

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 23 No. 1 2018

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

目次

第22回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて	楠原 浩一	
会長講演		
ウイルス性脳炎の宿主遺伝要因	楠原 浩一	1
特別講演		
ウイルスの中樞神経感染機構	柳 雄介	8
教育講演		
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症（プリオン病/SSPE/PML）診療ガイドライン2017	山田 正仁	12
侵襲性真菌症治療の新しい試み	宮崎 義継	21
単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017	亀井 聡	23
国内外での蚊媒介性ウイルス感染症の状況	田島 茂	29
胎児感染・炎症と神経病変A to Z：Aicardi-Goutieres症候群から先天性Zika症候群まで	森内 浩幸	36
シンポジウム1 「ワクチンと神経感染症」		
日本脳炎ワクチン - 流行制御への貢献 -	高崎 智彦	42
水痘ワクチンによる带状疱疹予防効果	吉川 哲史	46
ヒブワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入による細菌性髄膜炎症例数の変化	保科 隆之	51
新興ウイルス感染症とワクチン開発：研究の最前線	西條 政幸	56
シンポジウム2 「急性弛緩性脊髄炎」		
エンテロウイルスD68のウイルス学的性状	清水 博之	62
急性弛緩性麻痺の全国疫学調査の実施-2015年	多屋 馨子	67
急性弛緩性脊髄炎の臨床像	吉良龍太郎、チョン ピンフィー	75
小児の急性弛緩性脊髄炎のMRI所見	奥村 彰久、森 壱	80
シンポジウム3 「古くて新しい神経感染症 真菌性髄膜炎の克服にむけて」		
病原真菌クリプトコックスの中樞神経親和性の機序の理解に向けて	川本 進	84
真菌性髄膜炎の疫学と長期予後	濱野 忠則、上野亜佐子	90
真菌性髄膜炎をどう診断するか	亀井 克彦	98
真菌性髄膜炎の治療	岩崎 博道、重見 博子	104
「若手医師を応援する会」主催セッション		
不明熱の原因と考えられた感染性硬膜下血腫の1例	中山 晴雄 岩間 淳哉、藤田 聡、平井 希、齋藤 紀彦、林 盛人、 伊藤 圭介、櫻井 貴敏、青木 和哉、岩渕 聡	110
黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎、脳梗塞、細菌性髄膜炎を併発した一例	秋本 高義	
森田 昭彦、二宮 智子、横田 優樹、原 誠、石原 正樹、相澤 芳裕、永嶋 孝一、 加藤真帆人、平山 篤志、大幸 俊司、宇野澤 聡、田中 正史、亀井 聡		111

乾癱性關節炎治療中に発症しアシクロビル治療抵抗性を示した単純ヘルペスウイルス2型髄膜炎の一例	遠藤 梓 中屋 亮彦、蛭谷 征弘、門前 達哉	112
細菌性髄膜炎の併発が示唆された <i>Cryptococcus</i> 髄膜炎の1剖検例	脇田 雅大 堀内 一宏、佐藤 智香、保前 英希、菊地 慶介	113

原著

次世代シーケンシングを用いた多発性硬化症ウイルスモデルの解析： リンパ管分子発現低下が病気の進行に関連する	尾村 誠一 佐藤 文孝、藤田 貢、朴 雅美、J. Steven Alexander、 Phillip C.S.R. Kilgore、Urska Cvek、角田 郁生	114
感染症法に基づく全数届出疾患である水痘入院例からみた神経合併症に関する検討	森野紗衣子 多屋 馨子、砂川 富正、大石 和徳	121
詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された抗NMDA型GluRに対する 抗体陽性脳炎の小児3症例	永瀬 静香 親里 嘉展、多屋 馨子、高橋 幸利、新井 智、奥野 英雄、 黒田 誠、高崎 智彦、荻 美貴、近平 雅嗣、押部 智宏、 中谷 尚子、中尻 智史、米谷 昌彦	127
当院で経験した可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (MERS) 4例の検討： 2例が反復発症しそのうち1例は同胞が同時期に発症した.....	門屋 亮 西郷謙二郎、兼安 秀信、小泉 玄、中本 貴人、飯田 恵庸、 三宅 晶子、寺地 真一、大淵 典子、井上 裕文、調 恒明、 戸田 昌一、岡本 玲子、村田 祥子、松倉 幹、吉良龍太郎	134
辺縁系症状を呈した脳炎・脳症のSPECT所見の検討	中道 淳仁 松原 悦朗、木村 成志、藪内 健一、 麻生 泰弘、石橋 正人	140

症例報告

クリプトコッカス脳室炎に対しアムホテリシンB脳室内投与を行った1例	渡邊 一樹 内山 剛、若月 里江、明神 寛暢、鈴木 重將、 山本 大介、佐藤慶史郎、大橋 寿彦	146
未治療のサルコイドーシスに合併した進行性多巣性白質脳症	山上 圭 古川 貴大、大崎 裕亮、村上 永尚、中道 一生、 西條 政幸、松井 尚子、和泉 唯信、梶 龍兒	151

役員一覧	157
会則	158
投稿規定	160
投稿承諾書編集者	163

第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて

第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会長 楠原浩一
(産業医科大学小児科学教室)

第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会を平成 29 (2017) 年 10 月 13 日、14 日に北九州国際会議場において開催させていただきました。参加者は 260 名であり、多くの先生方に北九州に来ていただき心から御礼申しあげます。

神経感染症は、感染症学、神経学いずれの分野においても重要な位置を占め、病態解明、診断、治療に関する進歩が著しい領域です。本学術大会では、「神経感染症学のさらなる進歩に向けて - 協働と創新 -」をメインテーマとして、基礎医学と臨床医学そして医師と医療スタッフの collaboration を通じて、神経感染症学の innovation に向けた議論を深めることを目指しました。

詳しい内容は本学術大会特集号を参照していただきたいのですが、特別講演では九州大学ウイルス学の柳雄介先生に「ウイルスの中枢神経感染機構」について、特に麻疹ウイルスの中枢神経感染において F 蛋白細胞外領域の変異が重要な役割を果たしていること、ムンプスウイルスの神経系へのトロピズムに糖鎖構造の特異性が関与している可能性があることなど最新の研究成果をご講演いただきました。これまでにない新しい角度から中枢神経におけるウイルス感染のメカニズムが解明されつつあることに感銘を受けました。教育講演は、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターの山野嘉久先生に「HAM に対する新規治療薬の開発」、国立感染症研究所真菌部の宮崎義継先生に「侵襲性真菌症治療の新しい試み」、国立感染症研究所ウイルス第 1 部の田島茂先生に「国内外での蚊媒介性ウイルス感染症の状況とウイルス学」、産業医科大学放射線科の興昶征典先生に「神経感染症の画像診断」、国立感染症研究所感染症疫学センターの大石和徳先生に「ポストワクチン時代の侵襲性肺炎球菌感染症：髄膜炎を中心に」、長崎大学小児科の森内浩幸先生に「胎内感染・炎症と神経病変 A to Z ~ Aicardi-Goutieres 症候群から先天性 Zika 症候群まで」をそれぞれお話しいただいたのに加えて、2017 年には神経感染症に関する 4 つのガイドラインが改訂されましたので、それぞれのまとめ役として、日本大学神経内科の亀井聡先生に「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017」、金沢大学神経内科の山田正仁先生に「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症 (プリオン病 /SSPE/PML) 診療ガイドライン 2017」をご講演いただきました。

シンポジウムでは、「ワクチンと神経感染症」「急性弛緩性脊髄炎」「古くて新しい神経感染症 真菌性髄膜炎の克服にむけて」の 3 テーマを取り上げました。各シンポジストによる新しい観点からのご講演と活発な質疑が行われました。さらに、新しい試みとして、亀井聡理事長の発案で「若手医師を応援する会」主催セッションが行われました。臨床推論を進めながら診断にいたる過程を共有する初の試みに、会場では白熱した議論が交わされ、神経感染症分野における若手の力を再認識する場となりました。抄録集では診断名が伏せられていましたので、本特集号では診断名が入った抄録が掲載されています。一般演題には 92 演題と多くの応募があり、そのなかで特に優れた演題として学会賞の選考が行われ、「基礎・臨床研究部門」では平井希先生 (東京女子医科大学八千代医療センター)、「症例報告部門」では大山紀子先生 (九州大学) と中村善胤先生 (大阪医科大学) が受賞されました。また研修医や学生による演題のなかから、優れた発表として重久彩乃先生 (鹿児島大学) が会長賞を受賞されました。

神経感染症分野ではマイノリティーである小児科のほうから担当させていただきましたので、例年と同様の学術大会が開催できるか不安がありましたが、皆様のご指導とご支援のお蔭で、充実した学術大会とすることができました。誠にありがとうございました。

平成 30 (2018) 年 1 月

会長講演

ウイルス性脳炎の宿主遺伝要因

楠原 浩一

【要旨】近年の免疫遺伝学的解析の進歩により、神経感染症特にウイルス性脳炎の発症に関与する宿主遺伝要因が少しずつ明らかにされてきている。本稿では、単純ヘルペス脳炎（herpes simplex encephalitis：HSE）と亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis：SSPE）の宿主遺伝要因について最近の知見を交えながら概説する。この分野における研究の進展は、これらの感染症の発症リスクの評価や重症化の予測、それに基づく予防・治療の個別化、さらには新しい治療法の開発につながるものと期待される。

Key Words：単純ヘルペス脳炎、亜急性硬化性全脳炎、インターフェロン、抗ウイルス免疫、宿主遺伝要因

はじめに

近年の免疫遺伝学的解析の進歩により、神経感染症特にウイルス性脳炎の発症に関与する宿主側の遺伝的要因の解明が進んでいる。

遺伝的要因にはおもに遺伝子変異と遺伝子多型があるが、前者については単純ヘルペス脳炎（herpes simplex encephalitis：HSE）、後者については亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis：SSPE）との関連が明らかになってきており、これらについて述べる。

抗ウイルス免疫

ウイルスに対する宿主の防御機構は、密接に統合された自然免疫と獲得免疫の協働によってなり立っている。

ウイルスに対する自然免疫は、おもに①toll-like receptors (TLRs)、NOD-like receptors (NLRs)などのpattern recognition receptors (PRRs)によるウイルス感染の認識、②その結果生ずるインターフェロン、サイトカイン、ケモカインなどの抗ウイルス作用をもつメディエーターの産生、③樹状細胞などの抗原提示細胞によるウイルス構成成分のプロセッシングと主要組織適合抗原（MHC）と結合させた形での抗原提示、からなる。一部のウイルスは、

感染細胞のMHC class I発現を低下させてCD8⁺T細胞による抗原認識を阻害するが、自然免疫担当細胞の1つであるNK細胞は、このような細胞を認識して破壊する。

ウイルスに対する獲得免疫は、ウイルス特異的なCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞と抗ウイルス抗体を産生するB細胞が担っている。CD4⁺T細胞は、B細胞と抗ウイルスサイトカインの主要産生細胞であるCD8⁺T細胞を助ける働きをするほか、細胞を介した細胞傷害にも関与している。CD8⁺T細胞は、細胞を介した細胞傷害によるウイルス感染細胞の排除に中心的な役割を果たしている。B細胞が産生する抗ウイルス抗体は、ウイルスの接着に関連する蛋白を中和し、ウイルスの細胞への侵入を阻害する。

単純ヘルペス脳炎(HSE)の宿主遺伝要因

HSEは基本的には散発性に発生するが、家族集積性が認められる家系が報告され、また、そのような家系の一部に血族婚がみられることや、再発を繰り返す症例があることから、なんらかの遺伝的要因が関与していることが示唆されていた。近年の免疫遺伝学的解析の進歩により、HSEの発症のしやすさに関与する宿主側の遺伝的要因の解明が進んでいる。これまでに明らかになっている遺伝的要因はメンデル遺伝するもので、大部分が、自然免疫機構の一部

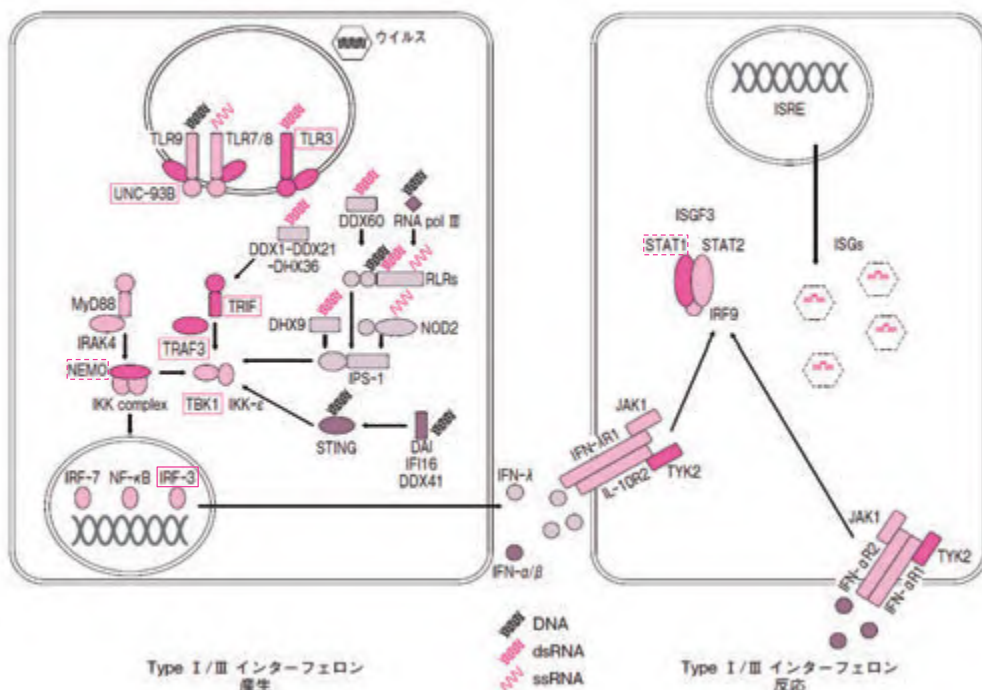


図1 ウイルスを認識する toll-like receptors (TLRs) とそのシグナル伝達
 □ 遺伝子変異により単純ヘルペス脳炎(HSE)のみの疾患感受性を示す分子
 □ 遺伝子変異によりHSEの疾患感受性のみでなく他の病原体に対する易感染性も示す分子

である、TLRの刺激からI型インターフェロン (IFN- α/β) とIII型インターフェロン (IFN- λ) の産生にいたる経路 (図1) の遺伝子異常である¹⁾。これらには、*UNC93B*、*TLR3*、*TRAF3*、*TRIF*、*TBK1*、*IRF3* の遺伝子変異が含まれ、単純ヘルペス脳炎のみの疾患感受性を示す。一方、この経路を構成する *STAT1*、*NEMO* の遺伝子変異もHSEの疾患感受性に関与しているが、こちらは他の病原体に対する易感染性も示す。これら8種の遺伝子の変異を有していても、HSEを発症するとは限らない。

1. HSEのみに感受性を示す遺伝子変異

1) *UNC93B*変異

*UNC-93B*は、12の膜貫通領域を有する小胞体の膜蛋白であり、TLR3、TLR7/8、TLR9の小胞体からendolysosomeへの輸送に関与している (図1)。2006年にCasrougeらはHSEを発症し血族婚を認める2家系を解析し、TLR3、7、8、9の刺激に対してIFN- α 、 β 、 λ の産生がないことが、*UNC-93B*欠損マウスに類似していることを見出し、この所見をもとに*UNC93B*遺伝子の解析を行い、両家系に1034del4、781G>A変異をそれぞれホモで検出した²⁾。いずれもフレームシフトにより premature stop codonが出現する変異である。

2) *TLR3*変異

TLR3は、二本鎖RNAを認識し、抗ウイルス免疫応答に重要な役割をもつ自然免疫受容体であり (図1)、上皮細胞や樹状細胞のほか、中枢神経系のミクログリアやアストロサイトに発現している。*IRAK4*に変異があっても単純ヘルペスウイルス1型 (herpes simplex virus type 1: HSV-1) に対する易感染性はみられないが、TLR3は *UNC-93B*に関連するTLRsのなかで唯一*IRAK4*と無関係である。2007年にZhangらは血縁関係のない2症例に*TLR3*遺伝子の1660C>T (P554S) 変異をヘテロで検出した³⁾。TLR3の細胞外ドメインはリガンド結合部位であるleucine-rich repeatで構成されているが、P554はそのなかで二本鎖RNAとの結合に重要な部位を占めており、種をこえて保存されている。この変異により、HSV-1感染に対するIFN- β 、IFN- λ の産生が低下することが脳炎発症につながっているものと考えられる。

同じグループのGuoらは、2011年、1660C>T (P554S)と2236C>T (E746X)をcompound heteroでもつ、TLR3完全欠損のHSE例を報告した⁴⁾。興味深いことに、本症例は、他のウイルスには易感染性を示さず、また、種々の血球細胞はHSV-1刺激

でIFN産生を示したことから、TLR3欠損の影響は中枢神経系におけるHSV-1感染に限局していると考えられた。

3) *TRAF3* (TNF receptor-associated factor 3) 変異

*TRAF3*はTLR3→TRIF[Toll/IL-1R (TIR) domain-containing adaptor inducing IFN- β]の下流にあり、IKK-related kinaseであるTBK1とIKK- ϵ を介して、IFN- α 、 β 、 λ の産生を誘導する(図1)。2010年にPérez de Diegoらは、4歳時に単純ヘルペス脳炎に罹患した18歳女性について、TLR3からI型IFN産生にいたる経路に関連した8分子の遺伝子解析を行い、*TRAF3*遺伝子のexon 4に352C>T (R118W) 変異をヘテロで検出した⁵⁾。この変異は、TNF receptorやTLR3を含むIFNを誘導するreceptorからの*TRAF3*を介したシグナル伝達を阻害すると考えられる。

4) *TRIF*変異

TRIFはTLR3の唯一のアダプター分子である(図1)。2011年にSancho-ShimizuらはHSEの既往がある2名の患者で*TRIF*遺伝子の変異を見出した⁶⁾。1人は、血族婚で生まれ、2歳時にHSEに罹患した3歳患者であり、nonsense変異c.421C>T (R141X) をホモで有していた。この変異では、premature stop codonの出現により、TRIFの完全欠損が起こると考えられている。遺伝形式は常染色体劣性である。もう1人は、21ヵ月時にHSEに罹患した18歳の患者であり、missense変異c.557C>T (S186L) をヘテロで有していた。この変異は、TRIFのN末端に影響を与えるが、この領域は、IRF-3の活性化やIFN- β のプロモーター誘導に重要な役割を果たしていることが知られている。こちらは常染色体優性遺伝と考えられる。いずれの症例も他のウイルスには易感染性を示していない。

5) *TBK1* (TANK-binding kinase 1) 変異

TBK1は、TLR3の活性化の際にTRIF-*TRAF3*の複合体にリクルートされ、IKK- ϵ とともに転写因子であるIRF-3をリン酸化する、IKK関連ファミリーのSer/Thr kinaseである(図1)。2012年にHermanらはHSEの既往がある2名の患者で*TBK1*遺伝子の変異を見出した⁷⁾。1人は、7歳時にHSEに罹患した17歳患者であり、exon 5にmissense変異c.476G>C (G159A) をヘテロで有していた。この変異はTBK1の予測される活性ループのすぐ近くに位置している。もう1人は、11ヵ月時にHSEに罹患した26歳患者であり、exon 3にmissense変異c.149A>C (D50A) をヘテ

ロで有していた。この変異はkinase domainに位置している。D50とG159はいずれも種をこえて保存されており、重要なアミノ酸と考えられる。

6) *IRF3* (IFN regulatory factor 3) 変異

IRF-3は、ウイルス感染を認識する多くのPNRsによって活性化され、I型IFNの産生に必須である。Andersenらは、HSEの既往がある16症例のwhole-exome sequencingを行い、うち1名に*IRF3*遺伝子のloss-of-function変異(R285Q)を見出した⁸⁾。この変異では、I型IFN産生特にTLR3-TRIF経路を介した産生が障害され、またS386のリン酸化が障害されてIRFがダイマーを形成できないため転写を活性化できないことが示されている。

7) HSE患者におけるTLR3-IFN経路欠損の疫学

Limらは、最初のHSEのエピソードのときに3ヵ月から15歳であった症例およびHSV-1初感染によるHSEを発症した若年成人計120症例の遺伝子解析データを集積した(表1)⁹⁾。その結果、既報の症例も含めて13例(11%)にTLR3-IFN経路欠損が確認された。このうち6例(46%)にHSEの再発がみられたが、120例全体では12例(10%)のみであり、TLR3-IFN経路欠損では再発率が高いことが示された。

表1に示されているようにTLR3-IFN経路欠損は当初小児期発症のHSE症例で報告されていたが、その後、成人発症のHSE症例のなかにも本症が見い出されている¹⁰⁾。

8) HSE罹患と単純ヘルペスウイルスに対する獲得免疫

これまで述べたようにTLR3-IFN経路の異常はHSEに対する疾患感受性を高めるが、HSEの生存例では、逆説的にHSV-1の再活性化による症候性の皮膚粘膜感染症がまれであることが知られている。Ottらは、HSEの生存例24例のHSV-1特異的T細胞応答を調べた¹¹⁾。その結果、CD8⁺T細胞応答は14例(58%)で、CD4⁺T細胞応答は検査を行った5例全例で認められた。したがって、自然免疫の異常により中枢神経系のHSV-1初感染がコントロールできない場合でも、獲得免疫は成立するため再活性化による皮膚粘膜感染症の発生が抑えられることが示唆された。

2. 他の病原体にも易感染性を示し、HSEに疾患感受性を示す遺伝子変異

1) *STAT1* (signal transducer and activator of transcription-1) 変異

表1 HSE患者でみられたTLR3-IFN経路の欠損 (文献9より一部改変)

Gene	Mutations	Inheritance Model	Defect	Molecular mechanism	No. of HSE episodes	Ages at which HSE occurred
<i>TLR3</i>	p. P554S	AD	Partial	Negative dominance	2	5 y, 6.5 y
<i>TLR3</i>	p. P554S	AD	Partial	Negative dominance	1	5 mo
<i>TLR3</i>	p. P554S/E746X	AR	Complete	Compound, heterozygous (2 null alleles)	1	8 y
<i>TLR3</i>	p. G743D+R811I	AD	Partial	Haploinsufficiency	2	8 mo, 35 y
<i>TLR3</i>	p. L360P	AD	Partial	Negative dominance	3	2.5 y, 22 y, 28 y
<i>TLR3</i>	p. R867Q	AR	Partial	Homozygosity, of 1 hypomorphic allele	1, followed by "smoldering" HSE	From, 24 years onwards
<i>UNC93B1</i>	c. 1034del4	AR	Complete	Homozygosity, of 1 null allele	3	11 mo, 14 mo, 3.5 y
<i>UNC93B1</i>	c. 781 G>A	AR	Complete	Homozygosity, of 1 null allele	2	5 y, 17 y
<i>TRIF</i>	p. R141X	AR	Complete	Homozygosity, of 1 null allele	1	2 y
<i>TRIF</i>	P. S186L	AD	Partial	Negative dominance	1	21 mo
<i>TRAF3</i>	P. R118W	AD	Partial	Negative dominance	1	4 y
<i>TBK1</i>	p. G159A	AD	Partial	Negative dominance	1	7 y
<i>TBK1</i>	p. D50A	AD	Partial	Haploinsufficiency	1	11 mo

Abbreviations: AD = autosomal dominant, AR = autosomal recessive, HSE = herpes simplex encephalitis.

STAT-1は、2つの転写複合体、STAT-1-STAT-2-p48/IRF9のtrimerからなるinterferon stimulated gamma factor 3 (ISGF3) およびSTAT-1のhomodimerであるgamma activated factor (GAF) を介してIFN- α/β 、 $-\lambda$ 、 $-\gamma$ 、IL-27に対する細胞応答を伝える蛋白である。STAT-1のホモ欠損では、GAFのみでなくISGF3も機能しなくなるためIFN- α/β 、 $-\lambda$ 、 $-\gamma$ に対するSTAT-1依存性の応答がみられなくなり、抗酸菌や各種ウイルスに易感染性となる。これらのウイルスにはHSV-1も含まれており、HSEによる死亡例が報告されている¹²⁾。

2) NEMO (nuclear factor- κ B (NF- κ B) essential moderator) 変異

NEMOは、NF- κ Bのシグナル伝達経路を活性化する、IKK complexの制御サブユニットである。また、TNFレセプター、T細胞レセプター、B細胞レセプター、IL-1レセプター、TLR、RIGI/IPS-1経路などの複数のレセプターの下流に位置している。NEMO欠損の1病型であるX-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID) の小児で致死性のHSEが報告されている¹³⁾。この患者の線維芽細胞や血球細胞では、TLR3刺激やウイルスによる刺激に対するIFN- α/β 、 $-\lambda$ の産生が障害されていた¹⁴⁾。

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の宿主遺伝要因

SSPEは麻疹ウイルス (measles virus : MV) による遅発性の中枢神経感染症である。麻疹罹患時に体内に侵入したMVが免疫系からの排除を逃れ、中枢神経系で持続感染を起こすことによって発症するが、その発症機序には不明な点が多い。

SSPE患者の脳から分離されたMVは特有の遺伝子変異を有し感染性ウイルス粒子の形成能を欠くことが知られている。しかし、この性質が、SSPEの発症にかかわっているのか、長い潜伏期間の間に変異が蓄積した結果であるのかという点については明らかでない。

SSPEの発症に宿主側要因が関与していることを示唆する事実としては、2歳未満での麻疹罹患ではSSPEの発症リスクが高いことやSSPE発症率の性差などが知られている^{15,16)}。一方、SSPE患者の免疫学的検討では、血清および髄液中の抗MV抗体価が高値であることや、中枢神経系だけでなく末梢血単核球 (PBMNC) にも持続感染が成立することが報告されている^{17,18)}。しかし、これまでに種々の免疫異常が報告されているものの、普遍的異常はいまだ確立されていない。

われわれは、1塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) を用いたSSPEの関連解析により、自然免疫関係では抗ウイルス蛋白MxAと

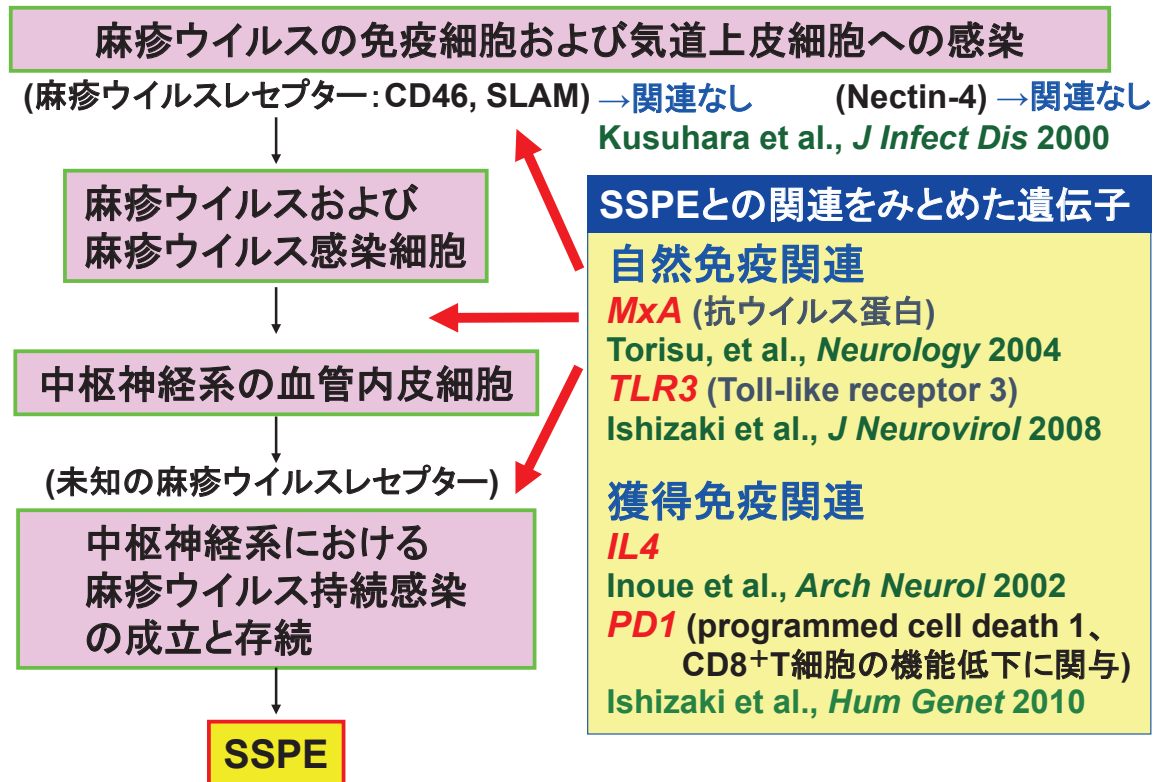


図2 1塩基多型(SNP)を用いたSSPEの関連解析

TLR3、獲得免疫関係ではIL-4とCD8陽性T細胞の機能低下に関与する副刺激分子であるprogrammed cell death 1 (PD-1) をコードする遺伝子が、麻疹ウイルスの感染からSSPE発症にいたるステップのいずれかに関与する宿主要因であることを明らかにしてきた(図2)^{19,22)}。本稿では、*PDI*遺伝子のSNPとSSPEとの関連について述べる。

SSPE患者においては他の慢性ウイルス感染と同様にMV特異的IFN- γ の産生が低下している²³⁾。そこで、Tリンパ球機能の抑制に関与している抑制性副刺激分子がSSPE発症に関連しているかを明らかにするために、cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4)、programmed cell death 1 (PD-1)、B and T lymphocyte attenuator (BTLA)、CD80、CD86、programmed cell death ligand 1 (PDL1)、PDL2、herpes virus entry mediator (HVEM)の各分子をコードする遺伝子の計20個のSNPを解析した²²⁾。その結果、*PDI*遺伝子の3個のSNP(rs4656739 G/A、rs4978592 G/A、rs2227982 C/T)でSSPE患者と健常対照の間のminor allele頻度に有意差を認めた。*PDI*遺伝子では、rs4656740を含めた4カ所のSNPによるハプロタイプにおいても患者群と対照群の間に有意差を認めた(GCGC、 $P=0.022$; ATAT、 $P=0.009$)。日本人集団

で有意差を認めた*PDI*遺伝子について、フィリピン人集団でも同様の解析を行ったところ、各SNPのminor allele頻度では有意差を認めなかったが、ハプロタイプ解析が可能であった3カ所のSNPのハプロタイプ頻度で患者群と対照群に有意差を認めた(GCG、 $P=0.011$)。翻訳領域とexon-intron junctionのシーケンス解析では両集団とも変異や新規の多型はみられなかった。つぎに日本人SSPE患者と年齢性別をマッチさせた対照群において、PBMNCからcDNAを作成し*PDI* mRNAの発現を比較したところ、SSPE群では*PDI*遺伝子発現が有意に高値であった($P<0.001$)。

つぎに、これらのハプロタイプに含まれるプロモーター領域のSNP(-606G/A)のGアレルがPD-1の発現亢進に関与しているかをデュアルルシフェラーゼアッセイにより検討した。その結果、-606Gアレルをもつベクターの相対的ルシフェラーゼ活性は 7.75 ± 0.93 であり、-606Aアレルをもつベクターの活性(4.93 ± 0.38)より有意に高値であったことから($P<0.001$, Mann-Whitney U test)、*PDI*遺伝子のプロモーター領域のSNPの2つのアレルのうち、SSPE患者で頻度が有意に高いハプロタイプを構成するGアレルが、Aアレルよりも有意に高いプロモーター活性をもつことが示された。これ

は、SSPE患者のPBMNCで*PDI* mRNA発現が高いという上記の結果と一致した。

慢性ウイルス感染時にはウイルス特異的CD8陽性T細胞は、“疲弊した”と表現されるサイトカイン産生能や増殖能が低下した状態にあるが、そのような細胞ではPD-1の高発現がこの現象に関与していることが明らかにされている²⁴⁾。本研究で日本人とフィリピン人という2つの異なる民族集団においてSSPE群で*PDI*遺伝子のGCGハプロタイプの頻度が高いという結果が得られたが、このハプロタイプは高いプロモーター活性によるPD-1の発現亢進を介してMV特異的免疫応答を抑制することによりSSPEの発症に関連している可能性が示唆される。最近、PD-1モノクローナル抗体であるニボルマブが抗がん剤として認可され、目覚ましい治療成績をあげているが、われわれの研究結果は、本剤がSSPEの治療薬となる可能性も示唆していると思われる。

おわりに

ウイルス性脳炎の宿主側遺伝要因の解明は、発症リスクの評価や重症化の予測、それに基づく予防・治療の個別化、さらには新しい治療法の開発につながるものと期待される。

共同研究者

石崎義人、由茅直子、武本環美、鳥巢浩幸、佐々木由佳、高畑 靖、中尾 太、野村明彦、Saifuddin Ahmed、Wafaa M. Bassuny、井原健二、吉良龍太郎、原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野）、井上岳彦、竹下研三（鳥取大学医学部脳神経小児科）、Judy R. Pipo-Deveza、Marissa B. Lukban、Aida M. Salonga（Department of Pediatrics & Neurosciences, University of the Philippines / Philippine General Hospital, Manila, Philippines）

謝辞

ご協力をいただいたSSPE青空の会（親の会）の方々、患者末梢血をご提供いただいた全国31施設の先生方に深謝いたします。

文献

- 1) Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Jouanguy E, et al : Inborn errors of anti-viral interferon immunity in humans. *Curr Opin Virol* 1 : 487-496, 2011.
- 2) Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al : Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 314 : 308-312, 2006.
- 3) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al : TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 317 : 1522-1527, 2007.
- 4) Guo Y, Audry M, Ciancanelli M, et al : Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency : TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 208 : 2083-2098, 2011.
- 5) Pérez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al : Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 33 : 400-411, 2010.
- 6) Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L, et al : Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 121 : 4889-4902, 2011.
- 7) Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al : Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 209 : 1567-1582, 2012.
- 8) Andersen LL, Mørk N, Reinert LS, et al : Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med* 212 : 1371-1379, 2015.
- 9) Lim HK, Seppänen M, Hautala T, et al : TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis : high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 83 : 1888-1897, 2014.
- 10) Mørk N, Kofod-Olsen E, Sørensen KB, et al : Mutations in the TLR3 signaling pathway and beyond in adult patients with herpes simplex encephalitis. *Genes Immun* 16 : 552-566, 2015.
- 11) Ott M, Jing L, Lorenzo L, et al : T-cell responses to HSV-1 in persons who have survived childhood herpes simplex encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 36 : 741-744, 2017.

- 12) Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al : Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 33 : 388-391, 2003.
- 13) Niehues T, Reichenbach J, Neubert J, et al : Nuclear factor kappaB essential modulator-deficient child with immunodeficiency yet without anhidrotic ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol* 114 : 1456-1462, 2004.
- 14) Audry M, Ciancanelli M, Yang K, et al : NEMO is a key component of NF- κ B- and IRF-3-dependent TLR3-mediated immunity to herpes simplex virus. *J Allergy Clin Immunol* 128 : 610-617, 2011.
- 15) Gascon GG : Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol* 3 : 260-269, 1996.
- 16) Feigin RD, Cherry JD, eds : *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, 2009, pp2438-2441.
- 17) Dyken PR : Subacute sclerosing panencephalitis : current status. *Neurol Clin* 3 : 179-196, 1985.
- 18) Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, et al : Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 313 : 910-915, 1985.
- 19) Torisu H, Kusuhara K, Kira R, et al : Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Neurology* 62 : 457-460, 2004.
- 20) Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, et al : Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 14 : 486-491, 2008.
- 21) Inoue T, Kira R, Nakao F, et al : Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 59 : 822-827, 2002.
- 22) Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, et al : PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 127 : 411-419, 2010.
- 23) Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al : Measles virus-specific T helper 1/T helper 2- cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 6 : 121-126, 2000.
- 24) Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al : Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 439 : 682-687, 2006.

ウイルスの中枢神経感染機構

柳 雄介

【要旨】 エンテロウイルス、ヘルペスウイルス、アルボウイルス（節足動物媒介性ウイルス）、パラミクソウイルスなどさまざまなウイルスが中枢神経感染症を起こす。一般に、ウイルスが感染して増殖するには、細胞表面の特異的受容体に結合することにより標的細胞に侵入し、その細胞内で宿主機能を利用して子孫ウイルスを産生することが必要である。また、ウイルスが感染すると宿主はそれを感知してインターフェロンをはじめとする防御機構を発動させるので、ウイルスはそれに対抗することも必要である。これらの一般的なウイルス増殖機構に加え、中枢神経感染では最初の体内侵入部位から血液あるいは神経を介して脳に到達することが求められる。血液中のウイルスが脳に到達するには、血液脳関門を乗り越える必要があり、その機構はウイルスにより異なる。さらに、脳内でのウイルス伝播は末梢組織と異なり、感染細胞から産生されたウイルス粒子が周りの細胞に伝播するだけでなく、ウイルス粒子が産生されることなく、ニューロンからニューロンへシナプスを介して伝播することも起こる。本稿では、われわれが研究している麻疹ウイルスの持続感染による亜急性硬化性全脳炎およびムンプスウイルスによる中枢神経感染について最新の知見を紹介する。

Key Words : ウイルス、中枢神経系、血液脳関門、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス

はじめに

本稿では、まず中枢神経系（the central nervous system : CNS）におけるウイルス感染について概観したあとに、われわれがおもに研究している麻疹ウイルス、ムンプスウイルスの中枢神経感染について述べる。

ウイルス感染成立の条件

ウイルスは、自律的増殖ができないため、宿主細胞に侵入し細胞の機能を利用して子孫ウイルスを産生する。一般に、ウイルスが細胞に感染して増殖するためには、細胞表面の特異的受容体に結合したあと、エンドサイトーシスや膜融合により標的細胞内に侵入することが必要である。侵入後は、ゲノムの転写・複製を行い、その結果産生されたウイルスゲノムやウイルス蛋白質が細胞内の適当な場所へ輸送され、そこで子孫ウイルス粒子を形成し、エンベロープをもつウイルスではさらに細胞膜を被って出芽す

る必要がある。これら一連の過程には、宿主細胞のさまざまな機能が必要であり、ウイルスはそれをうまく利用して子孫ウイルスを産生している。また、ウイルスが感染すると宿主はそれを感知し、インターフェロンなどの自然免疫やリンパ球による獲得免疫を誘導するので、ウイルスはそれらを抑える機能をもつ蛋白質を産生することにより対抗する。中枢神経感染の場合も、これらの条件、すなわち、①受容体発現細胞の存在、②ウイルス増殖が可能な細胞内環境、③宿主防御機構に対抗できるウイルス側のしくみのすべてが満たされることにより感染が成立する。

CNSへの到達経路

ウイルスは、おもに眼球、呼吸器系、消化器系、泌尿・生殖器系の粘膜から体内に侵入する。また、節足動物の刺傷、動物の咬傷によっても侵入する。このように、ウイルスの体内への侵入は末梢組織で起こるので、CNSで感染が起こるには、侵入門戸か

らCNSへウイルスが運ばれることが必要である。最も一般的な経路は、感染局所でのウイルス増殖に続きウイルス血症が起こり、血液を介してCNSに到達する経路である。しかし、周知のように血液とCNSには関門（Blood-CNS Barrier）があり、ウイルスなどの大きな分子は自由に通過することができない。この関門には、血液と脳実質の間のBlood-Brain Barrier（BBB）と、血液と脳脊髄液（cerebrospinal fluid：CSF）の間のBCSFBが存在する¹⁾。

BBBは、脳実質の毛細血管内皮細胞に存在するtight junction（さまざまな分子の通過を防ぐ細胞間の密着結合）と、毛細血管内皮細胞の周りに存在するpericyteやastrocyteが担っている。一方、BCSFBは脈絡叢とくも膜に存在する。脳実質と違って、脈絡叢の毛細血管内皮細胞は有窓性でウイルスが通過可能である。しかし、脈絡叢とCSFを隔てる脈絡叢上皮の上皮細胞にはtight junctionが存在し、物質の自由な通過を阻んでいる。くも膜では、くも膜下の毛細血管内皮細胞にtight junctionが存在することに加え、くも膜と軟膜の上皮細胞がtight junctionをもつことが関門を形成している。

しかし、このような毛細血管内皮細胞や上皮細胞のtight junctionの存在にもかかわらず、血液中から脳実質やCSFに侵入して脳炎や髄膜炎を起こすウイルスが存在する。これらのウイルスは、①内皮細胞や上皮細胞にエンドサイトーシスで取り込まれたあと、エンドソームのなかに存在したまま細胞内を通過して基底膜側ないしはCSF中へ放出される（transcellular）か、②ウイルス蛋白質や（感染に伴って産生された）サイトカインの働きによってtight junctionが開くことにより細胞間を通る（paracellular）か、③内皮細胞や上皮細胞に感染し、細胞内でウイルス粒子を産生して細胞層を破壊すること（lytic）により、CNSに到達すると考えられている²⁾。血液を介した経路以外にも、単純ヘルペスウイルス、狂犬病ウイルス感染のように神経の軸索を上向性に移動するか、あるいは経鼻的に鼻粘膜からCNSに到達する経路も知られている。

ウイルスの病原性発現機構

ウイルスの中脳神経感染による病原性発現機構の一つは、ウイルスが感染細胞で増殖し細胞を傷害ないし破壊することによるものである。たとえば、ポリオウイルスの運動ニューロン破壊による弛緩性麻痺や狂犬病ウイルスの広汎な脳破壊による症状など

がこれに該当する。このようなウイルスの細胞変性効果に加え、宿主の免疫応答もウイルスの病原性発現に重要な役割をしている^{2,4)}。古典的には、マウスのリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの脳内接種による脳炎があげられる。免疫抑制剤投与や免疫系が未発達のみマウスでは脳炎の発症が抑制される。また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染でみられる免疫再構築症候群（Immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）も免疫応答が病原性に関与していることを示す例である。

免疫細胞の脳内への流入はBBBにより制限されている、脳にはリンパ管がない、脳では主要組織適合抗原複合体（MHC）の発現が少ないことなどから、脳は免疫系から隔離したImmune-privileged siteとされてきた。しかし、上記のとおり、病原性に免疫応答が関与していることから分かるように、脳の隔離は完全なものではない。実際、末梢リンパ組織で活性化されたウイルス抗原特異的リンパ球のインターグリン発現増強や、感染に伴って産生されたサイトカインの働きでBBBが弱まることにより、脳内にリンパ球が侵入できるようになる。また、免疫応答に伴い、神経細胞でもMHC分子の発現が誘導される。最近の重要な発見として、髄膜におけるリンパ管の存在が明らかにされたことがあげられる⁵⁾。したがって、リンパ球は末梢組織での感染により活性化されるだけでなく、CNS感染によりCNSの抗原や免疫細胞がこのリンパ管により頸部リンパ節へ運ばれ、そこで免疫応答が誘導されリンパ球が活性化されることも起こると考えられる。

ウイルス特異的T細胞がBBBを乗り越えて脳内に侵入すると、ウイルス感染細胞を直接傷害したり、 γ -インターフェロンを産生することによりウイルスの排除に働く。一方、IL-17などのサイトカインを産生してウイルス排除より組織傷害性に作用する場合もある²⁾。そのほか、I型インターフェロンおよびその応答遺伝子の定常時の発現レベルがCNSでのウイルス増殖の有無にかかわっている例も知られている⁶⁾。

麻疹ウイルスによる中枢神経感染

麻疹（ましん、はしか）は、優れた生ワクチンが存在するにもかかわらず、世界中でいまだに年間約10万人の死者が出ている重要な感染症である。麻疹は、一般には発熱、発疹などの全身性の急性感染症を起こす。しかし、まれにCNSに持続感染して致死的な脳炎を起こすことがある。そのような持続感染

には、急性感染から数ヵ月後に発症する麻疹封入体脳炎 measles inclusion body encephalitis (MIBE) と、数年後に発症する亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) の2つのタイプが知られている。MIBEは免疫不全が基礎にある患者に発生し、HIV感染が蔓延している国々では最近問題になっている。一方、SSPEは明らかな免疫不全が認められない患者に、1～数万人に1人の頻度で起こるとされている⁷⁾。病期は4期に分けられ、第Ⅰ期には軽度の知的障害、性格変化、脱力発作、歩行異常、第Ⅱ期には不随意運動(ミオクローヌス)、第Ⅲ期には症状の進行に加え、自律神経症状、筋肉緊張の亢進、第Ⅳ期には意識消失、全身の筋肉緊張亢進、自発運動消失がみられる。治療には、イノシンプラノベクス(イソプリノシン)、インターフェロン、リバビリン脳室内投与療法が試みられるが根本的治療法はない。ほとんどは一過性の急性感染で終わる麻疹患者の一部で、このようにCNSの持続感染が起こり、SSPEが発症する機構は分かっていない。

麻疹ウイルスはエンベロープをもつRNAウイルスであり、パラミクソウイルス科に分類される。受容体を発現している細胞に膜融合によって侵入するが、受容体としては、免疫細胞に発現しているSLAM(CD150)と上皮細胞に発現しているnectin 4が知られている。しかし、MIBEやSSPEでおもな標的となる神経細胞にはSLAMもnectin 4も発現しておらず、麻疹ウイルスがどのようにして神経細胞に侵入、伝播して病気を起こすか不明である。SSPE患者の脳から分離されるウイルスの多くは、ウイルスの粒子形成にかかわるmatrix(M)蛋白質の遺伝子に異常があり、M蛋白質がまったく産生されないか異常蛋白質しか産生されない。さらに、ウイルスの膜融合にかかわるfusion(F)蛋白質の細胞内領域にしばしば大きな変異が認められる。しかし、これらの蛋白質異常が持続感染にどのように関わっているか明らかではない。

最近、われわれはSSPE分離ウイルス株の多くで、F蛋白質の細胞外領域の変異のために、F蛋白質の構造不安定化と膜融合能亢進が起こっていることを明らかにした^{8,9)}。重要なことに、このようなF蛋白質をもつ組換え麻疹ウイルスは、野生型麻疹ウイルスと違って、SLAMやnectin 4を発現していない細胞に膜融合を起こすことができる。さらに、これらの膜融合能が亢進した麻疹ウイルスは、ヒト神経細胞初代培養や神経細胞に分化したヒト培養細胞で感染・伝播すること、また、乳のみハムスターや免疫

不全マウスの脳で広汎に増殖できることを明らかにした^{8,9)}。南アフリカのHIV感染者に起こったMIBEの2症例から分離されたウイルスでも、同様の性質(構造不安定化、膜融合能亢進、SLAM/nectin 4非発現細胞での膜融合誘導)のF蛋白質をもつことが報告されている¹⁰⁾。

これらの結果から、われわれは、SSPEの発症に関してつぎのようなモデルを考えている⁹⁾。麻疹ウイルスの急性感染後、宿主のなんらかの免疫不全(MIBEの場合のような明らかな免疫不全とは異なる)により一部の感染者でウイルスの持続感染が起こる。しかし、それだけでは発症にはいたらず、ウイルスが神経細胞で効率よく感染、伝播するように変化することがSSPE発症に必要である。そのためには、F蛋白質細胞外領域の変異によるウイルスの膜融合能亢進が重要であり、そのようなウイルスはSLAMやnectin 4とは異なる未知の神経細胞受容体に結合してF蛋白質の活性化と膜融合を誘導することができるようになる。われわれは、現在この神経細胞受容体の探索を進めている。

われわれは、最近、麻疹ウイルスF蛋白質の結晶構造解明に成功した¹¹⁾。この構造上に、変異によりF蛋白質の構造不安定化と膜融合能亢進をもたらすアミノ酸残基をマップすると特定の場所に集中していることが示された。興味深いことに、これまで報告されている2種の異なる麻疹ウイルスF蛋白質阻害剤(小化合物とペプチド)がそれらの残基とほとんど同じ場所に結合することが分かった。すなわち、これらの阻害剤はFの構造を安定化させることにより膜融合阻害効果を発揮していると考えられる。これらの阻害剤は高濃度でしか阻害効果を示さないが、われわれは、これらに修飾・改良を加えることにより、結合力が強くより効果が大きい化合物を開発してSSPEやMIBEの治療へ応用することを目指している。

ムンプスウイルスによる中枢神経感染

流行性耳下腺炎(おたふくかぜ、ムンプス)は、ムンプスウイルスの感染により起こる。本ウイルスには有効な生ワクチンが存在し、麻疹、風疹のワクチンと混合したMMR(measles-mumps-rubella)ワクチンとして接種されていたが、ムンプスワクチンが起こす副反応のために現在わが国ではMMRワクチンの接種は行われていない。そのため、わが国のムンプスワクチン接種率は低く、毎年数十万人の患者が出ていると推定されている。ムンプスウイルス

は、耳下腺をはじめとする唾液腺、精巣、卵巣、乳腺、膵臓などの腺組織をおもな標的としている。また、CNSに感染し、髄膜炎、脳炎、難聴を起こす。入院加療を要する髄膜炎の合併は特に重要で、流行性耳下腺炎と診断された患者全体の1～2%が発症する。また、難聴は患者の0.1～1%にみられ、わが国で年間700～2,300人が発症していると推定されている。このように、ムンプスウイルスは今なお医学上重要な問題である¹²⁾。

ムンプスウイルスは、パラインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ニパウイルスなどと同じパラミクソウイルス科に属し、上記のように腺組織とCNSを標的とするという非常に特徴的なトロピズム（細胞・組織特異性）を示す。パラインフルエンザウイルスなど呼吸器をおもな標的とする多くのパラミクソウイルスは、シアル酸（糖蛋白質や糖脂質の糖鎖末端に存在する多様性の大きい単糖）を受容体として細胞に感染することが知られている。一方、麻疹ウイルス、ニパウイルスは、蛋白質受容体を介して標的細胞に侵入・感染する。

ムンプスウイルスの受容体は、他の多くのパラミクソウイルスと同じシアル酸とされているが、そのような非特異的な受容体によってなぜムンプスウイルスが腺組織と神経系にトロピズムを示すかは謎である。最近、われわれは、単純なシアル酸単体ではなく、 α 2,3結合型のシアル酸-ガラクトース-グルコース（N-アセチルグルコサミン）で構成される3糖が、ムンプスウイルス受容体のコア構造として機能することを感染実験、結合実験、X線結晶構造解析、コンピュータ計算によって明らかにした¹³⁾。したがって、上記の3糖構造を含む特異的な糖鎖構造が腺組織やCNSに存在し、それをムンプスウイルスが認識しているという可能性が考えられる。現在、臓器や細胞ごとの糖鎖構造の多様性については解析の困難さから十分な情報が得られておらず、今後の研究がまたれる。一方、ムンプスウイルスの感染には、糖鎖だけでなくなんらかの蛋白質が関与している可能性も残されている。このようなトロピズムの分子機構の解明は、ムンプスウイルス感染の予防や治療法の開発につながることを期待される。

文献

- 1) Coureuil M, Lécuyer H, Bourdoulous S, et al : A journey into the brain : insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers. *Nat Rev Microbiol* 15 : 149-159, 2017.
- 2) Klein RS, Hunter CA : Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity* 46 : 891-909, 2017.
- 3) Klein RS, Garber C, Howard N : Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat Immunol* 18 : 132-141, 2017.
- 4) Korn T, Kallies A : T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 17 : 179-194, 2017.
- 5) Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al : Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523 : 337-341, 2015.
- 6) Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Yoshikawa T, et al : The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. *J Virol* 79 : 4460-4469, 2005.
- 7) 亜急性性硬化性全脳炎 (SSPE)
[http : //prion.umin.jp/sspe/gaiyo.html](http://prion.umin.jp/sspe/gaiyo.html)
- 8) Watanabe S, Shirogane Y, Suzuki SO, et al : Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters. *J Virol* 87 : 2648-5269, 2013.
- 9) Watanabe S, Ohno S, Shirogane Y, et al : Measles Virus Mutants Possessing the Fusion Protein with Enhanced Fusion Activity Spread Effectively in Neuronal Cells, but Not in Other Cells, without Causing Strong Cytopathology. *J Virol* 89 : 2710-2717, 2015.
- 10) Jurgens EM, Mathieu C, Palermo LM, et al : Measles fusion machinery is dysregulated in neuropathogenic variants. *MBio* 6, pii : e02528-14, 2015.
- 11) Hashiguchi T, Fukuda Y, Matsuoka R, et al : Structures of the prefusion form of measles virus fusion protein in complex with inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 115 : 2496-2501, 2018.
- 12) 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）2016年9月現在
[https : //www.niid.go.jp/niid/ja/mumps-m/mumps-iasrtpc/6822-440t.html](https://www.niid.go.jp/niid/ja/mumps-m/mumps-iasrtpc/6822-440t.html)
- 13) Kubota M, Takeuchi K, Watanabe S, et al : Trisaccharide containing α 2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 113 : 11579-11584, 2016.

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症（プリオン病/SSPE/PML） 診療ガイドライン2017

山田正仁

【要旨】『プリオン病診療ガイドライン2017』、『亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン2017』および『進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン2017』について解説した。『プリオン病診療ガイドライン2017』では近年臨床試験が行われた治療法等の推奨グレードを示した。『SSPE診療ガイドライン2017』は新たに治療推奨グレードを記載しリバビリン脳室内持続投与の臨床試験の案内などを掲載した。『PML診療ガイドライン2017』は無症候性のPMLの診断も可能になるよう診断基準を改訂し、治療の項を充実させメフロキンによる臨床試験などの情報を掲載した。3疾患とも患者・家族に対する支援の項を設けた。

Key Words : プリオン病、Creutzfeldt-Jakob病、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症、診療ガイドライン

はじめに

2017年3月、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業『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』（プリオン遅発班）（研究代表者・山田正仁）と厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業『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』（サーベイランス班）（研究代表者・水澤英洋）は『プリオン病診療ガイドライン2017』を、さらに、『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』は『亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE) 診療ガイドライン2017』及び『進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) 診療ガイドライン2017』を発刊し、研究班ホームページ (<http://prion.umin.jp/index.html>) 上に公開した¹⁻³⁾。

ガイドラインはプリオン病/SSPE/PMLを専門としない一般医師向けに最新の情報を簡潔に提供し、3疾患に関する診療水準の向上を図ることを目的としている。プリオン病についてはプリオン遅発班・プリオン分科会およびサーベイランス班のメンバー、SSPEについてはプリオン遅発班・SSPE分科会のメンバー、PMLについてはプリオン遅発班・

PML分科会のメンバーが、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』（研究代表者・山田正仁）の協力を得てガイドラインの作成にあたった（メンバーについては上記ホームページ参照）。さらに、作成の最終段階において、関連学会および患者支援団体（プリオン病については日本神経学会、日本神経感染症学会、ヤコブ病サポートネットワーク、SSPEについては日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児感染症学会、SSPE青空の会、PMLについては日本神経学会、日本神経感染症学会）からご意見をいただいた。

本稿では2017年版の各疾患診療ガイドラインごとに、改定のポイントを中心に解説する。

プリオン病診療ガイドライン2017¹⁾

1. 改定のポイント

2014年版ガイドラインをアップデートした。診断の項には最新情報を加え、治療の項では、近年、臨床試験が行われた治療法等の推奨グレードを示した。患者・家族に対する心理社会的支援、研究班による診療支援の項目を設けた。

表1 プリオン病の分類¹⁾

疾患	宿主
A. 動物のプリオン病	
スクレイピー (scrapie)	ヒツジ、ヤギ
ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy : BSE)	ウシ、ヤギ
慢性消耗病 (chronic wasting disease : CWD)	シカ
ネコ海綿状脳症	ネコ
伝染性ミンク脳症	ミンク
ほか	
B. ヒトのプリオン病	ヒト
特発性 孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD)	
“Variably protease-sensitive prionopathy” (VPSPr)	
遺伝性 遺伝性CJD	
Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS)	
致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia : FFI)	
全身性PrPアミロイドーシス	
獲得性 クールー (kuru)	
医原性CJD (硬膜移植、下垂体製剤、角膜移植、脳深部電極、 脳外科手術ほか、変異型CJDでは輸血)	
変異型CJD (variant CJD : vCJD)	

表2 遺伝性プリオン病の臨床病型とプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子変異

臨床病理像	コドン	アミノ酸置換	コドン129	文献
GSS	102	proline → leucine	methionine	Hsiao, 1989 ⁵
	105	proline → leucine	valine	Kitamoto, 1993 ⁶
	117	alanine → valine	methionine	Tranchant, 1989 ⁷
CJD	178	aspartate → asparagine	valine	Gambetti, 1995 ⁸
	180	valine → isoleucine	methionine	Kitamoto, 1993 ⁹
	180 +	180 : Val → Ile	methionine	Hitoshi, 1993 ¹⁰
	232	232 : Met → Arg		
	200	glutamate → lysine	valine or methionine	Goldgaber, 1989 ¹¹
	210	valine → isoleucine	methionine	Pocchiari, 1993 ¹²
GSS、CJD など多彩	232	methionine → arginine	not stated	Kitamoto, 1993 ⁹
				Laplanche, 1995 ¹³
				Goldfarb, 1993 ¹⁴
		コドン51-91領域のペプチド反復配列部への 8-72アミノ酸挿入、16アミノ酸欠失		Owen, 1989 ¹⁵
				Goldfarb, 1991 ¹⁶
FFI	178	aspartate → asparagine	methionine	Medori, 1992 ¹⁹
自律神経障害、末梢神経障害	163	tyrocine → others	valine	Mead, 2013 ²⁰
	178	2-bp deletion (CT)		Matsuzono, 2013 ²¹

CJD : Creutzfeldt-Jakob病、FFI : 致死性家族性不眠症、GSS : Gerstmann-Sträussler-Scheinker病
表のなかの文献番号は文献1の中の引用文献を示す。

2. プリオン病の診断

1) 孤発性プリオン病

孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD) 以外に、“variably protease-sensitive prionopathy” (VPSPr) が記載された (表1)。VPSPrは脳に蓄積するプリオンタ

ンパク (PrP) がプロテアーゼに対してさまざまな感受性を示す非典型的な孤発性プリオン病の一群である⁴⁾。VPSPrは発症年齢67±10歳、経過30±21月で、PrP遺伝子コドン129がVal/Val (VV) (全体の65%) の場合には前頭葉型認知障害や失語、Met/

Val (MV) (23%) の場合には精神症状やパーキンソニズム、MM (12%) の場合にはパーキンソニズムや失調を呈し、CJDに典型的な脳波所見[周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD)]・MRI異常・脳脊髄液 (CSF) 14-3-3陽性はまれであり、脳病理上、小型PrPプラークを認め、プロテアーゼ抵抗性PrPのWesternプロットでは特徴的なパターンを示す。

孤発性CJDの診断基準としてはWHOの診断基準(1998)を用いるが、MRI所見を取り入れたEuroCJDの診断基準も紹介し⁵⁾、さらに、近年臨床開発中の、CSF中の異常PrPを検出するRT-QuIC法の診断的有用性(感度89%、特異度99%)を提示している。

PrP遺伝子コドン129多型(MM/MV/VV)とプロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンプロット解析結果(タイプ1/2)を組み合わせた分類(MM1/MM2/MV1/MV2/VV1/VV2)が臨床経過や病理所見とよく対応する。MM1とMV1が典型例、それ以外は非典型例である。わが国の孤発性CJD剖検例におけるサブタイプの比率は、MM1 57%、MM2皮質型11%、MM2視床型9%、MM1+2型9%、MV2型7%、VV2型5%、MM2皮質+視床型2%の順であった。わが国の非典型例はMM2型(皮質型、視床型)が多く、WHOの孤発性診断基準では診断しえない例が多い⁶⁾。

2) 遺伝性プリオン病

代表的な遺伝性プリオン病の臨床病型と遺伝子変異を表2に示す。遺伝性プリオン病の臨床病型は、従来、遺伝性CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)、致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia : FFI)に大別されてきたが、注目すべきことは、自律神経・末梢神経障害を示す全身性PrPアミロイドーシスが加わったことである(表1、表2)。本症はPrP遺伝子変異[Y163Xあるいは2 bp-del at 178 (203stop)]に伴い、中年期に自律神経・末梢神経障害を主徴として発症し、のちに認知症を呈し、全身臓器にPrPアミロイド沈着を認める^{7, 8)}。自律神経・末梢神経の障害はわが国でみられる遺伝性トランスサイレチン(TTR)アミロイドーシス(家族性アミロイドポリニューロパチー)に類似している。全身に異常PrPが蓄積するため、中枢神経系以外を対象とする医療行為による二次感染が問題になるが、現在までに動物実験における伝播は報告されていない。

3) 獲得性プリオン病

獲得性プリオン病にはクールー、医源性CJD、変異型CJDがあるが、わが国で多いのは硬膜移植後CJD(dura mater graft-associated CJD:dCJD)で、2017年9月の時点で合計154例が登録されており、全世界のdCJDの約2/3に及ぶ⁹⁾。ウシ海綿状脳症(BSE)関連の変異型CJDについては、わが国では英国滞在歴を有する1例のみである¹⁰⁾。

dCJDにはPrPアミロイド斑形成を認めるプラーク型と非プラーク型があり、プラーク型が約1/3、非プラーク型が約2/3を占める。非プラーク型が典型的CJDの臨床病理像を呈するのに対し、プラーク型は非典型的な病像(比較的緩徐な進行を示す失調症状、発症1年以内は特徴的な脳波所見を欠如、PrP遺伝子コドン129 MM、など)を呈し、孤発性CJDの診断基準では診断が困難である。そのため、「ヒト屍体乾燥硬膜移植歴があり、進行性の失調症状を呈した症例は、脳波にて周期性同期性放電(PSD)を認めなくても、ほぼ確実例(probable)とする」といったプラーク型dCJDの診断基準案を提示している^{11, 12)}。

3. プリオン病の治療

これまでに臨床試験が行われた抗プリオン効果が期待された薬物について、1) キナクリンの経口あるいは経管投与の疾患修飾効果は否定的であり、肝障害の出現が多く、推奨されないこと、2) フルピルチンは明らかな疾患修飾効果は認められず、推奨されないこと、3) ドキシサイクリンの経口あるいは経管投与の疾患修飾効果は確認されておらず、わが国における使用経験もなく安全性も不明であり推奨されないこと、4) ペントサン硫酸脳室内持続投与法による疾患修飾効果は証明されておらず、外科的手技を要するため推奨されないことが記載された(推奨グレード2D = エビデンスがほとんどなく、ほとんど推奨されない)。

したがって、プリオン病の治療は、栄養・呼吸管理や一般的なケアに留まる。経口摂取が困難となった場合は、一般に経鼻胃管などによって経管栄養が行われるが、その効果について明確なエビデンスはない(推奨グレード2C = 限定的な弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。経過中に出現するミオクロヌスに対しては、一般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(推奨グレード2C = 限定的な弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。

表3 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診断基準¹³⁾ を一部改変²⁾

大項目	
1. 麻疹抗体価	脳脊髄液 (CSF) 中抗体価の上昇
2. 臨床症状	典型例：急速進行型、亜急性進行型、緩徐進行型、慢性再発－寛解型 非典型例：症状がけいれんのみ、I期が遷延する例、乳児あるいは成人例
小項目	
3. 脳波	周期性同期性放電 (PSD)
4. 脳脊髄液検査	IgG-indexの上昇
5. 脳生検	全脳炎の所見
6. 分子生物学的診断	変異麻疹ウイルスゲノム同定
確実：	大項目1+2 (典型) に加え、小項目3-6の少なくとも1つ。 大項目1+2 (非典型) に加え、小項目5、6の少なくとも1つ。
ほぼ確実：	大項目1+2 (典型)
疑い：	大項目1+2 (非典型)

**亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
診療ガイドライン2017²⁾**

1. 改定のポイント

2007年版ガイドラインを大幅に改訂した。新たに治療推奨グレード、患者・家族に対する支援、臨床試験 (リバビリン脳室内持続投与) の案内などを掲載した。

2. SSPEの診断と重症度分類

SSPEは症状と検査所見から診断されることが多い。病初期には軽微な神経精神症状で発症するため診断が困難であり、特徴的なミオクロームスが出現した時点で確定診断されることが多い。検査所見では血清およびCSF中の麻疹抗体価が上昇し、特にCSF中の麻疹抗体価の上昇はSSPEの診断に有用である。脳波検査ではJabbour II期からIII期に特徴的なPSDがみられる。SSPEの診断基準 (Gutierrezらの基準¹³⁾ を一部改変) を表3に示す。重症度分類はJabbourらが1969年に発表した臨床報告のなかで用いた分類 (I～IV期) が国際的に認知され変わらず使用されている²⁾。

3. SSPEの治療

保険適用のあるイノシンプラノベクス (イソプリノシン) の内服療法と、インターフェロンの脳室内投与療法の併用を推奨する (推奨グレードIB = 中等度のエビデンスに基づき強く推奨する)²⁾。リバビリン脳室内投与療法は新たな治療法として試みられているが、いまだ確立していない研究段階の治療法である (推奨グレードC = 弱いエビデンス、推奨

なし)²⁾。リバビリン脳室内持続投与による臨床試験について「診療支援」の項で紹介している²⁾。

**進行性多巣性白質脳症 (PML)
診療ガイドライン2017³⁾**

1. 改定のポイント

2013年版ガイドラインをアップデートした。多発性硬化症治療薬ナタリズマブ関連PML等の早期診断を踏まえ、無症候性PMLの診断も可能な診断基準に改訂した。治療の項を充実させ、患者・家族に対する介護・心理社会的支援、PMLサーベイランス委員会による診療支援、メフロキンによる臨床試験の案内などを掲載した。

2. PMLの病態、症候、検査

PMLは細胞性免疫の低下を背景とし、JCウイルス (JCV) により亜急性の中枢神経組織の脱髄病変をきたす疾患である。わが国におけるCSF-JCV陽性者 (2011～2013年) の基礎疾患は血液疾患 (25%)、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症 (24%)、自己免疫疾患 (24%)、臓器移植 (9%) ほかの順であった。

PMLの臨床症状は非常に多彩であり、大脳・小脳・脳幹がおもな病変部位となり、視神経や脊髄は侵されにくいことが特徴である。近年報告されている臨床症状は認知機能障害・構音障害・片麻痺が多く、小脳症状・失語・精神症状などがそれに続いている。

無治療の場合、臨床症状は日や週の単位で進行し、無言・無動にいたるとされてきたが、近年治療介入により症状の進行が停止する症例が多数報告されて

いる。また、後述のように治療に伴う免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) に伴い、治療開始後に臨床症状の増悪をみる場合もある。

ナタリズマブ使用により起こるナタリズマブ関連 PML では、無症状の時期に定期的に撮影された脳 MRI で偶然に PML に矛盾しない所見を見い出されることがあり、asymptomatic PML として注目されている。

PML の診断には、脳生検等の病理学的検査が有用であるが、侵襲性が比較的低いことや診断における有用性が高いことから脳脊髄液中の JCV ゲノムを標的とした polymerase chain reaction (PCR) が一般的な検査法として用いられている。近年では、高感度かつ定量的なリアルタイム PCR が普及してきている。

頭部 MRI/CT では、典型例では大脳を主体とした皮質下白質の大小不同・癒合した不整形の病巣が多発性にみられる。T2 強調画像や FLAIR 画像は PML 病巣の検出に優れており、DWI は急性期の活動性 PML 病変の検出に有用である。PML 治療中に病変に mass effect や造影剤増強効果が出現した場合は IRIS 発症を示唆する。ナタリズマブ関連 PML では大脳皮質下病変が多く、造影剤増強効果がほかの原因による PML より高頻度である

病理学的には、古典的には、病理組織学的に脱髄、腫大した核を有する乏突起膠細胞、異型が強く奇怪な形態を呈する星細胞を認め、病変部に JCV 感染が証明されれば PML の診断は確定する。JCV 感染は、免疫組織化学による JCV タンパク質の検出や、in situ hybridization や PCR による JCV ゲノム DNA の検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定などにより証明される。JCV 感染細胞がオリゴデンドログリアであることの確認がしばしば重要となるが、特異的なマーカーはない。JCV はリンパ球からも高頻度に検出されているので、脳生検で悪性リンパ腫が鑑別にあがる場合は、ウイルス陽性細胞が CD20 陰性であることを確認する。通常 PML では炎症細胞浸潤に乏しいが、CD4/CD8 ratio の保たれた T 細胞浸潤を伴う症例が存在する。

3. PML の診断

PML の診断は、臨床、画像、病理所見による。診療ガイドライン 2017 では、国際的に用いられている American Academy of Neurology (AAN) の PML 診断基準¹⁴⁾ に準拠して診断基準が改定された。病理所見がなく、臨床症候、画像所見、脳脊髄液

JCV PCR 所見で definite PML と診断できる診断基準と、それでは診断できないケースに病理学的検査を実施して診断するための診断基準の両者を含んでいる。

臨床、画像および脳脊髄液所見による PML 診断基準を **表 4-1** に示す。本診断基準では、亜急性進行性脳症という臨床像がなくても probable PML と診断できる。薬剤性 PML では、臨床症候が出現する前に頭部 MRI で病変が検出される無症候性 PML が多数報告され、その治療成績から、いかに早く無症候性 PML を診断し治療を開始するかが重要となっている。

病理学的検査による PML 診断基準を **表 4-2** に示す。典型的な病理所見を有する場合、その特異度は非常に高い。AIDS 患者の脳病変における脳生検での感度は 93 ~ 96% と報告されている¹⁴⁾。免疫組織化学または電子顕微鏡所見、組織を用いた JCV PCR を参考にする。

臨床、画像および脳脊髄液所見による診断基準 (**表 4-1**)、病理学的検査による診断基準 (**表 4-2**) で診断確度が異なる場合は、診断確度が高いものを採用する。

4. PML の治療

PML の治療アルゴリズムを **図 1** に示す。PML を HIV-PML と非 HIV-PML に分け、さらに非 HIV-PML をモノクローナル抗体関連 PML とその他の非 HIV-PML に分ける。

(1) HIV-PML の治療

抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy : ART) が推奨される (推奨グレード 1A = 強いエビデンスによる強い推奨)。ミルタザピンの投与は考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない (推奨グレード 2C = 弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。メフロキンの投与は考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない (推奨グレード 2C = 弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。シトラビン、シドフォビルの投与は推奨されない (推奨グレードなし)。

(2) モノクローナル抗体関連 PML の治療

薬剤中止と血液浄化療法が基本となる。ナタリズマブ関連 PML の治療も薬剤中止と血液浄化療法が基本だが (推奨グレード 1B = 中等度のエビデンスに基づく強い推奨)、ミルタザピン投与も行われる場合がある (推奨グレード 2C = 弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。Asymptomatic PML の段階で治

表4 進行性多巣性白質脳症(PML)診断基準2017 (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、2017) * ³⁾

4-1 臨床、画像および脳脊髄液所見による**

	基準項目				基準項目
	1	2	3	4	
Definite	○	○	○	○	1. 亜急性進行性の脳症 (注1) 2. 典型的な頭部 MRI/CT 所見：白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在 (注2) 3. 脳脊髄液からPCR (polymerase chain reaction) でJCV DNAが検出 (注3) 4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる (注4) ○：陽性、×：陰性、ND：検査未実施または判定困難な結果
Probable	○ ×	× ○	○ ○	○ ○	
Possible	○ ×	○ × (注5)	×/ND ○	○ ○	
Not PML	× ○	× ×	× ×	× ×	
	○ ×	○ ○	× ×	× ×	

注

- 免疫不全 (AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など) の患者や抗体医薬 (生物由来製品) (ナタリツマブ、リツキシマブ等) を使用中の患者に好発するが、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として辺麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態にいたる。無症候性の場合も、基本的にはPML発症リスクのある基礎疾患をもつ患者を対象とする。
- 病巣の検出には頭部MRIが最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変はT1強調画像では低信号、T2強調画像およびFLAIR画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることもある。
- 病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PMLの疑いがあれば再検査する。
- 白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 脳症やCMV脳炎などの感染症、脱髄疾患などがある。AIDSなどPMLがよくみられる病態にしばしばHIV脳症やCMV脳炎などが合併する。
- PML発症リスクのある基礎疾患をもつ患者に新規に出現した白質病変で、(2) のような典型的頭部MRIを示さないもの (単発性小病変など)、PMLの可能性を排除できないものを含む。

4-2 病理学的検査による**

	典型的な 病理学的所見 (注1)	免疫組織化学 または 電子顕微鏡所見 (注2) *	組織を用いた JCV PCR (注3) *	* 「免疫組織化学または電子顕微鏡所見」の項目、「組織を用いた JCV PCR」の項目における「×」の判定は、これらの検査を実施して陰性の場合、あるいは検査が実施されていない場合のいずれかを意味する
Definite	○	○	○	○：陽性、×：陰性
	○	×	○	
	○	○	×	
Probabl (注4)	○	×	×	
	×	○	○	
Possible	×	○	×	
	×	×	○	
Not PML	×	×	×	

注

- 典型的な病理学的所見：脱髄巣、腫大した核を有するオリゴデンドログリア、奇怪な形態を呈するアストロサイトの存在。
 - 免疫染色によるJCVタンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。
 - 組織におけるJCV DNA の証明。
 - 「Probable」で、臨床および画像所見により他の疾患を除外できた場合は「definite」とする。
- PCR : polymerase chain reaction

* 研究班によるPML診断基準2017は、米国神経学アカデミー神経感染症部門が作成したPML診断基準14)を参考とした。

**臨床、画像および脳脊髄液所見による診断基準 (4-1)、病理学的検査による診断基準 (4-2) で診断確度が異なる場合は、診断確度が高いものを採用する。

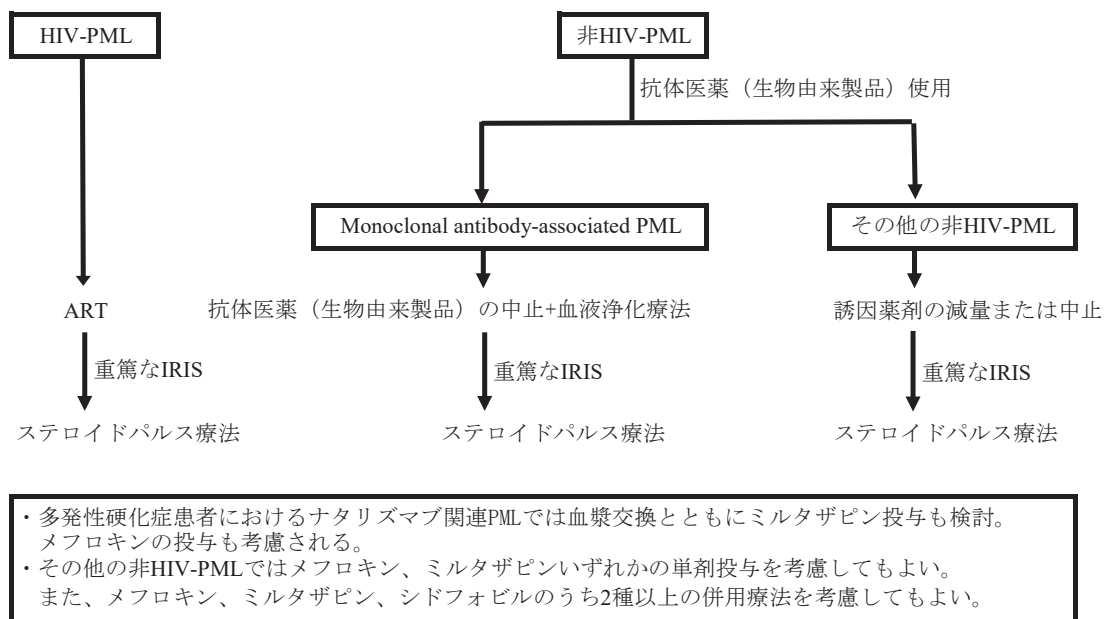


図1 進行性多巣性白質脳症 (PML) の治療アルゴリズム2017³⁾
 HIV：ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus)、IRIS：免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome)、PML：進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy)、ART：抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy)

療を開始することが望まれるが、asymptomatic PMLにおける血液浄化療法はIRIS発症による機能障害増悪の懸念が高い。IRISへの適切な対応が肝要である。

(3) ナタリズマブ関連PMLのリスク、予後、治療
 ナタリズマブ関連PML発症のリスクファクターとして「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」が知られている。この3条件がそろるとPML発症のリスクは高まり、そのリスクはナタリズマブ投与歴が25～48ヵ月で11.1/1000となる¹⁵⁾。また近年ではJCV抗体指数上昇と発症リスクの相関も論じられ、抗体指数が1.5をこえた場合、ナタリズマブ投与歴が25～48ヵ月で8.83/1000、49～72ヵ月で10.12/1000とする報告もある¹⁶⁾。

ナタリズマブ関連PMLはasymptomatic 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、重篤な疾患ではあるが、死亡率も症候性・無症候性を合わせて23%程度という報告¹⁵⁾や、症候性で24.6%・無症候性で3.3%という報告¹⁷⁾があり、ほかの非HIV-PMLに比して低い。

症候性のナタリズマブ関連PMLの治療は、ナタリズマブ投与の中止と血液浄化療法、IRISへの対応となる¹⁸⁾。ただし、asymptomatic PMLに対する血液浄化療法はIRIS発症による運動機能障害の増悪が

懸念される。

(4) モノクローナル抗体関連以外の非HIV-PMLの治療
 まずPML発症誘発薬剤の中止や減量を第一に行う (推奨グレード1B =中等度のエビデンスに基づく強い推奨)。PML発症誘発薬剤の種類によっては血漿交換が有効な場合がある。したがって血漿交換による薬剤除去も早期に検討する (推奨グレード1C = 弱いエビデンスに基づく強い推奨)。上記2つの方法に加えて塩酸メフロキン、ミルタザピン、シタラビンのうちいずれか単剤の追加投与を考慮してもよい (推奨グレード2C = 弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。同じく2つの方法に加えて塩酸メフロキン、ミルタザピン、シドフォビル3剤のうち2種以上の複数薬剤併用療法を考慮してもよい。(推奨グレード2C = 弱いエビデンスに基づく弱い推奨)

(5) PML-IRISの治療

PML-IRISでは原則として基礎疾患別のPML治療を続行する。重篤なIRISを合併した場合はステロイドパルス療法を考慮する (保険適用外) (推奨グレード1C = 弱いエビデンスに基づく強い推奨)。グリセオールおよびマンニトールは対症療法としての併用を考慮してよい (推奨グレード2C = 弱いエビデンスに基づく弱い推奨)。PML-IRISに対するCCR5阻害剤マラビロクや免疫グロブリン大量療法はまだ

十分な科学的根拠がなく、現時点での使用は推奨されない。

おわりに

プリオン病、SSPEおよびPMLの診療ガイドライン2017のポイントについて解説した。研究班では2017年から、2020年の改定に向けた取り組みが始まっている。ガイドラインを診療の役立たせていただくとともに、これらの疾患に対し1日も早く有効な治療法が確立されることを期待したい。

謝辞

本稿で紹介した3疾患のガイドラインは、プリオン病について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（研究代表者・山田正仁）及び厚生労働行政推進調査事業費補助金 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）、SSPEとPMLについて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（研究代表者・山田正仁）の助成により、研究班関係者が執筆にあたり、関係学会・関係患者団体のご協力をいただき作成されたものです。ここに深謝いたします。

文献

- 1) 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（研究代表者・山田正仁）及び厚生労働行政推進調査事業費補助金 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）：プリオン病診療ガイドライン 2017 (available at : http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2017.pdf)
- 2) 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（研究代表者・山田正仁）：亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis : SSPE）診療ガイドライン 2017 (available at : http://prion.umin.jp/guideline/guideline_SSPE_2017.pdf)
- 3) 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（研究代表者・山田正仁）：進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML）診療ガイドライン 2017 (available at : http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf)
- 4) Zou WQ, Puoti G, Xiao X, et al : Variably protease-sensitive prionopathy : a new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol* 68 : 162-172, 2010.
- 5) Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al : Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132 : 2659-2668, 2009.
- 6) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al : Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64 : 643-648, 2005.
- 7) Mead S, Gandhi S, Beck J, et al : A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 369 : 1904-1914, 2013.
- 8) Matsuzono K, Honda H, Sato K, et al : PrP systemic deposition disease : clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178. *Eur J Neurol* 23 : 196-200, 2016.
- 9) 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.
- 10) Yamada M, Group VCW : The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367 : 874, 2006.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS : Subacute

- sclerosing panencephalitis : an update. *Dev Med Child Neurol* 52 : 901-907, 2010.
- 14) Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al : PML diagnostic criteria : consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 80 : 1430-1438, 2013.
 - 15) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al : Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366 : 1870-1880, 2012.
 - 16) McGuigan C, Craner M, Guadagno, J et al : Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk : recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87 : 117-125, 2016.
 - 17) 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.
 - 18) Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al : Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 1068-1074, 2013.

教育講演

侵襲性真菌症治療の新しい試み

宮崎 義継

【要旨】 侵襲性真菌症の治療にはおもにアゾール系薬、キャンディン系薬、ポリエン系薬が使用されているが、病原体が多様化し、かつ、抗真菌薬耐性真菌が出現する状況になった。新たな治療法の開発が望まれており、新規抗真菌薬の開発、既存薬の真菌症への応用のほか真菌の病原性制御、ワクチンによる予防など研究されている。

Key Words : カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、ムーコル症

病原真菌の多様化

侵襲性真菌症ではカンジダ症とアスペルギルス症が二大疾病であり、それ以外の真菌症ではムーコル症（接合菌症）、クリプトコックス症が多いことが日本剖検輯報の解析から明らかになっている¹⁾。

カンジダ血症は国内で年間1万例以上が確定される臨床現場では最も頻度の高い侵襲性真菌症であるが、原因真菌は*Candida albicans*が全体の40%程度を占めるがそれ以外の菌種の割合も漸増している。菌種によって薬剤感受性が異なる傾向にあり最適な治療薬選択のためには菌種の同定が不可欠となった。さらに、*C. auris*が世界各地から同一時期に耐性真菌による感染症として報告され、侵襲性真菌症としてはじめてパンデミックを起こし広く知られるようになった。真菌は、定着している菌、あるいは環境菌を吸入することで感染し、原則としてヒト-ヒト感染しないので大規模な集団発生はまれであるが、*C. auris*は院内感染する耐性真菌として拡散している。

アスペルギルス症はさまざまな病態があるが、特に造血幹細胞移植などに関連して高頻度にみられる侵襲性アスペルギルス症は致死率も高く取り扱いに注意が必要である。アスペルギルス属のなかには日常的な検査では*Aspergillus fumigatus*などよく知られている菌種と区別できないが、遺伝学的には別菌種である隠蔽種が知られており、標準的な抗真菌薬

療法に抵抗性の場合には鑑別が必要である。それ以外にも、アスペルギルス症と病理組織学的には区別ができない糸状菌感染症が増えている。

このように侵襲性真菌症の診療にあたっては想定すべき原因菌種の幅がひろくなり、かつ、薬剤耐性を伴っていることを考慮する必要があるが生じている。

治療法の研究

ア) 新規抗真菌薬

2017年10月現在、国内未承認であるが諸外国で使用可能なボサコナゾールやイサブコナゾールがある。いずれもアゾール系抗真菌薬であるが、アスペルギルス属以外のムーコルなどにスペクトルを広げた薬剤であり、治療の幅がひろがることが期待される。ほかに、これまでの薬剤とまったく異なる作用機序を有するT-2307は国内のメーカーが開発し期待されているが、臨床試験は進んでいない。

イ) 既存薬の応用

用法や用量を変えることで効果が変わる例もあり、ムーコルに対するリポソームアムホテリシンBの臨床試験では、用量調節でより有効性が高くなることを示唆する結果が出ている²⁾。

抗真菌薬以外の薬剤の応用では、古くはクリプトコックス脳髄膜炎に対するインターフェロン療法の実験があり、全体の治療成功率に有意な

差は確認されていないが、脳脊髄液の菌陰性化率、臨床的改善度で改善が認められている³⁾。*Cryptococcus gattii*に関する動物実験でも類似の報告がなされている⁴⁾。また、マクロライド系薬が真菌の病原因子産生を抑制することも検討されている。

ウ) クリプトコックスの病原性とワクチン研究

*C.gattii*感染症では、宿主免疫反応が誘導されにくいことが重篤化の一因である可能性が報告されている。動物モデルの病理組織学的検討では *C.neoformans* の感染巣では炎症細胞が侵入し肉芽形成が観察できるが、*C.gattii* の感染では炎症細胞の侵襲が乏しく菌体が増殖しやすいとの結果がある。*C.neoformans* 感染における炎症の誘導には莢膜多糖が関与しているが、*C. gattii* 由来の精製多糖は *in vitro* で IL-6 等のサイトカインを誘導能が低く、多糖の構造が関与しているとの研究もある⁵⁾。

炎症反応が惹起されにくい *C. gattii* に対するワクチンが作成できるか否かについても検討されている。菌体由来の夾雑蛋白質で免役したマウスでは感染巣の菌量が、非免疫群の6分の1程度に減少した効果が報告されている⁶⁾。何を抗原にするかは今後の検討が必要であるが、マウスの樹状細胞を *in vitro* で *C. gattii* の死菌と培養しマウスに戻すことで免疫すると感染巣の菌量を千分の一まで減少させる効果があり、かつ、その効果は半年以上持続することが示されている⁷⁾。世界的にみればクリプトコックス症による死亡は100万人以上と推計されており、ワクチンの実用化も急がれる。

文献

- 1) Suzuki Y, Ohto H, Togano T, et al : Epidemiology of Visceral Mycoses in Autopsy Cases in 2011. *Med Mycol J* 56 : J99-J103, 2015.
- 2) Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al : Prospective pilot study of high-dose (10mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 70 (11) : 3116-3123, 2015.
- 3) Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al : Recombinant interferon- gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 189 (12) : 2185-2191, 2004.
- 4) Ikeda-Dantsuji Y, Nakamura S, Ohno H, et al : Intraspecies variation in the efficacy of adjunctive recombinant interferon- γ therapy against cryptococcal meningoencephalitis in mice. *Med Mycol Sep* 9. Doi : 10.1093/mmy/myx063, 2017
- 5) Urai M, Kaneko Y, Ueno K, et al : Evasion of Innate Immune Responses by the Highly Virulent *Cryptococcus gattii* by Altering Capsule Glucuronoxylomannan Structure. *Front Cell Infect Microbiol* 5 : 101, 2016.
- 6) Chaturvedi AK, Hameed RS, Wozniak KL, et al : Vaccine-mediated immune responses to experimental pulmonary *Cryptococcus gattii* infection in mice. *PLoS One* 9 (8) : e104316, 2014.
- 7) Ueno K, Kinjo Y, Okubo Y, et al : Dendritic cell-based immunization ameliorates pulmonary infection with highly virulent *Cryptococcus gattii*. *Infect Immun* 83 : 1577-1586, 2015.

教育講演

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017

亀井 聡

【要旨】日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会の3学会合同による「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017」が2017年8月に公表された。単純ヘルペス脳炎は、Neurological Emergency として位置づけられている。この新たなガイドラインでは、脳炎を疑った際の検査手順および治療についてフローチャートを巻頭に提示した。おもな改訂項目は、①脳炎を疑った際の検査手順を明記したこと、②本症の第一選択薬であるアシクロビル投与開始を入院後6時間以内としたこと、③アシクロビル治療に不応例（アシクロビル耐性株も含む）に対する治療指針も記載したことがあげられる。さらに、最近単純ヘルペス脳炎発症後に抗N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) 受容体脳炎併発が報告されている。本稿ではその臨床像と対応について概説した。

Key Words : 単純ヘルペス脳炎、診断、治療、ガイドライン、抗NMDA受容体抗体

はじめに

脳炎は、脳実質の炎症と定義され、発熱と意識障害や精神症状などの脳症状を主徴とする。病因として、急性ウイルス性脳炎が多く、散発性脳炎では単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis: HSVE) が最も多い。HSVEは、初期治療が患者の予後に関連するためNeurological Emergency として位置づけられている。基本的には意識障害が深化する前に、できるだけ早期に第一選択薬のアシクロビルを開始することが患者の予後の点からきわめて重要である。日本における単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインは、2005年に日本神経感染症学会から公表されていた¹⁾。しかし、その後2008年に米国から、2012年に英国から、脳炎の診療ガイドラインが、おのおの、公表された^{2,3)}。このような最近の動向を踏まえ、MINDsが公表しているガイドラインの作成基準に準拠し、Clinical Question とそれに対する回答という方式で、2017年8月に日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会の3学会合同による本症の診療ガイドラインが全面改正され、「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017」⁴⁾ が公表された。本稿では、この新し

いガイドラインの概要および本症における最近の動向について概説する。

病態

わが国におけるHSVEの年間の発症者数は約350人と推定されている⁵⁾。発症年齢は新生児から老人までと広い。新生児をのぞく小児から成人のHSVEは三叉神経節などに潜伏した単純ヘルペスウイルス (HSV) が再活性化して、上行性に脳にいき脳炎を発症すると考えられている。この脳への感染導入および再活性化のメカニズムは十分にまだ解明されていないが、再活性化は潜伏関連転写産物latency associated transcripts (LATs) の転写から増殖感染で発現する前初期遺伝子infected cell polypeptide 0 (ICP 0) を介することが知られている。HSV-1の脳への感染導入過程を示す (図1)。脳にHSVが感染すると、樹状細胞表面やエンドゾームに存在するToll様受容体 (Toll-like receptors: TLRs) はウイルスの核酸やウイルス蛋白を病原体固有に存在する構造 (Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識する。その後、ウイルス増殖に関与するNF- κ B (nuclear factor-kappa B)やインター

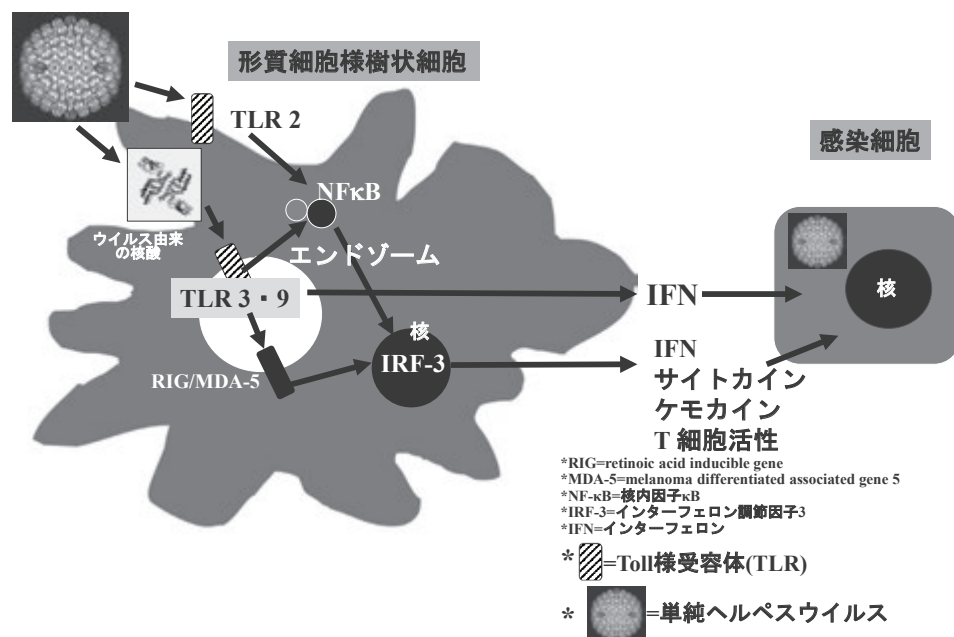


図1 HSV-1による脳への感染導入過程

フェロン調節因子3という転写因子が活性化され、炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α 、IFN- β など) 産生を誘導する。これによりT細胞が活性化して、感染細胞に対し抗ウイルス作用を示す^{6,9)}。最近、このHSV感染導入過程において、神経細胞や神経周膜細胞でのTLR 2と9の発現低下が、明らかになっている¹⁰⁾。一方、LATsは潜伏感染の成立や再活性化に必須ではないが、その一部は他の遺伝子転写を活性化させる前初期遺伝子である $\alpha 0$ 遺伝子の発現抑制を担い、さらにLATsを前駆体とするmicro RNAのうちの一つが、この $\alpha 0$ 遺伝子に対し相補的な配列をもち、これらのコードするICP 0の発現を抑制していることが分かってきている。潜伏感染から再活性化したウイルスの排除には、このT細胞を主体とする免疫応答が不可欠であり、したがって免疫不全宿主では本症は重症化するリスクが高い。

一方、小児のHSVEでは、原発性免疫不全の一つとして、自然免疫の遺伝子異常が本症の発症に関与することが知られてきている。自然免疫とは、細菌、ウイルス、寄生虫など病原体の初期認識ならびにその後の炎症反応の惹起や獲得免疫の誘導に重要な役割を果たしている生体防御機構である。Casanovaらは、フランスで疫学調査を行い、52家系86症例の3ヵ月から6歳までに発症したHSVE患者を集積し、その後の解析でHSVEにかかわる単一遺伝子異常として、*UNC93B1*遺伝子¹¹⁾、*TLR3*遺伝子¹²⁾、および

TRAF3 (*Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 3*) 遺伝子¹³⁾ の欠損を報告している。これら遺伝子欠損では、中枢神経系におけるHSVに対するインターフェロン産生が障害され、HSVという特定の病原体に対して易感染性を示す。TLR3は中枢神経系に広く発現しHSV-1増殖を抑制するが、TLR3は上皮細胞と樹状細胞にも発現し、これら細胞では、TLR3非依存性経路を用いて感染の播種を防いでいる。したがって、TLR3欠損患者では、この非依存性経路により他の病原体に対しては抵抗性を有するが、中枢神経系ではHSVに対する易感染性を呈し、このTLR3遺伝子が欠損していると脳炎が惹起される可能性が高くなる^{6,7)}。

症状・検査手順・診断

成人例では精神症状が66%の患者で認められ、発熱や意識障害が出現する前に精神症状が先行して発症する症例が15%で認められる。このことから、発症早期の初診において、精神科疾患との鑑別が問題となる症例が一定数あり、留意を要する。本症は多くは急性経過を呈し、側頭葉・辺縁系症状 (人格変化、異常行動、記憶力障害、感覚性失語、性行動異常など) が多く、運動麻痺は少ない。一方、新生児では、新生児ヘルペス感染症が全身型、中枢神経型、表在型に分類されるが、このうち全身型と中枢神経型で本症を起こす。多くは分娩時の経産道感染によ

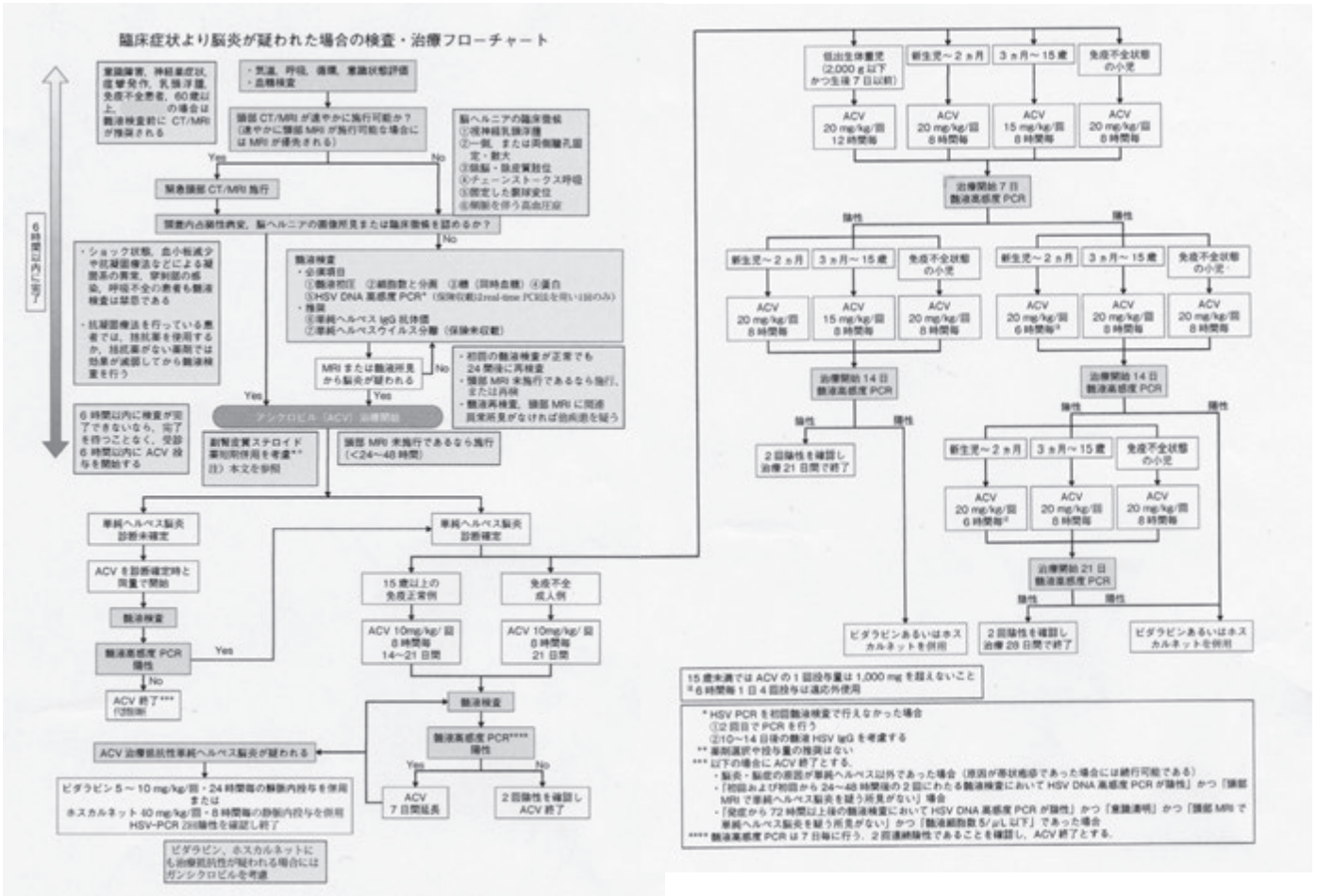


図2 臨床症状より脳炎が疑われた場合の検査・治療フローチャート
 注：文献4より転写

るものである。全身型は通常出生後7～9日以内に発症する。中枢神経型は出生後11～15日に発症のピークがある。初発症状としては、発熱、哺乳力低下、活気の低下などの非特異的の症状が多く、皮疹は20%以下で、痙攣は中枢神経型の約25%に認める。小児期では、初発症状としては痙攣、意識障害が多く、成人に比して重篤な意識障害にいたる例も多い。

検査としては、髄液検査は可能な限り実施する。必須項目として髄液初圧、細胞数と分画、髄液糖、血糖、髄液蛋白、単純ヘルペスウイルスDNA高感度PCR (real-timeまたはnested PCR) を行うべきである。髄液単純ヘルペスIgG抗体価検査とHSV分離は必須項目ではないが念頭に置く。なお、髄液からのHSV分離同定は、新生児HSVEでは約20%だが、成人HSVEでは約5%以下と低い。頭部CTでは病初期に異常を捉えることは困難である。したがって、頭部MRIが行える場合にはMRIが優先される。しかし、すみやかにMRI検査が施行できない場合には頭部CTを推奨する。頭部MRIでは、83～96%で側頭葉に、4～17%で側頭葉以外に異常を認める。拡散

強調像は早期変化を捉える可能性が高く、撮影条件に加える。脳波は疾患特異的な検査ではないが、発症早期より高頻度に異常を検出でき、精神疾患との鑑別に有用である。本症の確定診断には、血清学的診断法として、経過に一致した髄液HSV抗体価の有意な上昇または髄腔内抗体産生所見の確認がある。一方、ウイルス学的診断法としては、PCRによる髄液内単純ヘルペスウイルス DNA検出がある。この後者のPCRによる髄液内HSV DNA検出が現在、病因診断の標準的検査法として位置づけられている。ただし、PCRは最小検出感度の点から高感度PCRが推奨される。しかし、これら高感度PCRでも、陽性率は発症48時間以内では偽陰性を呈する可能性がある。したがって、発症早期に陰性の場合には、治療は継続し、PCRを再検することが必要である。

これらの事項を踏まえ、わが国のガイドラインの巻頭に示した、脳炎を疑った際の検査手順および治療についてのフローチャートを示す(図2)⁴⁾。

まず、気道・呼吸・循環を評価し、これらの確保

を第一に行う。そして意識状態を評価し、血糖をチェックする。臨床症状より脳炎が疑われた場合、視神経乳頭浮腫、一側または両側瞳孔固定・散大、除脳・除皮質肢位、シェーンストークス呼吸、固定した眼球変位などの脳ヘルニアを示唆する徴候を認める患者と意識障害、神経巣症状、痙攣発作、免疫不全患者、60歳以上の患者では、髄液検査による脳ヘルニアの増悪や発症を避けるために、髄液検査の前に頭部CTやMRI検査を行う。

なお、ショック状態、血小板減少や抗凝固療法などによる凝固系の異常、穿刺部の感染、呼吸不全、髄膜炎菌による菌血症が疑われる患者では髄液検査は控える。抗凝固療法を行っている患者では、拮抗薬を使用するか、拮抗薬がない薬剤では効果が減弱してから髄液検査を行う。このように今回のガイドラインでは、臨床所見から脳炎が疑われた場合の頭部CT/MRIや脳髄液検査の実施基準を明示した。

治療と予後

第一選択薬はアシクロビルであり、早期に開始すべきである。先に述べた世界の脳炎における診療動向^{2,3)}を踏まえ、脳炎を疑った場合に本症の第一選択薬であるアシクロビルの静脈内投与を入院後6時間以内に開始することを明示した⁴⁾。つまり、髄液を用いたPCRによるウイルスDNAの検出結果を待たずに、アシクロビルを投与開始し、たとえ入院時の髄液一般所見が正常でも、MRIで異常が検出されなくてもアシクロビルをまず開始すべきである⁴⁾。これは、本症ではHSVは神経細胞を障害し、神経細胞がいったん障害を受けると、その再生がきわめて乏しいことより、肺炎など他の感染症と異なり、可能な限り、意識障害が悪くなる前に早期に治療開始することが、患者の予後のうえから必要であるとの判断である。

成人では、免疫能が正常と考えられる場合には、アシクロビルは1日あたり10 mg/kg、1日3回で14～21日間、免疫不全例では同用量で、21日間を推奨した⁴⁾。

髄液HSV-DNA高感度PCRが初回または2回目において陽性の場合には、1週間ごとに再検し、2回連続して陰性になるまでアシクロビルを継続する⁴⁾。

一方、小児例の治療用量は、新生児～2ヵ月は20 mg/kg/回の8時間ごと、3ヵ月～15歳は15 mg/kg/回の8時間ごと、低出生体重児（出生体重2,000g以下かつ生後7日以内）は20 mg/kg/回の12時間ごと、免疫不全状態は20 mg/kg/回の8時間ごととした⁴⁾。

ただし、最大量は1回1,000mgとする。髄液の高感度PCR検査が陰性で、髄液検査や頭部MRI検査等で脳炎を疑う所見を認めない場合、アシクロビル投与を中止する。臨床的にウイルス性脳炎が否定できない場合は、初回から24～48時間後の髄液検体で高感度PCR検査を再検し陰性を確認後に中止する⁴⁾。

今回のガイドラインの大きな改訂点の一つとして、アシクロビル治療に十分に効果のない症例、つまり治療抵抗性の症例（アシクロビル耐性株も含む）の治療指針も今回は明記した。アシクロビル治療抵抗性症例においては、ホスカルネット静脈内投与40 mg/kg/回8時間ごと、またはピダラビン静脈内投与5～10 mg/kg/回 24時間ごとを追加するとした⁴⁾。これは、アシクロビル耐性株の場合、ホスカルネットやピダラビンなどチミジンキナーゼを介さないで作用する抗ウイルス薬が必要との判断による。

なお、本症における副腎皮質ステロイド薬の併用については、昔は動物実験において副腎皮質ステロイド薬の単独治療で、ウイルスクリアランスの遅延、重篤になるとの指摘があったが、その後抗ウイルス薬との併用で炎症性サイトカインやケモカインの減少が報告されていた。さらに、その後の症例報告で併用により臨床的改善が得られたとの報告がなされるようになった。さらに、最近では一連の症例検討で、併用により改善を認めたとの報告がなされている⁴⁾。これら研究動向を踏まえた本症の病態を基にした推奨治療を示す（**図3**）⁴⁾。ウイルス感染初期4日間はウイルス複製が活発だが、その後8日目には低下している。そして、この4～8日の間に、酸化窒素、matrix metalloproteinases、サイトカイン（TNFやIL-1、IL-6）、ケモカインなどの中樞神経炎症誘発性分子が増加していることが多く報告されており、さらに副腎皮質ステロイド薬が投与された群では髄液中のIL-6が急速に減少し、感染後1～3日に開始された場合に転帰が改善していることが報告されている。したがって、この感染後3～4日、つまり症状の初発から約10日間に副腎皮質ステロイド薬を併用することが本症の病態のうえから有用である可能性が考えられる。以上、本症成人例におけるステロイドの併用はエビデンスとしてはいまだ十分に確立しているとはいえないが、一定の医学的根拠があること、本症の鑑別疾患として急性散在性脳脊髄炎や自己免疫性脳炎、自己免疫疾患など早期の副腎皮質ステロイド薬を含む免疫療法が必要な疾患があげられるため、実地臨床で、急性期に短期間の併用を行うことを奨めた⁴⁾。

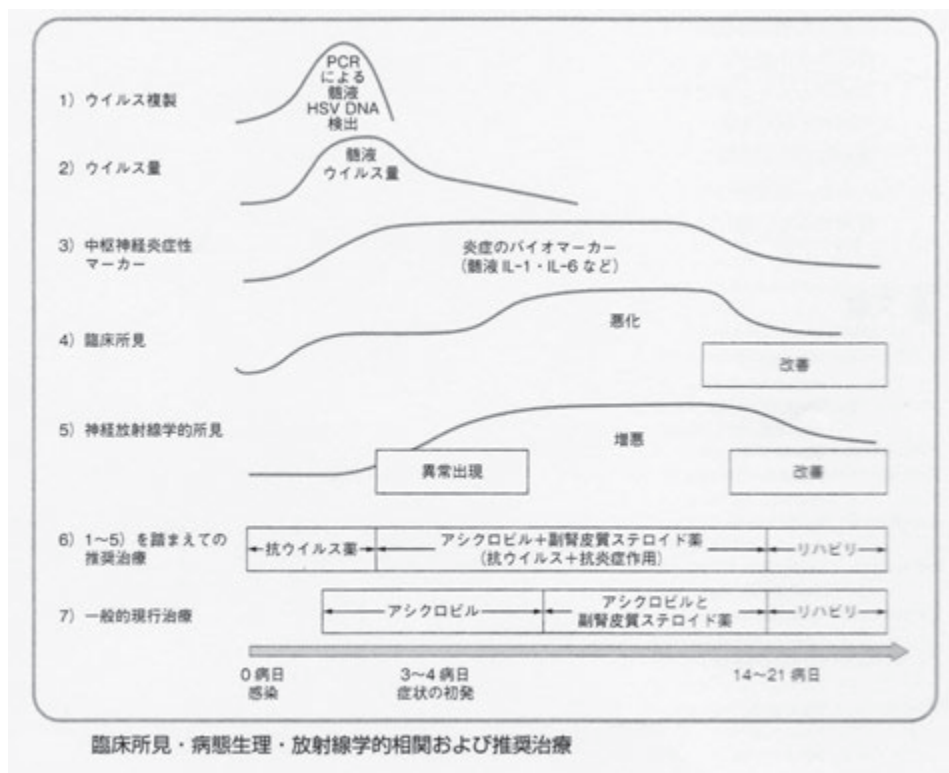


図3 単純ヘルペス脳炎における臨床所見・病態生理・放射線学的相関および推奨治療
 註：文献4より転写

単純ヘルペス脳炎発症後の抗N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) 受容体脳炎の併発

近年、HSVE後の抗NMDA受容体脳炎を併発した10代および成人例が多く報告されている。その臨床像は、年齢、男女問わずに、HSVE後約1～3ヵ月で、精神症状・意識障害・頭痛・痙攣等で再燃し、抗NMDA受容体脳炎を併発するとまとめられている¹⁴⁾。免疫療法に対する反応はいずれの報告も良好であり、卵巣奇形腫とは関連がない。2016年、Grausにより、抗NMDA受容体脳炎の症候を基盤とした診断クライテリアが報告されている¹⁵⁾。その論文における抗NMDA受容体脳炎を疑う (probable) 場合の診断基準では、亜急性の6症候のうち4症候を満足すること、および検査所見として、脳波の異常、あるいは髄液細胞増多またはオリゴクローナルIgGの検出のいずれかを満たすことが基準として示されている。しかし、このあげられた6症候のうち4症候、また検査所見のすべての項目はHSVEでも認められるものである。したがって、抗NMDA受容体脳炎の症候は、きわめてHSVEと類似しており、HSVEの再燃・再発と抗NMDA受容体脳炎併発との鑑別は臨床像からはむずかしいといえる。したがって、抗NMDA受容体脳炎を含む自己免疫脳炎の診断は、

やはり神経自己抗体の検出が重要であると考えられる。HSVE後の抗NMDA受容体脳炎併発の頻度として、HSVEの症状再発例の約20%以上において抗NMDA受容体抗体が検出されている。つまり、それなりの頻度で認められており、临床上留意することが重要である。HSVE後の抗NMDA受容体脳炎併発の臨床像の特徴として、成人では認知障害や行動異常が高頻度で出現するのに対し、小児ではcholeoathetosisが多く認められ、特徴とされている¹⁶⁾。なお、痙攣は成人も小児でも高頻度に認められる¹⁶⁾。さらには、HSVE後の症状の再発・再燃のみならず、HSVEの症候が遷延した場合や非定型的症候を認めた場合にも、抗NMDA受容体抗体の関与を考慮することが必要であるとされている¹⁶⁾。このHSVEに抗NMDA受容体脳炎併発する機序は、いまだ十分には解明されていないが、ウイルスにより神経自己抗体が免疫系を介し産生されると考えられている¹⁶⁾。しかも、この併発はHSVのみならず他のウイルス脳炎でも神経自己抗体の産生される場合があることが最近明らかになってきている。たとえば、VZV脳幹脳炎に抗NMDA受容体抗体を検出した報告¹⁷⁾や抗NMDA受容体抗体とHHV-6やEBVとの関連を指摘した報告^{18, 19)}もされている。以上を踏まえるならば、HSVなどウイルス脳炎では、Toll like受

容体も含めた免疫系を介して抗NMDA受容体抗体を含めた神経自己抗体の産生が惹起される機序があると想定される。このような最近の状況を踏まえ、HSVE 後の抗NMDA受容体脳炎併発の治療アルゴリズムが公表された¹⁶⁾。HSVE 後に症状の再燃を認めた場合に、まず髄液PCRにてHSV DNAの検出を試み、陽性の場合にはアシクロビルの治療再開、陰性の場合には抗NMDA受容体抗体を含む各種神経自己抗体を検索し、陽性の場合にはステロイドパルス・免疫グロブリン大量静注療法・血漿交換療法を含むfirst lineの免疫療法を行い、それでも十分な効果がない場合にはリツキシマブやサイクロフォスファミドを含むsecond lineの免疫療法を導入が推奨されている¹⁶⁾。

まとめ

HSVEはNeurological Emergencyであり、早期の適切な治療開始が患者の予後のうえからきわめて重要であると考えられる。われわれが作成したこのガイドラインが実地臨床の現場において診療の一助になれば幸甚である。

文献

- 1) 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン作成委員会 (日本神経感染症学会監修) : ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection* 10 : 78-87, 2005.
- 2) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al : The management of encephalitis : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47 : 303-327, 2008.
- 3) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al : Management of suspected viral encephalitis in adults-Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 64 : 347-373, 2012.
- 4) 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017作成委員会 (日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会監修. 作成委員長 亀井 聡) : 南江堂, 東京, 2017.
- 5) 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.
- 6) Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, et al : Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol* 35 : 204-209, 2010.
- 7) Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L, et al : Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7 : 495-505, 2007.
- 8) Rathinam VA, Fitzgerald KA : Innate immune sensing of DNA viruses. *Virology* 411 : 153-162, 2011.
- 9) Denizot M, Neal JW, Gasque P : Encephalitis due to emerging viruses : CNS innate immunity and potential therapeutic targets. *J Infect* 65 : 1-16, 2012.
- 10) Bereczky-Veress B, Abdelmagid N, Piehl F, et al : Influence of Perineurial Cells and Toll-Like Receptors 2 and 9 on Herpes simplex Type 1 Entry to the Central Nervous System in Rat Encephalitis. *PLoS ONE* 5 : e12350, 2010.
- 11) Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al : Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 314 : 308-312, 2006.
- 12) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al : TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 317 : 1522-1527, 2007.
- 13) Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al : Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 33 : 400-411, 2010.
- 14) Schein F, Gagneux-Brunon A, Antoine JC, et al : Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after Herpes simplex virus-associated encephalitis : an emerging disease with diagnosis and therapeutic challenges. *Infection* 45 (4) : 545-549, 2017.
- 15) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al : A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15 (4) : 391-404, 2016.
- 16) Prüss, H : Postviral autoimmune encephalitis : manifestations in children and adults. *Current Opinion in Neurology* 30 (3) : 327-333, 2017.
- 17) Schübitz WR, Rogalewski A, Hagemester C, et al : VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction. *Neurology* 83 (24) : 2309-2311, 2014.
- 18) Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, et al : CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3 (4) : e245, 2016.
- 19) Xu CL, Liu L, Zhao WQ, et al : Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen : a case report and one year follow-up. *BMC Neurol* 11 : 149, 2011.

国内外での蚊媒介性ウイルス感染症の状況

田島 茂

Key Words : 蚊媒介性ウイルス感染症、フラビウイルス、アルファウイルス

はじめに

蚊媒介性ウイルスによる感染症が毎年世界各地で流行している。代表的なウイルスとしては、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、ジカウイルス、黄熱ウイルス、チクングニアウイルスなどがあげられる。

デングウイルスにより引き起こされるデング熱やデング出血熱・デングショック症候群は世界中の熱帯・亜熱帯地方において毎年のように流行が発生している。日本でも2014年に、約70年ぶりに国内感染が確認された。デングワクチンは2015年にメキシコで初めて承認され、承認国は増えつつある。日本脳炎の国内患者数は近年20例未満であるが、世界的には年間千人以上確認されている。韓国ではこれまでと異なるタイプの日本脳炎ウイルスが高頻度に検出されており、隣国日本も警戒が必要である。ウエストナイル熱・脳炎の原因ウイルスであるウエストナイルウイルスは1999年ごろに米国に持ち込まれ、2002～2003年には本感染症の患者数は1万人以上、死者は500人以上に達した。最近下火になったと思われるが、米国では依然として年間100人程度の死者が発生している。ジカウイルス感染症は2007年にミクロネシア連邦で初めて流行が確認されたあと、急速に西方向へ拡大し、2015年には南米大陸で大流行した。本来ジカ熱と呼ばれてきた軽症の熱性疾患であったが、母子感染により重度の先天性中枢神経疾患を引き起こすことが証明され、大きな混乱をもたらした。最近アフリカのアンゴラやブラジルなどで黄熱の流行があった。チクングニア感染症は

デング感染症と類似した症状であるが、長期にわたる関節の炎症が特徴的である。このウイルスも2013年に中南米に初上陸した。

デングウイルス感染症

フラビウイルス属のデングウイルスにより引き起こされるデングウイルス感染症は、ウイルス媒介蚊（おもにネッタイシマカ）の生息する世界中の熱帯・亜熱帯地方において、年間数千万～1億人が発症していると推定され、その感染者の多さや重篤度から、世界で最も深刻なヒト感染症のひとつにあげられる（**図1**）。デングウイルス感染症の多くは予後のよい熱性疾患であるデング熱であるが、まれに出血傾向や血漿漏出を伴うデング出血熱やデングショック症候群（近年は重症化デング熱と呼ばれる）にいたる場合があり、適切な治療が行われないと死にいたる



図1 デング感染症の流行地域 (WHOホームページより引用)

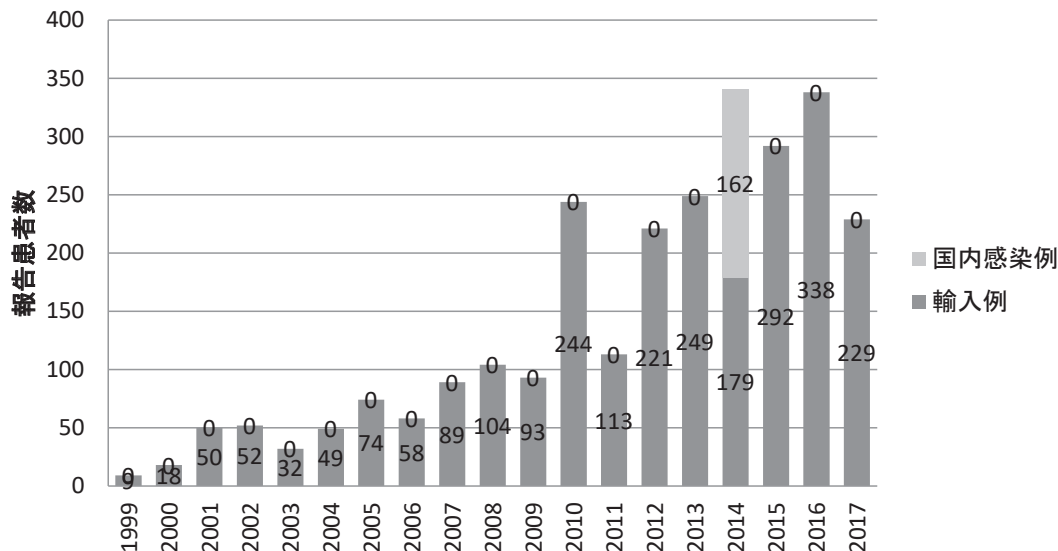


図2 国内におけるデング感染症患者数の推移 (2017年は11月末現在)

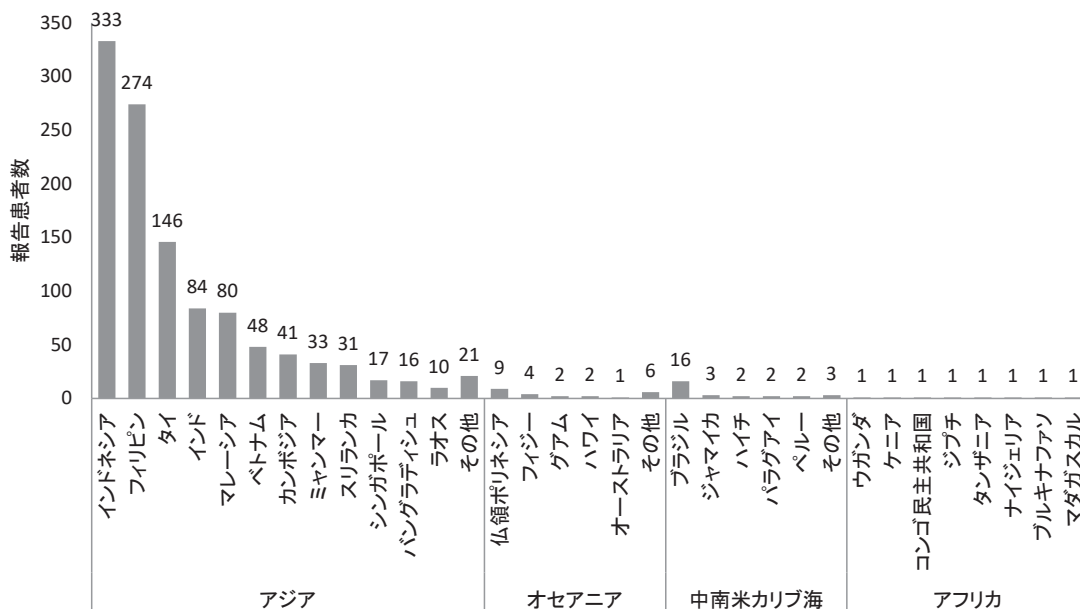


図3 国内輸入デング感染症の推定感染地 (2012～2016年)

こともある。デングウイルスには4つの血清型が存在する。これらは、それぞれ同様の臨床症状を引き起こす異なるウイルスとみなす研究者もいる。同型のデングウイルスに対しては通常終生免疫を獲得するが、他の型に対する防御免疫は数ヶ月で消失するため、他の血清型のウイルスには感染しうる。流行地域では、周期的に異なる血清型のデングウイルスによる流行が繰り返されている。デング出血熱患者は、初感染と異なる型のデングウイルスによる再感染者であることが多い。異なる血清型のデングウイルスに感染した場合、先のデングウイルス感染により産生された抗デングウイルス抗体による感染増強

現象が起こる可能性があり、これが重症化デング熱の主要因と考えられている。この考え方は多くの研究者に受け入れられている一方で、初感染でも重症化することもあり、重症化のメカニズムははっきりとはしていない。

日本はデングウイルスの常在国ではないが、輸入感染症として毎年報告されており、近年では年200例以上が報告されている(図2)。最近5年間で最も患者数の多い推定感染国はインドネシアで、そのあとにフィリピン、タイ、インド、マレーシア、ベトナムなどが続く(図3)。アジア地域以外では、仏領ポリネシアやブラジルなどが多い。アフリカから

表1 日本における近年の日本脳炎年間患者数と年齢群分布（括弧は死亡例数を示す）

年齢群	各年での患者数											計（年齢群）
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
0-9	1	0	0	2	1	1	0	0	1	1	0	7
10-19	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
20-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-39	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
40-49	2	3 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	7 (1)
50-59	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4
60-69	2	3	1	0	1	2	0	3	1	0	4	17
70-	0	3 (1)	0	0	2	4 (1)	2	6 (2)	0	1	6 (2)	24 (6)
計（年）	8	9 (2)	3	3	4	9 (1)	2	9 (2)	2	2	11 (2)	合計 62 (7)

の帰国者でも毎年1例程度のデング熱患者が確認されている。一方、2014年に東京でデングウイルスの国内感染による流行が発生し、160例をこえる患者が確認された。この流行時には異なる2種類のデングウイルス1型が同定されている¹⁾。この前年（2013年）に、日本でデングウイルスに感染したと考えられるドイツ人女性が、ドイツに帰国後約1週間後にデング熱を発症している²⁾。デングウイルスは毎年海外から国内に持ち込まれ、気付かない程度の小さな国内感染を引き起こしている可能性がある。

2015年12月にデングワクチン（サノフィー社のデングワクシア）がメキシコで初めて認可された。これまでに十数カ国で承認されている。デングワクシアは黄熱ワクチンをベースに遺伝子組換え技術でつくられたキメラウイルスワクチンである。現在、構造の異なるデングワクチンの開発も進んでいる。抗デング薬開発研究はさかんに行われているが、今のところ実用化されたものはない。

日本脳炎

日本脳炎はコガタアカイエカによりおもに媒介されるフラビウイルス属の日本脳炎ウイルスにより引き起こされる重篤な中枢神経系疾患である。日本脳炎を発症した場合、致死率は20～30%に達し、また回復したとしても約半数の患者は重度後遺症が残る。1970年以前には、年間1,000人をこえる患者が発生したこともある深刻な感染症であった。しかしその後、ワクチンの品質、生産量の向上、定期接種化の確立、媒介蚊の減少や、居住環境の変化等によ

り患者数は急速に低下した。2016年は約25年ぶりに10例をこえたものの（11例）、1991年以降の25年間、年間10例未満で推移している（表1）。現在国内患者の多くは60歳以上の高齢者である。これは年齢が進むに伴い中和抗体保有率が低下するためと考えられる。30代までは8割以上の国民が中和抗体を保持しているが、以降徐々に低下し、50代過ぎでは40%を下回る。日本脳炎ワクチンは通常3歳過ぎから接種することが多い。しかし2015年に千葉県で、1歳未満の小児が発症したことから、専門学会ではなるべく低年齢からワクチンを接種し始めることを推奨している。また2016年度からは、北海道でも小児の定期接種が開始されている。

海外の状況としては、中国やインド、バングラディッシュ、ミャンマー、ベトナム、フィリピンなどで日本脳炎患者が多数発生している（表2）。以前には年間数千人の患者が発生していた中国だが、近年積極的なワクチン接種政策により減少傾向にある。2011年にはインドで感染したと考えられる日本人患者が発生しており、アジア各地へ滞在する場合には、日本脳炎に感染するリスクも考慮する必要がある。

日本脳炎ウイルスは遺伝子型が5つ（I型からV型まで）存在するが、主要なものはI型とIII型である。日本では1990年代初頭に、それまで主要であったIII型がI型に置き換わった³⁾。同様の変化はベトナム北部や韓国でもほぼ同時期に確認されている。その後ほかのIII型常在地域でも同様の置換がみられ、現在では多くの地域でI型が主要型となっている。この原因は不明であるが、蚊での増殖能がI型のほうが勝っている可能性が示唆されている⁴⁾。またI型

表2 アジア地域における最近の日本脳炎患者発生数

国名	各年での患者数		
	2014	2015	2016
オーストラリア	1	3	0
バングラディシュ	183	76	1294
カンボジア	60	48	10
中国	858	624	1130
インド	1657	1620	1627
インドネシア	72	40	43
ブータン	2	5	5
韓国	26	40	28
ラオス	31	36	11
マレーシア	68	36	60
ミャンマー	50	113	393
ネパール	1304	937	98
パプアニューギニア	1	4	0
パキスタン	0	0	0
フィリピン	69	115	312
シンガポール	0	0	0
スリランカ	21	17	18
タイ	31	23	21
ベトナム	421	374	357
日本	2	2	11

表3 米国におけるウエストナイルウイルス感染症患者数および死亡例数

西暦	ウエストナイルウイルス		
	脳炎患者数	熱患者数	死亡例数
1999	59	3	7
2000	19	2	2
2001	64	2	10
2002	2946	1210	284
2003	2866	6996	264
2004	1148	1391	100
2005	1309	1691	119
2006	1495	2774	177
2007	1227	2403	124
2008	689	667	44
2009	386	334	32
2010	629	392	57
2011	486	226	43
2012	2873	2801	286
2013	1267	1202	119
2014	1347	858	97
2015	1455	720	146
2016	1140	898	94

とIII型で、ヒトへの病原性には差がないとの報告がある⁵⁾。

2009年以降、約60年間検出されていなかったV型のウイルスが中国と韓国で相ついで検出された^{6,8)}。また両国で1株ずつウイルスの分離にも成功している。これまでにV型のウイルスは3株しか分離されていないこともあり（韓国での分離株については、塩基配列情報など一切の情報が明らかとなっていない）、その解析はほとんど行われていない。最近われわれは、最初に分離されたV型株の性状解析結果を報告している⁹⁾。V型は国内では未検出であるが、今後注意深く監視を続けてゆく必要がある。

ウエストナイル熱・ウエストナイル脳炎

日本脳炎ウイルスと同様、重篤な中枢神経系疾患を引き起こすウエストナイルウイルスは、1930年代にウガンダで初めて分離されたフラビウイルス属のウイルスである。生息地域はアフリカ以外に、ヨーロッパやインド、中央アジア、オーストラリア、そして近年ではアメリカ大陸と広範囲におよぶ。1999

年ごろに北米にウイルスが持ち込まれ、2002 - 2003年には米国でウエストナイル熱・脳炎が大流行した。その後流行はいったん収まったが、2012年に患者数が一過性に増加に転じた。近年でも米国のウエストナイル感染症患者は年間約2,000人にのぼり、死者も年間約100人発生している（表3）。ウマ用の不活化ワクチンはあるが、ヒトを対象としたワクチンはない。一部の鳥類がウエストナイルウイルスの増幅動物となり、媒介蚊はイエカ (*Culex*) 属が中心と考えられている。ウエストナイルウイルスは6つの型に分類されるが、そのうち4つの型でヒトでの流行が確認されている。今も米国で流行しているのはL1a型で、イスラエルの株に近縁であったことから、米国へはイスラエルから持ち込まれた可能性が高い。オーストラリアに蔓延するクンジンウイルスはウエストナイルウイルスのL1b型に分類される。そのほか、インドではL1c/5型、ヨーロッパではL1a型とL2型が検出される。L2型はこれまでアフリカのサハラ以南で見られるウイルスで、動物に対する毒性も低いとされてきたが、近年ではヨーロッパでも分離されており、重篤な中枢神経症状を引き

起こすことも確認されている¹⁰⁾。日本においては、2005年に米国からの輸入症例（ウエストナイル熱）が1例報告されている。

ジカウイルス感染症

ジカウイルスは1947年にウガンダで初めて同定されたフラビウイルス属のウイルスで、その後中央アフリカ・東南アジアに分布することが明らかとなった。ジカウイルス感染により引き起こされるジカ熱（ジカウイルス病）は、体温もそれほど上昇せず軽症であること、大きな流行がなかったことから、これまであまり注目を浴びなかった。しかし2007年、ミクロネシア連邦で初めて大規模な流行が発生し、その後流行地域が徐々に東方向に拡大した。2013年には仏領ポリネシア（タヒチ）で大きな流行が起こった。さらに2014年には南米大陸に到達し、その後ブラジルをはじめ多くの国や地域で大流行が発生し、瞬く間に中南米地域がジカウイルス常在地域となった。急激に広まった原因は不明であるが、2013年にはチクングニアウイルスも新大陸への上陸を果たしており、人や物の往来の活発化が生息域拡大に大きく寄与したと思われる。一方、ウイルス遺伝子の変化が拡大に関与した可能性もある。

妊娠中にジカウイルスに感染すると、胎児の発育不良や新生児における小頭症などの先天性中枢神経疾患（先天性ジカウイルス感染症）の発生するリスクが高まると考えられている。また妊婦が感染することにより、胎盤を介して胎児も感染することが確認されている¹¹⁾。ウイルスが発見されてから半世紀以上経過しているが、このような症状が目立つようになったのはここ数年である。また最近マウスを使った研究では、小頭症の発生にかかわる可能性のあるウイルス遺伝子変異が同定されている¹²⁾。

先天性疾患以外の特異な性質として、男女を問わず感染者からその性的パートナーへの伝搬能がある。感染者の精液や膣液からもウイルス遺伝子が長期間にわたり確認されることがある¹³⁾。さらに高いウイルス血症の患者の場合、患者の汗や涙にも感染性ウイルスが存在する可能性も指摘されている。このような血液以外の体液を介した伝搬は、これまでフラビウイルス属では報告がなく、ジカウイルスに特有と思われる。

国内でのジカウイルス感染はこれまでに確認されていない。輸入感染例は2013～2014年に3例、2015年は報告なし、2016年は12例、2017年は11月末までに3例が確認されている（表4）。また患者から分離

表4 日本における輸入ジカ感染症例

番号	報告年月	性別	年齢	推定感染地域
1	2013年12月	男	20代	太平洋諸島地域
2	2014年1月	女	30代	太平洋諸島地域
3	2014年8月	男	40代	タイ
4	2016年2月	男	10代	ブラジル
5	2016年3月	女	30代	ブラジル
6	2016年3月	女	20代	ブラジル
7	2016年3月	女	40代	カリブ海地域
8	2016年4月	男	10代	太平洋諸島地域
9	2016年5月	女	20代	カリブ海地域
10	2016年6月	男	30代	カリブ海地域
11	2016年9月	女	40代	ベトナム
12	2016年9月	男	30代	カリブ海地域
13	2016年11月	男	40代	ベトナム
14	2016年11月	男	30代	カリブ海地域
15	2016年12月	男	30代	カリブ海地域
16	2017年1月	女	20代	ベトナム
17	2017年7月	男	40代	タイ
18	2017年9月	女	30代	カリブ海地域

されたウイルスを用いて、国内ワクチンメーカーによるワクチン開発が進行中である。ジカウイルス感染症診断で最も問題となるのが、妊婦患者への対応である。安易な墮胎につながらないよう慎重な診断が要求される。一方で、抗体検査において他のフラビウイルス（特にデングウイルス）との交差反応性が指摘され、推定感染地がジカウイルス以外のフラビウイルス感染症流行地でもある場合、感染したウイルス種を特定できない状況も起こりうる。遺伝子が検出されれば確実であるが、ウイルス血症レベルも低く期間も短い。血液よりも尿や唾液で長期間ウイルス遺伝子および感染性ウイルスが検出されることが多い。われわれは、尿検体からのジカウイルス分離に成功している¹⁴⁾。

ジカウイルスは大きく2つの型（アフリカ型およびアジア/アメリカ型）に分類される。2007年以降の流行を引き起こしたのはアジア/アメリカ型である。分子系統樹解析等により、われわれはアジア/アフリカ型は3つの亜型（東南アジア亜型、太平洋諸島亜型、中南米亜型）に分けられることを提唱した¹⁴⁾。

黄熱

フラビウイルス属の黄熱ウイルスにより引き起こされる黄熱は、おもに発熱、頭痛、筋肉痛、嘔吐等

を呈する。発症した患者の約15%が重症化し、黄疸、出血傾向、ショックや多臓器不全等をきたす。重症患者の致死率は20～50%とされる。黄熱に対する生ワクチンが普及してからすでに50年以上経過しているが、今なお流行は発生しており、南米では常在地域が拡大する傾向にある。WHOの試算では、年間8万4千人～17万人の患者が発生し、死亡者は最大で6万人に達すると見積もられている。2015年後半には、アフリカのアンゴラで流行が発生し、隣国のコンゴ民主共和国へと広がった。その後ワクチン接種が進み、2017年8月には流行は終息している。この流行で、アンゴラから帰国した中国人のうち11人が黄熱と診断された。ブラジルでは2016年12月から2017年5月にかけて黄熱の流行が発生した。この流行での致死率は30%をこえている。なお、WHOは2017年1月に、ブラジルでの黄熱感染リスク地域を拡大している。流行規模は小さいがボリビアやエクアドル、ペルー、フランス領ギアナでも同時期に患者が発生している。黄熱ワクチンの有効期限は、これまで「接種後10日後から10年間」であったが、2016年7月11日からは「接種10日後から生涯有効」へと変更されている。黄熱ウイルスは7つの遺伝子型に分類されるが、大きくは2つ（アンゴラ-東・中央アフリカタイプと南米-西アフリカタイプ）に分かれる。戦後日本での国内感染や輸入症例は確認されていない。

チクングニア熱

チクングニア熱は、トガウイルス科アルファウイルス属のチクングニアウイルスにより引き起こされるウイルス性熱性疾患であり、おもにアフリカ中央部および南・東南アジア地域で患者が発生している。またまれではあるが出血傾向や神経症状を引き起こし、死にいたる場合もある。流行地域、媒介蚊、症状、ウイルス血症レベルの高さなどがデング熱とよく似ていることから、実験室診断で鑑別する必要がある。ただチクングニア熱の場合、多くの患者が比較的強い関節痛を訴える場合が多く、さらにそれが数ヵ月から数年と長期間継続する場合もある。エンベロープを構成するE1蛋白の226番目のアミノ酸がAlaからValに変異したことにより、伝搬性が変化し、結果急速な感染拡大が引き起こされたと考えられている¹⁵⁾。この変化したウイルスが2005年にアフリカ東部レユニオン島周辺で流行し、これが徐々に東へ広がった。2013年にはウイルスはアメリカ大陸に上陸したが、これは元来アジアに常在していたタ

表5 日本における輸入チクングニア感染症患者数

西暦	輸入症例数
2006	2
2007	0
2008	3
2009	10
2010	3
2011	7
2012	10
2013	13
2014	16
2015	17
2016	13
2017 (11月末現在)	4

イプのウイルスである。デング熱同様、熱帯・亜熱帯地域の感染症であるが、2007年にはイタリアに持ち込まれ国内流行が起こった。約3ヵ月間の流行で200人以上の患者が発生し、死者も発生した。また、2017年にも小規模な国内感染が確認されている。フランスでも2010年と2014年に国内感染事例が発生している。日本における近年の輸入症例は10～20例程度である（表5）。現在のところワクチンはない。

おわりに

今回紹介した感染症の病原体で、日本に常在しているのは日本脳炎ウイルスだけである。近年のグローバル化による人や物の流れの激化や、未開地域の急速な開発、地球温暖化の進行等により、世界の状況は目まぐるしく変化している。このような変化とともに、一部の地域に限局して生息してきた病原体もその生息域が拡大する傾向にある。今回紹介した病原体6種のうち、ウエストナイルウイルス、ジカウイルス、チクングニアウイルスの3種は、過去20年の間にアメリカ大陸に侵入し、常在化した病原体である。また最近では、日本脳炎患者がアフリカで発生したとの報告もある¹⁶⁾。常在化は免れたものの、2014年には日本にもデングウイルスが侵入した。紹介したウイルス感染症に対する薬剤は今のところなく、治療は対症療法のみである。ワクチン接種や媒介蚊対策など、感染を予防することが最も重要な対処法である。

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

文献

- 1) Nakayama E, Kotaki A, Tajima S, et al: Two different dengue virus strains in the Japanese epidemics of 2014. *Virus Genes* 52: 722-726, 2016.
- 2) Schmidt-Chanasit J, Emmerich P, Tappe D, et al: Autochthonous dengue virus infection in Japan imported into Germany. *Euro surveillance* 19: 2014.
- 3) Ma SP, Yoshida Y, Makino Y, et al: Short report: a major genotype of Japanese encephalitis virus currently circulating in Japan. *Am J Trop Hyg* 69: 151-154, 2003.
- 4) Schuh AJ, Ward MJ, Leigh Brown AJ, et al: Dynamics of the emergence and establishment of a newly dominant genotype of Japanese encephalitis virus throughout Asia. *J Virol* 88: 4522-4532, 2014.
- 5) Fan YC, Lin JW, Liao SY, et al: Virulence of Japanese encephalitis virus genotype I and III, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 23: 1883-1886, 2017.
- 6) Li MH, Fu SH, Chen WX, et al: Genotype V Japanese encephalitis virus is emerging. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1231, 2011.
- 7) Takhampunya R, Kim HC, Tippayachai B, et al: Emergence of Japanese encephalitis virus genotype V in the Republic of Korea. *Virology J* 8: 449, 2011.
- 8) Kim H, Cha GW, Jeong YE, et al: Detection of Japanese encephalitis virus genotype V in *Culex orientalis* and *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) in Korea. *PLoS One* 10: e0116547, 2015.
- 9) Tajima S, Yagasaki K, Kotaki A, et al: In vitro growth, pathogenicity, and serological Characteristics of the Japanese encephalitis virus genotype V Muar strain. *J Gen Virol* 96: 2661-2669, 2015.
- 10) Chancey C, Grinev A, Volkova E, et al: The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int* 2015: 376230, 2015.
- 11) Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, et al: Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet* 388: 898-904, 2016.
- 12) Yuan L, Huang XY, Liu ZY, et al: A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science* 358: 933-936, 2017.
- 13) Reusken C, Pas S, GeurtsvanKessel C, et al: Longitudinal follow-up of Zika virus RNA in semen of a traveler returning from Barbados to the Netherlands with Zika virus disease, March 2016. *Eurosurveillance* 21: 2016.
- 14) Hashimoto T, Kutsuna S, Tajima S, et al: Importation of Zika virus from Vietnam to Japan, November 2016. *Emerg Infect Dis* 23: 1223-1225, 2017.
- 15) Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CF, et al: A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 3: e201, 2007.
- 16) Simon-Loriere E, Faye O, Prot M, et al: Autochthonous Japanese encephalitis with yellow fever coinfection in Africa. *N Engl J Med* 376: 1483-1485, 2017.

胎児感染・炎症と神経病変A to Z： Aicardi-Goutieres症候群から先天性Zika症候群まで

森内浩幸

Key Words : Aicardi-Goutieres症候群、TORCH症候群、type I interfer onopathies

はじめに

発育途上の脳は傷つきやすく、低酸素や興奮毒性などへの曝露に加え、病原体によっても傷害を受ける。その機序として、病原体による直接侵襲に加え、病原体に対する免疫応答、特にサイトカイン・ケモカイン応答による免疫活性化が脳に深刻な影響を与えることがあげられる。そして胎児期や新生児期に

発育途上の脳が受けた炎症のシャワーが、小児・成人期の精神・神経疾患（たとえば脳性麻痺、自閉スペクトラム症、統合失調症など）の原因となることが示唆されている（図1）。本講演では、発育途上の脳に障害を与える感染症と、それに臨床的に非常に似通った遺伝性炎症症候群を取り上げ、その病態生理と臨床的意義を概説する。

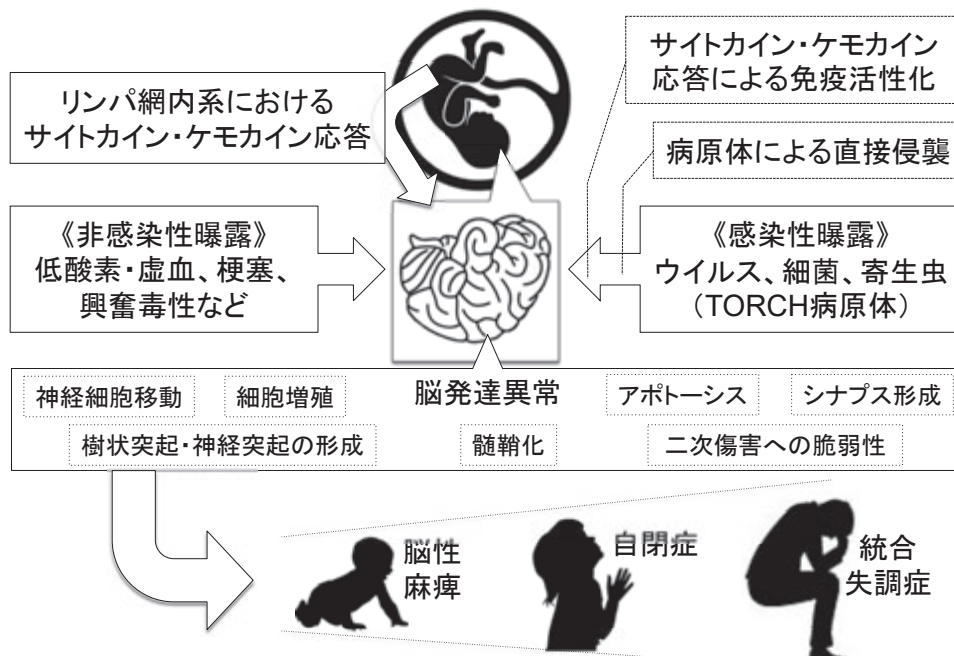


図1 胎内での炎症（感染性・非感染性）が胎児脳の発達を傷害し、生涯に及ぶ精神・神経疾患のリスクとなる
 発育途上の脳は傷つきやすく、低酸素や興奮毒性などへの曝露に加え、病原体によっても傷害を受ける。TORCH病原体は直接脳を侵す以外に、病原体に対する免疫応答、特にサイトカイン・ケモカイン応答による免疫活性化が脳内に直接、または全身性の応答が波及する形で侵襲を加える。その影響は脳の発達異常につながり、生涯に及ぶ精神・神経疾患のリスクとなる。

表1 TORCH病原体

	一般名	種	科 (亜科)	門/ウイルスグループ	ドメイン
T	トキソプラズマ	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Toxoplasmatidae</i>	<i>Apicomplexa</i>	真核生物
O (Other)	梅毒トレポネーマ	<i>Treponema pallidum</i> (syphilis)	<i>Spirochaetaceae</i>	<i>Spirochaetes</i>	細菌
	水痘帯状疱疹ウイルス	<i>Varicella-zoster virus</i>	<i>Herpesviridae</i> (<i>Alphaherpesvirinae</i>)	Group I : ds DNA viruses	ウイルス
	ヒト免疫不全ウイルス	<i>Human immunodeficiency virus</i>	<i>Retroviridae</i>	Group VI : ssRNA-RT viruses	
	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	<i>Lymphocytic choriomeningitis virus</i>	<i>Arenaviridae</i>	Group V : (-) ssRNA viruses	
	ジカウイルス	<i>Zika virus</i>	<i>Flaviviridae</i>	Group IV : (+) ssRNA viruses	
風疹ウイルス	<i>Rubella virus</i>	<i>Togaviridae</i>	Group IV : (+) ssRNA viruses		
C	ヒトサイトメガロウイルス	<i>human Cytomegalovirus</i>	<i>Herpesviridae</i> (<i>Betaherpesvirinae</i>)	Group I : ds DNA viruses	
H	単純ヘルペスウイルス	<i>Herpes simplex virus</i>	<i>Herpesviridae</i> (<i>Alphaherpesvirinae</i>)	Group I : ds DNA viruses	

表2 TORCH症候群とAicardi-Goutieres症候群の臨床像の比較

臨床症状	TORCH症候群					A-G症候群
	CMV	トキソプラズマ	風疹	梅毒	ジカウイルス	TREX1異常
小頭症	*	*	*	*	*	*
水頭症	*	*	*	*	*	*
脳石灰化	*	*	*	*	*	*
脳白質異常	*	*	*	*	*	*
発達遅滞	*	*	*	*	*	*
脳性麻痺	*	*	*	*	*	*
知的障害	*	*	*	*	*	*
てんかん	*	*	*	*	*	*
自閉症	*	*	*	*	*	*
筋緊張異常	*	*	*	*	*	*
錐体外路症状					*	
感音性難聴	*	*	*	*	*	*
視力障害	*	*	*	*	*	*
白内障			*		*	
眼構造異常		*	*		*	
関節拘縮					*	*
骨の障害			*	*		
歯の異常	*			*		

A-G症候群：Aicardi-Goutieres症候群

TORCH症候群

TORCH症候群またはTORCH complexは、発育途上の脳に障害を与える感染症を総称したものである。分類学的には全然違う病原体 (表1) なのにこのようにまとめられている理由は、症状も後遺症も検査の異常もよく似ているからである (表2)。しかし、予防や治療を行ううえでは、病原体によってまったく異なった手段が必要なので、それぞれの実

態を解明し、一人一人について確実な診断を行うことが求められる。

1. T：トキソプラズマ

*Toxoplasma gondii*はネコを終宿主とし、その糞のなかにoocystが排泄され、oocystに汚染された土壌や水を介してその他の哺乳類や鳥類が感染する。また感染した動物を捕食することによっても感染が起こる。ネコ以外の恒温動物は中間宿主であり、経

口感染したあと、消化管から体内に侵入し筋肉や脳に潜伏する。ヒトもネコの糞やそれに汚染された土壌や水への曝露に加え、感染した動物の肉を十分に加熱しないで食べることによって感染する。経胎盤感染をのぞき、ヒト-ヒト感染は起こらない。

現在日本で最も注意すべき感染経路は生肉食である。それを反映して、トキソプラズマ感染率が高い地域は、しばしば馬刺しや鳥刺しのような生肉食が盛んな地域と一致している。

トキソプラズマに関してはさまざまな興味深い研究結果が報告されている。いわく「トキソプラズマに感染したネズミはネコが恐くなくなる(その結果、やすやすとネコに食べられてしまう→そしてネコがトキソプラズマに感染する!)」、いわく「トキソプラズマ抗体価が高い人は交通事故を起こす確率が高い」、いわく「トキソプラズマに感染したあと、性格の変化をきたす」、いわく「統合失調症の患者におけるトキソプラズマ感染率は一般人口とくらべて有意に高い」など¹⁾。つまり、潜伏場所の一つとして脳に居座るトキソプラズマは、免疫健常者の後天性感染であっても脳になんらかの変調をきたす可能性があるのだ。したがって、先天性トキソプラズマ症の遅発性症状として、自閉スペクトラム症や種々の小児精神病が生じることは驚くことではないだろう。

2. Others : 梅毒

過去の病気と思っていた梅毒が近年増加傾向にあり、先天梅毒患児も診る機会が増えそうである。先天梅毒の臨床像はほかのTORCH症候群と被るところも多いが、出生時に梅毒特異的なカタル性鼻炎や天疱瘡を認めることもある。遅発性の症状にも角膜実質炎、感音性難聴、Hutchinson歯、鞍鼻、骨軟骨炎などの特徴的な症状が認められる。先天梅毒でさらに注意すべきは神経梅毒が発症後早期に出現することであり、さまざまな中枢神経症状を呈する。

3. Others : ジカウイルス

ジカウイルスはフラビウイルスの仲間、このメンバーにはその他黄熱ウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルスが含まれ、いずれも蚊が媒介する感染症を起こす。そのなかにおいてジカウイルスの感染経路は非常にユニークで、蚊刺で感染する以外に性行為感染や経胎盤感染も起こしてしまう。そしてその結果、胎児に小頭症などの脳障害を起こすとともに、頭蓋骨の変形、眼科的異常、難聴、関節拘縮、筋緊張亢進などの臨床像を

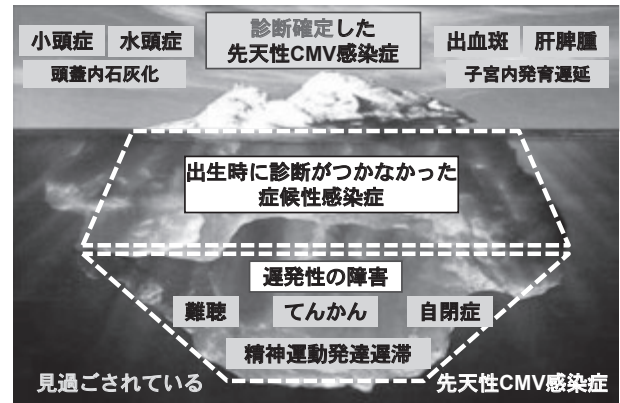


図2 先天性CMV感染症の多くは見逃されている

出生時に典型的な症状が認められ診断が確定するのは全体の5～10%に過ぎず、出生時に症状があったものの典型的ではなかったために疑われなかった症例や、遅発性に発症した症例は見逃されてしまい、先天性CMV感染症のインパクトが過小評価されている。

呈する。

70年前から知られているウイルスなのに、急にその中枢神経病変が取り沙汰されるようになった理由として、神経毒性が増強するウイルス変異が2013年ごろに生じたこと²⁾、地域的なco-factorの存在(たとえば、近縁のデングウイルス感染流行による抗体依存性感染増強現象)に加え、処女地効果(新たにもち込まれた場合は大人[妊婦]も感染するけれど、定着してしまえば子どものうちにほとんど感染するから妊婦は感染しなくなる)などがあげられる。

4. R : 風疹

1960年代に欧州と北米で風疹が大流行し、多くの先天性風疹症候群の子どもが生まれた。その臨床的観察から、この子らが精神発達遅滞に加え、自閉スペクトラム症を発症することが多いことが分かっていた³⁾。また、成人してから統合失調症を発症した報告もある⁴⁾。

5. C : サイトメガロウイルス (CMV)

現在先進国では最も重要な先天性感染である。たとえば米国では年間8,000人以上の子どもが先天性CMV感染による障害を受け400人以上が死亡している。欧米において幼児の難聴の原因の約4分の1が、先天性CMV感染によるものである。日本も感染症学の欧米化に伴って患者数の増加が危惧されているが、2万人規模の前方視的調査により現状でも年間約千人(出生千人に一人)の子どもが先天性CMV感染によるなんらかの障害を受けていると推定され

表3 type I interferonopathies

機序	原因遺伝子	遺伝子産物 (酵素・受容体等) またはその機能	遺伝子座	OMIM	遺伝形式	表現型
右欄にあげる遺伝子のloss-of-function変異の結果、内因性核酸が異常に蓄積し、I型インターフェロン反応系が過剰に刺激される	<i>TREX1</i>	DNA 3'-repair exonuclease 1 (DNA分解酵素)	3p21.31	225750	AR >> AD	AGS1
	<i>RNase H2B</i>	ribonuclease H2 (RNase H2) endonuclease complex (DNA-RNAハイブリッド分子分解酵素)	13q14.3	610181	AR	AGS2
	<i>RNase H2C</i>		11q13.1	610329	AR	AGS3
	<i>RNase H2A</i>		19p13.2	610333	AR	AGS4
	Deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase and ribonuclease SAM domain and HD domain 1 (<i>SAMHD1</i>)	細胞質内のデオキシヌクレオチド (dNTPs) の利用を制限する	20q11.23	612952	AR	Aicardi-Goutieres症候群
右欄にあげる遺伝子の変異によって、核酸受容体からI型インターフェロン反応系へのシグナルが過敏にまたは持続的に活性化される	Loss-of-function変異によるもの	Adenosine deaminase acting on RNA 1 (<i>ADAR1</i>)	1q21.3	615010	AR > AD	AGS6
	Gain-of-function変異によるもの	IFN-induced helicase C domain-containing protein 1 (<i>IFIH1</i>)	2q24	615846	AD	AGS7
	Dead box polypeptide 58 (<i>DDX58</i>)	RIG-I (ウイルスを感知するパターン認識受容体)	9p21.1	609631	AD	Singleton-Merten症候群2型
右欄の遺伝子のloss-of-function変異によって、インターフェロン反応系の非核酸受容体成分 (例: アダプター分子) が過敏にまたは持続的に活性化される	<i>Transmembrane protein 173 (TMEM173)</i>	stimulator of interferon genes protein [STING]	5q31.2	612374	AD	STING関連血管症 (乳児発症型)
右欄にあげられる遺伝子のloss-of-function変異によって、核酸依存性のI型インターフェロン反応系の抑制性調整に欠陥が生じる	Ubiquitin-specific peptidase 18 (<i>USP18</i>)	I型インターフェロンの抑制因子	22q111.21	607057	AR	pseudo-TORCH症候群2型
	IFN-stimulated gene protein 15 (<i>ISG15</i>)	USP18を安定化させる	1p36.33	147571	AR	基底核石灰化を伴う免疫不全症38型
右欄にあげられる遺伝子のloss-of-function変異によって、不明の機序によりI型インターフェロンの調整不全に陥る	Phosphatase, acid, type 5, tartrate-resistant (<i>ACP5</i>)	tartrate-resistant acid phosphatase [TRAP] (TLRを介したシグナルの増加に関与している可能性がある)	19p13.2	171640	AR	脊椎内軟骨異形成-免疫調節異常
	Proteasome subunit, beta-type, 8 (<i>PSMB8</i>)	inducible proteasome subunit- β type 8 (β 5i) (感染の際の蛋白分解や抗原処理に不可欠な役割を担う)	6p21.32	177046	AR	中條・西村症候群

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man, AR : autosomal recessive, AD : autosomal dominant

ている⁵⁾。

一方で日本小児感染症学会による全国調査では、年間わずか50例くらいしか先天性CMV感染症は診断されていなかった⁶⁾。約95%もの見逃し例がある理由として、感度・信頼性が高いPCR検査が保険適応外である*ことに加え、出生時に症候性であっても非典型例 (実はそれが大多数) であるために先天性感染の可能性に思いいたらないことが多いことと、遅発性発症例については疑われもせず疑っても診断がつかないことがあげられる (図2)⁵⁾。

われわれは保存乾燥臍帯や先天代謝異常スクリーニング濾紙血を用いて、先天性CMV感染の後方視的診断を行っており、この手法で長崎県内の原因不明の種々の中枢神経系病態を調べたところ、感音性難聴の12%、自閉スペクトラム症の7.4%、水頭症の11%に先天性CMV感染の関与が証明された。見逃し例はやはり相当数いるものと思われる⁵⁾。

6. H : 単純ヘルペスウイルス (HSV)

先天性感染は比較的まれだが、皮膚症状や眼症状に加えてさまざまな中枢神経症状を呈する。

分娩時 (産道感染) または分娩直前 (上行性感染) にHSVに感染し、新生児期に発症する新生児ヘルペスはその病態と臨床経過から、全身型、中枢神経型、表在型 (皮膚・眼・粘膜型) に分類され、最近の全国調査ではその割合はそれぞれ40%、40%、20%であった⁶⁾。早期診断や治療の進歩にもかかわらず、近年の実態としても死亡率は12%、後遺症も36%にみられている。特に生命予後は全身型で悪く、神経学的予後は中枢神経型で悪い⁶⁾。

新生児期を過ぎるとHSV感染が中枢神経系を侵すことはきわめてまれであるのに、新生児期では4割にも及ぶ理由については後述する。

Aicardi-Goutieres症候群

臨床的にはTORCH症候群が強く疑われ精神的な原因検索を行ったにもかかわらず、TORCH病原体の関与が証明できない症例の存在は以前から知ら

* 2018年1月より、生後3週以内の尿を検体とした等温核酸増幅法によるCMV核酸検出が保険収載されている。

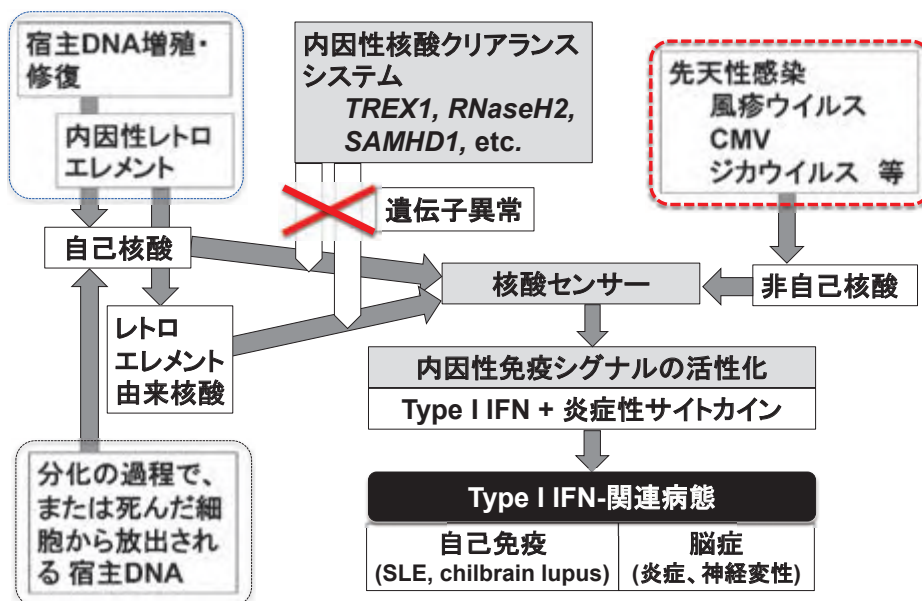


図3 過剰な自己核酸または病原体由来の非自己核酸がI型インターフェロン関連病態を導く

生体内では宿主DNAの増殖・修復過程で生じる核酸、分化の過程でまたは死んだ細胞から放出される核酸、内因性レトロウイルス由来の核酸が大量に生じ、内因性核酸クリアランスシステムがなんらかのトラブルで正常に稼働しないと核酸センサーを作動させてしまう。一方、病原体由来の核酸（非自己核酸）も核酸センサーを作動させる。その結果、内因性免疫系が活性化されI型インターフェロン（IFN）や炎症性サイトカインが発動すると、炎症とともに自己免疫現象を引き起こし、発育途上の脳に対しては強い神経毒性を呈することになる。

れ、便宜的にpseudo-TORCH症候群と称していた。しかもときに家族性に認めることがあることから、これがなんらかの遺伝性疾患であることが推測されていた。

1984年、J. AicardiとF. Goutieresが重篤な脳萎縮、基底核石灰化、慢性の髄液細胞増加を家族性に認める8例を報告し、やがてこれが核酸クリアランスにかかわる遺伝子の異常によることが分かった。臨床的には、TORCH症候群に類似するもの（表2）と、全身性エリテマトーデス（SLE）などの自己免疫疾患を引き起こすものがあり、どちらも種々の遺伝子異常に基づく核酸の異常蓄積がI型インターフェロンや炎症性サイトカインを誘導することが基本病態となっている。特にTREX1（DNA 3' -repair exonuclease 1遺伝子）の異常はTORCH症候群類似の病態を取りやすいことが知られている。ほかにも遺伝性にI型インターフェロンの過剰産生をきたす疾患群が数多く見つかってきて、これらを総称してtype I interferonopathies（表3）と呼ぶようになった^{7,8)}。

実際、生体内では大量の自己核酸がつぎからつぎに処理されており、これに対するクリアランスシステムに異常をきたすと、核酸センサーにスイッチが入り、I型インターフェロンや炎症性サイトカインと

いった内因性免疫機構のシグナルが発信され、自己免疫や脳症のような病態を起こすことになる（図3）。

非遺伝性type I interferonopathiesとしてのTORCH症候群

I型インターフェロンは発育途上の脳にとって神経毒性の強い物質であり、胎児脳に過剰産生されたI型インターフェロンが脳萎縮、石灰化、脳室拡大などのTORCH症候群類似の病態に導いたことになる。実はTORCH症候群自体が非遺伝性のtype I interferonopathiesであり、TORCH病原体由来の非自己核酸の脳内蓄積が核酸センサーを作動させ、I型インターフェロンや炎症性サイトカインを過剰産生させ、脳を障害するのである（図3）。TORCH病原体が分類学的になら関連のない寄せ集めのような理由がここにあると思われる。

胎児・新生児におけるインターフェロンの功罪

発育途上の脳にとってI型インターフェロンが強い神経毒性をもち、恒久的な障害を与えることを述べてきたが、本来これは抗ウイルス作用を有し宿主

をさまざまなウイルス感染から守ってくれている。したがって、胎児・新生児であっても「ない」と困ることになる。たとえば妊娠中のSTAT2ノックアウトハムスターにジカウイルスを感染させると、先天性感染による中枢神経病変が生じやすくなることが知られている⁹⁾。

新生児ヘルペスで脳病変が起こりやすく、しかも非常に重篤な予後をもたらすことはすでに述べたが、その理由は第一に新生児ではI型インターフェロンとIL-12の産生能が低下していること、そして第二に新生児脳の脈絡叢（脳内におけるHSVの主たる増殖部位）にはインターフェロン受容体が発現していないことがあげられる。前者は胎児・新生児の免疫系がTh2に偏っていることが反映されているが、後者は発育途上の脳にとって強い毒性をもつインターフェロンの作用が脳内で起こらないようにするための適応だと思われる¹⁰⁾。そのような状況下で運悪くHSVに感染すると、重篤な脳病変をもたらすようになるのである。

新生児期を過ぎるとまれにしか起こらないHSV脳炎であるが、近年そういう患者のなかにTLR3シグナル系に關与する遺伝子の異常が気づきづきに見つかった¹¹⁾。TLR3シグナル系はHSV感染のコントロールに重要な役割を果たしていると考えられており、その異常がHSV脳炎への感受性を亢進させたと思われる。

おわりに

バリエーションに富んださまざまな病原体がなぜTORCH症候群としてきわめて似通った脳病変をもたらすのか、家族性にTORCH症候群によく似た脳病変がなぜ生じるのか～それらの疑問への答えがI型インターフェロンや炎症性サイトカインの免疫病態や発育途上の脳に対する神経毒性にあった。こうした病態生理の理解は、治療法の開発にもつながるものであり、きわめて重要である。

文献

- 1) Boulter N: Alley cats & sex kittens. *Australasian Science* January/February: 35-37, 2007.
- 2) Yuan L, Huang X-Y, Liu Z-Y, et al: A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science* 10.1126/science.aam7120, 2017
- 3) Berger BE, Navar-Boggan AM, Omer SB: Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination - United States, 2001-2010. *BMC Public Health* 11: 340, 2011.
- 4) Lim O, Beal MB, Harvey Jr RL, et al: Brain dysmorphology in adults with congenital rubella plus schizophrenialike symptoms. *Biol Psychiatry* 37: 764-776, 1995.
- 5) 森内浩幸: サイトメガロウイルス. *医学と薬学* 73 (2): 175-184, 2016.
- 6) Torii Y, Kimura H, Ito Y, et al: Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 32: 699-701, 2013.
- 7) Crow YJ, Manel N: Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* 15: 429-440, 2015.
- 8) Crow YJ, Chase DS, Schmidt JL, et al: Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A* 167A: 296-312, 2015.
- 9) Siddharthan V, Van Wettere AJ, Li R, et al: Zika virus infection of adult and fetal STAT2 knock-out hamsters. *Virology* 507: 89-95, 2017.
- 10) Wilcox DR, Folmsbee SS, Muller WJ, et al: The type I interferon response determines differences in choroid plexus susceptibility between newborns and adults in herpes simplex virus encephalitis. *mBio* 7: e00437-416, 2016
- 11) Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis. *Neurology* 83: 1888-1897, 2014.

日本脳炎ワクチン – 流行制御への貢献 –

高崎智彦

【要旨】 日本脳炎は蚊が媒介するウイルス性脳炎で、特異的な抗ウイルス剤はないが、有効なワクチンは存在する。わが国で開発された日本脳炎不活化ワクチンが流行抑制に果たしてきた貢献は大きい。その製造法は日本からベトナム、タイ、韓国、台湾などに技術供与され現地の日本脳炎対策に大きく寄与してきた歴史がある。東アジア、東南アジア、南アジアにおけるウイルス性脳炎のなかで最も重要である日本脳炎は、世界保健機関もVPD (vaccine preventable disease) としてその制御に力を入れている感染症である。

Key Words : 日本脳炎、不活化ワクチン、コガタアカイエカ、Vero細胞

日本脳炎

日本脳炎ウイルスはフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される蚊媒介性ウイルスである。デングウイルス、黄熱ウイルス、ジカウイルスと近縁なウイルスである。日本における媒介蚊はコガタアカイエカで、ブタは日本脳炎ウイルスに感染すると高いウイルス血症をきたすが発病することなく感染ブタの血液を吸ったコガタアカイエカがウイルス感染蚊となる。つまりブタは非常に効率のよい日本脳炎ウイルスの増幅動物であり、ブタに近縁なイノシシも増幅動物であるが、ヒトやウマが終宿主である。ヒトやウマでは高いウイルス血症を引き起こすことなく、脳炎、脊髄炎などを引き起こす。日本脳炎は、有効なワクチンの存在する感染症であるが、アジアにおいては依然として重要なウイルス性脳炎である。日本脳炎は不顕性感染率が高く、発症するのは300～1,000人に一人である。初発症状は発熱・倦怠感・頭痛・悪心・嘔吐などで、その後高熱とともに意識障害、項部硬直、振戦、筋硬直、不随意運動、あるいは麻痺症状が出現し、病状の進行に伴う脳浮腫による脳圧亢進、けいれんや呼吸不全をきたす。治療が長期化する場合、肺炎などの合併症に注意が必要である。日本脳炎は脳炎を発症すると現在でも20～30%の死亡、約50%に後遺症が残る重篤な感染症である。

日本脳炎ワクチン開発の歴史

日本においては、戦後の食糧難に対応するためにブタの飼育頭数が急増し、日本脳炎患者数も増加した。1946年に法定伝染病に指定されたが、日本脳炎患者が増加し、1948年（昭和23年）には患者数4,757人、死亡者数2,620人となり、大きな社会問題となった¹⁾。1954年マウス脳由来日本脳炎不活化ワクチンが開発された。当時のワクチンは精製度も低く5%感染マウス脳乳剤の遠心上清であり、接種後の発熱、接種部位の腫脹、疼痛もまれではなかった。1957年には、マウス脳乳剤濃度を2%とし、総窒素量が0.4mg/ml以下となった。1965年には脳乳剤をアルコール、プロタミン処理、超遠心により精製し、蛋白性窒素量を0.02mg/ml以下とし、1971年には蛋白性窒素量を0.01mg/ml以下とし、1976年には日本薬局方に収載された²⁾。この日本脳炎ワクチンの有効性に関しては、1984年11月から1985年3月の間にタイ北部のKampangphet県の1～14歳の小児を対象に、2万人規模の野外接種試験が実施された。日本脳炎ワクチン接種群の患者発生率は対照群にくらべて有意に低く、ワクチンの有効率は91%であった³⁾。マウス脳由来日本脳炎不活化ワクチンの製造技術は、タイ、インド、ベトナム、台湾、韓国などに技術移転され、各国の日本脳炎の流行制御に役立ってきた。ワクチン製造用ウイルスは1987年に中山株か

表1 日本脳炎患者報告数と小児症例数

年	患者数	14歳以下	7歳以下
1991	14	1	0
1992	4	0	0
1993	8	0	0
1994	4	0	0
1995	2	1	1
1996	4	0	0
1997	4	0	0
1998	2	0	0
1999	5	0	0
2000	7	0	0
2001	5	1	0
2002	8	0	0
2003	2	1	0
2004	4	0	0
2005	7	0	0
2006	8	1	1
2007	9	0	0
2008	3	0	0
2009	3	2	2
2010	4	1	1
2011	9	2	1
2012	2	0	0
2013	9	0	0
2014	2	1	1
2015	2	1	1*
2017	11	0	0

*ワクチン未接種の一歳未満児であった。

ら北京株に変更になったが、これは北京株のほうが日本脳炎ウイルス野生株に対してより広範囲に中和活性を示すこと確認されたからである⁴⁾。1990年代に入り、ウイルス増殖をマウス脳からVero細胞による細胞培養ワクチンの開発が始まった。細胞培養日本脳炎ワクチンの開発が成功したのは、Vero細胞をマイクロキャリア（Cytodex）に付着させてタンク培養する方法が開発されたことである。2009年6月に細胞培養不活化日本脳炎ワクチンが市場に登場するにいった⁵⁾。2011年にはもう1社のワクチンも製造承認され接種率の回復が本格化した。

日本脳炎の疫学とワクチンの有用性

日本脳炎は東アジア、東南アジア、南アジア一帯で流行がみられており、毎年多数の患者発生が報告されている。流行域は地球温暖化の影響もありパプアニューギニア、オーストラリア北部へと広がりをみせている⁶⁾。

日本国内では、1966年までは年間1,000～5,000人

をこえる患者が発生していたが、1967～1975年にかけての日本脳炎ワクチン接種特別対策の効果もあり、患者数は激減し、1992年以降は10人未満の患者報告数となっている（2016年は11例の日本脳炎患者が報告された）。この背景として、日本脳炎ウイルス増幅動物である豚の飼育環境の変化（養豚業の集約化）、水田の減少、稲作の過程で一時的に水田の水を抜く乾田作業の普及が媒介蚊の生息数を減少させているとの指摘がある。殺虫剤の使用、住居形態の変化などコガタアカイエカの増殖や進入経路の制限への環境変化とともに、日本脳炎ワクチンの普及が大きな役割を果たしている。患者発生が10人以下である現状でのワクチンの必要性を考えるデータとして、2005年の日本脳炎ワクチン勧奨接種中止以降にワクチン接種率が低下し接種率が上昇するまで、7歳以下の小児症例が5例報告されたことは重要である（表1）。また、2015年には千葉県で1歳未満のワクチン未接種児の日本脳炎症例が発生した。日本脳炎ウイルスが夏季には関東以西で活発に活動していることが、ブタの抗体調査（感染症流行予測事業

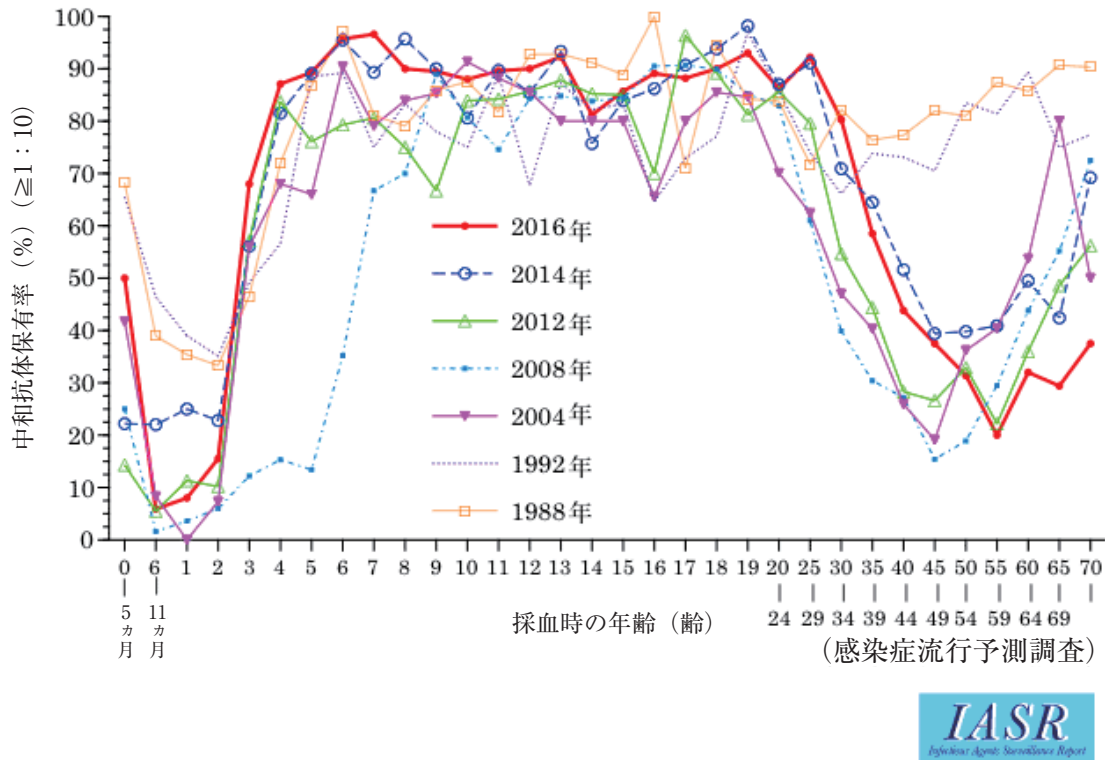


図1 年別年齢別日本脳炎中和抗体保有状況、1988～2016年

日本脳炎感染源調査) で明らかであることと併せて考えれば、日本脳炎ワクチン接種の必要性は明らかである。また、年齢別日本脳炎中和抗体保有状況をみると2016年時点で50歳台後半から60歳台にかけて抗体保有率がかなり低下している(図1)。これは以前のように日本脳炎ウイルス感染蚊に刺される機会が減少し、ワクチン接種者が自然感染によるナチュラルブースターがかかることが減少した結果と推測されている。不活化日本脳炎ワクチンは、接種後5年を経過すると中和抗体価が10倍を下回る人がでてくる。また免疫力も年齢とともに低下することから50～60歳の年齢層にワクチンを再接種することが望ましい。

ブタへのワクチン接種は有効か？

ウイルスの感染環がブタと蚊(おもにコガタアカイエカ)で成立していることを考慮すると、日本脳炎の流行を制御するためにブタへのワクチン接種も考えられる。実際、1967、1968年に壱岐島でブタへの日本脳炎ワクチン接種野外試験を実施したところ1966年に日本脳炎患者が18人であったのが、各1例

と減少した。しかし、コガタアカイエカは比較的飛翔能力が高く数キロは飛翔できること、またブタは日本脳炎ウイルスに感染しても発病しないため全頭に獣医師によるワクチン接種を実施する場合のコストを考えると現実的ではなかった。妊娠ブタが日本脳炎ウイルスに感染すると早産、死産をきたすことがあるため、ブタへのワクチンは繁殖用のメス豚に対して接種されている。

おわりに

住環境の変化により媒介蚊であるコガタアカイエカに刺される機会が減少したことを根拠としたワクチン不要論も出ているが、血清学的調査により、いまだ日本脳炎ウイルスに曝されている事実が報告されており⁷⁾、日本脳炎予防には依然としてワクチンの重要性が高く、過去の回想、反省をしつつ、今後とも有効性・安全性の高い日本脳炎ワクチン接種プログラムは不可欠である。また、超高齢化社会の到来するわが国においては、60歳前後で日本脳炎ワクチンの再接種が必要である。

文献

- 1) 緒方隆幸：日本脳炎. 総合臨床, Vol.31, No.3, 1982.
- 2) 白鳥（田島）茂、高崎智彦：ワクチンの品質管理－日本脳炎ワクチンの品質管理. 臨床とウイルス 40 (5) : 297-305, 2012.
- 3) Hoke CH, Nisalak A, Sanqawhipa N, et al : Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. New Engl J Med 319 : 608-614, 1988.
- 4) Oya A : New development of criteria on Japanese encephalitis vaccine requirements in Japan. JE & HFRS BULLETIN 2 : 11-13, 1987.
- 5) 高崎智彦：細胞培養日本脳炎不活化ワクチン－純国産ワクチンの今後の展望. 医学のあゆみ 234(3) : 209-212, 2010.
- 6) Hanna JN, Ritchie SA, Phillips DA, et al : Japanese encephalitis in north Queensland, Australia, 1998. Med J Aust 170 (11) : 533-536, 1999.
- 7) Konishi E, Shoda M, Kondo T, et al : Analysis of yearly changes in levels of antibodies to Japanese encephalitis virus nonstructural 1 protein in racehorses in central Japan shows high levels of natural virus activity still exist. Vaccine 24 : 516-524, 2006.

水痘ワクチンによる带状疱疹予防効果

吉川 哲史

Key Words : VZV、带状疱疹、疱疹後神経痛、ワクチン

はじめに

水痘带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) は、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 1型、2型とともに、9種類のヒトヘルペスウイルスのなかで α ヘルペスウイルス亜科に分類されるウイルスである。これら3つのウイルスの神経節に潜伏感染する共通点を持つ¹⁾。また、9種類のヒトヘルペスウイルスのなかでワクチンによる感染予防が可能なウイルスはVZVのみで、本稿では「ワクチンと神経感染症」という観点から、水痘ワクチンの神経感染症制御における役割に焦点を当て概説する。

水痘带状疱疹ウイルス初感染と再活性化時の神経合併症

ヘルペスウイルスに共通する生物学的特徴は、初感染後宿主体内に潜伏感染し、その後再活性化し回帰発症することである。VZVは初感染で水痘を惹起し、その後脊髄後根神経節に潜伏感染、加齢や宿主免疫能の低下に伴い再活性化し带状疱疹を起こす。水痘は一般に予後良好な疾患ではあるが、最も頻度の高い合併症は皮膚の二次性細菌感染症である。神経合併症として脳炎があるが、頻度はまれで一般的に急性小脳失調症の病像をとることが多く、病態的には二次性脳炎で水痘の回復期に小脳失調症状で発症することが多い。予後は良好で、重篤な神経学的後遺症を残すことは少ない。

VZVは、初感染後皮疹部支配領域の知覚神経から軸索を通過して逆行性に、あるいはウイルス感染リンパ球を介して血行性に脊髄後根神経節に到達し、脊髄後根神経節のおもに外套細胞に潜伏感染する。宿主のVZV特異的細胞障害性T cell (CTL) によって再活性化からの回帰発症は抑制されるが、加齢や宿主細胞性免疫能の低下に伴い再活性化抑制ができず、ウイルスが知覚神経を下行し皮膚に到達、带状疱疹を生じる (図1)²⁾。再活性化時の神経合併症のなかで最も問題となるのは疱疹後神経痛 (post herpetic neuralgia : PHN) で、带状疱疹治癒後も長期間にわたり激しい神経痛が続き患者のquality of life (QOL) の低下につながる。のちに述べる带状疱疹ワクチンの目的は、带状疱疹を予防することでPHNの発症を抑制することである。そのほか、Ramsay Hunt症候群を含む脳神経麻痺、髄膜脳炎、脊髄炎、血管炎に伴う脳梗塞などがあげられる。当施設では、神経内科、救急総合内科から依頼を受けた中枢神経感染症を疑われた成人症例の髄液中ヘルペスウイルスゲノム検索を実施しているが、図2に示すように450検体中72検体 (16%) の髄液からいずれかのヘルペスウイルスDNAが検出され、20検体 (4.4%) でVZV DNAが陽性だった。よって、VZV再活性化は中枢神経感染症としてのdisease burdenを考えるうえで重要な役割を占めていると考えられる。

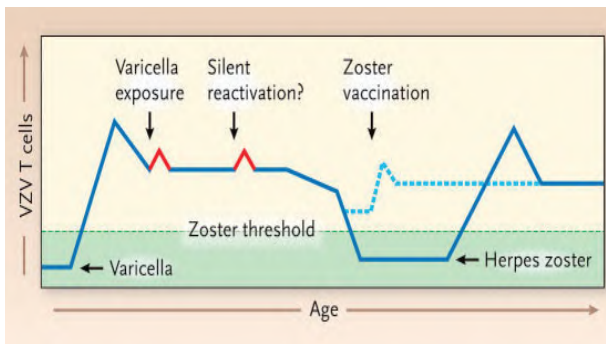


図1 水痘带状疱疹ウイルス (VZV) 感染症の自然歴と宿主のウイルス特異的細胞性免疫 (CTL) の関連性 (文献2)

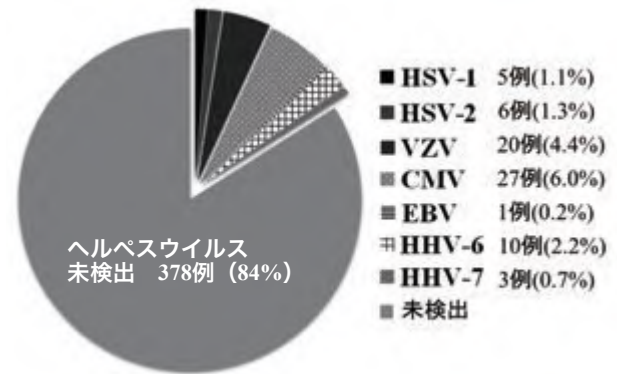


図2 本学神経内科、救急総合内科から解析依頼のあった中枢神経感染症を疑われた成人患者髄液中のヘルペスウイルスDNA検出率

水痘ワクチンの効果と安全性

水痘ワクチン接種後の水痘罹患 (breakthrough varicella: BV) は、約20～30%程度の頻度で認められる。特に2回接種者においてもまれながらBVがみられることから、ワクチンの感染防御効果を科学的に検証することはきわめて大切である。すでに universal immunizationが導入されている欧米諸国では、多くのコホート研究や症例対照研究が実施され、90～95%程度の高い vaccine effectiveness (VE) が報告されている³⁾。そこでわれわれは、わが国における現時点のOka/Biken株2回接種のVEを明らかにするため、大学近隣の小児科開業医を受診した患者を対象として症例対照研究を実施した⁴⁾。その結果、ウイルス学的に診断した水痘症例 (182例) と、各施設でコントロール症例2例 (305例) を登録し得た。水痘患者における水痘ワクチン接種歴は、未接種67例 (39.2%)、1回接種86例 (50.3%)、2回接種15例 (8.8%) であった。一方、305例の対照群における水痘ワクチン接種歴は、未接種41例 (13.4%)、1回接種176例 (57.7%)、2回接種84例 (27.6%) と1回もしくは2回接種後の対象者が多かった。MRワクチン接種歴については両群で差は認めなかった。以上のデータから算出した水痘ワクチンのVEは、未接種に対し1回接種のVEが76.9%、2回接種のVEが94.7%だった。

水痘ワクチン定期接種化に際し、わが国で使用されているOka/Biken株についても、過去10年間に阪大微生物病研究会へ自発的に報告された有害事象報告をまとめた⁵⁾。その結果、接種後の皮疹を始めた有害事象報告の頻度はOka/Merk株のそれに比し、約10分の1の頻度で、海外同様非常に高い安全

性が示された。ただし、重篤な副反応が6例報告されており、そのなかには2例の死亡例が含まれている。死亡した2例を含む4例はいずれも臓器移植患者や悪性腫瘍、ネフローゼ患者であり、明らかな免疫不全宿主である。水痘ワクチンの開発当初は、白血病あるいはステロイド服用中のネフローゼ患児を致死的な水痘から守る目的で開発されているが、現在は当時なかった有効な抗ウイルス剤が使用可能であることから、重篤な副反応が起こりうる免疫不全宿主に対する水痘ワクチン接種は慎重に実施する必要がある。

水痘ワクチン定期接種化の影響

小児科定点からの水痘患者報告をみると、水痘ワクチン定期接種化に伴い2014年以降報告数が減少し、それまでの冬季に患者数が増し夏季に患者数が減少するという特徴的な流行パターンが不明瞭になってきている。さらに、ワクチン定期接種の直接的な効果を受ける幼小児患者数が減少するとともに、年長児や成人水痘患者の割合が増加してきている。現在、水痘入院症例については全数把握疾患となっているが、感染症疫学センターのデータをみても水痘入院症例の高年齢化が明らかとなっている。患者数の減少は、VZVのナチュラルブースター効果の減弱につながり、それが早期のVZV特異的CTLの減衰につながり、带状疱疹患者の増加や若年化が懸念されている。この点については、universal immunizationが先行している米国を含む海外から多くの報告がなされているが、現時点で明確な带状疱疹患者の増加、若年化を示す報告はない。わが国においても、水痘ワクチン定期接種化に伴い

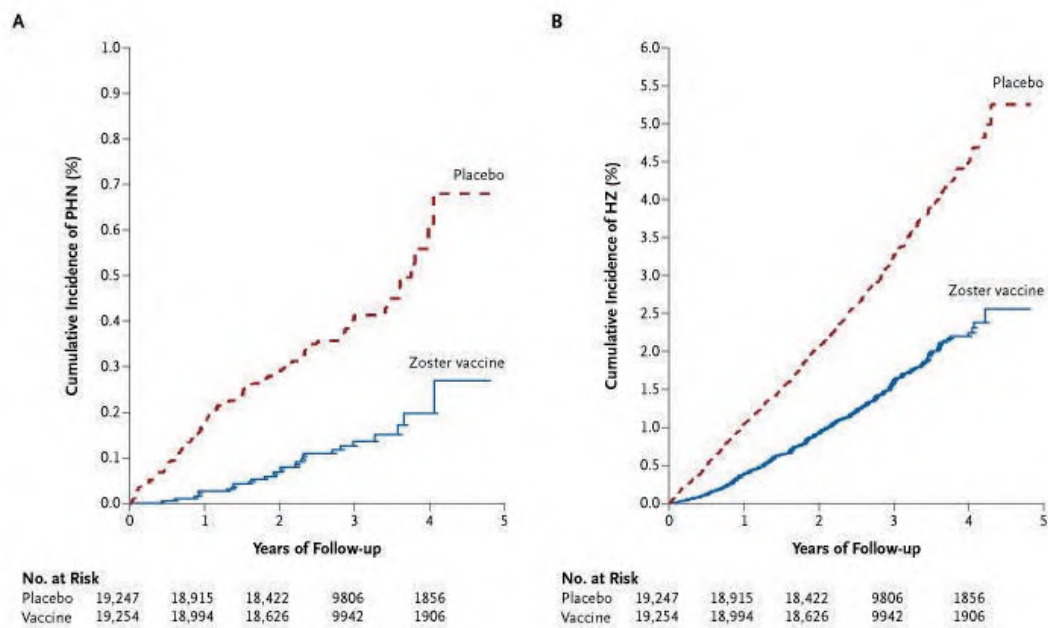


図3 ZOSTERVAXの帯状疱疹 (A) ならびに疱疹後神経痛 (B) の累積発症頻度 (文献6)

水痘患者が減少すると予測されるが、一方で帯状疱疹患者の増加、若年化が起きないかモニタリングすることは大切である。

帯状疱疹ワクチンの効果

帯状疱疹ワクチンのコンセプトは、ワクチン接種によりVZV特異的CTLを賦活し、脊髄後根神経節でのVZV再活性化を抑制しようとするものである。Oxmanらは、60歳以上の38,546名の高齢者を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。帯状疱疹ワクチン (ZOSTERVAX) 接種とプラセボ接種群の二群について、接種後5年間の観察期間中の帯状疱疹とPHN発症に関して解析した。95%以上の対象者で研究は終了し (平均観察期間は3.12年)、研究期間中に957名の帯状疱疹患者が発生した。ワクチン接種群が315名に対し、プラセボ接種群では642名で、帯状疱疹ワクチンの帯状疱疹発症抑制効果は61.1% ($P<0.001$) だった。さらにPHNについては107名で確認され、ワクチン接種群27名に対しプラセボ群では80名だった。その結果、ワクチンによるPHN発症抑制効果は51.3% ($P<0.001$) と算出された (図3)⁶⁾。この結果を踏まえ、ZOSTERVAXは米国FDAの承認を得、2006年から免疫正常な60歳以上の高齢者に対する接種が推奨されている。その後、2011年からは接種対象年齢

が50歳以上に引き下げられている。

一方、わが国においても、学会から水痘ワクチンの帯状疱疹予防にかかわる適応追加を求める要望書が提出され、その後メーカーから提出された公知申請について審議された。Oka株水痘ワクチンは欧米を含む60以上の国または地域で承認されているZOSTAVAXと本質的に同じ薬剤であることなどから、帯状疱疹の予防に対する有効性や安全性が医学薬学上公知であると認められ、2016年3月に50歳以上の者に対する帯状疱疹予防としての水痘ワクチン接種が承認された。

しかしながら、本ワクチンは弱毒生ワクチンのため、免疫不全宿主に対する接種は認められていない。さらに、最近の研究成績から、ZOSTERVAXの帯状疱疹発症予防効果は、接種後経年的に低下することが明らかとなった。2007～2014年にかけての米国の健康保険 (Medicare) データベースを利用した膨大な患者を対象とした解析で、ZOSTERVAXの帯状疱疹防御効果は最初の3年間で37%、あとの4年間で22%だった。また、PHNの抑制効果も最初3年間の57%からあとの4年間では45%まで低下していた⁷⁾。よって、ZOSTERVAXによる帯状疱疹予防、PHNの予防には、ワクチンの追加接種が必要になるかもしれない。

帯状疱疹の発症リスクは免疫正常者とくらべ、免疫不全宿主で増加する。この問題点を解決するため、

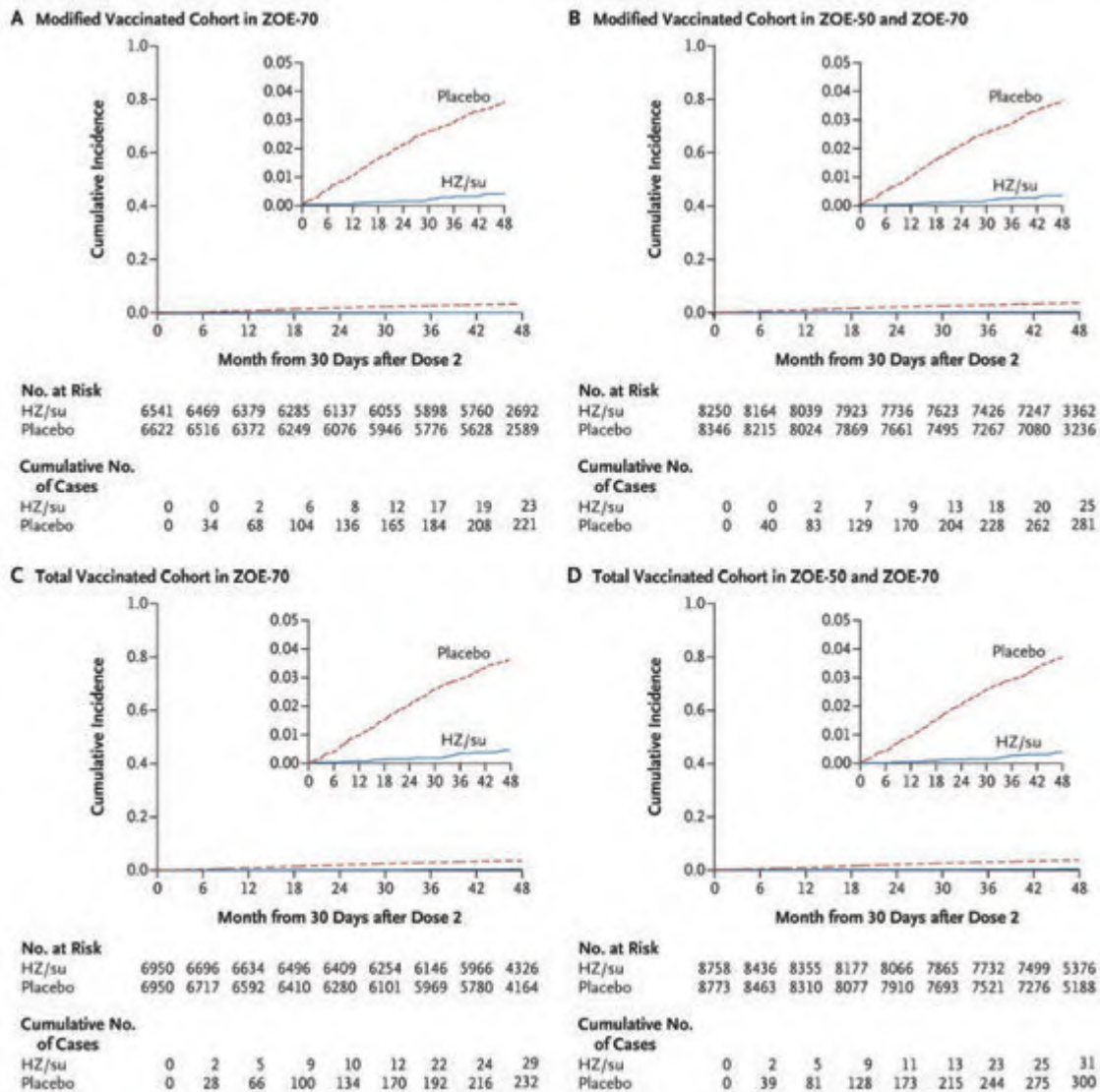


図4 帯状疱疹予防不活化サブユニットワクチン (HZ/su; GSK Vaccines) の第三相試験の結果

最近VZV gEにアジュバント (AS01B) を加えた、帯状疱疹予防不活化サブユニットワクチン (HZ/su; GSK Vaccines) が開発された。このサブユニットワクチンは、15,411人を対象とした国際共同第三相試験が実施され、非常に高い帯状疱疹発症予防効果とPHNの発症抑制効果が確認された (図4)⁸⁾。また、その発症抑制効果も長期間持続することが確認された。しかし、含有するアジュバントによる強い局所反応が問題になる可能性はある。

このように現在帯状疱疹予防ワクチンとして弱毒生ワクチンとアジュバント添加不活化サブユニットワクチンの2種類があり、それぞれ長所、短所がある。いずれのワクチンも帯状疱疹の発症予防に伴い、最大の神経学的合併症であるPHNの発症を抑えるこ

とは明らかである。これら2つの帯状疱疹ワクチン導入に伴い帯状疱疹発生頻度が低下し、PHN以外の髄膜脳炎、Hunt症候群、さらに頻度は低いもののVZV関連の脳梗塞なども発生頻度が低下することが期待される。

おわりに

ワクチンと神経感染症という観点から、VZV感染症特に再活性化時の帯状疱疹の伴神経合併症について概説するとともに、今後導入が進むと思われる帯状疱疹ワクチンによる神経合併症の予防効果についても触れた。これまでの解析では最大の神経合併症であるPHNに関する予防効果に主眼が置かれ、

その他髄膜脳炎などより重篤な神経合併症の予防効果に関しては今のところ正確なデータはない。今後帯状疱疹ワクチンの導入が本格化すれば、それら頻度は低いものより重症度の高い神経合併症の抑制効果も明らかになることが期待される。

文献

- 1) Fields BN, Knipe DM, Howley PM : *Fields virology*, 6th ed.2013. Wolters Kluwer, Philadelphia.
- 2) Arvin A : Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 352 (22) : 2266-2267, 2005.
- 3) Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al : Global Varicella Vaccine Effectiveness : A Meta-analysis. *Pediatrics* 137 (3) : e20153741, 2016.
- 4) Yoshikawa T, Ando Y, Nakagawa T, et al : Safety profile of the varicella vaccine (Oka vaccine strain) based on reported cases from 2005 to 2015 in Japan. *Vaccine* 34 (41) : 4943-4947, 2016.
- 5) Hattori F, Miura H, Sugata K, et al : Evaluating the effectiveness of the universal immunization program against varicella in Japanese children 35 (37) : 4936-4941, 2017.
- 6) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al : Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352 : 2271-2284, 2005.
- 7) Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, et al : Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. *Clin Infect Dis* 64 (6) : 785-793, 2017.
- 8) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al : Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 375 (11) : 1019-1032, 2016.

ヒブワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入による 細菌性髄膜炎症例数の変化

保科隆之

【要旨】 細菌性髄膜炎の主要な起炎菌であるインフルエンザ桿菌b型および肺炎球菌に対する結合型ワクチンが乳幼児を対象に接種されるようになり、新生児をのぞく小児における細菌性髄膜炎の罹患者数は激減した。また、学童期以降の小児と成人でも細菌性髄膜炎患者数は減少しており、ワクチンによる間接効果と考えられている。一方で、ワクチン非含有血清型肺炎球菌による髄膜炎の増加が問題となっている。この問題を解決するために、肺炎球菌のすべての血清型に有効なワクチンの開発・導入が試みられている。さらなる侵襲性肺炎球菌感染症患者の減少のために新規ワクチンの導入が期待される。

Key Words : 細菌性髄膜炎、ヒブワクチン、肺炎球菌ワクチン、serotype replacement、ワクチン開発

はじめに

細菌性髄膜炎は、感染症のなかでも最も重篤な疾患の一つであり、早期に診断し、早期に治療を開始することが死亡率および後遺症率を下げるうえで最も重要である。しかし、発熱に加えて、髄膜刺激徴候、意識障害、頭痛といった細菌性髄膜炎の特徴的な症候が出現しない症例も多く^{1,2)}、このことがしばしば早期診断の妨げになる。こうした状況から細菌性髄膜炎の発症を予防することが最も重要と考えられ、欧米諸国では、1990年代から2000年代にかけて、細菌性髄膜炎の代表的な起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ桿菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) に対するワクチンが開発、導入され、絶大な効果が得られた^{3,4)}。日本でも、欧米諸国よりも数十年遅れてそれらのワクチンが導入され、欧米諸国と同様に絶大な効果が得られている⁵⁾。本稿では、日本におけるワクチン導入前後の細菌性髄膜炎患者数や疫学の変化に加えて、ワクチン導入後に生じている問題、そして今後の展望についてまとめた。

Hibワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入前の細菌性髄膜炎の疫学

乳幼児に接種する結合型肺炎球菌ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV) と結合型インフルエンザ桿菌b型 (Hib) ワクチンが導入される前の日本の細菌性髄膜炎の年間推定患者数は、1,500人/年であり、小児と成人の比率は、7 : 3との報告がある⁶⁾。

小児について、年齢ごとの患者数をみると、1歳未満が最も多かった⁷⁾。起炎菌は、Hibが全体の50%程度を占めて最も多く、ついで肺炎球菌が20%であり、この2菌種で全体の約70%を占めていた⁸⁾。そのほかの主要な起炎菌としては、大腸菌やB群連鎖球菌があがるが、いずれもほとんどが新生児期の細菌性髄膜炎の起炎菌であるため、生後2ヵ月以降の患者では、Hibと肺炎球菌の細菌性髄膜炎の起炎菌に占める割合がさらに高くなっていった⁷⁾。成人については、60歳台に患者数のピークがあった。小児ほどの偏りはないが、どの年齢層でも肺炎球菌が起炎菌である割合が最も高くなっていった⁷⁾。

細菌性髄膜炎は、死亡率も高いが、神経学的後遺症の発生率も高いことが知られている。PCVとHibワクチン導入前の致死率は、成人が20%、小児が5%

表1 細菌性髄膜炎の小児例の臨床的特徴

症例	性別	年齢	起炎菌	主訴	受診時期	WBC	CRP	後遺症
1	男	4m	GBS	発熱、多呼吸	発熱2時間後	1,980	0.77	脳機能障害
2	女	5m	Hib	発熱、嘔吐、活気低下	発熱2時間後	4,400	0.8	なし
3	女	5m	Hib	発熱、活気低下	発熱3日後	30,000	21.0	なし
4	女	10m	Hib	発熱、嘔吐	発熱1.5日後	14,500	10.2	なし
5	男	10m	Hib	発熱、嘔吐、活気低下	発熱1日後	11,850	8.0	なし
6	男	11m	Hib	発熱、嘔吐、けいれん	発熱7時間後	9,160	3.13	なし
7	女	11m	Hib	発熱、嘔吐	発熱3日後	不明	10.0	難聴
8	女	1y1m	SP	発熱、傾眠、けいれん	発熱2日後	5,100	20.85	麻痺
9	女	1y1m	Hib	発熱、けいれん	発熱3時間後	7,200	1.55	脳機能障害
10	男	1y3m	Hib	発熱、傾眠、咳	発熱3日後	9,360	43.58	なし
11	男	1y8m	Hib	発熱、傾眠、嘔吐、下痢	発熱1日後	3,300	9.3	なし
12	男	2y3m	SP	発熱、嘔吐	発熱1日後	11,960	10.97	なし
13	男	3y11m	SP	発熱、嘔吐、意識障害	発熱3日後	34,490	15.88	なし
14	女	4y5m	Hib	発熱、嘔吐、意識障害	発熱1日後	17,500	7.1	なし

著者経験例 (2004 ~ 2008年)、GBS : B群連鎖球菌、Hib : インフルエンザ桿菌b型、SP : 肺炎球菌
WBC、CRPの単位はそれぞれ / μ L、mg/dL

であり^{9, 10)}、後遺症率は、成人が30%、小児が15%と報告されている^{11, 12)}。おもな後遺症としては、成人では、難聴、けいれん、水頭症、麻痺、小児では硬膜下水腫、脳膿瘍、水頭症、けいれん、難聴、麻痺、知的障害などがあげられる。過去に経験した細菌性髄膜炎症例では、非特異的な症状で発症し、比較的早期に診断しても後遺症を残す症例も存在した(表1)。

Hibワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入前後での細菌性髄膜炎数の変化および臨床現場での対応の変化

日本では、2008年12月にHibワクチンの接種が可能となり、2010年2月に7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)の接種が可能となった。接種開始後、公費助成を独自に行う自治体が徐々に増加し、それに伴って接種率が上昇した。そして2013年4月に定期接種化され、生後2~59ヵ月の児については、すべて自治体の負担で接種することが可能となり、対象となる児の接種率は90%以上となった¹³⁾。なお、PCV7については、2013年11月より13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)に切り替えられ現在にいたっている。成人に対しても、おもに肺炎の予防を目的としているが、2014年10月に23価肺炎球菌ワク

チンが65歳以上の高齢者を対象に定期接種化された。

HibワクチンおよびPCV7の導入により、小児の細菌性髄膜炎患者数は激減した。特に、Hib髄膜炎の罹患率は、ワクチン導入前後で劇的に変化し、1道9県を対象としたサーベイランスでは、2015年以降、Hib髄膜炎に罹患した患者は1例もいなかった¹⁴⁾。肺炎球菌性髄膜炎患者数も減少し、上記のサーベイランスでは、ワクチン導入前と比較して、導入後の患者数は50~60%減少した¹⁴⁾。

成人についても、アメリカからの報告であるが、PCV7の導入に伴い、65歳以上の肺炎球菌による髄膜炎患者数が減少し¹⁵⁾、PCV7からPCV13の切り替えにより、18~64歳の患者数も減少した¹⁶⁾。これは、乳幼児の侵襲性肺炎球菌感染症患者の減少および肺炎球菌保菌者の減少に伴う間接効果と考えられている。

細菌性髄膜炎患者が減少したことにより、救急外来での対応も変化しつつある。3~36ヵ月の児において、発熱のみを主訴に医療機関を受診し、問診や理学所見、初期検査で熱源が特定できない(Fever without source)患者の1.6~13.1%に潜在性菌血症が認められ、これらの患者の約10%が細菌性髄膜炎などの重症細菌感染症を発症すると報告されてきた^{17, 18)}。この潜在性菌血症を発症していることの予

表2 Hibワクチン・PCV接種前後のIgG抗体価の変化

	GMC of IgG $\mu\text{g/ml}$ (range)	
	ワクチン接種前	ワクチン接種後
PCV血清型		
4B	0.22 (0.05-0.79)	4.95 (2.57-15.93)
6B	0.33 (0.08-1.63)	1.95 (0.32-20.74)
9V	0.10 (0.02-0.66)	3.64 (0.66-11.37)
14	0.70 (0.13-3.98)	9.65 (1.67-45.12)
18C	0.17 (0.02-0.54)	3.34 (0.43-16.01)
19F	0.51 (0.07-1.69)	5.45 (2.43-19.62)
23F	0.30 (0.04-1.38)	2.84 (0.34-10.46)
Hib-IgG	0.32 (0.001-3.51)	5.67 (0.002-49.85)

対象：2～11ヵ月に接種を開始した乳児22名

GMC：幾何平均抗体価

測因子としては、39℃以上の発熱やWBC \geq 15,000/ μL などがあげられていた。乳幼児の場合、細菌性髄膜炎が疑われる患者で出現する特徴的な症状が出現しにくいため、小児科医は、発熱を主訴に医療機関を受診した児については、つねに細菌性髄膜炎の可能性を念頭に置いて診療する必要があり、細菌感染症を想定した抗菌薬の処方や血液検査を行う頻度が多くなっていた。

日本での検討は報告されていないが、日本よりも10年以上前からこれらのワクチンが導入されているアメリカからの報告では、ワクチンの導入により潜在性菌血症の発生率は1%程度に減少し、血液培養のコンタミネーションの割合(1～3%)よりも低くなった¹⁹⁾。このため、HibワクチンとPCVの第1期接種が終了した児に対しては、ルーチンの採血および抗菌薬投与はもはや推奨されず、2006～2008年の米国における調査でもHibワクチンおよびPCV接種が完了したFWS患者の59%が検査なしで帰宅した¹⁹⁾。地域性の違いなどがあるため、アメリカの結果をすべてあてはめることはできないが、日本でも、HibワクチンおよびPCV13の接種歴のある児が細菌性髄膜炎に罹患している確率は低くなるため、不必要な検査や抗菌薬処方を行う頻度が減少する可能性は十分あると考えられる。

Hibワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの血清学的観点からみた有効性

HibワクチンおよびPCV接種開始後に、小児の細菌性髄膜炎患者が減少したことは前項で述べたが、

表3 Hibワクチン・PCV接種前後の血清殺菌活性・オプソニン活性の変化

	ワクチン接種前	ワクチン接種後
	Median OI (range)	
PCV血清型		
4B	2 (2-765)	1334 (2-6274)
6B	2 (2-6)	2411 (2-17496)
9V	2 (2-5)	732 (24-7763)
14	2 (2-4916)	5974 (113-17496)
18C	2 (2-39)	864 (21-17496)
19F	2 (2-172)	461 (12-17496)
23F	2 (2-11)	1971 (2-17496)
Hib	16倍以上の血清殺菌活性の割合 (range)	
	0%	54.5% (< 16-256)

対象：2～11ヵ月に接種を開始した乳児22名

OI：opsonization index

この効果を血清学的観点から検証する。PCV接種後のワクチン効果については、肺炎球菌特異的IgG抗体価およびオプソニン活性 (opsonization index : OI) が指標となる²⁰⁾。感染防御レベルは、IgG抗体価が0.2 $\mu\text{g/mL}$ 以上、OIが8以上と考えられている。Hibワクチン接種後のワクチン効果については、Hib特異的IgG抗体価および血清殺菌活性 (serum bactericidal activity : SBA) が指標となる²¹⁾。感染防御レベルは、IgG抗体価が最少感染阻止レベルは0.15 $\mu\text{g/mL}$ 以上、長期感染阻止レベルは1.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上と考えられている。SBAについてはまだ定まった数値がない。乳児に初期免疫のためにPCV7を接種した際の接種前後でのこれらの指標を検討したところ、PCV7に含まれている肺炎球菌の血清型(4B、6B、9V、14、18C、19F、23F)に特異的なIgG抗体価およびOIは有意に上昇していた(表2,3)。Hibに特異的なIgG抗体価もワクチン接種前後で有意に上昇していた(表2)。Hibに対するSBAについては、明確な指標はないものの、測定感度以上だった児は、接種前は0%だったが、接種後は半数以上が測定感度以上となった(表3)。

現在の問題点と今後の展望

Hibワクチンの導入によって、Hib髄膜炎は激減した。一方、PCVの導入によって肺炎球菌髄膜炎も減少したが、Hibほど減少していない。この原因は、インフルエンザ桿菌による髄膜炎のほとんどがHibであるのに対して、肺炎球菌の血清型は90種類ほど存在し、PCVに含まれている血清型以外でも

髄膜炎をはじめとする侵襲性感染症を引き起こすことがあるからである。PCVの導入により、PCVに含まれている血清型による髄膜炎は大幅に減少したが、それ以外の血清型による髄膜炎が相対的に増加するという血清型置換 (serotype replacement) が生じている²²⁾。PCV7導入後は、血清型19Aによる髄膜炎が増加し、PCV13への切り替え後は、15A、15B、22F、24F、35Bなどによる髄膜炎が増加している¹⁴⁾。

このような侵襲性肺炎球菌感染症におけるserotype replacementの問題を解消するために、これまでの肺炎球菌ワクチンのような特定の血清型のみを標的とするのではなく、すべての血清型を標的としたワクチンの開発が行われるようになってきている。新しい肺炎球菌ワクチンはすべての血清型を標的とする以外に、動物実験において免疫原性と感染防御効果が確認されていること、獲得された免疫が長期間維持されること、液性免疫だけでなく細胞性免疫も誘導されることが求められている²³⁾。これらの条件を満たし、候補となっている抗原は、肺炎球菌の膜タンパクであるPsaA、PspA、PspC、PcpA、PhtDや組織傷害活性をもつ自己融解酵素であるpneumolysinなどである^{23, 24)}。現在、治験が行われているワクチンもあり、早期の導入が望まれる。

以上、細菌性髄膜炎の罹患率減少に対する Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種の効果は絶大であり、乳幼児には、ワクチン接種による直接効果が認められ、学童期以降の小児と成人には間接効果が認められていること、肺炎球菌については、serotype replacementという新たな問題が生じており、この問題を解決するために、肺炎球菌のすべての血清型に有効なワクチンの開発・導入が試みられていることをまとめた。

文献

- 1) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al : Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351 : 1849-1859, 2004.
- 2) Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, et al : Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 338 : 406-409, 1991.
- 3) Peltola H, Kilpi T, Anttila M: Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 340 : 592-594, 1992.
- 4) Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al : Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 295 : 1668-1674, 2006.
- 5) Shinjoh M, Yamaguchi Y, Iwata S : Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013-2015 - 3-5 years after the wide use of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines. *J Infect Chemother* 23 : 427-438, 2017.
- 6) 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.
- 7) Hib (インフルエンザ菌b型) 侵襲性感染症とHibワクチン. *IASR* 31 : 92-93, 2010.
- 8) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, ほか : 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007 ~ 2008) . *感染症誌* 84 : 33-41, 2010.
- 9) Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D : Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 23 : 467-492, 2010.
- 10) Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL : Outcomes of bacterial meningitis in children : a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 12 : 389-394, 1993.
- 11) Jit M : The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries : a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 61 : 114-124, 2010.
- 12) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr : Bacterial meningitis in children. *Lancet* 361 : 2139-2148, 2003.
- 13) 厚生労働省. 定期の予防接種実施者数. [http : //www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html](http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html) 2017.12月.
- 14) 平成29年度日本医療研究開発機構新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業. ワクチンの実地使用下における有効性・安全性及びその投与方法に関する基礎的・臨床的研究班会議 (菅班) 報告書
- 15) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 360 : 244-256, 2009.
- 16) Jacobs DM, Yung F, Hart E, et al : Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Vaccine*

- 35 : 6160-6165, 2017.
- 17) Baraff LJ : Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 36 : 602-614, 2000.
 - 18) Baraff LJ, Oslund S, Prather M : Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics* 92 : 140-143, 1993.
 - 19) Simon AE, Lukacs SL, Mendola P : Emergency department laboratory evaluations of fever without source in children aged 3 to 36 months. *Pediatrics* 128 : e1368-1375, 2011.
 - 20) 田村和世、早川路代、服部裕美、ほか : 肺炎球菌特異抗体測定法とその役割. *IASR* 34 : 66-67, 2013.
 - 21) 古泉ゆか、服部裕美、明田幸宏、ほか : Hibワクチンによる免疫誘導能の評価とその臨床的意義 : Hib vaccine failure 例の解析. *IASR* 34 : 190-191, 2013.
 - 22) Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, et al : Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis* 47 : 1388-1395, 2008.
 - 23) 明田幸宏、生田和良 : 次世代肺炎球菌ワクチン. *日内会誌* 104 : 2351-2356, 2015.
 - 24) Alderson MR : Status of research and development of pediatric vaccines for *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 34 : 2959-2961, 2016.

新興ウイルス感染症とワクチン開発：研究の最前線

西條政幸

【要旨】近年、動物由来ウイルスによるヒトにおける新規感染症（多くが新興ウイルス感染症）流行がくりかえして発生し、国際的な対策が求められる事態が生じている。2013年12月から2015年にかけて発生した西アフリカでのエボラウイルス病（ebola virus disease：EVD）大規模流行〔累積患者（疑い患者も含む）は28,000人をこえ、その約11,300人が死亡〕が発生した。2003年に中国および世界各地で重症急性呼吸器症候群（SARS）が、2013年には中近東で重症呼吸器感染症（中東呼吸器症候群、MERS）が流行した。トリインフルエンザウイルスによるヒトでの感染症（高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1やトリインフルエンザウイルスH7N9による感染症）流行、2011年に中国で発見された新規ブニヤウイルスによる感染症〔重症熱性血小板減少症候群（SFTS）〕等々、致命率の高い新興ウイルス感染症流行の発見が続いている。世界保健機関は新興ウイルス感染症の中でも、EVD、マールブルグウイルス病、ラッサ熱、リフトバレー熱、クリミア・コンゴ出血熱、ニパウイルス脳炎、MERS、SARS、およびSFTSについて特に対策を強化すべき感染症と位置付けている。上記の新興ウイルス感染症に対するワクチン開発においては、特殊な技術（組換え遺伝子技術等）、が求められる。新興ウイルス感染症の流行状況とこれらのウイルス感染症に対するワクチン開発戦略と現状をまとめた。

Key Words：新興ウイルス感染症、動物由来ウイルス、ワクチン開発、組換えウイルス

はじめに

2013年12月から2015年にかけて、西アフリカ（リベリア、ギニア、シエラレオネ、マリ、ナイジェリア）でエボラウイルス病（ebola virus disease：EVD、これまではエボラ出血熱と呼ばれていたが、国際的にEVDと呼ばれるようになった）の大規模流行が発生した。この流行では累積患者（疑い患者も含む）は28,000人をこえ、その約11,300人が死亡した（<http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016>）。2015年にブラジルで初めてジカウイルス（zika virus：ZIKV）感染症の大規模流行が発生した。ZIKV感染症は発熱、発疹、関節痛などのいわゆる良性発熱性発疹性感染症として知られていたが、詳細な研究はなされていなかった。しかし、中南米における大規模流行の際に妊娠女性がZIKVに感染すると胎内感染によって新生児が小頭症等の障害をもって生まれる場合があることが明らかにされた¹⁾。これを先天性ZIKV感染症と呼ぶ。

2003年に中国および世界各地で発生した重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome：SARS）²⁾、2013年に報告された中近東で流行が確認されている中東呼吸器感染症（Middle East respiratory syndrome：MERS）³⁾、トリインフルエンザウイルスによるヒトでの感染症（高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1やトリインフルエンザウイルスH7N9による感染症）流行^{4,5)}、2011年に中国で発見された新規ブニヤウイルスによる重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）等々、致命率が高い新興ウイルス感染症が発見されている。

これらの重篤な感染症に対して国際的に対策が求められ、世界保健機関（World Health Organization：WHO）はEVD、マールブルグウイルス病（Marburg virus disease：MVD）、ラッサ熱（Lassa fever）、リフトバレー熱、クリミア・コンゴ出血熱（Crimean-Congo hemorrhagic fever：CCHF）、ニパウイルス脳炎、SFTS、MERS、SARSに対して対策が必要な感染症

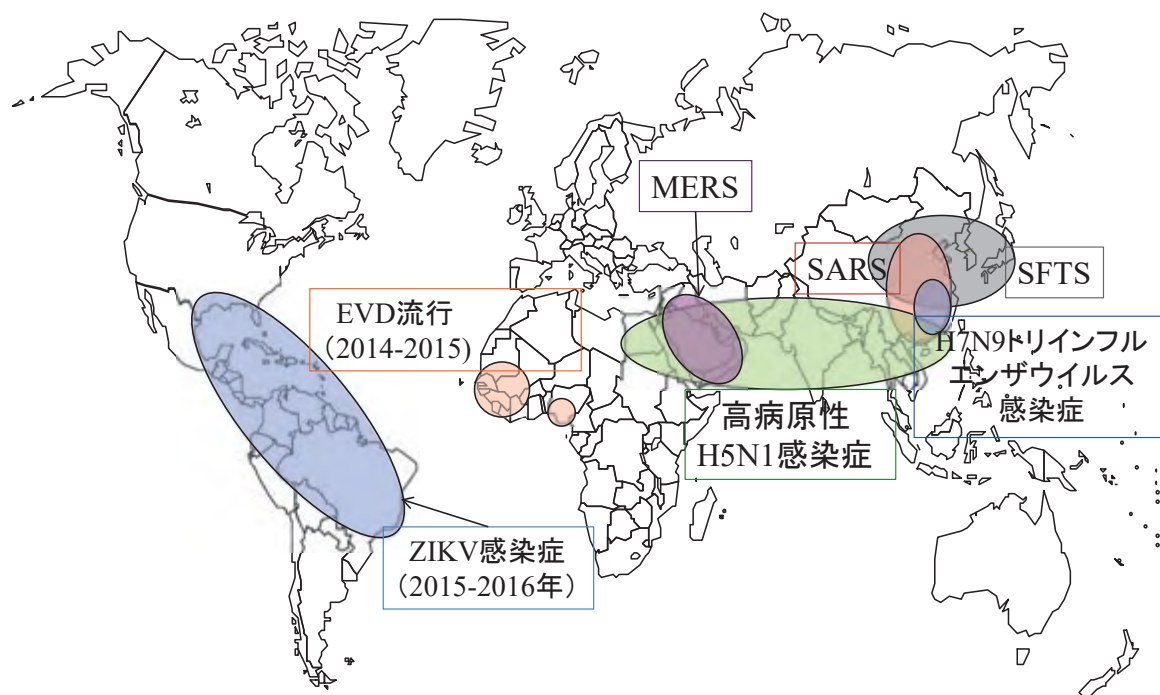


図1 最近の大規模新興ウイルス感染症の流行地

2015～2016年に発生した中南米のZIKV感染症、2014～2015年にかけて西アフリカで発生したEVD大規模流行、MERS、2002年11月ごろから2003年に中国で発生したSARS、高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1、トリインフルエンザウイルスH7N9、SFTSの流行地。

と位置付けている⁶⁾。

SFTSは日本でも流行していることが明らかにされた⁷⁾。SFTSに対するワクチン開発は、日本国内の課題でもある。2014～2015年の西アフリカにおける大規模EVD流行や2015年の中南米の大規模ZIKV感染症を踏まえて、致命率の高い新興ウイルス感染症に対するワクチン開発の必要性が再認識された。

本稿では新興ウイルス感染症の流行状況とこれらのウイルス感染症に対するワクチン開発の現状について解説したい。

近年発見された新興(再興)ウイルス感染症とその流行

1. EVD

歴史的には1976年に南スーダン(旧スーダン)とコンゴ民主共和国(旧ザイール)で初めてEVD流行が確認された。発熱、消化器症状等の感染症状に加えて出血傾向や意識障害、多臓器不全を伴う割合が高く致命率が高い。南スーダンとコンゴ民主共和国での流行では、それぞれ計284名〔死亡者151名(53%)〕と計318名〔死亡者280名(88%)〕が発症

した。1995年にコンゴ民主共和国キクウィト市でも比較的大きなEVDが流行し、計315人が発症して244名(77%)が死亡した。このように1976年にEVD流行が確認されてから2013年まではアフリカ中央部で流行が繰り返し発生していた。そのような状況の中で2014～2015年には、それまでEVD流行が認められたことのなかった西アフリカ(ギニア、リベリア、シエラレオネ、マリ、ナイジェリア)で、大規模EVD流行が発生した(図1)。エボラウイルスの宿主は熱帯・亜熱帯地域に生息するオオコウモリと推測されている。

2. 重症急性呼吸器症候群(SARS)

SARSは2003年まで分離同定されたことのなかった新規コロナウイルス、SARSコロナウイルス(SARS-CoV)による感染症である。SARS-CoVの宿主は中国南部に生息するコウモリであることが明らかにされた⁸⁾。SARSは一般的に呼吸器感染症と考えられているが、実際は全身感染症である。SARSは2002年11月から2003年6月にかけて、中華人民共和国(中国、特に広東省、香港、北京等)で流行した(図1)。カナダ、アメリカ、シンガポール、ベトナムなどでも輸入感染事例を源とした院内感染

流行が発生した。2002年11月から2003年6月までのSARS流行では約8,000人の患者発生が確認され、致死率は約10%であった。2003年12月から2004年1月に4人のSARS患者が発生したことが確認されているが、その後SARS患者発生・流行は認められていない。

3. 中東呼吸器症候群 (MERS)

2012年には中東を源とした中心に重症呼吸器感染症の流行が確認され、その病原ウイルスが、SARS-CoVと同様にコロナウイルス科βコロナウイルス属に分類される新規ウイルス (MERSコロナウイルス、MERS-CoV) であることが確認された³⁾。重症肺炎に罹患したカタール国籍の男性患者からもMERS-CoVが分離された (http://www.who.int/csr/don/2012_09_23/en/index.html)。MERS-CoVの宿主は中近東、アフリカに生息するヒトコブラクダであると考えられている (図1)。輸入感染事例として中東以外の地域でもMERS患者が散発的に発生している。比較的大きな院内感染に発展することもまれではない。2015年には韓国で比較的大きなMERS流行 (2015年5月11日から7月2日までに185名のMERS患者が確認された) が院内感染の形で発生した。MERSの致命率は20～40%である。

4. ヒトにおけるトリインフルエンザ感染症

1997年香港で高病原性トリインフルエンザウイルス H5N1 (H5N1ウイルス) による感染症の流行が初めて確認された (患者18人中の6人が死亡)⁴⁾。その後、特に2003年からH5N1ウイルスによるヒトでの感染症が報告されている。WHOの発表によると2003年以降2017年12月までに860人の患者がアジアや中近東等で発生し、そのうち454人が死亡している (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2017_12_07_tableH5N1.pdf?ua=1) (図1)。患者の多くはニワトリやアヒルなどの鳥類と接触する機会の多い人々 (養鶏場で働いている人々など) である。2013年にはトリインフルエンザウイルス H7N9 (H7N9ウイルス) によるヒト感染症の流行が確認され、それは重症呼吸器感染症を引き起こすことが報告された^{9,10)} (図1)。致死率は約30%である。中国では2013年の流行確認以降、毎年冬から春にかけて流行が続いている。

5. 日本を含む東アジアで流行する重症熱性血小板減少症候群

SFTSは中国の研究者らにより、ブニヤウイルス

科フレボウイルス属に分類される新規ウイルス (SFTSウイルス、SFTSV) による重症感染症として発見され、2011年に報告された¹¹⁾。2013年1月には、日本でもSFTSが流行していることが明らかにされた⁷⁾。日本では毎年40～100名の患者が報告され、その約20%が死亡している (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>) (図1)。SFTSVの宿主は哺乳動物とマダニであり、自然界では哺乳動物とマダニの感染環のなかで維持されている。ヒトはウイルスを有するマダニに咬まれたり、患者の体液に直接触れたりすることにより感染する。SFTS患者では、発熱、全身倦怠感、消化器症状が80%の患者で認められ、リンパ節腫大が約40%の患者で認められる。重症例では意識障害、出血傾向、意識障害が認められる。高齢であるほど、予後不良である。骨髄検査が実施されたSFTS患者のほとんどの例で、細胞低形成と激しい血球貧食症候群の所見が認められる⁷⁾。SFTS患者の予後不良因子として、血球貧食症候群、凝固系の異常を含む多臓器不全があげられる。

6. ジカウイルス感染症

2014年までは、ZIKV感染症流行地域は、基本的にはアメリカ大陸を除くネットアイシマカの分布する地域に限られていた。2007年に太平洋諸島のミクロネシア (Yap島) でZIKV感染症の流行が発生し¹²⁾、ついで2013年にはフレンチポリネシアでも流行した¹³⁾。ZIKV感染症の流行地は太平洋諸島を徐々に西に向かって拡大し、2015年に南アメリカ (ブラジル) で大規模流行しはじめた (図1)。

新興ウイルス感染症に対するワクチン開発

1. 新興ウイルス感染症に対するワクチン開発の必要性和特徴

現在では西アフリカにおけるEVDの大規模流行は終息している。2003年に比較的大きなSARS流行が発生したが、現在では流行していない。一方、EVD、MERS、H5N1ウイルスやH7N9ウイルスによる感染症は大規模流行にいたることはないものの、流行が継続的に続いている。SFTSも同様で、これらの新興ウイルス感染症の流行はこれからも続く。確かにこれらの新興ウイルス感染症は、致命率は高いものの大規模流行に発展することはない。しかし、流行の発生を制御することは難しい。これらの事実を踏まえると流行地域の人々が安心して生活できるようにすることは重要なことであり、ワクチ

ン開発が必要であることに論を待たない。ただし、ワクチン接種対象者は限られていることを考慮すると、ZIKV感染症以外の上記新興ウイルス感染症に対してワクチン製造企業が積極的にワクチン開発、臨床への応用を目指すとは思われない。

2. 新興ウイルス感染症ワクチン開発および製造戦略

高病原性ウイルス感染症に対する不活化ワクチンを製造する過程で、ウイルスを大量培養し、精製、不活化する工程がありバイオセーフティ上危険なステップが含まれる。そのため、これらの感染症に対するワクチン開発において、不活化ワクチン開発は難しい。また、病原性がとても高い病原体であることもあり生ワクチン株が得られたとしても、病原性回復株出現のリスクを考えると、生ワクチン開発も難しい。ただし、南米出血熱の原因ウイルス、フニンウイルスによるアルゼンチン出血熱に対する生ワクチン (Candid #1) が例外としてアルゼンチンで使用されている。

高度に弱毒されている生ワクチン (痘瘡ワクチン、黄熱ワクチン、麻疹ワクチンなど) をベクターとして、病原ウイルスの細胞への吸着に必要な蛋白質である膜蛋白質を発現する組換えウイルスをワクチンとする研究が盛んに行われている。膜蛋白質はウイルスの細胞への吸着に機能し、これに対する抗体はウイルスの細胞への吸着を阻害することにより感染予防・発症予防に作用する。さらに病原ウイルスの病原性を低下させたウイルスを作製し、それをもとに不活化ワクチンを製造するという戦略も考えられる。

3. ワクチンの性状による新興ウイルスワクチンの分類

1) 不活化ワクチン開発

Marzi Aらは、エボラウイルス (ザイールエボラウイルス) の増殖に必須のVP30と呼ばれる蛋白質の遺伝子を欠失させた組換えウイルス (このウイルスは通常の細胞では増殖できないので病原性はない) を、エボラウイルスのVP30発現細胞で増殖させ、精製し、過酸化水素で不活化した抗原にワクチン効果があることを報告した¹⁴⁾。安全な組換えウイルスを増殖させ、それを不活化ワクチンの材料とする、新しいワクチン開発戦略として興味深い。

2) ベクターを用いたワクチン開発

①水疱性口炎ウイルスベクターを用いたワクチン開発

ラブドウイルス科ベシキュロウイルス属に分類される水疱性口炎ウイルス (vesicular stomatitis

virus : VSV) は牛などの偶蹄類の動物に水疱性疾患を引き起こすウイルスである。弱毒させたVSVの膜蛋白質遺伝子を、遺伝子改変技術を用いて他のウイルス (たとえばエボラウイルスなど) の膜蛋白質の遺伝子に置き換えた組換えウイルス [当該ウイルスの膜蛋白質をウイルス粒子表面にまとったVSV (VSVの膜蛋白質は発現されていない)] を作出して、それを高病原性新興ウイルスに対するワクチンにしようとする試みがなされている。

VSVをベクターとした、EVD、MVD、ラッサ熱に対するワクチン (それぞれrVSV-Ebolaワクチン、rVSV-Marburgワクチン、rVSV-Lassaワクチン) が開発されている^{15,16)}。開発された当初は霊長類を含む動物モデルでその効果と有効性が評価されてきた。エボラウイルスとマールブルグウイルスをそれぞれ霊長類に感染させ、その直後 (数時間以内) にそれぞれrVSV-EbolaワクチンとrVSV-Marburgワクチンを接種することにより発症を阻止させたり、症状の低減化効果を誘導できることが明らかにされている。曝露後効果が期待できる可能性が示唆されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

2014～2015年の大規模EVD流行がきっかけで、実際にrVSV-Ebolaワクチンをヒトに接種し、エボラウイルスに対する免疫誘導効果を調べる臨床研究が開始されている^{20, 21)}。また、この流行時に患者の治療に携わっていた医療従事者が針刺し事故を起こした際に緊急的に接種されたりもした²²⁾。

エボラウイルスに感染した人のほとんどはEVDを発症する。つまり、患者の存在がウイルスの存在を意味する。そのため、EVD患者の周囲の人々にワクチン接種をすることで、EVD流行拡大を抑制することができる²¹⁾。これはring vaccinationと呼ばれる、天然痘根絶活動に用いられた戦略である。このことはEVD流行地に生活する人々があらかじめワクチン接種を受けておく必要はなく、流行が起こった際に迅速に患者周辺の人々や医療提供者に対してワクチン接種を開始することで流行拡大を阻止するのが現実的な対応である。

②ワクチニアウイルスベクター

痘瘡ワクチン (いわゆる天然痘ワクチン) はポックスウイルス科オルソポックス属であるワクシニアウイルスである。このワクチンは天然痘根絶に絶大な効果を示した。ワクシニアウイルスは二本鎖のDNAウイルスで、その遺伝子サイズも大きいため、外来遺伝子を組換え技術を用いてワクシニアウイルスの遺伝子に挿入し、挿入された遺伝子発現組み換えウイルスを作製させることができる。しかし、こ

のワクチンの重症の副作用（全身感染症、脳炎、ほか）の起こる頻度が高いことが問題であった。そこで高度に弱毒化させた痘瘡ワクチンが開発された。そのような高度弱毒化痘瘡ワクチンに、Modified Vaccinia Ankara (MVA) ワクチンがある。このワクチンをベクターとした、高病原性新興ウイルスに対するワクチン開発が精力的になされている。

MVAをベクターとして、MERS²³⁾、EVD^{24,25)}、CCHF²⁶⁾ に対するワクチン開発がなされている。MVAワクチン自体とても安全性の高いワクチンであり、組換えMVAのワクチンとしての安全性には問題がないように思われる。EVDに対する組換えMVAワクチンは、他のベクターを利用して製造されたワクチン接種に続いて接種することでブースター効果を誘導する。また、MERSやCCHFに対する組み換えMVAワクチン効果は小動物を用いて評価されている。有効性と安全性についてはさらなる研究が必要である。

③アデノウイルスベクター

アデノウイルスベクターが用いられた、高病原性新興ウイルスに対する組換えワクチンが作製されている。たとえばアデノウイルスベクターを用いたエボラウイルスに対する組換えワクチンが開発されている。ヒト由来アデノウイルスをベクターとした場合には、多くの人はそのベクターに使用されたアデノウイルスに対して免疫を有していることから、外来遺伝子に対する免疫誘導能は弱まる。そこで、ヒトに感染性があり、かつ、ヒトが免疫を有していないチンパンジーアデノウイルスをベクターとして、EVDに対する組換えワクチンが開発された²⁷⁾。2014～2015年のEVD大規模流行を踏まえて、ヒトにおいて上記のMVAをベクターとしたEVDに対するワクチンとの併用における有効性と安全性が評価されている²⁵⁾。また、ヒト由来アデノウイルスであっても、抗体保有率の低いアデノウイルス（血清型26型など）があり、そのようなアデノウイルスをベクターとするワクチン開発もなされている²⁴⁾。

3. 日本におけるSFTSウイルスワクチン、ジカウイルスワクチン開発の現状

SFTSは致命率がきわめて高いウイルス性出血熱の一つである。中国、韓国、日本で流行が確認されており、これからも患者が発生する。現時点ではSFTSに対するワクチン開発に関する報告はない。不活化ワクチン、ベクターを利用したワクチン開発が望まれる。

妊娠女性がZIKVに感染した際に、母子感染（胎

内感染）を予防するためのワクチン開発が強く求められる。特に流行地で生活する方々にとって必要なワクチンと考えられる。不活化ワクチン、ベクターが基盤となるワクチンなど、いくつかのワクチン開発法が試みられている。

SFTSやZIKV感染症予防ワクチン開発研究は、現在それぞれ日本医療開発機構（AMED）等の支援のもとでなされている。世界的にもワクチン開発競争は激しい。国内外の感染症対策に日本が貢献するためにも、日本発の有効で安全なワクチンが開発され、臨床応用されるようになることが期待される。

おわりに

主な致命率の高い新興ウイルス感染症の流行状況とそれらに対するワクチン開発の現状について解説した。これらの感染症は多くは動物由来感染症であり、致死率が高いものの、世界的な大規模流行には発展しない。そのため、一般的にワクチン製造会社がこれらの感染症に対するワクチン開発を優先課題としていないものと推察される。しかし、これらの感染症は発生し続ける。リスクのある人々が接種を受けることで安心して生活できるように貢献することが、私たち研究者に求められている。

なお、本論文は先に発表した総説「西條政幸。新興ウイルス感染症に対するワクチン開発の現状。公衆衛生81：566-5573、2017」²⁸⁾を基に修正を加えて執筆したことを明記する。

また、本論文に記述された内容の一部は厚生労働行政推進調査事業補助金「我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究（研究者代表者 西城政幸）」の助成を得た。

文献

- 1) Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al : Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 375 : 2321-2334, 2016.
- 2) Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al : A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348 : 1953-1966, 2003.
- 3) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al : Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367 : 1814-1820, 2012.

- 4) Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al : Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351 : 472-477, 1998.
- 5) Gao R, Cao B, Hu Y, et al : Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 368 : 1888-1897, 2013.
- 6) Sweileh WM : Global research trends of World Health Organization' s top eight emerging pathogens. *Global Health* 13 : 9, 2017.
- 7) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al : The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 209 : 816-827, 2014.
- 8) Ge XY, Li JL, Yang XL, et al : Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503 : 535-538, 2013.
- 9) Ip DK, Liao Q, Wu P, et al : Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China' s national sentinel surveillance system for influenza-like illness : case series. *Br Med J* 346 : f3693, 2013.
- 10) Li J, Yu X, Pu X, et al : Environmental connections of novel avian-origin H7N9 influenza virus infection and virus adaptation to the human. *Science China Life Sci* 56 : 485-492, 2013.
- 11) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al : Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364 : 1523-1532, 2011.
- 12) Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al : Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360 : 2536-2543, 2009.
- 13) Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al : Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 20 : 1085-1086, 2014.
- 14) Marzi A, Halfmann P, Hill-Batorski L, et al : Vaccines. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science* 348 : 439-442, 2015.
- 15) Jones SM, Feldmann H, Stroher U, et al : Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 11 : 786-790, 2005.
- 16) Marzi A, Feldmann F, Geisbert TW, et al : Vesicular stomatitis virus-based vaccines against Lassa and Ebola viruses. *Emerg Infect Dis* 21 : 305-307, 2015.
- 17) Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, et al : Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog* 3 : e2, 2007.
- 18) Daddario-DiCaprio KM, Geisbert TW, Stroher U, et al : Postexposure protection against Marburg haemorrhagic fever with recombinant vesicular stomatitis virus vectors in non-human primates : an efficacy assessment. *Lancet* 367 : 1399-1404, 2006.
- 19) Marzi A, Hanley PW, Haddock E, et al : Efficacy of vesicular stomatitis virus-ebola virus postexposure treatment in rhesus macaques infected with ebola virus makona. *J Infect Dis* 214 : S360-S366, 2016.
- 20) Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al : A recombinant vesicular stomatitis virus ebola vaccine. *N Engl J Med* 376 : 330-341, 2017.
- 21) Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al : Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein : interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 386 : 857-866, 2015.
- 22) Lai L, Davey R, Beck A, et al : Emergency postexposure vaccination with vesicular stomatitis virus-vectored ebola vaccine after needlestick. *JAMA* 313 : 1249-1255, 2015.
- 23) Volz A, Kupke A, Song F, et al : Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus Ankara delivering Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *J Virol* 89 : 8651-8656, 2015.
- 24) Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, et al : Safety and immunogenicity of novel ddenovirus Type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines : A randomized clinical trial. *JAMA* 315 : 1610-1623, 2016.
- 25) Ewer K, Rampling T, Venkatraman N, et al : A Monovalent chimpanzee ddenovirus Ebola vaccine boosted with MVA. *N Engl J Med* 374 : 1635-1646, 2016.
- 26) Buttigieg KR, Dowall SD, Findlay-Wilson S, et al : A novel vaccine against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever protects 100% of animals against lethal challenge in a mouse model. *PLoS One* 9 : e91516, 2014.
- 27) Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, et al : Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med* 20 : 1126-1129, 2014.
- 28) 西條政幸 : 新興ウイルス感染症に対するワクチン開発の現状. *公衆衛生* 81 : 566-573, 2017.

エンテロウイルスD68のウイルス学的性状

清水博之

【要旨】 エンテロウイルスD68 (Enterovirus D68 : EV-D68) は、ライノウイルスと類似したウイルス学的性状を有するユニークなエンテロウイルスである。EV-D68は、細胞表面のシアル酸受容体との結合を介して感受性細胞に感染することから、呼吸器感染症の原因ウイルスの一つと考えられてきた。2014年、北米でEV-D68感染症の広範な流行が発生し、急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis : AFM) 等、重症中枢神経疾患症例からもEV-D68が検出され、エンテロウイルスによる再興感染症として注目を集めた。日本でも、2015年秋に、EV-D68の全国的流行が発生し、積極的疫学調査により115例の急性弛緩性麻痺症例が報告され、そのうち、58例がAFM確定例、1例が疑い例と判定された。AFM症例増加のピークは2015年9月で、病原微生物検出情報によるEV-D68流行曲線と高い相関性を示した。最近、シアル酸以外のあらたなEV-D68宿主受容体として神経細胞特異的に発現するICAM-5が同定されたが、神経病原性へのICAM-5の関与については明らかにされていない。また、EV-D68による呼吸器感染および中枢神経感染動物モデルが報告されており、動物モデルを用いたEV-D68による (中枢神経) 病原性発現機構の解析が進められている。

Key Words : エンテロウイルスD68、エンテロウイルス、急性弛緩性麻痺、急性弛緩性脊髄炎、動物モデル

はじめに

エンテロウイルスD68 (Enterovirus D68 : EV-D68) は、おもに呼吸器感染症症例から検出される、ライノウイルスと類似したウイルス学的性状を有するユニークなエンテロウイルスである。2014年、北米でEV-D68感染症の大規模な流行が発生し、同時期にポリオ様麻痺を呈する症例の増加が認められたことから、EV-D68感染と麻痺発症の関連について注目が集まった。わが国でも、2015年秋にEV-D68感染症の全国的流行が発生し、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis : AFP) を対象とした積極的疫学調査により、2015年8～12月にかけて115例のAFP症例が報告された¹⁾。EV-D68流行に伴う麻痺症例の顕著な増加は、中枢神経疾患へのEV-D68の関与を強く示唆するが、EV-D68感染と中枢神経疾患発症の直接的関連性は明らかにされていない。本稿では、EV-D68のウイルス学的特徴について、最近の知見を交えて概説する。

エンテロウイルス感染症

エンテロウイルスは、100種類以上の型を有し、手足口病、無菌性髄膜炎のような一般的な急性熱性疾患から、死亡例を含む重篤な中枢神経疾患の発症に関与しており、エンテロウイルス感染症の病態およびエンテロウイルスの病原性は、きわめて多様である²⁾ (表1)。エンテロウイルス感染症の多くは、夏から秋にかけて毎年流行する、乳幼児および小児の腸管ウイルス感染症で、一般的に予後は良好であるが、一部のエンテロウイルスは中枢神経症状を含む重篤な疾患の原因となる。弛緩性麻痺を特徴とする急性灰白髄炎 (poliomyelitis : ポリオ) の原因となるポリオウイルス (1～3型) は、世界的根絶計画の進展により、近い将来の根絶が期待されている。その一方、エンテロウイルスA71 (enterovirus A71 : EV-A71)、EV-D68等の新興・再興エンテロウイルス感染症の大規模流行が、近年、世界的に問題となっている²⁾ (表1)。

エンテロウイルスは、上気道からの飛沫を介して、

表1 代表的なエンテロウイルス感染症

疾患	おもな原因ウイルス (型)	感染症法における分類	流行
急性灰白髄炎 (ポリオ) Poliomyelitis	ポリオウイルス 1~3 型	2 類感染症 (全数報告)	野生株ポリオウイルス流行地域は、アフガニスタン、パキスタン、ナイジェリアに限局されている。ワクチンによる予防が可能であり、世界的根絶計画が進行中
無菌性髄膜炎 Aseptic meningitis	エコーウイルス、コクサッキーB 群ウイルス (<i>Enterovirus B</i>) を中心として多くの型が関与	5 類感染症 (基幹定点報告)	わが国でも、毎年、夏~秋を中心として流行
ヘルパンギーナ Herpangina	コクサッキーA 群ウイルス (<i>Enterovirus A</i>)	5 類感染症 (小児科定点報告)	わが国でも、毎年、夏~秋を中心として流行
手足口病 Hand, foot and mouth disease	コクサッキーウイルス A6、コクサッキーウイルス A16、エンテロウイルス A71	5 類感染症 (小児科定点報告)	わが国でも、毎年、夏~秋を中心として流行
急性出血性結膜炎 Acute hemorrhagic conjunctivitis	コクサッキーウイルス A24 変異株 およびエンテロウイルス D70	5 類感染症 (眼科定点報告)	わが国でも、散発的な流行が発生
急性脳炎 (ウエストナイル脳炎と日本脳炎を除く) Acute encephalitis	エンテロウイルス A71	5 類感染症 (全数報告)	原因病原体が特定されない症例も多く、エンテロウイルス感染が、どの程度関与しているか不明
急性弛緩性脊髄炎 Acute flaccid myelitis	エンテロウイルス D68?	対象外	2014 年に北米、2015 年に日本で、エンテロウイルス D68 流行期に急性弛緩性髄膜炎症例が増加
呼吸器感染症 Respiratory disease	ライノウイルス、エンテロウイルス D68 を中心として多くの型が関与	対象外	わが国でも、夏~秋を中心として流行
心筋炎・心筋症 Cardiac disease	コクサッキーB 群ウイルス (<i>Enterovirus B</i>) を中心として多くの型が関与	対象外	急性心筋炎や拡張型心筋症の発症とエンテロウイルス感染の関与が報告されている
糖尿病 Diabetes	コクサッキーウイルスを中心として多くの型が関与	対象外	1 型糖尿病の発症とエンテロウイルス感染の関与が報告されている

あるいは、糞便を介した経口感染（糞口感染）によりヒトからヒトへ伝播する。多くのエンテロウイルスの場合、感染後、咽頭からウイルスが検出され、腸管でのウイルス増殖により、感染後1~2ヵ月程度の期間、糞便からウイルスが検出される。呼吸器検体からの検出頻度が高いEV-D68や、急性出血性結膜炎の原因ウイルスであるエンテロウイルスD70等、主要な感染伝播経路が糞口感染ではないエンテロウイルスも存在する。エンテロウイルス感染症の治療薬は、いまのところ実用化されていないが、ポリオに対しては、優れた発症予防効果を有するポリオワクチン（弱毒化生ワクチンおよび不活化ワクチン）が広く用いられており、世界ポリオ根絶計画に寄与している。非ポリオエンテロウイルス感染症に対するワクチンとして、不活化EV-A71ワクチンが、最近中国で導入されたが、EV-D68を含む、その他のエンテロウイルスに対するワクチンは、いまだ実用化されていない³⁾。

エンテロウイルスD68感染症

2014年の北米における大規模流行以前、EV-D68は、呼吸器感染症散発事例からまれに検出されるエンテロウイルスとして知られていた⁴⁻⁶⁾。2014年に北米で発生したEV-D68大規模流行時、米国では、主として呼吸器感染症症例から、1,153例のEV-D68陽性例が報告された⁷⁾。2014年は、北米だけでなく、ヨーロッパ、アジアを含む世界各地でEV-D68検出事例が報告された。2014年に北米で発生したEV-D68流行と同時期に、ポリオ様麻痺症例の多発が報告され、一部麻痺症例からEV-D68が検出されたことから、中枢神経疾患へのEV-D68感染の関与を示唆する報告が相ついだ。米国CDCによると、2014年8~12月にかけて、120例の急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis : AFM) 症例が報告され、ウイルス検査を実施した56症例のうち、11例の呼吸器検体からEV-D68が検出された⁸⁾。日本では、EV-D68感染症は、感染症法における報告対象疾患ではないが、EV-D68検出事例は病原微生物検出情報に

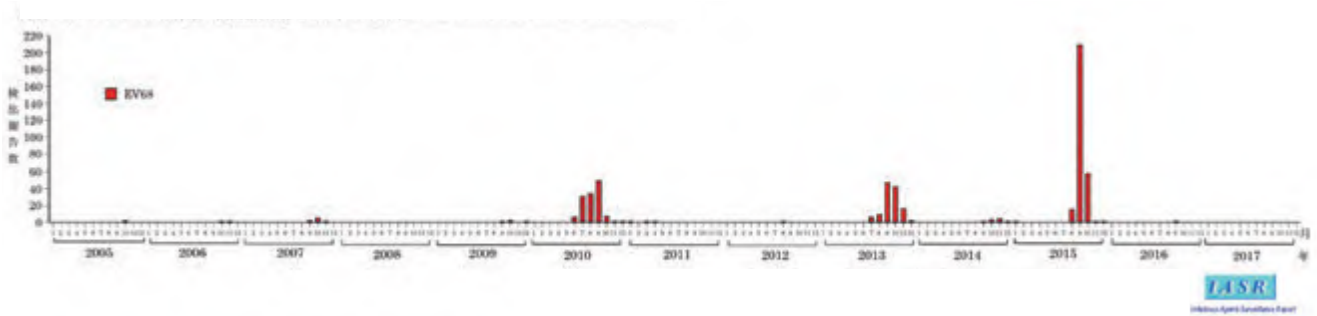


図1 月別エンテロウイルスD68分離・検出報告数、2005～2017年
病原微生物検出情報：2017年6月15日現在報告数 (https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/topics/ev68/151006/ev68mon_170615.gif)

表2 中枢神経疾患に関与するエンテロウイルスの特徴

Species	エンテロウイルス				ライノウイルス	
	<i>Enterovirus C</i>	<i>Enterovirus A</i>	<i>Enterovirus D</i>	<i>Enterovirus A~D</i>	<i>Rhinovirus A~C</i>	
Serotype/Type	ポリオウイルス 1~3	エンテロウイルス A71	エンテロウイルス D68	多くの型のエンテロウイルス (特に <i>Enterovirus B</i>)	100 以上の型	
培養細胞での増殖	多くのヒトおよびサル由来培養細胞で増殖可	ヒトおよびサル由来培養細胞で増殖可	特定のヒト由来培養細胞で増殖可	多くのヒトおよびサル由来培養細胞で増殖可	<i>Rhinovirus C</i> 以外はヒト由来培養細胞で増殖可	
至適増殖温度	37℃	37℃	33℃	37℃	33℃	
酸耐性	pH3.0 で比較的安定	pH3.0 で比較的安定	pH3.0 で不安定	pH3.0 で比較的安定	pH3.0 で不安定	
おもな宿主受容体	hPVR	SCARB2 PSGL-1	シアル酸 (α2,6-結合>α2,3-結合) ICAM-5	CAR ICAM-1 DAF	ICAM-1 LDLR CDHR3	
おもな検出部位 (推定伝播経路)	糞便 (糞口感染 > 呼吸器感染)	鼻咽頭拭い液 糞便 (糞口感染・呼吸器感染)	鼻咽頭拭い液 (呼吸器感染)	糞便 (糞口感染 > 呼吸器感染)	鼻咽頭拭い液 (呼吸器感染)	
おもなヒト疾患	急性灰白髄炎 (ポリオ)	手足口病 急性脳炎	呼吸器疾患 急性弛緩性脊髄炎を含む 中枢神経疾患?	無菌性髄膜炎	呼吸器疾患	
病原性	感受性	霊長類 hPVR 発現トランス ジェニックマウス	乳のみマウス 霊長類 マウス (マウスアダプト株) SCARB2 発現トランスジェ ニックマウス	乳のみマウス (ウイルス株による) コットンラット フェレット	乳のみマウス (ウイルス株による)	ヒト受容体発現 トランスジェニックマウス マウス (マウスアダプト株)
	動物 (実験感染)	病原性 中枢神経症状 (麻痺等)	中枢神経症状 (麻痺等)	中枢神経症状 (乳のみマウス) 呼吸器感染 (コットンラット、 フェレット)	弛緩性麻痺 (コクサッキーA 群) 強直性麻痺 (コクサッキーB 群)	呼吸器症状

中枢神経疾患に関与するおもなエンテロウイルスの特徴。比較のため呼吸器感染症の原因となるライノウイルスについて記載。

報告されており、発生動向の概要が把握できる⁹⁾。月別EV-D68分離・検出数によると (図1)、EV-D68 検出数は年ごとに大きな差があり、2010年、2013年、および、2015年の検出数がほかの年とくらべて顕著に多かった。EV-D68感染症は明瞭な季節性を示し、流行年では、9月が検出数のピークとなっている。2015年は、9月にEV-D68検出数が急増し、11月に流行はほぼ終息した。

エンテロウイルスD68のウイルス学的特徴

ヒトの疾患に関与するエンテロウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類される4つのspeciesである*Enterovirus A~D*に分類され、

EV-D68は、エンテロウイルスD70等とともに *Enterovirus D* に属する¹⁰⁾。EV-D68は、ほかのエンテロウイルス同様、エンベロープを有しないプラス鎖一本鎖RNAゲノムをもつ比較的小型のRNAウイルスである。EV-D68の酸性条件下における安定性は、ほかのエンテロウイルスと比較すると低い (表2)。また、EV-D68は、通常のエンテロウイルスの増殖至適温度である37℃ではなく、ライノウイルス同様、33℃において効率よく増殖する。このようなウイルス学的性状は、EV-D68が、腸管を介した糞口感染ではなく、呼吸器感染により伝播することを反映したウイルス学的性状であると考えられている¹⁰⁾。実際に、EV-D68は、糞便より呼吸器検体から高頻度に検出される。

エンテロウイルス宿主受容体は、ウイルス宿主域を規定し、感染個体内における細胞・組織特異性を介して病原性に関与する。EV-D68は、細胞表面のシアル酸、特に $\alpha 2, 6$ -結合シアル酸残基に対して高い親和性を有することから、上気道上皮細胞に多く発現するシアル酸末端への結合・感染が、EV-D68による上気道感染症発症に関与すると考えられている¹¹⁻¹³⁾。最近、あらたなEV-D68宿主受容体分子として、イムノグロブリンスーパーファミリーに属するICAM-5が同定された¹⁴⁾。ICAM-5は、神経細胞特異的に発現し、シナプス形成に関与する宿主因子であることが知られており、神経細胞へのEV-D68感染および神経病原性発現へのICAM-5の関与が示唆されている。しかし、いまのところ、*in vivo*における神経細胞へのEV-D68感染および神経病原性発現へのICAM-5の関与を示すデータは明らかにされていない。

エンテロウイルスD68感染動物モデル

EV-D68研究の初期に、EV-D68が乳のみマウスで病原性を示すことが報告されている¹⁵⁾。最近、インフルエンザウイルス感染モデルとして使用されているコットンラットあるいはフェレットにおいて、EV-D68呼吸器感染が成立することが明らかにされた¹⁶⁻¹⁷⁾ (表2)。いずれの感染モデルでも、EV-D68経鼻感染により、肺におけるEV-D68増殖と肺組織の病変が認められた。一方、Hixonらは、乳のみマウスへのEV-D68感染が、ウイルス増殖および弛緩性麻痺を誘導することを明らかにした¹⁸⁾。脳内接種後、脊髄内でのEV-D68増殖と病変が認められ、ヒトにおけるAFM症例と類似した弛緩性麻痺が認められることなどから、麻痺はEV-D68の中枢神経感染によることが示唆されている。また、斎藤らは、2015年に日本で発生したEV-D68流行時の呼吸器感染症症例の咽頭拭い液検体を乳のみマウスに接種することにより、マウスでEV-D68が増殖し、特徴的な弛緩性麻痺が誘導されることを報告した¹⁹⁾。各動物モデルが、ヒトにおける感染および病原性(呼吸器感染症および中枢神経疾患)を、どの程度反映したモデルなのか、今後さらなる検討が必要となる。

エンテロウイルスD68感染と中枢神経疾患の関連性

EV-D68が、重症例を含む呼吸器感染症の原因ウイルスの一つであることは、臨床疫学的に明らかで

あり、呼吸器感染症流行および重篤化へのEV-D68の関与について今後も引き続き検討が必要とされる。2014年に北米で、その直後の2015年に、日本で発生したEV-D68流行に伴うAFM症例の顕著な増加は、AFMを特徴とする重症中枢神経疾患へのEV-D68感染の関与を強く示唆する結果といえる。その一方、AFM症例からのEV-D68検出頻度は必ずしも高くなく、AFM症例の髄液からのEV-D68はまれであり、EV-D68感染と中枢神経疾患発症の直接的関連性は示されていない。EV-D68急性感染後、免疫炎症等の宿主反応がAFM発症に関与している可能性も否定できない。EV-A71やポリオウイルスの場合、死亡例の中枢神経組織における感染性ウイルス、ウイルス抗原等の検出が、これらのウイルスの重症中枢神経疾患発症への関与の直接的な証明の一つとされた。そのため、AFM症例が多発し死亡例が認められた場合には、剖検材料の検索が重要となる。ヒトの中枢神経組織へのEV-D68感染および時系列的ウイルス増殖・伝播の解析は困難であることから、ヒトにおける感染・病原性を反映した妥当性の高い動物モデルにより、神経病原性の解析を進める必要がある。

おわりに

2014年の北米におけるEV-D68感染症の大規模流行以降、EV-D68感染症は世界的なひろがりを見せており、同時に、EV-D68感染の関与が強く疑われるAFMを含む重症中枢神経疾患症例の報告が増加している。日本で2015年秋に発生したEV-D68流行時のAFM症例の詳細な解析は、北米とは異なる時期・地域に発生したAFM症例に関する臨床疫学的報告として重要な意味をもつ¹⁾。現在、急性弛緩性麻痺を、感染症法による報告対象疾患とするための検討が進められており、その際には、EV-D68実験室診断を含めた病原体サーベイランス体制の整備が重要となる。

文献

- 1) Chong PF, Kira R, Mori H, et al : Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak : Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015, Clin Infect Dis (in press) (<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/cix860/4364822>), 2017.

- 2) 清水博之 : エンテロウイルス感染症、医師会雑誌 146 : 259-263, 2017.
- 3) 清水博之 : アジア諸国における手足口病 (エンテロウイルスA71) ワクチン開発と導入、病原微生物検出情報 38 : 13-14, 2017.
- 4) Imamura T, Oshitani H : Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections, *Rev Med Virol* 25 : 102-114, 2015.
- 5) Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK : Global emergence of enterovirus D68 : a systematic review, *Lancet Infect Dis* 16 : e64-e75, 2016.
- 6) 水田克巳、古瀬祐気、ナタワン チャイモンコン、ほか : エンテロウイルスD68感染症に関する海外情報, *臨床とウイルス* 44 : 112-120, 2016.
- 7) CDC : Acute Flaccid Myelitis (<https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-surveillance.html>), 2017.
- 8) Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM, et al : Acute Flaccid Myelitis in the United States, August-December 2014 : Results of Nationwide Surveillance, *Clin Infect Dis* 63 : 737-745, 2016.
- 9) 国立感染症研究所感染症疫学センター、ウイルス第二部 : エンテロウイルスD68型 (EV-D68) に関する国内の疫学情報のまとめ (更新) (2016年1月20日現在) 病原微生物検出情報 37 : 33-35, 2016.
- 10) 中村朋史、清水博之 : エンテロウイルスD68のウイルス学的特徴, *臨床とウイルス* 44 : 72-78, 2016.
- 11) Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, et al : Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J Virol* 88 : 2374-2384, 2014.
- 12) Liu Y, Sheng J, Baggen J, et al : Sialic acid-dependent cell entry of human enterovirus D68, *Nature communications* 6 : 8865, 2015
- 13) 古瀬祐気、押谷仁 : エンテロウイルスD68の受容体と抗原性, *臨床とウイルス* 44 : 79-83, 2016.
- 14) Wei W, Guo H, Chang J, et al : ICAM-5/Telencephalin Is a Functional Entry Receptor for Enterovirus D68, *Cell Host Microbe* 20 : 631-641, 2016.
- 15) Schieble JH, Fox VL, Lennette EH : A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases, *Am J Epidemiol* 85 : 297-310, 1967.
- 16) Patel MC, Wang W, Pletneva LM, et al : Enterovirus D-68 Infection, Prophylaxis, and Vaccination in a Novel Permissive Animal Model, the Cotton Rat (*Sigmodon hispidus*) , *PLoS One* 11 : e0166336, 2016.
- 17) Zheng HW, Sun M, Guo L, et al : Nasal Infection of Enterovirus D68 Leading to Lower Respiratory Tract Pathogenesis in Ferrets (*Mustela putorius furo*) , *Viruses* 9, 2017.
- 18) Hixon AM, Yu G, Leser JS, et al : A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68, *PLoS Pathog* 13 : e1006199, 2017.
- 19) 斎藤博之、秋野和華子、佐藤寛子、ほか : 乳飲みマウスによるエンテロウイルスD68型の分離-秋田県. 病原微生物検出情報 38 : 10-11, 2017.

急性弛緩性麻痺の全国疫学調査の実施-2015年

多屋馨子

【要旨】 2015年秋に急性弛緩性麻痺症例が全国で多発したことを受けて、感染症法に基づく積極的疫学調査が実施され、全国から115例が報告された。二次調査により、急性弛緩性脊髄炎症例が59例確認され、同時期にエンテロウイルスD68感染症による呼吸器疾患（気管支喘息を含む）の流行があったことも明らかとなった。エンテロウイルスD68はおもに呼吸器疾患の原因ウイルスであるが、急性弛緩性脊髄炎の原因ウイルスとしても注視していく必要がある。日本はWPRO地域で唯一AFPサーベイランスを実施していない国であったが、ポリオの迅速な鑑別の重要性も鑑み、15歳未満のAFP全数サーベイランスが開始されることとなった。

Key Words : 急性弛緩性脊髄炎、急性弛緩性麻痺、積極的疫学調査、感染症法、AFPサーベイランス

2015年の急性弛緩性麻痺症例多発を 探知した端緒

2015年9月上旬に、中部地方の医療機関から急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis：以下、AFP）の3歳男児の相談があった。1～2日間の38℃台の発熱に続いて、上肢の単麻痺で、深部反射低下、全身状態は良好であった。髄液細胞数は軽度増加、ポリオワクチンは接種済で渡航歴もなかったが、症状は、まさしくポリオ様麻痺であった。管轄の保健所にポリオ疑いとして報告され、地方衛生研究所での病原体検査の結果、ポリオは否定された。このときはまだこのあとに起こる事態をまったく予想していなかった。

急性脳炎（脳症を含む）の全数サーベイランス

「急性脳炎（脳症を含む）」は感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律（以下、感染症法）に基づく5類感染症全数把握疾患であり、診断した医師等は、7日以内に管轄の保健所に届出が義務付けられている。当時、著者らは、病原体不明の急性脳炎（脳症）症例の原因病原体を検索する研究（厚生労働科学研究班「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）」（**図1**）を行っていた。

2015年9月中旬に、九州地方の医療機関から保健所に病原体不明の急性脳炎の届出があり、保健所から研究班に病原体検索依頼があった。その後すぐ、同じ医療機関から病原体不明の急性脳脊髄炎の検索依頼が複数あった（4歳男児、上気道炎症状を伴う39℃台の発熱があり、発熱4日目から上肢単麻痺で、髄液細胞数軽度増加、脊髄MRIで頸髄にT2WIで高信号病変。ポリオワクチン接種済。9歳男児、38℃以上の発熱が4日間持続し、上肢単麻痺、髄液細胞数増加、脊髄MRIで頸髄にT2WIで高信号病変。2歳女児、38℃以上の発熱と同時に対麻痺、膀胱直腸障害を認め、髄液細胞数増加、脊髄MRIでT2WI、FLAIRで胸髄から円錐部にかけて高信号域）。同じ医療機関からAFP、急性脳脊髄炎が短期間に連続して発生していたことから、異常な集積と判断し、保健所に調査を依頼した。近隣の医療機関からポリオ様麻痺症例の発症報告はなかった。

全国規模でAFPが発生していることを探知

2015年9月下旬に、関東地方の医療機関から、

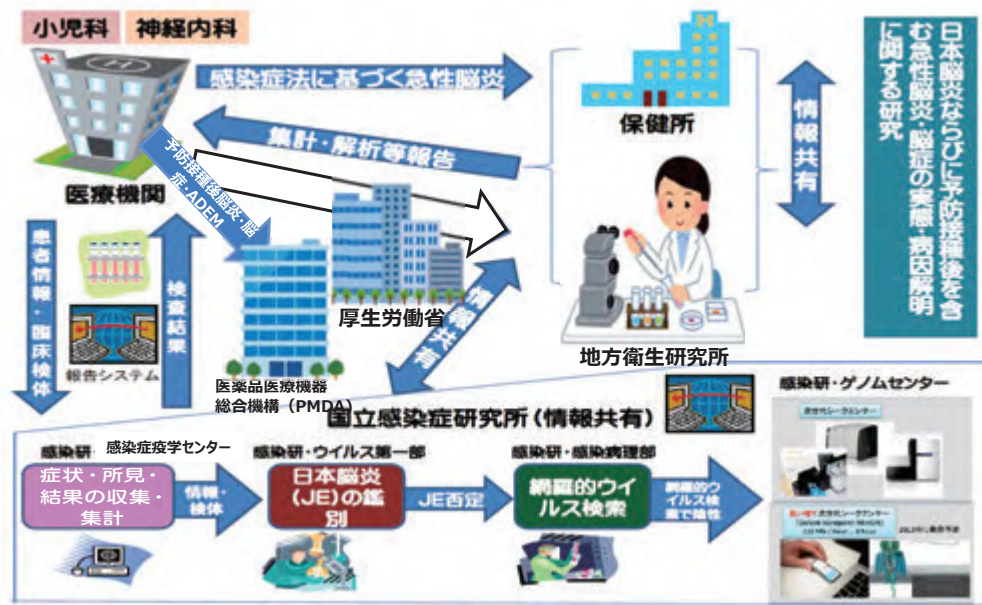


図1 厚生労働科学研究班「日本脳炎ならびに予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態・病因解明に関する研究 (研究代表者: 多屋馨子)」での検討の流れ図

AFPを認める小児の呼吸器由来検体から、エンテロウイルスD68 (以下、EV-D68) が検出されたとの情報提供があり、病原微生物検出情報 (IASR) に速報として掲載された¹⁾。この少し前に、関東地方の別の医療機関では、気管支喘息様症状で入院する患者が増加し、これらの患者からEV-D68が検出されたとの情報提供があり、病原微生物検出情報 (IASR) に速報が掲載されていた²⁾。2014年秋に、欧米でEV-D68による呼吸器感染症のアウトブレイクがあり³⁾、因果関係は明らかにはなっていないが、急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis: 以下、AFM) の多発が報告されていた^{4,5)}。麻痺発症前に約80%が呼吸器症状、約75%が発熱を認めており、わが国の状況もきわめて類似していた。

緊急対応が必要と考えられたことから、国立感染症研究所と厚生労働省で緊急会議を開催し、情報共有と今後の対応について協議したが、AFPが多発しているというエビデンスが上記のみでは不十分であり、過去3年間と比較して、明らかに多いというエビデンスが必要であるとの指摘を受けた。

すでに小児神経科医が多く加入するメーリングリストには情報提供がなされていたが、日本小児神経学会からの協力依頼により、20例以上のAFPが全国各地で発症していることが明らかになった。また、AFM症例が多いことも判明した。

感染症法に基づく積極的疫学調査による全国調査(一次調査)の実施

以上の状況を再度、国立感染症研究所と厚生労働省内で情報共有し、2015年10月中旬に、日本小児科学会、厚生労働省による緊急会議が開催された。2015年10月21日に、厚生労働省から「急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める症例の実態把握について (協力依頼)」の事務連絡が発出された。感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、AFPの症例探査と、地方衛生研究所・国立感染症研究所でポリオを含む病原体検索の実施 (一次調査) を行うことが決定された。異常を感知してからすでに1ヵ月が経過していた。

全国調査の症例定義は、「2015年8月1日以降、同年12月31日までに、急性弛緩性麻痺を認めて、24時間以上入院した者。ただし、血管障害、腫瘍、外傷などの確定診断がなされ、明らかに感染性とは異なる症例は除外する。」とした。補足説明として、症例定義の「急性弛緩性麻痺」には、急性弛緩性麻痺 (ポリオ様麻痺)、急性弛緩性脊髄炎、急性脳脊髄炎、急性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、急性横断性脊髄炎、単麻痺、Hopkins症候群等と診断されている症例を含むこと、年齢を問わないが、小児での報告例が多いと考えられていることが付記された。

月別エンテロウイルス68分離・検出報告数、2005年1月～2015年9月 (病原微生物検出情報：2015年10月7日現在報告数)

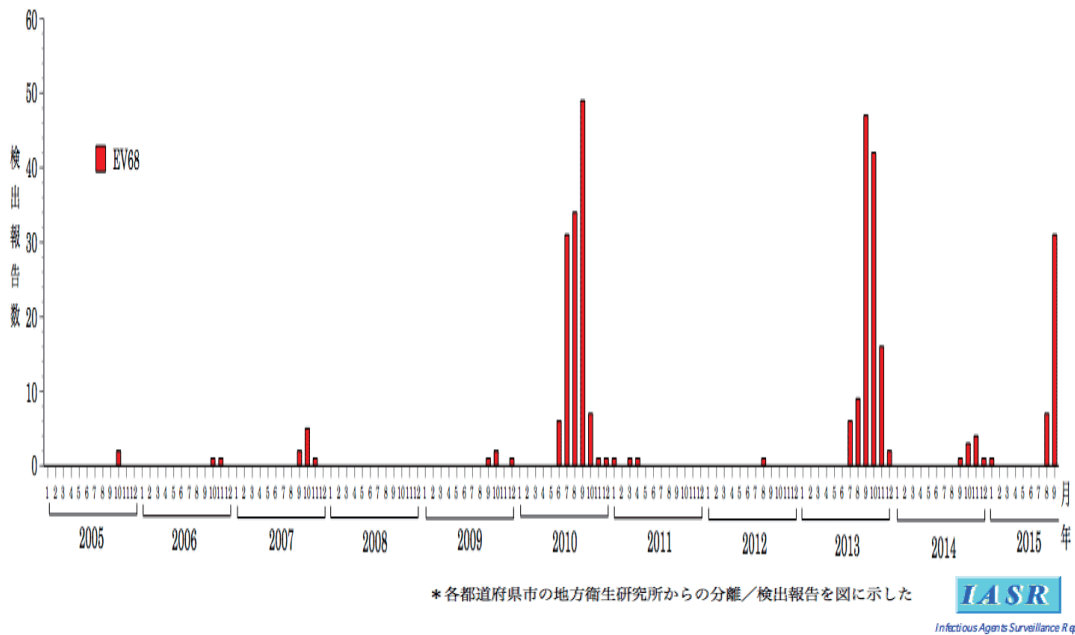


図2 国内でのEVD68検出 (各都道府県市の地方衛生研究所からの分離/検出報告より)

エンテロウイルス68の臨床診断名別の割合、2010～2015年 (病原微生物検出情報：2016年2月2日現在報告数)

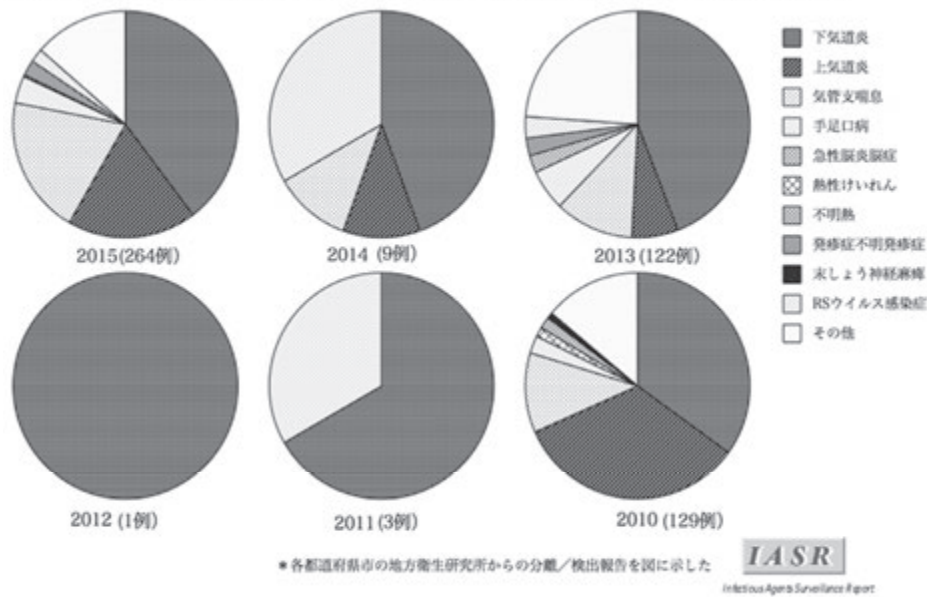


図3 国内でのEVD68検出 (各都道府県市の地方衛生研究所からの分離/検出報告より)

EV-D68の病原体サーベイランスと 呼吸器感染症

わが国では、小児科定点（全国約3,000の小児科医療機関）の約10%および基幹定点（内科と外科があり、内科医療と小児科医療を提供している全国約500カ所の病床数300以上の病院）を病原体定点として、必要に応じて患者より検体を採取し、全国の

地方衛生研究所において病原体サーベイランスが行われている⁶⁾。検出された病原体に関する情報は、地方衛生研究所から感染症サーベイランスシステム（NESID）の病原微生物検出情報（IASR）に病原体個票等により報告される。

EV-D68による感染症は呼吸器疾患が多く、NESID病原体サーベイランスの主たる対象疾患ではないため、自主的な病原体検索を行った地方衛生

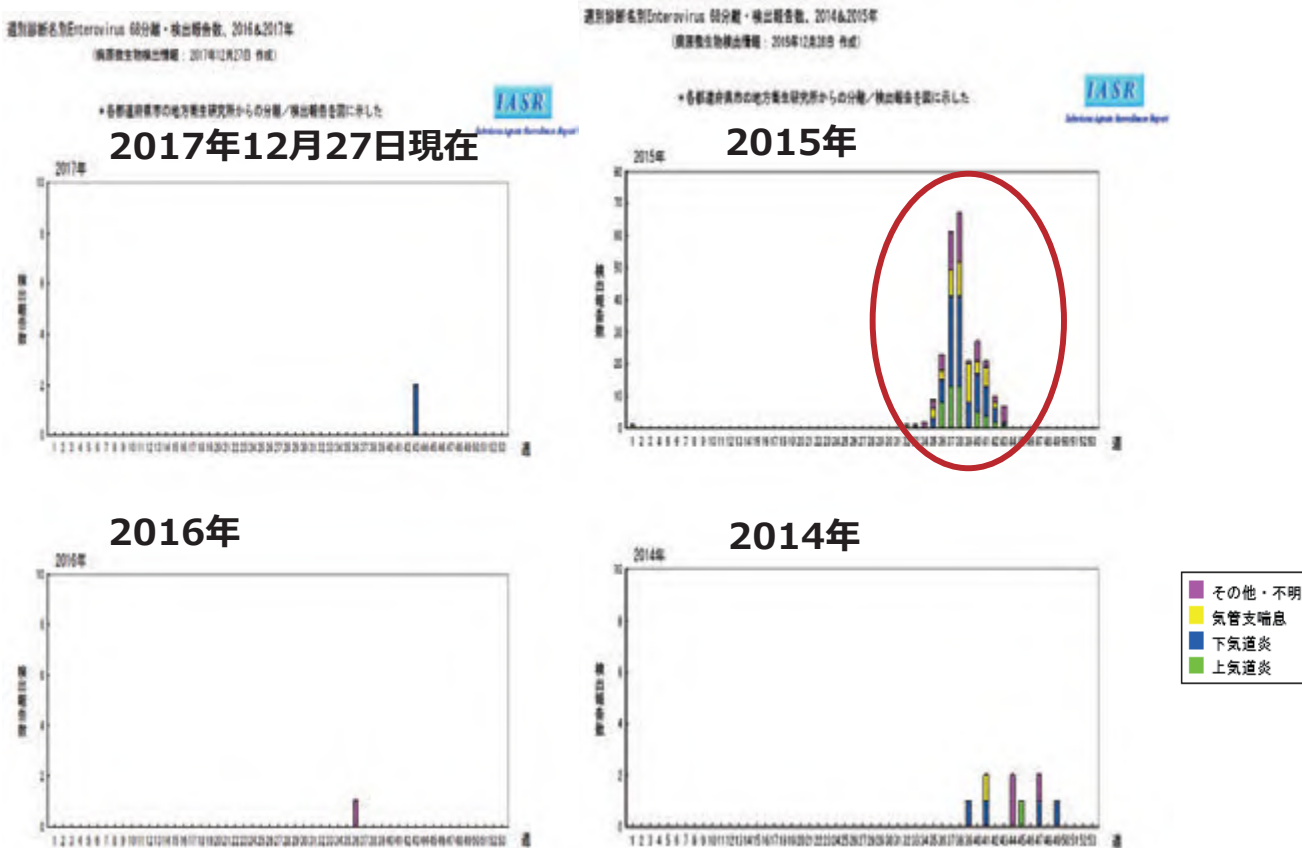


図4 国内でのEVD68検出 各都道府県市の地方衛生研究所からの分離/検出報告より

研究所から調査・研究結果に基づいて報告されることが多く、EV-D68についてはすべての自治体の地方衛生研究所で検査が行われているわけではない。

各都道府県市の地方衛生研究所で分離/検出されたEV-D68の検出数を示す(図2)。国内では、2010年、2013年にもEV-D68感染症の流行があったことが分かる。2010年にもAFP症例は報告されているが、この年にAFPが多発していたかについては調査が行われていないため不明である。EV-D68はおもに呼吸器疾患(下気道炎、上気道炎、気管支喘息等)から検出されている(図3)。日本小児アレルギー学会からは2015年のEVD-68流行期間中の気管支喘息症例の多発が報告された⁷⁾。2016年以降は、EV-D68の検出は散発的で、2015年のような大規模な流行は発生していない(図4)。

詳細な全国疫学調査の実施(二次調査)

2014年の欧米と同様の状況が2015年秋にわが国でも発生していることが推察された。感染症法に基づく積極的疫学調査により、115例のAFP症例が報告

されたが、詳細な症状、検査所見、画像所見、神経生理学的所見が不明であったことから、2015年12月25日に、「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理委員会」の承認を得て、一次調査で報告された症例を対象として、詳細な二次調査を厚生労働科学研究班(研究代表者:多屋馨子)で実施することになった。

115例のAFP症例のうち、106例を対象に2次調査を実施した。このうち、2015年7月以前の発症であった1例、外来で自然軽快した3例、頸椎症と診断された1例をのぞく101例から回答が得られた。このうちAFPの症例定義に合致した症例が94例、合致しなかった症例が7例であった。AFPの症例定義に合致した94例中59例はAFMの症例定義に合致した。うち58例が確定例、1例が疑い例であった。35例はAFMの症例定義に合致しなかった(図5)。報告があった都道府県は33都府県で、このうちAFMの症例定義を満たした59例中、成人4例、疑い例1例をのぞく54例のAFMは23都府県から報告された。

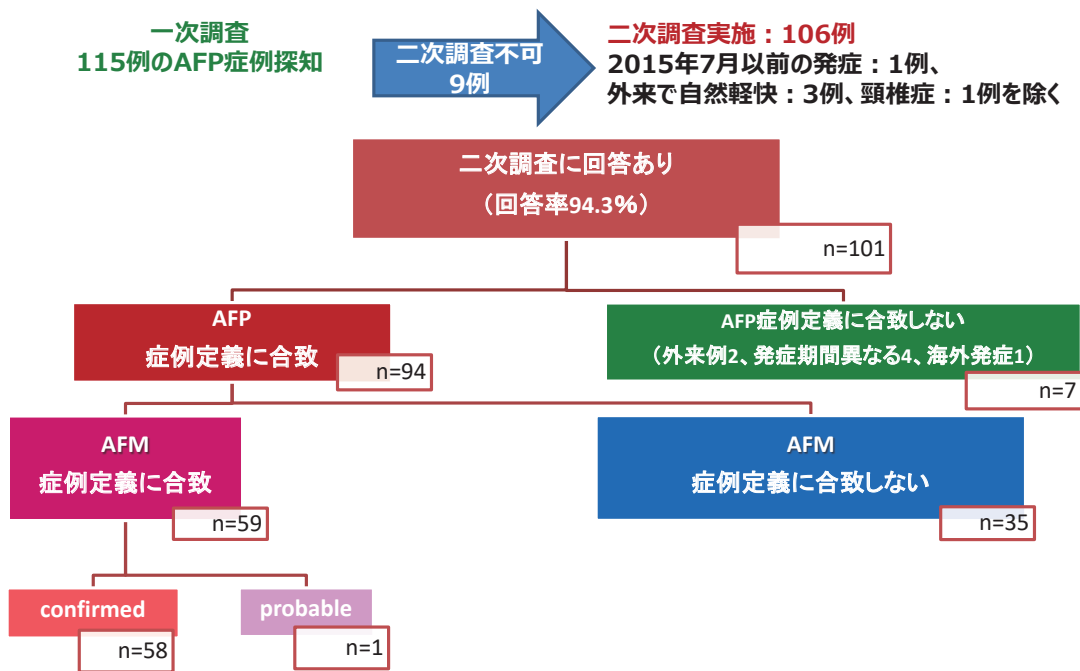


図5 AFPの全国調査、2015年8～12月

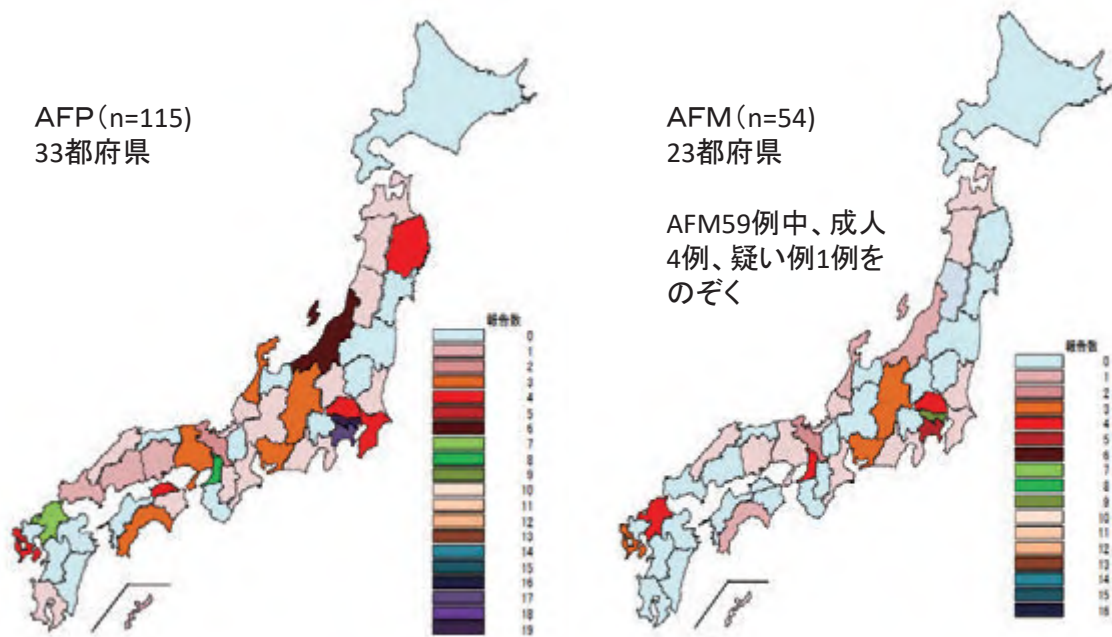


図6 AFP、AFMの全国調査、2015年8～12月

AFMの多発とEV-D68感染症、 急性期の検体確保の重要性

AFP症例と病原体サーベイランスに基づくEV-D68検出数との関連を検討したところ、きわめて高

い相関関係があることが判明し報告した⁸⁾。AFP症例ではポリオの鑑別は必須であることから24時間以上あけて2回の便検体の採取が必要である。また、EV-D68はエンテロウイルスであるもの、もともとライノウイルスとして分類されていたウイルス

表1 検査に必要とされるサンプルの種類と必要量、保管方法 (基本5点セット)

- ①急性期のEDTA加血、急性期と回復期のペア血清 (ヒト免疫グロブリン製剤を投与している場合は、投与前、投与後1、3、6ヵ月後の血清保管) : 必要量は各0.2mL以上
- ②急性期の髄液 : 必要量は各0.2mL以上。髄液がない場合は、脳生検材料 : 米粒大の組織で十分だが、確実に病変部を含んでいることが必要
- ③急性期の後鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、後鼻腔吸引液、喀痰 (人工呼吸管理をしている場合は気管吸引液など) : 滅菌綿棒で咽頭あるいは後鼻腔を十分にぬぐい、1mLの生理食塩水 (あるいはPBS : Phosphate Buffered Saline、VTM : Virus Transport Medium ウイルス搬送用培地) を滅菌スピッツに入れてそのなかでよく攪拌する。スワブの綿球部分が乾燥しないように棒部分を折って短くし、保存容器内に入れてそのままにする。採取後可能な限りすみやかに氷上に置くようにし、その後凍結保存する。凍結保存時には、スピッツを立てて凍結する。鼻腔吸引液、人工呼吸管理中は気管支吸引液を滅菌容器に吸引し、同様に採取後可能な限りすみやかに氷上に置き、凍結保存を行う。抗菌薬や、BSA : Bovine Serum Albumin (ウシ血清) 等のキャリア蛋白が入ったVTM : Virus Transport Medium (ウイルス搬送用培地) はウイルス分離、PCRには適しているが、次世代シーケンサーによる解析は困難となる。
- ④急性期の便 (24時間以上あけて2回) : 必要量は0.5g程度。乳剤にしても可。排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液。
- ⑤急性期の尿 : 必要量は0.2mL以上

【注意点】

- ※ 急性期は麻痺発症後数日以内 (麻痺初発日が望ましい)
- ※ いずれも2つ以上に小分けし、-70℃以下に凍結保管する。-70℃以下の冷凍庫がない場合は、-20℃以下に保管する。
- ※ 家庭用冷蔵庫の冷凍室は霜取り装置がついており保管には不適。
- ※ 病理学的検査が実施されている場合は、パラフィン切片、凍結切片
- ※ 急性期のEDTA加血は、採取後2日以内に末梢血単核球と血漿成分に分けて保管することが理想であるが、困難な場合は、そのまま凍結することもやむを得ない。
- ※ 病原体が判明して、検出率の高い部位が分かってきたら、その情報に基づいて絞り込み可能
- ※ 保管はスクリュウキャップチューブが望ましいが、ない場合は、パラフィルム等で蓋が開かないように密閉すること。
- ※ すぐに検査部・検査 (研究) 機関に搬送可能な場合は、凍結せずに、冷蔵のまますみやかに搬送する場合もあるが、長期間の冷蔵保存、室温保存は不可。
- ※ 凍結融解を避けることに留意すること。凍結融解が繰り返された検体、長期間冷蔵保管あるいは室温保管された検体は、ウイルス (遺伝子) の分離 (検出) が困難となる。

表2 WPRO (WHO西太平洋地域事務局) 地域でのAFPサーベイランスの現状 Polio Bulletinより引用抜粋

Country/area	2016			2017							Indicators			Latest report date	Days since last report ⁵
	Total reported cases	Annual expected cases <15 years of age	Total reported cases	Classification					Pending		Non-polio AFP rate ²	% with adequate specimens ³	% investigated ≤ 2 days of notification ⁴		
				Confirmed wild poliovirus	Vaccine-derived poliovirus (VDPV)	Poliocompatible	Discarded (Non-polio)	Pending							
								Total	> 90 days ¹ # (%)						
Australia	62	45	45	0	0	1	30	14	5 (11.1%)	1.08	36%	96%	01-Dec-17	3	
Brunei Darussalam	1	1	1	0	0	0	1	0	0 (0.0%)	1.08	0%	100%	02-Nov-17	32	
Cambodia	51	45	52	0	0	0	51	1	0 (0.0%)	1.25	90%	96%	28-Nov-17	6	
China	5691	2256	4288	0	1	0	3044	1243	401 (9.4%)	2.06	92%	100%	29-Nov-17	5	
China, Hong Kong SAR	10	8	14	0	0	0	11	3	2 (14.3%)	1.90	79%	100%	02-Nov-17	32	
China, Macao SAR	1	1	2	0	0	0	2	0	0 (0.0%)	2.17	50%	100%	16-Nov-17	18	
Japan	-	161	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lao People's Democratic Republic	133	21	77	0	0	0	72	5	0 (0.0%)	3.97	73%	77%	24-Oct-17	41	
Malaysia	143	77	132	0	0	0	101	31	9 (6.8%)	1.86	82%	73%	16-Nov-17	18	
Mongolia	7	9	5	0	0	0	5	0	0 (0.0%)	0.60	80%	100%	03-Nov-17	31	
New Zealand	12	9	11	0	0	0	6	5	1 (9.1%)	1.32	45%	100%	14-Nov-17	20	
Papua New Guinea	23	31	25	0	0	0	20	5	0 (0.0%)	0.87	48%	100%	6-Nov-17	28	
Philippines	417	394	314	0	0	0	268	46	26 (8.3%)	0.86	66%	97%	18-Oct-17	47	
Republic of Korea	70	68	51	0	0	0	39	12	1 (2.0%)	0.81	92%	100%	10-Nov-17	24	
Singapore	7	6	5	0	0	0	5	0	0 (0.0%)	0.90	100%	100%	07-Nov-17	27	
Viet Nam	382	234	278	0	0	0	156	122	62 (22.3%)	1.29	95%	91%	10-Nov-17	24	
Pacific island countries and areas	20	11	12	0	0	0	11	1	0 (0.0%)	1.18	67%	100%	03-Nov-17	31	
Total	7030	3377	5312	0	1	1	3822	1488	507 (9.5%)	1.70	89%	98%			

1. Number (%) of reported cases pending classification more than 90 days from date of onset of paralysis to date of last report
 2. Annualized non-polio AFP rate per 100 000 population under 15 years of age
 3. Percentage of reported cases with two stool specimens collected 24 hours apart and within 14 days of onset of paralysis
 4. Percentage of reported cases investigated within two days of notification
 5. Countries are expected to submit data at least once per month to WPRO



で、その他のエンテロウイルスとは性質が異なり、便からの検出率は低く、呼吸器由来検体からの検出率が高い。そのため、麻痺発症後数日以内（麻痺初発日が望ましい）の呼吸器由来検体が病原体検索には必須であった。髄液や血液中に病原体が見つからない神経疾患は多く、髄液と血液だけでは原因究明がむずかしい場合が多い（例：インフルエンザ脳症は血液、髄液からウイルスは検出されない）。

急性期の5点セット（表1）を小分けで（2つ以上）-70℃以下に凍結保管しておくことが神経疾患の病原体検索には重要であり、これにより病原体同定につながる可能性が高くなる。

今後の課題

2015年当時は、AFPが感染症法に基づく対象疾患に含まれていなかったことから、迅速な症例の探知と全貌の把握が困難であった。感染症法に基づく積極的疫学調査の一環で緊急全国調査が実施されたが、臨時ではないAFPサーベイランスが必要である。日本はWHO西太平洋地域事務局（WPRO）の国々のなかで唯一AFPサーベイランスが実施されていない（表2）⁹⁾。生ポリオワクチンの接種から不活化ポリオワクチンに切り替わり、国内では長年ポリオ患者の発生がないことからAFPを診たときに、ポリオを疑うことが少なくなっており、迅速な探知が困難になっているのが現状である。海外にはまだポリオが流行している国は残されており、海外からの来訪者が増加する現在、ポリオを早期に探知し、迅速な対応につなげることはきわめて重要である。今回経験したAFMも迅速に探知できることで、早期のリハビリ、神経移行術等、治療介入につなげられる可能性がある。AFM症例については、ステロイドパルス療法、ヒト免疫グロブリン製剤の投与、血漿交換等さまざまな治療が行われているが、予後は決して良好とはいえないことから、新たな治療法、予防法の確立が必要で、診療の手引きを作成し、つぎの流行に備えることも喫緊の課題である。

2017年12月の厚生科学審議会感染症部会で承認が得られ、日本は、15歳未満のAFP全数サーベイランスを導入することを決めた。WPROの報告によると、日本の小児人口から推測される15歳未満のAFP症例は年間161例である（表2）。AFPサーベイランス導入後は、早期の探知と迅速なポリオの鑑別、適切な検体の採取と病原体検索が実施されることが期待される。

共同研究者（敬称略）（調査時所属医療機関）

チョン ピンフィー、吉良龍太郎（福岡市立こども病院小児神経科）、森 懇（東京大学大学院放射線医学講座）、奥村彰久（愛知医科大学医学部小児科）、鳥巢浩幸（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野）、安元佐和（福岡大学医学部医学教育推進講座）、清水博之（国立感染症研究所ウイルス第二部）、楠進（近畿大学医学部神経内科）、高橋利幸（東北大学大学院神経内科）、藤本嗣人、花岡 希、大石和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）、豊福悦史（さいたま市民医療センター）、福山哲広（長野県立こども病院）、里 龍晴（長崎大学医学部附属病院）、高橋勇弥（長岡赤十字病院）、金澤亜錦（国立病院機構高知医療センター）、比屋根真彦（沖縄県立南部医療センター・こども医療センター）、福島隆男（新潟県立新発田病院）、土岐 平（北里大学医学部附属病院）、林 良子（大阪府立母子保健総合医療センター）、窪田園子、石井和嘉子（日本大学医学部附属板橋病院）、赤坂真奈美、宮澤晴奈（岩手医科大学病院）、本林光雄（信州大学医学部附属病院）、浅岡麻里（長野市民病院）、椎原 隆（群馬県立小児医療センター）、三好義隆、津留智彦、池田健太（松戸市立病院小児医療センター）、松倉 幹、中村涼子（福岡市立こども病院小児神経科）、森山剣光（東京医科歯科大学医学部附属病院）、菅原祐之（草加市立病院）、高見勇一（姫路赤十字病院）、藤田貴子（福岡大学医学部附属病院）、矢野珠巨（秋田大学医学部附属病院）、葛西真梨子（東京大学医学部附属病院）、内田 崇、藤田真司（八戸市民病院）、植松 貢（東北大学医学部附属病院）、羽田敦子、緒方瑛人（北野病院）、宮本朋幸、角 春賢（横須賀市立うわまち病院）、石田 悠（東京医科大学八王子医療センター）、竹下絵里、川添僚也（国立精神・神経医療研究センター）、河畑孝佳（石川県立中央病院）、宮武千晴（日本医科大学千葉北総病院）、八鍬瑛子、柿本 優、寺嶋 宙、久保田雅也（国立成育医療研究センター）、阿部裕一、奈倉道明、山内秀雄（埼玉医科大学医学部附属病院）、森 里美（松江赤十字病院）、小西行彦（香川大学医学部附属病院）、池上真理子、朝長優子（東海大学八王子病院）、高嶋裕美子、市川和志（神奈川県立こども医療センター）、森山伸子（日立製作所ひたちなか総合病院）、大場千鶴（市立ひらかた病院）、吉川聡介（大阪労災病院）、田中健一（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院）、巨田元礼（福井大学医学部附属病院）、服部文子、家田大輔（名古屋市立大学医学部附属病院）、小野佐保子（川崎

医科大学医学部附属病院)、谷村知繁、坂京子(市立四日市病院)、杉山延喜(東海大学医学部附属病院)、甲山望、山田勇氣(京都第一赤十字病院)、井上巴香、坂尻顕一(国立病院機構金沢医療センター)、大山健(豊橋市民病院)、山室美穂(JCHO大阪病院)、石垣英俊(浜松医療センター)、清野あずさ、五十嵐修一(新潟市民病院)、中本貴人、杉本香苗、越智光宏(産業医科大学医学部附属病院)、濱中瑛里(奈良県立医科大学医学部附属病院)、大井和起、川崎英史、西谷真彦(兵庫県立尼崎総合医療センター)、宇野浩史(日本鋼管福山病院)、井上勝(岡山赤十字病院)、奥山舞(東京都立小児総合医療センター)、山本亜矢子(済生会横浜市東部病院)、佐藤亮太(国立病院機構関門医療センター)、東範彦、志田洋子、馬淵沙希子(東京女子医科大学東医療センター)、橋本侑、吉村基(九州大学医学部附属病院神経内科)、松久雄紀(岐阜県総合医療センター)、中野晃太郎(横浜市南部病院)、山下行雄(横浜市立市民病院)、菊池絵梨子(練馬光が丘病院)、山本明日香(杏林大学医学部附属病院)、五十嵐成、吉田登(順天堂大学医学部附属練馬病院)、錦信吾(都立駒込病院)、安富大祐(国立病院機構東京医療センター)、草野信義(近畿大学医学部附属病院)、若原良平(宝生会PL病院)、古山政幸(公立置賜総合病院)、三上仁(岩手県立中央病院)、谷口裕章(国立病院機構相模原病院)、吉井康裕(日本鋼管病院)、榎林敦(川崎市立川崎病院)、中村朋史(一般財団法人阪大微生物病研究会)、蕪木康郎(さいたま市健康科学研究センター)、永棹彰子(京都市衛生環境研究所)、桑原基(近畿大学医学部)、海田賢一(防衛医科大学)

謝辞(敬称略)(調査時所属医療機関)

高橋孝雄、岡明(日本小児神経学会)、岡田賢司、細矢光亮(日本小児科学会新興・再興感染症対策小委員会)、八代将登、森島恒雄(岡山大学医学部小児科)、原寿郎(福岡市立こども病院)、片野晴隆(国立感染症研究所感染病理部)、木下一美、砂川富正、奥野英雄、佐藤弘、新井智(国立感染症研究所感染症疫学センター)、全国調査にご協力いただいた日本小児神経学会、日本小児科学会の会員の先生方、二次調査にご協力いただいた医療機関、管轄自治体(保健所、地方衛生研究所)の皆様へ深謝申し上げます。

本研究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「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究(H28-新興行政一般-007)」、「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(H25-新興-指定-006)」、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業(40104400, 40104402)、科学研究費補助金(基盤B)グライコアレイ法を用いた免疫性神経疾患の標的抗原の同定と病態解析(15H04845)、福岡市立こども病院研究基金により実施した。

文献

- 1) 豊福悦史、益田大幸、谷口留美、ほか:エンテロウイルスD68型が検出された、急性弛緩性脊髄炎を含む8症例-さいたま市、IASR 36:226-227, 2015.
- 2) 伊藤健太、堀越裕歩、舟越優、ほか:エンテロウイルスD68型が検出された小児4症例-東京都、IASR 36:193-195, 2015.
- 3) Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, et al: Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 - Missouri and Illinois, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63:798-799, 2014.
- 4) Lang M, Mirand A, Savy N, et al: Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. Euro Surveill 19(44):2-6, 2014.
- 5) Ayscue P, Van Haren K, Sheriff H, et al: Acute flaccid paralysis with anterior myelitis - California, June 2012-June 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(40):903-906, 2014.
- 6) 国立感染症研究所感染症疫学センター、ウイルス第二部:エンテロウイルスD68型(EV-D68)に関する国内の疫学状況のまとめ(更新)(2016年1月20日現在)IASR 37:33-35, 2016.
- 7) Korematsu S, Nagashima K, Sato Y, et al: "Spike" in acute asthma exacerbations during enterovirus D68 epidemic in Japan: A nation-wide survey. Allergol Int 67(1):55-60, 2018.
- 8) Chong PF, Kira R, Mori H, et al: Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. Clin Infect Dis 66(5):653-664, 2018.
- 9) WPRO: Poliomyelitis Surveillance. Bulletin 24(48):1-4, 2017.

急性弛緩性脊髄炎の臨床像

吉良 龍太郎、チョン ピンフィー

【要旨】 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) は、脊髄前角や灰白質のMRI異常を伴い急性弛緩性麻痺を呈する、新たに提唱された疾患概念である。2015年秋に日本でエンテロウイルスD68のアウトブレイクがあり、同時期に59例のAFMが多発した。患者は幼児期から学童期の小児で、発熱、呼吸器症状などの症状に引き続き、四肢の運動麻痺で急に発症した。運動麻痺は、単麻痺から四肢麻痺までさまざまで、左右差があり、腱反射の減弱、消失を伴う弛緩性麻痺であった。多くの患者で静注免疫グロブリンやステロイドパルス療法が行われたが、最終的になんらかの麻痺と筋萎縮が残存した。検査ではほぼ全例で髄液細胞数が増加し、罹患肢の多くで神経伝導速度の低下を伴わないM波の振幅低下とF波の出現頻度の低下が認められた。

Key Words : エンテロウイルスD68、ポリオ様麻痺、急性弛緩性麻痺、急性弛緩性脊髄炎

はじめに

2014年秋に米国においてエンテロウイルスD68 (enterovirus D68 : EV-D68) のアウトブレイクが発生したのと同時期に、脊髄前角もしくは灰白質のMRI異常を伴いポリオ様の弛緩性麻痺を呈す症例が多発した。急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis : AFM) は、EV-D68と麻痺の関連が注目されるなかで疫学調査が行われた際に、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis : AFP) を呈すほかの疾患との混乱を避けるために提唱された新しい疾患概念である¹⁾。

急性弛緩性麻痺、急性弛緩性脊髄炎

急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis : AFP)^{2,3)} は、世界ポリオ根絶計画⁴⁾ のなかで提唱された概念で、「急性に四肢の弛緩性麻痺を呈する疾患」の総称である。ポリオウイルス感染による急性脊髄灰白質炎または急性灰白髄炎 (ポリオ) はAFPの代表的疾患であるが、近年の日本ではポリオの発生はなく、小児ではギラン・バレー症候群、ポリオ以外の脊髄炎、重症筋無力症、乳児ボツリヌス症などがAFPを呈す疾患として知られている。

2014年8月以降、四肢麻痺や脳神経異常を示す原因不明の小児疾患が多発しているとの情報が米国コロラド州の医師たちから寄せられ、9月12日から米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) が地元の医師や Colorado Department of Public Health and Environmentと調査を開始した^{5,6)}。急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis : AFM) は、acute flaccid paralysis (involving mainly grey matter on imaging)、acute limb weakness syndrome、polio-like illness、anterior myelitis、acute anterior horn cell illnessなどと呼ばれていた名称を統一しようCDCが2014年11月に初めて使用した名称である¹⁾。CDCは疫学調査を行うためAFMを「おもに脊髄灰白質にMRI病変を示し急性の四肢麻痺を呈す、2014年8月1日以降に発症した21歳以下の患者」と定義していたが⁷⁾、その後Council of State and Territorial Epidemiologistsから年齢を制限しない新たな定義 (下記①～③) が提案され⁸⁾、現在もこの定義が用いられている。

①四肢の限局した部分の脱力を急に発症 (acute onset focal limb weakness)

②MRIでおもに灰白質に限局した脊髄病変が1脊髄分節以上に広がる

③髄液細胞増多 (白血球数 $>5/\mu\text{L}$)

①+②を示す症例を確定例、①+③は疑い例とする。

AFMではMRIで脳幹病変を示したり、複視や顔面麻痺、球麻痺などの脳神経麻痺を合併したりする例が多いが、AFMが多発した時期に、四肢麻痺を伴わない脳神経障害を呈す例がみられた⁶⁾。これらは脳幹の画像病変を伴う急性脳神経機能異常 (acute cranial nerve dysfunction with brainstem lesions on imaging : ACB) と呼ばれ、AFMのスペクトラムと考えられている。

米国および日本における疫学調査

2014年に疾患名が提唱されて以降、AFMはおもに米国 (2014年)⁹⁾、カリフォルニア州 (2012～2015年)¹⁰⁾、日本 (2015年)¹¹⁾ の三つの規模の大きな疫学調査によりその臨床的特徴が明らかにされている。

米国では、2014年9月26日からCDCが定義 (21歳以下、8月以降の発症) に基づいて全米の疫学調査を行い、同年8～12月までに34州から計120例の小児例 (21歳未満) を集積し報告した⁹⁾。カリフォルニア州公衆衛生局 (California Department of Public Health : CDPH) は2012年に病因不明のAFMの症例が報告されたのを契機に、2012～2015年までに発症したAFM59症例を同定し報告した¹⁰⁾。なお、この調査においてAFMは、①1肢以上の四肢の急性発症の弛緩性麻痺があり、かつ②MRIで脊髄灰白質の病変または電気生理学的検査で脊髄前角細胞の傷害に一致する所見がある、と定義されている。

日本では2015年9月上旬から中旬にかけて国立感染症研究所感染症疫学センターへAFP多発の情報寄せられたため¹²⁻¹⁶⁾、10月21日に厚生労働省から「急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める症例の実態把握について (協力依頼)」の事務連絡が発出され、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、AFP症例の症例探査と地方衛生研究所・国立感染症研究所でポリオを含む病原体検索の実施が行われた。この感染症法に基づく積極的疫学調査 (一次調査) をもとに、AFMの臨床・疫学情報に関する詳細調査 (二次調査) が厚生労働科学研究班 [研究代表者: 多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター室長] により実施され、AFMの59症例が同定、報告された¹¹⁾。

米国と日本の調査はEV-D68のアウトブレイクに伴い発症した症例が中心となっており、カリフォルニアの調査も2014年のEV-D68アウトブレイク時の症例を多く含み、それぞれのAFMの臨床像はよく

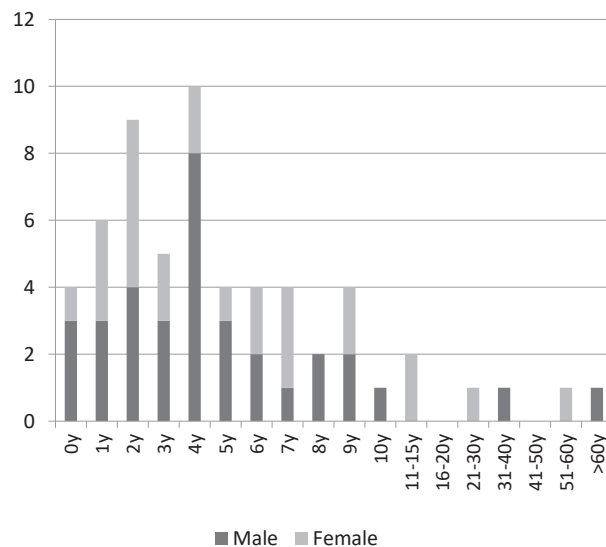


図1 急性弛緩性脊髄炎59例の年齢分布と人数 (日本、2015年8～12月)

発症年齢の中央値は4歳、4例の成人例を含む。男性が35例とやや多い。

似ている。EV-D68の流行期と非流行期に発症したAFMの異同は明らかにされていない。以下、日本の疫学調査¹¹⁾の結果を中心にAFMの臨床的特徴を述べる。

急性弛緩性脊髄炎の臨床的特徴¹¹⁾

1. 患者背景・症状・徴候

1) 発症年齢・性 (図1)

ほとんどが小児期の発症で幼児から学童が大半を占める。成人期の発症者は59人中4例であった。発症年齢の中央値は4.4歳で米国の報告よりやや年齢が低い。59%とわずかに男児に多い。

2) 既往歴

気管支喘息の既往が17%と最も多い。日本では免疫不全状態の報告はなかったが、米国では白血病 (CML)、治療中のSLE、AIDS、心臓移植後などが報告される。

3) 先行症状・前駆症状

97%に先行症状または前駆症状を認め、発熱は88%、呼吸器症状は75%、消化器症状は19%であった。2012～2015年のカリフォルニアの報告は消化器症状の頻度が64%と高くなっており、原因となるウイルスの特徴を反映している可能性がある。先行症状から麻痺までの期間はCDCの報告で中央値5日 (範囲 0～18日: 四分位範囲 (IQR) 3～9日)、発熱から麻痺出現までの期間は日本の報告で中央値

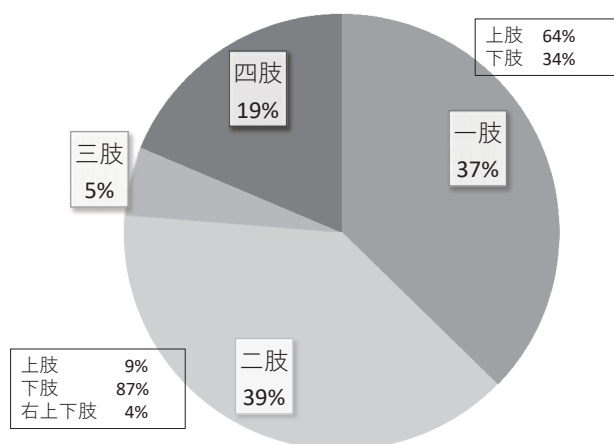


図2 急性弛緩性脊髄炎患者の運動麻痺の分布（日本、2015年8～12月）

単麻痺から四肢麻痺までさまざまである。罹患肢2肢と4肢の症例のうち左右差を認めたのはそれぞれ48%と36%。

3.5日 (IQR 1.0～5.3日)、発熱の持続日数は4日 (IQR 3～6日)、最高体温38.5℃であった。

4) 運動麻痺 (図2)

急に発症する四肢の限局した部分の脱力 (acute onset focal limb weakness) は、AFMの中核的な症状である。急性弛緩性麻痺やポリオ様麻痺と呼ばれるこの症状は、定義に含まれるため、100%に認められる。麻痺は上肢と下肢、罹患肢で1肢(単麻痺)から4肢(四肢麻痺)までいずれにも起こりえる。また麻痺の程度も徒手筋力テスト (manual muscle test: MMT) で0から4までさまざま、同一個体内でも部位により麻痺の程度が異なる。68%の患者で麻痺は左右非対称であった。運動麻痺は、急速に進行し、78%の患者で48時間以内にピークに達した (図3)。

5) 腱反射の消失

90%の患者で麻痺した部位の腱反射が減弱または消失した。

6) 感覚の異常

運動麻痺が中核症状であるのに対して、感覚の異常は20%と少なかった。2012～2015年のカリフォルニアの報告では44%と日本よりも多く、四肢の痛みも日本で1割程度に対して米国で5～6割と多い。日本のAFMは若年発症者が多いことを考慮しなければならない。

7) 膀胱直腸障害

27%の患者で膀胱直腸障害を認めた。

8) 脳神経症状

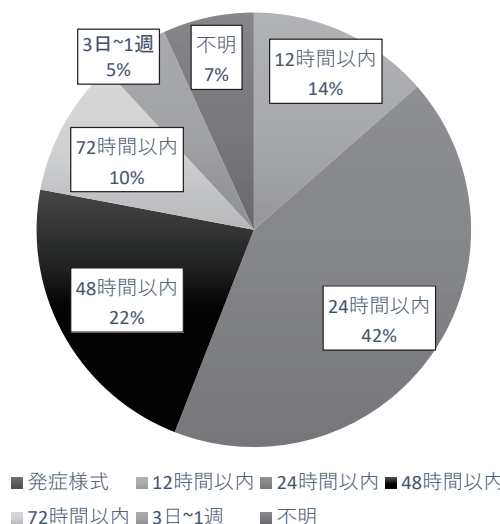


図3 麻痺出現からピークまでの時間

症例の56%が24時間以内に、78%が48時間以内に症状のピークを迎え、短時間で麻痺は完成する。

17%に脳神経症状を認めた。米国CDCの報告では27%とやや多く、顔面麻痺 (14%)、嚥下障害 (12%)、複視 (9%)、構音障害 (7%)、顔面のしびれ (1%) で、おもに脳神経系の運動麻痺である。

9) その他の神経症候

髄膜炎や脳炎を示唆する、頭痛、項部硬直、精神状態の変化といった症状はいずれも1割程度であった。小脳症状 (0%) や不随意運動 (3%) はほとんどない。

2. 検査

MRI画像検査 (別項を参照) 以外のAFMに特徴的な検査所見を以下に示す。一般的な血液検査や尿検査でAFMに特徴的、特異的な所見は今のところない。

1) 脳脊髄液検査

85%に白血球数増多、46%に蛋白上昇が認められる。麻痺症状出現から脳脊髄液検査までの日数で白血球数は異なり、0～5日、6～10日、11～15日でそれぞれ平均68/mm³ (34～147)、33 (9～65)、11 (6～17)、と徐々に低下し、16日以降では4 (3～7) と正常化した。麻痺出現後5日以内に行われた髄液検査ではほぼ全例 (95%) で白血球増多がみられた。白血球数が1,000/mm³をこえた症例は報告されていない。白血球の分類は単核球 (リンパ球) 優位である。ミエリン塩基性蛋白の上昇 (>102 pg/mL) は9%の症例に、IgGインデックスの上昇 (>0.85) は19%にみられた。

2) 免疫学的検査

視神経脊髄炎やその他の急性脱髄性症候群で上昇することが知られている抗アクアポリン4 (aquaporin 4: AQP4) 抗体と抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG) 抗体が陽性となることはなかった。ギラン・バレー症候群やフィッシャー症候群で陽性となることが知られている抗糖脂質抗体のうち、抗GM1-IgG抗体と抗GQ1b-IgG抗体が陽性となることはないが、フルパネルの検査では、約半数の症例で何らかの抗体が陽性であった。ただし、共通の抗原は見い出されていなかった。

3) 神経生理学的検査

AFMでは罹患肢において感覚神経障害を伴わない運動神経単独の障害を高率に認めた。発症14病日以内の症例の79%で、M波の導出不能、または神経伝導速度の低下を伴わないM波の振幅低下を認めた。また、罹患肢のF波の出現頻度の低下を78%に認めた。全例でM波の振幅低下またはF波のいずれかの異常を認め、両者の異常を60%に認めた。発症早期より電気生理学的所見の異常を認める。F波の異常をM波の異常より高率に認めるが、初期にM波の異常のみを認める例があるため両者の検査はともに行うことが望ましい。経過とともにM波異常がF波異常に遅れて出現する例もあった。

4) ウイルス学的検査

病原体として、9例のAFMからEV-D68が検出され、5例は鼻咽頭、2例は便、1例は脳脊髄液 (成人例)¹³⁾、1例は気管吸引・鼻咽頭・血清検体 (先行の喘息様症状に対してステロイドを使用した小児例)¹⁴⁾であった。AFMの定義には当てはまらずACBと診断された1例 (成人例) も血液からEV-D68が検出された¹⁶⁾。

3. 治療

治療として、78%に静注免疫グロブリン、5%に血漿交換、75%に静注ステロイド、29%に抗ウイルス薬の投与が行われていた。多くの患者で免疫性中枢性・末梢性神経疾患で用いられるメチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法と大量免疫グロブリン療法が使用されていた (図4)。抗ウイルス薬は、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状疱疹ウイルス感染症を想定して、アシクロビルの投与が行われていた。ほかの調査研究でも、これまでのところ、これらの治療が奏効するという事実は得られていない。一方で、これらの治療が症状を増悪させるなど不利益をもたらす明確な証拠もない。

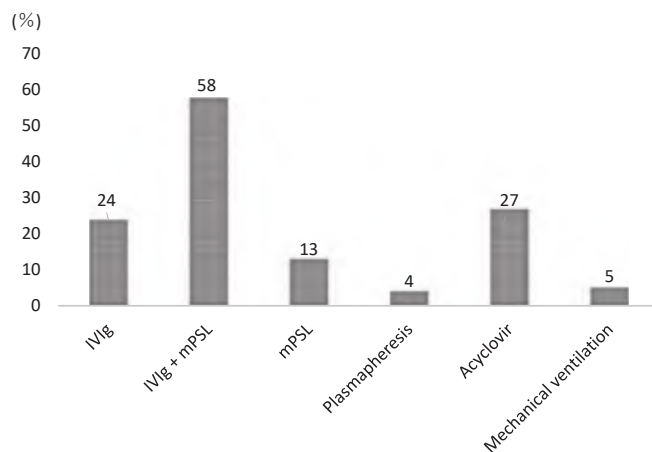


図4 急性期に行われた治療の種類

58%の症例で大量免疫グロブリン療法 (IVIg) とメチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法 (mPSL) の併用が行われた。

支持療法として、8%で気管内挿管・人工呼吸器によるサポートが行われていた。米国では34%とこの頻度は高い。

4. 転帰・予後

運動麻痺は改善するものの、最終的に88%の患者でさまざまな程度の筋力低下が残存した (フォローアップ期間の中央値 8.6 ヶ月)。最終フォローアップ時における運動麻痺に関して、筋力の完全回復が12%、著明な回復 (MMTが4またはMMTスコア2以上改善) は17%、軽度の回復が54%、回復不良 (麻痺不変) が17%にみられた。前二者を転帰不良、後二者を転帰良好とした予後因子の解析では、治療前MMTが>3、F波正常、EV-D68陰性が予後良好な因子であったが、治療法の選択や開始時期は予後に影響しなかった。遠位筋は近位筋にくらべ筋力が回復しやすい。筋力の改善はおもに6 ヶ月以内にみられるが、12 ヶ月以内はさらに改善することもある。麻痺肢には著しい筋萎縮がみられる。一方、膀胱直腸障害や意識障害、感覚障害といったほかの神経症候は多くの場合、比較的早期に完全に回復した。

おわりに

2015年に日本で発生したEV-D68のアウトブレイクと同時期に多発したAFMの臨床的特徴を概説した。2014年の米国、2015年の日本以外にも世界各地から、EV-D68感染に伴うAFMの症例が相ついで報告されている。EV-D68感染に関連してAFMが発症することはおそらく事実であろう。今のところ

炎症を起こした脊髄内にEV-D68が存在することが証明されたわけではなく、全脊髄に及ぶ長大な病変がウイルスの病原性だけで説明できるのか疑問も残る。またEV-D68の非流行期にもAFMが多発し、積極的なウイルス学的検索にもかかわらず病原体を明らかにできない例も多い。このようにAFMの原因や病態にはまだ数多くの疑問が残っており、今後、解明していかなければならない。

謝辞

貴重な臨床情報をご提供いただいた患者さん、主治医の先生方に深謝します。また投稿の機会をお与えいただいた第22回日本神経感染症学会総会・学術大会会長 楠原浩一教授に深謝いたします。この研究は厚生労働科学研究費補助金新興再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究 (H28-新興行政一般-007、H25-新興-指定-006)、福岡市立こども病院研究基金などの支援を得た。

文献

- Centers for Disease Control and Prevention. Acute flaccid myelitis : interim considerations for clinical management. 2014. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/downloads/interim-considerations-afm.pdf> (最終閲覧日: 2017年12月21日) .
- World Health Organization : Manual for immunization program managers on activities related to polio eradication. March 1989, Geneva, WHO, Switzerland.
- De Quadros CA, Andrus JK, Olivé JM, et al : Eradication of poliomyelitis : Progress in the Americas. *Pediatr Infect Dis J* 10 : 222-229, 1991.
- World Health Assembly : Global eradication of polio myelitis by the year 2000. Geneva : World Health Organization, 1988 (Resolution WHA41, 28).
- Pastula DM, Aliabadi N, Haynes AK, et al : Acute neurologic illness of unknown etiology in children - Colorado, August-September 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63 : 901-902, 2014.
- Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al : A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 385 : 1662-1671, 2015.
- Division of Viral Diseases, National Centers for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Division of Vector-Borne Diseases, et al : Notes from the field : acute flaccid myelitis among persons aged ≤ 21 years - United States, August 1-November 13, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63 : 1243-1244, 2015.
- Council of State and Territorial Epidemiologists. Standardized Case Definition for Acute Flaccid Myelitis, 2015. <http://cymcdn.com/sites/www.cste.org/resource/resmgr/2015PS/2015PSFinal/15-ID-01.pdf> (最終閲覧日: 2017年12月21日) .
- Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM, et al : Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014 : Results of nationwide surveillance. *Clin Infect Dis* 63 : 737-745, 2016.
- van Haren K, Ayscue P, Waubant E, et al : Acute flaccid myelitis of unknown etiology in California, 2012-2015. *JAMA* 314 : 2663-2671, 2015.
- Chong PF, Kira R, Mori H, et al : Clinical features of acute flaccid myelitis temporally associated with an enterovirus D68 outbreak : Results of a nationwide survey of acute flaccid paralysis in Japan, August- December 2015. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 6. doi : 10.1093/cid/cix860. [Epub ahead of print].
- 豊福悦史、益田大幸、谷口留美、ほか : エンテロウイルスD68型が検出された、急性弛緩性脊髄炎を含む8症例-さいたま市. *IASR*. 36 : 226-227, 2015.
- Kimura K, Fukushima T, Katada N, et al : Adult case of acute flaccid paralysis with enterovirus D68 detected in the CSF. *Neurol Clin Prac* 7 : 390-393, 2017.
- 森里美、遠藤充、内田由里、ほか : 急性弛緩性麻痺を含むエンテロウイルスD68型感染症の6例. *日児誌* 120 : 1495-1501, 2016.
- 原口康平、里龍晴、森山薫、ほか : 長崎県で2015年秋に発症した急性弛緩性脊髄炎の3例. *脳と発達* 49 : 408-412, 2017.
- 草部雄太、竹島明、清野あずさ、ほか : 両側顔面神経麻痺と嚥下障害を呈したエンテロウイルスD68脳脊髄炎の成人例. *BRAIN and NERVE* 69 : 957-961, 2017.

小児の急性弛緩性脊髄炎のMRI所見

奥村 彰久¹、森 壑²**Key Words** : 急性弛緩性麻痺、脊髄MRI、縦走病変、ガドリニウム造影

はじめに

日本では、2015年秋に小児において原因不明の急性弛緩性麻痺が多発し、同時期にエンテロウイルスD68 (EVD68) の流行が判明した^{1,2)}。米国でも2014年にEVD68の流行がみられ、同時期に急性弛緩性麻痺が多発したことが報告されている^{3,4)}。これらのことから、厚生労働省は感染症法に基づく積極的疫学調査として、2015年8～12月に急性弛緩性麻痺を認めて入院した症例について調査を開始した。厚生労働科学研究費「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」班(多屋班)では、厚生労働省の了解を得て二次調査を実施し、詳細な臨床情報・疫学情報を収集した。

EVD68流行期に多発した急性弛緩性麻痺の責任病変は脊髄であり、現在ではこの病態を記述するのに急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis: AFM)という用語が一般的に用いられている^{3,4)}。AFMの神経画像所見については現在まで十分な検討が行われておらず、十分な知見が得られていない⁵⁾。本研究では、小児のAFMの神経画像所見を明らかにするため、研究班が二次調査で収集した神経画像をレビューし、その所見を明らかにするとともに病態に対する考察を行った。なお、本稿の内容は2017年11月30日現在の暫定的な結果であり、今後修正が行われる可能性があることを念頭に置いていただきたい。

AFMのMRI所見

多屋班が施行した一次調査で把握した115例中、101例について二次調査の協力が得られた。このうち、AFMの診断基準を満たし、脊髄MRIの十分な検討が可能であったのは59例であった⁶⁾。このうち、AFM確実例で発症時の年齢が15歳未満であった54例についてその所見を検討した。

54例の年齢は中央値4歳(範囲0～12歳)、男女比は32:22であった。初回の脊髄MRIは麻痺の発症から中央値5日(範囲0～38日)で撮像されていた。

脊髄の縦走病変は全例で認め、その範囲は全脊髄またはほぼ全脊髄26例、頸髄のみ8例、頸胸髄または胸髄のみ3例、胸腰髄7例、撮像が十分でないため特定できず8例であった。髄内の病変局在は、灰白質+白質38例、灰白質のみ11例、評価困難5例であった。初回の脊髄MRIでガドリニウム造影が施行されたのは25例であり、造影効果を18例に認めた。造影効果を認めたのは、馬尾16例、神経根4例、灰白質1例であった。

脳のMRIは50例で施行されていた。大脳では2例に異常を認めたが、脊髄病変との関係は不明であった。小脳に異常を認めた症例はなかった。脳幹では22例に脊髄から連続する病変を認めた。病変の範囲は、延髄のみ18例、橋から延髄3例、中脳から延髄1例であった。

病変の範囲と麻痺の分布との関係を表1に示す。病変を全脊髄またはほぼ全脊髄に認めた26例では四肢麻痺を6例に認めたが、一方で上肢または下肢の単麻痺を計7例に認め、症例によっては病変の広がりとは麻痺の分布との間に乖離を認めた。頸髄のみに

¹愛知医科大学医学部小児科学講座(〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1)²東京大学大学院医学系研究科・医学部放射線医学講座

表1 脊髄病変の範囲と麻痺の分布

	全脊髄または ほぼ全脊髄	頸髄のみ	頸胸髄または 胸髄のみ	胸腰髄	特定できず
四肢麻痺	6	1		1	1
三肢麻痺	2		1		
両上肢麻痺	1				
両下肢麻痺	10		2	6	1
片麻痺					1
上肢単麻痺	4	6		1	3
下肢単麻痺	3	1		1	2

表2 髄内の病変の分布と麻痺の分布

	灰白質+白質	灰白質のみ	特定できず
四肢麻痺	9		
三肢麻痺	3		
両上肢麻痺	1		
両下肢麻痺	13	3	3
片麻痺	1		
上肢単麻痺	6	8	
下肢単麻痺	5		2

表3 初回のガドリニウム造影効果と麻痺の分布

	造影効果あり	造影効果なし
四肢麻痺	4	1
三肢麻痺	2	
両上肢麻痺	8	5
上肢単麻痺	1	
下肢単麻痺	3	1

表4 ガドリニウム造影効果の経時的変化

麻痺出現から の日数	0-2日	3-6日	7-13日	14-20日	21-27日	28-55日
造影効果あり	4	10	12	5	10	7
造影効果なし	6	0	0	1	1	0

病変を認めた8例では、7例が上肢または下肢の単麻痺を認めた。頸胸髄または胸髄のみに病変を認めた3例では三肢麻痺1例、両下肢麻痺2例であった。胸腰髄に病変を認めた9例では、両下肢麻痺を6例に認めた。脊髄病変の上端より頭側の脊髄レベルに該当する麻痺を認めた症例は認めなかった。

髄内の病変分布と麻痺の分布との関係を表2に示す。灰白質と白質との両者に病変を認めた症例は、四肢麻痺から単麻痺までさまざまな麻痺の分布を呈したが、灰白質のみの症例では四肢麻痺や三肢麻痺は認めず、両下肢麻痺3例、上肢単麻痺8例であった。

初回のガドリニウム造影効果の有無と麻痺の分布との関係を表3に示す。造影効果を認めた症例は四肢麻痺から単麻痺までさまざまな麻痺の分布を呈したが、造影効果を認めなかった症例は、1例をのぞ

いて両下肢麻痺またか下肢単麻痺を呈した。ガドリニウム造影効果の経時的変化を表4に示す。麻痺出現後0～2日では、造影を施行した10例中4例に造影効果を認めたのみであったが、麻痺出現後3日以降に造影を施行した症例では造影効果がきわめて高率であった。

考察

今回の検討から、EVD68流行期に多発した小児のAFMの画像所見の特徴が明らかになった。すなわち、全例で長大な脊髄縦走病変を認めた。また、馬尾の増強効果も高率に認め、特徴的な所見と考えられる。これらの所見は、米国でEVD68流行期に多発したAFMの画像所見ときわめて類似してい

た⁵⁾。また、エンテロウイルス71⁷⁾ やウエストナイル熱⁸⁾ に伴うAFMにおいても類似したMRI所見の報告がある。一方、広範な脊髄病変を認めるにもかかわらず麻痺の分布は一肢に限局する症例が散見され、脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間に乖離を認めることがあるのも特徴的であった。

脊髄縦走病変の鑑別には、①炎症、②脱髄、③自己免疫性血管炎、④非炎症性血管病変および⑤腫瘍があがる。それぞれ、①横断性脊椎炎、HTLV-1関連脊髄炎、②視神経脊髄炎関連疾患（抗AQP4抗体陽性、抗MOG抗体陽性）、③シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス／抗リン脂質抗体症候群、神経Behcet病、原発性中枢神経系血管炎、ANCA関連血管炎や神経サルコイドーシス、④硬膜動静脈瘻、脊髄梗塞および、⑤血管内リンパ腫、脊髄転移ないし傍腫瘍性脊髄炎、を鑑別しなければならない⁹⁾。しかし、脊髄MRI所見はこれらの疾患とAFMとの間で明瞭な相違はないと思われる。したがって、疾患の診断はさまざまな臨床情報を組み合わせて行う必要がある。

今回検討した症例では病変の広がりや麻痺の部位との間にはしばしば乖離がみられ、全脊髄に病変を認めても単麻痺を示す例もまれでなかった。これらの所見からは、神経脱落や脱髄などの直接的な神経障害のみならず、可逆性浮腫などの二次的な病態も重畳していることが推察される。EVD68によるAFMの発症機序に関しては、ウイルスの直接的な感染による一次的障害¹⁰⁾ と、炎症などを介在する二次的障害¹¹⁾ との可能性が考えられる。今回の検討から、脊髄病変はきわめて広範であることが多く、症状の出現が急速であることを考え合わせると、一次的障害だけでなく二次的障害も関与していると考えられるほうが説明しやすいと思われた。

また、今回の検討でAFMでは馬尾にガドリニウム造影による増強効果を高率に認め、特徴的な所見であると思われた。一方、髄内には造影による増強効果を認めることはまれであった。増強効果は麻痺発症後2日以内には低率であり、やや遅れて出現するのが特徴的であった。これらの経時的変化は米国の報告と同様であった⁵⁾。また、馬尾の増強効果は頸髄のみに病変を認める病変でも認められた。これらのことからAFMにおける馬尾の造影効果は、二次的障害による血液神経関門の破綻の結果である可能性が示唆された。

まとめ

今回の検討で、EVD68流行期にみられたAFMの画像所見の特徴が明らかになった。長大な縦走病変が特徴であるため、AFMを疑う症例においては病変の広がりを明らかにするために全脊髄のMRI撮像が必要になると思われる。ガドリニウム造影による馬尾の増強効果も特徴的であるが、発症後数日は造影効果を認めない可能性があることを念頭に置く必要がある。脊髄病変の広がりや麻痺の分布との乖離は、興味深い所見である。この所見は、AFMの病態を考えるうえで重要であると思われた。

文献

- 1) 豊福悦史, 益田大幸, 谷口留美, ほか: エンテロウイルスD68型が検出された、急性弛緩性脊髄炎を含む8症例-さいたま市. IASR 36 : 226-227, 2015.
- 2) 国立感染症研究所感染症疫学センターウイルス第二部: エンテロウイルスD68型 (EV-D68) に関する国内の疫学状況のまとめ. IASR 37 : 33-35, 2016.
- 3) Messacar K, Schreiner TL, Van Haren K, et al : Acute flaccid myelitis : A clinical review of US cases 2012-2015. Ann Neurol 80 : 326-338, 2016.
- 4) Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM, et al : Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014 : Results of nationwide surveillance. Clin Infect Dis 63 : 737-745, 2016.
- 5) Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, et al : MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. Am J Neuroradiol 36 : 245-250, 2015.
- 6) Chong PF, Kira R, Mori H, et al : Clinical features of acute flaccid myelitis temporally associated with an enterovirus D68 outbreak : results of a nationwide survey of acute flaccid paralysis in Japan, August-December 2015. Clin Infect Dis 66 : 653-664, 2018.
- 7) Chen CY, Chang YC, Huang CC, et al : Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection : MR imaging findings and clinical correlates. Am J Neuroradiol 22 : 200-205, 2001.
- 8) Kraushaar G, Patel R, Stoneham GW : West Nile virus : a case report with flaccid paralysis and cervical spinal cord MR imaging findings. Am J

- Neuroradiol 26 : 26-29, 2005.
- 9) Nichtweiß M, Weidauer S : Differential Diagnosis of Acute Myelopathies : An Update. Clin Neuroradiol 25 Suppl 2 : 183-187, 2015.
- 10) Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al : Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia : clinical and pathological characteristic of the disease. Clin Infect Dis 31 : 678-683, 2000.
- 11) Wong KT, Chua KB, Lam SK : Immunohistochemical detection of infected neurons as a rapid diagnosis of enterovirus 71 encephalomyelitis. Ann Neurol 45 : 271-272, 1999.

病原真菌クリプトコックスの中枢神経親和性の機序の理解に向けて

川本 進

【要旨】 真菌性髄膜炎の起病因菌は、クリプトコックス、アスペルギルス、ムーコルなどの接合菌、カンジダなどであるが、クリプトコックスによるものが最も多く、また、中枢神経親和性の機序の研究についてもクリプトコックスを研究対象として最も精力的に進められており、本稿では、クリプトコックスを対象とした研究の現状を紹介する。

ヒトに真菌性髄膜炎を起こすクリプトコックス属真菌には、*Cryptococcus neoformans*と*Cryptococcus gattii*とがあるが、その多くは、*C. neoformans*であり、その研究も、おもに、*C. neoformans*を対象として行われてきている。*C. neoformans*は、クリプトコックス症の主要原因真菌であり、ヒトの肺、脳、髄膜などを侵し、とりわけエイズ患者の直接死因としても世界的にきわめて重大な脅威となっている。しかるに、この重要な病原酵母*C. neoformans*の感染成立過程の詳細や病原性発揮過程を考察するのに必須な基礎知識や分子情報の知見は非常に乏しいといわざるを得ず、その中枢神経親和性の機序の解明も、十分に進んでいるとはいえないが、近年、いくつかの分子の関与なども明らかになりつつある。また、本菌が、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) を通過する経路としては、(1) 血管内皮細胞内を通過する経路、(2) 血管内皮細胞間隙を通過する経路、(1) 貪食細胞内に貪食され、その細胞とともに脳組織に移行する経路 (“トロイの木馬”モデル) の3つの経路が考えられている。

一方、*C. neoformans*は生育に酸素が必須な偏性好気性酵母であるが、自然環境からヒトに感染時、肺に感染して血流に乗り血液脳関門を通過後、脳内にいたって髄膜炎等を起こすと考えられており、高酸素環境 (自然環境、肺) から低酸素環境 (血流、脳内) への劇的な酸素濃度変化などに打ち勝って初めて増殖し病原性を示す。本菌の「低酸素状態に対するストレス応答」は本菌の病原性発揮にも深く関連する病原因子の一つと考えられ、われわれは、低酸素応答遺伝子として、「転写因子CrZ1/Sp1」を見い出し、その解析などを中心にして本菌の低酸素応答機構の解析を進めつつある。

Key Words : クリプトコックス、血液脳関門、血液内皮細胞

はじめに

真菌性髄膜炎の起病因菌は、クリプトコックス、アスペルギルス、ムーコルなどの接合菌、カンジダなどであるが、クリプトコックスによるものが最も多い。ヒトに真菌性髄膜炎を起こすクリプトコックス属真菌には、*Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) と *Cryptococcus gattii* (*C. gattii*) とがあるが、その多くは、*C. neoformans*であり、その研究も、おもに、*C. neoformans*を対象として行われてきており、中枢神経親和性の機序の研究についても、*C. neoformans*

を研究対象として最も精力的に進められており、本稿では、おもに、*C. neoformans*を対象とした研究の現状を紹介する。なお、*C. neoformans*や*C. gattii*の血清型と遺伝子型との関連や*Cryptococcus*属の近年の新たな再分類、菌種名の提案などについては、杉田らの論文¹⁾に詳しい。本稿では、従来の分類にしたがって、*C. neoformans*と*C. gattii*として記載する。

病原酵母*C. neoformans*は、クリプトコックス症の原因真菌であり、ヒトの肺、脳、髄膜などを侵し、とりわけエイズ患者の直接死因としても世界的にきわめて重大な脅威となっており、全世界のHIV/

AIDS死の約30%が、本菌感染によるとされる^{2,3)}。しかるに、この重要な病原酵母*C. neoformans*の感染成立過程の詳細や病原性発揮過程を考察するのに必須な基礎知識や分子情報の知見は非常に乏しいといわざるをえないが、近年、その理解に向けて精力的な努力が続けられている⁴⁻⁷⁾。クリプトコックス症は、全世界で年間100万人もの患者、625,000人もの死者を出しており、エイズ患者・死者の大多数を占める、サハラ以南のアフリカ地域では、感染症死の第4位であり、結核をも上回っている²⁾。

一方、*C. gattii*は、オーストラリアなどのユーカリの樹木などより分離され、それらの地域でクリプトコックス症の原因菌となってきたが、近年は、高病原性*C. gattii*が、カナダ西海岸・バンクーバー島や北米西海岸で多数の死者を出すアウトブレイクを起こし、新興真菌症としても注目されている^{8,9)}。

血液脳関門(blood-brain barrier : BBB)を通過する経路の3つのモデル

ヒトは、ハトの糞に汚染した土壌などの自然環境から、乾燥した孢子または酵母細胞として*C. neoformans*を呼気から吸入し、肺に感染し、マクロファージに貪食されるなどして血流に乗り、血液脳関門(blood-brain barrier : BBB)を通過後、脳内にいたって致死率の高い髄膜炎等を起こす。本菌が、血液脳関門を通過する経路(表1)としては、(1)血管内皮細胞内を通過する経路、(2)血管内皮細胞間隙を通過する経路、(3)貪食細胞内に貪食され、その細胞とともに脳組織に移行する経路(いわゆる、“トロイの木馬”モデル)の3つの経路が考えられている¹⁰⁾。それぞれのモデルを示唆する多くの観察や実験結果を示す論文が長年、蓄積されてきており、*C. neoformans*は、感染の初期、中期、後期などの感染時期の違いなどにより、また、菌株の血清型、遺伝子型などの違いなどにより、上記3つの経路などのいずれかの経路(さらには、種々の関連経路)、あるいは、同時に複数の経路などを使って、それぞれ種々の分子、シグナル伝達系を駆使するなどしてBBBを通過していることなども考えられる。たとえば、モデル(3)(いわゆる、“トロイの木馬”モデル)を示唆する間接的なデータは長年多くの研究者により、これまでも数多く示されてきたが、最近、その直接的な画像なども示され、また、そのBBB通過モデル(“トロイの木馬”モデル)のなかでも、種々のBBB通過様式のあることなどが示唆されている¹¹⁾。一方、*C. gattii*については、

表1 *Cryptococcus neoformans*の血液脳関門(BBB)通過機構の3つのモデル

- | |
|------------------|
| (1) 血管内皮細胞内通過経路 |
| (2) 血管内皮細胞間隙通過経路 |
| (3) “トロイの木馬”モデル |

北米でのアウトブレイク株(*C. gattii* R265)において、BBB通過が、いわゆる、“トロイの木馬”モデルによって起きていることも確かめられている¹²⁾。

中枢神経親和性の機序の解明に向けて

クリプトコックスが中枢神経に親和性を示す機序については、まだまだ未知の部分が多いといわざるをえないが、近年、おもに*C. neoformans*(表2(1))を対象にして生化学的、分子生物学的研究やイメージ画像解析などが試みられ、関与する分子(あるいは、分子候補)なども、明らかになりつつあり、さらには、*C. gattii*(表2(2))についても研究が始まっており、以下、簡潔に紹介したい。なお、引用文献については、関連論文が多数にわたる場合についても、最近の代表的な論文のみをあげるにとどめさせていただきます。

1. *Cryptococcus neoformans* 研究

1) メラニン、ラッカーゼの関与¹³⁻¹⁵⁾

*C. neoformans*など、中枢神経に親和性を示す真菌において、細胞壁に豊富に含有する黒色素メラニンが病原因子として重要な役割を果たしていることは、以前からよく知られている¹³⁾。酵素ラッカーゼ(フェノールオキシダーゼ)^{14,15)}によりL-DOPAより産生するメラニンは、菌が宿主の免疫応答などを回避することに寄与することなどで中枢神経親和性に関与するといわれる。メラニンは、たとえば、酸素ラジカルのスカベンジャーとして働き、抗酸化作用を示して食細胞の酸化的殺菌作用から菌を守り、抗真菌薬の感受性を低下させ、また、細胞壁の構造を強固にする役割や紫外線の悪影響を遮断するなどの役割などもあるといわれる。HIV患者由来の*C. neoformans*では、マクロファージによる貪食のされやすさとラッカーゼ活性などが臨床的な予後に関連しているとされる¹⁵⁾。

2) イノシトール、CPS 1 (ヒアルロン酸合成酵素) 遺伝子、ヒアルロン酸、CD44受容体の関与^{16,17)}

表2 *Cryptococcus neoformans*の血液脳関門 (BBB) 通過機構に関与することが報告されているおもな分子 (あるいは、分子候補)

(1) <i>Cryptococcus neoformans</i> 研究
(1-1) メラニン、ラッカーゼ
(1-2) イノシトール、CPS 1 (ヒアルロン酸合成酵素) 遺伝子ヒアルロン酸、CD44受容体
(1-3) ウレアーゼ、尿素、アンモニア
(1-4) プラスミノーゲン、プラスミン
(1-5) メタロプロテアーゼMpr1、Annexin A2、
(1-6) アクチン、RhoGTPase (RhoA、Rac1、Cdc42) Focal Adhesion kinase (FAK)、Ezrin、PKC α
(1-7) EphA2-tyrosine kinase receptor
(2) <i>Cryptococcus gattii</i> 研究
(2-1) 抗GM-CSF 抗体 <GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (顆粒球単球コロニー刺激因子) >

リン脂質イノシトールは、中枢神経に豊富に含まれており、*C. neoformans*菌体内に取り込まれ、CPS 1 (ヒアルロン酸合成酵素) 遺伝子を活性化するなどして、菌体細胞膜上にヒアルロン酸を表出し、莢膜を覆う。菌体の脳への侵入の最初のステップとしては、脳血管内皮細胞上のCD44分子が、菌体表面のヒアルロン酸に対する受容体となり、脂質ラフトを介する endocytosis を誘導するとされる¹⁶⁾。実際に、たとえば、CD44ノックアウトマウスでは*C. neoformans*は脳への侵入が減弱され、正常マウスにくらべてより多く生き残ることも報告されている¹⁷⁾。

3) ウレアーゼ、尿素、アンモニアの関与^{18,19)}

*C. neoformans*のBBB通過は、ウレアーゼ破壊株を用いての実験結果などにより、酵母ウレアーゼ依存性であることが示されている¹⁸⁾。ウレアーゼは、尿素からアンモニアを生ずる酵素であり、生じたアンモニアが強い毒性を示し、endothelium breakdownを起こさせ、細胞外マトリックス構造を傷害するため、血管内皮細胞間隙が脆弱になり、菌体の脳組織への浸潤を容易にすると考えられている¹⁹⁾。ウレアーゼ阻害剤の投与により、本菌のマウス脳への侵入は減弱することも示されている¹⁸⁾。

4) プラスミノーゲン、プラスミンの関与²⁰⁾

宿主のプラスミノーゲンが*C. neoformans*菌体に結合し、菌体表面の酵素によってプラスミンに転換され、プラスミンに覆われた菌体が細胞外組織を貫通するとされる。プラスミンはタンパク質分解酵素であり、前項でのアンモニアの場合と同様に、細胞外マトリックス構造を傷害し、血管内皮細胞間隙を脆弱化し、菌体の脳組織への浸潤を容易にすると考えられる²⁰⁾。

5) メタロプロテアーゼMpr1、Annexin A2の関与²¹⁻²⁴⁾

Mpr 1は、真菌が分泌する新規のメタロプロテアーゼであり、*C. neoformans*の中枢神経系への侵入に必須な病原因子であり、*C. neoformans*のMpr 1を強制発現させたモデル酵母*Saccharomyces cerevisiae*は実際にBBB通過できるようになることも示されている²¹⁾。そして、膜リン脂質に結合するAnnexin A2との複雑な関連も調べられている²²⁻²⁴⁾。

6) アクチン、RhoGTPase の関与²⁵⁻²⁷⁾

*C. neoformans*菌体表面のヒアルロン酸が内皮細胞のCDC44受容体に結合して、宿主のRhoGTPase (RhoA、Rac1、Cdc42) が活性化され、続いてシグナル伝達下流の、Focal Adhesion kinase (FAK)、Ezrin、PKC α のリン酸化、そして、宿主アクチン骨格の再構成が起こり、BBB通過に関与するとされる^{25,26)}。*C. neoformans*は、宿主側の血管内皮細胞のバリアーを破壊して内皮細胞を通過する。宿主が*C. neoformans*を取り込むことによって起こる宿主側、内皮細胞の分子的变化も調べ始められており、*C. neoformans*に曝露されて大きく変化する内皮細胞のプロテオーム解析などにより、細胞骨格 (関連) 因子などもいわれている²⁷⁾。

2. *Cryptococcus gattii* 研究 - 抗GM-CSF抗体 (GM-CSF : granulocyte macrophage colony-stimulating factor : 顆粒球単球コロニー刺激因子) と*C. gattii* 髄膜脳炎発症との関連性の可能性^{28,29)}

カナダ、北米でのアウトブレイク株 *C. gattii* (遺伝子型VGIIa) は、*C. neoformans*とは違い、中枢神経よりも肺に病変を形成しやすいことは、患者や動物モデルでも示されている²⁸⁾。一方、*C. gattii* 髄膜脳炎は、基礎疾患がない免疫正常宿主での発症が多く、*C. gattii*の髄膜脳炎発症者の多くに抗GM-

CSF抗体が検出されることなどが近年明らかとなっており、*C. gattii*による髄膜脳炎の発症に抗GM-CSF抗体が関与している可能性が考えられ、免疫正常者と考えられた症例でも抗GM-CSF抗体による免疫抑制状態の存在も示唆され検討が進められている²⁹⁾。

関連する私たちの研究³⁰⁾

C. neoformans はヒトに感染時、「自然環境 ⇒ 肺 ⇒ 血流 ⇒ 脳」、すなわち、「自然環境下から、まず菌体・胞子を含むエアロゾルの吸入により肺に感染して、肺胞内より血流へ移行し、血液脳関門blood brain barrier を通過後、脳内にいたって脳髄膜などの標的臓器への侵入を経て、髄膜炎などを発症する」と考えられている。しかるに、病原性出芽酵母 *C. neoformans* は（通性嫌気性であるモデル出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* とは異なり）発酵能をもたず、いわゆる、偏性好気性出芽酵母であり、その生存には酸素の存在が必須である。すなわち、本菌は高酸素環境（自然環境）から肺に感染し血流に乗って低酸素環境（脳内）へ移動するにつれて酸素濃度が急激に低下して行くという生体内での劇的な環境変化によるストレス等に打ち勝ってはじめて増殖し病原性を示すと考えられ、大きく異なる酸素レベル（自然環境 >> 肺 >> 血流 >> 脳）に適応するための、本菌の「低酸素状態に対する環境応答現象」は、その血液脳関門通過など病原性発揮にも深く関連することが想定され、本菌の血液脳関門通過などに必要な、一種の病原因子と考えられる。すなわち、生育に酸素が必須な偏性好気性酵母である本菌は、低酸素ストレスに打ち勝てなければ、恐らく血液脳関門通過にもいならず、髄膜炎など重篤な病態は示さないとと思われる。しかるに、本菌感染時の生体組織内 *in vivo* での (*in vitro* でも)、低酸素環境感知システムや低酸素シグナル伝達カスケードの分子応答機構はほとんど明らかになっていない。私たちの研究グループは本菌がヒト感染時に生体内で遭遇するものの、それを克服して増殖し病原性を発揮しているはずの、これら「低酸素環境ストレスに対して適応する分子応答機構」の解明を進めている。

われわれは、アグロバクテリウム法を用いて、本菌ゲノムランダム挿入遺伝子変異体ライブラリーを構築し、本酵母の低酸素環境下 (*in vitro* 低酸素培養条件下) での「細胞巨大化」(ヒト生体 *in vivo* 感染時 (低酸素条件下) にも同様に起きる) 等の特徴を用いて分子細胞解析を進めてスクリーニングし、

低酸素応答遺伝子として「転写因子CrZ1/Sp1」を同定しており、その遺伝子破壊株は低酸素環境下で異常な生育状況を示す。本菌のCrZ1/Sp1は、いわゆる、Zinc-fingerをもつ転写因子の一つであり、本菌が低酸素環境下、G2 arrest 状態に入るために必要な遺伝子である。また、われわれは、本菌の転写因子CrZ1/Sp1が、細胞壁のintegrity に必要であり、莢膜合成を抑制的 (負) に制御し、さらに、バイオフィーム合成を促進するなど、さまざまな細胞機能制御にかかわることを明らかにしてきている³⁰⁾。さらに、転写因子CrZ1/Sp1がどのように本菌に低酸素応答につながって行くかを理解するため、転写因子CrZ1/Sp1のシグナル伝達上流に位置する酸素センサー分子 (低酸素感知分子) の同定、解析やCrZ1/Sp1のシグナル伝達下流経路の解析としてその制御下遺伝子の同定、解析などを進め、本菌の低酸素環境応答、さらには血液脳関門通過におけるCrZ1/Sp1の意義について理解することを目指している。

終わりに

最近、*C. neoformans* の血液脳関門BBB通過機構の3つのモデル (表1) のおのおのについて、上記各分子などの連関も含めて総合的な考察も試みられている³¹⁾。さらに、CD44、EphA2、Mpr1、Rho-GTPase、細胞骨格再構成、Annexin A2 各分子などが連関する作業仮説も提示されている³²⁾。すなわち、*C. neoformans* は、宿主脳血管内皮細胞上のCD44受容体分子に結合し、CD44依存的なEphA2のリン酸化により、EPH-tyrosine kinase 経路が活性化され、EphA2 receptor をclustering、internalizeさせ、Mpr1、Annexin A2 なども連関して *C. neoformans* のBBB通過を容易にしていることなどが考えられている。

謝辞

本稿の「関連する私たちの研究」は、科学研究費基盤C (課題番号16K08769 および 課題番号24590518) の助成などによるものである。研究の実施にあたり、筆者の所属する、千葉大学真菌医学研究センター、笹川千尋センター長、亀井克彦教授はじめ、当研究センターの各メンバー、および、本研究プロジェクトの共同研究者、Vladislav Raclavsky 博士、Zuzana Moranova博士 (チェコ共和国、パラツキー大学) に深く感謝いたします。

文献

- 1) 杉田隆、張音実、高島昌子：病原性酵母の分類の現状. *Med Mycol J* 58J : J 77-J 81, 2017.
- 2) Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al : Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 23 : 525-530, 2009.
- 3) “*Cryptococcus* : From Human Pathogen to Model Yeast” ASM Press, 2011. Washington DC, USA p.xvii (preface)
- 4) Coelho C, Bocca AL, Casadevall A : The intracellular life of *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Pathol* 9 : 219-238. 2014.
- 5) Ueno N, Lodoen MB : From the blood to the brain : avenues of eukaryotic pathogen dissemination to the central nervous system. *Curr Opin Microbiol* 26 : 53-59, 2015.
- 6) 宮里明子：クリプトコックス髄膜脳炎の発症機序. *Med Mycol J* 57J : J 27-J 32, 2016.
- 7) 佐藤光、川上和義：クリプトコックス感染における宿主認識と生体防御機構. *Med Mycol J* 58J : J 83-J 90, 2017.
- 8) Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, et al : A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada) , *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 17258-17263, 2004.
- 9) MacDougall L, Kidd SE, Galanis E, et al : Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and detection in the Pacific Northwest, USA. *Emerg Infect Dis* 13 : 42-50, 2007.
- 10) Shi M, Mody CH : Fungal infection in the brain : what we learned from intravital imaging. *Front Immunol* 7 : 292, 2016.
- 11) Santiago-Tirado FH, Onken MD, Cooper JA, et al : Trojan horse transit contributes to blood-brain barrier crossing of a eukaryotic pathogen. *mBio* 8 : e02183-16, 2017.
- 12) Sorrell TC, Juillard P-G, Djordjevic JT, et al : Cryptococcal transmigration across a model brain blood-barrier : evidence of the Trojan horse mechanism and differences between *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* strain H99 and *Cryptococcus gattii* strain R265. *Microbes Infect* 18 : 57-67, 2016.
- 13) Casadevall A, Rosas AL, Nosanchuk JD : Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Curr Opin Microbiol* 3 : 354-358, 2000.
- 14) Qiu Y, Davis MJ, Dayrit JK, et al : Immune modulation mediated by cryptococcal laccase promotes pulmonary growth and brain dissemination of virulent *Cryptococcus neoformans* in mice. *PLoS ONE* 7 : e47853, 2012.
- 15) Sabiti W, Robertson E, Beale MA, et al : Efficient phagocytosis and laccase activity affect the outcome of HIV-associated cryptococcosis. *J Clin Invest* 124 : 2000-2008, 2014.
- 16) Liu TB, Kim JC, Wang Y, et al : Brain inositol is a novel stimulator for promoting *Cryptococcus* penetration of the blood-brain barrier. *PLoS Pathog* 9 : e1003247, 2013.
- 17) Jong A, Wu CH, Gonzales-Gomez I, et al : Hyaluronic acid receptor CD44 deficiency is associated with decreased *Cryptococcus neoformans* brain infection. *J Biol Chem* 287 : 15298-15306, 2012.
- 18) Shi M, Li SS, Zheng C, et al : Real-time imaging of trapping and urease-dependent transmigration of *Cryptococcus neoformans* in mouse brain. *J Clin Invest* 120 : 1683-1693, 2010.
- 19) Olszewski MA, Noverr MC, Chen GH, et al : Urease expression by *Cryptococcus neoformans* promotes microvascular sequestration, thereby enhancing central nervous system invasion. *Am J Pathol* 164 : 1761-1771, 2004.
- 20) Stie J, Bruni G, Fox D : Surface-associated plasminogen binding of *Cryptococcus neoformans* promotes extracellular matrix invasion. *PLoS One* 4 : e5780, 2009.
- 21) Vu K, Tham R, Uhrig JP, et al : Invasion of the central nervous system by *Cryptococcus neoformans* requires a secreted fungal metalloprotease. *mBio* 5 : e01101-14, 2014.
- 22) Pombeyra SN, Salemi M, Phinney BS, et al : The metalloprotease, Mpr1, engages Annexin A2 to promote the transcytosis of fungal cells across the blood-brain barrier. *Front Cell Infect Microbiol* 7 : 296, 2017.
- 23) Fang W, Fa ZZ, Xie Q, et al : Complex roles of Annexin A2 in host blood-brain barrier invasion by *Cryptococcus neoformans*. *CNS Neurosci Ther* 23 : 291-300, 2017.
- 24) Stukes S, Coelho C, Rivera J, et al : The

- membrane phospholipid binding protein Annexin A2 promotes phagocytosis and nonlytic exocytosis of *Cryptococcus neoformans* and impacts survival in fungal infection. *J Immunol* 197 : 1252-1261, 2016.
- 25) Kim J-C, Benjamin C, Chang YC, et al: *Cryptococcus neoformans* activates RhoGTPase proteins followed by protein kinase C, focal adhesion kinase, and ezrin to promote traversal across the blood-brain barrier. *J Biol Chem* 287 : 36147-36157, 2012.
- 26) Maruvada R, Zhu L, Pearce D, et al: *Cryptococcus neoformans* phospholipase B1 activates host cell Rac1 for traversal across the blood-brain barrier. *Cell Microbiol* 14 : 1544-1553, 2012.
- 27) Vu K, Eigenheer RA, Phinney BS, et al: *Cryptococcus neoformans* promotes its transmigration into the central nervous system by inducing molecular and cellular changes in brain endothelial cells. *Infect Immun* 81 : 3139-3147, 2013.
- 28) Ngamskulrungron P, Chang Y, Slonov E, et al : The primary target organ of *Cryptococcus gattii* is different from that of *Cryptococcus neoformans* in a murine model. *mBio* 3 : e00103-12, 2012.
- 29) Saijo T, Chen J, Chen S C-A, et al : Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by *Cryptococcus gattii* in otherwise immunocompetent patients. *mBio* 5 : e00912-14, 2014.
- 30) Moranova Z, Virtudazo E, Hricova K, et al : The CRZ1/SP1-like gene links survival under limited aeration, cell integrity and biofilm formation in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. *Biomed Papers* 158 : 212-220, 2014.
- 31) Tseng HK, Huang TY, Wu AY, et al : How *Cryptococcus* interacts with the blood-brain barrier. *Future Microbiology* 10 (10) : 1669-1682, 2015.
- 32) Aaron PA, Jamklang M, Uhrig JP, et al : The human blood-brain barrier internalizes *Cryptococcus neoformans* via the EphA2-tyrosine kinase receptor. *Cell Microbiol* 20 : e12811, 2018.

真菌性髄膜炎の疫学と長期予後

濱野忠則、上野亜佐子

【要旨】真菌性髄膜炎は緩徐に経過し、脳実質内の肉芽腫形成や、血管内へ侵入し血栓や動脈瘤を形成しうる。起炎菌としてアスペルギルス、クリプトコッカス、接合菌（ムコール）が重要である。大半がHIV感染、白血病、腎不全、膠原病、糖尿病などの基礎疾患を有するか、ステロイド、免疫抑制剤の長期投与を受けている。中枢神経アスペルギルス症は、アゾール系抗真菌薬ボリコナゾールの開発とともに予後は改善したとされるものの、いまだ死亡率は57.1%という報告もある。アジア、アフリカにおけるHIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎450例の検討では、発症6ヵ月までの死亡率は53.1%、予後良好例は全体のわずか24.2%であった。さらに中枢神経接合菌症に関しては、日本の疫学では死亡率61.9%との報告もある。このように真菌性髄膜炎の予後は決して良好とはいえず、中枢神経血管炎を併発する例や水頭症合併例は特に不良である。神経内科医のみならず、感染症内科医、脳神経外科医、耳鼻科医と協力して診断、治療にあたる必要がある。適切な抗真菌薬の選択はもちろん重要であるが、救命のため、外科的処置をためらってはならない。

Key Words : アスペルギルス、クリプトコッカス、接合菌、副鼻腔炎

はじめに

真菌性髄膜炎は緩徐に経過し、脳実質内の肉芽腫形成や、血管内へ侵入し血栓や動脈瘤を形成しうる。起炎菌としてクリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス、接合菌（ムコール）がみられる。真菌感染症は呼吸器感染が全体の67.3%と過半数を占める。中枢神経感染症は5%以下と頻度は低い¹⁾。1992年Mori, Ebeによるわが国での1979～1988年の129例の文献例のレビューでは、中枢神経真菌症129例中116例（89.9%）はクリプトコッカス症、7例（5.4%）がアスペルギルス症であった²⁾。近年の検討では、クリプトコッカス症41% アスペルギルス症24%、接合菌症（ムコール）8%¹⁾とされている。真菌性髄膜炎の予後は決して良好とはいえない。今回真菌性髄膜炎の疫学についてアスペルギルス症、クリプトコッカス症、接合菌症に焦点を絞り、HIV感染に合併した例も含めて概説する。

アスペルギルス症

アスペルギルスは自然界に広く存在する真菌の一つであり、子囊菌門に属する³⁾。たとえば麹かびは *Aspergillus oryzae*、黒麹菌は *Aspergillus luchuensis* であり、古くから日本人の日常生活と深くかかわりあっている。ヒトのアスペルギルス症はほとんど *Aspergillus fumigatus* により生じ³⁾、日和見感染として増加が注目されている。アスペルギルスは深在性真菌症の半数近くを占拠する。肺アスペルギルス症が最も生じやすい³⁾。肺、中枢神経の侵襲性アスペルギルス症では好中球減少（ $<500/\text{mm}^3$ ）、あるいは3週間以上のステロイド投与（ $0.3\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上）が発症リスクとされている⁴⁾。中枢神経アスペルギルス症には、髄膜炎、脳膿瘍/肉芽腫、血栓/出血がある⁵⁾。第一選択薬として、アゾール系抗真菌薬ボリコナゾール（VRCZ） $4.0\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ が推奨されている。以下に自験例を示す。

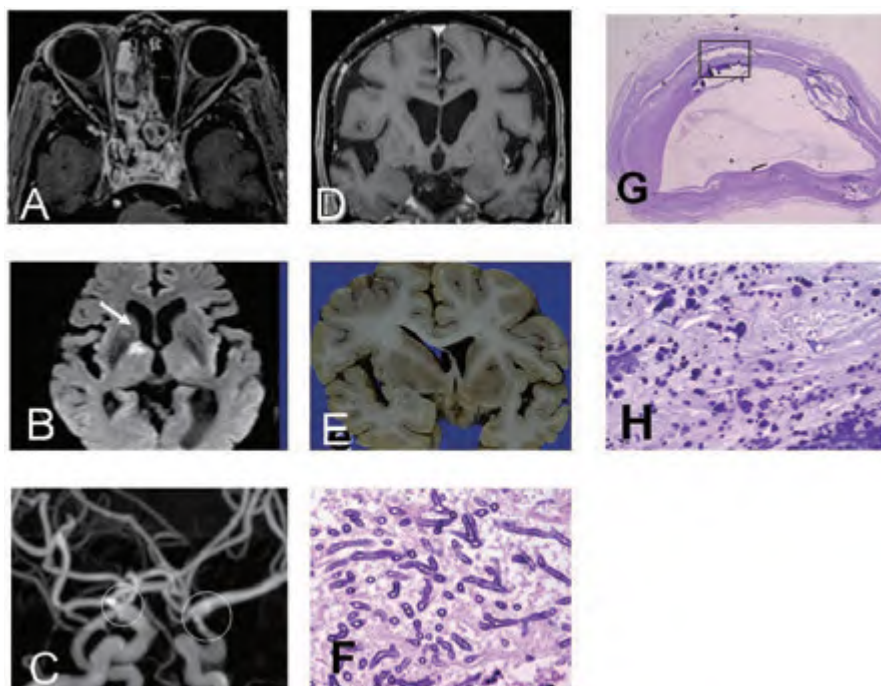


図1 頭部MRI (GE Signa 3.0 Tesla)、および病理所見

Gd-造影T1-強調画像 (TR/TE : 11.4/5.3) では、蝶形骨洞の炎症性病変がみられ、骨破壊を伴う局所進展を示した (A)。拡散強調画像 (TR/TE : 6000/70.5) では、右視床に高信号域を呈した (B)。MR アンギオグラフィーでは、両側内頸動脈の狭窄、および偽性動脈瘤を認めた (C)。T1-強調画像 (TR/TE : 11.4/5.3) では、多発性低信号域を認めた (D)。脳病理肉眼像では、両側基底核を中心に梗塞巣を多数認めた (E)。顕微鏡像では、下垂体にアスペルギルスに特徴的な分岐有隔菌糸がみられた (F) ($\times 400$, HE)。また脳底動脈の石灰化を伴う動脈硬化性病変を認めた。中膜破壊を伴っていた (G) ($\times 1.25$, PAS)。血管壁にはアスペルギルスの浸潤も認めた ((G) の強拡) (H) ($\times 400$, PAS)。(文献6より改編)

自験例⁶⁾

【症例】81歳、女性

【主訴】頭痛

【既往歴・家族歴】特記事項なし

【現病歴】X年12月に頭痛と副鼻腔炎を認めた。約5ヵ月後に頭痛が悪化し、右上顎洞篩骨洞蝶形骨洞粘膜剝離摘出術を受けた。術中に蝶形骨洞の骨融解と、髄液漏出が認められた。術後微熱と頭痛が持続。手術12日後に意識障害と左片麻痺が出現し、脳梗塞が認められたため当科に入院した。入院時の神経学的所見では、意識はJCS 1-I、軽度の項部硬直を認めた。軽度の顔面を含む左半身脱力を認めた。腱反射は左上下肢で軽度亢進。Babinski徴候は陰性。感覚系は左半身で触覚低下を認めた。小脳系は異常なし。血液検査にて軽度の炎症反応上昇、D-ダイマー高値を認めた。PT-INR延長 (1.32) を認めた。入院時の下垂体機能は正常。 β Dグルカン抗原139pg/mL (0-20 pg/mL)、アスペルギルス抗原は5.0以上と上昇

していた。髄液は外観は混濁し、細胞数は569/ μ L (多核球 62%、単核球 38%)、蛋白68mg/dl、糖28mg/dl (同時血糖89mg/dl) で、 β Dグルカン1510pg/ml、アスペルギルス5.0以上と上昇していた。手術時の蝶形骨洞の組織病理でアスペルギルス菌の集簇を認めた。頭部MRIでトルコ鞍底部が破壊され、蝶形骨洞と頭蓋内が連続していた (図1A)。トルコ鞍部は軟部組織に置換されていた。右視床に梗塞巣を認め (図1B)、MRAでは両側内頸動脈遠位部の狭小化を認めた (図1C)。髄液細胞数増多、蛋白増加、アスペルギルス抗原陽性、 β Dグルカン高値であったことから、副鼻腔炎を原発としたアスペルギルス症の中枢神経浸潤、および血管侵襲による脳梗塞と診断し、VRCZ240mgの点滴投与を開始。その後髄液細胞数は54/ μ L、 β Dグルカンは210pg/mlへと著明に改善し、意識レベルも清明となった。しかし、VRCZ投与開始約6週間に髄液細胞が268/ μ L、蛋白は156mg/dlと再度上昇した。また右脳梁膨大部と

表1 マサチューセッツ総合病院の14例のCNSアスペルギルス症

症例	年齢/性	症候	転機	アスペルギルス菌種		抗真菌薬		脳外科手術	CNS画像 (CT, MRI)
				(予防・経験的)	(標的療法)	(標的療法)	(標的療法)		
1.	52/M	熱発+興奮→傾眠	死亡	<i>Aspergillus</i>	FLCZ	AMPH-B	なし	なし	なし
2.	60/F	右下肢脱力	生存	<i>Aspergillus</i>	なし	AMPH-B+5-FC	膿瘍吸引	リング状造影病変	なし
3.	56/F	熱発	死亡	<i>A.fumigatus</i>	なし	FLCZ→AMPH-B	なし	なし	T2高信号域(非特異的)
4.	71/M	失語+右外直筋麻痺 無気力	死亡	<i>Aspergillus</i>	VRCZ	なし	なし	なし	リング状造影病変
5.	52/F	熱発+痙攣	生存	<i>Aspergillus</i>	ITCZ→VRCZ	VRCZ→casposfungin AMPH-B	膿瘍吸引	なし	リング状造影病変
6.	69/F	熱発+右側頭痛+ 認知機能低下	死亡	<i>Aspergillus</i>	AMPH-B	なし	膿瘍吸引	なし	不規則な末梢造影病変
7.	58/M	熱発+脱力+痙攣	死亡	<i>A.fumigatus</i>	FLCZ	FLCZ→ミカファンギン →VRCZ	なし	なし	局所的急性クモ膜下出血
8.	48/M	熱発+痙攣	生存	<i>A.fumigatus</i>	なし	AMPH-B→VRCZ→ casposfungin	眼窩上壁壊死組織除去 硬膜生検	なし	左拘ヘルニア;副鼻腔から拡大 する病変
9.	58/F	記載なし	死亡	<i>Aspergillus</i>	AMPH-B→ casposfungin	VRCZ	なし	なし	なし
10.	61/M	高度の慢性頭痛+ 視力低下	死亡	<i>Aspergillus</i>	なし	AMPH-B+VRCZ+ ミカファンギン	眼窩内容除去術を含む 硬膜壊死組織除去	なし	副鼻腔から眼窩前頭皮質、 硬膜浸潤
11.	52/M	熱発+左半身脱力	死亡	<i>Aspergillus</i>	なし	なし	なし	なし	内包の造影病変、右基底核出血
12.	31/F	熱発+全身強直間代発作	生存	<i>Aspergillus</i>	なし	VRCZ→AMPH-B→ VRCZ→ミカファンギン	膿瘍吸引	なし	リング状造影病変
13.	68/F	視力障害	生存	<i>A.fumigatus</i>	AMPH-B	VRCZ	左眼窩摘出	なし	副鼻腔から拡大する病変
14.	48/F	尿閉	生存	<i>A.fumigatus</i>	なし	AMPH-B	硬膜外腫瘍の摘出	なし	脊髄占拠性病変

略語 A. fumigatus: *Aspergillus fumigatus*, FLCZ: フルコナゾール, AMPH-B: アンフォテリシンB, 5-FC: フルシトシン, VRCZ: ポリゴナゾール (文献7より改編)

左頭頂葉、右視床内側に脳梗塞の再発を認めた。AMPH-Bリポソーム製剤 (L-AMB) を追加したが効果なく、肝障害を認めたため中止した。また第67病日には血糖値が51mg/dlと著しい低値を示した。さらに第73病日には血糖値が13mg/dlとなった。その後誤嚥性肺炎、敗血症、全身性アスペルギルス症を生じ、第81病日に永眠された。剖検所見では、肺重量は左360g、右360g、肺断面からは白色膿性の滲出液がみられ、ミクロでも肺の大部分で肺胞内、および気管支内腔に著明な好中球浸潤を認めた。さらに、両側下葉に多数のマクロファージ浸潤、異物巨細胞を伴った炎症性細胞浸潤を認め、誤嚥性肺炎の像であった。また、右肺の末梢には線維化した隔壁に囲まれた多数のcystic space、およびその内腔には真菌の菌塊を認めたため、肺アスペルギルス症と思われた。脳重量は1,210g。髄腔内に炎症性細胞の多数の浸潤を認め、髄膜炎の所見と考えられた。両側内頸動脈や脳底動脈に石灰化を含む強い動脈硬化性変化を呈し、その一部に血管内膜、および中膜にアスペルギルスによる炎症性肉芽やmycotic aneurysmの形成を認めた。大脳には広汎な梗塞巣は認めなかったが、数カ所の小梗塞様の所見が認められ、血管狭窄を伴う血管炎に伴う微小血栓形成が梗塞の原因と考えられた。下垂体はアスペルギルス菌体を含む炎症性肉芽、線維化に置き換わっていた(図1F)。死因はアスペルギルス感染症(髄膜炎、血管炎、下垂体炎)のため意識レベルの低下をきたし、誤嚥性肺炎のため呼吸不全にいたったと考えられ

た⁶⁾(図1)。

以上のごとく、中枢神経アスペルギルス症はしばしば致死性であり^{6,7)}、血管侵襲をきたしやすい^{6,8)}。マサチューセッツ総合病院(MGH)の中枢神経アスペルギルス症14例の検討では肺侵襲性アスペルギルス症を原発巣として有する症例が多く(78.1%)、隣接する副鼻腔原発(14.2%)がそれに続く。VRCZを使用したとしても死亡率は依然高い^{6,7)}。MGHの中枢神経アスペルギルス症14例の検討では、14例中8例(57.1%)が死亡している。眼窩内容摘出、膿瘍吸引、硬膜壊死組織除去術などなんらかの外科的処置を受けた例では死亡率は25%(8例中2例)であった。一方外科処置を受けていない例では6例中6例が死亡している⁷⁾(表1)。

つぎにわが国での中枢神経アスペルギルス症の治療例(根治例)の特徴を検討した。症例1.62歳、女性。血清アスペルギルス抗原陽性、血液培養で溶連菌感染が判明した。しかし髄液培養、髄液中アスペルギルス抗原ともに陰性であった。なお、髄液細胞数164/μL(単球80.5%)と上昇していたが、糖は57mg/dLと低下はみられなかった。L-AMB製剤が有効であった⁹⁾。症例2.78歳、男性。左眼瞼下垂、左視力低下。髄液中アスペルギルス抗原陽性より、副鼻腔アスペルギルス症による眼窩先端症候群と診断したが、髄液細胞の増加はなかった。早期の副鼻腔ドレナージと抗真菌薬投与(AMPH-B、VRCZ)により感染症の沈静化が図かれた¹⁰⁾。症例3.66歳、

表2 クリプトコッカス髄膜炎の脳脊髄液所見

	症例数 (例)	糖 (mg/dL)	蛋白 (mg/dL)	乳酸 (mg/dL)	白血球数 (cell/mn ³)
治療困難例	38	25.2±27.6* N=34	224.4±315.7* N=34	66.5±32.9* N=32	181±284* N=37
治癒・改善例	33	41.9±21.6* N=32	131.6±156.9* N=31	41.7±17.8* N=29	164±171* N=32
P-value		0.0007	0.067	0.0002	0.317

*Standard deviation

(文献13より改編)

女性。外科的に後頭蓋窩病変の摘出がなされた。病理組織像から、アスペルギルスと考えられる糸状菌が認められた。血清・髄液中アスペルギルス抗原陰性、 β Dグルカンは正常範囲。髄液細胞数448/3（単核球優位）。髄液糖 47mg/dl。術後は無治療でいったん髄液所見は改善したが、その後MRIにて後頭蓋窩病変の増大があり、VRCZの投与を行い改善した。しかしVRCZの中断により病変が再度増大している¹¹⁾。上記のごとく、症例1、3では髄液中アスペルギルス抗原が陰性であり、髄液糖の低下も軽度であった。また、症例2は髄液細胞数の増加がみられなかった。全例とも比較的軽症例で、血管侵襲をきたしておらず、症例2、3は外科的処置を早期に受けていた、ということが予後が良好であった原因かもしれない。

中枢神経アスペルギルス症のまとめ

1. 好中球減少、steroid投与が発症リスクとなる。2. 肺侵襲性アスペルギルス症や、副鼻腔アスペルギルス症を合併していることが多い。3. 血管侵襲をきたしやすい。4. VRCZが第一選択薬となる。5. 致死率がきわめて高いが、外科的介入により予後を改善できる可能性がある。

クリプトコッカス症

Cryptococcus neoformans (*C.neoformance*) により発症する。*C. neoformans* は担子菌門に属し、莢膜多糖体を有する。日和見感染の一つとして知られるが、特にHIV感染に併発する重篤な髄膜炎の起炎菌として注目されており、HIV感染に関連したクリプトコッカス髄膜炎では世界で年間60万例以上が死亡している¹²⁾。臨床症状として血管炎、脳浮腫、頭蓋内圧亢進症がみられ、結核性髄膜炎との症状の類似性を有する。治療として、AMPH-BまたはL-AMBとフルシトシン (5-FC) の併用投与に引き

続き、フルコナゾール (FLCZ) による治療が行われる。1986～1997年の間の台湾の病院でのHIV陰性のクリプトコッカス髄膜炎71例（男性46例、女性25例）の検討結果を示す¹³⁾。なお、クリプトコッカス髄膜炎の診断の根拠は①、②のいずれかによる。①髄液中*C. neoformans*培養陽性、髄液クリプトコッカス抗原陽性、または髄液中india ink陽性、かつ髄膜炎の臨床症状を有する。②血液培養中から*C.neoformans*が陽性で、髄膜炎の臨床症状、かつ髄液所見を有する。なお*C. neoformans*以外の病原体による急性、慢性髄膜炎の合併例は除外した。予後を追跡できた33例を予後良好群、38例を予後不良群に分類した結果、水頭症の合併例では32例中26例（81.3%）が予後不良であった。一方水頭症を合併しない例では39例中12例（30.8%）が予後不良であった。中枢神経血管炎を合併した11例中11例（100%）が予後不良であったが、中枢神経血管炎非合併例60例中27例（45%）が予後不良であった。髄液中のクリプトコッカス抗原価が高値 (>1:1024) の例では36例中29例（80.1%）が予後不良、低値群 (<1:1024) では34例中8例（23.5%）が予後不良であった。さらに予後不良群で髄液糖がより低下しており、かつ乳酸高値を示すという興味深い結果が得られた（表2）。

先述のとおり、HIVに関連するクリプトコッカス髄膜炎により、世界中で年間60万人以上が死亡するが、決定的となる抗真菌薬は出現していない。ステロイド併用により細菌性髄膜炎をはじめとする他の髄膜炎の死亡率が低下することが知られているが、クリプトコッカス髄膜炎に対する有効性は不明であった。アジア、アフリカ（ベトナム、タイ、インドネシア、ラオス、ウガンダ、マラウイ）におけるHIV関連クリプトコッカス髄膜炎のランダム化したプラセボコントロール試験が行われた。全症例に対し、AMPH-B、FLCZなどの抗真菌薬とともに6週間デキザメサゾン、あるいはプラセボが投与された。

451例のエンロール後に安全性の理由から研究は中止となった。10週時点で、デキサメサゾン群は死亡率は47%、プラセボ群は41%。6ヵ月後の死亡率は57%と49%(ハザード比(HR) 1.18:95%信頼区間(CI) 0.91-1.53, $p=0.20$)であった。10週時点での障害の比率はデキサメサゾン群で、プラセボ群でより高かった。副作用は、プラセボ群よりもデキサメサゾン群で高かった。以上の結果から、デキサメサゾンはHIV関連クリプトコッカス髄膜炎の死亡率を低下させず、副作用や後遺症が強く残ると結論付けられた。なお、全体としてみると、6ヵ月の時点で予後良好群は446例中わずか108例(24.2%)、高度の後遺症を残す例は446例中27例(6.1%)、死亡例は446例中237例(53.1%)であった。

一方、クリプトコッカス髄膜炎のHIV感染者と非感染者を比較した検討によると、HIV感染者では、HIV非感染群に比し、若年(HIV感染群 vs HIV非感染群:平均年齢33.3歳 vs 55.3歳)であった。またHIV非感染群では、ステロイド投与を受けている割合がHIV感染群と比較して高く(0% vs 24.5%)、糖尿病の合併率も高かった(0% vs 22.6%)。さらに肝硬変の合併率が高かった(0% vs 22.6%)。視力障害を呈する割合もHIV非感染群で高かった(0% vs 20.8%)。またHIV非感染群では髄液中の白血球数が有意に多い(2 vs 107)、という結果が得られた。逆にクリプトコッカス血症はHIV感染群で高かった(52.6% vs 20.8%)。さらに予後に関しては、HIV感染群では90病日の死亡率は5.3%、HIV非感染群では30.8%と、HIV感染群のほうが予後はむしろ良好であった。クリプトコッカス髄膜炎を日和見感染としてとらえた場合、原疾患の治療が最優先されるべきであるが、近年のHAART療法をはじめとするHIV治療法の進歩が予後の改善に寄与しているのかもしれない。予後不良となる因子は、HIV感染群ではクリプトコッカス髄膜炎発症時のCD4の低下($< 20/\text{mm}^3$) (オッズ比(OR) 18.0, $p=0.037$)、HIV非感染群では、髄液中のクリプトコッカス抗原値の高値($>1:512$) (OR16.2, $p=0.027$)、および水頭症の合併(OR 8.7, $p=0.003$)であった¹⁴⁾。

なお、近年クリプトコッカス髄膜炎の治療のため、オンマイヤーリザーバーを設置し、そこから抗真菌薬を投与する試みもなされている。Nakamaらの検討では、10例6例が回復、3例は死亡、1例は転院、という結果であった¹⁵⁾。

クリプトコッカス髄膜炎のまとめ

1. 血液中CD4値の低下、中枢神経血管炎や水頭症

の併発、髄液糖の低下、髄液中クリプトコッカス抗原値の高値が予後不良因子である。2. HIV陰性患者では、HIV陽性患者より予後が不良であり、より高齢である。3. AMPH-B (L-AMB) と5-FCの併用投与に引き続き、FLCZ投与が行われる。4. HIV感染クリプトコッカス髄膜炎に対するステロイドの併用は効果が期待できない。5. HIV感染例では発症6ヵ月時点での死亡率は約53%、予後良好例は約24%と予後は決してよくない。

接合菌症 (Zygomycosis)、 ムコール症 (mucormycosis)

接合菌は、接合菌門に属し、サブロー寒天培地上で灰黒色の線毛状の集落をつくり、無隔性の菌糸と、有性胞子としての接合胞子、および無性胞子として胞子嚢を形成し、自然界に存在する。多数の属の菌種が接合菌として一括りに分類されており、原因真菌としては、*Rhizopus (R.) oryzae*, *R. microspores*, *R. stolonifer*, *Mucor circinelloides*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elagans*, *Saksenaea vasiformis*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*などが知られている。

日和見型深在性真菌症の一つである。発症には宿主要因が強く関係し、重篤な免疫不全の存在下で発症する。危険因子は、長期間の好中球減少、ステロイド投与、リンパ球減少、骨髄移植、コントロール不良の糖尿病などがある。輸血後の鉄過剰に対する除鉄剤であるデフェロキサミンの投与中にも発症しやすい。また、近年は、新規アゾール系薬であるVRCZ投与中のブレイクスルー感染症としての報告も増えている。

環境中に浮遊する真菌を吸いこむことによる経気道的感染がおもな経路と考えられている。また、消化管からの感染経路も推測されており、食事に含まれる同菌の摂取による感染症の可能性も示唆されているが、いまだ一般的な考えではない¹⁶⁾。

最多の病型は、鼻脳型で、副鼻腔から感染が始まり、眼窩や口蓋を巻き込み、脳へと波及する。そのほか、肺型、皮膚型、消化管型がある。また、きわめてまれな病型として、各種病型から続発する播種性接合菌症がある。急性に進行し、最も予後不良な真菌症であり、大多数は致命的転機をたどる。またアスペルギルスとともに血管侵襲をきたしやすいことが知られている⁸⁾。

基礎疾患として、先述のとおり糖尿病患者での発症が特に多い。わが国の成人例で71.4%に糖尿病が

表3 小児鼻脳接合菌症（1980～2013年）

年	年齢/性	転機	基礎疾患	抗真菌薬	外科手術等	後遺症	
1.	■	18/F	生存	DM1	抗真菌薬	左眼窩内容摘出術、篩骨洞手術	
2.	■	18/F	生存	DM1	L-AMB、HOT	右眼球摘出	
3.	■	6/M	死亡	血液悪性腫瘍		あり	
4.	■	12/不詳	生存	DM1	抗真菌薬	あり	軽度左脳神経麻痺残存
5.	■	15/M	生存	DM1	L-AmB、HOT	脳質腹腔シヤント	右対光反射消失、軽度の障害残存
6.	■	13ヵ月/M	死亡	DM1	L-AMB	あり	
7.	■	16/M	生存	DM1	L-AMB	あり	
8.	■	10/M	生存	DM1	L-AMB	開頭膿瘍切除術	
9.	■	11/F	死亡	DM1	L-AMB	あり	
10.	■	13/M	死亡 (他の原因)	血液悪性腫瘍			
11.	■	3/M	生存	血液悪性腫瘍	L-AMB、G-CSF	骨髄移植	
12.	■	9/F	死亡	血液悪性腫瘍	L-AMB	あり	
13.	■	3/M	死亡	血液悪性腫瘍	L-AMB	あり	
14.	■	11/M	死亡	DM1	不明	不明	
15.	■	9ヵ月/M	死亡	血液悪性腫瘍	L-AMB		
16.	■	14/M	生存	DM1	antibiotics、HOT	右眼球摘出術	
17.	■	8/F	生存	DM1	L-AMB、HOT、interferon- γ POS、GM-CSF	あり	
18.	■	10/F	死亡 (他の原因)	血液悪性腫瘍	L-AMB、Pos、Caspofungin	あり	
19.	■	7/F	生存	血液悪性腫瘍	L-AMB	左側頭葉壊死組織除去術	
20.	■	5/M	生存	血液悪性腫瘍	L-AMB、POS		
21.	■	15/M	生存	血液悪性腫瘍	L-AMB、POS		
22.	■	14/M	生存	DM1	L-AMB、itraconazole		
23.	■	12/F	生存	DM1	L-AMB、GM-CSF、HOT、POS	あり	
24.	■	12/F	生存	DM1	L-AMF、POS		
25.	■	2/M	生存	血液悪性腫瘍	L-AMB、POS		植物状態
26.	■	12/F	生存	自己免疫性肝炎	L-AMB	右眼摘出術	
27.	■	12/M	生存	DM1	L-AMB		
28.	■	15/F	死亡	血液悪性腫瘍	L-AMB	あり	

略語 L-AMB：リポソームアンホテリシンB、HOT：hyperbaric oxygen therapy、GM-CSF：granulocyte macrophage colony stimulating factor、POS：posaconazole（文献15より改編）

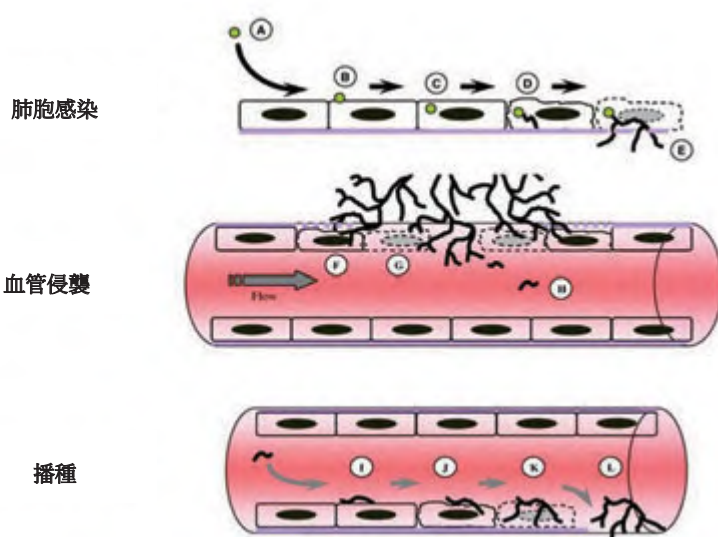


図2 Aspergillus fumigatusの肺胞上皮から血管内皮細胞への浸潤のスキーム（文献8より改編）

合併していた¹⁷⁾。また海外の小児例では、53.6%に1型糖尿病を合併していた¹⁸⁾。治療にはAMPH-Bが第一選択薬となる。死亡率はきわめて高く、1997年のわが国成人例のまとめでは61.9%¹⁷⁾。2013年の海外の小児例のまとめでは35.8%が死亡するとされている¹⁸⁾。生存例はほとんど眼窩内容摘出術を含めた外科的処置を受けているが、近年小児例で抗真菌薬L-AMBとボサコナゾール (POZ)、イトラコナゾールの組み合わせ等のみで救命できる例もみられるようになった (表3)。

中枢神経接合菌症のまとめ

1. 鼻脳型が大半である。2. 血管侵襲をきたしやすい。3. 糖尿病の合併率がきわめて高い。4. AMPH-B (L-AMB) が第一選択薬となる。5. 予後の改善のため、眼窩内容摘出術を含めた外科的処置も躊躇すべきでない。

真菌性髄膜炎の血管侵襲

特にアスペルギルス症や接合菌症にて血管侵襲が生じやすい。以下の機序が提唱されている。浮遊した分生子が吸入により肺胞上皮細胞に付着する。その後急速に細胞内取り込みが生ずる。上皮細胞内で分生子は発芽し、菌糸を形成する。その後菌糸を伸ばし、上皮細胞の反管腔側から侵入し、内皮細胞の障害をきたす。菌糸の断片が血行的に散布され、内皮細胞の表面に付着する。管腔内の浸潤により血管内皮細胞の障害をきたし、血管外臓器の障害をきたす⁸⁾ (図2)。また、接合菌症の一つ、*Rhizopus oryzae*とヒト臍帯細胞とのinteractionをみた検討では、死菌、および生菌と反応させた場合、どちらの菌糸も血管内皮細胞に取り込まれ、内皮細胞のダメージを生ずることが明らかとなった。この結果より、菌の細胞成分が細胞障害を生じ、血栓や組織梗塞に関与することが示唆されている。

まとめ

真菌性髄膜炎は健常人に発症することはきわめてまれである。よって、その発症自体が患者の予後因子といえるかもしれない。真菌性髄膜炎の予後に関しては、報告の年代や地域により成績が異なり、一言では説明しがたいが、中枢神経血管炎を併発する例、水頭症合併例では予後がとりわけ不良である。担当医は救命が困難な場合が多いという意識を持ち、特にご家族には生命にかかわる重篤な疾患であ

ることをよく説明したうえで対処すべきであろう。神経内科医のみならず、感染症内科医、耳鼻科医、脳外科医と協力して診断、治療にあたる必要がある。適切な抗真菌薬の選択はもちろん重要であるが、救命のためには外科的治療を躊躇すべきではない。

文献

- 1) 柴田護：真菌性髄膜炎の診断と治療 最近の動向. Annual Review 神経：162-171, 2011.
- 2) Mori T, Ebe T : Analysis of cases of central nervous system fungal infections reported in Japan between January 1979 and June 1989. Intern Med 31 : 174-179, 1992.
- 3) 木村貞夫、山口淳二、深沢義村、ほか編：現代の医微生物学、金原出版、東京、1984、pp289-308.
- 4) 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート https://www.drug.co.jp/attached_document/mycosis/guideline_1.pdf
- 5) 吉田誠克：感染性疾患 真菌感染症 アスペルギルス症、日本臨床 別冊神経症候群I 神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて -、日本臨床社、東京、2013 pp863-865.
- 6) 上野亜佐子、濱野忠則、藤井明弘、ほか：中枢神経系浸潤を示した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の2例 voriconazoleの効果と血管病変について、臨床神経49：468-473, 2009.
- 7) Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, et al : Central nervous system aspergillosis : a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 91 : 328-336, 2012.
- 8) Filler SG, Sheppard DC : Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells. PLoS Pathog. 2 : e129, 2006.
- 9) 篠原未帆、長尾雅裕、松原四郎：早期治療が奏功したアスペルギルス・溶連菌複合感染症の多発脳静脈洞血栓症を伴う髄膜炎の1例。臨床神経50：656-660, 2010.
- 10) 田中章浩、吉田誠克、諫山玲名、ほか：眼窩先端症候群を呈した非浸潤型副鼻腔 アスペルギルス感染症の1例、臨床神経51：219-222, 2011.
- 11) 千葉哲矢、突田健一、中村尚子、ほか：後頭蓋窩に腫瘍性病変を形成し、増悪、緩解を繰り返した糸状菌感染症の1例、Neuroinfection 22 : 243, 2017.
- 12) Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al : Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated

- Cryptococcal Meningitis, *N Engl J Med* 374 : 542-554, 2016.
- 13) Lu CH, Chang WN, Chang HW, et al : The prognostic factors of cryptococcal meningitis in HIV-negative patients, *J Hosp Infect* 42 : 313-320, 1999.
 - 14) Liao CH, Chi CY, Wang YJ, et al : Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with Cryptococcal meningitis, *J Microbiol Immunol Infect* 45 : 296-304, 2012.
 - 15) Nakama T, Yamashita S, Hirahara T, et al : Usefulness of intraventricular infusion of antifungal drugs through Ommaya reservoirs for cryptococcal meningitis treatment. *J Neurol Sci* 358 : 259-262, 2015.
 - 16) NIID国立感染症研究所 : 真菌部 : ムコール症について、<http://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/476-bioact/484-bioact-mucor.html> 2018.
 - 17) 花満雅一、児玉章、望月隆、ほか : 健康人に発症した鼻脳型ムコール症例、耳鼻臨床 90 : 1343-1350, 1997.
 - 18) di Coste A, Costantino F, Tarani L, et al : Rhinocerebral zygomycosis with pansinusitis in a 14-year-old girl with type 1 diabetes : a case report and review of the literature, *Ital J Pediatr* 39 : 77, 2013.

真菌性髄膜炎をどう診断するか

亀井 克彦

Key Words : 真菌症、髄膜炎、クリプトコッカス、抗原診断、(1→3) - β -D-グルカン

はじめに

真菌には30万種とも100万種ともいわれる多くの種類があり、地球上でも最も種類の多い生物の一つである。そのうちヒトに感染するいわゆる「病原真菌」は約100種とされてきたが、近年はさまざまな菌種がヒトに感染することがあきらかとなり、病原真菌と非病原真菌との境目もあいまいになってきて、どの真菌でも感染しえると思われるほど多彩な菌がヒト感染症を起こすことが明らかとなってきた。それぞれ性格が異なり、薬剤感受性もばらばらである。真菌症の診療に当たってはこれらの多数の菌種を相手に正しく診断することが求められる。

真菌には肺や血液（真菌血症）に好んで感染する菌種が多いが、中枢神経系も重要な好発部位であり、好んで中枢神経系に感染する菌種は多い。実際に、中枢神経系で問題となりやすい真菌症としては、クリプトコッカス症（ガッティ型含む）、輸入真菌症であるコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、プラストミセス症などが知られている。しかし、これ以外でもアスペルギルス症、カンジダ症の感染はよく知られているし、黒色真菌症、フザリウム症、接合菌症などでは経過中に中枢神経病変が出現し治療に難渋するケースにしばしば遭遇する（表1）。

本稿ではこれらの中枢神経系における真菌感染症、特に真菌性髄膜炎を中心として、その診断のポイントと新しい傾向を概説する。

真菌性髄膜炎の診断ツール

一般に、真菌症、特に内臓を主病変とする深在性

真菌症は診断がむずかしいとされている。真菌性髄膜炎の診断法の概略を表2に記す（表2）。

1. 培養法・同定法—地味ですが…培養は大切です—
培養により得られるもの：培養法は感染症診断の基本であり、あらゆる機会を捉えて試みるべきものである。培養法のメリットとしては①培養により得られた菌を解析することにより、詳細かつ厳密に菌種を確認することができる。②近年増大している新興あるいは再興真菌といった希少な菌種あるいは新しい菌種による感染症であっても診断が可能である点がある。さらに③薬剤感受性や病原性（病原因子など）を含めたさまざまな性質に関する情報が得られる点も大きく、これらはいずれも抗原・抗体検出などの補助診断法では決して得られないメリットといえよう。実際、培養法によって得られる情報は、それ以外の診断法による情報よりもはるかに大きい。特に、菌種の多様化と急増する耐性化に対応するためには必須といえる。

培養法成功のポイント—大量の検体を惜しまず使う—

真菌症の診断において培養が敬遠される最大の理由は、手間がかかる割に陽性率が低い、という点であろう。これに関しては、疾患、菌種、病態、それに使用する検体などにより大きな差があるので、一概に論じられないが、一般に、陽性率向上のためには培養に使用する検体量を増やすことが大切である。あまり知られていないが、検査室に髄液を多めに提出しても、必ずしも大量の検体を培養検査に用いるわけではなく、大部分をほかの検査に使用されている場合が少なくない。これを避けるためには、

表1 中枢神経系に感染するおもな真菌症

真菌症	おもな起因菌	備考
クリプトコッカス症	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>C. gattii</i>	<i>C. gattii</i> では大型の膿瘍を形成しやすい
カンジダ症	<i>Candida albicans</i> , その他の <i>Candida</i> spp.	
アスペルギルス症	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. niger</i>	
接合菌症 (ムーコル症)	<i>Rhizopus</i> spp., <i>Cunninghamella</i> spp., <i>Absidia</i> spp.	
スケドスポリウム症 (シュードアレシェリア症)	<i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Pseudallescheria boydii</i>	東日本大震災の際、津波肺の原因菌の一つ。 多くの症例で脳膿瘍を併発した
黒色真菌症	<i>Exophiala dermatitidis</i> , <i>Chladophialophora bantiana</i>	米国のアウトブレイクでは <i>Exserohilum</i> が多 かった
輸入真菌：コクシジオイデス症、 ヒストプラズマ症など	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>	本来輸入感染症だが、ヒストプラズマ症だけ は国内感染の可能性あり。培養中感染事故が 起こりやすい。コクシジオイデス症は血管 炎も多い
その他	<i>Fusarium</i> spp., <i>Sporothrix</i> spp. など	

表2 中枢神経系の真菌症のおもな診断法

診断法		有用性 ^{&}					
		クリプト コッカス症	カンジダ症	アスペル ギルス症	黒色 真菌症	接合菌症	輸入 真菌症
確定診断法	培養検査 (髄液)	○	○	△	○	×	△ (感染事故 の危険あり)
	細胞診 (髄液) *	○	△	△	△	×	×
	病理 *	○	△	△	△	△	○
補助診断法	抗原検出 (髄液)	○	△	○	-	-	△
	抗体検出 (髄液)	×	×	×	-	-	△
	(1→3)-β-D-グルカン (髄液) **	○	○	△	○	×	△
	(遺伝子診断：髄液)	△	△	△	△	△	△

○：有用性高い
△：症例により有用な場合がある
×：通常あまり有用でない

& 実際の有用性は病態・基礎疾患などに左右される。
* 菌種の同定は通常困難である。
** 接合菌症をのぞく多くの真菌症で上昇するため、疾患の鑑別は困難。

「できるだけ多く培養に使用して欲しい」という明瞭な指示を出す必要がある (30ml程度までは増量する意味があるとされている)。また、繰り返し培養 (採取するたびに) することも大切である。さらに、目的が真菌 (できれば予想される菌種まで、たとえばクリプトコッカスなど) であることを明瞭に伝えて、それぞれの菌種に適した培養法や培地を用いるようにする。培養法や培地の選択により、培養の感度は驚くほど向上する。

培養してはいけない場合

培養は真菌症の診断上きわめて重要だが、安易に培養すべきでない疾患がある。コクシジオイデス症はその代表的疾患である。培養により*Coccidioides immitis* が発育し、気付かぬうちに大量の胞子を飛

び散らせてしまうので、検査技師の感染、検査室、続いて病院の汚染が生じる¹⁾。99%の症例では該当する渡航歴を確認することができるので、培養前に一度はコクシジオイデス症の可能性を検討しておく必要がある。可能性があれば、あらかじめ検査室と打ち合わせを行い、ほかの診断法選択を含めて検討を行う。

同定法の工夫

培養して発育して菌は菌種同定を行う必要があるが、酵母と糸状菌では大きく異なる。

a) 酵母

多くの菌種は形態的に特徴がないため、生理生化学的な特徴 (糖の利用能など) を用いて同定を行う。キットあるいは自動判定の機器が使用されるが、精

度は必ずしも高くなく、特にまれな菌種では誤同定が多いことが分かってきた。信頼できるのは遺伝子解析だが、手間がかかるうえに解析結果の解釈にかなりの知識が必要である。このため近年は、質量分析装置 (MALDI-TOF MS) が酵母の同定にも応用されるようになった²⁾。真菌のタンパクを抽出しその解析パターンによる菌種を判断するもので、遺伝子解析にくらべるとやや精度は落ちるが、迅速、簡便であり、データベースの充実によりかなり希少な菌種も同定可能であることから、一般病院でも積極的な導入が期待される。

b) 糸状菌

形態から判断する。多くの場合、孢子 (分生子) の作り方にそれぞれの菌種の特徴があるが、知識と経験が求められる。最終的には遺伝子解析がベストである。上記のMALDI-TOF MSは糸状菌では応用がむずかしいが次第に研究が進んできており、数年後には実用に耐えるものになると思われる。

2. 塗抹検査

髄液や喀痰で用いられる。確認できるのは形態のみであるため、菌種は明らかとならないことが多いが、迅速、簡便であることやcontaminationのリスクが少ないことから、その存在意義は大きい。

a) 酵母

クリプトコッカスは特徴的な莢膜の存在から、かなりの確度で推測が可能である。一方、その他の酵母はある程度の形態学的特徴はあるものの、髄液では確認しづらいことが多く、「カンジダなどの酵母感染症」という程度の表現が限界となることが多い。

b) 糸状菌

多くの場合、特徴のない菌糸が確認されるのみであり「なんらかの糸状菌の菌糸」と判断されることが多い。そのなかでは接合菌(いわゆるムーコル)は、菌糸に隔壁がみられないことから、本菌種を疑うことができる場合がある。また、まれながら糸状菌の孢子 (分生子) が認められることがあり、その場合はその形状などから菌種が推測できることがある。いずれの場合も菌糸が確認できればcontaminationはほぼ否定でき、糸状菌感染と診断される。

3. 病理組織検査

髄膜炎で病理組織検査が可能な例はまれと思われる。

a) 酵母

クリプトコッカス：特染でほぼ正確に判断できる

(alcian blue染色など) が、*C. neoformans*と*C. gattii*の鑑別は不可能である。それ以外の酵母では、ある程度まで菌種の推測がつく場合があるものの、確定は困難である。

b) 糸状菌

塗抹の場合と同様に、接合菌の典型例は判断可能であるものの、実際には変形が激しく、判定が困難な例も多い。接合菌以外の糸状菌では鑑別はむずかしく、特にアスペルギルス、スケドスポリウム、フザリウム等の鑑別は特殊な場合を除ききわめて困難とされている。

4. 補助診断法

抗原検出法、抗体検出法のほか、真菌特異的な構成成分である(1→3)- β -D-グルカンを検出する方法が用いられている。

a) 抗原検出法

わが国ではクリプトコッカス、アスペルギルス、カンジダが保険収載されている。カンジダ症に関しては複数の検出法があり、それぞれ感度や特異度に難があるため、あまり用いられていない。

髄膜炎で特に問題となるのはクリプトコッカス症の抗原診断であろう。セロダイレクトクリプトコッカス(栄研)およびパストレックスクリプトプラス(バイオラッド)の2種類のキットが上市されている。いずれもラテックス凝集法を用いており特異度は高いが、血清を用いた場合の感度にはやや難があり、そのなかでは前者が比較的優れているようである。しかし、髄液での測定値は高く、本症の疑いがある場合はぜひ測定したい。偽陰性の原因としては①感染初期、②菌量が少ない場合、③病変が強固な肉芽腫を形成し抗原物質が流出しにくい場合、④治療の影響、⑤prozone (prezone) 現象(抗体/抗原の過剰による抗原抗体反応の抑制)³⁾等が考えられる。そのほか、近縁種である*Cryptococcus gattii*による感染の場合は、検出は可能であるものの*C. neoformans*よりも感度が低下するとされている。

新しい工夫

新しい抗原検出法であるLFA (lateral flow device)の登場が注目される。欧米ではクリプトコッカス症で上市されており、CrAg LFAと表記されることが多い^{4,5)}。原理はインフルエンザテストと同じEIA法による抗原検出で、その特徴は、①除蛋白、加熱などの前処置不要であることからベッドサイドでも実施可能、②必要血液量がきわめて少ない(one dropとされている)、③作業開始から結果まで短時

表3 血中の (1→3) -β-D-グルカン偽陽性リスト

原因*	備考
腸管粘膜の破綻による異常吸収	GVHDなど。腸管内のカンジダ、食品などの (1→3) -β-D-グルカンが吸収される**
ガーゼ留置	
汚染された血液製剤	アルブミン、グロブリン製剤など
(1→3) -β-D-グルカンを含む免疫賦活剤	レンチナンなど
セルロース素材の透析膜の使用	
<i>Alkaligenes faecalis</i> 敗血症	
非特異的反応：溶血、高グロブリン血症、(黄疸?)	
抗生剤?	
測定中の振動 (ワコー法)	
操作時のcross contamination	
腹部手術	
その他原因不明の上昇	

* これらの多くは髄液中の濃度には直接影響しにくいと推測される。

** 環境中には多くの (1→3) -β-D-グルカン汚染物質が存在する。

(1→3) -β-D-グルカンは一度体内に蓄積すると長期間陽性が持続する傾向がある点に注意。

間に完了し、作業1分、結果まで10分程度とされている。また④試薬が常温で保存可能である、という点も一般病院にはメリットであろう。性能はこれまでの方法にくらべて高感度である一方、偽陽性は少ない。基本的に定性的な検査法であるが、希釈により半定量も可能である。抗原、抗体の量に左右されにくく、いわゆるprozone現象による偽陰性が生じにくいとされている。FDAでは *C. neoformans* と *C. gattii* の両方の検査法として承認されており、また髄膜炎での検査も適応となっている。わが国でも正式な導入が待たれる。

b) 抗体検出法

アスペルギルス、クリプトコッカス、カンジダなどが測定可能であるが、いずれも保険適応外になっている。髄膜炎で測定が必要となる例は少ない。

c) (1→3) -β-D-グルカン

(1→3) -β-D-グルカンは多くの真菌で細胞壁の主要構成成分となっている多糖類であり、患者血液中のグルカンを測定することにより真菌症診断を行うものである。細胞壁に (1→3) -β-D-グルカンをもたない接合菌 (代わりにキトサンをもっている) では陰性であり、クリプトコッカスも陰性となりやすいとされている。

新しい工夫

本来血液を対象とする検査であるが、近年真菌性髄膜炎で髄液を用いた (1→3) -β-D-グルカン測定の報告が多くなされている。興味深いことに、クリプトコッカス髄膜炎の場合、血液では検出しにくい

(1→3) -β-D-グルカンが髄液では陽性となる例が多く報告されている⁶⁾。また、重症例では予後の判定もある程度可能とされている。クリプトコッカスでは接合菌とは違って (1→3) -β-D-グルカンをもっていないわけではなく、(1→3) -β-D-グルカン含有量が比較的少ないことや、厚い莢膜に囲まれていることが、血中で検出しづらい原因とされているが、髄膜炎では病変部から流出したグルカンが全身の血液で希釈されることなく髄液に流入することから、検出しやすいのではないと思われる。このほか、まだ症例が少ないがクリプトコッカス以外の多くの真菌性髄膜炎でも応用されており⁷⁾、真菌性髄膜炎を示唆する重要な所見となりつつある。先年、米国で真菌 (おもに *Exserohilum rostratum* などの黒色真菌) により汚染されたステロイド剤が髄注され、これにより800名あまりの患者に真菌性髄膜炎等が発症して問題となったが、髄液での (1→3) -β-D-グルカン測定が診断/経過判定に有用であり、皮肉にもこのアウトブレイクにより真菌性髄膜炎における髄液中の (1→3) -β-D-グルカン濃度測定の有用性が示された^{8,9)}。

グルカン測定は有用な検査であるが感度、特異度には限界がある。特に偽陽性は大きな問題であり、多くの原因が知られている。これまでに報告のあるおもな原因を表に示す (表3)。これらの多くは髄液よりも血中の濃度に大きく影響を及ぼすと推測され、この点で髄液は検体として優れていると考えられる。

グルカンの測定キットは現在3種類が実用化され

ており、測定原理により比色法（ファンギテックGテストMKⅡ：日水製薬、Fungitell：Associates of Cape Cod）と比濁法（ β -グルカンテストワコー：富士フィルム和光純薬）とに分けられる。比色法による2者のうち前者がわが国で、後者は海外で販売されており、基本的に類似した感度、特異度をもつが正常値は異なっている。比色法は感度に、比濁法は特異度に優れるが、改良により前者の特異度も向上してきている。

新しい工夫

2016年に比色法を用いた新しい(1→3)- β -D-グルカン測定装置（ファンギテックGテストES：日水製薬）が発売となった。これまで比色法は多量の検体を同時に処理することを目的に製品化されていたことから、検体数の少ない一般病院では実施しにくかったが、ESにより1検体ごとの測定が可能となり、一般病院でも比色法が使いやすくなった。

5. 真菌性髄膜炎における遺伝子診断法

検体から直接真菌の遺伝子を増幅して診断しようというものである。中枢神経系の真菌感染は多様化しており、先年も*Schizophyllum commune*（スエヒロタケ）による真菌血症、脳膿瘍が報告されるなど¹⁰⁾、これまでの常識を覆すようなさまざまな菌種が原因となってきている。多様な、あるいは新しい菌種に対しては、補助検査法や病理検査法は対応がむずかしい。遺伝子検出法はこのような場合にも威力を発揮するという点で、培養／同定法と並んで重要な検査法である。欧米ではいくつかの遺伝子検出装置が上市されている。遺伝子診断法を髄膜炎をはじめとする中枢神経系の真菌感染で用いる場合には、髄液の解析が一番使いやすくと考えられるが、これらの装置はいずれも血液を用いた解析を目的としており、髄液での成績は不明である。特に真菌性髄膜炎を目的とした解析手法は標準化されておらず、臨床検査法としてのvalidationが確立されていない点は問題であろう。いわゆるin-house（それぞれの研究室で行う実験室レベルでの解析）での遺伝子解析もしばしば行われているが、それらの結果は参考程度にとどまらざるをえない。

方法としては、あらゆる真菌を検出できるuniversal primerを用いる方法、あるいは特定の菌種に絞って、特異プライマーを用いる方法等があり、感度、特異度とも条件によりさまざまである。しかし、いずれの方法であっても、真菌症における遺伝子検出は一般に考えられているよりも感度が悪い。これは

真菌が厚い細胞壁に囲まれていて遺伝子抽出がむずかしいこと、DNA自体がヒトのそれに近似していることなどが障害となっているためと考えられる。また、検体採取時や測定時など、あらゆるタイミングで浮遊菌を中心としたcontaminationのリスクが大きいことから、結果を盲信して誤った方向に進まないよう、解釈には注意が必要である。しかし、培養が成功しないとき、原因真菌に直接たどり着く唯一の方法であり、真菌症が疑われながらも証拠が得られない症例では施行する価値は十分にある^{11,12)}。われわれの経験でも髄液を用いてフザリウム症、真正担子菌症などさまざまな真菌症で検出が可能であった。

おわりに

われわれの施設では菌種同定や薬剤感受性から遺伝子解析まで、さまざまな依頼に応じて検査を行っているが（千葉大学真菌医学研究センター真菌症リファレンスセンター。http://clinical-r.pf.chiba-u.jp/reference/）、この活動を通じてつぎつぎと新しい菌種が原因菌として顕在化し、真菌症がきわめて複雑化しつつあることを実感している。また、アソニル系抗真菌薬に対する急速な耐性化はカンジダ、アスペルギルスを中心に蔓延しつつあり深刻な問題になっている。正しい治療にはまず正しい診断が必要であるが、真菌感染症はともすれば鑑別診断の下位におかれがちで、思いつかないことも多い。実際、原因不明の髄膜炎のなかに紛れ込んでいる例が散見される。このため、まず真菌症の可能性を疑うことが大切であろう。培養法は感染症診断の基本でありあらゆる菌種や薬剤耐性にも対応が可能な強力なツールであるが、ちょっとした工夫やコツが大きな違いをもたらす検査でもある。これらを活用しながら、(1→3)- β -D-グルカンや最新のCr-Ag FLDなどの補助診断法を上手に利用していくこと、そして怪しいものはできるだけ遺伝子解析を試みる、という手法により診断率の向上が期待される。

文献

- 1) Campbell CK: Hazards to laboratory staff posed by fungal pathogens. J Hosp Infect 30 Suppl: 358-363, 1995.
- 2) Cassagne C, Normand AC, L'Ollivier C, et al: Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. Mycoses 59 (11): 678-

- 690,2016. doi : 10.1111/myc.12506
- 3) Currie BP, Freundlich LF, Soto MA, et al : False-negative cerebrospinal fluid cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 31 (9) : 2519-2522, 1993.
 - 4) Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, et al : Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV-Infected Persons : A Diagnostic Accuracy Study. *Clin Infect Dis* 61 (3) : 464-467, 2015. doi : 10.1093/cid/civ263. Epub 2015 Apr 1.
 - 5) Tang MW, Clemons KV, Katzenstein DA, et al : The cryptococcal antigen lateral flow assay : A point-of-care diagnostic at an opportune time. *Crit Rev Microbiol* 42 (4) : 634-642, 2016. doi : 10.3109/1040841X.2014.982509. Epub 2015 Jan 23.
 - 6) Rhein J, Bahr NC, Morawski BM, et al : Detection of High Cerebrospinal Fluid Levels of (1→3) - β -D-Glucan in Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis* 1 (3) : ofu105, 2014. doi : 10.1093/ofid/ofu105. eCollection 2014 Dec.
 - 7) Lyons JL, Erkkinen MG, Vodopivec I : Cerebrospinal fluid (1,3) - β -D-glucan in isolated *Candida* meningitis. *Clin Infect Dis* 60 (1) : 161-162, 2015. doi : 10.1093/cid/ciu737. Epub 2014 Sep 16.
 - 8) Moudgal V, Singal B, Kauffman CA, et al : Spinal and Paraspinal Fungal Infections Associated With Contaminated Methylprednisolone Injections. *Open Forum Infect Dis* 1 (1) : ofu022, 2014. doi : 10.1093/ofid/ofu022. eCollection 2014.
 - 9) Malani AN, Singal B, Wheat LJ, et al : (1,3) -D-Glucan in Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Fungal Meningitis Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections. *J Clin Microbiol* 53 (3) : 799-803, 2015. doi : 10.1128/JCM.02952-14. Epub 2014 Dec 24.
 - 10) Oliveira MME, Lemos AS, Gonçalves MLC, et al : Fungemia associated with *Schizophyllum commune* in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 11 (6) : e0005549, 2017. doi : 10.1371/journal.pntd.0005549. eCollection 2017 Jun.
 - 11) Gade L, Scheel CM, Pham CD, et al : Detection of Fungal DNA in Human Body Fluids and Tissues during a Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections. *Eukaryot Cell* 12 (5) : 677-683, 2013. doi : 10.1128/EC.00046-13. Epub 2013 Mar 1.
 - 12) Zhao Y, Petraitiene R, Walsh TJ, et al : A Real-Time PCR Assay for Rapid Detection and Quantification of *Exserohilum rostratum*, a Causative Pathogen of Fungal Meningitis Associated with Injection of Contaminated Methylprednisolone. *J Clin Microbiol* 51 (3) : 1034-1036, 2013. doi : 10.1128/JCM.03369-12. Epub 2013 Jan 9.

真菌性髄膜炎の治療

岩崎博道、重見博子

【要旨】 髄膜炎は緊急性の高い感染症であり、診断と初期治療の遅れは転帰に影響する。そのため髄膜炎の疑いのある患者には迅速な診断と、的確な早期治療の開始が必要とされる。真菌性髄膜炎に対しては原因真菌の同定に基づき、過去のエビデンスから、感受性と髄液移行性を考慮した抗真菌薬が推奨されている。真菌性髄膜炎の原因は成人の場合、90%はクリプトコッカス属が占める。具体的な治療の選択は、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) やサンフォード感染症治療ガイドならびに、国内でも真菌症フォーラムや医真菌学会などからのガイドラインに示されている。

クリプトコッカス髄膜炎にはリボソーム化アムホテリシンB (L-AMB) またはアムホテリシンB (AMPH-B) が推奨される。通常フルシトシン (5-FC) の併用による導入を行い、髄液のクリプトコッカスの排除を確認し、フルコナゾール (FLCZ) の経口投与にスイッチし維持療法とする。クリプトコッカス髄膜炎の原因真菌の多くは *Cryptococcus neoformans* であるが、近年、治療抵抗性となる *C. gattii* も新興真菌感染症として国内感染例が確認されている。カンジダ髄膜炎では、初期治療にはL-AMBまたはAMPH-Bが推奨される。ポリエン系抗真菌薬からほかの薬剤への切り替えに際しては、*Candida albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* は感受性を有するFLCZへの切り替えが可能であるが、*C. glabrata*、*C. krusei* はFLCZに対して耐性を示すためポリコナゾール (VRCZ) が選択される。アスペルギルスの中枢神経系感染はほとんどが頭蓋内占拠性病変を呈し、初期治療には髄液移行性に優れたVRCZの全身投与が推奨される。症例によっては感染病巣の外科的切除後に、抗真菌薬の投与を行う。

Key Words : クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス

はじめに

深在性真菌感染症は免疫不全を背景に発症することが多く、近年の目覚ましい医療技術や治療の進歩がみられる一方で増加し続けている。悪性腫瘍に対する抗がん剤治療や、移植医療を含む診療での免疫抑制剤治療に加え、関節リウマチに対する抗TNF- α 阻害活性を有する生物学的製剤治療を受けた患者での深在性真菌症の増加がある。治療薬はその作用機序からポリエン系、アゾール系、キャンディン系およびフルオロピリミジン系それぞれに分類される抗真菌薬が用いられる。原因真菌が確定すれば、感受性を有する適切な抗真菌薬を選択可能となるが、真菌性髄膜炎の治療薬の選択には薬剤の脳脊髄液への移行性も重要な要素となる。治療計画の設計につ

いては、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」¹⁾ や日本医真菌学会編集のガイドラインなどに推奨される選択薬が示されている。

抗真菌薬の作用機序(図1)

真菌は細菌と異なり、染色体が核のなかに存在する真核生物に分類される。ヒトの細胞構造に類似性が高いため、抗真菌薬もヒトへの毒性が問題となり、これまで開発も困難を伴った。使用可能な抗真菌薬が抗菌薬にくらべ少ないのは、このためである。最初に開発され1962年より使用された抗真菌薬は、ポリエン系に属するアムホテリシンB (amphotericin B : AMPH-B) で、真菌の細胞膜のエルゴステロールと結合し、膜に小孔を作ることにより殺菌的に作

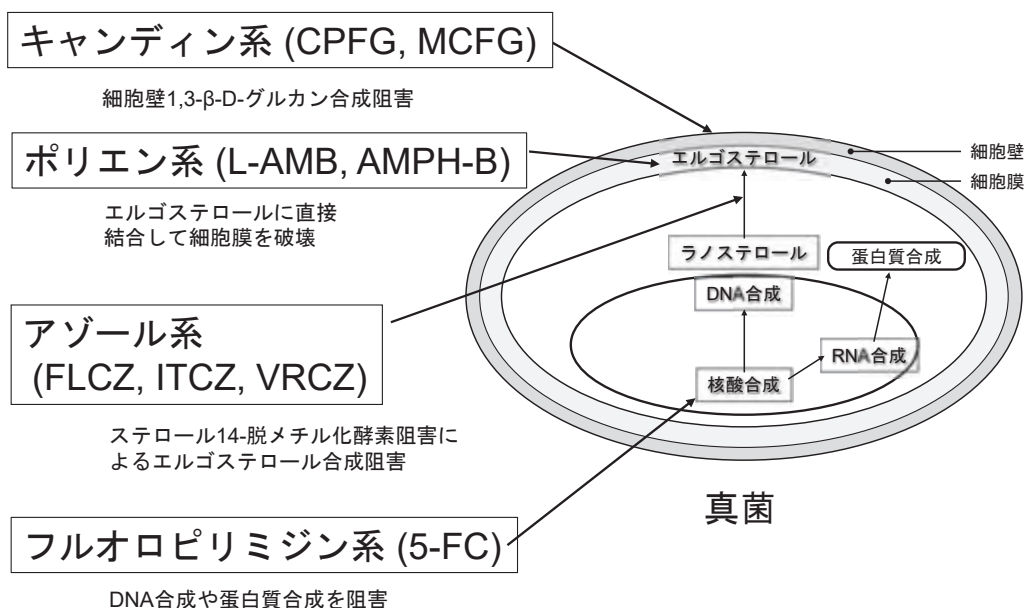


図1 真菌細胞における主要抗真菌薬の作用標的¹⁾

用する。1979年に代謝拮抗作用を有するフルオロピリミジン系抗真菌薬・フルシトシン (flucytosine : 5-FC) が導入された。5-FCは真菌内のシトシンデアミナーゼにより活性体である5-FUに変換され真菌の核酸合成を阻害する。その後1989年より臨床応用されたアゾール系に属するフルコナゾール (FLCZ) が世界的にも広く普及した。アゾール系抗真菌薬は細胞膜のエルゴステロールの合成を阻害する。具体的にはラノステロールの14 α位の脱メチル反応に関与するチトクロムP450と結合し、脱メチル酵素の作用を阻害しエルゴステロール合成を中断することで抗真菌活性を示す。2002年に上市されたミカファンギン (MCFG) や2012年から使用可能となったキャスポファンギン (CPZG) の属するキャンディン系抗真菌薬は細胞壁のβ-D-グルカン合成を阻害することで抗真菌活性を有する。

抗真菌薬の特徴とその選択

抗菌薬が多種類開発されたのに対して、深在性真菌症に用いることのできる抗真菌薬はわずか10種類である¹⁾。したがっておのおの抗真菌活性や、体内動態および安全性に配慮し、各薬剤の特性を十分に生かした薬剤選択が求められる。たとえばAMPH-Bは、最も幅広い抗真菌スペクトラムを有し、カンジダ属からアスペルギルス属まで殺菌的に作用するが、特定の臓器への移行性は必ずしも高くはない。また、毒性がきわめて強く、発熱や腎障害等

の副作用が多いため十分な投与ができない症例が少なくない。AMPH-Bを脂質製剤化 (リポソーム化) したL-AMBでは、発熱や悪寒・戦慄などの急性および長期投与に伴う腎機能障害などの副作用がAMPH-Bより少なくなっている。5-FCではカンジダ属に対する耐性化が誘導されやすいことが知られることより、単剤での使用は推奨されていない。アゾール系薬の代表的薬剤であるFLCZが普及して、病理剖検例において内臓真菌症の発生数が激減した¹⁾。FLCZは安全性や体内動態ではAMPH-Bに比べ優れているが、酵母様真菌に対してのみ抗真菌活性を有し、アスペルギルス属には有効性が期待できない。そのほかFLCZの有害事象として骨髄機能抑制や胃腸障害がある。イトラコナゾール (ITCZ) およびボリコナゾール (VRCZ) は本来FLCZが抗真菌活性を有しないカンジダ属の菌種も含め、酵母様真菌からアスペルギルス属まで幅広い抗真菌活性を有している。キャンディン系薬のCPFGやMCFGは、アスペルギルス属に加えアゾール耐性株を含むカンジダ属に対する抗真菌活性を有し、ヒト細胞にはない真菌細胞壁の主要成分を特異的に阻害するため深在性真菌症に高い有効性を有すると同時に選択毒性が高く副作用が少ない。しかしβ-D-グルカンを有しない、または少ない真菌である接合菌、クリプトコッカス属およびトリコスポロン属には活性を示さない。キャンディン系薬は髄液への移行が不良で、髄膜炎には推奨されていない。

表1 クリプトコッカス髄膜炎の標的療法¹⁾

第一選択薬
・ L-AMB 2.5 ~ 6 mg/kg/回 1日1回点滴静注 4週間 + 5-FC 25 mg/kg/回 1日4回経口投与 2週間。
第二選択薬
・ L-AMB 2.5 ~ 6 mg/kg/回 1日1回点滴静注 + 5-FC 25 mg/kg/回 1日4回経口投与 2週間、その後、(F-) FLCZ 200 ~ 400 mg/回 1日1回静脈内投与 ^{#1} 、(F-FLCZ*のみ) loading dose: 400 ~ 800 mg/回 1日1回静注を2日間、または FLCZ 200 ~ 400 mg/回 1日1回経口投与 10週以上。
・ L-AMB不耐の場合、VRCZ 4 mg/kg/回 (loading dose: 初日のみ6 mg/kg/回) 1日2回点滴静注、または200 mg/回 (loading dose: 初日のみ300 mg/回) 1日2回経口投与 ^{#2} 10週以上。

* F-FLCZ: fosfluconazole

^{#1} FLCZは1分間に10mLをこえない速度で投与する。^{#2} VRCZ経口投与の場合、体重による用量調整を行う。

クリプトコッカス髄膜炎の治療

クリプトコッカス症のおもな病原真菌は*Cryptococcus neoformans*である。クリプトコッカス髄膜炎は、一般には肺病巣からの播種によって起こると考えられる。明らかな免疫不全のない患者でも発症することがほかの真菌種とは異なる特徴である。脳脊髄液から*C. neoformans*が検出される場合でも、進行は緩徐であり特徴的な症状がみられない場合がある。自覚症状が軽微であっても脳圧は更新していることが多いため治療は必須である。

治療はポリエン系抗真菌薬と5-FCの併用が原則である。ポリエン系抗真菌薬は忍容性を考慮してL-AMBが推奨されている¹⁾。ポリエン系抗真菌薬と5-FCの併用による導入療法を1ヵ月程度行い、脳脊髄液からのクリプトコッカスの排除が確認できればFLCZ等による維持療法にスイッチする(表1)^{1,2)}。導入療法でポリエン系抗真菌薬と併用する薬剤として5-FCとFLCZを比較し、5-FCとの併用が優れていることを示す報告がある³⁾。脳脊髄液からクリプトコッカスが排除できない場合は導入療法を延長する必要がある。細胞性免疫不全を背景にもつ患者は、クリプトコッカスの排除から最短1年程度の維持療法を行うが、免疫不全の原因となる基礎疾患が軽快しない場合には、アゾール系抗真菌薬等による維持療法を長年にわたり継続することが必要な場合もある。

近年は*Cryptococcus gattii*の感染例が国内でも確認された。従来*C. gattii*はその生息がオーストラリアを中心とする熱帯・亜熱帯地域に限定されており、ヒトへの感染発病はまれとされてきた。症状等は*C. neoformans*によるクリプトコッカス症と類似するが、カナダのバンクーバー島周辺での集団発生の事例からガッティ型クリプトコッカス症では発生率、

死亡率が高いとされていること⁴⁾、感染者の多くが健常者であること、発生地域が北米太平洋沿岸を中心に拡大していること⁵⁾、また原因真菌である*C. gattii*の遺伝子タイプが従来型とくらべ変化していること⁶⁾などから、わが国で見られる*C. neoformans*による通常型のクリプトコッカス症と区別するため、北米型遺伝子タイプをもつ*C. gattii*によるクリプトコッカス症については注意を払う必要がある。*C. gattii*に起因するクリプトコッカス髄膜炎では、薬剤感受性試験のMIC (minimum inhibitory concentration: 最少発育阻止濃度)の結果からは、有効性が期待できたにもかかわらず、標準的な治療法が無効であった症例が報告されている²⁾。この治療抵抗性の原因はいまだ不明で、効果的な治療法の開発研究が待たれる。

カンジダ髄膜炎の治療

カンジダ髄膜炎はカンジダ属が血流を介して内因性に移行するものと、外傷や脳神経外科手術後の、脳室ドレナージ、シャントなどの人工物の挿入に関連する外因性のもの2つに大別される⁷⁾。カンジダ髄膜炎が診断されるか疑われる場合は、早急かつ積極的な治療を行う必要がある。髄膜炎の原因が脳室ドレナージなどの異物である場合には、その異物を可能な限り除去すべきである⁸⁾。治療期間は報告により一定しないが、少なくとも4週間以上行う必要があり⁹⁾、臨床症状や検査所見の改善が得られるまでは治療を継続すべきである。

原因カンジダ種が同定されていない場合の経験的治療薬として、症例報告のうち使用経験の多いものはAMPH-B、5-FC、FLCZであるが、AMPH-Bの腎障害への忍容性や脳組織への移行性からもL-AMB単独、あるいはL-AMBと5-FCの併用が第一選択とし

表2 原因カンジダ種が同定されていない場合の経験的治療⁹⁾

第一選択

- ・初期治療としてL-AMB 2.5～5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注の単独
または5-FC 1回 25 mg/kg 1日4回 経口投与との併用療法。
- ・L-AMBによる初期治療後、治療が有効であった症例に対し、
F-FLCZ*最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注への変更が可能である。

代替薬

- ・初期治療としてAMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注の単独
または5-FC 1回25 mg/kg 1日4回 経口投与との併用療法。
- ・AMPH-Bによる初期治療後、治療が有効であった症例に対し、
F-FLCZ*最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注への変更が可能である。

* F-FLCZ : fosfluconazole

表3 カンジダ (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) 髄膜炎の標的療法⁹⁾

第一選択

- ・初期治療としてL-AMB 2.5～5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注の単独
または5-FC 1回 25 mg/kg 1日4回 経口投与との併用療法。
- ・L-AMBによる初期治療後、治療が有効であった症例に対しFLCZ感受性であれば
F-FLCZ*最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注への変更が可能である。

代替薬

- ・初期治療としてAMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注の単独
または5-FC 1回25 mg/kg 1日4回 経口投与との併用療法。
- ・AMPH-Bによる初期治療後、治療が有効であった症例に対しFLCZ感受性であれば
F-FLCZ*最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注への変更が可能である。

* F-FLCZ : fosfluconazole

表4 カンジダ (*C. glabrata*, *C. krusei*) 髄膜炎の標的療法⁹⁾

第一選択

- ・初期治療としてL-AMB 2.5～5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注の単独
または5-FC 1回 25 mg/kg 1日4回 経口投与との併用療法。
- ・L-AMBと5-FCによる初期治療後、治療が有効であった症例に対し
VRCZ*初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) 点滴静注
2日目以降 1回 4 mg/kg 1日2回 点滴静注 (12時間ごと) への変更が可能である。

代替薬

- ・初期治療としてAMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注の単独
または5-FC 1回 25mg/kg 1日4回 経口投与との併用療法。
- ・AMPH-Bと5-FCによる初期治療後、治療が有効であった症例に対し
VRCZ*初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) 点滴静注
2日目以降 1回 4mg/kg 1日2回 点滴静注 (12時間ごと) への変更が可能である。

* VRCZは保険適応外

て推奨される(表2)^{1,7)}。5-FCは耐性を獲得されやすいため単独では使用すべきではない。FLCZを第一選択として使用した場合、治療失敗例の報告もあるため、L-AMBを用いることのできない症例に限定すべきである⁹⁾。L-AMBより他剤への切り替えに關

しては、*C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*はFLCZに感受性があるためFLCZへの切り替えが可能である(表3)が、*C. glabrata*、*C. krusei*はFLCZに対して耐性を示すため、VRCZを選択するのが適切と考えられている(表4)⁹⁾。

表5 アスペルギルス髄膜炎の標的療法¹⁶⁾

第一選択薬

- ・VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) 点滴静注
2日目以降 1回 4 mg/kg 1日2回 (12時間ごと) 点滴静注

代替薬

- ・L-AMB 1回 3～6 mg/kg 1日1回点滴静注
- ・ITCZ 最初2日 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 1回 200 mg 1日1回 点滴静注

症状が安定し、正常な腸管機能を有する患者で、VRCZの効果が期待できる場合は経口薬へのstep-down治療を考慮する。

- ・VRCZ 初日 (loading dose) 1回 400 mg 1日2回 (食間) 経口投与
2日目以降 1回 200mg 1日2回 (食間) 経口投与
(体重40 kg未満の場合は減量が必要)

VRCZ静注からVRCZ経口へのstep-down時には、初日ローディングは不要である。

中枢神経アスペルギルス症の治療

中枢神経系のアスペルギルス症は、ほとんどが頭蓋内占拠性病変を呈し、膿瘍、結節、浮腫様の所見が出現して発見されることが多いが、梗塞病変や出血を合併することもある。本症は致死率が高く、早期診断、早期治療が重要であり、ほかの部位に侵襲性アスペルギルス症 (invasive aspergillosis : IA) が存在する患者で、上記のような中枢神経症状が認められる場合は、積極的にCTやMRIによる画像検査を行い、当該疾患を疑うことが重要である。治療は画像診断で本症が疑われる段階で抗真菌薬の全身投与を行いつつ、可能な限り感染病巣の外科的切除を行うことが求められる¹⁰⁾。

治療薬として、VRCZは脳脊髄液移行性が良好である理論的背景に加え、IAのランダム化比較試験でも中枢神経系アスペルギルス症患者の改善傾向が示され¹¹⁾ 第一推奨薬とされる。VRCZ不応性あるいは不耐性の患者に対してはL-AMBやITCZが推奨される。L-AMBは髄液移行性が不良であるが、有効性が示されることも報告されている¹²⁾。クリプトコッカス髄膜炎でのL-AMBの有効性からみても、急性期においては一定の効果が期待できると考えられる。また、ムーコルなどVRCZが無効でアスペルギルスと区別しにくい真菌に対しても一定の効果が期待できる¹³⁾。ITCZも髄液移行が不良であり、通常量では臨床効果が得られにくく、経口薬では16 mg/kg/日程度の高用量での臨床効果が報告されている¹⁴⁾。ただし、注射薬は経口薬にくらべ血中濃度が高くなりやすく、高用量では蓄積性が懸念される。本疾患では長期投与が必要なことが多く、通常用量が推奨される¹⁵⁾。キャンディン系のCPFGやMCFG

は髄液移行が不良であり、単剤使用での効果は期待できないとされるが、VRCZやL-AMBとの併用によって効果があったとの報告もあり、症例によっては併用を考慮してもよい¹⁵⁾。治療期間については一定したものがなく、病変の部位、大きさ、手術の状況あるいは宿主の状態によって異なると考えられるが、3ヵ月から1年半の治療期間を要したとする報告が多い。病状が落ち着けばstep-down治療としてVRCZやITCZ経口薬への変更が考慮されるが、髄液移行性の観点からVRCZが望ましい。ITCZは髄液移行性が不良であるため一般的には推奨されないが、注射薬で臨床効果が出た場合に限定して使用を考慮してもよいかもしれない (表5)¹⁵⁾。

文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 協和企画, 東京, 2014.
- 2) 宮崎義継、中村茂樹、金城雅樹：クリプトコックス症の診断と治療. 日医雑誌 146 : 495-498, 2017.
- 3) Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al : Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med 368 : 1291-1302, 2013.
- 4) Galanis E, MacDougall L : Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. Emerg Infect Dis 16 : 251-257, 2010.
- 5) Byrnes III EJ, Bildfell R, Frank SA, et al : Molecular evidence that the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak has expanded into the United States Pacific Northwest. J Infect Dis 199 : 1081-1086, 2009.

- 6) Byrnes III EJ, Li W, Lewit Y, et al : Emergence and pathogenicity of highly virulent *Cryptococcus gattii* genotypes in the Northwest United States. PLoS Pathogens 6 : e1000850, 1-16, 2010.
- 7) Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, et al : The central nervous system and infection by *Candida* species. Diagn Microbiol Infect Dis 37 : 169-179, 2000.
- 8) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48 : 503-535, 2009.
- 9) 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会 : 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013. 日本医真菌学会, 春恒社, 東京, 2013.
- 10) Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, et al : Central nervous system aspergillosis : a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 91 : 328-336, 2012.
- 11) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al : Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347 : 408-415 2002.
- 12) Ehrmann S, Bastides F, Gissot V, et al : Cerebral aspergillosis in the critically ill : two cases of successful medical treatment. Intensive Care Med 31 : 738-742, 2005.
- 13) Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al : Combination polyen-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Clin Infect Dis 47 : 364-371, 2008.
- 14) Aslam E, Imran M, Muhammad T, et al : Rhinocerebral aspergillosis cripple : high oral doses of itraconazole was the solution. J Pak Med Assoc 56 : 415-416, 2006.
- 15) アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会 : アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015. 日本医真菌学会, 春恒社, 東京, 2015.

発熱が3週間以上持続し、1週間の入院精査にもかかわらず診断が確定しない80代男性

不明熱の原因と考えられた感染性硬膜下血腫の1例

中山晴雄^{1,2}、岩間淳哉¹、藤田 聡¹、平井 希¹、齋藤紀彦¹、
林 盛人¹、伊藤圭介¹、櫻井貴敏¹、青木和哉¹、岩渕 聡¹

【はじめに】 一般に頭蓋内感染が起こる病態では、手術中に皮膚の常在菌が創部に保菌され、そのことが原因で発症することが多いことが判明している。通常、慢性硬膜下血腫は発生頻度が高く頭部外傷後の高齢者に発症するが、感染性硬膜下血腫は稀である。今回、不明熱の原因と考えられた感染性硬膜下血腫を経験した。

【症例】 慢性硬膜下血腫の既往がある80代の男性が穿頭血腫洗浄術を受けた2ヶ月後から38度台の発熱を認め入院精査を行うも明らかな原因が判明せず、2ヶ月前に施行した硬膜下血腫の再発を認め、造影MRI検査では硬膜下腔にリング状の造影効果を伴い拡散強調画像で内部が不均一に高信号を示す占拠性病変が確認された。感染性硬膜下血腫と判断し、開頭血腫除去術を行い、術後抗菌薬投与により治癒した。

【考察】 本症例で以下2点が示された。慢性硬膜下血腫は術後、血腫に感染を来しうる。先行する手術歴を有し、リング状の造影効果や拡散強調画像での高信号が頭部MRIにて確認された際には、発熱の原因として感染性硬膜下血腫を推察する上で有用である。

【結論】 先行する手術歴を有し、MRIにてリング状の造影効果や拡散強調画像での高信号を認めた場合には、原因として感染性硬膜下血腫も考慮すべきである。

1：東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科

2：東邦大学医療センター大橋病院院内感染対策室

「若手医師を応援する会」主催セッション

4日前から発熱があり、意識障害、左片麻痺のため搬送された64歳男性例

黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎、脳梗塞、 細菌性髄膜炎を併発した一例

秋本高義¹、森田昭彦¹、二宮智子¹、横田優樹¹、原 誠¹、
石原正樹¹、相澤芳裕²、永嶋孝一²、加藤真帆人²、平山篤志²、
大幸俊司³、宇野澤聡³、田中正史³、亀井 聡¹

【はじめに】 感染性心内膜炎 (IE) では、脳梗塞が20～40%に合併する一方で1～20%に細菌性髄膜炎 (BM) が合併する。今回、メシチリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) によるIEに脳梗塞とBMを併発したが、BMに準拠した治療を行い良好な経過を得た一例を経験した。

【症例】 64歳男性。僧房弁閉鎖不全症の既往あり。X-4日より発熱、X日に左半身麻痺、意識障害のため循環器内科に救急搬送され、頭部MRIで両側大脳半球分水嶺領域にDWI高信号域を認め神経内科に依頼となった。体温38.6℃、JCS I-3の意識障害があり、指示には部分的に従うが、意味不明な発語の持続を認めた。右への共同偏視、顔面を含む左不全片麻痺、左半身痛覚鈍麻を認める他、項部硬直が疑われた。診察中に全身痙攣を生じた。経胸壁心エコーでは僧房弁腱索に高輝度付着物を認めた。IEによる脳梗塞が第一に疑われたが、意識障害の程度が梗塞範囲に比して強いこと、痙攣があること、髄膜刺激徴候が疑われることから、BMの合併を疑い腰椎穿刺を施行したところ、多形核球優位の髄液細胞増多と髄液糖低下を認めた。脳梗塞、IE、BMの併発としてメロペネム (MEPM)、バンコマイシン (VCM)、アンピシリン (ABPC) で治療を開始した。血液培養3セットからMSSAが培養された。X+1日のCTで梗塞内出血およびくも膜下出血を認めたが保存的に経過観察し、X+55日に弁置換術を施行され、X+86日にmodified Rankin scale 3でリハビリ病院へ転院した。

【考察】 MSSAを原因とするIEの治療においてはセファゾリン (CEZ) + ゲンタマイシン (GM) もしくはVCM+GMによる治療が推奨されている。一方でCEZは髄液移行性が悪いこと、GMは高用量では副作用を生じることからBMにおいては推奨されず、本例ではBMに準拠した治療を早期に行い良好な経過を得られた。

【結論】 IEに合併した意識障害や痙攣がある場合には脳血管障害に加え、中枢神経感染症を考慮し、適切な検査と抗菌薬治療を選択することが重要である。

1：日本大学医学部内科学系神経内科学分野

2：日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

3：日本大学医学部外科学系心臓血管外科学分野

「若手医師を応援する会」主催セッション

頭痛、発熱を主訴に来院した乾癬性関節炎治療中の43歳女性の症例

乾癬性関節炎治療中に発症しアシクロビル治療抵抗性を示した単純ヘルペスウイルス2型髄膜炎の一例

遠藤 梓、中屋亮彦、蛭谷征弘、門前達哉

【はじめに】 ウイルス性髄膜炎の治療は対症療法が基本であり、時に抗ウイルス薬を使用するが、明確なガイドラインがなく判断に難渋することがある。今回我々は、乾癬性関節炎に対するメトトレキサート（MTX）内服治療中に、アシクロビル（ACV）による治療に抵抗性を示した単純ヘルペスウイルス（HSV）2型髄膜炎を経験したので報告する。

【症例】 43歳女性。既往歴として3歳水痘、9歳乾癬、37歳乾癬性関節炎。MTX14 mg/週内服。口唇、陰部の皮疹や帯状疱疹の既往なし。X日に発熱、頭痛を自覚。近医受診したが改善せず、X+1日夜間当院を受診した。意識清明、体温36.9℃（アセトアミノフェン内服下）、皮膚、リンパ節を含め一般身体所見に異常を認めず、神経学的所見では髄膜刺激症状を含め異常は認めなかった。血液検査では炎症反応を認めず、髄液検査では、無色透明、初圧220mmH₂O、細胞数62/mm³、蛋白36 mg/dl、糖58 mg/dl（血糖106 mg/dl）と単核球優位の細胞数上昇を認め、無菌性髄膜炎と診断し、入院とした。症状は増悪し、X+4日ACV 375 mg×3/日を開始した。頭痛は増悪し嘔吐を伴うようになり、髄液細胞数640/mm³と増加を認めた。X+7日入院時の髄液中HSV DNAが陽性と判明し、ACV耐性HSVによる髄膜炎の可能性を考え、ピダラビン600 mg/日に変更した。臨床症状は改善し、X+27日自宅退院とした。

【考察】 ACVに治療抵抗性を示した原因として、MTX内服中であり免疫抑制状態であったこと、我々が使用したACV量が8 mg/kg/回であったこと、ACV耐性ウイルスであった可能性を考えた。HSVは薬剤感受性検査でACV耐性について調べることができるが、結果が判明するまでに時間がかかる。我々は臨床症状と髄液検査値から抵抗性があると判断し、早期に治療薬を変更し、症状の改善を認めた。

【結論】 ACVによる治療に抵抗性を示したHSV2型髄膜炎を経験した。ACV治療抵抗性と判断した際は早期に治療薬変更を検討すべきである。

「若手医師を応援する会」主催セッション

関節リウマチで多剤免疫抑制療法中、2か月前より遷延する頭痛、1日前より発熱、意識障害が出現した40歳台女性

細菌性髄膜炎の併発が示唆された*Cryptococcus*髄膜炎の1剖検例

脇田雅大¹、堀内一宏¹、佐藤智香¹、保前英希¹、菊地慶介²

【はじめに】細菌性髄膜炎の併発が示唆された*Cryptococcus*髄膜炎の1剖検例を報告する。

【症例】40歳台、女性。27年前に関節リウマチと診断され、前医でプレドニゾロン20mg/日、サラゾスルファピリジン、タクロリムス、メトトレキサート、トシリズマブによる多剤免疫抑制療法を受けていた。day-55に頭痛、頸部痛、嘔気があり前医入院し、day-19に環軸椎亜脱臼の診断で頸椎後方固定術を受けるも改善なく、day-1朝より意識障害が出現、夜間に熱発したため、day0に当科紹介となった。JCS I-3、従命はなく全失語であった。髄液検査で初圧340mmH₂O以上、多核球優位の細胞数増多（細胞数141/3μL、多核球54%）、蛋白増加（77mg/dL）を認め、髄膜炎として当科入院した。細菌性および真菌性を念頭にデキサメタゾン、メロペネム、アンピシリン、バンコマイシン、アムホテリシンBリポソーム製剤、フルシトシンを開始した。髄液墨汁染色陽性、髄液培養より*Cryptococcus neoformans*が検出されたため、*Cryptococcus*髄膜炎と診断し、抗真菌薬を6週間継続しフルコナゾールへ変更した。day4以降の髄液培養は陰性化するも脳圧管理目的に連日の腰椎穿刺を要し、臨床症状および髄液所見の改善も乏しいため、day49よりアムホテリシンBの髄腔内投与を開始し、day60に頭皮下髄液リザーバーを留置した。術後経過は良好であったがday62に心肺停止に至り、自己心拍再開するも、CT、脳波所見から神経学的予後不良であり、day78に死亡した。剖検にて*Cryptococcus*の菌体を髄腔内に多数認める他、高度の好中球浸潤を髄膜に認めた。

【考察】抗真菌薬での標準治療に治療抵抗性であり、髄腔内投与も試みたが髄膜炎は制御できなかった。細菌については髄液培養陰性であったが、剖検所見からは細菌性髄膜炎の併発も示唆された。

【結論】治療抵抗性の*Cryptococcus*髄膜炎では、細菌性髄膜炎の合併など他病態も考慮すべきである。

1：帯広厚生病院神経内科

2：帯広厚生病院病理診断科

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

原 著

次世代シーケンシングを用いた多発性硬化症ウイルスモデルの解析；
リンパ管分子発現低下が病気の進行に関連するComputational analyses associate the CNS lymphatic molecules with
disease progression of a viral model for multiple sclerosis尾村 誠¹、佐藤 文孝¹、藤田 貢¹、朴 雅美¹、
J. Steven Alexander²、Phillip C.S.R. Kilgore³、Urska Cvek³、角田 郁生¹Seiichi Omura¹, Fumitaka Sato¹, Mitsugu Fujita¹, Ah-Mee Park¹,
J. Steven Alexander², Phillip C.S.R. Kilgore³, Urska Cvek³, Ikuo Tsunoda¹近畿大学医学部微生物学講座¹ルイジアナ州立大学医学部分子細胞生理学講座²ルイジアナ州立大学コンピュータサイエンス講座³Department of Microbiology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan¹Department of Molecular and Cellular Physiology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, USA²Department of Computer Science, Louisiana State University Shreveport, USA³

【要旨】多発性硬化症（MS）の発症要因ははまだ確定していないが、ウイルス感染がその一つと考えられている。MS の病理学的特徴は中枢神経系（CNS）への免疫細胞浸潤であり、接着分子の発現増加と血液脳関門の破綻が寄与している。一方、侵入した免疫細胞の CNS からの退出機序は不明であったが、近年 CNS 内リンパ管の存在が報告され、その役割が注目されている。本稿ではMS のウイルス感染モデルであるタイラーウイルス誘導性脱髄疾患マウスを用い、その脊髄トランスクリプトームデータのバイオインフォマティクス解析により、CNS 内リンパ管の病態への寄与を検討した。タイラーウイルス感染群と対照群の接着分子、血液脳関門関連分子、リンパ管分子発現データを用いた主成分分析により、リンパ管分子の発現低下がリンパ球の CNS からの退出遅延に寄与することが示唆された。

Key Words : 多発性硬化症、RNA シーケンシング、リンパ管、PCA

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease in the central nervous system (CNS). While breakdown of the blood-brain barrier (BBB) as well as upregulation of adhesion molecules contribute to lymphocyte entry into the CNS in MS, the mechanism of lymphocyte exit from the CNS is unclear. Since lymphatic vessels have been discovered in the CNS recently, we aimed to determine the role of lymphatic vessels by bioinformatics analyses of CNS transcriptome data from Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection, a viral model of MS. Principal component analysis of expression of adhesion molecules, BBB-related molecules, and lymphatic molecules separated between the control and TMEV-infected groups. The factor loading indicated that downregulation of CNS lymphatic molecules could result in delayed exit of lymphocytes from the CNS, leading to chronic inflammation and disease progression.

Key Words : multiple sclerosis, RNA sequencing, lymphatic vessels, PCA

責任著者：角田郁生 近畿大学医学部微生物学講座（〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2）

Corresponding author : Ikuo Tsunoda

Department of Microbiology, Kindai University Faculty of Medicine

(377-2 Ohnohigashi, Osakasayama, Osaka 589-8511, Japan)

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は中枢神経系 (central nervous system : CNS) に炎症性脱髄が時間的・空間的に多発し、長期にわたり運動障害、視神経障害などが生じることにより日常生活に支障をきたす疾患である¹⁾。MS の原因は不明であるが、発症には自己免疫やウイルス感染が関連付けられている²⁾。患者の 90% は再発と寛解を繰り返す再発寛解型 (relapsing-remitting MS : RR-MS) の経過を示し、残り 10% は発症時から進行性に神経症状が悪化する一次進行型 MS となる。

MS では CNS 内の炎症性脱髄病変の形成に、リンパ球と血管の接着分子発現増加および血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の破綻によるリンパ球の侵入が寄与することが報告されている³⁾。一方、寛解時におけるリンパ球の CNS からの退出機序は不明である。われわれはこれまでに再発寛解型 MS と二次進行型 MS における血清中リンパ管マーカー発現の違いについて報告し、リンパ管分子が疾患の進行に関与しうると提唱してきた⁴⁾。従来、CNS にはリンパ管は存在しないとされてきたが、近年 Louveau らによりその存在が報告され⁵⁾、CNS 炎症時のリンパ球の退出に寄与している可能性が考えられている (図1)。そこで本稿では、進行

型 MS ウイルスモデル CNS のトランスクリプトームデータを用い、MS の病態進行とリンパ管分子の関連性について検討した。

方法

実験には 5 週齢の雌の SJL/J マウスを使用し、タイラーウイルス (Theiler's murine encephalomyelitis virus : TMEV) DA 株を脳内に接種した。対照群としてウイルス希釈に用いた PBS を脳内に注入した SJL/J マウスを用いた。1 ヶ月後に脊髄を採取し、RNA を抽出した。得られた RNA サンプルを用いて Affymetrix GeneChip® Mouse Gene 1.0 ST Array によるマイクロアレイ解析を行った。得られたデータを Affymetrix GeneChip® Command Console (AGCC) により数値化し、ソフトウェア Affymetrix Expression Console™ を用いた Robust Multi-array Average (RMA) により正規化した⁶⁾。

また、同一サンプルを用いて Illumina NextSeq 500 System により RNA シーケンシング (RNA sequencing : RNA-seq) 解析を行い、得られたリードデータをソフトウェア “Spliced Transcripts Alignment to a Reference (STAR)” を用いて mouse/mm10 (University of California Santa Cruz; UCSC Genome Browser, <http://genome.ucsc.edu/index.html>) リファ

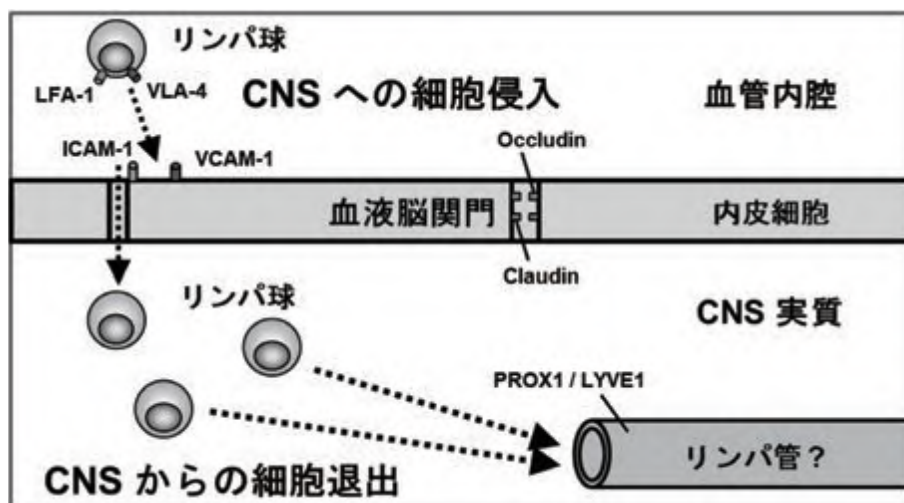


図1 中枢神経系 (CNS) におけるリンパ球の侵入・退出機序モデル

リンパ球は細胞表面上で過剰発現した接着分子 (LFA-1、VLA-4 など) が血管内皮細胞上の接着分子 (ICAM-1、VCAM-1 など) と結合し、さらに occludin や claudin などからなるタイトジャンクションを主要構成因子とする血液脳関門が破綻することにより CNS に流入、炎症を引き起こす。一方、リンパ球の退出機序の詳細は不明である。近年リンパ管特異的マーカーである PROX1 や LYVE1 が CNS 内で同定されたことにより、CNS にもリンパ管様構造が存在することが示唆されている。リンパ球はリンパ管を通して CNS から退出する可能性がある。

表1 TMEV 感染マウス脊髄のマイクロアレイと RNA-seq による解析結果の比較

	総遺伝子数	2 倍以上に発現増加した遺伝子	1/2 倍以下に発現減少した遺伝子
マイクロアレイ (既知遺伝子のみ)	25,101	247	3
RNA-seq (既知遺伝子のみ)	22,603	1,002	40
共通部分	19,908	176	0

レンスゲノムにマッピングし、統計解析環境ソフトウェア “R” の “GenomicAlignments” および “TxDb.Mmusculus.UCSC.mm10.knownGene” パッケージを用いてリードをカウントした。さらに、Reads per kilobase (RPK) および “TCC” パッケージを用いた iDEGES/edgeR 正規化法⁷⁾により正規化を行った⁸⁾。主成分分析には R の “prcomp” プログラムを用い、分散比や因子負荷も同時に算出した⁹⁾。

データは平均値 ± 標準誤差 (SEM) で示した。有意差は Student *t* test により *P* 値を計算し、*P* < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

結果

マイクロアレイと RNA-seq の解析結果の比較

タイラーウイルスをマウスに感染させ、脊髄に慢性炎症性脱髄が成立した感染 1 ヶ月後に脊髄を採取し、マイクロアレイと RNA-seq を用いてトランスクリプトーム解析を行った。マイクロアレイ解析では、未同定の遺伝子および重複する遺伝子を除去した 25,101 遺伝子のうち、247 遺伝子の発現が対照群と比較して有意 (*P* < 0.05) に 2 倍以上増加していた (表1)。一方、RNA-seq 解析では、22,603 個の既知遺伝子のうち、1,002 遺伝子が有意に 2 倍以上に増加していた。マイクロアレイと RNA-seq のデータで共通して含まれる遺伝子の数は 19,908 個で、共通して 2 倍以上に増加していたのは 176 遺伝子、減少した遺伝子は 0 であった。以上の結果から、有意に発現が増加した遺伝子の数を基準にすると RNA-seq のほうが多く検出された。

増加比率の高い遺伝子を見ると、マイクロアレイ解析では免疫関連分子が多く、特に免疫グロブリンK鎖可変部 (*Igkv*) や免疫グロブリン重鎖可変部 (*Ighv*) などの免疫グロブリン遺伝子群 (http://www.imgt.org/IMGTrepertoire/Proteins/taballeles/mouse/IGK/IGKV/Mu_IGKVall.html) が顕著に増加していた (図2A)。それに対して RNA-seq 解析では、chemokine (C-C motif) ligand 8 (*Ccl8*) や

chemokine (C-X-C motif) ligand 13 (*Cxcl13*) などのケモカインをはじめとした免疫関連分子の発現増加が多くみられたが、マイクロアレイの場合と異なり免疫グロブリン遺伝子の発現増加はみられなかった (図2B)。また、MS では脱髄に伴いミエリンプロテオリピドタンパク質 (PLP) やミエリン塩基性タンパク質 (MBP) などのミエリンタンパク質の発現量低下が報告されているが¹⁰⁾、CNS において定常的に高発現している遺伝子であるためか、通常のプロトコルに沿ったマイクロアレイ解析ではわずかな発現変化しかみられなかった (図3A)。一方、RNA-seq 解析ではこれらミエリンタンパク質のより顕著な変化を検出できた (図3B)。以上のことから RNA-seq のほうが検出能力は高く、本研究では有用であると考えられた。

中枢神経系内リンパ管機能に関連する遺伝子の解析

接着分子、BBB 関連分子、リンパ管分子のなかで代表的な 41 遺伝子の発現に注目したところ、マイクロアレイ解析ではインテグリン $\beta 2$ (*CD18*, *Itgb2*) が 2.2 倍に増加していたものの、それ以外には 2 倍以上に有意に発現変動した遺伝子は検出されなかった (表2)。RNA-seq 解析では 9 遺伝子が有意に 2 倍以上増加しており、特に LFA-2 (*Cd2*) や LFA-1 (*CD11a*, インテグリン αL , *Itgal*)、L-セレクチン (*CD62L*, *Sell*) はそれぞれ 221 倍、41 倍、34 倍と顕著な増加がみられた。

慢性 CNS 炎症における上述の 41 個の遺伝子の役割を明らかにするために RNA-seq データを用いて主成分分析を行った (図4)。その結果、タイラーウイルス感染群と対照群は第 1 主成分 (principal component 1: PC1) で分離された (図4A)。分散比によると、PC1 がこのデータの多様性の 43% をカバーしていた (図4B)。PC1 に対する因子負荷量を計算すると、LFA-1 をはじめとする接着分子群の遺伝子発現増加が PC1 に寄与しており、クロロディン 10 (*Cldn10*) などの BBB 関連分子および

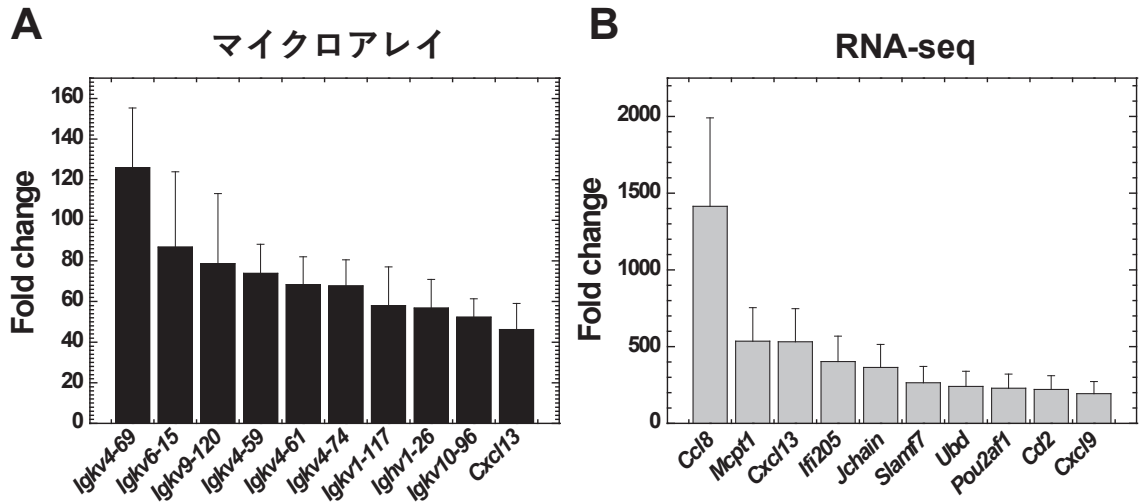


図2 タイラーウイルス (TMEV) 感染マウス脊髄を用いたマイクロアレイ解析および RNA シーケンシング (RNA-seq) 解析において対照群と比較して顕著に発現増加した上位 10 遺伝子

- A) マイクロアレイ解析では多くの免疫グロブリン遺伝子が上位を占めた。
- B) RNA-seq 解析ではケモカインなどが上位に入った。

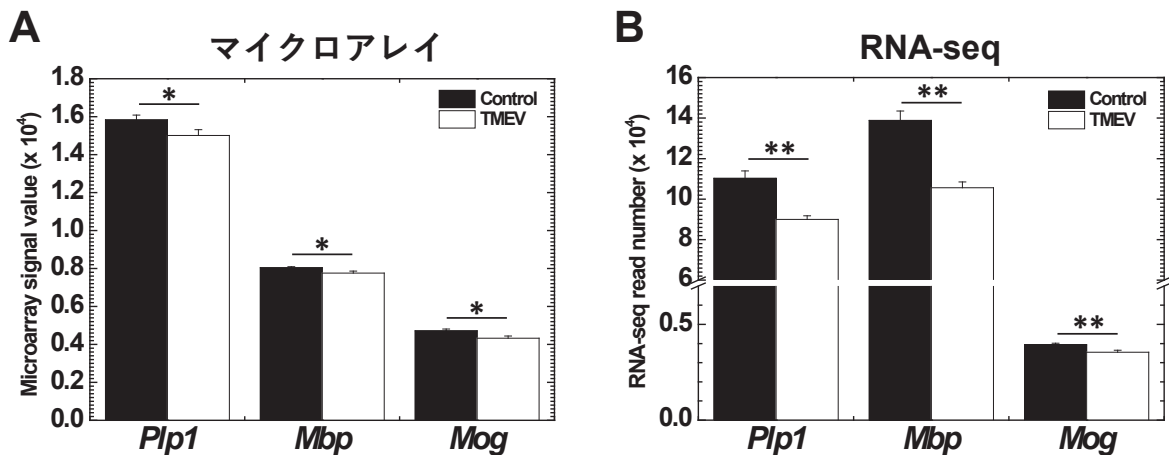


図3 マイクロアレイおよび RNA-seq データにおけるミエリンタンパク質遺伝子の発現

- A) マイクロアレイでは TMEV 感染群のミエリンプロテオリポドタンパク質 (*Plp1*)、ミエリン塩基性タンパク質 (*Mbp*)、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (*Mog*) の発現量は対照群 (Control) と比較して有意差はあるものの減少はわずかであった。
- B) RNA-seq では *Plp1* と *Mbp* のより顕著な発現減少がみられた。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

VEGF-D (*Vegfd*) などのリンパ管分子は、その発現減少が PC1 に寄与していた (図4C)。

考察

本研究ではまず、従来用いられてきたマイクロアレイ解析と比較することにより、RNA-seq 解析の有用性を検討した。結果として、RNA-seq の検出能力の高さは本研究においても有用であることが示されたが (表1、2 および図3)、データ抽出過程に

おいて、マッピングに用いるプログラムやアノテーションデータベースによっては異なる結果が出る可能性があることが明らかとなった (図2)。本研究では、タイラーウイルス感染マウス脊髄で顕著に発現が増加した遺伝子をマイクロアレイと RNA-seq で比較したところ、マイクロアレイでは免疫グロブリンがみられたが、RNA-seq ではほとんどみられなかった。しかしさらなるデータ精査により、本研究で RNA-seq データ解析に用いたアノテーションデータ (UCSC) には免疫グロブリンの大部分が含

表2 接着分子、血液脳関門関連分子、リンパ管分子の発現変化

Entrez ID	シンボル	遺伝子名	マイクロアレイ		RNA-seq	
			Fold change	P value	Fold change	P value
接着分子						
12481	<i>Cd2</i>	CD2 antigen (LFA-2)	1.7	<0.01	220.9	<0.01
12490	<i>Cd34</i>	CD34 antigen	1.1	<0.05	1.2	<0.05
225825	<i>Cd226</i>	CD226 antigen (DNAM-1)	1.3	<0.01	3.5	<0.05
20340	<i>Glg1</i>	golgi apparatus protein 1 (E-selectin ligand)	1.0	0.28	1.0	0.27
14663	<i>Glycam1</i>	glycosylation dependent cell adhesion molecule 1	1.4	<0.01	4.0	<0.05
15894	<i>Icam1</i>	intercellular adhesion molecule 1 (CD54)	1.5	<0.01	4.5	<0.01
15896	<i>Icam2</i>	intercellular adhesion molecule 2 (CD102)	1.0	0.79	1.4	<0.01
16401	<i>Itga4</i>	integrin α 4 (VLA-4, CD49d)	1.7	<0.01	2.6	<0.01
16408	<i>Itgal</i>	integrin α L (LFA-1, CD11a)	1.7	<0.01	40.8	<0.01
16412	<i>Itgb1</i>	integrin β 1 (fibronectin receptor β , CD29)	1.1	0.05	1.1	0.09
16414	<i>Itgb2</i>	integrin β 2 (CD18)	2.2	<0.01	5.0	<0.01
16421	<i>Itgb7</i>	integrin β 7	1.1	0.21	3.5	<0.01
18613	<i>Pecam1</i>	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31)	1.0	0.25	1.1	<0.05
52118	<i>Pvr</i>	poliovirus receptor (CD155)	1.0	0.50	1.0	0.18
19294	<i>Pvrl2</i>	poliovirus receptor-related 2 (Nectin2, CD112)	1.1	<0.01	1.2	<0.01
20339	<i>Sele</i>	selectin, endothelial cell (E-selectin, CD62E)	1.1	<0.05	2.4	0.26
20343	<i>Sell</i>	selectin, lymphocyte (L-selectin, CD62L)	1.4	<0.01	33.5	<0.05
20344	<i>Selp</i>	selectin, platelet (P-selectin, CD62P)	1.1	0.14	4.4	0.06
20345	<i>Selplg</i>	selectin, platelet (P-selectin) ligand (PSGL-1, CD162)	1.2	<0.01	1.5	<0.01
22329	<i>Vcam1</i>	vascular cell adhesion molecule 1 (CD106)	1.4	<0.01	1.8	<0.01
血液脳関門関連分子						
12562	<i>Cdh5</i>	cadherin 5 (CD144), VE-cadherin	1.0	0.66	1.0	0.74
12737	<i>Cldn1</i>	claudin 1	0.9	0.07	1.0	0.96
12741	<i>Cldn5</i>	claudin 5	1.0	0.57	1.1	0.23
58187	<i>Cldn10</i>	claudin 10	0.9	<0.05	0.9	0.07
69524	<i>Esam</i>	endothelial cell-specific adhesion molecule	1.0	0.90	1.0	0.57
16456	<i>F11r</i>	F11 receptor	1.1	<0.05	1.3	<0.05
67374	<i>Jam2</i>	junction adhesion molecule 2	1.0	0.95	1.0	0.99
83964	<i>Jam3</i>	junction adhesion molecule 3	1.0	0.27	1.0	0.65
18260	<i>Ocln</i>	occludin	1.0	0.96	1.0	0.65
リンパ管分子						
11731	<i>Ang2</i>	angiogenin, ribonuclease A family, member 2	1.1	0.10	0.5	0.30
11600	<i>Angpt1</i>	angiopoietin 1	1.1	<0.05	1.2	<0.01
11601	<i>Angpt2</i>	angiopoietin 2	1.0	0.27	1.2	0.07
14205	<i>Vegfd</i>	vascular endothelial growth factor D (VEGF-D)	1.0	0.37	0.9	0.29
14257	<i>Flt4</i>	FMS-like tyrosine kinase 4 (VEGFR3)	1.1	0.05	1.1	0.18
14234	<i>Foxc2</i>	forkhead box C2	1.1	0.06	1.4	0.50
15898	<i>Icam5</i>	intercellular adhesion molecule 5, telencephalin (CD50)	1.0	0.30	1.0	1.00
104099	<i>Itga9</i>	integrin α 9	1.0	0.35	0.9	0.18
114332	<i>Lyve1</i>	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	1.0	0.55	1.1	0.80
14726	<i>Pdpm</i>	podoplanin	1.3	<0.01	1.6	<0.01
19130	<i>Prox1</i>	prospero homeobox 1	0.9	0.11	0.9	0.13
19699	<i>Reln</i>	reelin	0.9	<0.01	0.9	<0.05

太字は有意に2倍以上増加

まれていないことが明らかとなった。免疫グロブリン遺伝子を含むデータを得るには、Ensembl (EMBL-EBI, <https://asia.ensembl.org/index.html>) など別のアノテーションデータベース¹¹⁾を用いて解析する必要がある。このことから、研究目的にあわせてコンピュータ処理工程 (パイプライン)

を最適化する必要があると考えられた。

RNA-seq とマイクロアレイの両者に共通して含まれる遺伝子は 19,908 個と多かったが、2つのデータ間で高い相関性 ($r > 0.8$) を示したのは 1,041 遺伝子であった (データ未掲載)。この少なさはバックグラウンド値や検出可能範囲の違いが影響してい

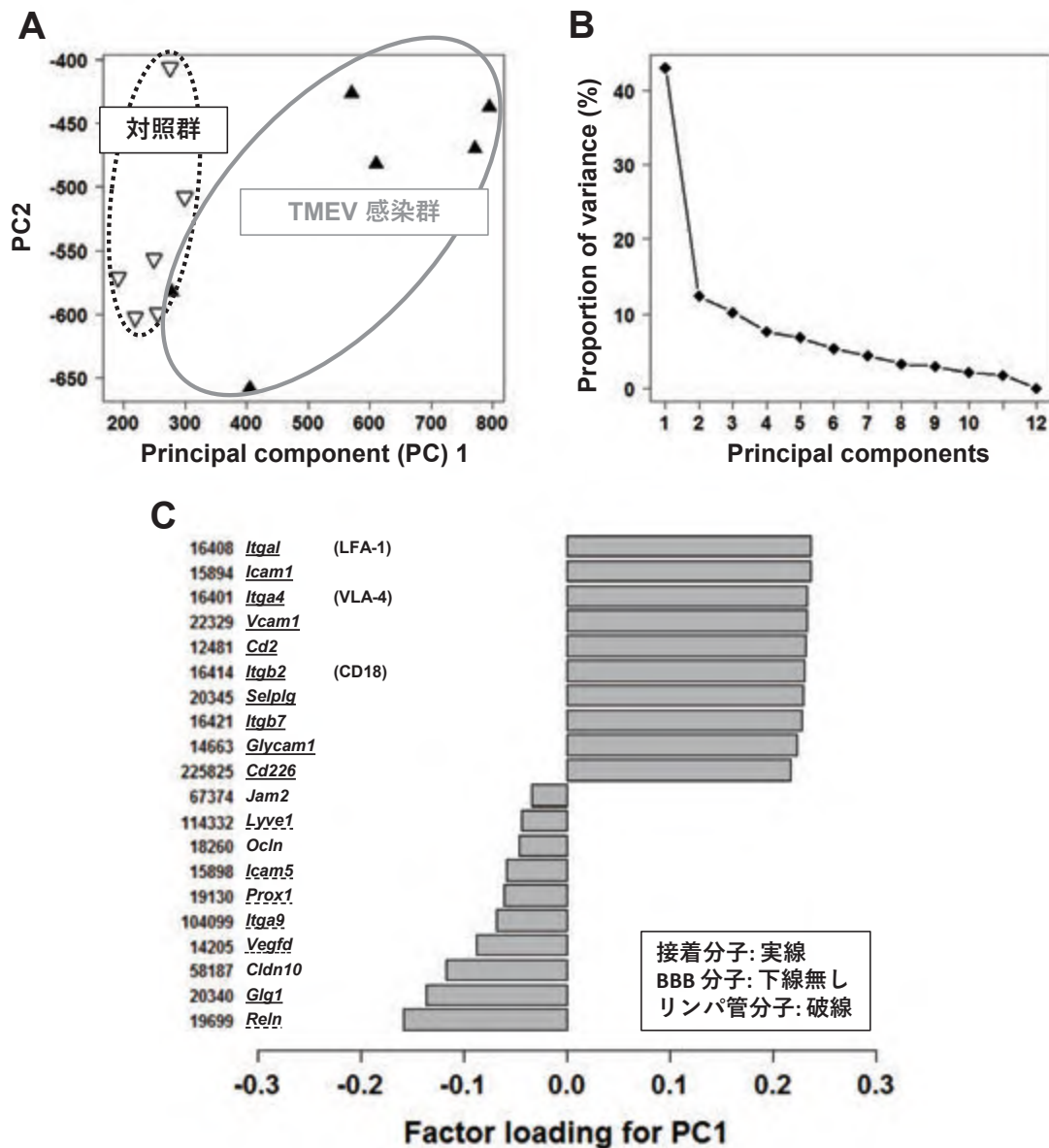


図4 接着分子、血液脳関門関連分子およびリンパ管分子の RNA-seq 発現データを用いた主成分分析
 A) 主成分分析により第 1 主成分 (PC1) で TMEV 感染群と対照群が分かれた。
 B) 分散比のグラフによると、PC1 を基準とした分布がサンプル間の多様性の 43% をカバーしていた。
 C) PC1 に対する各遺伝子の負荷量をみると、多くの接着分子 (実線) が正の相関を示し、血液脳関門関連分子 (下線なし) およびリンパ管分子 (破線) は負の相関を示した。

る可能性が考えられる。また、低い相関性 ($r < 0.8$) を示した遺伝子のなかで、マイクロアレイでのみ有意に発現変化がみられたのは 3,373 遺伝子であったが、そのなかに 2 倍以上変化した遺伝子はみられなかった (データ未掲載)。反対に RNA-seq でのみ有意に発現変化がみられたのは 1,570 遺伝子であり、なかには CD19 (74 倍) や IL-27 (13 倍) など大きく発現が変化した遺伝子もみられた (データ未掲

載)。この結果からも RNA-seq の検出能力の高さは明らかであるが、2 倍以下の小さい変化をみる場合はマイクロアレイでは検出できる一方で、RNA-seq では検出できない遺伝子もある可能性が考えられた。

MS ウイルス感染モデルにおける接着分子、BBB 関連分子およびリンパ管分子の関与を検討するために主成分分析を行ったところ、PC1 値によってウ

ウイルス感染群と対照群が分けられ、因子負荷量によりこの分布に相関する遺伝子の順位が示された。PC1 値と正の相関を示した分子群はおもに接着分子であり、特に高い相関を示した LFA-1 は ICAM-1 の受容体として機能する分子である¹²⁾。VLA-4 は VCAM-1 の受容体であり¹³⁾、MS の新規治療薬の一つである ナタリズマブの標的分子であることも興味深い¹⁴⁾。これらの分子が PC1 値と正の相関を示すことは、TMEV 感染マウス群においてリンパ球と血管内皮の接着分子の発現増加が中枢神経系へのリンパ球侵入に寄与していることを示唆している。一方、クローディン10などの BBB タイトジャンクションタンパク質は、その発現減少が PC1 値に相関しており、BBB 破綻が CNS へのリンパ球侵入に寄与するという従来の報告と一致する。また、リーリン¹⁵⁾ などのリンパ管分子もその発現減少が PC1 値に寄与していた。このことはリンパ管分子の発現減少によるリンパ管の機能障害が生じ、リンパ球の退出が妨げられ、炎症の慢性化さらには病気の進行にいたるといわれる仮説を支持する結果であった。

文献

- 1) Willenborg DO, Staykova MA : Cytokines in the pathogenesis and therapy of autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Advances in experimental medicine and biology* 520 : 96-119, 2003.
- 2) Sato F, Omura S, Martinez NE, et al : Animal models for multiple sclerosis. In : Minagar A, ed. *Neuroinflammation*, Elsevier, 2011 : 55-79.
- 3) Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, et al : Multiple sclerosis as a vascular disease. *Neurol Res* 28 (3) : 230-235, 2006.
- 4) Chaitanya GV, Omura S, Sato F, et al : Inflammation induces neuro-lymphatic protein expression in multiple sclerosis brain neurovasculature. *J Neuroinflammation* 10 : 125, 2013.
- 5) Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al : Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523 (7560) : 337-341, 2015.
- 6) Omura S, Kawai E, Sato F, et al : Bioinformatics multivariate analysis determined a set of phase-specific biomarker candidates in a novel mouse model for viral myocarditis. *Circ Cardiovasc Genet* 7 (4) : 444-454, 2014.
- 7) Sun J, Nishiyama T, Shimizu K, et al : TCC : an R package for comparing tag count data with robust normalization strategies. *BMC bioinformatics*. 14 : 219, 2013.
- 8) Smith HK, Omura S, Vital SA, et al : Metallothionein I as a direct link between therapeutic hematopoietic stem/progenitor cells and cerebral protection in stroke. *FASEB J* 32 (5) : 2381-2394, 2018.
- 9) Sato F, Omura S, Kawai E, et al : Distinct kinetics of viral replication, T cell infiltration, and fibrosis in three phases of myocarditis following Theiler's virus infection. *Cell Immunol* 292 (1-2) : 85-93, 2014.
- 10) Tsunoda I, Sato F, Omura S, et al : Three immune-mediated disease models induced by Theiler's virus : Multiple sclerosis, seizures and myocarditis. *Clin Exp Neuroimmunol* 7 (4) : 330-345, 2016.
- 11) Whelan FJ, Yap NV, Surette MG, et al : A guide to bioinformatics for immunologists. *Front Immunol* 4 : 416, 2013.
- 12) Long EO : ICAM-1 : getting a grip on leukocyte adhesion. *J Immunol* 186 (9) : 5021-5023, 2011.
- 13) Dejana E, Breviario F, Caveda L : Leukocyte-endothelial cell adhesive receptors. *Clin Exp Rheumatol* 12 Suppl 10 : S25-28, 1994.
- 14) Sheremata WA, Minagar A, Alexander JS, et al : The role of alpha-4 integrin in the aetiology of multiple sclerosis : current knowledge and therapeutic implications. *CNS Drugs* 19 (11) : 909-922, 2005.
- 15) Lutter S, Xie S, Tatin F, et al : Smooth muscle-endothelial cell communication activates Reelin signaling and regulates lymphatic vessel formation. *J Cell Biol* 197 (6) : 837-849, 2012.

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門
原 著

感染症法に基づく全数届出疾患である水痘入院例からみた 神経合併症に関する検討

Neurological complications among hospitalized varicella patients according to surveillance system in Japan

森野紗衣子、多屋馨子、砂川富正、大石和徳

Saeko Morino, Keiko Taya, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi

国立感染症研究所感染症疫学センター

National Institute of Infectious Diseases Infectious Disease Surveillance Center

【要旨】 わが国では2014年9月19日（第38週）から感染症発生動向調査に基づき水痘入院例全数報告が開始された。調査開始から2017年第37週までの3年間に報告された症例の神経合併症を検討した。

水痘入院例997名のうち53名（5.3%）でのべ57件の神経合併症が報告された。年齢中央値7歳（範囲0～82歳）、脳炎/髄膜脳炎23名が最も多く、熱性けいれん（Fc）21名、髄膜炎3名、小脳失調症3名、急性散在性脳脊髄炎3名等が報告された。5歳未満はFcが多く、脳炎/髄膜脳炎は1名を除き全例5歳以上であった。水痘ワクチン接種歴はなし/不明が79.2%であった。定期接種対象年齢の小児の重症神経合併症は少なかった。成人の重症例を含め今後の継続的な評価対策が必要である。

Key Words : 水痘入院例、神経合併症、全数把握疾患、感染症発生動向調査事業

In Japan, surveillance of hospitalized patients with varicella had started in September 2014, just before the introduction of varicella vaccine into the pediatric routine vaccination schedule. Information about complication has been collected as a part of surveillance scope. Data on hospitalized patients with varicella were collected through the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) Program between the 38th week of 2014 and the 37th week of 2017. Fifty-three hospitalized patients with varicella had neurological complications (median age: 7 years, range: 0 to 82 years). The number of patients with each complication was as follows; encephalitis/ meningoenkephalitis (n=23), febrile seizures (n=21), meningitis (n=3), acute cerebral ataxia (n=3), and acute disseminated encephalomyelitis (n=3). The most frequently reported complication among children younger than 5 years of age was febrile seizure. On the other hand, encephalitis/ meningoenkephalitis were commonly reported in children at 5 years of age and older or adults, except 1 patient. Forty-two patients (79.2%) with neurological complications had no vaccination history or their histories were unknown. Most of severe complications were reported in children at 5 years of age and older or adult patients. Children under 5 years of age had a chance of 2 doses varicella vaccination. It is important to continue the surveillance and evaluation about severe complications, especially in adult population.

Key Words : Hospitalized patients with varicella, neurological complications, notifiable disease, the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) Program

筆頭著者：多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター（〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1）

Corresponding author : Keiko Taya

National Institute of Infectious Diseases Infectious Disease Surveillance Center

1-23-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8640, Japan

はじめに

水痘は水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : 以下、VZV) の初感染の病態で、発熱と発疹が主症状であるが、成人や免疫不全者、妊婦ではさまざまな合併症を伴い重症化することが知られている。水痘に合併する神経症状として、小脳失調症や脳炎などがある。

わが国では、水痘は感染症法に基づく5類感染症に位置づけられ、小児科定点報告 (全国約3,000カ所の小児科定点医療機関における患者数報告) 対象疾患、および入院例について全数報告対象疾患として、2つのサーベイランスが実施されている。水痘入院例全数報告は、2014年10月1日に水痘ワクチンが定期接種に導入されたのに先立って、2014年9月19日 (第38週) から開始された。定期接種は、12～36ヵ月にいたるまでの児を対象としており、2回の接種機会が設けられた。なお、2014年度については36～60ヵ月にいたるまでの児にも未接種の場合、定期接種として1回の接種機会が設けられた。水痘入院例全数報告は、この定期接種化に伴う水痘重症例の発生動向を成人例を含めて把握することを目的としており、水痘で24時間以上入院した症例が報告対象である。他疾患のための入院中に水痘を発症し、かつ、水痘発症後24時間以上経過した症例も報告対象に含まれる。検査診断は必ずしも求められておらず、届出に必要な臨床症状 (①全身性の紅斑性丘疹や水疱の突然の出現、②新旧種々の段階の発疹 (丘疹、水疱、痂皮) が同時に混在する) をいずれも満たした場合は臨床診断例として届け出ることが可能である。報告にあたっては、届出票にある表1に示す臨床症状の有無を記載する。その他の症状につい

ても自由記載が可能である。この水痘入院例全数報告によって、これまで小児科定点報告では把握が困難であった成人例の発生動向、および水痘重症例の臨床像に関して、合併症をはじめ、予防接種歴、感染経路などの情報が得られるようになった。

今回、水痘入院例全数報告のサーベイランス開始から3年間の経過し、症例が徐々に蓄積されてきたことから、これまでに届けられた水痘入院例における神経合併症の発生状況を年齢、予防接種歴と併せて検討を行った。

対象と方法

対象は、水痘入院例全数報告が開始された2014年第38週 (9月19日) ～ 2017年第37週 (9月17日) の3年間に、感染症発生動向調査に基づき水痘入院例として届け出られた症例とした (2017年12月31日暫定値)。

上記の対象症例の年齢、性別、届出症状、水痘ワクチン接種歴の情報を、感染症発生動向調査のデータより抽出し、水痘入院例における神経合併症の年齢別報告数ならびに報告された症状、神経合併症を認めた症例の予防接種状況等を検討した。

結果

年齢群別報告数・報告頻度 (図1)

対象期間中に報告された全水痘入院例は997名 (女性 423名; 42.4%)、年齢中央値は28歳 (範囲0～94歳、四分位範囲9～47歳) であった。193名 (19.4%) でなんらかの合併症が報告され、そのうち53名 (5.3%) に神経合併症がみられた。

表1 水痘入院例 届出票に記載のある届出症状

届出票に記載のある届出症状		
発熱	熱性痙攣	小腸穿孔
発疹	脳炎	心膜炎
膿痂疹	髄膜脳炎	敗血症
蜂窩織炎	小脳炎	急性腎不全
肺炎	小脳失調	播種性血管内凝固症候群 (DIC)
気管支炎	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	多臓器不全
急性呼吸窮迫症候群	根神経炎	内臓播種性水痘
肝炎		その他、後遺症
妊婦水痘	免疫不全	他疾患入院中の発症

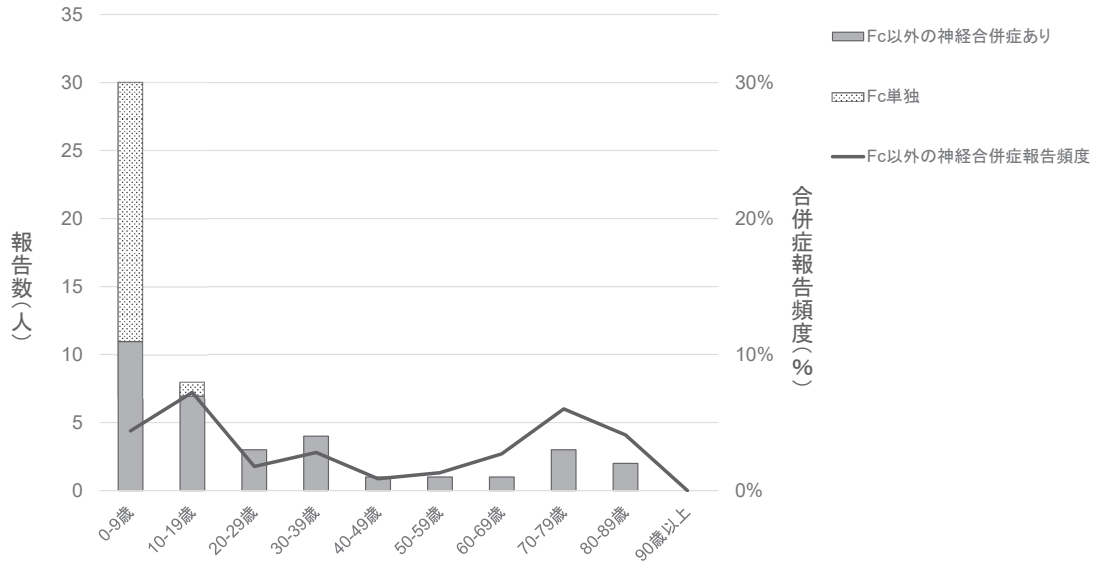


図1 水痘入院例 年齢群別 神経合併症報告状況 (2014年第38週～2017年第37週)

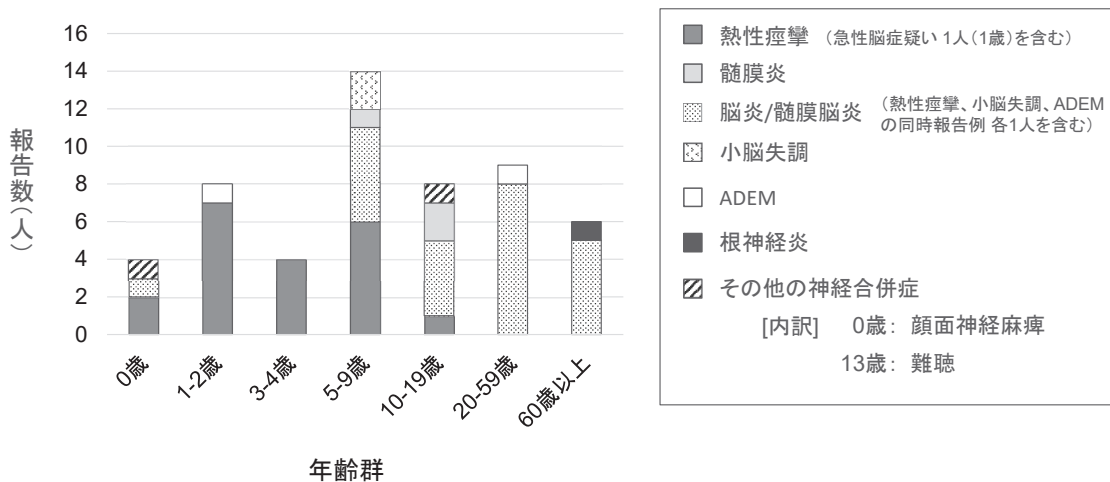


図2 年齢群別・症状別 神経合併症 報告状況 (2014年第38週～2017年第37週、n=53)

神経合併症を伴った症例の性別は男性33名、女性20名(37.7%)、年齢分布は、0～9歳30名(0歳4名、1～2歳8名、3～4歳4名、5～9歳14名)、10～19歳8名、20～59歳9名、60歳以上6名で、中央値7歳(範囲0～82歳)であった。

図1に年齢群別の神経合併症症例数を熱性けいれん(Fc)単独報告症例とFc以外の神経合併症報告例に分けて示した。併せて、全入院例に対するFc以外の神経合併症の報告頻度を示した。

Fcを含むすべての神経合併症の報告症例数としては、0～9歳群が30名で、ほかの年齢群にくらべて目立って多かったが、Fc以外の神経合併症症例に限ると、年齢中央値は15歳(範囲0～82歳)と高くなった。

年齢群別の全水痘入院例に対するFc以外の神経

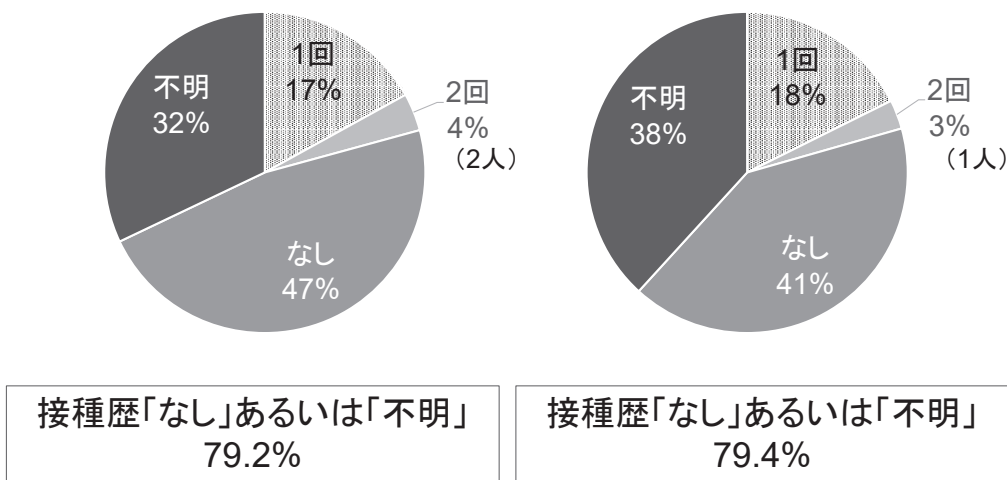
合併症合併例の報告頻度は10～19歳群が最も高く7.2%、ついで70～79歳群6.0%、0～9歳群4.4%であった。

報告された神経症状(図2)

神経症状を合併した53名において57の神経合併症が報告された。これは水痘入院例で報告された全合併症の24.1%を占めた。診断名の内訳は、脳炎/髄膜脳炎が23名(全入院例の2.3%)で報告され、最も多かった。ついで、Fc21名、髄膜炎3名、小脳失調症3名、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)3名、根神経炎1名、顔面神経麻痺1名、難聴1名、急性脳炎疑い1名であった。小脳炎の報告はなかった。脳炎/髄膜脳炎症例のなかに、それぞれFc(7歳)、小脳失調症(50代)、

神経合併症報告例 (n=53)

Fc単独の症例を除く (n=33)



Fc: 熱性痙攣

図3 神経合併症例 水痘ワクチン接種歴 (2014年第38週～2017年第37週、n=53)

ADEM (70代) を同時に合併した症例を1名ずつ認めた。Fc合併例21名のうち20名は、Fcのみが神経合併症として報告された (急性脳炎疑いと記載があった症例1名を含む)。Fc以外の確定された神経合併症の報告例は33名 (全入院例の3.2%) であった。

図2に年齢群別の神経合併症の内訳を示した。0～9歳群は、0歳、1～2歳、3～4歳、5～9歳群に区分して示した。5歳未満ではFc単独報告例が13/16名 (81.3%) と多かった。一方で、脳炎/髄膜脳炎の合併が報告されたのはほとんどが5歳以上の症例で、5歳未満は0歳の1例のみであった。特に、20～59歳群、60歳以上の2年齢群では、それぞれADEM1名、根神経炎1名を除いて、ほか全例が脳炎/髄膜脳炎の合併例であった。小脳失調症は、5～9歳群で2名、50代で1名 (髄膜脳炎合併例) の3名が報告された。その他の合併症として、顔面神経麻痺が0歳で1名、難聴が13歳で1名報告された。神経合併症を認めた53例のなかでは死亡例の届出はなかった。

神経合併症例の予防接種歴 (図3)

すべての神経合併症報告例 (n=53) の水痘ワクチンの接種歴は「1回」9名、「2回」2名、「なし」25名、「不明」17名で、接種歴「なし」あるいは「不明」が79.2%であった。Fc以外の神経合併症報告例のみ (n=33) に限った場合も79.4%とほぼ同等であった。成人症例15名の予防接種歴はすべて「なし」、または「不明」であった。

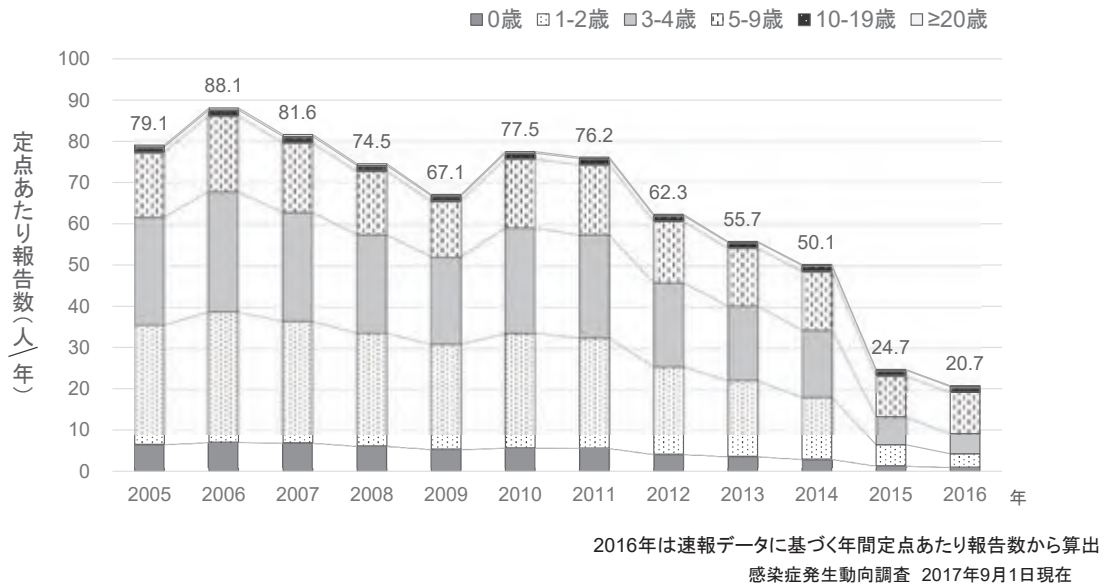
2回の接種歴があった2名は4歳のFc単独合併例と

6歳の小脳失調症合併例であった。両者とも、患者背景として免疫不全等の報告はなかった。接種日などの接種の詳細はともに不明であった。

考察

本検討では、水痘入院例997名における神経合併症の報告頻度は5.3%、報告された全合併症のおよそ4分の1が神経合併症であった。

神経合併症症例の年齢に注目すると、本検討で、1～4歳の幼児においてFc以外の神経症状が報告されたのは1名のみであった。小児における水痘に関連した中枢神経合併症は、ほかの合併症にくらべて年長児の発症が多いとの報告がある¹⁾。これに加えて、この年齢群の水痘入院例および重症神経合併症が少なかった背景に、水痘ワクチンの接種率の上昇が寄与した可能性が考えられた。2014年10月の定期接種化により、2017年10月1日現在6歳未満の児は2回、6歳から8歳未満の児は1回の定期接種機会が設けられた世代にあたる。感染症流行予測調査²⁾に基づく、2016年度の水痘ワクチンの2回接種率 (接種歴不明を分母に含む) は、1歳14%、2歳52%、3歳45%、4歳41%、5～6歳12%、7～9歳8%、10～19歳2%、20～59歳0.5%であった。まだ、幼児期であっても2回接種率は約半数にとどまる結果であったものの、定期接種機会のあった世代については、年長児、成人に比較して接種率が上がってきていた。さらに実際に2014年10月の水痘ワクチンの定期接種



国立感染症研究所. 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化～感染症発生動向調査より・第3報～
[https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/7620-varicella-20171020.html]

図4 水痘小児科定点あたり報告数の推移 2005～2016年

化導入後、定期接種対象年齢を中心に小児科定点報告、水痘入院例全数報告ともに水痘罹患者数の減少がみられてきている（図4）³⁾。米国の水痘ワクチンの効果に関する文献のreviewによると、水痘ワクチンの2回の接種により、重症水痘は100%予防されると報告されている⁴⁾。水痘罹患者の減少と同時に、ワクチン被接種者における重症例、合併症を伴う症例が減少してきていることが推察された。このことは、今回の検討においても、神経合併症合併例において、予防接種歴「なし」あるいは「不明」の症例が多くを占めていたことと合致する。今後のさらなる接種率の上昇とワクチンによる予防効果が期待される。

症状別で最も多く報告された神経合併症は、脳炎/髄膜脳炎で、水痘入院例の2.3%で報告され、小脳失調症(0.3%)よりも8倍近い報告数であった。一方、一般的に水痘罹患時の合併症として、脳炎より小脳失調症のほうが発生頻度は高いとされ、脳炎は5～10万人に1人、小脳失調症は4,000に1人^{5,6)}の頻度といわれる。

本検討で、脳炎/髄膜脳炎の症例が小脳失調症よりも多く報告された背景として、以下のいくつかの可能性が考えられた。

1つに、諸外国における報告をみると、脳炎の発症頻度は、小児より成人で高い、あるいは同等との報告がみられる^{7,8)}。一方で、小脳失調症は成人より

小児で合併頻度が高い⁷⁾ことが示されている。また、小児の水痘患者において小脳失調症合併例より脳炎合併例の年齢中央値が高いことが報告されている⁹⁾。本検討で対象とした水痘入院例全体の年齢分布をみると、四分位範囲9～47歳と年長児や成人例が多くを占めていたことから、小脳失調症よりも脳炎/髄膜脳炎の発症頻度が高いと推察される年齢群に多かった。本検討の対象期間は定期接種化直前からの3年間で、前述のように、定期接種対象年齢以下の小児の水痘症例全体数が早期に大きく減少しつつあるなかで、小児の入院例の報告数が少なかったことによる影響の可能性が考えられた。

また、2つ目に本検討は入院例のみを対象としたサーベイランスであるために、入院にいたらなかった症例については把握ができていない。脳炎の場合は確実に入院加療となる一方で、小脳失調症合併例では、軽症で入院にいたらなかった症例や、報告時に小脳失調症が未診断であった場合に、サーベイランス上の情報が得られていない可能性がある。そのため、今回の小脳失調症の合併頻度は、実際の水痘症例全体の小脳失調症の合併頻度より少ない可能性が考えられた。

3つ目には、国内外の合併頻度に異なる傾向がある可能性についても考慮された。国内の既報（保坂ら, 2012年¹⁰⁾）では、水痘による入院例における合併頻度は、脳炎・脳症は2.3%、小脳失調症は0.2%であり、本検討とほぼ同等の結果であった。同報告の

水痘入院例の年齢分布は文献上記載がなく直接の比較はできないが、国内における合併頻度の特徴であるのか今後注視して検討していく必要があると思われる。

本検討においては、2つの制約がある。

1つめに、水痘入院例全数報告は受動的サーベイランスであり、特に今回調査開始直後から3年間のデータを用いた解析であった。サーベイランスが広く認知されるまで、報告数が過小評価されている可能性が想定される。これについては、合併頻度としての検討を併せて、今後継続的に評価を行っていく必要がある。

2つめに、臨床上、水痘と播種性帯状疱疹の鑑別が困難であり、本検討に播種性帯状疱疹の症例が含まれ、症例数が過大評価となっている可能性が考慮される。播種性帯状疱疹は、高齢者、原疾患あるいはその治療による免疫不全状態の患者において発症することがある。水痘の既往歴が不明の場合には、両者の鑑別は発症ごく早期の水痘帯状疱疹ウイルス特異的IgG抗体価陰性の確認と回復期血清での抗体価の上昇を確認する以外に明確に区別は困難である。ただし、水痘帯状疱疹ウイルス感染症の疾病負荷としてはいずれも重要な病態であり、同様に注視し、発生動向に応じた対応をとっていく必要があると思われる。

結語

水痘入院例は感染症発生動向調査における全数報告対象であり、定期接種化後、定期接種対象年齢の報告数が経年的に減少してきた。定期接種対象年齢は、他年齢にくらべ重症合併症の報告が少なく、神経合併症についても水痘ワクチンの接種率上昇とその効果の可能性が推察された。今後、ワクチン接種状況と併せて合併症報告状況を継続的に監視していくとともに、定期接種対象年齢以上の年長者での水痘罹患に伴う重症例の発生動向にも注意を要すると考える。

謝辞

感染症発生動向調査にご協力いただいております全国の医療機関、保健所、地方感染症情報センター、地方衛生研究所の皆様へ深謝申し上げます。

本論文の要旨は第22回日本神経感染症学会総会・学術集会（2017年10月、北九州市）で発表した。

文献

- 1) Jaeggi A, Zurbruegg RP, Aebi CJaeggi: Complications of varicella in a defined central European population. Arch Dis Child 79 (6) : 472-477, 1998.
- 2) 国立感染症研究所. 感染症流行予測調査. 予防接種状況. [https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667-yosoku-graph.html]
- 3) 国立感染症研究所. 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化 ~感染症発生動向調査より・第3報~ [https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/7620-varicella-20171020.html]
- 4) Seward JF, Marin M, Vázquez M : Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program : a review. J Infect Dis 197 Suppl 2 : S82-89, 2008.
- 5) LaRussa P, Marin M : Varicella-Zoster virus, Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Robert M. Kliegman, Chapter 253, Elsevier, Philadelphia, 2016, pp1579-1586.
- 6) Anne A. Gershon, Mona Marin, Jane F. Seward : Varicella vaccine, Vaccine 7th ed., Stanley A. Plotkin, Walter Orenstein Paul Offit Kathryn M. Edwards, Chapter 62, Elsevir, Philadelphia, 2017, pp1145-1180.
- 7) Rivest P, Bédard L, Valiquette L, et al : Severe complications associated with varicella : Province of Quebec, April 1994 to March 1996. Can J Infect Dis 12 (1) : 21-26, 2001.
- 8) Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, et al : Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 78 : 723-727, 1986.
- 9) Gowin E, Wysocki J, Michalak M : Don't forget how severe varicella can be-complications of varicella in children in a defined Polish population. Int J Infect Dis 17 (7) : e485-489, 2013.
- 10) 保坂シゲリ、小森貴、保科清、ほか：ムンプスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査. 日本小児科医会会報 44 : 182-186, 2012.

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

原 著

詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された 抗NMDA型GluRに対する抗体陽性脳炎の小児3症例

Three children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis :
viral DNA were detected from each cerebrospinal fluid

永瀬静香¹、親里嘉展¹、多屋馨子²、高橋幸利³、新井 智²、
奥野英雄²、黒田 誠⁴、高崎智彦⁵、萩 美貴⁶、近平雅嗣⁶、
押部智宏⁶、中谷尚子¹、中尻智史¹、米谷昌彦¹

Shizuka Nagase¹, Yoshinobu Oyazato¹, Keiko Taya², Yukitoshi Takahashi³,
Satoru Arai², Hideo Okuno², Makoto Kuroda⁴, Tomohiko Takasaki⁵,
Miki Ogi⁶, Masatsugu Chikahira⁶, Tomohiro Oshibe⁶, Naoko Nakatani¹,
Tomoshi Nakajiri¹, Masahiko Yonetani¹

加古川中央市民病院小児科¹、国立感染研究所感染症疫学センター²、国立静岡てんかん・神経医療センター³
国立感染研究所病原体ゲノム解析研究センター⁴、国立感染研究所ウイルス第一部（現 神奈川県衛生研究所）⁵
兵庫県立健康生活科学研究センター感染症部⁶

Kakogawa West City Hospital¹, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases²
National epilepsy center, Shizuoka institute of epilepsy and neurological disorders, NHO³
Pathogen Genomics Center, National Institute of Infectious Disease⁴
Department of Virology INational Institute of Infectious Disease⁵
Division of Microbiology, Hyogo Prefectural Institute of Public Health and
Consumer Sciences Public Health Science Research Center⁶

【要旨】 小児の抗NMDA型グルタミン酸受容体（GluR）抗体陽性辺縁系脳炎では発症病態にウイルス感染の関与が考えられているが十分には解明されていない。今回、非傍腫瘍性の小児3症例で精神症状と意識障害、脳波の徐波化など臨床的特徴と髄液抗NMDA型GluR抗体検出により本症と診断した。Multiplex PCRや次世代シーケンサーによる解析を行い、それぞれの髄液より日本脳炎、水痘帯状疱疹、パルボB19ウイルス遺伝子が同定された。今回の3症例のような感染症に特異的症状がない症例であっても、より詳細な解析により髄液よりウイルス遺伝子が同定でき、本症への感染症の関与を明らかにできる可能性が示された。

Key Words : NMDA型GluR抗体、NMDAR脳炎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、次世代シーケンス、
Multiplex PCR

Introduction : Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) Encephalitis is known to be an autoimmune encephalitis particularly limbic encephalitis. About 50% of young women patients have an ovarian teratoma but the presence of a tumor is infrequent in children. It is possible that the virus infection may be involved

筆頭著者：親里嘉展 加古川中央市民病院小児科（〒675-8611 兵庫県加古川市加古川町本町439番地）
Corresponding author : Yoshinobu Oyazato
Kakogawa West City Hospital
(439 Honcho Kakogawa-machi cho, Kakogawa Hyogo 675-8611, Japan)

in its onset, but it is unclear how often the virus infection is related to the onset of anti-NMDAR encephalitis. Patients : We report three cases of anti-NMDAR encephalitis. They had psychiatric symptoms characteristic of anti-NMDAR encephalitis and prolonged consciousness disturbance. They did not have abnormal findings in the cerebrospinal fluid or brain MRI. Abnormal findings were shown on electroencephalogram and ECD-SPECT. And as anti-NMDAR antibody were detected, they were diagnosed as anti-NMDAR encephalitis. Viral DNA was identified later from each cerebrospinal fluid by PCR and next generation sequencer (Japanese encephalitis virus, Varicella Zoster virus and Parvovirus B19, respectively).

Discussion : A relationship of viral infection has been proposed for the pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis. In our three cases, there were no symptoms characteristic of each virus infection. No viral DNA was detected in general virus examination, but each viral DNA could be detected by more extensive investigation. Some of viral DNA may also be detected in anti-NMDAR encephalitis of unknown cause.

Conclusion : We suggested that even without symptoms of infectious disease, viral infection may be related to anti-NMDAR encephalitis.

Key Words : antibodies against the NMDA-type glutamate receptor, anti-NMDAR encephalitis, non-herpetic acute limbic encephalitis, next generation sequence, Multiplex PCR

はじめに

NMDA型グルタミン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor) に対する抗体 (抗NMDA型GluR抗体) 陽性脳炎 (以下本症) は、若年女性に好発する卵巣奇形腫に随伴した傍腫瘍性自己免疫性脳炎として2007年にDalmauらにより報告された¹⁾。わが国でも1997年に卵巣奇形腫切除後に改善した急性辺縁系脳炎症例などが報告^{2,3)}されてきたように、当初は傍腫瘍性自己免疫性脳炎と考えられていた。腫瘍合併のない例と比較して、腫瘍未摘出もしくは摘出が遅れた傍腫瘍例では脳炎の再発率が高く、早期腫瘍摘出例の再発リスクが低い (2008年にDalmauら⁴⁾) ことなどから傍腫瘍例においては腫瘍が自己抗体産生の主要な誘因であると考えられている。

しかし、腫瘍を認めない非傍腫瘍例においては、その自己抗体産生の病態が不明である。近年では非傍腫瘍例の報告も増加しており、本症の腫瘍合併率は女性に限定すると46%だが、全体では38%にとどまる。さらに小児領域では、12歳未満の女児では6%、6歳未満では0%という報告があり、小児ではほとんどが非傍腫瘍例⁵⁾ であることが分かっている。このような非傍腫瘍例において、自己抗体産生の免疫反応が惹起される契機の1つとしてウイルスなどの感染が考えられている。前駆期・先行症状期から脳炎発症までの抗体産生において、NMDA型GluRの抗原化や抗体産生のブースター反応に感染症が関与するという病態仮説を高橋ら⁶⁾ が提唱している。しかし、感染症の関与については、先行症状

のないものと先行症状があるが局所症状のないものを合わせて、約7割の症例が原因となる感染症を明らかにできていない。特に非傍腫瘍例が多くを占める小児においても感染関連発症の頻度は不明である。

われわれは、本症と診断した小児3症例において髄液中からウイルス遺伝子を同定した。一般的なウイルス検索では確認できず、multiplex PCRや次世代シーケンサーを用いたより詳細な解析により同定できた。本症の非傍腫瘍例におけるウイルス感染の関与を示唆する貴重な症例と考えられたので報告する。

症例

3症例の臨床所見、治療についてのまとめを表1に、髄液中の神経抗体およびウイルス抗体価についてのまとめを表2に示す。

【症例1】

4歳、女児。

家族歴、既往歴に特記事項なし。

予防接種歴：脳炎発症11ヵ月前に日本脳炎I期追加を接種。

現病歴：明らかな先行症状なく、発症当日 (第1病日) 急に口元がひきつり始め、立った状態で動かなくなった。アイコンタクトでの意思疎通は可能だが発語不能な状態となった。嘔吐後に脱力し、全身性强直間代性けいれんが出現したため救急搬送となった。救急車内で発熱が判明した。当院搬入時も

表1 3症例のまとめ：臨床的特徴および経過

	症例1	症例2	症例3	
年齢	4歳	6歳	6歳	
性別	女児	男児	女児	
臨床症状	けいれん重積、 口周囲異常運動	けいれん、興奮、 行動異常、幻覚	興奮、行動異常、 異常感覚、持続覚醒	
既往歴	先行症状 なし	咽頭炎 (アデノウイルス)	なし	
治療*1	局所症状	なし	なし	
	脳平温療法	実施	—	
	免疫グロブリン大 量療法	2クール	2クール	2クール
	ステロイドパルス 療法	3クール	2クール	3クール
	TRH筋注療法	実施	実施	—
神経学的後遺症	重度精神発達遅滞	症候性てんかん 自閉スペクトラム症	なし	
腫瘍合併	なし	なし	なし	
フォローアップ期間	4年	2.5年	2年	

*1 免疫グロブリン大量療法：1クールは1g/kg/day、2日間
ステロイドパルス療法：1クールはmPSL 30mg/kg/day、3日間

けいれん重積状態でありジアゼパムを2回静注投与し、けいれん出現約40分後に止癒、入院した。入院時現症：意識レベルはJCSⅢ-200、体温38.8℃、心拍数201回/分、SpO₂：70%（止癒後は酸素3L/分投与でSpO₂：99%）。著明な項部硬直あり、深部腱反射は亢進し、バビンスキー反射は陽性であった。四肢は伸展位で筋緊張は亢進していた。入院時検査：止癒後の血液ガス、血液・生化学検査では逸脱酵素の軽度上昇のみで、炎症反応などそのほかの検査値については異常を認めなかった。髄液検査、頭部CT/MRIでは明らかな異常所見を認めなかった。入院後経過：入院後も意識障害が遷延し、急性脳症を疑って持続脳波記録を開始した。当初は徐波化を認めなかったが、徐々に広汎性高振幅徐波化した。有熱性けいれん重積、遷延性意識障害、脳波の徐波化より第2病日に急性脳症と診断し、ミダゾラム鎮静下に低体温療法、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法を開始した。第5病日に髄液検査および頭部MRI、第8病日に頭部MRIを再検したが、いずれも明らかな異常所見を認めなかった。しかし、発語不能な状態は遷延しており、また口部自動症を認めたことから辺縁系脳炎の可能性を考え、第9病日に脳血流SPECT（^{99m}Tc-ECD）検査を実施した。右視床と海馬傍回、左被殻、両側前頭葉白質、尾状

核等の複数部位に血流低下領域を認めた。計3クルールのステロイドパルス療法を実施し、第26病日ごろから発語が出現し、第41病日には独歩も可能となったが、発語は同一単語の繰り返しのみで疎通不能な状態が続いていた。第47病日に再検した脳血流SPECTでは血流分布異常の改善を確認した。意思疎通は不可能だが日常生活可能な程度に運動機能は回復したため第60病日に退院となった。発症4年後現在、重度精神発達遅滞（新版K式発達検査、DQ：35）を認めている。

退院後に免疫・ウイルス学的検査結果が判明した。第6病日の髄液検体では抗NMDA型GluR抗体およびNMDAR抗体（NMDA型GluR複合体の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体）が陽性であった。また日本脳炎を含むmultiplex PCRは陰性であったが、次世代シーケンサーを用いた解析により、髄液より日本脳炎ウイルスが同定された。第4、102病日の日本脳炎の血清IgM抗体価は有意に上昇していた。

【症例2】

6歳、男児。
家族歴：兄（10歳）がBecker型筋ジストロフィー。
既往歴：1週間前にアデノウイルス咽頭炎に罹患、その他特記事項なし。
予防接種歴：1歳時に水痘ワクチン初回接種。

現病歴:咽頭炎は治癒していた。発症当日(第1病日)、就寝中の全身性間代性けいれんのため当院搬送となった。救急車内で発熱が判明した。けいれんは数分で自然頓挫していたが、意識回復不良のため入院加療となった。

入院時現症:体温38.2℃、意識レベルはGCS:13点(E4V4M5)、視線は合わず従命困難であった。項部硬直なし、咽頭扁桃の発赤や白苔付着なし。体表に水疱性発疹なし。

入院時検査:咽頭アデノウイルス迅速検査は陰性。血液・生化学検査では逸脱酵素の軽度上昇のみで、炎症反応などその他の検査値については異常を認めなかった。髄液検査、頭部CT/MRIでは明らかな異常所見を認めなかった。

入院後経過:入院後も数分で自然頓挫する全身性間代性けいれんを繰り返した。非発作時の意識回復は得られ、徐々に発語が乏しく傾眠傾向となる一方で、ときに急に起き上がりカーテンに話しかけるなどの興奮状態や異常行動、構音障害、尿失禁等がつきつきと出現した。第3病日に脳波で高振幅徐波化を認め、辺縁系障害を示唆する臨床症状を認めていたことから急性辺縁系脳炎と診断した。脳症治療として、脳平温療法、免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法を実施した。

第10病日に実施した脳血流SPECTでは左側頭葉辺縁、右頭頂葉に血流低下を認めた。治療経過中にステロイド投与による薬剤性膝炎を合併したため、ステロイドパルスは計2クールで終了した。発語、運動機能は入院前の状態まで徐々に回復していた。第45病日に発熱し複数回の全身性間代性けいれんを認めた。解熱後も無熱性けいれんを繰り返し、脳波でてんかん発射を認めたため症候性てんかんと診断してレベチラセタムの内服を開始した。第62病日に退院し、発症2.5年後現在、症候性てんかん、自閉スペクトラム症を認め外来通院中である。

のちに第3病日の髄液抗NMDA型GluR抗体が陽性と判明した。また、アデノウイルス、VZVを含むmultiplex PCRおよびmultivirus real-time PCRは陰性であったが、次世代シーケンサーを用いた解析により、髄液よりVZVが同定された。水痘ワクチンも接種済であったが、IgM/IgGともに有意な血清抗体価上昇は認めなかった。

【症例3】

6歳、女児。

家族歴、既往歴に特記事項なし。

予防接種歴:発症2週間前にインフルエンザワクチ

ン1回目接種。

現病歴:右大腿内側に「気持ち悪い」と表現する不快感を訴え、日ごとに悪化し、不快感の範囲も両下肢、体幹へと広がった。発熱はなかったが、倦怠感が強く、活気・食欲も低下した。不快感のため夜間入眠できなくなり、発症4日目に当院紹介、精査入院となった。

入院時現症:意識清明。項部硬直なし、筋力低下なし。頸部、両側肩関節、右股関節に異常感覚あり。頬部紅斑や四肢レース状紅斑を含めた皮疹なし。

入院時検査:血液・生化学検査、髄液検査は異常なし。頭部CT/MRIで右前頭葉に陳旧性の脳梗塞と考えられる病変を認めたが、そのほかの新規病変は認めなかった。頭部MRA異常なし。神経伝導速度検査では、感覚神経(上下肢)、運動神経(下肢)の神経伝導速度遅延なし。

入院後経過:入院後も不快感は全身に広がり持続していた。活気低下、食欲不振が続くなか、発作的に奇声や暴言を発しながら泣き叫ぶことが増え、両親との疎通も困難な錯乱状態となった。また症状の訴えがない状態でも入眠できないといった睡眠障害も認めた。第7病日の脳波検査では後頭部律動波の消失および一部徐波化を認め、精神症状が主体であることから急性辺縁系脳炎と診断した。ステロイドパルス療法を開始し、1クール終了後数日間は錯乱状態、下肢の異常感覚は少し改善したようだった。しかし、再度異常感覚や睡眠障害、錯乱状態に陥る頻度が増え、鎮静剤投与を行っても抑制困難な状態となった。ステロイドパルス3クール目終了ごろより精神症状・錯乱・睡眠状態の改善を認めた。第26病日には異常感覚はほとんど認めなくなった。第28病日に実施した脳血流SPECT検査では大脳半球内側部の血流低下、左前頭葉内側から辺縁にかけて血流増加を認めた。内服ステロイドによる後療法を継続し、異常感覚の消失を確認して第39病日に退院となった。

のちに、第6病日の髄液抗NMDA型GluR抗体およびNMDAR抗体が陽性と判明した。multiplex PCRにより髄液、血清、鼻汁よりパルボウイルスB19が同定された。発症2年後現在、明らかな神経学的後遺症を認めず、悪性腫瘍の合併も認めていない。

なお、それぞれの解析については、multiplex PCRは兵庫県のサーベイランス事業のもと兵庫県立健康科学研究所で実施した。また、multivirus real-time PCR⁷⁾ および次世代シーケンサーは厚生労働科学研究所(日本脳炎ならびに予防接種後を含む

表2 3症例の免疫学的・ウイルス学的検査

	症例1	症例2	症例3
抗NMDA型GluR抗体 (ELISA)	陽性	陽性	陽性
NMDAR抗体 (cell-based assay)	陽性	陰性	陽性
同定ウイルス (髄液)	日本脳炎	VZV	パルボB19
解析方法 Multiplex PCR	陰性	陰性	パルボB19検出
Multivirus real-time PCR ¹³⁾	未検	陰性	未検
次世代シーケンサー NGS (DNA-seq, RNA-seq)	日本脳炎ウイルスの配列を1本検出	VZVの配列を1本検出	未検
同定ウイルスの血清IgM/IgG抗体価上昇	あり	なし	未検

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)の一環で国立感染症研究所にて実施した。

考察

今回、非傍腫瘍性抗NMDA型GluR抗体陽性脳炎3小児例において、詳細な解析により、髄液中にウイルス遺伝子が同定された。いずれも先行症状や発症時の局所感染症状、同定されたウイルスに特異的な症状を認めていなかった。今回の3症例は、感染症による臨床症状は明らかではなかったが本症の発症にウイルス感染の関与が示唆された貴重な症例と考えられた。

今回の3症例は、その特徴的な臨床経過より非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE) と診断、のちに髄液中の抗NMDA型GluR抗体が検出され本症と診断した。抗NMDA型GluR抗体陽性のNHALEのうち感染症が関与すると考えられる症例では、典型的には発熱などの感染症状出現から約1週間後に辺縁系症状を発症する。先行症状から神経症状発現までの期間は、成人例よりも小児例のほうが短い傾向があるが、小児期発症例の検討⁵⁾では、先行感染症を認めず発症している例も多くみられていた。また、初発精神神経症状としては行動異常、記憶障害、幻覚が多く、NHALE83例の検討⁹⁾では、このような精神症状で発症した症例が74%と多かったが、けいれん等の発作症状で発症しすぐに辺縁系症状の出現にいたる症例が約17%とつぎに多くみられた。自験例で

は臨床症状として、症例1で口周囲異常運動、症例2で興奮、行動異常、幻覚、症例3で興奮、行動異常、異常感覚、持続覚醒を認め、辺縁系障害を示唆する特徴的な症状を認めた (表1)。症例3は辺縁系症状で発症、症例1、2はけいれん発作で発症後すぐに辺縁系症状を認めており、その発症様式は過去の報告とも合致していた。また、脳波や脳血流SPECTについても合致している。まず、脳波所見については、100例の大規模調査³⁾で約70%で $\theta \sim \delta$ 帯域のびまん性の徐波を示し、約20%にてんかん性活動を認めたと報告されている。2009年の全国調査¹⁰⁾でも本症の若年女性90例のうち89%でびまん性の徐波あるいは突発性脳波異常を呈していた。脳血流SPECTについては、高頻度で辺縁系領域に血流変化を認めるという報告が散見され^{11,12)}、近年補助診断の一つとして実施されることが増えている。一方MRI所見については発症初期に両側あるいは片側の内側側頭葉に淡いDWI高信号、ADC低信号病変が典型的であるとされるが、MRIの典型的所見を認めるのは約15%とわずかである¹³⁾。自験例でもMRIの信号異常を認めなかったが、全例で $\theta \sim \delta$ 帯域の徐波を認め、脳血流SPECTで辺縁系領域に血流変化を認めた。以上より、3症例とも臨床的にNHALEと診断、髄液抗体より本症と診断した。現在発症後2～4年のフォローアップ期間中に腫瘍合併はなく、非傍腫瘍例と考えている。

今回、multiplex PCRや次世代シーケンサーを用いた詳細な解析により、症例1で日本脳炎ウイルス、症例2でVZV、症例3でパルボウイルスB19の遺

伝子が髄液中より同定された (表2)。3症例とも発症時に発熱を呈していたことからなんらかの感染症を疑ったが、発熱以外には局所感染症状がなく、症例2、3については退院までにそれぞれのウイルスに特異的な臨床症状も認めなかった。また、症例1の日本脳炎に関しては次世代シーケンサーでのウイルス遺伝子の同定のみならず、急性期および回復期でIgM抗体の陽転化を確認したが、髄液中の抗日本脳炎IgM抗体が陰性であり中枢神経系では感染が成立していなかった可能性が高い。症例2では発症時のVZV-IgM/IgG抗体および発症2年後のIgG抗体価の上昇がなく臨床的に感染が成立していたかは定かではない。しかし、髄液からウイルス遺伝子が同定されたことから本症の発症になんらかの関与をしていた可能性が考えられる。今回の3症例のような非傍腫瘍性例においては、感染症が免疫介在性病態につながるという病態仮説を高橋らが提唱している⁶⁾。抗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されている。末梢血T細胞、血小板などにはNMDA型GluRが発現しており、感染症によりリンパ球が活性化するとその発現が増加する。感染収束後にリンパ球アポトーシスが起り、NMDA型GluRが断片化されて抗原として放出され、抗体産生をもたらすというプロセスである。さらに、小児では中枢神経以外の局所感染症によりサイトカイン等が作用し血液脳関門破綻が促進、抗NMDA型GluR抗体が中枢神経へ侵入して急速に発病するパターンが考えられている。ほかに局所感染の先行のない成人では、前駆期に緩徐に抗体され、感染症が契機となり抗体ブースターが起きるといふ仮説も提唱されている。いずれの病態においても、非傍腫瘍性の本症においては、NMDA型GluR抗原発現から抗体産生、さらには抗体ブースターにいたるまで感染症が免疫反応を惹起する重要な役割を果たすと推測されている。しかし、本症207例の検討⁶⁾では、22%が先行症状を欠き、44%では局所感染を示唆する巣症状のない先行症状期 (発熱、頭痛など) を経過していた。つまり、感染症が重要な役割を担うと考えられる本症の病態において、多くの症例が先行症状がないか、局所巣症状を欠く具体的な感染症が不明とされていると推測される。今回の3症例のように、発熱以外の症状がなくとも髄液内にウイルス遺伝子が同定されたことは、これら原因不明とされる本症の病態を検討するうえで重要な症例と考えられた。

2012～2016年に当院で本症と診断したのは4例であった。1例は院内検査で咽頭マイコプラズマPCRが陽性であったためそれ以上の検索は行わなかった。当院では脳炎脳症症例について、兵庫県のサーベイランス事業のもとさまざまなウイルス検索を実施しているが、本症について解析を行ったのは3例で、その全例で髄液中にウイルス遺伝子の存在を確認できたという結果であった。

抗NMDA型GluR抗体は測定法により名称が異なり、サブユニットを抗原とする抗NR2B抗体 (抗GluR ϵ 2抗体)、抗NR1抗体 (抗GluR ζ 1抗体) (ELISA) と、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 (以下、NMDAR抗体) (cell-based assay) などがある。以前はELISAで抗NMDA型GluR抗体が陽性であるものを抗NMDAR脳炎としていた場合もあったようだが、現在はcell-based assayによるNMDAR抗体が陽性の急性脳炎が抗NMDAR脳炎と定義されている⁸⁾。なお、症例1、3ではNMDAR抗体も陽性であり抗NMDAR脳炎と診断できるが症例2ではNMDAR抗体が陰性であったため、今回は3例とも抗NMDA型GluR抗体陽性脳炎 (本症) として述べている。

本症の発症に感染症が重要な位置付けであるとしながらも、約7割の症例がその原因を明らかにできず、また、検索しえた限りでは、本症において髄液中からウイルス遺伝子を同定したという過去の報告はなかった。今回の3症例の検討結果は、感染ウイルスに特徴的な臨床症状を認めない症例でも、本症の発症にウイルスの関与を示唆するものであり、本症の病態において感染症が重要な因子であるとする高橋らの仮説を支持するものと考えられた。

結語

われわれは本症の小児3症例において、詳細な解析により髄液中のウイルス遺伝子を同定できた。特異的な臨床症状を認めない症例においても、本症の発症病態にウイルス感染が重要な要因であることを示唆する症例と考えられた。より詳細なウイルス解析を行うことは、今後本症の病態を検討するうえで重要な課題であると考えられた。

本稿の要旨は第22回日本神経感染症学会（2017年10月、福岡）にて報告した。

謝辞

症例2においてmultivirus real-time PCR⁷⁾を実施していただきました国立感染研究所 病理学部 片野晴隆先生に深謝いたします。

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

文献

- 1) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al : Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol* 61 : 25-36, 2007.
- 2) Nakura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al : Reversible limbic encephalitis caused by ovarian Teratoma. *Acta Neurol Scand* 95 : 367-373, 1997.
- 3) Okamura I, Omori N, Uchitomi Y : An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 350 : 488, 1997.
- 4) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7 : 1091-1098, 2008.
- 5) Titular MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al : Treatment and prognostic factors long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12 : 157-165, 2013.
- 6) 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. *日児誌* 118 : 1695-1707, 2014.
- 7) 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.
- 8) 高橋幸利、高久保瞳、西村成子、ほか : 脳症の臨床特徴・自己抗体（抗グルタミン酸受容体抗体）：小児科領域. *Neuroinfection* 17 : 100-106, 2012.
- 9) 高橋幸利、伊藤智城、臼井大介、ほか : 自己免疫がかかわる脳炎・脳症. *小児科* 51 : 1737-1748, 2010.
- 10) Kamei S, Kusuhara S, Ishihara M, et al : Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan : relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 48 : 673-679, 2009.
- 11) Kimura N, Kumamoto T, Takahashi Y : Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon-2. *Clin Neurol Neurosurg* 118 : 44-48, 2014.
- 12) 西口奈菜子、里龍晴、原口康平、ほか : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の補助診断法としての脳血流シンチグラフィの有用性. *脳と発達* 49 : 46-50, 2017.
- 13) Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al : Paediatric autoimmune encephalopathies : clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 748-755, 2013.

当院で経験した可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (MERS) 4例の検討：2例が反復発症しそのうち1例は同胞が同時期に発症した

Four cases of mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) : Two with recurrent episode, including one in which the disease developed in a sibling in the same period

門屋 亮¹、西郷謙二郎¹、兼安秀信¹、小泉 玄¹、中本貴人¹、
飯田恵庸^{1,2}、三宅晶子¹、寺地真一¹、大淵典子¹、井上裕文^{1,2}、
調 恒明³、戸田昌一³、岡本玲子³、村田祥子³、松倉 幹⁴、
吉良龍太郎⁴

Ryo Kadoya¹, Kenjiro Saigo¹, Hidenobu Kaneyasu¹, Gen Koizumi¹,
Takato Nakamoto¹, Yasunori Iida^{1,2}, Akiko Miyake¹, Shin-ichi Terachi¹,
Noriko Ohbuchi¹, Hirofumi Inoue^{1,2}, Koumei Shirabe³, Shouichi Toda³,
Reiko Okamoto³, Sachiko Murata³, Masaru Matsukura⁴, Ryutaro Kira⁴

総合病院山口赤十字病院小児科¹、山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座²、

山口県環境保健センター³、福岡市立こども病院神経内科⁴

Department of Pediatrics, Yamaguchi Red Cross Hospital¹

Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine²

Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment³

Department of Pediatric Neurology, Fukuoka Children's Hospital⁴

【要旨】 2014～2017年までに私たちが経験した可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion : MERS) 症例について検討した。4症例のうち2例に反復発症歴があり、そのうち1例は自身が3回発症したのみならず、1回は妹も同時期に発症していた。発症契機に特定の傾向はなかったことから、なんらかの遺伝的素因が反復発症・家族発症に関与していると考えた。

Key Words : 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症、反復発症、家族発症

We describe four cases of mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) that we encountered between 2014 and 2017. Two of the patients had a recurrent episode of MERS, and in one of these cases, the disease not only developed 3 times in the patient, but also occurred in the patient's younger sister in the same period. There was no specific event associated with development, which suggests that a certain hereditary predisposition is involved in recurrent and/or familial MERS.

Key Words : mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS), recurrent, familial

筆頭著者：門屋 亮 総合病院山口赤十字病院小児科 (〒753-8519 山口県山口市八幡馬場53-1)

Corresponding author : Ryo Kadoya

Department of Pediatrics, Yamaguchi Red Cross Hospital

(53-1 Yahatanobaba, Yamaguchi, Yamaguchi 753-8519, Japan)

はじめに

可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion : MERS) は発熱後異常言動・行動、意識障害、けいれん、低Na血症などを呈するが一過性に改善し予後は良好な、MRI所見に基づく臨床画像症候群である¹⁻⁴⁾。わが国の調査では小児急性脳症の16%を占め、けいれん重積性二相性脳症について二番目に多い⁵⁾。私たちが経験した4例のなかに反復発症例、家族発症例が含まれていたことから、自験例をこれまでに報告された反復例、家族例と比較、考察した。

対象と方法

2014年から2017年に山口赤十字病院（以下、当院）で経験したMERS症例の診療録から、症状、症状出現病日、退院病日、確認／推定された病原体または発症契機、画像診断、血清Na値、髄液細胞数、予後など既知の特徴的臨床像について確認した。反復発症した2例のうち1例の初回発症は福岡市立こども病院で加療されており、同院の診療録を参照し今回の対象に含めた。ウイルス検査は迅速検査のほか、採取しえた検体を山口県環境保健センターにてPCRおよびPCR産物のダイレクトシーケンズ法により検査した。

結果

当院で経験したMERSは2014年から2017年までの間に4症例あった。2例に反復発症歴があり、そのうち1例は自身が3回発症したのみならず、1回は妹も同時期に発症していた。

今回調べた4例、のべ7回の臨床像と治療の状況を表1に示す。症例1と2が兄妹であるがこの家族と症例3、4との血縁関係はなかった。4例中3例を男児が占めた。

全例発熱2～3日でMERSの症状が出現しており、最大16病日までに退院、予後良好であった。最低血清Na値は1例をのぞき130～134mEq/Lの低値であった。髄液細胞数が増加している症例はなかった。

MERSはMRI画像上脳梁部のみに病変が局限するものが1群、白質病変も伴うものが2群と分類されている⁴⁾が、自験例では症例4のみが2群で、ほかの3症例（のべ6回発症）はすべて1群であった。

表1 当院で経験したMERS（4例、のべ7回）の臨床像と治療の状況

Table with columns: Case No., Sex, Onset age, Initial symptoms, Disease onset date, Confirmation/Inference of pathogen, Imaging diagnosis, Serum Na (mEq/L), CSF cell count (/mm3), Treatment (Antibiotics, Antiepileptics), Prognosis, Remarks. It details 4 cases and their 7 clinical episodes.

MERS : mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion
* 発熱日を1とする経過日数
γ-Globulin : ガンマグロブリン
mPSL : マチルプレドニゾロン
PB : フェノバルビタール
MDZ : ミダゾラム
DZP : ジアゼパム
CBZ : カルバマゼピン
ACV : アシクロビル
● : MERSと診断する前に使用した薬剤
○ : MERSと診断したあとで使用した薬剤
n.d. : 検査実施せず

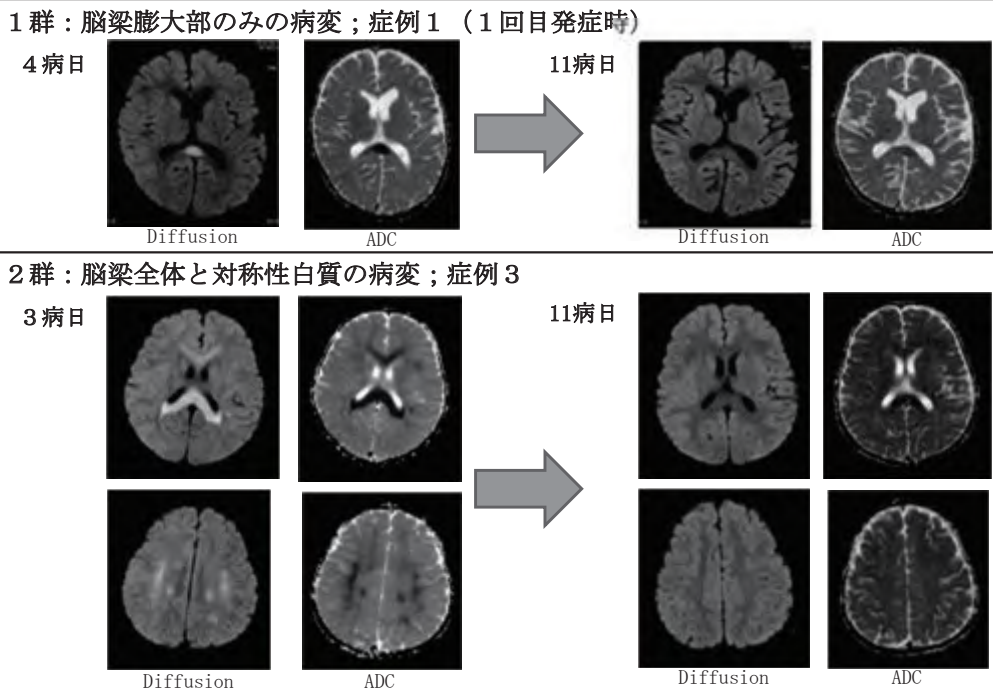


図1 当院で経験したMERSの代表的MRI画像所見
 MERS: mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion
 ADC : apparent diffusion coefficient 病日：発熱日を1とする経過日数

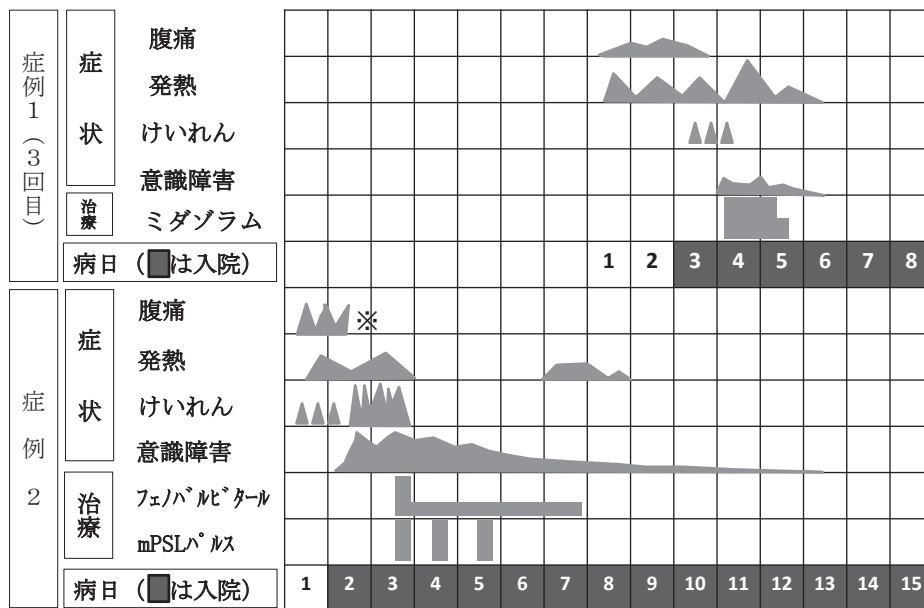


図2 最近経験した兄妹のMERS同時期発症例の経過
 MERS : mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion
 mPSL : メチルプレドニゾロン
 ※ : 意識障害のため以降判然とせず

代表的な画像所見を図1に示す。急性期に拡散強調画像での高信号域、ADC (apparent diffusion coefficient) の低下が確認され、回復期にはいずれも所見が消失していた。

治療においては、7回中4回で抗けいれん薬のほ

か脳炎・脳症を念頭に置いたガンマグロブリンやステロイドなどが使用されていた。比較的軽症で推移した症例1の3回目と症例3の1回目では抗けいれん薬のみが使用され、症例3の2回目は自然軽快していた。

表2 MERSの反復発症についての報告

報告者	確認／推定された病原体 または発症契機		
	1回目	2回目	3回目
Hong JY ら ⁶⁾	マイコプラズマ	不明	
森岡ら ⁸⁾	ロタウイルス	ノロウイルス	
大高ら ⁹⁾	記載なし	記載なし	
柏木、篠原ら ^{10,11)}	尿路感染+インフルエンザA	尿路感染	
Kougaら ¹²⁾	記載なし	記載なし	記載なし
山崎ら ¹³⁾	不明	A群溶連菌	RSウイルス
自験例 (症例 1)	アデノウイルス1型	インフルエンザA (H1N1/pdm09)	不明
自験例 (症例 3)	胃腸炎	ヒトヘルペスウイルス6型	

MERS : mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion

つぎに最近経験した兄妹同時期発症例の臨床経過を図2に示す。

当初症例2がけいれん群発と腹痛の精査で入院した。発作間欠期の意識は清明であったがその後意識障害が進行しMRIにてMERSであることを確認した。いったんは経過観察の方針としたが、意識障害が遷延し、体幹を大きくひねるようなけいれん発作が出現、頻度も増してきたため、フェノバルビタール投与とメチルプレドニゾロンパルス療法を開始した。けいれんはすぐに軽快し、意識障害は数日かけて徐々に改善した。

症例2の1週間後に、兄である症例1が3回目の発症をして入院した。こちらもけいれんの群発に引き続く意識障害が出現したが比較的軽症で、ミダゾラムの持続点滴のみを行った。しかし呂律が回らない、軽度の意識混濁などの状況は完全に改善するのに約2日を要した。同じ病因による発症と考え原因ウイルスの特定を試みたが明らかな結果は得られなかった。

考察

1. 一般的臨床像について

今回経験した4症例は発熱に引き続くけいれん、意識障害、発語・呂律の障害などで発症すること、年齢、画像所見 (1群が多い)、発症日、低Na血症、髄液細胞数正常、改善までの日数、良好な予後など、既知の臨床像¹⁴⁾ とよく一致していた。

症例1の3回目と症例2においては、けいれん群

発に1～2日遅れて意識障害が進行する経過が特徴的であったが、Hong JY らの報告⁶⁾ にも同様の記載がみられた。4例中男児が3例を占めており、性差はない⁵⁾ とされている点と合わなかったが症例数が少なく判断不能と考えた。

積極的な治療を行った症例が多かったが、日本小児神経学会のガイドラインにもMERSに特異的治療は必ずしも必要ないが重篤と判断すれば治療可⁷⁾ と記載されており、急性期治療としては妥当な判断と考えた。抗けいれん薬自体がMERS発症の契機になるとの報告もある¹⁴⁾ ため、投与とMRI所見による画像診断の前後関係を確認したが、抗けいれん薬投与を契機にMERSが発症したとみられる症例はなかった。早期に投与した理由は、けいれんの初期治療や群発の対策のほか、症例1 (2回目) においては、当初疑っていたインフルエンザ脳炎・脳症の急速な悪化を懸念して検査の待機中からガンマグロブリン・メチルプレドニゾロンを開始した状況であった。

2. 反復発症・家族発症について

自験例4例のうち2例が反復発症、そのうち1例は妹も同時期に発症していたため、反復発症・家族発症について考察した。

今回調べた範囲で、同じ人が2回発症したという報告が4例^{6,8-11)} と、3回発症したという報告が2例^{12,13)} あった。自験例と併せ表2に示す。2回とも尿路感染を契機に発症した報告が1例^{10,11)} あったが、それ以外の自験例も含むのべ17回の発症原因に

表3 MERSの家族発症についての報告

報告者	発症の状況	確認／推定された病原体 または発症契機	基礎疾患
Imamuraら ¹⁴⁾ 、保科ら ¹⁵⁾	3人姉妹が時期を違えて各1回発症	アデノウイルス、インフルエンザB、 不明各1回	記載なし
Suzukiら ¹⁶⁾	兄弟が1週間間隔で相ついで発症	パルボウイルスB19	遺伝性球状赤血球症
自験例 (症例1、2)	兄妹が1週間間隔で相ついで発症	特定できず	特記すべきことなし

MERS : mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion

特定の傾向はないと考えられた。

また、Kougaら¹²⁾は、報告症例ではMERSを2年間に3回反復発症したがカルバマゼピンを使用したところ以後4年間発症していないことも述べており、反復発症の予防法についても今後検討が待たれる。

つぎに家族発症についての報告を自験例も含め表3に示す。

3人姉妹が時期を違えて各1回発症した、という報告^{14,15)}があり、MERSを発症しやすい家系の存在が示唆された。

家族内で相ついで発症した報告としては、自験例のほか、遺伝性球状赤血球症の兄弟がパルボウイルスB19に罹患し、相ついでMERSを発症したという報告¹⁶⁾があった。今回調べた範囲では、血縁のない他人同士に伝播した事例はなかった。

以上の反復発症、家族発症の考察を通じて発症契機に特別な傾向はなく、患者側になんらかのMERSを発症しやすい遺伝的素因がある、と考えられた。最近Kurahashiら¹⁷⁾により、myelin regulatory factorをコードするMYRF遺伝子の変異が家族性MERSと関連する、との知見が示された。症例の蓄積と研究の進展が待たれる。

結語

私たちが経験したMERS 4例のうち2例が反復発症し、またそのうち1例は同胞も同時期に発症していた。文献的考察も併せ、患者側にMERSを引き起こしやすい遺伝的素因があると考えた。

文献

1) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al : Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 63 : 1854-

1858, 2004.
 2) 多田弘子、高梨潤一：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、*小児内科*45 : 366-370, 2013.
 3) 多田弘子、高梨潤一：MERS小児科臨床ピクシス28、中山書店、東京、2011、pp184-187.
 4) 高梨潤一：小児急性脳症の臨床と画像、*脳と発達* 43 : 100-108, 2011.
 5) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34 : 337-343, 2012.
 6) Hong JY, Park JK, Kim SH : Recurrent clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) on diffusion weighted imaging : a case report. *J Korean Soc Radiol* 64 : 213-216, 2011.
 7) 日本小児神経学会監修：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) の診断と治療。小児急性脳症診療ガイドライン2016、診断と治療社、東京、2016、pp115-119.
 8) 森岡茂己、小田部修、上原久輝、ほか：一過性脳梁膨大部病変を示した軽症胃腸炎に伴う良性乳児けいれんを繰り返した2歳女児例、*脳と発達* 42 : 449-453, 2010.
 9) 大高幸之助、伊藤雄介、三沢知江子、ほか：可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎／脳症を繰り返した1例 (会)、*日本小児科学会雑誌* 114 : 607, 2010.
 10) 柏木充、田辺卓也、島川修一、ほか：当院で経験したMERS 8症例の検討 反復例も含めて (会)、*日本小児科学会雑誌* 115 : 331, 2011.
 11) 篠原潤、柏木充、田辺卓也、ほか：短期間で再発した尿路感染症に伴う可逆性脳梁膨大部病変の1例 (会)、*日本小児科学会雑誌* 115 : 331, 2011.
 12) Kouga T, Iai M, Yamashita S, et al : A child with three episodes of reversible splenial lesion. *Neuropediatrics* 44 : 199-202, 2012.

- 13) 山崎千波、池上真理子、重松枝里、ほか：可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症（MERS）を回復した一例（会）、日本小児科学会雑誌 118 : 376, 2014.
- 14) Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, et al : Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) -like features; Familial MERS? Journal of the Neurological Sciences 290 : 153-156, 2010.
- 15) 保科隆男、藤田賢司、今村卓司：異なる原因により発症したMERSの3姉妹例（会）、脳と発達 46 : S364, 2014.
- 16) Suzuki H, Kusaka T, Okada H : Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion caused by human parvovirus B19 infection : a case of two brothers with hereditary spherocytosis. Pediatric neurology 51 : 470-472, 2014.
- 17) Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, et al : MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. Ann Neurol 83 (1) : 98-106, 2018. doi : 10.1002/ana.25125. [Epub ahead of print]

座長推奨論文「辺縁系脳炎」

原 著

辺縁系症状を呈した脳炎・脳症のSPECT所見の検討

Study of SPECT findings of encephalitis, encephalopathy, with limbic symptoms

中道淳仁、木村成志、石橋正人、
藪内健一、麻生泰弘、松原悦朗

Atsuhito Nakamichi, Noriyuki Kimura, Masato Ishibashi,
Kenichi Yabuuchi, Yasuhiro Aso, 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】 2008年から2016年までに当院に入院し、頭部MRIと脳血流SPECTを施行したヘルペス脳炎2例、抗NMDA受容体脳炎2例、橋本脳症2例の全6例（男：女=2：4、平均年齢56.3歳）を対象として臨床的検討を行った。各疾患ごとに、臨床症状、頭部MRI、脳血流SPECT所見、を比較した。ヘルペス脳炎では頭部MRIの異常信号域に一致して脳血流が増加していた。抗NMDA受容体脳炎では頭部MRIで異常を認める例では、辺縁系の脳血流が増加し、正常例では脳血流が低下していた。橋本脳症では辺縁系の脳血流が低下していた。抗NMDA受容体脳炎と橋本脳症では、ヘルペス脳炎と異なり、脳機能低下が臨床症状に関与している可能性が示唆された。

Key Words : 脳血流SPECT、ヘルペス脳炎、非ヘルペス性脳炎、辺縁系症状

We were admitted to our hospital from 2008 to 2016, 6 cases of 2 cases of herpes encephalitis, head MRI and cerebral blood flow SPECT, 2 cases of anti-NMDA receptor encephalitis, 2 cases of Hashimoto encephalopathy (Female = 2 : 4, average age 56.3 years old) was clinically examined. For each disease, clinical symptoms, head MRI, cerebral blood flow SPECT findings were compared. In herpes encephalitis, cerebral blood flow increased consistent with abnormal signal region of head MRI. In cases with abnormalities in head MRI in anti - NMDA receptor encephalitis, cerebral blood flow in the limbic system increased, cerebral blood flow decreased in normal cases. In Hashimoto encephalopathy, the limbic cerebral blood flow was reduced. In anti - NMDA receptor encephalitis and Hashimoto encephalopathy, unlike herpes encephalitis, it was suggested that decreased brain function may be involved in clinical symptoms.

Key Words : cerebral blood flow SPECT, herpes encephalitis, non-herpetic limbic encephalitis, limbic symptom

表1 当科における辺縁系脳炎の特徴

症例	年齢/性別	MRI	脳血流SPECT所見	SPECT(日)
HSV	64/M	左側頭葉、左海馬傍回	左側頭葉の相対的血流増加	8
	71/F	右側頭葉、右頭頂葉	辺縁系以外の血流変化	17
NMDA	40/F	右側頭葉、両側帯状回	右側頭葉の血流増加	7
	30/F	なし	前部帯状回の血流低下	60
Hashimoto	76/F	なし	両側側頭葉の血流増加、前部帯状回の血流低下	10
	57/M	なし	右海馬・海馬傍回の血流低下	2

目的

辺縁系脳炎は、臨床学的に意識障害、短期記憶障害、精神症状、痙攣などの辺縁系症状を呈するが、原因は多岐にわたっている。その代表的な疾患であるヘルペス脳炎では、頭部MRIで側頭葉内側に異常信号を認められるが、非ヘルペス性辺縁系脳炎では画像所見で異常を認めないことがあり、診断に苦慮することがある。そのため、辺縁系の神経細胞機能障害を評価するために、SPECTを用いた報告が散見される。ヘルペス脳炎において、頭部MRIで異常信号を認めた部位に、^{99m}Tc-ECDや^{99m}Tc-HMPAOの取り込み増加を認める報告があるが¹⁾、非ヘルペス性辺縁系脳炎では、SPECTを用いた報告は少ない。以前われわれは、抗グルタミン酸抗体受容体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎での脳血流変化を検討し、eZIS解析を用いた検討で、辺縁系領域の血流が低下したことを報告した²⁾。今回、当科で経験した辺縁系症状を呈したヘルペス脳炎、抗NMDA受容体脳炎、橋本脳症を比較し、診断に有用なSPECT所見の特徴を明らかにすることを目的とした。

対象・方法

2008～2016年に当科で入院加療を行った、辺縁系症状を伴ったヘルペス脳炎2例、抗NMDA受容体脳炎2例、橋本脳症2例の全6例(男性2人、女性4人)を対象とした。それぞれ臨床所見、髄液所見、^{99m}Tc-ECDによる脳血流SPECT、頭部MRI、に関して検討した。脳血流SPECTはeZIS解析を用いて脳血流増加および低下部位を評価した。

結果

発症年齢は、平均56.3歳(30～76歳)、性別は男性2例、女性4例であった。ヘルペス脳炎2例(男性1例、女性1例)、抗NMDA受容体脳炎2例(女性2例)、橋本脳症2例(男性1例、女性1例)であった。6症例の特徴を表1に示す。脳波でてんかん発作波を認め、痙攣重積を認めた症例は3例(ヘルペス脳炎2例、抗NMDA受容体脳炎1例)であった。自覚症状を呈してから脳血流SPECT施行日までは8～60日であり、平均日数は17.3日であった。全例とも意識障害、異常言動・行動、などの辺縁系症状を認めた。髄液検査では、ヘルペス脳炎と抗NMDA受容体脳炎の1例で髄液細胞、髄液蛋白の上昇を認めた。また、橋本脳症では、1例で髄液蛋白の上昇を認めた。また、非ヘルペス性脳炎では、単純ヘルペスウイルスPCRは陰性であり、各種ウイルスの抗体価も正常であった。ヘルペス脳炎では2例ともアシクロビル投与を行った。診断確定後、5例でステロイド治療を行った。

画像所見は、ヘルペス脳炎では頭部MRIで左側頭葉、頭頂葉、海馬傍回にDWI、T2WI/FLAIRで高信号域を認め、脳血流SPECTでは同部位に相対的血流増加を認めた(図1)。もう1例は、頭部MRIで右側頭葉～頭頂葉にDWI、T2WI/FLAIRで高信号域を認め、脳血流SPECTでは右側頭葉の相対的血流増加は認めず、右頭頂葉～後頭葉の相対的血流増多を認めた(図2)。抗NMDA受容体脳炎では、頭部MRIで右側頭葉～頭頂葉、両側前頭葉、両側帯状回にT2WI/FLAIRで高信号域を認め、脳血流SPECTでは右側頭葉に相対的血流増多を認めた(図3)。もう1例は、頭部MRIで異常信号域は認めず、脳血流SPECTでは前部帯状回に相対的血流低下を認めた(図4)。橋本脳症では、2例とも頭部MRIで異常信号域を認めず、脳血流SPECTでは辺縁系の相対的血流低下を認めた(図5、6)。

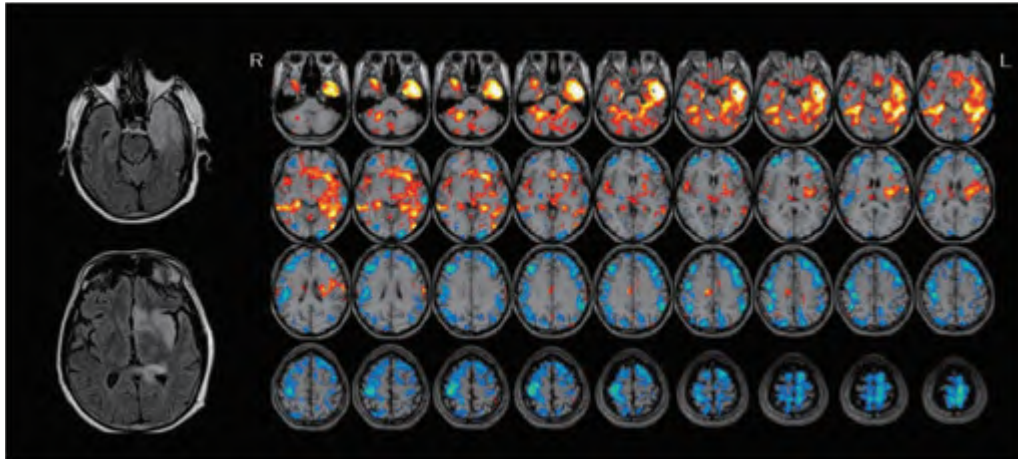


図1 ヘルペス脳炎(64/M)の頭部MRI(T2/FLAIR)と脳血流SPECT(e-ZIS)

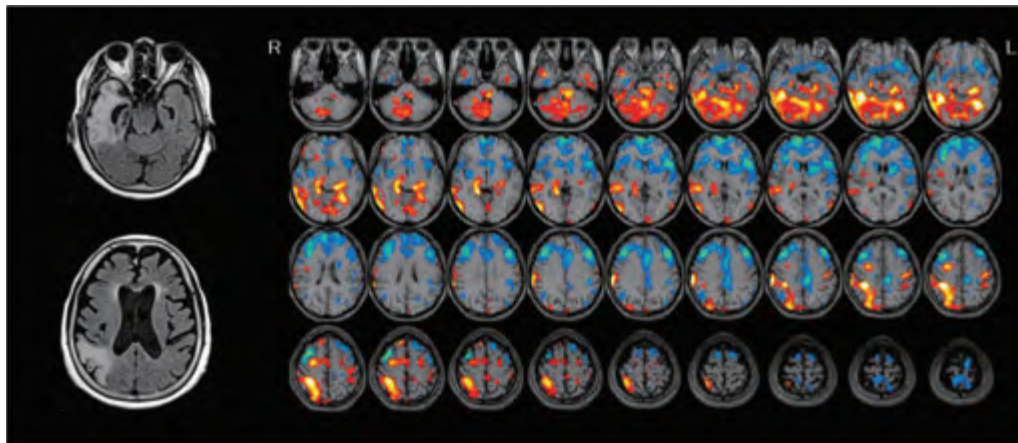


図2 ヘルペス脳炎(71/F)の頭部MRI(T2/FLAIR)と脳血流SPECT(e-ZIS)

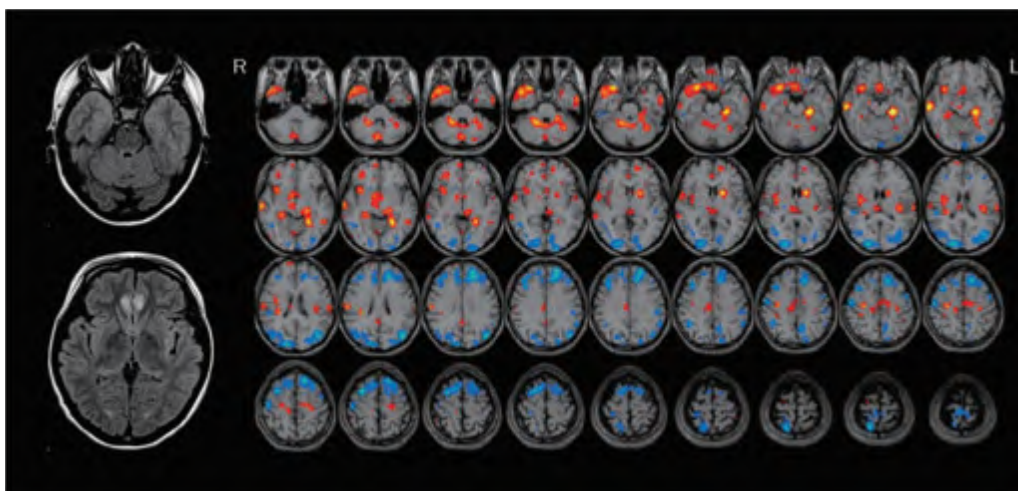


図3 NMDA受容体脳炎(40/F)の頭部MRI(T2/FLAIR)と脳血流SPECT(e-ZIS)

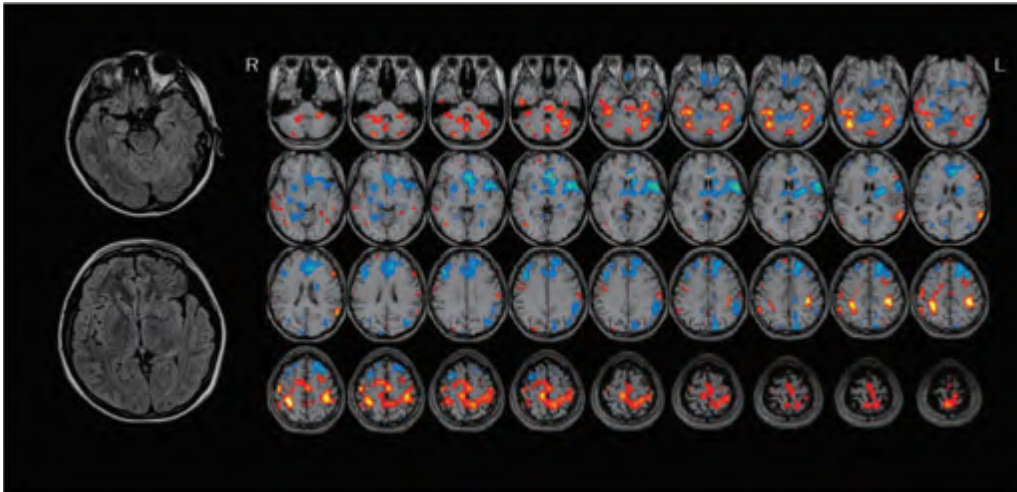


図4 NMDA受容体脳炎(30/F)の頭部MRI(T2/FLAIR)と脳血流SPECT(e-ZIS)

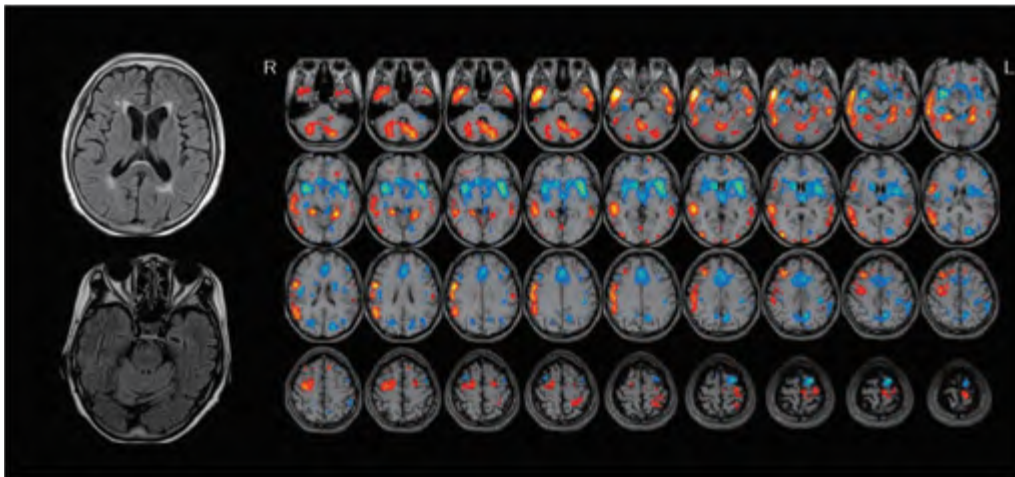


図5 橋本脳症(76/F)の頭部MRI(T2/FLAIR)と脳血流SPECT(e-ZIS)

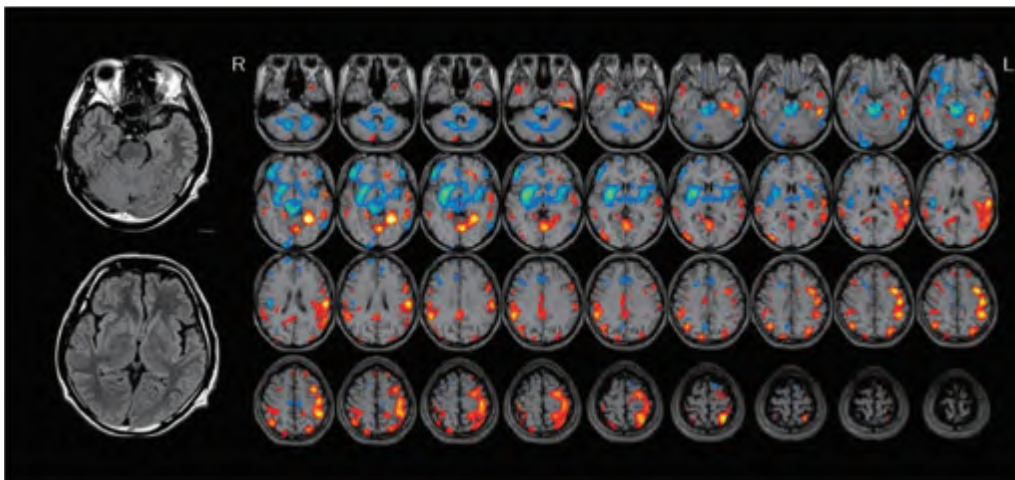


図6 橋本脳症(57/M)の頭部MRI(T2/FLAIR)と脳血流SPECT(e-ZIS)

表2 辺縁系脳炎における脳血流SPECTの報告

症例	疾患	脳血流SPECT所見
Kurokawa et al (1996) ¹³⁾	HSV	temporal lobes ↑
Launes J et al (1997) ¹⁴⁾	HSV	temporal lobes ↑
堀野 et al (2014) ⁸⁾	NMDA	temporal lobes ↑, temporal and parietal lobe ↓
Muramatsu et al (2014) ¹²⁾	Hashimoto	anterior cingulate areas and prefrontal cortex ↓

考察

われわれの使用した^{99m}Tc-ECDは、エステル基をもつ脂溶性物質であり、血液-脳関門を透過し、局所脳血流に比例して脳の神経細胞に取り込まれる。取り込まれた^{99m}Tc-ECDは神経細胞のエステラーゼにより加水分解を受け水溶性物質へ変換されることで脳内に保持される³⁾。てんかんなどのニューロンの異常興奮では、局所の脳血流増加に伴い^{99m}Tc-ECDが脳細胞に多く取り込まれることにより高集積となる⁴⁾。一方、神経細胞の障害を生じる脳梗塞や脳炎などでは、エステラーゼ活性の低下や血液-脳関門の障害などにより低集積になると報告されている⁵⁾。このため、^{99m}Tc-ECD SPECTは、脳血流だけでなく、組織障害・細胞機能の指標にもなると考えられている。辺縁系脳炎における脳血流SPECTの報告を表2に示した。いずれも辺縁系領域の血流変化を認めていた。以前の報告によるとヘルペスウイルス感染による脳組織の破壊により、脳内のエステラーゼ活性が欠如するため、ヘルペス脳炎のSPECT所見は病変部の血流低下を認めるといわれている¹⁾。しかし、ヘルペス脳炎では急性期にてんかんと併発する例が多く⁶⁾、急性期においててんかん重積による脳血流の増加、それに伴う頭部MRIの異常信号といった画像変化が起こることが推測される。今回、ヘルペス脳炎の1例は、病変部位に一致した血流変化は認めなかったが、発症から脳血流SPECTを施行するまでの期間の違い、および痙攣の有無による血流変化への影響があったものと考えられた。抗NMDA受容体脳炎に関しては、急性期に前頭・側頭葉の血流増加が生じるという報告があるが⁷⁾、脳血流変化を認めないという報告⁸⁾もある。その後の血流変化として、慢性期では脳血流の低下をきたし、臨床症状改善に遅れて脳血流も可逆的に血流改善を起こすことが報告されている⁹⁾。今

回、抗NMDA受容体脳炎2例で、血流の増加と低下という対照的な結果になった理由として、発症から脳血流SPECT施行までの期間が異なるため、抗NMDA受容体脳炎の臨床病期の違いによるものと考えられた。橋本脳症に関しては、剖検例において脳幹の静脈にリンパ球浸潤を認めたという報告や¹⁰⁾、抗NAE抗体が脳血管細胞の α エノラーゼに反応する¹¹⁾、という報告もあり、脳血管に限局した血管炎の病態を呈していると推察される。実際、橋本脳症患者での脳血流SPECTでは前頭前皮質、前部帯状回の血流低下を認めたという報告があり¹²⁾、血管炎の病態を示唆する。本症例において、2例とも辺縁系領域の血流低下を認めていることから、辺縁系症状を呈する橋本脳症においては、ヘルペス脳炎とは異なり、辺縁系の脳機能低下による症状であると推察された。

結論

過去8年間の当科で経験した辺縁系症状を呈したヘルペス脳炎2例、抗NMDA受容体脳炎2例、橋本脳症2例において、脳血流SPECTでの検討を行った。ヘルペス脳炎では早期には病変部に一致した脳血流増加を認めた。非ヘルペス脳炎では、病態を反映した脳血流変化を呈しており、抗NMDA受容体脳炎では慢性期に辺縁系領域の脳血流低下を認め、橋本脳症では発症早期より辺縁系領域の脳血流低下を認めた。辺縁系症状を呈するヘルペス脳炎、非ヘルペス脳炎において、脳血流SPECTが診断補助に有用である可能性が示唆された。

文献

- 1) Fazekas F, Roob G, Payer F, et al : Technetium-^{99m}-ECD SPECT fails to show focal hyperemia of acute herpes encephalitis. J Nucl Med 39 : 790-

792. 1998.
- 2) Kimura N, Kumamoto T, Takahashi Y : Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2, Clin Neurol Neurosurg 118 : 44-48, 2014.
 - 3) Walovitch R, Hill T, Garrity S, et al : Characterization of technetium- 99m L, L- ECD for brain perfusion imaging. Part 1 : pharmacology of technetium- 99 m ECD in nonhuman primates. J nucl Med 30 : 1892-1901, 1989.
 - 4) Runge U, Kirsch G, Petersen B, et al : Ictal and interictal ECD- SPECT for focus localization in epilepsy. Acta Neurol Scand 96 : 271-276, 1997.
 - 5) 井上優介 : 脳血流シンチグラム製剤の集積機序. 核医学 35 : 93-97, 1998.
 - 6) Hashimoto T, Chikatsu H, Nishiyama H, et al : Usefulness of 99mTc-ECD brain SPECT in acute onset pediatric CNS diseases : in comparison with CT and MRI. 日小児放線学会誌 17 : 98-105, 2001.
 - 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al : Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : Long-term outcome without tumor removal. Neurology 70 (7) : 504-511, 2008.
 - 8) 堀野朝子、塩見正司、井上岳司、ほか : 抗 NMDA 受容体脳炎 6 例の臨床的検討. 脳と発達 46 : 275-280, 2014.
 - 9) Hughes E, Peng X, Gleichman A, et al : Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurosci 30 (17) : 5866-5875, 2010
 - 10) Nolte K, A. Unbehau, H. Sieker, et al : Hashimoto encephalopathy : A brainstem vasculitis?. Neurology 54 (3) : 769-770, 2000.
 - 11) Yoneda M, Matsunaga A, Ikawa M : Hashimoto's encephalopathy. In Neuroimmunological Diseases (ed Kusunoki S), Springer Japan (in press).
 - 12) Muramatsu T, Ikawa M, Yoneda M, et al : Pathophysiological decrease in the regional cerebral blood flow in Hashimoto's encephalopathy : a multiple-case SPECT study. Eur Neurol 72 (1-2) : 13-19, 2014.
 - 13) Kurokawa Y, Ishiguro M, Inagaki T, et al : Serial changes of SPECT and MRI findings in a patient with herpes simplex encephalitis. No to Sinkei 49 (2) : 163-169, 1996.
 - 14) Launes J, Siren J, Valanne L, et al : Unilateral hyperfusion in brain-perfusion SPECT predicts poor prognosis in acute encephalitis. Neurology 48 (5) : 1347-1351, 1997.

座長推薦論文「真菌」
症 例 報 告

クリプトコッカス脳室炎に対しアムホテリシンB脳室内投与を行った1例

A case of cryptococcal ventriculitis administered intraventricular amphotericin B

渡邊一樹、内山 剛、若月里江、明神寛暢、
鈴木重將、山本大介、佐藤慶史郎、大橋寿彦

Kazuki Watanabe, Tsuyoshi Uchiyama, Rie Wakatsuki, Akehiko Myojin,
Shigemasa Suzuki, Daisuke Yamamoto, Keishiro Sato, Toshihiko Oohashi

聖隷浜松病院・神経内科

Division of Neurology, Seirei General Hospital

【要旨】 症例は関節リウマチ、肝硬変の既往をもつ77歳女性である。9ヵ月間の微熱に加え生じた意識障害のため来院した。頭部MRIで右側脳室水頭症、脳室内隔壁、脳室周囲造影効果を認め、髄液中クリプトコッカス抗原陽性でありクリプトコッカス脳室炎と診断した。L-AMB投与にて血球減少が生じFLCZ投与したが、画像の改善が乏しく、AMPH-B脳室内投与を施行した。投与のたびに発熱、髄液中細胞数および蛋白上昇を認め中止し、FLCZ投与継続により髄液所見および画像所見の改善を認めた。全身状態や副作用のため十分に抗真菌薬投与ができない場合、AMPH-B脳室内投与は選択肢である。クリプトコッカス脳室炎に対するAMPH-B脳室内投与の報告は少なく、この適応と課題について報告する。

Key Words : クリプトコッカス脳室炎、血球減少、脳室内抗真菌薬投与、神経内視鏡、水頭症

A 77-year-old woman with a history of rheumatoid arthritis and liver cirrhosis visited our hospital owing to 9 months of continuing fever and 2 weeks of progressive disturbance of consciousness. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed hydrocephalus of the right lateral ventricle, septation of the ventricles, and ependymal enhancement. Cerebrospinal fluid (CSF) latex agglutination test was positive, and the patient was diagnosed with cryptococcal ventriculitis. Intravenous treatment with liposomal amphotericin B (L-AMB) was initiated, but had to be discontinued due to cytopenia. Fluconazole (FLCZ) was then administered. There was an improvement of the patient's consciousness, but the MRI findings did not improve significantly. Therefore, the patient received further treatment with intraventricular administration of amphotericin B deoxycholate (AMPH-B), which had to be discontinued because every administration caused a rise in CSF cell counts and protein levels, accompanied by fever. The MRI and CSF findings were later improved with continued administration of FLCZ. This case suggests that intraventricular administration of AMB-D should be reserved for refractory cases where antifungal therapy has failed, leading to a worsening of the condition or leading to severe adverse effects. There are currently few reports on intraventricular administration of AMPH-B to patients with cryptococcal ventriculitis; therefore, our case adds important information regarding its adverse effects.

Key Words : cryptococcal ventriculitis, cytopenia, intraventricular administration of antifungal drug, neuroendoscope, hydrocephalus

筆頭著者：渡邊一樹 聖隷浜松病院・神経内科（〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉2-12-12）

Corresponding author : Kazuki Watanabe

Division of Neurology, Seirei General Hospital

(2-12-12 Sumiyoshi, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 430-8558, Japan)

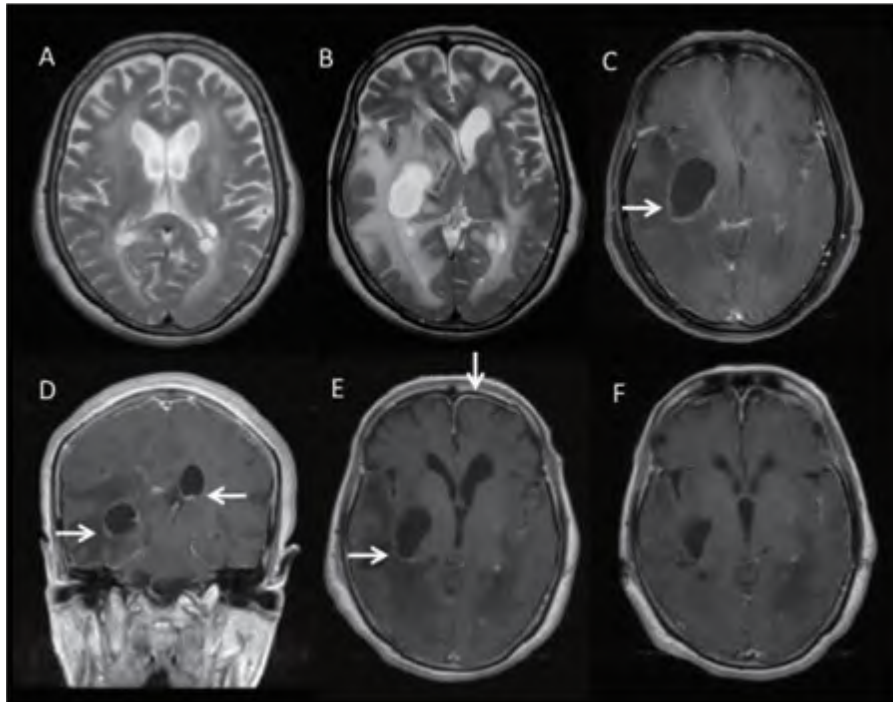


図1 頭部MRIの経過

当科受診6ヵ月前のT2強調画像では白質の高信号および側脳室の隔壁を認める(A)。入院時T2強調画像では右側脳室下角の拡大を認め、白質のT2高信号領域は拡大しており(B)、Gd造影T1強調画像では両側側脳室辺縁に造影効果を認める(C)(D)。第65病日のGd造影T1強調画像では右側脳室下角の造影効果残存し、左前頭葉周囲髄膜の造影効果が増強している(E)。第102病日のGd造影T1強調画像では右側脳室下角は縮小し、左側脳室下角周囲の造影効果は減弱している(F)。

はじめに

クリプトコッカス髄膜炎は*Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*による中枢神経系感染症であり、最も頻度の高い真菌性髄膜炎である。髄膜炎の形態を取ることが多いが、そのほかにゼラチン性偽嚢胞、肉芽腫、まれに脳室炎の形態をとることがある。AIDS、血液悪性腫瘍、糖尿病、膠原病、免疫抑制状態の患者に感染する以外に、免疫健全者においても発症することがある。今回われわれは難治性クリプトコッカス脳室炎に対して抗真菌薬全身投与およびOmmaya reservoir留置およびアムホテリシンB脳室内投与を行った症例を経験した。クリプトコッカス脳室炎に対するOmmaya reservoir留置およびアムホテリシンB脳室内投与を行った症例は希少であり、この適応と課題について報告する。

症例

症例は77歳、女性。主訴は意識障害、発熱。既往歴は関節リウマチ、リウマチ性頸椎症術後。関節リ

ウマチは50代より無加療であり免疫抑制薬の使用はなかった。現病歴は入院9ヵ月前より微熱が持続し、当科入院6ヵ月前に約10日間の意識障害のため一般内科入院となった。原因不明の肝硬変を認めたものの意識障害は自然軽快し在宅療養を行っていた。入院10日前より意識障害が出現し、食事も取れなくなったため当科受診となった。体温37.8度、血圧132/64mm/Hg、脈拍70回/分、身長152cm、体重44.3kg、四肢末梢の関節変形を認めた。神経学的所見はGCS E2V2M4、頸部の可動性低下を認めたがリウマチ性頸椎症術後の影響と考えられた。四肢筋トーンは上昇しており、四肢腱反射亢進を認めた。検査所見ではWBC5880/ μ l(リンパ球11.4%)、Hb11.6g/dL、PLT3.5万/ μ lと血小板低値を認めた。肝酵素上昇なし、腎機能正常、CRP 1.0mg/dL、HbA1c 5.1%、HIV抗体陰性、 β -Dグルカン陰性であった。頭部MRIでは右側脳室下角の拡大、脳室内隔壁、両側脳室周囲の造影効果を認め脳室炎が疑われた(図1 A-D)。胸部CTでは特記すべき異常を認めなかった。メロペネムにて治療開始したが意識状態悪化し、また血清クリプトコッカス抗原陽性であ

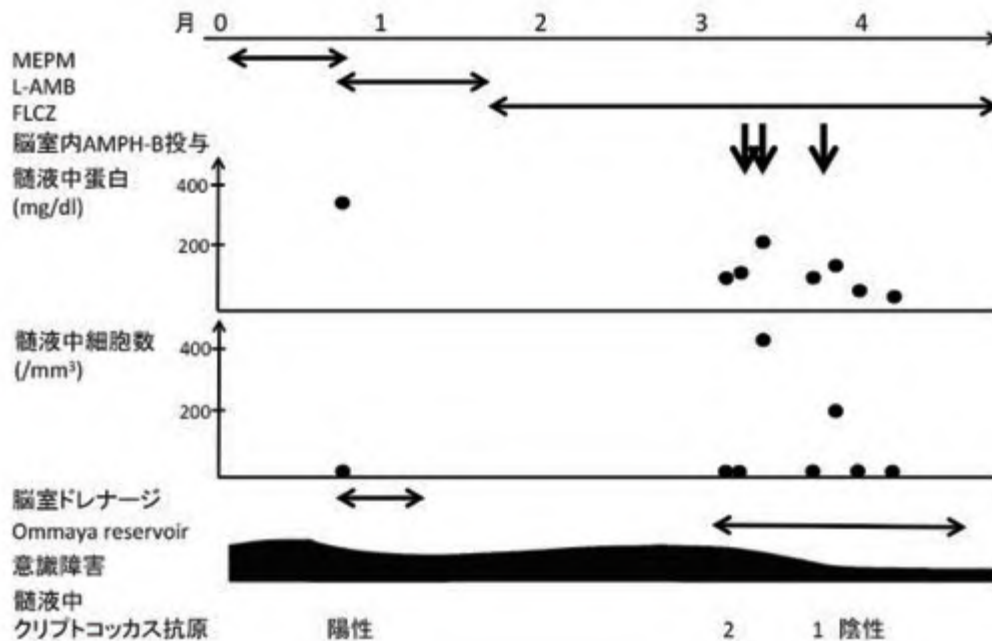


図2 治療経過

MEPM：メロベネム、L-AMB：リボソーマルアムホテリシンB、FLCZ：フルコナゾール、AMPH-B：アムホテリシンB

ることが分かり、水頭症治療および診断目的のため第22病日に脳室ドレナージ術を施行した。ドレナージを用いた脳室内髄液検査では細胞数 $5/\text{mm}^3$ (単核球25%)、蛋白 $355\text{mg}/\text{dl}$ 、糖 $27\text{mg}/\text{dl}$ 、髄液培養と墨汁染色はともに陰性であったが、髄液中クリプトコッカス抗原陽性であり、クリプトコッカス脳室炎と診断した。第22病日よりリボソーマルアムホテリシンB (L-AMB) 全身投与を開始した。血小板低値であったことからフルシトシン (5-FC) は併用しなかった。しかし、血小板減少のため第49病日にフルコナゾール (FLCZ) へ薬剤変更した。意識状態はドレナージ後に改善し、一時GCS E3V2M4となったが徐々にGCS E2V1M4まで悪化した。頭部MRI画像では造影される領域が残存しており (図1 E)、FLCZのみでは治療不十分と判断した。また、右側脳室下角の水頭症の増悪も認め、水頭症コントロール目的および脳室内抗真菌薬投与のため、第89病日に神経内視鏡による脳室壁開窓術、右側脳室下角および左側脳室前角の2カ所にOmmaya reservoir留置を行った。術中の神経内視鏡画像では、脳室内髄液は混濁し、脳室壁および脈絡叢は白濁し、被膜が脳室内隔壁を形成していた。FLCZ投与に併用し、第94病日より左側脳室前角に留置したOmmaya reservoirよりAMB-D 0.1mgを投与したが、投与のたびに発熱、髄液中細胞数および蛋白増多を認め、

投与休止時には解熱、髄液所見改善を認めた。AMB-Dによる中枢神経障害と考え3回の投与で中止とした。FLCZ投与継続し、第102病日には頭部MRI造影領域の消失を認め (図1 F)、第110病日には髄液中クリプトコッカス抗原は陰性化、その後FLCZによる地固め療法を行った。意識レベルは改善しGCS E3V4M6となり、第214病日に他院転院となった (図2)。その後、クリプトコッカス脳室炎再発は認めていないが、水頭症再発に対し脳室腹腔シヤント術を要した。

考察

脳室炎は細菌、真菌によるまれな中枢神経系感染症であり、髄膜炎、脳膿瘍、カテーテル留置などの脳外科手術に合併して発症し、臨床症状は発熱、意識障害、髄膜刺激徴候など¹⁾ 非特異的であるため、しばしば早期診断が困難である。頭部CT、MRIによる画像的検討は少ないが、Fukukiらによると脳室内デブリ、水頭症、脳室周囲のMRI高信号、脳室上衣の造影効果、髄膜炎所見、膿瘍が認められたと報告されている²⁾。本症例は当初、発熱および意識障害という非特異的な臨床症状から感染症が疑われるものの感染源の特定は困難であったが、頭部MRIにより水頭症、隔壁形成、脳室上衣造影効果を認め

たことから脳室炎を疑え、この画像所見は診断に有用であった。脳室炎では脳室内隔壁形成が生じやすく、髄液流出路の閉塞を起こすことから水頭症を呈することがある。本症例の頭部MRIにおいても脳室内には隔壁形成が認められ、神経内視鏡所見においても脳室壁の膜様構造物による脳室内隔壁が確認された。脳室炎後の脳室内隔壁による水頭症治療としてシャントの設置を行うことも多いが、神経内視鏡による隔壁開窓術は低侵襲かつ有用であるとされる^{3,4)}。本症例では神経内視鏡による隔壁開窓術を施行したが、脳室の変形により隔壁に十分な大きさの開窓を行うことはできず、内視鏡治療のみだけでは水頭症コントロールを行うことはできず、Ommaya reservoirからの髄液排出、脳室腹腔シャント術が水頭症コントロールに有用であった。

クリプトコッカス髄膜脳炎の致死率は治療の進歩により低下してきており、最近の報告では11%程度と報告されている^{5,6)}。クリプトコッカス脳室炎は報告数が少なく詳しい検討はされていないが、クリプトコッカス髄膜炎と同様に致死率の高い重篤な病態と考えられており⁷⁾、本症例ではAMPH-B脳室内投与を行った。非HIV感染患者におけるクリプトコッカス髄膜炎の治療は、導入療法としてAMPH-B 0.7 ~ 1.0mg/kg/日+5-FC100mg/kg/日4週間以上併用またはL-AMB3.0 ~ 4.0mg/kg/日+5-FC100mg/kg/日4週間以上併用、そのあとに地固め療法としてFLCZ400 ~ 800mg/日を8週間、維持療法としてFLCZ200mg/日6 ~ 12ヵ月投与することが標準的⁸⁾である。本症例においては肝硬変による血小板減少のため汎血球減少が副作用として生じやすい5-FCは使用せず、導入療法としてL-AMBのみ使用したが、血球減少傾向のためFLCZへ変更とし、導入療法が不十分であったと考えられた。AMPH-B髄注および脳室内投与は全身投与時に問題となる重篤な副作用は生じにくいとされ⁹⁾、クリプトコッカス脳室炎の予後の悪さを考慮し、AMPH-B脳室内投与を適応した。

本症例では、アムホテリシンB脳室内投与の際に繰り返し発熱、髄液中細胞数が増加し、髄膜炎様の副作用を起こした。AMPH-B髄注の副作用としては神経根痛、尿閉などの神経障害があるが可逆性で薬剤投与中止により消失すると報告されている¹⁰⁾。脳室内投与の副作用も同様に可逆的な発熱、吐き気などが報告されている⁹⁾。AMPH-B髄注および脳室内投与には神経障害作用があると考えられており、まれな副作用として脳室炎¹¹⁾、脳実質の障害が報告されている¹²⁾。クリプトコッカス髄膜炎にAMPH-B

髄中を行ったChenらの報告¹⁰⁾では、1回あたりのAMPH-B投与量が0.6 ~ 1.0mgとなった際に神経根痛、尿閉が出現しているが、本症例は初回の0.1mg脳室内投与から髄膜炎様の症状が生じており既報告より過敏な反応に思われる。脳室炎に対するAMPH-B脳室内投与の報告は、われわれが調べうる限り1例のみ¹³⁾であり、その症例とくらべ、本症例では脳室内視鏡画像より脳室内炎症が明らかであることより、脳室炎により血液脳関門の破綻が起き、AMPH-Bがより直接的に神経障害を引き起こしやすかった可能性も考えられた。AMPH-B髄注および脳室内投与の際にはステロイド薬併用⁹⁾が行われることがあり副作用の軽減のため検討すべきである。また再発性のカンジダ脳室炎に対しAMPH-Bより毒性の低いL-AMB脳室内投与が有効であったという報告¹⁴⁾もあり、今後の症例の蓄積が望まれる。

結語

脳室炎に対するアムホテリシンB脳室内投与の際には副作用に留意すべきで、ステロイド薬の併用、AMPH-Bの代わりにL-AMBの使用も考慮する必要がある。

文献

- 1) Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al : 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis, Clin Infect Dis 14 : 10.1093/cid/ciw861, 2017.
- 2) Fukui MB, Williams RL, Mudigonda S : CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis, AJNR Am J Neuroradiol 22 : 1510-1516, 2001.
- 3) 中島雅夫、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、Jpn J Neurosurg 13 : 647-677, 2004.
- 4) Satyarthee GD : Expanding Horizon of Neuroendoscopic Procedure from Endoscopic-Assisted Tumor Resection, Vascular Surgery, and Management of Hydrocephalus to Diagnostic and therapeutic Management of Pyogenic Vntriculitis, World Neurosurg 104 : 1024-1025, 2017.
- 5) Shaheen AA, Somayaji R, Myers R, et al : Epidemiology and trends of cryptococcosis in the United States from 2000 to 2007 : A population-based study, Int J STD AIDS 1 : 10.1177/0956462417732649,

- 2017.
- 6) Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, et al : Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US : 1997-2009, PLoS One 8 : e56269, 2013.
 - 7) 山城亘央、長坂高村、高木隆助、ほか : 緩徐進行性の歩行障害と記憶力低下で発症したクリプトコッカス脳室炎の 1 例、臨床神経学 55 : 81-86, 2015.
 - 8) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al : Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease : 2010 Update by the Infectious Disease Society of America, Clin Infect Dis 50 : 291-322, 2010.
 - 9) Nakama T, Yamashita S, Hirahara T, et al : Usefulness of intraventricular infusion of antifungal drugs through Ommaya reservoirs for cryptococcal meningitis treatment, J Neurol Sci 358 : 259-262, 2015.
 - 10) Yuchong C, Jianghan C, Hai W, et al : Lumbar puncture drainage with intrathecal injection of amphotericin B for control of cryptococcal meningitis, Mycosis 54 : e258-251, 2010.
 - 11) Polsky B, Depman MR, Gold JW, et al : Intraventricular therapy of cryptococcal meningitis via a subcutaneous reservoir, Am J Med 86 : 24-28, 1986.
 - 12) Fisher JF, Dewaid J : Parkinsonism associated with intraventricular amphotericin B, J Antimicrob Chemother 12 : 97-99, 1983.
 - 13) 中村善胤、山根一志、谷裕基、ほか : 難治性クリプトコッカス髄膜脳炎における脳室内抗真菌薬投与とステロイド薬併用の効果, Neuroinfection 21 : 141-145, 2016.
 - 14) Toprak D, Demir Ö, Kadayifci EK, et al : Recurrent Candida albicans Ventriculitis Treatment with Intraventricular Liposomal Amphotericin B, Case Rep Infect 2015 : e340725, 2015.

座長推奨論文「PML」
症 例 報 告

未治療のサルコイドーシスに合併した進行性多巣性白質脳症

A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with
untreated sarcoidosis

山上 圭¹、古川貴大¹、大崎裕亮¹、村上永尚¹、中道一生²、
西條政幸²、松井尚子¹、和泉唯信¹、梶 龍兒¹

Kei Yamakami¹, Takahiro Furukawa¹, Yusuke Osaki¹, Nagahisa Murakami¹,
Kazuo Nakamichi², Masayuki Saijo², Naoko Matsui¹, Yuishin Izumi¹, Ryuji Kaji¹

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学¹、国立感染症研究所ウイルス第一部²
Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences,
Tokushima University Graduate School¹
Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases²

【要旨】66歳女性。数ヵ月の経過で右片麻痺、運動性失語が進行し、MRIで左大脳皮質下に腫張や造影効果がなく、拡散強調画像で辺縁が高信号の病変を認めた。肺に非乾酪性肉芽腫を認めたことから肺・神経サルコイドーシスが疑われたが、画像所見および髄液JCウイルスDNA陽性より進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy : PML）と診断した。サルコイドーシスに対してステロイド治療を行い、メフロキン、ミルタザピンを追加した。サルコイドーシスの病勢制御によりPMLの進行は停止した。PMLの背景疾患が多様化しており、症例ごとに治療法を選択する必要がある。

Key Words : 進行性多巣性白質脳症（PML）、サルコイドーシス、メフロキン、ミルタザピン、
CD4陽性リンパ球減少

A 66-year-old woman was admitted to another hospital because of progressive right hemiparesis and motor aphasia. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion weighted imaging (DWI) showed high intensity lesions in subcortical white matter of left cerebrum. The symptoms and lesions were worsened during time course. CT showed reticular shadow in lungs, and transbronchial lung biopsy revealed noncaseating granuloma. Sarcoidosis was diagnosed by this finding, which suggested that the lesion in the brain were associated with sarcoidosis. The patients was transferred to our hospital after starting prednisolone. High intensity lesions in subcortical white matter on DWI with no enhancement suggested progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). PCR assay detected JC virus (JCV) in cerebrospinal fluid, which supported our diagnosis. We assumed that PML was induced by the sarcoidosis-induced immunosuppression, that is, decrease in the number of CD4-positive lymphocytes caused by sarcoidosis itself. We managed sarcoidosis by continuing prednisolone. Follow-up MRI and PCR assay might indicate that disease progression was delayed. The control of sarcoidosis was useful for the treatment of PML.

Key Words : progressive multifocal leukoencephalopathy(PML), sarcoidosis, mefloquine, mirtazapine,
CD4-positive lymphocytopenia

筆頭著者 : 山上 圭 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学 (〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15)
Corresponding author : Kei Yamakami
Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School
(3-18-15, Kuramotocho, Tokushima, 770-8503, Japan)

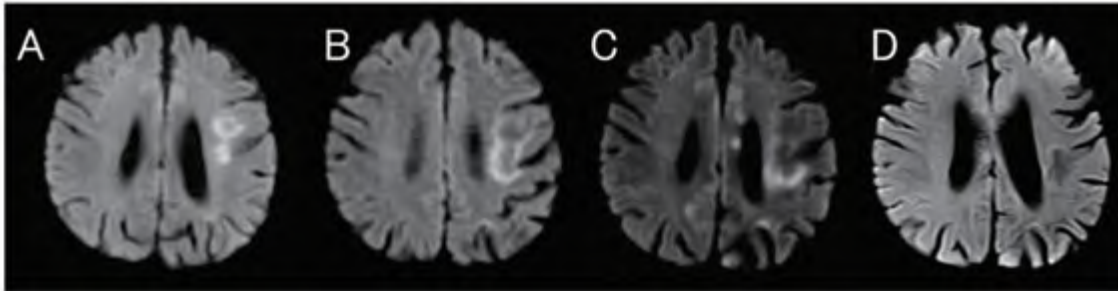


図1 頭部MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) の推移

A (年1月)、B (2月)、C (4月) とDWI高信号域が拡大しているが、治療開始後のD (年7月) では消退している。

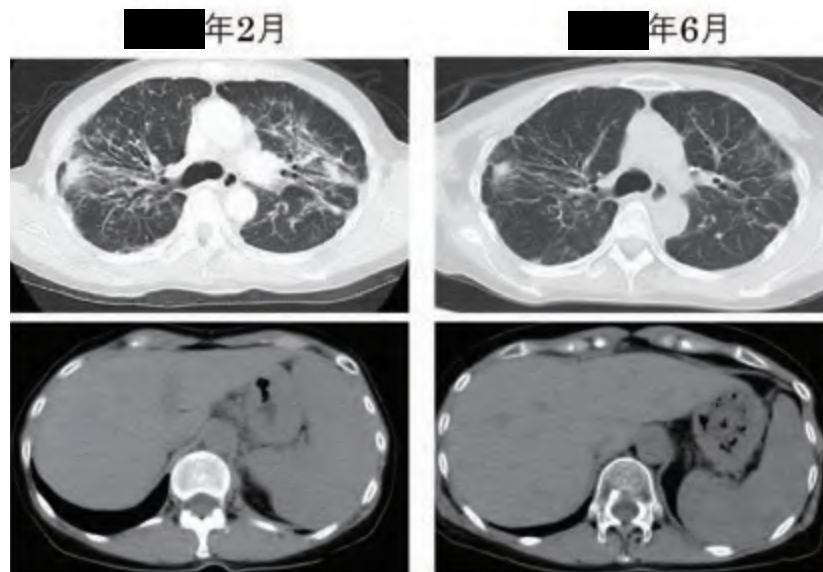


図2 胸腹部CT画像における肺病変および脾腫の推移

上段において肺にみられる網状影は2～6月にかけて改善傾向である。下段において2月にみられた脾腫は6月の時点で軽快している。

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である。後天性免疫不全性症候群 (acquired immune deficiency syndrome : AIDS) や血液系悪性腫瘍、生物学的製剤使用下といった免疫不全状態での発症が知られており¹⁾、最近では自己免疫疾患に合併する報告がなされている。未治療で経過すると進行性で致死的な経過をたどる。今回、未治療のサルコイドーシスに合併し、治療が奏功したPMLを経験したので文献的考察を踏まえて報告する。

症例

症例：66歳、女性。

主訴：右手が動かさにくい、言葉が出にくい。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧、脂質異常症、高尿酸血症。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。

内服薬：プレドニゾロン 30mg、エソメプラゾール 20mg、スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合錠 1錠、フェブキソスタット 5mg、エルデカルシトール 0.75 μ g、アトルバスタチン 5mg、シタグリプチン 50mg、ニフェジピン 20mg、酸化マグネシウム 750mg、エスゾピクロン 1mg。

現病歴：年12月下旬に右不全麻痺、年1月上旬に運動性失語がそれぞれ出現し、前医を受診。脳MRIで左大脳半球に拡散強調画像 (diffusion



図3 核医学検査

18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET)において肺および脾臓にFDGの集積を認めた。

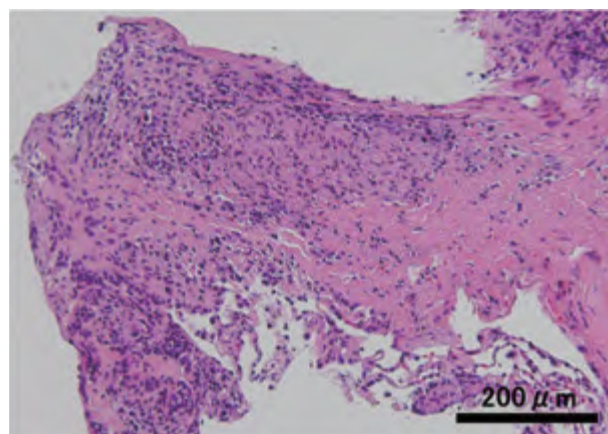


図4 気管支鏡下肺生検

気管支鏡下に肺をランダムに生検したところ、乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫病変を認めた。

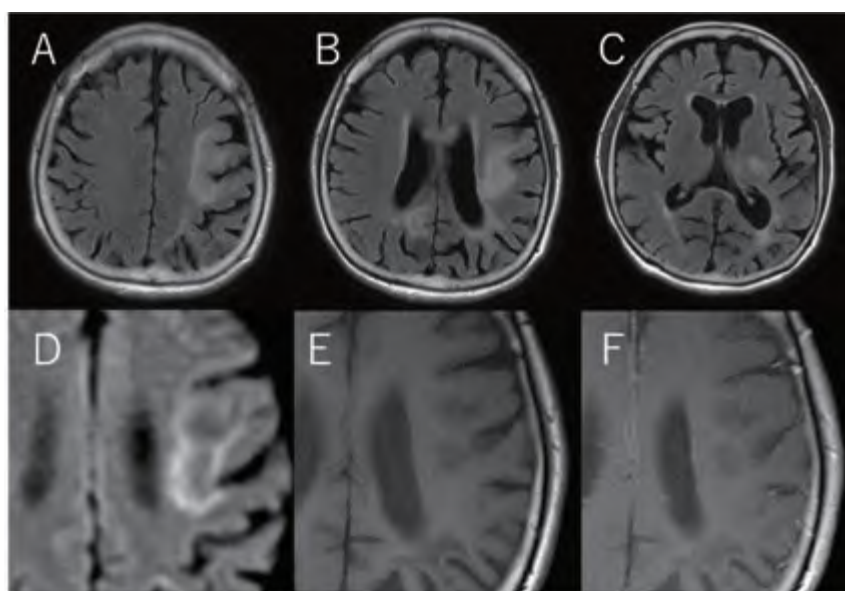


図5 当院転院時のMRI所見

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (A、B、C)において左大脳半球や右後頭葉に散在する高信号域を認めた。拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) (D) では辺縁高信号、T1強調画像 (E) では内部低信号であり、造影効果は伴わなかった (F)。

weighted image : DWI) 高信号域を認め (図1)、脳梗塞として加療された。大脳病変は経時的に増大し、麻痺と失語も増悪。CTで肺の網状影および脾腫を認め (図2)、18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) で同部位へFDGが集積していたことから (図3)、悪性リンパ腫やサルコイドーシスが疑われた。骨髓生検では腫瘍細胞を認めず、血液検査ではAngiotensin

converting enzyme (ACE) 23.3U/L、リゾチーム 23.6 μg/ml、カルシウム 10.5mg/dl、可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) 1,050U/mlといずれも高値であった。気管支肺胞洗浄液ではCD4/CD8陽性細胞比は3.41と高値であった。肺病変を気管支鏡下にランダム生検したところ非乾酪性肉芽腫を認めた (図4)。以上の所見より肺サルコイドーシスと診断し、脾腫および脳病変についてもサルコイドーシ

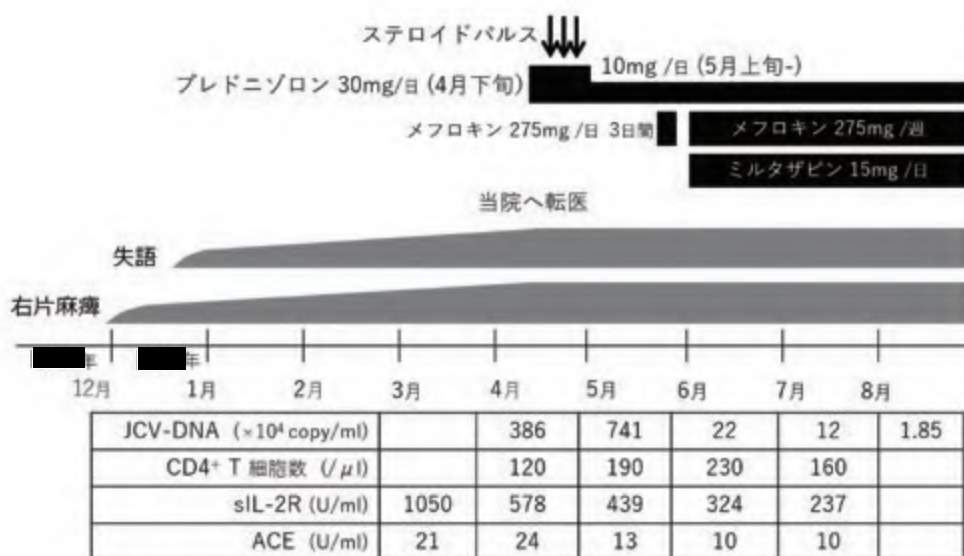


図6 経過図

サルコイドーシスの病勢制御により、臨床症候の進行は停止し、JCV-DNA量は減少傾向である。

スによるものと考えられ、■■■■年4月下旬にプレドニゾロン30mg/日の内服が開始されたあと、転居に伴い当院に転院した。

入院時現症：一般身体所見に特記すべき所見なし。意識清明だが、語想起障害を認め、抑うつ傾向であった。軽度の右中枢性顔面麻痺を認め、右上肢には中等度、右下肢には軽度の筋力低下を認めた。右上下肢で深部腱反射の亢進を認めたが、病的反射は陰性だった。右上下肢で下肢優位に表在覚の低下を認めたが、振動覚は保たれていた。小脳系および自律神経系に異常を認めなかった。立位ではRomberg徴候陰性、歩行は可能だがふらつきあり。

入院時検査所見：血液検査では白血球 $8,600/\mu$ l、うち好中球88.7% ($7610/\mu$ l)、リンパ球 9%、($770/\mu$ l)とリンパ球の減少を認めた。ヘモグロビン 10.9 g/dlと軽度の貧血を認めた。当院での再検査でもACE 24.1U/l、sIL-2R 578U/l、Ca 10.7mg/dlと高値であった。HIV-1抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では異常なく β 2ミクログロブリンやACEも正常であった。脳MRIにおいて、Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) とT2強調画像で左大脳半球および右後頭葉に高信号病変を認め、同病変はDWIで辺縁高信号であった。同部位はT1強調画像で低信号を呈し、造影効果や腫張は伴わなかった(図5)。

臨床経過：当院に転院後、中枢神経病変に対し神経サルコイドーシスとしてステロイドパルスを開始した。パルス後臨床症状の増悪は停止した。一方で散在性かつ融合性の白質病変に造影効果や腫張が

みられないこと、DWIで辺縁が高信号であることから、MRI所見はサルコイドーシスとしては非典型的であり、むしろPMLに特徴的な画像所見と考えた。ステロイドパルス後はプレドニゾロン 10mgで継続した。入院時の脳脊髄液を測定し、5月上旬にJCV-DNAが陽性であることが判明し (386×10^4 copy/ml)、probable PMLと診断した。末梢血中CD4陽性T細胞数は $120/\mu$ lと著減しており、サルコイドーシスに伴う免疫異常がPMLの誘因となったと考え、サルコイドーシスの病勢制御目的にプレドニゾロン10mg/日は継続した。5月下旬よりメフロキン、ミルタザピンを開始した。メフロキンは当院倫理委員会の承認後に患者家族の承諾を得て、厚生労働省研究班のプロトコルに従い投与した (275mgを3日間投与し、その後は275mgを1週間ごとに投与)。またミルタザピンは15mg/日をメフロキン開始の翌週より開始した。当院に転院後は臨床症状の進行は停止し、その後も進行なく経過した(図6)。脳MRI画像でDWI高信号域は不明瞭化、FLAIR高信号域は淡く不明瞭となった(図1)。髄液中JCV-DNA量も 12×10^4 copy/ml (■■■■年7月)と低下し、治療効果ありと判断した。サルコイドーシスの病勢については、CTで脾腫の消失と肺網状影の改善を認め、CD4陽性T細胞数の微増、sIL-2RとACEの正常化から、良好に制御できていると判断した。7月下旬にリハビリテーションを継続するため転院し、プレドニゾロンおよびメフロキン、ミルタザピンは同量で維持した。その後も神経学的症状の進行はなく、脳

脊髄液検査の再検査でもJCV-DNA量は持続的に低下している。

考察

本症例は亜急性の右片麻痺、運動性失語で発症し、肺サルコイドーシスを認めたことから神経サルコイドーシスが当初は疑われた。しかし、脳MRI所見は散在性かつ融合性の白質病変が造影効果や腫張を伴わず、DWIで辺縁が高信号である点がサルコイドーシスとして非典型的であり、PMLを示唆する所見であった²⁾。髄液中JCV-DNAが陽性であることを確認してPMLと診断した。

わが国におけるPMLの原因疾患として、かつては血液疾患が40%程度と最も多く、HIV感染症が33%とそれにつぐとされてきた。一方、近年の統計では自己免疫疾患やその治療に関連したPMLの割合が増加しており、まれながらサルコイドーシスを基礎疾患とする報告もある¹⁾。

サルコイドーシスにおいてはステロイドなどの免疫抑制療法開始前からのPML合併の報告もある^{3,5)}。Jamillouxらは自験例および既報告例のサルコイドーシス合併のPML30症例を検討し⁵⁾、30例中10例で神経症状の発症時点でサルコイドーシスに対する免疫抑制療法が行われていなかったことを報告した。またその生存率は43%とHIV-PMLやナタリズマブ関連PMLにおける生存率を下回っていた。

本症例においてもサルコイドーシスに対する免疫抑制療法が行われる前に神経症状および画像所見を呈しており、CD4陽性T細胞数は $120/\mu\text{l}$ と著明に減少していた。HIV-PMLの症例においてはその大半でCD4陽性T細胞が $200/\mu\text{l}$ を下回っていることが知られており⁶⁾、本症例でもCD4陽性T細胞数の減少がPML発症に関与したと考えられた。サルコイドーシスにおいて脾腫や骨髄病変を合併する場合、末梢血中のCD4陽性T細胞数が減少しうることが知られている。機序は明らかではないが、CD4陽性T細胞が病変部に誘導されるためと考えられている⁷⁾。本症例は脾腫を伴っており、治療経過とともに脾腫は改善し、CD4陽性T細胞数も回復傾向となった。

わが国のガイドラインにおける非HIV-PMLの治療アルゴリズムにおいては免疫抑制状態を惹起する薬物の使用は望ましくなく、使用している場合は減量もしくは中止するのが原則となっている¹⁾。一方、免疫抑制剤を減量しつつも継続したことで良好な転帰をたどった症例の報告もある⁸⁾。本症例においてはステロイドによるサルコイドーシスの病勢制御を

行ったところ、CD4陽性T細胞の減少が回復傾向となり、PMLの進行も停止した。このことは、PMLの背景疾患は多様であり、その発症要因を症例ごとに判断したうえで治療方針を決定する必要があることを示唆している。

抗マラリア薬であるメフロキンは*in vitro*で抗JCV作用が認められ⁹⁾、臨床上もPMLの進行抑制に効果があったという報告がある¹⁰⁾。また5HT_{2A}セロトニン受容体阻害薬のミルタザピンによる治療が有効であったという報告もある¹¹⁾。ミルタザピンはJCウイルスがオリゴデンドロサイトへ侵入することを防ぐとされている¹²⁾。本症例においては初診時のJCV-DNA量は 386×10^4 コピーであり、予後不良の基準と報告されている 2×10^4 コピー¹³⁾を遥かに上回っていた。一方、本例のようにメフロキン投与開始後のJCV-DNA量のすみやかな減少は予後良好因子であるとも報告されている¹⁴⁾。2剤の併用療法について明確なエビデンスは存在しないが、併用療法が有効であったという報告が近年散見され¹⁵⁾、本症例でもPMLの病勢制御に有効であった可能性がある。

結語

免疫抑制剤未使用のサルコイドーシスを背景疾患とするPMLを経験した。当初は神経サルコイドーシスと診断されていたが、特徴的な画像所見からPMLを疑い診断にいたった。ステロイドによるサルコイドーシスの治療開始後よりPMLの臨床症状の進行は停止しており、メフロキン、ミルタザピンの併用開始後はJCV-DNA量の減少を認めている。PMLの診断にMRI所見は重要であり、発症要因を症例ごとに判断して治療方針を決定することが重要であることが示唆された。

本報告の要旨は第22回日本神経感染症学会総会・学術大会（2017年10月、北九州市）で発表した。

謝辞

本研究の一部は、JSPS科研費（17K09768）ならびに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（H29 - 難治等（難） - 一般-036）の補助を受けて実施された。

文献

- 1) 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) 診療ガイドライン. http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf
- 2) Bag AK, Curé JK, Chapman PR, et al : JC Virus Infection of the Brain. *Am J Neuroradiol* 31 : 1564-1576, 2010.
- 3) Rosenbloom MA, Uphoff DF : The Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Sarcoidosis. *Chest* 83 : 572-575, 1983.
- 4) Davis MJ, Khan A, Royal W III : Progressive Multifocal Leukoencephalopathy as the First Manifestation of Occult Sarcoidosis : Case Report and Review of the Literature. *Neurologist* 19 : 26-29, 2013.
- 5) Jamilloux Y, Néel A, Lecouffe-Desprets M, et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with sarcoidosis. *Neurology* 82 : 1307-1313, 2014.
- 6) Berger JR, Pall L, Lanska D, et al : Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with HIV Infection. *J Neurovirol* 4 : 59-68, 1998.
- 7) Pallin M, O'sullivan C, Dodd JD, et al : A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with sarcoidosis. *Q J Med* 105 : 1011-1016, 2012.
- 8) Vulliemoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, et al : Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 : 1079-1082, 2006.
- 9) Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al : Identification and Characterization of Mefloquine Efficacy against JC Virus In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 53 : 1840-1849, 2009.
- 10) Kishida S, Tanaka K : Mefloquine treatment in a patient suffering from progressive multifocal leukoencephalopathy after umbilical cord blood transplant. *Intern Med* 49 : 2509-2513, 2010.
- 11) Cettomai D, McArthur JC : Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 66 : 255-258, 2009.
- 12) Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al : The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 306 : 1380-1383, 2004.
- 13) Viedma DG, Infantes MD, Miralles P, et al : JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy : analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. *Clin Infect Dis* 34 : 1568-1575, 2002.
- 14) Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al : A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy : results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 19 : 351-358, 2013.
- 15) 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.

学会の現況

(2018年4月1日現在)

顧問 (2名)	倉田 毅	萬年 徹											
特別功勞會員 (17名)	糸山 泰人 塩澤 全司 中川 正法 水澤 英洋	岩田 誠 庄司 紘史 布井 博幸 水谷 智彦	大原 義朗 高須 俊明 原 寿郎	葛原 茂樹 辻 省次 古川 漸	倉根 一郎 富樫 武弘 松永 宗雄								
功勞會員 (37名)	渥美 哲至 小鹿 幸生 黒田 康夫 高柳 哲也 中村 龍文 松本 博之 若山 吉弘	出雲 周二 河村 満太郎 佐多 徹博 竹内 博明 西澤 正豊 水野 美邦	犬塚 貴 岸田 修二 塩見 正司 田代 邦雄 西丸 雄也 森松 光紀	内野 誠 栗原 照幸 清水 輝夫 田中 正美 野村 恭一 山口 英世	太田 宏平 栗山 勝則 鈴木 則宏 寺尾 壽夫 服部 孝道 山本 悌司	岡部 信彦 黒岩 義之 祖父江 元 長嶋 和郎 本藤 良 湯浅 龍彦							
理事長	亀井 聡												
理事 (10名)	池田 修一 中嶋 秀人	亀井 聡 長谷川 秀樹	楠原 浩一 細矢 光亮	西條 政幸 山田 正仁	高嶋 博 山野 嘉久								
監事 (2名)	奥村 彰久	吉川 哲史											
評議員 (158名)	相澤 仁志 荒若 繁樹 池田 佳生 伊住 浩史 伊藤 瑞規 漆谷 真 形岡 博史 北川 一夫 楠原 浩一 佐々木 秀直 下濱 俊 鈴木 裕 高梨 潤一 瀧山 嘉久 田村 正人 土井 宏 長坂 高村 長山 成美 長谷川 秀樹 原 誠 藤原 一男 前垣 義弘 三木 健司 村上 龍文 門前 達哉 山本 知孝 吉田 真理	相原 正男 荒木 俊彦 伊崎 祥子 市川 博雄 糸川 かつお 大久保 卓哉 亀井 聡 木村 和美 久保田 龍二 佐藤 克也 調 漸 鈴木 ゆめ 高橋 育子 竹之内 徳博 多屋 馨子 道勇 学 中里 良彦 永山 寛 服部 信孝 平井 利明 渊上 達夫 松井 尚子 水口 雅 村田 顕也 矢部 一郎 雪竹 基弘 米田 誠	青木 正志 飯田 慶治 石川 晴美 市山 高志 林 昌宏 奥村 彰久 川崎 幸彦 木村 成志 栗田 正 塩田 宏嗣 新藤 和雅 砂田 芳秀 高橋 輝行 立花 直子 角田 郁生 富樫 慎治 中嶋 秀人 滑川 道人 浜口 毅 平田 幸一 法化 陽一 松井 真 水野 敏樹 村山 繁雄 山田 正仁 横田 隆徳	足立 弘明 飯塚 高浩 石崎 義人 井出 俊光 岩佐 和夫 小野賢 二郎 河島 尚志 吉良 潤一 黒田 宙 穴戸 原由紀子 末長 敏彦 関島 良樹 高橋 幸利 田中 章景 坪井 義夫 外川 正生 中根 俊成 南里 和紀 濱田 晋輔 藤田 浩司 細川 隆史 松浦 英治 宮嶋 裕明 望月 秀樹 山中 岳 吉川 哲史	阿部 康二 池田 昭夫 石原 尚子 伊藤 信二 岩崎 靖 影山 恭史 神田 隆 吉良 龍太郎 西條 政幸 嶋崎 晴雄 杉浦 嘉泰 平良 直人 高橋 良輔 谷脇 考恭 出口 一志 富本 秀和 長野 祐久 野倉 一也 濱野 忠則 藤田 信也 細矢 光亮 松本 理器 武藤 多津郎 内山 浩幸 芳川 浩男	綾部 光芳 池田 修一 石原 正樹 伊東 秀文 植田 晃広 梶 龍兒 岸田 日帯 楠 進 齊藤 峰輝 自見 隆弘 鈴木 重明 高嶋 博 高橋 若生 玉岡 晃 寺田 一志 長尾 雅裕 中道 一生 野村 惠子 原 英夫 藤田 之彦 堀内 一宏 三浦 義治 村井 弘之 森田 昭彦 山口 修平 吉田 誠克							

総会員数 551名 (一般会員 : 336名)
事務局 株式会社 春恒社

日本神経感染症学会 会則

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

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

第7条 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。

- 第8条
1. 本会の経費は会費その他をもって充てる。
 2. 本会の会計年度は4月1日に始まり、3月31日に終わるものとする。
 3. 会員は年度初めまでに当該年度の会費を納入するものとする。
 4. 本会の毎会計年度取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・不可避的に生じてきている。この利益相反状態を日本神経感染症学会が適切に管理（マネジメント）して、初めて学会員が国民に信頼される教育・研究・診療活動を行うことが可能になる。日本神経感染症学会としては、「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針（以下「共通指針」という）」に則り、本学会における運用として、投稿に際しては利益相反にかかる文書を添付するものとする。（COIの用紙を使用。）

6. 引用文献例

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

投稿承諾書

西暦 年 月 日 提出

日本神経感染症学会 殿

論文題名： _____

筆頭著者所属： _____

フリガナ氏名： _____ (印)

上記の論文を日本神経感染症学会に投稿することを、共著者として承諾いたします。

また、本論文の著作権が日本神経感染症学会に帰属することに、筆頭著者を含め異議ございません。

共著者

所属： _____ フリガナ氏名： _____ (印)

所属： _____ フリガナ氏名： _____ (印)

所属： _____ フリガナ氏名： _____ (印)

所属： _____ フリガナ氏名： _____ (印)

所属： _____ フリガナ氏名： _____ (印)

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

患者同意書

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

論文題名： _____

筆頭著者名： _____

(西暦) 年 月 日

患者署名： _____ ①

代諾者署名： _____ ①

(患者自身が署名できない場合)

NEUROINFECTION 自己申告によるCOI報告書

著者全員氏名：(コンマで区切ってご記載ください)：

論文題名：_____

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

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

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

（本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます）

申告日（西暦） 年 月 日

Corresponding author（署名） _____ (印)

※Corresponding author各位

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

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

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

編集責任者 亀井 聡

Neuroinfection 第 23 卷 1 号

発行 2018 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
