

ISSN 1348-2718

# NEUROINFECTION

## 神経感染症

Vol. 12 No. 1 2007

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

## 第12回日本神経感染症学会総会開催のお知らせ

この度、第12回日本神経感染症学会総会を九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)でお世話させていただくこととなり、教室員一同大変光栄に存じております。本学会は神経内科医、小児科医、神経病理医など複数の診療科が参加し、内容が感染症学、神経学、小児神経学と複数の研究領域に亘る学際的な学会です。そのため、異なる診療科や分野に関し勉強になる点が多くあります。神経感染症は、早期診断・早期治療とプライマリーケアの点でも重要な位置を占めますが、病態解明、診断、治療に関しても進歩が著しい領域で、学術集会では毎年、活発な議論と意見交換が行われております。

今回の学術集会の特別企画といたしましては、シンポジウムでは神経感染症分野において注目を集めている疾患として、インフルエンザ脳症、ADEMおよび小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型、SSPEをとりあげました。特別講演としましては、急性脳炎・脳症の疫学、先天性免疫不全における中枢神経感染、教育講演としましては、プリオント病とPMLのガイドライン、遺伝子治療、先天性CMV感染症、小児急性脳症の画像診断、EBVの神経系感染症、単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインなどを企画しております。神経感染症領域のガイドラインでは、上記のガイドラインに加えまして、細菌性髄膜炎の診療ガイドラインに関するセミナーを準備しております。インフルエンザ脳症とADEM等の2つのシンポジウムにつきましては、演題の一部を公募する予定です。また、新しい試みといたしまして、以下のジャンルにつきましてはワークショップ(一部オーバービューを含みます)を行う予定です。

プリオント病、PML、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎、  
脊髄炎、脳膿瘍、結核、ヘルペス脳炎、インフルエンザ脳症、HIV感染症、  
HTLV-1感染症、SSPE、急性脳炎・脳症、真菌感染症

有意義で実りある学術集会となりますよう、ふるって演題発表をいただければと考えております。演題申込の詳細につきましては、下記のホームページをご覧ください。

福岡には福岡市博物館、福岡市美術館、福岡アジア美術館、福岡県立美術館、九州国立博物館、太宰府天満宮など多くの観光名所があり、また玄界灘を控えて魚介類をはじめとする新鮮な食材も豊富です。皆様のご参加を心よりお待ち申しあげております。

第12回日本神経感染症学会総会  
会長 原 寿郎

### 記

会 期：平成19年10月12日(金)～13日(土)  
会 場：福岡市 九州大学医学部百年講堂  
演題登録：<http://ninfct07.coop.kyushu-u.ac.jp/> より  
演題募集期間：平成19年4月16日～6月29日  
事 務 局：〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)  
TEL:092-642-5421 FAX:092-642-5435  
e-mail:[ninfct07@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:ninfct07@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp)  
URL:<http://ninfct07.coop.kyushu-u.ac.jp/>

# 第12回日本神経感染症学会学術集会

## 演題募集要項

### 演題申し込み期間

平成19年4月16日(月)～6月29日(金)正午必着

### 演題申し込み

演題抄録は以下の方法でお申し込みください。

1. 第12回日本神経感染症学会総会ホームページ <http://ninfct07.coop.kyushu-u.ac.jp/> から、左側の「MENU」の「演題募集」をクリックし「演題申し込み」の「アブストラクト入力例」を右クリックでダウンロードしてください。
2. Microsoft Wordのファイルに直接入力(入力の諸注意)  
ドキュメント名は「筆頭講演者氏名.doc」にしてください。
3. ninfct07@pediatr.med.kyushu-u.ac.jpにE-mailで添付して送付ください。

※申し込みE-mail本文上へは以下の記載をお願いします。

- 1) 演題名
- 2) 氏名と所属 演者のみならず、共同演者も記入してください
- 3) 発表者の連絡先 住所・TEL・FAX・E-mailアドレス

郵送、FAXでは受け付けませんのでご注意ください。

### 演題公募

シンポジウム1「ADEMおよび小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型」とシンポジウム3「インフルエンザ脳症ガイドライン」の各1演題と、ワークショップ「プリオン病」「PML」「細菌性髄膜炎」「無菌性髄膜炎」「非ヘルペス性辺縁系脳炎」「脊髄炎」「脳膿瘍」「結核」「ヘルペス脳炎」「インフルエンザ脳症」「HIV感染症」「HTLV-1感染症」「SSPE」「急性脳炎・脳症」「真菌感染症」の演題につきましては、一般演題の中から採択させていただきます。

### 抄録執筆要綱

1. 演題名 14ポイント (MSゴシック太字)
2. 発表者および共同演者全員の氏名・所属 12ポイント (MSゴシック)
3. 抄録本文 11ポイント (和文[MSゴシック]、英文[Times New Roman])
4. 一般演題(公募演題を含む)の抄録本文は【はじめに】、【対象と方法】、【結果】、【考察】、【結論】の項目に分けて記載してください。なお、企画プログラム[特別講演、教育講演、シンポジウム(公募演題以外)]の抄録は形式自由です。
5. 全体でA4の1ページに収まるようにしてください。
6. 図・表の添付はできません。
7. ドキュメント名は「筆頭演者氏名.doc」にしてください。
8. 提出していただいた抄録は学会事務局でオフセット印刷しますので、執筆要項に準じて、正確に作成してください。
9. プライバシー保護について

個人情報保護法の施行に伴い、症例を学会等で発表するときは、匿名化することが前提となります。氏名、生年月日、住所等を消去することで匿名化されると考えられますが、症例や事例により十分な匿名化が困難な場合は、本人の同意を得なければなりません。プライバシーにご注意の上、ご執筆ください。

## 目 次

理事長挨拶	庄司 紘史	1
会長挨拶	葛原 茂樹	2
会長講演		
成人の急性ウイルス性脳炎と急性散在性脳脊髄炎	葛原 茂樹	3
特別講演		
我が国のHIV感染症－最近の動向－	木村 哲	11
NEUROLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH AIDS	Bruce James Brew	16
教育講演		
頭蓋内感染症の画像診断－MRIを中心に－	土屋 一洋	18
我が国の予防接種の仕組みと問題点	神谷 齊	23
シンポジウム 非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)再考		
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎－オーバービュー	庄司 紘史	28
ヒトヘルペスウイルス6型の特性と疾患	安川 正貴	33
抗グルタミン酸受容体ε2抗体と辺縁系脳炎	高橋 幸利	39
NHLE再考－抗VGKC抗体	有村 公良	45
非ヘルペス性辺縁系脳炎(Non-Herpetic Limbic Encephalitis; NHLE) における臨床からみた病態について	亀井 聰	48
パネルディスカッション 話題の動物由来感染症		
日本と極東ロシアのダニ媒介性脳炎ウイルスの系統解析と病原性	高島 郁夫	53
脳囊虫症(neurocysticercosis)とは何か	伊藤 亮	58
狂犬病	高山 直秀	63
鳥インフルエンザと新型インフルエンザ	谷口 清州	68
トピックス		
プリオン病の二次感染	山田 正仁	74
Hepatitis C感染と神経筋合併症	清水 潤	81
インフルエンザ脳症の臨床的解析と発症のメカニズムについて	横田 俊平	87
肥厚性脳硬膜炎	大越 教夫	93
役員一覧		
会則		
投稿規程		
投稿承諾書		
編集者		

## 理事長挨拶

庄司 紘史

神経感染症は、ヘルペス脳炎などの脳炎・脳症、各種髄膜炎、遅発ウイルス感染症、プリオン病、エイズなど免疫不全での神経感染症が主たる疾患群ですが、グローバル化と共に、予期しない脳炎・脳症も現れる可能性もあります。日本神経感染症学会は、これらの疾患を主要テーマに取り上げ、学術集会・学会誌を通じて神経内科、内科、小児科、基礎医学の研究者の情報交換、交流の場を提供して参りました。2003年の第8回学術集会より学会へ移行し、2005年10月、事務局担当が久留米大学より東京医科歯科大学へ移り、会員、会費請求などの事務の委託やHPが開設され、急速に学会らしく整ってきたと言えます。2005年には、本学会としてヘルペス脳炎の診療ガイドラインを制定致し、2007年5月、神経治療学会、神経学会との共同での細菌性髄膜炎の診療ガイドライン（糸山委員長）が上梓され、さらには遅発性ウイルス感染症-亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）の診療ガイドラインなどが公開されるに至りました。脳炎・脳症の診療を巡って医療訴訟が多発していますが、これらの標準的な診断・治療指針が臨床現場で広く活用されるものと期待されます。

さて、12巻1号は第11回の本学会特集号が組まれ、会長講演（急性散在性脳脊髄炎）、特別講演（HIV感染症）、教育講演、シンポジウム（非ヘルペス性辺縁系脳炎）、パネル（動物由来感染症）、トピックスが論文として収録されました。歴史の町伊勢市の思い出とともに、時期を得たこれらの新しい知見が日本神経感染症学会の会員諸氏の日常診療に役立つことを願っています。併せて、編集の労をとられた葛原会長、内藤事務局担当にお礼を申し上げたい。

2007年6月

## 第11回日本神経感染症学会総会 会長挨拶

三重大学神経内科 葛原 茂樹

第11回日本神経感染症学会総会・学術集会は、日本で最も古い伊勢神宮がある伊勢市で、平成18年13日～14日に開催させていただきました。役員会を含めて3日間、皆様方には多大なご協力とご援助を賜りありがとうございました。今回の総会には、本部企画の講演とシンポジウム、企業との共催企画に加えて、一般演題85題と220名を越す多数の皆様のご参加を頂きました。会長として何よりも嬉しかったのは、各会場で熱心な討論がなされ、ご参加いただいた多くの方々から、面白く有意義な学会だったとお褒めの言葉を頂いたことです。本学会を成功裏に終えることが出来ましたのも、役員を始めとする日本神経感染症学会の関係者の方々、更に海外を含め本学会員以外で講演をお願いした先生方のおかげと、教室員一同深く感謝いたしております。

会長講演の「ADEMと急性ウイルス性脳炎」では、ADEMが過小評価されているのではないかという私自身のかねてからの疑問を、自験例と文献に基づいて報告させていただきました。特別講演の「HIV感染症の神経系合併症」はHIV感染症で見られる神経症状を、病気自体によるものと治療に関連したものとに分けて取り上げたもので、日本とオーストラリアのエイズ医療の比較は、今後の我が国の医療にも生かすことの出来る内容でした。また、シンポジウム「非ヘルペス性辺縁系脳炎再考」では、本症の病態と原因を、宿主側の免疫反応という視点から見直すという主催者の企画の趣旨を、関係者がよく理解して下さり、剖検例の報告を含めて目的達成ができたと考えております。

パネルディスカッションでは、近年世界的流行が懸念されております動物由来感染症を取り上げました。インフルエンザ脳症、鳥インフルエンザ、プリオン病の二次感染、わが国の予防接種の問題点など、トピックスや教育講演、企業との共催企画もユニークかつエクサイティングな内容で「眠る暇がなかった」という嬉しい感想もいただきました。各講演やシンポジウムの司会者や講師には、企画立案、内容豊かなご講演だけでなく、本特集号へのご寄稿まで快くお引き受け下さったことに心から感謝いたします。

また、この度の総会成功は、学術集会事務局責任者として学会の準備から学術プログラム編成、そしてこの特集号の編集までを担当した内藤 寛講師を筆頭に、三重大学神経内科の教室員と多くの仲間たちの尽力なしには実現できませんでした。また、企業の方々にも様々な形でのご援助を頂きました。本誌の紙面を借りて御礼を申し上げます。

ここに特集号としてお届けする第11回学会学術集会講演録が、皆様の日常診療に活用され、患者さんの診断や治療の一助になれば、私どもの望外の喜びです。

最後に、皆様方のなお一層のご発展とご健勝をお祈り申し上げ、ご挨拶とさせていただきます。

2007年6月

## 会長講演

## 成人の急性ウイルス性脳炎と急性散在性脳脊髄炎

葛原 茂樹

要旨：急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) と急性ウイルス性脳炎 (acute viral encephalitis; AVE) は、いずれも高熱や炎症症状を伴って急性に脳症状が出現する。疾患概念からは、AVEはウイルスの脳への直接感染で (direct viral infection of the CNS)、急性発症で進行性に中枢神経症状が出現するもの (acute onset and progression of CNS symptoms) であるのに対して、ADEMはウイルス感染やワクチン接種などによって誘発された異常免疫反応によって引き起こされる二次性の免疫異常性脳脊髄炎 (immune-mediated complication of CNS) で、先行感染やワクチン接種後数日を経て発熱を伴う中枢神経系症状が出現する (several days or longer after resolution or latency of acute infection or vaccination, abrupt onset of CNS symptoms with fever and meningeal irritation) と定義される<sup>1)</sup>が、実際には両者の区別はそれほど容易ではない。ADEMでは、MRIで典型的な散在性病変が特徴的であるが、急性期には画像に異常所見が出ない例があるだけでなく、臨床的には診断基準を満たしても、画像は最後まで正常な例すらある。

著者の経験でも、成人ADEM症例が発症早期にはAVEと診断され、不必要に長期間にわたって抗ウイルス薬を投与されたり、逆にステロイドの投与が遅れた事例が少なくない。また、Elsberg症候群と診断されている症例には、明らかにADEMの脊髄症状とみなすべき症例が含まれている。そこで、三重大学神経内科の入院例を中心に、ADEMとAVEの臨床特徴と鑑別の要点、そして早期に鑑別するための着眼点は何かについて検討した。

(Neuroinfection 12: 3-10, 2007)

Key words : acute viral encephalitis (AVE), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), MRI, diagnosis

## 1. ADEMの概念と診断基準

古くから有名な疾患であるが、まだ確立された診断基準はない。代表的な米国の教科書であるにおけるAdams & Victor's Principles of Neurology, 8<sup>th</sup> ed (2005)<sup>1)</sup>とMerritt's Textbook of Neurology (2005)<sup>2)</sup>でも次のような差が見られる。前者ではAVEはviral infectionの章に、ADEMはMS & Demyelinating Diseasesの章に掲載され、

"The illness is at times difficult to distinguish from viral meningo-encephalitis."と書かれているのに対して、後者ではAVEとADEMの両者ともViral Infectionsの章に含められ、"The differential diagnosis includes practically all of the acute infectious diseases of CNS, particularly acute or subacute encephalitis, and acute MS."と記載されている。このように、標準化を重視する

米国においては、その疾患概念や診断基準には一致したものがない。

表1と表2に、これまでに提唱されているAVE<sup>3)-6)</sup>とADEM<sup>7)-10)</sup>の診断基準を示す。ADEMは急性発症の中枢神経炎であり、臨床症状あるいはMRIで多発性散在性病変を示す所見があること、時間的には単相性で多発性硬化症 (MS) が否定でき、しかも視神経炎や脊髄炎に限局したいわゆるisolated syndromeではないという基準は共通している。しかし、先行感染やワクチン接種の有無、髄液所見、MRI上の異常所見の有無については統一された見解はないので、基本的には臨床所見に基づいて診断しなくてはならない。

Marchionniら<sup>10)</sup>は研究用のADEMの診断基準では、多発性硬化症 (MS) との鑑別のために、2年～7年の経過観察を経た時点で再発のないことを確認する必要があるとした。これは確定診断例の検討には有用であるが、実際の診療現場では利用できない。ま

た、臨床病型を「脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎、脳脊髄根神経炎、脊髄根神経炎」の5型に分類したが、通常はこれらの複数部位の病変が同時に出現する。

このような状況を考慮して、我々は表3に示すような診断基準に定めて、自験例の中からADEMとAVEとを抽出した。

表1 急性ウイルス性脳炎(AVE)の診断基準

Sivertsen B et al (1996)<sup>3)</sup>

30日以内に進行する大脳半球機能障害症状を呈し、下記の2つ以上の項目を満たす  
発熱  
1ヶ月以内の感染症状  
単核球優位の髄液細胞増加あるいは蛋白増加  
脳波異常

Studahl M et al (1998)<sup>4)</sup>

1. 急性発症の大脳機能障害
2. 38度以上の発熱
3. 髄液で単核球増加 (500/ml以上)
4. 脳波異常

Nakano et al (2003)<sup>5)</sup>

38.5度以上の急性の発熱  
知的機能の障害  
脳の局所症候  
単核球優位の髄液細胞増加と髄液蛋白の上昇  
全身性自己免疫疾患の除外

Steiner et al (2005)<sup>6)</sup>

発熱  
頭痛、意識障害  
認知機能障害、行動変化、脳局所症候、痙攣発作などの症状からなる

表2 ADEMの診断基準と病型

● ADEMの診断基準

Wang et al (1996)<sup>7)</sup>

1. 単相性の経過
2. 広範な脳症症状や神経障害
3. MRI所見
4. ステロイドへの反応性

Schwarz et al (2001)<sup>8)</sup>

1. 急性発症の神経障害
2. 横断性脊髄炎や片側視神経炎だけの場合は除外
3. MRIで一つあるいは多発性脱髓性病変
4. 髄液検査：感染症、血管炎、自己免疫疾患を除外
5. 先行感染や予防接種は必要条件ではない
6. 確実な診断基準なし
7. 再評価でMSを否定

Höllinger et al (2002)<sup>9)</sup>

1. 先行感染あり
2. 単相性の経過
3. 散在性のCNS病変を示唆する神経所見
4. 代謝性脳症、感染症、片側視神経炎や脊髄炎、脳幹病変のみは除外
5. MRI異常は必須ではない
6. 他疾患の除外には有用
7. 臨床症状が重要

● ADEMの病型

Marchioni et al (2005)<sup>10)</sup>

感染後中枢神経症候群を24ヶ月～7年の経過観察を経てからADEMと診断  
脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎、脳脊髄根神経炎、脊髄根神経炎の5型に分類  
除外診断なので、2年間以上の経過観察が必要

表3 本検討で用いたAVEとADEMの診断基準

● AVE

次の1)の特徴を有する脳炎・脳症で、2)～4)の1項目以上を満たすもの

- 1) 急性発症の大脳機能障害
- 2) 38度以上の発熱
- 3) 髄液単核球の増加
- 4) 脳波異常

● ADEM

次の1)の特徴を有する脳炎・脳症で2)～4)の中の1項目以上を満たすもの

- 1) 急性脳炎、脳脊髄炎で、散在性症候を呈する
- 2) 髄液細胞数増加
- 3) 単相性の経過
- 4) MRIで多発性病変

## 2. 三重大学神経内科入院例から見た成人例の AVE と ADEM の臨床症状

三重大学神経内科15年間（1990–2004年）の入院患者3088名の中から急性発症の脳炎／脳症を取り出し、元の診断名を考慮することなく、表2の基準を適用した結果、AVEが20例（男／女：12／8、年齢：18–81歳、平均44.6歳）、ADEMが15例（男／女：11／4、年齢：16–60歳、平均34.5歳）抽出された。これらのまとめを表4と表5に示す。

表4 AVE 20症例の臨床像

	脳炎全例	ウイルス確定	ウイルス未確定
症例数	20	6 HSV1:5 VZV:1	14
性別（男：女）	12:8	5:1	7:7
年齢：平均と分布（歳）	44.6 (18-81)	55.2 (28-81)	40.9 (18-70)
神経症状出現から入院までの日数：平均と範囲	2.9 (1-8)	2.8 (1-7)	2.4 (1-8)
ステロイド使用例数	9 (45%)	3 (50%)	6 (43%)
アシクロビル使用例数	20 (100%)	6 (100%)	14 (100%)

表5 ADEM 15症例の臨床像

	ADEM全例	脳脊髄炎型	脳炎型
症例数	15	11	4
性別（男：女）	11:4	8:3	3:1
年齢：平均と範囲（歳）	34.5 (16-60)	36.6 (16-60)	28.6 (19-45)
先行感染ありの例数（%）	13 (87%)	9 (82%)	4 (100%)
感染から神経症状出現までの日数	7.6日	6.4日	10.8日
神経症状出現から入院までの日数	3.6日	4.1日	2.3日
ステロイド使用例数	14 (93%)	11 (100%)	3 (75%)
アシクロビル使用例数	10 (67%)	6 (55%)	4 (100%)

### （1）発症年齢（図1）

成人神経内科病棟であるために、16歳以上の患者が対象で小児例は含まれていなかった。AVEは全年齢に分布していたのに対して、ADEMではより若年の方に多い傾向が認められた。

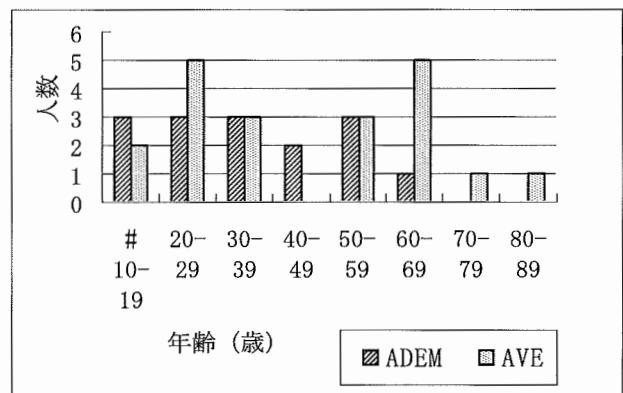


図1 患者の年齢別分布

### （2）急性感染症状（図2）

発症時あるいは先行の感染症状は、発熱、頭痛、上気道症状など非特異的な炎症症状が高率に認められたが、両者に差はなかった。

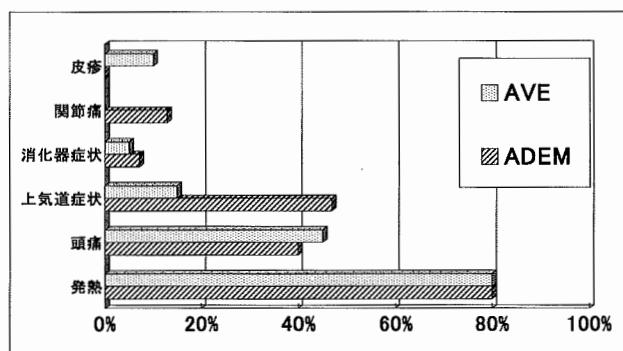


図2 急性（先行）感染症状

### （3）神経症状出現時の徴候（図3）

頭痛、高次機能障害、痙攣などの脳症状に差はなかったが、AVEでは意識障害が高度で頻度が高かったのに対して、ADEMでは感覚障害や対麻痺のような脊髄障害を示唆する症状が目立った。排尿障害は両者に見られ、転院時には既に膀胱カテーテルを挿入されているものが多かったが、その内容を吟味すると、AVEでは意識障害が高度であるための失禁が多かったのに対して、ADEMは意識障害は比較的に軽いにもかかわらず尿閉が強かった。

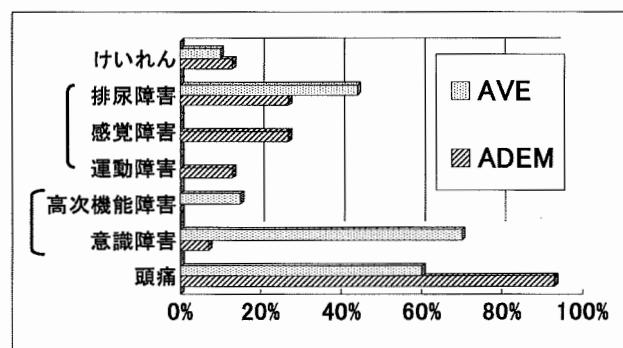


図3 神経症状出現時の徴候

#### (4) ADEMの脳脊髄炎型と脳炎型における神経症状出現時の徴候 (図4)

ADEMは、横断性脊髄障害症状（対麻痺、下半身の感覺障害、排尿障害）の有無で、脳脊髄炎型と脳炎型に分けることができる。このことに留意すれば、少なくとも脳脊髄炎型に関してはAVEとの鑑別は可能である。

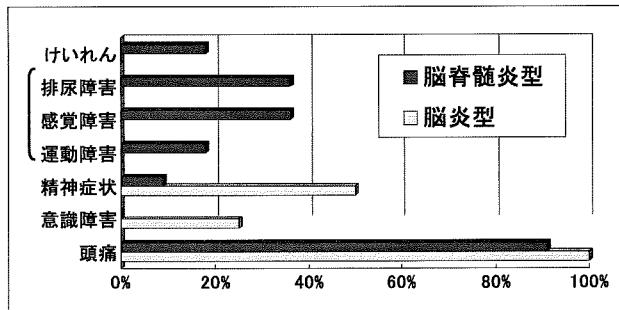


図4 ADEMの脳脊髄炎型と脳炎型における神経症状出現時の徴候

#### (5) AVEとADEMの入院時／転院時の診断 (図5)

AVEは、ほぼ全例が原因ウイルスが判明あるいは不明の急性ウイルス性脳炎と診断されており、最終診断とも一致していた。一方、最終診断がADEMであった15例中、入院時にADEMと診断されていたのは1例（7%）のみであり、それ以外は急性の脳炎／髄膜炎という診断であった。

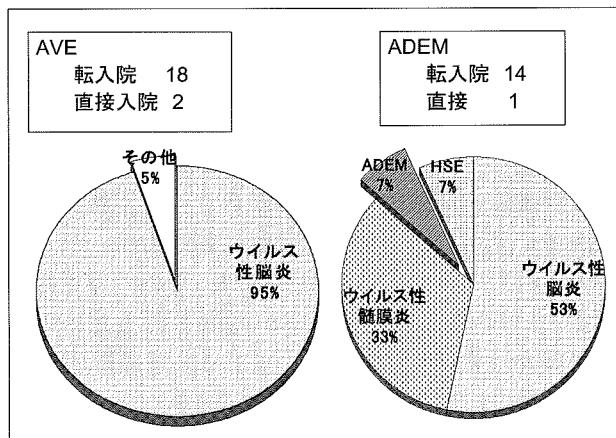


図5 AVEとADEMの直接入院／転院時診断

#### (6) 当科に入院時／転院時の治療 (図6)

AVEでアシクロビルが100%に投与されていたのは当然であるが、ADEMにおいても67%に投与されており、この時点では、まだADEMかAVEかの最終診断が確定していなかったことを示唆する。

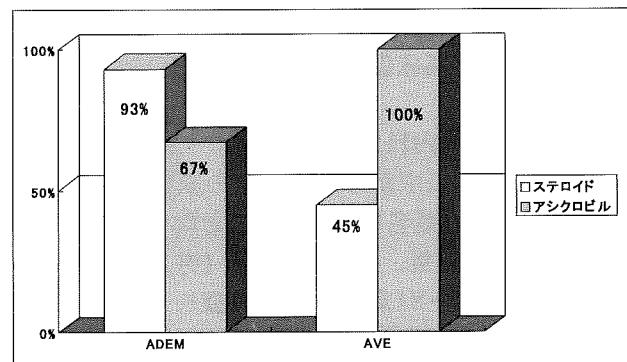


図6 当科に入院時／転院時の治療

#### (7) 入院時神経学的所見 (図7)

脳症状 (図7-1) はAVEとADEMの双方に高率に認められたが、精神症状、痙攣、意識障害のすべてにおいてAVEの方がより高頻度であった。意識障害の程度もAVEではJCSで10-300の中等度から高度のものが多かったのに対して、ADEMではJCSで0-3の正常～軽度のものが多く、際立った差があった。運動麻痺と排尿障害は両者とも高率に見られた (図7-2) が、その内容には相違があり、AVEは高度の意識障害による自発運動消失と失禁であったのに対して、ADEMでは意識障害は軽い状態で出現する対麻痺と尿閉であった。感覺障害と病的反射はADEMの方に多かった。

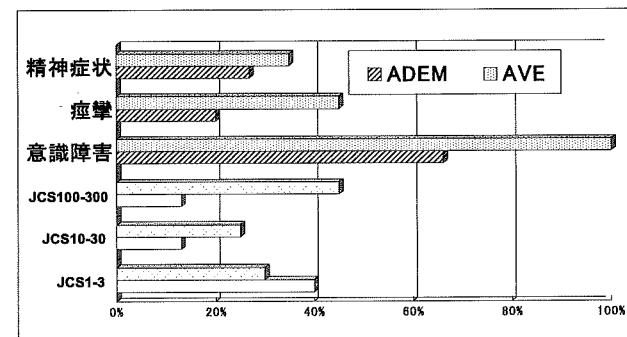


図7 入院時神経所見 (1)

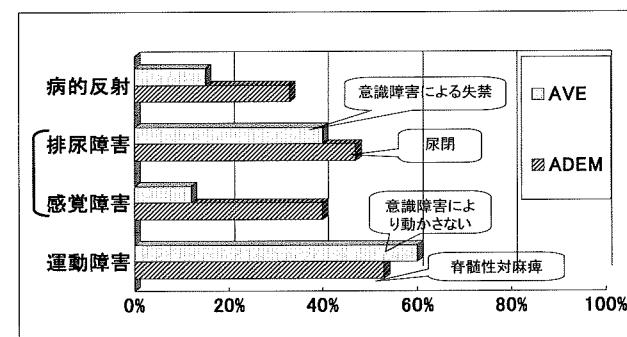


図7 入院時神経所見 (2)

### 3. 検査所見 (表6)

CRPの陽性率はADEMで低かった。髄液所見は、両者とも細胞数と蛋白が中等度に上昇していた。脳波異常の出現率は両者とも高かった。MRIの脳内病変は、ADEMで高率に見られたが、初回では異常所見出現が67%に留まったのに対して、第二回検査時には80%に増加した。しかし、なお20%では異常所見が見られなかつたことにも留意する必要がある。

表6 検査所見

	ADEM	AVE
WBC平均値 (/mm <sup>3</sup> )	8,798	9,775
CRP陽性率	27%	80%
髄液細胞数 (/mm <sup>3</sup> ) 平均範囲	192 (7-741)	170 (1-975)
髄液蛋白 (mg/dl) 平均範囲	130 (40-297)	89 (21-277)
脳波異常出現率	83%	100%
MRI脳内病変出現率 初回 第2回	67% (10/15) 80% (12/15)	50% (10/20)

### 4. ADEMのMRI病変

図8にADEM症例に見られたMRI上の病巣出現部位を示す。大脳、基底核、脳幹に出現頻度が高いが、頸髄や胸髄にも見られ、髄膜炎の所見も約20%に出現していた。その一方で、脳内病変が見られない症例が20%も存在した。

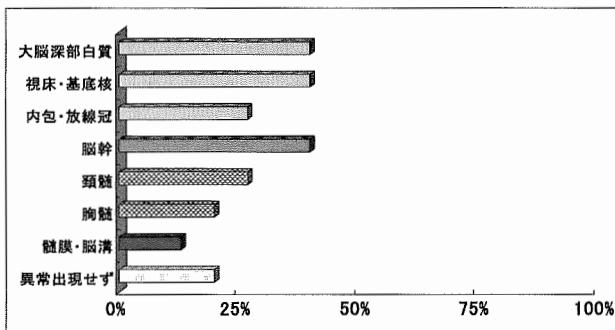


図8 ADEMのMRI病巣出現部位

### 5. 退院時後遺症

図9に退院時にも残っていた後遺症を示す。AVEでは認知機能障害が45%に見られたが脊髄障害は少なかったのに対して、ADEMでは33%に排尿障害(尿閉)が見られ、大脳症状は少なかった。

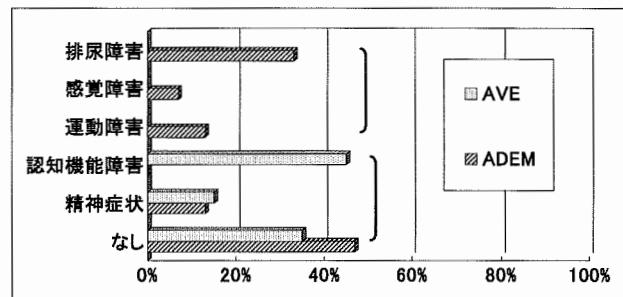


図9 退院時後遺症

### 6. 代表症例の呈示

#### (1) 脳脊髄炎型ADEMの55歳女性

■年6月5日、頭痛、微熱、7日にふらつき出現。10日には立位と歩行困難が増悪し、13日に近医に入院したが、発熱、意識障害が続くために、14日に当科へ転院した。

入院時所見：体温37度、JCS 200、項部硬直なし。四肢腱反射亢進、Babinski徵候(-)。

血液検査：WBC 6660、CRP 2.35、各種自己抗体陰性。血清抗体は、HSV, VZV, CMV, マイコプラズマで陰性。髄液検査：細胞数 4/mm<sup>3</sup>、蛋白 48 mg/dl、糖 74 mg/dl、MBP 4.5。

脳波：基礎波は6~7Hzのθ波で前頭部にδ波混入が見られた。

病初期のMRIでは大小様々な病変が大脳皮質、白質、脳幹、脊髄に散在性に多発し、T1造影画像で増強効果が見られた（図10）。ステロイド投与で急速に症状は改善し、入院30日目の脳 T1造影画像では、病変が減少し僅かに増強効果が見られた。

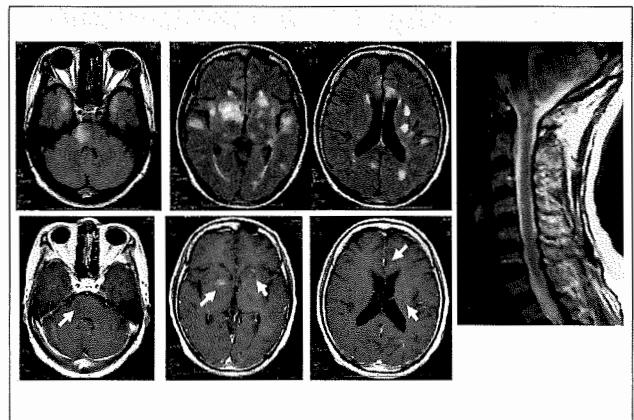


図10 脳脊髄炎型ADEMのMRI

55歳 女性。入院2日目。左上段：脳MR T1 FLAIR画像で大小様々な病変が大脳皮質、白質、脳幹に散在性に多発している。これらの多くは、T1造影画像で増強効果が見られる。右：下部脳幹から頸髄にかけて、MR T2画像で、中小の高信号病変が散在している。左下段：入院30日目の脳 T1造影画像では、病変が減少し僅かに増強効果が見られる。

## (2) 髄膜脳脊髄炎型ADEM 16歳、男性

■年2月8日：発熱、頭痛。11日に近医に入院。髄液検査で、細胞数  $29/\text{mm}^3$ 、蛋白  $110\text{ mg/dl}$ 、糖  $63\text{ mg/dl}$ で、無菌性髄膜炎と診断されアシクロビールを投与された。しかし、精神症状が強まり、「目の前が汚く見える」、「おばけが来た」などの訴えや、両手のふるえが出現したため、2月20日に当科へ転院した。

一般身体所見：体温38度、腹部膨満で腸音低下。  
神経学的所見：JCS 2、GCS 13/15 (E3V4M6) で項部硬直(+)。視覚障害（物が汚く見える）、眼球内下方偏位、眼球運動saccadic、構音障害(+)、四肢腱反射亢進（右>左）、Babinski徵候陰性、臍部以下で表在感覚低下、指鼻試験・踵膝試験で軽度dysmetriaがあり、腰部以下の発汗低下、排尿困難を認めた。

血液検査：WBC 10520、CRP 0.48、各種自己抗体陰性、ウイルス抗体価変動なし。

髄液検査：細胞数  $296/\text{mm}^3$ 、蛋白  $297\text{ mg/dl}$ 、糖  $40\text{ mg/dl}$ 、MBP 399

脳波：全般性徐波化を認めた。

入院日の脳MRI FLAIR造影画像では、中脳脚間部髄膜（図11-1左段の上下）と大脳皮質脳溝（図11-1の中段と右段）に増強効果が見られ、髄膜炎の所見であった。T2画像は、2月20日（図11-2上段）には中脳、橋、大脳白質に病変の存在は明らかでないが、3月12日（図11-2下段）には、多発性散在性病変、大脳白質にはびまん性病変が多発した。

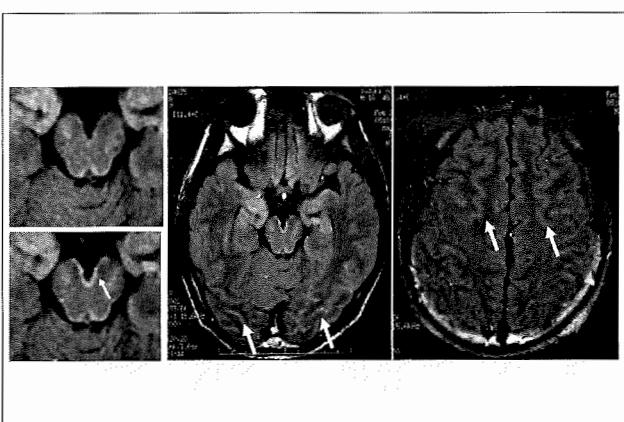


図11-1 16歳 男性 ADEM（髄膜脳脊髄炎型）の入院日の脳MRI FLAIR造影画像  
中脳脚間部髄膜（図左の上下）と大脳皮質脳溝（図の中央と右）に増強効果が見られる。

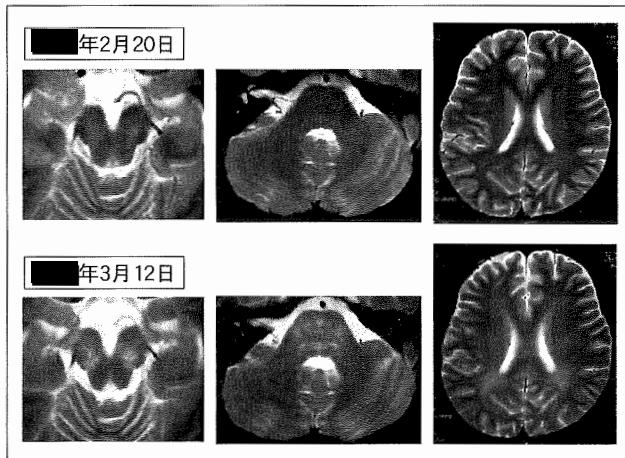


図11-2 経過中のMR変化 (T2画像)

2月20日（上段）には中脳、橋、大脳白質に病変の存在は明らかでないが、3月12日（下段）には、多発性散在性病変、大脳白質にはびまん性に見える病変が多発している。

## (3) 病初期MRIが正常で経過中に典型的MRI病変が出現した45歳ADEM男性例

■年12月25日に左下顎腫脹、27日に歯肉切開排膿、30日に腰痛、下肢関節痛、31日以降に発熱、頭痛が持続するため、■年1月6日に近医に入院した。しかし、10日には床を見て「字が書いてある」、突然起き上がり、空（くう）をまさぐるという症状が出現し、11日の髄液検査で細胞数  $183/\text{mm}^3$ 、蛋白  $293\text{ mg/dl}$  であったために、精査加療の目的で13日に当科へ転院した。

一般身体所見：体温37°C

神経学的所見：JCS 30、項部硬直(+)、四肢腱反射正常、Babinski 徴候陰性

血液検査で、WBC 8960、CRP 0.2、各種自己抗体陰性、ウイルス抗体価の変動はなかった。髄液検査：細胞数  $80/\text{mm}^3$ 、蛋白  $143\text{ mg/dl}$ 、糖  $60\text{ mg/dl}$ 、MBP(-)、脳波は  $\theta$  波～  $\delta$  波が主体であった。

転院直後のMRI（図12上段）では脳内病変は明確には確認できなかったが、ステロイドを投与して症状が消失した一ヵ月後の時点（図12下段）で散在性多発性病変が脳幹と大脳白質に多数確認できた。

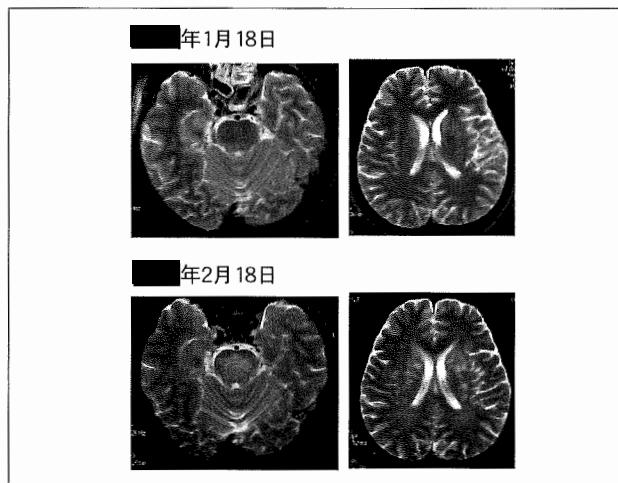


図12 病初期MRIが正常で経過中に典型的病変が出現した脳型ADEMの45歳男性例

散在性多発性病変は、病初期（上段）でははっきりしないが、一ヶ月後（下段）には橋と大脳白質に多数出現している。

### 考 察

ADEMは小児に好発する疾患である<sup>11)12)</sup>が、成人においても決して稀ではない<sup>8)9)</sup>。しかし、緒言で述べたようにその診断基準が確立されていないこと、急性期にはAVEと重なる症状が多く、両者の鑑別が必ずしも容易ではないこと、一般の医師においてはADEMへの認識がAVEに比較して弱いことなどが原因で、図5に示したように殆どの症例が急性期にはAVEと診断され、抗ウイルス薬の投与を受けており、ステロイドの投与は受けていないものもかなりあった。ADEMの多くでは、ステロイドパルス療法と経口ステロイド投与で治療すれば、意識障害や脳症状、脊髄症状は急速に改善する<sup>13)</sup>ので、AVEや髄膜炎から早期に鑑別することによる早期診断と早期治療は重要である。

両疾患には急性脳炎として共通項が多いので、病初期の鑑別診断は容易ではない。その中で両者の間に差がある重要な徴候は、神経症状出現時の意識障害の程度（AVE > ADEM）、しびれ、運動麻痺の脊髄症症状（AVE < ADEM）、排尿障害（AVEは意識障害による失禁、ADEMは意識障害は軽度で高度の尿閉）であった（図3、図7）。この傾向は病気の全経過を通じて続き、退院時の後遺症としても、AVEでは認知機能障害が多かったのに対して、ADEMでは尿閉が多かった（図9）。後遺症なしに回復する症例も約50%を占めた。

検査では、髄液所見と脳波異常は両者に共通点が多く、鑑別の決め手にはならなかった（表6）。MRIではADEMで出現する散在性病変は特徴的であ

り、必須項目に含める診断基準がある<sup>7)8)</sup>一方で、これは含めるべきではないとするもの<sup>9)</sup>もある。特に病初期には異常所見は出現せず、散在性病変はむしろ回復期の所見だとする報告もある<sup>14)</sup>。自験例では、脳内病変出現率は病初期では、AVEで50% (10/20) に対してADEMで67% (10/15) であり、数週間を経た第2回目でADEMでは80% (12/15) に達していた。つまり、ADEMであっても病初期には30%以上の症例で脳内病変は認められず、経過中にも20%には異常所見は出現しなかった。症例呈示した16歳男性のように、初期のMRIは髄膜炎に合致し、症状安定後に散在性脳内病変が顕著になった例や、45歳男性例のように、神経症状が顕著な時期のMRIは異常なく、神経症状が改善した後から典型的散在性病変が出現した例もあった。このように、典型MRI所見が認められた場合には診断的価値があるが、異常所見がなくてもADEMを除外できることには注意しておく必要がある。なお、AVEで見られた異常所見は、起因ウイルスが確定した単純ヘルペス脳炎の特徴的側頭葉・辺縁系病変であった。

治療については、AVEではアシクロビル、ADEMではステロイドが第一選択であるが、AVEにもステロイドが有効である<sup>5)</sup>という報告もある。自験例15例では、ADEMでは初期診断がAVE、あるいは鑑別困難という理由で、10例(67%)にアシクロビルが投与されていた。上述したような鑑別診断のポイントに基づいて、出来るだけ早く鑑別し、ADEMの診断が確定したら、抗ウイルス薬を中止し十分なステロイド治療を実施する必要がある。

### 結 語

当科入院症例で最終的にAVEと診断した20例、ADEMと診断した15例について、臨床症状、検査所見、治療内容や予後についてretrospectiveに検討し、次のような結果を得た。

- 1) AVEとADEMは、初期には全身性中枢神経系の炎症症状、神経徴候、検査所見のいずれにおいても類似点が多くあった。
- 2) AVEでは意識障害と大脳症状が高度であったのに対して、ADEMでは40%以上に脊髄障害症状を随伴していた。
- 3) MRIで特徴的散在性脳脊髄病変は最終的に80%に認められたが、20%には異常所見が出現しなかった。特に、初回MRIでは30%に脳実質病変を認めなかった。

- 4) 初期診断と最終診断を比較すると、AVEは90%で一致したのに対して、ADEMでは初期診断は90%以上がウイルス性脳炎／髄膜炎で、45%にアシクロビルが投与されていた  
 5) MRI上の異常所見の有無に関わらず、高度の尿閉や脊髄障害の存在はADEMを示唆する所見であり、ステロイド投与を検討すべきである

### 文 献

- 1) Ropper AH, Brown RH, eds : Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2005, pp631-659 (Viral infections of the nervous system, chronic meningitis, and prion diseases) and pp771-796 (Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases).
- 2) Jubelt B : Viral infections, Merritt's Neurology, Rowland LP eds, 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp175-210.
- 3) Sivertsen B, Christensen PB : Acute encephalitis. Acta Neurol Scand 93 : 156-159, 1996.
- 4) Studahl M, Bergstrom T, Hagberg L : Acute viral encephalitis in adults-a prospective study. Scand J Infect Dis 30 : 215-220, 1998.
- 5) Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, et al : Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. Eur Neurol 50 : 225-229, 2003.
- 6) Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al : Viral encephalitis : a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurology 12 : 331-343, 2003.
- 7) Wang PN, Fuh JL, Liu HC, et al : Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. Eur Neurol 36 : 219-223, 1996.
- 8) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al : Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. Neurology 56 : 1313-1318, 2001.
- 9) Hollinger P, Sturzenegger M, Mathis J, et al : Acute disseminated encephalomyelitis in adults : a reappraisal of clinical, CSF, EEG, and MRI findings. J Neurol 249 : 320-329, 2002.
- 10) Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al : Postinfectious inflammatory disorders. Subgroups based on prospective follow-up. Neurology 65 : 1057-1065, 2005.
- 11) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al : Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology 56 : 1308-1312, 2001.
- 12) Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N : Acute disseminated encephalomyelitis. A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 59 : 1224-1231, 2002.
- 13) Straub J, Chofflon M, Delavelle J : Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis : A successful recovery. Neurology 49 : 1145-1147, 1997.
- 14) Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, et al : Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. AJNR 22 : 1117-1124, 2001.

## 特別講演 1

### 我が国のHIV感染症－最近の動向－

木村 哲

要旨：HIV感染症/エイズは途上国を中心として世界中で増え続けているが、先進国では少なくともエイズ発症者は治療薬の進歩により、一頃よりかなり減少している。エイズ患者数が増えているのは先進国では実は日本だけである。発症前にHIV感染症の治療であるHAART (highly active antiretroviral therapy) を受ければ、エイズを発症することは殆ど無いにもかかわらず、日本では毎年エイズが増え続けているのである。

エイズを発症した人の多くは、それまでHIVの抗体検査を受けていなかった感染者である。米国では感染者の75%は抗体検査を受けているが、日本では20%しか受けていないと推定されている。結局、エイズが未だに増加している原因は抗体検査の普及の遅れにあると言える。自治体の匿名無料検査の在り方、医療機関におけるHIV感染症の見落とし防止などについて見直しを行い、在宅検査の導入や医療機関におけるopt-out方式の検査など米国並みの検査体制を真剣に検討すべき時期に至っている。

(Neuroinfection 12:11-15, 2007)

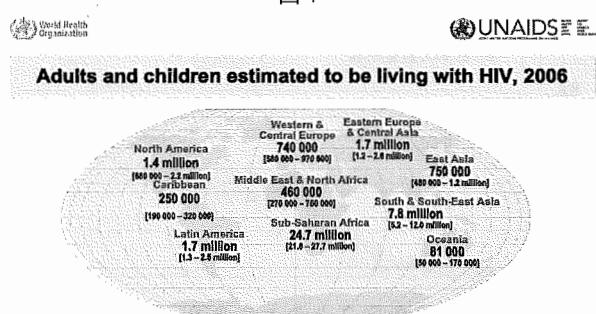
#### 【はじめに】

1981年に、今で言う「後天性免疫不全症候群（エイズ）」が報告<sup>(1,2)</sup>されて以来、これまでにグローバルレベルでは約7,000万人が感染し、その内3,000万人が既に亡くなり、現在、約4,000万人がHIV感染症/エイズと闘っている（図1）。その数は途上国を中心として世界中で増え続けている。従来から感染者/患者が多くいたサハラ以南のアフリカ諸国に加え、最近は中国、インドなどの人口大国での増加が著しい。中国では、現在はHIV感染症/エイズが100万人程度と考えられているが、数年後には1,000万人に達する勢いであると言われている。

日本でもHIV感染症もエイズも年々増えており、2004年からは一年間の新規の感染者/エイズ発症者は1,000名を超えている（図2）。血友病患者を除くこれまでの累積のHIV感染者/エイズ患者数は2005年4月の集計で1万名を超えたが、この数字は報告された感染者/エイズ患者の数であって、実際はその数倍の感染者/エイズ患者がいるものと考えられる。図2にあるように、HIV感染者数のみならず、エイズ患者数も同様に増え続けているところに日本の不思議さがある。新規のHIV感染者数はさておき、エイズ患者数が増えているのは先進国では実は日本だけなのである。

HIV感染症/エイズの発生動向を見てみると、国籍としては日本人が圧倒的に多く（図3）、感染経路では異性間性的接触による感染に比べ、同性間性的接触によるHIV感染症/エイズの新規発生が急激に増加している点が注目される（図4、図5）。

図1



Total: 39.5 (34.1 – 47.1) million

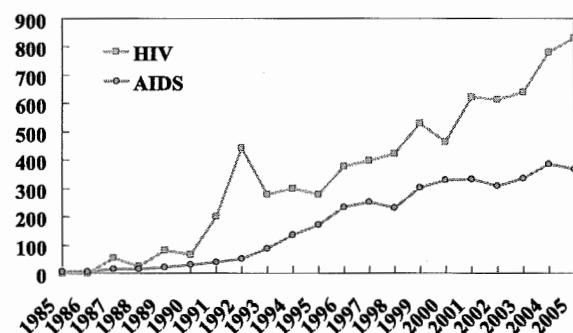


図2. HIV感染者及びAIDS患者報告数の年次推移

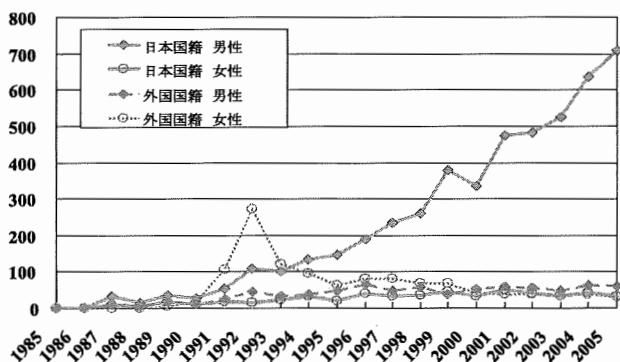


図3. HIV感染者報告数の国籍別年次推移

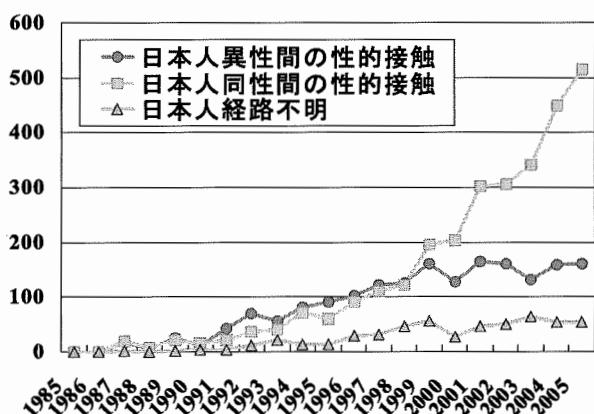


図4. HIV感染者報告数の年次推移（感染経路別）

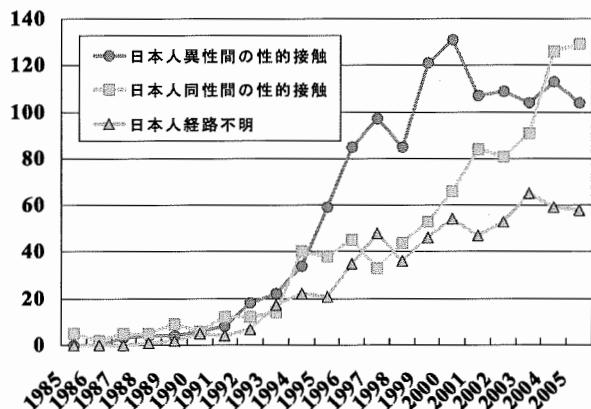


図5. AIDS患者報告数の年次推移（感染経路別）

## 1. エイズを発症させない治療法があるのにエイズが減らない現状

HIVの感染により、CD4陽性リンパ球が減少すると、免疫不全に陥り、種々の日和見感染症やリンパ腫などの悪性腫瘍を発症する。発症しやすい日和見感染症は国により差異があり、途上国では結核やクリプトコッカス症が最も頻度が多いが、日本では欧米と同様、ニューモシチス肺炎が最も多く、次いでカンジダ症、HIV消耗性症候群、サイトメガロウイルス感染症などとなっている（図6）。

しかし、発症前にHIV感染症の治療であるHAART (highly active antiretroviral therapy) を受けければ、ウイルスは測定できないほどの量に減少し、低下していたCD4陽性リンパ球が増加して免疫力が回復するので、免疫再構築症候群を除けばエイズを発症することは殆ど無い。現在のHAARTはHIV感染症を治癒させることは出来ないものの、抗ウイルス効果は強力で、HIV感染者/エイズ患者の生命予後は著しく改善されているのである。それにもかかわらず日本では毎年エイズが増え続けているところに問題がある。

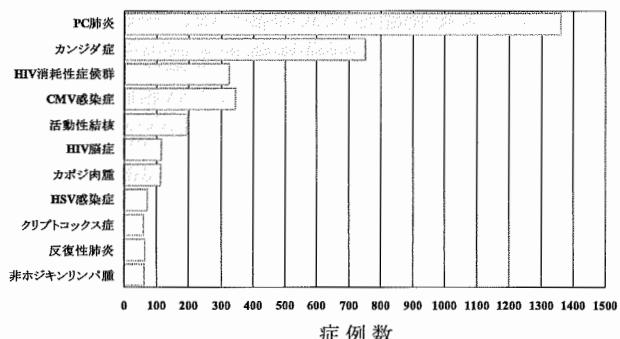


図6. AIDS報告時の疾患分布(1985~2005,日本国籍)

## 2. HAARTの現状

抗HIV薬には表1に示すように、核酸系（ヌクレオシドおよびヌクレオチド）の逆転写酵素阻害薬、非核酸系の逆転写酵素阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬の3種類がある。HAARTの標準型には核酸系逆転写酵素阻害薬2種類にプロテアーゼ阻害薬1剤（±RTVブースト）を加え3剤にするものと、核酸系逆転写酵素阻害薬2種類に非核酸系逆転写酵素阻害薬1剤を加え3剤にするものの2通りがある。治療薬として用いる場合のRTVの投与量は1,200mg/日であるが、現在はこの目的に投与されることは稀で、殆どが他のプロテアーゼ阻害薬の代謝阻害用に使われている。この場合の投与量は通常100～400mg/日である。

最新の米国の治療ガイドライン<sup>(3)</sup>では、それまで治療を受けたことのない患者への初回治療レジメとして表2のようにカラムAから好ましい（またはその代替となる）非核酸系逆転写酵素阻害薬またはプロテアーゼ阻害薬を選択し、カラムBから好ましい（またはその代替となる）核酸系逆転写酵素阻害薬を選択し、組み合わせるのが良いとされている。カラムAではEFV、ATV+RTV、ATV、FPV+RTVを含むものが、また、カラムBではTDF/FTC、ABC/3TC、ddI+3TCの組合せが一日一回の服用で

済むため長期投与に適している。HAARTを実施するに当たり、非常に大切な点は服薬アドヒアランスを長期間にわたり良好に保つことである。飲み忘れがあると薬剤の血中や細胞内濃度が下がり、薬剤耐性ウイルスが生じ易くなるので、非常に危険である。

逆転写酵素阻害薬		プロテアーゼ阻害薬
核酸系	非核酸系	
ZDV	Nevirapine	Saquinavir
ddI	Delavirdine	Ritonavir
ddC	Efavirenz	Indinavir
d4T		Nelfinavir
3TC		Amprenavir
ABC		Lopinavir/RTV
TDF		Atazanavir
FTC		Fosamprenavir

2005.12 現在

表1. 抗HIV薬の開発状況

カラムA (NNRTI or PI)		カラムB (NRTI)
NNRTI	EFV [QD]	AZT/3TC [BID] TDF*/*FTC [QD]
PI	ATV+RTV [QD] FPV+RTV [BID] LPV+RTV [BID]	
NNRTI	NVP [BID]	ABC/3TC [QD] ddI+3TC [QD, BID]
PI	ATV [QD] FPV [BID] FPV+RTV [QD]	

表2. 初回療法として推奨される多剤併用療法

### 3. HAARTを受ければエイズを発症しないで済む

エイズはCD4陽性リンパ球数が200個/ $\mu\text{L}$ 未満になると発症しやすくなる。従って、HAARTはエイズを発症する前に、CD4陽性リンパ球数が350～200個/ $\mu\text{L}$ で開始するのが良いとされている<sup>(2)</sup>。HAARTを正しく行えばエイズの発症を非常に効率よく予防することが出来る。従って、感染者の多くが適切な治療を受けていれば新規エイズ発症者数が減少するはずであり、現に米国ではHAARTが行われるようになった1993～1995年以降はエイズ発症者もエイズ死も劇的に減少した。日本では1997年以降、HAARTが可能になり全国的に急速に普及したもの、図2に示されているように、1998年に少し新規のエイズが頭打ちになったが、その後すぐ、増加に転じており、HAART導入の影響がでていない。HAART自身は日本人にも極めて有効であり、全国的にCD4陽性リンパ球数が200個/ $\mu\text{L}$ 程度になれば、必ずHAARTを開始する体制になっている。従って、日本でこのように新規のエイズ発症者が増え続けているのは、感染者の多くが抗体検査を受け

ておらず、従って、HAARTの恩恵に浴することもなく、発症してしまうからに他ならない。感染者の多くがもっと早く感染の事実を知り、適切な時期にHAARTを受けていれば、健康を維持でき、発症して命を落とすことも無いのにと思われる。

### 4. 体検査の遅れが最大の原因

エイズを発症してしまった患者さんの多くは、HIVの抗体検査を受けておらず、HIV感染を知らないまま放置されていた事例である。エイズになってしまふと、そこから回復することは容易ではなく、命を失うことも少なくない。このような事態を防ぐには、早めに抗体検査を受けることが大切である。いわゆる早期発見はここでも重要な要素と言える。米国では感染者の75%が抗体検査を受けている<sup>(4, 5)</sup>のに反し、日本ではエイズに対する国民の関心が薄く、抗体検査を受けているのは感染者の2割程度と推定されている。感染予防の啓発と共に、感染の早期発見が大切である。

エイズの増加の原因は結局、感染者の増加と抗体検査の普及の遅れにあると言える。HIVの抗体検査は保健所で無料・匿名で受けられることになっており、これが国民一般の受検の場とされているが、保健所で行っているHIVの抗体検査の検査日は週一回か2週に一回、もしくは一月に一回が多く、しかもその受付時間は週日の勤務時間帯で、且つ、一回平均90分しか受け付けておらず<sup>(6, 7)</sup>、30分だけという例も珍しくない。

### 5. 検査の遅れは自治体の検査体制に問題がある

自治体の抗体検査では通常、電話で予約し、検査日の指定を受けるのが原則となっている。指定された日時に人目を忍びながら保健所まで行き、検査を受ける。結果を知るために、後日、再び保健所に行かなければならない。努力している一部の保健所を除いては、お役所仕事の典型で、クライエントの都合や事情は微塵も考慮されていない。これでは仕事を持っている若い人や学生にはとても不便で、全く食指が動かない。ただでさえ検査など受けたくない人々を引きつけるには、土日や夕刻～夜間の検査を増やすことや、即日・迅速検査を含め、啓発イベントと組み合わせるなど、もっと工夫が必要であることは言うまでもない。

現に、土日や夜の検査を実施している検査所・相談所、あるいは即日検査を採用した保健所では、検査件数の伸びが著しい。総ての保健所がそうする必要はないが、何カ所かはクライエントの利便性を考

慮した受付時間を設定したり、検査方法を選べるようにするなどの工夫をしてもらいたい。また、受検の機会は行動変容を促す好機と言われているが、現実には保健所のカウンセリングは説教調であったり、リスク行動を一方的に禁止するなど、クライエントの意識とのズレが余りにも大きく、共感も得られず、およそ行動変容に繋がらないと指摘もある。

海外では郵送による検査が普及しており<sup>(8, 9)</sup>、人目に付かず検査を受けたい人が検査を受けられるシステムが働いているのに反し、日本ではまだ慎重論が主流である。日本での抗体検査のカバー率は感染者のわずか20%であるのに反し、アメリカのそれは75%に達しているが、それでも米国CDCは医療機関における検査を更に促進するために、2006年、医療機関におけるHIV抗体検査を通常の血液検査と同等に扱うべきで、これまでのように検査の承諾書を取ったり、特別なカウンセリングは行わなくとも良いことを推奨するにいたった<sup>(10)</sup>。日本もこの点をもっと深刻に考えるべき時に至っているのではないだろうか。

## 6. 医療機関での見落としも無視できない

医療機関にもやるべきことがある。エイズを発症して初めてHIVに感染していたことを知った症例を振り返って見てみると、エイズ発症前にも色々な理由で医療機関を受診している例が少なくない。受診理由の主なものを分類すると、HIV感染そのものによると考えられるもの、免疫力の低下によるもの、他の性感染症などに分けられる。この中で、最も多いのがB型肝炎や梅毒、アメーバ赤痢・肝膿瘍などの性感染症である。これらの症状・疾患があるにも関わらず、HIV感染症の存在が頭になく、抗体検査が行われず、発症するまで見過ごされている例に、しばしば遭遇する。

抗体検査のカバー率が感染者の20%であるとすると、真の感染者がこれ迄の報告数の4倍（4～5万人）存在することになり、日本の総人口は一億二千万人であることから、全国平均で3,000～2,500人に一人が感染していることになる。感染のリスクの高い年齢層に限れば、1,000～500人に一人位になるのではないだろうか。それぞれの医療機関で日々診療されている外来患者数と勘案してみると、HIV感染症/エイズがいかほど蔓延しているかが理解できる。HIV感染症/エイズは他人事ではなく、日常診療の中にあることを認識し、抗体検査の必要性を念頭におくべきである。

HIV感染症の予後改善には、早期発見・早期ケア

が不可欠である。エイズを発症した後でも、HAARTはある程度奏功するが、発症前にHAARTを開始した例に比べると、効き目は明らかに劣っている。HIV感染者がどんどん増えている現実を正しく認識し、本人のために色々な機会を捉え、抗体検査を勧める必要がある。

## 7. 発症時の誤診が患者の命取りになる

医療機関の役割として、見落としの防止が大切であるとともに、誤診の防止も重要である。

特に、ニューモシスチス肺炎の誤診を無くすることが重要である。先にも述べたように日本ではエイズ指標疾患の中でニューモシスチス肺炎の頻度が最も高い（図6）。ところが、HIV感染症の存在が念頭にない場合は、特発性間質性肺炎と誤診されてしまい、ステロイド療法が施行されてしまう例が大変多い。ステロイド投与により、免疫力がさらに低下し、ニューモシスチス肺炎が益々悪化し、死に至る例が少くない。はっきりした原因が無い間質性肺炎を見たら、HIV感染症も鑑別しておく必要がある。

口腔カンジダ症は免疫不全を示す症状の中で、最も頻繁に遭遇する症状で、HIV感染症を疑う目印となる。食道カンジダ症（エイズ発症）発見の最も良いきっかけであるが、口腔カンジダ症もその原因を確かめることもなく対症療法的に診療されてしまっていることがある。性感染症やその既往が無いかどうか、日常の診察や問診の質が問われるところです。性感染症がある場合や口腔カンジダ症、間質性肺炎の場合には、いずれもHIVの抗体検査が保険で認められているので、迷わず抗体検査することが患者を救う早道となる。

## 8. 必要な対応策

AIDS発症患者の約80%が、その発症までHIV感染症と診断されていなかつたことから、その感染が確認されていない潜在的なHIV感染者は多く存在すると考えられている。HIV感染を予防する手段として、適切な性行動（例えばコンドームの使用）を促進することが重要であることを引き続き啓発すると共に、HIV感染を予防する手段として、「HIV感染の早期発見と早期ケア/治療を促すこと」が有効と考えられる。感染を知った人は、より安全な性行動を取るようになることが証明されており<sup>(5)</sup>、また、HAARTを受けると体液中のHIV量が著しく減るので、HIVを他者に伝播する確率も低くなる。私たちの調査でも、感染を知ることにより、明らかにリスク行為は減少している<sup>(11)</sup>。これには通院の度に行

われる医療提供者による教育・啓発やカウンセリングも一役かっているものと思われる。あらゆる手段を駆使し、早期発見のため、抗体検査を出来るだけ受けやすくし、検査数を著しく増加させる必要がある。

一方、医療関係者を含む一般国民のHIV感染症への理解は乏しく偏見すら存在し、このことが、男性同性愛者あるいは若年層への行動変容を促す介入研究事業の妨げになっている。従って、一般国民への啓発が必要であり、特に個別施策層としての男性同性愛者間での感染の広がり、AIDS発症者の増加には著しいものがあることから、この層に対する啓発介入が緊急の課題である。

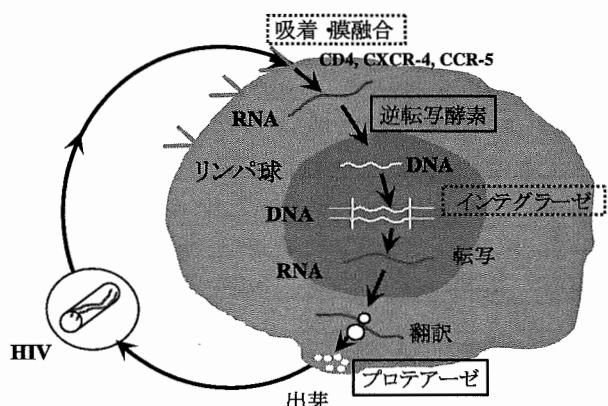


図7. HIVのライフサイクルと抗HIV薬の作用点

#### 【英文抄録】

A total of 70 million people have been infected with HIV-1 since 1981 when AIDS cases were first reported, and about 30 million people have died of AIDS. The pandemic of infection is still growing around the world especially among developing countries. On the other hand, number of people developing AIDS has decreased considerably among developed countries where HAART (highly active antiretrovirus therapy) is available and accessible. In Japan, however, the number of people developing AIDS continues to increase year by year even after the introduction of HAART to the country (1997). It is important to take HAART before developing AIDS. In the USA, 75% of infected have tested for HIV, while only 20% in Japan. This could be a major reason why AIDS is still increasing in Japan.

Inconvenience of testing system conducted by local governments limit the access to testing. Most of the hospitals in Japan are losing the opportunities for diagnosing HIV infection. Radical measures such as introduction of home sample collection system, home testing system and opt-out testing system in health-care setting should be considered as done in the USA.

#### 参考文献

- 1) Gottlieb, M.S., et al.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men : Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N. Engl. J. Med. 305 : 1425, 1981
- 2) CDC : Pneumocystis pneumonia : Los Angeles. MMWR 30 : 250, 1981
- 3) DHHS ; Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Oct 10, 2006 (<http://AIDSinfo.nih.gov>)
- 4) CDC : HIV prevalence unrecognized infection, and HIV testing among men who have sex with men - five US cities, June 2004 - April 2005. MMWR 54 : 597, 2005
- 5) Marks G, Crepaz N and Janssen RS : Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States : implications for HIV prevention programs. J Acquir Immune Defic Syndr 39 : 446, 2005
- 6) 木村哲 : HIV感染症の医療体制の整備に関する研究。厚生労働研究費補助金エイズ対策研究事業 平成15年度研究報告書 pp3-16, 2004
- 7) 木村哲 : HIV感染症の医療体制の整備に関する提言内容説明。厚生労働研究費補助金エイズ対策研究事業 平成15年度研究報告書 pp17-21, 2004
- 8) Bernard M and Branson MD : Home sample collection for HIV infection. JAMA 280 (19) : 1699, 1998
- 9) Alexi A and Ingrid TK : Home testing for HIV. N Engl J Med 354 (5) : Feb 2, 2006
- 10) Bernard M, Branson MD : Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and women in health-care settings. MMWR 55 (RR-14), 2006
- 11) 木村哲 : 通院者のリスク回避行動に関する調査。厚生労働研究費補助金エイズ対策研究事業 平成17年度研究報告書 pp19-24, 2006

## 特別講演 2

## NEUROLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH AIDS

Bruce James Brew, MBBS, MD, FRACP

Professor of Medicine (Neurology), University of New South Wales,  
St. Vincent's Hospital, Sydney, NSW, Australia

(Neuroinfection 12:16-17, 2007)

HIV infection is frequently associated with a variety of neurological conditions which can affect any part of the neuraxis. These can be the result of HIV itself, a consequence of immunodeficiency or of some of the medications used in the treatment of HIV disease.

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has made a major impact on these neurological complications both in terms of the frequency and the intrinsic nature of the complication.

In patients not on HAART the likelihood of a particular neurological complication is related to the degree of immunodeficiency. This relationship is less obvious in those who are on HAART although the opportunistic conditions are still largely related to the degree of immunodeficiency. This concept is known as

"time locking" as the degree of immunodeficiency increases with the duration of HIV disease in most patients. There are other principles that aid in the diagnosis as well: "layering" whereby several complications occur simultaneously within one part of the neuraxis and "parallel tracking" whereby several complications affect different parts of the neuraxis simultaneously.

The complications related to HIV itself are mainly AIDS dementia complex (ADC), peripheral neuropathy and vacuolar myelopathy. Less commonly, patients can develop seizures, transient neurological deficits, polymyositis and rarely inclusion body myositis. Very rarely and perhaps controversially is the relationship to a form of motor neuron disease.

The complications related to immunodeficiency affecting the nervous system are chiefly toxoplasmosis, cryptococcal meningitis,

progressive multifocal leukoencephalopathy, primary central nervous system lymphoma, and cytomegalovirus encephalitis. Less commonly patients may develop varicella zoster vasculopathy and tuberculoma.

The complications related to therapy are chiefly peripheral neuropathy and myopathy. Some of the antiretroviral drugs especially the so called "d-drugs" can lead to a neuropathy which in some patients is associated with disabling pain. Another antiretroviral drug zidovudine can lead to a myopathy. These complications are all thought to be a consequence of mitochondrial toxicity. More recently, other complications have been observed which are related to immune reconstitution as a consequence of HAART. Such patients may develop an exacerbation of an underlying opportunistic infection that is being treated, for example cryptococcal meningitis or they may develop new symptoms related to a previously subclinical infection for example progressive multifocal leukoencephalopathy.

HAART has led to a dramatic decrease in the incidence of almost all neurological complications, the exception being progressive multifocal leukoencephalopathy. Whilst the incidence has decreased the prevalence has increased largely because of the life prolonging effect of HAART. This is especially the case with AIDS dementia complex (ADC) and peripheral neuropathy. The nature of these complications has changed in that the more classical risk factors are no longer relevant and in the case of ADC there is increasing evidence that the nature of the disorder is changing. As a general principle both the

neuropathy and perhaps more importantly ADC are now more often associated with other disorders that in the past would have been considered "confounds" but which now are thought to be playing a more active role and compounding the neurological deficits.

These changes mean that newer and better

markers of disease need to be developed in an attempt to establish the relative contributions of HIV and the other compounding conditions to the neurological deficit. This will enable the development of more targeted therapies possibly including regenerative treatments.

## 教育講演 1

## 頭蓋内感染症の画像診断－MRIを中心に－

土屋 一洋

要旨：頭蓋内感染症の臨床において大きな役割を果たしている画像診断で、MRIはCTに比しはあるかに有効な手段である。特に造影T1強調像は脳膜瘍や硬膜下・外の蓄膿の被膜や髄膜炎における髄膜の増強効果のほか脳炎でも病勢によって血液脳関門の破綻による異常増強効果を描出する。拡散強調画像は脳膜瘍の膿や脳炎病変の拡散障害を捉えてこれらの早期診断や質的診断に有用である。さらに本稿では頻度や予後などの点で重要な単純ヘルペス脳炎の画像上の鑑別診断についても側頭葉内側を侵す各種病態を中心に述べる。

(Neuroinfection 12:18-22, 2007)

Key words : 頭蓋内感染症、MRI、CT

## はじめに

頭蓋内感染症の臨床では、その存在や進展あるいは合併症など、多くの病態の診断においてCTやMRIが大きな役割を担っている。これらの所見を解釈するにあたり、臨床経過や種々の検査所見が大きな鍵となるが、各種の頭蓋内感染症の画像を把握しておき、必ずしも特異的なものばかりではない所見から迅速で正確な診断を下す必要がある。本稿では頭蓋内感染症の画像診断において重要ないくつかの事項について、その有用性が既に広く知られたMRIを中心に症例を呈示しつつ述べる。

## (1) MRIの造影T1強調像の意義

多くの感染性病変は炎症性の組織反応に起因してガドリニウム (Gd) 造影剤での増強効果を示す。

病変自体が増強されるものとしては

- 1) 脳膜瘍や硬膜下ないし硬膜外蓄膿の被膜
- 2) 髄膜炎での髄膜やクモ膜下腔

が挙げられる。従って画像でのこれらの正確な評価には造影検査が必要である。造影剤による増強効果がCTに比し、MRIで鋭敏に捉えられることは広く知られている。脳膜瘍では被膜は内部に存在するマクロファージに由来してMRIのT1強調像で高信号、T2強調像で低信号傾向を示すが、正確な評価には造影が必須である<sup>(1)</sup>。これによって被膜の形成状況が明らかとなり、外科的治療（ドレナージや摘出術）の適応が判断される。また類似のリング状増強効果を示す膠芽腫や転移性脳腫瘍との鑑別の上でも造影後に脳膜瘍の特徴的所見が明らかになることがしばしばである。すなわち一般には均一な傾向があるが時に血流の多寡に起因して深部でより薄いこと (mesial thinning) があるほか、娘結節なども造影

図1：(A)

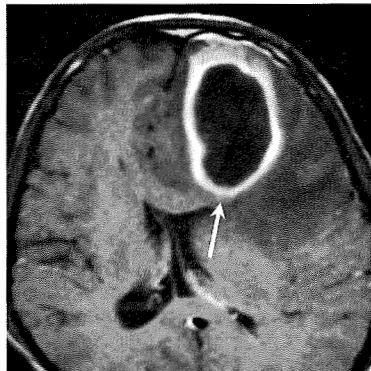


図1：(B)

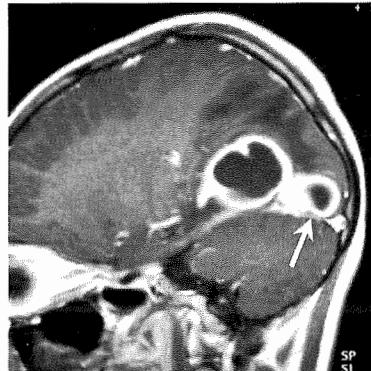


図1：脳膜瘍の造影T1強調像

横断像 (A) では被膜は比較的均一な厚さであるが深部でやや薄い (矢印)。  
矢状断像 (B) では主病変の後方に娘結節が明瞭である (矢印)。

後に明瞭になる（図1）。髄膜炎における画像診断の意義は合併症（脳膿瘍、水頭症、脳梗塞など）の診断が主であるが、それ自体は髄膜の異常増強効果としてみられる。髄膜の増強効果は軟膜・クモ膜下腔に優位な pia-subarachnoid (PS) 型と硬膜・クモ膜が主体の dura-arachnoid (DA) 型に分けられる<sup>(2)</sup>。感染性髄膜炎はPS型が優位であるがDA型も混じていることが多い（図2）。髄膜の異常増強効果の診断にあたり、造影後のMRIの撮像法として通常の造影T1強調像のほか、FLAIR像や脂肪抑制を加えたT1強調像がより異常所見が明瞭なことがしばしば経験される<sup>(3)</sup>。なお広く知られているように上記のPS型とDA型のいずれのパターンでも特異性は低く、感染性髄膜炎以外の数多くの鑑別すべき疾患がある。詳細は成書にゆずるが基本的に髄膜炎の診断が臨床症状と髄液所見で下されるものであることは言うまでもない。

一方造影CTあるいはMRIは感染症に伴う脳実質の血液脳関門の破綻を評価する意義もある。代表的なのは単純ヘルペスウイルスによるものをはじめとするウイルス性脳炎であり、病変にみられる増強効果は病勢の指標になる（図3）。後述するように造影のパターンは造影前のT1強調像やT2強調像で類似の所見を示す腫瘍性病変などとの鑑別にも有用である。

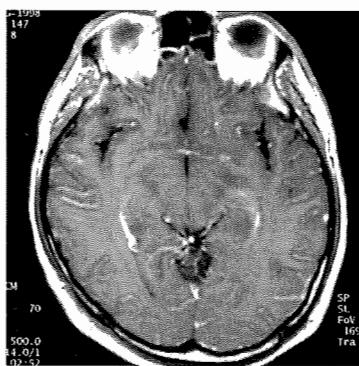


図2：細菌性髄膜炎の造影T1強調像  
脳溝内の各所に異常増強効果がある。

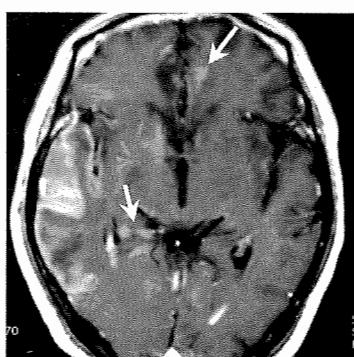


図3：単純ヘルペス脳炎での増強効果  
右側頭葉の脳回に沿って増強効果がある。右の海馬や左の帯状回の一部にも同様の所見がある（矢印）。

## （2）拡散強調画像の有用性

拡散強調画像はMRIが対象にしているプロトンの拡散運動の自由度の変化を画像のコントラストとして表している。早期脳虚血の描出能が最もよく知られているが、頭蓋内の感染症においても不可欠と言える撮像法である。その利点は次のようにまとめられる。

- 1) 膿が示す異常信号による質的診断
- 2) 脳実質の拡散の異常による病変の診断
- 3) 二次的な虚血などの早期診断

脳膿瘍の内部の膿は高粘稠度に起因する拡散低下によって拡散強調画像で強い高信号を示す<sup>(4)</sup>（図4）。これは造影T1強調像を含めたルーチンのMRIで類似の所見を示す膠芽腫や転移性脳腫瘍の壞死腔や囊胞成分では極めて頻度の低い所見であり、鑑別診断の根拠となる重要な所見である。脳実質外の蓄膿でも同様の所見がみられるが、恐らく発症機転の違いに起因して硬膜外蓄膿より硬膜下蓄膿でみられる頻度が高い<sup>(5)</sup>。このような病態が疑われる症例では上述の造影T1強調像に加え、拡散強調画像の撮像は必須である。

感染性疾患での脳実質の拡散強調画像における異常としてはウイルス性脳炎が知られている<sup>(6)</sup>。単純ヘルペスウイルスをはじめとし、病原体の神経細胞やグリアへの侵襲によって惹起される拡散低下で比較的明瞭な異常高信号が認められる（図5）。通常のT2強調像やFLAIR像に比較して病変が明らかに描出され、さらに早期に検出できることも知られている。また同様のことは異常プリオノンに起因するCreutzfeldt-Jakob病でも知られている<sup>(7)</sup>。Creutzfeldt-Jakob病では病初期には大脳皮質の各所、統いて線状体に異常信号がみられることが多い。

さらに髄膜炎をはじめとした頭蓋内感染症の多くでは血管への炎症の波及に伴い、動脈性あるいは静脈性の梗塞が合併することがある。これらを速やかに診断する上でも拡散強調画像が有用である。最も遭遇する頻度が高いのは結核などによる脳底部を中心とした髄膜炎がWillis輪に波及することによる梗塞巣の発生である。このほか静脈洞への炎症の進展による静脈性の梗塞も細菌感染などでは稀でない。これらが疑われた場合には責任血管に適切な撮像法でのMRAを合わせ、拡散強調画像を含めたMRIを行うのが適当である（図6）。

なお拡散強調画像での異常高信号の解釈に関し、“T2 shine-through”を理解しておく必要がある。これは通常の拡散強調画像がT2強調型の撮像をベースにしているためT2延長による高信号が拡散強調

画像にも現れることを指す。従って拡散強調画像で高信号をみたらそれが真に拡散の低下によるものか、

“T2 shine-through”によるものかを判別する必要がある。脳虚血や脳炎などでみられる細胞障害性浮腫は一般に前者で、病変は不可逆であることが多い。これに対していわゆる血管障害性浮腫は後者にあたり、多くは可逆性である。判別には拡散の半定量的パラメータであるapparent diffusion coefficient (ADC)を画像化したもの(ADC map)を参照するのが適当である。これは2種類の異なるb値(拡散の計測用に印加する傾斜磁場の強さを示す値で単位はsec/mm<sup>2</sup>)の画像から作成される。ADC mapで低信号(ADCが低い)ものは拡散が低下していると判断される。



図4：脳膿瘍の拡散強調画像  
左側頭葉皮質下の膿瘍が著明な高信号を示す。



図5：単純ヘルペス脳炎の拡散強調画像  
海馬に両側性に異常高信号がみられる。

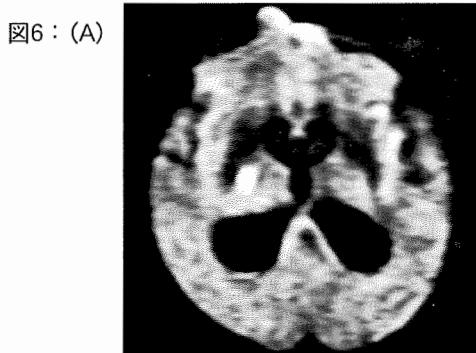


図6：(A)

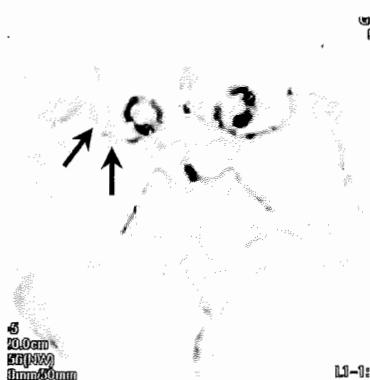


図6：肺炎球菌による髄膜炎で生じた右中大脳動脈穿通枝領域の新鮮梗塞  
拡散強調画像(A)で右基底核の新鮮梗塞が明瞭である。かなりの水頭症もみられる。2D phase-contrast法でのMR A(B)で右中大脳動脈のM1の狭窄がみられる(矢印)。

### (3) 単純ヘルペス脳炎の画像上の鑑別診断

単純ヘルペス脳炎は臨床的に散発性にみられる脳炎として頻度や予後などの点で最も重要であり、CTやMRIで類似の所見を示す一連の疾患との鑑別が必要である。

本症は三叉神経(あるいはその神経節)ないしは嗅神経に潜伏していたherpes simplex virus type 1 (HSV-1)の再活性化による。性差なくいずれの年齢にもみられ、比較的急性に頭痛、痙攣、発熱、意識障害などで発症する。抗ウイルス剤のアシクロビルの早期投与が有効で致命率は従来に比しかなり減少したものいまだ1/3の症例では重度の後遺症を残す。大脳辺縁系(海馬、島、前頭葉の眼窩回や帯状回)を主体に拡がり、しばしば両側性である。病理学的には急性の出血性ないし壊死性の脳炎を来す。組織学的に血管周囲の白血球浸潤や間質のリンパ球浸潤、ニューロン・グリア・血管内皮細胞の核内封入体などがみられる。画像、特にMRIはこういった病理所見をよく反映する(図7)。このほか本症の造影MRIや拡散強調画像の所見は上述したとおりである。

経過や画像所見が典型的な場合に診断に困難が生じることはないが、時に以下のような疾患との画像上の鑑別が問題になる。

- ・脳腫瘍: gliomaやlymphoma
- ・脳梗塞: 特に静脈性梗塞
- ・脳挫傷
- ・脱髓疾患
- ・放射線壞死
- ・痙攣重積後
- ・その他: 辺縁系脳炎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

脳腫瘍のうち悪性gliomaやlymphomaが特に側頭葉に生じたものは造影前の所見が単純ヘルペス脳炎に類似しうる。これらは造影T1強調像で不整りング状あるいは結節状の強い増強効果を示すことが多く、この点が鑑別に有用である。しかし増強効果の微弱なlow-grade gliomaは極めて似た所見になる。

脳梗塞のうち動脈性のものが側頭葉内側を含め辺縁系に局在を示すことは例外的である。ただし横静脈洞からS状静脈洞にかけての静脈洞血栓症に起因する静脈性梗塞は経過に加えて画像でも出血を含むT2延長域を示すなどの類似点がある。T1強調像やT2強調像で静脈洞に血栓を示す異常信号がみらえることがしばしば重要なポイントになる。またMR venographyを追加することで静脈洞血栓症をより確実にすることができます（図8）。

脳挫傷は側頭葉や前頭葉下部にみられることが多いしばしば両側性である。外傷の存在が明らかであれば鑑別が問題となることは少ない。また側頭葉病変はcontra-coup injuryによってその尖端部を主体にみられるのが圧倒的である（図9）。硬膜下血腫など挫傷以外の外傷性病変の存在に気付くことも重要である。

脱髓疾患のうち特に急性散在性脳脊髄炎（ADEM）は粗大な病変が単純ヘルペス脳炎の好発部位に生じることがある。しかし多くの場合、他部位にも異常信号がみられ、鑑別点となる。多発性硬化症は病変が通常は比較的小さく、局在も辺縁系にみられることが多い。

上咽頭や耳下腺などの悪性腫瘍に対する照射に起因する側頭葉を中心とした放射線壊死が単純ヘルペス脳炎と紛らわしいことがある。既往歴が重要なポイントになるほか画像上はgliomaに類似した増強効果を示すことが多い。

痙攣重積後には一過性のT2延長域がMRIでしばしば見られる。海馬を中心とした側頭葉もその好発部位であるがそれ以外の部位にも皮質を主体に出現することがある。痙攣の焦点には一致しないことが多い。その機序は主に血管透過性の変化に起因するとされることから拡散強調画像での高信号も“T2 shine-through”によることが多いが、細胞障害性浮腫も混在することがある<sup>(8)</sup>。週単位の比較的短期間で病変は消失するため経過観察が有効である。ただし単純ヘルペス脳炎による痙攣に起因してこの所見が生じる可能性を忘れてはならない。

臨床的にも単純ヘルペス脳炎との異同が問題となる辺縁系脳炎や非ヘルペス性急性辺縁系脳炎に関し

てはMRIなどの所見には共通点が多く、画像上で完全な鑑別は困難なことが多い。

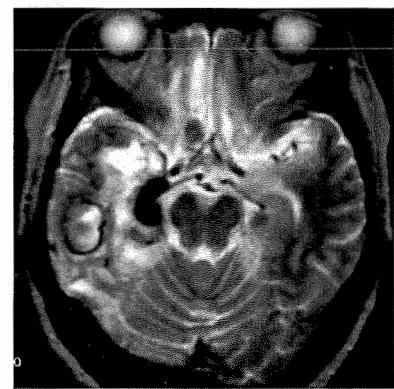


図7：単純ヘルペス脳炎のT2強調像

右側頭葉病変には出血による低信号や壞死による強い高吸収の部分が混在している。

図8：(A)

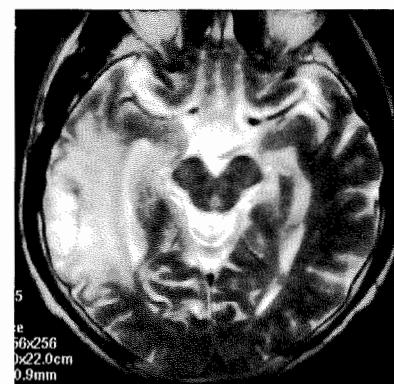


図8：(B)

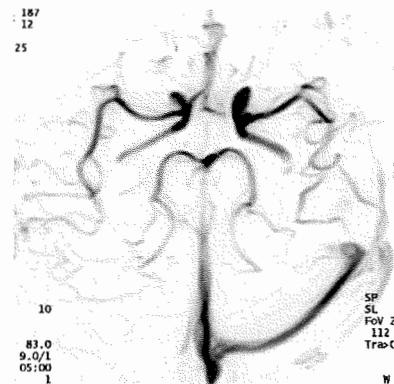


図8：右横静脈洞血栓症

T2強調像（A）で右側頭葉にかなりの出血成分を伴うT2延長域がある。一見単純ヘルペス脳炎を疑わせるが側頭葉の内側部のかなりは保たれている。3D phase-contrast法のMR venography（B）にて右の横静脈洞からS状静脈洞にかけての描出がない。

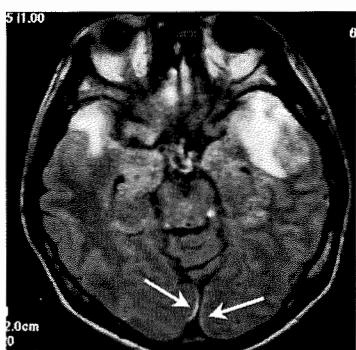


図9：脳挫傷

FLAIR像で両側の前頭葉の下部と側頭葉に高信号病変がある。側頭葉では尖端部に認められ、内側部には異常信号はない。後頭部の大脳間裂に小さな硬膜下血腫もみられる(矢印)。

### おわりに

頭蓋内感染症の画像診断のうち、MRIを中心に、撮像法として造影T1強調像と拡散強調画像、疾患として単純ヘルペス脳炎をとりあげポイントとなる点を述べた。画像診断はそれのみで成り立つものではないのはどのような病態でも言えることであるが特に頭蓋内感染症については臨床経過や検査所見と合わせた解釈が必要である。この点で神経内科を中心とした臨床サイドと検査を行う側の協力が不可欠であることを改めて強調しておきたい。また我々放射線科医など検査を行う側も疑われる病変に適切な撮像法を施行できる知識が特に必要とされるのが頭蓋内感染症なのである。

### Summary

Neuroimaging is crucial in clinical practice of intracranial infectious diseases. Among imaging techniques, MR imaging plays an important role when compared with CT. Postcontrast T1-weighted imaging well depicts enhancement of a capsule of brain abscess and empyemas, abnormal meningeal enhancement in meningitis, and brain parenchymal enhancement due to blood-brain-barrier disruption in encephalitis. Hyperintensity of pus on diffusion-weighted imaging is often a key finding to make correct differential diagnosis of brain abscess as well as intracranial empyemas. Diffusion-weighted imaging is also an effective tool for early diagnosis of viral encephalitis and Creutzfeldt-

Jakob disease as it sensitively visualizes diffusion abnormalities caused by these disorders in brain tissue. In addition, this article discusses the differential diagnosis of herpes simplex encephalitis, which is important in terms of frequency and prognosis, from other disorders that affect the medial temporal lobe. Such disorders include intraaxial neoplasms, venous infarct, cerebral contusion, demyelinating diseases, radiation necrosis, transient signal changes in status epilepticus, and so on.

### 文献

- 1) Zimmerman RD, Weingarten K : Neuroimaging of cerebral abscesses. *Neuroimaging Clin N Am* 1 : 1-16, 1991.
- 2) Fukui MB, Meltzer CC, Kanal E, et al : MR imaging of the meninges. Part II. Neoplastic disease. *Radiology* 201 : 605-612, 1996.
- 3) Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, et al : Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. *Neuroradiology* 47 : 591-598, 2005.
- 4) Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, et al : Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 9 : 1113-1116, 1996.
- 5) Tsuchiya K, Osawa A, Katase S, et al : Diffusion-weighted MRI of subdural and epidural empyemas. *Neuroradiology* 45 : 220-223, 2003.
- 6) Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, et al : Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *AJR Am J Roentgenol* 173 : 1097-1099, 1999.
- 7) Mao-Draayer Y, Braff SP, Nagle KJ, et al : Emerging patterns of diffusion-weighted MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease : case report and review of the literature.
- 8) Kim AJ, Chung JI, Yoon PH, et al : Transient MR signal changes in patients with generalized tonic-clonic seizure or status epilepticus : periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 22 : 1149-1160, 2001.

## 教育講演 2

# 我が国の予防接種の仕組みと問題点

神谷 齊

(Neuroinfection 12:23-27, 2007)

## はじめに

本日は伝統ある日本神経感染症学会の教育講演にお招きいただきありがとうございます。会長の葛原茂樹教授に厚く御礼申し上げます。また座長の労をお取りいただく原 寿郎教授に御礼申し上げます。今日は会長先生のご要望によって、予防接種の仕組み、接種スケジュール、健康被害の対応、予防接種の問題点、今後の方向についてお話しします。

我国の予防接種は昭和23年に予防接種制度が制定されて以来、感染症の発生及び蔓延の予防を目的に実施されており、公衆衛生の向上及び増進に、大きな役割を果たして来ている。それは我国における予防接種の存在する感染症の著しい減少が証明している。例えば過去には天然痘、ジフテリア、ポリオ、日本脳炎等の感染によって多くの尊い生命が失われたが、現在の日本ではこれらの疾患による死者はほとんどない。しかし一方では水痘、おたふくかぜ、ヘルペスインフルエンザ b 型菌感染症などワクチンの接種率が低かったり、導入されていない為に未だ減少していない疾患も多い。また予防接種には少数ではあるが健康被害が発生するので、昭和51年の改定で救済制度が法制化され定期接種の対象疾患も見直された。さらに最近では平成6年及び11年に予防接種法が改定され、安全かつ着実に予防接種を推進する方向に進んでいる。しかし世界の先進諸国と比較すると約10年近い遅れがあるように思われる。

## 1) 予防接種の仕組み

予防接種に関する法律は表1に示した如く平成13年11月に改正された予防接種法（法律）を基本として、その運用のために順次細部を決定している法律がある<sup>1)</sup>。平成18年6月に改正された予防接種

法施行令（政令）、施行令改正に伴ってそれぞれ予防接種法施行規則（省令）、予防接種法実施規則（省令）が同じ18年6月に改正された。法律の改正は国家の審議が必要であるが、政令は閣議決定で決めることが出来るし、省令は局長通知で改正できる。その他法律文は一般に読みにくく理解しにくいため、実施に際し臨床現場がわかりやすいように、保健医療局長通知として実施要領が発せられる。その他平成6年の改正から予防接種を実施する医師・保健師向けには「予防接種ガイドライン」<sup>2)</sup>が、保護者向けには「予防接種と子供の健康」<sup>3)</sup>が作られている。2006年に法律改正にあわせ改訂された。なおこの他に平成11年からは予防接種間違い防止の手引きが、医師、保健師向けに追加されている。これらはすべて予防接種を安全確実に実施するための用意である。

表1 予防接種の関係する法律

- |  |
|--|
| 1. 予防接種法（法律）<br>S23年6月30日（法律第68号）→平成13年11月7日（第119号）    |
| 2. 予防接種法施行令（政令）<br>S23年6月30日政令第197号→平成18年6月2日（第210号）   |
| 3. 予防接種法施行規則（省令）<br>S23年8月10日厚生省令第36号→平成18年6月2日（第128号） |
| 4. 予防接種実施規則（省令）<br>S33年9月17日厚生省令第27号→平成18年6月2日（第128号）  |

予防接種（一類疾病）実施要領 厚生省保健医療局長通知 平成17年1月27日 健発第0127005号 平成17年7月29日 健発第0729001号（一部改正）
インフルエンザ予防接種実施要領 平成13年11月7日 厚生労働省保健医療局長通知 予防接種ガイドライン・予防接種と子供の健康：2006年改編 予防接種間違い防止の手引きの発行

## 2) 予防接種スケジュールと実際

予防接種の目的は予防接種法第1条に記載されている。それによると①予防接種による公衆衛生の向上（疾病の予防）、②健康被害の迅速な救済となっている。また対象疾患は予防接種法第2条に記載されている。定期接種には1類疾病と2類疾病があり、

前者は国民に努力義務が課せられていて、ジフテリア、百日咳、急性灰白髄炎、麻疹、風疹、日本脳炎、破傷風の7疾患と結核予防法（平成19年4月より感染症法へ統合される）によるBCG、後者は個人予防に重点を置くため努力義務を課していない65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンがある。これ以外には今は必要性が出た場合に実施する枠として臨時接種がある。この接種は厚生労働大臣の命により都道府県知事が指示するようになっている。

以上のような法律の縛りで定期の接種は行われるが、ワクチンはこれ以外にも沢山ある。定期以外のワクチンは一般医薬品と同等に扱われており、任意接種として希望者に接種されている。特にスケジュールとしては決められていないが、病気の流行年齢や外国への旅行、出張などの予定を考慮して接種医と相談してきめることになる。図1は感染研のホームページに載っている我が国の現行の接種スケジュールである。接種に際しては安全に接種できるよう原則として個別接種で実施することになっている。そのシステムであるが平成6年予防接種法に個別接種が取り入れられ、図2に示すようにかかりつけ医による保護者からの子どもの状態の聞き取り、予診の重視と診察の導入、保護者も納得した上で接種が実施されるようになり、子どもを中心とした接種体制が出来、これによって保護者が安心して接種を受ける体制が出来あがった。しかし地域によっては未だ集団接種が継続して実施されており、個別接種の体制が必ずしもとられていない所もある。接種医の人数等やむを得ない事情もあるが、実施主体の市町村は大切な住民に安全に接種することを第一に考え人件費がかかっても経済的な損得によって予防接種方式を決めないように願いたい。

図1 日本の定期/任意予防接種

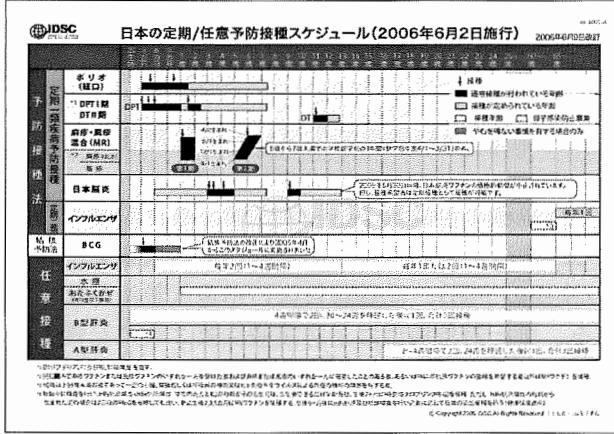
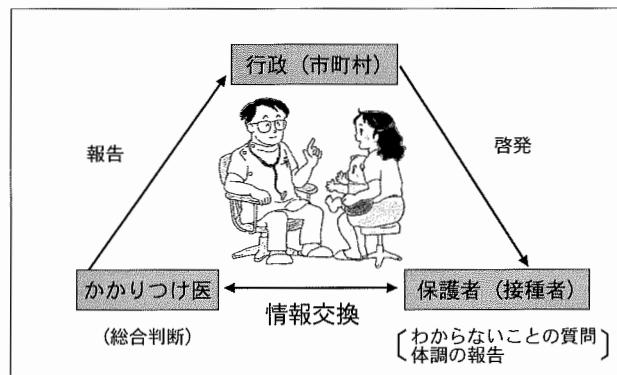


図2 接種方式(個別接種)



### 3. 健康被害について

予防接種健康被害の救済制度は我が国では1970年から閣議了解で開始され、昭和51年に法的救済制度が創設された<sup>4)</sup>。予防接種では極めてまれではあるが人間の遺伝子は同一ではないので不可否的に健康被害が発生する危険性を持って実施してゆかなければならぬという特殊性を有している。義務ではなく勧奨で接種したにしろ、公共の利益の為に積極的協力を求めたものであり、この結果生じた健康被害は救済制度を行政施策として設けるのは当然である。これによって予防接種に対する国民の信頼が確保出来、接種担当医の協力も得られることから本制度は予防接種制度の中で運用し、迅速な救済を図る必要がある。この制度の変遷の歴史は表2のごとくであるが、現在はかなり制度が充実し早急な対応がなされるようになって来ている<sup>5)</sup>。補償の実態はあまりはっきり国民に知らされていないが、保証の金額については厚生労働省から公表されている。平成16年末までの認定者数は表3のごとくである。この内容としては発熱、局所反応に始まりいろいろあるが、特にこの会に属しておられる先生方に判断をお願いしているのは神経系の副反応である。ワクチンで実際起こったか、たまたま同時期に起こったもの(紛れ込み)かを後で判断するのは至難のことであり、残った資料を基に検討会で判断するのである。私もメンバーとして10年近く努めたが、非常に難しい事件も含まれていた。また実際の副反応については厚生労働省結核感染症課において報告された副反応を集計している。そのデータを見てみると表4の如くである。この表は平成16年4月から17年3月までの1年間における頻度を示しているが、ワクチンの種類によって多少の変化はあるが、押しなべて見ると局所反応等も含めて0.0016%程度で多

いワクチンでも1000接種に1~3名程度であり決して多いものではない<sup>6)</sup>。

真の副反応かどうかを明確にする努力として厚生科学研究費で実施されている予防接種研究班の中でAND (Acute Neurological Disorders) 調査というのを実施している<sup>7)</sup>。これは定期の予防接種年齢である15歳未満の脳炎、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳症、ライ症候群、急性片麻痺、急性小脳失調症、無菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、脊髄炎、多発性神経炎、ポリオ様麻痺、脳血管障害、てんかん、熱性痙攣、その他の痙攣、原因不明の急死、その他の急性麻痺疾患の18種類についてその疾患登録を一定地区で行い頻度調査をしている。その中で発症に予防接種が関係したと思われる症例調査を実施している。例として2001年から2002年の2年間の調査結果を表5、6に示す。集計された総称例数は5,521例であり、その中の神経系疾患(ウイルス、細菌別)が示してある。小児の感染症がこのような頻度で起こっており、紛れ込みのやむを得ない状況が専門の先生方にご理解いただければ幸いである。

表2 健康被害救済制度の変遷

昭和45年 (1970年)	「闇議了解」 予防接種健康被害に対する救済措置が講じられる。(医療費、後遺症一時金及び弔慰金の給付)
昭和51年 (1976年)	「予防接種法改正」 予防接種による健康被害に対する法的救済制度が創設される。(医療費・医療手当、障害児養育年金、障害年金、死亡一時金、葬祭料)
平成6年 (1994年)	「予防接種法改正」 法の目的に「予防接種による健康被害の迅速な救済を図ること」が追加され、保健福祉事業が法定化されるとともに、給付設計の抜本的見直しによる救済給付額の大幅な改善及び介護加算制度の創設等の措置が講じられる。
平成13年 (2001年)	「予防接種法改正」 二類疾病の定期的予防接種について ①個人予防目的に比重、②義務が課されていないことから、一般の医薬品副作用被害救済と同程度の救済給付水準とした。

表3 予防接種健康被害健康被害認定者数

(平成16年末現在)											
給付区分	医療費	障害児養育年金			障害年金			死亡一時金			合計
		医療手当	1級	2級	計	1級	2級	3級	計	葬祭料	
ワクチン	人	人	人	人	人	人	人	人	人	人	人
痘	42				123	53	25	201		31	274
D	1					1		1			2
P											
DT	31					1	1	1	3		1
DP	3					15	9	1	25		1
DPT	154	4	2	6	15	13	3	31		14	205
ポリオ	28	1	9	10	19	28	39	86		7	131
麻疹	88	4	2	6	11	3	14				122
MMR	1,033	1	3	4							3,040
風疹	52										54
インフルエンザ(臨時)	94					9	6	5	20		18
(定期)	5										5
日本脳炎	119	5	4	9	7	9	3	19		5	152
ワイル病											
腸チフス・パラチフス											1
BCG	329					1	1	2		1	332
コレラ											
合計	1,979	15	20	35	200	124	78	402		104	2,520

表4 2001-02年小児急性神経系疾患(AND)調査  
(ウイルス)

診断コード	推定原因とされたウイルス													計		
	水痘	ロタウイルス	巨細胞ウイルス	CMV	麻疹	ムニズ	コクサザキ	エボラ	手足口病	エンドロバクテリ	インフルエンザ	アデノウイルス	RSV	口蹄疫ウイルス	单纯ヘルペス	
脳炎	2	3				1	1		1		9				6	23
脳症		3					1	1			45	1	1	2		54
急性小脳失調	2	1					1							1		5
無菌性髄膜炎	5		4		1	400	20	205	11	2	6	2		1	1	659
てんかん		4			1		1				9		2	1		18
熱性痙攣	25	98			16	35	18		3	298	7	16	22	5		543
その他の痙攣			1								3	1	39			44
その他の急性神経系疾患	1	1														2
計	35	111	4	1	18	439	39	207	14	2	370	11	58	27	12	1348

表5 2001-02年小児急性神経系疾患(AND)調査  
(細菌)

診断コード	推定原因とされた細菌										計
	結核菌	大腸菌	肺炎球菌	GBS	レンサ球菌	インフルエンザ	MRSA	サルモネラ	カンピロバクター	リストリニア	
脳炎											1
ADEM											1
脳症		4						1			5
急性片麻痺											1
急性小脳失調											2
無菌性髄膜炎											7
細菌性髄膜炎		1	21	10		38	1			1	2
結核性髄膜炎	1										1
熱性痙攣			2		10	1	1	5	1	6	26
その他の急性神経系疾患					2						2
計	1	5	23	10	12	39	2	6	1	1	20
											3
											123

## 4. 我が国の予防接種の問題点

日本の予防接種のビジョンを誰の意見で決めているのかはなかなかわかりにくい。国の決定機関は厚生労働省であり、予防接種法に基づき制度が運用されているわけであるが、法律以外に政令、省令、通知等がある。法律改正は国会審議や国民のパブリックコメント等があるが、その他の意見のとりまとめは厚生労働省結核感染症課が中心にやっておられ、法律、政令改正以外は局長、課長レベルの、検討で改正も可能であるし、我々の意見を聞いていただく場に乏しい。米国の場合CDCの中に政府の政策を議論する部門があり、十分煮詰めてからACIPに提案して広く討論する機会を持っている。しかし日本にはその制度が無く立案は審議会、諮問委員会の意見、パブリックコメントの返信等をまとめ関係各課と協議して、他の法律との整合性、関係各課間の調整、法令担当者による法解釈などの結果決められているようであり、我々臨床で実施担当をしている現場の意見を討論を通して聞き入れていただきシステムが無い。したがってこの様なシステム導入に向

けて方法論の検討が、特に我が国では必要であるがまだ実行に移すには時間が必要のようである<sup>8)</sup>。

このような状況の中新しいワクチンの申請には大変時間がかかっている。それはワクチンの開発を企画するに際し、研究開発関係者、製造販売関係者との相談が始まってから通常は3~5年を要して決まる。この間には専門家、実地医科への個人的相談等も行われる。そこで開発が決まると独立行政法人総合機構との開発のための事前相談を始める（結論が出るまでに半年）。相談がまとまると独立行政法人総合機構に治験実施相談を行い、約3~5ヶ月で許可をいただく。そこで治験開始であるが、GCPを守りCRCの力も借りて約3年かかる。うまく治験が終了したら結果をまとめて医薬品総合機構へ製造承認を得るための申請をするが通常1年を要する。その後機関での審査に入るが通常は2年以上かかって審査が終了し、審議会にかかり最終審査を経て製造承認が出る。一つの製剤が治験に入ってから通常7年はかかって製造承認がされる。途中経過によっては10年を超える場合もある。待っていると長いが、現状の審査方法ではこのくらいが普通である。

以上の如く新規開発は大変でありなかなか進まないが、そのほかにも接種率の向上のためには既に世に出たワクチンでも国の補助で無料になる定期接種採用を望む声は大きい。現在でもすでに9種類のワクチンがチャンスを待っているが行く先不透明である。このように外国と比較して我が国は接種勧奨されているワクチンが大変少ないのである。

日本で実施中のワクチンについても昨年から厚生労働省結核感染症課によって予防接種に関する検討会が開かれている。この検討会は平成13年の予防接種法の改正に際してその附則に5年後に再検討を行う旨規定されており、その時期が平成18年になるのでそれに合わせて検討が始まっている。WHO世界保健機関も国際的麻疹制圧に乗り出しており、その動きに呼応する目的もある。またこの他現在は予防接種法の対象疾患にはなっていないが、将来的に導入の必要性が高い疾患等についても検討されている。現在の情況を紹介すると、麻疹についてはサペイランスからみると低年齢層の流行が多い為、それを減少させるために実施要領で定めた12~24ヶ月に接種していたものを12~15ヶ月に変更し、「お誕生日のプレゼントに麻疹のワクチンを」のキャッチフレーズで関係者に広く衆知を図っている。また予防接種率の向上につれて、罹患者が減り自然のブースターによることが減少するので、免疫力を高める為、予防接種施行令を改正して2回接種の導入が昨

年から麻疹・風疹で実施された。これは世界の状況からみて大変好ましいことである。我国の麻疹の罹患者数は最近のキャンペーンで減少しつつあるが、排除（Elimination）を達成した米国と比較した場合まだ数は多く患者も発生し流行が継続している。我が国がElimination（排除）が完成するには、もう数年かかるにがうれしいことである。

これらの考え方は麻疹のみでなくすべてのワクチンに可能性があることであり、今後接種後の疫学調査を国レベルで充実して対応することが大切である。2回の接種時期についても今後の疫学的対応の中で適正な時期を決めてゆくことになろう<sup>9)</sup>。

最近の話題として日本脳炎ワクチンの積極的勧奨中止が行政的措置として実施された。その理由はこれまで70~200万回接種に1回程度発生していたADEMが今まで比較的軽症で治療可能とされ要認されてきたが、今回呼吸困難を伴う重症例が発生し、疾病・障害認定審査会において、今回の症例（ADEM）と日本脳炎ワクチンとの因果関係について「肯定する明確な根拠はないが、通常の医学的見地によれば肯定する論拠がある」と認定されたことから厚生労働省は行政措置として決定したものである。日本脳炎ウイルスは我国にはなお存在し、ブタの調査では日本では地域によって80%以上の感染率がある疾病である。ほとんどは不顕性感染だが、罹患すれば重症になる。今のところ細胞培養ワクチンが来年発売予定の為、流行の心配はないと厚生労働省は説明している。蚊にさされないように注意することは大変なので、流行圏へ行く人やブタの感染率の高い地方の方はよく医師の説明を聞いて対応を考える必要がある。日本脳炎ワクチンは中止ではないので、希望者には接種可能である。

結核予防法の改定によりBCG接種がツ反なしで行われ、小・中学生の追加接種を行わなくなった。この方式が正しいかどうかは数年後に明らかになることであるが、国民によく知らせておくべきことは、もし罹患者に接種した場合は3~7日以内に、接種局所にコッホ現象がみられることである。ツ反よりもよりわかり易いという意見もある。BCGの目的は日本からの結核患者を無くすことに努めることであり、万一罹患の疑いある人を発見した場合には、早急な対応が必要である。今までツ反をしていた時代は、BCG接種後1週間以内に接種局所を注意する習慣は出来ていないので、啓発を充分にし改正の意義があるよう努力しないといけない。

## 5. 今後の方向

現在日本の予防接種のあり方については、いろいろ議論が起こっている。先に述べた予防接種検討会の他、厚生労働省医薬食品局結核対策課が主導して「ワクチンの研究開発、供給体制の在り方に関する検討会」が開かれ、ワクチンの意義、安定供給の確保、新しいワクチンの必要性、ワクチン産業の体制、新ワクチンの導入に対する課題等につき討論した。この会は昨年10月に10回の委員会を終了し、一定の方向性がまとまった。この会を基板にして今後ここで検討した内容の実行が出来るよう、継続した当たりし委員会が発足することになっており、本年2月から開始されることになっている。すぐ米国の大CIPのようなレベルには達しないが、先の述べたワクチンビジョンを考える会として機能していくことを期待している。<sup>10)</sup>

私が現在個人的に考えている方向性としては、まずはすべてのワクチンの接種率の向上である。第2点目はMMR（麻疹、風疹、おたふくかぜ混合）ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザbワクチン（Hib）の導入を急いで欲しいことである。幸いその後審議がすすみ、治験も終わり有効性、安全性が示されていたHibワクチンの導入が今年はじめに決まった。そのほかポリオも野生株の流行が無くなつた今、不活化ワクチンの導入への対応がいそがれている。Hibの導入決定によって今後審査が順調にすすみ、日本の国民が世界の先進国並みの恩恵を受け

られるように期待したい。更に今後の方向としては何回でも痛い思いをしなくともワクチン効果が出ることがわかっている多価混合ワクチンの開発に力を注いでゆくのが今後の方向と思っている。

以上

## 文 献

1. 予防接種関係法令集 予防接種法研究会 2006
2. 予防接種ガイドライン 2006年改訂版 財団法人予防接種リサーチセンター 2005
3. 予防接種と子供の健康 2006年改訂版 財団法人予防接種リサーチセンター 2005
4. 予防接種健康被害救済の手引き 予防接種リサーチセンター 2004
5. 神谷 齊：予防接種と健康被害 加藤達男編改訂版 世棒接種マニュアル 新興医学出版社 東京 2006
6. 予防接種健康調査報告書 平成16年版 予防接種副反応・健康状況調査検討会報告書 厚生労働省結核感染症課
7. 宮崎千明：構成科学的研究「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合研究」報告書 2004
8. 横田俊平、多屋馨子、岡部信彦：ACIPについて—我が国の予防接種プラン策定に新しいシステムの導入を一、日児誌110(6)766~761,2006
9. 神谷 齊：我が国の予防接種の現状と問題点、臨床と微生物 32.(5)51~55, 2005
10. 神谷 齊 日本のワクチンの現状と今後の戦略 感染・炎症・免疫：36(4),47-61, 2006

## シンポジウム 1

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎－オーバービュー

庄司 紘史

(Neuroinfection 12:28-32, 2007)

## はじめに

1990年、単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）の九州・沖縄地区の調査を開始したが、その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）が見出された。herpes simplex virus (HSV)へのpolymerase chain reaction (PCR), HSV抗体が陰性で、magnetic resonance imaging (MRI) 上側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした<sup>1-4)</sup>。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis, PLE）とスペクトラムを組む新しい亜型と考えられ、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た。2002年、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（国立国府台病院）、2004年第9回、2006年第11回、日本神経感染症学会における「非ヘルペス性辺縁系脳炎」をめぐるシンポジウムを経て病因論を含め大きく進展した。病因は多彩とされ、1症候群として捉えられ、病因別の名称に切り替わりつつある。ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE、自己免疫疾患性、glutamate receptor (Glu R) 抗体関連、抗カリウムチャネル(voltage-gated potassium channels; VGKC) 抗体関連などが問題になっている。

## 1. 我々の施設での症例群

1994年の我々の原著4症例は、①急性辺縁系脳炎、②両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示す、③髄液では軽度の細胞増加、蛋白増加を認め、④髄液からのPCR, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, or EIA) でHSV-1, -2陰性、⑤悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は否定的、⑥比較的経過は良好などで定義づけられる。

1996～2001年にかけての6例を追加報告<sup>5)</sup>したが、年齢的には18歳から73歳、平均40.5歳、2例を

除いて久留米近郊の発症である。臨床像は、発熱、意識障害、痙攣発作、近時記憶を中心とした記憶障害がみられ、髄液細胞増加は軽度にとどまっていた。ウイルス学的検査では、HSV-1, -2などヘルペスウイルス群PCR陰性、抗体価の検査で一部既感染と思われる所見を認めた。MRIでは、両側海馬・扁桃体の異常病変を示し、急性期で下角の狭小化（浮腫）を認め、回復期には下角の拡大（萎縮）がみられた（図1）。4症例においてSPECTを検討したが、MRI病変よりやや広いhypoperfusion領域を呈していた。脳波上、2例において急性期にperiodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs), periodic synchronous discharge (PSD) を示した。

ALE6例の急性期髄液で炎症性サイトカイン—tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, interferon (IFN)- $\gamma$ を測定し、ヘルペス脳炎と6例の急性期髄液を対照として比較した。ヘルペス脳炎ではIL-6, IFN- $\gamma$ が増加していたのに対して、ALEではIL-6が軽度の増加を示したが、IFN- $\gamma$ は検出されなかった（図2）。ALEの発症機序には直接のウイルス感染というより、免疫学的な発症機序を推論した。高橋ら<sup>6)</sup>も、2例のALEにおいて同様の髄液サイトカインの変化を報告している。

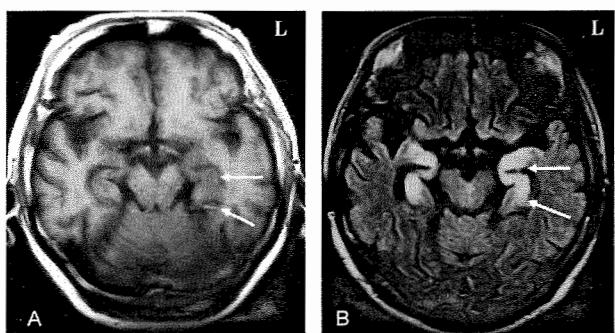


図1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のMRI像。  
A ; T1強調像、B ; FLAIR像、両側海馬・扁桃体の異常信号病変に注目（矢印、左のみ示す）。

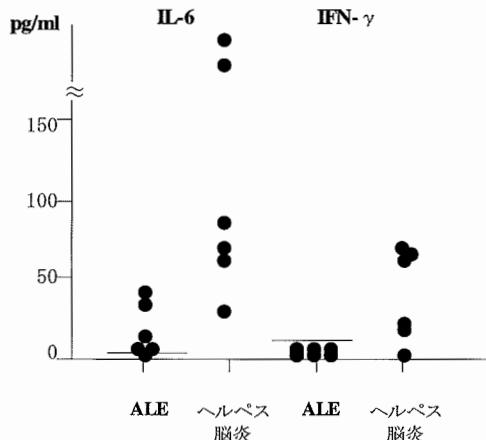


図2 ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（ALE）のサイトカインの差異  
ALEではIL-6が軽度の増加を示したが、IFN-γは検出されない（n=6）。

## 2. 問題点の提起と新たな展開

2003年末までに、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50例以上の報告が集積されているが<sup>7-10</sup>、名称に関し、後者の場合、亜急性・病変などをより包括的に用いられてきた。最近、ALEの剖検例が国際誌に報告され、限局性病変が同定されるに至った<sup>11</sup>。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原因とは同定されていない。従来、PLEは亜急性もしくは慢性の経過をとると考えられていたが、ALE治療後に卵巣奇形腫が発見された症例のように急性発症もあることが判明し<sup>12</sup>、Sjogren症候群やSLEなどの自己免疫疾患に伴う急性辺縁系脳炎の存在も指摘された<sup>13,14</sup>。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<sup>15-17</sup>、側頭葉てんかんとoverlapする可能性がある。MRI所見では、病変が側頭葉内側（海馬・扁桃体）に比較的限局することを特徴としているが、大脳辺縁系を超えてやや範囲の広い症例が報告されている一方、MRI所見の乏しい症例がある。

湯浅ら<sup>18,19</sup>はグルタミン酸受容体（Glu R）抗体陽性でMRI陰性例を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎（AMED-ARLE）として報告した。しかし、その4例では、症例1において錐体路・錐体外路徵候を含み、その連続性のあるとされる林ら<sup>20</sup>の症例では、小脳症状を呈し、やや幅広く辺縁系脳炎として捉えていると思われる。急性限局性の病態から幅広く辺縁系脳炎を捉える立場の差はあるが、多彩な病態が明らかにされてきており、症候学的にも解析が進んでいる（図3）。

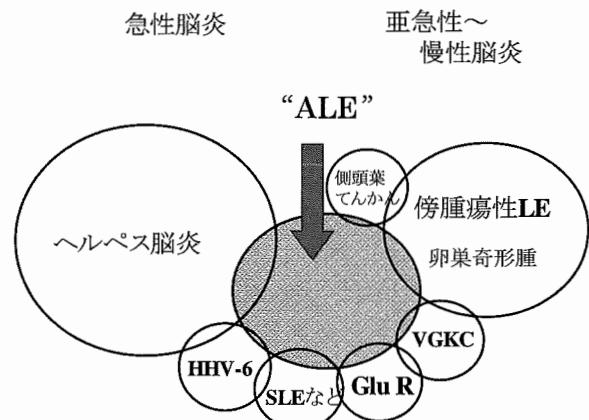


図3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（ALE）の位置づけ  
(LE:limbic encephalitis, HHV-6:human herpesvirus-6, Glu R:glutamate receptor antibody, VGKC:voltage-gated potassium channels)

## 3. ヘルペス脳炎とALE, PLEはoverlapする

ヘルペス脳炎とPLEとの関連を示唆する具体的な症例として、Sharsharら<sup>21</sup>は抗Hu抗体陽性のヘルペス脳炎の剖検例を報告している。我々は、両側辺縁系・海馬にMRIで限局した高信号病変を認めたヘルペス脳炎例で、その後肺小細胞癌の合併が判明し、ヘルペス脳炎、ALE、PLEの関連性を示す症例と考えられ、以下呈示する<sup>22</sup>。

症例：75歳、男性、主訴：けいれん発作、意識障害

現病歴：■■■年11月18日突然意識障害（ぼんやりした感じ）を呈したが数分で回復した。27日失見当識および左手に部分発作を数分～10分程度認めた。28日再び左手より始まる同様のけいれん発作が出現し、翌日異常行動もみられたため当院受診、入院となった。

入院時、体温37.4°C, Japan Coma Scale (JCS) 10, 隱膜刺激症状なし、四肢の運動麻痺はなく、Babinski徵候両側陰性。血清HSV EIA IgG 61.9。髄液所見は、圧170mmH<sub>2</sub>Oで無色透明、髄液細胞数10/μlと単核球優位の増加、蛋白37mg/dl, IL-6 24.7 pg/dl (正常<9.7), IFN-γ 6 pg/dl (正常<46.6), EIA IgG 5.2, HSVに対するPCR法は陽性であり、ヘルペス脳炎と診断した。胸部X線では両肺野に浸潤影を認め、縦隔リンパ節腫大を認めた。頭部MRIでは右側優位に側頭葉内側・海馬周辺にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号域を認めた。入院後、急速に意識障害・痙攣を呈し、12月5日よりアシクロビル1500mg/日の点滴静注を開始し、14日間投与。■■■年1

月より意識レベル低下(200/JCS), 痙攣頻発, 発熱, 胸部X線において肺炎の増悪・肺門リンパ節腫大を認め, 縱隔リンパ節腫大に対して行った胸部CTで肺癌が疑われ, 経気管支的肺生検で小細胞癌と診断された。3月7日転院して経過観察されていたが, 状態が悪化し4月24日死亡、剖検は了解されなかった。保存していた髄液を用いた免疫組織化学において、大脑および小脳、脳幹の広汎な神経細胞の主に核を染める、既知の抗Hu、Ta(Ma2), Ma抗体などとは異なる抗神経抗体の存在が検出された。

本例の場合、MRIで両側海馬に限局した病変を示し、髄液IL-6軽度増加、IFN- $\gamma$ 正常のヘルペス脳炎例で、併せて肺小細胞癌を合併し、抗神経抗体が検出された症例である。ヘルペス脳炎とALE、免疫機序によるPLEが共存した可能性が考えられる。Sharsharら<sup>21)</sup>の剖検例では、HSVと抗神経抗体の関連を言及している。Blumenthalら<sup>23)</sup>は、異なる機序とされるが、ヘルペス脳炎とMa2関連のPLEを報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり、追加症例が期待される。

#### 4. ALEと周辺疾患（表1）

表1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患

- 単純ヘルペス脳炎
- ウィルス関連辺縁系脳炎
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎
- 自己免疫疾患性辺縁系脳炎
- 急性可逆性辺縁系脳炎 (Glu R ε 2抗体)
- VGKC抗体辺縁系脳炎
- てんかん重積後
- 若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎
- 非定型例

ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE、自己免疫疾患性、Glu R抗体関連、VGKC抗体関連などが問題になっている。ウイルス関連では、HSV, VZV, EBV, エンテロウイルスなどの報告がみられる<sup>24-27)</sup>。HSVでは、前章でのPLE合併症例や一部抗体保有者(carrier)での報告など散見される<sup>28, 29)</sup>。近年、human herpesvirus (HHV)-6の急性辺縁系脳炎の報告が増加している<sup>30-35)</sup>。幹細胞移植後や薬剤過敏性症候群などの免疫不全状態において発症しており、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。Glu R関

連では、Rasumussen脳炎を含め各種脳炎で広く陽性を示す<sup>36, 37)</sup>。厚生労働省研究班における辺縁系脳炎での病因的解析が進んでおり、統合失調症様症状の先行が少なくないことが明らかにされている。PLEでは通常亜急性である点、VGKC関連<sup>38, 39)</sup>においては低Na血症、脳症型が多いなどの特徴がある。橋本脳症において、辺縁系脳炎・脳症型がみられる点注意が必要である<sup>40)</sup>。

周辺疾患には、てんかん関連、亀井ら<sup>41)</sup>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; AJFNIHE) 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のよいびまん性全脳炎の一群の存在を報告している。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見され、論議を呼んでいる<sup>42)</sup>。亜急性や慢性の非定型例もみられる<sup>43)</sup>。

#### まとめ

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のオーバービューを試みた。海馬・扁桃体などに限局した辺縁系脳炎・脳症が臨床レベルで診断・治療が可能となった意義が大きく、病態・病因別の解析が進んでいる。名称は病因別に切り替わりつつあり、ウイルス関連辺縁系脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎、自己免疫疾患性辺縁系脳炎、Glu R抗体関連、VGKC抗体関連、てんかん関連、非ヘルペス性急性脳炎などの名称が用いられている。鑑別には、HSV, HHV-6などのヘルペスウイルス群を含む各種ウイルスPCR・抗体検査、腫瘍マーカー、SS抗体、甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体など自己免疫疾患、Glu R抗体、VGKC抗体などの検索がポイントになる。

#### 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 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) 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。Annual Review 2002 P119-123, 2002
- 4) 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。神經進歩 48: 821-826, 2004.

- 5) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis : cerebrospinal fluid cytokines and resonance imaging findings. *Intern Med* 43 : 42-48, 2004.
- 6) 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(NHALE)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* 43 : 162-169, 2003
- 7) 「神經内科」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.
- 8) 「神經内科」特集 そのII 症例集 59 : 112-194, 2003.
- 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) 野中道夫、有吉直充、庄内孝春、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎急性期にみとめられたCT perfusion画像の異常所見。*臨床神経* 44 : 537-540, 2004.
- 11) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al : Acute limbic encephalitis : A new entity? *Neurosci Lett* 394 : 5-8, 2006.
- 12) 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。*神經内科* 59 : 112-116, 2004.
- 13) 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。*神經内科* 59 : 31-37, 2003.
- 14) 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急性辺縁系脳炎の1例。*神經内科* 59 : 117-120, 2003.
- 15) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al : Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 55 : 1823-1828, 2000
- 16) 橋本由紀子、福島和子、田野しのぶ、他：側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎。*神經内科* 58 : 55-59, 2003
- 17) 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  $\epsilon$  2抗体の検討(会)。*Neuroinfection* 9 : 105, 2004.
- 18) 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.
- 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 acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE). *Neuroinfection* 10 : 44-46, 2005.
- 20) 林祐一、松山善次郎、高橋幸利、ほか：抗グルタミン酸受容体抗体  $\delta$  2、 $\epsilon$  2をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例。*臨床神経* 45 : 657-662, 2005.
- 21) Sharshar T, Auriant I, Dorandeu A, et al : Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis - a clinico-pathological study. *Ann Pathol* 20 : 249-252, 2000.
- 22) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, et al : Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med* 44 : 1006-1008, 2005.
- 23) Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al : Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 67 : 146-149, 2006.
- 24) 鹿間幸弘、栗田啓司、加藤丈夫、ほか：MRIで両側海馬に高信号域を呈した単純ヘルペス脳炎。*神經内科* 33 : 317-318, 1990.
- 25) Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, et al : Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis* 33 : 786-788, 2001
- 26) Liow K, Spanaki MV, Boyer RS, et al : Bilateral hippocampal encephalitis caused by enteroviral infection. *Pediatr Neurol* 21 : 836-838, 1999.
- 27) 法化図陽一、橋口良也、佐竹真理恵、ほか：エンテロウイルスの感染が考えられた再発性辺縁系脳炎の1例。*臨床神経* 44 : 165-170, 2004.
- 28) 甲平一郎、庄盛敏廉、黒田重利、ほか：MRIで両側の扁桃核と海馬に限局した異常が描出された脳炎の1例。*脳神経* 44 : 649-653, 1992.
- 29) 庄司紘史、浅岡京子、山本寛子、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎。*神經内科* 59 : 9-13, 2003.
- 30) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78 : 1381-1384, 1991.
- 31) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 50 : 612-619, 2001.
- 32) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al : Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 52 : 771-4, 2002.
- 33) Yoritaka, Ohta K, Akiyama H, et al : Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stem cell transplantation : a report of 3 cases. *Neuroinfection* 10 : 88-93, 2005.
- 34) 力丸満恵、村上龍文、荻原宏毅、ほか：Human

- herpesvirus-6 DNA陽性のdrug induced hypersensitivity syndromeが経過中にみられた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. Neuroinfection 10: 69-73, 2005.
- 35) 伊東貴雄、大石知端子、千葉厚郎、ほか：フェノバルビタールによるdrug-induced hypersensitivity syndromeに続発した辺縁系脳炎の1例. 臨床神経 45: 495-501, 2005.
- 36) 高橋幸利、松田一巳、西村成子、ほか：Rasmussen脳炎と抗神経抗体. 神經内科 59: 38-44, 2003.
- 37) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol 1: 291-302, 2006.
- 38) Buckley C, Oger J, Clover L, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol 50: 73-78, 2001.
- 39) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalopathy. Brain 127: 701-712, 2004.
- 40) 佐藤慶史郎、藤井明弘、米田誠、ほか：辺縁系脳炎8症例の臨床的検討(会). Neuroinfection 11: 26, 2006.
- 41) 亀井聰：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神經進歩 48: 827-836, 2004.
- 42) 三隅洋平、平野照之、松本典子、ほか：痙攣発作で発症し側頭葉内側面に限局した痙攣後脳浮腫を呈した1症例—非ヘルペス性急性辺縁系脳炎との関連について. 臨床神経 46: 214-217, 2006.
- 43) 浅岡京子、庄司紘史、本岡大道、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と類縁疾患の2例. 神經内科59: 145-148, 2003

## シンポジウム 2

## ヒトヘルペスウイルス 6 型の特性と疾患

安川 正貴

**要旨：**ヒトを自然宿主とするヘルペスウイルスはこれまでに8種類同定されている。その中で、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）は乳児の突発性発疹の原因ウイルスとして知られているが、成人においてもその再活性化によって、脳炎・脳症、肝炎、リンパ節炎、間質性肺炎、伝染性单核球症様症状などの多彩な臨床症状を呈することが知られている。最近、薬剤アレルギーによって誘発されるHHV-6再活性化が、重症薬疹の一つである薬剤性過敏症候群の病態に深く関与していることが明らかとなった。また、造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎・脳症が注目されており、臨床の場で極めて重要なウイルスであることを認識すべきである。ここでは、HHV-6のウイルス学的特徴を述べるとともに、最近注目されているHHV-6関連疾患について概説する。

(Neuroinfection 12:33-38, 2007)

**Key words :** ヒトヘルペスウイルス6型、ウイルス再活性化、薬剤過敏症候群、ウイルス脳炎

## はじめに

ヘルペスウイルスは多くの場合乳幼児期に感染し、終生体内に潜伏感染する。他方、臓器移植やエイズなどの免疫不全状態などではしばしば再活性化し、極めて多彩な臨床症状を呈することが知られている。ヘルペスウイルス感染症の病態を考察するうえで、ウイルスの生物学的性状を知ることはもとより、免疫系との相互作用を理解することは極めて重要なことである。ここでは、特にヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）に焦点を当て、最近注目されているHHV-6再活性化による病態を免疫学的見地から考察するとともに、全身性HHV-6再活性化の診断と治療についても言及したい。

## HHV-6のウイルス学的特徴

ヒトを自然宿主とするヘルペスウイルスはこれまでに8種類同定されており、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ ヘルペスウイルスに分類される。HHV-6は、HHV-7やヒトサイトメガロウイルスとともに $\beta$ 群に属する（図1）。HHV-6はその遺伝子構造の差異や抗原性からバリアントA（HHV-6A）とバリアントB（HHV-6B）に分けられる。両ウイルス遺伝子間に約90%の相同性がある。山西らによってHHV-6は乳児の突発性発疹の原因ウイルスであることが明

らかとなったが<sup>1)</sup>、多くの成人に潜伏感染しているのはHHV-6Bである。他方、HHV-6Aと病態との関連性についてはいまだ不明な点が多い。

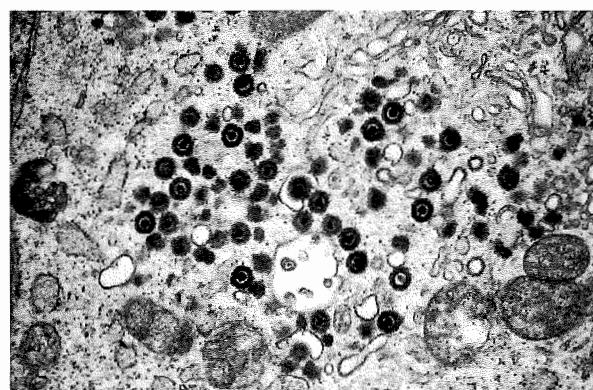


図1. HHV-6の形態（透過型電子顕微鏡写真）

## HHV-6感染許容性細胞

初めHHV-6はB細胞に感染性を有するウイルスとして報告されたが、その後の検討によって主たる感染許容細胞はCD4陽性T細胞や単球・マクロファージであることが明らかとなった。しかし、in vitroの感染実験系では種々の細胞に感染できることが知られており、これまでに報告されているHHV-6感染許容細胞としては、骨髄前駆細胞、線維芽細胞、上皮細胞、血管内皮細胞、肝細胞株、グリオプラストーマ細胞株、アストロサイト、オリゴデンドロサ

イトなどがある<sup>2)</sup>。また、唾液腺組織からは高頻度にHHV-6ゲノムが検出され、唾液からHHV-6が分離できることから慢性感染の場になっていることが示唆されている。ただし、感染性ウイルスを産生する細胞は、CD4陽性T細胞やマクロファージ・樹状細胞など限られた細胞である。最近、CD46がHHV-6A感染レセプターの一つであることが報告された<sup>3)</sup>。さらに、HHV-6 glycoprotein H (gH)がCD46への吸着に重要であることが示された。ただし、CD46が多くの中性粒球で普遍的に発現されているにもかかわらず、HHV-6が一部の細胞にのみ感染可能であることは、他の分子が感染成立に必要であることを物語るものである。

#### HHV-6感染症の臨床症状

HHV-6初感染による疾患は、突発性発疹である。一部の突発性発疹はHHV-7初感染によっても発症することが知られている。ほとんどの突発性発疹はHHV-6Bによることが知られているが、アフリカザンビアでの調査ではHHV-6A感染率が高く、地域・人種間でのHHV-6各バリエント浸淫率の比較は今後の重要な課題である。小児の熱性痙攣の原因としても重要なウイルスであり、中枢神経系への感染との関連が示唆されている。成人における初感染では伝染性单核球症様症状を呈するが、その頻度はEBウイルスやサイトメガロウイルスに比べて低い。多発性硬化症は以前からHHV-6との関連が注目されている疾患である。ただし、HHV-6はほとんどの成人に潜伏感染していることから、HHV-6抗体の検出やゲノムの存在のみで疾患関連性を論ずることは無意味であり、多発性硬化症との関連性についても疑問視する意見も多いのが現状である。HHV-6と近縁ウイルスであるHHV-7とばら色粋糠疹との関連が報告されているが、否定する報告も多い。われわれも患者末梢血单核球中のHHV-6およびHHV-7ゲノムの存在をPCR法によって検討したが、健常人と比べてHHV-7との明らかな相関は見出せなかつた。ただし、HHV-6検出頻度は比較的高く、恐らく何らかの原因でTリンパ球や单球・マクロファージなどの免疫担当細胞が活性化され、その結果HHV-6ゲノム検出頻度が上昇したものと思われる<sup>4)</sup>。ただし、すべての患者でHHV-6ゲノムが検出されるわけではなく、またそのコピー数も比較的少ないとから、疾患発症としての直接的意義は低いと考えている。

#### HHV-6感染細胞の機能的変化

HHV-6はリンパ球、单球・マクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞に感染して様々な形質変化をきたすことが知られている。このようなウイルス感染細胞の機能的変調が各疾患における病態と直接関連していることが推察され、その分子メカニズムと修復戦略を探索することは極めて重要な研究テーマであると思われる。

HHV-6感染T細胞では様々な免疫関連表面抗原の発現変化が認められる。HHV-6A感染によって表面CD3・T細胞レセプター複合体発現が著明に低下し、抗原特異的応答が消失することが知られている<sup>5)</sup>。また、HHV-6はCD8陽性T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞などCD4陰性細胞に感染することによって、新たに表面CD4分子発現を誘導し、HHV-6感染細胞がHIV感染に許容されるようになることが報告されている<sup>6)</sup>。ただし、これらの実験結果はHHV-6Aに限られており、CD4陰性細胞へのHHV-6感染は必ずしも容易ではないことから、生体内での意義付けは慎重でなければならない。

最近、ケモカイン・ケモカインレセプター系とウイルス感染症における病態との関連が注目されている。HHV-6遺伝子は2種類のケモカインレセプター相同蛋白をコードしている。HHV-6 U12蛋白は、RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ などの刺激により、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を惹起させることができている。HHV-6 U51蛋白も他のケモカインレセプター同様7回膜貫通型蛋白であるが、N末端領域細胞外ドメインと第3細胞外ドメインにはシステイン残基が存在しない。RANTES, MCP-1, MCP-3, MCP-4, vMIP-II, eotaxinなどがリガンドであるが、これらのケモカインによる細胞内シグナル伝達は認められていない。HHV-6 U83にコードされる蛋白は、113のアミノ酸からなり、5つのシステインを有する。このうち3つはこれまでに報告されているケモカインとは構造的に若干異なり、Cys-Leu-Leu-Cys-CysというCXXCC構造を形成している。HHV-6 U83にコードされる蛋白は、THP-1細胞に対し細胞内カルシウムイオンの上昇やケモタキシスといったケモカイン作用を示すことが明らかにされている。

われわれは、HHV-6とHHV-7がCXCR4発現を転写レベルで抑制することを見出した。その結果、そのリガンドであるSDF-1に対する反応性がほとんど消失し、X4 HIV-1感染も阻止されることが明ら

かとなった。これらのウイルスによるCXCR4発現のメカニズムを追求したところ、ウイルス感染細胞ではCXCR4遺伝子発現を負に制御する転写因子であるYY1のCXCR4プロモーター領域への結合が増強していることが判明した。YY1はc-Mycと結合することにより、転写活性が低下することが知られている。そこで、HHV-6感染細胞と非感染細胞におけるYY1とc-Mycとの結合量を検討したところ、感染細胞においてはこれらの結合が低下していることが明らかとなった。他方、c-MycはMaxと結合し、MaxはMadと結合することによってこれら3分子間にネットワークが形成されることが知られている。このような知見をもとに、これら3分子間の関連を検討したところ、HHV-6感染細胞では、c-MycとMaxの結合が増強し、MaxとMadの結合が低下していることが明らかとなった<sup>7)</sup>。したがって、HHV-6感染細胞ではc-Myc/Max/Madネットワークに変調をきたし、その結果フリーなYY1レベルが上昇して、CXCR4遺伝子発現レプレッサーとしてのYY1結合が上昇することがCXCR4発現低下の主要な原因であると考えられた（図2）。

われわれは、HHV-6が樹状細胞にも感染して、その抗原提示能を低下させることも明らかにした。この機能的变化の主たる原因是、樹状細胞の抗原の取り込みならびに細胞内でのプロセシング過程にあり、HLAと補助分子を介した抗原提示そのものは異常がないことが示されている<sup>8)</sup>。

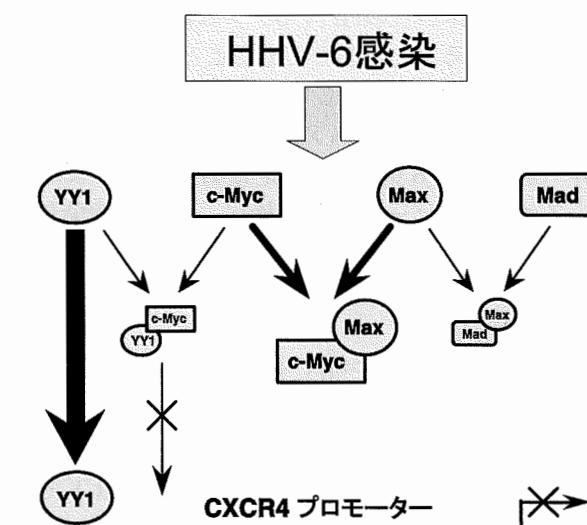


図2. HHV-6感染によるCXCR4発現抑制機構  
HHV-6感染細胞では、c-Myc/Max複合体形成が増強されることにより、YY1とc-Mycとの結合が低下し、それによるフリーなYY1レベルが上昇することで、CXCR4プロモーターへのYY1の結合活性が上昇し、CXCR4の転写を抑制する。

### HHV-6再活性化機構と臨床的意義

ヘルペスウイルスの潜伏感染から再活性化に至る分子機構は最も重要な研究テーマであるがいまだその詳細は不明である。臨床的には、造血幹細胞移植や、生体肝移植を初めとする多くの臓器移植においてしばしばHHV-6再活性化が生じ、致死的状況に至ることも稀ではない<sup>9)</sup>。全身性HHV-6再活性化では、肝、腎、肺などの臓器不全に加えて、脳髄膜炎を来たすこともあり、免疫不全患者におけるHHV-6再活性化の重要性は全ての臨床医が十分に認識すべきである。

HHV-7は、HHV-6と極めて近縁のヘルペスウイルスである。前述したように、一部の突発性発疹の原因となることが示されており、ばら色粋糠疹との関連も示唆されているが、成人における再活性化と病態との関連については不明な点が多い。CD4が、HIV-1とともにHHV-7の感染レセプターでもあり、これらの異なる2種のウイルスがCD4分子上で競合感染することが明らかとなっている<sup>10)</sup>。興味深いことに、HHV-7を接種することによって、潜伏感染状態のHHV-6が再活性化することが報告されている<sup>11)</sup>。ヘルペスウイルスの再活性化に他のウイルスが関与していることを示唆する興味深い現象であり、今後臨床の場でこの意義を追求して行く必要がある。

最近、HHV-6ゲノムが胚細胞レベルで染色体に組み込まれ、子孫に伝わるという意外な発見も報告された<sup>12)</sup>。われわれの自験例も含め、これまでに報告されている組み込み部位は、1q44, 17p13.3, 22q13に限られている。染色体に組み込まれているHHV-6ゲノムはほぼ全長に及んでいるが、生体内での臨床的意義は不明である。

### 薬剤アレルギーによって誘発される全身性HHV-6再活性化

以前から、重症薬疹の一つとして過敏症候群(hypersensitivity syndrome)なる疾患単位が提唱されていた<sup>13)</sup>。この疾患では、重症の皮疹に加えて、異型リンパ球の出現やリンパ節腫脹を認め、重篤な肝・腎障害など全身症状を伴い、しばしば致死的である。興味深いことに原因となる薬剤は限られており、投与2～6週後に発症することも特徴である。われわれは、愛媛大学皮膚科との共同で50例を超える症例の解析から、本疾患は、薬剤アレルギーによって誘発されるHHV-6の全身性再活性化であ

ることを明らかにした。つまり、初期臨床症状は薬剤アレルギーによって生じるが、経過中全身性にHHV-6再活性化が生じ、これによって重篤な臓器障害を来すというものである(図3)。現在、本疾患に対しては薬剤性過敏症候群(drug-induced hypersensitivity: DIHS)という名称が使われており、ウイルス感染症の新たな発症病態として注目されている<sup>14)</sup>。本疾患をきたす患者は全く免疫不全状態ではないが、HHV-6脳炎を合併することも複数例報告されており、HHV-6脳炎・脳症の発症機構を考察する上でも興味深い。

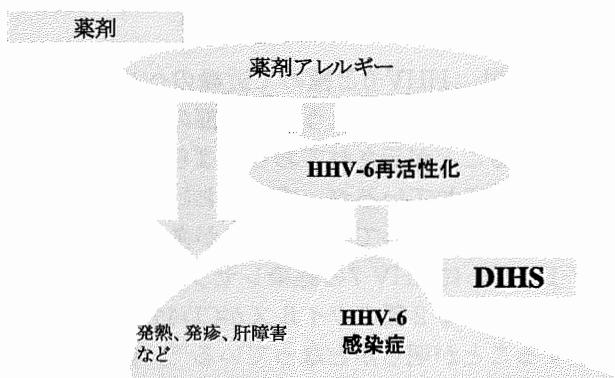


図3. DIHSの発症機構  
薬剤アレルギーによって潜伏感染していたHHV-6の全身性再活性化が誘発される。

#### 造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎・脳症

免疫不全患者でHHV-6脳炎・脳症が発症することは良く知られていたが、造血幹細胞移植後の脳炎の原因ウイルスとしてHHV-6が注目されている。最近、多くの症例報告が蓄積されているが、ここではわが国における多施設共同調査研究の報告を紹介する<sup>15)</sup>。1999年から2003年までに実施された1148例の同種造血幹細胞移植症例中、11例(0.96%)においてHHV-6髄膜脳炎の発症が認められた。この頻度は低いと思われるが、HHV-6脳炎の認識の浸透が不十分な時期の症例が多く、診断が見過ごされていた症例が少なからず存在していたことが推察される。事実、HHV-6脳炎・脳症の頻度は以前思っていたよりも高いことが最近報告されている。注目すべきは、このうちHLA一致同胞移植での発症は1例のみで、免疫抑制剤を大量に長期投与しなければならない移植条件が悪い症例に頻度が高い。特に、臍帯血移植例でのHHV-6再活性化頻度が高いことが注目されている。初発症状としては、短期記憶障害、意識障害、痙攣などが多く、MRIによって海馬辺縁系に異常所見を認める例が多く、このよう

な症例は異常を認めなかった群に比べ予後が不良であった(図4)。髄液検査で、HHV-6 DNAコピー数が $10^3$ 以上と高値を示すことが診断の決め手となる。同様の症状は、シクロスボリンやタクロリムスによる脳症と類似しているため、免疫抑制剤の減量を行った症例が多い。そのような例では重篤なGVHDを来たし、このことが死因となったケースもあり、迅速かつ適切な診断が望まれる。早期にガンシクロビルまたはフォスカーネットが投与された症例では予後良好であった。

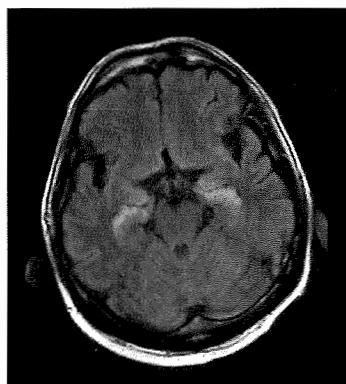


図4. HHV-6脳炎のMRI所見

#### HHV-6感染症の診断

すでに述べたように、HHV-6はほとんどの成人に対して乳児期に感染し、その後終生に渡って体内に潜伏感染している。従って、抗HHV-6抗体やPCR法による検体からのHHV-6ゲノム検出のみで活性化と結論付けることは誤りであることを強調したい。体内でHHV-6が活性化し病態形成に関与していることを示すためには、ペア血清での抗体価の有意な上昇(通常4~8倍以上)、定量的PCR法によるウイルスゲノムコピー数の高値検出、免疫組織染色によるウイルスRNAおよび蛋白発現の証明、さらにはHHV-6の直接的分離も含めた総合的見地から判断する必要がある。

抗HHV-6抗体価は一般に間接蛍光抗体法で測定する。カットオフポイントは主観によるが、良好な状態のウイルス感染細胞を抗原とした場合、多くの健常人の抗HHV-6 IgG抗体価は約320倍以下であり、全身性HHV-6活性化では、発症2~3週間以後に1280倍以上に上昇することが多い。その他、ELISA法や中和抗体測定法も確立されているが、それらの値の評価は同一施設での多くの健常人検体における値との比較によらなければならない。外注検査センターからの正常値は、既感染健常者血清における

ものでなければならないが、非感染者血清の値を報告している場合が多く、誤解を招く恐れがあり注意が必要である。定量的PCR法など他の検査値の評価についても同様である。上記したように、HHV-6 脳炎の診断には、MRIなどの画像診断に加え、髄液のHHV-6 DNAコピー数の定量が必須である。

### 全身性HHV-6活性化に対する治療

ウイルス感染症の病態は、ウイルスによる直接的組織障害と、ウイルスに対する免疫系の炎症性サイトカイン産生や細胞傷害性T細胞によるウイルス感染細胞排除などの極めて多彩な生体反応の総和として表現される。従ってその治療法としては、抗ウイルス剤によるウイルス排除と過剰な免疫反応を抑える免疫抑制の異なる2つの戦略が考えられる(図5)。治療法の選択としては、宿主の免疫状態を把握する必要がある。つまり、免疫能が正常な場合には、免疫監視機構によってHHV-6排除が十分に期待できるので抗ウイルス薬の投与は必要ない。この場合、臨床症状はむしろ生体の過剰な免疫反応によるいわゆるサイトカイン・ストームによることが多く、ステロイド剤を中心とした免疫抑制ならびに抗炎症効果を期待すべきである。ウイルス関連血球食食症候群がその代表的な病態であり、重症例ではステロイドに加えエトポシドやシクロスボリンAなどの投与が必要な場合もある。また、薬剤性過敏症症候群も基本的にはステロイドに代表される生体の過剰反応を抑制する治療が中心となる。他方、臓器移植患者などの細胞性免疫不全を呈する患者では、免疫抑制剤の減量とともに、抗ウイルス剤の投与が必要な場合がある。HHV-6に対してアシクロビルは効果なく、サイトメガロウイルスと同様にガンシクロビルやフォスカーネットを投与する<sup>16)</sup>。

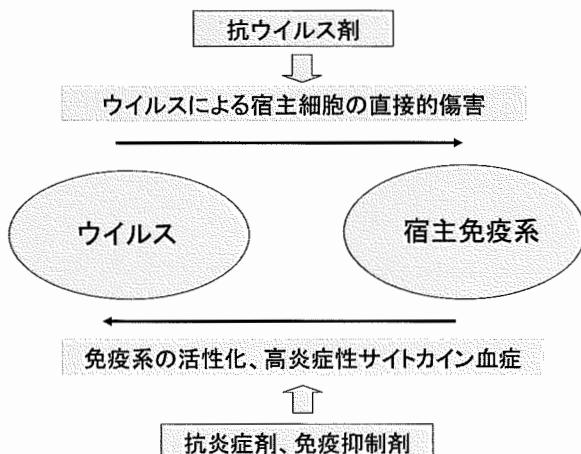


図5. HHV-6感染症における病態と治療戦略

### おわりに

本稿では、最近注目されているHHV-6再活性化について、特に免疫系との関連から概説した。薬剤アレルギーとの関連といった意外な発見や臓器移植・免疫抑制療法の普及と相俟って、今後臨床の場におけるHHV-6の重要性はさらに増すものと思われる。しかしながら現在のところ、その認識は十分に浸透していないように感じられる。全ての臨床医が、HHV-6感染症に関する十分な知識を有し、適切な対応が取れることが望まれる。

### 英文要旨

Human herpesvirus 6 (HHV-6) is a member of the beta-herpesvirus subfamily. HHV-6 infects virtually all children during the early years of life and, like other herpesviruses, establishes latency after primary infection. In immunocompromised hosts, especially transplant recipients, HHV-6 reactivates and causes various diseases including encephalitis, hepatitis, lymphadenitis, pneumonitis, and infectious mononucleosis-like symptom. Recent studies suggest a relationship between reactivation of HHV-6 and the development of a severe systemic hypersensitivity reaction referred to as drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). HHV-6 has been also reported to be associated with limbic encephalitis in hematopoietic cell transplantation recipients. This article summarizes viral characteristics of HHV-6 and HHV-6-associated diseases.

### 参考文献

- Yamanishi K, et al.: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet 1 : 1065-1067, 1988.
- Dockrell DH.: Human herpesvirus 6 : molecular biology and clinical features. J Med Microbiol. 52 : 5-18, 2003.
- Santoro F, et al.: CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. Cell 99 : 817-827, 1999.
- Drago F, et al.: Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea Lancet 349 : 1367-1368, 1997.
- Furukawa M, et al.: Distinct effects of human

- herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 on surface molecule expression and function of CD4+ T cells. *J. Immunol.* 152 : 5768-5775, 1994.
- 6) Lusso P, et al. : Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8+ T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature* 349 : 533-535, 1991.
- 7) Hasegawa A, et al. : Transcriptional down-regulation of CXCR4 induced by impaired association of transcription regulator YY1 with c-Myc in human herpesvirus 6-infected cells. *J. Immunol.* 166 : 1125-1131, 2001.
- 8) Kakimoto M, et al. : Phenotypic and functional alterations of dendritic cells induced by human herpesvirus 6 infection. *J. Virol.* 76 : 10338-10345, 2002.
- 9) Clark DA and Griffiths PD. : Human herpesvirus 6 : relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol.* 120 : 384-395, 2003.
- 10) Yasukawa M, et al. : Human herpesvirus 7 infection of lymphoid and myeloid cell lines transduced with an adenovirus vector containing the CD4 gene. *J. Virol.* 71 : 1708-1712, 1997.
- 11) Katsafanas GC, et al. : In vitro activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 93 : 9788-9792, 1996.
- 12) Daibata M, et al. : Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood* 94 : 1545-1549, 1999.
- 13) Roujeau JC, Stern RS. : Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 331 : 1272-1285, 1994.
- 14) Hashimoto K, et al. : Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 3 : 255-260, 2003.
- 15) Fujimaki K, et al. : Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoieticsStem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 84 : 432-437, 2006.
- 16) Yoshida M, et al. : Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7. *Antiviral Res.* 40 : 73-84, 1998.

## シンポジウム 3

### 抗グルタミン酸受容体ε2抗体と辺縁系脳炎

高橋 幸利

**要旨：**神経症状出現時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚などの辺縁系症状で発症する限局性脳炎型（24例）症例と、初発直後より重度の意識障害が見られる広汎性脳炎型（22例）症例において、抗GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2抗体を検討した。限局性脳炎型では髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は発病初期に陽性となり、N末エピトープを含むのに対し、広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多い。以上より、限局性脳炎型では感染により產生された抗体がGluR $\epsilon$ 2分子とも反応する特性を有し、抗GluR $\epsilon$ 2抗体として血清中に検出され、血管の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、脳炎症状の一部に関与しているかもしれない。

(Neuroinfection 12:39-44, 2007)

#### 【はじめに】

疫学調査から推定すると日本の脳炎患者は年間2000人ほどあり、極一部を除き抗ウィルス剤など特異的治療法が存在しないウィルス感染によるため、急性期治療は対症療法が主体となっている。その結果、生命予後ならびに生存しても後遺症が大きな問題となっている。急性脳炎・脳症の病態には、①ウィルス直接侵襲（1次性）脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると推定される。最近、ウィルス抗原のPCRによる同定、抗原検出キットなどが普及し、ウィルス直接侵襲が確実に否定できるようになり、感染症に伴って発症する脳炎の中には、ウィルス直接侵襲ではなく、感染に伴って駆動される生体反応により脳炎症状が起こっていると思われる“②傍感染性脳炎・脳症”的存在が大きい事が分かってきた。我々は②-④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いていると考え、グルタミン酸受容体（GluR）に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた<sup>1-6)</sup>。

GluRにはイオンチャネル型と代謝型が存在し、イオンチャネル型GluRは陽イオンチャンネルを形成し、Na<sup>+</sup>やCa<sup>2+</sup>の流入が起こり、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である<sup>7,8)</sup>。イオンチャネル型GluRにはAMPA型・NMDA型などの分子多様性が存在し、その多岐に渡る機能の基盤となっていて、神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死等

の極めて重要な生理的役割を担っている（表1）。よって、GluRの機能が傷害されると高次脳機能障害が引き起こされることは想像に難くない。また、てんかんなどの痙攣性の病態にもGluRは深く関与していて、内側側頭葉てんかんでは、興奮性シナプス結合の再構成による反回性興奮回路の形成に関与していると考えられ<sup>1)</sup>、興奮毒性の中核的働きを担っているとされている。

NMDA型GluRのひとつであるマウスGluR $\epsilon$ 2は胎生期には広く中枢神経系に発現し、生後は前脳に限局するサブユニットで、NMDA受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる重要な分子である。一方、GluR $\delta$ 2は小脳の発生に伴って発現し、プルキンエ細胞に特異的に発現する分子で、平行纖維ープルキンエ細胞シナプスに局在する。GluR $\delta$ 2ノックアウトマウスの研究から、GluR $\delta$ 2は、成体ではプルキンエ細胞の樹状突起遠位部の平行纖維とのシナプス形成の強化・維持分子として働くのと同時に、発生過程では登上纖維支配を近位樹状突起に留めるという働きをしていることが推定されている。我々は、GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2二つのGluRに対する自己抗体高感度側定系と抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体のエピトープ解析システムを構築した<sup>9)</sup>。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）は、①急性脳炎、②両側海馬・扁桃体などにMRI病変、③髄液では軽度の細胞增多、蛋白増加、④髄液からのPCR・抗体測定（EIA）で単純ヘルペスウィルス感染が否定される、⑤傍腫瘍症候群が否定できる、⑥比較的予後が良好などといった特徴が報告されている<sup>10-12)</sup>。A

LEの中には大脳皮質や海馬などにMRIのFLAIR画像で高信号病変を示す症例があり(図1)、ミエリン関連分子を標的とした自己抗体を持つADEMが白質に、GluRなどを標的とした自己抗体を持つRasmussen症候群が皮質にFLAIR高信号病変を示すことを考えると、海馬や大脳皮質の神経分子に対する自己免疫がALEでは働いている可能性がある。そこで著者らは髄液中の自己抗体を検査できた急性脳炎脳症46例について、臨床症状と血清・髄液中抗GluR $\epsilon$ 2抗体を検討したので報告する。

表1. グルタミン酸受容体(Glur)の多様性と機能

#### グルタミン酸受容体の多様性

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経バターン形成‡	自発運動#	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluR $\alpha$	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1-GluR4					
Kainate GluR $\beta$ GluR $\gamma$	$\beta 1-\beta 3$ $\gamma 1, \gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA GluR $\epsilon$	$\epsilon 1$ $\epsilon 2$ $\epsilon 3$ $\epsilon 4$	NR2A NR2B NR2C NR2D	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○			びまん性 前脳 小脳顆粒細胞 視床、脳幹
GluR $\zeta$	$\zeta 1$	NR1					びまん性
GluR $\chi$	$\chi 1$ $\chi 2$	NR3A NR3B					
GluR $\delta$	$\delta 1$ $\delta 2$	$\delta 1$ $\delta 2$					内耳有毛細胞 小脳 Purkinje細胞

\* LTP † Morris water maze ‡ Brainstem trigeminal complex # Open field test

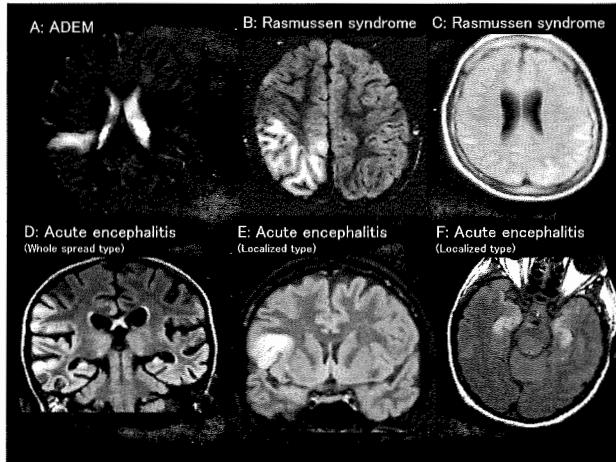


図1

#### 【対象】

急性脳炎の発病初期の臨床症状から、46例を限局性脳炎型 (Localized) と広汎性脳炎型 (Wide-spread) に分類した。限局性脳炎型 (24例) は神経症状出現時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などの辺縁系症状<sup>12)</sup> を示す症

例で、臨床症状からはALEに合致する症例である。広汎性脳炎型 (22例) は神経症状出現時より重度の意識障害が見られるもので、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。

#### 【方 法】

我々は、テトラサイクリンにより目的遺伝子の発現を調節できるTet-systemを用いてGluR $\epsilon$ 2およびGluR $\delta$ 2のstable expression cellsを樹立し、GluRに対する自己抗体の高感度測定を可能にし<sup>1-4,9)</sup>、大腸菌発現系を用いて抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体のエピトープ解析システムを確立し、検討を行った。

#### 【結果】

限局性脳炎型の発病年齢は33.0±18.4歳と若年成人に多く、広汎性脳炎型は10.2±15.3歳と小児に多かった<sup>3)</sup>。脳炎の原因となる先行感染症は、多くの症例で上気道炎といった診断に止まり、原因ウィルスの同定にはいたっていない場合が多いが、限局性脳炎型などでは、広汎性脳炎型に比べて先行感染症が明らかでない症例 (27.3%) が多かった。先行感染症から神経症状出現までの潜時は、限局性脳炎型 (5.0±4.4日)、広汎性脳炎型 (4.9±3.4日) と各病型で有意差はなかった。初発神経症状は、限局性脳炎型では精神症状 (31.8%)・認知記憶障害 (18.2%) といった非痙攣性の症状が多く、痙攣重積などは予後不良群にのみに見られるに過ぎない。広汎性脳炎型では痙攣・痙攣重積で発病する症例が大半であった。限局性脳炎型では、その後の経過中に22例中8例 (36.4%) に痙攣重積 (複雑部分発作重延状態を含む) が出現しているが、後遺症としてのてんかんは24例中0例、知的障害は24例中2例 (8.3%)、運動障害は24例中2例 (8.3%) と少なく、認知障害が24例中12例 (50%) と程度の差はあるが残りやすかった。広汎性脳炎型では経過中、痙攣重積を21例中17例 (81.0%) と高率に認め、後遺症としてのてんかんは19例中13例 (68.4%)、知的障害は17例中10例 (58.8%)、運動障害は18例中8例 (44.4%) と高頻度で、重度な後遺症が多かった。髄液細胞数は限局性脳炎型が61.7±114.0 /mm<sup>3</sup>、広汎性脳炎型が26.9±41.5 /mm<sup>3</sup>で、各病型で有意差はなかった。髄液タンパク濃度は限局性脳炎型が37.6±21.8 mg/dl、広汎性脳炎型が36.4±24.9 mg/dlで、各病型で有意差はなかった。

血清中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は、限局性脳炎型14例中

11例(78.6%)、広汎性脳炎型20例中16例(80.0%)と多くの症例で認められ、陽性率は臨床病型(限局性・広汎性)や予後とは関連が見られなかつた(図2)。血清中の抗GluR $\epsilon 2$ 抗体の出現病日は、神経症状出現日を基点とすると、限局性予後良好(9.6±6.9日)、限局性予後不良(35.5±23.3日)、広汎性予後良好(17.3±5.8日)、広汎性予後不良(19.4±21.9日)と限局性脳炎予後良好型で早かつたが有意差はなかつた。

髄液中の抗GluR $\epsilon 2$ 抗体は、限局性脳炎型20例中16例(80.0%)で、広汎性脳炎型19例中10例(52.6%)で認められた。抗GluR $\epsilon 2$ 抗体の出現率と予後との関連は、限局性脳炎型では有意な関連は見られなかつたが、広汎性脳炎型では関連が見られ(p=0.03、フィッシャー直接確率)、抗GluR $\epsilon 2$ 抗体が陽性であると予後が不良となる傾向が見られた(図2)。髄液中の抗GluR $\epsilon 2$ 抗体の出現病日を、神経症状出現時を起点として病型ごとに検討すると、限局性脳炎型では発病初期に陽性となる症例が多いのに対し、広汎性脳炎型では21日以降の回復期・慢性期に陽性化する症例が多い(図3-A)。髄液中のIgM-GluR $\epsilon 2$ 自己抗体の出現病日で見てみると限局性脳炎型・予後良好例では全例60日以内であるのに対し、広汎性脳炎型・予後不良例では全例21日以降であった(図3-BC)<sup>5)</sup>。髄液のGluR $\epsilon 2$ 自己抗体を複数回測定できた限局性型症例での出現・消退を見てみると、4例は陽性から陰性化、2例は陽性のまま、1例は急性期に陰性から陽性化した(図3-D)。

血清と髄液での抗GluR $\epsilon 2$ 抗体の出現経過を症例ごとに比較すると、限局性脳炎型では血清中に先に出現しその後髄液に出現するパターンが多かつた。広汎性脳炎型では一定のパターンをとらなかつた(図4)。

限局性脳炎型の症例で、髄液抗GluR $\epsilon 2$ 抗体陽性群(19例)と陰性群(6例)で初発神経症状を比較すると、陽性群では記憶障害・見当識障害などで発症する例が多く、陰性群では痙攣で発症する症例が多かつた。神経症状発現後、高度の意識障害が出現するまで間の神経症状を比較すると、髄液抗GluR $\epsilon 2$ 抗体陽性群では陰性群に比べて、行動異常・幻覚・睡眠障害などがみられることが多い傾向にあつたが、痙攣は両群で差が見られなかつた。

髄液中抗GluR $\epsilon 2$ 抗体のエピトープを比較すると、限局性脳炎型では急性期4例中4例、慢性期1例中1例で細胞外ドメインのN末がエピトープとなつていたのに対し、広汎性脳炎型では急性期4例中0例、

慢性期5例中1例でN末がエピトープとなつていたに過ぎない(図5)。

広汎性脳炎型の髄液中の抗GluR $\epsilon 2$ 抗体は、後遺障害の中では、知的障害(p=0.03、Mann-Whitney's U test)、てんかん(p<0.01、フィッシャー直接確率)の出現と関連があり、運動障害とは関連が見られなかつた。限局性脳炎型の髄液中の抗GluR $\epsilon 2$ 抗体は、後遺障害(知的障害・てんかん・運動障害)とは有意な関連が見られなかつた<sup>13)</sup>。

血清の抗GluR $\delta 2$ 抗体は、限局性脳炎型6/8例、広汎性脳炎型9/12例に見られ、髄液中抗GluR $\delta 2$ 抗体は、限局性脳炎型11/15例、広汎性脳炎型7/9例に見られたが、予後とは有意な関連は見られなかつた。

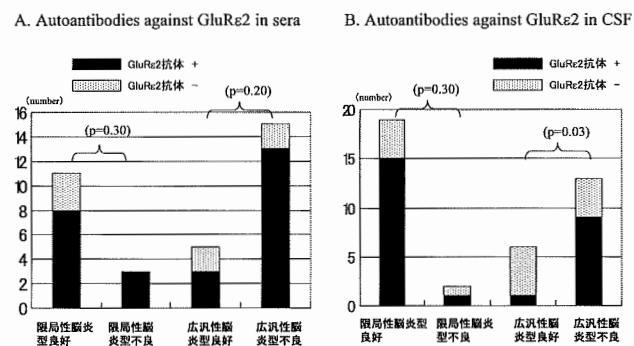


図2

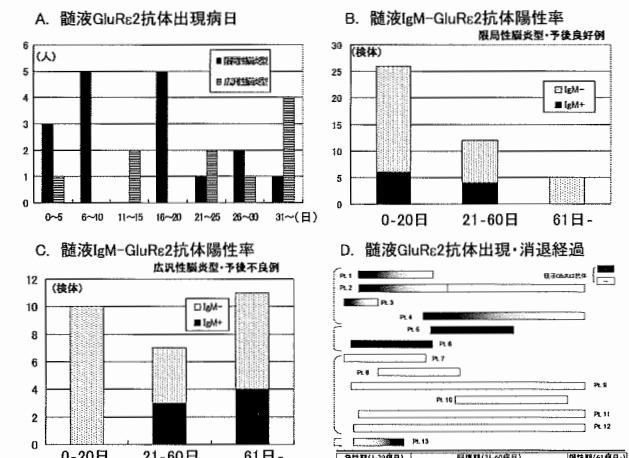
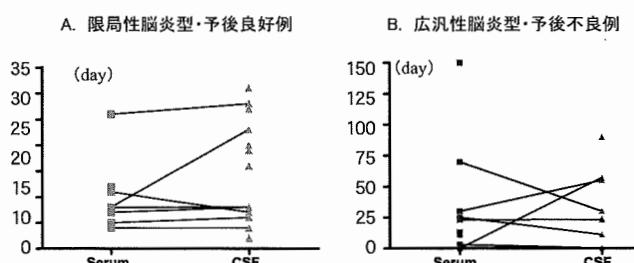


図3

図4. 血清および髄液中GluR $\epsilon 2$ 抗体出現病日の比較

	抗GluRe2 (IgG+IgM) 抗体		エピトープ (CSF)				
	血清	CSF		N	C1	C2	C3
急性脳炎	89/118	66/112	急性期	4/8	7/8	0/8	6/8
			慢性期	2/7	6/8	2/8	5/6
広汎性脳炎型	39/51	22/45	急性期	0/4	3/4	0/4	2/4
			慢性期	1/5	5/5	1/5	4/5
限局性脳炎型	50/67	44/67	急性期	4/4	4/4	0/4	4/4
			慢性期	1/1	1/1	1/1	1/1
SSPE	2/3	1/2		0/1	1/1	1/1	1/1
対照	3/45						

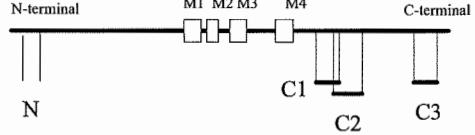
GluRe2分子 N-terminal M1 M2 M3 M4 C-terminal C-terminal  
  
 N C1 C2 C3

図5. 抗GluRe2抗体エピトープ解析の結果

### 【考 察】

急性脳炎発病初期に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などの辺縁系症状で発症する限局性脳炎型と、初期より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い広汎性脳炎型に分類し、臨床特徴・GluR自己抗体・予後などを検討した。

辺縁系症状で発症する限局性脳炎型は、発病年齢が $33.0 \pm 18.4$ 歳と若年成人に多く、先行感染症から神経症状出現までの潜時は3–5日程度で、初発神経症状は精神症状・認知記憶障害・頭痛といった非痙攣性の症状が多い。経過中に約3分の一の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としててんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。ただし、種々の程度の認知障害が半数に残る。血清中の抗GluRe2抗体は約4分の3に見られ、髄液中の抗GluRe2抗体は20例中16例(80.0%)で認められたが、予後との関連はなかった。我々の検討した「辺縁系症状で発症する限局性脳炎型」症例ではMRI所見や感染ウイルス診断などが明らかでない症例が一部含まれ、全例ALEとは言えないが、「辺縁系症状で発症する限局性脳炎型」の中核をなすALE症例の中にも抗GluRe2自己抗体が認められる症例が最近報告されるようになり<sup>14-17</sup>、ALEの中には傍感染性に自己免疫的機序が働き、急性脳炎症状を呈している症例がある可能性が出て来た。

辺縁系症状で発症する限局性脳炎型では抗GluRe2抗体は血清中に先に出現し、その後髄液中に出現する傾向があり、髄液中の抗GluRe2抗体は急性期から回復期に形成され<sup>5</sup>、N末エピトープを含んでいた。これらのことから、感染により產生された抗体がGluRe2分子とも交叉反応する特性を有する

ため抗GluRe2抗体として血清中に検出され、血管の透過性が脳炎に伴う何らかの機序で高まつたりすることで、中枢神経系に至り、GluRe2の細胞外ドメインであるN末に作用し、脳炎の病態の一部を担う可能性がある(図6)。抗GluRe2抗体によりGluRe2受容体機能が影響を受けた結果、臨床的には行動異常・幻覚・睡眠障害などの臨床症状が出現している可能性がある。辺縁系脳炎の中に抗VGKC抗体が陽性となる症例があることも分かってきている<sup>18</sup>。橋本脳症患者では抗NAE抗体が陽性となることが報告されている<sup>19</sup>。これらの知見から辺縁系脳炎症状を呈する症例では、抗GluR抗体を含め色々な自己抗体が単独あるいは並立的に存在し、病態に関与している可能性があるのではないかと、我々は考えている。

抗GluRe2抗体がどのような作用機序で中枢神経系病態に関与しているのかを明らかにするために、Rasmussen症候群由来の抗GluRe2抗体について、我々はラット海馬スライス標本を用いて興奮性シナプス後電流 (EPSC)への影響を検討したが、明らかなNMDA電流に対する電気生理学的作用を見出せていない<sup>20</sup>。しかし、SLE患者の抗ds-DNA抗体が、GluRe2のN末側のドメインの283-287番目のAsp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyというアミノ酸配列からなるペプチドと交叉反応し、マウス海馬にアポトーシスを起こすことが報告されている<sup>21</sup>。また、SLE患者の抗ds-DNA (GluRe2) 抗体がマウスに記憶障害を起こすこと<sup>22</sup>、DWEYSペプチド免疫マウスの抗ds-DNA (GluRe2) 抗体がマウス扁桃核作用すると情動行動変化を起こすことが報告されている<sup>23</sup>。よって、辺縁系症状で発症する限局性脳炎型の症例のN末エピトープを含んだ抗GluRe2抗体が海馬・扁桃核等に作用しアポトーシスなどを起こし、脳炎症状の一部に寄与しているかもしれない。

広汎性脳炎型は、発病年齢が $10.2 \pm 15.3$ 歳と乳幼児に多く、先行感染症から神経症状出現までの潜時は3–5日程度で、初発神経症状は痙攣・痙攣重積で発病する症例が大半であった。経過中、痙攣重積が約80%の症例に出現し、てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られ、重篤な後遺症症例が多い。血清中の抗GluRe2抗体は8割の症例に出現し、予後との関連はなかった。髄液中の抗GluRe2抗体は回復期から慢性期に形成されると思われ、てんかん・知的障害といった後遺障害の発症と関係している。

感染後の免疫反応は様々な分子が関与し複雑であ

るが、日本脳炎ウィルスの動物実験では、マウスの種によってTh1反応が優位になったり、Th1/Th2反応がほぼ拮抗していたりすることが分かっており、同じウィルスに対する反応が種によって変化しうることを示しており<sup>24)</sup>、人において年齢により免疫反応の違いが起こり、同じウィルスであっても小児には広汎性脳炎型の脳炎が起こり、若年成人には抗GluR $\epsilon$ 2抗体などができる限局性脳炎型の脳炎が起こるのかもしれない。今後更なる検討が必要である。

### 【謝 辞】

貴重な検体をお送りいただいた全国の患者さん、担当医の先生方に深謝申し上げます。また、このシンポジウムに推挙いただきました、湯浅龍彦先生、庄司紘史先生に厚く御礼申し上げます。

### 【英文抄録】

**Rationale :** Acute encephalitis tends to bring severe sequelae, because acute encephalitis usually has no specific therapy. We want to reveal the autoimmune pathophysiological mechanisms in parainfectious acute encephalitis to establish immunotherapy.

**Patients :** We examined autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 and GluR $\delta$ 2 in patients with acute encephalitis, who were categorized into localized encephalitis and widespread encephalitis. Patients with localized encephalitis are defined as patients showing psychic symptoms (illusions, anxiety and distraction etc.), solitary seizures and/or very mild impairment of consciousness in the initial stage, and gradually evolved to severe conditions with convulsive status and a loss of consciousness. Patients with widespread encephalitis are defined as patients showing a profound loss of consciousness and or convulsive status in the initial stage.

**Methods :** Using the tetracycline-induction system, we established stable NIH3T3 transformant cell lines expressing full-length GluR $\epsilon$ 2 and GluR $\delta$ 2 subunits. We examined autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 and GluR $\delta$ 2

subunits with the homogenates of the cell lines as antigens. Epitope-analyses were conducted with the bacterial fusion protein expression plasmids.

**Results :** In 24 patients with localized encephalitis, immunoglobulin (Ig) M autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 tended to appear in CSF in the acute stage (0-20 days after onset of neurological symptoms) or recovery stage (21-60 days after onset of neurological symptoms) of encephalitis. In 22 patients with widespread encephalitis, IgM autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 in CSF tended to appear in the recovery stage (21-60 days after onset of neurological symptoms) or chronic stage (>60 days after onset of neurological symptoms) of encephalitis. Autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 in patients with localized encephalitis appeared usually in the order from sera to CSFs in acute or recovery stages, evolutionally. All patients with localized encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope, which could interact with extracellular domain of GluR $\epsilon$ 2. However, no patients with widespread encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope in acute stages. Patients of localized encephalitis with autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 in CSF tend to manifest illusions, distraction and sleep disturbance in acute stages.

In patients with widespread encephalitis, the presence of autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 in CSF correlates significantly with onset of epilepsy after encephalitis ( $p = 0.01$ , Fisher's exact probability test) and with mental impairment ( $p = 0.03$ , Mann-Whitney U test).

Autoantibodies against GluR $\delta$ 2 were detected approximately in 70% of sera or CSF from patients with localized or widespread encephalitis, but the autoantibodies had no relationships with outcomes.

**Discussion :** These data may suggest that GluR autoimmunity contributes to the onset of localized encephalitis and development of sequelae in widespread encephalitis.

## 文 献

1. 高橋幸利、小児期の中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体の存在、日本小児科学会誌、2002；106：1402-1411.
2. 高橋幸利、坂口直美、近藤直実、他、NMDA受容体自己抗体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研究、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費12公—2発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究、総括研究報告書、93-99、2003.
3. 高橋幸利、西村成子、藤原建樹、森寿、三品昌美、他、急性脳炎におけるGluR $\epsilon$ 2自己抗体の検討、平成15年度～平成16年度文部科学省科学研究費補助金（基盤研究C2）急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究（研究課題番号15591151）研究成果報告書、pp20-32、2005年3月発行。
4. 高橋幸利、西村成子、高木佐知子、田中正樹、藤原建樹、森寿、三品昌美、小児の急性脳炎におけるGluR $\epsilon$ 2自己抗体と予後の関連、平成15年度～平成16年度文部科学省科学研究費補助金（基盤研究C2）急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究（研究課題番号15591151）研究成果報告書、pp33-42、2005年3月発行。
5. Yukitoshi Takahashi, Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurology, 2006 ; 1 : 291-302.
6. 高橋幸利、西村成子、角替央野、大谷英之、四家達彦、二階堂弘輝、小田望、江川潔、てんかんの研究と治療：最近の話題、てんかんと自己免疫、最新精神医学、2006；11：349-354.
7. 森寿、三品昌美、NMDA型および $\delta$ 型グルタミン酸受容体の生理機能、実験医学増刊、脳・神経研究2004、2003；21：2370-2376.
8. 森寿. グルタミン酸受容体チャネルの構造と機能－生化学. 2 005 ; 77 : 619-629.
9. Y. Takahashi, H. Mori, M. Mishina, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003 ; 61(7) : 8 91-896.
10. 楠原智彦、庄司紘史、加藤正英、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について、臨床神経、1994；34：1083-1088.
11. 庄司紘史、浅岡京子、山本寛子、綾部光芳、酒井宏一郎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、神経内科、2003；59：9-13.
12. 湯浅龍彦、辺縁系脳炎の新しい枠組み、神経内科、2003；59：1-4.
13. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、山崎悦子、池田浩子、難治てんかん：West症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神経難病のすべて」新興医学出版社印刷中。
14. 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 acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)), NEUROINFECTION, 2005 ; 10 : 44-46.
15. Yoko Mochizuki, Toshio Mizutani, Eiji Isozaki, Toshiyuki Otake, Yukitoshi Takahashi, Acute limbic encephalitis : a new entity?, Neuroscience Letters, 2006 ; 394 : 5-8.
16. 林祐一、松山善次郎、高橋幸利、脇田賢治、橋爪龍磨、木村暎夫、保住功、村瀬全彦、犬塚貴、抗グルタミン酸受容体 $\delta$ 2、 $\epsilon$ 2抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、臨床神経学 2005 ; 45(9) : 657-662.
17. 石田博、服部英司、高浦奈津子、吉田敏子、田中勝治、大谷早苗、松岡収、高橋幸利、山野恒一、前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例、脳と発達、2006 ; 38 : 443-447.
18. 有村公良、渡辺修、長堂竜維、NHLE再考-抗VGKC抗体、Neuroinfection 2006 ; 11 : 9.
19. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunology 2005 ; 162 : 130-136.
20. 高橋幸利、松田一己、西村成子、八木和一、Rasmussen脳炎と抗神経抗体、神経内科、2003；59(1) : 38-44.
21. Lorraine A. DeGiorgio, Konstantin N. Konstantinov, Sunhee C. Lee, John A. Hardin, Bruce T. Volpe, Betty Diamond, A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus, Nature Medicine 2001 ; 7 : 1189 - 1193.
22. Czeslawa Kowal, Lorraine A. DeGiorgio, Ji Y. Lee, Mark A. Edgar, Patricio T. Huerta, Bruce T. Volpe, Betty Diamond, Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment, PNAS, 2006 ; 103 : 19854-19859.
23. Patricio T. Huerta, Czeslawa Kowal, Lorraine A. DeGiorgio, Bruce T. Volpe, Betty Diamond, Immunity and behavior : Antibodies alter emotion, PNAS, 2006 ; 103 : 678-683.
24. Ramakrishna C, Ravi V, Desai A, et al., T helper responses to Japanese encephalitis virus infection are dependent on the route of inoculation and the strain of mouse used, Journal of General Virology 2003 ; 84 : 1559-1567.

## シンポジウム 4

### NHLE再考－抗VGKC抗体

有村 公良

要旨：Non Herpetic Limbic encephalitis (NHLE)の中に、悪性腫瘍の合併や抗Hu抗体、抗Ma2抗体、抗CRMP5/CV2抗体などの特異的な自己抗体を有し、その一部ではステロイドなどの免疫療法に反応し、自己免疫性NHLEとして報告されている。近年末梢神経の過剰興奮に関与する電位依存性Kチャネル (VGKC) 抗体が陽性のNHLE症例の存在が明らかとなってきた。本邦のNHL患者の検索でも頻度は少なくなく、臨床的には低ナトリウム血症が高頻度に見られる事以外には他のNHLEとの特異的な違いはないが、ステロイドなどの免疫療法によく反応し改善する。NHLEにおいて、抗VGKC抗体の陽性率は高く、早期の治療法の選択という点からも重要である。

(Neuroinfection 12:45-47, 2007)

Key words：辺縁系脳炎、電位依存性Kチャネル、抗体、免疫療法

後同様の報告が相次いでいる<sup>(12-15)</sup>。

#### はじめに

Non Herpetic Limbic Encephalitis (NHLE)は亜急性に発症、進行する記憶障害、記録力障害、てんかん、幻覚、睡眠障害などを特徴とし、MRIなどの画像で側頭葉内側に異常を認める疾患である<sup>(1)</sup>。原因不明なことも多いが、その中に腫瘍との合併や、抗Hu抗体、抗Ma2抗体、抗CRMP5/CV2などの抗腫瘍抗体が陽性であることがあり、症例によってはステロイドなどの免疫療法が有効である<sup>(2)</sup>。

抗電位依存性Kチャネル (VGKC) 抗体は、四肢の筋硬直、有痛性筋痙攣、手指の開閉制限などの筋収縮後の弛緩困難、歩行障害、安静時の線維束攣縮、ミオキミア、発汗過多などの末梢神経系の主徴とするIsaacs症候群で陽性であることが報告されている<sup>(3-5)</sup>。培養細胞を用いたパッチクランプ法での検討で、患者の血清あるいはIgGが培養細胞のVGKCの密度を減少させることで、K電流を抑制し、細胞膜の過剰興奮性を来すことから、Isaacs症候群の原因となる抗体であることが明らかになった<sup>(6-9)</sup>。一方末梢神経系とともに、辺縁系脳炎類似の中権神経系の過剰興奮による症状を来すMorvan症候群症例でも、抗VGKC抗体が陽性であることが明らかとなり、注目されていた<sup>(10)</sup>。

2001年Burkleyら<sup>(11)</sup>は腫瘍を合併しないNHLEの2症例で、抗VGKC抗体が陽性であり、免疫療法で臨床症状の改善に平行して抗体価の低下を認める可逆性のNHLEの存在をはじめて明らかにし、その

#### 海外での抗VGKC抗体陽性NHLEの特徴と頻度

Vincentらによる10例の臨床的特徴は、壮年期—高齢（年齢中央値57歳）の男性（男9：女1）に多く、発症初期に急速に進行するエピソード記憶の障害、混迷、失見当識(8/10)と急性期に見られるけいれん(9/10)の他、幻覚、興奮、行動異常および著明な記憶力の障害であると報告している<sup>(13)</sup>。2例で歩行障害が見られるが、頭痛、意識障害はまれである。4例でウィルス感染症のような前駆症状がある。しかし、末梢神経の過剰興奮を示す筋けいれんや発汗過多はわずか1例にしか認められず、3例で中枢起源のミオクローヌスが認められている。血清抗VGKC抗体価は925～5128pMとIsaacs症候群に比較して高値を示す。血清抗体価の高い症例では髄液中の抗体価も高い例があるが、その濃度勾配から抗体は髄腔外で産生されたものと考えられる。髄液所見ではごく軽度の細胞增多や蛋白上昇が見られるのみである。血清検査では、低Na血症(8/10)が高頻度に見られるのが特徴である。MRI所見では一側あるいは両側の内側海馬の病変を8/10例で、また脳波異常も8/10例で認めている。多くの症例でこれらの症状はステロイド療法、IVIg療法、血漿交換などの免疫療法に反応して改善し、また改善につれて抗VGKC抗体価の低下も見られている。このように、比較的似たような臨床症状を呈し、免疫療法に良く反応することが、抗VGKC抗体陽性NHLEの

特徴といえる。

### 本邦での抗VGKC抗体陽性NHLEの特徴

当科にNHLEの診断で抗VGKC抗体測定依頼のあつた20例中9例で抗VGKC抗体が陽性であった。(図1) 年齢は23-77歳にわたっていたが、本邦では女性が多かった(男:女=2:7)。臨床症状としては、記憶障害(7/8)、失見当識(8/8)、てんかん発作(8/9)(うち全般発作7/8)とほぼ同様の症状の頻度であったが、Vincentらの報告と異なり意識障害(6/9)の頻度が高かった。検査所見ではMRI異常(6/9)(両側性4/6)、脳波異常(8/9)と高頻度に見られ、頻度は低いものの、低Na血症が3/8に見られた。髄液所見では、髄液細胞增多8/9(1-111)、髄液蛋白增加5/9(27-68 mg/dl)など、頻度は高いものの程度は軽度であった。抗VGKC抗体価はVincentらと同様の免疫沈降法で測定したが、123-908 pMと上昇が軽度のものが多かった。NHLEにおける抗VGKC抗体価は発症早期に高値を示し、その後急激に低下することが多く<sup>(13)</sup>、本邦の症例で抗体価が低かったのは、発症から測定までの期間が長かった可能性がある。

これまで本邦からの国際誌への症例報告は2例ある。Ohshitaらの症例はinvasive thymomaの術後に短期記憶障害を主訴の入院し、頭部MRIの所見、血清抗VGKC抗体403pMより、抗VGKC抗体陽性の辺縁系脳炎と診断されている<sup>(14)</sup>。一時自然寛解したが、その後のinvasive thymomaの再発とともに症状が再燃し、抗VGKC抗体価も917pMと上昇し、化学療法で抗体価の低下に伴って臨床症状は軽快している。本例のように抗VGKC抗体陽性のNHLEでは他の免疫性神経疾患に見られるような一時的自然寛解もある。一方Hiragaらは、病変が内側海馬のみならず、基底核にまで拡がった症例を報告している<sup>(15)</sup>。今後本邦でも症例が多く報告されるものと思われる。

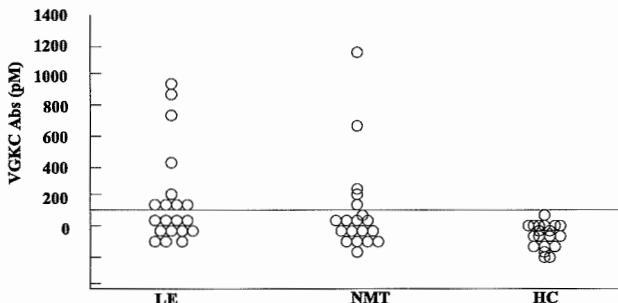


図1 IgG anti-VGKC antibodies

### 病態機序

抗VGKC抗体の測定は $\alpha$ -dendrotoxinを用いた免疫沈降法で測定され、電位依存性Kチャネルの中でもKv1.1、Kv1.2、Kv1.6に対する抗体を主に測定している。最近の報告によると、neuromyotoniaでは主にKv1.2を標的とする抗体が產生されているのに対し、NHLEでは主にKv1.1に対する抗体が产生されているとされ、それが症状の差として現れている可能性が指摘されている<sup>(16)</sup>。しかしKv1.1は末梢神経にも豊富に存在しており、単純ではない。我々のパッチクランプを用いた検討では、NB-1細胞においてIsaacs症候群の血清は外向きK電流を有意に抑制するが、NHLEの血清では抑制は見られない。(投稿準備中) 今後、脳細胞を用いての再検討が必要であるが、NHLEにおける自己抗体のVGKCに対する作用そのものがIsaacs症候群と異なるかもしれない。

### 終わりに

抗VGKC抗体は末梢神経系のみならず、中枢神経系の過剰興奮に関与していることが明らかになってきた。このことは中枢神経系の過剰興奮の典型であるてんかんの一部で抗VGKC抗体が陽性であることからも強く示唆され<sup>(17)</sup>、いわゆる抗VGKC抗体症候群として一つの疾患単位が形成されるかもしれない。いずれにしても抗VGKC抗体陽性のNHLEの頻度は少なくないと考えられ、的確な診断のもと免疫療法を行うことで、治療可能なNHLEを見逃さないことが重要である。

### Abstract

Non-herpetic limbic encephalitis (NHLE) is characterized by subacute onset of memory impairment, deterioration in cognitive function, agitation and seizures in the absence of herpetic infection. Specific autoantibodies such as antibodies against Hu, Ma2 and CRMP5/CV2 have been reported in NHLE patients suggesting an autoimmune mechanism. Recently, NHLE patients with anti voltage-gated potassium channel antibody, which is known to be the pathogenic antibody for peripheral nerve hyperexcitability in Isaacs

syndrome, were reported. In Japan, the frequency of anti-VGKC antibody positive NHLE patients is not infrequent. These patients respond well to immunotherapy with the use of prednisolone and immunoglobulin. The prompt detection of anti-VGKC antibody in suspected NHLE patients is important for selecting the type of immunotherapy and for rapid recovery.

#### 参考文献

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 91 : 481-96, 1968.
2. Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, et al. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 201 : 85-88, 2002
3. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain*. 116 : 453-69, 1993.
4. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol*. 41 : 238-46, 1997.
5. Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve*. Suppl 11 : S55-8, 2002.
6. Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, et al. Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve*. 19 : 1439-46, 1996.
7. Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 122 : 2057-66, 1999.
8. Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, et al. Mechanism of action of voltage-gated K<sup>+</sup> channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol*. 56 : 440-4, 2004.
9. Kurono A, Arimura K, Watanabe O, et al. IgM-containing fraction suppressed voltage-gated potassium channels in acquired neuromyotonia. *Acta Neurol Scand*. 113 : 185-8, 2006.
10. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome : peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 124 : 2417-26, 2001.
11. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 50 : 73-8, 2001.
12. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 54 : 530-3, 2003.
13. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 127 : 701-12, 2004.
14. Ohshita T, Kawakami H, Maruyama H, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurol Sci*. 250 : 167-9, 2006.
15. Hiraga A, Kuwabara S, Hayakawa S, et al. Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis with basal ganglia lesions. *Neurology*. 66 : 1780-1, 2006.
16. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels : subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain*. 129 : 1570-84, 2006.
17. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, et al. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res*. 71 : 135-41, 2006.

## シンポジウム 5

## 非ヘルペス性辺縁系脳炎(Non-Herpetic Limbic Encephalitis; NHLE) における臨床からみた病態について

亀井 聰

要旨：NHLEの臨床像を概説し、自験NHLEと単純ヘルペスウイルス脳炎(*herpes simplex virus encephalitis*: HSVE)および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)における髄液サイトカインの動態と抗グルタメート受容体(GluR)抗体の検出頻度を検討した。髄液インターロイキン6濃度は3疾患でいずれも高値であったが、その平均値はHSVE>NHLE>AJFNHEであった。一方、抗GluR抗体はHSVEとAJFNHEで高頻度に検出した。以上より、3疾患の病態として、①ウイルス感染自体に基づく1次性脳障害と宿主免疫応答の活性化を基盤とした②自己抗体誘導によるカスケードおよび③サイトカインカスケードの亢進の3要因が、これら3疾患の共通の病態として想定された。しかし、3疾患にて、これら要因には程度の違いが認められ、NHLEは、軽度の①と②および中等度の③を病態基盤とした限局性脳炎・脳症であると考えられた。一方、HSVEは、上記①②③がいずれも大きく関与し、AJFNHEは軽度の①と②、中等度以上の③が関与する脳炎・脳症であると考えた。

(Neuroinfection 12:48-52, 2007)

**Key words :** 非ヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウイルス脳炎、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎、サイトカイン、抗グルタメート受容体抗体

## I. はじめに

1994年、楠原・庄司らは、免疫不全がなく、かつ悪性腫瘍の合併がない患者で、髄液を用いたPCR法による単純ヘルペスウイルス(HSV)-DNAの検出および髄液の高感度のHSV抗体価がいずれも陰性でHSV感染が否定的で、頭部MRIにより辺縁系に病巣を検出し得た、比較的予後が良好な急性脳炎例をまとめて示し、非ヘルペス性辺縁系脳炎(*non-herpetic limbic encephalitis*: NHLE)という名称を提唱して、一つの疾患単位である可能性を指摘<sup>1,2)</sup>し、注目されてきている。本稿では、①楠原・庄司らが提唱する辺縁系に限局する「非ヘルペス性辺縁系脳炎」(NHLE)の臨床像を最初に述べ、その後に、②自施設における本疾患とその周辺疾患における髄液サイトカインの動態および抗グルタメート受容体(glutamate receptor: GluR)抗体の検出結果を提示し、最後にその検討結果を基にした③臨床からみたNHLEとその周辺疾患の病態仮説について概説する。

## II. 「非ヘルペス性辺縁系脳炎」(NHLE)の臨床像

今までNHLEは類似症例を含め、約50例が集積されている<sup>2)</sup>。本症の臨床像の特徴を図1に示す。本症の発症年齢は20~30歳台に多いが、60~70歳台でもみられ、幅が広い。症状・症候としては、感冒様症状の前駆を約1/3の症例で認め、発熱のほか、近時記憶障害・健忘などの記憶障害を主徴とし、痙攣・精神症状・軽度の意識障害などを伴う。髄液は正常から軽度の炎症所見を認める。頭部MRIでは、図1に示した自験例のごとく、辺縁系に限局し病巣を認める。ウイルス学的検索では、特定のウイルスとの関連は指摘されていない。しかし、エンテロウイルスや*human herpes virus 6* (HHV-6)の関与が報告<sup>3-6)</sup>されている。髄液サイトカインの動態は、本症の急性期において髄液インターロイキン(interleukin: IL)-6が高値を呈することを教室の高橋が報告<sup>7)</sup>している。一方、自己抗体の検出としては、抗GluR抗体や抗電位依存性カリウムチャネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)抗体の検出例<sup>8,9)</sup>が報告されている。本症は、副腎皮質ステ

ロイド薬や血漿交換療法にて軽快し、遷延化せず、転帰良好であるとまとめられる。

- (1)発症年齢：20～30歳台に多いが、60～70歳台でもみられる。
- (2)症状・症候：感冒様症状の前駆：約1/3の症例で認める。  
発熱のほか、近時記憶障害・健忘などの記憶障害を主徴とする。  
痙攣・精神症状・軽度の意識障害などを伴う。
- (3)髄液所見：  
正常～軽度の炎症所見(細胞增多と蛋白濃度増加)
- (4)頭部MRI：  
辺縁系に病巣検出
- (5)ウイルス学的検索  
特定のウイルスとの関連は指摘されていない。  
エンテロウイルス(編集:2003)  
HHV-6[臓器移植例や薬剤誘発性過敏症症候群](カ丸:2004, 田川:2005, Gorniak:2006)
- (6)サイトカインの動態  
急性期の髄液IL-6の高値(高橋:2003)
- (7)自己抗体の検出  
抗GluR抗体(Mochizuki:2006)、抗VGKC抗体(Burkley:2001)
- (8)治療と転帰：  
副腎皮質ステロイド薬や血漿交換にて軽快し、遷延化せず、転帰良好。

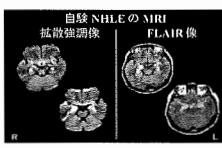


図1. 非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)の臨床像  
註：HHV-6=human herpes virus 6, GluR=glutamate receptor, VGKC=voltage-gated potassium channel

### III. NHLEとその周辺疾患における髄液サイトカインの動態と抗GluR抗体の検出

対象は、自施設にて経験したNHLE4例、および周辺疾患である単純ヘルペスウイルス脳炎(herpes simplex virus encephalitis : HSVE)10例と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)13例である。測定方法は、髄液サイトカインの動態として、IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, インターフェロン(IFN)- $\gamma$ , 腫瘍壊死性因子(TNF)- $\alpha$ を継時に測定し、抗GluR抗体の検出は継時の髄液にて、 $\varepsilon$ 2、 $\delta$ 2抗体を既報の方法<sup>10)</sup>にて定性的に判定した。

NHLEの比較対象としたAJFNHEの臨床像を簡単に述べる。本症は精神症状・痙攣・発熱にて発症し、意識障害・痙攣・不随意運動の増悪を呈し、人工呼吸器管理を要す場合も多く、重篤で、各種治療に抵抗を示し遷延化する。急性期は重篤で遷延化するが、痙攣や全身管理をおこない急性期を乗り越えるとその後徐々に軽快し、長期的予後は比較的良好である。本症は若年女性に好発し、通常のMRIでは、限局性異常を示さないことが多い<sup>11)</sup>。しかし、自施設での3 dimension-stereotactic surface projectionsを含む脳血流single photon emission computed tomography、また飯塚らによるPETにて、NHLEと異なり、前頭～側頭・頭頂葉におよぶ広範性脳炎・脳症が報告<sup>12)</sup>されている。

一方、AJFNHEは、過去の剖検例との対比にて、Iizukaらが1965年にacute diffuse lymphocytic

encephalitisとして病理報告された症例<sup>13)</sup>と類似している。また、本学会のシンポジウム関連演題にて、岡本らにより、辺縁系のみならず、大脳に広範に炎症を認めた2症例がAJFNHEに合致すると報告されており<sup>14)</sup>、病理学的にもNHLEと異なり広範性脳炎・脳症であることが確認されている。

髄液のサイトカインの測定結果は、経過中最高値において、IL-6は、NHLE、HSVE、AJFNHEのいずれも全例で高値を認めた。また、IL-10は、NHLEは全例検出感度以下であったが、HSVE 10例中転帰不良を呈した3例とAJFNHEの 13例中3例において高値を認めた。IFN- $\gamma$ は、HSVEの全例で高値であったが、NHLEとAJFNHEでは全例において検出感度以下であった。なお、IL-1 $\beta$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ は、3疾患の全例で検出感度以下であった。IL-6濃度の経過中最高値のこれら3疾患における比較を図2に示した。平均値で、NHLEは177 pg/mlと中等度、HSVEは1142 pg/mlと高度、AJFNHEは18 pg/mlと軽度の高値を示していた。つまり、IL-6は、3疾患とも高値であったが、HSVEが最も高く、NHLE、AJFNHEと順次少ない値を呈していた。このうち、HSVEとAJFNHEの平均値の相異は統計学的に有意であった。以上から、cytotoxic cytokineの誘導は、3疾患いずれの病態でも共通して存在することが想定された。しかし、その程度は3疾患において違いがあると考えられた。さらに、治療開始後1ヶ月時点での転帰をGlasgow outcome scaleに従い、死亡から中等度障害を不良、軽度障害または正常を良好と区分し、転帰の異なる両群におけるIL-6濃度の比較をおこなった。対象としたNHLEは全例転帰良好、AJFNHEは全例1ヶ月時点では全例転帰不良であったので、転帰別で比較出来なかつたが、HSVEでは、図3に示したように、平均値で転帰良好は80 pg/mlに対し、転帰不良例は1749 pg/mlと有意に高値を呈していた。従つて、HSVEにおいて転帰不良群は良好群よりcytotoxic cytokineの誘導がより大きいと考えられた。

抗GluR抗体の検出結果について述べる。3疾患における抗GluR抗体検出頻度は、NHLEは4例中0例であったが、HSVEでは10例中7例(70%)、AJFNHEでは13例中11例(85%)と高頻度であった。サイトカインと同様に、HSVEにおける転帰別の検出頻度について比較した。転帰良好は4例中1例、不良は6例全例で抗GluR抗体を検出した。症例数に限りもあり、両群間で統計学的な有意差は認めなかつたが、転帰不良群は良好群より抗GluR抗体の検出率が高値を示した。以上より、HSVEとAJFNHEで

は、病態に脳に対する抗GluR抗体などの自己抗体の発現が大きく関与し、HSVEでは転帰不良群は良好群より抗GluR抗体の誘導がより大きいことを示唆された。一方、自験NHLEでは抗GluR抗体の出現頻度は少なかったが、先述のようにNHLEの抗GluR抗体や抗VGKC抗体の検出例の報告<sup>8,9)</sup>もあることから、NHLEの病態においてもHSVEとAJFNHEより頻度は少ない可能性が高いが、症例によっては自己抗体が関与する場合も存在すると考えた。

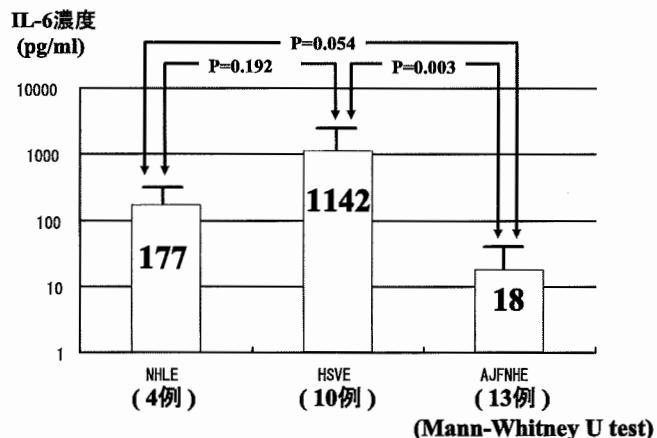


図2. 非ヘルペス性辺縁系脳炎とその周辺疾患における脳液中インターロイキン-6濃度(経過中最高値)の比較  
註: IL=interleukin, NHLE=non herpetic limbic encephalitis, HSVE=herpes simplex virus encephalitis, AJFNHE= acute juvenile female non-herpetic encephalitis

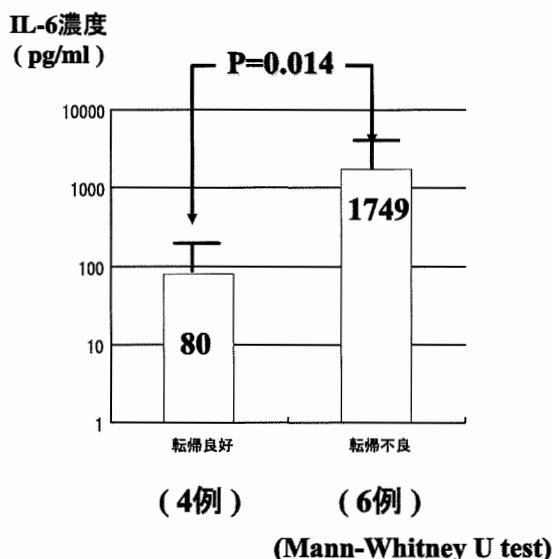


図3. 単純ヘルペスウイルス脳炎における転帰別の脳液中インターロイキン-6濃度(経過中最高値)の比較  
註: IL=interleukin

#### IV. 臨床からみたNHLEとその周辺疾患の病態仮説

IIIの結果を基にした、臨床からみたNHLEとその周辺疾患の病態仮説について図4に示す。病因として、HSVEは単純ヘルペスウイルス(HSV)である。一方、NHLEでも、エンテロウイルスやhuman herpes virus-6との関連の報告<sup>3-6)</sup>、AJFNHEではサイトメガロウイルスやコクサッキーウィルスの関与が示唆された報告<sup>15,16)</sup>もあり、NHLEやAJFNHEの発端もやはりウイルス感染が想定される。ただ、特定のウイルスが検出されているわけではないことから、おそらく不特定、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られる。ウイルス感染をすると、ウイルス自体による1次性の脳障害がおきる。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る。その結果として宿主免疫応答の活性化がおきるが、この段階において、ウイルス自体が初期の脳障害かのいずれかが抗原提示となり、抗GluRやVGKC抗体などの自己抗体が産生され、これがGluRの活性化や神経細胞やグリアに影響し、2次性脳障害を惹起されると思定される。また、この宿主免疫応答の活性化に基づきサイトカインも誘導され、細胞障害性に炎症の亢進や脳障害の惹起が促進されていると考えられる。つまり、これら3疾患の病態には、ウイルス自体による1次性脳障害、宿主免疫応答の活性化に基づく、自己抗体カスケードおよびサイトカインカスケードの3要因が共通して存在すると考えられた。

これら3疾患の病態の相異について図5に示す。今回の測定結果から、限局性脳炎のNHLEの病態は、ウイルスによる1次性脳障害は軽度で、これに軽度の自己抗体のカスケードと中等度のサイトカインカスケードが関与し、結果として多くは遷延化せず転帰良好である病態を呈していると考えられる。一方、HSVEでは、ウイルスによる1次性脳障害、および自己抗体およびサイトカインの両カスケードが大きく関与し、結果として約半数が未だ社会復帰できない転帰不良を呈していると想定される。さらに、広範性脳炎のAJFNHEではNHLEと同様に1次性脳障害は軽度であるが、自己抗体カスケードが大きくその病態に関与し、サイトカインカスケードの関与は他の2疾患より通常は軽度であると考えられ、その結果、急性期は重篤で遷延化するも長期的には転帰良好である病態を示すのではないかと我々は考えた。

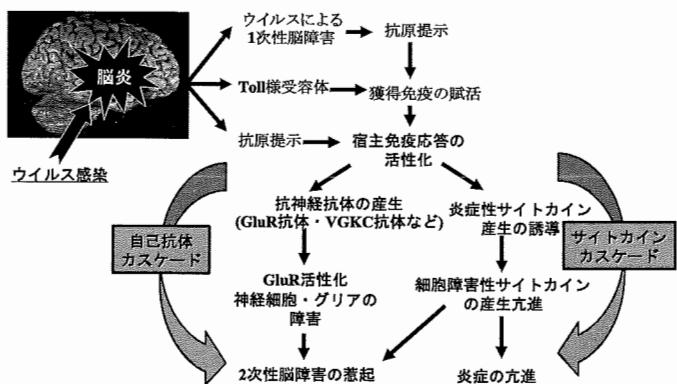


図4. 臨床からみた非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)とその周辺疾患の病態仮説

註: GluR=glutamate receptor、VGKC=voltage-gated potassium channel

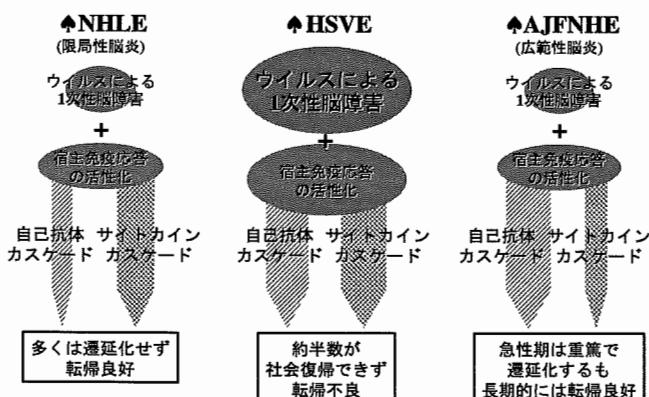


図5. NHLE・HSVE・AJFNHEにおける病態の相異  
註: NHLE=non herptic limbic encephalitis、HSVE=herpes simplex virus encephalitis、AJFNHE= acute juvenile female non-herptic encephalitis

### 英文抄録

The intrathecal cytokine concentrations and detection frequencies of an intrathecal anti-glutamate receptor (GluR) antibody were compared between NHLE, herpes simplex virus encephalitis (HSVE) and acute juvenile female non-herptic encephalitis (AJFNHE). The materials comprised serial cerebrospinal fluid samples from 4 patients with NHLE, 10 patients with HSVE, and 13 patients with AJFNHE. The intrathecal interleukin (IL)-6 concentration was elevated in these 3 diseases. The mean values for the maximum IL-6 concentration were 177 pg/ml in NHLE, 1142 pg/ml in HSVE, and 18 pg/ml in AJFNHE. The difference in these mean values between HSVE and AJFNHE was statistically significant ( $p=0.003$ ).

The anti-GluR antibody was detected in 0 out of the 4 patients with NHLE, in 7 out of the 10 with HSVE, and in 11 out of the 13 with AJFNHE. On the other hand, autoantibodies such as anti-GluR and anti-voltage-gated potassium channel antibodies have been detected previously in patients with NHLE. Based on the descriptions given in such recent reports, our results data suggest that the neurological impairments encountered in these 3 diseases might be clinicopathologically induced not only by direct brain damage due to the virus itself, but also through activation of cytotoxic cytokine and autoantibody cascades.

### 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) 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.
- 3) 細矢光亮, 法化國陽一. 非ヘルペス性辺縁系脳炎とエンテロウイルス. 神経内科 59 : 25-30, 2003.
- 4) 力丸満恵, 林 紗織, 久徳弓子, ほか. HHV-6 DNA陽性の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). Neuroinfection 9 : 119, 2004.
- 5) 岩田智則, 大八木保政, 重藤寛史, ほか. ミノサイクリン投与による過敏性症候群を契機としたHHV-6脳炎の1例(会). Neuroinfection 10 : 177, 2005.
- 6) Gorniak RJ, Young GS, Wiese DE, et al. MR imaging of human herpesvirus-6-associated encephalitis in 4 patients with anterograde amnesia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Am J Neuroradiol. 27 : 887-891, 2006.
- 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(NHLE)の自験2例における髄液サイトカインの検討. 臨床神経学 43 : 162-169, 2003.
- 8) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al. Acute limbic encephalitis: a new entity? Neurosci Lett. 394(1) : 5-8, 2006.
- 9) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol. 50 : 73-78, 2001.
- 10) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology. 61 : 891-896, 2003.

- 11) 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). 神經研究の進歩 48, 827-836, 2004.
- 12) 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.
- 13) Iizuka R : Beitrag zur akuten diffusen lymphocytaren Meningoencephalitis und Encephalopathie. Arch Psychiat Nervenkr 206 : 705-717, 1965.
- 14) 岡本幸市, 坂野晴彦, 吉田眞理, ほか. 急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた5剖検例の検討(会). Neuroinfection 11 : 29, 2006.
- 15) 森昌忠, 竹島多賀夫, 荒賀茂, ほか. 健常成人に見られたサイトメガロウイルス脳炎の一例(会). Neuroinfection 2 : 69-71, 1997.
- 16) 平山幹生, 得田 彰, 武藤多津郎, ほか. 精神症状と意識障害で発症し、予後良好なコクサッキーウイルスB4による脳炎の若年女性例. 臨床神経 38 : 60-62, 1998.

## パネルディスカッション1

## 日本と極東ロシアのダニ媒介性脳炎ウイルスの系統解析と病原性

高島 郁夫

要旨：ダニ媒介性脳炎の患者が北海道で発見され、さらにダニ媒介性脳炎ウイルスがおとりのイヌの血液から分離された。北海道と極東ロシアのダニ媒介性ウイルスの分岐年代を推定したところ、これらの株は約260～430年前に分岐したと推定された。ダニ媒介性脳炎ウイルスの病原性について解析したところ、E-タンパク質の一箇所のアミノ酸の変異が、ウイルスの神経襲性毒力に関与していることが判明した。

(Neuroinfection 12:53-57, 2007)

Key words : ダニ媒介性脳炎、ウイルス性脳炎、フラビウイルス

## 1. はじめに

ダニ媒介性脳炎(TBE)はフラビウイルスによる人獣共通感染症でマダニ科Ixodidaeに属する各種のマダニにより伝播される。ダニ媒介性脳炎には致死率30%にも及ぶロシア春夏脳炎と比較的軽症で経過する中央ヨーロッパダニ媒介性脳炎が存在する<sup>(1,7)</sup>。毎年全世界で10,000人前後の本病の流行が報告されている(表1)。これまでわが国では長い間ダニ媒介性脳炎の発生報告はなかったが、1993年北海道で本症の患者が発見され、原因ウイルスをイヌ、ノネズミおよびマダニより分離した<sup>(8~10)</sup>。また我々はこれまで極東ロシアにおいて疫学調査を実施し、ダニ媒介性脳炎ウイルスを分離した。ここではまず日本の疫学調査成績に触れ、日本と極東ロシアのTB

Eウイルスの系統解析の成績を紹介する。さらに日本のダニ媒介性脳炎ウイルスの病原性について、弱毒変異株を用いて解析した成績について紹介する。

## 2. 北海道におけるダニ媒介性脳炎の疫学

## (1) 患者発見と血清診断

これまでわが国にはダニ媒介性脳炎の存在は知られていなかったが、最近北海道においてダニ脳炎の患者が発見された。患者血清の日本脳炎IgG-ELISA抗体は有意に上昇したが、日本脳炎の診断に決定的なIgM-ELISA抗体は陰性であった(表2)。そこで他のフラビウイルスの感染を疑いより特異性の高い中和試験を用い抗体価を測定した。日本脳炎に対しては急性期、回復期ともに低い抗体価にとどまったが、ロシア春夏脳炎には急性期すでに640倍と高

表1 1992年～2005年のダニ媒介性脳炎患者発生状況

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
オーストリア	84	102	178	109	128	99	62	41	60	54	60	82	54	100
ドイツ	142	118	306	226	114	211	148	115	133	253	226	278	274	426
エストニア	163	166	177	175	177	403	387	185	272	215	90	237	183	164
ラトビア	287	791	1,366	1,341	716	874	1,029	350	544	303	153	365	251	142
リトアニア	17	198	284	426	309	645	548	171	419	298	168	763	425	
ポーランド	8	249	181	267	257	201	209	101	170	205	126	339	262	174
ロシア	6,301	7,893	5,593	5,982	9,548	6,539	6,987	9,955	5,931	6,399	5,150	4,770	4,235	
スウェーデン	83	51	115	68	44	76	64	53	133	128	105			
フィンランド	14	25	16	23	10	19	17	12	41	33	38	16	31	17
イス	66	44	97	60	62	123	68	112	91	107	53	116	138	206
スロベニア	210	194	492	260	406	269	136	150	190	260	262	275	204	
クロアチア	27	76	87	59	57	25	24	26	18	27	30			
チェコ	338	629	613	744	571	415	422	490	719	411	647	606	500	642
スロバキア	16	51	60	89	101	76	54	57	92	76	62	74	70	28
ハンガリー	206	329	258	234	224	199	84	51	45	76	80	114	59	90
イタリー	2	2	8	6	8	8	11	5	15	19	6	14	23	
フランス	2	5	4	6	1	1	2	5	0	0	2	6	7	0

く、回復期では2,560倍と有意に上昇した。これらの成績から本症例はダニ脳炎ウイルスの感染によることが、血清学的に診断された。さらに原因ウイルスは強毒型のロシア春夏脳炎ウイルスまたはそれに類似したウイルスによると推定された<sup>(8)</sup>。

## (2) 患者発生地区における疫学調査

1995年には当地区においてイヌを歩哨動物として疫学調査を実施した(表3)。

患者発生農家の隣接農家でイヌ10頭を放し飼いにし4月22日から毎週一回採血し中和抗体の測定とウイルス分離に供した。4月22日では全例中和抗体10倍以下陰性であったが、5月4日には2頭が陽転し、5月27日には5頭が抗体陽性となった。イヌの血液につき哺乳マウスの脳内接種法でウイルス分離を試みたところ、3頭からウイルスが分離された。イヌ血液から分離されたダニ脳炎ウイルスのE蛋白

遺伝子の塩基配列を決定した。分離ウイルスとロシア春夏脳炎ウイルス(Sofjin株)を比較すると、塩基配列では95.7%、アミノ酸配列では99.0%の相同性を示した。このことから患者発生地区で分離されたダニ脳炎ウイルスは、ロシア春夏脳炎型と同定された<sup>(8)</sup>。

## 3. 日本と極東ロシアのダニ媒介性脳炎ウイルスの系統解析

北海道のダニ媒介性脳炎ウイルス株の起源を推定するために、極東ハバロフスクにおいてマダニ類を採集してウイルス分離を試み、極東型ウイルス各株の同義置換距離をもとに系統樹を作成した(図2)。これらの株の平均同義置換率を計算したところ、 $2.9 \times 10^{-4}$ となった。この平均同義置換率と同義置換

表2 脳炎患者の血清・髄液 抗体検査成績

サンプル (病日)	抗日本脳炎抗体値			抗フラビ中和抗体値			
	IgG-ELISA	IgM-ELISA	HI	日脳*	ロシア春夏脳炎	根岸	アボイ
血清(6病日)	1,600	<100	20	10	640	40	<10
血清(43病日)	16,000	<100	160	20	2,560	320	10
髄液(52病日)	1,600	<10	20	NT	NT	NT	NT

\* 日本脳炎、NT: テストせず

表3 犬をおとり動物としたダニ媒介性脳炎の疫学調査成績  
—感染時期の特定とウイルス分離、1995年—

犬No.	ダニ脳炎媒介性ウイルス中和抗体値				
	4月22日	5月4日	5月13日	5月20日	5月27日
1	<20	<20	<20	<20	<20
2	<20	<20	<20	<20	<20
3	<20	<20	<20	<20	<20
4	<20	160	80	40	80
5	<20	<20★	640	320	160
6	<20	80	80	80	80
7	<20	<20	<20	<20	<20
8	<20	<20	<20	<20★	160
9	<20	<20	<20	<20★	160
10	<20	<20	<20	<20	<20

★: 哺乳マウス脳内接種法によりウイルスが分離された。

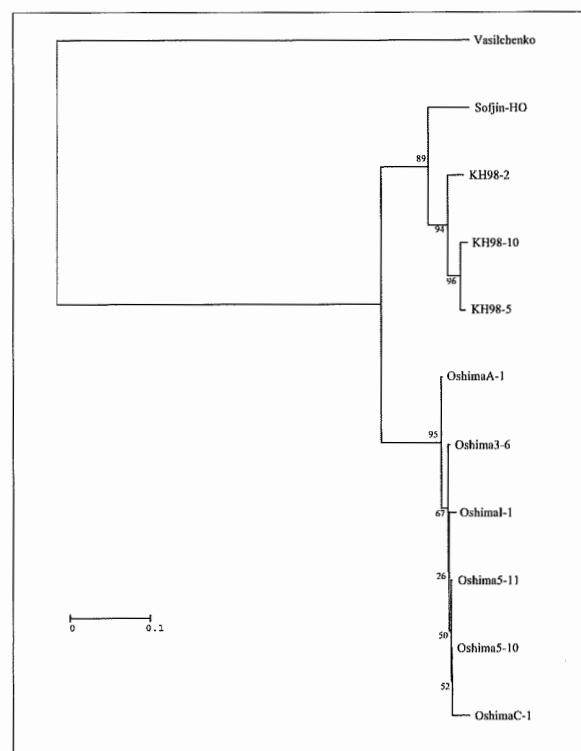


図1. 北海道と極東ロシアで分離された極東型ダニ媒介性脳炎ウイルス株の系統樹  
北海道分離株(Oshima), ハバロフスク分離株(KH), ロシア春夏脳炎プロトタイプ(Sofjin-HO)

距離をもとに北海道株とハバロフスク株の分岐の年代を計算したところ、これらの株は約260～430年前に分岐したと推定された。従ってダニ媒介性脳炎ウイルス北海道株は極東地区において数百年前に出現したと推定された<sup>(4)</sup>。

#### 4. 培養細胞に適応したダニ媒介性ウイルス変異株の病原性

ダニ媒介性脳炎ウイルスOshima5-10株をBHK細胞に継代したところ、大きなプラックを形成する培養細胞適応変異株が得られた(図2)<sup>(3)</sup>。このBHK細胞適応変異株Oshima Cl-1株についてマウスにおける病原性と他の生物的性状および遺伝子性状を調べた

ウイルスの神経侵襲性毒力の程度を、マウスの皮下接種の系で調べた。神経毒力の程度を評価するため、マウスへの脳内接種も実施した。各ウイルスを10,000FFUマウスへ皮下接種したところ、2株の間に神経侵襲性毒力に有意な違いがあることが明らかになった(図3A)。Oshima Cl-1株接種マウスは80%生存したのに比べ、Oshima 5-10株では30%のマウスが生存した。一方2株のウイルスの神経毒力のレベルは10FFUのウイルスを神経内接種により調べた(図3B)。両株の間には有意の差は見られなかった。これらの成績からOshima Cl-1株の神経侵襲性毒力の程度はOshima5-10株より有意に低かったが、神経毒力のレベルは両株で差がなかったことが示された。

Oshima Cl-1の低い神経侵襲性毒力が抹消組織におけるウイルスの増殖または拡散が低下し脳内へのウイルス侵入の低下に原因した可能性がある。この点を調査するために、血液、脳および脾臓における

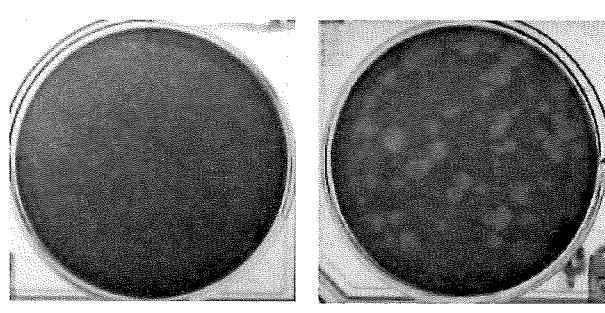


図2. BHK-21培養細胞におけるダニ媒介性ウイルスのプラックの形態Oshima5-10とOshima Cl-1感染120時間後のBHK-21細胞上でのプラックの形態BHK-21細胞でのウイルス増殖曲線、MOI1FFUのOshima Cl-1またはOshima 5-10を感染させた。

ウイルス増殖のレベルを両ウイルス株を皮下接種したマウスにおいて比較した(図4)。Oshima 5-10接種後、ウイルス血症は接種後1日目に検出され、3日後にピーク( $1 \times 10^3$ FFU/ml)に達し、除去に減少し5日目には検出できなくなった(図4A)。脾臓においてはウイルスは2日目に検出され、5日目に $5 \times 10^3$ FFU/gのピーク値に達した(図4B)。脳ではウイルスは7日目に最初に検出され、9日目にピークの $2 \times 10^4$ FFU/gに達した(図4A)。他方、Oshima Cl-1接種後、ウイルス血症は2日目に検出され(60FFU/ml)、その後減少し、3日目には検出できなかった(図4A)。脾臓ではウイルスは3日目に最初に検出され、5日目にピーク( $5 \times 10^2$ FFU/g)に達した。9日目に脾臓ではウイルスは検出できなかった。脳においてはウイルスは11日目まで検出されず(図4C)、観察期間中、マウスは臨床的な脳炎症状を示さなかった。まとめると、脾臓と血液でのOshima Cl-1のウイルス増殖はOshima 5-10より低く、さらに脳でのウイルス増殖は、Oshima 5-10は7日目に検出されたが、Oshima Cl-1ではほとんど認められなかった。

塩基配列の比較では、Oshima Cl-1はOshima 5-10と比べ3つの塩基と2つのアミノ酸の置換があつ

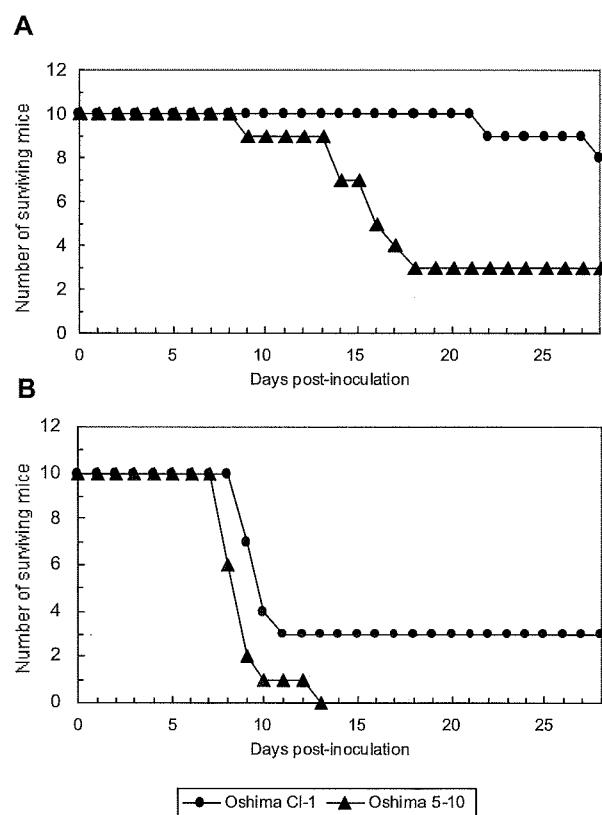


図3. ダニ媒介性脳炎ウイルス接種後のマウスの生存(A) 10,000FFUのウイルスを皮下接種(B) 10FFUのウイルスを脳内接種、Oshima Cl-1(●)、Oshima 5-10(▲)

た。2つのアミノ酸の置換の1つは、NS5タンパクで検出されたが、タンパクの荷電や極性に影響しない変化であった<sup>(3,11)</sup>。しかし他の置換は、Eタンパクにあり、Oshima Cl-1のEタンパクの陽性電荷を増加させた。この置換はEタンパクのドメインIIに位置しており<sup>(6)</sup>、以前の研究でこのドメインの変異は膜融合と赤血球凝集性に影響することが示されていた<sup>(2,5)</sup>。これらの成績はウイルスEタンパクのアミノ酸の置換が、マウスモデルでの神経侵襲性の低下を来たことを示している。

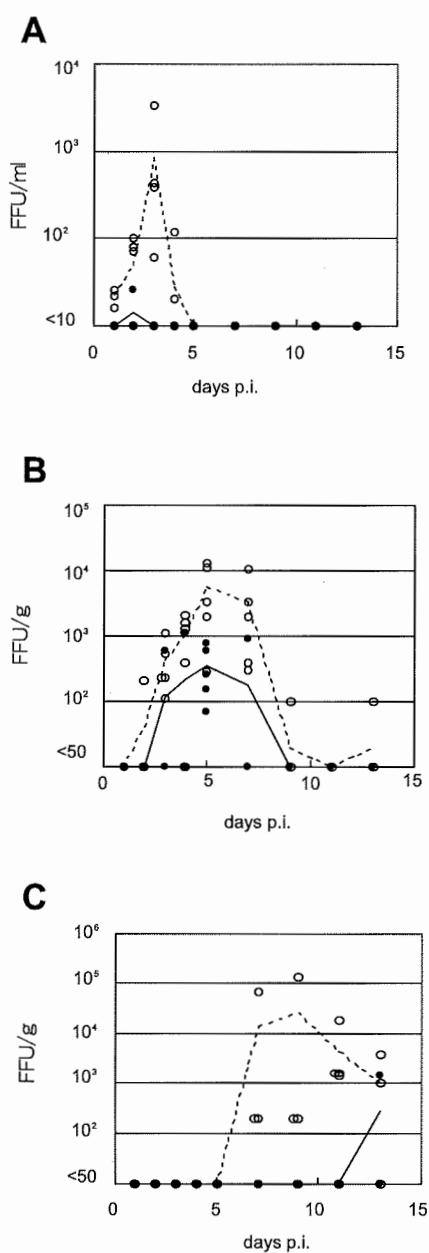


図4. マウスの血液と組織におけるダニ媒介性脳炎ウイルス力価の推移。(A) 血液、(B) 脾臓、(C) 脳、Oshima Cl-1(●—●)、Oshima 5-10(○---○)

## 5. おわりに

ダニ媒介性脳炎の患者数はヨーロッパ諸国とロシアを中心に毎年10,000人前後報告されている。ヨーロッパではダニ媒介性脳炎の予防のためワクチン接種を実施している国が多い。毎年400万人以上の日本人旅行者がヨーロッパを訪問している。これらの日本人へヨーロッパにおけるダニ媒介性脳炎の流行情報を正確に提供するとともに、ダニが多数生息する森林や農村地帯に滞在するハイリスクグループの人々にはワクチンの実用化が望まれる。

## 英文抄録

Tick-borne encephalitis patient was found in Hokkaido in 1993. Tick-borne encephalitis virus was isolated from the blood samples of sentinel dogs. Phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis viruses from Hokkaido and far-east Russia suggested that the lineage divergence time of these strains was predicted to be about 260-430 years ago. Reduced neuroinvasive virulence of BHK adapted strain of tick-borne encephalitis virus was related with one amino acid change of envelope protein.

## 引用文献

- Calisher C, Karabatsos N, Dalrymple JM, et al: Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol* 30: 37-43, 1989
- Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, et al: Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Ann Rev Microbiol* 44: 649-688, 1990
- Goto A, Hayasaka D, Yoshii K, et al: A BHK-21 cell culture-adapted tick-borne encephalitis virus mutant is attenuated for neuroinvasiveness. *Vaccine* 21: 4043-4051, 2003
- Hayasaka D, Suzuki K, Kariwa H, et al: Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far eastern Russia. *J Gen Virol* 80: 3127-3135, 1999
- Holzmann H, Stiasny K, Echer M, et al: Characterization of monoclonal antibody-escape mutants of tick-

- borne encephalitis virus with reduced neuroinvasiveness in mice. *J Gen Virol* 78 : 31-37, 1997
- 6) Rey FA, Heinz FX, Mandl C, et al : The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature* 375 : 291-298, 1995
- 7) Shope RE, Medical significance of togaviruses : an overview of diseases caused by togaviruses in man and domestic and wild vertebrate animals. PP 47-82 [Schlesinger, R.W. ed] In the togaviruses. Academic Press, New York. 1980
- 8) Takashima I, Morita K, Chiba M, et al : A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol* 35 : 1943-1947, 1997
- 9) Takeda T, Ito T, Chiba M, et al : Isolation of tick-borne encephalitis virus from *Ixodes ovatus* (Acari : Ixodidae) in Japan. *J Med Entomol* 35 : 227-231, 1998
- 10) Takeda T, Ito T, Osada M, et al : Isolation of tick-borne encephalitis virus from wild rodents and a seroepidemiological survey in Hokkaido, Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 60 : 287-291, 1999
- 11) Wallner G, Mandl CW, Ecker M, et al : Characterization and complete genome sequences of high- and low-virulence variants of tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol* 77 : 1035-1042, 1996

## パネルディスカッション2

## 脳囊虫症(neurocysticercosis)とは何か

伊藤 亮

要旨：脳囊虫症(neurocysticercosis, NCC)は寄生虫の1種、有鉤条虫(ユウコウジョウチュウ、*Taenia solium*)の虫卵を経口摂取したヒトで発症する最も致死的な寄生虫病の1種であり、発展途上国における遅発性癲癇の大部分は脳囊虫症によると推定されている。脳囊虫症に関する臨床所見、診断法、治療法、世界における流行の現状、日本における問題点を総括する。

(Neuroinfection 12:58-62, 2007)

Key words：脳囊虫症、頭部画像診断、血清診断、遺伝子診断、新興・再興感染症

## 1. はじめに

ごく一部の寄生虫病（全国レベルのアメーバ赤痢、南日本における糞線虫症、北日本におけるエキノコックス症）を除くと、過去に日本で蔓延していた寄生虫病はほとんど撲滅され、過去の感染症とみなされつつある。アジアにおいて寄生虫病対策に成功している例外的な国として現在の日本を位置づけることができる。しかし、この現実は将来的にも日本が感染症（ここでは寄生虫症）対策で万全であることを意味するものでは全くない。逆に、専門家が少なくなり、現場を知らない研究者ばかりで、突発的な流行が発生した場合にまったく対応できない状況が予見される危険な時代である。世界的に見れば貧困、紛争がある地域では寄生虫病を含むありとあらゆる感染症が流行、蔓延することは常識であり、ヒトの移動（経済活動、旅行、移民、難民）、生鮮食品、家畜動物をはじめ野生動植物の世界規模での流通が、地球規模での予期せぬ新興・再興感染症を引き起こしてきている。筆者はWAFPという言葉を提唱している。これは“Any kind of infectious diseases, either emergent or re-emergent, may be caused by contaminated water, air, food and people worldwide.”として現在の世界規模での感染症の流行を簡潔に述べようとするものである<sup>1</sup>。WHOがneglected infectious diseasesのひとつとして対策に取り組むべきであると2005年に提言している寄生虫疾患に脳囊虫症(NCC)とエキノコックス症がある。脳囊虫症はイスラム教、ユダヤ教社会以外の全世界、世界の人口の70%が日常的な危険にさらされている最も突然死が多い寄生虫疾患で

ある。しかし、イスラム、ユダヤ社会においても予期せぬ流行が発生しており、宗教のバリアーを超えた地球規模での流行がいつ、どこで発生してもおかしくないと言っても過言ではないであろう<sup>2</sup>。世界で5000万人が感染し、毎年5万人が死亡していると推定されているが、この資料はアフリカ大陸での流行情報なしの過小評価である。1990年代からサハラ砂漠以南のほとんどすべての国で濃厚感染ブタが見つかっているが、人症例の発見は検査法が導入されていないこともあり、南アフリカ以外では人症例の把握は全くなされていない<sup>2-5</sup>。

## 2. 脳囊虫症(neurocysticercosis)とは何か？

有鉤条虫(*Taenia solium*)とは何か？

囊虫症(cysticercosis)とはヒトからヒトへの“ユウコウジョウチュウ(有鉤条虫*Taenia solium*)の虫卵による”経口感染である。有鉤条虫に感染しているヒトから排泄される虫卵を経口摂取した不特定多数のヒトが感染し、全身、特に中枢神経形、大脳で幼虫(囊虫:cysticercus/cysticerci)に発育し、何らかの神経症状が出た場合に脳疾患として発見、疑診される寄生虫疾患と定義される。それゆえ、発症者は氷山の一角であり、無症状の潜在患者がどれほどいるのか不明の疾患である。有鉤条虫に感染している保虫者(worm carriers)の発見と治療が2次的な囊虫症流行阻止に不可欠で、最も重要な対策になる。有鉤条虫とは有鉤条虫の幼虫(これを有鉤囊虫と呼ぶ)が寄生しているブタ肉を十分火を通さずに十分噛まずに食べたときに数ヵ月後に3-4メートルのきし麺様のサナダムシに発育し、感染したヒトの小腸で数年から数十年生存するサナダムシの1

種である。すなわち、現代社会においては有鉤条虫を宿しているヒトから排泄された虫卵を摂取したブタの全身に数ヵ月後に1cm前後の囊虫が発育し、それを生で食べたヒトの消化管で囊虫から成虫に発育するわけである。しかし、歴史的には、この寄生虫は数百万年前にヒト (*Homo sapiens*あるいは*H. erectus*) 固有の寄生虫であったと推定されており、その時代にはヒトがヒトを食べるというcannibalismによってこの寄生虫の生活環(life cycle)が完成していたと推定されている<sup>6</sup>。その意味では現在、世界でもっとも悲惨な脳囊虫症の流行地のひとつとみなされているインドネシア、パプア州(旧イリアン・ジャヤ州)を含むニューギニア島でヒトの脳を食べる食習慣を通してクールー病(現在の狂牛病)が発見されたことと重ね合わせると興味深い。基本的にはヒトから排泄された虫卵を経口摂取した不特定多数のヒト、ブタ、イヌが囊虫症になると考えてよい<sup>4, 5</sup>。

## 2. 1. 特徴的な症状?

他の脳疾患から脳囊虫症を鑑別できる特徴的な症状はない。例えば水頭症(hydrocephalus)はトキソプラズマ症、結核、脳腫瘍などでも発症する。何らかの脳症状を呈し、頻度が高い他の疾患が否定され、なおかつ囊虫症の流行地への渡航、居住歴などが確認される場合にはじめて疑診される疾患である。国内に流行地が存在しないことから、国内症例はすべてが輸入症例である。非常にまれに外国への渡航歴がない日本人症例が報告されているが、病巣の確認がなされている症例で囊虫症であることが100%確実であれば、感染源になる有鉤条虫症のヒトから患者が感染したと推定せざるを得ない。それゆえ、囊虫症患者ならびに感染源となる有鉤条虫症の保虫者の発見に必要な信頼性の高い診断技法の開発、確立が今後予期せぬ国内での流行対策を想定した緊急の研究課題である。国内症例について概説すれば、ほとんどすべての症例が脳腫瘍などを十分に検査されることなく脳囊虫症と疑診され旭川医科大学に相談してくる例が大部分である。最近10年間に流行国への渡航歴、生活歴がない囊虫症症例は一例も経験していない。また外国人症例では中国、インド、ネパール、インドネシア、ブラジル、ペルー、メキシコなどから日本に来ている人達から囊虫症が確認されている(伊藤他、未発表)。

## 2. 2. 診断・検査法

下記の4点の確認が脳囊虫症の確定診断に重要である。

- 1) 国外の流行地(アジア(特にインド、中国)、アフリカ、中南米)の主に発展途上国への渡航歴があるか否かの確認。
- 2) 頭部のMRIあるいはCT像が囊虫症に特徴的な所見の確認。
- 3) 信頼性の高い血清検査法による特異抗体の確認。
- 4) 外科的摘出病巣の病理組織学的検索ならびに遺伝子確認。

以上のうち1)～3)は術前検査として、4)は術後検査として重要である。囊虫症は上記のように有鉤条虫を宿している保虫者から排泄される虫卵を何らかの機会に経口摂取したヒトが発症する難治性疾患であり、1) 流行地への渡航歴の有無はかなり重要である。先進国における一過性の流行がニューヨーク<sup>7</sup>、クウェート<sup>8</sup>で報告されており、現代社会への警告として認識すべき事例であるが、国内での輸入症例のほとんどすべての症例は発展途上国での感染と推定されている。2) の画像所見から脳囊虫症が確定できる症例は全症例の10%前後と推定されており、囊虫症に特徴的な所見が得られない場合のほうが圧倒的に多いことになる。頭部CT検査で脳内に占拠性病変が認められる場合には脳腫瘍、トキソプラズマ症、結核などに加え、脳囊虫症なども疑い、本人の同意を得てHIV抗体検査その他性行為感染症関連の検査を行う必要がある。3) の囊虫症に特異的な抗体応答を確認する血清検査法が重要になる。現在、国際的に評価されている非常に信頼性が高い血清診断法は米国疾病情報対策センター(CDC)ならびに旭川医科大学で開発されている<sup>9-11</sup>。特異抗体が確認される場合には囊虫症と確定してかまわないが、抗体が検出されない症例がある。特に1隻の囊虫寄生による発症、弧発性囊虫症(solitary cysticercosis)では抗体確認がcase by caseであり、30-60%の検出率である。それゆえ、抗体応答が確認できない症例の診断が困難になる<sup>12</sup>。4) 脳囊虫症と確定されずあるいは疑診されず、脳腫瘍の疑いで緊急手術を受ける症例も少なくない。これは臨床医の先生方が囊虫症を脳疾患のひとつとして想定していない場合である。外科的治療は緊急の場合を除けば避けるべきであろう。摘出病巣の病理組織学的検索により囊虫症と診断される場合にも、遺伝子の確認を追加すべきである。現在、遺伝子確認がで

きる国内の研究機関は旭川医科大学である<sup>13</sup>。

### 2. 3. 治療

脳囊虫症による症状は基本的には宿主であるヒトの免疫応答により囊虫が傷つき、死滅し始める時期に発現すると考えられている。組織寄生の寄生虫(蠕虫)疾患では好酸球增多が特徴的であるが、囊虫症では囊虫自体が抗炎症物質を産生しており、無症状の囊虫症では好酸球增多は認められない。囊虫が傷つき、死滅に向かう時期から好酸球增多が確認されるのが通常である。脳囊虫症として何らかの脳症状が発現している症例では遅かれ早かれ、寄生虫が死滅すれば症状が改善することが期待される。それゆえステロイド投与による対症療法だけで十分であるという見解が主流になっている<sup>14</sup>。

上記の1)～3)のすべての情報から囊虫症が強く疑われる場合にはa)治療薬であるプラジクアンテールあるいはアルベンダゾールを投与して経過を観察することが推奨されているが、b)他の選択肢は対症療法として炎症を抑えるためにステロイドを投与して経過を観察することである。a)の場合にもステロイド投与は必要である。治療薬投与により囊虫の死滅が促進され、それに応じて症状の増悪が生じることが多いからである。

### 2. 4. 社会的、疫学的問題

全世界で囊虫症の流行が懸念される時代である。難民、移民がこの寄生虫を持ち込む危険が高いからである<sup>7</sup>。アジアに目を向けてみれば、「家」という漢字は恐らく越(現在のベトナム)など歴史の中の中国南部地域での生活様式に基づき作出された象形文字であり、屋根の下にブタを飼っている生活環境を意味している。実際には床の下にブタを飼う生活であり、この生活様式は現在でも東南アジア、太平洋地域では普通の生活様式である。この生活環境に感染症が紛れ込まなければ非常に効率の高い物質再利用、再循環の生態系が完成している。即ち、ヒトの排泄物をブタが直接摂取し、人糞により肥育したブタがヒトに食べられるという構図である。中国では豚肉料理が中心であるが、これは中国社会における貧困と密接に関係している。それゆえ、経済発展により中国人が牛肉消費、アイスクリーム消費に走れば、牧草地の確保、森林破壊に始まり、世界の環境破壊が加速度的に進むと指摘されている。現実に、ありとあらゆる物資が中国の巨大資本によって買い

あさられている昨今、環境破壊が進み、その影響が偏西風によって空気、水(海流)を通して日本に持ち込まれ、日本の環境破壊が進んでいるようである。地球規模での環境破壊がアジアで中国を中心に始まつておらず、中国が経済大国になればなるほどこの環境破壊による日本への悪影響は計り知れないまで突き進むのではないかと危惧している。旭川医科大学の研究グループは全世界に分布している有鉤条虫のミトコンドリア遺伝子の解析を試み、世界に分布している有鉤条虫がアジア型、アメリカ・アフリカ型に大別できることを証明した<sup>15</sup>。

### 3. アジアにおける脳囊虫症流行の現状

アジアにおける流行地としてインドネシア、タイ、中国で1996年から国際共同研究を展開してきている。脳囊虫症が流行しているパプア州ではヒト、ブタ、イヌが濃厚に脳囊虫症に罹患している<sup>16, 17</sup>。一方、バリ島では歴史的に脳囊虫症の流行地であったにもかかわらず、現在は脳囊虫症患者が散見される程度まで環境改善が進んできた。すなわち、ブタの飼育がコンクリートの飼育室内になり、以前のように自由に人糞をあさる光景はほとんど見られなくなっている。住民のほとんどがヒンズー教徒であり、基本的には牛肉消費はタブーであったが、バリ島のヒンズー教徒のタブーはあまり厳しくなく、現在はお金がたまると、特に男達がこぞって牛のたたき(beef lawar)を食べ、牛肉に潜んでいる無鉤条虫の幼虫(無鉤囊虫)に感染し、10メートルに達する非常に長い無鉤条虫を宿しているヒトが多数発見されている。“ブタのたたき(pork lawar)”が伝統的なバリ島住民の一番の好物料理であり、現在もほとんど毎日のように食べられているが、このブタに潜んでいる有鉤囊虫が激減したことから有鉤条虫に感染しているヒトが非常にまれになり、結果として脳囊虫症患者が激減している<sup>18</sup>。対照的に牛のたたきから無鉤条虫に感染している住民が村によつては成人の25%で見つかっている状況である。これとは別に、ブタの内臓に幼虫が寄生し、それを生で食べた人の消化管で囊虫が10メートルに達する長い条虫に発育する。これまで、「なぜ地域住民が豚肉あるいは豚の内臓を食べているのに牛肉から感染する無鉤条虫ばかりが見つかるのか?」というミステリーが大きな話題になっていたが、これは豚の内臓で囊虫に発育する別種の条虫、アジア条虫(*Taenia asiatica*)として記載された<sup>19</sup>。バリ島の住民は豚肉を生で食べるにもかかわらず、豚の内臓は生で食べ

ないためアジア条虫の流行は確認されていない。一方、タイ、中国では豚肉消費、牛肉消費が宗教的なタブーでないことから、これら3種の条虫がすべて同一地域で混在し、2種の条虫による重複感染例も発見されている。中国では脳囊虫症病院が各省にあり、多数の患者が入院している。しかし、診断法が十分に確立されていないため、結核その他の患者も囊虫症と診断されており、信頼性が高い検査法の導入が求められている<sup>2,20</sup>。

現在、これらアジア地域に分布している有鉤条虫のミトコンドリア遺伝子についてのサブタイピングの作業が旭川医科大学で進展し、アジア各国に特徴的な遺伝子配列が判明してきている。世界各国を旅行し、脳囊虫症に罹患した日本人症例の遺伝子サブタイピングを試みた結果、感染した国が推定できる時代になりつつある。この技術により流行地域の確定、確認も可能になるかもしれない。

#### 4. 世界における流行の現状

世界の先進国、アメリカでもメキシコその他中南米からの難民、移民が有鉤条虫を持込み、脳囊虫症が多発している。特にテキサス州など南部諸州では脳疾患では必ず脳囊虫症を疑わなければ医療訴訟で敗訴する時代であるといわれている。

ヨーロッパでは産業革命後に工場的ブタ生産体制が取られ、保虫者とブタが直接接点を持たなくなり、囊虫症が激減した。現在、散発的な流行が見られるのはスペイン、ポルトガル、旧共産圏の東欧諸国であるが、ヨーロッパ全域で囊虫症患者は散発的に見つかっている。ヨーロッパで自然環境の中でのブタの肥育がブームになってきているが、この環境に1人でも保虫者が紛れ込めば囊虫症の流行が派生するわけで感染症の歴史を振り返る必要があると懸念している。

#### 5. 世界における脳囊虫症診断センター

米国疾病情報対策センター(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)と旭川医科大学が脳囊虫症に関する血清診断法の研究で国際的に評価されている。寄生虫の遺伝子解析では旭川医科大学が最先端の研究成果を上げており、脳囊虫症を疑わず悪性脳腫瘍の診断のもとで緊急手術を受けた脳囊虫症症例の病理組織標本を用いる遺伝子確認が旭川医大で推進されている<sup>20</sup>。

#### 6. 最後に

文科省科学技術振興調整費のひとつである「わが国の国際リーダーシップ確保」プログラムの平成15年度新規プロジェクトとして「アジアにおける難治性寄生虫病流行把握戦略」プロジェクトが採択され、その活動の一つとして2005年7月に「アジア太平洋地域におけるテニア症、囊虫症、エキノコックス症国際シンポジウム」が旭川で開催された。世界29カ国からの専門家ならびにWHO, FAO, CDCの専門家約80人と国内の専門家約30人が一堂に集った世界で最初の専門家会議であった。日本寄生虫学会が発行している国際専門誌 *Parasitology International* 55巻特別号(2006)として、この会議で発表された最先端の研究総説52編が出版されている。分子から生物学、診断、治療、疫学、文化人類学的研究、国際協力までを網羅する最高水準の研究報告集である<sup>21</sup>。

#### Abstract

Cysticercosis is caused by the larval stage, cysticercus/cysticerci of the pork tapeworm, *Taenia solium*. When humans have any chances to ingest viable eggs of *T. solium*, it causes cysticercosis in any parts of human body including brain, eye, muscle etc. The most serious cysticercosis is the neurocysticercosis caused by the development of the larval stage in the brain which may cause a sudden death due to epileptic seizures etc. In this brief review, I overview the life cycle of this parasite, clinical manifestations, diagnosis, treatment and the present situation of cysticercosis in the world and in Japan.

#### 文 献

- 1) Ito A : Welcome remarks and introduction to the symposium on cestode zoonoses in Asia and the Pacific. Southeast Asian J Trop Med Public Health 38 : in press, 2007.
- 2) Ito A, Takayanagi OM, Sako Y, et al : Neurocysticercosis : clinical manifestation, neuroimaging, serology and molecular confirmation of histopathologic specimens. Southeast Asian J Trop Med Public Health 37 : 74-81,

- 2006.
- 3) The International Task Force for Disease Eradication. Recommendations of The International Task Force for Disease Eradication. MMWR 42 : 1-25, 1993.
  - 4) 伊藤亮：新興・再興寄生虫症（有鉤囊虫症、エキノコックス症）の世界における現状. 日本臨床環境医学 10 : 59-66, 2001a.
  - 5) 伊藤亮：新興・再興寄生虫病としてのエキノコックス症、有鉤囊虫症. 岐阜県医師会雑誌 14 : 35-46, 2001b.
  - 6) Hoberg E, Alkire NL, Queiroz A, et al : Out of Africa : origins of the *Taenia* tapeworms in humans. Proc R Soc Lond. B 268 : 781-787, 2001.
  - 7) Schantz PM et al. Neurocysticercosis in an orthodox Jewish community in New York City. N Engl J Med 327 : 692-695, 1993.
  - 8) Hira PR, Francis I, Abdella NA, et al. Cysticercosis : imported and autochthonous infections in Kuwait. Trans R Soc Trop Med Hyg 98 : 233-239, 2004.
  - 9) Ito A, Plancarte A, Ma L, et al. Novel antigens for neurocysticercosis : simple method for preparation and evaluation for serodiagnosis. Am J Trop Med Hyg 59 : 291-294, 1998.
  - 10) Sako Y, Nakao M, Ikejima T, et al. A molecular characterization and diagnostic value of *Taenia solium* low-molecular-weight antigen gene. J Clin Microbiol 38 : 4 439-4444, 2000.
  - 11) Sako Y, Nakao M, Nakaya K, et al. Recombinant antigens for serodiagnosis of cysticercosis and echinococcosis. Parasitol Int 55 : S69-S73, 2006.
  - 12) Ito A, Nakao M, Ito Y, et al. Neurocysticercosis case with a single cyst in the brain showing dramatic drop in specific antibody titers within 1 year after curative surgical resection. Parasitol Int 48 : 95-99, 1999.
  - 13) Yamasaki H, Nagase T, Kiyoshige Y, et al. A case of intramuscular cysticercosis diagnosed definitively by mitochondrial DNA analysis of extremely calcified cysts. Parasitol Int 55 : 127-130, 2006.
  - 14) Game III JWSt, Makdondo YA, Enzmann D, et al. Consensus : diagnosis and management of neurocysticercosis in children. Pediatr Infect Dis J 12 : 455-56 1, 1993.
  - 15) Nakao M, Okamoto M, Sako Y, et al. A phylogenetic hypothesis for the distribution of two genotypes of the pig taepworm *Taenia solium* worldwide. Parasitology 124 : 657-662, 2002.
  - 16) Wandra T, Ito A, Yamasaki H, et al. *Taenia solium* cysticercosis, Irian Jaya, Indonesia. Emerg Infect Dis 9 : 884-885, 2003.
  - 17) Ito A, Wandra T, Yamasaki H, et al. Cysticercosis/taeniasis in Asia and the Pacific. Vector-Borne Zoonotic Dis 4 : 95-107, 2004.
  - 18) Wandra T, Sutisna P, Dharmawan NS, et al. High prevalence of *Taenia saginata* taeniasis and status of *Taenia solium* cysticercosis in Bali, Indonesia, 2002-2004. Trans R Soc Trop Med Hyg 100 : 346-353, 2006.
  - 19) Ito A, Nakao M, Wandra T. Human taeniasis and cysticercosis in Asia. Lancet 362 : 1918-1920, 2003.
  - 20) Yamasaki H, Matsunaga S, Yamamura K, et al. Solitary neurocysticercosis case caused by Asian genotype of *Taenia solium* confirmed by mitochondrial DNA analysis. J Clin Microbiol 42 : 3891-3893, 2004.
  - 21) Ito A, Craig PS, Schantz PM. Taeniasis/cysticercosis and echinococcosis with focus on Asia and the Pacific. Parasitol Int 55 (Supplement) : 1-312, 2006.

## パネルディスカッション3

### 狂犬病

高山 直秀

**要旨：**狂犬病は狂犬病ウイルスの感染によって引き起こされる、致死的な人獣共通感染症であり、ほとんどすべての哺乳動物が罹患する。狂犬病には有効な治療法がなく、狂犬病危険動物に咬まれたあと直ちに狂犬病ワクチン接種による狂犬病曝露後発病予防を受けることが狂犬病死を免れる唯一の方法である。国内での狂犬病発生はなくとも、毎年多くの日本人が訪れている東南及び南アジアは狂犬病流行地域である。それゆえ、輸入狂犬病発生の可能性は常に考えておくべきであり、輸入狂犬病の発生を阻止するために狂犬病曝露後発病予防を実施できる医療機関を整備し、海外渡航者の身を狂犬病から守るために、狂犬病曝露前免疫の普及を進める必要がある。

(Neuroinfection 12:63-67, 2007)

Key words：狂犬病、曝露後発病予防、恐水症

#### 1. 狂犬病症例

米国のある州に住む32歳の女性が2日前から続く、左手から上方に放散する知覚異常と疼痛を訴えて、8月12日に救急病院を受診した。左の頸部神経根症と診断された。

14日に、患者は呼吸困難、咽喉部の痙攣、嘔気、嘔吐を訴えて再び救急部を受診し、水を飲んだり、シャワーを浴びるときに、強い咽頭部の痙攣が起こると訴えた。患者の知覚試験は正常であったが、水を飲もうとするときや、顔に風が当たったときに、下部顔面と咽喉の筋肉に有痛性の痙攣が起きた。狂犬病が疑われ、別の病院に入院した。狂犬病免疫グロブリンと狂犬病ワクチンによる治療を始めたが、入院後半日で状態は急激に悪化した。

15日に心停止し、蘇生できたが、状態は悪化し続け、20日に死亡した。

女性はネパールに旅行し、カトマンズに野良イヌをなでようとして左手を咬まれたが、狂犬病曝露後発病予防を受けずに旅行を続け、米国に帰国したのちも医療機関を受診していなかった<sup>(1)</sup>。

#### 2. 狂犬病の特徴

狂犬病は狂犬病ウイルスの感染によって引き起こされる代表的な人獣共通感染症であり、恐水発作が特徴的であるため恐水病とも呼ばれる。狂犬病の特徴としては、①発病すればほぼ100%死亡する（臨

床的特徴）②潜伏期が通常1-3ヶ月と長く、潜伏期及び発病初期に狂犬病ウイルスの感染を知る検査法がない（発病病理的特徴）③ほとんどすべての哺乳動物が感染し、地域によって狂犬病伝播動物の種が異なる、などである。

主な狂犬病伝播動物は、アジア地域では都市部のイヌ（都市型流行）であり、欧州や北米ではキツネ、アライグマ、スカンクなどの野生動物である（森林型流行）。ほかに、北米や中南米ではコウモリが狂犬病ウイルスを伝播している<sup>(2)</sup>。

#### 3. 狂犬病の歴史

狂犬病がいつ頃から人間世界に現れたかは記録がないため明らかではない。しかし、今から4300年以上前の法典に、「イヌが市民を咬み、咬まれた市民が狂犬病で死亡したときには、そのイヌの飼い主は40シェケルの銀を支払い、奴隸を咬んで奴隸が狂犬病で死亡したときは15シェケルの銀を支払うべし」との記載がある。したがって、狂犬病のイヌに咬まれた人間はやがて狂犬病を発病して死亡するという因果関係は紀元前2300年以前にはっきりと認識されていたものと思われる。

日本で狂犬病の流行が明確に記録されているのは、徳川八代将軍吉宗の治世になってからである。当時幕府の医官であった野呂元丈は日本で最初の狂犬病治療に関する本『狂犬咬傷治法』を1936年に出版した。『狂犬咬傷治法』には「それ狂犬の人をくらうことわが国いにしえいまだこれをきかず。近年異

邦よりこの病いたりて、西国にはじまり、中国上方へ移りしところ東国にもあり」と書かれている。これは、1732年に長崎において発生した狂犬病の流行が翌年には大分県に広がり、山陽道、東海道を経て江戸にも流行が及んだことを述べたものである<sup>(3)</sup>。その後も狂犬病は日本各地に広がり、江戸時代後期、明治時代を通じて、各地で散発的に流行がみられたようであるが、全国的な発生状況は記録がないために不明である。

#### 4. 狂犬病の感染経路

狂犬病ウイルスは狂犬病動物の唾液中に高濃度に含まれるため、通常は狂犬病動物による咬傷やひつかき傷がウイルスの侵入門戸となる。特殊な感染経路として、コウモリが多数生息する洞窟内に入つてエアロゾル介して経気道感染したと考えられる患者が2例、狂犬病で死亡したウシの皮をはいだのちに発病し、皮膚の傷を介して感染したと考えられた職人の例、実験室内で狂犬病ワクチン株ウイルスを感染させた動物の脳をホモジナイザーで粉碎中に漏れ出たエアロゾルを吸い込んで感染したと考えられる患者が2例報告されている<sup>(2)</sup>。また、角膜移植を介して狂犬病が伝播したと考えられる患者が、米国とフランスから賀来1例、インド、タイ、イランから各2例、合計8例報告され<sup>(2)</sup>、米国からは同一の提供者から肝臓や腎臓、血管片の移植を受けた4名が、ドイツからは肺臓や腎臓の移植を受けた3名が狂犬病を発病して死亡したことが報告されている<sup>(4,5)</sup>。医師や看護師が狂犬病患者に咬まれれば、狂犬病を発病する可能性があるが、今まで医学的に証明されたヒトからヒトへの狂犬病の感染例は、臓器移植を介する例のみである。

#### 5. ヒトの狂犬病の臨床症状

狂犬病の症状は潜伏期、前駆期、急性神経症状期、昏睡期に分けられている。

潜伏期は15日程度から1年以上とばらつきが大きい。患者の約60%では潜伏期が1-3ヶ月であり、1年以上の潜伏期が7-8%の患者で記録されている。

前駆期は2日-10日間で、発熱や食欲不振など非特異的症状に加えて、すでに治癒した咬傷部位が再びチクチク痛んだり、咬傷周囲の知覚過敏、かゆみなどが現れる。知覚過敏や疼痛は求心性に範囲が広がり、咬傷を受けた上下肢のけいれんも起こる。

急性神経症状期は2日-7日間続く。患者は間欠

的に強い不安感に襲われ、精神的動搖を示すが、それ以外のときは意識清明で医療職員にも協力的である。患者の約半数に咽頭喉頭筋群のけいれんに起因する嚥下障害が起こる。このけいれんには強い痛みを伴うため、患者は発作の原因となる飲水を避けるようになる（恐水症）。また喉頭のけいれんは顔面に冷たい風が当たっても誘発されるため、患者は風を避ける（恐風症）。さらに進行すると、高熱、錯乱、麻痺、協同運動失調、全身けいれんなどが現れ、やがて昏睡に陥る（狂躁型）。昏睡期に入ると、低血圧、不整脈、呼吸不全などが起り、やがて呼吸停止、心停止して死亡する<sup>(6)</sup>。一方、恐水発作や恐風症を示さず、麻痺が主な症状となる狂犬病（麻痺型）も患者の20%程度あるとされている<sup>(6)</sup>。

#### 6. 狂犬病の診断及び検査法

狂犬病常住地でイヌなどの狂犬病危険動物に咬まれた既往歴があり、恐水発作のような典型的な症状があれば、臨床的に狂犬病と診断することは可能である。しかし、咬傷受傷歴は不明であることが少なくない。狂犬病の臨床経験を有する医師がきわめて少ない日本では臨床的に狂犬病と診断することは非常に困難であろう。とはいえ、生前診断の第1歩は狂犬病を疑うことである。飛行機で数時間の地域では数百、数千の人々が毎年狂犬病の犠牲になっていることを認識し、神経症状を示す渡航歴がある患者では狂犬病を鑑別診断に加えるべきである。

狂犬病の確定診断は、唾液や髄液からの狂犬病ウイルス分離、皮膚生検標本、角膜擦過標本での蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）によるウイルス遺伝子の証明などに基づく<sup>(7)</sup>。いずれの検査法も狂犬病ウイルスが脳組織で増殖し、さらに脳以外の部位に広がったのには有用であるが、病初期には狂犬病ウイルスが広がっていないので、診断には役立たない。また、病初期には抗体産生がみられないで、抗体検査も早期診断には役立たない。すなわち、発病早期の狂犬病を検査によって診断することは現在不可能である。狂犬病流行地で動物咬傷を受けたあと、狂犬病ウイルスに感染したか否かを知る手段もない。

#### 7. 狂犬病の治療

発病してしまった狂犬病に対する有効な治療法はない。1980年代にインターフェロンが治療に応用されたことがあるが、無効であった<sup>(8)</sup>。狂犬病発病

後に救命できた例の報告は、1970年から2004年までに6例のみであり、後遺症なく回復した例は米国でコウモリに咬まれた6歳男児、アルゼンチンでイヌに咬まれた45歳女性の2例のみである<sup>(9)</sup>。狂犬病の長い潜伏期を利用して、狂犬病危険動物に咬まれた後、ただちに狂犬病ワクチン接種を開始する曝露後発病予防が現在でも狂犬病死を免れる唯一の方法である。

### 8. 狂犬病曝露後発病予防

人類がはじめて狂犬病の発病予防に成功したのは、フランスのパストゥールが開発した狂犬病ワクチンを狂犬病のイヌに咬まれた少年に注射した1885年のことであった。パストゥールのワクチンは生ワクチンか不活化ワクチンか判然としないワクチンであり、ワクチン株ウイルスにより狂犬病を発病した例もあったと言われている。このため、狂犬病ウイルスを石炭酸で完全に不活化したワクチン（シンプル型ワクチン）が作られた。シンプル型ワクチンには大量の神経組織成分が含まれていたため、重大な神経系の副反応を生じることがあった。しかし、1970年代に組織培養による狂犬病ワクチンが実用化されて、重大な副反応はみられなくなった<sup>(10)</sup>。

WHOは狂犬病常在地で狂犬病危険動物（イヌ、ネコ、アライグマ、スカンク、コウモリなど）に咬まれたときは、1)水と石鹼で傷口を十分洗う、2)アルコールやポビドンヨードなどの消毒液で消毒する、3)ヒト狂犬病免疫グロブリン(HRIG)を体重1Kg当たり20IUを注射するとともに、組織培養狂犬病ワクチンを、初回接種日を0日として、0, 3, 7, 14, 30の5回接種するように勧告している（エッセン方式）。必要があれば90日に6回目の接種を行う<sup>(10)</sup>。

エッセン方式とは別に、タイでは通常筋肉注射される狂犬病ワクチン（注）を皮内接種で投与する曝露後発病予防も行われている（タイ赤十字方式）。この方式では、狂犬病ワクチン0.1mlを0, 3, 7日には2カ所に、30日と90日には1カ所に皮内接種する<sup>(9)</sup>。

一般には破傷風予防のために、破傷風トキソイドも注射する。また、海外で1ないし数回外国製の狂犬病ワクチンを接種して帰国した咬傷被害者の場合、同種の狂犬病ワクチンが入手できなければ、国産の狂犬病ワクチンで曝露後発病予防を続行してよい<sup>(11)</sup>。

（注）国産の狂犬病ワクチンは通常皮下に接種する。

### 7. 狂犬病の発生状況

世界各国における狂犬病死者数の正確なデータはない。狂犬病犠牲者は年間3.5万人から4.5万人と推定されており、その90%以上はアジア地域で、特にインドで多く発生している。アジア地域における狂犬病患者の感染源は95%がイヌ、3%がネコ、その他が2%と言われているが、アフリカではイヌの他にイエローマングース、ジャッカルが狂犬病伝播動物である。また、西欧ではキツネが主な狂犬病伝播動物であり、米国ではキツネ、スカンク、アライグマ、コウモリが、中南米ではイヌ、コウモリが伝播動物となっている<sup>(2)</sup>。

アジア地域では主に野良イヌが狂犬病を伝播している（都市型流行）ので、かつての日本と同様にイヌへの狂犬病ワクチン接種を中心とした狂犬病対策が非常に有効である。しかし、種々の事情のためにイヌへの狂犬病対策がほとんど実施できない国々が多い。たとえば、インドでは狂犬病対策が進んでおらず、依然として年間3万人以上の人々が狂犬病の犠牲になっていると推定されている。

一方、タイのように、イヌ対策とは別の対策を実施して効果をあげている国々もある。タイでは狂犬病患者が1980年の370名から1991年には171名、2003年には30名と激減しているが、この減少は主に狂犬病曝露後発病予防の推進によるものであり、イヌ対策が成功してイヌの狂犬病が消滅したためではない。つまり、狂犬病患者数が減少していても、狂犬病ウイルス感染の危険度は低くはない。タイでは現在でも、ヒトを咬んだのち狂犬病検査にまわされるイヌの約30%が狂犬病ウイルス陽性であることに注目すべきである。

中国でも狂犬病曝露後発病予防を推進して、狂犬病患者数を1987年頃の5,200例以上から1995年には200例まで減少させることができた。しかし、近年起きたペットブームとイヌの狂犬病ワクチン接種率が十分高くないためであろうか、1998年から狂犬病患者数が再び増加に転じ、2004年には2,600名以上の狂犬病患者が発生したと報告されている<sup>(12)</sup>。

韓国では、日本と同様の狂犬病対策を進めて、1984年に狂犬病発生をゼロにすることに成功した。しかし、韓国と北朝鮮の間には国境を挟んで南北それぞれに幅2kmの非武装地帯と幅10kmの民間人統制区域があり、ここに生息するタヌキの間で狂犬病ウイルスが伝播されている。この地帯には狂犬病対策の手が及ばず、タヌキが韓国内に侵入して家畜

に狂犬病を伝播し、1993年にはイヌの狂犬病が再び発生し、タヌキからイヌへ、イヌからヒトへという伝播経路で1998年には2例の狂犬病患者が発生し<sup>(13)</sup>、その後もイヌ、ウシ、ヒトの狂犬病発生が続いている。ただし、狂犬病の発生は韓国北部地域に限られている。

## 6. 輸入狂犬病

日本では半世紀近くの間、狂犬病の国内発生は報告されていない。現行の検疫制度が維持され、狂犬病予防法に基づく飼いイヌへの狂犬病ワクチン接種が十分に行われていれば、国内でイヌに咬まれて狂犬病ウイルスに感染する可能性はほぼゼロと考えられる。しかし、航空機を利用すれば数時間で到着できる距離に毎年数千から数万人の狂犬病犠牲者が発生している地域があり、毎年多くの日本人がこれらの地域を訪れている。現在日本に狂犬病の発生がないため、海外に出る日本人は狂犬病に対する警戒心に乏しい。海外で狂犬病危険動物に咬まれて当院を受診する曝露後発病予防希望者は1990年に2名、1995年に26名、2000年に84名と増加し、2003年にはSARS発生によるアジア地域への渡航者数の減少が影響してか51名まで減少したが、2004年には74名と再び増加に転じている（図1）。日本での輸入狂犬病は1970年に1例、2006年に2例が報告されているだけであるが、英国では20例、フランスでは19例の輸入狂犬病が報告されている<sup>(12)</sup>ことを考

慮し、輸入狂犬病の可能性は常に考えておく必要がある。上述のように、海外では臓器移植に伴う狂犬病が発生している。海外で移植手術を受ける日本人もいるので、臓器移植を介した輸入狂犬病にも注意しておく必要がある。

## 8. 咬まれる前（曝露前）の狂犬病予防法

副反応がほとんどない組織培養狂犬病ワクチンが開発されてからは、狂犬病動物に咬まれる前に、危険が予想される人々への予防接種が可能になった（曝露前免疫）。曝露前免疫は組織培養狂犬病ワクチンを3回接種して（日本式では0, 1, 6ヶ月）基礎免疫完了とされている<sup>(9)</sup>。基礎免疫完了後に危険動物に咬まれた場合には、あらためて少なくとも2回（0日と3日）のワクチン接種を行うよう指示されている。多くの渡航者は海外渡航が決定してから出国までの時間が1~2ヶ月程度なので、日本式の接種予定で3回の接種を完了することは困難である。次善の策として、狂犬病が常在する地域に長期滞在する人々や医療機関から離れた地方を旅行する人々は出発前に、少なくとも2回の狂犬病ワクチン接種を済ませておき、咬傷を受けたならただちに狂犬病ワクチン接種を受けるとよい。狂犬病常在地で動物を扱う予定のある渡航者は、狂犬病ワクチンを0, 7, 30日に注射するWHO方式または0, 7, 21日に注射する米国方式<sup>(10)</sup>で曝露前免疫を受けることも可能である。現在日本に狂犬病がないとはいえ、獣医

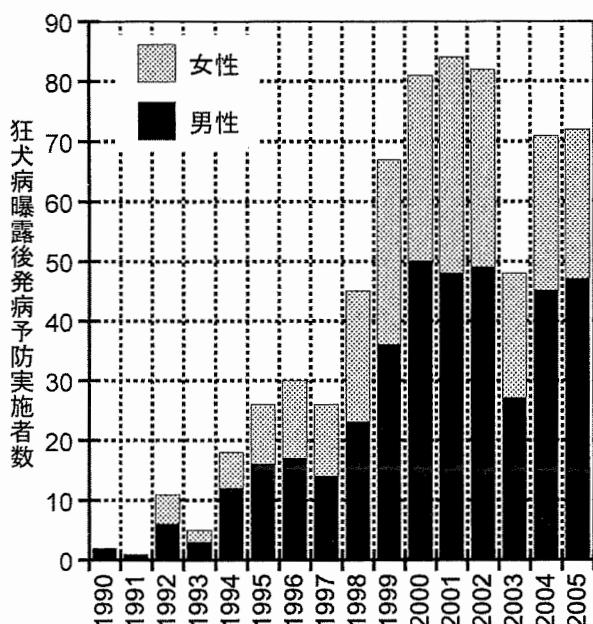


図1. 年別狂犬病曝露後発病予防希望受診者数

海外でイヌやネコなどの狂犬病危険動物に咬まれて帰国し、狂犬病曝露後発病予防を希望して当院を受診した海外動物咬傷被害者は近年増加している。この増加は海外渡航者数が増加したために狂犬病危険動物に咬まれる被害者が増加していることだけでは説明できない。海外動物咬傷被害者の狂犬病に対する意識が高まり狂犬病曝露後発病予防の必要性を感じる者が増加しているながら、医療側の対応が遅れているため、特定の施設に受診者が集中したことが一因と推定される。なお、2003年の減少はSARS発生の影響と考えられる。また、年齢分布では、20代前半の若年成人が約30%を占めて最も多く、20代後半の渡航者が約20%、30代前半の成人が約14%と続いている。

師をはじめ、動物の検疫に従事する人々や特殊な動物を扱う機会の多い人々は狂犬病の予防接種を受けておくべきである。

## 9. おわりに

日本で優れた組織培養狂犬病ワクチンが製造されているにもかかわらず、これを常備している医療機関は偏在しており、HRIGは製造も輸入もされていないなど、輸入狂犬病に対する日本の医療体制は不十分である。輸入狂犬病の発生を阻止するために、狂犬病曝露後発病予防の需要に応じられるよう医療側の体制を早急に整備する必要がある。さらに、HRIGは日本では入手困難であるばかりでなく、狂犬病流行地でも供給が十分ではないので、HRIGを投与しなくとも曝露後発病予防の効果が十分得られるように、海外渡航者への狂犬病曝露前免疫の普及を進める必要がある。狂犬病は「予防できるが、治癒させえない疾患」であり、また決して「過去の病気」でもないことを忘れてはならない。

### Summary

Rabies is a fatal viral zoonosis which is caused by the rabies virus. It can infect almost all species of mammals. However, no effective therapy has been established for clinical rabies. The only way to escape rabies death is to receive postexposure prophylaxis (PEP) immediately after being bitten by suspected rabid animals. Since 1957, there has not been any reports of rabies either in humans or animals in Japan. However there are still hundreds to thousands of people who die from rabies in South and South-East Asian countries. These are places where many Japanese travelers visit every year, so imported human rabies cases could occur at any time. We have to prepare and maintain medical institutions that are able

to provide PEP to prevent occurrence of imported human rabies cases. Furthermore, international travelers should be encouraged to receive preexposure vaccination before their departure to ensure them against rabies.

### 参考文献

- (1)CDC Human rabies - New Hampshire, 1996. MMWR 46 : 267-270, 1997.
- (2)高山直秀 ヒトの狂犬病：忘れられた死の病 時空出版 2000
- (3)唐仁原景昭 わが国における犬の狂犬病の流行と防疫の歴史 日本獣医史学雑誌 No.39 : 14-30, 2002.
- (4)CDC Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients-Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas. MMWR 53 : 586-589, 2004.
- (5)Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, et al. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. Euro-surveillance 10 : 050224, 2005.
- (6)Hattwick MAW, Gregg MB : The disease in man. In Baer GM (ed) The natural history of rabies. vol. 1. P.281-304, Academic Press, New York, 1975.
- (7)万年和明 ラブドウイルス ウィルス52 : 21-25, 2002.
- (8)CDC : Imported human rabies. MMWR 32 : 78-80, 85-86, 1983.
- (9)高山直秀 狂犬病 化学療法の領域 22 : 1090-1094, 2006.
- (10)高山直秀 狂犬病ワクチン 日本ワクチン学会編 ワクチンの事典 p.224-228. 朝倉書店 2004.
- (11)高山直秀, 菅沼昭彦, 笠井大介, 倉井大輔 外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病曝露後発病予防を受けた人々における抗狂犬病抗体価 感染症学雑誌 76 : 882-887, 2002.
- (12)井上 智 世界における狂犬病の発生状況および狂犬病侵入のリスク 病原微生物検出情報 26, 204-206, 2004.
- (13)井上 智 狂犬病～日本とアジアをとりまく状況～J Modern Vet Med 82 : 6-10, 2005

## パネルディスカッション4

## 鳥インフルエンザと新型インフルエンザ

谷口 清州

要旨：2003年の12月中旬よりアジアで始まった家禽におけるH5N1亜型の鳥インフルエンザのアウトブレイクとヒトへの感染は次第に地理的に拡大し、またヒトにおける感染例が増加するにつれて、このウイルスが効率的なヒト-ヒト感染能を獲得して、汎世界流行（パンデミック）を起こすのではないかという危惧が高まりつつある。現状では鳥からヒトへの感染効率は低く、持続的なヒト-ヒト感染はない。これがパンデミックに進展するかどうか、また起きたときにどうなるかも、だれにもわからないが、それらに備えて準備しておくという危機管理の視点が重要である。

(Neuroinfection 12:68-73, 2007)

Key words：鳥インフルエンザ、H5N1、新型インフルエンザ、世界保健機関

## 鳥インフルエンザとは

インフルエンザウイルスには、A型、B型、C型が存在するが、通常ヒトに流行を起こすのは、A型とB型であり、また時に新型ウイルスが出現して、汎世界流行（パンデミック）を引き起こすのは、A型ウイルスである。A型ウイルスは、表面にあるHem agglutinin (HA) とNeuraminidase (NA) の抗原性の違いにより、HAとNAの組み合わせによる亜型に分けられるが、現在HAは1から16まで、NAは1から9までが確認されている。A型ウイルスはヒトを含むほ乳類や鳥類に広く分布しているが、中でも水禽、特にカモがA型ウイルスの起源とされており、自然宿主として現在知られているすべてのA型インフルエンザウイルスを保有している。これらのウイルスが他の水禽や家禽や家畜、動物、そしてヒトへ感染、適応して定着することにより、それぞれの動物種での固有のインフルエンザウイルスとなっている。

水禽では、通常インフルエンザウイルスは腸管に存在し、宿主自体には病原性は示さず、家禽に感染してはじめて病原性を発揮することがある。これが疾病としての鳥類における鳥インフルエンザであるが、病原性を示しても、大部分は病原性は低く（低病原性）、家禽を死に至らしめることはないが、当初より強毒株であったか、あるいは感染伝播の過程でHA遺伝子に変異が起こって、強毒株となったものが、高病原性鳥インフルエンザウイルスである。分子遺伝学的なHPAIの定義としては、HA分子の

開裂部位における塩基性アミノ酸の連続が存在することとされているが、国際獣疫事務局（OIE）は、高病原性の定義として、最低8羽の4~8週齢の鶏に感染させて、10日以内に75%以上の致死率を示した場合に高病原性を考慮するとしている。これに合致しないものが、低病原性のものということになる。これまでに判明している鳥インフルエンザウイルスのうちヒトへの感染が知られているのは、H5N1、H7N3、H7N7、H9N2の4種類のみである。これらのヒトへの感染による症状は若干の例外を除き、ほとんどは軽症であるが、高病原性のH5N1亜型ウイルスにおいては非常に重症になる。

## H5N1亜型鳥インフルエンザの流行状況

H5N1亜型のウイルスの最初のヒトへの感染事例は、1997年の香港におけるアウトブレイクである。このときには、18例の患者（うち死亡6例）が確認された。その後、2003年2月には、再び香港で、福建省への旅行から戻った33歳の男性とその9歳の男児でH5N1亜型の鳥インフルエンザが確認されている。

この後、2003年末の韓国の家禽における発生を皮切りに、ベトナム、日本、タイ、カンボジア、ラオス、インドネシア、中国、マレーシアにおいて家禽における流行が報告され、このうち、ベトナム、タイ、カンボジア、インドネシア、中国で、ヒトへの感染の報告がある。2005年7月以降、ロシア、カザフスタンにおいて鳥における感染が報告されており、モンゴルも野鳥にて高病原性トリインフルエン

ザウイルスを確認している。2005年10月には、更に、トルコ、ルーマニア、クロアチアにて報告され、12月にウクライナにおいても最初の家禽におけるアウトブレイクが報告されている。トルコにおいては、ヒトへの感染も報告され、2006年1月31日にはイラクにおけるヒト感染が報告されている。その後、2006年の2月になると、ついにアフリカ大陸でも家禽の感染が確認され、エジプトではヒトにおける感染も報告され、感染地域の広がりとともに、ヒトにおける感染報告例が徐々にではあるが増加しつつあり、2006年9月末においては、アジア、アフリカ、中東、ヨーロッパにまたがり、家禽、野生鳥を含めてこれまで53カ国にて鳥における発生がみられており、そのうち、10カ国において252例のヒトにおける感染（うち死亡148例）が報告されている（2006年10月3日時点）（図1、表）。

急速な地理的な広がりについては、探知能力の高くなっていることもあるが、これらのウイルスの地理的な伝播については、これまで、野生の水禽が低病原性のウイルスを運び、それが地域の家禽に感染し、そこで高病原性になると考えられていたが、現在では、ある種の渡り鳥が、高病原性ウイルスをその飛翔ルートにある地域に直接運び込むことがきらかになった<sup>1)</sup>。2005年の4月下旬から中国中央部の青海湖で6000羽以上の渡り鳥の死亡が見つかったが、ここで分離されたウイルスと、その渡り鳥の飛翔ルート上にあるトルコでの最初の2例から分離されたウイルスはほぼ同一であったのである。そして、この後にアフリカのナイジェリアでも同じウイルスが見つかっている。

表. WHOに報告されたヒトでのH5N1感染例  
(10月3日現在)

発症日 国	2003		2004		2005		2006		合計	
	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡	確定	死亡
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
中国	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	14	6	14	6
インドネシア	0	0	0	0	19	12	50	40	69	52
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
合計	4	4	46	32	97	42	105	70	252	148

## H5N1亜型のヒト感染における疫学状況<sup>2-4)</sup>

これまでの患者発生数を時系列でプロットすると図2のような流行曲線を描く。大きく三つの山がみられるが、いずれも北半球の冬季に発生していることがわかる。患者の年齢分布は(図3)、若年層に偏っており、半数が20歳未満、90%が40歳未満であった。小児層に偏っている原因は不明であるが、現在流行の見られる国では、国民全体の年齢層が若年層に偏っているので、これを反映しているかもしれないと言う解釈が成り立つ一方、このような国々では裏庭飼育の家禽の世話というものは通常は子どもが行うことが多く、接触の頻度が高いのではないかとの議論がある。

感染源は、H5N1に感染した、病鳥や死鳥の排泄物や体液であり、これらからの飛沫感染あるいは体液・排泄物への接触によりヒトへ感染している。特に病鳥の羽をむしったり解体したり、闘鶏を世話したり、病鳥と、特に無症候性感染のアヒルと遊んだり、アヒルの血液あるいはたぶんは加熱調理不十分の家禽の摂食などが報告されているが、これまでのところ、家禽におけるアウトブレイクの規模と曝露者は数百万人とされていることからすれば、ヒトへの感染は少数であり、少なくともトリからヒトへの感染効率は高いものではない。また、明らかにヒト-ヒト感染が疑われる事例は、ベトナムとタイ、インドネシアにおける濃厚接触による3件と、5月末に報告されたインドネシアの北スマトラの一農村における家族内集積事例が報告されている。前者は、それぞれ患児を看病しており濃厚な接触をしていた母親に1対1で感染したと考えられているが、インドネシアの例では、一人の母親から、その兄弟とそれとのこどもたちに合計6例の感染者がみられており、その後一人のこどもから父親に感染が認められ、

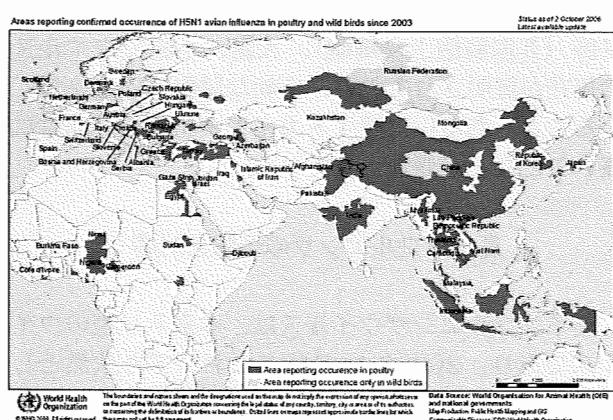
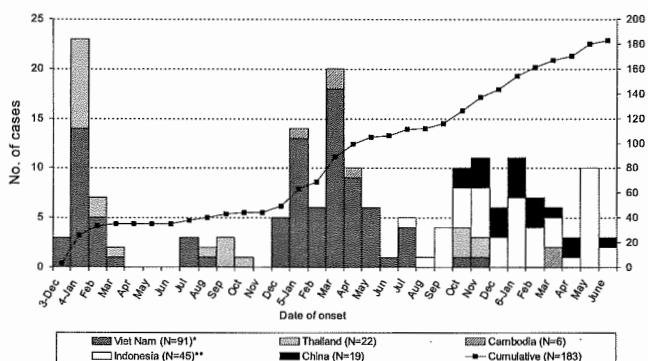


図1. 世界における鳥におけるトリインフルエンザ発生状況

第三世代までの感染があったと考えられている。つまり現状でも濃厚で遷延する接触があれば、感染は起こりうると考えられる。もちろん、いうまでもなく、効率的な持続的なヒト-ヒト感染の証拠はない。



いる限り、市中で感染することは考えにくい。これは、現在家禽におけるH5N1の流行があり、人への感染が見られているアジアの国に行くときも同様であり、病鳥や死鳥に接触するとか、その可能性のある生きた家禽を扱うマーケットなどに行かなければ、普通の観光旅行で感染する危険性はほとんどない。また、十分に加熱調理している限り鶏肉や卵から感染することはない。世界保健機関も2006年10月現在、こういった発生国への旅行制限に関する勧告はだしておらず、帰国者のスクリーニングも勧告していないが、発生地域への旅行者へのアドバイスとして、生きた鶏を扱うマーケットや養鶏農場に立ち入ることを避けること、および、他の病鳥・死鳥との接触を避けることを勧めている。もちろん、上述のような行動の無い限り、普通の旅行者がH5N1亜型のトリ型インフルエンザに罹患する危険性は極めて少ない。しかしながら、そのような旅行者へ、鳥インフルエンザに関するリスクおよびその対策、そして万が一帰国後に発熱・呼吸器症状を含む症状が発現した際の対応方針などを提供することは有用であるとしている。

故に、現在H5N1亜型のトリ型インフルエンザが発生している地域へ旅行後7日以内に、発熱と呼吸器症状、あるいは呼吸困難を発現した場合には、マスクをして医療機関を受診し、その症状と旅行歴、および家禽あるいは肺炎の患者との接触があった場合にはその旨を正確に伝えることが勧められる。一方、医療機関における対応としては、まず呼吸器症状のある患者が来院した場合には、マスクの着用を依頼し、可能であれば待合室は分離した方がよい。診察時には標準予防策と飛沫予防策をとり、接触歴を聴取して、鳥インフルエンザを疑った時点から、空気予防策まで含めた、Personal Protective Equipment (PPE) にて対応する必要がある<sup>6)</sup>。WHOは、H5N1亜型感染の患者に対する暴露者への予防として、家族など濃厚接触者については高リスクとして（強い勧告）、適切なPPEを着用せず患者と濃厚な接触をした医療従事者は中リスク（弱い勧告）として抗ウイルス薬の予防内服を勧告している<sup>7)</sup>。

### 新型インフルエンザとは

新型インフルエンザとは、「過去数十年間にヒトが経験したことがないHAまたはNA亜型のウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時、これを新型インフルエンザウイルスと

よぶ。」故に、本邦においては、WHOフェーズのフェーズ4以降は、流行しているウイルスについてこの言葉を使用する。（出典：厚生労働省新型インフルエンザ対策報告書、新型インフルエンザ行動計画）とされているため、限定されたヒト-ヒト感染の小さな集団が見られて、WHOフェーズ4となれば、本邦では新型インフルエンザということになる。つまり、フェーズ4から6までの過程にあるものをすべてひっくるめてこう呼ぶことになるが、厳密に言えば、効率的にヒト-ヒト感染を起こしうる、いわゆるPandemic strainが発生した時点からをこう呼ぶべきかもしれない。

ウイルス学的には、鳥インフルエンザから新型インフルエンザへと進展するメカニズムとして、鳥インフルエンザウイルスの突然変異、ブタあるいはヒトの体内における鳥インフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスの遺伝子のReassortmentとされているが、疫学的には、持続的なヒト-ヒト感染が発生した時点で、WHOのパンデミックフェーズは4に上がる。フェーズ4はもちろん地域的に限定されたヒト-ヒト感染であるが、持続的ということは、発見が遅れれば、それだけ拡大していることを意味する。すなわちいきなりフェーズ5あるいは6が宣言されることもありうるのである。

現状では鳥からヒトへの感染も決して効率的ではなく、もちろん効率的な持続的なヒト-ヒト感染はない。しかしながら、濃厚で遷延する接触があれば、現状でもヒト-ヒト感染の可能性はあり、当然鳥からヒトへあるいはヒトからヒトへの感染回数が増加すればするほど、ウイルスにとって変異の機会が増えることになる。一方、これも繰り返すが、過去にも鳥からヒトへの新しい亜型のA型インフルエンザウイルスの感染事例は報告されており、それらは最終的にはパンデミックにならずに終息しており、現状多数の感染者が見つかるのは、技術と意識の高まりによるものだという議論もある。

つまり、起こるかどうかだれにもわからないし、また起こったときにどうなるかも現状ではわからないが、少なくとも現在は、輸入例に備えた対応を準備しておかねばならないし、そして今後起こりうるすべてのことを想定して準備しておくという危機管理の視点がもっとも重要なのである。

### 過去のパンデミック経験

インフルエンザパンデミックと考えられる流行の記録は1800年代ころより存在するが、パンデミッ

クの発生が科学的に記載されているのは1900年ころからで、20世紀に入って以降、1918-19年、1957-58年、1968-69年と3回のパンデミックが記録されている。それぞれ、スペインインフルエンザ（原因ウイルスはA/H1N1亜型）、アジアインフルエンザ（A/H2N2亜型）、香港インフルエンザ（A/H3N2亜型）とよばれているが、それぞれが異なる様相を呈している。また、最近1889-1891年にもH3N8によるパンデミックが発生していたとの報告もある。

第一次世界大戦中の1918年に始まったインフルエンザのパンデミック（俗に「スペインインフルエンザ」あるいは「スペインかぜ」と呼ばれる）では、莫大な被害状況が記録されている。世界的な患者数、死亡者数についての推定は難しいが、WHOによると、患者数は世界人口の25-30%、死亡者数は全世界で4,000万人（WHO）とされている。日本の内務省統計では日本で約2300万人の患者と約38万人の死亡者が出てと報告されている。もちろんこれらにはさらに多くの被害があったとの報告も散見される。

1957年に始まったパンデミック（俗に「アジアインフルエンザ」あるいは「アジアかぜ」と呼ばれる）は、スペインインフルエンザより若干軽症であったと考えられているが、世界での超過死亡数は200万人以上と推定されている。また、1968年に始まったパンデミック（俗に「香港インフルエンザ」あるいは「香港かぜ」と呼ばれる）は、アジアインフルエンザよりさらに軽症であったと考えられており、世界のいざこでも臨床症状は軽く、低い致死率と報告されている。実際前年の季節性インフルエンザよりも少数で、世界での超過死亡は約100万人とされている。

これらの三つのパンデミックの被害の違いについては、種々の因子が想定されている。もちろんスペインインフルエンザの1918年当時は、抗生物質は発見されていなかったし、有効なワクチンなどは論外であり、だいたいインフルエンザウイルスそのものが始めて分離されるのは、1933年まで待たねばならなかつたわけである。すなわち時代背景とそれに付随する衛生状態は大きく影響したと考えられるが、ウイルスそのものの病原性、感染拡大の速度、全体の感染者数、感染者の年齢分布、合併症の頻度や対策の効果などによって、パンデミックのインパクトはすべて変わってくるわけであり、またそれぞれの寄与の度合いも様々で、これらにより実際の社会への影響は大きく変わってくることが予想される。

もちろんこれまでのところ、上述の各種因子に、いろいろな数字を仮定して社会への影響が推計されており、たとえば、近い将来パンデミックが発生した場合、WHOはアジアインフルエンザのデータを基礎とした方法により、全世界で200-740万人の死亡がでると推計しているが、スペインインフルエンザのデータから推計すれば、1億人を超える数字がでてくることになり、別の研究では、発展途上国の人々を中心に約6,200万人が死亡するという推定もある<sup>3)</sup>。

### 今後のパンデミックへの準備

故にパンデミックが起こるかどうかすらわからない、またおこったときにどうなるかも誰にもわからない。ただひとつだけいえることは、一般的な想定として、1)膨大な数の患者と死亡、2)精神的・肉体的苦痛、3)医療従事者の感染、4)医療機関への過剰負担と医療サービス供給の破綻、5)社会基盤従事者（交通・通信・警察・電気・食料・水道・消防など）の感染、6)社会機能・行政機能の破綻、7)日常生活の制限、8)企業活動の制限、9)ドミノ効果による企業の存続基盤の崩壊、9)生産年齢人口の減少、10)莫大な経済的損失などが考えられ、世界各国では、近い将来の最悪の事態を想定して、1)サーベイランス、2)医学的介入（ワクチン、抗ウイルス薬）、3)非医学的介入（Social distancing）、4)医療体制、5)社会基盤サービスの維持、6)全体の指揮系統とRisk communicationというような各分野ごとに、社会全体で今から可能な準備を始めているわけである。

本日の話題の一つである、医療体制については、まずは初期には、如何に新型インフルエンザ患者を他の発熱患者と分離して感染拡大を防ぐかとともに、医療スタッフを守るかを考えて行かねばならず、また感染拡大期には、増大する患者に如何に良質な医療を提供できるか、新型インフルエンザ以外の患者を如何に守るか、限りある医療施設、スタッフ、資源を如何に効率的に使用すべきかを考えて行かねばならない。

このような危機管理としてのパンデミックへの準備は、欧米ではかなり進んでいるし、2003年のSARSによって重大な被害を被った台湾やカナダなどでは、本邦とは比べものにならないくらいの準備を行っている。カナダでは数年前に膨大なパンデミックプランを作成後、隨時アップデートしており、医療体制については、3億カナダドルに及ぶ医療資機材の国家備蓄を完成し、24時間以内にカナダ中の

どこにでも運搬できる体制をとっているし、台湾では患者数に応じて病院ごとに必要ベッド数を割り当て、各病院ではそれに応じて、段階ごとのフロアプランを完成している。

一方、このような準備をしている国でさえ、依然として国際会議では、果たして現状のH5N1亜型の鳥インフルエンザはパンデミックに進展するのだろうかという議論ができる。しかしながら、現状の準備や国家備蓄が無駄になると言うような意識はもっていない。これは、パンデミックに対する準備は、その他の健康危機、たとえばバイオテロ、自然災害などへの準備と共通する部分が多く、パンデミックへの準備はすべての健康危機から国民を守るために必要不可欠だという意識を持っているからである。

インフルエンザパンデミックは、起こるかどうかわからないし、また起ったときにどうなるかも現状ではわからないが、そのようなことを議論するよりも、いろいろなことを想定して、国民の健康を守るために準備しておくという危機管理の視点がもっとも重要なのである。

### 英文要旨

Recent geographical expansion of epidemic in the poultry and increasing number of human infection with highly pathogenic H5N1 avian influenza have given the world its advance warning that another influenza pandemic may be imminent. Current situation shows that the bird to human infection is still rare event and no effective continuous human to human transmission. Although no one knows whether current H5N1 avian influenza

progress to the pandemic or not, preparedness should be important in the viewpoint of risk management.

### 文 献

- 1) Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. EID 2006 ; 12(1) : 3-8.
- 2) WHO. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1374-85.
- 3) WHO. Avian influenza fact sheet (April 2006). WER 2006 ; 81 : 129-136.
- 4) WHO. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection. WER 2006 ; 81 : 249-256.
- 5) WHO. WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus. available at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/case\\_definition2006\\_08\\_29/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html)
- 6) WHO. Avian influenza, including influenza A (H5N1), in humans : WHO interim infection control guideline for health care facilities, Revised 24 April 2006. available at [http://www.who.int/entity/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/infectioncontrol/en/index.html](http://www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol/en/index.html)
- 7) WHO. WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A(H5N1) virus. available at [http://www.who.int/entity/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html](http://www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html)
- 8) Murray CJL,Lopez AD,Chin B,Feehan D,Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic : a quantitative analysis. Lancet 2006 ; 368 : 2211-18.

## トピックス 1

## プリオントリオ病の二次感染

山田 正仁

要旨：医療行為による二次感染である医原性Creutzfeldt-Jakob病（CJD）の原因には、ヒト脳下垂体由来製剤投与、硬膜・角膜移植、脳外科手術、深部脳波電極、輸血などの報告がある。わが国の感染性プリオントリオ病は、変異型CJD（vCJD）1例を除き、全例が硬膜移植後CJDであり硬膜例は合計124例に達している。最近輸血によるvCJDの二次感染が4例に認められ（2006年12月現在）、大きな問題になっている。プリオントリオ病の二次感染予防策として、プリオントリオ病（潜伏期を含む）の高感度検出法の確立、プリオントリオの除去対策の推進、二次感染の可能性があった事例に対し適切な方策を示す専門委員会の設立などが必要である。

(Neuroinfection 12:74-80, 2007)

Key words: プリオントリオ病、プリオントリオ、Creutzfeldt-Jakob病、二次感染、輸血

## A. はじめに

プリオントリオ病は種の壁を越えて感染する人獣共通感染症である。ヒトのプリオントリオ病が別のヒトへ感染する例が時にみられ、ニューギニアのFore部族の儀式的食人によるクールー以外は、すべて医療行為による二次感染の事例である。本稿では、医原性のプリオントリオ病を中心に、プリオントリオ病の二次感染の実態と対策について述べる。

## B. プリオントリオ病の二次感染の実態

## (1) わが国におけるプリオントリオ病の実態

わが国におけるプリオントリオ病による死亡は過去20年以上に渡り増加を続け、2004年には人口100万対約1.31人に達している。CJDサーベイランス委員会がプリオントリオ病と判定した837例（1999年4月～2006年9月）の病型別内訳をみると、孤発性Creutzfeldt-Jakob病（CJD）が78%、遺伝性プリオントリオ病が14%、感染性プリオントリオ病が8%を占めていた。感染性プリオントリオ病は、変異型CJD（vCJD）1例を除き、全例が硬膜移植後CJD（dCJD）であり、dCJDは過去の調査で判明した分を合計すると124例となった。

## (2) 世界における医原性プリオントリオ病の発生状況

医原性CJDの原因には、ヒト脳下垂体由来製剤〔成長ホルモン（hGH）／ゴナドトロピン〕投与、ヒト屍体由来の硬膜・角膜移植、脳外科手術器具ある

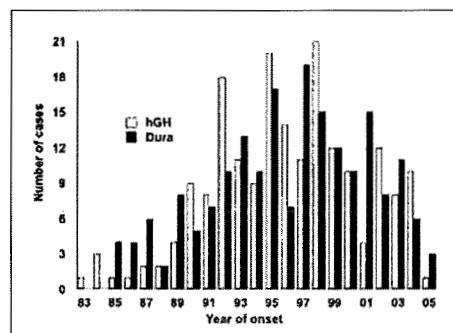
いは深部脳波電極による感染、輸血の報告がある。世界における医原性プリオントリオ病の発生数をみると、特に、dCJD、hGH投与例の症例数が共に約200例と多く、その他は少数である（表1）<sup>1)</sup>。近年、dCJDもhGH関連CJDも減少してきたが（図1）、一方、輸血によるvCJD感染例が新たに出現してきた<sup>1)</sup>。

表1. 世界における医原性プリオントリオ病の発生数  
(文献1より引用改変)

1. 硬膜移植	196*
2. ヒト下垂体製剤（成長ホルモン）	194**
3. ヒト下垂体製剤（ゴナドトロピン）	4
4. 脳外科手術器具	4
5. 輸血	4***
6. 脳波深部電極	2
7. 角膜移植	2

\*硬膜移植：日本123、フランス13、スペイン10、ドイツ8、英国7、オーストラリア5、他  
\*\*成長ホルモン：フランス107、英国51、米国26、ニュージーランド6、他  
\*\*\*輸血：すべてvCJD。4例中3例はvCJD発症、1例は剖検時リンパ系組織にのみ感染

図1. 世界におけるヒト成長ホルモン（hGH）および硬膜移植（Dura）による医原性CJDの発症数の推移（文献1より引用改変）



### (3) 硬膜移植後CJD

わが国のdCJD数は124であり（2006年12月）、世界全体の患者数の半数以上を占める<sup>1,2)</sup>。わが国のdCJDをみると、硬膜移植を受けた年は1978-1993（特に1983-1987に多い）に分布し、移植硬膜の由来は製品名を同定できた例は全てLyoduraであり、硬膜移植を受けた年齢は1-70（平均44）歳、硬膜移植を受ける理由となった脳外科疾患は脳腫瘍、脳出血、片側顔面けいれん、未破裂脳動脈瘤などであった。dCJDの発症は1985年以来現在まで続いている（1995年に発症のピーク）、硬膜移植後CJD発症までの潜伏期間は1-23（平均11）年、CJD発症年齢は15-80（平均55）歳であった。

dCJDは神経病理学的特徴から2つの病型（plaques型/非plaques型）に分類される。脳にプリオントン蛋白（PrP）斑（plaques）形成を認めない非plaques型は、古典型CJDと同様の典型的なCJDの臨床病理像を示す。一方、PrP斑形成を示すplaques型では、しばしば失調性歩行障害で発症し、比較的緩徐な進行を示し、脳波上、周期性同期性放電（PSD）を欠除するなど、非典型的な病像を示す<sup>2)</sup>。plaques型はdCJD剖検例の48%を占め、臨床例を含めてもdCJD全体の約1/3はplaques型と考えられ、従来考えられていたよりもplaques型の頻度は高い<sup>2)</sup>。plaques型、非plaques型の間に硬膜移植年、発症までの潜伏期間などに有意差はなく、発症者のPrP遺伝子コドン129多型は両型ともに1例のMVを除きMMであり、なぜplaques型あるいは非plaques型の異なる病型があるのかは不明である<sup>2)</sup>。

### (4) ヒト成長ホルモン（hGH）関連CJD

hGH製剤は1950年代後半から1985年までヒト屍体由来下垂体組織から製造された。1985年以降は、遺伝子組み換えホルモン製剤が製造されるようになった。hGH関連CJDの発症はフランス、英国、米国で多い（表1）。フランスでは、下垂体からイオン交換クロマトグラフィーによりhGHが抽出されたが、1983年12月から1985年6月に処理されたホルモン製剤に発症が集中しており、この時期にプリオントンに汚染されていたものと考えられている<sup>1)</sup>。英国・米国では、有機溶剤抽出法からsize exclusionクロマトグラフィーによる方法に変わってから（米国1977年、英国1980年）、CJDのリスクが減少した<sup>1)</sup>。

hGH関連CJDはPrP遺伝子コドン129がホモ接合体（MM or VV）が発症のリスクであること（なぜか英國はVVが多い）、潜伏期間は4-36（平均15）年であるが、コドン129の多型がMVのヘテロ接合

体の場合、潜伏期間が長くなることが知られている<sup>3)</sup>。進行性の小脳症状が主体であり、認知症はないか、あるいは軽度で後期に出現する。

### (5) 角膜移植後CJD

角膜のドナーがCJDであったことが確認され、角膜移植によりCJDが伝播としたと考えられる報告は2例あり、1例は移植後18ヶ月後<sup>4)</sup>、1例は移植後30年後<sup>5)</sup>にレシピエントがCJDを発症している。それ以外にも角膜移植後にCJDを発症した例の報告が複数あるが、ドナー情報は不明であり、角膜移植とCJDとの関連は明らかではない。

### (6) 脳外科手術／深部脳波電極による感染

脳外科手術による感染が強く疑われる例が4例報告されている<sup>6-8)</sup>。■年12月31日にCJD患者の脳外科手術が行われ、同一手術室、おそらく同一器具で、■年1月30日に脳外科手術を受けた患者（文献6のcase 1）が15ヶ月後にCJDを発症し、■■年1月16日および2月29日に脳外科手術を受けた患者（文献6のcase 2）が17ヶ月後にCJDを発症した。■年2月3日の第1例目にCJD患者（文献6のcase 5）の脳外科手術が行われ、同日の第3例目の脳外科手術例（文献6のcase 7）が17ヶ月後にCJDを発症した。1965年、CJD患者の脳外科手術後、たぶん同じ器具で手術を受けた患者が28ヶ月後にCJDを発症した<sup>8)</sup>。

深部脳波電極による感染が強く疑われる例は2例報告されている<sup>9)</sup>。■年9月26日、CJD患者に使用した深部脳波電極（70%アルコール/ホルマリン蒸気で滅菌）を、同年11月21日にcase 1に、12月10日にcase 2に使用し、case 1は2年後、case 2は1.5年後にCJDを発症した<sup>9)</sup>。

### (7) 変異型CJDと輸血による感染

#### 1. BSE及びvCJDの発生状況

BSE及びBSEから伝播したとされるvCJDの国別の発生状況を表2に示す<sup>10,11)</sup>。英國における両者の多発など、BSEの発生数とvCJD患者数はほぼ相関する。フランスにおいてBSE発生数と較べてvCJD数が多いのは、フランスがビーフを大量に英國から輸入していたことによって説明されるという。

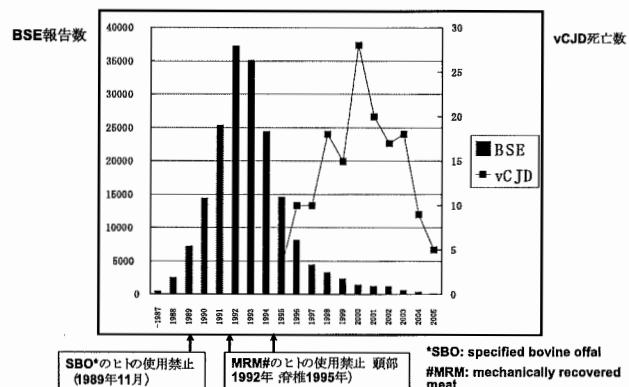
英國におけるBSE及びvCJDの年次数をみると（図2）<sup>10,11)</sup>、両者の発生とピークは約8年の差があり、BSEの感染からvCJD発症までの平均潜伏期間は約8年であることが示唆される。

表2. 世界におけるBSEおよびvCJDの発生状況  
(2006年12月)

	BSE*	vCJD**
1. UK	184,453	165***
2. Ireland	1,587	4
3. Portugal	996	1
4. France	976	21
5. Spain	654	1
6. Switzerland	464	
7. Germany	404	
8. Italy	134	1
9. Belgium	131	
10. Netherlands	80	2
11. Poland	49	
12. Japan	31	1
13. Czech	24	
14. Slovakia	23	
Other countries	<20	****

\*Number of BSE cases by OIE, updated in Dec, 2006  
\*\*Number of vCJD cases with or without official publication (Dec, 2006)  
\*\*\* Three patients with blood transfusion-related vCJD were included  
\*\*\*\* vCJD in other countries: USA (n=3), Canada (n=1), and Saudi Arabia (n=1)

図2. 英国におけるBSE及びvCJDの年次数



## 2. vCJDの病態

vCJDの臨床、病理、分子生物学的特徴を表3に示す。孤発性CJDに較べて、vCJD典型例は、若年発症で、経過が比較的緩徐で、精神症状や行動異常で発症し、疼痛性異常感覚を訴え、約半年の経過後、失調症状、不随意運動、認知症症状を呈し、脳波ではPSDを認めず、MRI上、両側視床枕高信号(pulvinar sign)がみられ、脳脊髄液14-3-3蛋白は50%で陽性である<sup>12)</sup>。PrP遺伝子コドン129は全例がMMで、脳には海綿状変化に加えflorid plaqueと呼ばれる特徴的なPrP斑を認め、異常PrPはWestern解析でtype2B (Parchi分類)であり、重要なことは、扁桃、リンパ節、脾臓、消化管粘膜リンパ装置などのリンパ網内系に異常PrPの蓄積を認める<sup>13)</sup>。

わが国初のvCJD例は1990年前半に英国短期滞在歴を有し、2001年40歳台で発症した<sup>14)</sup>。発症2.5ヶ月後、vCJDにはみられないとする脳波所見であるPSDを呈したが、剖検にてvCJDと確定した。vCJDの長期経過後にはPSDが出現する場合があることが初めて示され<sup>14)</sup>、EuroCJD会議での討議の結果、PSDはみられないとするvCJDの診断基準は改訂される見通しとなった。

BSE汚染ビーフを摂取した場合、粘膜関連リンパ組織(MALT)のリンパ球関連上皮にあるM細胞がプリオノンを取り込み、MALTに異常プリオノンが蓄積し、血行性にリンパ網内系に散布され、さらに自律神経系を通じて脊髄あるいは脳幹に波及し中枢神経系が侵される経路が考えられている。すなわち、その過程で血液がプリオノンに汚染されることになる。

表3. 孤発性CJD(sCJD)と変異型CJD(vCJD)との比較

	sCJD	vCJD
死亡時平均年齢(歳)	66	29(若年)
平均罹病期間(月)	4	14(経過が比較的長い)
臨床的特徴		
初期症状	認知症	精神症状・行動変化
	失調	疼痛性異常感覚
臨床経過	ミオクロース	失調
	視覚異常	不随意運動
	無動性無言	認知症
脳波	周期性同期性放電(PSD)	非特異的異常のみ(PSDなし)
MRI	皮質や基底核の異常信号	両側視床枕高信号
脳脊液14-3-3蛋白	90%で陽性	50%で陽性
PrP遺伝子コドン129多型	MM, MV, or VV	全例でMM
脳病理	海綿状変化、まれにアミロイド斑	海綿状変化およびflorid plaque
リンパ系組織(扁桃、虫垂など)	異常PrP(-)	異常PrP(+)
PrPのWestern解析(Parchi分類)	type 1, 時に2A	type 2B

## 3. 輸血によるvCJDの感染

2006年3月の英国におけるCJDと輸血との関連の調査結果によると<sup>15)</sup>、vCJD160例中150例が献血できる年齢(>17 y)にあり、150例中31例(21%)に献血歴があった。うち24例に献血記録があり、その中の18例で献血された血液成分の使用状況が確認された。18例のvCJDからの血液成分を輸血されたレシピエントは66名いた。レシピエント6例中3例(感染率5%)にvCJD感染が生じた。輸血を受けて5年以上生存していた患者は23例であり、3例はそこに含まれていた。従って、vCJDを後に発症するヒトがドナーの輸血を受け、レシピエントが5年以上生存した場合の感染率13%である。一方、孤発性CJD、家族性CJDについては、輸血による感染の証拠はなかった。

vCJDを後に発症した患者が献血した血液の輸血を受けvCJDに感染した事例は、2006年12月現在、4例あり、3例の報告例<sup>16-18)</sup>と1例の未報告例を含む。4例中3例はvCJD発症例であり<sup>16, 17)</sup>、他の1例は未発症のまま他疾患で死亡した潜伏例である<sup>18)</sup>。

臨床例1(PrPコドン129: MM)は、3年4ヶ月後にvCJDを発症した24歳のドナーが献血した赤血球5単位(non-leucodepleted)を1996年に輸血された62歳のレシピエントで、輸血後6.5年後(2002年)にvCJDを発症し、発症13ヶ月後に死亡、剖検にてvCJD確実例と診断された<sup>16)</sup>。臨床例2(PrPコドン129: MM)については、20ヶ月後にvCJDを発

症したドナーが献血した赤血球(non-leucodepleted)を1997年に輸血された23歳のレシーピエントで、輸血6年後(29歳時)にvCJDを発症、輸血後8年8ヶ月後(32歳時)に死亡、剖検にてvCJDと確定診断され、扁桃にもプリオント病感染を認めた<sup>17)</sup>。

一方、潜伏例(PrPコドン129 : MV)については、1年6ヶ月後にvCJDを発症したドナーから赤血球1単位(non-leucodepleted)を1999年に輸血された高齢のレシーピエントで、輸血5年後に大動脈破裂で死亡したが、神経症状はなかった<sup>18)</sup>。剖検にて、脾臓、リンパ節に2B型のプロテアーゼ抵抗性PrPの蓄積を認めたが、脳には異常はなかった。これまでのvCJD発症例は全てコドン129がMMであるが、このようなMVのヒト(英国では国民の約半数を占める)はvCJDを発症しにくいものの、リンパ網内系組織に潜伏感染している可能性があり、こうした潜伏期の患者が献血や手術で感染源になる可能性が示唆される。

vCJD発症前(preclinical)あるいは潜伏期(subclinical)のリンパ網内系組織におけるプリオント病蓄積を調査する研究が英国で行われた(UK tissue sample studies)。vCJD3例において、発症前に切除された虫垂を免疫組織化学的に検索すると、2例(1例は1995年に発症8ヶ月前に切除;他の1例は1996年に切除)はプリオント病陽性、1例(1987年に切除)で陰性であった<sup>19, 20)</sup>。一方、2000~2002年に切除された扁桃摘出材料2000例(ほとんどが9歳未満)をPrP免疫組織化学で検索したところ、すべて陰性であった<sup>21)</sup>。この集団は1980年代のBSEがハイリスクであった時期には生まれていなかった若年の集団である。次に、虫垂14,964例および扁桃1,739例からなる合計16,703例(組織量不十分な例4029例を除外した12,674例)(60%が20-29歳)が検索され、3例の虫垂標本で陽性所見を認めた<sup>22)</sup>。すなわち、陽性率は3/12,674、人口100万対で237となる。この3例の虫垂陽性例のうち2例がDNA解析可能で、2例ともPrPコドン129はVVであった<sup>23)</sup>。

輸血によるBSE因子の感染を裏付ける実験データとして、BSEを感染させたヒツジの血液を他のヒツジに輸血すると、BSEが伝播することが報告されている<sup>24)</sup>。

このように、英国では、コドン129がMMを有するヒトのBSEへの曝露によるvCJD発症は減少してきているが、MMのヒトがvCJD発症前に献血したことによると考えられるvCJD感染が生じており、潜伏期にあるMV、VVのヒトも多数存在することが判明した。BSE多発地域では、潜伏期にあるMM

のヒトばかりでなく、現時点では全員潜伏期にあると考えられるMVあるいはVVのヒトからの献血、手術器具などの医療行為を介した感染拡大の可能性が危惧される。

## C. プリオント病の二次感染に対する対策

### (1) プリオント病の二次感染対策のための基本的知識

プリオント病の二次感染予防を考える場合、組織の感染性、汚染除去等に関する基本的な点を理解している必要がある。

人体におけるプリオント病感染性の分布(WHO 2006)<sup>25)</sup>を表4に示す。中枢神経系は“高い感染性”に、末梢神経系あるいは眼組織は“高い”あるいは“低い感染性”に、vCJDではリンパ網内系、消化管、血液なども“低い感染性”に分類される。一方で、皮膚、尿等の組織にはほとんど感染性を検出できない。

また、プリオントに接触した手術器具等の汚染除去に関しては(表5)、通常の消毒法ではプリオントの感染性は除去されない。確実な方法は焼却処分である。焼却以外の異常プリオント蛋白除去効果があるいくつかの方法がガイドラインに呈示されているが<sup>26, 27, 28)</sup>、いずれも焼却処分よりも効果は劣るため、それらの改善は重要な課題である。

表4. WHO(2006)による人体組織の感染性の分布  
(文献25より引用改変)

高い感染性
脳、脊髄、網膜・視神経、後根神経節など
低い感染性
末梢神経系、リンパ網内系(脾、リンパ節、扁桃など)
および消化管(vCJD)、胎盤、脳脊髄液、血液(vCJD)
検出できない程度の感染性
その他の組織(皮膚など)、尿、便、汗、唾液、精液など

表5. プリオントに対する汚染除去に関する基本的な考え方

- 通常の手術器具等の消毒法でプリオントの感染性は除去されない
- 確実な方法
  - 焼却処分: ディスポーザブルな器具を使用→焼却
  - 3. 焼却処分には劣るが異常プリオント蛋白除去効果がある方法\*
    - 100°Cの3% SDS溶液に3-5分浸す
    - 1N水酸化ナトリウムに1時間浸す
    - 次亜塩素酸ナトリウム(漂白剤、塩素濃度20,000ppm)に1時間浸す
    - 121°C、1時間の重量置換式高压蒸気滅菌
    - 134°C、1時間のプレバキューム式高压蒸気滅菌

\*プリオント病の感染防御ガイドライン(文献26, 27, 28)より引用

## (2) プリオント病の二次感染対策の方法

プリオント病二次感染の予防、二次感染の可能性がある事例がおこってしまった場合の対策として、以下のような事項があげられる。

1. 感染源であるプリオント病の発生状況の把握：プリオント病サーベイランスを一層充実させ、プリオント病の発生状況を適確に把握することが重要である。
2. プリオント病に関する啓蒙活動：輸血、手術等の従事者はプリオント病についての基本的知識をもっている必要がある。脳疾患を扱う医療従事者以外は（たとえば眼科医、消化器専門医など）、ほとんどプリオント病について理解していないことが予想され、啓蒙活動が必要である。
3. プリオント感染者の検出の改善：血液や組織のドナー、手術を受ける患者について、プリオント感染（発病あるいは潜伏期）の有無をチェックする。プリオント病発症者や病歴上のリスク保有者（たとえば硬膜移植患者など）を見逃さない。血液からのプリオント検出など、潜伏期のプリオント病の簡便かつ高感度の検出法の開発が重要な課題になっている。
4. プリオントの除去対策：輸血や移植の場合、ドナーの血液や組織からプリオント感染性を除去するように処理法を改善させる。手術等の場合、器具のディスポーチュ、プリオント対応消毒法を推進、改善する。
5. 二次感染の可能性がある事例に対する対策：輸血、移植、手術器具等によってプリオント病に感染する可能性がある事例が起ってしまった場合、感染拡大防止のためリスク保有者に対する指導など、適切な対策をとる必要がある。こうした医療行為による二次感染の可能性があった事例に対し適切な方策を示すための専門委員会として、英国ではCJD Incidents Panelが設立されているが<sup>29)</sup>、これに該当する委員会は、現時点ではわが国はない。

わが国のCJDサーベイランス委員会で判定されたプリオント病患者のうち、約1%の例にプリオント病発症前1年以降に脳外科手術歴があり、約2%の例にプリオント病発症前後以降に眼科手術（ほとんどが白内障手術）の病歴がある<sup>30)</sup>。現在、CJDサーベイランス委員会による調査結果に基づき、プリオント病発症1年前以降に脳外科手術を受けた事例等に関して、二次感染のリスク保有者に対して告知を行うなどの指導が厚生労働省によって行われているが、英国のCJD Incidents Panelに該当する専門委員会が、なるべく早い時期に設立されることが期待される。

## D. おわりに

プリオント病患者の二次感染の実態、二次感染に対する対策について概説した。輸血によるvCJD感染など、新しい二次感染例の出現があり、十分な監視が必要であること、二次感染予防のために、関係者への啓蒙活動、プリオント病の早期発見・潜伏期での検出法の開発、プリオント除去方法の改善、二次感染の可能性がある事例が起ってしまった場合の対応法の確立が必要であることを強調して稿を終わりたい。

## 謝 辞

わが国におけるプリオント病のデータは、厚生労働省「プリオント病及び遅発性ウイルスに関する調査研究班」（水澤英洋班長）・クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会の成果によるものです。関係各位に深謝いたします。

## English abstract

Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD) are associated with hormone therapy with human pituitary growth hormone (hGH) or gonadotropin, cadaveric dura mater and corneal grafts, neurosurgical instruments, deep EEG needles, and blood transfusion for variant CJD (vCJD). In Japan, 124 patients with dural graft-associated CJD as well as a vCJD patient have been identified as environmentally acquired CJD. Although the outbreaks of hGH or dural graft-associated cases is winding down in the world, 4 cases infected with vCJD through blood transfusion have been recently discovered in the UK until December 2006. Secondary transmissions of prion diseases should be prevented in various aspects including (1) diagnosis or detection of prion diseases or its incubation period for organ or tissue donors or patients who undergo surgical procedures, (2) decontamination of prion for blood, tissue or organs, and surgical instruments, and (3) identification of individuals with high risk of previous exposure to prion through blood transfusion, organ transplantation, or surgical instruments. It is necessary to develop

sensitive methods to detect prion even in incubation period, to use disposable instruments or effective decontamination methods of instruments for surgery of tissues with prion infectivity, and to establish an expert committee to advise individuals with risk of secondary transmission of prion diseases.

### 文 献

1. Brown P, Brandel J-P, Peece M, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The warning of an era. *Neurology* 67 : 389-393, 2006.
2. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Submitted, 2007.
3. Brandel J-P, Peece M, Brown P, et al. Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet* 362 : 128-130, 2006.
4. Duffy P, Wolf J, Collins G, et al. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 290 : 692-693, 1974.
5. Heckmann JG, Lang CJG, Petrucci F, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 : 388-390, 1997.
6. Nevin S, McMenemey WH, Behrman S, et al. Subacute spongiform encephalopathy - a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 83 : 519-564, 1960.
7. Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45 : 235-238, 1982.
8. Forcin JF, Gaches J, Cathala F, et al. Transmission iatrogène interhumaine possible de maladie de Creutzfeldt-Jakob avec atteinte des grains du cervelet. *Rev Neurol (Paris)* 136 : 280, 1980.
9. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1 : 478-479, 1977.
10. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. CJD Statistics  
(available at : <http://www.cjded.ac.uk/figures.htm>)
11. OIE. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). Geographical Distribution of Countries that reported BSE Confirmed Cases since 1989.  
(available at : [http://www.oie.int/eng/info/en\\_esb.htm](http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm))
12. Will RG, Ward HJ. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 284 : 121-32, 2004.
13. Ironside JW, Head MW. Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 284 : 133-159, 2004.
14. Yamada M on behalf of vCJD Working group : The first Japanese case of variant CJD showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367 : 874, 2006.
15. Hewitt PE, Llewelly CA, Mackenzie J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion : results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang* 91 : 221-230, 2006.
16. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363 : 417-421, 2004.
17. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion : a case report. *Lancet* 368 : 2061-2067, 2006.
18. Peden AH, Head MW, Titchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364 : 527, 2004.
19. Hilton DA immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 352 : 703-704, 1998.
20. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix : review of tissue samples. *Brit Med J* 325 : 633-634, 2002.
21. Frosh A, Smith LC, Jackson C, et al. Analysis of 2000 consecutive UK tonsillectomy specimens for disease-related prion protein. *Lancet* 364 : 1260, 2004.
22. Hilton DA, Hhani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 203 : 733-739, 2004.
23. Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease : prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *Brit Med J* 332 : 1186-1188, 2006.
24. Houston F, Foster JD, Chong A, et al. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356 : 999-1000, 2000.
25. WHO Guidelines for Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, 2006  
(available at : [http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/06/slides/2006-4240S1\\_9.ppt](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/06/slides/2006-4240S1_9.ppt))

- (<http://www.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=15&codcch=682>)
26. WHO : TSE感染防御ガイドライン, 1999  
(available at : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_CDS\\_CSR\\_APH\\_2000.3.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_APH_2000.3.pdf))  
(日本語訳：avaialbe at : <http://www.asahi-net.or.jp/~zd8k-knk/pdf/1999WHO5.PDF>)
27. 厚生労働省・遅発性ウイルス調査研究班：CJD診療マニュアル（改訂版）2002.
28. 厚生労働科学特別研究事業：CJD感染防御ガイドライン  
(2003)  
(available at : <http://www.asahi-net.or.jp/~zd8k-knk/pdf/CJGuideline-9.pdf>)
29. Health Protection Agency. CJD Incidents Panel.  
(available at : [http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/cjd/incidents\\_panel.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/cjd/incidents_panel.htm))
30. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, et al. Ophthalmic surgery in prion diseases. Emerg Infect Dis 13 : 162-164, 2007.

## トピックス 2

### Hepatitis C 感染と神経筋合併症

清水 潤

要旨：HCVに伴う神経筋合併症としては、末梢神経障害が最も関連性が明らかであり、頻度もHCVの肝外合併症の約10%にもおよぶとされる。以前より本態性混合性クリオグロブリン血症(Essential mixed cryoglobulinemia, EMC)に伴う末梢神経障害が知られていたが、これらの症例のかなりの割合がHCV感染を背景としていることが明らかになった。非特異的な末梢神経障害の約10%にクリオグロブリンを伴うとの報告もあり、原因不明の末梢神経障害では、血清中のHCVとクリオグロブリンの確認が必要である。HCVに伴う末梢神経障害の特徴は、多くは感覚障害優位の軸索型末梢神経障害で分布は対称性または軽度非対称性であるが、多発单神経炎型を示す例や、ときに脱髓性末梢神経障害、脳神経障害の合併例も報告されている。組織では、軸索障害と神経上膜の小血管周囲の炎症細胞浸潤および壊死性血管炎の所見を示す場合が多い。病態機序としては、EMCが血管に沈着し炎症をひきおこすと推定されているが、組織に直接感染する可能性やその他の免疫学的機序の関与も推定されている。治療としては、IFN $\alpha$ 、ステロイド、抗ウイルス薬であるrivavirinを用いた治療が組み合わされて用いられることが多い。また、治療抵抗性の例に対して、rituximabの有効性が報告されている。

多発筋炎/皮膚筋炎におけるHCV感染の合併の頻度は、一般人における頻度と比較して有意に高頻度ではなく、また、免疫複合体やEMCの病態への関与は乏しいと考えられている。筋組織内の浸潤炎症細胞にHCV非構造蛋白やHCV RNAを認めた報告、浸潤リンパ球と同時に筋線維にもHCV RNAを認めた報告があるが、病態機序への関与に関しては不明な点が多い。治療に関しては、ステロイド治療が有効と考えられているが、ステロイド治療により肝障害の悪化を見た例、血性中のHCV RNAが増加した例も報告されている。一方、IFN $\alpha$ 単独では症状の改善が不充分および無効例もありステロイドや血漿交換が併用されて有効である場合がある。

封入体筋炎におけるHCV感染の合併に関しては、症例単位での報告が主であり、HCVとの合併の頻度、病態機序への関与に関しては多数例での検討が必要である。

その他のHCVに伴う神経筋合併症に関しては筋無力症、fibromyalgiaなどとの合併例の報告あるが、合併頻度が明らかに高いとはいはず、病態に関連しているのか、単なる合併かに関しては今後の検討が必要である。

(Neuroinfection 12:81-86, 2007)

#### C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus : HCV) について

HCVは非A非B型肝炎の病原因子として、1989年cDNAが同定された一本鎖RNAウイルスで、フラビウイルス科に属する。HCVは、現在では10種以上の遺伝子型が知られているが、日本では1bが約70%、2aが約20%、2bが約10%の頻度で存在する。ウイルス蛋白は、構造蛋白質と非構造蛋白質に分けられ、構造蛋白としてCore, E1, E2、p7があり、非構造蛋白としてNS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5Bが存在する。これらの蛋白の中には、

ウイルスの複製に関与する一方、細胞内遺伝子発現の調節や免疫能の制御に関与するものもあり、宿主側の細胞機能にまで影響を与えることが知られている。

HCVの診断の確定には、現在、第三世代の抗体がスクリーニングとして用いられており、診断精度が改善されている。HCVは血液を介した水平感染を主体とするため、抗体によるスクリーニングが導入された後は輸血後の発生は減少している。他に透析、鍼治療、入れ墨、薬物乱用がリスクとなっている。HCV抗体陽性率は年齢や地域差の影響が大きいのが特徴であり、疾患とHCVの関連性に関する

疫学検討の際には問題になる。HCVの陽性者は日本では50歳代以上に多く、また西日本で多いという傾向がある。

#### HCVに伴う他臓器合併症について

肝炎ウイルスの感染時の病変の主座は肝臓であるが、時に肝以外の臓器の病変の症状がめだつ場合があり、このような症状を肝外症状とよぶ。Hepatitis C virus(HCV)の肝外の合併症は経過中に40~75%に出現するとされ、本態性混合性クリオグロブリン血症 (Essential mixed cryoglobulinemia, EMC)、膜性増殖性腎炎、末梢神経障害、悪性リンパ腫、シェーグレン症候群、晩発性皮膚ポルフィリン症、糖尿病、甲状腺機能障害、角膜潰瘍、扁平苔癬、肺線維症、Fibromyalgiaなどが知られている。このうち、HCVとの関連性が確実なのは末梢神経障害を含む前5疾患で、その他の疾患に関しては現在の時点では関連性は必ずしも明らかとはいえない<sup>1)</sup>。HCVの肝外合併症では、HCV抗体陽性率が統計学的に有意に高値であること、免疫染色やRT-PCRでの標的臓器でのHCVの検出されること、HCV駆除療法に伴い他臓器病変が軽快することなどが関連の根拠とされている。

#### Hepatitis C 感染に伴う末梢神経障害

##### (1) クリオグロブリン血症との関連

クリオグロブリンは寒冷により凝集し高温で溶解する免疫グロブリンであり、感染症、悪性疾患、免疫学的異常などの全身性の疾患に合併する。性質より3つに分類されType Iは主としてモノクローナルIgG、IgMまたは低頻度であるがIgA、Bence-Jonesタンパクが寒冷により沈降物を形成するものである。Type IIは主にモノクローナルIgMが主にポリクローナルIgGに抗体活性を持ち寒冷により免疫複合体を形成し沈降するもので、モノクローナルIgMがリウマトイド因子活性を持つ。Type IIIはリウマトイド因子活性を持った主にポリクローナルなIgMが主にポリクローナルIgGと免疫複合体を形成し寒冷により沈降するものである。Type IIとIIIが混合性クリオグロブリン (mixed cryoglobulin, MC) と呼ばれ、背景疾患が存在しないときに本態性混合性クリオグロブリン血症 (EMC) と呼ばれる。EMCでは全身性の血管炎を認めることが知られている。クリオグロブリン血症に伴う末梢神経障害は、古くからよく知られており、典型例では遠位優位対称型または多発单神経炎型で組織所見は軸索障害と

神経上膜の血管炎を認める。EMCはHCVの発見以前はHBVとの関連が注目されていたが、1988年のHCVの同定以降、HCV感染者においてはクリオグロブリンが高率に陽性であることが明らかになり、HCV感染とEMCの強い関連が注目されるようになってきた。EMCに伴う末梢神経障害例でも多くがHCV感染を合併し、中に血清よりも高濃度の抗HCV抗体とHCV-RNAが存在することが明らかになり、クリオグロブリンHCV感染を伴う末梢神経障害でEMCが重要な関与をしていることが明らかとなった。

##### (2) 過去の報告例

2000年にTembliらはHCV感染に伴い神経症状を示した9症例（末梢神経障害8例、視神経障害1例）を報告している<sup>2)</sup>。臨床病型は、distal sensory polyneuropathy 3例、sensory neuropathy + multineuropathy 2例、multineuropathy 1例、進行性非対称性sensorimotor polyneuropathy 1例、restless legs syndrome (RLS) 1例であり、3例で中枢神経障害（脳症2例、痴呆1例）を合併していた。身体症状としては、紅斑性湿疹、紫斑、関節痛、レイノー症状を認め、クリオグロブリンは7例で陽性であった。神経生検は4例で施行されており、1例で大径優位の慢性軸索障害と神経上膜の血管周囲の単核球浸潤、2例で局所差のある急性軸索変性像と血管炎および神経周膜炎所見、RLS例で小径有髓線維の選択的脱落像と神経上膜の血管周囲の単核球浸潤を認めている。

2001年にCacoubらはHCV感染症に伴い全身性血管炎症状を認めた17例を結節性多発動脈炎の診断基準を満たすPolyarteritis nodosa (PAN)群(10例)と診断基準を満たさないMC群(7例)の2群に分類して特徴を比較した<sup>3)</sup>。PAN群では、急性発症で重症例が多く虚血に伴う身体症状がめだち、感覚症状と運動症状は高度であり同時発症し、multifocal neuropathy型が大部分(9/10例)であった。そして、全例でMC陽性かつANCA陰性で組織上壞死性血管炎を認めた。一方MC群は、亜急性発症で虚血に伴う全身症状は認めず、感覚症状がめだち運動障害は中等度で、polyneuropathy型で、小血管周囲の炎症性変化と急性軸索変性のみ認めた。PAN群はprednisone、血漿交換、Interferon  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ )が有効であったが、MC群では、IFN  $\alpha$ 中心の治療は無効であったことより、Cacoubらは症状や治療の点より2群に分類する意義を強調した。

2003年にAuthierらは30症例を報告し特徴を検討した<sup>4)</sup>。性差はなく、平均年齢は64歳であり、末

梢神経障害の型はdistal polyneuropathyが25/30例(83%) (sensory 19/25例、sensorimotor 6/25例)、mononeuropathy multiplexが3/30例(10%)、CIDP 2/30例(7%)であった。MCの出現は63%で、疼痛はMC陽性例にて高頻度で認めている。組織所見の炎症性血管変化は26/30例(87%)に認め(壞死性血管炎20%、leukocytoclastic angiitis 10%、lymphocytic vasculitis 30%、perivascular infiltrates 27%)。有髄線維病理は23例において検討され、密度正常17%、中度減少57%、高度減少9%、著減17%であり、部位差のある減少を26%に認めている。

HCVに伴う末梢神経障害は、多くは感覺障害優位の軸索型末梢神経障害でsensory またはsensorimotor 型で障害の分布は対称性または軽度非対称性で、運動症状や全身の血管炎症状を伴う多発单神経炎型を示す場合もあり、組織では、軸索障害と神経上膜の小血管周囲の炎症細胞浸潤および壞死性血管炎の所見を示す場合が多い。また、血清中のクリオグロブリンは全例に合併するわけではないことがわかる。ときに脱髓性末梢神経障害<sup>4)5)</sup>、中枢神経障害<sup>4)</sup>の合併例も報告されている。

### (3) 病態機序について

HCV抗体とHCV RNAが濃縮して存在する混合型クリオグロブリン(MC)が血管に沈着し炎症をひきおこす機序が推定されている。また、HCVが血管内皮や血管周囲の炎症性单核球に直接感染する可能性やその他の免疫学的機序の関与が推定されている。

HCV関連末梢神経障害の組織中でのHCV RNAの検出の報告はなされているが<sup>4)</sup>、複製型RNAの検出の報告はなく、組織中でHCVの局所増殖は証明されていない。しかし、HCV関連末梢神経障害症例で髄液中にHCV RNAとHCV抗体を認めた報告もあり、症例数を増やしての検討が必要であろう。一方、HCV関連の末梢神経障害症例の中にはMCが陰性の例が存在する。このような症例においては、偶然にHCV感染を伴った他の原因による末梢神経障害例が含まれている可能性があるが、HCV感染に伴うがMCが関与しない末梢神経障害機序も推定される。もともと、HCVにおいては、さまざま自己免疫疾患が合併することが知られているが、HCV自体はリンパ球への易感染性が知られており、B細胞へ持続感染が自己抗体および免疫複合体の形成やB細胞の免疫反応性の変化を引き起こしている可能性も推測される<sup>4)</sup>。HCV感染に合併してCIDP

などの脱髓性末梢神経障害が合併することがあるが<sup>4)5)</sup>、このような症例ではCIDPの発症にHCV感染に伴う免疫系の変化が関与している可能性がある。

### (4) 治療について

HCV関連の末梢神経障害の治療に関しては、経験に基づくものが主であり、系統的な検討はなされていない。また、治療は病態より選択し、かならずしも全例での治療は必要ないという意見もある<sup>6)</sup>。IFN α、ステロイド、cyclophosphamide、免疫グロブリン大量投与(IVIG)、血漿交換、抗ウイルス薬であるrivavirinなどを用いた治療が組み合わされて用いられることが多い。IFN α投与により血清中のクリオグロブリンおよびHCV RNAの減少を認め症状の改善を認める報告が多い<sup>4)</sup>、一方、IFN α単独では症状の改善が不充分および無効との報告もあり<sup>3)</sup>、ステロイドや血漿交換が併用されて有効である場合がある。血漿交換やIVIGの有効性が報告されているが、効果は一時的で、IFN α、ステロイドやcyclophosphamideとの併用で用いられることが多い。また、抗ウイルス薬であるrivavirinの投与で症状の改善をみた例<sup>3)</sup>、治療抵抗性の症例に対して、rituximabの有効性が報告されている<sup>7)</sup>。

## Hepatitis C 感染に伴う筋疾患

### (1) 多発筋炎/皮膚筋炎

筋炎におけるHCV感染の合併の頻度に関して数%から10%弱まで、さまざまな報告があるが、比較コントロールをおいた上で多数例での検討は充分になされていない。しかし、一般人における頻度と比較して有意に高頻度ではないと考えられている。したがって、両者の関連は偶然である可能性があるが、もともと筋炎自体がさまざまな背景をもつ疾患であり、HCV感染が筋炎の原因のひとつである可能性やHCV感染が筋炎の臨床像に影響を及ぼす可能性があり、今後の検討を要する。

今までの報告では、HCV感染に合併した皮膚筋炎、多発筋炎の症例報告が大部分であり系統的な検討はなされていない。表1に臨床像の詳細な記載がある過去の報告例<sup>8)-21)</sup>を提示する。発症は亜急性から緩徐進行性のものが多く、CK値は比較的高値の症例が多いが、経度上昇程度のものも報告されている。筋組織での炎症の程度はさまざまであり、なかには炎症細胞浸潤が少数または認めない症例も報告されている。また、拡張型心筋症との合併例も報告されている。筋炎合併例での血清中のクリオグロ

プリンは必ずしも高くなく、末梢神経障害で指摘されている免疫複合体やMCの筋炎発症への関与の可能性は低いと考えられている。表2にはHCV関連筋炎の筋組織からのHCVの検出に関して検討がなされている報告を提示する<sup>9)15)16)18)20)21)</sup>。骨格筋組織内のPCRによるHCV RNAは大部分の症例で陰性であり、陽性との報告は検討例の中で少数例である。また、拡張型の心筋症との合併例でHCV RNAとreplicative RNAが陽性であったとの報告がある<sup>16)</sup>。また、組織上、浸潤炎症細胞にHCV非構造蛋白のNS3抗原とHCV RNAが陽性であるが、筋線維や血管内皮自体には陰性であったとの報告がある<sup>20)</sup>。また、HCV合併筋炎の4例中、2例でin situ hybridizationにて筋線維と同時にリンパ球にもHCV RNAを同定している報告がある<sup>21)</sup>。

HCV感染の筋炎の病態への関与に関しては、多數性を用いての系統的な検討が必要であろう。また、HCVの筋への直接感染の有無に関しても症例の蓄

積と臨床像との対応が必要であろう。また、病態機序としては、ウイルスに対する自己免疫反応やHCV関連蛋白の炎症性機序への関与、血清中の各種サイトカインのミオパチーへの影響、リンパ球にHCVが感染することにより、病態が変容される可能性も推定されるが、これも今後の検討を要する点である。

HCV関連筋炎の治療に関しても、系統的な検討はない。一般的な筋炎と同様にステロイド治療が有効<sup>13)</sup>と考えられているが、ステロイド治療により肝障害の悪化を見た例も報告や<sup>18)</sup>、血清中のHCV RNA levelの上昇をみた例の報告<sup>22)</sup>もあり注意を要する。IFN α 2A治療により筋症状の改善を認めた報告例<sup>14)</sup>例があるが、逆にIFNにより筋炎を誘発したとの報告もあり、また、IFN α治療の中止により筋症状の悪化を見せた症例ではIVIGが有効であったとの報告がある。

表1 HCV関連筋炎の臨床像

著者	年齢/性	受診前期間(月)	CK(IU/L)	クリオグロブリン	筋力低下	その他の症候	筋病理	治療	反応	治療後肝機能
Nishikai(1994)	48M	2	7440		proximal	糖尿病、皮疹	+	PSL	effective	増悪なし
Ueno(1995)	58M	1	4571		proximal			PSL	effective	ND
D.Weidensaul(1995)	47M	9	4360		proximal, swallowing	IP, Jo-1(+)	+	ND	ND	ND
Horsman(1995)	53F	36	1707		+	疲労	+	ND	ND	ND
C.Ferri(1996)	47M	12	1200	(-)	proximal	呼吸苦、末梢神経障害(三叉神経)、IP(+)	+	(INF α) PSL+ CP	(悪化) effective	増悪なし
綾部ら(1997)	42F	8	731		眼輪、頸部		乏浸潤型	PSL	良好	増悪なし
	63F	3	2207		眼輪、頸部		乏浸潤型	PSL	良好	増悪なし
	51M	72	671		近位		筋線維周囲IC	PSL	良好	増悪なし
	65M	6	215		近位	ANA(+)	筋線維周囲IC	PSL	良好	増悪なし
	47F	60	388		近位	ANA(+)	筋線維周囲IC	PSL	良好	増悪なし
Sola(1999)	64F	63	140	trace	proximal	末梢神経障害	type2 atrophy, IC(-)	IFN-α 2A	effective	ND
Villanova (2000)	40M	12	2065	(-)	rt. arm, leg		myopathic, IC(-)	ND	ND	ND
Sato(2000)	61F		293		malaise	心筋症	+	IFN β	partial?	増悪なし
I.Marie(2000)	48F	5	600	(-)	proximal	末梢神経障害(三叉神経)、抗核抗体陽性	+	PSL	effective	増悪なし
Satoh(2000)	61M	9	2434	(±)	proximal		necrotizing myopathy	IFN β	effective	増悪なし
Aisa(2001)	55F	5	6261	+	proximal	IP, SSA(+)	+	PSL	effective	ND
A.D.Mizuno(2003)	71F	3	1770	(-)	proximal	IP、嚥下障害	PFA	PSL	improved	ND
Ito(2005)	75M	48	584	(-)	+		endomysial IC	PSL	fair	ND
	65F	36	662		+		endomysial IC	PSL	fair	ND
	58M	60	2392	(-)	+		endomysial IC	PSL	poor	ND
	67F	84	375	(-)	+	皮疹, ANA(+), SSA(+)	endomysial IC	PSL	poor	ND

ANA(+): 抗核抗体陽性、SSA(+): SSA陽性、IP: 間質性肺炎、IC: 炎症細胞浸潤、PFA: perifascicular atrophy  
 PSL: プレドニゾロン、IFN: interferon、CP: cyclophosphamide  
 ND: 記載なし

表2 HCV関連筋炎の筋組織からのHCVの検出

著者	年齢/ 性	受診前 期間 (月)	CK (IU/L)	クリオグ ロブリン	筋病理	PCR		ISH or In situ- PCR	免疫染色
						+鎖	-鎖		
Ueno(1995)	58M	1	4571			+	-	N.E.	N.E.
Villanova (2000)	40M	12	2065	(-)	myopathic, sparse IC	+	N.E.	N.E.	N.E.
Sato(2000)	61F		293		+	+	+	N.E.	N.E.
Satoh(2000)	61M	9	2434	(±)	necrotizing myopathy	-	-	N.E.	N.E.
Di.Muzio(2003)	71F	3	1770	(-)	PFA	+	-	In situ - PCR(IC)	NS3(+)(IC)
Ito(2005)	75M	48	584	(-)	endomysial IC	+	-	ISH(M)	NS3(-)
	65F	36	662		endomysial IC	+	-	ISH(M)	NS3(-)
	58M	60	2392	(-)	endomysial IC	-	-	-	NS3(-)
	67F	84	375	(-)	endomysial IC	-	-	-	NS3(-)

IC: inflammatory cells, PFA: perifascicular atrophy, M: muscle fibers

NE: not examined

## (2) 封入体筋炎

Alexanderが最初の合併例を報告して以来<sup>23)</sup>、少數例の報告がある。HCVに対する免疫組織化学で筋線維が陽性で<sup>24)25)</sup>筋組織でHCV-RNA 認めた<sup>25)</sup>との報告がある。HCVとの合併の頻度、態機序への関与に関しては多数例での検討が必要である。

## その他の神経筋疾患

HCVと神経筋疾患に関しては、末梢神経障害と筋炎筋炎に関しての報告が主であり、他の疾患に関する報告は症例報告にとどまる。HalfonらはHCVと筋無力症の合併頻度を検討し、一般人口よりも高頻度であるが、血漿交換やIVIGをうけた群の頻度と同様であると報告し、HCVと筋無力症との関連は低いと結論づけている<sup>26)</sup>。HCV感染症で疲労およびfibromyalgiaを有意に多く認めるという報告があるが、頻度に関してはコントロールを置いた検討が必要であり、機序に関しては不明な点が多い。

- 1) Mayo MJ : Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. Am J Med Sci ; 325 : 135-48,2003.
- 2) Tembl JL, Ferrer JM, Sevilla MT,et al : Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. Neurology 53 : 861-4,1999
- 3) Cacoub P, Maisonneuve T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, Piette JC. Systemic vasculitis in patients with
- 4) Authier FJ, Bassez G, Payan C, et al : Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. Neurology 60 : 808-812,2003.
- 5) Lacaille F, Zylberberg H, Hagege H, et al : Hepatitis C associated with Guillain-Barre syndrome Liver 18 : 49-51,1998.
- 6) Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A,et al : Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. Am J Hematol 81 : 511-8,2006
- 7) Sansonno D, De Re V, Lauletta G, et al : Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. Blood 101 : 3818-26, 2003
- 8) Nishikai M, Miyairi M, Kosaka S. Dermatomyositis following infection with hepatitis C virus. J Rheumatol 21 : 1584-5,1994
- 9) Ueno Y, Kondo K, Kidokoro N, et al : Hepatitis C infection and polymyositis. Lancet 346 : 319-20,1995
- 10) Weidensaul D, Imam T, Holyst MM, et al : Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C. Arthritis Rheum 38 : 437-9,1995
- 11) Horsmans Y, Geubel AP. Symptomatic myopathy in hepatitis C infection without interferon therapy. Lancet 345 : 1236,1995
- 12) Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al : Polymyositis, lung fibrosis, and cranial neuropathy in a patient with hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum 39 : 1074-5,1996

- 13) 綾部光芳、河本真由美 飯島浩之 ほか：C型肝炎ウイルス抗体陽性の多発筋炎における臨床像と筋病理像。臨床神経, 37 : 208-211,1997
- 14) Sola P, Galassi G, Merelli E, et al : Detection of HCV-specific sequences in chronic myopathy with hepatitis C : improvement with interferon-alpha 2A therapy. Eur Neurol. 42 : 181-3,1999
- 15) Villanova M, Caudai C, Sabatelli P, et al : Toti P, Malandrini A, Luzi P, Maraldi NM, Valensin PE, Merlini L. Hepatitis C virus infection and myositis : a polymerase chain reaction study. Acta Neuropathol (Berl) 99 : 271-6, 2000
- 16) Sato Y, Takatsu Y, Yamada T, et al : Interferon treatment for dilated cardiomyopathy and striated myopathy associated with hepatitis C virus infection based on serial measurements of serum concentrations of cardiac troponin T. Jpn Circ J 64 : 321-4, 2000
- 17) Marie I, Levesque H, Courtois H, et al : Polymyositis, cranial neuropathy, autoimmune hepatitis, and hepatitis C. Ann Rheum Dis 59 : 839-40,2000
- 18) Satoh J, Eguchi Y, Narukiyo T, et al : Necrotizing myopathy in a patient with chronic hepatitis C virus infection : a case report and a review of the literature. Intern Med 39 : 176-81, 2000
- 19) Aisa Y, Yokomori H, Kashiwagi K, et al : Polymyositis, pulmonary fibrosis and malignant lymphoma associated with hepatitis C virus infection. Intern Med 40 : 1109-12,2001
- 20) Di Muzio A, Bonetti B, Capasso M, et al : Hepatitis C virus infection and myositis : a virus localization study. Neuromuscul Disord 13 : 68-71,2003
- 21) Ito H, Nagano M, Nakano S, et al : In situ identification of hepatitis C virus RNA in muscle. Neurology 64 : 1 073-5,2005
- 22) Kato T, Okai T, Shiroma T, et al : Marked increase of serum hepatitis C virus (HCV) RNA titer during treatment with high-dose prednisolone in a case of polymyositis. Clin Rheumatol 24 : 182-6,2005
- 23) Alexander JA, Huebner CJ. Hepatitis C and inclusion body myositis. Am J Gastroenterol 91 : 1845-7,1996
- 24) Tsuruta Y, Yamada T, Yoshimura T, et al : Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. Fukuoka Igaku Zasshi 92 : 370-6,2001
- 25) Kase S, Shioya G, Fujii Y, et al : Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. Liver 21 : 357-60,2001
- 26) Halfon P, Levy M, San Marco M, et al : Myasthenia gravis and hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 3 : 329-32,1996

## トピックス 3

### インフルエンザ脳症の臨床的解析と発症のメカニズムについて

横田 俊平

**要旨：**インフルエンザ脳症は、インフルエンザ流行期に5歳以下とくに0～2歳の乳幼児に発生する予後不良な疾患である。インフルエンザ・ウイルスがどのように病態を形成するかは依然不明であるが、臨床経過は発熱後短時間のうちにけいれん、意識障害を生じ、その後全身系統の血管内皮細胞傷害、組織障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)および多臓器不全へと進展する。この経過に一致して病態はウイルスによる鼻腔粘膜破壊、大脳辺縁系活性化、グリア細胞異常活性化による脳内のサイトカイン・ストーム、脳血管門の破綻、全身の高サイトカイン血症、DICおよび多臓器障害、そして死へと進行する。

しかし大脳辺縁系活性化の機序、辺縁系活性化がグリア細胞の異常活性化をもたらす機構、astrocyte活性化と脳血管門破綻のプロセスなど、個々の点とそれぞれの連携の機序は依然不明である。厚労省研究班では、「診断と治療のガイドライン」を作成し、一人でも多く早期の的確な治療が導入され、インフルエンザ脳症が克服されることを願っている。

(Neuroinfection 12:87-92, 2007)

**Key words :** 大脳辺縁系、グリア細胞、急性脳炎・脳症、サイトカイン、高サイトカイン血症症候群

#### 【はじめに】

1990年代中頃から、インフルエンザ流行期に乳幼児の急性脳症が多発するようになり、これまで知られていたインフルエンザに拘わる中枢神経系疾患、Reye症候群とは臨床的に異なる範疇の疾患であることが疑われ始めた<sup>1)</sup>。Reye症候群<sup>2)</sup>は5～7日間にわたるインフルエンザの経過後に比較的年長児に生じる中枢神経系疾患であるのに対し、この急性脳症は低年齢児に発症し、インフレンザ感染に伴う発熱の後、短時間のうちに始まる突然の痙攣と意識障害を主徴とする。その後、数時間のうちに激しい血液学的变化が進行し、脳障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)、多臓器不全により多くの例で死亡あるいは重度の後遺症を残すことが明らかになってきた。

この新しい病態を「インフルエンザ脳症」と呼び、最近ようやく新しい疾患概念として認知され始めた。この病態の中核には脳内のcytokine stormが関わっており、その產生源として脳実質のグリア細胞が注目されてきた。

インフルエンザ脳症の子どもの臨床症候を詳細に観察すると、けいれん、意識障害に至る前に夢様幻覚、異常な恐怖感、音楽幻聴、頭回転発作、oral

tendencyなど、側頭葉内側・外側症状と捉えられる症候を呈することが判明した。したがってこの疾患の病態は辺縁系賦活化に始まり、やがて神經症状から全身系統症候へと進行していく様子が見て取れる。

このような病態の理解から、治療方法へのアプローチも進んだ。2006年に、本症の診断・治療に拘わる「ガイドライン」が公表された。近未来的にはインフルエンザA型(H5N1)ウイルスによるpandemicが憂慮されるが、この鳥インフルエンザH5N1ウイルス感染の検討から、人への感染性を獲得した新型ウイルスでもcytokine stormが疾患の重篤性に直接拘わると考えられている。この意味でも本症の理解はインフルエンザという疾患を制服する上で重要な視点を提供している。

2006/07シーズンには、通常のインフルエンザ流行時に小児に発生する随伴症状について初めての調査研究が行われた。このような継続的な努力が「医療が国民を守る」ことにつながることになる。調査の現場からの報告を行いたい。

#### 【インフルエンザ脳症の発見】

##### 1. インフルエンザ脳症の疫学

富権らは1992年に、インフルエンザ流行期に北

海道にて急性脳症が多発することを報告したが、その後厚生労働省研究班（森島班）が組織され、1998年以来流行シーズンごとに100～200例の急性脳炎・脳症の症例が集計されている<sup>3)</sup>。発症年令は0～5歳児が全体の約85%を占め、死亡例は約30%、介助を必要とする後遺症は約10%、軽度後遺症約15%であった。その後、研究班はインフルエンザ研究会を組織し、2000年末にこれまで効果のあった治療法についてまとめ（表）、「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療法」として全国約3500施設へ配付した。この結果、2000/2001年のシーズンでは死亡例は約10%に減少したが、重度後遺症例は約15%へ上昇した。インフルエンザ脳症は乳幼児に好発し、致死率が高く、特殊治療法は一定の効果を挙げたが、依然死亡例、重度後遺症例は多く、今後の積極的な対策を必要としている。

これらの疫学調査が示唆する本症の問題点として、1)なぜ日本人に多く発症するのか、2)発症者がなぜ5歳以下の乳幼児に集中しているのか、3)インフルエンザの発症から中枢神経系症状の発現までなぜ短時間で進行するのか、などを指摘できる。

表：インフルエンザ脳症の進行と病態仮説

臨床症状の経過	病態の変化
発熱	ウイルスの増殖・炎症反応 ⇒ 鼻腔粘膜での増殖・粘膜破壊
↓ 前駆症状	(鼻腔粘膜：炎症性サイトカインの著増) 嗅脳の活性化 ⇒ 辺縁系異常活性化 ⇒ 周辺グリア細胞の活性化
↓ けいれん 意識障害	(前頭眼窩野の抑制解除？) グリア細胞の異常活性化と脳内高サイトカイン状態 (とくにastrocyte異常活性化)
↓ 全身状態の悪化	脳血管門の破綻 ⇒ サイトカイン・組織因子の全身への波及
DIC/MOF	血管内皮細胞の活性化と機能破綻 ⇒ 細胞のapoptosis/necrosisの進行
↓ 死亡	

## 2. インフルエンザ脳症の臨床像と病態（表を参照）

臨床経過と病態の変化と対応させ、臨床所見の説明が可能であれば起こりつつある病態の進展を未然に防ぐことで治療法が樹立される可能性がある。

そこでまず、患児たちに共通に認められる臨床所見を時間経過にしたがってまとめてみる。インフルエンザに罹患した患児たちは突然の高熱を発し、多くは翌日までの間に、けいれん、意識障害などの中枢神経症状を呈する。この時点で救急外来に搬送さ

れるが、外来受診時には血液検査で凝固線溶系の異常、AST/LDH/CKなど細胞傷害を示す検査数値の上昇は認めないか、認めててもごく軽度である。後鼻腔の粘膜分泌液を用いてインフルエンザ迅速診断を行うと陽性となり、頭部CTスキャンでは多くの例では異常はないか、軽度脳浮腫を認める。そして意識障害が継続したまま、数時間後に再度血液検査を試みると急激な凝固線溶系の破綻(DICの進行)、細胞傷害の進展を呈し、その後やや遅れて腎不全、肺炎などの多臓器不全(MOF)、そして死に至る。すなわち本症はインフルエンザ感染に伴い短時間のうちに先行して中枢神経障害が生じ、その後に血管内皮細胞の活性化・損傷、さらにDICへと進行すると同時に全身の組織・細胞障害がすすみ、やがて多臓器不全へと進展する<sup>5)</sup>。

多少時間が経過した病児の頭部CTスキャンの画像解析によると、大多数で著しい脳浮腫を認める特徴がある。急性壊死性脳症にみる大脳基底核を中心とする左右対称性の変化などを診る例も散見され、また急速に脳萎縮が進行する例もまれに存在する。

髄液検査では、脳炎に一般に認められる細胞增多、低糖所見、高蛋白所見は認めず、インフルエンザ・ウイルスも原則として検出されない。他方、髄液中にはIL-6やTNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインが著増する特徴がある。剖検例についてみても、脳組織にもウイルスは検出されず、病理学的には脳浮腫、脳血管内皮細胞の膨化・損傷、血管周囲への血漿の滲出などが特徴的であり、とくにastrocyteの異常活性化を示唆する細胞内GFAPの蓄積が認められる。脳内組織マクロファージであるグリア細胞が異常活性化を起こし、炎症性サイトカインの産生・放出の調節が不能に陥った状態を想定するとこれらの所見の説明が可能である。

## 3. 異常言動～辺縁系の異常活性化？

ところで、1999年に「小さないのち」（インフルエンザ脳症で子どもを亡くした家族の会）による独自の調査がまとめられ、医療機関では気が付かなかつた来院前の子どもの異常言動の実態が明らかになった。けいれん・意識障害の発現前に多くの例で情動異常が認められ、恐怖感の訴え、突然の嗤笑、怒り、ときにKluver-Bucy症候群様所見を呈することもあり、中枢神経障害のごく初期には側頭葉-辺縁系の興奮性機能障害が存在するものと推定された<sup>6)</sup>。

以上、臨床経過と病態を対応させると、インフルエンザ脳症は、1)病像は中枢神経症状から全身症状へ移行する、2)脳炎ではなく、脳症である、3)

脳内グリア細胞の異常活性化と中枢神経系障害の病態が関連している、4)グリア細胞の異常活性化に伴う高サイトカイン状態が中枢神経障害の中心である、5)側頭葉・辺縁系部位の機能亢進性障害を来す経路の探究が必要である、とまとめられる。

### 【インフルエンザ脳症とは何か?】

ウイルスの中でももっとも激しい粘膜破壊性をもつインフルエンザ・ウイルスの侵入門戸は鼻腔・咽頭であり、もっとも活発な増殖部位は鼻腔・咽頭粘膜である。これらのこととはウイルス感染後鼻腔・咽頭粘膜は急速に破壊がすすむことを示唆している。また鼻腔粘膜部位にはNALTと呼ばれる免疫装置があり、インフルエンザ極期の鼻腔粘膜ぬぐい液中の炎症性サイトカインを定量すると、TNF $\alpha$ 、IL-6、IFN $\gamma$ などが著増していることが報告されている。これらのサイトカインは容易に粘膜下に存在する嗅覚受容器細胞に著しい活性化をもたらすことが推察される。この情報は嗅覚神経細胞を経て、その線維が辺縁系の一端に位置する嗅脳を活性化するであろう。その結果辺縁系全体が活性化されて、その後の一連の病態形成の引き金役を担っていると考えられないであろうか。このような経路を経て発症する疾患例として単純ヘルペス脳炎における「辺縁系脳炎(limbic encephalitis)」がある<sup>7)</sup>。

ついでグリア細胞が活性化し、グリア細胞由來の過剰な炎症性サイトカインが脳内を満たすことになる。最近の報告によると、電気的パルスにより間脳を刺激するてんかんモデル動物で、電気的パルスにより脳内に炎症性サイトカインが誘導され神経細胞破壊の関わることが明らかにされている。脳内における“cytokine storm”<sup>8)</sup>が、神経障害をきたしてけいれん、意識障害に至ることは充分理由のあることである。

とくにグリア細胞のひとつであるastrocyteは足枝を脳内毛細血管壁に出し、毛細血管表面には億単位の足枝の終足(end-feet)が集まり毛細血管周囲にひとつの膜を形成している。これが脳血管門(blood-brain barrier)と呼ばれる膜である。過度に活性化したastrocyteは機能不全に陥り、脳血管門の破綻が起り、脳内のcytokine stormは一挙に全身へ移行して高サイトカイン血症状態に至る。他方、破綻を来たした脳血管門では血液の血漿成分が脳内に向けて流入する。同時に、astrocyteからは多量の組織因子(tissue factor : TF)が放出され、全身性の高サイトカイン血症に加えて凝固線溶系の強力な活

性化因子であるTFが加わることで、全身系がDIC状態に至る準備が完了したことになる。また炎症性サイトカインのひとつであるTNF $\alpha$ は、細胞膜表面のレセプターに結合し、細胞内のミトコンドリアに作用して透過性転換(mitochondrial permeability transition : MPT)<sup>9)</sup>によるapoptosis/necrosisを誘導し、全身の臓器の細胞傷害が進行することになる。

### 【治療法の樹立とガイドライン作成】

厚生労働省森島研究班治療部会では、インフルエンザ脳症に対して効果が認められたとする報告を検討し、2,000年秋に「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療」として全国約3,500小児施設に治療マニュアルを配布し緊急対応の体制を構築した。ここに掲げた特殊治療は厳密な対照を置いて吟味されたものではないが、発症頻度は低いがいつ運び込まれるか判らない、来院してから治療手技を整えるのでは遅すぎる、など本症を診療する可能性のある医療現場に緊急対応する目的で作成したものである。2001年には改訂版を配布し、さらに緊急体制の補充を行った。

本マニュアルの特徴は、本症の病態の推移に応じて選択する治療法を推奨したことである。PhaseI：インフルエンザ・ウイルスの感染、増殖、phaseII：脳炎・脳症の発症、phaseIII：全身症状の悪化、細胞死・組織障害の進行、phaseIV：DIC、多臓器不全、と病態を分け、phase Iでは抗ウイルス薬(アマンタジン、neuraminidase inhibitor)、phase IIでは大量 $\gamma$ -グロブリン療法、ステロイド・パルス療法、phase II～IIIではシクロスルホリン療法、脳低体温療法、大量ATIII療法など、phaseIVでは血漿交換療法などを推奨した。

2002年に行った治療の実態調査では、多くの例で抗ウイルス薬が用いられ、また約半数の例で大量 $\gamma$ -グロブリン療法とステロイド・パルス療法が用いられていた。また大量ATIII療法、脳低体温療法、血漿交換療法は数例ずつに使用されていたが、経験のある施設でないと実施が難しい治療法であることが低い使用頻度に表れていた。

この特殊治療法のマニュアルの実際の効果を知ることは困難であるが、2001/2002シーズンの死亡例は229人中33人(17%)であった。調査の始まった1998/1999シーズンの致死率が31%であったことを考えると、治療法の普及が死亡率を減少させる方向に働く可能性は高く、今後さらに改善を重ねて

いくことが求められる。

2006年には6年間の研究班（森島班）の集大成として「インフルエンザ脳症の診断・治療ガイドライン」を作成した。病因が依然として判明しない中で作成されたガイドラインであり不十分な点も多々あると思われるが、このような状況の中で最善の努力を使用とする小児科医の知識の総集成と考えて戴ければ幸いである。

### 【インフルエンザ随伴症状の調査】

#### 1. インフルエンザ随伴症状の調査目的

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ随伴症状のひとつである。しかし小児はインフルエンザ流行時にどのような随伴症状を呈するのか、随伴症状によりどのような障害が生じているのかについての広範な調査は行われたことはない。新型インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのpandemicが憂慮される中で、インドネシアやトルコの局地的な流行では、感染者・死亡者の半数が小児であることが判明しつつある。通常のインフルエンザ流行時の小児例の随伴症状を調査しておくことは、今後の対策を講ずる上でも重要なことと考えられる。またインフルエンザ脳症を発症した乳幼児では発熱後けいれん・意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていた。しかしこの異常行動・言動がインフルエンザ脳症の前駆症状として捉えられるものか、それともインフルエンザの一般的な随伴症状と考えられるものか不明の点も多く、インフルエンザそのものとの関連性を探ることが重要になってきた。

さらには迅速診断法が進歩し、インフルエンザの診断が確定した場合には抗インフルエンザ薬を処方するというインフルエンザの診療様式はほぼ確立した感があるが、処方の実態やインフルエンザの一般症状、随伴症状の経過との関連についての調査は必ずしも十分にはなされていない。

そこで、新たに厚生労働省研究班を立ち上げ、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を実施した。

#### 2. 調査の方法

全国12都県の小児科医師に対して「医師用調査票」と「患者・家族用調査票」を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し、調査票の集計後統計学的解析を行った。

依頼する医師には、まず調査開始日を決めてもら

い、その日より迅速診断などの方法によりインフルエンザの診断が確定した患者すべてについて、連続10名に<患者・家族用調査票>を渡し記載して戴くよう取りはかっていただいた。すなわち対象選択に恣意的な要素が入らないように配慮した。同時に、該当する患者について医師側には<医師用調査票>の用意戴き、記載をお願いした。患者には、第7病日以降に調査票持参の上再診を依頼した。この<患者・家族用調査票>は<医師用調査票>と通し番号を合わせて、10名分をまとめて送付いただいた。

#### 3. 調査結果

医師からは2,846件、患者・家族からは2,545件の回答を得られた。対象患児は、ほぼ平均的に小児期の各年齢を網羅しており、ワクチン接種は2回接種済が35.9%と約1/3に過ぎなかった。

38°C以上の高熱が出現するのは、第1、2病日であった。異常言動出現者は10.5%ときわめて高頻度にみられたが、その他の臨床症候については、けいれん(0.6%)、熱性けいれん(2.6%)、意識障害(1.3%)、肺炎(1.4%)、クループ(1.7%)、中耳炎(1.3%)、筋炎(1.0%)と従来の成書に記載してある随伴症状の頻度と同程度であった。薬剤はタミフルが90.0%と多数例で処方されており、解熱剤としてアセトアミノフェンが39.6%に処方されていた。抗菌薬については、意外にも処方例はわずかであった。これは迅速診断法により本症の診断が確定すると、抗菌薬よりタミフルの処方が優先される実態を表しているものと考えられた。

それぞれの臨床症候の発現は、第1あるいは2病日に約90%が集中していた。とくに異常言動は、両病日で95.6%を占めていた。他方、中耳炎や肺炎は第3~5病日にかけて発症していた。

薬剤の使用時期については、アセトアミノフェンは第1あるいは2病日に95.4%、タミフルは91.8%が処方されていた。抗菌薬においては、第3病日以降も投与されていた。

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフルを使用しなかった期間での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフルを使用した期間では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、*p*値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、*p*値0.463でやはり有

意差は認められなかった。

肺炎合併例とタミフル使用との関連性を検討したところ、タミフル未使用期間の累積発生率は3.1%、タミフル使用期間では0.7%であり、またタミフル使用前に肺炎併発したと仮定した場合のハザード比0.24( $p$ 値<0.0001)、使用後に併発したと仮定した場合には0.20( $p$ 値<0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた。なおタミフル使用とけいれん、熱性けいれんあるいは意識障害の出現、クループ・中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった。

アセトアミノフェンと異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害等の臨床症候の出現が有意に増加していた。この点は多変量調整を行っても、異常言動、けいれんとの関連は否定できず、次回調査ではこの点を明確にする必要がある。またアミノアセトフェン使用と肺炎・クループ・中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった。

マクロライド系抗菌薬は肺炎の併発阻止、ペニシリン系抗菌薬は中耳炎の併発阻止、セフェム系抗菌薬は異常言動の出現阻止、肺炎・クループの併発阻止に効果がみられた。

つぎに患者家族用調査の解析から、38°C以上の高熱が出現するのは、第1,2病日であることが判明した。異常言動は、おびえ・恐怖8.7%，幻視・幻覚5.9%，突然大声・うわごと12.8%，怒り出す・ニヤリとする8.5%，指を食物のように0.7%の頻度がみられた。その他の臨床症候については、けいれん(3.1%)、意識消失(1.5%)、ひどい咳(41.1%)、嘔吐・下痢(35.0%)、咽頭痛(40.4%)、頭痛(40.9%)であった。異常言動・けいれん・意識消失の出現は第1病日の夜に多く認められた。また、耳の痛みは第5病日まで発現時期が遷延していた。

投与された薬剤としてはタミフルが最も多く、第1あるいは2病日に92.1%が投与されていた。おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然大声・うわごと、突然怒り出すなどの症状において、タミフル未使用期間とタミフル使用期間の累積発生率の間に差異はみられなかった。タミフルはひどい咳の抑制に大きく関与(ハザード比 0.69( $p$ <0.0001))していた。

以上のことから、医師および患者家族に調査票を個別に配布することによって、より精度の高い情報を得ることが可能となった。インフルエンザは他の風邪症候群と比較して決して軽い病気でなく、さまざまな随伴症状を生じていることが判明した。

とくに異常言動・行動の出現率は約10%と高い値を示した。異常言動・行動の内容についての詳細な

調査は平成18年度の重要調査項目となる。またアセトアミニフェンと異常言動、けいれんとの関連性の追求も必要である。いずれにしても中枢神経症候の発現は発症1～2日目に集中しており、またタミフルやアセトアミノフェンの使用も同時期に集中しており、両者の関係性の有無については精細な研究デザインが必須であり、平成18年度調査はさらに対象人数を増やして行わなければならないであろう。

インフルエンザに罹患した小児では、インフルエンザ脳症としてけいれん・意識障害に至らなくとも、広範囲に中枢神経系を巻き込む病態が生じている可能性がある。早急に明らかにする必要がある。また異常言動をはじめとする各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していたことより、この時期の詳細な検討も重要である。現在、2007-08シーズンの調査が進行中である。結果を期待したい。

### 【まとめ】

インフルエンザ脳症は、わが国特有の乳幼児の疾患として解明が進められてきた。その結果、辺縁系脳症とも言うべき症候を呈し、病態として脳内のサイトカイン・ストームが拘わっている可能性が高く、中枢神経系から全身系へとサイトカイン・ストームによる病態が移行していくことが判明した。また、最近では年長児のマンションからの転落死や走行車両への突撃死(CDCでは、いずれもself-injuryと表現)などという痛ましい問題が生じ、これも前頭眼窩野の抑制解除による病態の可能性が指摘されている。いずれにしてもわが国特有の問題であり、子どもの健康を守る立場から国家的レベルで病因の解明を進めるべき疾患であることは言を待たない。病因・病態が解明され、一人でも多くの子どもがインフルエンザ脳症から救われる日が来る事を願っている。

(本研究において、横浜市立大学大学院神経内科学黒岩義之教授および鈴木ゆめ助教授に多くの教えを乞うた。この場を借りて深謝致します。)

### 【文 献】

- 富樫武弘、松園嘉弘、板倉 治、他。インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6, TNF  $\alpha$ 。日児会誌 103: 16-19, 1999.
- Lerrick JW, Kunkel SL. Is Reye's syndrome augmented release of tumor necrosis factor? Lancet ii: 132-133, 1996.

3. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35 : 512-517, 2000.
4. 河島尚志、柏木保代、山田直人、他. インフルエンザ流行中の急死例における肝病理所見. *小児感染免疫* 12 : 185-190, 2000.
5. Adams RD, Victor M. The limbic lobes and the neurology of emotion. In "Principles of Neurology", 5th ed, McGraw-Hill, New York, p443-455, 1998.
6. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, et al. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int* 42 : 197-203, 2000.
7. 横田俊平. 高サイトカイン血症症候群～その現況. *Mol Med* 33 : 980-988, 1996.
8. Lemasters JL, Nieminen AL, Qian T, et al. The mitochondrial permeability transition in cell death : a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Bioch Biophy Acta* 1366 : 177-196, 1998.
9. 森島恒雄、横田俊平. インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療(試案:2001年改訂版). インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会. 2001.

## トピックス 4

### 肥厚性脳硬膜炎

大越 教夫

**要旨：**肥厚性脳硬膜炎は、慢性的に頭蓋底部、小脳テント、穹窿部などの硬膜が著明に炎症性に肥厚した病態で、頭痛、脳神経障害、けいれん発作などを呈する。MRIにて診断は容易だが、原因診断や治療法の選択に苦慮することも多い。細菌感染、結核、梅毒、真菌症など慢性感染症の場合には、早期より大量の抗菌剤を必要とする。感染以外の要因では、p-ANCAなどの自己抗体を認めることもあり、自己免疫疾患や血管炎症候群との関連が注目されている。特発性あるいは自己免疫疾患を基礎に有する場合には、副腎皮質ステロイドが使用される。いずれの場合でも確定診断は容易でなく、治療の反応をみながら診断と治療方針を決定する必要がある。

(Neuroinfection 12:93-99, 2007)

Key words : 肥厚性脳硬膜炎, p-ANCA, 多発性脳神経障害, 副腎皮質ステロイド, 抗生物質

#### [はじめに]

肥厚性脳硬膜炎は、慢性的に硬膜が炎症性に著明に肥厚した病態で、頭痛、脳神経障害、けいれん発作などを呈することが多い<sup>1)-3)</sup>。主に頭蓋底部、小脳テント、穹窿部が好発部位で、Gd-DTPA増強MRIや造影CTなどにより肥厚硬膜が強く造影される。硬膜が線維性または硝子様に肥厚し、非特異的慢性炎症性肉芽腫様所見、炎症細胞浸潤、小膿瘍などを認める。病因は多岐にわたり、原因診断や治療法の選択に苦慮することも多い。

#### [臨床症状]

1. 発症年齢・性差：発症年齢は30歳代から80歳代まで幅広く、平均は約60歳で、50歳～70歳代が多い。本邦では、特発性は女性に多い傾向がある（男性：女性=1：1.5）。

2. 頭痛：頭痛は多くの症例で早期からみられ、62～88%の症例にみられる<sup>3),4)</sup>。頭痛は頭部全体から、眼窩部痛、耳痛など局所の痛みまでさまざま、慢性の耐え難い痛みを呈し、一般に鎮痛薬の効果が乏しい。赤沈やCRPなどの炎症反応の強い症例に強く起こりやすい。硬膜の炎症、局所の炎症、頭蓋内圧亢進症状などに起因する。

3. 脳神経症状：56%～80%の症例で脳神経症状がおこる。障害されやすい脳神経は、II, III, VI, VII, VIIIであるが、多発性にどの脳神経にも起こる。

頭蓋底部および小脳テントの肥厚硬膜により脳神経が絞扼・圧迫され、多発性脳神経麻痺をおこす。通常、片側の多発性脳神経障害が長期にわたり進行し、Garcin症候群を呈することもある。また、眼窓近傍の病変で視力障害や眼球運動障害の頻度も高い。時に、Tolosa-Hunt症候群やBell麻痺様の発症することもあり、注意を要する。

4. 穹窿部の硬膜肥厚：穹窿部の硬膜肥厚により隣接する大脳皮質・皮質下の直接の圧迫や脳血管障害を引き起こし、片麻痺、けいれん発作などがおこる。また、大脳の静脈・静脈洞閉塞により、頭蓋内圧亢進症状（乳頭浮腫）、意識障害、片麻痺、けいれん発作などを呈する<sup>5)</sup>。海綿静脈洞閉塞、上矢状静脈洞閉塞、S状静脈洞閉塞などの静脈洞閉塞もみられる。特に、穹窿部の硬膜肥厚で上矢状静脈洞閉塞が好発する。

5. その他の徴候：①水頭症：硬膜および周辺組織の炎症により非交通性水頭症、交通性水頭症を呈することもある。②髄膜刺激症状、髄膜炎症状：髄膜への炎症の波及による。③運動失調：小脳および小脳路の障害による。④眼窓部腫瘍：肥厚性硬膜の炎症性腫瘍による。⑤頭蓋内腫瘍：肥厚性硬膜による炎症性腫瘍形成による。⑥自律神経障害：Horner症候群、起立性低血圧などを呈する。⑦下垂体障害：尿崩症や各種内分泌障害を呈することもある。

#### [病因・基礎疾患]

##### 1. 慢性感染症

1) 概念：感染が硬膜へ波及し、あるいは基礎に感染症を有し、それに関連して硬膜が炎症性に肥厚したものである。

2) 原因：肥厚性脳硬膜炎を呈する感染性疾患には、細菌感染<sup>6)-8)</sup>、結核<sup>9)</sup>、梅毒、真菌症、HTLV-I、Lyme病、Cysticercosisなどがある<sup>1)</sup>。細菌性は、副鼻腔炎、中耳炎、乳突洞炎など近接組織の感染の合併や髄膜炎などに引き続き出現するものが多い<sup>10)</sup>。一般に硬膜生検や髄液培養を行っても原因菌が同定できないことが多い、培養検査が陰性であっても感染を否定してはいけない。

3) 起炎菌：これまで生検や培養で起炎菌が証明できたものを示す。

#### ・ Propionibacterium acnes

嫌気性グラム陽性桿菌で、尋常性瘡の原因となる弱毒性の皮膚常在菌である。慢性髄膜炎やシャント感染などの原因となることがある。西岡らの報告では、硬膜生検から検出され、嫌気性培養が必要となる。髄液細胞数 51/mm<sup>3</sup>で、好中球優位の細胞数増加を示した<sup>6)</sup>。

#### ・ Pseudomonas aeruginosa

田島らの報告では、硬膜生検からの培養にて検出され、髄液細胞数10/mm<sup>3</sup>で、軽度の増加のみであった<sup>7)</sup>。Pseudomonas aeruginosaなどの感染性の場合には、ステロイド投与に注意する必要がある。

#### ・ 結核菌

結核性は、結核の既往、家族歴、ツバキ反応陽性、ADA高値があるときは積極的に疑う。しかし、本症では結核菌は培養やPCR法で検出できないことが多いので抗結核薬による治療による反応が重要である<sup>9)</sup>。

#### ・ 真菌（アスペルギルス症、カンジダ、*Petriellidium boydii*）

硬膜生検や滲出液の培養で診断されることが多く、一般に予後不良である。ステロイドなどで治療され、その後悪化あるいは再発した症例には真菌性脳硬膜炎の注意が必要である。野中らの症例では、髄液細胞数343/cmm (M:P=209:117) と増加していた<sup>11)</sup>。

## 2. 膠原病・自己免疫疾患

抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA) 陽性<sup>12)</sup>を認める報告が多く、自己免疫疾患との関連が注目されている。また、慢性関節リウマチ、Wegener肉芽腫症、サルコイドーシス、SLE、Sjoren症候群、多発筋炎、MCTD、リンパ球性下垂体炎、Tolosa-Hunt症候群、結節性多発動脈炎などに併発することもある。また、

後腹膜線維症、硬化性胆管炎、Riedel甲状腺炎、眼窩内偽性腫瘍、上強膜炎などの多臓器の結合組織を侵す肥厚性慢性炎症疾患を一括して multifocal fibrosclerosisと呼ばれ、その部分症状として肥厚性硬膜炎を認めた報告もある<sup>13)</sup>。本疾患で陽性となる自己抗体を表1に示す。また、本邦における抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA, MPO-ANCA) 陽性の慢性肥厚性脳硬膜炎16例について臨床的に検討したものを表2に示す。

表1. 肥厚性脳硬膜炎の症例に陽性となる主な自己抗体と関連疾患

- ・ 抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA, MPO-ANCA)  
顕微鏡的多発血管炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) などの血管炎
- ・ 抗好中球細胞質抗体 (c-ANCA, PR3-ANCA)  
Wegener肉芽腫症のマーカー
- ・ リウマチ因子 (RF), RAHA, RAPAなど  
慢性関節リウマチで陽性となるが、種々の疾患で陽性となる。
- ・ 抗核抗体 (ANA), 抗DNA抗体  
SLEなどで陽性となるが、種々の疾患で陽性となる。
- ・ その他の自己抗体: SS-A, 抗RNP抗体。

表2. 本邦における抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA, MPO-ANCA) 陽性の慢性肥厚性脳硬膜炎16例の検討

- ・ 年齢: 平均 64.4歳 (47~77)。
- ・ 性差: 男性:女性 = 9:7
- ・ 臨床症状: 多くは多発性脳神経障害  
その他の特異的な臨床症状
  - ・ 横断性脊髄障害 (佐々木ら, 1995)
  - ・ Horner症候群 (新藤ら, 1997)
  - ・ 肥厚性脊髄硬膜炎 (薬師寺ら, 2002)
  - ・ 上強膜炎・滲出性網膜剥離 (浅井ら, 2002)
  - ・ 下垂体腫瘍・尿崩症 (Takuma, et al., 2001)
  - ・ Silicosis/間質性肺炎 (Saeki, et al., 2004)
- ・ 検査所見
  - CRP: 0.2~19.0mg/dl, 陽性11/13例 (84.6%)
  - ESR: 正常~160mm/hr, 亢進10/12例 (83.3%)
  - 髄液初圧: 140~400mmH<sub>2</sub>O, 上昇6/8例 (75%)
  - 髄液細胞数: 1~48 /mm<sup>3</sup>  
5以下 (33.3%), ~15 (26.7%), ~30 (20%), ~50 (20%)
  - 髄液蛋白: 28~2584mg/dl,  
45以下 (33.3%), ~100 (40%), 100以上 (26.7%)
- ・ 治療
  - ステロイド単独、あるいは免疫抑制剤 (アザチオプリン, シクロフォスファミド) の併用で軽快

### 3. 悪性腫瘍の浸潤・転移

硬膜や硬膜下への悪性腫瘍の転移によっても硬膜肥厚を呈する。原疾患は、乳癌、肺癌、前立腺癌、悪性黒色腫、白血病、悪性リンパ腫、神経線維芽腫などある。MRIにて三日月型で中等度の信号を呈する。

### 4. 薬物の髄腔内投与、その他

造影剤、抗生物質、抗がん剤、麻酔薬などの髄腔内投与でも起こる。また、外傷、静脈洞血栓症、ムコ多糖症、維持透析でも硬膜の肥厚がおこることがある。

### 5. 特発性

肥厚性脳硬膜炎は、一般に種々の検索にても明らかな病因が見いだせないことも多く、自己抗体陽性の症例や自己免疫疾患などに関連する症例を特発性として報告しているものもあり、特発性が文献的には最も多い。

### [病理組織]

肥厚した硬膜の組織所見は、慢性の非特異的肉芽腫性炎症であり、浸潤炎症細胞は、主にリンパ球・形質細胞・線維芽細胞であるが、これに加えて類上皮細胞・多核白血球・好中球やリンパ濾胞を伴う例や中心壊死や乾酪壊死を伴う例もある。血管病変は、動脈は比較的保たれ、静脈炎（静脈性血管炎）であり、血栓性の閉塞（閉塞性静脈炎）もみられる例もある<sup>14)</sup>。

### [診断]

臨床症状に加えて、MRIでの硬膜肥厚を描出することが診断に必須である。さらに、原疾患・基礎疾患の検索を行う。表3に肥厚性脳硬膜炎の原因・病態検索のために必要な検査の要点を示す。

表3. 肥厚性脳硬膜炎の原因・病態検索のために必要な検査

#### (1) 血液検査

- ・炎症反応：C R P, E S R, 血算
- ・疾患のマーカー：ツ反, ADA, ACE
- ・自己抗体：p-ANCA (MPO-ANCA), c-ANCA (PR3-ANCA), リウマチ因子 (RF), 抗核抗体

#### (2) 髄液検査

- ・髄液一般検査に加え、一般細菌培養、嫌気性菌培養、結核菌培養、結核菌PCR、真菌培養を行う。

#### (3) MRI (Gd-増強を含む)

- ・増強MRIにて頭蓋底、小脳テント、頭蓋弓隆部に硬膜の肥厚を認める。副鼻腔、乳突洞などの周辺臓器の炎症所見、および静脈洞閉塞にも注目する。MRI撮影が禁忌の患者では造影CTで代用する。

#### (4) 硬膜生検（診断に必要な場合のみ）

- ・治療無効例、感染、腫瘍などを疑う症例など診断に生検が必要な場合にのみ実施する。
- ・病理組織の観察では通常のH&E染色以外に、原因検索に必要な起炎菌の特殊染色（結核菌・真菌など）および血管炎検索のためのElastica van Gieson染色なども行う。同時に、一般細菌・嫌気性菌・結核菌・真菌の培養をおこなう。

### [治療]

#### 1. 内科的治療<sup>15)</sup>

1) 特発性あるいは膠原病や自己免疫性疾患に関連する症例

①初期対応：特発性の場合、あるいは膠原病、肉芽腫性病変、血管炎症候群の併発例、p-ANCAなどの自己抗体陽性例などではステロイドを投与する。投与方法は、経口でプレドニゾロン1mg/kg(体重)程度から開始し、徐々に減量する方法が一般的ではあるが、視神経障害などの脳神経症状併発例や静脈洞血栓症などが急激な悪化例では大量点滴静注のパルス療法で開始する。抗生物質の併用は、感染症が完全に否定できる場合は必要ないが、特発性肥厚性脳硬膜炎の肥厚した硬膜に副鼻腔炎・中耳炎などの感染が波及したため症状が悪化する例もある。したがって、初期には抗生物質をステロイド剤に併用して使用すること奨める。

②治療効果の判定と治療の継続：効果は1～2週以内に発現するが、ステロイドの減量や中止で再燃することも多く、治療期間は数ヶ月から数年以上必要となる。

③治療効果が不十分な場合：初期治療が無効の場合は病因診断を再検討し、原因検索を引き続き行うとともに早期に他の薬剤の併用や切り替えを考慮する。たとえば、初期にステロイドを投与したが、僅かの初期効果をみとめたものの臨床症状が進行した場合、抗生物質や抗結核薬をステロイドに併用し、診断的治療を試みる。治療効果が不十分な症例の最終手段としてステロイド、抗生物質、抗結核薬の全てを併用することも少なくない。また、治療無効例には、悪性腫瘍や真菌症などにも注意する必要がある。特発性あるいは自己免疫性疾患関連で治療抵抗例の場

合、ステロイドに加えアザチオプリンやシクロホスファミドなどの免疫抑制剤を併用する場合もある。

### 2) 細菌感染が関与する症例

副鼻腔炎、中耳炎など頭蓋近傍の感染巣が存在する例、髄液所見で抗中球優位の細胞増加を示す例、発熱、著明な炎症反応を示す症例などは、化膿性髄膜炎に準じて殺菌性抗生物質の点滴静注を行う。投与期間は長期に及び、種類を変えながら2~3カ月は継続する。ステロイド投与は、脳神経障害などがあり、急性に改善する必要がある場合には早期から併用する。また、抗生物質に対する反応をみて無効または効果不十分あるいは頭打ちの場合はステロイドの併用に加えて、他の原因検索と治療を奨める。

### 3) 結核に関連した症例

結核性の場合、培養、PCRなどで結核菌が証明されることはほとんどない。結核の既往や家族歴、ツバキ反応陽性、ADA高値などがあり結核を疑う場合は、結核性髄膜炎に準じて抗結核薬を投与する。治療は3剤(イソニシアジド、リファンピシン、エタンブトール)あるいは4剤併用(前記3剤+ピラジナミド)で数カ月間継続する。重症な場合や脳神経障害を伴う場合には副腎皮質ステロイドも併用投与する。

### 4) 真菌症に関連した症例

真菌が培養や組織で証明できたときは、抗真菌薬にて真菌性髄膜炎に準じた治療を行う。また、ステロイド、抗生物質、抗結核薬などに治療がすべて無効な場合は、抗真菌薬の投与を考慮する。

### 3. 外科的療法<sup>16)</sup>

通常は内科的治療であるが、脊柱管狭窄によるミエロパチーや根症状を来たした場合、硬膜切開術、椎弓切除術などにより後遺症の軽減ができることがある。また、視束管を通過する視神経、上眼窩裂を通過する動眼神経・滑車神経・外転神経が障害された場合、減圧手術の適応となることもある。

### [自験例呈示]

**症例1：68歳、男性。滲出性中耳炎、副鼻腔炎から波及した肥厚性脳硬膜炎（図1）。**

耳痛、頭痛で発症し、多発性脳神経障害が出現し、特にGarcin症候群を呈した。入院時検査所見では、CRP (+), ESR 42mm/hr, 髄液検査では、初圧 140mmH<sub>2</sub>O, 細胞数 18/mm<sup>3</sup>(単核球), 蛋白101mg/dl, 結核菌・一般細菌・真菌培養はすべて陰性であった。抗生物質、ステロイドは一時的有効だったが、本例の治療に最適なものは不明であった。経過は、合併症として水頭症が出現し、さらに全身状

態悪化し死亡した。剖検にて、硬膜肥厚は高度で、脳神経を絞扼し、その神経には炎症性細胞が浸潤していた。脳表面やくも膜下腔の炎症は軽度であった。

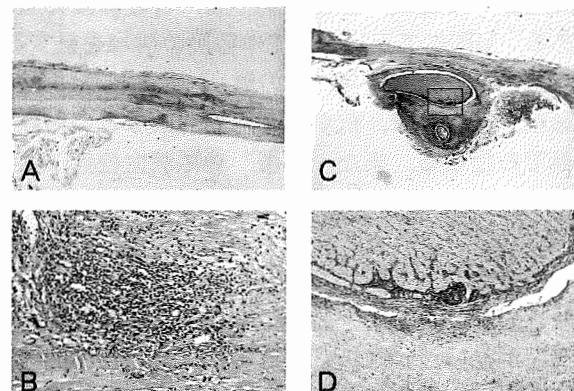


図1. 症例1. 滲出性中耳炎、副鼻腔炎から波及した肥厚性脳硬膜炎症例の病理所見 (H&E染色)。

- A. 線維性に肥厚した硬膜。
- B. 好中球、リンパ球浸潤を呈する小膿瘍が認められる。
- C. 肥厚した硬膜による視神経の絞扼。
- D. 肥厚した硬膜に絞扼された視神経内に炎症性細胞が浸潤している。

**症例2：55歳、女性。中耳炎の波及により肥厚性脳硬膜炎によるGarcin症候群を呈し、抗生物質・ステロイドが奏効した症例（図2）。**

耳痛、頭痛で発症し、多発性脳神経障害が出現し、特にGarcin症候群を呈した。入院時検査所見では、CRP 10.1mg/dl, ESR 113mm/hr, 髄液検査では、初圧 120mmH<sub>2</sub>O, 細胞数 33/mm<sup>3</sup>(単核球), 蛋白 168mg/dl, 結核菌・一般細菌・真菌培養はすべて陰性であった。初期に抗生物質(PIPC4g/日→IMP/CS 1g/日+CEZ4g/日)は有効であった。しかし、その後ステロイド(40mg/日)が必要となり軽快した。長期にわたり、少量のステロイド投与を必要とする症例で、漸減により再発した。本例は、原因不明の特発性肥厚性脳硬膜炎に、中耳炎などの感染が加わった症例と考えられる。特発性の症例でも、後から感染が加わる可能性があり、注意が必要である。

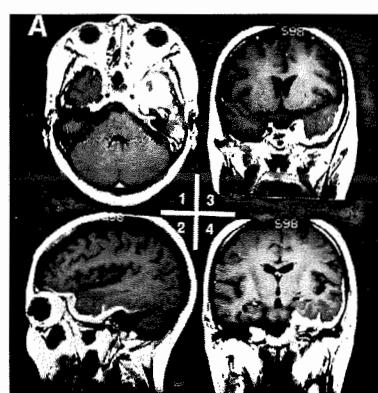


図2. 症例2. 中耳炎の波及により肥厚性脳硬膜炎によるGarcin症候群を呈し、抗生物質・ステロイドが奏効した症例のMRI像 (Gd-DTPA増強)。頭蓋底部を中心に左側優位に硬膜の肥厚がみられる。

症例3：64歳、男性：結核の既往歴ある症例で、抗結核薬が奏効した結核性肥厚性脳硬膜炎の症例（図3）。

既往歴として、20歳時に結核に罹患した。また、54歳時、滲出性中耳炎に罹患した。入院時検査所見では、CRP 16.5mg/dl, ESR 113mm/hr, 髄液検査では、初圧1850 mmH<sub>2</sub>O, 細胞数493/mm<sup>3</sup>（単核球）、蛋白200 mg/dl、結核菌・一般細菌・真菌培養はすべて陰性であった。入院4ヶ月前、右眼視力低下と左耳難聴が出現し、その後、慢性頭痛、右顔面障害出現、さらに右眼は失明した。髄液・生検硬膜の培養・染色では結核菌は検出できなかったが、抗結核薬（INH+RFP+SM）が奏効した。

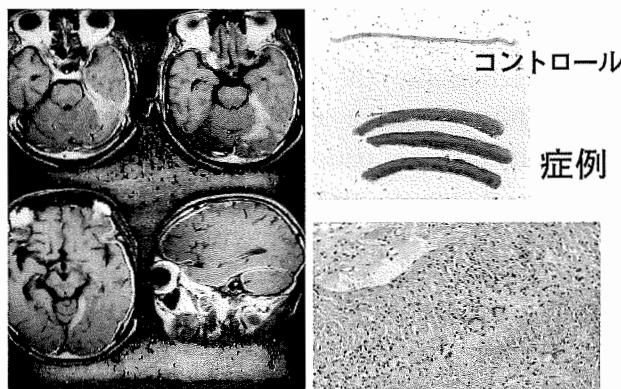


図3. 症例3. 結核の既往歴ある症例で、抗結核薬が奏効した結核性肥厚性脳硬膜炎の症例。  
左：MRI（Gd-DTPA増強）にて左側の頭蓋底部、小脳テントを中心に硬膜の肥厚がみられる。  
右上：肥厚した硬膜と正常コントロールとの比較（H&E染色）。  
左下：類上皮細胞性肉芽腫を呈し、Langhans巨細胞も認められる（H&E染色）。

症例4：62歳、女性。MPO-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎の症例（図4）。

5ヶ月前、左視力低下と鼻側の視野欠損が出現し、前医にてプレドニン30mg/日を投与され、症状改善したため2ヶ月で漸減中止した。1ヶ月前、左視力の悪化に加え、嘔声、複視、頭痛が出現した。入院時現症は、体温37.4°C、項部硬直なく、脳神経障害（左II, III, IV, VII, VIII, IX, X）を認めた。MPO-ANCA 117EU, CRP 2.31mg/dl, 血沈38mm/hr, 髄液検査では、初圧180mmH<sub>2</sub>O, 細胞数2/mm<sup>3</sup>（単核球）、蛋白36mg/dlであった。頭部MRIにて硬膜の肥厚と造影効果を認め、プレドニン30mg/日にて軽快した。

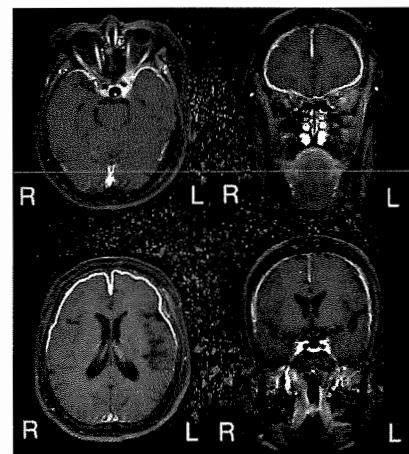


図4.  
症例4. MPO-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎の症例のMRI（Gd増強）像。  
脳硬膜全体にGdにて造影された硬膜の肥厚を認める。

症例5：72歳、男性。静脈性皮質下梗塞、上矢状静脈洞狭窄を認めた肥厚性脳硬膜炎の症例（図5）。

左下肢の脱力、痙攣で初発し、頭蓋窓隆部に硬膜の肥厚を認め、MRIにて頭頂部の皮質・皮質下梗塞を呈し、静脈性梗塞と考えられた。また、MRI静脈相撮影にて上矢状静脈洞の狭窄を認めた。本例は、ステロイドが肥厚性脳硬膜炎には有効であった。

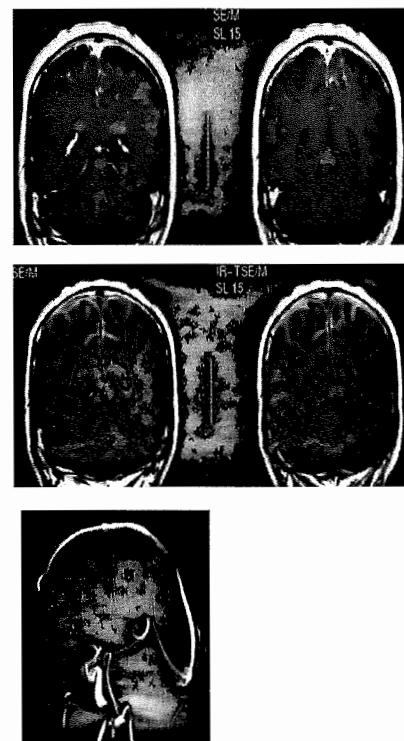


図5. 症例5. 静脈性皮質下梗塞、上矢状静脈洞狭窄を認めた肥厚性脳硬膜炎の症例のMRI像。  
上：Gd増強MRIにて頭頂部硬膜の肥厚を認め、上矢状静脈洞にも病変が及ぶ。  
中：T2強調MRIにて、頭頂部の皮質・皮質下梗塞を認め、静脈性梗塞と考えられる。  
下：MR-angiography静脈相撮影にて、上矢状静脈洞の狭窄を認める。

Hypertrophic cranial pachymeningitis is an uncommon disorder that causes localized or diffuse thickening of the dura mater at base of the skull, tentorium cerebelli, cavernous sinus, and skull convex. The most common symptoms of this condition include chronic headache (62%~88%) and cranial neuropathies (56%~80%). Depending on the site of dural thickening, the optic nerve, the cranial nerves passing through the cavernous sinus, or the lower cranial nerves are compressed. Some patients presented with Garcin's syndrome. Dural sinus compression or thrombosis can cause hemiparesis, seizures and increased intracranial pressure. Other rare conditions affecting the CNS include hydrocephalus, cerebellar ataxia, orbital or cranial pseudotumor, diabetes insipidus, and pituitary hormonal dysfunction.

Etiologies include chronic infection (bacterial infections, tuberculosis, syphilis, and fungal infections), autoimmune and vasculitic diseases, and malignancy. In some patients, infectious hypertrophic cranial pachymeningitis is frequently associated with infections of the adjacent regions such as the paranasal sinus, the external auditory canal, the mastoid antrum, and the auris media. *Propionibacterium acnes* and *Pseudomonas aeruginosa* have been identified as the primary causative bacteria. Patients with a past or family history of tuberculosis may be affected by tuberculous hypertrophic pachymeningitis. Fungal hypertrophic cranial pachymeningitis due to *Aspergillus flavus*, *Candida*, and *Petriellidium boydii* was reported in the compromised patients. Fungal hypertrophic cranial pachymeningitis was diagnosed by the biopsy of the thickened dura mater. Some patients with hypertrophic cranial pachymeningitis were affected by autoimmune diseases, such as Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren's syndrome, giant cell arteritis, and sarcoidosis. Due to the detection of autoantibodies in some patients, idiopathic hypertrophic pachymeningitis was considered to have an immunological origin.

Generally the erythrocyte sedimentation rate

and CRP levels are elevated and the cerebrospinal fluid shows evidence of mild inflammation. Autoantibodies, such as MPO-ANCA (p-ANCA), PR3-ANCA (c-ANCA), antinuclear antibody (ANA), and rheumatoid factor (RF) have been detected in some patients. Cranial gadolinium-enhanced MRI is the most sensitive diagnostic method for demonstrating thickened and abnormally enhanced dura mater. Histopathologically, there was evidence of infiltration of lymphocytes, neutrophils, plasma cells, and epithelioid cells with or without granulomas. Vasculitis was rare but some reports revealed venous inflammation.

In most cases of idiopathic hypertrophic pachymeningitis, the treatment relies on corticosteroids and/or immunosuppressive therapy. Initially, the patients respond to steroid therapy, however, recurrence of the clinical manifestations occurs frequently with the tapering dose of corticosteroid. This warrants the additional administration of immunosuppressive agents in some cases. Some cases with a chronic infectious etiology require treatment with antibiotics, antituberculosis drugs, or antifungal drugs.

#### [文 献]

1. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al : Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology 62 : 686-694, 2004.
2. Masson C, Henin D, Hauw JJ, et al : Cranial pachymeningitis of unknown origin : a study of seven cases. Neurology 43 : 1329-1334, 1993.
3. 賴高朝子, 塚本 忠, 大田恵子, ほか : 肥厚性硬膜炎の臨床的検討. 脳神経 54 : 235-240, 2002.
4. Parney IF, Johnson ES, Allen PB : "Idiopathic" cranial hypertrophic pachymeningitis responsive to anti-tuberculous therapy : case report. Neurosurgery 41 : 965-71, 1997.
5. Oiwa Y, Hyotani G, Kamei I, et al : Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis associated with total occlusion of the dural sinuses : case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 44 : 650-654, 2004.
6. 西岡亮治, 中島伸二, 守本祐司, ほか : *Propionibacterium acnes*を検出した慢性肥厚性硬膜炎の1例. 臨床神経 35 : 526-

- 530, 1995.
7. 田島康敬, 岸本利一郎, 須藤和昌, ほか: 耳鼻科系感染症から多発脳神経麻痺をともなう肥厚性脳硬膜炎を生じたと考えられた2症例. 臨床神経 43: 258-264, 2003.
  8. Adachi M, Hayashi A, Ohkoshi N, et al: Hypertrophic cranial pachymeningitis with spinal epidural granulomatous lesion. Intern. Med 34: 806-810, 1995.
  9. 大越教夫, 石井亜紀子, 伊藤和文, 他: 多発性脳神経障害を呈し抗結核剤が奏効した慢性肥厚性脳硬膜炎. 神經内科37: 384-389, 1992.
  10. Kanzaki S, Inoue Y, Watabe T, et al: Hypertrophic chronic pachymeningitis associated with chronic otitis media and mastoiditis. Auris Nasus Larynx 31: 155-159, 2004.
  11. 野中規絵, 山崎元義, 大西洋司, 他: アスペルギルス感染による肥厚性硬膜炎と破裂性脳動脈瘤を呈した1剖検例. 臨床神経 41: 673- 678, 2001.
  12. 佐々木良元, 谷口彰, 成田有吾, ほか: p-ANCA陽性を示し, 視神経障害, 再発性横断性脊髄障害, 肥厚性硬膜炎が認められた1例. 臨床神経 35: 513-515, 1995.
  13. Berger JR, Snodgrass S, Glaser J, et al: Multifocal fibrosclerosis with hypertrophic intracranial pachymeningitis. Neurology 39: 1345-1349, 1989.
  14. 長嶋淑子: 肥厚性脳・脊髄硬膜炎の神經病理. 神經内科55: 207-215, 2001.
  15. 大越教夫, 庄司進一: 肥厚性脳硬膜炎の内科的治療. 神經内科 55: 231-236, 2001.
  16. 吉田一成: 肥厚性脳硬膜炎の外科的治療. 神經内科 55: 237-240, 2001.

## 日本神經感染症学会 役員一覧

平成19年5月 現在

顧問	井形 昭弘 萬年 徹	石井 慶蔵	加地 正郎	倉田 豪	立石 潤
特別功労会員	高須 俊明				
理事長	庄司 紘史				
理事	糸山 泰人 水澤 英洋	岩田 誠 森島 恒雄	葛原 茂樹	塩澤 全司	古川 漸
監事	辻 省次				
評議員	相原 正男 石川 欽也 井上 聖啓 大石 実 納 光弘 河島 尚志 吉良龍太郎 倉根 一郎 小島 重幸 佐々木秀直 篠原 幸人 鈴木 則宏 祖父江 元 高柳 哲也 千葉 進 中川 正法 中嶋 秀人 西澤 正豊 野村 恭一 福内 靖男 細矢 光亮 松本 昌泰 村井 弘之 山口 英世 山本 紘子 芳川 浩男	渥美 哲至 出雲 周二 岩崎 靖 大澤 仲昭 小鹿 幸生 河 村 満 楠 進 栗原 照幸 小林 槟雄 佐多徹太郎 島津 邦男 鈴木 裕 高木 繁治 竹内 博明 辻 貞俊 長坂 高村 中瀬 浩史 西丸 雄也 服部 孝道 福田 安雄 本藤 良 三木 健司 村田 顯也 山田 達夫 山脇 健盛 好永 順二	綾部 光芳 磯村 思无 上野 聰 太田 宏平 梶 龍児 神田 隆 楠原 浩一 栗山 勝 斎田 孝彦 佐橋 功 自見 隆弘 錫村 昭生 高橋 幸利 田代 邦雄 坪井 義夫 中里 良彦 中野 今治 二瓶 健次 馬場 正之 藤原 一男 松井 真 水口 雅 村山 繁雄 山田 正仁 湯浅 龍彦 米田 誠	飯塚 高浩 市山 高志 内野 誠 大原 義朗 片山 泰朗 岸田 修二 國本 雅也 黒岩 義之 斎藤由美子 塩田 宏嗣 清水 輝夫 砂田 芳秀 高橋 洋一 田中 正美 寺尾 壽夫 長嶋 和郎 中村 重信 布井 博幸 原 寿郎 法化岡陽一 松永 宗雄 水谷 智彦 持田 嘉之 山根 清美 横田 隆徳 陸 重雄	池田 修一 犬塚 貴 尾内 一信 岡部 信彦 亀井 聰 吉良 潤一 熊本 俊秀 黒田 康夫 作田 学 塩見 正司 新藤 和雅 瀬川 文徳 高橋 若生 田村 正人 富樫 武弘 中島 健二 成田 光生 野倉 一也 平田 幸一 星加 明徳 松本 博之 水野 美邦 森松 光紀 山本 梯司 吉川 哲史 若山 吉弘

## 日本神経感染症学会会則

(平成18年4月1日)

**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. 痘学, 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、東京医科歯科大学神経内科におく。

付則2. 本会則は平成18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ごとく定める。

会 費 一般会員 7千円

評議員 9千円

理事 1万円

賛助会員会費 一口5万円、一口以上

## 「NEUROINFECTION」投稿規定

(2007年5月改訂)

### 1. 投稿にあたって

- 1) 著者、共著者は日本神経感染症学会員に限らない。
- 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（8000字）以内、文献30以内、図表8個以内、英文抄録500語以内とする。症例報告は、6000字以内、文献20個以内、図表6個以内、要約、英文抄録は原著と同じ。

	要約	本文	文献	図・表	英文抄録
原 著	300字	8000字以内	30個以内	8個以内	500語
症例報告	300字	6000字以内	20個以内	6個以内	500語

### 3. 執筆要項

#### 1) 原稿の送り先

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45  
 東京医科歯科大学神経内科 内  
 日本神経感染症学会事務局 編集委員長 宛  
 電話：03-5803-5234, FAX：03-5803-0169

- 2) 原稿はパソコンまたはワープロに限り、A4判（1枚あたり2000字まで）で印刷したものとする。
- 3) 原稿の電子ファイルを送ること。メディアはフロッピー、CD-R、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。
- 5) 投稿論文とともに、共著者全員の署名の入った投稿承諾書（巻末の別紙）を送ること。
- 6) 表紙には和文、英文で表題、著者名、所属、連絡先を記す。
- 7) 表紙にはKey Wordsを英語と日本語で掲げる（5つまで）。
- 8) 投稿論文の場合、要旨につづいて本文として、はじめに、目的、対象・方法、考察、結論または結語などの項目を掲げる、また、症例報告の場合、症例という項目を掲げてもよい。
- 9) 専門用語以外は当用漢字、現代仮名遣いを用い、句読点を正確に書く。
- 10) 外国語の固有名詞（人名、地名）は原語のまま用いる。すでに、日本語化して久しいものはなるべくカタカナとする。商標薬品名OR、その他の固有名詞の頭文字は大文字とするが、文中の外国語単語（病名、その他）の頭文字は、ドイツ語名詞及び文頭の場合を除きすべて小文字とする。
- 11) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位で、m, cm, mm, cm<sup>2</sup>, kg, g, mgなどとする。

12) 写真、図、表には必ず表題をつける。また必要に応じて説明もつけること。組織標本には染色法と倍率を付ける。写真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。写真是原則として白黒とする。

13) 文献は本文に用いられたものを引用順に挙げ、引用番号は、本文中の引用箇所に肩番号で記す、また、文献は下記のように記載し、欧文雑誌の略名は最近のIndex Medicusに従う。

雑誌の場合 著者氏名：題名、誌名、巻数：起始頁—最終頁、西暦発行年

書籍の場合 著者氏名：書名、版数、発行所名、発行地、西暦発行年、巻数、引用頁

執筆者名：論文名、書籍名、編集者名、章（または巻）、発行所名、発行地、  
西暦発行年、引用頁（起始頁—最終頁）

学会発表の抄録を引用するときは表題の最後に（会）、欧文発表の場合は（abstr）とする。

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

#### 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) 水谷裕追、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.

## 投稿承諾書

年      月      日 提出

日本神経感染症学会 殿

論文題名：\_\_\_\_\_

筆頭著者 所属：\_\_\_\_\_

フリガナ  
氏名：\_\_\_\_\_ 印

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

共 著 者

所属：\_\_\_\_\_ フリガナ  
氏名：\_\_\_\_\_ 印

編集責任 葛原 茂樹

編 集

第11回日本神経感染症学会事務局  
〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174  
三重大学医学部神経内科  
内藤 寛, 深田 直子

---

Neuroinfection 第12巻 1号

発行 平成19年6月1日

発行者 庄司 紘史

発行所 日本神経感染症学会事務局  
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
脳神経病態学（神経内科学）分野  
TEL：03-5803-5234  
FAX：03-5803-0169

印刷所 株式会社プリンテック  
〒514-0051 三重県津市納所町43-3

