

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 10 No. 1 2005

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

目 次

第9回日本神経感染症学会報告	松永 宗雄	1
特別講演 CJD感染の多様性	北本 哲之	2
教育講演 <i>Cryptococcus neoformans</i> とクリプトコッカス症	山口 英世	7
教育講演 免疫性神経疾患：感染症の観点から	吉良 潤一	13
トピックス			
動物由来寄生虫症—特に頭に来る寄生虫について—	神谷 晴夫	19
AIDS患者に伴う中枢神経日和見感染症：診断と治療	岸田 修二	24
話題の感染症—ウエストナイル熱を中心に—	高崎 智彦	31
セミナー			
小児化膿性髄膜炎と耐性菌の動向	佐藤 吉壯	36
シンポジウム 非ヘルペス性辺縁系脳炎			
非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き	庄司 紘史	41
自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))	根本 英明・高橋 幸利・湯浅 龍彦	44
自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎	井出 俊光・飯塚 高浩・坂井 文彦	47
脳炎・脳症のサイトカイン解析	市山 高志	53
急性壊死性脳症	水口 雅	58
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) の位置づけ	亀井 聰	62
Human herpesvirus-6 DNA陽性のdrug induced hypersensitivity syndromeが 経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例	力丸 満恵・村上 龍文・萩原 宏毅 黒川 勝己・砂田 芳秀	69
インフルエンザワクチン接種後に生じた辺縁系脳炎の1例	大森 博之・池田 徳典・石原大二郎 平原 智雄・宇山英一郎・内野 誠	74
ヘルペス脳炎のガイドライン	日本神経感染症学会	78
Original Article			
Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stem cell transplantation : A report of 3 cases	Asako Yoritaka, Keiko Ohta, Hideki Akiyama and Shuji Kishida	88
Case Report			
A clinical trial of ribavirin administration for Japanese encephalitis : a case report	Takaaki Tokito, Morihiko Tajiri, Mitsuyoshi Ayabe, Hiroshi Shoji Yasuhiko Maeyama and Nobuyuki Hirohashi	94

第9回日本神経感染症学会報告

松永 宗雄

学会長 弘前大学名誉教授

第9回日本神経感染症学会学術大会は平成16年10月8日（金）、9日（土）の2日間にわたり弘前市総合教育センターにて開催された。学会に先立って10月7日（木）にはホテルニューキャッスル弘前において理事会が開かれ、第12回学術大会は九州大学原寿郎教授担当のもとに福岡市で開催されることなどが決定された（第10回は東京において医科歯科大学水澤英洋教授、第11回は三重大学葛原茂樹教授主催のもと三重で開かれることは既に決定済みである）。

学会日程は、あらかじめ10月の第2金曜、土曜と指定されており、時期的には適切な日時であったが、たまたま弘前市のような地方都市で医学系だけでも4つの学会、研究会が重なってしまい、会場、交通、宿泊などのことで参加された会員諸兄に色々とご不便をかけたことをお詫びしたい。また、折悪しく大会2日目の9日には東京中心に東日本太平洋側に台風が到来し、学会後の十和田湖などへの観光や帰りの交通網に混乱を来たしたことも残念であった。秋のみちのくの風光を十分に堪能して戴けなかったことが心残りとなったことは否めない。それでも170名余のご参加を得て、活発な討論がなされたことは主催者側にとっては大変嬉しいことであった。

本学会は研究会として発足してから数えても歴史が浅く、特に学会に成長して新しいスタートを切って2回目ということもあり、まだ大きな組織ではない。しかし、現代社会の中で無視し得ない重要な疾患が数多く含まれ、話題性に事欠かず、十分な魅力を備えた分野を扱っていて年々会員数も増えている。したがって、今回のプログラムを組むにあたっても、単に学問的な側面だけでなく社会性を十分考慮に入れた内容を盛り込むことを心掛けた。特別講演をお願いした東北大北本哲之教授はプリオント病の研究面でのオピニオンリーダーであり、魅力ある発表をして戴いた。また、シンポジウムに非ヘルペス性辺縁系脳炎を取り上げたのは、その疾患概念の確立のためにはまだ試行錯誤が繰り返されるにせよ、討論の場を設けることにより意見の集約に向けた流れが踏み出せればと願った。各シンポジストの発表も的を射ており、司会の庄司、森島両教授によく問題点を引きだして戴けたことは次のステップへ繋がることになったと思う。またトピックスとして4つのテーマを選んだが、それぞれの分野でトップランナーの演者にお願い出来、企画した意図をほぼ満たすことが出来たと振り返っている。ワークショップは前年度から引き継がれた单纯性ヘルペス脳炎の診療指針作成であり、活発な意見交換がありほぼ指針案がまとまった。岩田、森島両教授のご尽力に負うところが大きく、また司会の労を取られた高須理事長にも感謝したい。61題の一般演題の中にも優れた内容のものが増えてきており、喜ばしいことと思う。発表者はもとよりすべての参加者に感謝の意を表するとともに、次回以降の更なる内容の充実を期待したい。

学会の運営面では、会長である松永が定年まで数年を残して大学を抜けたこともあります、ことさら手作りの学会運営となつたことも否めない。事務局との連絡や会員の皆さんからの質問に対する対応などが迅速でなかった時もあり、パワーポイントによる講演のための制約のことで発表予定の先生方の意に沿わない点もあったりして、ご不便をおかけしたことについてはご容赦戴きたい。最後に学会運営の黒子役を演じてくれた研究室メンバーやOBのドクターたち、懇親会の席上パロック音楽の演奏を引き受けてくれたチェンバロ奏者の島口さんと弘前大学管弦楽団の諸君にも深甚の謝意を表したい。あわせて久留米の本学会事務局担当の小山さん、弘前大学医学部生協のスタッフに多大なご協力を戴いたことも記して筆を置きたい。

特別講演

CJD感染の多様性

北本 哲之

はじめに

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下sCJDと略す）は以前からいろんな病型があることが知られ、それぞれに分類されてきた。各種の分類を列挙してみる。

- 病理所見に基づく分類。
- プリオント蛋白遺伝子に基づく分類。1989年にプリオント蛋白のコドン129の正常多型¹⁾が、1994年にはもう一つの正常多型であるコドン219のアミノ酸置換が報告され²⁾、sCJDの病型にコドン129がVal/Val, Val/Met, Met/Metであるのかが大きく影響することが知られるようになった³⁾。
- 異常プリオント蛋白の分子量による分類。異常プリオント蛋白のプロテアーゼ抵抗性部分の分子量によって異常プリオント蛋白がタイプ1と2というように2種類に分類されるようになった⁴⁾。

これらの分類方法は、それぞれどの点に重きを置くかによって分類されている。

さて、CJDをはじめとするプリオント病の最も重要な点を考えてみよう。病理所見・遺伝子・プリオント蛋白とそれぞれプリオント病にとって大切であることにかわりはないが、どれか1つを選べと言われると困ってしまう。神経病理を学び専攻する立場の私からすれば病理と言いたいところだが、病理でプリオント病の全てが明らかになるとは思えないほどプリオント病の研究は多岐にわたっている。

今回私が強調したいのは、プリオント病の最も大切な点はその他の神経疾患と異なりプリオント病はヒトからヒトへ感染する、動物から動物へ感染するという疾患であるということである。もちろん、感染性に立脚したプリオント病の分類は現時点では不明な点が多く、感染性のみを用いて分類することは不可能であろう。しかし、従来の分類方法で分類されてきたそれぞれのタイプを分類する価値が今後あるのかどうかは、やはりそれぞれの感染性が全く同じであればあえて分類する価値がなく、全く違う感染性を

示せば同じタイプと考えられていたタイプのプリオント病も異なるものとして新たに分類しなければならないというように、感染性を1つの指標として用いることができるだろうかという試みを報告する。

参考にする分類

前章では、いろいろな分類のことを紹介したが、出来る限り世界中のどこでも利用可能な分類方法が適している。WHOで、伝達性海綿状脳症の分類方法に影響を及ぼす異常プリオント蛋白の分類方法が検討されたことがある。レファレンス材料を使用した異常プリオント蛋白の分類として、Parchi分類⁴⁾とCollinge分類⁵⁾を比較し、どちらをスタンダードにするかという会議が行われた。もちろん、科学に多数決は無意味である。どちらかの分類が淘汰され、もう一方が残ってゆく。この会議でも、どちらかの分類に統一するということは行われず、ただParchiの分類の方が簡単で再現性がよいことが確認されたのみである。ごく単純に両分類を比較してみると、Parchiのタイプ1がCollingeのタイプ1と2に分かれ、Parchiの分類のタイプ2がCollingeのタイプ3と4に分かれる。その後、Collingeのタイプ4がvCJDであることの重要性を認識しParchiもタイプ2をタイプ2Aと2Bと細分化している。現在の両者の分類比較を表1にまとめた（表1）。Parchi分類の2Bが、Collinge分類のtype 4に相当するという意味である。

異常プリオント蛋白のタイプ分類の限界は、両分類とも蛋白の分子量で区別できる種類が限られているということである。この種類を補うために、両分類

表1 異常プリオント蛋白のタイプ分類比較

Parchi type 1	Collinge type 1 and 2
Parchi type 2A	Collinge type 3
Parchi type 2B	Collinge type 4

とも遺伝子型を枕詞として使用している。コドン129がMet/Met, Val/Met, Val/Valなどの遺伝子型をとるのかを加えて分類している。さて、sCJDの分類をParchi分類にしたがってみよう。MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2と6種類のsCJDが分類できる。これでもまだ不十分であることは、MM2の分類でMM2C(皮質型)とMM2T(視床型)と2種類にまだ分けなければならないことを見ても明らかである。

さて、CJD感染の多様性を観察する際に、できればプリオント蛋白の異常構造の違いによる感染性の違いを見たい。上記の分類では、MM1とVV1と感染性が違ったとしてもそれは当然で、感染性の違いはプリオント蛋白の一次構造(アミノ酸配列)の違いに起因するのだろうと考えられるからである。今回は、MMという遺伝子型をもつヒトの感染性が異なるかどうかを検討する。

sCJDのMM1とMM2Tの感染性

まず、ヒトCJDの感染性をチェックするのにヒト・マウスキメラ型プリオント蛋白をもつノックインマウスKi-ChMを用いた⁶⁾。MMという同じ遺伝子をもち、全く異なる臨床経過をたどるsCJDが、典型的なCJDであるMM1と視床型CJDのMM2Tである。Ki-ChMという一つのヒト化マウスをもちいただけの感染実験であるが、MM1とMM2Tの感染実験⁷⁾の結果は際立った違いがあった(表2)。典型的なCJDであるMM1は、接種したノックインマウス全部が発病し、130~150日と短い潜伏期間を示した。一方、MM2Tの感染性に関しては、臨床的にほとんど発病を確認できず、病理検査で初めて感染が確認されたものがほとんどであった。感染を確認したマウスも、その比率は20~50%とひくいものでまた潜伏期間も500日以上がほとんどであった。

もちろん、まだ1系統のヒト化マウスの感染性の結果でしかないが、逆にこの1種類のマウスを用いても典型的CJDであるMM1と視床型CJDである

表2 ノックイン・マウスKi-ChMを使ったsCJDの感染実験

prion samples	diseased/inoculated	incubation period
MM1 (H-3)	6/6 mice	151 ± 6.7 days
MM1 (NR)	4/4 mice	134 ± 12.0 days
MM2T (NK)	3/6 mice	386, 539, 558 days
MM2T (YN)	1/5 mice	575 days

MM2Tは感染性からも区別して分類すべきであることが明らかとなった。

●今後の課題としては、MM2の2つのサブタイプであるMM2CとMM2Tを区別して分類すべきなのか、おなじMM2として一括して考えて良いのか感染実験で明らかにしたいと考えている。

sCJDの感染性：補足

さきほどMM型遺伝子を持つCJDに関してのみここで報告すると記載したが、補足としてMV1の感染性を書いておく。MV1のsCJDは、脳波でPSD陽性、典型的CJDの臨床経過をたどる。病理像は、シナプス型の異常プリオント蛋白の沈着を示しアミロイド斑はない。これらの所見は、すべてMM1のsCJDにそっくりな病型とまとめられる。実際、Ki-ChMを使った感染実験ではMM1と同じような感染性を示した。

それではMM1とMV1は区別する必要はないのだろうか？現在のところ、神経内科医の書いたCJDの分類の多くは、MV1とMM1はほぼ等しいものとされていることが多い。感染性でも、今のところほぼ等しい感染性であるので確かに区別する必要は無いだろう。それでも、まだ結論付けるには以下の点を明らかにする必要があろう。

- できる限り多種類のヒト化マウスで感染実験を行う。多種類とは、別のヒト型のプリオント蛋白一次構造を持つマウスでの感染実験のことである。
- MV1のプリオントには、最低2種類の異常型がありうる。つまり、M1という異常プリオント蛋白がほとんどであろうが、V1という異常蛋白も持つ可能がある。この可能性は低いとおもわれがちであるが、VV1という稀なCJDの報告がある以上、Valの分子が異常化したMV1の可能性は無視できない。

表3 Ki-ChMを使ったsCJD (MV1)と感染性プリオント病の感染実験

prion sample	diseased/inoculated	incubation period
sCJD MV1	5/5 mice	141 ± 5.3 days
vCJD 96/02	6/6 mice	593 ~ 943 days
vCJD 96/07	4/5 mice	587 ~ 910 days
vCJD 96/45	3/5 mice	567,790,852 days
dura CJD TM/SY	5/5 mice	167 ± 24.7 days
dura CJD TM/PL	0/6 mice	> 800 days
dura CJD KR/PL	0/7 mice	> 800 days
dura CJD NT/PL	0/5 mice	> 700 days

感染によるプリオント病 (vCJD)

Ki-ChMを用いたvCJDの感染性は、MM2Tと区別可能であろうか？表2と表3を比較していただきたい。MM2Tの感染成立率は20～50%であり、感染成立した潜伏期は約500日である。一方のvCJDは、感染成立率こそ60～100%と高いが、潜伏期間は500日以上と非常に長いものである。つまり、MM2TもvCJDも、Ki-ChMをもちいた伝播実験では、感染成立が100%ではなく、潜伏期間も長いという同様の特徴を持つ。

感染性を評価するときに、これまでの論旨は感染率と潜伏期間で説明してきたが、MM2TとvCJDの結果を見ると、今後はもっと詳しい感染マウスの特徴を示さなければならない。感染マウスの評価は、①感染成立率 ②潜伏期間 ③異常プリオント蛋白の病理（IHC免疫染色の結果）④Western blotの結果が現時点では適当である。この評価にそって、vCJDと視床型CJDの感染マウスを評価しよう。

IHCを比較してみる。視床型CJD感染マウスの脳は、基本的にはシナプス型の異常プリオント蛋白の沈着が見られる。MM1感染マウスと同じような傾向であるが、やや粗いプリオント蛋白沈着が見られるがアミロイド斑は認められない。一方、vCJD感染マウスの脳は、全く異なる病理像をとりアミロイド斑沈着が主な病理所見である（図1）。

Western blotの結果はちょっと複雑である。視床型CJD感染マウスは、もともとのMM2AがMM2Bに変わる。分子量は変わらずタイプ2であるが、糖鎖パターンが変化するのが特徴である。vCJD感染

マウスの結果も、ヒトのvCJDのパターンと異なる。ヒトではMM2Bであったが、マウスでは糖鎖パターンは変わらず2個糖鎖型が最も多い、しかしながらヒトとは異なりマウスでは分子量が高くなりタイプ1と2の中間の移動度となる。今回はMM2*と表記したのはこの分子量の変化の為である。

いずれにしても感染の評価として、①感染成立率と②潜伏期間では区別できなかった視床型CJDとvCJDも、③IHCの結果と④Western blotの結果からは明らかに異なる感染性を示していることが明かとなり、もちろんMM型遺伝子をもつ別のプリオントとして区別すべきである。

感染によるプリオント病（硬膜移植後CJD）

日本の感染性プリオント病の大多数を占めるのは、硬膜移植後CJDである。この硬膜移植後CJDも1種類だけのプリオントでは説明できないような症例が存在する⁸。硬膜移植後CJDは、臨床病的には2つに分けることができる。シナプス型（SY型）とアミロイド斑型（PL型）である。SY型は、脳波でPSD陽性の典型的なCJDであり、異常プリオント蛋白はシナプスに沈着するタイプで、遺伝子はMM異常プリオント蛋白はタイプ1である。つまり、sCJDのMM1と区別できない。一方、PL型は、脳



図1 vCJDを感染させたヒト化ノックインマウスの脳切片。多数のアミロイド斑が認められる。

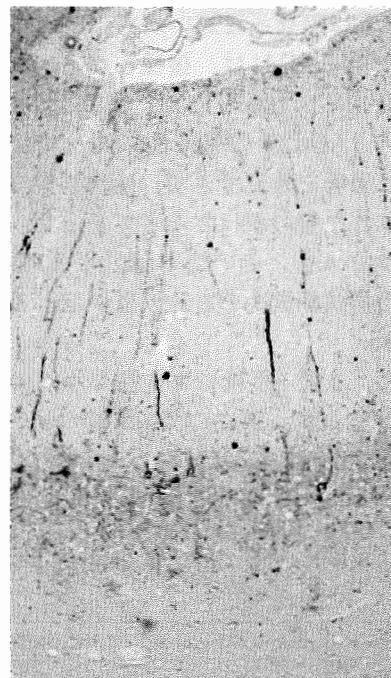


図2 硬膜移植後CJDの大脳。プリオント蛋白に対する抗体で、多数のアミロイド斑と神経細胞のapical dendriteが陽性に染まっている。

表4 視床型 CJD と vCJD のヒトの脳と感染マウスの脳の比較

	human	Ki-ChM	Prion disease
PrP pathology Western blot	no staining, faintly synaptic type 2A	coarse synaptic type 2B	Thalamic CJD
PrP pathology Western blot	plaques type 2B	plaques type 2*	vCJD

波でPSDは認められず、認められたとしても1年以上経過した後に認められるのみで、異常プリオント蛋白は細胞外のアミロイド斑として沈着する(図2)。問題は、PL型の遺伝子も同じくMMであり、異常プリオント蛋白もタイプ1であるという点である。特殊な抗体で、プリオント蛋白のフラグメントを検索するとPL型とSY型を区別することが可能である⁹⁾。しかし、一般的に分類されている分類方法では、同じMM1となってしまうというのが現実である。

従来の臨床病理では明確に区別できるSY型とPL型の感染性をチェックしてみよう。表3に示した通り、SY型はsCJD MM1と同様の感染性を示したが、PL型は従来のMM型の遺伝子をもつCJDでは経験したことのないような完全に感染しないプリオント病であることが明らかとなった。

●それでは、PL型は感染しないのか？

我々が当初ヒト・プリオントの感染性を調べるのに用いたマウスはKi-ChMというマウスであった。その後、完全なヒト型プリオント蛋白を導入したマウスではPL型も感染することが明らかとなり、PL型も感染力を有するプリオント病と考えてよいことが明かとなった。よって、SY型とPL型は、同じMM1であるが、感染性においては完全に異なったプリオントであることが解ったわけである。

それでは、硬膜移植後CJDにおける問題点を列挙してみよう。

●SY型はsCJDのMM1型と区別できない。

これは、原因を考えるときに問題となる。硬膜移植が原因なのか？たまたまsCJDを発病したのか？という点である。硬膜移植に使用された硬膜がMM1のsCJD患者から採取されたものであり、その硬膜が129MMの遺伝子型をもつヒトに移植されたと考えれば、SY型がMM1と区別できないのは当然であろう。今後、多種類のヒト化マウスを利用して感染性が区別できないのかどうかは重要な研究課題である。

●PL型は、従来のsCJDではあり得ない。

従来のsCJDでMM1の症例でamyloid plaqueを多数認めたという症例報告はごく稀にあっても、硬

膜移植例の15～20%におよぶ症例がMM1でアミロイド斑を有するPL型だということを考えれば、どのようなCJD症例の硬膜が129MMのヒトに移植されるとこのPL型となるのかは重要な問題である。

おわりに

ありとあらゆる神経疾患で神経細胞死が研究テーマとして重要視されているが、私見を承知で極論すると神経細胞死はありとあらゆる神経疾患の終末像でしかない。前途有望な若手研究者が、非特異的な疾患の終末像を見据えて治療に繋がると信じ研究している姿は滑稽ですら有る。繰り返し強調するが、プリオント病は感染症である。感染しなければ、神経細胞死は起こらない。プリオント病の治療は、神経細胞死を防ぐことではなく感染を防ぐことを主眼とすべきである。

文 献

- Doh-ura K, Tateishi J, Sasaki H, et al : Pro-Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Sträussler syndrome. Biochem Biophys Res Commun 163 : 974—979, 1989.
- Kitamoto T, Tateishi J : Human prion diseases with variant prion protein. Phil Trans R Soc Lond B 343 : 391—398, 1994.
- Doh-ura K, Kitamoto T, Sakaki Y, et al : CJD discrepancy. Nature 333 : 801—802, 1991.
- Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al : Molecular basis of phenotypic variability of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 39 : 767—778, 1996.
- Collinge J, Sidle KCL, Meads J, et al : Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of new variant CJD. Nature 383 : 685—690, 1996.
- Kitamoto T, Mohri S, Ironside JW, et al : Follicular dendritic cell of the knock-in mouse provides a new bioassay for human prions. Biochem Biophys Res Commun 294 :

- 280—286, 2002.
- Arch Neurol 56 : 357—362, 1999.
- 7) Taguchi Y, Mohri S, Ironside JW, et al : Humanized knock-in mice expressing chimeric prion protein showed varied susceptibility to different human prions. Am J Pathol 163 : 2585—2593, 2003.
- 9) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, et al : Association of an 11-12 kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. J Gen Virol 84 (Pt 10) : 2885—2893, 2003.
- 8) Shimizu S, Hoshi K, Muramoto T, et al : Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques after cadaveric dural grafting.

教育講演

Cryptococcus neoformans とクリプトコッカス症

山口 英世

要旨：クリプトコッカス髄膜炎は、HIV感染者・AIDS患者は無論のこと、HIV非感染者においても最も発生率の高い重篤な中枢神経系真菌症であり、しかも適切な診断・治療がなされるか否かが患者の予後を大きく左右する。この理由から、本稿ではわが国におけるクリプトコッカス症の疫学、国内で分離される起因菌 *Cryptococcus neoformans* の変種・serotype、本菌の病原因子、クリプトコッカス髄膜炎の診断・治療に関するわが国のガイドライン等の最近の注目される話題を集めて解説する。

(Neuroinfection, 10 : 7—12, 2005)

Key words :クリプトコッカス症、髄膜炎、*C. neoformans*、変種

はじめに

Cryptococcus neoformans (*C. n.*) (図1) は、主要な病原性酵母の1つに数えられ、クリプトコッカス症と総称される幾つかの病型の深在性真菌症を引き起こす。クリプトコッカス症は、発生頻度からみればカンジダ症やアスペルギルス症には及ばないものの、中枢神経系に主たる病変をつくる症例が全体の約50%にも及び、中枢神経系真菌症のなかでは第一位を占める^{1,2)}。中枢神経系クリプトコッカス症の主要病型はクリプトコッカス髄膜炎（または脳髄膜炎）であり、そのほかにはクリプトコッカス肉芽腫（クリプトコッコーマ）が時にみられる。

C. n. の最初の記載（当初の菌名は *Saccharomyces neoformans*）が1894年、クリプトコッカス髄膜炎の第1例報告が1905年であり、いずれも古い歴史をもつが、常に重要な病原真菌または深在性真菌症として注目されてきた。とくに近年は *C. n.* の病原性に関する分子生物学的研究が急速に進展する一方、本菌のゲノム解読プロジェクトが1999年にスタートし^{3,4)}、世界各国の研究者の協力のもとに作業が進行しており、最新のゲノム配列情報をStanford DNA Sequencing and Technology Center ウェブサイト (<http://www-sequence.stanford.edu>) で入手することができる。

本稿では、*C. n.* ならびにクリプトコッカス症（とくにクリプトコッカス髄膜炎）をめぐって現在関心を集めている幾つかの話題を紹介する。

1. わが国における中枢神経系クリプトコッカス症の発生状況

クリプトコッカス症に限らず、一般に深在性真菌症の確定診断が必ずしも容易でないことから、国内における発生状況を示す確実な疫学的データは得られていない。それをうかがい知るうえで最も参考になるのは、日本病理剖検誌にみられる真菌症に関する記載内容を長年にわたって集計解析してきた奥平雅彦・久米光両博士らの研究グループ（北里大・病理）による報告^{5)~7)}である。その1つ1972~1981年の10年間における剖検総数280,532例についての解析からは、深在性真菌症が検出された1,985例（2.5%）のなかで中枢神経を罹患臓器とするものは、クリプトコッカス症（21.3%）がカンジダ症（2.7%）やアスペルギルス症（4.5%）をはるかに上回るという予想どおりの結果が示された⁵⁾。この期間を含めて解析を始めた1969年から現在に至るまでクリプトコッカス症の検出率（全剖検例中）は0.15~0.25%，真菌症全体のなかで占める割合は5~10%の範囲内にあって、いずれも大きな変動はみられない。おそらく中枢神経系クリプトコッカス症に関しても同様の傾向にあるものと考えられる。これは、カンジダ症やアスペルギルス症の検出頻度が1970年代以降上昇を続けているのとは対照的である。

クリプトコッカス症の危険因子としては、悪性腫瘍とともに悪性リンパ腫、サルコイドーシス、膠原病

などの基礎疾患、およびステロイド薬療法その他の免疫抑制療法があげられる。しかし最大の危険因子はHIV感染であり、中央アフリカや東南アジアではAIDS患者の15%以上がクリプトコッカス髄膜炎を続発したと報告されている。事実、欧米諸国や発展途上国においては、1980年代にAIDS患者の急増に伴ってクリプトコッカス髄膜炎の発症率も著しく上昇した。わが国において本症発生率が安定したレベルで推移してきた理由は、AIDS問題がさほど深刻化しなかったことにあると推測される。しかし今後は臓器移植・骨髄移植などの汎用による免疫抑制患者の増加によってクリプトコッカス症（とくに髄膜炎）の発生率が高まる可能性が考えられる。

2. *C. neoformans* (*C. n.*) の生物学と わが国でみられるserotype・変種

C. n. は、ゲノムサイズ約21Mb、12または13本の染色体をもつ1倍体酵母である。この菌名は無性世代に対して与えられたものであるが、本菌には *Filobasidiella neoformans* (*F. n.*) の菌名をもつ有性世代があり、対応する2つの交配型である (MAT) a と (MAT) α の間で有性生殖を営む。しかし、交配によって生じる担子胞子のサイズや外形がことなるところから、*F. n.* には2つの変種、var. *neoformans* と var. *bacillispora*、があることが判明し、それに対応して環境中や患者から分離される無性世代もまたそれぞれ *C. n.* var. *neoformans* および *C. n.* var. *gattii* に区別されるようになった（表1）。

C. n. の最たる細胞学的特徴は、細胞表面がヘテロ多糖（グルクロノキシロマンナン）からなる莢膜で覆われていることにある。この莢膜ヘテロ多糖の分枝構造の違いに基づいて免疫原性をすることにする5つのserotype (A, B, C, D, AD) に型別される。ここで注目すべきは、表1に示すように、これらのserotypeと前述の変種との間に明確な対応関係がみられる点である。

C. n. 臨床分離株の各変種またはserotypeが占める割合は、地域によってかなりことなる。一部の例外的な地域を除けば、*C. n.* var. *neoformans* serotype Aに起因するクリプトコッカス症が最も多い。とく

にわが国の臨床分離株についての型別検査では、94%まではserotype A（残りはserotype ADまたはD）であり、このタイプの感染例が圧倒的に多いことが示されている⁸⁾。一方、*C. n.* var. *gattii* (serotype BまたはC) の感染は、オーストラリアそのほか熱帯・亜熱帯の限られた地域にのみみられる⁹⁾。これには *C. n.* var. *gattii* が好んで生息するユーカリ樹の分布が関係しているようである¹⁰⁾。

わが国ではこれまで *C. n.* var. *gattii* 感染はないときされてきた。唯一報告があるのは、オーストラリア旅行中に感染したと考えられる日本人医師の症例である¹¹⁾。残念ながら起因菌の分離は成功しなかったが、serotype特異的抗体を用いた脳生検組織の免疫病理組織学的検査によって、*C. n.* var. *gattii* serotype Bに起因する慢性髄膜炎と推定診断され、本邦第1例となった。

クリプトコッカス症は、ヒトだけではなく、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、それにコアラでも起こる。とくにコアラはユーカリの葉を主食とすることから、*C. n.* var. *gattii* の曝露を受けやすいと考えられる。オーストラリアにおけるコアラについての疫学調査によれば、クリプトコッカス症罹患コアラの起因菌は判明した限りすべて *C. n.* var. *gattii* であること¹²⁾、また健常（無症状）コアラの鼻腔内には *C. n.* var. *gattii*、次いで *C. n.* var. *neoformans* が高頻度で常在していること¹³⁾、が判明している。したがってコアラは *C. n.* var. *gattii* に曝露される機会が多いばかりか、本菌のみならず *C. n.* var. *neoformans* についても高い保菌率を示すと考えられる。

わが国の各地の動物園で飼育されているコアラも同様の状況にあるのではないかとかねてから推測していたところ、果せるかな2001年9月、T動物園においてクリプトコッカス症（脳囊瘍を主病変とする）で死亡したコアラ（オーストラリア産）から *C. n.* var. *gattii* serotype Bを国内で初めて分離同定することに成功した¹⁴⁾。その後の調査から各地の動物園で *C. n.* var. *gattii* および *C. n.* var. *neoformans* の保菌（鼻腔内）コアラが見つかっており、*C. n.* 両変種への高い親和性があらためて確認された。

表1 *Cryptococcus neoformans* の2つの変種とserotypeとの関係

無性世代	有性世代	serotype
<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	A, D, AD
<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	<i>F. neoformans</i> var. <i>bacillispora</i>	B, C

表2 *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*において確定または推定されている主な病原因子とその病原的役割

病原因子	遺伝子	病原的役割	備考
・莢膜形成 / 莢膜多糖（グルクロノキシロマンナン）產生 ・メラニン產生 / メラニン合成酵素（ラッカーゼ） ^{a)}	・CAP10, CAP59, CAP60, CAP64 ・CNLAC1	宿主防御（食細胞の貪食殺菌作用など）の回避	^{a)} スーパーオキシドなどのスカベンジャーとして働き、有害な酸素ラジカルによるストレスから菌をまもる
(MAT) α 交配型特異的に発現されるフェロモン応答性 MAP キナーゼ経路の成分： ・転写因子 ・(MAT) α フェロモン ・(MAT) α フェロモンレセプター	・STE12 α ^{b)} ・MFα ・CPRα	他の病原因子（莢膜形成、メラニン產生）の発現調節	^{b)} <i>S. cerevisiae</i> の STE12 のホモログ
カルシニューリン	CNA1	不適環境（宿主組織内環境） ^{c)} への適応	^{c)} 高 CO ₂ 濃度（5%）、高温（37°C）、アルカリ性環境（pH7.3～7.4）などの自然界とことなる環境
ホスホリパーゼ B	PLB	宿主細胞・組織の物理的破壊（分泌性加水分解酵素）	

3. *C. neoformans* (*C. n.*) の病原性と病原因子

C. n. は、*C. albicans* や *A. fumigatus* などとならんで代表的な日和見感染真菌の1つに数えられている。しかし *C. n.* とくに *C. n.* var. *gattii* は、多くの日和見病原真菌とことなり、易感染患者のみならず健常者（免疫正常者）にもしばしば感染（多くは不顕性感染）を引き起こすことから、*C. albicans* や *A. fumigatus* を上回る強い病原性をもつと推察される。一般に微生物に病原性を与えるのは、各病原微生物に特異的に備わった病原因子とよばれる特殊な生物学的性質である。*C. n.* は有性世代をもつ1倍体酵母であることが幸いして、以前から病原性に関して古典遺伝学的解析が行われてきた。同じ理由で遺伝子操作も容易なことから、近年 *C. n.* とくに *C. n.* var. *neoformans* についての分子レベルでの病原因子の研究が大きく進展した。その結果、本菌の病原性に関する表現型形質や機能分子に関して集積されてきた多くの知見をもとに、様々な病原因子が確定または推定されている¹⁴⁾¹⁵⁾。表2に示すように、それらの病原的役割を次の4つのカテゴリーに分類することができる。(i) 宿主防御の回避、(ii) 他の病原因子の発現調節、(iii) 不適環境への適応、(iv) 宿主細胞・組織の物理的破壊。

(1) 宿主防御の回避に働く病原因子

この病原的役割をもつ幾つかの病原因子のなかで最も重要なものは、莢膜形成（図1）およびメラニン产生である。莢膜は、菌の外側を取り囲む物理的バリアであるばかりでなく次のように多様なやり方で宿主の免疫応答を修飾して宿主防御を回避させる役割も担っている。(1)食細胞による貪食作用の阻止、

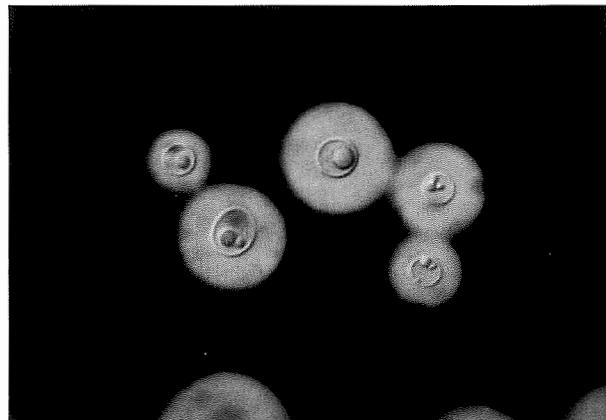


図1 墨汁法によって莢膜保有酵母として観察される *Cryptococcus neoformans* の鏡検像

(2) 莢膜多糖の食細胞（とくにマクロファージ）内蓄積による殺菌作用の阻止と食細胞自身の破壊、(3) T細胞への抗原提示の阻止、(4) 炎症性サイトカイン產生の抑制、(5) 補体成分との結合による組織内および血液中の補体量の減少。一方、本菌の細胞膜に結合しているラッカーゼなどの酵素反応によって產生されるメラニンは、スーパーオキシドその他の酸素ラジカルのスカベンジャーとして働き、食細胞の酸化的殺菌作用から菌をまもる。莢膜形成ならびにメラニン产生は、いずれもフェロモン応答性 MAP キナーゼ経路を介して発現が調節される。

(2) 他の病原因子の発現を調節する病原因子

先に述べたように、有性世代をもつ *C. n.* では、2つの交配型、(MAT) a 型と (MAT)a 型、の間で交配が起こり、後代として有性胞子（担子胞子）がつくられる。その場合、a 型と a 型の担子胞子が 1:1 の割合でできるはずなのに（実際、試験管内ではそうなる）、本菌の環境分離株や臨床分離株では、a 型が a 型よりも 30～40 倍も多い。この事実

は、*a*型のほうが環境中のみならず宿主内の生存にも優利なこと、つまり病原性が高いことを示唆し、これは動物モデルでの感染実験からも支持されている。その理由は、交配またはフェロモンに応答するシグナル伝達系として知られるMAPキナーゼ経路が本菌の病原性と密接にかかわること、またこの経路のシグナル伝達にかかわる遺伝子(*STE12a*)が*a*型細胞にしか存在しないこと、から説明される。事実、*STE12a*破壊株のマウスモデルでの病原性が著しく低いことから、*STE12a*遺伝子産物を含むシグナル伝達系と病原性との関係が明確になった。この病原性は、前項で述べた莢膜形成およびメラニン産生に関与する遺伝子の発現増強に由来すると考えられている。

(3) 不適環境への適応を促す病原因子

自然環境と宿主組織内環境とは著しくことなる。とくに真菌の発育に大きく影響する環境因子として知られる温度、pH、およびCO₂濃度をくらべてみると、それぞれ<24℃ vs 37℃、弱酸性vs中性～弱アルカリ性(pH7.3～7.4)、0.04% vs 5%，とかなりの違いがある。したがって、本来は自然環境中に腐生菌として生息する*C. n.*が宿主体内で寄生菌としてその発育能力を維持するためには、ある特定の遺伝子を環境変化のシグナルに応答して発現させ、シグナル伝達系を適切に調節することによって新しい環境(とくに37℃の温度)に適応するという生き残り戦略をとる必要が生じる。それに該当する遺伝子としてクローニングされたのが、カルシニューリンAの触媒サブユニットをコードするCNA1である。予想通り、*C. n.*のCNA1破壊株は前出の宿主組織内環境では発育できず、したがって病原性も示さなかったことから、CNA1遺伝子の病原的役割が確認された。

(4) 宿主細胞・組織を破壊する病原因子

*C. n.*の組織侵入を促進する病原因子の第1候補としては、分泌性ホスホリパーゼBがあげられている。この酵素が生体内でも產生・分泌されることは、患者の血清やCSFに抗ホスホリパーゼB抗体が含まれることで裏づけられる。また*C. n.* var. *neoformans* (serotype A) や*C. n.* var. *gattii* (serotype B) を感染させたマウスでの実験結果もこの酵素と病原性とが相關することを示している。

以上の*C. n.*の病原因子に関する知見は、すべてvar. *neoformans*を対象とした研究の成果であり、var. *gattii*についての検討はようやく始まったばかりの段階にある。理由は不明であるが、var. *neoformans*感染がAIDS患者などの免疫抑制宿主に好発

するのとは対照的に、var. *gattii*感染の多くは非免疫抑制宿主に起こる¹⁰。そのせいか前者にくらべると後者では死亡率が低い反面、肉芽腫(クリプトコッコーマ)形成による神経学的後遺症が起りやすく、外科的処置や長期治療が必要になるケースが多い¹⁶。したがって今後は遅れているvar. *gattii*の病原性に関する研究が重要な課題となろう。

4. クリプトコッカス(脳) 隹膜炎の診断と治療

一般に診断が困難とされる深在性真菌症のなかでは、クリプトコッカス(脳) 隹膜炎の診断は比較的容易なほうである。臨床症状、画像所見、CSF一般検査などでは本症に特徴的な所見はみとめられないものの、患者のCSF中に特徴的な莢膜を保有する酵母として本菌がしばしば出現することから、墨汁法などによる検出および(または)培養による分離同定の陽性率がかなり高いからである。加えて、*C. n.*の莢膜多糖抗原を標的とする血清診断法の信頼性(特異度および感度)がきわめて高く、すぐれた補助診断法として利用できることも大きな利点となっている。

一方、クリプトコッカス(脳) 隹膜炎の治療に関しては、本症を発症したHIV感染者および非感染者の各々に対して、アムホテリシンB(AMPH)、フルコナゾール(FLCZ)、イトラコナゾール(ITCZ)、およびフルシトシン(5-FC)を用いた治療法についてのエビデンスが米国等で集積され、これに基づくクリプトコッカス症マネジメントのガイドラインがInfectious Diseases Society of America(IDSA)から発表されている¹⁷。わが国においても、欧米にくらべれば適応承認されている抗真菌薬の剤型や用量に制約があるものの、基本的にはIDSAガイドラインに準じたAMPHおよびFLCZを主薬とする治療法に対するコンセンサスが、少なくとも感染症専門家の間では得られているようである¹⁸。

2003年にわが国の深在性真菌症対策に関して注目すべき出来事が起こった。この年の2月に、深在性真菌症研究分野の有志者を集めた組織(深在性真菌症のガイドライン作成委員会)から「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 第1版」¹⁹が発表されたことである。このガイドラインは、深在性真菌症を対象とするものとしては国内最初であるばかりでなく、各診療領域ごとに遭遇する機会の多い主な病型・臨床型の深在性真菌症をとり上げ、各々の診断法と治療法を一体化してフローチャート形式で分

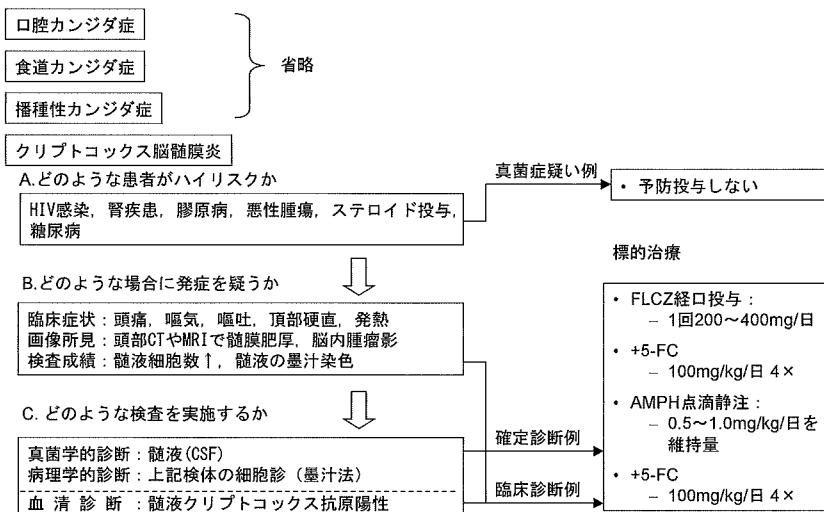


図2 「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」におけるB-2内科領域（呼吸器内科を除く内科領域）フローチャートの抜粋

かりやすく提示している点でも諸外国に例のないユニークなものである。このなかの内科領域（呼吸器内科を除く内科領域）にクリプトコッカス脳膜炎が含まれている（図2）。細かい説明は省略するが、本症の標準的な診断・治療法として広く一般臨床医の方々の日常診療の参考になることが期待される。なお最近、このガイドラインの解説書が同じ委員会によって作成された²⁰⁾。

おわりに

クリプトコッカス脳膜炎の最初の症例が報告されてから丁度100年が経つ。当初は生命を脅かす重篤な疾患としておそれられていたものの、診断法ならびに治療法の進歩とともに本症の予後は著しく改善されつつある。しかし1980年代中頃に始まった海外諸国でのAIDSの大流行は、クリプトコッカス脳膜炎の患者を急増させ、本症のマネジメントは且つてない大きな問題となった。幸いわが国では本症に関してはさほど深刻な問題は起こらず、この数十年間発生率はほぼ横ばいの状態にあるが、免疫抑制剤の汎用などによる高リスク患者の増加に伴って本症の発生率が上昇に向かう可能性もあながち否定はできない。加えて、適切な抗真菌薬療法によって高い治療成功率が得られることを考えるならば、本症とそのマネジメントに対して充分な関心と知識をもつ必要性は従来にも増して大きくなつたといわなければならない。

起因菌*C. n.*については、近年分子生物学的研究が急速に進展し、病原因子や発症メカニズムの分子

レベルでの解明、さらには全ゲノムの解読も間もなく達成されようとしている。これらの研究成果や遺伝子情報の活用によって、有用なワクチンや治療薬の研究・開発が一段と加速されることが期待される。

文 献

- 1) Salaki JS, Louria DB, Chmel H : Fungal and yeast infections of the central nervous system : A clinical review. Medicine 63 : 108—132, 1984.
- 2) Mori T, Ebe T : Analysis of cases of central nervous system fungal infections reported in Japan between January 1979 and June 1989. Int Med 31 : 174—179, 1992.
- 3) Heitman J, Casadevall A, Lodge JK, et al : The *Cryptococcus neoformans* genome sequencing project. Mycopathologia 148 : 1—7, 1999.
- 4) Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, et al : Cryptococcosis : clinical and biological aspects. Med Mycol 38 (suppl 1) : 205—213, 2000.
- 5) 奥平雅彦 : Opportunistic fungus infection の病理. 日病会誌 74 : 61—91, 1985.
- 6) 久米 光, 阿部美知子 : 肺真菌症の疫学. 臨床と微生物 27 : 133—139, 2000.
- 7) Yamazaki T, Kume H, Murase S, et al : Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan. J Clin Microbiol 37 : 1732—1738, 1999.
- 8) Ikeda R, Shinoda T, Fukazawa Y, et al : Antigenic characterization of *Cryptococcus neoformans* serotypes and its application to serotyping of clinical isolates. J Clin Micro-

- biol 16 : 22—29, 1982.
- 9) Kwon-Chung KJ, Bennett JE : High prevalence of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in tropical and subtropical regions. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A 257 : 213—218, 1984.
- 10) Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al : Epidemiology and host-and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Clin Infect Dis 31 : 499—508, 2000.
- 11) Tsunemi T, Kamata T, Fumimura Y, et al : Immunohistochemical diagnosis of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* infection in chromic meningoencephalitis: the first case in Japan. Int Med 40 : 1241—1244, 2001.
- 12) Krockenberger MB, Canfield PJ, Malik R : *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in the koala (*Phascolarctos cinereus*) : a review of 43 cases of cryptococcosis. Med Mycol 41 : 225—234, 2003.
- 13) Connolly JH, Krockenberger MB, Malik R, et al : Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of the koala (*Phascolarctos cinereus*). Med Mycol 37 : 331—338, 1999.
- 14) Makimura K, Karasawa M, Hosoi H, et al : A Queensland koala kept in a Japanese zoological park was carrier of an imported fungal pathogen, *Filobasidiella neoformans* var. *bacillispora* (*Cryptococcus neoformans* var. *gattii*). Jpn J Infect Dis 55 : 31—32, 2002.
- 15) Wickes BL, Kwon-Chung KJ : Genetic basis of pathogenicity in *Cryptococcus neoformans*, (Calderone RA, Cihlar RL eds). Fungal Pathogenesis. Principles and Clinical Applications, Marcel Dekker, New York/Basel, 2002, pp25—49.
- 16) Hajjeh RA, Brandt ME, Pinner RW : Emergence of cryptococcal disease : Epidemiologic perspectives 100 years after its discovery. Epidemiol Rev 17 : 303—332, 1995.
- 17) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al : Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 30 : 710—718, 2000.
- 18) Yamaguchi H, Ikemoto H, Watanabe K, et al : Fluconazole monotherapy for cryptococcosis in non-AIDS patients. Eur J Clin Microb Infect Dis 15 : 787—792, 1996.
- 19) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版，医薬品出版，東京，2003。
- 20) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編：各領域における深在性真菌症の診断・治療—ガイドライン理解のために。医薬品出版，東京，2004。

教育講演

免疫性神経疾患：感染症の観点から

吉良 潤一

要旨：免疫性神経疾患への感染症の関わりは、先行感染病原微生物抗原と自己抗原の分子相同意の面から論じられることが多い。しかし、感染症は、①病原微生物由来産物による直接的な神経障害、②病原微生物による自己免疫現象の誘導、③病原微生物による宿主免疫系の発達の修飾、など様々な機序を介して免疫性神経疾患の発症に関与すると考えられる。個々の免疫性神経疾患への感染症のそれぞれの関わり方を解明することで免疫性神経疾患の発症機序の一端が明にかにされると期待できる。本稿では多発性硬化症、Guillain-Barré症候群を例に挙げ、感染症との関わりを論じた。

(*Neuroinfection*, 10 : 13—18, 2005)

Key words : 感染症、免疫性神経疾患、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、キャンピロバクター

1. はじめに

感染症の免疫性神経疾患への関わりには、①病原微生物由来産物による直接的な神経障害、②病原微生物による自己免疫現象の誘導、③病原微生物による宿主免疫系（の発達）の修飾、などが考えられる。本稿では、これら3点について、具体的に免疫性神経疾患の例をあげ、我々の最近の研究成果を述べる。

2. 病原微生物由来産物による
直接的な神経障害

Campylobacter jejuni 感染後 Guillain-Barré症候群 (GBS) は、重症の軸索型 GBS (acute motor axonal neuropathy, AMAN) を起こすことが知られている。本症は臨床的には純粋運動型を呈し、病理学的にはリンパ球等の炎症細胞浸潤が極めて乏しく、periaxonal macrophage の浸潤があり、軸索障害や運動終末の変性が認められる^{1~4)}。また paranode の脱髓がみられるとの報告もある。本症では抗ガングリオシド抗体による神経障害機序が推定されている。

しかし、抗GM1抗体の陽性率は、GBSで約30%，軸索型GBSで約50%に過ぎない⁵⁾。抗GM1抗体は伝導ブロック作用がないとする報告も散見される⁶⁾。またGM1の感作ではウサギで軸索型GBSモ

デルが作られているが、マウス等の小動物では成功していない。抗ガングリオシド抗体仮説には、このような反論もあるので、我々は *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) の細菌由来蛋白質に着目した。DNA-binding protein from starved cells (Dps蛋白) は、細菌が飢餓、ストレスに陥ったときに発現が著増し、DNA結合能や鉄結合能を有する防御蛋白である。*C. jejuni* の Dps蛋白 (C-Dps) は、*Helicobacter pylori* の Dps蛋白である neutrophil activating protein (NAP) と高いホモロジー (約40%) がある。NAPは、12量体を形成し、ガングリオシドと結合し好中球や肥満細胞を活性化することが知られている。C-Dpsは150アミノ酸 (17kDa) からなり、やはり12量体を形成する。

我々はこのようなNAPの生物学的な作用と C-Dps の NAPとの高いホモロジーに注目し、C-Dps の GBSにおける意義を検討した。C-Dpsに対する抗体は、健常対照 (0/55例, 0%) や各種神経疾患者 (0/148, 0%) では全て陰性で、*C. jejuni* 感染後の GBSでのみ陽性 (8/16, 50%) であった⁷⁾。一方、呼吸器感染後 GBS では全例陰性 (0/18, 0%) であった。*C. jejuni* 肺炎患者では低い陽性率 (1/11, 9%) に過ぎなかった。この結果、*C. jejuni* 感染後 GBS では、健常対照や *C. jejuni* 肺炎患者、他の神経疾患者より有意に陽性率が高かく、特異性が極めて高いことが判明した。したがって、*C. jejuni* 感染後 GBS 患者では、C-Dps蛋白が腸管から

吸収され宿主免疫系に暴露されていることがわかる。

次いで、C-Dps蛋白の神経系への結合を調べた。C-Dpsは中枢神経系では主として脊髄前角運動ニューロンの胞体に結合した⁸⁾。一方、末梢神経では髓鞘に結合した。NAPの受容体がガングリオシドであることから、各種糖脂質とC-Dpsの結合をELISA法および薄相クロマトグラフィーの免疫染色により検討した。その結果、C-Dpsはsulfatideと特異的に結合することがわかった⁸⁾。さらに、C-Dpsの作用をみるために、神経成長因子でニューロンへ分化させたPC12細胞にC-Dps蛋白を作らせた。C-Dpsの免疫染色により分化PC12細胞の膜表面に結合することがわかった。C-Dpsは濃度依存性に培養上清中にLDHを放出し、その作用は加熱処理や抗C-Dps抗体の前処置で抑えられた。さらに、C-Dpsのin vivoでの作用を検討するためにラット坐骨神経にC-Dpsを注入し、継時に運動神経伝導速度を測定した。C-Dps注入後、運動神経伝導速度は変化しなかったが、遠位側刺激に対する近位側刺激時の複合筋活動電位の比が1時間目以降有意に減少した。一方、リン酸緩衝液(PBS)注入側では、このような減少はみられなかった。C-Dps注入後の坐骨神経の免疫染色によりC-DpsはRanvier絞輪部に強く沈着することが示された。

以上の成績から、C-Dpsはsulfatideを特異的な受容体として、中枢神経系ではニューロンの神経細胞膜に、末梢神経系ではRanvier絞輪部を含む髓鞘に結合し、細胞膜を障害することにより運動神経に伝導ブロックを起こすことが示唆された(図1)。Cerebroside sulfotransferaseノックアウトマウスは

sulfatideが産生されず、paranodeが形成されないことが示されている。したがって、sulfatideはparanodeの形成に不可欠であると考えられている。C-Dpsは末梢神経に結合してsulfatideの機能を障害することでparanodeの機能障害を起こしている可能性がある。今後、C-Dpsがどのような細胞内の分子機序を介して伝導ブロックを起こし得るのか明らかにしていきたい。

*C. jejuni*をはじめとする細菌由来蛋白質が直接神経を障害する機序は、従来全く考えられていなかつたが、このような神経中毒仮説は本症でリンパ球浸潤が極めて乏しいか、ないことをよく説明する。このようなメカニズムが全てではないにせよ、もし一部の患者で寄与しているならば、C-Dpsの除去や中和などの全く新しい視点での治療法の開発につながる可能性があると我々は考えている。

3. 病原微生物による自己免疫現象の誘導

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、中枢神経髓鞘を標的とした自己免疫疾患と考えられている。本症の再発は、上気道感染の4週以内が有意に多いことが示されている⁹⁾。MSの自己免疫仮説は、中枢神経髓鞘が比較的選択的に傷害されること、クラスIIヒト主要組織適合抗原(human leukocyte antigen, HLA)と疾患感受性が相關すること、MS患者T細胞は髓鞘抗原に対してエピトープの拡大を示すこと(in vivoで抗原刺激を受けている)、抗髓鞘抗体が存在すること、免疫抑制薬が有効であること、などにより支持される。しかし、いまだ髓液oligoclonal bandsの対応抗原は広く確立したもの

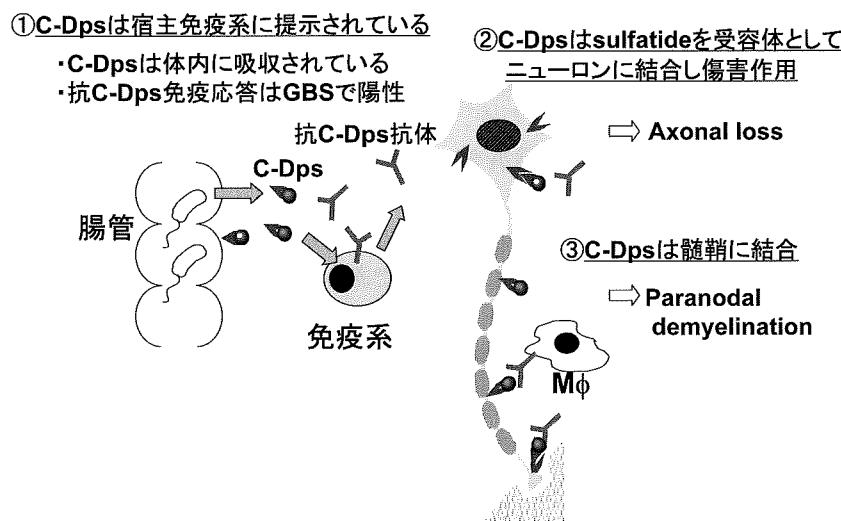
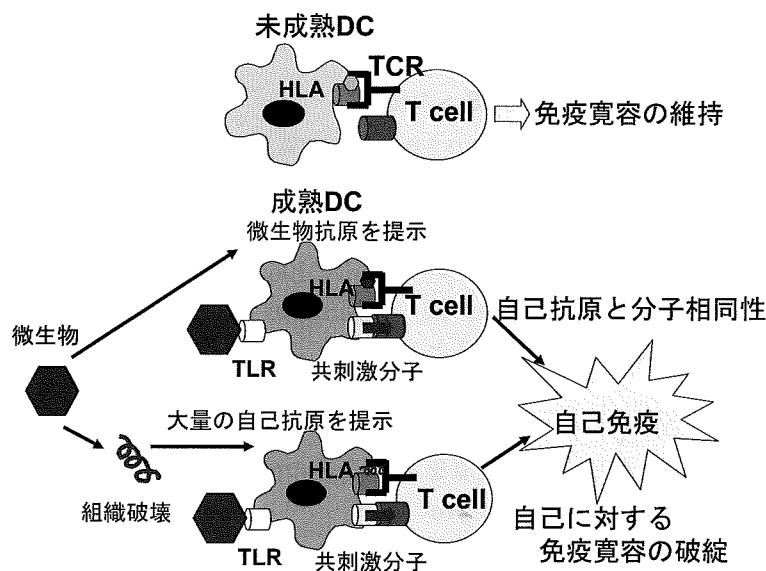


図1 *Campylobacter jejuni*由来C-Dps蛋白による神経障害機序(仮説)

表1 多発性硬化症の発症機序（仮説と反論）

	自己免疫仮説	感染症仮説
支持する成績	<ul style="list-style-type: none"> 中枢神経髓鞘が選択的に障害 HLA クラス II 抗原遺伝子と疾患感受性の相関 T 細胞の髓鞘抗原に対するエピトープの拡大 抗髓鞘抗体の存在 免疫抑制薬が効果 	<ul style="list-style-type: none"> 時期的に集中して発生 地理的に集中して発生 OB のパターンはほとんど変動しない 髓液中 B 細胞は特定のクローニングが増殖 髓液 CD8 陽性 T 細胞は特定のクローニングが増殖 IFN-α, β が効果
否定する成績	<ul style="list-style-type: none"> OB の抗原が不明 初期の T 細胞抗原が不明 	<ul style="list-style-type: none"> 特異的な病原微生物が常に同定されるわけではない

OB = oligoclonal IgG bands

図2 樹状細胞による抗原提示と自己免疫寛容の破綻
DC = denderitic cell (樹状細胞), TLR = toll-like receptor

はないし、また発症初期の責任自己抗原も明らかになっていない（表1）。これに対して、感染説は、MSが時間的にも地理的にも集中して発生することがある点、oligoclonal bandsは経過中ほとんど変動を示さない点（一定の抗原を認識している）、髓液中のB細胞は特定のクローニングが拡大している点、髓液中のCD8陽性T細胞は特定のクローニングが拡大している点、interferon (IFN) β やIFN α に反応する点などから支持されている。しかし、特定の微生物抗原が常に広く認められるというわけではない。したがって、特定の病原微生物がMSを起こしているというよりは、非特異的な感染症が発症や、再発のトリガーになっているとの考え方方が一般的である。

樹状細胞は生体で抗原提示の主要な担当細胞である。樹状細胞は、toll-like receptor (TLR) により微生物由来分子パターン認識することにより成熟し、T細胞に抗原とともに共刺激分子を介したsecond signalを送りT細胞を活性化する。たとえば、

細菌由来リポ多糖はTLR-4に結合し、リボタイコ酸はTLR-2に結合し、NF- κ Bの活性化を起こし樹状細胞におけるCD80やOX40Lの発現を促す。同時に樹状細胞からのIL-12, TNF α , IL-1 β , RANTES, MCP-1等のサイトカイン・ケモカインの産生を高める。微生物感染により成熟した樹状細胞が提示する微生物抗原と自己抗原の間に分子相同性がある場合、微生物抗原に反応するT細胞は微生物ばかりでなく、自己組織も障害することになる（図2）。また微生物感染により組織破壊が生じて、大量の自己抗原が成熟した樹状細胞によりT細胞に提示された場合も自己に対する免疫応答が誘導される。このような機序を介して感染症は自己免疫の誘導、増悪に関与すると考えられる。

他方、MSでは免疫調節作用を有するFoxp3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ T細胞やVa24 $^{+}$ natural killer T (NKT)細胞 (IL-4を産生することにより、MSを起こすと考えられている自己反応性Th1細胞を抑制する)

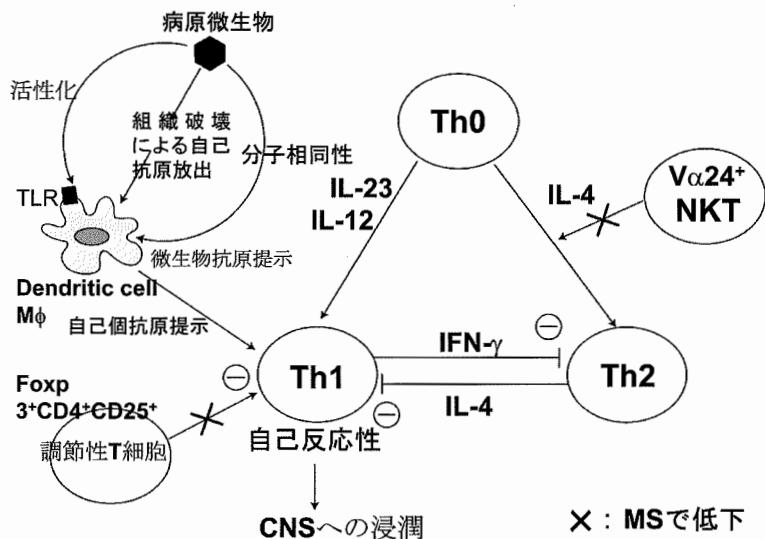


図3 多発性硬化症（MS）における自己免疫の誘導と免疫調節細胞の機能低下

の機能が低下していることが最近示されてきている¹⁰⁾¹¹⁾。このような免疫調節細胞の機能低下は、微生物感染時の自己免疫応答の進展に寄与していると考えられる（図3）。

我々はヒト中枢神経由来cDNAライブラリーをMS患者血清で免疫スクリーニングし、自己抗原を検索した。その結果、MS患者ではheat shock protein (HSP) 105に対する自己抗体陽性率が健常対照より有意に高値であること、一部のMS患者はHSP105に対して末梢血リンパ球が増殖応答を示すことを明らかにした。HSP105は人体各組織のなかでは中枢神経ニューロンに豊富に存在する熱ショック蛋白である。我々はMS患者病巣ではアストログリアでHSP105の発現が亢進していることを見出した。さらにHSP105自体によるマウスの感作では、experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) は惹起されないが、HSP105を組み込んだDNAワクチンで前もって感作しておくとEAEが重症化することを発見した。このことから、MS患者の一部ではHSP105に対する自己免疫が成立しており、MSの病像の悪化に寄与しているものと思われた。

HSP105はヒトHSP70と64%のホモロジーがあり、大腸菌のHSP70とも約30%のホモロジーがある。HSPに対する免疫応答の亢進は、慢性関節リウマチや1型糖尿病でHSP60に対して免疫応答の亢進が知られている。MSにおいても以前より α -B-crystallinやHSP70、HSP60等に対して自己抗体が出現するとの報告がある。したがって、MSではストレス蛋白に対する免疫異常が生じており、特に

HSP105はニューロンに豊富に存在することから、MSにおける軸索障害に寄与している可能性がある。このようなHSPに対する免疫応答の異常は、ヒトと細菌でHSPのホモロジーが高いことから細菌感染がトリガーとして関与することも考えられ、今後の検討を要する。

4. 病原微生物による宿主免疫系（の発達）の修飾

IL-4を産生するTh2細胞と、IFN γ を産生するTh1細胞は相互にcross regulationしバランスをとっているというのがTh1-Th2パラダイムである。臓器特異的な自己免疫疾患は主としてTh1細胞が、アレルギー性炎症ではTh2細胞の過剰な反応が発症に関与するとされる。ヒトではこのような単純な図式化はできないが、MSはIFN γ を産生するTh1細胞が誘導する臓器特異的自己免疫疾患と考えられている。その根拠として、MSはIFN γ の投与により増悪し、IFN β やglatiramerなどのTh2シフトを起こす薬剤により再発が有意に減少することなどがあげられている¹²⁾。最近、我々は髄液上清の多数のサイトカイン・ケモカインの多項目同時測定によりmemory Th1細胞の産生するIL-17/IL-8系が再発時に亢進していること、髄液細胞内サイトカイン産生能の測定により再発時には非炎症性神経疾患より有意にIFN γ を産生するTh1細胞の上昇がみられることを明らかにしている¹³⁾。したがって、MSは少なくともその再発にはTh1細胞の寄与が大きいことがわかる。

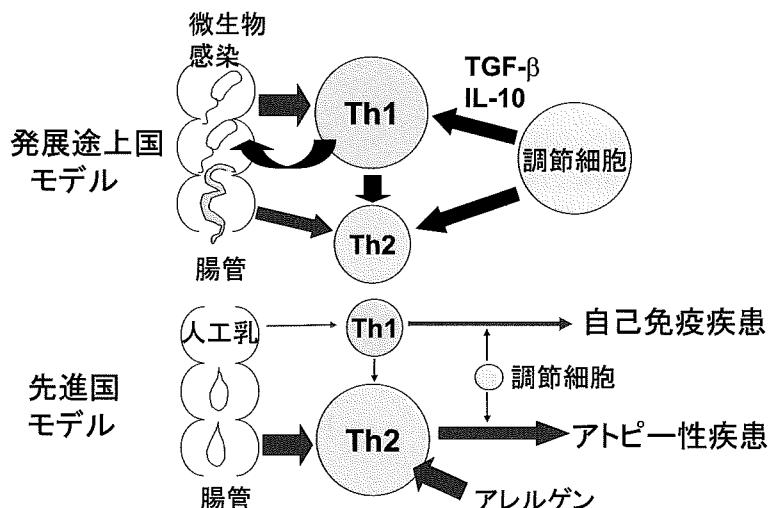


図4 免疫系の発達におよぼす微生物感染の影響

このようにTh1細胞の寄与が大きい疾患では、Th1-Th2パラダイムに従うとアトピー性疾患（アレルギー性鼻炎、アトピー型気管支喘息、アトピー性皮膚炎など）の共存時には、症状の軽減や発生の減少が考えられ、事実そのような報告もある。しかし、近年、喘息が1型糖尿病や慢性関節リウマチなどのTh1病でもしろ合併が多いとするTh1病とTh2病の共存が報告されるようになった¹⁴⁾¹⁵⁾。このことの説明として、幼少期の衛生環境がよいと免疫調節系が十分発達しないことがあげられている。すなわち、発展途上国では幼少期から様々な病原微生物に暴露されるためTh1細胞も十分発達するばかりでなく、IL-10やTGF β などの免疫抑制性のサイトカインを産生する免疫調節細胞も、Th1細胞による微生物感染に対して起こされた炎症を抑えるため誘導され十分成熟が促される（図4）。これに対して、先進諸国では幼少期の衛生環境がよいため微生物感染に暴露される機会が減り、Th1細胞の発達が不十分であるばかりでなく、それを抑える免疫調節細胞の発達も十分に起こらない。一方、人工乳やダニなどのアレルゲンに暴露される機会は増えるためTh2細胞は幼少期から小児期、成人期に至っても過剰に反応しやすい状態が続く。調節細胞の不十分な発達のため自己免疫現象の発生から自己免疫病の発症を十分に抑えられない。この結果、Th1病とTh2病が共存することになる。

MSは近年わが国では増加が著しく、最近の北海道での疫学調査では10万人あたり8~9人の有病率と、30年前の約4倍になっている¹⁶⁾¹⁷⁾。また2004年に実施されたMS全国臨床疫学調査でも全国で1万人前後のMS患者数と推計されている。しかもMS

の病型では、視神経脊髄型に対する通常型の比率が顕著に増加している。特に1980年代以降生まれの若年女性でMSの増加傾向が顕著である。このようなMSの発症の急激な増加と病像の変化は、MSが環境の近代化、西洋化により強く影響を受ける疾患であることを物語っている。

Helicobacter pylori (*H. pylori*) の感染は、発展途上国で高率で、環境の近代化、つまり幼少期の衛生環境の改善により大きく減少する。わが国では1950年代以降生まれでは *H. pylori* 抗体陽性率が著明に減少している¹⁸⁾。このように *H. pylori* 感染率は幼少期の環境を反映すると考えられることから、我々はMS患者での *H. pylori* 抗体陽性率を調査した。その結果、視神経脊髄型MS患者では抗 *H. pylori* 抗体陽性率は健常対照と差がなかったのに対して、通常型MS患者では健常対照や視神経脊髄型MS患者より有意に低値であった。特に1950年代以降生まれでその傾向が明らかであった。このことは通常型MSの発症には、*H. pylori* 感染が少なくなるような環境要因の関与があることを強く示唆する。わが国の若年者でのMS発生の増加は、幼少期の感染症が減るような環境の近代化が関与と考えられる。細菌などの微生物の感染は宿主の免疫系の発達を形造るうえで極めて大きな影響をもつ。わが国における急速な通常型MSの増加は、このような病原微生物による宿主免疫系の発達の修飾が自己免疫疾患の発症に大きく影響することを示す好例といえよう。MSの疫学調査のなかから、このような感染症と自己免疫疾患の疾患感受性の獲得のメカニズムの一端が解明されることが望まれる。

5. おわりに

本稿では感染症の免疫性神経疾患への様々な関わりを論じた。免疫性神経疾患への感染症の関わりは、先行感染病原微生物抗原と自己抗原の分子相同性の面から論じられることが多い。しかし、本稿で述べたように感染症の免疫性神経疾患への関わり方は実際に多様なものが考えられるので、既成概念にとらわれることなく感染症の免疫性神経疾患への関わりを究明していくことが望まれる。

文 献

- 1) Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al : Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 118 : 577—595, 1995.
- 2) Li CY, Xue P, Tian WQ, et al : Experimental *Campylobacter jejuni* infection in the chicken : an animal model of axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 279—284, 1996.
- 3) Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, et al : Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology* 48 : 717—724, 1997.
- 4) Yuki N : Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillainé and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis* 1 : 29—37, 2001.
- 5) Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, et al : Axonal Guillain-Barré syndrome : relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 48 : 624—631, 2000.
- 6) Hirota N, Kaji R, Bostock H, et al : The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain* 120 : 2159—2169, 1997.
- 7) 村井弘之, 三野原元澄, 朴 華, ほか : 軸索型ギランバレー症候群における *Campylobacter jejuni* 由来 Dps 蛋白の意義. 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成15年度研究報告書 pp134—135, 2004.
- 8) 朴 華, 三野原元澄, 石川崇彦, ほか : *Campylobacter jejuni* 由来 Dps 蛋白と sulfatide との結合. 神經免疫学 12 : 64, 2004.
- 9) Panitch HS : Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36 : S25—S28, 1994.
- 10) Demoulin T, Gachelin G, Bequet D, et al : A biased Valpha24+ T-cell repertoire leads to circulating NKT-cell defects in a multiple sclerosis patient at the onset of his disease. *Immunol Lett* 90 : 223—228, 2003.
- 11) Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, et al : Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 199 : 971—979, 2004.
- 12) Ochi H, Mei F-J, Osoegawa M, et al : Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci* 222 : 65—73, 2004.
- 13) Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, et al : Intrathecal activation of the IL-7/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* (in press)
- 14) Kero J, Gissler M, Hemminki E, et al : Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis : a register study. *J Allergy Clin Immunol* 108 : 781—783, 2001.
- 15) Stene LC, Nafstad P : Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 357 : 607—608, 2001.
- 16) Houzen H, Niino M, Kikuchi S, et al : The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 211 : 49—53, 2003.
- 17) Itoh T, Aizawa H, Hashimoto K, et al : Prevalence of multiple sclerosis in Asahikawa, a city in northern Japan. *J Neurol Sci* 214 : 7—9, 2003.
- 18) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al : Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102 : 760—766, 1992.

トピックス

動物由来寄生虫症 —特に頭に来る寄生虫について—

神谷 晴夫

要旨：人・物の大規模な移動、環境破壊の進行などに現れている、昨今の急激なグローバリゼーションにより、新興・再興感染症が顕在化している。そのなかで、動物由来感染症で中枢神経系に障害を及ぼす寄生虫症、特にエキノコックス、有鉤囊虫、アライグマ蛔虫、広東住血線虫、住血吸虫について、現状と今後の問題点を概説した。

(Neuroinfection, 10 : 19—23, 2005)

Key words :動物由来寄生虫症、蠕虫類、中枢神経系障害、エキノコックス症、グローバリゼーション

はじめに

昨今の国内外での新興・再興感染症の流行は、感染症が19世紀後半から20世紀初頭の状況に逆戻りしつつあるのではと懸念さえ抱かせる。急激に進んだグローバリゼーションに伴う、人・物の大移動時代の到来は、必然的に感染症の伝播・拡散・定着を伴い、いつの間にか重篤な感染症が身近にひそむ可能性を含んでいる。また、地球温暖化に伴う媒介動物の分布・拡散が顕在化している。北アメリカでの西ナイル熱の流行がそのことを如実に示している。国内に於いても、デンク熱の媒介蚊であるヒトスジシマ蚊が既に東北地方に分布することが明らかになっており、病原体の侵入とうまくマッチングすれば流行が容易に定着する。このことは、従来から指摘されている、マラリアの流行に関しても同様である。

さらに、世界的な経済危機に伴う国際間の経済格差の増大、紛争の頻発・拡大、地震や津波等の大規模災害等は、人々が嘗々と築いてきた公衆衛生面のインフラストラクチャーの著しい低下や喪失を招来し、感染症の流行要因となっている。

このような状況のもとで、最近注目されている動物由来寄生虫症、特に中枢神経系に障害を及ぼす寄生虫について言及し、その流行の疫学的考察を行った。“頭に来る寄生虫”の主なものとして、原虫では、*Trypanosoma* spp., マラリア、トキソプラズマ、アメーバ類等；吸虫では、肺吸虫、住血吸虫類等；

条虫では、エキノコックス、有鉤囊虫、マンソン孤虫等；線虫では、イヌ蛔虫、アライグマ蛔虫、広東住血線虫、旋毛虫、顆口虫等が代表的なものである。それらは、国内に於いて重要なものが多いため、その中でエキノコックス、有鉤囊虫、アライグマ蛔虫、広東住血線虫、住血吸虫について言及する。

1. エキノコックス症

人に寄生するエキノコックスは4種類あるが、国内に於いてはその内、多包条虫（幼虫形は多包虫；*Echinococcus multilocularis*）と単包条虫（单包虫：*E. granulosus*）の2種が分布するとされている。前者は主に北緯40度以北の北半球に分布しているが近年、南下している。現在、国内で、特に北海道に於いて激しく流行しているのは、本種である。一方、単包条虫は、世界中に広く分布している。本種は、ウシやヒツジなどの有蹄の家畜やトナカイ等野生の有蹄類を中間宿主とし、国内での感染患者や輸入感染症例も報告されている（図1）。しかし、幸いなことにイヌなどの終宿主動物からの感染は国内では見つかっていない^{1,2)}。

一方、多包条虫は、イヌ科の肉食獣、イヌやキツネを好適終宿主とし、その小腸に成虫が寄生し糞便内に虫卵が排出される。その虫卵を何らかのきっかけで、経口的に摂取し、中間宿主であるヒトに感染すると、主な寄生部位は肝臓であるが、脳など様々な臓器に寄生する。発育は緩慢で、無数の囊胞を作



A: オオカミ等イヌ科動物の腸管に寄生する単包虫
B: 虫卵・虫体片節の糞便中の排出
C: 感染源の六鉤幼虫を容れた虫卵
D: 好適中間宿主とその中の単包虫の発育
E, F: 原頭節

図1 単包虫の生活環

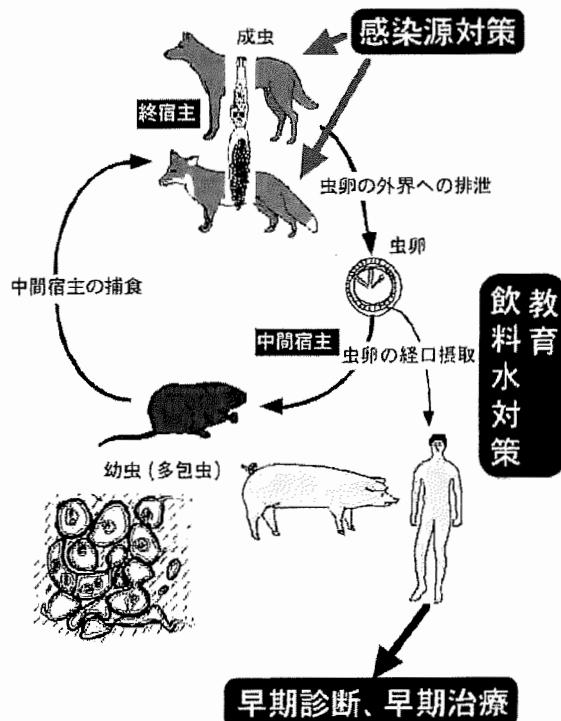


図2 多包虫の生活環

終宿主動物はイヌやキツネ等の肉食獣で、成虫はそれらの小腸に寄生する。成虫から産出された虫卵を、好適中間宿主のエゾヤチネズミ等が経口的に摂取し、その内で幼虫形である多包虫ができる。感染したネズミを終宿主が摂取することで生活環が感染する。ヒトやブタは好適な宿主ではない。(北海道大大学院獣医学研究科寄生虫学教室提供)

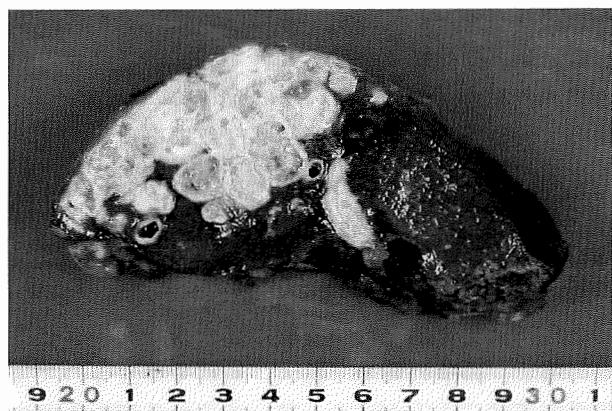


図3 ヒト肝多包虫症病巣剖面
多数の囊胞を作り、組織浸潤性に増殖する。

って組織浸潤性に増殖する。非好適中間宿主のヒトに寄生すると、包虫の体表にあたる、クチクラ部分が顕著に増殖する(図2, 3)^{2) 3)}。

感染後の症状は、虫卵摂取後、通常、無症状期が約10年と長く、しかもその間、血液生化学的検査では異常が認められない。その後、肝腫大、上腹部・季肋部不快感等の不特定症状が出現する。さらに進行すると肝腫は顕著となり、4~5横指以上触知されるようになる。肝機能障害の進行、腹水、腹壁静脈の怒張等門脈圧亢進、黄疸、下肢の浮腫等が出現する。末期になると悪液質、肝性昏睡に陥り重篤となる。肺寄生では血痰、咯血、胸膜炎を生ずるが、時に包虫が破壊し、包液の漏出によりアナフィラキシーショック症状を呈し、急激な痙攣性咳、呼吸困難を来たすことがあるので、充分な注意が必要である³⁾。

診断には、問診によって流行地での生歴、旅行歴を把握する事が重要で、酵素抗体法、ウエスタン・プロッティング法等による抗体検査が有効である。さらに、腹部単純撮影、超音波検査、CTスキャン等で多包虫症の場合にはしばしば病巣内に石灰化像が確認され、肝癌等とは区別され、総合的に確定診断につながる。

根治治療法は病巣の外科的摘出以外に無く、効果的な治療薬は無い。手術時に、包虫組織や包虫液などの内容物が腹腔内に散布されることにより、アナフィラキシーショックやその後の再発(2次包虫症)を惹起する事があり、充分な注意が必要である³⁾。

また、包虫は肝臓のみならず色々な臓器に寄生し、癌のように転移する。本州の60症例のうち6例が脳寄生で2例のみが脳のみの症例であったとの報告⁴⁾やアラスカの多包虫症患者の13%に脳転移の報告⁵⁾がなされている。このことは、本症の場合、しばしば転移病巣が存在する事を示唆している。また、単包虫に関しては、若年の患者で脳単包虫症が高率に

発現するとの報告もある⁶⁾。

北海道の多包虫症は、世界的にも高度な流行となっており¹⁾、この15～20年間に1,000名の患者の発生も予測されている⁷⁾⁸⁾。しかも、青森県のブタでの感染が発見されたことは、本症が、本州に侵入し、その分布を拡大する可能性を示唆している²⁾⁹⁾。野生動物間で蔓延し、しかも治療法の無いこのような感染症にとって、基本的なその対策として、ヒトと野生動物が可能な限り棲み分けることが必要であろう。

なお、本症は、いわゆる「感染症新法」で、第4類感染症に分類され、全数届出が義務づけられている。

2. 有鉤囊虫症

有鉤囊虫 *Cysticercus cellulosae* は、有鉤条虫 *Taenia solium* の幼虫で、ヒトは終宿主と中間宿の双方の役割をする。好適中間宿であるブタの骨格筋に寄生した有鉤囊虫を、経口的に摂取したヒトの小腸内で成虫となる。一方、虫卵の経口摂取によってもヒトは感染する。しばしば、小腸に寄生した成虫から放出された虫卵による、自家感染が起こり、有鉤囊虫症を惹起する。本症もしばしば、中枢神経系に寄生し、障害を及ぼす^{10)～12)}（図4）。近年、流行地への旅行者の増大、流行地からの農産物の輸入の著しい増加、同性愛者間の性行為などによって明らかな増加が指摘されている。

脳有鉤囊虫症が疑われる場合には、全身的に軀筋での寄生の有無を調べることで、診断の大きな助けになる。また、抗体あるいは遺伝子の検索によって診断の大きな助けとなる¹³⁾。治療には、摘出可能

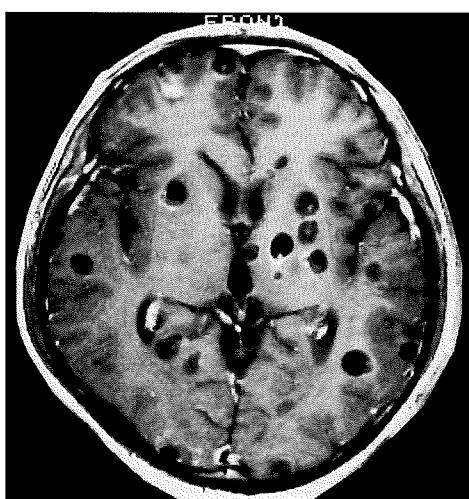


図4 ヒト脳有鉤囊虫症

MRI画像上で、有鉤囊虫の寄生が形態的にも明瞭に確認できる。

な虫体を手術により摘出する。一方、本症にはプラジカンテルが有効であるが、治療後、虫体の急激な死滅によるアナフィラキシーショックの可能性があり、十分な観察下での加療が必要である。

3. アライグマ蛔虫症

ヒトに寄生する蛔虫としては、蛔虫 *Ascaris lumbricoides*、ブタ蛔虫 *Ascaris suum*、イヌ蛔虫 *Toxocara canis*、ネコ蛔虫 *Toxoascaris leonina*、アライグマ蛔虫 *Baylisascaris procyonis* がある。蛔虫 *A. lumbricoides* は、動物由来寄生虫としては該当しないが、脳内に迷入することがある。一方、アライグマ蛔虫など、他の種はヒトの中で成虫になることはないが、感染幼虫を含む虫卵を経口的に摂取することによって感染し、いわゆる内臓幼虫移行症を惹起し、眼、肝、脳等に寄生する。

最近、注目されているのはアライグマ蛔虫である。同虫は、「あらいぐまラスカル」のアニメ人気によくあります、海外からペットとして移入されたアライグマとともに国内に侵入した。しかもアライグマは成長するに伴い、性格が粗暴になり、飼主の飼育が困難となり、野外に放逐された固体が、野生化、繁殖し土着している。北海道など日本各地で、生態系のバランスを壊すこともあり、加えて保虫動物として重大な問題となっている。

しかも、最近、東北地方の私設動物牧場で、本来、日本国内には分布していなかったアライグマ蛔虫に感染したカイウサギに、中枢神経症状を呈する幼虫移行症が集団発生した¹⁴⁾。アライグマ蛔虫の幼虫は、脳、特に小脳に高頻度に侵入し、幼虫が大きいこともあります、重篤な障害を及ぼす、典型的な内臓幼虫移行症である（図5）。

アメリカでは子供の感染死亡例が報告されており、今後、わが国でも重大な関心を払う必要がある。

4. 広東住血線虫

広東住血線虫 *Angiostrongylus cantonensis* は *Rattus* 属のドブネズミなどを終宿主とし、その肺動脈に寄生する。ナメクジやアフリカマイマイなど陸棲、淡水棲の軟体動物が中間宿主で、それらとの間に自然界で生活環が維持されている。さらには、陸棲のカニや淡水棲のエビなどが待機宿主となり、本虫の感染源となり得る。ヒトがこれらを経口的に摂取し、感染した場合には、成虫になることはなく、体内移

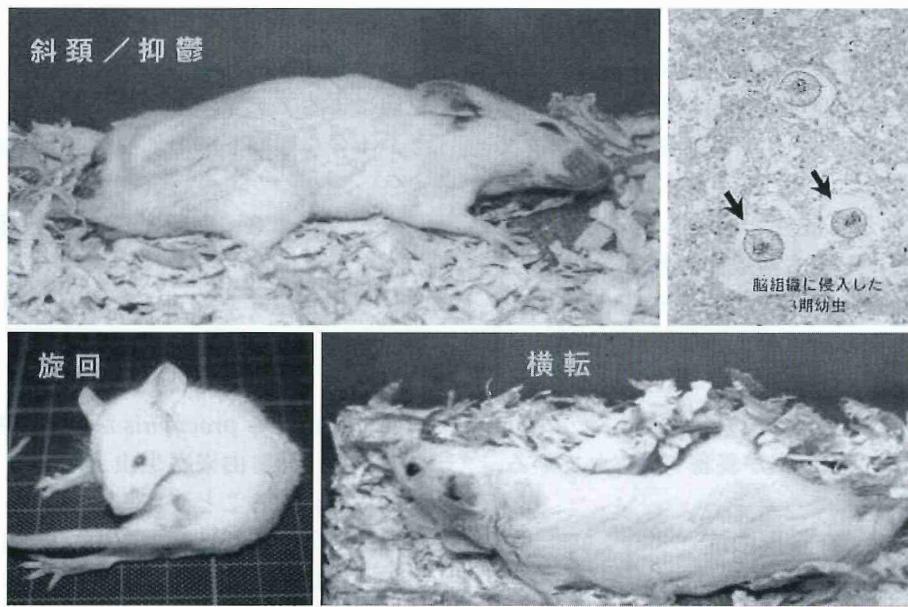


図5 マウスの実験的アライグマ蛔虫幼虫移行症
感染幼虫を容れた虫卵を感染させると、図のような症状を示す。右上枠内は、その病理組織中の幼虫横切像（ヘマトキシリン・エオジン染色）

行途中の脳に寄生し、好酸球性脳脊髄膜炎 (eosinophilic meningoencephalitis) を惹起する。沖縄に多いが、本州からも10例の患者報告がなされている¹⁵⁾。本種は、北海道から沖縄まで広く国内に分布し、感染者が散発しているので注意が必要である。

5. 住血吸虫

ヒトの住血吸虫症の原因虫として、日本住血吸虫 *Schistosoma japonicum*, マンソン住血吸虫 *S. mansoni*, ビルハルツ住血吸虫 *S. haematobium* などが重要である。これらの住血吸虫による感染者は世界で2億5,000万人とも推測されている。いずれも淡水産の巻貝が中間宿主で、それから水中に遊出してきた幼虫のセルカリアが経皮的に感染する。特に高率に脳住血吸虫症を惹起するのは、日本住血吸虫である。感染者の2.9～4.2%が脳住血吸虫症を発症するとした報告もある¹⁶⁾。しかも病型に家族集積性があり、それとHLAタイプとの関連が示唆されており、興味深い¹⁷⁾。実験的にはマンソン住血吸虫症でも高率に脳への虫卵の塞栓が出現する（図6）¹⁸⁾。

おわりに

中枢神経系に障害を及ぼす主な蠕虫類について概説した。ここに列記した動物由来寄生虫症は、野生

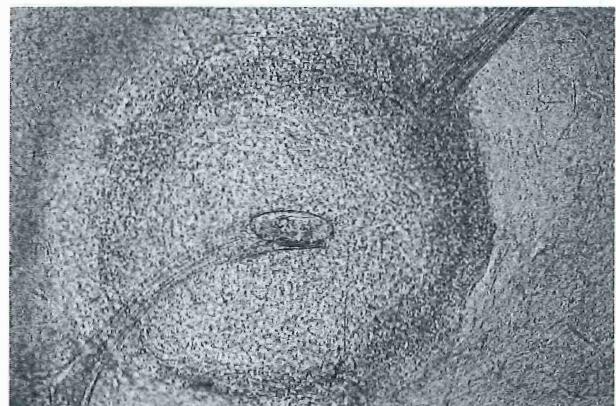


図6 脳マンソン住血吸虫症
マンソン住血吸虫症に感染させたマウスの圧新鮮脳組織に見られる、虫卵の血管内塞栓とそれに伴う虫卵結節

動物間でそれらの生活環が維持されているものが多い。いったん生活環が自然界で維持されれば、その駆除は困難な場合が多い。新興・再興感染症にはそのような動物由来寄生虫症と関連するものが多い。国内では、エキノコックス症のように、現在激しく流行しているものや、アライグマ蛔虫症のように、今後の流行が懸念されるものもある。

地球温暖化など、地球環境が急激に変化し、しかも人や物が短時間に大規模に移動するグローバリゼーション時代での感染症の広がりを、流行地だけの問題でなく、昨今の感染症の事象を、過去・現在・未来のヒトの営みとの係わりから把握することが求め

られる。医療現場での臨床家の方々の関心をお願いしたい。

文 献

- 1) 神谷正男：広がる感染地域と感染源対策（山下次郎, 神谷正男, 編). エキノコックス—その正体と対策. 北海道大学図書刊行会, 札幌, 1997, pp247—274.
- 2) 神谷晴夫：青森県のエキノコックス症の現状と対策—北海道から本州への伝播を考慮して. 日本医事新報 4129 : 25—29, 2003.
- 3) 神谷晴夫：エキノコックス症. 小児科 38 : 1267—1273, 1997.
- 4) 高橋昭博, 山口富雄, 稲葉孝志, ほか：本州における多包虫症の文献学的考察. 寄生虫誌 35 : 95—107, 1986.
- 5) Wilson JF, Rausch RL : Alveolar hydatid disease. A review of clinical features of 33 indigenous cases of *Echinococcus multilocularis* infection in Alaskan Eskimos. Am J Trop Med Hyg 29 : 1340—1355, 1980.
- 6) Arana-Iniguez R : Echinococcus. Hand book of clinical neurology 35 : 175—208, 1978.
- 7) 神谷正男, 奥祐三郎：エキノコックス (1) 生物学. 日本における寄生虫学の研究 7 : 275—295, 1999.
- 8) 土井陸雄：憂慮されるエキノコックス症（多包虫症）流行拡大—今こそ一次予防対策の推進を. 日本公衛誌 42 : 63—68, 1995.
- 9) 神谷晴夫, 中山博雄, 稲葉孝志, ほか：青森県における多包虫症患者発生状況とその疫学的考察. 日本医事新報 4153 : 43—46, 2003.
- 10) 西山利正, 荒木恒治：有鉤囊虫囊虫症—臨床と疫学. 日本における寄生虫学の研究 7 : 263—274, 1999.
- 11) Escobar A, Weidenheim KM : The pathology of Neurocysticercosis. *Taenia solium* cysticercosis from basic to clinical science (Singh G, Prabhakar S, eds). CABI Publishing, Oxon, 2002, pp289—327.
- 12) Prabhakar S, Singh G : Neurocysticercosis : an overview of clinical presentations. *Taenia solium* cysticercosis from basic to clinical science (Singh G, Prabhakar S, eds). CABI Publishing, Oxon, 2002, pp169—176.
- 13) Wilkins PP, Wilson M, Allan JC, et al : *Taenia solium* cysticercosis : Immunodiagnosis of neurocysticercosis and Taeniasis. *Taenia solium* cysticercosis from basic to clinical science (Singh G, Prabhakar S, eds). CABI Publishing, Oxon, 2002, pp329—341.
- 14) Sato H, Furuoka H, Kamiya H : First outbreak of *Baylisascaris procyonis* larva migrans in rabbits in Japan. Parasitol Int 51 : 105—108, 2002.
- 15) 西村謙一：広東住血線虫症. 日本における寄生虫学の研究 7 : 389—408, 1999.
- 16) 林 正高：日本住血吸虫症の臨床. 日本における寄生虫学の研究 7 : 63—80, 1999.
- 17) Ohta N, Hayashi M, Tormis L, et al : Immunogenic factors involved in the pathogenesis of distinct clinical manifestations of schistosomiasis japonica in the Philippine population. Trans R Soc Trop Med Hyg 81 : 292—296, 1987.
- 18) Kamiya H, Ozaki T, Nakayama H, et al : Brain involvement in murine schistosomiasis mansoni. Jpn J Parasitol 43 : 294—300, 1994.

トピックス**AIDS患者に伴う中枢神経日和見感染症：診断と治療**

岸田 修二

要旨：AIDSに伴う主な日和見神経合併症はトキソプラズマ脳炎，サイトメガロウイルス脳炎，進行性多巣性白質脳症，クリプトコッカス性髄膜炎である。日和見感染性中枢神経疾患の臨床症状は非特異的である。トキソプラズマ脳炎，進行性多巣性白質脳症の診断には画像の果たす役割が大きいが，トキソプラズマ脳炎の診断には診断目的に抗トキソプラズマ療法が行われる。進行性多巣性白質脳症，サイトメガロウイルス脳炎に対しては脳脊髄液でのPCR法による分子生物学的診断法は極めて重要で，かつ定量は予後と治療効果の判断に有用である。クリプトコッカス性髄膜炎は，髄液の墨汁染色と培養で容易に診断可能であるが，同時に血液と髄液での抗原検出は診断率，特異度とも高く有用である。クリプトコッカス性髄膜炎，トキソプラズマ脳炎に対しては有効な治療法が存在するが，進行性多巣性白質脳症に対しては特異的治療法がないし，また抗サイトメガロウイルス剤も脳炎に対する有効性は乏しく，副作用の発現率も高い。日和見感染性中枢神経疾患，特に特異療法のない疾患に対しHAARTの開始は必須であるが，HAARTの早期開始は免疫再構築による症状増悪の危険性もある。HAARTにより免疫機能の改善が得られれば，二次予防のための治療は中断できるであろう。

(Neuroinfection, 10 : 24—30, 2005)

Key words :エイズ (AIDS), トキソプラズマ脳炎 (Toxoplasmic encephalitis), サイトメガロウイルス脳炎 (Cytomegalovirus encephalitis), 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy), クリプトコッカス性髄膜炎 (Cryptococcal meningitis)

はじめに

HIV (Human immunodeficiency virus type 1) は感染早期に中枢神経に侵入する neurotropic virus である。神経症状は AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者の 30～70% に認められ，神経病理学的にも多数例の解析で 76% の症例に何らかの病変が認められており¹⁾，神経系は HIV の直接的，間接的な重要な標的臓器である。HAART (highly active antiretroviral therapy) が導入されて以来 AIDS 患者の死亡率と AIDS 指標疾患の発症は減少し，HIV 感染患者の予後は劇的に改善してきた。神経合併症も他の日和見感染症同様減少が認められており，HAART 導入以前のわが国での AIDS に伴う神経合併症が 28.8% に認められたのに比べ²⁾，HAART 導入後早期の 1999 年～2001 年におけるわが国での AIDS に伴う神経合併症を調査した結果では，15.9% に中枢神経合併症を認め³⁾，そ

の後行った 2002 年～2003 年の調査結果でも 9.8% (未発表) と減少傾向を認めている。しかしこの減少にかかわらず HAART 処方の服薬遵守困難から HIV 感染流行の初期にみられたと同様な AIDS 指標疾患患者を診る機会が増加しているほか，抗レトロウイルス剤耐性 HIV の出現や，さらにわが国では AIDS 指標疾患を発症して初めて HIV 感染を診断される例が漸増しており，今後日和見感染性中枢神経疾患はしばしばみることの出来る疾患となると思われる。HAART 後剖検例は減少したものの，神経疾患は依然として死亡主要原因である⁴⁾ため，トキソプラズマ脳炎，進行性多巣性白質脳症，サイトメガロウイルス脳炎，クリプトコッカス症など HAART 時代にあっても主要な疾患について現時点での診断法，治療法，HAART との関係などを述べる。

1. トキソプラズマ脳炎 (Toxoplasmic encephalitis)^{5)~9)}

トキソプラズマ脳炎（以下TE）はHIV感染晚期、すなわちCD4 (+) リンパ球数が< 100/ μL 、通常< 50/ μL の患者で最も一般的な頭蓋内腫瘍病変の原因であり、致死的日和見感染症である。AIDS患者におけるTEの多くは既感染からの発病である。トキソプラズマ抗体陽性患者は陰性患者に比し27倍本症を発症しやすいため、HIV感染患者はトキソプラズマ症の潜伏感染を検出するために、HIV感染診断後すぐにトキソプラズマに対するIgG抗体を検査する必要がある。Trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) 合剤はTEの発症予防効果も高いので、CD4 (+) リンパ球数< 100個/ μL で、トキソプラズマ抗体陽性者に対し、T/S合剤による予防が推奨されている。

トキソプラズマ血清抗体陽性率が60%以上と推定されるフランスで、HAARTの導入前後のTEの発症率を、CD4 (+) リンパ球数200以下の多数のHIV感染患者について検討した報告がある。導入前後の登録患者数はそれぞれ19,598名、17,016名である。導入前では年間100人につき3.9症例であったが、導入後は1.0症例に減少が認められた。予防薬投与を受けている場合、HAARTにかかわらず、TE発症の危険性は低いが、予防薬を中止すると危険率の増加が見られた。HAARTによりCD4 (+) リンパ球数が> 200/ μL に増加した場合、TEの発症頻度は年間100人につき0.1例であり、予防薬を中止しても発症率の増加はみられていない。すなわ

ち、TE発症に対する予防薬投与は有効であるが、それ以上にHAARTによる免疫回復は予防効果が高いことを示しており、HAART導入後TEの発症率は低下している。

臨床症状

亜急性の経過で発症する。頭痛、発熱、精神運動ないし行動異常、錯乱、嗜眠、片麻痺、痙攣、失調、脳神経麻痺などの症状、徵候を認める。ときに局所症状なしにびまん性脳炎を呈することもある。

診断

通常トキソプラズマIgG抗体、特に> 150IU/mLの陽性者は、TEの発症する危険性が高い。しかし抗体陰性例での発病も3~5%に存在する。

髄液所見では正常かもしくは軽度な蛋白增加、糖低値、単核細胞増加など非特異的異常を示すにすぎない。髄腔内トキソプラズマ抗体の感受性、特異性はそれぞれ60~70%にすぎず、またトキソプラズマのPCR検査の特異性は97~100%と高いが感受性は50%前後しかない。

脳画像所見では脳CT/MRIは診断に重要な情報を提供する。通常単発、多くは多発性のリング状増強効果示し、周囲に浮腫を伴う病巣が大脳半球、小脳などに認められる。

確定診断は脳生検であるが、トキソプラズマ脳炎が疑われる場合は、まず治療的診断を試みる。臨床的・画像的改善は10日以内に90%の例で改善する。

AIDS患者の腫瘍性病変で最も鑑別を要する疾患は中枢神経原発悪性リンパ腫である。自験例（表1）で示すように、臨床的ならびに脳MRIでは実際鑑別困難である。両者の簡易な画像的鑑別にタリウム脳SPECTの有用性が指摘されており、感受性、特

表1 自験例のトキソプラズマ脳炎と脳原発悪性リンパ腫の解析

	トキソプラズマ脳炎 (16例)	悪性リンパ腫 (25例)
発症前 ST 合剤服用	0 (0%)	4 (16%)
臨床所見 発熱	5 (38%)	1 (4.5%)
意識障害	4 (31%)	3 (13%)
嚥症状	5 (38%)	6 (27%)
CD4 陽性細胞数 (/ μL)		
中央値	19.5	11
トキソプラズマ抗体陽性 (%)	12/13 (92%)	5/13 (28%)
頭部 MRI		
造影効果あり	11/11 (100%)	16/17 (94%)
病変数	単3/多8	単4/多13
脳 TI-SPECT		
陽性*	0/7 (0%) (判定保留2例)	7/12 (58.3%) (判定保留5例)

* 陽性 = 病変部 / 対照健常部の集積比 (L/N) > 2.0

判定保留 : L/N 1.5 以上 2.0 未満

異性はそれぞれ92%, 89%といわれている。しかし病巣の大きさ、部位、悪性度、壊死の存在、関心部位の取り方などにより診断精度が異なり、自験例でも決定的に両者を鑑別出来なかった。

治療と予防

HAART導入後のTEに対する発症予防の必要性に関して検討したいいくつかの成績がある。T/S合剤に代表される予防薬投与後 HAART を導入し、CD4細胞数が $200/\mu\text{L}$ 以上、少なくとも6カ月以上継続した後、予防投与を中止し、その後中間値0.9カ月の観察期間中のTE発症率を検討した45例の報告では、観察された限りでは予防薬中止後も1例も発症はなかった。HAARTにより少なくとも3カ月以上持続してCD4 (+) リンパ球数が $>200/\mu\text{L}$ に増加したHIV感染患者に対して、TEの予防治療が中止できるかどうかを検討した調査では、年間419例の患者で中間追跡期間6.4カ月の間、TEの発症は皆無であり、その結果からHAARTによりCD4 (+) リンパ球数 $>200/\mu\text{L}$ に増加すれば、予防治療を中断できると指摘している。ところで、TEはCD4 (+) リンパ球数 $<100/\mu\text{L}$ で、発症危険性が高いが、 $100\sim200/\mu\text{L}$ に関してはほとんど調査されていない。従って予防薬の中止はCD4 (+) リンパ球数 $>200/\mu\text{L}$ が推奨されている。CD4 (+) リンパ球数が $<100\sim200/\mu\text{L}$ になった場合、再び予防投与を再開するべきであるといわれている。

TEに対する初期標準治療としてpyrimethamineとsulfadiazine併用投与が行われる。sulfadiazineが使用できない場合には、pyrimethamineとclindamycinの併用投与でも、前者と同様な効果が得られる。HAART開始時期に関してはTE発症後2カ月以上経過後では延命率が低いため、なるべく早期にHAARTを併用開始することが推奨される。

維持療法についての検討では、pyrimethamineとsulfadiazineないしclindamycinで再発予防のため維持療法を行っている9例のTE症例につき、HAART3カ月後CD4 (+) リンパ球数 $>100/\mu\text{L}$ 、血漿HIV-RNA $<500\text{コピー}/\text{ml}$ となった後18カ月維持療法を中断したが、TEの再発はみられなかった。ちなみにpre-HAART時代では、年間再発率は20%以上である。現在TEに対して、初期治療が奏功した場合、免疫再構成が生じない限り、終生のpyrimethamine、sulfadiazineとleucovorineの併用投与による維持療法が推奨される。しかし、初期治療が奏功し、HAART後にTEの微候がなく、CD4 (+) リンパ球数 $>200/\mu\text{L}$ が6カ月以上持続した場合に、TEの発症の危険性は低く、維持療法が中止

できるものと考えられる。治療の中止に当たっては、脳MRIの所見を参考にされることもある。CD4 (+) リンパ球数が $<200/\mu\text{L}$ となった場合に、維持療法を再開する。

2. 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy)^{5)~8) 10) 11)}

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML) は、欧米ではAIDSの流行後PML症例の基礎疾患の85%がHIV感染症であるといわれているが、本邦での1999年～2003年のPMLの疫学調査結果ではPMLの基礎疾患としてのHIV感染症は40%に過ぎなかった。しかし経年的推移では本邦のHIV感染者の漸増を反映し、PMLの基礎疾患としてのHIV感染者が増加傾向にあり、今後欧米並みに本症の基礎疾患としてHIV感染者が増加することが予想される¹²⁾。本症はAIDS患者の1～10%に合併し、HAART導入以前にはAIDSの初発指標疾患として25～57%を成していた。HAART導入後もほかの日和見感染症に比べ減少傾向が少ない¹³⁾。本症は通常高度に免疫状態が衰退した状況下で発症するが、ときにCD4 (+) リンパ球数が $200/\mu\text{L}$ 以上でも発症し、特にHAART導入後では従来より高いCD4 (+) 値で発症する傾向がある。

臨床症状

PMLは多巣性の病変であるために、多彩な神経症状を呈する。典型的には局所神経症状、進行性痴呆を呈し、結果的に昏睡から死に至る。单/片麻痺、歩行障害、認知機能障害、言語障害、協調運動障害、視力障害、痙攣などがよくみられる症状である。

診断

PMLの確診は脳組織の病理学的検索による特徴的な組織所見とJCウイルスの存在の確認からなる。臨床現場では脳外科の生検に対する躊躇があるため、近年画像および分子生物学的診断方法の進歩など非侵襲的方法が脳生検査に代わる方法として有用性を増してきた。典型的には脳MRI/CTで白質に浮腫を伴わない大小不同、融合性病変が散在する。脳脊髄液は非特異的所見を示すにすぎないが、髄液からのPCR法によるJCV-DNAの検出は感受性72～100%，特異性92～100%と高く、JCVのウイルス量は予後と相関する¹⁴⁾といわれている。本症の診断に際して厚生労働省PML調査研究班の診断基準¹²⁾（表2）が参考になる。

表2 PMLの診断に対する診断基準

(1) 成人発症の数ヶ月で無動性無言症の状態に至る亜急性進行性の脳症
(2) 脳 MRI/CT で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在
(3) 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる
(4) 脳脊髄液から PCR で JC ウィルス DNA が検出
(5) 剖検または生検で脳に特徴的病理所見と JC ウィルス感染を証明
Definite PML：上記基準項目の 5 を満たす
Probable PML：上記基準項目の 1, 2, 3 および 4 を満たす
Possible PML：上記基準項目の 1, 2 および 3 を満たす

治療

PMLの予後は重篤で、診断後3～7カ月で死亡する。免疫能との関係では、CD4 (+) リンパ球数 $\geq 90/\mu\text{L}$ では平均生存期間 9.4 ± 8.7 カ月にくらべ CD4 (+) リンパ球数 $< 90/\mu\text{L}$ では 3.6 ± 1.8 カ月と細胞免疫の保たれている方が生存期間が長いとの報告がある。これまで cytosine arabinoside, zidovudine, IFN- α , cidofovir, analogues of camptothecin, antisense oligonucleosideなど幾つかの抗ウイルス剤がPMLの治療薬として試用されたが、現在の処有効な治療薬はない。

HAART導入後、神経症状および中枢神経の脱髓所見の改善を認めた症例が相次いで報告されるようになった。AIDS関連PML 29例で、治療を受けなかった14例の検討では平均127日、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のみを用いた10例で132日に比べ、HAART治療群5例では500日以上の生存期間の延長を認めており、統いて報告された幾つかのCohort studyでも HAART が AIDS関連PMLの延命効果を来すことを証明した。髓液中のJCV-DNAの高値が予後不良因子であることや、HAARTにより血中HIV-RNAコピー数と髓液JCV-RNA量が減少することが認められ、髓液JCV-DNA測定が AIDS関連PMLの予後判定の指標となることが指摘された。しかしながら、HAART治療によりHIVが抑制され、CD4 (+) リンパ球数が増加した免疫再構成時点でPMLを発症したり、増悪した例もある¹⁵⁾。このような症例に対し、HAARTに cidofovir を加えることにより症状の改善をみることもあり、 HAART単独よりは cidofovir併用の方が髓液JCVの制御ならびに神経学的予後が優れているとの意見もある。結局、PML患者では出来るだけ早期に HAARTを開始し、HIVの複製を抑制し、統いて免疫の回復を得ることが重要である。

3. サイトメガロウイルス感染症 (Cytomegalovirus infections)⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾

サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus ; CMV) は広い細胞親和性があり、種々の臓器に潜伏感染し終生生体内に存続する。正常な免疫能でも排除されない感染症であるので、免疫不全状態で問題となる。HIV感染症患者ではCD4 (+) リンパ球数 $< 50/\mu\text{L}$ になって初めて問題となることが多く、末期AIDS患者の最重要日和見感染症である。HAART導入の影響についての米国の調査では、1994年には年間15/100人対し、1997年には3人に減少を認めているが、この成績は未治療患者での重篤なCMV感染を十分反映していない。AIDSでは広範にCMV感染症が発症するため、AIDS患者の治療上未だに重要な問題を提起している。剖検では AIDS患者の15～25%において中枢神経系にCMVが見いだせるが、臨床的症状の出現はCMV感染の2%以下である。

臨床症状

HIV感染者で最もよく見られるCMV神経合併症はびまん脳炎と脳室脳炎、ならびに多発神経根脊髄炎である。びまん性脳炎は亜急性進行性の痴呆とともにせん妄、錯乱、無為などの精神症状および局所神経徵候を伴う。HIV脳症との鑑別がしばしば困難である。脳室脳炎は急速にせん妄状態へと進行し、脳神経麻痺、脳室拡大を呈し、神経根症を伴うことが多く極めて予後不良である。自験例では表3に示すように活動性低下・発語低下、傾眠傾向、失見当識・記銘力障害などが主症状で、剖検で診断された脳炎の殆どが脳室脳炎の型をとっており、AIDS患者でCMV脳炎と診断される多くは脳室脳炎であると思われる。多発神経根脊髄炎は早期に出現する尿閉、異常知覚、弛緩性対麻痺を伴い下肢から上向性に進展し、結果的に脳炎へと進行する。

診断

臨床症状、画像所見、ウイルス学的検査をもとに

表3 自験17例のCMV脳炎の検討

AIDS発症から脳炎発症までの期間:0~5年(平均36カ月) 脳炎発症から死亡までの期間:10~2年(平均10.3カ月) 発症時CD4(+)/μl:0~155(平均11.4) CMV感染の既往:網膜炎11例、その他4例 ガニシクロビル/オスカルネット治療中の発症:7例 症状 失見当識・記憶力低下:5例 活動性低下・発語低下:9例 傾眠傾向:6例 眼振・眼球運動障害:3例 頭痛・恶心・嘔吐・めまい:3例 不穏:3例 性格変化・精神症状:3例 運動失調:1例	剖検で診断されたCMV脳炎16例 脳室脳炎13例 髄液CMV DNA陽性:9/9例 MRI/CTで脳室壁異常:10/13例 ミクログリア結節脳炎3例 髄液CMV DNA施行例なし MRI/CT:全て異常なし 髄液CMV DNA陽性例は全て脳室脳炎
--	--

診断するが、CMV感染、特に網膜炎の既往は診断の手がかりとなる。

脳CT/MRIでは、脳室周囲の造影効果、進行性の脳室拡大は脳室脳炎を示唆する。一般的な髄液検査は細胞増加、蛋白上昇、糖低値などの所見を示すが、しばしば欠落することがあり、しかも非特異的である。異常所見の多くはびまん性脳炎より脳室脳炎を示唆する。診断には髄液からPCRによるCMV-DNAの検出が非常に有用である¹⁴⁾。さらに定量は疾患の重症度に対する予後判定、抗ウイルス療法のモニターとして有用である。髄液からのウイルス分離は感受性は極めて低いが特異性は100%が高い。

治療

治療薬として現在ganciclovir, foscarnet, cidofovirなどが用いられるが、脳炎に対する効果は乏しく、生存期間は極めて短い。CMV感染を疑ったら即座に治療を開始すべきである。HAART治療によるCD4(+)リンパ球数の増加は、CMVによる疾患の減少をもたらしたが故に、CMVの治療として、HAARTによる免疫回復が最も重要と考えられている。初期治療の導入後、HAARTにより免疫再構成が起こらない限り、維持療法が必要である。注意すべきは、CMV感染症は免疫再構築症候群を起こしうる疾患¹⁵⁾であるので、HAARTの早期開始により症状の増悪がおこることがあり、HAARTよりCMV治療を優先すべきである。現在日和見感染症予防ガイドラインでは、HAART開始後CD4(+)リンパ球数>100~150/μLを長期(例えば6カ月以上)継続した場合には、維持療法の中止の選択肢もとりうるとしているが、長期にわたって治療中止が安全かどうかについては未知である。HAARTにより治療効果が見られず、CD4(+)リンパ球数/50μLではCMV病が再発するので、CD4

(+)リンパ球数が<100~150/μLになった場合、抗CMV薬の再開をすべきであるとされている。

4. クリプトコッカス髄膜炎 (Cryptococcal meningitis)⁷⁾⁸⁾

細胞性免疫の障害された状況下では最も普通にみられる真菌症であり、AIDSの流行以来HIV関連クリプトコッカス症は急増を示した。HAART導入以前には、AIDS患者の10%に合併し、AIDS患者の20~50%が本症でAIDSを発症していた。HAART療法における本症の影響を報告した報告は少ないが、オランダでの調査ではHAART療法の開始前にはクリプトコッカス性髄膜炎の年間平均発症率が21.3例/年であったが、1996年、1997年はそれぞれ9、10例であり、その後は13例前後で安定している。HAART療法の導入開始に一致してこの減少が認められており、他の日和見感染症同様、HAART導入後、HIV関連クリプトコッカス症が減少していると考えられるが、本症の基礎疾患として90%近くがHIV感染者であり¹⁷⁾、HIV感染の初発症状としても65%が本症でAIDSを発症していたとの報告がある¹⁸⁾。

臨床症状

AIDS例と非AIDS例の自験例の比較を示す(表4)。通常頭痛、発熱、嘔気・嘔吐、意識障害など非特異的症状で発症する。AIDS患者では症状が軽微であったり、髄膜刺激症状もないことがあり、発症も亜急性に経過することもあるので、診断には本症の可能性を積極的に疑うことにある。

診断

診断は髄液中に菌体を確認することである。髄液検査では蛋白の増加と糖の減少、リンパ球有意の細胞増加がみられるのが典型的であるが、経験例から

表4 AIDSと非AIDSにおけるクリプトコッカス症の比較

	AIDS (n = 12)	非AIDS (n = 6)	AIDS (n = 12)	非AIDS (n = 6)
発症	急性	4 (33%)	5 (83%)	
	亜急性	7 (58%)	1 (17%)	
	慢性	1 (8%)	0 (0%)	
	症状	頭痛	12 (100%)	6 (100%)
		発熱	8 (67%)	5 (83%)
		嘔気・嘔吐	3 (25%)	5 (83%)
		意識障害	3 (25%)	1 (17%)
		髄膜刺激症状	0 (0%)	1 (17%)
髓液所見※				
		初圧 mmH2O	232 (80 ~ 600)	244 (70 ~ 400)
		細胞数 / μL	10.2 (0 ~ 46)	606 (0 ~ 2,723)
		総蛋白 mg/dl	34.8 (12 ~ 82)	60.0 (36 ~ 92)
		糖 mg/dl	46.6 (26 ~ 65)	51.6 (38 ~ 69)
		墨汁染色陽性	12 (100%)	3 (50%)
		培養陽性	10 (83%)	3 (50%)

※髓液所見は中央値

も示すようにAIDSの状態ではこれらの炎症反応は極めて軽微なことが多く、しかも墨汁染色での菌体陽性率が極めて高い特徴がある。髓液培養、血液培養での陽性率もそれぞれ90%以上、65%と高い陽性率があり、クリプトコッカス抗原は血液および髓液で99%以上に陽性になるといわれ、特異度も高く診断的価値が高い。

治療と予防

AIDS患者に於けるクリプトコッカス性髄膜炎の治療に対する治療指針として、amphotericin Bと5-flucytosineの併用投与、その後のfluconazoleによる強化療法、維持療法が第一選択薬である。HAART導入以前にはフルコナゾールで二次予防を受けていた患者の再発率は4%，予防投与を受けていない場合には37～60%の高い再発率があった。HAARTによる終局的なimpactが現在不明なので、HIV感染患者は終生維持療法を受けることが推奨されているが、急性クリプトコッカス性髄膜炎の治療後HAARTを導入、3ヵ月間CD4 (+) > 100/μL、HIV-RNA値が検出できない状態で二次予防にフルコナゾール投与群と、非投与群とを比較した検討では、中間48週の時点で、両群とも再発を認められておらず、HAARTで3ヵ月以上、たとえばCD4リンパ球>100/μL、検出限界以下のHIV-RNAが続くなど免疫学的およびウイルス学的改善が得られれば、二次予防は中止可能であるといった意見もある¹⁹⁾。一方HAART開始後、CD4 (+) リンパ球数が増加してきた状態で、臨床症状が増悪したとの報告があり、免疫能の回復後、潜伏性の感染あるいは残存していたクリプトコッカスが、顕在化することがあり注意する必要がある¹⁵⁾。

終わりに

HAARTが導入直後HIV原発性ならびに日和見感染性神経合併症の発症頻度は減少したが、その後

の減少はわが国でも西欧でも少ない¹³⁾。わが国ではHIV/AIDS患者が漸増しており、HIVに伴う神経疾患をみる機会が増えるものと予想されると同時に、神経症状がHIV感染の発見の糸口になることが多いので注意が必要である。

文 献

- Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, et al : Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens : retrospective study of 1597 autopsies. AIDS 16 : 25—1928, 2002.
- 中川正法、納 光弘：わが国におけるHIV-1感染による神経障害の疫学。HIV-1感染による神経障害の診療マニュアル（杉田秀夫、田平 武、編）。新興医学出版社、東京、1997, pp18—26.
- 岸田修二、船田伸顯、鎌田憲子、ほか：HIV脳症の神経障害の臨書・病態に関する研究：Neuro-AIDSに対するHAART導入の影響。我が国の疫学調査から。“主任研究者：出雲周二：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業。HIV等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態に関する研究。平成14年度総括・分担研究報告書”2003, pp16—22.
- Gray F, Chretien F, Vallat-Decouvelaere AV, et al : The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. J Neuropathol Exp Neurol 62 : 429—440, 2003.
- Mamidi A, Desimone JA, Pomerantz RJ : Central Nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. J Neurovirol 8 : 158—167, 2002.
- Skiest DJ : Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 34 : 103—115, 2002.
- Collazos J : Opportunistic infections of the CNS in the patients with AIDS : diagnosis and management. CNS Drugs 17 : 869—887, 2003.
- 岸田修二：Neuro-AIDSにおけるHAARTの意義。Annual Review 2003 神経、中外医学社、東京、2003, pp110—

- 125.
- 9) Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al : Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 39 : 1681—1691, 2004.
 - 10) Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al : Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy : data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA) *J Neurovirol* 9 (supple) : 47—53, 2003.
 - 11) Hurley RA, Ernst T, Khalili K, et al : Identification of HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy : Magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15 : 1—6, 2003.
 - 12) 岸田修二, 黒田康夫, 余郷嘉明, ほか：進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果. 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に関する調査研究 平成15年度研究报告書. 2004, pp227—232.
 - 13) d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al : Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 55 : 320—328, 2004.
 - 14) Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A : Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 26 : 1—28, 2003.
 - 15) Shelburne III SA, Hamill RJ : The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5 : 67—79, 2003.
 - 16) Maschke M, Kastrup O, Diener HC : CNS manifestations of cytomegalovirus infections. diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 16 : 303—315, 2002.
 - 17) Mirza S, Phelan M, Rimland D, et al : The changing epidemiology of cryptococcosis : An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 36 : 789—794, 2003.
 - 18) FIMUA CRYPTOCOCCOSIS NETWORK : European confederation of medical mycology (ECMM) prospective survey of cryptococcosis : report from Italy. *Med Mycol* 40 : 507—517, 2002.
 - 19) Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al : Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 36 : 1329—1231, 2003.

トピックス

話題の感染症 —ウエストナイル熱を中心に—

高崎 智彦

要旨：ウエストナイル熱・脳炎は1999年の夏にニューヨーク市で発生した。これが北米大陸で初めての発生であった。それまで西半球には存在しなかったウイルス感染症であり、当初アメリカ大陸に常在するセントルイス脳炎と診断された。ギラン・バレー症候群様の筋力低下を伴う原因不明の脳炎が報告された同時期にカラスや動物園のフラミンゴが、死亡していたことから、「鳥類が死ぬことのないセントルイス脳炎ウイルスではない。」と考えられ、病原体診断の結果、ウエストナイルウイルスが原因であることが判明した。ウイルスはその後定着し、ヒト用のワクチンはいまだ実用化の段階に無く、CDCは感染防御対策をビデオCDにし、一般市民への啓発に努めている。米国では蚊による媒介以外の感染、すなわち輸血・血液製剤・臓器移植などによるウエストナイルウイルスの感染事例も確認されている。

(*Neuroinfection*, 10:31—35, 2005)

Key words : ウエストナイルウイルス、日本脳炎、フラビウイルス

1. 概 略

1937年にウガンダのウエストナイル地方で発熱した女性から分離されたウエストナイルウイルスは、鳥と蚊の間で感染環が維持され、主に蚊を介してヒトに感染し、熱性疾患や脳炎を引き起こす。1990年代にヨーロッパでも時々流行し、1999年ニューヨークで流行したのが西半球での初めての流行であった。この北米の流行では従来の流行より、感染鳥の発病や死亡、ウマとヒトにおける流行、重篤な脳炎患者の発生が顕著であり、北米でその流行は毎年拡大しており、終息の気配はない。ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科に属するウイルスで、感染した場合、発熱のみで軽快するウエストナイル熱は、非致死性の熱性疾患であるが、脳炎にいたると同じフラビウイルス科のウイルスである日本脳炎に類似したウイルス性脳炎である。ウエストナイル熱・脳炎が日本において発生した場合は、感染症法上は四類感染症（全数把握）として取り扱われる感染症である。

2. 北米大陸へのウイルスの侵入

ウエストナイル熱・脳炎は1999年の夏にニューヨーク市で発生した。ウエストナイル熱・脳炎はそれまで西半球には存在しなかったウイルス感染症であり、当初アメリカ大陸に常在するセントルイス脳炎と診断された。ギラン・バレー症候群様の筋力低下を伴う原因不明の脳炎が報告された同時期にカラスや動物園のフラミンゴが、死亡していたことから、「鳥類が死ぬことのないセントルイス脳炎ウイルス（SLEV）ではない。」と考えられ、病原体診断の結果、ウエストナイルウイルスが原因であることが判明した。WNVがニューヨークにいつ侵入したかは、レトロスペクティブに検討されたが、図1の如く1997年以降の患者発生動向からは毎年夏季に脳炎、髄膜炎が増加する通常の傾向を認めただけであった。しかし、ウイルス遺伝子の解析結果から侵入したウイルスは1998年のイスラエルの株に極めて近いことが判明した¹⁾。1999年から2000年にかけて、WNVが越冬したことが確認されたが、米国疾病対策予防センター（CDC）はSLEVの常在地域における交叉免疫に期待していた。しかし、その後流行地域は拡大を続け、2001年には蚊の活動の活発な

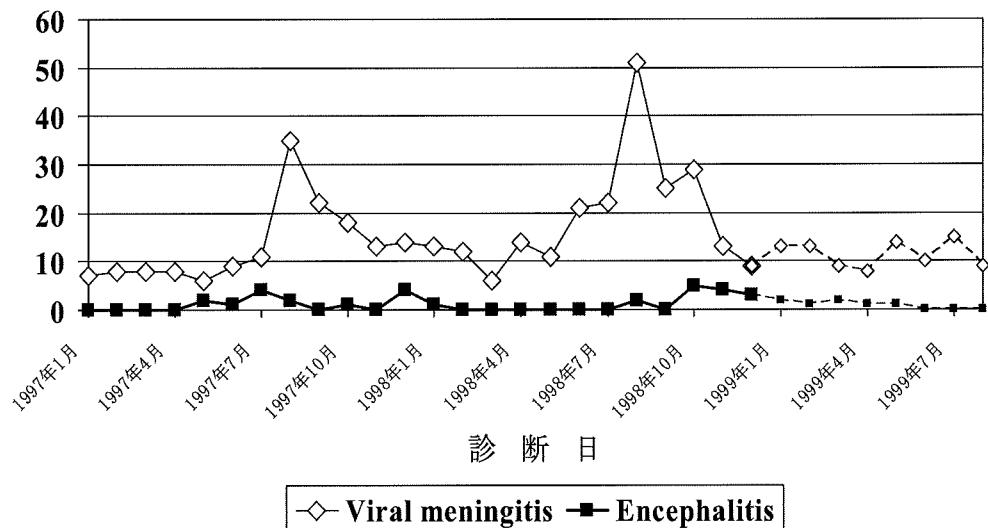


図1 ニューヨーク市における脳炎・髄膜炎のサーベイランス 1997年から1999年
ニューヨーク市では夏季には例年、エンテロウイルスなどによる脳炎・髄膜炎の増加が認められる。
1999年以前にウエストナイル脳炎や髄膜炎が発生していたかどうかは、レトロスペクティブには解明できない。



図2 米国での流行はすでにカナダ、メキシコ、カリブ海諸国にも波及している。オーストラリアのクンジンウイルスは、遺伝子解析上ウエストナイルウイルスと考えられる。

フロリダ州に侵入し、主として感染した鳥の移動に伴って急速に分布域を拡げ、2002年には合衆国44州に拡大、患者数4,161例、死亡284例におよぶ大流行をきたし、2003年もそれを上回る患者（9,858例、死亡264例）が発生した。さらに2004年も蚊が活動する時期に入り、2003年に比べてカリフォルニア州やアリゾナ州を中心に患者が急増した。

3. 病原体とその疫学

トリが固有宿主であり、增幅動物である。終末宿主としてヒトやウマなどがあげられる。米国で感染が確認された鳥の種類は170種以上におよぶ。ウエストナイルウイルスはアフリカ、ヨーロッパ、中東、中央アジア、西アジア、オーストラリア（クンジンウイルス）など広い地域に分布している（図2）。ウエストナイルウイルスは、一本鎖RNA・エンベ

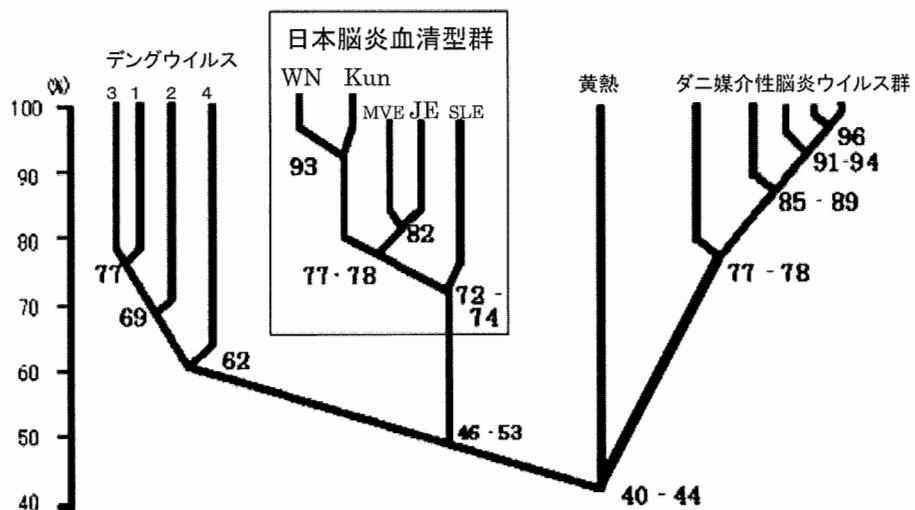


図3 ウィルスのE領域の遺伝子解析に基づくホモロジーから作成したフラビウイルスの遺伝子系統樹である。WN:ウエストナイルウイルス, Kun:クンジンウイルス, MVE:マレーバレー脳炎ウイルス, JE:日本脳炎ウイルス, SLEV:セントルイス脳炎ウイルス。(文献2 p1048 Fig. 2を改変)

ロープを有する直径40~50nmの球形ウイルスである。ウエストナイルウイルス(WNV), セントルイス脳炎ウイルス(SLEV)はフラビウイルス科フラビウイルス属の中でも、特に日本脳炎ウイルス、マレー渓谷脳炎ウイルス、クンジンウイルスと相同性が高く、抗原的に強く交叉反応を示す日本脳炎血清型群に分類される(図3)²⁾。媒介蚊は、主にアカイエカやコガタアカイエカなどのイエカ属だが、ヤブカ属の蚊などにも媒介能力があり、媒介可能な蚊の種類は、米国では40種類以上と日本脳炎ウイルスに比べて多岐にわたる³⁾。鳥類は暴露に続いて2~10日間以上ウイルス血症をきたす。ヒトや馬は終宿主であり、ウイルス血症は認められるがウイルス量は低い。一方、特殊な感染経路として、2002年のアメリカ合衆国の流行では輸血や血液製剤での感染例や、臓器移植により感染した症例も報告されている⁴⁾。

4. 臨床症状

人における潜伏期間は2から15日で、多くは不顯性感染(約80%)に終わる⁵⁾。中枢神経症状を呈さない場合は急性熱性疾患であり、短期間に回復する。ヒトの発病前の1ないし5日間はウイルス血症が存在する可能性がある。ウイルス血症の期間は、平均6.2日間(1から11日間)である。中枢神経症状を呈した場合、ウイルス血症はすでに存在しないことが多い。このことは、日本脳炎ウイルスが患者血清

から分離されないことが多いことと本質的に類似している。

ウエストナイル熱の臨床症状は発熱、頭痛、背部痛、筋肉痛、食欲不振などの症状が3~6日間続く。リンパ節腫脹や発疹が認められることもある。

筋力低下が主症状となり、ギラン・バレー症候群様症状を呈することもある。実際、この筋力低下はポリニューロパチーの結果であり、剖検例からも脊髄神経根に著明な炎症所見を認めたと報告されている⁶⁾。したがって筋力低下をきたした場合は、ウエストナイル脳脊髄膜炎を考えるべきともいえる。しかし、最近の知見ではむしろ弛緩性麻痺(ポリオ様)の症状を呈する症例が多く脊髄前角細胞の破壊が主たる原因であると考えられている⁷⁾。このようにウエストナイルウイルス感染症では、脳炎以外に脊髄炎や髄膜炎の報告も多い。しかし、髄膜炎や脊髄炎は、日本脳炎でも報告されている病態である⁸⁾。我が国でも、夏季の原因不明の脊髄炎や無菌性髄膜炎に関して、日本脳炎ウイルスの関与を再検討すべきである。脳炎を発症した場合は、激しい頭痛、高熱、筋力低下、弛緩性麻痺および方向感覚の欠如、意識低下、眼痛、昏睡、振戦、痙攣などの髄膜炎・脳炎症状が挙げられ、感染者の約1%が重篤な症状を示すとされている⁹⁾¹⁰⁾。重症例は主として高齢者に多くみられ、死亡率は髄膜脳炎患者の3%から15%である。しかしながら、脳炎を発病する危険性は小児を含めて全年齢層にある。また、稀に肺炎・肝炎・心筋炎を起こすことがある。

中枢神経症状を呈した場合は、髄液検査で、蛋白量・細胞数（リンパ球增多）の上昇をみる。MRIでは、T2強調画像では大脳基底核や視床・橋・脳室辺縁部が増強される。これらの病変部位は日本脳炎の場合とほぼ同様である¹¹⁾¹²⁾。

5. 診 断

診断法としては、血清や脳脊髄液からのRT-PCR法によるウイルス遺伝子（RNA）の検出、ウイルス分離といった病原体診断と血清学的診断による。日本脳炎血清型群のウイルスでは抗原性が近似しており、IgG ELISA、補体結合試験、赤血球凝集抑制反応は交叉反応を示す。IgM抗体は比較的特異的であるが、日本脳炎と極めて近い抗原性を示すためIgM捕捉ELISA法でも多少の交叉反応を示す。感染しているフラビウイルスを分類するためには中和試験が特異的であるが、診断には1週間程度の期間が必要である。急性期と回復期の血清または髄液での中和抗体価が4倍以上上昇すれば陽性と判断できる。ペア血清の採取には2週間以上の期間を空けることが望ましい。最終的に血清診断のみで判定する場合は、IgM捕捉ELISA法と中和抗体価から確定すべきである。わが国では日本脳炎のほかに、北海道にはやはりフラビウイルスであるダニ媒介性脳炎（ロシア春夏脳炎）ウイルスが常在しており¹³⁾、これも鑑別すべき疾患である。

6. 治療と予防法

一般にウエストナイルウイルス感染に対する特異的治療法はない。脳炎を発症した場合は、脳浮腫対策や抗けいれん薬の予防投与を含めた治療など一般的な急性脳炎に対する対症療法を行う。

予防法は、流行地域においては蚊との接触を防ぐことである。現在のところウマ用不活化ワクチンはウエストナイルウイルス感染に対して、米国で2001年より承認され使用されているがヒト用のワクチンはまだ実用段階ではない。また、現行の日本脳炎不活化ワクチンはある程度有効であるとする報告と効果を期待できないという報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。日本のようにまだ発生のない地域においては早期にウイルスの侵入を知ることである。したがって、早期にウイルス検査を実施することが重要である。また、鳥類における感染の把握、特にカラスの死亡等はウイルスの活動動向を知る指標となり、蚊のコントロールおよび動向の把握と公衆衛生教育、確定診断を

行うための検査法の確立と普及も重要となる。また、蚊の発生場所を減少させるための一般市民の協力も必要である。さらに骨髄移植、臓器移植や輸血による感染の危険性は、現状においても十分存在する。ドナーが流行地域の住民であった場合は、その感染を否定する必要がある。

7. 今後の展望

2004年の流行は、カリフォルニアやアリゾナで流行が本格化した。つまり米国においてはニューヨークに侵入したウエストナイルウイルスの活動域が太平洋岸にまで行き着いたということである。トリの抗体保有率の上昇や蚊の駆除活動、あらゆるチャンネルを利用した地域や個人の対策に関する教育効果などを考えると、米国における患者数は今後年ごとに徐々に減少することが予想される。しかし、すでにウイルスが侵入しているメキシコがどのような状況になるのかに注目する必要がある。さらに南米に拡大した場合どのような状況になるのかを予想することは困難である。また、近年ロシア極東地域でもウエストナイルウイルスの存在が確認されている¹⁶⁾。日本の位置関係からは、極東ロシア、中近東やオーストラリアなどからのウエストナイルウイルス株の侵入の可能性も存在する。したがってわが国への侵入に対する警戒はまだ当分の間、緩めるわけにはいかない。

文 献

- 1) RS Lanciotti, Roehrig JT, Deubel V, et al : Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 286 : 2333—2337, 1999.
- 2) Burke DS, Monath TP : Flaviviruses. In : Knipe DM, Howley PM eds : *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2000, pp1043—1125.
- 3) White DJ, Carr D, Kellachan J, et al : Mosquito surveillance and polymerase chain reaction detection of West Nile Virus, New York State. *Emerg Infect Dis* 7 : 643—649, 2001.
- 4) Iwamoto M, Jernigan MD, Guasch A, et al : Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 348 : 2196—2203, 2003.
- 5) Pile J : West Nile fever : here to stay and spreading. *Cleve Clin J Med* 68 : 553—560, 2001.
- 6) Sampson BA, Ambrosi C, Charlot A, et al : The pathology of human West Nile virus infection. *Hum Pathol* 31 : 527—

- 531, 2000.
- 7) CDC : Acute flaccid paralysis syndrome associated with West Nile virus infection—Mississippi and Louisiana, July-August 2002. MMWR 51 : 825—828, 2002.
 - 8) Kuwayama M, Ito M, Takasaki T, et al : Japanese encephalitis virus in meningitis patients, Japan. Emerg Infect Dis 11, 471—473, 2005.
 - 9) Weiss D, Carr D, Kellachan J, et al : Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. Emerg Infect Dis 7 : 654—658, 2001.
 - 10) CDC : West Nile virus (WNV) infection. Information for clinicians. http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/resources/fact_sheet_clinician.htm
 - 11) Humberto Rosas, Franz J Wippold II : West Nile Virus : Case report with MR Imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol 24 : 1376—1378, 2003.
 - 12) Shoji H, Kida H, Hino H, et al : Magnetic resonance imaging findings in Japanese encephalitis : white matter lesions. J Neuroimaging 4 : 206—211, 1994.
 - 13) 高島郁夫, 早坂大輔 : ダニ媒介性脳炎. ウイルス 49 : 155—163, 1999.
 - 14) Kanessa-Thasan N, Putnak JR, Mangiofico JA, et al : Short report : absence of protective neutralizing antibodies to West Nile virus in subjects following vaccination with Japanese encephalitis or dengue vaccines. Am J Trop Med Hyg 66 : 115—116, 2002.
 - 15) Takasaki T, Yabe S, Nerome R, et al : Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. Vaccine 21 : 4514—4518, 2003.
 - 16) Ternovoi VA, Shchelkanov MIu, Shestopalov AM, et al : Detection of West Nile virus in birds in the territories of Baraba and Kulunda lowlands (West Siberian migration way) during summer-autumn of 2002 (in Russian). Vopr Virusol 49 : 52—56, 2004.

小児化膿性髄膜炎と耐性菌の動向

佐藤 吉壯

要旨：化膿性髄膜炎は、抗菌化学療法の発達した今日でも小児の重症感染症として極めて重要な疾患のひとつであり、早期診断・早期の適切な治療がその予後に大きく影響することが知られている。乳児期以降の化膿性髄膜炎においては原因菌として分離頻度が高い肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性化が近年問題であり、従来標準的な治療法とされてきたアンピシリン+セフォタキシムでは治療に難渋する例も増加し深刻な問題となってきている。肺炎球菌に対しては特にPRSPが原因菌と判明した症例に対しては、その髄腔への移行、抗菌力を考慮してパニペネム/ベタミプロンを早期に選択することが必要となる。インフルエンザ菌が疑われる症例ではセフトリアキソンあるいはメロペネムを早期から選択することを考慮しなければならない。

(Neuroinfection, 10 : 36—40, 2005)

Key words :化膿性髄膜炎、肺炎球菌、インフルエンザ菌、耐性株

化膿性髄膜炎は、抗菌化学療法の発達した今日でも小児の重症感染症として極めて重要な疾患のひとつであり、早期診断・早期の適切な治療がその予後に大きく影響することが知られている。乳児期以降の化膿性髄膜炎においては原因菌として分離頻度が高い肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性化が近年問題であり、従来標準的な治療法とされてきたアンピシリン+セフォタキシムでは治療に難渋する例も増加し深刻な問題となってきている。

本邦における小児化膿性髄膜炎の全国調査は、小林が1966年から1978年¹⁾、藤井が1979年から1984年^{2)~5)}、岩田が1985年から1997年⁶⁾、小林が1981年から1995年⁷⁾に継続的に実施しており、上原は1994年⁸⁾に大規模の全国調査を実施している。その後砂川、生方らは1997年から2000年の全国調査⁹⁾、2000年から2002年の全国調査¹⁰⁾を継続している。

最新の全国調査¹⁰⁾においては、2002年7月に全国305施設の小児科にアンケート調査用紙を送付し

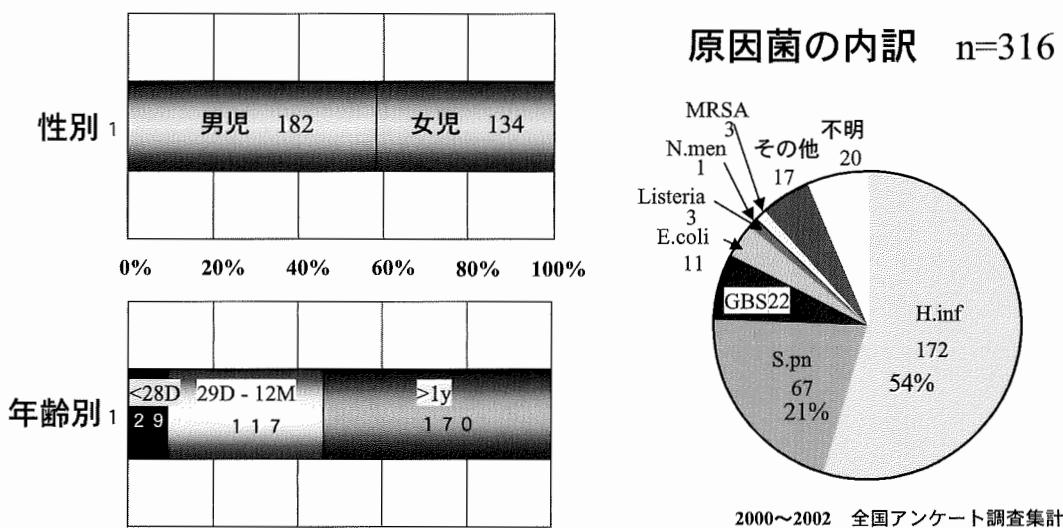


図1 全国アンケート調査結果 2000年7月～2002年12月

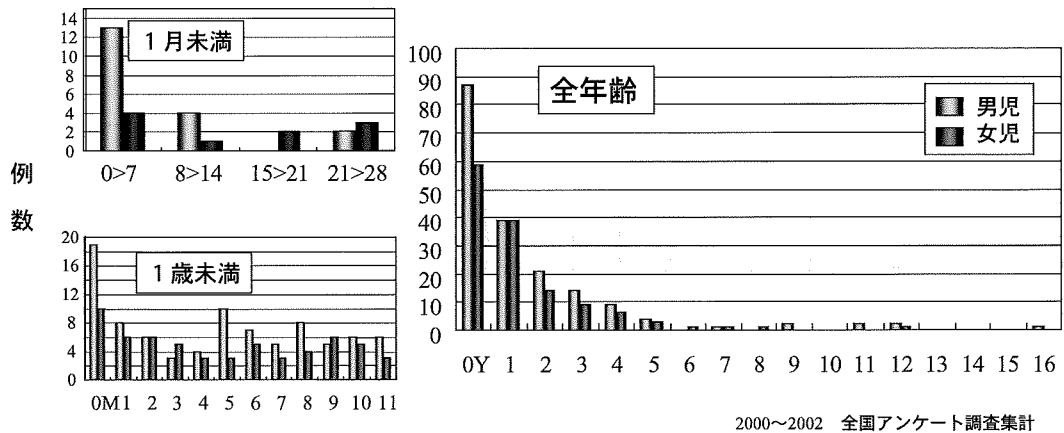


図2 小児化膿性髄膜炎の年齢分布

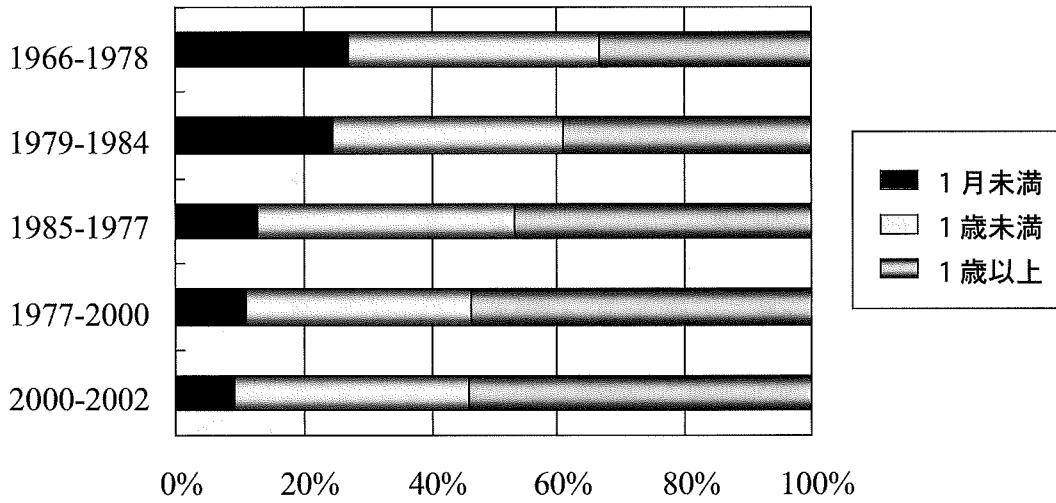


図3 小児化膿性髄膜炎 年次別年齢分布

126施設から回答があり、316例の症例が報告され、分析を行い種々の因子との関係をみている。

年間の小児科入院患者数が明らかな施設については、年間小児科入院1,000人あたりの化膿性髄膜炎症例数を計算したところ、2000年が1.15人、その後2001年が1.26人、2002年が1.76人であり、1997年～2000年の調査の1.1～1.7と同率であった。しかし過去の調査に比べると減少している。

男女比は男児182例、女児134例(1.36:1.0)で、死亡は男児2例(1%)、女児4例(3%)であり、 $p=0.2$ と死亡率に男女差はみられなかった。

316例の年齢分布は男女ともに1歳未満が最も多く、年齢が高くなるとともに発生率は減少している。1歳未満の146例においては1カ月未満が多く、1カ月未満の29例では生後7日以内が多いという成績であった(図1、2)。この1カ月未満の占める割合は、27.3, 24.8, 13.0, 11.0, 9.2%と年次的に減少傾向

を認めており新生児医療の発達が役に立っていることも推測される(図3)。

いずれの年度においても原因菌としてインフルエンザ菌が最も多く、肺炎球菌が続いている。検出頻度百分率ではインフルエンザ菌は肺炎球菌を含む他の菌種に比べて有意に高い検出率となっている(図1)。

分離数の多い上位4菌種について年齢分布を調査すると(図4)、B群連鎖球菌は3年間で22株が分離されているが、2株をのぞき3カ月以下の新生児および乳児であった。大腸菌は11株で1例以外は3カ月以下の新生児および乳児となっている。インフルエンザ菌は最も多く、172株でそのほとんどが(172株中169株)4カ月から5歳に分布し、特に2歳未満に多いという成績であった。肺炎球菌は67株で6株を除いて4カ月から16歳に分布しており、インフルエンザ菌に比べて5歳以上の年長児にも患者

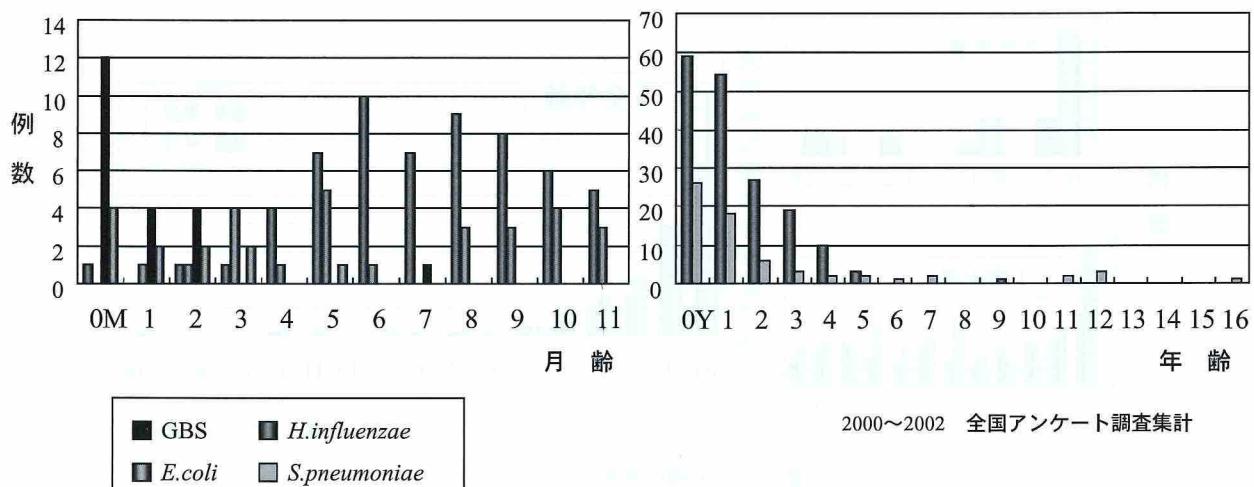


図4 小児化膿性髄膜炎の年齢別頻度

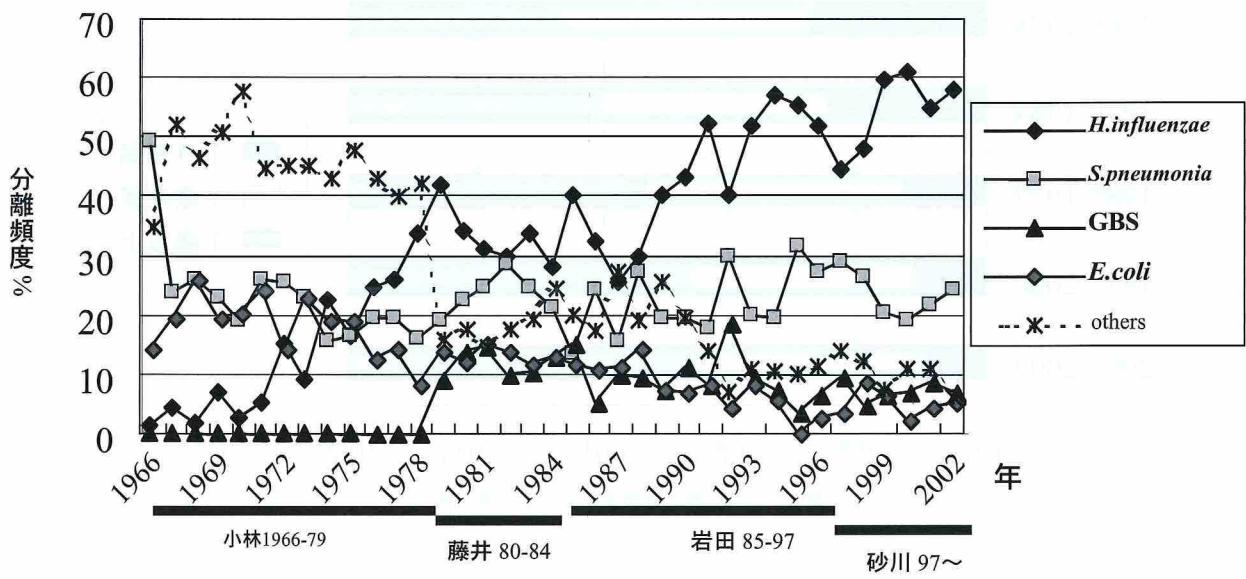


図5 小児化膿性髄膜炎 原因菌の年次推移

が認められていた。過去の調査を含めて原因菌の年次推移を検討すると(図5)、小林の初期の調査ではインフルエンザ菌の占める割合が極めて低く、1970年代に入り次第に増加、現在では約60%となっている。肺炎球菌は1966年に最も頻度が高く、約50%であったが、その後20から30%の頻度を維持している。GBSは1979年以降にみられるが各年度で10から20%であり、最近やや減少傾向にある。大腸菌もほぼ同様の出現率となっている。1966年ではインフルエンザ菌が少なく、その他のグラム陰性桿菌が極めて多くなっているが、当時は髄液移行の極めて良好なクロラムフェニコールが汎用されていたことも一因かと推測される。骨髄抑制の副作用が判明し、1976年から使用が激減したのに一致し

てインフルエンザ菌は増加し始め、広域ペニシリンやセフエムの使用が多くなるにつれ、その他のグラム陰性桿菌が原因菌として占める割合が減少していると考えられる。

髄膜炎菌性髄膜炎は本邦では非常に発生率が低いが、アフリカでは発生数も多く、依然として問題となっている。

各施設で実施されていた薬剤感受性検査では、インフルエンザ菌はアンピシリンの感受性の結果で、肺炎球菌はペニシリンに対する感受性の結果で耐性株を分類しているが、インフルエンザ菌の耐性株は2000年29.5%，2001年52.2%，2002年53.7%と増加傾向が認められた。肺炎球菌の耐性株は2000年54.5%，2001年68.7%，2002年67.7%となっている

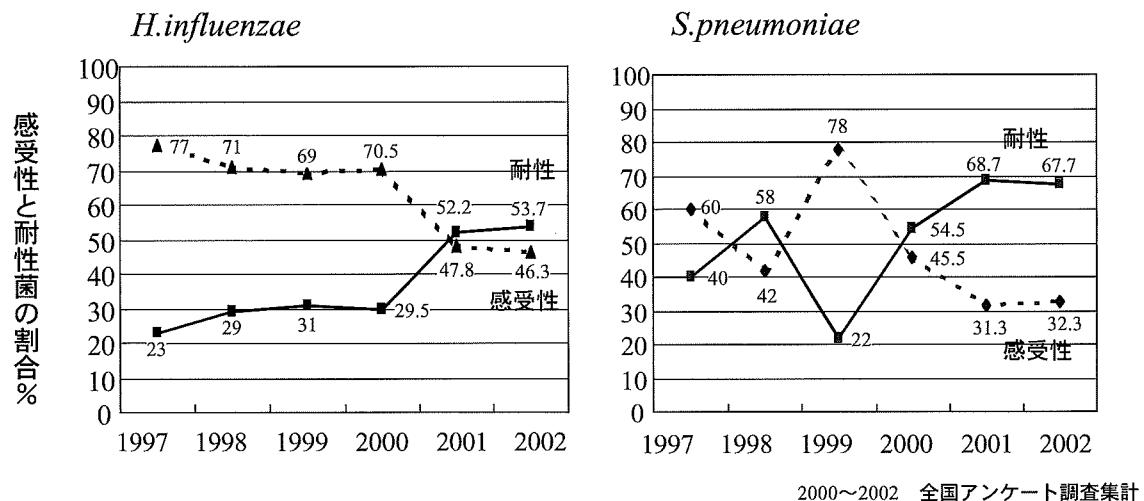


図6 小児化膿性髄膜炎 耐性菌の割合の年次推移

(図6)。1997年から2000年の全国調査においては送付された菌株を耐性遺伝子の有無で分類しており、株数は少ないが遺伝子解析の成績では、インフルエンザ菌、肺炎球菌とともに耐性菌の占める割合の増加が確認されており、この各施設における感受性と遺伝子解析による感受性の違いには注目すべきであり、今後ディスクでは感受性と思われても治療に抵抗性の症例が増加することが懸念される。

以上の全国調査の成績をふまえて抗菌薬の選択について述べる。

まず、化膿性髄膜炎の原因菌について髄液のグラム染色、counter immunoelectrophoresis (CIE)、ブドウ球菌共同凝集反応 (COA)、ラテックス凝集反応 (LA)などを用いて迅速診断を試みる必要がある。現在、LAによりB群溶連菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌の4菌種が診断可能であり、その成績によって抗菌薬を選択することになる。

化膿性髄膜炎の治療薬として広く使用されているアンピシリン+セフォタキシム、アンピシリン+セフトリアキソンはGBSや大腸菌には有効であり、またリストリアにはアンピシリンが有効であるため、3カ月未満では第一選択薬として有効であると考える。しかし、GBSにおいてはセフォタキシムに対して軽度耐性化した株も報告されており注意を要する。また、アンピシリン+セフォタキシム、アンピシリン+セフトリアキソンはインフルエンザ菌、肺炎球菌の頻度が高い年齢においては再考する必要があり、肺炎球菌が疑われる症例ではパニペネム/ベタミプロンが第一選択剤となりうる。また、バンコマイシンも2004年10月にPRSPに対して適応追加のなっており有効と考えられる。特にPRSP

が原因菌と判明した症例に対しては、その髄腔への移行、抗菌力を考慮してパニペネム/ベタミプロンを早期に選択することが必要となる。パニペネムが無効の場合には、バンコマイシンの単独投与、バンコマイシンとセフォタキシム、セフトリアキソン、リファンピシン、クロラムフェニコールとの併用を行うことが必要とされる。インフルエンザ菌が疑われる症例ではセフトリアキソンあるいはメロペネムを早期から選択することを考慮しなければならない。in vitroにおいて、セフトリアキソンはメロペネムに比較してMICは低値を示すことが多いが、セフトリアキソンは蛋白結合率が高いことなどから治療に難渋する症例もあるため、そのような症例ではメロペネムの早期導入が必要となる。アンピシリソル感受性菌であれば、アンピシリソル単独でも治療は可能と考える。しかし本邦においてはアンピシリソル耐性株が20~30%と報告されており、注意を要する。 β -ラクタマーゼ産生株であれば、セフォタキシム、セフトリアキソン、メロペネムが推奨される。BLNARの場合にもセフォタキシム、セフトリアキソン、メロペネムが推奨されるが、セフォタキシムによる加療中に髄液所見が悪化しラタモキセフに変更して軽快した症例もあり、またセフォタキシムからクロラムフェニコールに変更して治癒した症例も報告されており、今後問題となるであろう。

PRSPに対してはパニペネム/ベタミプロン、メロペネムのMICは一管程度の差でパニペネム/ベタミプロンが優れているが、BLNARに対するMICではメロペネムの方が優れており、パニペネム/ベタミプロンは無効であることに注意する必要がある。

このインフルエンザ菌および肺炎球菌の耐性化の問題は化膿性髄膜炎のみならず呼吸器疾患でも問題となりつつある。

我々は2000年10月に小児科領域耐性菌研究会を発足し、研究会に参加している入院病床を有する全国19の小児科施設において、2000年10月から2001年7月までの10カ月間に検出された肺炎球菌361株およびインフルエンザ菌448株を対象として検討を行った¹¹⁾。

肺炎球菌361株を、NCCLSの基準により分類すると、PSSPは127株(35%)、PISPは126株(35%)、PRSPは108株(30%)となり、PISPとPRSPを合計すると65%を占めていた。

インフルエンザ菌448株を、 β -ラクタマーゼ産生株とNCCLSの基準により分類すると、BLNASは196株(44%)、BLNARは215株(48%)、 β -ラクタマーゼ産生株は37株(8%)であった。

年齢別耐性分類分布では、肺炎球菌ではPISPおよびPRSPの検出頻度は加齢とともに減少する傾向が認められ、7歳以上ではPSSPが80%弱を占めている。インフルエンザ菌では6歳までは感受性菌が加齢とともに増加する傾向、すなわちBLNARおよび β -ラクタマーゼ産生菌は低年齢層での検出頻度が高い傾向を認めた。

本検討は主として呼吸器感染症由来の肺炎球菌、インフルエンザ菌を中心としているが、このように耐性菌の分離頻度が増加していることは当然化膿性髄膜炎においても耐性菌を考慮した抗菌薬の選択が必要と思われる。

化膿性髄膜炎における問題点としては、原因菌として頻度が高いインフルエンザ菌のBLNARの増加・耐性化、肺炎球菌のPRSPの増加・耐性化、GBSのPCおよびCTX耐性化、大腸菌におけるclass C型 β -ラクタマーゼ、ESBL産生菌、メタロ β -ラクタマーゼ産生菌の増加などに今後注意する必要がある。その対策としては、 β -ラクタム系薬以外の新たな抗菌薬の適用もしくは併用療法の検討、投与量、投与方法の検討、肺炎球菌、インフルエンザ菌に対するワクチンの導入および普及も検討課題となると思われる。

以上、化膿性髄膜炎について、耐性菌の状況と対策についてランチョンセミナーにおいては自験例を含めて述べた。耐性菌のことを常に念頭におき、対

策をたてることが重要と考える。

文 献

- 1) 小林 裕、春田恒和、森川嘉郎、ほか：本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向、127施設におけるアンケート調査成績。Jap J Antibiotics 32 : 795—805, 1979.
- 2) 藤井良知、平岩幹男、野中千鶴、ほか：本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向、第1報 起炎菌について。感染症学誌 60 : 592—601, 1986.
- 3) 藤井良知、平岩幹男、小林 裕、ほか：本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向、第2報 予後について。感染症学誌 61 : 849—857, 1987.
- 4) 藤井良知、平岩幹男、小林 裕、ほか：本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向、第3報 抗生剤の単独または併用療法と予後について。Jap J Antibiotics 40 : 284—294, 1987.
- 5) 藤井良知、平岩幹男、小林 裕、ほか：本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向、第4報 原因菌別抗菌剤療法と予後。Jap J Antibiotics 40 : 812—822, 1987.
- 6) 岩田 敏：ペニシリン耐性肺炎球菌—臨床の立場から。小児感染免疫 10 : 139—146, 1987.
- 7) 小林 裕、砂川慶介、藤田晃三、ほか：本邦27施設における1981年以降14年間の小児化膿性髄膜炎起炎菌の動向。感染症学誌 71 : 1017—1024, 1997.
- 8) 上原すず子、神谷 齊、富樫武弘、ほか：わが国的小児インフルエンザ菌髄膜炎の疫学調査成績(1994年)—細菌性髄膜炎との対比ならびに罹患率。日児誌 102 : 656—665, 1998.
- 9) 砂川慶介、野々山勝人、高山陽子、ほか：本邦における1997年7月以降3年間の小児化膿性髄膜炎の動向。感染症学誌 75 : 931—939, 2001.
- 10) 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、ほか：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2000～2002)。感染症学誌 78 : 879—890, 2004.
- 11) Sato Y, Toyonaga Y, Sunakawa K, et al : Spread of Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (PRSP) and Beta-lactamase-negative Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae (BLNAR) in Pediatrics (abstr). Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 : p244, 2002.

〈シンポジウム〉 非ヘルペス性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き

庄司 紘史

要旨：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE) は両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示し、ウイルス学的に herpes simplex virus (HSV)-1, -2 感染が否定される急性脳炎であるが、約50例の報告例が集積されている。一方、腫瘍に関連したALE症例、骨髄移植後の human herpesvirus 6 (HHV-6) の再活性化による症例、自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎などの類縁疾患群が報告されてきた。さまざまなウイルス感染、自己免疫疾患などを引き金とした感染・免疫学的機序を成因とする考え方がある。本学会において、急性可逆性辺縁系脳炎においてグルタミン酸受容体 (GluR ϵ 2) 抗体陽性、HHV-6関連の辺縁系脳炎の増加が明らかにされた。これらの最近の動きについて言及した。

(Neuroinfection, 10 : 41—43, 2005)

Key words :急性辺縁系脳炎、単純ヘルペス脳炎、ヒトヘルペスウイルス 6、グルタミン酸受容体抗体

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE) は、ヘルペス脳炎を集積している中で精力的なウイルス学的検索においても herpes simplex virus (HSV) への polymerase chain reaction (PCR), HSV抗体が陰性で、MRI上の病変が側頭葉内側一海馬・扁桃体にほぼ限局した症例群として見出された^{1)~3)}。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルムを組む新しいsubgroupと考えられ、大脳辺縁系が感染・免疫の場になっていることが注目される。2002年11月国立国府台病院での、いわゆる非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会を経て多くのインパクトのある症例が集積され、腫瘍に関連した症例、自己免疫疾患に随伴した症例などの類縁、あるいは周辺疾患を有することが判明してきた⁴⁾⁵⁾。2004年3月東京女子医大、脳のシンポジウムⅠ「脳炎・脳症」における討論⁶⁾を踏まえ、本学会では概念の整理、病態、周辺疾患を含めたシンポジウムが企画され、シンポジストの先生方からその内容を本誌に寄稿頂いた。また、一般演題において多くの新たな知見が追加され、本号に特集的にまとめることができた。本稿では、グルタミン酸受容体(GluR ϵ 2)自己抗体の介在仮説、human herpesvirus 6 (HHV-6) による海馬脳症などを中心にminireviewを試みたい。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる 最近の動き

2003年末までのALEと類縁疾患の報告は検索し得た範囲で約50例にのぼる。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎などの名称で報告されている。原著報告⁷⁾⁸⁾が相次ぎ、小児例の記載⁹⁾や一部教科書にも取り上げられるに至った。主たる病態、原因は同定されていないが、ウイルス感染などを引き金とした免疫学的機序が推論されている⁶⁾。ヘルペスウイルス群感染とスペクトルムを組むがいずれのウイルスも主病因とは同定されていない。少數ながら、単純ヘルペス脳炎例において両側海馬病変をMRIで認めた症例⁶⁾や Epstein-Barr virus 感染後のALEの症例¹⁰⁾、また、エンテロウイルス¹¹⁾、ワクチン後のALEの報告が続いている¹²⁾ (See also p74~77)。

最近、HHV-6の急性辺縁系脳炎の報告¹³⁾¹⁴⁾が増加している。移植後などの免疫不全状態において発症しており、ALEにおける健常者での発症とは異なると考えられるが、海馬脳症 hippocampal encephalopathyとも呼ばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。Wainwrightら¹³⁾のHHV-6の幹細胞移植後の辺縁系脳炎5症例の報告では、髓

液所見を含め炎症所見がより軽微な特徴がある。3例において髄液からのHHV-6B PCR陽性で、HHV-6の再活性化の関与が強く疑われている。通常、移植後にHSV, varicella-zoster virus (VZV) 感染予防にaciclovirが投与され、cytomegalovirus感染にはganciclovirが投与される点で、ヘルペスウイルス群の中でもHHV-6の再活性化の頻度が高いことが予想される。

本号には、力丸ら¹⁵⁾ (See also p69~73) のALEの経過中にHHV-6による薬剤性過敏性症候群drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) を合併した1症例、頼高ら¹⁶⁾ (See also p88~93) の幹細胞移植後hippocampal脳症3症例の報告が掲載されている。力丸らは、ALEの発症1カ月後にフェニトインによるDIHSの1症例の記載と類似文献4例をreviewしているが、DIHSに随伴したHHV-6辺縁系脳炎とALEへの抗てんかん薬投与に随伴したDIHSでのHHV-6の再活性化がみられる2群に分類している。後者の場合も当初から肝障害を認め、HHV-6の関与が否定できないと述べている。併せて、急性脳炎に対し、フェニトインなどの抗けいれん薬は日常的に投与されており、時に遭遇し得る病態と思われる。一方、頼高らのhippocampal脳症は幹細胞移植後約4週後に現れ、HHV-6がPCRで検出されているが、剖検時にはPCR陰性で抗体反応も陰性であった。Graft versus host disease (GVHD), シクロスボリンなどの薬剤による脳症などが画像的に後頭葉白質所見を示すものの鑑別困難とされた。宮腰ら¹⁷⁾ は非血縁者臍帯血移植後の中枢合併症にHHV-6B脳炎1例および海馬脳症3例を報告しているが、免疫抑制剤タクロリムス投与下ではみられず、シクロスボリンとの関連を示唆した。以上の報告を通覧して、HHV-6が脳への潜伏感染時より大脳辺縁系と親和性のつよいことが推論されよう。

根本・湯浅ら¹⁸⁾¹⁹⁾ (See also p44~46) は、急性可逆性辺縁系脳炎acute reversible limbic encephalitis (ARLE) の3例からグルタミン酸受容体GluR ε 2抗体を検出し、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) と呼ぶことを提唱した。NMDA型のGluR ε 2抗体は、記憶学習・シナプス可塑性などに関与するイオンチャンネル抗体で、難治性てんかんを主徴とするRasmussen脳炎・小児の慢性進行性持続性部分てんかん症例で特異性が高い²⁰⁾²¹⁾。塩見ら²²⁾ は、特異な脳炎・脳症後のてんかんacute encephalitis with re-

fractory, repetitive seizure (AERRP, 栗屋・福山)においてGluR ε 2 IgM, IgG抗体陽性率の高いこと報告している。高橋は、辺縁系などの限局型脳炎ではGluR ε 2抗体による発症機序を、全脳型においては後遺症に関与する作業仮説を提唱し、治療の確立へ向けた全国研究組織を呼びかけている。新たな展開が期待される(研究班公募申請, 2004.11)。臨床像の幅を示すものとして、てんかん重積の先行例や側頭葉てんかんを呈したALE例の報告例が散見されており²³⁾²⁴⁾。これらの症例においてGluR ε 2抗体陽性とすれば、overlapしていく可能性があるものと思われる。Vincentら²⁵⁾ は可逆性辺縁系脳炎10例において、血清抗カリウムチャネル抗体voltage-gated potassium channels (VGKC) 陽性例を報告しているが、GluR ε 2抗体陽性例との接点があるか否かに興味が持たれる。

周辺疾患には、亀井²⁶⁾²⁷⁾ (See also p62~68) は、若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis, AJFNHE) として、精神症状を主徴とした、急性発症し、重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過がよい一群の症例の存在を提唱している。病態と関連して、サイトカインの変動はIL-6の軽度増加、IFN- γ は感度以下の所見で、GluR ε 2抗体、GluR δ 2抗体の陽性率が高い点が報告された。ALE, ARLEなどの位置付けが問題となるが、AJFNHEは全脳型と考察している。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経学 34: 1083—1088, 1994.
- 2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al: Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Mult Scler 2: 83—87, 1996.
- 3) Shoji H, Koga M, Kusuhara T, et al: Differentiation of herpes simplex virus 1 and 2 in cerebrospinal fluid of patients with HSV encephalitis and meningitis by stringent hybridization of PCR-amplified DNAs. J Neurol 236: 526—530, 1994.
- 4) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる 最近の話題—そのI 59: 1—56, 2003.
- 5) 「神経内科」特集 そのII 症例集 59: 112—194, 2003.
- 6) 庄司紘史, 綾部光芳, 酒井宏一郎: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経進歩 48: 821—826, 2004.

- 7) 高橋輝行, 亀井 聰, 三木健司, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の自検2例における髄液中サイトカインの検討. 臨床神経学 43: 162—169, 2003.
- 8) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al: Non-herpetic acute limbic encephalitis. MRI findings and CSF cytokines. Intern Med 43: 42—48, 2004.
- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 35: 429—431, 2003.
- 10) 三木一徳, 竹尾一寿, 融 衆太, ほか: ganciclovir が著効した重症型辺縁系EBV脳炎の1例(会). Neuroinfection 9: 155, 2004.
- 11) 安部真彰, 坂田尚広, 木山真紀子, ほか: エンテロウイルスの関与が考えられた非ヘルペス性辺縁系脳炎(会). Neuroinfection 9: 160, 2004.
- 12) 大森博之, 池田徳之, 石原大二郎, ほか: インフルエンザワクチン接種後に生じた辺縁系脳炎の一例. Neuroinfection 10: 74—77, 2005.
- 13) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al: Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol 50: 612—619, 2001.
- 14) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al: Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. Ann Neurol 51: 771—774, 2002.
- 15) 力丸満恵, 村上龍文, 荻原宏毅, ほか: HHV-6DNA陽性のhypersensitivity syndromeの経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. Neuroinfection 10: 69—73, 2005.
- 16) Yoritaka A, Ohta K, Akiyama H, et al: Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stemcell transplantation. Neuroinfection 10: 88—93, 2005.
- 17) 宮腰重三郎, 藤崎譲士, 湯池晃一郎, ほか: 非血縁者臍帯血移植後の中枢神経合併症(会). Neuroinfection 9: 149, 2004.
- 18) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 59: 1—4, 2004.
- 19) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎autoantibody mediated limbic encephalitis (AMED-ARLE). Neuroinfection 10: 44—46, 2005.
- 20) 高橋幸利: Rasmussen脳炎と抗神経抗体. 神経内科 59: 38—44, 2003.
- 21) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61: 891—896, 2003.
- 22) 塩見正司, 石川順一, 戸川正生, ほか: 頻回のけいれんを伴う急性脳炎における辺縁系病変, 血清髄液ネオブテリン, 抗Glu ϵ 2抗体の検討(会). Neuroinfection 9: 105, 2004.
- 23) 橋本由紀子, 福島和子, 田野しのぶ, ほか: 側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科 58: 55—59, 2003.
- 24) 岡本裕嗣, 橋口昭大, 黒野明日嗣, ほか: 記銘力障害, 痙攣発作が急速に進行したが予後良好であった非ヘルペス性脳炎の1例. 神経内科 59: 149—154, 2003.
- 25) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 127: 701—712, 2004.
- 26) 亀井 聰: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経進歩 48: 827—836, 2004.
- 27) 亀井 聰: 若年女性に発症する非ヘルペス性脳炎の位置づけ. Neuroinfection 10: 62—68, 2005.

〈シンポジウム〉 非ヘルペス性辺縁系脳炎

自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))

根本 英明¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 湯浅 龍彦¹⁾

要旨：近年、MRIで辺縁系に所見の明らかな非ヘルペス性辺縁系脳炎ALE（楠原と庄司1994年）が注目される一方、我々はMRI所見が必ずしも明瞭でない症例を報告した（非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎ARLE）。

本報告では、後者すなわちARLEのetiologyに自己抗体が関係することを見い出し、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎(AMED-ARLE)という概念を提案した。

また、ALEとARLEとの比較検討を行うとともに、ALEの一部においてもARLEと同様に自己抗体の介在するものが存在することを推察した。

(Neuroinfection, 10 : 44—46, 2005)

Key words : 非ヘルペス性辺縁系脳炎、非GluR ε 2抗体、急性脳炎

はじめに

大脳辺縁系は、ヘルペスウイルス脳炎に代表されるように脳炎の好発部位として、古くから知られている。

最近になって、日本国内で流行している脳炎・脳症の中に、ヘルペスウイルス陰性で、かつ、辺縁系の症状を伴った一群が報告されるようになった。

今日では画像的診断が格段に進歩した結果、1994年に楠原・庄司が報告した“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)”に代表される、MRI画像に異常所見がはっきり認められる症例(MRI陽性例：ここではALE-MR(P)とする)の他に、我々が報告した“精神症状で発症、比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎”的に、MRI画像にはっきり表れない一群(MRI陰性例：ここではARLE-MR(N)とする)が認められるようになり、論議されるようになった。

我々は、2002年11月2日に“所謂非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急臨床検討会”を開いた。その結果、MRI画像陽性の症例と陰性の症例を臨床症状から区別することはできないという結論に達し、“所謂非ヘルペス性辺縁系脳炎”的原因究明が急務であると考えた。

その結果、ARLE症例の検体(血清、髄液)の中から、ある抗体、即ち抗グルタミト受容体ε2抗体(AGRE2)を高率に検出した。これらの症例を、ARLEの中で自己抗体が介在するという事実により、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis(AMED-ARLE)と呼称することにした。

この新たな知見を元に、我々は新たな辺縁系脳炎の枠組みを提案する。

目的

我々の研究は、#1. 辺縁系脳炎をどう分類、整理するか？#2. MRI陽性例とMRI陰性例は同一疾患か？#3. 共通の病態は存在するのか？病因はなにか？を究明することを目的とした。

1. 辺縁系脳炎をどう分類、整理するか？

辺縁系脳炎(LE)の分類は、その原因別に分類するのがわかりやすい。著者らが2003年に別の誌面¹⁾で紹介した試案に、その後、自己抗体介在性辺縁系脳炎(AMED-ARLE)が分離されてきたため、それを追加した改訂試案をここに提案する(図)。ここでは、(1) 傍腫瘍性(PNLE) (2) ウィルス感染性(LEVI) (3) 自己免疫疾患合併性(LEAD) (4) 自己抗体介在性(AMED)の4項目に分類し、

¹⁾ NCNP国府台(こうのだい)病院神経内科 [〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-1]

²⁾ 静岡てんかん・神経医療センター

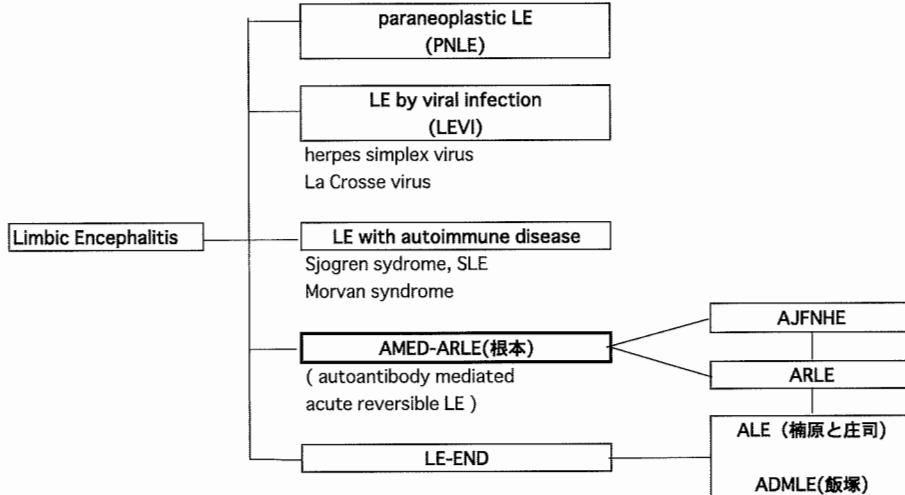


図 辺縁系脳炎の枠組み（湯浅改訂試案2004.9）

別に原因未同定症(LE-END)を設けた。各項目に所属する種々の疾患に関しては別誌¹⁾を参照されたい。

2. MRI陽性例とMRI陰性例は同一疾患か？

1) 楠原と庄司の非ヘルペス性辺縁系脳炎 ALE-MR (P)

原因不明の辺縁系脳炎の中に楠原と庄司²⁾が報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)がある。これは、急性辺縁系脳炎であって、MRIで両側海馬や扁桃体など辺縁系に異常所見が認められ、髄液で軽度の細胞增多と蛋白増加を認め、ELISA、PCRでHSV-1, HSV-2が陰性であり、また悪性腫瘍の合併が否定され、比較的予後の良いとされる一群である。つまり、画像の有無が診断にかなりのウェイトを占めている。

2) 著者らの非傍腫瘍性—非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎 ARLE-MR (N)

楠原と庄司のALEに類似の臨床症状、臨床経過を示す脳炎と考えられる症例のうち、MRI画像に所見のないか乏しい一群があることを報告した³⁾。

楠原と庄司のALEとこれらARLEとを種々な面から比較検討した結果、MRI画像所見の有無を除くと、発症年齢に多少の差こそあれ、両者を完全に区別するのは困難であった。

両者の発症年齢を比較すると、ALE-MR (P) の男性例では30代と60代に2峰性のピークをなしているが、女性例では20～30代に1峰性のピークを呈する。一方、ARLE-MR (N) では、女性で20代に1峰性のピークを呈する。このことから、ALE-MR (P) の男性例の中には異種の疾患が混在する可能性があると考えた。

以上のことより、ALE-MR (P) と ARLE-MR

(N) を考えるとき、殊に若年例に限ってはMRI画像に多少の程度の差こそあれ、両疾患を区別することにはそれほど意味がなく、それよりも両者に同一の病態を探すことの方が大切であると推論した。

3) 過去の報告例：飯塚らの急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎 ADLME

ALE-MR (P) も ARLE-MR (N) も最近になって注目されるようになってきたとはいって、当然昔から存在したはずである。そう考えた著者らは過去の文献を調べ直した。

1964年、飯塚ら⁴⁾⁵⁾によって最初に報告された急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis (ADLME) が臨床症状および病変分布において、ALE-MR (P) や ARLE-MR (N) に類似することを確認した。

ADLMEは1960年代から80年代にかけて主に精神科領域から報告された疾患である。1980年代に報告された⁶⁾⁷⁾ ADMLEは42例に上り、そのうち26例が女性であった。平均発症年齢は男性で30歳、女性で25歳であった。発熱、頭痛、下痢等の感冒様前駆症状で始まり、その後、精神運動興奮、全身痙攣、統合失調様症状、緊張症、不安、不眠、多動、支離滅裂思考、健忘、失見当識、妄想、発汗、多弁、錯乱、無気力、意識変容、易怒性、奇異行動、泣き、わめき、オピストトーヌスを呈し、極期には痙攣重積発作、呼吸促迫、高熱、昏睡、失禁、ヒステリーより発作、幻視、譫妄、カテレプシー、無言無動、強迫笑い、ミオクロース発作等を起こした。また、ADMLEの死亡率は高く、当時48%にも達した。13例の剖検報告がある。その病変分布は側頭葉、海馬、島回が12例、前頭葉が8例、視床下部2例、

視床1例であった。脳幹病変は1例も記載されていない。すなわち、ADMLEは辺縁系脳炎であることが病理的にも示されていたのである。

3. 共通の病態は存在するのか？病因はなにか？

1) 新たな病因の探求

我々はARLE-MR (N) の原因は不明であるが、発症メカニズムに迫るバイオロジカルマーカーの発見が極めて重要であると考えた。Rasmussen脳炎の考え方にして、ARLE-MR (N) にも何らかの自己免疫機序が関与しているだろうとの仮説を立てて検討した。その結果、自験5例のARLE-MR (N) の髄液と血清において抗グルタミト受容体 $\varepsilon 2$ 抗体 (AGRE2) が陽性であり、それが経過とともに推移し回復期にはIgMクラスのAGRE2が消失する事実を確認した⁷⁾。

これにより、ARLE-MR (N) のあるものでは、発症のメカニズムにおいて自己抗体が介在する可能性があることが示された。従来、自己抗体によって引き起こされる辺縁系脳炎は傍腫瘍性辺縁系脳炎が知られているが、ここに傍腫瘍性症候群や全身の主要な自己免疫性疾患に付随せずに引き起こされる自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) という新たな概念を提唱した。

2) 新たな病因論の展開

AMED-ARLEとは、ARLE-MR (N) において新たに発見された知見から生じた概念である。AGRE2陽性の報告は今のところ、主にARLE-MR (N) 例において指摘されている。ところが、最近になって、岐阜大のALE-MR (P) 例においても同様に本抗体が髄液中に存在することを指摘されている（林、犬塚：私信）。

AMED-ARLEはARLE-MR (N) から抽出されてきた概念であるが、ここにきて、MRI画像所見の有無に関わらずALE-MR (P) とARLE-MR (N) との両方からAGRE2陽性の報告がなされるに至り、AMED-ARLEとはALE-MR (P) とARLE-MR (N) の一部をクロスオーバーさせる概念の発見ではないかと期待している。

AGRE2という架け橋によって、ALE-MR (P) のあるものとARLE-MR (N) のあるものとが同一の病態を持った一群である可能性が出てきた。それがAMED-ARLEである。

まとめ

楠原と庄司の報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳

炎ALE-MR (P) と我々の報告した非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎ARLE-MR (N) とは画像所見が異なること以外、臨床的にはまったく区別できなかった。ALE-MR (P) の中には特に高齢発症群があって、そこには傍腫瘍性辺縁系脳炎(PNLE)の混入が推測される。ARLE-MR (N) は過去に報告された飯塚脳炎(ADLME)に近い存在と考えられる。

我々は、ARLE-MR (N) の患者血清および髄液中に抗グルタミト受容体 $\varepsilon 2$ 抗体 (AGRE2) を高率に認められることを発見した。また、髄液中のAGRE2においては、病状の経過とともにIgMクラスが消失することを確認した。

最近、林と犬塚らによって、ALE-MR (P) 例においてもAGRE2が陽性であったと報告された。

AGRE2という自己抗体を通じて、楠原と庄司の報告したALE-MR (P) と我々の報告したARLE-MR (N) とは一部でオーバーラップする。

このような自己抗体が介在する辺縁系脳炎(脳症)をautoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)と呼ぶことを提案した(図)。

今後は疫学調査、原因の解明と治療法の確立が急務である。

文 献

- 湯浅龍彦：辺縁系脳炎の新しい枠組み。神經内科 59:1—4, 2003.
- 楠原智彦、庄司紘史、加地正英、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について。臨床神經 34: 1083—1088, 1994.
- 湯浅龍彦、根本英明、木村暁夫：精神症状で発症、比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4症例の報告と考察。神經内科 59: 45—50, 2003.
- 飯塚礼二、小林義康：急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理。神經進歩 8: 417—426, 1964.
- 飯塚礼二：非定型脳炎の臨床、病理学的概念—特に急性経過をとるものについて。脳神經 19: 143—154, 1967.
- 石井 育、坂本皓哉、森松善雄、ほか：いわゆる急性致死性緊張病を思わせる臨床症状を示し、脳病理で脳腫脹、急性リンパ球髄膜脳炎の見られた例。精神医学 14: 1043—1047, 1972.
- 根本英明、田丸ひろみ、木村暁夫、ほか：抗Glutamate R $\varepsilon 2$ 抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の3例(会)。臨床神經 44: 1124, 2004.

〈シンポジウム〉 非ヘルペス性辺縁系脳炎

自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎

井出 俊光 飯塚 高浩 坂井 文彦

要旨：傍腫瘍性辺縁系脳炎は、1968年 Corsellisらが悪性腫瘍に関連し発症した大脳辺縁系の亜急性脳炎を辺縁系脳炎として報告したことから始まる。以後、本疾患は抗神経細胞抗体との関連が明らかとなり、傍腫瘍性神経症候群の一つとして確立された。このように大脳辺縁系は免疫異常を背景とした標的組織となることとなることが考えられている。

我々はシェーグレン症候群を基礎疾患に発症した辺縁系脳炎の2症例を経験し、悪性腫瘍と関連性のない自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の一群が存在すると報告した。本稿では、この自験2例と現在までに文献報告されている種々の自己免疫疾患に関連して発症したと推測される辺縁系脳炎の報告例をまとめ、自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の疾患概念の位置づけについて述べる。

(Neuroinfection, 10 : 47—52, 2005)

Key words : 辺縁系脳炎、自己免疫疾患、MRI、自己抗体

はじめに

1994年楠原らは、ヘルペス性脳炎や傍腫瘍症候群とは異なる急性発症の辺縁系脳炎の患者4例を、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎として提唱した¹⁾が、それ以降、本邦を中心に類似例が追加報告されている。しかし、その疾患概念はまだ確立されたとは言えず、種々の病態を含んでいる可能性があり、一部の患者では自己免疫機序が関与していると推測される症例も報告されている。我々は、原発性シェーグレン症候群（以下SS）を基礎疾患とした辺縁系脳炎の2例を経験し、その発症機序に自己免疫異常が考えられ、辺縁系脳炎の病因や発症機序を考える上で重要な症例と考え報告した²⁾³⁾。本稿では、その2症例と近年報告されている自己免疫疾患に関連した辺縁系脳炎を概説する。

I. 自験例呈示

症例1

患者：35歳、女性

主訴：もの忘れ

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：■■■年4月5日、発熱と全身倦怠感で発症。4月10日朝から物忘れが出現し他院に入院。頭部CT、MRIには異常なく、発熱・頭痛・痙攣・意識障害は認めなかったが、記憶力障害が持続するた

め、4月21日当院に転院した。

転院時身体所見：体温、血圧、脈拍に異常なし、表在リンパ節は触知せず。皮膚、頭頸部、胸腹部、四肢に異常なし。

転院時神経学的所見：意識清明、精神正常で異常興奮や人格変化などは認めなかった。長谷川式簡易知能スケール（HDS-R）14点、Mini mental state (MMSE) 22点とともに低下を認めた。ベットサイドでの簡易な記憶検査では長期記憶や即時記憶はすみやかに正答したのに対し、短期記憶は高度に障害され、前向性健忘を認めた。脳神経、運動系、感覺系、反射、協調運動は異常なく、髄膜刺激徵候も陰性であった。入院時心理学的検査ではWAIS-Rが総IQ 67、言語性IQ 69、動作性IQ 72点と低下していた。

検査所見：赤沈正常、血算、生化学所見に特記すべき異常なし。

髄液所見：細胞数は2/ μl と正常で蛋白は50mg/dlと軽度高値を認めた。細胞診では悪性所見なく、HSV-PCR法は1型、2型とも陰性、ヘルペスウイルス属を含む各種ウイルス抗体価の有意変動はなかった。

そのほかの検査所見として、悪性腫瘍検索では、各種の腫瘍マーカーは陰性で、胸腹部・骨盤の造影CT、上部消化管内視鏡、腹部超音波検査、ガリウムシンチ、乳房を含めた婦人科的疾患の検索は異常

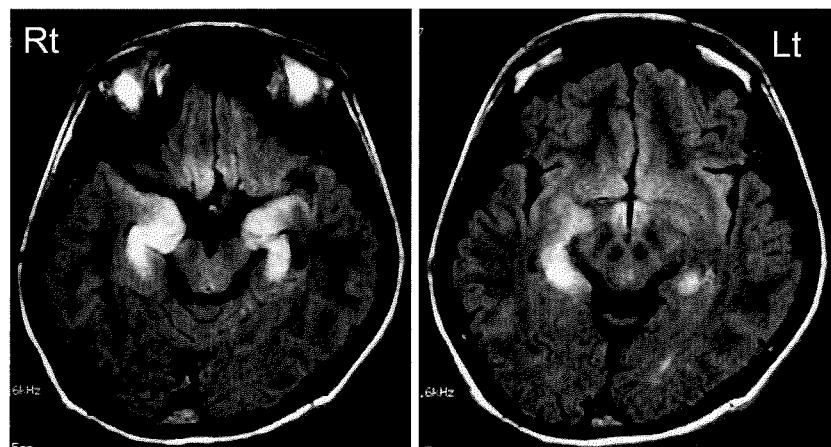


図1 症例1 発症第17病日、FLAIR画像。
両側側頭葉内側に限局した異常高信号域を左右対称性に認める。ガドリニウム造影MRI
では造影効果はなく、その他の部位にも異常はなかった。

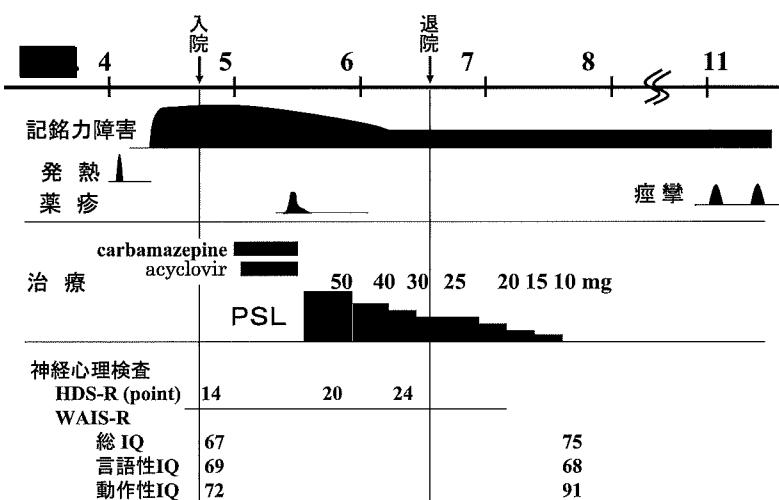


図2 症例1 臨床経過

なく、抗神経細胞抗体も陰性であった。

自己免疫検索では血液 γ globulin分画と免疫グロブリンIgGの高値、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体とも陽性を認めた。その他、甲状腺機能は正常、甲状腺関連自己抗体は陰性、細胞性免疫能(CD4, CD8, CD4/8)正常範囲内、ツベルクリン反応陰性であった。眼科検査では、角膜上皮のびらんを認め、シルマーテストは陽性、唾液腺シンチグラフィーは唾液腺分泌機能の低下を認めた。小唾液腺生検組織では間質へのリンパ球浸潤を認め、SSに矛盾しない所見であった。以上より、辺縁系脳炎と無症候性のSSの併存と診断した。

画像所見：入院時の頭部MRIでは、FLAIR画像で両側側頭葉内側の海馬および扁桃体を中心とする異常高信号域を認めた(図1)。同部はT1強調画像にて

ガドリニウムの増強効果を認めなかった。大脳辺縁系の病巣は両側対称性であり、側頭葉内側面に限局し、ガドリニウム増強効果を欠き、典型的ヘルペス脳炎の画像とは明らかに異なっていた。

臨床経過(図2)：転院後も頭痛、発熱、痙攣やせん妄などの精神症状を欠き、経過観察していたが、記録力の改善は認められなかった。当初はヘルペス脳炎が否定できず、アシクロビルを投与した。また、脳波検査で右側頭葉より始まり全般化する5~6Hzの律動波を認め、テグレトールを開始し、投与後約10日で薬疹が出現したため中止した。

全身検索にて基礎疾患にSSが明らかとなり、病態に何らかの影響を与えていたことを考えPSL(1mg/kg)より開始し漸減した。記録力障害の軽度改善を認めたが、完全には回復せず後遺症を残し

た。以後の画像所見では両側側頭葉内側の萎縮を呈した。

病例2

患者：33歳男性

主訴：頭痛、發熱、意識障礙

既往歴：■年、■年耳下腺腫脹。皮膚環状紅斑、間質性肺炎も併発し、抗核抗体、抗SS-A、SS-B抗体陽性にて、SSと診断を受けステロイド療法で改善した。

家族歷：母 SS

現病歴：■■年9月25日より発熱と頭痛が出現。その後恶心、嘔吐が出現した。30日の起床時より意味不明の言動があり当院入院。同日、全身性の間

代性痙攣が頻回に出現し神経内科に転科した。

転科時現症：発熱のほか胸腹部、四肢には異常なく、神経所見は意識JCS III-100点で痛み刺激で払いのけ動作があり、自発言語はなし。眼球、顔面に異常なく、運動系はトーヌスが四肢で低下し、右顔面から全般化する間代性痙攣を認めた。深部反射は下肢で亢進し、病的反射はなく、髄膜刺激徵候はケルニッヒ徵候が陽性であった。

検査所見では軽度白血球增多と、トランスアミナーゼ、LDH、CRPが高値を呈した。

髄液検査では、細胞数は $620/\mu\text{l}$ と単核球優位の増多、蛋白は 136mg/dl と高値を認めた。また、HSV-PCR は 1、2 型とも陰性で、各種ウイルスの抗

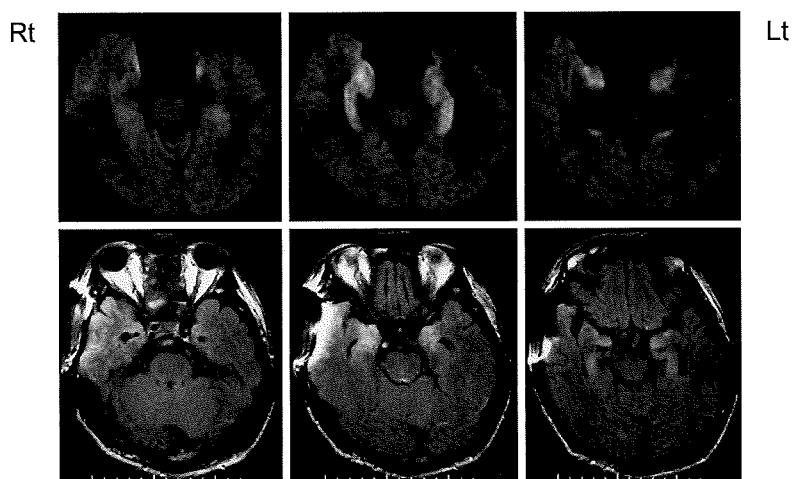


図3 症例2 発症第6病日、拡散強調画像およびFLAIR画像。両側頭葉内側は左右対称性の高信号を呈し、特に拡散強調画像でより明瞭である。ガドリニウム造影MRIで造影効果はなかった。FLAIR画像右側のアーチファクトは挿管チュープによるもの。

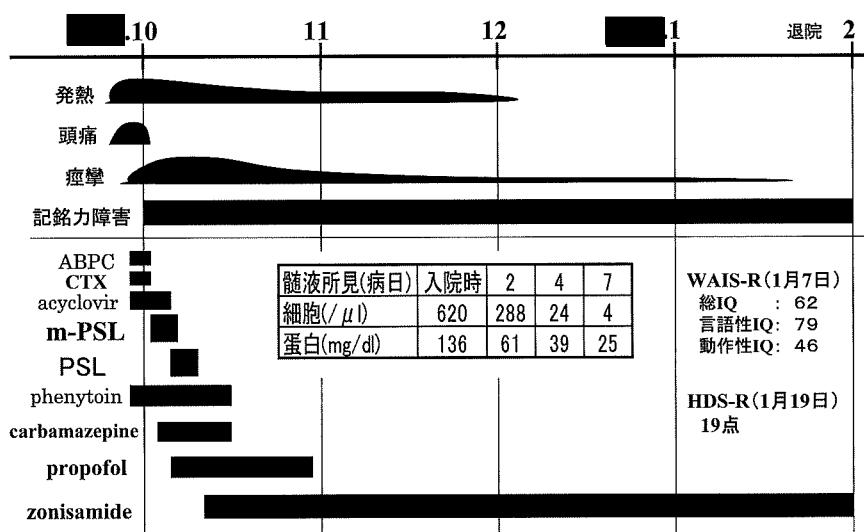


図4 症例2 臨床経過

体価の有意変動はなかった。

悪性腫瘍の検索では腫瘍マーカー、抗神経抗体は陰性。胸腹骨盤部CT、ガリウムシンチで悪性所見はなく、自己免疫疾患の検索では血液 γ globulinの高値、抗核抗体陽性、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体とも陽性を認めた。眼科的検査では、角膜上皮びらんはなく、シルマー試験は13/6mm (Rt/Lt) で、唾液腺シンチグラムでは唾液分泌能の低下を認めた。なお、口唇生検は本例では施行できなかった。

画像所見(図3)：第6病日に施行した頭部MRI、拡散強調画像とFLAIR画像を示す。拡散強調画像およびFLAIR画像にて両側側頭葉内側は左右対称性の高信号を呈していた。しかし同部にガドリニウムの増強効果はなく、以後の造影MRIにおいても増強効果はなかった。

臨床経過(図4)：神経内科転科後、抗生素、アシクロビル、フェニトイン静注を開始した。髄液培養結果やHSV-PCRの結果が陰性であることから免疫学的機序を疑い、第3病日よりステロイドパルス療法を開始し後療法を行ったところ髄液所見はすみやかに改善し、第7病日に髄液所見は正常となった。痙攣に関しては、第2病日に痙攣重積から呼吸管理となり、各種抗てんかん薬を使用したが、薬疹や肝機能障害のため最終的にゾニサミドにて加療した。■年1月7日に施行したWAIS-R検査では総IQ 62と知能低下を認め、記録力障害は残るもの日常生活は可能となり、独歩にて退院した。長谷川式簡易知能スケールは19点で特に短期記録力障害を残した。

II. 自己免疫疾患を背景にした類似症例(表)

自己免疫疾患を基礎疾患にもつ発症したと考えら

れる辺縁系脳炎を表に示す。

1998年、Stübingenら⁴⁾はSLEを基礎疾患とした28歳の女性で発症した辺縁系脳炎を報告している。SLE発症2年後に、頻発する強直性間代性けいれんを呈し、改善後も頭痛、失見当識、短期記憶障害が認められ、脳波異常、髄液蛋白增加、MRIにて造影効果を伴わない両側側頭葉内側の異常信号を認めている。SLEの活動期発症の症例である。画像所見は本例と同様の両側側頭葉内側に限局し左右対称の病変であり、治療に関してステロイドを使用しているが、その有効性は不明であった。

橋本病を基礎疾患とした症例では、Takahashiら⁵⁾の報告した15歳女性は、病初期にMRI画像上、同様の両側側頭葉内側にT2高信号の呈したが、ステロイドにより一時的に改善したもの、その後進行性の脳萎縮を認め、最終的に自己免疫性脳症と結論されている。

一方、McCabeら⁶⁾による25歳女性例は抗神経細胞抗体が陽性で、髄液細胞增多を認めないため橋本脳症と結論されているが、MRI画像では両側側頭葉内側にT2高信号を明瞭に認めており、ステロイドと甲状腺ホルモン剤の投与により改善を認めている。

また、小峰ら⁷⁾⁸⁾が報告した血球貪食症候群に合併した辺縁系脳炎の38歳女性例では、既往に慢性甲状腺炎がある。橋本脳症の原因に関してはなお不明の点が多いが、辺縁系に限局する病巣を呈する中枢神経合併症の一群があり、臨床上、橋本脳症として報告される症例には自己免疫機序を介した辺縁系脳炎の型をとるものがある可能性が考えられる。

SSに関連した自験2例の特徴は、SSに随伴し、

表 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎の報告例

報告者	年	年齢 性	基礎疾患	画像所見		髄液所見		ステロイド反応性
				障害部位	特徴	細胞	蛋白	
Stübingen ⁴⁾	1998	28 F	SLE	側頭葉内側	両側性、対称性	9	65	記載なし
Takahashi et al. ⁵⁾	1994	15 F	橋本病	側頭葉内側	両側性、対称性	13	29	あり
McCabe et al. ⁶⁾	2000	25 F	橋本病	側頭葉内側	両側性、対称性	正常	64	あり
小峰ら ⁷⁾⁸⁾	2000	38 F	慢性甲状腺炎、血球貪食症候群	海馬	両側性、対称性	30	39	記載なし
自験例1	2000	35 F	シェーグレン症候群	側頭葉内側	両側性、対称性	2	50	あり
自験例2 ⁹⁾¹⁰⁾	2002	33 M	シェーグレン症候群	側頭葉内側	両側性、対称性	620	136	あり
渡辺ら ⁹⁾	2002	25 F	抗SS-A抗体陽性、妊娠	側頭葉内側	両側性、対称性	7	21	あり
伊藤ら ¹⁰⁾	2004	28 F	シェーグレン症候群、妊娠	側頭葉内側	両側性	31	19	記載なし
楠原ら ¹¹⁾	1994	53 F	慢性関節リウマチ	側頭葉内側	両側性、非対称	10	50	記載なし
渡辺ら ¹¹⁾	1997	60 M	再発性多発性軟骨炎	側頭葉内側	両側性、対称性	49	51	あり
三木ら ¹²⁾	2001	62 M	再発性多発性軟骨炎	側頭葉内側	両側性、対称性	24	46	あり
Fujiki et al. ¹³⁾¹⁴⁾	2004	45 M	再発性多発性軟骨炎	側頭葉内側	両側性	8	86	あり
Ohta et al. ¹⁴⁾	2004	57 M	再発性多発性軟骨炎	側頭葉内側	両側性	68	57	あり

感冒を契機に急性発症した辺縁系脳炎であり、画像所見として、両側海馬・扁桃体に左右対称性の病変を認めたことである。SSと辺縁系脳炎の関係について着目すると、症例1では脳炎による全身症状は当初より軽微であり、入院後にSSが明らかとなり、症例2では既往にSSと診断されており、脳炎発症時の抗SS-A抗体、抗SS-B抗体値は入院以前に比し高値となっており、SSの活動性が増していた時期であったと考えられる。

また、渡辺ら⁹⁾により報告された25歳女性例では妊娠では免疫寛容状態となるにも関わらず非ヘルペス性辺縁系脳炎が発症したことは病態機序の複雑さを示唆するが、本例では抗核抗体の著明高値と抗SS-A抗体陽性を認めており、画像所見では側頭葉内側に対称性の異常信号を認め、辺縁系脳炎の発症に妊娠中に発現した何らかの自己免疫機序が疑われる症例である。

さらに、伊藤ら¹⁰⁾により報告された28歳女性例でも妊娠中の発症であり、基礎疾患にSSがあることが明らかとなっている。本例ではステロイドの使用が不明であるが、臨床経過は速やかに改善している。

慢性関節リウマチ（RA）においては一般的に中枢神経障害を比較的合併しにくいとされるが、現在までにRAに辺縁系脳炎を発症した報告は、楠原ら¹¹⁾の報告4例のうちの1例（症例4：53歳女性）である。症例は、基礎疾患に10年以上の罹病歴をもつ慢性関節リウマチがあり、全身倦怠、恶心嘔吐などを呈する経過中に意識障害となり、発熱をともなった。意識は徐々に改善したが、軽度の近時記憶障害を認め、記憶力障害は約3カ月の経過で改善した。急性期の画像所見では、MRI上、左側に強い側頭葉内側に異常信号を認めたと報告している。RAの免疫機能異常状態において発症した辺縁系脳炎とも考えられるが、自己抗体などに関する記述がなく、詳細な病態は不明である。

再発性多発性軟骨炎（RP）での症例は、1997年、渡辺ら¹¹⁾が精神病候を呈したRPの60歳男性を報告し、髄液所見はリンパ球優位の細胞增多と蛋白增多を認め、MRI画像上は側頭葉内側の浮腫性変化と同部の造影効果を認め、ステロイドによりこれらの所見は著明に改善したとしている。また、2001年、三木ら¹²⁾は進行性痴呆と精神症状を呈しRPを伴った62歳男性を報告し、同様の側頭葉内側に病変を認め、脳生検を施行し脳血管炎を証明している。いずれもRPの活動期に辺縁系病変は発症しておりステロイドに反応性である。画像上、両側側頭葉内側

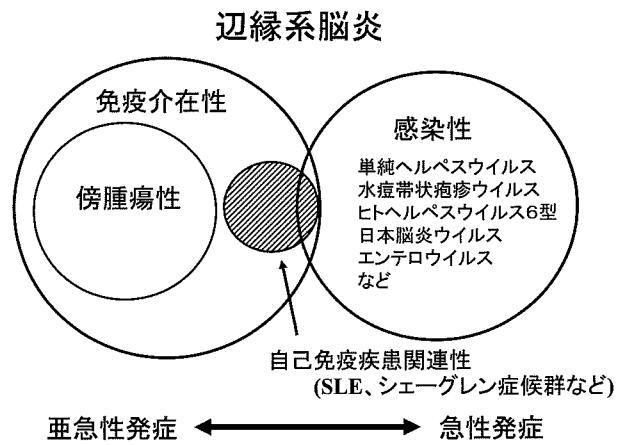


図5 自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の位置づけ

の対称性病変を認めており、病態は脳血管炎であると考えられるが、本症の根底にある自己免疫機序も否定はできない。

さらに、Fujikiら¹³⁾、Ohtaら¹⁴⁾もRPとともに新たな辺縁系脳炎の症例を報告しているが、一部に大脳白質病変も認められることは今後の検討が必要である。

以上、自己免疫疾患に関連して発症した辺縁系脳炎を述べた。これらの発症機序として、これらの自己免疫疾患の免疫異常を背景に、何らかの免疫介在性の機序により、傍腫瘍性症候群と同様に、発症する辺縁系脳炎の一群が存在する可能性がある。我々はこのような自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の位置づけを、感染性辺縁系脳炎と対比する免疫介在性辺縁系脳炎の中の一群として考えている（図5）。

また近年、辺縁系脳炎に新たに見られた自己抗体としてMorvan症候群に発症した辺縁系脳炎で抗VGKC抗体が陽性であったとの報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに傍腫瘍性辺縁系脳炎においてではあるが、既知の抗Hu、Yo、Ri抗体のほか、抗Ta(Ma-2)、Tr、CV2(CRMP-5)、amphiphysin抗体など、新たな抗体の関与が報告されている。このように出現する自己抗体には神経親和性の高いものがあり、中枢神経症状発現の原因となっている可能性がある。今後、自己免疫疾患に関連した未知の抗神経細胞抗体の発見が期待される。

おわりに

自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎として、自験例のSSを合併した辺縁系脳炎の2症例を報告し、類似の症例報告につきまとめた。

画像上の特徴として、左右対称性の限局した側頭

葉内側病変を認める場合には、自己免疫機序を疑い、悪性腫瘍以外に種々の自己免疫疾患を検索する必要があり、辺縁系脳炎には自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の一群が存在する可能性があると考えられた。今後の類似例の蓄積が期待された。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34: 1083—1088, 1994.
- 2) 井出俊光, 飯塚高浩, 鈴木則宏: 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎. 神経内科 59: 31—37, 2003.
- 3) 井出俊光, 飯塚高浩, 塚原信也, ほか: Sjögren症候群を合併した急性辺縁系脳炎の2例. 神経内科 59: 121—127, 2003.
- 4) Stübing JP: Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus 7: 557—560, 1998.
- 5) Takahashi S, Mitamura R, Itoh Y, et al: Hashimoto Encephalopathy: Etiologic Considerations. Pediatr Neurol 11: 328—331, 1994.
- 6) McCabe DJ, Burke T, Connolly S, et al: Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. Neurology 54: 737—739, 2000.
- 7) 小峰美紀, 藤島健次, 後藤啓五, ほか: 血球貪食症候群に合併した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例(会). 臨床神経 40: 286, 2000.
- 8) 山本剛司: 非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた5例—ステロイドの有用性について—. 神経内科 59: 137—144, 2003.
- 9) 渡辺春江, 反頭裕一郎, 長坂高村, ほか: 妊娠中に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. 神経内科 59: 117—120, 2003.
- 10) 伊藤充子, 内山 剛, 鈴木欣宏, ほか: 妊娠中に発症したシェーグレン症候群合併の非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例(会). 臨床神経 44: 132, 2004.
- 11) 渡辺俊之, 安田 讓, 田中久貴, ほか: 精神症状を呈した再発性多発軟骨炎の一例. 臨床神経 37: 243—248, 1997.
- 12) 三木京子, 坪井義夫, 石田清和, ほか: 進行性痴呆と精神症状を呈し再発性多発性軟骨炎を伴った脳血管炎. 神経内科 55: 45—50, 2001.
- 13) Fujiki F, Tsuibo Y, Hashimoto K, et al: Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1646—1647, 2004.
- 14) Ohta Y, Nagano I, Niuya D, et al: Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis. J Neurol Sci 220: 85—88, 2004.
- 15) Buckley C, Oger J, Clover L, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol 50: 73—78, 2001.
- 16) Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al: Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 361: 1266, 2003.

〈シンポジウム〉 非ヘルペス性辺縁系脳炎

脳炎・脳症のサイトカイン解析

市山 高志

要旨：サイトカイン解析の進歩により、さまざまな疾患の免疫病態が解明されつつある。サイトカインはホルモンと異なり、主として産生局所で作用する。髄膜炎の免疫病態の解析では、髄液中のサイトカインの検討が重要である。急性脳炎・脳症では疾患により血清、髄液あるいは両者でのサイトカインの検討が免疫病態を把握するうえで重要である。本稿では急性脳炎・脳症全般、インフルエンザ脳症、急性散在性脳脊髄炎、単純ヘルペス脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎についてサイトカイン解析のデータを紹介し、臨床との関連について解説した。サイトカイン解析は神経学的予後との関連や免疫病態の解明において重要である。

(*Neuroinfection*, 10 : 53—57, 2005)

Key words : 脳炎・脳症、サイトカイン、NF- κ B、免疫担当細胞、髄液

はじめに

急性脳炎・脳症は臨床において重要な急性疾患であるが、いまだ病態が明らかでない疾患が多い。本稿では急性脳炎・脳症の免疫応答を筆者らのサイトカイン解析の成績から整理し、臨床との関連について解説する。

1. 炎症とサイトカイン

炎症に関わるサイトカインには、①炎症を助長・賦活させる狭義の炎症性サイトカイン、②種々の細胞を炎症局所に遊走させるケモカイン、③血液中の細胞が炎症局所へ集簇しやすくするため、免疫担当細胞を血管内皮細胞に接着させる接着分子、④①～③のサイトカインの産生を抑制する抗炎症性サイトカイン等がある。

2. 転写因子 Nuclear factor- κ B (NF- κ B)

NF- κ Bは炎症性サイトカイン、ケモカイン、接着分子の遺伝子からmRNAへの転写を調節する転写因子である。NF- κ Bは細胞質に不活性な状態で存在し、活性化を抑制する蛋白I κ Bの分解消滅により、速やかに核内に移行し、特異的なDNA配列に結合する。NF- κ Bの核内移行によりサイトカイ

ン遺伝子からの転写が始まり、サイトカインの産生が行われる(図1)¹⁾。NF- κ Bが転写を制御する炎症に関わるサイトカイン等を表1に表す²⁾。

3. 急性脳炎・脳症全般

筆者らは急性脳炎・脳症患者の髄液を用いて炎症性サイトカインであるinterleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6、tumor necrosis factor- α (TNF- α)を測定し、それぞれ33%、75%、46%で上昇を認めた³⁾。小児に多い熱性痙攣重積ではIL-6の軽度上昇を認める症例を散見する以外に上昇を認めず、髄液中サイトカインの測定は両者の鑑別に有用である。またTNF receptorの細胞外部分が切断された可溶性TNF receptor (soluble TNF receptor, sTNFR)は細胞膜表面のTNFRと競合してTNF- α と結合するため、TNF- α の作用を抑制する。このsTNFRはTNF- α 活性に呼応するため、TNF- α の真の生物学的活性を反映するとされている。筆者らは急性脳炎・脳症の髄液中でsTNFR1を測定し、髄液中sTNFR1値は児の神経学的予後と相関することを明らかにした⁴⁾。以上TNF- α は急性脳炎・脳症の病態に深く関与し、その値は病勢、予後に影響を及ぼすと考えられる。

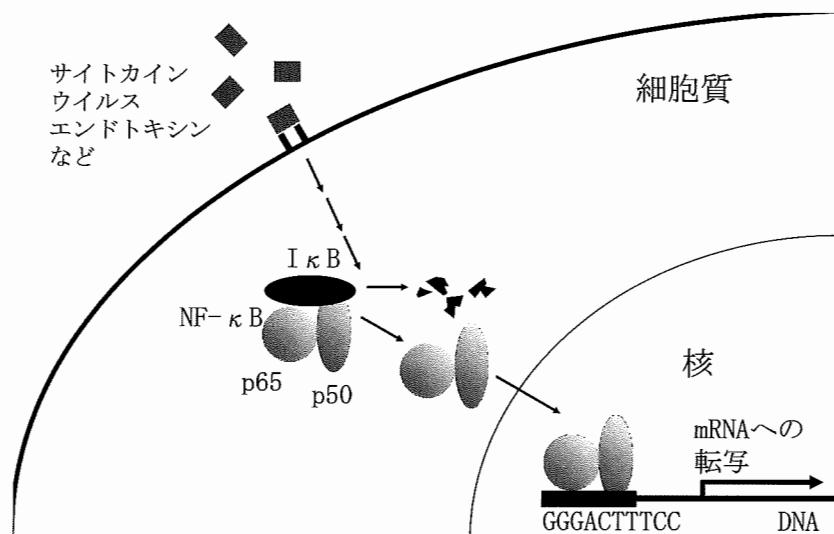


図1 NF-κBの活性化（核内への移行）

表1 NF-κBが制御する炎症に関与する分子

<i>Tumor necrosis factor</i>	<i>Chemokines</i>
TNF- α	IL-8
TNF- β	Gro α , β , γ RANTES MCP-1/JE
<i>Colony stimulating factors</i>	
G-CSF	
GM-CSF	
<i>Interleukin</i>	<i>Adhesion molecules</i>
IL-1 β	ICAM-1
IL-2	E-selectin
IL-6	V-CAM
IL-12	
<i>Interferon</i>	<i>Enzymes</i>
IFN- β	COX-2 iNOS

Christman ら²⁾, 1998

4. インフルエンザ脳症

急性脳炎・脳症は原因により病態は一様ではなく、まとめて論じるのは困難な面もある。近年小児科領域で注目を集めているインフルエンザ脳症での成績を紹介する。インフルエンザ脳症では、血清及び髄液中で炎症性サイトカインの上昇がみられる^{5)~7)}。特にIL-6, sTNFR1, IL-10が有意に上昇する(図2)。これらのサイトカインは脳症予後良好群、インフルエンザ関連熱性痙攣群、合併症のないインフルエンザ群に比し、死亡例を含む脳症予後不良群で有意に高値を示す。IL-6は本症で最も鋭敏に上昇するサイトカインであり、死亡例の一部では数万 pg/mlまで上昇していた。一方、炎症性サイト

カインの産生を抑制する抗炎症性サイトカインIL-10も高度の上昇がみられ、高サイトカイン血症に対する生体防御反応と考えられる。いいかえれば高IL-10血症は高サイトカイン血症の裏返しと考えられ、重症例ほど高値の傾向がある。sTNFR1, IL-10は髄液中より血清中で高い傾向がみられたが、IL-6は症例により異なり、本症の病態が一様でないことが示唆される。

次に、これらの炎症性サイトカインの細胞内転写因子であるNF-κBの活性化率を本症の末梢血単核球中(Tリンパ球、単球)で測定した。インフルエンザ脳症群、特に予後不良例はインフルエンザによる熱性痙攣群に比し、高値だった(図3)⁷⁾。インフルエンザ脳症では末梢血のリンパ球や単球からサイトカインが産生されていることを示し、一部の症例で血球貪食像がみられることと合わせ、末梢血単核球の活性化が示唆された。

5. 急性散在性脳脊髄炎

急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)の急性期の髄液中IL-6, IL-10, TNF- α , sTNFR1は18例中それぞれ16例、13例、3例、11例で上昇した(図4)⁸⁾。IL-10とsTNFR1には正の相関があり($r = 0.78$, $p < 0.01$)、sTNFR1上昇群のミエリン塩基性蛋白(MBP)はsTNFR1正常群の値に比して有意に高値だった($p < 0.05$)。回復期の髄液では髓鞘を構成するオリゴデンドロサイトの神経栄養因子であるciliary neurotrophic factor(CNTF)が上昇する⁹⁾。TNF- α

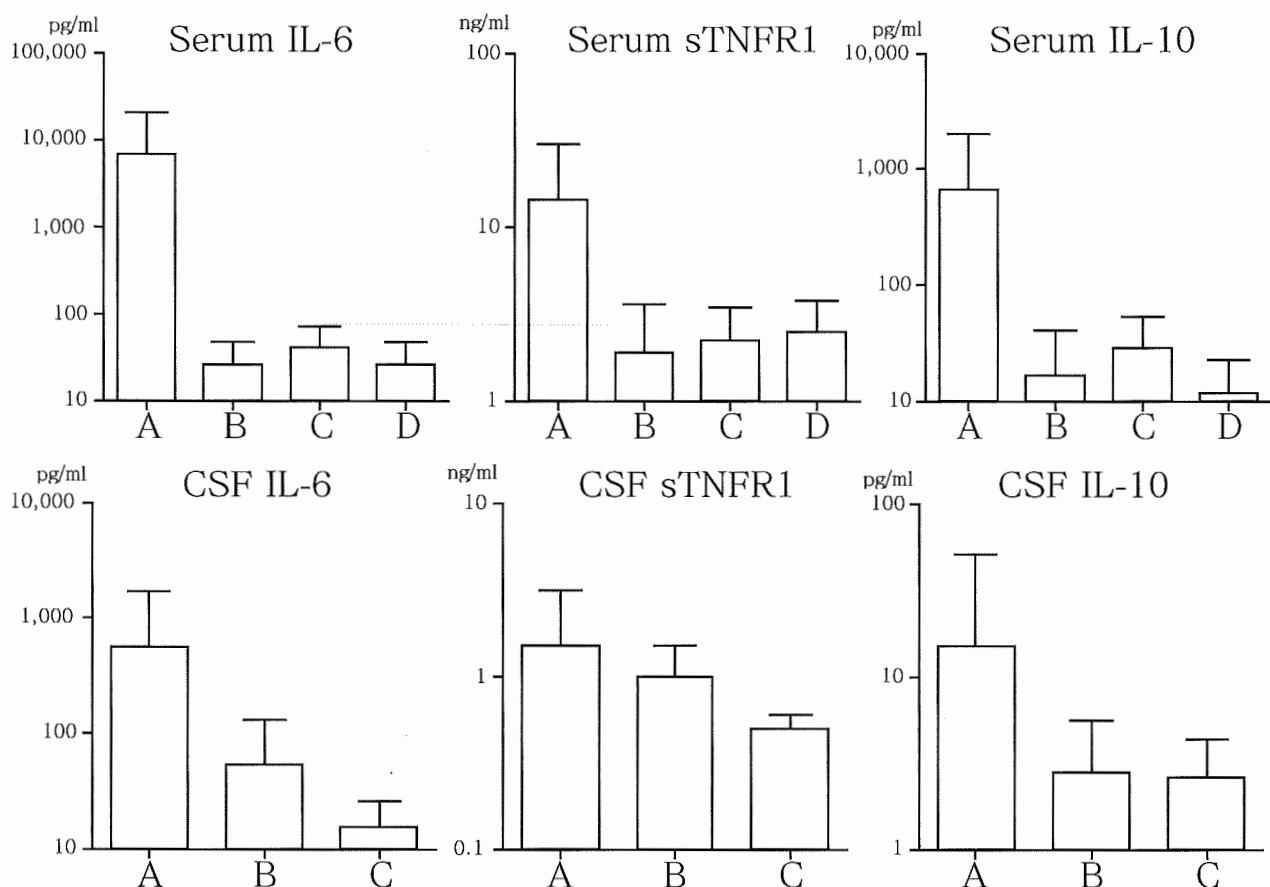


図2 インフルエンザ脳症、インフルエンザ関連熱性痙攣、合併症のないインフルエンザの血清及び髄液中サイトカイン値
A：脳症予後不良群、B：脳症予後良好群、C：インフルエンザ関連熱性痙攣、D：合併症のないインフルエンザ

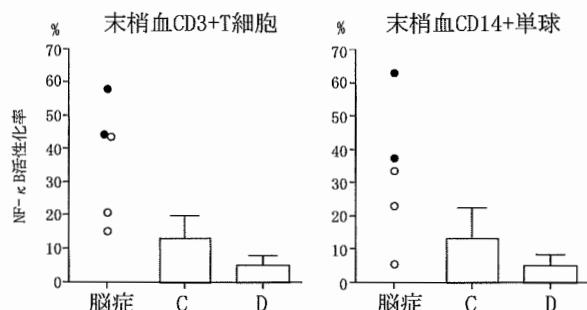


図3 インフルエンザ脳症、インフルエンザ関連熱性痙攣、合併症のないインフルエンザの末梢血CD3⁺T細胞、CD14⁺単球のNF- κ B活性化率

●：脳症予後不良例、○：脳症予後良好例、C：インフルエンザ関連熱性痙攣、D：合併症のないインフルエンザ

の半減期は30分であり、髄液中sTNFR1上昇例が11例に比しTNF- α 上昇例が3例に過ぎず、これはTNF- α の産生が短時間であることを推測させる。またsTNFR1上昇群でMBPがより高値で、オリゴデンドロサイトの傷害にTNF- α が関与していることが示唆された。ADEMの急性期ではIL-6、TNF- α が関与する炎症が中枢神経系内で短時間生じ、それ

に呼応しての抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生が示唆された。回復期では傷害されたオリゴデンドロサイトの再生修復のためのCNTF産生が示唆された。

6. 単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic limbic encephalitis : NHLE) は近年神経内科領域で注目されている疾患で、名称も統一されていない。また原因、病態も明らかでない。筆者らはNHLEの病態を髄液中サイトカインの面から、単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) と比較検討した (図5)¹⁰。NHLEでは髄液中IL-6は8例すべてで上昇がみられたが、髄液中interferon γ (IFN γ) の上昇はみられなかった。HSEでは10例中8例で髄液中IL-6の上昇があり、これら8例中6例で髄液中IFN γ の上昇をみとめた。IL-6は炎症の鋭敏なマーカーである。IFN γ は抗ウイルス作用を有するサイトカインでウイルス感染症患者の血清や髄液で上

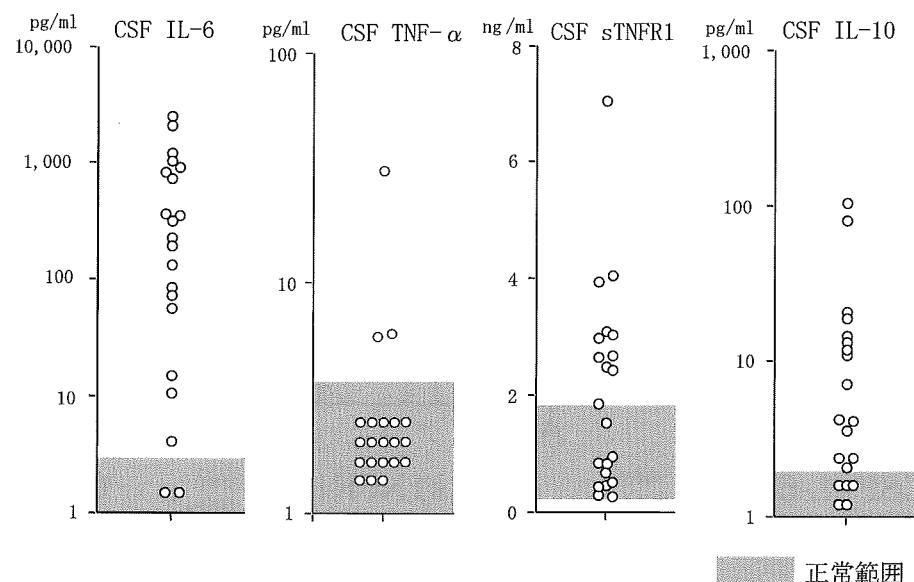


図4 ADEMの髄液中サイトカイン値

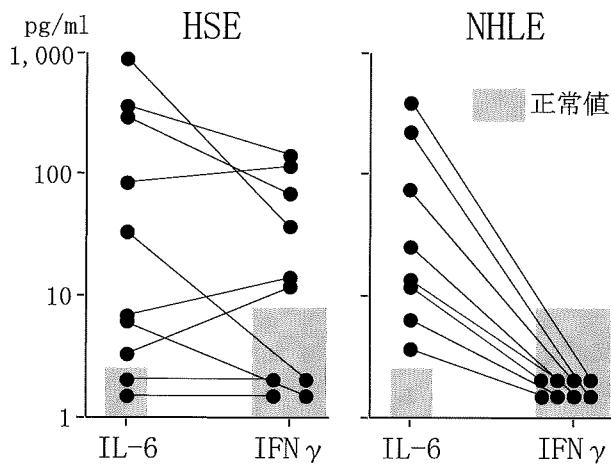


図5 HSE及びNHLEの髄液中IL-6, IFN γ値

昇することが知られている。HSEはウイルスの中権神経系への直接侵襲による急性脳炎であり、髄液中IL-6の上昇がみられた炎症期において髄液中IFN γ の上昇が8例中6例(75%)でみられた。筆者らはウイルスの中権神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症において、髄液中IFN γ の上昇がみられないことを報告した⁷⁾。少数例の検討ではあるが、NHLEでも髄液中IFN γ の上昇はみとめず、本症の病態はウイルスの中権神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

おわりに

急性脳炎・脳症全般、インフルエンザ脳症ADEM, HSE, NHLEにおける血清中および髄液

中サイトカインの動態と臨床的意義について筆者らの成績を中心に解説した。サイトカインに視点をおいたさらなる病態の解明やサイトカイン産生細胞に関する研究が今後の課題である。

謝辞：稿を終えるに際し、研究の御指導と本稿の御校閲を賜わりました古川 漢教授に深謝いたします。

文 献

- Baldwin Jr AS : The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest* 107 : 3—6, 2001.
- Christman JW, Lancaster LH, Blackwen TS : Nuclear factor κ B : a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Int Care Med* 24 : 1131—1138, 1998.
- Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al : Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 50 : 407—411, 1998.
- Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al : Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 243 : 457—460, 1996.
- 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.
- Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, et al : Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 45 : 734—736, 2004.

- 7) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al : Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 27 : 31—37, 2004.
- 8) Ichiyama T, Shoji H, Kato M, et al : Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr* 161 : 133—137, 2002.
- 9) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al : Elevated cerebrospinal fluid level of ciliary neurotrophic factor in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 177 : 146—149, 2000.
- 10) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis : cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 43 : 42—48, 2004.

〈シンポジウム〉 非ヘルペス性辺縁系脳炎

急性壊死性脳症

水口 雅

要旨：急性壊死性脳症は両側視床病変により特徴づけられる急性脳症の1亜型であり、日本・台湾など東アジアの幼児に多い。高熱をともなうウイルス感染を契機として発症し、特にインフルエンザとの関連が強い。病態の中心は炎症性サイトカインの嵐と推測される。意識障害が急速に進行、頭蓋内圧亢進徵候、痙攣を呈する。多臓器（肝・腎・心・筋）の機能障害や血液異常（DIC）を伴いやすい。急性・一過性の経過を辿るが、予後は不良で、死亡・神経学的後遺症が多い。診断は特徴的な頭部画像所見の出現前は不可能で、明らかに有効な治療法もない。より早期に診断・治療するための新しい方法を研究する必要がある。

(Neuroinfection, 10 : 58—61, 2005)

Key words :急性脳症、急性壊死性脳症、インフルエンザ、炎症性サイトカイン

はじめに

急性脳症とは、広範囲の脳障害が急激に生じ、意識障害や痙攣を生じる疾患・症候群の総称である。急性脳症は、ありふれた感染症（主にウイルス感染症）を契機として、小児、特に乳幼児に生じやすい。急性脳症に共通する病理は非炎症性の脳浮腫であり、その機序には細胞毒性浮腫 cytotoxic edema と血管性浮腫 vasogenic edema の二つおりがある。

ウイルス感染症に続発する急性脳症の分類に関して、研究者の間で多少の見解の相違はあるものの、およそ5~6の病型に分けることができる（表1）^{1)~3)}。このうち古典的Reye症候群、Reye様症候群、hemorrhagic shock and encephalopathy症候群は、脳全体ないし大脳皮質全体にびまん性の浮腫を生じやすく、肝機能障害が高度になりやすく、死亡

率が高いなど、共通の特徴を有する。

本稿で取り上げる急性壊死性脳症は、これらの諸特徴を共有すると同時に、疾患特異的な神経画像・神経病理所見を有し、後者によって定義される症候群である。その所見とは、視床など特定の脳領域に両側対称性に生じる多発性・限局性的浮腫性壊死性病変である（図1）⁴⁾。

沿革

急性壊死性脳症は、頭部CTの普及とともに認識され始めた症候群である。その第1例は1979年に報告され、当時はReye症候群の特殊型と解釈された⁵⁾。1983年には青木、水口らが3症例を報告し、急性脳症の新しい亜型である可能性を示唆した⁶⁾。以後、「CT上、両側視床に低吸収域を呈する急性脳症」として同様症例の報告が相次いだ。1986年

表1 ウィルス感染症に続発する急性脳症の分類（私案）

病型	脳浮腫の分布	肝機能障害	死亡率
古典的Reye症候群	脳全体	中等度～高度	中
Reye様症候群	脳全体または大脳皮質全体	中等度～高度	高
Hemorrhagic shock and encephalopathy症候群	脳全体または大脳皮質全体	中等度～高度	高
急性壊死性脳症	脳全体プラス視床などの限局性病変	軽度～高度	高
痙攣重積型	大脳皮質の一部	なし～軽度	低
その他の脳症	なし～軽度	なし～軽度	低

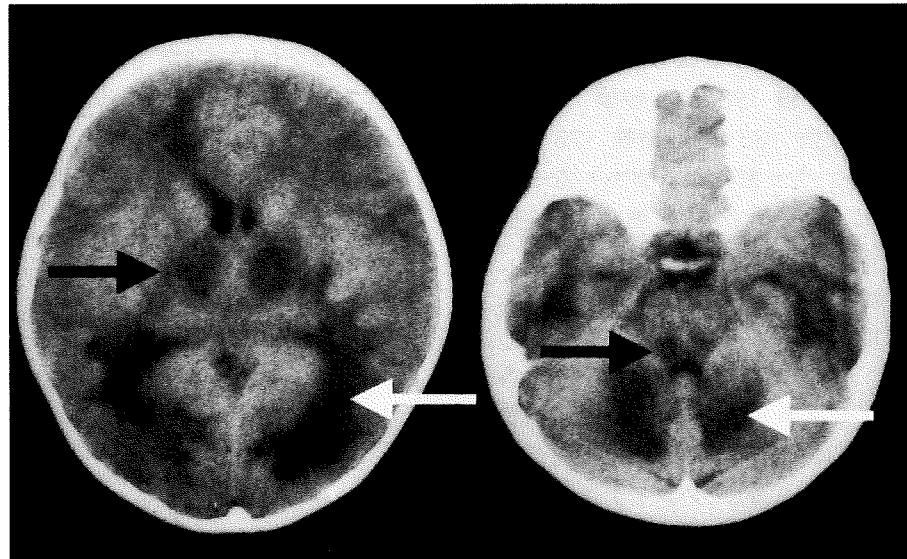


図1 急性壊死性脳症の頭部CT所見

脳全体の浮腫に加え、両側視床病変がある。その他、大脳白質（側脳室周囲）、大脳基底核（被殻）、小脳（半球髓質）、脳幹（橋被蓋）にも両側性、ほぼ対称性の病変が認められる。視床・脳幹病変（黒矢印）は灰白質、大脳・小脳病変（白矢印）は主に白質の病変である。

には水口らは6症例の臨床・画像をreviewし、病態生理を論じた⁷⁾。1985/1986年には、インフルエンザ流行地域で急性脳症が多発する現象が気づかれ、本型脳症の剖検所見についても知見が加えられた。1992年には本型脳症の頭部MRI所見が報告された⁸⁾。水口らは1993年、自験11例の臨床・病理所見にもとづき本型脳症を新しい疾患概念（急性壊死性脳症）として学会報告し、ついで1995年に、自験13例と他施設例28例をまとめて国際誌に論文発表した⁹⁾。1996年には台湾でも急性壊死性脳症が多発していることが報告され、1998年以降は、欧米からも孤発例が報告されるようになった。いっぽう日本国内では1994年以降、インフルエンザ脳症が多発し、ことに1998/1999シーズンは顕著であった。その中には急性壊死性脳症も多数含まれていた。これを受けて1999年、厚生労働省・インフルエンザ脳症研究班（研究代表者・森島恒雄教授）が発足し、病態生理における炎症性サイトカインの役割など、さまざまな面から研究が進められた。

臨床経過

急性壊死性脳症の先行感染は、ほとんどの場合、高熱を伴うウイルス感染症である。インフルエンザが40%と最も多く、ついで突発性発疹症（約10%）、ロタウイルス（数%）の順である。発熱から半日～2日の間に、脳症の初発症状である痙攣または意識

レベルの低下が見られる。意識障害は急速に進行し、数時間～1日で昏睡に陥る。この段階で脳ヘルニアの徵候とともに頭部CT・MRIの異常所見（びまん性浮腫と視床病変）や血液検査の異常所見（肝機能障害、DICなど）が出現する。後者は数日後にピークに達した後、数週～数ヶ月の経過で正常化に向かう⁴⁾。

脳障害やショック、DIC、多臓器不全などのため、30%以上の症例が死亡する。40～50%の症例に中等度～重度の神経学的後遺症が残る⁴⁾。

疫 学

急性壊死性脳症の発症に性差はない。発症年齢は乳児期から成人期までと広いが、6カ月～1歳6カ月をピークとして、幼児期に最も好発する⁴⁾。地域的にはアフリカを除く全世界に分布するが、日本（200例以上）、台湾（20例以上）、韓国（6例）など東アジアに圧倒的に多く、欧米からは各国あたり1～数例しか報告されていない。その大多数が孤発例であるが、唯一の例外として、アメリカに、3世代16例が発症した常染色体性優性急性壊死性脳症の1家系がある¹⁰⁾。

身体症状・検査所見

一般身体所見として、高熱（79%）、嘔吐（70%）、

過呼吸 (87%) が高率に、下痢 (42%), 肝腫大 (41%), 血圧低下 (31%) もしばしば見られる。神経学的所見として、昏睡 (98%), 痉攣 (94%) の他、除皮質・除脳硬直 (85%), 緩慢 (73%), 対光反射遅延 (22%), うつ血乳頭 (38%) などの頭蓋内圧亢進徵候、深部腱反射亢進 (66%), Babinski反射 (66%) が見られる⁴⁾。

血液生化学検査における血清 AST (82%), ALT (70%), LDH (77%) の上昇は、軽度から高度 (10,000以上) までさまざまである。総ビリルビン (10%) やアンモニア (6%) の上昇、低血糖 (3%) は稀である。CK上昇 (45%), 総蛋白低下 (45%), 尿素窒素上昇 (12%), クレアチニン上昇 (12%) は重症例に見られやすい。代謝性アシドーシス (83%) があるが、乳酸 (26%), ピルビン酸 (37%) の上昇はあっても軽度である⁴⁾。血液学的検査で貧血は認められないが、重症例は血小板減少 (43%), PTないし aPTT 延長 (32%), フィブリノーゲン低下 (46%), FDP上昇 (50%) などDICの所見を呈しやすい¹¹⁾。

脳脊髄液検査では圧上昇 (68%) の他、蛋白上昇 (67%) をしばしば呈する点が特徴的である。髄液細胞增多はない。生理学的検査では脳波の基礎波の徐波化 (96%), 突発性異常波 (12%), 聴性脳幹反応の減弱・消失 (63%), 潜時延長 (45%) が見られる⁴⁾。

頭部画像所見と神經病理

意識障害が進んで昏睡に陥った時点で頭部CT・MRIを撮像すると、びまん性脳浮腫の他に、ほぼ両側対称性の局所性病変を、視床など特定の脳領域に認める。これらは視床・レンズ核・脳幹被蓋など灰白質主体の病変と、大脳の側脳室周囲・小脳の歯状核周囲など白質主体の病変とに二大別され(図1), いずれもCTでは低吸収、MRIではT1低信号・T2高信号である⁴⁾。

1～数日後に再検すると、病変と周囲のコントラストはさらに明瞭となる。また視床病変は中央にCTで高吸収、MRIでT1高信号が出現するため、同心円状の構造を呈する⁴⁾。急性期剖検例で画像と病理の相関を検討すると、この同心円状構造は病変中央部の出血、周辺部の浮腫を反映している。いずれも血管透過性亢進に起因する変化(血管性浮腫)であるが、中心部でその程度がより強いためと考えられる¹²⁾。脳実質に炎症細胞浸潤はなく、インフルエンザなどのウイルス抗原も存在しない。他の型の

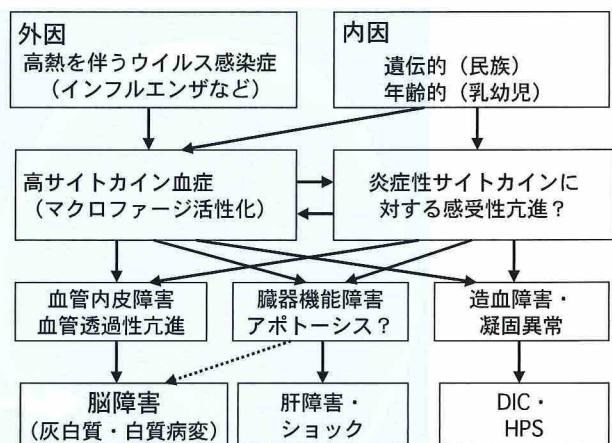


図2 急性壊死性脳症の病態生理(推定)

?マークの項目は、推測はされているものの、証明するデータが不十分である。また、破線の機序を示唆する病理所見は認められておらず、関与はあるとしても強くないと思われる。

急性脳症と異なり、実質細胞のアポトーシスの所見(TUNEL陽性, caspase 3活性化)は無い¹³⁾。

第3病日以降は脳のびまん性萎縮が進行し、視床などの局所性病変は縮小する。しかし重症例では囊胞化して残存することが多く、とくに白質病変は大きな囊胞を作りやすい。慢性期剖検例の病理では、囊胞の内部に脂肪を貪食したマクロファージの集簇、壁にグリオーシスが見られる。視床の囊胞にはヘモジデリンが沈着している⁴⁾⁹⁾。

病態生理

急性壊死性脳症の重症例はショック、DIC、多臓器不全を呈しやすい。血球貪食症候群を合併した症例もある¹⁴⁾。さらに全身型若年性関節リウマチの経過中、マクロファージ活性化症候群と急性壊死性脳症を合併した症例も報告された¹⁵⁾。このように、急性壊死性脳症はサイトカインの嵐で生じる他臓器の病態を合併しやすい。また急性壊死性脳症の急性期の血液・髄液中サイトカインを測定すると、IL-6, TNF- α など炎症性サイトカインの著増をしばしば認める¹⁶⁾。このため、急性壊死性脳症の病態の中心には、高サイトカイン血症とサイトカインに対する感受性亢進があると考えられる。

疫学・病理に関する前述のデータと合わせ、急性壊死性脳症の病態生理が、いまだ不完全な形ではあるが、推測されている(図2)。

診断と治療

急性壊死性脳症の診断基準の中心は、特異な頭部

画像所見である⁴⁾。この所見が出現すると診断は容易であるが、その出現前には診断は不可能である。

急性脳症に対し従来から行われてきた標準的治療は、全身管理（呼吸、循環、体液）、頭蓋内圧降下、痙攣抑制、感染の治療、DICの治療など、対症療法を集約した集中治療である。また近年、わが国が多くで試みられている特殊治療は、ステロイドパルス、ガンマグロブリン大量静注、シクロスボリンA、脳低体温、血漿交換など、炎症性サイトカインの抑制・除去や脳保護を主眼とした治療法である¹⁷⁾。しかし急性壊死性脳症に対する標準的治療の効果は明らかに不十分である。さらに特殊治療でさえ、急性壊死性脳症に関しては見るべき成果を挙げ得ていない現状である。

急性壊死性脳症を発症前に予測する、あるいは発症早期（CT所見出現前）に診断する方法の開発が喫緊の研究課題である。早期診断にもとづき、上記特殊治療をより早い段階で開始すれば、その効果が倍加する可能性がある。このことは、急性壊死性脳症を発症したにも関わらず後遺症なく回復した1症例（視床病変出現の1日前から、別の理由でステロイド投与を受けていた）の経験が示唆している¹⁸⁾。

おわりに

急性壊死性脳症の概念・沿革・疫学・臨床病理所見・病態生理・診断・治療について概説した。

本症は脳症であって脳炎ではないし、大脳辺縁系を病変の好発部位とする訳でもない。したがって本シンポジウムのテーマである「辺縁系脳炎」には属さない。しかし、日本人に多く年齢依存性のある発症、感染・免疫の関与が強く疑われる病態、特定の脳領域の選択性的障害、画像診断の有用性など、急性壊死性脳症と非ヘルペス性辺縁系脳炎の間には多くの共通点もあり、今後の研究において考慮すべきと考えられる。

文 献

- 1) 木村清次、根津敦夫、大槻則行、ほか：感染に伴う急性脳症35例の臨床的検討、脳と発達 30: 244—249, 1998.
- 2) 塩見正司：インフルエンザ脳症—臨床病型分類の試み—、小児科臨床 53: 1739—1746, 2000.
- 3) 水口 雅：急性脳症の診断と治療、医学のあゆみ 206: 665—668, 2003.
- 4) Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 19: 81—92, 1997.
- 5) 水田隆三、泉 均、竹内滋子、ほか：インフルエンザA、CF抗体の上昇を伴ったReye症候群の1例、小児科臨床 32: 2144—2149, 1979.
- 6) 青木信彦、兼次信男、水口 雅、ほか：急性脳症の臨床像を呈し、CT上両側視床・小脳に低吸収域を示した3例、脳と発達 15: 345—349, 1983.
- 7) 水口 雅、鶴下重彦：ライ症候群の神経病理、疫病・疫病様疾患、およびCT上両側視床に低吸収域を呈する急性脳症との関連を含めて、小児科臨床 49: 1027—1035, 1986.
- 8) 井合瑞江、田辺雄三、後藤実千代：CT上視床に対称性低吸収域を呈する急性脳症の1例—経時的MRI・CT変化について—、脳と発達 24: 370—374, 1992.
- 9) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al : Acute necrotising encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 555—561, 1995.
- 10) Neilson DE, Eiben RM, Waniewski S, et al : Autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy. Neurology 61: 226—230, 2003.
- 11) 水口 雅、井合瑞江、高島幸男：急性壊死性脳症—最近の進歩と今後の展望—、脳と発達 30: 189—196, 1998.
- 12) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al : Concentric structure of thalamic lesions of acute necrotizing encephalopathy. Neuroradiology 44: 489—493, 2002.
- 13) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, et al : Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. Acta Neuropathol 105: 233—239, 2003.
- 14) 菅野かつ恵、土田正仁、木下 悟、ほか：Virus associated hemophagocytic syndromeを合併した急性壊死性脳症の1例、小児科臨床 52: 985—990, 1999.
- 15) Ueno H, Katamura K, Hattori H, et al : Acute lethal encephalopathy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Neurol 26: 615—631, 2002.
- 16) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, et al : Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. Pediatr Int 45: 734—736, 2003.
- 17) 水口 雅：小児急性脳症（医療情報科学研究所、編）。year note (2005年版) 主要病態・主要疾患の論文集、メディックメディア、東京、2004, pp1469—1480.
- 18) 植松 貢、高柳 勝、中山東城、ほか：細菌性髄膜炎に合併し、予後良好だった急性壊死性脳症の1例、(投稿中)

〈シンポジウム〉 非ヘルペス性辺縁系脳炎

若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herptic Encephalitis : AJFNHE) の位置づけ

亀井 聰

要旨：自験例を含むAJFNHEの臨床像を概説した。病巣分布把握には、SPECT・3D-SSP分析が有用であり、前頭葉・側頭葉・頭頂葉におよぶ広範な病巣が示唆された。自施設での一連の急性脳炎の検討から、本症は単純ヘルペス脳炎、本症以外の非ヘルペス性脳炎とは異なる特徴を有する一群であることを示した。本症の長期予後は発症1年以後も改善を呈し、長期予後は良好であった。本症の病因・病態の検討から、髄液中IL-6の高値を認め、抗グルタメート受容体抗体を高頻度に検出した。本症の位置づけは、ウイルス感染とそれを契機とした宿主側の自己免疫的な機序が関与し、さらに炎症性サイトカインによる機能障害も加わった、非ヘルペス性広範性脳炎・脳症であると考えた。

(Neuroinfection, 10 : 62—68, 2005)

Key words : AJFNHE, 若年女性, 非ヘルペス性脳炎, 広範性脳炎

はじめに

1997年に西村らは、若年女性に起り、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰が比較的良好な5症例を報告¹⁾した。その後、このような若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎、Acute Juvenile Female Non-Herptic Encephalitis(以下、AJFNHEと略す)が注目され、同様の症例報告が集積²⁾されてきている。本稿では、このAJFNHEについて、①自験例の提示、②自験11例の臨床像の検討、③本症と他の脳炎との臨床像の比較、④本症の病因・病態の検討について述べ、①～④の結果を基にした⑤本症の位置づけについて概説する。

自験例の提示

研究の発端となった1例を提示する。18歳の女性。■■■年1月3日から頭痛、1月5日から37℃台の発熱を認めた。1月18日には、「頭の中がパニックをおこして混乱している」、「自分が小さくなっていく」などの異常言動、さらに衣服を脱いで裸になるなど異常行動がみられ、1月19日に当院の精神科に入院した。入院時、38℃の発熱を認め、その後、意識障害が出現し、1月21日に脳炎の疑いで神経内科に

転科となった。既往歴・家族歴に特記事項はない。転科時、一般身体所見では38.5℃の発熱以外に異常はなかった。神経学的には、意識は閉眼で痛み刺激に反応なく、Japan Coma Scaleで300の深昏睡であった。脳神経系では、瞳孔は両側3.5mmの正円、対光反射は正常、眼底所見は正常であったが、眼球運動では自発運動がなく、人形の眼試験にて、両眼の軽度の外転制限を認めた。深部腱反射は全般的に亢進し、両側のTrömner, Hoffmann, Babinski、およびChaddock反射はいずれも陽性であった。筋トーヌスは、四肢で軽度の痙攣を呈していた。この時点では、不随意運動や痙攣は認めなかった。また、髄膜刺激症候も陰性であった。転科時の所見では、尿一般に異常なく、血算にて、軽度の白血球增多(15.900/ml：顆粒球88.4%，单球4.6%，リンパ球7.0%)を認めた。肝機能は、軽度のLDHの高値(499 IU/l)以外異常なく、腎機能も正常であった。CK、血中アンモニア、抗核・抗DNA抗体、β-Dグルカン、甲状腺機能、ビタミンB1、葉酸、乳酸、ピルビン酸、ACEはいずれも正常であった。髄液検査では、初圧の高値(300mmCSF)と単核球優位の89/μlの細胞增多以外異常はなかった。単純ヘルペスウイルスは、nested PCR、化学発光法、EIAいずれも陰性で、ウイルス分離もされなかった。脳波では周期性同期性放電を認めた。転科時の頭部

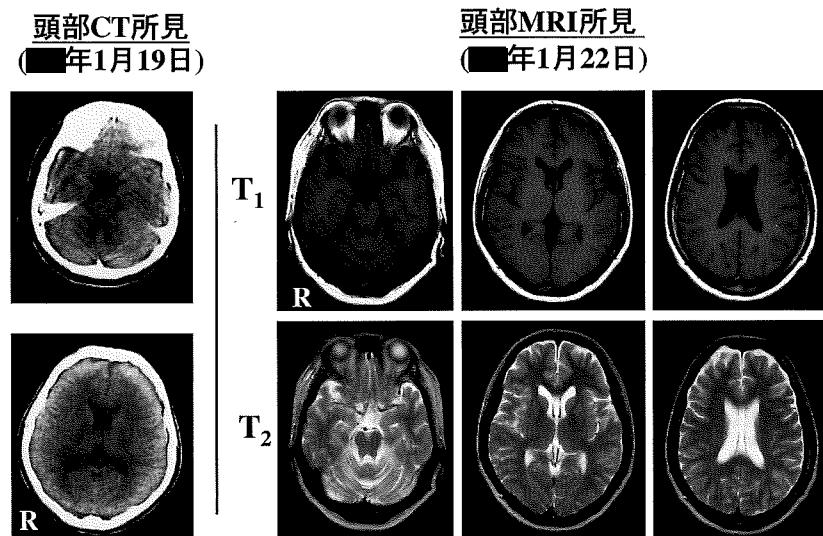


図1 自験 AJFNHE 第1例の頭部CTおよびMRI所見
CTおよびMRIにて、明らかな異常信号域は認めていない。

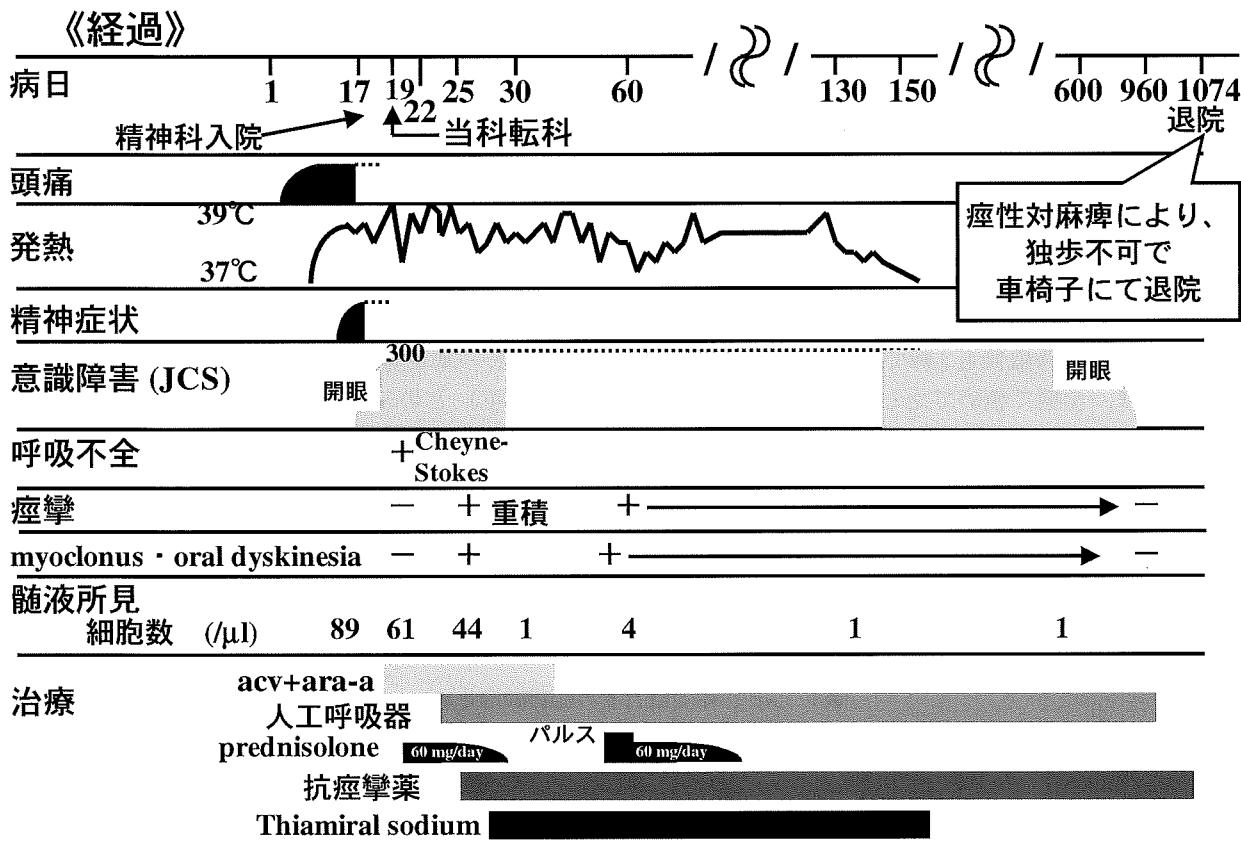


図2 入院後の経過

CTと頭部MRIを図1に示す。いずれも明らかな異常を認めていなかった。入院後の経過を図2に示す。神経内科に転科時点では、深昏睡であった。翌日から呼吸不整を呈し、発症22病日には人工呼吸器装着となった。発症25病日から痙攣、不随意運動が

出現、30病日には重積となりサイアミラールでコントロールとなった。治療は、入院時から抗ウイルス薬、パルス療法を含む副腎皮質ステロイドを使用するも軽快を認めなかった。その後、130病日頃より解熱傾向を認め、サイアミラールをきっても痙攣

が頻発せず、150病日で離脱できた。しかし、この時点では意識の改善は認めなかつた。意識障害の改善は、600病日より開眼を確認し、その後徐々に軽快を示して、960病日に人工呼吸器から離脱できた。発症1074病日に痙攣性対麻痺を残し、独歩不可で、車椅子にて退院となつた。退院後の経過は、発症から4年の時点で、下肢の筋力はほぼ回復していたが、両下肢痙攣は高度で、何とか独歩可能であったが、階段の昇降は不可であった。しかし、5年後には痙攣は中等度となり、平地歩行はほぼ安定歩行となつた。だが、この時点では階段はまだ家人の介助が必要であった。さらに、発症から7年後になると痙攣は軽度となり、階段の昇降は手すりにて可能となり、一人住まいをし、公務員試験に合格し、現在もバスにて通勤している。

自験11例の臨床像の検討

経験した自験11例の臨床像のまとめを表1に示す。発症年齢は、平均で24歳、全例女性であった。初発症状として、発熱と精神症状は全例で認め、急性期は、いずれも急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を認めた。痙攣に対する治療以前に、意識障害が高度となった症例や呼吸不全を呈した症例は、前述の症例の如く存在し、各々、7例、4例であった。人工呼吸器装着は9例であった。経過中、不随意運動は全例で、錐体路徴候も7例で認めた。MRIによる病巣検出は、全例で極めて乏しかつた。この点から、最近、SPECT、特に3 dimension-Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) による解析を行い、施行2例にて、両側前頭・側頭・頭頂部に広範な血流低下域を検出した。一方、治療効果は、抗ウイルス薬・ステロイドなどに抵抗性を示し、神経症候の

継続的な改善は1例もなく、全例遷延化していた。しかし、長期的な予後は良好であった。自験SPECT・3D-SSP施行例のMRI・SPECT所見を図3に示す。MRIは正常であったが、SPECT・3D-SSP解析では、前頭・側頭部さらに頭頂部に広がる広範な血流低下域が検出された。以上より、本症の病巣検出にはSPECT、特に3D-SSPによる分析が有用であると考えた。さらに、本年の学会にて、飯塚らは、本症の病巣検出にPETを用い、前頭葉から側頭葉におよぶ広範な病巣を検出し、我々と同様に本症を辺縁系に限局した脳炎でなく、広範性脳炎であるとの所見³⁾を呈示しており、我々の結果と合致していた。

本症と他の脳炎との臨床像の比較

従来、本症の報告はいずれも症例報告であり、若年女性の重篤な脳炎例を選択しているだけとの指摘もあった。この点から、本症の独立性を検討するために、AJFNHEと他の脳炎との臨床像の比較し報告⁴⁾した。対象は1980～2001年までの急性脳炎89例で、従来、本症の特徴とされる「急性期極めて重篤で1カ月以上遷延化するも、最終的に転帰良好であった症例で、抗体価およびPCRによりHSVEでないと確認された症例」で選択し、この群を「非HSVE—基準合致群」とし、基準を満たさないのを「非HSVE—基準非合致群」とし、単純ヘルペス脳炎(HSVE)との3群にて、臨床像を比較した。なお、例数は「非HSVE—基準合致群」7例、「非HSVE—基準非合致群」54例、およびHSVE 28例であった。その結果のまとめを表2に示す。性、年齢を基準にしないで選択した場合でも、「非HSVE—基準合致群」は他の2群に比較し有意に若年女性

表1 AJFNHE 自験11例の臨床像のまとめ

- (1) 年齢：平均24.4歳(17～37歳)。
- (2) 性別：全例女性。
- (3) 初発症状：発熱と精神症状は全例で認める。
- (4) 急性期の症状：急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を呈する。
- (5) 痙攣に対する治療以前に、
意識障害が高度となった症例：7例
呼吸不全を呈した症例：4例
- (6) 人工呼吸器による管理を要した症例：9例。
- (7) 経過中の症候：
♠ oral dyskinesiaなどの不随意運動は全例で認める。
♠ 锥体路徴候も7例で認める。
- (8) 頭部MRIによる病巣検出：全例で極めて乏しい。
- (9) SPECT、特に3 dimension-Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) 解析：
施行2例にて、両側前頭・側頭・頭頂部に広範な血流低下域を検出。
- (10) 治療効果：抗ウイルス薬・副腎皮質ステロイドなどの治療に抵抗性を示し、遷延化する。
- (11) 長期予後：全例良好。

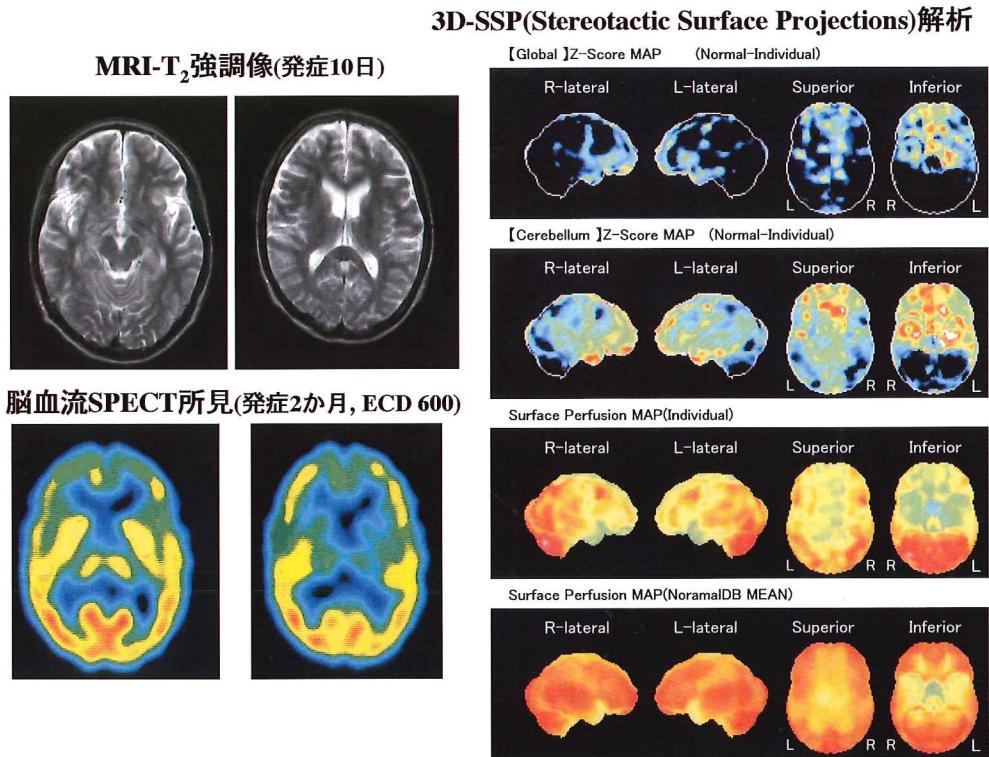


図3 SPECT・3D-SSP (3 dimension- Stereotactic Surface Projections) 施行例の所見
自験症例8のMRIとSPECT所見である。左上段のMRI-T2強調像では明らかな異常信号域を検出してない。しかし、脳血流SPECTでは左下段の通常の視察的評価でも両側前頭・側頭部を中心と血流の低下を認めた。右側に、3 dimension- Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) 解析を示した。最上段の全脳を基準としたZスコア、つまり性・年齢を合致させた正常者と患者の値の差にて、前頭・側頭部さらに頭頂部に広がる赤・黄色・緑で示される正常の平均より2標準偏差以上の広範な血流低下域が検出された。さらに、上から3段目の患者surface perfusion MAPでも、4段目の性・年齢をあわせた正常者のデータベースと比較し、両側前頭・側頭葉から頭頂部に緑から黄色で検出される広範な低下域を確認できた。

表2 自施設の急性脳炎89例（1980～2001年）の臨床像の検討

	非 HSVE		③ HSVE * (28例)	検定結果
	① 基準**合致群 (7例)	② 基準非合致群 (54例)		
発症年齢 (M ± SD: 歳)	22 ± 4	41 ± 16	46 ± 19	① < ② ③ (p < 0.01) # ① > ② ③ (p < 0.01) # #
女性の頻度 (%)	100	35	39	
精神症状の初発 (%)	100	35	39	
痙攣を呈した頻度 (%)	100	17	21	
oral dyakinesia を呈した頻度 (%)	100	9	11	
Japan Coma Scale にて3桁を呈した頻度 (%)	86 ***	9	46	① > ② ③ (p < 0.05) # #

註: * HSVE = 単純ヘルペス脳炎, **基準 = 急性期極めて重篤で1カ月以上遷延化するも、最終的に転帰良好であった症例で、抗体価およびPCRによりHSVEでないと確認された症例, *** = 全身麻酔で意識障害の程度が評価できなかった1例を除く, # = Mann-Whitney U test, # # = Fisher's probability test

に多かった。また、精神症状の初発、痙攣、oral dyskinesia、JCSで3桁を呈した頻度は、いずれも、HSVEや本症以外の非ヘルペス性脳炎に比較して、本症で有意に多かった。

本症の病態・病因についての検討

本症の病態・病因について、自験例を対象に現在までおこなった検討項目は、①女性ホルモンを含む各種ホルモンの測定、②ウイルス学的検討、③脱髓のマーカーの測定、④髄液中サイトカインの動態、

⑤抗グルタメート受容体 (GluR) 抗体の測定、⑥抗カリウムチャネル (VGKC) 抗体の測定、および⑦血中・髄液中のカテコールアミン・セロトニン・GABA 濃度の測定の7項目である。その詳細は別著¹⁷⁾に記載されているので参照して頂きたい。本稿では、異常を認めた④髄液中サイトカインの動態と⑤抗GluR抗体の測定についての概略を紹介する。

④髄液中サイトカインの動態

髄液中サイトカインの測定は、7例の継時的な髄液にて施行した。結果は、IL-1 β とIL-2は全検体検出感度以下であったが、IL-6は全検体で軽度の高値を認めた。また、IL-10は1例で軽度高値、その他は検出感度以下を呈し、IFN- γ は全検体検出感度以下、TNF- α は2例の初回髄液で軽度高値以外は検出感度以下であった。さらに比較対照とした、楠原・庄司らの非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (Non-Herpetic acute limbic encephalitis; NHALE)⁵⁾⁶⁾ 3例とHSVE2例も併せ検討した。NHALEでは同様にIL-6の高値を認め、HSVEではIFN- γ とIL-6が高値であった。以上より、本症の病態には、軽度ながら炎症性サイトカインの誘導が想定された。また、HSVEでみられるようなウイルス感染に基づくインターフェロンの産生は確認されなかった。

⑤抗GluR抗体の測定

GluRは中枢神経系の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている分子で、Rasmussen脳炎にて抗GluR抗体が高頻度に検出されることが知られている⁷⁾⁸⁾。自験AJFNHE 7例の継時的な髄液にて、GluR ε 2、GluR δ 2抗体を測定した。測定は、既報の方法⁹⁾にて、 ε 2、 δ 2を遺伝子組換えによりNIH3T3細胞内にて合成させ、そのホモジネートを抗原として抗体を定性的に判定した。結果は、AJFNHE 7例中6例にて抗GluR ε 2抗体を、7例中5例で抗GluR δ 2抗体を検出した。比較対照とした、NHALE 1例と風疹後脳炎 1例では陰性であったが、HSVE 2例にて、両例とも抗GluR ε 2抗体を検出した。

以上の結果より、AJFNHEの病態に、抗GluR抗体が自己抗体として関与している可能性が示唆されたと考えた。しかし、HSVEでも抗GluR抗体が自己抗体としてその病態に関与している可能性も併せ考えられた。この抗GluR抗体の測定結果から、他の脳炎でも同様な所見が得られる可能性もあり、この抗体の存在は、本症に比較的特異的といえるのか否かについては、今後の症例の集積が望まれる。この抗体の存在が、脳炎の病態的一面をみている可能性も考慮に入れて、今後の検討を進める必要がある

と考えている。

本症の位置づけ

我々は、先に述べたように、本症と他の脳炎との比較結果から、本症はHSVE、本症以外の非ヘルペス性脳炎とは異なった特徴を有する一群であると確認し、自験例が全例若年女性例であったことから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、と呼ぶことを提唱した。楠原・庄司らが提唱したNHALEについては、辺縁系に限局する脳炎で、MRIにて病巣確認が容易で、遷延経過を示すことなく軽快する。一方、AJFNHEはMRIにて病巣検出は乏しく、先に述べたSPECT-3D-SSP所見より、限局性ではなく広範性病巣が示唆され、急性期極めて重篤で遷延経過を示すが、長期にみると比較的予後良好な疾患と位置づけられ、NHALEとは異なる臨床像を呈する。昨年、湯浅らは本症の臨床像は辺縁系症状として説明しうると考え、楠原・庄司らのNHALEを非ヘルペス性・非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎—MR陽性 (Non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis-MR positive; NHNP-ARLE/MR (P))、本症を急性可逆性辺縁系脳炎—MR陰性 (Non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis-MR negative; NHNP-ARLE/MR (N))として呼ぶことを提唱⁹⁾した。さらに、本年のシンポジウムでは、本症を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis; AMED-ARLE) と改名している¹⁰⁾。名称は逐次変遷しているが、本症をNHALEと区別していることは我々と共にしている。

本症が注目される発端となった、教室の西村の報告¹¹⁾以前の精神症状で初発した急性脳炎についての報告をみると、Sobinらは、Mount Sinaiにて1949～1964年に精神症状で初発した急性脳炎10例を報告¹¹⁾し、9例が女性、うち8例が16～29歳であったと指摘している。また、Braininらは、Wien大学にて1974～1980年に精神症状で初発した急性脳炎49例を報告¹²⁾し、38例が女性であったと記載している。さらに、本邦で1984～1996年に精神症状で初発し、無菌性かつウイルスの同定できなかった急性脳炎例は精神科を中心に10例報告^{13)～18)}あるが、すべて女性、13歳～34歳であり、多彩な精神症状に続き、意識障害と痙攣重積にて遷延化するが、転帰

本症の病態仮説

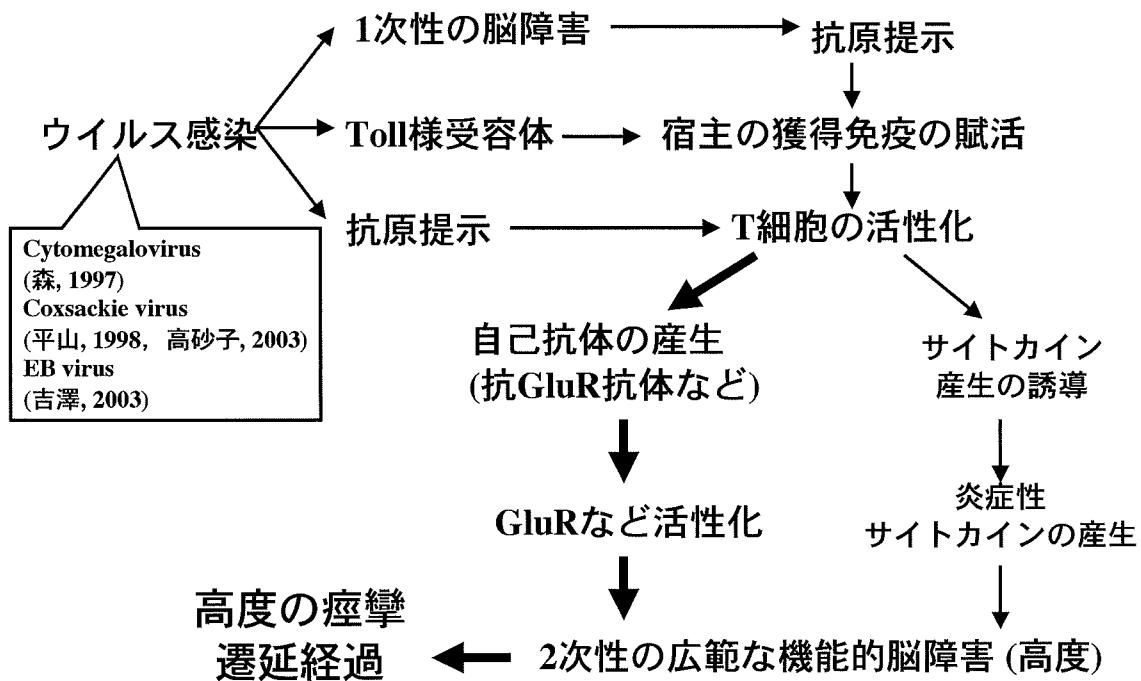


図4 AJFNHEの病態仮説

良好と記載されている。以上より、本症は1997年以前から存在し、かつ本邦のみではなく、欧米でもこのような疾患が存在すると考えられる。

AJFNHEは、現在の十分な全身管理などにより救命し得るが、以前の医療水準では死亡していた可能性が高いと考えられる。この点から過去の脳炎の剖検例の報告を検討すると、Iizuka が1965年に acute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE) として報告¹⁹⁾された症例が、AJFNHEの臨床的特徴に極めて類似している。ADLEの病理学的特徴は、臨床的に極めて重篤であるにも拘わらず、脳の病理学的变化は比較的軽度であること、両側の前頭・側頭・頭頂葉・視床・基底核・海馬から、時には脳幹におよぶ広範な血管周囲のリンパ球浸潤を認めること、グリアの増生は多くは軽度であり、小血管周囲の脱髓は伴っておらず、神経細胞は保たれているとまとめられる。この所見から、急性散在性脳脊髄炎のような脱髓を伴っていないことは、AJFNHEの多くの症例が画像上あきらかな異常所見を示していないことと合致するし、神経細胞が保たれるとの所見は、長期予後が良好との経過と合致する。また、ADLEの病巣分布は自験 AJFNHE の SPECT-3DSSP による異常分布と極めて類似しているといえる。

先に述べた、本症についての検討を踏まえ、現在

我々が考えている病態仮説を図4に示す。本症の発端は、やはりウイルス感染が契機となっていると考えている。過去の症例でサイトメガロやコクサッキー、EBウイルスの関与が示唆された報告がある²⁾ことは、例え自験例で確認できないからといって考慮からはずすべきでないと我々は考える。ただ、特定のウイルスではなく、不特定、あるいはいくつかのウイルス感染が契機として発症してくると考えている。ウイルス感染すると、ウイルス自体による1次性的脳障害が起きてくると想定される。一方、自然免疫で Toll 様受容体に作用し、さらにシグナル伝達を受け宿主の獲得免疫が賦活され、その結果として T 細胞が活性化するが、この段階で、ウイルス自体か初期の脳障害かが抗原提示となり、抗 GluR 抗体などの自己抗体が産生されていると想定される。この自己抗体が GluR などを活性化させ、2 次性的広範な高度の機能的脳障害を惹起し、その結果として高度の痙攣や遷延経過を呈してくると我々は考えている。一方、T 細胞の活性化からサイトカインが誘導され、細胞障害性にこの機能障害をさらに助長していると考えている。

最後に本研究は、日本大学医学部内科学講座 神経内科部門 教授 水谷智彦、前教授 高須俊明、および 西村敏樹、三木健司、塩田宏嗣、石川晴美、東郷将希、森田昭彦 その他 医局員各位、さらに国立静岡てんかん・神経

医療センター臨床研究部長・小児科 高橋幸利, 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 講師 本村政勝との共同研究である。

また、本研究の一部は、文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業産学連携推進事業の補助を受けて行った。

文 献

- 1) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, ほか: 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態。一若年女性に起り、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について。 *Neuroinfection* 2 : 74—76, 1997.
- 2) 亀井 聰: 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.
- 3) 飯塚高浩, 井出俊光, 由井進太郎, ほか: 精神症状で発症し、意識障害、異常運動が遷延した難治性脳炎の一例（その2）—PET及びIMP-SPECTによる検討—（会）。 *Neuroinfection* 9 : 50, 2004.
- 4) 亀井 聰, 東郷将希, 三木健司, ほか: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討。 *神経内科* 59 : 173—178, 2003.
- 5) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について。 *臨床神経* 34 : 1083—1088, 1994.
- 6) 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, ほか: 非ヘルペス急性辺縁系脳炎。 *神経内科* 59 : 9—13, 2003.
- 7) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265 : 648—651, 1994.
- 8) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. *Neurology* 61 : 891—896, 2003.
- 9) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み。 *神経内科* 59 : 1—4, 2003.
- 10) 湯浅龍彦, 根本英明, 高橋幸利: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎—autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) —（会）。 *Neuroinfection* 9 : 26, 2004.
- 11) Sabin A, Ozer MN: Mental disorders in acute encephalitis. *J Mt Sinai Hosp* 33 : 73—82, 1966.
- 12) Brainin M, Presslich O, Eichberger G, et al: Akute virale Enzephalitis mit primär psychotischer Symptomatik-Diagnose, Verlauf und Prognose. *Fortschr Neurol Psychiat* 50 : 387—395, 1982.
- 13) 古塚大介, 洪 教必, 切池信夫, ほか: 幻覚, 妄想が病初期に出現した予後良好な脳炎（会）。 *九州神経精神医学* 33 : 458, 1987.
- 14) 小林克治, 武内 徹, 福谷裕賢, ほか: 精神病様症状で発症した急性脳炎の5例。 *臨床精神医学* 17 : 1837—1844, 1988.
- 15) 井谷隆典, 志波 充, 東 雄司: 多彩な精神症状を主症状とした非定型脳炎の一例（会）。 *九州神経精神医学* 34 : 347, 1988.
- 16) 金上 功, 寺尾 岳, 谷 幸夫, ほか: 多彩な精神症状を呈し, 予後良好であった脳炎の1例（会）。 *九州神経精神医学* 36 : 57, 1990.
- 17) 貴志英生, 伊崎公徳, 谷 一彦, ほか: 幻覚妄想で発症しICU管理で回復した脳炎の1症例（会）。 *精神神経学雑誌* 95 : 471, 1993.
- 18) 米良誠剛, 三山吉夫, 矢澤省吾, ほか: 多彩な精神症状を呈しウイルス脳炎後遺症が考えられた一例。 *九州神経精神医学* 40 : 61—67, 1994.
- 19) Iizuka R: Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie. *Arch Psychiat Nervenkr* 206 : 705—717, 1965.

〈シンポジウム関連論文〉

Human herpesvirus-6 DNA 陽性の drug induced hypersensitivity syndrome が経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例

力丸 満恵 村上 龍文 萩原 宏毅 黒川 勝己 砂田 芳秀

要旨：急性辺縁系脳炎の経過中に HHV-6 の再活性化を伴う抗てんかん薬による hypersensitivity syndrome を合併した症例を経験した。症例は 49 歳、女性。発熱、頭痛、痙攣重積発作で発症。入院時検査所見で肝障害を認めた。頭部 MRI では両側辺縁系（海馬、扁桃体）に高信号域を認め、血清、髄液中に単純ヘルペスウイルス感染を示す所見はなく、全身検索では悪性腫瘍を認めず、抗 Hu 抗体も陰性で傍腫瘍性症候群は否定的であり、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられた。脳炎は軽快するも近時記憶障害や前行性健忘、逆行性健忘が残存した。痙攣予防にフェニトイン、バルプロ酸を投与しており、投与約 1 ヶ月後に 38 ℃ の発熱と四肢に発疹、紅斑が出現。採血上炎症反応上昇、血小板減少傾向、肝障害増悪、異型リンパ球の出現を伴うリンパ球增多、頸部リンパ節腫大が見られ、血中 HHV-6 DNA が PCR にて陽性であることから HHV-6 再活性化を伴う hypersensitivity syndrome を発症したと推察された。同日からフェニトインを中止し、治療としてステロイドパルス療法を施行後、プレドニゾロン内服治療を行い、症状は改善した。

(Neuroinfection, 10 : 69—73, 2005)

Key words : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, HHV-6, 再活性化, drug induced hypersensitivity syndrome

はじめに

Human herpesvirus 6 (HHV-6) は乳幼児の突発性発疹の原因として知られている。初感染時には熱性けいれんを起こすことが多く、その後に唾液腺やリンパ節・末梢血に潜伏感染し、HIV 感染や移植後などの免疫力低下の際に再活性化されるといわれている。我々は、急性辺縁系脳炎の経過中に抗てんかん薬による drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) を発症した一例を経験した。DIHS 極期に血中で HHV-6 DNA が検出され、HHV-6 の再活性化が示唆された。HHV-6 は、本患者の辺縁系脳炎の原因となっていた可能性も否定できず、興味深い症例と思われたので報告する。

症 例

患者：49 歳、女性

主訴：痙攣重積

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：■年 虫垂炎

現病歴：■年 4 月 19 日から 38 ℃ の発熱と気分不快感が出現した。23 日からは頭痛、嘔吐、下痢が出現し、口数が少なくなった。24 日に近医を再受診し、肝障害を指摘され点滴を施行された（このことを本人は覚えていない）。25 日就寝後に全身性間代性痙攣が出現し、当院に搬送された。

入院時現症：血圧 110/52mmHg、脈拍 72 回/分、呼吸数 18 回/分、体温 38.5 ℃。結膜に貧血や黄疸はなく、心肺腹部に異常を認めなかった。

神経学的には、痙攣重積発作後の鎮静下にて、意識レベルは JCS III-100 ~ 200。項部硬直や Kernig 微候はなく、脳神経系、運動系、感覺系に異常なく、右 Babinski 微候が陽性であった。

入院時検査所見：血算は正常。生化学検査では、腎機能や電解質は正常で、GPT 237IU/l, GOT 239IU/l, CK 1,376IU/l, CRP 0.67mg/dl であった。血清学的検査では、補体系、抗核抗体、免疫グロブリンも正常。腫瘍マーカーは、CEA, CA19-9,

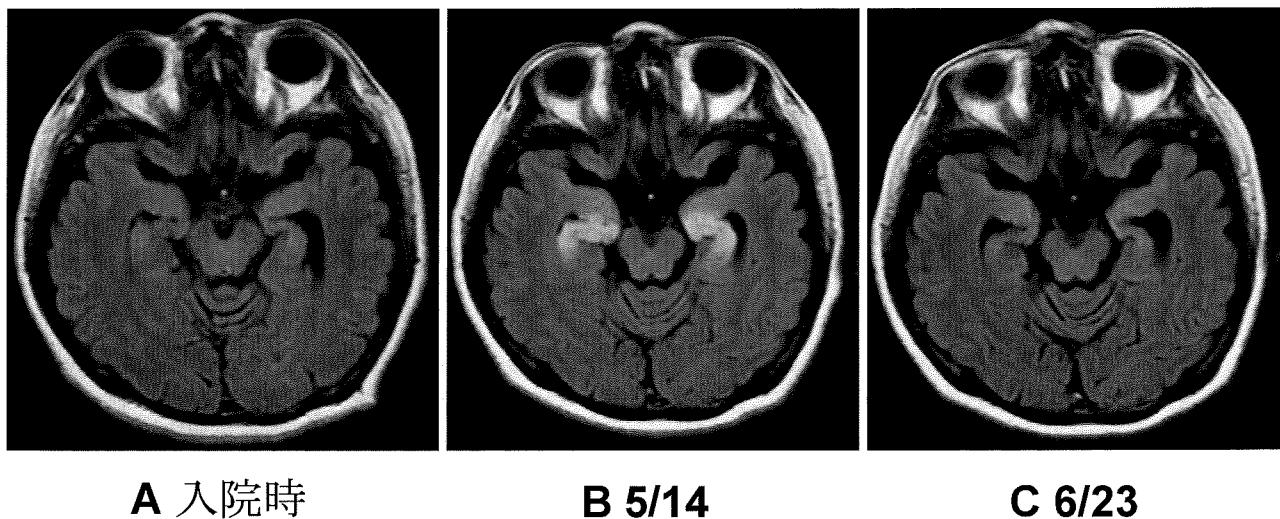


図1 頭部MRI

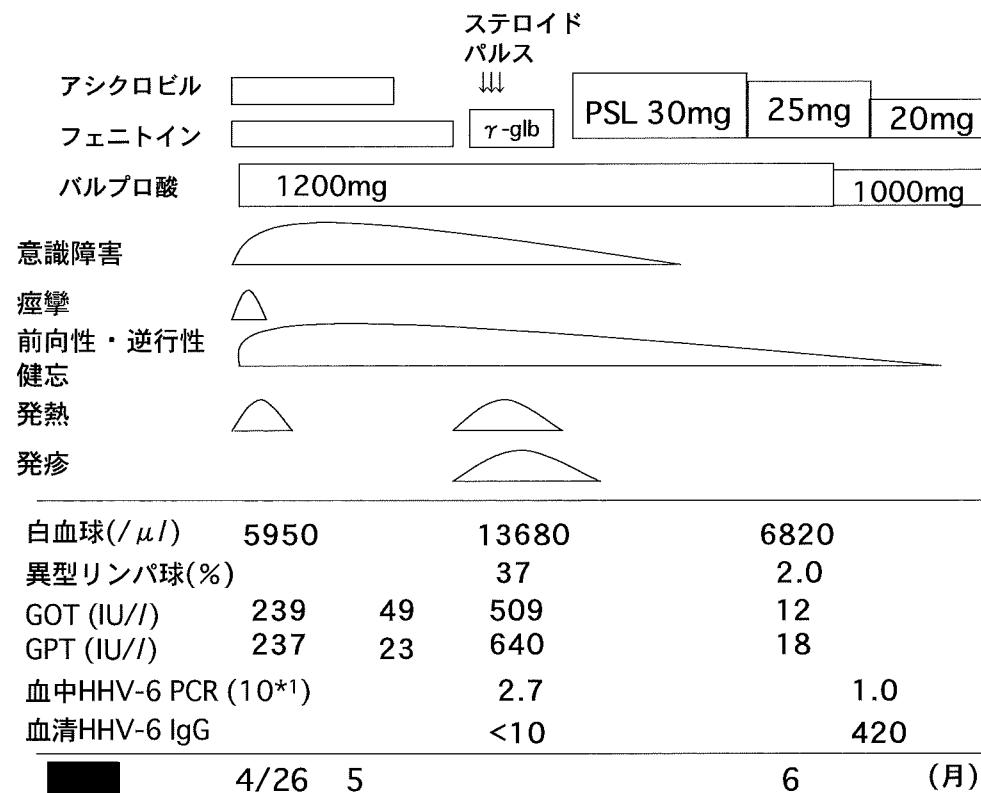


図2 入院後経過

NSEのいずれも陰性であった。髄液検査では、初圧12cmH₂O、細胞数21/mm³（分葉核75.8%、単核24.2%）、蛋白56mg/dl、糖64.2mg/dlであり、一般細菌、抗酸菌の塗沫、培養は陰性であった。また、血清中の抗Hu抗体は陰性。ウイルス学的検査は、血清と髄液にて入院時（4月28日）と4週間後（5月20日）の2回、ペアで施行した。ELISA法による単純ヘルペスウイルス（HSV）抗体価は血清に

て有意な変動を認めず、髄液でも陰性であった。髄液でのHSV-DNAのPCR法は2回とも陰性であった。帯状疱疹ウイルス（VZV）、サイトメガロウイルス（CMV）、Epstein-Barrウイルス（EBV）、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）の各抗体についても検索したが、HHV-6に対し有意な変動を認めた。入院時施行の頭部MRIでは、T2WI、FLAIR画像（図1A）にて両側の海馬、扁桃体に高信号域

を認めた。5月14日のT2WI, FLAIR画像(図1B)では、両側海馬回、体尾部、前障にまで高信号域が拡大していた。脳波では、基礎波は8Hzの α waveで θ 波の混入が見られたが、明らかなてんかん波は認めなかった。

臨床経過(図2)：発熱、頭痛、痙攣重積発作を来し、肝障害が認められ、髄液所見や画像所見等からウイルス性髄膜脳炎が疑われた。アシクロビル1,500mg/日の投与を開始した。第2病日から痙攣は消失した。第5病日からは意識レベルJCS 3まで改善した。5月中旬頃からは近時記憶障害や逆行性健忘、逆行性健忘(発症前約8年間)が臨床症状の主体となった。またT2WI, FLAIR, DWI画像でみられていた病変はいずれも消失し(図1C)、痙攣発作もバルプロ酸1,200mg/日、フェニトイン300mg/日投与により改善した。5月22日頃から38℃の発熱と四肢に発疹、紅斑が出現した。5月24日の採血上炎症反応上昇(CRP 14)、血小板減少傾向、肝障

害増悪、頸部リンパ節腫大が見られた。喀痰、血液培養は陰性で腹部エコー上も異常なし。抗痙攣剤によるDIHSの可能性を考え、フェニトインを中止し、バルプロ酸内服のみ継続した。ウイルス感染に対して γ グロブリンの投与、DIHSに対して26日から28日までステロイドパルス療法を施行し、その後プレドニゾロン30mg/日内服とした。発熱や肝障害、発疹は徐々に改善傾向を示した。血清HHV-6 DNAが陽性であり、皮膚生検組織像も薬疹に矛盾しない所見であり、発熱、中毒疹、リンパ節腫大、異型リンパ球增多、肝障害等はフェニトインによるDIHSによるものが示唆され、HHV-6感染に関連していると考えられた。経過良好にて7月21日に退院した。

考 察

本症例は痙攣重積発作で発症し、頭部MRIにて両側辺縁系(海馬、扁桃体)に異常高信号域を認め、髄液では軽度の蛋白細胞增多が見られ、ウイルス学的検査にてHSV感染は否定的(ELISA法、PCR法で陰性)、悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は否定的であり、比較的良好な経過をとることから非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHAGE)と診断した¹⁾。脳炎は軽快するも逆行性および逆行性健忘が残存した。痙攣に対してフェニトイン、バルプロ酸を投与され、投与約1カ月後にHHV-6再活性化を伴うDIHSを発症したと考えられた。DIHSの診断基準(表1)²⁾を示す。DIHSとは、高熱と臓器障害を伴う重症型薬疹の1つで、症状は薬剤中止後も遷延化するといわれている。臨床症状として薬剤内服開始後2~6週目に高熱で発症し、その後淡い紅斑に続いて数日後には顔面を含むほぼ全身に紅斑が拡大、増強する。粘膜病変としてStevens-Johnson syndrome、結膜炎、気管支炎、リンパ節腫大、採血上異型リンパ球を伴うリンパ球增多や好酸球增多

表1 Drug-induced hypersensitivity syndrome:DIHS(薬剤性過敏症候群)の診断基準

<概念>

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2~4週間にHHV-6の再活性化を生じる。

<主要所見>

1. 限られた薬剤投与後に遲発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合、紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。
3. 38℃以上の発熱。
4. 肝機能障害。
5. 血液学的異常:a, b, cのうち1つ以上
 - a. 白血球增多(11,000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球增多(1,500/mm³以上)
6. リンパ節腫脹。
7. HHV-6の再活性化。

典型DIHS:1~7全て

非典型DIHS:1~5全て。ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。(厚生科学研究2002橋本研究班試案)

表2 HHV-6感染に伴うDIHSによる辺縁系脳炎の報告例

報告	症例	基礎疾患	起因薬剤	神経症状	HHV-6抗体価
Fujino Yら 2002	56歳、男性	症候性てんかん	フェニトイン	項部硬直、知覚異常	髄液中HHV-6DNA+ ペア血清で抗体価上昇+
Descampsら 2003	40歳、女性	HIV脳症	スルファジアジン	意識障害	髄液中HHV-6DNA 血清HHV-6 IgM+ ペア血清で抗体価上昇+
Masaki Tら 2003	51歳、男性	高尿酸血症	アロブリノール	意識障害、 項部硬直、 不随意運動	髄液中HHV-6DNA+ ペア血清で抗体価上昇+
網野ら 2003	93歳、女性	辺縁系脳炎	フェニトイン	意識障害	ペア血清で抗体価上昇+
本症例 2003	49歳、女性	辺縁系脳炎	フェニトイン	意識障害、健忘	血中HHV-6DNA+ ペア血清で抗体価上昇+

(カルバマゼピンでは再生不良性貧血) などが出現する。好酸球が増加しない例もある。肝炎も見られるが予後は不良であるとされている³⁾。また肺炎や心筋炎、腸炎、腎不全などの多臓器不全を起こすこともある。多くの場合、DIHS発症2~4週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

本症例では、主要所見をすべて認めたことから典型的なDIHSと診断した。HHV-6感染に伴うDIHSと辺縁系脳炎の合併例(表2)では、現在までに本症例を含めて5例^{4)~7)}報告されている。表2の上から3例は、基礎疾患に対して抗痙攣剤などの薬剤治療中にDIHSを発症し、髄液中のHHV-6 DNAが陽性で、頭部MRIにて両側側頭葉内側に対称性に病変が認められることから辺縁系脳炎と診断された。本症例と学会抄録⁷⁾の計2例は、辺縁系脳炎の治療中に抗痙攣剤によるDIHSを来たした症例である。後者は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の経過中に抗痙攣剤によるHHV-6抗体価の上昇を伴うDIHSが見られた93歳女性例であり、本症例と類似していると思われた。5例すべてにHHV-6の再活性化が認められた。本症例では病初期の髄液中HHV-6 DNA PCRは陰性であったが、肝障害も認められ、辺縁系脳炎の原因となっていた可能性も否定できず、興味深いと思われた。画像所見として、橋本病やSLE、シェーグレン症候群、RAなど自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎では、病変が海馬や扁桃体に比較的限局しているのに対して、DIHSや骨髄移植、免疫抑制療法下に見られる(起因ウイルスの再活性化による)辺縁系脳炎では、病変は海馬、扁桃体を超え島皮質、帯状回にまで及ぶ傾向があるとされている¹⁾。本症例においても、経過中に施行した頭部MRIにて海馬・扁桃体を超える島皮質にまで及ぶ病変を認め、後者のほうに合致する。DIHSの治療としては、原因薬物の中止とステロイド薬の全身投与であり、プレドニゾロン内服(30~60mg/日)は徐々に漸

減していくことが多く、本症例でもステロイドパルス療法、プレドニゾロン30mg/日内服維持にて経過は良好であった。

結 語

我々は、急性辺縁系脳炎の経過中に抗てんかん薬によるDIHSを発症した一例を経験した。DIHS極期に血中HHV-6 DNAが陽性であり、HHV-6感染との関連が示唆され、本患者の辺縁系脳炎の原因となっていた可能性も否定できず、興味深い症例と思われた。

文 献

- 1) 庄司紘史、東 公一、西坂慎也、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎。神経内科 59:9-13, 2003.
- 2) 稲岡峰幸：薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)。皮膚アレルギーフロンティア 3:13-35, 2004.
- 3) Handfield-Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, et al: The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Br J Dermatol 129: 175-177, 1993.
- 4) Fujino Y, Nakayama M, Inoue H, et al: Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. Ann Neurol 52: 771-774, 2002.
- 5) Descamps V: Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. Ann Neurol 53: 280, 2003.
- 6) Masaki T, Fukunaga A, Ueda M, et al: Human herpesvirus-6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. Acta Derm Venereol 83: 128-131, 2003.
- 7) 網野猛志、田中宏明、織茂智之：HHV-6抗体価の上昇を伴うhypersensitivity syndromeが経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例(会)。臨床神経 43: 296, 2003.

Abstract**A case of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) associated with HHV-6 DNA positive drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)**

Mitsue Rikimaru, Tatufumi Murakami, Hiroki Hagiwara,
Katsumi Kurokawa, and Yoshihide Sunada
Department of Neurology, Kawasaki Medical School Hospital

Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS), a serious systematic reaction to a limited number of drugs, is associated with the reactivation of human herpesvirus 6 (HHV-6). A 49-year-old women was admitted to our hospital because of high fever and generalized convulsion, and disturbance of consciousness with liver dysfunction. The CSF examination revealed mild lymphocytic pleocytosis and mild elevation of total protein. Her clinical symptoms improved by intravenous administration of acyclovir and anticonvulsant, but mild ante-and retrograde amnesia and symptomatic epilepsy remained as sequelae. Cranial MRI showed reversible high signal intensity lesions in bilateral hippocampi and amygdaloid bodies on diffusion weighted image (DWI) and T2 WI. No laboratory findings suggesting herpes simplex virus infection or malignancy were detected. She developed DIHS during the course of toxic dermatitis induced by an aromatic anticonvulsant. The clinical features of skin eruptions, high fever, eosinophilia, and atypical lymphocytosis were compatible with DIHS. She showed seroconversion for HHV-6, and polymerase chain reaction detected HHV-6 DNA in serum.

(Neuroinfection, 10 : 69—73, 2005)

Key words : non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), HHV-6, reactivation, drug induced hypersensitivity syndrome

〈シンポジウム関連論文〉

インフルエンザワクチン接種後に生じた辺縁系脳炎の1例

大森 博之 池田 徳典 石原大二郎
平原 智雄 宇山英一郎 内野 誠

要旨：インフルエンザ予防接種を契機に、著明な近時記憶障害、見当識障害、前向性、逆行性健忘、作話症状を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎を報告した。髄液リアルタイムPCR検査にてEpstein-Barr virus (EBV) 陽性であったが、急性髄膜脳炎所見を認めなかった。腫瘍検索において脾鉤部に直径3cm大の囊胞性腫瘍が見出されたが、抗神経抗体は陰性であった。ステロイドパルス治療により、痴呆症状に軽度改善を認めたが、精神症状遷延し、低Na血症、痙攣発作にて入退院を繰り返した。本例の辺縁系脳炎の発症機序には、1. インフルエンザワクチンが誘因となったのか、2. 髄液でのEBV DNA陽性と関連あるのか、3. 脾臓の囊胞性乳頭腫の関与が提起され、これらの関連が言及された。

(*Neuroinfection*, 10 : 74—77, 2005)

Key words : インフルエンザワクチン、非ヘルペス性辺縁系脳炎、Korsakoff症候群、Epstein-Barr virus、脾囊胞性乳頭腫

はじめに

辺縁系脳炎/脳症は傍腫瘍症候群、ウィルス感染、自己免疫性疾患によるもの、臨床症状や画像所見から診断されるが、原因不明のものに分類され、ウィルス感染に関しては神経系への親和性の高い単純ヘルペスウィルス(HSV)、水痘・帯状疱疹ウィルス(VZV)、human herpesvirus(HHV)-6、サイトメガロウィルス(CMV)、エンテロウィルスのほか、Epstein-Barr virus(EBV)やHHV-8も起因ウィルスにあげられているが、その機序は完全には明らかになっていない。今回、インフルエンザワクチン接種後に体調不良を生じ、辺縁系脳炎を発症し、髄液リアルタイムPCRでEBVが検出され、経過中に脾鉤部に直径3cm大の囊胞性腫瘍が見出された稀な症例を報告し、これらの関連について言及する。

症例：66歳、男性。

主訴：物忘れ。

既往歴：59歳時：胆囊摘出術施行。睡眠時無呼吸、両側上顎洞術後。

生活歴：機会飲酒、常用薬なし。家族歴：なし。

職業歴：元大学教員。

現病歴：■年10月末インフルエンザウィルス

予防接種施行。接種2日後より倦怠感、ふらつきが出現した。1週間程経過しても改善を認めなかつたため、近医受診したが、この際には独力で対応可能であった。12月中は大学の業務、私用を自力で行うことができていた。■年1月初旬より、「今日は何月何日？」としきりに尋ねるようになり、パソコンが上手く使えない、数秒～数分前の話の内容を忘れる、夢の中の事と現実とが区別がつかないような話をする等の症状が見られるようになった。そのため他院神経内科受診し、頭部MRI検査にて両側海馬にFLAIRにて高信号を指摘され、入院となつた。入院中、睡眠時に体のピクツキが目立つようになった。全身検索にて異常認めず、2月10日大学病院転院となつた。

一般身体所見：身長160cm、体重61kg、体温36.6°C。血圧110/61mmHg、脈拍91/分・整。眼球結膜貧血・黄染なし。心雜音なし。甲状腺腫脹なし。肺野 ラ音なし。腹部軟、平坦、腫瘤触知せず、圧痛なし。腸音良好。四肢浮腫なし。

神経学的所見：JCS I-2、ベッドサイドでの簡単な検査は問題ないが、新聞を読ませると内容の把握が乏しい。病識に乏しく、質問に対し、応答は早いが返答になつてない。感情には動搖性がみられる。HDS-R 11/30点、MMSE 17/30点。即時記憶障害、近時記憶障害(+)、遠隔記憶障害(+)、時、場所

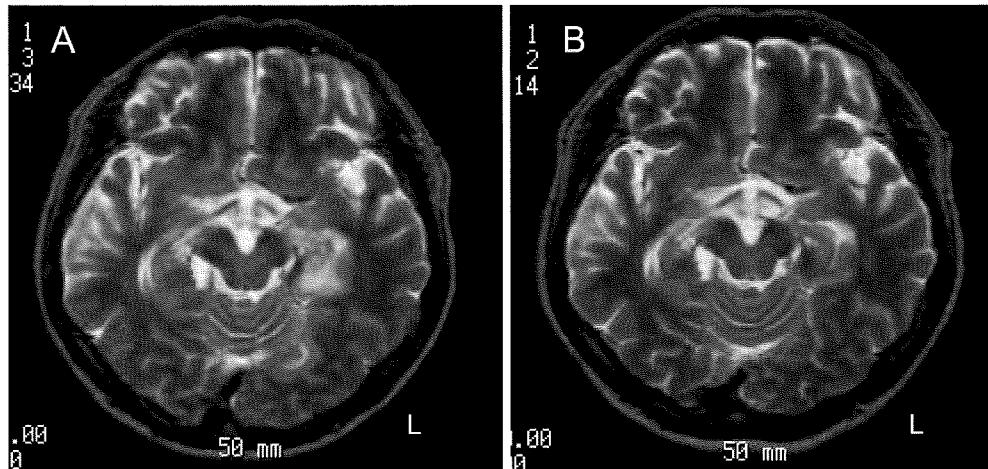


図1 頭部MRI

への見当識障害 (+). 作話症状を認め Korsakoff 症候群と考えられた. 計算は異常なし. 失行・失認なし. 失語検査では物品呼称, 音読異常なし.

瞳孔正円同大, 径3mm, 対光反射迅速, 他の脳神経に異常なし. 頸部に異常なし. 四肢運動系では, 筋粗大力・筋トーネス正常, 不随意運動なし. 協調運動では, 指鼻指, 手回内回外試験 やや緩徐であるが, 振幅等異常なく, 膝一踵試験異常なし. 感覚異常なし. 深部腱反射正常, 病的反射認めず. 起立・歩行に異常なし. 自律神経異常なし.

検査所見：血算, 血液生化学：異常なし. 免疫血清：IgG 864mg/dl ↓, IgA 361, IgM 71, CH50 50U/ml ↑, C3c 142.2 ↑, C4 46.7 ↑, 抗電位依存性カリウムチャンネル抗体（VGKC抗体）陰性. ウイルス検査：HBs-Ag (-), HCV (+), HTLV-1 (-), TPLA < 7.13, HIV (-), 抗EBV viral capsid antigen (VCA)-IgM 10未満, 抗VCA-IgG 80, 抗EA-DR IgG 10未満, 抗EBNA 10. 髄液検査：細胞数 2/mm³ (单核球), 蛋白 25.8mg/dl, 糖 78, 髄液リアルタイムPCR：HSV (-), VZV (-), CMV (-), EBV : 31,000copy/μg DNA. 5月17日には, EBV (-), HSV DNA (-).

胸腹部造影CT：脾鈎部に直径34mm大の囊胞性病変を認め, 葡萄の房状に発育した囊胞性病変を示し, 脾管内乳頭腫と診断された. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP)：胆嚢は摘出後の状態, 脾鈎部にT2WIにて高信号を呈する30mm大の多房性の葡萄の房状の囊胞性病変を認め, 他に脾体部にも主脾管と連続するように7mm程度の囊胞性病変が存在する. Endoscopic Ultrasoundscopy (EUS)：脾鈎部に囊胞の集簇が見られ, 全体で3cm大を呈する. 囊胞壁の肥厚, 囊

胞内充実性なく, 悪性所見なし. 腫瘍マーカー：PSA 1.2, NSE 3.1, SPan-1 16, ProGRP 31.6, PSTI 10, フェリチン 633.0, CYFRA 1.5, β-HCG 0.1, AFP 2.5, CEA 1.3, CA19-9 20.6. Gaシンチ：明らかな異常集積は指摘できず. 抗神経細胞核抗体（髄液）：ANNA-1, ANNA-2, ANNA-3, PCA-1, PCA-2, PCA-Tr, Amphiphysin Ab, CRMP-5-IgG, いずれも陰性. 頭部MRI検査：2月20日（図1A）；左側頭葉内側～左後頭葉内側にかけて, T2WI高信号域と腫大を認めた. 右扁桃体もT2WI, FLAIRでやや高信号を呈した. 3月8日；左側頭葉内側の腫大は改善傾向, T2WI高信号域は縮小傾向を示した. 3月30日（図1B）；両側側頭葉内側にFLAIRにてやや高信号を呈しているが, 明かな左右差はなし. 2月20日と比し, 左側頭～後頭葉内側の異常信号域や腫大は消失し, 萎縮傾向を示した.

経過（図2）：著名な近時記憶障害, 見当識障害, 健忘症, 作話症状を認め, Korsakoff症候群を呈していた. 頭部MRI検査では, 左側頭葉内側～左後頭葉内側にかけて, T2WI高信号域, 腫脹を認めた. また, 前医施行の髄液リアルタイムPCRにて, 1月19日；EBV DNA 42,000コピー/μg DNA, 2月2日；31,000コピー/μg DNAの結果を得, 非ヘルペス性辺縁系脳炎への関与が疑われた. 悪性疾患検索にて脾管内乳頭腫を認めたが, 悪性の可能性は低く, 他にGaシンチグラム, 腫瘍マーカー検査にても異常を認めなかった. 治療は, 2月23日～2月25日, 3月2日～3月4日, 3月12日～3月14日にそれぞれ3日間メチルプレドニゾロン1,000mg静注を施行し, 3月23日のHDS-R 17/30点, MMSE 21/30点と軽度改善した. ただ, 近時記憶障害, 前向性健忘遷延し, MRI画像上, 左後頭葉病変は消失したもの

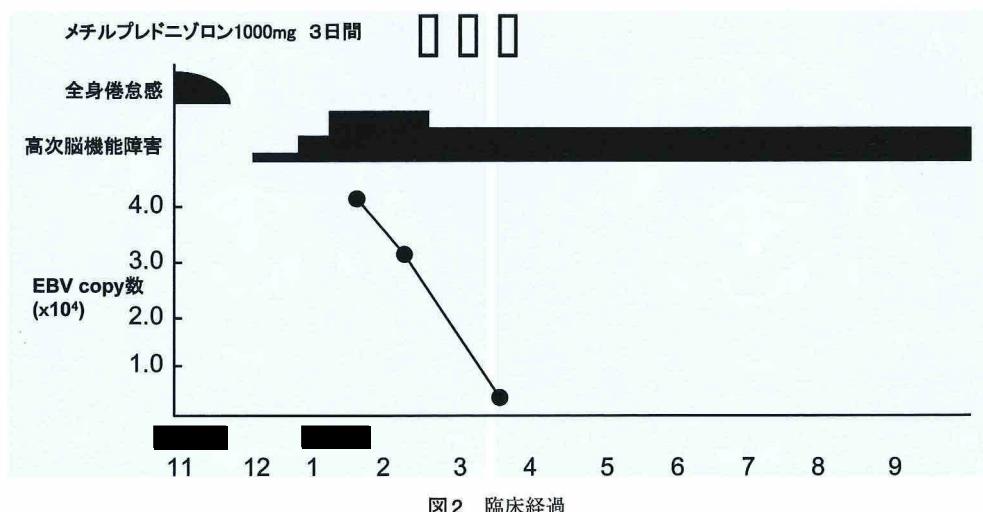


図2 臨床経過

の、左側頭葉内側の腫大、T2W1高信号域は残存し、フェリチン高値持続した。4月2日にリハビリ目的転院となった。

その後自宅療養していたところ、5月16日22時頃意識障害とけいれん発作を生じ、ICU入室した。脳波検査異常なく、頭部MRI検査にて著変なく、過飲水による低Na血症の影響が示唆された。12月14日朝食後左方視のまま固定し、頸部左回旋したままとなつたとの訴えがあり、救急搬送された。搬送直後間代けいれん発作出現し、ジアゼパム、フェニトイン投与にて収束した。この度も低Na血症を呈し、過飲水が原因と考えられた。以後、外来経過観察を続けているが、病識欠如、精神面の不安定性が続き、頭部MRI所見も変化を認めない。

考 察

本例の辺縁系脳炎/脳症の発症機序には、1. インフルエンザワクチンが誘因となったのか、2. 髄液でのEBV DNA陽性と関連あるのか、3. 膵臓の囊胞性腫瘍が関与しているのかなどが問題となる。

辺縁系脳炎は感染性に分類されるHSV、VZV、HHV-6、日本脳炎ウィルス、エンテロウィルスによるものと免疫介在性と前二者重複に大別され、さらに免疫介在性は傍腫瘍症候群、自己免疫疾患によるものに分けられる¹⁾。発症前大学教員を務めていた本症例がインフルエンザワクチン接種後に体調を崩し、それから約2ヵ月経過して精神症状、高次脳機能障害を生じた事実は、ワクチン接種が誘因とも推論される。インフルエンザワクチン接種後に生じる神経関連の有害事象として急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、横断性脊髄炎、ギランバレー症候群な

どが報告されており、ミエリン塩基性タンパクを抗原として認識するT細胞の存在とそれを自己免疫疾患へ進展させる機序により発症に至るとされている²⁾。

一方、ヘルペスウィルス属のEBVは、Bリンパ好性であり、神経細胞に直接感染するという証拠はないものの、中枢神経症状を伴う伝染性单核球症、髄膜炎、脳炎が多数報告されている。伝染性单核球症はEBV初感染がほとんどであるが、中にはEBV VCA IgM抗体の上昇を認めない例もあり、潜伏感染・再活性化も存在するとみられる³⁾。EBV初感染や再活性化によるものと慢性感染によるものでは、前者ではADEMなど急性に広汎に病変を生じ、後者では慢性あるいは再発性中枢神経障害を呈するとされる⁴⁾。EBVによる中枢神経障害は細胞障害性CD8陽性リンパ球が神経組織に浸潤するか、抗原抗体複合体が沈着するなどして免疫学的に生じていると考えられている⁵⁾。成人後に小脳炎と脳幹脳炎を生じた伝染性单核球症例では大脳白質に広汎な病変を生じ、臨床上、多発性硬化症と診断され、症状は遷延、増悪傾向を示し、本体は脱髓が主体と思われる⁶⁾。本症例ではリアルタイムPCR法にて髄液中にEBVゲノムが証明されたが、急性の脳脊髄炎症状・抗体反応を呈さず、髄液所見、MRI所見からADEM等は否定され、種々の免疫異常を背景に起因ウイルスが再活性化されて発症すると考えられている辺縁系脳炎も推定された。

本例においては、経過中脾鈎部に直径3cm大の囊胞性腫瘍が見出されたが、悪性の可能性は低く、抗Hu関連等の抗神経抗体陰性であり、悪性腫瘍に伴う辺縁系脳炎/脳症は否定的とも考えられた。しかしながら、宗像らは、卵巣奇形腫と関連した可逆

性辺縁系脳炎を報告し、考察では、奇形種や胸腺腫のように悪性度の低いものが多いと述べている⁷⁾。本例においては、腫瘍マーカーの動きもなく脾臓の良性囊胞性乳頭腫と考えられるが、もし手術する機会が得られれば経過をみることにより辺縁系脳炎との関連を言及できる可能性がある。最近、類似症例でグルタミン受容体抗体 (Glu ϵ 2R) 神経抗体との関連が指摘されている。

以上、本例の辺縁系脳炎/脳症の発症機序に関し、インフルエンザ予防接種、あるいは髄液でのEBV DNA陽性と関連、脾臓の囊胞性良性腫瘍との関与が論議された。現在のところ、これらの単一の要因では説明できない。類似症例と併せ、今後追求したい。

文 献

- 1) 井出俊光, 飯塚高浩, 鈴木則宏：自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎。神経内科 59:31—37, 2003.
- 2) Sucheep P, Thiravat H : Neurological adverse events associated with vaccination. Current Opinion in Neurology 15:333—338, 2002.
- 3) 新臨床内科学。医学書院、東京、1994, pp1323—1325.
- 4) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al : Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. Intern Med 42:33—40, 2003.
- 5) Volpi A : Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. Herpes 11 Suppl:120A—127A, 2004.
- 6) Bray PF, Culp KW, McFarlin DE, et al : Demyelinating disease after neurologically complicated primary Epstein-Barr virus infection. Neurology 42:278—282, 1992.
- 7) 宗像 紳, 南雲清美, 正岡直樹, ほか：脳炎治癒後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例—paraneoplastic syndromeとの関連について—。神経内科 59:112—116, 2003.

ヘルペス脳炎のガイドライン

日本神経感染症学会

前文：ここに公表された単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインは、神経感染症学会によって作成されたものである。I.（症状・徴候）、II.（診断基準）、III.（治療指針）、およびIV.（鑑別診断）の各項は本文、注釈、および文献から成っている。診療の実情を考慮して小児と成人は区別して記述されるが、内容的には十分すり合わせられている。なお、ガイドラインの後に、解説及びまとめ（V., VI.）が付けられて読者の理解と便宜に供されている。

本ガイドライン制定の経緯を述べておく。2003年の本学会第8回総会第1日にワークショップ「ヘルペス脳炎の診療ガイドラインの作成に向けて」（座長 森島恒雄、岩田 誠）を開いた。小児科、神経内科の両分野からの委員9名（糸山泰人、太田宏平、細谷光亮、亀井 聰、森島恒雄、庄司紘史、市山高志、中嶋秀人、吉川哲史）がそれぞれ分担した範囲についての試案の説明をした後、出席者全員による質疑応答が行なわれた。この討論の成果を踏まえて修正が行なわれた。2004年の本学会第9回総会第2日にワークショップ「ヘルペス脳炎診療ガイドライン（最終案）」（座長 高須俊明）を開いた。小児科、神経内科の両分野からの委員2名（前回ワークショップ座長）が最終案の説明をした後、出席者全員による質疑応答が行なわれた。この第2次討論の成果を踏まえて再び修正が行なわれて、今回公表されたガイドラインが作成された。以上の経緯が示すように、本ガイドラインは学会の総力を挙げて作成したものであり、特定の個人の意見ではない。

そのほか、本ガイドラインの公表に当たって配慮された諸点は以下のようである。（1）ガイドラインは文章として読みやすく、読んで分かりやすく（誤解を招きにくく）書かれ、使いやすく仕上がっているように努力がなされた。（2）科学的に確立されていることは本文に明記された。（3）確立とまではいかないが相当の研究成果が挙げられていることは、注釈または解説で触ることによって現状を整理して記述し、それを自分の患者に適用するか否かはガイドラインを利用する医師の判断に委ねるようになされた。（4）小児と成人とでは薬の量などに異なる点があるので、混同されないように区別して呈示された。

ガイドラインは、学問技術の進歩に伴なって改定が加えられていくべきものである。このことが了解された上で、本ガイドラインが広く利用されていくことを希望している。

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン—成人—

I. 主として1型単純ヘルペス（HSV-1）による単純ヘルペス脳炎の症状・徴候（成人）

I 急性脳炎

1. 発症年齢

各年齢でみられるが、50歳～60歳に一つのピークを認める。

2. 隨伴するヘルペス症状

成人の、主としてHSV-1による単純ヘルペス脳炎（HSE）では、角・結膜炎、口唇ヘルペス、Kaposi水痘様発疹症、ヘルペス性ひょう疽などの症状の先行は少なく、また、それらとの関連性は必ずしも明らかでない。2型の単純ヘルペスウイルス（HSV）による髄膜炎では性器ヘルペス（初発ないし回帰感染）を認めることがある。

3. 炎症症状

頭痛（高頻度）、発熱（高頻度）、倦怠感

4. 神経所見

- (1) 髄膜刺激症候（頭痛、恶心・嘔吐、項部硬直、Kernig徵候）（高頻度）
- (2) 急性意識障害（覚醒度の低下、幻覚・妄想、錯乱などの意識の変容）（高頻度）：亜急性の人格変化や見当識障害で発症するものもある。
- (3) けいれん（中一高頻度）
- (4) 局在徵候（低一中頻度）：失語症、聴覚失認や幻聴などの聴覚障害、味覚障害、嗅覚障害、記銘障害、運動麻痺、視野障害、異常行動など
- (5) 不随意運動：ミオクローヌス（低頻度）
- (6) その他の症状（稀）：自律神経障害、脳神経麻痺、SIADHなど

II 参考

1. 脳炎以外の神経系への侵襲

髄膜炎、再発性髄膜炎（Mollaret髄膜炎）脊髄炎、その他（Bell麻痺、急性散在性脳脊髄炎、Guillain-Barré症候群）

2. 軽症ないしは非典型例

慢性、遷延性、再発性、脳幹脳炎型

軽症ないしは非典型例はPCR診断では15～20%程度みられる。

3. その他

以前は診断に至らなかった軽症例や非典型例がPCR法で診断可能となり、重症度は軽い傾向にある。免疫不全状態では時に炎症症状に乏しく痴呆、記銘障害などの高次脳機能障害が前景に立つこともある。

文 献

- 1) 大谷杉士、青山友三、倉田 豊、ほか：Ara-Aによる単純ヘルペスウイルス脳炎治療の臨床試験成績。感染症学会誌 56: 799—832, 1982.
- 2) 高須俊明、亀井 聰、田村英二、ほか：ヘルペス脳炎。総合臨床 33: 2451—2456, 1984.
- 3) Koskineni M, Püparinen H, Mannonen L, et al: Herpes encephalitis is a disease of middle aged and elderly people : polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis. The Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60 : 174—

178, 1996.

- 4) Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al : Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. JAMA 247 : 317—320, 1982.
- 5) Domingues RB, Tsanacis AM, Pannuti CS, et al : Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. Clin Infect Dis 25 : 86—91, 1997.
- 6) Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, et al : Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. Neurology 43 : 1722—1727, 1993.

II. 主として1型単純ヘルペス（HSV-1）による単純ヘルペス脳炎の診断基準（成人）

1. 急性（時に亜急性）脳炎を示唆する症状・症候を呈する [症状の項を参照]。
2. 神経学的検査所見
 - (1) 神経放射線学的所見にて側頭葉・前頭葉（主として、側頭葉内側面・前頭葉眼窩・島回皮質・角回を中心として）などに病巣を検出する。
 - A. 頭部コンピュータ断層撮影（CT）
 - B. 頭部磁気共鳴画像（MRI）
 - (2) 脳波：ほぼ全例で異常を認める。局在性の異常は多くの症例でみられるが、比較的特徴とされる周期性一側てんかん型放電（PLEDS）は約30%の症例で認めるに過ぎない。
 - (3) 髄液：通常、髄液圧の上昇、リンパ球優位の細胞增多、蛋白の上昇を示す。糖濃度は正常であることが多い。また、赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。

3. ウィルス学的検査所見（確定診断）

(1) 髄液を用いたpolymerase chain reaction (PCR) 法でHSV-DNAが検出されること。

ただし陰性であっても診断を否定するものではない。

特に、治療開始後は陰性化する可能性が高いので、治療前の髄液の検査を行うことが望ましい。

(2) 単純ヘルペスウイルス (HSV) 抗体測定による検討

髄液HSV抗体値の経時的かつ有意な上昇※、または、髄腔内抗体産生を示唆する所見†がみられること。

(3) 髄液からのウイルス分離は稀である。

上記の1、2から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」、3のウィルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。

注釈

※判定に当たっては、抗体測定方法と測定結果表示法に留意する。CF、NTなどでの2段階希釈法による表示抗体値の2管以上の上昇を有意の上昇とする。ELISA (EIA) での吸光度測定結果の直接表示、ELISA (EIA) での吸光度測定結果の任意的単位による表示では、有意差の判定、髄腔内抗体産生の判定には慎重を要する。

†血清／髄液抗体比 ≤ 20 または

抗体値指数 = 髄液抗体 / 血清抗体 ÷ 髄液アルブミン / 血清アルブミン ≥ 2

但し血清と髄液の抗体値は同一の方法で検査しなくてはならない。

文 献

1) Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al : Herpes sim-

plex encephalitis. Clinical Assessment. JAMA 247 : 317—320, 1982.

2) Lakeman FD, Whitley RJ : Diagnosis of herpes simplex encephalitis : application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 171 : 857—863, 1995.

3) 庄司紘史：単純ヘルペス脳炎の臨床像. 神經内科 17 : 95—97, 1982.

4) 亀井 聰, 高須俊明, 大谷杉士, ほか：単純ヘルペス脳炎本邦例の髄液所見の分析. 臨床神経 29 : 131—137, 1989.

5) 亀井 聰, 高須俊明, 大谷杉士, ほか：単純ヘルペス脳炎本邦例の脳波所見およびCT所見の分析. 臨床神経 28 : 1109—1117, 1989.

III. 主として1型単純ヘルペス (HSV-1) による単純ヘルペス脳炎の治療指針（成人）

1. 一般療法：気道の確保、栄養維持、二次感染の予防

2. 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与

(1) 単純ヘルペス脳炎「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始する. ※

アシクロビル10mg/kg, 1日3回1時間以上かけて点滴静注, 14日間†

(重症例ではアシクロビル20mg/kgが使用されることもある. §)

遷延・再発例には1クール追加する。

(2) アシクロビル不応例にはビダラビンの使用が勧められる。

ビダラビン15mg/kg, 1日1回点滴静注, 10～14日間

単純ヘルペス脳炎が否定された段階で抗ウイルス療法を中止する。

3. 痙攣発作、脳浮腫の治療

(1) 痙攣発作にはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインの静注・筋注を行う。

(2) 痙攣重積には呼吸管理下でミダゾラム、ペントバルビタールなどの持続点滴を行う。

(3) 脳浮腫に対してはグリセロール、マンニトールの点滴静注。

4. その他

脳幹脳炎、脊髄炎に対しては、抗ウイルス薬に加えて副腎皮質ステロイドの併用を考慮する。

注釈

※「疑い例」の段階で治療を始めた場合でも、診断確定のための検査を怠ってはならない。

† アシクロビルの投与に当たっては、ショック、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー様症状、DIC、汎血球減少症、意識障害や痙攣、錯乱などの脳症、急性腎不全などの副作用に注意する必要がある。

§ アシクロビルの1日薬用量を超えるため、インフォームドコンセントに留意し、家族/患者の同意を得られた時に增量する。

文 献

- 1) Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, et al : Herpes simplex encephalitis : vidarabine therapy and diagnostic problems. N Engl J Med 304 : 313—318, 1981.
- 2) 大谷杉士、小暮久也、関沢 剛、ほか：ヘルペス脳炎・髓

膜炎に対する抗ウイルス剤アシクロビルの臨床試験成績。臨床とウイルス 11 : 282—295, 1983.

- 3) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al : Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314 : 144—149, 1986.
- 4) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al : Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Mult Scler 2 : 83—87, 1996.
- 5) Shoji H, Wakasugi K, Miura Y, et al : Herpesvirus infections of the central nervous system. Jpn J Infect Dis 55 : 6 —13, 2002.
- 6) 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.

IV. 主として1型単純ヘルペス(HSV-1)による単純ヘルペス脳炎の鑑別診断(成人)

1. 脳炎・脳症

A) ウィルス性

- 水痘・帯状ヘルペス
- サイトメガロウイルス
- Epstein-Barrウイルス
- ヒトヘルペスウイルス6型
- エンテロウイルス属ウイルス
- 日本脳炎ウイルス
- ムンプスウイルス
- 狂犬病ウイルス
- リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス
- インフルエンザウイルス
- 西ナイル熱ウイルス
- その他のウイルス

B) 細菌性

- 脳膜炎
- リステリア

C) 神経梅毒

D) 原虫性

- トキソプラズマ症
- 遲発性ウイルス感染症
- 進行性多巣性白質脳炎(PML)
- 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)
- F) プリオニン病

2. 髄膜炎

- A) 化膿性髄膜炎
- B) 結核性髄膜炎
- C) 真菌性髄膜炎
- D) ウィルス性髄膜炎
- E) 梅毒性髄膜炎

3. 硬膜下膿瘍

4. 脱髄性疾患

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)：
感染後、ワクチン接種後

5. 自己免疫疾患

- A) 全身性エリテマトーデス(CNSループス)
- B) 神経Behcet病

6. 血管性疾患

- A) 脳血管障害
- B) 脳動静脈奇形
- C) 上矢状静脈洞症候群

7. 腫瘍性疾患

- A) 原発性脳腫瘍：グリオーマ、悪性膠芽腫など

- B) 転移性脳腫瘍
C) 白血病の中枢神経浸潤
D) 傍腫瘍性辺縁系脳炎

8. 代謝性疾患・中毒
A) ミトコンドリア脳筋症：MELAS
B) ビタミン欠乏症：
Wernicke脳症
ナイアシン欠乏性脳症
C) Reye症候群

9. 熱性疾患
10. てんかん重積症
11. 精神病
12. その他
A) 非ヘルペス性辺縁系脳炎

V. 解 説

2003年の山口における第8回日本神経感染症学会で原案が提出され、翌2004年の弘前における第9回日本神経感染症学会においてその修正案についての最終検討がなされた成人用のガイドライン案は、ここに示したようなガイドラインとしてまとめられるに至った。しかし、これら2回の検討会においては、様々な点について活発な意見の交換がなされ、大変多くの議論がなされた。それらの議論点の中には、完全な意見の一一致をみるに至らなかったものもある。従って、本ガイドラインには、未だ意見の多様性が残ったままになっている部分もある。臨床の場で本ガイドラインを利用するに当たっては、本ガイドラインに盲目的に従うのではなく、その作成過程でなされた様々な議論を考慮し、短い文言の奥に潜む重大な問題点に対して十分に思いを馳せていただきたい。そのようなことから、この項では、ガイドライン作成過程でなされた多くの議論のうち、ガイドラインの内容を正しく理解するために、重要と思われるものについて記載した。本ガイドラインを実践の場で使用される前に、是非これらの問題点についての議論の趣旨を知っていただき、今後更に完全なガイドラインへと改訂する努力を積み重ねていって頂きたいと思う。

(1) 症状・徴候について

まず、原案では「単純ヘルペス脳炎の症状・徴候(成人)」であったタイトルが、第8回本学会ワークショップにて「成人の、主として1型の単純ヘルペス脳炎(HSV-1)による単純ヘルペス脳炎(HSE)の症状・徴候(成人)」に改められた。また、同ワークショップにおいてなされた議論に基づき、各症状の内容と頻度を明記するようにしたが、その根拠

は高須ら(1984)によるところが多い。また意識障害の完成の早さを具体的に記することとした。原案では、幻覚・妄想は局所症状の中に入れられていただけであったが、局所症状と考えられる幻覚と、意識変容の部分症状と考えられる幻覚・妄想を分けて記載することとした。原案では、局所症状として「感覚障害」が入れられていた。これには文献的な根拠もあったが(Jubelt B & Miller JR 2000, Johnson RT 1998)，一般に急性期では意識障害のため感覚障害の存在を確認することが困難であり、臨床的な意義は少ないと判断されたため、本ガイドラインには記載しなかった。

(2) 診断基準について

診断基準に関して最も問題とされたのは、ウイルス学的検査所見についてである。髄液を用いたPCR法でウイルスDNAが検出されることを、最も重要な診断根拠とする点では意見の一致をみたため、当初は治療前の髄液によるPCR陽性をもって診断の根拠とする、と記載することも考えられたが、それを明記することにより、かえって治療開始になって診断確定のための努力がなされなくなることを恐れ、必ずしも治療前の髄液による既知のウイルスに対するPCR陽性を、診断確定の条件とはしなかった。また、偽陰性の場合もあるので、PCR陰性でも診断を否定することにはならないことを明記した。

抗体測定による診断については、抗体価の有位な上昇を確認するための測定結果表示法や、髄腔内抗体産生を示唆する所見の具体的な基準につき、注釈を加えた。PCRや抗体測定の具体的な方法についても基準を設けるべきではないかとの意見も出されたが、今回のガイドラインではそこまで限定することはしなかった。

(3) 治療指針について

抗ヘルペスウイルス薬の投与は、単純ヘルペス脳炎を疑った段階で開始するように推奨したが、このことが確定診断にいたる必要はない誤解される可能性もあるため、疑診で抗ヘルペスウイルス薬による治療を開始したような場合にも、診断確定のための検査を怠ることのないようにとの注釈を加えることとした。第一選択薬としてはアシクロビルの使用を推奨するが、その副作用についても、注釈において注意を喚起することとした。また、当初は、軽症例に対しては一日投与量を減量したり、治療期間を短縮したりする具体的な方法の記載も考えられたが、軽症であるという見極めが問題であり、不完全な治療を是認することにつながることが懸念されたため、最終案からは軽症例の治療の詳細は削除された。これに対し、重症例に対するアシクロビルの常用量を超える大量投与については、患者や家族への十分なインフォームドコンセントを前提として、本ガイドラインに盛り込むこととした。

本ガイドラインには、脳幹脳炎、脊髄炎に対する、抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイドの併用が書かれており、第9回本学会における最終検討の場でも、この点に関して特に議論はなかったが、その後、これらの病態では自己免疫機構が働いている可能性があったり、多発性硬化症やADEMとの鑑別診断が困難なことから副腎皮質ステロイドが併用されることが多いものの(Nakajima H et al 1998)，副腎皮質ステロイドの治療効果にはエビデンスがないので、この項を削除したほうが良いとの意見が提出された。しかし、動物における実験的HSV-1脳炎では、副腎皮質ステロイドの併用に効果がみられ(Meyding-Lamade et al 2003)，また、副腎皮質ステロイドの使用が、アシクロビルの抗ウイルス作用に悪影響を与えることはないことが明らかにされていること(Thompson KA et al 2000, Meyding-Lamade et al 2003)，および、成人の臨床例でも副腎皮質ステロイドの併用は有用と考えられるという成績が出されていることから(Kamei S et al 2005)，今回は原案通り、副腎皮質ステロイドの併用についての記載を残すこととした。

(4) 鑑別診断について

成人の鑑別表の中に、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)を記載するかどうかについて議論され、一旦は削除してよいと考えられたが、後に成人発症例の報告もあることが確認されたので、削除しないこ

ととした。

VI. まとめ

前章にも記したように、本診療ガイドラインの内容については、議論がないわけではない。未だエビデンスの乏しい事項については、今後の検討を要すると考えられる。しかし2年以上にわたり細かい点にまで及ぶ議論の結果、今日の時点における日本神経感染症学会としての一応のコンセンサスが得られたものとして、ここに提示された本ガイドラインは、なによりも日常診療において利用され、その場において有用であることを目指して作成されたものである。しかし一方、診療ガイドラインというものは、常にその改訂を目指して使用されていくべきものであるとも言える。今後の日常診療の中で本ガイドラインが利用されていく時、当然その有用性の評価がなされていくべきものであろうし、また常に新たな改訂が考慮されていかなければならないと思う。

文 献

- 1) 高須俊明, 亀井 聰, 田村英二, ほか:ヘルペス脳炎. 総合臨床 33: 2451—2456, 1984.
- 2) Jubelt B, Miller JR : Viral infection. Merritt's Neurology. 13th ed. (Rowland LP, ed), Lippincott, Philadelphia, 2000, pp146—147.
- 3) Johnson RT : Viral Infection of the Nervous System. 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1998, pp144.
- 4) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al : Herpes simplex virus myelitis : clinical manifestations and diagnosis by the polymerase chain reaction method. Eur Neurol 39 : 163—167, 1998.
- 5) Meyding-Lamade 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.
- 6) 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.
- 7) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al : Evaluation of combination therapy using both acyclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (in press), 2005.

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン—小児—

I. 単純ヘルペス脳炎の症状・徵候（小児）

I 小児期の単純ヘルペス脳炎

- 1) 発症年齢は、6歳未満が多いが、小児期のどの年齢層にもみられる。発生に季節性は無い。ヘルペス性歯肉口内炎の合併は稀。
- 2) 初発症状としては発熱が高頻度。神経学的初発症状としては痙攣、意識障害、構音障害が多い。しかし、小児期の他の病因による急性脳炎・脳症と比較して、単純ヘルペス脳炎に特異的な症状は無い。
- 3) 急性期には、半数以上は重篤な意識障害を呈するが、意識障害が軽い例も存在する。
- 4) 成人の単純ヘルペス脳炎に比較すると、急速に意識障害が進行する例が多い。
- 5) 小児の単純ヘルペス脳炎の20～30%に再発をみとめる。

乳児期～学童期に、発熱に伴い意識障害や行動異常などの中枢神経症状を来たした場合には、他の明らかな病因がなければ本症を疑う。

II 参考：新生児期の単純ヘルペス脳炎（新生児ヘルペス中枢神経型）

- (1) 発症病日は、多くは生後3週間以内である。
- (2) 初発症状としては発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状を呈する。痙攣は初発時の約25%に見られる。
- (3) 続発症状として易刺激性、大泉門膨隆、局所性或いは全身性痙攣、弛緩性或いは痙攣性麻痺などの神経症状を呈するが、全身型に見られる全身症状は少ない。
- (4) 皮疹や口内疹は診断の参考になるが、全例には見られない。
- (5) 母親の性器ヘルペスの既往は25%にすぎない。

文 献

- 1) 森島恒雄、川名 尚、平山宗宏：新生児ヘルペス全国調査。日児誌 93: 1990—1995, 1989.
- 2) Whitley RJ : Herpes simplex viruses. Fields Virology. 3rd ed. (Field BN, et al, eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, pp2297—2342.
- 3) Kohl S : Postnatal herpes simplex virus infection. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 2nd ed. (Feigin RD, Cherry JD, eds), WB Saunders Company, Philadelphia, 1987, pp1577—1601.
- 4) Ito Y, Ando Y, Kimura H, et al : Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. Pediatr Infect Dis J 17: 29—32, 1998.
- 5) Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al : Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. Clin Infect Dis 30: 185—187, 2000.

II. 単純ヘルペス脳炎の診断基準（小児）

1. 急性脳炎を示唆する症状・症候を呈する [症状の項を参照]。

2. 神経学的検査所見

- (1) 神経放射線学的所見にて、通常、側頭葉・前頭葉など、新生児では後頭葉に病巣を検出する。
 - A. 頭部コンピュータ断層撮影 (CT)
 - B. 頭部磁気共鳴画像 (MRI)
- (2) 脳波：ほぼ全例で異常を認める。局在性の異常は多くの症例でみられるが、周期性一側てんかん型放電 (PLEDS) は急性期に一部の症例で見られるに過ぎない。
- (3) 髄液所見：通常、髄液圧の上昇、リンパ球優位の髄液細胞增多、髄液蛋白濃度の上昇、および髄液糖

濃度は正常を示すことが多い。また、赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。

3. ウィルス学的検査所見（確定診断）

- (1) 抗ウイルス剤開始前の髄液を用いたpolymerase chain reaction (PCR) 法によるHSV-DNA検出
- (2) 単純ヘルペスウイルス (HSV) 抗体測定による診断
 - A. 髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇※があり、また、髄腔内抗体産生を示唆する所見†がみられること。
- (3) 髄液からのウイルス分離は稀である。

上記の1, 2から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」、3のウィルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。

注釈

※判定に当たっては、抗体測定方法と測定結果表示法に留意する。CF, NTなどでの2段階希釈法による表示抗体価の2管以上の上昇を有意の上昇とする。ELISAでの吸光度測定結果の直接表示、ELISAでの吸光度測定結果の任意的単位による表示では有意差の判定、髄腔内抗体産生の判定には慎重を要する。

† 血清/脊髄液抗体比≤20 または

抗体価指数 = 脊髄液抗体 / 血清抗体 ÷ 脊髄液アルブミン / 血清アルブミン ≥ 2

文 献

- 1) Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al : Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. JAMA 247 : 317—

320, 1982.

- 2) Lakeman FD, Whitley RJ : Diagnosis of herpes simplex encephalitis : application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 171 : 857—863, 1995.
- 3) Ito Y, Ando Y, Kimura H, et al : Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. Pediatr Infect Dis J 17 : 29—32, 1998.
- 4) Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al : Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. Clin Infect Dis 30 : 185—187, 2000.

III. 単純ヘルペス脳炎の治療指針（小児）

1. 一般療法

呼吸・循環管理、輸液・栄養管理、電解質バランスの維持

2. 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与

- (1) 単純ヘルペス脳炎「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始する。†
アシクロビル 10mg/kg を 8 時間毎（1日3回）に点滴静注、14日間使用。§
- (2) 重症例
アシクロビル 15mg/kg/回※を 8 時間毎に点滴静注、21日間使用。
- (3) 新生児例
アシクロビル 10～20mg/kg/回※を 8 時間毎に点滴静注、21日間使用。
- (4) アシクロビル不応例では、ビタラビンの使用も考慮する。

単純ヘルペス脳炎が否定された段階で抗ウイルス療法を中止する。

3. 痙攣発作、脳浮腫の治療

(1) けいれん重積に対する治療

フェノバルビタール筋注 フェニトイン静注
ジアゼパム 0.3～0.5mg/kg 静注

ミダゾラム 0.1～0.3mg/kg 静注（引き続き 0.1～0.5mg/kg/hr 持続点滴）
 チオペンタール 5mg/kg 静注（引き続き 2～5mg/kg/hr 持続点滴）
 リドカイン 5mg/kg 静注（引き続き 4mg/kg/hr 持続点滴）

(2) 脳浮腫に対する治療

グリセロール、マニトールの点滴静注

注釈

- † 「疑い例」の段階で治療を始めた場合でも、診断確定のための検査を怠ってはならない。
- § アシクロビルの投与に当たっては、ショック、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー様症状、DIC、汎血球減少症、意識障害や痙攣錯乱などの脳症、急性腎不全などの副作用に注意する必要がある。
- ※アシクロビルの1日薬用量を超えるため、インフォームドコンセントに留意し、家族/患者の同意を得られた時に增量する。

文 献

- 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) Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al : Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. Clin Infect Dis 30 : 185—187, 2000.
- 3) Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al : Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 108 : 230—238, 2001.

IV. 単純ヘルペス脳炎の鑑別診断（小児）

1. 脳炎・脳症

A) ウィルス性

- 水痘帯状疱疹ウイルス
- Epstein-Barr ウィルス
- サイトメガロウイルス
- ヒトヘルペスウイルス6型
- ヒトヘルペスウイルス7型
- 麻疹ウイルス
- 風疹ウイルス
- ムンプスウイルス
- インフルエンザウイルス
- エンテロウイルス属ウイルス
- 日本脳炎ウイルス
- 西ナイル熱ウイルス
- その他のウイルス

B) 細菌性

脳膜炎

- リステリア
- マイコプラズマ

C) 原虫性

トキソプラズマ症

D) 遅発性ウイルス感染症

- 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
- プリオン病
- 進行性多巣性白質脳炎 (PML)

2. 髓膜炎

- A) 化膿性髄膜炎
- B) 結核性髄膜炎
- C) 真菌性髄膜炎
- D) ウィルス性髄膜炎
- E) 梅毒性髄膜炎

3. 硬膜下膿瘍

4. 脱髓性疾患

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) :
 感染後、ワクチン接種後

5. 自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス

6. 血管性疾患

- A) 脳血管障害
- B) 脳動静脈奇形
- C) 上矢状靜脈洞症候群

7. 腫瘍性疾患

- A) 原発性脳腫瘍：グリオーマ、悪性膠芽腫など
- B) 転移性脳腫瘍

- C) 白血病の中枢神経浸潤
- D) 傍腫瘍性辺縁系脳炎

- D) Wilson病
- E) その他の代謝性疾患

8. 代謝性疾患・中毒

- A) ミトコンドリア脳筋症：MELAS
- B) ビタミン欠乏症：Wernicke脳症
- C) Reye症候群

9. 熱性疾患における熱せん妄など

- 10. てんかん重積、熱性痙攣複雑型

11. その他

V. 解説およびまとめ

小児の単純ヘルペス脳炎は、主に初感染として発症する。したがって、成人の本症に比べて、発症が急激であり、しばしば小児期の他の急性脳炎・脳症との鑑別が困難である。歯肉口内炎など特有の症状を欠く点も早期診断を困難にしている。また、初感染であるために、抗体の上昇が遅く、また髄液中のHSV抗体産生も著明ではない症例もある。とくに、血清抗体の上昇や、髄液中の抗体価・髄液/血清比の算出には慎重を要する。診断は病初期の髄液中のHSV-DNAの検出が現時点では最も確実な検査法である。治療については、小児期では、ウイルスの増

殖が活発であると考えられ、できるだけ早期に抗ヘルペス剤（アシクロビルが第一選択剤）を充分量を用い、ウイルスの増殖を抑えることが予後の改善につながる。成人では稀な再発が、しばしば認められるのも小児期単純ヘルペス脳炎の特徴である。治療終了後も慎重に再発の有無をフォローしなくてはならない。また、けいれんのコントロールも大切である。致命率は改善しつつあるが、後遺症の程度を少しでも軽くするため、今回のガイドラインに加え、早期のリハビリテーションの開始も大事なポイントである。今回、小児中枢神経感染症・小児神経学の専門家の努力で、本症の小児のガイドラインの一応の完成をみたが、今後さらに医療・医学の進歩に応じて、改訂していく必要性があろう。

Original Article

Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stem cell transplantation : A report of 3 cases

Asako Yoritaka^{1)*}, Keiko Ohta¹⁾, Hideki Akiyama²⁾ and Shuji Kishida¹⁾

Abstract : Between September 1986 and October 2003, 630 stem cell transplantsations were performed in our hospital. Among the transplant recipients, 3 patients who developed limbic encephalitis/encephalopathy about 4 weeks after the stem cell transplantation were identified. All 3 patients showed memory loss, altered consciousness, and seizures, with high intensity lesions in the bilateral medial temporal lobes on magnetic resonance imaging, and a polymerase chain reaction study from their cerebrospinal fluids detected human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA. Thus, these 3 patients were diagnosed as having limbic encephalitis probably due to HHV-6. However, other types of acute viral encephalitis, paraneoplastic syndromes, encephalitis associated with a graft versus host disease (GVHD) and drug encephalopathy were possible close differential diagnoses. The differential diagnoses are discussed, and the cases of limbic encephalitis due to HHV-6 in the literature reviewed.

(Neuroinfection, 10 : 88—93, 2005)

Key words : human herpesvirus 6, limbic encephalitis, stem cell transplantation

Introduction

Stem cell transplantation is being performed more and more frequently for cancer, aplastic anemia and metabolic disease. The recipients of stem cell transplants can experience various neurological complications, including cerebrovascular accidents, infection, drug encephalopathy, malignant cell invasion^{1,2)} and psychotic factors, and making a differential diagnosis of these complications can be difficult. Of 630 patients who underwent stem cell transplantation between September 1986 and October 2003 in our hospital, including 467 who received allogenic stem cell transplantation, 3 patients who developed limbic encephalitis were identified, and human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA was detected in their cerebrospinal fluids (CSF) by polymerase chain reaction (PCR) study.

Case reports

Case 1 : In October █ a 43-year-old woman was admitted to our hospital with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. She was treated using α -interferon and hydroxyurea for 6 months, then underwent bone marrow transplantation from an HLA pheno-identical unrelated donor. Busulfan, cyclophosphamide and total body irradiation were used as a conditioning regimen, and methotrexate (MTX), cyclosporine (CYA) and prednisolone (PSL) were administered for a short period of time as a prophylaxis against graft versus host disease (GVHD). From days -5 to 34, 1,500 mg of acyclovir was administered every 8 h to prevent the herpes simplex virus infection. On day 33, disturbance of short-term memory and a change in personality developed, but no other abnormal neurological findings were observed. The administra-

Department of ¹⁾ Neurology and ²⁾ Hematology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital [3—18—22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8677]

Received September 29, 2004 ; accepted January 29, 2005 *Corresponding author (e-mail : yorita@cick.jp)

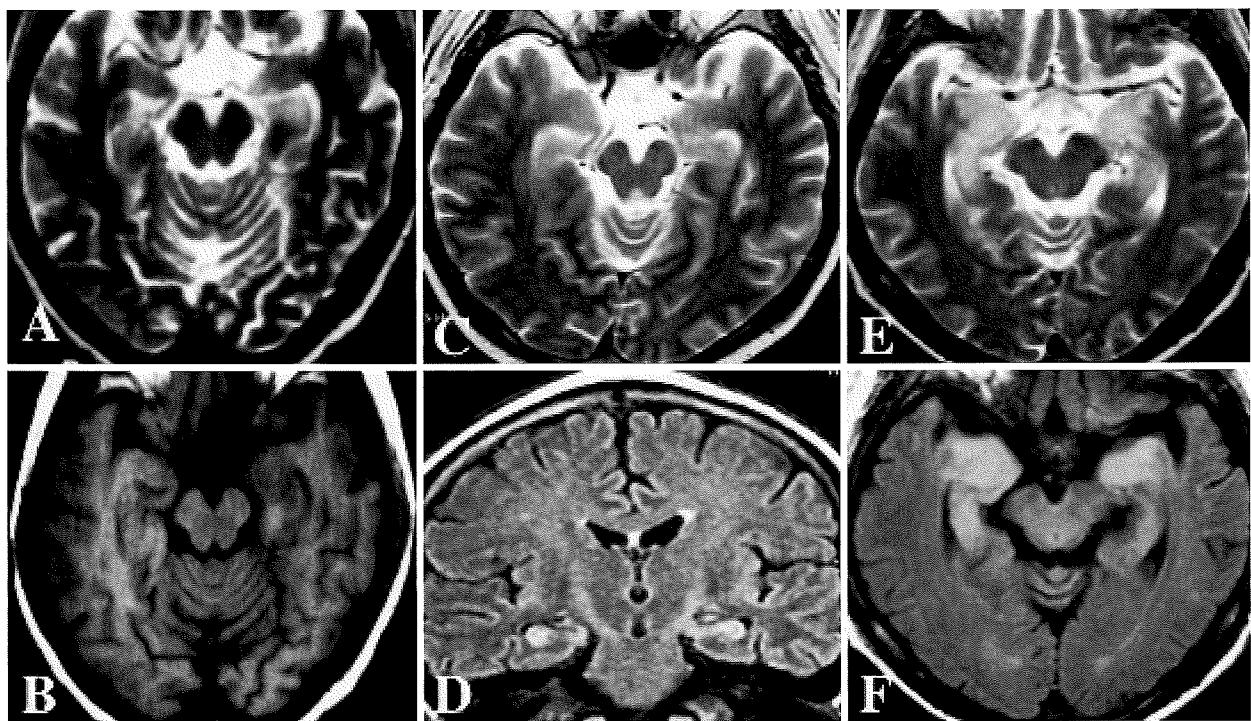


Fig.1 MRI of Case 1 on day 35 reveals hyperintense lesions in bilateral hippocampi on axial T2-weighted imaging (A), but T1-weighted imaging shows slightly hypointense lesions in the hippocampus without enhancement lesions (B). MRI of Case 2 on day 34 reveals hyperintense lesions in bilateral hippocampi on axial T2-weighted (C) and coronal FLAIR (D) imaging. MRI of Case 3 on day 32 revealed hyperintense lesions in bilateral hippocampi on axial T2-weighted (E) and FLAIR (F) imaging.

tion of CYA was stopped and the prednisolone dose decreased. A lumbar puncture on day 35 demonstrated 180 mmH₂O opening pressure, leukocytes 5/mm³ and protein 14 mg/dl. A PCR study performed with DNA extracted from her CSF revealed HHV-6, but other viruses such as the herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) were not detected. The patient was treated using gancyclovir 500 mg/day and γ -globulin on day 35. T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) revealed bilateral hyperintense lesions in the hippocampus, but enhanced T1-weighted MRI revealed no enhancement lesions (Figs. 1A, B). On day 36, complex partial seizures with automatism occurred and the patient became comatose. She died of multiple organ failure with hemorrhagic cystitis due to adenovirus on day 40. An autopsy revealed no evidence of cerebellar or uncal herniation, perivascular cuffing, or leptomeningeal inflammation. Chromatolysis of the neuronal cells and astrocytes and eosinophilic cytoplasm were seen in the bilateral hippocampal gyri,

with no prominent reactive gliosis or necrosis. No demyelination of the white matter was apparent. HHV-6 DNA was not detected in the hippocampus by immunohistochemical staining.

Case 2 : In January █ a 30-year-old man was admitted with refractory acute lymphoblastic leukemia for bone marrow transplantation from an HLA pheno-identical unrelated donor. Leukemia had been diagnosed 18 months earlier. Remission had not been achieved, and the patient had undergone a tracheotomy due to respiratory obstruction by a tumor of the vocal cords in another hospital. He was treated using MTX and the tumor size diminished. The conditioning regimen comprised cyclophosphamide and total body irradiation, and a short course of MTX, CYA and PSL were administered for GVHD prophylaxis. From days -5 to 22, 750 mg Acyclovir was administered every 8 h. The patient suddenly became semicomatose on day 23 and developed status epilepticus. A lumbar puncture the same day demonstrated 180 mmH₂O opening pressure with leukocytes 2/mm³, and protein 15 mg/dl. HHV-6 was positive in the CSF by PCR.

Other viruses such as HSV, VZV and CMV were not detected. T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRIs revealed hyperintense lesions in the bilateral hippocampi (Figs. 1C, D) without enhancement lesions. Administration of CYA was stopped, and 700 mg/day of ganciclovir was administered. His condition improved within about a week, but mild memory disturbance remained, and the temporal lobe was slightly atrophic on MRI. We were not able to detect HHV-6 DNA in his second CSF. On day 64, hemorrhagic cystitis occurred, which we were not able control. The patient died on day 149 due to CMV viremia and multiple organ failure. An autopsy showed no evidence of cerebellar or uncal herniation, infarctions, perivascular cuffing or leptomeningeal inflammation. In the bilateral hippocampal gyri, chromatolysis and eosinophilic cytoplasm of the neuronal cells were seen with prominent reactive gliosis. No demyelination of the white matter was noted. HHV-6 DNA could not be detected in the hippocampal tissue by immunohistochemical staining.

Case 3 : In July [redacted], a 51-year-old man was admitted with acute myeloblastic leukemia for cord blood stem cell transplantation from an HLA pheno-identical unrelated donor. Fludarabin, melphalan and total body irradiation were used as a conditioning regimen, and CYA was administered for GVHD prophylaxis. On day 23, his systolic blood pressure elevated from about 120 mmHg to 170 mmHg. On day 25, the patient displayed sudden disturbance of consciousness. Encephalopathy due to CYA was suspected, so the CYA was changed to tacrolimus hydrate. Although his level of consciousness improved within 2 days, his memory disturbance and disorientation worsened with a high fever. Brain MRI revealed hyperintense lesions on T2-weighted and FLAIR imaging in the bilateral hippocampi (Figs. 1E, F). A lumbar puncture on day 33 showed a 180 mmH₂O opening pressure with lymphocytes 3/mm³ and protein 26 mg/dl. A PCR study from his CSF yielded positive results for HHV-6. Other viruses such as HSV, VZV, CMV and EBV were not detected. The anti-herpetic medication was changed from acyclovir to ganciclovir. On day 35, CMV viremia was detected in peripheral blood, and the patient died within 1

week due to acute GVHD. An autopsy was not performed.

Discussion

In the present 3 patients, personality changes, memory disturbance, convulsions and consciousness impairment without other focal signs had been present for 24-36 hours from about 4 weeks after transplantation. Limbic encephalitis/encephalopathy was suspected based on the neurological symptoms and bilateral limbic lesions on MRI. In addition, HHV-6 DNA was detected in these patients' CSF by PCR. Thus, our patients were diagnosed as having limbic encephalitis probably due to HHV-6. The number of patients who developed this form of limbic encephalitis among the 630 transplant recipients from 1986 to 2003 was relatively low. The reason for this may be because PCR and MRI studies were not applied prior to the beginning of the 1990s. In our patients, herpes simplex encephalitis, paraneoplastic limbic encephalitis, encephalitis associated with GVHD, drug encephalopathy or non-herpetic acute limbic encephalitis were closely differential diagnoses. The differential diagnoses of acute or subacute limbic encephalitis are shown in Table 1.

Paraneoplastic limbic encephalitis displays a subacute progression, and is usually accompanied by small cell carcinoma of the lung, testicular germinoma, ovarian carcinoma or Hodgkin's lymphoma³⁾. Our 3 cases were not accompanied by these malignancies. Moreover, paraneoplastic encephalitis is characterized pathologically by neuronal loss, reactive gliosis and perivasucular cuffing⁴⁾⁵⁾. In addition, Marosi and Iwasaki reported fatal encephalitis associated with GVHD⁶⁾⁷⁾. The pathological changes include lymphoid perivascular infiltration, parenchymal infiltration of the CD3 lymphocytes, and marked increases in the number of microglia expressing HLA-DR antigens. GVHD encephalitis is subacute and results in panencephalitis from 8 months to >12 months, with onset coinciding with the development of chronic systemic GVHD. Finally, although the clinical symptoms and MRI findings of herpes simplex encephalitis resembles those for HHV-6 encephalitis, herpes simplex en-

Table 1 Differential diagnosis of limbic encephalitis/encephalopathy.

	Human herpesvirus 6 encephalitis	Herpes simplex virus encephalitis	Paraneoplastic limbic encephalitis	Drug encephalopathy	GVHD encephalopathy	Non-herpetic acute limbic encephalitis
On set (post transplantation)	3 ~ 4 weeks	~ 4 weeks	Any time	Day 0 ~ 3 months	8 months ~ one year	Not reported

Progression Symptoms

Acute	Acute	Acute	Acute	Acute	Acute
Memory disturbance, seizure	Hippocampus	Hippocampus	Headache, seizure, visual disturbance	Seizure, consciousness disturbance	Memory disturbance, seizure
±	+ ~ +++	HSV-DNA (+)	Occipital lobes	Panencephalitis	Hippocampus

Main lesions CSF pleocytosis PCR Another findings Pathology

Hippocampus	HSV-DNA (+)	Neuronal loss, reactive astrocytosis demyelination	Hemorrhage, necrosis, perivascular cuffing, eosinophilic intranuclear inclusion body	WNL ~ myelin loss, astrogliosis	HT	~ ±, elevated protein
-------------	-------------	--	--	---------------------------------	----	-----------------------

WNL : within normal limit. HT : hypertension ; blood pressure increased before the onset.

cephalitis could be excluded by a negative PCR and antibody tests for HSV. Non-herpetic acute limbic encephalitis involves limbic hippocampal areas without detection of the herpesvirus species based on PCR or antibody results, but shows a relatively good prognosis⁸⁾.

Encephalopathy due to CYA or tacrolimus may develop at any time. CYA encephalopathy was suspected in Case 3, since blood pressure was elevated before the onset of the disturbance of consciousness, and the patient status improved with the cessation of CYA. In terms of encephalopathy due to CYA or tacrolimus that presents radiological MRI abnormalities in the occipital lobe⁹⁾, our cases could be differentiated from drug-induced encephalopathy, because they didn't present radiological abnormalities in the occipital lobe. In addition, diagnoses of limbic encephalitis with an immunologic process, such as potassium channel antibody-associated encephalopathy were excluded¹⁰⁾, as our recipients had been medicated using steroid and immunosuppressive drugs.

HHV-6 is an ubiquitous virus that infects most people by age two^{11)~13)}. Primary infection occurs in healthy children, commonly causing fever and other self-limited symptoms. The virus persists in lymphocytes and salivary glands, and HHV-6 infection in adult recipients has generally been considered to represent the reactivation of latent HHV-6.

Immunocompromised patients, such as recipients of bone marrow transplantation (BMT), display increased HHV-6 replication in blood^{14)~16)}. The limbic encephalitis due to HHV-6 is clinically characterized by encephalitic symptoms, including confusion and somnolence¹⁷⁾. HHV-6 infection in the brain is diagnosed by CSF analysis using PCR at the onset of neurological symptoms^{18)~24)} (Table 2). The CSF findings in recipients after stem cell transplantation do not always suggest encephalitis. In previous reports of 14 bone marrow transplant recipients with HHV-6 encephalitis, the cells in the CSF were not increased in 9 cases from day 19-56 (mean, 28.4 ± 11.0 days), with mild pleocytosis in another 5 cases from day 28-600 (mean, 164.8 ± 244.8 days), while the protein levels were normal in 8 cases and mildly elevated in 6 cases^{15)18)~24)}. Furthermore, viral antibodies are not always detected

Table 2 The clinical characteristics of reported HHV-6 limbic encephalitis after stem cell transplantation.

Author	Age/Sex	Time of onset	Clinical symptoms	MRI findings	CSF cells	Diagnosis by	Therapy	Prognosis
Drobyski ¹⁵⁾	37/F	8weeks	Confusion	Negative	28	153	Autopsy	Dead
Mookerjee ¹⁸⁾	44/M	56days	Confusion, coma	CT negative	5	59	CSF PCR	Improved
Tsujimura ¹⁹⁾	21/F	26days	Memory loss, seizure	Hippocampal lesions	8	WNL	CSF PCR	None
Cole ²⁰⁾	18/F	15months	Ataxia, confusion	Negative	53	101	CSF PCR	Foscarnet
Bethge ²¹⁾	34/M	100days	Fever, amnesia	Negative	↑	WNL	CSF PCR, Ab	Foscarnet
Bethge ²¹⁾	54/F	28days	Memory loss	Hippocampal lesions	↑	WNL	CSF PCR, Ab	Foscarnet
Wainwright ²²⁾	15/?	19days	Insomnia, unresponsiveness	Hippocampal lesions	1	53	CSF PCR	Improved → dead
Wainwright ²²⁾	14/?	24days	Memory loss, confusion	Hippocampal lesions	2	55	CSF PCR	Improved
Wainwright ²²⁾	9/?	23days	Agitation, memory loss	Rt hippocampal lesion	1	34	CSF PCR	Improved
Yoshida ²³⁾	40/M	40days	Fever, tremor, disorientation	Cerebellar lesion	52	152	CSF PCR, Ab	Not described
Morita ²⁴⁾	45/M	25days	Memory loss	Hippocampal lesions	4	43	CSF PCR	GCV
Case 1	43/F	33days	Coma, seizure	Hippocampal lesions	5	14	CSF PCR	GCV
Case 2	30/M	23days	Coma, seizure	Hippocampal lesions	2	15	CSF PCR	GCV
Case 3	51/M	27days	Fever, memory loss	Hippocampal lesions	3	26	CSF PCR	GCV

WNL : within normal limit, CSF : cerebrospinal fluid, PCR : polymerase chain reaction of HHV-6, Ab : antibodies to HHV-6, GCV : ganciclovir

in the CSF from recipients. In addition, it was not possible to obtain the PCR results in a timely manner, and early diagnosis based on the first symptoms of encephalitis was difficult. The immunohistochemical studies in Cases 1 and 2 detected no immunoreactive products of HHV-6 DNA. In Case 1, some technical problems occurred in HHV-6 DNA detection, while the pathologic findings of HHV-6 encephalitis had almost disappeared in Case 2 when the patient died.

No common factors have yet been identified as predisposing for the ready development of HHV-6 encephalitis. Prior to stem cell transplantation, underlying disorders were uncontrolled in Cases 2 and 3, and the prognoses were very poor. However, HHV-6 encephalitis does not always develop after transplantation in uncontrolled cases, and has rarely been reported in adults with normal immunity²⁵⁾²⁶⁾.

The 3 cases of HHV-6 encephalitis described herein were accompanied by severe GVHD or viremia, and the immune response was affected by CMV²⁷⁾, leading to a poor prognosis. When recipients of stem cell transplants develop acute encephalitis/encephalopathy, our report suggests that limbic encephalitis due to HHV-6 should be considered. In addition, herpes simplex encephalitis, paraneoplastic limbic encephalitis, encephalitis associated with GVHD, drug encephalopathy or non-herpetic acute limbic encephalitis should be differentiated.

References

- 1) Mohrmann RL, Mah V, Vinters HV : Neuropathologic findings after bone marrow transplantation : an autopsy study. *Hum Pathol* 21 : 630—639, 1990.
- 2) Graus F, Saiz A, Sierra J, et al : Neurologic complications of autologous and allogenic bone marrow transplantation in patients with leukemia : a comparative study. *Neurology* 46 : 1004—1009, 1996.
- 3) Humayun GS, Rosenfield MR, Voltz R, et al : Paraneoplastic limbic encephalitis : neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 123 : 1481—1494, 2000.
- 4) Kaluza J, Alowinski J, Bujny T, et al : Paraneoplastic syndrome simulating encephalitis in the course of testicular seminoma. *Folia Neuropathol* 35 : 24—28, 1997.

- 5) Barnett M, Prosser J, Sutton I, et al : Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 222—225, 2001.
- 6) Marosi C, Budka H, Grimm G, et al : Fatal encephalitis in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 6 : 53—57, 1990.
- 7) Awake Y, Saco K, Ohara Y, et al : Subacute panencephalitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Acta Neuropathol* 85 : 566—572, 1993.
- 8) Shoji H, Asaoka K, Ayabe M, et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis : a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern Med* 43 : 348, 2004.
- 9) Gijtenbeek JMM, van den Bent MJ, Vecht ChJ : Cyclosporine neurotoxicity : a review. *J Neurol* 246 : 339—346, 1999.
- 10) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127 : 701—711, 2004.
- 11) Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al : Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* 27 : 651—653, 1989.
- 12) Levy JA, Ferro F, Greenspan D, et al : Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 335 : 1047—1050, 1990.
- 13) Cone RW, Huang ML, Ashley R, et al : Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol* 31 : 1262—1267, 1993.
- 14) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78 : 1381—1384, 1991.
- 15) Drobyski WR, Eberle M, Majewski D, et al : Prevalence of human herpesvirus 6 variant A and B infections in bone marrow transplant recipients as determined by polymerase chain reaction and sequence-specific oligonucleotide probe hybridization. *J Clin Microbiol* 31 : 1515—1520, 1993.
- 16) Kadakia MP, Rybka WB, Stewart JA, et al : Human herpesvirus 6 : infection and disease following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 87 : 5341—5354, 1996.
- 17) Wang FZ, Linde A, Hagglund H, et al : Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogenic bone marrow transplant patients : Does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 28 : 562—568, 1999.
- 18) Mookerjee BP, Vogelsang G : Human herpes virus-6 encephalitis after bone marrow transplantation : successful treatment with ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 20 : 905—906, 1997.
- 19) Tsujimura H, Iseki T, Date Y, et al : Human herpes virus-6 encephalitis after bone marrow transplantation : magnetic resonance imaging could identify the involved sites of encephalitis. *Eur J Haematol* 61 : 284—285, 1998.
- 20) Cole PD, Stiles J, Boulad F, et al : Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 27 : 653—654, 1998.
- 21) Bethge W, Beck R, Jahn G, et al : Successful treatment of human herpesvirus-6 encephalitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 24 : 1245—1248, 1999.
- 22) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 50 : 612—619, 2001.
- 23) Yoshida H, Matsunaga K, Ueda T, et al : Human herpesvirus 6 meningoencephalitis successfully treated with gancyclovir in a patient who underwent allogenic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Int J Hematol* 75 : 421—425, 2002.
- 24) Morita S, Miwa H, Katayama N, et al : Human herpes 6 seropositive encephalitis after bone marrow transplantation. *No to Shinkei* 55 : 448—449, 2003.
- 25) Carrigan DR, Harrington D, Knox KK : Subacute leukoencephalitis caused by CNS infection with human herpesvirus-6 manifesting as acute multiple sclerosis. *Neurology* 47 : 145—148, 1996.
- 26) Knox KK, Brewer JH, Henry JM, et al : Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis : systemic active infections in patients with elderly disease. *Clin Infect Dis* 31 : 894—903, 2000.
- 27) Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, et al : A high level of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leukocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogenic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 111 : 774—781, 2000.

Case Report

A clinical trial of ribavirin administration for Japanese encephalitis : a case report

Takaaki Tokito¹⁾, Morihiro Tajiri¹⁾, Mitsuyoshi Ayabe¹⁾, Hiroshi Shoji^{1)*},
Yasuhiko Maeyama²⁾ and Nobuyuki Hirohashi²⁾

Abstract : We report herein a trial of ribavirin administration for a case of Japanese encephalitis (JE). A 69-year-old female developed acute encephalitis at the end of September █, and the diagnosis of JE was serologically confirmed. Ribavirin at 400 mg per day was periorally given starting with the 11th illness day. Despite ribavirin administration for 2 weeks, the patient lapsed into a vegetative state. Our report suggests that ribavirin therapy, possibly combined with interferon- α , for JE should be initiated at the earliest possible time.

(Neuroinfection, 10 : 94—97, 2005)

Key words : flavivirus, Japanese encephalitis, ribavirin, Russian Spring-Summer encephalitis, West Nile encephalitis

Introduction

Japanese encephalitis (JE) is known to have poor outcomes with an approximately 30% mortality rate. In Japan, the number of JE cases has decreased to several patients per year due to JE vaccination of children and the decreased number of pig farms located near cities. It should also be noted that the occurrence of JE appears to have shifted from September to October. A megatrial of interferon- α (IFN- α) for 112 Vietnamese children with JE¹⁾ has been reported. We report herein a clinical trial of ribavirin for an elderly patient with JE.

Case report

A 69-year-old woman who had no certain mosquito bites experienced an acute onset with fever and a confusional state at the end of September █ (Fig. 1). On September 29, the patient was admitted to our University Hospital, and she showed

a coma state with meningeal irritation signs. The cerebrospinal fluid (CSF) revealed moderate pleocytosis ($213/\mu l$), protein 163 mg/dl, and normal glucose levels. Plain computed tomography (CT) of the brain on the 3rd illness day revealed no abnormalities. An electroencephalogram (EEG) revealed periodic synchronous discharges. The patient was treated with acyclovir at 1.5 g per day due to our suspicion of herpes simplex encephalitis (HSE). Four days after the first CT examination, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain demonstrated high signal intensities in the bilateral thalamus, basal ganglia, hippocampi, and brainstem, including the substantia nigra (Fig. 2). JE was strongly suspected on basis of the bilateral MRI abnormalities in the thalamic lesions, including the substantia nigra.

A ribavirin therapy plan for JE was submitted to the Kurume University ethical committee, and informed consent for the ribavirin therapy was gained from the patient's family. At the 11th illness day, ribavirin was periorally started at 400 mg per day, and was continued for 2 weeks. This treat-

¹⁾ First Department of Internal Medicine, ²⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kurume University School of Medicine [Asahimachi 67, Kurume 830-0011, Japan]

Received January 10, 2005 ; accepted February 21, 2005. Corresponding author (e-mail : hshoji@med.kurume-u.ac.jp)

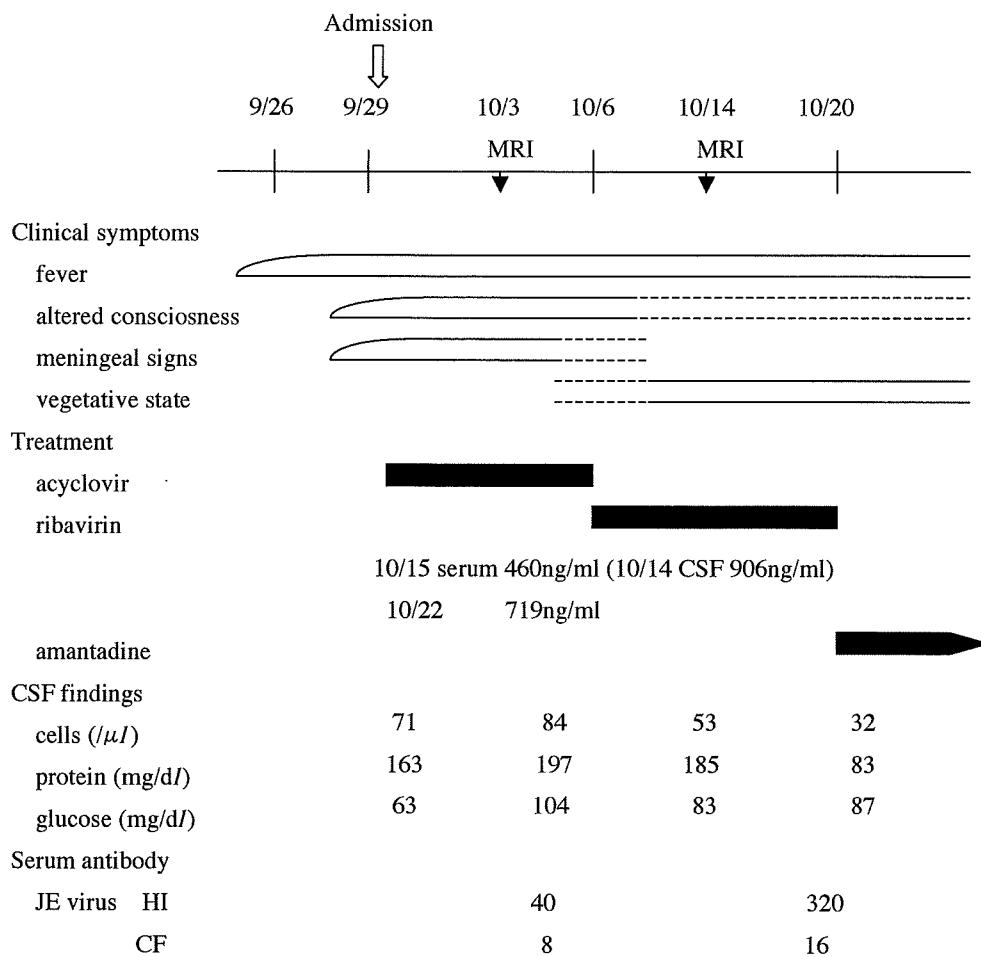


Fig. 1 Clinical course

MRI : magnetic resonance imaging ; CSF : cerebrospinal fluid ; JE : Japanese encephalitis ; CF : complement fixation ; HI : hemagglutination inhibition

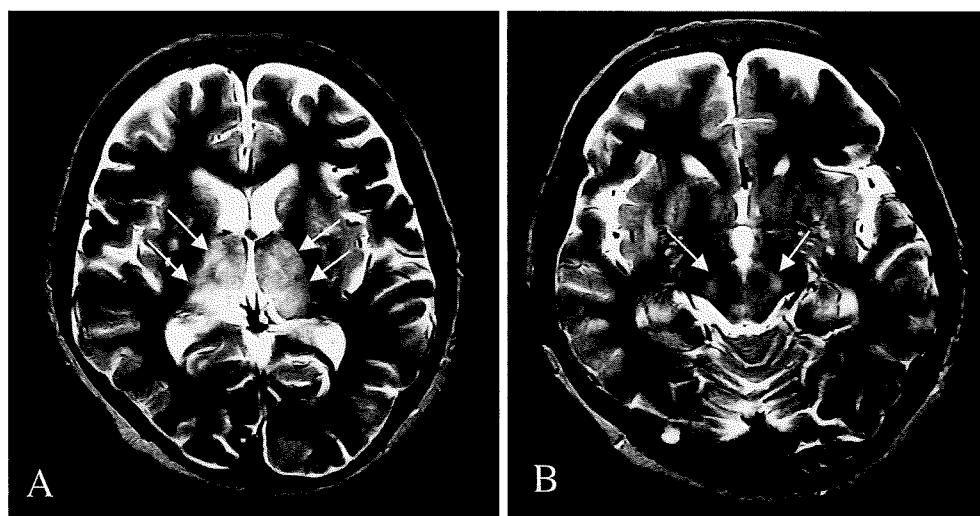


Fig. 2 MRIs of Japanese encephalitis.

One week after onset, T2-weighted axial MRI images revealing high signal lesions bilaterally in the thalamus (A, arrows), basal ganglia, and substantia nigra (B, arrows).

ment was followed by administration of amantadine at 150 mg per day for 2 weeks, which was used to treat the patient's severe cognitive impairment rather than for its use of antiviral activity. The serum levels of ribavirin were 460 ng/ μ l, while the CSF levels were rather high at 906 ng/ μ l. Significant increases in complement fixation and hemagglutination inhibition titers for JE virus were confirmed from acute to recovery stages. Changes in consciousness levels, neurological symptoms, and laboratory data were evaluated as efficacy markers of ribavirin therapy. The CSF cells and protein level were improved. However, 2 months later, severe dementia, involuntary movement, and tetraparesis remained. Mild anemia was noted as a side effect of the ribavirin therapy in our case.

Discussion

In vitro studies have shown the antiviral activity of IFN- α , ribavirin, 6-azauridine, and gycyrrhizin against JE virus and other flaviviruses^{2,3)}. Solomon et al¹⁾ conducted a randomized double-blind placebo-controlled trial of IFN- α -2a in 112 Vietnamese children with JE. Their results did not show improved the outcomes for patients with JE, and they indicated that a combined therapy of IFN- α -2a and ribavirin should be considered. Our patient continued to survive at 3 months after the onset, but the patient had lapsed into a vegetative state; her severe sequelae may have been caused by the delayed administration. In future, the optimal doses of ribavirin or a combined therapy with IFN- α should be investigated. Meanwhile, the efficacy of ribavirin treatment for 140 patients with acute Nipah encephalitis caused by a new paramyxovirus⁴⁾ has been reported; a 36% reduction in mortality was observed, though it was an open trial. On the other hand, when intraventricular ribavirin and IFN- α combination therapy was conducted for 10 patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)⁵⁾, some patients showed clinical improvement, though mild side effects such as lip swelling, sleepiness and headache were noted.

In Japan, a problem has arisen with regard to the early administration of antiviral therapy

against JE; in recent years, the number of JE cases has decreased to several patients per year, and the onset time has sometimes shifted to the end of September to even October, as shown in this case and in reports from other districts in Japan^{6,7)}. Accordingly, JE is treated as an acute sporadic encephalitis such as HSE.

In our case, acyclovir was initiated due to our suspicion of HSE based on the presence of periodic synchronous discharges on EEG. Ribavirin therapy was then started as soon as the characteristic MRI findings appeared⁸⁾. For patients with acute encephalitis presenting MRI abnormalities in the bilateral thalamic, including the substantia nigra, our report suggests that JE should be considered as a possible differential diagnosis, and treatment with ribavirin alone or with IFN- α combined administration should be considered instead of acyclovir therapy.

Finally, MRI changes are also observed in other flavivirus encephalitides such as Russian Spring-Summer encephalitis, Murray Valley encephalitis, West Nile encephalitis, and St. Louis encephalitis^{9,10)}. Unfortunately, it is possible that these encephalitides could occur in Japan in the near future. Accordingly, MRI findings may be a useful tool for early diagnosis, making possible early antiviral therapy.

References

- 1) Solomon T, Dung NM, Wills B, et al : Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis : a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 361 : 821—826, 2003.
- 2) Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, et al : Interferon, ribavirin, 6-azauridine and gycyrrhizin : antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. Antiviral Res 58 : 73—79, 2003.
- 3) Morrey JD, Day CW, Julander JG, et al : Effect of interferon-alpha and interferon-inducers on West Nile virus in mouse and hamster animal models. Antivir Chem Chemother 15 : 101—109, 2004.
- 4) Chong HT, Kamarulzaman A, Tan CT, et al : Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. Ann Neurol 49 : 810—813, 2001.
- 5) Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, et al : Trial of intraventricular ribavirin and interferon-alfa combination therapy for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in

- Japan. No To Hattatsu 35 : 321—326, 2003.
- 6) Ayukawa R, Fujimoto H, Ayabe M, et al : An unexpected outbreak of Japanese encephalitis in the Chugoku district of Japan, 2002. Jpn J Infect Dis 57 : 63—66, 2004.
- 7) Ikeda T, Hamaguchi T, Iwasa K, et al : A case of Japanese encephalitis an interval of 17 years after the previous outbreak in Ishikawa prefecture, Japan. Shinkeinaika 61 : 459—462, 2004 (in Japanese).
- 8) Shoji H, Hiraki Y, Kuwasaki N, et al : Japanese encephalitis in the Kurume region of Japan. J Neurol 236 : 255—259, 1989.
- 9) Rosas H, Wippold II FJ : West Nile virus : case report with MR imaging findings. Am J Neuroradiol 24 : 1376—1378, 2003.
- 10) Cerna F, Mehrad B, Luby JP, et al : St. Louis encephalitis and the substantia nigra : MR imaging evaluation. Am J Neuroradiol 20 : 1281—1283, 1999.

日本神経感染症学会役員

(2005年 4月1日現在)

顧問	井形 昭弘	石井 慶蔵	加地 正郎	萬年 徹
理事長	高須 俊明			
理事	糸山 泰人	岩田 誠	塩澤 全司	庄司 紘史
	古川 漸	森島 恒雄		富樫 武弘
監事	松永 宗雄			
評議員	相原 正男	渥美 哲至	綾部 光芳	池田 修一
	市山 高志	犬塚 貴	井上 聖啓	上野 聰
	大石 実	大澤 伸昭	大原 義朗	岡部 信彦
	小鹿 幸生	梶 龍児	片山 宗一	片山 泰朗
	亀井 聰	河島 尚志	河村 満	岸田 修二
	楠 進	楠原 浩一	葛原 茂樹	國本 雅也
	倉田 豊	倉根 一郎	栗原 照幸	栗山 勝
	黒田 康夫	小島 重幸	小林 憲雄	古和 久幸
	斎藤由美子	作田 学	佐多徹太郎	佐藤 猛
	塙見 正司	篠原 幸人	島津 邦男	清水 輝夫
	新藤 和雄	鈴木 則宏	錫村 明生	砂田 芳秀
	高島 郁夫	高橋 洋一	高柳 哲也	武内 可尚
	田代 邦雄	田中 正美	辻 省次	辻 貞俊
	赫 彰郎	中川 正法	長坂 高村	中島 健二
	中瀬 浩史	中野 今治	中村 重信	成田 光生
	西丸 雄也	二瓶 健次	布井 博幸	野村 恭一
	馬場 正之	原 寿郎	平井 俊策	平田 幸一
	福内 靖男	福田 安雄	藤原 一男	法化団陽一
	細矢 光亮	本藤 良	松本 博之	水口 雅
	水谷 智彦	水野 美邦	村井 弘之	森松 光紀
	山口 英世	山田 達夫	山田 正仁	山根 清美
	山本 紘子	山脇 健盛	湯浅 龍彦	吉川 哲史
	好永 順二	陸 重雄	若山 吉弘	芳川 浩男

(113名 アイウエオ順)

会員数 397名 (一般会員271名)
 事務局 久留米大学医学部第一内科

日本神経感染症学会会則（2003年10月）

- 第一条** 本会は日本神経感染症学会（Japanese Society for Neuroinfectious Diseases）と称する。
- 第二条** 本会の目的は神経感染症の1. 成因, 2. 疫学, 3. 診断, 4. 治療, 5. 予防について基礎的及び、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とする。
- 第三条** 本会の目的を達成するために次の事業を行う。
- (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」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・知識普及などの事業
- 第四条** 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。
- 第五条** 役員（評議員、会長、理事、監事、理事長及び顧問）
1. 評議員は理事会により正会員より選出される。
 2. 評議員は本会の運営につき審議する。
 3. 理事は評議員の中より若干名選出される。
 4. 理事は、本会の運営に当たる。
 5. 理事の互選により理事長を選出する。
 6. 会長1名を評議員の中から選ぶ。会長の任期は1年とし、年次研究集会を担当する。
会長は評議員会及び総会を招集する。
 7. 会計監査のため評議員より1名の監事を依頼する。監事は理事を兼ねない。
 8. 助言者として若干名の顧問をおくことができる。
 9. 上記役員の任期は2年とし、再任を妨げない。
- 第六条** 会議（評議員会、理事会、総会）は、それぞれ以下の事項を担当する。
1. 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し、次の事項を審議決定する。
 - (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」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・知識普及などの事業
 - (7) 次年度予算と前年度決算
 2. 理事会は会の運営に当たる。
 3. 総会は評議員会での審議決定の報告を受け、意見を述べることができる。
- 第七条** 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。
- 第八条**
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。
- 付則1.** 本会の事務局は、当分の間、久留米大学第一内科におく。
- 付則2.** 本会則は平成16年4月1日から実施する。
- 付則3.** 本会の会費は年額以下のとく定める。
- 会 費 5千円
- 賛助会員会費 一口5万円、一口以上

「NEUROINFECTION」投稿規定

(2004年4月)

1. 投稿にあたって

- 1) 著者・共著者は日本神経感染症学会員に限らない。
- 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、英文の原稿も受け付ける。
- 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（8,000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、6,000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	8,000字以内	30個以内	8個以内	500語
症例報告	300字	6,000字以内	20個以内	6個以内	500語

3. 執筆要項

- 1) 原稿の送り先
〒830-0011 久留米市旭町67
久留米大学第一内科
日本神経感染症学会事務局 編集委員長 宛
- 2) 原稿はパソコンまたはワープロに限りA4判（1枚あたり2000字まで）で印刷したものとする。
- 3) 原稿ファイルを送ること。メディアはフロッピー、CD、あるいはMOでよい（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。
また、投稿論文の場合、共著者全員の署名（別紙参照）と一緒に送ること。
- 5) 表紙には和文、英文で表題、著者名、所属、連絡先を記す。
- 6) 表紙にはKey Wordsを英語と日本語で掲げる（5つまで）。
- 7) 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もよい。
- 8) 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。
- 9) 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R、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。
- 10) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位で、m, cm, mm, cm², ‐, ‐, kg, g, mgなどとする。
- 11) 写真・図・表には必ず表題（必要に応じて説明も）をつける。また、組織標本には染色法と倍率を付ける。写真是原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは

21cm × 14cm を限度とする。

写真は原則として白黒とする。

- 14) 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。
 雜誌の場合、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。
- 15) 引用文献の著者氏名は、3名以内の場合は全員を書き、4名以上の場合は3名連記の上、ほかあるいはet al. とする。

4. 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) 水谷裕迪, 水谷弘子, 亀井 聰, 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：海馬に限局した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.
- 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.
- 7) 高須俊明：ウイルス性脳炎（亀山正邦, 高倉公朋, 編）. 今日の神経疾患治療指針, 医学書院, 東京, 1994, pp325—328.

編集後記

Neuroinfection 10巻1号をお届けする。1月31日締め切りの原稿の大半を2月20日に出版社へ送り、3月初旬、残りの原稿に編集後記をつけてお送りした。5月始め、全体の最終校をさせて頂いた。一部、文献の記載の不揃いが見出されたが、本誌の投稿規定での書籍の引用様式の不備のあることも判明した。急いで投稿規定を修正することでご容赦願いたい。

本号は、昨年の第9回神経感染症学会（弘前）における特別講演、教育講演、トピックス、シンポジウム、ヘルペス脳炎のガイドラインなどが主たる内容である。お忙しい時期、すばらしい原稿のご寄稿頂いた先生方に、先ず、お礼を申しあげたい。シンポジウム「非ヘルペス性辺縁系脳炎」は関連演題を含め、特集的にまとめることができた。グルタミン酸受容体GluR ε 2神経抗体介在説、HHV-6 hippocampal encephalopathy の増加など核心に迫っているように思われる。「神経内科」の特集（59: 1—56, 112—194, 2003）などと並んで広く読まれることを願う。関連演題3編（力丸論文、大森論文、Yoritaka論文）とCase report 1編（Tokito論文）では、editingをして採用としたが、著者らの意図した方向であったかどうか危惧している。あるいは、会員の先生方から内容に関する忌憚のないご意見をお寄せ頂きたい。2003年の第8回本学会におけるワークショップ「ヘルペス脳炎の診療ガイドラインの作成に向けて」、2004年の第9回本学会でのワークショップ「ヘルペス脳炎診療ガイドライン（最終案）」が本号に公表された。委員会を継続し3~4年毎に更新されることが望ましい。

なお、編集委員長を岡山大学森島恒雄先生にバトンタッチする。本号のさらなる充実を願う。

(庄司紘史)

編集委員

庄司 紘史（委員長）
糸山 泰人、岩田 誠、塩澤 全司
富樫 武弘、古川 漸、森島 恒雄

「Neuroinfection」 第10巻 第1号

発行 平成17年5月1日

編集者 日本神経感染症学会
発行者 高須 俊明
印刷所 株式会社 杏林舎
〒114-0024 東京都北区西ヶ原3—46—10
発行所 日本神経感染症学会事務局
〒830-0011 福岡県久留米市旭町67
久留米大学医学部第一内科
TEL 0942-31-7560
FAX 0942-31-7703



脳循環・代謝改善剤

薬価基準収載

サアミオン[®]錠・散 Sermion[®] (ニセルゴリン製剤)

指定医薬品

経口脊髄小脳変性症治療剤

薬価基準収載

セレジスト[®]錠5 CEREDIST[®] (タルチレリン水和物製剤)

指定医薬品 要指示医薬品(注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

- 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご覧ください。

守りたいものがあります。

〈資料請求先〉
 田辺製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目2番10号
<http://medical.tanabe.co.jp/>

2002年4月作成



5-HT_{1B/1D}受容体作動型 片頭痛治療剤

レルパックス[®]錠 20mg RELPAX[®] Tablets 臭化水素酸エレトリプタン錠

劇薬 指定医薬品 要指示医薬品 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等は、添付文書をご参照下さい。

— Life is our life's work —
生命を守るのが私たちの使命です。

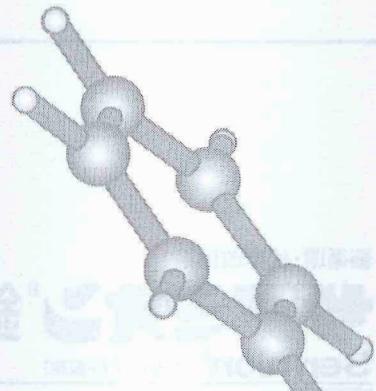
ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

資料請求先：マーケティングサービス部

2003年8月作成

■頭痛情報Web:「スッキリんのバイバイ頭痛講座」<http://www.sukkirin.com>



パーキンソン病治療剤
劇薬 覚せい剤原料 指定医薬品 要指示医薬品

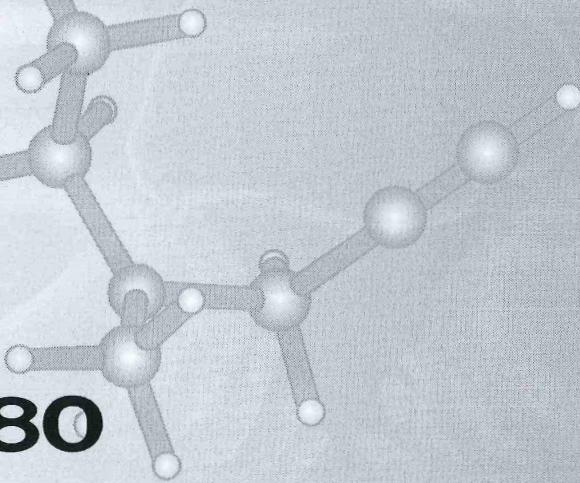
イフピー[®]錠2.5

持続性癌疼痛治療剤
劇薬 麻薬 指定医薬品

モルペス[®]細粒 2% 6%

便秘治療剤

ヨーテル[®]S 糖衣錠-80



薬価基準収載

- 効能・効果・用法・用量・警告・禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照下さい。

〔資料請求先〕

藤本製薬株式会社 医薬情報室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-1-1 パレスビル
フリーダイヤル:0120-545-427 (大阪本社)

Gs



ドバミン作動性パーキンソン病治療剤

ビ・シフロール[®]錠 0.125mg 0.5mg

BI-Sifrol[®]Tablets 0.125mg・0.5mg (塩酸ラミベキソール水和物製剤)

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品注)

注)注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

※効能・効果・用法・用量・警告・禁忌を含む使用上の注意等については

添付文書等をご覧ください。

薬価基準収載

製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本社・研究所 / 〒666-0193 兵庫県川西市矢間 3-10-1

資料請求先:メディカルアフェアーズ部DIセナターグループ

〒101-0064 東京都千代田区猿楽町2-8-8 住友不動産猿楽町ビル

2004年9月作成(2004.1) CD

ドパミン作動薬

劇薬 指定医薬品 要指示医薬品*

カバサール[®]錠

0.25mg 1.0mg

一般名：カベルゴリン

薬価基準収載



*注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

■効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等の詳細については、製品添付文書をご参照ください。

販売元 キッセイ 薬品工業株式会社

製造元 ファイザー株式会社

松本市芳野19番48号

東京都渋谷区代々木3丁目22番7号

資料請求先 製品情報部

資料請求先 マーケティングサービス部

東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

東京都渋谷区代々木3丁目22番7号

2003年8月作成

ドパミンD₁、D₂作動性パーキンソン病治療剤
ペルマックス[®] 錠 50μg
Permax[®] <メシル酸ベルゴリド錠>
薬価基準収載
劇薬／指定医薬品／要指示医薬品(注意—医師等の処方せん・指示により使用すること)



※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関する使用上の注意」等については、添付文書をご参照ください。

製造発売元<資料請求先>

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
☎ 0120-360-605 (医療関係者向け)
受付時間 8:45~17:30 (月~金)

医療関係者向けペルマックス情報提供サイト

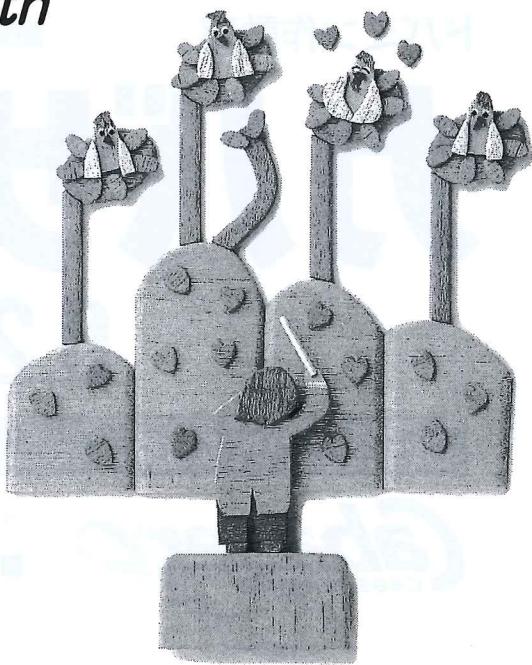
www.permax.jp
一般の方向けパーキンソン病情報提供サイト
www.parkinsons.co.jp

Lilly

PMX-A007 (R)
2004年1月作成

Communication for Health

健康で豊かな社会づくり——
それは、医療と健康をつなぐ
私たちSRLグループの願いです。



主な事業内容

- 特殊および一般臨床検体検査の受託
- 調剤薬局業
- MRSA対策商品の販売など
- 病院検査機能の再構築請負
- 病院検査室の運営受託
- 滅菌業務の受託
- 診療所の開設・運営サポート
- 臨床検査の受託、コンサルティング
- 地域医療ITソリューションの提供



株式会社エスアールエル

本社：〒190-8567 東京都立川市曙町2-41-19

TEL：(042)526-7111(代表) <http://www.srl-group.co.jp/>



●効能・効果・用法・用量、
禁忌を含む使用上の注意
等につきましては、製品添
付文書をご参照下さい。

経口用セフェム系製剤

薬価基準収載



セフゾン® 細粒小児用
カプセル 100mg
50mg

<セフジニルカプセル, セフジニル散> 指定医薬品・要指示医薬品(注)
(注) 注意一医師等の処方せん・指示により使用すること

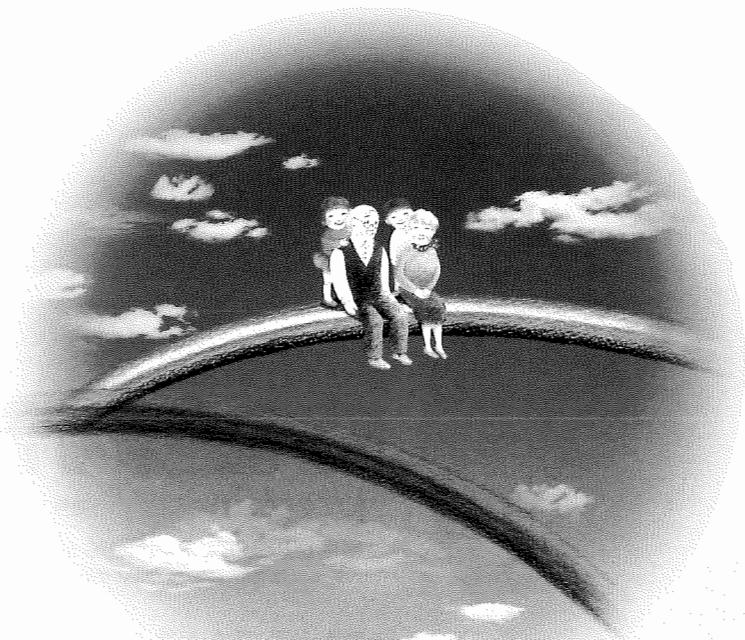
Cefzon® (略号: CFDN)

発売元 資料請求先
藤沢薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町3-4-7 〒541-8514

製造元
富山フジサワ株式会社
富山市興人町2番178号

作成年月2003年10月

新・発・売



劇薬・指定医薬品

要指示医薬品:注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

アルツハイマー型痴呆治療剤

アリセプトD[®]

〈塩酸ドネペジル口腔内崩壊錠〉

[薬価基準収載]

錠3mg
錠5mg

製造発売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

販売提携

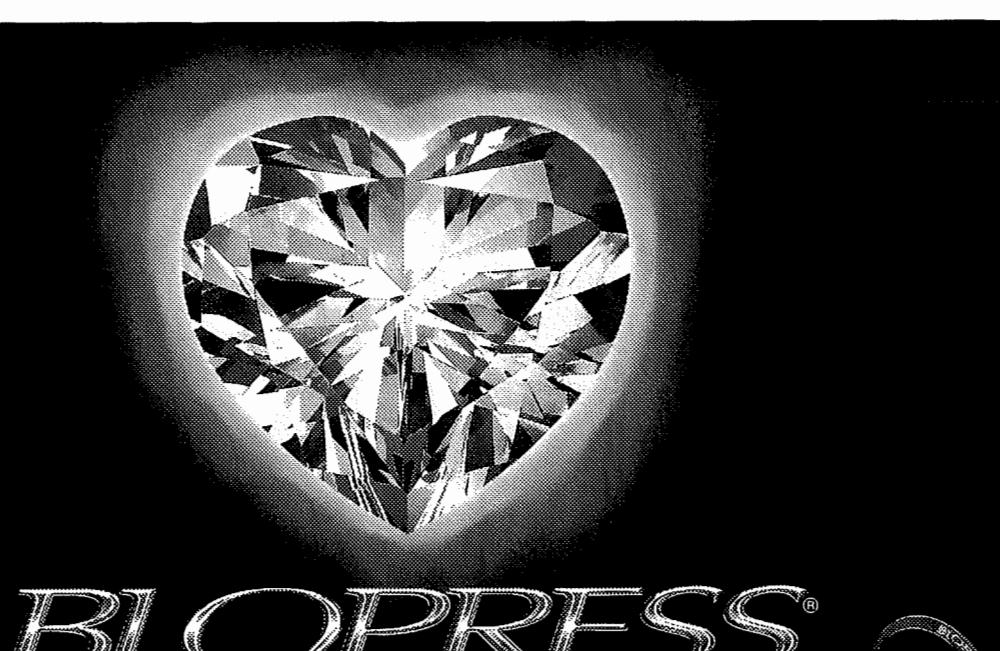


ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

資料請求先:エーザイ株式会社 医薬事業部 医薬部
ファイザー株式会社 マーケティングサービス部

●効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参考ください。

ACD0406-4 2004年6月作成



BLOPRESS[®]



本剤の効能・効果、用法・用量、禁忌を含む
使用上の注意等は添付文書をご参考ください。

持続性アンジオテンシンII受容体拮抗剤
指定医薬品 要指示医薬品^(注)

[薬価基準収載]

**ブロプレス[®]錠2・4
錠8・12**

(一般名:カンデサルタン シレキセチル錠) 注)注意—医師等の処方せん・指示により使用すること



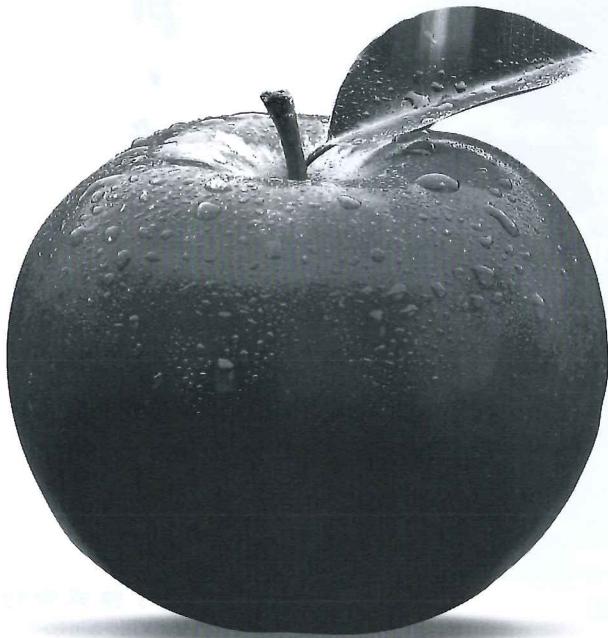
〔資料請求先〕
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
<http://www.takeda.co.jp/>

(0412)



中外製薬

Roche ロシュ グループ



セフェム系抗生物質製剤

指定医薬品、要指示医薬品注)

薬価基準収載

ロセフィン®
Rocephin® 略号: CTRX

0.5g

静注用 1g

点滴静注用 1g バッグ

注射用セフトリアキソンナトリウム製剤

注)注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

〔資料請求先〕

製造発売元 中外製薬株式会社
〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9

2004年8月作成



中外製薬

Roche ロシュ グループ



抗インフルエンザウイルス剤

指定医薬品、要指示医薬品注)

薬価基準収載

**タミフル® カプセル 75
Tamiflu® ドライシロップ 3%**

リン酸オセルタミビル製剤

注)注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕

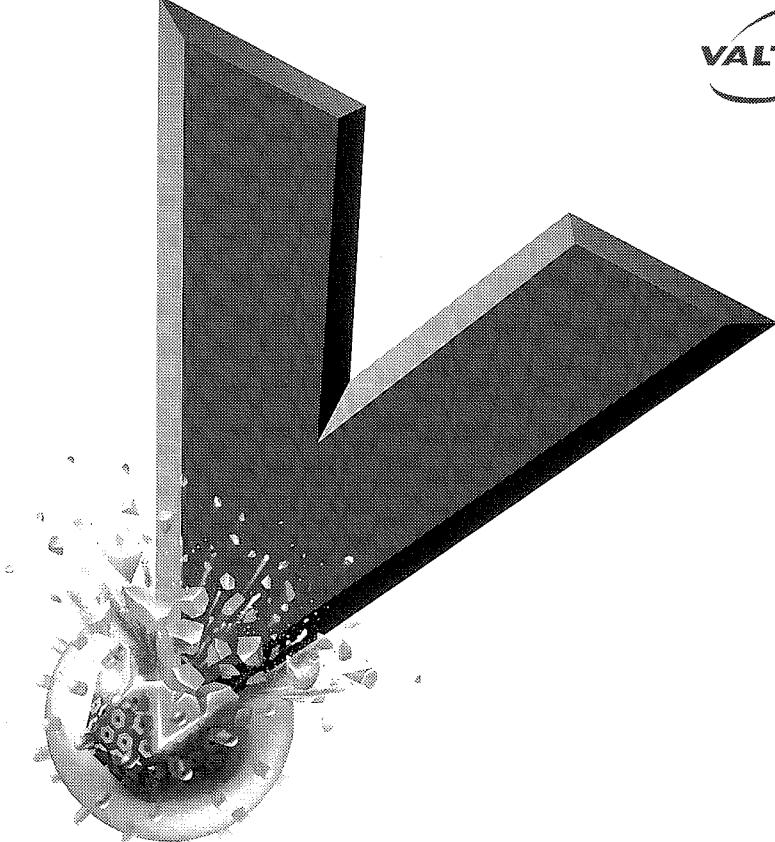
製造輸入発売元 中外製薬株式会社
〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9
TEL 0120-189706

プロモーション提携

シオノギ製薬
大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045
問合せTEL 06-6202-2161

2003年5月作成

帯状疱疹にも 単純疱疹にも



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果

単純疱疹、帯状疱疹

用法・用量

単純疱疹:通常、成人にはパラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。
帯状疱疹:通常、成人にはパラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者(高齢者を含む)では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである注。(添付文書「薬物動態」の項参照)

クレアチニクリアランス (mL/min)	本剤の投与量	
	単純疱疹	帯状疱疹
>30	1回500mgを1日2回	1回1000mgを1日3回
15~30	1回500mgを1日2回	1回1000mgを1日2回
<15	1回500mgを1日1回	1回1000mgを1日1回

注)外国人における成績である。なお、表中のクレアチニクリアランス値は、Mawerらの方法を用いて血清クレアチニン値から算出した値である。

血液透析を受けている患者には、クレアチニクリアランス15mL/min未満の推奨用量(単純疱疹:1回500mgを1日1回、帯状疱疹:1回1000mgを1日1回)を投与すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。

肝障害のある患者でもパラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される(添付文書「薬物動態」の項参照)。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)腎障害のある患者[<用法・用量に関連する使用上の注意>及び添付文書「薬物動態」の項参照]
(2)高齢者[<用法・用量に関連する使用上の注意>及び添付文書「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

2.重要な基本的注意

(1)本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始するのが望ましい。なお、帯状疱疹の治療においては、原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること。
(2)単純疱疹の治療においては、本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。
(3)帯状疱疹の治療においては、本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。
(4)脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は十分な水分補給を行うこと(添付文書「高齢者への投与」の項参照)。

3.相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が48%増加するとの報告がある。注)	プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。

本剤の効能・効果、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、相互作用、禁忌を含む使用上の注意等、詳細は製品添付文書を参照してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が27%増加するとの報告がある。注)	シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告がある。注)	活性代謝物のアシクロビルとミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒性状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

注)特に腎機能低下の可能性がある患者(高齢者等)には慎重に投与すること。

4.副作用

単純疱疹を対象とした臨床試験において、総症例397例中、64例(16.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛11例(2.8%)、眠気等の意識低下10例(2.5%)、肝機能検査値の上昇5例(1.3%)であった(承認時)。

帯状疱疹を対象とした臨床試験において、総症例345例中、74例(21.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、肝機能検査値の上昇20例(5.8%)、BUN上昇、クレアチニン上昇等の腎障害11例(3.2%)、腹痛6例(1.7%)であった(承認時)。(添付文書「臨床成績」の項参照)

重大な副作用

次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)(いずれも頻度不明注)
- ②汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病(いずれも頻度不明注)
- ③急性腎不全(1%未満)
- ④精神神経症状:意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺等がみられることがある。(頻度不明注)
- ⑤皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(いずれも頻度不明注)
- ⑥呼吸抑制、無呼吸(いずれも頻度不明注)
- ⑦間質性肺炎(頻度不明注)
- ⑧肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明注)
- ⑨急性膵炎(頻度不明注)

注)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

2003年4月改訂(第5版)

抗ウイルス化学療法剤

指定医薬品 要指示医薬品(注意一医師等の処方せん・指示により使用すること)

薬価基準収載

バルトレックス®	錠500
VALTREX® Tablets	一般名:塩酸パラシクロビル/ Valaciclovir Hydrochloride
1錠中パラシクロビルとして500mg含有	承認番号:21200AMY00148000 日本標準商品分類番号:87625

資料請求・問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

<http://www.glaoxsmithkline.co.jp>

プロモーション提携



シオノギ製薬
大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045

04-03 (M)

