

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 13 No. 1 2008

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

目 次

第12回日本神経感染症学会報告	原 寿郎	
会長講演 感染症とヒトゲノム	原 寿郎	1
特別講演		
わが国における急性脳炎・脳症の疫学－感染症発生動向調査より一	岡部 信彦	7
先天性免疫不全症と中枢神経感染	宮脇 利男	12
教育講演		
プリオント病および進行性多巣性白質脳症(PML)の診療ガイドライン	水澤 英洋	17
小児急性脳症の画像診断	高梨 潤一	28
EBウイルス感染症による神経系合併症	綾部 光芳	36
EBウイルス髄膜脳脊髄炎～髄液ウイルスDNA量とその意義～	實藤 雅文	40
遺伝子治療：センダイウイルスの挑戦	米満 吉和	44
中枢神経障害患者における先天性CMV感染の後方視的診断 ～先天感染の犯人逮捕に時効はない！	森内 浩幸	52
単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン(成人)	中嶋 秀人	57
単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン(小児編)	吉川 哲史	61
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」		
ADEM小児例の臨床像と疫学	吉良 龍太郎	64
ADEM成人例の臨床像	伊井 裕一郎	68
難治頻回部分発作重積型急性脳炎 Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)：新たな疾患概念の提唱	佐久間 啓	74
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)	亀井 聰	79
急性非ヘルペス性脳炎－自己免疫的アプローチ－	高橋 幸利	85
シンポジウム2 「亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～」		
The Clinical Aspects of Subacute Sclerosing Panencephalitis	Marissa B. Lukban	93
Measles Virus Persistence and SSPE	Jürgen Schneider-Schaulies	100
SSPE脳内における抗ウイルス蛋白MxAの発現	緒方 昭彦	110
臨床免疫からみた亜急性硬化性全脳炎	市山 高志	114
SSPEの発症要因	楠原 浩一	118
SSPEに対するリバビリン脳室内注入療法	細矢 光亮	125
シンポジウム3 「インフルエンザ脳症ガイドライン」		
初期対応と診断	水口 雅	133
インフルエンザ脳症に対する支持療法と特殊療法－その化学的背景	鍵本 聖一	138
インフルエンザ脳症におけるグリーフケア	山田 至康	142
役員一覧		149
会則		150
投稿規程		152
投稿承諾書		154
編集後記		
編集者		

第 12 回 日本神経感染症学会報告

第 12 回日本神経感染症学会学術集会会長 原 寿 郎
(九州大学成長発達医学分野〔小児科〕)

この度、第 12 回日本神経感染症学会学術集会を福岡市で 10 月 12 日～13 日に開催させていただきましたことを、教室員一同大変光栄に存じております。ワークショップ・一般演題として 115 題と、本学会としては最も多い演題をお寄せいただき、350 名を越す多数の皆様にご参加いただきました。本学会の新しい試みとしてワークショップとオーバービューを増やし、活発な議論、熱心な討論をしていただきました。本学術集会を成功裡に終えることができましたのも、招待講演者、理事、評議員、会員の皆様のおかげと深く感謝いたしております。

ここにお届けいたします第 12 回日本神経感染症学会学術集会講演録には、会長講演「感染症とヒトゲノム」、特別講演の国立感染症研究所感染症情報センター長 岡部信彦先生の「わが国における急性脳炎・脳症の疫学」、富山大学教授 宮脇利男先生の「先天性免疫不全症と中枢神経感染」、教育講演の東京医科歯科大学教授 水澤英洋先生の「プリオン病および PML の診療ガイドライン」、亀田メディカルセンター部長 高梨潤一先生の「小児急性脳症の画像診断」、久留米大学講師 綾部光芳先生の「EB ウィルス感染症による神経系合併症」、千葉大学教授 米満吉和先生の「遺伝子治療：センダイウイルスの挑戦」、長崎大学教授 森内浩幸先生の「中枢神経障害患者における先天性 CMV 感染の後方視的診断」、清恵会病院内科部長 中嶋秀人先生と藤田保健衛生大学准教授 吉川哲史先生の「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」が全て収録されています。また、神経感染症分野において注目を集めている疾患を中心に構成いたしましたシンポジウム「インフルエンザ脳症ガイドライン」、「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」、「亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～」では、講演の大部分が収録されています。亜急性硬化性全脳炎のシンポジウムにはドイツ、ヴュルツブルグ大学の Jürgen Schneider-Schaulies 先生、フィリピン大学の Marissa B. Lukban 先生の玉稿もいただきました。本特集号が、会員の皆様の日々の診療と研究の一助となりましたら幸いに存じます。

最後に学会事務局責任者 楠原浩一准教授、吉良龍太郎講師をはじめとして教室員一同に深く感謝します。

2008 年 7 月

会長講演

感染症とヒトゲノム

Infectious diseases and human genome

原 寿郎

Key words : 感染症、遺伝因子、有利な変異、SSPE、ヘルペス脳炎、髄膜炎菌感染症、C9 欠損症、IRAK4 欠損症

1. ヒトの誕生

500 万年前チンパンジーとヒトが分岐し猿人が出現した。引き続き出現した原人、旧人は大部分が絶滅し、20 万年～3 万年前に現代型新人 (*Homo sapiens sapiens*; いわゆる“ヒト”) が誕生した(図 1)。従来、ヒトの出現には multiregional 仮説と

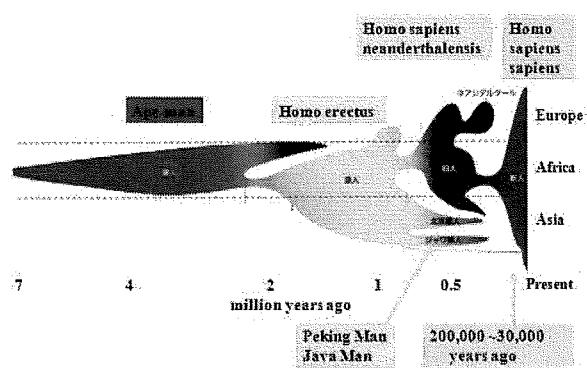


図 1. 人類の誕生：猿人から新人まで

out of Africa 仮説があったが、現在ではミトコンドリア等の解析によりアフリカより全ての人類が出現したという out of Africa 仮説が正しいと考えられている。

アフリカに出現したミトコンドリアイブは限られた HLA や血液型、遺伝子多型を持っていたと考えられるが、各地域に広がるために天候や感染などさまざまな環境因子の影響により異なる HLA、血液型、遺伝子多型を持つようになりそれぞれの地域に適応していった(図 2)。何万年もかけて環境因子がヒトのゲノムを変化させ、黒人や白人を形成し、また感染は生存優位性 (survival advantage) によってヒトのゲノムを改変した。その結果としてヒ

トの遺伝因子が多くの感染症に対する感受性に関与している。

2. 感染症と遺伝子

人類は誕生して以来 20 万年～3 万年の間、感染症との闘いであったので、感染症に対して抵抗性のある遺伝子変異は有利な変異として集団に広まつた。

(a) マラリア抵抗性^{1,2)}

マラリア抵抗性を示す遺伝子変異としてグロビン遺伝子変異、ヘモグロビン S (鐮状赤血球性貧血)、ヘモグロビン E、ヘモグロビン C、 α -サラセミア、 β -サラセミア、G-6-P dehydrogenase 遺伝子変異、D A R C 遺伝子変異、Glycophorin C 遺伝子変異などが報告されている。マラリアの流行地域と sickle cell anemia、 β -サラセミアをおこす遺伝子変異を持つヒトの分布がほぼ一致している(図 3)。これらの遺伝子変異をヘテロで持つと、マラリア抵抗性を示すため、有利な変異として広まっている。

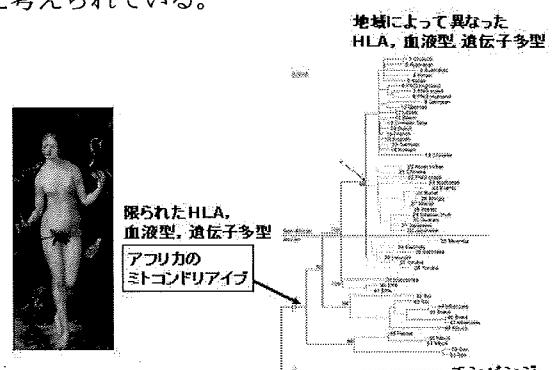


図 2. ミトコンドリアゲノムの多様性と現代人類の起源

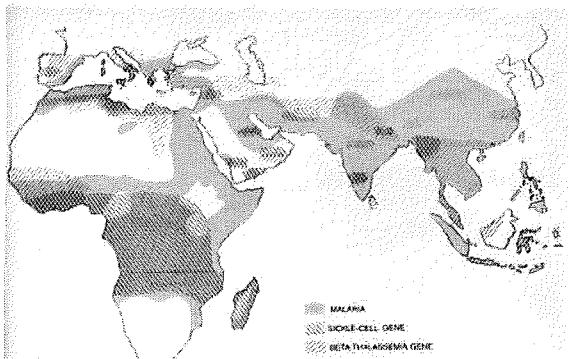


図3. マラリア流行地域とグロビン遺伝子変異地域の一致

(b) チフス抵抗性^{1,2)}

チフス抵抗性を示すものとしては、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 遺伝子変異がある。これは、チフス菌などは消化管から CFTR を介して侵入するため、この遺伝子変異があるとチフス・コレラにかかりにくいと考えられる。西ヨーロッパで cystic fibrosis が高率であるのは、ヘテロでこの遺伝子変異を持った場合、生存優位性があったためではないかと推定されている。

(c) HLA

HLA は変異を起こすことにより多様な新しい抗原に結合することができるため、感染防御上優位性がある変異である。ある感染が流行すると、それに対し防御的な HLA を持つ人は生き残り、そうでない人は淘汰されていくという選択が繰り返され、それぞれの地域特有の HLA が形成されていったと考えられる。多様な HLA は様々な感染因子により selective pressure を受けて維持されている。表1に示すように様々な感染症に対し抵抗性、感受性がある HLA が知られている。

表1. HLAと感染

Class I		
A02:6802	Perinatal HIV-1 infection	Resistance
B53	Severe malaria	Resistance
B57	AIDS	Resistance
B27	AIDS	Resistance
B8	Pulmonary tuberculosis	Susceptibility
B35	AIDS	Susceptibility
Class II		
DRB1*1302	Hepatitis B	Resistance
DRB1*1352	Malarial anemia	Resistance
DRB1*1101	Hepatitis C	Resistance
DRB1*04	Typhoid fever	Resistance
DRB1 0101	HTLV-1	Susceptibility
DR2	Pulmonary tuberculosis	Susceptibility
DR2	Leprosy	Susceptibility
DR7	Hepatitis B	Susceptibility

(d) 血液型

血液型においては、表2に示すように *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* などの

細菌やノロウイルスなどは、ある特定の血液型抗原を持つヒトに感染しやすいことが知られている。HLA と同様に、ある感染が流行すると、それに対し防御的な血液型を持つ人は生き残り、それぞれの地域特有の血液型が形成されていったと考えられる。

表2. 血液型と感染

感染	血液型
Bacteria	
<i>Helicobacter pylori</i>	ABO, Lewis ^b
<i>Campylobacter jejuni</i>	O
<i>Shigella</i> species	ABO
<i>Vibrio cholerae</i>	ABO
<i>E. coli</i>	O, P
<i>Staphylococcus aureus</i>	Lewis
Virus	
Noroviruses	Se

3. ウィルス感染症と遺伝子多型（表3）

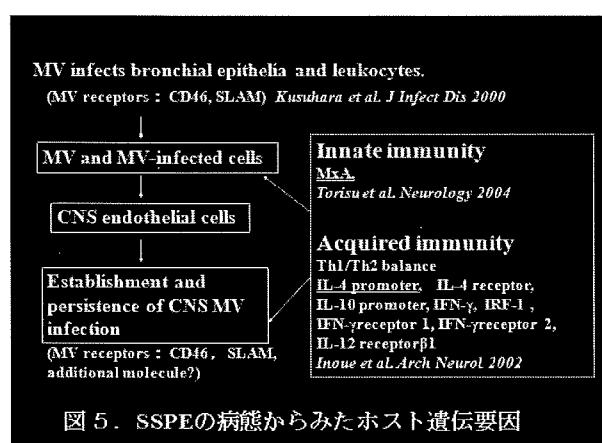
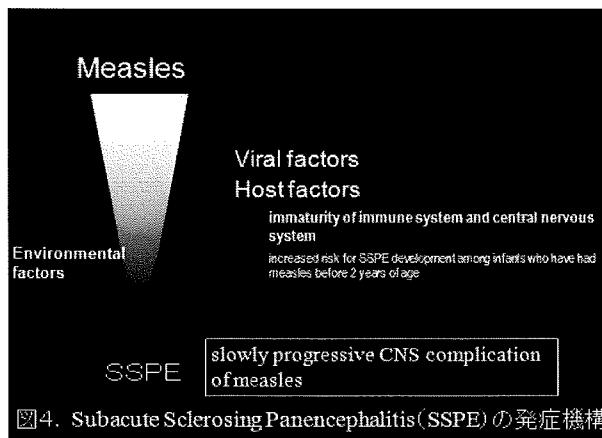
HIV 感染の成立と関係するものとしては、ケモカインレセプターである CCR5, CCR2, ケモカインの SDF-1 の遺伝子多型が報告されている。CCR5 Δ 32 遺伝子多型は、白人の 5 ~ 15 % に見られ、ホモで HIV 感染率の減少、ヘテロでは感染率の減少はないが病気の進行が遅いことが知られている。昔ヨーロッパで HIV と類似したレンチウイルスあるいはその他の病原体が流行しその抵抗性に関与した名残である可能性もある。

帯状疱疹の発症と IL-10 の遺伝子多型、B 型肝炎の発症と TNF- α の遺伝子多型、エンテロウィルス 71 隹膜脳炎の発症と抑制性の T 細胞表面分子 (CTLA-4) の遺伝子多型との関連などが報告されている。

表3. ウィルス感染と遺伝子多型

ウィルス感染	遺伝子名
HIV infection	CCR5
	CCR2
	SDF1
Herpes zoster	IL10
Acute poliomyelitis	FCGR3A
Enterovirus 71 meningoencephalitis	CTLA4
SSPE	MxA
	IL4
	TLR3
	PD1

SSPE の発症に関与する因子としては、環境因子・ウイルス側因子に加え、ホスト側因子として 2 歳未満での麻疹罹患者に SSPE 発症頻度が高いことから免疫系・中枢神経系の未熟性が知られている(図 4)。我々は SSPE 患者のホスト側遺伝因子として自然免疫系の MxA³⁾, 獲得免疫系の IL-4⁴⁾などを報告してきた(図 5)。



dsRNA の認識分子は麻疹ウイルスも含めた RNA ウィルスを認識し、初期の抗ウイルス応答の主役である自然免疫応答を引き起こすために重要な分子である。二重鎖 RNA の認識分子である toll-like receptor 3 (TLR3) および近年新たに同定された TLR 非依存性ウイルス認識分子 RIG-I(retinoic acid-inducible gene I)、RIG-I ファミリー分子で RIG-I と同じ機能を持ち相補的に働く MDA5(melanoma differentiation-associated gene⁵⁾)、RIG-I や MDA5 を負に制御する LGP2(likely ortholog of mouse D11lgp2) の 4 つの分子について、SSPE 発症との関連を解析したところ TLR3 遺伝子多型との関連が明らかになった。中枢神経系以外では RIG-I が働き、中枢神経系では RIG-I の発現はなく TLR-3 が麻疹感染の

制御に重要な役割を果たしているようである。412 番目のアミノ酸ロイシンがフェニールアラニンに置換されると糖鎖の修飾などが変化し TLR-3 とリガンドの結合が変わり TLR-3 が機能的にも変化する可能性が考えられる。したがって、中枢神経系麻疹ウイルス感染に対する自然免疫発動には RIG-I よりも TLR3 が関与していると考えられる。また、TLR3 は中枢神経感染症の病因にも関与しており、麻疹ウイルスと同じ RNA ウィルスであるウエストナイルウイルスでは、TLR3 を介した炎症反応がウイルスの BBB 通過を容易にし、致死的感染症を引き起こす機構が報告されている。

PD-1 は T 細胞上にある B7 ファミリーの中の 1 つで抑制性に活性を制御するレセプターである(図 6)。慢性感染に関しても重要な役割を果たしていることが最近報告された⁵⁾。PD-1 の発現が増すと T 細胞の機能が低下しサイトカイン産生や増殖能が低下する。SSPE 患者では PD-1 の発現が強いハプロタイプを持つため T 細胞の機能が低下し麻疹ウイルスが持続感染しやすくなる可能性が示唆された。現在 SSPE の発症に関与するものとして図 7 に示す因子が考えられる。

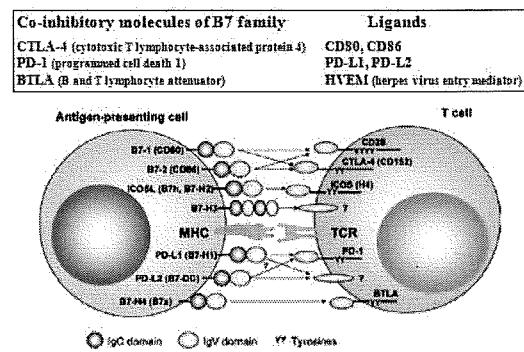
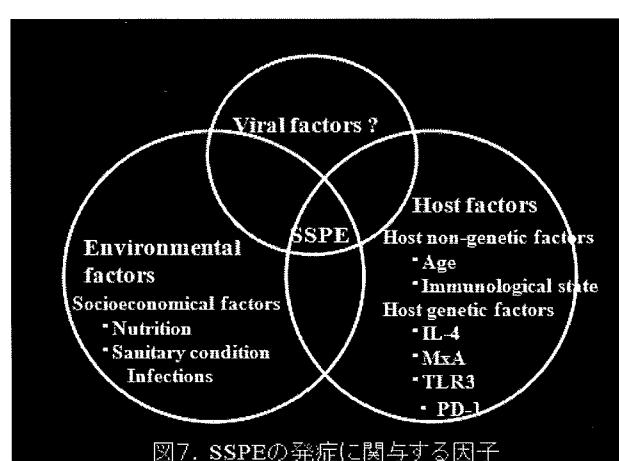


図 6. PD-1 とそのリガンド



ウイルス	遺伝子	疾患
HSV	<i>UNC93b</i>	HSV encephalitis
HSV	<i>TLR3</i>	HSV encephalitis

4. ウィルス性中枢神経系感染と遺伝子変異

表4、図8に示すようにendoplasmic reticulum (ER)にあるUNC93Bが欠損するとTLR 3, TLR 7, TLR 8, TLR 9のシグナルに障害が起り、ヘルペス脳炎が起こる⁶⁾。またTLR3欠損症によってもヘルペス脳炎が起こることが最近明らかになった(図9)⁷⁾。

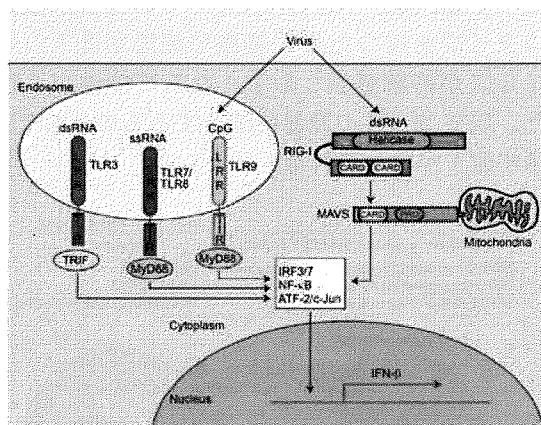
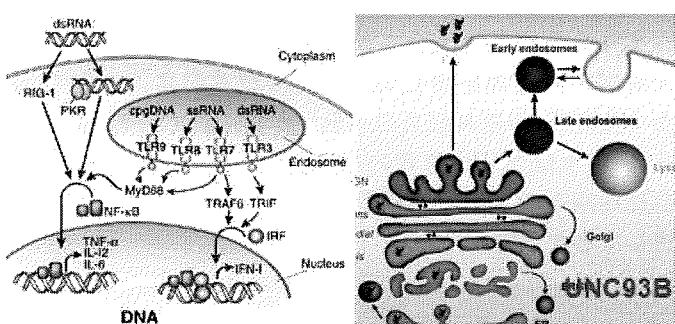


図9. TLR3欠損とヘルペス脳炎(文献7)

5. 細菌感染と遺伝子多型・遺伝子変異

表5, 6に示すように髄膜炎菌感染症、マイコバクテリア感染症、グラム陰性菌敗血症、肺炎球菌・ブドウ球菌感染症と種々の遺伝子多型・変異との報告がある。

細菌感染症	
髄膜炎菌感染症	感受性・抵抗性遺伝子
	<i>FCGR2A</i> (FcγR IIa), <i>FCGR3A</i> (IIIa) <i>FCGR3B</i> (IIIb), <i>MBL</i> (mannose-binding lectin) <i>TLR4</i>
マイコバクテリア感染症	<i>NRAMP</i> (natural resistance-associated macrophage protein) 1, <i>IFNG</i> , <i>IFNGR1</i> , <i>IL12RB2</i> , <i>TNE4</i> , <i>IL10</i> , <i>IL1RA</i> , <i>SPA</i> (surfactant protein A), <i>MBL</i> <i>VDR</i> (vitamin D receptor), <i>TLR2</i>
グラム陰性菌敗血症	<i>TLR4</i>



ERにあるUNC93Bが欠損するとTLR3, TLR7, TLR8, TLR9のシグナルに障害が起り、ヘルペス脳炎がおこる。

図8. ヒトUNC93B欠損症とヘルペス脳炎(文献6)

(a) 髄膜炎菌感染症とC9遺伝子変異

先天性補体欠損症の特にC5からC9欠損症ではナイセリアに対する易感性が知られている⁸⁾。C9欠損症は日本では約0.1%と極めて高率であるが、外国では、数人のC9欠損症の報告があるのみである。C9遺伝子変異のキャリアー頻度は日本においては約6.7%と高率で、日本人ではArg 95 stopという特定の変異が99%以上を占めている⁹⁾。C9遺伝子近傍の3つのマイクロサテライトマークと2つのリピート多型を中国人、韓国人、日本人で調べた結果、共通のハプロタイプ(CA)12-(GT)20が存在し、創始者効果が明らかとなった¹⁰⁾。Arg 95 stop変異頻度は中国で1%、韓国で2%、日本で6.7%であった¹¹⁾。日本へ移住した後、ボトルネック効果や髄膜炎菌感染症によるセレクションで頻度が増加した可能性が考えられる。福山型筋ジストロフィー3kbレトロトランスポゾン挿入は弥生時代に日本に移住を始めたころ変異がおこったとされているが、C9遺伝子変異は中国、韓国にも創始者効果を示す変異があり日本へ移住する前におこったものと推定される。大部分が無症状で、髄膜炎菌感染が非常に減少した現代では髄膜炎菌に対し易感性を示すが、再発・死亡はほとんどない。

表6. 細菌感染と遺伝子変異

細菌感染症	遺伝子	疾患
髄膜炎菌感染症	C5-C9	Complement deficiencies
マイコバクテリア感染症	<i>IFNGR1,2</i> , <i>IFN-γ receptor deficiency</i> <i>IL12RB1</i> , <i>IL-12 receptor deficiency</i> <i>IL12B</i> , <i>IL-12 deficiency</i> <i>STAT1</i> , <i>STAT1 deficiency</i>	
肺炎球菌・ブドウ球菌感染症	<i>IRAK4</i>	<i>IRAK4 deficiency</i>

Ross らの報告によると、髄膜炎菌感染による死亡率（当時）は、補体欠損症患者の 4.5% に比べて正常人では 19% と、補体欠損症患者のほうが低かったとのことである。感染により補体活性化がおこり、それが適度であると感染防御として有効であるが、過剰であると逆に、組織障害、MOF、septic shock となり個体の死へつながる。実際、重症髄膜炎敗血症患者において、補体活性化の強さと予後不良・重症化が相関したとの報告もある。古代は髄膜炎感染の大流行がしばしば起こったため、C9 欠損症患者では、髄膜炎菌に対する感受性が正常者とほとんど差がなく、一方死亡率は低かったため有利な変異であったものが、現在は C9 欠損症患者の感受性が相対的に高くなり不利な変異となっている可能性がある。

(b) IRAK4 欠損症

IRAK4 欠損症では、IL-1R 刺激、TLR 刺激 (TLR 2, 4, 5, 9) に対する反応が欠損し（図 10）、グラム陽性球菌、特に肺炎球菌やブドウ球菌に対する易感染性を示す。我々は本邦初の肺炎球菌性髄膜炎を 2 回繰り返した IRAK4 欠損症を報告し、その迅速診断法を開発した¹²⁾。国際共同研究によりその臨床症状の特徴、加齢とともに易感染性は軽減していく例が多いことなどを報告した¹³⁾。

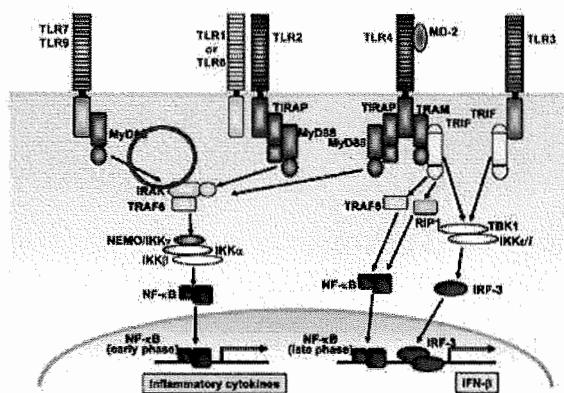


図10. IRAK4欠損症

Takeda, Int Immunol, 2005

6. 終わりに

さまざまな感染症が 3~20 万年の間にヒト DNA に影響を与え、その結果宿主遺伝要因が多くの感染症に対する感受性・抵抗性に関与している。遺伝子が 100% 原因となるものとしては、致死的な遺伝病が、環境因子が 100% の原因となるものとして災害による外傷がある（図 11）。感染症はその両者が関与するが、現代の感染症の中で、結核、髄膜炎菌感染症など、古代の感染症に比べ減少しつつある

感染症では、環境因子の改善により遺伝因子の比重が大きなものとなってきている。

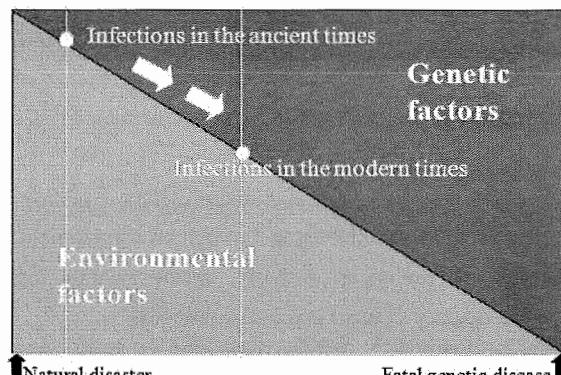


図11. 疾患発症における環境因子と遺伝因子

進化医学として、昔最も適応していた遺伝子は必ずしも現代社会で最も適応する遺伝子ではない。たとえば、前述のようにマラリア流行地での β -グロビン遺伝子変異がより適応した遺伝子だったが、マラリア流行が制圧されると逆に不利な遺伝子変異となる。また、逆に昔遺伝的欠陥・無益の変異であったものが、将来適応上非常に有用となる可能性もある。

文 献

- Cooke GS, Hill AVS (2001) Genetics of susceptibility to human infectious disease. Nat Rev 2: 967- 977.
- Dean M, Carrington M, O'Brien SJ (2002) Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 3: 263-292.
- Torisu H, Kusuhara K, Kira R, Bassuny WM, Sakai Y, Sanefuji M, Takemoto M, Hara T (2004) Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. Neurology 62:457-460.
- Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Bassuny WM, Kusuhara K, Nihei K, Takeshita K, Hara T (2002) Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. Arch Neurol 59:822-827.
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al (2006) Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 439: 682-687.
- Casrouge A, Zhang S-Y, Celine Eidenschenk C et al (2006) Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science 314: 308-312.

- 7) Zhang S-Y, Jouanguy E, Ugolini S, et al (2007) TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 317:1522-1527.
- 8) Nagata M, Hara T, Aoki T, Mizuno Y, Akeda H, Inaba S, Tsumoto K, Ueda K (1989) Inherited deficiency of ninth component of complement: An increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr* 114: 260-264.
- 9) Kira R, Ihara K, Takada H, Gondo K, Hara T (1998) Nonsense mutation in exon 4 of human complement C9 gene is the major cause of Japanese complement C9 deficiency. *Hum Genet* 102: 605-610.
- 10) Khajee V, Ihara K, Kira R, Takemoto M, Torisu H, Sakai Y, Guanjin J, Hee P M, Tokunaga K, Hara T (2003) Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals. *Hum Genet* 112: 244-248.
- 11) Kira R, Ihara K, Watanabe K, Kanemitsu S, Ahmed S, Gondo K, Takeshita K, Hara T (1999) Molecular epidemiology of C9 deficiency heterozygotes with an Arg 95 Stop mutation of C9 gene in Japan. *J Hum Genet* 44: 109-111.
- 12) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, Nomura A, Hara T (2006) Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* 148:546-8.
- 13) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, Chrabieh M, Issekutz AC, Cunningham CK, Gallin J, Holland SM, Roifman C, Ehl S, Smart J, Tang M, Barrat FJ, Levy O, McDonald D, Day-Good NK, Miller R, Takada H, Hara T, Al-Hajjar S, Al-Ghonaium A, Speert D, Sanlaville D, Li X, Geissmann F, Vivier E, Mari L, Garty BZ, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Bossuyt X, Abel L, Puel A, Casanova JL (2007) Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med.* 204:2407-22.

特別講演 1

わが国における急性脳炎・脳症の疫学 —感染症発生動向調査より—

Epidemiological situation on acute encephalitis/encephalopathy in Japan

岡部 信彦、山本(上野)久美、安井 良則、多屋 馨子、多田 有希

はじめに：

我が国における急性脳炎は、日本脳炎など一部の疾患については届け出が以前よりおこなわれていたが、その他については臨床現場でも公衆衛生対策上にも問題があるにもかかわらず、サーベイランスの困難さから実態が明らかにされにくいものであった。1999年の感染症法施行では、従前どおり基幹定点（＝全国約500カ所の病院からの報告による定点把握疾患）から報告されることとなったが、その精度は低いと評価せざるを得ないものであった。しかし新興感染症やバイオテロ関連疾患集積の早期把握、そして不明疾患の早期把握に対する対策の一環として、2003年11月5日施行の感染症法改正にあたり、急性脳炎は、それまでの基幹定点からの報告から、五類感染症の全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、診断から7日以内に届け出ることが義務づけられるようになった。

本稿は、2004.1.～2007.8の間に集計された急性脳炎(急性脳症を一部含む)のサーベイランスデータについて、第12回日本神経感染症学会学術集会(原寿郎会長 2007.10.13. 於：福岡市)において「わが国における急性脳炎・脳症の疫学-感染症発生動向調査より-」として発表したものまとめたものである。

わが国における急性脳炎(急性脳症を一部含む) のサーベイランスシステム：

我が国における急性脳炎は、日本脳炎など一部の疾患については以前より届け出がおこなわれていたが、その他については臨床現場でも公衆衛生対策上

にも問題があるにもかかわらず、サーベイランスの困難さから実態が明らかにされにくいものであった。1997年の感染症法施行では、基幹定点(全国約500カ所の指定病院からの報告による定点把握疾患)から報告されることとなつたが、その精度は低いと評価せざるを得ないものであった。これらの改善のため2003年11月施行の感染症法改正にあたり、急性脳炎は、それまでの基幹定点からの報告から、五類感染症の全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、診断から7日以内に届け出ることが義務づけられるようになった⁽¹⁾。

2007年4月の改正から、届け出の対象は、四類感染症として全数把握されるウエストナイル脳炎と日本脳炎に加えて、新たに対象疾患となった西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎、リフトバレーを除き、それ以外の病原体によるもの、および病原体不明のものである(岡部信彦 感染症法の改正 感染制御 2007, 3(6): 501-506.)。

なお、急性脳炎の届け出対象疾患には、炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれる(熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する)。また届け出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになつた場合には追加で報告することが求められている。

全数疾患届け出対象となった当初には、インフルエンザ脳炎や麻疹脳炎など原疾患が届け出対象である場合は除くと解釈されていたが、厚生科学審議会感染症分科会の審議を経て、2004年3月1日以降はこれらも届け出の対象となつた。これによって我が国でその存在に気づかれたインフルエンザ脳症

も、発生動向調査対象疾患として把握することができるようになった。

急性脳炎の届け出基準を表1に示した。

表1

感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について

急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く）

（1） 定義

ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。ただし、病原体が特定され、他の届出基準に含まれるものと除く。

炎症所見が明らかではないが、同様の症状を呈する脳症もここには含まれる。

（2） 臨床的特徴

多くは何らかの先行感染を伴い、高熱に続き、意識障害や痙攣が突然出現し、持続する。髄液細胞数が増加しているものを急性脳炎、正常であるものを急性脳症と診断することが多いが、その臨床症状に差はない。

（3） 届出基準

ア 患者（確定例）

医師は、（2）の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から急性脳炎が疑われ、かつ、（4）の届出のために必要な臨床症状を呈しているため、急性脳炎患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

イ 感染症死者の死体

医師は、（2）の臨床的特徴を有する死体を検査した結果、症状や所見から、急性脳炎が疑われ、かつ、（4）の届出のために必要な臨床症状を呈しているため、急性脳炎により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

（4） 届出のために必要な臨床症状

意識障害を伴って死亡した者、又は意識障害を伴って24時間以上入院した者のうち、以下のうち、少なくとも1つの症状を呈した場合である。

熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する。

ア 38°C以上の高熱
イ 何らかの中樞神経症状
ウ 先行感染症状

なぜ、急性脳炎は全数把握が必要か

前述のように「急性脳炎(ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く)」は、2003年11月の感染症法の一部改正により、一部の医療機関の報告を依頼する定点把握疾患から全数把握疾患へと変更された。全数把握疾患は、医師すべてに届け出を求める(届け出が義務となる)ものであり、届け出をしなかった場合の罰則規定も定められている。届け出疾患の増加は現場の医師にとって負担のかかることにもなるが、以下に述べるように本症のサーベイランスを強化することは、公衆衛生的にも臨床的にも有用なことであり、世界に先駆けてのシステム作りであることに、是非とも臨床現場のご理解を頂きたいところである。

これは近年、わが国のみならず世界各国において、過去に認識されていなかった重篤な急性脳炎が、“不明病原体による急性脳炎の集積”によって発見されたという歴史的事実が背景となっている。具体的には、アジア諸国におけるEV71脳炎の流行的発生と小児の突然死、マレーシアにおいて発祥したニパウイルス脳炎などの事例、北米におけるウエストナイル熱の侵入と拡大、さらに世界に先駆けてわが国で調査・研究が進んだインフルエンザ脳症の症例群などである。また別の側面は、新興感染症やバイオテロ関連疾患集積の早期把握である。これらはいずれも、発生の初期段階で医師により原因不明の急性脳炎患者の集団として認識された。過去の定点把握制度では、重篤な急性脳炎症例や集団発生を迅速かつ確実に捉えることは不可能で、迅速な公衆衛生対応が必要とされる場合、大きな障害となりかねない。急性脳炎が全数把握疾患となった大きな目的は、異常な急性脳炎患者の発生を迅速に把握し、医療機関における対応に加えて、地域において必要な公衆衛生対応を速やかに実施することである。病原体診断を待たずに、医師が臨床的に急性脳炎と診断した段階での届出を可能としたことは、迅速な患者発生の把握という観点において、大きく影響を与える要因のひとつと言える。そして公衆衛生対策のみならず、臨床的には何よりも原因不明重症疾患の早期把握と集積の検知、そして原因究明と治療へ結びつく研究の一環として捉えることが出来る⁽²⁾。

急性脳炎・脳症の疫学 2004. 4 ~ 2007. 8⁽³⁾

患者発生状況 2004. 4 ~ 2007. 8 の集計で、急性脳炎の届出は、2004年166例、2005年188例、

2006年167例、2007年(第1~35週)169例(2007年10月4日現在報告数)、計690例であった。発症月別では(図1)、急性脳症の届出開始間もない2004年前半は報告数が少なかったが、2005~2007年はいずれも冬季のインフルエンザ脳症報告数の増加により1~3月に大きなピークを示している。2007年は2005~2006年に比較して4~8月の報告が多い。一方、2004年9~11月には後述のスギヒラタケとの関連が考えられた急性脳症⁽⁴⁾の報告数増加が反映されたものである。

図1 発症月別急性脳炎患者報告数、
2004年1月~2007年8月

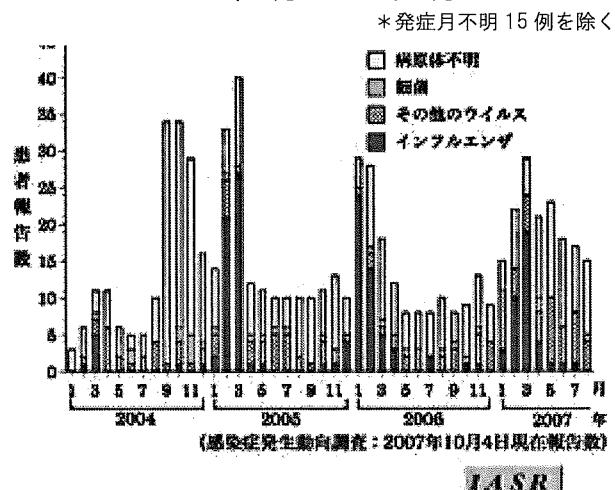


図2 急性脳炎患者の性別年齢分布、
2004年~2007年

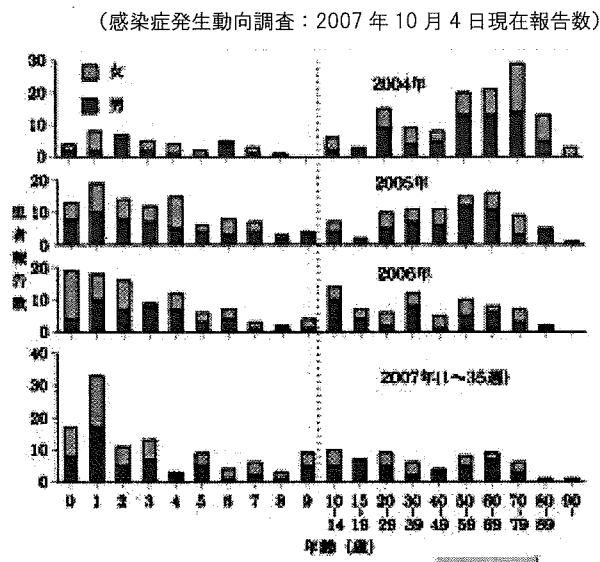
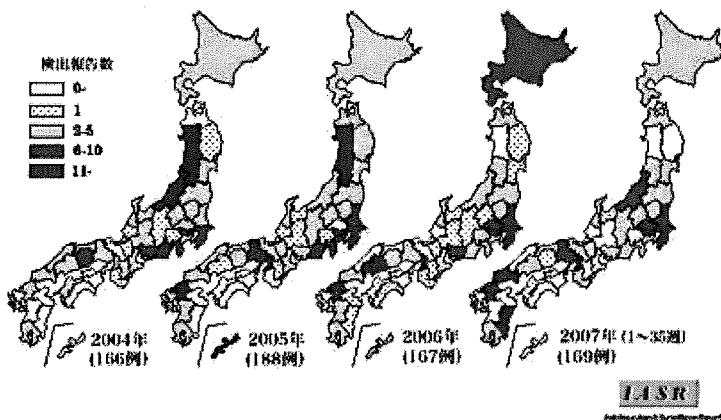


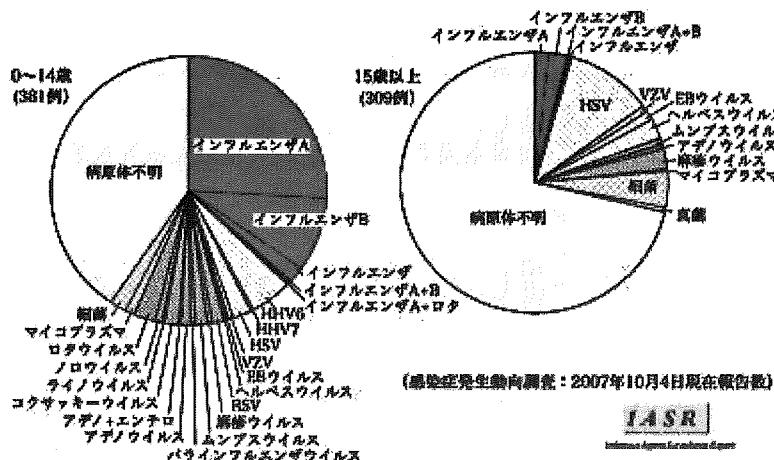
図3 都道府県別急性脳炎患者報告数、2004～2007年
(感染症発生動向調査: 2007年10月4日現在報告数)



性別年齢分布: 2004～2007年に報告された690例は、男370例、女320例で、各年とも低年齢の乳幼児が多く(図2)、0～9歳が半数(344例)を占め、1歳(78例)、0歳(53例)、2歳(48例)の順に多かった。2004年には50～80代に集積がみられ、50歳以上の過半数はスギヒラタケ関連症例であった。2004年より少ないが2005年も50、60代にピークがみられた。

都道府県別発生状況(図3): 2004年は秋田県26例、新潟県17例、山形県14例と、スギヒラタケ関連症例が発生した県の報告数が多かったが、2005年は大阪府22例、東京都16例、福岡県16例、千葉県13例、秋田県12例、山形県12例、2006年は千葉県19例、大阪府19例、広島県12例、2007年は大阪府22例、東京都16例、宮崎県16例、千葉県14例と、大都市に多い傾向がみられた。宮崎県では2007年にインフルエンザ脳症の報告が行われるようになり、その数が目立つようになった。一方、徳島県はこれまでに1例の報告もない。

図4 急性脳炎患者報告における病原体内訳、
2004年～2007年



病原体別発生状況: 原因と推定された病原体の報告をみると(図4)、0～14歳の381例中病原体不明が155例で、インフルエンザ142例(37%)、HHV-619例、ロタ11例、単純ヘルペス(HSV)8例、アデノ6例、コクサッキー6例など、ウイルスが多かった。細菌は11例で、サルモネラ、マイコプラズマ各4例、腸球菌、ウシ型溶血性レンサ球菌(*Streptococcus bovis*)、肺炎球菌+レジオネラ各1例であった。

15歳以上の309例中、病原体不明が221例と72%を占め、ウイルスはHSVなどヘルペス群が40例、インフルエンザ14例などが多かった。細菌は15例中10例が肺炎球菌で、ペニシリン耐性あるいは低感受性の記載があるものもあった。次いで結核菌3例、マイコプラズマ1例であった。

麻疹脳炎は2004年1例、2006年1例、2007年8例で、2007年の10代後半～20代を中心とした麻疹流行の影響を受けていた⁽⁵⁾。

病原体不明の場合、検査をしても不明な場合と、残念ながら検査が不十分のため不明であるものが含まれるが、「適切な検査をしてもなお不明である」ということはそれなりに重要な意味のあることである。前述のように、届け出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになった場合には追加で報告することが求められているので、後からでも追加報告をして頂ければ、より明らかになると思われる。またこれまでには、急性脳炎の病原診断は必ずしも積極的に行なわれていないことが多いが、病原診断は感染症の原因追及、そして治療法や予防対策法への進展につながるので、保健診療などの制約もあるが、出来るだけの病原診断を現場で行なわれることが望まれる。

死亡例について: 感染症法に基づいた発生動向調査では、5類感染症については、死亡については報告時点での状況のみが届出事項となっているために、その後の経過については不明である。また合併症の有無や程度は、届出情報からは把握ができない。届出の時点での死亡の報告は78例(2004年29例、2005年27例、2006

年 14 例、2007 年 8 例) で、2004 ~ 2007 年報告総数の 11% であった。このうち、0 ~ 14 歳の 40 例は男 13 例、女 27 例で、0 ~ 4 歳 26 例、5 ~ 9 歳 9 例、10 ~ 14 歳 5 例であったが、実数はこれを上回る可能性が考えられる。

死亡例について病原体別にみると、インフルエンザウイルス 16 例（うち、A 型 8 例、B 型 6 例、型不明 2 例）、ロタウイルス、RS ウィルス各 2 例、アデノウイルス 3 例、アデノウイルス 42 例、A 群コクサッキーウィルス (CA) 6 例、CA7 例、HSV、*Salmonella Enteritidis*、*S. bovis* 各 1 例、不明 13 例であった。

15 歳以上の 38 例は男 20 例、女 18 例で、15 ~ 19 歳 1 例、20 代 3 例、30 代 2 例、40 代 3 例、50 代 6 例、60 代 9 例、70 代 10 例、80 代 4 例であり、病原体はインフルエンザウイルス 4 例 (A 型 1 例、B 型 1 例、型不明 2 例)、麻疹ウイルス、HSV、ムンプスウイルス各 1 例、不明が 31 例であった。

インフルエンザ脳症：インフルエンザに伴う急性脳症の発生は、厚生科学研究院インフルエンザ脳症研究班（班長・森島恒雄教授）によって把握されてきたが、感染症発生動向調査の中では 2004 年 3 月以降に報告対象となることが明確となった。2004/05 シーズンには 53 例、2005 ~ 06 シーズンには 53 例、2006 ~ 07 シーズンには 42 例の報告があった。これらの発生状況は、インフルエンザの流行状況とほぼ一致している。型別では、2004/05 シーズンでは、A 型 19 例 (36%)、B 型 29 例 (54%)、A+B 3 例、不明 2 例であった。このシーズンの地研でのウイルス分離状況は A/H1 3%，A/H3 42% (計 45%)、B 型 55% であった。2005/06 シーズンでは、A 型 48 例 (90%)、B 型 4 例 (8%)、A+ロタ 1 例で、同じく地研では A/H1 26%，A/H3 64% (計 90%)、B 型 10% であった。2006/07 シーズンでは、A 型 30 例、B 型 7 例、不明 5 例で、同じく地研では A/H1 12%，A/H3 48%，(計 60%)、B 型 40% であった。

まとめ

急性脳炎・脳症は、死亡以外にも、永久的な後遺症も残すこともある治療に難渋する重篤な疾患である。その疫学的状況を知り、原因を明らかにしていくためにも、急性脳炎（脳症を含む）が届出対象疾患であることを、多くの医療関係者に認識して頂きたい。そして、症例の集積を迅速に捉えることは重要であるところから、病原体検索中の臨床診断のみ

の段階での迅速な届け出が必要であることも強調したい。一方で、病原体の特定は診療現場における早期診断・治療や、ワクチン接種などによる予防対策、拡大予防策を考える上にも非常に重要である。そのため、できる限り病原体を特定し、届出後であっても追加報告することが望まれる。

さらにスギヒラタケの関連が疑われた事例の多発のような、不明重篤疾患の把握にも本システムは有用であり、集団発生や地域的流行など公衆衛生上重要な判断される場合などにおいては、医療機関と行政機関の協力によって、より積極的な検索を実施することが望まれる。本症の病原体検索は基本的には医療機関における臨床検査として行われるが、多くの地方衛生研究所等で検索が可能となってきており、また国立感染症研究所においても、不明病原体の検索に積極的な協力を実行している。

急性脳炎についてサーベイランスを強化している国は稀であり、臨床側とサーベイランス担当側の連携によって届け出と情報解析、フィードバックとその利用がうまく廻れば、世界に先駆けての情報収集システムになると考えられる。

本研究の一部は、文部科学省基盤研究 A 「小児における急性脳炎、脳症の病態、診断、治療に関する研究」（研究代表者：森島恒雄 岡山大学医学部小児科）に基づいて実施された。

本稿は、第 12 回日本神経感染症学会学術集会（原寿郎会長 2007.10.13. 於：福岡市）において特別講演「わが国における急性脳炎・脳症の疫学 - 感染症発生動向調査より -」として発表したものをまとめたものである。講演発表の機会を頂いた原寿郎会長にこの場を借りて深謝申し上げます。

文献

- 岡部信彦：感染症法とその改正
ウイルス 54(2) : 249-254, 2004.
- 上野久美、多屋馨子、岡部信彦：わが国における急性脳炎・脳症 - 日本の急性脳炎・脳症発生状況 - 小児科 48(4) : 381-389, 2007.
- 特集・急性脳炎 2004 ~ 2007.8. : 病原体微生物検出情報 (IASR) 28(12) : 339-340, 2007.
- 柳川 洋、岡部信彦：スギヒラタケの関与が疑われている原因不明の脳症
- 本邦での患者発生 - 日本国内科学会雑誌 95(7) : 1305-1309, 2006.
- 岡部信彦：麻疹ウイルス - 最近のわが国における麻疹の疫学状況、今後の対策 - ウィルス 57(2) : 171-180, 2007.

特 別 講 演 2

先天性免疫不全症と中枢神経感染

宮脇 利男

[要約] 先天性免疫不全症は、免疫システムの先天的欠陥に起因して免疫不全を生じる疾患群である。先天性免疫不全症の約半数を占めるのが、抗体産生不全を主とする免疫不全症である。臨床的には呼吸器感染の反復、重症化が特徴であり、中枢神経感染は比較的少ないが、経過につれ症状を発現する。抗体産生不全の中心的治療手段は免疫グロブリン補充療法にある。しかし、免疫グロブリン補充療中であっても、慢性進行性脳脊髄炎を合併することがある。本稿では、我国におけるX連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)の患者・保因者診断の経験を基に、XLAで代表される抗体産生不全症における中枢神経感染症の臨床的問題点や課題、治療のあり方について述べる。

1. はじめに

第2次世界大戦前は乳幼児や小児のかなりが感染症で命を失うことは日常的であったに違いない。戦後ペニシリン等の抗菌薬が開発、使用されることにより、反復感染、感染症の遷延化・重症化、日和見感染などの易感染性を呈する先天性(原発性)免疫不全症の存在が知られるようになった。先天性免疫不全症は、獲得免疫を司るリンパ球や自然免疫に働く食細胞・補体の先天的欠陥に起因して免疫不全状態を生じる疾患群であり、120以上の疾患からなり、現在では、先天性免疫不全症の大部分の責任遺伝子が同定され、臨床的診断に加え遺伝子診断が可能となった¹⁾。

先天性免疫不全症の約半数を占めるのが、抗体産生不全を主とする免疫不全症である。ここでは、我国におけるX連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)の患者・保因者診断の我々の経験を基に、XLAで代表される抗体産生不全症における中枢神経感染症の臨床的問題点や課題、治療のあり方について述べる。

2. 先天性免疫不全症の概要

先天性免疫不全症は、免疫担当細胞・免疫分子

の欠陥や臨床像の特徴から、1) 抗体産生不全を主とする免疫不全症、2) 複合免疫不全症、3) 他に大きな欠陥を付随した免疫不全症、4) 食細胞機能異常症、5) 補体欠損症などに分類される(表1)。臨床的には、一般に抗体産生不全症では化膿菌感染を、細胞性免疫不全を伴う複合免疫不全症では日和見感染を、食細胞機能不全では黄色ブドウ球菌などの表在性細菌感染を反復、重症化する。最近では、免疫調節、自然免疫、炎症反応に関与する分子の遺伝的異常により、特定の病原体に易感染性を示すものや自己免疫現象を特徴とする先天性免疫不全症がみつかっている。中枢神経感染を主徴とする先天性免疫不全症として、C8、C9な補体欠損症における髄膜炎菌髄膜炎が知られていたが、UNC9B1遺伝子やTLR3遺伝子異常で単純ヘルペス脳炎を反復することが明らかとなった²⁾。また、先天性免疫不全症では、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併の頻度が高く注意を要する。

抗体産生不全症は、臨床的に血清免疫グロブリン値の低下で容易に気づかれる。抗体産生不全症として、XLA、高IgM症候群や分類不能型免疫不全症(CVID)等がある。XLAの責任遺伝子BTK(Bruton's tyrosine kinase)は、1993年に同定された³⁾。BTK蛋白はB細胞の初期分化に必須な分子であり、

表1 先天性免疫不全症と臨床

1) 反復性、重症感染	
抗体産生不全	化膿菌感染
細胞性免疫不全	日和見感染
食細胞機能不全	表在性細菌感染
2) 特定の病原体に易感染性	
X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP)	EBウイルス感染
IL-12、IFN-γシグナル伝達異常	抗酸菌、サルモネラ感染
IRAK4 遺伝子異常	肺炎球菌感染
UNC93B1、TLR3 遺伝子異常	単純ヘルペス脳炎
補体欠損症 (C8、C9等)	髄膜炎菌髄膜炎
3) 自己免疫疾患	
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)	
4) 悪性腫瘍	
Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)、ataxia telangiectasia、XLP	

その障害部位が特定されている⁴⁾。また、高 IgM 症候群の分子遺伝学的解析も進んでいる。CVID は雑多な疾患群であり、永年原因不明とされていたが、ICOS、TACI、BAFF-R、CD19 などが責任遺伝子として同定されている⁵⁾。これら抗体産生不全症における B 細胞分化障害の理解が著しく進んでいる(図 1)。

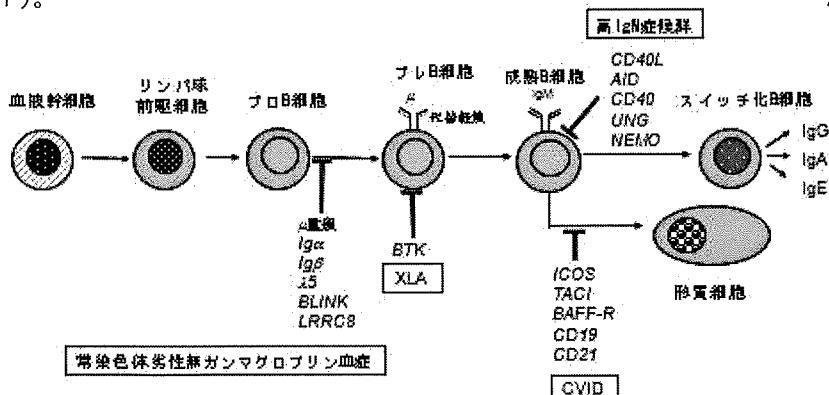


図1 抗体産生不全症におけるB細胞の分化障害

3. XLA 患者の診断

XLA は血清ガンマグロブリン値の低下と末梢血 B 細胞比率の著減で疑われる。男性で末梢血 B 細胞を欠損するばあい、約 85% が XLA である⁷⁾。XLA は、教科書的には、母親の移行抗体が消失する生後 1 歳前の乳児期に反復・重症感染として発症するとされるが、症例の蓄積により、感染症状が比較的弱かったり、成人初めて症状を呈したりするなどの非典型例が明らかとなっている⁶⁾。従って、XLA の確定診断には遺伝子解析による BTK 遺伝

子変異の同定が欠かせない。しかし、遺伝子解析には特殊な技法や時間がかかるなどの難点があり、臨床の現場ではフローサイトメトリーによる簡易診断法が有用である。我々は、1998 年、BTK 蛋白に特異的な单クローナル抗体を用い、単球における BTK 蛋白発現を指標にして、フローサイトメトリーにより患者のみならず保因者の診断を可能にした³⁾。つまり、単球における BTK 蛋白発現は、XLA 患者では欠損状態にあり、保因者では X 染色体のランダムな不活化を反映して 2 峰性となる(図 2)。以来、このフローサイトメトリーによる簡易診断法に確定診断としての BTK 遺伝子解析を併用して、我国における XLA 患者同定を推進し⁷⁾、2007 年までに XLA と診断した例は総計 164 となっている。その結果、XLA を代表とする抗体産生不全症における臨床像、とりわけ中枢神経系感染症、治療の問題点を明らかにすることができた。

図 3 に、我々が確認した XLA 患者の誕生年と低 / 無ガンマグロブリン血症から臨床的に XLA と診断された年齢の関係を示す。XLA は小児科医 Bruton 博士の記載に始まるが、その後 WHO による先天性免疫不全症の分類の提唱により、先天性免疫不全症の興味が小児科医の間で関心が広まると共に、患者診断が増えている。1990 年代以前に出生し、命を落とすことなく最近になり漸く診断されている症例があることに注

目したい。それには 1970 年代から導入された免疫グロブリン製剤に負うところが大きいと考えられる。とりわけ静注用免疫グロブリン製剤の開発は補充療法のコンプライアンスを高めた。最近では、先天性免疫不全症の知識の普及と相俟って、XLA の責任遺伝子 BTK の同定や我々の簡易診断法の開発が、XLA の早期診断に拍車をかけていることが分る。しかし、我々の観察によると、XLA の 60% が 1 歳台までに初発症状を呈するものの、診断されたのは約 30% と診断の遅れはまだまだ解決されていないのも現実である。

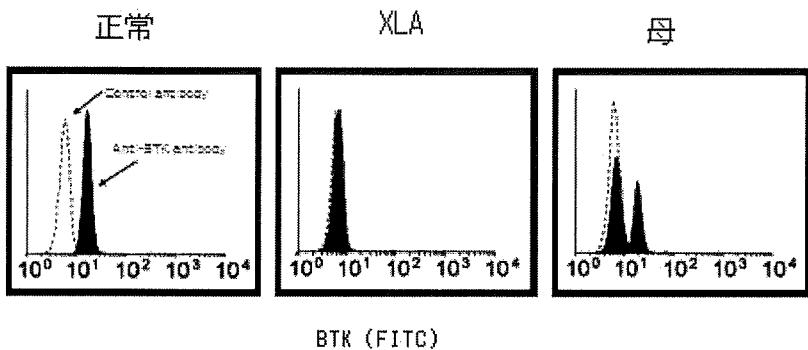


図2 単球におけるBTK蛋白発現

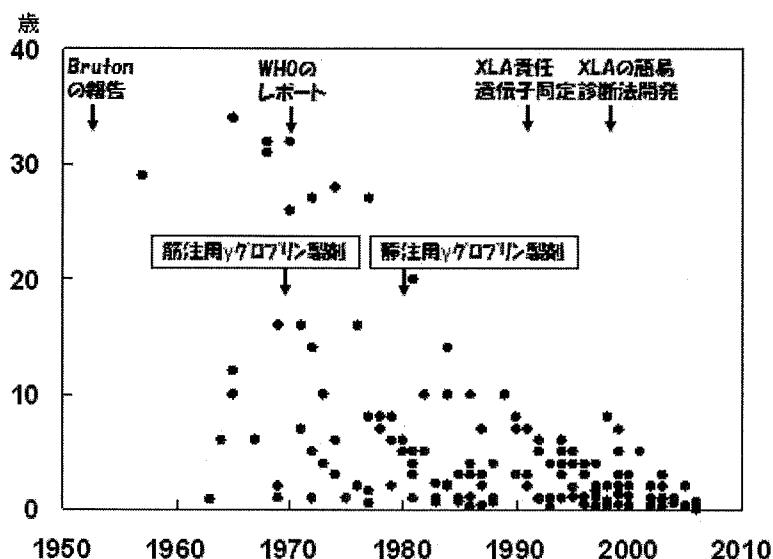


図3 XLAの誕生年と診断時年齢

4. XLAと中枢神経系感染症

免疫グロブリンに含まれる抗体の役割は、1) 細菌のオプソニン化による食細胞の殺菌の促進、2) 補体と協働しての免疫溶菌、3) 遊離ウイルスの中和等にある。抗体産生不全に付随する抗体欠乏状態では、それぞれ、ブドウ球菌、肺炎球菌等の化膿菌感染の重症化、大腸菌、緑膿菌等のグラム陰性菌感染の重症化、ポリオ、エンテロウイルスなどの細胞融解型ウイルス感染の重症化をもたらす。これら感染がいかに現れるかは、解剖学的・時間的因素と極めて関係が深い（図5）。つまり、外界と直接接する気道粘膜、腸粘膜は感染の場になりやすいことは予測される一方、皮膚はバリア機能を有し、骨・関節や脳脊髄は解剖学的に深部にあり、感染の場となりにくいと考えられる。実際、我々の集積したXLA症例を解析すると、XLAの初発症状として、反復性／遷延性発熱、反復気道感染、肺炎や中耳炎等の呼吸器関連の感染症が

多くを占め、皮膚化膿症や関節炎に加え、髄膜炎／脳炎などの中枢神経感染症は比較的少ない。その傾向は、幼少児で顕著であり、年長児では、他の免疫防御機構に助けられ幼少期に呼吸器関連の感染症を免れられた結果か、髄膜炎／脳炎などの中枢神経感染症を初発症状とするばかりが多い（図6）。髄膜炎／脳炎を来たす病原体として、肺炎球菌やインフルエンザ杆菌などの細菌のみならず、エコーウィルス、コキサッキーウイルス、ポリオウイルスなどのエンテロウイルスが知られている⁸⁾。ワクチン関連脳脊髄炎は低開発国でしばしば観察されているが、我国では1980年以降にはみられない。その理由として、我国のポリオウイルスワクチン接種の徹底があげられる。つまり、最近のXLA患者ではワクチン関連脳脊髄炎の発症を阻止するに充分な母親由来移行抗体が血液中に存在するものと推測される。

5. XLAにおける慢性脳脊髄炎

静注用免疫グロブリン剤の普及に伴い、XLA等の抗体産生不全症において、呼吸器感染症の反復、重症化は確かに少なくなった。しかし、免疫グロブリン補充療法を受けているにも関わらず、慢性の経過で様々な中枢神経症状を呈する症例が報告されている⁹⁾。その多くの原因がエンテロウイルスと考えられ、この要因として、血液脳関門の存在があげられる。つまり、エン

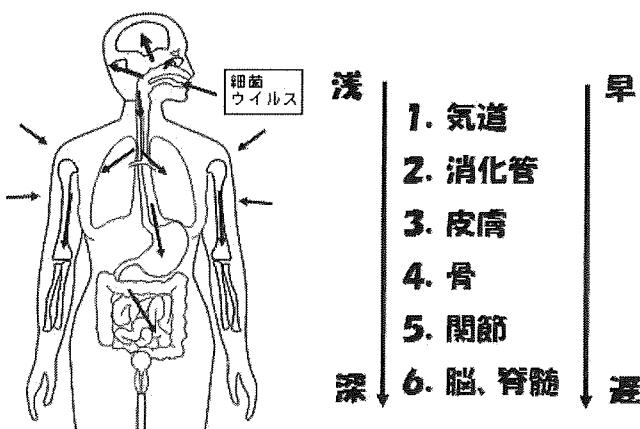


図4 抗体産生不全症における感染の場

テロウイルスが一旦中枢神経組織に到達すると、免疫グロブリン補充療法を行っていても血液脳関門を越え中枢神経組織に抗体が届きにくく、慢性の脳脊髄炎を来すことが考えられる。医中誌 WEB の検索から、我国にあっても、同様に XLA 患者でエンテロウイルスによる慢性進行性脳脊髄炎が少なからず報告されていることが分る（表 2）。さらに、麻疹ウイルスによる SSPE や JC ウィルスによる PML を来たした XLA 患者さえも報告されている。これらは、症例検討会、学会、雑誌などの報告のみであり、実際にはもっと多くの症例があるものと危惧される。重要なことは、免疫グロブリン補充療法を受けている症例でも、慢性脳脊髄炎症状の発現時の血清 IgG 値が 200 mg/dl 前後と、極めて低いことである。

6. XLA の免疫グロブリン補充療法の問題点

近年、XLA のガンマグロブリン補充療法にあたり、呼吸器感染症の反復、重症化を予防するためには、血清 IgG のトラフ値を 500 mg/dl 以上に保持することが推奨されている¹⁰⁾。そのためには、静

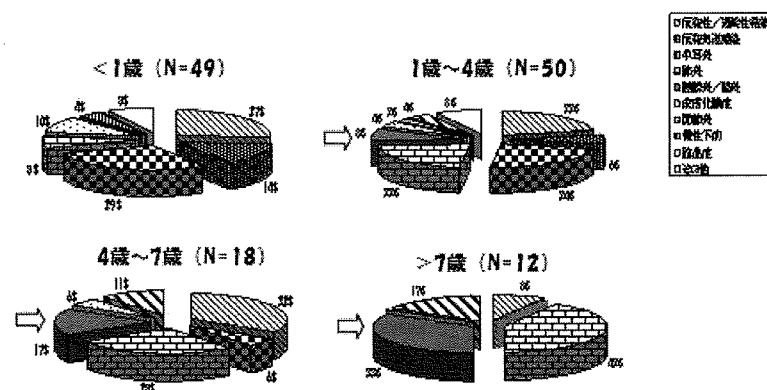


図 5 XLA の発現年齢と初発症状（矢印：髄膜炎／脳炎）

注用免疫グロブリン製剤を体重あたり IgG として 200～600 mg を 3、4 週に 1 回投与することが必要とされる。しかし、XLA の患者・保因者診断や相談に携わる中で、入院を要しないまでも気管支拡張症等の肺疾患で難治する成人例の実態を経験する。この背景として、我国における静注用免疫グロブリン製剤の添付文書が保険収載された 1980 年代のままになっていることがある。つまり、現在の添付文書では、抗体産生でみられる低 / 無ガンマグロブリン血症には、1 回の投与量が体重あたり 50～150 mg となっている。しかも、投与回数や投与間隔さえ記載がない。先天性免疫不全症に関する知識の普及により、静注用免疫グロブリン製剤の高用量

表 2 XLA における慢性脳脊髄炎（我国の報告例）

症例	報告年	診断名	年齢	ウイルス	血清 IgG 値	免疫グロブリン補充療法
1	1984	亜急性硬化性全脳炎	6	麻疹ウイルス	326 mg/dl	2.5g/月
2	1985	麻疹再活性化脳炎	16	麻疹		
3	1986	慢性髄膜脳炎	22	パルボウイルス		
4	1988	脳炎	7	エコー 11 ウィルス		
5	1989	亜急性脳炎	2	不明	<20 mg/dl	無治療
6	1993	慢性進行性脳症	11	不明	150 mg/dl	
7	1995	慢性髄膜脊髄炎	25	エンテロウイルス	205 mg/dl	5g/3週
8	1995	進行性多巣性白質脳症	21	不明		
9	1996	慢性進行性脳症	8	不明	321 mg/dl	
10	1998	慢性進行性脳症	?	不明		
11	1998	慢性髄膜脊髄炎	10	エンテロウイルス	260 mg/dl	100 mg/kg/月
12	2002	慢性脊髄炎	13	コキサッキー B1 ウィルス	<40mg/dl	無治療
13	2003	進行性多巣性白質脳症	37	JC ウィルス	検出感度以下	過去に受けている
14	2004	進行性脳症	5	不明		
15	2004	髄膜脳炎	21	エンテロウイルス	217 mg/dl	7.5g/月
16	2005	慢性髄膜脳脊髄炎	17	エンテロウイルス	272 mg/dl	

が一般的となりつつある。添付文書により行われる保険支払い審査は県単位で行われる。厚生労働省難治性疾患克服事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」の所属機関の調査から、県によっては審査が厳しく、投与量が制限されている実態が明らかとなっている。現在、静注用免疫グロブリン製剤の用量の見直しが検討されていて、時代にあった添付文書の改定が早急に認可されることが期待される。

7. おわりに

XLA で代表される抗体産生不全症の中心的治療手段は、言うまでもなく免疫グロブリン補充療法にある。早期診断により、早期からの導入が患者のQOL の改善、生命予後の向上をもたらすに違いない。しかし、免疫グロブリン補充療法により、一見気道感染の反復、重症化を予防できても、エンテロウイルスによる慢性進行性脳脊髄炎の発症を念頭におきたい。慢性進行性脳脊髄炎の治療に当たっては、脳脊髄閥門を考慮して、より高用量の免疫グロブリンの投与も考慮するべきかもしれない。

文 献

- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarstrom L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck JM, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 120:776-94, 2007.
- Quintana-Murci L, Alcais A, Abel L, Casanova JL. Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat Immunol.* 8:1165-71, 2007.
- Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, Hashimoto S, Kunikata T, Arai S, Kurimoto M, Niida Y, Matsuo H, Sakiyama Y, Iwata T, Tsuchiya S, Tatsuzawa O, Yoshizaki K, Kishimoto T. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood.* 91:595-602, 1998.
- Nomura K, Kanegane H, Karasuyama H, Tsukada S, Agematsu K, Murakami G, Sakazume S, Sako M, Tanaka R, Kuniya Y, Komono T, Ishihara S, Hayashi K, Kishimoto T, Miyawaki T. Genetic defect in human X-linked agammaglobulinemia impedes a maturational evolution of pro-B cells into a later stage of pre-B cells in the B-cell differentiation pathway. *Blood.* 96:610-7, 2000.
- Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, Sira MM, Suga K, Sekiguchi T, van Zelm MC, Miyawaki T. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun.* 8:663-70, 2007.
- Conley ME, Brodes A, Hernandez-Trujillo V, Howard V, Kanegane H, Miyawaki T, Shurtliff SA. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev.* 203:216-34, 2005.
- Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukura H, Kubota T, Tsukada S, Miyawaki T. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 108:1012-20, 2001.
- Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Ochs HD. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 85:193-202, 2006.
- Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, Espanol T, Fasth A, Huttenlocher A, Krogstad P, Marthinsen L, Notarangelo LD, Pasic S, Rieger CH, Rudge P, Sankar R, Shigeoka AO, Stiehm ER, Sullivan KE, Webster AD, Ochs HD. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol.* 102:19-24, 2002.
- Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 109:581-91, 2002.

教 育 講 演 1

プリオント病および進行性多巣性白質脳症の診療ガイドライン

Clinical guidelines of prion disease and progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)

水澤 英洋

プリオント病 (Prion disease)

1. プリオント病とは

プリオント病とは、プリオント蛋白が正常型から感染性を持つ異常型に変換することにより主に中枢神経系内に蓄積し、神経機能を障害する致死性疾患で伝播性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform

Encephalopathy: TSE) ともいう (図1)。その特徴の一つは、感染因子はウイルスなどの生物ではなく蛋白そのものと考えられていることであり、プリオントとはビリオントにならって造られた蛋白性感染粒子という意味の造語である。感染型プリオント蛋白も一次構造は正常型と同じであるが、二次構造が異なり β シートの比率が多くなり凝集しやすくなっているとされている。また、ヒトのクロイツフェルトヤ

図1

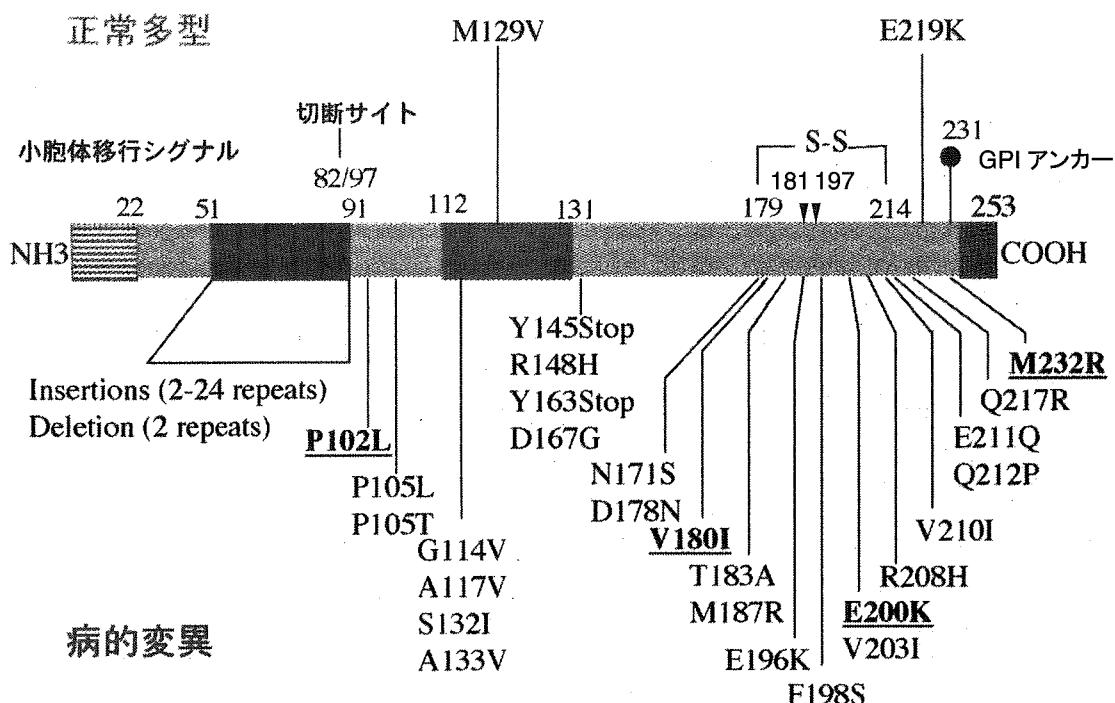


図1 プリオント蛋白遺伝子の正常多型と病的変異

上方に正常多型を示し下方にこれまで報告のある変異を示す。181, 197は糖鎖結合部位。

コブ病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、羊のスクレーピー(Scrapie)、牛の牛海綿状脳症(Bovine spongiform encephalopathy: BSE)、鹿の慢性消耗病(chronic wasting disease: CWD)など人獣共通感染症であり、変異型CJDはBSE罹患牛からヒトへ感染したものと考えられている。したがって“感染症”とも捉えられ、我が国では第5類感染症に指定されており、診断後1週間以内に保健所に届け出なければならない。さらに、正常 pri-on 蛋白をコードする pri-on 蛋白遺伝子の変異によっても生じる遺伝性疾患でもあり多数の変異が知られている(図1)。現在、ヒトの pri-on 病は原因不明の特発性、感染によることがはつきりしている感染性(あるいは環境獲得性)、遺伝性の三つに大別される(表1)。また、蓄積する異常型 pri-on 蛋白について、ウエスタンプロット上プロテアーゼで処理した後の分解断片が約21kDの1型と19kDの2型に大別され(図2)、コドン129のメチオニン(M)かバリン(V)かという多型と組み合わせると臨床病型とよく一致することから、MM1、MV2といった分類も併せて用いられる。現在の所、残念ながら正常型から異常型への変換の機序、あるいは感染のメカニズム、異常型 pri-on 蛋白が神経障害を来す機構などはまだ解明されて居らず、正常型 pri-on 蛋白の機能も充分には分かっていない。

表1

特発性 pri-on 病(孤発性CJD)
古典型[MM1,MV1]、失調型[MV2,VV2]、認知症型[VV1]
視床型[MM2A]、皮質型MM2A
感染性 pri-on 病(環境獲得性 pri-on 病):
Kuru
医原性CJD(硬膜移植後CJD、下垂体製剤投与CJD、他)
変異型CJD(vCJD)[MM2B]
遺伝性 pri-on 病:
家族性CJD
Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)
致死性家族性不眠症(FFI)

図2

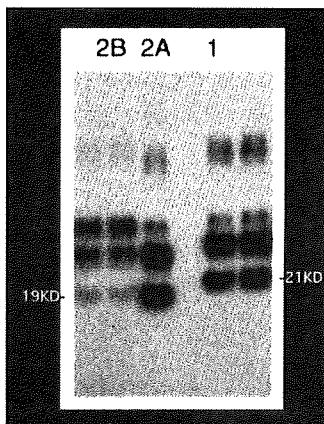


図2 蓄積した異常 pri-on 蛋白の蛋白型
Proteinase K処理後のウエスタンプロット
イングにより1型:21kD(コドン82付近で分解)と2型:19kD(コドン97付近で分解)
に大別される。上方の二本のバンドは結合する糖鎖が1個か2個かによるものであり、ふつう2型は2Aに示す様に2糖鎖断片が無糖鎖断片より小さくなるが、変異型CJDでは2Bに示すように2糖鎖断片が無糖鎖断片より大きくなる。(厚生労働省、遅発性ウイルス感染に関する調査研究班報告書、2002)

2. 我が国における pri-on 病の疫学

現在、本邦では厚生労働省の難治疾患克服研究事業の pri-on 病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の中にサーベイランス委員会を組織して、全ての pri-on 病を原則的に実地調査する体制をとっている(図3)。従来は、特定疾患の医療券交付申請に関わる臨床調査個人票により症例を把握していたが、時間が掛かり悉皆性が乏しいことから、感染症としての届け出情報、さらには遺伝子検査や髄液検査の依頼時の情報から把握するようになり、飛躍的に調査対象が増加している。しかしながら、サーベイランス委員会で認定される患者数は毎年約110名であり死亡統計の患者数が約150名であることと比較するとまだ少なく、調査に対する同意が得られないとか診断上の問題があるなどの可能性が残る。サーベイランス委員会では、1999年から2007年2月まで897名を pri-on 病と判定した。男女比は42:58とやや女性に多く、平均発症年齢は約66歳、罹病期間は約17ヶ月であり、診断の内訳は孤発性CJDが704例(78.5%)、遺伝性 pri-on 病が124例(13.8%)、感染性 pri-on 病が67例(7.5%)であった。蛋白型による各病型頻度は、MM1:11例、MM(病理検体なし):355例、MM2:8例、MM1+2:2例、MV(病理検体なし):14例、VV2:2例、VV(病理検体なし):2例、不明(pri-on 蛋白遺伝子検索未検):310例であるが、非典型的な病像を呈する2型やコドン129にVを持つ病型がより多く剖検され検索されやすいというバイアスが存在することに留意する必要がある。我が国では剖検・病理検査は言うに及ばず遺伝子検査さえも実施されていない症例が多いことが分かる。

図4

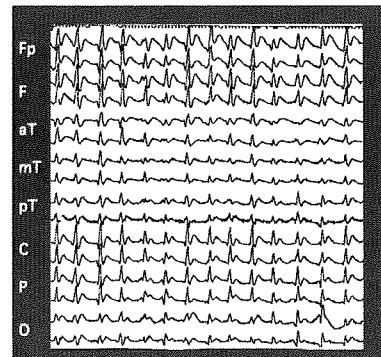


図4 孤発性CJD患者の脳波
周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)がみられる

図3

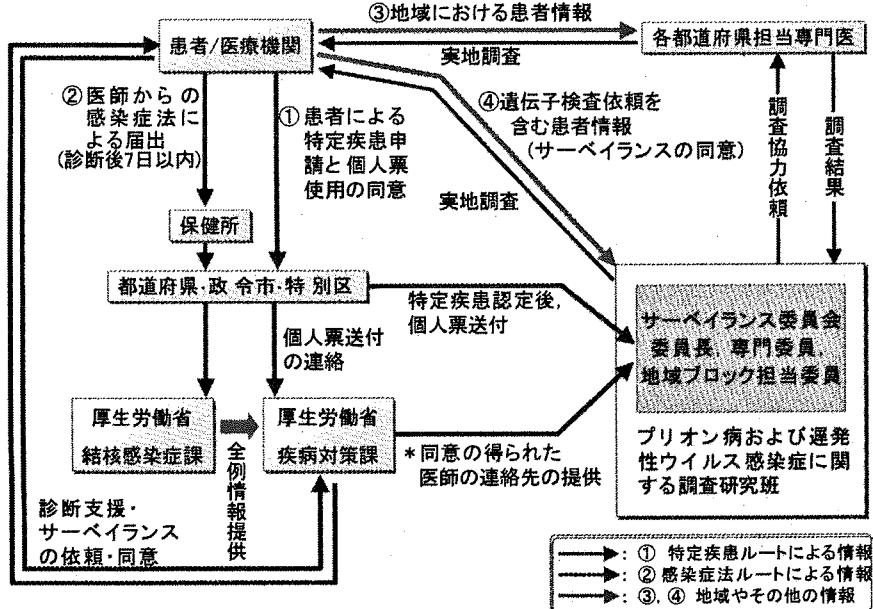


図3 わが国におけるプリオント病のサービスランシステム体制

表2 クロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患サーベイランス調査票（抜粋）

症状	経過	進行性で ある 初発症状	1. 有			2. 無			3. 不明			4. ()		
			月から	年	月から	年	月から	年	月から	年	月から	年	月から	年
1) ミオクローネス			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
2) 進行性痴呆又は意識障害			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
3) 錐体路症候			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
4) 錐体外路症候			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
5) 小脳症候			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
6) 視覚異常			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
7) 精神症候			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
8) 無動・無言状態			1. 有	2. 無	3. 不明	平	年	月から						
9) その他の症候			症候	症候	症候	平	年	月から						
10) 症状			症候	症候	症候	平	年	月から						
1) 脳波：PSD			1. 有	2. 無	3. 不明	(検査時期)	平成	年	月	日				
基礎運動の徐波化			1. 有	2. 無	3. 不明	(検査時期)	平成	年	月	日				
2) 脳像：CT・MRI・脳血管撮影			1. 有	2. 無	3. 不明	(検査時期)	平成	年	月	日				
diffusionまたはFLAIR・MRIで基椎骨孔			1. 有	2. 無	3. 不明	(検査時期)	平成	年	月	日				
3) プリオント蛋白 (PrP) 遺伝子検査			1. 施行 (変異)	2. 有	3. 無	4. 不明	内容 ()	1. 未施行						
コドン129の多型 Met/Met Met/Val Val/Val			コドン219の多型 Glu/Glu Glu/Lys Lys/Lys											
4) 脊髄液 検査時期 平成 年 月 日			蛋白量 (正・増)	mg/dl	細胞数 (正・増)	(3)								
NSE (正・増)			ng/ml		14-3-3 (正・増)	(3)								

拡大診断基準 (WHO 1998)：上記の診断基準の C の疑い例 (possible) に入る例で、脳波上 PSD がなくても、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され臨床経過が 2 年未満の場合、ほぼ確実例 (probable) とする。

表3 孤発性CJDの臨床病型

	臨床型	発症年齢	進行経過	ミオクローネス	PSD	脳波 14-3-3	脳液 tau	MRJ-DWI 高信号	PrP ^{SC} の 沈着様式	その他
M1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
M1V1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
M1M2	視床型	50代	緩徐	-	-	-	-	-	(シナプス型)	SPECT
M1M2c	皮質型	60代	亜急性	+	まれ	(+)	(+)	+	(シナプス型)	
M1V2	失調型	60代	緩徐	+	まれ	まれ	(+)	+山	ブラーク型	
VV2	失調型	60代	緩徐	まれ	まれ	(+)	(+)	+山	ブラーク型	
VV1	皮質型	40代	緩徐	-	-	(+)	(+)	+	シナプス型	

3. 診断のガイドライン

我が国のプリオント病の診療ガイドラインは、2002年に研究班から発刊されているが、この5年間に様々な非典型的症例や病型が明らかになり診断上のポイントも明らかになってきた。現在、我が国では1998年のWHOの診断基準に準拠して、孤発性CJDについて、(亜急性の)進行性認知症を呈し、脳波で周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD、図4) を認め、ミオクローネス、錐体路徴候/錐体外路徴候、小脳症候/視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を示すものをほぼ確実例 (probable) としている (表2)。PSDがないものは疑い例 (possible) と判定し、病理検査やウエスタンブロットで確認されたものは確実例 (definite) となる。

この基準は孤発性CJDの大部分(MM1、MV1)が示す古典型と呼ばれる臨床症候に基づいているが、MM2、MV2、VV2、VV1の多型蛋白病型の症例はわが国では非常にまれではあるが、臨床経過が長い、ミオクローヌスがない、PSDがないといった

図5

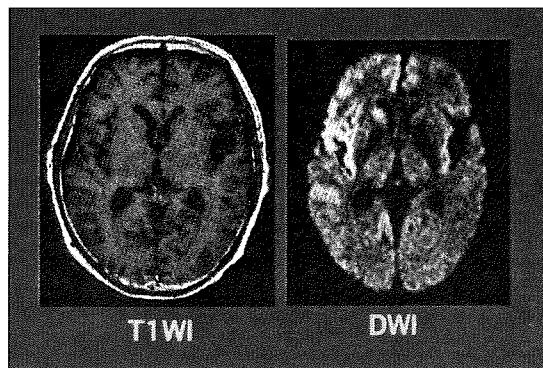


図5 孤発性CJDの脳MRI

T1WIにて萎縮など全くない状態でも、DWIでは右優位に基底核と大脳皮質に斑のある高信号域を認める。患者はこのときすでに急速に進行する認知症状、歩行障害、左に強いミオクローヌスを呈していた。

非典型的な臨床像を示す(表3)。

ここで、役立つのが脳MRIと髄液検査である。孤発性CJDでは大脳皮質と線条体に斑(むら)のあるDWI、FLAIR、T2WIでの高信号変化が特徴的で、とくにDWIでの変化は、時には臨床症候が明らかになる前など非常に早期に出現することが知られている(図5)。MRI T2WIあるいはFLAIRでの視床とくに両側視床枕やそこから内側前方へかけての高信号は、視床枕サイン、ホッケー杖サインなどと呼ばれ変異型CJDの特徴的所見として知られている(図6)。この場合注意すべきは、1)線条体も高信号になることはあるが視床の方がより高度である、2)T2WIあるいはFLAIRでの基準であってDWIでの基準ではないことである。我が国ではDWIもほぼルーチンに撮像されることが多くそれをもって変異型CJDではないかと疑われることもある。わが国の変異型CJDでも視床病変はDWIの方がよりはっきりと認められる(図6)。いずれにせよ、視床は病理学的にも基底核同様に障害されやすいところであり、MRI上も病変を認めることができ充分に留意する必要がある(表3)。

図6

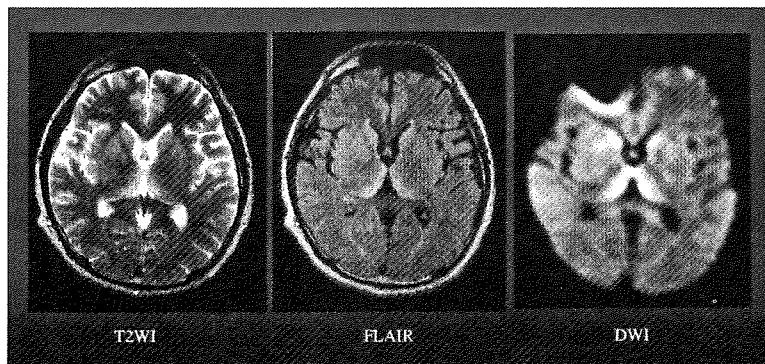


図6 変異型CJDの脳MRI

両側の視床枕から内側前方にかけてT2WI、FLAIRで高信号がみられDWIでも尾状核頭より強い高信号が認められる。(主治医のご厚意による)

図7

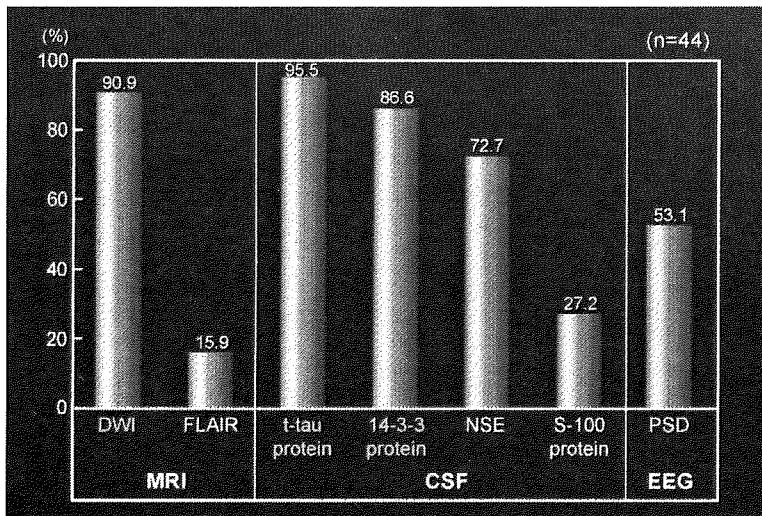


図7 CJDにおける髄液検査とMRI検査の感度(n=44)

MRIのDWI、髄液の総タウ蛋白、14-3-3蛋白の感度が高いことがわかる。

(文献21より引用)

図8

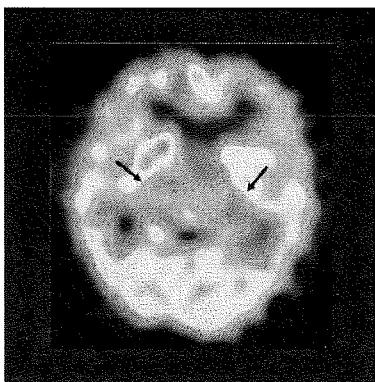


図8 視床型 CJD（視床型 MM2）の脳SPECT

視床型 MM”患者では PSD ではなく MRI や髓液にも異常が認められないが、SPECT にて両側視床の血流低下（矢印）が示唆される。（東北大学神経内科 志賀裕正先生のご厚意による）

表4 我が国における遺伝性プリオント病の頻度 (n=123例)

V180I fCJD 41	P105L GSS 3	その他 4
E200K fCJD 25	D178N FFI 1, fCJD 2	不明 5
P102L GSS 24	V203I fCJD 1	(コドン180/232の重複1例含む)
M232R fCJD 16	R208H fCJD 1	

髓液では 14-3-3 蛋白、タウ蛋白、神経特異的エノラーゼ (NSE) などが高値を示すことが多い。とくに 14-3-3 蛋白は WHO の診断基準では、これが陽性で経過が 2 年未満であれば PSD がなくともほぼ確実としている（表 2）。また、研究班の調、佐藤等はリン酸化と非リン酸化タウを合わせた総タウ蛋白が非常に高い感度を示すことを報告している（図 7）。いわゆるタウオパシーでも髓液のタウ蛋白が増加するが、それはリン酸化タウであることから両者の比をとることで鑑別出来ることも示されている。

したがって、表 3 の古典型以外のまれな病型であっても臨床経過・症候に加えて髓液と MRI 検査をすることで、プリオント病の診断は相当可能である。ただ、視床型 MM2 は、従来視床型 CJD と呼ばれていたものであり、致死性家族性不眠症 (FFI) に対応して孤発性致死性不眠症とも呼ばれるが、古典型的の特徴的所見の多くを欠き、髓液検査、MRI にても異常を検出できないことが多い。この場合は SPECT や PET にて視床の血流低下や代謝障害を検出することが診断への手がかりとなると思われる（図 8）。

遺伝性プリオント病では、P102L 変異により経過数年の遺伝性脊髄小脳失調を呈する Gerstmann-Straeussler-Scheinker 病 (GSS) が有名であるが、本邦で最も多くまた本邦に特有なのは V180I 変異による家族性 JCD である（図 1、表 4）。ミオクロー

ヌスの出現が遅く PSD もないことが多いため、失調性歩行が目立たなければ初期の臨床像はアルツハイマー病と区別が難しい。幸い、髓液や MRI で前述の特徴的所見はあるが、家族歴はないのがふつうで遺伝子検査をしなければ確定診断は不可能である。やはり本邦に特有でかつ頻度も高い M232R も“孤発性”であり、臨床的にも古典型と非古典型的の両者があり 180 変異と同様な注意が必要である。E200K は欧州にも多く家族性の古典型的症候を示すことが多いが FFI の病像を呈するものもある。その他痙性対麻痺を主体とする P105L は本邦に特異的であり、欧米で多い FFI は本邦では極めて希である。いずれにせよ、遺伝性プリオント病は家族歴がない、同一変異が同一家系内でも異なる病像を示す、経過が長く臨床症候も非古典的なことがあり、脳波に加えて、髓液、MRI 検査、遺伝子検査は必須である。すなわち、“孤発例”であっても遺伝子検査を行わなければならない。なお、遺伝性プリオント病には集積地があるため、診療や研究に際しても患者と関係者のプライバシーの保護には最大の注意を払う必要がある。

我が国の感染性（環境獲得性）プリオント病は英国滞在中に感染したと思われる変異型 CJD の 1 例を除いては、全て硬膜移植後 CJD であり、これまで累積 129 例に上り全世界の約半数を占めるという状況である。発症年齢は平均約 56 歳で孤発性 CJD より約 10 歳若い。ヒト硬膜の輸入は 1973 年からであるが、発症は 1982 年から急増し始め米国で第 1 例目が報告され硬膜がアルカリ処理されるようになった 1987 年を最後に 1988 年から激減した。ただ、その後も毎年 1 ~ 2 名ずつの発生がみられ、潜伏期は平均約 11 年であるが 1 年から 25 年と幅が広い。原因となった脳疾患は脳腫瘍、出血などの他、顔面痙攣や三叉神経痛などの非常に小さな病変のものも含まれている。臨床像は約 70% は古典型 CJD と同様であるが、残り約 30% が歩行失調で発症しミオクローヌス、認知症、無動無言の出現が遅く、緩徐進行性で PSD もない非古典型を呈する。後者は、脳萎縮が軽度で、病理学的には変異型 CJD にみられる florid 班に似たアミロイド斑がみられる。診断上重要なのは、このような非典型例が存在することを認識しつつ、病歴で脳や脊髄の手術歴の有無、その内容を詳細に聴取することである。

表5 変異型CJDの診断基準

I A	進行性精神・神経障害
B	経過が6ヶ月以上
C	一般検査上、他の疾患が除外出来る
D	医原性の可能性がない
E	家族性CJDを否定できる
II A	発症初期の精神症状（抑鬱、不安、無関心、自閉、妄想）
B	痛みを伴う感覺障害
C	失調
D	ミオクローヌス、舞蹈運動、ジストニア
E	認知症
III A	脳波でPSD陰性（終末期に陽性の症例あり）
B	MRIT2WIで両側視床枕の高信号
IV A	口蓋扁桃生検で異常プリオントン陽性

Definite : IA+神経病理陽性所見
Probable : IA-E+IIの4/5項目+III A+B、あるいはIA-E+IVA
Possible : IA-E+ IIの4/5項目+III A

4. 治療のガイドライン

最初に述べたようにまだ発症機序が解明されて居らず根本的治療法は開発されていない。したがって、ほとんど対症療法になるが大部分は進行が早いためすぐに無動性無言の寝たきり状態の介護ということになる。ただ、途中経過でふらつき歩行が目立つ時期には転倒予防、また臥床状態になってからもしばらくはミオクローヌスが激しいことがありベッド柵での外傷予防などに留意する。近年、キナクリンの経口投与とペントサンの脳室内投与の試験が、プリオントン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班とプリオントン病に対する診断・治療技術開発に関する研究班の共同事業で行われたが、現段階では臨床応用を勧めるだけの成果は得られていない。現在、国外を中心にドキシサイクリン、シンバスタチン、ミノサイクリン、フルピルチニなどの既存薬の効果を試す試験が行われているが、根本的治療法の開発と合わせて努力を続ける必要がある。また、プリオントン病は患者数が少なく治験などは一国ではなく多くの国々が協力して行なうことが望ましい。

プリオントン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班では遺伝相談を含めた専門家があり直接にあるいは難病情報センターを介して随時相談に応じている。また、ヤコブサポートネットでも様々な支援活動を行っている。

5. 感染予防のガイドライン

これまで、平成12年にクロイツフェルトヤコブ病診療マニュアル、平成16年に感染予防ガイドラインが出されている。近年、特に問題になっている

のは医療行為を介した二次感染の可能性のある事例の発生である。例えば、外傷などで緊急の脳外科手術を受けた後にCJDと診断され、その診断確定までの間、同じ手術室で同じ手術器具を用いて脳外科手術が行われるという事例である。もちろん、通常の洗浄滅菌、消毒は行っているわけであるが、プリオントン病に対応したものではないために二次感染が生じる可能性が残る。この場合手術を受けた患者の中から二次感染リスクを保有すると思われるものをピックアップして告知しフォローアップを行っている。このような問題に対応するため、厚労省では一昨年来CJD二次感染防止対策検討委員会を立ち上げて検討を重ねている。平行して研究班では感染予防ガイドラインの改訂を行っており、今年度中には完成のみとおしえである。

6. プリオントン病診療のポイント？

誤診を防ぎ二次感染を予防するために？

- 1) 孤発性古典型CJDを熟知：老年期に急速進行性認知症を呈しミオクローヌス、運動失調（歩行障害）／視覚異常を伴い無動無言にいたる。
- 2) 非典型例の存在に注意：孤発性CJDの一部（とくにMM2）、遺伝性プリオントン病(180, 232, etc)、医原性CJDの一部（硬膜使用手術歴など）、変異型CJD（若年、外国滞在歴、MRI-視床枕シン）
- 3) 原因不明の認知症、運動失調、痙攣性対麻痺、ミオクローヌス、精神症候、意識障害（無動無言）などでは必ずプリオントン病を考慮（表6）
- 4) 上記#1～3で行うべき検査：脳波（PSD）、MRI-DWI（高信号）、髄液14-3-3蛋白／タウ蛋白、プリオントン蛋白遺伝子、SPECT
- 5) プリオントン病の診断、治療、感染予防、カウンセリング等に研究班／厚労省／都道府県の支援体制／ヤコブサポートネットなどを活用
 1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオントン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」
(<http://prion.umin.jp/prion/index.html>)
 2. 難病情報センター
(<http://www.nanbyou.or.jp/>)
 3. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance.
(<http://www.cjded.ac.uk/figures.htm>)

表6 プリオント病の鑑別診断

1) 臨床症候	2) MRI-DWI高信号
アルツハイマー病	ミトコンドリア脳筋症 てんかん
脳血管性痴呆	無酸素/虚血性脳症
脊髄小脳変性症	代謝性脳症
パークソン症候群	3) 髄液14-3-3蛋白, タウ蛋白
痴呆を伴う運動ニューロン疾患	脳血管障害
ピック病	髄膜炎, 脳炎
単純ヘルペス等ウイルス性脳炎	代謝性脳症
脳原発性リンパ腫	橋本脳症
代謝性脳症・低酸素脳症	低酸素脳症
その他の病因による痴呆性疾患	傍腫瘍性症候群 悪性リンパ腫 アルツハイマー病 ギランバレー症候群

表7 PMLの初発症状

初発症状	Non-HIV (n=18)	HIV (n=11)	計 (%)
認知機能障害	5	7	12 (41)
失語症	3	4	7 (24)
脳神経麻痺	3	2	5 (17)
視力障害	3	4	7 (24)
片麻痺/四肢麻痺	10	7	17 (59)
小脳症状	5	0	5 (17)
感覚障害	3	0	3 (10)
頭痛	1	2	3 (10)
痙攣	0	1	1 (3)
不随意運動	1	2	3 (10)

(文献 39, 40 より)

表8 PMLの経過中にみられる神経症候

経過中症候	Non-HIV(n=18)	HIV(n=11)	計 (%)
認知機能障害	15	7	22 (76)
失語症	11	7	18 (62)
無動・無言	14	3	17 (59)
脳神経麻痺	12	3	15 (52)
視力障害	5	6	11 (38)
構音障害	13	7	20 (69)
嚥下障害	14	7	21 (72)
片麻痺/四肢麻痺	16	9	25 (86)
深部反射亢進	12	7	19 (66)
錐体路症状	15	8	23 (79)
小脳症状	8	2	10 (34)
感覚障害	7	4	11 (38)
パークソンズム	2	1	3 (10)
不随意運動	3	3	3 (21)
頭痛	2	1	3 (10)
痙攣	1	3	4 (14)
膀胱直腸障害	9	5	14 (48)

(文献 39, 40 より)

- 6) 二次感染予防の徹底：脳外科手術、眼科手術などの前にプリオント病ではないか疑い、神経内科の専門医にコンサルトし、緊急でなければ少し経過を見ることも有用〔新しいガイドラインを参照〕

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy :PML)

1. PML の概要

PML とは、Polyomavirus 科、Polyomavirus 属の 2 本鎖 DNA ウィルスである JC ウィルスが大脳を中心として中枢神経系のグリア細胞に感染する

ことによる脱髓性疾患である。殆どのものが幼小児期に感染し、ウィルスは腎や骨髄などに潜伏感染していて健常人の 70% に抗体が検出される。これらの潜伏していたウィルスが免疫抑制状態で再活性化されて発症すると考えられている。きわめて希な疾患であるが、エイズでは 2 ~ 5% にみられる。研究班の全国調査では、初発症状としては、片麻痺 / 四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視力障害が比較的多く（表 7）、経過中の症候としてもそれらに加えて構音・嚥下障害、錐体路徴候、無動・無言、脳神経麻痺などがみられやすい（表 8）。調査出来た PML52 例中 24 例が死亡しており平均罹病期間は 5.6 ヶ月（1 ~ 25 ヶ月）であり、現時点ではほぼ致死的な疾患と言える。

表9 進行性多巣性白質脳症(PML)の診断基準

Definite PML : 下記基準項目の5を満たす
Probable PML : 下記基準項目の1, 2, 3および4を満たす
Possible PML : 下記基準項目の1, 2および3を満たす
1. 成人発症の数カ月で無動性無言状態に至る亜急性進行性の脳症(注1)
2. 脳MRI/CTで、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在(注2)
3. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる(注3)
4. 脳脊髄液からPCRでJCV DNAが検出(注4)
5. 剖検または生検で脳に特徴的病理所見(注5)とJCV感染(注6)を証明

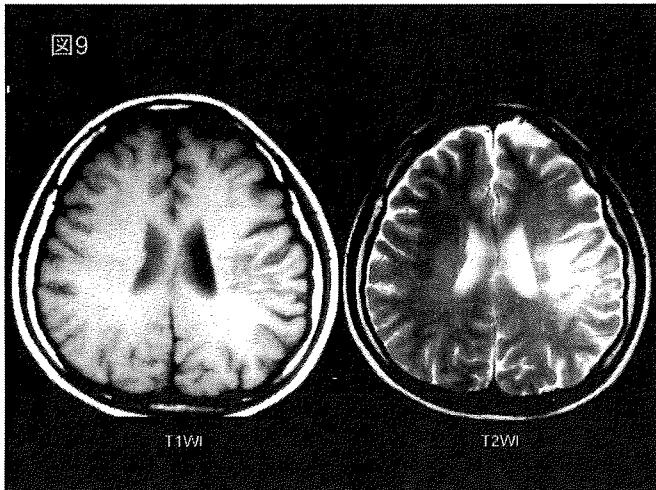
PCR: polymerase chain reaction

(厚生労働省ブリオニン病等調査研究班、2004年)

診断基準注

- (1) 免疫不全(AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など)の患者に好発し、AIDSでは小児期発症もある。発熱・髓液細胞増加などの炎症反応は欠き、記憶力障害、同名言葉、失語、片麻痺など多彩な神経症候を呈することが特徴である。
- (2) 病巣の検出にはMRIT2強調像が最も有用であり、高信号として描出される。病巣は脳皮質下白質に好発し、皮膚境界まで病変が及ぶと特徴的な執刀貝様の形状を呈する。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることがある。MRI拡散強調画像は早期の病変を検出しえるので診断に有用である。
- (3) 白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全症ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などがある。しかしAIDSなどPMLがよくみられる病態にはしばしばHIV脳症やCMV脳症などが合併する。
- (4) 病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PMLの疑いが強ければ再検査する。
- (5) 脱髓鞘、ヘマトキシリンに濃染する腫大した核を有する細胞の存在、アストログリアの反応、マクロファージ・ミクログリアの出現。
- (6) JCV蛋白またはmRNAの証明、多量のウイルス核酸の証明、電顕によるウイルス粒子の同定、など。

図9



側脳室近傍の深部白質から大脳皮質直下に至るまでの不規則な形の脱髓鞘の所見がみられる。(都立駒込病院神経内科 岸田修二先生のご厚意による)

表10 我が国の1999～2003年間
PML患者52名の内訳

確実 PML	20例	合併症	
ほぼ確実 PML	18	エイズ	21(40%)
		血液系悪性腫瘍	13
疑い例 PML	14	膠原病	7
		慢性腎不全	2
合計	52例	先天性免疫不全症	1
		癌腫症	1
		肝疾患	1
		合併疾患なし	6例

2. 診療ガイドラインと我が国におけるPMLの疫学

研究班では、2004年に診断基準(表9)を作成しそれに基づいて全国調査を行った。基本的には臨床症候にて疑いを持ち、MRIにて大脳白質を中心とする脱髓病変がみられたらPMLは鑑別にあがってくる(図9)。診断上ほぼ確実例(probable)となるには、髄液のJCウイルスゲノムの検査にて転写調節領域のPML型変異を検出あるいはウイルス量の増加を確認する。最終的に剖検あるいは生検にて病理学的あるいはゲノム解析によりJCウイルスの感染を証明すれば確実例(definite)とな

図10

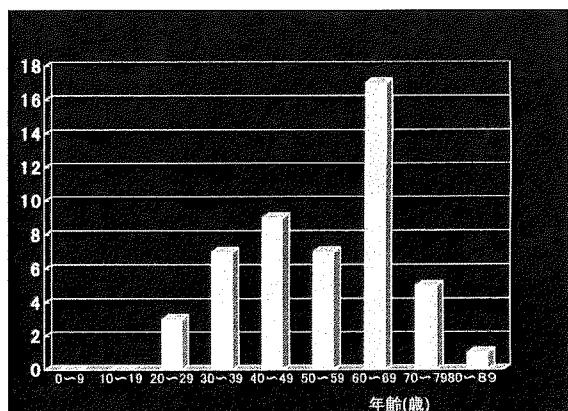


図10 わが国のPML患者52例の発症年齢

男女比は31:21で男性に1.5倍多く、発症年齢は25歳から80歳で平均59歳であった。

図 11

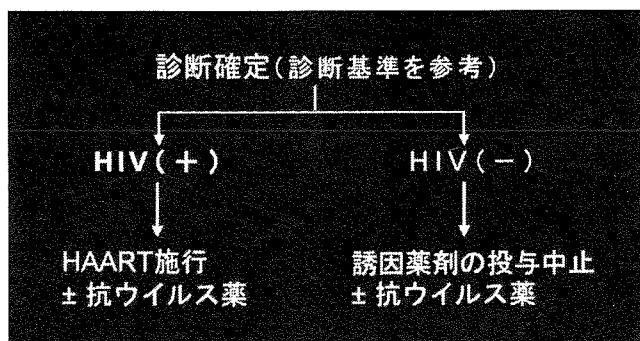


図 11 PML の治療指針

抗ウイルス薬としては cidofovir あるいは cytarabine の報告が比較的多い。(文献 46 から引用)

る。表 10 と図 10 にその調査結果を示すが過去 5 年間で 52 例が PML と判明した。40% はエイズに合併しており、白血病などの血液系の悪性腫瘍、膠原病が続いている。いわゆる癌が希であることと、特に合併症なく発症した症例が 10% 以上あることは注目される。また比較的若い年齢にも認められるることはエイズの合併に起因する可能性がある。

治療の根本は免疫力を高める治療と抗ウイルス治療とに大別される。まずは、できる限り原因となつた可能性のある免疫抑制剤や抗ガン剤を減量中止し、HIV 感染者においては HARRT を導入する。実際、HARRT の導入により HIV 関連 PML の延命、髄液でのウイルスの消失、症状の改善などが報告されている。しかし、無効な症例の存在や免疫再構築症候群 (immune reconstruction syndrome: IRS) を合併し一時的に症候や MRI 所見が増悪することがあり注意が必要である。IRS も軽症なら HARRT を継続するが、重症の場合は治療を中断し副腎皮質ステロイドを用いる必要がある。IL2 による免疫賦活療法はまだ有効性は確定していない。

抗ウイルス薬としては vidarabine, acyclovir, cidofovir, cytarabine、インターフェロンなどが数多く試され、有効であったとされるものもあるが、症例数が少ないためコンセンサスの得られたものはない。研究班の診療ガイドラインでは現在、比較的報告の多い cidofovir と cytarabine を推奨しているが(図 11)、HIV 非関連 PML での HARRT を含め、複数の治療プロトコールを準備しその結果を解析するといった前向きの取り組みが必要と思われる。なお、PML の診断や治療についても研究班にて様々な支援を行っており、是非活用して診療に役立てていただければ幸甚である。

謝 辞

本教育講演に用いられたプリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の成果につき、班員や研究協力者とくに CJD サーベイランス委員会と PML 分科会のメンバー、また全国都道府県の CJD 専門医の方々に深謝する。

文 献

4. Prusiner SB: Shattuck lecture-Neurodegenerative diseases and prions. New Engl J Med 344:1516-1526, 2001
5. 山内一也、立石潤、監修：スローウィルス感染とプリオント。近代出版、東京、1995
6. 水澤英洋：プリオント病の最近の知見－Overview－。神経内科 63:409-416
7. 日詰正樹、水澤英洋：プリオント病・疾患概念の確立。日本臨床 65:1373-1378、2007
8. Parchi P, et al:Classification of sporadic Creutzfeldt-Yakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 46:224-233,1999
9. 八谷如美、金子清俊：プリオント病・正常プリオント蛋白とその機能。日本臨床 65:1385-1390、2007
10. 坂口末廣：プリオント病・プリオント伝播（プリオント蛋白異常化）のメカニズム。日本臨床 65:1391-1395、2007
11. 石倉菜子：プリオント病・神経変性の機構－Notch-1 の関与－。日本臨床 65:1397-1400、2007
12. 中村好一、渡邊至、山田正仁、水澤英洋：プリオント病の疫学：本邦と世界の状況。厚生労働省難治性疾患克服研究事業、プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班、平成 18 年度報告書。厚生労働省、2007、p295-299
13. 厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル（改訂版）。厚生労働省、東京、2002
14. Shiga Y, et al: Diffusion weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 63:443-449, 2004
15. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG : A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 347 : 921-925, 1996
16. Will RG, et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 47:575-582, 2000
17. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart

- G, Macleod MA, Ironside JW, Cousens S, Colchester AFC, Hadley DM, Will RG : The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 355 : 1412-1418, 2000
18. Zeidler M, et al: WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance. WHO, Geneva, 1998
19. Zerr I, Poser S: Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD: With special emphasis on laboratory tests. APMIS 1100:88-98, 2002
20. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sanchez-Valle R, Mitrova E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, Bodemer M, Slivarichova D, Saiz A, Calero M, Ingrosso L, Knight R, Janssens ACJW, Van Duijn CM, Zerr I : CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 67 : 637-643, 2006
21. 佐藤克也、調漸、江口克巳：プリオント病・孤発性プリオント病（孤発性古典型CJD、視床型CJD、MM2皮質型CJD）. 日本臨床 65:1423-1432, 2007
22. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al: Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 64: 643-648, 2005
23. 志賀裕正：プリオント病・臨床的特徴と検査所見. 日本臨床 65:1407-1415, 2007
24. 佐藤猛、水澤英洋、袖山信幸、他：感染性プリオント病：硬膜移植後CJDと変異型CJD. 神経進歩 47 : 100-108, 2003
25. Noguti-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 69: 360-367, 2007
26. 変異型CJDワーキンググループ：わが国において発生した変異型クロイツフェルトヤコブ病に関する報告. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」平成16年度報告書、p323-335, 2005
27. Yamada M on behalf of the Variant CJD Working Group, Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan : The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. Lancet 367: 874, 2006
28. 山田達夫, 堂浦克美, 坪井義夫, 中島雅士, 藤木富士夫, 山内淳史, 片岡泰文：クロイツフェルト・ヤコブ病患者に対するキナクリン治療—31症例における効果, 副作用の分析—厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」平成15年度報告書, pp.113-124, 2005
29. Haik S, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, Faucheux BA, Soubrie C, Boher E, Belorgey C, Hauw JJ, Alperovitch A : Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. Neurology 63 : 2413-2415, 2004
30. PRION-1 : Randomised trial of quinacrine in human prion disease ; <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/cjd.asp>
31. 山田達夫, 坪井義夫 : Creutzfeldt-Jakob 病の治療 : 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンボリサルフェート脳室内持続投与療法の効果および安全性に関する検討. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」平成18年度報告書、pp173-176, 2007
32. Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG : Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. J Infect 50 : 394-396, 2005
33. 逆瀬川裕二、堂浦克美：プリオント病・プリオント病の診断支援・治療への試み. 日本臨床 65:1417-1422, 2007
34. 医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者(疑いを含む)に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究班：クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン. 平成14年度報告書、2003
35. 岸田日帶、黒岩義之：プリオント病・プリオント病の感染予防. 日本臨床 65:1454-1459, 2007
36. Astrom K, Mancall E, Richardson E Jr: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukemia and hodgkin's disease. Brain 81:93-111, 1958
37. zuRhein G, Chou S: Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease. Science 148:1477-1479, 1965
38. 澤洋文、鈴木忠樹、大場靖子、寸田裕嗣、長嶋和郎：JCウイルスの最近の基礎的知見. Brain Nerve 59:101-108, 2007
39. 岸田修二、黒田康夫、余郷嘉明、保井孝太郎、水澤英洋：進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」平成15年度報告書、p227-232, 2004

40. 岸田修二:PMLの疫学と臨床. Brain Nerve 59:125-137, 2007
41. 余郷嘉明、杉本智恵、鄭懷、北村唯一:PMLに関わるJCウイルスの遺伝学的な変化. Brain Nerve 59:109-118, 2007
42. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F; GESIDA 11/99 study group: Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 36:1047-1052, 2003
43. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, et al: Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol(Berl) 109:449-455, 2005
44. Roberts MT, Carmichael A, Lever AM: Prolonged survival in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy following anti-retroviral therapy and cidofovir. Int J Antimicrob Agents 21:347-349, 2003
45. Aure K, Behin A, Louittet F, et al: Dramatic improvement in non-AIDS related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 76:1305-1306, 2005
46. 黒田康夫、岸田修二、長嶋和郎、余郷嘉明、宍戸原由紀子、水澤英洋:進行性多巣性白質脳症(PML)の治療ガイドライン作成. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」平成17年度報告書、p218-219, 2006

教育講演 2

小児急性脳症の画像診断

Radiological findings in patients with acute encephalopathy in children.

高梨 潤一

[急性脳症総論]

炎症(-itis)の診断は病理学的な炎症の3所見(グリア増殖、血管周囲の白血球・マクロファージ浸潤、神経細胞変性壊死)をもってなされる。古典的な細菌性髄膜炎、ヘルペス脳炎、日本脳炎などはこれら病理所見に基づき診断されてきた¹⁾。一方、急性脳症(encephalopathy)は臨床的に脳炎同様、意識障害、けいれんなどを呈するが、炎症所見を欠くものとされ、小児では感染が契機となるものが多い¹⁾。感染以外に、低酸素、高血圧、種々の代謝異常(肝不全、高アンモニア血症、尿毒症など)などが脳症の原因となりうる。感染を契機とした免疫反応やサイトカイン、興奮性アミノ酸による興奮毒性によって脳細胞の代謝異常をきたしていると推定される。元来が病理学的概念であるため、臨床的には脳炎と脳症の用語の使い分けには限界がある。そのため臨床の現場では、髄液検査で細胞数增多ないし病原体の証明があれば脳炎、なければ脳症として扱っている。

脳症の認識には国際的に差異が存在するようである。いずれも2006年米国からの発刊であるFenichel GM. Clinical Pediatric Neurology 5th ed. や Swainman KF, et al. Pediatric Neurology 4th ed. のencephalopathyの記述に代謝性脳症などとともにReye syndrome, hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome(HSES)は記載されている。しかしながらインフルエンザ脳症、human herpes virus (HHV) 6, 7 脳症、急性壊死性脳症についての記述は見当たらないか、わずかに触れられる程度である。後者が日本を含むアジアに多く、欧米には少ないことが関係しているのであろう。

感染が誘引となる急性脳症を臨床画像的に分類する試みが提案されている。塩見らはインフルエンザ脳症を急性壊死性脳症型、HSES型、急性脳腫脹型、けいれん重積型に分類している²⁾。これらの脳症分類はインフルエンザに特有ではなく他のウイルス、特にHHV 6, 7 やロタウイルスによっても同様の急性脳症が発症しうる。小児期感染性急性脳症の臨床画像的分類案を表に示す(表1)。

脳症患児に対する頭部画像検査として、髄液検査に先んじて著明な脳浮腫が存在しないことを確認する必要もあり、より簡便なCT検査が施行されることが多いと思われる。一方で近年のMRIの進歩に伴い、多くの情報を短時間に得ることが可能になっている。従来のT1, T2強調画像、FLAIR画像に加えて、拡散強調画像が短時間(通常の1.5テスラ臨床機で20秒程度)で撮像可能となっている。拡散強調画像は種々の疾患で、早期からの病変検出が可能であり、ADC(見かけ上の拡散定数)を測定することで病態を推測しえる。また、状況が許せばMR spectroscopyを撮像することで、脳内代謝動態をも測定することが可能である。

本稿では日本の小児に特有な急性壊死性脳症(acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE])、二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(二相性脳症、acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD])に加え、可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS])について解説する。

表1 小児期感染性急性脳症の臨床画像的分類案

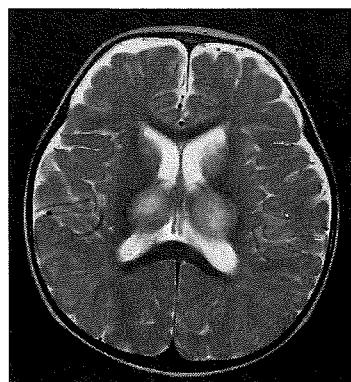
1. ライ症候群 (Reye syndrome)
2. 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy [ANE])
3. 出血性ショック脳症 (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome [HSES])
4. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]、けいれん重積型急性脳症を含む)
5. 急性脳腫脹型
6. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS])

1. 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE])

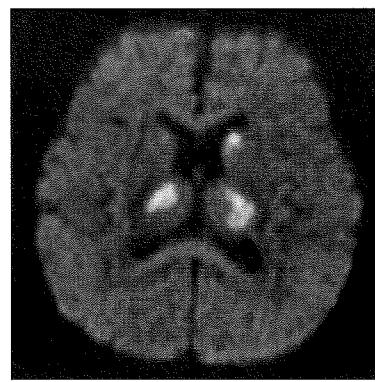
ANE は Mizuguchi らにより提唱された小児期の急性脳症であり、画像上多発性の浮腫性壊死性病変が両側の視床を含む特定の脳領域に左右対称性に生じる^{3,4)}。東アジアの乳幼児に好発し、欧米にはごくまれである。ANE 発症に先行して発熱を伴う

ウイルス感染症が認められ、インフルエンザ、突発性発疹 (HHV 6, 7 感染症)、ロタウイルス腸炎の頻度が高い。診断基準を表に示す⁴⁾ (表2)。

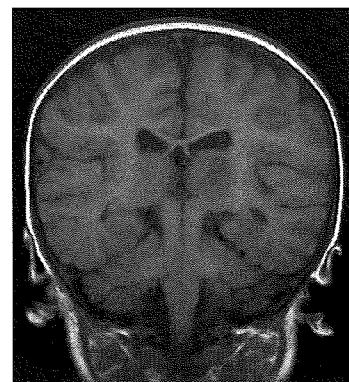
ANE の画像 (図1) 所見の特徴は、浮腫性壊死性病変が視床を含む特定の領域 (基底核、大脳白質 [56%]、小脳白質 [46%]、橋・中脳被蓋 [61%]) に左右対称性に生じることである。急性期には拡散強調画像では高信号 (拡散能低下) し、急性散在性



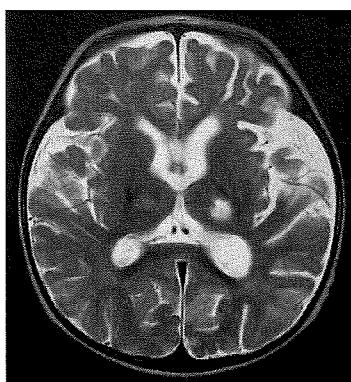
A



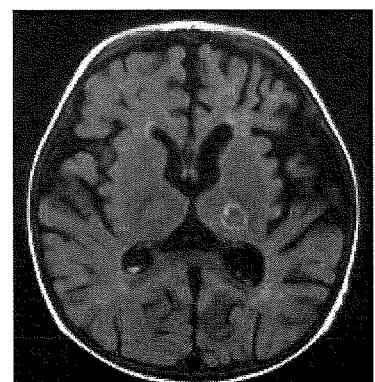
B



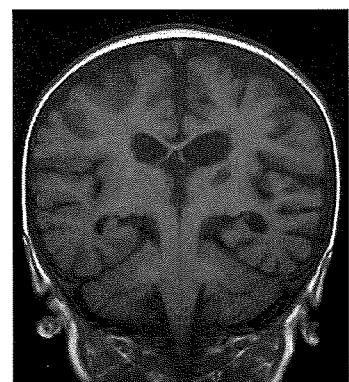
C



D



E



F

図1 突発性発疹に伴う急性壊死性脳症、9ヶ月女児。1.5時間にわたるけいれん重積にて入院。肝機能障害を認めたが、髄液検査は正常。2病日 (A-C) では、両側視床、内包後脚、尾状核頭に T2 高信号 (TR/TE=4000/100)、拡散強調画像高信 (SE EPI, TE=100, b=1000)、腫脹を認める。15病日 (D-F) には、視床に囊胞性変化を認める。

表2 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE]) の診断基準

1. 発熱を伴うウイルス性疾患に続発した急性脳症：意識レベルの急激な低下、けいれん。
2. 髄液検査：髄液細胞增多なし、タンパクはしばしば上昇。
3. 頭部 CT, MRI による両側対称性、多発性脳内病変：両側視床病変。しばしば大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、上部脳幹被蓋、小脳白質にも病変。他の脳領域に病変なし。
4. 血清トランスアミナーゼ上昇（アンモニア正常）
5. 類似疾患の除外
 - a. 臨床的見地からの鑑別診断：重症の細菌・ウイルス感染症、劇症肝炎。中毒性ショック、溶血性尿毒症候群などの毒素に起因する疾患。Reye 症候群、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群、熱中症。
 - b. 放射線学的見地からの鑑別診断：Leigh 脳症などのミトコンドリア異常症。グルタール酸尿症、メチルマロン酸尿症、乳児両側線条体壞死。Wernicke 脳症、一酸化炭素中毒。急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎などの脳炎、脳血管炎。動脈性、静脈性梗塞、低酸素・頭部外傷の影響。

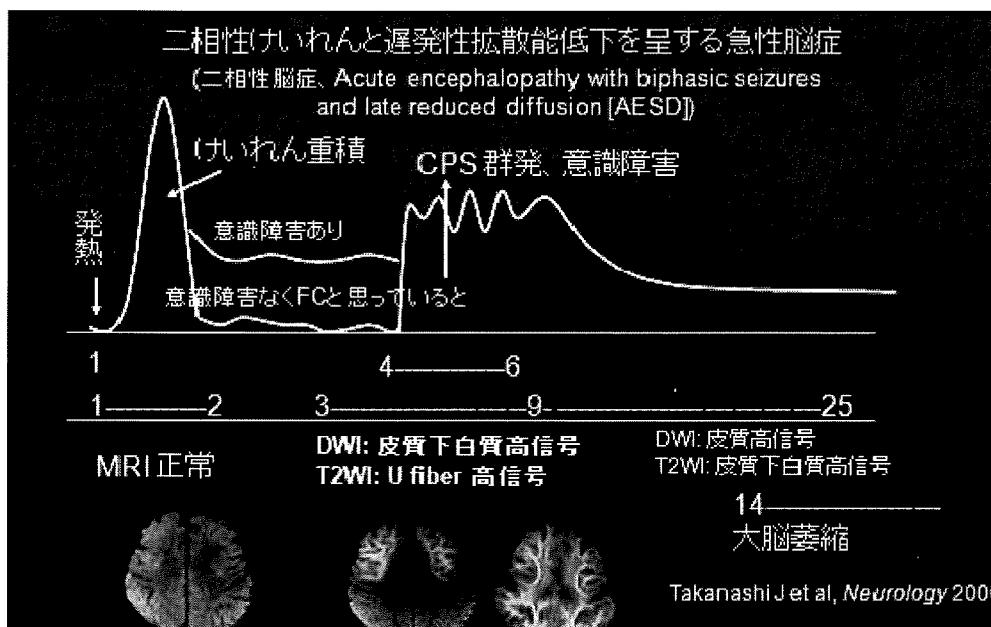
脳脊髄炎 (ADEM) との鑑別に有用とされる⁵⁾。病変は点状出血、のう胞化をきたしやすい。また MR score、すなわち 1. 脳幹病変；2. 出血；3. のう胞形成；4. 大脳・小脳白質病変 の陽性項目の数、と臨床予後は相関する⁵⁾。

2. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (二相性脳症、acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]、図2、表3)

AESD は、日本 (ないし東アジア) の乳児に多く、欧米からの報告は現時点ではない。発熱 24 時間以内に多くはけいれん重積で発症し、意識障害はいつ

たん改善傾向となるも、4-6 病日にけいれん（多くは部分発作の群発）が再発し、意識障害も増悪する⁶⁾。予後は軽度精神発達遅滞（発語の低下、自発性的低下）から、重度の精神運動障害まで様々である。発症に関与する病原体としてインフルエンザウイルス (4/17 例)、HHV 6, 7 (4/17 例) の頻度が高い。髄液細胞数、タンパクは正常 (17/17 例) である。

画像上の特徴（図3, 4）は、1, 2 病日に施行された MRI (17 例中 5 例で施行) は拡散強調画像を含めて正常である⁶⁾。3-9 病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号 (17/17 例)、T2 強調画像、FLAIR 画像にて U fiber に沿った高信号 (13/17 例) を認める。この時期の MRI は 2 回目のけいれん後に撮られる例がほとんどであるが、1 例は 2 回

**図2**

二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (二相性脳症、acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]) のシェーマ

表3 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症

(二相性脳症、acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD])
臨床像

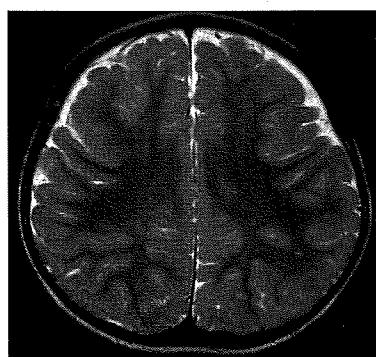
1. 発熱 24 時間以内に多くはけいれん重積で発症。
2. 意識障害はいったん改善傾向。
3. 4-6 病日にけいれん（多くは部分発作の群発）の再発、意識障害の増悪。
4. 原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV 6, 7 の頻度が高い。
5. 軽度精神発達遅滞（発語の低下、自発性の低下）から、重度の精神運動障害までその予後は様々。
6. 日本からのみ報告されている

画像所見

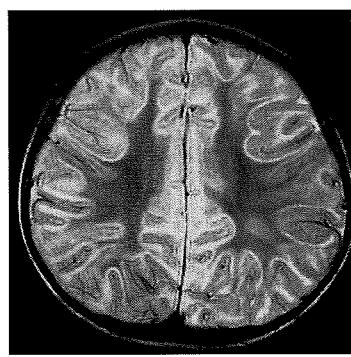
7. 1, 2 病日に施行された MRI は正常。
8. 3-9 病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める。T2 強調画像、FLAIR 画像では U fiber に沿った高信号を認めうる。病変は前頭部優位であり、中心前・後回は傷害されにくい。
9. 2 週以降、脳萎縮が残存。

目のけいれん（4 病日）前に皮質下白質の病変が確認（3 病日）されている。病変は前頭部優位（前頭葉、前頭頭頂葉）であり、中心前・後回は障害されにくい。

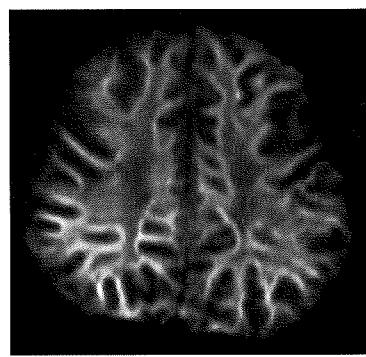
拡散強調画像での皮質下白質の高信号は 9-25 病日には消失し、同時期に皮質の拡散強調画像での高信号（11/17 例）を認めることができる。2 週以降脳萎



A



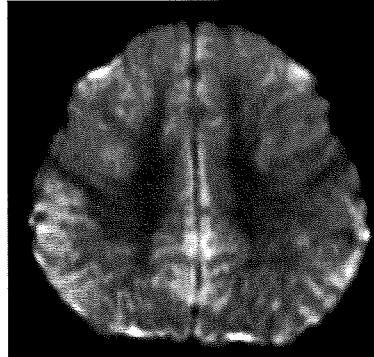
B



C



D



E



F

図3 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]、1歳男児)。1時間の有熱性けいれん重積後、意識障害遷延。病日5に複雑部分発作の群発を認めた。重度精神遅滞、痙攣四肢麻痺を残した。2病日のMRI (A)では異常を認めない。8病日のT2強調画像 (B)ではU fiberに沿った高信号、拡散強調画像 (C)では皮質下白質に高信号を認める。15病日には、T2強調画像 (D)にて皮質下白質の高信号を認め、拡散強調画像 (E)では皮質下異常信号は消失する。22病日には大脳萎縮 (F)を認める。

縮が残存する。

初回けいれん重積の後、2病日には意識が清明となる症例(5/17例)もあり、1,2病日のMRIが正常であることと相まって、病初期には熱性けいれん重積との鑑別が時に困難である。そのため自施設では熱性けいれん重積の診断のもと入院する乳児は、5病日まで経過を観察し、できれば3病日にMRI検査を施行している。

AESDは初回けいれんが重積する症例が多数を占めるが、必ずしも初回けいれんが重積せずとも同様の臨床・画像経過をたどる症例が存在する。す

なわち、初回けいれんが極めて短く(1-2分)、意識の回復も良好で単純型熱性けいれんと診断されていたインフルエンザ患児にも、5病日前後に2回目のけいれんと軽度の意識レベル低下をきたしうる⁷。病日5に撮像された拡散強調画像では、AESDに特徴的な前頭葉皮質下白質の拡散能低下が認められ、最終的にごく軽度の萎縮を残した(図4)⁷。神経学的な予後は、自験2例では全く良好であった。AESDの最軽症型と考えられ、皮質下白質の遅発性拡散能低下がけいれん重積自体によるものではないことを示唆している。またインフルエンザ、突発

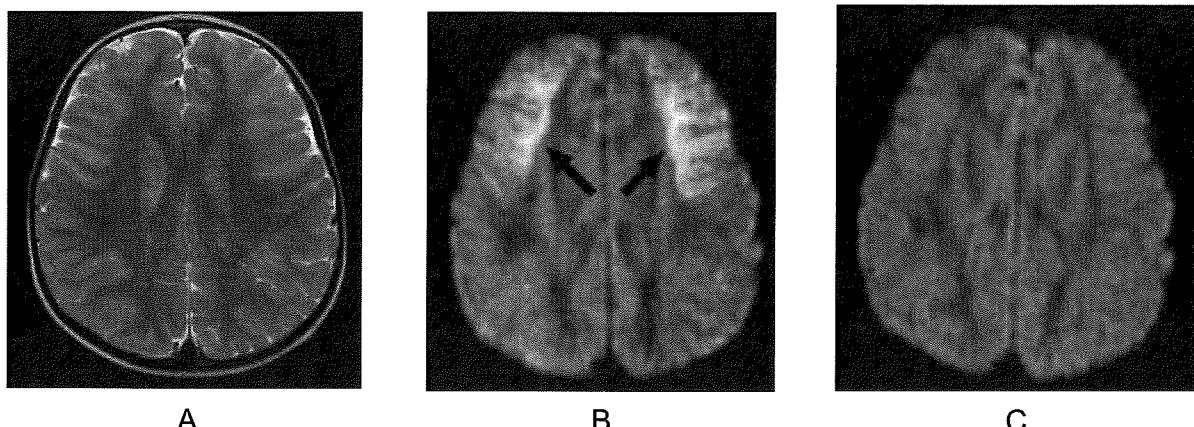


図4 軽症 AESD、1歳男児、インフルエンザ脳症。1病日、2分の全身性強直間代けいれん。直後の意識は清明であり、単純型熱性けいれんと診断。5病日に眼球上転し呼びかけに反応しない数十秒の発作を認めた。5病日のT2強調画像(A)では異常は指摘し得ないが、拡散強調画像(B)にて前頭部に拡散能の低下(矢印)を認める。経時的MRI(C)にて病変は消失した。

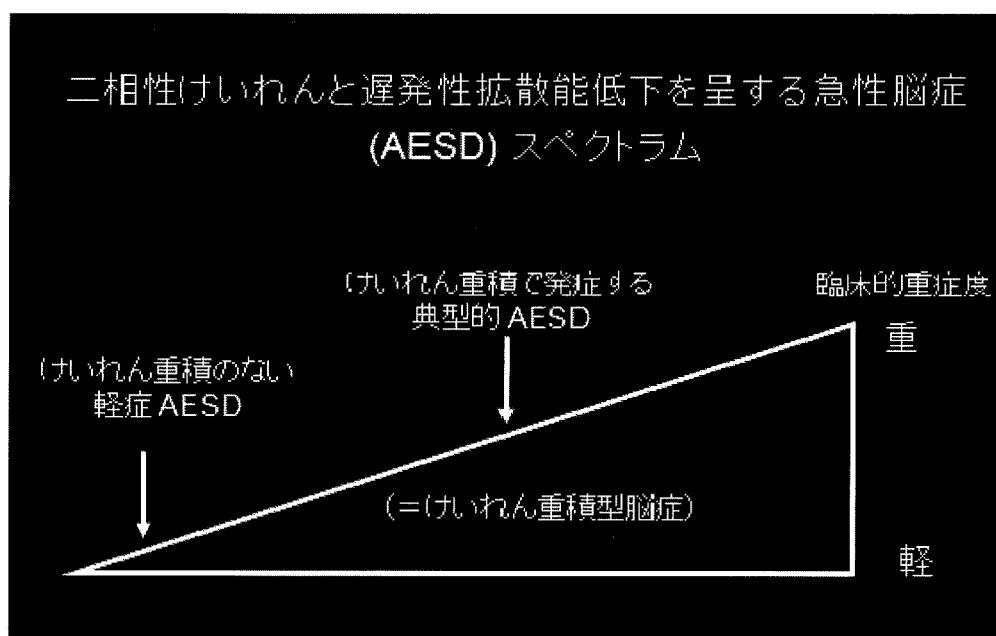


図5 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(二相性脳症、acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD])の臨床スペクトラム

性発疹に伴う熱性けいれんではいかに軽症でも、5病日前後のけいれんの再発と意識レベルの低下をきたしうることを小児科医（小児神経科医）は知つておくべきであろう。

上記より AESD は、その中核はけいれん重積で発症し二相性のけいれんを呈するけいれん重積型急性脳症（塩見）²⁾であり、一方でごく軽いけいれんで発症する軽症型も存在する幅広い臨床・画像スペクトラム（図 5）を有していると考えられる。

3. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS]、図 6)

脳梁膨大部の可逆性病変は、てんかん患者、抗けいれん剤投与中の患者にけいれんに伴う画像所見ないし抗けいれん剤の副作用として報告された。その後脳炎脳症患者にも同様の画像所見が散発的に報告され、我々は多症例の検討からその臨床像を明らかにした^{8,9)}。

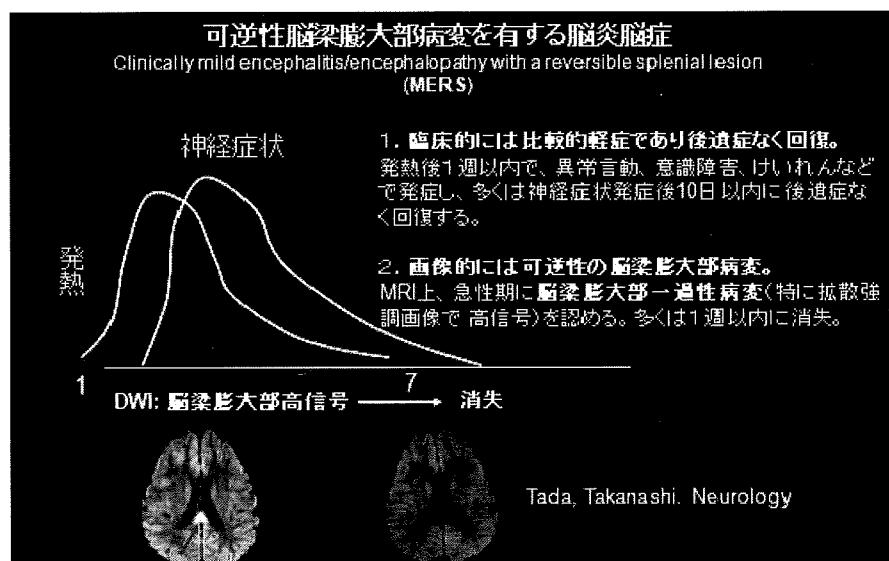
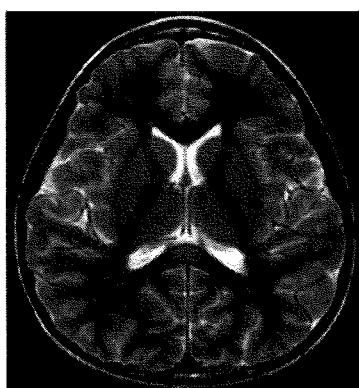
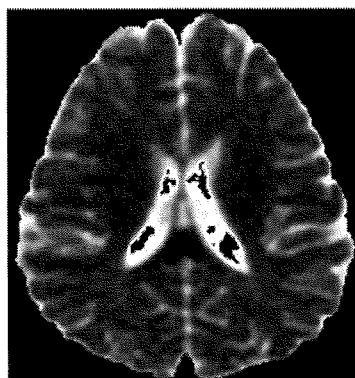


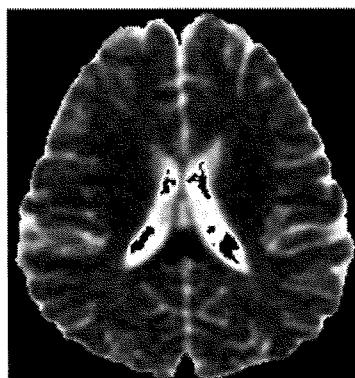
図 6 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症
(clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS]) のシェーマ



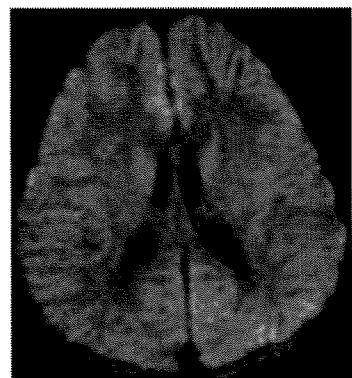
A



B



C



D

図 7 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS]、症例 7歳 女児、インフルエンザ脳症。2病日、見当識障害、幻覚を主訴に入院、髄液検査正常。4病日には軽快。4病日、脳梁膨大部に T2、拡散強調画像 (A, B) にて高信号病変を認める。ADC map (C) では、同部位の ADC は低下している。10病日 (D) には病変は完全に消失している。

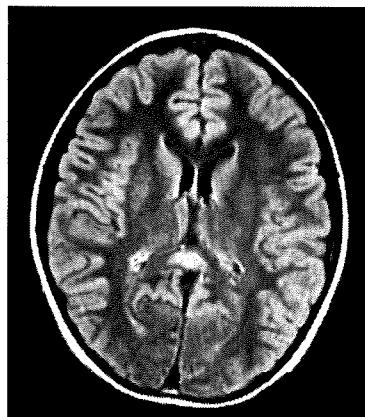
MERSは臨床的には発熱後1週以内に、意識障害、けいれんなどで発症し、多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する⁸⁾。発症に関与する病原体は9/27例（インフルエンザ3例、ムンプス2例、ロタウィルス1例、VZV1例、EBウイルス1例、HHV-61例）で明らかであった。けいれんは12/27例のみで認められ、必ずしも伴わない。治療としてステロイドが7/27例に、グロブリン製剤が3/27例に投与されていたが、無治療で改善している症例も多い。髄液細胞数増加は検査の施行された22例中9例で認められた。

急性期の脳梁膨大部病変は、T2強調画像では高信号、T1強調画像では等信号ないしわずかに低信号を呈し、造影剤による増強効果は認めない。拡散強調画像では著明な高信号を均一に呈し、ADCは低下する。これらの変化は一過性であり、多くは一週間以内に消失する（図7）。病変のメカニズムとして髓鞘・軸索の浮腫（intramyelinic, axonal edema）、炎症細胞浸潤が想定される^{8, 10)}。MERS

の部位特異性の理由は不明である。

2004年以降の検討で、脳梁膨大部+対称性皮質下白質（中心溝周囲）に病変を有する症例（図8）¹¹⁾、脳梁全体+対称性皮質下白質病変（中心溝周囲）に病変を有する症例¹²⁾でも、臨床像的にMERSと同一の特徴を有することが報告された。これらの部位に均一な拡散能の低下を認めた場合は、MERSと同一のスペクトラムと考えられる。

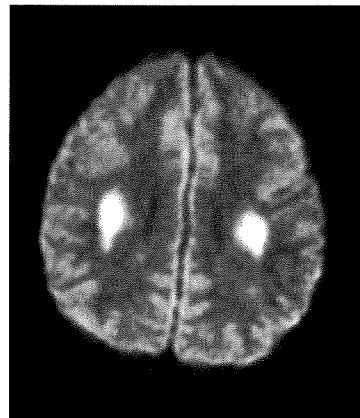
抗けいれん薬投与・中断に伴って、ないし高山病（high altitude cerebral edema）で認めうる脳梁膨大部病変とは信号強度、経時的変化は同一と思われる。これら2者の病態として脳浮腫が想定されている。これら2者で見られる脳梁膨大部病変は円形ないし楕円形であるのに対し、MERSのそれは脳梁のより外側まで進展していることが多い。最近の検討でMERS30症例において他のタイプの脳症、熱性けいれん症例に比してナトリウムが優位に低値であることが判明した³⁾。低ナトリウム血症に伴う脳浮腫が抗けいれん薬投与・中断、高山病同様



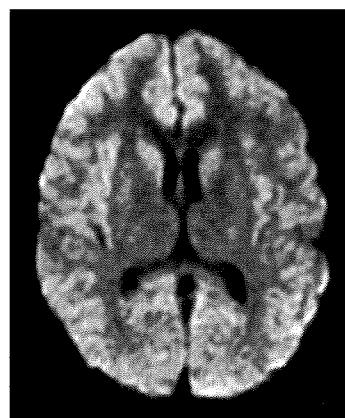
A



B



C.



D

図8 11歳男児、インフルエンザ脳症。インフルエンザ第3病日に右片麻痺、左顔面神経麻痺が出現。髄液正常であった。リン酸オセルタミビル（タミフル）内服のみで第5病日に回復。5病日のMRI（A-C）にて脳梁膨大部+対称性皮質下白質（中心溝周囲）にFLAIR、拡散強調画像高信号病変を認める。10病日（D）には完全に消失している。

に、MERS の発症に関与している可能性を示唆している。また MERS の一部は低ナトリウム性脳症と臨床的に重複していると考えられる。

終わりに

この場を借りて貴重な症例をご提示いただいた先生方に深謝申し上げます。

本稿の執筆にあたり、厚生労働省精神・神経研究委託費（20指－14）、てんかん治療研究振興財団研究助成金の補助を受けました。

文 献

1. 椎原弘章：序一病因から病態へ. 小児内科 2004; 36: 1004-1006.
2. 塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトル. 小児内科 2003; 35: 1676-1681.
3. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. 1995; J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 555-561.
4. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 1997; 19: 81-92.
5. Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27: 1919-1923.
6. Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology 2006; 66: 1304-1309.
7. Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, et al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. J Neurol Sci 2007; 256: 86-89..
8. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 2004; 63: 1854-1858.
9. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al. Influenza encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 798-802.
10. Takanashi J, Maeda M, Hayashi M. A neonate showing a reversible splenial lesion. Arch Neurol 2005; 62: 1481-1482.
11. Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27: 846-848.
12. Takanashi J, Hirasawa K, Tada H. Reversible restricted diffusion of entire corpus callosum. J Neurol Sci 2006; 247: 101-104.
13. Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al. Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. Brain Dev (in press).

教育講演3

EBウイルス感染症による神経系合併症

綾部 光芳

[要旨] EBウイルスによる中枢神経系感染症は、初感染あるいは再活性化による場合と慢性活動性によるものに分類される。EBウイルス感染症による神経系障害は多様な臨床像を呈するため、臨床所見だけでは診断は困難である。EBウイルス感染症の診断に対して血清抗体価の測定は有用であるが、再活性化を十分に評価できない場合がある。髄液での定量的PCR法を併用すれば診断のみでなく、治療効果の判定に威力を発揮するのでその普及が望まれる。治療に関しては現時点ではガニシクロビルと副腎皮質ステロイドの併用が最も有効と考えられる。

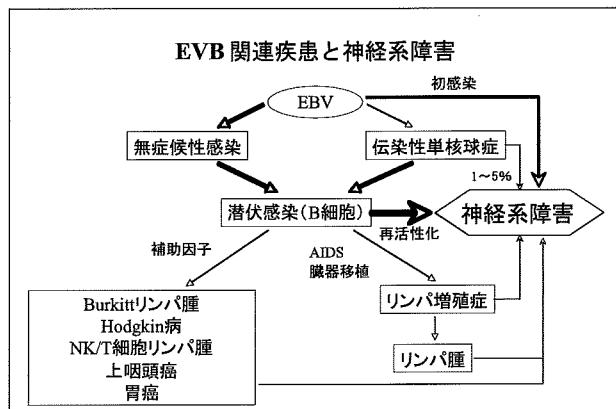
はじめに

Epstein-Barr(EB)ウイルスによる脳炎は急性脳炎の6%であるとの報告があり¹⁾、急性脳炎の病因としては決して稀ではない。EBウイルス感染の診断は伝染性单核球症を契機としたり、ウイルス抗体価の測定によってなされてきた。近年、PCR(polymerase chain reaction)法が応用できるようになって、必ずしも伝染性单核球症を伴わないことや抗体反応には個人差があつて抗体価の測定ではEBウイルス感染を正確に診断できていないことが示されている。PCR法をさらに活用することによってEBウイルス感染と診断される機会が増加するものと推察される。本稿では自験例を呈示しつつEBウイルスの神経系感染症の現況について述べる。

1. 神経系障害の発生機序

神経障害の発症機序の詳細は不明であるが、EBウイルスの直接侵襲によるものとEBウイルス感染に伴った自己免疫機序による場合のあることが示されており、健常者に発症するという特徴がある。初感染のときには、大部分は無症候感染し潜伏感染へ移行する。少数例では伝染性单核球症を伴わずに神経系感染症を生じたり、伝染性单核球症に伴って神

経症状を呈する場合がある。正確な発症頻度は不明であるが、伝染性单核球症患者の1~5%に神経合併症が生じるとされている。再活性化によるものは正確に診断されていない可能性が高い。また、慢性活動性EBウイルス感染によってT/NK細胞リンパ腫やリンパ増殖症、大脑基底核石灰化症、再発性あるいは慢性脳炎などが報告されている²⁾。



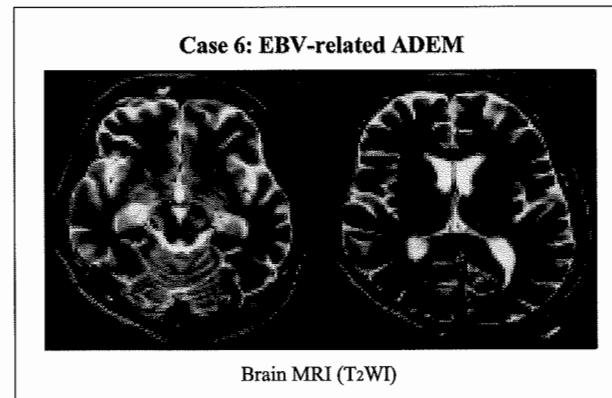
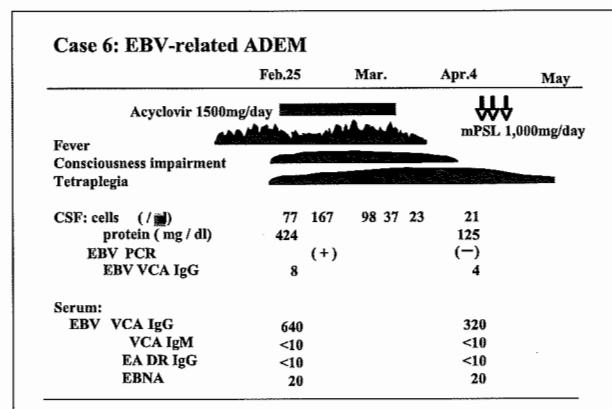
2. 臨床所見

急性EBウイルス感染による神経系合併症は多様な病型をとることが知られている³⁾。無菌性髄膜炎、脳炎、小脳炎、脊髄炎、末梢神経炎を生じるが、脊髄神経炎、脳脊髄炎、脳脊髄神経炎などオーバーラッ

普したり、精神症状のみを呈することもある⁴⁾。また、末梢神経障害でも、脳神経麻痺、腰仙骨神経叢炎、感覚性ニューロパチー、自律神経性ニューロパチーなど多彩な臨床症状を呈する^{5) 6) 7) 8)}。

自験 EB ウィルス中枢神経感染症 10 例では、平均発症年齢は 36.1 歳で、臨床病型は脳炎 4 例、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)2 例、髄膜炎 2 例、急性小脳炎 1 例、脊髄炎 1 例であった⁹⁾。感染様式は初感染 5 例、再活性化 3 例、慢性活動性 2 例であり、伝染性単核球症を伴っていたのは 6 例と多いものの 4 例ではリンパ節腫脹など見られなかった。

EBV 関連中枢神経感染症 10 症例 (1984~2002)					
Case	age/sex	Onset	Lympho adenopathy	Symptoms	Diagnosis
1	25 / M	12	+	delirium, tremor	Encephalitis
2	29 / F	4	+	semicomata	Encephalitis
3	54 / F	6	-	somnolence	Encephalitis
4	79 / M	3	-	semicomata, myoclonus	Encephalitis
5	25 / F	6	+	somnolence, paraplegia Lt. abducens palsy	relapsing ADEM
6	42 / M	2	-	semicomata, tetraplegia bulbar sign	ADEM
7	20 / F	5	+	meningeal signs	Meningitis
8	34 / M	5	-	meningeal signs	Meningitis
9	23 / M	1	+	lt. ataxia, diplopia	Acute cerebellar ataxia
10	30 / F	3	+	tetraplegia	Myelitis



症例 6 (ADEM、42 歳男性)：EB ウィルス DNA 陽性で脳 MRI では中脳、基底核に T2 高信号を散在性に認めた。発症より 2 か月が経過した時点でのステロイドパルス療法に劇的に反応したことが印象に残っている。また、症例 5 は再発性の ADEM と診断したが、高度の後遺症を残した。慢性活動性の EB ウィルス感染による ADEM では再発の可能性があり注意が必要である¹⁰⁾。

3. 診断

診断については伝染性単核球症を契機に抗体診断されてきたが、PCR 法が応用されるようになって必ずしも伝染性単核球症を伴わない症例も多くみられるようになっている。抗体診断では抗 VCA-IgM 抗体、抗 VCA-IgG 抗体、抗 EA(DR) 抗体、抗 EBNA 抗体の陽性パターンにより感染状態を評価している。

EB ウィルス感染症の血清学的鑑別

	VCA IgG	VCA IgM	EA IgG	EBNA
未感染者	-	-	-	-
伝染性単核球症	+	+	+ (D)	-
回復期	+	+ or -	+ or -	-
既感染者	+	+ or -	low + or -	+
再活性化/慢性活動性	high +	+ or -	high +	+ or -

河 敬世, 日本医事新報 4279, 61-66, 2006

しかし、年齢や個人差によって抗体反応は不確定な要素が多い。特に、再活性化の場合には 1 か月以上して抗 VCA-IgG 抗体が上昇することがある。このとき 1 か月未満のペア血清での検討では既感染パターンと診断されてしまう。また、免疫不全状態では抗体反応がみられない場合もある。現在では血清抗体値と PCR 法を併用して、初感染、潜在感染、再活性化、慢性活動性などの EBV 感染の状態を判断することが一般的である。

自験 10 例の髄液検査では、細胞数および蛋白は正常から軽度上昇を示した。また、ADEM の 2 例ではミエリン塩基性蛋白が軽度上昇していた。single PCR を行った 7 例中 4 例だけが陽性であり、3 例は陰性であった。

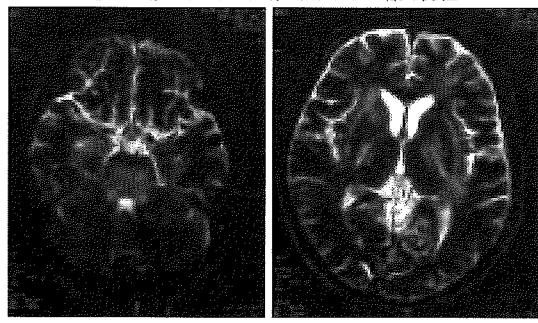
髄液所見						
case	age/sex	Diagnosis	cells (/μl)	protein (mg/dl)	MBP (ng/ml)	single PCR
1	25/M	Encephalitis	54	50	n.d.	n.d.
2	29/F	Encephalitis	62	65	<4	n.d.
3	54/F	Encephalitis	30	60	<4	(+)
4	79/M	Encephalitis	72	64	n.d.	(-)
5	25/F	relapsing ADEM	20	68	8.3	(-)
6	42/M	ADEM	77	424	5.6	(+)→(-)
7	20/F	Meningitis	102	68	<4	(+)→(-)
8	34/M	Meningitis	66	55	<4	(+)→(-)
9	23/M	Acute cerebellar ataxia	3	17	<4	n.d.
10	30/F	Myelitis	5	29	<4	(-)

PCR 法には特異度と感度という問題点がある。PCR 陽性が直ちに感染症を意味するかどうかには疑問がもたれている。そこで、ウイルス量を定量することは病因としての意義や治療効果を検討するうえで重要である¹¹⁾。したがって、定量的 PCR (リアルタイム PCR) が普及することが望まれる。

EB ウィルス神経感染症は特異的な症状や脳 MRI 所見がなく臨床診断は困難と思われる。EB ウィルス感染を疑う臨床所見として、脳炎症状を呈しているのに四肢腱反射が低下しているときが挙げられる。また、脳 MRI 所見では基底核および脳幹に異常信号がみられる場合には EB ウィルス感染を鑑別に挙げるべきである¹²⁾。

EB ウィルスは、WHO リンパ腫分類における B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、NK 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、免疫不全関連リンパ増殖異常症のいずれにも関与する。1980 年代後半に開発された *in situ hybridization* による EB ウィルス検出法の確立によって EB ウィルス関連腫瘍の認識が広まった。

下腿の皮疹とけいれん発作で発症した50歳の男性



痙攣発作にて緊急入院した 50 歳男性例を示す。数ヶ月前より両下肢の浮腫と疼痛を自覚していた。

1か月前に一過性の意識障害が見られたが、頭部 CT は正常であった。四肢腱反射が著明に亢進しており、脳 MRI を行ったところ右前頭葉の皮質下白質に高信号域が見られたので当科を紹介受診した。両下腿に皮疹が多発していた。診察中に痙攣発作が出現し緊急入院した。皮膚生検を行い、CD20、EBNA2、EBER、LMP1 陽性からリンパ腫様肉芽腫症と診断された。脳 MRI では両側の基底核、橋に異常信号が出現した。化学療法により病巣は消退し意識レベルの改善がみられたが、脳幹出血を来たし死亡した。

4. 治療

EB ウィルスの増殖と細胞性免疫の活性化の両方を抑制する治療薬が必要と考えられる。神経系 EB ウィルス感染に対する抗ウイルス薬の患者対照試験はない¹³⁾。アレルギー機序が関与していると推定される病型ではステロイドが著効する可能性が高い。In vitro の実験では EB ウィルスに対するアシクロビルの効果は期待できるが、臨床的にその有効性は証明されていない。近年、アシクロビルとステロイドの併用が無効であった症例がある一方で、ガンシクロビルとステロイドの併用が有効であったとする報告が増えている¹⁴⁾。免疫グロブリンは有効性を示す報告が散見される。現在、脳炎の場合は単純ヘルペス脳炎の疑いとして治療が開始される可能性が高い。アシクロビルとステロイドが併用されるが、EB ウィルス感染が証明された時点でのガンシクロビルへの変更を考慮することになる。

ステロイドバルス療法の施行に関しての基準はないが、経過が遷延するような症例では発症より 1 か月以上経過した時点でも著効する症例が存在するので試みる価値があると思われる。

5. 予後

予後については大むね良好と考えられている。自験 10 例のうち 8 例はほとんど後遺症なく退院したが、ADEM の 2 例では高度の後遺障害がみられた。急性脳炎と診断された小児 21 例の検討では、16 例は後遺症なく改善したが、2 例が死亡し、2 例で軽度の後遺症が残ったと報告されている。その他にも重症例の報告が散見されており、高度の後遺症を残したり死亡することもあることに注意が必要である。

おわりに

EB ウィルスによる神経系感染症の病型はヘルペス脳炎以上に多彩であり、EB ウィルス感染に特徴的な神経所見や画像所見がないので臨床所見からは診断が困難である。神経系 EB ウィルス感染を早期に診断するためには定量的 PCR 法の普及が必要である。また、重症例に対して有効な抗ウィルス薬の開発が望まれる。

文 献

- 1) Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, et al: Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 21:384-391, 2006.
- 2) Morita M, Tsuge I, Matsuoka H, et al: Calcification in the basal ganglia with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 50: 1485-1488, 1998
- 3) Tselis A, Duman R, Storch GA, et al: Epstein-Barr virus encephalitis diagnosed by polymerase chain reaction: Detection of the genome in the CSF. *Neurology* 48:1351-1355, 1997.
- 4) Behr J, Schaefer M, Littmann E, et al: Psychiatric symptoms and cognitive dysfunction cause by Epstein-Barr virus-induced encephalitis. *European Psychiatry* 21:521-522, 2006.
- 5) Morgenlander JC: A syndrome of concurrent central and peripheral nervous system involvement due to Epstein-Barr virus infection. *Muscle and Nerve* 19:1037-1039, 1996.
- 6) Sharma KR, Sriram S, Fries T, et al: Lumbosacral radiculoplexopathy as a manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 43:2550-2554, 1993
- 7) Bennett JL, Mahalingam R, Wellish MC, et al: Epstein-Barr virus-associated acute autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 40:453-455, 1996.
- 8) Rubin DI, Daube JR: Subacute sensory neuropathy associated with Epstein-Barr virus. *Muscle Nerve* 22:1607-1610, 1999.
- 9) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al: Epstein-Barr Virus Infections of the Central Nervous System. *Inter Med* 42:33-40, 2003.
- 10) Shoji H, Kusuhara T, Honda Y, et al: Relapsing acute disseminated encephalomyelitis associated with chronic Epstein-Barr virus infection: MRI findings. *Neuroradiology* 34:340-342, 1992.
- 11) Weinberg A, Li S, Palmer M, et al: Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr Virus Infections of the Central Nervous System. *Ann Neurol* 52:543-548, 2002.
- 12) Phowthongkum P, Phantumchinda K, Jutivorakool K, et al: Basal ganglia and brainstem encephalitis, optic neuritis, and radiculomyelitis in Epstein-Barr virus infection. *J Infect* 54:e141-e144, 2007.
- 13) Portegies P, Corssmit N: Epstein-Barr virus and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 13:301-304, 2000.
- 14) Hino H, Kamikawa M, Hirano T, et al: Successful treatment of Epstein-Barr virus-related encephalomyelitis with steroid and ganciclovir. *Rinsho Shinkeigaku* 47:497-501, 2007.

教育講演 4

Epstein-Barr ウィルス関連髄膜脳脊髄炎 ～髄液ウィルス DNA 量とその意義～

Epstein-Barr virus associated meningoencephalomyelitis: the virus DNA load in cerebrospinal fluid and its clinical significance

實藤 雅文

[要旨] Epstein-Barr ウィルス (EBV) 感染症では、稀ながら、免疫異常のない健常者にも中枢神経合併症が発症する。我々は、髄膜脳脊髄炎の 15 歳女児で、定量 PCR にて末梢血ではなく髄液のみで EBV-DNA 量が増加していた症例を経験し、髄液の定量 PCR が診断に有用であることを認識した。同じ定量 PCR を用いて、慢性活動性 EBV 感染症についても検討したところ、髄液の EBV-DNA 量の増加は、神経症状を呈した 4 人中 3 人でみられたが、神経症状のない 5 人中では 1 人のみであった。このことより、髄液ウィルス DNA 量が EBV の関与する中枢神経合併症の発症を推定するのに有用であると示唆された。

キーワード： Epstein-Barr ウィルス、髄膜脳脊髄炎、髄液、定量 PCR

Key words: Epstein-Barr virus, meningoencephalomyelitis, cerebrospinal fluid, quantitative PCR

はじめに

Epstein-Barr ウィルス (EBV) 感染症には、神経学的合併症を伴うことが知られている。EBV の初感染である伝染性单核症では、約 1 ~ 5% に神経学的合併症が起こるとされる^{1~3)}。それ以外では、慢性活動性 EB ウィルス感染症 (chronic active EBV infection: CAEBV) やヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症などの患者に中枢神経リンパ腫が発症することが良く知られている^{4~6)}。一方、稀ではあるが EBV の再活性化に伴い、免疫異常のない健常者にも、髄膜炎、脳炎、脊髄炎、あるいはそれらの組み合わせとして中枢神経合併症が発症することが報告されている^{7~9)}。我々は、髄膜脳脊髄炎の 15 歳女児で、定量 PCR にて髄液のみで EBV-DNA 量が増加していた症例を経験し¹⁰⁾、診断に有用であった PCR によ

る髄液のウイルス DNA 定量の意義について検討した。

症例呈示

【症例】 15 歳女性

【主訴】 発熱、項部硬直、排尿障害

【現病歴】 1 病日に頭痛を自覚、2 病日に 39°C の発熱、頸部痛が出現し、A 内科を受診。インフルエンザ迅速検査は陰性で、上気道炎の診断で抗生素、解熱剤を処方された。その後も解熱傾向なく、8 病日に B 病院に入院。高熱、軽度の頸部痛、視力障害を認め、WBC 4000/μL、CRP 陰性、インフルエンザ迅速検査は再び陰性であることが確認され、抗生素が静注された。10 病日より排尿障害を認め、11 病日に当科転院した。

【入院時現症】意識清明で、扁桃腫大、頸部リンパ節腫脹、肝脾腫はいずれも認めず、四肢では右下腿握痛があった。神経学的には、項部硬直を認め、複視があり、左眼球外転障害・視神經乳頭浮腫を認めたが、他の脳神経障害はなかった。四肢では、筋トーネスは正常であったが、筋力は軽度低下し、深部腱反射は下肢で減弱していた。バビンスキーリー反射を含め病的反射はなかった。小脳失調症状や感覚障害は認めなかった。

【検査所見】 血液：WBC 2870/ μ Lと減少、肝機能異常なく、CKは軽度上昇(274U/L)、CRPは軽度上昇(0.54mg/dL)、赤沈は20/49mm(1hr/2hr)であった。マイコプラズマ抗体、Borrelia特異的蛋白に対する抗体、HIV抗体は陰性で、各種自己抗体、抗ガングリオシド抗体も全て陰性であった。フローサイトメトリーで、活性化T細胞は8.7%と明らかな上昇はなかった。髄液：細胞数は、134/ μ L(単核球優位)と増加し異型リンパ球を認めた。蛋白は増加(136mg/dL)、糖は軽度低下(32mg/dL)していた。オリゴクローナルバンド、IgGインデックスは陰性であったが、ミエリン塩基蛋白は155pg/mLと軽度増加していた。一般細菌・抗酸菌の塗抹・培養、墨汁染色、ウイルス分離は陰性で、定性PCRによる結核菌・非定型抗酸菌のDNAも陰性であった。脳波にて異常を認めず、末梢神経生理検査(36病日)では脊髄前角細胞・軸索の障害を示唆する所見であった。EBV関連検査：血清EBV抗体価(FA)は再活性化パターン(VCA-

IgG 320、VCA-IgM<10、EBNA 40、EA-DR-IgG 40)を示した。髄液/血清抗体価比は、約2ヶ月前に予防接種したインフルエンザA型では10未満/640(1未満/64)であるのに対して、EBV-VCA-IgGでは16/320(1/20)と上昇していた。またEBVの抗体価指数(=髄液抗体価/血清抗体価 \div 髄液Alb/血清Alb)は1.94と上昇していた。これらの所見は髄腔内での抗体産生を示唆した。定量PCRによるEBV-DNA(13病日)は髄液では増加(4×10^2 コピー/mL)していたが、末梢血では検出感度(2×10^2 コピー/mL)未満であった。頭部・全脊髄MRI(11病日(図1))：脳梁膨大部に限局してT1・T2・FLAIR延長域があり、頸髄から胸髄まで連続してT2延長域を認めた。

【入院後経過】(図2)

入院時(11病日)の髄液細胞增多ならびにMRI所見より髄膜脳脊髄炎と診断し、ヘルペス脳炎の可能性を考慮しアシクロビル静注を開始した。傾眠傾向となつたため、13病日よりステロイドパルス療法を開始し一度解熱したものの、16病日より再び発熱した。18病日のMRIにて、前回みられた脳梁膨大部の病変は改善し、脊髄のT2延長域はほぼ消失していたが、視床・基底核・大脳皮質・白質に、散在性のT2・FLAIR延長域を認めた(図3)。その後も解熱せず、ステロイドパルス後の髄液の定量PCRで、EBV-DNAが 4×10^2 コピー/mlから 2×10^3 コピー/mlへ増加していたため、アシクロビルは中止し、ガンシクロビル静注・ γ グロブリン

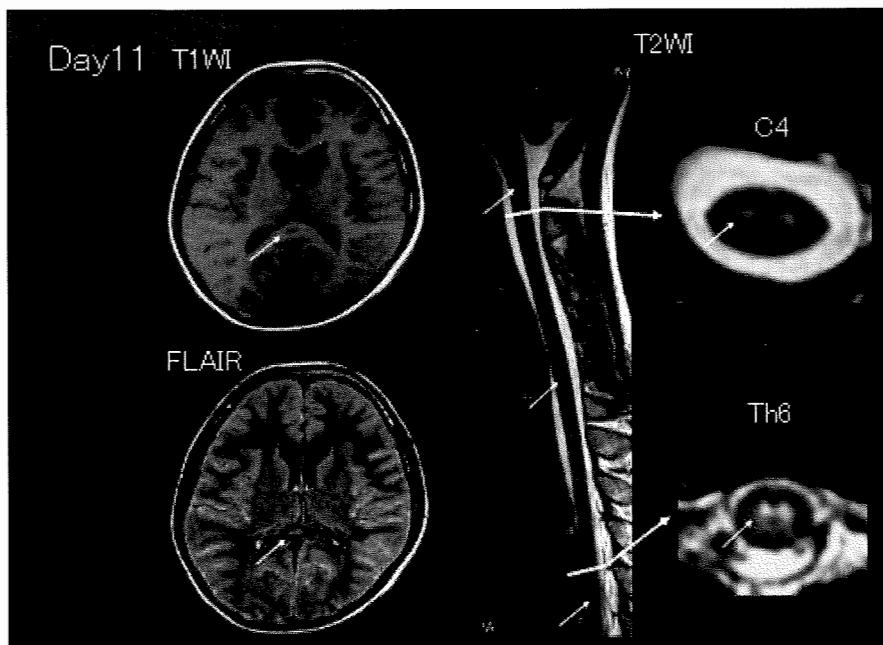


図1

11病日の頭部・脊髄MRI。
左；頭部MRIにて、脳梁膨大部に限局してT1・FLAIR延長域を認める。
右；脊髄MRI(矢状断・水平断)にて、頸髄から胸髄まで連続した髄内のT2延長域を認める。

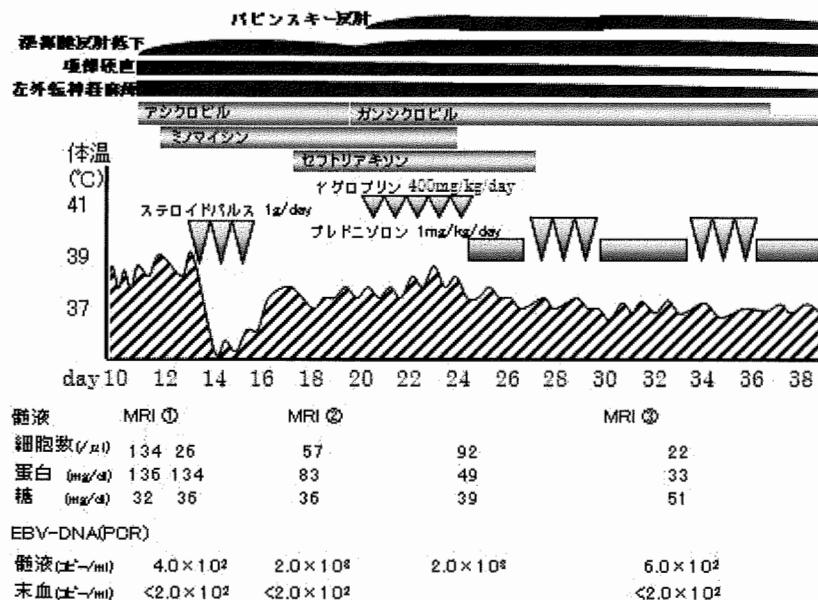


図 2：経過図。

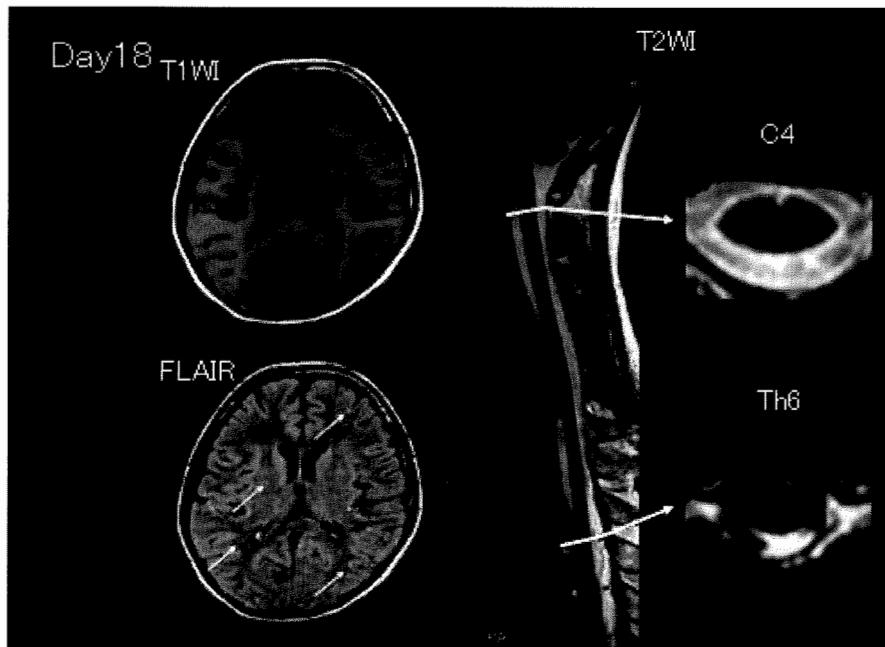


図 3

18 病日の頭部・脊髄 MRI。
 左；頭部 MRI にて、前回みられた
 脳梁膨大部病変は改善してい
 るが、基底核・大脳皮質・白
 質に散在性の FLAIR 延長域を
 新たに認める。
 右；脊髄では異常所見はほぼ消失
 している。

大量療法を開始した。しかし明らかな効果はなく再び症状が増悪したため、ステロイドパルス療法を 3 クール目まで施行した。3 回目の MRI(31 病日)では異常所見はほぼ消失していた。約 2 ヶ月後には、下肢の腱反射低下・排尿障害は軽度残存していたものの退院できた。退院から 8 カ月後には、髄液の EBV は感度以下となり、EBV の髄液 / 血清抗体価比は発症時の 1/20 から 1/160 に減少していた。その後再燃を認めなかった。

【まとめ】本症例では、血清抗体価は EBV の再活性化を示していたが、扁桃腫大、頸部リンパ節腫張、肝脾腫、肝機能異常、活性化 T 細胞の増加などの

EBV 感染症の全身所見ではなく、定量 PCR では末梢血の EBV-DNA の増加はなかった。しかし EBV の髄液 / 血清抗体価比・抗体指標の上昇、定量 PCR による髄液のみでの DNA 量増加が認められたことより、EBV の増殖とそれに対する抗体産生が髄腔内で特異的に行われていたことが示唆される。

PCR による髄液の EBV-DNA 定量の意義

呈示した症例のような、定量 PCR で示された髄液のみでの EBV-DNA 量の増加が、神経学的合併症の発症に関与しているのかどうかについて検討するため、本症例のような EBV 脳炎だけでなく、

症例	年齢	髄液	末梢血(EBV-DNA/ml)	細胞数(/μl)	蛋白(mg/dl)	転帰
EBV脳炎						
1(本例)	15	2000	<200	57	83	軽快
2	13	200	<200	141	36	軽快
CAEBV						
神経症状(+)						
3	16	3000	200000	2-3	50	死亡
4	17	<200	200	2	11	死亡
5	7	5000	800	0	26	死亡
6	12	3000	3000	3	19	死亡
神経症状(-)						
7	10	<200	50000	1	14	軽快
8	5	200	500	1	22	軽快
9	8	<200	800	2-3	26	治療中
10	19	<200	800	2-3	25	死亡
11	5	<200	1000	0	11	治療中
無菌性髄膜炎(ムンプス etc.)						
(10人)	0-12	<200	<200	468	51	軽快

表1：疾患別の、髄液と末梢血のEBV-DNA量、髄液の細胞数・蛋白と、転帰についても記した。

CAEBVや無菌性髄膜炎についても、同じ方法で髄液と末梢血のEBV-DNAの定量を行い比較した(図4)。本症例を含めたEBV脳炎では、髄液のみでウイルスDNA量が増加していた。一方、CAEBVではDNA量が、末梢血では9人全員で増加していたが、髄液で増加していたのは4人のみであった。さらに髄液のDNA量は、神経症状を呈した4人のうち3人で増加していたのに対し、神経症状のない5人では1人のみで増加していた。このことから、髄液のウイルスDNA量が中枢神経合併症の発症リスクを推定するのに有用であると考えられた。ちなみにムンプスなどを含む無菌性髄膜炎では髄液でのウイルスDNA量の増加は見られず、EBV脳炎やCAEBVの髄液でのEBV-DNA量の増加が非特異的なものではないことを示唆していた。

おわりに

髄膜刺激症状、複視、排尿障害、筋力低下と多彩な症状を呈した髄膜脳脊髄炎の15歳女児例を経験した。この症例では、定量PCRによるEBV-DNA量は、末梢血では増加していなかったが、髄液では増加していたことが確認され、髄液/血清抗体価比・抗体価指数の結果と合わせると、髄腔内で特異的なEBVの増殖があると考えられた。CAEBVにおいても、神経症状を呈する症例では髄液EBウイルスDNA量の増加が見られることが多く、髄液EBウイルスDNA量は中枢神経合併症の発症リスクを推定するのに有用であると考えられた。

謝 辞

最後に、EBV定量の精度などに関しまして、北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所の和山行正先生に深謝いたします。

文 献

- Bale JF Jr: Human herpesviruses and neurological disorders of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 6: 278-287, 1999.
- Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, et al: Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. *Brain* 125: 159-165, 2002.
- Jenson HB: Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 12: 263-268, 2000.
- Weinberg A, Li S, Palmer M, et al: Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Ann Neurol* 52: 543-548, 2002.
- Kimura H: Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 16: 251-261, 2006.
- Ohga S, Takada H, Honda K, et al: Central nervous system T-lymphoproliferative disorder in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol/Oncol* 21: 42-46, 1999.
- Shian WJ, Chi CS: Epstein-Barr virus encephalitis and encephalomyelitis: MR findings. *Pediatr Radiol* 26: 690-693, 1996.
- Gavin C, Langan Y, Hutchinson M: Cranial and peripheral neuropathy due to Epstein-Barr virus infection. *Postgrad Med J* 73: 419-420, 1997.
- Revel-Vilk S, Hurvitz H, Klar A, et al: Recurrent acute disseminated encephalomyelitis associated with acute cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. *J Child Neurol* 15: 421-424, 2000.
- Sanefuji M, Ohga S, Kira R, et al: Epstein-Barr virus associated meningoencephalomyelitis: intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child. *J Child Neurol* (in press).

教育講演 5

遺伝子治療：センダイウイルスの挑戦

米溝 吉和

[要旨] 1990年、米国で開始された遺伝子治療は、大いに期待されているにもかかわらず、いまだその潜在能力を出し切っていない発展途上の治療技術である。また遺伝子治療の子孫や生態系へ及ぼす影響も十分には解明されていないことから、世界中で慎重に慎重を重ね、安全性を確認しながら、一步一步ゆっくり進みつつある。

本稿では、遺伝子治療がどのように発展して来たか、そして今後どのようにあるべきか、について、我々が開発を進めているセンダイウイルスベクター (SeV) とその臨床研究の進行状況を交えながらレビューしたい。特に SeV のリバース・ジェネティクス技術により、遺伝子治療のどのような問題点が解決可能であるか、について概説する。

**[遺伝子治療の歴史：
遺伝子の発見から遺伝子治療へ]**

細胞の核の中にはアデニン (A)、シトシン (C)、グアニン (G)、チミン (T) という酸性物質が存在することは古くから知られ、「デオキシリボ核酸 (DNA)」として名付けられていたが、その立体構造が最初に示されたのが、ノーベル賞を受賞した有名なワトソン・クリックの2重らせんモデルである (Nature 1953)¹⁾。メンデルにより提唱された遺伝法則の実体である遺伝情報が、DNA により継承されるという概念が固まりつつあったが、その17年後には Davis により、「多くの疾患は遺伝子に起因し、それを遺伝子治療により根本解決できるかもしれない」という、遺伝子治療の可能性を示唆した論文が発表されている (Science 1970)²⁾。この Davis の論文の3年後には、アルギナーゼという酵素を欠損した患者にアルギナーゼ類似酵素を持つ野生型シーブパピローマウイルスを感染させるという、現在の遺伝子治療に近い概念の実験が成されている³⁾。

以後同様の研究は影を潜めていたが、遺伝子治療にとって重要な事件が1980年に起った。カリフォルニア大学ロサンゼルス校血液学の Cline 教授が、サラセミア患者の骨髄へ正常遺伝子を導入して

再び患者へ戻すという臨床試験を行なった。Cline は始めにこのプロトコールを大学の倫理委員会に提出したが、サラセミアがこの方法で治療できるという実験データもなく、理論的根拠が不明確であったこと（現在では無効であることが証明されている）、動物での安全性試験を行なっていなかったことから、臨床試験の実施が許可されなかつた。そのため、彼はこの試験をイタリアとイスラエルへ持って行き実行に移した。もちろん有効性は認められなかつたが、大学当局と NIH、そしてアメリカのマスコミは大キャンペーンを張って Cline を糾弾し、彼は NIH からのグラントがストップされ、学会と大学から追放されることになった^{4, 5)}。

しかしながら、逆にこの事件がきっかけとなり、アメリカは国を挙げて法整備に取りかかることになり、以後の遺伝子治療の流れは大きく促進された。また時期を等しくして、増殖力を無くし細胞に遺伝子を送り込む人工ウイルス（ベクターと呼ばれる）の作成技術が成功したこと、この流れを一気に加速した。1985年には NIH により遺伝子治療のガイドラインが制定され、1990年に入り、世界で第1例目の遺伝子治療が免疫不全の女児（アデノシンデアミナーゼ：ADA 欠損症）に対し、Anderson らにより施行された。

[我国における遺伝子治療：その問題点]

一方我国では、1995年に同じADA欠損症男児に対する遺伝子治療が北海道大学で行なわれた。これはNIHの第1例目と全く同じベクターが供給され共同研究として実施されており、治療プロトコールもほとんど同じものである（実施は1例のみ）。次に計画されたのは、熊本大学のエイズワクチン遺伝子治療。このベクターもアメリカより輸入される予定であったが、仲介していた製薬メーカーが他社へ合併・吸収されるに伴い、ベクター供給がストップされ計画は実行に至っていない。さらに東大医科研（腎癌）、岡山大学（肺癌）などでは癌に対する遺伝子治療が実施された。前者は仲介していた企業の都合で計画変更が必要になり、試験に必要な部分の多くを日本でやらざるを得なくなつた。また後者は、開発を進めている米国企業が同臨床治験計画の中止を決定している。

このように我国の遺伝子治療も、遅々としてではあるが進んでいる。しかし最大の問題は、遺伝子治療においてキーになるベクター技術や治療系に関する知的所有権を外国企業に握られているため、外国企業の都合に大きく影響されてしまう点である。

これはいろいろな問題を含んでいる。第1にベクターに関する基盤技術と治療に用いる遺伝子は、そのほとんどが海外企業に特許を握られている。そのため、例え優れた治療法を我国で開発したとしても、それに用いる基盤技術の特許を海外企業に握られていては、製剤としての治験を進めるためには、多額の開発経費に加え、その上乗せになるライセンス費を入れると莫大な金額になる。第2に、これまでベクターと遺伝子治療系の開発を外国任せにしていたため、日本では遺伝子治療に関するインフラの整備が全く進んでいない。例え日本で非常にいいベクターを開発したとしても、そのベクターを医療用製剤として生産・評価できる施設や制度さえ、つい最近まで国内には存在しなかったのである。後述するが、我々の国産ベクターも現在海外のベクター生産企業、安全性試験依託企業に生産・安全性評価を委託しているが、それだけでも約2～3億円の経費が掛かっている。国内であれば恐らくその1／4程度で済むのではないか、と考えており、現在のままでは開発コストが膨らみ過ぎる。第3に、法制上にも縛りがある。探索的臨床研究は、遺伝子治療のような全く新しい剤型を臨床的に評価するためには必須のシステムであるが、薬事法上は臨床研究で使用する臨床研究薬は施設内で生産しなければ

ならず（唯一の例外は輸入薬）、従って臨床研究を実施する施設がそれぞれに高コストのGMP生産拠点を準備しなければならない。これは米国において複数のベクター生産拠点が国主導で整備され、これらの施設から全米へGMP生産物が供給されたために、多数の臨床試験が実施することが可能であったことから考えても、前近代的である。

このように、日本は相変わらず「遺伝子治療発展途上国」である。

[現在の遺伝子治療：できること、できないこと]

一般に「遺伝子治療＝遺伝子の治療（遺伝子の操作）」と考えられている。遺伝性疾患にしろ、後天的な癌にしろ、病気が起つて来る原因の多くが遺伝子の異常によると考えられており、その意味で「遺伝子の治療」は理想的である。しかし現在の技術レベルは「遺伝子の治療」からは程遠いことが現実である。

例を2つ挙げてみよう。

まず遺伝性疾患の場合、ただ一つの遺伝子の異常で病気が起つてくるならば、受精卵の段階あるいは胎児の段階で異常を治してはどうか、という考えが成り立つ。これは技術的にはマウスなどで確立されており、周産期の遺伝子治療（“in utero gene therapy”）と呼ばれるが、倫理的な問題ならびに遺伝子治療ベクターの安全性にまだ不明な点が多いため、現時点では世界中で禁止されている。現在の遺伝子治療技術は子孫に及ぼす影響がよく判っていないため、その応用は子孫に影響を及ぼす可能性が少ない少年期以降（特に子供を必要としない高齢者がよい）に限定されている（これを“somatic gene therapy”と言う）。

では少年期以降の場合はどうか。培養細胞ではある一部分の遺伝子をそのまま入れ替えることが可能（相同組み換え）であるが、その効率は驚く程低く、通常は100%の細胞に正常な遺伝子を入れることができても、実際に相同組み換えが起る確率は数百万～数千万分の一である。人間に直接遺伝子を入れる場合、通常の臓器・ベクターの場合、遺伝子導入効率は数%なので、これでは治療というレベルではない。

そこで現在の遺伝子治療は遺伝子の治療ではなく、「遺伝子を使った治療」が主流となっている。異常な遺伝子はそのままにしておいて、正常な遺伝子を追加補充してやることで治療してやろうという考え方である。

では、この「遺伝子を使った治療」がうまく行っているかというと、相変わらず遺伝子の導入効率が低すぎるのである。このため、これまで世界中で1,300を超える遺伝子治療プロトコールが実施されて来たが、第3相試験まで進んだものは、わずか2.4%である(2008年1月現在：<http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>)。

[遺伝子治療の対象疾患とは？]

現在の遺伝子治療技術のできることを整理すると、「1. ほんの一部の細胞に(低い遺伝子導入効率)、2. 無理矢理遺伝子を押し込んで(特定の細胞や臓器への標的化ができない)、3. 適当に遺伝子を発現させて(遺伝子発現制御が難しい)」、それでも治療できる疾患のみが遺伝子治療の対象と捉えることが妥当である。この基準から言うと、原発巣や転移巣へ100%遺伝子を導入することが必要な、進行癌に対する殺細胞遺伝子治療などは原理的に治癒が困難であることは明白であり、例えば癌抑制遺伝子p53を用いた肺癌への遺伝子治療では、一時的に呼吸苦などの症状は軽減するものの多くの症例がやがて死亡していることからも、「治癒を目指す」ことが如何に困難か想像できるであろう。また血糖値に応じてインスリン量を微妙にコントロールするべき糖尿病なども、しばらくは対象にはなり得ないと考えられる。

我々はここでもう一度、何故患者数が極めて少ないADA欠損症が、初めての遺伝子治療対象疾患に選ばれたのかについて、冷静に考えてみる必要がある。その理由は、1. 正常の5%の蛋白量を補充してやれば症状が改善する、2. ADAはリンパ球の酵素であるが、血液中の濃度が上がればその機能を代償できる、3. 正常の10倍以上の蛋白濃度になっても大きな副作用が出ない、ことが蛋白投与による臨床試験で明らかになっていたためである。現在の技術レベルで確実な治療効果を出すためには、この原則を忘れるべきではない。

[遺伝子治療のよいターゲット：重症虚血肢]

血管はいくつかの液性因子により形成されいく。この現象を「血管新生」と言い、これらの因子を「血管新生因子」という。その機能は全て明らかになった訳ではないが、最大の特徴は、短期間の持続した蛋白濃度(決して高い濃度である必要はない)があれば新しい血管を作ることができるとする点である。

動脈硬化などにより動脈が狭窄・閉塞するために引き起こされる閉塞性動脈硬化症(ASO)や狭心症などは、ある程度側副血行路が形成されると症状があるところ(ASOならばFontaine II度)で固定されることが多い。従ってこの程度側副血行路を人為的に作ってやることができれば、少なくとも肢切断や心筋梗塞などの最悪の事態は避けることが論理的に可能である。この概念は1994年頃にアメリカ・タフツ大学のIsner教授により「治療的血管新生：therapeutic angiogenesis」として提唱されている。

この重症虚血肢を対照とする治療的血管新生を目指した遺伝子治療は、欧米を中心にVEGFあるいは

図 1

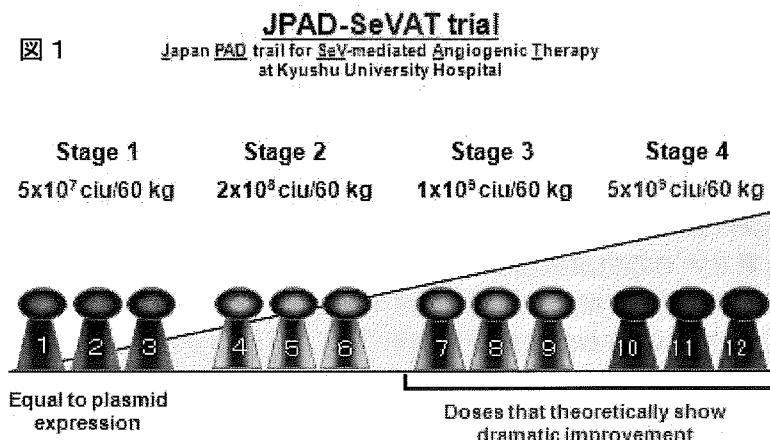


図 1：世界初となる組換えセンダイウイルスベクター(rSeV/dF-hFGF2：開発コード DVC1-0101)を用いた遺伝子治療臨床研究のデザイン(JPAD-SeVAT Trial：対象疾患は重症虚血肢)

厚生労働大臣の承認(2006年1月31日付)を得て、2006年より九州大学病院第2外科で実施されている。組換えセンダイウイルスを使用する臨床研究はこれまで世界的に例がないため、安全性を主眼としたオープンラベル、4段階の用量漸増試験(第I・IIa相に相当)として実施されている。最小投与量(5×10^7 ciu/60kg)による遺伝子発現レベルは、動物実験より換算してプラスミド4-8 mg/60kg(現行の臨床使用量)にほぼ匹敵する。最終的には100倍(5×10^9 ciu/60kg)まで増量し、安全性と効能を評価する。

は FGF-1 を用いた試験が開始され、また日本でも HGF を使用した試験が行われた。当初期待されていた効果は未だ得られていないが、欧州で実施された FGF-1 による第 II 相試験（現在は第 III 相が進行中）、日本で実施された HGF による第 III 相試験では、有望な成績が報告されている。しかしこれらは全てプラスミドを使用しており、その遺伝子導入・発現効率は極めて低い。このことから、そして基礎研究の結果からも、やがては治療効果に限界が見えてくる可能性が高い。

そこで我々は、これまでの血管新生療法の効果を大きく凌駕する遺伝子治療技術開発を目指し、我国で開発された全く新しいベクター（センダイウイルスベクター：SeV、その特徴は後述）と血管新生因子である線維芽細胞増殖因子（FGF-2）の組み合わせで、厚生科学審議会による正式な実施承認のもと、九州大学病院において重症虚血肢に対する遺伝子治療臨床研究を 2006 年春より開始した（図 1）。これは国産のウイルスベクターを用いた世界初の遺伝子治療申請であり、九大病院高度先端医療センターと外部 CRO の厳密なコンプライアンス管理による新 GCP (good clinical practice) 準拠試験として実施している。2007 年 12 月現在、4 例に投与されており、これまでベクターに起因する有害事象は認められていない。軽症例では安静時疼痛の改善や

歩行距離の延長、血管造影上の新たな血管の描出などが認められているが（図 2、3）、一方で現在は予定最大投与量の 1/100-1/20 であるため、重症例では効能は十分ではなく下腿部での切断が 1 例、趾切断が 1 例に生じている。

FGF-2 はこれまで蛋白製剤として臨床試験に用いられて来たが、体内で非常に不安定ですぐ分解されてしまうため、その効果が充分に引き出せなかつた。SeV は既存の欧米型ベクターと比較して非常に高い遺伝子発現能力を持つため、初めて FGF-2 の優れた効果を証明することができた訳である。このプロトコールを用いれば、数日の内に下肢が脱落するような急性重症虚血でさえ、下肢の壊死を回避することができる事が動物モデルで証明されている。これは欧米で進行中の VEGF などでは得られない高い治療効果であり、そのメカニズムの詳細については原著論文を参照して頂きたいが、これまでに明らかになったことをまとめると、1) FGF-2 により誘導される新生血管は成熟度が高く、血液の組織還流効率が高いこと⁶⁾、2) FGF-2 は一過性に過剰発現するとその他の主要な内因性血管新生・リンパ管新生因子（VEGF、HGF、VEGF-C、angiopoietin-2）の他、血管新生過程と新生血管の機能に重要なその他の因子（血小板由来増殖因子：PDGF など）を効果的に誘導すること、が明らか

図 2

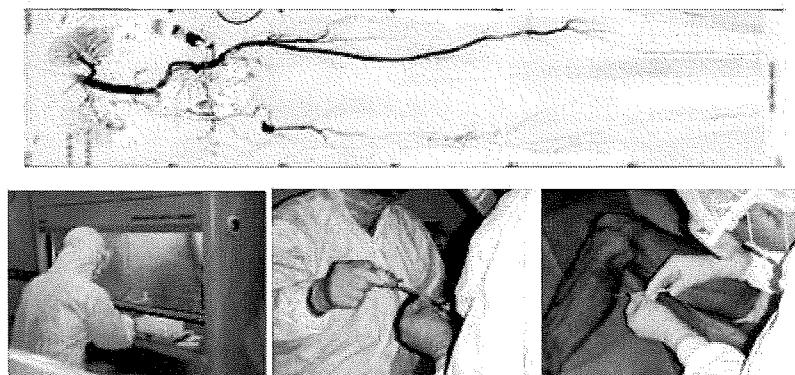


図 2：組換えセンダイウイルスベクター

(rSeV/dF-hFGF2 : 開発コード DVC1-0101) の投与第 1 例目

上段：症例番号 102 (59 歳男性：投与第 1 例目) の血管造影所見。
右総腸骨動脈起始部より浅大腿動脈、膝窩動脈、下腿 3 分枝
がほぼ全長に渡り閉塞している。大腿深動脈を経由した側副
血行路により、わずかに栄養されている。

下段：投与風景。レベル 2 準拠のベクター調整室で至適濃度へ希釈
し、同じくレベル 2 準拠の専用病室でベクター投与（筋肉内
直接注射）を実施した (■ 年 7 月 4 日)。

図 3

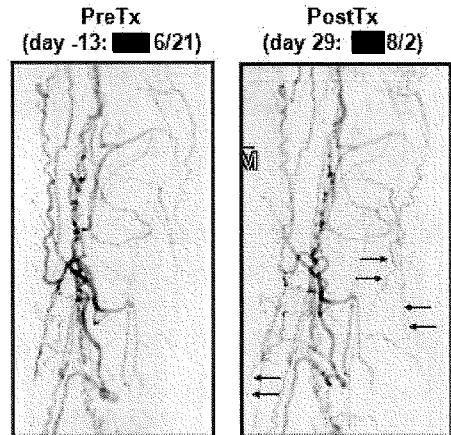


図 3：組換えセンダイウイルスベクター

(rSeV/dF-hFGF2 : 開発コード DVC1-0101)
の投与第 1 例目の血管造影所見

投与前（左）と投与後約 1 ヶ月（右）。
造影剤の深達速度が速くなり、投与前に見
られなかった血管が新たに描出されている
(矢印)。

図 4

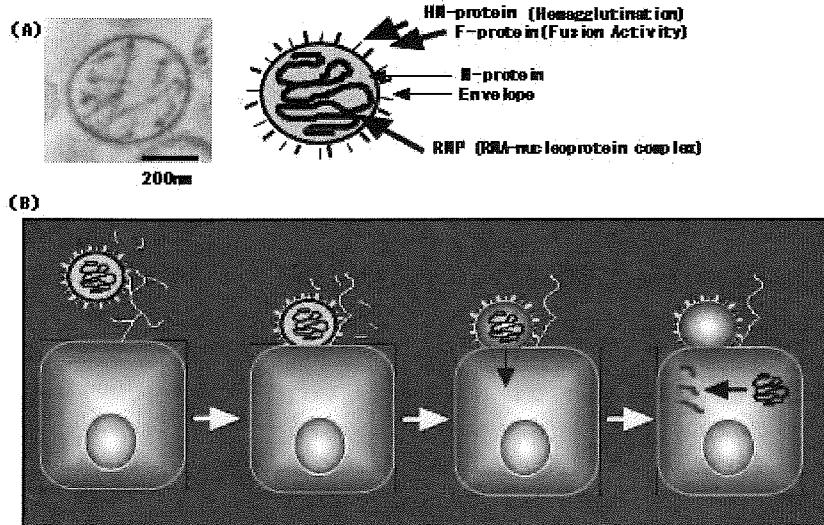


図 4 : 図 1 センダイウイルス粒子とその感染様式

(A) センダイウイルスの微細構造
(左：電子顕微鏡写真、右：模式図)

(B) センダイウイルスの感染様式

センダイウイルスはシアル酸と HN を介して細胞と接着し、F 蛋白質が細胞膜と融合し、ウイルスゲノムが細胞質内に侵入、転写が開始される。

になっている^{7,8)}。今まで、種々の血管新生因子を検討してきたが、このような作用を持っているのは FGF-2 のみであり、治療的血管新生における治療遺伝子としては、現時点では FGF-2 が最も有効であると考えられる。このような血流回復という機能を持つ血管新生にこれを、我々は「機能的・生理的血管新生」とよび、悪性腫瘍などで見られる複雑な血管腫瘍の異常血管構築を示す「病的血管新生」と区別している。また、このような FGF-2 による内因性因子群の発現機構を「機能的血管新生における階層的血管新生因子発現システム」とよび、このコンセプトによる治療的血管新生療法を「"Integrated" Therapeutic Angiogenesis」として提唱している⁹⁾。

[組換えセンダイウイルスベクター (SeV) : ベクターとしての特徴]

我々が開発を進めている SeV の基本骨格となるセンダイウイルスは、マウスパライソフルエンザ I 型、日本ウイルス学会の学名によれば HVJ (Hemagglutinating virus of Japan) と呼ばれ、マイナス 1 本鎖 RNA ゲノムを持つパラミクソウイルスに属する。センダイウイルスはその生活環において DNA に変換されることなく、宿主細胞の細胞質で転写・複製を行う（この点がレトロウイルスなどと異なる点である）ため、宿主染色体には全く影響しない。さらにセンダイウイルスはヒトへの病原性が報告されておらず、その意味で SeV

の理論上の安全性は高い（図 1）。これを根拠に、我々は SeV を用いた遺伝子治療を、全く新しいコンセプトに基づくものとして、「cytoplasmic gene therapy : 細胞質型遺伝子治療」と呼んでいる。

センダイウイルスを含めてパラミクソウイルスの組換え技術は難易度が高く開発が遅れていたが、東京大学医科学研究所の永井美之教授（現理化学研究所感染症研究支援センター長）のグループが 1996 年に初めて成功^{10, 11)}、厚生労働省管轄特殊法人医薬品機器（2004 年 4 月より独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）が国家プロジェクトとして発足させたベンチャー企業、（株）ディナベック研究所の尽力により臨床応用可能なレベルのベクター化が成功¹²⁾、と共にそのベクターの概念・製造過程の特許化が進められた（米国、日本、欧州、韓国、中国にて特許取得済み）。

我々はこの SeV、特に臨床応用を前提としたベクター・デザインの開発に 1997 年より同社との共同研究として参画しており、気道上皮¹³⁾、血管壁¹⁴⁾、関節滑膜¹⁵⁾、ヒト臍帯血由来造血幹細胞¹⁶⁾など、種々の臓器・細胞に対し、既存のベクターを凌駕する、圧倒的な遺伝子導入効率を実現できることを明らかにしてきた。

現時点での GMP 生産可能である F 遺伝子欠損ベクター (SeV/dF) は、遺伝子発現が一過性であるため、使用可能な対象臓器や疾患が限定されている。一方、我々はこれを大幅に低減させる次世代ベクターの開発も進めており、自然免疫系活性化の減弱や毒性低下を確認している^{17~20)}。

図5

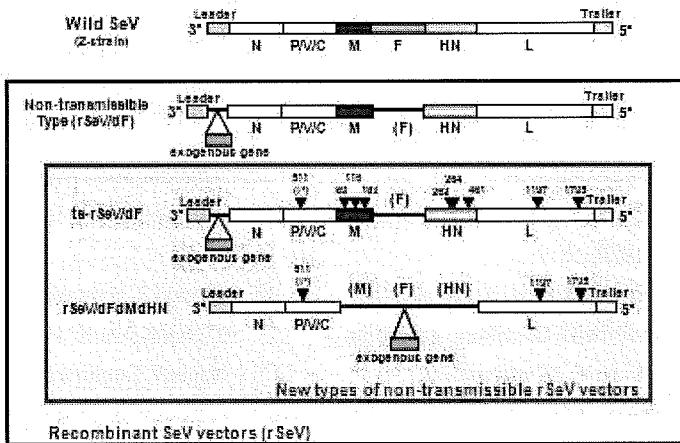


図5：センダイウイルスの野生型ゲノムと治療用遺伝子搭載ベクターゲノムのデザイン（文献18より改変して引用）

センダイウイルスのゲノムは 15.4kb の 1 本のマイナス鎖 RNA よりなり、核タンパク質(N)、RNA ポリメラーゼを構成するP およびL タンパク質の 3 種類のタンパク質はゲノム RNA とともに複合体(RNP)を形成し、転写・複製の錠型となる。

現在九州大学病院で使用されているベクターは第 1 世代であり、N 遺伝子の上流に外来遺伝子が挿入され、ゲノムから F 遺伝子が欠失している(rSeV/dF)。

現在開発中の新しいベクターデザインとして、ts-rSeV/dF ならびに rSeV/dFdMdHN がある。ts-rSeV/dF は基本的な構造は rSeV/dF と同一であるが、P/V/C、M、HN、L に温度感受性変異が挿入され、ほ乳類の体温近くでは脂質 2 重膜構成蛋白 M、HN の発現が著しく低下し、結果として抗原性を低下させる。rSeV/dFdMdHN は全ての膜構成蛋白遺伝子をゲノムから欠失させたものである。いずれの構造のベクターも、免疫系不活化作用や細胞毒性が顕著に減弱するため、新世代ベクターとして期待される。

[おわりに]

「ヒトゲノムプロジェクト」なる壮大な計画がほぼ終了した。ヒトの遺伝子配列を全て読み取り、それをデータベース化して疾患の原因究明、治療に役立てようということである。もちろんゲノムだけではだめで、最近ではプロテオームなど色々な「オーム」が盛んに議論されている。今後、個人差と我々が呼んでいたものの実態は、遺伝子の違いという言葉に置き換えられ、「あなたはこういう遺伝子を持っているから、この薬は効き易いですよ。」「あなたはこの遺伝子を持っているので、この食べ物を食べ続けると癌に成り易くなります。」などと医師が患者さんに説明する光景が日常的になるかもしれない。

しかし致死的疾患になる可能性を秘めた遺伝子異常を、現在の遺伝子治療技術で治療できるのか・・・答えは明らかに「NO」である。先に述べたごとく、現時点では「遺伝子を使う治療」が有効な疾患を見極め、少しづつ有効性を証明し医薬品として承認可能なレベルまで遺伝子治療を押し上げることが先決だ。このような努力が必要なのは、もちろん患者さんに対する還元が第一なのであるが、ベクター開発

などの全く新しい技術開発というレベルの仕事は既に医師の力の及ぶ範疇を超えており、企業とのタイアップ～「产学共同」が不可欠であるという方法論的な必要性からである。事実遺伝子治療先進国アメリカでは、企業が莫大な人的・経済的投資を大学に行ない、遺伝子治療開発部門の大学側責任者を顧問としてバイオ関係技術を進めている。

もちろん产学連携は先端医療技術開発には必須の存在であるが、それはあくまでも方法論であり「仕掛け」に過ぎない。そこから生み出される新しい医療技術が一般的な治療法として定着するレベルの本物でなければ、产学連携はただの「仕掛け花火」に終わるであろう。そして本物の医療技術の確立には優れた基盤技術だけでなく、豊富な経験に裏打ちされた、疾患の本質を見極める臨床医・研究医の洞察力を欠かすこととは出来ない。

日本が先端医療分野で真にリーダーシップを取っていくためには、この分野に基礎研究者の眼と臨床医の経験を併せ持つ若手が、一人でも多く参入することが必要である。若い臨床医の先端医療への関心の啓発に、本稿が少しでもお役に立てれば、誠に幸いである。

参考文献

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acid: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:737-738, 1953.
2. Davis BD. Prospects for genetic intervention in man.. *Science*. 170:1279-1283, 1970.
3. Rogers S, Lowenthal A, Terheggen HG, Columbo JP. Induction of arginase activity with the Shope papilloma virus in tissue culture cells from an argininemic patient. *J Exp Med*. 137:1091-1096, 1973.
4. Hilts PJ. Scientists criticize gene engineering in people. *Washington Post*. 1980 Oct 16;A1, A8.
5. Fletcher JC. Evolution of ethical debate about human gene therapy. *Hum Gene Ther*. 1:55-68, 1990.
6. Masaki I, Yonemitsu Y (equal contribution), Yamashita A, Sata S, Komori K, Fukumura M, Hou X, Hasegawa M, Sugimachi K, Sueishi K. Gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of VEGF165, but not of FGF-2. *Circ Res* 90:966-973, 2002.
7. Onimaru M, Yonemitsu Y, Nakagawa K, Masaki I, Tanii M, Okano S, Shirasuna K, Hasegawa M, Sueishi K. FGF-2 gene transfer can stimulate HGF expression, irrespective of hypoxia-mediated downregulation in ischemic limbs. *Circ Res* 91:723-730, 2002.
8. Tsutsumi N, Yonemitsu Y, Shikada Y, Onimaru M, Tanii M, Okano S, Hasegawa M, Maehara Y, Hashizume M, Sueishi K. An essential role of PDGFR/p70S6K signaling in mesenchymal cells during therapeutic and tumor angiogenesis in vivo. *Circ Res* 2004, in press.
9. Yonemitsu Y, Komori K, Sueishi K, Sugimachi K. Gene Therapy in Vascular Surgery Comes of Age. *Surgery* 131: S261-268, 2002.
10. Kato A, Sakai Y, Shioda T, Kondo T, Nakanishi M, Nagai Y. Initiation of Sendai virus multiplication from transfected cDNA or RNA with negative or positive sense. *Genes Cells* 1, 569-579, 1996.
11. Kato A, Kiyotani K, Sakai Y, Yoshida T, Nagai Y. The paramyxovirus, Sendai virus, V protein encodes a luxury function required for pathogenesis. *EMBO J* 16, 578-598, 1997.
12. Li HO, Zhu YF, Asakawa M, Kuma H, Hirata T, Ueda Y, Lee YS, Fukumura M, Iida A, Kato A, Nagai Y, Hasegawa M. A cytoplasmic RNA vector derived from nontransmissible Sendai virus with efficient gene transfer and expression. *J Virol*. 74:6564-6569, 2000.
13. Yonemitsu Y, Kitson C, Ferrari S, Farley R, Griesenbach U, Dian J, Steel R, Phillippe S, Zhu J, Jeffery PK, Kato A, Hasan MK, Masaki I, Nagai Y, Fukumura M, Hasegawa M, Geddes DM, Alton EWFW. Efficient gene transfer to the airway epithelium using recombinant Sendai virus. *Nat Biotechnol* 18: 970-973, 2000.
14. Masaki I, Yonemitsu Y, Komori K, Ueno H, Nakashima Y, Nakagawa K, Fukumura M, Kato A, Hasan MK, Nagai Y, Sugimachi K, Hasegawa M, Sueishi K. Recombinant Sendai Virus-mediated Gene Transfer to Vasculature: a new class of efficient gene transfer vector to the vascular system. *FASEB J* 15:1294-1296, 2001.
15. Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Iwamoto Y, Nagai Y, Hasegawa M, Sueishi K. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol* 168:450-457, 2002.
16. Jin CH, Kusuhara K, Yonemitsu Y, Nomura A, Okano S, Takeshita H, Hasegawa M, Sueishi K, Hara T. Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells. *Gene Ther* 10:272-280, 2003.
17. 柴田智子、長谷川護、米満吉和. (単行本)『遺伝子治療フロンティア』(外科遺伝子治療研究会編) 第1章 遺伝子治療ベクター – up to date – : 組み換えセンダイウイルスベクター：変型ベクターと臨床応用の現状. メディカルレビュー社 2004, pp28-35.
18. Tanaka S, Yonemitsu Y, Yoshida K, Okano S, Kondo H, Inoue M, Hasegawa M, Matsumoto K, Suita S, Taguchi T, Sueishi K. Impact of deletion of envelope-related genes of recombinant Sendai viruses on immune responses following pulmonary gene transfer of neonatal mice. *Gene Ther* 14:1017-1028, 2007.
19. Yoshida K, Yonemitsu Y, Tanaka S, Yoshida S, Shibata S, Kondo H, Okano S, Ishikawa F, Akashi K, Inoue M, Hasegawa M, Sueishi K. In vivo repopulation of cytoplasmically gene-transferred hematopoietic cells by temperature sensitive mutant of recombinant Sendai viral vector. *Biochem Biophys Res Commun* 361:811-816, 2007.
20. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Tanaka S, Kondo H, Okano S, Kohno RI, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K. Newly developed Sendai

virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes. J Gene Med 10:165-176, 2008

教育講演 6

中枢神経障害患者における先天性 CMV 感染の後方視的診断 ～先天感染の犯人逮捕に時効はない！

Retrospective Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in Patients with Central Nervous System Disorders: Let's Arrest the Criminal Because the Statute of Limitations Never Runs Out!

森内 浩幸

Key words :サイトメガロウイルス Cytomegalovirus、先天性感染 Congenital infection、ガスリー試験紙 Guthrie cards、臍帯 Umbilical cord、中枢神経系障害 Central nervous system disorders

1. 何故私たちは先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染の疫学臨床的研究を行っているのか？

1) 先天性CMV感染のインパクトはDown症に匹敵？

神経系に先天性感染するウイルスの中で、CMVは代表的なものと云えます。実際、生まれつきの中枢神経系障害の原因として非常に重要なものではないかと推定されており、先進国においては、おそらくDown症候群に匹敵するのではないかと考えられています^{1,2}。例えば米国において妊娠可能年齢の女性のうち、年間2~5%がseroconversionしており、年間27,000人の妊婦が初感染すると算定されています。初感染の約3分の1において胎内感染が起こるとすると約9,000人の先天性感染が起り、その内の約20%(1,800人)に何らかの中枢神経系障害が生じるとすると、全体としては新生児800人のうちの1人は先天性CMV感染による中枢神経系障害を持って生まれることになります。

2) 誰も知らない気にしない先天性CMV感染
それにもかかわらず、一般市民の関心はほぼ皆無

です。米国で妊婦向けの健康書ベストセラー9冊の中で、CMVという文字すらないものが6冊、文字は出てくるが何に解説もないものが2冊、もう1冊は解説があったが医学的に誤っていたそうです。新聞でも、Down症候群が1000回以上取り上げられ、胎児アルコール症候群も300回以上取り上げられているのに、先天性CMV感染症を取り上げた記事は一つもなかったそうです。HIVの母子感染のことは誰もが知っているにもかかわらず、先天性CMV感染のことを耳にしたことのある妊婦は2割のみで、それも知識の正しさにはかなりの疑問符が付くものだったようです。

関心がないのは一般市民ばかりではありません。医療従事者で、妊婦に対してCMV感染を防ぐ為の指導を行うものは殆どいません。

3) 先天性CMV感染の多くは検挙・逮捕されないまま時効となってしまう

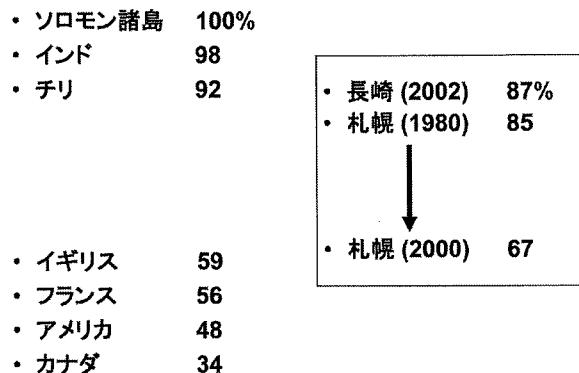
医療従事者や一般市民(特に妊婦)があまり関心を持っていない理由の一つは、私たちがその実態を十分に把握していないことにあります。先天性CMV感染の約一割は生下時に症状がありますが、多くは非特異的なものであって、実験室的診断なし

で確定することはできません。しかし、頻用される CMV 特異 IgM 抗体の検査は、感度・特異性ともに充分満足すべき検査とは云えません。今なお診断の golden standard は生後 2~3 週間以内に尿や血液からウイルスを分離検出することですが²、残念ながら保険適応のある検査ではないため実施されることは多くありません。こうして顕性感染の患者ですら見逃されるケースが少なくありません。さらには問題となるのは、先天性 CMV 感染の別の約 1 割を占める後発症の患者さん、つまり生下時には無症候性であるものの後になって難聴やてんかんなどを発症するようになる患者さん達です。これまでの診断法では生後数週間を過ぎてしまうと先天性感染の証明法がなくなってしまいますので、犯行が表沙汰になつた時点で既に時効ということになってしまいます。

4) 地域における先天性 CMV 感染の実情はその地域で調べてみないとわからない?

もう一つ重要な点は、先天性 CMV 感染の疫学は人種や生活環境や社会経済的要因によって大きく異なり^{1,2}、それぞれの地域の実態は各々で明らかにしなければならないことがあります。例えばインドやチリやソロモン諸島などの調査では妊婦の CMV 抗体保有率は 90% 超であり、かつては日本もその仲間入りをしておりました。一方で欧米先進国では 30% 台から 50% 台しかなく、妊娠中に初感染する恐れのある女性が非常に多いことが問題視されています。ところが日本も次第に欧米化していく中で CMV 抗体保有率も下がってきて、札幌における調査では 1980 年頃に 85% あった妊婦の抗体保有率は 2000 年頃には 67% まで低下しています³。一方で、同じ日本国内の長崎で私たちが 2002 年に行つた調査では、妊婦の CMV 抗体保有率は 87% に及び、今なお発展途上国並の水準にあります(図 1)。

図 1 諸外国の妊婦 CMV 抗体保有率



そういう訳で、私たちは長崎の地で先天性 CMV 感染の実態を知り、それに応じた対応策を立てていくことを考えた次第です。

2. 先天性 CMV 感染の後方視的診断法の確立? 時効はなくなった!?

1) 先天代謝異常スクリーニング濾紙血検体

実態を知る上で最も意義のある研究が「大規模の前方視的コホート調査」であることは異論ないところでしょう。しかし、それにはかなりの労力と時間がかかります。また既に生まれている患者さん達のことを把握することはもちろんできません。

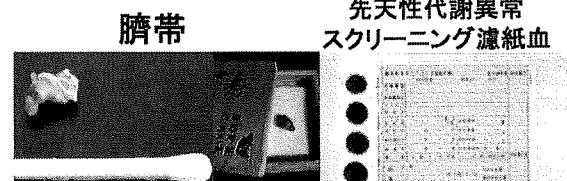
生後数週間以上経った後からでも先天性感染を診断できるようにするために開発されたのが、通常生後 5~7 日に採血され濾紙上に乾燥保存された検体(Guthrie cards)の利用です(図 2)^{4,5}。これは先天代謝異常を発見するための新生児マス・スクリーニングのために採取されるのですが、欧米では数十年にわたって保存される場合もあり、うってつけの後方視的診断材料となります。これまでの報告では、Guthrie cards から抽出した DNA を用いて PCR (real-time または nested) によって CMV ゲノムを検出する方法の感度は 71~100%、特異度は 99~100% と、非常に良好な成績を収めており、後方視的診断は現実的なものになったと云えます。

ただし我が国においては、Guthrie cards は一年程度の保管の後は廃棄されてしまうため、やはり乳児期を過ぎてからの後方視的診断には困難を窮めています。

2) 保存臍帯

そこで我が国で用いられるようになったのが「臍の緒」です(図 2)。母子の絆の象徴として、清潔

図 2



- ・ 生後 1~2 週以内に脱落するため、先天性感染症の証拠物件となりうる。
- ・ 血液細胞はやや少なく、血管内皮細胞等の他の組織細胞を含む。
- ・ 日本と韓国のみの風習。
- ・ 一生懸命保存される。
- ・ 生後 1 週以内に採血するため、先天性感染症の証拠物件となりうる。
- ・ 血液細胞以外の細胞は含まれない。
- ・ 先進国の全てで行われる。
- ・ 日本では多くの地域で 1 年程度で破棄されてしまう。

乾燥に保たれた臍の緒を桐箱に入れて家庭に長く大切に保管することは、我が国ではお馴染みの風景です。しかし同じような風習はお隣の韓国にしかないとのことであり、世界的には大変ユニークな検査材料であると云えます。生後1週間くらいで脱落する臍帯からCMVが検出されれば、それはGuthrie cardsの場合と同様に先天性感染を強く示唆します。母体血の混入による偽陽性は殆ど問題となりません。これはheel-cutで採取する濾紙血検体でも同様の懸念ですが、臍帯脱落までに児は沐浴するなどして母体血は洗い流されますし、分娩の段階で母親がウイルス血症を呈していることは殆どないからです。Guthrie cards検体と乾燥保存臍帯との違いは、前者が血液のみであるのに対し、後者は血液(臍帯血)に加えて血管組織や結合組織等も含んでいるところにあります。CMVは白血球や血管内皮細胞に存在することが予想されますが、それ以外の組織からの検出は困難かも知れません。従って、臍帯からDNA抽出のための切片を採取する際にどこを切り出すかによって、多少なりとも結果が異なってくる可能性があり、少なくとも定量的な解析(つまりウイルス量の多寡を問題とすること)には応用しにくいところはあります。

ともあれ、乾燥保存臍帯を用いた先天性CMV感染の後方視的診断の症例報告は本邦から既に数多くなされており⁶⁻¹¹、その意義は認知されてきたのではないかと思われます。

3. 長崎での実態は?

1) 長崎の妊婦におけるCMV感染の実態

先に少し述べましたが、私たちは2002年に県内の産科医院の協力を得て、妊婦339名から第1三半期と第3三半期に採血し、CMV感染の血清学的調査を行いました。その結果、妊娠初期の段階で87.3%の妊婦がIgG抗体を保有しており、発展途上国レベルの陽性率でした。しかし、第1三半期から第3三半期にかけてseroconversionした例が2名、また第1三半期にIgGとIgMの両方が陽性だった13例のうちIgG avidityが低値で最近の初感染が示唆された例が2名見つかり、妊婦の初感染は2名(0.74%)ないし4名(1.5%)と推定されました。文献的に、このうちの約4割に胎内感染が起こるとすると、先天性CMV感染は0.3-0.6%に生じることになります。この内の約1割が出生時から、別の約1割が後発性に発症すると考えると、0.06-0.12%の子どもは先天性CMV感染による中枢神経系障害を受けると推定されます(図3)。これは、Down症候群の発生頻度(約0.1-0.12%)に匹敵するもので、長崎においても強いインパクトを有する可能性が指摘されました。

2) 長崎の小児における先天性CMV感染の実態

現時点では私たちは、後方視的診断を駆使して、様々な中枢神経系障害を呈する小児において、先天性CMV感染の関与を調査しています。多くはまだ進

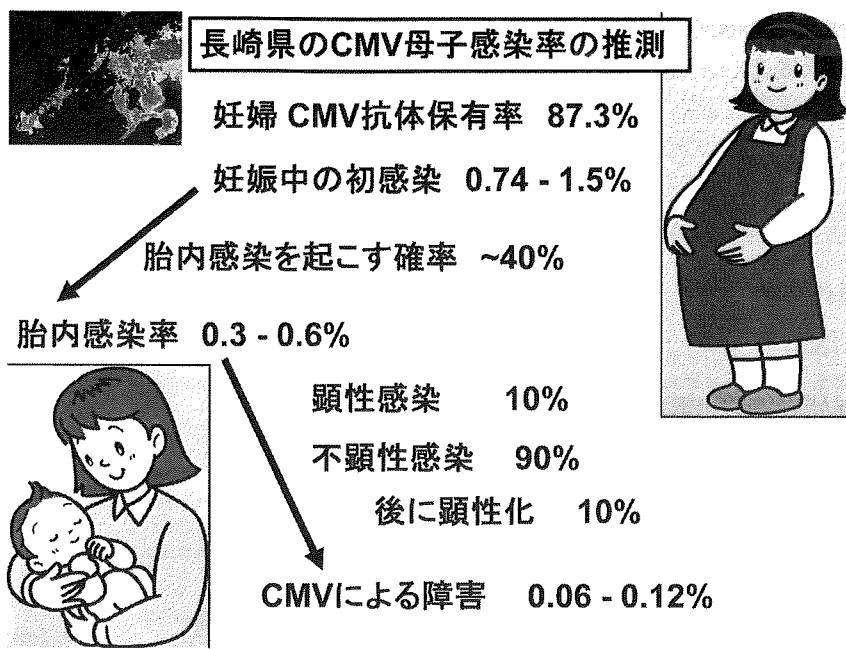


図3 長崎の小児における先天性CMV感染の実態は?

行中の研究ですが、その一部の途中経過を紹介します。

長崎県立聾学校は、難聴のみが学習の障害となっている児へ特殊教育を実施している県内唯一の学校です。その生徒・卒業生で家庭に臍帯が保存されており同意がいただけた両側性高度感音性難聴の人で、乾燥保存臍帯から検索に耐えうるだけのDNAを抽出することが可能であった26名のうち、3名(12%)に先天性CMV感染が診断されました。これらの症例の聽力障害は遅発性発症・進行性・聽力障害の顕著な左右差といった傾向があり、さらに妊娠・周産期において子宮内発育遅滞や妊娠中の無菌性髄膜炎の罹患が認められるなど、他の難聴児とは一線を画する特徴を呈していました(表1)。このように、検討できた症例数は僅かですが、高度の両側性感音性難聴の原因の1割以上に先天性CMV感染が見つかり、今回の検索を行うまではその可能性は全く考えられていなかつたことからも、私たちは先天性CMV感染の実態を充分に把握していないことは明らかです。

表1. CMV関連 vs 非関連の感音性難聴症例

	CMV+		CMV-	
	n = 3	%	n = 23	%
難聴の家族歴	0	0	9	39
子宮内発育遅滞	2	67	2	9
妊娠中のウイルス感染	1	33	0	0
聽力障害の左右差	2	67	1	4
遅発発症	1	33	0	0
進行性難聴	2	67	0	0

*無菌性髄膜炎の罹患

私たちはその他、先天性水頭症、難治性てんかん、広汎性発達障害などの様々な中枢神経系障害を有する小児に対して、Guthrie cardsや臍帯を用いた後方視的診断を行っており、これらの中枢神経系障害に先天性CMV感染が及ぼす影響を明らかにしていくつもりです。長崎県は比較的隔絶された地域条件からコホート研究に適しており、ここで得られた成果は他の地域への参考データとなるのではないかとも期待しております。

謝 辞

第12回日本神経感染症学会学術集会においてこのような教育講演を行う機会をお与えいただきました会頭の原寿郎教授をはじめ、学術集会事務局の皆様方に深謝申し上げます。

また講演の内容は教室内外の多くの臨床医や研究者の努力により得られたものであり、特に長崎大学小児科の田川正人、同感染免疫学の森内昌子、同産婦人科の石丸忠之名誉教授と増崎英明教授、長崎県立聾学校の田中英雄教諭、愛泉会日南病院の峰松俊夫先生のお名前をここに掲げたいと思います。

最後に研究にご協力いただいた妊婦の方々、聾学校生徒とそのご家族の皆様方に心から感謝申し上げます。

文 献

- Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 57:245-256, 2002.
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 15:680-715, 2002.
- Numazaki K, Fujikawa T. Prevalence of serum antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in Sapporo, Japan. *Int J Infect Dis* 6:147-148, 2002.
- Barbi M, Binda S, Primache V, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol* 17:159-165, 2000.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 25:156-159, 2006.
- Koyano S, Araki A, Hirano Y, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using dried umbilical cords. *Pediatr Infect Dis J* 23:481-482, 2004.
- Kakizawa H, Okumura A, Suzuki Y, et al. Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord. *Pediatr Infect Dis J* 24:653-654, 2005.
- Ogawa H, Baba Y, Suzutani T, et al. Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. *Laryngoscope* 116:1991-1994, 2006.
- Ikeda S, Tsuru A, Moriuchi M, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using umbilical cord. *Pediatr Neurol* 34:415-416, 2006.
- Matsumoto H, Suzuki S, Kobayashi O, et al. Diagnosis

- of congenital cytomegalovirus infection using a traditionally preserved umbilical cord. *Pediatr Infect Dis J* 26:192, 2007.
- 11) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: Independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 195:782-788, 2007.

教 育 講 演 7

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン（成人）

中嶋 秀人

[要旨] 単純ヘルペス脳炎は抗ウイルス薬の開発と普及とともに治療可能な疾患として認識されるようになった。診断は臨床症状と画像検査や髄液検査の神経学的検査に加え、ウイルス学的検査、すなわち PCR 法による単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA の検出、HSV 抗体価上昇の 3 点が柱となるが、確定診断には最後のウイルス学的検査が必須である。単純ヘルペス脳炎の早期診断における PCR 法の重要性は広く認識されるようになったが、発症 24～48 時間以内と 2 週間以後には偽陰性のことが多く注意を要する。また、単純ヘルペス脳炎診断には感度の高い nested PCR, real time PCR が必要であり、外部検査施設でも高感度 real time PCR が行えるようになった。治療はアシクロビルが第一選択薬であり、診断「疑い例」段階での開始が推奨され、臨床的に単純ヘルペス脳炎を疑う場合には、治療を継続しながら PCR 法の再検、髄腔内 HSV 抗体産生を評価することが重要である。アシクロビル登場後、単純ヘルペス脳炎の致死率は大きく改善されたが、この指針通りの治療を行っても死亡例はあり、また、救命できても高度後遺症を残すことが多い。診療ガイドライン発表後、急性期にアシクロビルと副腎皮質ステロイド薬の併用がアシクロビル単独使用に比べて臨床的に有用であることが報告された。副腎皮質ステロイド薬の併用は今後の重要な治療戦略の一つになると考えられる。

はじめに

単純ヘルペス脳炎 (HSE) は成人における散発性の急性ウイルス性脳炎のなかで最も頻度が高く、起因ウイルスが判明したウイルス性脳炎の約 60%，脳炎全体の中では約 20% をしめるとする¹⁾。抗ウイルス薬が開発される以前では HSE は致死的疾患であったが、抗ウイルス薬であるビタラビン、アシクロビルの登場後は HSE の死亡率と後遺症は著明に減少し、治療可能な疾患と認識されるようになった。また、MRI による画像診断の向上、さらに polymerase chain reaction (PCR) 法による単純ヘルペスウイルス (HSV) の DNA 検出によるウイルス学的診断技術の進歩により HSE がより的確に診断できるようになった。しかし、抗ウイルス薬で治療されても後遺症が残ることが少

なくなく、診断と治療の遅れが高度の後遺症を招いて医療訴訟になることもあり、HSE に対する標準的な診断と治療のためのガイドライン作成が望まれていたが、本学会において 2005 年に単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインが発表され^{2,3)}、本学会ホームページにも掲載されている (<http://www.neuroinfection.jp/>)。本稿ではガイドラインに基づく診断基準と診療指針を述べるとともに、ガイドライン発表後の知見として副腎皮質ステロイド薬併用の有効性について概説する。

HSE の症状と徴候

HSE はどの年齢にも発症するが、50～60 歳に一つのピークが認められ、性差はなく、発症時期の季節性も認められない。また、成人の HSV-1 によ

るHSEでは皮膚・粘膜のHSV感染の先行は少なく関連性は明らかでないが、HSV-2による髄膜炎では性器ヘルペスを認めることがある。大部分のHSEは急性発症の様式をとり、時に亜急性の経過を示すが、再発、慢性発症を示す例もあり注意を要する。臨床症状では全身炎症症状として発熱、頭痛、倦怠感、上気道感染症状(咳、鼻汁など)が高頻度に認められる。神経所見として頭痛、恶心・嘔吐、項部硬直、Kernig徵候など髄膜刺激症候と急性意識障害が高頻度に認められる。意識障害の程度は覚醒度低下から高度意識障害、幻覚・妄想、錯乱など意識の変容と様々であり、また、亜急性の人格変化や見当識障害で発症するものも少なくないことを認識する必要がある。けいれんは46～72%と中～高頻度に、片麻痺や記憶障害など局在徵候は低～中頻度に認められ、ミオクローヌスなど不随意運動が見られることもある。臨床病型として側頭葉、辺縁系に病巣を示すものがHSEの最も代表的な病型である。従来の脳炎以外の神経系への侵襲として、髄膜炎、再発性髄膜炎(Mollaret髄膜炎)、脊髄炎⁴⁾があり、最近はBell麻痺の主な原因ウイルスとしてHSVが判明した。HSEでは少数であるが再発例がある。また、PCR法による診断精度の向上により、完全回復するような軽症例、神経学的局在徵候がなく画像所見で異常を認められない非典型例も指摘されるようになり、重症度は軽くなる傾向にある。

HSEの診断基準

HSEの診断は発熱、頭痛、意識障害、痙攣など臨床症状、CTやMRIによる神経放射線検査、脳波、髄液検査を含む神経学的検査、さらに、PCR法によるHSV DNAの検出、HSV抗体価上昇を確認するためのウイルス学的検査の3項目によって行われ、臨床症状、神経学的検査によりHSEを疑う症例は「疑い例」とし、ウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。ウイルス学的検査のポイントとして、髄液を用いたPCR法でHSV-DNAが検出されることが最も重要である⁵⁾。ただし、陰性であっても診断を否定するものではなく、特に、治療開始後は陰性化する可能性が高いため、治療前の髄液の検査を行うことが望ましい。HSV抗体測定による検討では、髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇、あるいは髄腔内抗体産生を示唆する所見を確認することが重要である。また、髄液からのウイルス分離は稀であり診断価値は少ない。

PCR検査と抗体測定の注意点

PCR検査においては感度と測定時期に注意を要する。PCRの方法としてsingle PCR、nested PCR、リアルタイムPCRがあるが、髄液検体においてはsingle PCRでは感度が低くHSV DNAが検出されることが極めて少ないとため、HSEの診断には感度の良いnested PCRが広く行われるようになってきた。リアルタイムPCRは定量PCRであり、現在はSRLなど外部検査施設でもHSV DNA定量法として採用されている。ウイルス量として100コピー/mlの検出感度を持ちHSEの診断に十分耐えうると考えられ^{6,7)}、また、定量法なので治療経過を追ってモニターできることが利点であり、予後判定にも活用できることが期待される。しかし、髄液PCRは保険適応に認められておらず、保険収載に働きかけて早急に適応承認を得ることが課題である。

PCRの測定時期の注意点として、抗ウイルス薬による治療開始後は陰性化する可能性が高く、発症2週間以後には陰性化することがほとんどであるが、発症24～48時間以内にも陰性頻度が増えることを知っておく必要がある^{8,9)}。HSE発症初期には、まだ脳内のHSV量が少なく腰椎穿刺にて採取された髄液中には反映されていないためと考えられ、このような場合は繰り返し検査が必要である。

抗体検査には補体結合反応(CF)、中和反応(NT)、酵素抗体法(EIA)があるが、EIA法の測定感度はCF法、NT法の約200倍ある。成人では血清中にHSVに対する抗体を有していることが多いため、HSEの診断には髄液検体を用いること、さらに、回復期と急性期との比較において判定することが重要である。具体的にはCF、NTなど段階希釈法では2管以上の上昇を有意とするが、EIAでの吸光度測定結果の換算値での表示には慎重に判定する必要がある。また、髄腔内抗体産生を示唆する所見を確認することも診断に有用である。この場合は血清/髄液抗体比≤20、あるいは、抗体価指数=髄液抗体/血清抗体÷髄液アルブミン/血清アルブミン≥2が指標となる。以上より髄液抗体価は急性期の診断には推奨されないと見えるが、PCR検査も測定時期など問題により偽陰性になることあり、経過を追って抗体価を検討することはHSE診断に有用である。

HSE の治療指針

抗ウイルス薬は HSE の致死率を大きく改善させたが、救命率を上げ、後遺症を軽減するためには抗ヘルペスウイルス薬の早期投与、すなわち HSE 「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始することが重要である。抗ウイルス薬の投与法としては、アシクロビル 10mg/kg、1 日 3 回、1 回を 1 時間以上かけて点滴静注し、14 日間を 1 クールとする。重症例では同意を得た上でアシクロビル 20mg/kg が使用を考慮し、遷延・再発例には 1 クール追加する。アシクロビル治療の不応例にはビダラビンの使用が勧められ、ビダラビン 15mg/kg、1 日 1 回点滴静注、10～14 日間行う。また、HSE が否定されれば、その段階で抗ウイルス療法を中止する。一般療法として気道の確保、栄養維持、二次感染の予防を行い、痙攣発作に対してはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインを投与し、痙攣重積出現時には呼吸管理下でミダゾラム、ペントバルビタールの投与を行う。また、脳浮腫に対してグリセロール、マンニトールを使用する。

副腎ステロイド薬併用の有効性

抗ウイルス薬が開発される以前では HSE の死亡率は 60～70% あったが、抗ウイルス薬、アシクロビルが使用されるようになり死亡率は 19～28% に減少した。しかし、死亡と高度後遺症を併せた転帰不良率は 33～55% あり、治療 6 ヶ月時点での社会生活復帰率も 38～56% に止まるため、治療の工夫、あるいは新たな戦略が必要と考えられてきた^{10, 11)}。ガイドライン作成前から HSE の治療における副腎皮質ステロイド薬の使用について論議されてきた。副腎皮質ステロイド薬は強力な抗脳浮腫作用を有するが、その免疫抑制効果による脳内の HSV 増殖と HSE の遷延を危惧する意見もあり、エビデンスがないことから 2005 年発表のガイドラインには副腎皮質ステロイド薬の使用に関する記載は盛り込まれなかったが、その後に HSE の予後影響因子についての解析結果が報告された¹²⁾。性別、年齢、アシクロビルの投与開始時期、意識障害の程度、髄液細胞数、髄液蛋白濃度、CT・MRI 病変の有無、脳波異常所見の有無、副腎皮質ステロイド薬併用の有無について多変量ロジスティック解析を行った結果、より若年で、意識障害がより軽度で、CT 病変が無いことに加え、副腎皮質ステロイド薬を併用した方が予後が良かったことが示された。副

腎皮質ステロイド薬はアシクロビルと同時に投与開始され、デキサメサン、またはプレドニンが使用された。初回投与量はプレドニゾロン換算で平均 64.8mg/ 日で、投与期間は平均 13.6 日であった。副腎皮質ステロイド薬の投与方法については今後の検討を要するが、アシクロビル投与開始と同時にステロイドパルス療法や細菌性髄膜炎診療ガイドラインに示されたようにデキサメサン投与を行うことが良いと考えられる。

HSE 動物モデルを用いた検討では、副腎皮質ステロイド薬は脳内の HSV 増殖に対し影響を及ぼさず、二次的な病巣拡大を抑制することが示されている^{13, 14)}。副腎皮質ステロイド薬の併用は抗浮腫作用だけでなく、抗炎症作用、すなわち炎症性サイトカイン産生抑制や二次的な自己免疫機序を抑制において意義があると考えられる。

鑑別疾患

辺縁系に病変を示す疾患の原因として、HSV 以外のヘルペスウイルス、エンテロウイルス、神経梅毒、非ヘルペス性辺縁系脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎、SLE (CNS ループス)、ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) などの報告があるが、画像上明らかな辺縁系の病変を示さない HSE 症例もあることから鑑別疾患は多岐にわたる。ガイドラインに沿って診断を進めることが大切である。

おわりに

HSE の診療指針として、臨床症状、髄液一般検査、画像所見から HSE が疑われれば、直ちにアシクロビル投与を開始し PCR、抗体検査を含めたウイルス学的検査を行って原因の同定を進めることが基本方針である¹⁵⁾。HSE と診断確定されれば 14 日間のアシクロビル投与を行い、臨床症状が改善して PCR にて HSV DNA も陰性化すればアシクロビルを中止し、HSV DNA 陽性が続くならアシクロビル投与を臨床症状の改善、または HSV DNA 陰性化するまで継続する。HSV DNA 陰性の場合、HSE 以外の疾患が確定されればアシクロビルを中止して良いが、HSV DNA 陰性でも臨床的に HSE が疑われる場合にはアシクロビル治療を継続しながら PCR の再検、髄腔内 HSV 抗体産生を評価することが重要である。

文 献

- 1) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Int Med* 39: 894-900, 2000.
- 2) 日本神経感染症学会:ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection* 10: 78-87, 2005
- 3) ヘルペス脳炎 - 診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針 - (日本神経感染症学会編). 中山書店, 東京. 2006.
- 4) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al: Herpes simplex virus myelitis: clinical manifestations and diagnosis by the polymerase chain reaction method. *Eur Neurol* 39: 163-167, 1998.
- 5) Tyler KL: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 11 Suppl 2: 57A-64A, 2004.
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al: Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. *Microbiol Immunol* 48: 411-415, 2004.
- 7) 中嶋秀人, 青木美貴, 中川俊正, ほか: LightCycler PCR を用いた髄液中の単純ヘルペスウイルス 1型 /2型 DNA の迅速検出と型判別. *神経内科* 58: 507-509, 2003.
- 8) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al: Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Int Med* 43: 796-801, 2004.
- 9) Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al: Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 34: 1154-1157, 2002.
- 10) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314: 144-149, 1986.
- 11) Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2(8405): 707-711, 1984.
- 12) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al: Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1544-1159, 2005.
- 13) Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL: Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal Herpes encephalitis. *J Neurovirol* 6: 25-32, 2000.
- 14) Meyding-Lamade UK, Oberlinner C, Rau PR, et al: Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *J Neurovirol* 9: 118-25, 2003.
- 15) Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al: The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 339-345, 1996.

教育講演 8

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン：小児編

Guideline for herpes simplex encephalitis: for child case

吉川 哲史

1. はじめに

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus; HSV) は乳幼児期に初感染し、皮膚粘膜病変をはじめとして様々な臨床症状を呈する。初感染後三叉神経節や坐骨神経節に潜伏感染し、各種ストレスにより再活性化し回帰発症する。水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) と同じ α ヘルペスウイルス亜科に属し、いずれも神經親和性の強いウイルスである。HSV 初感染あるいは再活性化時に、ウイルスが中枢神経系へ進入し単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis; HSE) を起こす。抗ウイルス剤のない時代には本症の予後は極めて不良であったが、アシクロビル (acyclovir; ACV) が開発され患者の予後は飛躍的に改善した。しかしながら現在でも重い神経学的後遺症を残す場合もあり、患者数も含め最も重要な脳炎起因ウイルスである。神經感染症学会では、2003 年 11 月の第 8 回日本神經感染症学会総会（会長：古川 漢教授）において「ヘルペス脳炎の診療ガイドライン作成に向けて」というワークショップを開催したのを皮切りに、本症の診療ガイドライン原案のブラッシュアップを進め、2007 年 5 月に「ヘルペス脳炎：診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針」をまとめ発刊した¹⁾。今回の教育講演では、ヘルペス脳炎の診療ガイドライン、なかでも小児の HSE の特徴について概説した。

2. 小児期の単純ヘルペス脳炎の特徴

小児の HSE も成人の HSE も基本的な病態は同一で、いわゆる一次性脳炎であり臨床症状も類似している。ただし、成人の HSE は HSV の再活性化

による場合が多いが、小児例の多くは初感染による例も多い。また小児例では、周産期に母親から垂直感染（初感染）受け、新生児ヘルペスと呼ばれる極めて重篤な HSV 全身感染症を起こすことがある。これは成人の HSV 中枢神経感染症とは異なる小児に特徴的な病態であり、本疾患については後に詳しく触れる。

小児の HSE は 6 歳未満の症例が多いが、どの年齢でも起こりえるため全ての小児脳炎症例において HSV 感染の検索をしなければならない。エンテロウイルス感染に伴う脳炎や日本脳炎は夏季に好発するが、HSE に好発時期はなく通年性に発生する。小児期の HSV 初感染では歯肉口内炎を起こすことが多いが、HSE 患児において明らかな歯肉口内炎を合併することは稀であり、口内炎の有無をもって起因ウイルスを推測することは困難である。初発症状は発熱、意識障害、痙攣など脳炎の一般的な症状であり、本症に特徴的な臨床所見はない。成人 HSE 症例では側頭葉病変を示唆する所見として精神症状で発症する症例があるが、小児例ではそのような臨床経過を示す症例は稀である。前期のように、他の脳炎同様発熱、痙攣、意識障害で発症し、成人に比べ急速に進行する症例が多い。また、以前推奨されていたような ACV の投与量、投与期間では 20～30% の再発例があることが知られており²⁾、最近の欧米の recommendation でも以前より高用量かつ長期間の投与が推奨されているため³⁾、今回のガイドラインでもそれを踏まえた投与方法となっている。

小児 HSE についての大規模な study は稀であるが、最近トロントの小児病院からまとめた成績が報告された⁴⁾。それによると、1994 年 1 月から 2005 年 12 月までの 12 年間に 322 例の脳炎症例

があり、その中の16例、5%をHSEが占めていた。性差はなく、生後2ヶ月児から14歳までで中央値は4歳であった。臨床症状としては、全例で発熱があり、痙攣は69%、片麻痺が31%で認められている。この成績は、我々が持っているインプレッションと相違なく、我が国的小児HSE症例も同様の臨床的特長を示すものと思われる。

3. 小児ヘルペス脳炎の検査所見

神経放射線学的検査では、成人同様側頭葉、前頭葉に病変を認める場合が多い。しかしながら病初期ではCTで異常所見を捉えることは容易でなく、その点MRI、特にFLAIR画像や拡散強調画像の方が検出感度に優れる。HSEの脳波所見としては、側頭葉に見られる周期性一側てんかん型放電 (periodic lateralized epileptiform discharge; PLEDs) が知られているが、局在性の異常は多くの症例で認められるものの、典型的なPLEDsは一部で認められるのみである。また、髄液所見においては、髄液圧の上昇や蛋白濃度上昇に加え、一次性脳炎を反映してリンパ球優位の細胞增多を認めることが多く、赤血球增多やキサントクロミーを認めることがある。しかしながら、これらの神経放射線、脳波、髄液所見からHSEと診断することは不可能で、ウイルス学的な早期診断が必須である。

前述のトロント小児病院からの報告を見てみると、髄液中の細胞增多は94%で認められ、赤血球が認められたものは19%、蛋白濃度上昇は半数で認められたと報告されている。また神経放射線学的検査により、HSEとして相違ない所見（局在性の脳浮腫、側頭葉に限局した低吸収域や高吸収域、出血など）は88%で確認され、辺縁系の異常所見は44%で確認されている⁴⁾。早期診断の観点からは、急性期にMRI検査を行うことが望ましいが、現状では患者の全身状態が悪い急性期に緊急でMRIを実施するのは難しいことが多く、今後このような状況を改善してゆく必要があると考えられる。

4. 小児ヘルペス脳炎のウイルス学的診断

ウイルス分離、抗原検出、血清診断はウイルス感染のgolden standardではあるが、結果判定に時間がかかるためHSE患児の迅速診断には有用ではない。一方、polymerase chain reaction (PCR)法は高感度で結果も早く得られるため、HSEの迅速診断としては本法による髄液中ウイルスDNA検

出が最適である。先のトロント小児病院の成績でも、16例中12例(75%)で髄液中HSV DNAが検出されている。残り4例ではPCR法は陰性だったが、血清学的診断（ペア血清でのCF抗体価測定）にてHSV感染が証明されている⁴⁾。さらに、リアルタイムPCR法によりウイルスDNA量をモニタリングすることは治療方針決定(ACV投与期間の判定など)に極めて有用である。しかしながら、このような分子生物学的診断法によるウイルスDNA検出をする際の注意点として、病初期には髄液中ウイルスDNAが陰性になる場合があるため、臨床的にHSEが疑われば再検することを忘れてはならない。トロント小児病院の報告でも、HSV DNA陽性であった12例中2例は第1病日に採取した髄液では陰性だったが、第3あるいは7病日に採取した髄液で陽性となっている⁴⁾。

より迅速で、簡便な分子生物学的診断法として、我が国で開発された新規核酸増幅法、loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法を用いたHSV型特異的DNA検出法が開発されている⁵⁾。様々な皮膚の水疱性疾患、あるいは口内炎、性器ヘルペスを疑うような病変部拭い液から、DNA抽出をすることなく直接ウイルスDNA増幅が可能で、何らかの皮膚粘膜病変がある場合には迅速診断法として極めて有用である⁶⁾。残念ながら現在のHSV LAMP法はHSE患児の髄液中ウイルスDNAを検出するには感度が十分でなく、約20%程度の偽陰性例が発生する⁷⁾。今後、より高感度なHSV LAMP法の開発を進める予定である。

5. 小児ヘルペス脳炎の治療指針

治療にはACVが用いられる。ACVは感染細胞に誘導されるウイルス特異的チミジンキナーゼによりリン酸化され、さらに宿主細胞の酵素により3リン酸となってウイルスDNA合成を阻害する。宿主細胞のチミジンキナーゼやグアノシンキナーゼではほとんど活性化されないため、選択性が高い。早期の抗ウイルス剤投与が原則であり、PCR法による髄液中ウイルスDNA検出結果を待つことなくACVの投与を開始する。30mg/kg/day(分3)を点滴静注し、2週間以上投与を継続する。さらに、重症例では45mg/kg/day(分3)を21日間点滴静注することも必要である。本症のACV中止時期も、臨床経過やPCR法による髄液中ウイルスDNAの有無を参考にして決定する。ACV中止後に症状が再燃することがあり、臨床経過と共に必要

であれば髄液中のウイルス DNA 量のモニタリングを継続することが大切である。

6. 新生児ヘルペス

分娩時に経産道感染、あるいは出生直後に HSV に感染、発症する（臍帯血 HSV IgM 抗体陽性例や帝王切開例にも発症する例が稀にあることから、一部に胎内感染も存在すると考えられている）。欧米では一般に HSV-2 によることが多いが、本邦では HSV-1 がその約 3 分の 2 を占める。臨床病型として表在型、中枢神経型、全身型に分けられ、それぞれの致死率は 0%、50%、80% と報告されている。予後不良な中枢神経型、全身型の場合でも必ずしも皮膚病変があるわけではなく、さらに母親の性器ヘルペスが無症候性であることが多く診断に苦慮することが多い。一般に、母親が出産間近に HSV 初感染を受けた場合新生児ヘルペスのリスクが増大するため、このような場合と外陰部に活動性の病変がある場合には帝王切開が望ましいとされている。本症の診断においても、ヘルペス脳炎同様 PCR 法による各種臨床検体からのウイルス DNA 検出の有用性が高い。初発症状は、発熱、哺乳低下、活動性低下など非特異的であり、感染症だけでなく様々な疾患との鑑別が必要となる。

7. 新生児ヘルペスの診断、治療

診断については、HSE と同様 PCR 法による髄液中ウイルス DNA 検出が最も有用である。皮膚粘膜病変を伴う場合には、HSV LAMP 法による病変部ぬぐい液からの直接 DNA 検出法が簡便かつ迅速であり、早期診断として有用となる。新生児ヘルペスについては以前推奨されていたような ACV の投与法（点滴静注で 30 mg/kg、分 3、最低 2 週間）では治療終了後の再燃が多いことが明らかとなり、最近は全身型、中枢神経型の症例については 60 mg/kg、分 3、21 日間、表在型には同量を最低 2 週間投与することが勧められている。ACV の投与終了は、臨床経過ならびにリアルタイム PCR 法の結果を参考にして決定する。全身型では、肝機能障害、出血傾向の合併が多くそれに対する対症療法も重要である。

8. まとめ

神経感染症学会で作成した単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインを基に小児の HSE について概説した。最近、Toll-like receptor 3 の遺伝子異常が、重症の HSE 発症に関与するという興味深い報告がなされた⁸⁾。今後、このような宿主側の自然免疫にかかる遺伝子異常が HSE 発症あるいは重症化に関与するような成績が蓄積されれば、ガイドラインにもまったく新たな観点からの更なるブラッシュアップが必要となるかもしれない。今後も HSE 患者の予後改善に向け、基礎ならびに臨床研究をさらに推し進めることが大切である。

引用文献

- 庄司紘史、岩田 誠編集：ヘルペス脳炎、診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針、中山書店、東京、2007
- Kimura H, Aso K, Kuzushima K, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics*. 89:891-4, 1992.
- Kimberlin DW. Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment. *HERPES* 14:11-16, 2007.
- Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics*. 119:e399-407, 2007.
- Enomoto Y, Yoshikawa T, Ihira M, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. *J Clin Microbiol*. 43:951-5, 2005.
- Sugiyama H, Yoshikawa T, Ihira M, et al. Comparison of loop-mediated isothermal amplification, real-time PCR, and virus isolation for the detection of herpes simplex virus in genital lesions. *J Med Virol*. 75:583-7, 2005.
- Kimura H, Ihira M, Enomoto Y, et al. Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid: comparison between loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR. *Med Microbiol Immunol*. 194:181-5, 2005.
- Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 317:1522-7, 2007.

〈シンポジウム〉 ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型

小児急性散在性脳脊髄炎（ADEM）小児例の臨床像と疫学

吉良 龍太郎

[要旨] 1998年10月より2003年9月までの5年間に福岡県内で入院した急性散在性脳脊髄炎（ADEM）とその類縁疾患である多発性硬化症（MS）、横断性脊髄炎（ATM）、視神経炎（ON）の全小児例の集計と臨床像の解析を行った。ADEM 26人（感染後19人、予防接種後4人、特発性3人）、MS 8人、ATM 4人、ON 2人が集計され、ADEM推定罹患率は年間10万人当たり 0.64 ± 0.26 人であった。ADEM例は平均罹患年齢6.2歳、男女比2.3:1で、前駆症状として73%に発熱、初発症状として50%に意識障害と運動麻痺、31%に痙攣を認めた。初診時、81%に髄液細胞增多、34%に蛋白上昇を認めた。84%がメチルプレドニゾロン大量療法を受け、70%で後遺症を認めなかった。本調査で我が国的小児ADEMの罹患率が明らかとなり、発症年齢や性比でMSとの相違が認められた。諸外国の報告と比較し、我が国ADEM例は発熱・痙攣を示す割合が高い傾向にあったが、人種差・地域差に関してはさらなる検討が必要である。

Key words : 急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、横断性脊髄炎、視神経炎、罹患率

1. はじめに

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）はウイルス感染や予防接種に関連して発症する単相性の脳脊髄炎で、その病態には自己免疫機序が関わると考えられている。

近年、海外での小児ADEMの症例調査の報告が散見されるが¹⁻⁸⁾、我が国では1984年に厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班が小児多発性硬化症全国症例調査⁹⁾で小児ADEM45例の解析を行って以来、多症例を集めた症例調査は実施されていない。

我が国におけるADEMの疫学的検討は、急性脳炎関連の調査結果をもとに行われ、その罹患率は年間10万人に対し0.2人前後と推定されるが¹⁰⁾、母集団が小規模な場合や不確定な場合が多い。

今回、我々は日本における小児ADEMとその類縁疾患の疫学的特徴と臨床像を明らかにするために、福岡県（人口約495万人、総人口の約4%）を対象地域として後方視的に疫学調査を行い、罹患率の推定と臨床像の統計的解析を行った。

2. 対象と方法

（1）1次調査

福岡県内の小児科を標榜する全病院（108病院）の小児科医長または小児科担当者に対して調査票によるアンケート調査を行い、1998年10月より2003年9月までの5年間に入院したADEM、多発性硬化症（MS）、横断性脊髄炎（ATM）、視神経炎（ON）症例の集計を行った。ADEMの診断は、「a. 急性に発症し、中枢神経症状を認める。b. 経過中に頭部MRI検査で中枢神経系に散在性の脱髓病変を認める。c. 感染性脳炎および脳血管炎ではない。」を全て満たすこととし、脱髓病変が1箇所の場合、脱髓病変以外に皮質病変がある場合、他の疾患が否定できない場合は疑いとした。

（2）2次調査

全該当症例に対して個人識別情報があらかじめ削除された調査票を用いて、罹患年齢、性別、既往歴、症状、病変部位、治療、予後等の匿名化された臨床資料を収集し、解析を行った。尚、資料作成は全例

小児神経科医が行った。

本研究は九州大学医学部倫理委員会の承認を受けている。

3. 結果

(1) 1次調査

全調査対象病院より回答を得た (回答率 100%)。1998年10月より2003年9月までの5年間に福岡県では ADEM 26人 (感染後 ADEM 19人、予防接種後 ADEM 4人、特発性 ADEM 3人) および疑い2人、MS 8人および疑い2人、ATM 4人および疑い1人、ON 2人が集計された。福岡県における調査期間5年間の小児(15歳未満)累積人口は3,733,258名であり、小児期の ADEM 推定罹患率は年間10万人当たり 0.64 ± 0.26 人、MS は 0.21 ± 0.15 人、ATM は 0.11 ± 0.11 人、ON は 0.05 ± 0.07 人であった。(表1)

表1. 福岡県5年間間の小児 ADEM・類縁疾患罹患者数

	ADEM	MS	ATM	ON
罹患者数	24 (2) *	8 (2)	4(1)	2
罹患率	0.64	0.21	0.11	0.05
標準誤差†	0.26	0.15	0.11	0.07

(1998年10月～2003年9月)

(*)は疑い数 †: 信頼度95% * 15歳症例2人を除く

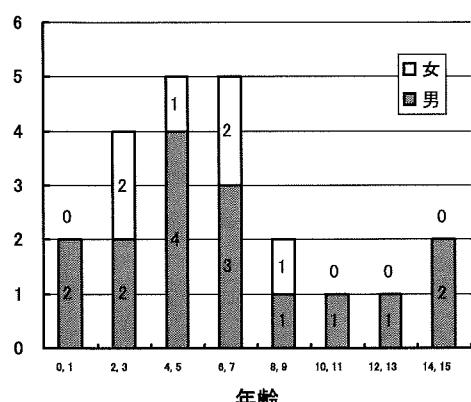
(2) 2次調査

ADEM の平均観察期間は 1.6 年であった。

1) 患者背景

男児 18 人に対し女児 8 人と男児の方が多かった (男女比 2.3 : 1)。家族内発症はなかった。罹患年

図1. 小児 ADEM 罹患年齢分布
<予防接種後を除く>

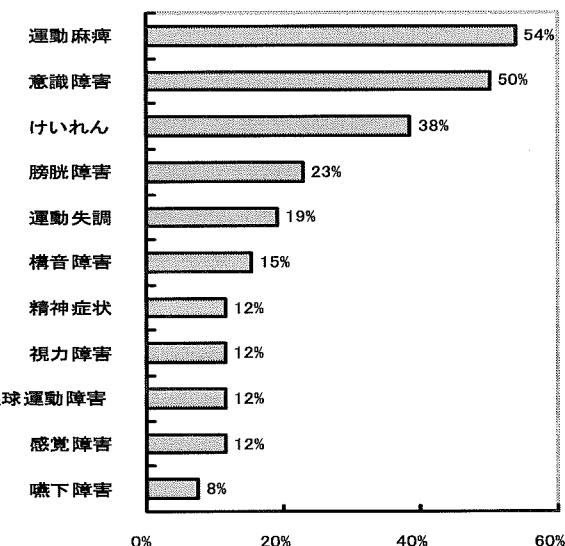


齢平均 6.2 歳であった。予防接種後を除く罹患年齢分布を図1に示す。先行感染の内訳は、上気道感染症(6例)、急性胃腸炎(1例)、無菌性髄膜炎(1例)、インフルエンザ(1例)、手足口病(1例)、非特異的発熱性疾患(9例)であった。判明した病原体は、マイコプラズマ(2例)、エンテロウイルス71(1例)、インフルエンザウイルス(1例)であった。4例が1か月以内に予防接種(日本脳炎、風疹、B型肝炎、ポリオ)を受けていた。先行感染または予防接種から発症までの期間は2-30日間(平均17.7日間)であった。

2) 症状(図2)

前駆症状として19例(73%)に発熱、10例に頭痛(38%)、8例に頭痛(31%)が見られた。初発症状では歩行障害(54%)、意識障害(50%)が多く、次いでけいれん(31%)、排尿障害(19%)、構音障害(15%)、視力障害(12%)、精神症状(12%)、項部硬直(23%)を認めた。

図2. ADEM 症例の臨床症状 (N = 26)



3) 検査成績

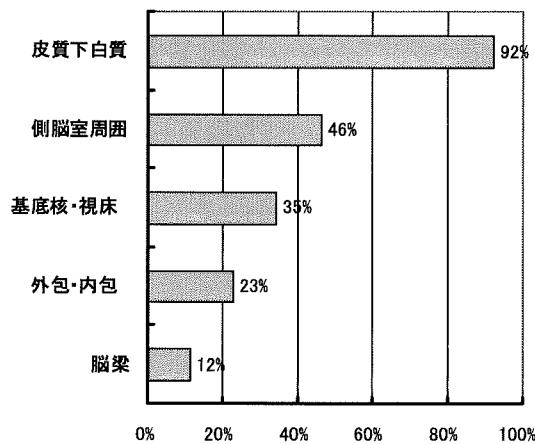
初診時に16例(62%)が末梢血白血球の増加($>10,000/\text{mm}^3$)、24例(92%)がCRP陰性($<1.5\text{mg/dl}$)を示した。初回の髄液検査では、21例(81%)に細胞数增多($>10/\text{mm}^3$)、9例(35%)に蛋白增加($>40\text{mg/dl}$)が見られた。オリゴクローナルバンドは18例で調べられたが、陽性を示した者はいなかった。

4) 頭部MRI画像所見

T2強調またはFLAIR法で、病変の個数は24例(94%)が4個以上であった。病変は大脳(100%)、小脳(37%)、脳幹(23%)、脊髄(23%)、視神経(8%)

の順に多く分布していた。大脳における分布(図3)では側脳室周囲に比べ皮質下白質が多かった。造影効果は6例(75%)で見られた。

図3. ADEM症例の大脳病変の分布



5) 治療

22例(84%)がメチルプレドニゾロン大量療法を受け、全例(100%)に効果が認められた。2例は経口ステロイド療法のみ、1例(8%)はガンマグロブリン療法のみでいずれも有効であった。

6) 予後

死亡例はなく、19例(74%)は後遺症なく完全に快復した。軽度運動障害、視力障害をそれぞれ2例ずつが残した。小脳失調、膀胱障害、認知障害、てんかんがそれぞれ1例ずつに見られた。

4. 考察

今回の調査で、我が国における小児ADEMの罹患率がはじめて明らかとなった。今回調査したADEM症例には将来MSとなるものが含まれる可能性があるが、過去の報告ではその割合は10%以下とされており¹¹⁾、概数は把握できたと考えられた。

最近、米国San Diego地域におけるADEMの疫学調査が行われ、推定罹患率は20歳未満で年間10万人当たり0.4人、0-4歳と5-9歳では年間10万人当たりそれぞれ0.6人と0.8人であることが初めて報告された⁵⁾。本調査による日本人の推定罹患率はこの報告とほぼ一致していた。麻疹ワクチンに関連したADEMの発症が10万人当たり0.1-0.2人であるのに対して、麻疹に関連したADEMの発症は1,000人当たり1人と頻度が高いことが知られている。ADEM罹患率の地域差は、人種差よりもむしろ感染症の流行状況の違いに、より強く影響を受ける可能性がある。

小児ADEMではMSと異なり、男女比は2.3:1で男性が多く、5、6歳に発症のピークが認められた。感染後ADEMと予防接種後ADEMの合計が88%であることを考慮すると、この結果は多くの小児ADEMは感染病原体の侵入によって惹起される2次性脳炎であり、MSとの発症機構の相違を示しているものと考えられる。

表2

Comparison of 4 Pediatric ADEM Studies

Parameters	Present	Murthy (1)	Dale (2)	Hynson (3)
Demographics				
Study type	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Geographical area	Japan	USA	UK	Australia
Number of patients	26	18	28	31
Age (y;range, mean)	0-15, 6	2-22, 8	3-15, 7	2-16, 6
Sex ratio (M/F)	2.25	1.57	1.19	0.72
Preceding infection (%)	73	72	74	77
Clinical findings (%)				
Motor sign	54	77	71	23
Altered consciousness	50	45	69	68
Fever	73	39	43	52
Cranial neuropathy	11	23	51	45
Seizures	38	17	17	13
Laboratory findings (%)				
Leucocytosis	62	39	64	62
CSF pleocytosis	81	69	64	62
Elevated CSF protein	35	55	60	45
MRI findings				
Subcortical white matter lesions	92	93	91	90
Thalamic lesions	14	27	41	32
Periventricular lesions	46	60	44	29

本調査の ADEM 症例では運動障害に加え、有熱時の意識障害やけいれんで発症し、髄液細胞数が増加しているものが多数認められた。この臨床的な特徴は脱髓巣が皮質下に散在することが多いことと関連していると考えられるが、我が国的小児 ADEM 例は諸外国例と比較して大脳病変の相違が明らかでないにもかかわらず、発熱の割合が高く、けいれん例が多い（表 2）。我が国 ADEM の臨床像には ADEM 本来の病態に加えて、他の要因が関与している可能性がある。

ADEM の疫学的調査はまだ少なく、MS で認める地域差や latitude effect ならびに人種差、民族差などがあるかどうか今後の検討が必要である。

5. 謝辞

本調査に御協力いただきました次の先生方に深謝致します。

鳥巣浩幸、原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野）、安元佐和、満留昭久（福岡大学 小児科）、石崎義人、花井敏男（福岡市立こども病院 小児神経科）、村上義比古（大牟田市立総合病院 小児科）、下野昌幸、白幡 聰（産業医科大学 小児科）、永光信一郎、松石豊次郎（久留米大学医学部 小児科）、益崎まゆみ（福岡大学筑紫病院 小児科）、天本正乃（北九州市立八幡病院 小児科）、近藤里香子（麻生飯塚病院 小児科）、魚住友彦（新日鐵八幡病院 小児科）、相部美由紀（九州労災病院 小児科）、權藤健二郎（北九州市立医療センター 小児科）

6. 文献

- 1) Murthy KSN, Faden HS, Cohen ME, et al: Acute disseminated encephalomyelitis in children. Pediatrics 110: 21-28, 2002.

- 2) Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al: Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain 123:2407-2422, 2000.
- 3) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al: Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology 56:1308-1312, 2001.
- 4) Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 59:1224-1231, 2002.
- 5) Leake JA, Albani S, Kao AS, et al: Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. The Pediatric Infectious Disease Journal 23:756-764, 2004.
- 6) Anlar B, Basaran C, Kose G, et al: Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. Neuropediatrics 34:194-199, 2003.
- 7) Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E, et al: Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. J Paediatr Child Health 39:336-42, 2003.
- 8) Idrissova ZhR, Boldyreva MN, Dekonenko EP, Malishev NA, Leontyeva IY, Martinenko IN, Petrukhin AS. Acute disseminated encephalomyelitis in children: clinical features and HLA-DR linkage. Eur J Neurol 10:537-46, 2003.
- 9) 福山幸夫ほか：小児多発性硬化症全国症例二次調査報告. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 59 年度研究報告書, p22-27, 1985.
- 10) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections inpatients. Intren Med 39:894-900, 2000.
- 11) Rust RS: Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. Semin Pediatr Neurol 7:66-90, 2000.

〈シンポジウム〉 ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型

ADEM 成人例の臨床像

伊井 裕一郎

[要旨] 成人例を対象とした急性散在性脳脊髄炎 (Acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) の既報告における診断基準および小児例との臨床像の比較を概説し、自験 15 例の ADEM 成人例（脳脊髄炎型 11 例、脳炎型 4 例）で臨床症状、検査所見、治療内容や予後を検討した。全体の約 9 割に先行感染を認め、局所感染症状としては上気道感染の頻度が最も多かつた。神経症状出現時の徴候では、脳炎型、脳脊髄炎型ともに頭痛の頻度が 9 割以上と高く、その他脳炎型では意識障害、精神症状が目立ち、脳脊髄炎型では運動・感覚障害および排尿障害の頻度が高かつた。初回 MRI 撮影で異常所見が見られなかつた症例が全体の 40%（脳脊髄炎型 3 例、脳炎型 3 例）あり、2 回目の検査でもなお 20% の症例（脳脊髄炎型 2 例、脳炎型 1 例）では異常所見が見られなかつた。15 例中 14 例が初期にウイルス性脳炎／髄膜炎と診断され、約 7 割に抗ウイルス薬が投与されていた。最終的にステロイド薬は 9 割の患者に投与され、約 8 割で有効であった。後遺症なく退院したのは 7 例で、後遺症としては脳脊髄炎では排尿障害が目立ち、脳炎型では精神症状が多かつた。

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: 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免疫反応により引き起こされる二次性の脳脊髄炎である¹⁾²⁾。確立された診断基準はないが、急性発症の脳脊髄炎であり、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との基準は共通している。ADEM は小児に好発する疾患であり、これまでの報告では早期発症の多発性硬化症 (MS) との鑑別や MS への移行に重点を置いて検討したものが多いが³⁾⁵⁾、成人においても決して稀な疾患ではない⁶⁾⁸⁾。ADEM ではパルス療法を含む副腎皮質ステロイド投与が有効な症例が多いので⁹⁾、できるだけ早くステロイド投与を開始する必要性からも早期診断が大切であり、診療現場においてその臨床像を認識しておくことは重要である。

本稿では、ADEM 成人例を対象とした既報告に

おける診断基準、小児例との臨床像の比較を紹介するとともに、自施設で経験した ADEM 成人例の臨床症状、検査所見、治療内容や予後についての検討結果を示す。

1. ADEM 成人例の診断基準

表 1 に、これまでに成人例を対象とした研究報告で提唱された ADEM の診断基準を示す。Wang ら⁶⁾は、単相性の経過で広範な脳症症状や神経障害を呈し、MRI で多巣性の病変を認めるとして、ステロイドへの良好な反応も診断を支持するとした。また、明らかな先行感染が無く、髄液所見も正常に近いといった非典型的な所見でも ADEM を否定する根拠とはならないと述べている。Schwarz ら⁷⁾は ADEM と初期診断した成人 40 例で、8～13 ヶ月の経過観察期間を経て最終診断 ADEM の 26 例と MS の 14 例を比較検討した結果、先行感染や予防接種は必要条件では無く、MRI で脱髓性病変を必

須とした。一方、Hollinger ら⁸⁾は先行感染を必須とし、MRI での病巣の有無は ADEM の診断に必要条件ではなく、臨床症状が診断確定には重要とした。また、Marchioni ら¹⁰⁾は ADEM と最終診断するためには、MS との鑑別のために最低 2 年間の経過観察を経た時点で再発のないことを確認することが必要とした。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。

このように、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がないので、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。

表 1 ADEM の診断基準

Wang PN et al (1996)⁶⁾

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

Schwarz S et al (2001)⁷⁾

1. 急性発症の神経障害
2. 単一の横断性脊髄炎や片側視神経炎は除外
3. 先行感染や予防接種は必要条件ではない
4. MRI で一つあるいは多発性脱髓性病変
5. 感染症、血管炎、自己免疫疾患を除外

Höllinger P et al (2002)⁸⁾

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. 片側視神経炎や脊髄炎、脳幹病変のみは除外
5. 代謝性疾患、感染症は除外
6. MRI 異常は必須ではない

Marchioni E et al (2005)¹⁰⁾

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

2. ADEM の成人例と小児例との比較

ADEM に関するこれまでの Review¹⁾²⁾¹¹⁾では、成人例を対象とした Schwarz ら⁷⁾の報告と小児例を対象としたいくつかの報告とを比較して、成人例では小児例に比べて先行感染、発熱や意識障害が少なく感覚障害が目立つとの記載が多くみられる（表 2-1）。しかし、Schwarz らの診断基準を用いて同一施設で ADEM と診断した小児例と成人例の臨床像をまとめた Lin ら¹²⁾の報告では、先行感染の頻度は小児と成人で有意な差は無かった。一方、意識障害はむしろ成人で多くみられ、感覚障害は小児と成人でともに 20～30% 台であった（表 2-2）。また、Schwarz ら⁷⁾と Lin ら¹²⁾の報告を表 2-3 のように比較してみると、必ずしも ADEM の成人例に特徴的な臨床像があるとは言えない。

表 2-1 ADEM 成人例と小児例との比較

	Schwarz S ⁷⁾ 成人 26 例	Dale RC ³⁾ 小児 35 例	Hynson JL ⁴⁾ 小児 31 例	Tenembaum S ⁵⁾ 小児 84 例
先行感染	46%	74%	71%	74%
発熱	15%	43%	52%	NR
Meningism	15%	31%	26%	43%
意識障害	19%	69%	68%	69%
けいれん	4%	17%	13%	35%
運動障害	77%	71%	23%	76%
感覚障害	65%	17%	3%	NR

表 2-2 Lin CH et al, 2007¹²⁾

	Children 16 歳未満 N=12	Young adults 16 - 49 歳 N=21	Elderly adults 50 歳以上 N=9
先行感染	58.3%	57.2%	55.5%
発熱	75%	33.3%	33.3%
精神症状	0%	0%	33.3%
意識障害	58.3%	71.4%	73.8%
けいれん	50%	19%	22.2%
運動障害	91.7%	66.7%	77.8%
感覚障害	25%	33.3%	22.2%

表2-3 ADEM成人例の臨床像の比較

	Schwarz S ⁷ 19-61歳	Lin CH ¹² 16-49歳 50歳以上	
先行感染	46%	57.2%	55.5%
発熱	15%	33.3%	33.3%
意識障害	19%	71.4%	73.8%
けいれん	4%	19.0%	22.2%
運動障害	77%	66.7%	77.8%
感覚障害	65%	33.3%	22.2%

3. 三重大学神経内科入院例からみた ADEM成人例の臨床像

1990年から2004年の15年間に三重大学神経内科に入院した3088名の中から、急性発症の脳炎／脳症を抽出し、最終診断名ADEMの15例について臨床症状、血液・髄液検査、画像、脳波、治療および予後について検討した。本検討におけるADEMの診断は、1) 先行感染、2) 散在性症候を呈する急性脳脊髄炎、3) 髄液細胞数増加、4) 単相性の経過、5) 代謝性疾患、自己免疫疾患および感染性脳炎は否定、の4項目以上を満たすものとした。病型別には、脳と脊髄の散在性症候を呈する脳脊髄型が11例、脳の散在性症候を呈する脳型が4例であった。これらの臨床像のまとめを表3に示す。

表3 ADEM15症例の臨床像

	ADEM全例	脳脊髄炎型	脳型
症例数	15	11	4
性別(男:女)	11:4	8:3	3:1
平均年齢(範囲)	35.1 (16-60)	36.6 (16-60)	28.6 (19-45)
先行感染ありの 例数(%)	14(93%)	10(91%)	4(100%)
感染から神経症状 出現までの日数	6.8日	5.6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

(1) 性別・発症年齢

ADEM全体では男／女：11／4と男性に多く、脳脊髄型および脳型の両者においても各々男性例が多かった。発症年齢は脳型で若い傾向がみられた。

(2) 先行感染(図1)

発熱、頭痛などの非特異的な炎症症状が高率にみられ、局所感染としては上気道症状が約50%にみられた。脳型では全例で頭痛、発熱を認めた。

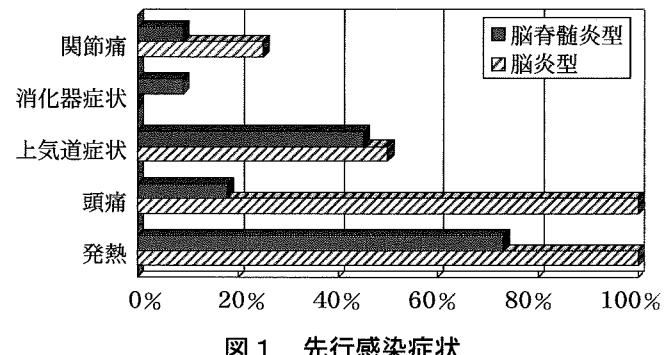


図1 先行感染症状

(3) 神経症状出現時の徴候(図2)

頭痛は脳脊髄型および脳型の両者で高率にみられた。脳脊髄型では、運動障害、感覚障害や排尿障害(排尿困難や尿閉)のような脊髄障害を示唆する症状が目立った。一方、脳型では精神症状や意識障害といった脳障害を示唆する症状が多かった。

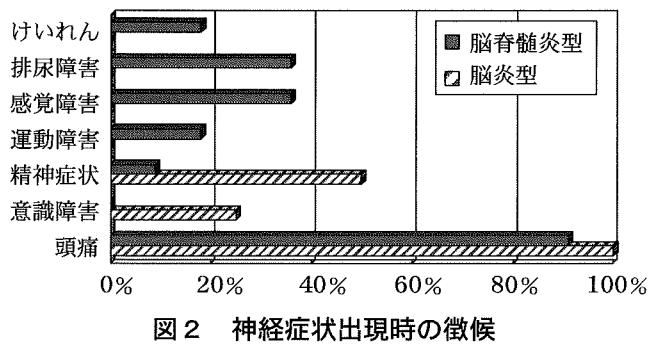


図2 神経症状出現時の徴候

(4) 入院時神経学的所見(図3)

脳症状(図3-1)は脳脊髄型と脳型の双方にみられ、精神症状、髄膜刺激徴候は脳型に高率に認めた。意識障害の程度は全体的にJCSで1-3の軽度のものが多かった。約20%の症例で痙攣発作を認めた。排尿障害、感覚障害は脳脊髄型で多くみられ、病的反射と運動障害は脳型での頻度が高かった(図3-2)。

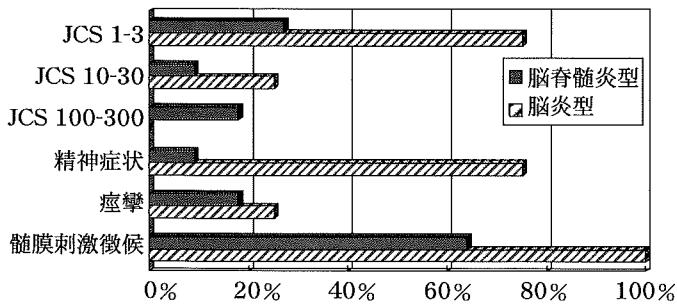


図 3-1 入院時神経所見 (1)

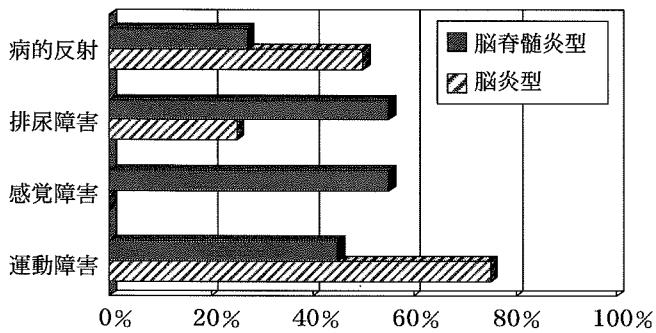


図 3-2 入院時神経所見 (2)

(5) 検査所見 (表4)

血液検査では、白血球の増加は軽度で、CRPの陽性率も25%程度と低かった。髄液検査では、細胞数と蛋白が中等度に上昇していた。また、脳波異常を高率に認めたが、全般性の徐波化が主体で明らかな発作波は認めなかった。

表4 検査所見

	ADEM全例 N=15	脳脊髄炎型 N=11	脳炎型 N=4
WBC 平均値 (/mm ³)	8,798	9,245	7,793
CRP 陽性	27%	27%	25%
髄液細胞数 (/mm ³)	192 (7-741)	227 (12-741)	94 (7-184)
髄液蛋白 (mg/dl)	130 (40-297)	136 (40-297)	113 (41-293)
脳波異常	83%	75%	100%

(5) MR I 所見 (図4)

図4にMRI上の病巣出現部位を示す。大脳深部白質、基底核、脳幹に出現頻度が高く、脊髄では頸髄、

胸髄にみられた。髄膜炎の所見も約20%に出現していた。初回撮影で異常所見が見られなかつた症例が全体の40% (脳脊髄炎型3例、脳炎型3例)あり、2回目の検査でもなお20%の症例 (脳脊髄炎型2例、脳炎型1例) では異常所見が見られなかつた。

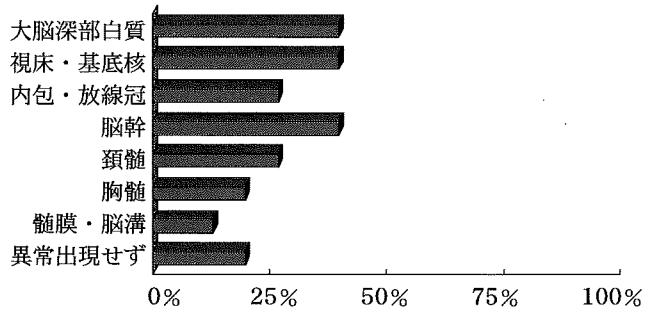


図 4 MR I 病巣出現部位

(6) 入院時の診断治療

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例のみであり、それ以外は急性ウイルス性脳炎／髄膜炎という診断であった。

(7) 治療

上記の入院時診断を反映して、当科転院／入院時にはADEM全体で約7割の症例にアシクロビルが投与されていた。脳炎型では全例で投与されており、脳脊髄炎型でも55%の症例で投与されていた。当科入院での全経過を通じて9割の症例でパルス療法を含めたステロイド治療が施行されていた。

(8) 退院時後遺症

図5に退院時にも残存していた後遺症を示す。約5割の症例で後遺症を認めず回復していた。脳脊髄炎型では排尿障害が目立ち、脳炎型では精神症状が多くかった。

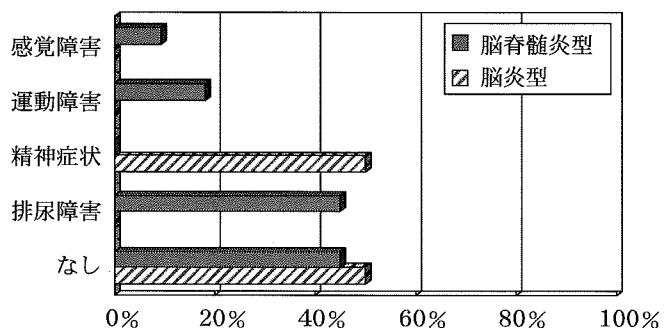


図 5 退院時後遺症

考 察

ADEMは小児に好発する疾患であるが^{3)~5)}、成人においても決して稀ではない^{6)~8)}。しかし、その診断基準が確立されていないこと、急性期には急性ウイルス性脳炎／髄膜炎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、ADEMへの認識が低いことなどが原因で、ほとんどの症例が急性期にはウイルス性脳炎と診断され、抗ウイルス薬の投与を受けており、ステロイドが投与されていないものもかなりあった。ADEMの多くはステロイド治療によって急速に改善するので⁹⁾、成人の急性脳炎症例においては常にADEMの可能性を念頭に置いて、早期診断と早期治療を進めることは重要である。

ADEMを早期診断する上で重要な点は、神経症状出現時の運動障害、感覺障害および排尿障害といった脳脊髄の局所症状に着目することである。検査では、血液・髄液所見および脳波所見で特異的な所見はみられない。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一方で⁶⁾⁷⁾、MRI所見は必須ではないとするものもある⁸⁾。病初期には異常所見を認めず、むしろ回復期になって散在性病変を認めた報告もある¹³⁾¹⁴⁾。自験例でも40%の症例で病初期に異常所見を認めず、20%の症例では全経過を通じて異常所見は出現しなかった。このように、MRIに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。

治療については、ADEMではステロイドが第一選択であるが、病初期に急性ウイルス性脳炎と診断されていたり、あるいは脳炎との鑑別困難との理由でアシクロビルが投与されている症例が多かった。できるだけ早期に鑑別し、ADEMの診断が確定したら直ちに十分なステロイド治療を開始する必要がある。

おわりに

本稿では、既報告におけるADEMの診断基準および成人例と小児例との臨床像の比較を概説とともに、自施設で経験したADEM成人例の臨床症状、検査所見、治療内容や予後について検討した知見を述べた。ADEMには統一された診断基準がないので、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。早期に診断するには、神経症状出現時の脳脊髄の局所症状（特に感覺障害や排尿困難・尿閉などの脊髄障害を示唆する所見）に着目すべき

であり、MRIに異常所見がなくてもADEMを否定することはできない。成人でも決して稀な疾患ではなく、急性脳炎像を呈する症例ではADEMも念頭に置いて早期診断、早期治療を進めることが重要である。

文 献

- 1) Tardieu M, Mikaeloff Y: What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? Eur J Paediatr Neurol 8: 239-242, 2004.
- 2) Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al: Acute disseminated encephalomyelitis. An update. Arch Neurol 62: 1673-1680, 2005.
- 3) Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al: Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain 123: 2407-2422, 2000.
- 4) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al: Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology 56: 1308-1312, 2001.
- 5) Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N: Acute disseminated encephalomyelitis. A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 59: 1224-1231, 2002.
- 6) Wang PN, Fuh JL, Liu HC, et al: Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. Eur Neurol 36: 219-223, 1996.
- 7) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al: Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. Neurology 56: 1313-1318, 2001.
- 8) 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.
- 9) Straub J, Chofflon M, Delavelle J: Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: A successful recovery. Neurology 49: 1145-1147, 1997.
- 10) Marchionni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al: Postinfectious inflammatory disorders. Subgroups based on prospective follow-up. Neurology 65: 1057-1065, 2005.
- 11) Tenembaum S, Tanuja C, Ness J, et al: Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 68(Suppl 2):S23-S36, 2007.

- 12) Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, et al: Acute disseminated encephalomyelitis: A follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 162-167, 2007.
- 13) Murray BJ, Apetauerova D, Scammell TE: Severe acute disseminated encephalomyelitis with normal MRI at presentation. *Neurology* 55: 1237-1238, 2000.
- 14) Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, et al: Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR* 22: 1117-1124, 2001.

〈シンポジウム〉 ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型

難治頻回部分発作重積型急性脳炎：新たな疾患概念の提唱

Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : A novel clinical entity

佐久間 啓

[要旨] 難治頻回部分発作重積型急性脳炎は、①けいれんや意識障害で急性発症、②複雑部分発作（眼球偏位、顔面間代など）・二次性全般化発作が頻発（30分以内の間隔で規則的に反復）、重積し、けいれん抑制にはバルビツレートの経静脈的持続投与が必要、③発作が抑制されぬまま難治な部分てんかんに移行、を三徴とする疾患として新たに提唱された。他に先行感染を有する、急性期の発熱、髄液細胞数軽度上昇、脳波で多焦点性棘波、後遺症として高率に知的障害を認めるなど予後不良、等の特徴も明らかになった。急性辺縁系脳炎や傍腫瘍性脳炎との鑑別が必要である。原因は不明だが自己免疫性機序が推定される。

Key words : 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures、脳炎後てんかん postencephalitic epilepsy、けいれん重積 status epilepticus

はじめに

我が国では特定のウィルスに因らない小児の傍感染性または感染後脳炎・脳症が数多く存在する。これらを臨床のあるいは神経画像的特徴から分類、整理する試みが我が国的小児神経学領域を中心に行われており、近年になり新たな疾患概念が世界へと発信されるようになった¹。この中には急性壊死性脳症や、近年注目を浴びているけいれん重積型脳症などが含まれる。一方、我が国の成人神経学領域で早くから注目されていた、いわゆる非ヘルペス性辺縁系脳炎の一群が小児でも存在することも明らかとなりつつある。我々はこれらのいずれとも異なると考えられる新たな一群：難治頻回部分発作重積型急性脳炎について述べる。

疾患の歴史的背景

栗屋・福山らは脳炎後てんかんの研究のなかで、

1) けいれんの既往なく、発熱とともに急性に発症し、急性期群発、重積化する難治な複雑部分発作および二次性全般化を主徴とする、2) 急性期より回復・慢性期までこれらの発作が持続し、いつから後遺症としてのてんかん発作が発症したか判断が難しい、3) 各種精力的な検索をしても原因不明、などの特徴を持つ脳炎・脳症後てんかんの存在に気付き、1986²／87年に一部報告し、89年³に「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」という一つの臨床単位として提案した⁴。

一方 1988 年に塩見らは上記と独立して、急性期にバルビタール療法以外では抑制できない、規則的に反復するけいれんが特徴である脳炎を「頻回の痙攣を伴う脳炎」として報告した⁵。2001 年に我々は両者を包括した英語名として Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) を提唱し⁶、さらに 2007 年になつて統一された日本語名を難治頻回部分発作重積型急性脳炎とした。

疫 学

有病率は不明であるが、過去に50例以上の症例報告があり⁴、さらに原因不明の脳炎・脳症あるいはてんかんと診断されているケースも相当数あると思われる。栗屋らの報告では男女比は32:22⁴と男児がやや多かった。年齢は小児では1歳から15歳まで幅広く分布するが、幼児から学童期に多く、また成人例も存在する可能性がある。発症月に季節性はなかった。家族発症例は報告されていない。既往歴は熱性痙攣や軽度の発達遅滞を除いて、神経学的異常を持たない健常児に発症している。

臨床症状

大多数の例で発熱を伴う先行感染を認め、具体的にはインフルエンザや上気道炎などウィルス感染が多い。先行感染の2～10日（平均5日）後に神経症状が出現し、初発症状はけいれんが主体で一部意識障害がみられる。急激に発症して1週間程度でそれらがピークに達し、難治なけいれんが1週間から数ヶ月にわたり持続するため長期間のバルビツレート静注を要する。最終的にけいれんは徐々に減少し同治療から離脱できるが、完全に抑制されることは稀である。病期に関して、発症後バルビツレート静注を要する時期を脳炎期、以後をてんかん期と呼び便宜的に区別している。

発熱はほぼ例外なく認められ、脳炎期に感染など明らかな原因を欠く持続性の発熱が見られる例もある。また間欠的に発熱する症例では、発熱に伴ってけいれんが群発するという経過が特徴的である。

1 けいれん

難治かつ頻回の部分発作が本疾患の中核症状であり、部分発作のない例は本症とは言えない点を明記したい。具体的な症候としては、眼球偏位、片側顔面間代が特徴的である。片側肢の間代けいれんや、二次性全般化へと進展するパターンも多い。左右非対称の強直発作や向反発作も見られる。また運動症状を伴わず意識減損、無呼吸、顔面紅潮のみを呈する場合もある。発作の多くは微細な症状であるため臨床的に見逃されている可能性があり、発作頻度を正確に把握するためには急性期に1時間以上連続して脳波記録を行い発作時脳波を捉えることが望まれる。

個々のけいれんの持続時間は1～5分と短いものが多く、薬物を使用しなくとも自然に消失する。しかし発症後頻度が急速に増加し、1週間以内に

ピークに達する際には15分に1回以上と極めて頻発する。5～15分の周期でけいれんが規則的に反復するパターンは本症に特徴的である。

けいれんは極めて難治であり、特に脳炎期には通常の抗てんかん薬はほとんど奏効しない。ジアゼパムやフェニトインの効果はあっても一過性で、ミダゾラム持続静注でも完全に抑制できない場合が多い。この時期にはペントバルビタールなどのバルビツレート持続静注が唯一有効な治療と考えられている。けいれんの完全抑制にはペントバルビタールで5mg/kg/時以上の大量投与を必要とする場合が多く、脳波をburst suppressionあるいはcomplete suppressionにまで到達させなければならない。

脳炎期早期にはバルビツレートを僅かに減量するだけでもけいれんを誘発し、これらの薬剤に対する高い依存性を示すが、やがて徐々にバルビツレートの減量が可能となる。しかしこの間も発作が完全に抑制されることはまずない。通常の脳炎後てんかんにおいては、脳炎発症後数ヶ月～数年の潜伏期を経ててんかんを発症するのが一般的であるが、本症では潜伏期を持たず、脳炎期からてんかん期へ連続的に移行するのが重要な特徴である。後遺症としてのてんかんの症状も脳炎期と同様の部分発作である場合が多い。

2 その他の神経症状

意識障害を認める場合が多いが、多くは群発するけいれんあるいは薬物による鎮静の影響により、意識障害の程度を正確に把握することは困難である。脳炎期後半の回復過程になると、大多数の例で知能障害が明らかとなる。この時期には情動不安定・性格変化などの精神症状、記憶障害、多動・自閉などの行動異常、失認などの高次脳機能障害を認める場合があるが、辺縁系脳炎のように初発症状として現れる事はない。一部では一過性の不随意運動を認める場合がある。

検査所見

1 血液・尿検査

本症に特異的な異常所見はなく、発症時には一般血液・尿検査は正常である場合が多い。乳酸・ピルビン酸、アンモニア、アミノ酸分析、有機酸分析等の代謝学的検査はいずれも正常である。フェリチンの上昇を高頻度に認め、慢性炎症の存在を反映している可能性がある。

2 髄液検査

髄液では脳炎期に単核球優位の軽度の細胞増加

を約半数に認め、蛋白上昇を認める例もある。神経特異的エノラーゼ (NSE) は軽度上昇にとどまり、本疾患では神経細胞の崩壊は顕著でないことを示唆している。またネオプテリンの上昇例が多く、Th1リンパ球の活性化を見ている可能性がある。

3 ウィルス・免疫学的検査

単純ヘルペスウィルスをはじめとする各種ウィルスは髄液でPCR法やウィルス分離等を行っても検出されない。従って先行感染は認めるものの本症の病態はウィルスの直接浸潤ではなく、感染後の自己免疫機序に基づいている可能性が高い。炎症性サイトカインであるIL-6が髄液で上昇する場合があるが高度の上昇は稀である。自己抗体として抗グルタミン酸レセプター $\epsilon 2$ (GluR $\epsilon 2$)抗体が約半数で陽性となるが、これが病態に直接関連するかどうかについては今後の研究を待つ必要がある。

4 脳波

脳波検査は本症の診断に必須である。脳炎期には他の脳炎と同様に全般性の高振幅徐波を示す場合が多い。発作時脳波は棘波または θ 波がバースト状に出現し、周辺に拡大して二次性全般化する場合もある。発作焦点は一定の傾向を有さず大脳全体に幅広く分布し、同一記録内で複数の起始部位を有したり、交代性けいれんを認める場合もある。5~15分の周期で1~5分のけいれんが規則的に反復する様子が捉えられることがある。てんかん期には多焦点性棘波が出現し、棘波の焦点はしばしば移動する。

5 神経画像

脳MRIは特徴的な異常所見に乏しい。脳炎期には軽度の浮腫を除き異常を認めない場合が多い。海馬、扁桃体など辺縁系にT2強調画像やFLAIR法で高信号の病変を認める場合があるが、本疾患に特徴的と言えるものではない。両側前障に高信号を認める例があり、また大脳皮質・白質に散在性の高信号を認めたとする報告もある。てんかん期には多くの症例で全般性の脳萎縮が認められる。

治療

脳炎期にはけいれんは極めて難治であり、先に述べたようにバルビツレートの大量持続静注がけいれん抑制に唯一効果を期待できる治療である。この方法でも完全抑制には至らない場合もあるが、何らかの効果を示す場合が多い。一方ベンゾジアゼピン系静注薬の効果はあっても一過性または部分的であるが、稀にミダゾラムが著効する例を認める。リドカインやフェニトインの静注も通常は無効である。

長期間にわたるバルビツレート大量持続静注は、呼吸循環抑制に加え敗血症等の重症感染症や無気肺などの深刻な合併症をもたらす。しかし同剤を僅かに減量するだけでもけいれんが再発して再增量を余儀なくされる場合が多い。時間の経過とともに「易けいれん性」は徐々に弱まることが多く、バルビツレートの減量が可能となる。この段階で静注薬からの離脱をはかる際に、非経静脈的フェノバルビタール大量療法がしばしば有効である。またてんかん期に入ると臭化カリウム、ゾニサミド、クロナゼパムなどが一定の有効性を示す場合が多いが、カルバマゼピン、バルプロ酸は無効である。

本疾患の原因として免疫学的機序が推定されることから、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン静注療法などが試みられている。急性辺縁系脳炎の場合のような著明な効果は期待できないが、一部で有効例が報告されている。血漿交換や脳低温療法が試みられたケースは報告されていない。

予後

てんかんを残す点は本疾患の必須事項であるが、これらはいずれも難治であり抗てんかん薬を用いても完全に抑制できない場合が多い。てんかんの発作型は脳炎期と同様に部分発作を中心である。

またてんかん以外の神経学的後遺症も高率である。多くの例で知的障害を残し、その程度は様々である。また性格変化や情動不安定などの精神症状、記憶障害、多動、失認などを認める場合もある。運動障害は知能障害と比べ相対的に頻度は低いが、重症例では歩行不能など重度の運動障害を残す。発症年齢が低い(6歳未満)方が相対的に予後不良の傾向があり、重度の知能障害や運動障害を残した例が多くあった。急性期治療の進歩により今後本疾患の予後が改善する可能性はありうる。

鑑別診断

本疾患は今のところ原因不明であり、診断のためには既知の疾患を除外することが前提となる。具体的には各種の急性脳炎やウィルス関連脳症、代謝性疾患、てんかんなどで、これらを否定するために一般血液・髄液検査の他にウィルス・代謝学的検査、各種炎症マーカーや自己抗体、さらに脳波・頭部MRI・SPECTなどが行われるべきである。

この中でもいわゆる辺縁系脳炎と呼ばれる一群との鑑別が最も問題になる。これらの中には傍腫

瘍性辺縁系脳炎⁷、急性可逆性（非ヘルペス性）辺縁系脳炎（ARLE）、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（AJFNHE）が含まれる。本疾患で腫瘍の合併が報告された例はない。ARLE の一部は抗 voltage-gated K⁺ channel(VGKC) 抗体陽性の急性辺縁系脳炎⁸と考えられ、AJFNHE は卵巣奇形種を伴い抗 NMDA レセプター抗体陽性の急性辺縁系脳炎⁹とほぼ同一であることがわかってきているが、本疾患で今までこれらの自己抗体を測定したケースはない。しかし ARLE と AJFNHE は一般に精神症状または記憶障害で発症するが本疾患でこのようなことはない。また治療への反応性に関しても、ARLE はステロイドなどの免疫調整療法によく反応し、AJFNHE でも腫瘍摘出にステロイドを併用することにより改善するなどいずれも予後良好とされているが、本疾患では免疫調整療法への反応は乏しく、大部分で神経学的後遺症を残す点も大きな違いである。さらに本疾患ではけいれんが中核症状であり、けいれんの特徴が均一かつ特異的であること着目すると、その独自性が浮き彫りになると考えられる。本疾患では脳波所見などより、病変は辺縁系に限らずより広範な部位が傷害されていることが示唆される。

近年我が国で確立した概念であるけいれん重積型脳症 ≒ Acute encephalitis with biphasic seizures and late reduced diffusion¹⁰ は、初回のけいれん重積の数日後に群発型けいれん重積を呈する二相性の経過が特徴で、急性期には AEPGRS との鑑別が問題になることがある。この中で前頭部が優位に障害される型は Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF)¹¹ と呼ばれ、回復期に言語面の退行や情動不安定を示すという点も AERRPS と共にしている。しかしこれらで見られるけいれんはミダゾラム等で抑制可能であり、また MRI で遅発性の拡散能低下を示す点から鑑別可能である。Rasmussen 脳炎は抗 GluR ε 2 抗体と関連する自己免疫性脳炎だが¹²、epilepsia partialis continua や進行性の片麻痺は AERRPS では一般に見られない。

文献での報告

本邦での報告^{13,14}に加え、本疾患と類似の症例は海外でもいくつか報告されている¹⁵⁻¹⁸。本疾患における難治頻回の痙攣重積は refractory status epilepticus と表現されている場合が多く、ヨーロッ

パからの報告では catastrophic という用語がしばしば用いられる。また原因については脳炎後てんかんあるいはてんかん性脳症として捉えられている報告が多いが、Kramer らは発症機序を考慮して「脳炎」という解釈を示している¹⁹。これら全てが本疾患と同一であるわけではないが、少なくとも類似の疾患は世界中に存在する可能性は高い。

診断基準

1 主要項目

- 1) けいれんや神経疾患を基礎に持たない小児に、けいれんまたは意識障害で急性発症
- 2) 複雑部分発作・二次性全般化発作が頻発、重積し、1週～数ヶ月持続。けいれん抑制にはバルビツレートの経静脈的持続投与により脳波を burst-suppression に維持することが必要（稀にミダゾラム著効例あり）
- 3) 上述発作が抑制されぬまま難治な部分てんかんに移行

2 参考項目

- 1) 先行感染を有し、2～10日後に神経症状が出現
- 2) 急性期の発熱
- 3) 髄液細胞数または蛋白の軽度上昇（細胞数・蛋白の増加がない場合にも IL-6、ネオブテリンなどの増加例があり）
- 4) 脳波所見：間欠時脳波では急性期に高振幅徐波、その後（多）焦点性棘（徐）波が出現、起始焦点はときに変動、発作時脳波は局所起始でときに二次性全般化
- 5) MRI 所見：急性期では正常～軽度脳浮腫、回復期では全般性脳萎縮（ときに急性期 MRI の FLAIR 画像で海馬などに高信号所見）
- 6) 後遺症として難治性部分てんかんの他、知的障害、記憶障害、精神症状や行動障害、重症例で一部運動障害を残す

結論

難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)は急性脳炎の一型であり、けいれんまたは意識障害で急性発症、複雑部分発作・二次性全般化発作が頻発、重積する、けいれん抑制にはバルビツレートの経静脈的持続投与が必要、潜伏期を経ずに難治な部分てんかんに移行、などの特徴を有する。記憶障害・精神症状を呈する症例がある、髄液細胞数・蛋白軽度

上昇、MRIで辺縁系に異常を認める場合があるなど、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎に共通する特徴をいくつか有するが、けいれんが中核症状である点に注目すると本疾患の独立性が浮き彫りにされる。

今後の課題は原因の究明と治療法の課題である。神経細胞成分に対する自己抗体の検索は急性辺縁系脳炎との異同を論じる上でも重要である。またステロイドパルス療法をはじめとする免疫調整療法の有効性について再検討する必要がある。最後に本疾患が成人においても存在するかどうか？神経内科領域でも関心が高まることを期待したい。

文 献

- 1) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007;115:45-56
- 2) Awaya Y, Fukuyama Y. Epilepsy sequelae of acute encephalitis or encephalopathy(3rd report) Jpn. J Psychiatr Neurol. 40:385-387、1986
- 3) 福山幸夫、栗屋 豊、林北見、宮本晶恵。特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について。厚生省神経疾患研究、難治性てんかんの予防と対策に関する研究。昭和 63 年度報告書 : 131-136,1989
- 4) 栗屋 豊、福山幸夫、林 北見、大澤真木子。頻回難治複雑部分発作重積症を呈する非ヘルペス性脳炎？そのてんかん原性、長期経過および文献例の検討。脳と発達. 39 : 138-144,2007
- 5) 塩見正司、山本喜代志、高 泳俊ら. 頻回の痙攣を伴う急性脳炎の 6 症例. 脳と発達. 1988 ; 20(suppl) : S195
- 6) 佐久間啓、福水道郎、神山 潤. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. 脳と発達. 2001;33:385-390
- 7) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123 (Pt 7):1481-1494
- 8) Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127:701-712
- 9) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36
- 10) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology*. 2006;66:1304-1309
- 11) Yamanouchi H, Mizuguchi M. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy research*. 2006;70 Suppl 1:S263-268
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR epsilon 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 5:152-158
- 13) Ito H, Mori K, Toda Y et al. A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor GluR epsilon 2. *Brain Dev*. 2005;27:531-534
- 14) Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev*. 2007;29:147-156
- 15) Brett EM. On a peculiar mode of onset of epilepsy in childhood. *Epileptogenous encephalopathy*. *J Neurol Sci*. 1967;4:315-338
- 16) Baxter P, Clarke A, Cross H et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*. 2003;12:379-387
- 17) Lee WK, Liu KT, Young BW. Very-high-dose phenobarbital for childhood refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 2006;34:63-65
- 18) Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy research*. 2006;69:67-79
- 19) Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol*. 2005;20:184-187

〈シンポジウム〉 ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型
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

亀井 聰

[要約] AJFNHE の自験例を提示し、その臨床像を概説した。AJFNHE の臨床像は、精神症状で発症し、痙攣・意識障害・不随意運動を呈し、急性期は重篤で人工呼吸器を装着する場合も多く、各種治療に抵抗を示し遷延化する。本症では抗グルタメート受容体(GluR)抗体を高頻度に検出し、若年女性に好発する。本症の病巣分布把握には、SPECT・3D-SSP や PET が有用で、前頭葉・側頭葉から頭頂葉に及ぶ広範な病巣分布が示唆されている。長期予後の検討から、本症は発症 1 年以後も改善を呈する可能性があり、急性期はきわめて重篤であるにも拘わらず、痙攣や全身の十分な管理などにより、徐々に改善を認め、長期予後は比較的良好である。本症の剖検例の検討から、辺縁系のみならず広範囲に軽度の炎症所見を認め、神経細胞は保たれていることが明らかとなっている。本症と非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE) や単純ヘルペスウイルス脳炎(HSVE) を対象にした髄液サイトカインの動態と抗 GluR 抗体の検出頻度における比較検討から、AJFNHE は NHLE や HSVE と異なり、GluR などの抗神経抗体がその病態の主体であると想定されている。最近、本症の病因の少なくとも一つとして、卵巣(縦隔)奇形腫の傍腫瘍性症候群による脳炎・脳症であることが明らかにされ、自施設 14 例中 4 例でも卵巣奇形腫との関連が示唆された。

キーワード：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、卵巣奇形腫

I. はじめに

1997 年、教室の西村は、若年女性で精神症状にて発症し、急性期に意識障害・痙攣などの重篤な病像を呈し、遷延経過を示すも、長期的予後は良好な 5 症例を報告¹⁾し、その後、このような若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE) の症例が集積されてきている^{2, 3)}。本稿では、本症のその後の研究動向を踏まえ、①臨床像、②治療実態と長期予後、③剖検例、④周辺疾患との病態の相違、⑤卵巣奇形腫との関連、および⑥今後の展望の順で概説する。

II. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像

(1) 発端例の提示

まず、本症の病像を理解していただくために、発端例を提示する。

18 歳の女性。1 月 3 日から頭痛、5 日から発熱を認め、18 日に、「あたまがパニック」、「自分が小さくなっていく」などの異常言動、裸になる行動を認め、19 日当院精神科に入院した。入院時、発熱を認め、その後、意識障害が出現し、21 日に当科に転科となった。転科時、38.5℃ の発熱、意識は Japan Coma Scale(JCS) にて 30 点であったが、3

時間後には深昏睡になり、脳神経系では、人形の眼試験にて、両側外転制限を認めた。四肢深部腱反射は亢進し、病的反射は陽性であった。筋トーネスは四肢で痙攣を呈していた。この時点では、不随意運動や痙攣ではなく、髄膜刺激症候は陰性であった。入院時の頭部CTとMRIでは、いずれも明らかな異常はなかった。

本例の経過を図1に示す。転科時には急速にJCSにて300点となり、さらに翌日に呼吸が不整となり、第22病日に人工呼吸器装着となった。第25病日から痙攣、oral dyskinesiaなどの不随意運動が出現、第30病日には痙攣重積となりサイアミラールを使用してコントロールした。治療は、入院時から抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬を使用するも軽快を認めなかつた。その後、第130病日より解熱を認め、サイアミラールをきつても痙攣が頻発せず、第150病日で全身麻酔薬から離脱できた。しかし、意識障害は昏睡のまま推移し、変化はなかつた。第600病日より開眼を確認し、その後意識が徐々に改善し、第960病日に人工呼吸器から離脱でき、第1074病日に痙性対麻痺を残し、独歩不可で、車椅子で退院となつた。

(2) 自験14例における症候と検査所見

自験14例の急性期の症候のまとめを表1に示す。全例女性で、17～37歳と比較的若年であった。感冒症状の前駆、精神症状の初発、意識障害、痙攣、

oral dyskinesiaは全例でみられ、人工呼吸器の管理は11例と多くみられた。検査所見のまとめを表2に示す。入院時の血液検査において、軽度から中等度の白血球增多を認めたが、血清CRPは1例を除き、正常から軽度上昇であった。髄液細胞数は正常から軽度增多、蛋白濃度は軽度増加であった。単純ヘルペスウイルス(HSV)は、高感度のPCR法、化学発光法、抗体検査いずれも陰性であった。頭部MRIではFLAIRにて3例で、両側海馬に極く淡い高信号域を認めた以外は正常であった。一方、髄液の抗GluR抗体は高率に83%の症例で検出された。

本症は非ヘルペス性辺縁系脳炎(Non-herpetic limbic encephalitis: NHLE)との異同がしばしば問題となるが、基本的に本症ではMRIによる病巣検出は乏しいといえる。しかし、自施設での3D-SSP(3 dimension-stereotactic surface projections)による脳血流SPECT(single photon emission computed tomography)の測定結果²⁾、北里大学の飯塚からPETによる検討結果⁴⁾にて、辺縁系のみならず、前頭～側頭・頭頂葉におよぶ広範な病巣が報告されている。自験例の3D-SSPでは、全脳を基準にしたZ-スコア、つまり正常と患者の差にて、前頭・側頭部さらに頭頂部に広がる広範な血流低下域が検出され、さらに、患者のsurface perfusion MAPでも正常に比べ、前頭・側頭葉から頭頂部におよぶ広範な異常が検出された。

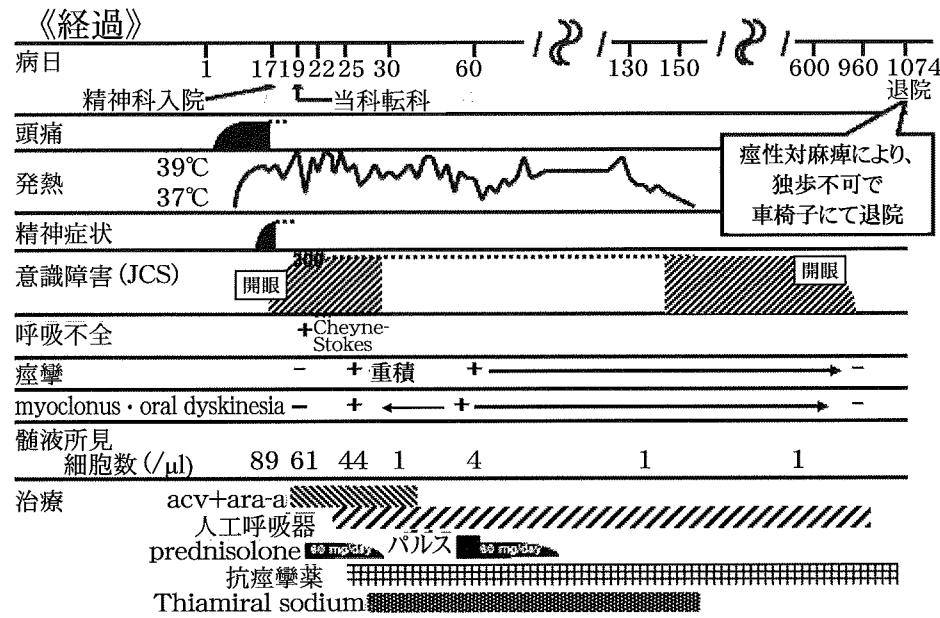


図1 本症発端例(症例1)の経過

註: JCS=Japan coma scale, acv=acyclovir, ara-a=adenine-arabinoside

表 1. 自験 14 例における急性期の臨床像

症例 No.	性別	年齢 (歳)	感冒症状の 前駆	急性期の症候				
				精神症状の 初発	意識障害	痙攣	oral dyskinedia	人工呼吸器 装着
1	全例・女性	18	全例 (+)	全例 (+)	全例 (+)	全例 (+)	全例 (+)	+
2		22						-
3		23						+
4		17						+
5		21						+
6		31						+
7		29						+
8		21						+
9		20						+
10		29						-
11		37						+
12		25						-
13		21						+
14		25						+

III. 本症の治療実態と長期予後

急性期の治療実態として、自験例の使用薬剤とその効果を検討した。抗ウイルス薬や副腎皮質ステロイド薬は全例で使用し、免疫グロブリンは大量投与も含め 11 例で投与した。痙攣は、フェニトインな

ど抗痙攣薬でコントロール可能であったのは 4 例のみで、その他の 10 例は全身麻酔薬が必要であった。これら治療で、発熱の軽快が 4 例あったが、中枢神経症候の持続的な軽快はなく、遷延経過を呈し、軽快が確認されたのは、発症 1 か月以後であった。但し、1 例で急性期治療にて、意識障害が一時

表 2. 自験 14 例における検査所見

症例 No.	初回血液検査		初回髄液所見	脳波所見	頭部 MRI・限局性異常			髄液抗グルタメート受容体抗体	
	白血球数 (/ml)	血清 CRP (mg/dl)			T1 および T1-Gd	T2 および FLAIR	DWI	ϵ 2	δ 2
1	15900	0.4	・細胞数 正常～軽度增多 (単核球優位) ・蛋白濃度 軽度増加 ・単純ヘルペスウイルス 高感度 PCR: 陰性 化学発光法: 陰性 抗体価 (EIA): 陰性	全例 (+)	全例 (-)	-	ND	+	-
2	27600	1.0				-	ND	ND	ND
3	12200	0.1				-	ND	ND	ND
4	11500	0.2				-	-	+	-
5	8200	0.2				-	-	+	+
6	8500	8.4				-	-	-	+
7	9800	2.8				-	-	+	ND
8	10200	0.2				-	-	-	±
9	10700	0.1				+ *	-	-	+
10	9300	1.4				-	-	+	+
11	17900	4.6				-	-	+	+
12	17900	4.6				+ *	-	-	±
13	17900	4.6				+ *	-	+	+
14	17900	4.6				-	-	+	+

註: ND= 未施行、Gd= ガドリニウム造影、DWI= 拡散強調像、+*=MRI の FLAIR 画像で両側の海馬・扁桃体に淡い高信号域あり。

軽快したが、再度増悪し、持続的な軽快は3か月後であった。

長期予後は、経過を追えた症例を対象に、運動機能のみならず認知機能も評価に加えた機能的自立度評価スケール Functional Independence Measure (FIM) を用いて検討した。FIMによる長期予後の検討結果を図2に示す。発症1か月では全例18点と高度の障害を呈していたが、6か月時点では、3例はかなり改善していたが、残り5例は高度障害が残存していた。しかし、これら5例も継時に改善を示し、修正自立の1例を除き完全自立となった。特に、図2の波線の3症例において1年以後も改善を示していたのが注目された。

IV. 本症の剖検例

本症の剖検例（中部労災病院神経内科：上條美樹子氏より提供）の概略を示す。症例は23歳の女性。発熱、精神症状で発症し、その後痙攣重責となり、全身麻酔を使用しました。急性期から抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン大量静注療法をおこなうも遷延化した。入院から1か月後より痙攣が落ち着き、人工呼吸器から離脱できた。しかし、その後肺炎から敗血症性ショックとなり急変し死亡した。本例の病理所見では、脳重は1445グラムで肉眼的に浮腫とうつ血がみられ、髄膜の混濁はなかった。光頭で、脱髓はなく、髄膜炎の所見もなく、神経細胞は保たれていた。本例は海馬に病変はなく、極く軽度の perivascular cuffing、軽度の microglia の増生、Alzheimer type II グリアが前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質で散在して認め、重篤な臨床症状に比較し病理変化は軽度であった。

本症は、現在の十分な全身管理などにより救命し得るが、以前の医療水準では死亡していた可能性が高いとの考えに基づき、過去の脳炎の剖検例の文献的検討した。検討すると Iizuka が1965年に acute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE) として報告した症例⁵⁾が、本症の臨床的特徴に類似している。ADLEの特徴は、臨床的に極めて重篤であるにも拘わらず、脳の病理変化は軽度であること、両側の前頭・側頭・頭頂葉・視床・基底核・海馬から、時には脳幹にて血管周囲のリンパ球浸潤を認め、グリアの増生は多くは軽度、小血管周囲の脱髓は伴っておらず、神経細胞は保たれているとまとめられている。さらに、昨年、群馬大学の岡本が、辺縁系脳炎およびその周辺疾患の5症例を検討し、辺縁系のみならず、大脳に広範に炎症を認めた2症例が本症に合致すると報告⁶⁾され、本症は病理学的にも確立したと言える。しかし、ADLEは病理診断名であり、病因を示しているわけではない。

V. 本症と周辺疾患との病態上の相違

本症と周辺疾患との病態上の相違として、髄液サイトカインの動態および抗 GluR 抗体の検出頻度を検討した。自験の AJFNHE 13例と HSVE 10例、NHLE 4例を対象に、サイトカインの動態として、IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α を継時に測定し、抗 GluR 抗体の検出は継時の髄液にて、 ε 2, δ 2 抗体を共同研究者の高橋により、既報の方法⁷⁾にて定性的に判定した。

(1) 髄液サイトカインの測定結果

経過中 IL-6 の最高値は、3疾患のいずれも全例で高値であった。IL-10 は、AJFNHE の 13 例中

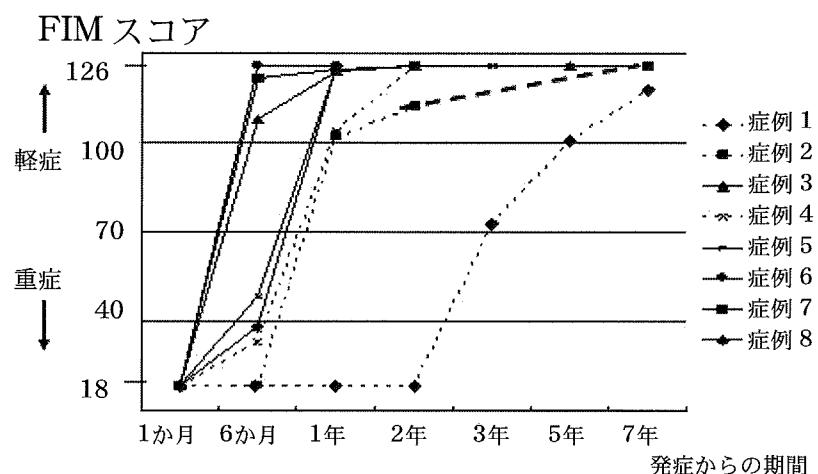


図2 Functional Independence Measure (FIM) を用いた本症の長期予後の検討結果

3例、HSVE 10例中転帰不良の3例で高値を認めた。しかし、NHLEでは全例検出感度以下であった。一方、インターフェロン γ はHSVEにおいて高値を呈したが、AJFNHEとNHLEでは全例検出感度以下であった。各疾患別のIL-6濃度の平均は、AJFNHEが18 pg/mlと極く軽度、HSVEは1142 pg/mlと高度、NHLEは177 pg/mlと中等度の高値を示した。つまり、IL-6は、HSVEが最も高く、NHLE、AJFNHEと順次少ない値であった。この内、HSVEとAJFNHEの平均値の差は統計学的に有意($P=0.003$, Mann-Whitney U test)であった。以上より、本症では細胞障害性サイトカインの誘導がHSVEやNHLEよりも少ないと考えられた。

(2) 髄液抗GluR抗体検出率

髄液抗GluR抗体の検出率は、本症が83%の症例と最も高く、HSVEは70%、NHLEは4例中0例であった。

以上より、本症の病態はサイトカインの誘導は少なく、抗神経抗体カスケードがその病態の主体と考えられた。

VI. 本症と卵巣奇形腫との関連

本年1月にペンシルベニア大学のDalmauが、卵巣奇形腫に合併する抗グルタメート受容体抗体関連脳炎を報告⁸⁾し、この脳炎の精神症状や記憶障害、痙攣、顔や手のジスキネジー、自律神経障害を呈し、経過中にしばしば人工呼吸器管理を要するという臨床像は、本症と類似していた。この報告では、対象12例中11例で卵巣に、1例で縦隔に奇形腫を認め、組織型は卵巣では成熟型7例、未成熟型4例で、縦隔は成熟型であったとしている。さらに、生存した9例中8例は、腫瘍切除や副腎皮質ステロイド薬などで臨床症状が改善したが、死

亡は3例であったと報告している。一方、北里大学の飯塚らは、AJFNHEとして診断した4症例全例で、抗グルタメート受容体抗体より特異性の高いNMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体抗体の検出をDalmauにより確認し、3例にて卵巣奇形腫の併発を認めたとしている⁹⁾。

以上により、自験14例について卵巣腫瘍との関連を再検討した。まず、最初に提示した発端例だが、脳炎発症後、10年6ヵ月後に腹痛を呈し当院婦人科を受診していた。骨盤CTで左卵巣腫瘍影を認め(図3)、卵巣囊腫茎捻転の診断にて、左付属器切除術を施行していた。卵巣は腫瘍の組織は成熟囊胞奇形腫であった(図3)。14例中卵巣腫瘍との関連はこの発端例の他に3例あり、脳炎発症1年前に他院で、両側卵巣囊腫核出術を施行された症例、入院10日に悪性腫瘍の検索にて左卵巣膿腫が確認されていた例、さらに脳炎発症4年8ヵ月後に他院で、右卵巣囊腫の手術をされていた症例が確認された。卵巣奇形腫(成熟型)は緩徐に発育する良性腫瘍で、病変が微小な場合は通常のスクリーニングをすり抜けてしまう可能性があること、また核出術では一部の腫瘍組織が残存していた可能性が考えられた。

VII. 今後の展望

本症の発症仮説として、卵巣腫瘍や縦隔腫瘍などから抗GluR抗体などの抗神経抗体が産生されていると考えられる。しかし、卵巣奇形腫の全例が本症を発症するわけがないことから、本症の発症にはトリガーが存在すると考える。多くの症例で感冒前駆があることを考慮すると、おそらくウイルス感染などにより、宿主獲得免疫が賦活され、それによりT細胞が活性化し、これにより抗神経抗体の活性化され、GluRなどが刺激され、2次性の広範な機能的

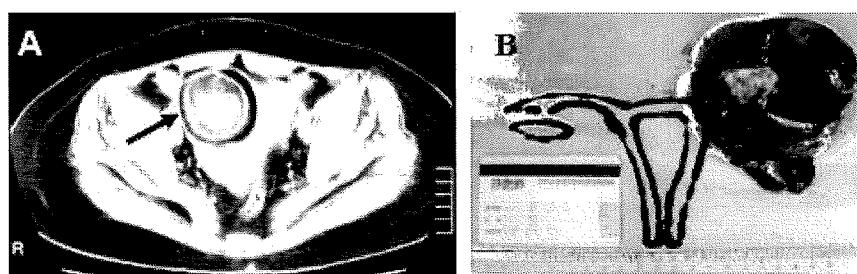


図3 症例1において認めた卵巣奇形腫の A. 骨盤CT所見と B. 肉眼病理所見

Aにおいて、左卵巣に径5cmの腫瘍影を認め、右に偏在しており、左卵巣囊腫茎捻転の診断(矢印)となった。

Bでは、卵巣は全体的に出血・壊死の状態で、内部に毛髪や粥状物を認め、成熟囊胞奇形腫であった。

脳障害を呈して発症すると考える。

今後の対応と課題として、本症の少なくとも一つの病因として、卵巣奇形腫による傍腫瘍性症候群が挙げられる。従って、本症では良性腫瘍も、念頭に詳細な検査、例えば腹部のMRIなどが今後必要といえる。一方、本症の急性期治療として、抗体除去の点から腫瘍が確認された場合の速やかな腫瘍切除は必要と考えられ、さらに血漿交換療法も視野に入れるべきと考える。一方、少数ながら男性例もあることから、縦隔奇形腫を含む、卵巣腫瘍以外の良性腫瘍における、本症発症の可能性について再検討していくことが必要と考える。また、自験例も含め、本症で腫瘍を摘出していない症例で長期に緩徐に軽快しそる事実は、抗原提示が継続しているにも拘わらず転帰良好を呈しており、その機序について、今後の検討課題と考える。なお、現在、本症の全国調査が国立精神神経センターの久野貞子先生の研究班のもとで行われており、9月末現在、124例が全国の諸先生のご協力で集積されている。今後は、これらのデータを基に、発症頻度、臨床像の把握、腫瘍との関連が考えられた症例の割合などを検討する予定である。

文 献

- 1) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, 他. 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態 - 若年女性に起こり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について -. Neuroinfection. 1997; 2: 74-76.
- 2) 亀井 聰. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE). 神經研究の進歩. 2004; 48: 827-836.
- 3) 亀井 聰, 東郷将希, 三木健司, 他. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討. 神經内科. 2003; 59: 173-178.
- 4) 飯塚高浩, 井出俊光, 由井進太郎, 他. 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. 2004; 9: 50.
- 5) Iizuka R: Beitrag zur akuten diffusen lymphocytaren Meningoencephalitis und Encephalopathie. Arch Psychiat Nervenkr; 1965; 206: 705-717.
- 6) 岡本幸一. 非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症が疑われた5剖検例の検討. 厚生労働科学研究研究費補助金. 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究班(主任研究者: 高橋幸利) 平成18年度研究報告書. 2007, p33-35.
- 7) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. Neurology, 2003; 61:891-896.
- 8) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007; 61:25-36.
- 9) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. Neurology 2007; 70:504-511.

〈シンポジウム〉 ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型
**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**
 — 急性非ヘルペス性脳炎 - 自己免疫的アプローチ —

高橋 幸利

【要旨】 成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) における抗 GluR ϵ 2 抗体の役割を検討する目的で、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性 NHALE と抗 GluR ϵ 2 抗体陰性 NHALE の臨床症状・検査所見を比較した。

発病年齢は陽性群が陰性群より若年で、陽性群の 74.5% は 15-34 歳であった。陽性群の初発神経症状は言動の異常が最も多く、陰性群ではけいれんなどの発作が多かった。急性期の発作・けいれん重積は陽性群で出現が遅かった。髄液細胞数は陽性群で高値であったが、髄液蛋白・IgG には差がなかった。予後については両群とも記憶の面での障害が強かった。髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は、全例 N 末エピトープを有していた。

【はじめに】

急性脳炎は年間 2000 人前後発生しているものと思われ、亀井らによる 1990 年を中心とした全国大病院調査では、脳炎の入院患者は年間 2200 人ほどあり、原因ウィルスのはっきりしているものが 30% (20% が単純ヘルペス、2.5% が水痘帯状疱疹ウィルス)、細菌性が 6%、原因の分からぬものが 50% を占めている¹⁾。また、急性脳炎・脳症の病態として分類すると、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、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、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のではないかという仮設の下、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²⁻⁷⁾。

2006 年日本神経感染症学会において我々は、急性脳炎・脳症を①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、主

として若年成人の限局性脳炎型 (24 例) 症例と、②初発直後より重度の意識障害が見られる、主として乳幼児の広汎性脳炎型 (22 例) 症例に分類し、抗 GluR ϵ 2・GluR δ 2 抗体を検討し以下のような報告を行った⁶⁻⁹⁾。限局性脳炎型では髄液中の抗 GluR ϵ 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等により產生された抗体が GluR ϵ 2 分子とも反応する特性を有し、抗 GluR ϵ 2 抗体として血清中に検出され、血液脳関門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と考えた (図 1-A)。

2007 年日本神経学会において我々は、急性脳炎・脳症 369 症例から腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウィルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) 91 例について抗 GluR ϵ

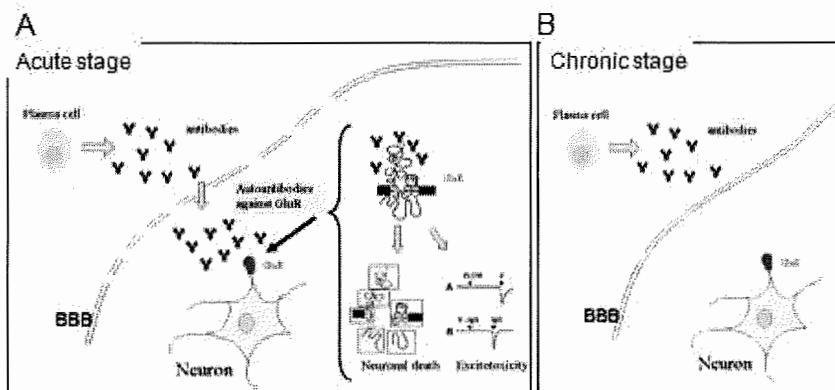


図1. 抗GluR ϵ 2抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)の病態仮説

急性期(A)には血液脳関門の破綻などにより抗N末-GluR ϵ 2抗体が中枢神経系内に進入し、GluR ϵ 2分子の細胞表面ドメインに何らかの作用を及ぼし、脳炎症状に関与する。慢性期(B)になると血液脳関門が回復し、中枢神経系内の抗N末-GluR ϵ 2抗体は減少する。抗N末-GluR ϵ 2抗体の作用機序、脳炎での血液脳関門の病態など、今後の更なる研究が必要である。

2抗体を検討した。NHALEでは血清中抗GluR ϵ 2抗体(IgGまたはIgM)は急性期から慢性期にかけて約60%の症例に見られ、髄液中抗GluR ϵ 2抗体は急性期に約50%、回復期に約40%、慢性期に約30%と次第に陽性率が低下した。髄液中の抗GluR ϵ 2抗体は急性期でもかなり早い時期に出現していた。よって我々は、血液中にできた抗GluR ϵ 2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態仮説を考えている(図1-AB)。

今回我々は、NHALEにおける抗GluR ϵ 2抗体の役割を検討する目的で、抗GluR ϵ 2抗体陽性NHALEと抗GluR ϵ 2抗体陰性NHALEの臨床症状・検査所見の比較検討を行った。

【対象】

2006年7月までに、倫理委員会承認の方法により同意書とともに抗GluR ϵ 2抗体測定目的で検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連369症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウィルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上のNHALE91例のうち、急性期に抗GluR ϵ 2抗体を測定できた69例について検討した。辺縁系症状は、2007年日本神経学会の発表と同じく、①精神症状(行動異常、思考滅裂、興奮状態、幻聴、幻覚、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、

性欲亢進、など)②記憶障害、③見当識障害、④感情障害とし、①-④のいずれかの症状を、意識障害の軽い神経症状初期に示した症例を辺縁系症状ありとした。急性期-回復期における血清または髄液抗GluR ϵ 2抗体陽性群が53例、血清および髄液抗GluR ϵ 2抗体陰性群が16例である。

【方法】

抗GluR ϵ 2抗体の測定：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 ϵ 2およびGluR δ 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¹⁰⁻¹²⁾、大腸菌発現系を用いて抗GluR ϵ 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。

臨床症状の解析：抗GluR ϵ 2抗体測定依頼医からの情報に基づき、Fisher's exact probability test、Mann-Whitney's U test等を用い、統計的に検討した。

急性期は神経症状出現日(0病日)～20病日、回復期は21-60病日、慢性期は61病日以降と、便宜上定義した。

【結果】

陽性群は男性19例・女性34例で、陰性群は男性9例・女性7例で、陽性群はやや女性が多い傾向があるが有意差はなかった(Fisher's exact

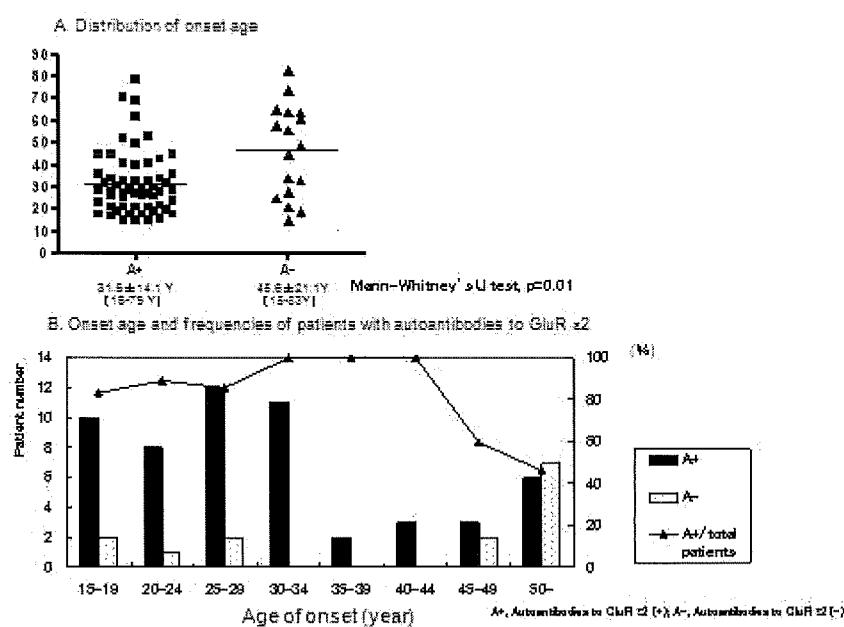


図 2

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における抗 GluRε2 抗体陽性群と陰性群の発病年齢の比較。

A. Distribution of onset age、発病年齢分布、B. Onset age and frequencies of patients with autoantibodies to GluRε2、発病年齢別に見た抗 GluRε2 抗体陽性者数と陰性者数。

A+, 抗 GluRε2 抗体陽性症例；A-, 抗 GluRε2 抗体陰性症例

probability test, $p=0.12$)。発病年齢は陽性群 31.5 ± 14.1 歳、陰性群 45.6 ± 21.1 歳と陽性群が有意に若年で (Mann-Whitney's U test, $p=0.01$)、陽性群の 74.5% は 15-34 歳である (図 2)。発病年齢別に抗 GluRε2 抗体陽性患者の割合を見ると、15-44 歳で 80% 以上と高値であったが、50 歳以上では 50% 未満となった。発熱・先行感染症は陽性群で 66.0%、陰性群で 56.3% に認め、有意差はなかった (図 3-A)。

先行する感染症等から NHALE としての神経症状出現までの日数は、陽性群 6.1 ± 4.7 日、陰性群 8.4 ± 8.1 日と陽性群で短い傾向が見られたが有意差はなかった (図 3-B)。NHALE としての初発神経症状は、陽性群では言動の異常が最も多かった。具体的には、意味不明な言葉を発したり、幼児言葉になったり、支離滅裂な会話になったり、独語が出たり、易怒性を示したり、不穏な行動、パニック様の行動、深夜徘徊、奇声などが観察されている (図 3-C)。初発神経症状としてのけいれんは陽性群よりも陰性群に有意に多いことが分かった (図 3-D)。

神経症状出現後の急性期の症状としてのけいれんなどの発作は、陽性群 71.2%、陰性群 87.5% に見られ、有意差はないが、陽性群では神経症状出現後 4.1 ± 5.9 日、陰性群では 1.6 ± 4.8 日で発作が出現し、陽性群で遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test, $p=0.007$)。急性期の症状としてのけいれん重積は、陽性群 70.6%、陰性群 87.5% に見られ、陽性群では神経症状出現後 5.3 ± 5.2 日、陰性群では 0.3 ± 0.5 日で出現し、陽性群で

遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test, $p=0.005$)。

髄液検査では、髄液細胞数が陽性群では陰性群より有意に多いが (Mann-Whitney's U test, $p=0.02$)、髄液蛋白・IgG には有意差がなかった。

MRI 画像検査の DWI では、陽性群 35.3%、陰性群 63.6% に所見が見られ、FLAIR では陽性群 43.9%、陰性群 64.3% に所見が見られたが、有意差はなかった。

ADL 予後は Barthel score で、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害についての予後は表 1 に示すスコアで、陽性群と陰性群で比較検討した。陽性群の Barthel score は $17.8 \pm 4.8/20$ で、てんかん発作評価は $3.2 \pm 1.2/4$ 、精神症状評価は $1.6 \pm 0.7/2$ 、知的障害評価は $4.0 \pm 1.6/5$ 、記憶障害評価は $1.1 \pm 0.8/2$ 、運動障害評価は $2.5 \pm 0.9/3$ であった。すなわち、ADL や運動機能、てんかん・精神症状・知的面での障害は、自己抗体の有無とは無関係に軽いが、記憶の面での障害が強いことが分かった。てんかん発作・記憶障害については陽性群でスコアが低く、障害が強い傾向を示したが、両群で有意差はなかった。

急性期入院期間 (日数) は陽性群 (82.4 ± 74.1 日) と陰性群 (102.8 ± 90.2 日) で有意差はなかった (Mann-Whitney's U test, $p=0.60$)。死亡率は、陽性群 (7.5%) と陰性群 (12.5%) で有意差はなかった (Mann-Whitney's U test, $p=0.45$)。

抗 GluRε2 抗体のエピトープ解析は髄液中の抗 GluRε2 抗体陽性の 4 例で行い、4 例とも髄液で N

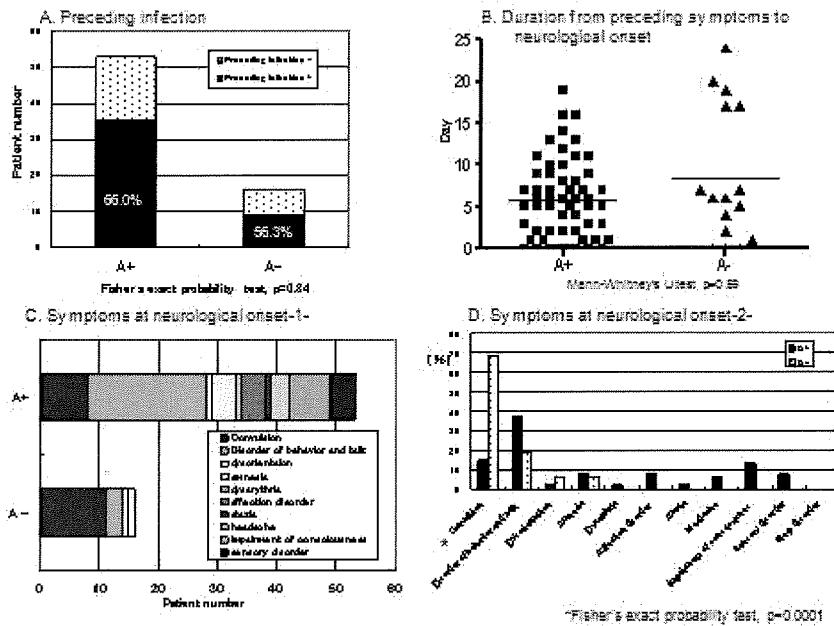


図3. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における抗 GluR ϵ 2 抗体陽性群と陰性群の症状の比較。

A. Preceding infection、発熱・先行感染症の頻度、B. Duration from preceding symptoms to neurological onset、先行症状から神経症状出現までの日数、C. Symptoms at neurological onset-1-、陽性群と陰性群の初発神経症状の比較、D. Symptoms at neurological onset-2-、各初発症状の頻度。

A+, 抗 GluR ϵ 2 抗体陽性例；A-, 抗 GluR ϵ 2 抗体陰性例

末エピトープを認めた。この4例は昨年本学会で報告した限局性脳炎型の症例と同一である^{8, 9)}。

【考 察】

NHALE における抗 GluR ϵ 2 抗体の病態における役割を検討する目的で、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性 NHALE(53例)と抗 GluR ϵ 2 抗体陰性 NHALE(16例)の臨床症状・検査所見の比較検討を行った。

抗 GluR ϵ 2 抗体陽性 NHALE は 15–34 歳の若年成人が 75% を占め、若年成人 NHALE の 80% 以上が抗 GluR ϵ 2 抗体陽性で、抗 GluR ϵ 2 抗体は若年成人 NHALE の主たる原因となっている可能性があることが分かった。これまでの脳炎・脳症における自己抗体としては、抗 GluR 抗体以外では、辺縁系脳炎での抗 VGKC 抗体陽性症例^{14, 15)}、橋本脳症での抗 NAE 抗体陽性症例¹⁶⁾、傍腫瘍性辺縁系脳炎での抗 Hu 抗体陽性例^{17, 18)}などが報告されている。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の発病年齢は 34–65 歳（平均 50.4 歳）¹⁹⁾、抗 NAE 抗体陽性橋本脳症は 23–83 歳（平均 59 歳）²⁰⁾、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は 28–70 歳（平均 61.5 歳）¹⁸⁾、抗 Ta 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は 22–45 歳（平均 34 歳）¹⁸⁾と、自己抗体ごとに好

発年齢帯が異なり、自己免疫介在性 NHALE に関する自己抗体には年齢依存性の特徴があると思われる。今後抗 GluR ϵ 2 抗体がなぜ若年成人でできやすいのか検討する必要がある。

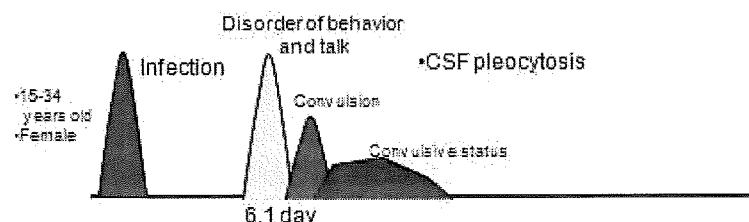
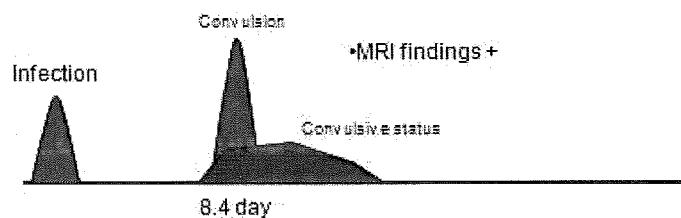
抗 GluR ϵ 2 抗体陽性 NHALE の典型的臨床経過は、感染などの先行症状から 6.1 日後に言動の異常で発病することが多く、その後 4.1 日でけいれんなどの発作が出現し、5.7 日でけいれん重積に陥っていくことが分かった（図4）。一方抗 GluR ϵ 2 抗体陰性 NHALE は先行症状から 8.4 日でけいれんなどの発作・けいれん重積で発病することが多いことが分かった。今後抗 GluR ϵ 2 抗体がどのような機序で言動の異常を起こしうるのか検討する必要がある。

検査所見では、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性 NHALE は髄液細胞增多が強く、MRI における画像所見は DWI (35.3%)、FLAIR (43.9%) とともに抗 GluR ϵ 2 抗体陰性 NHALE より出現頻度が少ない特徴があるが、抗 GluR ϵ 2 抗体の髄液細胞数・画像所見への影響等を今後基礎的に検討する必要がある。

陽性群陰性群とともに、ADL や運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は著しくないが、記憶の面での障害が強いことが分かった。よって、限局性脳炎として検討した際と同様に⁸⁾、抗 GluR ϵ 2 抗

表1. 後遺症の評価基準

後遺症	各スコアと状態							
	0	1	2	3	4	5	6	7
てんかん発作	日単位：毎日発作がある	週単位：週に数回発作がある	月単位：月に数回発作がある	年単位：年に数回発作がある（数年に一回も含める）	発作はない			
精神症状	精神症状のあるため日常生活が自立困難	精神症状はあるが日常生活は自立可能	精神症状はない					
知的障害	最重度 (IQ/DQ < 19)	重度 (IQ/DQ = 34-20)	中等度 (IQ/DQ = 49-35)	軽度 (IQ/DQ = 69-50)	境界 (IQ/DQ = 79-70)	正常 (IQ/DQ ≥ 80)		
記憶障害	記憶障害のあるため日常生活が自立困難	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	記憶障害はない					
運動障害	四肢麻痺	障害があるが自力移動可能（はいはい・伝い歩きなど）	支えなく歩行できるが走れない	運動障害はない				

A. NHALE with autoantibodies against GluR ϵ 2B. NHALE without autoantibodies against GluR ϵ 2図4. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における抗 GluR ϵ 2 抗体陽性群と陰性群の臨床経過のまとめ

A. NHALE with autoantibodies against GluR ϵ 2、陽性群の経過、B. NHALE without autoantibodies against GluR ϵ 2、陰性群の経過。

体は NHALE の発病に関与するが、予後には大きな影響を与えないように思われる。

我々は、成人 NHALE の髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は、4例中4例がN末エピトープを含むことを明らかにした。よって、成人 NHALE では感染等により產生された抗 GluR ϵ 2 抗体が血液脳閂門の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、中枢神経系で GluR ϵ 2 分子の細胞外ドメイン (N 末) と反応する特性を有し、脳炎症状の一部に関与していると考えている(図1-A)。LPS やエピネフリンで BBB の透過性を高め、抗 GluR ϵ 2 抗体 (抗 ds-DNA 抗体) が血液脳閂門を通過すると海馬や偏桃核で抗体がニューロンなどに沈着し、記憶や情動に影響を与えるとする研究がある^{8, 9, 21, 22)}。さらに海馬偏桃

核は血液脳閂門が脆弱であるとする考えがあり、何らかの理由で血液中にできた抗 N 末-GluR ϵ 2 抗体が感染症時や高血圧時に血液脳閂門を通過し、海馬偏桃核などの辺縁系を傷害し、辺縁系症状を起こす可能性が想定できる。

最近、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例 12 例で、血清・髄液中に NR1+NR2B (NR2A) の複合体と反応する抗体が存在することが報告された (paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis)²³⁾。NMDA 型受容体は異種の NMDA 型 GluR サブユニットが 4つ会合した (ヘテロ 4 量体) 構造の陽イオンチャネルで (表2、図5)、GluR ϵ 1 (NR1) に GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D)、GluR ϵ 1-2 (NR3A,3B) が会合している。我々の測定してい

表2. グルタミン酸受容体の多様性と機能

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

* LTP

† Morris water maze

‡ Brainstem trigeminal complex

¶ Open field test

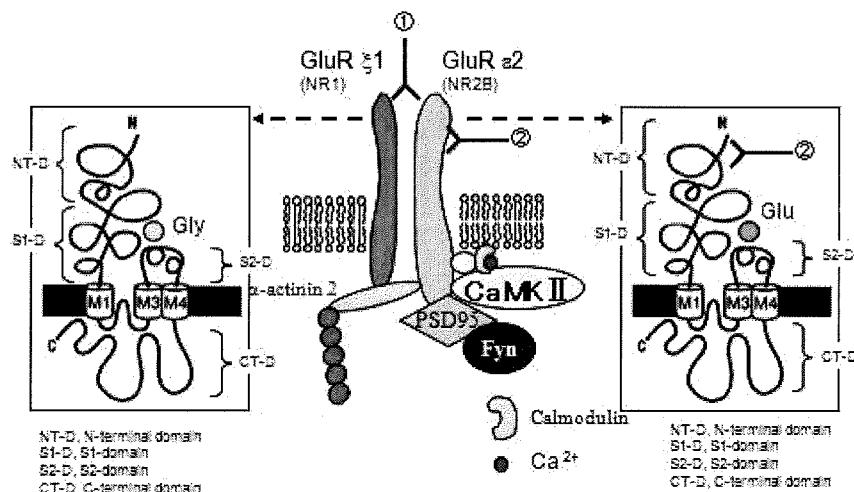


図5. NMDA type-GluR channels の構造

GluR の NMDA 型受容体は異種の NMDA 型 GluR サブユニットが4つ会合した（ヘテロ4量体）構造の陽イオンチャネルで、GluR $\zeta 1$ (NR1) に GluR $\epsilon 1-4$ (NR2A-2D)、GluR $\epsilon 1-2$ (NR3A,3B) が会合している。我々の測定している抗 N 末 -GluR $\epsilon 2$ 抗体は GluR $\epsilon 2$ (NR2B) の細胞表面側ドメインを認識する抗体であるのに対し（図5-②で示す抗体）、Dalmau らの抗体は GluR $\epsilon 2$ (NR2B) 単独の細胞表面側ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B (一部は NR1+NR2A) の複合体の細胞表面側を認識しているとされている（図5-①で示す抗体）。

参考文献: Inactivation of NR1 by Ca-CaM: Cell, 84: 745-755, 1996, Neuron, 21: 443-453, 1998. Interaction with NMDA-R locks CaMK II: Nature 411: 801, 2001. Ca influx by anti-calreticulin antibodies: Neuroscience Research 36: 385-390, 2000.

る抗 N 末 -GluR_ε2 抗体は GluR_ε2 (NR2B) の細胞外ドメインを認識する抗体であるのに対し (図 5-②で示す抗体)、paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis における Dalmau らの抗体は GluR_ε2 (NR2B) 単独の細胞外ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B (一部は NR1+NR2A) の複合体の細胞外構造を認識しているとされている (図 5-①で示す抗体)。

我々がスクリーニングに使っている全長 GluR_ε2 分子を抗原とした抗 GluR_ε2 抗体測定は、抗原が幅広いため、N 末から C 末まで様々なエピトープの抗体を捉えることができる。そのため、抗 N 末 -GluR_ε2 抗体が急性期髄液に出現する NHALE のみならず、抗 C 末 -GluR_ε2 抗体が主体の急性

期 Rasmussen 症候群、慢性期小児広汎性脳炎、SSPE などでも陽性となる (図 6)。すなわち抗 GluR_ε2 抗体の関与する疾患を幅広く検出できる、感度の高い検査といえる。一方、抗 N 末 -GluR_ε2 抗体はおそらく Dalmau らの抗体と同じ意義を持つと考えているが、NHALE に特異性が高い抗体かもしれない。今後さらに多数例で検討する必要がある。また Rasmussen 症候群では進行すると、epitope spreading により抗 N 末 -GluR_ε2 抗体が出現することがあり¹¹⁾、髄液中の抗 GluR_ε2 抗体、抗 N 末 -GluR_ε2 抗体の意義を判断する際には、検体採取時の患者さんの病期を考慮した上で、評価する必要があると考えている。

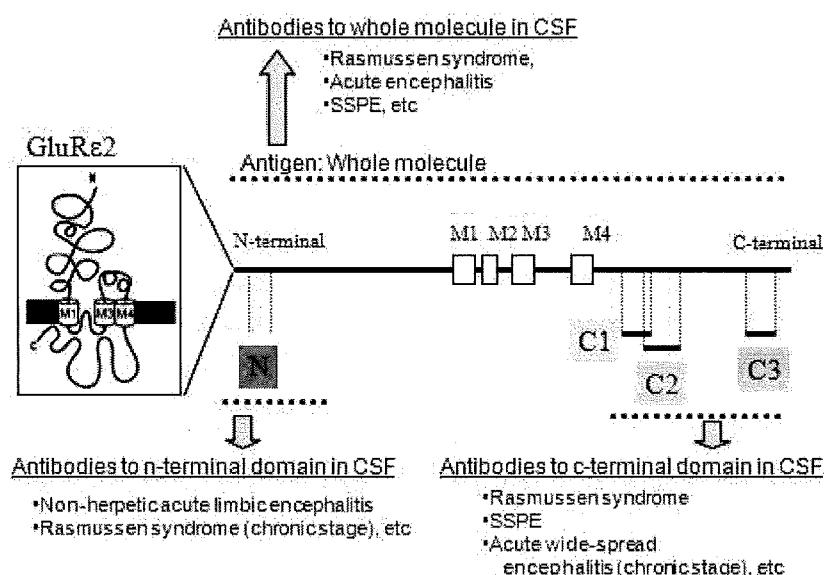


図 6. GluR_ε2 分子の構造とその抗体・エピトープ.

抗 GluR_ε2 抗体は GluR_ε2 分子全長を抗原として、イムノプロットで検出しているので、異なるエピトープの抗体を幅広く検出できるメリットがある。抗 N 末 -GluR_ε2 抗体 (N 末エピトープ) は GluR_ε2 (NR2B) の細胞表面側ドメインを抗原としてイムノプロットで検出している。抗 C 末 -GluR_ε2 抗体 (C 末エピトープ) は GluR_ε2 (NR2B) の細胞内ドメインの 3箇所を抗原としてイムノプロットで検出している。方法は文献 10-12) を参照されたい。疾患・病期による特徴が抗 GluR_ε2 抗体のエピトープに認められる。

【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、葛原先生、栗屋先生、庄司先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med. 39(11): 894-900, 2000.

- 2) 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 ϵ 2 自己抗体の存在、日本小児科学会誌、106: 1402-1411, 2002.
- 3) 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 公一 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.
- 4) 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 ϵ 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。
- 5) 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 ϵ 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。
- 6) Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurology, 1: 291-302 , 2006.
- 7) 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、11 : 349-354, 2006.
- 8) 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体と辺縁系脳炎、Neuroinfection, 12: 39-44, 2007.
- 9) 高橋幸利、山崎悦子、2. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、医学の歩み、223 (4): 271-275, 2007.
- 10) Takahashi Y, Sakaguchi N, Kondo N, Mori H, Mishina M. Early diagnosis and treatment in intractable epileptic patients with auto-antibodies against glutamate receptor. Ann Rep Jpn Epi Res Found, 11: 45-52, 1999.
- 11) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. Neurology 61(7): 891-896, 2003.
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsia partialis continua, Epilepsia. 46 Suppl 5: 152-158, 2005.
- 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、p131-139。2007 年 6 月 1 日発行。
- 14) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapyresponsive form of limbic encephalitis, Brain 127: 701-712, 2004.
- 15) 有村公良、渡辺修、長堂竜維、NHLE 再考 - 抗 VGKC 抗体、Neuroinfection, 11; 9, 2006.
- 16) 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 162: 130-136, 2005.
- 17) Tanaka M and Tanaka K, In Progress In Encephalitis Research Nova Publishers Editors: Ryan A. Ebert, in press.
- 18) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, Brain, 123: 1481 - 1494, 2000.
- 19) 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、医学の歩み、223: 277-280, 2007.
- 20) 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、医学の歩み、223: 281-285, 2007.
- 21) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee J Y, et al., Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment, PNAS, 103: 19854-19859, 2006.
- 22) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Bruce T. Volpe, Immunity and behavior: antibodies alter emotion, Proc Natl Acad Sci U S A. 103(3): 678-683; 2006.
- 23) Dalmau J, Tüzin E, Wu HY, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol 61: 25-36, 2007.

〈シンポジウム〉 亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～

Clinical Aspects of Subacute Sclerosing Panencephalitis

Marissa B. Lukban, MD

Abstract:

Subacute Sclerosing Panencephalitis, the slowly progressive central nervous system disease due to a persistent defective measles virus infection, though rare and decreasing in prevalence in first world nations, remains to be a problem in developing countries like the Philippines. The diagnostic criteria have been well established, which include the clinical manifestation of progressive cognitive and motor decline usually 2 - 9 years after a measles infection. It is recognized with the appearance of typical massive repetitive myoclonic jerks at stage 2 of the disease and the development of spasticity, loss of ambulation and a chronic neurovegetative state at the late stages. Confirmatory tests include immunologic tests showing increased gamma globulins and measles specific antibodies, electroencephalogram findings of periodic, stereotyped high voltage slow wave complexes producing a pseudo burst suppression pattern and more recently molecular diagnostic tests identifying mutations of wild type measles virus genome. Atypical cases of children presenting with the clinical manifestations without the serologic confirmation have been reported. Magnetic resonance imaging shows gray and white matter involvement with cortical atrophy, ventricular ex vacuo dilatation and focal/multifocal low density white matter changes. The epidemiologic data from the Philippines as well as a video presentation of diagnosed cases of SSPE at Philippine General Hospital who are in various stages of the disease were presented.

Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) is a slow virus infection caused by a persistent defective measles infection. Its clinical manifestation includes myoclonic spasms and/or seizures, involuntary movements, progressive motor disability and cognitive deterioration. Less described, ophthalmologic abnormalities associated with SSPE include papilledema, papillitis, optic atrophy, macular chorioretinitis and cortical blindness.^{1,2}

(A video presentation of several patients was shown. Patient MA is in stage 1. He spoke in English, stating his name, age and SSPE stage, but his words

were uttered with hesitancy. He walked independently with no myoclonic jerks but when his arm was outstretched, fine tremors were manifested. Patient AB who is in stage 2B demonstrates the presence of myoclonic jerks that were frequent, periodic, generalized and synchronous. Her speech was interrupted by the myoclonic jerks. She walked with assistance.)

Table 1 shows the clinical staging developed by Jabbour et al. to describe the clinical manifestations associated with the different stages of SSPE.³ (Table 1)

Table 1: Clinical Stages of SSPE by Jabbour

Clinical Stage	Clinical Manifestations
IA	Behavioral, cognitive, personality changes
IB	Myoclonic spasms; aperiodic, focal, subtle, infrequent
IIA	Myoclonic spasms; periodic, generalized, synchronous, frequent
IIB	Apraxia, agnosias, speech/language, spasticity, ataxia. Ambulatory with assistance
IIIA	Spasms frequent and multifocal. Sits independently, may stand, no walking, dependent on activities of daily living, Speaks less and have visual difficulties
IIIB	Bedridden, no spontaneous speech, poor comprehension, may be blind, with dysphagia, with involuntary movements (chorea-ballismus-atetosis)
IV	Neurovegetative state and loss of myoclonic jerks.

The diagnostic criteria for SSPE have been well established. They include (1) the clinical presentation of a progressive, subacute mental deterioration with typical myoclonus, (2) electroencephalogram showing periodic, stereotyped, high voltage slow wave complexes usually in a burst suppression pattern, (3) elevated cerebrospinal fluid gammaglobulin or oligoclonal pattern, (4) elevated measles specific antibodies in the serum and/or cerebrospinal fluid, and (5) brain biopsy showing evidence of panencephalitis with intracellular inclusion bodies. More recently, molecular diagnostic techniques to identify mutations of wild type measles virus genome from brain tissues of patients with SSPE have been published.^{4,5} With the appearance of some atypical cases of children presenting with the clinical manifestations without the serologic confirmation, a brain biopsy and molecular studies are needed to make the diagnosis.⁶

Aside from periodic neurological examination, electroencephalogram (EEG), cranial CT scan and magnetic resonance imaging (MRI) studies are performed to monitor the clinical course of SSPE and the patients' response to treatment. There are other established clinical tools developed specifically for SSPE. These scales capture the progression of SSPE from various stages of the disease.

Table 2: Radiologic Staging of SSPE by Brismar and Gascon

Radiologic Staging	CT/MRI changes
0	No atrophy or white matter changes
1	(+) white matter changes <i>or</i> atrophy
2	(+) white matter changes <i>and</i> atrophy
3	(++) WM, 0 to + atrophy, <i>or</i> vice-versa
4	(++) WM <i>and</i> atrophy
5	(+++) WM, 0 to ++ atrophy
6	(+++) WM <i>and</i> atrophy

The brief assessment exam (BAE) by Nester focuses on the degree of mental, behavioral and cognitive decline in children using a 60 points scale.⁷

⁸ The Neurological Disability Index (NDI) by Dyken is a clinical rating scale which evaluates the patients on 4 major features and functions (1) behavioral and mental, (2) the presence and degree of myoclonia and seizures, (3) the motor and sensory, and, (4) the vegetative and systemic functions. It is an 80 points scale which computes the total accumulated points over the total possible points giving a total index score.⁹ The higher the score in the BAE and NDI, the worse the stage of the disease.

The characteristic changes in the EEG pattern as the patients progress from stage 1 - 4 have also been well described by various studies.^{10,11} At stage 1, the EEG may be normal or show minor background slowing. Stage 2 which is heralded by the clinical appearance of myoclonic jerks is also associated with the appearance aperiodic high voltage slow wave complexes. In the latter part of stage 2, these slow wave complexes become periodic, bisynchronous and symmetrical. When both the clinical myoclonic jerks and the periodic EEG complexes are present, a one to one relationship exists between the two phenomena. Besides periodic complexes, several atypical EEG findings are also noted that include frontal rhythmic delta activity in intervals between periodic complexes, electrodecremental periods following EEG complexes producing a pseudo burst suppression pattern, paroxysms of bisynchronous spike wave

Figure 1. Cranial CT scan of Patient ES presenting with acute hemiplegia

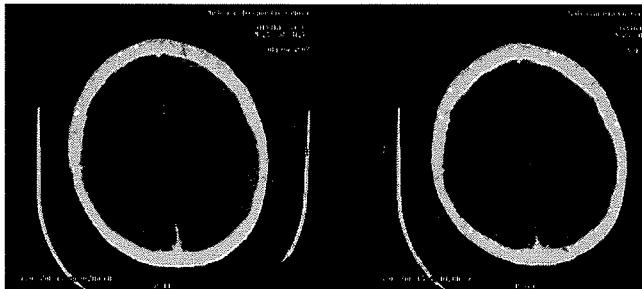
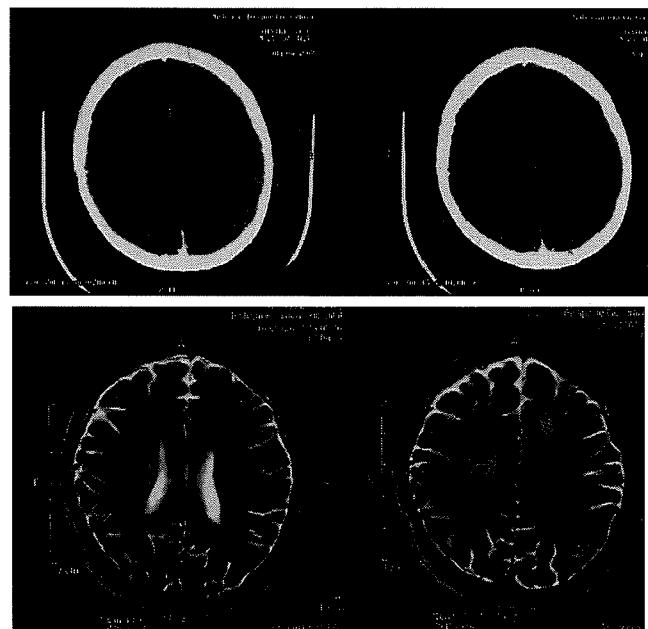


Figure 2. Cranial MRI of Patient ES showing multiple white matter abnormalities



activity, random spikes over frontal regions, and focal abnormalities, such as spike and slow wave foci. At stage 3 of the illness, there is greater slowing of the EEG background activity with changing morphology of the periodic slow wave complexes. Focal epileptiform abnormalities in multiple locations are likewise seen but most frequently in the frontal, central and temporal regions. The loss of periodic slow wave complexes and appearance of low voltage slow background is seen in stage 4.

Cranial MRI has replaced CT scan as the diagnostic neuroimaging study of choice because of various early changes in the white matter which are visualized better with MRI. Brismar and Gascon described the changes seen in CT scan and cranial MRI at various stages of the disease and proposed the following radiologic staging (Table 2).¹² Other studies described additional abnormalities seen in the brainstem and basal ganglia.¹³ More recent studies concluded that there seems to be no correlation between the clinical stages and the duration from the onset of subacute sclerosing panencephalitis with the MRI findings. Radiographic progression occurred regardless of clinical course.¹⁴

(A video presentation of patient ES, 26 years old male, was presented. His presenting symptom was visual disturbance and he was initially seen and diagnosed when at Stage 2 disease. Initial cranial CT scan was normal. With the intake of Isoprinosine and carbamazepine, the myoclonic jerks were controlled and he reverted back briefly to Stage 1 for two months. On the 10th month of illness, he developed an acute left hemiplegia. Repeat CT scan did not show any significant change from the initial

examination. Cranial MRI on the other hand showed multiple white matter abnormalities. This patient demonstrates the superiority of cranial MRI and the absence of correlation between clinical stage and MRI abnormalities.) Figures 1 and 2

(The last video presented was patient HC, an 11 year old girl who was diagnosed to have SSPE at age 4 and has remained in stage 3A for the past 84 months of follow-up. She can sit independently but cannot ambulate due to leg contractures. She is aphasic and mute but remains to have eye contact and appears to understand spoken language. She is spastic with few clinical seizures. She demonstrates the clinical condition of most of our SSPE patient population.)

In the Philippines, from the period of 1985-2004 (20 year period) there is a decreasing number of reported measles infection with peaks in the year 1987 and 1993. Figure 3 demonstrates the total number of measles cases per year and Figure 4 shows the rate of measles infection per 100,000 population per year in the 20 year period. Figure 5 compares the incidence of measles infection in relation to the national measles immunization coverage which is between 83-90%¹⁵. Likewise, though still relatively frequent in the Philippines compared to first world countries, the number of SSPE cases have also decreased thru the

Figure 3: Total Number of Measles Infection per Year (1985-2004)

National Epidemiology Center Statistics

Department of Health Philippines

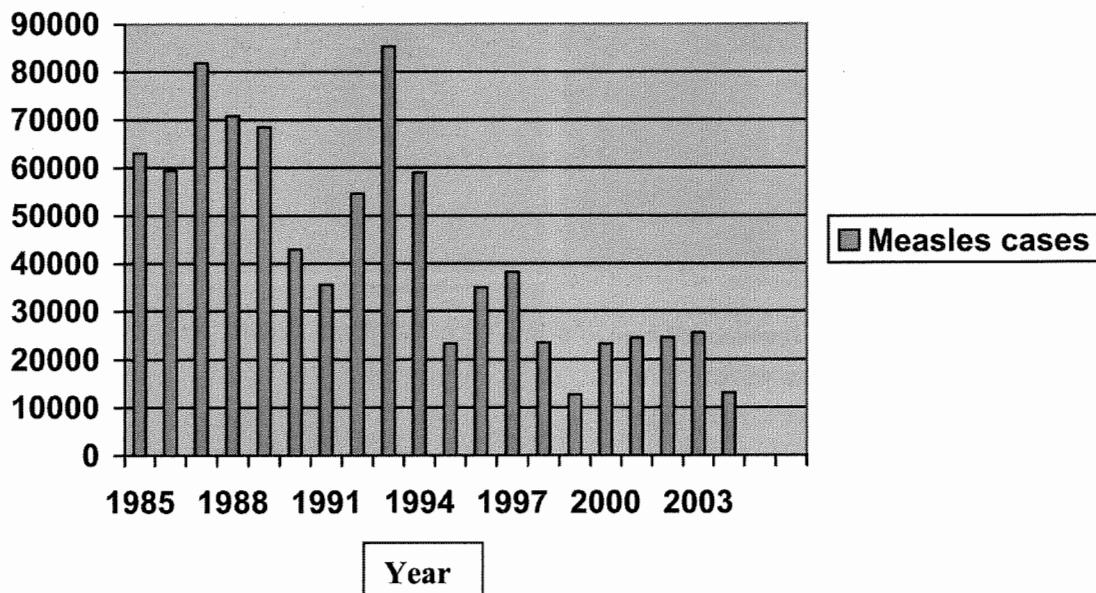
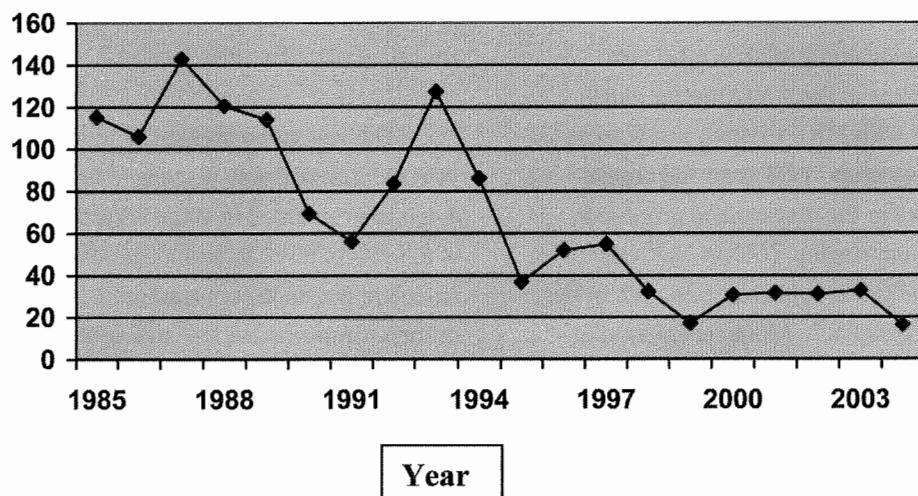


Figure 4: Measles Infection Rate per Year (per 100,000 population) 1985-2004

National Epidemiology Center Statistics

Department of Health Philippines



years. Figure 6 shows the number of diagnosed new SSPE cases admitted at Philippine General Hospital from 1999-2006 giving a rate of 45 SSPE cases per 100,000 in-patient population

We reviewed two periods in time, from 1999 - 2001 and 2002 - 2006, and compared the data of these two periods.¹⁶ There were 63 SSPE cases for the first three years and approximately the same number of cases (61 cases) for the next five years. This reflects that the average number of patients seen in the first

3 year period is almost twice the number during the next subsequent 5 year period (Table 3.) There is a 1.6:1 ratio of males to females. The mean age of diagnosis was younger (9.8 years vs. 12.2 years) in the earlier years. More recently, there was an increase in the number of new cases of SSPE diagnosed in the adult age group with the oldest at age 25. In both time periods, the mean age of measles infection was 1.5 years with the youngest at 5 months and oldest at 9 years. Those contracting measles at less than 2 years of age was 48% from 1991 - 2001 and 65% from

Figure 5: Incidence of Measles in relation to national measles vaccine coverage

Measles Cases vs. Measles Vaccine Coverage Philippines, 1989 - 2000

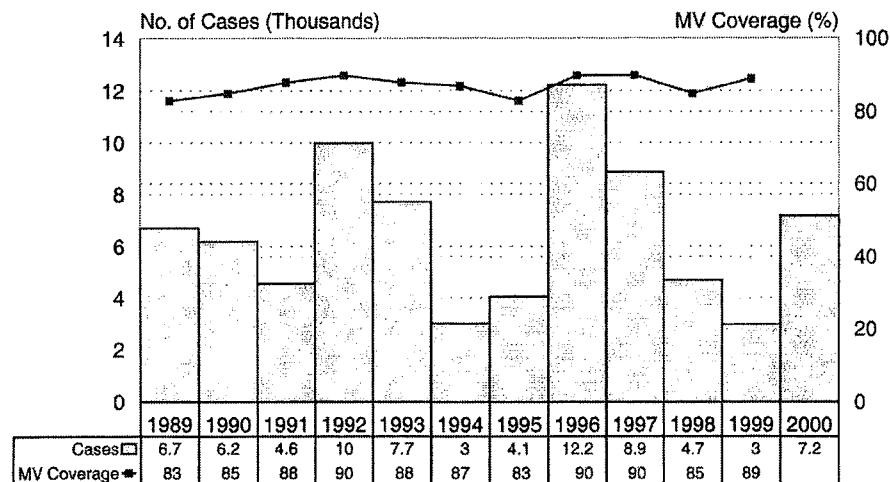
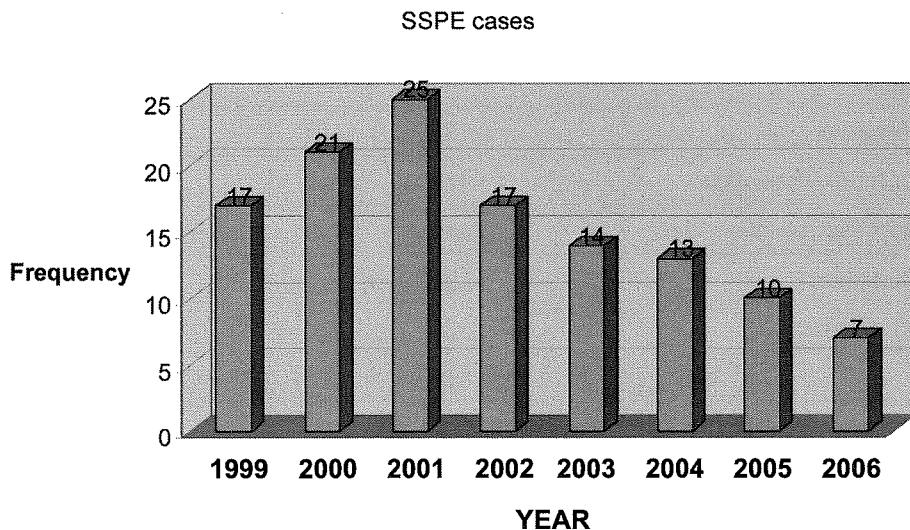


Figure 6: Number of SSPE cases at the Philippine General Hospital 1999-2006



2002-2006.

A more detailed description of the clinical presentation of the SSPE cases was done by our pediatric neurology section for the period 1991-2001.¹⁶ Table 4 shows that myoclonus, motor and language disturbance were the most frequent presenting symptom. 66.7 % (42/63) of the patients showed the pseudo burst suppression pattern in their first EEG study. 6.7% showed only generalized background slowing and 6.7% had normal studies. Only 90% (56/63) of the patients' families recall a definite measles

infection in infancy. 9.5% (6/63) of the patients have died but 3 patients (4.7%) are in remission and going to special schools. The patients who are in remission were all diagnosed at stage 2 of the disease and also had measles infection at less than 2 years of age, like majority of the other patients who became progressive.

The Philippine government thru the Department of Health and the World Health Organization had initiated a Philippine Measles Elimination campaign called "Ligtas Tigdas" meaning "Save from Measles" in February 2004 with the objective of interrupting

Table 4: Comparison of SSPE cases between 2 year periods, 1999-2001 vs. 2002-2006

Year	1999-2001	2002-2006	1999-2006 (8 years)
Number of Patients	63	61	124
Mean number of patients per year	21	12.2	15.5
Male : Female Ratio	1.6 : 1	1.6 : 1	1.6 : 1
Mean age on Diagnosis	9.8 years	12.2 years	11 years
Youngest	1.5 years	3 years	1.5 years
Oldest	17 years	24 years	24 years
Mean Age of Measles infection	16 months	18 months	17 months
Youngest	5 months	5 months	5 months
Oldest	5 years	9 years	9 years
Measles infection < 2 years of age	48 %	65 %	57 %

Table 5: Clinical Manifestations of Patients with SSPE at Philippine General Hospital

SIGNS AND SYMPTOMS	NUMBER OF PATIENTS	PERCENTAGE
Myoclonus	61	96.8%
Motor Disturbance	48	76.1%
Language Disturbance	37	58.7%
Deterioration of Intellectual skills	32	50.7%
Behavior/Conduct Disturbance	30	47.6%
Autonomic Dysfunction	21	33.3%
Constitutional Symptoms	20	31.7%
Seizures	10	15.8%
Visual Disturbance	3	4.7%
Sensory Disturbance	2	3.1%

the circulation of measles virus in all communities by 2008. In this campaign, all children born from February 1, 1996 – May 1, 2003 (ages 9 months to 8 years) were given additional doses of measles vaccine irregardless of vaccination status. A door to door immunization activity was done in all communities within the month of February 2004. Considering that the length of time from measles infection to development of SSPE is from 1.5 years to 9 years, the success of this project should show a decreasing number of measles infection and SSPE cases from 2005 to the next 10 years. We recognize that the most important step to stop the development of SSPE is to eradicate measles infection

nationally and worldwide.

In 2001, the parents of patients with SSPE at Philippine General Hospital organized the SSPE Family Support Group of the Philippines. They meet annually, receive regular lectures to educate the families and do fund raising activities to raise funds for the medical needs of the patients. (Email addresses sspesupport@hotmail.com and sspegroup@yahoo.com). We support the efforts of these parents to improve the quality of life of the remaining patients with SSPE.

Reference:

1. Duman O, Balta G, Metinsoy M, Haspolat S. Unusual manifestation of subacute sclerosing panencephalitis: case with intracranial high-pressure symptoms. *J Child Neurol* 19:552-555, 2004.
2. Tomoda A, Miike T, Miyagawa S, Negi A, Takeshima H. Subacute sclerosing panencephalitis and chorioretinitis. *Brain Dev* 19:55-57, 1997.
3. Jabbour JT, Duenas DA, Modlin J. SSPE: Clinical staging, course, and frequency. *Arch Neurol* 32:493-494, 1975 (Abstr).
4. Hotta H, Nihei K, Abe Y, Kato S, Jiang DP, Nagano-Fujii M, Sada K. Full-length sequence analysis of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus, a mutant of measles virus, isolated from brain tissues of a patient shortly after onset of SSPE. *Microbiol Immunol* 50:525-534, 2006.
5. Forcić D, Baricević M, Zgorelec R, Kružić V, Kaić B, Marina BM, Sojat LC, Tesović G, Mazuran R. Detection and characterization of measles virus strains in cases of subacute sclerosing panencephalitis in Croatia. *Virus Res* 99:51-56, 2004.
6. Chung BH, Ip PP, Wong VC, Lo JY, Harding B. Acute fulminant subacute sclerosing panencephalitis with absent measles and PCR studies in cerebrospinal fluid. *Pediatr Neurol* 31:222-224, 2004.
7. Nester M. Use of a brief assessment exam in a study involving Isoprinosine and alpha interferon treatment of SSPE. *J Child Neurol* 11:173-180, 1996.
8. Oktem F, Nester MJ, Anlar B. Mental assessment in SSPE: Haceteppe Cognitive Short Assessment. *J Child Neurol* 11:398-402, 1997.
9. Durant RH, Dyken PR, Swift A. The influence of inosiplex treatment on the neurological disability of patients with SSPE. *J Pediatr* 101:288-293, 1982.
10. Markand ON, Panszi JG. The electroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 32:719-726, 1975 .
11. Oztürk A, Baykan B, Gökyiğit A, Eraksoy M, Barlas M, Çalışkan A, Ozcan H. Correlation between clinical stages and EEG findings of subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalogr* 31:201-206, 2000.
12. Brismar J, Gascon GG, von Steyern KV, Bohlega S. SSPE, evaluation with CT and MR. *Am J Neuroradiol* 17:761-772, 1996.
13. Bohlega S, al-Kawi MZ. Subacute sclerosing panencephalitis. Imaging and clinical correlation. *J Neuroimaging* 4:71-76, 1994.
14. Gürses C, Baykan B, Gökyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol* 17:25-29, 2002.
15. National Epidemiology Center Annual Report. Department of Health. Manila Philippines.
16. Salonga AM, Deveza JP, Lukban MB. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis at the Philippine General Hospital (unpublished)

（シンポジウム） 亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～

Measles Virus Persistence and SSPE

Jürgen Schneider-Schaulies

Abstract:

In spite of functional cell mediated immunity and high antiviral antibody titers an immunological control of the CNS infection is not achieved in patients suffering from subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). Beyond the mechanisms contributing to persistence of MV, mutations and hypermutations of the viral matrix gene appear to play an important role by stimulating the intracellular RNP replication. The known cellular receptors for MV, CD150 (SLAM) for all MV strain and CD46 for attenuated viruses, largely determine the viral tropism in the periphery, but cannot explain infection of neural cells and spread of MV in the CNS. Entry of the virus into the CNS through infected brain microvascular endothelial appears to be possible.

Various rodent models for MV infection of the central nervous system (CNS) have been described in the past. We established an infection model in mice for MV persistence in the CNS using a recombinant MV expressing the haemagglutinin (H) of a rodent adapted MV-strain and the enhanced green fluorescent protein (EGFP). In two weeks old C57BL/6 mice intracerebral (i.c.) infection is overcome subclinically, while foci of infected neurons in the cortex and brain stem persist. This model of a persistent CNS infection in fully immunocompetent mice allows the investigation of determinants of the immune system involved in virus persistence.

Acute measles, early and late CNS complications

After entering the upper respiratory tract, MV exhibits a pronounced tropism for dendritic cells and monocytes, and is detected in draining lymph nodes. In the course of its spread, MV remains highly cell associated and can be isolated from blood leukocytes. Following replication in lymphoid tissues, virus spreads via the hematogenous route to various organs. Viral antigens can be detected in the skin, where they are concentrated near blood vessels and in endothelial cells of dermal capillaries (Griffin, 2001). A similar spread of MV was observed in experimentally infected

macaques (de Swart et al., 2007). In immunocompetent patients, MV is usually cleared by the virus-specific immune response, while the general immune response to other antigens is suppressed for several weeks after the rash (Schneider-Schaulies et al., 2001).

As most common CNS complication the acute postinfectious measles encephalitis (APME) occurs in approximately 0.1 % of cases with a lethality of approximately 20%. It is likely that a clinically inapparent cerebral dysfunction is common in uncomplicated measles as documented by abnormalities of the EEG and pleocytosis in the cerebrospinal fluid (CSF) in about 50% of patients. Since MV-specific nucleic acids have been detected

only with highly sensitive methods within the CNS of patients suffering from APME, the observed clinical signs are considered to result from a virally induced pathogenic immune response with autoimmune components.

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) develops in approximately 1 of 10000-20000 cases of acute measles (Bellini et al., 2005). In contrast to APME, MV nucleocapsids are abundantly present in brain cells of patients with SSPE which develops after a clinically silent periods of approximately 5 to 15 (up to 30) years after acute measles and is inevitably fatal (Griffin, 2001; Weissbrich et al., 2003). As revealed by molecular epidemiological studies, most SSPE patients have been infected at very young age (1 to 2 years), when the immune system of the host is still immature and residual maternal antibodies may be absent or not sufficient for complete virus neutralization, or patients might have been suffering from a second immunosuppressive infection (Oldstone et al., 2005). MV persists in an unknown site and is detected in the brain when the first symptoms are detected. Virus spread in the brain of SSPE patients occurs in the presence of very high titers of anti-measles antibodies - with a relative lack of anti-matrix antibodies - in serum and CSF (Hall et al., 1979). An effective causative treatment of SSPE is still not available, and inosiplex (isoprinosine), intraventricular interferon- α (IFN- α), and ribavirin cannot prevent the progressive cerebral degeneration leading finally to death.

MV gene sequences obtained from SSPE autopsy material are, except from mutations accumulated in certain regions of the genome, homologous to the corresponding gene sequences of genotypes circulating at the time of primary exposure of the patients to MV (Rima et al., 1997; Jin et al., 2002). In few cases viruses could be isolated from SSPE brains, and have conserved their neurovirulent properties after propagation in vitro (Ito et al., 2002). However, in vivo, natural selection eliminates virus variants loaded with mutations which lead to functional impairments. This strongly supports the notion that there are no circulating MV genotypes which are particularly neurovirulent and that persistent brain infections are established initially by 'normal' wildtype MV strains. After vaccination, SSPE is not observed (Duclos & Ward, 1998).

Mechanisms contributing to measles virus persistence and pathogenesis

In SSPE brains, mainly neurons, oligodendrocytes, and astrocytes, but also few microvascular endothelial cells have been found to be infected (Allen et al., 1996). Inflammatory infiltrates with numerous major histocompatibility complex (MHC) class I and II positive cells can be detected immunohistochemically particularly around blood vessels. Antigen presenting HLA-DR positive cells have been identified by morphological criteria to be mainly macrophages/microglial cells and reactive astrocytes (Hofman et al., 1991). Since a specific defect in the immune system of SSPE patients could not be detected yet, the etiology is supposed to be multi-factorial.

The importance of antigen presentation for the immune defense became evident in TAP-transporter deficient mice, which cannot present antigen on MHC class I molecules (Urbanska et al., 1997). Under these conditions MV was found to spread impressively more transneuronally to the next order of neurons. This indicates that infected neurons are indeed target cells of cytotoxic T lymphocytes (CTL), and that brain infections to some extent can be inhibited by CTL activity. However, in spite of the presence of MHC class I and CTL in the brain of SSPE patients, the immune system fails to control the infection.

In the CSF of SSPE patients, elevated levels of type I IFN have been detected and were suggested to play a role in the establishment of the slowly progressing persistent infection. The IFN- α / β -inducible human MxA protein interfering with transcription and/or translation of various viruses exerts a direct antiviral activity against MV (Schnorr et al., 1993; Schneider-Schaulies et al., 1994). MxA was detected mainly in the cytoplasm of astrocytes in a belt surrounding infected cells indicating type I IFN expression in lesions (Ogata et al., 2004). In tissue culture, MV-infection of neuroblastoma cells (in contrast to astrocytoma cells) failed to activate NF- κ B, IFN- α / β , and MHC class I (Dhib-Jalbut et al., 1999; Fang et al., 2001). This failure may provide a potential mechanism allowing MV to persist especially in neurons. In addition, it has been found that wildtype MV-isolates have a considerably lower capacity to induce type I IFN in human peripheral

blood lymphocytes than vaccine strains (Naniche et al., 2000).

A different specific antiviral mechanism appears to be exerted by type II interferon (IFN- γ) in SSPE patients, where an inverse correlation between IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells and disease progression was found (Hara et al., 2000). The important role of IFN- γ was confirmed in animal models (Finke et al., 1995; Patterson et al., 2002). Interestingly, IFN- γ exerts direct anti-MV activity in tissue culture of epithelial, endothelial and astroglial cells, but not in lymphoid and neuronal cell lines (Obojes et al., 2005). The anti-viral activity induced by IFN- γ correlates with the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), an enzyme of the tryptophan degradation pathway known to mediate antiviral as well as antibacterial and -parasitic effects (Moffett & Namboodiri, 2003; Adams et al., 2004). The IFN- γ induced anti-MV activity can be overcome by addition of excess amounts of L-tryptophan, which indicates a specific role of IDO in anti-MV activity (Fig. 1). Our data suggest that the IFN- γ induced enzyme IDO may play a role against MV-infection in the brain (Obojes et al., 2005).

As first documented by immunohistochemistry the expression of MV envelope proteins is strongly reduced in brains of SSPE patients. Transcriptional restrictions of the corresponding genes and mutations within the coding sequences interfering with the synthesis of functional gene products were found (Cattaneo et al., 1988a; Cattaneo et al., 1988b). As a consequence, expression of the viral envelope proteins is generally low or even absent in persistent

brain infections, whereas the integrity of the replicative complex as indicated by the presence of ribonucleoprotein particles (RNPs) is apparently maintained. Sequence analyses revealed that a single initially infecting virus is replicated accumulating numerous mutations during the time of spread (clonal expansion)(Baczko et al., 1993). The viral gene harbouring the most mutations is the matrix gene (Cattaneo et al., 1986; Cattaneo et al., 1988b; Cattaneo et al., 1989). It has been suggested that M is not only necessary for virus budding, but also acts as an inhibitor of transcription (Suryanarayana et al., 1994) and fusion regulator (Cathomen et al., 1998a). Interestingly, MV lacking the complete matrix protein is viable and spreads even more efficiently from cell to cell in the brain of CD46-transgenic, IFN- α / β -receptor-deficient mice (Cathomen et al., 1998b). When a matrix gene of an SSPE isolate was introduced in a recombinant MV, this virus replicated at a reduced level and led to a protracted CNS infection in CD46-transgenic mice (Patterson et al., 2001). Recently, we could demonstrate that selective targeting of M-mRNA by siRNA not only enhanced cell-cell fusion, but also the polymerase activity in general (Fig. 2). Levels of viral mRNAs (except the M-mRNA), proteins, and genome raised in cells containing M-specific siRNA (Reuter et al., 2006). These data suggest that absence of M in infected neural cells of SSPE patients stimulates the intracellular replication of RNPs, and the predominant destruction of the M gene by mutations may reflect the selection pressure for sustained intracellular replication.

Cell to cell spread of virus appears to be an

Fig. 1

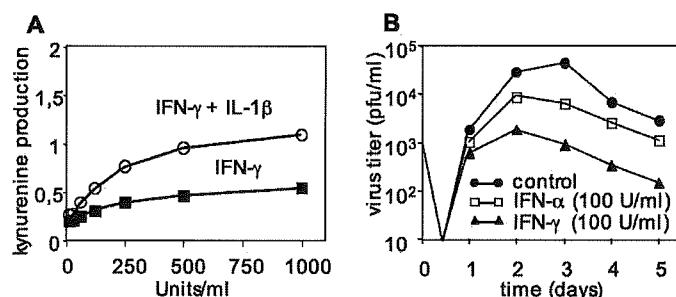


Fig. 1:

(A) Induction of kynurenine synthesis by IFN- γ and IFN- γ + IL-1 β , and (B) MV titer in endothelial cells after treatment with IFN- γ , IFN- α and medium (control).

Fig. 2

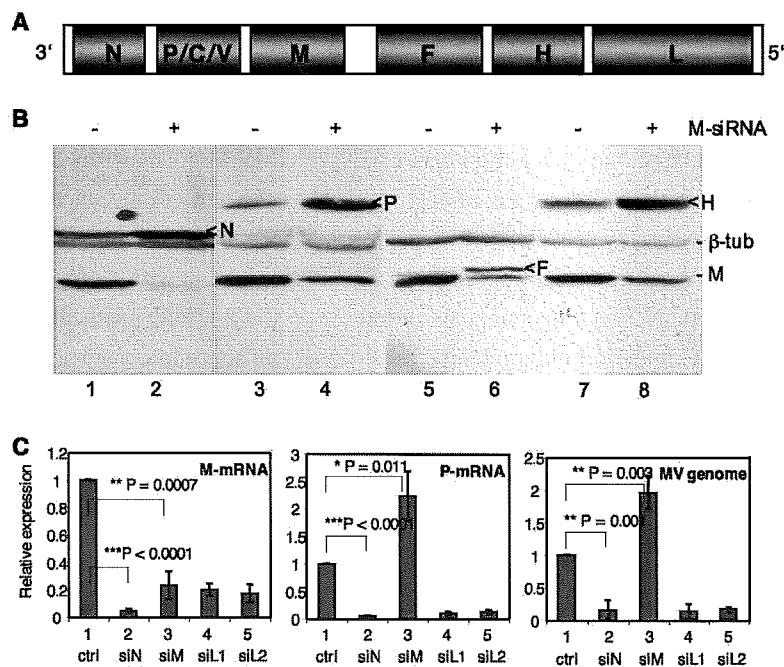


Fig. 2:

(A) Genome of MV with genes for nucleocapsid N, phosphoprotein P, matrix protein M, fusion protein F, haemagglutinin H, and RNA-dependent RNA polymerase L.

(B) Vero cells were treated with siRNA against M, infected with MV and processed for western blotting. Western blots were developed with antibodies against b-tubulin (control), the M protein, and the N, P, F and H proteins as indicated.

(C) Vero cells were treated with siRNAs against N, M, and L, and the M and P mRNAs, and the genome quantified by real time PCR.

important mechanism supporting persistence in the human and animal models of measles encephalitis (Meissner & Koschel, 1995; Allen et al., 1996; Urbanska et al., 1997; Lawrence et al., 2000). MV spreads in differentiated human neuronal cells lacking CD46, as well as in CD46-positive human neuroblastoma cells, in astrocytoma, and in oligodendrogloma cells by an intracellular route, most likely involving local microfusion events at cell contact points (Duprex et al., 1999a). Taken together, the IFN-response and its possible lack in neurons, a steep viral expression gradient, the accumulation of point- and hypermutations within envelope genes, the antibody induced antigenic modulation and the observed cell to cell spread of nucleocapsids support the persistent brain infection with failure of the immune response to eliminate the virus.

MV tropism and receptor usage

The cellular receptor for all MV strains has been identified as CD150 (SLAM) (Tatsuo et al., 2000; Erlenhofer et al., 2001; Hsu et al., 2001), whereas CD46 acts as a receptor for attenuated MV strains only (Dörig et al., 1993; Naniche et al., 1993; Ono et al., 2001; Erlenhofer et al., 2002). The costimulatory molecule SLAM is expressed on activated T and B lymphocytes, memory cells, activated dendritic and monocytic cells (Cocks et al., 1995; Punnonen et al., 1997), but not on epithelial, endothelial and brain cells (McQuaid & Cosby, 2002). In contrast, CD46 is expressed on all nucleated cells (Liszewski et al., 1991), albeit at relatively low levels and only by a fraction of neurons, oligodendrocytes, and astrocytes (Ogata et al., 1997; McQuaid & Cosby, 2002). During

acute measles, the virus infects preferentially lymphoid organs and spreads in infected lymphocytes via the hematogenous route. It is not known how MV enters the brain and establishes infection in neural cells. One possible way may be to cross the blood brain barrier in infected lymphocytes patrolling into the brain. However, we found that already the surface interaction of lymphocytes with MV induces inhibitory signals and prevents cytoskeletal remodeling and polarization (Müller et al., 2006), and infection of lymphocytes inhibits transmigration (Schneider-Schaulies et al., unpublished). These results suggest that it is unlikely that virus is transported across the blood brain barrier via infected lymphocytes and favour the usage of other ways of virus invasion into the CNS.

Within heavily infected MV-positive brain lesions of SSPE patients, CD46 was undetectable, independent of whether MV antigens were present in these individual cells, whereas in SSPE brain tissue distant from the lesion normal levels of CD46 were found suggesting that CD46 expression was reduced by the MV infection (Ogata et al., 1997). Sequencing of nucleic acids isolated from SSPE brains revealed that normal MV wild-types have been the infectious agent years before the manifestation of the disease (Rima et al., 1997). These wild-types usually do not use CD46 as receptor, but have the capacity to infect primary epithelial or endothelial cells suggesting the presence of other unknown receptors (Andres et al., 2003; Takeuchi et al., 2003; Takeda et al., 2007). Other cell surface molecules interacting with morbilliviruses such as TLR2 or TLR4 (Kurt-Jones et al., 2000; Bieback et al., 2002; Hahm et al., 2007), DC-SIGN (de Witte et al., 2006) are not expressed on brain cells. In the brain, wildtype MV might use additional unknown receptors, or spread in a receptor independent mechanism from cell to cell. Cell fusion is facilitated by the substance P receptor (neurokinin) (Harrowe et al., 1992; Makhortova et al., 2007), which may contribute the spread of virus.

Neurovirulence and immune control in animal models

In newborn rodents the rat brain-adapted MV strain CAM/RB spreads efficiently causing a lethal acute encephalitis. Newborn mice can be protected

against the infection by injection of monoclonal antibodies against the viral hemagglutinin (H) or fusion (F) proteins (Fournier et al., 1997; Partidos et al., 1997). However, in newborn rodents, anti-MV antibodies can also support the establishment of a persistent infection (Rammohan et al., 1983). In weanling Lewis rats, which are susceptible to the infection with CAM/RB, such monoclonal antibodies did not fully protect against encephalitis, but converted an acute into a subacute persistent infection, whereas the untreated control group succumbed invariably to a fatal encephalopathy within few days (for review see: (Liebert, 1997)).

In rodents, resistance and susceptibility to MV-induced encephalitis correlates with the MHC haplotype of the respective inbred strain (Niewiesk et al., 1993; Neumeister & Niewiesk, 1998). In resistant mouse strains depletion of the CD4+ T cell subset by mAb led to breakdown of resistance, whereas depletion of CD8+ T cells had no effect (Finke & Liebert, 1994). A breakdown of resistance is also observed after neutralization of IFN- γ leading to the generation of a TH2 response (Finke et al., 1995). Further investigation of this measles encephalitis model revealed that CD4+ T cells are able to protect either alone (resistant mice), through cooperation with CD8+ T cells (intermediate susceptible) or after immunization as secondary T cells (susceptible mice), and CD8 + T cells are able to protect alone after immunization if they are cytolytic (Weidinger et al., 2000). As found earlier in non-transgenic mice, IFN- γ has also a critical role for the protection of CD46-transgenic mice against MV encephalitis (Patterson et al., 2002). Interestingly, this protection functions in a non-cytolytic manner without neuronal loss.

Neuron-specific expression of CD46 in transgenic mice has been used to define the role of a cellular receptor for neurovirulence and pathogenicity. In these animals, the apathogenic Edmonston strain is able to cause widespread neuronal infection and death in neonates, and also infects scattered neurons in adult mice as shown by histological examination (Rall et al., 1997). Infiltrating leukocytes, upregulation of MHC class I and II, and increased levels of RANTES, IP-10, IL-6, TNF- α , and IL-1 β have been observed in brains of these mice (Manchester et al., 1999). A similar susceptibility of newborn mice for infection

with MV strain Edmonston was found in transgenic mice expressing CD46 ubiquitously (Oldstone et al., 1999; Evlashev et al., 2000). These findings indicate that expression of a suitable receptor in neurons can mediate neurovirulence. Neurovirulence was predominantly observed in neonatal animals, where the CNS is not fully developed, and is reduced with increasing age of the animal.

We established another model in mice for persistent MV-infection of the CNS using a recombinant MV expressing the haemagglutinin (H) of a rodent adapted MV-strain and the enhanced green fluorescent protein (EGFP) (Fig. 3) (Schubert et al., 2006). In two weeks old C57BL/6 mice intracerebral (i.c.) infection is overcome subclinically, while foci of infected neurons in the cortex and brain stem persistent in approximately 81% of mice for more than 50 d.p.i.. Intraperitoneal immunisation with MV one week before infection, but not after infection, protects and prevents persistence (Schubert et al., 2006). The high percentage of persistence demonstrates that

this is a reliable and useful model of a persistent CNS infection in fully immunocompetent mice, which allows the investigation of determinants of the immune system.

Conclusions

Although many details about MV-infection of the CNS in man and experimental animals are available, there are still a number of unanswered questions: - In which cells can MV persist for years? - How and when is MV getting into the CNS in cases of SSPE, i.e. during acute measles or at a later time? - Which factors determine the long incubation period between acute measles and onset of SSPE? - Which host factors control MV persistence before the onset of SSPE and prevent the development of an acute encephalitis after infectious MV has entered the brain? ? How can the infectious process during SSPE be stopped to successfully treat the patient? Certainly, more research is needed to develop an effective therapy of SSPE.

Fig. 3

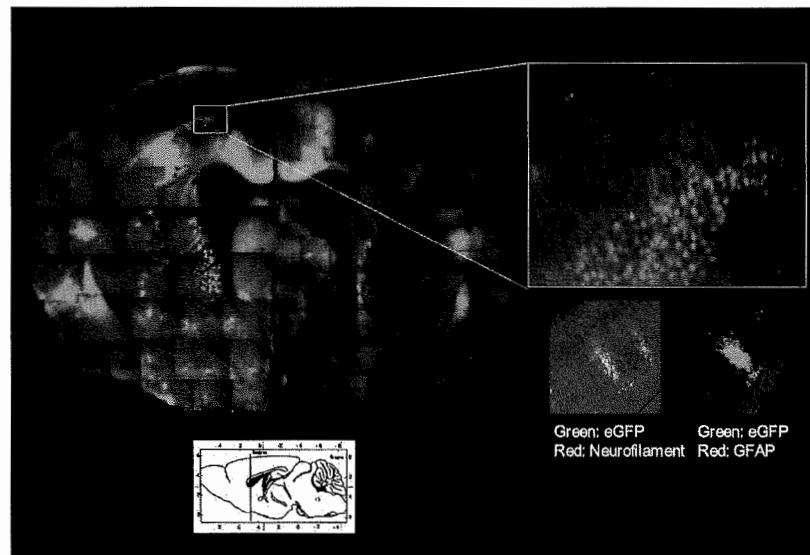


Fig. 3:

Coronal section of a mouse brain from a 1 week old C57BL/6 mouse infected for 7 days with, 10^3 pfu recombinant MV (MV-CAMHeGFP) expressing GFP. The enlargement shows the morphology of infected cells in the cortex. The small inserts show double staining of GFP with neurofilament (red) and GFAP (red). Only in the case of neurofilament there is a colocalization indicating that the infected cells are neurons.

References

- Adams, O., Besken, K., Oberdorfer, C., MacKenzie, C. R., Takikwa, O. & Daubener, W. (2004). Role of indoleamine 2,3 dioxygenase for the type I and type II interferon mediated anti-viral effects against herpes simplex virus infections. *J Virol* 78, 2632-2636.
- Allen, I. V., McQuaid, S., McMahon, J., Kirk, J. & McConnell, R. (1996). The significance of measles virus antigen and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 55, 471-480.
- Andres, O., Obojes, K., Kim, K. S., ter Meulen, V. & Schneider-Schaulies, J. (2003). CD46- and CD150-independent endothelial cell infection with wild-type measles viruses. *J Gen Virol* 84, 1189-1197.
- Baczko, K., Lampe, J., Liebert, U. G., Brinckmann, U., ter Meulen, v., Pardowitz, I., Budka, H., Cosby, S. L., Isserte, S. & Rima, B. K. (1993). Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology* 197, 188-195.
- Bellini, W. J., Rota, J. S., Lowe, L. E., Katz, R. S., Dyken, P. R., Zaki, S. R., Shieh, W.-J. & Rota, P. A. (2005). Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than previously recognized. *J Infect Dis* 192, 1686-1693.
- Bieback, K., Lien, E., Klagge, I., Avota, E., Schneider-Schaulies, J., Duprex, P. W., Wagner, H., Kirschning, C. J., ter Meulen, V. & Schneider-Schaulies, S. (2002). The hemagglutinin protein of wildtype measles virus activates Toll-like receptor 2 signaling. *J Virol* 76, 8729-8736.
- Cathomen, T., Naim, H. Y. & Cattaneo, R. (1998a). Measles viruses with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 72, 1224-1234.
- Cathomen, T., Mrkic, B., Spehner, D., Drillien, R., Naef, R., Pavlovic, J., Aguzzi, A., Billeter, M. A. & Cattaneo, R. (1998b). A matrix-less measles virus is infectious and elicits extensive cell fusion: consequences for propagation in the brain. *EMBO J* 17, 3899-3908.
- Cattaneo, R., Schmid, A., Billeter, M. A., Sheppard, R. D. & Udem, S. A. (1988a). Multiple viral mutations rather than host factors cause defective measles virus gene expression in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *J Virol* 62, 1388-1397.
- Cattaneo, R., Schmid, A., Eschle, D., Baczko, K., ter Meulen, V. & Billeter, M. A. (1988b). Biased hypermutation and other genetic changes in defective measles viruses in human brain infections. *Cell* 55, 255-265.
- Cattaneo, R., Schmid, A., Rebmann, G., Baczko, K., ter Meulen, V., Bellini, W. J., Rozenblatt, S. & Billeter, M. A. (1986). Accumulated measles virus mutations in a case of subacute sclerosing panencephalitis: interrupted reading frame and transcriptional alterations. *Virology* 154, 97-107.
- Cattaneo, R., Schmid, A., Spielhofer, P., Kaelin, K., Baczko, K., terMeulen, V., Pardowitz, J., Flanagan, S., Rima, B. K., Udem, S. A. & Billeter, M. A. (1989). Mutated and hypermutated genes of persistent measles viruses which caused lethal human brain diseases. *Virology* 173, 415-425.
- Cocks, B. G., Chang, C.-C. J., Carballido, J. M., Yssel, H., de Vries, J. E. & Aversa, G. (1995). A novel receptor involved in T-cell activation. *Nature* 376, 260-263.
- de Swart, R. L., Ludlow, M., de Witte, L., Yanagi, Y., van Amerongen, G., McQuaid, S., Yuksel, S., Geijtenbeek, T. B., Duprex, W. P. & Osterhaus, A. D. (2007). Predominant Infection of CD150(+) Lymphocytes and Dendritic Cells during Measles Virus Infection of Macaques. *PLoS Pathog* 3, e178.
- de Witte, L., Abt, M., Schneider-Schaulies, S., van Kooyk, Y. & Geijtenbeek, T. B. (2006). Measles virus targets DC-SIGN to enhance dendritic cell infection. *J Virol* 80, 3477-3486.
- Dhib-Jalbut, S., Xia, J., Rangaviggula, H., Fang, Y.-Y. & Lee, T. (1999). Failure of measles virus to activate nuclear factor-KB in neuronal cells: Implications on the immune response to viral infections in the central nervous system. *J Immunol* 162, 4024-4029.
- Duclos, P. & Ward, B. J. (1998). Measles vaccines. A review of adverse events. *Drug Experience* 6, 435-454.
- Duprex, W. P., McQuaid, S., Hangartner, L., Billeter, M. A. & Rima, B. K. (1999a). Observation of measles virus cell-to-cell spread in astrocytoma cells by using a green fluorescent protein-expressing recombinant virus. *J Virol* 73, 9568-9575.
- Duprex, W. P., Duffy, I., McQuaid, S., Hamill, L., Schneider-Schaulies, J., Cosby, L., Billeter, M., ter Meulen, V. & Rima, B. (1999b). The H gene of rodent brain-adapted measles virus confers neurovirulence to the Edmonston vaccine strain. *J Virol* 73, 6916-6922.

- Dorig, R. E., Marcil, A., Chopra, A. & Richardson, C. D. (1993). The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 75, 295-305.
- Erlenhoefer, C., Duprex, W. P., Rima, B. K., ter Meulen, V. & Schneider-Schaulies, J. (2002). Analysis of receptor (CD46, CD150) usage by measles virus. *J Gen Virol* 83, 1431-1436.
- Erlenhoefer, C., Wurzer, W. J., Loffler, S., Schneider-Schaulies, S., ter Meulen, V. & Schneider-Schaulies, J. (2001). CD150 (SLAM) is a receptor for measles virus, but is not involved in viral contact-mediated proliferation inhibition. *J Virol* 75, 4499-4505.
- Evlashev, A., Moyse, E., Valentini, H., Azocar, O., Trescol-Biemont, M.-C., Marie, J. C., Rabourdin-Combe, C. & Horvat, B. (2000). Productive measles virus brain infection and apoptosis in CD46 transgenic mice. *J Virol* 74, 1373-1382.
- Fang, Y.-Y., Song, Z., -M. & Dhib-Jalbut, S. (2001). Mechanism of measles virus failure to activate NF κ B in neuronal cells. *J Neurovirology* 7, 25-34.
- Finke, D. & Liebert, U. G. (1994). CD4+ T cells are essential in overcoming experimental murine measles encephalitis. *Immunology* 83, 184-189.
- Finke, D., Brinckmann, U. G., ter Meulen, V. & Liebert, U. G. (1995). Gamma interferon is a major mediator of the antiviral defense in experimental measles virus-induced encephalitis. *J Virol* 69, 5469-5474.
- Fournier, P., Brons, N. H., Berbers, G. A., Wiesmuller, K. H., Fleckenstein, B. T., Schneider, F., Jung, G. & Muller, C. P. (1997). Antibodies to a new linear site at the topographical or functional interface between the haemagglutinin and fusion proteins protect against measles encephalitis. *J Gen Virol* 78, 1295-1302.
- Griffin, D. E. (2001). Measles virus. In *Fields Virology*, pp. 1401-1442. Edited by B. N. Fields, D. M. Knipe & P. M. Howley. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Hahm, B., Cho, J. H. & Oldstone, M. B. (2007). Measles virus-dendritic cell interaction via SLAM inhibits innate immunity: selective signaling through TLR4 but not other TLRs mediates suppression of IL-12 synthesis. *Virology* 358, 251-257.
- Hall, W. W., Lamb, R. A. & Choppin, P. W. (1979). Measles and subacute sclerosing panencephalitis virus proteins: lack of antibodies to the M protein in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76, 2047-2051.
- Hara, T., Yamashita, S., Aiba, H., Nihei, K., Koide, N., Good, R. A. & Takeshita, K. (2000). Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirology* 6, 121-126.
- Harrowe, G., Sudduth-Klinger, J. & Payan, D. G. (1992). Measles virus-substance P receptor interaction: Jurkat lymphocytes transfected with substance P receptor cDNA enhance measles virus fusion and replication. *Cell Mol Neurobiol* 12, 397-409.
- Hashiguchi, T., Kajikawa, M., Maita, N., Takeda, M., Kuroki, K., Sasaki, K., Kohda, D., Yanagi, Y. & Maenaka, K. (2007). Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Hofman, F. M., Hinton, D. R., Baemayr, J., Weil, M. & Merrill, J. E. (1991). Lymphokines and immunoregulatory molecules in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol Immunopathol* 58, 331-342.
- Hsu, E. C., Iorio, C., Sarangi, F., Khine, A. A. & Richardson, C. D. (2001). CDw150(SLAM) is a receptor for a lymphotropic strain of measles virus and may account for the immunosuppressive properties of this virus. *Virology* 279, 9-21.
- Ito, N., Ayata, M., Shingai, M., Furukawa, K., Seto, T., Matsunaga, I., Muraoka, M. & Ogura, H. (2002). Comparison of the neuropathogenicity of two SSPE sibling viruses of the Osaka-2 strain isolated with Vero and B95a cells. *J Neurovirology* 8, 6-13.
- Jin, L., Beard, S., Hunjan, R., Brown, D. & Miller, E. (2002). Characterization of measles virus strains causing SSPE: a study of 11 cases. *J Neurovirology* 8, 335-344.
- Kurt-Jones, E. A., Popova, L., Kwinn, L., Haynes, L. M., Jones, L. P., Tripp, R. A., Walsh, E. E., Freeman, M. W., Golenbock, D. T., Anderson, L. J. & Finberg, R. W. (2000). Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 1, 398-401.
- Lawrence, D. M. P., Patterson, C. E., Gales, T. L., D'Orazio, J. L., Vaughn, M. M. & Rall, G. F. (2000). Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol* 74, 1908-1918.
- Liebert, U. G. (1997). Measles virus infections of the central nervous system. *Intervirology* 40, 176-184.
- Liszewski, K. M., Post, T. W. & Atkinson, J. P. (1991). Membrane cofactor protein (MCP or CD46): newest

- member of the regulators of complement activation gene cluster. *Annu Rev Immunol* 9, 431-455.
- Makhortova, N. R., Askovich, P., Patterson, C. E., Gechman, L. A., Gerard, N. P. & Rall, G. F. (2007). Neurokinin-1 enables measles virus trans-synaptic spread in neurons. *Virology* 362, 235-244.
- Manchester, M., Eto, D. S. & Oldstone, M. B. A. (1999). Characterization of the inflammatory response during acute measles encephalitis in NSE-CD46 transgenic mice. *J Neuroimmunol* 96, 207-217.
- McQuaid, S. & Cosby, S. L. (2002). An immunohistochemical study of the distribution of the measles virus receptors, CD46 and SLAM, in normal human tissues and subacute sclerosing panencephalitis. *Lab Invest* 82, 1-7.
- Meissner, N. N. & Koschel, K. (1995). Downregulation of endothelin receptor mRNA synthesis in C6 rat astrocytoma cells by persistent measles virus and canine distemper virus infections. *J Virol* 69, 5191-5194.
- Moeller, K., Duffy, I., Duprex, P., Rima, B., Beschorner, R., Fauser, S., Meyermann, R., Niewiesk, S., ter Meulen, V. & Schneider-Schaulies, J. (2001). Recombinant measles viruses expressing altered hemagglutinin (H) genes: functional separation of mutations determining H antibody escape from neurovirulence. *J Virol* 75, 7612-7620.
- Moeller-Ehrlich, K., Ludlow, M., Beschorner, R., Meyermann, R., Rima, B. K., Duprex, W. P., Niewiesk, S. & Schneider-Schaulies, J. (2007). Two functionally linked amino acids in the stem 2 region of measles virus haemagglutinin determine infectivity and virulence in the rodent central nervous system. *J Gen Virol* 88, 3112-3120.
- Moffett, J. R. & Namboodiri, M. A. (2003). Tryptophan and the immune response. *Immunol and Cell Biol* 81, 247-265.
- Muller, N., Avota, E., Schneider-Schaulies, J., Harms, H., Krohne, G. & Schneider-Schaulies, S. (2006). Measles virus contact with T cells impedes cytoskeletal remodeling associated with spreading, polarization, and CD3 clustering. *Traffic* 7, 1-10.
- Naniche, D., Yeh, A., Eto, D., Manchester, M., Friedman, R. M. & Oldstone, M. B. A. (2000). Evasion of host defenses by measles virus: wild-type measles virus infection interferes with induction of alpha/beta interferon production. *J Virol* 74, 7478-7484.
- Naniche, D., Varior-Krishnan, G., Cervoni, F., Wild, T. F., Rossi, B., Rabourdin-Combe, C. & Gerlier, D. (1993). Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 67, 6025-6032.
- Neumeister, C. & Niewiesk, S. (1998). Recognition of measles virus-infected cells by CD8+ T cells depends on the H-2 molecule. *J Gen Virol* 79, 2583-2591.
- Niewiesk, S., Brinckmann, U., Bankamp, B., Sirak, S., Liebert, U. G. & ter Meulen, V. (1993). Susceptibility to measles virus-induced encephalitis in mice correlates with impaired antigen presentation to cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 67, 75-81.
- Obojes, K., Andres, O., Daubener, W. & Schneider-Schaulies, J. (2005). Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) mediates cell type specific anti-measles virus effects of interferon-gamma. *J Virol* 79, 7768-7776.
- Ogata, A., Czub, S., Ogata, S., Cosby, S. L., McQuaid, S., Budka, H., ter Meulen, V. & Schneider-Schaulies, J. (1997). Absence of measles virus receptor (CD46) in lesions of subacute sclerosing panencephalitis brains. *Acta Neuropathol* 94, 444-449.
- Ogata, S., Ogata, A., Schneider-Schaulies, S. & Schneider-Schaulies, J. (2004). Expression of the interferon- α/β -inducible MxA protein in and around lesions of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) brains. *Acta Neuropathol* 223, 113-119.
- Oldstone, M. B. A., Dales, S., Tishon, A., Lewicki, H. & Martin, L. (2005). A role for dual hits in causation of subacute sclerosing panencephalitis. *J Exp Med* 202, 1185-1190.
- Oldstone, M. B. A., Lewicki, H., Thomas, D., Tishon, A., Dales, S., Patterson, J., Manchester, M., Homann, D., Naniche, D. & Holz, A. (1999). Measles virus infection in a transgenic model: Virus-induced immunosuppression and central nervous system disease. *Cell* 98, 629-640.
- Ono, N., Tatsuo, H., Hidaka, Y., Aoki, T., Minagawa, H. & Yanagi, Y. (2001). Measles virus on throat swabs from measles patients use signalling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. *J Virol* 75, 4399-4401.
- Partidos, C. D., Ripley, J., Delmas, A., Obeid, O. E., Denbury, A. & Steward, M. W. (1997). Fine specificity of the antibody response to a synthetic peptide from the fusion protein and protection against measles virus-induced encephalitis in a mouse model. *J Gen*

- Virol 78, 3227-3232.
- Patterson, C. E., Lawrence, D. M. P., Echols, L. A. & Rall, G. F. (2002). Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is non-cytolytic and gamma interferon dependent. *J Virol* 76, 4497-4506.
- Patterson, J. B., Cornu, T. I., Redwine, J., Dales, S., Lewicki, H., Holz, A., Thomas, D., Billeter, M. A. & Oldstone, M. B. A. (2001). Evidence that hypermutated M protein of a subacute sclerosing panencephalitis measles virus actively contributes to the chronic progressive CNS disease. *Virology* 291, 215-225.
- Punnonen, J., Cocks, B. G., Carballido, J. M., Bennett, B., Peterson, D., Aversa, G. & de Vries, J. (1997). Soluble and membrane-bound forms of signalling lymphocytic activation molecule (SLAM) induce proliferation and Ig synthesis by activated human B lymphocytes. *J Exp Med* 185, 993-1004.
- Rall, G. F., Manchester, M., Daniels, L. R., Callahan, E. M., Belman, A. R. & Oldstone, M. B. (1997). A transgenic mouse model for measles virus infection of the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 4659-4663.
- Rammohan, K. W., McFarland, H. F., Bellini, W. J., Gheuens, J. & McFarlin, D. E. (1983). Antibody-mediated modification of encephalitis induced by hamster neurotropic measles virus. *J Infect Dis* 147, 546-550.
- Reuter, T., Weissbrich, B., Schneider-Schaulies, S. & Schneider-Schaulies, J. (2006). RNA interference with measles virus N-, P-, and L-mRNAs efficiently prevents, and with matrix protein-mRNA enhances viral transcription. *J Virol* 80, 5951-5957.
- Rima, B. K., Earle, J. A. P., Bacsko, K., ter Meulen, V., Carabana, J., Caballero, M., Celma, M. L. & Fernandez-Munoz, R. (1997). Sequence divergence of measles virus haemagglutinin during natural evolution and adaptation to cell culture. *J Gen Virol* 78, 97-106.
- Schneider-Schaulies, S., Niewiesk, S., Schneider-Schaulies, J. & ter Meulen, V. (2001). Measles virus induced immunosuppression: Targets and effector mechanisms. *Current Molecular Medicine* 1, 163-181.
- Schneider-Schaulies, S., Schneider-Schaulies, J., Schuster, A., Bayer, M., Pavlovic, J. & ter Meulen, V. (1994). Cell type-specific MxA-mediated inhibition of measles virus transcription in human brain cells. *J Virol* 68, 6910-6917.
- Schnorr, J. J., Schneider-Schaulies, S., Simon-Jodicke, A., Pavlovic, J., Horisberger, M. A. & ter Meulen, V. (1993). MxA-dependent inhibition of measles virus glycoprotein synthesis in a stably transfected human monocytic cell line. *J Virol* 67, 4760-4768.
- Schubert, S., Moller-Ehrlich, K., Singethan, K., Wiese, S., Duprex, W. P., Rima, B. K., Niewiesk, S. & Schneider-Schaulies, J. (2006). A mouse model of persistent brain infection with recombinant measles virus. *J Gen Virol* 87, 2011-2019.
- Suryanarayana, K., Bacsko, K., ter Meulen, V. & Wagner, R. R. (1994). Transcription inhibition and other properties of matrix proteins expressed by M genes cloned from measles viruses and diseased human brain tissue. *J Virol* 68, 1532-1543.
- Takeda, M., Tahara, M., Hashiguchi, T., Sato, T. A., Jinnouchi, F., Ueki, S., Ohno, S. & Yanagi, Y. (2007). A human lung carcinoma cell line supports efficient measles virus growth and syncytium formation via a SLAM- and CD46-independent mechanism. *J Virol* 81, 12091-12096.
- Takeuchi, K., Miyajima, N., Nagata, N., Takeda, M. & Tashiro, M. (2003). Wild-type measles virus induces large syncytium formation in primary human small airway epithelial cells by a SLAM(CD150)-independent mechanism. *Virus Res* 94, 11-16.
- Tatsuo, H., Ono, N., Tanaka, K. & Yanagi, Y. (2000). SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 406, 893-897.
- Urbanska, E. M., Chambers, B. J., Ljunggren, H. G., Norrby, E. & Kristensson, K. (1997). Spread of measles virus through axonal pathways into limbic structures in the brain of TAP -/- mice. *J Med Virol* 52, 362-369.
- Weidinger, G., Czub, S., Neumeister, C., Harriott, P., ter Meulen, V. & Niewiesk, S. (2000). Role of CD4+ and CD8+ T cells in the prevention of measles virus-induced encephalitis in mice. *J Gen Virol* 81, 2707-2713.
- Weissbrich, B., Schneider-Schaulies, J. & ter Meulen, V. (2003). Measles and its neurological complications, Edited by A. Nath & J. R. Berger. New York: Marcel Dekker.

（シンポジウム）亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～
SSPE 脳内における抗ウイルス蛋白 MxA の発現
Expression of anti-viral protein, MxA in SSPE brains

緒方 昭彦

【要旨】亜急性硬化性全脳炎（SSPE）脳内における抗ウイルス蛋白 MxA の役割を検討した。SSPE 脳病変部の麻疹ウイルス抗原陽性部位を取り囲む形で MxA は発現しており、このような MxA の発現パターンは、新しく感染した細胞が type I インターフェロンを放出し、MxA 発現細胞が防御的なバリアーとなって感染病変部位を境界することが示唆された。MxA は麻疹ウイルスの増殖を抑制し、MxA 蛋白が SSPE 脳内におけるウイルスの拡がりを遅くするのに重要な役割をはたしていることを示すと同時に、麻疹ウイルス持続感染の機序に関与している可能性も考えられる。

はじめに

MxA は主に I 型インターフェロンであるインターフェロン α , β によって誘導される抗ウイルス蛋白で、インターフェロンで誘導される蛋白の中で、最も詳しく抗ウイルス作用が解析されており、ter Meulen らは *in vitro* の研究において MxA が麻疹ウイルスの転写を抑制することを報告している¹⁾。亜急性硬化性全脳炎（SSPE）脳内におけるウイルス構造蛋白の発現は詳しく報告されているが^{2~5)}、MxA の発現様式は不明であり、SSPE の病態における MxA の作用を検討した。

対象と方法

病理学的検索では 3 例の SSPE と 2 例のコントロールのパラフィン切片を用いた。MxA の陽性コントロールとしては麻疹感染の astrocytoma cell line である U-251 を用いた。Western blot による MxA の解析はパラフィン切片とは異なる SSPE 3 症例の frozen material を使用した。MxA に対する抗体は 2 種類使用した。polyclonal 抗体は Eurogentech より、monoclonal 抗体である MxA143 と抗麻疹ウイルス nucleocapsid monoclonal 抗体である F-227 は Würzburg 大学

ウイルス免疫研究所で作られたものを用いた。二重染色では次の 2 つの方法で行われた。抗麻疹ウイルス monoclonal 抗体と抗 MxA polyclonal 抗体を用いた二重染色ではそれを希釈して混合し反応させ、次に mouse immunoglobulin に対する抗血清と rabbit immunoglobulin に対する抗血清を混合したものを室温で反応させ、続いて mouse 抗 alkaline phosphatase immune complex で反応後、horseradish peroxidase complex で反応させ、最後にそれぞれの基質を加えて発色させた。抗 MxA 抗体と抗 GFAP 抗体を用いた二重染色では、抗 MxA 抗体を反応後、ビオチン化された 2 次抗体を使用し、続いて ABC を加え DAB により発色させ十分に水洗後、抗 GFAP polyclonal 抗体を反応させ、2 次抗体としては FITC に結合した抗 rabbit 抗体を用い、GFAP 陽性細胞は蛍光顕微鏡で確認した。

結果

SSPE における麻疹ウイルス抗体と MxA 抗体を用いた二重染色 (Fig. 1) では、図 A は SSPE 感染病変の境界部位において少数の麻疹ウイルス陽性細胞があり、それに近接して矢印で示す多くの MxA 陽性細胞がみられる。図 B の強拡大では、感

Fig.1 Double staining of brain from SSPE patients with anti-MV nucleocapsid (MV-N) antibody and anti-MxA antibody

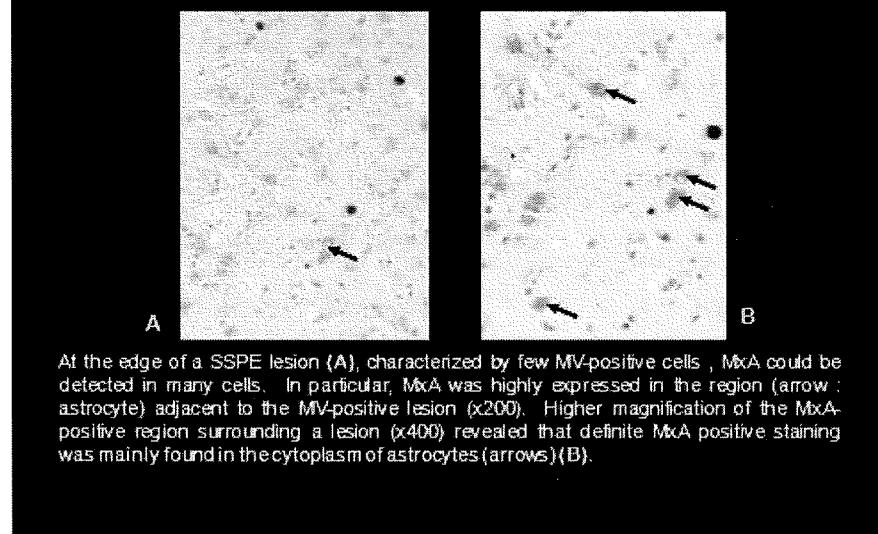
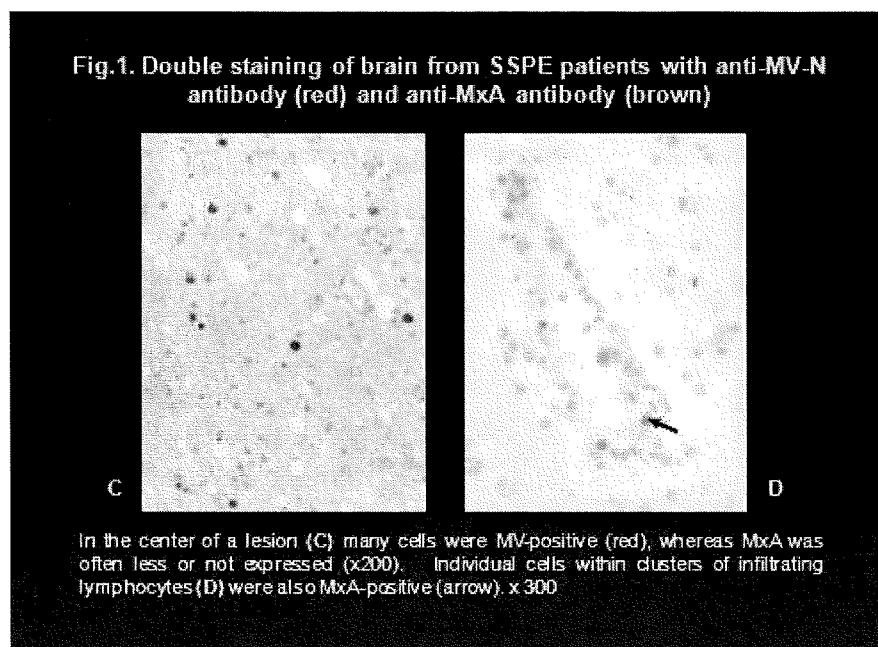


Fig.1. Double staining of brain from SSPE patients with anti-MV-N antibody (red) and anti-MxA antibody (brown)



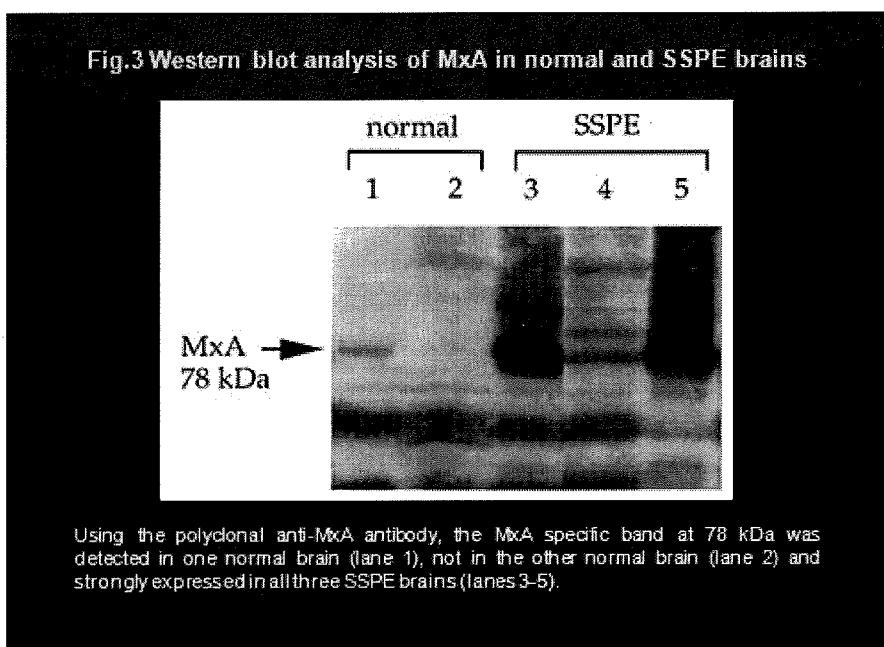
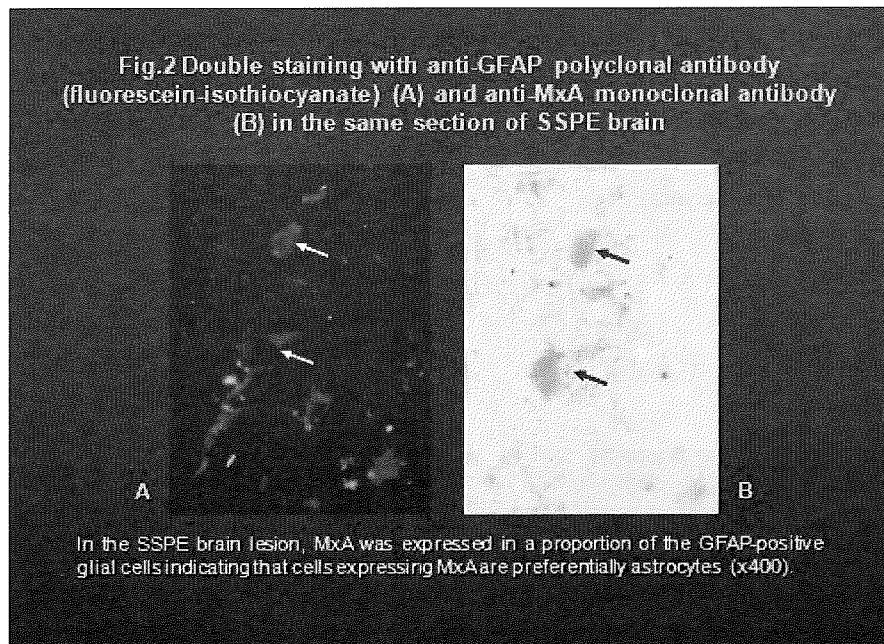
染部位を囲む形で MxA 陽性細胞がみられ、主に astrocyte とみられる細胞の細胞質に MxA が発現している。図 C では多くの麻疹感染細胞を認めるが、MxA の発現はほとんど認められない。図 D では血管周囲のリンパ球のいくつかに MxA 陽性細胞がみられる。

SSPE における GFAP と MxA の二重染色 (Fig. 2) では、図 A は GFAP 陽性細胞を示しており、図 B の同一切片の MxA の染色では矢印の部位に MxA 陽性細胞が認められる。GFAP 陽性細胞のいくつかに MxA が発現しているおり、すなわち astrocyte の細胞質に MxA が発現している。MxA polyclonal 抗体を用いた Western blot (Fig. 3)

では SSPE の 3 例とも MxA の強いバンドを認めた。SSPE の症例のまとめ (Table) では、それぞれ 15 歳、10 歳、24 歳で亡くなられており、臨床経過は 6 ヶ月から 12 年で、どの症例とも麻疹ウイルス抗原が発現している感染細胞が多い病変の周囲に MxA 陽性細胞が多くみられ、感染のない部位では MxA の発現を認めていない。

考 察

インターフェロン- α / β とインターフェロン- γ はそれぞれのレセプターを介して細胞核内ヘシグナルを伝達し、結果としては 50 以上の遺伝子を誘



導し、そのなかに Mx が含まれる。

MxA はひとの細胞質蛋白であり、分子量は 78kDa でインターフェロン α と β によって誘導されます。Influenza A や Semliki Forest virus などにも抗ウイルス作用を示し⁶⁾、麻疹ウイルスに対しても viral glycoprotein の抑制やウイルス遺伝子の転写抑制する。SSPE 脳病変部の麻疹ウイルス抗原陽性部位を取り囲む形で MxA は発現し、SSPE 脳病変部から離れた正常とみられる部位と正常コントロールでは MxA の発現は認められなかった。また、麻疹ウイルス抗原が多く発現している感染病変の中心では、MxA の発現はほとんど認められなかった。このような SSPE 脳内における MxA

の発現パターンは、新しく感染した細胞が type I インターフェロンを放出し、MxA 発現細胞が防御的なバリアーとなって感染病変部位を境界することが示唆される⁷⁾。

まとめ

MxA は麻疹ウイルスの増殖を抑制するので、これらの所見はインターフェロンで誘導された MxA 蛋白が SSPE 脳内におけるウイルスの拡がりを遅くするのに重要な役割をはたしていることを示すとともに、麻疹ウイルス持続感染の機序に関与していることが推測された。

Table. Summary of MxA expression and clinical course in SSPE cases

Case no.	Sex	Age at death	Duration of clinical symptoms	MxA expression		
				lesions with high number of MV-N-positive cells	region surrounding a lesion	unaffected region
1	F	15 years	5 years 2 months	++/++	+++	-
2	F	10 years	6 months	+	++	-
3	F	24 years	12 years	+	+++	-

MV: measles virus, MV-N: MV nucleocapsid protein.

Intensity of MxA staining: -, no detectable staining; +, low staining; ++, moderate staining; +++, strong staining (determined microscopically at $\times 200$).

Lesions with high number of MV-N-positive cells: lesion containing more than 10 MV-N-positive cells per one field at $\times 200$ magnification.

Region surrounding a lesion: region containing one to ten MV-N-positive cells per one field at $\times 200$ magnification.

文 献

- Schneider-Schaulies S, Schneider-Schaulies J, Dunster LM, ter Meulen V (1995) Measles virus gene expression in neural cells. Current Topics of Microbiology and Immunology (CTMI). Ed. Billeter and ter Meulen 191: 101-116.
- Baczko K, Liebert UG, Billeter MA, Cattaneo R, Budka H, ter Meulen V (1986) Expression of defective measles virus genes in brain tissues of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Virol* 59: 472-478
- Cattaneo R, Rebmann G, Schmid A, Baczko K, ter Meulen V, Billeter MA (1987) Altered transcription of a defective measles virus genome derived from a diseased human brain. *EMBO J* 6: 681-687
- Liebert UG, Baczko K, Budka H, Meulen V ter (1986) Restricted expression of measles virus proteins in brains from cases of subacute sclerosing panencephalitis. *J Gen Virol* 67: 2435-2444
- Schneider-Schaulies S, Liebert UG, Baczko K, Cattaneo R, Billeter MA, ter Meulen V (1989) Restriction of measles virus gene expression in acute and subacute encephalitis of Lewis rats. *Virology* 171: 525-534
- Pavlovic J, Zurchner T, Haller O, Staeheli P (1990) Resilience to influenza virus and vesicular stomatitis virus conferred by expression of human MxA protein. *J Virol* 64: 3370-3375
- Ogata S, Ogata A, Schneider-Schaulies S, Schneider-Schaulies J. Expression of interferon- α / β -inducible MxA protein in brain lesions of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Neurol Sci* 2004;223:113-119.

〈シンポジウム〉 亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～
臨床免疫からみた SSPE

市山 高志

[要旨] 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の免疫病態を血清・髄液サイトカイン解析およびmatrix metalloproteinase-9 (MMP-9)、tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) の面から検討した。血清および髄液中サイトカイン値は臨床症状や病状と関連性を示し、サイトカインが SSPE の免疫病態を修飾することが示唆された。また血清 MMP-9 および TIMP-1 のバランスが SSPE の炎症病態を間接的に修飾することが示唆された。

Key Words : 亜急性硬化性全脳炎、サイトカイン、MMP-9、TIMP-1

[はじめに]

筆者らはこれまで中枢神経系の感染症や炎症性疾患におけるサイトカイン解析や matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)、tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) 解析による血液脳関門機能の検討を行ってきた¹⁾⁻¹⁶⁾。本稿では亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) における筆者らの成績を中心に免疫病態を概説する。

1. サイトカイン解析

SSPE 患者では病状増悪期に組織傷害作用の強い tumor necrosis factor- α (TNF- α) や TNF- α の真の生物学的活性を反映する soluble TNF receptor 1 が髄液中で上昇することを明らかにした¹⁷⁾。SSPE の剖検脳で TNF- α などの炎症性サイトカインの発現が報告されており¹⁸⁾、病状悪化による炎症の増悪に伴い、脳内のサイトカイン発現が髄液中に反映されやすくなると考えられた。

SSPE の発症が多いパプアニューギニア (PNG)¹⁹⁾ の SSPE 患者の血清および髄液サイトカイン解析を行った²⁰⁾。また本邦の SSPE 患者の結果を加えて比較検討した。血清、髄液とも炎症性サイトカインである interleukin-6 (IL-6) 上昇時でも interferon- γ (IFN- γ) の上昇は認めなかった (表

1、2)。ウイルスの中枢神経系への直接侵襲であるウイルス性髄膜炎や単純ヘルペス脳炎では抗ウイルス作用を示す IFN- γ が上昇することが多いが²¹⁾²²⁾、SSPE では上昇を認めなかつた (表 3)。IFN- γ 低値はウイルス持続感染にとって好条件と考えられた。

表 1 本邦とパプアニューギニアにおける SSPE 患者の血清 IL-6 および IFN- γ 値

	Japan	PNG
Number	8	27
IL-6 →, IFN- γ →	4	20
IL-6 ↑, IFN- γ →	3	6
IL-6 →, IFN- γ ↑	0	0
IL-6 ↑, IFN- γ ↑	1	1

表 2 本邦とパプアニューギニアにおける SSPE 患者の髄液 IL-6 および IFN- γ 値

	Japan	PNG
Number	3	23
IL-6 →, IFN- γ →	2	14
IL-6 ↑, IFN- γ →	1	9
IL-6 →, IFN- γ ↑	0	0
IL-6 ↑, IFN- γ ↑	0	0

またミオクローヌス無し群に比し、ミオクローヌス有り群で高率に髄液 IL-6 値上昇例を認めた (表 4)。

表3 隨液中 IFN- γ 上昇率

Viral meningitis	
Mumps	100%
Echovirus type 30	65%
Herpes simplex encephalitis	90%
SSPE	0%

表4 SSPE 患者におけるミオクローヌスと隨液サイトカイン値上昇症例の関係

	Myoclonic jerks + n = 16	Myoclonic jerks - n = 7
IL-6 上昇	9 *	0
IL-10 上昇	2	0
IL-4 上昇	0	1

* p < 0.05 compared to patients without myoclonic jerks.

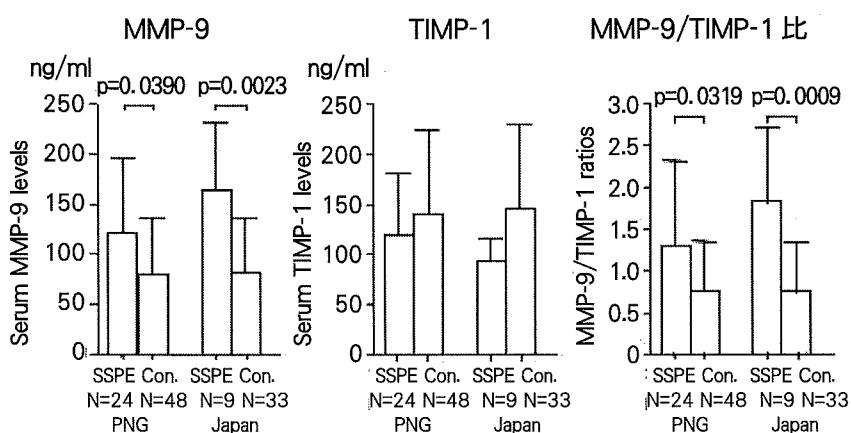


図1 パプアニューギニアおよび本邦 SSPE 患者の血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比

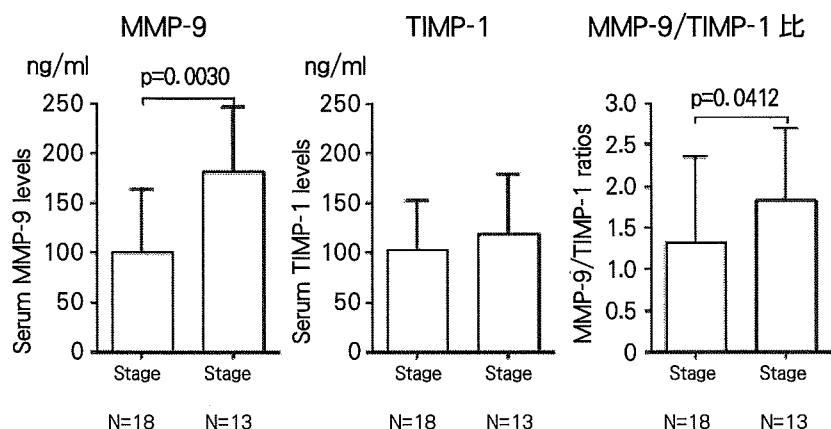


図2 Jabbour stage と血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比の関係

2. MMP-9 と TIMP-1²³⁾

血清 MMP-9 値は PNG 群 (120.1 ± 76.1 ng/ml)、日本群 (164.4 ± 68.9 ng/ml) とも各々の正常コントロール群に比し、有意に高値だった ($p = 0.0390$, $p = 0.0023$) (図1)。血清 TIMP-1 値は PNG 群 (120.1 ± 61.7 ng/ml)、日本群 (93.9 ± 23.2 ng/ml) とも正常コントロール群と有意差を認めなかった。MMP-9/TIMP-1 比は PNG 群 (1.31 ± 1.01)、日本群 (1.83 ± 0.90) とも正常コントロール群に比し、有意に高値だった ($p = 0.0319$, $p = 0.0009$)。また血清 MMP-9 と MMP-9/TIMP-1 比は Jabbour 分類 II 期 ($n = 18$) に比し、III 期 ($n = 13$) で有意に高値だった (MMP-9, $p = 0.0030$; MMP-9/TIMP-1 比, $p = 0.0412$) (図2)。

MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って血液脳閥門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。

SSPE において MMP-9 上昇、TIMP-1 正常、MMP-9/TIMP-1 比上昇は血液脳閥門機能の低下を示唆した。この傾向は病期の進行に従って顕著だった。SSPE の脳病理所見では、脳実質内において血管周囲を中心とする T リンパ球、B リンパ球など末梢血中に存在する免疫担当細胞の浸潤が認められる。血液脳閥門機能の低下は末梢血中に存在する免疫担当細胞が脳内に侵入しやすい条件となる。SSPE では MMP-9 と TIMP-1 のアンバランスが炎症病態形成に補助的に関与することが示唆された。

以上より SSPE の炎症病態過程において MMP-9、TIMP-1 の関与が示唆された。

[おわりに]

SSPEにおけるサイトカインとMMP-9、TIMP-1の動態と臨床的意義について筆者らの成績を中心に解説した。サイトカインに視点をおいたさらなる病態の解明やサイトカインおよびMMP-9、TIMP-1産生細胞に関する研究が今後の課題である。

[文 献]

- 1) Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology* 46: 837-838, 1996.
- 2) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al: Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 243: 457-460, 1996.
- 3) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al: Levels of transforming growth factor β 1, tumor necrosis factor α , and interleukin 6 in cerebrospinal fluid: association with clinical outcome for children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 25: 328-329, 1997.
- 4) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al: Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 50: 407-411, 1998.
- 5) Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al: Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol* 58: 420-425, 1999.
- 6) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitami T, et al: Elevated cerebrospinal fluid level of ciliary neurotrophic factor in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 177: 146-149, 2000.
- 7) Ichiyama T, Shoji H, Kato M, et al: Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr* 161: 133-137, 2002.
- 8) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al: Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 35: 59-61, 2003.
- 9) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, et al: Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 45: 734-736, 2003.
- 10) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al: Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 27: 31-37, 2004.
- 11) Ichiyama T, Kajimoto M, Suenaga N, et al: Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor (TIMP-1) in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 172: 182-186, 2006.
- 12) Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, et al: CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 175: 52-58, 2006.
- 13) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 115: 45-56, 2007.
- 14) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, et al: Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 26: 542-544, 2007.
- 15) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al: Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* in press
- 16) Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, et al: Dexamethasone decreases cerebrospinal fluid soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels in bacterial meningitis. *Brain Dev* in press
- 17) Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 48: 1142-1143, 1997.
- 18) Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, et al: Expression of cytokines in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 44: 710-715, 1994.
- 19) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, et al: A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect* 131: 887-898, 2003.
- 20) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al: Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine* 33: 17-20, 2006.
- 21) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, et al: Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30

- meningitis. Cytokine 30: 243-247, 2005.
- 22) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al: Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. Intern Med 43: 42-48, 2004.
- 23) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al: Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci 252:45-48, 2007.

（シンポジウム）亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～

SSPE の発症要因 一宿主側遺伝要因の解析一

Host genetic factors for SSPE

楠原 浩一

[要旨] SSPE は麻疹ウイルス (MV) による進行性の中枢神経感染症である。その発症機序には不明な点が多いが、ウイルス側要因と宿主側要因の双方が関与していると考えられる。我々は、SSPE 発症の宿主側要因を解明するために、SSPE 患者における免疫学的・遺伝学的研究を行ってきた。これまで、遺伝的な Th2 優位性や抗ウイルス蛋白 MxA の高発現が MV の持続感染および SSPE 発症に関与していることを示すデータを報告してきたが、今回、その後の研究で得られた成績を紹介する。DNA マイクロアレイによる網羅的解析では、SSPE 患者の末梢血単核球における発現が低い遺伝子として granulysin 遺伝子 (*GNLY*) を見出した。日本人における検討で SSPE 発症との関連が明らかになった *IL4*, *MxA*, *IRF1* の各遺伝子についてフィリピン人での解析を行ったところ、一部の genotype で日本人と同様の傾向がみられたものの、各多型のアリル頻度には両群間に差がみとめられなかった。SSPE 発症に関わる新規候補遺伝子として、dsRNA 認識分子とその関連分子および T リンパ球の抑制に関与している抑制性副刺激分子を選択し、12 遺伝子の 27 個の多型について関連解析を行った。その結果、日本人では *TLR3* と *PDI*、フィリピン人では *PDI* が SSPE の疾患感受性に関与していることが示唆された。

はじめに

SSPE は麻疹ウイルス (MV) による中枢神経感染症の一つであり、麻疹罹患時に体内に侵入した MV が免疫系からの排除を逃れ、中枢神経系で持続感染を起こすことによって発症する。その発症機序には不明な点が多いが、ウイルス側と宿主側の双方の要因が関与していると考えられる。

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

SSPE の発症に宿主側要因が関与していることを示唆する事実としては、2 歳未満での麻疹罹患では

SSPE の発症リスクが高いことや SSPE 発症率の性差などが知られている。一方、SSPE 患者の免疫学的検討では、血清および髄液中の抗 MV 抗体価が高値であることや、中枢神経系だけでなく末梢血単核球にも持続感染が成立することが報告されている。しかし、これまでに種々の免疫異常が報告されているものの、普遍的異常は未だ確立されていない。我々は、SSPE 発症の宿主側要因を解明するために、SSPE 患者における免疫学的・遺伝学的研究を行ってきた。末梢血単核球の麻疹ウイルス特異的サイトカイン産生の検討では、T helper (Th)1 サイトカインであるインターフェロン (IFN)- γ 産生能が低下し、Th2 サイトカインの産生は保たれていた¹⁾。この現象の遺伝的背景を明らかにするために SSPE 患者における関連遺伝子の多型解析を行ったところ、*IL4* promoter -590C/T 多型の T allele の頻

度が SSPE で有意に高く、また本多型の T allele と少なくとも一つの *IRF1* GT repeat 多型 allele 1 を持つ頻度が SSPE 群で有意に高いという結果が得られた²⁾。抗ウイルス蛋白 MxA の遺伝子 (*MxA*) の promoter-88G/T 多型の解析では、T allele および T/T homozygote の頻度が SSPE で有意に高く、機能解析では -88 T allele が G allele よりも高い転写活性を示した³⁾。以上の成績は、遺伝的な Th2 優位性や MxA 高発現が、MV の持続感染および SSPE 発症に関与していることを示唆しており、本誌第 9 卷 1 号において紹介した⁴⁾。

本稿では、上記の研究に引き続いて行なった DNA マイクロアレイによる網羅的解析、dsRNA 認識分子とその関連分子および抑制性共刺激分子の遺伝子多型についての関連解析、フィリピン人における検討について述べる。

1. SSPE における遺伝子発現プロファイルと Granulysin 遺伝子-189G/T 多型解析⁵⁾

免疫系における MV の持続感染の分子メカニズムを検討するために、オリゴ DNA マイクロアレイを用いて SSPE 患者の末梢血において発現が低下している遺伝子を網羅的に検索した。約 3 万個の遺伝子に対応したオリゴ DNA マイクロアレイを用いて SSPE 患者と正常対照の PBMCs における遺伝子発現を解析したところ、granulysin 遺伝子 (*GNLY*) の発現が SSPE 患者で有意に低下していることを見出した（表 1）。定量的 RT-PCR では、PBMCs における *GNLY* の発現レベルは SSPE 患者では正常対照に比較して低い傾向にあり、麻疹急性期の患者では有意に高かった（図 1）。

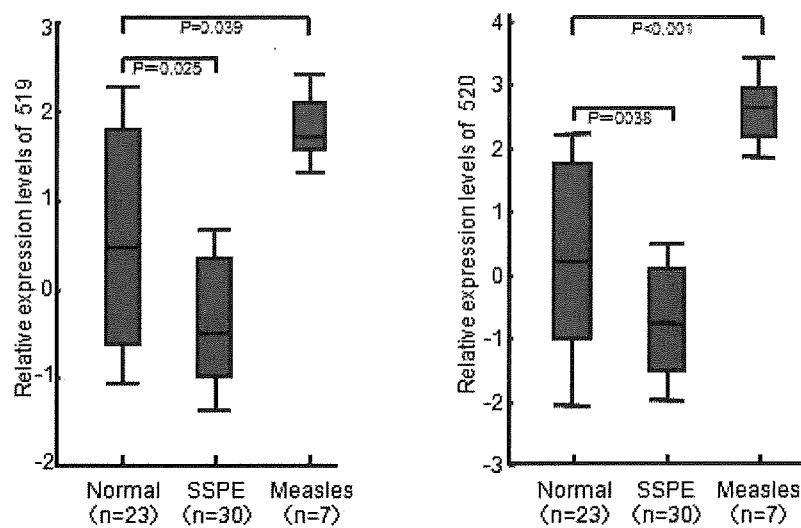
表1 SSPEにおいて発現が低下している遺伝子（文献⁵⁾より引用）

Oligo ID	遺伝子	発現比	機能
AGhsA020814	<i>GNLY</i>	0.46	Cellular defense response
AGhsA051623	<i>SNX6</i>	0.59	Negative regulation of EGF
AGhsA020403	<i>BIN2</i>	0.64	Endocytosis; synaptic
AGhsA1 30712	<i>ATP5E</i>	0.74	
AGhsA21 0415	<i>TCTEL1</i>	0.76	
AGhsB221 523	<i>KIAA1265</i>	0.8	Metal ion transport
AGhsC1 40322		0.83	
AGhsD0601 07	<i>DR1A1</i>	0.83	G-protein coupled receptor
AGhsB211 414		0.83	
AGhsC1 41207		0.83	
AGhsB210411	<i>RNF29</i>	0.83	Signal transduction
AGhsB1 20923	<i>COTL1</i>	0.84	Actin-binding proteins
AGhsA091105	<i>CA12</i>	0.85	One-carbon compound
AGhsB1 90806		0.85	
AGhsC1 60710		0.87	

granulysin は、近年同定された分子で、細胞障害性 T 細胞 (CTL) や NK 細胞の細胞傷害性顆粒に含まれている。膜の透過性を亢進させることにより、細菌や真菌、寄生虫などの種々の細胞外微生物や、perforin と共同で結核菌などの細胞内細菌寄生菌の killing に働く⁶⁾⁻⁸⁾。また、アポトーシスの誘導により、感染細胞を溶解することも知られている。CTL や NK 細胞によるウイルス感染細胞の排除が perforin や granzyme を含む細胞傷害性顆粒を介して行われていること⁹⁾を考慮すると、同じく細胞傷害性顆粒に含まれる granulysin も抗ウイルス作用を有していると推測される。実際、最近 Ogawa らはパルボウイルス B19 感染症や EB ウィルス感染症などの急性ウイルス感染症の患者で血清中の granulysin 濃度が一過性に上昇することを報告した¹⁰⁾。また、granulysin は *in vitro* でウイルス感染細胞のアポトーシスを誘導することによりウイルスの増殖を抑制することも報告されている¹¹⁾。本解析では、*GNLY* は麻疹急性期患者の PBMCs では高発現していた。MV 感染は、一過性ではあるが非常に強いリンパ球減少 (CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の減少を伴う) を引き起こす¹²⁾。さらに、麻疹の急性期では NK 活性の低下も報告されている¹³⁾。MV 特異的な CD8 陽性 CTL は麻疹急性期における MV 感染細胞の排除に主要な役割を果していることから¹⁴⁾、PBMCs における *GNLY* の発現増加は CD8 陽性 T 細胞の減少と NK 活性の低下の代償機構としての CD8 陽性 T 細胞の著明な活性化を反映しているものと考えられ、このことは CTL からの細胞傷害性顆粒を介した granulysin の放出

が MV 感染に対する宿主免疫に関与していることを示唆している。

対照的に、SSPE 患者、とくに Stage II/IV の患者では PBMCs における *GNLY* の発現は、統計学的に有意ではないものの、低い傾向にあった（図 2）。麻疹急性期では *GNLY* の発現が亢進していたことから、CTL 反応の低下を示唆する *GNLY* の発現低下は MV の持続感染の成立や維持に有利に働くと考えられた。この仮説は、SSPE 患者では MV に対する CTL が低下しているという報告¹⁵⁾を支持しており、また、MV に感染したニューロンは末梢血か

図1 *GNLY mRNA* の疾患別定量 RT-PCR (文献⁵⁾ より引用)

ら中枢神経系に侵入した CTL の標的であることを考えると¹⁶⁾、SSPE の中枢神経病変の形成にもあてはまる可能性がある。

次に、*GNLY* と SSPE 発症との関連を調べるために、これまでに登録されている *GNLY* の 25 の 1 塩基多型 (SNP) のうち Assays on DemandTM の系が利用可能であった -189G/T および 4212G/C の 2 つの多型について関連解析を行った。2 つの多型は完全な連鎖不平衡にあり、その遺伝子型およびアリルの頻度には、SSPE 群と正常対象群との間には有意差がみられなかった (表 2)。したがって、*GNLY* そのものが SSPE の宿主側遺伝要因であるとは結論づけることができなかった。このことについては、*GNLY* の発現低下が持続感染の原因ではなく結果である可能性も否定できないが、今後、*GNLY* の発現を制御する遺伝子が SSPE の発症に関与している可能性について検討する必要がある。

2. SSPE における dsRNA 認識関連分子の遺伝子多型解析

SSPE 発症の宿主側要因を解明するために、自然免疫における dsRNA の認識分子である toll-like receptor 3 (TLR3) および近年同定された retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)、RIG-I のファミリー分子である melanoma differentiation-

associated gene 5 (MDA5)、LGP2 の SSPE 発症との関連を SNPs を用いて解析した。それぞれの遺伝子について Hapmap Project¹⁷⁾ による情報を参考に検出力の高い SNP を選択し、SSPE 患者と血縁関係のない正常対照について TaqMan[®] SNP Genotyping Assay または RFLP を用いて遺伝子型を決定し、カイ二乗検定により関連解析を行った。SSPE 罹患感受性に関連がみとめられた場合は近傍の SNP も解析した。

RIG1, *MDA5*, *LGP2* では選択した SNP と SSPE との間に有意な関連をみとめなかつたが、*TLR3*

の c.1234C/T (L412F) 多型において SSPE 群と正常対照の多型頻度に有意差をみとめた。すなわち、T (アミノ酸では F) アリルが、SSPE 群で有意に高頻度であった (41.3% vs. 27.4%, *P*=0.028)。次に、c.1234C/T (rs3775291) の近傍にある 3 つの SNPs すなわち、-7C/A、IVS + 71C/A および c.1377C/T(rs3775290) について RFLP 法により遺伝子型を決定し、関連解析を行ったが、両群間でアリル頻度に差をみとめなかつた。L412F の近傍の SNP は以前の日本人を対象とした研究で連鎖していることが報告されているが、今回の解析でも L412F と他の 3 つの SNP は、連鎖不平衡にあり、特に L412F と c.1377C/T は D 値 1 で完全に連鎖

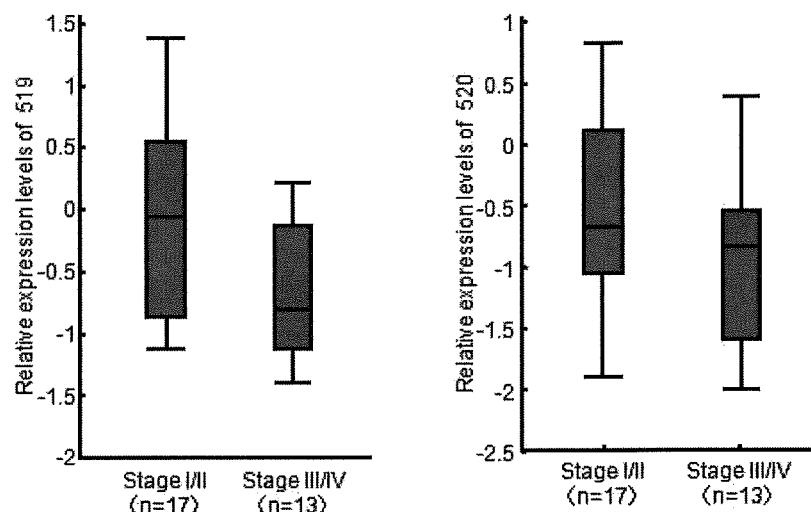
図2 *GNLY mRNA* の SSPE 病期別定量 RT-PCR (文献⁵⁾ より引用)

表2 SSPE患者群と正常対照群における *GNLY* - 189G/T 多型の genotype 頻度および allele 頻度

<i>GNLY</i> - 189G/T	Controls (n=124) n (%)	SSPE (n=40) n (%)	P-value
遺伝子型頻度			
TT	45 (36)	14 (35)	NS
GT	52 (42)	20 (50)	NS
GG	27 (22)	6 (15)	NS
アリル頻度			
T	142 (57)	48 (60)	NS
G	106 (43)	32 (40)	NS

していた。これら 4 つの S NPs によるハプロタイプ解析を行ったところ、SSPE 群と正常対照群の間で – 7C/IVS + 71C/412F/c.1377C ハプロタイプの推定頻度に有意差をみとめた (41.2% vs. 24.1%, $P_c=0.024$)。

本解析により、TLR3 の L412F 多型が SSPE の発症と関連していることが明らかになった。TLR3 や RIG-I などの dsRNA 認識分子は、ウイルス感染を細胞内で検知することによって I 型インターフェロンの産生を誘導し、ウイルス感染に対する初期自然免疫において重要な役割を果たしている。末梢血においては、麻疹ウイルス野性株に対する初期免疫の発動には RIG-I が主に働いているとされている。一方、神経系の細胞では、RIG-I はほとんど発現していないのに対して、TLR 3 は発現がみられ、特に脳血液閥門を構成するアストロサイトでは強発現している¹⁸⁾。したがって、

中枢神経系麻疹ウイルス感染に対する自然免疫発動には RIG-I よりも TLR3 が関与していると考えられる。また、TLR3 は中枢神経感染症の pathogenesis にも関与しており、麻疹ウイルスと同じ RNA ウィルスであるウエストナイルウィルスでは、TLR3 を介した炎症反応がウイルスの BBB 通過を容易にし、致死的感染症を引き起こす機構が報告されている¹⁹⁾。

TLR3 の細胞外ドメインは、リガンド結合モチーフであるロイシンリンチリピート

が 25 個連なった構造をとっている²⁰⁾。矢印で示した L412F 多型では、15 番目の LRR を構成する L の 1 個が F に置換される。この置換は TLR3 の立体構造はあまり変化を与えないが、dsRNA の結合部位として最も有力視されている、糖鎖修飾部位のすぐ近傍であることから、糖鎖修飾の程度や方向が変わって TLR3 と dsRNA の結合が変化する可能性がある。そうであれば、中枢神経系の麻疹ウイルス感染において TLR3 を介した自然免疫シグナルが修飾されることにより、SSPE の疾患感受性に影響する可能性が考えられる。

3. フィリピンの SSPE 患者における *MxA*, *IL-4*, *IRF-1* および *TLR3* の遺伝子解析²¹⁾

SSPE 発症に普遍的に関与している宿主側要因を明らかにするために、これまでの研究で日本人において SSPE 発症との関連がみとめられた 4 つの遺伝子多型について、フィリピン人においても同様の関連がみとめられるかを検討した。

表 3 に *MxA* – 88G/T 多型と *IL4* – 589C/T 多型の解析結果を示す。*MxA* – 88G/T 多型では、genotype 頻度、allele 頻度ともに SSPE 患者と正常対照との間に差をみとめなかった。TT genotype については、SSPE 患者で多く、日本人と同様の傾向を示したが、有意ではなかった。*IL4* – 589C/T 多型では、genotype 頻度では CT

表3 SSPE患者群と正常対照群における *MxA* – 88G/T および *IL4* – 589C/T 多型の genotype 頻度および allele 頻度(フィリピン人)(文献²¹⁾より引用、一部改変)

SNPs	Controls	SSPE	OR [95%CI]	P-value
<i>MxA</i> – 88G/T				
Genotype 頻度				
GG	60 (50%)	31 (52%)	1.06 [0.57-1.98]	0.83
GT	56 (47%)	24 (40%)	0.76 [0.40-1.42]	0.39
TT	4 (3%)	5 (8%)	2.63 [0.68-10.20]	0.14
Total	120	60		
Allele 頻度				
G	176 (73%)	86 (72%)	0.91 [0.56-1.50]	0.73
T	64 (27%)	34 (28%)	1.08 [0.66-1.77]	0.73
<i>IL4</i> – 589C/T				
Genotype 頻度				
CC	13 (11%)	4 (7%)	0.58 [0.18-1.88]	0.36
CT	53 (44%)	36 (60%)	1.89 [1.01-3.58]	0.04
TT	54 (45%)	20 (34%)	0.61 [0.32-1.16]	0.13
Total	120	60		
Allele 頻度				
C	79 (33%)	44 (37%)	1.17 [0.74-1.86]	0.47
T	161 (67%)	76 (64%)	0.84 [0.53-1.34]	0.47

表4 SSPE患者群と正常対照群におけるTLR3 c.1234 C/T (L412F) 多型のgenotype 頻度およびallele 頻度(フィリピン人)(文献²¹より引用、一部改変)

SNPs	Controls	SSPE	OR [95%CI]	P-value
TLR3 c.1234 C/T (L412F)				
Genotype頻度				
CC (LL)	2 (3%)	21 (18%)	0.16 [0.03-0.71]	0.007
CT (LF)	40 (67%)	51 (43%)	2.70 [1.42-5.17]	0.002
TT (FF)	18 (30%)	48 (40%)	0.64 [0.33-1.24]	0.19
Total	60	120		
Allele頻度				
C (L)	93 (73%)	44 (72%)	0.91 [0.58-1.43]	0.70
T (F)	147 (27%)	76 (28%)	1.09 [0.69-1.72]	0.70

genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられたが、 allele 頻度では両群間に差をみとめなかつた。 *IRF1* GT リピート 多型の genotype 頻度の分布では、 アリルごとでも、全アリルの頻度分布でも、 SSPE 患者と正常対照の間に差はみとめられなかつた。表 4 は *TLR3* c.1234C/T(L412F) 多型の解析結果であるが、 genotype 頻度では CC genotype が SSPE 群で有意に少なく、 CT genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられた。しかし、 allele 頻度では両群間に差をみとめられなかつた。

allele 頻度については、日本人において SSPE 患者で頻度が有意に高く、 SSPE との関連が示された 4 つの遺伝子多型の各アリル (*MxA* – 88T, *IL4* – 589T, *IRF1* GT repeat allele 1, *TLR3* c.1234T[413F]) は、フィリピン人においては SSPE 患者と正常対照の間で頻度の差がみられなかつた。したがつて、フィリピン人においては、これらの遺伝子と SSPE との関連は明らかにできなかつた。フィリピン人において日本人と同様の結果が得られなかつた理由として、二国間の遺伝学的背景の違いに加えて、フィリピンでは日本と比較して栄養などの環境因子の関与が大きい可能性が考えられた。

genotype 頻度については、 *IL4* – 589C/T 多型 および *TLR3* c.1234C/T 多型では CT genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられた。この結果は、 TT genotype の頻度には差がみられなかつたことから、 T allele を日本人の場合と同様に susceptible allele と考えた場合、解釈が困難である。しかし、 TT genotype が進行の早い SSPE と関連している場合、早期死亡につながりやすくなり、結果としてこのタイプの頻度が低くなつてゐる可能性も否定できない。一方、 *TLR3* c.1234 の CC genotype の頻度は、 SSPE 患者で有意に低く、

CC genotype が resistant allele である可能性が示唆された。

4. SSPE における抑制性副刺激分子の遺伝子多型解析

SSPE 患者においては他の慢性ウイルス感染と同様に麻疹ウイルス特異的 IFN- γ の産生が低下している¹⁾。 T リンパ球機能の抑制に関与している抑制性副刺激分子が SSPE 発症に関連しているかを明らかにするために、 SNP を用いて患者対照研究を行つた。8 遺伝子 (*CTLA4*, *PD1*, *BTLA*, *CD80*, *CD86*, *PDL1*, *PDL2*, *HVEM*) の 20 SNPs について、日本人集団において TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて genotype を決定した。なお、他疾患で関連解析が行われている *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *PD1* に関しては、先行研究を参考に SNP を選択し、他の遺伝子については Hapmap Project による情報を参考に既に日本人で頻度が報告されている SNP を検索し、遺伝子領域をカバーできるように検出力の高い SNP を tag SNP から選択した。次に、 Haplovew を使用してハプロタイプ頻度を推定し関連解析を行つた。

その結果 *PD1* 遺伝子の 3ヶ所の SNPs (rs4656739 G/A, rs4978592 G/A, rs2227982 C/T) で SSPE 患者と健常対照の間の minor allele 頻度に有意差をみとめた（それぞれ、 $P=0.007$ 、 0.007 、 0.017 ）。 *PD1* では、 rs4656740 を含めた 4ヶ所の SNPs によるハプロタイプの頻度においても患者群と対照群の間に有意差をみとめた (GCGC, $P=0.022$; ATAT, $P=0.009$)。日本人集団で有意差をみとめた *PD1* 遺伝子について、フィリピン人集団でも同様の解析を行つたところ、各 SNP の minor allele 頻度では有意差をみとめなかつたが、ハプロタイプ解析が可能であった 3ヶ所の SNPs

のハプロタイプ頻度で患者群と対照群に有意差をみとめた ($GCG, P=0.011$)。翻訳領域と exon-intron junction のシークエンスでは両集団とも変異や新規の多型はみられなかった。次に日本人 SSPE 患者と年齢性別をマッチさせた対照群において、末梢血単核球から cDNA を作成し *PD1* 遺伝子の発現を比較したところ、SSPE 群では *PD1* 遺伝子発現が有意に高値であった ($P<0.001$)。

慢性ウイルス感染時にはウイルス特異的 CD 8 陽性 T 細胞は、“疲弊した”と表現されるサイトカイン産生能や増殖能が低下した状態にあるが、そのような細胞では *PD1* 発現が高値であることがこの現象に関与していることが明らかにされている²²⁾。今回の関連解析では、日本人とフィリピン人の 2 つの集団で、SSPE 群で *PD1* 遺伝子の *GCG* ハプロタイプの頻度が高く、さらに日本人 SSPE 患者末梢血単核球の *PD1* の発現が高いことが示された。*PD1* 遺伝子のハプロタイプによる免疫応答の違いにより、*PD1* を介した抑制シグナルが強く働くことで、初期の麻疹ウイルスの排除が不十分となり、ウイルスの持続感染を許してしまう機構があるのでないかと考えられる。

むすび

我々がこれまでに得た SSPE の宿主側遺伝要因に関する知見を紹介した。この分野における研究の進展は、SSPE の発症リスクの予測や発症予防、遺伝子の型に応じた治療法の選択、さらには新しい治療法の開発につながるものと期待される。

謝 辞

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

【文献】

- 1) Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2- cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. J Neurovirol 6:121-126, 2000.
- 2) Inoue T, Kira R, Nakao F, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. Arch Neurol 59: 822-827, 2002.
- 3) Torisu H, Kusuhara K, Kira R, et al. Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. Neurol 62:457-60, 2004.
- 4) 楠原浩一、吉良龍太郎、原寿郎：SSPE における宿主側遺伝要因の解析 . Neuroinfection 9(1): 66-71, 2004.
- 5) Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, et al. Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from patients with subacute sclerosing panencephalitis using oligonucleotide microarrays. J Neurovirol 11:299-305, 2005.
- 6) Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al: An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. Science 282:121-125, 1998.
- 7) Kaspar A, Okada S, Kumar J, et al: A distinct pathway of cell-mediated apoptosis initiated by granulysin. J Immunol 167:350-356, 2001.
- 8) Anderson DH, Sawaya MR, Cascio D, et al: Granulysin crystal structure and a structure-derived lytic mechanism. J Mol Biol 325:355-365, 2003.
- 9) Trapani JA, Sutton VR, Smyth MJ: CTL granules: evolution of vesicles essential for combating virus infections. Immunol Today 20:351-356, 1999.
- 10) Ogawa K, Takamori Y, Suzuki K, et al: Granulysin in human serum as a marker of cell-mediated immunity. Eur J Immunol 33:1925-1933, 2003.
- 11) Hata A, Zerbini L, Sommer M, et al: Granulysin blocks replication of varicella-zoster virus and triggers apoptosis of infected cells. Viral Immunol 14:125-133, 2001.
- 12) Arneborn P, Biberfeld G., Forsgren M, et al: Specific and non-specific B cell activation in measles and varicella. Clin Exp Immunol 51:165-172, 1983.
- 13) Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E et al: Natural killer cell activity during measles. Clin Exp Immunol 81:218-224, 1990.
- 14) Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM: Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. J Infect Dis 170:S24-S31, 1994.
- 15) Dhib-Jalbut S, Jacobson S, McFarlin DE, et al: Impaired human leukocyte antigen-restricted measles virus-specific cytotoxic T-cell response in subacute sclerosing panencephalitis. Ann Neurol 25:272-280, 1989.
- 16) Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G.: Three or more routes for leukocyte migration into the central

- nervous system. *Nat Rev Immunol* 3:569-581, 2003.
- 17) The International HapMap Consortium: The International HapMap Project. *Nature* 426:789-796, 2003,
- 18) Jack CS, Arbour N, Manusow J, et al: TLR signaling tailors innate immune responses in human microglia and astrocytes. *J Immunol* 175:4320-4330, 2005.
- 19) Wang T, Town T, Alexopoulou L, et al: West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med* 10:1366-1373, 2004.
- 20) Bell JK, Botos I, Hall PR, et al: The molecular structure of the Toll-like receptor 3 ligand-binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:10976-10980, 2005.
- 21) Pipo-Deveza JR, Kusuvara K, Silao CL, et al. Analysis of MxA, IL-4, and IRF-1 genes in Filipino patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 37:222-228, 2006.
- 22) Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al: Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 439:682-687, 2006.

〈シンポジウム〉 亜急性硬化性全脳炎～病態から臨床まで～

SSPE に対するリバビリン脳室内注入療法

Intraventricular ribavirin therapy for the treatment of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

細矢 光亮¹、野村 恵子²

[要旨] 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対し、inosiplex や interferon (IFN) による治療が行われているが、その効果は確実ではない。我々は、ウイルスの増殖を抑制する薬剤は SSPE に対する新たな治療薬に成りうると考え、組織培養および動物モデルにおいて薬剤の抗ウイルス効果を検討した結果、ribavirin に優れた効果があることを見出した。そこで、IFN の投与では臨床症状の進行が抑えられなかった SSPE 患者において ribavirin 静注療法、さらには脳室内投与療法を試み、良好な治療成績を得た。現在 ribavirin 療法の有効性と安全性を検証しているところである。本療法に至る経緯とこれまでの治療成績を紹介する。

Key words: subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), ribavirin, intraventricular administration

亜急性硬化性全脳炎、リバビリン、脳室内投与

1. はじめに

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis; SSPE) は、麻疹罹患後おおよそ 2～10 年の潜伏期間の後に中枢神経症状を呈し、一旦発症後は進行性に増悪し、高度の痴呆、植物状態となり死に至るスローウィルス感染症である¹⁾。SSPE 患者の脳組織と麻疹ウイルスに感受性のある細胞を混合培養すると、抗原性は麻疹ウイルスに極めて類似しているが、細胞結合性で感染性遊離ウイルスを産生しない麻疹様ウイルスが分離される。これがいわゆる SSPE ウィルスである。SSPE ウィルスの遺伝子を通常の麻疹ウイルスと比較すると、M 遺伝子、F 遺伝子、H 遺伝子など、構造蛋白をコードする遺伝子に変異がみられ、これが感染性遊離ウイルスを産生できない、あるいは神経病原性があるなどの生物学的特徴に関与すると考えられている。

SSPE 患者の臨床経過をみると、麻疹から回復した後、数年におよぶ潜伏期間を置いて発症して来る。発症後比較的初期の段階ではウイルスの発現は非常に低く、その後病気の進展に伴いウイルス発現が増加する。すなわち、潜伏状態から SSPE ウィルスの増殖期に移行して脳内病変が拡大し、臨床症状を呈するに至ると推測される。したがって、SSPE ウィルスの増殖を完全に抑制することができれば、病気の進行を阻止し、治癒も望めると考えられる。今まで、SSPE に対し amantadine²⁾、inosiplex^{3,4)}、interferon(IFN)⁵⁻⁹⁾、cimetidine¹⁰⁾などが試みられている。これらの中で統計的に有効性が証明されているのは inosiplex と IFN である。しかし、その効果は確実とは言えず、全く無反応の例も少なからず存在する。治療初期には有効と思われた例においても、長期的な予後は思わしくない¹¹⁾。

1 福島県立医科大学医学部小児科 [〒960-1295 福島市光が丘1番]

2 熊本大学医学部発達小児科

図1

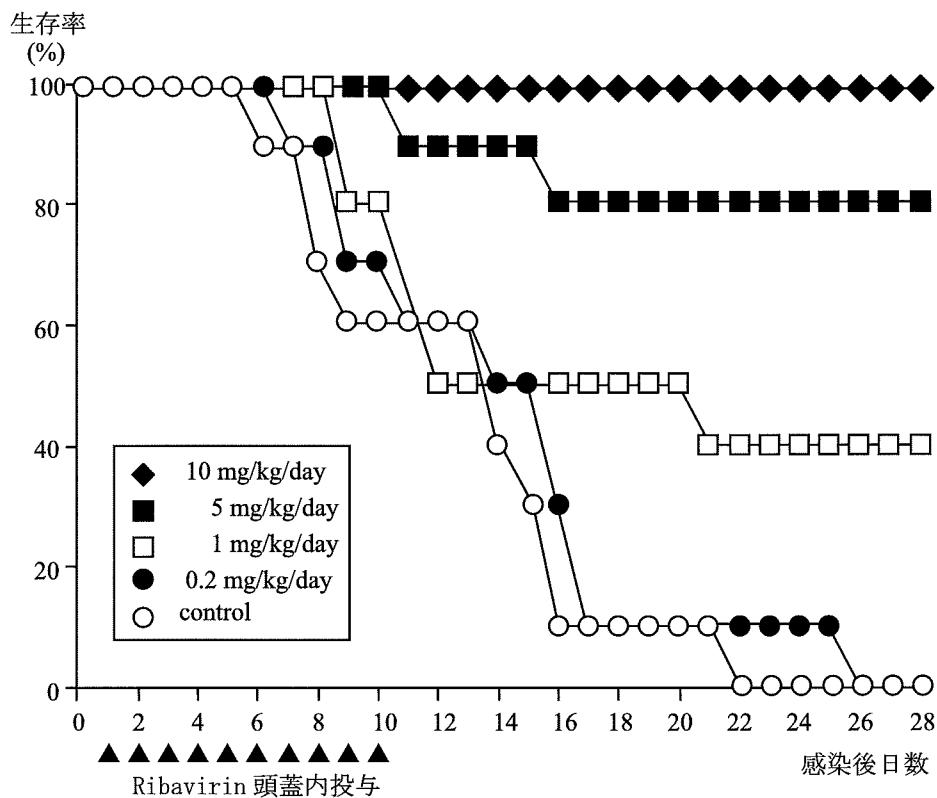


図1 ハムスターを用いたSSPEモデルにおけるribavirinの治療効果

2. 組織培養におけるSSPEウイルスに対する抗ウイルス効果¹²⁾

SSPEウイルスに対し、現在使用されているinosiplexやIFNよりも抗ウイルス効果の高い薬剤があれば、SSPEに対する新たな治療薬になると考えられる。そこで、これらの薬剤を対照薬として、RNAウイルスに対し効果の期待される種々の抗ウイルス剤について、SSPEウイルスに対する効果を組織培養上で比較検討した。使用したウイルスは、本邦においてSSPE患者脳より分離されたNiigata-1株である。検討した薬剤は、ribavirinを含む20種類の核酸誘導体と、これまで効果があると報告されているamantadine、inosiplex、IFNを含めた計23種類である。マイクロプレートにVero細胞の単層を作成し、これに40-50PFU (plaque forming units) のSSPEウイルスを接種した。2時間吸着後、未感染ウイルスを洗浄除去し、種々の濃度の薬剤を含む、0.6%メチルセルロース含有維持培地を重層した。5日間培養後、SSPEウイルスによるplaques数を数え、薬剤を含まないコントロールのplaques数の50%に抑制する薬剤濃度を求め、これを50%有効濃度とした。検討

した薬剤の中で、3-deazaguanine、pyrazofurin、ribavirin、EICAR、6-azauridineの5種類の核酸誘導体とIFN- α が毒性濃度（形態学的变化を来す最小濃度）よりも低い濃度でSSPEウイルスの増殖を抑制した。Ribavirinは、SSPEウイルスのplaques形成を約10 μ g/mlの濃度で50%に、50 μ g/ml以上の濃度でほぼ完全に抑制した。

3 ハムスターを用いたSSPEモデルにおける治療効果

SSPEウイルスをハムスターの頭蓋内に接種すると、接種後3～10日で易刺激性、ミオクローヌス、麻痺などの神経症状を発症し、6～20日で死亡する。脳波上では、発作性同期性高振幅徐波が観察される¹³⁾。これらは、臨床上SSPE患者で観察される症状であり、脳波所見である。このSSPEモデルを用いて、組織培養上SSPEウイルスに対して効果を示したribavirinの抗ウイルス効果を検討した。3～4週齢のハムスターの頭蓋内に、500PFUのSSPEウイルスを10時間間隔で2回接種し、初回ウイルス接種後12時間より24時間ごとに10回薬剤を頭蓋内に投与した。56日間症状の出現や

図 2

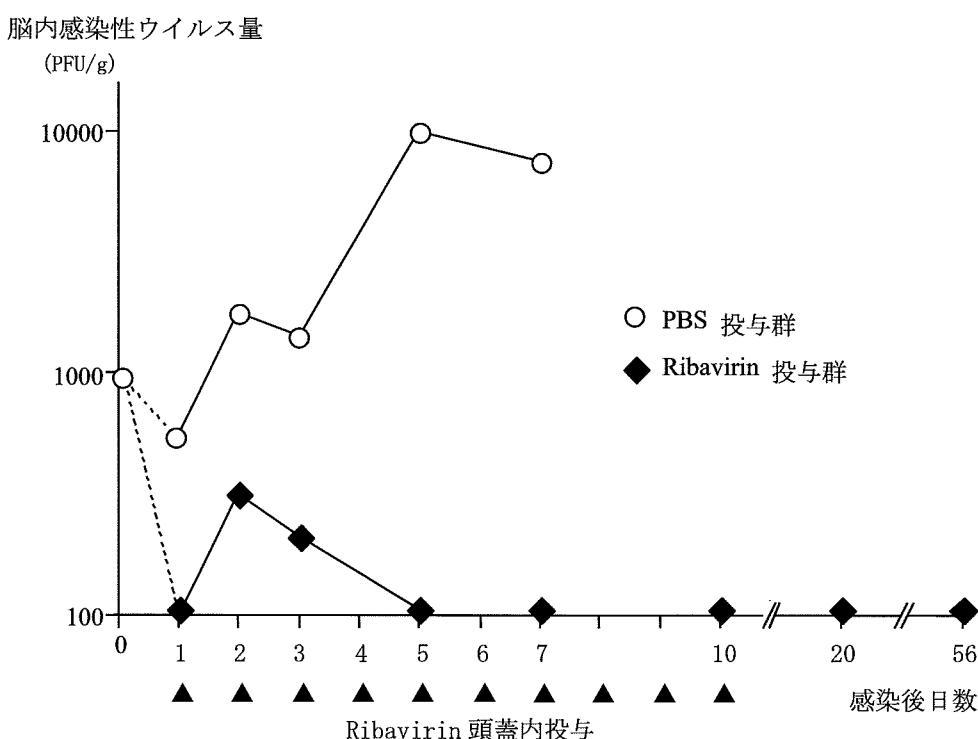


図 2 ハムスター脳内における感染性 SSPE ウィルス量の定量

死亡の有無を観察し、薬剤の治療効果を判定した。無治療群は、ウイルス接種後 3 週までに全例死亡した。Ribavirin は、投与量依存性に生存率を改善させ、1mg/kg/day で 40%、5mg/kg/day で 80%、10mg/kg/day 以上で 100% が生存した（図 1）¹⁴⁾。しかし、40mg/kg/day の投与により毒性が出現した。

Ribavirin 10mg/kg/day を投与したハムスターは、全例が生存し、生存したハムスターは全く神経症状を呈さず、後遺症も残さなかった。そこで、この投与量における脳内での SSPE ウィルス増殖の有無を調べた。ウイルス感染後経時にハムスターを屠殺し、脳内の感染性 SSPE ウィルス量を測定した。PBS 投与群では、ウイルス接種 24 時間より 120 時間にかけてウイルス量は増加し、その後 168 時間まで高値が持続し死亡した。ウイルス量の最高値は 15,000PFU/g であった。一方、ribavirin 治療群では、感染後 48 時間に一旦 300PFU/g に達したが、その後は減少し、120 時間以降は感染性ウイルスは全く検出されなかった。感染後 10 日間 ribavirin 投与を継続した後中止したが、観察期間の 56 日まで、感染性ウイルスの回復はみられなかつた（図 2）¹⁴⁾。

SSPE モデルにおける ribavirin の有効濃度を求めるため、摘出した脳内の ribavirin 濃度を HPLC (high-performance liquid chromatography) 法により測定した。SSPE モデルにおいて 100% が生存する ribavirin 10mg/kg/day の投与において、脳内 ribavirin 濃度は 50μg/g 以上を 10 日間維持した。Ribavirin の毒性濃度を求めるため、10mg/kg を 6 時間あるいは 3 時間おきに投与し、ハムスターが死亡した時点での脳を取り出し濃度を測定したところ、250～350μg/g であった（図 5）¹⁵⁾。

以上のことから、ribavirin はハムスターを用いた動物モデルにおいて治療効果を示すこと、100% の生存が得られる脳内 ribavirin 濃度は 50～100 μg/g で、これは組織培養において SSPE ウィルスの増殖を完全に抑制する濃度に一致すること、ある期間ウイルスの増殖を完全に抑制すればウイルスを消滅せしめる可能性があることなどが示された。ただし、ribavirin の有効安全域は狭く、投与の際には ribavirin の濃度をモニターする必要があると思われた。

図3

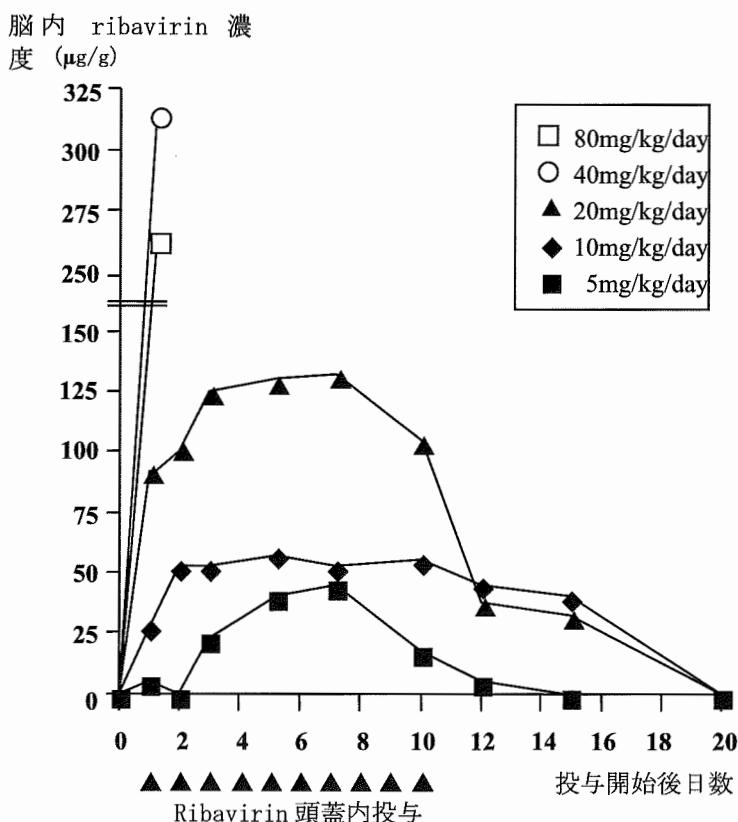


図3 ハムスター脳内における ribavirin 濃度の測定

4. SSPE 患者における ribavirin 療法の試み

Ribavirin は、他の疾患において経口投与あるいは経静脈投与されている薬剤である。経口投与では、髄液中 ribavirin 濃度が SSPE ウィルスに対する有効濃度に達しないことは既に知られている¹⁶⁾。そこで、IFN 単独投与では臨床症状の進行が迎えられなかつた SSPE 患者 2 例に対し、ribavirin 経静脈投与と IFN 脳室内投与の併用を試みた。まず、患者の入院施設の倫理委員会の承認を受け、詳細な説明の上で患者両親より同意を得て、IFN に併用して ribavirin の経静脈投与を開始した。Ribavirin 1 回量 10mg/kg、1 日 3 回投与から開始し、1 回量を 20mg/kg、30mg/kg と增量した。Ribavirin 投与は 7 日間継続し 7 日間休薬を基本とし、これを繰り返した。濃度の安定する 15 回目の投与後 3 時間に血清と髄液を採取し、HPLC 法により ribavirin の濃度を測定した。血清中 ribavirin 濃度は、投与量依存性に 1.3 から 20.9 μg/ml に上昇した。Ribavirin の血液から髄液への移行は比較的良好で、髄液濃度は血清濃度の 74% (50 – 89%) であった。髄液中 ribavirin 濃度は、投与量依存性に 1.1 から 17.4 μg/ml に上昇した。1 回

量 20mg/kg 以上の投与により、髄液中 ribavirin 濃度は、組織培養および動物実験における SSPE ウィルスに対する 50% 有効濃度である 7.5 μg/ml 以上を維持した¹⁷⁾。

Ribavirin 治療開始時 Jabbour の分類で 3 期に進行していた症例 1 では、筋緊張亢進、神經因性膀胱、嚥下障害などの臨床症状に改善がみられたが、6 カ月の治療終了時点での病期は 3 期であった。症例 2 は、Jabbour の分類の 2 期に治療を開始したところ、ミオクローヌスの消失、右感音性難聴の軽快など、臨床症状に著明な改善をみた。病期は Jabbour 分類の 1 期に改善した。また、臨床症状の改善に伴って、髄液中麻疹 HI 抗体値が減少した(図4)¹⁸⁾。Ribavirin 経静脈投与による副作用としては、20mg/kg 以上の投与の継続により、貧血と口唇腫脹がみられたが、投与の中止によりすみやかに軽快した。

Ribavirin 経静脈投与は治療継続中は有効であったが、中止後に症状は再燃し、髄液中麻疹抗体値が再上昇した(図4)。SSPE ウィルスの消失を期待するには、中枢神経系における ribavirin 濃度をさらに高く保つ必要があるが、経静脈的投与量をこれ以上増加するのは副作用の点から困難であった。それまで、頭蓋内への ribavirin 投与の報告はなかつたが、我々の基礎研究の結果を根拠として、米国において 1 例の SSPE 患者に対し ribavirin の脳室内投与が行われ、副反応はみられず有効であったとの報告がなされた¹⁹⁾。再度、倫理委員会の承認と患者家族の同意を得て、ribavirin の脳室内への直接投与を試みた。

組織培養および動物モデルにおいてウイルス増殖を完全に抑制し、かつ安全な濃度である 50 – 150 μg/ml を髄液中の目標濃度とした。0.25mg/kg から開始し徐々に投与量を増加したところ、1.0mg/kg の投与で投与後 2 時間の濃度が目標濃度に達した。しかし、半減期が 2 – 6 時間と比較的短かったので、投与を 12 時間おきに繰り返した。これにより、髄液中 ribavirin 濃度はほぼ目標濃度を維持した。5 日間投与 9 日間休薬を 1 クールと

図 4

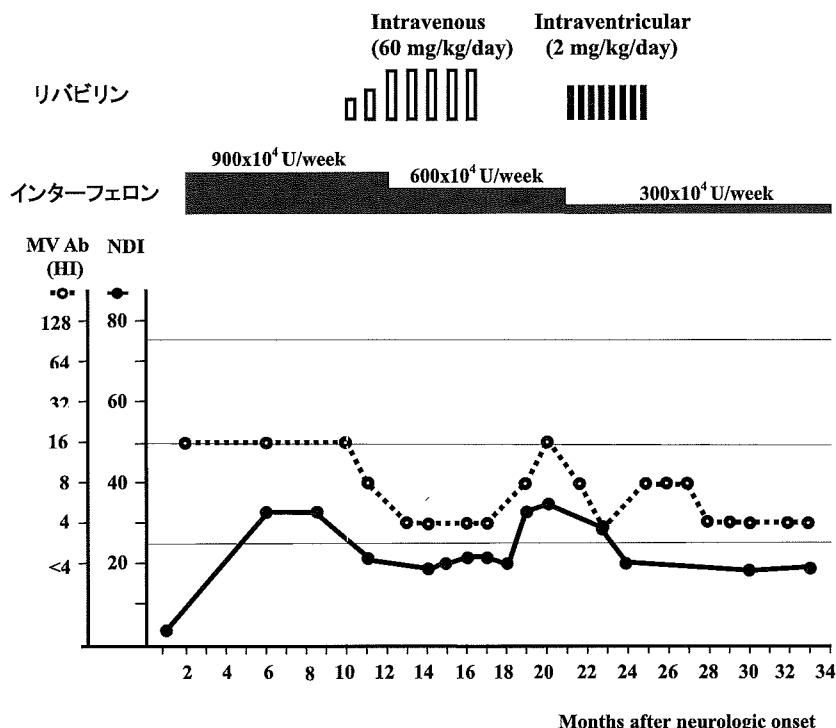


図 4 リバビリン治療患者における臨床症状スコアと髄液中麻疹抗体価の推移

してこれを繰り返した。投与時に軽度の頭痛や眠気を訴えたり、投与の継続により口唇が腫脹するといった副反応がみられたが、重篤なものは無かった。症例 1においては、症状に改善は見られなかったが、髄液中麻疹抗体価が低下した。症例 2においては、再び症状に改善が見られ、3ヵ月の脳室内投与後治療を中止した。髄液中麻疹抗体価は4倍となり、

治療中止後も長期間症状の再燃はない（図 4）。

5. リバビリン脳室内投与療法

リバビリン脳室内投与が行われ、我々の施設で髄液中リバビリン濃度を測定した患者のなかで、長期間経過を観察している症例は5例である。これらの症例の臨床症状（NDI）スコアをみると、2例が改善、

図 5 Start of ribavirin therapy

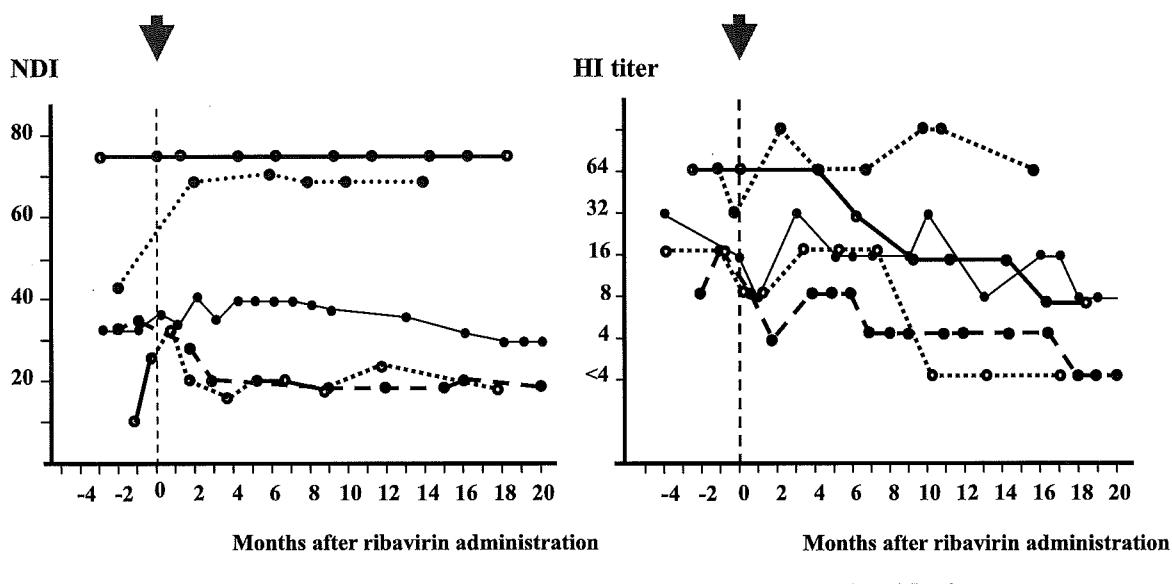


図 5 髄液中リバビリン濃度を測定した5症例の臨床症状スコアと髄液中麻疹抗体価の推移

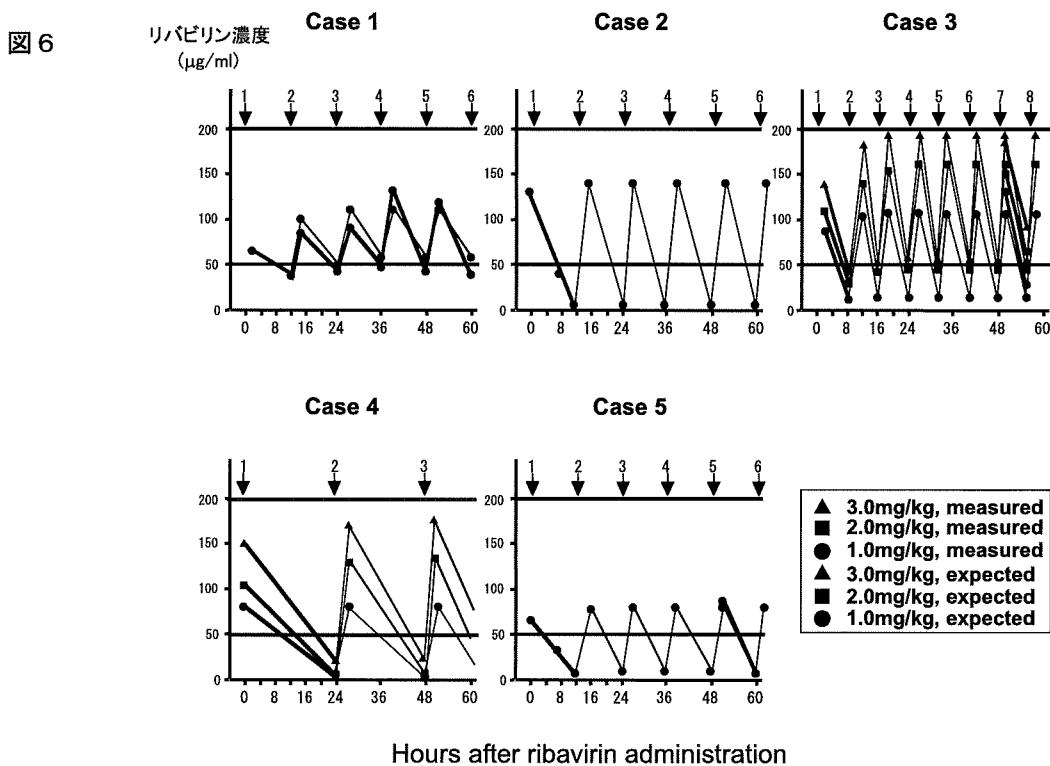


図6 脳室内リバビリン投与による髄液中リバビリン濃度

2例は不变、1例が増悪であった。髄液中麻疹ウイルス抗体価をみると、4例は治療開始前に比較して4倍以上の低下を示したが、1例では低下がみられなかった。結局、5例中4例で、臨床症状スコアあるいは髄液麻疹抗体価の何れかに改善がみられ、リバビリン療法は有効であったと判断された(図5)。両者で有効性が確認できなかったのは1例(Case 5)のみであるが、本例では髄液中リバビリン濃度が十分な有効濃度に維持されていなかった(図6)²⁰⁾。

これまで国内においてリバビリン脳室内投与療法が施行された20例を対象にアンケート調査を実施し、有害事象と有効性を調査した(表1)。有害事象としては、傾眠傾向、発熱、口唇腫脹、全身倦怠、肝機能障害、嘔気・嘔吐、細菌性髄膜炎、血圧低下などが報告された。細菌性髄膜炎以外は一過性であり、治療の中止により改善した。細菌性髄膜炎は20例中4例と比較的高頻度に認められた重篤な副反応であるが、これはオンマヤーリザーバー穿刺に伴う合併症であり、穿刺手技上の問題である。有効性はNDIスコアで評価し、3例が改善、3例が不变、14例が悪化した。病期の比較的早い時期に治療を開始した症例で有効例が多くみられた。

以上より、リバビリン脳室内投与療法を副反応なく安全に行うには、髄液中リバビリン濃度をモニターし投与量を決定することと、細菌性髄膜炎の合併を防ぐため穿刺手技に十分注意を払うことが必要であり、臨床的な有効性を得るには、比較的病期の早い時期に治療を開始すること、髄液中リバビリン濃度を有効濃度に維持するように十分量のリバビリンを投与することが必要と考えられた。

おわりに

Ribavirinは、組織培養においてSSPEウイルスの増殖を抑制し、動物モデルにおいて治療効果を示した。また、SSPE患者において髄液中ribavirin濃度を有効濃度に保つことにより、臨床症状が改善し、髄液中麻疹抗体価が低下する症例があった。リバビリン脳室内投与療法が、真に有効な治療法であるか否かを検証するには、髄液中のribavirin濃度と副反応を厳重にモニターしながら、病期の比較的早い時期に治療を開始した症例を集積し、長期間経過を観察する必要があろう。

表 1 SSPE 患者 20 例に対するアンケート調査結果

症例 (性別)	転帰	発症 年齢	診断時			リバビリン開始時			調査時／終了時		
			罹病 期間	病 期	スコア	罹病 期間	病 期	スコア	罹病 期間	病期	スコア
1(女)	生存	11y9m	1m	I		1y8m	II	36	8y1m	III	54
2(男)	生存	12y11m	6m	II	25	1y9m	III	75	8y3m	IV	83
3(女)	生存	4y4m	7m	II	55	1y9m	II	74	4y5m	III-IV	74
4(男)	生存	1y6m	4y	II	77	5y10m	III	77	6y7m	III	73
5(女)	生存	13y	7m	II	34	2y7m	II	38	4y1m	II	31
6(女)	生存	10y8m	6m	II	27	1y6m	II	12	5y2m	II-III	18
7(男)	死亡	3y4m	2m	II	22	5m	II	45	1y10	III	69
8(女)	生存	4y4m	1m	II	49	2m	III	71	3m	III	71
9(男)	生存	10y4m	1m	II	10	2m	II	33	2y10	III	60
10(女)	死亡	8y	8m	II	42	8m	III	74	1y2m	III	71

症例 (性別)	転帰	発症 年齢	診断時			リバビリン開始時			調査時／終了時		
			罹病 期間	病期	スコ ア	罹病 期間	病期	スコ ア	罹病期 間	病期	スコア
11(男)	生存	12y2m	1m	II		5y6m	II	38	5y8m		39
12(女)	生存	5y2m	2m	II	58	1y5m	III	71	2y2m	IV	81
13(女)	生存	7y3m	1m	II		2m	III	64	1y1m	III-IV	75
14(女)	生存	5y1m	6m	II	12	1y8m	II	30	4y8m	IV	68
15(男)	死亡	7y2m	5m	II	22	7m	II	24	9m	II	32
16(男)	生存	16y	2m	II -	23	3m	III	32	5m	III	42
17(女)	生存	2y6m	2m	II		1y7m	IV		2y4m	IV	
18(女)	生存	5y5m	1m	II	44	1m	II	52	1y4m	III	67
19(男)	生存	9y2m	2m	I	30	3m	II	40	1y5m	III	74
20(男)	生存	15y	5m	II	11	2y8m	II	18	5y8m	I	

文 献

- 1) Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric neurology: Principles and practice*, 2nd ed. Vol 1. St Louis, Missouri: Mosby, 671-679, 1999.
- 2) Robertson WC, Clark DB, Markesberry WR. Review of 38 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on the natural course of the disease. *Ann. Neurol.* 8: 422-425, 1980.
- 3) Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, Jabbour JT, Maxwell KW. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* I, 1034-1037, 1982.
- 4) Fukuyama Y, Nihei K, Matsumoto S, et al. Clinical effects of MND-19(inosiplex) on subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 9: 270-282, 1987.
- 5) Panitch HS, Plascencia JG, Norris FH, Cantell K, Smith RA. Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. *Neurology*, 36: 562-566, 1986.
- 6) Kuroki S, Tsutsui T, Yoshioka M, et al. The effect of interferon on subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 11: 65-69, 1989.
- 7) Yoshioka H, Nishimura O, Nakagawa M, et al. Administration of human leukocyte interferon to patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 11: 302-307, 1989.
- 8) Yalaz K, Anlar B, Oktem F, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 42: 488-491, 1992.
- 9) Gereroso G, Yamani s, Crowell J, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular a-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 15: 346-355, 1993.
- 10) Anlar B, Gucuyener K, Imir T, Yalaz K, Renda Y. Cimetidine as an immunomodulator in subacute sclerosing panencephalitis: a double blind, placebo-controlled study. *Pediatr. Infect. Dis J.* 12: 578-581, 1993.
- 11) Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Kose G. Long-term follow up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular a-interferon. *Neurology* 48: 526-528, 1997.
- 12) Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, De Clercq E. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 12: 87-98, 1989.
- 13) Sugita T, Shiraki K, Ueda N, et al. Induction of acute myoclonic encephalopathy in hamsters by subacute sclerosing panencephalitis virus. *J Infect Dis* 150: 340-347, 1984.
- 14) Honda Y, Hosoya M, Ishii T, Shigeta S, Suzuki H. Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrob agents Chemother.* 38: 653-655, 1994.
- 15) Ishii T, Hosoya M, Mori S, Shigeta S, Suzuki H. Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 40: 241-243, 1996.
- 16) Ogle JW, Toltzis P, Parker WD, et al. Oral ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 159: 748-750, 1989.
- 17) Hosoya M, Shigeta S, Tomoda A, et al. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 943-945, 2001.
- 18) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon-a and ribavirin for SSPE. *Pediatr Neurol.* 24: 54-59, 2001.
- 19) Stephen BT, Ramel AC, Cormac AO. Intraparenchymal alpha-interferon and intraventricular ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Neurology* 54: A430, 2000.
- 20) Hosoya M, Mori S, Tomoda A, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 4631-4635, 2004.

〈シンポジウム〉 インフルエンザ脳症ガイドライン

インフルエンザ脳症ガイドライン：初期対応と診断

水 口 雅

[要旨] インフルエンザ脳症は、インフルエンザ感染症を契機に生ずるさまざまな急性脳症の総称である。インフルエンザ脳症の最も重篤な病型では、炎症性サイトカインが過剰に産生され、脳や諸臓器の実質細胞がアポトーシスに陥る。治療としてメチルプレドニゾロン・パルス療法など抗サイトカイン・脳保護療法が考案され、その効果が検証されてきた。1995年、厚生労働省研究班により刊行されたインフルエンザ脳症ガイドラインは、疑い症例に対する初期対応から早期診断と治療、後遺症に対するリハビリテーション、予後不良例の家族・遺族に対するグリーフケアまでを含む包括的な指針である。初期対応と診断においては、可及的早期の診断・治療開始が強調されているが、診断の感度を上げるために特異度が犠牲となっている面がある。

Key words : 急性脳症、診断、けいれん重積型急性脳症、先天代謝異常症

はじめに

日本ではインフルエンザ流行期になると、乳児を中心とした種々の型の急性脳症（表1）が多発する¹⁻³⁾。これらはインフルエンザ脳症と総称される。1998年に厚生労働省のインフルエンザ脳症研究班（森島班）が発足し、まず疫学と病態が研究された。疫学研究の結果、日本における症例数は年間50～数百であること、死亡率は30%と高率であることが判明した。病態研究からはReye様症候群、急性壊死性脳症など最重症の病型ではサイトカインの嵐（cytokine storm）の生じていること⁴⁻⁷⁾、脳や全身臓器でアポトーシスの生じていること^{8,9)}が明らかにされた。予後を改善するための治療として、従来の対症療法（呼吸・循環・体液管理、けいれん抑制、頭蓋内圧降下療法など）のみでは不十分と考えられた。より積極的な抗サイトカイン療法、脳保護療法が考案され、これらを盛り込んだパンフレット「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療（試案）」が同研究班のメンバーにより、2000年度に刊行された（改訂版が翌年度に刊行された）¹⁰⁾。これにより、全国的にステロイド・パルス、ガンマグロブリン大

量などの抗サイトカイン療法が積極的に施行されるようになった。研究班では2002/03シーズンおよび2003/04シーズンの治療成績に関する全国調査を行い、その知見を踏まえて「インフルエンザ脳症ガイドライン」をまとめ、2005年11月に公表した¹¹⁾。

本稿ではまず本ガイドラインの概要を述べ、次にガイドラインに沿った初期対応と診断を論じる。

表1 インフルエンザ脳症の前駆症状としての異常言動・行動の例
(インフルエンザ脳症ガイドラインより引用)

- ①両親がわからない、いない人がいると言う。
- ②自分の手を噛む（食べ物と食べ物でないものとを区別できない）。
- ③アニメのキャラクター、象、ライオンなどが見える（幻視・幻覚的訴え）。
- ④意味不明な言葉を発する、ろれつが回らない。
- ⑤おびえ、恐怖、恐怖感の訴え・表情
- ⑥急に怒りだす、泣きだす、大声で歌いたす。

ガイドラインの構成

インフルエンザ脳症ガイドラインは、脳症が疑われる症例の初期対応（第I章）にはじまって急性期の診断基準（第II章）、治療指針（第III章）から慢性期（回復ないし死亡にいたる時期）のリハビリテーション（第IV章）、グリーフケア（第V章）までカバーした包括的な指針である。第I・II章の概要はそれぞれフローチャート（図1、図2）として示されている。本ガイドラインは、パンフレット、インターネット（岡山大学小児科ホームページなどからアクセス可能）、雑誌¹¹⁾で閲覧できる。

急性期の診療に関する指針（第I・II・III章）をまとめたのみでなく、予後不良（神経学的後遺症ないし脳死）の症例に対する継続的ケア（第IV・V章）について、救急病院・リハビリ専門施設・保健所のスタッフ、患児の家族・遺族が議論して包括的ケアの指針を示したことは、本ガイドラインの大きな特長である。

初期対応

インフルエンザ脳症ガイドラインの第I章では、インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応について、一次医療機関（開業医・診療所）から二次・三次医療機関への患者転送の基準が具体的に記され

ている。フローチャート（図1）では、初発神経症状が「けいれん」、「意識障害」、「異常言動・行動」のいずれであるかにより、症例が3分類される。

1. けいれん

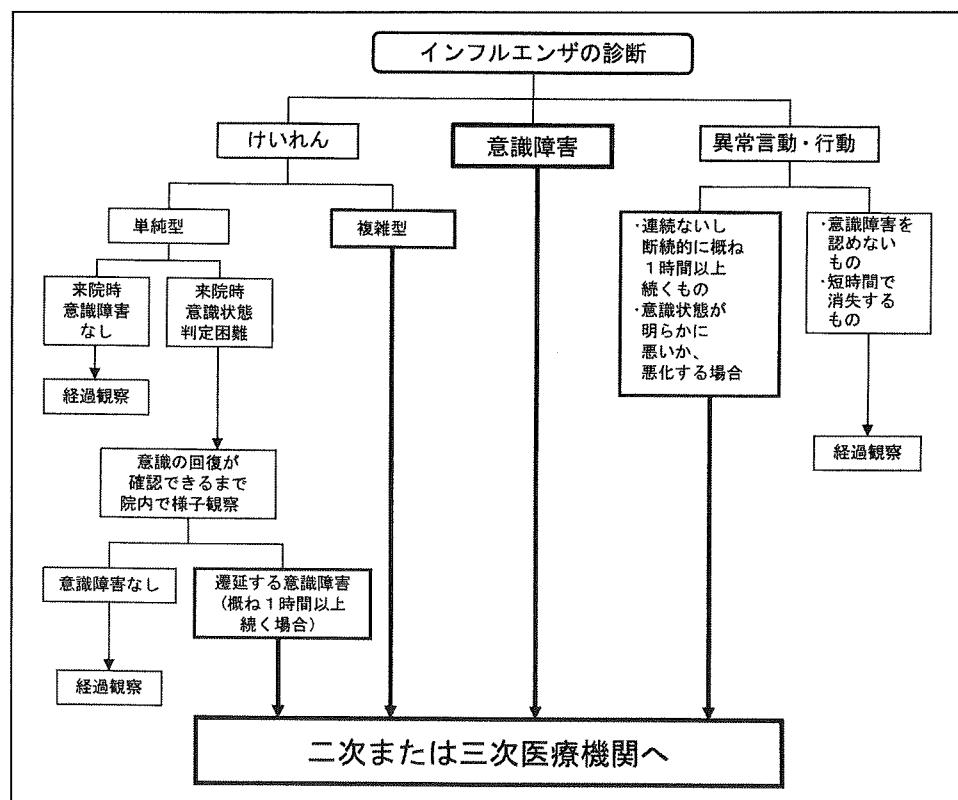
脳症と熱性けいれんの鑑別はしばしばに困難であるため、慎重な対応が求められる。発熱にともなうけいれんに対する対応は、それが単純型（持続時間が15分以下で、繰り返さず、左右対称のけいれん）か複雑型（上三者のいずれかを満たさない発作）かにより分かれる。複雑型けいれんの患児は、原則として転送すべきである。

単純型で来院時に意識障害がない場合、脳症のリスクは低いと判断し、帰宅、保護者による経過観察で良いとする。いっぽう来院時に明らかな意識障害があれば、転送すべきである。けいれん発作や抗けいれん薬の影響などのため意識レベルの判定が困難な場合は、意識の回復が確認できるまで院内で経過観察する。概ね1時間以上の時間が経っても、意識障害が遷延している場合は転送とする。

2. 意識障害

意識障害で初発した症例は直ちに転送とする。この際、軽度の意識障害（Japan Coma Scale (JCS) I-1からII-10まで）の判定は、年長児（学童）で

図1 インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応（インフルエンザ脳症ガイドラインより引用）



は容易であるが、脳症の好発する乳幼児では困難ないし不可能なことが多い。乳幼児で容易に判定できる意識障害はJCS II-20以上と考えるのが現実的であろう。

3. 異常言動・行動

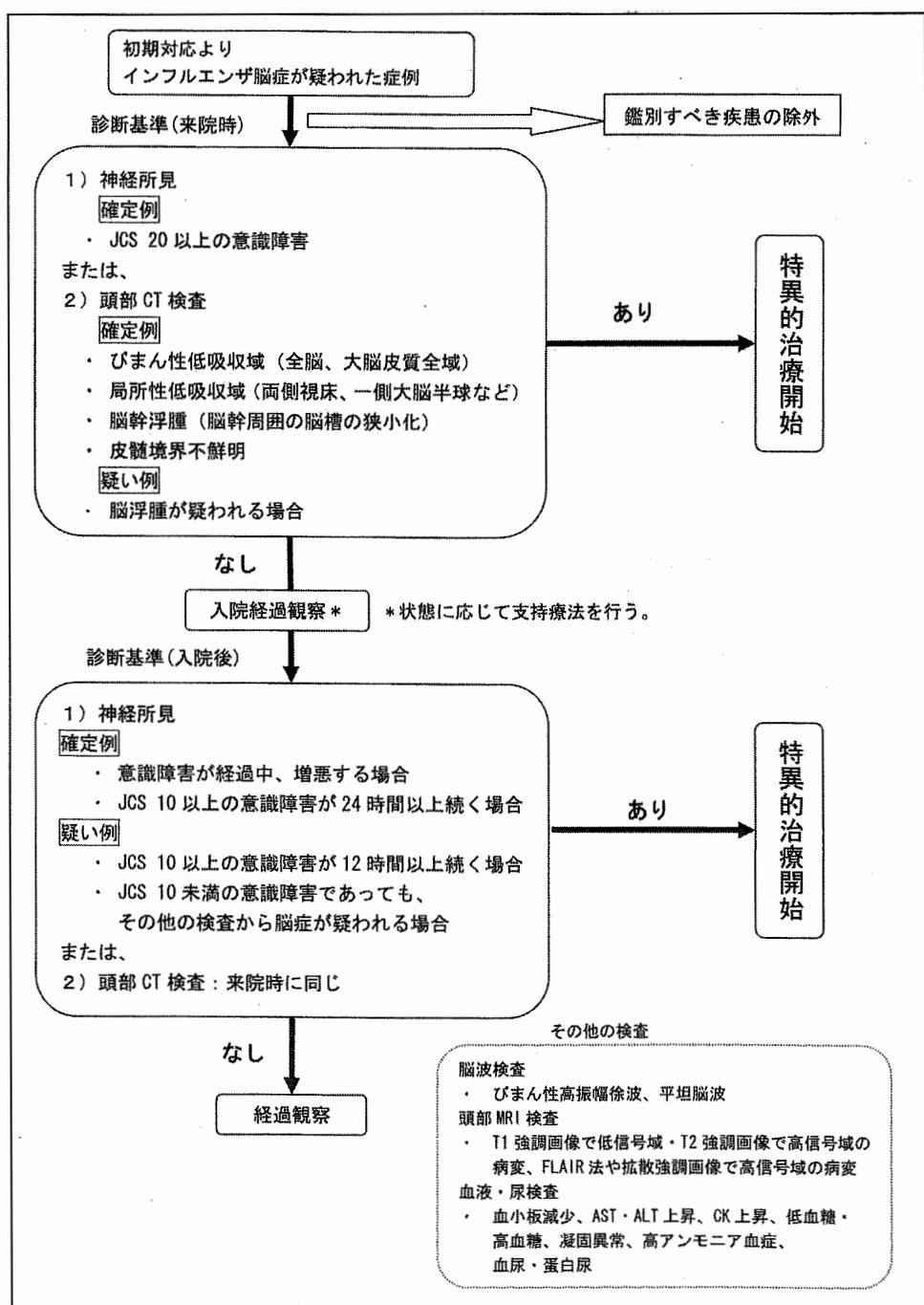
軽度の意識障害に興奮が加わった状態を譫妄(delirium)という。脳症の患児の一部で初期症状として異常言動・行動(表1)が見られ、その背景には譫妄の存在が推測される。脳症の初期症状といわゆる「熱譫妄」の鑑別が重要である。しかし異常言動・行動の内容から両者を区別することはできず、

時間経過の違いを見極めるしかない。「熱譫妄」は一過性であるのに対し、脳症では意識障害が増悪してゆくので、意識レベルの経時的推移を観察することがポイントとなる。来院時すでに意識障害を認めない、または異常言動・行動が短時間で消失した場合は帰宅、経過観察とすることが可である。これに反し、連続的・断続的に概ね1時間以上続いたり、意識状態が明らかに悪いか、悪化する場合は患児を転送する。

4. 小児救急に関わる問題点

以上の基準にもとづいて二次・三次医療機関に移

図2 インフルエンザ脳症の診断指針
(インフルエンザ脳症ガイドラインより引用)



送される患児のうち、実際にインフルエンザ脳症と診断される患児は、ごく一部に過ぎない。それは、このフローチャートが偽陰性（本当は脳症なのに、熱性けいれんまたは熱譫妄と誤診されて移送されない）を防ぐことを第一の目標としているからである。

しかし、わが国的小児救急の現状、およびインフルエンザ流行時にかかる負荷を考えると、過大な数の患児が二次・三次病院へ集中することによる弊害、またガイドライン遵守の実現可能性についても配慮しなければならない。

診 断

ガイドラインの第Ⅱ章では、二次・三次医療機関において、インフルエンザ脳症の疑われる患児が来院してから、診断・治療開始に至るまでの流れが、フローチャート（図2）としてまとめられている。

臨床現場における診断を容易、迅速とするため、鑑別すべき疾患（表2）の除外は簡素化されている。来院時と入院後（経過観察を12～24時間行った後）の2段階における脳症の診断基準（表3）が示される。ここでは臨床症状（意識障害の程度と持続時間）と頭部CT所見（脳浮腫、低吸収域）のみにもとづいた判断が最優先されており、他の検査（血液、脳

表2 インフルエンザ脳症の鑑別診断
(インフルエンザ脳症ガイドラインより引用、一部簡略化)

感染性・炎症性疾患
1. 脳炎・脳症
単純ヘルペスウイルス脳炎など
2. 隹膜炎
細菌性髄膜炎など
3. 脳膜瘍
4. 硬膜下膿瘍
5. 脱髄性疾患
急性散在性脳脊髄炎（ADEM）など
6. 自己免疫疾患
頭蓋内疾患
1. 頭蓋内出血
2. 血管性疾患
3. 脳腫瘍
代謝性疾患・中毒
1. ミトコンドリア脳筋症
2. Wernicke脳症
3. その他
臓器不全
肝、腎、肺、心
その他
熱中症など

脊髄液、脳波など）は付随的な位置に置かれている。

1. 疑診例に対する特異的治療の問題

本ガイドラインは、インフルエンザ脳症を可及的早期に診断し、そこで治療を開始することに主眼を置いている。とくに第Ⅱ章では、「脳症の疑い例」と診断された段階で、直ちに脳症に対する特異的治療を開始すべきと推奨している（図2）。この推奨の背景には、「脳症の症例に対する特異的治療開始の時期が遅れるのは非常にまずい。もし脳症でない症例（複雑型熱性けいれんなど）に対し早まって（誤って）ステロイド・パルスなどの脳症に対する治療（表2）をやってしまっても、大きな実害はない」という考え方がある。

表3 インフルエンザ脳症の診断基準

（インフルエンザ脳症ガイドラインより引用、一部簡略化）

A. 診断基準（来院時）

1) 神経所見

確定例

- ・JCS20以上の意識障害
- 2) 頭部CT検査

確定例

- ・びまん性低吸収域
- ・局所性低吸収域（両側視床、一側大脳半球など）
- ・脳幹浮腫（脳幹周囲の脳槽の狭小化）
- ・皮齶境界不鮮明

疑い例

- ・脳浮腫が疑われる場合

B. 診断基準（入院後）

1) 神経所見

確定例

- ・意識障害が入院後、増悪する場合
- ・JCS10以上の意識障害が24時間以上続く場合
- 疑い例
- ・JCS10以上の意識障害が12時間以上続く場合
- ・JCS10未満の意識障害であっても、その他の検査から脳症が疑われる場合

2) 頭部CT検査

来院時に同じ。

C. その他の検査

- 1) 脳波検査
- 2) 頭部MRI検査
- 3) 血液検査・尿検査

いであろう。」という考えがある。しかしこれはデータにもとづかない専門家の意見に過ぎず、エビデンスレベルはきわめて低い。

2. 特殊型の問題

インフルエンザ脳症の診断上、とくに注意すべき点として、特殊型の存在が第Ⅱ章で指摘されている。

その第一は「けいれん重積型急性脳症」である^{1-3,12,13)}。本型は発症時のけいれん重積後にいったん意識が回復傾向を示す。この時点で、頭部CTに脳症を疑わせる所見はない。このため、ガイドラインのフローチャートに従っても、入院後数日間は急性脳症と診断できない例が多い。第4～7病日、発作の群発とともに意識状態が再び悪化した段階で、初めて本型と診断される例が多い。本型の早期診断は今後の研究課題として残されている。

第二に注意すべきは「有機酸・脂肪酸代謝異常症」の存在である。インフルエンザ脳症の約5%にこれらの先天代謝異常症が混入しているといわれ、特に脂肪酸転送・β酸化障害（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症や中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症など）が多い³⁾。確定診断には生化学的な特殊検査が必要であり、脳症の治療や再発予防の面でも、正確な診断が不可欠である。

おわりに

インフルエンザ脳症ガイドラインの第Ⅰ章（初期対応）と第Ⅱ章（診断）では、早期診断と早期治療開始が強調されている。主たる診断根拠は臨床症状と頭部CT所見に限定され、疑い診断の段階で脳症の特異的治療が開始される。

しかし現在、早期診断の感度・特異性が不十分であり、今後、より良い指標を得るための検査法（血液、髄液、画像）の開発が必要である。とくにけいれん重積型急性脳症の初期のマーカーが待望される。

現状では早期診断の感度を上げると偽陽性（脳症でない症例を脳症と誤診）の混入は不可避であり、その結果、非脳症例の一部に対し不必要的治療が施行されている可能性が高い。全般に診断・治療のエビデンスレベルが低く、疾患の性質上、今後のエビデンス蓄積にも困難が多い。

文献

- 1) 塩見正司：インフルエンザ脳症－臨床病型分類の試み－. 小児科臨床 53:1739-46, 2000.

- 2) 水口雅：急性脳炎・脳症からみたインフルエンザ. 小児内科 35: 1662-1666, 2003.
- 3) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalopathies associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 115: 45-56, 2007.
- 4) 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.
- 5) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al: Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. Scand J Infect Dis 35: 59-61, 2003.
- 6) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, et al: Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. Pediatr Int 45: 734-736, 2003.
- 7) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al: Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. J Infect Dis 188: 690-698, 2003.
- 8) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, et al: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. Acta Neuropathol (Berl) 105: 233-239, 2003.
- 9) Nunoi H, Mercado MR, Mizukami T, et al: Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. Pediatr Int 47: 175-179, 2005.
- 10) インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会, 編：インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療（試案・2001年度改訂版）. 2002.
- 11) 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班：インフルエンザ脳症ガイドライン. 小児科臨床 59: 339-364, 2006.
- 12) 塩見正司：テオフィリンは治療域濃度であっても、けいれん重積型急性脳症の原因となる. 小児科臨床 59: 187-196, 2006.
- 13) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al: Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology 66: 1304-1309, 2006.

〈シンポジウム〉インフルエンザ脳症ガイドライン

インフルエンザ脳症に対する支持療法と特殊療法－その科学的背景

Supportive and special therapies for influenza encephalopathy

Their scientific background

鍵本 聖一

[要旨] インフルエンザ脳症治療法のガイドライン策定にあたり、支持療法においては心肺機能の評価と安定化、けいれんの抑制と予防、脳浮腫対策、体温管理、水分や電解質、血糖値の安定化を目指すための方策が述べてある。これらは主として小児集中治療の分野での証左に基づいている。脳浮腫対策には低血糖やATPの枯渇をきたす代謝疾患が除外できないことからマニトールの使用を記載した。高体温では積極的に下げるが、アスピリン、メフェナム酸、ジクロフェナックはインフルエンザ脳症の増悪や発症を有意に高めるため、このリスクの少ないアセトアミノフェンを記載している。特異的治療や特殊治療については病態に基づく理論的背景から取り上げたが、症例による前向き調査で有意なものは少ない。パルス療法は脳症に想定される高サイトカイン状況を改善することを期待して行ない、発症早期の使用で予後がよいという報告がある。インフルエンザ脳症の一部、特に予後不良例では、血中チトクロームCが高いなど、広範な細胞のアポトーシスが短期間に起こっていることが想定されている。これに対するシクロスボリン療法の経験について述べる。

緒 言

インフルエンザ脳症はインフルエンザに罹患した若年小児に発症する重篤な急性脳症である。それまで元気であった乳幼児が突然発症し、死亡や重度後遺症にいたる劇的な経過をたどるために、社会的にもインパクトが強い。しかし、各施設での治療経験は限られており、前方視的な調査も行なわれていないため、十分な科学的証左が得にくい。ガイドラインの治療法の目的は、ひとえに患者の治療成績である。よそそうなものはできるだけ取り入れるというスタンスと、証拠のないものは一切盛り込まないというスタンスのあいだのどこを採用するか、現場で治療に当たる医師の裁量を担保しつつ、ぎりぎりの選択をおこなった。表1に、治療上の問題点を示す。今回、支持療法の項目を設け、けいれんのコントロー

ルを含む全身管理についての方策を取り入れた。インフルエンザ脳症に対し特に用なう特殊療法は理論的背景があり¹⁾、治療経験の有効例が報告され、ある程度実行可能なものを選択した。事項以下いくつかの点について順に述べる。

1. 支持療法について

本症患児は多くが年少であり、症状を訴えたり回避行動を起こすことが困難で、進行も急速であるため、病初からの全身管理の役割は大きい。次に述べる特異的治療法に踏み切れないまでも、行なって害になることはない点で、基本的な重要性を持つ。ガイドラインでは項目の列挙にとどまった部分もあるが、標準化された小児2次救命処置(Pediatric Advanced Life Support 2000)²⁾に準拠したも

表1 インフルエンザ脳症の治療戦略の問題点

原因に対する治療
アマンタジン、NA阻害剤の使用指標、基準
集中的な全身的支持療法
呼吸(気道確保、人工換気)、循環(昇圧剤)、鎮静 水、電解質バランス補正(CHDF)、血糖管理、出血予防(ATIII) 体温管理(脳低体温)、栄養管理(経腸、経静脈)、 感染予防(抗生素予防投与)
病態の進行阻止
高サイトカイン血症の是正(γ Globulin, パルス、血漿交換、 CHDF) アポトーシス抑制(CsA)、そのほか
救急システム
初療医療機関、初期治療のスタンダード、搬送、痙攣のとめ方 リハビリテーション

のである。これは多くの知見を集積して改定されてゆく、可及的 EBM に基づいた世界標準のものであり、小児科領域の医師の間に急速に普及しつつある。ガイドラインには、詳細や具体的方法や数値については必ずしも記載しなかったが、これを参照しながら治療を行なうわけであるから、必要に応じて具体的な記載を入れるといった改定を要するであろう。改定された 2005 年のものでは、さまざまな変更とともに、けいれん重積の対応にも言及されている。以下、ガイドライン³⁾ の順に解説する。

心肺機能の評価と安定化

初期対応、高次機関での対応の中で重要、かつ繰り返し評価は行い、常に軌道修正して行なうべきものである。ショックに対しては Fluid resuscitation を行い、ショックを離脱できなければカテコラミンの使用を記載している。骨髄針も含めた迅速なルートの確保については記載できなかった。

輸液の選択（表2）

ショックに対する Fluid resuscitation、初期輸液、維持輸液の要点を記載した。実際の輸液量や組成を規定するものではないが、低調液による輸液については、自由水クリアランスの低い小児では低ナトリウム血症に陥りやすいことが知られているため、特に注意を喚起してある⁴⁾。酸塩基平衡の急速な補正は避けること、NaHCO3 の投与は必ずしも要さないことを明記してある。

けいれんの抑制と予防

けいれん重積診療のガイドラインがまだ呈上されていない時点ではあったが、これの評価版のエッセンスを取り入れ、表にした。この中で座薬はけいれんを停止させる目的には適さないこと、予防目的の抗けいれん薬の投与には重症度を考慮すること、重積や群発のときには強力に抗てんかん薬の投与が必要であることを記載した。また、集中治療室で呼吸管理化で投与するのがぞましい薬剤としてチオペンタール、ペントバルビタール、チアミラールを挙げ、脳波のモニターも必要であることを明記した。しかし、けいれんの発症要因はひとつでなく、十分な全身管理と一体になって行なわれるべきである。けいれん重積のコントロールに際しても、心肺機能や体液バランスの安定化、低血糖の防止などの基本管理をおろそかにしてはならない。これらがけいれんの閾値を下げ、また、頓挫を妨げるからである。

脳圧亢進の管理

本邦で広く使用されているグリセロールについて、いくつかの代謝性疾患で悪化する^{5,6)} ことが報告されており、これらが否定できない状況では使用しないことが望ましい点を踏まえ、脳圧亢進のコントロールにはマンニトールが採用されている。

体温の管理

まだ低体温療法には証左はないが、40 度を超える高体温で生命予後の悪いことがわかっており、この場合は積極的に体温を下げることを推奨した。こ

表2 補液の開始

PALS provider manual (2005)で改変

- 循環血液量の確保: 生食または乳酸化リンゲルなどの電解質液
 - 代償性ショックのとき: 心筋炎が否認できないときは 10 ml/kg、それ以外は 20 ml/kg、ショックから離脱まで繰り返す(1回 5~10 分)
 - 血圧が安定したら初期輸液、補正、維持輸液に以降
 - 血圧が安定しない場合エピネフリン 0.01 mg/kg IV/IO
 - DOB ないし DOA 5 µg/kg/min で開始
- 電解質の補正
 - Na の急激な低下(1 日 12 mEq/l 以上)を避ける
 - 低調の維持輸液は危険、電解質のモニタは必須
 - 低 Ca に対しては塩化カルシウム 20 mg/kg IV 投与
 - 酸塩基平衡: 急激な補正是避ける。NaHCO3 は必ずしも必要ない
 - 血糖値: 100~150 mg/dl を保つ → モニタリングが必要
 - 一律の高濃度投与は危険もある → CTLN2 など

れに関して、アスピリンに加え、ジクロフェナック、メフェナム酸では使用例で死亡率が有意に高いことが判明しており、一方、予後に影響しなかったアセトアミノフェンを採用している。

2. インフルエンザ脳症の特異的治療法について

ガイドラインでは抗ウイルス療法、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ガンマグロブリン大量療法の3法が挙げられている。これらについては、十分な科学的根拠が得られているとはいえないものもあるが、理論的に有効性が期待され、また、担当施設が比較的容易に実施できるものを選択した。実施に当たり、脳症が確定してからではやや遅い場合もあり、疑い例でも実施される場合がありえることより、比較的侵襲が容認される範囲に留まるものを選択した。本稿ではメチルプレドニゾロン・パルス療法を取り上げる。

B. メチルプレドニゾロンパルス療法⁷⁾

比較的容易に実施できる治療法で、インフルエンザ脳症で想定されている中枢神経系の高サイトカイン血症の抑制効果が期待される。2002～2004年の全国調査ではメチルプレドニゾロン・パルス療法を施行した患者で早期（発症1～2日）に導入したもので予後が良好であったことが示されている。実施に当たっては血栓予防、血圧や眼圧、高血糖のモニタが必要である。

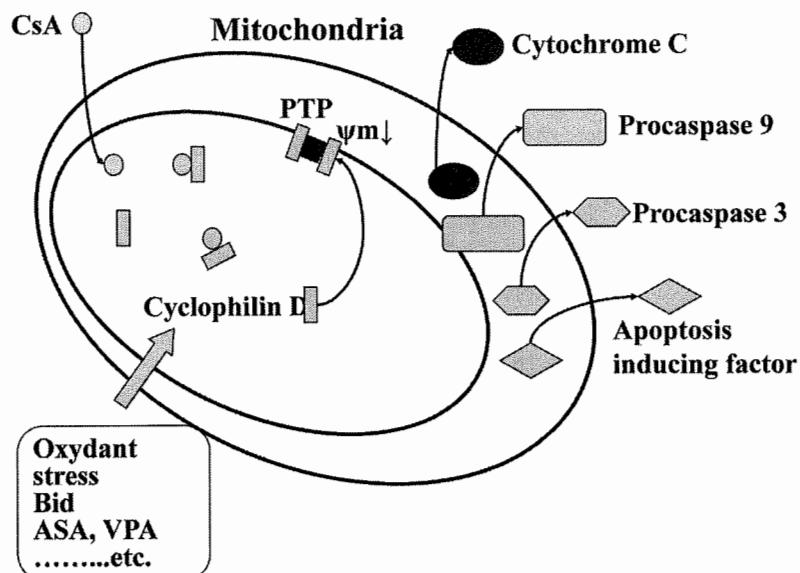
3. インフルエンザ脳症の特殊療法

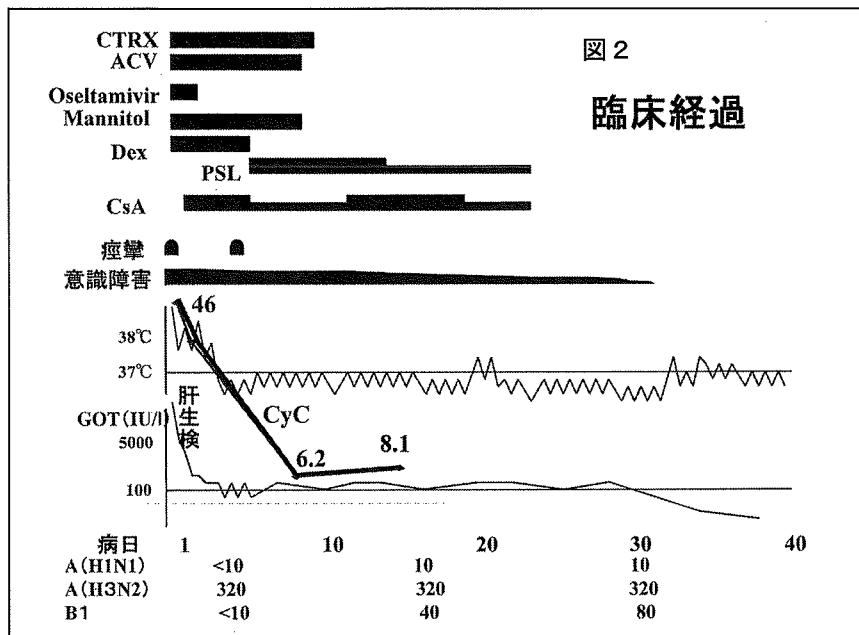
これらの治療法は実施数も少なく、実施は相当の経験を要するため、推奨されているわけではないが、それぞれに病態に基づいた理論的治療法として、掲載された。これには脳低体温療法、血漿交換療法、シクロスボリン療法、アンチトロンビンⅢ大量療法などがある。このうち、血漿交換療法、ないしは血液浄化療法はサイトカインの除去とともに、水電解質を安定化させるという支持療法の側面も見逃せない。本稿ではシクロスボリン療法を取り上げる。

C. シクロスボリン療法

著者らは一部のインフルエンザ脳症患者において、トランスアミナーゼがGOT優位で上昇すること、ならびに早期の肝生検像で症脂肪滴と広範なアポトーシス、ミトコンドリアの膨化をきたしていることを見出し⁸⁾、一方、布井らは血清中のチトクロームCが高値を示す⁹⁾ことを見出した。インフルエンザでは、病態にアポトーシスが関与していることが明らかとなっており¹⁰⁾、チトクロームCは通常ミトコンドリアの内外膜間腔に存在するアポトーシス惹起物質であり、ミトコンドリア膜電位が一時的小孔が形成されることにより低下をきたし、ミトコンドリアが膨化することと機を一にして起こる事象¹¹⁾であると想定された。（図1）。このため、この小孔を開けることを強力に阻止する物質として知られているシクロスボリンAを、インフォームドコンセントの下に投与したところ、ほぼ正常に回復した症例を経験した（図2）。残念ながら、全例が

図1





回復するわけではないが、早期に導入することにより原疾患の進展を食い止められる可能性がある¹²⁾と考え、ガイドラインに採用した。

おわりに

本ガイドラインの上程後、オセルタミビル投与後の異常行動の報告があり、けいれん重積型とテオフィリン製剤との問題がクローズアップされ、一方、PALS の改定、気管支喘息やけいれん重積のガイドラインが発表され、状況はさまざまに変化した。治療法の項目には、病院へ着いてからの狭義のものだけが取り上げられている。しかし、ワクチンや衛生教育等による予防、安静と休養、初期救急対応や搬送、集中治療などを総動員しなければ、実効性は乏しい。また、現実には多数の疑い例が集中することにより、2次以上の小児医療機関に大きな負担がかかること、不幸な結果に対する責任が厳しく問われることなど、ガイドラインがあるために、治療成績を向上させるという本来の目的を阻害しかねない状況も生じている。これについては社会基盤や法制の整備、啓蒙など、ガイドラインの範疇を超えた対応が必要であるが、ガイドラインが実際の診療に使用される以上、策定に当たってはこの点、相当な配慮を行なわざるを得ず、盛り込めなかつたものも多かったことをつけ加えておく。

文 献

1. インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会編. インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療（試案・2001年度改訂版）. 2002
2. American Association of Pediatrics and American heart Association. PALS provider manual. American Heart Association, 2002
3. 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン. 小児科臨床 59 : 339-64, 2006
4. Hoorn EJ et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. Pediatrics 113:1279-1284, 2004
5. 佐伯竹頬、小林圭子. アンモニア処理機構とその先天性異常 - 成人発症II型シトルリン血症を中心として. 肝胆膵 47 : 83-92, 2003
6. Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamoto J, et al. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, Pediatr Int 45:5-9, 2003
7. 小林慈典、富樫武弘、水口雅、他. インフルエンザ特殊治療の全国調査. 日児誌 111: 659-65, 2007
8. 鍵本聖一、南波博之、藤巻里香ほか インフルエンザ脳症の肝臓におけるミトコンドリア異常とアボトーシス. 日児誌 106 : 324, suppl, 2002
9. Nunoi H, Mercado MR, Mizukami T, et al. Apoptosis under hypercytokerinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. Pediatr Int. 47: 175-9, 2005
10. Chen W, Calvo PA, Malide D, et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. Nature Medicine, 7:1306-1312, 2001
11. Trost LD, Lemasters JJ. The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury. J Pharmacol Exp Ther. 1996
12. 鍵本聖一. インフルエンザ脳症の臨床像とその病態. ICU と CCU 27 : S37-38, 2003

〈シンポジウム〉インフルエンザ脳症ガイドライン

インフルエンザ脳症におけるグリーフケアの重要性

Importance of grief care in influenza encephalopathy

山田 至康

[要旨] わが国では多くの子どもの命が疾病や事故で失われているが、悲嘆にくれる両親の心を支える系統だった体制は無に等しい。今回、インフルエンザ脳症で子どもを失った保護者に対するグリーフケアを遺族へのアンケート調査をもとに、発病から臨終までの「家族ケア」と社会生活への適応までの「遺族ケア」に分け望まれる支援体制を検討した。「家族ケア」においては救急救命士、医師、看護師、コメディカル等の医療スタッフの保護者へのきめ細かい配慮が必要であり、「遺族ケア」においては保護者の悲嘆反応を客観的に評価するとともに寄り添い見守ることが重要であることが分かった。また、行政の領域においては、保健師による家庭訪問と保健所を核とした保育所・幼稚園・学校や療育相談所等との連携による地域社会の遺族へのサポート体制の整備が期待されている。「家族ケア」、「遺族ケア」のいずれにおいても関連する各領域間のスタッフのグリーフケアの重要性の認識と積極的な連携が必要である。

キーワード：インフルエンザ脳症、グリーフケア、家族ケア、遺族ケア

Key words : Influenza encephalopathy, grief care, bereaved parents support

1. はじめに

医療の進歩にもかかわらず、不幸にしてインフルエンザ脳症で亡くなる子ども達が少なからず存在する。子どもを突然失った両親の悲嘆（グリーフ）をどのように支えていくかは、医療現場において重要な課題の一つであるが、まだ系統だった支援体制がないのが現状である。

今回、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「インフルエンザ脳症の発生因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究」の中で分担研究としてインフルエンザ脳症のグリーフケアガイドライン作成の検討を行った。子どもを失った両親の貴重な意見から、グリーフケアの重要性と医療者のグリーフケアにおける望まれる行動規範について検討を行い報告する。

2. グリーフケアの重要性について

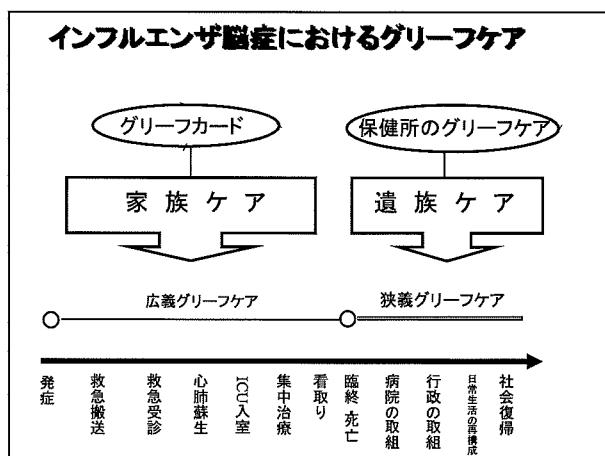
インフルエンザ脳症で子どもを失った保護者の言い知れぬ悲しみを理解し、医療機関と地域が連携し、家族・遺族への喪失悲嘆におけるサポート体制が必要であることは明らかであるが、わが国においてはこのような系統だった支援は行われていない。これはわが国だけの問題ではなく、米国においても同様のことが言える。子どもを亡くした保護者は医療機関に対して多くのことを聞きたいと思っている¹⁾。

死別による悲嘆には表1に示すように3つのプロセスがあり、グリーフケアは子どもが亡くなつてから始めるものであると考えられがちであるが、今回の調査から遺族の悲嘆は発病直後から始まっていることが明らかになり、このケアも発病直後から始めなければならないことが明らかになった。図1に発病から病院までの「家族ケア」と、入院から死亡

表1 悲嘆のプロセス

悲嘆のプロセス			
分類	期間	症状	意味づけ
急性期	1~2週	ショック、空白、感覚麻痺 深い悲しみ、号泣 共感性(故人と同じ症状)	苦悩から精神を守る正常な防衛機制
中期	2週~1年	うつ状態、情緒的体験 自責の念、異常感覚 恨み・怒り、不當感	回復への悲嘆の仕事であり誰もが経験する
回復期	1年~	故人について語れる 懐かしさと優しさを感じる 社会に目が向く	自立の時期、新たな個人の誕生

図1 インフルエンザ脳症におけるグリーフケア



退院とその後を「遺族ケア」として示した。病院前は救急隊員や事務職員、入院からは医師、看護師、コメディカル、死亡退院後は医師、看護師に加え保健師、行政担当者の援助が必要であるが、これら全てのスタッフの継続的な連携こそが遺族の悲しみを和らげ、日常性への復帰支援となるものである。通常、医療者は遺族の心情と長期間にわたって接する機会がないが、このアンケート調査は遺族の視点に立って考えるとグリーフケアがいかに重要であるかを示すものである。

3. 遺族へのアンケート調査に基づくグリーフケア

グリーフケアの概略と重要性については一定の理解がなされているが、遺族となった保護者の率直な気持ちを集団的に調査したものはない。今回の調査はインフルエンザ脳症で子どもを亡くした家族のセルフヘルプ・グループである「小さいのち」の会員140名に表2のようなアンケートの概要を平成16年10月に送り、78名(回収率55.7%)から得た回答を基に適切なグリーフケアを検討した。「遺族ケア」は喪失による悲嘆反応をWorden²⁾の4つの課題(表3)を参考に遺族の心情を「家族ケア」と同様に検討を行った。

「遺族ケア」における行政の対応については堺市保健所医療対策課が中心とな

表2

属性記載	
死亡年月日	
年齢	
病名	
同居家族	
遺族アンケート	
【記載方法】	
必要() 不必要() その他()	
自由記載()	
1. 病院前救急について	
・救急隊員の疾患知識	
・救急隊員の家族への精神的サポート	
2. 到着時死亡(CPAOA)について	
・検死までゆっくり「抱っこ」する機会	
・担当医による後日説明	
3. 搬送直後の処置について	
・家族の立会い	
・専任の病状説明スタッフ	
・同スタッフによる病状説明の補足	
・病状の逐次報告	
4. 治療の限界・脳死について	
・患児の兄弟の看取りへの参加	
・「抱っこ」の機会	
・「抱っこ」したままの看取り	
・セカンドオピニオンの提供への快諾	
5. 死亡から退院について	
・死亡退院の環境整備	
・スタッフとの悲しみの共有	
・死後処置への参加	
6. 診療録について	
・遺品としてのカルテ記載の充実	
・カルテ開示・提供への快諾	
7. グリーフカードについて	
・死亡病院への容易な連絡手段	
・グリーフカードの内容	

表3 Worden の悲嘆における4つの課題¹⁾

課題I. 喪失の事実を受容する

最初に遺族は、子どもが死んでしまい、もう戻ってこないという事実に直面しなければならない。その事実を受け入れられない場合、子どもがどこかにいるのではないかと探し回ったり、まだ生きていると思い込もうとする。

課題II. 悲嘆の苦痛を経験する

苦痛は、肉体的・情緒的・行動的な痛みをすべて含み、非常に強い悲嘆反応として激しい感情の波や抑うつ、体の不調などが生じる。これらの悲嘆反応は、通常、自分ではコントロールできないと思う程に激しい。しかし、その苦痛自体が喪失から回復するために必要であり、遺族は苦痛を表現する方法を見つけてはならない。

課題III. 亡くした子ども（死者）のいない環境に適応する

親は子どもに対して行っていた親役割がなくなり、その子どもがいない全く新しい環境に適応しなければならない。その環境への適応方法は、家族ひとりひとり異なる。

課題IV. 亡くした子ども（死者）を情緒的に再配置し、生活をつづける

悲哀が完了した遺族であっても、亡くした子どもを忘れてしまうことはなく、遺族の心理的な世界に亡くした子どもの居場所を見い出すようになる。

表4 遺族アンケートの結果

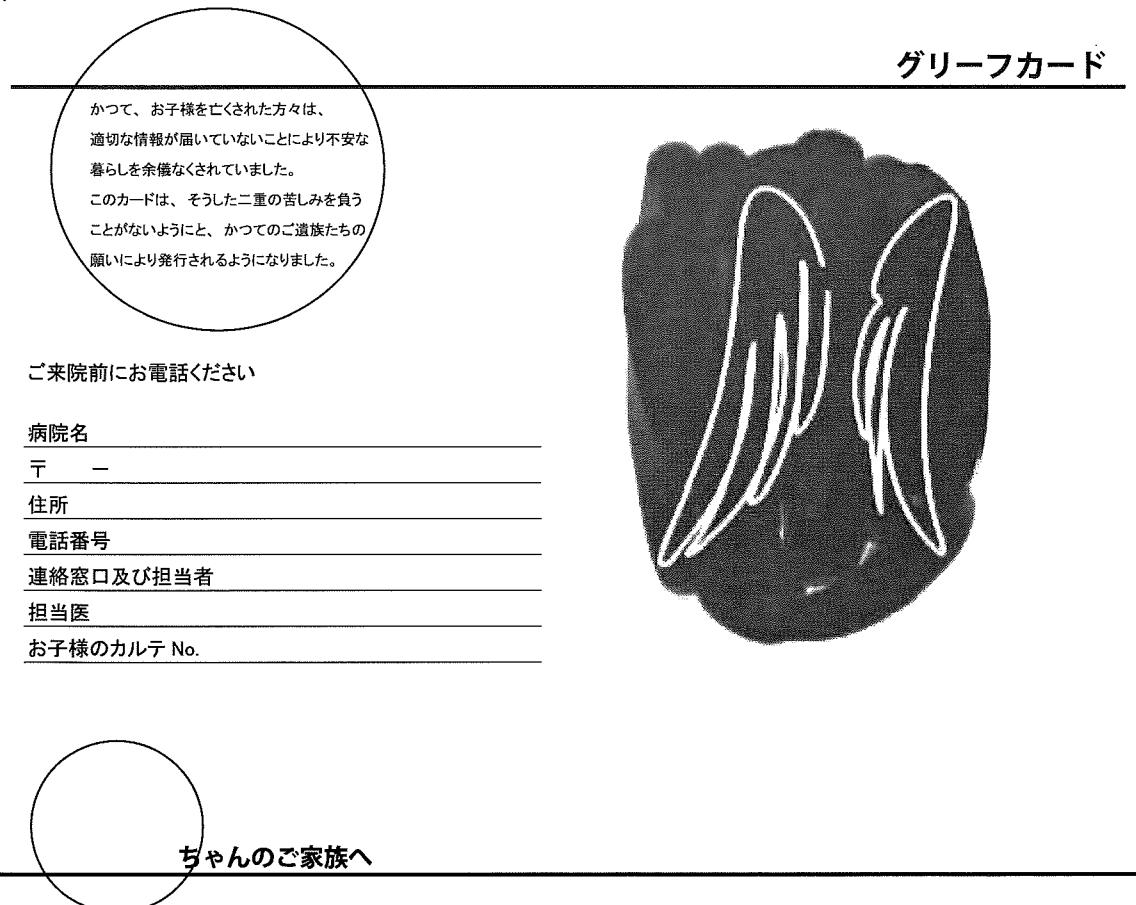
(140名に質問用紙を発送し 78名が提出)

場面	必 要 事 項	必要 (%)	不必要	その他
病院前救急	脳症など重篤な疾患の特徴に関する隊員の知識	70 (90%)	0	1
	重症児の保護者への隊員の精神的サポート	62 (78%)	1	8
到着時死亡	死亡確認から検死までにゆっくり抱く機会	71 (91%)	0	3
	担当医による後日の詳しい説明	72 (92%)	0	3
搬送直後の処置	保護者の立会いまたは入室	68 (87%)	2	5
	保護者につくスタッフ（=援助者）	73 (94%)	0	6
	援助者による説明の補足	67 (86%)	1	7
	症状の経過や治療内容をリアルタイムに知る	71 (91%)	0	4
治療の限界以降	きょうだいも看取りに参加する	49 (63%)	0	27
	死亡までに抱く機会	68 (87%)	0	9
	抱いた状態での看取り	63 (81%)	0	13
脳死状態	セカンドオピニオンを快く提供すること	55 (71%)	0	15
死亡から退院	丁寧にお別れするための環境確保	64 (82%)	1	8
	スタッフも悲しみを共有し共に別れること	65 (83%)	2	9
	死後処置や着替えを手伝うこと	62 (78%)	1	14
診療・看護記録	遺品となるような記述内容であること	71 (91%)	1	7
	希望する家族に快く提供すること	75 (96%)	0	2
エンゼルカード	亡くなった病院と連絡を取りやすくする方策	73 (94%)	0	5
	ひな型（次ページ）の内容	ほぼよい 63 (81%)	工夫が必要 4	その他 4

立会い、保護者につく援助者の存在、援助者による補足説明、治療経過のリアルタイムの報告を約90%が望んでいた。治療の限界が解ってからの対応としては死亡まで子どもを抱く機会や抱いた状態での看取りを80%以上が望んでいた。きょうだいの看取りへの参加は63%とやや少なかった。脳死状態においては71%がセカンドオピニオンを得る体制を求めていた。死亡から退院までにおいては

子どもとお別れをするための環境の確保、医療スタッフとの悲しみの共有、死後の処置への参加を約80%が望んでいた。診療録・看護記録を遺品としての提供を96%が望んでいて、そのための正確な記載を91%が求めている。今回、考案した図2のようなグリーフカードに関しては81%が使用するのに好ましいとしていた。

図2



このカードは、当科で亡くなられたお子様のご家族にお渡しするものです。
お家に戻られたのち、次のことでお困りのときは
いつでもご来院下さい。

- ・亡くなられたお子様の病気の経過や治療について説明が必要なとき
- ・次の妊娠や出産について不安を感じるとき
- ・ごきょうだいの成長や育児に不安を感じるとき
- ・悲しみがとても強く、心身の不調を感じるとき
- ・その他、あなたが当科のサポートを必要とするとき

次のサイトのリンク集からも相談機関や自助グループが探せます。
小さな赤ちゃんのホームページ
<http://HYPE> ■ LINK <http://www.chisana> ■ www.chisano ■

お子様を亡くされたあとの暮らしについて

- ・誕生日や思い出の日が近づくにつれつらくなるかもしれません。
- ・社会生活や対人関係が苦痛に思えるかもしれません。
- ・今まで普通にできていたことを難しく感じるかもしれません。
- ・記憶力や判断力が著しく低下したと感じるかもしれません。
- ・ご夫婦やご家族で悲しみの表現が違うかもしれません。
- ・あらゆることに自信がもてなくなる時期があるかもしれません。
- ・時間が経っても悲しみが深まる一方に思えるかもしれません。
- ・気持ちが和らぐことにさえ苦痛を伴うかもしれません。

お子さんが亡くなったあとはこうしたことが起こりやすいですが、
少しづつ悲しみにも順応できるようになります。
特に最初の1年はきついので、身体をいたわり、流れる涙は止めずに、
安心できる場でつらい気持を表すといいでしよう。
以上は、多くのご遺族が経験をもとに教えてくれたことです。

2. 「遺族ケア」について

子どもを亡くした保護者が感じる思いは上記の調査によれば現実的に以下に示すようなものとなって現れる。

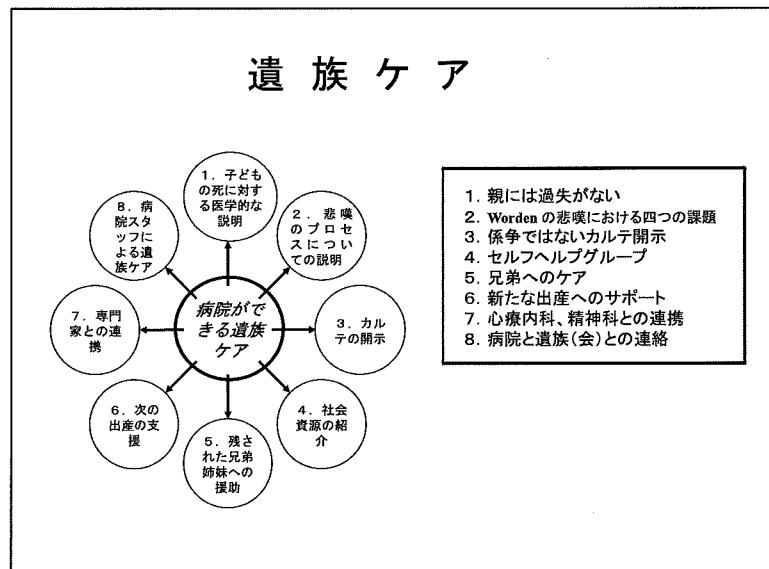
- ① どうして亡くなってしまったのだろう？何が起こったのだろう？事実を知りたい。
- ② 医学的に仕方がなかったのだろうか？
- ③ 私のせいでこんな風になってしまったのではないだろうか？
- ④ 私は気が狂ってしまったのではないか？この苦しみが和らぐことがあるのだろうか？
- ⑤ これからどんな風に生きていけばよいのだろうか？
- ⑥ あの子はどこに行ってしまったのだろうか？今は苦しくないのだろうか？
- ⑦ あの子の頑張った証や思い出の品を手元に持っておきたい。
- ⑧ あの子のことを忘れないで欲しい。覚えていて欲しい。
- ⑨ 普通に家の中の家事もできなくなってしまった。買い物に行って人に会うのも怖い。
- ⑩ 苦しくなって、家族の誰かに当たってしまう。家族同士でうまくコミュニケーションがとれない。
- ⑪ 夫は仕事ばかりしていて、子どもの話題を避けようとする。そんな夫の気持ちが理解できない。
- ⑫ 遺された子どもとどう接したら良いのかわからない。関わるのがしんどい。遺された子どもが、また死んでしまうのではないかと考えてしまう。

さらに、遺された兄弟姉妹は、親の悲しみを敏感に察知して、無意識的にいい子を演じることや、その反対に非常に困らせる行動をとることがある。子どもであっても、死の原因に対する罪責感や、それまでの生活が大きく変化したことに対する不安感が強いことを、周囲の大人が十分に認識しておくことが重要となる。

Worden¹⁾は、先に上げたように遺族が悲哀から喪失に適応するまでの悲嘆のプロセスには、表3に示すような4つの基本的課題があると述べている²⁾。この4つの課題は、必ずしも一定の順序をたどる必要はないが、喪失の事実の否認や悲嘆の回避は、かえって悲嘆を慢性化させることが知られている。

多くの遺族は、適切な援助や配慮があれば、この4つの課題に時間をかけて取り組み、子どもを失った悲しみを抱えながら新たな生き方を見つける、生活に適応していくことにつながっていく。これらの悲嘆のプロセスを理解した上で病院は図3にあるように身近な医療現場から「遺族ケア」に取り組む必要がある。

図3 遺族ケア



また、死別後の日常生活が良好に行えているかどうかの目安は、死者を苦痛なく思い起こせるようになっている状態である。

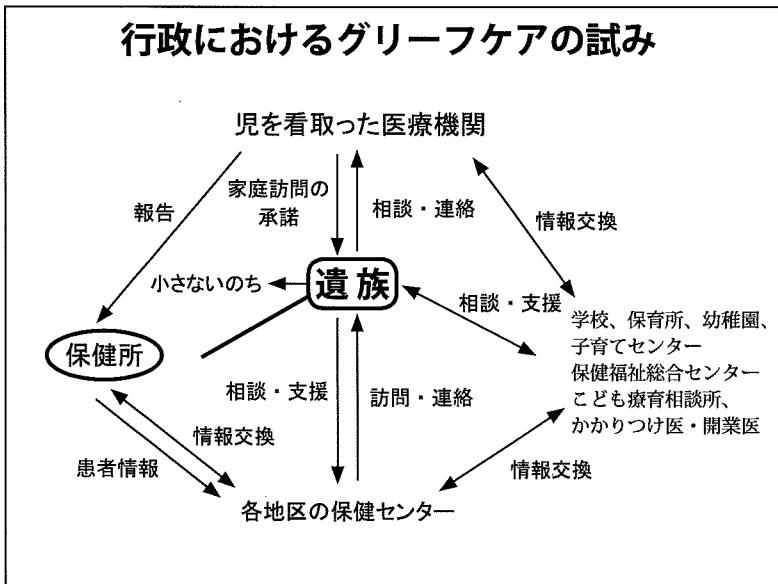
「遺族ケア」における行政の対応については図4に示すように堺市では保護者の早期の日常生活への適応を果たすために保健師による家庭訪問を試みている。子どもの死亡確認を行った医療機関から保護者（特に母親）に対し、残された家族に対するケアのシステムがあることを紹介し、後日、保健センターの保健師が自宅を訪問していかどうかの確認と継続的な家庭訪問を行う。

- ① 遺族が訪問を承諾した場合、医療機関は保健所に連絡を入れ、亡くなった子どもの情報を提供する。
- ② 保健所は家族の居住している地区の保健センターの担当保健師に連絡を入れる。ケースによって、可能であればできる限り訪問前に医療機関の医師・看護師および保健所医師・保健師、保健センターの担当保健師によるカンファレンスを行う。
- ③ 遺族宅への初回訪問については家族が最後に子どもを見取った病院と連絡をとりたいと思って

いるが、連絡が困難になっている場合は病院と家族間のパイプ役を担う。また、母親の話を傾聴し、悲哀の4つの課題を参考にしてそれぞれの時期に応じた対応を行う。

2回目以降の訪問は、遺族の状況をみての対応となるが、適宜に訪問、連絡は繰り返し行い、残された母親を中心とした家族を見守っていく。

図4



5. グリーフケアの実際

1. 「家族ケア」について

遺族アンケートから解るようにインフルエンザ脳症で子どもを失った保護者への配慮、支援において医療者が気付かずにはいる点がいくつかある。

1) 重症児の親に対する対応

インフルエンザ脳症のような重症疾患の場合は、親の動搖や罪責感を軽減するための「援助」と、症状の経過や治療内容に理解が伴うための「配慮」の両面が必要である。

2) 予後不良から看取りを通して

予後の不良が予測されると、残された時間内で、親が後悔を残さないための医療の質と、最後のときを大切に過ごすための人間的な対応が必要となる。

3) 記録は遺品として

診療記録は、のちに親の理解を助けるだけでなく、尊い遺品（子どもが闘い、生きぬいた証）となるため、丁寧で正確な内容であると同時に医療者の心が通うものであることが望まれている。

4) わが子を亡くされた保護者へのケア

退院後、親はその先を生きる意味が見出せないほ

どに衰弱するため、幼いきょうだいへの影響も避けられない。児を見取った病院でなければ提供できない援助があるので、親が援助を求めやすいように、先に示した“グリーフカード”を考案した。

2. 「遺族ケア」について

「遺族ケア」に当たるときには具体的な援助の方法を確認しておく必要がある。

連絡担当窓口を明確にし、それを退院前に家族に予め伝えておき、子どもが亡くなった後も遺族が相談に来ることのできる機会が保障される体制を充実させる。遺族への情緒的支援としては、余裕を持った誠実な対応ができるような場所と時間を用意し、親が感情を自由に表現し、十分に質問が行えるように配慮する。

遺族の感情面での苦痛に関しては、コメントや解釈を行う以上に、その話にじっくりと耳を傾けることが重要である。死別直後のネガティブな感情は、周囲から見ると困った悲嘆反応であっても、正常な悲嘆のプロセスの中で自然に解消していくことが多いこと、遺族が思いを表現すること自体が非常に重要なこと、などを認識しておく。

- ① 子どもの死の経過、死因についての医学的な説明を遺族が必要とするときは、丁寧な説明を行う。親には過失がなかったことを再度説明することが重要である。遺族が喪失の事実を受け入れるために、強い罪責感を軽減するために必要となる。
- ② 悲嘆のプロセスについて、説明する。たとえば、「自分は気がおかしくなってしまったのではないか」と苦しむ遺族が多い。悲しむこと自体が次のプロセスに進むために必要であること、今の苦悩は時間とともにやがては和らいでいくこと、心身ともに休養をとることも方法の1つであるなどと伝える。
- ③ 家族から求めがあれば、カルテを開示する。遺族が病状や死までの経過を理解するのに役立つだけでなく、のちに子どもの尊い遺品になることがある。
- ④ 家族のセルフヘルプ・グループや保健所等の社会資源についての情報提供をする。
- ⑤ 兄弟姉妹への亡くなかった子どもの死の伝え方、育児不安、次の出産についての相談等にも対

応できるよう、遺された兄弟姉妹の現在の様子や変化を確認し、援助を行う必要があれば医療チームで連携をとる。

- ⑥ 可能な範囲で、病院内での遺族ケア（遺族に手紙を書く、遺族会やサポートグループの運営等）についても検討する。
- ⑦ 遺族自身が専門家による心理的援助を望む場合、或いは、悲嘆反応が過度に強く重篤な抑うつや心身症、パニック障害などの病的悲嘆の危険性が疑われる場合は、心療内科や精神科の専門医や心理士などを紹介する。予めそのような場合に備えて、リファーできる体制を整えておくことが望ましい。

「遺族ケア」においては、遺族のみならず医療スタッフについてもケアの必要が問われている。医療者にとって、死にゆく子どもやその家族へのケアは、非常にストレスを伴う仕事であるため、医療者自身が、自分のメンタルヘルスにも注意を払い、関わった医療スタッフ間でお互いの気持ちを分かち合うなど、ストレスを溜め込まないようにすることが重要である。

遺族ケアについては母親を中心とした喪失家族に対して長期に渡って継続的なケアを行っていくには、地域の保健所・保健センターを中心とした行政機関の果たすべき役割が非常に大きい。先に述べた堺市の取り組みは始まったばかりで、試行運用の段階であるが、全国にこのような動きが出てくることを期待する。

6. 結 語

医療の進歩の陰に救命できなかつたのちに対しても社会全体で残された保護者を支えていくことの

重要性の認識が必要である。グリーフケアの実践は、わが国はもとより米国においてすら顧みられることが少なかった。しかし、世界的に Coping with Death（死の受容）が認識される中でグリーフケアの実践は不可欠なものとなりつつある。特にインフルエンザ脳症では、救急医療の段階から家族支援を視野に入れることが、グリーフケアの実践において重要となる。包括的なグリーフケアを実践するためには、医療現場の医師や看護師だけでなく、救急隊、行政職などのあらゆる領域における正しい認識と連携が必要である。

最後に今回の報告は下記の厚生労働科学研究に基づくものであることを付記する。

- ・ 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）インフルエンザ脳症の発生因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究・インフルエンザ脳症のグリーフケアガイドライン作成班
- ・ 主任研究者 森島恒雄
- ・ 研究協力者 山田至康 坂下裕子 藤井史敏
安井良則 黒川雅代子 濑藤乃理子
井上 ひとみ

文 献

- 1) Kathleen L. Meert, et al. : Parents' perspectives regarding a physician-parent conference after their children's death in the pediatric intensive care unit, J Pediatr. 2007. 151, 50-55, e2.
- 2) Worden J W : Grief counseling and grief therapy. 2nd. Springer Publishing, New York, 1991

会の現況

(2008年4月1日現在)

顧問	井形 昭弘 萬年 徹	石井 慶蔵	加地 正郎	倉田 穀	立石 潤
特別功労会員	岩田 誠	塩澤 全司	高須 俊明		
理事長	庄司 紘史				
理事	糸山 泰人 水澤 英洋	葛原 茂樹 水谷 智彦	中野 今治 森島 恒雄	原 寿郎	古川 漸
監事	辻 省次				
評議員	相原 正男 池田 修一 伊藤 瑞規 内野 誠 大原 義朗 片山 泰朗 岸田 修二 國本 雅也 黒岩 義之 作田 学 塩見 正司 東海林 幹夫 錫村 昭生 高橋 幸利 田代 邦雄 坪井 義夫 長坂 浩史 中瀬 浩史 二瓶 健次 馬場 正之 福田 安雄 本藤 良 松本 昌泰 村上 龍文 山口 英世 山本 紘子 芳川 浩男	渥美 哲至 石川 欽也 糸川かおり 尾内 一信 岡部 信彦 亀井 聰 吉良 潤一 熊本 俊秀 黒田 康夫 佐々木秀直 篠原 幸人 新藤 和雅 砂田 秀 高橋 洋一 田中 正美 寺尾 壽夫 中根 俊成 布井 博幸 濱野 忠則 藤原 一男 前垣 義弘 三木 健司 村田 顯也 山田 達夫 山脇 健盛 好永 順二	綾部 光芳 出雲 周二 犬塚 貴実 大石 実弘 納 尚志 河島 吉良 吉良 龍太郎 倉根 一郎 小島 重幸 佐多 徹太郎 島津 邦男 鈴木 重明 瀬川 文徳 高橋 若生 田中 正人 寺尾 慎治 中根 和郎 布井 彦 濱野 成田 藤原 光生 前垣 真 三木 雅 村田 繁雄 山田 正仁 山脇 龍彦 好永 誠	有村 公良 磯村 思 岩崎 无靖 大澤 伸昭 森島 幸生 鹿村 満進 河村 進 楠 照 栗原 槟 小林 功 佐橋 雄 自見 弘 鈴木 則宏 祖父 江 高柳 元也 千葉 哲 富樫 進 中島 武健 西澤 二豊 野村 恒 平山 一生 星加 幹 松永 明 水野 宗 持田 雄 山根 美邦 横田 德 陸 重雄	飯塚 高浩 市山 高志 上野 聰 太田 宏平 梶 幸兒 神田 龍隆 楠 勝一 栗原 浩一 斎藤 由美子 塩田 胜子 清水 宏嗣 鈴木 輝夫 木 博裕 高木 繁治 竹内 明 辻 博明 中川 貞俊 中嶋 正法 西丸 秀人 服部 雄也 福内 孝道 細矢 靖男 矢光亮 松本 博之 村井 弘之 森松 紀光 吉川 光悌 吉川 哲史 若山 弘

(135名；五十音順)

賛助会員 グラクソ・スミスクライン株式会社

総会員数 484名(一般会員;330名)

事務局 東京医科歯科大学脳神経病態学(神経内科)

日本神経感染症学会会則

(平成20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. 疫学、3. 診断、4. 治療、5. 予防について基礎的及び、臨床的研究の発展を図り併せて社会へ成果を還元することを目的とする。

第三条 本会の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
- (2) 学会誌 (NEUROINFECTION) の発行
- (3) その他 本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業

第四条 本会の正会員は、前条の目的にかなった調査・研究を行う研究者で評議員会によって承認されたものとする。会員は会費納入の義務を負う。

第五条 役員 (評議員、会長、理事、監事、理事長及び顧問)

1. 評議員は理事会により正会員より選出される。
2. 評議員は本会の運営につき審議する。
3. 理事は評議員の中より若干名選出される。
4. 理事は、本会の運営に当たる。
5. 理事の互選により理事長を選出する。
6. 会長1名を評議員の中から選ぶ。会長の任期は1年とし、年次研究集会を担当する。
会長は評議員会及び総会を招集する。
7. 会計監査のため評議員より1名の監事を依頼する。監事は理事を兼ねない。
8. 助言者として若干名の顧問をおくことができる。
9. 上記役員の任期は2年とし、再任を妨げない。

第六条 会議 (評議員会、理事会、総会) は、それぞれ以下の事項を担当する。

1. 評議員会は委任状を含め半数以上の評議員の出席をもって成立し、次の事項を審議決定する。
 - (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
 - (2) 学会誌の発行
 - (3) 会員の入会と退会
 - (4) 理事会の選出した役員の承認
 - (5) 会則の変更
 - (6) その他、本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業
 - (7) 次年度予算と前年度決算
2. 理事会は会の運営に当たる。
3. 総会は評議員会での審議決定の報告を受け、意見を述べることができる。

第七条 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。

- 第八条 1. 本会の経費は会費その他をもって充てる。
2. 本会の会計年度は4月1日に始まり、3月31日に終わるものとする。
 3. 会員は年度初めまでに当該年度の会費を納入するものとする。
 4. 本会の毎会計年度収支決算はその前年度終了後監査を受け、評議員会の承認に付するものとする。

付則 1. 本会の事務局は、当分の間、東京医科歯科大学神経内科おく。

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」投稿規程

(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、DVD-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、症例という項目を挙げてもよい。
- 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®、その他の固有名詞の頭文字は大文字とするが、文中の外国語単語（病名、その他）の頭文字は、ドイツ語名詞及び文頭の場合を除きすべて小文字とする。
- 11) 数字は算用数字を用い、度量衡単位は CGS 単位で、m、cm、mm、cm²、Kg、g、mg などとする。
- 12) 写真、図、表には必ず表題をつける。また必要に応じて説明もつけること。組織標本には染色法と倍率を付ける。写真は原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは 21 cm × 14 cm を限度とする。写真は原則として白黒とする。
- 13) 文献は本文に用いられたものを引用順に挙げ、引用番号は、本文中の引用箇所に肩番号で記す。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) 水谷裕迫、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MR I 所見を呈したヘルペス脳炎で、肺小細胞癌が判明した 1 症例（会）、Neuroinfection 8 : 57, 2003.
- 5) Heilman KM, Valenstein E, eds : Clinical Neuropsychology, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1985, pp94-97.
- 6) 岩田 誠、織田敏次 監修：新・病気とからだの読本 第1巻 消化器、暮らしの手帖社、東京、2000, pp52-58.
- 7) 高須俊明：ウイルス性脳炎（亀山正邦、高倉公明、編）。今日の神経疾患治療指針、医学書院、東京 1994, pp325-328.

投稿承諾書

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

編集後記

Neuroinfection 13巻1号をお届けする。この1号は昨年の第12回 神経感染症学会（福岡）の特集号であるが、発行が遅れてしまい、第13回 日本神経感染症学会の抄録集である第2号と発行が相前後するようになってしまったことをお詫びする。

本号では第12回神経感染症学会の会長講演（原 寿郎会長）、特別講演、教育講演、大部分のシンポジウムが掲載されており、通常の号に比べ、論文数が多くてかなり厚くなっている。この号を見ていただければ、本号が現時点における日本の神経感染症の現状・問題点のほぼ全てを網羅していることがお分かりになるであろうし、その意味でも本号は皆様のお役に立つであろうと感じている。このように、多くの原稿を集めて下さった原 寿郎会長と九州大学成長発達医学分野（小児科）の事務局の先生方の御努力、並びに原稿を御寄稿いただいた先生方に御礼を申し上げたい。

なお、平成20年4月から岡山大学森島恒雄先生から私に編集委員長がバトンタッチされた。
「Neuroinfection」をさらに充実させたいので、興味ある症例報告を含め、会員の皆様には積極的に投稿していただきたいと御願いする次第である。

（水谷智彦）

編集委員長 水谷 智彦

Neuroinfection 第13巻 1号

発行 平成20年9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
東京都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 朝陽社
〒173-0027 東京都板橋区南町50-3
TEL: 03-3955-5651
FAX: 03-3973-2030
E-mail: choyosha@mars.plala.or.jp

