、リステリア菌、そしてクリプトコッカスを起因とする髄膜炎・脳炎の一部に髄液ADAが著増することがある。

結論

本研究はTBMの症例数が少ないが、髄液ADAのカットオフ値を11にすると、ウイルス性髄膜炎・脳炎および自己免疫性脳炎との鑑別が可能である。しかし、一部の肺炎球菌やリステリア、クリプトコッカス、帯状疱疹ウイルスを起因とする髄膜炎・脳炎で髄液ADAが高値となることがあり、TBMの診断には留意が必要である。

文献

- 1) 日本神経治療学会治療指針作成委員会:標準的神経治療:結核性髄膜炎、神経治療 32:517, 2015.
- 2) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med 39:894-900, 2000.
- 3) 倉田矩正:アインザイム分析による病態診断 アデノシンアミナーゼ、日本臨牀 53:1178-1183,1995.
- 4) Tung R, Silber R, Quagliata F, et al: Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic leukemia. Relationship to B- and T-cell subpopulations. J Clin Invest 57: 756-761, 1976.
- 5) Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C : Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health 37: 948-952, 2006.
- 6) Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, et al : Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. Cerebrospinal Fluid Res 3: 5,2006.
- 7) Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al : Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. Clin Infect Dis 20: 525-530, 1995.
- 8) Choi SH, Kim YS, Bae IG, et al : The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. Clin Neurol Neurosurg 104:10-15, 2002.
- 9) Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, et al : Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to Mycobacterium tuberculosis antigen 5

- in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculosis meningitis. *Arch Dis Child* 61: 428-435, 1986.
- 10) Rohani MY, Cheong YM, Rani JM: The use of adenosine deaminase activity as a biochemical marker for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Malays J Pathol* 7: 67-71, 1995.
 - 11) Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al : Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 155: 603-607, 1987.
 - 12) Corral I, Quereda C, Navas E, et al: Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 471-476, 2004.
 - 13) Kashyap RS, Ramteke SP, Deshpande PS, et al: Comparison of an adenosine deaminase assay with ELISA for the diagnosis of tuberculous meningitis infection. *Med Sci Monit* 13: BR200-204, 2007.
 - 14) Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, et al: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 32: 886-889,1995.
 - 15) Corral I, Quereda C, Navas E, et al: Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients:limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23 (6):471-476,Epub 2004.
 - 16) Martinez E, Domingo P, Ris J,et al: Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase Levels in a Patient with Cryptococcal Meningitis, *Clin Infect Dis* 15 (6):1061-1062,1992.
 - 17) Perez-Rodriguez MA, Varela P, Canizares A, et al: Elevated cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in patients with meningitis caused by varicella-zoster virus, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30 (5):271-277, 2012.
 - 18) Dominguez Artiga MJ, Holanda Pena MS, Velasco Montes J, et al: Bacterial meningitis with extraordinarily high ADA due to *Streptococcus pneumoniae*, *Med Intensiva* 34 (4):288-289, 2010.
 - 19) Antolin FL, Gomez GJM, Moreno-Perez D, et al: Rhombencephalitis by *Listeria Monocytogenes* in an Immunocompetent Child, *Ann Pediatr Child Health* 3(5): 1068, 2015.
 - 20) Betancur CA, Mejia M, Posada V: *Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompetent patient with elevated ADA, *Acta Med Colomb* 41:151-154, 2016.
 - 21) 中江啓晴、黒岩義之：経過中に髄液ADAが高値を呈したリステリア髄膜炎の1例. *臨床神経*49 : 590-593, 2009.
 - 22) Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al : Tuberculous meningitis : a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect* 10 : 803-812, 2010.
 - 23) Xu HB, Jiang RH, Li L, et al: Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis, *Int J Tuberc Lung Dis* 14 (11):1382-1387, 2010.
 - 24) Tuzun E, Zhou L, Baehring JM,et al: Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma, *Acta Neuropathol* 118 (6):737-743, 2009.

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

Original article

Analysis of serum/cerebrospinal fluid cytokines at the onset of childhood encephalopathy

-The olfactory bulb route may be involved in the pathogenesis of acute encephalopathy-

Shinichiro Morichi, Yasuyo Kashiwagi, Shingo Oana, Gaku Yamanaka, Hisashi Kawashima

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

Introduction: We examined the mechanism of cytokine activity involved in the onset of acute encephalopathy. **Patients and Methods:** The subjects were 10 patients (6 boys and 4 girls, median age of 29-month) with acute encephalopathy, admitted to our hospital. The causative viruses were influenza virus (4 patients), human herpesvirus type 6 (4 patients) and respiratory syncytial virus (2 patients). We analyzed acute-phase serum/cerebrospinal fluid (CSF) cytokines.

Results: The CSF levels of an inflammatory cytokine, IL-6, and chemokines, IL-8, CCL2, and CCL4, were higher than their serum levels. On the other hand, the levels of VEGF, PDGF, IL-10, and CCL4 in serum were higher than in CSF.

Conclusions: We also reviewed the results of nasal discharge cytokines analysis in the encephalopathy and non-encephalopathy groups. The changes in the IL-6, IL-8, and G-CSF levels in nasal discharge were similar to those in CSF, suggesting that some cytokines act on the central nervous system through the olfactory bulb, contributing to the pathogenesis of acute encephalopathy. Furthermore, there were increases in the PDGF and VEGF levels; these may become parameters of vascular endothelial disorder involved in the onset of encephalopathy.

Key Words : cytokine, chemokine, vascular growth factor, acute encephalopathy, olfactory bulb

Introduction

Acute encephalopathy in children is central nervous system (CNS) infection associated with a poor prognosis. In Japan, about 1,000 cases of acute encephalopathy occur yearly, and influenza virus is the most frequent cause among viral encephalopathies¹⁾. Hyper cerebral dysfunction may occur over a long-term course although there is no sequela in the acute phase.

For acute encephalopathy in children, a treatment method is selected corresponding to cases based on the pathological classification^{2, 3)}.

In all types, a neural factor excessively produced in the whole body or brain induces inflammatory cytokines, mitochondrial disorder, induction of apoptosis and vascular endothelial dysfunction^{4, 5)}. There is no useful biomarker for diagnosis of this disease.

We reported encephalopathy-related changes in interleukin (IL) -6, IL-1 β , nitrotyrosine, which is an oxidation marker, and neurotrophin⁶⁻⁹⁾. Some studies on nerve disease reported an increase during epileptic seizures¹⁰⁾ and an increase in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus (*AEFCSE*)¹¹⁾, but no exhaustive

investigation of acute encephalopathy by causative virus has been performed.

In this study, of CNS infections, viral infection-associated encephalopathy was investigated. The pathology was analyzed, and useful biomarker of a prognostic index was searched for. And we conducted cytokine analysis in children with acute encephalopathy in whom serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples could be simultaneously collected, and examined the mechanism of cytokine activity involved in the onset of acute encephalopathy.

Measurement and methods

Patient characteristics are shown in **Table 1**. The duration of the study period was 5 years (2011-2015). The subjects were 10 patients (6 boys and 4 girls, median age of 29-month: range 6-45 months) with acute encephalopathy, admitted to the Tokyo Medical University Hospital. The causative viruses were influenza virus (4 patients), human herpesvirus type 6 (4 patients) and respiratory syncytial virus (2 patients). As a control group, 14 children (9 boys and 5 girls, median age of 21-month: range 9-30 months) with non-CNS diseases (epilepticus including epilepsy and non-CNS infection including disturbance of

consciousness) were included.

Experimental samples were collected on the first day of hospitalization. For the diagnosis of acute encephalopathy, patients in whom the possibility of central neuropathy related to other diseases was ruled out were regarded as having virus-associated encephalopathy, among those with neurological symptoms in whom consciousness disorder (Glasgow Coma Scale <8) was protracted for 12 hours or more, and causative virus were detected on rapid diagnosis, virus isolation and polymerase chain reaction (PCR).

Cytokine profiling were assed in CSF samples using the Bio-Plex suspension array system and cytokine Human 27-Plex Panel (Bio-Rad Laboratories, Tokyo, Japan). This method utilizes a magnetic bead-based multiplex assay designed to measure multiple cytokines.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tokyo Medical University. Informed consent was obtained from the patients' legal representatives.

Statistical analysis of the data was performed using SPSS14.0 and Epi 6.0 software. The non-parametric Mann-Whitney two-tailed two-sample test was used to perform statistical comparisons between the subject groups and the control group. A p value ≤ 0.05 was considered significant. Because

Table 1 Profile of subjected patient

The subjects were 10 patients with acute encephalopathy, admitted to the Tokyo Medical University Hospital. The type of acute encephalopathy was evaluated as hypercytokine encephalopathy in 2 of the subjects (1 was diagnosed with acute necrotizing encephalopathy, leading to a fatal outcome), excitotoxic-type encephalopathy in 7, and metabolic error-type encephalopathy in 1. The causative viruses were influenza virus, human herpesvirus type 6 and respiratory syncytial virus.

group	type of acute encephalopathy	sex	age	causes
acute encephalopathy (10 cases)	hyper cytokine: 2 cases	1:1	median age of 29- month: range 6-45 months	the causative viruses influenza:4 cases HHV-6:4 cases RSV:2 cases
	excito-toxicity: 7 cases	4:3		
	metabolic error: 1 cases	1:0		
control (14 cases)	-	9:5	median age of 21- month: range 9-30 months	non-central nervous system diseases (epilepticus including epilepsy and non-central nervous system infection)

the study population was small, we did not perform multivariate analyses to adjust for the effect of each parameter in the presence of others.

Results

According to the classification prepared by Mizuguchi et al. ²⁾, the type of acute encephalopathy was evaluated as hypercytokine encephalopathy in 2 of the subjects (1 was diagnosed with acute necrotizing encephalopathy, leading to a fatal outcome), excitotoxic-type encephalopathy in 7, and metabolic error-type encephalopathy in 1.

The results of cytokine analysis are shown in **Figure 1**. Of 27 cytokines, 10 with characteristic changes are presented. Overall, their levels in serum were higher than in CSF, but the CSF levels of an inflammatory cytokine, IL-6, and chemokines, IL-8, CCL2, and CCL4, were higher

than their serum levels. Furthermore, the levels of vascular growth factors, platelet-derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF), were particularly increased in serum samples.

The detailed serum/CSF cytokine changes are shown (**Figure 2, 3**). The levels of IL-6 (serum: 28.3 ± 31.9 pg/mL, CSF: 109.1 ± 190.9 pg/mL), IL-8 (serum: 19.5 ± 13.1 pg/mL, CSF: 86.5 ± 95.8 pg/mL), IL-13 (serum: 7.03 ± 5.93 pg/mL, CSF: 18.9 ± 12.7 pg/mL), G-CSF (serum: 13.4 ± 6.81 pg/mL, CSF: 95.3 ± 23.4 pg/mL) and CCL2 (serum: 56.1 ± 44.7 pg/mL, CSF: 487.8 ± 395.2 pg/mL) in CSF were higher than in serum. In particular, the levels of G-CSF in CSF were higher than in serum in all subjects. Regardless of the type of encephalopathy, the values in CSF samples were slightly higher than the mean values in the control group (**Figure 2**). On the other hand, the levels of VEGF (serum: 52.3 ± 31.5 pg/mL, CSF: 11.4 ± 5.10 pg/mL), PDGF

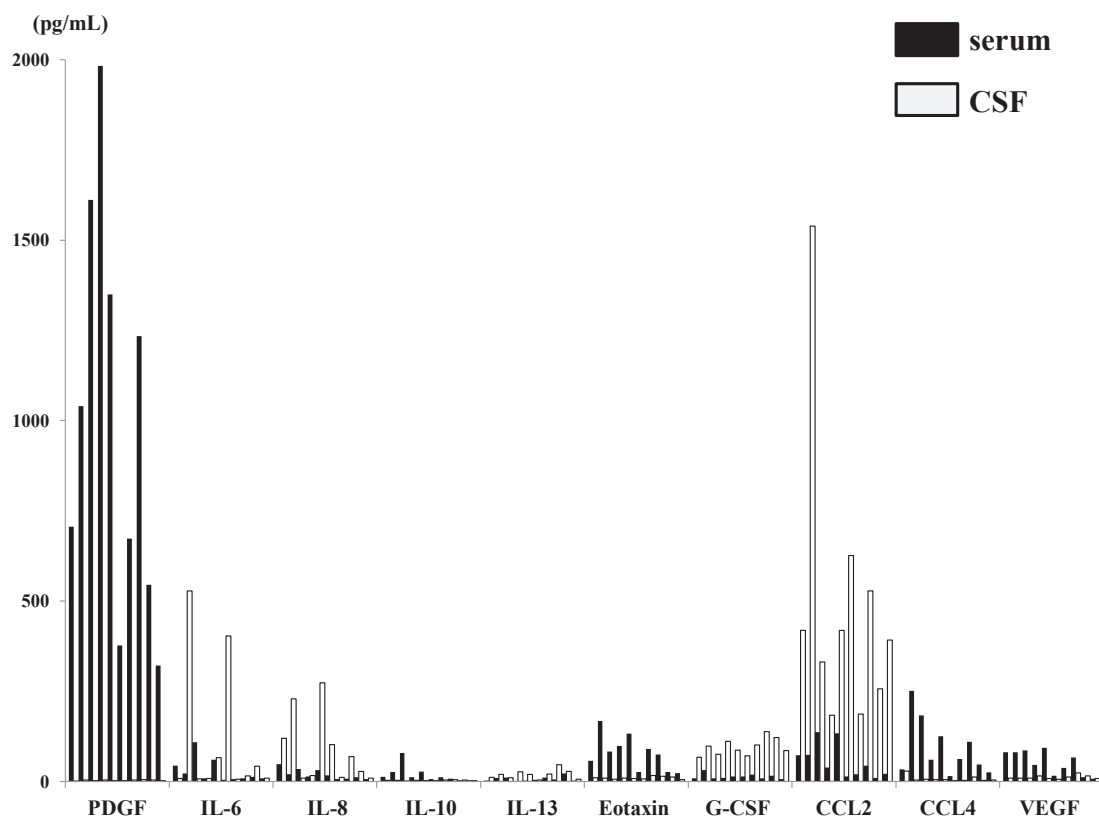


Figure 1 Cytokine analysis (1)

Of 27 cytokines, 10 with characteristic changes are presented. Overall, their levels in serum were higher than in cerebrospinal fluid (CSF), but the CSF levels of an inflammatory cytokine, IL-6, and chemokines, IL-8, CCL2, and CCL4, were higher than their serum levels. Furthermore, the levels of vascular growth factors, PDGF and VEGF, were particularly increased in serum samples.

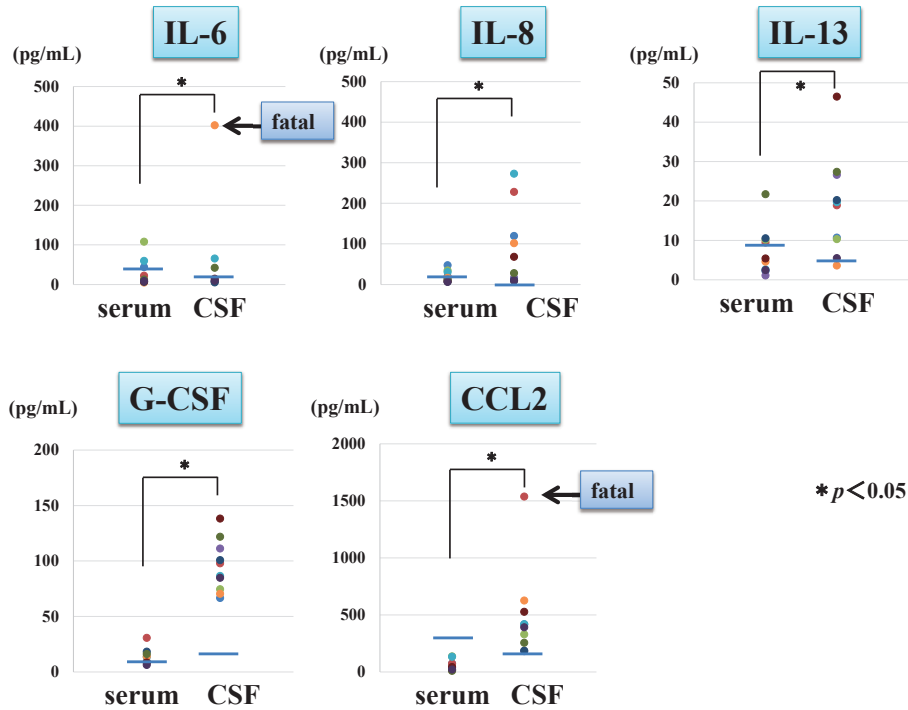


Figure 2 Cytokine analysis (2)

The mean values in the control group are expressed as the crossbars. The levels of IL-6, IL-8, IL-13, G-CSF and CCL2 in cerebrospinal fluid (CSF) were higher than in serum. In particular, the levels of G-CSF in CSF were higher than in serum in all subjects. Regardless of the type of encephalopathy, the values in CSF samples were slightly higher than the mean values in the control group.

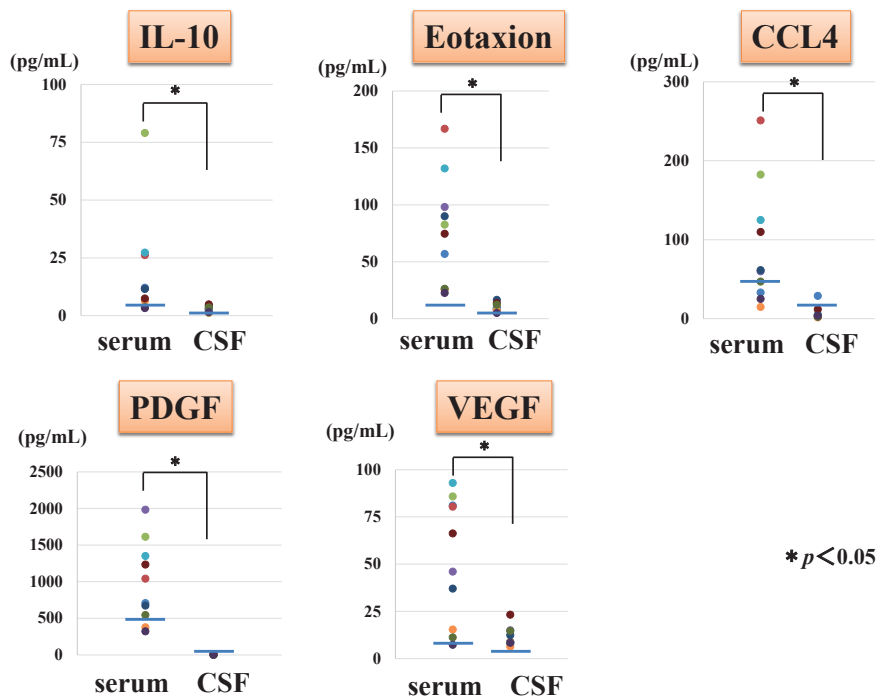


Figure 3 Cytokine analysis (3)

The mean values in the control group are expressed as the crossbars. The levels of VEGF, PDGF, IL-10, and CCL4 in serum were higher than in cerebrospinal fluid. Regardless of the type of acute encephalopathy, the values in serum samples were slightly higher than the mean values in the control group.

(serum: 983.9 ± 525.9 pg/mL, CSF: 2.65 ± 1.28 pg/mL), IL-10 (serum: 18.8 ± 21.6 pg/mL, CSF: 2.74 ± 1.22 pg/mL), and CCL4 (serum: 91.1 ± 72.6 pg/mL, CSF: 7.09 ± 8.18 pg/mL) in serum were higher than in CSF. Regardless of the type of encephalopathy, the values in serum samples were slightly higher than the mean values in the control group (**Figure 3**).

Discussion

In this study, we examined cytokine changes, focusing on immune responses early after fever at the onset of central nervous infectious disease, including acute encephalopathy. Concerning the timing of cytokine cascade triggering, IFN- α / β is produced by infected cells, acting on antigen-presenting cells, activated macrophage, and resulting in the production of inflammatory/non-inflammatory cytokines and chemokines. Several studies indicated the involvement of cytokines that induce neurological abnormalities through their network in the pathogenesis of acute encephalopathy: IL-17 was correlated with the severity of convulsion¹⁰; an increase in the blood concentration of IL-18 was involved in neuropathy¹¹; the expression of chemokines, such as CCL2 and CCL4, at high concentrations enhanced the permeability of the blood-brain barrier (BBB)¹²; and a decrease in IL-10 production delayed the BBB-repairing mechanism¹³.

Furthermore, a study reported the relationship between vascular growth factor and BBB: VEGF decreased the production of proteins, such as claudins-5 and occludin¹⁴, contributing to the destruction of the BBB. And PDGF signaling may contribute to BBB impairment via p38 MAPK-mediated matrix metalloproteinase (MMP) activation/expression following intracerebral hemorrhage¹⁵.

The results of this study showed that the serum/CSF levels of cytokines, such as IL-8, CCL2, and CCL4, were increased at the onset of acute encephalopathy, suggesting that these chemokines are involved in convulsive attacks or a prolonged duration of attack. Furthermore, not only cytokines/chemokines but also vascular growth

factor induced BBB destruction/permeability enhancement; this was considered to be the first mechanism of encephalopathy.

Next, we compared the results of previous nasal discharge cytokine analysis in influenza-associated encephalopathy (IAE) and non-encephalopathy groups with those of this study (serum/CSF cytokine analysis) (**Figure 4**)¹⁶. In the IAE group, the nasal discharge levels of IL-6, IL-8, and G-CSF were significantly higher than in the non-encephalopathy group. These results were similar to those of serum/CSF cytokine analysis in this study. A previous study indicated the excessive production of inflammatory cytokines and nitrogen oxides (NO) x in the olfactory bulbs of influenza virus-infected mice. Therefore, another pathway different from BBB destruction may be present, and a study suggested the olfactory bulb-mediated route of viral infiltration in the CNS¹⁷. Another study involving patients with herpes encephalitis targeting the limbic system suggested the association between the onset of central nervous infection and olfactory bulb. In herpes simplex encephalitis (HSE), two pathways for viral entry to the CNS have been suggested: either via the trigeminal nerve or via the olfactory tract. The olfactory route and the anterior commissure are important for the spread of HSV-1 within the olfactory/limbic system of rats and furthermore, suggested that protein aquaporin 9 is involved in viral tropism and pathogenesis of HSE¹⁸. And the mosquito-borne bunyavirus La Crosse (LACV) neuroinvasion occurs through hematogenous spread in specific brain regions where capillaries are prone to virus-induced activation such as the olfactory bulb. Capillaries in these areas may be "hot spots" that are more susceptible to neuroinvasion not only for LACV, but other neurovirulent viruses as well¹⁹. Some patients with IAE show abnormal behaviors, such as hallucination/auditory hallucination, represented by limbic encephalitis; this is consistent with the olfactory bulb-mediated route.

Thus, we considered that not only cytokines/chemokines, such as IL-6, IL-8, IL-10 and CCL2, but also vascular growth factor might induce acute encephalopathy through BBB destruction/

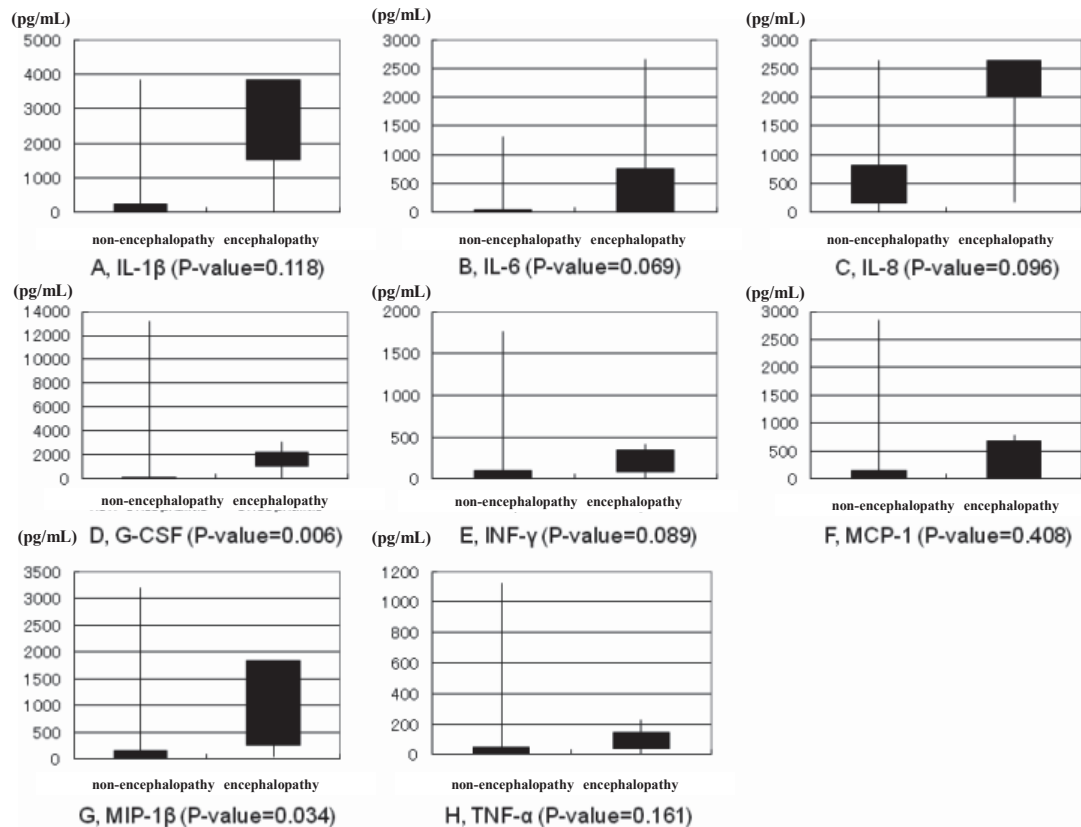


Figure 4 Nasal discharge cytokine analysis involving patients with influenza-associated encephalopathy (IAE) ¹⁶⁾

The previously reported results of nasal discharge cytokine analysis involving patients with acute encephalopathy are presented. The upper row shows nasal discharge cytokine changes in the influenza virus-infected group, and the lower row shows those in the IAE group. In the IAE group, the IL-6, IL-8, and G-CSF levels were significantly higher than in the non-encephalopathy group.

permeability enhancement as the first pathway. Furthermore, the direct olfactory-bulb-mediated infiltration of some cytokines, such as IL-6, IL-8 and G-CSF, may be the second pathway.

Conclusion

In children with acute encephalopathy, vascular growth factor may influence the permeability of the BBB, contributing to its onset. Considering the results of nasal discharge cytokine analysis, this study suggests that some cytokines act on the CNS through the olfactory bulb, contributing to the pathogenesis of encephalopathy.

Limitations

This study was limited by the inclusion of a small number of cases. As mentioned, validation of our results in a larger cohort is necessary. Our

investigation was conducted in a single facility. We expect that replication of our results in future larger-scale studies will improve and validate the use of our prognosis prediction method.

Acknowledgments

Supporting Positive Activities for Female Researchers.

Declaration of interest

The authors indicate no potential conflicts of interest.

References

- 1) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al: Encephalitis and encephalopathy associated with influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35:

- 512-517, 2002.
- 2) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 115: 45-56, 2007.
 - 3) Kawashima H, Morichi S, Okumara A, et al: National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. *J Med Virol* 84: 1151-1156, 2012.
 - 4) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al: Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 30: 47-52, 2008.
 - 5) Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, et al: Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology* 57 : 295-299, 2001.
 - 6) Kawashima H, Kashiwagi Y, Ioi H, et al: Production of chemokines in respiratory syncytial virus infection with central nervous system manifestations. *J Infect Chemother* 18: 827-831, 2012.
 - 7) Morichi S, Kawashima H, Ioi H, et al: Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms. *J Infect* 59: 299-301, 2009.
 - 8) Yamanaka G, Ishi C, Kawashima H, et al: Cerebrospinal fluid Diacron-Reactive Oxygen Metabolite levels in pediatric patients with central nervous system diseases. *Pediatr Neurol* 39: 80-84, 2008.
 - 9) 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.
 - 10) Mao LY, Ding J, Peng WF, et al: Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia* 54: e142-145, 2013.
 - 11) Kawamura Y, Yamazaki Y, Ohashi M, 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.
 - 12) Arima Y, Harada M, Kamimura D, et al: Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell* 148: 447-457, 2012.
 - 13) Zhao H, Nie Z, Zhu L, et al: The effect of hyperbaric oxygen on cytokine IL-10 in the brain tissues and blood-brain barrier after cerebral ischemia-reperfusion in mice. *Zhongguo Kangfu Yixue Zazhi* 23: 110-113, 2008.
 - 14) Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al: VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 1977-1982, 2009.
 - 15) Ma Q, Huang B, Khatibi N, et al: PDGFR- α inhibition preserves blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 70: 920-931, 2011.
 - 16) Go S, Kashiwagi Y, Kawashima H, et al: Cytokine profile of nasal aspirates obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *The Journal of Pediatric Infectious Disease and Immunology* 26: 21-29, 2014.
 - 17) 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.
 - 18) Jennische E, Eriksson CE, Lange S, et al: The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *J Neurovirol* 21: 129-147, 2015.
 - 19) Winkler CW, Race B, Phillips K, et al: Capillaries in the olfactory bulb but not the cortex are highly susceptible to virus-induced vascular leak and promote viral neuroinvasion. *Acta Neuropathol* 130: 233-245, 2015.

症 例 報 告

Multivirus real-time PCRによって診断できた
ヒトパルボウイルスB19脳炎の1例A case of human parvovirus B19 encephalitis
diagnosed by multivirus real-time PCR

諸岡雄也¹、福本 瞳²、山本 剛¹、喜多修久¹、
西村良美¹、奥野英雄³、新井 智³、畠山邦也¹、
平田雅昭¹、片野晴隆²、多屋馨子³

Yuya Morooka¹, Hitomi Fukumoto², Go Yamamoto¹, Nobuhisa Kita¹,
Yoshimi Nishimura¹, Hideo Okuno³, Satoru Arai³, Kuniya Hatakeyama¹,
Masaaki Hirata¹, Harutaka Katano², Keiko Tanaka-Taya³

福岡徳洲会病院小児科¹、国立感染症研究所感染病理部²、国立感染症研究所感染症疫学センター³

Department of Pediatrics, Fukuoka Tokushukai Hospital¹

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases²

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases³

【要旨】 ヒトパルボウイルスB19脳炎の8歳男児例を経験した。本症例は、入院早期からステロイドパルス療法を施行された。脳炎症状は数日後に改善し、神経学的後遺症を残さなかった。経過中に伝染性紅斑の皮疹は確認できなかったため、B19の関与は念頭になかった。病原体検索のために、多数のウイルス遺伝子を網羅的に検出できるmultivirus real-time PCR法を用いて検討したところ、血清、髄液からB19 DNAが検出され診断にいたった。急性脳炎の原因として、皮疹が認められなくてもB19を考慮すべきである。原因不明脳炎の病原体検索には網羅的PCRがきわめて有用であろうと考えられた。

Key Words : ヒトパルボウイルスB19、伝染性紅斑、脳炎、脳症、multivirus real-time PCR

We report a case of an 8-year-old boy with human parvovirus B19 encephalitis. He received steroid pulse therapy early after admission. His symptoms improved in a few days and he recovered without any neurological sequelae. As rashes indicating erythema infectiosum (EI) were not seen during the clinical course, we never expected B19 to be related to his encephalitis. DNA fragments of the virus were detected in serum and CSF samples using multivirus real-time PCR system, which has the potential to simultaneously detect genes of a considerable number of viruses; based on that, he was finally diagnosed with B19 encephalitis. We suggest that B19 should be considered as a causative agent of encephalitis for cases without rashes as well as for EI cases. This PCR system can be useful for detecting virus from encephalitis patients of unknown etiology.

Key Words : human parvovirus B19, erythema infectiosum, encephalitis, encephalopathy, multivirus real-time PCR

筆頭著者：諸岡雄也 福岡徳洲会病院小児科（〒816-0864 福岡県春日市須玖北4-5）

Corresponding author : Yuya Morooka

Department of Pediatrics, Fukuoka Tokusyukai Hospital

(4-5 Sukukita, Kasuga-shi, Fukuoka 816-0864, Japan)

はじめに

ヒトパルボウイルスB19（以下B19）は伝染性紅斑 erythema infectiosum（以下EI）の原因¹⁾としてよく知られているが、EI以外にも多彩な臨床像を呈する^{2,3)}。そのなかで、脳炎、脳症などの神経系合併症の報告はきわめてまれであるが、近年増加傾向にあるといわれている^{4,5)}。

今回私たちは、B19による急性脳炎の8歳男児例を経験した。経過中に皮疹を認めなかったため、B19の関与は想定していなかったが、原因究明のために実施した病原体検索により、血清、髄液検体からB19遺伝子が検出されたことで診断にいたった。B19による脳炎の診断、診療に関して、自験例は示唆に富む貴重な症例と考えられたので報告する。

症例

症例：8歳男児

主訴：痙攣、意識障害

既往歴：低出生体重児（在胎36週1日 出生時体重1,800g）のためNICU入院歴あり。成長発達は異常なし。痙攣の既往なし。

家族歴：痙攣性疾患の家族歴なし。

現病歴：■年8月X日午前10時ごろ、朝食中に突然、全身性強直性痙攣が出現した。痙攣発作は約3分間で頓挫したが、意識障害と突然大声をあげ激しく動くなどの不穏状態が続いたため、救急車で搬送され精査加療目的で入院した。

現症：血圧110/70mmHg、心拍125/分、呼吸数24

回/分、体温36.9℃、SpO₂99%（室内気）。咽頭発赤はなく、胸部、腹部に特記すべき異常はなかった。皮膚には皮疹を認めなかった。神経学的には、意識レベルJCS 20～30で、不穏状態が断続的に続いていた。髄膜刺激兆候はなかった。

検査所見（表1）：血液検査では白血球数、CRPは正常で、貧血、血小板減少、肝機能障害はなかった。出血凝固検査は異常なし。頭部CT検査では異常を認めなかった。

入院経過（図1）：入院当初はてんかんの初回発作の可能性も考えられたが、意識障害が遷延したため脳炎、脳症を疑って、頭部MRI検査、髄液検査（表1）を施行した。MRIで異常はなかったが、髄液は細胞数、蛋白量が軽度増加していた。入院後から39℃台の発熱がみられ2日間続いた。

臨床的に脳炎、脳症と診断して、ステロイドパルス療法（methylprednisolone mPSL）、抗菌薬（cefotaxime CTX）、抗ヘルペス薬（aciclovir ACV）の投与を入院後早期に開始した。入院翌日に検査した脳波で、高振幅徐波の混入を認めた。

治療開始後、意識状態は徐々に改善し、第4病日には意識清明になった。同日施行した2回目のMRIも異常はなかったが、脳波（図2）では基礎波が徐波化しており、覚醒時にもかかわらず全般的に高振幅徐波が認められた。血液検査で炎症反応の上昇はなく、髄液細菌培養も陰性であったため、抗菌薬は第4病日に中止した。血清抗単純ヘルペスウイルスIgM抗体の陰性を2回確認したあと、MRI所見や臨床経過を総合的に判断して、第7病日に抗ヘルペスウイルス薬の投与を中止した。

表1 入院時検査所見

WBC	6830/ μ L	Glu	173mg/dL	NH ₃	79 μ g/dL	髄液検査	
RBC	450 \times 10 ⁴ / μ L	AST	31IU/L	フェリチン	124ng/mL	外観	無色透明
Hb	13.0mg/dL	ALT	15IU/L	CRP	0.04mg/dL	細胞数	6/ μ L
Ht	36.7%	LDH	298IU/L	血清 β 2MG	1.8 μ g/L	単核球	63%
Plt	27.4 \times 10 ⁴ / μ L	Alp	610IU/L	U-CRE	49.96mg/dL	多核球	37%
Neutro	21%	TP	7.0g/dL	尿中 β 2MG	777 μ g/L	タンパク	52.5mg/dL
Lympho	65%	Alb	4.2g/dL			糖	79mg/dL
Mono	8%	BUN	13.1mg/dL	静脈血液ガス		Cl	118mEq/dL
Baso	2%	CRE	0.36mg/dL	pH	7.276		
Eosino	4%	Na	138mEq/L	pCO ₂	47.1mmHg		
PT(INR)	1.12	K	4.2mEq/L	HCO ₃	21.2mmol/L		
APTT	110%	Cl	106mEq/L	BE	-5.3mmol/L		
FIB	278mg/dL	Ca	8.8mg/dL	Lac	25mg/dL		
D-ダイマー	0.7 μ g/mL	Mg	2.1mg/dL				
FDP	1.7 μ g/mL	ケトン体	124 μ mol/L				

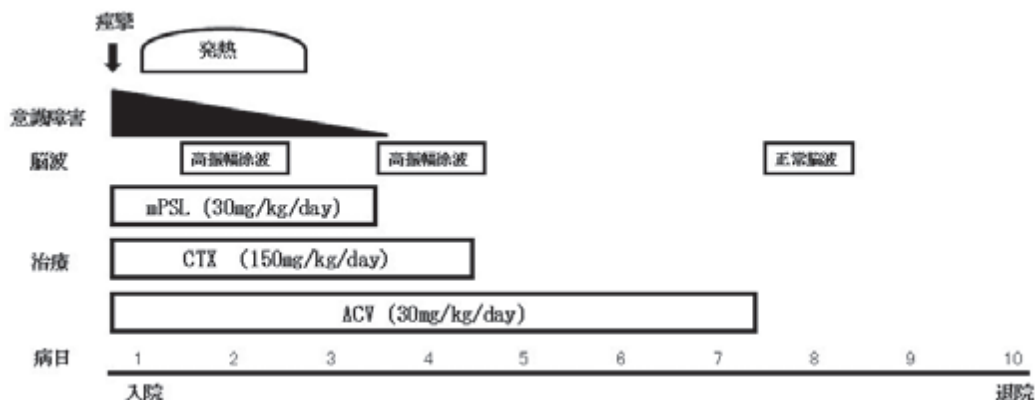


図1 入院経過

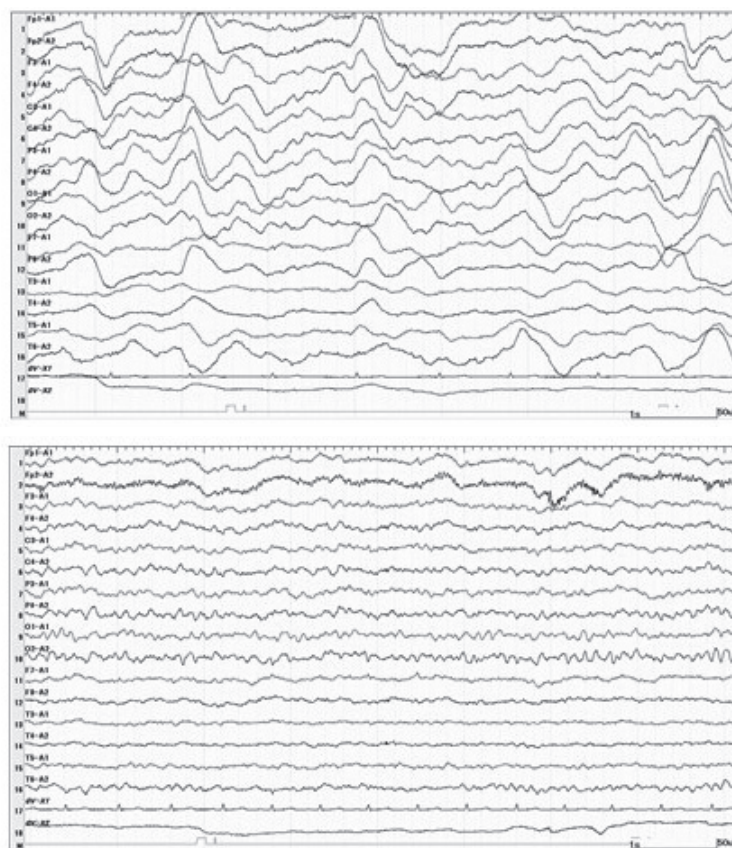


図2 脳波検査 (上) 第4病日 (下) 第8病日

第8病日に検査したWISC-Ⅲは正常範囲内であった。同日に脳波(図2)は正常化した。患児は第10病日に後遺症なく退院した。入院中および退院後も皮疹は認められなかった。

ウイルス遺伝子の網羅的検索：患児の退院後、病原体不明の急性脳炎の原因究明を目的として、福岡県筑紫保健所ならびに福岡県保健環境研究所を通して厚生労働科学研究班で病原体遺伝子の検索を行った。

髄液1検体 (入院時)、血清2検体 (入院時、第9病日)、尿1検体 (入院時) から得られた遺伝子の混和物を用いて、multivirus real-time PCR⁶⁾ によるウイ

ルス遺伝子 (174種類) の網羅的検出を試みた結果、B19遺伝子の存在が確認された。

B19 DNA量、抗B19抗体の測定(表2)：real-time PCRによって各検体中のB19 DNA量を測定した結果、入院時 (第1病日) の血清および髄液から高コピー数のB19 DNA断片が検出された。尿からは検出されなかった。血清中のB19 DNAコピー数は、入院時 4.8×10^7 /mLから第9病日には 1.7×10^6 /mLに減少した。抗B19 IgM、IgG抗体 (EIA) の測定は民間検査会社 (株式会社エスアールエル：SRL) に依頼した。入院時の血清ではIgM、IgG抗体ともに

表2 B19 DNA、抗B19抗体の測定

		第1病日	第9病日
B19 DNA copies / mL (real-time PCR)	血清	4.8×10^7	1.7×10^6
	髄液	3.8×10^6	-
	尿	0.0	-
抗B19抗体 (EIA) (基準値 0.8 未満)	IgM 血清	8.73	8.58
	IgG	1.30	8.94
	IgM 髄液	0.35	-
	IgG	0.12	-

陽性、髄液ではともに陰性であった。血清IgM抗体は、入院時と第9病日でほとんど変化なかったが、IgG抗体は1.30から8.94に上昇した。

考察

EIは小児科外来で診療する機会の多い急性発疹症である。両頬部の蝶形様紅斑が特徴であることから、わが国では伝染性紅斑という病名よりも、「リンゴ病」という俗名が広く使用される。EIのほとんどは、皮疹以外の症状はなく、一般状態も良好である。また、皮疹出現時には感染性はほぼないので、登園、登校の停止も必要ない。さらに、「リンゴ病」という名称が、EIは頬が赤いだけというような印象を与えるために、両親はもちろん、ときとして小児科医も経過観察を怠りがちである。しかし、原因ウイルスであるB19はEI以外にも、先天性溶血性貧血患者に発症する無形性発作 (aplastic crisis)、妊婦感染に伴う胎児水腫、心筋炎、肝炎に加えて、脳炎、脳症を始めとする神経系合併症など多彩な臨床像を呈すること、また、まれではあるが致死的な経過をとりうることを認識すべきである^{2,3)}。布上は、脳症を合併して死亡した国内の幼児4例が、脳症発症前に、「EIだから心配しなくていいですよ。」と家庭医からいわれていたと述べて、外来対応のむずかしさを指摘している²⁾。

感染症発生動向調査によると、本患児が脳炎を発症した2015年はEIの報告数が過去10年で最多であった⁷⁾。また、患児が脳炎を発症した時期は周辺地域でEIの明らかな流行が認められた。小児科医は、EIの流行時には、脳炎、脳症などB19によるさまざまな合併症に十分注意しなければならない。

1970年に脳炎を発症した小児例が初めて報告⁸⁾されて以来、中枢神経障害を合併したEIの症例が散見される^{4,5)}。1983年Andersonら¹⁾がEIの原因がB19であることを発見して以降、血清学的診断や遺伝子検査の進歩と普及に伴って皮疹のない中枢神経

合併症の報告が増加している^{4,5,9-11)}。最近の報告^{4,5)}では、中枢神経合併症を認めたB19症例のうち、皮疹が認められない例のほうが皮疹を認めてEIと診断される例よりも報告数が多い。このことから、本症例のようにEIの皮疹を認めなくても、さらには皮疹が非典型的でEIと診断されなかった場合でも、特にEIの流行時期は脳炎、脳症の原因としてB19を考慮する必要がある。英国では原因不明の中枢神経感染症から得られた髄液検体の4.3%¹²⁾、わが国では4.7%¹³⁾からB19遺伝子が検出されたとの報告がある。いずれも検出率は高くないが、B19は一定の割合で脳炎、脳症に関与すると考えられる。

EIの神経系合併症のなかでは脳炎、脳症の頻度が高いが、髄膜炎、小脳失調、片麻痺、さらにはさまざまな末梢神経障害との関連も指摘されている^{3,4)}ことから、急性神経疾患の原因としてB19は無視できない。B19による脳炎、脳症は幼児、学童に好発する (平均年齢6.7歳)⁵⁾が、新生児や乳児^{3,4,12)}、成人³⁾の報告も散見されるので、あらゆる年齢で考慮する必要がある。

B19感染に伴う脳炎、脳症など神経系合併症の報告例を検討した論文⁴⁾によると、EI症例29例のうち、神経症状の発症は、皮疹出現前 (3～20日) が6例 (21%)、同時が10例 (34%)、出現後 (通常は数日後) が13例 (45%) であった。EIの診療においては、脳炎、脳症の約8割が集中して発症する皮疹出現当日とその後数日間は特に注意を要する。

2003年11月の感染症法改正で、急性脳炎、脳症を診断したすべての医師に、診断から7日以内の届出が義務づけられている。急性脳炎、脳症のサーベイランスを強化するために、わが国は世界に先駆けてこのような届出制度を導入した¹⁴⁾。2010年からは、Katanoら⁶⁾が開発したmultivirus real-time PCRを用いて、原因不明の脳炎、脳症からの網羅的ウイルス検索 (当時は163種類、現在では174種類のウイルス遺伝子の存在を同時に3時間で検出できる) を実施している。本脳炎例は、先駆的な届出制度と画期的な網羅的PCRによって初めて診断できた、きわめて貴重な症例と考える。

脳炎、脳症は死亡や神経学的後遺症を残すことが多い重篤な疾患である。脳炎、脳症の早期診断、治療、感染拡大予防策、予防接種などを考えるうえで、さらには、集団発生や地域流行など公衆衛生の観点からも、わが国独自のサーベイランスシステムが十分に活用されることによって、今後、より多くの有益な情報が得られることを期待したい¹⁴⁾。

要藤はB19感染後の経過をつぎのように解説して

いる³⁾。健康小児にB19が感染すると、7～10日後にウイルス血症を起こし、発熱、頭痛などの前駆症状が数日間認められる。ウイルス血症のピーク時には 10^{10} コピー/mL以上のB19が存在する。ついでB19に対する抗体が産生されるため血中ウイルス量は減少し、免疫複合体との関連が示唆されるEIの皮疹が感染14～18日後に出現する。皮疹の時期にも血液中に $10^3 \sim 10^5$ コピー/mL程度のウイルスが検出される。

成人への感染実験において抗B19クラス別抗体の推移を検討した報告¹⁵⁾では、IgM抗体は感染後10日目ごろから急速に上昇し、EI発症時(感染後14～18日)には全例陽性、IgG抗体はIgM抗体より数日遅れて、感染後14日目ごろから出現した。

本症例においては表2に示すように、脳炎発症時の血清中B19コピー数は 4.8×10^7 /mLで、ウイルス血症ピーク時の予想ウイルス量(10^{10} コピー/mL以上)と比較してかなり少なかった。抗体に関しては、脳炎発症時にIgM抗体はすでに高値、IgG抗体は弱陽性で第9病日には上昇が確認された。血清ウイルス量と抗体の変動から、自験例がEIを続発したと仮定すると、IgG抗体が出現する感染後14日ごろ、すなわち神経系合併症が好発する皮疹出現のころに脳炎を発症したと考えられる。

B19による脳炎、脳症の発症機序は十分には解明されていないが、ウイルス側の要因として、脳内への直接侵襲、非構造蛋白NS1の毒性による脳細胞あるいは脳血管内皮細胞の障害、免疫学的機序として、過剰産生されたサイトカインや自己抗体、免疫複合体による脳障害、などが提唱されている^{4,5)}。

脳炎、脳症は、免疫複合体との関連が提起されているEIの皮疹が出現した日から数日間に好発することから、その発症には皮疹と同様になんらかの免疫学的機序の関与も想定される。Watanabeら⁵⁾は、小児B19脳炎、脳症の報告例について検討し、髄液ではB19 DNAが20例中18例(90%)と高率に検出される一方、抗体については、脳炎、脳症発症時にIgMが陽性であったのは11例中2例(18.2%)と少なく、IgGは11例すべて陰性であったと報告している。この知見から、免疫反応の関与は否定できないが、ウイルス自体が果たす役割についても考慮する必要があると考えられる。自験例も発症当日の髄液で高コピー数のB19 DNAが証明された。このDNAは単なる血中からの移行で脳炎発症と無関係である可能性もあるが、ウイルス自体の関与を否定することはできないと考える。報告数は少ないものの炎症性サイトカインの影響を示唆する論文も認められること

から、発症機序については今後さらなる検討が必要であろう。自験例では検体量不足のためにサイトカインの測定はできなかった。原因検索のみならず発症機序の解明を進めるためにも、検体を小分けにして十分量凍結保存することが重要である。

B19による脳炎、脳症の治療としては、免疫グロブリン大量療法やステロイドパルス療法が選択されることが多い^{4,5)}が、最適な治療法はまだ確立されていない。本症例はステロイドパルス療法を早期に開始し、良好な経過で後遺症なく第10病日に退院できた。しかし、B19脳炎、脳症では、死亡あるいは神経学的後遺症を残す例が、31%⁴⁾、42.4%⁵⁾と報告されており、決して予後良好とはいえない。今後、B19による脳炎、脳症の発症機序がより詳細に解析され、より効果的な治療法が確立されることが期待される。

結語

皮疹を認めなかったためB19との関連を想定できなかったが、multivirus real-time PCRによって本ウイルスによる脳炎と診断された8歳男児例を経験した。脳炎、脳症の診療においては、皮疹が認められなくても、またEIとしては非典型的皮疹の場合であっても、原因としてB19を念頭に、地域でのEIの流行や家族の罹患を確認すべきである。原因不明の脳炎、脳症の症例では、発症早期の血清、髄液を小分けにして -70°C 以下に凍結保管し、研究機関の協力のもとに、原因究明に努めることが重要である。

ウイルス遺伝子検索は、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症および予防接種政策推進研究事業「日本脳炎ならびに予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態・病因解明に関する研究(研究代表者:多屋馨子)」の一環として行われた。

本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会で承認を受けている(受付番号445)。

謝辞

本研究に多大なご協力を賜りました、福岡県保健環境研究所保健科学部ウイルス課芦塚由紀先生に深謝いたします。本稿を執筆するにあたり、心暖かい助言と励ましをいただきました恩師村松和彦先生(元福岡徳洲会病院院長、元小児科部長)に感謝申し上げます。

文献

- 1) Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, et al : Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet* 1 : 1378, 1983.
- 2) 布上董 : 伝染性紅斑, 第5病, 開業医の小児科学 (改訂5版), 南山堂, 2007, pp313-318.
- 3) 要藤裕孝 : ヒトパルボウイルスB19感染に関連する多様な疾患, *臨牀小児医学* 57 : 41-45, 2009.
- 4) Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL : Neurological manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 48 : 1713-1723, 2009.
- 5) Watanabe T, Kawashima H : Acute encephalitis and encephalopathy associated with human parvovirus B19 infection in children. *World J Clin Pediatr* 4 : 126-134, 2015.
- 6) Katano H, Kano M, Nakamura T, et al : A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 83 : 322-330, 2011.
- 7) “伝染性紅斑 (ヒトパルボウイルスB19感染症)”. *Infectious Agents Surveillance Report* 37 : 1-3, 2016. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/642-disease-based/ta/5th-disease/idsc/iasr-topic/6213-tpc431-j.html>
- 8) Balfour HH, Schiff GM, Bloom JE : Encephalitis associated with erythema infectiosum. *J Pediatr* 77 : 133-136, 1970.
- 9) Yuto Y, Kudoh T, Asanuma H, et al : Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection. *Lancet* 344 : 624-625, 1994.
- 10) Watanabe T, Satoh M, Oda Y : Human parvovirus B19 encephalopathy. *Arch Dis Child* 70 : 71, 1994.
- 11) 加納友環, 吉松豊, 伊藤嘉規, ほか : ヒトパルボウイルスB19脳炎・脳症の5歳女児例, *小児感染免疫* 27 : 99-105, 2015.
- 12) Barah F, Valley PJ, Chiswick ML, et al : Association of human parvovirus B19 infection with acute meningoencephalitis. *Lancet* 358 : 729-730, 2001.
- 13) Haseyama K, Kudoh T, Yoto Y, et al : Detection of human parvovirus B19 DNA in cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J* 16 : 324-326, 1997.
- 14) “急性脳炎 2004-2007”. *Infectious Agents Surveillance Report* 28 : 339-340, 2007. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/334/tpc334-j.html>
- 15) Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al : Experimental parvovirus infection in humans. *J Infect Dis* 152 : 257-265, 1985.

座長推奨論文「肺炎球菌」
症 例 報 告

外傷に伴う脾摘30年後にOverwhelming post splenectomy infectionならびに
Invasive pneumococcal diseaseを発症したが後遺症なく救命しえた1例

Overwhelming post splenectomy infection (OPSI) and
invasive pneumococcal disease (IPD) 30 years after splenectomy
because of trauma : A case report

宇野研一郎¹、大達清美¹、川田憲一¹、富本秀和²

Kenichiro Uno,M.D.¹, Kiyomi Odachi,M.D.¹, Norikazu Kawada,M.D.¹,
Hidekazu Tomimoto,M.D.Ph.D.²

松阪中央総合病院神経内科¹

三重大学神経内科²

Department of Neurology, Matsusaka Chuosogo Hospital¹

Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine²

【要旨】 症例は9歳時に脾摘の既往のある39歳男性。悪寒戦慄、頭痛で発症した。血液および髄液で肺炎球菌を認め、Invasive pneumococcal diseaseと診断しCTR4g/day、VCM60mg/kg/day、デキサメタゾン40mg/dayで治療し、penicillin-susceptible Streptococcus pneumoniaeが起病菌と判明しPCG2400万単位/日にDe-escalationし治癒した。外傷による脾摘後のOverwhelming post splenectomy infectionは脾臓摘出後数日から数年を経て感染症を発症し、激烈進行性の経過でショックやDICにいたり、50～70%と高い死亡率を特徴とする。Splensitisの有無や肺炎球菌の血清型による重症度や死亡率に関しての報告はこれまで明確にされていないが、それらが予後に関与している可能性がある貴重な症例を経験したため報告する。

Key Words : overwhelming post splenectomy infection (OPSI)、Invasive pneumococcal disease (IPD)、脾摘後重症感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、splensitis (脾症)

A 39-year-old man got overwhelming post splenectomy infection (OPSI) and invasive pneumococcal disease (IPD) 30 years after splenectomy because of trauma. Two days before admission, he recognized chills and headache. He rested on the next day but he felt headache and nausea, vomited and shivered. Afterward he called EMS. Because he showed neck stiffness and jolt accentuation, we checked cerebrospinal fluid in which polynuclear cell count was 837 / μ l, mononuclear cells count was 101 / μ l and the protein was 88.1 mg/dl, and the sugar was 52 mg / dl. Gram stain of cerebrospinal fluid also showed Gram positive diplococci. Urinary pneumococcal antigen was also positive. We diagnosed OPSI and IPD, and started treatment with Ceftriaxone 4 g / day and Vancomycin (60 mg /kg/day) , dexamethasone 10 mg \times 4 / day, Glyceol 200 ml \times 2 / day. There was a blood / cerebrospinal fluid culture positive report on the 2nd day. It turned out to be PSSP on the third day, so we de-escalated to PenicillinG 4 million IU \times 6 / day. Soon after he got well without any complication, and he was discharged on the 22nd day. An OPSI is a rare but rapidly fatal infection occurring in individuals following removal of the spleen. The infections are typically characterized

筆頭著者：宇野研一郎 松阪中央総合病院神経内科（〒515-8566 三重県松阪市川井町小望102）

Corresponding author : Kenichiro Uno

Department of Neurology,Matsusaka Chuosogo Hospital

(102 Kobo,Kawaimachi,Matsusaka-shi,Mie 515-8566,Japan)

by either meningitis or sepsis, and are caused by encapsulated organisms including *Streptococcus pneumoniae*. The mortality rate of OPSI is as high as 50-70%, and the period until the onset of OPSI after splenectomy is varied from 5 days to 65 years, but the most is within 2 years. Splenosis is likely to occur in patients with trauma, and the existence of splenosis has prolonged the period until the onset of OPSI. Therefore we suppose that splenosis improves the surviving rate. Even in this case, a lot of splenosis were found in the peritoneal cavity, and the maximum diameter was $3.0 \times 2.5 \times 2.5$ cm. The serotype of *S. pneumoniae* in this case was type 22F. There has not been any report demonstrated correlation between severity and serotype of pneumococcus. As a prognostic factor for IPD and OPSI, there is a possibility that serotype of pneumococcus and presence of splenosis may be involved, and we considered that it is necessary to continue to collect the similar cases.

Key Words : overwhelming post splenectomy infection (OPSI), Invasive pneumococcal disease (IPD), Splenosis

はじめに

脾臓摘出後の重篤な感染症として脾摘後重症感染症 (overwhelming post splenectomy infection : OPSI) がわが国でも認知されるようになり、一般内科医でも脾摘患者の発熱時には注意すべき疾患として広く知れ渡るようになった。今回、われわれは外傷に伴う脾摘30年後にOPSIならびに侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease:IPD) を発症したが、後遺症なく救命しえた1例を経験したので報告する。

症例

症例：39歳男性。

主訴：頭痛、発熱。

既往歴：脾臓摘出 (9歳時転落事故)、脂質異常症。

生活歴：ADL自立、独居、喫煙飲酒なし。

現病歴：来院2日前に子供のボーリング大会に朝から参加していたが、正午ごろより悪寒戦慄・頭痛を認めた。翌日も活気なく安静にしていた。来院当日朝より、再度悪寒戦慄、頭痛を認め、嘔吐も認めたため当院受診となった。

入院時現症：身長168 cm、体重53.0 kg、BMI19.0、
 血圧167/89 mmHg、脈拍76回/分 (整)、体温37.3 °C、
 SpO₂ 98%、呼吸数14回/分、GCS E4V5M6

頭頸部：頭頸部リンパ節触知せず、項部硬直あり、
 Neck flexion test陽性、Jolt accentuation陽性、鼓
 膜腫脹・発赤なし、頬部叩打痛なし、胸腹部：異常
 所見なし、四肢：皮疹なし。

神経学的所見：意識清明、GCS E4V5M6、脳神経、
 運動系、感覚系、反射、協調運動に異常なし。

検査所見 (表1、2)：血液検査では白血球が14,400/

μ lと高値を示し、CRP5.61mg/dlと上昇を認めた。その他明らかな異常は認めなかった。尿検査では肺炎球菌抗原が陽性であり、髄液検査は細胞数938個/ μ Lのうち多核球837個/ μ L、単核球101個/ μ Lと多核球優位に増加を認め、髄液糖は血糖との比較では38%程度と低下し、髄液乳酸値も上昇していた。また髄液の肺炎球菌抗原も陽性であった。髄液グラム染色ではグラム陽性双球菌を認めた。髄液および血清の細菌培養ではともにペニシリン感受性の肺炎球菌 (penicillin-susceptible streptococcus pneumoniae : PSSP) が培養された。その後の検査で血清型が22F型の肺炎球菌が同定された。

画像所見：胸部レントゲンでは肺野に異常陰影なし。腹部エコーで左側上部腹腔内に低エコー腫瘤が多数認められた (図1)。腹部CTでは腹腔内に大小併せて30～40個の腫瘤性病変を認め、最大2.8*2.6*2.5cmであった (図2)。これらの多発する腫瘤性病変は既往歴と検査所見からsplenosis (脾症) と考えられた。頭部CTでは副鼻腔炎や中耳炎の所見は認めず、造影頭部MRIでは髄膜の増強効果はなく、膿瘍形成も認めなかった。

入院後経過 (図3)：以上所見より、OPSIおよびIPDと診断した。細菌性髄膜炎として、Ceftriaxone (CTRX) 4g/day、Vancomycin (VCM) 60mg/kg/day、Dexamethasone 40mg/day、Glyceol 400mg/dayの投与による治療を開始した。発熱・頭痛・項部硬直は入院4日目に軽快した。入院4日目に起 因 菌 が PSSP と 判 明 し た た め、同 日 より Penicillin G (PCG) 2,400万単位/日にDe-escalationして治療を継続した。入院8日目に左耳閉塞感の訴えあり、耳鼻科受診したが鼓膜に異常所見なく、標準聴力検査にも異常は認めなかった。頭部MRIも同日にフォローで施行したが異常所見は指摘されな

表1 入院時血液検査

【血算】		【血清検査】			
WBC	14400/ μ l	Na	134mEq/l	RPR定性	陰性
RBC	493 \times 10 ⁴ / μ l	K	3.9mEq/l	TP定性	陰性
Hb	14.9g/dl	Cl	100mEq/l	HBs抗原	陰性
Hct	44.6%	BUN	16mg/dl	HCV抗体	陰性
Plt	213 \times 10 ³ / μ l	Cre	0.88mg/dl	HTLV-1抗体	陰性
		eGFR	78.0mL/min/1.73m ²	HIV抗体	陰性
		CRP	5.61mg/dl	抗核抗体	陰性
【生化学】		TSH	0.685 μ IU/ml	IgG	1037mg/dl
TP	7.2g/dl	freeT3	1.68pg/ml	IgM	86mg/dl
Alb	4.3g/dl	freeT4	0.90ng/dl	IgA	146mg/dl
T-Bil	0.7mg/dl			総IgG4	26.8mg/dl
AST	30IU/l			C-ANCA	1.0未満
ALT	23IU/l	Fe	17 μ g/ml	P-ANCA	1.0未満
LDH	210IU/l	TIBC	294 μ g/ml		
CK	78IU/l	UIBC	311 μ g/ml		
ALP	185IU/l	フェリチン	978.9ng/ml	【凝固】	
血糖	137mg/dl			PT	12.8sec
HbA1c	5.9%			APTT	30.6sec
				Fib	330mg/dl
				Dダイマー	2.2 μ g/ml

表2 入院時尿検査・髄液検査・培養

【尿検査】		【髄液検査】		【培養】
比重	1.020	外観	無色透明	血液・髄液：PSSP
PH	8.5	赤血球	5/ μ l	
白血球反応	(-)	多形核球	837/ μ l	
亜硝酸塩	(-)	単核球	101/ μ l	
蛋白	30mg/dl	蛋白	88.1mg/dl	
糖	70mg/dl	糖	52mg/dl	
アセトン体	(3+) 100	(血糖)	(137mg/dl)	
ウロビリ	Normal	クロール	117mEq/l	
ビリルビン	(-)			
潜血	10個/ μ l	肺炎球菌抗原	陽性	
肺炎球菌抗原	陽性	CRP	0.03mg/dl	
		乳酸	54.8mg/dl	

った。翌日には耳閉塞感は消失した。全身状態も良好で、検査所見上も治癒したと判断し入院22日目に23価肺炎球菌ワクチンを接種し後遺症なく退院した。

考察

Overwhelming post splenectomy infection (OPSI) は脾摘後重症感染症と日本では呼ばれてお

り、脾臓摘出患者や脾機能低下患者において肺炎球菌などによる劇症敗血症、菌血症を伴う肺炎、髄膜炎を呈する病態と定義されている¹⁾。脾臓摘出後数日から数年を経て感染症を発症し、激烈進行性の経過でショックやDICにいたり、高い死亡率を特徴とする。多数の症例が報告されるようになり一般内科医でも脾摘患者の発熱時には想起すべき疾患として広く知れ渡りようになったが、実際に臨床の場で遭遇する機会はほとんどなく、脾摘患者のマネーজে



図1 腹部エコー

左側上部腹腔内に低エコー腫瘍が多発しており、エコーでは多発するリンパ節腫大が疑われた。

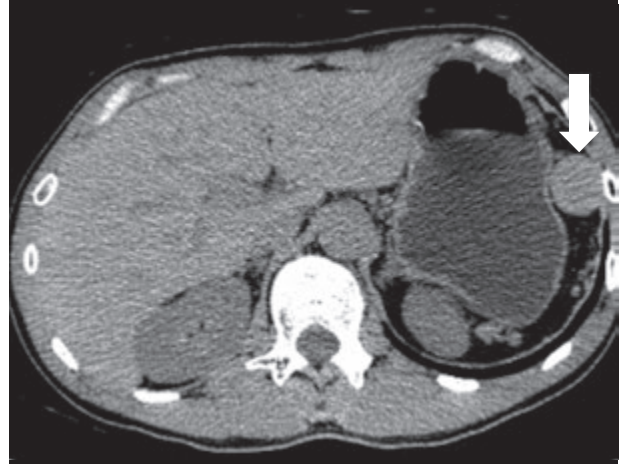


図2 腹部CT

大小併せて30～40個の腫瘍性病変を認め、最大2.8*2.6*2.5cm (矢印)。外傷に伴う脾臓摘出後であり、腫瘍病変は外傷により他部位に着床し発育した脾組織で splenosis (脾症) と考えられた。

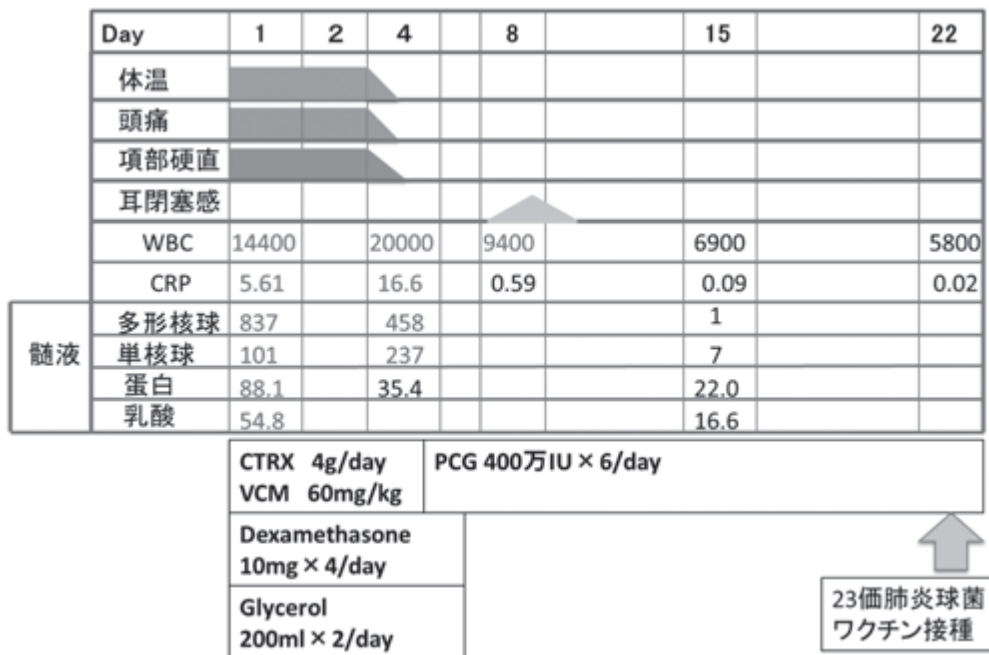


図3 入院後経過

ントがあまり知られていないのも実状である。脾摘後重症感染症の報告は1952年にKingとShumackerが先天性球状赤血球症で脾摘を受けた乳児5症例で重篤な感染症を報告しているものが最も古い²⁾。1969年にDiamondによって脾摘後に生じうる重症感染症をOPSIと呼ぶことが提唱された³⁾。1979年にわが国でも埴らによって脾摘後重症感染症の症例が初めて報告された⁴⁾。OPSIの発症頻度は脾臓摘出患者の5%と報告されている⁵⁾。しかし小児・成人の区別や定義などは国や年代でさまざま、小児では

0.13～8.1%、成人では0.28～4.3%程度とされており、小児例と比較して成人例は少ない⁶⁻⁸⁾。脾摘症例5,579例について検討した総説では小児例における罹患率は4.1%、死亡率は1.8%であり、成人例では罹患率2.9%、死亡率1.1%であった⁹⁾。また、OPSIの発症頻度は脾摘の理由となった基礎疾患によっても大きく異なり、腹部の悪性腫瘍で脾摘を受けた症例では1年間に100人につき16.6人、外傷で脾摘を受けた例では3.3人との報告がある¹⁰⁾。わが国の成人報告例は2009年までに27例あり(男性16例、女性11例)、16～

79歳と年齢も幅広く報告されている¹¹⁾。OPSI発症までの期間は脾臓摘出後5日～65年と一定の傾向はみられておらず¹⁾、わが国での報告でも発症までの期間も同様に5日～35年と幅広く分布している¹²⁾。またOPSIに罹患するリスクは脾臓から日が浅いほど高く、6ヵ月以内が20%を占め、60%は2年以内に発症するとされている⁹⁾。さらに脾臓摘後OPSI発症のリスクは成人例では術後何年経過してもその危険性が減少しないとCullingfordらは報告している¹³⁾。OPSIの死亡率は50～70%と高いが、脾臓摘の原因疾患でも若干の差がある。Waghornらの報告では外傷では46% (11/24例)、血液悪性腫瘍で69% (9/13例)、その他の血液疾患46% (11/24例)とされている¹⁾。橋本の報告によると脾臓摘理由および死亡率はITP8例 (死亡1例13%)、外傷10例 (死亡7例70%)、溶血性貧血2例 (死亡1例50%)、門脈圧亢進症2例 (死亡1例50%)、胃癌3例 (死亡3例100%)、脾嚢胞1例、不明1例 (死亡なし)で、原因疾患は外傷とITPが多く、死亡率は胃癌、外傷に伴う脾臓摘後が特に多い¹¹⁾。OPSIの起原菌の50%以上が肺炎球菌とされている¹⁴⁾。わが国では肺炎球菌 (48%)、髄膜炎菌 (12%)、インフルエンザ菌 (8%) など有荚膜細菌が多く、ほかに大腸菌 (11%)、ブドウ球菌 (8%)、レンサ球菌 (7%) などの報告もある。肺炎球菌による髄膜炎、菌血症、菌血症を伴う肺炎などを侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) と呼んでいるが、脾臓摘患者のIPD罹患のリスクは健常人の12～25倍といわれている^{7, 15)}。死亡率が高いため、感染予防が重要であるが抗生物質を予防的に投与するかどうかの問題がある。El-Alfyらによると予防的にペニシリンを内服している群では188症例中5例 (2.7%) にOPSIがみられ、内服していない群では130例中13例 (10%) でOPSIがみられた¹⁶⁾。成人例では脾臓摘から発症までの期間が限定されず抗生物質の投与期間が定まらないだけでなく、耐性菌の問題があるため、橋本は発症する危険が高い患者には常に抗生物質を常備させ、発熱などわずかでも感染徴候が出現した場合、ただちに抗生物質を内服し、その後医療機関を受診するstand by antibioticsを推奨している¹¹⁾。また肺炎球菌によるOPSIを予防するためには脾臓摘手術の14日前までに肺炎球菌ワクチンを接種することが推奨されており¹⁷⁾、23価型肺炎球菌ワクチンのIPDに対する予防効果は、脾臓摘出患者においては77%であったと報告されている¹⁸⁾。

本症例では腹腔内に大小併せて30～40個の腫瘍性病変を認め、外傷に伴う脾臓摘出後であり、他部位に着床し発育した脾組織：splenosis (脾症) と考

えられた。脾組織の自己移植、外傷性、医原性の脾破裂後に脾臓組織が残存、他組織への付着が起こり、その後splenosisと呼ばれる異所性組織が増生することがある。Splenosisでは脾機能が温存しているとされている。Splenosisの頻度は不明だが、外傷患者ではsplenosisが生じやすく、外傷性脾破裂の65%で認めるとの報告もある。しかしながら脾臓摘後からsplenosisまでの期間は、腹腔内、骨盤内のsplenosisでは平均10年 [5mo-32y]、胸腔内では平均21年 [3-45y] と長時間を要するとされている。

本症例は、外傷による脾臓摘後のOPSIであるにもかかわらず予後良好であった。その原因として脾臓摘後30年経過しており腹腔内に多数のsplenosisを認め、それが脾機能を代償したため重症化しなかった可能性が考えられる。外傷に伴う脾臓摘後の死亡率は高いと報告されているがsplenosisの有無に関しては記載されておらず、splenosisの存在が救命率に影響を与えた可能性がある。また本症例での肺炎球菌の血清型は22F型であった。これはPPSV23含有血清型、PCV17非含有血清であった。Chibaら¹⁹⁾によると、2006年8月～2007年7月までに分離されたIPD由来の肺炎球菌のうち血清型22Fの分離頻度は3.7% (11/301症例) で、同期間の小児IPD由来血清型22F肺炎球菌の分離はみられなかった。これは血清型によってIPDを生じにくいタイプがあることを示している。肺炎球菌の血清型による重症度や死亡率に関する報告はこれまで明確にされていないが、血清型が予後に関与している可能性は否定できない。OPSI発症予防に対して肺炎球菌ワクチンなどの予防接種、予防的抗菌薬内服、stand by antibioticsの準備、医療従事者への啓発・教育、脾臓摘時のsplenosisの誘発などを行う必要があると考える。

結語

OPSIやIPDの予後規定因子として、splenosisの有無や肺炎球菌の血清型などが関与している可能性があり、今後も症例のつみ重ねや分析が必要と考えられる。

文献

- 1) Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 54:214-218,2001.
- 2) King H, Shumacker HB: Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 136:239-242,1952.
- 3) Diamond LK: Splenectomy in childhood and the hazard of overwhelming infection. *Pediatrics* 43: 886-889,1969.
- 4) 塙充弘、小林裕、大石正晃、ほか：脾摘が関与して発症したと思われるWaterhouse-Friderichsen症候群の一剖検例、*臨血* 20:308-313,1979.
- 5) Hansen K, Singer DB: Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Periatr Dev Pathol* 4:105-121,2001.
- 6) 小島直樹、石田順朗、寺田康蔵、ほか：脾機能低下を背景とする劇症型感染症の臨床的検討－本疾患の啓蒙の重要性－。日臨救医誌 8:355-360,2005.
- 7) Holdsworth R, Irving AD, Cuschieri A, et al: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surge* 78:1031-1038,1991.
- 8) Brigden ML, Pattullo AL: Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection-an update. *Crit Care Med* 27:836-842,1999.
- 9) Ellison EC, Fabri PJ: Complication of splenectomy. Etiology, Prevention, and management. *Surg Clin North Am* 63:1310-1330,1983.
- 10) Van Wyck DB: Overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) : the clinical syndrome. *Lymphology* 16:107-140,1983.
- 11) 橋本直樹：脾摘後重症感染症と肺炎球菌ワクチンについて－ガイドライン作成にむけて－。日門充会誌 17:114-118,2011.
- 12) 菊池正夫、飯塚秀子、富樫郁子、ほか：脾臓摘出後4年8ヶ月で肺炎球菌性敗血症を発症したOverwhelming Postsplenectomy Infection (OPSI) の一救命例。共済医報 54:53-58,2004.
- 13) Cullingford GI, Watkins DN, Watts AD, et al : Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surge* 78:716-721,1991.
- 14) Marchsky KK, Cushing RD: Overwhelming postsplenectomy infection In a patient with penicillin-resistant streptococcus pneumonia. *Arch Fam Med* 7:178-180,1998.
- 15) Aavitsland P, Froholm LO, Hoiby EA, et al: Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet* 344:1504,1994.
- 16) El-Alfy MS, El-sayed MH: Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *The Hematology Journal* 5:77-80,2004.
- 17) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended adult immunization schedules-United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56 (41) :Q1-Q4,2007.
- 18) Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al: Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 270:1826-1832,1993.
- 19) Chiba N, Morozumi M, Sunayoshi K, et al: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 138:61-68,2010.

座長推奨論文「その他の細菌」
症 例 報 告

神経内視鏡手術が奏功した重症細菌性脳室炎の一例

Severe pyogenic ventriculitis treated with neuroendoscopic surgery:
A case report

西郷隆二^{1,2}、田代雄一¹、大窪隆一²、檜田裕美³、菅田 淳³、
八代一孝⁴、高嶋 博¹

Ryuji Saigo, M.D.^{1,2}, Yuuich Tashiro, M.D.¹, Ryuichi Ookubo, M.D.²,
Yumi Kashida, M.D.³, Jun Sugata, M.D.³, Kazutaka Yatsushiro, M.D.⁴,
Hiroshi Takashima, M.D.¹

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学¹,

藤元メディカルシステム藤元総合病院神経内科²,

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座脳神経外科³,

藤元メディカルシステム藤元総合病院脳神経外科⁴

Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences¹,

Department of Neurology, Fujimoto Medical System Fujimoto General Hospital²,

Department of Neurosurgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences³,

Department of Neurosurgery, Fujimoto Medical System Fujimoto General Hospital⁴

【要旨】症例は79歳女性。意識障害、けいれん重積状態で緊急搬送、髄液検査で、多核球優位に細胞数上昇し、糖低下を認めた。頭部MRIでの拡散強調画像において、左右側脳室内に高信号の貯留物があり、細菌性脳室炎と診断した。抗菌薬経静脈投与、脳室ドレナージによる排出を施行したが、脳室内貯留物の増加を認めていたため、神経内視鏡手術による吸引洗浄を施行した。その後、抗菌薬経静脈投与・髄腔内投与、デキサメタゾン点滴静注、脳室ドレナージを継続し、脳室炎は軽快傾向を示した。脳室炎は発症すると生命予後、また機能予後にも大きな影響を及ぼす疾患である。重症化する場合、神経内視鏡手術は早期に導入すべき治療法である。

Key Words : 細菌性脳室炎、神経内視鏡手術、頭部MRI、拡散強調画像、蝶形骨洞炎

A 79-year-old female was admitted to the emergency department of our hospital because of disturbance of consciousness and generalized convulsive status epilepticus. Cerebrospinal fluid examination revealed prominent pleocytosis (80% polymorphonuclear cells), increased protein, and decreased glucose levels. Diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging showed that there was much depot with an abnormal high-intensity signal in the bilateral lateral ventricles; thus, we made a diagnosis of pyogenic ventriculitis. We initiated intravenous antibiotics and performed discharge of depot in the lateral ventricles by ventricular drainage; however, the depot accumulation in the cerebral ventricle continued to increase. Therefore, we performed neuroendoscopic surgery for aspiration and washing in the lateral ventricles. Afterward, intravenous and intrathecal administration of antibiotics, intravenous administration of dexamethasone, and ventricular drainage were continued, and the ventriculitis showed a tendency to recover. It is possible that

筆頭著者：西郷隆二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学
(〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1)

Corresponding author : Hiroshi Takashima, M.D.

Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University, Graduate School of Medical and Dental Sciences (8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima City, Kagoshima 890-8520, Japan)

the progression of ventriculitis greatly affects vital prognosis and/or functional prognosis. If ventriculitis becomes severe, neuroendoscopic surgery should be considered as the treatment in the early stages.

Key Words : pyogenic ventriculitis, neuroendoscopic surgery, brain magnetic resonance image, diffusion weighted image, sphenoid sinusitis

はじめに

脳室炎ventriculitisは、中枢感染症のなかではまれな疾患とされている。脳室炎は、脳室上衣炎ependymitis、脳室蓄膿ventricular empyema、脳室内膿瘍intraventricular abscessなどを含んでおり、脳室上衣に生じた炎症の総称である。特に脳室内膿瘍の貯留をきたしている例では重症化しやすいとされている。また、脳室炎全体の死亡率は20～40%との報告や¹⁾、MRIで診断しえた脳室炎13例中改善が3例のみであった報告もあり²⁾、治療抵抗性で予後不良となることが予想される。また、救命できたとしても重篤な後遺症をきたす可能性もあり、迅速かつ的確な診断、適切な治療が必要となる疾患である。診断には、頭部CT、頭部MRIが有用であり、特に頭部MRIでの拡散強調画像が有用であることが多数報告されている²⁻⁵⁾。

細菌性脳室炎、脳室内膿瘍に対する神経内視鏡手術により生命予後、機能予後を改善しえた報告が散見されており、重症化しやすい脳室炎の治療に有効である可能性が示されている^{6,7)}。

今回、われわれは、重症細菌性脳室炎の患者に対して、頭部CT、MRIにて経時的に画像診断を行いながら、神経内視鏡手術にて治療しえた症例を経験したので報告する。

症例提示

79歳女性。独居であり、近医で糖尿病の治療を受けていた。X年7月19日から発熱があり、自宅でぐったりとしていたところを家族に発見され、救急病院へ搬送入院となった。熱中症、急性肺炎、脱水症などの診断で補液、抗菌薬の治療を行い、いったん会話可能レベルまで改善。同年7月22日、意識レベルの低下をきたしたため、当院神経内科へ紹介され、即日緊急入院となった。

意識は、Japan Coma Scale (JCS) III-100であり、項部硬直が顕著であった。当院に搬送当初より全身性けいれん発作が繰り返し生じていた。

血液検査にて、白血球 $16,958/\mu\text{l}$ 、好中球93%、CRP 18.75mg/dl と著明な炎症所見が認められ、

CK $2,673\text{IU/L}$ 、BUN 27.9mg/dl 、Cr 0.63mg/dl 、尿比重1.036、尿ケトン体1+と高度脱水状態、横紋筋融解を示していた。同日に脳脊髄液検査を施行し、比重1.023、細胞数 $32,768/\text{mm}^3$ 、多核球 $26,368$ (80%)、タンパク定量 $2,874.0\text{mg/dl}$ 、糖 99mg/dl (血糖 331mg/dl)、墨汁染色陰性であり、細菌性髄膜炎のパターンを示していた。入院3日後の髄液培養検査にて、肺炎球菌が陽性であり、抗酸菌塗抹培養、真菌培養、クリプトコッカス抗原、単純ヘルペスDNAPCRはそれぞれ陰性であった。頭部CTでは左優位に両側側脳室後角に軽度高吸収の貯留物を認めた(図1)。頭部MRIでは、FLAIR画像、拡散強調画像において、左優位に両側側脳室後角に高信号の貯留物を認めており、脳室上衣を縁取る高信号を認めていた(図1)。以上から細菌性脳室炎と診断した。拡散強調画像において蝶形骨洞に一致した箇所にも信号変化をきたしていた(図1)。

入院時では起因菌不明であったため、ABPC 12g/日 、CTRX 4g/日 、VCM 2g/日 、デキサメタゾンで治療開始。その後、脳脊髄液一般培養で検出された肺炎球菌にABPC、CTRXの感受性が確認されたため、VCMは中止した。けいれん重積状態となっていたため、気管内挿管、人工呼吸器管理のもと、プロポフォールにて鎮静、けいれんのコントロールを行った。入院2日目の時点で、両側前頭部より脳室ドレナージチューブを脳室前角へ挿入し、髄液の排出とゲンタマイシン脳室内投与を開始した。しかし、入院3日目の頭部CTでは側脳室内の膿瘍の増加を認めていたため(図2)、診断および治療目的にて、神経内視鏡手術を施行することとなった。

手術所見

脳室ドレナージチューブの挿入部位からシースを挿入し、硬性鏡を使用し内部を観察した。髄液は混濁しており多数の浮遊物が存在し、脳室上衣には白色の付着物が存在していた。脳室上衣から感染によるdebrisと思われる塊が観察できた。内視鏡下でdebrisを髄液とともに吸引し、髄液が減少した時点で人工髄液(アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液)を注入し、洗浄しながら補充した。この処置を繰り返す。

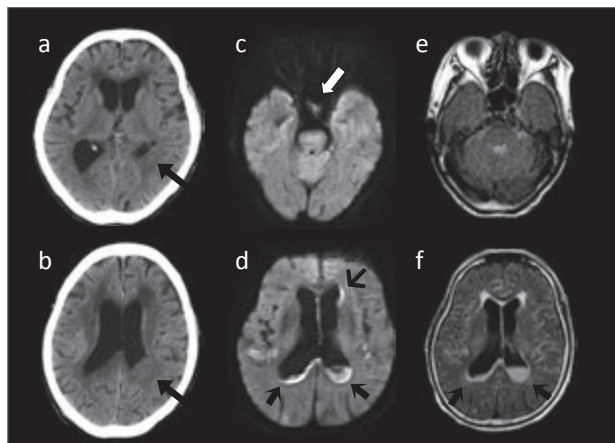


図1 頭部CT、MRI (初診時)

頭部CT (a、b) : 左側脳室後角に等吸収の貯留物を認めた (矢印)。

頭部MRI

拡散強調画像 (c、d) : 脳室上衣を縁取る高信号を認め (矢印)、蝶形骨洞に一致した異常信号を認めた (矢印)。

FLAIR画像 (e、f) : 左右側脳室後角に高信号の貯留物を認めた。

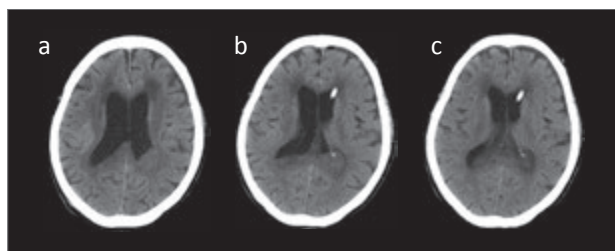


図2 頭部CT

入院第1日目 (a) に比して第2日目 (b) で、脳室内膿瘍は左右ともに増加しており、第3日目 (c) には脳室ドレナージを挿入後、さらに増加している。

返し行った。可能な範囲でdebrisの除去を行い、髄液の透明化を確認したうえで再度脳室ドレナージを挿入し終了した (図3)。

手術後経過

経過表を図4に示す。神経内視鏡手術後、ABPC、CTR X、デキサメタゾン点滴は継続し、ゲンタマイシンの脳室内投与も継続した。意識レベルは徐々に改善を認めていた。静脈麻酔薬は漸減中止し、けいれん発作の出現なく、人工呼吸器から離脱、気管内チューブを抜去できた。静脈麻酔薬終了後も、意識レベルはJCS I -10でとどまり、後遺症としての意識障害は残存していた。手術後の頭部CTでは、側脳室内の貯留物は減少し、その後の貯留は認めず (図

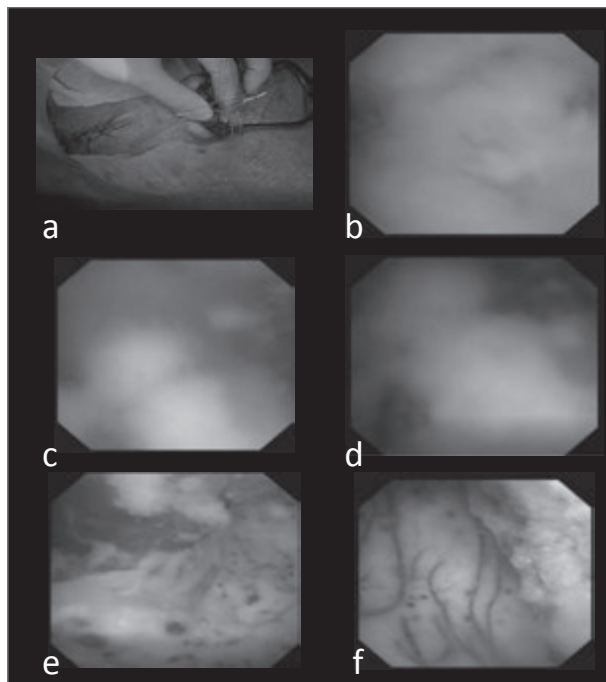


図3 神経内視鏡手術中写真

右側頭葉前角へ、シースを挿入 (a)。

洗浄吸引前 (b、c、d) : 髄液混濁、浮遊物、感染によるdebrisが多量に存在していた。

洗浄吸引処置後 (e、f) : 髄液混濁、浮遊物、debrisの減少を認めた。

5)、髄液所見で細胞数、タンパク、糖はそれぞれ著明改善を示した。入院11日目に脳室ドレナージを抜去。意識障害は、JCS I -10レベルのまま残存し、寝たきり状態となっており、それ以上の改善については、入院中は認められなかった。

その後、約1ヵ月間、ABPC、CTR Xの経静脈投与を行い、髄液検査では、細胞数、タンパク、糖については引き続き改善し、増悪はなかった。1ヵ月後の頭部MRIにおいて脳室内膿瘍の再貯留は認められなかったが、一部脳実質内への炎症の波及は認められた。また入院当初わずかな信号変化を認めた蝶形骨洞においては、拡散強調画像、造影FLAIR画像にて信号変化の増強を認め、周囲への炎症の波及が進展していると判断した (図6)。蝶形骨洞炎が今回の脳室炎の原因である可能性が示唆された。

考察

本症例の髄液所見では細菌性髄膜炎のパターンを呈しており、頭部MRI、特にFLAIR画像と拡散強調画像で側脳室内に高信号の貯留物を認めたため、脳室炎、脳室内膿瘍と診断できた。また拡散強調画

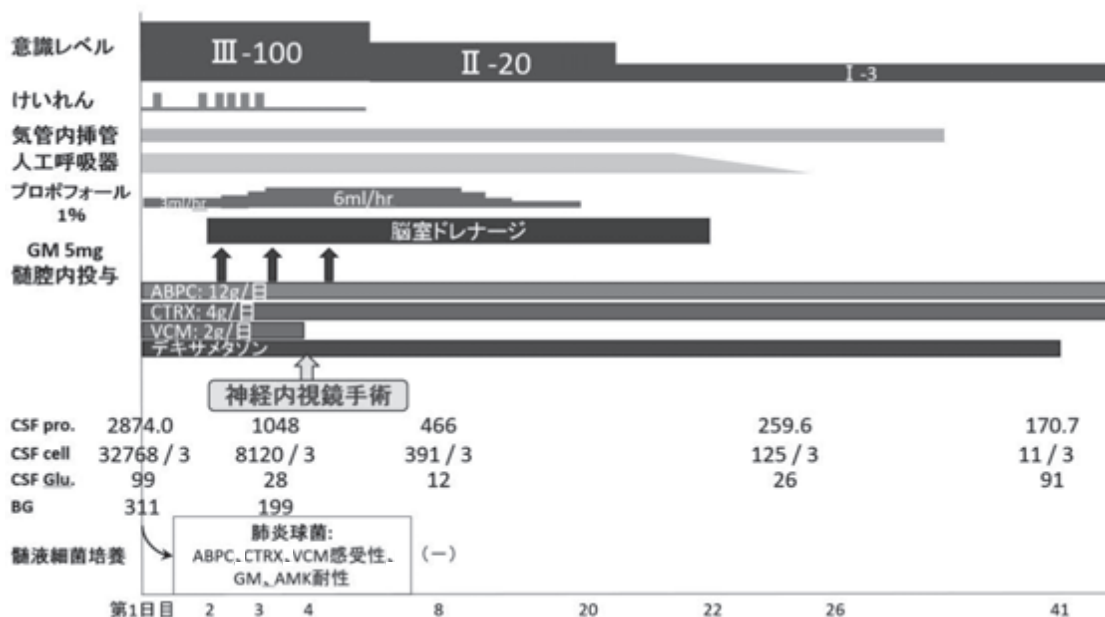


図4 経過表

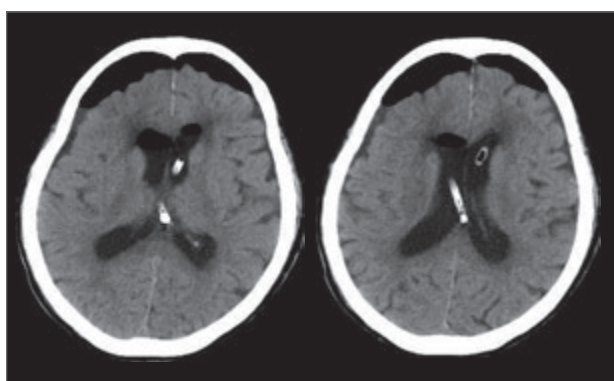


図5 神経内視鏡手術後、頭部CT (入院第4日目)
両側側脳室にドレナージチューブ挿入。
両側側頭葉後角の貯留物はほぼ消失している。

像では、散在性に脳室上衣に炎症が波及していたことも確認できた。一方で、T2強調画像では、脳室内膿瘍の信号強度は髄液よりも若干低信号にとどまる変化であり、造影T1強調画像では、脳室内膿瘍が造影されることはなかった。脳室炎自体の診断や病態把握にはこの2つの撮影法は不十分と考えられた。

これまで脳室炎の診断について、頭部MRIでの拡散強調画像が有用であった報告は多数散見される。Fujikawaらは、13人の脳室炎患者でMRIの撮像法を20シリーズ検討している。拡散強調画像で19/20 (95%)、FLAIR画像で19/20 (95%) に脳室内の信号変化が著明だった一方、T2強調画像では13/20 (65%)、造影T1強調画像では10/20 (50%) にしか信

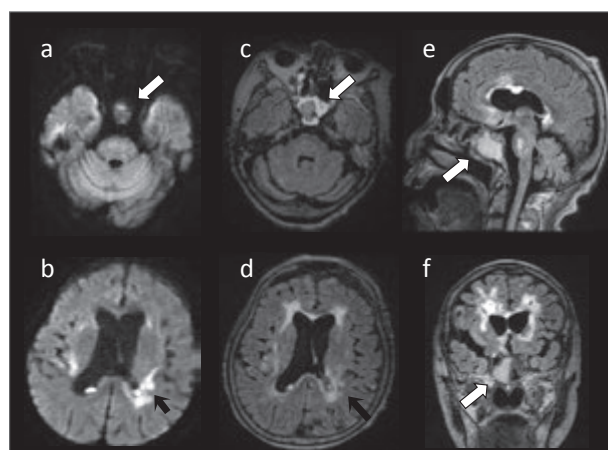


図6 頭部MRI (入院第30日目)

拡散強調画像 (a、b)、造影FLAIR画像 (c、d) : 脳室内膿瘍ほぼ消失。

拡散強調画像 (a)、造影FLAIR画像 (c、e、f) : 蝶形骨洞の信号増強 (矢印)。

拡散強調画像 (b)、造影FLAIR画像 (d) : 脳実質内への炎症波及が確認されている (矢印)。

号変化が現れなかったという結果を報告している⁵⁾。また、拡散強調画像で高信号を呈した箇所ではADC低値を示していた。さらに、拡散強調画像のほうがFLAIR画像よりも両側性の脳室内信号変化を捉える率が高いとしており、拡散強調画像がより診断に有用であると述べている⁵⁾。

拡散強調画像により脳室炎の診断、病態把握が可能になり、通常の髄膜脳炎の治療だけでなく、脳室ドレナージや神経内視鏡手術の適応、施行時期など

の迅速な判断に有用であると考えられた。

蝶形骨洞は、解剖学的に脳幹部や眼窩底部、海綿静脈洞に非常に近く隣接しており、蝶形骨洞炎から隣接組織臓器への感染へ浸潤することがある。

Oheらは、蝶形骨洞炎が原因と疑われ、肺炎球菌による髄膜炎から気脳症にいたった症例を報告している⁸⁾。この例では蝶形骨洞炎が明らかであり蝶形骨洞後方の斜台の骨破壊像が頭部CTで確認されている。

また、Kobayashiらは、蝶形骨洞炎に肺炎球菌による細菌性髄膜炎と内頸動脈の感染性動脈瘤を合併した例を報告している⁹⁾。この例においては、突然に動眼神経や外転神経麻痺が出現しており、海綿動脈洞内への炎症が原因としている。斜台や蝶形骨洞周囲の骨破壊像は頭部CT等画像上検出されていないが、蝶形骨洞炎による海綿静脈洞や髄膜への直接浸潤が原因と推測している。

本症例における細菌性脳室炎の原因として、発症時の頭部MRIでの拡散強調画像において、蝶形骨洞に一致する箇所にも信号変化が存在しており、同時に脳幹周囲にも異常を認めており、蝶形骨洞から髄腔内への直接浸潤が原因となった可能性が示唆された。一般的に蝶形骨洞炎を含む副鼻腔炎の最も多い起原菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌であり¹⁰⁾、本症例でも髄液一般細菌培養より肺炎球菌が検出されたことから、蝶形骨洞炎からの直接浸潤が原因であったと考えられた。コントロール不良の糖尿病が重症度に影響した可能性も考えられた。

その他、蝶形骨洞炎や篩骨洞炎が原因となり、球後視神経炎をきたした報告¹¹⁾、海綿静脈洞血栓をきたした報告¹²⁾、細菌性髄膜炎から緊張性気脳症をきたした報告など¹³⁾、副鼻腔炎により隣接組織臓器の障害が惹起されている報告例が散見される。髄膜脳炎や視神経障害、海綿静脈洞血栓症、硬膜下膿瘍など、蝶形骨洞その他の副鼻腔の隣接組織の障害が発見された際には、CTやMRIによる副鼻腔の画像的評価が重要であり、場合によっては耳鼻咽喉科的治療が必要となることもある⁸⁾。

本症例は、脳室炎の診断後、ABPC、CTRX、VCMの経静脈投与、デキサメタゾン経静脈投与を開始し、翌日には両側側頭葉に脳室ドレナージチューブを挿入し、ゲンタマイシン脳室内投与を開始し、脳室内膿瘍の排泄を試みた。しかし頭部CTでは脳室内膿瘍は増加をきたしていたため、神経内視鏡手術による内部観察と感染によるdebrisの洗浄吸引、

人工髄液による洗浄と補充を行った。手術直後より意識レベルの改善、けいれん発作の消失、髄液細胞数、タンパクの低下、糖の上昇、頭部CTで脳室内膿瘍の減少を認めた。その後、ゲンタマイシン脳室内投与を継続し、脳室ドレナージによる髄液排出を継続した。CT、MRIで脳室炎の増悪は認めなかったため、内科的な治療とともに神経内視鏡手術が奏功したと判断した。

脳室炎は死亡率が高く、治療抵抗性となることが多い疾患であるが^{1, 2)}、細菌性脳室炎に対する治療について確立された報告は、検索しえた範囲では認めなかった。細菌性髄膜炎ガイドラインに従い、髄液の培養結果を待たずに広域スペクトラムの抗菌薬の経静脈投与は必要であり、細菌性髄膜炎に準じてステロイド剤の経静脈投与も推奨される¹⁴⁾。また、脳外科術後の髄膜炎/脳室炎34例に対し、抗菌薬（ゲンタマイシン、バンコマイシンほか）の脳室内または腰椎穿刺後の髄腔内投与で、罹病期間の短縮、modified Rankin Scaleの改善を認めた報告があり¹⁵⁾、細菌性脳室炎に対して同様に脳室内または髄腔内抗菌薬投与は推奨されると思われる。

これまで、脳室炎に対する神経内視鏡手術による治療について、いくつかの症例報告が行われている。村上らは、神経内視鏡手術が有効であった脳室炎の2例を報告しており、そのなかで神経内視鏡による治療の意義について、①脳室内の感染によるdebrisを脳実質に炎症が波及する前に除去し抗菌薬による治療を補助する目的、②脳室内膿瘍による脳室内隔壁形成をきたしている場合、隔壁除去をすることで外ドレナージによる排出促進、髄腔内局所抗菌薬投与の効果を促進する目的があると述べている⁶⁾。本例における脳室炎、脳室内膿瘍は造影T1造影画像で造影されていないため、膿瘍自体に血管新生は生じておらず、抗菌薬の経静脈投与では十分に膿瘍内に到達していなかった可能性がある。また、脳室ドレナージの挿入、ゲンタマイシンの髄腔内投与を開始したが、膿瘍の排泄は不十分であり、膿瘍内に抗菌薬が十分に浸透していなかった可能性が考えられた。神経内視鏡手術により感染によるdebrisを可及的に除去することにより、感染物質の除去と同時に、抗菌薬の経静脈投与、髄腔内投与の効果を促進し、外ドレナージの排出促進、閉塞性水頭症の予防などにも寄与し、脳室炎の改善を促進したと考えられた。

また脳室炎に合併する水頭症に対して神経内視鏡手術が有効であった報告があり⁷⁾、そのなかで脳室炎後水頭症は膿瘍内の隔壁形成が原因となりうることが述べられている。隔壁に対しては、神経内視鏡

による穿孔が低侵襲であり、かつ直視下で確実に開窓を施行できる面から、脳室炎後の水頭症の治療では第一選択になりうると述べている。

本症例では、脳室炎自体は神経内視鏡手術により臨床症状と画像検査から改善を認めているが、意識障害が後遺症として遷延した状態であり、発症後1ヵ月の頭部MRIでも脳実質内への炎症の波及は確認されていた。脳室炎、脳室内膿瘍に対する神経内視鏡手術については、発症から早期であればあるほど有効であろうと思われるが、現在のところ生命予後、機能予後に対する治療時間枠 (therapeutic time window) については一定の見解を得ていない。神経内視鏡手術は、比較的侵襲度低く、治療抵抗性の脳室炎、脳室内膿瘍に対しては積極的に検討すべきであるが、この治療法についての ①治療時間枠 (therapeutic time window) に関する検討、②脳室炎の早期診断法や適応についての研究、③神経内視鏡手術が迅速に対応可能な体制の確立など、今後検討すべき課題も残っている。

脳室炎は、発症頻度は高くないが、発症の際には重症化し致死率も高い疾患である。そのため重症化する懸念がある場合、神経内視鏡手術による治療は早期に検討すべき治療法の一つと考えられる。

文献

- 1) 松下葉子、黒岩俊彦:脳室炎、Clinical neuroscience 30 (4): 456-457,2012.
- 2) Pezzullo JA, Tung GA, Mudigonda S, et al: Diffusion-Weighted MR Imaging of Pyogenic Ventriculitis, AJR 180:71-75,2003.
- 3) 古田夏海、古田みのり、牧岡幸樹、ほか: 診断にMRI 拡散強調画像が有用であった化膿性脳室炎の1例、Kitakanto Med J 63:249-252,2013.
- 4) Marinelli L, Trompetto C, Cocito L: Diffusion magnetic resonance imaging diagnostic relevance in pyogenic ventriculitis with an atypical presentation: a case report: BMC Res Notes 7:149,2014.
- 5) Fujikawa A, Tsuchiya K, Honya K, et al: Comparison of MRI Sequences to Detect Ventriculitis, AJR 187:1048-1053,2016.
- 6) 村上謙介、高橋昇、鈴木保宏、ほか: 神経内視鏡手術が有効であった脳室炎の2例、脳外誌12: 547-552,2003.
- 7) 中島雅央、池田尚人、鈴木泰篤、ほか: 神経内視鏡が有用であった脳室炎後水頭症の1例、脳外誌 13: 674-677,2004.
- 8) Ohe Y, Maruyama H, Deguchi I, et al: An Adult Case of Pneumocephalus and Pneumococcal Meningitis Associated with the Sphenoid Sinusitis, Intern Med 51: 1129-1131,2012.
- 9) Kobayashi Z, Itaya S, Nakamura Y, et al: Sphenoid Sinusitis Complicated by Pneumococcal Meningitis and an Infectious Aneurysm in the Intracavernous Carotid Artery, Intern Med 54: 1795-1797,2015.
- 10) 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン、2010年版.
- 11) 内藤圭介、岩英隆、秋月裕則、ほか: 視力障害をきたした副鼻腔疾患症例の検、Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20: 35-40,2015.
- 12) Komatsu H, Matsumoto F, Kasai M, et al: Cavernous sinus thrombosis caused by contralateral sphenoid sinusitis: a case report, Head & Face Medicine 9:9,2013.
- 13) 姫野隆洋、竹島慎一、久保智司、ほか: 細菌性髄膜炎の経過中に“Mount Fuji sign” 画像所見を呈した緊張性気脳症の1例、臨床神経学 53:478-481,2013.
- 14) 日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経感染症学会: 細菌性髄膜炎ガイドライン、2014.
- 15) Remeš F, Tomáš R, Jindrák V: Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. J Neurosurg 119:1596-1602,2013.

学会賞候補演題 症例報告部門
症 例 報 告

特発性CD4+リンパ球減少症と関連しメフロキンが有効で、変異型ウイルスを証明した小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の1剖検例

An autopsy case of cerebellar brainstem form of progressive multifocal leukoencephalopathy : She was associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia, effective of mefloquine, and demonstrated with JC viral genome from the brain tissue by the real time PCR

伊崎祥子¹、田中 覚¹、田島孝士¹、中道一生²、西條政幸²、
高橋健太³、長谷川秀樹³、野村恭一¹

Shoko Izaki¹, Satoru Tanaka¹, Takashi Tajima¹, Kazuo Nakamichi²,
Masayuki Saijo², Kenta Takahashi³, Hideki Hasegawa³, Kyoichi Nomura¹

埼玉医科大学総合医療センター神経内科¹
国立感染症研究所ウイルス第一部²
国立感染症研究所感染病理部³

Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University¹

Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases²

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases³

【要旨】 症例は77歳女性。進行する構音障害と小脳性運動失調のため入院。MRIで左橋と両側中小脳脚から小脳白質に鉤型に異常信号を認め、脳脊髄液JCV-DNA陽性でPMLと診断した。基礎疾患として特発性CD4+リンパ球減少症（ICL）の可能性が示唆された。メフロキン治療開始8週後には脳脊髄液JCV-DNA PCRは陰性化し、その後も維持、臨床症状も改善したが、全経過2年6ヵ月で死亡した。脳組織では広範な脱髄と異型を有する星細胞を認め、脳組織抽出核酸を用いたJCVゲノムのリアルタイムPCRは陽性、脳脊髄液JCVゲノムの調節領域に変異を認めた。PMLでメフロキン単剤が奏効した長期生存例として貴重な症例と考えた。

Key Words : 進行性多巣性白質脳症（PML）、特発性CD4+リンパ球減少症（ICL）、メフロキン、単剤奏効例

A 77-year-old woman was admitted to hospital for progressive dysarthria and cerebellar ataxia. T2-weighted MRI showed high intensity in the left upper dorsal pons and bilateral middle cerebellar peduncles. JC virus (JCV) DNA was detected in cerebrospinal fluid (CSF), we diagnosed probable PML. She was associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia (ICL) as an underlying disease. She was treated with mefloquine. 8 weeks later, JCV-DNA became negative in CSF and her clinical symptoms became better. The autopsy showed multifocal demyelinated lesion with atypical astrocytes, and JC viral genome was detected from the brain tissue by the real time PCR.

Key Words : progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), idiopathic CD4+ lymphocytopenia (ICL), good clinical course by mefloquine

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) による中枢神経感染症のひとつで、多巣性脱髄性病変を生じるまれな疾患である。今回われわれは、基礎疾患として特発性CD4+リンパ球減少症 (idiopathic CD4+ lymphocytopenia : ICL) の可能性が示唆され、メフロキン単剤により2年6ヵ月の長期生存を得た小脳・脳幹型PML剖検例を経験したので、文献的考察を含め統報として報告する¹⁾。

症例

症例：77歳 女性。

主訴：呂律が回りにくい、歩行時ふらつき。

既往歴：70歳 肝嚢胞性腺癌 左葉切除+胆嚢摘出術。追加治療なしで完治。72歳 狭心症、高血圧症、脂質異常症、甲状腺機能低下症。

家族歴：特記事項なし。出身：石川県。

内服歴：アスピリン、チクロピジン、ニフェジピン、カンデサルタン、ロスバスタチン、レボチロキシン、レバミピド。

現病歴：(夫より聴取)2017年8月呂律が回りにくく、発語時の語尾に違和感を感じるようになった。10月腕が定まらず物をうまく掴むことができなくなり、また歩行時にふらつきを自覚するようになった。12月呂律障害は増悪していたがなんとか聞き取れる程度であった。12月末にA病院神経内科を受診、脳MRIで異常信号を認め、2018年1月RPLS (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) が疑われ、降圧剤を追加された。1月上旬はふらふらしながらもなんとか自分で買い物に行くことが可能であったが、1月下旬には伝い歩きになり、2月に呂律障害が増悪し、ふらつきのため介助なしでは歩行不能となり、2月某日 (入院1病日) にB病院より紹介、同日入院した。

入院時所見：血圧143/76 mmHg、脈拍74/分・整、体温36.7℃、身長149cm、体重45kg、BMI 20。腹部に手術痕を認める以外、胸部、四肢に異常所見はなかった。神経学的所見は、意識清明、言語は断続性発語、明らかな失行・失認は認めなかった。脳神経では左外転障害、水平性眼球運動において衝動性眼球運動を認めた。運動系は明らかな四肢麻痺は認めず、協調運動では下肢優位、左優位で四肢の測定異常を呈し、体幹失調のため起立保持不能、歩行不能であった。反射系は四肢で亢進、Babinski徴候、

Chaddock徴候、snout reflex、sucking reflexは陰性であった。

検査所見：WBC 4,500/ μ l (リンパ球は21%、945/ μ l)、CD4+ 387/ mm^3 と低値)。生化学で明らかな異常はなし。甲状腺ホルモンは正常、抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体、SS-A抗体、抗ds-DNA抗体、抗Cl-IgG抗体、ANCAは陰性。CEA、CA19-9、NSEは正常、血清IgMは1,092 mg/dlと高値。入院後に追加検査した抗Hu抗体、抗Amphiphysin抗体、抗CV2抗体、抗Ma2/Ta抗体、抗Ri抗体、抗Yo抗体は陰性。HIV-1、2抗体はいずれも陰性。血清IgM高値のため骨髄生検を行ったが骨髄の異常所見やM蛋白血症を認めず、またHLA検査で有意なものはない。

脳脊髄液検査は、初圧65mmH₂O、水様透明、細胞3/ mm^3 (すべて単核球)、蛋白37mg/dl、糖56mg/dl (髄液/血糖比60%)、IgG index 0.59であった。

入院時脳MRIは、両側の中小脳脚から小脳白質にかけて鉤型に、また左橋上部背側にDWIで淡い高信号、ADC高信号、T1WI 低信号、T2WI 高信号を呈していた (図1)。これらの病巣は造影効果を認めず、またテント上に明らかな病巣を認めなかった。入院後経過：徐々に小脳症状、脳幹症状が増悪。慢性進行性に経過する小脳運動失調として、腫瘍、感染症、炎症性、脱髄性、代謝性疾患を疑い、特に傍腫瘍性小脳変性症を考え、各種検査と病歴の再聴取を行ったが異常所見は認めなかった。そこで入院時に採取した脳脊髄液を用いてJCV-DNAを標的としたリアルタイムPCR検査を行ったところ (国立感染症研究所 ウイルス第一部第三室)、29病日にJCVのT遺伝子およびVP1遺伝子を検出、27,548コピー/mlのJCV-DNAを認め、probable PMLと診断した。ご家族と当院倫理委員会の承認を得て、厚生省研究班のプロトコールに基づき、非HIV-PMLで生物学的製剤未使用例としてメフロキン単独の治療を行った (メフロキン275mgを3日間内服したあと、1週間ごとに 275 mg内服)。治療効果は8週ごとに、神経学的評価としてKarnofsky score (KS) を用い、リアルタイムPCRによる脳脊髄液中のJCV-DNAコピー数、MRI所見で評価した。治療直前は意識障害が進行し傾眠傾向、KSは20、MRI T2WIでは橋の高信号域はより顕在化した。なお、36病日に測定したCD4+リンパ球は247/ mm^3 であった。51病日よりメフロキン治療を開始、開始3日目 (54病日) から自発開眼が増え反応が改善した。8週経過した109病日にはyes/noでの意思表示が領きで可能になり、発声もみられるようになった。KSは30、脳脊髄液中

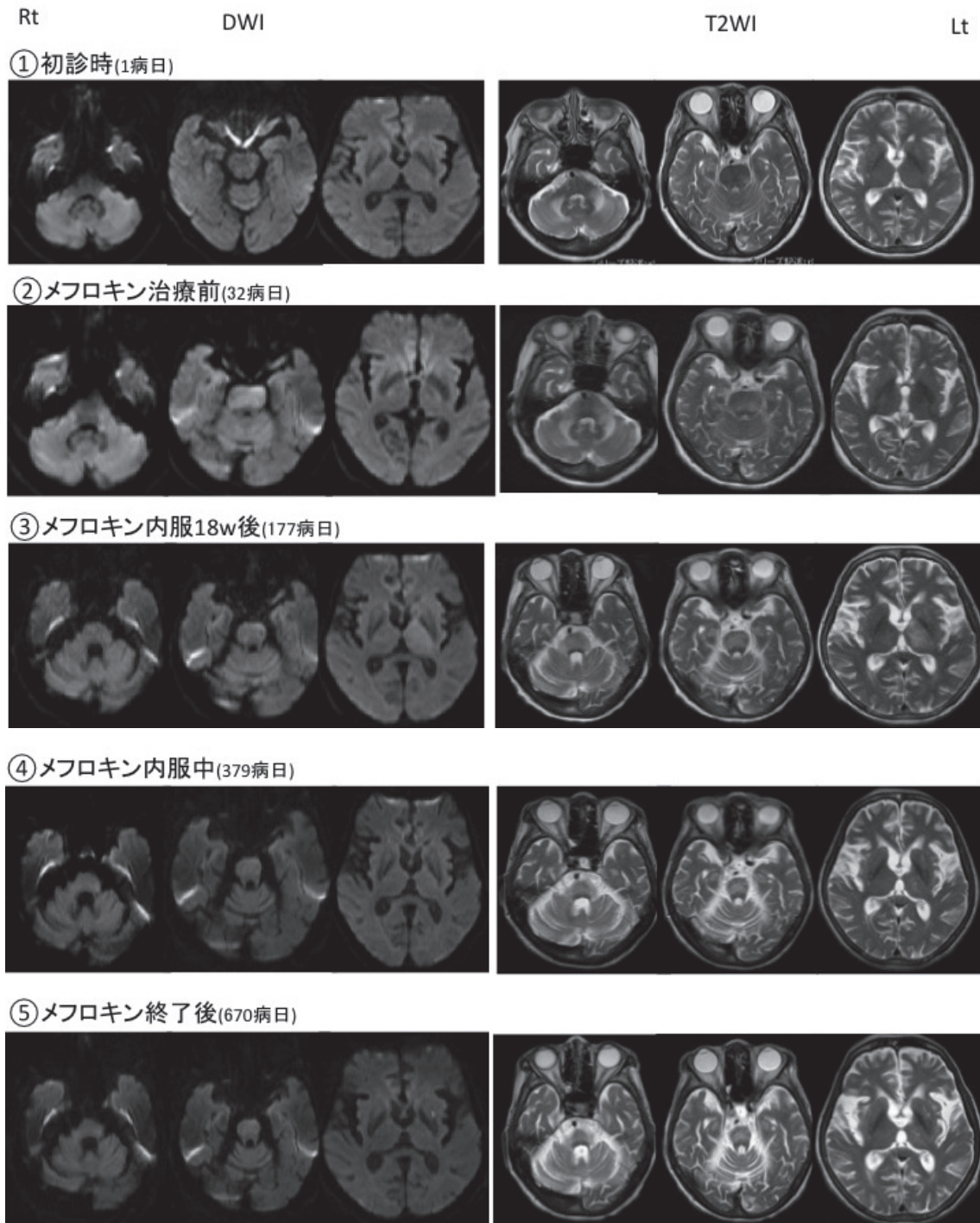
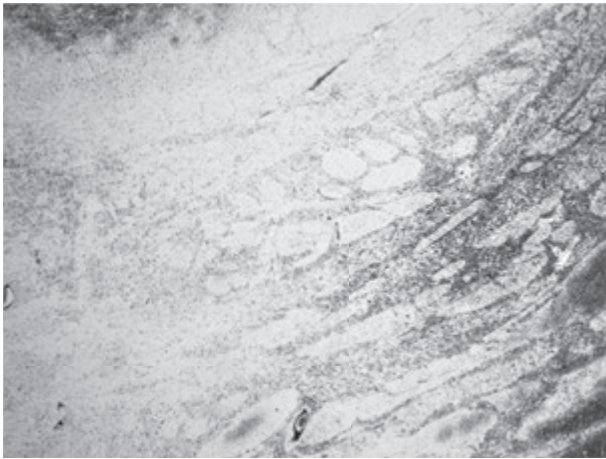
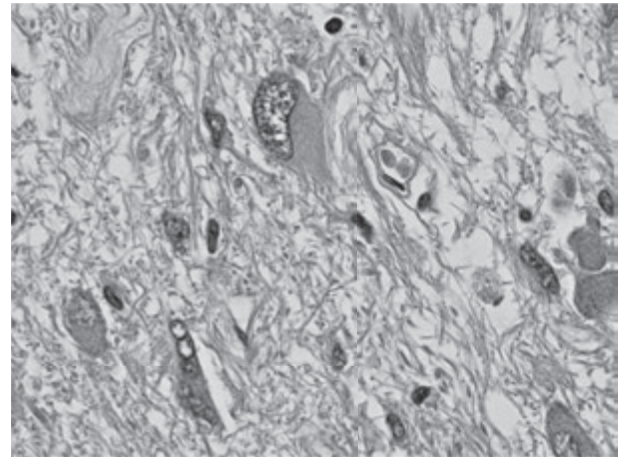


図1 頭部MRI画像 (右側 T2強調画像、左側 DWI)

- ① 初診時：DWIにて両側、特に左中小脳脚から小脳半球にかけて淡い高信号を認め、T2WIでは両側中小脳脚から小脳半球にかけて鎌状に、また左橋中部背側に高信号を認める。
- ② メフロキン治療開始前：DWIでは橋全体に淡い高信号が広がり、T2WIでは橋下部、中部にも高信号の拡大を認める (延髄にも高信号は拡大した (画像非提示))。
- ③ メフロキン開始後：中小脳脚と橋のDWI高信号は消失したが、新たに左視床に淡い高信号を認めた。同部位はT2WIでも高信号を呈した。臨床的には改善していた。
- ④ メフロキン投与中：DWIの高信号は消失、T2WIにおいて左視床の高信号は消失したが、中小脳脚、橋は萎縮を認めた。
- ⑤ メフロキン終了後：新たな病巣は認めなかったが、全体的に萎縮を認めた。



A



B

図2 脳病理画像

A.橋KB染色（ルーベ像） 広範な脱髄巣を認めた。

B.橋HE染色（強拡大） 脱髄巣では、強い異型を有し奇怪な形態を呈する星細胞を認めた。

のJCV-DNAも陰性化していたが、同日測定したCD4+リンパ球は $264/\text{mm}^3$ であった。16週経過した165病日には左上下肢はMMT2に改善し、KSは40、脳脊髄液中のJCV-DNAも陰性を維持した。メフロキンによる治療を継続し、簡単な会話が可能になり、リクライニングの車いすに乗るまで改善した。経過中、一貫してCD4+リンパ球は低値であり、本例の基礎疾患としてICLを考えた。しかし、メフロキンを開始して1年4ヵ月経過したころ、ご家族よりメフロキンの投与中止の申し出があり、メフロキン治療開始67週後、521病日に中止した。メフロキン投与中止後149日（670病日）に施行した脳脊髄液中JCV-DNAのPCR検査も陰性であった。徐々に誤嚥性肺炎を繰り返すようになり、739病日、発症から全経過2年6ヵ月で死亡した。なお、メフロキン中止後のCD4リンパ球も <300 以下を推移した。

同日、病理解剖を行った。脳は全重量1,030g、大脳白質、脳幹部、小脳など広汎に脱髄巣が多発していた（国立感染症研究所 感染病理部）。脱髄病変では多数の泡沫マクロファージの浸潤、反応性星細胞を認めた。異型が強く奇怪な形態を呈する星細胞もみられたが、典型的な好塩基性の腫大した核を有する乏突起膠細胞は目立たなかった（図2）。左橋の凍結検体から抽出した核酸を使用したリアルタイムPCRでは、凍結検体で左橋に $83.9 \text{ copy}/\text{cell}$ のJCVゲノムを認めた。T抗原、VP1、VP2/3、Agnoproteinの免疫組織化学では、検索範囲で明らかな陽性シグナルを認めなかった。脳組織の形態学的検索では、広範な脱髄と異型を有する星細胞を認めたが、腫大

した核を有する乏突起膠細胞に乏しいことからburned outしたPML病変の可能性も考えられた。その他、肝嚢胞性腺癌術後、胆嚢摘出後、非特異的慢性甲状腺炎の軽度の変化（橋本病の典型像はなかった）、非細菌性疣贅性心内膜炎、肺炎を認めた。

本例で検出されたウイルスがPML型の変異ウイルスであるか確認するため、入院時に採取した脳脊髄液中のJCVのゲノムDNAから調節領域を増幅したあと、プラスミドDNAにクローニングし、塩基配列を解析した。（国立感染症研究所 ウイルス第一部第三室）。その結果、健常人に持続感染しているアーキタイプ（原型）JCVの調節領域の塩基配列と比較して、1～93番目と181～267番目の配列は保持されていたが、両者の中間に存在する配列が欠失し、欠失部位に181～263番目、42～93番目、183～198番目、50～91番目の配列が重複して挿入されていたことから、変異型ウイルスであったことが確認された（図3）。本例においては、30クロンの調節領域を対象としたシーケンス解析が行われたが、おのおのクロンは同一の塩基配列を有した。

考察

本例は、慢性進行性に経過する構音障害と小脳性運動失調を呈し、脳脊髄液JCV-DNA PCR陽性のためprobable PMLと診断し、メフロキン単剤の治療を行った。病理解剖による検索において、脳組織の形態学的評価を行い、組織抽出核酸からのPCRでJCV-DNA陽性であったことを併せ、definite PML

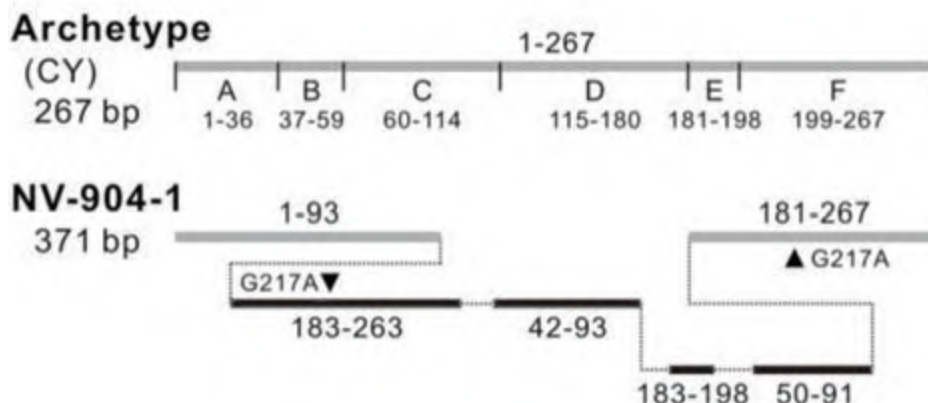


図3 JCVゲノムDNA（調節領域）の変異解析

上段がアーキタイプJCV（CY株）、下段が本例から検出されたJCVの調節領域の塩基配列を示す。灰色の線はアーキタイプと比較して同一の配列、黒色の線は重複していた配列を示す。灰色もしくは黒色の線の上下の数字はアーキタイプのJCウイルスゲノムの塩基番号を示す。本例においてクローニングされたJCVの調節領域は1～93番目と181～267番目の配列は残っていたが、この二つの配列の間が欠失によって抜け落ち、欠失した部分に181～263番目、42～93番目、183～198番目、50～91番目の配列が挿入されていた。

の診断にいたった1例である。

本例の臨床的特徴として(1)非HIVかつ免疫抑制剤の未使用例であり、基礎疾患としてICLを考えた点、(2)メフロキン単剤奏効例があげられる。

ICLは、米国疾病予防管理センターによって、①CD4+細胞が $300/\text{mm}^3$ 以下、あるいは全Tリンパ球中CD4+細胞数が20%未満（6週間以上の間隔で行われた2回以上の検査において）、②HIV陽性者ではない、③免疫抑制療法の既往がないと定義される。本例のCD4+リンパ球は入院時は $387/\text{mm}^3$ であったが、36病日は $247/\text{mm}^3$ 、109病日 $264/\text{mm}^3$ 、292病日 $169/\text{mm}^3$ 、521病日 $128/\text{mm}^3$ 、670病日 $282/\text{mm}^3$ であり、非HIVかつ免疫抑制療法の既往がないためICLと診断した。ICLの病因は不明であるが、HIV感染と同様に日和見感染症が問題であり、クリプトコッカスが最も頻度が高く、なかにはJCVも含まれる。過去にICLに合併したPMLの報告は、文献として確認できたもので本例を含めて20例認められた²⁻⁶⁾（表1）。このうちメフロキン単剤で治療を行ったものは本例を含めて2例であったが、単剤で治療効果を確認できたのは本例のみであった。

PML診療ガイドライン2013において、非HIVで非モノクローナル抗体関連PMLの治療として、原因薬剤の中止のほか、シタラビン、メフロキンの投与は考慮してもよいとされる。またナタリズマブ関連PMLの場合は、ミルタザピンも考慮してもよいとされる。最近では、非HIV PMLにおいてミルタザ

ピンとメフロキンの併用療法を行い髄液JCVが陰性化した例も報告される⁷⁾。

PMLのメフロキン治療については、HIV/非HIV、有効/無効を問わず報告は多い。メフロキン単剤の使用例についての報告も散見されるが^{3,8)}、効果については一定の見解がなく、またresponder / non responderの相違についてはまだ明確になっていない⁹⁾。本例は、治療開始8週後に脳脊髄液中JCV-DNAの陰性化を認めてから最期まで陰性を維持し、神経学的にはKS20が40まで改善した。画像的には一時的なT2WI高信号の拡大はあり、最終的に萎縮の進行は認めたものの大きな増悪なく経過した。これらの評価項目の改善から臨床的にメフロキンが有効であったと考えた。さらに、一般的に脳脊髄液中のJCVゲノムの調節領域には多数の変異配列が検出されるが、本例では多数のクローンにおいて同一の変異パターンが認められたことから、ウイルス学的にも治療により病態が抑えられた可能性も示唆された¹⁰⁾。

メフロキン治療が有効なPMLの病理学的特徴として、制御された炎症反応を伴うPMLでCD4陽性細胞の浸潤と関連がある報告がある¹¹⁾。本例はメフロキンが奏効したケースであったが、病理像はすでにburned outした状態の可能性が考えられた。本例の脳病変に浸潤していたリンパ球の詳細については免疫組織化学等による検索が行われていないため明らかでないが、classical PMLの終末像と考えられ

表 1 ICLに合併したPMLの報告

症例	年齢/性	病巣	CD4+ (/mm)	治療/経過
1.Y Aotsuka et al.	66/男性	左小脳半球、中小脳脚、脳幹	84	3日間のステロイドパルス療法、経口 mefloquine/3週間後、発症3ヵ月後に死亡
2.D.Miskin et al.	66/男性	左頭頂側頭部、皮質に造影効果	87 (CD8 7)	IL-7組み換え製剤筋注/週 /治療開始7ヵ月後から軽度改善
3.K.Alstadhaug et al.	61/男性	左頭頂葉	110	mirtazapine無効、rhIL-7/治療開始4週間目から改善CD4増加。13ヵ月間大きな変化はなし
4.K.Johansen et al.	72/女性	左前頭、頭頂、後頭葉、右頭頂葉	記載なし	なし/発症5ヵ月後死亡
5.Z Kobayashi et al.	47/男性	右頭頂葉、被殻、視床	219	Mefloquine、risperidone、mirtazapine/治療開始4ヵ月後、発症9ヵ月後に死亡
6.Z Kobayashi et al.	81/男性	左前頭、頭頂、右頭頂葉	294	Mefloquine/増悪、治療開始19日後、発症4ヵ月後に死亡
7.D Alvarado et al.	74/男性	右前頭、頭頂葉、両側小脳半球	242	Mirtazapine/改善、発症34ヵ月 生存
8.F Moloney et al.	55/男性	記載なし	39	記載なし
9.A Patel et al.	記載なし	記載なし	87	Cidofovir、riperidone、mefloquine、CMX001、CYT107/改善
10.S Gheuens et al.	61/男性	左前頭頭頂葉、左脳幹	294	IFN α /発症から5年 改善
11.S Gheuens et al.	49/男性	両側前頭葉	80	Mirtazapine/発症から20ヵ月 増悪
12.V Puri et al.	30/男性	左前頭、頭頂、側頭葉	81	なし/発症から3ヵ月後に死亡
13.S Melzi et al.	70/男性	左脳梁、左頭頂葉	114	Cidofovir/増悪
14.O Inhoff et al.	82/男性	左前頭葉、後頭葉	201	なし/3ヵ月後死亡
15.MA Rueger et al.	39/男性	中小脳脚、小脳半球	80	なし/発症20ヵ月後 改善
16.N Kokubun et al.	61/男性	右前頭葉	記載なし	なし/2ヵ月で急激に悪化
17.S Haider et al.	49/男性	左視床、小脳半球	202	Cidofovir/発症4ヵ月後に死亡
18.T Iwase et al.	57/男性	脳幹、小脳半球	139	メチルプレドニゾロン/無動無言、3年以上生存
19.PU Chikezie et al.	47/男性	左前頭頭頂葉	<100	なし/記載なし
20.S Izaki et al. (present case)	77/女性	左橋、両側中小脳脚	247	Mefloquine/髄液JCV DNA 陰転化、改善。発症から2年半後に死亡

る結果であり、組織学的検索を行う時期や免疫組織化学も含めて、メフロキンが有効であるPMLの病理像については今後も検討が必要と考える。また、メフロキンの治療効果に関与する因子として、CD4陽性細胞数、脳脊髄液中のDNAコピー数、治療開始までの期間、MDR1遺伝子多形性が報告されている¹⁰⁾が、本例はCD4陽性細胞数は<300を推移、治療開始までの期間は症状が出現してから8ヵ月経過していたにもかかわらず有効であった貴重な例であった。なお、本例の組織検索においてはウイルスタ

ンパク質に対する免疫組織化学で明らかな陽性像は認めなかったが、形態学的評価と組織抽出核酸を用いたJCVゲノムPCRによりPMLの確定診断が可能であった。本症例のように免疫組織化学は病変の状態や標本の固定状態等による抗原性低下などの影響を受けやすく、結果の解釈には十分な配慮が必要であると考えられた。

近年、モノクローナル抗体療法によりPMLの臨床像も多様化してきている。臨床的にPMLを疑う例であっても、繰り返し検査を行わないと診断にい

たらない例¹²⁾ や、制御された炎症反応を伴い、治療を選択して予後良好な結果を得た症例¹¹⁾ など、患者の背景や病態によって選択した治療が求められるようになってきた。最近では欧州でIL-7治療によって治療効果を得たICL合併PMLの報告例もある^{4, 5)}。PMLを疑う症例においては積極的に診断、治療を行うことが重要である。

文献

- 1) 伊崎祥子、田中覚、野村恭一、ほか：特発性CD4+リンパ球減少症の関連が示唆された小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の1例、臨床神経学55:345-348,2015.
- 2) Kobayashi Z, Akaza M, Mizusawa H, et al: Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy : Report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection, J Neurol Sci 324:190-194,2013.
- 3) Alvarado M, Sedano M, Quintanilla V, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4 lymphocytopenia. J Neurol Sci 327:75-79,2013.
- 4) Alstadhaug KB, Croughs T, Rinaldo CH, et al: Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. JAMA Neurology 71:1030-1035,2014.
- 5) Miskin DP, Chalkias SG, Korolnik IJ, et al: Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 3:2016.
- 6) Aotsuka Y, Uzawa A, Kuwabara S, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy localized in the cerebellum and brainstem associated with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Intern Med 55:1645-1647,2016.
- 7) 大貫英一、朝山真哉、小坂理、ほか：慢性腎不全を基礎に進行性多巣性白質脳症を発症しメフロキン、ミルタザピン併用療法を行い髄液JCウイルス陰性化を認めた1例、臨床神経学 56:705-708, 2016.
- 8) 十河正弥、川本未知、幸原伸夫、ほか：メフロキンが奏効したnon HIV-PMLの2症例、神経内科 82:228-231,2015.
- 9) Sano Y, Nakano Y, Kanda T, et al : Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy derived from Non-Hodgkin lymphoma : Neuropathological findings and results of mefloquine treatment, Inter Med 54:965-970,2015.
- 10) Nakamichi K, Kishida S, Saijo M, et al: Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Virol 158:639-650,2013.
- 11) Sanjo N, Kina S, Mizusawa H, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-cell infiltration and good response to mefloquine treatment, Intern Med 55:1631-1635,2016.
- 12) 伊藤大輔、安井敬三、高橋昭、ほか：両側中小脳脚に主病変をもち、JC virus granule cell neuropathyの合併が示唆された進行性多巣性白質脳症の1例、診断確定上再三の髄液検査の重要性、臨床神経学 56:481-485,2016.

会長賞候補演題 学生・初期研修医部門
症例報告

低体温療法およびICPモニタリングを行い救命し得た HHV-7脳炎の30歳代女性例

A case of 30's female with HHV-7 encephalitis treated with
hypothermia and ICP monitoring

亀田 柚妃花¹、門前 達哉¹、矢尾 板裕之²、奈良 岳志³、白吉 孝匡¹、
蛭谷 征弘¹、鹿見 島海衛²、長野 拓郎²、齋藤 太²

Yuika Kameda¹, Tatsuya Monzen¹, Yusuke Yaoita², Takeshi Nara³,
Takamasa Shirayoshi¹, Masahiro Ebitani¹, Kaiei Kagoshima²,
Takuro Nagano², Futoshi Saito²

SUBARU健康保険組合太田記念病院神経内科¹, 同 脳外科², 同 麻酔科³

Department of Neurology, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital¹,

Department of Neurosurgery, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital²,

Department of Anesthesiology, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital³

【要旨】びまん性脳浮腫を伴うHHV-7脳症に対し、低体温療法およびICPモニタリングを行い救命し得た症例を経験したので報告する。症例は30歳代、女性。発熱、全身痛を主訴に近医を受診し、抗生剤と解熱剤で経過観察となったが、症状が増悪したため翌日に入院した。第3病日に意識障害が悪化し、頭部CTでびまん性脳浮腫を認めた。嚴重な脳圧管理が必要と判断し、低体温療法およびICPモニタリングを行った。入院時の髄液からHHV-7のDNAが検出されたため、HHV-7脳炎と診断した。HHV-7は免疫不全状態で再活性化して成人で急性脳炎をきたすことがあるが、健常成人での発症報告はきわめてまれである。

Key Words : 急性脳炎、HHV-7、低体温療法、ICPモニタリング、脳室ドレナージ術

We report a case of human herpesvirus 7 (HHV-7) encephalopathy with diffuse cerebral edema that could be saved by hypothermia and ICP (intracranial pressure) monitoring. The patient was a 30's female and presented to a local physician with fever and generalized pain. She was prescribed antibiotics and antipyretic and taken a wait-and-see approach, but was admitted to hospital the next day with worsening symptom. On day 3, her level of consciousness was decreased and diffuse cerebral edema was confirmed with CT. We judged that strict management of ICP in addition to medication was necessary. Therefore, ventricular drainage was performed, and hypothermia and ICP monitoring were introduced. The postoperative course was uneventful and diffuse cerebral edema was improved. Since HHV-7 DNA was detected from the cerebrospinal fluid on admission, it was diagnosed as HHV-7 encephalitis.

HHV-7 is known as a causative virus of idiopathic rash. Although HHV-7 reactivates in an immunosuppressed state such as bone marrow transplantation and may result in acute encephalitis in adults, the case of healthy adults is extremely rare.

Key Words : acute encephalitis, HHV-7, hypothermia, ICP monitoring, ventricular drainage

筆頭著者：亀田 柚妃花 SUBARU健康保険組合太田記念病院神経内科
(〒373-8585 群馬県太田市大島町455-1)

Corresponding author : Yuika Kameda

Department of Neurology, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital
(455-1 Oshimacho, Ota, Gunma 373-8585, Japan)

はじめに

重篤な脳浮腫を伴う急性脳症に対する治療としては脳浮腫改善薬およびステロイドの投与が一般的である。近年ICP（頭蓋内圧 intracranial pressure）による脳圧管理や低体温療法が注目されてきており、小児急性脳症や重症頭部外傷、心停止後症候群に対する有用性も報告されている¹⁾。今回われわれは、Human herpesvirus 7 (HHV-7) が原因の急性脳炎・脳症に対し、脳浮腫改善薬およびステロイドの投与に加え、低体温療法、脳室ドレナージおよびICPモニタリングを行い救命し得た症例を経験した。特にHHV-7に起因する成人脳炎・脳症の報告はきわめて少なく²⁻⁴⁾、大変貴重な症例と考えられたのでここに報告する。

症例

患者：30歳代、女性。

主訴：意識障害。

既往歴：20歳代で腎盂腎炎、椎間板ヘルニア、帝王切開（29歳、31歳）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：20XX年3月30日に38.5℃の発熱および全身の筋・関節痛が出現しA診療所を受診した。抗生剤と解熱剤を処方され解熱したが、全身の筋・関節痛の増悪、食思不振、嘔気が出現したため3月31日にB病院を受診した。食事摂取が困難であったことから入院となった。4月2日、40℃台の発熱および意識障害が出現したため当院へ転院搬送となった。

入院時現症：体温 36.6℃、血圧 99/56 mmHg、脈拍 71回/分・整、呼吸回数 21回/分、頭頸部にリンパ節の腫脹なし、眼球結膜黄染なし、心音整・雑音聴取せず、呼吸音清・左右差なし、ラ音聴取せず、体幹や四肢に皮疹や虫刺痕認めなかった。

神経学的所見：JCS III-100-R、瞳孔 3.5mm/3.5mm、対光反射迅速、四肢腱反射亢進、項部硬直陽性、Kernig徴候陽性。

血液検査所見：WBC 5590/ μ l（好中球77%）、CRP 2.41mg/dlと炎症反応の軽度上昇を認めた。CPK 1010U/lと高値を示した。その他、電解質や腎機能、肝機能に異常は認めなかった（表1）。

髄液検査所見：髄液無色透明、初圧 360mmH₂O、細胞数174/mm³（単核球85%）、蛋白 62mg/dl、糖 67mg/dl（血糖 137mg/dl）。細菌および結核の培養検査は陰性だった。入院時の髄液検体からヒトヘル

表1 入院時の血液検査所見

炎症反応の軽度上昇を認めた。CPK 1010U/lと高値を示したが、電解質や腎機能、肝機能に異常は認めなかった。

髄液一般検査		生化学	
初圧	360mmH ₂ O	BUN	12.5mg/dl
細胞数	174/mm ³	Cre	0.67mg/dl
TP	62mg/dl	T-Bil	0.49mg/dl
Glu	67mg/dl	AST	32U/l
		ALT	17U/l
血算		LDH	255U/L
WBC	5590/ μ l	Lac	3.5mmol/l
Hb	11.4g/dl	CPK	1010U/l
Ht	34.1%	Na	126mEq/l
Plt	15.7×10 ⁴ / μ l	K	3.2mEq/l
		Cl	99mEq/l
血液凝固能		NH ₃	31 μ g/dl
PT活性	89.8%	CRP	2.4mg/dl
APTT	31.4sec	HbA1c	5.9%
Dダイマー	3.7 μ g/dl		

ペスウイルス7型 (HHV-7) のDNAが検出された（表2）。

画像所見：頭部CTでは頭蓋内に占拠性病変や出血は認めなかった。頭部MRIでは、脳実質内には信号変化はみられなかったが、FLAIRで脳溝に線状高信号を認めた（図1）。

入院後経過：入院時の髄液検査で初圧の上昇と単核球優位の細胞数増多を認め、アシクロビル10mg/kg（体重50.8kg）を1日3回投与した。また入院時より不穏を伴っていたことから鎮静下で管理した。第2病日に施行した頭部MRI検査ではFLAIRで脳溝内に線状高信号域を認めた。第3病日に鎮静を中断し意識レベルを評価したところ、除皮質硬直位がみられた。頭部CTでは脳全体の浮腫が増悪しており、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg/day）およびグリセロール製剤（グリセオール[®] 200mlを1日4回）の投与を開始した。薬物療法に加え、より厳重な脳圧管理が必要と考え、脳室ドレナージ術を行いICPモニタリングを開始した。脳圧はICP 10mmHg以下を目標に管理した。また、低体温療法と人工呼吸器管理によるPaCO₂の管理も併用して行った。

表2 各種検査結果

入院時の血液および髄液から、ウイルス抗体や自己免疫抗体、腫瘍、結核等を調べた。髄液より、HHV-7 DNAが検出された。

細菌		ウイルス(血中)	
髄液細菌培養	陰性	EBV-IgM	<10.0
		EBV-IgG	80
結核		麻疹-IgG	60.9
ADA	5.3 U/L	風疹-IgG	44.4
T-SPOT	陰性	CMV-IgG	<2.0
抗酸菌培養	陰性	Mumps-IgG	4.3
結核菌PCR	陰性	インフルエンザA	陰性
		インフルエンザB	陰性
自己抗体		ウイルス(髄液中)	
IgG	972 mg/dl	HSV-DNA	陰性
抗Tg抗体	<10	VZV-DNA	陰性
抗TPO抗体	<10	HHV7-DNA	陽性

第4病日にICP 22mmHgと高値を示したためグリセロール製剤（グリセオール[®]）200mlの追加投与を行ったところ、ICPはすみやかに低下した。第6病日に再度意識レベルを評価したところJCS1桁まで改善していたため、人工呼吸器から離脱することができた。その後も順調に改善し第24病日に退院、3ヵ月後に仕事に復帰した（図2）。

入院後の頭部CTの推移を図3に示す。意識状態が悪化した第3病日の頭部CTでは脳浮腫の著明な増悪を認めたが、脳室ドレナージ後の第10病日のCTでは脳浮腫の改善がみられた。

急性脳症の原因検索として、入院時の血液および髄液のウイルス抗体や自己免疫抗体、腫瘍、結核等を調べたが（表2）、院内で可能な検査からは脳炎の原因になるような結果を得ることができなかった。そのため、感染症法に基づき5類感染症の原因不明の脳炎・脳症として保健所に届けた。血液および髄液検体を群馬県衛生環境研究所で検査したところ、髄液中よりHHV-7のDNAが検出されたことから、本症例をHHV-7脳炎・脳症と診断した。

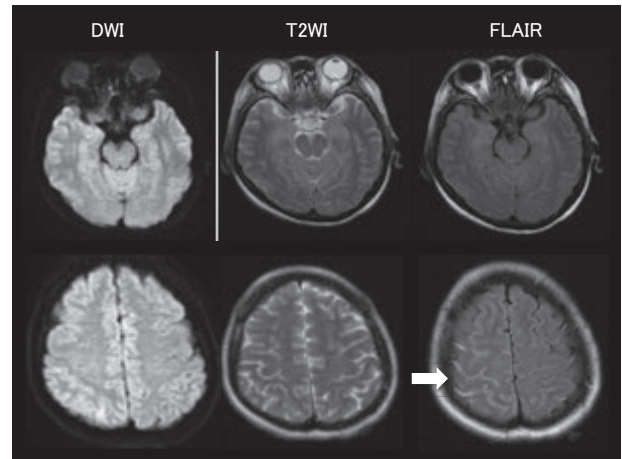


図1 頭部MRI（入院時）

上段が中脳レベル、下段が脳溝レベルの水平断。FLAIRにて、脳溝に線状高信号を認める（矢印）。

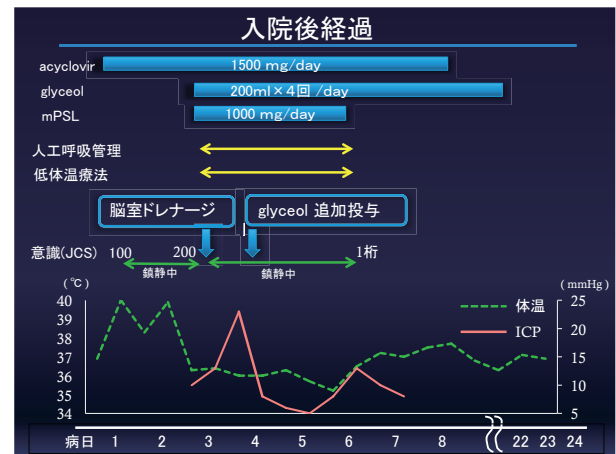


図2 入院後経過

重症脳症が疑われた第3病日に脳室ドレナージ術を行い、ICPモニタリングを開始した。ICP 22mmHgと高値を示した際にグリセオール製剤200mlを追加投与したところ、すみやかにICPは低下した。その後の経過も良好で、第24病日に退院した。

考察

ヒトヘルペスウイルス7型は、6型とともに突発性発疹の原因ウイルスとして知られている。幼少期に突発性発疹に罹患したあと、CD4陽性T細胞に潜伏感染し骨髄移植などの免疫抑制状態で再活性化による脳炎をきたすことがあるとされている⁵⁾が、成人での急性脳炎・脳症の発症報告はきわめてまれである。本症例では、退院後に判明した急性期の髄液からHHV-7のDNAが検出されたことから、HHV-7の再活性化が急性脳炎の発症に寄与したと考えられた。免疫不全をきたすような基礎疾患がなかったこ

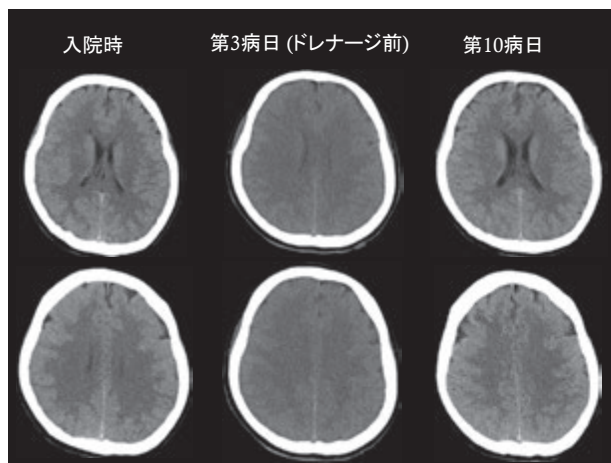


図3 頭部CTの推移

上段脳室レベル、下段が脳溝レベルの水平断。第3病日のCTで脳浮腫の著明な増悪を認めため、脳室ドレナージ術を施行した。第10病日のCTでは脳浮腫は改善した。

とから、健常人においてもHHV-7が急性脳炎をきたす可能性があることが示唆された。

また、脳室ドレナージ術の際に大脳の一部を摘出し病理診断をしたところ、血管拡張を伴った大脳灰白質の所見であり、好中球の浸潤や異型細胞の増殖は認めなかった(図4)。中枢神経系ではウイルス感染を契機としてさまざまな病態が生じる。ウイルスが脳実質内に侵入・増殖することで組織学的に炎症像が認められるウイルス性脳炎と、明らかな組織学的炎症像を欠き全身の反応の一部として脳実質で非特異的な浮腫像を呈するウイルス性脳症に大別される⁶⁾。後者ではサイトカインによる過剰免疫応答と、血管傷害が病態の背景に存在すると考えられている。本症例の病理所見では高度の脳浮腫を認めるものの脳実質内への炎症細胞浸潤を欠いていたことから、ウイルス性脳症をきたしていたと推定した。

今回われわれが経験した症例およびこれまでの症例報告²⁻⁴⁾も含め、HHV-7による脳症の特徴として、以下の点が示唆された。

- ・皮疹やリンパ節腫脹などの身体所見に乏しい
- ・インフルエンザの症状に類似した高熱、筋・関節痛を伴う
- ・頭部CTでびまん性脳浮腫を伴う重症脳症をきたしうる
- ・脳実質内に炎症細胞の浸潤を認めない

また、多くの医療機関では自施設内でHHV-7の迅速検査を行うことは困難であり、入院中にHHV-7の診断にいたる症例はきわめてまれであると予測できる。そのため、これまで原因不明とされてきた脳炎・脳症のなかにHHV-7が原因の症例が一定数存在す

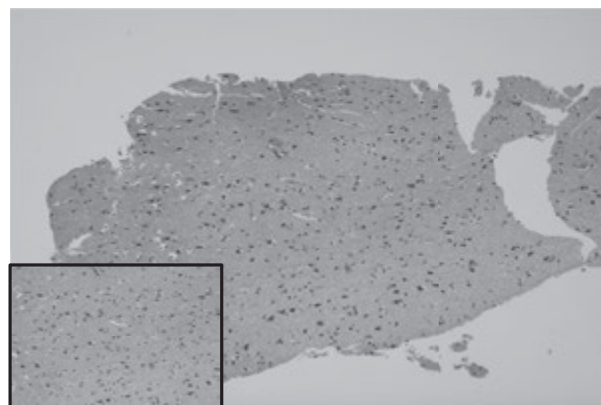


図4 大脳の病理

血管拡張を伴う大脳灰白質の所見。好中球の浸潤や異型細胞の増殖は認めない。

る可能性が示唆された。

本症例では意識状態が悪化した第3病日の頭部CTでびまん性脳浮腫を認め、重症脳症をきたしていた。重症脳炎・脳症に対する治療戦略として、ステロイド、浸透圧利尿剤、低体温療法、人工呼吸器下でのPaCO₂の管理、脳室ドレナージ術、ICPモニタリング等があげられる。以下に低体温療法とICPモニタリングの概要を示す。

1. 低体温療法

体外冷却装置を用いて行う方法と血管内に冷却した輸液を投与する方法の2種類があるが、当院では前者で行っている。一般には、32~36℃で体温管理を行い、1℃の体温低下で5~8%の脳代謝を抑制できるとされている⁷⁾。低体温療法の効果としては、脳神経細胞死の進行抑制、ICP亢進や脳浮腫の抑制、痙攣発作の予防等があげられる。低体温療法は、小児の急性脳症や重症頭部外傷、心肺停止後症候群において有用性が報告されているが、本症例のように成人の重症脳症に対して使用し救命し得た報告は少ないため、今後慎重に適応を判断する必要があると考える。

2. ICPモニタリング

頭蓋内圧の正常値は10mmHg ~ 15mmHgとされており、ICP >20mmHgが5分以上持続した状態をICP亢進と定義している。またわが国の頭部外傷ガイドラインでは治療開始域値を15 ~ 25mmHgと定めている。本症例ではICPを持続的にモニターしたことで、ICPが著明に高値を示した際にグリセロール製剤を使用し、迅速に対応することができた。また人工呼吸器下でPaCO₂を過換気傾向に管理

(PaCO₂: 25~35mmHg) したこともICP低下に寄与したと考えられる。ICPモニターで頭蓋内圧を可視化することで治療の効果判定にも繋がり、大変有用な手段だったと考える。

健常成人におけるHHV-7脳炎・脳症の症例は大変少なく²⁻⁴⁾、特徴的な臨床像に欠けることも含めて診断が困難であることが現状である。しかし、HHV-7に対してはガンシクロビルなどの抗ウイルス薬による治療が可能であり、実際にHHV-7脳炎・脳症にガンシクロビルを投与しすみやかに軽快した症例も報告されている。HHV-7診断の普及と今後の症例の蓄積が待たれる。

結語

HHV-7急性脳炎による意識障害に対し、ステロイド投与、脳室ドレナージ、低体温療法、ICPモニタリングを併用し救命し得た症例を経験した。びまん性脳浮腫を伴う重症脳症では、薬物療法に加えより高度な脳圧管理が重要と考えられた。また、成人の原因不明の脳炎・脳症ではHHV-7の可能性を考慮し鑑別を進めていく必要性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第21回神経感染症学会(2016年10月21～22日金沢)で発表した。

文献

- 1) 河島尚志: インフルエンザ脳症を含む急性脳症における治療戦略, *Neuroinfection* 21:54-58, 2016.
- 2) Ward KN, Kalima P, MacLeod KM, et al: Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis. *Journal of Medical Virology* 67:538-541, 2002.
- 3) Ginanneschi F, Donati D, Moschetti D, et al: Encephaloradiculomyelitis associated to HHV-7 and CMV co-infection in immunocompetent host. *Clin Neurol Neurosurg* 109:272-276, 2006.
- 4) 三浦富之、大久保卓哉、一条真彦、ほか: 健常成人に発症したヒトヘルペスウイルス7神経根脊髄炎の1例(会), *Neuroinfection* 17:192, 2012.
- 5) 山田雅夫: ヘルペスウイルスの病態と自然史、臨床とウイルス 43:5002, 2015.
- 6) 高橋健太、鈴木忠樹、中島典子、ほか: 脳炎・脳症の病理, *Neuroinfection* 19:32-39, 2014.
- 7) Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al: Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 373:2403-2412, 2015.

会長賞候補演題 学生・初期研修医部門
症 例 報 告

舌咽・迷走神経麻痺を呈し髄膜炎症状を認めなかった 水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎の一例

A case of meningitis with glossopharyngeal and vagus nerve paralysis
due to varicella zoster virus reactivation
without meningeal symptoms

大野あゆみ¹、石川晴美^{2,5}、櫛田 幸³、上浦大輝⁴、
友松裕貴⁴、関根大喜⁴、横田優樹⁴、見附和鷹^{2,5}、
二宮智子⁵、津田浩昌⁵、塩田宏嗣⁵、亀井 聡⁵

Ayumi Ono¹, Harumi Ishikawa^{2,5}, Miyuki Kushida³, Daiki Kamiura⁴,
Yuki Tomomatsu⁴, Daiki Sekine⁴, Yuki Yokota⁴, Kazutaka Mitsuke^{2,5},
Tomoko Ninomiya⁵, Hiromasa Tsuda⁵, Hiroshi Siota⁵, Satoshi Kamei⁵

独立行政法人国立病院機構埼玉病院研修医¹、同 神経内科²、同 リハビリテーション科³、
同 耳鼻咽喉科⁴、日本大学医学部内科学系神経内科分野⁵

Resident, National Hospital Organization Saitama National Hospital¹

Division of Neurology, National Hospital Organization Saitama National Hospital²

Division of Rehabilitation, National Hospital Organization Saitama National Hospital³

Division of Otolaryngology, National Hospital Organization Saitama National Hospital⁴

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine⁵

【要旨】 髄膜炎症状を認めず、第Ⅸ・Ⅹ脳神経麻痺のみを呈した水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎の一例を経験した。症例は基礎疾患のない36歳男性。鼻声、嚥下障害を主訴に受診。両側第Ⅸ・Ⅹ脳神経障害と髄液細胞数・蛋白の増多を認めた。髄液VZV DNA real-time PCRが陽性であり、VZV再活性化による多発脳神経障害および髄膜炎と診断。Acyclovirとステロイド薬併用療法により症状は改善。急性下位脳神経障害では、皮疹・粘膜疹が存在しなくても VZV 感染症を考慮する必要がある。VZV 再活性化では無症候性髄膜炎を併発していることがあり、無疱疹性の多発脳神経障害のみであっても髄膜炎を積極的に疑うことが重要である。

Key Words : 水痘・帯状疱疹ウイルス、再活性化、舌咽・迷走神経麻痺、髄膜炎

Aseptic meningitis often has a similar presentation to that of bacterial meningitis (ie, fever, headache, stiff neck) . A 36-year-old man developed acute paralysis of glossopharyngeal and vagus nerves on the both side without cutaneous or mucosal rash and pain in the throat. Cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed lymphocytic pleocytosis and elevated protein concentration. Varicella-zoster virus (VZV) -DNA was detected by PCR from cerebrospinal fluid. The diagnosis of lower cranial polyneuropathy and meningitis due to VZV reactivation were made. Notably, there was no evidence of fever, headache or meningeal irritation signs during the whole course of the disease.

After starting intravenous acyclovir and methylprednisolone, his glossopharyngeal and vagus nerves palsy

筆頭著者：大野あゆみ 独立行政法人国立病院機構埼玉病院（〒351-0102 埼玉県和光市諏訪2-1）

Corresponding author : Ayumi Ono

National Hospital Organization Saitama National Hospital

(2-1, Suwa Wako-city, Saitama, 351-0102 Japan)

improved. VZV reactivation should be included in the differential diagnosis of acute lower cranial polyneuropathy, even without cutaneous or mucosal rash. And subclinical meningeal irritation, evidenced by a reactive cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis, can occur in meningitis due to VZV reactivation.

Key Words : varicella-zoster virus, reactivation, glossopharyngeal and vagus nerve paralysis, meningitis

はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) 再活性化による脳神経麻痺は、第Ⅶ・Ⅷ脳神経障害と耳介の帯状疱疹を三徴とする Ramsay Hunt症候群が最も多く、下位脳神経障害はRamsay Hunt症候群に合併することが多いとされている¹⁾。また、VZV再活性化では無症候性に細胞数が増加する髄膜刺激は40～50%にみられるとされている²⁾。

咽頭痛や粘膜疹を伴わず、両側第Ⅸ・Ⅹ脳神経障害のみで発症し、頭痛・発熱・嘔吐などの髄膜炎症状と髄膜刺激徴候を呈さなかったVZV髄膜炎の一例を経験したので報告する。

症例

患者：36歳、男性。

主訴：鼻声・嗄声、嚥下障害。

現病歴：X-1年12月中旬ごろ、肺炎に罹患。X年1月中旬ごろに鼻声、発病2日目に嚥下障害が出現したため発病3日目に当院耳鼻科受診。両側軟口蓋挙上不良、上咽頭の閉鎖不良、左声帯運動の軽度障害を認めしたが、咽・喉頭粘膜疹や咽頭痛の出現はなかった。発病5日目に耳鼻科受診時、軟口蓋挙上、反回神経麻痺、左鼻咽腔の閉鎖不良、梨状窩残留の増悪を認め、当科に入院した。頭痛、嘔気は認めなかった。入院時身体所見：身長172.8cm、体重55.9kg。

初診時現症：体温36.9℃、血圧111/78mmHg、心拍数49/分。胸腹部に異常所見は認めず、リンパ節腫脹もなかった。耳介・外耳道、頭頸部、咽頭、喉頭に、皮疹・粘膜疹はみられなかった。神経学的所見では、意識清明で項部硬直やKernig徴候などの髄膜刺激徴候は認めなかった。視力、視野、瞳孔、眼球運動は正常。顔面筋の筋力低下はなく、蝸牛症状や前庭症状も認めなかった。嗄声・鼻声、嚥下障害を認め、両側軟口蓋挙上不良で、両側咽頭反射は陰性であった。舌偏位はなく、胸鎖乳突筋および上部僧帽筋の筋力は正常だった。四肢の運動と感覚に異常は認めなかった。腱反射は四肢で低下。Babinski、Chaddockはともに両側陰性であった。

協調運動、起立歩行は正常であった。テンシロテストも陰性であった。

検査所見：T-bil 1.4mg/dl、GOT 31U/l、GPT 20U/l、ALP 130U/l、LDH 257U/l、ChE 27U/l、 γ -GTP 15U/l、CK 163U/l、T Chol 225mg/dl、HDL-Cho 73mg/dl、TG 65mg/dl、LDL-Cho 131mg/dl、UA 4.1mg/dl、BUN 18.1mg/dl、Cre 0.86mg/dl、Na 139mmol/l、K 4.0mmol/l、Cl 104mmol/l、血糖83mg/dl、HbA1c 5.7%、白血球4,430/ μ L、Hb 13.3g/dl、Hct 39.4%、MCV 92fl、Plt 17万/ μ l、CRP 0.05 mg/dl、赤沈33mm、FT3 1.8 pg/ml、FT4 0.89 ng/dl、TSH 0.87 μ IU/ml、マイコプラズマ抗原陽性、ACEI2.IIU/l。各種膠原病抗体は抗核抗体40倍未満、抗ds-DNA抗体2.IIU/ml、MPO-ANCA0.5IU/ml未満、PR3-ANCA 0.8U/ml未満、抗Sm抗体0.5IU/ml未満、抗SS-A、B抗体0.5U/l未満、抗Scl抗体0.5U/ml、抗CL- β 2GP 1.3U/ml未満、抗CCP抗体0.5U/ml、抗Jo-1抗体0.5U/ml、抗アセチルコリン受容体抗体0.3nmol/l、抗MuSK抗体0.02 nmol/l、抗GM-1 IgG抗体陰性であった。抗アクアポリン-4抗体1.3U/ml未満、HIV-1・2抗体はいずれも陰性。入院時のVZVIgG抗体は71.7と陽性であった。髄液検査所見：髄液細胞数218 /3mm³ (単核球：多形核球 98：2)、蛋白48 mg/dlと増多を認めたが、髄液/血糖比 0.55、IgGインデックス 0.42と正常であった。VZV抗体価 (EIA法) は血清 IgM 0.18、IgG 71.7、髄液 IgM 0.19、IgG 1.05であった。VZV 髄腔内抗体産生が2.017と上昇しており、またVZV DNA real-time PCR 3×10^2 copy/mlと陽性であった。

画像所見：頸～胸部CT造影では頸静脈孔付近を含め病変は認められず(図1)、頭部MRI(図2)、全脊椎MRI(図3)でも異常はなかった。神経伝導検査では運動感覚神経伝導速度・振幅に異常所見は認めず、F波伝導速度正常。食道嚥下造影検査では、食道入口部の通過障害と梨状陥凹の残留が重度であった(図4)。

入院後経過：VZVによる下位脳神経障害を疑い、acyclovir 1500 mg /日を開始、治療初期3日間メチルプレドニゾロン1g /日を併用した。また、先行感染があり、腱反射が低下していたため、ギランバレー症候群特殊病型の可能性も考慮され、 γ グロブリン大量療法を治療初期5日間併用した。入院2日前

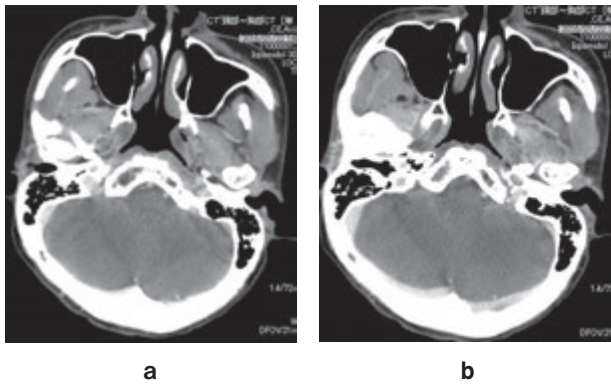


図1 頸部～胸部造影CT
a) 右頸静脈孔、b) 左頸静脈孔
頸～胸部CT造影では頸静脈孔付近を含め病変はなかった。

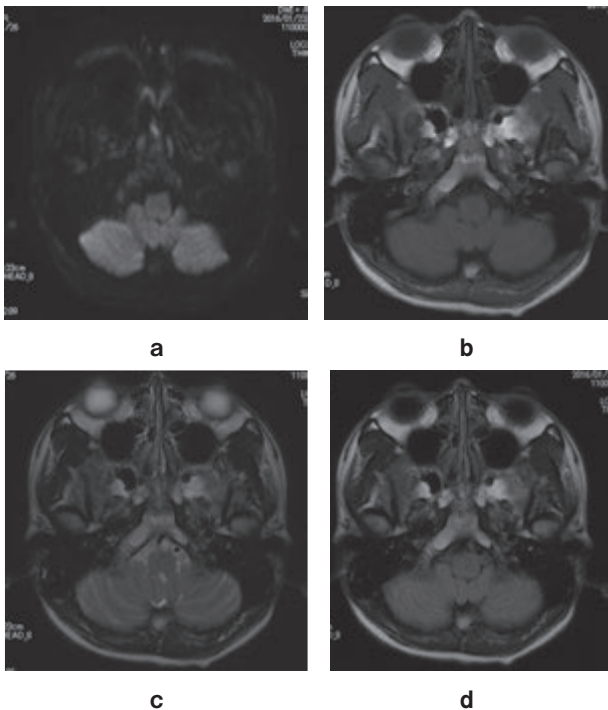


図2 頭部単純MRI
a) 拡散強調像、b) T1強調像、
c) T2強調像、d) FLAIR
頭部MRIでは、神経障害をきたすような異常所見はなかった。

に行った嚥下造影検査では、咽頭期、食道期の中等度障害がみられ、食道入口部の通過障害は左優位で、梨状陥凹の残留重度、また、食道内での逆流があったが、治療開始後、梨状陥凹の残留は軽減した。Acyclovirを2週間投与したあと、髄液細胞数・蛋白ともに正常化した(図5)。



図3 全脊椎MRI
a)、b) T2強調像。
全脊椎MRIでも、明らかな異常所見は認められなかった。

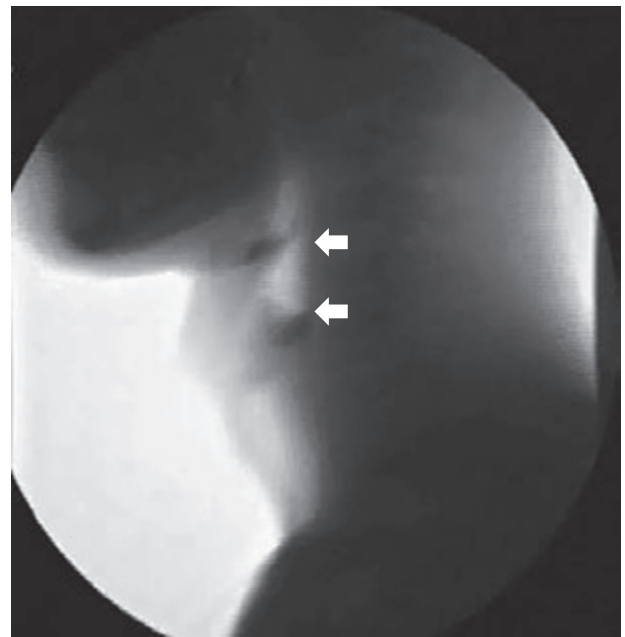


図4 嚥下造影検査
食道入口部の通過障害、梨状陥凹の残留が重度であった。

考察

VZVによる脳神経麻痺や髄膜炎は、神経節に潜伏感染していたVZVが再活性化され、神経吻合や血液・髄液による伝播、限局性髄膜炎などの経路を

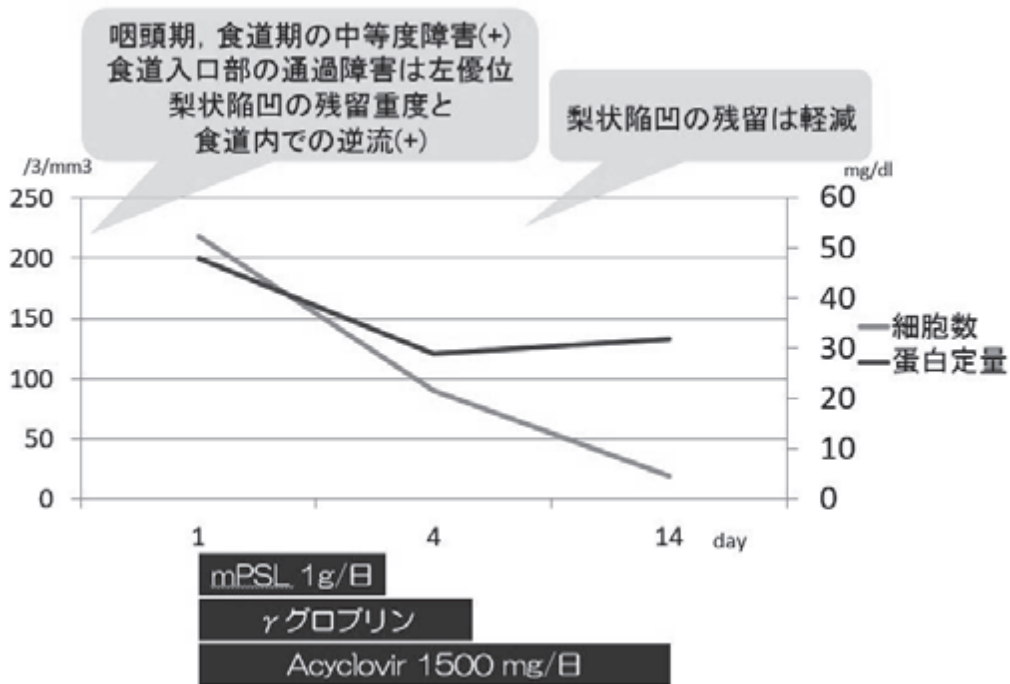


図5 治療経過

Acyclovir 1500 mg /日 で治療を開始し、治療初期3日間はメチルプレドニゾロン1g /日 を、また、ギランバレー症候群特殊病型を疑いγグロブリン大量療法を治療初期5日間併用した。入院2日前に行った嚥下造影検査では、咽頭期、食道期の中等度障害がみられ、食道入口部の通過障害は左優位で、梨状陥凹の残留重度、また、食道内での逆流があったが、治療開始後、梨状陥凹の残留は軽減した。Acyclovirを2週間投与後、髄液細胞数・蛋白も正常化した。

表1 VZVにより髄液細胞数増多と下位脳神経麻痺を呈した既報

Ramsay Hunt症候群を伴わず、髄液細胞数増多と下位脳神経麻痺を呈した既報は、われわれが調べたかぎりでは5例であった。粘膜疹の頻度は低く、耳痛・咽頭痛の頻度が高かった。粘膜疹、耳痛・咽頭痛を伴わず、下位脳神経症状を呈し、頭痛・発熱・嘔吐などの髄膜炎症状を認めなかったVZV髄膜炎の既報は1例のみであった。

報告者	年齢	性別	脳神経麻痺の部位	発熱	頭痛	耳痛・咽頭痛	粘膜疹	声帯麻痺	嗄声	嚥下障害
阿部ら	62	男	右第IX、X	+	-	-	-	右	+	+
千年ら	53	女	左IX、X	-	-	-	-	左	+	+
村田ら	21	男	左IX、X	+	+	+	-	左	+	+
谷口ら	60	女	右IX、X	-	-	+	-	右	+	+
細川ら	64	女	左IX、X、XI、XII	-	+	+	-	左	+	+
自験例	37	男	左IX、X	-	-	-	-	左	+	+

介して発症するとされている³⁾。VZVの再活性化による脳神経障害として、Ramsay Hunt 症候群がよく知られている。下位脳神経障害はRamsay Hunt 症候群に合併することが多く、下位脳神経障害のみを呈する症例はまれである⁴⁻⁸⁾。

髄液細胞数増多と下位脳神経麻痺を呈した既報は、われわれが調べたかぎりでは5例のみであった⁵⁻⁹⁾。この5例の既報を発熱、耳痛・咽頭痛、粘膜

疹について表1にまとめた。粘膜疹は1例も認められず、耳痛・咽頭痛は5例中3例であった。粘膜疹、耳痛・咽頭痛を伴わず、下位脳神経症状のみを呈し、頭痛・発熱・嘔吐などの髄膜炎症状を認めなかったVZV髄膜炎はわれわれの報告以外には1例と希少であった⁵⁾。

舌咽神経咽頭枝と迷走神経咽頭枝は咽頭神経叢で連絡しており、交通枝が密であることが舌咽神経麻

痺と迷走神経麻痺が合併しやすい理由と考えられる。また、咽頭や喉頭の粘膜疹は皮疹とくらべて早期に消失するという報告があり¹⁰⁾、本症例においても早期に消失した可能性が考えられる。

皮膚帯状疱疹では、38～50%で無症候性に髄液細胞数が増多しており、これは、VZVの再活性化に対する髄膜反応の異常であるとされている¹¹⁾。無症候性髄液細胞数増多を示す免疫正常例の一部では、さらに増悪し症候性の無菌性髄膜炎を発症する²⁾。無菌性髄膜炎では、髄液細胞数のみが増多している無症候性髄膜反応とは異なり、髄液蛋白が上昇している¹²⁾。本症例では髄液細胞数・蛋白ともに上昇しており、acyclovirにて改善したことより、反応性髄液細胞数増多ではなく、VZVの再活性化による無症候性髄膜炎と考えられた。

結語

VZVの再活性化に伴う舌咽・迷走神経麻痺では咽頭や喉頭に粘膜疹や咽頭痛を認めず、また、自覚症状なく髄膜炎を併発していることもあるため、下位脳神経麻痺では、VZVの再活性化を積極的に疑い、acyclovir投与を行うと同時に、血清・髄液ウイルス抗体価測定および髄液PCRを施行することが重要だと考える。

文献

- 1) 村上信五、羽藤直人、堀内譲治、ほか：Ramsay Hunt 症候群の臨床像と予後に関する検討、日耳鼻会報99：1772-1779,1996.
- 2) Kathryn JE: Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Ann Neurol* 35:57-61,1994.
- 3) 杉崎洋紀、井坂奈央、増田文子、ほか：水痘帯状疱疹ウイルスによる舌咽・迷走神経麻痺の1例、日本耳鼻咽喉科学会会報55:4；223-229,2012.
- 4) 関田拓馬、幸田純治、増田博範、ほか：水痘帯状疱疹ウイルスによる喉頭麻痺の2例、耳鼻臨床96:717-721,2003.
- 5) 千年俊一、梅野博仁、濱川幸世、ほか：水痘・帯状疱疹ウイルスによる一側性第IX, X脳神経障害、耳鼻と臨50:481-487,2004.
- 6) 谷口洋、藤島一郎、前田広士、ほか：耳痛で発症し臨床経過から zoster sine herpete が疑われた舌咽迷走神経麻痺の1例、耳鼻と臨52:S71-S76,2006.
- 7) Murata KY, Miwa H, Kondo T: Polyneuritis cranialis caused by varicella zoster virus in the absence of rash. *Neurology* 74:85-86,2010.
- 8) 阿部弘一、石井甲介、山本昌範、ほか：ウイルス性髄膜炎（肥厚性硬膜炎）による混合性喉頭麻痺の1例、日本耳鼻咽喉科学会会報74:12；871-875,2002.
- 9) 細川隆史、中嶋秀人、塚原彰弘、ほか：耳痛・咽頭痛で発症したzoster sine herpeteによる多発下位脳神経障害の1例、臨床神経学56:2016.
- 10) 室井昌彦、亀井民雄、安岡義人、ほか：頭部帯状疱疹感染症の7例 舌咽・迷走神経障害を中心に、日気管食道会報38：434-440,1987.
- 11) Eli G: Serologic and virus-isolation studies of patients with varicella or herpes-zoster infection. *N Engl J Med* 274: 181-185,1966.
- 12) Kupila L, Vuorinen T, VainionpääR, et al: Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 66:2006.

会長賞候補演題 学生・初期研修医部門
症例報告

生来健康な成人にActinomyces naeslundii脳膿瘍が発生し、 脳室内穿破による細菌性髄膜炎を呈した1例

Brain abscess caused by Actinomyces naeslundii with
ventricule rupture in a healthy male. A case report

姫野菜津美¹、倉重毅志²、神原智美²、角奈保子²、
杉浦智仁²、鳥居剛²

Natsumi Himeno¹, Takashi Kurashige², Tomomi Kanbara², Naoko Sumi²,
Tomohito Sugiura², Tsuyoshi Torii²

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター臨床研修センター部¹、
同 神経内科²

Post-Graduate Education Center, National Hospital Organization Kure Medical Center¹
Department of Neurology, National Hospital Organization Kure Medical Center²

【要旨】 Actinomyces属は脳膿瘍の起因菌としてはまれな菌であり、特に報告の少ないActinomyces naeslundiiによる脳膿瘍を経験した。症例は生来健康な57歳男性。約3ヵ月前からの前頭部痛の増悪と全身倦怠感のため入院した。発熱はないが髄膜刺激徴候陽性であり、髄液検査で多形核球優位の細胞数上昇、糖低下を認めた。頭部造影MRIで右側頭葉に多房性の脳膿瘍があり、脳室内穿破による細菌性髄膜炎と診断した。MEPMとVCM投与を行うも奏功せず、第12病日に開頭膿瘍ドレナージ術を施行した。嚢胞吸引液よりActinomyces naeslundii とFusobacterium nucleatum が検出され、抗菌薬をABPC/SBTに変更したところ、病変は縮小し症状も改善した。早期のドレナージが有効であり適切な抗菌薬を選択でき良好な転帰が得られた。

Key Words : 脳膿瘍、髄膜炎、Actinomyces naeslundii、ドレナージ術

We report a case of brain abscess caused by Actinomyces naeslundii in a 57-year-old healthy male. He had been suffering from headache and general fatigue for three months. He showed meningeal irritation on admission. Cerebrospinal fluid showed elevated polynuclear cells with high opening pressure. His head MR images revealed a multilocular mass lesion in his right parietal lobe with ring enhancement. The patient was diagnosed as having a ruptured brain abscess. Administration of vancomycin and meropenem was ineffective, so we performed drainage. Culture of the aspirated purulent material revealed Actinomyces naeslundii and Fusobacterium nucleatum. He showed remarkable improvement after drainage and administration of ampicillin sulbactam. Brain abscess caused by A.naeslundii is very rare, and in our case, drainage at an early phase resulted in a good neurological outcome.

Key Words : brain abscess, meningitis, Actinomyces naeslundii, drainage

責任著者：倉重毅志 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター神経内科
(〒737-0023 広島県呉市青山町3-1)

Corresponding author : Takashi Kurashige

Department of Neurology, National Hospital Organization Kure Medical Center
(3-1, Aoyama-cho, Kure, Hiroshima 737-0023, Japan)

はじめに

放線菌による脳膿瘍は少ない。そのなかでも Actinomyces による脳膿瘍はまれであるが、そのほとんどは Actinomyces israelii によるものであり、Actinomyces naeslundii による症例報告は過去に 1 例のみであった。今回、生来健康な成人男性において脳膿瘍が発症し、嚢胞吸引液から Actinomyces naeslundii が同定された症例を経験したため報告する。

症例

57 歳男性。主訴は前頭部痛。既往歴は虫垂炎のほかに特記事項はなく、海外渡航歴・ペット飼育歴はなかった。入院約 3 ヶ月前から歩行時に前頭部をしめつけられるような痛みを自覚しており、特に便秘の際には痛みが増強していた。痛みに対して近医からロキソプロフェンを定時処方されていた。入院 4 日前から強い倦怠感および頭痛の増悪を自覚したた

め、近医を受診し、同日当院神経内科を紹介受診した。入院時現症は意識 JCS1A、GCS15 点、体温 36.6℃、脈拍 68/分・整、血圧 126/91mmHg。身長 181cm、体重 54.2kg、BMI 16.5kg/m² とるいそう状態であり、口腔内汚染と右耳介後部叩打痛を認めた。神経学的所見としては項部硬直陽性、Kernig 徴候陽性であった。脳神経・運動・感覚・協調運動に異常所見はなく、深部腱反射はいずれも正常で病的反射を認めなかった。血液検査では WBC 9100/ μ l、CRP 1.17mg/dl、随時血糖 118mg/dl と炎症反応軽度上昇を認めた。髄液検査では外観は淡黄色で混濁しており、初圧 18cmH₂O、細胞数 1448/ μ l (多形核球 91%)、蛋白 314mg/dl、糖 2mg/dl であった。CEA、CA19-9、PSA はいずれも正常値だった。HIV-1、HIV-2、 β -D グルカン、Aspergillus 抗原、Cryptococcus 抗原はいずれも陰性であり、免疫不全を示唆する所見はなかった。頭部 CT では右側頭葉に約 3cm 大の周囲に浮腫を伴う腫瘤性病変のほか、左上顎洞炎、右乳突蜂巣炎を認めた (図 1)。頭部 MRI FLAIR 画像では右側頭葉に 25×22×43mm 前後の多房性の腫瘤を認

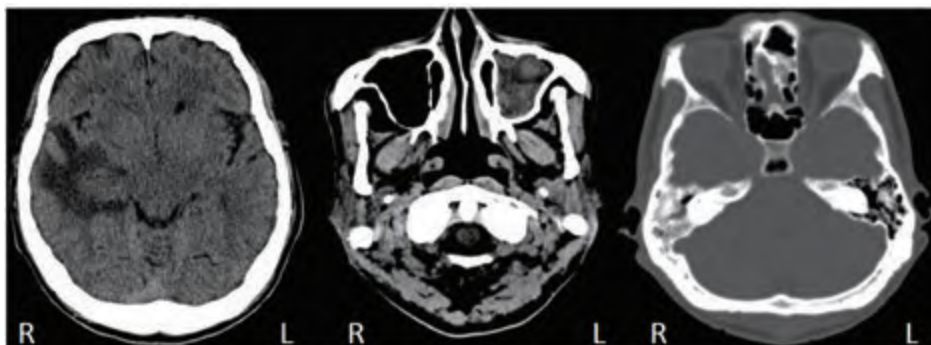


図1 頭部CT (第1病日)

右側頭葉に約 3cm 大の周囲に浮腫を伴う腫瘤性病変を認める。左上顎洞に液体貯留と右乳突蜂巣の含気低下を認める。

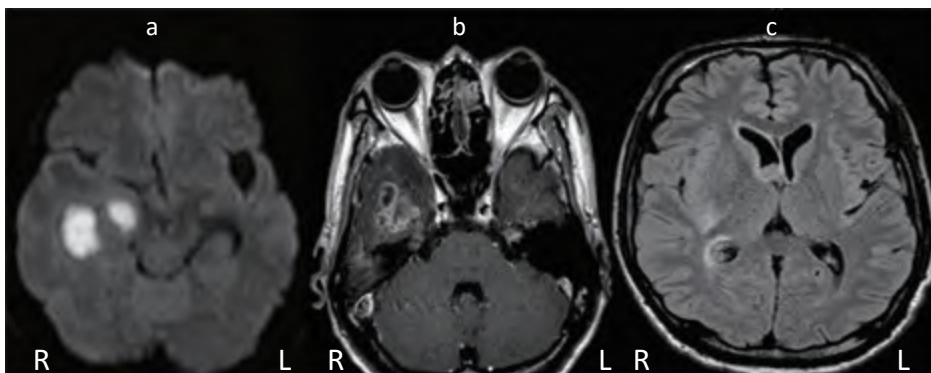


図2 頭部MRI (第1病日)

- 拡散強調画像にて、右側頭葉に均一な高信号域を認める。
- Gd造影 T1 強調画像にて、右側頭葉に辺縁がリング状に濃染する 25×22×43mm の多房性の腫瘤を認める。
- FLAIR 画像にて、右側脳室内に髄液と信号強度の異なる液体貯留を認める。

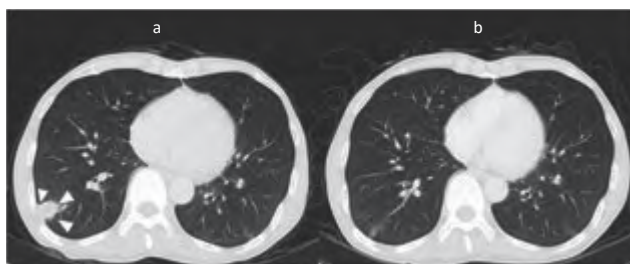


図3 胸部CT(第2病日と第38病日)

- a) 第2病日 右肺に腫瘤影を認める。
- b) 第38病日 右肺腫瘤影はABPC/SBT開始後、消失した。

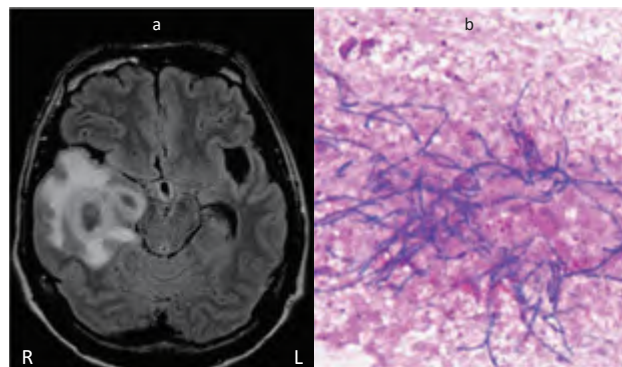


図4 頭部MRI (第8病日 FLAIR画像)と囊胞吸引液のグラム染色

- a) 右側頭葉の囊胞性腫瘤は増大傾向で周囲の浮腫も増強しており、中脳が圧排されている。
- b) 囊胞吸引液より、糸状のグラム陽性菌を認める。

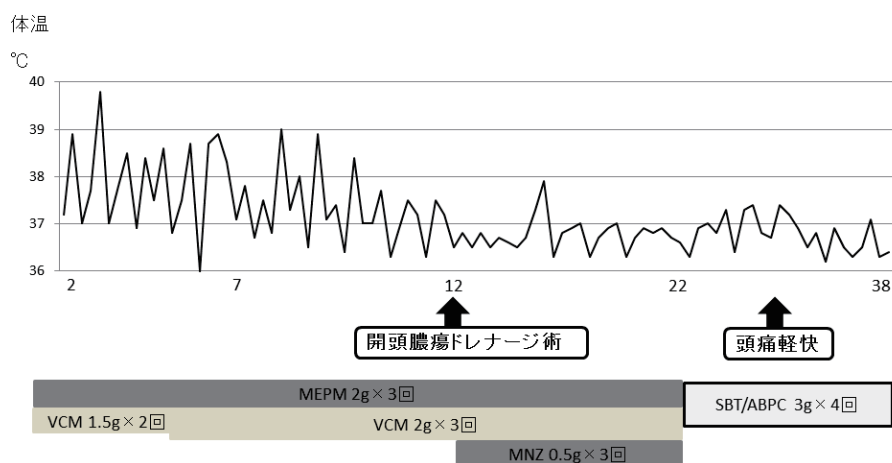


図5 経過表

細菌性髄膜炎に準じて、入院後MEPMとVCMの経静脈投与を開始した。第2病日より弛張熱が出現し、頭痛も持続した。症状、検査所見ともに改善を認めなかったため第12病日に開頭膿瘍ドレナージ術を施行した。弛張熱は出現しなくなったが頭痛は持続していた。第22病日より抗菌薬をABPC/SBTに変更したところ、第30病日ごろから頭痛は軽快した。

め、拡散強調画像では均一な高信号を呈しており、造影T1強調画像では辺縁がリング状に濃染しており、脳膿瘍が疑われた。さらに右鼓室腔に液体貯留、右脳室内には髄液とは信号強度が異なる液体成分の貯留を認め、脳室炎の合併が示唆された(図2)。胸部CTで右肺末梢に腫瘤影を認め、肺化膿症が示唆されたが(図3)、全身状態などから気管支鏡検査は施行できなかった。血液培養、髄液培養、痰培養、尿培養はいずれも陰性だった。抗酸菌検査陰性、ツベルクリン検査陰性、髄液リゾチーム 8.3 μg/ml、血清ACE 5.1U/Lといずれも正常値であり、結核、サルコイドーシスは否定的であった。

肺化膿症からの血行性伝播による脳膿瘍の脳室穿破による細菌性髄膜炎と診断し、口腔ケアを行うと

ともにMEPMとVCM投与を開始した。しかし第2病日より弛張熱が出現した。頭痛も持続しており、第8病日の髄液検査で細胞数1555/μl、多形核球90%、糖19mg/dlであり、頭部MRIで病変の増大、右中脳の圧排所見を認めた(図4a)。抗菌薬が奏功しておらず脳ヘルニアにいたる可能性が高いと考え、脳神経外科に転科のうえ、第12病日に開頭膿瘍ドレナージ術を施行した。囊胞吸引液の迅速細胞診にてグラム陽性桿菌と嫌気性菌が検出された(図4b)。起病菌としてNocardiaを疑い、第13病日よりMNZを追加した。ドレナージ術以降は高熱は認めなくなったが頭痛は持続した(図5)。第22病日の頭部MRIで病変の縮小を認めず、右側脳室拡大を認め、膿瘍による局所水頭症と診断した(図6)。同日、

嚢胞吸引液より *Actinomyces naeslundii* と *Fusobacterium nucleatum* が検出されたため、感受性試験に基づき抗菌薬を ABPC/SBT に変更した。第29病日ごろから頭痛は軽快し、活動性の改善を認め、頭部CTで水頭症および浮腫の軽減を認めた (図6)。第38病日の胸部CTでは肺陰影は消失していた (図3)。第66病日の頭部MRIで病変の縮小と浮腫の改善を認めたため、抗菌薬を AMPC、AMPC/CVA 内服に変更した。以降症状の増悪なく、第78病日に自宅退院した。合計約7カ月の抗菌薬投与を行い、脳病変の再発を認めなかったため抗菌薬を中止した。以降は2カ月ごとに外来にて経過観察を行っている。

考察

脳膿瘍はHIV感染などの基礎疾患や免疫抑制剤の使用例のほか、外科的処置や外傷、中耳炎、蜂巣炎、菌性感染症等による直接的な脳周囲のバリア機能が破綻した症例、感染性心内膜炎等の全身性疾患を有する症例に多いが¹⁾、基礎疾患のない健常成人での発生例も報告されている。起因菌としては連鎖球菌、ブドウ球菌、腸内細菌科が全体の3分の2を占めている。本症例で検出された *Actinomyces* は起因菌全体の約0.8%を占めるまれな菌である²⁾。

感染経路としては中耳炎、乳突蜂巣炎、口腔内感染などからの直接波及と肺化膿症、皮膚感染、骨盤内感染などからの血行性伝播があり、前者が約20～60%を占めるとされる。本症例では入院時に口腔内汚染を認めており、抗菌薬投与と口腔ケアの結果肺病変が消失したことから、口腔内汚染が原因で肺化膿症が生じ、肺化膿症の血行性伝播により脳膿瘍が発生したと考えられる。

Actinomyces は口腔内に常在するグラム陽性の嫌気性放線菌であり、おもに成人男性において隣接臓器へ感染し膿瘍を形成するが、ごくまれに中枢神経感染症を引き起こす。培養や病理組織検査により診断にいたる。培養時、発育が遅い点は好気性放線菌である *Nocardia* と同様であるが、*Nocardia* と異なり抗酸菌染色で染色されないこと、また *Actinomyces* 感染症の34%で混合感染がみられる³⁾ ことから、診断や適切な抗菌薬の投与が遅れやすい。このため *Actinomyces* 脳膿瘍の予後は死亡率が28%、後遺症は54%³⁾ と、脳膿瘍のなかでも不良である。

Actinomyces に対する抗菌薬としては高用量ペニシリンGの経静脈投与が推奨されているが、混合感染している他の起因菌の感受性も考慮して選択する

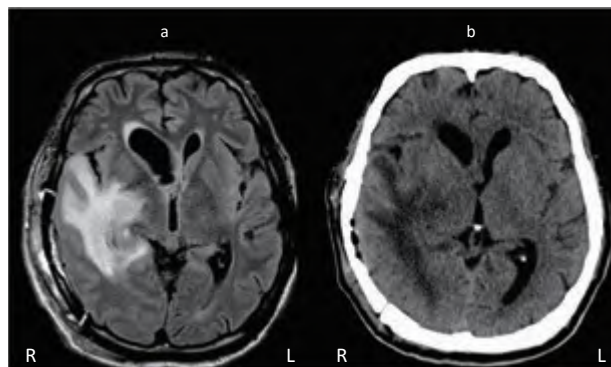


図6 頭部MRI (第22病日 FLAIR画像) と頭部CT (第30病日)

- a) 第22病日 (膿瘍ドレナージ術後10日目) の頭部MRI FLAIR画像にて病変の縮小を認めず右側脳室拡大を認める。
b) 第30病日 (抗菌薬変更後8日目) の頭部CTでは病変の縮小と局所水頭症の改善を認める。

必要がある。本症例では嫌気性菌である *Fusobacterium nucleatum* との混合感染であり、ABPC/SBTを投与したところ症状および画像所見が著明に改善した。本症例と同様に当初 *Nocardia* 脳膿瘍を疑いそれに準じた抗菌薬投与を行うも改善徴候がみられず、培養の結果がでた後に抗菌薬を変更したところ臨床症状や画像所見が著明に改善した症例も報告されている⁴⁾。

Actinomyces 中枢神経感染症の感染経路には口腔内から顔面の感染が直接波及する経路と胸腹部の感染から血行性に感染する経路がある。後者の場合、原発巣として肺27%、頭頸部20%、腹部10%とされているが、原発巣不明例も33%存在するとされている⁴⁾。中枢神経感染症では硬膜外膿瘍、硬膜下膿瘍、髄膜炎なども報告されているが、約67%が脳膿瘍である。通常単発性であることが多く、多発性は13%とされる⁵⁾。また画像上多房性で膿瘍壁が厚いのが特徴とされている⁴⁾。本症例でも右側頭葉に単発性の多房性病変があり、典型的な画像所見を示していた。起因菌として多くの場合 *Actinomyces israelii* が同定されており、*Actinomyces viscosus*、*Actinomyces meyeri* による脳膿瘍の症例もごくまれに報告されている。しかし *Actinomyces naeslundii* による脳膿瘍は Vieregge らが1986年に報告した1例のみであった⁶⁾。症例数が少ないため、*Actinomyces* 属のなかで有効な治療や予後が異なるのかは明らかでないが、一般的な脳膿瘍に応じた治療を行う。本症例では経過中に脳室炎および水頭症を合併していたが、基礎疾患がなく比較的若年の発症であったこと、抗菌薬開始後2週間を待たずに早

期に膿瘍ドレナージを行ったこと、それにより起
菌が同定でき抗菌薬を変更できたことにより、神
経学的後遺症を残すことなく良好な転帰につな
がったと考える。

本論文の要旨は第21回日本神経感染症学会総
会・学術大会（平成28年10月21・22日）で報
告した。

文献

- 1) Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann II GM, et al: Brain Abscess. N Engl J Med 371:447-456, 2014.
- 2) Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D: Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. Neurology 82:806-813, 2014.
- 3) 高橋潔、長谷川義仁、西本陽央: 孤発性Actinomyces脳膿瘍の66歳女性例. BRAIN and NERVE 64:689-695, 2012.
- 4) Smego RA Jr: Actinomycosis of the central nervous system. Rev Infect Dis 9:855-865, 1987.
- 5) Wilkins R, Rengachary S: Neurosurgery. McGraw-Hill Book Company, New York, 1985, pp2003-2004.
- 6) Vieregge R, Grotenhuis A, Baskinis N: Hirnabszesse β mit Actinomyces naeslundii. Nervenarzt 57:170-173, 1986.

学会の現況

(2017年4月1日現在)

顧問 (3名)	加地 正郎	倉田 毅	萬年 徹						
特別功勞会員 (14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 辻 省次 富樫 武弘	古川 漸 布井 博 松永 幸雄	水澤 英洋 水谷 智彦				
功勞会員 (33名)	渥美 哲至 出雲 周二 犬塚 貴 内野 誠 岡部 信彦 小鹿 幸生 河村 満	岸田 修二 栗原 照幸 栗山 勝 黒岩 義之 黒田 康夫 佐多 徹 塩見 正司	清水 輝夫 祖父江 元 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 西丸 雄也 服部 孝道 本藤 良 松本 博之 水野 美邦	森松 光紀 山口 英世 山本 悌司 湯浅 龍彦 若山 吉弘				
理事長	亀井 聡								
理事 (10名)	池田 修一 亀井 聡	楠原 浩一 倉根 一郎	西條 政幸 中川 正法	高嶋 博 原 寿郎	細矢 光亮 山田 正仁				
監事 (2名)	中嶋 秀人	吉川 哲史							
評議員 (161名)	相澤 仁志 相原 正男 青木 正志 足立 弘明 阿部 康二 綾部 光芳 荒木 俊彦 飯田 慶治 飯塚 高浩 池田 昭夫 池田 修一 池田 佳生 石川 晴美 石崎 義人 石原 尚子 石原 正樹 伊住 浩史 市川 博雄 市山 高志 井出 俊光 伊藤 信二 伊東 秀文 伊藤 瑞規 糸川 かり 岩佐 和夫 岩崎 靖 植田 晃広 宇川 義一 漆谷 真 尾内 一信 大久保 卓哉 太田 宏平 小川 克彦	奥村 彰久 小野賢二郎 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 北川 一夫 木村 和美 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 穴戸 原由紀子 嶋崎 晴雄 自見 隆弘 下濱 俊 調 漸 新藤 和雅 末長 敏彦	杉浦 嘉泰 鈴木 重明 鈴木 則宏 鈴木 裕 鈴木 ゆめ 砂田 秀 関島 良樹 平良 直人 高嶋 博 高梨 潤一 高橋 育子 高橋 輝行 高橋 幸利 高橋 良輔 高橋 若生 瀧山 嘉博 竹之内 徳博 立花 直子 田中 章景 谷脇 恭 岡 晃 田村 正人 多屋 馨子 坪井 義夫 出口 一志 土井 宏 道勇 学 富樫 慎 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 南里 和紀 野倉 一也 野村 恭一 野村 惠子 長谷川 秀樹 服部 信孝 浜口 毅 濱野 晋輔 濱野 忠則 原 寿郎 原 英夫 井田 利明 平田 幸一 藤田 浩司 藤田 信也 藤原 一男 上田 達夫 法化 陽一 細矢 光亮 前垣 義弘 松井 尚 松井 真	松浦 英治 松本 器 三浦 義治 三木 健司 水口 雅 水野 敏樹 宮嶋 裕明 武藤 多津郎 村井 弘之 村上 龍文 村田 顯也 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 岳久 山野 秀雄 山内 修平 山口 知孝 山本 弘 雪竹 基 横田 隆徳 吉川 哲史 芳川 浩男 吉田 誠 吉田 眞誠				

(五十音順)

総会員数 553名 (一般会員 : 342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[®]、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, cm², Kg, g, mgなどとする。
- 12) 写真、図、表には必ず表題をつける。また必要に応じて説明もつけること。組織標本には染色法と倍率を付ける。写真は原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは21cm×14cmを限度とする。写真は原則として白黒とする。
- 13) 文献は本文に用いられたものを引用順に挙げ、引用番号は、本文中の引用箇所には肩番号で記す。また、文献は下記のように記載し、欧文雑誌の略名は最近のIndex Medicusに従う。

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

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

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

4. 研究倫理の遵守と個人情報保護の方針

研究倫理の遵守と個人情報の保護については以下に則るものとする。

1) 臨床研究

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

指針は以下のWeb siteに掲載されているので参照すること。

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

2) 症例報告

遺伝学的検査については被験者より予め文書で同意を得ていること。

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

居住地は原則として都道府県までに留めること。

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

*注)：個人情報には以下のものが含まれる。

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

5. 利益相反にかかわる自己申告

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

6. 引用文献例

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

投稿承諾書

西暦 年 月 日 提出

日本神経感染症学会 殿

論文題名： _____

筆頭著者 所属： _____

フリガナ氏名： _____ (印)

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

共著者

所属： _____ フリガナ氏名： _____ (印)

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

論文題名： _____

筆頭著者名： _____

(西暦) 年 月 日

患者署名： _____ (印)

代諾者署名： _____ (印)

(患者自身が署名できない場合)

NEUROINFECTION 自己申告によるCOI報告書

著者全員氏名：(コンマで区切ってご記載ください)：

論文題名：_____

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

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

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

（本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます）

申告日（西暦） 年 月 日

Corresponding author（署名） _____ (印)

※Corresponding author各位

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

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

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

編集責任者 亀井 聡

Neuroinfection 第 22 卷 1 号

発行 2017 年 4 月 30 日

発行者 亀井 聡

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: 03-6273-8201
FAX: 03-5291-2177
