

ISSN 1348-2718

# NEUROINFECTION

神経感染症

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

## 目 次

第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会を終えて .....	亀井 聡	
<b>会長講演</b>		
次世代につなぐ脳炎の研究 .....	亀井 聡	1
<b>特別講演</b>		
プリオン病の現状と展望 .....	水澤 英洋	7
<b>教育講演</b>		
プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題 .....	山田 正仁	19
アミロイドーシスと感染症 .....	関島 良樹	24
自己免疫性辺縁系脳炎におけるリツキシマブ治療 .....	海田 賢一	29
ワクチンによる小児細菌性髄膜炎の発症予防効果 .....	菅 秀	34
単純ヘルペス脳炎の新たな動向 .....	石川 晴美	40
<b>シンポジウム 1 「神経感染症の最近の動向」</b>		
自己免疫性脳炎の新たな病態と治療指針 .....	原 誠	49
インフルエンザ脳症成人例の臨床像 .....	森田 昭彦、石原 正樹、亀井 聡	54
<b>シンポジウム 2 「急性弛緩性麻痺の新たな動向」</b>		
急性弛緩性麻痺 (AFP) サーベイランス .....	多屋 馨子	58
エンテロウイルス D68 流行期の急性弛緩性脊髄炎の臨床像と画像所見 .....	奥村 彰久	67
<b>「若手医師を応援する会」主催セッション</b>		
次世代シーケンサーが診断に有用であった <i>Balamuthia mandrillaris</i> による肉芽腫性 アメーバ性脳炎の一例 .....	池田 め衣 崎山 佑介、平方 翔太、高畑 克徳、田代 雄一、 吉村 道由、荒道 由、松浦 英治、高嶋 博	72
両側の視床下部病変による SIADH で発症し、既知の病原体とは異なるアメーバ性 脳炎が疑われた 37 歳女性例 .....	上野 晃弘 八木田健司、森田 有紀、名取 達矢、関島 良樹	73
帯状疱疹後の多彩な合併症 .....	高原 実香 森 仁、和田 隆史、進藤 克郎	74
多発脳神経麻痺を呈し副鼻腔真菌症を伴った肥厚性硬膜炎の 1 例 .....	芳野 正修 白井 慎一、大寫 祐貴、水島 慶一、江口 克紀、脇田 雅大、佐藤 雅大、 長沼 亮滋、上床 尚、高橋 育子、松島 理明、矢部 一郎、佐々木秀直	75
抗菌薬単独の保存的加療により転帰良好であった脳膿瘍の一例 .....	前園 恵子 齋藤 光象、深沢 良輔、篠本真紀子、辻有 希子、 藤並 潤、笠井 潤、吉田 誠克、水野 敏樹	76
種々の合併症により治療に難渋した肺炎球菌性髄膜炎の治療経験 .....	溝口 知孝 秋本 高義、齋藤 磨理、原 誠、森田 昭彦、中嶋 秀人、 齋藤 秀人、相澤 芳裕、奥村 恭男、黒川 友晴、加納 久雄、 平林茉莉奈、細川 透、木下 浩作、亀井 聡	77

長期免疫療法継続中に発症した Whipple 病疑いの一例	真田 悠希	
眞木 崇州、長谷川華子、平 拓実、濱口 敏和、林 紗葵、 佐藤 紗葵、大井 長和、秋月 修治、白川康太郎、山門 穂高、 葛谷 聡、松本 理器、池田 昭夫、高橋 良輔		78
急性巣状細菌性腎炎に合併した急性脳症を契機に診断された Joubert 症候群 の 1 例	古川 源	
石原 尚子、石丸聡一郎、三宅未紗、三浦 浩樹、木曾 原悟、吉川 悟		79
発熱および不機嫌を主訴に入院し、診断に苦慮した横断性脊髄炎の小児例	末永 祐太	
森地振一郎、山田 舞、木村 将裕、高松 朋子、石田 悠、 小穴 悠、山中 岳、七野 浩之、河島 尚志		80
急速に進行する四肢の弛緩性麻痺を呈した 7 歳女児	渡邊 涼介	
細矢 光亮、野寺 真樹、鈴木 雄一、佐藤 晶論、加藤 朝子		81
<b>原著</b>		
当科におけるプリオン蛋白遺伝子 E200K 変異家系の臨床・遺伝学的検討	名取 高広	
新藤 和雅、長坂 高村、佐竹 紅音、森嶋 悠人、諏訪 裕美、村田 博朗、栗田 尚史、 佐藤 統子、土屋 舞、一瀬 佑太、羽田 貴礼、高 紀信、瀧山 嘉久		82
<b>症例報告</b>		
髄液中の抗中性糖脂質抗体を追跡し得た Encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN) の 2 例	七浦 仁紀	
形岡 博史、島 さゆり、西森裕佳子、小原 啓弥、 福島 功士、岩佐 直毅、江浦 信之、桐山 敬生、 武藤多津郎、杉江 和馬		89
海綿静脈洞まで炎症が及んだ Gradenigo 症候群の一例	吉村 崇志	
岩城 翔、川上 治、安藤 哲朗		96
発症時に視床病変を認め、二相性の経過を辿った HHV-6 脳症の 1 例	船戸 悠介	
石原 尚子、石丸聡一郎、三浦 浩樹、三宅 未紗、 服部 文彦、平井 雅之、山田 緑、吉川 哲史		102
役員一覧		108
会則		109
投稿規定		111
投稿承諾書編集者		114

## 第23回日本神経感染症学会総会を終えて

第23回日本神経感染症学会総会・学術大会会長 亀井 聡  
(日本大学医学部内科学系神経内科学分野)

第23回日本神経感染症学会総会・学術大会会長を、2018年10月19日(金)、20日(土)の2日間にわたり、東京都江戸川区の「タワーホール船堀」にて開催させていただきました。会員各位のご尽力により、過去最大の一般演題129題をいただき、また過去最大の295名のご参加をいただき盛会裏に終えることができました。この場をおかりして、会員の諸先生に厚く御礼申し上げます。

日本神経感染症学会は、髄膜炎・脳炎など神経感染症の基礎的、臨床的研究の発展を図り、併せて社会へ成果を還元することを目的に、臨床のみならず基礎領域まで広くカバーする学際的な学会として設立されました。自らが第1回からこれまですべての総会に出席し、本学会で学び、育てていただき、日本における神経感染症の発展をみてきた一研究者として、感慨深いものがありました。

今回のメインテーマは、自らの体験を通して、今後の神経感染症領域のさらなる発展を願い「次世代につながる神経感染症学」とさせていただきました。2019年は、「平成」に終わりを告げ、新しい年号へのバトンタッチする時期であり、新時代への神経感染症学の創造は、現在という分岐点に立ち、新たな発展を次世代にメッセージとして発信したいと考えたからであります。非常に多くの演題数と参加者を迎え、神経系感染症の臨床を中心に基礎研究まで含め、多岐にわたる研究成果の発表・活発な討議が行われたことは、この意図がそれなりに果たせたのではないかと考えております。

今回、会長講演は「次世代につながる脳炎の研究」と題し、自らの研究を単にご紹介することだけでなく、研究の苦しさや楽しさを次世代に伝えたく、研究において苦労した体験やお世話になった諸先生とのエピソードも含めお話しさせていただきました。一方、特別講演として、前任の日本神経感染症学会理事長である国立精神・神経医療研究センター理事長の水澤 英洋先生に、先生のライフワークであり、また新たな診療ガイドラインが作成されましたプリオン病の現状と展望についてご講演を賜りました。シンポジウムは、「神経感染症の最近の動向」と「急性弛緩性麻痺の新たな動向」の二つを企画し、それぞれの分野のエキスパートの先生方にご講演いただきました。さらに教育講演は10講演、関島良樹先生に「アミロイドーシスと感染症ーアミロイドーシスの伝播を中心にー」、長谷川成人先生に「異常蛋白質伝播で考えるアルツハイマー病、パーキンソン病、ALS」、石川晴美先生に「単純ヘルペス脳炎の新たな動向」、菅秀先生に「ワクチンによる小児細菌性髄膜炎の発症予防効果」、長谷川秀樹先生に「ウイルス性中枢神経感染症の病理」、高梨潤一先生に「小児急性脳炎・脳症の神経放射線診断」、藤井克則先生に「小児における急性脳症と自己抗体関連疾患」、山田正仁先生に「プリオン病診療ガイドライン2017と今後の課題」、三浦義治先生に「HIV感染に伴う神経合併症」、および海田賢一先生に「自己免疫性辺縁系脳炎におけるリツキシマブ治療」をご講演賜り、各領域の最新の動向を含め大変勉強させていただきました。これら指定演題にご尽力いただいた先生方に大会長および理事長として厚く御礼申し上げます。

なお、今回の総会では、昨年の総会から開催させていただいております、「若手医師を応援する会」主催の「症例から学ぶ感染症関連神経・免疫疾患」のセッションに非常に多くの演題を賜り、また最終日の9時から夕方5時半まで非常に活発な討論と発表があり、若手会員の育成に大きく寄与できたと考えております。理事長として大変嬉しく、このセッションの企画に多大なご尽力いただいた「若手医師を応援する会」の諸先生に心より御礼申し上げます。このセッションは、本学会の若手医師の育成と学会活動への積極的な主体的な参加を目的に、設立させていただきましたが、この成功は本学会のさらなる発展に寄与できるものと信じております。

そして、最終日に市民公開講座として「抗 NMDA 受容体脳炎を考える」を企画させていただきました。講演では、まず抗 NMDA 受容体脳炎患者会会長の片岡美佐江氏に「抗 NMDA 受容体脳炎に罹患した患者家族の思い」というテーマで患者や家族からみた体験記をお話いただき、つぎに、この病気と長く向き合い、この病気の存在を広く一般の方に広めていただいた、毎日新聞東京本社紙面審査委員会委員の照山哲史氏に「抗 NMDA 受容体脳炎－患者らへの取材から感じた課題」としてご報告いただきました。そして最後に私が「抗 NMDA 受容体脳炎－この疾患と向き合った人生」として講演させていただきました。この公開講座の開催は毎日新聞の記事にも掲載させていただき、多くの一般の方のご参加を賜り、厚く御礼申し上げます。

最後に、このように今回の学術大会が成功裏に、非常に多くの実りある総会になりましたことは、多くの諸先生のご尽力の賜物であり、この紙面をおかりして改めて御礼申し上げます。

2019年3月吉日

# 第23回日本神経感染症学会 総会・学術大会

## 各賞受賞者一覧

### 学会賞 最優秀口演賞 基礎・臨床研究部門

氏 名：渡邊 充

所 属：九州大学大学院 医学研究院 神経内科学

発表演題：日本人多発性硬化症では *HLA-DRB1\*15:01* が JCV 感染リスクを下げ *DR4* がリスクを上げる

### 学会賞 最優秀口演賞 症例報告部門

氏 名：加納 裕也

所 属：公立陶生病院 神経内科

発表演題：ウスバタケ *Irpex lacteus* による髄膜炎に対しアムホテリシンBリポソーム製剤が奏効した一例

### 会長賞

氏 名：澤田 拓哉

所 属：独立行政法人国立病院機構埼玉病院 神経内科

発表演題：ホスカルネットを早期併用後、良好な経過をたどった単純ヘルペス脳炎 41歳免疫正常女性例

会長講演

## 次世代につなぐ脳炎の研究

亀井 聡

Key Words : 単純ヘルペス脳炎、抗 NMDA 受容体脳炎、診断、治療

## 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、中枢神経系へのウイルス・細菌・結核菌・真菌・寄生虫などの感染性、急性散在性脳炎、さらには自己免疫性脳炎（N-methyl-d-Aspartate 受容体脳炎など含む）など多岐にわたる。これら神経感染症のうち、自分自身がその診療動向に大きくかかわった脳炎として、単純ヘルペス脳炎（Herpes simplex virus encephalitis : HSVE）と抗 N-methyl-d-Aspartate (NMDA) 受容体脳炎について、その研究動向をエピソードも含め述べる。

これまで、われわれは本邦における脳炎を含む神経感染症の疫学調査を行い、脳炎や髄膜炎の年間発症者数を明らかにした<sup>1)</sup>。HSVE は、アシクロビルにより死亡率は低下したが、後遺症により社会復帰できる患者は半数とまだまだ不十分な治療成績であった。一方、本症の多数例による転帰影響要因の多変量解析から、世界で初めて臨床的に抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイドの併用が有用である可能性を明らかにし報告<sup>2)</sup>し、現在の米国や欧州のガイドラインにも反映されている。さらに、その有用性の機序が中枢神経系のサイトカインカスケードの抑制にあるとも初めて明らかにした<sup>3)</sup>。これら研究を踏まえ、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（作成委員長 亀井 聡）が全面改正し公表した<sup>4)</sup>。

一方、精神症状で発症し、急性期に痙攣重責・中枢性低換気から呼吸停止するなど非常に重篤な病像

を呈し、遷延経過を示すが、長期予後は良好な 11 例を抽出し、従来知られている脳炎と異なる臨床像を呈する NMDA 受容体抗体を検出する独立疾患であると自験脳炎 86 例の解析から報告した<sup>5,6)</sup>。その 3 年後に Dalmau J 教授が卵巣奇形腫により、この抗体が産生されることを確認し、世界的に疾患概念が確定された。その後、この NMDA 受容体抗体以外の多くの神経抗体も発見され、自己免疫性脳炎が確立してきている。

## I. 単純ヘルペス脳炎（herpes simplex virus encephalitis : HSVE）

## 1. 最初の受け持ち患者－HSVE－

私の最初の担当患者は単純ヘルペス脳炎であった。この患者は 40 歳代の男性で、急性に発熱と異常行動を呈し当院の精神科に入院し、発症第 5 病日（入院 2 日目）に当科に脳炎の疑いで転科になった。転科時、意識は Japan coma scale 2 であったが、6 時間後には痛みにも反応しない深昏睡に悪化した。当時まだ治験準備段階であった adenine arabinoside を入手し、家族の同意のもと用いた。本症例が adenine arabinoside で治療した日本で最初の症例となった。しかし、軽快を示さず、入院 4 ヶ月後に亡くなられた。医師 1 年目の私は、高須教授のご指示で、神経内科と病理の平行研修をさせていただいていたこともあり、この患者の病理解剖は自ら執刀させていただきました。つまり、10 分前までこの患者を助けようと全力を尽くしてきた自分が、患者にメスを立て剖検し、特に開頭する際に、自分の手に頭蓋骨の骨片が飛び散るのをみたときには、悔

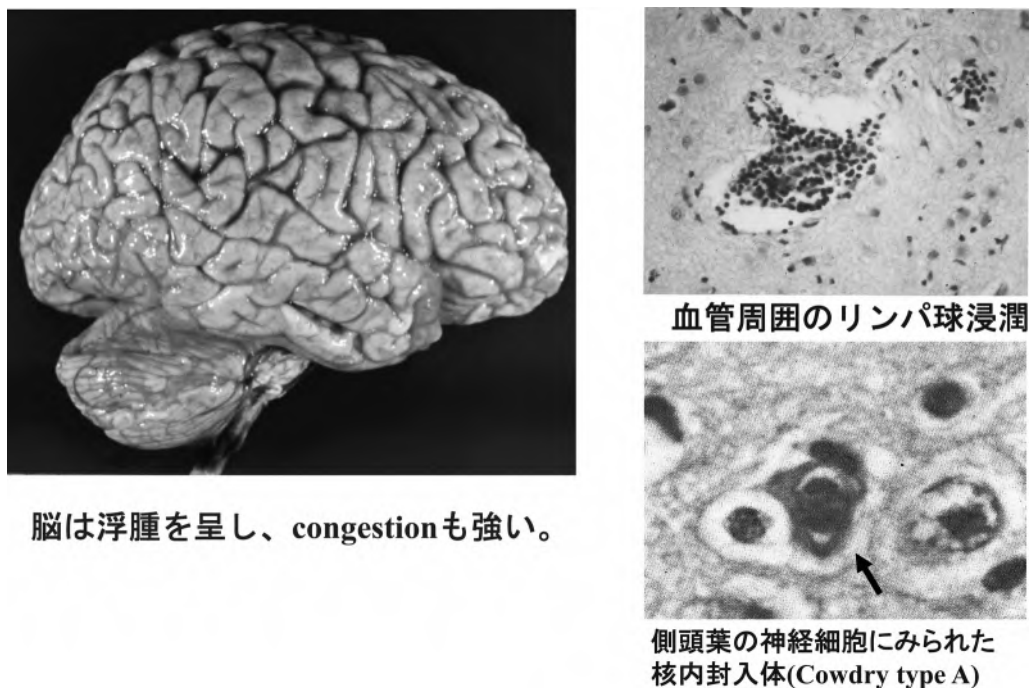


図1 本例の剖検所見

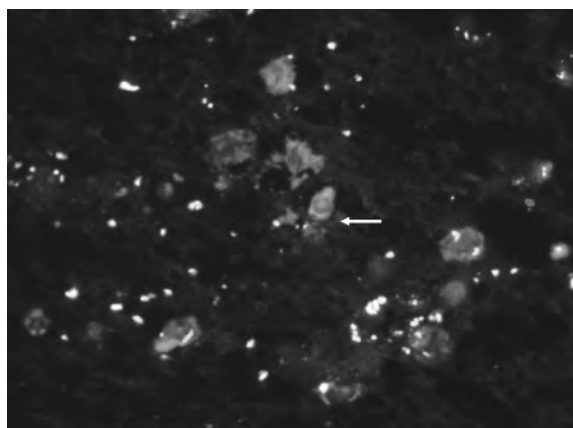


図2 本例の脳でみられたHSV抗原(蛍光抗体法)

しくて涙を抑えることはできなかった。この患者に対する思いから、「脳炎」は自分の生涯をかけて治すと心に誓い、この道に入った。その後、脳の病態を探るために、東大医科研の感染病理部に行き、HSVEの免疫蛍光および酵素抗体によるウイルス同定法を青山教授の指導で確立した。自分が調べたこの患者の電顕所見と免疫蛍光所見と併せて、卒後1年目に神経ウイルス関連の国際学会で発表した。本例の病理所見を図1および2に示す。その後に出席した国際会議で、新たな抗ウイルス薬アシクロビル開発者の米国ウエルカムの中央研究所のElion博士による特別講演があった。彼女の講演でアシクロビルは素晴らしい薬効であり、是非欲しいと思っ

た。当時日本では未発売であったので、Elion博士に薬剤の分与を頼み、快諾いただいた。その後、ウエルカム社から連絡ありアシクロビルを入手し、別のHSVEの患者にご家族の同意をいただき使用し報告した。日本でのアシクロビル使用第1例であった。

## 2. HSVEにおける早期診断診断開発の道

本症の早期診断の必要性から化学発光を用いたウイルス抗原検出法を開発し報告した<sup>7,8)</sup>。この方法はsingle PCRより高感度で特異性も高かった。この研究は1996年のYear Book(感染症)に選ばれて掲載された。そのデータの一部を図3に示す。本症11例、24髄液検体。発症1週間以内にて、本症急性期の検出感度は、化学発光法とnested PCRの本症検出感度は100%であった。しかし、single PCRは患者数で75%、髄液検体数で80%と検出し得ない患者が存在した。以上より、本症の診断では、高感度のウイルス検出が必要であることを明らかにした。しかし、これら高感度PCRにおいても、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。

## 3. HSVEにおける治療戦略

前述のように「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライ



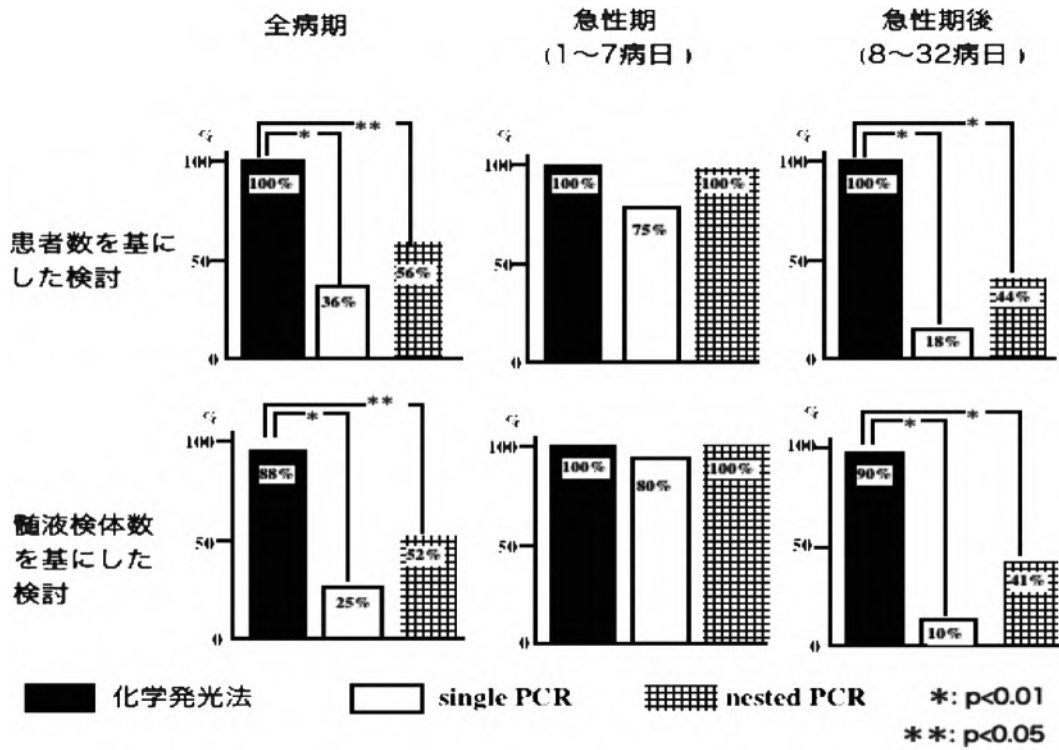


図3 HSVEの検出感度についての化学発光法、single PCR法およびnested PCR法の比較

ン2017」を2017年に作成委員長として公表した<sup>5)</sup>が、おもな改訂項目は、①脳炎を疑った際の検査手順を巻頭にフローチャートで明記したこと、②本症の第一選択薬であるアシクロビルの投与開始を入院後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）に対する治療指針をはじめ記載したことがあげられる。「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017」の巻頭に示した本症の診療フローチャートを図4に示す。

本症の診断については、現在の欧米のガイドラインにも引用されているが、病因診断に際し、通常のsingle PCRより高感度なPCRが必要であること<sup>8)</sup>、また髄液を用いたPCRのHSV定量結果と転帰とは必ずしも一致しないこと<sup>9)</sup>も明記し、それを反映したマネジメントをフローチャートとして作成した。

一方、治療については、アシクロビルにより死亡率は低下したが、後遺症により社会復帰できる患者は半数と未だ不十分な治療成績である現状を踏まえ作成した。

本ガイドラインでは、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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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、肺炎などほかの感染症と異なり、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、患者の予後の上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、アシクロビルは一日あたり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<sup>4)</sup>。

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と推奨した<sup>4)</sup>。

一方、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時間ごとまたはビ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<sup>4)</sup>。これは、アシクロビル耐性株の場合、ホスカルネットやビダラビンなどチミジンキ

Figure. Algorithm for the management of patients with suspected encephalitis

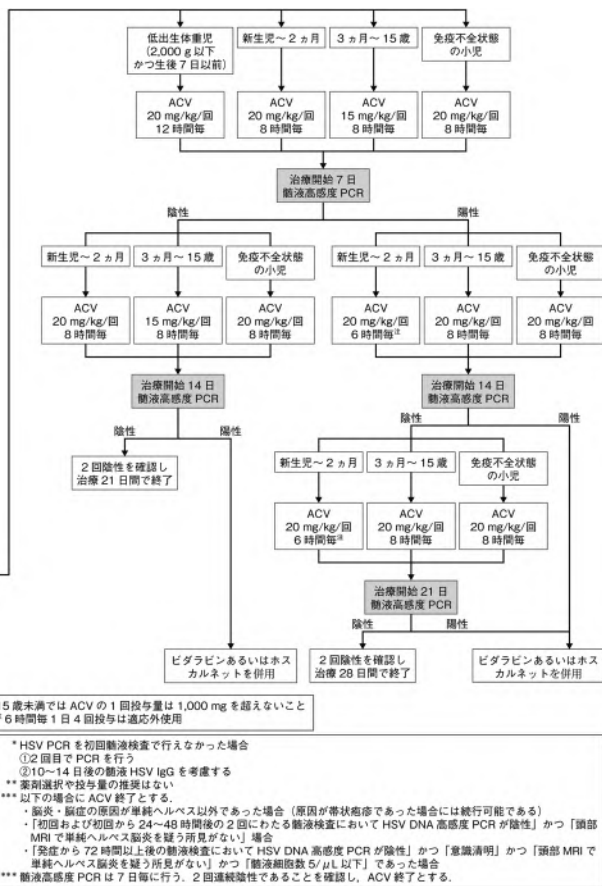
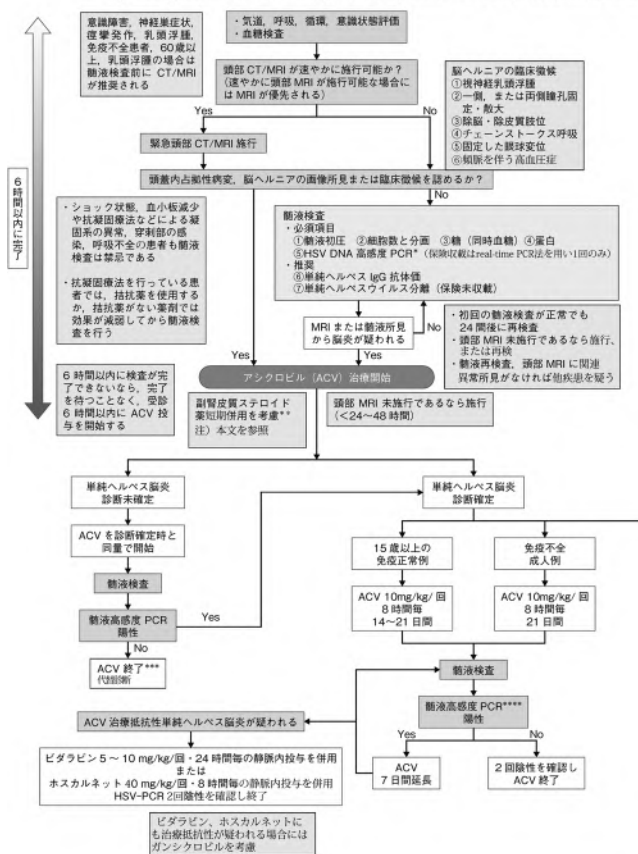


図4 臨床症状より脳炎が疑われた場合の検査・治療フローチャート (註：文献4より転写)

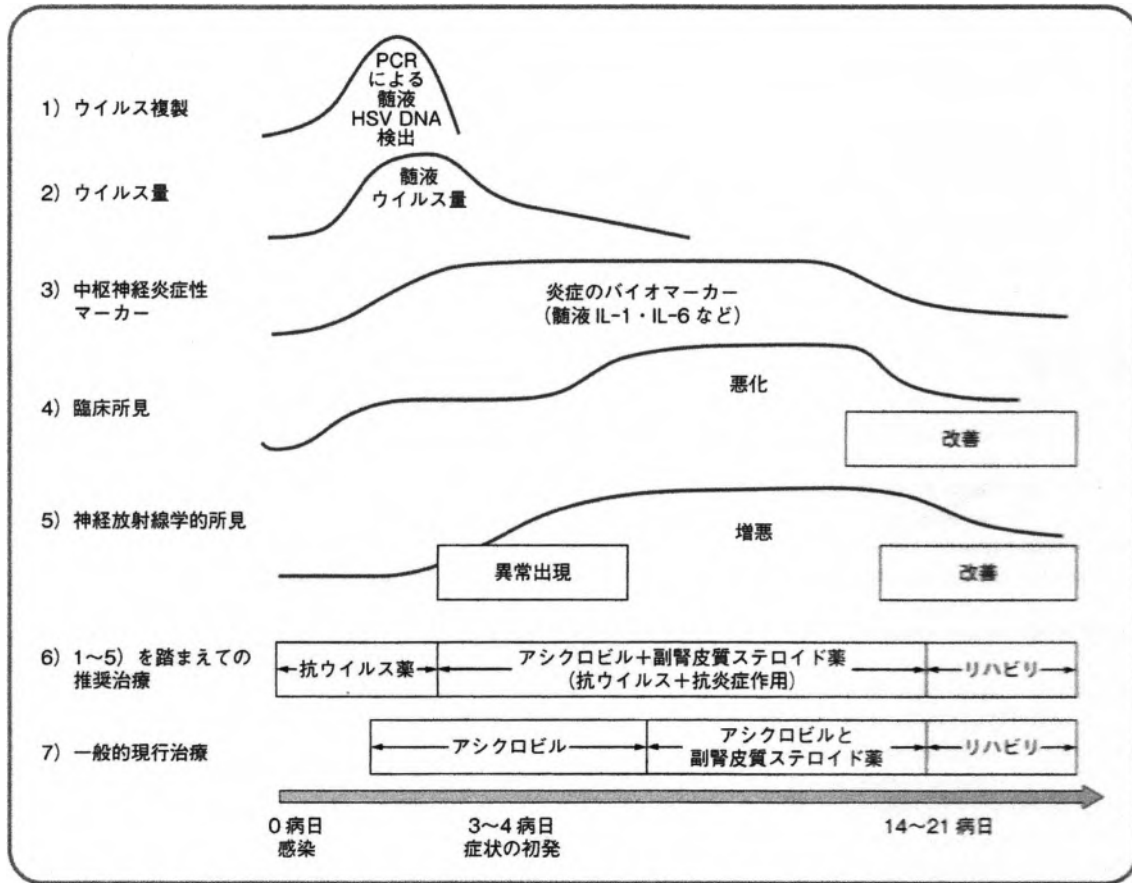
ナーゼを介さないで作用する抗ウイルス薬が必要との判断による。一方、本症における抗ウイルス薬投与下における副腎皮質ステロイド薬の併用については、従来、自施設から、多数例による転帰影響要因の多変量解析から、世界で初めて臨床的に抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイドの併用が有用であることを明らかにし<sup>2)</sup>、現在の米国や欧州のガイドラインにも反映されている。さらに、その有用性の機序が中枢神経系のサイトカインカスケードの抑制にあること<sup>3)</sup>も世界で初めて明らかにした。以上、これら従来の研究動向を踏まえて作成した本症の病態と推奨治療を図5に示す。抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイドの併用についてはエキスパートオピニオンとして考慮してもよいと明記した<sup>4)</sup>。

II. 抗 NMDA 受容体脳炎

本症は、2007年に米国ペンシルベニア大学の神経腫瘍学の教授である Dalmau J 教授により卵巣奇形腫において、この抗体が産生されることが確認さ

れ<sup>10)</sup>、世界的に疾患概念が確定しております。しかし、その3年前に、精神状態で発症し、急性期に痙攣重責・中枢性低換気から呼吸停止するなど非常に重篤で特異な臨床像を呈し、遷延経過を示しますが、長期予後は良好な11例を抽出し、統計学的な有意差をもって、従来知られている脳炎と異なる臨床像を呈する NMDA 受容体抗体を検出する独立疾患であると自験脳炎86例の臨床解析から明らかにし、世界で初めて本症の存在を日本学術会議主催のシンポジウムで報告し、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎し、提唱いたしました<sup>5)</sup>。さらに、本症の全国調査を実施し、この疾患と NMDA 受容体脳炎が一致することを明らかにしました<sup>6)</sup>。一方、本症が卵巣奇形腫以外の腫瘍でも発症することも報告<sup>11)</sup>しております。

その後、この NMDA 受容体脳炎の発見を契機として、自己免疫性脳炎においては多くの神経細胞表面抗体が見い出され、大きく発展してきています。なお、この疾患の確立の社会的影響は、本症の闘病記が、2018年に日本と米国でおのおの映画化



臨床所見・病態生理・放射線学的相関および推奨治療

図5 研究動向を踏まえた本症の病態と推奨治療  
(註：文献4より転写)

(日本「8年越しの花嫁」および米国「彼女が目覚めるその日まで」)され、新聞等にこの映画の紹介記事が広く記載され、社会的にもその存在が知られてきています。

一方、日本における本症の診断においては、従来、これら神経抗体の検出が海外の研究者に依存していた現状を踏まえ、Dalmau J教授の協力を得て、現在自施設において抗NMDA受容体抗体を含む新しい神経抗体15種の測定および神経抗体の存在の有無を確認できるTissue based assayの検出システムを構築し、運用を開始している。

### 最後に

神経感染症は、転帰のうえから早期の適切な治療が必要であり、迅速な対応が重要と考えます。神経感染症は、近年発展が著しく、臨床・研究ともに携わってきて後悔のない半生が過ごせました。多くのよき先輩や仲間の助けがあってここまでやってこれてきたと思います。一人でも多くの患者の命を助

けること、これら疾患の存在を世の中の人を知り、患者や家族が安心して医療が受けられるようになることを願っています。神経感染症の診療はいまだ十分とはいえません。神経感染症の克服を次世代に継ぎたく考えています。

### 文献

- 1) 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.
- 2) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al : Evaluation of combination therapy using both aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 : 1544-1549, 2005.
- 3) Kamei S, Taira N, Ishihara M, et al : Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. Cytokine 46 :

- 187-193, 2009.
- 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) 亀井聡 : 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis : AJFNHE). 神経研究の進歩 48 : 827-836, 2004.
  - 6) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al : Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan : relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Intern Med 48 : 673-679, 2009.
  - 7) Kamei S, Tetsuka T, Takasu T, et al : New non-invasive rapid diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by quantitative detection of intrathecal antigen using chemiluminescence assay. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 (9) : 1112-1114, 1994.
  - 8) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al : Comparative study on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions (PCRs). J Neurol Neurosurg Psychiatry 67 (5) : 596-601, 1999.
  - 9) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al : Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. Intern Med 43 (9) : 796-801, 2004.
  - 10) Dalmau J, Tüzün E, Wu H et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 61 : 25-36, 2007.
  - 11) Hara M, Morita A, Kamei S, et al : Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation of uterus. J Neurol 258 (7) : 1351-1353, 2011.
-

## 特別講演

## プリオン病の現状と展望

水澤 英 洋

【要旨】 Creutzfeldt-Jakob 病などのプリオン病はきわめてまれで変異型 Creutzfeldt-Jakob 病の危険が去った今あまり注目されていないが、治療薬は一つもなく 100%致死性である。また日本の罹患率は徐々に増加し、中枢神経のみならず末梢神経も障害される病型が報告され、正常蛋白異常化の機序も神経変性機序も不明のままである。さらに Alzheimer 病や Parkinson 病の原因蛋白質もプリオンとしての性質を有しヒトでの感染を示唆する報告もあり、牛のプリオン病はほぼ制御されるも、鹿のプリオン病は北米で蔓延するのみならず韓国や北欧でも増加している。今こそ世界が協力してプリオン病の克服に向けて行動を起こすときである。

**Key Words** : プリオン病、Creutzfeldt-Jakob 病、伝達性海綿状脳症、牛海綿状脳症、慢性消耗病

## プリオンとプリオン病（ヒトと動物）

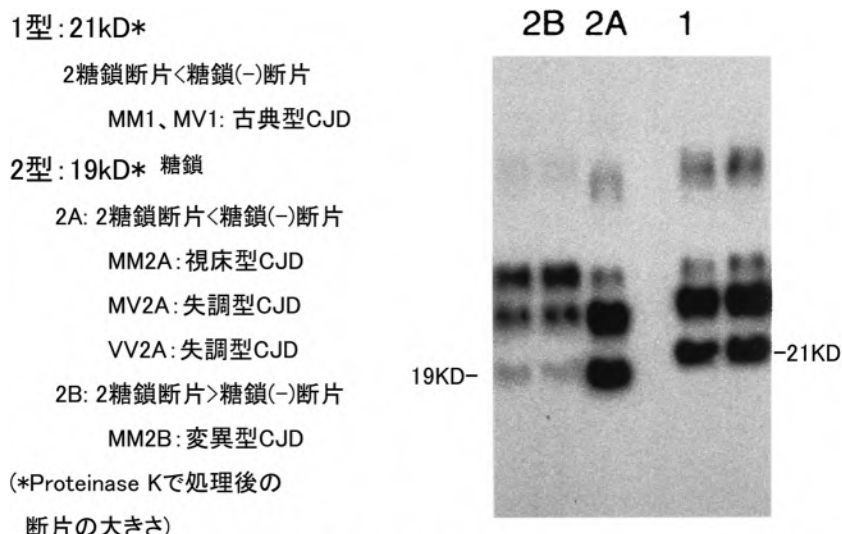
プリオン病はプリオン (prion) によって生じる致死性神経疾患の総称であり、おもに急速進行性の認知症を呈し、発症すれば平均約 1.5 年で 100% 死にいたる<sup>1-3)</sup>。その代表はクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) であるが、1998 年 Gajdusek らによって類縁疾患の Kuru に引き続きチンパンジーへの伝達が証明された [伝達性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathy : TSE)]。プリオンとは、1982 年 Prusiner らによりこの伝達因子が蛋白のみからなることから、ウイルス粒子を意味するビリオンに準えて提唱された蛋白性感染粒子の意味の造語である<sup>4)</sup>。したがって、プリオンは異常化して伝達性 (感染性) をもった異常プリオン蛋白質 (PrP<sup>Sc</sup>) そのものであり、正常プリオン蛋白質 (PrP<sup>C</sup>) とはアミノ酸配列は同じで 2 次・3 次構造のみが異なるといわれている。脳に蓄積した異常プリオン蛋白質をプロテアーゼで処理してからウエスタン・ブロットを行うと断片が 21KD の 1 型と 19KD の 2 型に大別される (図 1)。正常プリオン蛋白質は 253 アミノ酸からなり 129 番のメチオニン (M) かバリン (V) かという多型がプリオン病の発症や症候に大きく影響しており、両者を組み合わせた MM1、MV2 など

の分類が広く用いられている (表 2)<sup>5)</sup>。

ヒトのプリオン病は、その成因から 3 つに大別される (表 1)。プリオンの由来が不明の特発性プリオン病である孤発性 CJD、正常プリオン蛋白遺伝子の変異による遺伝性プリオン病に加え、脳外科手術、ヒト屍体由来硬膜移植などによる医原性 CJD、牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy : BSE) からヒトへの感染による変異型 CJD (variant CJD : vCJD) などプリオンの由来が判明している獲得性 (感染性) プリオン病がある。

## わが国のプリオン病の実態とその調査の重要性

1986 年の英国での牛のプリオン病である BSE の発生に引き続き、1996 年に BSE プリオンがヒトに感染したと思われる vCJD が発生した。それを受けてわが国では 1996 年に厚生省が 1986~1995 年までの CJD の患者発生について緊急調査を、1997~1998 年にかけて継続調査を行った。幸い vCJD は発見されなかったが、硬膜移植後 CJD が多数確認された。1999 年からは遅発性ウイルス調査研究班 (2002 年からはプリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班) のなかに CJD サーベイランス委員会を設置し、全国におけるプリオン病症例をすべて把握することとなった。サーベイランス体制が充実す



[遅発性ウイルス感染に関する調査研究班報告書、2002]

図1 コドン 129 の多型 (M/V) と蓄積異常プリオン蛋白型 (1/2) による分類バンドが3本みえるがそれぞれ糖鎖なし、糖鎖が1本、糖鎖が2本に対応する。21kD、19kD のところが糖鎖なしの断片

表1 ヒトのプリオン病の成因による分類

特発性プリオン病：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（孤発性 CJD） 古典型 [MM1, MV1]、失調型 [MV2, VV2] 視床型 [MM2th]、皮質型 MM2c、皮質型 [VV1] プロテアーゼ感受性プリオン病 (vPSP)
獲得性 (environmentally acquired/感染性) プリオン病： クールー (Kuru) 医原性 CJD (硬膜移植後 CJD、下垂体製剤投与後 CJD、他) 変異型 CJD (vCJD) [MM2B]
遺伝性プリオン病： 遺伝性 CJD Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 致死性家族性不眠症 (Fatal Familial Insomnia : FFI) その他 (末梢神経型、脳幹型など)

表2 孤発性 CJD の PrP<sup>Sc</sup>蛋白型と臨床病型

	臨床型	発症年齢	進行経過	ミオクロームス	PSD	14-3-3	tau	MRI-DWI 高信号	PrP <sup>Sc</sup>	その他
MM1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
MV1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
MM2th	視床型	50代	緩徐	-	-	-	-	-	(シナプス型)	SPECT
MM2c	皮質型	60代	亜急性	+	まれ	(+)	(+)	+	(シナプス型)	
MV2	失調型	60代	緩徐	+	まれ	まれ	(+)	+ th	プラーク型	
VV2	失調型	60代	緩徐	まれ	まれ	(+)	(+)	+ th	プラーク型	
VV1	皮質型	40代	緩徐	-	-	(+)	(+)	+	シナプス型	
vPSP	失調型	60代	緩徐	(+)	-	(+)	?	(+)	小プラーク	

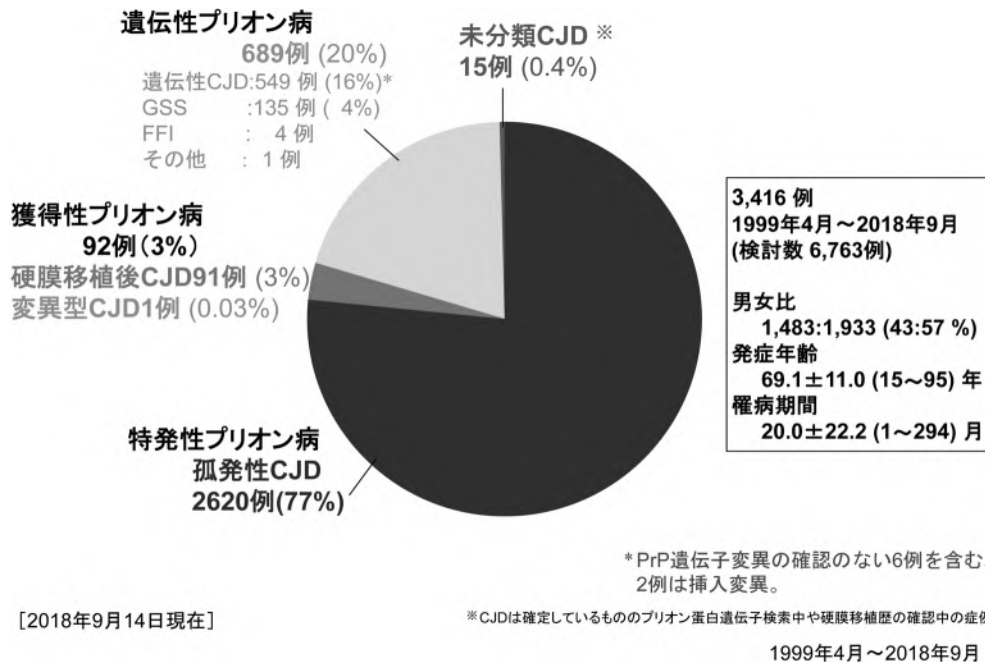


図2 わが国のプリオン病の内訳

るとともに、年を追うごとに検討症例数、プリオン病との診断症例数ともに増加した<sup>6)</sup>。また2004年以降、二次感染の可能性のある脳外科手術事例が発見されるようになりその対応も必要になった。そのようななかで2010年からはサーベイランスと感染予防を専門とする「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」が指定研究として分離され、サーベイランス委員会とインシデント委員会はそこで運営されることとなり現在にいたっている。それぞれ年に2回の定期委員会と必要に応じて臨時委員会を開催して迅速な対応と全数調査を目指している。

2018年9月までのデータでは、6,783例を検討し3,416例をプリオン病と判定した。内訳は孤発性CJDが2,620例77%、遺伝性プリオン病が689例20%、獲得性プリオン病92例3%、男女比は43:57で女性に多く、平均発症年齢は69歳、罹病期間は約20ヵ月である<sup>7,8)</sup> (図2)。検討症例が多いのはプリオン病の可能性は低い「念のために」検査を依頼するあるいは髄液のタウなどの無料測定を提供していることなども影響している可能性がある。その結果、診断率が50%程度と低くなっていると推察される。

年ごとの患者数は徐々に増加しており、近年では250名程度であり、罹患率は年齢調整を行っても100万人あたり1.8人である (図3)。発症年齢別に年ごとの変化をみると高齢者で多くなり、人口の高

齢化が一つの要因と思われる。もちろん、プリオン病がよく知られるようになってきたこともある。近年は人口動態調査に基づく死亡統計と比較してサーベイランス調査のほうが多くなっている。サーベイランスは全数調査を目指すものの強制性はなく任意であるため、調査用紙の未回収例が存在することを考え合わせると、死亡統計は実際よりやや低いと思われる。このためにも未回収例を解消して、わが国の正しい疫学像を明らかにする必要がある。

プリオン病は全体の患者数がきわめて少ないうえに、多くの病型があり、それらの臨床像は大きく異なっている。したがって、治療法開発のためにも治験対照として使用可能なレベルの自然歴を解明することがきわめて重要と思われる。厚生労働省の研究班を中心にプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム JACOP (Japan Consortium of Prion Disease) が構築されて、サーベイランスと一体化した自然歴調査が開始され着実に登録数が増加している。

### プリオン病の臨床像と診断、治療

#### 1. 孤発性CJDの典型像と非典型例の存在

頻度は約100万人に1人といわれ非常にまれな疾患である。最も多いのは孤発性CJDで、多く(MM1, MV1)は急速進行性の認知症、小脳失調症、ミオクロヌス、視覚障害、錐体路・錐体外路、

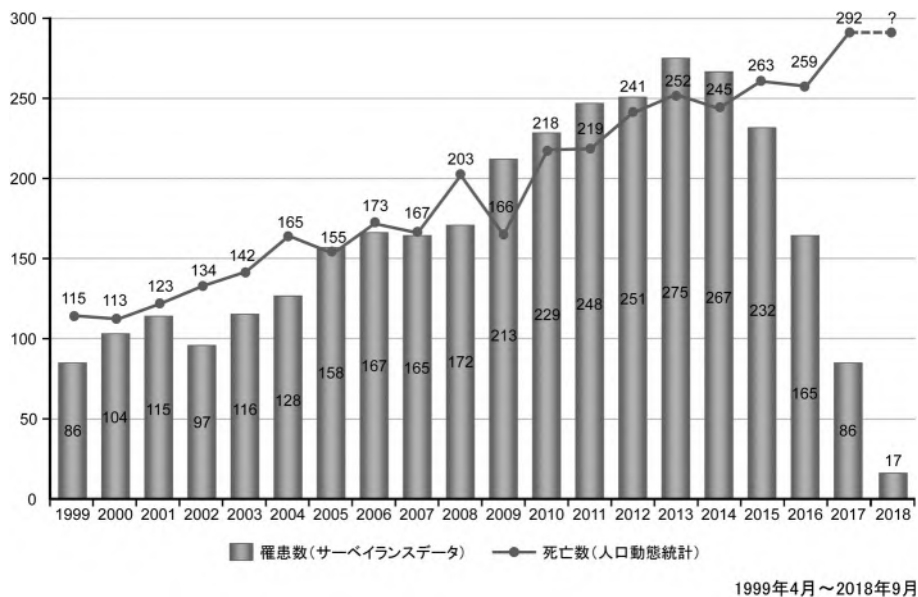


図3 プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移 (n=3416)

2015年以降で折れ線グラフと棒グラフの差が大きいのはまだ調査が未完成のため

精神症状、無動性無言、MRI 拡散強調画像の大脳皮質と基底核の高信号<sup>9)</sup> (図4)、髄液の14-3-3蛋白・タウ蛋白の増加や異常プリオン蛋白<sup>10,11)</sup> (図5)、脳波の周期性同期性放電 (図6) など特徴的な臨床症候・検査所見を示し診断は容易である (表3)。しかし、孤発性CJDのなかでも少数ながら緩徐な経過、非典型的な症候、検査所見が陰性などの病型が存在し注意が必要である (表2)。異常プリオン蛋白質はプロテアーゼに抵抗性であることが大きな特徴の一つであるが、さまざまな程度にプロテアーゼ感受性を占めず症例が発見され variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr) と呼ばれる<sup>12,13)</sup>。2017年わが国で初めての症例が同定された。

## 2. 遺伝性プリオン病

プリオン蛋白遺伝子の変異は多数報告されていて (図7)、遺伝性CJD、gerstman-straeussler-scheinker syndrome (GSS)、fatal familial insomnia (FFI) という3病型が有名であるが (表4)、その他さまざまな症候を呈しありとあらゆる神経疾患に似た病像を取り得ることに注意が必要である。診断に苦慮する症例では必ずプリオン病も鑑別する必要がある。また、欧米とわが国では正常多型と同様に、病的な遺伝子変異も大きく異なっている (図8)。

遺伝性CJDは名称のごとく孤発性CJDに類似の症候を呈する。わが国ではI180V、M232Rなど家族内発症のほとんどない変異が最も多い。健常人に

もまれにみられる多型の可能性があるが特に前者は臨床像も検査所見も特徴的であり、遺伝子変異が大きく影響していると思われる。このような症例が存在することからかつては家族性CJDと呼ばれていたが遺伝性CJDのがより適切と思われる。E200Kは孤発性CJD-MMIとよく似た臨床像で、わが国でも欧米でもよくみられる。GSSはオリジナルの家系と同じP102Lがわが国では最も多く、おもには運動失調症が先行し2~3年してから認知症などが加わってくるため遺伝性脊髄小脳変性症と診断されていることが多い。ただし、同一家系内で孤発性CJDのような急性の経過と症候を示す症例も報告されている。九州の北西部と南部に多い。P105Lは、痙性対麻痺、パーキンソンニズムなどが先行し長い経過を取ることが特徴で、関東地方にファウンダーが想定され、ほとんどわが国に限定されている。FFIはわが国にはきわめてまれである。著者は20年以上前に孤発性CJDの女性を経験し剖検にて海綿状脳症を確認したが、その後当施設にてその息子が遺伝子検査にてFFIと診断されたとの連絡を受けて標本を見直したことがある。病理学的にも同一家系にもかかわらず親子で異なる臨床・病理所見を呈することがあり得る。その他N末に近いオクタリピート部位への挿入変異も非典型的な症候を呈する。

特筆すべきことは、末梢神経系も冒されるということである。近年、家族性アミロイド多発ニューロパチー (FAP) と同様に末梢神経・自律神経症候



T1強調画像 (T1WEI)

拡散強調画像 (DWI)

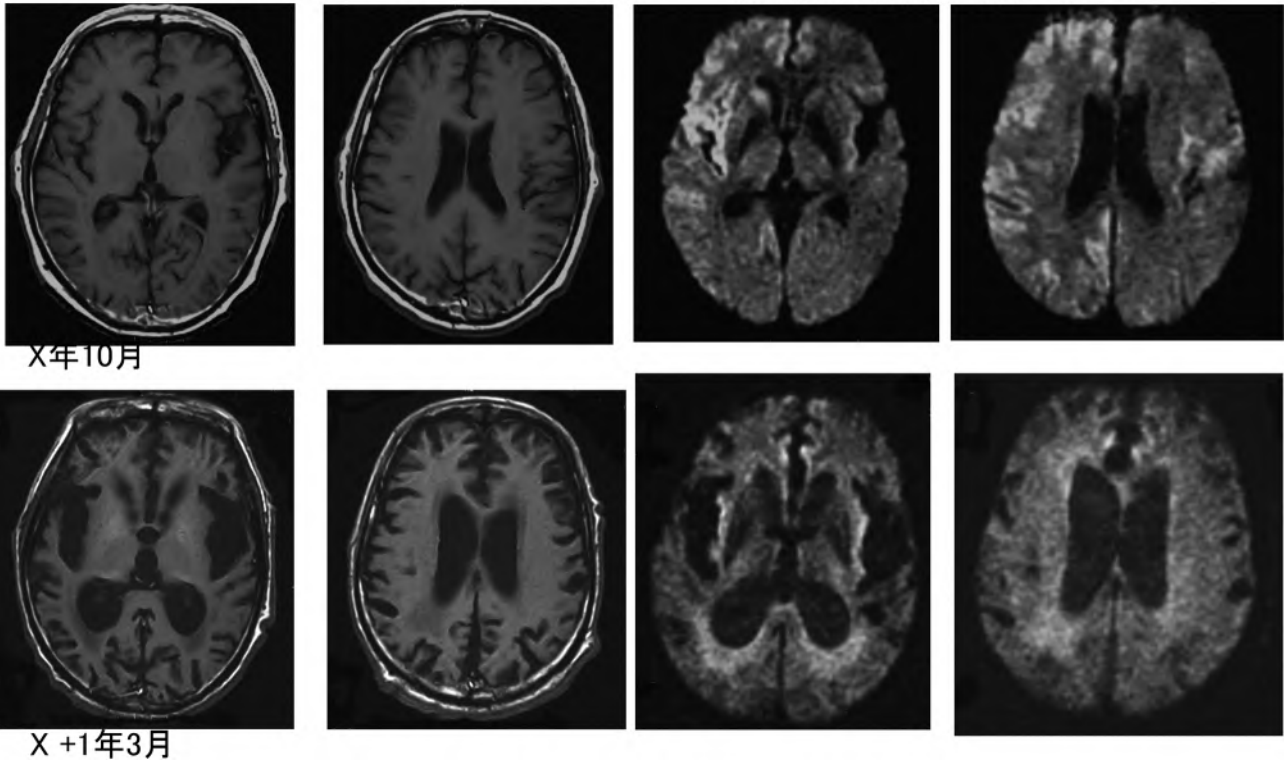


図4 古典型 (MMI, MV1) の孤発性 CJD の脳 MRI  
 まだ萎縮等が明らかになる前に大脳皮質と大脳基底核の DWI 高信号がみられる。

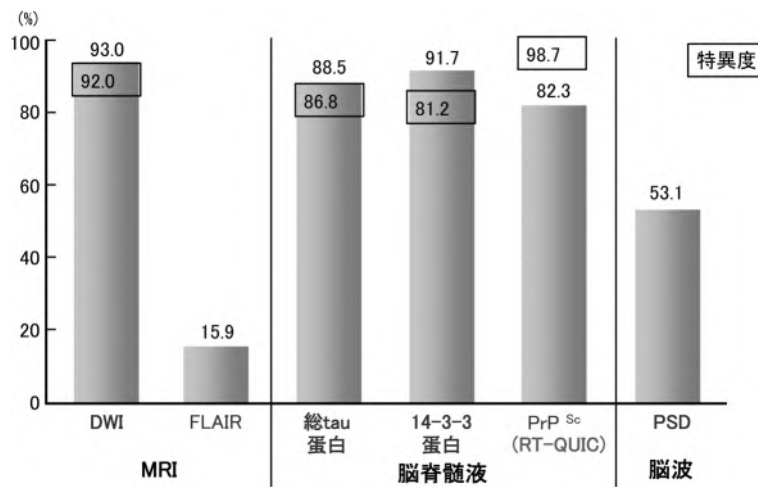


図5 プリオン病における MRI、髄液検査、脳波の感度・特異度  
 多くの検査所見は感度、特異度ともに良好であるが、PSD の感度は約 50%と低い。(佐藤ほか、日本臨床 2007、原田ほか、班会議報告書 2014、Atarashi et al, Nat Med 2011)

を呈し、のちに認知症などの中枢神経症候を示す症例が報告されている<sup>14,15)</sup>。剖検では末梢神経はもちろん、骨格筋や心筋、内臓などにも異常プリオン蛋白の沈着が証明されている<sup>16)</sup>。

3. 硬膜移植後 CJD (dCJD)

わが国の dCJD はドイツの B. Brown 社から輸入した屍体から製造した硬膜を脳外科手術後に移植された患者に多発した CJD で、これまで 154 例に達しているが、ピークであった 1983~1987 年から 30

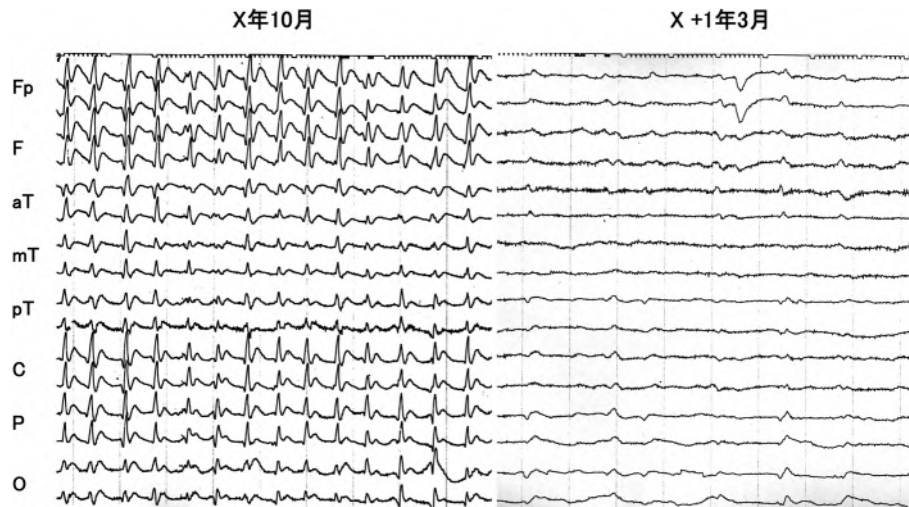


図6 古典型の孤発性CJDの脳波  
周期性同期性放電(PSD)がみられるも時間が経過すると徐々に平坦化する

表3 古典型の孤発性CJDの特徴

I 疫学
罹患率：1/100万人、発症年齢：平均 $68.2 \pm 9.8$ 歳(30~94歳)
II 神経症候
第1(前駆)期( $3.2 \pm 5.4$ 月)：不定愁訴、歩行障害、視覚異常
第2(進行)期( $5.3 \pm 10.5$ 月)：急速進行性の認知症、言語障害、歩行障害、小脳失調、ミオクローヌス、錐体路徴候、錐体外路徴候
第3(末)期( $11.7 \pm 10.5$ 月)：無動性無言、失外套症候群、屈曲拘縮
III 臨床検査
脳波：周期性同期性放電(periodic synchronous discharge：PSD)
髄液：14-3-3蛋白、タウ蛋白の高値、PrP <sup>Sc</sup> (RT-QUIC)
脳MRI：大脳皮質、基底核の高信号域(拡散強調像、FLAIR像)
IV 神経病理・異常プリオン蛋白
海綿状脳症
シナプス型PrP <sup>Sc</sup> 沈着(MM1、MV1)

年以上が経ち、徐々に新規発症が減少し、最近では年に0ないしせいぜい1名である。これまで最長で約30年の潜伏期の患者があり、今後しばらくは注意深く監視を続ける必要がある(表5)。dCJDには約2/3がMM1の孤発性CJDと同様の典型的病像を呈し、約1/3が失調症状で発症、PSDがなく、経過がややゆっくりで、MRIでは視床に高信号がみられる<sup>17,18)</sup>(図9)。病理学的にプラーク(斑)状のPrP<sup>Sc</sup>の沈着があり、ウエスタン・ブロットでは1型と2型の中間にバンドがみられる中間型を呈し、動物モデルへの感染実験から硬膜に含まれていたV2プリオンが日本人のほとんどを占めるMMのホストに感染した結果と考えられている。また、逆に脳外科手術後のCJDでプリオンが中間型で有れ

ば獲得性であることを示唆しているともいえる<sup>19,20)</sup>。

#### 4. 変異型CJD

vCJDの出現は世界を震撼させたが、幸い肉骨粉等の飼料規制などにより、BSEもvCJDもその発症は激減しほぼゼロになった。わが国では英国で感染したと思われる1名のみである。これを以てプリオン病はすでに解決済みといったムードが広がっているが、BSEプリオンがヒトに経口感染する機序、それによるvCJDプリオンは輸血でも感染するが、輸血では感染しないと思われるsCJDプリオンとの違いなど、重要なところはほとんど解明されていない。vCJDは多くのことを教えてくれたが、その一つは保因者の存在でコドン129がMVのときは感

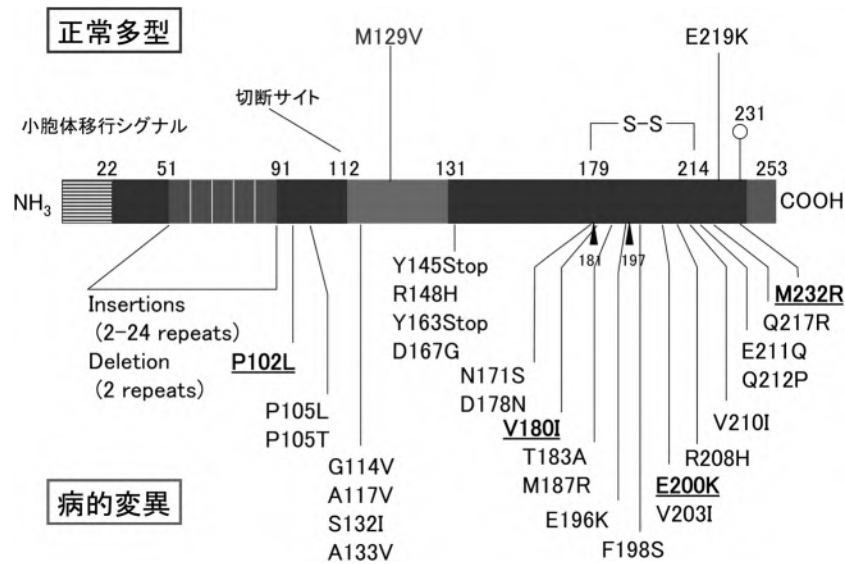


図7 プリオン蛋白（遺伝子）の正常多型と病的変異  
下線が日本に多い変異

表4 遺伝性プリオン病の臨床病型

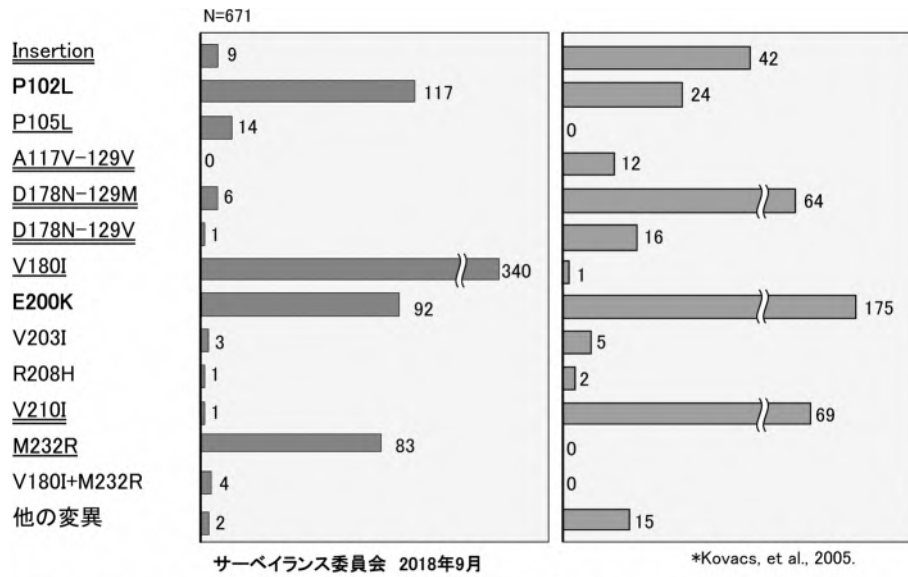
1. 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（遺伝性CJD）  
R148H, Q160stop (AD様tau病理), D178N-129V, V180I (緩徐, 低浸透率, 日本特有), T183A (経過2-9年), T188A (高齢発症), T193I, E196K, E200K-129M, E200K-129V, V203I, R208H, V210I (低浸透率), E211Q, M232R (緩徐/急速, 低浸透率, 日本特有), Codon 51-91 ins
2. ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 (GSS)  
P102L (失調, 経過約5年), P105L (痙性麻痺/パーキンソンニズム, 経過7-11年), G114V (若年発症, 認知症, 経過1-4年), A117V (経過1-11年), G131V, M187R, H187R (経過8-12年, curly PrP), F198S (経過3-11年, NFT), D202N, Q212P, Q217R (経過4年以上, NFT), Codon 51-91 ins
3. 致死性家族性不眠症 (FFI)  
D178N-129M
4. その他  
Y145stop (認知症, 脳血管PrP<sup>Sc</sup>, 経過21年)  
HDL1 (ハンチントン病様1型) [8x24=192 bp Ins]  
2bp-del at178 [203stop] (感覚自律神経ニューロパチー)

染しても多くは発症しない。Kuruでも報告されているが遺伝子多型が発症に影響する実例である。

### 動物のプリオン病 特にBSEとCWD

プリオン病は羊、山羊、牛、鹿、ミンク、猫、ラクダなど多くの動物にみられる。BSEはBESプリオンが蓄積した中枢神経組織を含む肉骨粉などの飼料から感染が拡大したと思われる。厳重な飼料規制でBSEの新規発生はなくなるなか、時々やや異なるプリオンによるBSEの発生がみられこれらは非定型BSEと呼ばれる。恐らくこれがヒトの孤発性CJDに相当する自然発症（特発性）の牛のプリオン病と思われる。

一方、現在、鹿のプリオン病である慢性消耗病（chronic wasting disease : CWD）が注目されている<sup>21-23</sup>。CWDは1967年に初めて米国で確認されたが、着実に汚染地域は拡大し、現在、米国とカナダの中西部の大部分を占めるにいたっている。カナダから鹿を輸入した韓国でも多くの鹿に感染が広がり、2016年にはノルウェーで初めて確認されさらに昨年にはフィンランドでも確認された。CWDの問題は、家畜でなく野生の鹿が感染しているということ、CWDプリオンは唾液、尿などの体液中に存在し、土壌やそこに生える植物なども汚染されていることで、その拡大を止める手段はみつからない。現在のところ、人への感染は確認されていない。幸い日本の鹿にはCWDはみつからない



下線:日本に多い。 太字:両者で多い。 二重線:欧州に多い。

図 8 日本と欧州の遺伝性プリオン病

表 5 硬膜移植後 CJD : 手術年と潜伏期 (年)

移植年	潜伏期 (年)																														不明	合計 #				
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30															
1975																																1		1		
76																																				
77																																				
78																																			2	
79																																			2	
1980																																		1	3	
81	1																																		4	
82	4																																		8	
83	6																																		16	
84	12	2																																	28	
85	12	1	1																																26	
86	10	1	2																																31	
87	8	2	1																																22	
88	1																																		4	
89	2																																		2	
1990																																				1
91	1																																		1	
92																																				
93	1																																			3
合計#	58	6	4	17	13	9	9	4	4	3	2	3	6	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3				154		

(CJD サーベイランス委員会、2018 年 9 月)

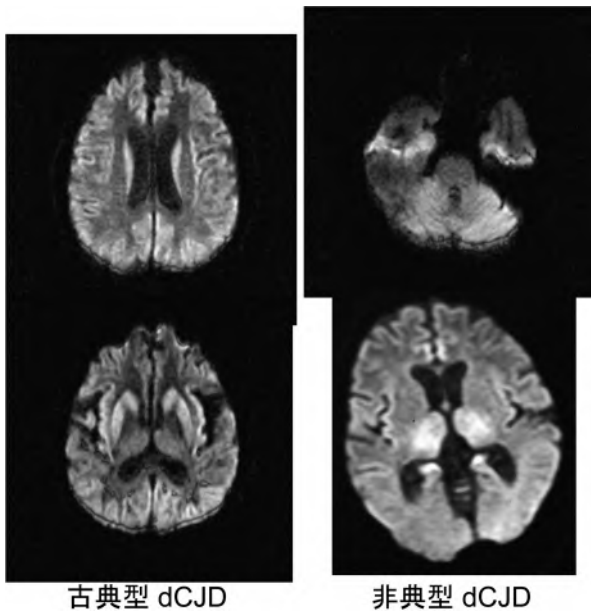


図9 硬膜移植後 CJD の MRI  
 古典型は古典的な孤発性 CJD と同様なるも非典型は視床の高信号が特徴的である (三條教授のご提供)

が、BSE の教訓や北欧の状況からは多数調べれば特発性の症例はみつかる可能性は十分にあり、ジビエ推奨一本槍の現状において、少なくとも脳の料理の危険性などを啓発すべきと考えプレスカンファレンスなどを行ってきたが、これまでのところほとんど効果は感じられない。

### プリオン病の感染予防と治療法開発

プリオン病は変異型 CJD の出現により第 5 類感染症に分類されたが、プリオンを脳内に接種するといった状況でなければ伝達されないため、日常の診療で感染することはない。入院拒否などがなく十分に啓発が必要である。ただ、プリオンの滅菌は普通の方法では不十分で特別の方法が推奨されており、脳外科手術などのときはこのプリオン対応の方法が必要となる<sup>24)</sup> (表 6)。

これまで、動物モデルなどでの効果から、臨床的にもキナクリン、ペントサン、フルピリチン、ドキシサイクリンなどが試されたが有効性は証明できていない。現在、プリオン病の治療法は皆無でその開発は喫緊の課題である。従来型の薬理学的な低分子化合物のほか抗体療法、遺伝子治療、細胞移植療法などの研究が望まれるが、少なくともわが国の現状は、研究者も研究可能な施設も極端に少ない。後述のようにプリオン病研究の意義を十分理解し重点的な研究推進が必要と考える。

### プリオン病に残された謎

これまで 3 つのノーベル賞を含め多くの研究が為されたが、いまだ正常プリオン蛋白質から異常プリオン蛋白質への変換の機序、それによって神経が変性する機序、vCJD プリオンが経口感染する機序は分かっていない。正常プリオン蛋白質は脳内にたくさん存在するが、一度異常化が始まると急速に神経障害が進行して死にいたる。異常プリオン蛋白質もアミノ酸配列は正常型と同じで高次構造だけの違いであるといわれている。一度、異常化すると  $\beta$  シートが多いため凝集するといわれておりこの点は理解しやすいが、I180V-g CJD や FFI、MM2 視床型等のように、脳内の異常プリオン蛋白質が非常に少ない症例も存在し、アミロイド化した異常蛋白質の量を神経変性の原因とすることはできない。これらの解決には異常プリオン蛋白質そのものの構造や神経毒性といった機能を調べることが重要と思われる。

### アルツハイマー病やパーキンソン病もプリオン病？

さらに、近年アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症などの原因蛋白質とされるアミロイド  $\beta$ 、タウ、 $\alpha$  シヌクレイン、TDP-43 など動物脳へ伝達 (“感染”) しえるといったプリオンの性質をもつことが判明し大きな注目を集めている<sup>25)</sup>。CJD あるいはプリオン病はまさに神経変性疾患のプロトタイプといえることができる。ヒトへの感染の証明にはすみずみの事例を調べるしかないが、英国におけるヒト成長ホルモン後の CJD 患者の病理学的検索でアミロイド  $\beta$  蛋白質の量が有意に多いということが判明し<sup>26)</sup>、わが国でも硬膜移植後 CJD 患者の脳では対照患者とくらべてアミロイド  $\beta$  が多いことが確認された<sup>27)</sup>。また、小児期に脳外科手術を受け長期経過後にアミロイド血管症にて脳出血をきたした例も報告されている<sup>28)</sup>。前述のように、プリオン病でも孤発性 CJD の場合ハイリスク部位は中枢神経系だけであり、問題となるのは脳の手術のときである。実際上は、アルツハイマー病、パーキンソン病などでの脳外科手術時にそのような可能性があることを考慮したうえで、手術機器の滅菌などをきちんと行うことで十分予防は可能と思われる。なお、パーキンソン病ならびに類縁疾患ではいわゆる脳深部刺激治療が治療として日常的に行われており、使用した機器の滅菌には十分な

表 6 プリオンの消毒滅菌法 (2008 年～)

1. 適切な洗浄 + SDS 3 %, 3 ~ 5 分煮沸
2. アルカリ洗剤 washer disinfectant (90~93°C) + プレバキューム式オートクレーブ 134°C, 8~10 適切な洗剤による十分な洗浄 + プレバキューム式オートクレーブ 134°C, 18 分
3. 適切な洗剤による十分な洗浄 + 過酸化水素ガスプラズマ滅菌 (手術用軟性内視鏡)

プリオン病感染予防ガイドライン (2008 年版), 厚生労働省  
CJD 二次感染予防対策検討委員会, 2009 年 3 月

注意が望ましい。

プリオンという言葉を作りノーベル賞も受賞した Prusiner 博士は、このような現実について、CJD など TSE のプリオンは TSE プリオンとし、A $\beta$  プリオン、 $\alpha$  シヌクレインプリオンなどと区別して呼ぶことを提唱している。

プリオン病でも末梢神経を冒す病型が存在することはすでに述べたが、全身的な蛋白凝集病としては古くからアミロイドーシスが知られている。筆者は 2002 年にプリオン病の研究班長を委嘱されたおりに、プリオン病の基本原則はコモンなもので他にも第二、第三のプリオン蛋白質があるという想定で、アミロイドーシスの研究班に申し入れて班長が相互に相手の班の班員となり、緊密に連携することとした。そこでは高齢動物におけるアミロイドーシスなどさまざまなことを学んだが、感染性アミロイドーシスの存在も証明されている。すなわち、マウスの ApoA-II アミロイドーシスは一緒のケージで飼育することで感染が確認されている<sup>29)</sup>。

### プリオン病の克服へ

プリオン病は非常にまれであり、その症候は認知症など人格の崩壊を伴い、発症すると急速に 100% 死にいたるといふ、人類史上でも最も悲惨な疾患の一つといふことができる。1986 年筆者がニューヨークに留学中にはエイズが蔓延していた。長く原因が不明で、原因ウイルスが判明後も長く治療法がなく、人々は 20 世紀のペストであり人類は滅亡するかもしれないとさえいわれたが、WHO を中心として世界が協力し合うことで現在ほぼ制圧されたとの宣言が為された。やればできるのである。

プリオン病は非常にまれな疾患であるが、その研究で判明してきたことは、恐らく TSE プリオンでみられたことは多くの蛋白質の基本的性質であり、異常化したときに凝集性、伝達性 (感染性)、細胞障害性をもつようになり得るものと思われる。

TSE プリオンではその性質がきわめて強く、 $\alpha$  シヌクレインプリオンなど他の蛋白ではより軽度、さらに別の蛋白ではきわめて弱いというように考えると理解しやすい。したがって、最も本質的なことは異常化プリオン蛋白質そのものであり、正常プリオン蛋白質とどう違うのかを解明することである。これは蛋白質科学の基本原則の一つを解明することであり、学術的価値も計り知れない。

さらに、プリオン病は Alzheimer 病も含めた神経変性疾患のプロトタイプともいふべき疾患であり、その克服はすべての蛋白凝集病、多くの神経変性疾患の克服に直結すると思われる。一日も早くこの超難病に苦しむ人々を救うよう、われわれもわが国も期待されている<sup>30)</sup>。

### 謝辞

本総説は 2018 年 10 月の日本神経感染症学会における特別講演をまとめたもので、まず大会長で日本大学神経内科の亀井 聡教授に深謝したい。おもな内容は長年にわたるプリオン病のサーベイランス事業に基づくものであり、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の関係者、なかでもサーベイランス委員会とインシデント委員会の皆様、特に金沢大学大学院脳老化・神経病態学の山田正仁教授、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学の中村好一教授、東北大学大学院 CJD 早期診断・治療法開発分野の北本哲之教授、東京大学大学院脳神経外科学の齋藤延人教授、長崎大学リハビリテーション医学の佐藤克也教授、東京医科歯科大学脳神経病態額の三條伸夫教授、国立精神・神経医療研究センター脳神経内科の塚本 忠室長、さらに JACOP に関して岐阜大学大学院創成医学の桑田一夫教授、 $\alpha$  シヌクレイン蛋白質の伝播について東京都医学総合研究所の長谷川成人先生、CWD に関して農業・食品産業技術総合研究機構、

動物衛生研究部門の岩丸祥史先生、VPSP 症例に関して NHO 相模原病院神経内科の長谷川一子先生に感謝申しあげる。都道府県難病担当専門医（プリオン病担当専門医）各位、厚生労働省健康局難病対策課の関係者各位、患者ならびに患者会の皆さんにも深謝申しあげる。

## 文献

- 1) 水澤英洋, ほか, 編: プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) 山田正仁, 水澤英洋, 編: プリオン病診療ガイドライン 2017. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」, 東京, 2017.
- 3) 水澤英洋: プリオン病の現状とその克服への展望. 日本内科学誌 104 (9) : 1783-1801, 2015.
- 4) Prusiner SB: Prions. Proc Natl Acad Sci USA 95 (23) : 13363-13383, 1998.
- 5) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 46 (2) : 224-233, 1999.
- 6) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 133 (10) : 3043-3057, 2010.
- 7) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al: Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012. J Epidemiol 25 (1) : 8-14, 2015.
- 8) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」プリオン病のサーベイランス結果. 2018年9月7日 (<http://prion.umin.jp/survey/survey.html>)
- 9) Fujita K, Harada M, Sasaki M, et al: Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : a reliability and agreement study. BMJ Open 2 (1) : e000649, 2012.
- 10) Atarashi R, Saito K, Sano K, et al: Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med 17 : 175-178, 2011.
- 11) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, et al: Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. PLoS One 8 (3) : e60003, 2013.
- 12) Gambetti P, Dong Z, Yuan J, et al: A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. Ann Neurol 63 (6) : 697-708, 2008.
- 13) Peden AH, Sarode DP, Mulholland CR, et al: The prion protein protease sensitivity, stability and seeding activity in variably protease sensitive prionopathy brain tissue suggests molecular overlaps with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Acta Neuropathol Commun 2 : 152, 2014.
- 14) 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.
- 15) Matsumoto K, Ikeda Y, Liu W, et al: A novel familial prion disease causing pan- autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. Euro J Neurol 20 : e67-e69, 2013.
- 16) Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, et al: C-terminal-deleted prion protein fragment is a major accumulated component of systemic PrP deposits in hereditary prion disease with a 2-bp (CT) deletion in PRNP codon 178. J Neuropathol Exp Neurol 75 (11) : 1008-1019, 2016.
- 17) Brown P, Brandel JP, Sato T, et al: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. Emerg Infect Dis 18 (6) : 901-907, 2012.
- 18) 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 (5) : 609-618, 2009.
- 19) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al: Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. J Biol Chem 282 (41) : 30022-30028, 2007.
- 20) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H: Chapter 12. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Series Editors : Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. Vol Editors : Pocchiari M, Mamson J. Handb Clin Neurol. Vol. 153 (3rd series), Elsevir, pp207-218, 2018.
- 21) 食品安全委員会. 鹿慢性消耗性疾患 (CWD) ファ

- クトシート (www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai2017017pr1)
- 22) Marsh RF, Kincaid AE, Bessen RA, et al : Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys ( *Saimiri sciureus* ). *J Virol* 79 (21) : 13794-13796, 2005.
- 23) Race B, Meade-White KD, Phillips K, et al : Chronic wasting disease agents in nonhuman primates. *Emerg Infect Dis* 20 (5) : 833-837, 2014.
- 24) 黒岩義之, 水澤英洋, 編 : プリオン病感染予防ガイドライン (2008 年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」, 東京, 2009.
- 25) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, et al : Prion-like spreading of pathological  $\alpha$ -synuclein in brain. *Brain* 136 : 1128-1138, 2013.
- 26) aunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al : Evidence for human transmission of amyloid- $\beta$  pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 525 : 247-250, 2015.
- 27) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al : Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A $\beta$  deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132 (2) : 313-315, 2016.
- 28) Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, Taipa R, et al : Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol* 135 (5) : 671-679, 2018.
- 29) Xing Y, Nakamura A, Chiba T, et al : Transmission of mouse senile amyloidosis. *Lab Invest* 81 : 493-494, 2001.
- 30) Mizusawa H, Kuwata K, Simpson D, et al : PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10 : 267-268, 2016.
-



## 教育講演

## プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題

山田正仁

【要旨】『プリオン病診療ガイドライン 2017』について解説し今後の課題について述べた。ガイドラインでは、“variably protease-sensitive prionopathy” (VPSPr) や全身性プリオン蛋白 (PrP) アミロイドーシスを新たに記載し、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。今後、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病非典型例の診断基準の作成、脳脊髄液中の異常 PrP を検出する real time quaking induced conversion (RT-QuIC) アッセイ他のバイオマーカーの確立、プリオン病治療法開発の推進などの取り組みが必要である。

**Key Words** : プリオン病、Creutzfeldt-Jakob 病、診療ガイドライン、バイオマーカー、real time quaking induced conversion (RT-QuIC)

## はじめに

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業『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 2017 年 3 月に発刊し研究班ホームページ (<http://prion.umin.jp/index.html>) 上に公開している<sup>1)</sup>。

ガイドラインはプリオン病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、プリオン病に関する診療水準の向上を図ることを目的とし、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を作成した（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、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（患者支援団体）からご意

見をいただいた。

2017 年版ガイドラインは 2014 年版をアップデートし、診断の項には最新情報を加え、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。また、新たに患者・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。本稿ではプリオン病診療ガイドライン 2017 のポイントと今後の課題について解説する。

プリオン病診療ガイドライン 2017<sup>1)</sup>のポイント

## 1. 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<sup>2)</sup>。VPSPr は発症年齢  $67 \pm 10$  歳、経過  $30 \pm 21$  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

表 1 プリオン病の分類 (文献 1 参照)

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	
特発性 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)	ヒト
“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、下垂体制剤、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)	

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 ブロットでは特徴的なパターンを示す。

PrP 遺伝子コドン 129 多型 (MM/MV/VV) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析結果 (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) が多い<sup>3)</sup>。

## 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、近年新たに自律神経・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 (表 1、表 2)。本症は PrP

遺伝子変異 [Y163X あるいは 2 bp-del at 178 (203 stop)] 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<sup>4,5)</sup>。自律神経・末梢神経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、医原性 CJD、変異型 CJD (variant CJD : vCJD) 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、2018 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<sup>6)</sup>。ウシ海綿状脳症 (BSE) 関連の vCJD 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<sup>7)</sup>。

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

表 2 遺伝性プリオン病の臨床病型とプリオンタンパク (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 <sup>5</sup>
	105	proline → leucine	valine	Kitamoto, 1993 <sup>6</sup>
	117	alanine → valine	methionine	Tranchant, 1989 <sup>7</sup>
CJD	178	aspartate → asparagine	valine	Gambetti, 1995 <sup>8</sup>
	180	valine → isoleucine	methionine	Kitamoto, 1993 <sup>9</sup>
	180 <sup>+</sup> 232	180 : Val → Ile 232 : Met → Arg	methionine	Hitoshi, 1993 <sup>10</sup>
	200	glutamate → lysine	valine or methionine	Goldgaber, 1989 <sup>11</sup>
	210	valine → isoleucine	methionine	Pocchiari, 1993 <sup>12</sup>
	232	methionine → arginine	not stated	Kitamoto, 1993 <sup>9</sup>
GSS, CJD など多彩		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		Laplanche, 1995 <sup>13</sup>
				Goldfarb, 1993 <sup>14</sup>
				Owen, 1989 <sup>15</sup>
				Goldfarb, 1991 <sup>16</sup>
				van Gool, 1995 <sup>17</sup>
				Beck, 2001 <sup>18</sup>
FFI	178	aspartate → asparagine	methionine	Medori, 1992 <sup>19</sup>
自律神経障害、	163	tyrocine → others	valine	Mead, 2013 <sup>20</sup>
末梢神経障害	178	2-bp deletion (CT)		Matsuzono, 2013 <sup>21</sup>

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 のなかの引用文献を示す。

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<sup>8,9)</sup>。

## 2. 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、本邦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方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)。

## プリオン病診療ガイドラインの今後の課題

プリオン遅発班とサーベイランス班では、現在の「プリオン病診療ガイドライン 2017」を改訂中であり、2020 年に「プリオン病診療ガイドライン 2020」を発刊する予定である。プリオン病の診断・治療を大きく進展させるためには、いくつかの課題がある。おもなものについて下に論ずる。

1. 孤発性 CJD 非典型例のための診断基準の作成  
現在、孤発性 CJD の診断基準により孤発性 CJD

典型例は“probable CJD”として診断しうるが、非典型例は進行が比較的遅く特徴的な臨床症候に乏しいため診断が困難な場合が多い。特に、わが国で多い孤発性 CJD 非典型例である MM2 型（皮質型/視床型）<sup>3,10)</sup> について診断基準の作成が必要である。筆者らは、MM2 皮質型について、病初期には進行性認知症のみで他の症候に乏しいこと、MRI 拡散強調画像で皮質に限局した高信号がみられることが多いことに注目し、MM2 皮質型のための新しい診断基準を提案している。さらに、皮質型より診断困難な MM2 視床型について診断基準開発のための取り組みを開始している。

## 2. プリオン病診断のための新たな検査法の確立と診断基準への適用

プリオン病の新たなバイオマーカーの開発が進展している<sup>11)</sup>。これまでプリオン病の診断では、CSF 中の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の検出が用いられてきたが、近年、異常 PrP (PrP<sup>Sc</sup>) を高感度に検出する方法、特に PrP のシーディング活性を測定する real time quaking induced conversion (RT-QuIC) や protein misfolding cyclic amplification (PMCA) といったアッセイ法が開発され臨床応用が進展してきた。CSF を用いた RT-QuIC 法<sup>12)</sup> の診断的有用性 (感度 89%、特異度 99%)<sup>1)</sup> が確立しつつあり、近い将来、診断基準への採用が期待される。vCJD では、RT-QuIC 法を用いた血液サンプルからの PrP<sup>Sc</sup> 検出が報告されている<sup>13,14)</sup>。また、血中のタウ蛋白やニューロフィラメントの検出は従来の ELISA 法などでは十分な感度が得られず有用性は限定的であったが<sup>15)</sup>、最近の超高感度測定法の臨床応用により、血液からの検出が容易になってきている<sup>16)</sup>。また、嗅粘膜のブラッシング等で得られる末梢組織を用いた RT-QuIC 法による PrP<sup>Sc</sup> 検出法の開発が進行している<sup>17,18)</sup>。

## 3. プリオン病の治療法の開発へ向けた取り組み：臨床試験の推進

プリオン病に対する治療法開発にはさまざまな課題がある。これまで試されてきた治験薬は既存薬（ドキシサイクリン、キナクリン、ペントサン硫酸、フルペルチン）の別目的使用に限られ、生存期間を主要評価項目としてきた。今後は、プリオン病のためにデザインされ開発された抗プリオン化合物が臨床試験で試される必要がある。

ここでは臨床を推進するにあたっての困難さや克服すべき問題点について触れたい。プリオン病はま

れで急速進行性の疾患であり、治験薬投与に適切な病期にある十分な数の被験者を登録することは困難が大きい。プリオン病の経過における神経細胞損傷とプリオン活性を評価できるバイオマーカーを確立することが重要である。さらに、遺伝性プリオン病においては、PrP 遺伝子変異キャリアを対象とする発症予防の臨床試験が検討されている。イタリアでは FFI のキャリアを対象としたドキシサイクリンによる発症予防のための臨床試験が進行している<sup>19)</sup>。わが国ではプリオン病の新規治療薬の治験他の臨床研究を行うための全国組織として、Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) が活動し患者登録が進行している<sup>20)</sup>。

## おわりに

プリオン病診療ガイドライン 2017 のポイントについて解説し、今後の課題について述べた。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。根本的な効果が期待できる治療法開発研究が推進され、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

本稿の内容は第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会における教育講演 (2018 年 10 月 19 日) による。本ガイドラインの作成にあたった研究事業 (前述) の関係者、関係学会・関係患者団体のご協力に深謝いたします。

## 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 ([http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2017.pdf)).
- 2) 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.

- 3) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al : Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010.
  - 4) 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.
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) Yamada M, Group VCW : The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367 : 874, 2006.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al : Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64 : 643-648, 2005.
  - 11) Thompson AGB, Mead SH : Review : Fluid biomarkers in the human prion diseases. *Mol Cell Neurosci*, in press.
  - 12) Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al : Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17 : 175-178, 2011.
  - 13) Bougard D, Brandel JP, Bélondrade M, et al : Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* 8 : 370ra182, 2016.
  - 14) Concha-Marambio L, Pritzkow S, Moda F, et al : Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* 8 : 370ra183, 2016.
  - 15) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, et al : Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 258 : 1464-1468, 2011.
  - 16) Kovacs GG, Andreasson U, Liman V, et al : Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes : a neuropathology-based cohort. *Eur J Neurol* 24 : 1326-1355, 2017.
  - 17) Orrù CD, Bongianni M, Tonoli G, et al : A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 371 : 519-529, 2014.
  - 18) Bongianni M, Orrù C, Groveman BR, et al : Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA Neurol* 74 : 155-162, 2017.
  - 19) Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, et al : Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia : Innovative approach to rare diseases. *Prion* 9 : 75-79, 2015.
  - 20) <http://jacop.umin.jp/index.html>.
-

## アミロイドーシスと感染症

関島良樹<sup>1,2</sup>

**Key Words** : アミロイド、アミロイドーシス、感染、伝播

### はじめに

アミロイドは正常に折りたたまれた蛋白質が構造変化（ミスフォールディング）し重合することにより不溶化した、直径約 10 nm の線維状の細胞外沈着物質である。病理学的にはコンゴレッド染色で赤橙色に染色され、偏光顕微鏡下で緑色複屈折性を呈する。本稿では、アミロイドーシスと感染症の関連について、歴史に秘められた意外な関係や、近年注目されている異常蛋白質の伝播を中心に概説する。

### アミロイドーシスの分類

アミロイドーシスはアミロイドの基となる前駆蛋白により分類され、現在までに 35 の前駆蛋白が同定されている<sup>1)</sup>。代表的な全身性アミロイドーシスには、免疫グロブリン軽鎖を前駆蛋白とする AL アミロイドーシス、トランスサイレチン (TTR) を前駆蛋白とする ATTR アミロイドーシスなどが、限局性アミロイドーシスには、アミロイドβ前駆蛋白 (APP) を前駆蛋白とするアルツハイマー病、プリオンを前駆蛋白とするクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などがある (図 1)。さらに、狭義のアミロイドーシスの定義は満たさないものの、アミロイドーシスと同様にミスフォールディングした蛋白質凝集体が生体内に蓄積する疾患に、パーキンソン病、レビー小体型認知症、ハンチントン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症などがあり、ほとんどの神経変性疾患が蛋白質ミスフォールディング病 (Protein misfolding disease) の範疇に含まれる (図 1)。

### AA アミロイドーシスと感染症

AA アミロイドーシスは、炎症関連蛋白である血清アミロイド A (serum amyloid A : SAA) を前駆蛋白とするアミロイドーシスである。本症は、慢性炎症性疾患に続発する二次性アミロイドーシスで、反応性または続発性アミロイドーシスとも呼ばれる。AA アミロイドーシスの基礎疾患としては、1950 年以前は、結核、ハンセン病、真菌症、化膿性疾患などの感染症が 2/3 を占めていた<sup>2)</sup>。しかし、さまざまな抗生剤の開発によりこれらの感染症が治療可能になると、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患が AA アミロイドーシスの基礎疾患の多くを占めるようになった<sup>3)</sup>。さらに 2000 年以降は、生物学的製剤や分子標的薬の開発により、難治性の自己免疫疾患のコントロールが劇的に改善し、AA アミロイドーシスの発症自体が激減している。一方で近年、AA をはじめとするアミロイドーシスにおける異常蛋白質の伝播が注目を集めている。

### AA アミロイドーシスの伝播

CJD などのプリオン病では、体内に侵入した異常型プリオン蛋白が正常型プリオン蛋白の構造変化を誘発し、異常型プリオンの増大・蓄積を引き起こすことが Prusiner らによって示された (表 1)<sup>4)</sup>。当初、この異常蛋白質の感染 (伝播) はプリオン特有の現象と考えられ、プリオン病を伝播性アミロイドーシス、その他のアミロイドーシスを非伝播性アミロイドーシスと分類していた。しかしその後、

1 : 信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

2 : 信州大学バイオメディカル研究所

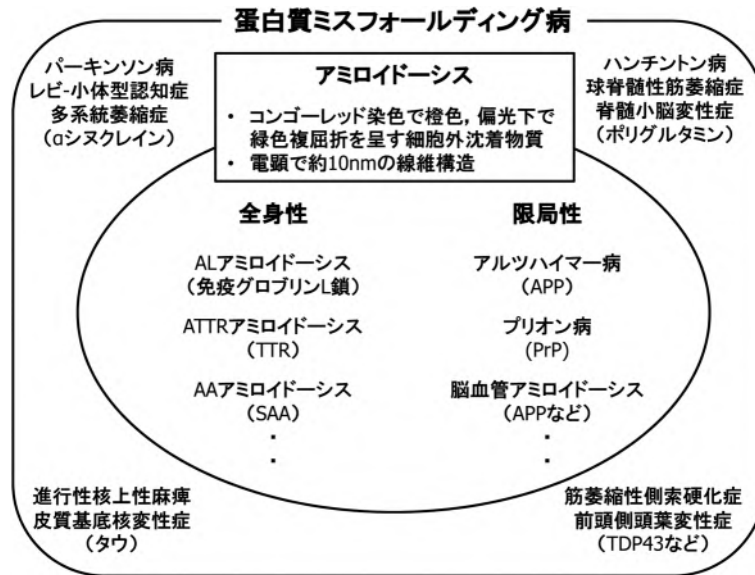


図1 代表的なアミロイドーシスと Protein misfolding disease ( ) 内はアミロイド前駆蛋白を示す。TTR：トランスサイレチン。SAA：血清アミロイドA。APP：アミロイドβ前駆蛋白。PrP：プリオン。

表1 アミロイドーシス、蛋白質ミスフォールディング病における異常蛋白質の伝播

	個体内細胞間の伝播	個体間の伝播			
		動物→動物 (実験的)	動物→動物 (自然経路)	動物→人	人→人
プリオン病	○	○	○	○	○
AA アミロイドーシス	○	○	△	?	?
アルツハイマー病					
パーキンソン病	○	○	?	?	?(△*)
タウオパチー					

○：伝播が証明されている。△：伝播を示唆する報告がある。?：不明。

\*アルツハイマー病においては伝播を示唆する報告がある。

Lansbury らにより、プリオン蛋白と同様の核形成依存性重合モデルがアミロイド線維形成の基本的反応モデルであることが提唱された<sup>5)</sup>。

AA アミロイドーシスにおいては、他のマウス由来の微量の AA アミロイド線維を静脈内投与または経口投与することにより、マウスの AA アミロイドーシスの発症が促進されることが Westermarck らにより示された<sup>6)</sup>。さらに、実験動物にとどまらず、自然経路でも AA アミロイドーシスの個体間の伝播が起こっているのではないかと推測されている。動物園で集団飼育されているチーターは慢性胃炎に伴う AA アミロイドーシスの罹患率が急上昇し、個体数の減少の原因となっている。Higuchi らは、チーターの糞便中に存在するアミロイド線維を抽出しマウスに投与すると、AA アミロイドーシス

の発症が促進されることを証明した<sup>7)</sup>。これは、チーター集団内で排泄された糞便中のアミロイド線維を経口摂取する、あるいは乾燥した AA アミロイド線維を吸入することにより、AA アミロイドーシスが個体間で伝播している可能性を示唆している(表1)<sup>8)</sup>。野生動物においてもシマハイイロキツネ (Island fox) やセグロカモメ (Swedish herring gulls) で AA アミロイドーシスが頻発している。これらの動物の腸管に高度のアミロイド沈着を認めることから、AA アミロイドーシスの糞便を介した経口伝播が疑われている<sup>9)</sup>。

ヒトの AA アミロイドーシスにおいて、体外から侵入したアミロイド線維が発症や病状の進行を促進している根拠は現在のところ示されていない。しかし、フォアグラ<sup>10)</sup>や高齢牛の骨格筋<sup>11)</sup>など、われ

われが摂取する食品中にも AA アミロイド線維が含まれていることが報告されており、ヒト AA アミロドーシスにおける異常蛋白室伝播の関与について今後さらなる詳細な検討が必要である。

### その他のアミロドーシスの伝播

近年、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ )、タウ、 $\alpha$ シヌクレインなど、おもに脳内に蓄積する異常蛋白質においてもプリオン病様の伝播が起こっている可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。これらの蛋白は、試験管内でプリオン蛋白と同様の核形成依存性重合反応を示す。また、これらの蛋白からなるアミロイド (様) 線維を実験動物の脳に接種することにより異常蛋白質の伝播が成立することが報告されている (表 1)<sup>13)</sup>。

代表的な  $\alpha$ シヌクレノパチーであるパーキンソン病においては、患者剖検脳の詳細な解析から、異常  $\alpha$ シヌクレインが末梢から中枢へと細胞間を伝播するという Braak 仮説<sup>14)</sup>・dual hit 仮説<sup>15)</sup>が広く受け入れられている。また、胎児由来黒質移植を受けたパーキンソン病患者脳解析で、移植部位の正常ドーパミン産生神経細胞にレビー小体が検出された<sup>16,17)</sup>ことから個体内の細胞間で異常  $\alpha$ シヌクレインの伝播が起こっていることは間違いないと考えられる。 $A\beta$ 、タウ、TDP43 についても、さまざまな病期の患者剖検脳の解析から、 $\alpha$ シヌクレインと同様に異常蛋白質の細胞間伝播が起こっていると考えられる (表 1)<sup>12)</sup>。

さらに近年、硬膜移植や成長ホルモン補充による医原性 CJD 患者における  $A\beta$ アミロドーシスの伝播を示唆する報告が相ついでいる<sup>18-23)</sup>。これらのうち、Hamaguchi らはわが国で発症した 16 例の硬膜移植後 CJD と 21 例の孤発性 CJD の病理所見を比較し、 $A\beta$ の軟膜下沈着スコア、髄膜アミロイド血管症スコア、総アミロイド血管症スコアが、硬膜移植後 CJD 群で有意に高いことを示した<sup>19)</sup>。脳外科手術や体外からの異常プリオン蛋白の侵入が  $A\beta$ アミロドーシスを促進した可能性も否定できないが、これらの報告は  $A\beta$ アミロドーシスがヒトからヒトへの個体間で伝播しうることを示唆している (表 1)。

### ATTR アミロドーシスと感染症

ATTR アミロドーシスはトランスサイレチン (TTR) を前駆蛋白とするアミロドーシスであり、野生型 ATTR アミロドーシス (老人性全身性ア

ミロドーシス) と遺伝性 ATTR アミロドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー、ATTR-FAP) に分類される<sup>24)</sup>。このうち、ATTR-FAP は、多発ニューロパチーや自律神経障害を主症状とし、自然経過では発症から 10~15 年で死亡する難病である。本症の原因が TTR 遺伝子の変異であることが判明したのは 1983 年であるが、1970 年代前半、本邦において ATTR-FAP 患者がハンセン病と誤診されていた歴史がある。当時のハンセン病は、臨床的にらい菌を証明することなく、多発ニューロパチーや皮膚病変などの臨床症状から診断されていた。さらに、ハンセン病は小児期の濃厚接触による親子間の感染が多く、常染色体優性遺伝病である ATTR-FAP が誤診される一因になっていたと考えられる。現在日本におけるハンセン病の新規患者数は年に数名であるが、世界的には年間 20 万以上の新規発症者を認めており、現在でも発展途上国ではハンセン病と誤診されている ATTR-FAP 患者が多い。

1990 年代に入り、ATTR-FAP は肝移植による治療が可能になった<sup>25)</sup>。本症で全身に沈着する変異 TTR のほとんどが肝臓で産生されるため、移植によりすみやかに血中の変異 TTR が消失し<sup>26)</sup>、多くの患者で移植後にニューロパチーの進行が停止している<sup>27)</sup>。ATTR-FAP 患者の肝臓は変異 TTR を産生するものの肝機能自体はまったく正常であるため、1995 年から肝移植の際に摘出した ATTR-FAP 肝を重症肝臓病患者の移植に用いるドミノ肝移植が開始された。当初から ATTR-FAP 肝のドミノ移植による医原性アミロドーシスの発症が懸念されていたが、ATTR-FAP の発症年齢を考えると移植後 20~30 年以降であろうと予測されていた。しかし実際は、移植後 10 年以内の医原性 ATTR-FAP の報告が相ついでいる<sup>28)</sup>。われわれの詳細な検討では、ドミノ移植による ATTR アミロドーシスの伝播は移植後 1 年の時点ですでに始まっており<sup>29)</sup>、レシピエントの年齢が影響していると推測される。

### アミロドーシス治療の現状と今後の展望

近年、全身性アミロドーシスに対する有効な疾患修飾療法がつつぎと開発されている (図 2)。ATTR アミロドーシスに対する肝移植および遺伝子治療、AL アミロドーシスに対する形質細胞を標的とした化学療法、AA アミロドーシスに対する生物学的製剤は、いずれもアミロイド前駆蛋白の産生を抑制する治療である。一方、タファミジス



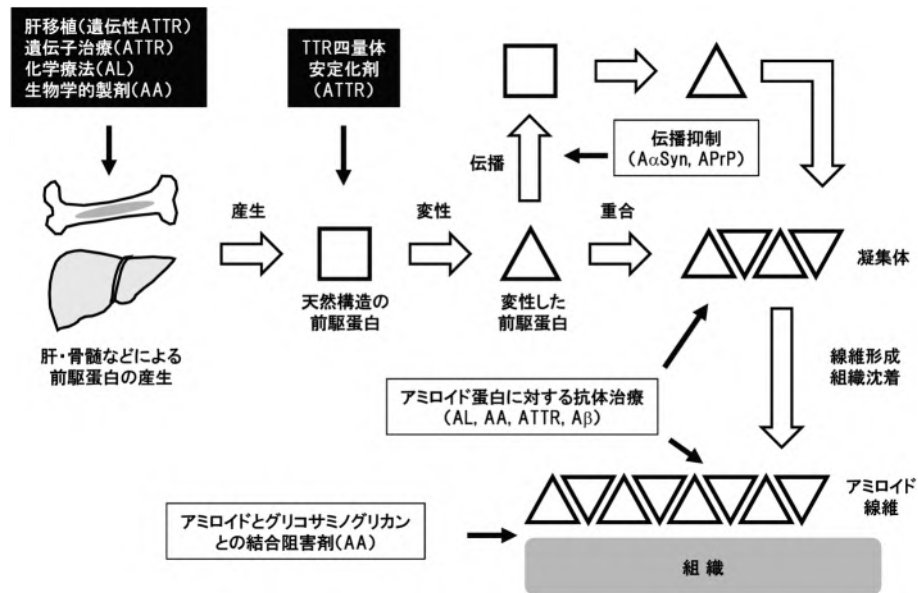


図2 アミロイドの形成機序と治療戦略

白文字（黒四角）で示した治療は、すでにヒトにおいて有効性が証明されている疾患修飾療法。黒文字（白四角）で示した治療は、ヒトにおける有用性はまだ証明されていない。

ヤジフルニサルは、ATTR アミロイドの前駆蛋白である TTR の天然構造を安定化する治療であり、新たなアミロイドーシス治療の戦略として注目されている。さらに、アミロイドに対する抗体治療や、アミロイドと組織成分であるグリコサミノグリカンとの結合阻害薬の開発が進行している。今後、プリオンやαシヌクレインなど、伝播が重要な病態を占める疾患においては、伝播の制御も重要な治療の標的になると予想される（図2）。

おわりに

本稿で解説したように、ほとんどの全身性アミロイドーシスは治療可能な時代となった。脳への薬剤のデリバリーの問題が解決できれば、脳のアミロイドーシス（protein misfolding disease）である神経変性疾患の克服も近いと予想される。老化や伝播などによる蛋白質の品質管理システムの破綻をいかにコントロールするかが、神経変性疾患治療の鍵になるであろう。

文献

1) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al : Amyloid fibril proteins and amyloidosis : chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guide-

lines. Amyloid 23 : 209-213, 2016.  
 2) Dahlin DC : Secondary amyloidosis. Ann Intern Med 31 : 105-119, 1949.  
 3) Gertz MA, Kyle RA : Secondary systemic amyloidosis : response and survival in 64 patients. Medicine 70 : 246-256, 1991.  
 4) Prusiner SB : Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science (New York, NY) 216 : 136-144, 1982.  
 5) Jarrett JT, Lansbury PT Jr : Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid : a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie?. Cell 73 : 1055-1058, 1993.  
 6) Lundmark K, Westermark GT, Nystrom S, et al : Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 99 : 6979-6984, 2002.  
 7) Zhang B, Une Y, Fu X, et al : Fecal transmission of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease. Proc Natl Acad Sci USA 105 : 7263-7268, 2008.  
 8) Caughey B, Baron GS : Are cheetahs on the run from prion-like amyloidosis?. Proc Natl Acad Sci USA 105 : 7113-7114, 2008.  
 9) Westermark GT, Fandrich M, Lundmark K, et al : Noncerebral Amyloidoses : Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. Cold Spring

- Harb Perspect Med 8, 2018.
- 10) Solomon A, Richey T, Murphy CL, et al : Amyloidogenic potential of foie gras. Proc Natl Acad Sci USA 104 : 10998-11001, 2007.
  - 11) Yoshida T, Zhang P, Fu X, et al : Slaughtered aged cattle might be one dietary source exhibiting amyloid enhancing factor activity. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis 16 : 25-31, 2009.
  - 12) Jucker M, Walker LC : Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. Nature 501 : 45-51, 2013.
  - 13) Hasegawa M, Nonaka T, Masuda-Suzukake M : Prion-like mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders. Pharmacol Ther 172 : 22-33, 2017.
  - 14) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24 : 197-211, 2003.
  - 15) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H : Parkinson's disease : a dual-hit hypothesis. Neuropathol Appl Neurobiol 33 : 599-614, 2007.
  - 16) Li JY, Englund E, Holton JL, et al : Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med 14 : 501-503, 2008.
  - 17) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al : Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 14 : 504-506, 2008.
  - 18) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al : Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. Nature 525 : 247-250, 2015.
  - 19) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al : Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial Abeta deposition and meningeal amyloid angiopathy. Acta Neuropathol 132 : 313-315, 2016.
  - 20) Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, et al : Amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. Swiss Med Wkly 146 : w14287, 2016.
  - 21) Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, et al : Amyloid-beta accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. Acta Neuropathol 134 : 221-240, 2017.
  - 22) Duyckaerts C, Sazdovitch V, Ando K, et al : Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of Abeta pathology. Acta Neuropathol 135 : 201-212, 2018.
  - 23) Cali I, Cohen ML, Haik S, et al : Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid-beta pathology : an international study. Acta Neuropathol Commun 6:5, 2018.
  - 24) Sekijima Y : Transthyretin (ATTR) amyloidosis : clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86 : 1036-1043, 2015.
  - 25) Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al : Clinical improvement and amyloid regression after liver-transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 341 : 1113-1116, 1993.
  - 26) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al : Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). Clin Genet 40 : 242-246, 1991.
  - 27) Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, et al : Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy : Follow-up of 11 patients. Ann Intern Med 131 : 592-595, 1999.
  - 28) Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN : Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. N Engl J Med 352 : 2356, 2005.
  - 29) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, et al : The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. J Pathol Clin Res 2 : 72-79, 2016.
-

# 自己免疫性辺縁系脳炎におけるリツキシマブ治療

海田 賢一

**【要旨】** 抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、自己免疫性辺縁系脳炎においてシクロフォスファミドと併用あるいは単独で第 2 選択治療として使用され、再発抑制・予後改善に有効である。第 1 選択治療抵抗例に同治療後 2 週間以内の投与が推奨されている。初期から人工呼吸器管理を要する例は第 1 選択治療に抵抗性であり合併症を伴う可能性が高く、リツキシマブを第 1 選択治療と併用する選択肢も考慮すべきである。感染症、血栓症等の重篤な合併症が免疫療法導入の障害となるため、注意深い全身管理が重要である。

**Key Words :** リツキシマブ、自己免疫性辺縁系脳炎、抗体、NMDA 受容体

## はじめに

近年、自己免疫性辺縁系脳炎 (autoimmune limbic encephalitis : AE) においてさまざまな神経蛋白に対する自己抗体が同定され、臨床的特徴との関連、病因的意義も明らかにされつつある。特に神経細胞表面蛋白である NMDA 受容体 (N-methyl-D-aspartate receptor : NMDAR)、電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated kalium channel : VGKC) 複合体等に対する抗体は、傍腫瘍性脳炎にみられる細胞内蛋白に対する自己抗体とは異なり、直接発症にかかわっている可能性が高い。このような AE に対しては免疫療法が行われるが、治療標的 (therapeutic targets) を考慮しながら治療内容を考える必要がある。すなわち、液性因子 (自己抗体、炎症性メディエーター) の除去、抗体産生にかかわる B 細胞あるいは短寿命形質細胞の消滅、病態に関連するリンパ球増殖の抑制、インターロイキン 6 などの特異的サイトカインの抑制を目指して治療を組み立てることになる<sup>1)</sup>。現在の状況では、AE に対して第 1 選択 (first-line) 治療として副腎皮質ステロイド、経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin therapy : IVIg)、および血漿浄化療法が、単独あるいは組み合わせて行われる。First-line 治療の治療効果判定を 2 週間前後で行い、有効でないと判断した場合は第 2 選択 (second-line)

治療として抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ、シクロフォスファミドを単独あるいは併用して使用することが推奨されている。これらの免疫療法の結果、抗 NMDAR 抗体脳炎では発症後 2 年で約 80% は modified Rankin Scale (mRS) が 2 以下であり (介助不要)、再発は 9% である。リツキシマブは AE に対して保険適用ではなく、欧米をはじめ世界的に標準とされていても、本邦では実際の使用はきわめてまれである。Second-line 治療にリツキシマブを使用しない場合の予後は明らかではないが、リツキシマブ使用例をこえる予後改善は考えにくい。本稿では、当科での使用経験を踏まえて、AE に対するリツキシマブ治療の実際と展望について解説する。

## リツキシマブの作用機序、有効性および副作用

ヒト/マウスキメラ抗 CD20 モノクローナル抗体 (IgG1) であるリツキシマブは B 細胞膜の脂質ラフト上で CD20 に結合し、おもに補体依存性細胞障害 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) を介して CD20 陽性 B 細胞を障害・消滅する。抗体依存性細胞介在性細胞障害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC)、アポトーシス誘導作用も関与すると考えられている。短寿命形質芽球 (short-lived plasmablast) を消滅し、長寿命形

質芽球には作用しない<sup>2,3)</sup>。B細胞の消滅は6～8ヵ月続くとされる。リツキシマブ投与後に再増殖したB細胞は投与前のB細胞に比して炎症性サイトカインの産生に乏しく、抗炎症性サイトカインの産生が著明である<sup>4)</sup>。CD20は骨髄幹細胞、形質細胞をのぞくほぼすべてのB細胞に存在し、リツキシマブ投与により末梢血B細胞はすみやかに消失するが臓器内B細胞は残存する。髄液移行性は悪く、静注投与後の脳脊髄液における濃度は血清中の0.1～0.2%である。脳脊髄液中の補体濃度は血清より100～200倍以上低く、リツキシマブの髄腔内投与も効果を発揮しない可能性が高い<sup>5)</sup>。副作用として、点滴時の過敏反応 (infusion reaction)、肝機能障害、皮膚粘膜症候群、血球減少、腎障害、不整脈、発熱、頭痛、B型肝炎増悪などが知られている。特にB型肝炎ウイルスキャリア・既往感染者 (HBs抗原陰性かつHBc抗体/HBs抗体陽性) に注意が必要である。現在本邦でリツキシマブの保険適用となっている疾患・病態は、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener肉芽腫症)、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)、慢性特発性血小板減少性紫斑病、腎移植あるいは肝移植のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制である。投与法は体表面積辺りの量を基準にして、1回あたり375 mg/m<sup>2</sup>/週を基本として、4～8週 (疾患により異なる) 投与する。神経内科領域では保険適用となっている疾患はないが、リツキシマブは抗体介在性疾患においてB細胞の消滅を招き、結果的に形質細胞からの自己抗体産生を抑制して病態を改善させると考えられ、AEでも同様の作用機序が推測されている。

### AEにおける免疫療法の実際

AEではさまざまな自己抗体が見い出されており、多くは神経細胞表面抗原に対する抗体である<sup>6,7)</sup>。そのなかで治療効果、予後が多数例において解析されているのは抗NMDA受容体抗体脳炎である<sup>8,9)</sup>。AEの発症機序としていくつかのステップが想定されている。まず、原因不明に免疫系の異常な活性化が生じ、B細胞の活性化を通して末梢循環系において自己抗体が産生される。なんらかの機序で透過性が亢進した血液脳関門を自己抗体が通過する、あるいは活性化されたB系列細胞が通過し髄腔内で自己抗体

を産生することによって、神経細胞表面上の標的抗原に到達する。そこでの抗原抗体反応によって、表面抗原リガンドの結合を阻害する、表面抗原と架橋結合を生じてそれらを内在化させる (internalization)、あるいは補体経路の活性化を生じる (CDC) といった機序で神経細胞機能障害をきたすと考えられている<sup>9)</sup>。AEの治療は最も症例数の多い抗NMDAR抗体脳炎に準じて行われることが多いが、抗体の種類により若干の違いがある。神経細胞表面抗原抗体陽性AEの治療について代表的な症例シリーズ報告を要約したものを表に示す (表1)<sup>1)</sup>。抗glycine受容体抗体をのぞけば、second-line治療の中心はリツキシマブである。本邦では多くの施設がリツキシマブをsecond-line治療に加えていないと考えられ、標準からかけ離れたsecond-line治療が行われている印象を拭えない。

リツキシマブ点滴静注療法は375 mg/m<sup>2</sup>/週1回投与を4回施行が基本であるが、数回追加投与する場合もありうる。シクロフォスファミド点滴静注療法は750 mg/m<sup>2</sup>/月1回投与を数～6ヵ月施行する。Second-line治療施行後の予後は、抗LGII抗体陽性例でも再発抑制、長期の寛解に有効であり<sup>19,20)</sup>、抗Caspr2抗体脳炎でも予後良好とされる<sup>8)</sup>。Second-line治療はその他の自己抗体が陽性の場合でも再発および死亡の抑止に有効である<sup>8)</sup>。Second-line治療としてリツキシマブを投与されたAE80例と同治療を受けなかったAE81例の予後を前向きに比較したところ<sup>21)</sup>、リツキシマブ投与群の予後が有意に良好であった。特にfirst-line治療に一部でも反応した例、月1回リツキシマブ投与を4回追加した例は予後良好に有意に相関していた。自己抗体陰性群、古典的傍腫瘍性抗体陽性群、抗シナプス抗体陽性群 (9割は抗NMDAR抗体) における予後の比較では、平均観察期間22.5ヵ月で有意差はなく、リツキシマブ投与に伴う合併症に重篤なものはなかったと報告されている。

抗NMDAR抗体脳炎ではfirst-line治療開始後4週間以内あるいは終了後2週間以内にその効果判定を行い、治療抵抗例にはすみやかにsecond-line治療を導入することが推奨されている<sup>22)</sup>。Second-line治療の早期開始は早期寛解、予後良好に強く相関し<sup>10,23)</sup>、発症後1ヵ月半までのリツキシマブ早期投与が予後良好に関連していた<sup>24)</sup>。しかしながら、発症後1年経過していてもリツキシマブが著効した報告もあり、症状が遷延する例では試みる価値がある<sup>25)</sup>。

表 1 神経細胞表面抗原抗体陽性 AE の治療（代表的な症例シリーズ報告）

文献	細胞表面抗原 (症例数*)	IgG サブクラス	平均 年齢	First-line 治療 の施行頻度	Second-line 治療	
					施行頻度 (全症例比)	使用頻度 (全症例比) : RTx/Cy
10	NMDAR (501)	IgG1	21	92%	27%	20%/16%
11	LGII (48)	IgG4+2, 1	61	100%	15%	13%/6%
12	Caspr2 (30)	IgG4+1	66	93%	23%	17%/7%
13	AMPA (21)	IgG1	62	95%	24%	24%/5%
14	GABA <sub>A</sub> R (15)	IgG1	51	27%	0%	0/0
15	GABA <sub>B</sub> R (20)	IgG1	62	79%	16%	11%/5%
16	GlyR (45)	IgG1	50	84%	9%	5%/9%
17	DPPX (20)	IgG4+1	53	55%	35%	25%/15%
18	mGluR (11)	IgG1+2, 3	29	73%	18%	18%/0%

\*データを利用可能な症例

RTx : Rituximab, Cy : cyclophosphamide, NMDAR : N-methyl-D-aspartate receptor, LGII : leucine-rich glioma-inactivated 1, Caspr2 : contactin-associated protein 2, AMPA :  $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GABA<sub>B</sub> :  $\gamma$ -aminobutyric acid type B, GlyR : glycine receptor, DPPX : Dipeptidyl-peptidase-like protein-6, mGluRs : metabotropic glutamate receptors

自己抗体ごとに first-line 治療、second-line 治療の施行頻度を示す。Second-line 治療で使用されるリツキシマブ、シクロフォスファミドの使用頻度は各 AE の全症例に対するものである。

## AE におけるリツキシマブ治療の今後

当院ではこれまでに抗 NMDAR 抗体脳炎 5 例にリツキシマブを投与した経験がある<sup>26,27)</sup>。5 例とも目立った副作用はなく、著効を含めてなんらかの有効性を示した。発症からリツキシマブ導入までの期間は最短でも 69 日を要した。導入遅延の理由としては、first-line 治療の複数回施行、倫理委員会への申請・承認、first-line 治療中の合併症への対応等である。重症感染症、薬剤性骨髄抑制（抗てんかん薬、抗菌薬等）による易感染状態の持続、長期臥床状態に伴う血液凝固異常（深部静脈血栓症、肺塞栓症、無気肺）、多剤併用による薬剤性臓器障害（肝、腎、骨髄）等の合併症が second-line 治療導入の障害となるため、全身管理が重要であった。

First-line 治療抵抗例にはすみやかな second-line 治療導入が推奨され、リツキシマブの早期投与は予後良好に関連するが<sup>24)</sup>、治療抵抗例の定義は曖昧である。ステロイドパルス、IVIg、血漿浄化療法を何回施行すれば first-line 治療抵抗例といえるのか明確な基準はない。自験例の人工呼吸器管理例における検討では、最初のステロイドパルス治療後 1 週間の時点で改善傾向がみられなかった症例はその後IVIg、血漿浄化療法を繰り返しても有効性は明らかではなかった。人工呼吸器管理を要する重症例では敗血症、静脈血栓症等の合併症の対応にも難渋

し、second-line 治療導入が遅れることによってさらに厳しい状況に追い込まれる可能性が高い。したがって、first-line 治療の繰り返しに拘泥して時機を逸することは得策ではなく、first-line 治療のうちいずれか 1 種類を試みて効果が十分でない場合はすみやかに second-line 治療を導入することを考慮すべきである。特に入院時より人工呼吸器管理となる症例ではリツキシマブ（週 1 回投与を 4 週継続）を first-line 治療に組み込んで行うという選択肢も考えられる。効果が不十分な場合は second-line 治療としてその後シクロフォスファミドあるいは月 1 回のリツキシマブ追加投与を加える。リツキシマブが抗体産生にかかわる B 細胞の消滅という根治的な機序を有することを考慮すると、AE 例に一律に従来の段階的治療（escalation therapy）を行うのではなく、症例に応じて初期から強力に治療介入する寛解導入療法（induction therapy）を選択する可能性があってもよいと考えられる（表 2）。最近では成人例と若年例を分けて方針を決める考えもあり<sup>28)</sup>、今後は画一的でなく症例の特徴を考慮した治療方針を立てることが重要と思われる。

リツキシマブ抵抗例も一定の割合で存在すると考えられるが、リツキシマブの追加投与、シクロフォスファミド投与の継続のほか、その他の免疫抑制剤投与（Methotrexate の髄腔内投与、Mycophenolate mofetil 等の追加）等が行われることもある。また、

表 2 自己免疫性辺縁系脳炎の治療

	Escalation therapy (段階的治療)	Induction therapy (案) (寛解導入療法) (重症例*)
First-line 治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ステロイドパルス</li> <li>•IVIg (±血漿浄化療法)のいずれか</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ステロイドパルス</li> <li>•IVIg (±血漿浄化療法)のいずれか</li> </ul> +リツキシマブ (4 週) (±シクロフォスファミド)
Second-line 治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>•リツキシマブ</li> <li>•シクロフォスファミド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•リツキシマブ追加投与 (1 回/月 × 4 回)</li> </ul> and/or <ul style="list-style-type: none"> <li>•シクロフォスファミド (1 回/月 × 6 回)</li> </ul>

Escalation therapy は自己免疫性脳炎で行われる通常の免疫療法である。Induction therapy (案) は重症例に初期からリツキシマブを併用する案であるが、検証されていない。\*人工呼吸器管理例など。

当初のスクリーニングで腫瘍が発見されなくても、定期的に腫瘍検索を継続することも重要である。今後は、長寿命形質芽細胞や形質細胞に作用するボルテゾミブ (プロテアソーム阻害薬) や、抗インターロイキン 6 抗体のトシリズマブ、低用量インターロイキン 2 などとも検討される可能性がある<sup>1)</sup>。

おわりに

AE に対するリツキシマブ治療は保険適用ではないうえに比較的高価 (4 週で 90 万円弱) である。しかし、当科における使用例を鑑みると、迅速なリツキシマブ導入が結果的に合併症のリスクを減らし、生命の危険を回避し、医療費も少なく済むケースが存在すると推測される。長期の人工呼吸器管理、感染症・静脈血栓症への対応、および first-line 治療の繰り返しも患者、治療者、家族、病棟にとって大きな負担となり、かつ相当な高額医療となる。予後もリツキシマブ使用例に勝るとはいいがたい。症例に応じてリツキシマブを first-line 治療に加えた induction therapy を考慮することが AE の予後改善につながると考えられる。

文献

1) Shin YW, Lee ST, Park KI, et al : Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 11 : 1-19, 2018.  
 2) Huang H, Benoist C, Mathis D : Rituximab specifically depletes short-lived autoreactive plasma cells in a mouse model of inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 4658-4663, 2010.  
 3) Hachiya Y, Uruha A, Kasai-Yoshida E, et al : Rituximab ameliorates anti-N-methyl-D-aspar-

tate receptor encephalitis by removal of short-lived plasmablasts. *J Neuroimmunol* 265 : 128-130, 2013.  
 4) Duddy M, Niino M, Adatia F, et al : Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 178 : 6092-6099, 2007.  
 5) Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al : Rituximab therapy for CNS lymphomas : targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 101 : 466-468, 2003.  
 6) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al : Autoantibodies associated with diseases of the CNS : new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10 : 759-772, 2011.  
 7) Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, et al : Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 86 : 2235-2242, 2016.  
 8) Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al : Immune therapy in autoimmune encephalitis : a systematic review. *Expert Rev Neurother* 15 : 1391-1419, 2015.  
 9) Gastaldi M, Thouin A, Vincent A : Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies. *Neurotherapeutics* 13 : 147-162, 2016.  
 10) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al : Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12 : 157-165, 2013.  
 11) Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, et al : Anti-LGII-associated cognitive impairment : Presentation and long-term outcome. *Neurology*

- 87 : 759-765, 2016.
- 12) van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al : The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 87 : 521-528, 2016.
  - 13) Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al : Encephalitis and AMPA receptor antibodies : Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 84 : 2403-2412, 2015.
  - 14) Pettingill P, Kramer HB, Coebergh JA, et al : Antibodies to GABAA receptor  $\alpha 1$  and  $\gamma 2$  subunits : clinical and serologic characterization. *Neurology* 84 : 1233-1241, 2015.
  - 15) Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al : Encephalitis and GABAB receptor antibodies : novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 81 : 1500-1506, 2013.
  - 16) Carvajal-Gonzalez A, Leite MI, Waters P, et al : Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes : characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 137 : 2178-2192, 2014.
  - 17) Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al : DPPX potassium channel antibody : frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 83 : 1797-1803, 2014.
  - 18) Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al : Encephalitis with mGluR5 antibodies : Symptoms and antibody effects. *Neurology* 90 : e1964-e1972, 2018.
  - 19) Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, et al : Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 71 : 896-900, 2014.
  - 20) Brown JW, Martin PJ, Thorpe JW, et al : Long-term remission with rituximab in refractory leucine-rich glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *J Neuroimmunol* 271 : 66-68, 2014.
  - 21) Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al : Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 86 : 1683-1691, 2016.
  - 22) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10 : 63-74, 2011.
  - 23) Irani SR, Bera K, Waters P, et al : N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis : temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133 : 1655-1667, 2010.
  - 24) Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al : Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 83 : 142-150, 2014.
  - 25) Leypoldt F, Gelderblom M, Schöttle D, et al : Recovery from severe frontotemporal dysfunction at 3 years after N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptor antibody encephalitis. *J Clin Neurosci* 20 : 611-613, 2013.
  - 26) 海田賢一 : リツキシマブによる非ヘルペス性辺縁系脳炎の治療. *Neuroinfection* 22 : 65-70, 2017.
  - 27) Kadoya M, Onoue H, Kadoya A, et al : Refractory status epilepticus caused by anti-NMDA receptor encephalitis that markedly improved following combination therapy with rituximab and cyclophosphamide. *Intern Med* 54 : 209-213, 2015.
  - 28) 飯塚高浩 : 自己免疫性脳炎における早期診断と早期治療の重要性. *神経治療* 35 : 231-236, 2018.
-

# ワクチンによる小児細菌性髄膜炎の発症予防効果

菅 秀

**【要旨】** インフルエンザ菌 b 型 (Hib) および肺炎球菌は、小児における髄膜炎、敗血症などの侵襲性細菌感染症の代表的起因菌である。これらの細菌に対するワクチンは 2011 年に入り多くの自治体で公費助成による接種が可能になり、2013 年より定期接種プログラムに導入された。10 道県におけるアクティブサーベイランスの結果、ワクチン導入後に Hib および肺炎球菌による侵襲性感染症の減少が明らかとなった。肺炎球菌の血清型解析では、ワクチンでカバーされない血清型の増加が示された。今後もワクチン効果の正確な評価を行うためには、分離菌血清型の変化についてのサーベイランスが重要である。

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

## はじめに

小児において髄膜炎の原因となる 3 つの代表的細菌は、インフルエンザ菌 (特に b 型)、肺炎球菌、髄膜炎菌である。これらの細菌の共通点として、いずれも莢膜に包まれていること、莢膜多糖体に対する抗体の存在が感染予防に重要であること、多糖体抗原は乳幼児において免疫原性が低いこと、があげられる。抗菌薬や支持療法の進歩により細菌性髄膜炎の予後は改善してきたが、発症後急速に重篤な経過をたどることがあるため、ワクチンによる予防が切望されていた。乳幼児においても感染防御抗体を誘導可能なキャリア蛋白結合型莢膜多糖体ワクチンが開発され、海外において優れた疾患予防効果を示してきた。日本ではようやく 2007 年 1 月に Hib ワクチン、2009 年 10 月に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が認可され、2013 年 4 月から定期接種プログラムに含まれた。本稿では、これらのワクチンの導入が、小児細菌性髄膜炎を含む侵襲性感染症に与えたインパクトについて概説する。

## 本邦におけるワクチン導入の背景

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

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

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



表1 小児侵襲性細菌感染症罹患率（/5歳未満10万人）の比較

	2008-2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)	2013	減少率 (%)	2014	減少率 (%)
Hi (Hib) 髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92	0.3 (0.2)	96 (97)	0 (0)	100 (100)
Hi (Hib) 非髄膜炎	5.1	3	41	0.9	82	0.2 (0.1)	97 (98)	0.5 (0)	90 (100)
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71	1.1	61	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.5	53	9.7	56	9.5	57
GBS 髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15	0.9	31	1.5	-15
GBS 非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0	2.3	-92	2.4	-92

減少率：ワクチン導入前期間（2008～2010）の罹患率と比較。Hi：Haemophilus influenzae、Hi b：Hi type b、GBS：Group B Streptococcus（文献3より引用一部改）。

な減少が報告されている<sup>4,5)</sup>。またPCV7が定期接種となっている国々においては、IPDの減少が報告されている<sup>6)</sup>。本邦では、ようやく2008年12月にHibワクチン、2010年2月にPCV7が市販され、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。2013年4月に両ワクチンは定期接種化され、さらに同年11月にPCV7はより多くの血清型をカバーするPCV13に変更された。

### アクティブサーベイランスからみた、 ワクチン効果

ワクチンの有効性評価のためには、ワクチン導入前後の罹患率変化を把握することが必要不可欠であり、有効な手段の一つに人口ベースアクティブサーベイランスがある。厚生労働科学研究事業研究班、日本医療研究開発機構研究班では、ワクチン導入前の2008年より継続して、10道県（北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）で15歳未満小児の侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌感染症のアクティブサーベイランスを行ってきた。ワクチン導入前より継続実施されている、国内唯一の人口ベースサーベイランスであり、海外のシステムに比肩しうる規模である（全国の5歳未満人口の22.6%を占める）。このサーベイランスデータを用いて、ワクチン導入効果を解析した。

2008～2014年に各県より報告された5歳未満の患者数を基にして、ワクチン導入前後での罹患率の比較を行った（表1<sup>3)</sup>。侵襲性Hib感染症罹患率は、公費助成前期間では髄膜炎7.7、非髄膜炎5.1であったが、2011年には、髄膜炎3.3（減少率57%）、非髄膜炎3.0（減少率41%）と早くも減少を示し、統計学的にも有意であった（P value < 0.0001、0.008）。2012～2014年にかけて、さらに罹患率は

減少し2014年の侵襲性Hib感染症はゼロであった。IPD罹患率に関しては、ワクチン導入前には髄膜炎2.8、非髄膜炎22.2であったが、2011年には、髄膜炎2.1（減少率25%）、非髄膜炎18.1（減少率18%）になり、2012年には、髄膜炎0.8（減少率71%）、非髄膜炎10.6（減少率52%）にまで減少した。統計学的にいずれも有意な減少であった。しかしながら、2013年以降の罹患率は、ほとんど低下を認めなかった。この理由に関しては、のちほど考察する。また、ワクチンが開発されていない侵襲性GBS感染症は減少傾向を認めなかった。人口比率で算出した国内の5歳未満推計患者発生数は、2010年にHib髄膜炎412人、肺炎球菌髄膜炎137人であったが、2014年にはそれぞれ0人、40人まで減少した。これらの結果は、2011年以降の公費助成、2013年4月の定期接種化によるワクチン接種率向上が、侵襲性Hib感染症およびIPD減少に大きく寄与していることを示すものである。

### ワクチン導入後の問題

Hibワクチンはtype b以外のインフルエンザ菌（non-Hib）に対しては感染防御効果をもたないため、ワクチン導入後のnon-Hib感染症の増加が懸念される場所である。これまでにHibワクチンが導入されている国々では、侵襲性インフルエンザ菌感染症に占める割合はnon-HibのほうがHibより高くなっている<sup>7)</sup>が、罹患率の絶対的増加については、増加を認めないとする報告が多い<sup>7,8)</sup>。日本においてもHibワクチン導入後は、無莢膜株（non-typeable *Haemophilus influenzae*：NTHi）の分離割合が増加し、2014年以降はHibの分離はゼロとなっており、罹患率増加は認めていない<sup>9)</sup>。

米国ではPCV7導入後わずか1年で5歳未満のIPD罹患率が59%減少した<sup>6)</sup>。その後CDC（Center

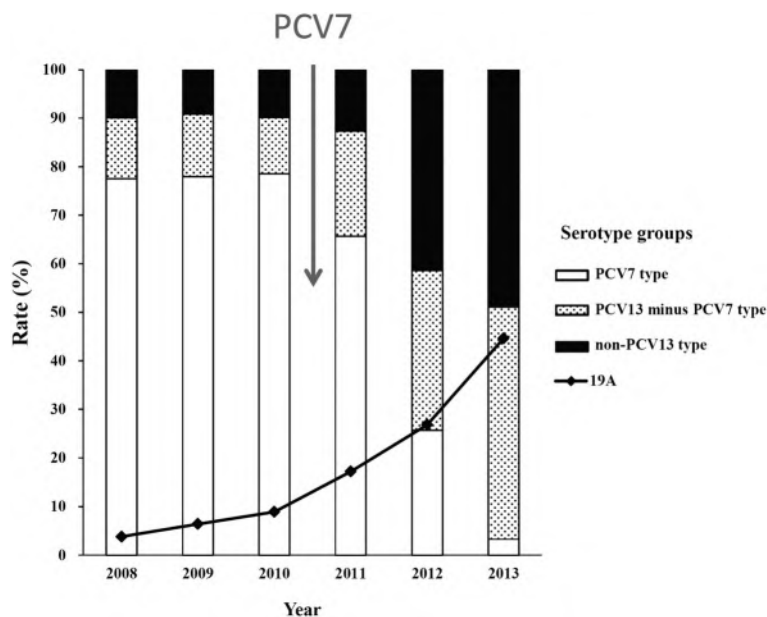


図1 IPD 血清型割合の推移

PCV7 導入前 (2008~2010 年) および導入後 (2011~2013 年) における IPD 患者から分離された肺炎球菌血清型割合を比較した。PCV13 minus PCV7 type : PCV13 での追加 6 血清型 (文献 12 より引用、改変)。

for Disease Control) から 5 年後のデータが報告されており、5 歳未満の PCV7 血清型による IPD は 98% 減少していた<sup>10)</sup>。しかしながら、血清型 19A を中心とした non-vaccine serotypes (nVT) による IPD の増加があり、PCV7 導入 3 年目以降の IPD 罹患率がプラトーになった要因とされている<sup>10)</sup>。このように、欧米では、PCV7 導入後の nVT による IPD の増加現象が、serotype replacement として問題視されてきた<sup>6,11)</sup>。

そこで、われわれの研究班において報告された IPD 症例について、分離された肺炎球菌の血清型を解析した。2010 年は PCV7 に含まれる血清型 (PCV7 vaccine serotypes : PCV7-VT) が 78.4% を占めていた。しかし、PCV7-VT の占める割合は 2011 年 65.7%、2012 年は 28.3%、2013 年は 4.3% まで減少を示した。PCV7-nVT は 2013 年には 95.7% を占め、なかでも 19A の分離割合増加が著明であった (図 1)<sup>12)</sup>。

血清型が判明していない症例に関しても同様の血清型分布であると仮定して、各年における VT および nVT 症例数を推計し、ワクチン公費助成前後における罹患率推移を検討した。PCV7-VT による IPD の罹患率を 2008~2010 年のベースラインデータと比較すると、2011 年は 32% 減少 (95% 信頼区間、19~44%,  $P < 0.01$ )、2012 年は 85% 減少 (95% 信頼区間、78~90%,  $P < 0.01$ )、2013 年は 98% 減

少 (95% 信頼区間、95~99%,  $P < 0.01$ ) していた (図 2)<sup>12)</sup>。しかしながら、PCV7-nVT の罹患率は上昇傾向を示し、特に血清型 19A による IPD の罹患率は、2013 年には 201% 増加 (95% 信頼区間、105~358%,  $P < 0.01$ ) していた。このように日本においても serotype replacement のために、ワクチン効果が一部相殺され、2013 年にはすべての血清型による IPD 罹患率が前年とほとんど変わらない結果になったと考えられた。

PCV7 導入後の serotype replacement に対して、新たに 6 つの血清型 (1, 3, 5, 6A, 7F, 196A) を追加した PCV13 が開発され、日本においても 2013 年 11 月 1 日より PCV13 の定期接種が開始された。しかしながら、われわれの研究において 5 歳未満 IPD 患者罹患率は、2014 年以降もほぼプラトーであった。患者より分離された肺炎球菌における追加 6 血清型 (PCV13 minus PCV7 type) の割合は、2013 年 49% から 2017 年 4% まで低下していた。さらに、肺炎球菌血清型が判明した 414 例において、PCV13 接種歴と血清型の関連について検討した。1 回以上の PCV13 接種歴を有する症例は 293 例であり、起炎菌血清型は 284 例が non-PCV13 type であり、PCV13 type による IPD は 9 例であった。それに対して、PCV13 接種歴がない症例では、121 例中 52 例が PCV13 type であった。これらのデータより、vaccine effectiveness を計算すると、95.8%

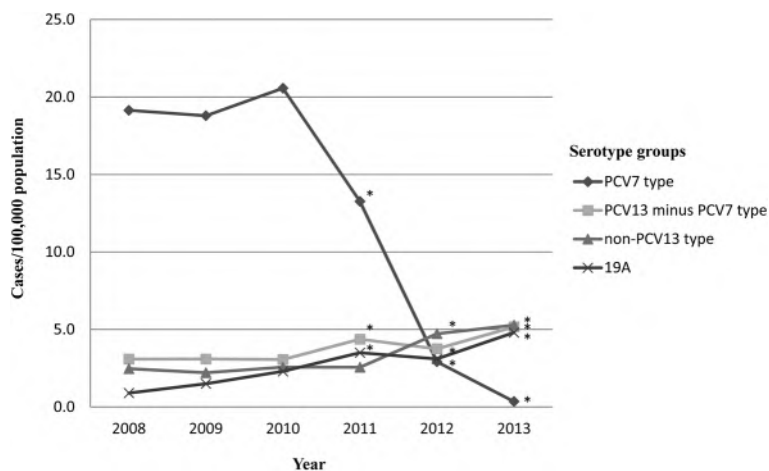


図 2 2008～2013 年における 5 歳未満小児での、起炎菌血清型別 IPD 罹患率の推移

各血清型肺炎球菌による IPD 罹患率は、全 IPD 罹患率および分離された肺炎球菌中での血清型割合に基づき、推計した。PCV13 minus PCV7 type : PCV13 での追加 6 血清型。\* P<0.01 (2008～2010 年罹患率に対して) (文献 12 より引用)。

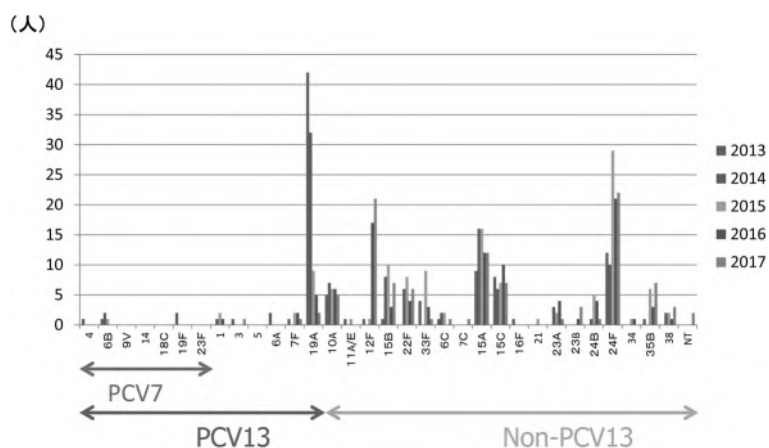


図 3 IPD 患者より分離された肺炎球菌血清型分布の変化  
2013～2017 年の 5 歳未満 IPD 患者から分離された肺炎球菌血清型分布を示した。

(95%信頼区間：91.1～98.0%) となり、PCV13 の有効性を裏付けるものであった。一方で、PCV13 に含まれない血清型の肺炎球菌による IPD は 2013～2017 年にかけて増加しており (47 → 96%)、特に血清型 12F、15A/C、24F の分離例が多く認められた (図 3)。PCV13 切り替え後も serotype replacement が進んだことを示している。

PCV は、薬剤耐性肺炎球菌による IPD の予防も期待されている。われわれの研究では、PCV7 導入前後で penicillin G および cefotaxime 非感受性菌の分離割合は変動がなかった。このことは、PCV7 が、penicillin G および cefotaxime 感受性菌と非感受性

菌に対して同様の IPD 発症予防効果をもつことを示唆している。一方、PCV7 導入後には、meropenem 非感受性菌の分離割合が有意に増加していた<sup>12)</sup>。meropenem 非感受性菌のなかでは、特に血清型 19A と 15A が多く認められたことより、PCV7 導入後の serotype replacement が meropenem 非感受性菌増加の一因であると推察された。今後、肺炎球菌性髄膜炎に対する抗菌薬選択において、注意すべき点であろう。

## 今後の課題

小児血液悪性腫瘍患者や臓器移植患者などは IPD のハイリスク患者である。われわれの研究では、2017 年の 5 歳以上 15 歳未満の IPD は 25 例報告されており、基礎疾患保有率は 40%であったが、いずれも PCV13 接種を受けていなかった。日本においては適応外使用の問題があるものの、5 歳以上のハイリスク患者に対するワクチン接種を検討すべきである。

PCV13 導入後の IPD 罹患率減少が認められず、限界が明らかとなってきた。現状の血清型分布に対応したワクチンや、さらに多くの莢膜多糖体抗原を含むワクチンの開発が考えられるが、serotype replacement に対する根本的な解決法とはなり得ない。すべてに肺炎球菌に対して感染予防効果を示すワクチンが理想であり、そのために莢膜多糖体ではなく、肺炎球菌の産生する病原因子や菌体表層タンパク質を抗原とする次世代型肺炎球菌ワクチンの開発が進められている。

侵襲性 GBS 感染症は、妊婦の保菌スクリーニングや抗菌薬予防投与が推奨されているにもかかわらず、減少傾向は認められていない。現在の日本の小児細菌性髄膜炎起炎菌として最も多く分離される細菌となっており、今後のワクチン導入が期待される。いくつかの結合型 GBS ワクチンの治験が進行中であり、妊婦接種により、移行抗体で新生児感染を予防する戦略が考えられている。

## おわりに

人口ベースのアクティブサーベイランスによる罹患率調査によって、本邦においても小児用結合型ワクチン導入が 5 歳未満小児の髄膜炎を含む侵襲性 Hib、肺炎球菌感染症を激減させたことが示された。特に Hib 髄膜炎は、われわれのサーベイランス地域内においては患者数ゼロを達成した。しかしながら、特に IPD においては、nVT の割合増加が顕著であり、また meropenem 非感受性菌による IPD の増加も認められており注意が必要である。また、high risk 年長児への接種も今後検討すべき課題である。Hib ワクチンならびに PCV は小児侵襲性感染症の予防において、優れたワクチンであることに異論はないであろうが、その限界も明らかとなってきた。ワクチン効果の正確な評価、および新たなワクチン開発への基礎データを提供することが重要である。今後も、1) serotype replace-

ment の発生、進行状況、2) 長期的なワクチン効果、3) ワクチン接種後罹患例の解析、4) 分離菌の抗菌薬感受性の推移、などに留意して侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続、推進する必要があると考える。

## 文献

- 1) Peltola H : Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century : global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugate. Clin Microbiol Rev 13 : 302-317, 2000.
- 2) 常彬、大西真、庵原俊昭 : 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチン PCV7 の効果. 病原微生物検出情報 34 : 64-66, 2013.
- 3) 庵原俊昭、柴山恵吾、中野貴司、ほか : 「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究 (研究代表者庵原俊昭)」平成 26 年度 総括・分担研究報告書.
- 4) Peltola H, Kilpi T, Anttila M : Rapid disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. Lancet 340 : 592-594, 1992.
- 5) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al : Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 269 : 221-226, 1993.
- 6) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348 : 1737-1746, 2003.
- 7) Ladhani S, Slack MP, Heath PT, et al : Invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 1996-2006. Emerg Infect Dis 16 : 455-463, 2010.
- 8) CDC : Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children-United States, 1998-2000. MMWR 51 : 234-237, 2002.
- 9) Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, et al : A nationwide population-based surveillance of invasive

Haemophilus influenzae diseases in children after the introduction of the Haemophilus influenzae type b vaccine in Japan. *Vaccine* 36 : 5678-5684, 2018.

- 10) CDC : Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states, 1998-2005. *MMWR* 57 : 144-148, 2008.
- 11) Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al : Incidence of pneumococcal disease due to non-

pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 196 : 1364-1354, 2007.

- 12) Suga S, Chang B, Asada K, et al : Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children : Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 33 : 6054-6060, 2015.
-

## 単純ヘルペス脳炎の新たな動向

石川 晴美

**Key Words** : Herpes simplex virus encephalitis、guidelines、acyclovir、foscarnet、corticosteroids

### 基本事項

単純ヘルペスウイルス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis : HSVE) は先進国では最も頻度の高い散発性致死性脳炎であり、脳炎全体の 20%、起因ウイルスが判明した脳炎の 60%とされる。すべての年齢層に発症し、50~60 歳にピークを認める。本邦発生頻度推計 100 万人あたり 3.5~3.9 人/年<sup>1)</sup>とされ、新生児期をのぞくすべての年齢層では単純ヘルペスウイルス 1 型 (herpes simplex virus type 1 : HSV-1) により発症する。新生児では、多くは分娩時の経産道感染によるものであり、HSV-1 と単純ヘルペスウイルス 2 型のいずれもが同様に原因となりうる。発症形式としては、①初感染初発型エピソード後中枢神経浸潤、②再発型エピソード (再活性化) 後の中枢神経浸潤、③初発・再発型ともない (潜在性感染再活性化) 中枢神経感染の 3 形式とされる。

#### 1. 成人の特徴

成人 HSV-1 抗体保有率は 50~90%とされ、成人ではウイルス再活性化により発症する。HSVE では、死亡と高度後遺症を併せた転帰不良率は 35%程度で、社会復帰率は約半数にとどまる<sup>2,3)</sup>。Aciclovir (ACV) 治療開始の遅れが転帰不良因子の一つとしてあげられる。後遺障害としては、記憶障害 (53.8~69%)、人格障害・行動異常 (30.8~80%) の頻度が高く、てんかん (13~30.8%)、見当識障害 (14~38.5%)、運動障害 (15.4~20%) が続く<sup>4)</sup>。

#### 2. 小児の特徴

新生児期では全身型に伴う型と中枢神経に局限する 2 つの型があり、新生児期以降では中枢神経に局限する。35~79%に神経学的後遺症を認め、特に新生児・未熟児では高率に死亡ないし重篤な後遺症を残す。頻度として多いのは、てんかん、発達障害、認知障害、麻痺とされる。抗ウイルス薬の投与、GCS 6 点以下、HSV-2 による感染が有意に転帰に影響し、家族歴のある発症者では再発率、障害を残す率は高率となる。新生児ヘルペスでは、ウイルス血症を起こし、血行性にウイルス感染がひろがるため、成人・年長児では前・側頭葉に局限するが、後頭葉から病変がひろがることもある。

### 疾患感受性遺伝子

ウイルスの初期認識、その後の炎症惹起や獲得免疫を誘導する生体防御機構として自然免疫機構がある。HSV に感染すると、樹状細胞表面やエンドゾームの Toll-like receptor (TLR) はウイルスを認識し、NF- $\kappa$ B やインターフェロン調節因子 (Interferon regulatory factor : IRF) を介し、インターフェロン・サイトカインを誘導し、T 細胞を活性化させ、感染細胞に抗ウイルス作用を示す。宿主のウイルスを認識する TLR とそのシグナル伝達経路内における自然免疫シグナル伝達遺伝子異常が HSVE の発症のしやすさに関与する。宿主側の遺伝的要因として、UNC93B、TLR3、TRAF3、TRIF、TBK1、IRF3、STAT1、NEMO の遺伝子異常が指摘されている<sup>4)</sup>。UNC93B、TLR3、TRAF3、TRIF、TBK1 の遺伝子変異では HSV にのみ疾患感受性を示し、

STAT1、NEMO の遺伝子変異では HSV 以外の病原体（抗酸菌、ウイルス）にも易感染性を示す。

## 診断・治療

### 1. 脳炎を疑った場合の検査・治療

多くは急性経過で発症し、成人では人格変化、異常行動、記憶力障害などの辺縁系症状を呈する。運動麻痺は少ない。小児期では、発熱に伴い痙攣、意識障害、構音障害、性格変化などの中枢神経症状を認め、新生児期では、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的の症状のみで、中枢神経系感染症を示唆する神経症状がない場合であっても、ほかに明らかな病因を認めない場合にもウイルス性脳炎が疑われる。髄液検査では単核球優位の細胞増多と蛋白濃度上昇を呈する傾向にあるが、特に発症初期では正常もありうる。脳炎においては緊急 MRI を施行することは非常に重要で、発症から 48 時間以内に約 90% の HSVE 患者に MRI 異常が出現するとされる。病変は大脳辺縁系、海馬、島、前頭葉眼窩回や帯状回を主体にひろがり、ときに脳幹に初発する。しばしば両側性だが、左右どちらかが優位である。この変化は、髄液中の HSV-DNA polymerase chain reaction (PCR) 法で確定診断された HSVE<sup>5-7)</sup> の 87.5% にみられ<sup>7)</sup>、特異度は高い。また、MRI は HSVE の鑑別疾患、特に治療可能な疾患の鑑別にも有用である。脳波検査は、HSVE では感度 85% に異常を認めるものの、特異度はわずか 32.5% である<sup>8)</sup>。脳波異常は病初期から検出され、画像検査に先行するとの報告もある<sup>9)</sup>。periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) を 2~14 病日に認めることが多い<sup>10,11)</sup>。これら症候・検査から「脳炎が疑われるすべての患者」に対して、高感度 HSV PCR での確定診断を待つことなく、ただちに ACV 投与開始する。初期治療量は、成人では 10 mg/kg を 8 時間ごと、新生児~2 ヶ月は 20 mg/kg/回を 8 時間ごと (60 mg/kg/日)、3 ヶ月~15 歳は 15 mg/kg/回を 8 時間ごと (45 mg/kg/日)、低出生体重児 (出生体重 2,000 g 以下かつ生後 7 日以内) は 20 mg/kg/回を 12 時間ごと (40 mg/kg/日)、小児免疫不全状態は 20 mg/kg/回を 8 時間ごと (60 mg/kg/日) に投与する。ただし、小児での最大投与量は 1 回 1,000 mg とする。

確定診断は、PCR 法による髄液内 HSV-DNA 検出である。最小検出感度の点から高感度 PCR が推奨される。免疫正常成人 HSVE では、2~10 病日の髄液 HSV 高感度 PCR の感度・特異度は 95% 以

上とされ<sup>12,13)</sup>、同法による遺伝子診断は、HSVE 患者の予後を改善し、不要な抗ウイルス薬治療を減らす可能性がある<sup>2,12,14)</sup>。発症早期に陰性の場合、治療は継続し、PCR 再検を推奨している。5~10% の成人では初回髄液検査が正常、PCR 陰性であり、特に免疫不全患者に多い。偽陰性となることがあるため、初回髄液検査正常・PCR 陰性の場合には 24~48 時間後に再検する。ACV 治療開始後、通常数日間 PCR 陽性は持続するため、髄液検査が遅れたとしても施行する。PCR 未施行・陰性例では発症後 10~14 日の検体で HSV 特異的 IgG 抗体検査を行う<sup>13)</sup>。HSV 特異的 IgG 抗体は 10~14 日後に検出され、1 ヶ月後にピークに達し、数年間持続するため、10~12 日後の HSV 特異的 IgG 抗体髄腔内産生検査は、診断を可能にする<sup>15)</sup>。

英国からはウイルス性脳炎診療ガイドライン<sup>16)</sup>、米国からは脳炎診療ガイドライン<sup>17)</sup>が公開されており、脳炎が疑われるすべての患者に経験的治療として ACV を開始するよう推奨されている。本邦では、脳炎全般ではなく HSVE に限られたガイドライン<sup>4)</sup>が作成されたが、診療フローチャート (図 1) では脳炎が疑われた場合の初期診療における対応が記載されているのが特徴である。

HSVE は、一般的には発熱や頭痛、上気道感染症状で発症し、数日後に意識障害や痙攣、異常言動などの多彩な高次脳機能障害をきたす。このような症状を呈した場合に脳炎を疑い、初期治療を開始する。しかしながら、病初期に発熱や頭痛がないなどの非典型例も存在することに留意する必要がある。特に、脳炎では、高次脳機能障害に加え発熱を診断の根拠とするが、経過中の発熱はアメリカからの報告では 92% の症例<sup>18)</sup>、スウェーデンからの報告では全例でみられた<sup>19)</sup>と報告されている一方で、発症当初、発熱が目立たない例が 15% 存在するとされる。頭痛は、きわめて軽度から重度なものまで多彩であり、頭痛を認めない症例も存在する。

免疫不全例では、HSVE の転帰が不良になり<sup>20)</sup>、ACV 開始の遅れと髄液細胞数増多の割合が低いほど転帰不良に関連したと報告されている。そして、発熱などの前駆症状や巣症状に乏しく、MRI ではより広範囲の大脳皮質病変を呈する傾向にあった。

1980 年代に注射用 ACV が発売され、未治療で 70% 以上であった死亡率は 19~28% にまで飛躍的に改善した。その後約 30 年間、HSV に対する新規抗ウイルス薬は導入されず、既存の治療薬を用いて治療成績を向上させる方法に焦点をあて、多くのデータベースを用いた研究が行われ、2000 年代に

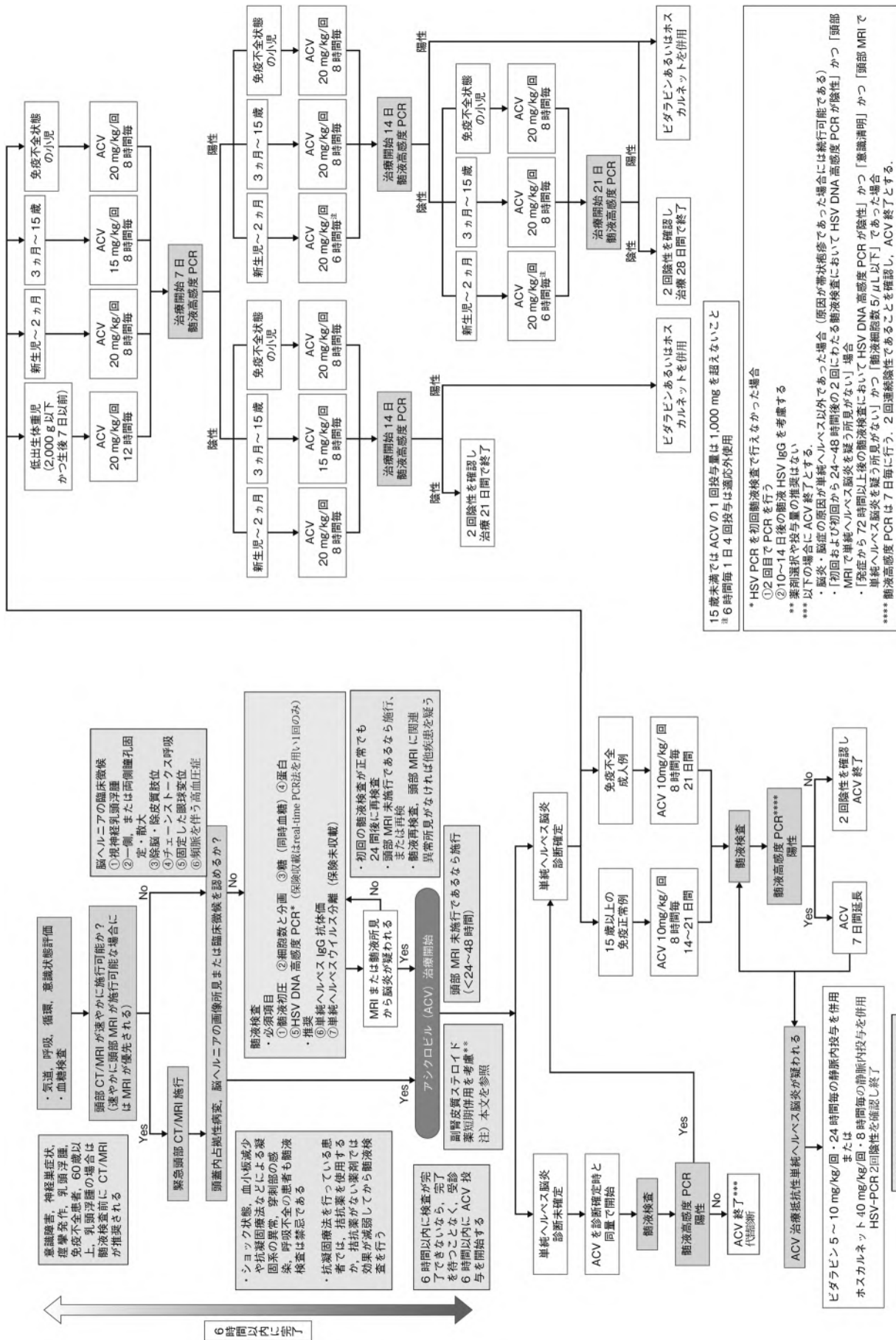


図 1 Algorithm for the management of patients with suspected encephalitis.



は死亡率は8~14%にまで改善している。それにもかかわらず、死亡と高度後遺症を併せた転帰不良率は27~35%程度といまだ高く、社会復帰率は約半数にとどまる<sup>2,3,19,21-24</sup>。転帰不良因子として、①高齢者、②ACV治療開始時に高度意識障害、③ACV治療開始の遅れ（入院から治療開始が2日以上）<sup>2,22</sup>、④ACV治療開始時にCTやMRI画像所見で病巣が広範<sup>3,25</sup>、⑤入院時に全身状態が重篤<sup>2</sup>があげられる。治療開始の遅れの要因として、重篤な全身状態やアルコール依存症、入院翌日以降の脳画像検査の施行、髄液検査での典型所見の欠如（細胞数 $\leq 10/\text{mm}^3$ ）が報告されている<sup>26</sup>。

脳炎の原因は多岐にわたり、HSVEは原因として最多ではあるが本邦では約20%程度であり、意識障害が軽度なら治療開始前に脳炎鑑別のために行う検査の意義は大きい。臨床症状が短時間で増悪している場合をのぞき、受診から6時間以内であるなら治療開始の前に髄液・頭部画像（MRI）など診断のための検査を優先する。

以上を踏まえたうえで病歴聴取と診察を行い、髄液検査や頭部画像所見が正常もしくは結果が得られない（施行不能を含む）場合でも、臨床所見から脳炎が疑われるすべての患者にできるだけすみやかに検査を行い、経験的治療を開始することが重要である。また、急速に増悪傾向にある場合には、検査後ではなく早急に経験的治療を開始する。

HSVの増殖サイクルは約6時間、ACVはウイルスの複製阻害のみに効果を発揮するので、大規模な模写とそれに引き続く中枢神経の二次的損傷を防ぐためにできるだけ早期に投与されるべきである。臨床データもこれを裏付けている。HSVE 42例の検討において、入院からACV開始までの時間が、転帰良好群では1.8日、不良群では4.0日<sup>22</sup>、85例の検討においては、転帰不良群では入院から治療開始までの期間が2日より長かった<sup>2</sup>。つまり、HSVEに対する早期のACV投与を行うと、開始遅延例に比し予後が良好である。英国ガイドライン<sup>16</sup>ではこのことを踏まえ、入院から治療開始までの時間を6時間以内と推奨している。

症状出現から治療開始までの平均日数が $5.5 \pm 2.9$ 日、入院から治療開始までの平均日数が $2 \pm 2.7$ 日と、発症から治療開始までに時間的損失が生じており、また、入院から最初の頭部画像撮影までの平均日数は $0.6 \pm 1.05$ 日と報告されている<sup>2</sup>。確定診断が得られないことや診断のために行う検査によって、治療開始までの時間を無駄に費やさないう注意する。

## 2. Empiric therapyによるACV開始後

開始したACVは以下①~③の場合には投与を中止できる。①脳炎・脳症の原因が単純ヘルペスウイルス以外であることが判明した場合（なお、原因が帯状疱疹ウイルスであった場合には継続可能である）、②「初回および初回から24~48時間後の2回にわたる髄液検査において、HSV-DNA定量（real-time PCR）やnested PCRなどの高感度PCRが陰性」かつ「頭部MRIでHSVEを疑う所見を認めない」場合、③「発症から72時間以後の髄液検査においてHSV-DNA高感度PCRが陰性」かつ「意識清明」かつ「発症から72時間以後の頭部MRIでHSVEを疑う所見を認めない」かつ「髄液細胞数 $5/\mu\text{l}$ 以下」であった場合である。①~③を満たしていたとしてもHSVEが否定できない場合には、1回の髄液HSV-DNA高感度PCR陰性をもってACVを中止せず、2回以上陰性であることを確認する。

髄液HSV-DNA高感度PCRが陽性となった場合には、成人免疫正常例では最低でも14~21日間、免疫不全状態を有する例では最低でも21日間の投与が必要である。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ACVを継続する。HSVEに対するACV無作為試験におけるACV静脈内投与期間は10日間であったが、治療終了後の再発が報告され<sup>27-30</sup>、欧米のガイドラインでは、最低でも免疫正常例では14~21日間、免疫不全状態を有する例では21日間と投薬期間が延長された<sup>16,17,23,31</sup>。また、治療終了時の髄液HSV-DNA PCRが陰性であった場合に良好な転帰であったことから、1週間ごとに再検し、陰性になるまで投与することが推奨されている<sup>16,17,23,31</sup>。

## ACV治療抵抗性HSVE

ACVはグアノシン誘導体で、リン酸化をうけ活性体になる。最初の1リン酸化はviral thymidine kinase (vTK) により行われる。HSV-1のvTK遺伝子変異がACV耐性の原因となる。ACV耐性HSVEはAcquired immune deficiency syndrome (AIDS)では報告されているが、2010年にはじめて免疫正常のACV耐性HSVEが報告された<sup>32</sup>。ACV治療開始後も症状は増悪し、髄液中のウイルス量が著増した。第5病日にホスカルネットを併用し、ウイルス量は減少した。免疫能正常においてもACV耐性HSVEは存在し、この場合vTKを介さ

ない ACV 以外の抗ウイルス薬が必要である。しかし、その後の検証で、報告された HSV-1 遺伝子変異では ACV 耐性株にはならないとされた<sup>33)</sup>。したがって、治療遷延例は必ずしも ACV 耐性 HSVE ではなく、ACV 非耐性 HSVE 治療遷延例が存在する可能性が考えられる。ACV 耐性・非耐性を診断することは実際の臨床の場では困難であり、HSVE 治療遷延例は ACV 治療抵抗性 HSVE として下記治療を推奨した。

成人 HSVE に ACV 投与後効果がない場合、治療抵抗性 HSVE を考慮し、ホスカルネット 40 mg/kg/回・8 時間ごとの静脈内投与（保険未承認）を ACV に併用する。ホスカルネットは、細胞 DNA ポリメラーゼに影響することなく、ウイルス DNA ポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用して DNA ポリメラーゼ活性を抑制し、ウイルス増殖を抑制する。vTK による活性化（リン酸化）は不要で、vTK 変異による ACV 耐性時の治療薬として有効であると考えられる。

ガイドラインでは、ビダラビン 5~10 mg/kg・24 時間ごとの静脈内投与を ACV に併用することも推奨されているが、成人 HSVE の死亡率がビダラビン群では 50%<sup>19,21)</sup>であることを考慮すると、ホスカルネット併用が望ましい。ビダラビンは、ウイルス DNA 合成初期段階を抑制することが推測されているが、その作用は明確ではない。ホスカルネットと同様、vTK による活性化（リン酸化）は不要で、ACV 治療抵抗性 HSVE 治療に有効である可能性が考えられる。

いずれの薬剤も、髄液 HSV-DNA 高感度 PCR が 2 回連続して陰性であることを確認し投与終了する。ホスカルネット投与では、血清クレアチニン値を少なくとも隔日に測定し、腎機能に応じて投与量を調節する。クレアチニンクリアランス値が 0.4 mL/分/kg 以下になった場合には休薬する。

### 副腎皮質ステロイド薬併用

副腎皮質ステロイド薬併用療法は確立されていないが、一定の医学的根拠があるので、行うように勧められる。副腎皮質ステロイド薬の種類や投与量、投与期間に推奨はない。

副腎皮質ステロイド療法を検討した動物実験および case series では、2 つの動物実験の報告をのぞき有効性を示し、case series を含めた症例報告では転帰を改善している<sup>34-46)</sup>。

図 2<sup>4)</sup>に示すように、ウイルス感染初期 4 日間の

ウイルス複製は活発だが、その後 8 日間は低下し<sup>34,35)</sup>、4 ~ 8 日の間は、inducible nitric oxide synthase (iNOS)<sup>36)</sup>、matrix metalloproteinases<sup>47)</sup>、specific cytokines (TNF や IL-1、IL-6)、chemokines (CCL5、CXCL9、CXCL10、CXCL11、MCP-1、IL-8)<sup>39,48-51)</sup>などの中枢神経炎症誘発性分子が増加しており、副腎皮質ステロイドが投与された群では IL-6 が急速に減少し<sup>46)</sup>、感染後 1 ~ 3 日に開始された場合に転帰が改善している<sup>36,52)</sup>。Ramos-Estebanez らはこの時期に副腎皮質ステロイドを開始し、約 10 日間併用することを提案している<sup>53)</sup>。

急性散在性脳脊髄炎や視神経脊髄炎など、副腎皮質ステロイドが効果的である疾患が初期診療において鑑別にあがるため、実際には併用が必須である。

### 単純ヘルペス脳炎後の抗 NMDA 受容体脳炎併発

HSVE は、通常は単相性であるが、HSVE 後の再燃は 13~24% に生じる致死的合併症とされる。機序としては、ウイルス再活性化による HSVE 再燃、②免疫が介在する病態が疑われてきた。2012 年、Dalmau J らは、HSVE 後の患者 44 人中 13 人から抗 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 受容体脳炎の際に検出されることが知られている抗 MDAR IgA、IgG、IgM 抗体が検出されたと報告した<sup>54)</sup>。HSVE 後の再燃では、精神症状、痙攣、意識障害、舞踏アテトーゼ、ジスキネジアなどの抗 NMDA 受容体脳炎類似の症状が報告されており、免疫療法が有効である。また、小児では舞踏アテトーゼ、成人では人格・記憶障害が主体である点も抗 NMDA 受容体脳炎と類似している。卵巣奇形腫とは関連がないとされる。HSVE 後抗 NMDA 受容体脳炎を発症した 10 代および成人例では、全年齢、男女問わずに、HSVE 後約 1 ~ 3 ヶ月で、精神症状・意識障害・頭痛・痙攣等で再燃し、いずれも免疫療法に対する反応は良好とされた<sup>55)</sup>。帯状疱疹脳幹脳炎に抗 NMDAR 抗体を検出した報告<sup>56)</sup>、脳炎における抗 NMDAR 抗体と human herpesvirus 6<sup>57)</sup> や Epstein-Barr virus<sup>58)</sup>との関連を指摘した報告、中枢神経炎症疾患で  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA)、dopamine-2 receptor (D2R)、GABA<sub>A</sub> receptor (GABAAR) などに対する抗体が検出された報告があり、HSV などウイルス脳炎では、Toll like 受容体等の免疫系を介した抗 NMDAR 抗体などの自己

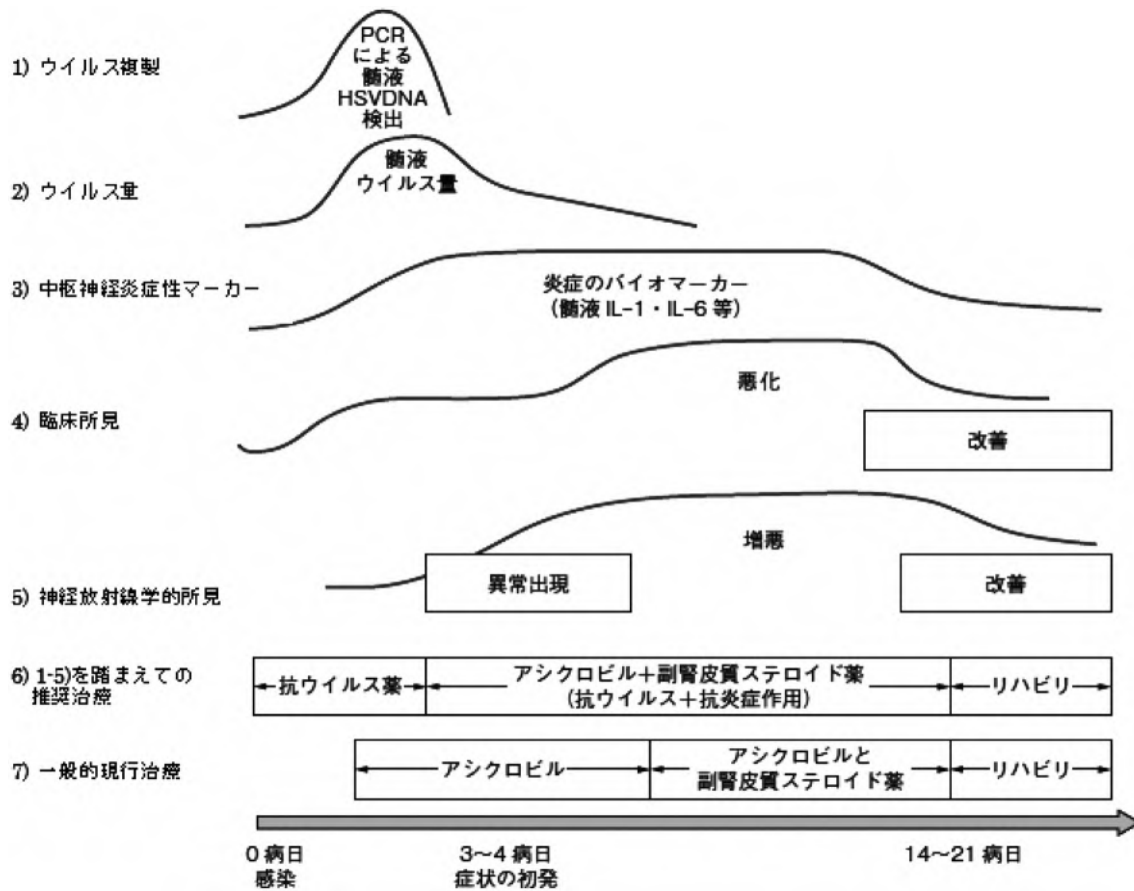


図 2 臨床所見・病態生理・放射線学的相関および推奨治療

抗体の産生が惹起される可能性があると思定されている。HSVE 後の再燃時には、HSV PCR を施行、陰性の場合には NMDAR、D2R、GABAAR、AMPA などに対する抗体を測定し、免疫療法を行うことが望ましいとされる<sup>54)</sup>。

おわりに

HSV の中枢神経への感染は、有効な抗ウイルス薬があるにもかかわらず、人類史上最も破壊的な感染症の一つである。迅速な診断と治療開始が予後改善のために必要であり、HSVE への高い認識をもつことが最も重要である。

文献

1) Kamei S, Takasu T : Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Medicine 39 : 894-900, 2000.  
 2) Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al : Outcome of and prognostic factors for herpes simplex

encephalitis in adult patients : results of a multicenter study. Clin Infect Dis 35 : 254-260, 2002.  
 3) Sili U, Kaya A, Mert A, et al : HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis : clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol 60 : 112-118, 2014.  
 4) 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 : 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. 東京, 南江堂, 2017.  
 5) Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK : Herpesvirus infections of the CNS : MR findings. Am J Roentgenol 161 : 167-176, 1993.  
 6) Höllinger P, Matter L, Sturzenegger M : Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. J Neurol 247 : 799-801, 2000.  
 7) Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AMC, et al : Diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI and PCR assay of CSF. J Neurol Sci 157 : 148-153, 1998.  
 8) Whitley RJ : Herpes simplex encephalitis : adolescents and adults. Antiviral Res 71 : 141-148, 2006.

- 9) Ito S, Hirose Y, Mokuno K : The clinical usefulness of MRI diffusion weighted images in herpes simplex encephalitis-like cases. *Rinsho Shinkeigaku* 39 : 1067-1070, 1999.
- 10) Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, et al : Childhood encephalitis in Sweden : etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 12 : 484-490, 2008.
- 11) Lai CW, Gragasin ME : Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiol* 5 : 87-103, 1988.
- 12) Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al : Viral encephalitis : a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 12 : 331-343, 2005.
- 13) Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al : The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis : a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 339-345, 1996.
- 14) Jakob NJ, Lenhard T, Schnitzler P, et al : Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. *Crit Care Med* 40 : 1304-1308, 2012.
- 15) Vandvik B, Vartdal F, Norrby E : Herpes simplex virus encephalitis : intrathecal synthesis of oligoclonal virus-specific IgG, IgA and IgM antibodies. *J Neurol* 228 : 25-38, 1982.
- 16) 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.
- 17) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC : The management of encephalitis : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47 : 303-327, 2008.
- 18) Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al : Herpes simplex encephalitis : Clinical assessment. *JAMA* 247 : 317-320, 1985.
- 19) Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al : Acyclovir and vidarabine in herpes simplex encephalitis : Randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2 : 707-711, 1984.
- 20) Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, et al : Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology* 79 : 2125-2132, 2012.
- 21) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al : Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Eng J Med* 314 : 144-149, 1986.
- 22) McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al : Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir : diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 : 321-326, 1997.
- 23) Kennedy PG : Viral encephalitis. *J Neurol* 252 : 268-272, 2005.
- 24) Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B : Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001 : incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis* 45 : 875-880, 2007.
- 25) Taira N, Kamei S, Morita A, et al : Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med* 48 : 89-94, 2009.
- 26) Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al : Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 15 : 560-564, 2009.
- 27) VanLandingham KE, Marsteller HB, Ross GW, et al : Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional acyclovir therapy. *JAMA* 259 : 1051-1053, 1988.
- 28) Dennett C, Klapper PE, Cleator GM : Polymerase chain reaction in the investigation of "relapse" following herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 48 : 129-132, 1996.
- 29) Yamada S, Kameyama T, Nagaya S, et al : Relapsing herpes simplex encephalitis : pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 262-264, 2003.
- 30) Valencia I, Miles DK, Melvin J, et al : Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy : report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics* 35 : 371-376, 2004.
- 31) Tyler KL : Herpes simplex virus infections of the central nervous system : encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 11 (Suppl 2) : 57A-64A, 2004.
- 32) Schulte EC, Sauerbrei A, Hoffmann D, et al : Acyclovir resistance in herpes simplex encephali-

- tis. *Ann Neurol* 67 : 830-833, 2010.
- 33) 西條政幸 : 単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン 2015 に基づく診断と治療 単純ヘルペス脳炎の診断におけるアシクロビル耐性株の検出. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016 年 5 月 19 日.
- 34) Baringer JR, Klassen T, Grumm F : Experimental herpes simplex virus encephalitis. Effect of corticosteroids and pyrimidine nucleoside. *Arch Neurol* 33 : 442-446, 1976.
- 35) Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL : Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal herpes encephalitis. *J Neurovirol* 6 : 25-32, 2000.
- 36) Meyding-Lamadé U, Seyfer S, Haas J, et al : Experimental herpes simplex virus encephalitis : inhibition of the expression of inducible nitric oxide synthase in mouse brain tissue. *Neurosci Lett* 318 : 21-24, 2002.
- 37) Meyding-Lamadé UK, Oberlinner C, Rau PR, et al : Experimental herpes simplex virus encephalitis : a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *J Neurovirol* 9 : 118-125, 2003.
- 38) Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, et al : Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett* 374 : 197-202, 2005.
- 39) Sergerie Y, Boivin G, Gosselin D, et al : Delayed but not early glucocorticoid treatment protects the host during experimental herpes simplex virus encephalitis in mice. *J Infect Dis* 195 : 817-825, 2007.
- 40) Upton AR, Foster JB, Barwick D : Dexamethasone treatment in herpes-simplex encephalitis. *Lancet* 297 : 861, 1971.
- 41) Habel AH, Brown JK : Dexamethasone in herpes-simplex encephalitis. *Lancet* 299 : 695, 1972.
- 42) Musallam B, Matoth I, Wolf DG, et al : Steroids for deteriorating herpes simplex virus encephalitis. *Pediatr Neurol* 37 : 229-232, 2007.
- 43) Mesker AJ, Bon GG, de Gans J, et al : Case report : a pregnant woman with herpes simplex encephalitis successfully treated with dexamethasone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 154 : 231-232, 2011.
- 44) Lizarraga KJ, Alexandre LC, Ramos-Estebanez C, et al : Are steroids a beneficial adjunctive therapy in the immunosuppressed patient with herpes simplex virus encephalitis?. *Case Rep Neurol* 5 : 52-55, 2013.
- 45) Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, et al : Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur Neurol* 50 : 225-229, 2003.
- 46) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al : Evaluation of combination therapy using acyclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 1544-1549, 2005.
- 47) Almawi WY, Melemedjian OK : Negative regulation of nuclear factor- $\kappa$ B activation and function by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol* 28 : 69-78, 2002.
- 48) Martínez-Torres FJ, Wagner S, Haas J, et al : Increased presence of matrix metalloproteinases 2 and 9 in short- and long-term experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett* 368 : 274-278, 2004.
- 49) Ben-Hur T, Cialic R, Itzik A, et al : A novel permissive role for glucocorticoids in induction of febrile and behavioral signs of experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neuroscience* 108 : 119-127, 2001.
- 50) Meyding-Lamadé U, Lamadé W, Kehm R, et al : Herpes simplex virus encephalitis : chronic progressive cerebral MRI changes despite good clinical recovery and low viral load-an experimental mouse study. *Eur J Neurol* 6 : 531-538, 1999.
- 51) Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, et al : Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett* 374 : 197-202, 2005.
- 52) Carr DJ : Increased levels of IFN- $\gamma$  in the trigeminal ganglion correlate with protection against HSV-1-induced encephalitis following subcutaneous administration with androstenediol. *J Neuroimmunol* 89 : 160-167, 1998.
- 53) Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A : A systematic review on the role of adjunctive

- corticosteroids in herpes simplex virusencephalitis : is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 19 : 133-139, 2014.
- 54) Prüss H, Finke C, Höltje M, et al : N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol* 72 ( 6 ) : 902-911, 2012.
- 55) 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.
- 56) Schäbitz WR, Rogalewski A, Hagemeister C, et al : VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction. *Neurology* 83 (24) : 2309-2311, 2014.
- 57) 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.
- 58) 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.
-

## 自己免疫性脳炎の新たな病態と治療指針

原 誠

【要旨】 神経細胞に対する自己抗体が関与する自己免疫性脳炎について、従来の傍腫瘍性脳炎に加え、近年 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) など神経細胞表面抗体が関与する脳炎が注目されている。NMDAR 脳炎は、2007 年に NMDAR 抗体が Dalmau らにより報告されて以降、臨床像や病態生理に関する報告が集積されてきた。最近、本脳炎 1,147 例の臨床スペクトラムが示されるとともに、IgM, IgA クラス NMDAR 抗体の作用が報告された。また AMPAR, GABAR, VGKC のドメインである LGI1 や CASPR 2 などのシナプス受容体のほか、DPPX や IgLON5 などの細胞表面抗原を標的とした新規抗体による脳炎も報告され、おのおのの特徴的な臨床像や抗体の作用に関する報告も増加してきた。また LGI1, CASPR2, DPPX, IgLON5 に対する抗体では IgG1 に加えて IgG4 分画の抗体が高頻度に認められ、異なる臨床経過や病態との関連が注目されている。治療に関しては、リツキシマブを中心とした免疫療法に加え、治療抵抗例に対する alternative immunotherapy など新たな治療戦略が展開されつつある。

**Key Words** : 神経細胞表面抗体、臨床スペクトラム、抗体診断、抗体作用、免疫療法

### 神経細胞表面抗体が関与する新たな自己免疫性脳炎

Hu (ANNA1) 抗体や Yo (PCA1) 抗体を含む腫瘍神経抗体が関与する従来の古典的傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS)<sup>1)</sup> に加え、近年 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)<sup>2)</sup>、alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor (AMPA)<sup>3)</sup>、type B gamma-aminobutyric acid receptor (GABA<sub>B</sub>R)<sup>4)</sup>、type A gamma-aminobutyric acid receptor (GABA<sub>A</sub>R)<sup>5)</sup>、Leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)<sup>6)</sup>、contactin-associated protein-like 2 (CASPR2)<sup>6)</sup>、metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1)<sup>7)</sup>、metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)<sup>8)</sup>、Neurexin-3 $\alpha$ <sup>9)</sup>、dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX)<sup>10)</sup>、IgLON5<sup>11)</sup> などに対する自己抗体の関与する新たな自己免疫性脳炎が相ついで報告されてきた。抗原の細胞内局在からみると、従来の腫瘍神経抗体は細胞内 (intracellular) または細胞内シナプス (in-

tracellular synaptic) に抗原が局在する一方、新たな自己免疫性脳炎の抗体は細胞表面・シナプス受容体 (cell surface/ synaptic receptor) に抗原が局在する (神経細胞表面抗体 neuronal surface antibodies : NS Abs) ことが特徴<sup>12)</sup>である。

NS Abs 陽性脳炎の臨床的特徴は、古典的 PNS に比較して腫瘍の合併頻度が低く (0~60%程度)、免疫療法に良好な反応性を示すことがあげられる<sup>13)</sup>。腫瘍神経抗体の診断は免疫ブロット法による検出が主体であるが、NS Abs は、1) 患者髄液を一次抗体としたラット脳組織凍結切片に対する免疫染色 (tissue-based assay : TBA) でスクリーニングを行い、2) スクリーニング陽性例に対する標的抗原発現 HEK293 細胞を用いた確定診断 (cell-based assay : CBA) により診断される<sup>13,14)</sup>。TBA や CBA は抗原の立体構造 (conformation) を維持した状態での測定が可能であることから NS Abs の検出に優れており、髄液検体を用いた NMDAR 抗体の検出感度は TBA と CBA で同等であることが示されている<sup>15)</sup>。また、抗体の神経細胞への作用について、腫瘍神経抗体の作用機序についてはいまだ解明され

ていない点が多い一方、NS Abs は抗原への結合により、細胞表面の抗原密度の低下 (NMDAR 抗体、AMPA 抗体、GABAR 抗体、mGluR5 抗体、DPPX 抗体、IgLON5 抗体)、または機能抑制 (LGI 抗体、DPPX 抗体など) を惹起することが培養神経細胞を用いた検討から明らかにされている<sup>14,16)</sup>。また、NMDAR 抗体を含む数種類の NSAbs (IgLON5 抗体をのぞく<sup>17)</sup>) では抗体除去により細胞膜への抗原発現が回復する抗体作用の可逆性が示され<sup>18-20)</sup>、免疫療法の有効性を支持する結果が得られている。

## NMDAR 脳炎における最近の動向

### 1. NMDAR 脳炎 1,147 例の臨床スペクトラム<sup>21,22)</sup>

NMDAR 脳炎でみられる特徴的な臨床経過は、Dalmau ら<sup>23)</sup>や Iizuka ら<sup>24)</sup>により記述されている。典型例では、1) 感冒症状の前駆期に始まり、2) 精神症状や記憶障害を呈する精神症状期を経て、3) 刺激に対する反応が低下する無反応期へ進行する (この時期に中枢性低換気による人工呼吸器管理を要する場合がある)。その後、4) 痙攣・不随意運動期 (自律神経症状を伴う) を経て、5) 緩徐回復期 (数ヶ月から数年に及ぶ意識状態や認知機能の回復を認める) へといたる。一方で、小児では精神症状 (落ち着きのなさや機嫌の悪さなどが主体で、幻覚や妄想の出現は少ない) での発症は約 40% に留まり、意識障害、痙攣や不随意運動での発症が多くみられる<sup>25)</sup>。最近 NMDAR 脳炎の臨床スペクトラムについて、IgG クラスの NMDAR 抗体 (anti-NMDAR IgG) 陽性 1,147 例の臨床像について検討した結果<sup>22)</sup>が示され、88.5% (1,015 例) で前述の均一な症候群 (anti-NMDAR syndrome) を呈することが明らかにされた。また、痙攣や精神症状などの限局した症候で経過する例が 3.8% (45 例) に、HSE 後の自己免疫性脳炎として発症する例が 3.6% (41 例) に、中枢神経系脱髄疾患との重複が 3.2% (37 例) に認められ、非典型的症候 (オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群や小脳失調など) で経過した例はわずか 0.8% (9 例) のみであった。

### 2. IgG サブクラス別 NMDAR 抗体の作用<sup>21,22)</sup>

IgG クラスの NMDAR 抗体の作用について、Hughes ら<sup>18)</sup>は患者髄液中の anti-NMDAR IgG が海馬培養細胞表面にある NMDAR クラスター密度を選択的に減少させること、また抗体による受容体密度の減少は、抗体の除去により可逆的であることを

明らかにしている。この現象は、「IgG1 (または IgG3) サブクラスからなる抗体が NMDAR に結合すると架橋構造を形成し、シナプス膜表面からシナプス小胞として内部に取り込まれ (内在化) 受容体の数を減少させる (down regulation)。しかし、抗体の減少により細胞表面へ受容体の再分布が起こる」という機序で説明<sup>18,26)</sup>され、患者の髄液抗体価が臨床経過と相関することを支持している。シナプス機能への影響<sup>18)</sup>では、パッチクランプ法を用いて海馬培養細胞の微小興奮性シナプス後電流を記録すると、anti-NMDAR IgG は AMPAR 電流に影響を与えず、選択的に NMDAR 電流を減少させることが示されている。一方、IgA, IgM クラスの抗体の作用について、海馬培養細胞を用いて検討した結果<sup>22)</sup>によると、anti-NMDAR IgA と anti-NMDAR IgM のいずれを反応させた細胞群でも樹状突起表面の NMDAR 密度に変化を認めないことが明らかにされ、臨床との関連において IgA と IgM クラスのみの抗体を有する例では anti-NMDAR syndrome を認めなかったことを支持する。

## DPPX 抗体関連脳炎の臨床像と病態生理

### 1. DPPX 抗体関連脳炎の臨床像

DPPX は電位依存性カリウムチャネル (Kv) 4.2 の細胞外サブユニットを構成する<sup>27)</sup>。Kv4.2 は神経細胞膜活動電位の不活化に関与し、Kv4.2 の機能障害は細胞の過剰興奮を惹起することが示されている<sup>28)</sup>。Boronat ら<sup>10)</sup>は、2013 年に難治性下痢や体重減少に続いて過剰驚愕症やミオクローヌスを呈する脳炎患者から DPPX に対する自己抗体を検出し、DPPX 抗体関連脳炎として報告した。DPPX 抗体を有する血清・髄液を用いて TBA を施行すると、DPPX の発現が豊富な海馬を中心とした大脳神経突起、小脳顆粒細胞や腸管のアウエルバッハ筋間神経叢<sup>29)</sup>に強調される陽性染色所見を示し、認知機能障害、運動失調や下痢を主体とした消化器症状発現との関連が示唆されている。DPPX 抗体関連脳炎の臨床像について、2017 年に 39 例 (全既報告例) の臨床症状の特徴が報告<sup>19)</sup>された。体重減少や消化器症状 (下痢) の先行を 77% (30/39 例) に認め、続いて認知機能障害や精神症状を呈した例が 92% (36/39 例) あり、中枢神経興奮症状 (過剰驚愕、ミオクローヌスなど) を 77% (30/39 例) と高頻度に認めた。これらの 3 徴候すべては 67% (26/39 例) に認められ、体重減少・下痢、認知・精神症状、中枢神経興奮症状を本脳炎の臨床 3 症候として



あげている。脳炎症状が中核となる DPPX 抗体関連脳炎の臨床スペクトラムは、中枢神経の過剰興奮による身体症状が前景となる stiff-person 症候群のスペクトラムと異なることが明らかにされた。

## 2. DPPX IgG の作用に関する知見

近年、ラット海馬培養細胞 (primary hippocampal neuron) に対する患者 IgG 分画 (DPPX IgG) の作用が報告<sup>19)</sup>された。DPPX IgG を海馬神経細胞と 3 日間反応させ、抗体の作用を評価し、IgG を除去したのち、さらに 4 日または 7 日の回復期間を設けて抗原の細胞膜への発現回復を評価する。それぞれの条件において、共焦点顕微鏡を用いて細胞表面に発現する DPPX クラスタ密度を定量評価した結果、コントロール群に比較して DPPX IgG を反応させた細胞群では、細胞表面の DPPX クラスタ密度の発現低下を認めたものの、IgG を除去して回復期間を設けた細胞群では、経時的に抗原の発現回復を認めることが示された。また、細胞表面 Kv4.2 の発現量をイムノプロット法により評価したところ、同様に Kv4.2 発現量の低下と IgG 除去による経時的な発現回復がみられた。DPPX 抗体は細胞表面に発現する DPPX と Kv4.2 の両者を一過性に低下させるものの、その作用は抗体除去により可逆的であることが明らかにされた。さらに、DPPX 抗体は LGI1 抗体と同様<sup>30)</sup>に、IgG1 分画に加えて IgG4 分画を高頻度に有する<sup>19)</sup>ことが明らかにされており、IgG 分画特異的な作用機序の解明による治療戦略への応用が期待されている。

## 神経細胞表面抗体陽性脳炎の治療動向

NS Abs 陽性脳炎の治療は、本邦で策定された治療指針がないため、2011 年に Dalmau ら<sup>26)</sup>によって提唱された NMDAR 脳炎の治療アルゴリズムが用いられることが多い。卵巣奇形腫を含む腫瘍が同定された場合には、大きさにかかわらず早期の外科的切除を行い、併せて第一選択の免疫療法である副腎皮質ステロイドパルス療法 (IVmPSL)、免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、血漿交換療法を開始する。しかし、これらによる改善が乏しい場合には、第二選択の免疫療法としてシクロフォスファミドの大量静注療法 (IVCPA) とリツキシマブの単独あるいは併用療法を早期に開始することを推奨している。そして、これらの治療に反応した患者に対して、ミコフェノール酸モフェチルやアザチオプリンの投与を 1 年間継続する。

GABA<sub>B</sub>R 脳炎は肺小細胞癌 (SCLC) を約半数に合併し、SCLC を合併した本脳炎の 2 年生存率は約 15%との報告<sup>31)</sup>があり、他の NS Abs 陽性脳炎においても悪性腫瘍合併例では腫瘍の予後が患者の予後を規定しうることが示唆<sup>32)</sup>されており、腫瘍の早期発見が予後の改善に重要である。さらに、mGluR5 脳炎<sup>20)</sup>や DPPX 抗体関連脳炎<sup>19)</sup>では、リンパ腫を主とした造血器系の腫瘍を合併する例があることを念頭におく必要がある。

LGI1 脳炎において第二選択の免疫療法にリツキシマブを優先的に選択する治療アルゴリズムが提唱<sup>33)</sup>された。第一選択の免疫療法に不応の場合、リツキシマブを投与し B 細胞の枯渇 (B-cell depletion) を評価する。そして B-cell depletion が得られるまでリツキシマブの投与を継続する。また、DPPX 抗体関連脳炎においても、少数例の検討であるものの第一選択の免疫療法不応例 44% (12/27) のうち、75% (9/12) においてリツキシマブ単独または併用による免疫療法が奏効したとの報告<sup>19)</sup>がある。また、臨床的再発を 23% (8/35) に認め、1 例をのぞくすべての例で経口プレドニゾロンを中止後の再発であり、LGI1 脳炎と同様に寛解導入後の維持免疫療法 (maintenance immunotherapy) の必要性が示唆されている。

また、近年 IVCPA やリツキシマブなど第二選択の免疫療法に抵抗する例に対する alternative immunotherapy として、ヒト化抗ヒト IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ<sup>34)</sup>や、26S proteasome に選択的に結合するボルテゾミブ<sup>34-37)</sup>の有効性が報告されてきており、難治例に対して新たな治療戦略となる可能性がある。

## おわりに

これまで述べてきたように、近年 NS Abs 陽性の新たな脳炎が相ついで報告されており、それらの臨床スペクトラムおよび病態の解明により、自己免疫性脳炎の診療におけるパラダイムシフトが起こっている。NS Abs 陽性脳炎は早期の免疫療法に奏効する機会が多いことから、迅速な抗体診断による患者の判別が重要である。近年、欧米を中心に自己免疫性脳炎における診療指針が提唱されてきており、本邦においても抗体診断体制の充実および診療指針の策定が望まれる。

## 文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al : Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 1135-1140, 2004.
- 2) 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.
- 3) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al : AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65 : 424-434, 2009.
- 4) Lancaster E, Lai M, Peng X, et al : Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures : case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9 : 67-76, 2010.
- 5) Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al : Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA<sub>A</sub> receptor : a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 13 : 276-286, 2014.
- 6) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al : Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels : a case series. *Lancet Neurol* 9 : 776-785, 2010.
- 7) Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al : Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 342 : 21-27, 2000.
- 8) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al : Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 77 : 1698-1701, 2011.
- 9) Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, et al : Human neurexin-3 $\alpha$  antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 86 : 2235-2242, 2016.
- 10) Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al : Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 73 : 120-128, 2013.
- 11) Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al : A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5 : a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 13 : 575-586, 2014.
- 12) Lancaster E, Dalmau J : Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 8 : 380-390, 2012.
- 13) Dalmau J : NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse : The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology* 87 : 2471-2482, 2016.
- 14) Dalmau J, Graus F : Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 378 : 840-851, 2018.
- 15) Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al : Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis : a retrospective study. *Lancet Neurol* 13 : 167-177, 2014.
- 16) Dalmau J, Geis C, Graus F : Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev* 97 : 839-887, 2017.
- 17) Sabater L, Planaguma J, Dalmau J, Graus F : Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. *J Neuroinflammation* 13 : 226, 2016.
- 18) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al : Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 30 : 5866-5875, 2010.
- 19) Hara M, Arino H, Petit-Pedrol M, et al : DPPX antibody-associated encephalitis : Main syndrome and antibody effects. *Neurology* 88 : 1340-1348, 2017.
- 20) Spatola M, Sabater L, Planaguma J, et al : Encephalitis with mGluR5 antibodies : Symptoms and antibody effects. *Neurology* 90 : e1964-e1972, 2018.
- 21) 原誠 : 【脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開】抗NMDA受容体脳炎の動向. *神経内科* 89 : 304-312, 2018.
- 22) Hara M, Martinez-Hernandez E, Arino H, et al : Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology* 90 : e1386-e1394, 2018.
- 23) 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.
- 24) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al : Anti-NMDA

- receptor encephalitis in Japan : long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70 : 504-511, 2008.
- 25) Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al : Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 162 : 850-856 e852, 2013.
- 26) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10 : 63-74, 2011.
- 27) Covarrubias M, Bhattacharji A, De Santiago-Castillo JA, et al : The neuronal Kv4 channel complex. *Neurochem Res* 33 : 1558-1567, 2008.
- 28) Kim J, Nadal MS, Clemens AM, et al : Kv4 accessory protein DPPX ( DPP6 ) is a critical regulator of membrane excitability in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 100 : 1835-1847, 2008.
- 29) Clark BD, Kwon E, Maffie J, et al : DPP6 Localization in Brain Supports Function as a Kv4 Channel Associated Protein. *Front Mol Neurosci* 1 : 8, 2008.
- 30) Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M, et al : Anti-LGI1-associated cognitive impairment : Presentation and long-term outcome. *Neurology* 87 : 759-765, 2016.
- 31) Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al : Encephalitis and GABAB receptor antibodies : novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 81 : 1500-1506, 2013.
- 32) Hara M, Morita A, Kamei S, et al : Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation of the uterus. *J Neurol* 258 : 1351-1353, 2011.
- 33) van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al : The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol* 13 : 290, 2017.
- 34) Sveinsson O, Granqvist M, Forslin Y, et al : Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis. *J Neuroimmunol* 312 : 15-18, 2017.
- 35) Shin YW, Lee ST, Kim TJ, et al : Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 5 : 598-605, 2018.
- 36) Schroeder C, Back C, Koc U, et al : Breakthrough treatment with bortezomib for a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg* 172 : 24-26, 2018.
- 37) Keddie S, Crisp SJ, Blackaby J, et al : Plasma cell depletion with bortezomib in the treatment of refractory N-methyl-d-aspartate ( NMDA ) receptor antibody encephalitis. Rational developments in neuroimmunological treatment. *Eur J Neurol* 25 : 1384-1388, 2018.
-

## インフルエンザ脳症成人例の臨床像

森田昭彦、石原正樹、亀井 聡

**Key Words :** インフルエンザ脳症、日本人、成人、罹患率

### はじめに

インフルエンザ脳症はインフルエンザ罹患時に急性発症する意識障害を主徴とする症候群である。Morishima らの 1998/99 年のインフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査から成人発症者も少数ながら存在することがすでに示されていた<sup>1)</sup>。しかしながら、インフルエンザ脳症成人例における発生頻度や病型、重症度等を含めた臨床像や病態、治療実態についての詳細が明らかでなかったことから、16 歳以上の患者を対象としたインフルエンザ脳症についての全国調査を行った。本稿ではその結果の概要を紹介する。

### 対象・方法

一次調査では、200 床以上を有する医療機関の、神経内科、内科、脳神経外科、救急科の診療責任者にアンケート（表 1）を送付し 2013/14～2015/16 年の 3 シーズンに診療された 16 歳以上のインフルエンザ脳症患者数を調査した。二次調査では、全国の医療機関と保健所を対象とした調査で報告された患者のうち、調査への同意が得られ、表 2 に示した臨床情報が得られたものを対象として解析した。表 2 の臨床情報について転帰との関連を検討した。Glasgow outcome scale (GOS) 5 を転帰良好、4 以下を転帰不良とし、名義変数については Fisher の正確確率検定を、連続変数については Mann-Whitney U 検定を用いた。さらに、有意差を認めた因子について最尤法による変数増加ステップワイズ法を用いた多変量ロジスティック回帰分析を行った。重

複する因子については、単変量解析での有意差が最も大きい因子を投入した。p<0.05 を有意とした。

### 結果

一次調査の結果から患者発生に地域差なく、年間 100 万人あたり 0.98 のインフルエンザ脳症患者の発生が推計された。

二次調査では詳細情報が提供された 44 患者について検討した。

全例で抗原迅速診断がなされ 81% からインフルエンザウイルス A 抗原を検出した。1 例でウイルス分離による診断が、3 例でウイルス RNA 遺伝子検査による診断が、6 例でペア血清を用いた経時的な抗体価上昇による診断がなされていた。

50% が男性で平均発症年齢 52.7 歳、平均入院期間 26.3 日であった。脳症発症前にインフルエンザウイルスに対するワクチンが 33% に接種されていた。初診時、意識障害を 93% に、痙攣を 26% に、異常行動 40% に認めた。意識障害を認めたもののうち、Glasgow coma scale (GCS)  $\geq 13$  が 30%、 $\leq 8$  が 28% であった。13% に髄膜刺激徴候を認め、インフルエンザ脳症に特異的な神経所見はみられなかった。脳症発症前に 46% が抗インフルエンザ薬を投与されていた。小児インフルエンザ脳症で予後不良因子とされている最高体温  $>41^{\circ}\text{C}$  を 2% に、下痢を 16% に認めた。発症前のジクロフェナク Na やメフェナム酸使用例はなかった。尿検査では約 50% が尿蛋白、尿潜血 1+ 以上であった。血液検査では Hb  $>14\text{ g/dl}$  を 51% に、血小板数  $<10\text{ 万/mm}^3$  を 5% に、AST  $>100\text{ IU/l}$  を 20% に、CK  $>1000$

表 1 一次調査における質問事項

---

1. 2013年9月以降、2016年8月末までの間に、貴診療科では、16歳以上のインフルエンザ脳症の患者さんを診療されたことがありますか。(はい・いいえ)	
2. 1.ではいと回答された場合、それぞれ下記のシーズンに何人のインフルエンザ脳症の患者さんを診療されましたか。	
2013年9月～2014年8月(2013/14シーズン) :	人
2014年9月～2015年8月(2014/15シーズン) :	人
2015年9月～2016年8月(2015/16シーズン) :	人
3. 研究班では、16歳以上のインフルエンザ脳症の疫学に関して二次調査を予定しております。二次調査にご協力いただけますか?(はい・いいえ)	

---

表 2 二次調査における質問事項

---

●発症シーズンのインフルエンザワクチン接種
●発症前症状
●下痢の有無
●脳症発症前内服薬
●既往歴
●インフルエンザ脳症、その他の脳症の家族歴
●初発症状
●意識障害、けいれん、異常行動・言動
●入院時現症・バイタルサイン、神経学的所見 (瞳孔、対光反射、錐体路徴候、パーキンソニズム、不随意運動、自律神経障害、髄膜刺激徴候)
●検査成績(尿、血液一般検査、髄液検査、サイトカインなどのバイオマーカー、GC/MSによる尿中有機酸分析、タンデムマスによるアシルカルニチン分析結果、HLA など)
●頭部CT、頭部MRI その他神経放射線画像検査(SPECT、PET)
●脳波
●インフルエンザの検査診断(抗原迅速診断キット、ウイルス分離、ウイルスRNA遺伝子検査、ペア血清によるウイルス抗体価検査)
●症候群分類
●治療(抗インフルエンザウイルス薬、その他の抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬、ガンマグロブリン大量療法、脳低体温療法、血液浄化療法、シクロスポリン療法、AT-III大量療法、エダラボン、濃グルセリン、D-マンニトール、人工呼吸器、ショックに対する加療、解熱鎮痛薬、けいれんに対する治療など)
●経過(最高体温、DIC徴候の有無、二相性経過の有無など)
●転帰(GOS、mRS)
●後遺症状
●病理所見の概要

---

IU/1を22%、血糖 $>150$ mg/dlを24%に、PT $<70\%$ を27%に、アンモニア $>50\mu\text{g/dl}$ を22%に認めた。初回の頭部CT、MRIでの異常検出は23%、45%にとどまるが脳波での異常検出は86%と高かった。

治療では抗インフルエンザウイルス薬が98%に使用された。副腎皮質ステロイド薬が72%に併用され、うち90%がステロイドパルス療法であった。

ガンマグロブリン大量療法が21%に、血液浄化療法が9%に、脳低体温療法が7%に併用された。21%が人工呼吸器管理を要し装着病日と装着期間の平均は1.33病日、57日であった。95%が単相性の経過であったが、1例で二相性経過の報告があった。転帰についてはGOSの平均が4.2と良好で、GOS 5(後遺症なし、あるいはわずかに障害を残すが元の生活に戻れている)が63%を占め、73%が

自宅あるいはもともとの環境に復帰できた。一方で、7%がGOS 1 (死亡) であった。

単変量回帰分析では、入院時のGCS、罹病期間、経過中最低血小板数、入院時AST値、経過中最高AST値、経過中最高AST $\geq$ 100 IU/l、BUN値、血糖値、血糖 $<$ 50または $\geq$ 150 mg/dl、ステロイドパルス療法後の漸減終了、人工呼吸器装着、抗菌薬の併用、極期を過ぎた日が転帰と関連する因子として同定された。多変量ロジスティック回帰分析では血糖値とBUNが転帰影響要因として検出され、血糖値は転帰影響要因として有意であった ( $p=0.018$ 、95% confidence interval (CI) : 1.006-1.062)。また、ステロイドパルス療法が行われた群を対象としステロイドパルス療法後の漸減終了と転帰の関連について血糖とBUNを交絡因子として投入し多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、ステロイドパルス療法後の漸減終了は転帰影響要因として有意であった ( $p=0.041$ 、95% CI : 1.143-865.7)。

## 考察

2010/11~14/15シーズンの感染症発生動向調査の結果から成人では年間100万人あたり0.19の患者発生が推計されることが報告されている<sup>2)</sup>。一方、われわれの16歳以上の患者を対象としたインフルエンザ脳症についての全国調査では年間100万人あたり0.98の患者発生を推計しており、前述の報告と大きく異なる結果であった。感染症発生動向調査が届け出がなされた例を対象とした受動的サーベイランスであるのに対して、われわれの全国調査がアンケート法による能動的サーベイランスであることが、患者発生の推計結果の乖離の理由として考えられた。

インフルエンザ脳症では、通常、髄液からウイルスが検出されず、高サイトカイン血症が病態に関与すると考えられている。インフルエンザ脳症患者の血漿や髄液でIL-6、IL-10、TNF $\alpha$ などのサイトカインが上昇すること、末梢血白血球でこれらの遺伝子の転写活性の上昇がみられることが知られている<sup>3,4)</sup>。インフルエンザ脳症では、ウイルスが気道上皮細胞に感染し高サイトカイン血症を引き起こし、ミトコンドリア損傷、血液脳関門損傷が起こり、脳浮腫や多臓器不全、アポトーシスにいたると考えられている。われわれの全国調査で転帰影響要因として検出した血小板減少やトランスアミナーゼの上昇、腎機能障害は、高サイトカイン血症の結果生じたDIC、多臓器不全、血球貪食症候群と関連する

ものと考えられた。さらに、多変量ロジスティック回帰分析を用いた解析から有意な転帰影響要因として血糖値が検出されたが、IL-6がコルチゾールを介し血糖値を上昇させることから、インフルエンザ脳症の病態である高サイトカイン血症が血糖値と関連し、その程度が予後と関連した可能性が示唆された<sup>5)</sup>。

詳細が検討された成人インフルエンザ脳症患者の多くが軽症で、病初期から多くの患者で抗インフルエンザウイルス薬による治療と補助療法がなされたこと、2/3をこえる患者が副腎皮質ステロイド薬による加療を受けていたことが良好な転帰につながったと考えられた。副腎皮質ステロイド薬による加療の内訳では90%がステロイドパルス療法であり、ステロイドパルス療法後に副腎皮質ステロイド薬の漸減終了を行った群の転帰が有意に不良であったことからその使用期間を短期間にとどめたほうがよい可能性が考えられた。

この全国調査では7%がGOS 1の死亡例であったが詳細情報を検討することができなかった。インフルエンザ脳症では小児と比較し成人での死亡割合が大きく、特に65歳以上で高率であることが知られていることから<sup>2)</sup>、今後、高齢者死亡例についての解析、実態把握がインフルエンザ脳症の転帰のさらなる改善のために重要であると考えられる。

## 謝辞

16歳以上のインフルエンザ脳症の疫学に関する全国調査にご協力いただいた全国の医療機関の先生方に深謝します。本研究はAMEDの課題番号JP15fk0108005h0001-02の支援をえた。

## 文献

- 1) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al : Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35 : 512-517, 2002.
- 2) Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, et al : Characteristics and outcomes of influenza-associated encephalopathy cases among children and adults in Japan, 2010-2015. Clin Infect Dis 66 : 1831-1837, 2018.
- 3) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al : Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. J Infect Dis 188 : 690-

- 698, 2003.
- 4) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al : Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 35 : 59-61, 2003.
- 5) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al : Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 384-389, 2008.
-

## 急性弛緩性麻痺（AFP）サーベイランス

多屋 馨子

【要旨】2015年秋に59例のAFMがみつかった。急性期髄液細胞数増加、脊髄MRIで長大な病変を認めた。麻痺の予後は良好とはいえない。2018年5月から、15歳未満のAFPが感染症法に基づく全数把握疾患になった。2018年10～11月にAFPの多発が探知され、全国調査を予定している。原因病原体の検索には麻痺急性期の5点セット（血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿）の凍結保管がきわめて重要である。

**Key Words**：急性弛緩性麻痺（AFP）、急性弛緩性脊髄炎（AFM）、感染症法、ポリオ、ギラン・バレー症候群（GBS）

### はじめに

AFP（acute flaccid paralysis）サーベイランスとは、世界ポリオ根絶計画を目的に、多くの国々で導入されているサーベイランスで、AFP発症後、できるだけ早く2回便検体を採取し、ポリオウイルス分離・同定検査を実施する<sup>1)</sup>。ポリオの早期診断と迅速な感染拡大防止対策を講じるためにきわめて重要なサーベイランスとして世界的に認められているサーベイランスである。

### ポリオ AFP サーベイランス

世界保健機関（WHO）が中心となって進めている「世界ポリオ根絶計画」における標準的サーベイランスで、世界的に確立した手法である。野生株ポリオウイルスあるいはワクチン由来ポリオウイルス（vaccine-derived poliovirus：VDPV）の伝播を、迅速かつ正確に把握することを目的としている。ポリオウイルス伝播の効果的コントロールにとっては不可欠なサーベイランスであり、多くの国・地域で実施されている。

ギラン・バレー症候群（GBS）を含む15歳未満のすべてのAFP患者、および、ポリオが疑われるすべての年齢の麻痺症例が報告および検査対象である。麻痺発症後14日以内に、24～48時間の間隔を

あけて、2回便検体を採取し、世界的ポリオ実験室ネットワーク（Global Polio Laboratory Network）に所属する、WHOが認可した検査機関において、疑い例から採取された便検体について、ポリオウイルスの検査が行われている。

具体的には、ポリオウイルスの検出、ポリオウイルスが検出された場合は血清型別、野生株、VDPV、通常のワクチン株ポリオウイルスの同定、野生株、VDPVの塩基配列解析等が実施されている。

AFPの症例数と検査結果は、症例の発生がない場合も含め、定期的（通常毎月）にWHO地域事務局（日本の場合は、西太平洋地域事務局WPRO）に報告されるが、2018年4月現在、AFPサーベイランスは、WHO加盟194か国中174か国で実施されていたが、WPROの17の国・地域において、AFPサーベイランスを導入していないのは日本のみであった。

ポリオAFPサーベイランスの質的検証の指標としては、15歳未満人口10万人あたり年間1例以上の非ポリオAFP症例の報告が目標である。日本では2018年現在、15歳未満の小児人口から推計すると、ギラン・バレー症候群（GBS）を含めて年間161例のAFP症例が発生していることが推定されている<sup>2)</sup>。

2016～2018年にWPROに報告された15歳未満の小児人口10万人あたりの非ポリオAFP症例数



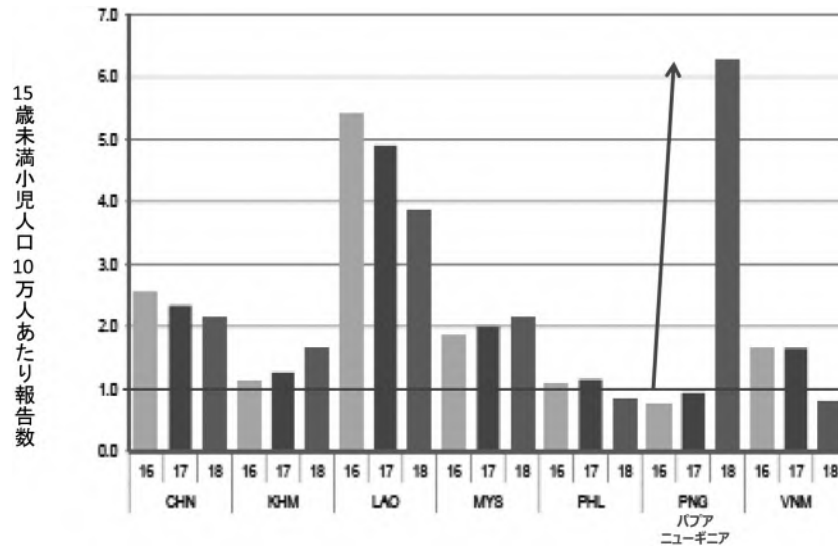


図1 WHO 西太平洋地域における非ポリオ AFP 報告数 2016～2018 年 (15 歳未満小児人口 10 万人あたり報告数) (文献 2 より引用)

を示す (図 1)。図 1 に矢印で示したように、パプアニューギニアで非ポリオ AFP 症例数が急増しており、ワクチン由来ポリオウイルス 1 型 (cVDPV1) が検出されている。

### 日本におけるポリオサーベイランス

日本では、「急性灰白髄炎」は感染症法による 2 類感染症に分類され、診断した医師はただちに保健所に届け出ることが義務づけられている。急性灰白髄炎の届出基準は、AFP を含む臨床症状だけでなく、ポリオウイルス分離・同定が必須である。臨床症状からポリオが疑われる場合は、生ポリオワクチンによる副反応も含め、発症後できるだけすみやかに適切な臨床検体 (便、直腸拭い液、咽頭拭い液、髄液) を採取し、ウイルス分離同定により確定診断を行う必要がある。ポリオウイルスが検出された場合は、ワクチン株も含め、すべて 2 類感染症として報告対象である。

ポリオウイルス検査の有無にかかわらず、15 歳未満のすべての AFP 症例について報告し検査対象とする AFP サーベイランスは、2018 年 4 月まで日本では導入されていなかった。その理由として、2 類感染症による急性灰白髄炎症例の届出制度があること、感染症発生動向調査、感染症流行予測調査等に由来するポリオウイルス検出等の補足的サーベイランスが存在すること、野生株ポリオウイルスおよび VDPV を検出・報告する体制が整備されていることがあげられる。しかし、2018 年 5 月から、日本でも AFP サーベイランスが導入された。その

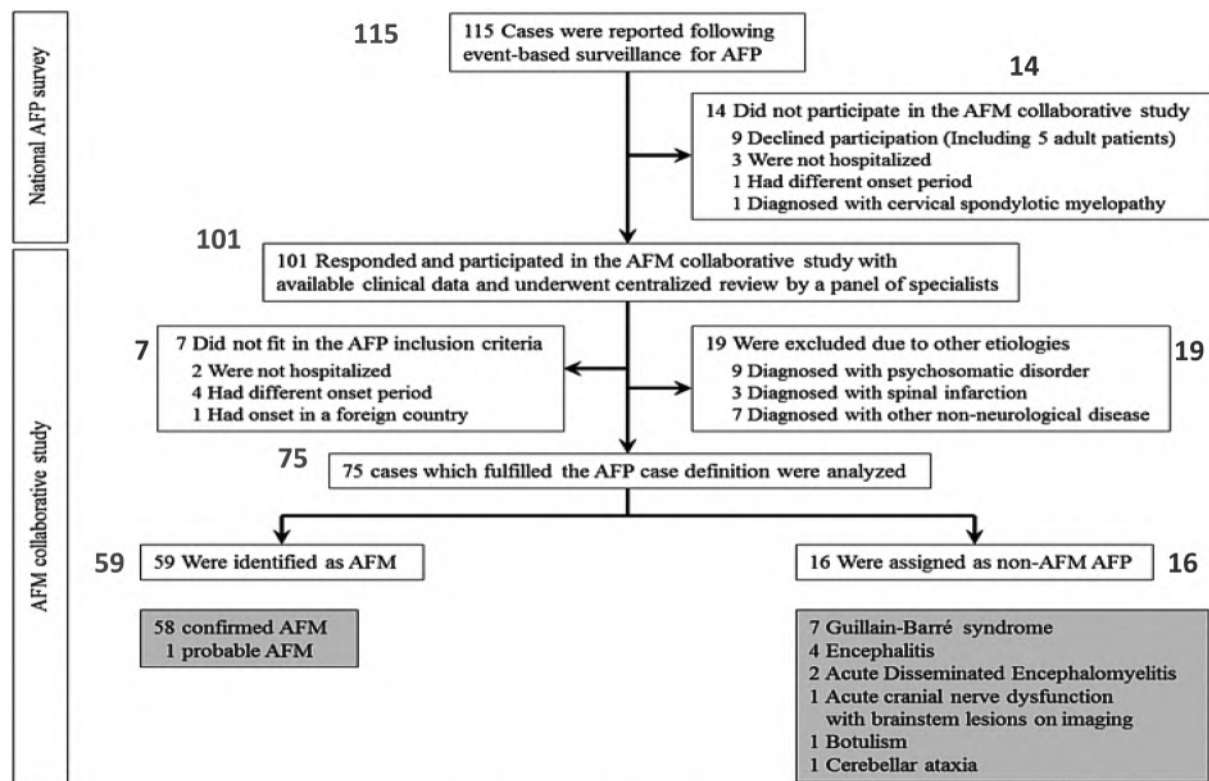
きっかけとなったのは、2015 年秋に発生した急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の多発である。

### 2015 年秋の AFP 症例の多発

2015 年 9 月ごろから全国各地で AFP を呈する小児例の相談が、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」研究班 (研究代表者: 多屋馨子) (以下、多屋 AFP 脳炎班) に届けられた。日本小児神経学会の協力により、ギラン・バレー症候群 (GBS) ではなく、急性弛緩性脊髄炎 (AFM) が多発していることが判明し、厚生労働省は日本小児科学会の協力も得て、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環で、2015 年 8～12 月に発症した AFP 症例について、全国調査を実施した (一次調査)。

その結果、全国から 115 例の AFP 症例が報告され、多屋 AFP 脳炎班では、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理委員会の承認を得て、二次調査を実施することになった。調査協力が得られなかった 9 例、外来通院で回復した 3 例、発症時期が 2015 年 8～12 月ではなかった 1 例、頸髄症と診断された 1 例をのぞく 101 例から詳細な二次調査の結果が送付された (図 2)<sup>3,4)</sup>。

研究班で検討した結果、75 例が AFP の症例定義を満たし、画像については研究班の小児神経専門医および放射線医学専門医によるセントラルレビューを行った結果、59 例は AFM (確定例 58 例、疑い



Chong PF, Kira R, Mori H, et al: Clin Infect Dis 66(5):653-664, 2018.

図2 2015年8~12月に発症したAFP症例に関する二次調査結果(多屋AFP脳炎班)

例1例)と判断された(図2)<sup>3,4)</sup>。

AFM 59例中、成人例が4例みつかった。成人例4例と、疑い例1例をのぞく54例の報告地域は、23都府県にまたがった。

報告されたAFM症例の年齢中央値は4歳で、15歳以下の小児が中心であった。また、脊髄のMRI画像所見では、非常に長い縦走病変が特徴で、症状との間に解離が認められた(症状は長い縦走病変があっても単麻痺など)。髄液細胞数増多は麻痺発症早期でないと検出できないことも明らかとなった(図3)<sup>3,4)</sup>。

AFM症例は、エンテロウイルスD68(EV-D68)の検出時期と完全に重なり(図4)<sup>3,4)</sup>、国内で検出されていた他のウイルスについても検討したが、他のウイルスの検出状況とは一致しないことが判明し、2015年秋に多発したAFMはEV-D68に関連していることが示唆された<sup>3,4)</sup>。

### 2015年秋のAFM症例多発時の課題

発症にEV-D68の関与が疑われたが、急性期の臨床検体(5点セット)と、急性期と回復期のペア血清が凍結保管されていない症例が多く、病原体診

断が困難であった。また、AFPは、感染症法に基づく届出対象疾患に含まれていなかったために、迅速な探知と全貌の把握が困難で、臨時ではない恒久的なAFPサーベイランスの必要性が提起された。

AFM症例については、ステロイドパルス療法、γグロブリン投与、血漿交換等さまざまな治療が行われていたが、予後は決して良好とはいえず、新たな治療法、予防法の確立の必要性が求められた。神経移行術等、治療介入による改善の可能性は残されており、2015年秋にわが国で多発したAFM症例の経験をもとに、多屋AFP脳炎班で「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き<sup>3)</sup>」を作成し、国立感染症研究所のホームページに公開した。

### 急性期の検体採取の重要性

髄液や血液中に病原体がみつからない神経疾患は多い。しかし、神経疾患の患者の急性期に臨床検体を保管しておく習慣は確立されておらず、また保管されていたとしても髄液と血清のみであり、これら2つだけでは原因究明がむずかしい。インフルエンザ脳症を例にあげると、髄液や血液からインフルエ

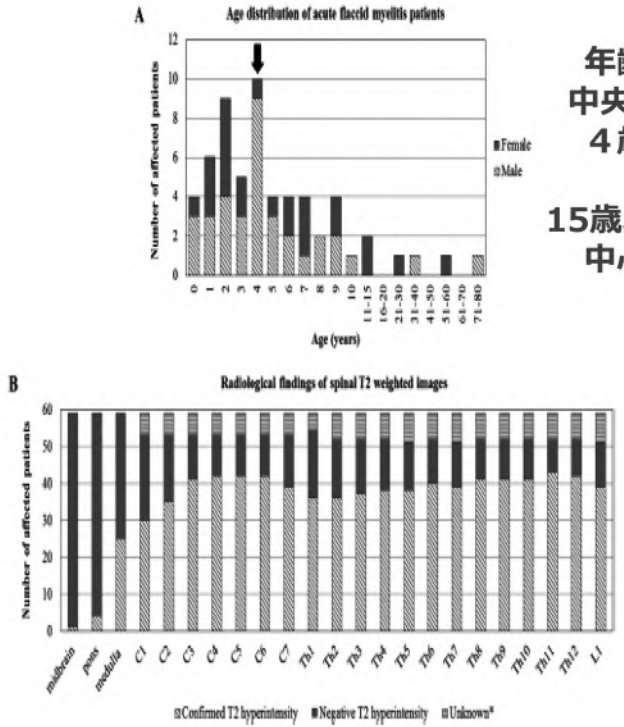


Figure 3. Age distribution and distribution of spinal T2 lesions of patients with acute flaccid myelitis (AFM). A, Median age at onset of patients with AFM was 4.4 y (arrow) with an interquartile range of 2.6–7.7 y. A total of 36 male and 24 female patients, including 4 adult patients, was reported in this period. B, Extensive longitudinal lesions were observed in most of the cases. \*Unknown due to incomplete data (total spinal magnetic resonance imaging not done) or poor radiographic images.

**非常に長い縦走病変 (脊髄MRI)**

図3 2015年8~12月に発症したAFP症例に関する二次調査結果 (多屋AFP脳炎班)

ンザウイルスはみつからず、呼吸器由来検体が残されていない限り、確定診断がむずかしいということである。以上のことから、多屋AFP脳炎班では、急性期の5点セットでの検討を原則とし、医療機関には、麻痺急性期 (可能な限り麻痺発症日) の基本5点セット (表1) を採取し、すぐに小分けで-70℃以下のフリーザーに凍結保管しておくことを奨めている。

**検体採取の注意事項**

急性期の検体は原因病原体の解明にきわめて重要である。基本的に凍結サンプルが適している。遅くとも麻痺発症3日以内、できれば麻痺発症当日の検体が最善である。早ければ早いほどよい。また、小分けで凍結保管しておくことも重要で、採取後すぐに-70℃以下に凍結保管する。また、検出効率が低下するため、凍結融解を繰り返さないことが重要である。そのために小分け凍結が重要となる。また、回復期血清を凍結保管しておくことで、ペア血清での抗体の動きをみる場合に有効である。なお、ヒト

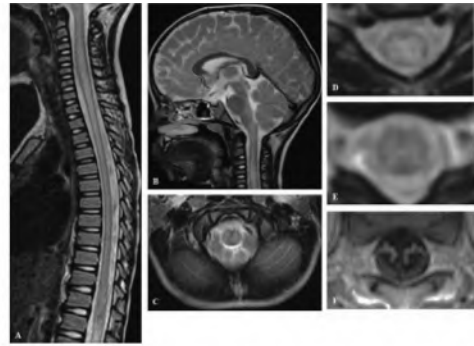


Figure 4. Representative magnetic resonance imaging findings. A–E, T2-weighted images of a 5-y-old child 2 d after the onset of acute flaccid myelitis (AFM). A, Longitudinally extensive hyperintense lesion involving the entire spinal cord was observed. B, This patient also had brainstem lesions ranging from midbrain to medulla oblongata. C, Axial images of medulla showed hyperintensities mainly in pyramids and around the cistern. D and E, Axial images of spinal cord demonstrated hyperintensities in gray matter and surrounding white matter (at C5 level in D, and at the T11/12 level in E). F, Panel shows gadolinium-enhanced T1-weighted images of a 4-y-old child 20 d after the onset of AFM. Enhancement was observed in anterior roots of cauda equina.

**髄液細胞数増多は麻痺発症早期でないと検出できない**

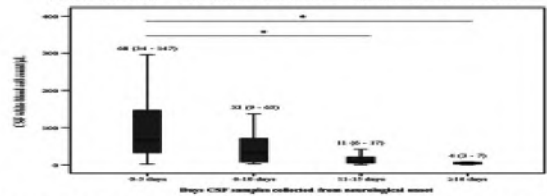


Figure 5. Cerebrospinal fluid (CSF) white blood cell (WBC) count during clinical course of acute flaccid myelitis (AFM). Boxplot of CSF WBC count taken during 0–5 d, 6–10 d, 11–15 d, and >16 d after neurological onset from patients with AFM. The Kruskal–Wallis rank-sum test with significant values adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests was used. The median WBC count with interquartile range indicated in bracket of each group was shown. \*P < .05. Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid.

**Chong PF, Kira R, Mori H, et al: Clin Infect Dis 66(5):653-664, 2018.**

免疫グロブリン製剤の投与が行われていることが多いことから、投与前、投与後1、3、6ヵ月後の血清保管が大切である。数値の動きをみるうえで参考になる場合があるので、製剤の種類とロット番号を控えておく。

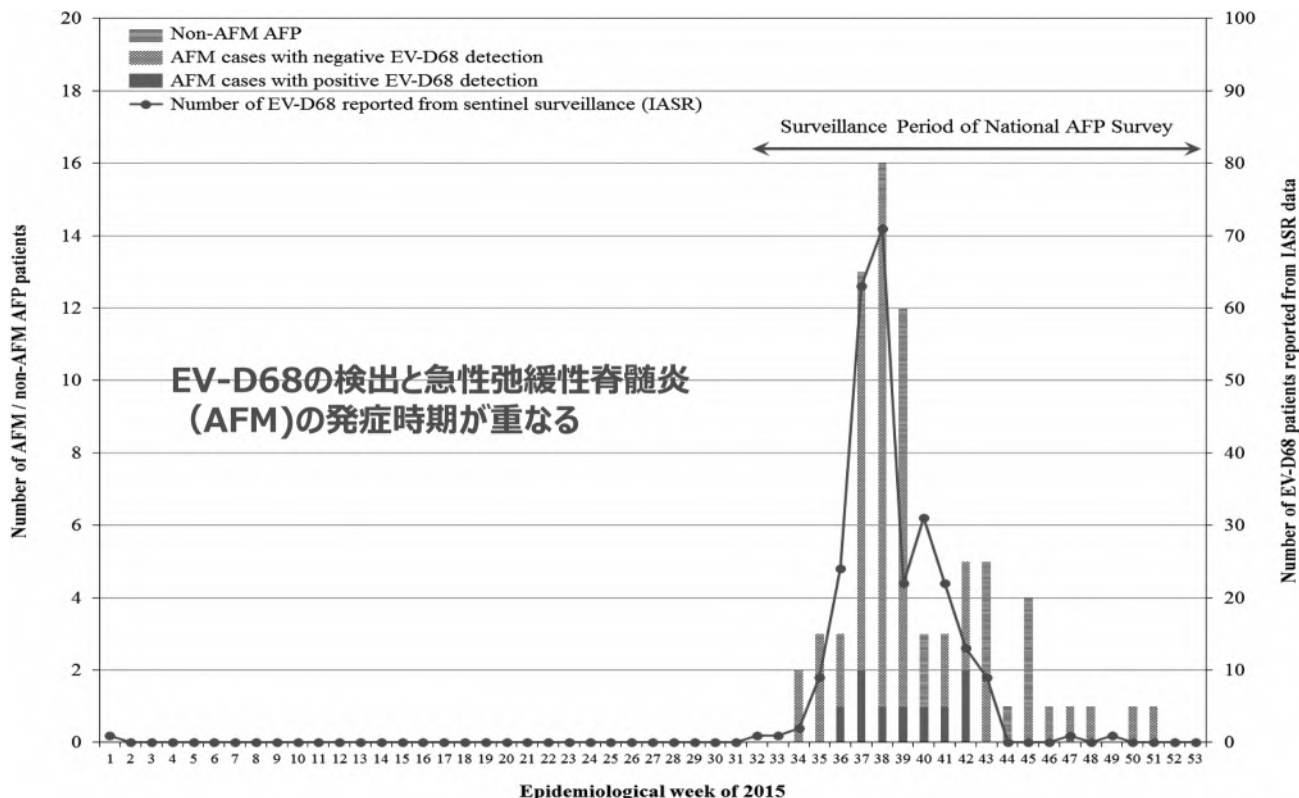
**検体の採取法、保存法**

**1. 髄液**

急性期が望ましく、必要量は0.2 mL以上である。採取後、小分けにして血清保管チューブ等に密封してただちに-70℃保存する。検査機関に輸送する場合は、ドライアイスが必要となる (凍結融解を繰り返さないことが大切である)。

**2. 全血、尿などの体液**

急性期が望ましく、必要量は0.2 mL以上である。採取後、小分けにして血清保管チューブ等に密封してただちに-70℃以下に保存する。検査機関に輸送する場合は、ドライアイスが必要となる (凍結融解を繰り返さないことが大切である)。EDTA加



**Chong PF, Kira R, Mori H, et al: Clin Infect Dis 66(5):653-664, 2018.**

図4 2015年8~12月に発症したAFP症例に関する二次調査結果(多屋AFP脳炎班)

表1 AFP症例の急性期に採取し、凍結保管する基本5点セット

- ①急性期の咽頭ぬぐい液、後鼻腔ぬぐい液、後鼻腔吸引液、下気道由来検体など：可能であれば複数(必ず鼻咽頭(後鼻腔)由来の検体を採取し、加えて可能な限り下気道由来の検体も採取する。その際、気管内挿管されている場合は、気管吸引液でよい)。
- ②急性期の便(発症後できるだけすみやかに、24時間以上の間隔をあけて、2回採取。排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液)
- ③急性期の血液(EDTA加血)：採取後2日以内に、末梢血単核球と血漿成分に分けられる場合は、分けることが望ましい。
- ④急性期の髄液
- ⑤急性期の尿

※ 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する場合は、投与前、投与後1、3、6ヵ月後の血清保管：数値の動きをみるうえで参考になる場合があるので、製剤の種類とロット番号を控えておく。

全血は、可能であれば末梢血単核球と血漿成分に分けて凍結保管することが望ましいが、末梢血単核球を分離できるのは限られた検査・研究施設であることから、むずかしい場合は、そのまま凍結保管するか、すみやかに検査・研究機関に室温(夏季の場合は冷蔵)で輸送する。

3. 血清

急性期と回復期のペアが望ましく、必要量は各0.2 mL以上である。採取後、血清と血球を遠心分

離し、小分けにして血清保管チューブ等に密封してただちに-70℃以下に保存する。検査機関に輸送する場合は、ドライアイスが必要となる(凍結融解を繰り返さないことが大切である)。

4. 咽頭ぬぐい液

滅菌綿棒で咽頭をぬぐった後、ハンクス液あるいは生理食塩水に綿棒部分をよく攪拌し、綿棒を抜き取った後、密封してただちに-70℃以下に保存する。検査機関に輸送する場合は、ドライアイスが必

## 梱包手順－1



## 梱包手順－2



1. 2次容器を3次容器に入れる。
2. 2次容器と3次容器の間にサンプル一覧表を入れる。
3. 蓋を閉める。

1. 検体を1次容器に入れる。ふたの部分にパラフィルム等でシールする。
2. 2次容器（バイオボトル等）に1次容器に入れた検体を入れる。2次容器中で1次容器が動かないよう詰め物および吸水シートを入れる。
3. 2次容器内にドライアイスを絶対に入れない。
  - （密閉されるため容器の爆発・破裂の危険があります）
  - バイオボトル等の容器が十分冷えた状態で検体を入れる。
4. 蓋をしっかりと閉める。

## 梱包手順－3



1. 3次容器を輸送箱に入れる。
2. 隙間にドライアイス詰め（約5キロのドライアイスが入ります）。
3. 発泡スチロールの上蓋は閉める。蓋はテープ等で密封はしない。
4. 輸送箱のプラスチック段ボールの蓋を閉める。

図5 検体搬送時の梱包手順

要となる（凍結融解を繰り返さないことが大切である）。

血清やキャリア蛋白が入った輸送培地に保管すると、次世代シーケンシング（NGS 検査）が実施できないことがある。

## 5. 便

急性期が望ましく、必要量は0.5g程度である。乳剤にしても可である。採取後、小分けにして血清保管チューブ等に密封してただちに $-70^{\circ}\text{C}$ 以下に保存する。検査機関に輸送する場合は、ドライアイスが必要となる（凍結融解を繰り返さないことが大切である）。

## 検体搬送時の梱包手順

凍結保管していた検体を検査・研究機関に搬送する場合の梱包手順を示す（図5）。凍結融解を繰り返すことで、検出効率が低下することから、ドライアイスを入れての搬送が必要となる。また、病原体を含む可能性のある臨床検体を搬送する場合は、3

重梱包の必要がある。ドライアイスを入れないことがきわめて重要なポイントである。ドライアイスは、3次容器と発泡スチロールの箱の隙間に詰める。

## 2018年5月からAFPサーベイランス開始

つぎにEV-D68の流行が起こると、2015年と同様に、AFM症例の多発が危惧されていた。しかし、当時はAFPサーベイランスの制度が国内になく、迅速な探知が困難であり、世界ポリオ根絶に向けたポリオAFPサーベイランスの必要性もあいまって、国内で急性弛緩性麻痺を全数届出疾患にすることが検討された。

2018年12月15日に第23回厚生科学審議会感染症部会が開催され、そこで、15歳未満のAFPを5類感染症全数把握疾患に指定し、診断後7日以内に管轄の保健所に届け出る方針が定められた。

ポリオ患者の多くは5歳未満で発症するが、WHOは、ポリオの検出感度を100%とするために15歳未満のAFP症例を報告することとしている。年間

表 2 急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎をのぞく）の届出基準

## ●届出基準

## ア 患者（確定例）

医師は、(2) の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から急性弛緩性麻痺が疑われ、かつ、(4) 届出に必要な要件を満たすと診断した場合には、法第 12 条第 1 項の規定による届出を 7 日以内に行わなければならない。

## イ 感染症死亡者の死体

医師は、(2) の臨床的特徴を有する者の死体を検索した結果、症状や所見から急性弛緩性麻痺が疑われ、かつ、(4) の届出のために必要な要件を満たすと診断した場合には、法第 12 条第 1 項の規定による届出を 7 日以内に行わなければならない。

## ●届出に必要な要件（3 つすべてを満たすもの）

## ア 15 歳未満

## イ 急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が 24 時間以上消失しなかった者

## ウ 明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと

160 例程度の報告を全国の医師に義務づけることになる。届出条件としてポリオ検査陰性であることを条件とすることで、ポリオ検査が確実に実施されることを担保することになった。

2018 年 5 月 1 日から、感染症法に基づく感染症発生動向調査の一環として、「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」が全数届出疾患に導入され、日本でも AFP サーベイランスが始まった。

診断・届出のフローチャートは、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き<sup>3)</sup>」に詳細に記載しているが、診断時 15 歳未満であり、感染症法に基づく感染症発生動向調査で、5 類感染症全数把握疾患である「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」の届出基準（表 2）を満たした場合、診断後 7 日以内に管轄の保健所に届出を行う。急性灰白髄炎（ポリオ）との鑑別のため、診断後すみやかに病原体検査のための検体を採取し、検査結果を待つことなく、できるだけすみやかに管轄の保健所に届出が必要である（2018 年 5 月 1 日施行）。

## 2018 年 10 月から AFP 症例多発

「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idsc/7993-guideline.html>）」に基づき、報告された AFP 症例の発生動向について監視していたところ、2018 年 10 月（第 40 週）ごろから AFP の届出数が増加し（図 6）、第 52 週までの累積報告数は 139 人《暫定値》となった。特に 10～11 月に多発していることが明らかとなった。

報告された地域は、東海、九州地域が多く、東北地方からの報告は少なかった。年齢中央値は 3 歳で、2015 年の多発時と似た傾向を示した。2018 年は、人工呼吸管理が必要とされるほどの重症例の報告が寄せられていることから、日本小児科学会の協力を得て、国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理委員会」の承認後、多屋 AFP 脳炎班で全国調査を実施中である。

## 2019 年現在の課題

ポリオウイルスは 24 時間以上あけて 2 回の糞便検体で検査する必要があるが、検体の採取が十分に実施されていない。AFP の原因として推定されている EV-D68 は、麻痺発症急性期の呼吸器由来検体がないと検出が困難である。エンテロウイルス A71 (EV-A71) やボツリヌス毒素も AFP 症状を呈することがあるが、この場合も、便検体が必須である。髄液や血液から病原体が検出されない中枢神経感染症は多いが、髄液や血液から病原体が検出された場合、病態を把握するうえで意義が大きい。

15 歳未満の急性弛緩性麻痺は、2018 年 5 月から感染症法に基づく 5 類感染症全数把握疾患になったが、WPRO から推定されている症例数は年間 161 例である。2018 年秋の多発を考慮すると、全数報告疾患になったことを、全国の内科・小児科および整形外科に周知する必要がある。ギラン・バレー症候群 (GBS) も 15 歳未満であれば、全例を管轄の保健所に届け出ることが義務づけられているが、まだ十分な周知ができていない可能性がある。届出症例については、ポリオウイルス検査は全例で必須で

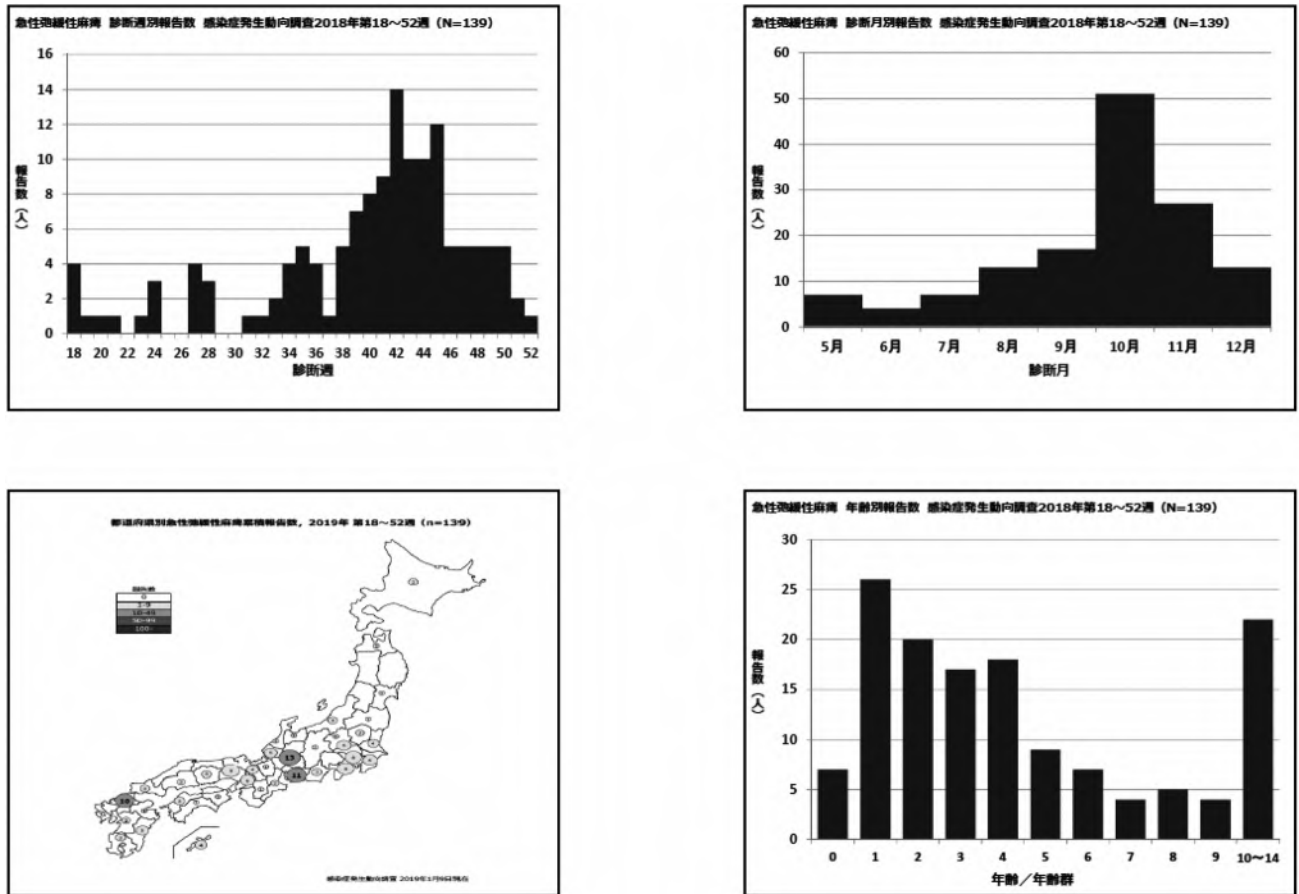


図6 2018年5～12月のAFP症例報告数（感染症発生動向調査より）

あるが、まだ十分に実施されていない。病原体検査の方針を決定することが必要であるが、急性期の臨床検体（5点セット）と、急性期と回復期のペア血清が適切に凍結保管（ $-70^{\circ}\text{C}$ 以下）されていれば、あとになっても、病原体検索は可能である。AFPとして届けられた症例の病原体検索の必要性（ポリオの否定、非ポリオエンテロウイルスの検討、症状によっては乳児ボツリヌス症の鑑別等）を実施して、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ため、新たな治療法、予防法の確立が必要であり、2018年の症例について、全国調査を実施中である。

## 謝辞

2015年AFP症例多発時に、全国二次調査にご協力いただいた89医療機関、管轄自治体（保健所、地方衛生研究所）の皆様にご心より御礼申し上げます。また、日ごろから感染症発生動向調査、病原体

サーベイランスにご協力いただいている医療機関、保健所、地方衛生研究所の皆様にご深謝いたします。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）、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）の一環として実施したものの一部を紹介した。

## 共同研究者

福岡市立こども病院小児神経科：吉良龍太郎、  
チョン ピンフィー

福岡歯科大学：鳥巢浩幸

福岡大学医学部：安元佐和

福岡県立医科大学医学部小児科：細矢光亮

岡山大学病院小児科：八代将登

愛知医科大学医学部小児科：奥村彰久

東京大学大学院医学系研究科放射線医学：森 壘  
国立感染症研究所ウイルス第二部：清水博之  
国立感染症研究所感染症疫学センター：新橋玲子、  
新井 智、花岡 希、藤本嗣人

### 文献

- 1) WHO Polio global eradication initiative : <http://polioeradication.org/> (2019年1月現在 URL)
  - 2) WPRO : Polio Bulletin.2019. 1 (1) as of 9 January 2019. <http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14323/Polio-Bulletin-2019-No-1-Week-1.pdf> (2019年1月現在 URL)
  - 3) 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」研究班 (研究代  
表者：多屋馨子)：急性弛緩性・痺を認める疾患  
のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手  
引き (2018年4月). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idsc/7993-guideline.html> (2019年1月現在  
URL).
  - 4) 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.
-



## エンテロウイルス D68 流行期の急性弛緩性脊髄炎の臨床像と画像所見

奥村 彰久

【要旨】日本では 2015 年秋にエンテロウイルス D68 感染症の流行に伴って、急性弛緩性脊髄炎が多発した。小児が大半を占め、呼吸器症状の先行が高率であった。麻痺は 2 日程度でピークに達し、その分布は単麻痺から四肢麻痺まで多彩で、麻痺の左右差が高率であった。脊髄 MRI では長大病変が特徴的で、脊髄病変の範囲と麻痺の分布とに乖離を認めることが多かった。ガドリニウム造影による馬尾の造影効果も特徴的であるが、脊髄実質病変からやや遅れて出現する傾向を認めた。日本では 2018 年秋にも急性弛緩性脊髄炎が多発していることが窺われ、今後の調査が必要である。

**Key Words** : 急性弛緩性脊髄炎、エンテロウイルス D68、神経伝導速度、MRI、サーベイランス

### はじめに

急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis : AFM) は新しい用語である。従来は、急性に発症する弛緩性麻痺を認める疾患を包括する用語として、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis) が広く用いられていた。急性弛緩性麻痺には、AFM 以外の脊髄梗塞や脊髄腫瘍などの脊髄疾患、Guillain-Barré 症候群などの末梢神経疾患、重症筋無力症やボツリヌス症などの神経筋接合部疾患、身体表現性障害などきわめて多数の疾患が含まれる。しかし、2014 年に北米でエンテロウイルス D68 (EV-D68) の流行に伴って脊髄前角をおもに冒す疾患が多発した際に、脊髄炎であることを明示する AFM という用語が用いられた<sup>1)</sup>。AFM は急性弛緩性麻痺を呈する疾患のうち、前角優位の脊髄炎を認める疾患を指す用語である。

### EV-D68 の流行

エンテロウイルスはヘルパンギーナや手足口病などの感染症の原因として、小児科医にとっては馴染みがあるウイルスである。しかし、EV-D68 には多くのエンテロウイルスとはやや異なる特徴がある<sup>2)</sup>。

EV-D68 は他のエンテロウイルスと比較して酸性条件下での安定性が低く、増殖至適温度が 33℃ と低い。これらの特徴はライノウイルスに類似しており、EV-D68 は呼吸器での増殖に適している。したがって、EV-D68 は呼吸器感染が特徴であり、感染経路も飛沫感染が主体であると考えられる。2014 年の北米における EV-D68 の大規模な流行は、呼吸器感染症の症例が契機になって発見された。

EV-D68 感染症が注目されたのは、AFM の多発がきっかけである。北米では EV-D68 流行期に該当する 2014 年 8~12 月の間に、120 例の AFM が米国疾病管理予防センターに報告された。これらのうち 56 例に対しウイルス学的解析が行われ、11 例で EV-D68 が検出された<sup>1)</sup>。この報告によって EV-D68 の流行と AFM の多発との時間的一致が注目され、同様の報告がヨーロッパなどからもなされた。日本では 2015 年秋に EV-D68 の流行と同時期に、AFM の多発が発覚した<sup>4)</sup>。2015 年 10 月には厚生労働省から「急性弛緩性麻痺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、急性弛緩性麻痺の症例探査と病原体検索の実施が行われた。その結果、日本では 2015 年秋に EV-D68 感染症の流行があったことが判明し、同時期に 115 例の急性弛緩性麻痺の報告があった。詳細な二次調査

を厚生労働省研究班（研究代表者：多屋馨子）で実施し、最終的に 59 例が AFM 確定または疑いと診断された<sup>3)</sup>。

### EV-D68 の流行期の AFM の臨床像

厚生労働省研究班は上述の 59 例の臨床像を詳細に調査した<sup>3)</sup>。年齢の中央値は 4.4 歳で、55 例が小児であった。男性が 59%であった。既往歴では気管支喘息が 17%と高率であった。AFM に先行する症状では、発熱は 88%、呼吸器症状は 75%と高率であったが、消化器症状は 19%にとどまった。発熱の持続は中央値 4 日、最高体温は中央値 38.5°C であった。先行症状の発症から麻痺の出現までの期間は、中央値 3.5 日であった。

78%の症例で 48 時間以内に運動麻痺がピークに達しており、麻痺の進行は急速であった。麻痺の分布はさまざまで、一側の上肢または下肢に限局する単麻痺からすべての四肢を冒す四肢麻痺までさまざまであった。麻痺の重症度もさまざまであり、同一症例でも患肢によって麻痺の重症度が異なることがまれでなかった。麻痺の左右差は 68%の症例に認められた。神経学的所見では、腱反射の減弱または消失が 90%の症例で確認された。感覚の異常は 20%と低率であった。直腸膀胱障害は 27%に認められたが、小脳症状を認めた患者はなく、不随意運動も 3%と低率であった。脳神経症状は 27%に認められた。頭痛・項部硬直・意識の変容はいずれも 10%程度であった。

一般的な血液検査では、AFM に特徴的な検査所見は認めなかった。髄液検査では、細胞数の増多を 85%に、蛋白の上昇を 46%に認めた。髄液細胞はリンパ球優位であった。ミエリン塩基性蛋白の上昇を 9%に、IgG インデックスの上昇を 19%に認めた。神経生理学的検査の異常は、罹患肢で高率であった。麻痺発症後 14 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 78%で F 波の出現頻度の低下を認めた。これらの結果は AFM の麻痺が脱髄ではなく前角細胞または軸索の障害であることを示唆する。

ウイルス学的検査では、EV-D68 が 9 例の検体から検出された。検出された検体は、鼻咽頭拭い液 5 例、便 2 例、脳脊髄液 1 例、および気道吸引物・鼻咽頭拭い液・血清の 3 検体から検出が 1 例であった。

### EV-D68 の流行期の AFM の画像所見

厚生労働省研究班では、AFM 確実例のうち発症時の年齢が 15 歳未満であった 54 例の MRI 所見を検討した。脊髄の縦走病変は全例で認めたが、きわめて長大な病変が特徴的で（**図 1**）、26 例で全脊髄またはほぼ全脊髄に病変を認めた。病変の範囲と麻痺の分布との関係では（**表 1**）、全脊髄またはほぼ全脊髄に病変を認めた 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、病変の広がりや麻痺の分布との間に乖離を認めることがまれでなかった。頸髄のみに病変を認めた 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。

髄内の病変局在は（**図 1**）、灰白質 + 白質 38 例、灰白質のみ 11 例、評価困難 5 例であった。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 38 例では、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 11 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（**図 1**）。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。ガドリニウム造影効果は麻痺の出現にやや遅れて出現する傾向があり、麻痺出現後 0～2 日では 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高率であった。

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（**図 1**）。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。

### 2018 年の状況

日本では 2016 年および 2017 年には AFM の多発は報告されていない。しかし、2018 年には AFM が再び日本で多発している可能性がある。2018 年 5 月 1 日から、「急性弛緩性麻痺（ポリオを除く）」については、五類感染症に追加され全数把握の対象になった<sup>4)</sup>。感染症発生動向調査週報によると、AFM の報告数は、2018 年 6 月（第 21～23 週）8

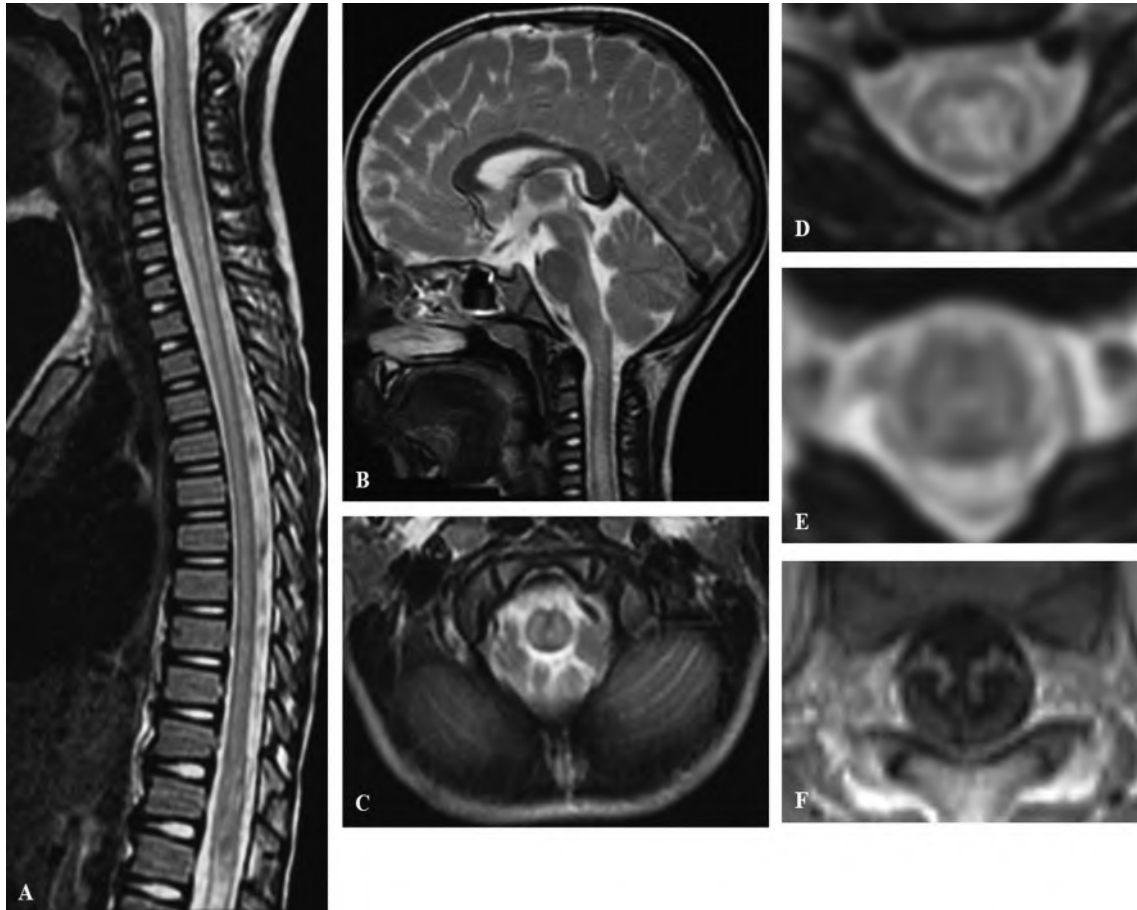


図1 急性弛緩性脊髄炎のMRI所見（文献3から引用）

- A－E. 発症から2日後のT2強調像  
 A. 全脊髄にわたり高信号を呈する長大病変  
 B. 中脳から延髄に連続する脳幹病変  
 C. 延髄レベルの水平断面  
 D. C5レベルの水平断面  
 E. Th11/12レベルの水平断面  
 F. 発症から20日後のガドリニウム造影T1強調像  
 馬尾前根の増強効果を認める

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

例、7月（第24～27週）14例、8月（第28～31週）18例であったが、9月（第32～35週）は29例、10月（第36～40週）は51例と急増している<sup>5)</sup>。そ

れと並行して、EV-D68の検出数も第37～42週に増加している（図2）<sup>6)</sup>。また、急性弛緩性麻痺や脳幹脳炎の症例からEV-D68が検出された症例も報

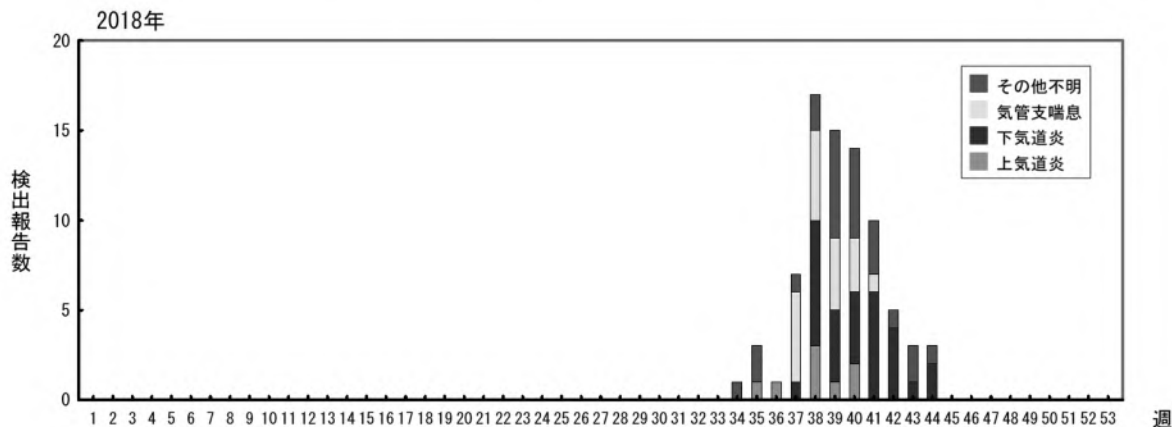
週別診断名別Enterovirus 68分離・検出報告数、

(病原微生物検出情報：2018年11月30日 作成)

\* 各都道府県市の地方衛生研究所等からの分離/検出報告を図に示した



Infectious Agents Surveillance Report



Number of confirmed U.S. AFM cases reported to CDC by month of onset, August 2014 - October 2018<sup>8,9</sup>

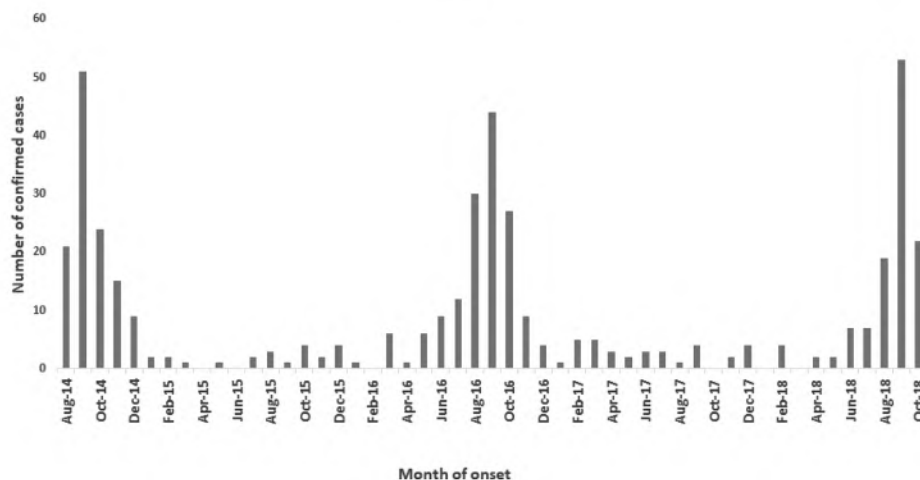


図 2 2018 年の日本の EV-D68 の検出状況と米国の AFM 確定例発生状況

上：2018 年の日本の EV-D68 の検出状況 <https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data109j.pdf> (2018 年 12 月 2 日現在)

下：2016~2018 年の米国の AFM 確定例の発生状況 <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-cases.html> (2018 年 12 月 2 日現在)

告されている<sup>7)</sup>。著者らは 2018 年 12 月現在、東海 3 県 (愛知県・岐阜県・三重県) における AFM の状況について調査中であるが、2018 年 9 月から 10 月中旬までに少なくとも 6 例の AFM が発生し、そのうち 2 例から EV-D68 が検出されている。東海 3 県においては 2015 年より AFM の症例数が多く、その全貌を明らかにするべく調査を継続中である。病原体サーベイランスはうまく周知されており、多くの症例でいわゆる 5 点セットが適切に提出されて

いた。病原体の検出が高い精度で行われることが期待される。厚労省研究班も全国の状況を把握すべく、調査を計画中である。

なお、米国においても 2018 年に 116 例の AFM 確定例が発生しており<sup>8)</sup>、2014 年および 2016 年と同程度の発生状況である (図 2)<sup>9)</sup>。また、米国の AFM 症例からは EV-D68 だけでなく EV-A71 をはじめとする複数のエンテロウイルスやパレコウイルス・ライノウイルスが検出されており、AFM の

増加には EV-D68 以外のウイルスも関与している可能性がある<sup>10)</sup>。

### おわりに

2015 年の EV-D68 流行期における AFM の多発以降、AFM に注目が集まりその臨床像や画像所見・検査所見について理解が深まった。2015 年の時点では病原体サーベイランスが十分に施行されなかったが、2018 年は病原体サーベイランスがよく機能しており、AFM と病原体との関係についても理解が深まると思われる。AFM の病態は未解明の部分が多く、EV-D68 との因果関係も完全には証明されていない。いくつかの動物実験によって EV-D68 が麻痺性疾患を発症することは、ほぼ確実と考えられる<sup>11,12)</sup>。しかし、ウイルスが脊髄前角細胞に感染しているのか、傍感染性に脊髄に炎症が起きているのかは分かっていない。また、有効な治療法はいまだみつかっておらず、ステロイドパルス療法も免疫グロブリンも有効であるというエビデンスはない。米国で fluoxetine の効果が後方視的に検討されたが、長期予後を改善するエビデンスは得られていない<sup>13)</sup>。近い将来に、AFM の病態や治療法が解明され、患児の予後が改善できるようになることを望む。

### 文献

- 1) 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.
- 2) 堀越裕歩 : エンテロウイルス D68 と呼吸器感染症. *臨床とウイルス* 44 : 90-94, 2016.
- 3) 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.
- 4) 急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き. <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdf> (2018 年 12 月 2 日現在).
- 5) 感染症発生動向調査週報. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2018.html> (2018 年 12 月 2 日現在).
- 6) 病原微生物検出情報. <https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data109j.pdf> (2018 年 12 月 2 日現在).
- 7) 則常浩太, 福永愛, 兼重泰弘, ほか : 急性脳炎および急性弛緩性麻痺患者からのエンテロウイルス D68 型の検出—広島市. 病原微生物検出情報 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/ev-d68/2335-idsc/iasr-news/8412-466p02.html> (2018 年 12 月 2 日現在).
- 8) Centers for Disease Control and Prevention. Acute flaccid myelitis. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-surveillance.html> (2018 年 12 月 2 日現在).
- 9) Centers for Disease Control and Prevention. AFM Confirmed U. S. Cases. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-cases.html> (2018 年 12 月 2 日現在).
- 10) McKay SL, Lee AD, Lopez AS, et al : Increase in Acute Flaccid Myelitis—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67 : 1273-1275, 2018.
- 11) Hixon AM, Yu G, Leser JS, et al : A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68. *PLoS Pathog* 13 : e1006199, 2017.
- 12) Zhang C, Zhang X, Dai W, et al : A mouse model of enterovirus D68 infection for assessment of the efficacy of inactivated vaccine. *Viruses* 10 : E58, 2018.
- 13) Messacar K, Sillau S, Hopkins SE, et al : Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. *Neurology* 2018 in press. doi : 10.1212/WNL.0000000000006670.

1ヶ月前より左視野障害、頭痛、倦怠感が出現し、脳腫瘍疑いで脳外科を初診した60歳女性

## 次世代シーケンサーが診断に有用であった *Balamuthia mandrillaris* による肉芽腫性アメーバ性脳炎の一例

池田め衣、崎山佑介、平方翔太、高畑克徳、田代雄一、  
吉村道由、荒道 由、松浦英治、高嶋 博

**【はじめに】** 自然生活性アメーバの一種である *Balamuthia mandrillaris* は土壌や水から経皮・経口感染して致死的な肉芽腫性脳炎を引き起こす。その頻度は稀で本邦の報告例の大半が剖検例である。

**【症例】** 症例は60歳の女性で、既往に関節リウマチがありMTXとインフリキシマブで加療中である。X年2月からの左同名半盲を主訴に頭部MRIで皮髄境界部に多数の病変が確認された。右後頭葉から生検された脳標本の病理診断は非特異的な類上皮細胞肉芽腫であり、左上腕の皮膚からも類上皮細胞肉芽腫を認めた。血清ACE正常、可溶性IL2Rは602 U/mLと上昇。髄液検査は蛋白77.8 mg/dL、細胞数43/mm<sup>3</sup>、髄液糖/血糖比44.7%で培養や細胞診は陰性。全身CTやGaシンチも異常なく、脳病理上も病原菌は確認されなかった。X年3月に実施したステロイドパルスの効果は限定的で、X年4月からCTRX・ACV・P-FLCZを併用したが反応に乏しく、脳病変の拡大と頭蓋内圧亢進のため人工呼吸器管理となった。生検した脳標本に病原微生物DNAが潜在している可能性を考え、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を試みた結果、*B. mandrillaris* に相同性のあるDNAを検出した。PCR検査でも確認され、肉芽腫性アメーバ性脳炎と診断した。F-FLCZ、ST合剤、AZMの併用療法を開始したが、X年5月に永眠された。

**【考察】** *B. mandrillaris* 感染による肉芽腫性アメーバ脳炎は、中南米・豪州などの南半球での報告が多く、免疫抑制者に多い。診断には生検組織の免疫染色やPCR検査が必要となるが、それにはまず本疾患を疑うことが前提となる。次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析は想定外の希少な病原微生物の存在を確認できる利点があり、この解析法によって本症例では生前に診断することができた。

**【結論】** 類上皮細胞肉芽腫症の鑑別に *B. mandrillaris* 感染症を挙げるのが重要であり、感染性脳炎の診断困難例に対して次世代シーケンサーは診断の一助になる。

## 「若手医師を応援する会」主催セッション

感冒症状と SIADH で発症し頭部 MRI で両側の視床下部病変と髄液中に不明細胞を認めた 37 歳女性例  
- 国立研究機関のエキスパートとともに報告する -

## 両側の視床下部病変による SIADH で発症し、既知の病原体とは異なるアメーバ性脳炎が疑われた 37 歳女性例

上野 晃弘<sup>1,2</sup>、八木田健司<sup>3</sup>、森田有紀<sup>1</sup>、名取達矢<sup>4</sup>、関島良樹<sup>1</sup>

症例は免疫不全でない 37 歳女性。

某年 5 月上旬に発熱、頭痛、嘔気・嘔吐が出現し発症した。近医受診時に低ナトリウム血症を指摘され、精査目的に A 病院に入院した (X-11 日)。SIADH と診断し精査で施行した頭部 MRI 検査で両側の視床下部等の脳室周囲に異常信号を認め、髄液検査で細胞数の軽度増多と細胞診で Class III の異形細胞を認め、精査加療目的に 5 月末に当科に転院した (X 日)。転院時から傾眠、微熱、項部硬直、奇行を認めた。脳室周囲の画像から当初よりアメーバ性脳炎を鑑別に入れて精査した。6 月上旬に高熱が出現し意識が亜昏迷に至り、同日 (X+8 日) 再検した髄液の直接検鏡でアメーバ様に突起を出して動く細胞を認め、原発性アメーバ性髄膜脳炎と臨床診断し感染症治療薬の多剤併用療法を開始した。その後も髄液中の動く細胞の存在を指標に治療し、途中ミルテフォシンを追加した (X+43 日)。ステロイド併用の 1 か月中の改善なく、ステロイド投薬を終了し (X+36 日)、2 か月以上経過した 9 月以降に髄液中の不明細胞の減少を認め、その存在が確認できないのを指標に治療を終了した。患者は 9 月中旬 (X+113 日) に ADL 自立した状態で独歩退院し、翌年 1 月より職場復帰を果たし、退院後 1 年以上が経過している。不明細胞は再現性をもって検出・記録が可能で、免疫染色において患者由来の細胞でないとは判断された。

アメーバ性運動の特徴や臨床経過が既報とのいずれとも異なることから、これまでの報告にない新種のアメーバの可能性もあり、国立感染症研究所で微生物学的な解析が行われている。アメーバ様の原生物による脳炎が考えられる稀な症例であり、歩行等機能予後が良好な転機を得た本邦初の症例と思われる。原因不明の脳炎では、アメーバ性脳炎を鑑別に入れて精査治療することで機能予後が期待できる。過去の報告と考察を加え報告する。

---

1 : 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ膠原病内科

2 : 諏訪赤十字病院神経内科

3 : 国立感染症研究所寄生動物部第一室

4 : 信州大学医学部附属病院臨床検査部細菌検査室

「若手医師を応援する会」主催セッション

強い掻痒感を伴う全身性の皮疹（左後頭側頭部優位）が出現した1ヶ月後に左眼瞼下垂、  
右上肢筋力低下、39度の発熱を呈した56歳男性

## 帯状疱疹後の多彩な合併症

高原実香、森 仁、和田隆史、進藤克郎

**【はじめに】** 帯状疱疹ウイルスは多彩な神経合併症を引き起こす。細胞性免疫を低下させ、各種感染症を助長する。頭部の帯状疱疹後に、リケッチア感染症の併発も疑われ、ギラン・バレー症候群、ブドウ球菌菌血症を併発し、各診療科の意見が初期に不一致となった症例を経験した。

**【症例】** コントロール不能な2型糖尿病がある55歳男性。X月より全身の掻痒感が出現した。X月29日にリケッチア感染症好発地域の山登りに出かけ、帰宅後から倦怠感が出現した。X月30日起床時から左眼瞼下垂、右上肢筋力低下、歩行障害が出現した。39度の発熱を認め、X+1月1日に入院した。神経内科医から診て頭部に帯状疱疹の痂皮化した皮疹を認め、体幹の皮疹には刺し口を伴った紅斑に見えた。皮膚科、感染症科からは帯状疱疹やリケッチア感染症は否定的との意見であった。神経伝導検査にて異常を認め、CRP 10.5 mg/dL、WBC 13800/ $\mu$ Lと高値、髄液は蛋白細胞解離を認めた。CD4細胞数 231 L/ $\mu$ L、HbA1c 9.7%であった。免疫グロブリン大量静注療法とアシクロビル 30 mg/kg/日の点滴を開始し、リケッチア感染症を念頭にドキシサイクリン 200 mgも併用した。後日、血液培養からブドウ球菌が検出され、血液中の帯状疱疹抗体価がCF法 1024倍と高値であり診断が確定した。リケッチア感染症に関しては、商業ベースのつつが虫病抗体価しか測定ができなかった。

**【考察】** 本症例では、糖尿病、帯状疱疹ウイルスの再活性化に伴い細胞性免疫の低下を引き起こし、菌血症を合併したと考えられる。各専門診療科で初期に診断できない帯状疱疹ウイルス感染症とその合併症症例であった。リケッチア感染症・ライム病検査体制の不備を認めた。

**【結論】** 一般的な感染症である帯状疱疹ですら、各専門診療科の意見が割れることがある。帯状疱疹の合併症に関して、神経内科も専門診療科として対応すべきである。



「若手医師を応援する会」主催セッション

1年前から右顔面麻痺及び耳鳴が出現し、徐々に頭痛、複視、嘔声、嚥下障害が加わった67歳男性

## 多発脳神経麻痺を呈し副鼻腔真菌症を伴った 肥厚性硬膜炎の1例

芳野正修、白井慎一、大畠祐貴、水島慶一、江口克紀、  
脇田雅大、佐藤雅大、長沼亮滋、上床尚、高橋育子、  
松島理明、矢部一郎、佐々木秀直

**【はじめに】** 肥厚性硬膜炎は近年自己免疫異常が主な原因となっているが、深在性真菌症を含む感染症を常に念頭に置く必要がある。

**【症例】** 67歳男性、左腎癌に対し腎全摘術後、スニチニブにより病勢は安定していた。X-14月から右顔面筋麻痺と耳鳴、X-7月から頭痛と複視、X-3月から嘔声と嚥下困難を認めた。X-2月、脳MRIで硬膜肥厚を指摘され、肥厚性硬膜炎の疑いで当科に紹介となった。血液検査上、 $\beta$ -D-グルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス（Asp）抗原は陰性、髄液検査では細胞数 $24/\mu\text{L}$ 、蛋白 $97\text{ mg/dL}$ 、髄液糖 $49\text{ mg/dL}$ （血糖 $107\text{ mg/dL}$ ）、オリゴクローナルバンド陽性を認めたが、疾患特異的な所見は認めなかった。自己免疫性の機序を疑い、X-1月よりプレドニゾン $30\text{ mg/日}$ を1ヶ月投与したが症状の改善に乏しく、精査加療目的に入院となった。入院時神経学的陽性所見は、右視力低下、右眼瞼下垂、右眼球上転外転制限、複視、右顔面筋麻痺、右カーテン徴候陽性、右胸鎖乳突筋萎縮であった。脳MRIで斜台右背側から右中頭蓋底の硬膜肥厚、右側頭骨錐体部骨髄の不均一な増強効果、蝶形洞や上顎洞、篩骨洞の粘膜肥厚と液貯留を認めたが、FDG-PETでは副鼻腔や頭蓋内の異常集積を認めなかった。鼻咽腔ファイバーで右鼻腔蝶形洞前壁に軽度腫脹を認め、蝶形洞開窓術を施行、真菌塊を認めポリコナゾール投与を開始した。病理組織診上副鼻腔真菌症の診断となるも菌の同定には至らなかった。Asp沈降抗体は強陽性であった。治療開始後3週間で右眼球外転制限、右顔面筋麻痺、カーテン徴候の改善を認め、新規の神経症状なく経過した。

**【考察】**  $\beta$ -D-グルカン、Asp抗原が陰性で自己免疫機序を疑いステロイド治療を行ったが、MRI及び生検結果より真菌感染症に伴う肥厚性硬膜炎と診断した。治療方針の変更により脳神経麻痺の改善を得た。

**【結論】** 肥厚性硬膜炎では、感染性機序の除外のために中耳炎や副鼻腔炎の検索が肝要である。

10 日前から頭痛が出現し、けいれん発作、視野障害を認めた 24 歳女性

## 抗菌薬単独の保存的加療により転帰良好であった脳膿瘍の一例

前園 恵子<sup>1</sup>、齋藤 光象<sup>1</sup>、深沢 良輔<sup>1,2</sup>、篠本 真紀子<sup>1</sup>、辻有 希子<sup>1</sup>、  
藤 並 潤<sup>1</sup>、笠井 潤<sup>1</sup>、吉田 誠克<sup>1</sup>、水野 敏樹<sup>1</sup>

24 歳女性。既往に特記事項なし。

X - 10 日に左後頭部痛が出現、徐々に増悪した。X 日に意味不明な発語が出現、続いて全身性強直性けいれんを生じたため当院に緊急入院した。入院時は鎮痙していた。体温は 36.1 度。意識は清明で意思疎通は問題なかった。右上四分盲を認めた。頭部 MRI にて、左側頭後頭葉に T2 強調画像で周囲に高度な浮腫を伴う高信号病変、T1 強調画像でリング状造影効果を伴う占拠性病変を認め、拡散強調画像では内部高信号を認めた。髄液所見は初圧 215 mmH<sub>2</sub>O、細胞数 1/μl、糖 59 mg/dl と正常で蛋白 126 mg/dl と上昇していた。脳膿瘍と診断し、メロペネムとバンコマイシン (VCM) の投与を開始した。培養検査 (髄液、血液) で起炎菌は同定されず、胸腹部造影 CT では他の感染巣や肺動静脈瘻を疑う所見を認めなかった。心臓超音波検査では感染性心内膜炎を疑う所見はなく、耳鼻咽喉科および歯科診察では頭頸部領域の感染症を示唆する所見は認めなかった。X + 4 日の頭部 MRI で病巣の拡大を認めたため、VCM、セフトリアキソン (CTRX)、メトロニダゾールに変更した。X + 22 日、薬剤性好中球減少をきたしたため CTRX のみ投与を継続した。その後も頭部 MRI 上、病変は拡大したが、X + 28 日に縮小に転じた。X + 48 日、CTRX の副作用と考えられる肝障害のためレボフロキサシンに変更した。経過良好であり X + 81 日に軽微な視野欠損のみ残存し自宅退院した。起炎菌や感染経路は不明であったが抗菌薬による保存的治療により転帰良好であった。

本例では、初期治療における病巣の拡大や副作用のために抗菌薬の選択に苦慮しており、脳膿瘍治療における有効な代替候補薬剤および推定される起炎菌について文献的考察を加え報告する。

---

1 : 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

2 : 済生会滋賀県病院神経内科

「若手医師を応援する会」主催セッション

発熱、意識障害で搬送された 60 代男性例

## 種々の合併症により治療に難渋した肺炎球菌性髄膜炎の 治療経験

溝口知孝<sup>1</sup>、秋本高義<sup>1</sup>、齋藤磨理<sup>2</sup>、原誠<sup>1</sup>、森田昭彦<sup>1</sup>、  
中嶋秀人<sup>1</sup>、齋藤秀人<sup>1</sup>、相澤芳裕<sup>3</sup>、奥村恭男<sup>3</sup>、黒川友晴<sup>4</sup>、  
加納久雄<sup>4</sup>、平林茉莉奈<sup>5</sup>、細川透<sup>5</sup>、木下浩作<sup>5</sup>、亀井聡<sup>1</sup>

【はじめに】肺炎球菌性髄膜炎では 2 週間程度の抗菌薬投与が推奨されるが様々な合併症をのためにしばしば治療に難渋する。治療に難渋している肺炎球菌性髄膜炎例について報告する。

【症例】60 代男性。意識障害のために当院へ搬送。来院時、体温 39.1℃、意識レベル JCS II-20、項部硬直あり。末梢血で炎症反応とプロカルシトニンの上昇を、髄液で多型核球優位の細胞増多、蛋白上昇、糖の低下を認め、セフトリアキソン（CTRX）、バンコマイシン（VCM）、デキサメサゾンで治療を開始した。髄液と血液から肺炎球菌（PRSP）が起炎菌として検出された。治療開始後から髄液所見と意識レベルは改善し第 8 病日には意識清明となった。頭部 MRI では多発脳梗塞と硬膜下に膿瘍を認めた。経胸壁心エコーでは僧房弁に感染性心内膜炎（IE）による高度の逆流と疣贅を認めた。体幹 CT では、胃小弯側に肝臓と連続する腫瘤影を認めた。上部消化管内視鏡検査で腺癌細胞が検出され、Ⅲ期胃癌の診断となった。IE に対して弁置換術が検討されたが、胃癌の予後を考慮し、保存的に加療する方針となった。第 39 病日より CTRX を一般感染症量とし IE 治療のため VCM（トラフ 15~20 μg/mL）を継続し、髄膜炎と硬膜下膿瘍の増悪なく、疣贅も縮小傾向にあるが第 135 病日時点で消失なく抗菌薬を継続している。

【考察】本患者は進行期の胃癌を基礎疾患に有し、侵襲性肺炎球菌感染症に伴う髄膜炎、硬膜下膿瘍、IE を呈した。IE に対して保存的加療を選択せざるを得ず、治療に難渋している。肺炎球菌性髄膜炎では本例のような IE の合併例のほか脾臓低形成があり抗菌薬投与が長期化した例や、頭蓋底に骨欠損があり手術を要した例を経験している。本症では抗菌薬治療期間や外科的治療を各症例毎に検討することが転帰の改善に重要である。

【結論】肺炎球菌性髄膜炎では様々な合併症や、免疫状態により治療に難渋するため、全身検索を行い治療にあたる必要がある。

- 
- 1 : 日本大学医学部内科学系神経内科学分野
  - 2 : 永寿総合病院神経内科
  - 3 : 日本大学医学部内科学系循環器内科学分野
  - 4 : 日本大学医学部外科学系消化器外科学分野
  - 5 : 日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野

長期免疫療法中、2 - 3カ月前から歩行時のふらつき、20 kg の体重減少あり、頭部 MRI で上小脳脚、脳幹、頸胸髄に異常信号、同部位の FDG-PET 高集積をみとめた 69 歳男性

## 長期免疫療法継続中に発症した Whipple 病疑いの一例

真田悠希<sup>1</sup>、真木崇州<sup>1</sup>、長谷川華子<sup>1</sup>、平拓実<sup>1</sup>、濱口敏和<sup>1</sup>、  
林紗葵<sup>2</sup>、佐藤紗葵<sup>2</sup>、大井長和<sup>2</sup>、秋月修治<sup>3</sup>、白川康太郎<sup>4</sup>、  
山門穂高<sup>1</sup>、葛谷聡<sup>1</sup>、松本理器<sup>1</sup>、池田昭夫<sup>1</sup>、高橋良輔<sup>1</sup>

**【はじめに】** Whipple 病は、放線菌近縁のグラム陽性桿菌 *Tropheryma whipplei* (T. Whipplei) の感染により、消化管、中枢神経系、関節などに多彩な臨床症状を生じる全身感染症である。本邦からの本症の報告は稀であるが、治療法の存在する疾患であり、その診断は重要である。

**【症例】** 69 歳、右利き男性。既往歴に Churg Strauss 症候群、特発性血小板減少性紫斑病、脳梗塞、不安定狭心症、IgG4 関連疾患があり、ステロイドとシクロスポリンにて長期免疫療法継続中であった。歩行時のふらつきが亜急性の経過で悪化したため入院した。入院前の数カ月で約 20 kg の体重減少があり、入院時、嚥下・構音障害、体幹失調、測定障害などがみられた。検査所見として髄液蛋白高値、MRI において上小脳脚、脳幹、頸胸髄に造影効果を伴う T2WI/FLAIR での高信号、同部位の FDG-PET 高集積を認めた。各種感染症、自己免疫学的検査は全て陰性であった。免疫介在性の病態を疑い、免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルスを施行したが、症状は進行した。経過中、消化管出血のため緊急で施行した上部消化管内視鏡にて、十二指腸に白色絨毛様変化、粘膜粗造化がみられ、 $\alpha 1$  アンチトリプシン高値と吸収不良の所見を認めた。消化器徴候と MRI 所見などから Whipple 病を疑ったが、十二指腸生検組織、脳脊髄液における T. Whipplei の PCR は陰性であった。Whipple 病の診断的治療目的に CTRX を開始したところ、神経所見および髄液蛋白の改善を認めた。しかし、偽胆石症の副作用があり抗生剤を ST 合剤、CTX、PCG と変更したところ症状が悪化、髄液蛋白も上昇し、ベッド上寝たきりとなった。また、MEPM 投与開始後、痙攣発作が出現したため中止した。CTRX 再開により症状は一部改善し、髄液蛋白も低下した。

**【考察・結論】** 確定診断には至っていないが、本症例は Whipple 病に対して、CTRX による抗菌作用と抗炎症作用が奏功した可能性が考えられ、文献的考察を加え報告する。

---

1 : 京都大学医学部附属病院  
2 : あじろぎ会宇治病院神経内科  
3 : 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科  
4 : 京都大学医学部附属病院血液内科

「若手医師を応援する会」主催セッション

発熱時のけいれん群発と播種性血管内凝固症候群のため集中治療管理を要した4歳男児例

## 急性巣状細菌性腎炎に合併した急性脳症を契機に診断された Joubert 症候群の1例

古川 源<sup>1</sup>、石原尚子<sup>2</sup>、石丸聡一郎<sup>2</sup>、三宅未紗<sup>2</sup>、  
三浦浩樹<sup>2</sup>、木曾原悟<sup>1</sup>、吉川 悟<sup>1</sup>

**【はじめに】** Joubert 症候群は筋緊張低下、発達遅滞、異常な呼吸パターン、及び眼球運動異常を臨床症状とし、頭部 MRI にて Molar tooth sign を認める先天性疾患である。今回我々は、急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) に急性脳症を合併した際の MRI 所見から Joubert 症候群と診断しえた1例を経験した。

**【症例】** 4歳男児。生下時からの眼球運動失行と軽度運動精神発達遅滞があり、原因不明のまま経過観察されていた。発熱とけいれんを認め、当院へ救急搬送された。入院後もけいれんを反復し、意識障害が遷延したため急性脳症として治療を開始した。翌日、炎症反応のさらなる上昇と DIC 傾向を認めたため転院し ICU 管理となった。頭部 MRI 検査で脳幹部に Molar tooth sign を認め、Joubert 症候群を疑い、遺伝子検査を施行した所、AH11 遺伝子に複合ヘテロ変異を同定した。尿培養から腸球菌が検出され、腹部造影 CT 検査にて右 AFBN と診断した。3週間の抗菌薬投与終了後に排尿時膀胱尿道造影を施行した所、Ⅲ度の右膀胱尿管逆流症 (VUR) を認めた。

**【考察・結論】** 急性脳症の病態は未だ不明な点が多いが、原因としてはウイルス感染の頻度が高い。しかし近年、AFBN における急性脳症の合併例の報告が散見されている。AFBN は尿所見に乏しい例もあり、しばしば診断に難渋する。急性脳症合併例は中枢神経症状に注意が向けられることが多いが、原疾患の検索も大切に AFBN も鑑別に挙げる必要がある。また、本症例は特徴的な MRI 所見と遺伝子検査結果から Joubert 症候群と診断された。Joubert 症候群は繊毛の異常を病態とする疾患であり、その原因遺伝子は数多く報告されているが、AH11 遺伝子変異例では腎病変の合併率が高いことも知られている。本症例の経過をフォローする上で、遺伝子型は重要な情報になりうると考えられた。

---

1 : 豊川市民病院小児科

2 : 藤田保健衛生大学小児科学

頭痛・発熱・不機嫌にて発症し、発熱が38日間遷延した5歳男児例

## 発熱および不機嫌を主訴に入院し、診断に苦慮した 横断性脊髄炎の小児例

末永祐太<sup>1</sup>、森地振一郎<sup>2,3</sup>、山田舞<sup>2</sup>、木村将裕<sup>2</sup>、高松朋子<sup>2</sup>、  
石田悠<sup>2</sup>、小穴悠<sup>2</sup>、山中岳<sup>2</sup>、七野浩之<sup>1</sup>、河島尚志<sup>2</sup>

**【はじめに】**急性脊髄炎は先行する感冒症状後に神経症状を呈し、髄液検査や画像検査などで診断に至る。我々は遷延する発熱・髄膜炎症状の経過中に錐体路障害と膀胱直腸障害を認めたが、画像所見に乏しく診断に苦慮した脊髄炎の幼児1症例を経験したため報告する。

**【症例】**5歳男児。出生歴・発達歴・既往歴・家族歴：特記事項なし。頭痛・発熱・不機嫌を認め、第8病日に精査目的に入院した。入院時神経診察：軽度の項部硬直以外、異常所見なし。髄液検査で細胞数の増多(200/ $\mu$ L、単核球優位)および Interleukin-6 が上昇しており(562.9 $\mu$ g/dL)、無菌性髄膜炎と診断し対症療法を行った。その後も発熱は持続し、第19病日に膀胱直腸障害・下肢錐体路障害を認めた。第20病日に施行したGd造影脊髄MRIでは明らかな所見に乏しかったが脊髄炎を否定できず、同日よりステロイド療法を施行した。第38病日に解熱したが、歩行障害等の神経学的後遺症が残存し退院となった。発症後10か月を経過した時点で歩行障害は改善したが錐体路障害は持続している。

**【考察】**本症例は先行感染から神経症状の出現までに時間差があり、MRIでは脊髄障害部位に明瞭な異常信号を認めず、また髄液細胞診でclass III(細胞異形成)であったため悪性腫瘍が否定できずに最終診断までに時間を要した。脊髄炎は自己免疫反応、病原体の直接細胞浸潤、循環障害などの様々な機序が知られる。本症例は硬膜や軟膜の炎症に伴い脊髄内の静脈うっ血により脊髄浮腫を認め、続発的に脊髄症状を呈した可能性も考えられた。

**【結論】**脊髄炎は比較的まれな疾患で確立された治療法はなく、重度の後遺症を残す症例も存在する。脊髄炎の早期診断は困難であり、症例の蓄積とともに新たな治療法が望まれる。

---

1：国立国際医療研究センター病院小児科

2：東京医科大学医学部小児科学分野

3：総合病院厚生中央病院小児科

## 急速に進行する四肢の弛緩性麻痺を呈した7歳女児

渡邊涼介、細矢光亮、野寺真樹、鈴木雄一、  
佐藤晶論、加藤朝子

急速に進行する四肢の弛緩性麻痺を呈し、診断に苦慮した1例を経験したので提示する。

症例は7歳女児。既往歴や家族歴に特記事項はなし。■年2月より鼻炎が持続していたが発熱や消化器症状は認めなかった。3月30日起床時より、左上肢がブラブラするような脱力感とビリビリとしたしびれを自覚した。午前中は走り回ることが可能であったが、次第に下肢の動かしくさが出現した。同日14時に近医整形外科を受診した際には支えがあれば歩行が可能な程度であり、このころより右上肢の挙上が困難となった。15時に総合病院小児科を紹介され、受診時には起立時にふらつきを認め、立位保持が困難であった。頭部CT、MRIでは頭蓋内病変を認めなかった。進行性の四肢麻痺症状であり、呼吸・循環への影響も懸念されたため同日当院へ救急搬送された。入院時、MMTでは両側上下肢ともに2/5-3/5程度の低下があり、両側上下肢深部腱反射の低下を認めた。膀胱直腸障害を認め尿道カテーテルを留置した。感覚障害や瞳孔異常、眼球運動障害は認めなかった。末梢神経伝導検査では左正中、尺骨、橈骨神経でf波の低下を認めた。髄液検査では細胞数 $<1/\mu\text{l}$ 、TP 12 mg/dl、GLU 64 mg/dl、Cl 124 mmol/lであり、血液検査では軽度炎症反応上昇があるのみであり、CK 74 U/Lと正常であった。急性発症の末梢神経障害のためギランバレー症候群を疑い、 $\gamma$ グロブリン 400 mg/kg/日の5日間投与を開始した。治療開始後、徐々に四肢麻痺は改善を認め第8病日の末梢神経伝導検査ではf波の出現を認めた。第11病日には独歩が可能となったが、軽度左上肢の筋力低下が残存した。第18病日には膀胱カテーテルを抜去でき、自尿を認めたが、時々切迫尿意あり失禁することがあった。また、便意が乏しいため浣腸を要した。全身状態良好であり第29病日に退院となった。

座長推奨論文「プリオン病」  
原 著

## 当科におけるプリオン蛋白遺伝子 E200K 変異家系の 臨床・遺伝学的検討

A retrospective study of patients with Creutzfeldt-Jakob  
disease with E200K mutation in the *PRNP* gene :  
a clinical and genetic study in Department of Neurology,  
Yamanashi University Hospital

名取高広、新藤和雅、長坂高村、佐竹紅音、森嶋悠人、  
諏訪裕美、村田博朗、栗田尚史、佐藤統子、土屋舞、  
一瀬佑太、羽田貴礼、高紀信、瀧山嘉久

Takahiro Natori M.D., Kazumasa Shindo M.D., Takamura Nagasaka M.D.,  
Akane Satake M.D., Yuto Morishima M.D., Yumi Suwa M.D.,  
Hiroaki Murata M.D., Takafumi Kurita M.D., Tohko Satoh M.D.,  
Mai Tsuchiya M.D., Yuta Ichinose M.D., Takanori Hata M.D.,  
Kishin Koh M.D., Yoshihisa Takiyama M.D.

山梨大学医学部神経内科学講座

Department of Neurology, University of Yamanashi

【要旨】今回、2004年1月～2018年3月までに当科で経験したCreutzfeldt-Jakob病(CJD)21症例のうちE200K変異例7例の臨床的・遺伝学的所見について後方視的に検討した。年齢は51～73歳、平均存命期間は12.5ヵ月、71%で家族歴を認めた。初発症状は、認知機能障害が57%と最も多く、つぎに不眠と抑うつが28%であった。頭部MRI拡散強調画像では、大脳皮質の高信号は100%、基底核の高信号は86%で認め、脳波の周期性同期性放電は86%で認めた。本邦サーベイランスデータと異なり、E200K変異は当科の遺伝性CJDの70%を占め、富士川流域における集積性を確認した。

**Key Words** : Creutzfeldt-Jakob 病、プリオン病、プリオン蛋白遺伝子、E200K、富士川流域

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common prion disease in human. CJD includes sporadic, iatrogenic, and familial form. Several reports demonstrated that familial CJD, especially with E200K mutation in the *PRNP* gene (E200K-CJD), clusters in the basin of the Fuji River, which is located in Yamanashi and Shizuoka prefecture, Japan. In the present study, we compared the clinical and genetic characteristics of CJD patients with E200K mutation with those of CJD patients without E200K mutation. We recruited seven patients with E200K-CJD, and five of them had a family history of CJD. Cognitive impairment is the most common initial symptom in E200K-CJD patients. Neuropsychiatric symptoms such as insomnia and depression

---

筆頭著者：名取高広 山梨大学医学部神経内科学講座（〒409-3898 山梨県中央市下河東1110）  
Corresponding author : Takahiro Natori  
Department of Neurology, University of Yamanashi  
(1110 Shimokato, Chuo-shi, Yamanashi 409-3896, Japan)



in E200K-CJD patients tend to be more frequent than those in non E200K-CJD. Myoclonus and periodic synchronous discharge were observed 100% and 86% in E200K-CJD patients, respectively. In addition, high intensity areas of cerebral cortex and basal ganglia on brain MRI diffusion-weighted imaging were found in 100% and 86% in E200K-CJD patients, respectively. Total tau protein level and 14-3-3 protein one in cerebrospinal fluid were positive in all patients examined. The average survival duration of E200K-CJD patients is 12.5 months, which is similar that of sporadic patients. We found that E200K-CJD patients show relatively homozygous clinical features as well as the earlier reports. Furthermore, we found familial CJD patients with E200K mutation in the *PRNP* gene are most common in our patients with CJD. Further examinations would be required to elucidate the molecular and pathological mechanism underlying familial and sporadic CJD.

**Key Words** : Creutzfeldt-Jakob disease, prion disease, *PRNP* gene, E200K, basin of the Fuji river

## はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (以下、CJD) は、異常プリオン蛋白 (PRioN Protein : 以下、PRNP) の蓄積を原因として神経細胞の変性をきたし、致死経過をたどる疾患である<sup>1)</sup>。1 年間に 100 万人に 1 人程度の割合で発症し、病型は孤発性、プリオン蛋白遺伝子に変異をもつ遺伝性、獲得性の 3 つに大別される<sup>1)</sup>。急速に進行する認知症など多彩な神経症候を呈し、脳波での周期性同期性放電 (Periodic synchronous discharge : 以下、PSD) や頭部 MRI 拡散強調画像での大脳皮質、基底核高信号が特徴的である<sup>1)</sup>。以前より、山梨県および静岡県東部を流れる富士川流域に本症、特に *PRNP* 遺伝子に E200K 変異を有する遺伝性 CJD が多く集積していると報告されており<sup>2)</sup>、現在、山梨県においては当科がおもに本症の診療を担っている。そこでわれわれは、これまでに当科で経験した CJD のうち、E200K 変異を有する症例について、その臨床的・遺伝学的な特徴について、他の CJD 症例との比較検討を行った。

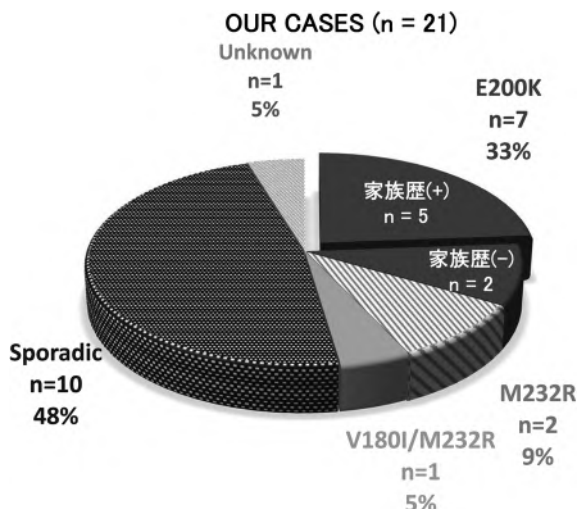
## 対象と方法

本検討は、2004 年 1 月～2018 年 3 月までに当科で CJD と診断した全 21 症例のうち、E200K 変異を有する 7 症例 (以下、E200K 群) を対象とした。それ以外の CJD 14 症例 (以下、対照群、図表では others と表記) を比較対象とし、E200K 群の特徴を明らかとすることを目的とした。個々の症例につき、病型、年齢、性別、家族歴、初発症状、全経過月数、ミオクローヌスの有無、脳波での PSD の有無、髄液総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QUIC 法の結果、頭部 MRI 拡散強調画像所見、*PRNP* 遺伝子解析結果について、診療録をもとに後方視的検討を

行った。本検討では頭部 MRI は初回撮影時の所見を用い、ミオクローヌスおよび PSD については、経過中いずれかの時点で確認されれば陽性とした。*PRNP* 遺伝子解析は文書にて同意を得て、専門機関に依頼し、遺伝子変異の有無、および孤発性 CJD において病型を規定する 1 因子とされる、メチオニン、バリンの 2 種のアリルの多型を認める codon 129 についても確認した。本研究は、家族より文書にて同意を得て実施した。

## 結 果

E200K 群 7 例は、年齢は 51～73 歳、男女比は 1 : 6 であった。Codon 129 はいずれも MM であった。対する対照群 14 例は、遺伝性 3 例 (M232R 変異 2 例、V180I/M232R 変異 1 例)、孤発性 10 例、遺伝子検査に同意されず病型不明の 1 例であり、年齢は 62～83 歳、男女比は 7 : 7 であった (図 1)。家族歴を認めたのは E200K 群の 5 例のみであり、対照群には認めなかった。臨床症状については (図 2)、認知機能低下が両群とも最も多く、E200K 群で 57%、対照群で 71% であった。ついで、不眠・抑うつ、自発性低下といった精神症状が続く傾向も両群とも同様であったが、それぞれ 28%、14% と E200K 群で高い傾向を認めた。ミオクローヌスおよび PSD に関して、E200K 群でそれぞれ 100% と 86% であったのに対し、対照群では 86% と 79% であった (表 1)。頭部 MRI 拡散強調画像については、両群とも全例において大脳皮質に異常高信号を認めたが、同画像の基底核の異常高信号は E200K 群で 86%、対照群で 72% と差異を認めた。髄液検査における総タウ蛋白、14-3-3 蛋白においては、検査体制が未確立で実施できていない症例も含まれるものの、E200K 群では測定しえた 6 例で陽性で



	No. of Pt	Age (y.o.)	Sex (M : F)
Total	21	51-83	8 : 13
E200K	7	51-73	1 : 6
others	14	62-83	7 : 7

図 1 本検討 21 症例の概要

内訳は、E200K 変異例 7 例、孤発性 10 例、M232R 変異例 2 例、V180I/M232R 変異例 1 例、プリオン蛋白遺伝子解析に同意を得られなかった病型不明の 1 例である。

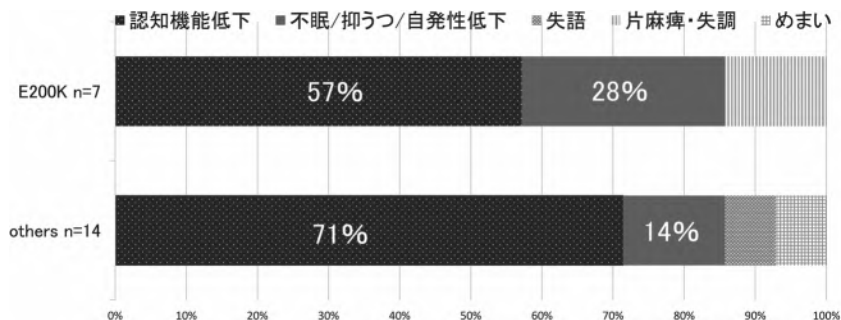


図 2 E200K 群および対照群の初発症状

両群とも、認知機能低下が最多であり、ついで不眠、抑うつ、自発性低下といった精神症状が多く認められた。

表 1 E200K 群および対照群のミオクローヌス、周期性同期性放電、頭部 MRI 拡散強調画像

		E200K n = 7	Others n = 14
myclonus		7 (100%)	11 (79%)
Periodic Synchronous Discharge		6 (86%)	11 (79%)
brain MRI	cerebral cortex	7 (100%)	7 (100%)
	basal ganglia	6 (86%)	10 (72%)

あった (表 2)。RT-QUIC 法では 3 例実施し、2 例で陽性であった。一方対照群では、71%の症例で、両者とも陽性であったが、残る 29%の症例では、総タウ蛋白のみ陽性の症例や 14-3-3 蛋白のみ陽性、両者とも陰性ながら RT-QUIC 法のみ陽性の症例などさまざまな結果を認めた (表 2)。全経過月数は存命中の孤発性 1 例をのぞき検討した。E200K 群においては 5~15 ヶ月で平均 12.5 ヶ月で

あるのに対し、対照群では 2~37 ヶ月と多様であったが、平均 14.3 ヶ月であった。孤発性に限ると、平均 11.1 ヶ月であった。本検討の E200K 変異例の詳細の一覧を示すが (表 3)、家族歴が確認された例において、世代ごとに発症者を有する濃厚な家族歴を認める例が多い一方、詳細な聴取によりようやく家族歴が確認される例も認められた (図 3)。

表 2 E200K 群および対照群の脳脊髄液検査所見

E200K n=7				Others n=14			
総タウ	14-3-3 蛋白	No. of Pt.	RT-QUIC (+)	総タウ	14-3-3 蛋白	No. of Pt.	RT-QUIC (+)
(+)	(+)	5 (71.4%)	2/3 cases	(+)	(+)	10 (71.4%)	3/3 cases
N.E.	(+)	1 (14.2%)	-	(+)	(-)	2 (14.2%)	0/1 cases
N.E.	N.E.	1 (14.2%)	-	(-)	(+)	1 (7.1%)	-
				(-)	(-)	1 (7.1%)	1/1 cases

※ N.E. = not examined

表 3 当科の E200K 変異例 7 例のまとめ

症例	年齢	性別	codon 129	臨床症状		脳波				頭部 MRI 拡散強調画像			髄液検査		家族歴	家系図
				初発症状	全経過	myoclonus	PSD	大脳皮質	基底核	総タウ	14-3-3 蛋白	RT-QUIC				
①	63	F	MM	不眠・抑うつ	12	(+)	(+)	(+)	(+)	N.E.	N.E.	N.E.	兄, 姪	A		
②	51	F	MM	抑うつ	11	(+)	(+)	(+)	(+)	N.E.	(+)	N.E.				
③	68	F	MM	認知機能障害	5	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	N.E.	姉, 弟 (症例⑤)	B		
④	71	F	MM	認知機能障害	15	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	N.E.				
⑤	73	M	MM	片麻痺・失調	8	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	姉, 姉 (症例③)	B		
⑥	63	F	MM	認知機能障害	13	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	母, 兄	C		
⑦	52	F	MM	認知機能障害	11	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	叔母, 従兄	D		

※ N.E. = not examined

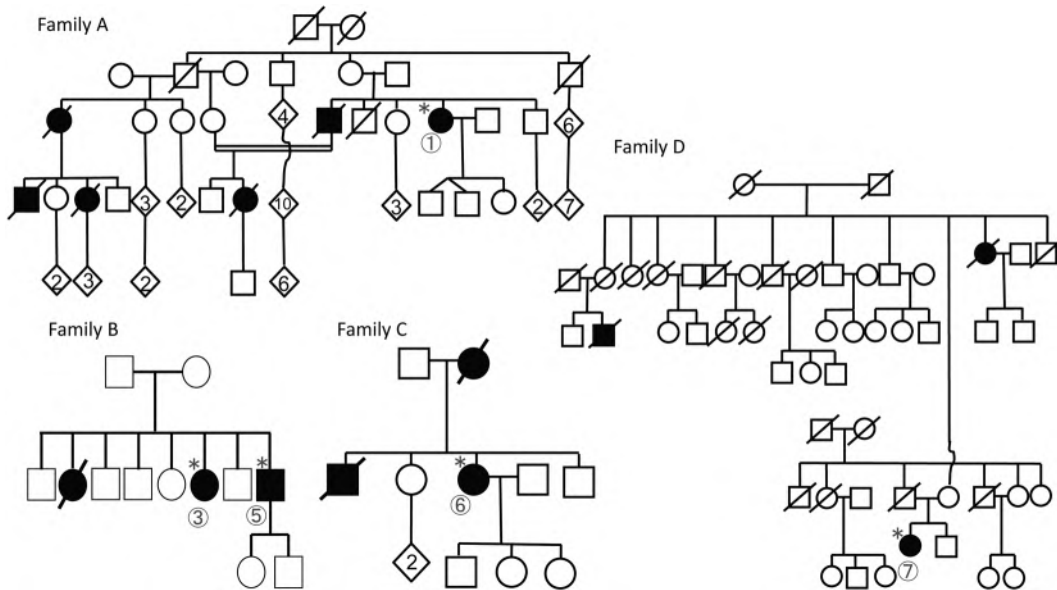


図 3 家族歴の認められた E200K 変異例の家系図

\*本検討の対象症例、①～⑦は表 3 の症例と対応する。

### 考 察

本検討の CJD 21 症例は、いずれも進行性認知症を認め、ミオクローヌス、小脳症状、錐体路または錐体路徴候、無動性無言などの症状を呈し、脳波上

PSD と髄液 14-3-3 蛋白上昇を確認できており、WHO 診断基準<sup>3)</sup>で probable に該当し診断に矛盾のないものと考えられた。

本邦のプリオン病サーベイランス委員会において、2018 年 1 月までに、3,278 例がプリオン病とし

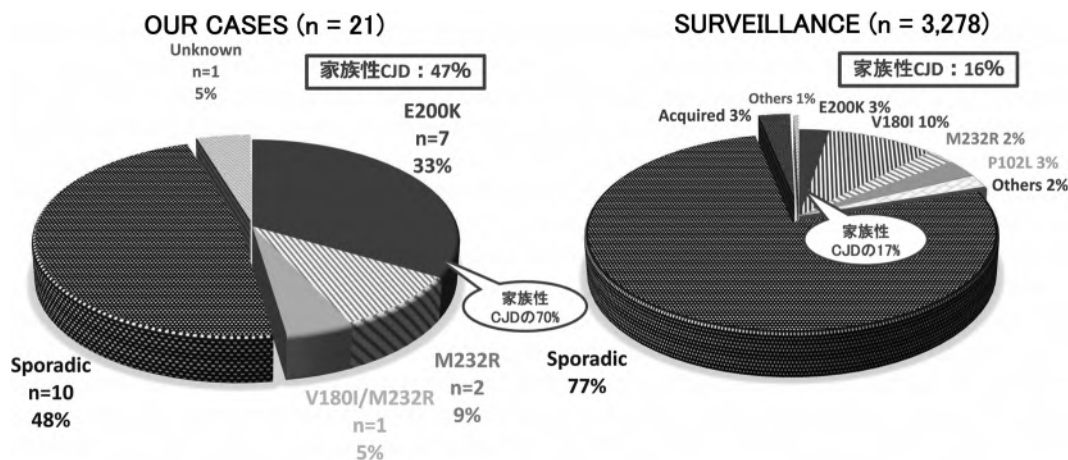


図4 本検討と本邦サーベイランスデータとの比較

プリオン病のうち家族性CJDの割合はサーベイランスデータでは17%に対し、本検討では47%であった。家族性CJDのうちE200K変異の割合は、サーベイランスデータでは17%、本検討では70%であった。

て診断されている(図4)。その内訳は孤発性77%、遺伝性CJD20%(家族性CJD16%、Gerstmann-Sträussler-Schienker病4%)、硬膜移植後CJD3%であったが<sup>4)</sup>、当科での経験症例においては、家族性CJD47%とその大半を占め、本邦の疫学と乖離がみられた(図4)。また、おのおのにおける遺伝性CJDの遺伝子変異別に検討すると、本邦サーベイランスデータにおいてはV180I変異が最も多く、E200K変異は遺伝性CJDの3番目、家族性CJDの2番目に多い変異であったが<sup>4)</sup>、当科の経験では、E200K変異が最も多く、70%を占め、特徴的であった(図4)。これまでに当科診療圏の大半に相当する富士川流域にCJD、特にE200K変異症例が集積しているという複数の報告があり<sup>2,5-9)</sup>、本検討も既報告を支持する結果であった。また本邦の家族性CJDで最多であるV180I変異例については、当科より過去に報告例があるものの<sup>10)</sup>、本検討の症例に含まれておらず、当科診療圏では相対的に少ないものと思われた。さらに、V180I/M232Rのdouble mutationを有する遺伝性CJDは本邦で4例のみ報告されている変異であるが、本検討に1例含まれていた<sup>11)</sup>。稀有な遺伝性CJDも含まれている点も当科診療圏の特徴である可能性もあり、今後も症例の蓄積が必要と思われる。

E200K変異はPRNP遺伝子のcodon200のGlutamate(E)からLysine(K)への変異によるが、海外では遺伝性CJDで最多の変異で、本邦同様に特定の地域に偏在する傾向があり、中央スロバキア<sup>12)</sup>、リビア系ユダヤ人<sup>13)</sup>、南イタリア<sup>14)</sup>などからの報告がある。その臨床像は古典型孤発性CJD

に類似し、その大部分が急速進行性の認知症に加え、錐体路徴候、小脳失調、全身のミオクロームなどを呈しながら、数ヵ月以内に無動性無言にいたる<sup>15)</sup>。またKrasnianskiらは、E200K変異において、経過中に95%の症例で精神症状を認めたと報告している。具体的には、攻撃性、落ち着きのなさ、幻覚、不安、抑うつを認めた症例は、それぞれ65%、60%、55%、35%、25%に認めており<sup>16)</sup>、本検討のE200K群で対照群より不眠や抑うつなどの精神症状が多い傾向と一致し、E200K変異の特徴の一つを反映している可能性がある。本検討のE200K群では、男性1例、女性6例と圧倒的に女性が多かったが、Nozakiらの報告<sup>17)</sup>のE200K変異例における男女比は15:22と女性がやや多いことを報告している。また、本邦のサーベイランスデータ<sup>4)</sup>におけるプリオン病全体の男女比は男性例1,428例、女性1,850例と女性のほうがやや多い。本検討は例数の少なさをゆえ男女比が顕著となっていると思われるが、プリオン病、E200K変異例において既報告同様に女性が多い傾向を反映していると考えられた。

E200K変異例と孤発性CJDにおいて、頭部MRI拡散強調画像ないしFLAIR画像での大脳皮質および基底核高信号やその分布は同様とされ、診断に有用な検査である<sup>18,19)</sup>。E200K変異例において、MRI異常は84~88%、脳波でのPSDは42~85%、髄液検査における総タウ蛋白は80~100%、14-3-3蛋白は57~100%で陽性であったという報告があり、幅はあるものの高率に陽性となることが示唆されている<sup>20)</sup>。また、髄液検査所見について検討した報告では<sup>21)</sup>、E200K変異において、14-3-3蛋白、総タウ

表 4 E200K 変異例に関する既報告と本検討の比較

	発症年齢	臨床症状			脳波	頭部 MRI 拡散強調画像		髄液検査			家族歴
		初発症状	全経過 (月)	myoclonus		PSD	大脳皮質	基底核	総タウ	14-3-3 蛋白	
本検討 (n=7)	62.9 歳	認知機能障害が最多 他, 不眠・抑うつ, 片麻痺, 失調	12.5	100%	86%	100%	86%	100%	100%	67%	71%
三條 <sup>22)</sup> (n=49)	58.6 歳	孤発性に類似 急速進行の認知症, 錐体路徴候, 失調, ミオクローヌス	12.8	82.2%	82.7%	88.1%			85%	85%	約 70%
Nozaki, et al. <sup>17)</sup> (n=37)	58.5 歳	孤発性に類似 精神症状, 記憶障害, 失調など	3.9		92%	89%			92%		46%

蛋白はそれぞれ 85%、80% で陽性であり、また RT-QUIC 法による異常プリオン蛋白の検出率も 84.8% と高かった。本邦からの既報告<sup>22,23)</sup> と本検討を比較した結果を示すが (表 4)、既報告と同様の結果であることが確認された。今回のわれわれの検討では、例数が少なく、今後の症例蓄積により当科診療圏の E200K 変異例の特徴が見い出される可能性があると考えられた。

興味深いことに、本検討の E200K 変異例において、同胞間において、臨床病型に差が認められた。E200K 変異を有する CJD においてもその臨床像は均一ではなく、聴覚性失認や下肢単麻痺、他人の手徴候、末梢性顔面神経麻痺、仮性球麻痺での発症例<sup>23)</sup> や、経過中に中枢性低換気を呈した報告例もある<sup>24)</sup>。同胞間での症状の差が生じる機序は不明だが、病変に対応した症状から発症するのではないかと考えた。

既報告のごとく、当科診療圏には遺伝性 CJD、特に E200K 変異を有する家族性 CJD が多く認められた。その特徴は既知のものと同じであったが、今後の詳細な症例蓄積により、さらなる全容解明や新たな知見を見い出せる可能性があると考えた。

## 謝 辞

髄液総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QUIC 法の測定をいただいた長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子学教室の佐藤克也先生、プリオン蛋白遺伝子の解析を行っていただいた東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センタープリオン病コアセンターの北本哲之先生に深謝いたします。

本論文に関連する利益相反はありません。

## 文献

- 1) 三條伸夫, 水澤英洋: プリオン病 - 本邦の特徴と診断のポイント-. 臨床神経 50 : 287-300, 2010.
- 2) 戸田宏幸: 富士川流域における Creutzfeldt-Jakob 病の疫学的検討. 横浜医学 56 : 55-64, 2005.
- 3) Zeidler M, Gibbs CJ Jr, Melsin F : WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva : World Health Organization : 47-49, 1998.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 : 「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」, プリオン病のサーベイランス結果 [2018 (平成 30) 年 2 月開催サーベイランス委員会]. 2018 年 3 月 27 日.
- 5) Akai J, Ishihara O, Higuchi S : Creutzfeldt-Jakob disease in Japan : an epidemiological study done in a select prefecture between 1976 and 1986. Neuroepidemiology 8 : 32-37, 1989.
- 6) 赤井淳一郎, 加藤雄司, 小柳新策 : Creutzfeldt-Jakob 病の従兄弟例. 神経進歩 3 : 472-483, 1979.
- 7) 川井充, 高津成美, 間宮康喜, ほか : Creutzfeldt-Jakob 病の従兄妹例. 神経内科 15 : 165-171, 1981.
- 8) Miyakawa T, Inoue K, Iseki E, et al : Japanese Creutzfeldt-Jakob disease patients exhibiting high incidence of the E200K PRNP mutation and located in the basin of a river. Neurol Res 20 : 684-688, 1998.
- 9) 岩淵潔, 遠藤青滋, 萩元浩, ほか : コドン 200 の変異 (Glu → Lys) をもつプリオン病の 2 家系. 脳神経 4 : 349-354, 1994.
- 10) Shindo K, Shimokawa C, Ohta E, et al : Autopsy-proven Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 180

- mutation showing dissociation between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography findings : Is this a suggestive finding in long survival? *Eur Neurol* 56 : 46-49, 2006.
- 11) 高紀信, 高木隆助, 三輪道然, ほか : プリオン蛋白質遺伝子のコドン 180 と 232 に double mutation を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. *臨床神経* 55 : 424-427, 2015.
  - 12) Mitrová E, Kosorinová D, Gajdoš M, et al : A pilot study of a genetic CJD risk factor (E200K) in the general Slovak population. *Eur J Epidemiol* 29 : 595-597, 2014.
  - 13) Meiner Z, Gabizon R, Prusiner SB : Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jews. *Medicine (Baltimore)* 76 : 227-237, 1997.
  - 14) D'Alessandro M, Petraroli R, Ladogana A, et al : High incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in rural Calabria, Italy. *Lancet* 352 : 1989-1990, 1998.
  - 15) Takeda LT, Kim MO, Cleveland RW, et al : Genetic prion disease : experience of a rapidly progressive dementia center in the United States and a review of the literature. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 174 : 36-69, 2017.
  - 16) Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan PJ, et al : Clinical findings and diagnosis in genetic prion diseases in Germany. *Eur J Epidemiol* 31 : 187-196, 2016.
  - 17) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al : Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010.
  - 18) Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, et al : Diffusion-weighted MRI in familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *J Neurol sci* 232 : 45-49, 2005.
  - 19) Breithaupt M, Romero C, Kallenberg K, et al : Magnetic resonance imaging in E200K and V210I mutations of the prion protein gene. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 27 : 87-90, 2013.
  - 20) Takada LT, Kim MO, Cleveland RW, et al : Genetic prion disease : Experience of a rapidly progressive dementia center in the United States and a review of the literature. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 174 : 36-69, 2017.
  - 21) Higma M, Sanjo N, Satoh K, et al : Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 8 : e60003, 2013.
  - 22) 三條伸夫 : 遺伝性 (家族性) Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neuroscience* 31 : 1060-1063, 2013.
  - 23) Cohen OS, Kimiagar I, Corczyn AD, et al : Unusual presentations in patients with E200K familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol* 23 : 871-877, 2016.
  - 24) 宮川晋治, 向井泰司, 谷口洋 : 難聴を呈し, 中枢性低換気を認めた E200K 変異による家族性 Creutzfeldt-Jakob 病の 43 歳女性例. *臨床神経* 58 : 673-676, 2018.
-

座長推奨論文「免疫介在性脳炎」  
症例報告

## 髄液中の抗中性糖脂質抗体を追跡し得た Encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN) の2例

Anti-neutral glycosphingolipids antibodies in the cerebrospinal  
fluid of two patients with encephalomyeloradiculoneuropathy

七浦仁紀<sup>\*1</sup>、形岡博史<sup>\*1</sup>、島さゆり<sup>2</sup>、西森裕佳子<sup>1</sup>、  
小原啓弥<sup>1</sup>、福島功士<sup>1</sup>、岩佐直毅<sup>1</sup>、江浦信之<sup>1</sup>、  
桐山敬生<sup>1</sup>、武藤多津郎<sup>2</sup>、杉江和馬<sup>1</sup>

Hitoki Nanaura<sup>\*1</sup>, Hiroshi Kataoka<sup>\*1</sup>, Sayuri Shima<sup>2</sup>,  
Yukako Nishimori<sup>1</sup>, Hiroya Ohara<sup>1</sup>, Koji Fukushima<sup>1</sup>,  
Naoki Iwasa<sup>1</sup>, Nobuyuki Eura<sup>1</sup>, Takao Kiriyama<sup>1</sup>,  
Tatsuro Mutoh<sup>2</sup>, Kazuma Sugie<sup>1</sup> <sup>\*equal contribution</sup>

奈良県立医科大学脳神経内科<sup>1</sup>

藤田医科大学脳神経内科<sup>2</sup>

Department of Neurology, Nara Medical University<sup>1</sup>

Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine<sup>2</sup>

**【要旨】** 中枢と末梢の神経が急性・亜急性に障害される Encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN) で、抗中性糖脂質抗体である抗 LacCer (lactosylceramide) 抗体が最近同定された。血清の抗 LacCer 抗体は免疫療法後に陰性化することが報告されているが、髄液の抗 LacCer 抗体の推移について詳細な報告はなかった。われわれは髄液の抗 LacCer 抗体を経過で追跡し得た EMRN 2 例を報告する。臨床症状の再発を認めた 67 歳男性では、陰性であった髄液抗 LacCer 抗体が再発時に血清より先に陽性化した。59 歳女性の抗 LacCer 抗体は治療後に血清でなく髄液で陰性となった。EMRN の再発時や治療後において髄液の抗 LacCer 抗体が血清にくらべ早期に反応した。中枢と末梢神経の双方に多岐にわたる神経症状を認めた場合、血清に加えて髄液でも抗 LacCer 抗体を測定する必要がある。

**Key Words :** 脳脊髄末梢神経根炎、抗中性糖脂質抗体、中性糖脂質、脳炎、末梢神経障害

Encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN) is an acute or subacute central and peripheral nervous system disorder. Recently, antibodies to lactosylceramide (LacCer-Abs) was found in patients with EMRN. Serum LacCer-Abs were reported to turn negative after immunotherapy, but the LacCer-Abs in the cerebrospinal fluid (CSF) remains uncertain. We report two patients with EMRN whose serial CSF LacCer-Abs could be followed up. A 67-year-old man with EMRN showed clinical relapse. Serum and CSF LacCer-Abs disappeared after immunotherapy. At the clinical relapse, serum LacCer-Abs was negative, whereas the CSF LacCer-Abs

---

筆頭著者：七浦仁紀 奈良県立医科大学脳神経内科（〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地）

Corresponding authors : Hitoki Nanaura, Hiroshi Kataoka

Department of Neurology, Nara Medical University

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

became positive. A 59-year-old woman with EMRN showed the positive LacCer-Abs disappeared in the CSF after immunotherapy but not in the serum. LacCer-Abs in the CSF might correlate better with clinical relapse and respond earlier to immunotherapy than that in sera. In further patients exhibiting both central and peripheral nervous system dysfunction, LacCer-Abs should be tested not only in serum but also in CSF.

**Key Words** : encephalomyeloradiculoneuropathy, neutral glycosphingolipids, lactosylceramide, encephalitis, neuropathy

## はじめに

1968年、Blennowらは中枢神経と末梢神経系の双方に進行性の神経症状を示した3患者を最初に報告した<sup>1)</sup>。同様の症例がその後も報告され、その疾患群はEncephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN)と呼ばれるようになったが、この疾患群の診断的バイオマーカーは分からぬままであった。2014年、抗中性糖脂質抗体 (Neutral glycosphingolipids : GSL) 抗体である抗LacCer (lactosylceramide) 抗体を有するEMRN 4例が報告された<sup>2)</sup>。この抗体は免疫治療後の回復期に血清で消失するが、脳脊髄液中の抗LacCer抗体の推移は不明であった。2018年、われわれはEMRN症例で連続血清および脳脊髄液中の抗LacCer抗体を測定し、再発時に血清でなく髄液の抗LacCer抗体が陽性になることを報告した<sup>3)</sup>。本論文ではそのEMRN例と、治療により脳脊髄液の抗LacCer抗体が陰性化したEMRN例を報告する。

## 症例

### 1. 症例 1<sup>3)</sup>

67歳男性。4週にわたり歩行が困難となり入院。GCSスコアは14点 (E4V4M6) であり、四肢に中等度の筋力低下と表在覚低下、複視を伴う両側眼球外転制限、両足関節のクローヌス、排尿回数の減少を認めた。四肢の深腱反射は亢進し、Babinski徴候は陰性だった。胸髄MRIは脊髄内に異常信号を認め、頭部MRIは左頭頂葉の陳旧性脳梗塞をのぞき正常であった。髄液細胞増多はなく、蛋白 (101 mg/dl) とIgG Index (0.79) が上昇していた。オリゴクローナルバンドとミエリン塩基性タンパクは陰性であった。脳波は両側前頭部に徐波がみられた (図1A)。神経伝導検査で正中と尺骨、脛骨神経のCMAPの振幅が高度に低下し、腓骨神経のCMAPは誘発されなかった。伝導速度は尺骨神経で軽度低下し、正中と脛骨神経の遠位潜時が軽度延長していた。腓腹神経のSNAPは誘発されず、尺骨と脛骨神経および腓骨神経でF波が導出されなく、正中神経

のF波の潜時は軽度延長していた。神経生検で、節性脱髄と有髄線維の脱落を認めた (図2)。血清と髄液の抗LacCer抗体は陽性であった。経過で起立性低血圧と持続性頻脈、尿道カテーテルを必要とする排尿障害を認めたが、ステロイド療法と免疫グロブリン大量療法により臨床症状は軽快し、脳波が改善し (図1B)、血清と髄液の抗LacCer抗体も陰性となったため転院となった。転院約4ヵ月後に再び意識が低下し入院となった。そのときの抗LacCer抗体は血清で陰性であったが、髄液では陽性であった (図3)。免疫グロブリン大量療法により意識は改善し、起立性低血圧と持続性頻脈も軽減し、尿道カテーテルは不要となり、リハビリテーション病院に転院した。髄液の蛋白とIgG Indexは正常化しなかった。

### 2. 症例 2

59歳女性。発熱に伴い言葉数が少なくなり、その5日後に意識障害と下肢脱力が出現し他病院で入院。JCSスコアは20であり、項部硬直と下肢優位の四肢筋力低下、両下肢の深部覚低下、膀胱直腸障害、起立性低血圧を認めた。四肢の深部腱反射は低下していた。髄液で細胞数増多 (単核球4/μl、多核球101/μl) と蛋白上昇 (242 mg/dl) を認め、オリゴクローナルバンドは陰性であった。脊髄MRIはC3~C6椎体レベルに渡って髄内異常高信号を示し (図4)、頭部MRIでは橋腹側の淡い異常高信号を認めた (図4)。神経伝導検査で脛骨と腓骨神経のCMAPは導出されず、正中神経で振幅が低下していた。SNAPは正中と尺骨神経で振幅が低下し、腓腹神経のSNAPは導出されなかった。全被験神経のF波は消失していた。抗アクアポリン4抗体や抗Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体、抗Neurofascin 155抗体、抗ガングリオシド抗体はすべて検出されなかった。ウイルス性や自己免疫性を疑いアシクロビル投与とステロイドパルス療法3クールに続き経口プレドニンを投与し、免疫グロブリン大量療法も行った。意識はJCS 1に改善したが、神経症状が残存しており、発症から3ヵ月を経



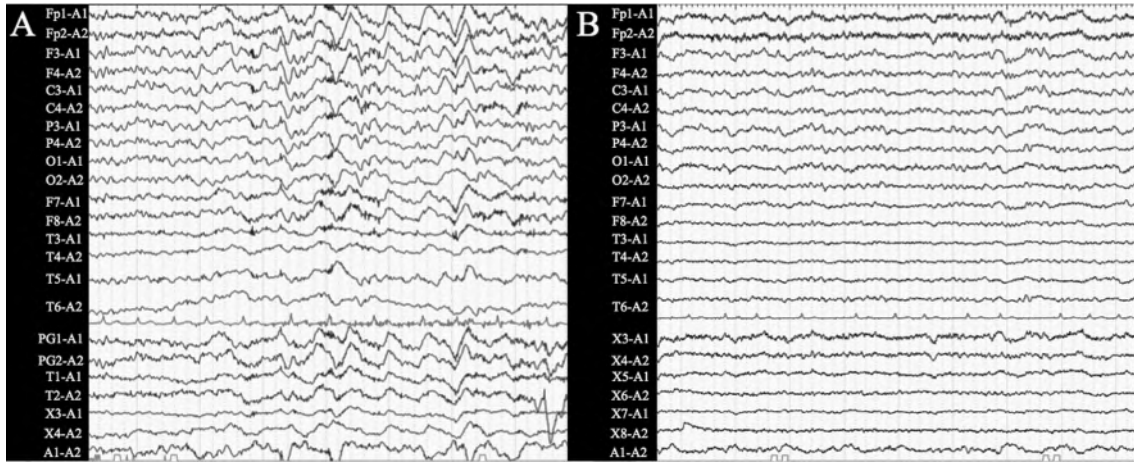


図 1 入院時脳波で全般性に徐波がみられ、治療後では徐波化が改善していた。

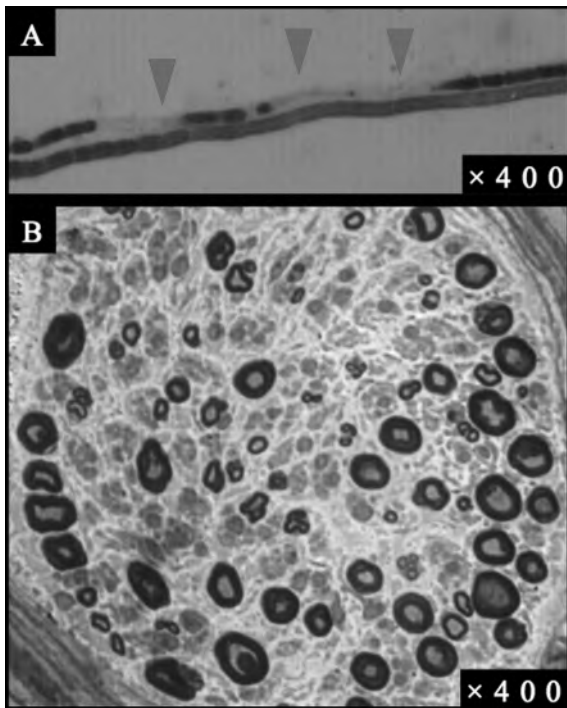


図 2 腓腹神経生検

- A : ときほぐし解析で節性脱髄がみられた。
- B : トルイジンブルー染色は有髄神経の高度脱髄がみられる。

て転院となった。長谷川式認知スケール (HDS-R) が 22 点であり認知機能は低下し、前頭葉機能も Frontal assessment battery (FAB) 13 点と低下していた。MMSE は 27 点であり、Trail making test-A (TMT-A) が 46 秒であった。両下肢の高度筋力低下と知覚過敏および振動覚低下、起立性低血圧を認め、起立と歩行は不可能であった。脳波で両側前頭部優位に間欠的徐波があり、脳血流シンチは両側前頭葉に集積低下を示した。神経伝導検査では脛骨と

腓骨神経の CMAP、腓腹神経の SNAP は導出されなかった。F 波が全被験神経で導出されるようになっており、上肢神経の CMAP と SNAP の振幅低下も軽減していた。Motor evoked potential (MEP) で中枢運動伝導時間の延長 (26.4 ms > 正常上限 21.1 ms) を認めた。脳と脊髄 MRI の異常高信号は軽減していた。ステロイドパルス療法 (1 g/day, 1 回) と二重濾過膜による血漿交換 (3 回)、免疫グロブリン大量療法 (0.4 g/kg/day 5 日間 : 1 回) を行い、筋力低下と起立性低血圧が軽減し介助での起立が可能となった (図 5)。認知と前頭葉機能も改善を認めた (HDS-R 28 点、MMSE 29 点、FAB 15 点、TMT-A 28 秒)。血清の抗 LacCer 抗体は経過で弱陽性のままであったが、治療前に陽性であった髄液の抗 LacCer 抗体は初回のステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を行ったあとに陰性化した。

考察

本 2 例は、これまでの報告例<sup>2,4-6</sup>)と同様に亜急性の筋力低下、意識低下、脊髄障害、多発性末梢神経障害、および自律神経症状を呈し、免疫療法により MRI 異常高信号の軽減と脳波での徐波消失に伴い、これらの臨床症状は軽減した (表 1)。抗 LacCer 抗体の標的である中性糖脂質はシアル酸を含有しない糖脂質であり、他の脂質とともに脂質膜ラフトと呼ばれるマイクロドメインを形成し、細胞内外の情報伝達を担っている<sup>7)</sup>。その中性糖脂質は、中枢や末梢神経の髄鞘および神経細胞、好中球などの細胞膜にも広く分布しているため<sup>7)</sup>、EMRN の症状は多彩である。なかでも末梢神経障害は全例でみられたが

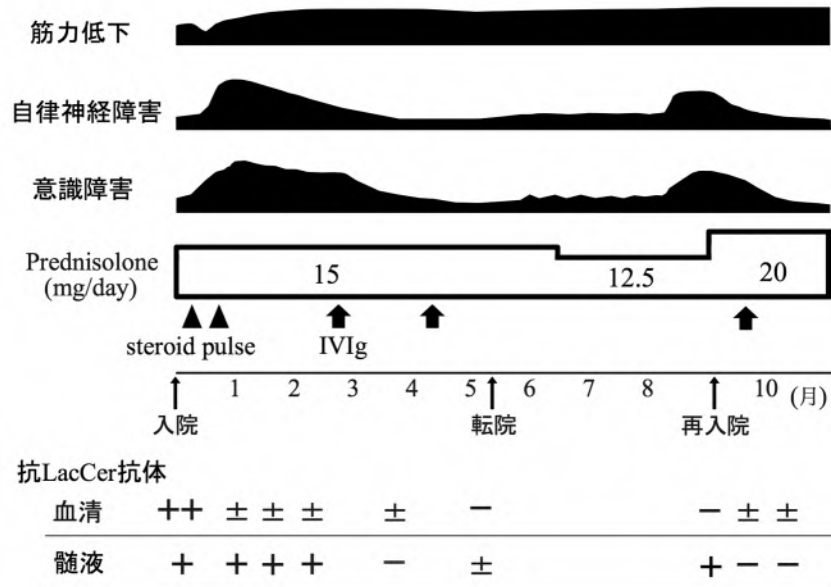


図3 症例1の臨床経過 (文献3より改変)

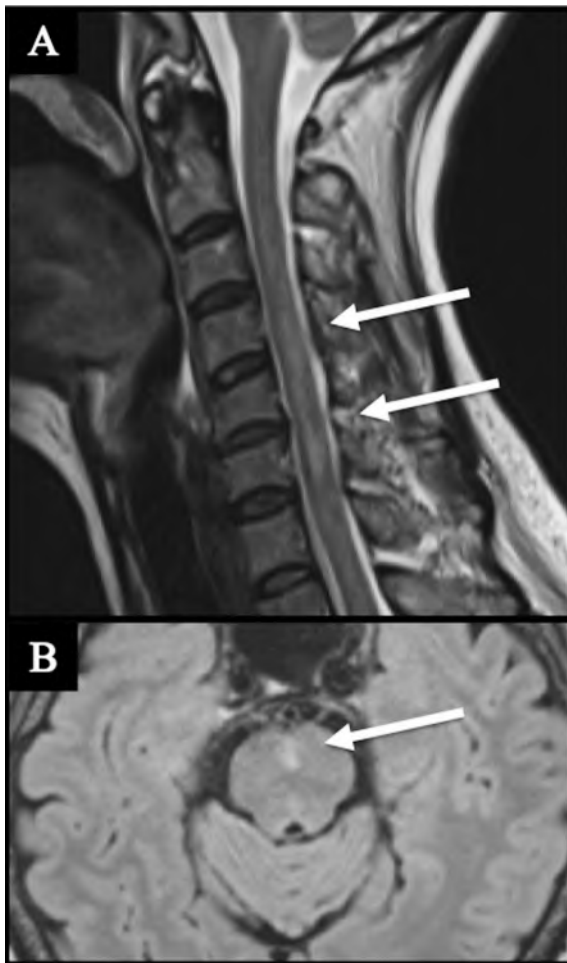


図4 脊髄MRIはC3～C6にわたってT2強調画像で髄内に異常高信号を (panel A)、頭部MRI-FLAIR画像で橋腹側に異常高信号を認めた (panel B)。

(表1)、これまで報告が少ないため本疾患の末梢神経障害はよく分かっていない。9例中5例が軸索型末梢神経障害を示し、3例が脱髄と軸索型の混合性末梢神経障害を有している。軸索への障害の機序は不明であるが、EMRNと同じく末梢性に髄鞘障害を引き起こす抗グングリオシド抗体では、その抗体を注射したラットの坐骨神経の軸索にIgGおよび補体が沈着することや<sup>8)</sup>、ギラン・バレー症候群患者の末梢神経伝導検査で運動と感覚神経の振幅が低下することが報告されている<sup>9)</sup>。本例においても軸索型優位の末梢神経障害を示す一方、腓腹神経生検で節性脱髄を認めていた。

症例1は臨床症状の再発時に血清でなく髄液の抗LacCer抗体が陽転化し、症例2では血清の抗体は経過で変化がなかったが、髄液の抗体が臨床症状の改善に伴い陰性となった。これらより、髄液の抗体が血清にくらべ早く治療に反応し、臨床症状の再発をも鋭敏に示すことが分かった。この髄液抗体の推移は、抗NMDA受容体抗体でみられることも報告されている<sup>10)</sup>。しかし、再発時に血清抗体が陰性であるにもかかわらず、髄液抗体が血清に先んじて陽性になった機序はよくわからない。免疫治療後の反応性が髄液でより明確にみられたのも、血清と髄液の希釈倍率の相違であるためかもしれない。症例1の髄液IgG Indexは臨床症状が治療により軽快していたときにも軽度上昇しており、一度感作された髄液の形質細胞や免疫細胞がオリゴクローナルバンドで陰性になるほど非常に低い濃度で持続性に抗体産

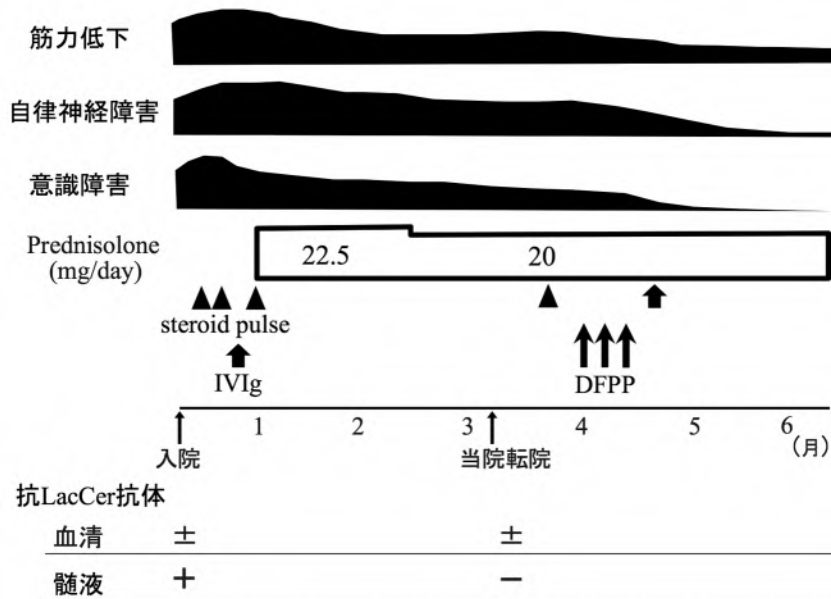


図 5 症例 2 の臨床経過

表 1 抗ラクトシルセラミド (lactosylceramide : LacCer) 抗体陽性 Encephalomyeloradiculoneuropathy の臨床像

	Shima. ref 2			Takeuchi. ref 4		Hayashi. ref 5	Saito. ref 6	症例 1 ref 3	症例 2
年齢/性	50/F	49/M	26/M	76/F	44/M	68/M	45/M	67/M	59/F
先行感染	+	+	+	-	+	+	-	-	+
入院時の意識状態	E2V4M5*	E2V4M5*	E2V4M5*	E3V5M6*	E4V1M4*	JCS 200	NA	E4V4M6*	JCS20
脳症状	顔面知覚過敏	顔面神経麻痺	-	外転神経麻痺	痙攣、 辺縁系症状	顔面神経麻痺、 眼球運動制限、 構音嚙下障害	外転神経麻痺	外転神経麻痺	-
自律神経障害	+	+	+	+	NA	NA	-	+	+
臨床症状の再発	-	-	-	-	-	-	+	+	-
髄液検査									
細胞数 (/μl)	109	116	70	43	3	25	21	0	105
蛋白 (mg/dl)	81	192	173	65	66	122	46	101	242
IgG index	NA	NA	NA	NA	NA	0.57	0.53	0.79	0.7
オリゴクローナルバンド	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-
神経伝導検査									
振幅低下	+	+	+	+	+	+	-	+	+
伝導速度低下	-	+	-	+	-	-	+	+	-
F波消失	+	+	+	+	+	NA	+	+	+
脳 MRI 異常高信号	視床	髄膜増強効果	脳梁	-	側頭葉内側	延髄、橋、 中小脳脚	延髄、橋、 側頭葉	陈旧性脳梗塞	橋
脊髄 MRI 異常高信号	頸髄	頸髄	-	-	-	-	-	胸髄	頸髄
他の自己抗体	-	抗 GalCer 抗体	抗 GalCer 抗体	-	-	-	-	抗 GD3 IgM 抗体	抗 SS-B 抗体
免疫治療	PSL, IVIg	+	+	IVIg	PSL	PSL, IVIg, DFPP	PSL, IVIg	PSL, IVIg	PSL, IVIg, DFPP
全経過 (月)	6	数週間	2	2-3.	12	8	46	12	6
転帰	改善	改善	改善	改善	軽快	軽快	改善	軽快	軽快

JCS : Japan Coma Scale, GalCer : Galactosylceramide, PSL : ステロイド療法, IVIg : 免疫グロブリン大量療法, DFPP : 二重膜濾過血漿交換法, \* : Glasgow Coma Scale, NA : Not available

生をしており、再発時にその形質細胞が再感作されたのかもしれない。髄液 IgG Index とオリゴクローナルバンドは必ずしも両者とも増加するとは限らな

いことが多発硬化症患者で報告されている<sup>11)</sup>。

抗 LacCer 抗体の髄鞘抗原に対する作用はよく分かっていない。抗 GM1 抗体は脂質膜ラフトに作用

して情報伝達の機能異常を起こすことが報告されているが<sup>12)</sup>、抗 LacCer 抗体にも脂質膜ラフトへの類似的作用があることが推測されている<sup>6)</sup>。抗ガングリオシド抗体の IgG1 サブクラスは、補体活性化と共に髄鞘の抗原に対する T 細胞依存性応答と関連している<sup>13)</sup>。抗 LacCer 抗体のサブクラスも IgG1 である。抗 LacCer 抗体と同じく中性糖脂質に対する抗体である抗ガラクトシルセラミド (GalCer) 抗体はウサギで脱髄性神経障害を引き起こすことや<sup>14)</sup>、ウサギから得た抗 GalCer 抗体がラットの視神経および坐骨神経の髄鞘成分である GalCer に結合することが報告されている<sup>15)</sup>。マウスにおける抗 LacCer モノクローナル抗体 T5A7 および Huly-m13 は、LacCer ドメインの異なる部位を認識することも報告されている<sup>16)</sup>。これらより抗 LacCer 抗体は、直接抗原と相互作用しているかもしれない。

### 結論

EMRN は、臨床症状が再発することがありうる。その再発時や治療において髄液中の抗 LacCer 抗体が血清にくらべ早い反応を示していた。中枢神経と末梢神経系の双方に多岐にわたって神経症状を認めた場合、抗 LacCer 抗体の測定を念頭に入れる必要があり、その抗体は血清に加えて髄液でも測定することが望ましいと思われる。

### 謝辞

抗 Neurofascin 155 抗体を測定いただいた九州大学 神経内科 緒方英紀先生、吉良潤一先生、抗 MOG 抗体を測定いただいた国立病院機構 米沢病院 神経内科 高橋利幸先生、抗ガングリオシド抗体を測定いただいた近畿大学医学部 神経内科 楠進先生に、この場をお借りして深謝いたします。

この論文に関し、Conflict of interests はありません。

### 文献

1) Blennow G, Gamstrop I, Rosenberg R : Encephalomyelo-radiculo-neuropathy. *Dev Med Child Neurol* 10 : 485-490, 1968.

2) Shima S, Kawamura N, Ishikawa T, et al : Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloro-

3) Nanaura H, Kataoka H, Shima S, et al : A patient

with encephalomyeloro-radiculo-neuropathy exhibiting a relapsing-remitting clinical course : correlation of serum and cerebrospinal fluid anti-neutral glycosphingolipids antibodies with clinical relapse. *Front Neurol* 9 : 206, 2018.

4) Takeuchi Y, Ueda M, Ochiai J, et al : Case of limbic encephalitis with anti-neutral glycosphingolipid antibodies. *Neurology and Clin Neuroscience* 4 : 70-72, 2016.

5) Hayashi T, Nukui T, Takashima S, et al : A case of acute disseminated encephalomyelitis concomitant with polyneuropathy associated with anti-lactosylceramide antibody. *Clin Neurol* 58 : 297-301, 2018.

6) Saito K, Toru S, Shima S, et al : Anti-neutral glycolipids antibody-positive combined central and peripheral demyelination mimicking encephalomyeloro-radiculo-neuropathy phenotype. *Clin Neurol Neurosurg* 172 : 90-92, 2018.

7) Iwabuchi K, Nakayama H, Oizumi A, et al : Role of ceramide from glycosphingolipids and Its metabolites in immunological and inflammatory responses in humans. *Mediators Inflamm* 120748, 2015.

8) Susuki K, Yuki N, Schafer DP, et al : Dysfunction of nodes of Ranvier : a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol* 233 : 534-542, 2012.

9) Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA : Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388 : 717-727, 2016.

10) Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al : Antibody titers at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis : a retrospective study. *Lancet Neurol* 13 : 167-177, 2014.

11) Beseler C, Vollmer T, Graner M, et al : The complex relationship between oligoclonal bands, lymphocytes in the cerebrospinal fluid, and immunoglobulin G antibodies in multiple sclerosis : indication of serum contribution. *PLoS One* 12 : e0186842, 2017.

12) Ueda A, Shima S, Miyashita S, et al : Anti-GM1 antibodies affect the integrity of lipid rafts. *Mol Cell Neurosci* 45 : 355-362, 2010.

13) Willison HJ, Veitch J : Immunoglobulin subclass distribution and binding characteristics of anti-GQ1b antibodies in Miller Fisher syndrome. *J*

- Neuroimmunol 50 : 159-165, 1994.
- 14) Saida T, Saida K, Dorfman SH, et al : Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. Science 204 : 1103-1106, 1979.
- 15) Raff MC, Mirsky R, Fields KL, et al : Galactocerebroside is a specific cell-surface antigenic marker for oligodendrocytes in culture. Nature 274 : 813-816, 1978.
- 16) Iwabuchi K, Masuda H, Kaga N, et al : Properties and functions of lactosylceramide from mouse neutrophils. Glycobiology 25 : 655-668, 2015.
-

座長推奨論文「細菌性髄膜炎」  
症例報告

## 海綿静脈洞まで炎症が及んだ Gradenigo 症候群の一例

### Gradenigo's syndrome with inflammation of cavernous sinus

吉村崇志<sup>1</sup>、岩城 翔<sup>2</sup>、川上 治<sup>1</sup>、安藤哲朗<sup>1</sup>

Takashi Yoshimura<sup>1</sup>, Shou Iwaki<sup>2</sup>, Osamu Kawakami<sup>1</sup>, Tetuo Ando<sup>1</sup>

JA 愛知厚生連安城更生病院脳神経内科<sup>1</sup>  
名古屋市立大学耳鼻咽喉科<sup>2</sup>

Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital<sup>1</sup>

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Nagoya City University Graduate School of  
Medical Sciences and Medical School<sup>2</sup>

**【要旨】** 化膿性中耳炎・外転神経麻痺・三叉神経領域の疼痛を三徴とする Gradenigo 症候群で、MRI 画像上で錐体尖部のみならず、側頭葉下部の硬膜と海綿静脈洞にも炎症が波及し、内頸動脈狭窄をきたした症例を経験した。手術は行わず、抗生剤とプレドニゾロン治療が奏功し、改善した。本症候群は治療が遅れると致死的となる危険があるので、早期診断、早期治療が重要である。

**Key Words** : Gradenigo 症候群、化膿性中耳炎、外転神経麻痺、錐体尖炎、内頸動脈狭小化

Gradenigo's syndrome is characterized by a triad of acute suppurative otitis media, abducens nerve palsy, pain in the distribution of the trigeminal nerve. We report a case of a 19-year-old female with Gradenigo's syndrome and an MRI demonstrated mastoiditis on the right temporal bone, petrous apicitis, pachymeningitis and inflammation of the right cavernous sinus. She only received treatment with antibiotics and steroids and did not undergo surgery, then the case was successfully managed. The physician should early consider and manage Gradenigo's syndrome because this syndrome can be still fatal if not recognized.

**Key Words** : Gradenigo's syndrome, acute suppurative otitis media, abducens nerve palsy, petrous apicitis, narrowing of petrous ICA

#### はじめに

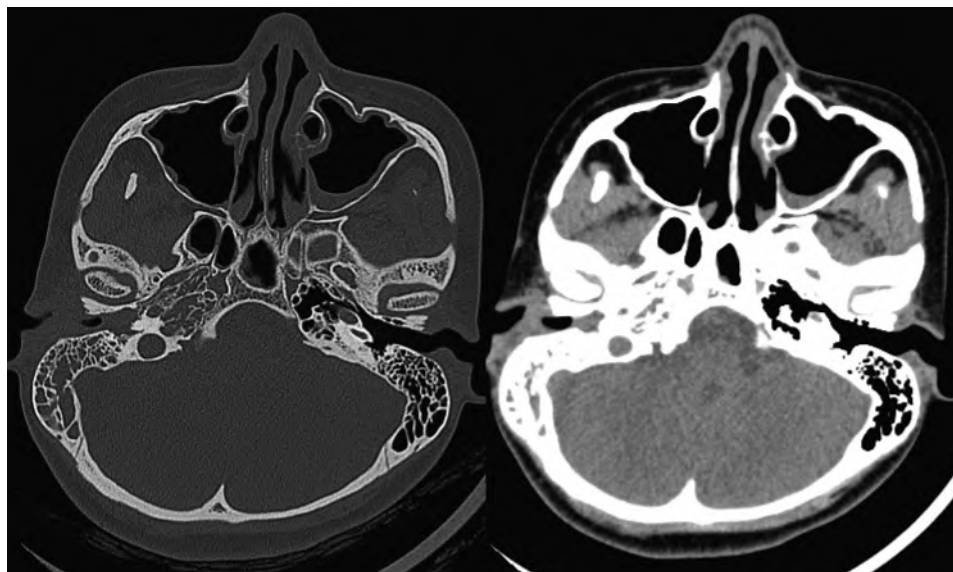
Gradenigo 症候群は、化膿性中耳炎・外転神経麻痺・三叉神経領域の疼痛を三徴とする症候群であるが<sup>1)</sup>、抗生剤治療が普及している近年、症例報告は

少なくなっている。化膿性中耳炎から錐体尖部に炎症が波及し発症するとされ、海外では、中耳炎から錐体尖炎にいたる症例は 10 万人に 2 人と報告されている<sup>2)</sup>。隣接する構造物への波及により髄膜炎、脳膿瘍、静脈洞血栓症を合併し、致死的な経過をた

---

筆頭著者：吉村崇志 JA 愛知厚生連安城更生病院脳神経内科  
(〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔 28 番地)

Corresponding author : Takashi Yoshimura  
Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital  
(28 Higashihirookute Anjōchō, Anjo-shi, Aichi 446-8602 Japan)



**Figure 1** Noncontrast CT scan  
Axial CT scan demonstrating soft tissue density in the middle ear cavity and a fluid-filled mastoid cavity.

どることもあるため<sup>3)</sup>、外転神経麻痺の重要な鑑別疾患の一つである。今回、われわれは錐体尖部からさらに広範囲に炎症が及んだ Gradenigo 症候群の一例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

### 症例

患者：19 歳 女性

主訴：複視

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：X 年 1 月中旬から耳痛、難聴が出現し、近医耳鼻科を受診した。急性中耳炎と診断されオフロキサシン点耳薬と耳洗浄で治療されたが、通院を自己中断した。2 月初旬より発熱、物が二重にみえる症状や両眼視で複視が出現した。症状が持続したため、近医眼科受診したところ、右外転神経麻痺を指摘され当院神経内科に紹介された。

一般理学的所見：身長 158 cm、体重 48 kg。体温 38.8℃、血圧 90/60 mmHg、脈拍 101 回/分、整、項部硬直は認めず、胸部・腹部に理学的異常はなかった。耳鼻咽喉科医師の診察では右外耳道より排膿があり、鼓膜の穿孔を認めた。

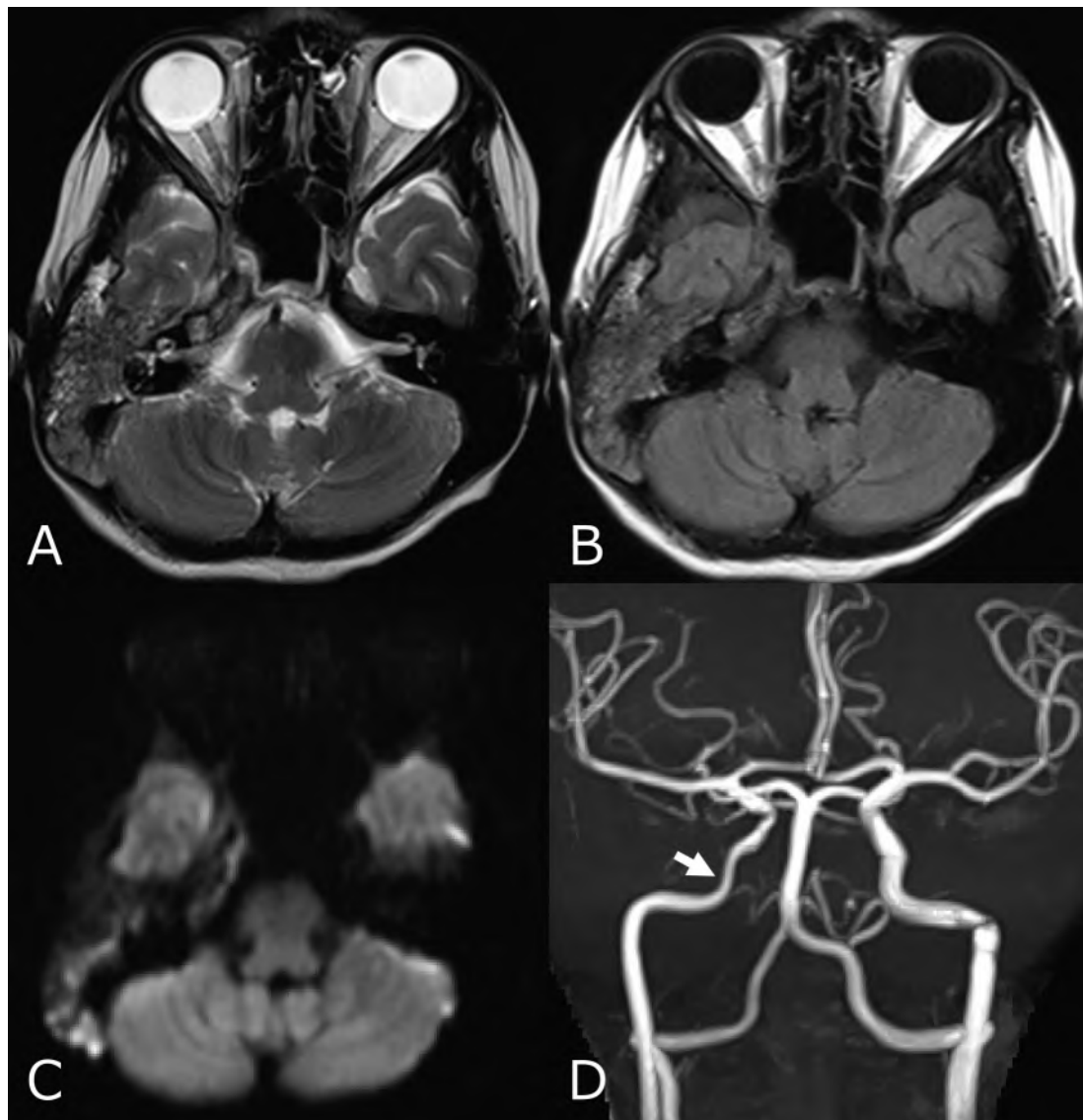
神経学的所見：意識は清明 (JCS 0)、脳神経では右三叉神経領域第一枝の疼痛があり、右外転神経麻痺、右聴力障害を認めた。その他運動系、感覚系、自律神経系、小脳系等には異常はなかった。

入院時検査所見：一般血液検査では WBC 10,200/ $\mu$ L と軽度上昇し、RBC 443 万/ $\mu$ L、Hb 12.5 g/dL、

Plt 24.7 万/ $\mu$ L と貧血、血小板低下はないが、PT-INR 1.53 と軽度凝固異常を認めた。一般生化学検査では CRP 12.02 mg/dL と炎症反応は上昇していたが、その他明らかな異常値は認めなかった。初診時に静脈血液培養検査を 2 セット実施し、またそのうち 1 セットで *Streptococcus pyogenes* が検出された。耳漏培養からも同一菌が検出された。

入院時頭部 CT では、右外耳道、鼓室、乳突蜂巣に液体貯留を認めた (Fig. 1)。頭部 MRI では右乳突蜂巣や鼓室が T2 強調画像で高信号を呈し、右化膿性中耳炎、乳様突起炎の所見を認め、右錐体尖部も T2 強調画像で高信号を呈していた (Fig. 2A-C)。頭部 MRA では左にくらべ明らかに右内頸動脈は狭小化していた (Fig. 2D)。頭部造影 MRI では、右錐体尖部に造影効果を認めた (Fig. 3A)。右前頭蓋底部で硬膜の肥厚を認め、右海面静脈洞には造影効果を認め、STIR で高信号を示し、右内頸動脈は海綿静脈洞の部位で狭小化していた (Fig. 3B, C)。以上より右化膿性中耳炎、右錐体尖炎による Gradenigo 症候群と診断した。

治療経過：セフトリアキソンナトリウム 2 g/日、プレドニゾロン 60 mg/日を併用し治療を開始した。翌日培養から *Streptococcus pyogenes* が検出されたため、抗生剤をピペラシリンナトリウム 4 g  $\times$  3 回/日に変更した。治療開始 3 日目に疼痛は改善、解熱もえられたが、右外転神経麻痺は残存したままであった。プレドニゾロンは徐々に漸減し、14 日間で終了した。治療経過は良好で、画像の再検では乳



**Figure 2** Non contrast enhanced MRI

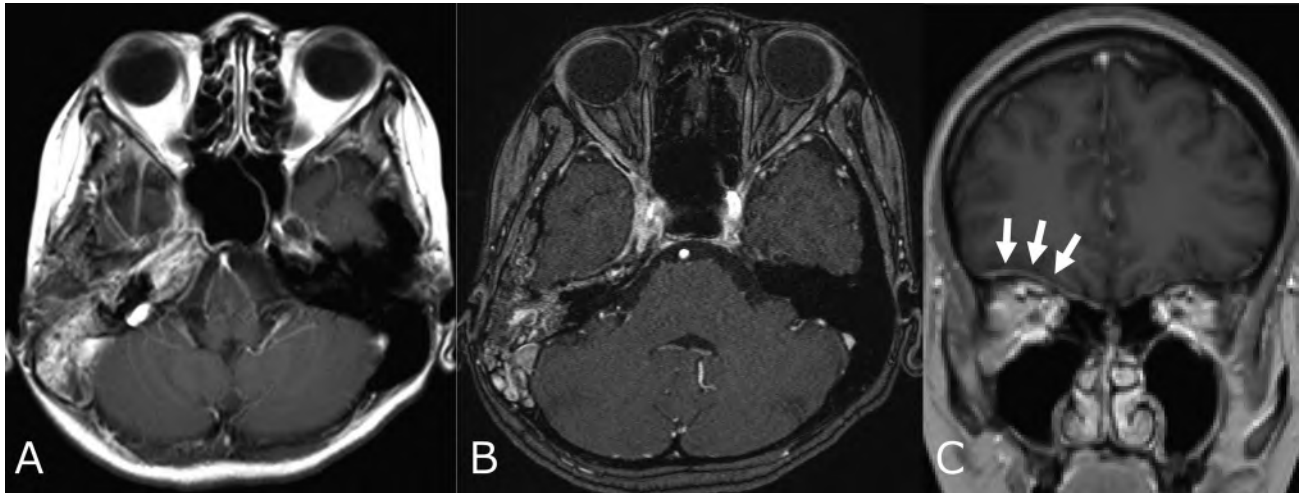
- (A) T2-weighted, (B) FLAIR : Right mastoid cavity and petrous apex are opacified in contrast to the left side.  
 (C) DWI : DWI shows hyperintensity in the right mastoid cavity and petrous apex.  
 (D) MRA : MR angiography of the patient shows narrowing of right petrous Internal carotid artery (ICA ; arrow).

突蜂巣の炎症所見の改善し、含気を認めるようになり、頭蓋底部の硬膜の肥厚は改善、海綿静脈洞の造影効果部位が縮小し、内頸動脈の狭小化も改善していた (Fig. 4A-C)。フォローの血液培養陰性化を確認し、16 日間で抗生剤投与を終了した。治療終了後も右外転神経麻痺はわずかに改善した程度であったが、治療 40 日後には右外転神経麻痺は改善した。

## 考察

Gradenigo 症候群は、中耳炎から錐体尖部に炎症が波及することで、その近傍にある外転神経と三叉神経を障害することで発症する。解剖学的には、錐体尖部は蝶形骨と後頭骨の間にある側頭骨錐体部の領域で、外転神経は錐体尖部先端で硬膜からなる Dorello 管に入り、三叉神経節は錐体尖部の前内側にある Meckel 腔に入り、両神経とも錐体尖部に隣接している<sup>4,5)</sup>。錐体尖部は他に海綿静脈洞や内頸動脈、硬膜、髄膜にも隣接しているため、錐体尖部か





**Figure 3** Contrast-enhanced MRI

- (A) Axial contrast-enhanced T1-weighted : Contrast-enhanced T1-weighted MRI shows enhancement in the right mastoid cavity and petrous apex.
- (B) TOF : Note narrow caliber of the right ICA in contrast to the left ICA.
- (C) Coronal contrast-enhanced T1-weighted MRI : Thickening and enhancement of right dura shows pachymeningitis (arrow).

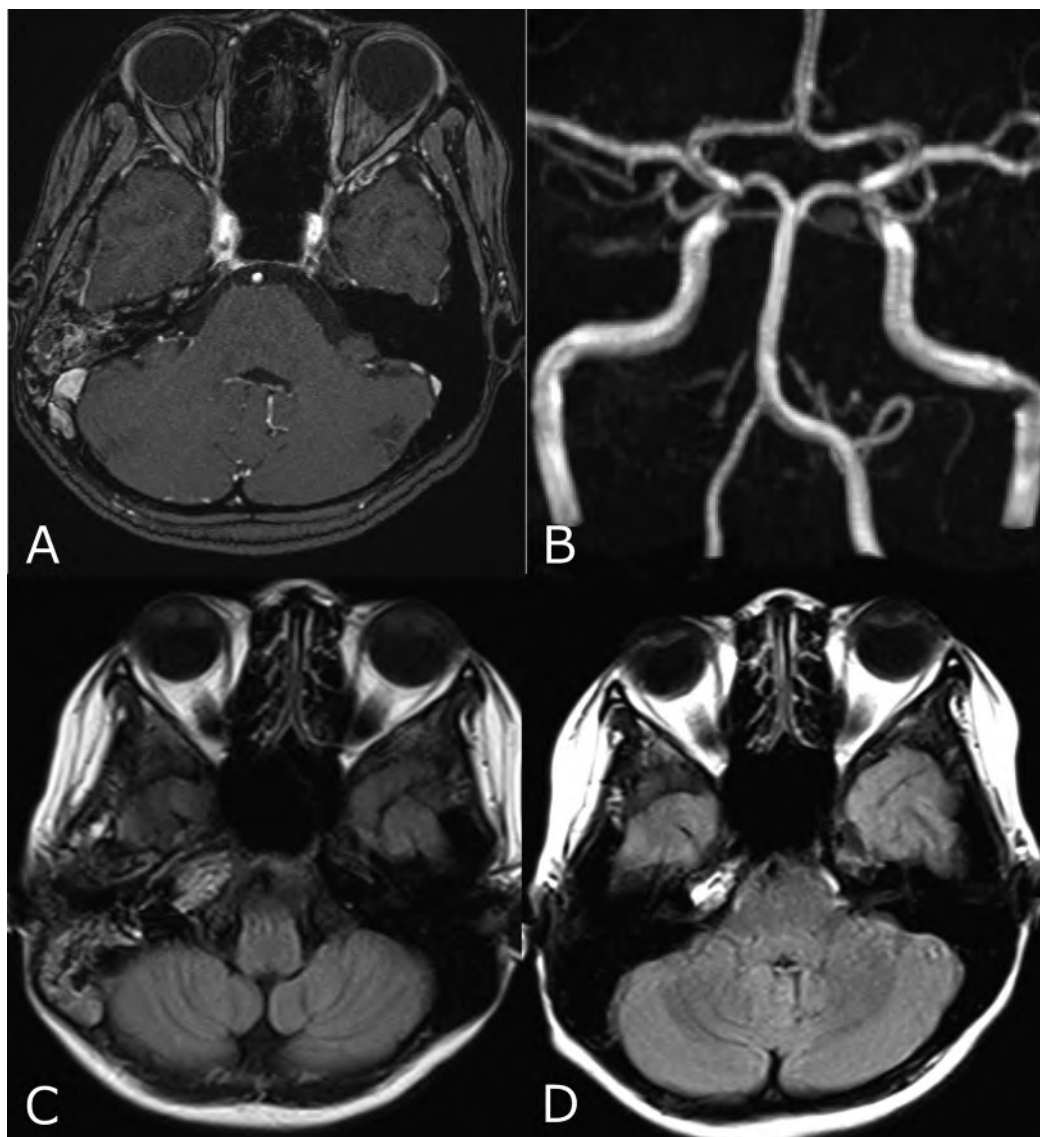
らの炎症波及によりさまざまな合併症をきたすことが報告されており、髄膜炎、硬膜外膿瘍、脳膿瘍や細菌性動脈瘤を併発することがある<sup>3,6-8)</sup>。本症の予後は、1920~1930年代での死亡率は7~20%と非常に高かったが<sup>9,10)</sup>、抗生剤治療が普及した近年では2~2.6%と比較的予後良好となってきている。しかしまだに死亡例は存在している<sup>3,7)</sup>。

本症例は、細菌性中耳炎の治療を自己中断したことにより、炎症が錐体尖部に拡大して Gradenigo 症候群を併発した症例である。MRI 画像では炎症は右錐体尖部のみならず右海綿静脈洞にも広がっており、右内頸動脈の狭小化を認め、さらに右側頭葉下部の硬膜の肥厚と造影効果を認めた。これらの所見から治療が遅れた場合には内頸動脈閉塞による脳梗塞や細菌性髄膜炎を合併し、致命的となる危険性があると考えられた。

本症候群の治療は、化膿性中耳炎に基づいて行われるため、抗菌薬治療が基本である。以前は手術療法が併用されることが多かったが、近年は抗生剤治療のみで寛解した報告例が多い<sup>3,6,7,11,12)</sup>。抗生剤での反応をみて症状増悪があるならば手術療法が選択されることが推奨されている。具体的な治療アルゴリズムを Arun 等が示しており、広域抗生剤静脈投与を行い、24~48 時間以内の症状増悪がある場合は手術療法を選択、症状増悪がない場合は細菌培養に基づく抗生剤治療を行い、症状が増悪するようならば再度手術療法を考慮する、治療方法が提案されて

いる<sup>7)</sup>。手術に関しても、以前は聴力が犠牲になるような手術方法しかなかったが、近年は聴力を温存できる手術療法も提唱されている<sup>13)</sup>。

本症候群のおもな起因菌は、*Streptococcus species* とされているが、*Staphylococcus aureus*、*Propionibacterium species*、*Provetella species* 等も検出され、抗生剤は広域抗生剤投与で治療されることが多い<sup>4,7)</sup>。嫌気性菌が検出されなかった場合はカバーする必要がないとされるが、他の頭蓋内合併症を併発している場合はセフトリアキソンナトリウム+バンコマイシン塩酸塩+メトロニダゾールを併用しカバーすることが推奨されている<sup>14)</sup>。本邦での化膿性中耳炎の検出菌は、小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年度版によると、*Haemophilus influenzae*、*Streptococcus pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*、*Streptococcus pyogenes* が多く、抗生剤は *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* の薬剤耐性を鑑みて、注射薬ではアンピシリンナトリウムとセフトリアキソンナトリウムが推奨されている<sup>15)</sup>。また、*Staphylococcus aureus* も 14.4% 検出されているが、おもに経外耳道的混入菌で中耳炎の起炎菌としては考えにくいと記載されているが<sup>15)</sup>、Gradenigo 症候群で *Staphylococcus aureus* が血液培養で検出された報告例もある<sup>16)</sup>。本症候群では治療が遅れると致命的になる危険があるため、薬剤耐性やまれな起因菌もカバーするためには、セフトリアキソンナトリウム+バンコマイシン塩酸塩+メト



**Figure 4** Follow-up MRI

- (A) TOF, (B) MRA (Fifteen days after initiation of treatment) : Follow-up MRI and MRA show normal caliber of ICA.
- (C) FLAIR (Fifteen days after initiation of treatment) : Image shows reduction of area where FLAIR shows hyperintensity and residual abnormality.
- (D) FLAIR (Five months after treatment) : Follow-up MRI five months after treatment shows no abnormality except right petrous apex.

ロニダゾールの併用が本邦でも有用と考えられる。*Mycobacterium tuberculosis* や *aspergillus* が検出される例も報告があるため抗生剤治療の反応が悪い場合は、結核や真菌感染も考慮する必要がある<sup>4)</sup>。治療期間に関しても本邦では明確な報告はなく、症例ごとに投与期間も異なっている。Arun らは6週間で治療を終了していると報告しているが<sup>7)</sup>、過去の報告では6週間～6ヵ月間の治療を提唱しており<sup>17)</sup>、治療終了の明確な基準は定められていない。本症例は、本邦の報告にならい Arun らの報告より

短い16日間で治療を終了としたが、以後再発は認めず経過は良好であった。治療終了直前のMRIで錐体尖部の信号変化は残存しているが、5ヵ月後のMRI所見で信号変化は改善しており、頭部MRIは抗生剤治療終了の指標にはならないと考えられた (Fig. 4C, D)。

本邦での本症候群の治療報告では約半数程度で抗生剤にステロイドが使用されており<sup>18)</sup>、海外でも使用例が散見される<sup>19,20)</sup>。本症例では抗炎症作用を期待し、プレドニゾロンを併用して、良好な経過を得

た。しかしステロイド併用に関してはいまだ明確なエビデンスはない。

### 結論

Gradenigo 症候群では海綿静脈洞や硬膜、髄膜への炎症波及により内頸動脈の狭小化・閉塞による脳梗塞や髄膜炎を起こして致死的になる危険性がある。早期に診断して抗生剤治療をすることが重要である。

### 文献

- 1) Gradenigo G : Ueber circumscriphte leptomeningitis mit spinalen symptomen. Arch Ohrenheilk 51 : 60-62, 1904.
- 2) Goldstein NA, Casselbrant ML, Bluestone CD, et al : Intratemporal complications of acute otitis media in infants and children. Otolaryngol Head Neck Surg 119 (5) : 444-454, 1998.
- 3) Mitchell Ray Gore : Gradenigo's syndrome : a review. Ann Med Health Sci Res 8 (4), 2018.
- 4) 須納瀬弘 : 錐体尖の解剖と疾患. 日本耳鼻咽喉科学会会報 112 (10) : 724-727, 2009.
- 5) 岡本浩一郎 : 側頭骨の画像診断 'Leave me alone' lesions と錐体尖部破壊性病変. 日本耳鼻咽喉科学会会報 115 (10) : 887-893, 2012.
- 6) Valles JM, Fekete R : Gradenigo syndrome : unusual consequence of otitis media. Case Rep Neurol 6 (2) : 197-201, 2014.
- 7) Arun K, Richard AC : The changing face of petrous apicitis-a 40-year experience. Laryngoscope 128 (1) : 195-201, 2018.
- 8) Jensen PVF, Avnstorp MB, Dzongodza T, et al : A fatal case of Gradenigo's syndrome in Zimbabwe and the Danish-Zimbabwean ENT collaboration. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 97 : 181-184, 2017.
- 9) Frenckner P : Some remarks on the treatment of apicitis (petrositis) with or without Gradenigo's syndrome. Acta Otolaryngol 17 : 97-120, 1932.
- 10) Sears WH : Gradenigo syndrome. Laryngoscope 37 : 32, 1927.
- 11) Kazemi T : Acute otitis media-induced gradenigo syndrome, a dramatic response to intravenous antibiotic. Iran J Otorhinolaryngol 29 (92) : 165-169, 2017.
- 12) Burston BJ, Pretorius PM, Ramsden JD : Gradenigo's syndrome : successful conservative treatment in adult and pediatric patients. J Laryngol Otol 119 : 325-329, 2005.
- 13) Kantas I, Papadopoulou A, Balatsouras DG, et al : Therapeutic approach to Gradenigo's syndrome : a case report. J Med Case Rep 4 : 151, 2010.
- 14) Wanna GB, Dharamsi LM, Moss JR, et al : Contemporary management of intracranial complications of Otitis media. Otol Neurotol 31 : 111-117, 2010.
- 15) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 : 小児急性中耳炎ガイドライン 2013 年版. 第 3 版. 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編. 金原出版, 東京, 2013.
- 16) Jacobsen CL, Bruhn MA, Yavarian Y, et al : Mastoiditis and Gradenigo's syndrome with anaerobic bacteria. BMC Ear Nose Throat Disord 2012.
- 17) Gillanders DA : Gradenigo's syndrome revisited. J Otolaryngol 12 : 169-174, 1983.
- 18) 塚原桃子, 濱田昌史, 大貫純一, ほか : 妊娠中に発症した Gradenigo 症候群の 1 例. 耳鼻と臨床 57 (3), 2011.
- 19) Rossor TE, Anderson YC, Steventon NB, et al : Conservative management of Gradenigo's syndrome in a child. BMJ Case Rep 2011.
- 20) Pradhan P, Bhardwaj A, Vashishth A : Abducent nerve palsy in petrositis : a review of three different cases and management protocol. Ann Otolaryngol Rhinol 2 (8) : 1056.

症例報告

## 発症時に視床病変を認め、二相性の経過を辿った HHV-6 脳症の 1 例

### A case of HHV-6 encephalopathy with thalamic lesion and biphasic clinical feature

船戸 悠介<sup>1,2</sup>、石原 尚子<sup>2</sup>、石丸 聡一郎<sup>2</sup>、三浦 浩樹<sup>2</sup>、三宅 未紗<sup>2</sup>、  
服部 文彦<sup>2</sup>、平井 雅之<sup>1</sup>、山田 緑<sup>1</sup>、吉川 哲史<sup>2</sup>

Yusuke Funato<sup>1,2</sup>, Naoko Ishihara<sup>2</sup>, Soichiro Ishimaru<sup>2</sup>,  
Hiroki Miura<sup>2</sup>, Misa Miyake<sup>2</sup>, Fumihiko Hattori<sup>2</sup>,  
Masayuki Hirai<sup>1</sup>, Midori Yamada<sup>1</sup>, Tetsushi Yoshikawa<sup>2</sup>

刈谷豊田総合病院小児科<sup>1</sup>

藤田医科大学医学部小児科<sup>2</sup>

Department of Pediatrics, Kaniya Toyota General Hospital<sup>1</sup>

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine<sup>2</sup>

【要旨】 症例は 11 ヶ月女児。発熱時のけいれん重積にて救急搬送された。入院後も意識障害が遷延し、頭部 MRI にて両側視床病変を認め、免疫グロブリン大量静注療法・ステロイドパルス療法を行った。4 日目に施行した脳波で高振幅徐波の増加を認め、5 日目に焦点性発作が群発したため、フェノバルビタールを開始、気管内挿管し人工呼吸管理を行った。血清 HHV-6 DNA が陽性となり HHV-6 脳症と診断した。HHV-6 脳症の多くはけいれん重積型急性脳症 (AESD) として二相性の経過をたどる。本症例の頭部 MRI 画像は急性壊死性脳症 (ANE) に特徴的な所見を示したが、血清サイトカインは AESD に近いパターンを示した。本症例は病態のオーバーラップが示唆された。

**Key Words** : HHV-6 脳症、視床病変、二相性けいれん、サイトカインプロファイル

A female infant at age of 11 months was transferred to emergency unit because of prolonged febrile seizure. Since loss of awareness continued after hospitalization, the patient was treated as an encephalopathy. Since HHV-6 DNA was detected in the serum, she was diagnosed as HHV-6 encephalopathy. Although thalamic lesion was observed in brain MRI in which was characteristics for acute necrotizing encephalopathy (ANE), we found clustered of focal seizures at 5th day of hospitalization. Cytokine profile of the serum and CSF showed acute encephalopathy with biphasic seizure and late reduced diffusion (AESD) pattern. These findings suggested that pathophysiology of this patient was considered to overlap ANE and AESD.

**Key Words** : human herpesvirus-6 encephalopathy, thalamic lesion, biphasic seizure, cytokine profile

---

筆頭著者：石原尚子 藤田医科大学医学部小児科 (〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98)

Corresponding author : Naoko Ishihara

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

(1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi 470-1192 Japan)

## はじめに

急性脳症とは、感染症を契機に急激に生じた脳機能の全般的な障害であり、その契機となった感染症の病原体による分類（インフルエンザ脳症、ヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV-6）脳症など）や、その臨床症状、検査所見、画像・病理所見の特徴に基づく分類（Reye 症候群、急性壊死性脳症（ANE）など）がある<sup>1)</sup>。HHV-6 は急性脳症の原因病原体として二番目に多いウイルスであり、HHV-6 脳症は二相性経過と遅発性拡散低下を認める急性脳症（AESD）の臨床経過をたどるものが最も頻度が高く、ついで ANE の経過が多いと報告されている<sup>2)</sup>。しかしながら、同じ病原体により同時に二つの異なった臨床型の急性脳症を呈した症例の報告も散見されているが<sup>3,4)</sup>、そのメカニズムはまだ十分に解明されていない。われわれは以前からバイオマーカーを測定することで、HHV-6 脳症の異なった臨床病型の病態解明をすすめてきた<sup>5)</sup>。今回われわれは、発症時に ANE に特徴的な頭部 MRI 所見を認め、その後に二相性の経過をたどった HHV-6 脳症の症例について、その臨床経過とバイオマーカーの検討を行ったので報告する。

## 症例

症例：11 ヶ月、女児。

主訴：けいれん

家族歴：父方伯父にてんかんあり。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：来院前日から発熱を認めていた。発熱 2 日目の夜に、右半身優位の全身けいれんのため救急搬送され、ジアゼパム経静脈投与にて約 40 分後に鎮痙、入院管理を開始した。翌朝も意識レベルの改善を認めず、急性脳症と診断し ICU に入室した。

入院時現症：体重 9.8 kg、身長 74 cm、体温 39.0℃、呼吸 27 回/min、血圧 100/50 mmHg、脈拍 110 回/min、SpO<sub>2</sub> 100%（room air）。ジアゼパム投与後の意識レベルは GCS で E1V1M1 であった。大泉門は平坦で、咽頭は発赤腫脹なく、呼吸音は清明で心雑音もなし、腹部は平坦で軟らかく、皮疹を認めなかった。

入院時検査所見：AST・LDH の上昇、血小板の減少を認めた。動脈血液ガス分析では呼吸性アシドーシスと乳酸値の上昇を認めた。髄液検査・尿検査では異常は認めなかった。インフルエンザウイルス・ロタウイルス迅速抗原検査は陰性であった（表 1）。

頭部 MRI 所見（第 2 病日）：両側頭頂部白質、視

表 1 入院時検査所見

血算		血液生化学		尿検査	
白血球	5600 / $\mu$ L	BUN	11.2 mg/dL	比重	1.014
赤血球	462 万 / $\mu$ L	Cr	0.26 mg/dL	pH	5.5
Hb	11.0 g/dL	TP	6.6 g/dL	蛋白	-
血小板	6.9 万 / $\mu$ L	Alb	4.2 g/dL	糖	-
凝固		T-Bil	0.2 mg/dL	潜血	-
PT 秒	13.7 秒	AST	45 IU/L	ケトン体	-
PT INR	1.25	ALT	17 IU/L	髄液検査	
APTT 秒	46.0 秒	LDH	303 IU/L	細胞数	2 / $\mu$ L
Fib	295 mg/dL	Glu	171 mg/dL	蛋白定量	43 mg/dL
FDP	12.9 $\mu$ g/dL	CK	105 IU/L	糖	88 mg/dL
D-dimer	9.5 $\mu$ g/dL	Na	135 mEq/L	病原体検索	
動脈血ガス		K	4.1 mEq/L	Flu ウイルス迅速	-
pH	7.172	Cl	103 mEq/L	Rota ウイルス迅速	-
PCO <sub>2</sub>	57.2 mmHg	免疫		血液・尿・便培養	-
PO <sub>2</sub>	72.0 mmHg	CRP	0.07 mg/dL	PCR	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.5 mEq/L	尿検査		HSV-1	-
BE	-8.2 mEq/L	$\beta$ 2 ミクログロブリン		HSV-2	-
乳酸	2.85 mmol/L		19707 $\mu$ g/L	HHV-6	+ -

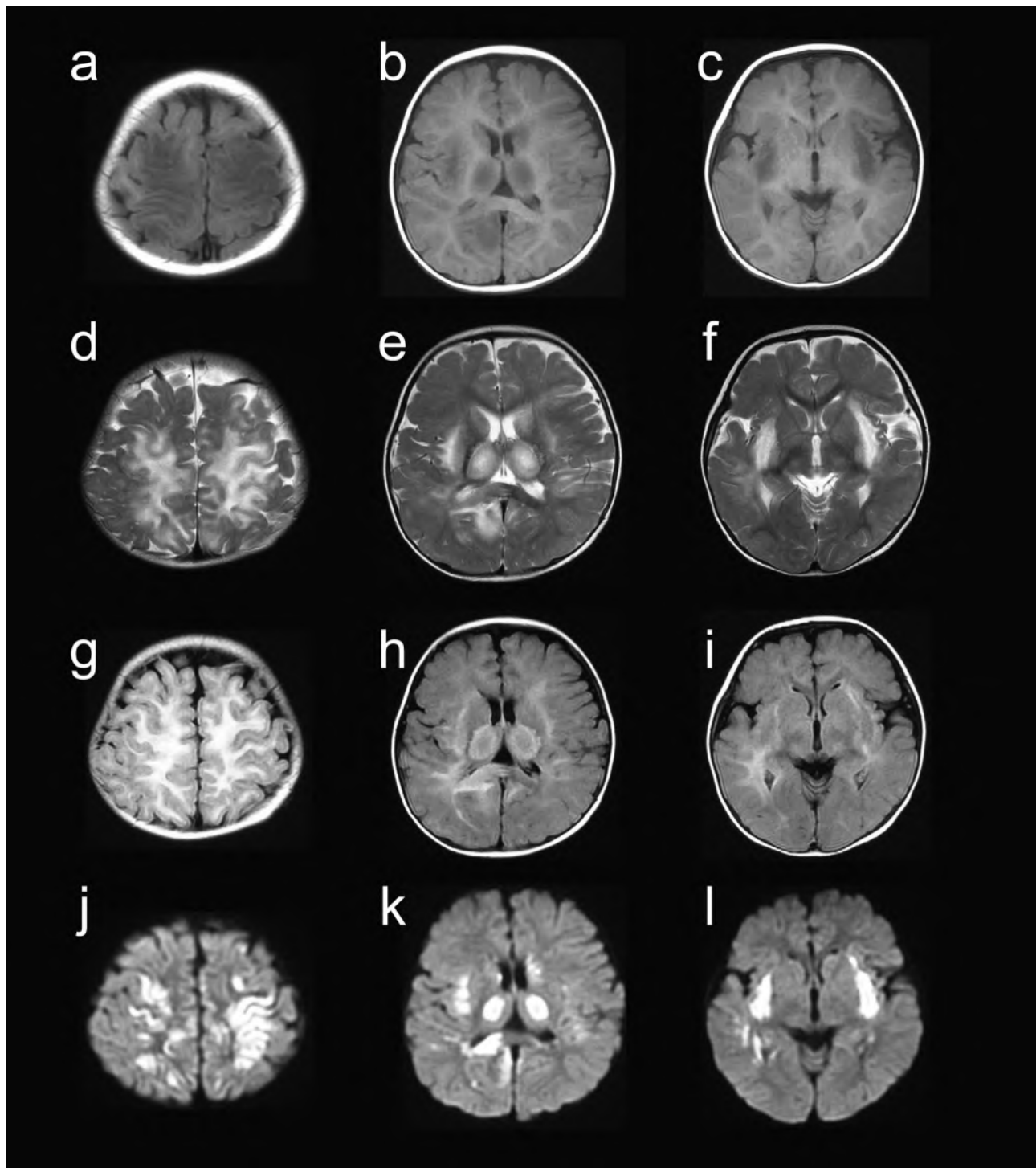


図1 第2病日に撮影した頭部MRI

両側頭頂部白質、視床、前障、島、左尾状核、右脳梁膨大部にT1強調像(a-c)で低信号、T2強調像(d-f)で高信号の病変を認めた。FLAIR画像(g-i)と拡散強調画像(j-l)でも同部位に異常信号病変を認めた。

床、前障、島、左尾状核、右脳梁膨大部にT1強調像(T1WI)で低信号、T2強調像(T2WI)で高信号の病変を認めた。FLAIR画像と拡散強調画像(DWI)でも同部位に異常信号病変を認めた(図1)。

脳波検査(図2):第2病日の脳波では低振幅な

徐波と速波を認めた。第4病日には振幅が増高し、徐波が目立つようになった。第6病日にはさらに高振幅徐波が増加。加えて発作時脳波を捕捉でき、発作波はF3-Fzを起始とする律動的な $\delta$ 波で、約30秒持続した。

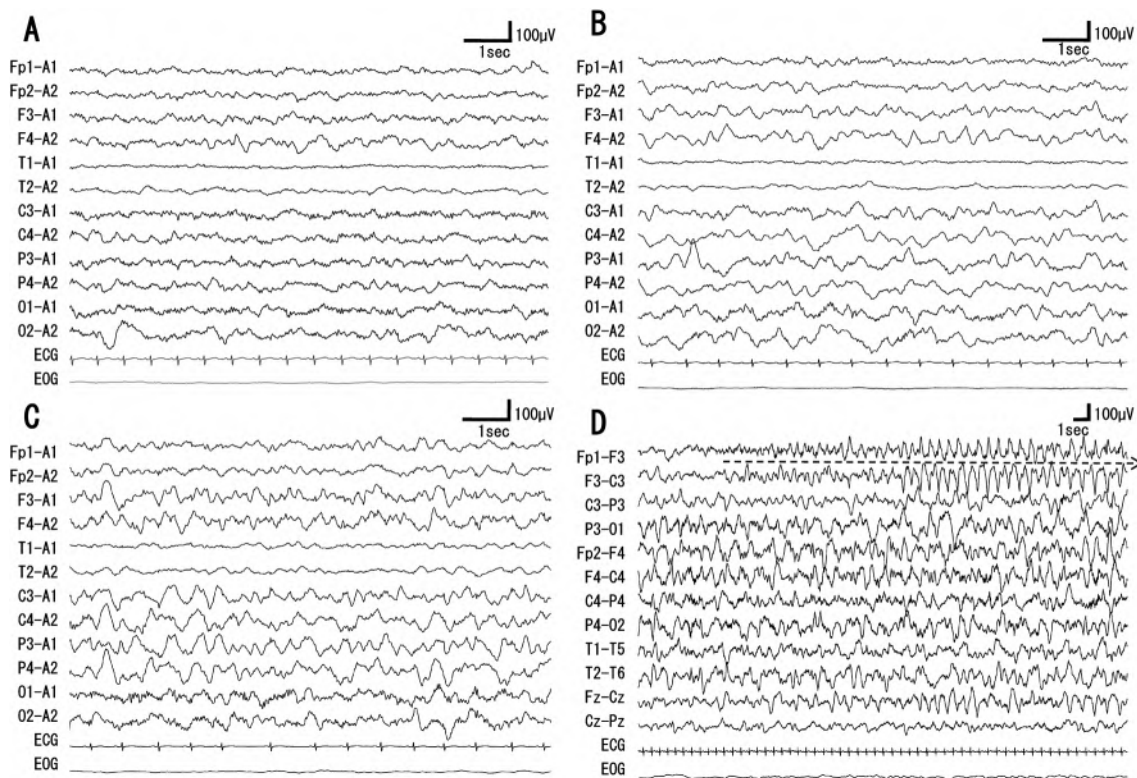


図 2 脳波の経時的変化

第 2 病日 (A) は速波の多い律動性の活動を認めるが、第 4 病日 (B) は高振幅徐波の混入が目立つようになり、第 6 病日 (C；発作間歇期、D；発作時) は高振幅徐波に加えて、律動性の焦点性棘波を繰り返し認めた。

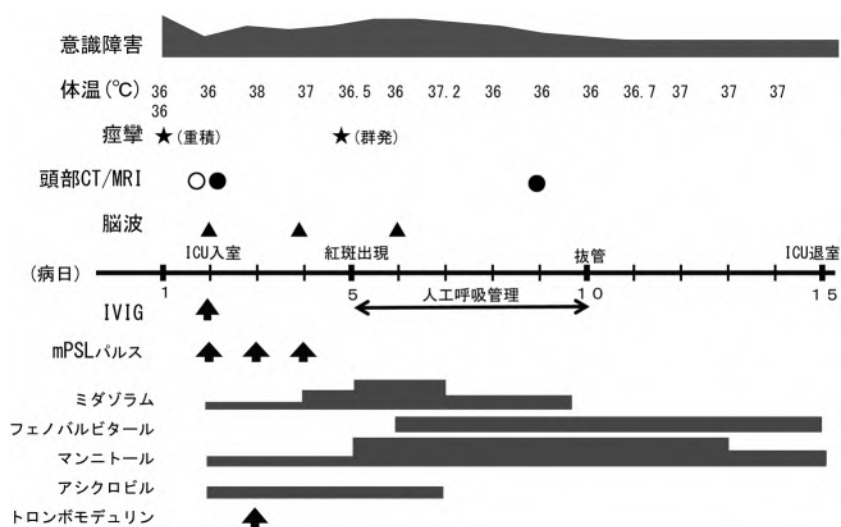


図 3 入院後経過

痙攣重積で入院した日を第 1 病日とした。体温は 37°C 以下で管理し、急性脳症の治療を開始した。

痙攣を★、頭部 CT を○、頭部 MRI を●、脳波を▲で表示してある。

入院後経過：痙攣重積で入院した日を第 1 病日としている (図 3)。ICU 入室後、ミダゾラム持続静脈内投与、メチルプレドニゾロンパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、アシクロビル、マンニ

トール、エダラポンを開始した。体温を 36°C 台に保つように冷却管理を行った。AST、CK、LDH、尿中β2 ミクログロブリンの上昇および血小板の低下を認め、第 3 病日より DIC を考慮しトロンボモ

表 2 急性期サイトカイン測定結果

		IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$	IL-10	IL-6	IL-4	IL-2
本症例 (第 2 病日)	血清	0.0	0.0	17.43	59.22	0.0	0.0
	髄液	0.0	0.0	1.39	450.25	0.0	0.0
AESD* (第 1 病日)	血清	0.0	0.0	26.1	21.1	0.0	0.0
	髄液	0.0	0.0	0.0	46.8	0.0	0.0
ANE* (第 3 病日)	血清	0.0	5.2	121.8	121.2	0.0	0.0
	髄液	0.0	0.0	2.1	19.7	0.0	0.0

単位 : pg/mL, \* : 文献 5 から引用

ジュリンの投与を行った。第 4 病日に痛み刺激に対して開眼し軽度意識レベルの改善を認めていた。第 5 病日に顔面の痙攣を認めたため、フェノバルビタールを加え、気管内挿管し人工呼吸管理を開始した。同日全身に紅斑が出現し、入院時の血清から HHV-6 DNA が検出されたため、HHV-6 脳症と診断した。頭部 MRI を第 9 病日に行ったが、T2WI で高信号域が明瞭化し拡大していた。DWI では新規病変を認めなかった。その後は痙攣を認めず、第 10 病日に人工呼吸管理から離脱、第 15 病日目に ICU を退室した。

#### バイオマーカー解析 :

第 1 病日の血清・髄液検体を用いて、バイオマーカー測定を行った。サイトカイン/ケモカイン (IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-6、IL-4、IL-2 ) は Cytometric Bead Array (BD Bioscience) にて測定した。その結果、血清・髄液ともに IL-6、IL-10 の上昇を認めたが、IL-6 は髄液のほうが血清より高く、IL-10 は血清のほうが髄液よりも高かった (表 2)。

## 考察

本症例では、発熱の翌日の第 1 病日に約 40 分持続するけいれん重積 (early seizure) で発症し、第 5 病日に顔面を中心に再度けいれん (late seizure) を起こした。Early seizure の後、意識レベルおよび全身状態はやや改善傾向であったが、late seizure 後は人工呼吸管理を必要とする重篤な状態を呈し、二相性の経過をたどった。原因となった病原体は HHV-6 であり、AESD の原因として最も多いものであった<sup>3,7)</sup>。

本症例の画像所見については、第 2 病日の頭部 MRI では両側頭頂部白質・視床・前障、左尾状核、右脳梁膨大部に T1WI にて低信号、T2WI にて高信号の病変を認め、FLAIR・DWI でも同部位に異常高信号病変を認めた。これらの所見は ANE に合

致している。さらに、第 9 病日の頭部 MRI では視床病変が T1WI・FLAIR にて高信号を呈し、T2WI では高信号領域が明瞭化し拡大していた。本症例は二相性の臨床経過をたどったが、AESD に特徴的な DWI の皮質下白質高信号病変 (bright tree appearance) は認められなかった<sup>3,7)</sup>。以上より、本症例の画像所見による脳症分類としては、ANE が最もあてはまると考えられた。しかし、遅発性に症状の増悪を認めた第 5 病日の頭部 MRI 撮像ができていないことから、AESD の所見が捉えられていない可能性も否定できない。

血液検査では発症早期に AST の上昇を認めたものの、ALT は正常範囲で、CK および血糖値の上昇を認めなかった。一方、LDH 上昇や DIC、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリンの上昇を認め、これらは ANE の病態であるサイトカインストームを示唆する所見と考えられた。急性脳症と急性期血清・髄液サイトカインについては、以前からいくつか報告がある<sup>3,5)</sup>。高サイトカイン血症型である ANE では、血清・髄液にて炎症性サイトカインである IL-6、抗炎症性サイトカインである IL-10、TNF- $\alpha$  の真の生物学的活性を反映するとされる soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) などのサイトカインが著明に上昇し、特に死亡例を含む予後不良群で優位に高値を示すとされている。また、多くの症例ではこれらのサイトカインは髄液中にくらべ血清中で高値を示すことも報告されている<sup>6)</sup>。一方、細胞興奮毒性がその発症に重要な役割を果たしていると考えられている AESD では、血清中 IL-6、IL-10、sTNFR1 の上昇と髄液中 IL-10、sTNFR1 の上昇を伴わない IL-6 の上昇が報告されている。さらに IL-6 については高サイトカイン血症型と異なり血清中 IL-6 レベルがそれほど高くないため、むしろ髄液のほうが血清中の値より高値となる<sup>3,6)</sup>。

われわれは第 2 病日に採取した血清・髄液の IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-6、IL-4、IL-2 の測



定を行った。結果は二つのサイトカイン IL-6、IL-10 の上昇がみられた。IL-6 は髄液のほうが血清より高く、IL-10 は血清のほうが髄液よりも高い結果となった。本症例と当施設で行った HHV-6B 脳症患者における急性期サイトカイン濃度との比較を表 2 に示す<sup>5)</sup>。本症例では血清中 IL-6 の上昇はそれほど高度ではなく、髄液のほうが血清中の値より高く IL-10 は血清のほうが髄液よりも高い結果となっており AESD に近い結果となった。よって、これらバイオマーカーの解析結果からも、本症は AESD 類似の病態が示唆された。

以上より、本症例は ANE と AESD の病態がオーバーラップしていると考えられた。同様の報告例として、吉富らは ANE として発症しその後 AESD の経過をとった症例を報告している<sup>3)</sup>。この症例では、発症時には頭部 MRI で両側視床の対称性病変を認めたが、7 日後のけいれん群発時には大脳白質の拡散能低下所見を認めている。この報告では血清・髄液サイトカインの検査も行っている。IL-10 は血清中で髄液よりも高値、IL-6 は髄液中で高値であり、AESD のサイトカインの傾向を示していた。

臨床経過・画像検査・血液検査・サイトカイン分析から本症例はさまざまな病態が複雑にオーバーラップしていた可能性が考えられた。今後オーバーラップしているものを含めて急性脳症の各病型の症例数を集め、臨床経過ならびに一般的な臨床検査結果、電気生理学的検査、神経放射線学的検査結果に加え、血清・髄液のサイトカインについても包括的に解析する必要がある。それにより、各病型の病態の解明につながり、さらにはそれを踏まえた適切な治療選択につながるものと考えられる。

## 結語

発症時に視床病変を認め、二相性の経過をたどった HHV-6 脳症の 1 例を報告した。画像所見は ANE に特徴的であったが、バイオマーカーは AESD のパターンに類似し、病態のオーバーラップが示唆された。

本論文の要旨は、第 267 回日本小児科学会東海地方会 (2016 年 6 月名古屋) にて報告した。

## 文献

- 1) 水口雅：急性脳症の臨床・検査・画像. 小児感染免疫 20 : 43-50, 2008.
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev 34 : 337-343, 2012.
- 3) 吉富晋作：急性壊死性脳症として発症しその後けいれん重積型急性脳症の経過をとった 1 例. 脳と発達 44 : 487-491, 2012.
- 4) Hatanaka M, Kashiwagi M, Tanabe T, et al : Overlapping MERS and mild AESD caused by HHV-6 infection. Brain Dev 37 : 334-338, 2015.
- 5) Kawamura Y, Yamazaki Y, Ohashi M, et al : Cytokine and chemokine responses in the blood and cerebrospinal fluid of patients with human herpesvirus 6B-associated acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. J Med Virol 86 : 512-518, 2014.
- 6) 市山高志：病態解析と治療戦略. 脳と発達 43 : 118-122, 2011.
- 7) 日本小児神経学会：小児急性脳症診療ガイドライン 2016. 診断と治療社, 東京, 2016, pp85-100.

# 学会誌「Neuroinfection 神経感染症」23 巻 2 号

## 変更箇所のお知らせ

学会誌 23 巻 2 号 (Vol.23 No.2 2018 : 第 23 回日本神経感染症学会 総会・学術大会抄録集) につきまして、学術大会当日の演者変更がございました。変更箇所は以下のとおりです。

ページ	変更内容
(26)	筆頭演者の変更 <b>B13-02</b> 武井 潤 ⇒ 山田祐莉子
23 : 226	共同演者の追加 <b>A09-06</b> 竹下 傑 1), 内上 寛一 1), 栗原 正典 1), 勝瀬 一登 1), 佐藤 和也 1), 荒川 晶 1), 清水 崇紘 1), 吉田 良知 2), 永渕 泰雄 2), 代田悠一郎 1), 作石かおり 1), <b>中道 一生 3)</b> , 三浦 義治 4), 藤尾 圭志 2), 清水 潤 1), 戸田 達史 1) 1) 東京大学 医学部 附属病院 神経内科, 2) 東京大学 医学部 附属病院 アレルギー・リウマチ内科, <b>3) 国立感染症研究所 ウイルス第一部,</b> 4) 東京都立駒込病院 脳神経内科
23 : 240	共同演者の掲載順変更 <b>B12-7</b> 名取 高広, <b>新藤 和雅</b> , 佐竹 紅音, 森嶋 悠人, 諏訪 裕美, 村田 博朗, 栗田 尚史, 佐藤 統子, 土屋 舞, 一瀬 佑太, 羽田 貴礼, 高 紀信, 長坂 高村, 瀧山 嘉久 山梨大学 医学部 神経内科学講座
23 : 242	筆頭演者の変更 <b>B13-02</b> <b>山田祐莉子</b> , 武井 潤, 岡田 敬史, 白元重可理, 花岡 拓哉, 法化図陽一 大分県立病院 神経内科

(敬称略)

# 学会の現況

(2019年4月1日現在)

顧問 (2名)	倉田 毅 萬年 徹										
特別功勞会員 (19名)	池田 修一 倉根 一郎 中川 正法 水谷 智彦	糸山 泰人 塩澤 全司 布井 博幸	岩田 誠 庄司 紘史 原 寿郎	大原 義朗 高須 俊明 古川 漸	亀井 聡 辻 省次 松永 宗雄	葛原 茂樹 富樫 武弘 水澤 英洋					
功勞会員 (40名)	渥美 哲至 岡部 信彦 黒岩 義之 鈴木 則宏 寺尾 壽夫 服部 孝道 山口 英世	荒木 俊彦 小鹿 幸生 黒田 康夫 祖父江 元 長嶋 和郎 本藤 良 山本 悌司	出雲 周二 河村 満 佐々木 秀直 高柳 哲也 中村 龍文 松本 博之 湯浅 龍彦	犬塚 貴 岸田 修二 佐多 徹太郎 竹内 博明 西澤 正豊 水野 美邦 若山 吉弘	内野 誠 楠 進 塩見 正司 田代 邦雄 西丸 雄也 武藤 多津郎	太田 宏平 栗原 照幸 清水 輝夫 田中 正美 野村 恭一 森松 光紀					
理事長	山田 正仁										
理事 (10名)	楠原 浩一 細矢 光亮	西條 政幸 山田 正仁	関島 良樹 山野 嘉久	高嶋 博 吉川 哲史	中嶋 秀人	長谷川 秀樹					
監事 (2名)	奥村 彰久	杉江 和馬									
評議員 (165名)	相澤 仁志 荒若 繁樹 石川 晴美 市山 高志 林 昌宏 大久保 卓哉 形岡 博史 木村 和美 栗田 正 塩田 宏嗣 調 漸 鈴木 重明 高嶋 博 高橋 若生 谷脇 考 寺田 一志 富本 秀和 長野 祐久 滑川 道人 服部 信孝 平井 利明 藤原 一男 前垣 義弘 三木 健司 村田 健也 森地 振一郎 山野 嘉久 吉田 誠克	相原 正男 飯田 慶治 石崎 義人 井出 俊光 岩佐 和夫 小川 克彦 川崎 幸彦 木村 成志 黒田 宙 穴戸 原由紀子 新藤 和雅 鈴木 裕 高梨 潤一 瀧山 嘉久 玉岡 晃 土井 宏 長尾 雅裕 中原 仁 南里 和紀 浜口 毅 平田 幸一 淵上 達夫 松井 尚子 水口 雅 村山 繁雄 門前 達哉 山本 知孝 吉田 眞理	青木 正志 飯塚 高浩 石原 尚子 伊藤 信二 岩崎 靖 奥村 彰久 河島 尚志 吉良 潤一 西條 政幸 島 さゆり 末長 敏彦 鈴木 ゆめ 高橋 育子 竹内 英之 多屋 馨子 道勇 学 長坂 高村 中道 一生 野倉 一也 濱田 晋輔 藤田 浩司 法化 陽一 松井 真 水野 敏樹 望月 秀樹 矢部 一郎 雪竹 基弘 米田 誠	足立 弘明 池田 昭夫 石原 正樹 伊東 秀文 植田 晃広 小野賢二郎 神田 隆 吉良 龍太郎 齊藤 峰輝 嶋崎 晴雄 菅 秀 砂田 芳秀 高橋 輝行 竹之内 徳博 角田 郁生 富樫 慎治 中里 良彦 長山 成美 野村 恵子 濱野 忠則 藤田 信也 細川 隆史 松浦 英治 宮嶋 裕明 森内 浩幸 山口 修平 横田 隆徳	阿部 康二 池田 佳生 伊住 浩史 伊藤 瑞規 浦 茂久 影山 恭史 岸田 日帯 楠原 浩一 崎山 佑介 自見 隆弘 杉浦 嘉泰 関島 良樹 高橋 幸利 立花 直子 坪井 義夫 外川 正生 中嶋 秀人 中山 晴雄 長谷川 秀樹 原 英夫 藤田 之彦 細矢 光亮 松本 理器 村井 弘之 森岡 一朗 山田 正仁 吉川 哲史	綾部 光芳 伊崎 祥子 市川 博雄 糸川 かおり 漆谷 真 梶 龍兒 北川 一夫 久保田 龍二 佐藤 克也 下濱 俊 杉江 和馬 平良 直人 高橋 良輔 田中 章景 出口 一志 戸田 達史 中根 俊成 永山 寛 長谷川 成人 原 誠 藤盛 寿一 堀内 一宏 三浦 義治 村上 龍文 森田 昭彦 山中 岳 芳川 浩男					

総会員数 566名 (一般会員：340名)

事務局 株式会社 春恒社

## 日本神経感染症学会 会則

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

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

第7条 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。

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

附則1 本会の事務局は、当分の間、株式会社春恒社におく。

附則2 本会則は2006（平成18）年4月1日から実施する。

附則3 本会の会費は年額以下のごとく定める。

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

#### 【会費】

一般会員	—————	¥7,000-
一般会員（メディカルスタッフ・学生）	—————	¥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]

[2018（平成30）年10月19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、A 4 判（1 枚あたり 2000 字まで）で印刷したものとする。
- 3) 原稿の電子ファイルを送ること、メディアは CD-R、USB メモリーとする。  
 （OS、ソフトウェア、ファイル名を必ず記載のこと。）
- 4) 投稿論文の原稿はオリジナル 1 部、コピー 2 部（図表を含む）を送ること。
- 5) 投稿論文とともに、共著者全員の署名の入った〔様式 1〕投稿承諾書、必要な場合は〔様式 2〕患者同意書、および利益相反に関する〔様式 3〕自己申告書（COI）を送ること。
- 6) 表紙には和文、英文で表題、著者名、所属、連絡先を記す。

- 7) 表紙には Key Words を英語と日本語で掲げる。(5つまで)
- 8) 投稿論文の場合、要旨につづいて本文として、はじめに、目的、対象・方法、考察、結論または結語などの項目を掲げる。また、症例報告の場合、症例という項目を掲げてよい。
- 9) 専門用語以外は当用漢字、現代仮名遣いを用い、句読点を正確に書く。
- 10) 外国語の固有名詞(人名、地名)は原語のまま用いる。すでに日本語化して久しいものはなるべくカタカナとする。商標薬品名<sup>®</sup>、その他の固有名詞の頭文字は大文字とするが、文中の外国語単語(病名、その他)の頭文字は、ドイツ語名詞及び文頭の場合を除きすべて小文字とする。
- 11) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位で、m, cm, mm, cm<sup>2</sup>, Kg, g, mg などとする。
- 12) 写真、図、表には必ず表題をつける。また必要に応じて説明もつけること。組織標本には染色法と倍率を付ける。写真は原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは21 cm × 14 cm 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<sup>\*</sup>は、学術的に必要な範囲に留め、個人が特定されないように充分配慮すること。原則的に診療年月日は月(上、中、下旬)までとし、出身地・

居住地は原則として都道府県までに留めること。

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

\*注) : 個人情報には以下のものが含まれる。

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

## 5. 利益相反にかかわる自己申告

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

## 6. 引用文献例

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



## 投稿承諾書

西暦 年 月 日 提出

日本神経感染症学会 殿

論文題名： \_\_\_\_\_

筆頭著者 所属： \_\_\_\_\_

フリガナ  
氏名： \_\_\_\_\_ (印)

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

## 共著者

所属： \_\_\_\_\_ フリガナ  
氏名： \_\_\_\_\_ (印)所属： \_\_\_\_\_ フリガナ  
氏名： \_\_\_\_\_ (印)所属： \_\_\_\_\_ フリガナ  
氏名： \_\_\_\_\_ (印)所属： \_\_\_\_\_ フリガナ  
氏名： \_\_\_\_\_ (印)所属： \_\_\_\_\_ フリガナ  
氏名： \_\_\_\_\_ (印)

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

## 患者同意書

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

論文題名： \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

筆頭著者名： \_\_\_\_\_

(西暦) 年 月 日

患者署名： \_\_\_\_\_ (印)

代諾者署名： \_\_\_\_\_ (印)

(患者自身が署名できない場合)

## NEUROINFECTION 自己申告による COI 報告書

著者全員氏名：(コンマで区切ってご記載ください)：

---



---

論文題名： \_\_\_\_\_

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

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

<b>⑥ 研究費・助成金などの総額</b> 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	有・無	
<b>⑦ 奨学（奨励）寄付などの総額</b> 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	有・無	
<b>⑧ 企業などが提供する寄付講座</b> （企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）	有・無	
<b>⑨ 旅費、贈答品などの受領</b> 1つの企業・団体から年間5万円以上	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：○○製薬

奨学寄付金：○○製薬

寄付講座：○○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 中嶋秀人

---

**Neuroinfection 第 24 卷 1 号**

**発行 2019 年 4 月 30 日**

**発行者 山田正仁**

**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

---