

ISSN 1348-2718

# NEUROINFECTION

## 神経感染症

Vol. 15 No. 1 2010

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

## 目 次

第14回日本神経感染症学会報告目次	中野 今治
会長講演 神経感染症標本から学んだこと	中野 今治 1
特別講演	
TRADITIONAL AND NEW MECHANISMS OF PHENOTYPIC HETEROGENEITY IN PRION DISEASES Pierluigi Gambetti	9
教育講演	
ハンセン病ニューロパチーの臨床	岩田 誠 16
中枢神経感染症と画像	柳下 章 22
シンポジウム1「破傷風とボツリズム」	
破傷風とボツリヌス症	平井 義一 27
破傷風の臨床	福武 敏夫 32
イタリア産グリーンオリーブによるボツリヌス中毒症の集団発生	松村美由起 39
原因食品不明、A型ボツリヌス中毒の82歳男性例	中村 優子 46
シンポジウム2「ウイルス感染と神経疾患」	
HHV-6と中枢神経疾患	吉川 哲史 51
レトロウイルスと神経疾患	中川 正法 58
インフルエンザ感染の重症化機序 —インフルエンザ脳症の発症機序と遺伝的素因—	木戸 博 66
シンポジウム3「小児急性脳炎と脳症のトピックス」	
血中チトクロムc測定キットの臨床的有用性の検討	布井 博幸 74
MMP-9とTIMP-1からみる脳炎・脳症	市山 高志 79
可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症	高梨 潤一 84
脳炎・脳症の治療について	細矢 光亮 90
シンポジウム4「再興感染症と輸入感染症」	
狂犬病	高山 直秀 96
脳ヒストプラズマ症	亀井 克彦 102
脳マラリア	木村 幹男 108
アーベバ性髄膜脳炎および脳炎	福間 利英 117
症例報告	
高度の難聴を呈した髄膜炎菌性髄膜炎の成人女性例	汐崎 祐 124
役員一覧	128
会則	129
投稿規程	131
投稿承諾書	133
編集者	

# 第14回 神経感染症学会総会学術集会報告

第14回神経感染症学会総会学術集会会長 中野今治

(自治医科大学内科学講座神経内科学部門)

2009年10月16、17の両日わたって、標記学術集会が野州宇都宮市にて開催され、小生が開催・運営のお世話を致しました。多くの方々のご参加、御協力を賜りましたお陰で、盛会裏に終えることができました。

本学術集会では、特別講演と致しまして Pierluigi Gambetti教授にはるばる米国からお越し頂き、今話題の protease-sensitive prionopathyについて熱く語っていただきました。

本学会は神経内科、小児神経科、感染症科等複数領域の学際的学会であることから、できるだけそれらの領域をカバーできるテーマで企画講演を組みました。シンポジウムでは、神経感染症の実地診療では避けて通れない「破傷風とボツリズム」、話題のテーマである「ウイルス感染と神経疾患」、小児神経領域のホット・トピックスである「小児急性期脳炎と脳症のトピックス」、そしてグローバル化が進む今、誰もが遭遇しうる「再興感染症と輸入感染症」を取り上げました。

教育講演では、岩田 誠先生(東京女子医大)に「ハンセン病ニューロパチーの臨床」のテーマで約30年に及ぶハンセン病診療に根ざした感動的な御講演を賜りました。また、柳下 章先生(都立神経病院)には「中枢神経系感染症と脳画像」の題で、クイズ形式で非常に興味深い画像を多数提示いただきました。

本学術集会の圧巻は新企画CPCだったと思います。栗山 勝先生(福井大学医学部第二内科)に座長を、平山幹生先生(春日井市民病院神経内科)にディスカッサントを、そして神経病理のプレゼンテーションを北本哲之先生(東北大学医学部プリオン蛋白研究部門)にお願いしました。栗山・平山両先生には病理診断は秘し、北本先生はお名前さえ伏せさせて頂きました。栗山・平山両先生は随分勉強なさり、特に名古屋地区では本例のための検討会まで開かれたと伺いました。お二人のご努力の甲斐あって質疑応答は非常に盛り上がり、ほぼ正しい診断に至りました。そして、北本先生のご登壇で種(Prion蛋白M232R変異を有するプリオントン病16歳発症例)が明かされたという次第です。

会長講演は「神経感染の標本から学んだこと」とのテーマで、これまで私自身が出会った脳感染症標本で、面白いと思った所見をお話ししました。

学術集会の主体は、なんと申しましても一般演題です。93題もの貴重なご発表を頂き、質疑応答も活発に行われました。演者、座長、参加者に感謝いたします。

最後に、当学術集会は事務局長藤本健一准教授を初め、自治医大神経内科の医局員およびスタッフによる手作りの会であったことを御報告いたします。

2010年3月

## 会長講演

### 神経感染症標本から学んだこと

中野今治

**【要旨】**私は長年にわたって脳と脊髄の肉眼像、組織像および必要に応じて電子顕微鏡像を観察し、興味深い所見に数多く遭遇した。本稿では、その中から感染症に関連した3つの所見を述べることにする。それは、1. 髄膜炎は通常、脳実質には波及しない。そのバリアーになっているのはグリア限界膜である；2. 単純ヘルペス脳炎の急性期では、肉眼的には軟化性病変として捉えられ、組織学的には断血性変化と見まごう像を示す；3. 免疫不全状態にある患者の脳脊髄液腔に、常在菌であるBacillus cereusが進入するとき、炎症反応は起ららず、髄膜血管の壊死と脳表層に限局した細胞傷害が生じる、ことである。

Key words: 中枢神経感染症、神経病理、グリア限界膜、単純ヘルペス脳炎、セレウス菌髄膜感染  
 central nervous system infection, neuropathology, glia limitans,  
 Herpes simplex encephalitis, Meningeal infection of Bacillus cereus

#### 1.はじめに

私は、医学部の学生時代から進路は神経内科と決めていた。医学部学生のある時期、休暇中は脳研究施設の解剖学教室に入りして、そこにあった脳の連続切片を顕微鏡で見せてもらったのが、脳形態学との出会いであった。1974年に医学部を卒業して、半年後に東京医科大学第三解剖学教室(萬年甫教授)に助手として採用していただいた。目的は、そこに保存されていた人脳の連続切片をスケッチすることである。解剖学実習等の補助を行いながら、人の脊髄と脳の連続切片を毎日顕微鏡で覗いて朝から晩までスケッチし、各構造の名称をラテン語で記入していくという根気のいる仕事を続けた。帰りの中央線の電車の中で目を閉じると、その日の切片が払っても払っても頭の中に浮かんでくる。まさに目に焼き付くという状態であった。

1年余の後に東大神経内科に入局、病理形態学の研究室に入れて頂き、臨床をしながら顕微鏡を覗くという仕事を続けることになった。1980年～83年の間は、New YorkのMontefiore病院神経病理学部門(平野朝雄先生)のところで、神経病理三昧の毎日

を送るというまたとない機会を与えられた。帰国後はしばらく療養所で臨床をやった後、1988～1991年(東大脳研病理)、1991年～96年(東京都神経科学総合研究所神経病理)の8年間は再び毎日顕微鏡を覗く生活となった。その後、1996年から現在まで自治医大神経内科に奉職しているが、折に触れて脳を見、顕微鏡を覗いている。

本稿では、上のような私の神経病理経歴の中から、神経感染症と関連した興味深い所見について記述することにする。

#### 2.軟膜とグリア限界膜

頭蓋の内部には外から内に向かって、硬膜、くも膜、軟膜の3つの髄膜があり、軟膜下には薄い軟膜下腔が存在して、脳の最表面と相対している。脳の最表面はアストロサイトの突起(endfeet)で覆われ、神経組織(神経細胞体とその突起)が軟膜下腔に露出することはない。このendfeetの軟膜側には基底板(basal lamina)で裏打ちされている。このendfeetと基底板がグリア限界膜(glial limitans)を構成している(図1)。

くも膜血管(くも膜下腔に存在する血管)が脳に進入した場合、ある深さまでは血管周囲腔が観察される。従来はこの腔とくも膜下腔とは自由に交通していると考えられていた<sup>1)</sup>が、この構造の超微形態的研究が進んだ結果、血管周囲腔とくも膜下腔の自由通交は誤りであることが示された<sup>2)3)</sup>くも膜血管の最外層は、脳表の軟膜細胞に相当する扁平な間葉

系細胞で覆われており、血管が脳実質に入る直前で、この細胞と脳表の軟膜細胞とが癒合して、血管周囲腔をくも膜下腔から隔離する構造になっていることが示された(図2A)。

血管周囲のグリア限界膜の基底膜と動脈平滑筋細胞の外側の基底膜の間の腔が血管周囲腔(Virchow-Robin腔)である(図2A, B)。静脈は平滑筋細胞を欠

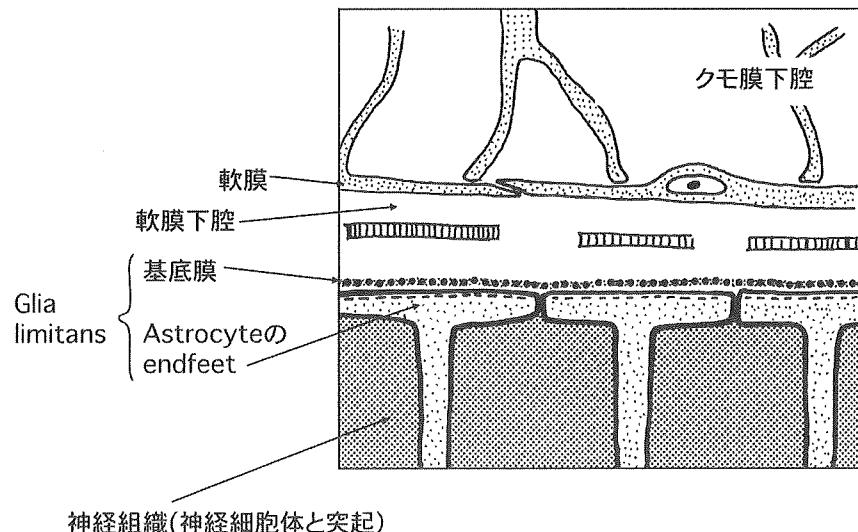


図1. 脳の最表面:脳の最表面はアストロサイトの突起(endfeet)で覆われ、神経組織(神経細胞体とその突起)が軟膜下腔に露出することはない。

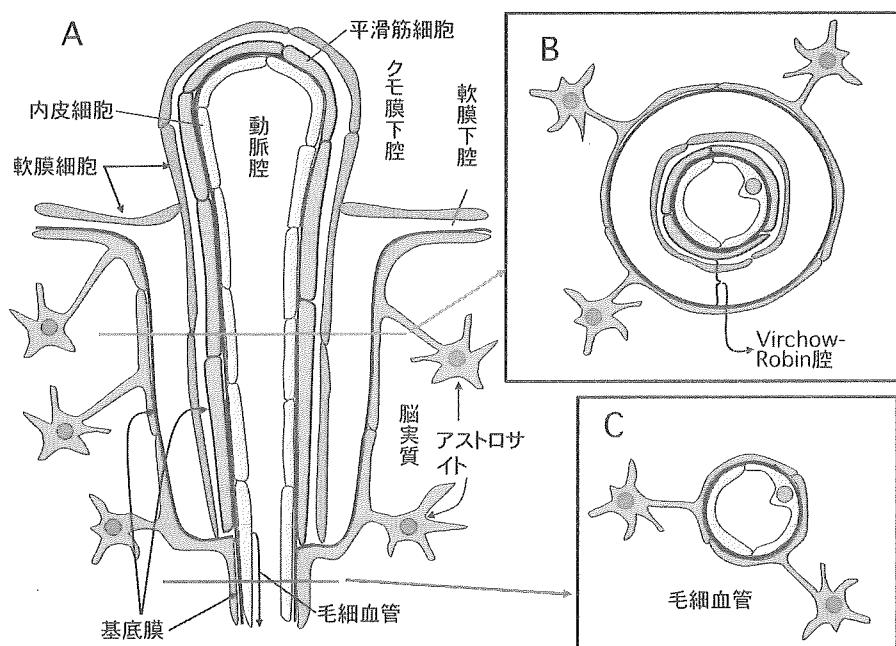


図2. くも膜動脈が脳に入る際の軟膜細胞、グリア限界膜、血管周囲腔、軟膜下腔、クモ膜下腔の関係。  
A: 縦断面: 血管周囲のグリア限界膜の基底膜と動脈平滑筋細胞の外側の基底膜の間の腔がVirchow-Robin腔である。この腔は動脈が進入するにつれて狭くなり、遂に消失してこの2つの基底膜が癒合する。ここからが毛細血管である。B. Virchow-Robin腔が存在する箇所での横断面、C. 毛細血管での横断面。毛細血管周囲には空隙は無いため、炎症細胞浸潤によるperivascular lymphocytic cuffingが形成されることはない。

く<sup>4)</sup>ために、静脈の血管周囲腔は内皮細胞の基底板とグリア限界膜の間の腔になる。この腔は血管が深く進入するにつれて狭くなり、遂には消失してこの2つの基底膜(グリア限界膜の基底板と、動脈では平滑筋細胞の、静脈では内皮細胞の基底板)は癒合する。概念的には、ここが毛細血管の始まりであり、終わりである。従って、毛細血管周囲には空隙はなく、炎症細胞が侵入して perivascular lymphocytic cuffing を形成することはない(図2A, C)。

では、脳表の軟膜の存在、あるいはくも膜血管が脳実質に入る際に生じる軟膜細胞の纏りは、くも膜の病変ではどのような役割を果たしているのであらうか。

くも膜下腔の代表的病変の1つはくも膜下出血であり、主として赤血球が大量にくも膜下腔に放出される。クモ膜下出血症例で血管が脳に進入する箇所を観察すると、その血管の周囲は進入直前までは密な赤血球で囲まれているものの、その血管が脳実質に入ってしまうと赤血球は血管周囲腔には進入していない(図3A, B)。即ち、血管周囲の軟膜細胞類似細胞と脳表の軟膜細胞が、血管の進入口で癒合して赤血球が血管周囲腔に広がるのを阻止していることが示唆される。同様の現象は、くも膜下腔に墨汁を注入した場合にも観察される<sup>2)</sup>。

これに対して、細菌性髄膜炎で白血球がくも膜下

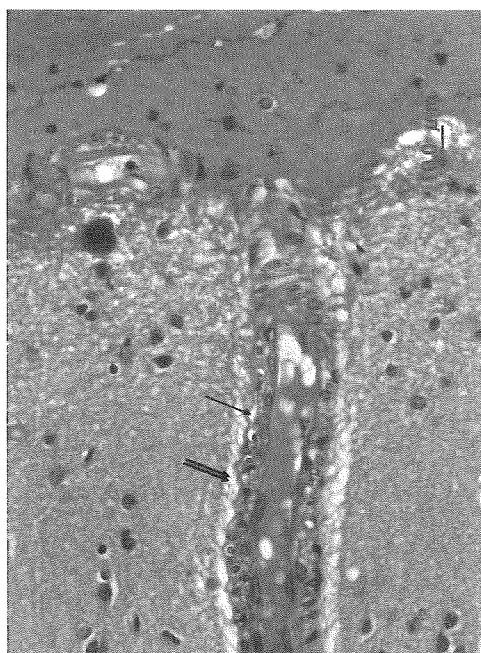


図3. くも膜下出血例の脳表。赤血球は血管周囲腔には入らない。矢印: 血管周囲腔、二重矢印: アストロサイトの膨化したendfeet。

腔に浸潤した場合には状況が異なる。この場合に炎症細胞の浸潤はくも膜下腔のみならず、軟膜下腔にもしばしば観察され(図4A, B)、炎症細胞はくも膜下腔と軟膜下腔を通交できることを示唆している。軟膜下腔と血管周囲腔にはバリアが存在しないために、軟膜下腔に出現した炎症細胞は、血管周囲腔へと浸潤できる(図4C, D, E)。ただし、これも無制限ではなく、脳表のごく浅い層までであり、明らかにくも膜周囲腔が存在する筈の大きさの血管であっても皮質深層の血管の周囲は浸潤細胞は殆ど達しない。

細菌性髄膜炎の際に、今一つ注目すべき点は、軟膜下腔や血管周囲腔に浸潤した炎症細胞は、グリア限界膜によって脳実質への侵入を阻止されることである(図4)。このことは髄膜癌腫症の場合にも当てはまる所見であり、髄膜腔(くも膜下腔と軟膜下腔)の炎症や癌細胞浸潤の際には、グリア限界膜が強力なバリアになっていることが予想される。多くの臨床家は、このことを知らないがために、細菌性髄膜炎で意識障害や痙攣などの脳症が生じた場合には、炎症が脳実質に波及したと誤解して、細菌性髄膜脳炎という呼び方をするが、これは誤りである。

しかし、生体現象に関するルールには常に例外がある。くも膜下腔での炎症細胞浸潤がある限度を超えた場合には、glia limitansも破綻して、炎症細胞が脳表に浸潤している像が観察されるからである(図5)。その場合でも、脳炎と異なり、大脳深部には殆ど達しない。

### 3. 単純ヘルペス脳炎

単純ヘルペス脳炎(HSVE)の診断法と治療法が進歩した近年では、本症の急性期に死亡して剖検に付される症例は殆ど無くなった。剖検に付される場合でもヘルペス脳炎の慢性期に他の原因で死亡した症例であり、我々が目にするのはすさまじい脳破壊の跡のみである。しかも、この頃には、抗ウイルス薬で治療された症例ではウイルス抗原はほぼ消滅しており<sup>5) 6)</sup>、臨床診断が確定していなければ、本ウイルスの in situ hybridization を実施<sup>7)</sup>しなければ、組織学的にも診断は確定できない。

我々が経験した症例<sup>8)</sup>は、劇症肝炎を発症した76歳の男性である。劇症肝炎は治療に奏効して小康状態になり、意識も清明となつたが、某日急に高熱を発し、異常行動が出現した。頭部MRI核酸強調画像にて左右島葉に高信号域が認められたことから、HSVEと臨床診断された。肝不全による出血傾向が

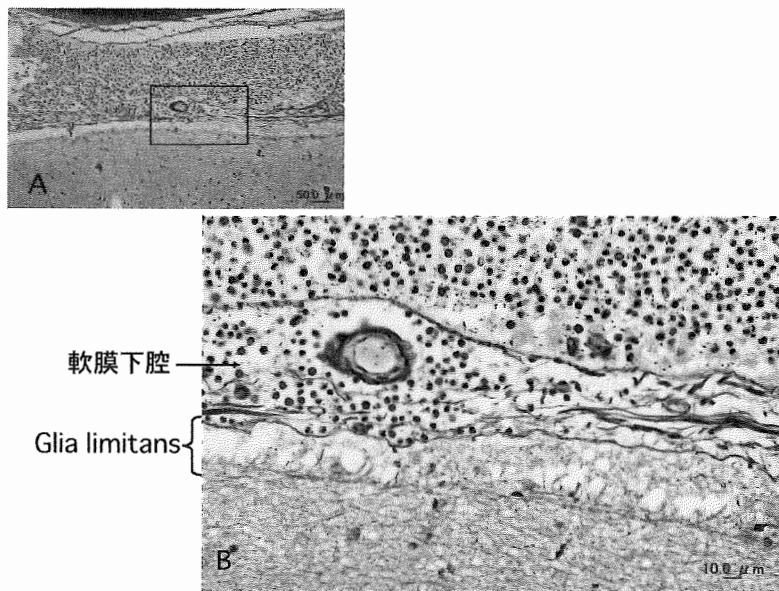


図4. A, B; 化膿性髄膜炎: 炎症細胞は軟膜下腔に侵入している。Bodian染色。BはAの四角内の拡大図。C, D: 炎症細胞は血管に沿って侵入するが脳実質には入らない。DはCの四角内の拡大。HE染色。4E: 炎症細胞はVirchow-Robin腔に侵入している。Bodian染色。

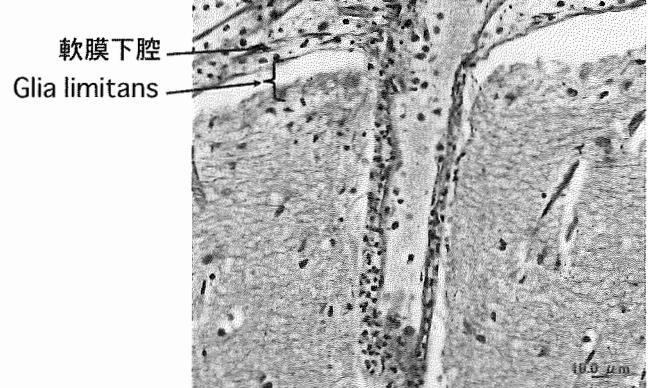
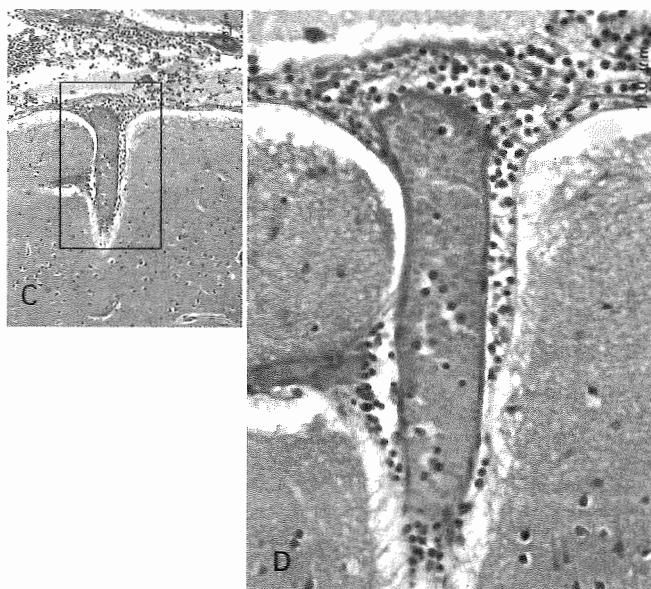
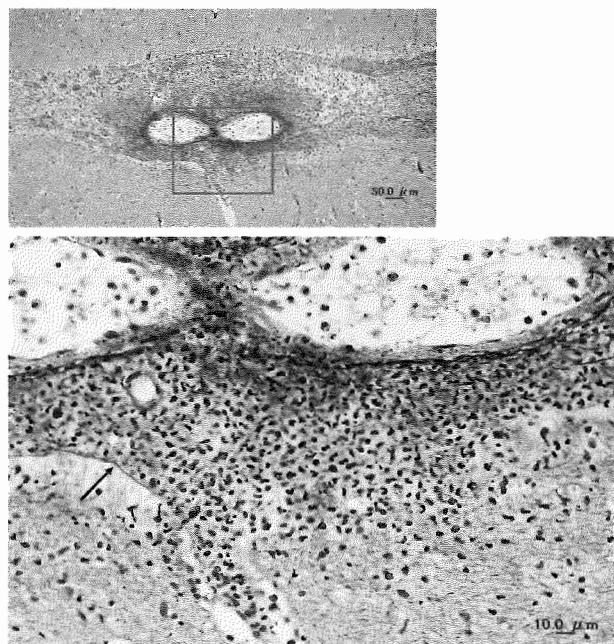


図5. 化膿性髄膜炎: グリア限界膜も破綻する。図の中央部ではグリア限界膜が破綻して炎症細胞が脳の浅い層に浸潤しているが、矢印の箇所ではまだ保たれている。Bodian染色。下図は上図の四角内の拡大。



懸念されて脳脊髄液検査は割愛された。患者は高熱出現から10日後に死亡した。

脳重は1,360グラムで、ホルマリン固定後脳の外表には特段の異常はなく、前額断面にて両側島葉に軟化性病変が認められた(図5)。HE染色で島葉皮質神経細胞の萎縮、均質化、核濃縮が認められ、新鮮虚血時に見られる断血性変化と区別できない像を呈していた(図6A, B)。病巣内の小血管にも壊死性病変が認められ、皮質の一部では小出血斑が観察された。炎症細胞浸潤は殆ど見られず、一部の軟膜下腔に形質細胞を交えたリンパ球浸潤が軽度に認められたのみであった。このような所見のため、この島葉病変は当初、何らかの機序による新鮮梗塞と考えら

れた。

ところが、臨床診断がHSVEであったため、HSV-1抗体を用いた免疫組織化学染色を行ったところ、神経細胞はほぼ全てが陽性であった(図6C)。さらに、電子顕微鏡にて島葉皮質神経細胞の核内に、ヘルペス属に特徴的なウイルス粒子が観察された。

本例から学ぶ点は、HSVEは急性期には血管を含む病巣全体の壊死を惹起するということである。そのために、急性期脳梗塞と区別できない肉眼像、組織像を呈し、慢性期にはいると、これまた脳梗塞慢性期と同様に囊胞性病変を示すものと思われる。急性期病変の経験から、慢性期病変の理解が深くなる好例であった。

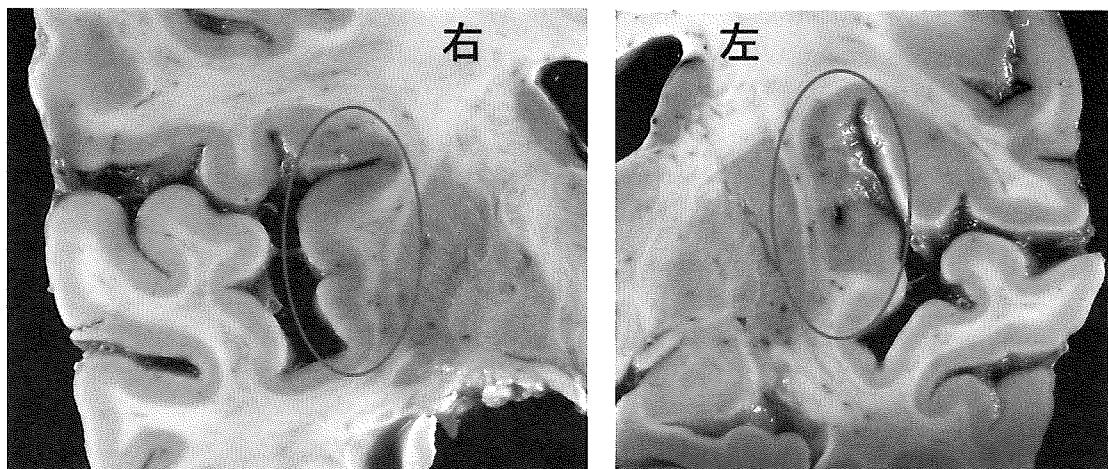


図6. 単純ヘルペス脳炎急性期：左右島葉の皮質が変色し、皮髓境界が不鮮明になっている(楕円内)。

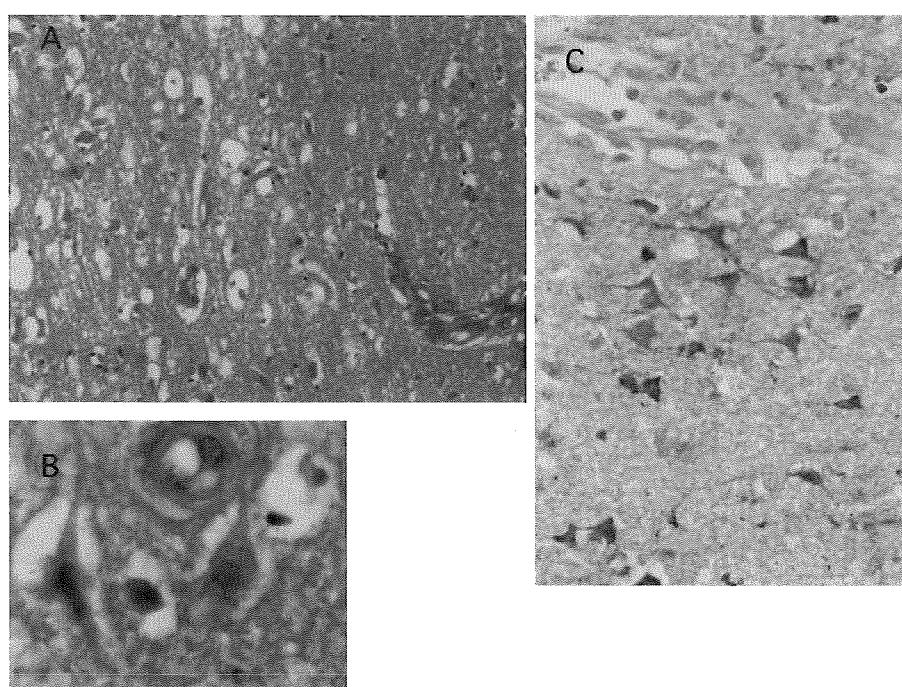


図7. A: 急性期単純ヘルペス脳炎：ニューロピルが粗造化し、血管や細胞周囲の空胞化が認められる。B: Aの拡大。神経細胞は萎縮、赤染、核濃縮が診られる。A, B: HE, A x50, Bx400. C: HSV-1抗体免疫染色。神経細胞が陽性に染まっている。x100

#### 4. 免疫不全患者での*Bacillus cereus* 髄膜感染

*Bacillus cereus*は芽胞形成性の好気性グラム陽性桿菌で、土壤、水、空気中に常在する。この菌で汚染された食物を摂取することで発症する感染性腸炎と、血液中に菌が侵入して発症する菌血症とがある。健常人では、菌血症を生じても大多数の感染者は無症状であるのに対して、免疫不全症例では、髄膜炎等の致死性感染症を惹起することがある。本菌は、壞死因子をはじめ、多数の毒素を分泌する<sup>9)10)</sup>。

我々が経験した症例<sup>11)</sup>は、急性骨髓性白血病の64歳男性である。白血病治療としてBHAC-DMPプロトコール(enocitabine 250 mg/日、10日間;daunorubicin 35 mg/日、3日間;6-mercaptopurine 60 mg/日、10日間;prednisolone 35 mg/日、10日間)を実施・終了したところ、高度の骨髓抑制が生じた。その2日後、高熱と恶心・嘔吐が出現、複数の抗菌薬を投与したが、高熱出現20時間後に突然意識が低下し、瞳孔不同、対光反射減弱、除脳直歩を呈して、意識障害出現10時間後に死亡した。この間に行った脳CTでは異常を認めなかった。動脈血培養で*Bacillus cereus*が後に検出された。

臓重は1,305 gで軽度ながら広範なクモ膜下出血

が認められ、これは脊髄腔にも達していた。脳動脈瘤は観察されなかった。ホルマリン固定後の大脳剖面では、大脳皮質の浅層に出血を伴わない、帯状の変色病変が脳回の頂きと谷とを問わずに連続して観察された(図8A)。

組織学的には、クモ膜下出血に加えて、くも膜血管を含めたくも膜組織の広範で高度な壊死性病変が認められた(図9A, B)。くも膜下腔には炎症細胞浸潤は殆ど観察されなかった。類似のくも膜病変は、小脳、脳幹、脊髄でも見られた。くも膜組織には、大型の好塩基性桿菌が無数観察された(図9C)。動脈血から*Bacillus cereus*が培養されていたこと、大型桿菌の染色性と電顕所見から、この菌は*Bacillus cereus*と考えられた。

大脳皮質の表層には、肉眼で観察された変化に対応して、低倍率では染色性の低下した帯状の層が全皮質にわたって連続しているのが観察された(図9B)。この部位のニューロンは萎縮して、細胞質が均質化し、核濃縮を呈していた(図9C)。その深層に位置するニューロンはこのような病変からは免れていた(図9D)。

本例では高度の免疫不全が存在したために、常在菌である*Bacillus cereus*がクモ膜下腔に侵入したこと、それにも拘わらず、免疫不全のために炎症細胞浸潤が生じなかつたことが推測される。また、

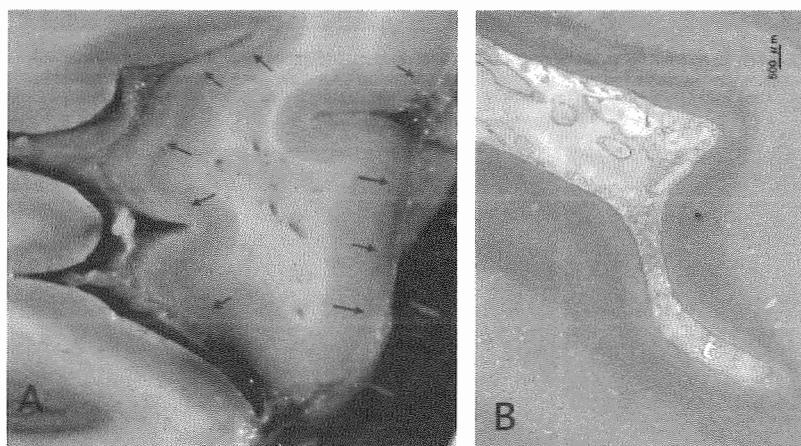
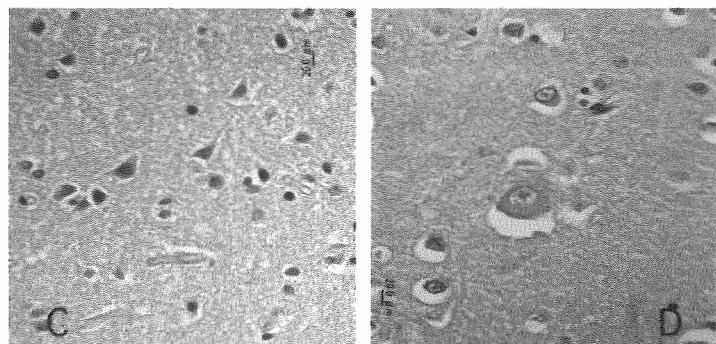


図8.A: 大脳皮質の浅層は変色した巣状病変が認められる(矢印はその境界を示す)。B: 大脳皮質浅層には染色性の悪い帯状の病変が見られる。C, D: 皮質表層のニューロン(C)は核が濃染し、細胞質も均質化しているのに対して、深層のニューロンはその様な病的像は呈していない。B, C, D: HE染色



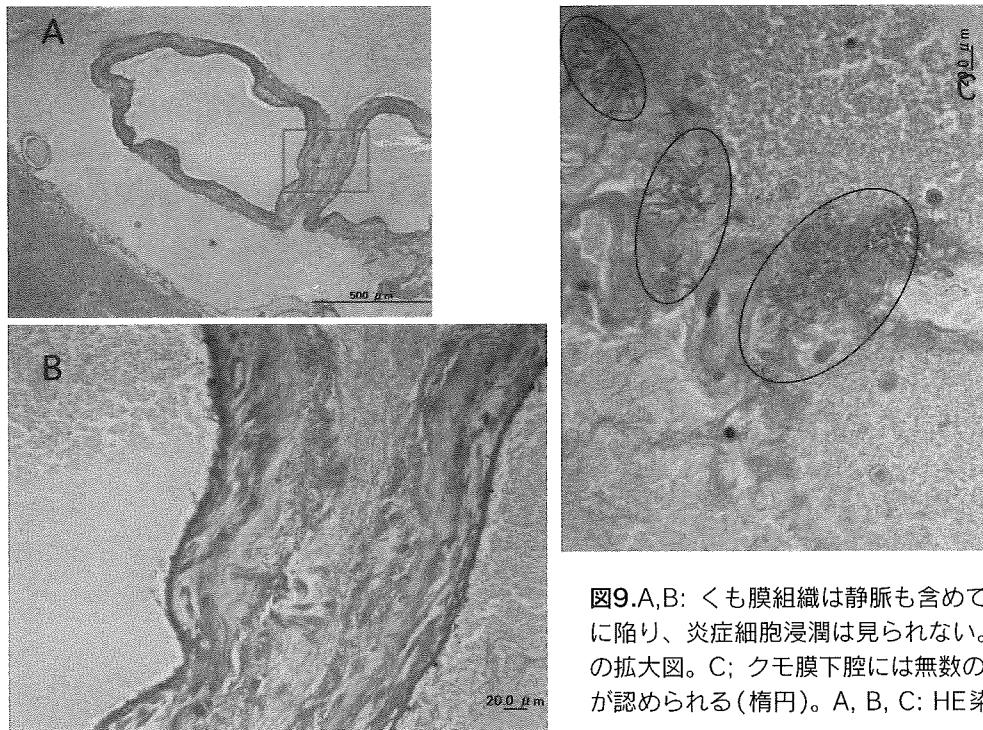


図9.A,B: くも膜組織は静脈も含めて壊死(核の消失)に陥り、炎症細胞浸潤は見られない。BはAの四角内の拡大図。C; くも膜下腔には無数のBacillus cereusが認められる(楕円)。A, B, C: HE染色

病理学的にBacillus cereusはくも膜下腔にのみに存在していたこと、脳脊髄液に接する部位(脳表、髄膜血管)のみが壊死や病変を呈していたことから、脳・くも膜病変の主病因はBacillus cereusが分泌した毒素であると考えられる。そして、脳脊髄全体のくも膜下出血は髄膜小血管の壊死により、昏睡はそれに伴う脳虚血等に起因する可能性が高いと思われる。

本例の興味深いもう一つの所見は、大脳皮質表層の変化が、脳回頂のみならず、狭い脳溝谷にも及んでいることである。即ち、生前には毒素を含んだ脳脊髄液(正常者では脳脊髄液のみ)が、恐らく脳の拍動によって、どんなに狭い脳溝にも循環していることが示唆される。死後に取り出された脳をホルマリンで過固定した際には、脳回頂の皮質に沿ってのみ淡黄色に過固定された層が認められ、脳溝内の皮質にはこのような変色は見られない。つまり、脳の拍動が無くなれば、脳溝内くも膜下腔は髄液循環という点では閉ざされた腔になり、くも膜下腔の液はもはや脳溝内には循環しないことを示している。このことを念頭に置いて本例の大脳皮質表層病変を眺めると、興味が一層深くなる。

## 5. 終わりに

本稿では、私がこれまで観察してきた神経感染症例で、興味を引かれた所見、奇妙だがよく観、深く

考えることでそのうらに潜む機序を推測させるに足る所見について述べた。中枢の感染症標本の観察は、時にハッとした像を呈するものであり、尽きない興味をもたらしてくれる。

## 文 献

1. Parent A: Carpenter's Human Neuroanatomy. 9th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1996
2. Hutchings M, Weller RO: Anatomical relationships of the pia mater to cerebral blood vessels in man. J Neurosurg 65:316-325, 1986
3. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, et al.: Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. J Anat 191:337-346, 1997
4. Frederickson RG, Low FN: Blood vessels and tissue space associated with the brain of the rat. Am J Anat 125:123-45, 1969
5. Esiri MM: Herpes simplex encephalitis: An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. J Neurol Sci 54:209-226, 1982
6. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, et al.: Herpes simplex virus encephalitis:

- Laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145:829-836, 1982
7. Nicoll JA, Love S, Kinrade E: Distribution of herpes simplex virus DNA in the brains of human long-term survivors of encephalitis. *Neurosci Lett* 157:215-8, 1993.
8. 會田 浄、入江 宏、樋田壽々子、ほか:組織的に非典型的所見を呈したヘルペス脳炎(抄). *Neuropathology* 23:S238, 2003
9. Burdon KL, Davis JS, Wende RD: Experimental infection of mice with *Bacillus cereus*: studies of pathogenesis and pathologic changes. *J Infect Dis* 117:307-316, 1967
10. Turnbull PC, French TA, Dowsett EG: Severe systemic and pyogenic infections with *Bacillus cereus*. *Br Med J* 1:1628-1629, 1977
11. Motoi N, Ishida T, Nakano I, et al.: Necrotizing *Bacillus cereus* infection of the meninges without inflammatory reaction in a patient with acute myelogenous leukemia: a case report. *Acta Neuropathol* 93:301-305, 1997

### 謝 辞

本講演を行うに当たって、下記先生の施設の貴重な標本を鏡検、使用させていただいた。ここに心からの謝意を表する次第である。

昭和大学神経内科 石原健司先生、河村 満先生;  
虎ノ門病院病理部 大橋健一先生; 帝京大学医学部  
病理学講座、志賀淳治先生、福里利夫先生; 東大医  
学部病理学講座 深山正久先生

## 特 別 講 演

# TRADITIONAL AND NEW MECHANISMS OF PHENOTYPIC HETEROGENEITY IN PRION DISEASES

Pierluigi Gambetti, Gianfranco Puoti, Ignazio Cali, Wen-Quan Zou

### **Abstract**

The remarkable phenotypic heterogeneity of human prion diseases, which results in a large number of types and subtypes with distinct clinical and histopathological features, is due for the most part to the combined variability of the genotype and of the abnormal prion protein associated with the disease ( $\text{PrP}^{\text{Dis}}$ ). The genotype is modulated by the polymorphisms, especially the methionine/valine polymorphism at codon 129 and the glutamic acid/lysine at codon 219 of the  $\text{PrP}$  gene. Two major types of  $\text{PrP}^{\text{Dis}}$  are found in human prion diseases, identified as type 1 and 2, which are cleaved by proteases at different sites resulting in different electrophoretic mobilities, and have been shown to have different conformational characteristics. The combinations of the genotypes at codon 129 — MM, MV, VV — and the  $\text{PrP}^{\text{Dis}}$  co-distribute with distinct clinical and histopathological phenotypes. Available evidence indicates that the 129 genotype influences the  $\text{PrP}^{\text{Dis}}$  type formation which in turn affects the phenotype.

We recently described a novel disease of the prion protein that we named protease-sensitive prionopathy or PSPr. PSPr has clinical features more consistent with atypical dementia with a longer duration than sporadic prion diseases, and a distinct  $\text{PrP}$  immunostaining pattern. The signature of PSPr is the presence of  $\text{PrP}^{\text{Dis}}$  that after protease treatment is not detected by standard immunoblot techniques but can be demonstrated by the use of special antibodies or  $\text{PrP}^{\text{Dis}}$  enrichment procedures. In immunoblot the  $\text{PrP}^{\text{Dis}}$  generates a distinctive “ladder-like” electrophoretic pattern. Current findings suggest that PSPr is based on pathogenic mechanisms different from those of classical prion diseases, thus further expanding the heterogeneity of prion diseases.

While the clinical and histopathological phenotypes are fairly consistent in sporadic Alzheimer's and Huntington diseases, they are very variable in prion diseases making the diagnosis challenging. The purpose of this brief review is to examine the mechanisms of phenotypic heterogeneity in prion diseases. In addition, a newly identified disease of the prion protein called protease-sensitive prionopathy or PSPr will be examined. PSPr not only further widens the phenotypic spectrum of prion diseases but it might also introduce a pathogenetic mechanism that is fundamentally different from that of the classical prion

diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD).

### **Basic Mechanisms of Prion Diseases: Similarities and Differences with other conformational diseases**

The normal or cellular prion protein ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ) is the central player in the pathogenesis of all known prion diseases. In the orthodox sporadic prion diseases, it is postulated that because of the overall decline of cell functions during aging, the presence of genetic risk factors or both,  $\text{PrP}$  is incorrectly processed

and acquires a rogue conformation which eludes the cellular quality control system.<sup>1</sup> The propagation of the pathogenic process within the brain (and possibly other organs) is assured by the propensity of the abnormal PrP associated with these diseases, hereafter identified as PrP<sup>Dis</sup>, to interact with PrP<sup>C</sup>. During this interaction PrP<sup>Dis</sup> acts as template refolding PrP<sup>C</sup> to generate new PrP<sup>Dis</sup>.<sup>2</sup> Similar mechanisms provide PrP<sup>Dis</sup> with the capability of transmitting the disease within and between species. Propagation and transmissibility of prion diseases may be facilitated by the cell location of PrP<sup>C</sup>, most of which is tethered to the cell membrane by a glycolipid anchor, and thus hangs in the extracellular space and is easily accessible to exogenous PrP<sup>Dis</sup>.

### Basic mechanisms of phenotypic heterogeneity

We obtained the first definite evidence of the modifying effect of the genotype on the disease phenotype in 1992 when we found that the PrP gene mutation leading to the substitution of aspartic acid with asparagine at position 178 (D178N) is linked to the phenotype we named fatal familial insomnia (FFI) and to a quite different and CJD-like phenotype.<sup>3-5</sup> The association of two distinct phenotypes with the same genetic mutation, called phenotypic heterogeneity, is well known.<sup>6</sup> Common explanations of phenotypic heterogeneity given at the time were (1) genomic imprinting: different effect of the same mutation according to whether the mutation is inherited through the mother or the father; (2) environmental factors; (3) other modifying genes.<sup>6</sup> We observed that the FFI phenotype was invariably coupled in the mutated allele with the methionine codon 129, a codon that can encode either for methionine or valine.<sup>7,8</sup> In contrast, the CJD phenotype was coupled with the valine 129 codon.<sup>9</sup> Furthermore, we observed that the FFI patients who also have the 129 methionine codon (129M) on the normal allele, thus are 129 methionine homozygous and those with the CJD phenotype who are valine homozygous at that codon, have on average a shorter disease duration and, in the case of the CJD patients an earlier onset. Therefore, on the mutant allele codon 129 determines the basic characteristics of the disease phenotype; on the normal allele it determines the duration and age at onset, i.e. the severity of

the disease. We observed an additional important association of the two FFI and CJD haplotypes, D178N-129M and D178N-129V, respectively, with the PrP<sup>Dis</sup>.<sup>10</sup> The FFI was associated with a protease-resistant PrP<sup>Dis</sup> that was most often cleaved by proteinase K (PK) at residue 97 while the PK-resistant PrP<sup>Dis</sup> fragment associated with CJD had the main N-terminus at residue 82.<sup>10</sup> On immunoblot, these two PrP<sup>Dis</sup> PK-resistant fragments displayed the two distinct electrophoretic mobilities of ~19kDa and ~21kDa, respectively and we identified the corresponding PrP<sup>Dis</sup> type 2 and type 1. Similar findings have been reported for at least two other familial prion diseases (Table 1).<sup>11</sup> However, the invariability of the association of the D178N-129M and D178N-129V haplotypes with the FFI and CJD phenotypes has been recently challenged in at least two studies.<sup>12,13</sup> In well documented study of mother and son from a Japanese family carrying the D178N mutation, Saitoh et al<sup>13</sup> reported that although the two subjects carried the same *PRNP* genotype of D178N-129MM one had a clinical and pathological phenotype matching that of sCJDM2 while the other was associated with the classical FFI phenotype. Both patients had PrP<sup>Dis</sup> type 2. Furthermore, the glycoform ratios of the PrP<sup>Dis</sup> showed a definite underrepresentation of the unglycosylated isoform which is the signature effect of the D178N mutation on PrP<sup>Dis</sup> regardless of the fCJD<sup>D178N</sup> or FFI phenotype and it is not observed in sCJD where the monoglycosylated PrP<sup>Dis</sup> dominates. This glycoform ratio argues that the D178N mutation was driving the characteristics of the PrP<sup>Dis</sup> formation. The explanation for this discrepancy can only be hypothetical. However, since in most cases of D178N mutation displays the expected phenotype according to the haplotype of the mutated allele, it seems reasonable to suggest that one of the cases reported by Saitoh et al (2010)<sup>13</sup> has escaped this rule in the same way as carriers of the D178N (as we as other mutations) may occasionally escape the disease and remain asymptomatic throughout their life.

The robust effect of the 129 genotype on the phenotype in carriers of the D178N mutation raised the question of whether a similar mechanism played out in sporadic prion diseases. Shortly after the description of the original cases by Hans Gerhard Creutzfeldt and Alfons Maria Jakob in 1920, it became clear that the condition thereafter named Creutzfeldt-

Jakob diseases included various subtypes based on distinctive clinical or histopathological features (Table 2). Therefore, we asked whether the combination of the genotype at codon 129 of the PrP gene (MM, MV, and VV) and the PrP<sup>Dis</sup> type (1 or 2) was driving the phenotypic heterogeneity that characterizes sCJD. Indeed we observed that five distinct combinations of 129 genotype and PrP<sup>Dis</sup> type were matched up with five distinct disease phenotypes (Table 1). The match, however, was not perfect as both sCJD129MM1 and sCJD129MV1 shared the same phenotype despite the different 129 genotype, while the 129MM2 genotype-PrP<sup>Dis</sup> type combination was associated with two very different phenotypes, sCJDMM2 and sFI.<sup>14,15</sup> There is no clear explanation for these two discrepancies. It may be surmised that in the sCJDMM1 subtype PrP<sup>Dis</sup> formation is guided by the 129M allele, thus, the actual PrP<sup>Dis</sup> amino acid sequence would actually be the same in both sCJDMM1 and sCJDMM1 subtypes justifying the sharing of the same phenotype. As for the association of the MM 129 genotype and type 2 PrP<sup>Dis</sup> with both sCJDMM2 and sFI, we observed that the sugars associated with the PrP<sup>Dis</sup> full length isoform were markedly different in these two diseases.<sup>16</sup> Whether this difference can explain the phenotypic difference remains to be investigated.

An additional level of complexity to the 129 genotype-PrP<sup>Dis</sup> correlations with the phenotype has been added by the recognition that a significant number of sCJD cases carry both types 1 and 2 of PrP<sup>Dis</sup> (Figure 1).<sup>17</sup> The issue of the PrP<sup>Res</sup> type occurrence has been carefully examined in recent studies which have led to several conclusions.<sup>17,18</sup> First, they have shown that sCJD subtypes carrying solely PrP<sup>Res</sup> type 1 or type 2 (sCJD1 or sCJD2) do exist along with cases carrying both PrP<sup>Res</sup> types (sCJD1+2). The latter, however, account for a significant number of cases that go from more than 40% of the sCJDMM cases to 23% in the sCJDMM cases and 15% in the sCJDVV cases. Second, at least in the sCJDMM subtypes the PrP<sup>Res</sup> type 1+2 co-occurrence is associated with a clinical and histopathological phenotype that is intermediate between the “pure” sCJDMM1 and sCJDMM2 phenotypes. Third, the co-occurrence of PrP<sup>Res</sup> types 1 and 2 follows specific rules. The two PrP<sup>Res</sup> types can be found together in the same brain region or separately in different brain regions. Regardless of the combined or separate presence, the topographic distribution of PrP<sup>Res</sup> 1+2 is not random but favors specific brain regions, such as the cerebral neocortex and the thalamus. Fourth, the co-occurrence in the same brain region appears to change the antibody immunoreactivity

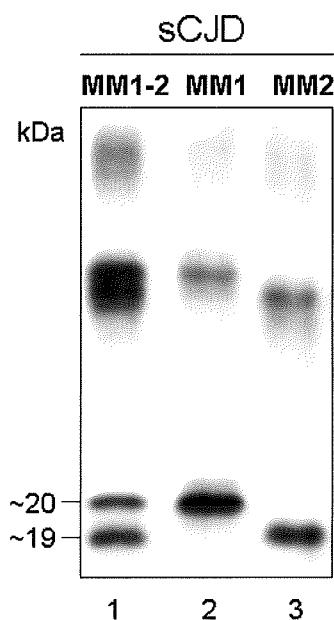
**Table 1 Classification of sporadic prion diseases according to molecular features and according to previous criteria**

Subtype	Previous Classification	Onset (yrs)/ Durat.(mo)	Distinctive Features	Case % <sup>1</sup>
M/M 1 M/V 1	Myoclonic Heidenhain	63.2 / 3.9	Typical CJD clinically and pathologically. Typical EEG (83%). “Synaptic” immunostaining pattern	58
V/V 1	Not described	46.0 / 15.3	Early onset. No typical EEG. Cerebellum spared. Weak “synaptic” immunostaining	4
M/M 2 Cortical	Not described	60.3 / 15.7	No typical EEG. Coarse spongiosis and immunostaining. Cerebellum spared	9
M/V 2	Cerebellar or ataxic	60.3 / 17.0	Ataxia at onset. Rarely typical EEG. No cerebellar atrophy but Kuru plaques. Plaque-like pattern of immunostaining.	14
V/V 2	Cerebellar or ataxic	60.3 / 6.6	As M/V2 but no kuru plaques and cerebellar atrophy.	15
M/M 2	Thalamic.	sFI 60.3 / 14.0	Clinically and pathologically indistinguishable from FFI	1

<sup>1</sup>Based on 609 cases examined by the National Prion Disease Pathology Surveillance Center

**Table 1 Classification of Sporadic Prion Diseases**

and stability of both PrP<sup>res</sup> types indicating that this condition may confer special conformational characteristics to PrP<sup>res</sup> type 1 and 2.<sup>17</sup> The issue of the PrP<sup>res</sup> two types co-occurrence is still under study especially after a novel antibody specific to PrP<sup>Dis</sup> type 2 has recently been generated.<sup>19</sup>



**Figure 1.** Co-occurrence of PrP<sup>res</sup> types 1 and 2 in sCJDMM1-2 (lane 1) with an approximate ratio of the unglycosylation isoforms of 44% (type 1) and 56% (type 2). The presence of a single PrP<sup>res</sup> type is feature of “pure” sCJDMM1 (lane 2) and sCJDMM2 (lane 3).

An additional question is which of the two major phenotype modifiers the 129 genotype and the PrP<sup>Dis</sup> type — is dominant. The finding that 95% of the 129MM cases with a sporadic prion disease are associated with PrP<sup>Dis</sup> type 1 and only 5% with type 2 while the presence of at least one 129V allele is associated with the occurrence of the type 2 in 86% of the cases clearly shows that the association of the 129 PRNP genotype and the PrP<sup>Dis</sup> type is not random but that the 129MM homozygosity overwhelmingly favors the formation of PrP<sup>Dis</sup> type 1 and the presence of the 129V allele favors the formation of PrP<sup>Dis</sup> type 2. The mechanisms determining and regulating these preferential associations remains to be determined but it is reasonable to suspect that they reside in the different tendency to be converted into type 1 or 2 of the 129M and 129V isoforms of PrP<sup>C</sup>.

### Protease-sensitive prionopathy

The heterogeneity of human prion diseases was again expanded in 2008 when we reported 11 cases affected by a novel disease involving the prion protein that we named protease-sensitive prionopathy or PSPr.<sup>20</sup> More recently two additional cases have been observed by independent groups.<sup>21,22</sup> The finding of a significant number of cases in a relatively short time suggests that PSPr is not an extremely rare disease. According to the estimates of the National Prion Disease Pathology Surveillance Center (NPDPSC), PSPr accounts for about 3% of all sCJD and 16% of all sCJDVV accessioned by the NPDPSC during the same time period as the eleven PSPr subjects, making PSPr about as common as some of the well known sporadic prion diseases (such as sCJDMM2, sFI and sCJDVV1).<sup>14</sup> Furthermore, since the clinical presentation often does not suggest the diagnosis of prion disease, some cases of PSPr might currently be classified within the group of non-Alzheimer’s dementias and might not be further investigated. Should this be the case, PSPr might be more common than our data indicate. PSPr differs from the known sporadic prion diseases in several basic features.

**Clinical features.** The clinical presentation is characterized by one or more components of a triad comprising psychiatric signs - in the form of behavior and mood changes - speech deficit and cognitive impairment. This syndrome is consistent with a non-Alzheimer’s, atypical dementia; indeed the most common clinical diagnoses at PSPr presentation have been normal pressure hydrocephalus, diffuse Lewy body disease or fronto-temporal dementia while a prion disease may be suspected at a later stage only based on the relatively short duration.

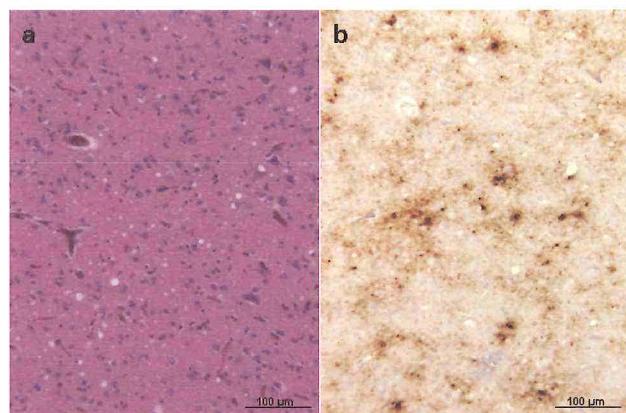
The histopathology is characterized by moderate to minimal spongiform degeneration made of vacuoles that on average are larger in size than those of sCJD (Figure 2a). Occasionally, structures consistent with micro-plaques are observed in the cerebellar molecular layer. The PrP immunohistochemical pattern is distinct consisting of target-like structures made of relatively large individual granules or granule aggregates surrounded by smaller granules often in a background of “synaptic” immunostaining (Figure 2b). The cerebellum and brain stem show rounded

structures or aggregates of a few granules in the molecular layer and in the colliculi, respectively. The immunostained granule aggregates cannot be correlated with histologically detectable lesions except for the cerebellar molecular layer where some of the intensely immunostained granules co-distribute with micro-plaques. At electronmicroscopic examination the micro-plaques look like poorly defined rounded structures with barely detectable filament-like profiles which are embedded in an amorphous-granular matrix suggesting that they are poorly formed or immature PrP micro plaques.

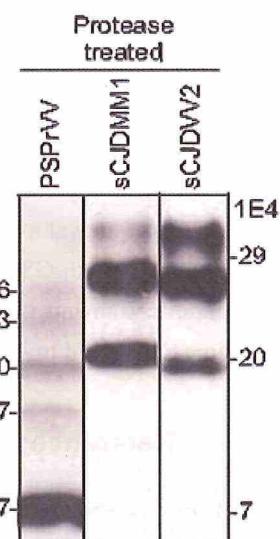
Characteristics of the PrP<sup>Dis</sup>. Abnormal PrP is for the most part detergent-insoluble but undetectable after protease treatment when probed with common antibodies (which gave the disease the label of "protease-sensitive"); however, when special antibodies are used the PrP<sup>Dis</sup> forms a distinctive "ladder" profile comprising five bands between 26kDa and 7kDa which are reduced to three "core" bands of 20kDa, 17kDa and 7kDa following deglycosylation (Figure 3).

PrP genotype. All the cases reported to date are homozygous valine at codon 129 and show no mutation in the PrP open reading frame (ORF). However, preliminary data indicate that PSPr also affects subjects who are homozygous methionine (129MM) and heterozygous methionine/valine at codon 129 (129M/V).<sup>23</sup> A puzzling feature of the PSPr cases reported to date is that seven out of eleven published cases which had been investigated have a family history of neurodegenerative disease.<sup>22</sup> This suggests that at least some of the PSPr cases are genetically determined. Since no mutation has been observed in the ORF of the *PRNP* it is likely that the genetic variation is elsewhere in the *PRNP* or in another gene. Should this be the case, it would be the first instance of an inherited prion disease associated with a variation outside the ORF of the *PRNP*, a condition comparable to that of the inherited form of Alzheimer's diseases associated with mutations in the presenilin genes.<sup>24</sup>

It has been suggested, mostly based on the clinical and PrP<sup>Dis</sup> unusual features, that PSPr is not a classical prion disease but is more like other conformational diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases and certain forms of Gerstmann-Sträussler-Scheinker



**Figure 2.** a: The spongiform degeneration is generally moderate with a mixture of typical and larger vacuoles, often with minimal astrogliosis. H.E. b: Characteristic PrP immunostaining showing the target-like pattern with a large granule or a tight cluster of grains surrounded by smaller grains; synaptic staining also is present. Antibody 3F4 was used.



**Figure 3.** Comparison of PrP<sup>res</sup> species associated with PSPr and classic sCJD. Brain homogenates from PSPrVV, sCJDMM1 and sCJDVV2 were treated with protease K (PK) at 10 µg/ml prior to Western blotting with 1E4 antibody. Different from PrP<sup>res</sup> in sCJDMM1 and sCJDVV2, PSPr reveals five PrP<sup>res</sup> bands migrating at ~26 kDa, ~23 kDa, ~20 kDa, ~17 kDa, and ~7 kDa, which constitute a unique five-step ladder-like electrophoretic profile.

disease (GSS), an unconventional inherited prion disease. 25 Indeed PSPr might be the sporadic form of GSS. The detailed comparative study of the basic features of the PrP<sup>Dis</sup> in PSPr and relevant subtypes of GSS and the study of transmissibility may help resolving this issue.

## Conclusions

The unique heterogeneity of human prion diseases is due to the combination of the PrP gene polymorphisms, of which the best known is the methionine/valine polymorphism at codon 129, and the formation of distinct types of PrP<sup>Dis</sup>, of which the best known are type 1 and 2. Available evidence suggests that the PrP genotype is the main determinant of the PrP<sup>Dis</sup> type which in turn specifies the phenotype, although this tenet needs to be proven by experimental studies. The discovery of PSPr add yet another turning point in human prion diseases since it is characterized by a phenotype and PrP<sup>Dis</sup> features that are distinct from those of classical prion diseases. These features point to a distinct pathogenetic mechanism further fostering the notion that human prion diseases may encompass not only a large spectrum of phenotypes but also distinct pathogenetic mechanisms.

The discovery of PSPr represents more a point of departure than a point of arrival as the actual nature of its PrP<sup>Dis</sup>, its relationship with GSS and its propensity to act as a template to transmit the disease and to be amplified experimentally need to be defined.

## Reference:

1. Prusiner SB. Prions. Proc Nat Acad Sci USA 1998; 95:13363-13383.
2. Cobb NJ, Surewicz WK. Prion diseases and their biochemical mechanisms. Biochemistry 2009 Mar 31;48(12):2574-85.
3. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. New Eng J Med 1986 315: 997-1003.
4. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. N Engl J Med. 1992 Feb 13;326(7):444-9.
5. Goldfarb LG, Haltia M, Brown P, et al. New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob kindred. Lancet 1991 Feb 16;337(8738):425.
6. Steel M. Genetics. Lancet 1993 341(8839):212.
7. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet. 1991 Jun 15;337(8755):1441-2.
8. Goldfarb LG, Brown P, Goldgaber D, et al. Patients with Creutzfeldt-Jakob disease and kuru lack the mutation in the PRIP gene found in Gerstmann-Straussler syndrome, but they show a different double-allele mutation in the same gene. Am J of Hum Gen 1989 45(Suppl) A189.
9. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. Science 1992 Oct 30;258(5083):806-8.
10. Monari L, Chen SG, Brown P, et al. Fatal Familial Insomnia and Familial Creutzfeldt-Jakob disease: Different prion proteins determined by a DNA polymorphism. Proc Natl Acad Sci USA, 91: 2839-2842, 1994.
11. Gambetti P, Parchi P, Capellari S, Russo C, Tabaton M, Teller JK, Chen SG. Mechanisms of phenotypic heterogeneity in prion, Alzheimer and other conformational diseases. J Alzheimers Dis. 2001 Feb;3(1):87-95.
12. Zarzanz JJ, Digon A, Atarés B, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Nov;76(11):1491-6.
13. Saitoh Y, Ogawa M, Naito Y, et al. Discordant clinicopathologic phenotypes in a Japanese kindred of fatal familial insomnia. Neurology. 2010 Jan 5;74(1):86-9.
14. Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999 46:224 –233.
15. Parchi P, Capellari S, Chin S, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. Neurology 1999 52: 1757-63.
16. Pan T, Colucci M, Wong BS, et al. Novel differences between two human prion strains revealed by two-dimensional gel electrophoresis. J

- Biol Chem. 2001 Oct 5;276(40):37284-8.
- 17. Cali I, Castellani R, Alshekhlee A, et al. Co-existence of scrapie prion protein types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: its effects on the phenotype and prion type characteristics. Brain 2009 132(10):2643-58.
  - 18. Parchi P, Strammiello R, Notari S, et al. Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP<sup>Sc</sup> types: an updated classification. Acta Neuropathol 2009;118(5): 659-71.
  - 19. Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, Mohri S, Aguzzi A, Kitamoto T. Experimental Verification of a Traceback Phenomenon in Prion Infection. J Virol. 2010 Jan 20.
  - 20. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. Ann Neurol 2008 63(6): 677-708.
  - 21. Jansen C, van Swieten JC, Capellari S, Strammiello R, Parchi P, Rozemuller AJ. Inherited Creutzfeldt-Jakob disease in a Dutch patient with a novel five octapeptide repeat insertion and unusual cerebellar morphology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80(12):1386-9.
  - 22. Head MW, Knight R, Zeidler M, et al. A case of protease sensitive prionopathy in a patient in the United Kingdom. Neuropath Appl Neurobiol 2009;7.
  - 23. Gambetti P. A novel human prion disease affecting subjects with three prion protein codon 129 genotypes: could it be the sporadic form of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease? [Abstract]. *Natural and Experimental Strains*. Prion 2009:45.
  - 24. Selkoe DJ, Podlisny MB, et al. Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2002;3:67-69.
  - 25. Kong Q, Surewicz WK, Peterson RB, et al. Inherited prion diseases. In: Prusiner SB, ed. Prion biology and disease. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004:673–775.

## 教育講演 1

## ハンセン病ニューロパシーの臨床

岩田 誠

**【要旨】** ハンセン病の原因菌、“すなわちらしい菌 (*Mycobacterium leprae*)”は末梢神経のシュワーン細胞に好んで寄生し、それを傷害して末梢神経障害を生じる。すなわち、ハンセン病は本質的に末梢神経の感染症である。しかし、らしい菌の寄生する部分の環境条件と、宿主側の免疫応答の条件に応じて、その病理像は多様に変化する。また、これらの原発性感染性病変に加えて、肥厚した神経に生じる絞扼性ニューロパチーや、痛覚脱失のために生じる外傷や火傷による組織欠落といった二次的な病変も加わり、更にはハンセン病治療薬によるらい反応などが組み合わさってくるため、その臨床像は、一見極めて複雑に見える。

Key words: Leprosy, leprosy neuropathy, leprosy reaction, treatment

ハンセン病 ハンセン病ニューロパシー らい反応 治療

### 1. 末梢神経感染症としてのハンセン病

ハンセン病は、基本的に末梢神経の感染症である。ハンセン病の原因となるらしい菌 (*Mycobacterium leprae*) は、末梢神経系の有髄線維、無髄線維を囲むシュワン細胞を好み、有髄線維においては、シュワン細胞の細胞体と、髓鞘内まで延長した細胞体の部分であるランヴィエ絞輪 (node of Ravier) の外側ループ (lateral loop) やシュミット-ランターマン切痕 (Schmidt-Lantermann cleft)、あるいは内側ループ (inner loop) に寄生する。シュワン細胞は、体中のいたるところに存在しているが、らしい菌は寄生場所の温度に敏感で、温度の高い環境では増殖しない。このため、主として温度の低い、身体露出部分の皮膚に存在する末梢神経において増殖する<sup>1,2)</sup>。

末梢神経幹は、途中で皮枝と筋枝に分かれる。皮枝には皮膚に由来する表在感覚を中枢に伝える体性感覚神経と、皮膚の附属器官である汗腺、皮脂腺などの分泌腺や、立毛筋、あるいは皮下の血管平滑筋などの平滑筋を支配する自律神経系の運動神経が含まれている。体性感覚神経には有髄線維と無髄線維の両方があるが、皮枝の運動神経は全て無髄線維である。一方、筋枝には骨格筋を支配する有髄線維や深部の血管平滑筋を支配する無髄線維からなる運動

神経と、筋紡錘、腱器官、関節周囲や骨膜などに由来する、深部感覚や深部痛覚を伝える有髄、無髄の感覚神経が含まれている。末梢神経障害においては、末梢神経のどの部位が侵されるかによって、神経症候として現れる臨床病像が大きく異なる（図1）。神経幹が病変の首座であれば、末梢神経の成分全てが同じようにおかされるが、皮枝末端部にあたる皮膚表在部の神経分枝のみが侵されるような場合には、表在感覚障害や皮脂腺、汗腺の分泌障害、立毛筋の障害などは生じるが、運動麻痺や深部感覚障害は生じない。

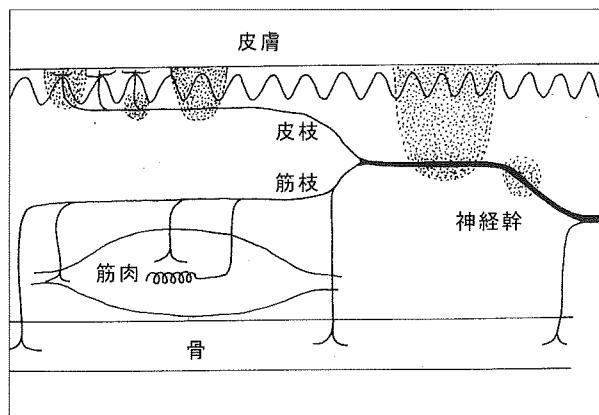


図1：皮枝と筋枝。点で示した部分がおかされると、それぞれの部分の構成要素が障害される<sup>5)</sup>

## 2. ハンセン病の病型

らい菌の感染に対する免疫反応が十分でないと、らい菌は全身に血行性に散布され、末梢神経系のシュワン細胞内に到達してここに住みつくようになる<sup>1)</sup>。しかし、寄生する部位の温度が低いところを好むらい菌は、体外に露出した皮膚に分布する皮膚神経のシュワン細胞内を好み、ここで増殖する。同じ皮膚表面でも、有髪部、腋窩、肘窩、脊椎棘突起部付近、鼠径部、膝窩などの皮膚温の高い所ではらい菌は増殖せず、また、手掌や足蹠のように角化の強い領域も表皮直下の温度が高くなるので、らい菌は好みない<sup>1,2)</sup>。従って、これらの領域の皮膚神経では、らい菌は増殖しにくい。らい菌が好んで寄生し、増殖するのは、耳介、頬部、手背、前腕背側、下腿前面、足背などの、皮膚温が低い領域である<sup>1,2)</sup>。これらの部位のシュワン細胞内で増殖したらい菌は、シュワン細胞を破壊し、末梢神経機能を障害するが、宿主側の免疫反応の状態によって臨床病型が異なってくる。

ハンセン病の臨床病型は、らい菌に対する免疫反応のない、らい腫型ハンセン病 (lepromatous leprosy、L型) と、免疫反応の高度な、類結核型ハンセン病 (tuberculoid leprosy、T型)、および両者の境界群 (Borderline group、B群) の2型1群に分類すると理解しやすい。L型の病巣には、らい細胞 (lepra cell) と呼ばれる多数のマクロファージが集まっており、この中に多数の菌体が観察できるが、光田反応 (lepromin reaction) のような細胞性免疫は陰性である。これに対し T型は光田反応陽性で、類上皮細胞性の肉芽腫が形成され、組織内に菌体は観

察できない。B群の組織変化は、これらの中間の所見を示す。初期段階で病型が未確定のものは、未定型群 (Indeterminate group、I群) と呼ばれるが、わが国でこの段階の患者に出会うことはまれである。このような病理学的な病型に対応させて、Ridley と Jopling<sup>1)</sup>は、病理学的な病型の間にそれぞれ中間型を設定し、LL (L型に相当)、BL、BB (B群に相当)、BT、TT (T型に相当) という5群から成る臨床病型の分類を行った。しかし、臨床現場での病像的理解のためには、上述の2型1群の3分類が便利である。

## 3. 各病型における神経症候

### (1) L型ハンセン病ニューロパチーの神経症候

L型ハンセン病に特徴的な症候は、体表温度の低い皮膚領域での左右ほぼ対称性の感覚脱失である<sup>2,3)</sup>。最も侵されやすいのは、顔面では耳介と頬、体肢においては、前腕背側から手背、下腿前面から足背の手甲・脚絆型分布領域である<sup>3)</sup> (図2A)。このような感覚脱失領域は、いかなる末梢神経幹の支配領域とも一致しない。角膜の感覚も早期に失われる。感覚脱失の様式として特徴的なのは、温痛覚脱失 (thermoanesthesia & analgesia) であり、初期には、触覚はよく保たれる。感覚脱失部の皮膚発汗は消失して皮膚は乾燥する。末梢神経障害が進行すると温痛覚脱失部が拡大すると同時に触覚も失われて、全表在感覚脱失となる<sup>3)</sup> (図2C)。特徴的なのは、これらの感覚脱失部位の境界が極めて鮮明なことである<sup>3)</sup>。全表在感覚脱失は、次第に全身に及ぶが、有髪部、腋窩、肘窩、脊椎棘突起部付近、鼠径部、膝窩、あるいは手掌や足底のような皮膚温の高

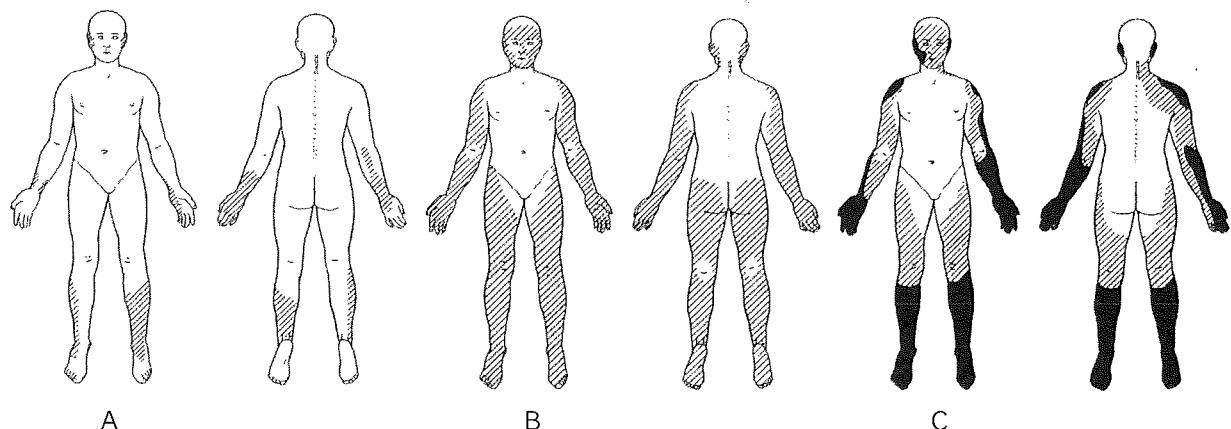


図2: L型ハンセン病の感覚脱失<sup>3)</sup>

斜線部は温痛覚脱失部を、黒色部は全感覚脱失部を示す

A: 初期の手甲脚絆型感覚障害

B: 中等度の感覚障害

C: 高度の感覚障害

い部位や、衣服で覆われている体幹部は侵され難いため、体肢全体に全表在感覚脱失が拡がっている中で手掌や足底の感覚が正常に保たれていたり、肘窩や膝窩に感覚が正常に保たれた島嶼状の皮膚領域が観察される、というような所見が見られれば、ハンセン病ニューロパチーの診断は容易である<sup>2,3)</sup>(図2C)。これに対し深部感覚や腱反射は保たれるが、後に述べるような絞扼性ニューロパチー(entrapment neuropathy)による運動麻痺が生じてくると、それに対応した領域で障害される。角膜の感覚脱失と後述のような顔面神経麻痺のため角膜反射は消失するが、腹壁反射や足底反射は保たれることが多い。

L型ハンセン病では末梢神経の肥厚が生じやすいので、前頭神経(眼窩上縁)、顔面神経(頬骨弓の上)、大耳介神経、撓骨神経、尺骨神経、正中神経、総腓骨神経、腓腹神経、脛骨神経、あるいは手背や足背の皮神経の触診を忘れてはならない<sup>3)</sup>。神経幹の肥厚は絞扼性ニューロパチーの要因になるので、その予防の面からも、末梢神経幹の触診は重要である。L型ハンセン病では、顔面神経の両側性障害による顔面両麻痺(Facial diplegia)を見ることが多い<sup>3)</sup>。この場合、麻痺は顔面中央部に強く、周辺部では軽い。口輪筋、眼輪筋、前頭筋の中央が侵されるが、口角の筋群や前頭筋外側部はよく保たれ、眉毛の外側が内側より上がり、口は横に引かれる。下眼瞼や下口唇の翻転もよく見られる。閉眼力低下により兎眼を生じ、しばしば角膜の感覚脱失を伴っているため、角膜が損傷されやすい。

初期には体肢の運動麻痺や筋萎縮は伴わないが、進行すると尺骨神経麻痺、手根管症候群の形をとる正中神経麻痺、総腓骨神経麻痺などの末梢神経性運動麻痺が出現する。これは、肥厚した末梢神経が神経圧迫好発部位(common compression site)において損傷される絞扼性ニューロパチーの症状として生じるものである。これらの神経幹病変による運動麻痺は、L型の基本的な感覚脱失に加わってくると、症候学的に複雑な様相を呈するに至る。また、L型では、手指や足趾の欠損、難治性潰瘍などのいわゆる栄養障害を生じることが多いが、これはらい菌の直接作用ではなく、そのほとんどは、痛覚脱失によって受けやすくなつた外傷や火傷による二次的な組織欠損である。

L型ハンセン病患者では、口蓋・咽頭の変形や感覚障害を生じることがあり、口腔から鼻腔への逆流、あるいは誤嚥などの原因となる。

## (2) T型ハンセン病ニューロパチーの神経症候

T型ハンセン病では、病変はL型に比べてずっと限局性であるが、肉芽腫性病変による組織破壊が強く、皮疹部に一致した斑状の感覚脱失や、斑状病巣の下にある神経幹が同時に侵されたと考えられるような単神経麻痺の形をとることが多い。侵される神経としては、尺骨神経、正中神経、総腓骨神経、顔面神経が多いが、頸部、体幹、四肢の皮神経枝が単独で侵されることも稀ではない。顔面神経が侵される場合も、一側性かつ広範性であり、L型のような顔面中心部優位性は見られないことが多い。

## (3) B群ハンセン病ニューロパチーの神経症候

B群では、L型とT型の両者の特徴が共存する。しばしば環状紅斑が多発するが<sup>4)</sup>、この環状紅斑の内側だけに限局する感覚脱失は、本病型に特徴的な神経所見である。しかし、多発する紅斑の全てにおいてこのような感覚脱失が見られるわけではない。L型に見られるような、皮膚表面の、境界鮮明な表在感覚障害、特に温痛覚脱失の所見は、B群でもしばしば見られるが、左右非対称な事が多く、L型よりも不規則な分布をとる<sup>3)</sup>(図3)。しかし、皮膚温の高い所が侵されにくいという原則は保たれている。L型と同様、絞扼性ニューロパチーも生じやすく、これらが混在した複雑な神経症候を呈することが多い。

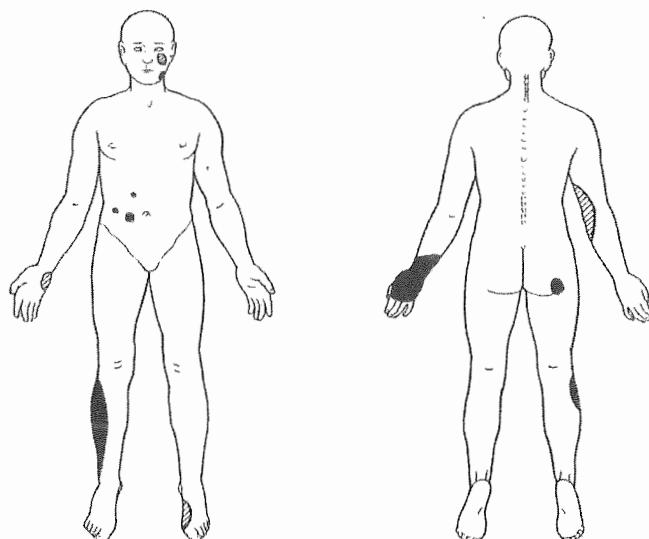


図3: B群ハンセン病の感覚脱失<sup>3)</sup>

斜線部は温痛覚脱失部を、黒色部は全感覚脱失部を示す

#### 4. ハンセン病ニューロパチーの診断

本邦に多いL型やB群ハンセン病ニューロパチーを診断するには、皮膚温が低い皮膚領域に分布する特徴的な痛覚脱失を捉えることが重要である<sup>3)</sup>。末梢神経幹の支配領域に一致しない境界鮮明な感覚脱失域があつたり、手掌や足底の感覚がよく保たれているにもかかわらず、手背側や足背側に感覚脱失がある場合には、ハンセン病ニューロパチーの可能性が高い<sup>3)</sup>。また、顔面中央部に強い顔面両麻痺に、同様の分布を示す顔面の感覚脱失を伴っている場合にも、ハンセン病は第一に考えられるべきであろう。ただ、シェーグレン症候群でも、同じような顔面の運動・感覚障害が見られることがあることを忘れてはならない。また、末梢神経の肥厚も診断上重要である。疑わしければ、皮膚や神経の生検を行い、組織所見から診断する。菌体数が多ければ、皮膚の塗沫標本で、抗酸菌が証明できる。最近では、PCR法により皮膚組織内のらい菌の存在を高率に検出出来るようになった。光田反応などの細胞免疫反応は、L型ハンセン病では陰性であるが、らい反応が出現すると、陽転する事もある。

#### 5. らい反応

ハンセン病の臨床症状は、治療によって悪化することがある。これがらい反応 (leprosy reaction) であり、I型とII型が区別されている<sup>2)</sup>。I型はリバーサル反応 (reversal reaction)とも呼ばれ、B群ハンセン病における治療開始後数カ月後頃に、細胞性免疫

が強くなって生じる炎症反応であり、神経幹の腫大と疼痛を伴って生じる急性神経炎の病像を呈する。II型のらい反応は、化学療法薬で死滅した菌体成分と液性抗体が抗原抗体複合体を形成し、血管炎を惹起するものであり、やはり疼痛と神経幹の圧痛を伴う急性発症の神経炎が見られる。II型らい反応では、発熱や結節性紅斑 (erythema nodosum leprosum)などの全身症状を伴うことが多い<sup>2)</sup>。

#### 6. ハンセン病ニューロパチーの成り立ち<sup>5)</sup>

ハンセン病のニューロパチーは、末梢神経系シュワン細胞へのらい菌感染によって生じるが、直ちに末梢神経機能が直接おかされるわけではない。免疫反応の強いT型においては、感染の場である末梢神経幹内に肉芽腫を伴う炎症反応が生じ、急速に組織破壊が進むが、L型においてはこのような急性破壊性病変は生じず、らい菌の増殖が盛んな皮膚表面に分布する細い神経分枝において、シュワン細胞の破壊が進み、神経症状が出現してくる。しかし、破壊の程度が軽い神経幹においても、らい菌の感染は生じているため、浸出性の緩やかな炎症反応が生じて、神経内膜や周膜、そして神経外膜が肥厚してくる。このような肥厚した神経は機械的刺激に脆弱であるため、絞扼性ニューロパチーを生じやすく、しかもそれによる組織傷害が高度に生じる。また、化学療法によってらい反応が惹起されると、急性の末梢神経炎を生じ、末梢神経の組織破壊が生じてしまう。B群ではこれら2型の特徴を併せ持った病変が、神経幹と皮膚表在神経の双方に生じる<sup>5)</sup>（図4）。

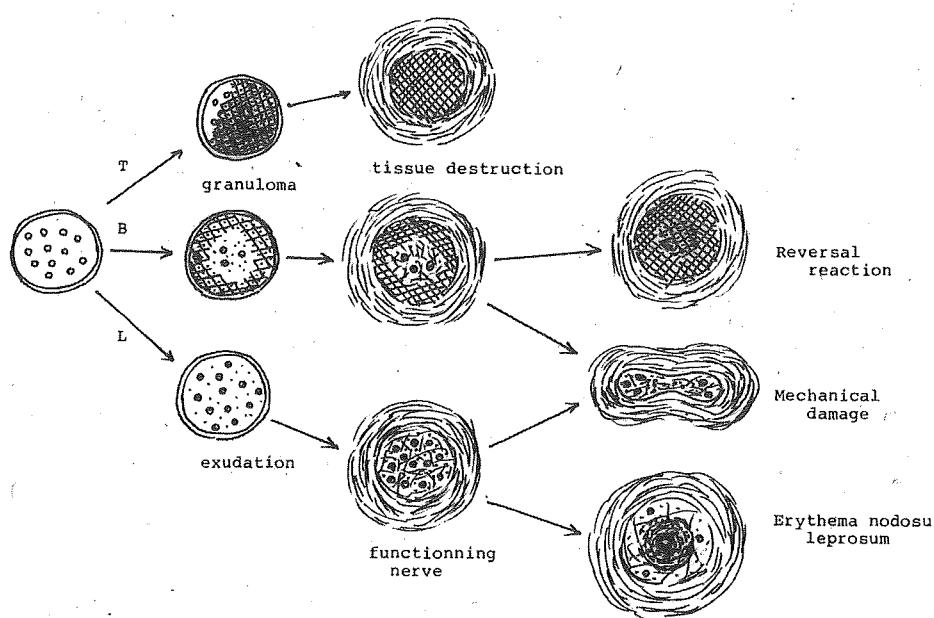


図4: ハンセン病ニューロパチーの病態発生<sup>3)</sup>  
(説明は本文参照)

ハンセン病ニューロパチーにおいては、らい菌の感染による直接の影響だけでなく、これに対する宿主側の炎症反応による組織破壊の程度と、機械的な神経損傷、および治療に対する反応という様々な要因による臨床像が複合して出現するが、更にこれに加えて、感覚脱失に起因する組織欠損も加わって、複雑な臨床症状を呈している。

## 7.ハンセン病性ニューロパチーの治療

ハンセン病の治療の主流は、DDS、クロファジミン、リファンピシンによる多剤併用療法であり、WHOでは、主として病変部におけるらい菌の有無に基づいてPB(Paucibacillary)型とMB(Multibacillary)型の2病型に分けて、これらの3薬剤の投与方法と投与期間を定めている<sup>4)</sup>。

ハンセン病患者に対しては、日常生活に関する教育が重要である<sup>5)</sup>。特に、温痛覚脱失部分に生じる外傷や火傷の予防と、傷害の早期発見のため、一日一回は手足の隅々まで外傷などがないかどうかをよく観察し確認する習慣をつけるよう指導しなくてはならない。視力障害を有する患者においては、視力の健全な介護者による確認が必要である。もし傷害があれば、直ちに処置をする習慣づけが重要である。

角膜の感覚脱失に兎眼が合併していると、角膜損傷による視力低下を生じやすい。洗顔時の石鹼の使用を禁じ、タオル類の正しい使用方法を指導しなければならない。タオルで顔面を擦ることによって生ずる角膜損傷が視力障害を生じることを、よく説明しなくてはならない。

また絞扼性ニューロパチーを避けるための指導も重要である。肘について作業したり、手首を背屈して手指を繰り返し屈曲するような作業を行えば、尺骨神経や正中神経は容易に損傷されるし、足を組んで座ったり、長時間の正座や胡坐、あるいは長時間の蹲踞は、総腓骨神経の損傷を引き起こす。これらのこととは、日常生活状の注意点として繰り返し患者に告げ、絞扼性ニューロパチーによる二次損傷を防止することに努めなければならない。

## 8.ハンセン病ニューロパチーの予後

化学療法の進歩により、ハンセン病は治癒せしめる感染症の一つとなった。しかし、病気は治癒しても、神経症状の予後は必ずしも良好ではない。末梢神経には再生能力があることは事実であるが、高

度な組織破壊を生じていたり、慢性炎症に長期間さらされてきた末梢神経において、再生能力がどの程度保たれているかはいまだ不明である。筆者らが多磨全生園にて16～23年間にわたり追跡観察したハンセン病ニューロパチー9例(LL5例、BL4例)の35体肢における臨床像の変化の追跡調査<sup>5)</sup>によれば、ハンセン病が治癒に至り無治療となっていたBL4例の15体肢中10体肢で、感覚脱失範囲の縮小が認められた。これに対し、やはりハンセン病が治癒、あるいは非活動性になっていると判定されたLL4例の16体肢では、感覚脱失範囲の縮小は6体肢のみにしか認められなかった。残りのLL1例は、ENLを繰り返している難治性ハンセン病であり、18年間の追跡期間中に感覚脱失域は2体肢で著明に拡大していた。しかし、これら9例全例において、運動麻痺の改善を認めた症例は皆無であった。このことから、ハンセン病が治癒に至るなら、少なくとも感覚脱失に関しては、多少なりとも改善する可能性があると言える。しかし、一旦運動麻痺を生じてしまうと、これには全く改善が認められない。従って、ハンセン病ニューロパチーにおいては、一度生じた神経症状の予後は、やはり不良であるといわざるを得ないのであり、神経症状の発現の予防こそが、最上の対策である<sup>5)</sup>。

高度の感覚脱失のある患者では、活動性の神経炎がないのにもかかわらず、しばしば感覚脱失域に強い求心路遮断痛(deafferentation pain)を訴えることがある。特に、筋萎縮や深部感覚障害を伴い、神経幹の破壊が高度な症例では、このような現象がしばしば見られるが、このような場合には、carbamazepineやmexiletineなどのナトリウム・チャネル遮断薬が効果を示すことがある。

## 文 献

- 1) Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Intern J Lepr 34: 255-273, 1966.
- 2) Sabin TD, Swift TR: Leprosy. In: Diseases of the Peripheral Nervous System. Dyck PJ, Lamber EH (eds), Saunders, Philadelphia , 1975, pp 1166-1198.
- 3) 岩田 誠: 神経症候学を学ぶ人のために. 医学書院, 東京, 1994, pp 93-94, 111, 208-209, 285-286.

- 4) McDougall AC, Yuasa Y: A New Atlas of Leprosy. Sasakawa Memorial Health Foundation, Tokyo, 2001, pp 1-76.
- 5) 岩田 誠:ハンセン病における末梢神経障害.“総説現代ハンセン病医学,”大谷藤郎・監修,牧野正直,長尾榮治,尾崎元昭,畠野健太郎・編,東海大学出版会,東京,2007,pp 228-240.

## 教育講演2

## 中枢神経感染症と画像

柳下 章

**【要旨】** 今回はクイズ形式にて提示した5症例、肥厚性硬膜炎、脊髓前角炎、犬回虫による脊髓炎、神経梅毒(進行麻痺)、慢性関節リウマチによるくも膜下腔の肉芽腫について、その画像所見の特徴を記載する。

Key words: 肥厚性硬膜炎、脊髓前角炎、犬回虫による脊髓炎、進行麻痺、肉芽腫

hypertrophic pachymeningitis, anterior horn myelitis, general paresis,  
granuloma associated with rheumatoid arthritis

## はじめに

5症例について、簡単な臨床所見、画像所見、結果を提示する。

## 目的

日常臨床において、MRIが入院後、緊急に行われることも多くなった。特に、感染症あるいは炎症が疑われる際にはそのようなことが多い。そのため、十分な検査データーがない状態で、画像診断がなされる。今回もそのような状態での検査が多い。臨床の先生方にはそのことを理解していただけると幸いです。

## 対象・方法

神経病院および他の病院からお借りした症例で、脳および脊髄の感染症および炎症を対象とした。

## 結果

症例1 68歳、女性

主訴:両側視力低下、既往歴:右慢性中耳炎

現病歴:約9ヶ月前、右眼球結膜充血、8ヶ月前、右顔面神経麻痺があり、ステロイドにて軽快。7ヶ月前、他院にて強膜炎、ぶどう膜炎と診断される。

5ヶ月前、MPO-ANCA陽性となり、血管炎が疑われ、プレドニンを開始したが、搔痒感のため、中止となった。2ヶ月前より、左視力が低下し、全く見えなくなった。1ヶ月半前より、右眼の視力低下が出現。1週間前に神経内科にて左外転神経麻痺、舌右方偏位を指摘され、入院となる。CRP3.81、血沈(1時間値)101mmと高値であった。

## 画像所見

脂肪抑制T2強調冠状断像にて正常では明瞭に認められる眼窩尖端部から視神経管内において視神経が同定できない。同部位において、視神経の周囲の病変が示唆される。眼窩尖端部、視神経周囲には造影効果を認める。前頭蓋窓底部にも同様な造影効果を認める。右中頭蓋窓底部にT2強調像にて低信号領域があり(図1A)、厚い造影効果を認める(図1B)。後頭蓋窓には著変を認めない。

## 解説

T2強調像にて低信号領域を示し、肥厚した硬膜が中頭蓋窓にあり、造影効果を認める。肥厚性硬膜炎と考えられる。眼窩尖端部、前頭蓋窓の所見も肥厚性硬膜炎に矛盾しない。ステロイド治療によって改善した。MPO-ANCA陽性であったが、Wegener肉芽腫を示唆する他の所見を認めない。

肥厚性硬膜炎は頭痛と脳神経障害(第II・VII・VIII脳神経)を呈することが多い<sup>2-4)</sup>。画像においては脳神経の近くの硬膜の肥厚が目立たず、それとは離れた前頭蓋底あるいは中頭蓋底に肥厚した硬膜が認め

されることも多い。眼窩尖端部あるいは内耳道ではわずかな硬膜の肥厚でも症状を呈するが、中頭蓋窓底あるいは前頭蓋窓底では肥厚した硬膜による症状が出現するまでに時間がかかることが関係する可能性がある。神経症状のある部位のみではなく、画像全体を注意深く読影することが重要である。

#### 診断のポイント

T2強調像にて低信号領域を示し、強く造影される肥厚した硬膜を認めれば、肥厚性硬膜炎と診断できる<sup>1)</sup>。なお、脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）においても、硬膜が造影され、厚く見えるが、T2強調像では低信号領域を示さない点が鑑別になる。

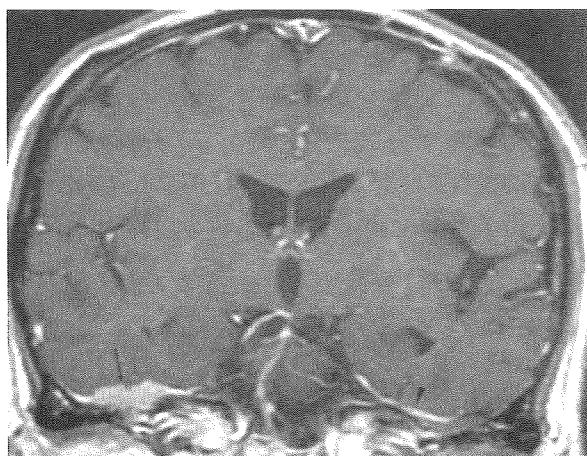
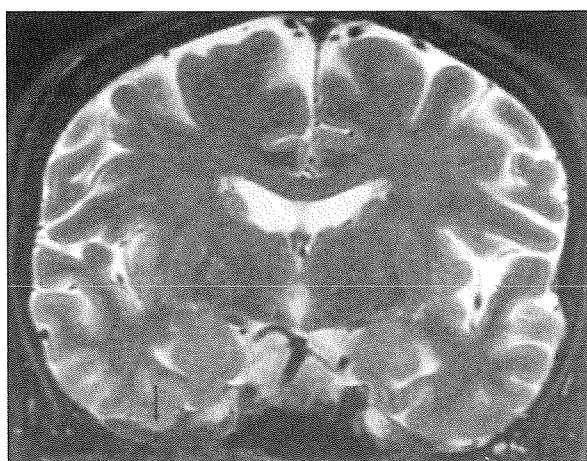


図1 症例1 肥厚性硬膜炎

1A: 脂肪抑制T2強調冠状断像にて右中頭蓋窓底に帯状の低信号領域があり(矢印)、肥厚した硬膜を示す。

1B: 造影後のT1強調冠状断像にて右中頭蓋窓の肥厚した硬膜に造影効果を認める(矢印)。両端は硬膜へと連続しているのが明瞭である。左中頭蓋窓の硬膜にも軽度の肥厚がある(矢頭)。

#### 症例2 9歳、女児

現病歴: 20日前に発熱があり、嘔吐する。発疹はなく、翌日解熱した。16日前より左大腿痛と脱力を訴え、左跛行を認め、当院入院した。左大腿、下腿の筋萎縮を認める。左下肢の筋力低下、左アキレス腱反射低下。血算、血液生化的検査は異常を認めない。髄液検査: 蛋白58mg/mlと上昇。その他に著変を認めない。

#### 画像所見

T2強調矢状断像にて脊髄には著変を認めない。T2強調横断像(Th12)において、脊髄前角に淡い高信号領域を認めた(図2A)。脊髄には萎縮および腫大を認めない。T1強調横断像では信号強度異常を認めない。造影後のT1強調像にて、脊髄内には異常な造影効果を認めない。Th12-L1にかけて、左脊髄前根に造影効果を認めた(図2B)。2週間後にMRIを再検した。左脊髄前角の高信号領域はほぼ消失した。左前根の造影効果は残存した。約1ヶ月後の再検にて左大腰筋の萎縮を認めた。

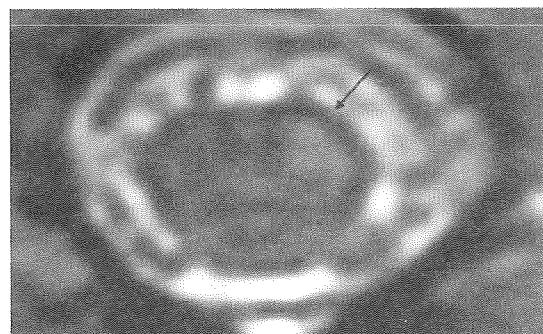


図2 症例2 脊髄前角炎

2A:T2強調横断像(Th12)にて、左脊髄前角に高信号領域を認める(矢印)。脊髄の腫大を認めない。

2B: 造影のT1強調横断像(Th12/L1)にて、左前角に造影効果を認める(矢印)。

### 解説

脊髄前角炎あるいは脊髄梗塞が考えられる像である。脊髄梗塞では症状（運動麻痺）が出現し、それに相当する高信号領域が一度出現したときに、2週間後に消失することは経験がない。壞死に至ったと考えられる高信号領域はそれほど簡単には消失しないと考える。それ故、脊髄前角炎を疑い、ウイルス検索を行ったところ、エンテロウイルス 71の血清抗体価が256倍となり、陽性と判断した。

脊髄前角炎（非対称性の脱力性の麻痺を示す脊髄炎）の代表疾患はポリオであるが、ワクチンの導入によりほとんど見られなくなっている。しかし、ポリオ以外のウイルス感染で脊髄前角炎（poliomyelitis-like syndrome）が起こることが判明している<sup>5,6)</sup>。それらのウイルスにはenterovirus 71, 単純ヘルペスウイルス1, Epstein-Barr virus, echovirus, Coxsackie virus, West Nile virusなどの報告がある。

特にenterovirus 71は台湾にて過去に手足口病として流行し、多数の中枢系感染症を合併し、死亡例を認めた<sup>5)</sup>。

脊髄前角炎では一側ないしは両側の前角にT2強調像にて高信号領域を認める。造影後には前角に造影効果を認めることもある。また、対応する前根にもしばしば造影効果を認める<sup>6,7)</sup>。

### 診断のポイント

一側の運動麻痺があり、脊髄への圧迫所見を認めず、脊髄前角に高信号領域を認める際には①脊髄梗塞、②脊髄前角炎、③Hopkins症候群を考える<sup>6)</sup>。

### 症例3 30代 男性

現病歴：半年前より右下腿外側から左臀部にかけてしづれが拡大した。2ヶ月前より右下肢筋力低下を自覚した。末梢血にて白血球数は正常であるが、好酸球が8.1%と増加、IgE抗体の上昇を認める。アトピーの既往はない。

### 画像所見

T2強調矢状断像にて、中部胸髄の軽い腫大と高信号領域を約2椎体にわたって認める。同部位はT1強調像ではわずかに低信号領域を示し、円形状の不明瞭な造影効果を髓内右に認める。

### 解説

半年の経過で脊髄が腫大しており、ゆっくりと進行する脊髄髓内病変であり、脊髄腫瘍あるいは慢性脊髄炎を考える病態である。腫瘍としては腫大が軽い。好酸球增多とIgE上昇があり、アトピー脊髄炎、寄生虫脊髄炎を考慮する。後者にはイヌ回虫あるい

はブタ回虫による脊髄炎がある。血清および髄液中の抗イヌ回虫抗体が上昇し、イヌ回虫にともなう脊髄炎と診断された。投薬により臨床症状の改善と、13ヶ月後のMRIでは脊髄は正常化した。

イヌ回虫の終宿主はイヌであり、ヒトには感染しても成虫とはならず、幼虫のまま諸臓器を移行し障害を引き起す（幼虫移行症）。成犬は幼虫包蔵卵を放出せず、子犬のみが糞便中に幼虫包蔵卵を排出するため、その感染経路としては子犬との接触が重要となる。また、砂場などもイヌ回虫の虫卵で汚染されているので、誘因となることもある<sup>8,9)</sup>。

イヌ回虫およびブタ回虫による脊髄炎の臨床的特徴としては、亜急性あるいは慢性の経過を示し、軽微な感覚障害が多い。誘因としては子犬飼育（イヌ回虫）、レバー刺し生食（ブタ回虫）などがあげられるが、誘因がないこともある。症状の割にT2強調像での高信号領域が広範囲におよぶ。造影効果の範囲は小さい<sup>8-11)</sup>。頭部MRIは著変を認めない。血清IgE上昇や末梢血好酸球增多が見られることが多い。

### 診断のポイント

好酸球增多を伴う脊髄炎を見たら、①寄生虫脊髄炎（イヌ回虫、ブタ回虫）、②アトピー脊髄炎を考慮する。

### 症例4 40歳 女性

現病歴：4年ほど前から物忘れ、計算力の低下が出現。1年ほど前からは被害妄想、異常行動が見られるようになった。痴呆の精査のため、神経内科に入院となった。神経学的所見では痴呆と構音障害を認める。血液検査ではWBC 4000/ $\mu$ L, CRP 1.0mg/dl, 髄液検査では糖47mg/dl, 蛋白62.1mg/dl, 細胞数39/3/ $\mu$ l(Lymph 83%, Neut 2%, Mono 15%)であった。

### 画像所見

左および側頭葉優位に、両側前頭・側頭葉皮質下に高信号領域をFLAIRおよびT2強調像にて認める。前頭葉は下前頭回に多く、側頭葉では尖端部から、側頭葉外側および内側、弁蓋、島回に点状、円形状の高信号領域を認める。造影効果はない。軽度の右側頭葉の萎縮を認める。

### 解説

血液検査にてVDRL定量64倍、TPHA定量327680倍、髄液検査にてTPHA定量40960倍を示し、進行麻痺と診断された。同様な画像所見を示す例が第22回神経放射線ワークショップにおいて他の施設から出題され、ある種の進行麻痺に特徴的な画像所見と考えられた。

### 診断のポイント

認知症を伴い側頭葉尖端部に一側あるいは両側のT2強調像(FLAIR)にて高信号領域を伴う疾患には①進行麻痺、②CADASIL、③CARASIL、④ALS with dementia、⑤筋緊張性ジストロフィーがある。

### 症例5 74歳、女性

現病歴：慢性関節リウマチ(RA)の患者が7ヶ月前に急激に異常行動、けいれん発作、意識障害を認め、入院した。CRP14.41mg/dl、ステロイド投与にて解熱、意識状態の改善、炎症反応の低下を認めた。MRIは動きのため、詳細はわからなかった。

今回、20日前より疲れやすさを訴え、ぼんやりし、物忘れ、尿失禁が出現した。認知症(HDS-R21/30)を認め、表情に乏しい。歩行は不安定である。血沈亢進、抗核抗体640倍、MMP-3は86.1と上昇していた。髄液検査では細胞数増加91/3(L54,N37)がある。

### 画像所見

FLAIRにて右前頭葉脳表面から、脳溝内に高信号領域を認め、正常の髄液の信号強度がなくなっている。くも膜下腔あるいは脳表面の病変が考えられる。右半球では硬膜にも軽度の肥厚がある。造影後には同部位には明らかな造影効果を認めない。硬膜には軽度の造影効果を認めた。

### 生検所見

右前頭葉の開頭部位のくも膜は黄白色に濁っており、通常の肌色の脳は一部分しか見えなかつた。最も濁った部位を約8mm四方、深さ2mm程度の大きさを切り取った。くも膜下腔に広範な壊死を認め、小リンパ球の集簇、形質細胞、好中球、類上皮細胞を認める。少数のLangerhans型巨細胞もある。髄膜における壊死を伴う肉芽腫性炎症である。なお、抗酸菌染色は陰性であった。リウマチ性肉芽腫による髄膜炎と考える。なお、炎症はくも膜下腔に限局し、Virchow-Robin腔への波及は目立たない。炎症性細胞浸潤は脳実質内には認めない。

### 解説

RA患者において、肥厚性硬膜炎は比較的知られているが、髄膜炎あるいは肉芽腫を認めた報告は比較的少ない。しかし、MRIを使用した報告が最近増加している<sup>12-14)</sup>。頭痛、けいれん、脳神経麻痺、精神状態の変化、片麻痺を示した例が多い。生検にて壊死性肉芽腫を認めている。さらに、側頭動脈では動脈炎を認めている例もある<sup>12)</sup>。ステロイドが有効である。

画像ではFLAIRが有効であり、脳溝内あるいは軟

膜表面に高信号領域を認める<sup>12-14)</sup>。同部位に造影効果を認めることがある。拡散強調像でも同部位の一部が高信号領域を示し、ADC値の低下があり、拡散能の低下が認められる<sup>14)</sup>。本症で示されたように、RAの症例において、FLAIR画像での脳溝内の高信号領域は肉芽腫性髄膜炎の可能性が最も大きいと考えられる。ステロイド治療を開始すべき所見と考える。治療後、FLAIRでの脳溝内高信号領域は消失した。なお、本例は硬膜にも軽度の肥厚があったが、RAに関係した軽い硬膜の肥厚であり、症状には無関係と考えられる。

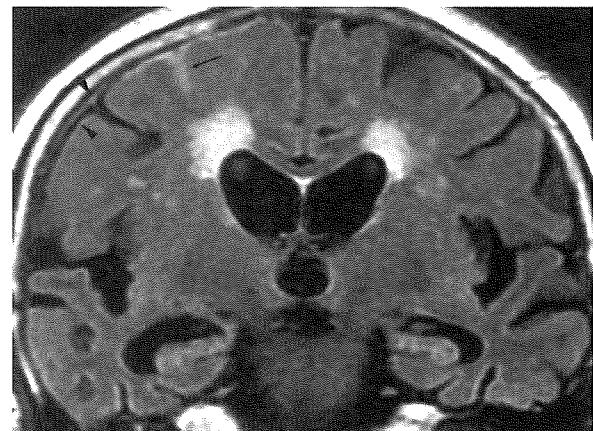
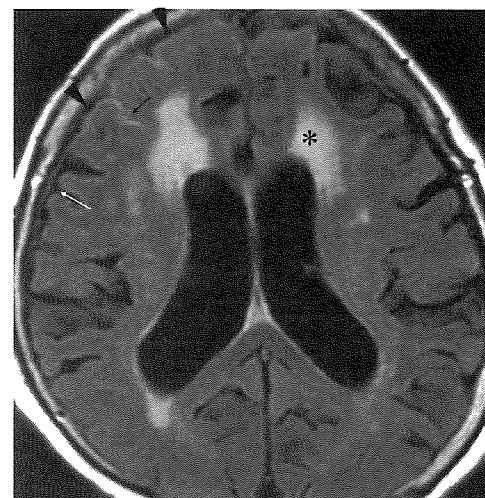


図3 症例5 慢性関節リウマチによるくも膜下腔の肉芽腫

3A:FLAIRにて右前頭葉脳表面(矢頭)から、脳溝内(黒矢印)に高信号領域を認め、正常の髄液の信号強度が消失している。くも膜下腔あるいは脳表面の病変が考えられる。側脳室前角周囲に高信号領域(\*)を認めるが、本症との関係は不明である。

3B:FLAIR冠状断像にて右上前頭溝内に高信号領域を認める(矢印)。硬膜にも軽度の肥厚がある。

### 診断のポイント

FLAIRにて、脳溝内を埋めるような高信号領域では、①蓄膿(髄膜炎など)、②蛋白含量の高い髄液、③亜急性期のくも膜下出血、④慢性関節リウマチによる肉芽腫を考える。

### 謝 辞

症例3は大阪大学放射線科、田中壽先生、症例4は京都大学放射線科、三木幸雄先生のご厚意による。症例5の病理所見は渋谷誠先生に教えて頂きました。各先生方に感謝いたします。

### 参考文献

- 1 柳下章:肥厚性脳硬膜炎の画像診断. 神経内科 55:225-230, 2001
- 2 長島淑子:肥厚性脳・脊髄硬膜炎の神経病理. 神経内科55:207-215, 2001
- 3 Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology 62: 686 - 694, 2004
- 4 Case 36-2008:A 59-year-old man with chronic daily headache. New Engl J Med 359:2267-2278, 2008
- 5 Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med. 341:936-942, 1999
- 6 柳下章:脊髄前角炎. 柳下章編. エキスパートのための脊椎脊髄疾患のMRI. 第2版. 三輪書店、東京、2010、pp370-372
- 7 Chen CY, Chang YC, Huang CC, et al: Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates. AJNR Am J Neuroradiol. 22:200-205, 2001
- 8 小副川学:寄生虫性脊髄炎 脊椎脊髄ジャーナル:20:1083-7, 2007
- 9 田中壽:イヌ回虫症による脊髄炎(会). 日本医学放射線学会総会 2007 イメージ・インター プリテーション・セッション 症例と解答 p14-18
- 10 Umehara F, Ookatsu H, Hayashi D, et al: MRI studies of spinal visceral larva migrans syndrome. J Neurol Sci. 249:7-12, 2006
- 11 Kumar J, Kimm J: MR in Toxocara canis myelopathy. AJNR AM J Neuroradiol 15:1918-1920, 1994
- 12 Chowdhry V, Kumar N, Lachance DH, et al. An unusual presentation of rheumatoid meningitis. J Neuroimaging 15:286-288, 2005
- 13 松浦大輔, 大下智彦, 永野義人, 他: MRI拡散強調画像にてくも膜下腔に高信号域をみとめたリウマチ性髄膜炎の1例 FLAIR画像との比較. 臨床神経学48:191-195, 2008
- 14 Jones SE, Belsley NA, McLoud TC, et al: Rheumatoid meningitis: radiologic and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 186:1181-1183, 2006

## 〈シンポジウム1〉～破傷風とボツリヌス～

### 破傷風とボツリヌス症

平井義一

**【要旨】** 破傷風とボツリヌスの起因細菌はどちらもクロストリジウム属で、グラム陽性・芽胞産生の嫌気性菌である。神経毒素を产生する。神経細胞では細胞内にアセチルコリンなど神経伝達物質を含む神経小胞があり、これがシナプシス前膜（細胞質膜）とドッキング（融合）し、神経伝達物質が外側に放出されて刺激伝達が起こる。この神経小胞融合のために多くのタンパクが介在している。両神経毒素は亜鉛依存性タンパク分解酵素の活性を有しており、これら神経小胞の融合介在タンパクを切断し、融合を阻害して刺激伝達を遮断する。ただし、作用神経と作用部位が両疾患では異なるために、破傷風では痙攣が、ボツリヌス症では麻痺が起こる。

key Words: 破傷風毒素 (tetanospasmin)、ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)、  
神経小胞 (synaptic vesicles)、麻痺 (paralysis)、痙攣 (convulsion)

#### はじめに

破傷風とボツリヌス症の起因菌はそれぞれ *Clostridium tenani* (破傷風菌) と *Clostridium botulinum* (ボツリヌス菌) であり、双方とも Genus *Clostridium* (クロストリジウム属) であり、芽胞を产生する(偏性) 嫌気性菌である。これらの菌はタンパク毒素を产生し、毒素による症状が疾患の本態である。双方の毒素は共に神経特異的で、神経伝達物質の放出を阻害して神経を遮断する。これらの毒素は亜鉛依存性タンパク分解酵素 (メタロプロテアーゼ) であり、神経伝達物質を含んでいる神経細胞内シナプシス小胞が細胞膜にドッキング(融合)するときに介在するタンパクを切断し、融合を阻止する。ボツリヌス症の症状は麻痺であり、破傷風の症状は痙攣であるが、これらの症状の違いは毒素の作用神経および作用部位が異なることによる。この稿では破傷風とボツリヌス症について毒素の構造・作用および疫学的事項を中心に概説する。

#### 【菌の性状と生態】

破傷風の起因細菌は *Clostridium tenani* (破傷風菌) でボツリヌス症の起因細菌は *Clostridium*

*botulinum* (ボツリヌス菌) である。双方とも Genus *Clostridium* (クロストリジウム属) でグラム陽性、芽胞産生の(偏性) 嫌気性大型桿菌である。鞭毛を保有し、運動性を示す。破傷風菌の芽胞 (spore) は菌端部にあり、菌幅より大きくなるため、芽胞を產生した菌は太鼓バチ状に観察される。ボツリヌス菌でも芽胞は菌端部よりに形成されるが、菌幅より大きくならない。

これらの菌はげっ歯類などの動物の腸管に棲息し、糞便とともに土壤へ排出される。栄養型細菌(通常の増殖する細菌形)は死滅するが、芽胞はそのまま土壤に残存する。芽胞は半永久的に生命を維持し、酸素のない嫌気性ガス環境と増殖可能な栄養分がある環境になると栄養型細菌となって増殖する。

#### 【感染成立状況】

破傷風においては、感染部位のほとんどは外傷である。外傷部で芽胞が混入し、異物混入や壞死組織残存などにより、傷部が嫌気的になると菌の増殖が起り、毒素が產生される。菌は傷部に留まるが、毒素は拡散して、最終的に運動神経末端に到達する。毒素の血液中濃度は極めて低いと考えられ、現在の方法では患者血清からの毒素検出はできない。また、

破傷風を発症しても破傷風毒素に対する抗体価は上昇しないため、別途にトキソイドを接種する必要がある。

ボツリヌス菌では、芽胞が混入した食品が保存中に嫌気的になると、食品内で増殖し毒素を産生する。この食品を摂食して、毒素が腸管から吸収され、血流もしくはリンパ流により運動神経末端に到達する。これで、発症するのが最も代表的な食餌性ボツリヌス症である。加熱調理でも芽胞は生残する。土壌の付着した野菜・植物からの芽胞混入が多い。ただし、毒素そのものの耐熱性は低く、食前の十分な加熱で失活する。日本での原因食では「いりし」(魚発酵すし)、輸入オリーブ缶詰、真空パックハヤシライス具などがある。健康成人では腸管常在菌叢により芽胞からの菌定着・増殖は起こらないため、芽胞のみの摂食では発症しない。一方で、乳児までは腸管常在菌叢が確立されておらず、芽胞が腸管に定着し、菌増殖・毒素産生が起こる。これで発症するのが乳児ボツリヌス症である。ただし、稀であるが、成人でも長期抗菌剤投与患者、腸管憩室者などの菌腸管定着型のボツリヌス症の報告はある。また、外傷での菌増殖による発症もあり、創傷性ボツリヌス症と呼ぶ。米国では麻薬中毒患者の注射部位感染が報告されている。ボツリヌス症では血液中に一定の毒素量が存在し、患者血清から検出されることも多い。最も鋭敏な方法はマウス接種でのマウス死亡と、抗血清処置によるマウス死亡阻止である。

### 【毒素構造】

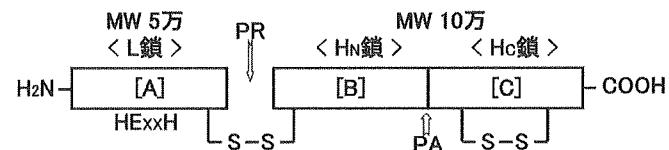
破傷風を起こす毒素は破傷風毒素(tetanospasmin: テタノスパスミン)であり、ボツリヌス症を起こすのはボツリヌス毒素(botulinum toxin)である。

破傷風毒素の構造模式図を図1に示した。破傷風毒素は分子量約15万(1315アミノ酸)であり、最終的にはMW5万の軽鎖(Aフラグメント[AF])とMW10万の重鎖(N末端側:Bフラグメント[BF]、C末端側:Cフラグメント[CF])がジスルフィド結合で架橋された構造である。この毒素遺伝子はプラスミド上に存在する。破傷風毒素は1種である。各フラグメントの機能に関しては後述の各項目で説明する。

一方、ボツリヌス毒素はアミノ酸組成では異なるものの、毒素の構造的・機能的には破傷風毒素と同じであり、分子量も約15万と同じである。ただし、ボツリヌス毒素は産生時には毒素部分(神経毒素本

体)と2種の無毒部分(赤血球凝集活性部分と凝集活性のない部分)との複合体(progenitor toxin)を形成しており、分子量が30万から90万の大分子である(図2)。また、ボツリヌス毒素は抗原性の違いからAからG型に分類されている(G型産生菌は別菌種となつた)(表1)。ヒトにボツリヌス症を発症させるのはほとんどA、B、E型である。A、B、E型の毒素遺伝子は染色体上にあるが、A型では毒素遺伝子はトランスポゾン遺伝子にはさまれて存在することが分かっている。CとDはファージ上にあり、Gはプラスミド上にある。複数の型のことなる遺伝子を保有する菌株もあるが、ほとんどの菌株では産生毒素は1種類である。ただし、稀ながら2種の毒素を産生する菌株もある。

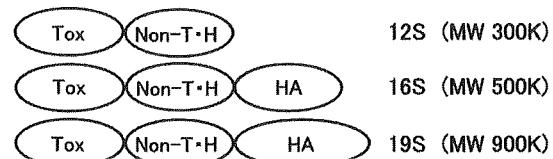
図1



破傷風毒素(tetanospasmin)の構造模式図

[A]: 酵素活性、[B]: 細胞侵入・チャンネル形成  
 [C]: 神経終末への結合(破傷風毒素では中枢神経系への移送)  
 HExxH: 亜鉛結合部(H: ヒスチジン、E: グルタミン酸)、  
 PR: トリプシン or 菌体内酵素での切断部位(上図は切断後)  
 PA: パパインで切断される部位

図2



ボツリヌス複合体毒素の構造模式図

Tox:: Neurotoxin (150kDa): 神経毒素本体  
 Non-T-H:: non-toxic non-HA (140kDa): 無毒成分(血球凝集活性なし)  
 HA: Hemoagglutinin: 無毒成分(血球凝集素)  
 \* 各成分は遺伝子上ではクラスターを形成している。

表1

毒素型	感受性動物	毒素構成	遺伝子存在部位
A	ヒト, トリ	12, 16, 19S	染色体
B	ヒト, ウマ	12, 16S	染色体
C	トリ, ミンク, カメ	(C <sub>1</sub> ) 12, 16S	ファージ
D	ウシ, ウマ, ヒツジ	12, 16S	ファージ
E	ヒト, トリ, サカナ	12S	染色体
F	(ヒト), サカナ	12S	染色体
(G)	(-)	16S	プラスミド

### ボツリヌス毒素の型別と特性

\* C には C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> 毒素がある。  
 \* *C. botulinum* 以外で毒素産生することもある（稀）。  
 ( *C. botryicum* (E型), *C. baratii* (F型) )  
 \* G型産生菌は現在は *C. argentinense* に分類。

### 【毒素の腸管での吸収】(ボツリヌス毒素)

ボツリヌス毒素は複合体として食品中に存在する。この複合体はプロテアーゼに抵抗性であり、この複合体のまま小腸に達する。血球凝集活性無毒部分が特異的に小腸粘膜に結合し、この複合体のままで小腸壁を通過し、体内に入るとされている。体内的血流・リンパ流中で複合体から毒素部分が遊離する。

### 【毒素の神経終末への結合】

両毒素は神経終末（神経筋接合部）に到達すると毒素のCフラグメントで神経細胞膜外側の受容体（リセプター）に結合する。

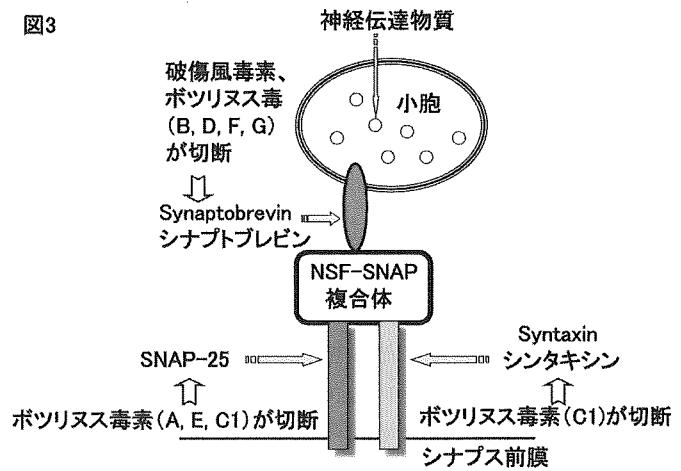
ボツリヌス毒素でのリセプターは、A型が synaptic vesicle protein 2 (SV2)[シナプシス小胞分泌調節もしくは分泌副次経路のタンパク?] であり、B型が synaptotagmin (シナプトタグミン) [シナプシス小胞のドッキング・リサイクリング調節および神経伝達物質放出時のカルシウムセンサー] である。ただし、これらのタンパクと糖脂質であるガングリオシド (GT1b, GD1bなど) が共存すると結合が増強される。その他の型では詳細は判明していない。

破傷風毒素でのリセプターはガングリオシド (GT1b, GD1bなど) と判明している。しかし、これら糖脂質のみでは毒素の神経への高い親和性は説明できない。このためリセプタータンパクが想定されているが、未だ特定されていない。

### 【神経細胞での毒素の移動と作用】

まず、神経細胞での神経伝達について概述する。神経細胞内には神経伝達物質を含むシナプシス小胞が存在する。この小胞の膜が細胞質膜と融合し、中の神経伝達物質が細胞外に放出されることによって、神経刺激が伝達される。自動的に生体膜の融合は起こらず、生体膜の融合が生ずるためにには様々な介在物質が必要である。神経細胞にはこの融合に介在する細胞質内タンパクとして NSF(N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein) と SNAP(soluble NSF attachment protein) がある。また、SNAPの受容体 (SNAP receptor: SNARE) として小胞膜側に synaptobrevin (シナプトブレビン) が、細胞質膜側 (シナプシス前膜側) に SNAP-25 と syntaxin (シンタキシン) がある (図3)。小胞膜と細胞質膜との融合には、図3のように、NSF-SNAP の複合体に3種の SNARE が結合することが必要である。細胞質膜と融合した小胞膜は細胞質膜に分散せずに、細胞質側に入って小胞となり (リサイクリング)、これに伝達物質が取り込まれて元のシナプシス小胞となる。

図3



### 破傷風・ボツリヌス毒素の細胞内標的タンパク(作用点)

ボツリヌス毒素では、神経細胞膜に結合した後、小胞膜のリサイクリングとともに小胞内存在する形で細胞内に取り込まれる。取り込まれた小胞ではプロトンATPaseの働きで小胞内が酸性化される。酸性状態で毒素Bサブユニットにより、小胞膜にイオンチャンネルが形成される。この過程を経て、毒素のAサブユニットのみが細胞質内へ移行する。この過程の詳細は明らかではない。Aサブユニットが

SNAREタンパクを切斷するプロテアーゼ活性を有している。何れかのSNAREが切斷されるとシナプシス小胞の細胞質膜への融合(ドッキング)が起こらなくなり、神経刺激伝達が停止する。ボツリヌス毒素Aサブユニットの作用基質(切斷SNARE)は型によって異なり、A型・E型はSNAP-25、B型はシナプトブレビンである。ただし、A型とE型の切斷部位は異なる。ボツリヌス毒素では毒素の結合・取り込み・作用発揮はすべてのコリン作動性運動神経(神経筋接合/末梢)で起こる。このため、末梢の運動神経作用が阻害され、麻痺症状となる。

一方、破傷風毒素では、運動神経終末部での取り込み機構はボツリヌス毒素とほぼ同じと考えられている。ただし、毒素が取り込まれた末梢神経の小胞内の酸性化は起こらない。この取り込まれた小胞の形で神経を逆行性に輸送され、シナプシスを超えて中枢側の高次神経細胞シナプシス前部に至る。ここで、小胞内酸性化が起こり、ボツリヌス毒素と同様の機構で神経刺激伝達を阻害する。破傷風毒素の作用基質(切斷SNARE)はシナプトブレビンで、切斷部位はアミノ酸76番目グルタミンと77番目のフェニールアラニンの間である。この切斷SNARE種と切斷部位はB型ボツリヌス毒素と全く同じである。ただし、破傷風毒素ではまず脊髄運動神経の抑制性神経回路が遮断され、運動系の活動亢進から痙攣性麻痺がおこる。さらに最終的には興奮性神経回路も遮断され筋拘縮状態となる。

### 【疫学的事項およびその他】

日本での破傷風の発生は年間100例程度である。国立感染症研究所の抗体保有調査では、発症を阻止できる最低とされている0.01 IU/ml以下の抗体価を示す人が40歳以上で非常に多くなっている。実際の患者でも40歳以上が95%程度である。ワクチン接種で防御可能な疾患であり、10年毎にトキソイドワクチンの追加接種が望まれる。

食餌性ボツリヌス症は1955年から1988年の33年間で報告患者数は429人である。死亡も99人と20%を越えている。1989年からは1999年までに患者数は50人であるが、医療技術・薬剤の発展により、死亡者はいない。現在の日本では稀な疾患ではあるが、重症化する疾患であり、麻痺性疾患では念頭に置く必要がある。一方、2005年から2007年では乳児ボツリヌス症が毎年2例報告されている。実際の患者数はもっと多いと思われるため、乳児の泣声減弱、哺乳力減弱などには注意を要する。乳児ボ

ツリヌス症の原因食は從来からハチミツが知られており、厚生労働省から離乳食としてハチミツを使用しないことが指導されている。また、2006年には調乳用に使用された井戸水を原因とした乳児ボツリヌス症(1ヶ月齢)が日本で報告されており、2006年12月8日付で厚生労働省から1歳未満の乳児の調乳および水分補給のために井戸水を使用することの危険性に関して注意喚起がなされている。

破傷風とボツリヌス症では急性期の治療に抗血清(抗毒素)が使用される。これら抗毒素は血液・体液中の毒素と反応し、神経細胞への結合を抑制して中和作用を発揮する。神経細胞に結合した後の毒素(神経細胞内)には抗毒素は到達できず、効果はない。このため、発症早期(できれば発症後24時間以内)での使用が望ましい。破傷風の抗毒素はヒト型であり、症状から破傷風を想定した場合には、早急に使用すべきであり、何度も使用可能である。ボツリヌス症では日本の抗毒素はウマで作成されたものである。このため、ボツリヌス症治療に抗毒素を使用すると患者では抗ウマ血清抗体が形成される。再度使用するとアレルギー反応により、ショックを起こす可能性が高い(血清病)。初回の使用でも多量の抗毒素を用いた場合にはアレルギー反応を起こすことがある。ウマで作成した抗毒素は多種あり、1種でも使用すると他のウマ作成抗毒素の使用は困難である。このような状況のため、ボツリヌス抗毒素使用に当たっては、病歴聴取、過敏症反応実施など慎重な判断が必要となる。

破傷風毒素は神経を中枢側へ逆行輸送され、全身反応を引き起こす。このため、治療に用いることは困難である。一方、ボツリヌス毒素は抹消の神経筋接合部のコリン作動性運動神経のみの神経伝達を阻害する。神経そのものには傷害を与えない。このため、微量であれば注入投与周辺の運動神経のみを遮断できる。厳密な作用定量性を確保したボツリヌス毒素が市販されている。これを用いて、局所的持続痙攣疾患の治療に応用されている。日本での適用は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸などである。その他にも多くの疾患への適用が検討されている。眉間に表情皺軽減にも使用される。しかし、呼吸麻痺などの症状がでる場合もあり、注意が必要である。

### 【おわりに】

ボツリヌス毒素および破傷風毒素について、動態と作用機序について概説した。この項ではあたかも毒素動態がほとんど判明したかの如く記述したが、

判明・確定している事項は実際には少ない。両毒素の神経細胞での最終の作用点は判明したが、神経細胞内で毒素Aサブユニットが作用点に到達する動態は不明である。また、破傷風毒素に対する神経細胞の受容体や破傷風毒素の神経内逆行性輸送動態の詳細も不明である。今後も、精力的な検討が必要である。これらの検討は ボツリヌス症および破傷風の疾患病態の把握、治療方法の進展に役立つばかりでなく、神経科学全体の発展につながる

### 【参考文献】

- 1) 小崎俊司, 幸田知子, 小熊恵二: ボツリヌス菌, (櫻井 純, 本田武司, 小熊恵二, 編) 細菌毒素ハンドブック, サイエンスフォーラム, 東京, 2002, pp86-94.
- 2) 杉本 央: 破傷風菌, (櫻井 純, 本田武司, 小熊恵二, 編) 細菌毒素ハンドブック, サイエンスフォーラム, 東京, 2002, pp197-204.
- 3) 国立感染症研究所: ボツリヌス症2008年1月現在, 他関連記事. IASR Vol29 (2) (No.336), 2008.
- 4) 国立感染症研究所: 破傷風2008年末現在, 他関連記事. IASR Vol30 (3) (No.349), 2009.
- 5) 亀山 敬, 三品道子, 高橋恵美, ほか: 乳児ボツリヌス症の発生原因と考えられた井戸水からの菌分離. IASR 28 (4) 113-114, 2007.
- 6) Fujinaga Y, Inoue K, Watanabe S, et al: The haemagglutinin of Clostridium botulinum type C progenitor toxin plays an essential role in binding of toxin to the epithelial cells of guinea pig small intestine, leading to the efficient absorption of the toxin. Microbiology 143: 3841-3847, 1997.
- 7) Fujinaga Y, Inoue K, Nomura T, et al: Identification and characterization of functional subunits of Clostridium botulinum type A progenitor toxin involved in binding to intestinal microvilli and erythrocytes. FEBS Lett. 467: 179-183, 2000.
- 8) Inoue K, Fujinaga Y, Honke K, et al: Clostridium botulinum type A haemagglutinin-positive progenitor toxin (HA(+)-PTX) binds to oligosaccharides containing Gal bata1-4GlcNAc through one subcomponent of haemagglutinin (HA1). Microbiology 147: 811-819, 2001.
- 9) Kohda T, Ihara Y, Seto H, et al: Differential contribution of the residues in C-terminal half of the heavy chain of botulinum neurotoxin type B to its binding to the ganglioside GT1b and the synaptotagmin2/GT1b complex. Microb Pathog 42: 72-79, 2007.
- 10) Bohnert S, Schiavo G: Tetanus Toxin is transported in a novel neuronal compartment characterized by a specialized pH regulation. J. Biol. Chem. 280: 42336-42344, 2005.

## (シンポジウム1) ~破傷風とボツリズム~

## 破傷風の臨床

福武敏夫・宮本亮介\*

**【要旨】** 破傷風は毒素産生性の嫌気性菌による筋攣縮を特徴とする神経疾患であり、発展途上国ではなお多くの新生児が死亡し、先進国では患者数は減っても治療は容易でない。自験10例を分析すると、ワクチン歴不明の高齢者が多く、ガンなどの基礎疾患が目立った。初期には耳鼻科疾患等と誤られることがあるが特異的検査所見はなく、開口障害の把握などの臨床的診察がなお重要であった。発症から全身けいれん(後弓反張)までの時間が短いほど、予後が悪かった。合併症として血圧・脈拍の変動等の自律神経症状の他に大腰筋内出血が注目された。ICU管理の進歩により死亡はなく、特にプロポフォールや硫酸マグネシウム大量療法が有用であった。

Key words: 破傷風、開口障害(牙関緊急)、筋肉内出血、 $\gamma$ 運動系、硫酸マグネシウム  
tetanus, trismus, intramuscular hemorrhage,  $\gamma$ -motor system,  
magnesium sulphate

## ■はじめに

破傷風は毒素産生性の嫌気性菌による筋攣縮を特徴とする神経疾患である。現在では稀であるが、ヒポクラテスや傷寒論の時代から知られ、現在から少し時代を遡れば、小説のテーマとして取り入れられていたことさえある。明治期では長塚 節の「土」、昭和の時代でも三木 卓の「震える舌」がよく知られている<sup>1)</sup>。最近ふと手にした帚木蓬生の短編集「風花病棟」中的一篇に「チヂミ」というのがある<sup>2)</sup>。少し長いが、破傷風の感染経路を考える上で示唆的と思われる所以紹介する。物語は1945年の硫黄島戦闘の際に、小笠原父島に遭難したアメリカ人パイロットと遠くから彼を目撃した日本人軍医の戦後の交流を描いたものである。2人の「再開」のきっかけは元軍医の国際学会でのポスター発表であり、その演題は「臍の垢による破傷風の3例」であった。3例とも高齢者で、臍の垢を積もるまま放置していた。昔から臍の垢を洗うなけれという言い伝えがあるが、危険な迷信である。

第14回日本神経感染症学会が開催された2009年は北里柴三郎が破傷風菌の純粋培養に成功してから120年にあたる記念の年である。北里は翌年von

Behringとともに抗毒素による免疫を発見し、治療への端緒を切り開いた<sup>1)</sup>が、残念にも1901年の第一回ノーベル賞はvon Behringだけに与えられた。その後1927年のRamonにより破傷風ワクチン(トキソイド)が作成され、発症、致死率とも激減したが、破傷風は発展途上国では現在なお多くの新生児が死亡し、先進国では患者数は減ってもなお治療が容易でない疾患である。本稿では今後の予防と治療について少しでも役立つようにと、著者らの病院で最近経験した症例について報告するとともに、破傷風の臨床的事項について概説する。

■自験例の報告<sup>3)</sup>

当院は千葉県南部の基幹病院(3次総合病院で救命救急センターとICUを併設)であり、人口30～50万人くらいの地域から重症の神経ないし救急疾患が集積してくる。破傷風患者の入院は最近の12年間(1997-2009)に10名あり、およそ年に1名である。後で述べるように本邦における年間発生数が近年100名前後であることを考えると、平均的な地域といえる。この自験例を対象に、まず①早期診断に役立つように、受傷部位、発症リスク(既往症)、初

発症状・初期症状、検査所見について検討した。次に②予後予測の解析のために、臨床経過、進行期症状、転帰について検討した。さらに③入院中にみられた症状と合併症、特に腰背部筋内出血について検討した。

10例の年齢は50歳から82歳にわたり、中央値は72.5歳であり、男女比は4:6であった。破傷風の発生自体が高齢化している上に、この地域の高齢化が加わり、明らかに高齢者の発症が目立った。

#### ◆早期診断に向けての検討

既往歴、ワクチン接種歴、受傷部位・機転を表1に示す。既往歴では高齢化を反映して、半数にガンの既往があるのが注目される。ワクチン接種歴は全員で不明で、少なくとも近い時期にはなされていない。受傷部位・機転としては通常通り汚染された物体の刺創例が多いが、不明が3例あった。不明のうち1例では臍垢が疑われたが、証明されなかつた。

初診時主訴、入院時所見、入院時初期の症状を表2に示す。主訴としての開口障害は1例のみであり、嚥下障害・構音障害が7例と多数を占めた。他の2例は筋症状であった。このため当初しばしば感冒や耳鼻科疾患が疑われていた。それでも入院時診察では7例に開口障害が認められている。

初診時の血圧、脈拍、体温、血液白血球・CRP・CKを表3に示す。これらに共通の異常や特段の特徴はなかつた。CRPが明らかな高値を示した2例では嚥下障害のために既に肺炎がみられていた。CKが上昇している例もあるが、軽度であり、破傷風を想起させるものでなかつた。

#### ◆予後予測のための検討

Incubation period(受傷から発症までの期間)、後弓反張(括弧内にonset timeを記す)、気管内挿管・気管切開、ICU入院期間・全入院期間、転帰(退院時ADL)を表4に示す。Incubation periodは4日から3週におよび、3例で不明であった。予後との関連は明確でなかつた。挿管は7例でなされ、うち3例で気管切開を必要とした。軽症の2例でICUへの入室が必要であったが、7例で3~72日間入室した。最長の例は発症機転が下肢熱傷であり、その管理もあって長期化したもので、入院期間も5カ月と最長であり、熱傷の後遺症のために車椅子レベルでの退院を余儀なくされた。後弓反張は3例にみられたが、うち2日目、5日目にみられた2例では廃用性障害が強く、4-6ヶ月後の退院時でも介助歩行レベルと予後不良であった。初期症状出現から全身性けいれん

(攣縮) 出現までのonset timeは5例で得られ、短いほど予後は不良と思われた。幸い死亡例はなかつた。

表1. 自験10例の既往歴、ワクチン接種歴、創部/受傷機転

年齢	性	既往歴	ワクチン接種歴	創部/受傷機転
1 78	女	舌癌(治療後) 心筋梗塞		なし
2 77	男	RA、前立腺癌(治療後)		右前腕/ 田で転倒し受傷
3 50	男	大腸癌(治療後)		右足/ 釘を刺さり受傷
4 58	男	なし	全員不明	左足/ 刈草が刺さり受傷
5 74	女	胃癌(治療後)		右前腕/ 竹が刺さり受傷
6 82	女	上口唇基底細胞癌(治療後)		右前腕/ 木の枝が刺さり受傷
7 73	男	肺結核、肺気腫		右足/ 釘が刺さり受傷
8 66	女	なし		なし
9 72	女	なし		両下腿/ 熱傷
10 69	女	Sjögren症候群		臍垢

表2. 自験10例の主訴、入院時所見、初期症状

年齢	性	主訴	入院時所見	初期症状
1 78	女	飲み込みにくい	嚥下障害のみ	嚥下障害
2 77	男	喋りにくい	構音障害、嚥下障害、開口障害	構音障害
3 50	男	右足が腫る	右下肢筋強直	右下肢筋強直
4 58	男	首が張る	後頸部痛、開口障害	後頸部痛
5 74	女	むせる	嚥下障害、構音障害、開口障害	嚥下障害
6 82	女	飲み込みにくい	嚥下障害、構音障害、開口障害	嚥下障害
7 73	男	呂律が回らない	構音障害、嚥下障害、開口障害、後頸部痛	構音障害
8 66	女	飲み込みにくい	嚥下障害のみ	嚥下障害
9 72	女	口が開かない	構音障害、嚥下障害、開口障害	開口障害
10 69	女	のどがつまる	嚥下障害、構音障害、開口障害	嚥下障害

表3. 自験10例の初診時全身所見、白血球/CRP、血清CK

年齢	性	血圧(mm Hg)/ 脈拍(bpm)/ 体温(°C)	白血球(/μl)/ CRP	CK(IU/l)
1 78	女	123/ 66/ 78/ 36.4	8800/ 0.74	100
2 77	男	159/ 94/ 113/ 36.8	8400/ 15.59	302
3 50	男	155/ 96/ 73/ 35.7	7600/ 0.11	67
4 58	男	172/ 112/ 90/ 36.7	9700/ 0.06	302
5 74	女	124/ 76/ 90/ 36.2	9800/ 0.04	94
6 82	女	156/ 70/ 80/ 37.2	7600/ 3.47	149
7 73	男	170/ 80/ 64/ 36.7	8300/ 0.88	198
8 66	女	110/ 72/ 84/ 37.6	7100/ 3.06	246
9 72	女	130/ 89/ 105/ 37.0	8800/ 21.79	69
10 69	女	128/ 72/ 102/ 36.9	7600/ 0.57	440

表4. 自験10例のincubation period、後弓反張の有無 (onset time)、ICU入室期間/全入院期間、退院時ADL

	年齢	性	Incubation period	後弓反張 (onset time)	挿管/ 気切	ICU入室期間/ 全入院期間	退院時ADL
1	78	女	不明	不明	挿管	22日/ 2ヶ月	独歩
2	77	男	3週	あり (5日)	挿管	39日/ 6ヶ月	介助歩行 (廃用性障害)
3	50	男	10日	なし (5日)	挿管	18日/ 34日	独歩
4	58	男	3週	なし	なし	3日/ 5日	独歩
5	74	女	4日	なし	挿管	8日/ 38日	独歩
6	82	女	5日	なし	なし	0日/ 24日	独歩
7	73	男	4日	あり (2日)	挿管気切	56日/ 4ヶ月	介助歩行 (廃用性障害)
8	66	女	不明	—	なし	0日/ 25日	独歩
9	72	女	6日	なし (4日)	挿管気切	72日/ 5ヶ月	車椅子
10	69	女	不明	あり (14日)	挿管気切	18日/ 4ヶ月	独歩

表5. 自験10例の入院中の神経症状

臨床症状	患者数
開口障害	8
嚥下障害	8
構音障害	8
後頸部のrigidity/痛み	8
体幹/四肢のrigidity	7
自律神経障害	7
筋スpasム	6
腹痛	4
頭痛	3
後弓反張	3
痙攣	2
動眼神經麻痺	1

表6. 自験10例の合併症

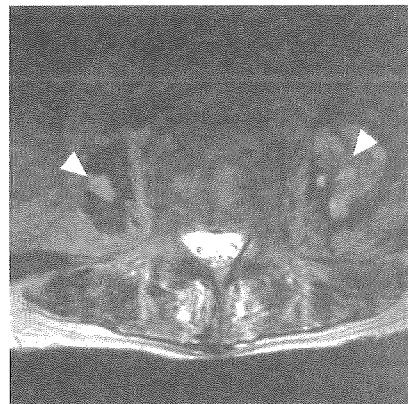
合併症	患者数
肺炎	4
尿路感染症	2
尿閉	2
大腰筋血腫	2
直腸潰瘍からの出血	1
胃vascular ectasiaからの出血	1
創部蜂窩織炎	1
腰椎圧迫骨折	1
胆管炎	1

図1. 大腰筋血腫 (症例1: 78歳女性)、矢頭で示す

造影CT 発症11日目



単純MR T2WI 発症32日目



### ◆入院中にみられた症状と合併症

入院中にみられた症状をまとめたものを表5に示す。やはり開口障害が8例と目立つが、2例にはみられず、それぞれ脳神経型破傷風、局所性破傷風であったと思われる。嚥下・構音障害、四肢や頸部・体幹の筋強直や筋攣縮とそれを反映したと思われる疼痛、血圧・脈拍の変動などの自律神経症状が多かつた。動眼神経麻痺が1例にみられた。

合併症を表6に示す。球症状による肺炎、不動や自律神経障害による尿路感染・尿閉の他に、出血症状、特に大腰筋内血腫(2例)が注目される(図1)。

### ■疫学と発症機転

破傷風菌(*Clostridium tetani*)は自然界に広く分布しているが、幸いヒト-ヒト伝染はない。しかし、その点が社会における油断をもたらしている。多く分布しているのは土壌やヒト・動物(特に草食動物)の腸管であり、馬糞や農業で用いられる厩肥から容易に汚染される。空中のほこり、衣類、手術器具、薬品や化粧品にも存在することがある。菌は熱と酸素に弱いが、胞子は121℃ 15分のオートクレーブやフェノールにも抵抗性があり、胞子は40年もの長きにわたり生存することもあるという<sup>4)</sup>。破傷風は破傷風菌の毒素tetanospasminにより発症するが、その毒性は極めて強く、マウスの最低致死量は1 pg/g体重であり、1 kgで全人類が死に至るといわれる。

破傷風は致死率の高い疾患で、1999年頃でも80-100万人が死亡しており、2006年でも世界中で29万人が死亡している<sup>5)</sup>。これらの大半は発展途上国における免疫のない母親から生まれた新生児であるが、農業地域や動物の糞と接触する地域が多い。最近のアメリカでは年間20-40例、イギリスでは年間12-15例と発症が少ない<sup>3,5)</sup>が、日本では年間100人程度と先進国では多く、高齢者の罹患が目立ってきている<sup>6)</sup>。

破傷風菌は健康な組織では発育しないが、次のような因子がいくつか組み合わさると嫌気的環境が出来上がり、発症する。すなわち、貫通創や刺創内に入った破傷風菌胞子の増殖、他の細菌の合併感染、活性を喪った局所組織、異物、局所の虚血である<sup>5)</sup>。従って、発症しやすい状況としては、新生児(臍帯断端からの感染; 世界的に最も多いが、本邦では著減)、産科患者(汚染された墮胎後)、術後患者(腸内細菌叢を含む壞死性感染を伴う)、歯科的感染患者(抜歯後、歯槽膿漏、下顎骨髓炎)、感染した皮膚潰瘍を伴う糖尿病や坦ガン患者、不法・汚染薬物を注

射した患者などがある<sup>5)</sup>。

感染受傷部位については下肢遠位47.7%、上肢遠位18.9%、頭部・顔面8.1%、臍(新生児)5.5%の順に多いという<sup>1)</sup>が、典型的刺創でない意外な機転の報告も注目される。すなわち、口腔内への枯れ草の刺入、蜂刺し、鍛冶屋の火の粉、不潔操作によるピアスや入れ墨などである<sup>1,4)</sup>。自験例で疑われた長期間洗わない臍垢も高齢者では注意すべきである。また、明らかな刺創は正しく処置されても併存する擦過創は軽視されることがあり、侵入部位になることがある<sup>1)</sup>。

### ■破傷風の病型と臨床経過

破傷風には全身けいれん(攣縮)に至る全身型と脳神経系や四肢の一部にとどまる局所型とがある<sup>1)</sup>。脳神経系以外の局所型は受傷部位の近くの筋肉の硬さや突っ張り感・疼痛で発症し、筋攣縮が続発するものであり、最も良性であり数週から数ヶ月で軽快し、致死率は1%以下である。脳神経障害型では、顔面・頭部の外傷後に短いincubation period(1-2日)で脳神経障害、主に顔面神経障害(麻痺と攣縮が混在)が出現する。下位脳神経におよべば、構音障害、嚥下障害が出現する。眼筋麻痺も生じうるが眼瞼けいれん(攣縮)のために証明しにくい。脳神経障害型は局所型の亜型であるが、全身型へ移行しやすい。この他に、慢性化する例や再発例が報告されている。

全身型の経過は4期に分けられる<sup>1)</sup>。第1期は前駆期ともいわれるが、受傷から発症までの期間(incubation period)にあたる。この期間は受傷部位が中枢神経系から遠いほど長く、期間が短いほど致死率が高いといわれる。症状としては「味が分からぬ」、「舌がもつれる」、「唇がしひれる」、「喉がつまる」、「顎が疲れる」など口周囲の症状が多く、その他に「(受傷側の)手足が突っ張る」、「(顔面受傷時)顔がゆがむ」というのもある。

第2期は初発症状から全身けいれん(攣縮)までの時期であり、その期間はonset timeとよばれ、2日以内では予後不良である。開口障害が現れ、障害が顔面に拡がると痉挛を示す。構音障害・嚥下障害が明らかとなり、腹直筋を含む筋に強直が現れ、歩行が困難になる。部分的けいれん(攣縮)から全身けいれん(攣縮)に至る。意識は保たれ、苦痛が強い。およそ1-5日続く。

第3期は全身けいれん(攣縮)が持続する時期であり、3-5週(またはそれ以上)続く。後弓反張や咽頭

喉頭・呼吸筋の痙攣により呼吸困難や窒息に至るので、しばしば気管内挿管が必要になる。腱反射は亢進し、病的反射もみられる。自律神経症状が目立つ。

第4期は回復期であり、全身けいれん（痙攣）が消失する。筋強直や腱反射亢進とともに廃用性に筋力低下や筋萎縮がみられ、起立・歩行困難が続く。リハビリテーションを進める。

## ■特徴的症状

◆開口障害（咬痙、牙関緊急；trismus, lockjaw）：破傷風の特徴的症状であり、両側咬筋の痙攣による。顎や首、喉の突張り感が先行する。両側顔面筋に拡がると、特有の破傷風顔貌（facies tetanica）を呈する。すなわち、眉が挙上して額に皺が寄り、眼は開き加減ないし閉じ加減で、頬から口囲の筋肉が強張って、顔面全体が引きつる<sup>8)</sup>。笑うように見えるので、痙笑（risus sardonicus）といわれる。

◆後弓反張（opisthotonus）：痙攣が頸部筋に拡がると、頸は固く、全方向に抵抗がみられるようになる。これは前屈に抵抗のみられる項部硬直と区別される。さらに進行すると背をそらす後弓反張が現れる。この頃、弱い刺激でも全身けいれん（痙攣）が断続的に生じる。意識が障害されないので、強い痙攣は強い痛みを引き起こす。

◆自律神経症状：毒素は自律神経系にも及びうるので、何らかの自律神経症状が約1/3の症例に出現する<sup>1,4,5)</sup>。人工呼吸器の必要性や重症度とは独立の予後予測因子とされる。症状としては縮瞳（Horner症候群）、血圧・脈拍の著明な変動、発熱（一部に低体温）、著明な発汗、唾液分泌の増加、膀胱・直腸障害などである。循環動態の変動と尿カテコラミンの増加に関連がみられる。血圧の上昇により posterior reversible encephalopathy syndrome を起こした症例の報告がある<sup>9)</sup>。また、たこつぼ型心筋症や完全房室ブロックの報告もあるが、心筋そのものは不応期が長いので障害されない<sup>5)</sup>。

◆腰背部筋肉内出血：強い持続性の腰背部の筋強直と痙攣により、腰背筋や大臀筋などに肉眼的出血がみられる。顕微鏡的には各部の筋肉内に大小の出血巣がみられる。横隔膜にも凝固壊死に類似する所見がみられたという<sup>10)</sup>。

## ■破傷風症状の発現機序

破傷風菌の胞子は外傷部に侵入したのち、棒状の成菌になり、mealloproteaseや破傷風毒素

(tetanospasmin) が産生される。毒素は神経軸索を逆行して脊髄や脳に達し、受容体に強く不可逆的に結合する。その部位において神経伝達物質の放出にあたる膜タンパクに作用して神経伝達を阻害する<sup>6)</sup>。破傷風毒素は主として中枢神経系のシナプスに作用する。これはボツリヌス毒素が末梢の神経筋シナプス（運動終板）に作用するのと対照的である。症状の発現機序として、従来は脊髄運動ニューロンの汎脱抑制説が信じられてきたが、Göttingen大学の高野光司によると、臨床的な破傷風に近い低毒素量では抑制性シナプスだけでなく、興奮性シナプスも遮断される<sup>10)</sup>。シナプス前抑制は増大することはあるても減少はしない。このため、γ運動系の亢進がみられ、脊髄抑制機構は保存される。局所破傷風はいくつかの脊髄神経節の現象であり、それが集まって全身型になるのではなく、全身型破傷風は主として上位中枢（脳）の障害に起因する<sup>10)</sup>。従って、破傷風は毒素量とその局在により、①軽症：主として局所的なγ運動系の亢進により、ディアゼパムだけで対処できる、②中等症：α運動系が直接影響を受け、ディアゼパムだけでなく、バルビツレートなどの併用を必要とする、③重症：他の中枢神経系（大脳皮質）および自律神経系（視床下部）も侵される、に分けられる。

## ■鑑別診断

当初の嚥下・構音障害だけの時期には上気道炎や耳鼻科的疾患との鑑別を要する。開口障害では歯科的疾患や下顎周辺の疼痛性疾患が問題になる。一見顔面神経だけの時期にはBell麻痺と誤られることがある。腹直筋障害では急性腹症として扱われることがある。全身におよぶ時期には、向精神薬による筋強剛やジストニア、Stiff person症候群、低Ca血症によるテタニー、中毒性疾患（ストリキニーネ、黒後家蜘蛛毒）、狂犬病などが鑑別疾患に挙がる<sup>6)</sup>。解離性障害（いわゆるヒステリー）と誤られることがある。脳幹脳炎で破傷風類似の症候を呈した症例報告もある<sup>11)</sup>。

## ■治療

急性期治療以前に、破傷風ワクチン（トキソイド）の接種が重要である。発症後の高額の治療費を考えると、小児期の3種ワクチンに加え、高齢者への破傷風ワクチンが必要になってきたと思われる。そもそも10-15年毎の追加免疫が必要といわれて

いる<sup>11)</sup>。ワクチンの副作用は1: 50000にみられるが、いずれも重篤でなく、Guillain-Barre症候群も極めて稀である<sup>11)</sup>。

次に、まず受傷後の予防が必須である。これは外傷部の汚染度や受傷者の免疫状態の判断から始める。トキソイドと抗毒素(破傷風免疫ヒトグロブリン)の用い方には表7のようなガイドラインがある<sup>6)</sup>。外傷部の清潔化が必要で、時にはデブリードマンを行う。抗生物質の投与も考慮する。

治療の基本は①毒素産生の抑制、②結合していない毒素の中和化、③筋攣縮のコントロール、④自律神経症状の管理、⑤全身管理である<sup>6)</sup>。

◆毒素産生の抑制には、外傷部の管理と抗生物質の投与が必要である。抗生物質としてはペニシリン(1200万単位10日間)が選ばれることが多いが、同薬がGABAへの競合的アンタゴニストであることから、代わりにメトロニダゾール(400mg直腸/500mg静注6時間毎7-10日間)も推奨されている。これらが使いにくいときにテトラサイクリンが用いられる。

◆結合していない毒素の中和化には抗毒素が用いられる。通常1500-3000Uが単回投与される。受傷機転が熱傷である場合には增量・追加が考慮されるが、一般に多ければ意味があるわけではない。これとは別に、破傷風は免疫が獲得されない疾患であるので、免疫能を高めるためにトキソイドも用いる。

◆筋攣縮のコントロールには、まずベンゾジアゼピン系が用いられる。ディアゼパムは10-30mg静注で始め、必要に応じ120-200 mg/日まで増量する。易刺激性や疼痛への鎮静効果も期待できる。高用量では人工呼吸器が必要になる。最近ではミダゾラムやプロポフォールの持続点滴も用いられるが、長期使用時には乳酸アシドーシスや高中性脂肪症、臍機能障害に注意する。鎮静が困難な時には筋弛緩薬のパンクロニウムやヴェクロニウムも考慮される。

◆自律神経症状、特に循環系症状のコントロールにはβ遮断薬などが用いられるが、ラベタロールがαとβの両方の遮断作用をもつて好まれている。最近では、硫酸マグネシウム(Mg)大量静注療法が推

奨されている<sup>13,14)</sup>。Mgは子癇に対して広く用いられているが、シナプス前神経筋遮断作用、神経や副腎からのカテコラミン放出の遮断作用、放出されたカテコラミンの受容体反応性の抑制作用があり、さらに筋攣縮にも効果があるので、破傷風でも用いられるようになった。最初に40mg/kgを30分で静注し、引き続き2g/hr(体重45 kg超のとき)または1.5 g/hr(45kg以下のとき)を7日間投与する。腎不全や心伝導異常、低血圧時には避ける。この治療により、人工呼吸器の必要性は減らせないものの、筋攣縮や循環系の不安定性への他剤の必要性を減らせる。

◆全身管理にはICU管理が必要であり、麻酔科医などとの集学的治療が要求される。光や音などの刺激をできるだけ避け、常に気管内挿管の用意をし、挿管後は早期に気管切開を考慮する。感染、褥創、消化管出血、血栓塞栓症に注意する。攣縮が落ち着いたらすぐにリハビリテーションを開始する。

## ■予後

破傷風の致死率は国や医療レベルによって異なるが、依然10-60%といわれる。予後に関わる因子分析についてはDakar score(1963)やPhillips score(1967)が有名であったが、最近ではThwaitesらにより破傷風重症度スコア(Tetanus Severity Score; TSS)(2006)が提唱されている<sup>15)</sup>。予後不良因子としては、高齢、incubation period 7日未満、onset time 48時間未満、侵入路(臍、熱傷、子宮内、開放骨折、外科手術、薬物中毒患者の筋肉注射などが悪い)、筋強直・攣縮の重症度(全身けいれんや後弓反張)、高熱38.4°C超、頻脈120bpm超、血圧140mm Hg超、ワクチン歴(なし>10年以上前>10年以内)が挙げられている<sup>15)</sup>。

## ■今後の展望

破傷風毒素のタンパク構造と遺伝子配列が既に解明されており、毒性部分への抗毒素や血液脳関門を突破する抗毒素が期待される他に、毒性部分へのワ

表7. 外傷管理と破傷風予防

破傷風トキソイドの回数	汚染がなくて小さな外傷		その他のすべての外傷	
	トキソイド	抗毒素	トキソイド	抗毒素
3回未満か不明	実施	不要	実施	実施
3回以上	最終回が10年以上上前のとき実施	不要	最終回が5年以上上前のとき実施	不要

クチンが開発されて経口投与が可能になることが期待される<sup>11</sup>。

### ■終わりに

感染症やまして破傷風の専門家でもない一介の臨床医に「破傷風の臨床」の講演を依頼された中野今治会長の英断にまず深謝したい。振り返ってみると、一介の臨床医といつても破傷風とはいいくつか因縁があった。第一に、前任地の千葉大学でも神経内科として少しの経験があつたが、地域中核病院である現任地では受持医の尋常ではない努力を目の当たりにすることができた<sup>3)</sup>。第二に、その千葉大学では先輩の河村 満先生(現:昭和大学教授)と恩師平山惠造先生(現:千葉大学名誉教授)とが「神経内科治療(現:神経治療学)」創刊号(1984)に「破傷風の診断と治療」を著しており<sup>8)</sup>、目に見えない伝統を感じた。第三に、Göttingen大学の高野光司先生(現:同大学名誉教授)<sup>10)</sup>は千葉大学の先輩であり、学生時代に1度だけであるが、講義を受けたし、その共同研究者である神田健郎先生(当時第一生理学講座助教授;その後東京都老人総合研究所中枢神経部門長を務められた)には神経生理学を教わった。

稿を終えるにあたり、自験例の患者と家族、受持医やICUの医師・スタッフに感謝したい。本稿は沢山の文献に依拠するところが大きいが、特に海老沢功先生<sup>11)</sup>(「破傷風」第2版)の名を挙げ、深謝したい。

### 参考文献

- 1) 海老沢 功:破傷風、第2版.日本医事新報社、東京、2005.
- 2) 帯木蓬生:チヂマ.風花病棟、新潮社、東京、2009、pp93-130.
- 3) 宮本亮介、難波雄亮、西村寿貴、他:破傷風と診断された8例についての検討(抄). 臨床神経 48: 1046, 2008.
- 4) Burtis DB, Dobbs MR: Tetanus toxin. Neurotoxicology, pp427-435.
- 5) World Health Organization: Tetanus-the disease. [www.who.int/](http://www.who.int/)
- 6) Sexton DJ: Tetanus. UpToDate [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (2008.10.1更新)
- 7) 国立感染症研究所:[idsc.nih.go.jp/](http://idsc.nih.go.jp/)
- 8) 河村 満、平山惠造:破傷風の診断と治療. 神経内科治療 1:109-114, 1984.
- 9) Hughes HC, Blackburn D: Blindness in a case of tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 420-421, 2006.
- 10) 高野光司:110Jahre Tetanus-Forschung in Göttingen: Göttingen大学における最終講義. 千葉医学 77; 53-64, 2001.
- 11) Saito T, Miyai I, Nozaki S, et al: A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis mimicking tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69: 695-696, 2000.
- 12) Tuttle J, Chen RT, Rantala H, et al: The risk of Guillain-Barre syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. Am J Public Health 87: 2045-2048, 1997.
- 13) Thwaites CL, Farrar JJ: Magnesium sulphate as a first line therapy in the management of tetanus. Anaesthesia 58: 286, 2003.
- 14) Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al: Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomized control trial. Lancet 368(9545): 1436-1443, 2006.
- 15) Thwaites CL, Yen LM, Glover C, et al: Predicting the clinical outcome of tetanus: the tetanus severity score. Trop Med Int Health 11: 279-287, 2006.

## 〈シンポジウム 1〉～破傷風とボツリヌス～

### イタリア産グリーンオリーブによるボツリヌス中毒症の集団発生

松村美由起

**【要旨】** 1998年に経験したB型ボツリヌス中毒症の集団発生を報告する。嘔吐、下痢のほか、神経学的には多発脳神経麻痺、呼吸筋麻痺、腱反射消失及び、排尿障害、麻痺性イレウスなどの広範な自律神経障害を認めた。血清からの毒素は検出されず、2例のみで便から菌体が検出された。

ABEF型乾燥ウマ血清ボツリヌス抗毒素および一部症例に塩酸グアニジンを投与した。発端例には、免疫吸着療法を施行した。

抗毒素は喫食から時間が経過した時期においても有用であり、塩酸グアニジンは残存した症状改善に有用であった。また、免疫吸着療法は、その後の実験からボツリヌス毒素を吸着することが確認され、本疾患の新たな治療法となり得ることが示唆された。

Key words: ボツリヌス中毒、免疫吸着療法、抗毒素療法

#### はじめに

我々は1998年、B型ボツリヌス症の集団発生を経験した<sup>1)</sup>。本邦におけるB型中毒の発生は当時、本例が3件目であった。

また、発端例では抗毒素療法に先立って行った免疫吸着療法により症状の改善をみた。この結果から、本疾患に対する新たな治療法としての免疫吸着療法の可能性について提言する。

#### 目的

今回我々はB型ボツリヌス中毒症の集団発生を経験した。発端例に対し、当初ギラン・バレーと診断した我々は免疫吸着療法を行い、症状の改善を認めた。ボツリヌス中毒症に対する免疫吸着療法の有用性について、当科にての実験ならびに国立感染症研究所に依頼して行った実験結果より検討を行った。

加えて、抗毒素療法、塩酸グアニジンの効果について、および病態の把握と治療効果の判定における電気生理学的評価の有用性について検討した。

#### 対象

対象は1998年7月24日から8月6日に東京女子医科大学神経内科を受診したB型ボツリヌス中毒症患者8例である。

全例とも都内レストランでイタリア産グリーンオリーブを喫食して発症した(表1)。

#### 発端例の臨床経過

発端例は64歳女性。既往歴、家族歴はなく、高血圧に対して降圧剤を内服していた。[ ] 年7月24日都内レストランでイタリア産グリーンオリーブを喫食、翌25日に嘔吐した。26日より口渴、嚥下障害が出現し、摂食困難となった。27日よりふらつき、めまいが出現し、近医を受診した。この際、血圧は80/60 mmHgと低下していた。28日には複視、嚥下障害、呂律困難が出現したため29日に当院神経内科を受診した。初診時、右眼瞼下垂、両眼散瞳(5mm)、対光反射消失、両眼の外転障害と複視、嚥下障害を認めた。頭部MRI検査に異常はなく、31日には構音障害、四肢腱反射低下、両側眼球運動障害(垂直・外転)、頸部筋力低下も認められた。当院満床のため、関連病院へ搬送入院となつた。8月3日完

全に摂食不能となり、四肢腱反射消失、多発脳神経障害、高度の自律神経障害が進行性に認められることから、髄液検査では異常を認めなかつたものの、ギラン・バレー症候群が疑われ、免疫吸着療法目的で、8月7日に当院に転入院となつた。

入院時、神経学的には両眼垂直および外転の眼球運動制限、複視、両側散瞳(7mm)、対光反射消失、両側眼瞼下垂、咽頭反射・gag reflex消失、嚥下障害、構音障害、頸部・体幹筋力低下、四肢腱反射消失、膀胱直腸障害を認めた。入院時、髄液は、細胞数0.6(N:L=1:1)、蛋白47mg/dl、糖55mg/dl、IgG index 0.5、Albumine quotient 6.2とを含め異常は認められなかつた。末梢血液、生化学検査に異常なく、末梢神経伝導検査は正常であったが、H波は両下肢とも出現せず、F波は刺激に耐えられず中

止した。

転入院当日の第14病日と第17、19病日に免疫吸着療法を行つた。3回の免疫吸着療法により症状の進行停止と、複視および眼球運動障害の改善を認めた。その後、同じレストランで同時期に食事をした複数人に同様の症状があることからボツリヌス中毒症の集団発生を疑い、残っていた食材から毒素が検出され、診断が確定した。第7病日に採取した発端例の血清からは毒素は検出されず、糞便からボツリヌス菌が検出された。診断確定後、第25、27病日にABEF型乾燥ボツリヌスウマ抗毒素それぞれ1万単位の投与を行つた。これにより嚥下障害および、頸部・体幹の筋力低下の改善を認めた。第39病日より第81病日まで残存する症状に対して塩酸グアニジンを最大3.5mg/Kg/日まで增量して投与した。これ

表1

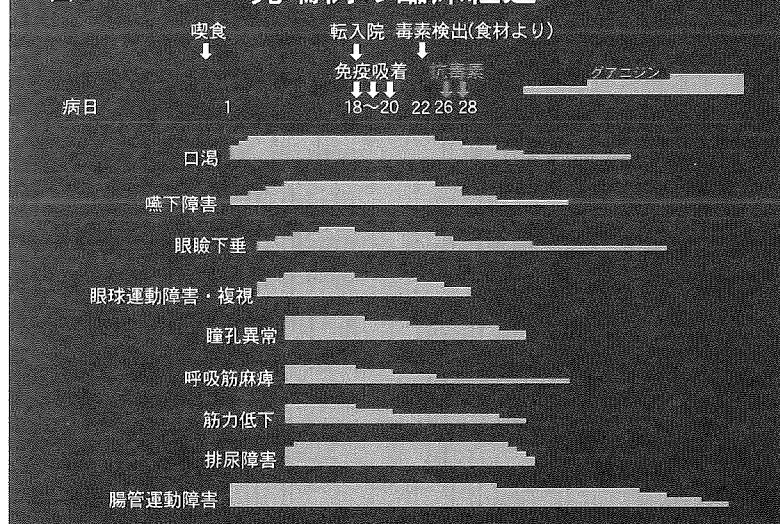
## 症例内訳

症例	1 *	2	3 *	4	5	6	7	8	症状出現頻度 男:女=5:3 平均75時間
年齢(歳)	64 女	67 男	27 女	22 男	45 男	48 男	54 男	49 女	
潜伏期間(時間)	24	24	120	48	96	96	72	120	
初診時(病日)	4	19	17	20	9	16	12	17	14.25
嘔吐・下痢	○	○	○	○	○	○	○	○	6/8(75%)
口渴	○	○	○	○	○	○	○	○	8/8(100%)
嚥下障害	○	○	○	○	○	○	○	○	8/8(100%)
構音障害	○	○	○	○	○	○	○	○	2/8(25%)
噴声	○	○	○	○	○	○	○	○	1/8(12%)
眼瞼下垂	○	○	○	○	○	○	○	○	5/8(62%)
視野狭窄	○	○	○	○	○	○	○	○	2/8(25%)
近見時複視	○	○	○	○	○	○	○	○	5/8(62%)
視力低下	○	○	○	○	○	○	○	○	5/8(62%)
羞明	○	○	○	○	○	○	○	○	1/8(12%)
筋力低下	○	○	○	○	○	○	○	○	2/8(25%)
全身倦怠感	○	○	○	○	○	○	○	○	3/8(37%)
易疲労感	○	○	○	○	○	○	○	○	3/8(37%)
立ちくらみ	○	○	○	○	○	○	○	○	2/8(25%)
排尿障害	○	○	○	○	○	○	○	○	3/8(37%)
便秘	○	○	○	○	○	○	○	○	7/8(87%)
インボテンツ	○	○	○	○	○	○	○	○	1/5(20%)
舌のしびれ	○	○	○	○	○	○	○	○	2/8(25%)
発汗障害	○	○	○	○	○	○	○	○	2/8(25%)

症例1が発端例 \*：便よりボツリヌス菌検出

図1

## 発端例の臨床経過



により唾液分泌低下と腸管運動障害の改善を認め、第56病日に退院となった(図1)。

### 当科受診例における経過と臨床・検査所見

発端例を含め、当院を受診したのは8例であった。症例は22歳から67歳までの8例。潜伏期間は24時間から120時間、平均75時間で、第4病日から第20病日、平均第14病日に当科を受診した。血清中の毒素は全例とも検出されなかつたが、菌体は発端例(症例1)および症例3の2例のみから便より検出された。自覚症状では、口渴、嚥下障害は全例に認められ、便秘は7例(87%)と多く、発症時の嘔吐、下痢は6例(75%)に伴つており、その他、眼瞼下垂、近見時複視、視力低下はそれぞれ5例(62%)に認められた(表1)。

発端例以外の症例において、神経学的には複視、便秘以外の所見は認められなかつた。

誘発筋電図における所見は、発端例において治療前に左眼輪筋にて施行した。刺激頻度1,2,5 Hzで、それぞれ50%, 50%, 100%とwaningを認め、また第1波振幅は0.15 mVと減高していた。第1波振幅は治療による症状改善とともに増高していった。治療を優先したため、全例では施行できなかつたが、治療直後の誘発筋電図の第1波の減高は、発端例の他に症例2, 3, 7で認められた。そのうち、発端例と症例2, 7では、治療により振幅は正常化した。他に、低頻度刺激でのwaning 1例、高頻度刺激での

waxing 3例、posttetanic facilitation 1例を認めた(図2)。

### 治 療

#### 1) 抗毒素療法

抗毒素は喫食から12～26日後に5例に1万単位、2例に2万単位を点滴投与し、6例で臨床症状の改善が認められ、1例では改善が得られなかつた。抗毒素療法により改善した症状は、嚥下障害が6例中4例と最も多く、次いで散瞳、眼瞼下垂がそれぞれ3例、対光反射消失、眼筋調節障害が各2例、筋力低下、眼球運動障害、口渴の改善がそれぞれ1例に認められた。また、抗毒素投与から症状改善までの日数は半日から12日までであった。

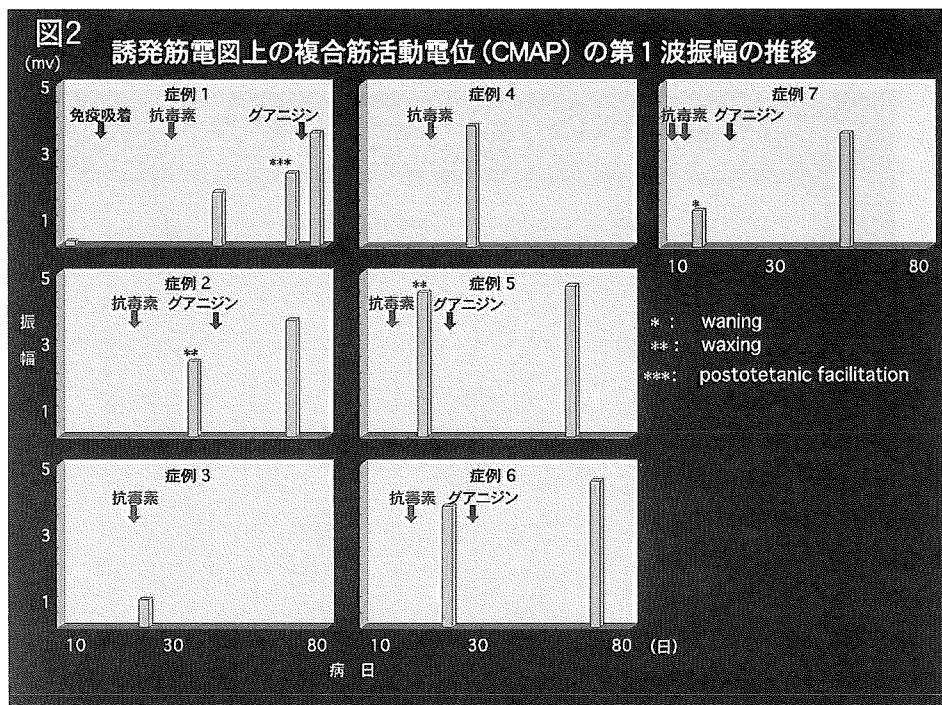
#### 2) 塩酸グアニジン

抗毒素療法によつても症状の残存した5例に対して、塩酸グアニジンの投与を行つた。投与にあたり、書面によるインフォームド・コンセントを得た。2.5mg/Kg/日より開始し、症状改善にあわせ最大3.5mg/Kg/日まで增量した。

口渴、嚥下障害は5例全例で、近見時複視、視力低下は2例で、筋力低下、便秘は1例で改善を認めた。

### 吸着剤への毒素吸着に関する検討結果

発端例において免疫吸着療法が症状の進行を抑え、症状改善に有用であった。このことから、毒素の



吸着の有無について使用した吸着剤を調べた(当教室大沢 裕による)。発端例に使用したトリプトファンをリガンドとした吸着剤TR350の一部をSDS/PAGEバッファーで煮沸、遠心し、上清を電気泳動した。このゲルをPDGFメンブレンに電気的に転写し、ボツリヌス抗毒素を用いてwestern blottingを行った。コントロールとしてギラン・バレー症候群に使用した吸着剤を用いた。その結果、発端例に用いたTR350に対照には認められなかった30kDaの抗毒素に反応するバンドが認められた(図3)。30kDaはボツリヌス毒素の分子量と一致することから、これにより発端例における吸着材への毒素の吸着が証明された。

#### 免疫吸着剤によるボツリヌス毒素吸着能について

て、国立感染症研究所高橋元秀先生に依頼して検討を行った。吸着剤にヒト血清と毒素を流し、前後の毒素及びアルブミン、IgG、IgA、IgMを測定し、蛋白は、前後の含有率の比から、毒素は、腹腔内投与したマウスの異常発現率から、吸着率を算出した。なお、吸着剤と血清は、通常の免疫吸着施行時と同様に1:6の割合とした。未処理の吸着担体と、TR350、フェニルアラニン処理した吸着剤PH350について検討した。IgG、IgA、IgM、アルブミンは、通常の免疫吸着の際と同様の吸着率を示したが、これらに比し、ボツリヌス毒素は、未処理単体でも約90%、TR350、PH250でそれぞれ100%近くと、かなり高率に吸着されることが分かった(図4)。

さらに、TR350 の他の神経毒に対する吸着能に

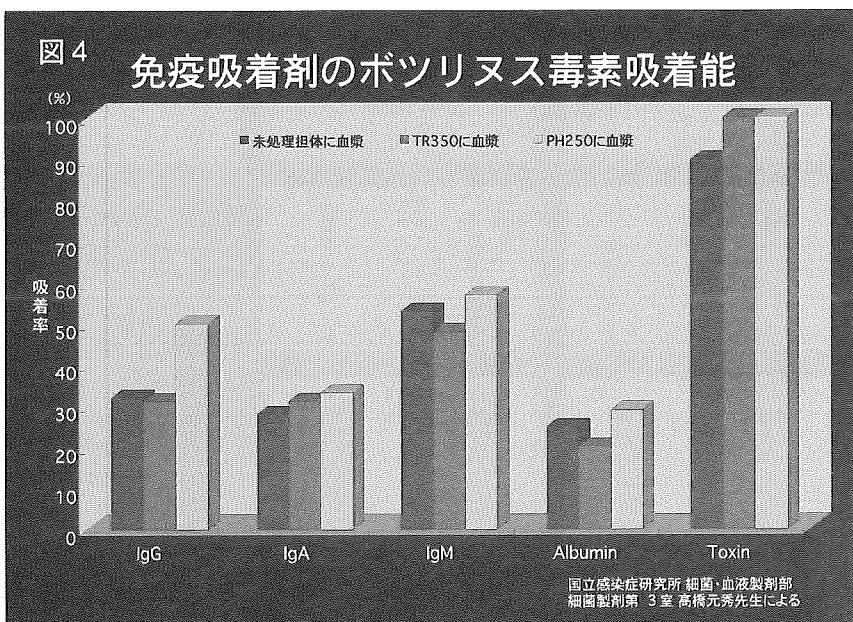
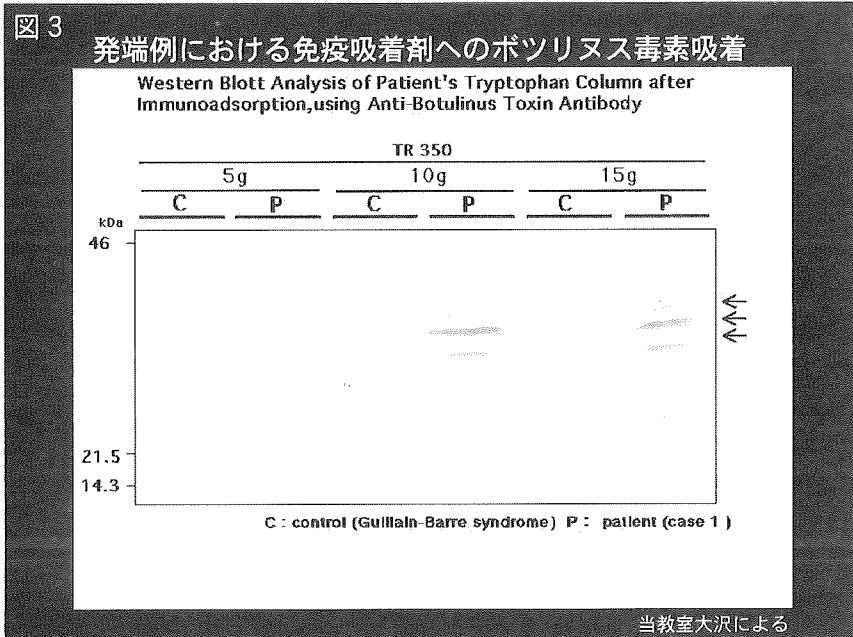


図5 ボツリヌス毒素吸着試験 - 破傷風毒素、vero 毒素との比較 -		
毒素		結果
ボツリヌス毒素	毒素のみ	死亡
	毒素+TR350上清	異常なし
	毒素+TR350沈渣	異常なし
破傷風毒素	毒素のみ	死亡
	毒素+TR350上清	死亡
	毒素+TR350沈渣	死亡
vero毒素	毒素のみ	死亡
	毒素+TR350上清	死亡
	毒素+TR350沈渣	死亡

国立感染症研究所・細菌・血液製剤部  
検査部第3室 高橋元秀先生による

について検討した。ボツリヌス毒素、破傷風毒素、vero 毒素それぞれをTR350に添加、攪拌し、遠心した上清と沈殿物のbioassayをマウスで行った。その結果、ボツリヌス毒素のみで吸着が確認された(図5)。

## 考 察

### 1) 誘発筋電図所見について

ボツリヌス中毒症における誘発筋電図はEaton-Lambert症候群(LEMS)に類似するとされる。(1) 単一神経刺激による複合筋活動電位(compound muscle action potential, CMAP)振幅の低下、(2) 低頻度刺激(2Hz)でのwaningはないかあっても顕著でなく、(3) 高頻度刺激(50Hz)でのwaxingはないかあっても軽度、(4) 強収縮負荷後促進現象の程度が軽く、(5) 強収縮負荷後抑制を欠くとされる。一方、重症度によりその所見が異なるとの報告もある。すなわち、人工呼吸器の装着を要するような重症例では、CMAP振幅は低く、低頻度刺激により減高し、高頻度刺激でわずかに增高するのに対し、軽症例では、振幅、低頻度刺激に対する反応はともに正常で、高頻度刺激に対しては顕著に增高すると報告している<sup>2)</sup>。本検討では、治療を優先したため、発端例を除き、抗毒素療法直後に誘発筋電図を施行したが、施行した5例中3例で単一刺激でのCMAPの振幅は減高し、低頻度刺激で更に減高し、ボツリヌス中毒症に典型的な所見と考えられた。神経学的所見を欠く軽症例においても誘発筋電図上の異常が認められたことから、誘発筋電図はボツリヌス中毒症診断において有用であると考えられた。

抗毒素療法、塩酸グアニジン、免疫吸着療法によ

り、誘発筋電図検査を施行した5例中3例でCMAP振幅の正常化が認められた。塩酸グアニジンによる臨床症状の改善を、誘発筋電図所見の正常化が他覚的に評価したことは過去にも報告されている。誘発筋電図は、病態の把握および症状改善を評価する他覚的検査法として有用であると考えられた。

### 2) 治療について

発端例に施行した免疫吸着療法は、症状の進行停止と改善に有用であった。通常、ボツリヌス中毒症の治療として免疫吸着療法は行われないが、本例において臨床症状が改善したことから、本疾患に対する有用性が示唆された。発端例において使用した吸着剤へのボツリヌス毒素検出から、本例において吸着剤によりボツリヌス毒素が除去されたことを確認した。さらに吸着試験とマウスを用いたbioassayから、免疫吸着療法が破傷風毒素やベロ毒素は吸着しないが、ボツリヌス毒素は除去しうることを確認した。抗毒素療法については、発症後2週間以上経過した投与によっても臨床症状を改善したことから、時期の経った発症後の症例に対しても有用であることが示唆された。さらに、塩酸グアニジンは残存する症状の改善に有用であった。

本経験から得たボツリヌス中毒症治療について個々に考察を行う。

#### ①免疫吸着療法について

ボツリヌス中毒症に対する免疫吸着療法の報告は無く、本例が第1例目となる。過去に3例、血漿交換療法を行った報告があるが、その効果は一定でなく、有用性は確率されていない<sup>3)~5)</sup>。

発端例で使用した吸着剤より毒素が検出されたことから、吸着剤による毒素の除去が確認された。

毒素の吸着試験から、吸着剤によりボツリヌス毒素が高率に除去されることを確認した。さらに、この効果は破傷風やペロ毒素には認められなかつた。これらの実験結果から、ボツリヌス毒素は免疫吸着療法により除去されうることが確認された。

一方、神経症状発現のためには、毒素がレセプターに結合するのみでなく、神経終末に取り込まれ、不可逆的変化を起こさなければならぬ。神経終末において、毒素は重鎖のC末端側部分でレセプターに結合し、receptor mediated endocytosisで細胞内に侵入する。重鎖のN末端側部分でエンドゾームまたはプレリソゾームの膜に孔を形成して細胞質に移行し、軽鎖が毒作用を発現すると考えられている。ボツリヌスB型毒素の軽鎖はシナップス小胞の膜に存在するシナプトブレビンを切断することが解明されており、このため、シナップス小胞のシナップス前膜への融合が阻止され、アセチルコリン放出の障害が起ると考えられている<sup>6)</sup>。免疫吸着では、血中の毒素を除去することはできても、神経終末に取り込まれ、不可逆的変化を起こした毒素を除去することはできないはずである。免疫吸着による血中からの毒素の除去による臨床症状の改善効果は、毒素の不可逆的とされる神経終末における作用機序からは説明困難である。

ボツリヌス中毒症が疑われた場合、抗毒素療法と並んで免疫吸着療法は、有用な治療法の1つであると考えられた。

#### ①抗毒素療法について

抗毒素療法の有用性は、発症前の予防投与が最も有用とされている。発症後の患者に対しては、E型では発症早期においては有用とされているが、A型、B型では効果に乏しいとされている<sup>7)8)</sup>。一方で、E型の中でも、軽症例であっても経過中に急速に悪化する症例もあることから、ボツリヌス中毒症を疑った場合、抗毒素は積極的に投与を行うべきと推奨する報告もある<sup>9)</sup>。

本報告では発症後時間が経過した症例に抗毒素療法を行い、臨床症状ならびに誘発筋電図所見の改善を認めた。1967年Koenigらは、酢漬け豆によるB型中毒症4例で、第5～8病日に投与した抗毒素が症状改善に有効であったと報告している<sup>10)</sup>。これらの症例では、喫食後7～9日後においても患者血清中より毒素が検出されたことから、喫食後、時間が経過した症例でも毒素が血中に存在する例があり、この時期においても抗毒素療法を行うべきと述べている。2009年Faganの報告では毒素は血中において12日まで検出されたと報告している。また、1959

年から2007年までアラスカでの食餌性ボツリヌス中毒症において喫食後最長11日目まで毒素が血中から検出されたと報告し、喫食後12日間は抗毒素を投与すべきとしている<sup>11)</sup>。

一般的に、E型のボツリヌス中毒症に比べ、B型では発症、経過とともに緩徐であるとされ、この機序としてB型毒素では、腸管からの吸収が緩徐であること、神経終末のレセプターに対する感受性の違いなどが推測されている。本症例の中で血清より毒素が検出された例はなかったが、発端例では使用した吸着材から毒素が検出されたことから、少なくとも第14～19病日までは毒素が血中に存在していたことが確認された。吸着を施行した発端例は、約1ヶ月間排便が無く、消化管運動が高度に低下していた。このことから毒素の排泄が遅延し、消化管から長期間にわたり吸収され、血中に残存したと考えられた。喫食25日後においても抗毒素が有効であったのは遷延化した毒素の吸収にある可能性が考えられた。

#### ③塩酸グアニジンについて

神経症状が残存する5症状に対して塩酸グアニジンを投与した。塩酸グアニジンは、神経筋接合部に働き、神経終末での活動電位発生時に神経終末のミトコンドリアへのCa<sup>2+</sup>の結合と取り込みを抑制し、細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度を高め、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>とともに神経終末からのアセチルコリン放出を促進する働きがある。動物実験では、神経終末におけるアセチルコリン小胞の放出障害を改善し、シナップス小胞の放出数を増加させるとの報告がある<sup>12)</sup>。ボツリヌス中毒症では、毒素により障害された神経終末での残存するシナップス小胞もしくは再生神経終末のシナップス小胞からのアセチルコリンの放出を促進することにより臨床症状の改善をもたらすとされる。ボツリヌス中毒症に対する効果は有効との報告も、無効との報告もある<sup>13)～18)</sup>。B型中毒への報告は少ないが、人工呼吸器装着を要した重症の報告が1例ある。この例では、投薬により四肢筋力低下と外眼筋麻痺の改善を認めたが、顔面筋と球筋の麻痺の改善は不十分で嚥下可能までには至らなかつたと報告している。一方、低血圧、腸管麻痺、瞳孔異常、尿閉の改善は認めなかつたことから、塩酸グアニジンの効果は自律神経障害には及ばないと述べている。<sup>13)</sup>

塩酸グアニジンの効果を電気生理学的に検証した報告では、投与によりCMAP振幅の増高を認めたと述べている。1回の投薬によりCMAP振幅は内服2時間後にピークに達し、4時間は維持され、24時間をかけて徐々に低下するが、投薬前の振幅よりも高かつたと報告している<sup>14)15)</sup>。

本集団発生において、塩酸グアニジンは8例中5例に投薬し、全例で臨床症状の改善を、また検査を行った5例中3例でCMAP振幅の正常化を認めた。誘発筋電図所見の改善は塩酸グアニジンの改善効果を他覚的に確認したと考えられた。改善した臨床症状はまちまちであり、症例数も少ないため、どの残存症状に特異的に有用であるとは言えないものの、肝機能障害、骨髓抑制などの副作用をモニターしつつ症状が残っている場合、投薬の価値があると考えられた。ただし、本邦では製剤がないため、使用に関する手続きや特殊製剤が必要となる。

## 結語

- 1) イタリア産グリーンオリーブによるB型ボツリヌス中毒症の集団発生の臨床症状は、広範な脳神経障害、運動神経障害と自律神経障害が認められた。
- 2) 重症の発端例では、免疫吸着療法が有効であった。使用した吸着剤からのボツリヌス毒素の検出、吸着試験、動物実験から、免疫吸着療法はボツリヌス毒素を除去し得ることが分かり、治療法として有用と考えられた。
- 3) 抗毒素療法は、発症後時間が経過した症例においても症状の進行と改善に有用であった。
- 4) 塩酸グアニジンは症状の改善に有用であった。
- 5) 誘発筋電図は、病態および治療効果の他覚的評価として有用であった。

## 文献

- 1) 松村美由起、岩田 誠:イタリア産オリーブによるボツリヌス中毒症の集団発生について。ボツリヌス症の手引き・資料集。厚生科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 平成12年度食餌性ボツリヌスおよび乳児ボツリヌス症に関する研究班. 2001: pp103-105.
- 2) Oh SJ: Botulism: Electrophysiological Studies. Ann Neurol 1: 481-185, 1977
- 3) Paterson DL, King MA, Boyle RS: Severe botulism after eating home-preserved asparagus. Med J Aust 157: 269-270, 1992
- 4) Rapoport S, Watkins PB: Descending paralysis resulting from occult wound botulism. Ann Neurol 16: 359-361, 1984
- 5) ahalati M, Dawson RB, Collins O et al: Characteristics of 73 Patients, 1984-1993,

Treated by Plasma Exchange for Guillain-Barre Syndrome. J Clin Apheresis 12: 116-121, 1997

- 6) 小熊恵二、横沢紀子、藤井暢弘:ボツリヌス神経毒素. 最新医学43:1262-1267, 1988
- 7) Cherington M, Smith RH, Montecucco C: Microbial txins. Handbook of Clinical Neurol 21: Intoxications of the Nervous System. Part II. 1995. PP209-215. Elsevier Science
- 8) Cherington M: Acute muscle weakness. Handbook of Clinical Neurol 41: Disease of Muscle Part II. 1997. PP288-290. Elsevier/North-Holland Biomedical Press
- 9) 菅原俊道、菅原有子、奥田俊幸:北海道寿都町における寿司による食中毒について—E型ボツリヌス食中毒の経験を含めて—. 月刊地域医学 10: 579-584, 1996
- 10) Koenig MG, Drutz DJ, Mushlin AI et al: Type B botulism in man. Am J Med 1967: 42: 208-219
- 11) Fagan RP, McLA : Persistence of botulinum toxin in patients' serum: Alaska, 1959-2007. J Infect Dis. 199 :1029-31, 2009
- 12) Otsuka M, Endo M: The effect of guanidine on neuromuscular transmission. J Pharmacol Exp Ther 128: 273-282, 1960
- 13) Cherington M, Ryan DW: Botulism and guanidine. N Eng J Med 278: 931-933, 1968
- 14) Cherington M, Rayn DW: Treatment of botulism with guanidine: Early neurophysiologic studies. N Eng J Med 282: 195-197, 1970
- 15) Cherington M, Ginsberg S: Type B botulism: Neurophysiologic studies 21: 43-46, 1971
- 16) Faich GA, Graebner RW, Sato S: Failure of guanidine therapy in botulism A. N Eng J Med 285: 773-776, 1971
- 17) Oh SJ, Halsey JH: Guanidine in Type B Botulism. Arch Intern Med 135: 726-728, 1975
- 18) Messina C, Dattola R, Girlanda P : Effect of Guanidine on the Neuromuscular block of botulism an electrophysiological study. Clin Neurol Dell'b

## 〈シンポジウム1〉～破傷風とボツリズム～

## 原因食品不明、A型ボツリヌス中毒の82歳男性例

中村優子・深谷幸祐・滑川道人・嶋崎晴雄  
川上忠孝・池口邦彦・中野今治

**【要旨】**本邦では近年稀な疾患であるボツリヌス中毒の症例を経験した。患者は83歳男性で、嘔吐・下痢など消化器症状のうち脳神経障害を発症し、第5病日までに四肢麻痺・人工呼吸管理となつた。反復刺激試験では軽度のwaningを、運動負荷試験では約10%のpost-exercise facilitationを認め、針筋電図は筋原性変化であった。第7病日に抗毒素を投与し、第10病日より症状の改善がみられた。後に血清学的にA型ボツリヌス中毒の診断が確定した。単独発症であり原因食品は不明だった。発症前後の合併症状や初期の脳神経症状に気づく事が重要であり、Guillain-Barre症候群や重症筋無力症などの鑑別には電気生理学的検査が有用である。稀な疾患ではあるが、早期治療により速やかな回復が期待できるため、急速に進行する四肢麻痺の鑑別では念頭に置くべきである。

Key words: ボツリヌス症(中毒) 食餌性ボツリヌス症 食中毒  
成人腸管定着ボツリヌス症 post-exercise facilitation 四肢麻痺  
botulism food-borne botulism intoxication  
adult colonization botulism, adult intestinal botulism  
post-exercise facilitation tetraplegia

## はじめに

成人のボツリヌス中毒(食餌性ボツリヌス症)は、現在国内では滅多に遭遇する事のない稀な疾患であると言える。本症は治癒可能な疾患である一方、初期対応を誤れば呼吸不全から死に至る事もある。

## 目的

今回我々はボツリヌス中毒を診療する貴重な機会を得た。その経過を提示することで、今後本疾患に遭遇した際診断・治療の手がかりになることを望むものである。

## 【症例】

83歳男性。特記すべき既往歴・合併症はなく、独

居でADLは自立していた。職業として「食品改良」を自称、自宅はいわゆるゴミ屋敷の様相を呈しており、劣悪な衛生環境であった。

■年8月某日桃とバイナップルの缶詰・自宅の庭で採れたミョウガを食べた後に数回嘔吐した。翌朝より複視・かすみ目を自覚し、飲水時にむせるようになったため飲食を控えて過ごしていた。同夜家族と電話で話した際に呂律緩慢を指摘され、当院に搬送され緊急入院となった。

入院時は会話可能で、歩行も問題なかった。血液検査で軽度の炎症反応を認め、点滴治療を開始された。翌第2病日になると構音障害のため聞き取りが困難となった。口渴を訴え、充分量の補液にも関わらず口腔内は著明な乾燥を認めた。眼球運動制限が他覚的に明らかとなり、歩行時のふらつきが悪化、咳嗽微弱なども認められていた。同日午後突然チアノーゼが出現、吸気時努力性呼吸となり酸素投与を開始さ

れ落ち着いた。第4病日未明よりコミュニケーション不良・不穏状態となり、朝にはJCS200まで意識レベルが低下した。呼吸音微弱であり、酸素投与にて酸素化は良好となったが $\text{PCO}_2 > 100 \text{ Torr}$ でありCO<sub>2</sub>ナルコーシスの状態と考えられた。喉頭鏡検査で両側声帯の不全麻痺を認め、気道狭窄による呼吸不全と考えられた。気管内挿管され間もなく意識は回復した。四肢麻痺はさらに進行し、立位・歩行は困難となった。第5病日には呼吸がさらに減弱し、再び酸素化不良となったため、人工呼吸器を装着し調節換気が開始された。同日より、当科にて四肢麻痺・呼吸不全の精査加療が開始された。

以下に同日（第5病日）の神経学的所見を記す：意識清明。瞳孔は正円同大、対光反射は両側とも緩慢で、眼球は正中位で固定していた。額を含む両側の顔面麻痺・高度眼瞼下垂を認めた。四肢のMMTは2前後あり、腱反射は一部亢進・一部減弱していた。自発呼吸は完全に消失していた。すでに尿道カテーテルを留置されており、入院後は排便がなかった。感覚系には異常を認めなかった。

血液検査では特記すべき異常は認めなかつた。運動神経伝導検査ではM波の振幅低下を認めたが伝導遅延はなかつた（図1）。針筋電図では運動単位数は保たれていたが、運動単位電位の低振幅化・持続時間短縮が確認された（図2）。反復刺激試験では、

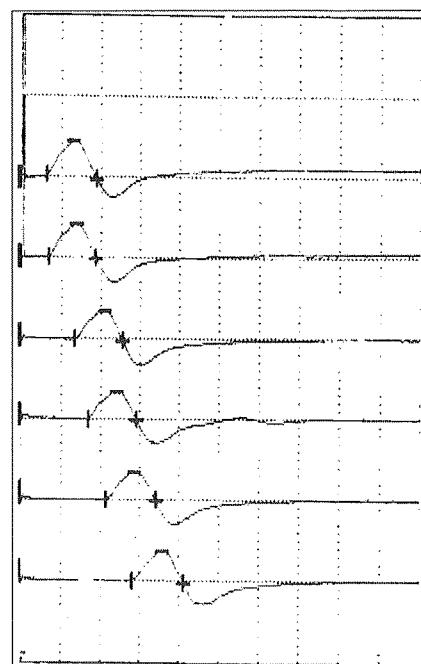


図1 右尺骨神経 - 短母指外転筋で記録した末梢神経伝導検査（第5病日）  
CMAPが2.5mVと低下している。伝導速度の低下やブロックはみられない。  
(5mV/div, 5ms/div) 電気生理学的検査はすべて当科澤田による。



図2 右上腕二頭筋で記録した自発電位（第5病日）  
運動単位の減少はみられない。運動単位電位の低振幅化・持続時間短縮がみられる。  
(2mV/div, 20ms/div)

3Hzの低頻度刺激で7%と軽度のwaningを認めめた。次にEaton-Lambert症候群の鑑別のため20秒間の運動負荷前後でM波の振幅を比較した。同症候群の大多数の症例では100～数百%のfacilitationを認めるとされるが、本例では負荷後に約10%のfacilitationを認めるのみであった(図3-1,2)。

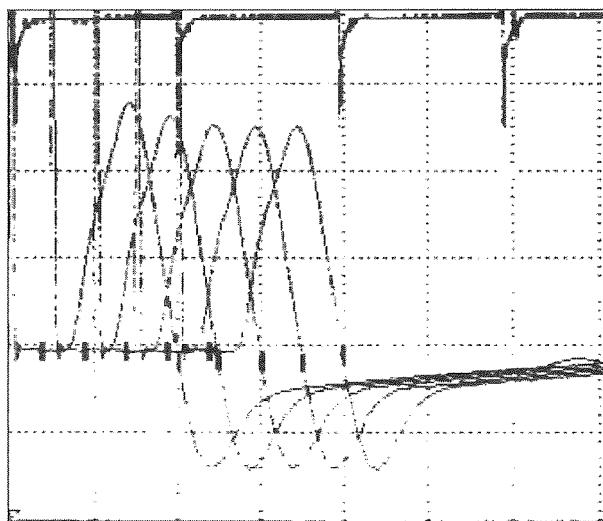


図3-1 右尺骨神経 - 短母指外転筋で記録した反復刺激試験

3Hzの低頻度刺激にて  $4.18\text{mV} \rightarrow 3.90\text{mV}$  と変化し、6.7%のwaningを認める。  
(1mV/div, 5ms/div)

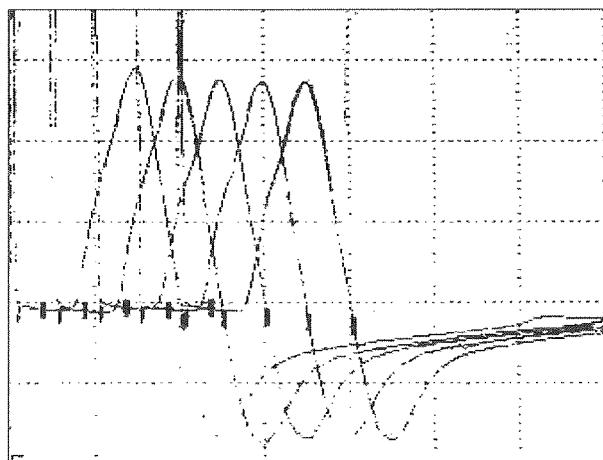


図3-2 10秒間の強収縮負荷後の3Hz刺激。振幅は4.6mVで負荷前と比べ増大しており waxingを認める。  
(1mV/div, 5ms/div)

病歴と所見からボツリヌス中毒を第一診断と考え、保健センターへ届け出、血清学的・細菌学的検査を依頼するとともに、抗毒素を取り寄せ血清学的診断を待たずに第7病日、抗A,B,E型を各10,000単

位,F型4,000単位を含有する抗ABER型乾燥ボツリヌスウマ抗毒素1バイアルを投与した。その際本人および家族に抗毒素の効果・起こりうる副作用について充分説明し、同意を得た。また投与中は循環動態をモニタリングし急変に備えた。投与中・投与後にバイタル変動など重篤なものをはじめ特記すべき副作用はみられなかった。

第10病日より眼球運動がみられるようになり、第18病日には眼球運動の制限は認められなくなった。また第14病日には微弱ながら自発呼吸が確認され、第20病日に四肢の筋力が改善し始めるなど、抗毒素投与後の初期回復は良好に認められた。

しかしその後の回復はゆるやかなものとなった。歩行器を使った歩行が第141病日によく可能となり、人工呼吸器の離脱は第189病日であった。入院時からの高度便秘は約2週間で軽快し次第に排便処置も不要となったが、尿閉は改善せず、内服治療と尿道カテーテル抜去の試みを繰り返したが、当院終診まで自排尿は回復しなかった。また嚥下障害も残存し、誤嚥を繰り返した事から食事の経口摂取には至らず、気管カニュレも抜去できなかった。第222病日、療養継続目的に転院となり、当院は終診した。

細菌学的検査は、保健センターを通じて国立感染症研究所に依頼した。第5病日に採取された患者血清とマウスを用いた毒性試験から患者血清中にボツリヌス毒素の存在が示された。さらに各型の単独抗体と患者血清の混合物を用いた試験の結果A型ボツリヌス毒素の存在が証明され、第15病日にA型ボツリヌス症の診断が確定した(表1-1,2)。また、第17病日の患者便をクックドミート培地で培養した上清からもA型毒素が確認され、A型毒素産生性ボツリヌス菌が分離された。同検体を用いたPCR法では、A型およびB型ボツリヌス毒素遺伝子が陽性で、毒素産生能のないサイレントなB型毒素遺伝子を併せ持っていた。なお第50病日に採取された便からも、培養後にA型毒素と、かなり少量と推測されるものの菌が分離され、A型毒素遺伝子が陽性であった。

原因食品の調査も進められ、原因として疑われた食品を培養しマウス法・PCR法など検査が行われたが、毒素は検出できず、ボツリヌス菌も分離されなかった。患者宅から採取された土壤・植物などからもボツリヌス菌の存在は認められなかった。患者自身は長期にわたり気管内挿管され急性期には筆記もおぼつかなかつた事から詳細な事情聴取が行えず、同居者もいなかつたため、発症前数日間の食事内容は十分把握できなかつた。最終的に原因食品は同定

できず、近隣地域の住民に発症者のない単独発症事例となつた。全身に目立った外傷はなく、創傷性ボツリヌス症は否定的であった。

マウスの症状		
抗A,B,E,F血清 0.5ml	約5時間後	1日後
投与なし	+	死亡
投与あり	—	—

マウスの症状		
抗血清 0.1ml	1日後	2日後
—	+	+
A	—	—
B	+	+
E	+	+
F	+	+

表 1-1,2 マウスを用いた試験法

第5病日に採取された患者血清をマウスの腹腔内に接種したところ、ABEF型混合抗体を同時に投与されたマウスは健康だったが、抗体を投与されなかつたマウスでは強度の呼吸困難と弛緩性麻痺がみられ、ボツリヌス毒素による症状が疑われた。次に、各型の単独抗体と患者血清の混合物をそれぞれマウスに皮下注射したところ、A型抗体と患者血清を投与されたマウスは健康だったが、他のB・E・F型抗体と患者血清を投与されたマウスでは呼吸困難と麻痺が出現した。

### 【考察】

ボツリヌス中毒の診断に際します鑑別を要したのがGuillain-Barre症候群であり、眼症状が初期に目立つた事からFisher症候群などが考えられた。これについては運動神経伝導検査・針筋電図より末梢神経障害が否定的であり除外された。またEaton-Lambert症候群では運動負荷後に通常100～数百%のfacilitationを認めるのに比べ、本症例ではごく軽度だったことから同症候群は否定的と考えられた。対光反射消失・調節障害など内眼筋麻痺が初期から目立つた事や、唾液の分泌不全による口腔内乾燥・便秘など副交感神経系の障害を伴う事などから、ボツリヌス中毒と臨床的に診断した。

ボツリヌス症のうち、食餌性ボツリヌス症はボツリヌス菌が産生した毒素を食物とともに摂取し、腸

管から吸収されて発症する毒素型食中毒の一種である。主な治療は呼吸管理など対症療法としての全身管理と、特異的治療である抗毒素投与であり、塩酸グアニジンも有効とされている<sup>1)</sup>。人工呼吸管理を要する重症例において呼吸不全から回復し人工呼吸管理が不要となるまでの期間は数週、数か月、年余にわたる、等と報告されている。

本症例では治療開始直後の回復は良好だったものの、その後の長期的な回復は非常に緩やかであった。患者が高齢だった事や、元来の栄養状態や体力が良好でなかつた事なども影響したと考えられる。さらに特筆すべき点として、本症例では第50病日に採取した便検体からも少量ながらボツリヌス菌が分離されていた。通常成人ではボツリヌス菌が腸管内で生き残る事はなく、菌が便から長期間検出される事はない。しかし抗生素投与や消化管手術などにより腸内細菌叢が破壊されていた場合ボツリヌス菌が増殖し、乳児ボツリヌス症と同様の機序で発症する事が知られている。本症例も、この成人腸管定着ボツリヌス症だった可能性がある。症例はあまり体力のない高齢者ではあったが、発症前に抗生素投与は受けおらず手術歴もなかった。長期経過後に便からボツリヌス菌が検出された要因は判然としないが、抗毒素投与後早期の回復傾向が認められたにも関わらず結果的に非常に長い経過をとつた事に関連するかもしれない。成人腸管定着ボツリヌス症は2008年1月現在国内では発生していない<sup>2)</sup>。

### 【結語】

本症例では、食中毒症状が先行し内眼筋麻痺を含む脳神経麻痺で発症、四肢麻痺が急速に進行した事、尿閉・便秘や口腔内乾燥など神経筋接合部や自律神経系のアセチルコリン伝達の遮断と思われる症状を広範囲に認めた事などに着目してボツリヌス中毒を疑う事ができた。末梢神経伝導検査や反復刺激試験の結果から重症筋無力症やEaton-Lambert症候群・Guillain-Barre症候群などが除外され、臨床症状と電気生理学的検査からボツリヌス中毒と診断し、早期に抗毒素の投与を行つた。治療開始直後には速やかな症状の改善がみられた。本症を早期から積極的に疑い鑑別に挙げる事は、当該患者の早期治療だけでなく、同じ原因食品に関連するボツリヌス中毒の集団発生を予防するためにも重要である。

最後に、ボツリヌス菌・毒素の検査を実施し、多くの情報提供・助言を下さった国立感染症研究所高

橋元秀先生に心より御礼申し上げます。

- 1) 菊池賢: [抗菌薬の新しい使い方] 毒素性疾患の診断と治療 ボツリヌス症.診断と治療, 87(12) : 2152-2154, 1999.
- 2) 国立感染症研究所 感染症情報センター

## 〈シンポジウム 2〉～ウイルス感染と神経疾患～

### HHV-6と中枢神経疾患

吉川哲史

**【要旨】** Human herpesvirus (HHV)-6は、乳児期から幼児期早期に初感染し突発性発疹症を起こす。ヒトに感染する8種類のヘルペス群ウイルス中、6番目に発見された比較的新しいウイルスであり、cytomegalovirusと同じ $\beta$ ヘルペス亜科に属する。In-vitro研究により、様々な神経系細胞、血管内皮細胞への感染が証明されており、神経系感染症の病原体として注目されている。これまでに初感染時神経系合併症として熱性けいれんや脳炎/脳症との関連性が明らかにされており、主に成人の移植患者などでウイルス再活性化に伴い辺縁系脳炎を起こすことが報告されている。さらに、欧米では本ウイルスと多発性硬化症や側頭葉てんかんとの関連性を示唆する報告がなされ注目を集めている。

Key words: ヒトヘルペスウイルス6型、human herpesvirus 6,  
 热性けいれん、febrile convulsion  
 脳炎/脳症、encephalitis/encephalopathy  
 多発性硬化症、multiple sclerosis  
 側頭葉てんかん、temporal lobe epilepsy

#### 1. はじめに

ヘルペスウイルス感染による中枢神経感染症としては、まず思い浮かべるものとして herpes simplex virus (以下HSV) があげられる。HSVは小児ならびに成人において、脳炎の原因ウイルスとして重要な病原体であることはよく知られている。本稿で述べる human herpesvirus-6 (以下HHV-6) はHSV同様ヒトヘルペス群ウイルスに属するウイルスで、1986年エイズならびにリンパ球増殖性疾患患者の末梢血単核球から分離された<sup>1</sup>。現在ヒトに感染し得るヘルペスウイルスは8種類存在し、それらが3つの亜科に分けられている。HHV-6は cytomegalovirus、human herpesvirus 7と同じ $\beta$ ヘルペスウイルス亜科に含まれる。HHV-6発見当初はこのウイルスがどのような臨床像に関わっているか不明であったが、その後の検討で我々小児科医がよく遭遇する突発性発疹症(以下突発疹)の起因ウイルスであることが明らかとなった<sup>2</sup>。さらに、このウイルスが脳炎、脳症をはじめとする種々の神経感

染症に関与する成績が集積されるとともに、ウイルス学的実験結果からも本ウイルスの神経病原性が裏付けられてきている。本稿では、多くの読者にとってなじみが薄いと思われる HHV-6の初感染臨床像、ウイルス学的性状を述べた後に、本ウイルス感染に伴う神経系合併症に関して概説する。

#### 2. Human herpesvirus-6感染と突発性発疹症

突発疹はほとんどの乳児が罹患する熱性発疹性疾患で、以前からウイルス感染症の可能性が示唆されていた。1988年、Yamanishiら<sup>2</sup>により本症が HHV-6の初感染で起こることが証明された。その後の臨床ウイルス学的解析により、HHV-6は初感染やその再活性化による病像も含め多様な病態に関与することが示唆されている(表1)。初感染臨床像として突発疹のほか発熱だけのもの<sup>3</sup>、発疹だけのもの<sup>4</sup>が認められている。図1に感受性者へのウイルス侵入、潜伏期、体内でのウイルス増殖、特異的免疫応答、および突発疹の臨床経過との相互関係を

示す<sup>5,6</sup>。約10日の潜伏期の後発病、3から4日間程の有熱期には高頻度にウイルス血症を認め、解熱後の発疹期に特異的免疫反応が出現、急速に血中からウイルスが消退していくことを示している。

本症は病原体発見前から予後の良い疾患とされ、唯一熱性痙攣がその合併症として比較的高率に認められるとされてきた。我々が以前実施したHHV-6初感染の証明された突発疹の臨床像解析結果でも、従来考えられていた通り本症の予後は良好であることが裏付けられた<sup>7</sup>。しかし、一方で表2に示すような合併症を伴う症例があることも明らかとなった。これら合併症の中で、頻度、重症度の観点からすると

熱性けれん、脳炎/脳症といった中枢神経系合併症が最も問題となる。

熱性けいれん
脳炎 / 脳症
肝炎 (劇症肝炎死亡例もあり)
血球貪食症候群 (死亡例)
腸重積症
血小板減少性紫斑病
Gianotti 症候群
心筋炎 (死亡例)

表2 HHV-6初感染時の合併症

I . 突発性発疹症 (突発疹)
定型的突発疹
無疹性突発疹
無熱性突発疹
II . 他疾患、病態への関与
エイズ発症増悪因子?
血液疾患 (悪性リンパ腫等) ?
膠原病?
慢性疲労症候群?
Drug induced hypersensitivity syndrome
III . 免疫抑制状態での HHV-6 再活性化
ウイルス疾患 (エイズ、麻疹、デング熱)
臓器移植 (骨髄移植、腎移植、肝移植等)

表1 HHV-6感染の関与する病態

### 3. Human herpesvirus-6のウイルス学的特性

ヘルペス群ウイルスは生物学的な性状(宿主域、増殖サイクルの長さ、細胞病変の特徴、潜伏感染の成立する細胞)に基づいて、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の三つの亜科に分けられる。神経感染症の原因として有名なHSVは、varicella-zoster virus(以下VZV)とともに神経系細胞での潜伏感染を特徴とする $\alpha$ ヘルペスウイルス亜科に属する。一方、HHV-6が含まれる $\beta$ ヘルペスウイルス亜科は、リンパ球に親和性があり、本亜科に属する3種類のウイルス間での共通抗原性、遺伝子レベルでの相同性も確認されている。

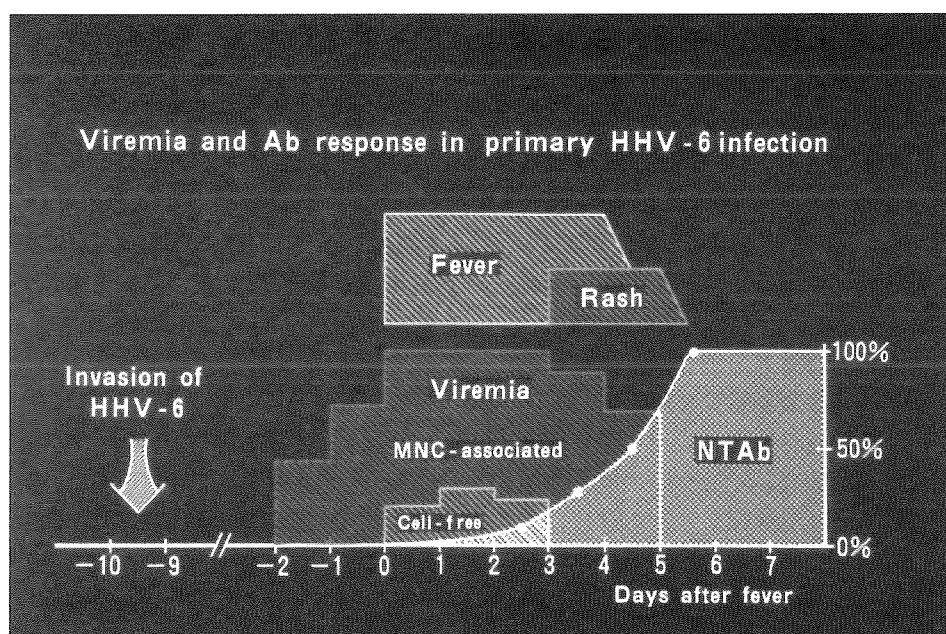


図1 初感染時のHHV-6増殖動態と臨床経過

さらにHHV-6は塩基配列、細胞親和性、抗原性の相違からvariant A、Bの二つのサブグループに分けられており<sup>8</sup>、突発疹の原因となるのはvariant Bで、variant Aの自然歴は不明である。HHV-6はCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、単球/マクロファージなどの単核球<sup>9</sup>をはじめとして、グリア細胞<sup>10</sup>等の神経系細胞、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞やヒト肺纖維芽細胞などの上皮細胞で増殖が報告されており、神経感染症としての発症病理を考える上で興味深い。

#### 4. HHV-6初感染時の中枢神経合併症

突発疹罹患時に大泉門膨隆を認めるることは多く、熱性痙攣の合併率も他の熱性疾患に比べて高い。このため、HHV-6発見前より突発疹起因病原体の中枢神経系直接侵襲の可能性が示唆されていた。HHV-6初感染時の熱性痙攣の合併頻度は、約10%前後と考えられている。我々の検討では、HHV-6初感染に伴う熱性痙攣例では痙攣反復例、長時間痙攣が持続する症例、部分痙攣をきたした症例の頻度が高く、熱性痙攣後のてんかん発症の要注意因子を満たすものが多いことが明らかとなつた<sup>11</sup>。しかし、一方で熱性痙攣の反復とHHV-6感染の関連性を否定する報告もあり、今後さらに検討しなければならない課題である。

より重症なHHV-6初感染時の中枢神経合併症である脳炎/脳症は、全国調査の結果本邦で年間約70

例程度発生しており、そのうち半数に重篤な神経学的後遺症を残すことが明らかにされた(図2)。このような症例の臨床像をまとめると、神経症状は有熱期あるいは解熱後発疹が出現してから認められるものもあり様々である。先に述べた突発疹罹患時のウイルス増殖ならびに宿主免疫反応から考えると、一次性脳炎と免疫関連脳炎の両者が存在するようである<sup>12</sup>。最近の患者血清や髄液中サイトカイン濃度の解析結果から、初感染時の脳炎発症には、インフルエンザ脳症などと同様、炎症性サイトカインが重要な役割を演じていることが明らかになりつつある。さらにIchiyamaらは、血清や髄液中IL-6濃度が神経学的後遺症を予測するのに有用であることを報告している<sup>13</sup>。このような病態解明にかかる研究成績は、後に述べる治療法を考える上で重要な知見となる。

初感染時のHHV-6脳炎に関して注目が集まるにつれ、臨床症状や神経放射線学的所見に基づきいくつかの特徴的な病型があることが明らかになってきた。当初、インフルエンザウイルス感染と並びHHV-6感染が急性壊死性脳症の起因病原体として注目された<sup>14</sup>。本症は、MRIにより視床や脳幹に特徴的な対称性の浮腫性壊死病変を認め、急激な肝機能障害などを伴う脳炎である。さらに最近になり、有熱期に痙攣重積で発症し一旦意識障害が改善したのち、解熱し発疹が出現した頃になって再び痙攣が群発する痙攣重積型急性脳症の報告が相次いでいる<sup>15,16</sup>。さらにその中には、MRI上前頭部を中心

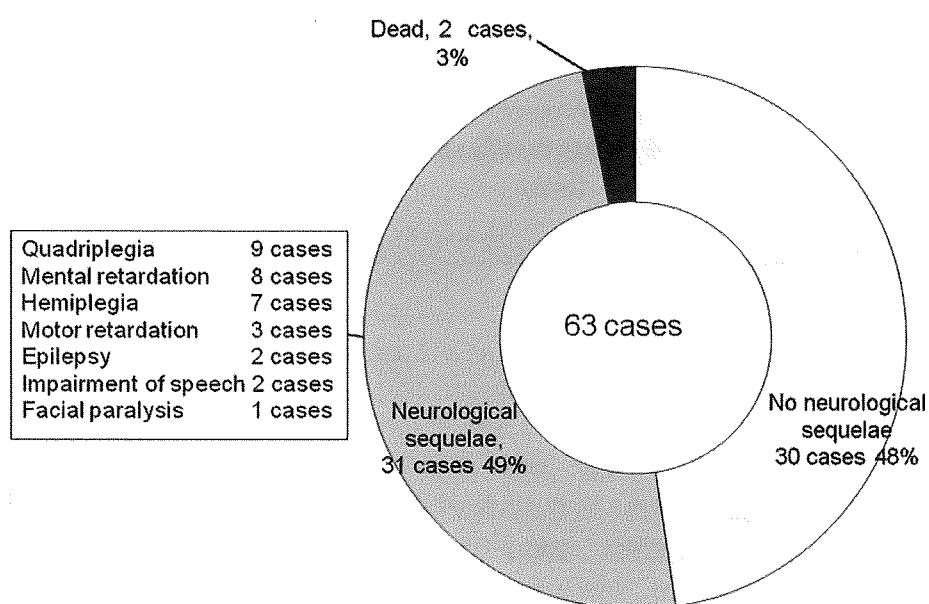


図2 突発疹に関連した脳炎症例の神経学的予後

DWIで高信号域を認めるような症例と、片側大脳半球の高信号域を認め、後に反対側の麻痺を残すような症例があることが明らかになってきた。同じ起因ウイルスでありながら、このように異なった脳炎臨床像を示すことが明らかになってきたことから、今後は病型毎の詳細な病態解明や診断、治療ガイドラインが必要になるものと思われる。ウイルス学的な解析に加え、神経学的ならびに神經放射線学的な解析を総合的に進める必要があり、各分野の専門家が共同してこのテーマに取り組んでゆく必要があると考える。

## 5. HHV-6再活性化時の中枢神経系合併症

移植後のHHV-6感染に伴う中枢神経系合併症の中で特に注目すべき点は、記憶障害を伴いCTやMRIなどにより海馬に異常所見を認める脳炎症例が相次いで報告されている点である。いわゆる辺縁系脳炎といった病態を示す症例が多いことが明らかになりつつあり、移植後急性辺縁系脳炎(post-

transplant acute limbic encephalitis, PALE)の原因ウイルスのひとつと考えられている<sup>17,18</sup>。このような症例の髄液中ウイルスDNA量はかなり多く、突発疹罹患時の脳炎合併症例に比べ明らかに多量のウイルスDNAが存在している(図3)。典型的な造血幹細胞移植後HHV-6脳炎の臨床経過は、痙攣重積、意識障害で発症し、急性期の脳脊髄液からHHV-6 DNAが検出され確定診断される。ガンシクロビル、フォスカルネット投与により脳脊髄液中のウイルスDNAは速やかに低下するが、記憶障害をはじめとした神経症状の回復は遅れることがあり、中枢神経系でのウイルスDNA量減少とは必ずしも相関しない。よって、抗ウイルス剤投与による中枢神経系でのウイルス増殖抑制は重要ではあるが、患者予後の改善には早期診断に基づくなるべく早い時期からの抗ウイルス剤投与を心がけるとともに、脳炎の病態解明を進めより適切な治療法を開発する必要がある。これまでの移植後HHV-6脳炎の特徴を表3にまとめた。好発時期は移植後2週間から1ヶ月半頃の早い時期に多く、男性に好発するとする報告もある。臨床

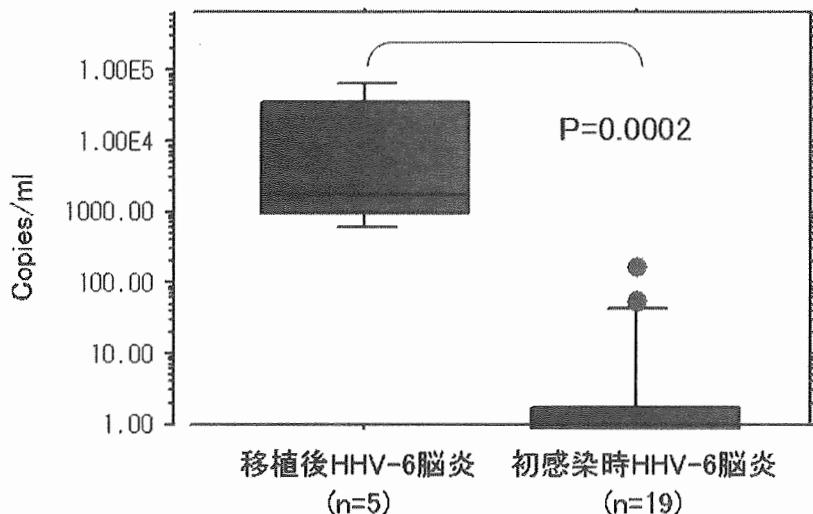


図3 初感染時HHV-6脳炎症例と移植後HHV-6脳炎症例との髄液中HHV-6 DNA量の比較(未発表成績)

好発時期：移植後2週間～1ヶ月

性別：男性>女性

臨床症状：短期記憶障害、痙攣、昏睡等

神經放射線学的特徴：海馬での異常信号(MRI:DW1、FLAIR)

ウイルス学的検査所見：髄液中HHV-6 DNA陽性

治療：Ganciclovir、Foscarnet、ドナーリンパ球輸注

表3 移植後辺縁系脳炎の臨床像

症状の特徴は前述のように記憶障害を認める例が多いこと、また画像診断ではMRI特にDWIあるいはFLAIR画像が有用で、その場合海馬に異常所見を認める症例が多い<sup>19</sup>。過去に同様な臨床経過で死亡した症例の病理組織学的解析がなされており、その症例では海馬にHHV-6抗原が証明されている<sup>20</sup>。よって宿主の免疫抑制に加え、HHV-6が潜伏感染している中枢神経系に何らかのシグナルがはいり、ウイルス再活性化に伴い脳炎を引き起こすと考えられる。移植後のHHV-6脳炎がなぜ大脳辺縁系に異常を呈する場合が多いのかは未だ明らかではない。HHV-6が海馬に多く潜伏感染しているのか、海馬で再活性化しやすいのかについては今後の検討課題である。

## 6. HHV-6と多発性硬化症

多発性硬化症(以下MS)は様々な神経症状の再燃と寛解を繰り返し、病理学的には中枢神経系の白質に多数の脱髓斑が認められることを特徴とする。原因は自己免疫によるミエリン鞘の破壊と考えられ、疫学的な検討により感染症の関与が示唆されている。これまでに多くのウイルスが発症原因として候補に上げられているが、確証は得られていない。Challonerら<sup>21</sup>はrepresentational difference analysis法という新しい遺伝子工学的手法を使い、MS患者の脳組織から原因病原体遺伝子を検索した。その結果、HHV-6のDNA結合蛋白遺伝子と99.4%の相同性を持つ341塩基の遺伝子断片が見つかり、本症とHHV-6の関連性について研究を開いた。まず、MS患者とコントロール脳組織中ウイルスゲノムの有無をPCR法で検討。その結果MS患者脳組織では32例中25例(78%)、コントロールでは50例中40例(74%)が陽性であった。さらに検出された遺伝子産物はほとんどがvariant Bであることも確認された。次に免疫組織化学法でHHV-6抗原を検索した結果、MS患者の脱髓斑周囲にあるoligodendrocyteで特異抗原が確認され、コントロール群の患者脳組織ではそのような特異抗原陽性細胞が確認されなかった。Oligodendrocyteはミエリン鞘形成のために重要であり、その細胞にHHV-6特異抗原が発現していたことから、MSとHHV-6の関連性がにわかに注目されるようになった。さらに Soldanら<sup>22</sup>は、MSの再燃時、寛解期、コントロールの各患者間で血清中HHV-6 IgM抗体価を比較し、MS再燃時にはHHV-6 IgM抗体価が高いことを報告。また血清中ウイルスゲノムの有無をMS患者とコントロールの間で比較、MS患者では50例中15例

で陽性であったのに対しコントロール群からは1例も検出されなかつたと報告している。これらの成績を見るとHHV-6はMS発症に関し非常に重要である様に思われるが、否定的な研究結果も相次いで報告されており<sup>23</sup>未だ結論を得るに至っていない。

## 7. HHV-6と側頭葉てんかん

これまで記したように、HHV-6の神経病原性を示唆する報告は数多く存在する。初感染時に中枢神経に潜伏感染し、再活性化に伴い特に海馬に高率に病変を形成することも明らかになってきた。そのような中で、側頭葉てんかん患者の外科治療時に得られた脳組織の病理学的検索の結果、一部の患者から海馬部分の脳組織から高いコピー数のHHV-6 DNAが検出され、さらにそのうちの一部の患者では病変部のアストロサイトに一致してHHV-6抗原の局在が認められることが報告された<sup>24</sup>。その後、患者脳組織から分離、培養したアストロサイトでもHHV-6抗原が認められ<sup>25</sup>、側頭葉てんかん発症にHHV-6感染が関わっていることが強く示唆された。その発症機序のひとつとして、HHV-6がアストロサイトでのグルタミン酸代謝に影響を及ぼすことがin-vitroの実験で示されている<sup>26</sup>。HHV-6と側頭葉てんかんの関連性についてもまだconclusiveな結果は得られておらず、先のMS同様今後の研究の進展が期待される。

## 8. まとめ

HHV-6の一般的な臨床像、ウイルス学的性状と中枢神経感染症への関与を示唆する最近の知見を概説した。本ウイルスについては、小児科医以外にはあまり知られていないと思われる。本稿を読まれた他の医師が実際の臨床現場で何らかの中枢神経感染症を疑った際、HHV-6に関するウイルス学的検索をすることが、更なる臨床像解析のために極めて重要であると思われる。

## 文 献

- 1) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 234:596-601, 1986.
- 2) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a

- causal agent for exanthem subitum. Lancet 1:1065-1067, 1988.
- 3) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum) without rash. Pediatrics 83:1003-1006, 1989
- 4) Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al. Human herpesvirus type 6 infection (exanthem subitum) without fever. J. Pediatr. 115:264-265, 1989
- 5) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. J Pediatr 114: 535-539, 1989.
- 6) Kumagai T, Yoshikawa T, Yoshida M, et al. Time course characteristics of human herpesvirus 6 specific cellular immune response and natural killer cell activity in patients with exanthema subitum. J Med Virol 78:792-9, 2006.
- 7) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). Pediatrics 93:104-108, 1994.
- 8) Schirmer EC, Wyatt LS, Yamanishi K, et al. Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus 6. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5922-5926, 1991
- 9) Kondo K, Kondo T, Okuno T, et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J Gen Virol 72:1401-1408, 1991
- 10) Yoshikawa T, Asano Y, Akimoto S, et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. J Med Virol 66: 497-505, 2002
- 11) Suga S, Suzuki K, Ihira M et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. Arch Dis Child 82:62-66, 2000.
- 12) Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, et al. Nationwide survey of exanthem subitum-associated encephalitis in Japan. Pediatr Neurol 2009 ;41:353-8.
- 13) Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. Brain Dev. 2009 10:731-8..
- 14) Oki J, Yoshida H, Tokumitsu A, et al. Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. Brain Dev. 17:356-9, 1995.
- 15) Nagasawa T, Kimura I, Abe Y, et al. HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. Pediatr Neurol. 36:61-3, 2007.
- 16) Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, et al. Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. Pediatr Neurol. 36:13-6, 2007.
- 17) MacLean HJ, Douen AG. Severe amnesia associated with human herpesvirus 6 encephalitis after bone marrow transplantation. Transplantation. 2002 73:1086-9.
- 18) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol. 2001 50:612-9.
- 19) Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. Neurology. 69:156-65, 2007.
- 20) Drobyski WR, Knox KK, Majewski D et al. Brief report: fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus 6 infection in a bone marrow-transplant recipient. N Engl J Med 330: 1356-1360, 1994.
- 21) Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:7440-7444, 1995
- 22) Soldan SS, Berti R, Salem N, et al. Association of human herpesvirus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. Nature Med. 3:1394-1397, 1997
- 23) Liedtke W, Malessa R, Faustmann PM,

- et al. Human herpesvirus 6 polymerase chain reaction findings in human immunodeficiency virus associated neurological disease and multiple sclerosis. J Neurol. 1:253-8,1995.
- 24) Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. Neurology. 2003 ;61(10):1405-11.
- 25) Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. PLoS Med. 2007 5:e180.
- 26) Fotheringham J, Williams EL, Akhyani N, et al Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes. J Neuroimmune Pharmacol. 2008 Jun;3(2):105-16.

## 〈シンポジウム2〉～ウイルス感染と神経疾患～

## レトロウイルスと神経疾患

中川正法

**【要旨】** レトロウイルスによる神経疾患として、HIV感染による神経合併症 (NeuroAIDS) と HAM が知られている。NeuroAIDSは、高活性抗レトロウイルス療法により大きく減少した。しかし、免疫再構築症候群、薬剤耐性日和見感染、薬剤関連神經障害、脳血管障害などが増加しており、その病態の解明・治療戦略が重要な課題である。最近、抗HTLV-I抗体と抗アクアポリン4抗体の両者が陽性である脊髄症が報告されている。HAMの病態解明は進展しているが治療法の開発は不十分である。われわれは、下肢痙攣のコントロール、体幹筋群・骨盤周囲筋の再教育・強化を行う事でリハビリ効果が向上することを明らかにした。

Key words: エイズ神経合併症、免疫再構築症候群、アクアポリン4、HAM、リハビリテーション  
NeuroAIDS, immune reconstitution inflammatory syndrome, aquaporin 4,  
HAM, rehabilitation

## はじめに

レトロウイルスは逆転写酵素をもつ一本鎖RNAウイルスで、外在性と内在性レトロウイルスに分けられる。外在性レトロウイルスのレンチウイルス(lentivirus)亜科のHIV-1、HIV-2、オンコウイルス(oncovirus)亜科のHTLV-1、HTLV-2などがヒトに感染して、神経疾患であるNeuroAIDS(エイズに伴う神経合併症)やHAM(HTLV-I Associated Myelopathy)を引き起す。

## NeuroAIDS

わが国におけるHIV感染者・AIDS患者数は毎年増加しており、厚生労働省エイズ動向委員会の報告によれば、2009年末現在で累積報告件数はHIV感染者11,560件、AIDS患者5,319件である(凝固因子製剤による感染例を除く)。特に、最近の5年間に著しく増加しており(図1)、その増加は主に日本国籍男性例の増加によるものである。

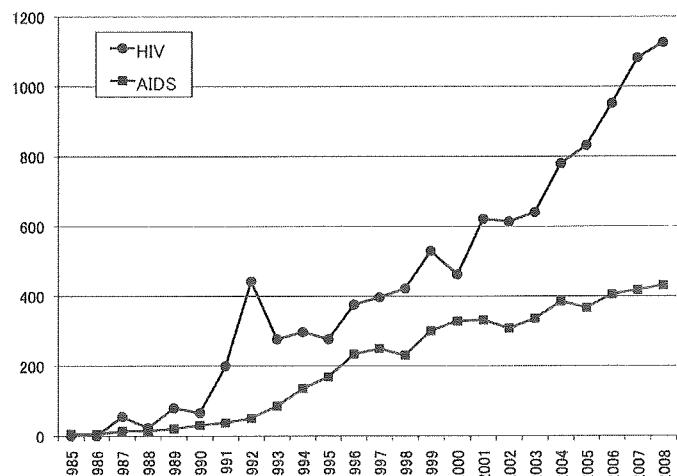


図1.わが国におけるHIV感染者およびAIDS患者数の推移。厚労省エイズ動向委員会報告書より引用。

## NeuroAIDSの発症動向

高活性抗レトロウイルス療法(HAART)により、全NeuroAIDSは1/3に減少し特にAIDS脳症は1/10以下になっている。トキソプラズマ脳炎、中枢神経原発リンパ腫も減少傾向であるが、進行性多巣性白質脳症(PML)は増加傾向を示している<sup>1)</sup>。また、HAART治療患者では、免疫再構築症候群、薬

剤耐性による日和見感染、薬剤関連神経障害、脳血管障害の比率が高いことも指摘されている。東京都立駒込病院での神経症状を有するHIV感染者の解析では、脳梗塞はHAART治療群で非治療群の約5倍と高率であった。また、本来HIV感染に伴って発症する末梢神経障害はHAART治療中患者にはみられていないが、薬剤関連末梢神経障害が増加している。

NeuroAIDSの特徴として、HAARTが奏功しても神経障害が持続すること、HAART治療後もNeuroAIDSが発症すること、長期生存により認知機能障害のリスクが高まることが指摘されている。HIV感染者を感染初期より学際的協力のもとで長期的にフォローアップすることが重要である<sup>2)</sup>。

### HAART導入後のAIDS脳症

AIDS脳症はHAART導入後に明らかに減少してきたが、HAART導入後にAIDS脳症を発症する場合もある。岸田らはHAART治療中にAIDS脳症を発症した3例を報告しており、抗ウイルス薬の中でもプロテアーゼ阻害薬は脳血管閥門を通過しにくく、中枢神経組織がHIVのリザーバーとなる可能性を指摘している<sup>3)</sup>。HAART中であっても髄液中HIV-RNA量が血中よりも高い場合などは髄液移行性にも配慮した抗HIV薬の処方と脳症発症を見逃さないための神経合併症に配慮した経過観察が重要である。

米国でのALLRT調査などでみられるように、HAART服用者でも軽症の認知障害患者が相当数いること、免疫の改善により認知機能の改善の見込みがあること、逆に軽症認知障害が残存する場合や抗ウイルス療法が成功しても新たに認知障害が発症する場合のあることが指摘されており<sup>4, 5)</sup>、HAART導入後もNeuroAIDSに関する注意が必要である。

### AIDS脳症の病理学的所見

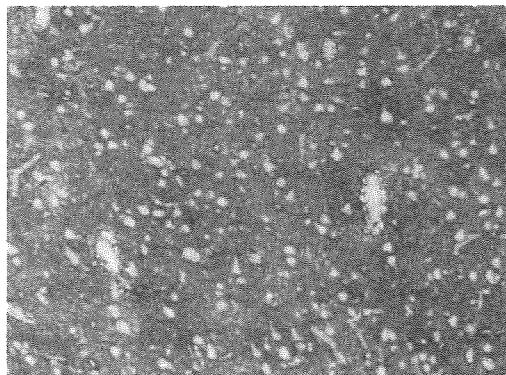
AIDS脳症は主にAIDS発症時に著明となり亜急性に進行することが多いが、緩徐進行性の経過を示す例もある。このAIDS脳症の病態の中心は、脳内血管周囲に存在するHIV-1感染マクロファージとミクログリアである。AIDS脳症患者の脳より検出されるウイルスは、CCR5をコレセプターとして使用するマクロファージ指向性HIVである。神経細胞やオリゴデンドログリアへの直接の感染増殖はなく、間接的細胞障害が病態の中心であると考えられている<sup>6)</sup>。

AIDS脳症の病理像は、多核巨細胞を伴うHIV脳炎と大脳皮質の神経変性病態が知られている。大脳

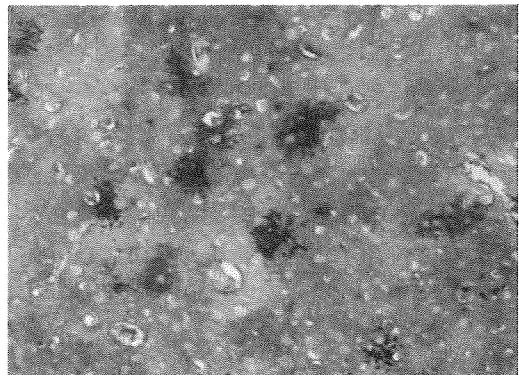
皮質変性病態ではアストロサイトによるグルタミン酸除去作用を担うEAAT-2の発現低下とミクログリアのびまん性活性化が生じている。EAAT-2発現低下を活性化ミクログリアが代償していると推察されている<sup>7)</sup>。炎症惹起性サイトカインであるIL-1 $\beta$ が、HIV脳炎に特徴的な多核巨細胞に一致して強く発現しており、HIV脳炎の炎症の持続、組織の変性に関与していることが、サルAIDS脳症モデルおよびヒトAIDS脳症剖検例の検討から想定されている<sup>8)</sup>。出雲らは大脳皮質でのアストロサイト障害を確認するために、アストロサイトに特異的に発現しているアクアポリン4(AQP4)に注目している。コントロール脳でAQP4はニューロピルにびまん性に染色され、血管周囲でとく強く染色される。サルAIDS脳症モデルではAQP4は斑状の染色性低下が見られ、EAAT-2の染色パターンときわめて類似していた。ヒト剖検例でもAQP4の染色低下例がみられ、EAAT-2の染色パターンときわめて類似した斑状、虫食い状の染色低下が認められた。AQP4低下例はEAAT-2低下例とほぼ完全に一致し、その程度も同様であった。2重染色では、両者の染色部位は血管周囲をのぞいてニューロピルではほぼ一致しており、染色低下部位も同様であった(図2)。AQP4もアストロサイト機能の指標となり、AIDS脳症の発症病態に関与している可能性を示唆している<sup>9)</sup>。

### 免疫再構築症候群

免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome:IRIS)がHAARTの導入に伴って重要な問題となっている。IRISは、HAART開始後にHIVウイルス量が減少し、CD4陽性T細胞が上昇する過程でみられる感染・炎症の再燃・顕在化をいう<sup>10, 11)</sup>。その神経病理学的特徴は、白質を中心として小血管周囲へのCD8陽性T細胞を主体とする著明な細胞浸潤、軸索・髓鞘の変性などである(図3)。IRISは脳炎以外にも、PML、クリプトコッカス髄膜炎、サイトメガロウイルス感染症に発症頻度が高く、クリプトコッカス髄膜炎ではHAART導入時点での高抗原価に発症危険性が高いことが指摘されている。IRISを発症した症例の髄液では発症時の髄液IL-6が高値を示しており、IRIS診断の参考になる可能性がある。IRISに対して副腎皮質ステロイドホルモンの投与が有効な場合もあるが、死に至ることも多く、IRISの病態解明その治療法の開発がNeuroAIDSの治療において重要な課題となっている。



アストロサイトのEAAT-2発現低下を認めない例



アストロサイトのEAAT-2発現が高度に低下している例

図2.ヒト大脳皮質におけるアクアポリン4(AQP4)とEAAT-2の二重免疫染色。  
ADIS脳症のヒト剖検例ではAQP4の染色低下例がみられ、EAAT2の染色パターンときわめて類似した斑状、虫食い状の染色低下が認められる。AQP4:赤 EAAT-2:青。

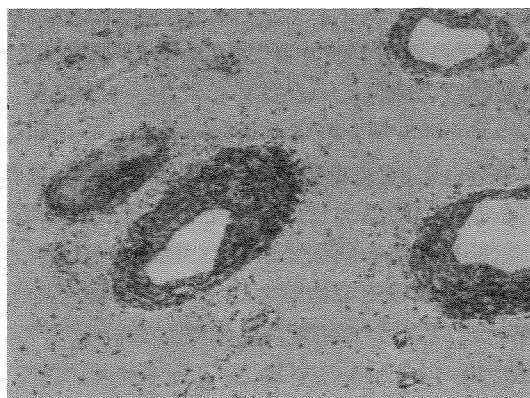


図3.免疫再構築症候群による脳炎の病理所見。CD3/CD8リンパ球マーカーの免疫染色では血管周囲にはTリンパ球優位に細胞浸潤が認められる。(独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター 鈴木博義先生、伊藤俊広先生のご厚意による。)

### HIV感染者の高次脳機能評価

HIV感染者の高次脳機能障害を早期にスクリーニングすることを目的に、国際的HIV痴呆スケール(IHDS)に加え、一般に認知されている検査で記憶、遂行機能、注意、視空間能力、言語機能、総合認知機能を評価する検査法を組み合わせてバッテリーを作成した(表)。IHDS以外の7項目は、Rey-Osterriethの複雑図形(ROCFT)、Ravenカラーマトリックス試験(RCMT)、数唱(順唱と逆唱)、符号問題、時計描画検査、語流暢性検査(カテゴリー課題と語頭音課題)、Mini Mental State Examination(MMSE)である(表1)<sup>12)</sup>。

器質的中枢神経障害のないHIV感染者6例と正常対照者4例について、前述のバッテリー検査と頭部MRI、脳血流SPECTを行い、各検査結果の解釈と画像所見との関連について検討した。HIV感染者群では、RCMT、ROCFTの再生、数唱、符号問題で低下が目立ち、記憶、注意、遂行機能の障害が示唆

表1. HIV感染者高次脳機能評価バッテリー  
(所要時間 約50分)

- ① IHDS (国際 HIV 痴呆スケール)
- ② Raven's Matrices (遂行機能)
- ③ Rey-Osterrieth complex figure test (記憶)
- ④ 数唱 (記憶、注意)
- ⑤ 符号問題 (複雑注意能力)
- ⑥ Draw a Clock Test (視空間能力)
- ⑦ Word Fluency Test (言語機能)
- ⑧ MMSE (総合認知機能)

文献 12 より引用。

された。頭部MRIでは明らかな脳萎縮はみられず、1例のみ軽度の白質病変を認めた。脳血流SPECTは5例で後頭葉、頭頂葉の軽度血流低下を認め、1例でびまん性の低下を認めた。Tuckerらは前頭部の集積低下を報告しており<sup>13)</sup>、われわれの結果とは異なっていたが、われわれが行った高次脳機能検査でもHIV感染者群では前頭葉機能低下を示しており、今後の経過観察と検討症例数の増加が必要である。

### HIV-1関連脊髄症

HIV-1関連脊髄症は、側索・後索にマクロファージの活性化と空胞変化が多く見られる<sup>14)</sup>。緩徐進行性の痙攣性対麻痺で感覚性運動失調、神経因性膀胱を合併することが多い。海外では剖検例の50%にvacuolar myelopathyを認めると言われている。わが国のAIDS患者ではその頻度は低く、剖検例でも10%以下である<sup>15)</sup>。感覚優位多発神経炎を合併している例が多い。脊髄MRIでは特異的な変化はなく、体性感覚誘発電位検査(SEP)では胸髄レベルにおける伝導時間の遅延を認めることが多い。HTLV-1、梅毒、結核、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスなどによる脊髄炎との鑑別が必要である。

### HIV-1関連末梢神経障害

NeuroAIDSのひとつである末梢神経障害には、多発脳神経炎、慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP)、運動ニューロン病などあるが、感覚優位多発神経炎が最も高頻度である。HIV関連感覚優位多発神経炎(HIV-SN)は、HIV-1自体に関連した遠位部優位の多発神経炎とHIV治療に伴う薬剤性末梢神経障害が含まれるが両者の鑑別は困難なことが多い。その頻度は3%～30%と報告されている。HIV-SNの臨床的特徴は、“痛み”または“不快な異常感覚”であり、歩行時や夜間に悪化する。HIV-SNの病態として、後根神経節における炎症細胞浸潤と神経細胞の脱落が指摘されている<sup>14)</sup>。末梢神経伝導検査では遠位部優位に軸索性感覚神経障害を認める。現時点では、HIV-SNに対する有効な治療法はない。

### HAM

#### HAM発見の背景・経過

昭和46年鹿児島大学医学部第三内科教授に井形昭弘先生が就任され、昭和47年から鹿児島、宮崎、沖

縄の難病検診開始が開始された。この時、井形先生が「鹿児島には、排尿障害・感覚障害を持つ痙攣性脊髄麻痺の患者さんが多いね」と言わされたことがHAM発見の端緒となったと言える。昭和50年、納 光弘先生がこの難病検診の結果を報告している<sup>16)</sup>。昭和51年、当時京都大学におられた高月清先生が成人T細胞白血病(ATL)を報告され、昭和55年にGallo先生、日沼先生によりHTLVが発見され、HTLVがATLの原因ウイルスと確認された。そして、昭和60年6月に鹿児島大学第三内科病棟で最初のHAM患者発見が発見された。昭和61年3月井形先生が「HAM」と命名され、納先生が日本神経学会九州地方会で報告された。さらに、昭和61年11月より献血のHTLV-Iスクリーニングが開始され、その後、スクリーニングを受けた血液由来のHAM発症はない。

### HTLV-I関連の研究動向

HAMが発見されて20年以上が経過したが、この間、HAMの病態解明研究はかなり進展し、HAMのリスクファクターの解明や発症予測の研究が進められている。HTLV-Iに関する主な研究として、厚生労働省科学研究事業費では「HTLV-1の生体内感染拡大機序の解明とその制御によるHAM治療法の開発」(出雲周二)、「本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」(山口一成)、「成人T細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立」(渡邊俊樹)、「成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究」(岡村 純)、「難治性疾患克服事業 生体試料等の収集に関する研究」(山野嘉久)、文部科学省科学研究費では「ATL発症高危険群の長期追跡と発病予防の検討」(山口一成)などがある。山野らにより“ $T_{HAM}$ :IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>FoxP3<sup>low</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T細胞”的存在が指摘され、新たな治療ターゲットとして注目されている(図4)<sup>17)</sup>。

### HBZ (HTLV-1 basic leucine zipper factor)とHAM

最近、HTLV-1の3'LTRから転写されるアンチセンスmRNAであるHBZとATLやHAMとの関係が注目されている<sup>18)</sup>。Saitoらは、HAM 56例、ATL 10例、無症候キャリア38例、非感染者20例の末梢血リンパ球におけるHBZ mRNA発現量を比較検討し、HAM重症度、髄液中ネオプテリン量とHBZ

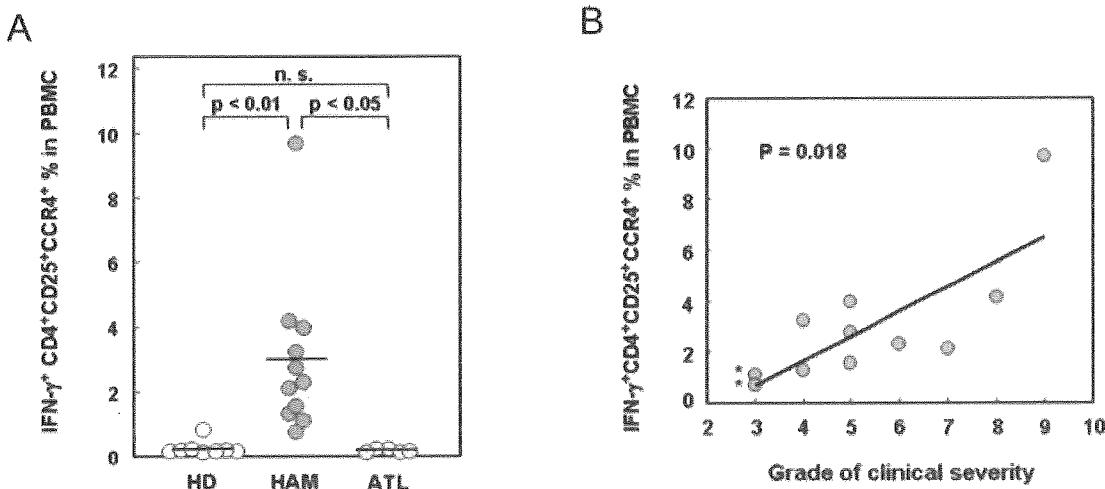


図4.THAM (IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>FoxP3<sup>low</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T細胞) は、HAMで増加しており(A)、HAMの重症度と相関している(B)。文献17より引用改変。

表2. 臨床的パラメーターとウイルス学的パラメーターの相関

	プロウイルス量		HBZ mRNA		tax mRNA	
	r	p	r	p	r	p
OMDS	0.169	0.285	0.328	<b>0.023</b>	<b>0.241</b>	<b>0.401</b>
髄液ネオプテリン	<b>0.512</b>	<b>0.001</b>	<b>0.437</b>	<b>0.0052</b>	<b>0.228</b>	<b>0.544</b>
血清アルブミン	0.117	0.431	0.185	0.194	0.234	0.333
髄液アルブミン	0.071	0.639	0.042	0.801	-0.0029	0.322

OMDS: 納の運動障害度

文献19より引用改変。

mRNA発現量が相関していること、IFN- $\alpha$ 治療によりHBZ mRNA発現量が減少することを報告している(表2)<sup>19</sup>。HBZの発現がHAMの病態に関与していることが示唆される。

### HAMに対するリハビリテーション

治療に関しては、副腎皮質ステロイドホルモン、インターフェロンが以前より使用され、最近ではプロスルチアミン、バルプロ酸のHAMに対する有効性が報告されている。しかし、これらの薬剤の効果も充分なものではない。また、HAMに対するリハビリテーション(以下リハ)の有用性についての検討もきわめて少ない。

われわれは、6週間の入院リハを施行したHAM患

者の機能障害部位を明らかにし、それに対するリハ治療の有用性を検討した。入院リハを行ったHAM患者12例(男性2名、女性10名、年齢21歳～64歳)を対象とした。リハ入院期間は原則6週間として、①MMT、②MAS(Modified Ashworth Scale)、③納の運動障害重症度、④FIM(認知機能を除く13項目91点満点)を用いて評価した。歩行解析は、HAM6例(全例女性)および健常者5例(全例女性)について、3次元動作解析システム(VICOM MX®)を用いて行った。HAM患者の筋力は全例、体幹および骨盤周囲筋で低下していた。運動障害重症度は3～11、痙性はMASで0～3、ADLはFIMで59～91点であった。全症例に対して痙性抑制と体幹および骨盤周囲筋の運動療法による再教育・強化を行い、全ての評価項目で改善を認めた。3次元動作解析システ

ムによる歩行解析では、健常者と比較してHAM患者において骨盤の回旋と歩幅に著しい差を認めた(図5)。以上より、HAMのリハでは、下肢痙性のコントロールに加えて、体幹筋群(腹横筋、腹斜筋群、多裂筋)の再教育・強化を行うことで体幹を円筒状に保持し、さらに、体幹と下肢をつなぐ骨盤周囲筋(臀筋群、腸腰筋)の再教育・強化を行うことで足の振り出しがスムーズになり、リハ効果が向上することを明らかにした(論文投稿中)。HAMの治療として、薬物療法に加えて、継続的なリハ療法の併用が重要であることを強調したい。

### HAM診療における注意点

HAMの予後を考える場合、高齢発症例ほど進行が速い傾向、HTLV-1プロウイルス量は女性例および下肢筋力低下群で高値の傾向、生命的予後はHAMに伴う合併症に左右され肺疾患による死亡例が比較的多いことに留意する必要がある。末梢血単核球(PBMC)中のHTLV-1プロウイルス量の測定は、HTLV-1キャリアとの鑑別や病勢把握の参考となる。ちなみに、HTLV-1キャリアの場合の中央値は34コピー/ $10^4$ PBMCであり、190コピー/ $10^4$ PBMC以上の場合は87.7%の確率でHAMと

診断される。最近、関連遺伝子多型などを考慮したHAM判別指標が提唱されている。

HAMの経過観察中には、末梢血検査・肝機能・腎機能・甲状腺機能検査、胸部レントゲン・胸部CT検査、頭部・脊髄MRI、尿検査、血清中抗HTLV-1抗体価、血液中HTLV-1プロウイルス量を経時的に観察することが望ましい。ATLが疑われる場合はHTLV-1の血液中クロナリティーの検査も考慮すべきである。プレドニゾロンを服用している場合は骨塩量の測定が必要である。髄液検査は症状の変化により実施を考慮すべきであると考える。

治療法選択のポイントは、高齢者や軽症例にはマイルドな治療法を選択し、比較的急速に症状が進行している例や髄液の炎症所見が明らかな例にはステロイドホルモン大量投与を含む強力な治療法を考慮すべきである。いずれの場合でも、合併症の治療、体幹筋を中心としたリハビリ、排便・排尿に対するケア、心理的サポートが重要である。

### HAMとアクアポリン4

抗HTLV-1抗体陽性の症例においてはHAMの診断をする上で、①多発性硬化症、②頸椎症性脊髄症、③他の原因による痙性脊髄麻痺、④筋萎縮性側

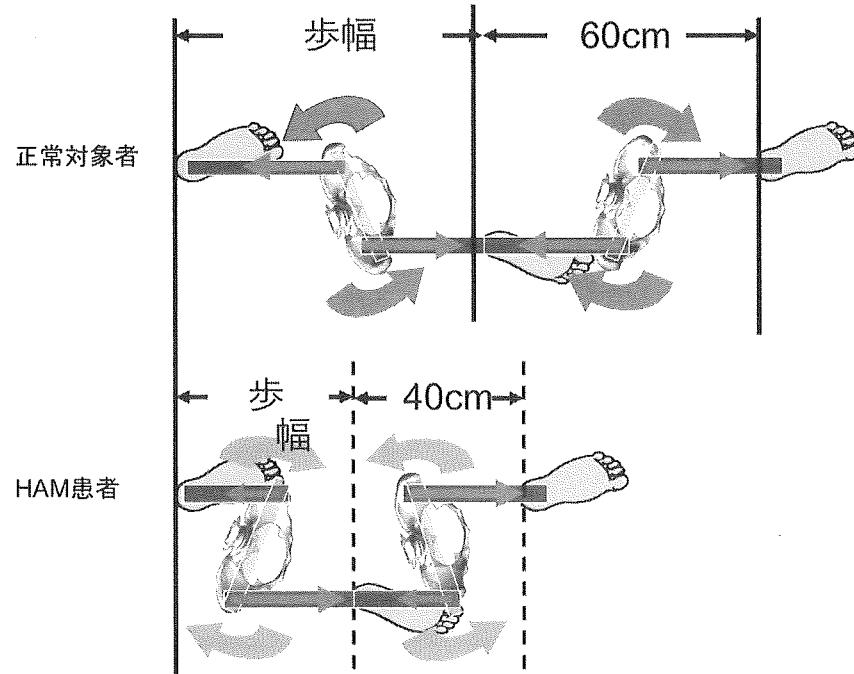


図5. HAMの歩行パターンの特徴。3次元動作解析システムによる歩行解析では、健常者と比較してHAM患者において骨盤の回旋と歩幅に著しい差を認めた。HAMのリハでは、下肢痙性のコントロールに加えて、体幹筋群(腹横筋、腹斜筋群、多裂筋)、骨盤周囲筋(臀筋群、腸腰筋)の再教育・強化を行うことで足の振り出しがスムーズになり、リハ効果が向上すると考えられる。

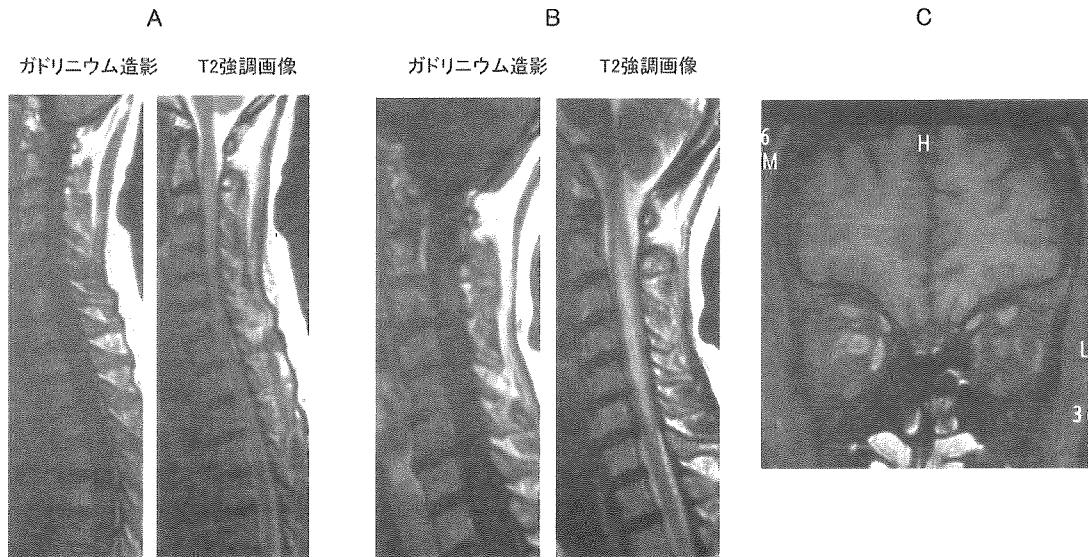


図6. 血清・髄液中抗HTLV-I抗体と血清中抗アクアポリン4抗体の両者が陽性である症例。54歳の女性（長崎県出身）で右肩～右上肢・両胸部以下のしびれ感増悪を主訴に受診した。当初はミエロパチーの症状のみであったが（A: 初回発作時の脊髄MRI、B: 症状悪化時の脊髄MRI）。初診から3年後に右視神経症状を呈した（C: ガドリニウム造影MRI。右視神経が造影されている）。なお、血清中抗アクアポリン4抗体は金沢医科大学田中恵子先生に測定して頂いた。

索硬化症などの疾患を鑑別する必要がある。最近、HAMとNeuromyelitis optica (NMO)との鑑別が問題となる症例が報告されている<sup>20,21</sup>。われわれも、「急性発症の脊髄障害をきたした抗HTLV-1抗体と抗アクアポリン4抗体が陽性であった1例を経験している（第81回近畿地方会、2004年12月4日で報告）。症例は、54歳の女性（長崎県出身）で右肩～右上肢・両胸部以下のしびれ感増悪を主訴に受診した。当初はミエロパチーの症状のみであったが、初診から3年後に視神経症状を呈した（図6）。本例は髄液・血清中抗HTLV-I抗体と血清中抗アクアポリン4抗体（金沢医科大学田中恵子先生測定）の両者が陽性であった。HAMとNMOの関連について、類似例の蓄積と今後の詳細な検討が必要である。

## 結語

わが国ではHIV感染者・AIDS患者数は年々増加し、特にHIV感染を知らない、あるいは治療を自己中断してAIDSを発症してくる患者の割合が増加し続けている。NeuroAIDSの発症は致死的あるいは重度な後遺症を残す率が高く、またHAART導入により従来より診断・治療の複雑性が増大している。NeuroAIDSの発症機構の解明と治療戦略は、延命化したHIV感染症対策において最も重要な課題である。HAMは緩徐進行性の慢性疾患であり、HAM

患者は運動障害に加えて、疼痛・異常感覚などに苦しんでいる。HAMの病態解明研究と同時並行的にHAM患者会などと連携したサポート体制の充実が重要である。

## 謝辞

NeuroAIDSの研究は、厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）「NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築に関する研究（H18-エイズ-一般-009）」の助成を受けた。

## 文献

- Yoritaka A, Ohta K, Kishida S: Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART. 臨床神経 47: 491-496, 2007.
- 中川正法、上平朝子、橋本里奈、ほか:HAARTとNeuroAIDS。日本エイズ学会雑誌 11:81-91, 2009.
- 岸田修二: HAART導入後の神経系AIDSとその関連疾患—真菌性髄膜炎を含めて。 Neuroinfection 14: 78-84, 2009.
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons

- TD, et al: The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. AIDS 21:1915-1921, 2007.
5. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al: CASCADE Collaboration. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. Ann Neurol 63: 213-221, 2008.
6. Miura Y, Misawa N, Kawano Y, et al: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces neuronal death in a murine model of HIV central nervous system infection. Proc Natl Acad Sci USA. 100: 2777-2782, 2003.
7. Xing HQ, Hayakawa H, Gelpi E, et al: Reduced expression of excitatory amino acid transporter 2 and diffuse microglial activation in the cerebral cortex in AIDS cases with or without HIV encephalitis J Neuropathol Exp Neurol 68:199-209, 2009.
8. Xing HQ, Moritoyo T, Mori K, et al : Expression of proinflammatory cytokines and its relationship with virus infection in the brain of macaques inoculated with macrophage-tropic simian immunodeficiency virus. Neuropathology 29: 13-19, 2009.
9. 出雲周二、邢 惠琴、有島志保、ほか: アクアボリン4のエイズ脳症への関与 —サルエイズモデルとヒト剖検例での検討—。厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「NeuroAIDS の発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築」平成20年度研究報告書 p44-52, 2009.
10. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine (Baltimore) 81: 213-227, 2002.
11. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. Neurology 67: 383-388, 2006.
12. 鈴木直人、西萩 恵、近藤正樹、他:HIV感染者高次脳機能評価バッテリーの作成と有効性の検討。厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「NeuroAIDS の発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築」平成20年度研究報告書 p10-13, 2009.
13. Tucker KA, Robertson KR, Lin W, et al: Neuroimaging in human immunodeficiency virus infection. J Neuroimmunol 157: 153-162, 2004.
14. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. Lancet Neurol 4: 543-55, 2005.
15. Funata N, Maeda Y, Koike M, et al: Neuropathology of the central nervous system in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in Japan. With special reference to human immunodeficiency virus-induced encephalomyopathies. Acta Pathol Jpn 41: 206-211, 1991.
16. Osame M, Igata A: The history of discovery and clinico-epidemiology of HTLV-I-associated myelopathy (HAM). Jpn J Med 28:412-414, 1989.
17. Yamano Y, Araya N, Sato T, et al: Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. PLoS One 4:e6517, 2009.
18. Matsuoka M, Green PL: The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. Retrovirology 6:71, 2009.
19. Saito M, Matsuzaki T, Satou Y, et al: In vivo expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HAM/TSP. Retrovirology 6:19, 2009.
20. Koga M, Takahashi T, Kawai M, et al: Neuromyelitis optica with HTLV-1 infection: different from acute progressive HAM? Intern Med 48:1157-1159, 2009.
21. 道園久美子、梅原藤雄、有村公良:抗アクアボリン4抗体陽性/抗HTLV-1抗体陽性例の臨床的検討(会)。臨床神経 49:1116, 2009.

## 〈シンポジウム2〉～ウイルス感染と神経疾患～

## インフルエンザ感染の重症化機序 —インフルエンザ脳症の発症機序と遺伝的素因—

木戸 博・千田 淳司

**【要旨】**インフルエンザ脳症は、インフルエンザ感染に伴って生じた、全身臓器、特に肺や脳での血管内皮細胞の膜透過性の異常亢進状態で、これが原因で出現した脳浮腫の重症化した病態と捉えることができる。インフルエンザ感染で血管内皮細胞の膜透過性の亢進する仕組みが、ウイルス感染によって体内に誘導される酵素群から明らかになった。一方、インフルエンザ感染による上記の現象が、ある特定の遺伝子多型を持つ人では激しく増強され、その結果多臓器不全に至る仕組みも解明されてきた。ハイリスクとなる標的遺伝子多型は、エネルギー代謝酵素に集中しており、中でも日本人に特有なミトコンドリアの長鎖脂肪酸代謝酵素Calnitine Palmitoyltransferase IIの熱不安定性遺伝子多型がその重要な原因と考えられる。

Key words: インフルエンザ脳症、ミトコンドリア、脂肪酸代謝障害、血管透過性亢進、遺伝子多型

### はじめに

2009年に発生した新型インフルエンザは、免疫メモリーのほとんど無い感染系として、多くの示唆に富む病態を提示している。これまでの季節性インフルエンザ感染によるインフルエンザ脳症は、5～6歳以下の子供が罹患していたが、新型インフルエンザによる脳症の場合、年齢層は7歳をピークに16歳以下の幅広い年齢層に分布した。病態では、インフルエンザに感染して高熱が続いた後、突然幻覚、幻聴、意識障害などの中枢神経障害と重篤な脳浮腫、肺水腫、多臓器の不全を伴う。様々な神経学的症状は見られるが、直接の死因は脳の浮腫であることから、この点に絞って発症機序を論じてみたい。

インフルエンザ脳症は日本人種、一部台湾の小児で多く報告され、ヨーカサス人種では少ない事から、遺伝的背景が発症に深く関わっていると推定してきた。本疾患の病態について下記の疑問に答えることが必要である。1)なぜ日本人の小児が多く罹患するのか。特有な遺伝的背景は? 2)なぜ小児で発症して、大人でほとんど見られなくなるのか? 3)サイトカインストームの関与が示唆されるが、脳症を

導くそのメカニズムは? 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、なぜ高病原性なのか。サイトカインストームの報告されている他の疾患でも同様な脳症が見られるのか? 4)インフルエンザ脳症は、インフルエンザに特有な脳症と言えるのか? 5)炎症性細胞の浸潤が脳症で見られないのはなぜなのか? これらの疑問に答える必要がある。

### 1. インフルエンザ感染に伴う生体応答

インフルエンザ感染後の気道における生体応答の経時変化を図1に示す。生体応答因子の種類と時間経過は臓器によって異なるが、ここではウイルスが最初に感染する気道の反応を示す。ウイルス量は感染後4-5日に増殖のピークを迎え、その後体内から排除される。生体反応で最も早く反応する因子がサイトカインのTNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ で、感染後1-2日でピークを示し、以後の様々な生体反応の引き金を引く。その代表例が、生体防御系(自然免疫系、獲得免疫系)の発動で、感染4日以後の抗体产生、細胞免疫系が誘導され、これと逆相関の関係でウイルスは体外に排除される。一方、同じサイトカ

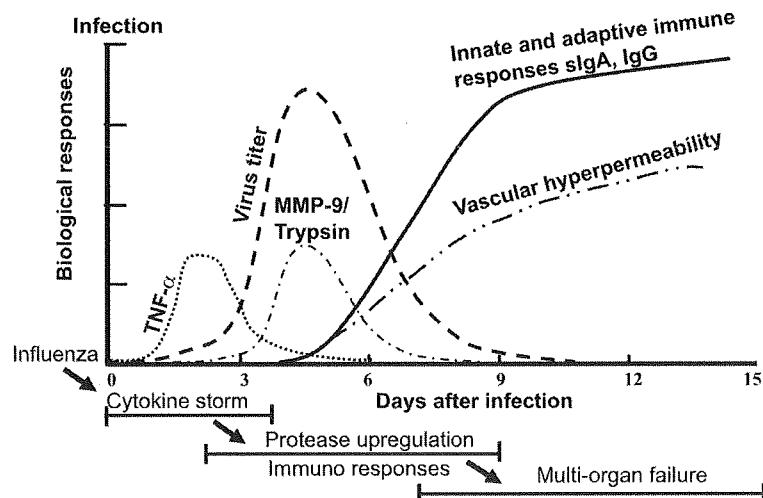


図1：インフルエンザ感染に伴う気道での経時的生体応答

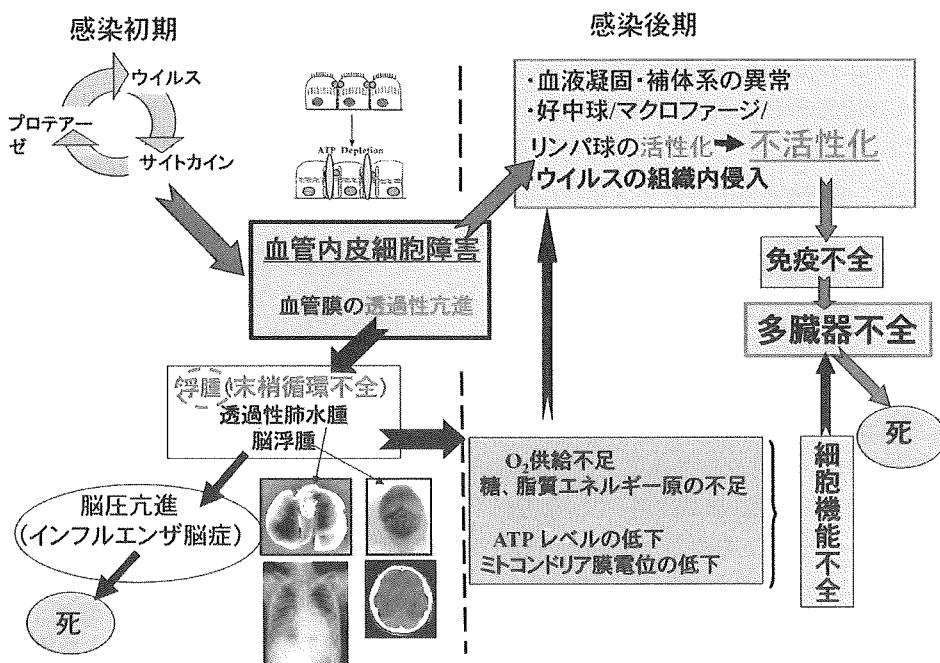


図2：インフルエンザウイルスーサイトカーンープロテアーゼ サイクルが標的とする血管内皮細胞障害と浮腫、多臓器不全の発症機序

インが、体内プロテアーゼ、特に trypsin と matrix metalloprotease-9(MMP-9) の発現誘導の引き金を引く。その中でも trypsin は、プロテアーゼ遺伝子を持たないインフルエンザウイルスの増殖には必要不可欠な因子で、ウイルス膜蛋白質を限定分解してウイルス膜融合活性(細胞への感染性)を引き出す<sup>1,2</sup>。従って初感染部位の気道以外の臓器、特に血管内皮細胞で trypsin が増加すると、全身の臓器でのウイルス増殖が可能となる。MMP-9は全身の各臓器で前駆体の proMMP として誘導され

るが<sup>3,4</sup>、誘導された trypsin で速やかに活性型の MMP-9 に変換され<sup>4-6</sup>、血管基底膜と組織破壊を誘導する。

図2には、インフルエンザウイルスが標的とする血管内皮細胞障害の結果、血管膜の透過性亢進が誘導される一連の生体反応と、これらが進んだ場合に見られる多臓器不全の成り立ちを示している。<sup>7</sup> 全身の中でも、肺と脳の血管膜透過性の亢進が比較的著しく、特に脳の血管膜透過性亢進は脳浮腫として脳症の直接の死亡原因となる。さらに血管内皮細胞

のタイトジャンクションの崩壊は、血液中のウイルスを全身の各臓器の実質細胞にまで侵入するきっかけを作り、感染後期でのウイルスの臓器進入の原因となる。これらは、季節性インフルエンザでの多臓器不全の成り立ちであるが、高病原性鳥インフルエンザウイルスの場合は、ウイルス増殖に必要不可欠なプロテアーゼは trypsin では無く、全身の全ての臓器、中でも気道と血管内皮細胞の膜表面に局在するプロテアーゼの MSPL/TMPRSS13 であることを最近明らかにした<sup>8,9</sup>。従って高病原性鳥インフルエンザウイルス感染では、感染と同時に血管膜透過性亢進と多臓器不全が引き起こされ重篤な状態となる。

## 2.Trypsinの発現量増加による血管内皮細胞膜透過性亢進の機序

離乳期前のインフルエンザ感染モデルマウスでは、高率にインフルエンザ脳症が見られる<sup>10</sup>。インフルエンザウイルス感染動物における脳内 trypsin の誘導を図3に示す。感染4日をピークに発現量が著明に増加しているが、zymography が示すようにそのほとんどが活性型の trypsin になっていた。この trypsin は脳内の海馬の神経細胞と血管内皮細胞に多く分布していた<sup>11</sup>。血管内皮細胞が trypsin を多量に分泌するようになると、血管膜透過性が亢進するのであろうか。この発症機序が最近の研究で明らかになった<sup>7</sup>。Trypsin は分泌蛋白として細胞外に分泌され、7回膜貫通型レセプターである protease activated receptor-2 (PAR-2) に結合して、細胞内に様々なシグナルを伝える。その一つが著明な細胞内  $\text{Ca}^{++}$  の増加である。図4には、trypsin-PAR-2 を介した細胞内  $\text{Ca}^{++}$  の増加と、これに基づいてアクチンフラメントと結合していた細胞内タイトジャ

ンクション物質 ZO-1 が、タイトジャンクション物質の Occludin, Claudin の細胞内ドメインと解離する様子、さらにはミトコンドリア膜の不安定化を誘導して、ATP が低下する事を図示している。また肺炎病巣に集積した好中球が分泌する elastase によって産生された mini-plasmin<sup>12</sup> が、細胞膜上の Voltage-Dependent Anion Channel (VDAC)<sup>13</sup> を介して細胞内の  $\text{Ca}^{++}$  を増加させることも知られている。ヒトの培養血管内皮細胞にインフルエンザウイルスを感染させるか、あるいは図5に示すように、インフルエンザウイルスの変わりに各種サイトカインを血管内皮細胞に加え、zonula occludens-1 (ZO-1) の解離・消失と血管膜透過性亢進を調べた結果を示す<sup>7</sup>。TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  は、細胞膜を裏打ちしている ZO-1 の解離・消失を引き起こし、これに伴う膜透過性の亢進を誘導した。これら一連の

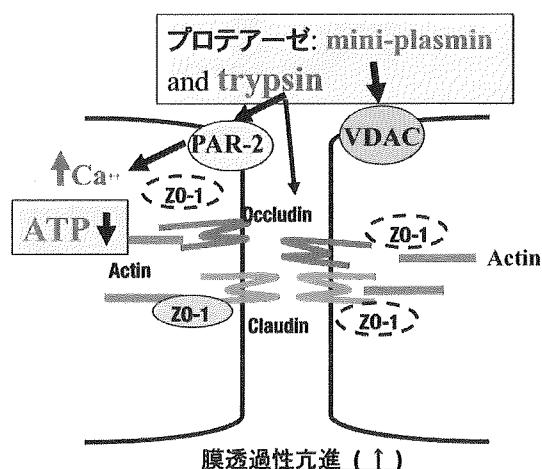
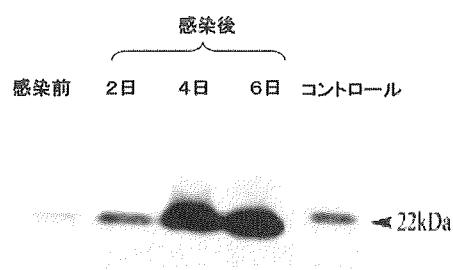


図4: 血管内皮細胞で発現増強した trypsin による PAR-2 を介した細胞内  $\text{Ca}^{++}$  の誘導とタイトジャンクション崩壊の機序

(Western Immunoblotting)



(Zymography)

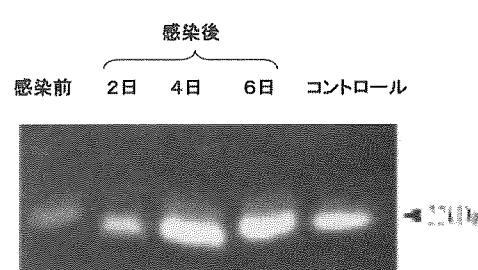


図3: インフルエンザウイルス感染に伴う脳の trypsin の発現誘導

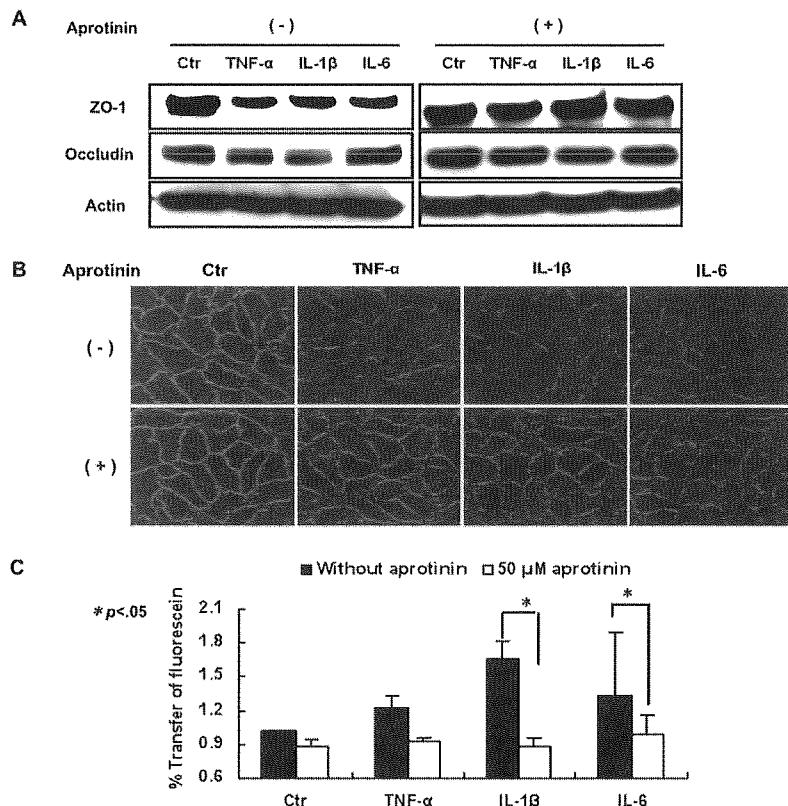


図5: 炎症性サイトカイン処理による血管内皮細胞内のタイトジャンクション因子ZO-1の消失と血管膜透過性の亢進、trypsinインヒビターaprotininの阻害効果  
A、Western Immunoblotting、B、ZO-1の蛍光免疫組織化学染色、C、血管膜の透過性

現象が分泌されたtrypsinをきっかけにして起きていることを、培地中に加えたtrypsinインヒビターがこれら全ての現象を抑制することから証明した。

### 3. 血管内皮細胞膜の透過性を亢進させる遺伝的背景:重症化因子としての日本人に特有なCPT IIの熱不安定性フェノタイプ遺伝子多型

上述の現象は、インフルエンザに感染したヒトでは程度の差こそあれ、誰にでも起こっている現象である。しかし患者の一部には、これらの現象が増強される体質を持っているためハイリスクになる場合が想定される。その典型例がインフルエンザ脳症である。

インフルエンザ脳症患者には、(1) 遺伝的背景(熱不安定性フェノタイプ)<sup>14, 15</sup>、(2) 小児期に特有な代謝を背景として、ウイルス感染が誘発する代謝不全が重なった結果、血管内皮細胞でのATPレベルが顕著に低下(エネルギー危機)して、血管内皮細胞膜の透過性が異常亢進した病態である。ミトコンドリアのATP産生経路を図6に示す。エネルギー源と

しての脂肪酸、グルコース、アミノ酸の代謝は全てミトコンドリアのTCAサイクルに合流して、呼吸鎖で酸素を取り込んでATPを産生している。インフルエンザに感染すると糖の代謝経路が細る一方で、脂肪の代謝経路が太くなり、相対的に脂肪に依存したATP産生状態になる。この時、脂肪代謝経路に体质的に弱点を持った患者は、ハイリスクになると推定される。これまでに、我が国でインフルエンザ脳症と診断されて死亡した患者、ハンディキャップ児になった患者のみを対象とした遺伝子解析で浮かびあがってきた遺伝子多型<sup>16</sup>が、ミトコンドリアでの長鎖脂肪酸代謝酵素のcarnitine palmitoyl transferase II (CPT-II) の温度感受性(熱不安定性)遺伝子多型<sup>14, 15</sup>であった。

日常生活では異常の見られない健常児の中に、この温度感受性(熱不安定性)遺伝子多型が潜んでおり、数時間以上続く高熱で後天性のCPT-II欠損状態が誘発され、ATPが閾値以下になった結果、脳、心臓、肺の血管内皮細胞で“エネルギー危機”が生じ、急速な血管内皮細胞膜透過性亢進、浮腫が生じた結果と考えている。これらの患者では、これまで日本

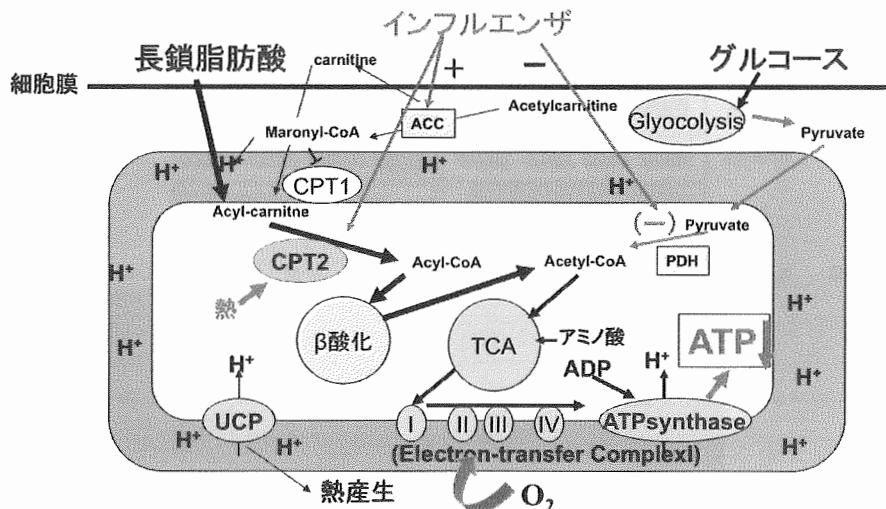


図6: インフルエンザ感染が影響を与えるミトコンドリアでのATP産生代謝経路

脂肪酸とグルコースは、Acetyl-CoAで合流してTCAサイクルに入り、電子伝達系を経て、ATPが産生される。インフルエンザ感染は、糖代謝を抑制して、代わりに脂肪代謝を亢進して、ATPレベルを高く維持する方向に働く。

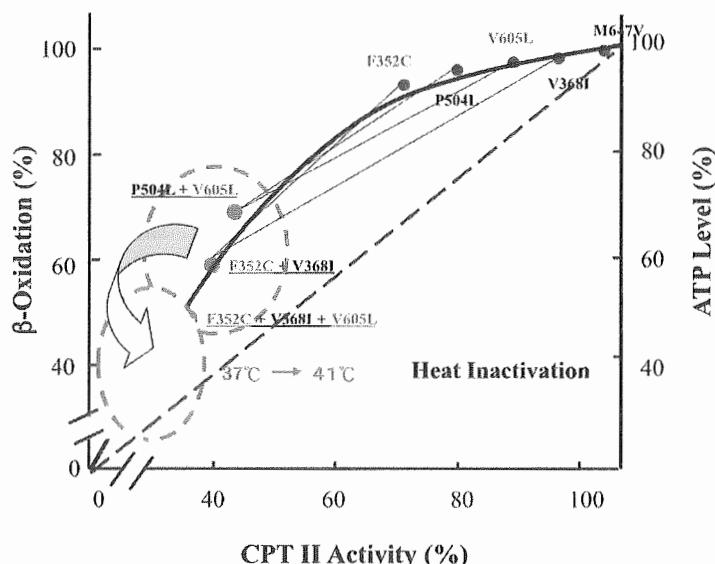


図7: インフルエンザ脳症患者のCPT II遺伝子多型と、高熱持続で誘発される後天性CPT-II熱失活が誘発する細胞内ATPの低下機序

健常者集団の中に潜在する熱不安定性CPT-II遺伝子多型保持者は、数時間の高熱をきっかけとして酵素活性が低下し、先天性CPT-II欠損症患者のレベルにまで低下すると、急速なエネルギー危機状態となる。

人種にしか報告されていない遺伝子多型 [1055T > G/F352C] と [1813G > C/V605L] の遺伝子多型が見られ<sup>15</sup>、特にCPT-IIのエクソン4に2か所の遺伝子多型 [1055T > G/F352C, 1102G > A/V368I] が、どちらかのアレルにシス位に配置されている場合、重症化傾向が強くなることが判明した。CPT-II4量体複合体の中で、この遺伝子多型はドミナントネガティブに作用していた。この遺伝子多型を持つ酵素は、特徴のある表現形を示した<sup>15</sup>。①熱に不安定な蛋白質に変化しており、40°C以上の熱で酵素は

熱失活のため活性が低下する。②アミノ酸変異による立体構造変化で、細胞内半減期(蛋白質としての寿命)が、1/3 ~ 1/6に短縮されていた。その結果これらの患者では、図7で示すように、平熱時では酵素活性を約50%に、ATPレベル、β-酸化レベルを約60%以上に保って、健常者として機能を保っているが、高熱による僅かな熱失活で細胞のATPレベルは危機的状況になったと推定される。

#### 4. なぜ小児期にインフルエンザ脳症は好発するのか？

このような遺伝子多型を持つ患児でも、小児期を過ぎるとインフルエンザ脳症で死亡する例はほとんど見られなくなる。小児期に影響が出やすい理由として、乳幼児期から小児期にかけては、ATPの体内消費量が成体に比べて大きく、しかも脂肪代謝への依存度が高いことが考えられる。成熟に伴って脂肪代謝系から糖代謝系への依存度が増し、より安定なエネルギー供給系に変化すると考えられる。脂肪代謝不全とインフルエンザ脳症との関係は、カルニチントランスポーター OCTN2欠損症マウス<sup>17</sup>で見事に実証できる。OCTN2欠損症マウスは、長鎖脂肪酸のアシル化ができずにミトコンドリアでのβ-酸化が強く傷害され、エネルギー代謝が低下しているマウスで、ライ症候群に極めて類似した表現型を示す。このマウスにインフルエンザウイルスを経鼻感染させると、脳を含む各臓器のATP量は急速に低下して浮腫を引き起こし、インフルエンザ脳症に似た病態を示した<sup>18</sup>。なおインフルエンザウイルス以外に、HHV-6、アデノウイルス感染でも同様の脳症を起すが、これらの患者の中にもCPT-IIの[1055T > G/F352C, 1102G > A/V368I]の遺伝子多型が高頻度に見られている。

#### 5. インフルエンザ脳症は、脳の神経細胞のエネルギー代謝に依存するのではなく、脳の血管内皮細胞のエネルギー代謝の問題として把握できる。

エネルギー代謝の低下によって細胞内ATPプールがある閾値以下にまで下がると、急速な浮腫、それに伴う末梢循環不全が起きて、最終的には多臓器不全へと発展する。脳の神経細胞のエネルギー代謝は、糖とケトン体に依存しており脂肪に依存することはない。血管内皮細胞の脂肪酸代謝障害による細胞内のATPレベルの低下が、1、2で説明したインフルエンザ感染による血管内皮細胞障害を悪化させるリスク因子として大きな影響を与える。インフルエンザ感染症以外で、細胞内のATPレベルの低下して激しい脳浮腫の起きる例として、脳梗塞が挙げられる。この場合脳血管の梗塞によりミトコンドリアの呼吸鎖への酸素の供給とエネルギー源の供給が途絶え、その結果ATP産生が低下するが、この場合も細胞内のZO-1分子がATPの低下とともに遊離・消失してゆくことが良く解析されている<sup>18</sup>。図8に、

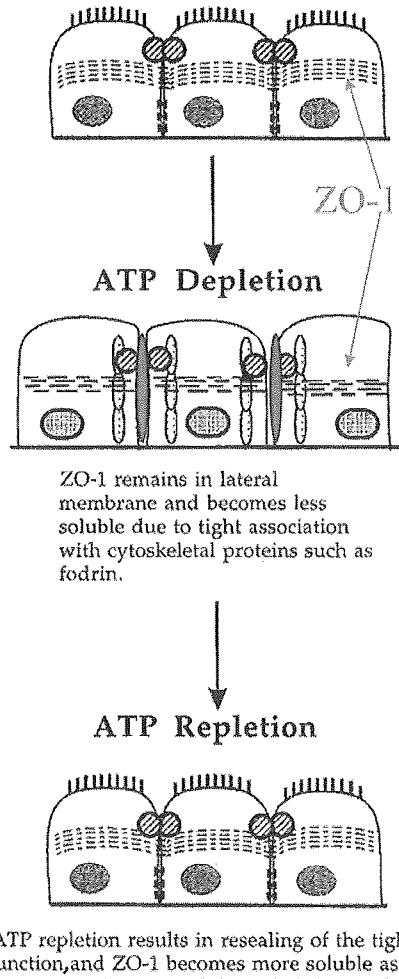


図8: 細胞内ATPレベルの低下に伴う血液脳関門の破壊の機序  
細胞内ATPレベルが低下するに伴って、細胞内のtight junction蛋白質のZO-1が細胞膜から遊離する。それに伴い血液脳関門が開いて浮腫が生じる。細胞内ATPレベルが復帰すると再び血液脳関門は閉じる<sup>18</sup>。

細胞内のATPレベルの低下が、細胞膜からのZO-1の消失、tight junctionの崩壊、血管内皮細胞膜の透過性の亢進と浮腫を引き起こすことを図示した。

#### おわりに

インフルエンザ脳症は、血管内皮細胞のエネルギー代謝不全によって脳の血管内皮細胞膜の透過性が亢進した結果浮腫が生じ、脳圧が亢進した病像と考えている。インフルエンザ感染時に、一般に軽度の血管内皮細胞障害が炎症性サイトカイン(TNF-α, IL-6, IL-1β), trypsin/MMP-9によって起きる<sup>7</sup>が、

この状況を強力に後押しする因子が、日本人に多い長鎖脂肪酸代謝酵素、CPTIIの遺伝子多型<sup>14,15</sup>である。このようにインフルエンザ脳症を後天的体内代謝の変異と捉えると、これまでと違う治療戦略が見えてくる。

## 文 献

- 1) Kido H, Okumura Y, Yamada H, et al: Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. *Curr Pharm Des* 13:405-414, 2007.
- 2) Klenk H-D, Rott R, Orlich M, et al: Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 68:426-439, 1975.
- 3) Wang S, Le TQ, Chida J, et al : Mechanisms of matrix metalloproteinase-9 upregulation and tissue destruction in various organs in influenza A virus infection. *J Med Invest* 57:26-34, 2010.
- 4) Yamada H, Le QT, Kousaka A, et al: Sendai virus infection up-regulates trypsin I and metalloproteinase-9, triggering viral multiplication and matrix degradation in rat lungs and lung L2 cells. *Arch Virol* 151:2529-2537, 2006.
- 5) Rosário HS, Waldo SW, Becker S, et al: Pancreatic trypsin increases matrix metalloproteinase-9 accumulation and activation during acute interstitial ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Pathol* 164:1707-1716, 2004.
- 6) Koivunen E, Ristimäki A, Itkonen O, et al: Tumor-associated trypsin participates in cancer cell-mediated degradation of extracellular matrix. *Cancer Res* 51:2107-2112, 1991.
- 7) Wang S, Le QT, Kurihara N, et al: Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J Inf Dis* 2010, in press.
- 8) Kido H, Okumura Y, Takahashi E, et al: Host envelope glycoprotein processing proteases are indispensable for entry into human cells by seasonal and highly pathogenic avian influenza viruses. *J Mol Genet Med* 3:167-175, 2009.
- 9) Okumura Y, Takahashi E, Yano M, et al : Novel type II transmembrane serine protease, MSPL and TMPRSS13, proteolytically activate membrane fusion activity of hemagglutinin of highly pathogenic avian influenza viruses and induce their multicycle replication. *J Virol* 2010, in press.
- 10) Yao D, Kuwajima M, Chen Y, et al : Impaired long-chain fatty acid metabolism in mitochondria causes brain vascular invasion by a non-neurotropic epidemic influenza A virus in the newborn/suckling period: implications for influenza-associated encephalopathy. *Mol Cell Biochem* 299:85-92, 2007.
- 11) Le TQ, Kawachi M, Yamada H, et al: Identification of trypsin I as a candidate for influenza A virus and Sendai virus envelope glycoprotein processing protease in Rat brain. *Biol Chem* 387: 467-475, 2006.
- 12) Murakami M, Towatari T, Ohuchi M, et al : Mini-plasmin found in epithelial cells of bronchioles triggers infection by broad-spectrum influenza A virus and Sendai virus. *Eur J Biochem* 268: 2847-2855, 2001.
- 13) Gonzalez-Gronow M, Kalfa T, Johnson CE, et al : The voltage-dependent anion channel is a receptor for plasminogen kringle 5 on human endothelial cells. *J Biol Chem* 278: 27312-27318, 2003.
- 14) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al : Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Lett* 579: 2040-2044, 2005.
- 15) Yao D, Mizuguchi H, Yamaguchi M, et al: Thermal instability of compound variants of carnitine palmitoyltransferase II and impaired mitochondrial fuel utilization in influenza-associated encephalopathy. *Human Mutat.* 29: 718-727, 2008.
- 16) 木戸博:インフルエンザ脳炎・脳症の発症機序

の解析：疾患感受性遺伝子と発症機序。  
平成12-14年度厚生科学研究費補助金研究成果  
報告書、p 27- 46, 2003.

- 17) Okita K, Tokino T, Nishimori H, et al:  
Definition of the locus responsible for  
systemic carnitine deficiency within a 1.6-  
cm of mouse chromosome 11 by detailed  
linkage analysis. Genomics 33: 289-291,  
1996.
- 18) Plateel M, Dehouck MP, Torpier G, et  
al: Hypoxia increases the susceptibility  
to oxidant stress and the permeability of  
the blood-brain barrier endothelial cell  
monolayer. J Neurochem 65: 2138-2145,  
1995.

## 〈シンポジウム3〉～小児急性脳炎と脳症のトピックス～

## 血中チトクロムc測定キットの臨床的有用性の検討

布井博幸<sup>1)</sup> 細矢光亮<sup>2)</sup> 塩見正司<sup>3)</sup> 市山高志<sup>4)</sup> 後藤善隆<sup>5)</sup>  
 浜田恵亮<sup>6)</sup> 徳弘悦郎<sup>7)</sup> 西川和夫<sup>8)</sup> 原紳也<sup>9)</sup> 西原重剛<sup>10)</sup>  
 古川漸<sup>4)</sup> 横田俊平<sup>11)</sup> 森島恒雄<sup>12)</sup> 遠藤文夫<sup>13)</sup>

【要旨】チトクロムcは、1996年Liu Xら<sup>1)</sup>により、細胞死(アポトーシス)を誘導する重要な蛋白であることが明らかにされて以来、急速のその機序解明がされてきた。今回、臨床研究により、小児の急性脳症患者における血中チトクロムcは、①高熱や神経症状だけでは変動せず、急性脳症の発症によって変動し、②急性脳症で、AST、ALTと比較しても高く、③重症度判定において、AST、ALTよりも優れ、④経過観察症例の経時病態の変動を反映し、⑤重症群では早期から上昇することが明らかになった。小児における急性脳症では、アポトーシスが病態と考えられ、血中チトクロムc測定は、補助的指標として、有用であると考えられた。

## 【はじめに】

インフルエンザ脳症は、5歳以下の小児に多く、高熱を伴って痙攣や意識障害などの神経症状を発症する疾患で、発熱から神経症状が出現するまでの時間が数時間から1日と極めて短く、その後に死亡するなど、重篤な経過をたどるのが特徴である<sup>2)~5)</sup>。急性脳症の診断にあたっては、神経所見と頭部画像所見が用いられているが、神経所見は、急性脳症に特異的ではなく、感染症や髄膜炎等においても同様な症状が見られるため、このような症状を呈する疾患との鑑別が困難であった<sup>6)</sup>。また、画像所見は、CTやMRIが必要なため、全ての施設でいつでも実施できる検査ではなく、病初期には画像所見で異常がみられない場合があり、繰り返し検査が必要です<sup>7,8)</sup>。病態についても、血中でインフルエンザウイルスの検出がほとんど出来ず、組織への細胞浸潤も認められない事から、急性脳症には種々の発症機序が考えられるものの、その病態がアレルギーによるものなのか、炎症によるもののか、または他の病態なのか理

解出来ずにいた。

我々は、種々のサイトカインや血中チトクロムcを測定することにより、インフルエンザ脳症は高サイトカインのもとに起こる各臓器のアポトーシスではないかという新たな病態の提案をする事になった<sup>9)</sup>。チトクロムcは細胞内のミトコンドリアに存在し、種々の刺激でミトコンドリアにBax/Bakなどによるポア(permeability transition pore (PTP) in the inner membrane and the mitochondrial apoptosis-induced channel (MAC))が形成され、チトクロムcが細胞室内に放出され、Apaf1に結合する事によりアポトーシスが誘導される機構がわかってきている<sup>10)</sup>。また、Bax/Bakによるポア形成を抑制する機構、その後の核の寸断化に関わる機構なども詳細に明らかになってきた。このように、細胞内チトクロムcの役割については、詳しく理解される様になったが、血中チトクロムcについては、NunoiやAdachiらの報告<sup>10-12)</sup>と劇症肝炎<sup>13)</sup>や一部癌治療におけるマーカーになるとの報告<sup>14-16)</sup>が有るのみで、まだ十分その臨床的な意

- 
- 1) 宮崎大学医学部生殖発達学講座小児科学分野, 2) 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
 3) 大阪市立総合医療センター感染症センター, 4) 山口大学大学院医学系研究科小児科唾液野  
 5) 熊本市医師会熊本地域医療センター小児科, 6) 県立宮崎病院小児科, 7) 小田原市立病院小児科  
 8) 名古屋摘要会病院小児科, 9) トヨタ記念病院小児科, 10) 熊本赤十字病院小児科  
 11) 横浜市立大学医学部附属病院小児科, 12) 岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学  
 13) 熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野

義も明らかにされていなかった。

そこで今回われわれは新たに、血中チトクロムc測定キットを開発し、臨床的検討を行なった。その結果、インフルエンザ脳症を含む急性脳症は感染に伴う高サイトカイン血症により多臓器のアポトーシスが惹起され、多臓器不全<sup>6,7),17)</sup>の一部症状として急性脳症が惹起されたのではないかと考えた。発症早期にメチルプレドニンパルス療法やγグロブリン大量療法などのサイトカイン抑制療法を実施する事により臓器のアポトーシスを抑制することにより、発症が急激で症状の進行も早い脳症の予後を改善すると考えられた<sup>5)</sup>。急性脳症の治療では、早期診断、早期治療開始が重要であり、客観的な指標としての血中チトクロムcは小児における急性脳症の診断補助として有用であると考えた。

#### 【小児の急性脳症における血中チトクロムc測定】

対象は、小児科受診の0歳～15歳の小児174症例で、急性脳症例が49例、対照症例が125症例である。急性脳症例は、痙攣や意識障害を伴い、CTまたはMRIにより脳浮腫や壞死の所見が認められるか、あるいは臨床症状より総合的に判断して急性脳症と診断した症例とした。対照症例は来院時に高熱(38.0°C以上)と痙攣や意識障害などの神経所見があつたが最終的に急性脳症とは診断されなかつた症例(非急性脳症例;74例)と来院時に高熱のみまたは神経所見のみの症例で最終的に急性脳症とは診断されなかつた症例(高熱単独・神経症状单独症例;51例)とした。血中のチトクロムc測定は、ピコルミチトクロムC<sup>18,19)</sup>で行なつた。

#### 【血中のチトクロムcと急性脳症】

##### 1. 血中のチトクロムc値と急性脳症の関係

血中のチトクロムc値と急性脳症の関係を来院時

に急性脳症が疑われた症例105例(急性脳症例31例、非急性脳症例74例)および高熱単独・神経症状单独症例51例の来院時の確定診断前の採血検体で検討した。その結果、急性脳症例は、非急性脳症例および高熱単独・神経症状单独症例に比べ有意に高値を示したが、非急性脳症例と高熱単独・神経症状单独症例の血中のチトクロムc値に有意差は認められなかつた(表1)。

##### 2. 血中のチトクロムcのカットオフ値の設定

来院時、高熱を伴つて神経所見があり急性脳症が疑われる患者に対して、早期治療を行うためのカットオフ値を設定するために、急性脳症例31例を被判定群、非急性脳症例74例を対照群に設定し、来院時の確定診断前の採血検体の測定値よりROC分析を行い、本品のカットオフ値を35.0ng/mLに設定した<sup>18,19)</sup>。

##### 3. 既存マーカーとの比較

血中のチトクロムcおよびインフルエンザ脳症ガイドライン予後不良の目安に用いられているAST、ALTとの比較検討を行つた。急性脳症例において、血中のチトクロムcは高い濃度域にまで広く分布した(図1)。急性脳症診断における各マーカの感度および特異度を見ると、血中のチトクロムcの感度は、ASTとALTと比較して高かつた。

##### 4. 急性脳症の重症群における経時的カットオフインデックスの比較

急性脳症発症からの経過(発症日、1日後、2日後、3日後)別に血中のチトクロムc、AST、およびALTのカットオフインデックスを比較した結果、血中のチトクロムcが発症日から第1病日まで有意に上昇していた。なお、カットオフインデックスは、カットオフ値に対する比である(図2)。

	症例数	平均 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)	P値
急性脳症例	31	681.1	1,481.6	0.207
非急性脳症例	74	30.9	23.1	
高熱単独・神経症状单独症例	51	35.5	30.6	

表1：急性脳症例と対照症例の血清中のチトクロムc値の比較

図1:急性脳症例と非急性脳症例の各種マーカーの測定値分布

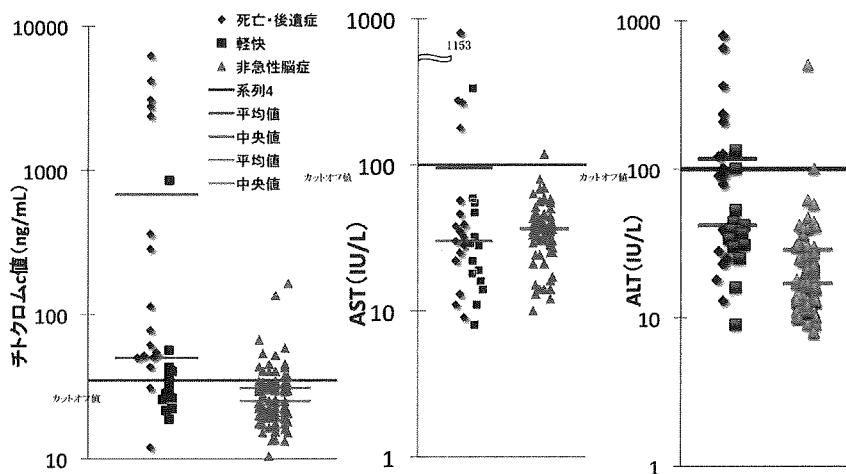
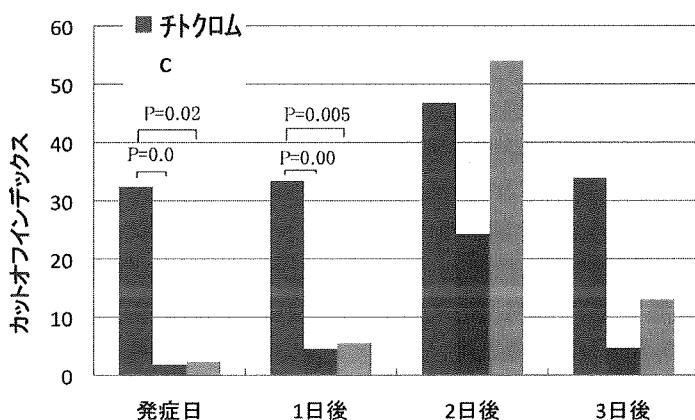


図2:急性脳症の重症群における経時的カットオフインデックスの比較



##### 5. 血中チトクロムcの経過を追えた症例のまとめ (図3a, b)

以上の結果を基に、経過を追う事が出来た急性脳症30症例の血中のチトクロムc値の経時的推移を図3a,bに示した。

重症(死亡例、後遺症例;図3a)の15症例中12症例が発症初期よりカットオフ値以上で推移し、経過観察中、カットオフ値以上となった症例が残りの3症例であった。このように実際の脳症の診断においては、死亡例、後遺症例などの重症例では発症時点から血中チトクロムcが高値を大部分が示しており、しかも早期に高い値を示しているので、診断はより容易になると考えられた。死亡された2例は初期血中チトクロムcが100ng/ml以下であっても、半日後

には急上昇しているので、経時的な検査が必要であることを示している。ただ、後遺症が残った1例で、経過を通じてカットオフ値を越えていないことには十分注意すべきであると考えられた。

一方、脳症と診断され軽快例15症例(図3b)では、全経過でカットオフ値以下であった症例が約半分の7症例であったが、発症初期はカットオフ値以上であったが、経時的に低下した症例が3例、最終ポイントでカットオフ値以上(いずれも100ng/ml以下)となった症例が5症例あった。血中チトクロムcの初期値が1000ng/mlと高値でも急速に低下している症例は軽快例となっており、チトクロムc値の経時的値が病状の重症度にも相関するのではないかと思われた症例であった。

図3a: 急性脳症の重症例における  
血清中のチトクロムc値の推移

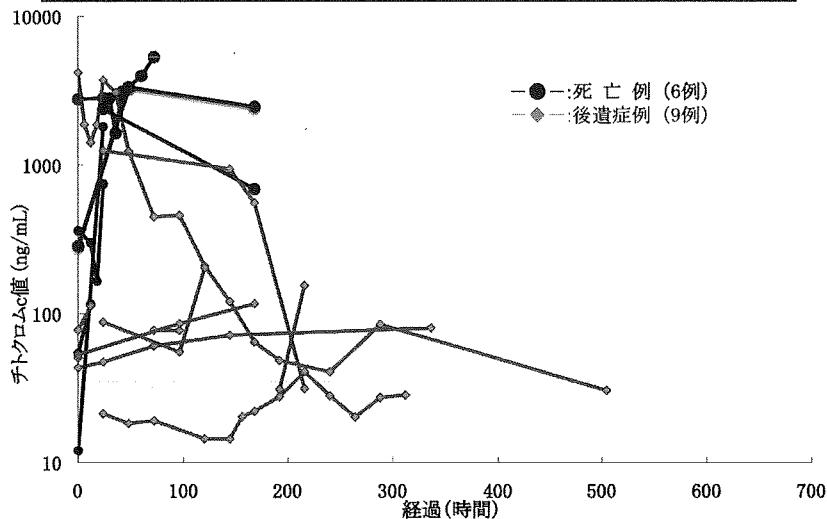
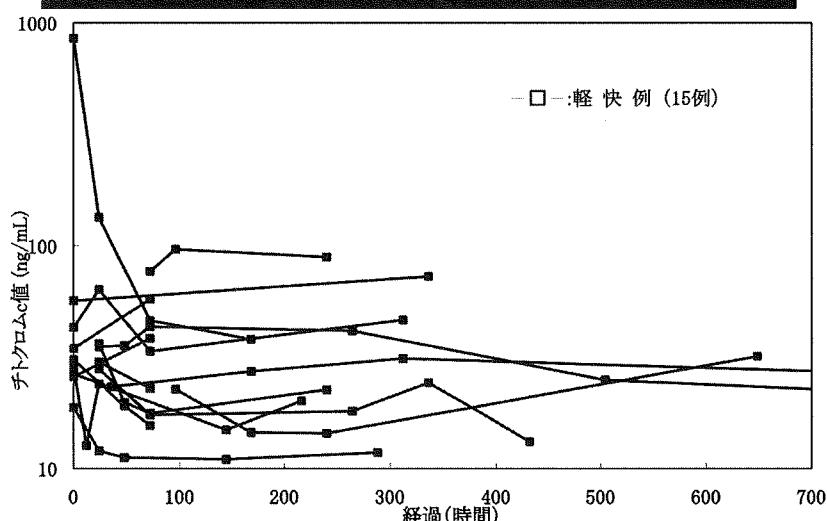


図3b: 急性脳症の軽快例における  
血清中のチトクロムc値の推移



### 【考察とまとめ】

今回の急性脳症例の血中チトクロムcの検討結果から、1)急性脳症患者を血中チトクロムc35ng/mlでは感度64%、特異度79.7%で診断出ること、2)血中のチトクロムcは他のマーカに比べ、急性脳症に対する診断感度が高いこと、3)血中のチトクロムc値は、重症の場合、発症初期から高値を示すことから、血中のチトクロムcの推移は急性脳症の経過観察症例における病態を反映しており、急性脳症の経過観察にも有用なマーカーであると考えられた。ただ、軽快例の約半数で血中チトクロムcのカットオ

フ値以下で推移する症例のが有ること、病初期には高値を取ったものでも急速に低下する症例では経過も良い症例があることなど、血中チトクロムcがその病勢も反映しているので、経時的測定も臨床的に有用だと考えられた。

Nunoi, Adachi や Hosoya ら<sup>10-12)</sup>は既に、インフルエンザ脳症やSIRS/MODSの病態での血中 cytochrome c を測定しアポトーシスの病態が惹起されており、その重症度を判定出来るマーカーであると結論している。その他、劇症肝炎<sup>13)</sup>や一部癌治療におけるマーカーになるとの報告<sup>14-16)</sup>が有るのみで、まだ十分その臨床的な意義も明らかにされてい

るとは言えない状況だと思われる。今後ともアポトーシスを病態とする疾患が明らかになってくると思われ、血中チトクロム測定は臨床的にも意義のあることと考えられた。

### 【参考文献】

- 1) Liu X, et al., Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. *Cell.* 86(1): 147-57, 1996
- 2) Morishima T, Togashi T, Yokota S et al:Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35 (5) : 512-517, 2002
- 3) 森島恒雄:インフルエンザ脳症.日本臨林63(増刊号4):521-527, 2005
- 4) 山内秀雄:HHV-6, HHV-7による脳症.小児内科38 (2) :357-3592, 006
- 5) 水口 雅:その他の急性脳症.小児内科38 (2) :360-363, 2006
- 6) 諸岡啓一:小児の急性脳症(Reye症候群を含む).今日の診断指針,pp 1689-1691,医学書院,2003
- 7) 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,2005
- 8) 塩見正司:小児の急性脳症,ライ症候群,インフルエンザ脳症.今日の治療指針2001年版,pp853-854, 医学書院,2001
- 9) Nunoi H,et al:Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr int* 47 (2) : 175-179,2005
- 10) Chalah, A., Khosravi-Far, R., The mitochondrial death pathway Advances in Experimental Medicine and Biology 615: 25-45, 2008
- 11) Hosoya M, et al:Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure. *Arch Dis Child* 91 (6) : 469-472, 2006
- 12) Adachi N, et al., Serum cytochrome c level as a prognostic indicator in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 342(1-2): 127-136. 2004
- 13) Sakaida I, et al., Cytochrome c is a possible new marker for fulminant hepatitis in humans., *J Gastroenterol.* 40(2):179-185, 2005
- 14) Osaka A, et al., A novel role of serum cytochrome c as a tumor marker in patients with operable cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 135(3):371-377, 2009
- 15) Osaka A, et al., Serum cytochrome c to indicate the extent of ongoing tumor cell death. *Int J Lab Hematol.* 31(3):307-314, 2009
- 16) Barczyk K, et al,Serum cytochrome c indicates in vivo apoptosis and can serve as a prognostic marker during cancer therapy. *Int J Cancer.* 116(2): 167-173, 2005
- 17) 細矢光亮:チトクロームcからみたけいれん重積型急性脳症の病態.脳と発達40 (2) :145-149,2008
- 18) 青山宗夫他:血清中チトクロム。測定キット「ピコルミ チトクロムC」の開発.医学と薬学61: 231-243, 2009
- 19) 布井博幸他、血清中チトクロムc測定キットの急性脳症診断における臨床的評、医学と薬学61巻2号: 245-251, 2009

### 〈シンポジウム 3〉～小児急性脳炎と脳症のトピックス～

## MMP-9とTIMP-1からみる脳炎・脳症

市山高志

**【要旨】**Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) は、脳の血管内皮細胞の基底膜の主要構成成分で、血液脳関門 (BBB) を安定化させる役割を担うコラーゲンIVを分解する。tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) は MMP-9に強い親和性を有し、MMP-9活性を阻害する。従って BBBに対し、MMP-9は攻撃因子、TIMP-1は防御因子である。脳炎・脳症の病態において BBB機能は重要と考える。筆者らの各種脳炎・脳症における MMP-9、TIMP-1に関する成績を紹介し、MMP-9及びTIMP-1の各脳炎・脳症の病態への関与について考察した。

Key words: 急性脳炎、急性脳症、MMP-9、TIMP-1

Acute encephalitis, Acute encephalopathy, MMP-9, TIMP-1

### 1. はじめに

Matrix metalloproteinases (MMPs) は細胞外基質蛋白の分解を調節する酵素の一群である<sup>1)</sup>。MMP-9は、脳の血管内皮細胞の基底膜の主要構成成分で、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を安定化させる役割を担うコラーゲンIVを分解する<sup>2)</sup>。MMPs の活性は tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) によって調節されており、TIMP-1は MMP-9に強い親和性を有し、MMP-9活性を阻害する<sup>3)</sup>。従って BBBに対し、MMP-9は攻撃因子、TIMP-1は防御因子である。

急性脳炎・脳症の病態解析において BBB機能の状態把握は重要と考え、MMP-9およびTIMP-1の動態を急性散在性脳脊髄炎、亜急性硬化性全脳炎、インフルエンザ脳症、けいれん重積型急性脳症、溶血性尿毒症症候群脳症、新生児低酸素性虚血性脳症、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎で測定した<sup>4)-11)</sup>。本稿では、一部の成績を紹介し、各脳炎・脳症の病態における MMP-9およびTIMP-1の関与について考察する。

### 2. 急性散在性脳脊髄炎

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) 14例について急性期、

回復期の血清 MMP-9およびTIMP-1値を ELISA 法で測定した<sup>4)</sup>。また頭部造影 MRI を撮像し、急性期造影 MRI で enhanced lesion を有する Gd(+) 群 (7例) と enhanced lesion を有しない Gd(-) 群 (7例) に分け、血清 MMP-9、TIMP-1 値との関係を解析した (図1)。血清 MMP-9 値は両群とも急性期に上昇し、回復期に正常化した。血清 TIMP-1 値は Gd(+) 群では急性期は正常で回復期に上昇したが、Gd(-) 群では急性期に上昇し、回復期に正常化した。ADEM 急性期での血清 MMP-9 高値は BBB 機能の低下を示唆した。血清 TIMP-1 値の動態は、造影 MRI 所見により異なった。Gd(-) 群において MRI 撮像時での TIMP-1 高値は、1) 病変のピークが MRI 撮像時以前だった、2) TIMP-1 の反応が迅速で Gd(+) 病変を来たさなかったことなどが推測された。ADEM の炎症病巣形成における MMP-9、TIMP-1 の関与が示唆された。

### 3. 亜急性硬化性全脳炎

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者の血清 MMP-9 値は正常コントロール群に比し、有意に高値だった (図2)<sup>5)</sup>。血清 TIMP-1 値は正常コントロール群と有意差を認めなかった。MMP-9/TIMP-1 比は正常コントロール群に比し、有意に高値だった。また血

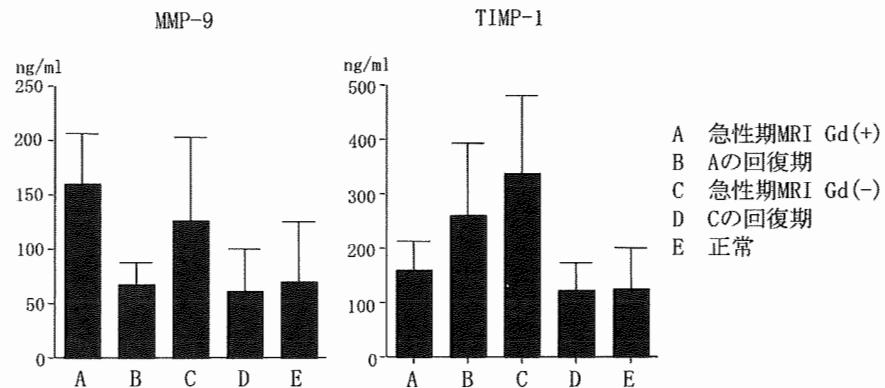


図1. ADEM患者の急性期および回復期における血清MMP-9、TIMP-1値

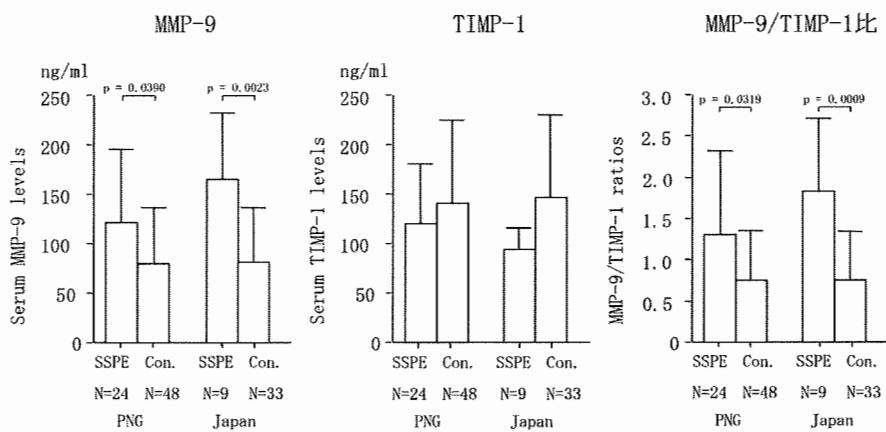


図2. パプアニューギニア(PNG)および本邦SSPE患者の血清MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1比

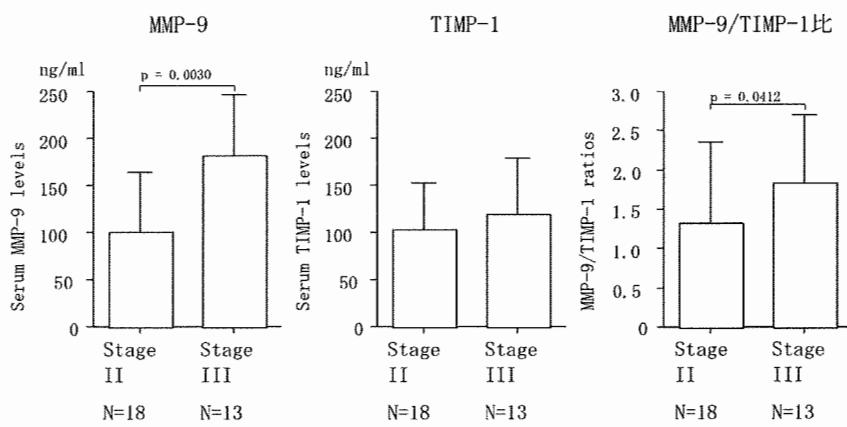


図3. Jabbour stageと血清MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1比の関係

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3)。SSPEにおいて MMP-9 上昇、TIMP-1 正常、MMP-9/TIMP-1 比上昇は BBB 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に 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。BBB 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。

#### 4. インフルエンザ脳症

インフルエンザ脳症 (IE) 35例、インフルエンザ関連熱性けいれん (IFS) 13例、合併症のないインフルエンザ (Flu) 46例、疾患コントロールとしての伝染性単核球症8例、RSウイルス感染症37例、正常コントロール33例について検討した<sup>6)</sup>。血清 MMP-9 では IE 予後不良群 (死亡7例、後遺症10例、計17例) が Flu、正常対照群に比し、有意に高値だった (図4)。血清 TIMP-1 では IE 予後不良群が IE 予後良好群 (18例)、IFS、正常対照群に比し有意に高値だった (図4)。Flu は伝染性単核球症、RSウイルス感染症に比し、血清 MMP-9 と MMP-9/TIMP-1 比は有意に高値で、血清 TIMP-1 は有意に低値だった (図5)。IE では MMP-9 高値と MMP-9/TIMP-1 比上昇が特徴で、またインフルエンザウイルス感染症では EBウイルス感染症や RSウイルス感染症に比し、MMP-9 上昇にも関わらず TIMP-1 が低値であり、BBB機能が低下しやすい状態にあることが示唆された。このことがインフルエンザは EBウイルス

感染症や RSウイルス感染症に比し、熱性けいれんや脳症など中枢神経系合併症を起こしやすい要因とも考えられた。

#### 5. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) 群の急性期血清 MMP-9 値および MMP-9/TIMP-1 比は正常対照群に比し、有意に高値だった (ともに  $p < 0.001$ ) (図6)<sup>11)</sup>。急性期血清 TIMP-1 値は正常対照群に比し、有意に低値だった ( $p < 0.001$ )。NHALE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHALE 群の血清 MMP-9 値と MMP-9/TIMP-1 比は急性期に比し、回復期で有意に低下したが ( $p = 0.004$ ,  $p = 0.014$ )、TIMP-1 値は有意差がなかった。NHALE 急性期での血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値は BBB 機能の低下を示唆した。BBB 機能の低下は末梢血免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促

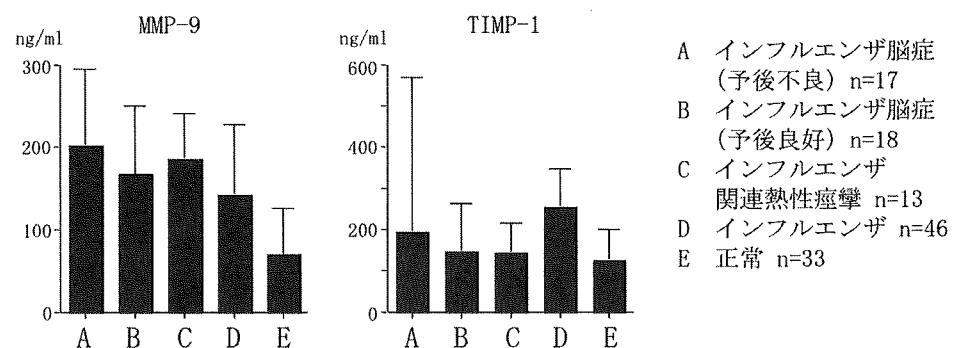


図4. インフルエンザ脳症、インフルエンザ関連熱性痙攣、合併症のないインフルエンザにおける血清 MMP-9, TIMP-1 値

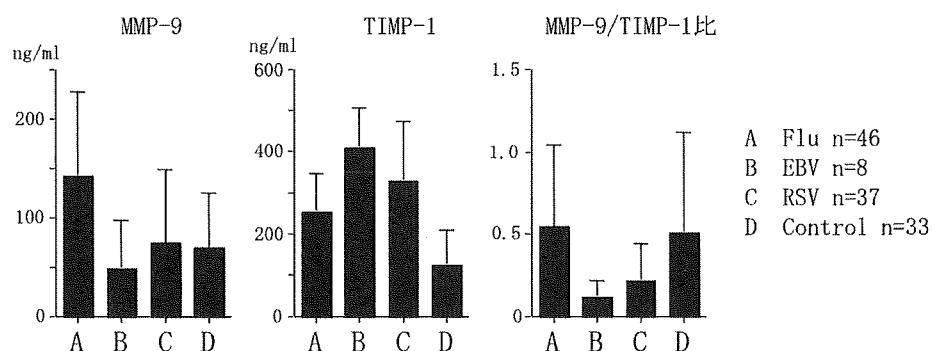


図5. 合併症のないインフルエンザ (Flu)、EBウイルス感染症 (EBV)、RSウイルス感染症 (RSV) における血清 MMP-9, TIMP-1 値

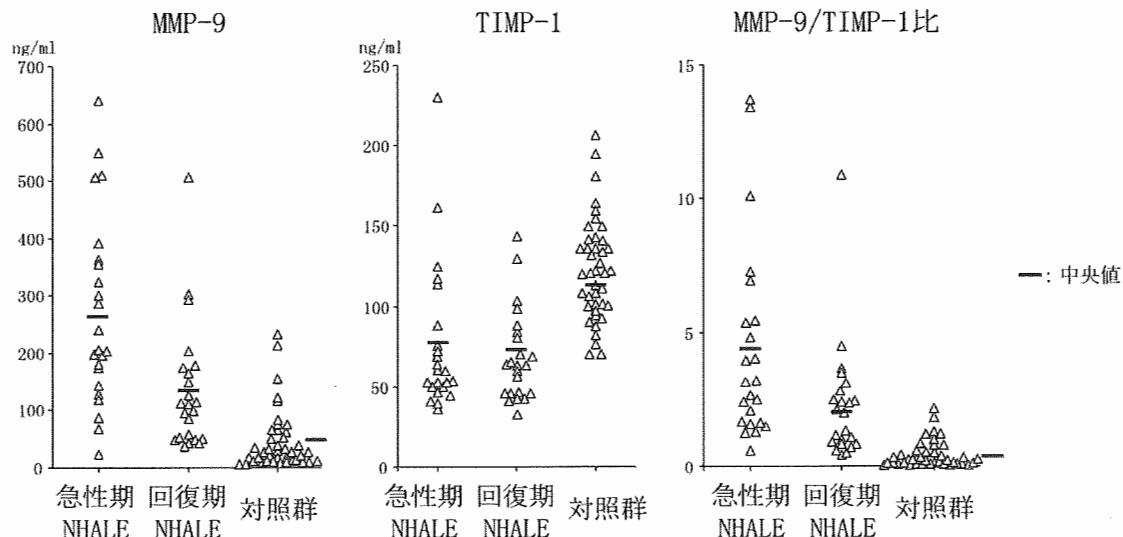


図6. NHALE患者の急性期および回復期における血清MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1比

進しやすい状態と考えられた。また急性期だけでなく回復期でも血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値であり、BBB機能の低下は長期間持続することが示唆された。

## 6. おわりに

脳炎・脳症の病態解析においてBBB機能の状態把握は重要である。今後MMP-9およびTIMP-1の動態を踏まえたBBB機能保護または改善といった治療への発展が望まれる。

## 文 献

- 1) Chandler S, Miller KM, Clements JM, et al: Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroimmunol* 72: 155-161, 1997.
- 2) Lukes A, Mun-Bryce S, Lukes M, et al: Extracellular matrix degradation by metalloproteinases and central nervous system diseases. *Mol Neurobiol* 19: 267-284, 1999.
- 3) Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, et al: IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 96: 2304-2310, 1995.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, et al: Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 266: 126-130, 2008.
- 8) Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, et al: Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* 56: 376-380, 2008.
- 9) Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, et al: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of

- metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. J Neuroimmunol 196: 147-152, 2008.
- 10) Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, et al: Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. Brain Dev 31: 588-593, 2009.
- 11) Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, et al: Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. J Neurol 256: 1846-1850, 2009.

## 〈シンポジウム3〉～小児急性脳炎と脳症のトピックス～

## 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])

高梨潤一

**【要旨】** 脳梁膨大部に可逆性病変を有し、臨床的に軽症な脳炎・脳症は近年 clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) として報告されている。膨大部を含む脳梁病変を有する群(1群)、脳梁に加えて対称性白質に病変を有する群(2群)では病変は均一な拡散能低下を呈し、経時に消失し、臨床的にも後遺症を残さず寛解する。従って1群+2群をMERSスペクトラムとして考えることが適当と思われる。

MERSの神経症状は、異常言動・行動が最も高頻度であり、意識障害、けいれんがそれに次ぐ。また、低Na血症が有意に認められ、病態との関連が示唆される。

Key words:

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])、拡散強調画像 (diffusion weighted image)、異常言動・行動 (delirium)、インフルエンザ (influenza)、低Na血症 (hyponatremia)

## はじめに

Magnetic resonance imaging (MRI)、特に拡散強調画像が日常診療に広く応用されるに伴い、脳梁膨大部の可逆性病変が種々の病態で報告されている。我々は可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症を clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) として報告した<sup>1-12)</sup>。本稿では、MERSの病像、病態等につき、現時点までの知見を記載する。

## I. 画像

MERS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、みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; 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1)。

脳梁のみ(膨大部のみ、ないし膨大部を含む脳

梁)に病変を有する症例を1群(図2)とし、脳梁(少なくとも膨大部を含む)に加えて対称性白質(主に中心溝周囲皮質下白質)に病変を有する症例<sup>2,4,5,8)</sup>を2群(図3)として分類すると、1群と2群は臨床・画像的にMERSと共通する特徴を有することが判明した。すなわち臨床的には軽症でありかつ後遺症を残さず回復し、画像的には急性期均一な拡散能の低下を示し、その病変はごく一部の例<sup>9)</sup>を除き経時に消失する。従ってこれらの部位に均一な拡散能の低下を認める場合は、MERSと同一のスペクトラムと考えられる。OkumuraらがTransient encephalopathy with reversible white matter lesionsとして報告している症例<sup>12)</sup>の脳梁を含む広範な白質病変は、信号強度・可逆性から2群の極型と考えられる(図4)。経時に2群の画像所見から1群を経てすべての病変が消失する症例<sup>8)</sup>の存在からは、白質病変と脳梁膨大部病変では病変の時間的経過に差異がある、すなわち白質病変は脳梁病変に比べて消えやすいことが示唆される。以後、1、2群を総称してMERSとして記述する。

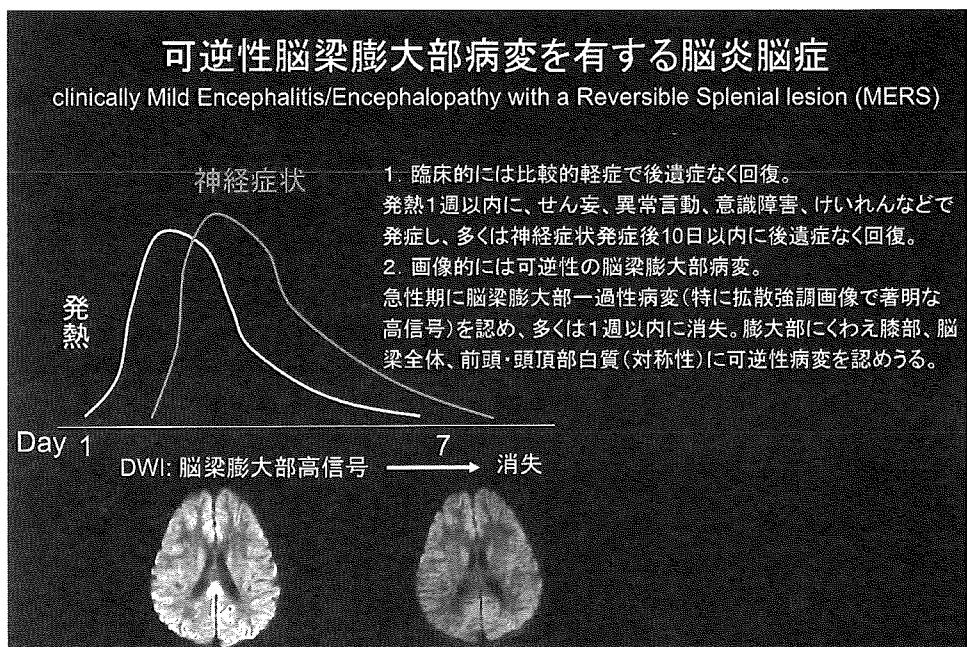


図1. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS]) のシェーマ

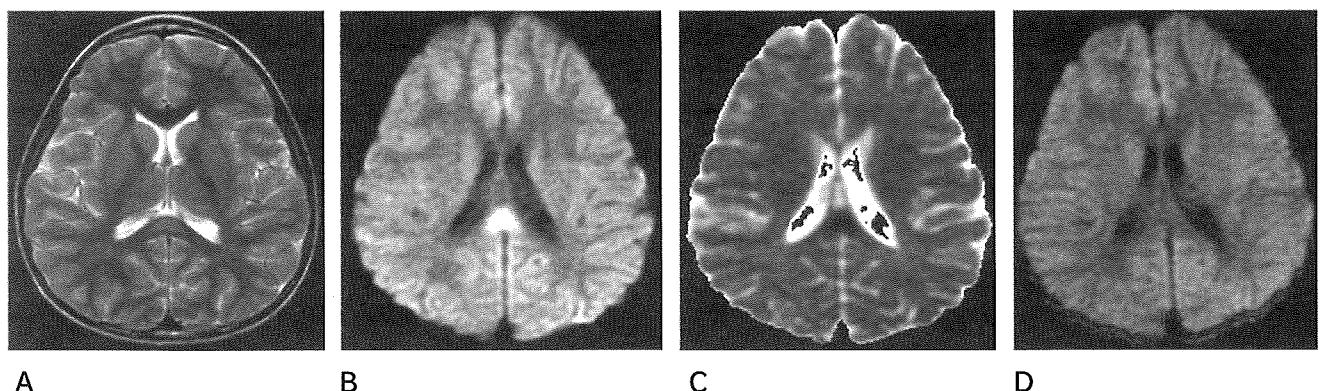


図2. MERS 1群、3歳女児、インフルエンザA。2病日、見当識障害を主訴に入院、髄液検査正常。5病日には軽快。5病日、脳梁膨大部にT2、拡散強調画像(A, B)にて高信号病変を認める。8病日(C)には病変は完全に消失している。

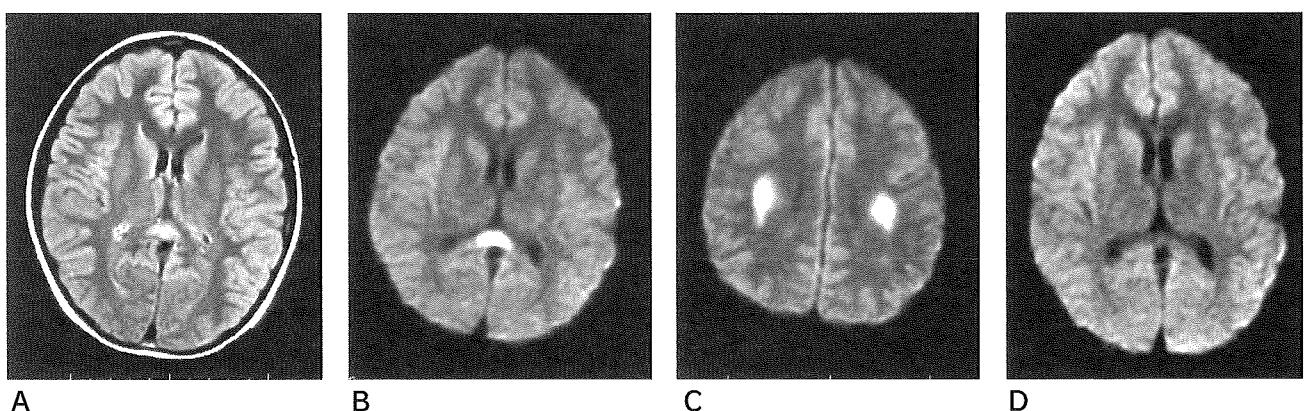


図3. MERS 2群、11歳男児、インフルエンザ脳症。インフルエンザ第3病日に右片麻痺、左顔面神経麻痺が出現。髄液正常であった。リン酸オセルタミビル(タミフル)内服のみで第5病日に回復。5病日のMRI (A-C)にて脳梁膨大部+対称性皮質下白質(中心溝周囲)にFLAIR、拡散強調画像高信号病変を認める。10病日(D)には完全に消失している。

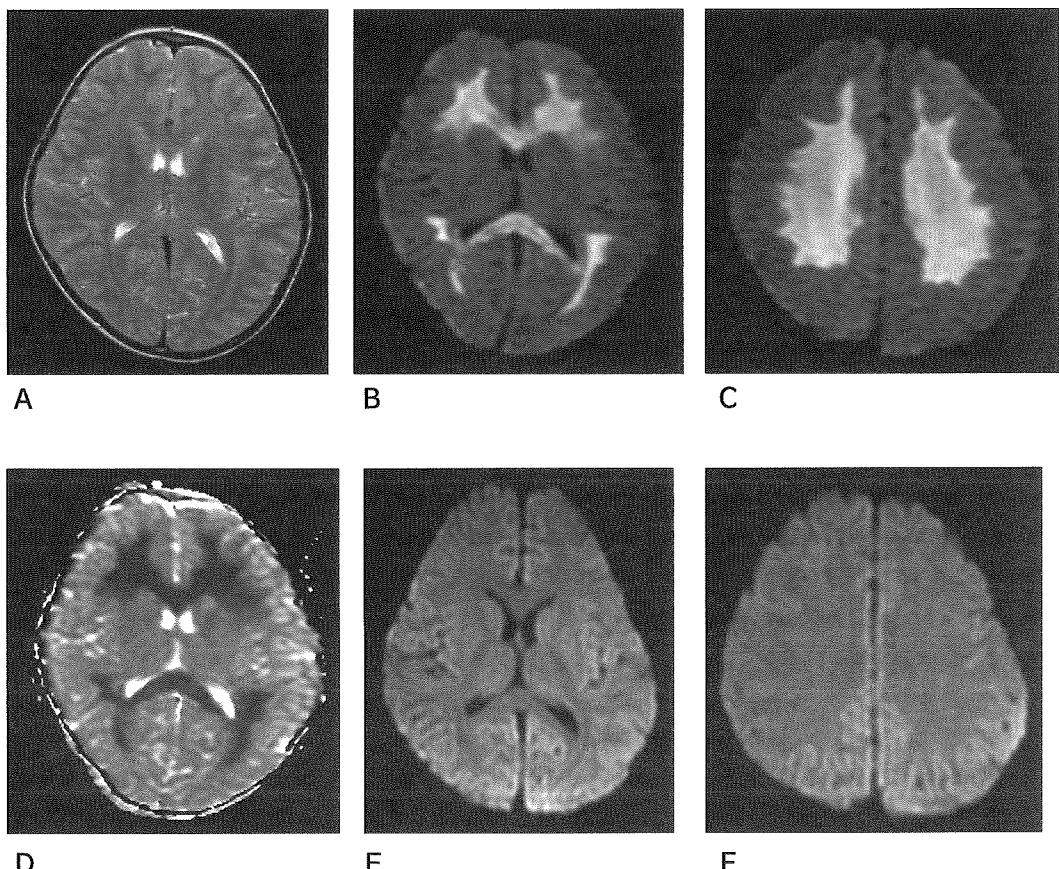


図4. MERS 2群、6歳女児。アデノウイルス脳症。けいれん、意識障害にて入院。2病日のMRI (A-D)にて脳梁膨大部+広範白質にT2強調画像 (A)、拡散強調画像 (B,C) 高信号病変を認める。6病日 (E,F) にはそれでも病変は消失している。

## II. 臨床的特徴

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 佐々木班 脳症分会からのMERS アンケート調査にご協力いただいた34症例(24施設)を含む全54例(1群45例、2群9例)を検討したところ、発症年齢の平均は9歳、男女比はほぼ同一で既往歴に有意なものはなかった<sup>2)</sup>。

先行症状として発熱を51例(94%)に認め、その他、嘔吐13例(24%)、下痢8例(15%)等であった。発症に関与する病原体は、インフルエンザウイルス10例(19%、A 6例、B 4例)、その他ムンプスウイルス4例(7%)、アデノウイルス、ロタウイルス、溶連菌、大腸菌が各々3例(6%)、以下サルモネラ、エンテロウイルス、Epstein-Barr virus、Varicella-Zoster virus、麻疹ウイルスが検出された。原因不明(22例、41%)も多く、原因は多種多様である。

神経症状発現は発熱を第1病日として第1病日が8例(15%)、第2病日13例(24%)、第3病日16例(30%)と第1～3病目で69%を占めた。神経症状の内訳は、異常言動・行動が29例(54%)と最多

であり、以下けいれん18例(33%)、意識障害16例(30%)、頭痛13例(24%)、髄膜刺激症状3例(6%)、皮質盲2例(4%)、不全片麻痺、顔面神経麻痺、手指振戦が各々1例(2%)であった。

神経症状発症前の薬物投与は、抗菌薬5例(9%)、オセルタミビル5例(9%)、アマンタジン4例(8%)、テオフィリン2例(4%)、アセトアミノフェン2例(4%)であった。

神経症状のうち異常言動・行動(29/54、54%)が最も高頻度に認められたことは特筆すべきと考えられる。異常言動・行動は、72%(21/29)で24時間以上持続し、具体例として「2階から飛び降りた」「母親を蹴った」などが報告されている。インフルエンザが原因と判明したMERS 10例では9例(90%)に異常言動・行動を認めたことから、インフルエンザに伴うMERSでは他の病原体(20/44; 45%)よりも高率に異常言動・行動を生じやすいことが示唆される。

異常言動・行動、ないしせん妄の病態は不明な点が多いが、両側大脳の広範な障害、disconnectionが関与しているとされる<sup>13)</sup>。脳梁は左右の大脳半球

を結びつける線維束であり、この部の障害が脳波異常(後述)から推測される両側大脳半球の機能低下とあいまって異常言動・行動を呈する可能性がある。画像的にMERS 2群から1群に経時的变化を認める症例<sup>8)</sup>の存在は、MERS 1群にも潜在的な白質病変の存在を示唆し、異常言動・行動に関連する可能性がある。またサイトカインや神経伝達物質の関与も想定されている<sup>13)</sup>。今後、これらを検討することが必要である。

高層階からの飛び降りなどの事例から、インフルエンザにおける異常言動・行動に関心が高まっている。2005年冬から2006年春のインフルエンザ小児例の検討では約10% (283/2846) の患児に異常言動・行動が報告されている<sup>14)</sup>。2007年冬から2008年春において、亀田メディカルセンター小児科を受診したインフルエンザの患者370名において異常言動・行動を呈した患児は11名(3-10歳、平均7.2歳)、頻度は3.0%であった<sup>10)</sup>。そのうち5名にMRI上、可逆性脳梁膨大部病変を認めている<sup>10)</sup>。異常言動・行動の持続は11例全例12時間以内であり、脳症(MERS)とは診断しがたい<sup>15)</sup>が、インフルエンザにおける異常言動・行動と脳梁膨大部病変の関連を強く示唆している。熱せん妄の持続時間は24時間以内が多いとされる<sup>16)</sup>が、一般的な熱せん妄の症例においても脳炎・脳症の診断には至らずとも脳梁膨大部病変の関与が否定できないと思われる<sup>10,17)</sup>。

治療については、ステロイド、 $\gamma$ グロブリンなどは高サイトカイン血症の改善、抗てんかん薬はけいれんの頓挫、アシクロビルはヘルペス感染治療目的と考えられる。MERSスペクトラムの54例中、これらの特異的治療を行わず、維持輸液などの非特異的治療のみで改善した症例は19/54例(35%)あり、治療の如何に関わらず全例で後遺症なく改善している。しかし、現時点ではMERSと診断されれば特異的治療を行わなくてもいいと断言はしない。当科では異常言動・行動、意識障害が強ければデキサメタゾン投与、けいれんに対しては抗てんかん薬投与を行っており、臨床症状を慎重に見極める必要があると考えている。いずれにせよ、治療についても今後の検討が必要である。

### III. 検査所見

脳波はMERS 54例中39例で施行されており、高振幅徐波が21例(後頭優位4例、全般性17例)、突発波が2例で認められ、異常なしは16例であった。高振幅徐波を呈した21例中11例で経過がフォローさ

れており、そのうち正常化が10例で確認され正常化までの日数は平均7日であった。

血清Na値についてデータを得られた1,2群の28例において検討した。尚、低Na血症の定義は135 mEq/l以下とした。MERS 28例の血清Na値は、 $131.8 \pm 4.1$  mEq/l (mean  $\pm$  SD, range 121 to 140) であり、他のタイプの脳10例(急性壊死性脳症3例、二相性脳症[acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AESD] 3例、分類不能のインフルエンザ脳症4例;  $136.6 \pm 2.5$  mEq/l [range 132 to 140])、熱性けいれん17例;  $136.2 \pm 2.6$  mEq/l [range 132 to 140]、上気道炎21例;  $131.8 \pm 2.7$  mEq/lと比較し低Na血症が有意である( $p < 0.01$ )ことが判明した<sup>11)</sup>。低Na血症を呈した24例を検討すると内20例(83%)で輸液施行以前の入院時検査にて血清Na値は最低値を呈しており、輸液の影響は否定的であった。MERSの発症、回復と血清Na値の関係を調べたところ50%で脳梁等の可逆性病変の出現した日と最低Na値を呈した日は同日であった。著明な低Na血症を呈した3例(Na 121, 127, 129 mEq/l; 3例とも抗てんかん薬の内服なし)においては尿浸透圧、抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone; ADH)値より抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)と診断された。他の検査ではMERSに特徴的な異常所見は得られなかった。

### IV. 発症の機序、病態

病態については不明な点が多いが、想定される機序につきいくつか記述する。病変部の拡散が低下していることより cytotoxic edema を推測する報告も散見されるが、cytotoxic edema による ADC 低下は一般的に不可逆性と考えられている。病変部のADCが一時的に著明に低下したことからは cytotoxic edema よりも intramyelinic edema がメカニズムとして考えやすい<sup>1,2)</sup>。Intramyelinic edema は髓鞘ないし髓鞘間隙の浮腫であり髓鞘により水分子の動きが制限されたために拡散が制限された病態と考えられる。この病態はフェニルケトン尿症やメチオニニアデノシルトランスフェラーゼ(MAT I / III)欠損症<sup>18)</sup>などで報告されており、治療により信号は正常化しうる<sup>18)</sup>。しかしながら、病理的に髓鞘化していない日齢12の低酸素性虚血性脳症の新生児においても脳梁膨大部の一過性病変を認める<sup>6)</sup>ことからは、MERSの病態は intramyelinic edema だけでは説明がつかないことになる。神経線

維が非常に密に走行している脳梁膨大部では間質性浮腫であっても拡散能低下に働く可能性、軸索の浮腫が生じている可能性などが考えられる<sup>2)</sup>が現時点では結論は出ていない。

また、脳梁に病変を有しうることからは、二次性脳炎である急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) が鑑別に挙げられる。ADEMのMRI所見は、皮質下白質に両側非対称に多数のT1,T2延長領域を認め、脳梁が含まれることもあるが脳梁単独病変を呈することは稀とされる。また造影で病変の程度に応じ様々な造影効果を示し、何よりvasogenic edemaを反映してADCは高値ないし高値と低値の混在を示す。さらに病変出現から消失まで数ヶ月にわたることもMERSと異なっている。他の感染性脳症（急性壊死性脳症 [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 [AESD]、出血性ショック脳症症候群 [HSES]）とはその臨床像、画像所見ともに大きく異なっている。脳梁膨大部に可逆性病変を有する感染を伴わない病態として抗てんかん薬の投与ないし減量・中止<sup>19)</sup>と高山病 (high-altitude cerebral edema)<sup>20,21)</sup>があげられる。この2つの病態では、信号変化はMERSと全く同じであるが、病変は膨大部に限局しかつ円形ないし橢円形であることが多い。抗てんかん薬の投薬ないし減量・中止が脳梁膨大部に可逆性病変を来たす機序としては、intramyelinic edema、血液脳閥門の破壊によるvasogenic edema、ADH濃度上昇に伴い脳内の水分バランスが変動しcytotoxic edemaを来たすなどが推測されている。また、高山病では大脳の持続した血管拡張、自己調節能障害、毛細血管圧上昇、低酸素による血液脳閥門の生化学的な変化などが浮腫を引き起こしていると考えられている。MERSにおいて認められた低Na血症では、脳実質へ水分が流入し脳浮腫を来たしうる。16歳以下の小児では頭蓋内容量に比し脳が相対的に大きいため低Na性脳症の危険性が高い。低Na性脳症の臨床的特徴は頭痛、嘔気、嘔吐、混迷、けいれんとMERS患者の臨床症状と重複しており MERSが臨床的に低Na性脳症と重なり合う可能性が示唆される。

以上より脳梁膨大部に可逆性病変を有するMERS、抗てんかん薬の投与ないし減量・中止、高山病においては、電解質と水分の不均等による脳浮腫が共通した病因と想定される。ただし、部位特異性（脳梁膨大部）の理由は依然不明である。

てんかん、高山病以外にはhemolytic uremic syndrome、低血糖、神経性食欲不振症、白血病、

Extrapontine myelinolysis、Charcot-Marie-Tooth病、5-fluorouracilにおいて一過性の脳梁膨大部病変を認めたとの症例報告が散見される。うち、低血糖、神経性食欲不振症、Extrapontine myelinolysisでは脳の浸透圧変化が脳梁膨大部病変を引き起こした可能性が考えられる。

最近MERSを発症した姉妹例<sup>7)</sup>が報告され、またMERSを3回反復した症例（未報告）も存在する。これらの症例からはMERSの発症に何らかの遺伝素因の関与が示唆され、今後の検討が望まれる。

## おわりに

MERSは急性脳炎・脳症における新しい概念である。画像所見で1群と2群が同一のスペクトラムであること、低Na血症が有意に多いこと、異常言動・行動が多いことなど病像が明らかになりつつある。今後、病態の解明に向け更なる検討が必要と思われる。

## 参考文献

- 1) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 63: 1854-1858, 2004.
- 2) Takanashi J: Two newly proposed encephalitis/encephalopathy syndromes. Brain Dev 31: 521-528, 2009.
- 3) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al: Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: a case report and literature review. AJNR Am J Neuroradiol 25: 798-802, 2004.
- 4) Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al: Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. AJNR Am J Neuroradiol 27: 836-838, 2006.
- 5) Takanashi J, Hirasawa K, Tada H: Reversible restricted diffusion of entire corpus callosum. J Neurol Sci. 247: 101-104, 2006.
- 6) Takanashi J, Maeda M, Hayashi M: Neonate showing reversible splenial lesion. Arch Neurol 62: 1481-1482, 2005
- 7) Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, et al:

- Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; familial MERS? J Neurol Sci 290: 153-156, 2010.
- 8) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, et al: Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). J Neurol Sci in press.
- 9) Hashimoto Y, Takanashi J, Kaiho K, et al: A splenial lesion with transiently reduced diffusion in clinically mild encephalitis is not always reversible. Brain Dev 31: 710-712, 2009.
- 10) Takanashi J, Tada H, Kuroki H, et al: Delirious behavior in influenza is associated with a reversible splenial lesion. Brain Dev: 31: 423-426, 2009.
- 11) Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al: Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. Brain Dev 31: 217-220, 2009.
- 12) Okumura A, Noda E, Ikuta T, et al: Transient encephalopathy with reversible white matter lesions in children. Neuropediatrics 37: 1-4, 2006.
- 13) Inouye SK. Delirium in older children: N Engl J Med 354: 1157-1165, 2006.
- 14) 横田俊平ほか：インフルエンザに伴う臨床症状に関する調査研究 第1報 薬剤使用および臨床症状発現の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 111: 1545-1558, 2007.
- 15) 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[改訂版]. 2009.
- 16) 奥村彰久：インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状としての異常行動と熱せん妄. 小児内科 35: 1730-1733, 2003.
- 17) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al: Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. Brain Dev 31: 158-162, 2009.
- 18) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al: Reversible white matter lesion in methionine adenosyltransferase I/III deficiency. AJNR Am J Neuroradiol 25: 1843-1845, 2004.
- 19) Maeda M, Shiroyama T, Tsukahara H, et al: Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. Eur Radiol 13: 1902-1906, 2003
- 20) Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, et al: Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. J Cereb Blood Flow Metab 27: 1064-1071, 2007.
- 21) Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345: 107-114, 2001.

## 〈シンポジウム 3〉～小児急性脳炎と脳症のトピックス～

## 脳炎・脳症の治療について

細矢光亮

**【要旨】** 小児期の急性脳炎の原因には、単純ヘルペスウイルス、その他のヘルペス属ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、エンテロウイルス、日本脳炎ウイルスなどがある。これらの中で、麻疹、ムンプス、日本脳炎はワクチンによって予防すべき疾患である。本稿では、それ以外の脳炎・脳症として、単純ヘルペス脳炎、エンテロウイルス脳炎、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、けいれん重積型脳症を取り上げ、これら疾患に対する治療の可能性について述べる。

Key words: 単純ヘルペス脳炎、Herpes encephalitis

エンテロウイルス脳炎、Enteroviral encephalitis

亜急性硬化性全脳炎、Subacute sclerosing panencephalitis; SSPE

急性脳症、Acute encephalopathy

## 1. ヘルペス脳炎の治療

単純ヘルペスウイルスにはアシクロビルが有効である。単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインでは、1) 乳児期～学童期に、発熱に伴い意識障害や行動異常などの中枢神経症状をきたした場合には、ほかの明らかな病因がなければヘルペス脳炎を疑う、2) 急性脳炎を示唆する症状・症候、神経学的検査所見(画像診断、脳波、髄液検査)がある例を疑い例、髄液の単純ヘルペスウイルスDVAあるいは単純ヘルペスウイルス抗体価の有意な上昇があれば確定例とする、3) 単純ヘルペス脳炎疑い例の段階で抗ウイルス療法を開始する、としている。すなわち、ヘルペス脳炎に対しては、初期より十分量のアシクロビル投与が望まれる。しかしながら、アシクロビルの導入により致死率は改善してきているものの、後遺症を残す頻度は未だに高い。我々は、画像所見が現れる前に治療を開始し、ほぼ全治したヘルペス脳炎の9か月男児例を経験し、ガイドラインに従い、早期にヘルペス脳炎を疑い、確定診断が下される前に早期に治療を開始することが如何に重要なことを痛感した。

症例：9ヶ月女児

主訴：発熱、けいれん、左片麻痺

既往歴、家族歴：特になし

現病歴：平成〇年△月15日、鼻汁、咳嗽、38.5℃の発熱がみられ近医にて加療を受けた。17日までは元気であった。18日、嘔吐後より水分摂取が困難となり、夜38.9℃の発熱時に全身強直間代性けいれんがみられ、約20分持続した。近医に救急搬送されたが、左上肢麻痺があつたため当科を紹介された。当科受診時、意識清明で項部硬直なく、左上肢の筋力低下がみられるのみであった。翌19日(第1病日)、熱性けいれんの診断で、経過観察の目的で入院した。発熱は続くも、機嫌・哺乳力は良好であった。夕方、約30秒間の全身性痙攣を認めた。その後同様の痙攣を2回みとめ、ジアゼパムにて止痙攣した。頭部単純CTでは、明らかな異常所見を指摘できなかった。しばらくして意識が回復し、お座りやハイハイをするようになったが、部分発作(左手と左顎のピクツキ)を繰り返した。腰椎穿刺を施行し、単核球優位の髄液細胞数の軽度増加( $40/\mu\text{l}$ )を認めた。ヘルペス脳炎が否定できないため、髄液の単純ヘルペスウイルスPCRを依頼しつつ、アシクロビル30mg/kg/日の投与を開始した(図1)。第3病日に解熱、全身状態は改善し、ほぼ神経学的後遺症を残さず治癒した。後日、髄液中単純ヘルペスウイルスDVA陽性が判明し、単純ヘルペス脳炎と確定診断した。第10病日の髄液にてウイルス遺伝子陰性を確認して、第22病日

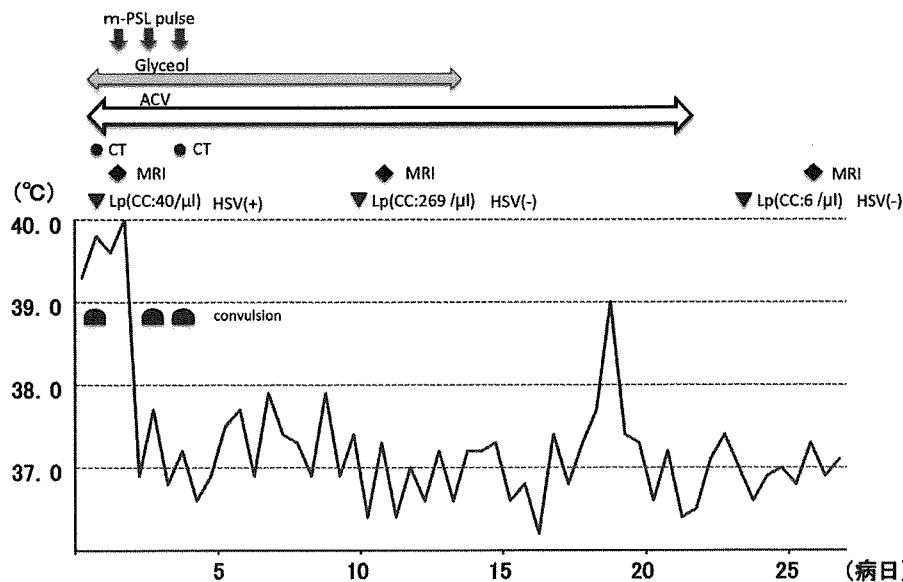


図1 単純ヘルペス脳炎に対するアシクロビルの効果

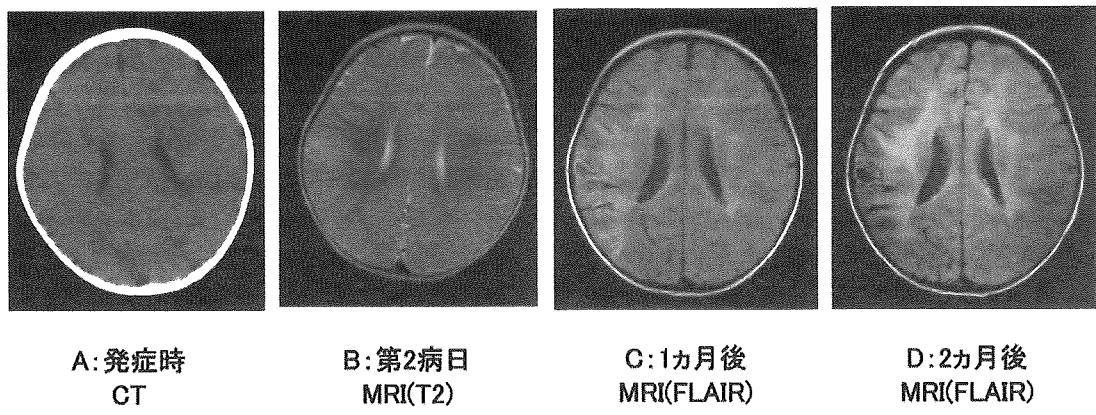


図2 単純ヘルペス脳炎の画像所見の変化

にアシクロビルを中止した。画像では、発症時の頭部CT検査(図2-A)では病変を検出できなかつたが、第2病日の頭部MRI検査T2強調画像(図2-B)にて右側頭部に高信号域を認め、回復期(図2-C,D)には同部位に囊胞を残した。

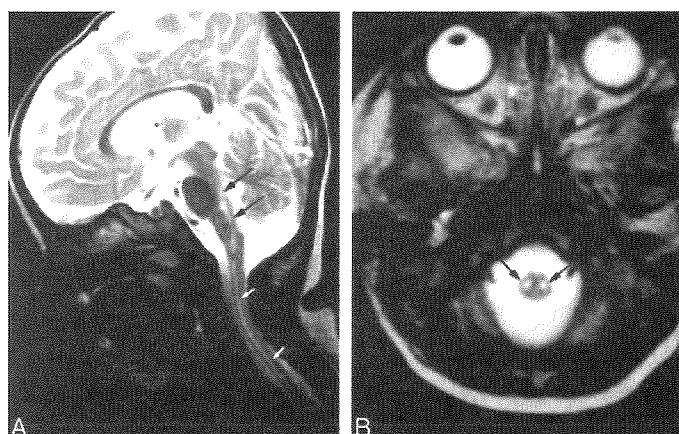
## 2. エンテロウイルス脳炎の治療

1990年代後半に、エンテロウイルス71感染に伴う脳幹脳炎症例が多数報告された。中枢神経症状を呈し、エンテロウイルス71感染が確認された41例の報告<sup>1)</sup>では、年齢は平均2.5歳(3カ月から8歳)で、多くは5歳未満、68%に手足口病、15%にヘルパンギーナを認め、90%が脳幹脳炎、7%が無菌性髄膜炎、10%に弛緩性麻痺を認めた。脳幹脳炎では、痙攣発作、振戦、失調、ミオクロース、脳神経症状

を呈し、7例が呼吸困難、チアノーゼ、無呼吸などの呼吸器症状を示し、その内の5例が入院後12時間以内に死亡(14%)した。

■年6月に手足口病を発症した1例<sup>2)</sup>は、2日後に傾眠、頻脈、多呼吸から、昏睡に至り、その後徐々に回復したものの、人工呼吸管理、酸素投与を必要としている。MRI画像検査では、橋～延髄～頸髄(図3-A)、および脊髄前角(図3-B)にT2高信号を認めている。剖検例においては、炎症のある脳幹部にエンテロウイルス71抗原が証明されており、一次性ウイルス脳炎と考えられる。

エンテロウイルスに対しては、ウイルスの細胞への吸着を阻害するプレコナリルが有効であり、髄液への移行も良好であることから、エンテロウイルス71感染に伴う脳幹脳炎に対しても治療効果が期待される。エンテロウイルス脳炎はまれではあるが、

A: 橋～延髄～頸髄に  
T2高信号を認めるB: 脊髄前角に  
T2高信号を認める

Am J Neuroradiol 1999; 20: 1889-95

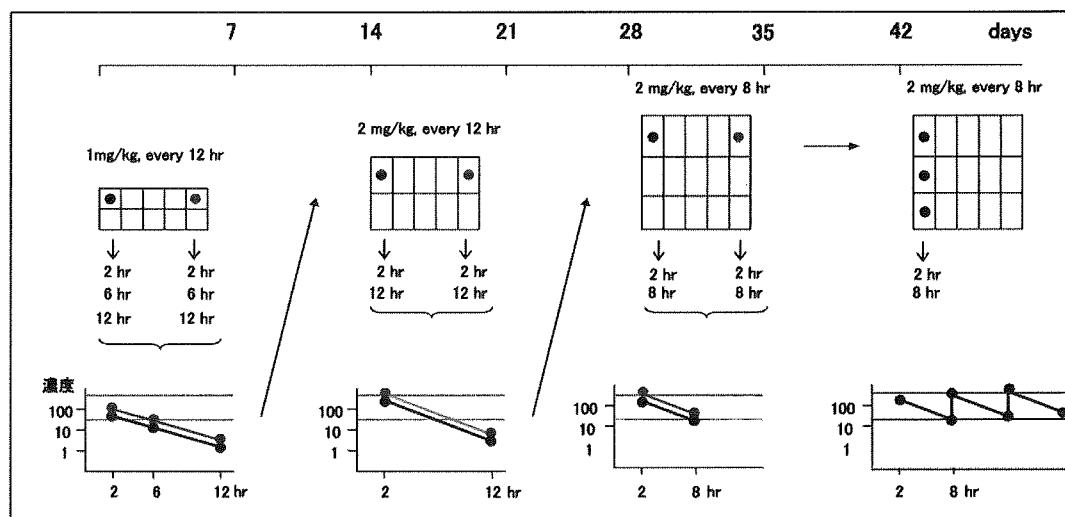
図3 EV71 脳幹脳炎発症後  
3か月のMRI (10か月女児)

発症後早期に治療を開始できるように、プレコナリルは本邦において承認されるべき抗ウイルス薬と考える。

### 3. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の治療

SSPEは、麻疹ウイルスが変異したSSPEウイルスによる遅発性ウイルス感染症である。本邦における発症は年間10例未満と少ないが、非常に重篤で致死率が高く、有効な治療法の開発が望まれている。

リバビリンは、広くRNAウイルスに対し効果を示す抗ウイルス薬で、臨床ではRSウイルスによる呼吸器感染症やラッサ熱などに効果があり、組織培養では麻疹ウイルスやSSPEウイルスに対して増殖抑制効果を示すことから、SSPEに対しても効果が期待される。動物を用いたSSPEモデルにおいて治療効果を示したことから臨床応用が試みられるようになり、現在SSPE患者に対しリバビリン脳室内投与療法が行われている(図4)。1回1mg/kg、1日2回の脳室内投与から開始し、髄液中のリバビリン濃度を



- 1mg/kgのリバビリンを、12時間間隔で1日2回、5日間、オンマヤリザーバーを介して脳室内に投与する。
- 1回目と9回目の投与後2, 6, 12時間に、リザーバーより逆流にて髄液検体を採取する。
- リバビリンの濃度を測定し、減少曲線より初期濃度(C0)と半減期(t1/2)を求める。
- 目標濃度を50-200μg/mlとする。
- 目標濃度を維持するよう、一回投与量と、投与回数を設定する。(SSPE診療ガイドラインより)

図4 リバビリン脳室内投与療法プロトコール

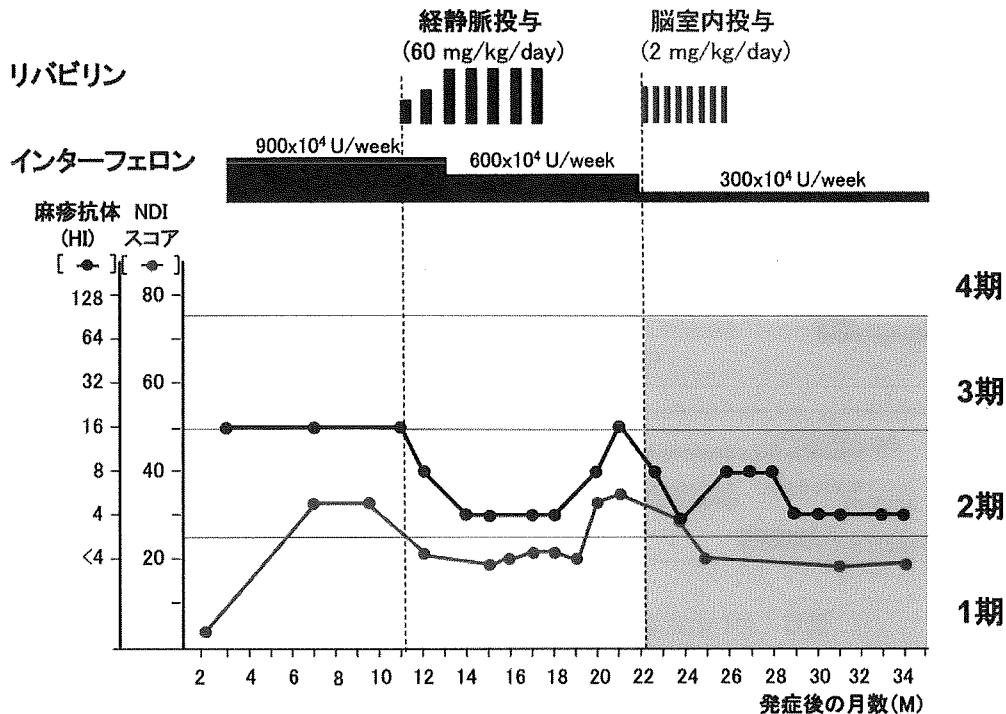


図5 SSPEに対するリバビリン脳室内投与療法の効果

モニターしながら、目標濃度を50-200 μg/mlとして、1回投与量および投与回数を調整していく。

リバビリン脳室内投与療法の効果は、全例に確実に有効であるとはいえないものの、早期に治療を開始した症例(図5)では、神経症状(NDIスコア)が改善するなど明らかな臨床的有効性が認められる。また、脳内におけるウイルス増殖の指標となる髄液中麻疹抗体値の低下も確認されている。まだ研究段階の治療法ではあるが、特に神経症状が進行する前の比較的早期の症例において有効性が認められることから、さらに検討する価値がある治療法と考えられる。

#### 4. けいれん重積型脳症の治療

インフルエンザなどの急性ウイルス感染症に伴う急性脳症は、高サイトカイン血症に伴う全身の血管障害が本態と推定されている。ステロイドパルス療法やガンマグロブリン大量療法などの抗サイトカイン療法の早期導入により、インフルエンザ脳症の予後に近年改善がみられるとされている。しかしながら、2相性の神経症状を呈する「けいれん重積型脳症」については、有効な治療法が確立されていない。このような症例では、急性期の髄液中にアポトーシスのマーカーであるチトクロームcは検出されず、回復期、大脳に浮腫～萎縮を認める時期になると髄

液中のチトクロームcが高値を呈することから、けいれん重積型脳症における脳の萎縮や神経系後遺症には神経細胞のアポトーシスが関連すると考えられる。そこで、けいれん重積型脳症重症例に、アポトーシスの抑制を目的にシクロスボリンA投与を試みたところ、臨床症状の改善と脳萎縮の軽減が認められた。

症例：5歳女児

既往歴：在胎32週 品胎の第2子として1500gで出生、発育・発達遅滞なし。2歳6ヶ月時に単純型熱性痙攣

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成□年×月11日より咳嗽・鼻汁あり。13日普段通り起床したが、午前10時腹臥位で流涎し、全身硬直、呼びかけに反応がなかった。近医に搬送され、39.8℃の発熱、四肢の振戦と意識障害を認め、ジアゼパムを静脈内投与された後、13時当院へ搬送された。来院時、四肢の硬直と意識障害が続いている。急性脳症と診断し、サイオペントールの持続静注、メチルプレドニンパルス療法とガンマグロブリン大量療法を行った(図6)。しかし、その後も発熱が持続し、抗けいれん薬の静注を中止しても意識の回復はみられなかった。画像診断(図7-A)では、右側大脳半球と左前頭部の皮質に浮腫所見を認め、けいれん重積型脳症と診断した。第12病日よりシクロスボリンによる治療(6mg/kg/日、経口投与)を開

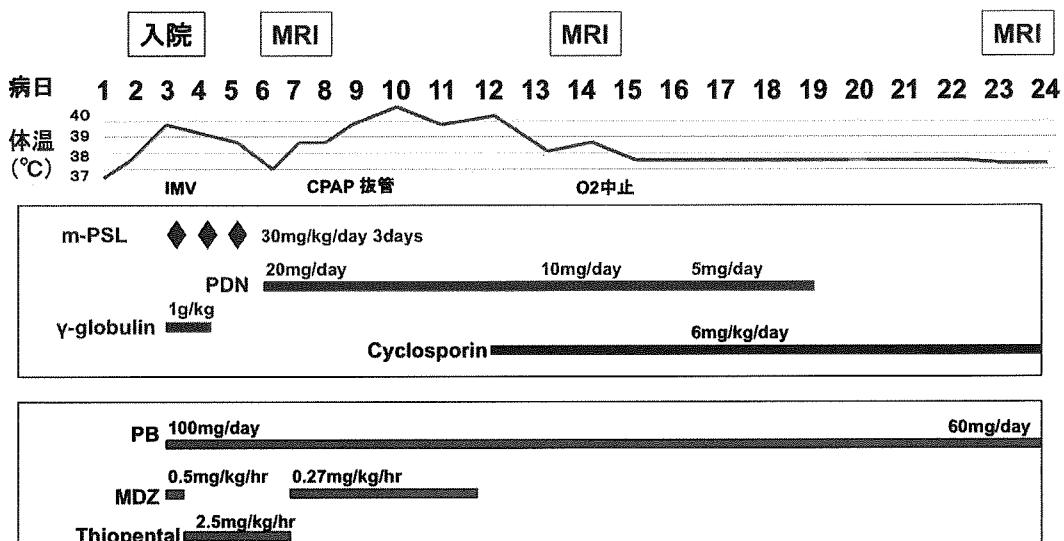


図6 けいれん重積型脳症に対するシクロスボリン療法の効果

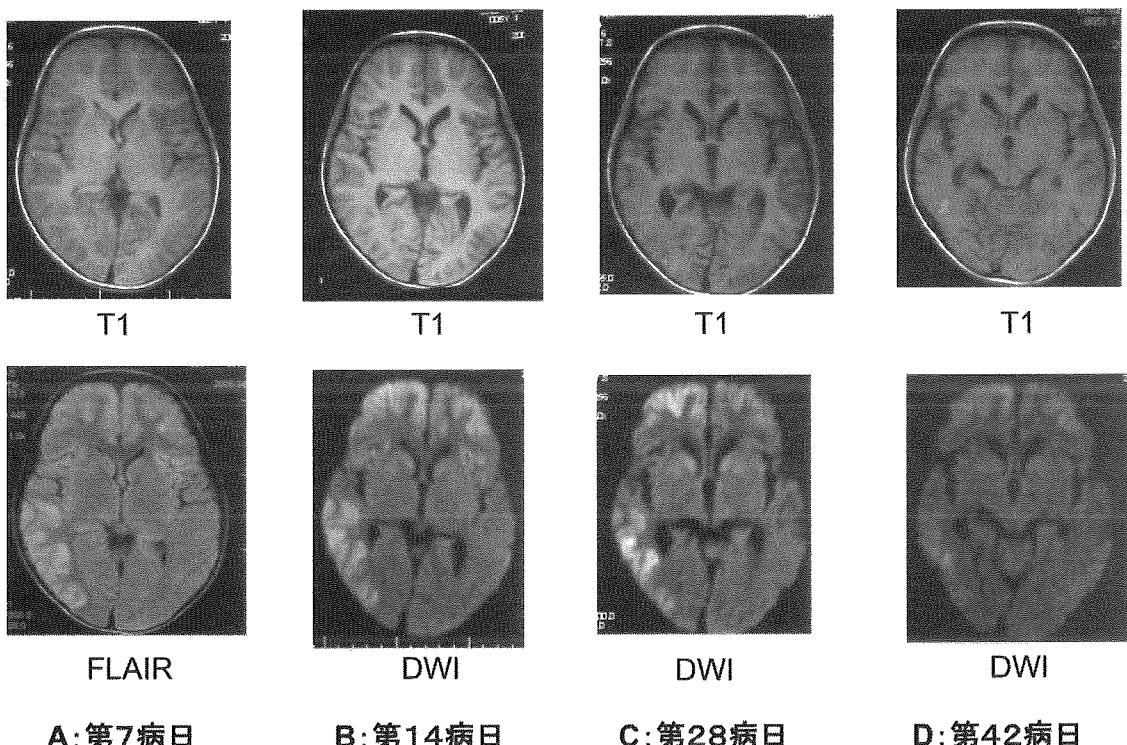


図7 けいれん重積型脳症の画像所見の変化

始したところ、第15病日より有意語、定頸がみられるようになり、23病日には笑顔がみられ、嚥下が可能になり、経口摂取を開始した。第40病日には独歩が可能となり、第46病日に退院した。現在、幼稚園に通園しており、4月に小学校普通学級入学予定である。頭部画像診断において、右側大脳半球と左前

頭部にMRIのFLAIR(図7-A)やDWI(図7-B)にて高信号を認めたが、回復期に明らかな脳萎縮所見を認めず、アポトーシスを抑制する効果があったものと推測された。神経学的予後不良が推定される症例には、アポトーシス抑制療法を積極的に試みる価値があると考えられた。

## 文 献

- 1) Huang C-C, Liu C-C, Chang Y-C, et al.  
Neurologic complications in children with  
enterovirus 71 infection. N Engl J Med  
1999;341:936-942.
- 2) Shen WC, Chiu HH, Chow KC, Tsai  
CH. MR imaging findings of enteroviral  
encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan.  
Am J Neuroradiol 1999; 20:1889-1895.

## 〈シンポジウム4〉～再興感染症と輸入感染～

## 狂犬病

高山直秀

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

Key words: 狂犬病, 人獣共通感染症, 曝露後発病予防, 輸入狂犬病, 曝露前免疫

Rabies, Zoonosis, Post-exposure prophylaxis, Imported rabies,  
Pre-exposure immunization

## 1. 日本における狂犬病小史

狂犬病は致命率の高さと独特の臨床像から古くから恐れられていたウイルス性人獣共通感染症（動物由来感染症）である。狂犬病の最古の記録は紀元前2,300年頃に発布された、飼いイヌが人間を咬んで被害者が狂犬病で死亡した場合に飼い主に罰金を命じる条文がある、エシュンナ法典とされている。一方、日本において、記録が明らかな狂犬病の流行は1732年の長崎に始まる。狂犬病は翌年には大分県下に伝播し、さらに山陽道、東海道に沿って広がり、1736年には徳川吉宗治下の江戸に達した<sup>(1)</sup>。この年に幕府の医官であった野呂元丈が日本で最初の狂犬病治療に関する著作『狂犬咬傷治法』を刊行している。本書には「それ狂犬の人をくらうことわが国いにしえいまだこれをきかず。近年異邦よりこの病いたりて、西国にはじまり、中国上方へ移りしところ東国にもあり」と狂犬病が外国から輸入されて流行した事情が簡潔に記されている<sup>(2)</sup>。その後も狂犬病の流行は局地的に発生していた。関東大震災が起きた1923年には全国での発生件数が2,702件、翌1924年には4,283件に達した。1925年からは飼いイヌへの狂犬病ワクチン接種が開始され、野良イヌの取り締まりなどの対策により、1934年以降の10年間は全国での

狂犬病発生件数を年間15件以下に抑えることに成功した。しかし、第2次世界大戦後の社会的混乱の中で再び狂犬病の発生件数が増加し、1949年にはヒトの狂犬病が76件、1950年には動物（ほとんどがイヌ）の狂犬病が850件を超えた<sup>(3)</sup>。この年、議員立法で狂犬病予防法が制定され、飼いイヌの登録、イヌへの狂犬病ワクチン義務接種、野良イヌの取り締まりなどの狂犬病対策が強力に進められた結果、1957年を最後に、ヒトでも動物でも、狂犬病の国内感染例はみられなくなった。

## 2. 狂犬病の特徴

狂犬病は、ラブドウイルス科リッサウイルス属に分類される狂犬病ウイルスによって引き起こされる代表的な人獣共通感染症の一つである。狂犬病は、狂犬病類似ウイルスと呼ばれ、狂犬病ウイルスと抗原性が異なるリッサウイルスの一部によっても引き起こされる<sup>(4)</sup>。これらのリッサウイルスは主に欧州、豪州、アフリカに棲息するコウモリの間で伝播されている。

狂犬病の疫学的特徴は、一部の島国や半島の国々を除いて全世界で発生していること、ほとんどすべての哺乳動物が罹患すること、アジアのように都市

部の野良イスの間で狂犬病ウイルスの感染環が形成されている都市型流行と欧北のようにキツネ、スカンク、アライグマなどの野生動物間で感染環が形成されている森林型流行があること、さらに南北米大陸ではコウモリが狂犬病ウイルスを媒介していることである。日本では、50年以上前に狂犬病は根絶されたが、発生頻度に差があるとはいえ、狂犬病の発生は世界の大部分の地域で今なおみられる。狂犬病による死亡者は年間5.5万人、うちアフリカで44%、アジアで56%が発生しているとWHOは推定している。アジアでは、特にインドで犠牲者が多く、患者の80%以上は農村部で発生している<sup>(5)</sup>。

臨床的特徴は、発病すればほぼ100%死亡すること、潜伏期が通常1-3ヶ月と長いこと、発病以前に狂犬病ウイルス感染の有無を知る検査方法が存在しないことである。一度発病した狂犬病に対する有効な治療法は確立されていないが、狂犬病危険動物に咬まれたあと、ただちに狂犬病ワクチンを接種する曝露後発病予防によって発症を免れる事は可能である。

### 3. 狂犬病の感染経路

狂犬病ウイルスは狂犬病動物の唾液中に高濃度に含まれるため、咬傷による感染がもつとも一般的な感染経路であり、素肌を咬まれた場合は衣類の上から咬まれた場合よりも発病率が高い。また手指や顔面を咬まれると、下肢を咬まれたときよりも、発病率が高く、潜伏期が短い傾向がある。特殊な感染経路の例として、多数のコウモリが生息する洞窟に入り経

気道的に狂犬病ウイルスに感染した例、狂犬病で死亡したウシの皮を剥いだときに皮膚の傷から感染したと考えられる例、実験室内で狂犬病ウイルス感染動物の脳を粉碎中に漏れ出た脳組織を含むエアロゾルを吸い込んで感染した例、角膜移植、腎臓、肝臓、血管片の移植などを介して狂犬病ウイルスに感染した例などがある<sup>(2, 6)</sup>(表1)。現在まで医学的に証明されたヒトからヒトへの狂犬病の感染例は、臓器移植を介する例のみである。

### 4. ヒトの狂犬病の症状と経過

ヒト狂犬病の経過は、潜伏期、前駆期、急性神経症状期、昏睡期に分けられる。狂犬病ウイルスの侵入門戸は通常患畜に咬まれた傷口である。唾液とともに体内に入った狂犬病ウイルスは傷口付近の筋肉細胞内で増殖し、神経筋接合部から神経細胞に侵入し、細胞質の流れにのって、1日に8~20mmの速度で、ゆっくりと上行する。やがてウイルスが脊髄に達するとはじめて症状が出る<sup>(7)</sup>。すなわち、狂犬病ウイルスが傷口から脊髄に達する前が潜伏期であり、脊髄に達してから脳に達するまでが前駆期となる。

潜伏期には15日程度から1年以上と大きなばらつきがみられる。患者の約60%では潜伏期が1-3ヶ月であるが、1年以上の潜伏期が7-8%の患者で記録され、最長例は、6年前にラオスで受けたイヌ咬傷が原因で米国に移住したのち発病した少女の例である<sup>(8)</sup>。

前駆期はウイルスが脊髄に達した時から始まり、2~10日続く。この時期には、一度治癒した咬傷部位

表1. 臓器移植による狂犬病感染例

患者	発生国	発生年	移植臓器	潜伏期	提供者病名
37歳、女性	米国	1979	角膜	4.5週	髄膜脳炎
36歳、男性	フランス	1980	角膜	33日	脳炎
41歳、女性	タイ	1981	角膜	22日	意識障害
25歳、男性	タイ	1981	角膜	31日	意識障害
62歳、男性	インド	1987	角膜	2日	不明
48歳、男性	インド	1987	角膜	248日	不明
40歳、男性	イラン	1994	角膜	26日	食中毒
35歳、男性	イラン	1994	角膜	40日	食中毒
53歳、男性	米国	2004	肝臓	21日	クモ膜下出血
50歳、女性	米国	2004	腎臓	25日	クモ膜下出血
18歳、男性	米国	2004	腎臓	27日	クモ膜下出血
55歳、女性	米国	2004	血管片	27日	クモ膜下出血

の疼痛、かゆみ、知覚異常などがほぼ半数の患者にみられ、発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感などの症状もある。

急性神経症状期は2日～7日間続く。患者は間欠的に強い不安感に襲われ、精神的に動搖するが、それ以外のときは意識清明である。患者の約半数では強い痛みを伴う咽頭喉頭のけいれんが起こるために、原因となる飲水を避けるようになり(恐水症)、後には水を見たり、水の音を聞いただけでもけいれん発作が誘発されるという。また喉頭のけいれんは顔面に冷たい風が当たっても誘発されるため、患者は風を避けるようになる(恐風症)。さらに進行すると、異常行動、見当識障害、高熱、錯乱、麻痺、運動失調、全身けいれん発作などが現れ、やがて昏睡に陥る<sup>(4)</sup>。

昏睡期に入ると、大きな血圧変動や不整脈、呼吸不全、心停止などが起こる。昏睡期は数時間から数カ月続くが、人工換気などの処置を行わなければ、昏睡に陥って間もなく呼吸が停止して死亡する。通常狂犬病に回復期はないと考えて良い。

## 5. 狂犬病の診断および検査法

狂犬病常在地でイヌなどの狂犬病危険動物に咬まれた既往歴があり、恐水発作のような典型的な症状があれば、臨床的に狂犬病と診断することは可能ではあるが、咬傷既往歴は不明であることが多く、臨床的診断は困難であることが多い。

狂犬病の生前診断は、唾液や髄液からの狂犬病ウイルス分離、皮膚生検標本、角膜擦過標本での蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によるウイルス遺伝子の証明などに基づく。いずれの検査法も狂犬病ウイルスが脳組織で増殖し、さらに脳以外の部位に広がったのちに陽性となるので、病初期の診断には役立たない。

すなわち、狂犬病の生前早期診断はほぼ不可能である。

## 6. 狂犬病の治療

発病してしまった狂犬病に対する有効な治療法は確立されていない。1980年代にインターフェロンが治療に応用されたことがあるが、無効であった<sup>(9)</sup>。これまで狂犬病発病後に救命できた症例が6例報告されているが<sup>(10-15)</sup>(表2)、うち1例は曝露前に狂犬病ワクチン接種を受けていた研究者であった<sup>(12)</sup>。

6例目は、15歳の女性で、左第2指をコウモリに咬まれたが、医療機関は受診せず、コウモリも検査できなかった。約1カ月後に左手の疼痛あり。その後に複視、嘔吐が現れたが、翌日の頭部MRI検査では異常がなかった。発熱、眼振、唾液過多が発現し、発症5日目に3次病院に入院した。入院時のMRI検査でも異常なく、血清中狂犬病抗体が102倍、髄液中狂犬病抗体が47倍であったが、後にそれぞれ1183倍と1300倍に上昇した。本症例では、狂犬病ウイルスが分離されず、PCRでも狂犬病ウイルス遺伝子が証明できず、狂犬病抗体上昇によって狂犬病と診断された。治療として、狂犬病ワクチンやRIGの投与を受けず、リバビリンの投与を受け、人工呼吸管理の下で、ケタミン、ミダゾラムなどの投与による強力な鎮静処置を受けた後に救命され、後遺症はあったが、改善して退院した<sup>(15)</sup>。退院後さらに改善して社会復帰できた。この症例での治療を基礎として、Milwaukee rabies protocol(MRP)が、ウイスコンシン大学より提唱された。2008年にMRPと同様の治療を受けて救命できた例が2例報告されたものの、症例の詳細は依然として明らかではない。

一方で、MRPに従った治療の失敗例の報告もある<sup>(16)</sup>。症例は34歳女性医師。ケニアの国立公園内で動物(コウモリ)がぶつかって来た。これを振り払つ

表2. 狂犬病発病後の救命例

患者	発生国	発生年	感染源	受傷部位	潜伏期	曝露前免疫	曝露後発病予防	回復期間	後遺症	文献番号
6歳男性	米国	1970	コウモリ a	左手指	20日	なし	あり(DERV)	6カ月	なし	11
45歳女性	アルゼンチン	1972	イヌ b	左腕	21日	なし	あり(SMBV)	13カ月	なし	12
32歳男性	米国	1977	実験室内感染	経気道感染	14日	あり(DERV)	なし	3カ月	失語症	13
9歳男性	日本	1992	イヌ a	顔面	19日	なし	あり(PVCV)	不明	四肢麻痺、黒内障*	14
6歳女性	イド	2000c	イヌ b	顔面、両手	16日	なし	あり(PCEC,HDCV)	6カ月	四肢硬直・不随意運動*	15
15歳女性	米国	2004	コウモリ d	左手指	約1カ月	なし	なし	不明	社会復帰	16

a: 脳組織検査にて狂犬病を確認

b: 臨床診断のみ

c: 記述内容より推定

d: 検査も観察もできず

DERV: アヒル胎児細胞狂犬病ワクチン

SMBV: 乳のみマウス脳狂犬病ワクチン

PVCV: ベロ細胞狂犬病ワクチン

PCEC: ニワトリ胎児細胞狂犬病ワクチン

HDCV: ヒト2倍体細胞狂犬病ワクチン

\* 後に死亡

たのち、鼻の右側に2ヵ所出血があるのに気づいた。傷は水と石鹼で洗い、アルコール消毒した。公園及び医療関係者に質問したが、イヌ、ネコ以外の狂犬病はないとの返事であったため、曝露後発病予防は受けなかった。受傷の23日後にめまい、倦怠感、筋肉痛が発現し、25日後に嚥下困難が現われて、26日後に入院した。入院時、唾液過多ではなく、恐水症もみられなかつた。嚥下困難はなかつたが、構語障害がみられた。RIG投与と狂犬病ワクチン接種（入院1、4、8、15日後）を実施した。入院3日目に、脱力、複視、唾液過多、音過敏が現れた。入院6日目に状態急激に悪化したため、気管内挿管し、集中治療室に収容された。リッサウイルスRT-PCR弱陽性と判明したため、入院7日目からMRPに従った治療が開始されたが、状態は改善せず、入院20日目に死亡した。入院2日目、7日目に採取した血清抗体検査では、リッサウイルス抗体はともに陰性であった<sup>(17)</sup>。

MRPによる治療失敗例が10例以上あることから、MRPは確立された治療法として認められていない。WHOは、狂犬病が確定診断された症例に対しては、苦痛を軽減するための緩和治療を推奨している<sup>(5)</sup>。すなわち、狂犬病危険動物に咬まれた後、ただちに狂犬病ワクチン接種を開始する曝露後発病予防が現在でも狂犬病死を免れる唯一の方法と考えるべきである。

## 7. 咬まれたからの狂犬病発病予防 (狂犬病曝露後発病予防)

狂犬病流行地で狂犬病危険動物（イヌ、ネコ、アライグマ、スカンク、コウモリなど）に咬まれた場合は、ただちに狂犬病ワクチン接種などによる発病予防（狂犬病曝露後発病予防）を受けることが、狂犬病死を免れる唯一の手段と考えるべきである。

WHOは狂犬病常住地で狂犬病危険動物に咬まれたときは、①水と石鹼で傷口を十分洗う、②アルコールやポビドンヨードなどの消毒液で消毒する、③組織培養不活化狂犬病ワクチンを、初回接種日を0日として、0日、3日、7日、14日、30日に接種し、0日に抗狂犬病免疫グロブリン（RIG）を注射する曝露後発病予防（エッセン方式）を受けるよう勧告している<sup>(5)</sup>。一般には破傷風予防のために、破傷風トキソイドも注射する。

タイ赤十字方式では、狂犬病が疑われる動物に咬まれたあと、上記①②の処置を行い、③1バイアル中2.5国際単位以上の抗原力値を含む組織培養不活化狂犬病ワクチンの0.1mlを0、3、7日は左右の腕

に皮内接種し、30、90日には一方の腕に皮内接種するか、30日に2ヵ所に皮内接種する方式である。タイ赤十字方式は少ない狂犬病ワクチン接種量でエッセン方式と同等の抗体産生が得られることが特徴である。WHOは、狂犬病ワクチンが不足する地域では、一人当たりの接種量を少なくできるタイ赤十字方式の実施を勧めている<sup>(5)</sup>。

狂犬病曝露後発病予防は同一の狂犬病ワクチンを用いて行なうことが望ましいが、狂犬病常住地で狂犬病危険動物に咬まれ、現地で外国製組織培養狂犬病ワクチン接種を1回ないし数回済ませて帰国した動物咬傷被害者に対しても、国産の狂犬病ワクチンを用いて曝露後発病予防を続行してよい<sup>(18)</sup>。ただし、海外で乳のみマウス脳由来ワクチンやヒツジ脳由来ワクチン（シンプル型ワクチン）の接種を受けた咬傷被害者では、接種スケジュールがエッセン方式とまったく異なるため、単純に続行することはできない。

狂犬病危険動物に咬まれたあと、直ちに狂犬病曝露後発病予防を開始しても、全例が発病を免れ得るとは限らない。受傷部位が顔面や手指であったり、腕に複数の咬傷を受けた被害者の中には、曝露後発病予防の途中で発病した発病予防失敗例も報告されている<sup>(19)</sup>。

## 8. 輸入狂犬病発病の懸念

欧米諸国では、狂犬病が主に野生動物の間で発生しており、ヒト狂犬病の発生はまれであるが、こうした地域からアジア、アフリカへの旅行者や滞在者の中から、渡航先で狂犬病ウイルスに感染し、帰国後に狂犬病を発病する輸入狂犬病が発生している。フランスでは1977年以降19例の輸入狂犬病が、イギリスでは1946年～2000年の間に20例の輸入狂犬病が報告され、ドイツでは、2004年と2005年にインドからの帰国者が狂犬病を発病している<sup>(20)</sup>。

日本でも、1970年に1例、2006年に2例の輸入狂犬病が発生した。1970年の輸入狂犬病はネパールのカトマンズでイヌに咬まれた大学生であったが、2006年の輸入例は2例ともフィリピンでイヌに咬まれた後に発病した60歳代の男性であった<sup>(21, 22)</sup>。当院ワクチン外来を狂犬病曝露後発病予防の目的で受診する海外咬傷被害者の年齢分布をみると20歳代が全体のほぼ半数を占め、60歳代の受診者は少ない<sup>(2)</sup>。このため、60歳代の輸入狂犬病症例が発生することは予想外であった。しかし、受診者の中に、フィリピンに滞在中の知人の飼いイヌに左上肢を咬まれ、その日のうちに加害イヌに歩行障害が現れたため、病院

を受診して狂犬病ワクチンと破傷風トキソイドの接種を受けたが、間もなく加害イヌが死亡したため、研究所で検査したところ、狂犬病ウイルス陽性であったため、さらにRIGの注射を受けて帰国し、当院にて曝露後発病予防を続けた60歳代男性がおり、他に退職後長期滞在中のインドネシアでイヌに咬まれて曝露後発病予防続行のため受診した男性がいたことから、退職後に生活費が安い東南アジア諸国に長期滞在している日本人が少なくないことが60歳代輸入狂犬病症例発生の原因と考えられた<sup>(23)</sup>。

日本人海外渡航者の数は2003年のSARS流行時を除いて1700万から1800万人台を記録しており、その多くがアジア地域を目的地としている。国内から狂犬病が消えて半世紀以上経過したために、日本人の多くは狂犬病に対する警戒心を失っており、狂犬病常駐地での不用意な行動から動物咬傷を受ける事例が多く、特に長期滞在者の場合には、狂犬病ウイルス感染を受ける危険が高くなるものと推測される。今後、輸入狂犬病発生を予防するためには、海外渡航者、特に長期滞在者への情報提供が不可欠であろう。

## 9. 咬まれる前の狂犬病予防法 (狂犬病曝露前免疫)

副反応がほとんどない組織培養狂犬病ワクチンが開発されてからは、狂犬病ワクチンによる副反応が大幅に軽減されたため、危険が予想される人々に狂犬病動物に咬まれる前にワクチンを接種することが可能になった(曝露前免疫)。WHOは、組織培養狂犬病ワクチンを初回接種日を0日として、0、7、21日または28日に接種するよう勧告している(5)。曝露前免疫を済ませた人も、狂犬病常駐地で狂犬病危険動物に咬まれた場合は、少なくとも0日と3日に狂犬病ワクチン接種を受けなければならないが、RIGの注射は必要がない。

一方、国産狂犬病ワクチンの添付文書では1ヵ月間隔で2回接種したあと、6ヵ月後に3回目の接種をするよう指示されている<sup>(24)</sup>。多くの渡航者は海外渡航が決定してから出国までの時間が1～2ヵ月程度なので、上記の接種予定で3回の接種を完了することは困難である。しかし、狂犬病が常駐する地域に長期滞在する人々や医療機関から離れた地方を旅行する人々は出発前に、少なくとも2回の狂犬病ワクチン接種を済ませておき、咬傷を受けたならただちに狂犬病ワクチン接種を受けるとよい。曝露前2回の狂犬病ワクチン接種でも、追加接種により狂犬病抗

体は速やかに上昇するので、十分な曝露後発病予防の効果が期待できる。狂犬病常駐地で動物を扱う予定のある渡航者は、狂犬病ワクチンを0、7、21または28日に注射するWHO方式で曝露前免疫を受けるとよい。

## 10. 狂犬病ワクチン供給不足への対策

2006年11月に輸入狂犬病が2例発生したのち、狂犬病ワクチンへの需要が急増し、狂犬病ワクチンの供給が不足する事態となったため、曝露後発病予防を優先して、緊急避難的に狂犬病曝露前免疫が制限された。WHOは組織培養不活化ワクチン接種とRIG投与による狂犬病曝露後発症予防を勧告しているが、曝露前免疫を受けていればRIGの投与は不要になる。RIGは入手が容易でないため、曝露後発病予防を確実なものにするためには、狂犬病曝露前免疫は不可欠である。狂犬病常駐地であるタイでは、一人当たりの狂犬病ワクチン接種量を減量した皮内接種法(タイ赤十字方式)が広く用いられており、WHOも狂犬病ワクチンが不足する地域での皮内接種方式採用を勧めている。国産狂犬病ワクチンを皮内接種した場合の有効性と安全性に関する十分なデータはまだ発表されていないが、国産狂犬病ワクチンを0-7-28日に0.1mLを2ヵ所ないし1ヵ所に皮内接種した、当院での小規模な接種試験では、3回目接種2週後には、いずれの接種量であっても、全例で抗体価が、発病防御レベルとされる0.5 EU/mL以上となり、有効性が確認できた<sup>(25)</sup>。また、接種部位の発赤、腫脹がみられたが、重大な副反応はなく、安全性も十分と考えられた。今後、再び狂犬病ワクチンが供給不足に陥った場合には、皮内接種方式による曝露前免疫を考えてもよいであろう。

## 11. おわりに

日本から狂犬病が消えて約半世紀が経過した。しかし、狂犬病の発生がない国は例外的存在であり、航空機で数時間で到達できるアジアの国々では今なお多数の狂犬病犠牲者が発生している。日本人は狂犬病に対する警戒心がないため、海外でイヌなどの狂犬病危険動物に咬まれる危険が大きいため、輸入狂犬病は発生する可能性がある。輸入狂犬病の発生を阻止するためには、海外渡航者への情報提供を十分に行うとともに、狂犬病流行地でも容易に入手できないRIGを投与しなくとも曝露後発病予防の効果が十分得られるように、海外渡航者への狂犬病曝露

前免疫を普及させる必要がある。一方、国内では狂犬病ワクチンを常備している医療機関が偏在しており、RIGは市販されていないなど、輸入狂犬病に対する医療体制は不十分であるため、今後は狂犬病曝露後発病予防ばかりでなく、曝露前免疫にも対応できる医療機関の整備が求められる。狂犬病は「予防できるが、治癒させえない疾患」であり、また決して「過去の病気」でもないことを忘れてはならない。

## 文 献

- (1) 唐仁原景昭 わが国における犬の狂犬病の流行と防疫の歴史 日本獣医史学雑誌 2002;39: 14-30.
- (2) 高山直秀：ヒトの狂犬病—忘れられた死の病、p.17-21、24-25、106-107 時空出版、2000.
- (3) 上木英人 東京狂犬病流行誌 復刻版 p.4-5 時空出版 2007
- (4) Jackson AC. Human disease In Rabies, Jackson AC, Wunner WH eds. Academic Press, USA, 2002, p220-244.
- (5) WHO expert consultaion on rabies - First report. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series No.931. 2005.
- (6) Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutler WL, Ksiazek TG et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. N Engl J Med. 2005; 352: 1103-1111.
- (7) Fishbein DB, Robinson LE Rabies. N Engl J Med 329: 1632-1638, 1993.
- (8) Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. N Engl J Med. 1991; 324: 205-211.
- (9) CDC Imported human rabies MMWR 1983; 32 : 78-80、85-86.
- (10) Hattiwick MAW, Weis TT, Stechshulte CJ et al. Recovery from rabies. A case report. Ann Intern Med 76: 931-942, 1972.
- (11) Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E et al. Recovery from rabies in man. Ann Intern Med 85: 44-48, 1976.
- (12) CDC Rabies in a laboratory worker-New York. MMWR 26: 183, 1977.
- (13) Alvarez L, Fajardo R, Lopez E et al. Partial recovery from rabies in a nine-year old boy. Pediatr Infect Dis J 13: 1154-1155, 1994.
- (14) Madhusudana SN, Nagaraj D, Uday M et al. Partial recovery from rabies in a six-year -old girl. Int J Infect Dis 6: 85-86, 2002.
- (15) CDC Recovery of a patient from clinical rabies—Wisconsin, 2004. MMWR 53: 1171-1173.
- (16) Hemachudha T, Sunsaneewitayankul B, Desudchit T, Suankratay C, Sittipunt C, Wacharaplaesadee S, et al. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. J Neurovirol. 2006; 12: 407-409.
- (17) Robert C. et al. human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. CMAJ. 2008; 178: 557-561.
- (18) 高山直秀、菅沼昭彦、笠井大介、倉井大輔 外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病曝露後発病予防を受けた人々における狂犬病抗体価 感染症学誌76、882-887、2002.
- (19) Wild H Choomkasien P Hemachudha T et al. Failure of rabies postexposure treatment in Thailand. Vaccine 7: 49-52, 1989.
- (20) 井上智 世界における狂犬病の発生状況および狂犬病侵入のリスク 病原微生物検出情報 26、204-206、2004.
- (21) 山本舜悟、岩崎千尋、大野博司、二宮清 本邦36年ぶりの狂犬病輸入症例の報告—京都の事例 病原微生物検出情報 2007;28:63-64.
- (22) 高橋華子、相楽裕子、藤田せつ子、林宏行、吉田幸子、井上智、佐多徹太郎 36年ぶりに国内で発生した狂犬病の臨床経過と感染予防策 病原微生物検出情報 2007 ; 28 : 64-65.
- (23) 高山直秀 狂犬病：今、何をすべきか 感染・炎症・免疫 2007 ; 37 : 264-267.
- (24) 高山直秀 狂犬病ワクチン 日本ワクチン学会編 ワクチンの事典 p.224-228. 朝倉書店 2004.
- (25) 柳澤如樹、高山直秀、中山栄一、菅沼明彦 0-1-6 カ月皮内接種方式による狂犬病抗体価の検討感染症学誌 印刷中

## 〈シンポジウム 4〉～再興感染症と輸入感染～

## 脳ヒストプラズマ症

亀井克彦

【要旨】ヒストプラズマ症は高度病原性真菌による輸入真菌症の一種であり、肺から感染し全身に播種する。通常、脳ヒストプラズマ症はヒストプラズマ症の全身播種の一型として出現する。髄膜炎、脳膜瘍などの形をとる事が多いが、特徴的な症状、所見に乏しいため、該当する海外渡航歴から積極的に疑う必要がある。疑いがある場合、感染事故の原因となる培養は可能な限り避け、抗原・抗体測定、塗沫・病理組織診断等を用いて診断する。類似した病態を示す疾患が多い事から、他疾患と混同する事のないよう十分な注意が必要である。

Key words: ヒストプラズマ症、輸入真菌症、感染事故

histoplasmosis, imported mycoses, biohazard

## 1. 日本における狂犬病小史

世界各地には風土病としてさまざまな感染症が流行しており、真菌感染症も例外ではない。本来日本には生息していない真菌による感染症が我が国で見られた場合これを輸入真菌症と総称し、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症などが知られている（表1）。輸入真菌症の特徴としては：1) 原因菌はどれも危険度レベル3にあり、病原性（感染力）が強い。このため一般的な深在性真

菌症に見られる免疫不全を有する患者のみでなく健康な人も容易に感染する。2) 原因菌のもつ高い病原性と浮遊性・飛散性のため、培養検査中の感染事故が起こりやすい、3) 一般的な深在性真菌症に比べて全身に広がりやすい、4) 病型や病態、診断法が日本の真菌症とは病態が異なることが多い、5) 医療情報が十分に行き渡らないため正診に至り難い一方、近年増加が著しいことから、大きな社会問題となりつつある、等が挙げられる。本項ではヒストプラズマ症をその中枢神経系病変を含めて解説する。

疾患名(原因菌)	主な流行地	危険因子	標的臓器(病態)	中枢神経系 病変	潜伏期	診断法 §	治療法
コクシジオイデス症 ( <i>Coccidioides immitis</i> )	北米(アリゾナ、カリフォルニア、ニューメキシコ、テキサス)、メキシコなど中南米)	細胞性免疫障害(AIDSなど)、糖尿病、妊娠、COPD、喫煙、人種など	肺、皮膚、髄膜、骨など	多い	1~4W	病理、抗原、抗体(培養)	*1)急性肺コクシジオイデス症:播種型:抗真菌剤 2)慢性肺コクシジオイデス症:切除あるいは抗真菌薬
ヒストプラズマ症 ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	北米(オハイオ一ミシシッピー渓谷)、中南米、東南アジア(タイなど)、オセアニア、アフリカ(ズボアジ型)など	細胞性免疫障害(AIDSなど)、COPDなど	肺、肝、脾臓、骨髄	多い	1~4W	病理、抗原、抗体(培養)	*抗真菌薬
パラコクシオイデス症 ( <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> )	中南米(ブラジル、コロンビア、ペルーなど)	飲酒、喫煙、男性	肺(肺炎、肺線維症)、皮膚粘膜(潰瘍)、リンパ節、副腎	稀	数ヶ月から数十年	病理、抗体、培養	1)抗真菌薬、2)サルファ剤
マルネッフェイ型ベニシリウム症 ( <i>Penicillium marneffei</i> )	タイ、中国南部、ベトナムなど	細胞性免疫障害(AIDSなど)	肺、肝、脾臓など	稀	—	病理、培養	抗真菌薬
プラストミセス症 ( <i>Blastomycetes dermatitidis</i> )	北米(ウイスコンシン、イリノイ、オハイオ一ミシシッピー渓谷)、アフリカ、中南米など	細胞性免疫障害(AIDSなど)	肺、皮膚、骨、前立腺など	稀	4~6W	培養、病理、抗体	抗真菌薬

表 1: 輸入真菌症一覧

§:これらの原因真菌はいずれも高度病原性であり、原則的に培養は避ける

\*:病態や病状によっては無治療で経過観察とする場合もある

## ヒストプラズマ症とはなにか

1) 原因菌：本症は二形性真菌である *Histoplasma spp.* による感染症である。ヒトのヒストプラズマ症は原因菌の種類によりカプスラーツム型とズボアジ型に大別されてきた。このうちカプスラーツム型の原因菌は二形性真菌である *Histoplasma capsulatum* であるが、近年、ヒストプラズマ属の真菌に関して再分類が提唱されており、*H. capsulatum* と *H. duboisi*, *H. farciminosum* との異同に関するさまざまな意見がでている<sup>(1)</sup>。主な感染経路は分生子(胞子)の吸入であるが、本菌はコウモリや鳥類の糞で増殖する傾向があり、コウモリの洞穴探検などによる集団発生がしばしば報告されている<sup>(2)</sup>。培養しても肉眼的には特徴に乏しく本菌を疑う事が困難なため、本菌による感染事故の一因となっている(図1, 2)。

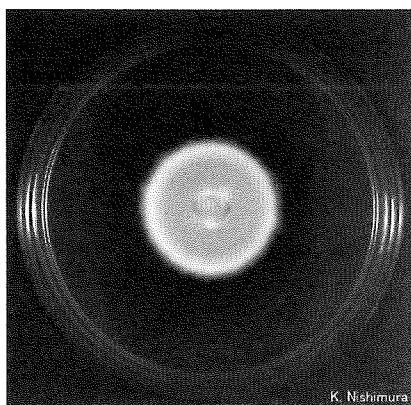


図1：*Histoplasma capsulatum* の巨大集落。特徴的所見に乏しく、この状態で本菌を疑うのは困難である(千葉大学真菌医学研究センターHP - 真菌放線菌ギャラリーより)。

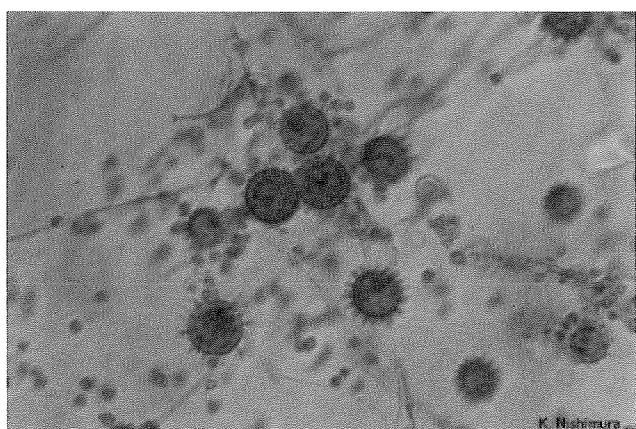


図2：*Histoplasma capsulatum* の顕微鏡写真。特徴的な有棘生の大分生子を認める(x400, 千葉大学真菌医学研究センターHP - 真菌放線菌ギャラリーより)。

2) 流行地域・疫学：ヒストプラズマ症の流行地域は広汎であり、おそらく日本の輸入真菌症の中では最大であろう。米国ミシシッピー川下流域(インディアナポリスなど)や東南アジア(以上、主にカプスラーツム型)、アフリカ(ズボアジ型)など広汎な地域を流行地としている。米国では毎年10万人あまりが新たに感染している。わが国ではこれまで60例あまりが報告されているが、大部分の症例が過去10年ほどの間に集中しており、近年急速な増加傾向にある<sup>(3)</sup>。ただし、海外渡航歴のない場合が約10%ほど報告されている点に注意が必要である。歴史的には、戦前に *H. capsulatum* が国内の自然環境内で生息していた可能性も一部で指摘されている。実際、わが国の自然環境は *Histoplasma capsulatum* にとってそれほど生息しにくいものではなく、地球温暖化に伴って本菌がわが国に定着しつつあるという推測もある。いずれにしても、我が国のヒストプラズマ症は、海外渡航歴のない症例が無視できないほど含まれている点で、輸入真菌症としてきわめて例外的である。このため、輸入真菌症に共通な診断手順である「海外流行地域への訪問歴」の確認が、かならずしも診断上有効に作用しないことをよく認識しておく必要がある。なお、わが国の症例は大部分がカプスラーツム型であるため、以下、このタイプに関して説明する。

3) 病態：吸入すると肺炎を起こすが(急性肺ヒストプラズマ症)、基礎疾患のない場合、しばしば感染はこの段階で終了し、以後自然治癒に向かうことが多い。しかしどきには治癒に至らず線維化や肉芽腫を中心とした慢性の肺病変を形成したり(慢性肺ヒストプラズマ症)、肺病変にとどまらず主に細網内皮系を中心とした全身に播種していくことがある(播種型肺ヒストプラズマ症)。健常人の多くは前述の自然治癒の経過をたどるが、暴露量や菌の病原性の強さなどにより、現実には全身播種に至る例も稀ではなく、健常人の感染であっても油断できない。また、結核と同様に一度治癒した後、後年再燃することがしばしばあり、主治医、患者とも再発に対する認識が必要である。

4) 危険因子：AIDS やステロイド薬投与などによる細胞性免疫機能障害が知られているが、健常人も感染することを忘れてはならない。病型によりCOPDなども危険因子となりえる(病型の項参照のこと)。

頻度	全身播種型の10-20%程度に見られる。稀に単独臓器感染として発症
病態	慢性髄膜炎(約40%)、脳膿瘍(約1/3)、びまん性脳炎(約16%)、水頭症、心内膜炎に伴う脳塞栓など
症状	非特異的。頭痛 > 髄膜刺激症状、神経学的徵候、運動失調、性格変化、脳神経症状
髄液所見	リンパ球↑(90%)、蛋白↑(80%)、glucose↓(82%)
髄液培養	陽性率は27-50%程度。大量の髄液(10ml以上)を用いないと陽性率低い。培養時に感染事故の危険性があり、基本的には培養を行わない
血清診断(髄液)	診断的価値高い。抗体陽性(感度80%)、抗原陽性(感度28-67%、特異度96%)
治療	amphotericin B (AmBisome 5.0mg/kg)で開始し、安定したら itraconazole へ移行
その他	PCRなど(確立した方法はなく、まだ研究段階)

表2：脳ヒストプラズマの特徴

### ヒストプラズマ症の病型

主要な病態としては、急性、慢性の肺ヒストプラズマ症。播種型ヒストプラズマ症に大別されるが、更に細かな病型が存在する。

#### 1) 急性肺ヒストプラズマ症

潜伏期は1-4週間程度。症状は感冒様症状や結節性紅斑、多形滲出性紅斑などの皮膚病変など。この皮膚病変は反応性のものであり、生検しても本疾患に特異的な所見は得られず、また菌も存在しない。胸部画像(胸部X線写真、CTなど)は正常、粒状影、肺門リンパ節腫大、胸水、結節などさまざまである。健常人の多くは自然治癒するが一部は2)3)へと進行する。とくに細胞性免疫の障害がある場合は播種型病変の危険性が高い。

#### 2) 慢性肺ヒストプラズマ症

中年の男性に多く、基礎疾患としては軽度の免疫不全(糖尿病など)やCOPDが多い。病態は急性の肺炎像から線維化が進行し、放置すると呼吸不全によりしばしば予後不良となる。画像は上葉中心の線維化や空洞、浸潤影などである。肺結核やサルコイドーシス、ある種の肺線維症と誤認される場合があり、注意する必要がある。意識していないと概して診断の難しい病型である。

#### 3) 播種性ヒストプラズマ症

細胞性免疫障害(AIDSなど)が多い。発症は急性か、あるいは慢性に経過することもある。急性型では高熱、衰弱、粘膜潰瘍、肝脾腫、貧血、髄膜炎等

を呈するが、胸部画像はしばしば正常である。一方、慢性型では口腔粘膜潰瘍、肝脾腫を中心となることが多いが、その他に副腎病変による副腎機能障害、心内膜炎、髄膜炎等を呈する。急性型と同様に胸部画像は正常のことが多い。

#### 4) 中枢神経系ヒストプラズマ症(脳ヒストプラズマ症)

ヒストプラズマ症における中枢神経系病変は多くは播種性ヒストプラズマ症の一病変として現れ頻度は10-20%程度とされるが、稀に単独臓器感染の形をとることもある。病態は慢性髄膜炎(40%)、さらには真菌症としては脳膿瘍が比較的多く中枢神経系病変の約1/3を占めるとされるが、その他びまん性脳炎(16%以下)、水頭症等が挙げられる(図3)。

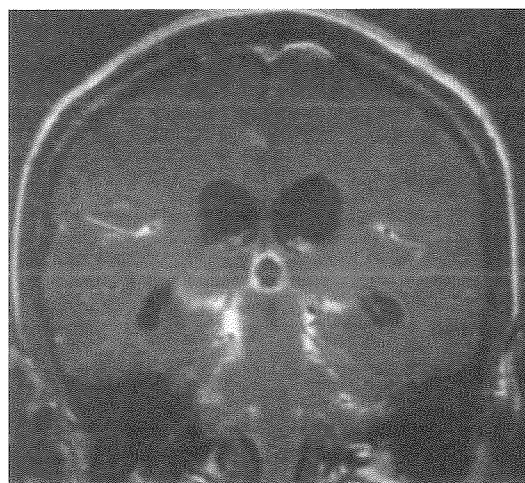


図3：脳ヒストプラズマ症患者のMRI所見(東京大学医学部附属病院神経内科 山本知孝先生、濱田雅先生のご好意により文献4より転載)

症状は、頭痛が多く、他に髄膜刺激症状、神経学的徵候、運動失調、性格変化、脳神経症状等を呈することが多い。髄液所見では、リンパ球増加(90%)、蛋白増加(80%)、glucose低下(80%)などがあり、結核性髄膜炎との鑑別も重要である。他の播種型ヒストプラズマ症と同様に、明らかな基礎疾患のない患者にも発生するがあることを忘れてはならない<sup>(4)</sup>。なお、髄液の抗原・抗体検査などは診断的価値が高い(診断法の項参照)。

### 診断法

1) 培養・同定：確定診断に結びつく検査法であるが発育は遅く(2週間は培養すること)、さらに細菌検査室での感染事故の原因となるので、安易に培養しないことが大切である。どうしても培養を行いたい場合は事前に検査技師との綿密な打ち合わせが必要である<sup>(5)</sup>。もともと培養陽性率は必ずしも高くなく(特に髄液)、検査としての意義や危険性を考えると、以下の病理検査や血清診断を重視してこれらを積極的に施行すべきと考えられる。

2) 塗抹・病理：病態により、マクロファージ内に細胞内酵母として見える場合や、壊死組織内などの一般的な酵母として見える場合がある(図4)。いずれも重要な所見であり特に前者は本症を積極的に疑わせる所見であるが、類似の所見は他の真菌症でもみられ、本症の確定診断とはならない点に注意が必要である。特にマルネッフェイ型ペニシリウム症の病理像は酷似しているうえ、流行地も重複している場所が多いため、この所見と海外渡航歴のみでヒスト

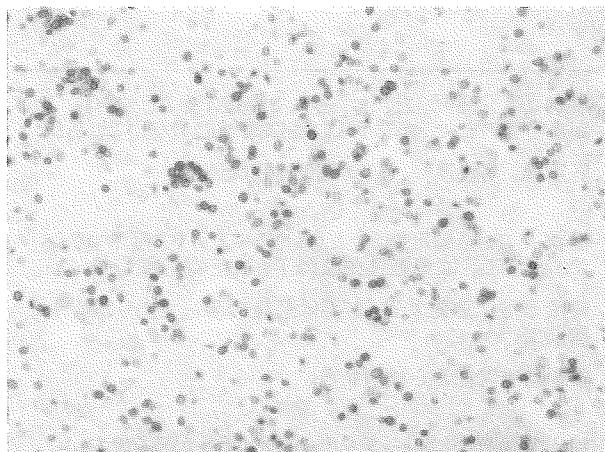


図4：ヒストプラズマ症の病理組織所見。二形性真菌であるため、感染すると酵母形となるが、この所見からはさまざまな酵母感染症が考えられ、ヒストプラズマ症はその一つに過ぎない(x400。Grocott染色)。

プラズマ症と断定することのないように注意する。

3) 血清診断：培養の感度や危険度を考えると、いわゆる血清診断はきわめて重要である。抗原診断は米国の一社のみが行っている。血清を用いた抗原診断の成績は不完全な文献的報告が散見され、評価が高すぎる印象があるが、尿中やBAL中の測定は比較的高い感度が期待できる<sup>(6)</sup>。抗体検出はいくつかの施設で行われており、わが国では千葉大学真菌医学研究センターなどで測定している。(1→3)-β-D-グルカンもある程度上昇する例が多いが、まだデータ蓄積が不十分であり、臨床的意義は確定していない。なお、中枢神経系病変の場合、上記に加えて髄液の抗体、抗原測定が有意義である。診断に結びつくものとして、培養陽性(27-50%?)、抗体陽性(感度80%)、抗原陽性(感度28-67%、特異度96%?)などがある。培養成功率はそのまま培養したのでは概して低く、陽性率向上のためには、大量の髄液を用いるなどの工夫が必要である。

### 治療法

抗真菌薬を用いる。アムホテリシンB(AmBisome)あるいはアゾール薬を用いるが、アゾール薬の中ではitraconazoleがもっとも安定した効果を示しており、fluconazoleの効果は若干劣る<sup>(7)</sup>。このためfluconazoleはあくまで第2選択薬となる。急性肺ヒストプラズマ症の場合は、基礎疾患、全身状態などによっては慎重な経過観察を行って、経過がよければそのまま無治療とする場合もある。

一方、脳ヒストプラズマ症では予後不良なので積極的に治療する必要がある。

AmBisomeあるいはamphotericin Bで治療を開始し、奏功したら続けてitraconazole 400-600mg/日を1年以上使用する。髄液所見の正常化が治療終了の目安となるが、この点で髄液中の抗原値の低下や陰性化の意義については確定していない。

### 予後

全身播種は死亡率が高く、特に基礎疾患のある場合は予後不良である。予後改善には早期の診断が大切と思われる。たとえば、一般的にヒストプラズマ症というと肺の多発結節影を呈する疾患として有名だが、実際には肺線維症、肝脾腫、副腎腫瘍など多彩な病態を呈するため、他疾患と誤認されている可

能性を常に考えることが早期診断と予後の改善に重要であろう。中枢神経系病変でも、原因のはつきりしない場合、本疾患を一度は疑ってみるという姿勢が大切と考えられる。

### どのようなときに疑うか

ヒストプラズマ症は他の疾患と症状、所見などの共通点が多く、積極的に疑わないと誤認に結びつきやすい。紛らわしい疾患は病態により異なるが、疑うべきケースの例としては以下のようなものが考えられよう。

- ・急性肺ヒストプラズマ症：該当する渡航歴があり、本症に合致する胸部画像、感冒様症状、結節性紅斑などがある。
  - ・慢性肺ヒストプラズマ症：該当する渡航歴に基礎疾患(COPD)を伴い、特徴的な画像(結核類似の線維化病変<sup>(8)</sup>)を有する。
  - ・播種性ヒストプラズマ症：該当する渡航歴があり、基礎疾患(細胞性免疫障害)を有していて、進行する粘膜潰瘍、肝脾腫、貧血などを呈する。副腎病変のみが主体になっている場合は、副腎腫瘍と間違われることが多い<sup>(9)</sup>。
  - ・脳ヒストプラズマ症：該当する渡航歴があり、リンパ球主体の慢性髄膜炎、脳膿瘍、画像(focal intracerebral abscess)、基礎疾患としてAIDSなどがあり、原因となる他の原因が見当たらぬ。
- なお、いずれの場合も、渡航歴がはつきりしない場合もあることを認識しておく必要がある。

### 今後の展望

1) 診断法としては、すでに抗原診断、抗体診断法が開発されているが、問題点も多い。とくに抗原診断に関しては、実施している会社が実質的に1社に限られており、成績の詳細がわかりにくい点が指摘されている。実際、個人的な印象としては、血清を用いた場合、一般に報告されている性能に比べると感度がやや低いという印象を持っている。現在、新しい診断法として、改良型抗原診断の開発が進んでいる<sup>(10)</sup>。遺伝子検出法ではBAL、血液、髄液を用いたPCR法、また、病理組織を用いたFISH法などの開発が進んでいる。

2) 治療薬としては、voriconazole<sup>(11)</sup>、posaconazole<sup>(12)</sup>(本邦では未発売)などの有効性が期待されており、一部で優れた結果が報告されている。とくに前者は髄液移行が優れていることから、脳ヒストプラズマ症に対する効果が期待されている。

### おわりに

これまで輸入真菌症というと病原性の高さやわが国における患者数の多さから、コクシジオイデス症がその代名詞のようにされてきた。しかし、過去数年のうちに、コクシジオイデス症を上回る速度でヒストプラズマ症の増加がみられ、もはやヒストプラズマ症がもっとも重要な輸入真菌症となりつつある<sup>(13)</sup>。いずれも中枢神経系を侵すことが多いが、コクシジオイデス症に比べると重篤な基礎疾患を持っている症例が多いためか、予後はむしろコクシジオイデス症よりも悪い。

何をきっかけにして疑うか	該当する海外渡航歴がある 病型、病態が多彩である 特別な基礎疾患は必要ない	潜伏期から確認。ただし、遅れて発症することや再燃がある。また、ヒストプラズマ症は渡航歴のないことあり 肝脾腫、粘膜潰瘍、リンパ節腫脹など
診断はどうするか	むやみに培養しない 血清診断法、病理診断法が有用な場合が多い (1→3)-β-D-グルカンが増加しない疾患もある	健常人でも感染可能。ただし、ヒストプラズマ症やコクシジオイデス症は細胞性免疫低下が大きな危険因子 感染事故に直結する。培養は最後の手段であり、専門機関で行う。 まず血清診断から検討する。
誤診されやすい疾患は何か	結核、サルコイドーシスなど	輸入真菌症では(1→3)-β-D-グルカンが反応しない場合が多い。特にコクシジオイデス症など

表3：どのような時に輸入真菌症を疑うか - 誤診しやすい疾患

ヒストプラズマ症は、海外との交流の発展や地球温暖化の影響を考えると、今後も増加が予想され、これにともなって中枢神経系のヒストプラズマ症の重要性も増すと考えられる。早期の段階で正しく診断し、有効な治療を行うためにも、本疾患に関する認識が大切である。

## 引用文献

1. Kamei K, Sano A, Kikuchi K, Makimura K, Niimi M, Suzuki K, Uehara Y, Okabe N, Nishimura K, Miyaji M: The trend of imported mycoses in Japan. J Infect Chemother. 9(1):16-20, 2003.
2. Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, Da Silva Lacaz C, Heins-Vaccari EM, De Freitas RS, Zancopé-Oliveira RM, Qin Z, Negroni R, Carter DA, Mikami Y, Tamura M, Taylor ML, Miller GF, Poonwan N, Taylor JW: Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. Mol Ecol 12(12):3383-401, 2003.
3. Hoenigl M, Schwetz I, Wurm R, Scheidl S, Olschewski H, Krause R: Pulmonary histoplasmosis in three Austrian travelers after a journey to Mexico. Infection 36(3):282-4, 2008.
4. 濱田雅(東京大学 大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学分野), 辻省次: 脳のhistoplasmosis. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 61(2) :129-134, 2009.
5. 厚労省研究班:輸入真菌症診断・治療ガイドライン. 国立感染症研究所
6. Hage CA, Davis TE, Fuller D, Egan L, Witt JR 3rd, Wheat LJ, Knox KS: Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. Chest. 137(3):623-8, 2010.
5. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45(7):807-25, 2007.
6. Shimamoto A, Takao M, Shomura S, Tarukawa T, Shimpo H: Pulmonary histoplasmosis as an example of imported mycoses in Japan. Gen Thorac Cardiovasc Surg 55(8):335-8, 2007.
7. Eloubeidi MA, Luz LP, Crowe DR, Snowden C, Morgan DE, Arnoletti PJ: Bilateral adrenal gland enlargement secondary to histoplasmosis mimicking adrenal metastases: Diagnosis with EUS-guided FNA. Diagn Cytopathol. 2009 [Epub ahead of print]
8. Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, Lindsley MD, Benjamin L, Reed Y, Hart J, Lima S, Rivera BE, Raxcaco G, Chiller T, Arathoon E, Gómez BL: Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. Clin Vaccine Immunol 16(6):852-8, 2009.
9. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, Arnold S, Lentnek A, Wheat LJ: Voriconazole use for endemic fungal infections. Antimicrob Agents Chemother 53(4):1648-51, 2009.
10. Restrepo A, Tobón A, Clark B, Graham DR, Corcoran G, Bradsher RW, Goldman M, Pankey G, Moore T, Negroni R, Graybill JR: Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. J Infect 54(4):319-27, 2007.
11. 千葉大学真菌医学研究センターHP「輸入真菌症患者発生最新状況」(<http://www.pf.chiba-u.ac.jp/top/yunyuu.html>)

## 〈シンポジウム 4〉～再興感染症と輸入感染～

## 脳マラリア

木村幹男<sup>1)</sup>・狩野繁之<sup>2)</sup>

**【要旨】**4種類のマラリアの中で、特に熱帯熱マラリアは短期間で重症化・死亡の危険があり、なかでも脳マラリアを合併すると致死率が高い。したがって、マラリアの診断を見逃すことがないよう、注意が必要である。マラリアの診断には古典的な顕微鏡法が基本であるが、他の方法の併用も望まれる。熱帯熱マラリアでは軽度の神経症状でも、脳マラリアを疑って適切な対処が必要である。脳マラリアに対しては適切な抗マラリア薬療法が最も重要であり、非経口投与を行なう。他に、合併症に応じた支持療法も重要である。病態生理としては、脳血管における原虫感染赤血球のsequestrationが重要と思われるが、サイトカインや一酸化窒素の役割など、不明な部分も多い。

Key words: 脳マラリア cerebral malaria、熱帯熱マラリア falciparum malaria、

重症マラリア severe malaria、顕微鏡法 microscopy、

熱帯病治療薬研究班 research group on chemotherapy of tropical diseases

## はじめに

国際交流の活発化とともに、日本からもマラリア流行地へ渡航する人が多くなっている。マラリアのなかでも熱帯熱マラリアに罹患すると、患者は短期間で重症化や死亡する危険があるが、特に脳マラリアを発症すると致死率が高い。本稿ではマラリア全般の概説、脳マラリアの症状、発生機序、治療、およびマラリア予防の解説を行なう。

## マラリアの疫学

世界保健機関(WHO)の推定によると、2008年に世界全体で2億4,300万人がマラリアに罹患し、86万3,000人が死亡している<sup>1)</sup>。ヒトのマラリアには4種類あり、熱帯熱、三日熱、卵形、四日熱マラリアであるが、なかでも熱帯熱マラリアは短期間で重症化や死亡の危険があり、しかも薬剤耐性が進行しつつあるので、最も重要である。マラリアは、地理的にはサハラ以南アフリカで流行が最も高度であり、そこでは殆どは熱帯熱マラリアである。南アジア、東南アジアでも流行しており、一般に三日熱マラリアが多いとされるが、熱帯熱マラリアも多く発生し

ている地域がある。特に、タイ・ミャンマーおよびタイ・カンボジアの国境地帯では、熱帯熱マラリアの薬剤耐性が世界中で最も高度である。オセアニアではパプアニューギニア、ソロモン諸島、バヌアツを中心に行なっているが、熱帯熱マラリアよりも三日熱マラリアが多い。中米およびカリブ海諸国では殆どが三日熱マラリアであり、わずかにみられる熱帯熱マラリアでは、クロロキン感受性がほぼ保たれている。南米でも全体的に三日熱マラリアが多いが、アマゾン流域には熱帯熱マラリアも多いとされる。マラリアおよびその疑い患者を扱う際には、この様な世界レベルにおけるマラリアの疫学を正確に把握する必要があるが、それにはWHO、米国疾病対策センター(CDC)、英国旅行医学センター(NaTHNaC)、その他の信頼できる情報源の活用が必要である。

我が国では現在土着マラリアの発生はなく、実質的に全て輸入マラリアである。1999年4月にいわゆる感染症法が施行されて以降の届出数では、2000年に154例と増加したが、それ以降はほぼ年毎に減少し、2007年には52例であった<sup>2)</sup>。この減少については、高度マラリア流行地へ出かける日本人の間で、抗マラリア薬の予防服用が増えたことによる可能性が考えられる。

1) (財)結核予防会新山手病院内科(〒189-0021 東京都東村山市諏訪町3-6-1)

2) 国立国際医療研究センター研究所 热帯医学・マラリア研究部

## マラリアの臨床

マラリアは、基本的には発熱およびそれに付随する症状を示す熱性疾患である。しかし、熱帯熱マラリアでは種々の臓器・系統の障害をおこして重症化しやすく、さらに薬剤耐性のために抗マラリア薬治療に難渋することもある。最近では、稀ではあるが三日熱マラリアで重症化した症例の報告がなされており、その場合の合併症としては肺病変が多い。しかし基本的には、熱帯熱マラリア以外の3種のマラリアで、基礎疾患のない人が重症化することは滅多にない。

マラリアの症状としては発熱がほぼ必発であり、頭痛、関節痛、筋肉痛などを伴うことが多い。熱型に関して、三日熱と卵形マラリアでは1日おき、四日熱マラリアでは2日おきの発熱と記載されることが多いが、いずれのマラリアでも初発時には連日発熱することが多い。下痢、嘔吐、腹痛などの消化器症状、呼吸器症状(乾性咳嗽)を生じることもあり、そのため他の疾患と誤診されることもある。血算では、白血球数は不定であるが血小板減少は高頻度にみられる。貧血に関して、特に輸入マラリアの初期には見られないことが多いが、そのうちの一部は、

発汗などによる脱水で血液濃縮の影響によるものもある。血液生化学ではLDHの上昇、総コレステロールの低下、総蛋白／アルブミンの低下が多くみられる。重症マラリアの合併症としては脳症(脳マラリア)、急性腎不全、肺水腫／ARDS、DIC様出血傾向、重症貧血、酸血症／代謝性アシドーシス、低血糖、重症肝障害などがあり、それらの詳細を表1に示す。ただし、重症マラリアでは同一患者に複数の合併症を生じることもあり、病態の解釈を複雑にさせている。

## マラリアの診断

マラリア原虫は顕微鏡下で可視的であるので、古典的な血液塗抹ギムザ染色標本の光学顕微鏡検査(顕微鏡法)が今でも診断のgold standardである。理論上は厚層塗抹標本の方が多くの血液量を見られるので、薄層塗抹標本より検出感度が良いと考えられるが、後者の方が形態の観察に適しており、特に非熟練者に対しては薦められる。原虫数が少ない場合、検査担当者が熟練していない場合にはマラリア原虫の見逃しが生じやすい。特に臨床上危険な熱帯熱マラリアでは、末梢血で見える原虫の殆どは

表1 重症マラリアの合併症(文献<sup>3)</sup>より改変)

臨床像	予後不良の徵
身体所見	
疲憊	
意識障害	昏睡
呼吸窮迫、肺水腫	頻呼吸、努力性の深い呼吸
反復する痙攣	24時間に3回以上
ショック	体液補充後も収縮期血圧 <80 mmHg
異常出血	網膜出血
黄疸	
急性腎不全	体液・電解質異常
肉眼的ヘモグロビン尿	
検査所見	
重症貧血	Ht <15%、あるいはHb <5 g/dL
低血糖	血糖 <40 mg/dL
代謝性アシドーシス	血漿 HCO <sub>3</sub> <15 mEq/L、あるいは動脈血 pH <7.25
腎不全	血清クレアチニン >2.8 mg/dL
高乳酸血症	静脈血乳酸 >36 mg/dL
高原虫血症	>50万/ $\mu$ L、あるいは原虫感染率 >5~10%
トランスアミナーゼ増加	正常上限の3倍超
ビリルビン増加	血清ビリルビン >3 mg/dL
播種性血管内凝固	

若いステージのもの(輪状体)であり、顕微鏡下で目立たず、特に原虫が少ない場合など、見逃しの危険がある。このため、熟練者による検査が勧められる。また、初診時に顕微鏡法でマラリア原虫を検出できなくても、発熱が続いている確定診断が得られないときには、顕微鏡法での検査を繰り返す必要がある(例、12時間毎に48時間)。顕微鏡法でマラリアの診断を否定するのは非常に慎重でなければならない。具体的には、マラリア原虫を見逃さないように視野をゆっくりと動かしつつ、通常の白血球数の血液検体の場合には、白血球400個程度を観察する視野数を検鏡して原虫が見つかなければ、一応陰性とするのが一つの基準である。

海外ではイムノクロマト法を用いた抗原検出キットが市販されている。これには2種類あり、一方は、熱帯熱マラリア原虫に特異的なHRP2と4種の原虫が保有するアルドラーーゼを検出し、他方は、熱帯熱マラリア原虫特異的なpLDHと4種の原虫に共通する別のpLDHを検出する<sup>4)</sup>。したがって両者ともに、熱帯熱マラリア原虫は特異的に検出されるが、他の3種のマラリア原虫では相互の区別は付かない。HRP2／アルドラーーゼ検出系は熱帯熱マラリア原虫の検出感度に優れ、pLDH検出系は治療経過の追跡に有用である。これらは国内未承認検査薬であるが、顕微鏡法を補う補助的診断法としての価値が高い。

また、世界中のラボで種々のPCR法が開発されたが、我が国では岡山大学・綿矢ら<sup>5)</sup>、著者の狩野ら<sup>6)</sup>の方法が広く使われており、顕微鏡法の補助的診断法として、あるいは顕微鏡法による判定技術向上のために役立っている。

## 脳マラリアの臨床

脳マラリアはWHOの専門家委員会により、痛覚刺激に反応しない昏睡(unrousable coma)で、他の原因すなわち低血糖、細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、代謝性要因などが否定されたものと定義された<sup>7)</sup>。しかし、この定義は研究目的で策定されたものであり、臨床現場では、この様な重度の意識障害のみならず、急性の頭痛、易興奮性、激越、痙攣、精神病、錯乱などの症状や、軽度の意識障害などでも、脳マラリアの症状として疑い、適切な対処をする必要がある。また、実際の症例では意識障害を引き起こす他の原因、特に酸血症／代謝性アシドーシスを合併することが多く、純粋な脳マラリアは必ずしも多くはない。

アフリカの小児と東南アジアの若年成人では、脳マラリアの臨床像に差違があるとされており<sup>8)</sup>、それらの詳細を表2に示す。日本国内で見る輸入マラリア症例は、東南アジアの若年成人と類似すると思

表2 アフリカの小児と東南アジアの成人における脳マラリアの違い(文献<sup>8)</sup>より改変)

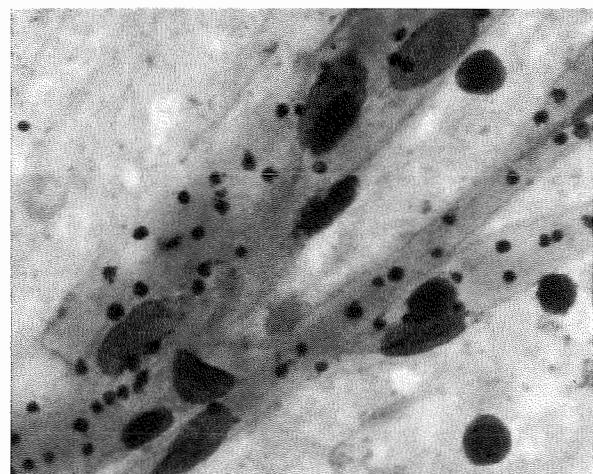
項目	小児(アフリカ)	成人(東南アジア)
昏睡	急激な発症。しばしば痙攣の後に	2~3日の経過で種々の神経症状を示しながら進展
痙攣	80%以上に発症。種々の形の痙攣がみられる。痙攣重積状態も多い	20%程度に発症。殆どが全身性強直性/間代性。痙攣重積状態はまれ
他の症状	蒼白、呼吸窮迫、脱水が多い。黄疸はまれ	黄疸は多く(40~70%)、クスマウル呼吸、ショック、自然出血もみられる
神経症状	脳幹症状が30%以上にみられ、脳圧亢進を伴う。網膜病変が60%以上、CTで脳腫脹が40%	対称性的上位運動ニューロン障害が多い。脳幹症状や網膜病変は少ない
他の合併症	重症貧血が20~50%で、うち30%では輸血が必要。高度の代謝性アシドーシスがみられ(呼吸窮迫の形で)、しばしば血中乳酸値の上昇を伴う。低Na血症(50%以上)、低血糖(30%)、血清K値の変動。腎不全や肺水腫はまれ	MOF(循環器、肝、凝固系、腎、肺)、肺水腫、腎不全、乳酸アシドーシス、血色素尿症。低血糖は8%程度
意識障害の回復	急速(24~48時間以内)	やや緩徐(48時間以内)
致死率	18.6% -- 死亡例の75%は入院24時間以内 --	20% -- 死亡例の50%は入院24時間以内 --
神経学的後遺症	11%に達する。運動失調(2.5%)、片麻痺(4.4%)、四肢麻痺(3.5%)、聴力障害(1.9%)、視力障害(2.3%)、言語障害(2.1%)、行動困難(1.3%)、てんかん	5%未満。単一脳神経麻痺、多発性单ニューロパチー、多発ニューロパチー、錐体外路性振戦や他の小脳症状

われる。眼底血管は脳血管の延長であるので、眼底病変は脳病変を示すものとして注目されている。成人でのデータは少ないが、アフリカ小児における脳マラリアでは頻度の順に、網膜白色化、出血、血管褪色、うつ血乳頭、綿花状白斑などがみられるが<sup>9)</sup>、特に網膜出血は重症化と関連があるとされる。画像診断では脳腫脹がみられることが多く<sup>10)</sup>、これは脳血流量増加によるとされる。頭蓋内圧亢進は小児の脳マラリアでは高頻度に見られるが<sup>11)</sup>、成人では頻度は低い。神経学的後遺症はアフリカの小児では多く、東南アジアの若年成人では少ない。

脳マラリアの致死率は、小児および成人でともに20%前後とされているが<sup>8)</sup>、多臓器病変があると40%以上に達するとされる。

### 脳マラリアの病理所見

剖検例では脳剖面にて、特に白質に生じる点状出血が特徴的である(図1)。組織所見の特徴は、脳血管、特に微小血管にマラリア原虫感染赤血球が詰まって血流がうつ滞した状態、すなわちsequestrationである(図2)<sup>8,12)</sup>。脳血管内赤血球の原虫感染率は末梢血に比べて高く、その比率は中央値で40倍に達すると報告された<sup>13)</sup>。血管レベルでみると、sequestrationは動脈側でなく、毛細血管や後毛細血管細静脈に見られ、部位としては大脳、小脳、延髄に多く見られるが、それぞれの組織内での分布は一様ではない。組織学的にはsequestrationによると思われる血管の途絶、その周囲の出血がみ



(図2) 脳マラリアで死亡した患者のスタンプ標本  
(ギムザ染色)

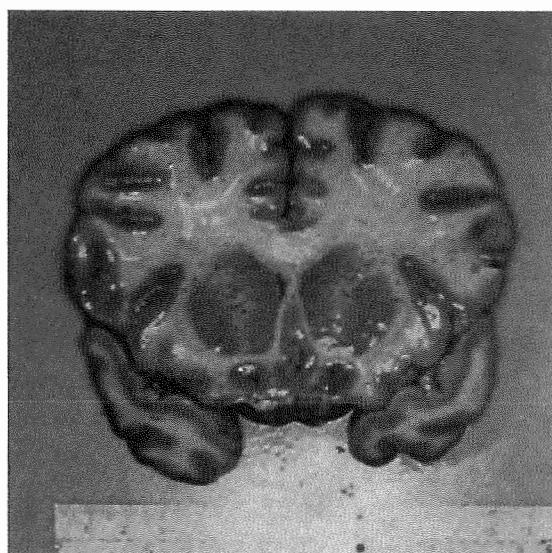
紫色に染まる粒状のマラリア原虫が、毛細血管中に詰まっていることが観察される。

られることがあり、血管の断面に対して同心円状に発生するring hemorrhageは、脳マラリアの特徴的所見とされる<sup>12)</sup>。また、通常の脳梗塞のごとき末梢に壊死を伴うような組織的梗塞所見はみられない。ちなみに、臓器レベルでのsequestrationは脳に最も顕著であるが、心臓、眼、肝臓、腎臓、腸、脂肪組織にも見られることがある。

他に、血管内に血小板が集簇する所見が見られることもあり、脳マラリア病変への何らかの関与も考えられている<sup>14)</sup>。さらに、軸索内輸送の障害を示すアミロイドβ蛋白質前駆体の蓄積が示されており、脳マラリアの神経障害に関係すると考えられる<sup>15)</sup>。

### 脳マラリアの発生機序

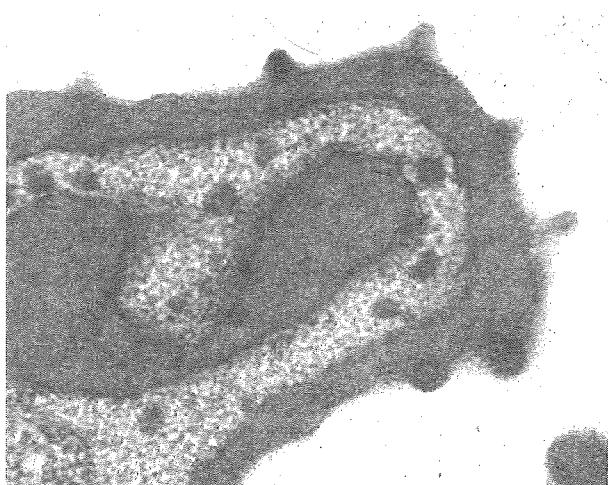
脳マラリアによる意識障害と感染赤血球のsequestrationとが平行することなどから、sequestrationおよびそれに血流うつ滞は脳マラリアの発生に最も重要なこととみなされている<sup>8,16)</sup>。Sequestrationにより原虫は脾臓における破壊を免れ、酸素分圧が比較的低い静脈血中でマラリア原虫の増殖に最適な環境が得られる。そして、酸素やブドウ糖などの脳組織への供給が妨げられ、原虫からの毒素(詳細不明)が放出されて、脳マラリアの発生に関与すると考えられる。Sequestrationは、感染赤血球と血管内皮細胞との細胞接着(cytoadherence)により生じる。細胞接着に関与する感染赤血球上の代表的な分子は、var遺伝子にコードされる蛋白のPfEMP1であり<sup>17)</sup>、電子顕微鏡的に感染赤血球表面に見られる“knob”と呼ばれる突起に発現している



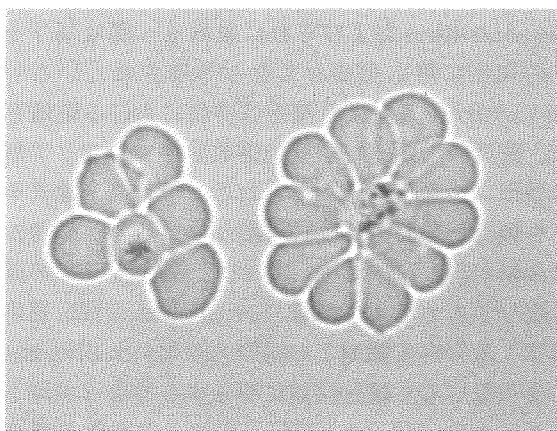
(図1) 脳マラリアでの点状出血斑  
白質に所見が強い。(Prof. Srivicha Krudsood,  
タイマヒドン大学より提供)

(図3)。このvar遺伝子には60種類あり、細胞接着性などが異なる種々のタンパクをコードしうるが、ある時点において、一つの原虫では一つのvar遺伝子のみが働いており、原虫の分裂とともに別のvar遺伝子が働くようになる。一方、細胞接着に関与する脳血管内皮細胞上の分子としては、ICAM-1が重要視されている<sup>18)</sup>。また、血小板が表面上のCD36を介して感染赤血球を結合し、内皮細胞に付着することで、間接的に感染赤血球のsequestrationを生じる機序も考えられている<sup>19)</sup>。

感染赤血球の変形能は低下しており、sequestrationにより狭くなつた脳血管内を流れるのに支障をきたし、微小血管における血流うつ滞を促進させるが、非感染赤血球の変形能も低下していることが示された<sup>20)</sup>。また、ロゼット形成は元々試験管内で観察されたものであり、感染赤血球が周囲に



(図3) 感染赤血球膜上に突出する knob の透過型電子顕微鏡像  
(故相川正道博士より、生前に提供)



(図4) ロゼット形成 (ギムザ染色)  
感染赤血球を中心に花冠を形成する。

非感染赤血球を結合させる現象であるが(図4)、前者ではPfEMP1、後者では補体レセプター・タイプ1(CR1)が関係する。それにより大きな粒子が形成され、血流で発生する“ずり応力”でも崩壊しなければ、血流うつ滞を促進させると考えられる。またCD36を表出する血小板を介して、感染赤血球が相互に凝集する機序も考えられている。

脳マラリアでは血管内皮細胞間連結の障害がみられており、血液脳関門機能の障害があると考えられる<sup>21)</sup>。これにより血漿蛋白、サイトカイン、その他の代謝物が血管外に漏出して、神経機能を障害することも考えられる。

脳マラリアでは、種々の炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-18)や抗炎症性サイトカイン(IL-4、IL-10)が増量している<sup>8,16)</sup>。TNFは血管内皮細胞におけるICAM-1の発現増強作用があり、脳マラリアの発症に重要な役割を有すると考えられた。しかし、三日熱マラリアの発熱発作では重症熱帯熱マラリアより高い血中TNF値を示すこと<sup>22)</sup>、モノクローナル抗TNF抗体を投与しても、致死率や昏睡持続時間に影響がなかったこと<sup>23)</sup>などから、脳マラリアの原因として否定的な見方も多い。また、脳マラリアにおける一酸化窒素(NO)の役割も注目されている。TNFが脳血管壁におけるNO産生を促進し、NOが血液脳関門を通して脳組織に拡散し、中枢神経機能を障害する機序が考えられている<sup>24)</sup>。しかし逆に、NO産生の低下が脳マラリアの発生に関与するとの考えも出されている<sup>25,26)</sup>。なお、脳マラリアで危険とされる症状の深昏睡については、むしろ神経保護に役立っている可能性も提唱されており<sup>20)</sup>、脳マラリアの発生機序については不明な点が多い。

## 脳マラリアの治療

治療で最も重要なことは、適切な抗マラリア薬治療である(表3)。なかでもキニーネ注射薬は古典的薬剤であるが、現在でも標準的治療薬である。ただし治療濃度域が狭いため、投与前に心電図の異常がないことを確認し、治療中も心電図モニターが必要である。本薬剤は国内未承認薬であるが、筆者(木村)が研究代表者を務める熱帯病治療薬研究班(略称、後述)<sup>27)</sup>が海外から輸入して保管している。脳マラリアでは初回のみ、通常量の倍量投与、すなわち負荷投与量(loader dose)が勧められるが、その場合、心毒性にはより注意が必要である。原虫数が減少し、患者の容態も改善して経口投与が可能になり

表3 脳マラリアを含む重症マラリアにおける抗マラリア薬療法

薬剤	初期の非経口投与(負荷投与量および維持量)	その後の経口投与 <sup>*1</sup>
キニーネ <sup>*2</sup>		
キニーネ二塩酸塩		
静注(国内入手困難)	20 mg 塩/kg を 4 時間かけて点滴静注し、その後、10 mg 塩/kg を 4 時間かけて、8~12 時間毎に繰り返す	
グルコン酸キニーネ		キニーネ経口薬 10 mg 塩/kg を 1 日 3 回投与(+ドキシサイクリン <sup>*3</sup> )
静注(Quinimax、熱帯病治療薬研究班)	16.6 mg 塩基/kg を 4 時間かけて点滴静注し、その後、8.3 mg 塩基/kg を 4 時間かけて、8~12 時間毎に繰り返す	
アーテミシニン系薬		
アーテスネット		
静注(国内入手困難)	1 日目 2.4 mg/kg を 12 時間間隔で 2 回点滴静注し、2 日目以降は 2.4 mg/kg/日を繰り返す	アーテスネット経口薬(国内入手困難)2 mg/kg/日、あるいはメプロキン <sup>*4</sup>
坐薬(熱帯病治療薬研究班) <sup>*5</sup>	1 日目は 200 mg を 12 時間間隔で 2 回直腸内投与し、2 日目以降は 200mg/日を繰り返す	
アーテメター		
筋注(国内入手困難)	1 日目 3.2 mg/kg を筋注し、2 日目以降は 1.6 mg/kg/日を繰り返す	アーテメター経口薬(国内入手困難)、あるいはメプロキン <sup>*4</sup>

\*1 経口投与にスイッチする時期は、赤血球の原虫感染率 <1%で、経口摂取が可能となった時であり、それに至らなければ非経口投与を続ける。同じ薬剤で非経口薬から経口薬にスイッチする場合、投与期間は両者の合計で 7 日間

\*2 製剤および使用法について、塩としての表示と塩基としての表示があり、明確に区別する必要がある(キニーネ二塩酸塩 20 mg = キニーネ塩基 16.6 mg)。過去 24 時間に内にメプロキンあるいはキニーネが投与されている場合、負荷投与量は用いない。頻回の心電図モニタリング、血糖測定が必要。腎不全でも 1~2 日目の投与量は減らさず、3 日目以降に 2/3~3/4 量に減らす

\*3 100~200 mg/日・7 日間。小児、妊婦を除く。

\*4 総量として 15~25 mg 塩基/kg を分 1~2(6~8 時間間隔)

\*5 緊急避難的な使用であり、吸収のばらつきに注意

次第、キニーネ経口薬にスイッチするが、その段階でドキシサイクリンを併用する。小児や妊婦ではドキシサイクリンが禁忌であり、クリンダマイシンの併用が薦められる。

最近では、アーテミシニン(チンハオス)系薬であるアーテスネット注射薬の評価が高まっている。これは現在中国で製造されており、国内では入手が困難である。キニーネ注射薬と同様、服薬が可能になり次第経口薬にスイッチするが、その代わりにメプロキン(経口薬)を投与することもある。最近、マラリア流行地での経験からアーテスネット坐薬(研究班が保管)の評価が高まっており<sup>28)</sup>、アーテスネット注射薬が入手不可能な場合など、緊急避難的に同薬剤を用いるのも一法である。しかし、坐薬としての性格上、吸収のばらつきが大きい点に注意が必要である。

適切な抗マラリア薬治療の他に、病態に応じた適切な支持療法も重要である。ただし、輸液が過剰では肺水腫を生じやすいと言われており、注意が必要である。輸血の基準については、アフリカの小児では Hb <5 g/dL、成人では Ht <20% と示されている。なお、低血糖の頻度は高く、脳マラリアによる

意識障害と決めつけないで、頻繁な血糖測定を行なう必要がある。他の疾患と同様、呼吸不全に対しては機械的人工呼吸法、腎不全に対しては血液浄化法を積極的に行なう。また、欧米では交換輸血が行われることもある。その実施基準は確立されていないが、①赤血球感染率が 30% 以上、②赤血球感染率が 10~30% でも既に重症化している、③赤血球感染率に関わらず血中乳酸高値などの予後不良因子を有する場合、とする基準が示されている<sup>16)</sup>。抗マラリア薬治療以外の薬物療法、すなわち補助療法については、ステロイド薬は有害で、アセチルサリチル酸、炭酸水素ナトリウム、ヘパリンは有害の可能性があり、デフェロキサミン、デキストランは使用価値が不明とされている<sup>8)</sup>。

脳マラリアでは重症度が高くみえても回復する可能性があり、しかも後遺症が生じないことが多い。適切な抗マラリア薬療法を中心に、最後まで諦めずに対処を続けることが重要である。

## 熱帯病治療薬研究班

国内未承認薬の代表的な抗マラリア薬について

表4 热帯病治療薬研究班(略称)が保管する経口抗マラリア薬

一般名	商品名	成分・含量	適応	成人での用法・用量
リン酸クロロキン	Avloclor	リン酸クロロキン塩 250 mg = クロロキン塩基 150 mg	三日熱、卵形マラリアの急性期治療、および四日熱マラリア	初回 4錠(600 mg 塩基)、6、24、48時間後にそれぞれ 2錠(300 mg 塩基)、計 10錠(1,500 mg 塩基)
アトバコン／プログアニル合剤	Malarone	アトバコン 250 mg、 塩酸プログアニル 100 mg	合併症がなく、原虫数が多い熱帯熱マラリア	1日1回 4錠を3日間、食事あるいは乳製品とともに服用
アーテメター／ルメファントリン合剤	Riamet	アーテメター 20 mg、 ルメファントリン 120 mg	合併症がなく、原虫数が多い熱帯熱マラリア	1回 4錠を、初回、8、24、36、48、60時間後の計 6回服用
リン酸プリマキン	Primaquine	リン酸プリマキン塩 13 mg = プリマキン 塩基 7.5 mg	三日熱、卵形マラリアの根治療法(再発予防)	1日1回 2錠(15 mg 塩基)あるいは 4錠(30 mg 塩基)*を 14 日間

\*最近では 30 mg 塩基/日が主流

は、2010年4月からについては、筆者(木村)が研究代表者を務める厚生労働省科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」(略称:熱帯病治療薬研究班)(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)が保管している。前述のように、脳マラリアを初めとする重症マラリアに用いるキニーネ注射薬、アーテスネート坐薬以外にも、合併症のない熱帯熱マラリアの治療に用いるアトバコン／プログアニル合剤、アーテメター／ルメファントリン合剤も保管している(表4)。現在、全国25ヶ所の医療機関を薬剤使用機関に指定し、そこでは抗マラリア薬で重要なものを常時保管している。上記2種類の合剤については、熱帯熱マラリアの重症化防止のために早期の適切な使用が望まれる。本研究班はまた、マラリアを含む輸入感染症および寄生虫症の診断や治療に関する医療従事者からの相談にも応じるよう努めており、全国の医療従事者が活用されることを望むものである。

### マラリアの予防

マラリアを予防すれば、脳マラリアの問題も生じない。マラリア予防の原則は、①防蚊対策、②予防服用、③スタンバイ治療の3種類である。防蚊対策は、暗くなつてからの外出を避けること、外出する場合は皮膚露出部に昆虫忌避剤を使用すること、室内で蚊帳、蚊取線香(あるいは電気式蚊取器)、殺虫剤などを用いることである。これらは、マラリア流行地へ行く全ての場合に強く推奨される。

予防服用とスタンバイ治療はいずれも抗マラリア薬を使用するもので、副作用が全くないとは言えない。あくまでもオプションであるが、必要に応

じて活用することが勧められる。その際、現地住民でのマラリア罹患頻度のみならず、渡航者における国別マラリア罹患率<sup>29)</sup>などのデータも判断材料とすべきである。我が国で予防服用に認可されているのはメフロキンのみであり、ときに副作用として精神神経症状が生じうる。しかし、サハラ以南アフリカ、パプアニューギニアのごときマラリア高度流行地へ行く場合には、積極的に考慮すべきである。メフロキンの場合、過去に服用して副作用がなければ、次の服用でも副作用は出にくいとされる。また、副作用は最初の3回目までの服用で出ることが殆どであるので、初めて服用する時には現地に入る3週間前に服用を開始し、出発前に副作用の発生を監視することが勧められる。欧米ではアトバコン／プログアニル合剤が認可されており、副作用の少なさから好んで用いられている。

スタンバイ治療とは、抗マラリア薬の治療量を携行し、マラリアが疑われる時に服用することである。適用としては、現地へ入って7日(最短潜伏期間)以後に発熱し、症状からマラリアが疑われ、24時間以内に医療機関を受診できない場合に行なうものとする。また、スタンバイ治療を行なった後でも、可及的速やかに医療機関を受診すべきであるが、マラリア以外の他の熱性疾患の可能性、マラリアであってもスタンバイ治療が効いていない可能性などがあるからである。しかし、スタンバイ治療が適切に行われない危険があることや<sup>30)</sup>、用法用量の間違いなどもありうるので、渡航者に対する十分な指導が必要である。また、我が国で承認されたマラリア治療薬の添付文書には、スタンバイ治療に関する記載はない。欧米では一般に、サハラ以南アフリカへの渡航など、マラリアのリスクが高い場合には予防服用を選択することが多い。

## おわりに

臨床現場では、マラリア特に熱帯熱マラリアを見逃さないこと、脳マラリアの発症を見逃さないこと、重度の脳マラリアであっても回復の可能性があるので治療を諦めないこと、などが重要である。

## 附 記

本稿の一部には、厚生労働省科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業研究班 (KHA2031、研究代表者：木村 幹男) の研究成果を含む

## 文 献

1. World Health Organization. Impact of malaria control. In World Malaria Report 2009, pp 27-44, 2009, World Health Organization, Geneva.
2. 国立感染症研究所感染症情報センター：  
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>
3. Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 358:1829-1836, 2008.
4. 木村幹男, 高崎智彦, 狩野繁之：マラリア, デンク熱. 小児科臨床 71:137-144, 2008.
5. Kimura M, Miyake H, Kim H-S, et al: Species-specific PCR detection of malaria parasites by microtiter plate hybridization: clinical study with malaria patients. *J Clin Microbiol* 33:2342-2346, 1995.
6. Katakai Y, Chiabchala T, Komaki-Yasuda K, et al: Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients, Southeast Asian J Trop Med Pub Health 35 (suppl 2): 10-14, 2004.
7. World Health Organization: Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(suppl 1):1-90, 2000.
8. Idro R, Jenkins NE, Newton CRJC. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 4:827-840, 2005.
9. Lewallen S, Harding SP, Ajewole J, et al: A review of the spectrum of clinical ocular findings in *P. falciparum* malaria in African children with a proposed classification and grading system. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93:619-622, 1999.
10. Newton CRJC, Peshu N, Kendall B, et al: Brain swelling and ischaemia in Kenyans with cerebral malaria. *Arch Dis Child* 70:281-287, 1994.
11. Newton CRJC, Kirkham FJ, Winstanley PA, et al: Intracranial pressure in African children with cerebral malaria. *Lancet* 337:573-576, 1991.
12. Halder K, Murphy SC, Milner DA Jr, et al: Malaria: mechanisms of erythrocyte infection and pathological correlates of severe disease. *Annu Rev Pathol* 2:217-249, 2007.
13. Silamut K, Phu NH, Whitty C, et al: A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol* 155:395-410, 1999.
14. Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, et al: Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* 187:461-466, 2003.
15. Medana IM, Day NP, Hien TT, et al: Axonal injury in cerebral malaria. *Am J Pathol* 160:655-666, 2002.
16. Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of cerebral malaria. *Neurol Asia* 10:67-77, 2005.
17. Magowan C, Wollish W, Anderson L, et al: Cytoadherence by *Plasmodium falciparum* - infected erythrocytes is correlated with the expression of a family of variable proteins on infected erythrocytes. *J Exp Med* 168:1307-1320, 1988.
18. Turner GDH, Morrison H, Jones M, et al. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol* 145:1057-1069, 1994.
19. Wassmer SC, Lépolard C, Traoré B, et al:

- Platelets reorient Plasmodium falciparum-infected erythrocyte cytoadhesion to activated endothelial cells. *J Infect Dis* 189:180-189, 2004.
20. Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J, et al: Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. *Parasitol Today* 16:228-232, 2000.
21. Brown H, Rogerson S, Taylor T, et al: Blood-brain barrier function in cerebral malaria in Malawian children. *Am J Trop Med Hyg* 64:207-213, 2001.
22. Karunaweera ND, Grau GE, Gamage P, et al: Dynamics of fever and serum levels of tumor necrosis factor are closely associated during clinical paroxysms in Plasmodium vivax malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3200-3203, 1992.
23. van Hensbroek MB, Palmer A, Onyiorah E, et al: The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis* 174:1091-1097, 1996.
24. Clark IA, Rockett KA, Cowden WB. Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet* 340:894-896, 1992.
25. Weinberg JB, Lopansri BK, Mwaikambo E, et al: Arginine, nitric oxide, carbon monoxide, and endothelial function in severe malaria. *Curr Opin Infect Dis* 21:468-475, 2008.
26. Dhangadhamajhi G, Mohapatra BN, Kar SK, et al: Genetic variation in neuronal nitric oxide synthase (nNOS) gene and susceptibility to cerebral malaria in Indian adults. *Infect Genet Evol* 9:908-911, 2009.
27. 热带病治疗学研究班(略称): <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>
28. Karunajeewa HA, Manning L, Mueller I, et al: Rectal administration of artemisinin derivatives for the treatment of malaria. *JAMA* 297:2381-2390, 2007.
29. Tada Y, Okabe N, Kimura M. Travelers' risk of malaria by destination country: A study from Japan. *Travel Med Infect Dis* 6:368-372, 2008
30. Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. *Travel Med Infect Dis* 4:81-85, 2006.

〈シンポジウム 4〉～再興感染症と輸入感染～

## アメーバ性髄膜脳炎および脳炎

福間利英

**【要旨】** 例数は少ないながら、自由生活性のアメーバによる髄膜脳炎あるいは脳炎の例が報告されている。1960年代から記載が始まるので「新興感染症」としても位置づけられている。病型および発症機序により Primary Amebic Meningoencephalitis (PAM) 原発性アメーバ性髄膜脳炎と Granulomatous Amebic Encephalitis (GAE) 肉芽腫性アメーバ性脳炎の2型がある。前者は *Naegleria fowleri* が鼻腔から嗅神経に沿って頭蓋内に侵入して原発性の発症をする。後者は *Acanthamoeba spp* および *Balamuthia mandrillaris* が日和的に感染し、免疫能低下を機に顕性となり、アメーバが転移し脳に肉芽腫を形成する。ごく最近、2001年、*Sappinia diploidea* による上記2型の中間ともいえるタイプの脳炎が1例報告された。筆者が診断に関わった、本邦初のPAM症例と共に述べる。

Key words: 自由生活性アメーバ 脳炎 PAM GAE 本邦初例

### はじめに

従来アメーバ症といえば、赤痢アメーバ症であった。病原原虫は赤痢アメーバ、*Entamoeba* 属の *E. histolytica* (Eh) であり、人体寄生のアメーバとして20世紀初頭に確定されている。これは、腸管ではアメーバ赤痢を起し、また、腸管から転移して腸管外に膿瘍を形成する(腸管外アメーバ症)。その一つとして脳膿瘍を形成することが知られている。これに対し、新興感染症とも位置づけられる、脳炎あるいは角膜炎を起こす以下のアメーバが記載されている。

1960年代以来、両生(amphizoic)なアメーバ、つまり、寄生生活をする必要がなく、人の環境にある水あるいは土壤に棲み自由生活をしながら人に寄生もし、脳炎を発症させるアメーバが記載され始める。1961年に *Acanthamoeba*<sup>1)</sup> (Ac) 属アメーバの感染例が、1965年に *Naegleria* 属アメーバ *Naegleria fowleri*<sup>2)</sup> (Nf) の感染例が、そして、1990年代になって、Acに近い属のアメーバで、マンドリルに脳炎を起す *Balamuthia mandrillaris*<sup>3)</sup> (Bm) による症例が新たに報告された。さらに、つい最近、2001年になって *Sappinia diploidea*<sup>4)</sup> (Sd) という

*Thecamoebidae*(科)に属する比較的大型のアメーバによる脳炎が1例だけ報告されている。

以下、本邦初例で、Nf感染の自験例<sup>5,6,7)</sup>を含めて Ehとは全く異なる新しいアメーバ症について紹介する。

### I. 自由生活性アメーバによる脳炎の 病型、診断、治療

自由生活性アメーバによる脳炎には、原発性の Primary Amebic Meningoencephalitis 略して PAM と称される型と、日和見感染症と解されている Granulomatous Aamebic Encephalitis、略して GAE と称される型がある。前者は Nf が鼻腔より頭蓋内に直達し増殖して電撃的経過を辿る。後者は、Ac および Bm による転移性発症(続発)による型である。おそらく体表、さらには見かけ上体内ではあるが外界の空気や水と接する可能性のある部位、例えば、肺、鼻腔・副鼻腔などの破綻部に原発病巣が生ずることではじまる。不顕性に経過するうち、宿主である人の免疫能が低下するような条件下でアメーバが増殖し、血行性に転移して脳に肉芽腫を形成する。Sd の場合まだ1例のみの報告であるが、肉

芽腫は形成しないながら病巣は脳内腫瘍として認められている<sup>4)</sup>。いずれも臨床画像上では診断できない。虫体を検出して表1の特徴、加えてPCR解析(Fig2)により確定診断できるが、特異的治療薬はない<sup>8)</sup>。PAMでは早期に amphotericin Bを主体とした濃厚治療で効果を得ている例が<sup>3</sup>4例<sup>9)</sup>報告されている。

## II. 病原アメーバの特徴

不定形のアメーバではあるが、各アメーバの形態は図1に、その他の特徴は表1にまとめて示す。いずれのアメーバも、偽足を出して移動し、細菌などを栄養源として捕食し、2分裂で増殖する栄養型と、不利な環境条件下で耐える嚢子型(Fig1C、G、Iの如く総じて球形)がある。後者は嚢子壁に保護され

表1 隹膜/脳炎起因自由生活性アメーバの特徴(文献8)より改写)

アメーバ種	栄養型 (栄養体)	嚢子型 (嚢子)	その他
<i>Naegleria</i> <sup>a)</sup> <i>fowleri</i>	10-20 $\mu\text{m}$ <sup>b)</sup> 指状の偽足を出して活発に運動、45°Cでも増殖、鞭毛型がある	5-15 $\mu\text{m}$ 表面滑の嚢子壁、感染組織内に嚢子型認めず	原発性(PAM <sup>c)</sup> )、鼻腔より嗅神経に添って脳に侵入、血管の周囲にアメーバの集簇、脳底部に病変著明、髄液中に栄養体が検出される細菌を餌とする寒天平板上で培養可、哺乳動物培養細胞シートを餌にしても培養可
<i>Acanthamoeba</i> spp. ( <i>A. culbertsoni</i> <i>A. polyphage</i> <i>A. castellanii</i> など)	25-35 $\mu\text{m}$ 棘状の偽足を多く出して運動	15-20 $\mu\text{m}$ 内部は星状の形、	日和見感染症、続発性、皮膚などの不顕性小病巣に始まり、免疫能低下時に脳を含め各種臓器に転移、肉芽腫性病変(GAE <sup>d)</sup> 、寒天板上で培養可、角膜炎も惹起
	12-60 $\mu\text{m}$ 指状、あるいは蜘蛛状に偽足を出して運動	厚く2重に見える嚢子壁、外層辺縁は皺のように波状形、髄液中に栄養体が検出されない、感染組織内に嚢子型形成	寒天平板上で培養不可、哺乳動物培養細胞シートを餌にして培養可
<i>Balamuthia</i> <i>mandrillaris</i>	6-30 $\mu\text{m}$ 内部は球状形		
	40-80 $\mu\text{m}$ <sup>b)</sup> 幅広い冠状の偽足、近接して位置する2核	15-30 $\mu\text{m}$ 球形に近い、2核、2虫体	上記2型の中間型? 肉芽腫ではない。 患部組織に嚢子をみとめず

a) *N.fowleri*以外の *Naegleria* 属アメーバには病原性がない。

b) 哺乳動物の培養細胞を餌にすると30  $\mu\text{m}$ 程度に達する。

c) PAM: Primary Amebic Meningoencephalitis

d) GAE: Granulomatous Amebic Encephalitis

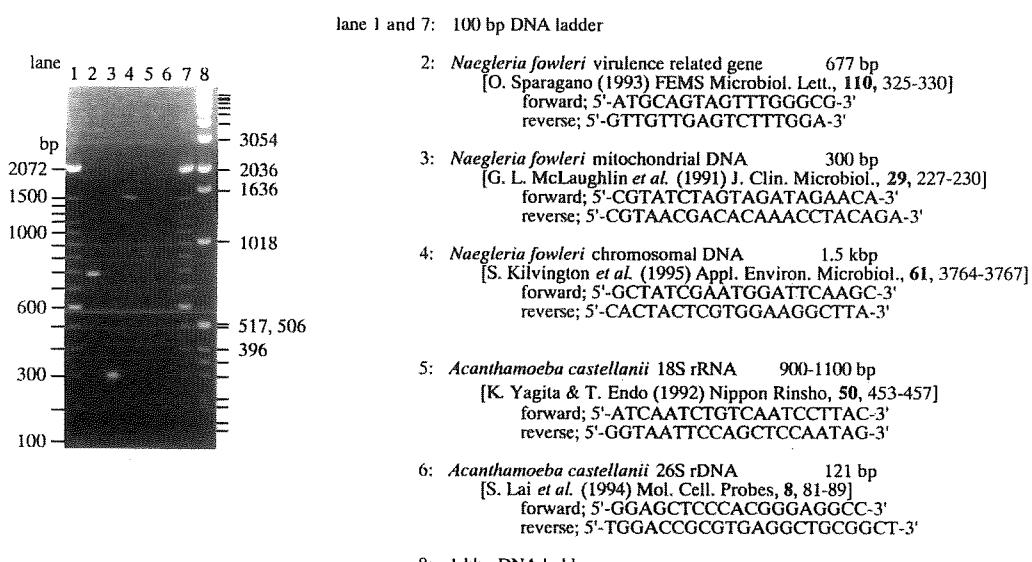


Fig 2 PCR解析: プライマー由来を Nf-YT9611 株 DNA として各特異プローブによる PCR 産物。

ている。Nf では45°Cでも増殖して指状の偽足 (Fig 1 A) で移動し鞭毛型 (Fig 1 B) が出現する。Acは棘状 (Fig 1 D)、Bmは樹枝状 (Fig 1 F)、Sdは冠状 (Fig 1 H) の偽足を出して運動する。Acは囊子壁内細胞が星形 (Fig 1 E) である。Sdは2核 (diploid) を有する (Fig 1 H)。寄生部位にAcとBmでは囊子型が検出されるが、Nfと Sdでは検出されない。またAcは角膜炎を起こすことでも知られている。

### III. 本邦初例PAMの自験例

本邦初の PAM 症例である。食品加工製造会社に勤めていた佐賀県鳥栖市在住、25歳の女性で、[REDACTED] 年11月17日より倦怠感を覚え、発熱に次いで頭痛や嘔気なども出現したので、19日に近医を受診した。時期的に、流行の兆しがあったインフルエンザと診断され、投薬を受け帰宅した。翌日病状は悪化してきたので、再受診し、外来にて輸液を受け経過

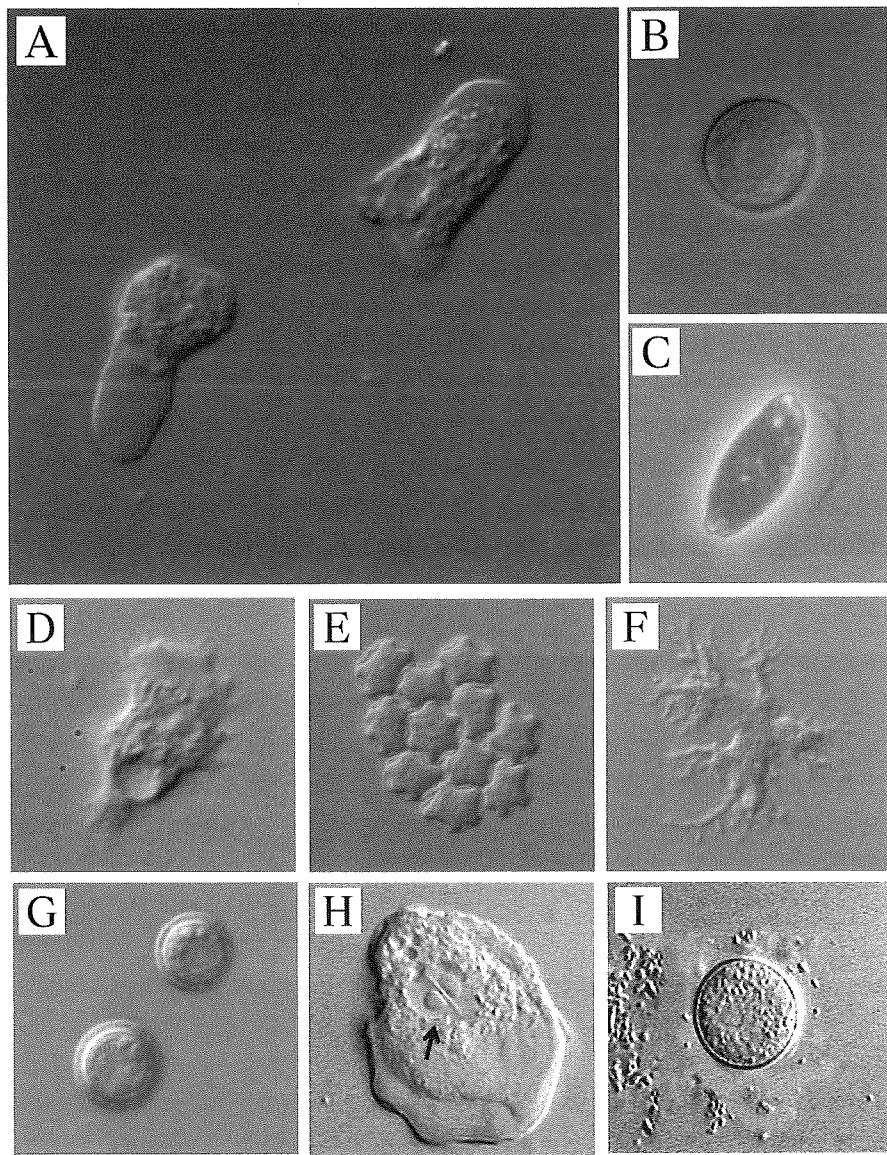


Fig 1

培養下における各種アメーバの形態(微分干渉観察像)。

*Naegleria fowleri* 株「Nf-YT9611」栄養型 (A), 鞭毛型 (B), 囊子型 (C); *Acanthamoeba* sp. 栄養型 (D), 囊子型群 (E); *Balamuthia mandrillaris* 2核 (矢印) の栄養型 (F), 囊子型 (G); *Sappinia diploidea* 栄養型 (H), 囊子型 (I)

註 文献<sup>8)</sup>より改写, 写真 D ~ G は国立感染症研究所八木田健司主任研究官, および, H, I は米国 CDCのご厚意による。

観察となった。21日早朝、意識障害を來したため、細菌性髄膜炎として久留米大学付属病院 ICU に搬送された。その時点では、呼吸、脈拍、血圧は正常範囲で体温も下がったが、既に医師の問いかげに応答せず、脳のCT画像(Fig 3)には著明な浮腫と脳室の高度な狭小が認められた。採取された脳脊髄液には細菌やウィルス感染の証拠はなく、病理部において沈渣の塗抹染色標本に単核球と大型の細胞が認

め、Eh を想定し、筆者に同定を依頼された(22日)。標本には核の周囲にハローのあるアメーバと思われる細胞が認められた(Fig 4 A)が、それまでの経過から Eh ではなく Nf と考えられたので、直ちに髄液採取を依頼した。新鮮な検体を観察すると Eh に似て指状の偽足を出して活発に運動するアメーバを多数確認した(Fig 4 B)。株名「Nf - YT9611」<sup>10)</sup>として分離培養後、前出 Fig 1 A, C, B の栄養型、囊

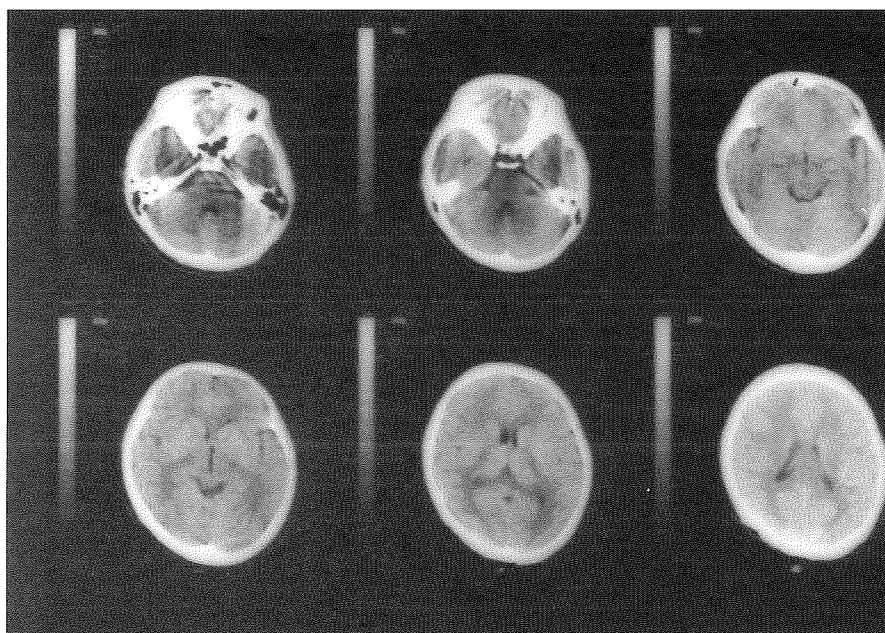


Fig 3 *Naegleria fowleri* 検出時点の脳 CT 画像。

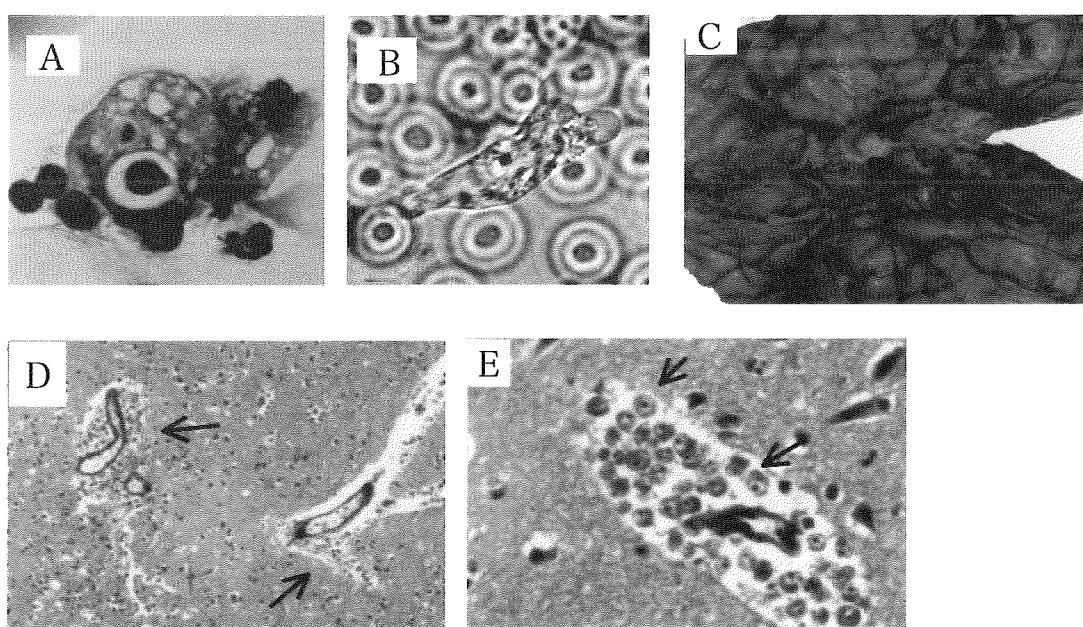


Fig 4 提示症例に関する画像データ(虫体は矢印で指示)。

A: 脳脊髄液の沈渣塗抹標本 (*Naegleria fowleri* 栄養型); B: 新鮮脳脊髄液中の運動する *N. fowleri* 栄養型;

C: 剥検後の脳; D, E: 同組織ニッスル小体染色法像(血管周囲の *N. fowleri* 栄養型)。

註 文献8) より改写。

子、そして鞭毛型を観察し、その形態や運動性、さらに45℃における増殖からもNfと同定した。診断が確定した11月22日には既に脳波は平坦化し臨床的に患者さんは脳死に近い状態であり、保存的な治療が行なわれたが、11月27日に不幸にも死の転帰となつた。病理理解剖において脳底部は嗅球を認めないほど侵されていた(Fig 4C)。組織像では<sup>7)</sup>、GAE例とは全くことなり、血管に沿つてNf栄養体が集簇して存在し、炎症細胞、出血像もない炎症像のない箇所が多く見られた(Fig 4D,E)。

#### IV. 日本におけるPAMとGEMの症例

殆どの場合患者の死後剖検によって診断の糸口が得られることから正確な例数を把握することが困難である。世界全体でPAMそしてGAEのそれぞれはおよそ200余例報告されている。高温適応のNfに関して言えば、より温暖な地域に報告例が多くて良いはずであるが、実状は異なり、PAM報告症例数の多くは北米に由来する。日本ではGAEとして11例<sup>11~22)</sup>、PAMが1例のみ報告(表2)されている<sup>5~7)</sup>。疫学調査により、日本でも、Nfの存在は既に報告

表2 日本におけるアメーバ性髄膜/脳炎の症例報告

(文献8) より改写)

年順	発症年と報告年、初期診断および報告者	概要
①	1976年：ヘルペス脳炎の疑い 中村俊彦ほか(1979) <sup>11)</sup> , 赤井契一郎ほか(1980) <sup>12)</sup>	全経過約8日、 <i>Naegleria fowleri</i> を疑うも蛍光抗体法により <i>Acanthamoeba culbertsoni</i> 感染に訂正：剖検診断(栄養型と囊子型を検出)
②	1986年：脳腫瘍の疑い 上之原広司ほか(1987) <sup>13)</sup>	全経過約3ヶ月、左肘部外傷後肉芽腫に始まる <i>Acanthamoeba</i> sp. 感染：剖検診断(栄養型と囊子型を検出)
③	1989年：Sjogren症候群の治療、 脳腫瘍の疑い 物部泰昌ほか(1990, 1991) <sup>14, 15)</sup> ,	全経過約2週、ステロイド投与後発症、蛍光抗体法により <i>Leptomyxid</i> アメーバ( <i>Balamuthia mandrillaris</i> )感染によると報告：剖検診断
④	1991年：ウィルス脳炎の疑いからGAEに 臼杵豊之ほか(1993) <sup>16)</sup>	全経過1年以上、患者生前に髄液から <i>A. polyphaga</i> を分離培養
⑤	1995年：無菌性髄膜炎 林透ほか(1996) <sup>17)</sup>	全経過約2カ月、 <i>Acanthamoeba</i> sp. と報告：剖検診断(栄養型と囊子型を検出)
⑥	1996年：ヘルペス脳炎の疑い 林森太郎ほか(1997) <sup>18)</sup>	全経過約40日、アメーバの同定に至っていない：剖検診断(栄養型と囊子型を検出)
⑦	1996年：細菌性髄膜炎の疑いからPAMに Hara et al. (1997) <sup>6)</sup> , 福間利英(1997) <sup>7)</sup> , Sugita et al. (1999) <sup>8)</sup>	全経過約10日、PAM、患者生前に髄液より <i>N. fowleri</i> を分離培養、病理組織標本に囊子型を認めず
⑧	1998年：細菌性髄膜脳炎の診断で加療。 東幸郎(1999) <sup>19)</sup>	経過2ヶ月、歩行障害、発熱、意識レベルJCS300、ヘルニアの症状。剖検、免疫染色 <i>Acanthamoeba culbertsoni</i> を検出。
⑨	2000年：脳梗塞、肉芽性髄膜脳炎 坂東吉美ほか(2001) <sup>20)</sup>	全経過約3カ月、アメーバの同定に至っていない：剖検診断(栄養型と囊子型を検出)
⑩	2000年：ALLの化学療法後合併症、頭部CT上LDAの多発 田端淑恵ほか(2000) <sup>21)</sup>	全経過約1カ月、アメーバの同定に至っていない：剖検診断
⑪	2006年：悪性リンパ腫の疑い 佐藤信也ほか(2006) <sup>22)</sup>	全経過約2カ月、アメーバの同定に至っていない：併発した脳ヘルニア手術の術中診断で少数のアメーバを検出

註 11例いずれも転帰は死亡で、8例が剖検診断

<sup>23)</sup> されていたが、筆者が経験するまで人体寄生例はなく、病状から最初PAMとして報告された例<sup>11)</sup>も、間接蛍光抗体法の結果および脳の病理組織標本に囊子が検出されたことから、診断は Nf でなく Ac(表2)と訂正された<sup>12)</sup>。いずれの症例でも最初の臨床診断はヘルペス脳炎、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、脳梗塞あるいは脳腫瘍などとなっており、死後の剖検によってアメーバの感染の手がかりを得ている。PAMでは経過が電撃的で10日程度の経過であるがGAEでは月の単位で経過する。Sdでの感染経過が両者の中間に位置する。Nf 感染のリスクは水温25°C以上において高まる。プールや温泉などはバイオフィルムを形成しないような管理や循環濾過装置の管理が重要である。症例として紹介したPAM 例では、診断時には既に本人が応答できなくなってしまい、家族や友人からも温・水浴など感染の機会を示す明らかな情報は得られなかった。

### おわりに

寄生虫疾患に対する関心が薄らいでいる今日、ほとんどの症例が死亡後の剖検による推定診断に基づき報告されている。PAMの場合前述の如く早期に治療を行なえば、救命の可能性はある。早期に簡便に診断する方法が開発されなくてはならない。鼻腔にもNfが持続的に存在していれば発症初期でも簡便に鼻腔由来検体により早期の診断が行えるかもしれない。病理部から髄液沈渣の塗抹標本について診断依頼を受けた時に、鼻腔由来の検体についても検索しなかつたことが悔やまれる。それにも増して、診断法が生かされるためにはインフルエンザ様症状で受診する患者について自由生活性アメーバによる脳炎を想起することが肝要である。

### 文 献

- 1) Culbertson CG : Pathogenic Acanthamoeba (Hartmanella). Am J Clin Pathol 35 : 195-202, 1961.
- 2) Fowler M, Carter RF: Acute pyogenic meningitis probably due to Acanthamoeba sp. : a preliminary report. Br Med J 2 : 740-742, 1965.
- 3) Visvesvara GS, Schuster FL, Martinez AJ : Balamuthia mandrillaris, N. G., N. Sp., agent of amebic meningoencephalitis in humans and other animals. J Eukaryot Microbiol 40 : 504-514, 1993.
- 4) Gelman BB, Rauf SJ, Nader R, et al: Amoebic encephalitis due to Sappinia diploidea. JAMA 285: 2450-2451, 2001.
- 5) Hara T, Hirata M, Yoneda Y, et al: Free living amoebae isolated from an acutely progressive meningoencephalitis patient (abstr) . Parasitol Int 46 (Suppl) 149, 1997.
- 6) 福間利英: 自由生活性アメーバ Naegleria fowleri が分離された本邦初の原発性アメーバ性髄膜脳炎の症例. 病原微生物検出情報18:8, 1997.
- 7) Sugita Y, Fujii T, Hayashi I, et al: Primary amebic meningoencephalitis due to Naegleria fowleri: an autopsy case in Japan. Pathol Int 49 : 468-470, 1999.
- 8) 福間利英: アメーバ性髄膜脳炎. BRAIN and NERVE 61 : 115-121, 2009.
- 9) Brown RL: Successful treatment of primary amebic meningoencephalitis. Arch Intern Med 151 : 1201-1202, 1991.
- 10) Hara T, Fukuda T: Diagnosis of the primary amoebic meningoencephalitis due to Naegleria fowleri. Parasitol Int 54 : 219-221, 2005.
- 11) 中村俊彦, 小林楨雄, 和田 弘, ほか: 原発性アメーバ性髄膜脳炎の1例. 神經進歩 23 : 500-509, . 1979.
- 12) 赤井契一郎, Martinez AJ, 中村俊彦: Review 自由生活アメーバによる原発性髄膜脳炎と肉芽腫性脳炎について 一その原虫、疫学、臨床、ならびに病理学的所見—. 神經内科 12 : 75-89, 1980.
- 13) 上之原広司、奥平欣伸: 自由生活アメーバによる肉芽腫髄膜脳炎の検討(会). 日本脳神經外科学会 46回総会抄録集 513, 1987.
- 14) 物部泰昌, 森定ゆみ, 調 輝男: 自由生活アメーバ (Leptomyxid) による髄膜脳炎の1剖検例(会). 神經病理学 11 : 357, 1991.
- 15) 物部泰昌, 広川満良, 真鍋俊明, ほか: 自由生活アメーバによると思われる髄膜脳炎で死亡したSjogren 症候群の1剖検例(会). 米子医学雑誌 41 : 47, 1990.
- 16) 白杵豊之, 山本良隆, 福間満美, ほか: アカントアメーバが検出された髄膜脳炎の一症例(会). 寄生虫学雑誌 42: 西日本支部大会記事: 163,

1993.

- 17) 林 透, 山中英賢, 鍋嶋一樹, ほか: 原発性アメーバ性髄膜脳炎の1剖検例(会). 日本病理学会会誌 85:172, 1996.
- 18) 林 森太郎, 小出隆司, 山田光則, ほか: アメーバ性肉芽腫性脳炎の1剖検例(会). Neuropathology 17(supple.): 203, 1997.
- 19) 東 幸郎:アメーバ性肉芽腫性脳炎の一例(会). 第24回脳神経外科 カンファレンスプログラム: 553, 1999.
- 20) 坂東良美, 三枝かおる, 泉 啓介: 生検では原因が不明であったが剖検により自由生活アメーバを見い出した髄膜脳炎の1例(会). 日本病理学会会誌 90:336, 2001.
- 21) 田端淑恵, 中坊幸晴, 加川大三郎: アメーバ性肉芽腫脳炎を合併した急性リンパ性白血病の一例(会). Int J Hematol 71(supple.):72, 2000.
- 22) 佐藤信也, 盛口清香, 佐藤勇一郎, ほか: アメーバ性髄膜脳炎の1例(会). 日本臨床細胞学会誌 45(補): 457, 2006.
- 23) De Jonckheere JF, Yagita K, Kuroki T, et al: First isolation of pathogenic Naegleria fowleri in Japan. Jpn. J. Parasitol 40: 352-357, 1991.

## 症例報告

## 高度の難聴を呈した髄膜炎菌性髄膜炎の成人女性例

汐崎 祐<sup>1)</sup> 富樫尚彦<sup>1)</sup> 本郷 悠<sup>1)</sup> 荒木 学<sup>1)\*</sup> 海田賢一<sup>1)</sup>  
川名明彦<sup>2)</sup> 木村文彦<sup>1)</sup> 鎌倉恵子<sup>1)</sup>

【要旨】症例は63歳女性。初発症状で嘔吐・頭痛が出現、3日目に意識障害を生じた。頸部硬直、髄液所見で多形核細胞優位の細胞数著増から細菌性髄膜炎と診断した。血液・髄液培養で起因菌は髄膜炎菌と判明した。抗菌薬・ステロイド投与で改善したが、両側難聴を残した。副鼻腔炎、糖尿病が重症化の背景にあったと考えた。わが国で成人の細菌性髄膜炎の大半を占める肺炎球菌性髄膜炎と比べ、髄膜炎菌性髄膜炎は生命・機能予後共に比較的良好とされるが、高度の機能障害を残すことがある。髄膜炎菌性髄膜炎は現在の日本では頻度が低いが、海外との交流の増加に伴い国内で流行する可能性があり、基礎疾患を持つ高齢者では特に注意が必要である。

Key words: 髄膜炎菌、細菌性髄膜炎、両側難聴

## はじめに

髄膜炎菌性髄膜炎(Meningococcal Meningitis:MM)は既存の報告では肺炎球菌性髄膜炎(Pneumococcal Meningitis:PM)に比べ、機能的・生命的予後が良好とされている<sup>1), 2)</sup>。今回我々は国内発生の髄膜炎菌性髄膜炎の回復後に高度両側難聴の残存した症例を経験したので肺炎球菌性髄膜炎と比較した若干の文献的考察及び今後の警告を含めて報告する。

## 症 例

患者：63歳 女性 主婦

主訴：意識障害

既往歴：10年前に糖尿病を指摘されたが無治療。5年前に喘息を指摘されたが無治療。

生活歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：■■■年6月〇日(1病日)から誘因なく頭痛・嘔吐を生じた。3病日にトイレで転倒し、意識消失した。その際顔面打撲し、救急車で当院を受診した。外来で腰椎穿刺が行われ、髄液所見から髄膜炎が疑われ、同日に緊急入院した。

現症：体温35.8℃、血圧112/88 mmHg、脈拍118/min、整左眼瞼打撲痕及び皮下血腫を認める。四肢体幹の皮疹なし。胸腹部理学所見特に問題なし。

【神経学的所見】：【意識状態】E2V2M4 痛みにより開眼するが、意味のある発語はなく、疼痛刺激で逃避が見られた。【髄膜刺激徵候】頸部硬直を認めた。Kernig徵候陰性【脳神経】両側縮瞳し、対光反射消失、眼球運動は自発的な水平方向のゆっくりした動きがある。表情筋の動きに左右差なし。その他の脳神経所見は意識障害のため評価不能。【運動系】自発的な四肢の動きに異常なく、筋緊張正常。【腱反射・病的反射】腱反射の左右差、亢進なし。病的反射なし。【感覚系】【協調運動】意識障害のため評価不能。

【入院時検査所見】：【血算】WBC 15000/μL (Neutro 95.1%), RBC 441x10<sup>6</sup>/μL, Hb 14.2g/dL, Ht 40.1%, Plt 4.8x10<sup>4</sup>/μL 【生化学】NH3 70mg/dL, Glu 204 mg/dL, HbA1c 6.5% 他は肝機能・腎機能に異常はなかった。【凝固】PT-INR 1.22, APTT 22.0 (30.1)秒, Fibrinogen 1158 mg/dL, FDP 10 μg/mL 【炎症マーカー】CRP 58.3 mg/dL, ESR 110 mm/hr

## 【髄液検査】

1) 防衛医科大学校内科学3神経内科(〒359-8513 埼玉県所沢市並木3丁目2番地)

\* 現神戸市立医療センター中央市民病院神経内科

2) 防衛医科大学校 内科学2呼吸器・感染症科

(3病日) 黄白色の粘調性の髄液を採取した。粘調性が高く髄液流出は自然に停止した。採取量不足のために髄液培養のみ検査し、*Neisseria meningitidis*陽性であった。

(5病日) 初圧 17.0 cmH<sub>2</sub>O、黄色混濁、細胞数 27600/μL [多形核球：単核球 = 95:5]、蛋白

361 mg/dl、糖 59 mg/dl、[血糖値 326 mg/dl]、細菌培養陰性

【血液培養】(3病日) *Neisseria meningitidis*陽性。

【胸部X線写真】肺炎像を認めず。

【心電図】入院時に一過性に心房粗動(心拍数190/分)が認められたが、自然経過で洞調律に復帰した。

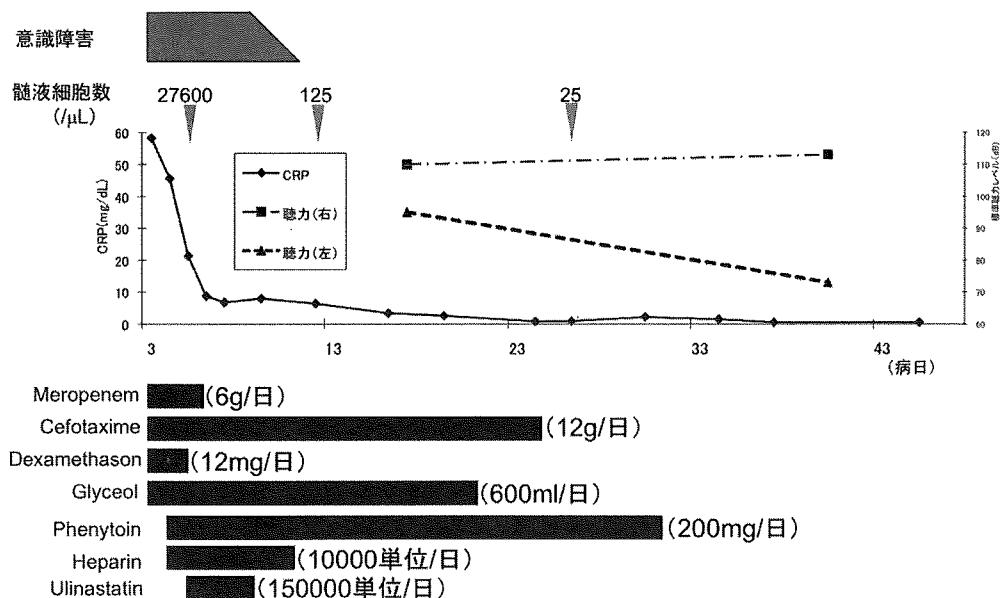


図1 本例の臨床経過

入院後直ちにメロペネム6g/日、デキサメサゾン12mg/日を同時に開始した。第9病日から意識状態の改善が見られ、第12病日には意識清明となった。第7病日に感受性試験の結果に基づき、メロペネムをセフォタキシムに変更して第30病日まで継続した。意識回復後に認められた難聴はその後も持続した。

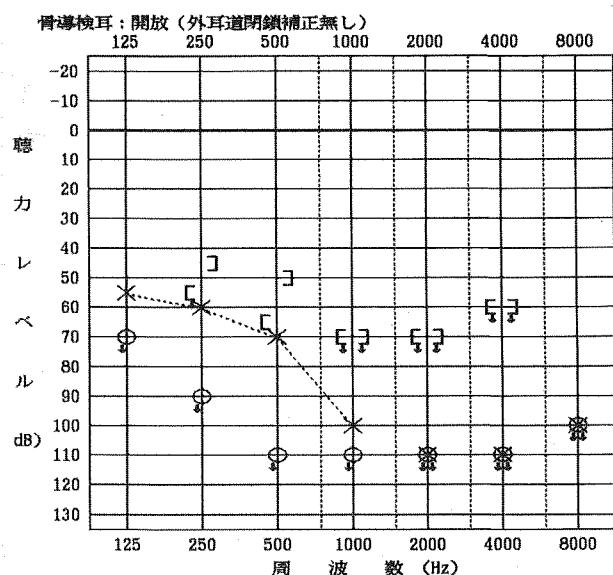


図2 オージオグラム(17病日)

左右ともに低音域の骨導閾値は50dB前後だった。気導聴力については左低音域で60～70dBの閾値を示しているが、中～高音域の聴力は両側ともに聾の状態であり、平均聴力レベルは左95dB 右110dBであった。

## 経過

経過および臨床症状から細菌性髄膜炎と考え、3病日よりデキサメサゾン12mg/日およびメロペネム6g/日を投与開始した。また入院時DICスコア5点であり、pre DICと考えヘパリンやウリナスタチンの投与も行った(図1)。5病日に再度腰椎穿刺を実施し、上記の所見であった。7病日に入院時髄液培養・血液培養から髄膜炎菌性髄膜炎と診断し、抗菌薬を感受性試験の結果に基づきセフォタキシム12g/日に変更した。9病日に呼びかけでの開眼や混乱した発語が見られるようになり、12病日には筆談を通じて意思疎通は問題ない状態に回復したが高度の難聴がみられた。17病日の平均聴力レベルは左95dB 右110dBであり、中～高音域の聴力は聾の状態だった(図2)。脳波検査(17病日)ではてんかん性放電は認められず。前頭～前側頭領域の2～3Hzのデルタ波群発が数回認められた。同日に行った脳MRIでは右大脳深部白質に点状の造影効果を認め、

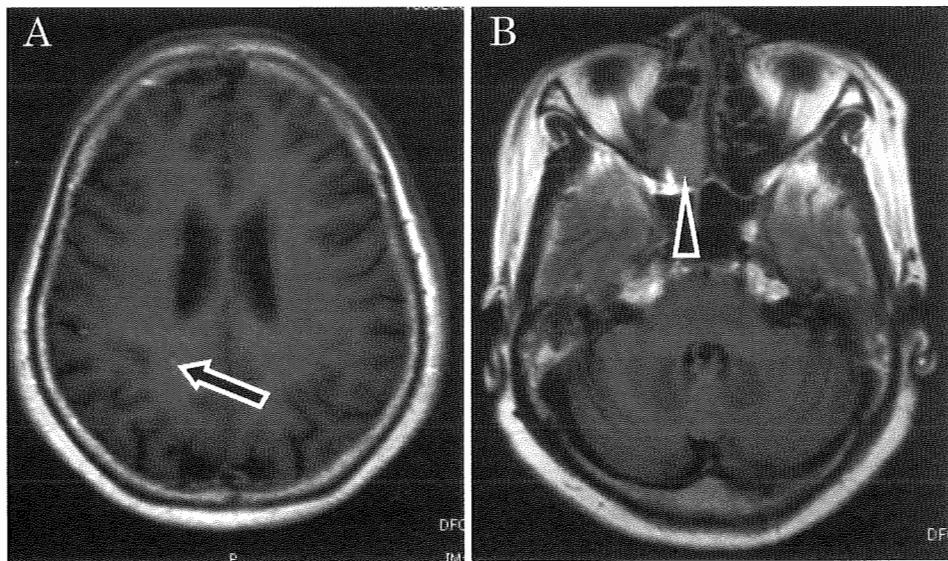


図3 脳MRI(17病日)

(A) T1強調画像(造影)

造影T1強調画像で右大脳の深部白質に点状の造影効果が認められた(矢印)。

(B) FLAIR画像

右の篩骨洞に液体貯留が認められ、副鼻腔炎と考えられた(矢頭)。

小動脈瘤の可能性も考えられた。また、左側の副鼻腔炎の存在が認められた(図3)。その後も抗菌薬投与を続け、入院後40日目で退院した。退院時の意識は正常(筆談で完全な意思疎通が可能)となり、聴力は平均聴力レベルで左73.3dB、右113.3dBと左側については軽度改善していた。退院後8ヶ月で平均聴力レベルは左66.7dB、右113.3dBで症状は固定している。

### 考 察

我が国では第二次世界大戦前後は年間4000例の髄膜炎菌性髄膜炎が発生していた。戦後は発生数が激減し、1970年以後は年間100例に満たない報告数となった。1980年以降は30例を下回り、1990年に入ると一桁台の報告数にまで減少している<sup>3)</sup>。2008年の報告数は全国で10例であった(私信:所沢保健所)。現在では日本における成人発症の細菌性髄膜炎の起因菌として5%以下に過ぎないとされる。

髄膜炎菌は患者もしくは保菌者から飛沫感染によって感染するが、感染してもすべてが発症することなく、多くは直ちに消失するか保菌者となる。健常人における定着率は8~25%とされており、定着期間は数日から数ヶ月にも及ぶとされる<sup>5)</sup>。しかしながら、日本では健常人の保菌者は0.4%程度であ

ることが分かつている<sup>3)</sup>。症状は上気道炎が見られ、二次的な菌血症を生じ、髄膜炎を生じる。髄膜炎から聴力障害をきたす機序は化膿性内耳炎の他、聴神経の障害による後内耳性聴力障害や敗血症による血栓性静脈炎からの中枢性聴伝導路障害が考えられている<sup>6)</sup>。

現在、PMは我が国の成人発症の細菌性髄膜炎の過半数を占める。PMとMMの間で生命予後を比較した検討では、PMの死亡率は30%に対して、MMによるものは7%であった<sup>1)</sup>。また聴力障害を対象とした検討でもMMの聴力障害の頻度5~10.5%に対して、PMは21.4~50%と高率である<sup>2)</sup>。細菌性髄膜炎の聴力予後改善には抗菌薬・デキサメサゾンの併用が有効とされ<sup>7)</sup>、本例では腰椎穿刺後速やかに投与したにもかかわらず高度の神経障害が残った。

髄膜炎の予後不良因子として、高齢、中耳炎や副鼻腔炎の存在、皮疹を欠くこと、120/分以上の頻脈、Glasgow Coma Scaleでの低値、脳脊髄液の白血球数が1000/ $\mu$ L以下であること、血液培養での陽性、血沈の亢進、血小板数の減少が知られている<sup>3)</sup>。本症例では髄液中の白血球数以外は予後不良因子にすべて該当しており、また糖尿病による易感染性が背景にあることが考えられる。

MMは近年では国内での発症件数は減少している

が、全世界的に見ればアフリカのsub-Saharan beltで1970年以降3回の大流行があり、その間も3～4年毎に小流行が見られている<sup>8)</sup>。また、発展途上国のみならず先進国の中でも局地的な流行が見られることがあり、近年では北米やスペイン、ニュージーランドでの小流行がある<sup>9)</sup>。中国旅行後の無症候性保菌者からの二次感染で国内発症した例が報告されている<sup>10)</sup>。今日のように外国との人的交流が盛んになった状況では、国内の保菌者・発症者が少ないとしても再び流行が見られる可能性がある。PMよりも予後が良好であるとされるが、本症例のように高度な障害を残すこともあり、現在の日本では頻度は低いが今後も注意すべき疾患である。

本論文の要旨は第559回日本内科学会関東地方会(2008年12月13日東京)で発表した。

## 文 献

- 1) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al: Clinical Features and Prognostic Factors in Adult with Bacterial Meningitis. N Engl J Med 351: 1849-59, 2004
- 2) Fortnum HM : Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. Archives of Disease in Childhood 67: 1128-33, 1992
- 3) 国立感染症情報センター：感染症発生動向調査 週報2005年第20週(5月16日～22日) [http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k05/k05\\_20/k05\\_20.html](http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k05/k05_20/k05_20.html)
- 4) 日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症学会 監修：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン、医学書院、東京、2007、pp67
- 5) Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 369: 2196-210
- 6) Editorial: Deafness After Meningitis. Lancet 327:134-5, 1986
- 7) Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al: Dexamethazone Therapy for Bacterial Meningitis. N Engl J Med 319: 964-71, 1988
- 8) World Health Organization : Risk of epidemic meningitis in Africa, Weekly epidemiological report 10, 79-88, 2007
- 9) World Health Organization : Meningococcal meningitis, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>
- 10) 和田 光一、村松 芳幸、田崎 和之、佐藤 健比呂、ほか：*Neisseria meningitidis* B群による流行性脳脊髄炎の感染経路と保菌者の除菌に関する検討、感染症学会誌62：194-199、1988

## 会の現況

(2010年4月1日現在)

顧問	井形 昭弘	加地 正郎	倉田 育	立石 潤	萬年 徹	
特別功労会員	岩田 誠 富樫 武弘	葛原 茂樹 松永 宗雄	塩澤 全司 水谷 智彦	庄司 紘史	高須 俊明	
功労会員	渥美 哲至 竹内 博明 服部 孝道 山口 英世	磯村 思无 田代 邦雄 本藤 良 山本 梯司	栗原 照幸 寺尾 壽夫 松本 博之	島津 邦男 長嶋 和郎 水野 美邦	高柳 哲也 西丸 雄也 森松 光紀	
理事長	水澤 英洋					
理事	糸山 泰人 古川 漸	大原 義朗 森島 恒雄	辻 省次	中野 今治	原 寿郎	
監事	布井 博幸	山田 正仁				
評議員	相原 正男 飯塚 高浩 市川 博雄 犬塚 貴実 大石 実児 梶 龍隆 神田 進 楠 山勝 栗山 学 作田 隆 自見 弘 鈴木 重明 瀬川 文徳 高橋 若生 辻 貞俊 中川 正法 中瀬 浩史 野倉 一也 平山 幹生 細矢 光亮 水口 雅之 持田 嘉之 山脇 健盛 吉川 秀人	綾部 光芳 池田 修一 市山 高志 岩崎 靖 太田 宏平 片山 泰朗 岸田 修二 楠原 浩一 黒岩 義之 佐々木 秀直 清水 輝夫 鈴木 則宏 祖父江 元 田中 正美 坪井 義夫 長坂 高村 中根 成 野村 恭一 福田 安雄 前垣 義弘 村井 弘之 森内 浩幸 湯浅 龍彦 芳川 浩男	荒木 俊彦 石川 欽也 井出 俊光 上野 聰 岡部 信彦 岡井 聰 岸田 日帶 國本 雅也 黒田 康夫 佐多 徹 東海林 幹夫 鈴木 裕 高木 繁治 谷脇 恭 田中 一志 長野 勉 馬場 正之 藤原 一男 松井 真 上村 龍 矢部 一郎 雪竹 基弘 米田 誠	有村 公良 伊住 浩史 伊藤 瑞規 内野 規誠 小川 克彦 河島 尚志 吉良 尚潤 島良 俊志 熊本 重秀 小島 宏 塩田 幸嗣 塩田 漢 調 葵 錫村 漣 高梨村 昭 田井 正人 土井 一生 中島 健 成田 光 濱野 忠 法化 忠 団陽 一 松本 昌 村田 順 山田 豊 横田 也 陸 重雄	栗屋 周二 出雲 おり 糸川 かお 尾内 一 小鹿 幸 河村 生 吉良 満 倉根 太郎 小林 一郎 塩見 雄 新藤 司 砂田 和 高橋 秀 千葉 利 富樫 慎 中嶋 治 西澤 正 平田 幸 星加 明 三木 雄 山村 健 山根 繁 吉川 哲 若山 吉弘	豊二 幸一 幸生 太郎 一郎 雄司 和雅 芳利 秀利 進治 慎治 人正 豊一 幸一 健司 司雄 清美 哲史 吉弘

(120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 537名(一般会員;377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17年10月)

**第一条** 本会は日本神経感染症学会 (Japanese Society for Neuroinfectious Diseases) と称する。

**第二条** 本会の目的は神経感染症の 1. 成因、2. 痘学、3. 診断、4. 治療、5. 予防について基礎的及び、臨床的研究の発展を図り併せて社会へ成果を還元することを目的とする。

**第三条** 本会の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
- (2) 学会誌 (NEUROINFECTION) の発行
- (3) その他 本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業

**第四条** 本会の正会員は、前条の目的にかなった調査・研究を行う研究者で評議員会によって承認されたものとする。会員は会費納入の義務を負う。

**第五条** 役員(評議員、会長、理事、監事、理事長及び顧問)

1. 評議員は理事会により正会員より選出される。
2. 評議員は本会の運営につき審議する。
3. 理事は評議員の中より若干名選出される。
4. 理事は、本会の運営に当たる。
5. 理事の互選により理事長を選出する。
6. 会長1名を評議員の中から選ぶ。会長の任期は1年とし、年次研究集会を担当する。  
会長は評議員会及び総会を招集する。
7. 会計監査のため評議員より1名の監事を依頼する。監事は理事を兼ねない。
8. 助言者として若干名の顧問をおくことができる。
9. 上記役員の任期は2年とし、再任を妨げない。

**第六条** 会議(評議員会、理事会、総会)は、それぞれ以下の事項を担当する。

1. 評議員会は委任状を含め半数以上の評議員の出席をもって成立し、次の事項を審議決定する。
  - (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
  - (2) 学会誌の発行
  - (3) 会員の入会と退会
  - (4) 理事会の選出した役員の承認
  - (5) 会則の変更
  - (6) その他、本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業
  - (7) 次年度予算と前年度決算
2. 理事会は会の運営に当たる。
3. 総会は評議員会での審議決定の報告を受け、意見を述べることができる。

**第七条** 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。

- 第八条 1. 本会の経費は会費その他をもって充てる。
2. 本会の会計年度は4月1日に始まり、3月31日に終わるものとする。
3. 会員は年度初めまでに当該年度の会費を納入するものとする。
4. 本会の毎会計年度収支決算はその前年度終了後監査を受け、評議員会の承認に付するものとする。

付則1. 本会の事務局は、当分の間、東京医科歯科大学神経内科におく。

付則2. 本会則は平成18年4月1日から実施する。

付則3. 本会の会費は年額以下のとく定める。

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

(平成17年10月20日一部変更)

# 「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、cm、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

編集責任者 原 寿郎

---

Neuroinfection 第 15 卷 1 号

発 行 平成 22 年 9 月 1 日

発行者 水澤 英洋

発行所 日本神経感染症学会事務局

〒 113-8519 文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

脳神経病態学（神経内科）分野

TEL: 03-5803-5234

FAX: 03-5803-0169

印刷所 S&M ト拉斯株式会社

〒 811-2312 福岡県糟屋郡粕屋町戸原 231-1

TEL: 092-939-2211

FAX: 092-931-3788

E-mail: sandm-t@sandm-t.com

---

