

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 9 No. 1 2004

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

目 次

理事長挨拶	高須 俊明	1
歴代研究会会長メッセージ		
高須 俊明（プレ研究会・第1回会長）	高須 俊明	3
塙澤 全司（第2回会長）	塙澤 全司	4
庄司 紘史（第3回会長）	庄司 紘史	8
糸山 泰人（第4回会長）	糸山 泰人	10
富樫 武弘（第6回会長）	富樫 武弘	12
岩田 誠（第7回会長）	岩田 誠	14
第8回学会长挨拶	古川 漸	15
会長講演 症例から学ぶ感染免疫学	古川 漸	
松原 知代・市山 高志・金子 美保	松原 知代	17
特別講演 本邦におけるプリオント病の現状と今後の展望	水澤 英洋	24
シンポジウム1 髄膜炎のUpdate		
髄膜炎へのアプローチ	市山 高志	31
細菌性髄膜炎	高野 真	35
ウイルス性髄膜炎、とくに単純ヘルペス2型 Mollaret髄膜炎	瀬川 文徳	39
忘れてはならない髄膜炎（結核性・真菌性）	水谷 智彦・田村 正人・鈴木 裕	45
リステリア菌のゲノム解析	本藤 良・落合 由嗣・植田富貴子	51
シンポジウム2 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）—現状と展望—		
パキスタン国カラチとパプアニューギニア国東部高地におけるSSPEの多発の原因	高須 俊明	56
パプアニューギニアにおける麻疹及びSSPE患者の麻疹・SSPEウイルス		
塙基配列解析	三木 健司・駒瀬 勝啓	63
SSPEにおける宿主側遺伝要因の解析	楠原 浩一・吉良龍太郎・原 寿郎	66
麻疹ウイルス特異的IgG抗体 avidity から見た宿主側免疫応答の異常	成田 光生	72
麻疹ウイルスによる動物脳炎モデル作出の試み	網 康至	75
亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン脳室内投与療法の開発	細矢 光亮	79
症例報告（英文）		
Successful Treatment by Fluconazole in a Case of Candida Brain Abscesses with Renal and Hepatic Failure	Asako Yoritaka Ryouji Yamada, Keiko Ohta and Shuji Kishida	86
Unilateral Lower Cranial Nerve Palsies due to Varicella-Zoster Virus in the Absence of Rash : A Report of Two Cases	Satoko Takei, Rumi Sato, Shinya Nishizaka Toshihiro Imaizumi, Mitsuyoshi Ayabe and Hiroshi Shoji	89

理事長挨拶

高須 俊明

本会は2002年に学会へ移行し、2003年には日本神経感染症研究会誌NEURO・INFECTIONを日本神経感染症学会機関紙Neuroinfection (ISSN 1348-2718)として再発足させ、そして本2004年には規定に則った投稿論文の受付を開始いたしました。まさに本会は大きな曲がり角を曲がり終えて第2のスタートを切ったところであります。

顧みますと1995年2月の研究会発足以来9年、発足前の準備期間を加えると約10年が経過しました。この間、毎年1回、計8回の研究学術集会を開き、8巻各1号（1巻のみ2号）、合計9号の会誌を刊行していました。今、発足の理念を回顧してみると、神経病学と感染性病原体学および媒介動物学の学際的な研究を深め、討論と研究者交流の場を設けようというものであります。1980年代に抗ヘルペスウイルス薬が市販された後、1990年前後にPCR法が普及し始め、新技術の診断的価値を見究めようとする意欲が関係者の間に漲ってきていたのが本会発足の前夜の状況だったと思います。

発足以後、いくつかの発展がありました。神経内科医、小児科医、微生物学者あたりでスタートしたものが、漸次、検査技術者の参加、プリオン病研究者による啓発を得、この間、神経ウイルス研究会との連携研究会開催することができ、次に学会への移行、研究集会記録誌から学会機関誌への移行と進んできました。

研究会と学会の違いはなにか？本質的な面ではどうか？この問い合わせに対する私の答えは、研究会は同好会的なもので、興味の範囲も恣意的、限定的であってよいが、学会はある学問分野を代表するものとして公的性を帯び、ある広さの範囲に関しては遺漏なく社会的責務を果たすことが求められる、これが違いであります。したがって、学会としてもっと大事なことは申すまでもなく、毎年、着実に学術集会を開き、機関誌を出し、それらの内容を充実させることであります、その上で社会のニーズに適切に応えられるように準備を怠らないことが必要になると考えております。

学会は不变ではなく、星のように変化していく、いや星よりはずっと速く変化していくのが学会や学会機関誌の宿命であろうと考えるところであります。学問の進歩とともに本学会も分化し、会の隆盛とともに巨大化し、やがて分科会ができ、本来の本学会は教養の場、非専門領域の進歩を垣間見る場となる時が来るかもしれません。長い時間かけて起こる変化のどの局面に今われわれがいるのかに注意を怠らないことも、今後必要となるでしょう。

台湾の日本統治時代の1902（明治35）年に臺灣醫學會雑誌として創刊された地方医学雑誌が最近、国際学術雑誌JFMAとして認知されるにいたる道程を記した1文を最近私は読み、大きな感銘を受けました (Tsu-pei Hung. A tribute to the developmental milestones and achievements of the Journal of the Formosan Medical Association on its Centennial Anniversary. J Formos Med Assoc 2003; 102: 359—66.). 執筆者である洪祖培先生は国立台湾大学医学院名譽教授（神経学、神経内科）で日本にも多くの知人を持っている方です。先生は本誌編集責任者時代に日本統治時代の資料を集めていますが、2002年の9月から英語で執筆するために必要な政治・経済・文化・軍事・人名用語の吟味と歴史的事実の年代考証から始められ、100年間の発表論文の総目録を仔細に閲覧し、一段落の後、3ヶ月を費やして構想をまとめ、さらに2ヶ月をかけて書き上げました。日本統治時代および中国国民党政権時代には、眞の歴史・政治的事実を書くことは許されなかつたのが、陳水扁総統の民主化・言論自由化時代になって初めてありのままに記述することが可能になったので、日本統治50年、戦後の暗黒時代、中国国民党統治後の混乱時期、台湾の地方医学誌から国際医学誌に発展するまで、SCI, Index Medicus, およびExcerpta Medica登録認可にいたる道のりを、台湾の近代100年の歴史、政治、経済、文化を背景に書き上げたものであり、台湾医学発展史の一部となるものです。私は一読し、台湾医学会雑誌として始まったJFMAが想像を絶する政治経済情勢の激変の中を潛り抜けて国際学術雑誌としての地位を獲得するまでのストーリーを非常に興味深く、また教訓的と感じました。JFMAが幾度となく消長を繰り返しながら現在につながったのには、多くの方々の熱意、とくに何人かの方々の際立った努力があったことを知り、感動を禁じえません

でした。とくに、実力を着けてきていたJFMAを一挙に国際誌に引き上げるのに洪祖培先生が果たした役割が決定的に大きかったことを知り尊敬の念を新たにしました。背景になった台湾の歴史はまことに激しい変化の連続であり、このJFMAストーリーと共に、日本人医学関係者に広く知ってもらいたいと思いました。台湾医学会雑誌の歴史を書くことがようやく可能になった今、これまで書きたくても書けなかったことがほとばしり出たのが今回の著作であります。なお、日本統治時代JFMAに掲載された著作の中には感染疾患に関するすぐれた論文や記事が多くあり、当時の台湾における医療の情況や研究動向を窺うことができます。Neuroinfectionに関係ある疾患としてマラリヤ、チフス、リッケチア、寄生虫による神経合併症などが記載されています。

今われわれが育てようとしているNeuroinfectionが今後どういう道筋を取っていくのか。多くの困難を乗り越え、命脈ある限りだれかが支え、だれかが引っ張り、非常に長い時間をかけてでも学術誌として国際的にも認知されるようになるのを夢見、代わる代わる、ひそかに闘志を燃やしていきたい、いただきたいと考える次第です。編集委員長、編集委員、会員諸兄姉のご努力に期待いたします。

プレ研究会長、第1回研究集会会長メッセージ

高須 俊明

日本神経感染症研究会誕生の経緯および第1回研究集会、NEURO・INFECTION発刊について

神経感染症は神経病学（臨床神経学、神経病理学、神経免疫学、神経疫学、神経治療学など）と感染性病原体学（ウイルス学、細菌学、真菌学、寄生虫学、ブリオン学など）および媒介動物学（昆虫学など）の学際的な研究対象である。その研究を深めるべく、討論と研究者交流の場を設けるべく、1994年8月19日、札幌で行われた第1回ヘルペス感染症フォーラムの神経内科領域のイヴニングフォーラムにおいて、神経感染症研究会の提案が庄司紘史教授からなされ、約20名の出席者がこれを了承し、糸山泰人、森島恒雄、塩澤全司、庄司紘史、高須俊明の5名を発起人（世話人）とし、事務局を久留米大学医学部第一内科に置くことを決めた。

翌1995年2月18日、プレ研究会を日本大学医学部（東京）で開催すると共に、発起人（世話人）会を開催し、40余名の出席者の賛同を得て日本感染症研究会が発足し、会則が承認され、上記5名を幹事、松永宗雄を監事とし、第1回研究集会世話人を高須俊明とすることを決めた。

このような経緯で第1回研究集会が1996年2月17日に日本大学会館（東京）で行われた。本誌はその発表記録であるが、これを第1巻・第1号として本会機関誌を引き続き発行していくことが、世話人会および総会で承認されており、その通称をNEURO・INFECTIONとすることが幹事会で決まった。

以上、御報告すると共に、本会および本誌の発展に対する会員御一同の御協力を望むものである。

1996年11月

第1回研究集会世話人・幹事 高須俊明
 幹事 糸山泰人
 幹事 森島恒雄
 幹事 塩澤全司
 幹事 庄司紘史

以上はNEURO・INFECTION 1巻・1号に巻頭言として掲載したものを、そのままここに再録したのであるが、今読んでも当時の気負いが蘇ってきて懐かしい。

7号までNEURO・INFECTIONの前半と後半の間が・（中丸）であって-（ハイフン）でなかったのは、実は日本大学出入りの印刷業者の若主人が美的観点から-を排して・としたためであった。私が担当した1巻・1号の表紙原稿では私は-を使ってNEURO-INFECTIONとして出していた。校正刷りが帰ってきた時、・になっているのに気づいて、印刷所側のミスだと思って若主人に質したところ、当惑したような顔をして曖昧な答えしか返してこなかった。しかし眺めているうちに・でも悪くないように見えてきたので若主人が直したままにした。これに対して第2回研究集会世話人会の席上、高柳哲也教授から、なぜ・なのか、・でもかまわないが何か意味があるのかとのご質問を受け、印刷所の校正ミスではあるが眺めていると悪くないので、そのままにしたとお答えした。ずっと後になって若主人と話す機会があって、再度このことを尋ねてみたら、デザインが得意な若主人の意識的にしたことと知れた。国際的な慣用法では・は無理ということがわかり、8号からは・が除かれてNEUROINFECTIONとなった。

なにごとによらず創出期は足りていないことが多い。ただ熟意とか息吹とかがあって欠を補っている。10年経ち大きな曲がり角を曲がってしまった今、創出期はまだ懐かしい。

第2回日本神経感染症研究会

塩澤 全司

山梨大学大学院医学部神経内科教授

日本神経感染症研究会は、平成6年8月19日（金）に札幌テルモインターナショナルで行なわれた日本ウェルカム社主催の第1回ヘルペス感染症フォーラムの中で夕食後神経内科医が一室に集められ酒をのみながら、イヴニングフォーラムが開かれました。その席で庄司紘史先生が神経感染症の研究会を作ることを発議し、20数名の神経内科医もこれを了承しました。9月1日に庄司紘史先生から発足の趣意書が送られてきて、それが11月30日に発送され、第1回の発起人・世話人会とプレ研究集会が平成7年2月18日日本大学医学部高須俊明教授主催により日本大学板橋病院臨床第1講堂で開かれました。ここで日本神経感染症研究会の設立が了承され、事務局を久留米大学第一内科庄司紘史教授におくことが決定され、会則が決まりました。第1回日本神経感染症研究会は平成8年2月17日（土）に日大神経内科高須俊明教授のもとで、日本大学会館801号・904号室で行なわれ、その折の幹事会で第2回の代表世話人として私が推薦されました。その後、5月15日（水）パレスホテル大宮で日本神経学会総会の昼食時間に第2回の幹事会を開き、開催の日時、場所などの段取りを決め、9月にポスターを1000枚発行し配布しました。10月18日（金）を演題締切日とし、54題が集まりました。12月6日（金）18：00から東北大学糸山泰人教授のお計らいで世話人の打ち合わせを行なった後、12月末にプログラム・抄録集を全会員に発送しました。平成9年2月21日と22日、東京市ヶ谷にある日本大学会館9階の904号室を使って行ないました。会場は、1会場で行ない、すべての演題を聞き、なるべく自由討論の機会を増やそうとしました。その結果、議論沸騰し、熱気が伝わり、用意された席もほぼ埋まり、一時期立見席が出たほどの盛況でした。熱心な討論には神経感染症が難治性であることを反映したものと考えられ、治療に対する真摯な態度が感じられました。

研究会は平成9年2月21日12時から受付を開始し、12時30分から一般演題発表を始めました。取手協同病院新谷周三先生座長による結核性髄膜炎、帝京大学清水輝夫先生座長によるAIDS、川崎医科大学寺尾章先生座長による原因不明の脳炎、三重大学葛原茂樹先生座長による日本脳炎、昭和大学若山吉弘（代行自見隆弘）先生・山梨医科大学相原正男先生座長による化膿性髄膜炎、山梨医科大学新藤和雅先生によるEBウイルス、そして社会保険中京病院陸重雄先生・奈良県立医科大学高柳哲也先生座長によるその他を討議しました。17時から日本大学神経内科高須俊明教授によるカラチの神経難病（SSPE）について特別講演を拝聴しました。9月22日には、9：00から一般演題として急性脳炎・脳症を東京医科大学星加明徳先生座長により、基礎的検討を国立予防研究所倉田毅先生座長により、無菌性髄膜炎・ウイルス性髄膜炎・肝炎ウイルスを広島大学中村重信先生座長により討議されました。10時20分からNew York Mt. Sinai HospitalのYun Peng Huang教授の代わりに私が神経感染症の画像診断の教育講演を行ないました。11時から北海道大学獣医学研究科高島郁夫教授によるウイルス性ダニ脳炎の特別講演を拝聴しました。13時30分からシンポジウム難治性単純ヘルペス脳炎の治療対策を日大神経内科亀井聰先生・東北大学関沢剛先生に、16時からシンポジウム関連演題1) 単純ヘルペス脳炎を東北大学糸山泰人先生・名古屋大学森島恒雄先生による座長で、2) 带状ヘルペス脳炎を名古屋大学祖父江元先生の座長で行ないました。その後、17時から再び一般演題PML、ADEM関連演題を東海中央病院高橋昭先生の座長で行ない、17時30分に閉会しました。

2月21日当日の幹事会は10時から開き、12時から12時40分まで世話人会を昼食を取りながら8階801号室で開きました。総会は13時から904号室で行ないました。参加者は151名で、会場費は1000円徴収しました。会場費用は日大高須俊明教授のご高配により無料にしていただいたことは、財政難の折でもあり、大変助かりました。懇親会は日大会館地下食堂で、総合司会は市立甲府病院角田伸一先生にお願いしました。懇親会の最初の来賓として元慶應大学教授石井慶蔵先生のご挨拶があり、日本神経感染症研究会が組織されこのように発展できたことを、昔日のご苦労話を交えながら、喜んで語って下されたことを思い起します。

日本神経感染症研究会事務局から50万円をいただきました。山梨医大に寄せられた寄付およびプログラム広告代は、久留米大学の事務局への寄付金とは別に、日本ウエルカム社、日本メジフィジックス社、日本イーライリリー社、スミス・クライン・ビーチャム社、エーザイ社、日本チバガイギー社、日本ヘキスト・マリオン・ルセル社、日本ベーリングー・インゲルハイム社、日本ロッシュ社、萬有製薬、持田製薬、塩野義製薬、田辺製薬、三共製薬、杏林製薬、中外製薬、第一製薬、小野薬品、日本光電、湯村温泉病院からで、合計203万円でした。会場の設営は精案社に依頼しましたが、2月22日と23日に山梨から東京にきて、手弁当で受付やスライド運搬・映写などをお世話して下さった方々は、日本ウエルカム社（米沢）、武田製薬（都築）、エーザイ（川手・石原）、第一製薬（西嶋）、田辺製薬（富田）、持田製薬（清宮）、キッセイ薬品（太田）、大塚製薬（福原）、ヘキスト社（安富）、三共製薬（鈴木）、大日本製薬（北村）、ツムラ（手塚）、日本ロッシュ社（宮下）、萬有製薬（滝澤）、住友製薬（西）、日本新薬（川西）、パラメディカル（泉）があり、このような方々の目に見えないご支援をいたいたことを銘記させていただきます。なお、これらお世話になったお礼として、参加して下さった方々を平成9年3月4日に甲府市内の高級割烹に招待致しました。このご苦労さん会の費用は当然私達が支払いました。酒宴は盛り上がり楽しい一時でした。楽しい思いです。しかし、山梨医科大学第三内科神経内科グループの医局員も参加しましたが、全員牡蠣による食中毒となり、ひどい人は入院をして治療をうける破目になり、とんだハプニングとなってしまいました。

平成10年（1998年）12月5日の幹事会は、山梨県南巨摩郡早川町西山温泉にある慶雲館で行ないました。出席者は高須・庄司・糸山・富樫・塩澤幹事で、森島幹事は急用で欠席でした。14時30分にJR身延線身延駅に集合し、そこから会場まで大きなワンボックスカーにて1時間紅葉の映える山道をドライブしました。西山温泉は土砂崩れで交通がよく遮断されるところで、狭い道から急に視界が開ける所に慶雲館があり、かつて私の子供は竜宮城に来たみたいだと言ったことを思い出します。幹事会を行なった後、18時から宴会に移り、山奥の珍しい料理や地酒を味わい、最後に山奥の大理石温泉、総ヒノキ温泉、露天風呂などの優雅な天然温泉に身を沈めました。武田節を声たからかに歌ったことを思い起こします。西山温泉は慶雲年間（今から1300年前）に発見され、幾多の名将に保護されてきた、いわば秘境中の秘湯として知られています。翌日は白旗史朗の写真で有名な山岳写真館を訪れたり、日蓮上人がお隠れになった身延山久遠寺の紅葉で美しい邸内やご本尊をおとずれ、御住職から尊いお話を伺うことができました。さらにワンボックスカーに乗って富士山を周遊し、富士山の地下にできた氷穴を見学し、ドライブイン朝霧で食事をし、新幹線富士駅まで見送りをしました。なお、この幹事会の費用は、製薬会社などからの援助は一切いただきませんでした。念の為、申し沿えます。

第2回神経感染症研究会の会計の収支報告は、監事である弘前大学松永宗雄先生に送り、審査していただき、さらに平成10年2月19日順天堂大有山記念会館で行なわれた第3回日本神経感染症研究会総会に報告し、了承されました。第2回研究会はまだ発足したばかりの時期に当り、話題の中心は単純ヘルペス脳炎の治療であり、アシクロビルやビダラビンなどの抗ウィルス薬の使い方やヘルペス脳炎の診断に難渋する事についての議論が深まったように思いました。この会の記録は平成9年11月に発行されたNEURO・INFECTION 2巻1号（250部発送）に納められており、そこにはそのときの雰囲気が伝わってくるように思えてなりません。

最後に、私にとりまして、このように盛大に、しかも家族的に暖かな雰囲気の中で、日本神経感染症研究会を開催できたことは、身に余る光栄と思っております。苦しい中から研究会を立ち上げ、立派な学会を作り上げる過程を学ぶことができました。単純ヘルペス脳炎は今迄致死性といわれ、治らない神経疾患の代表でした。それが抗ウィルス薬の登場により治しうる疾患に変貌致しました。驚くべきことです。何事にも飽きることなく、治し得る治療の限界を求めて、臨床に励まなくてはならないことを痛感致しました。ポスター、プログラム・抄録集、機関誌の作成に御尽力いただきましたパラメディカル社長泉重雄様・篠原久佐子様に感謝いたします。この会は山梨医科大学第三内科神経内科グループの医局員全員の協力によってなし得たことに対して、協力して下さった皆様に心から感謝いたします。この力があったればこそ、平成9年4月から山梨医科大学神経内科は独立し、平成14年10月から山梨大学と統合し、山梨大学大学院として変貌することができたと思うのです。御支援をしていただきました皆様に心からお礼を申し上げます。（平成16年1月25日記す。）



写真3
平成9年2月21日
懇親会挨拶
代表世話人 塩澤全司



写真1, 2
世話人会
平成9年2月21日
日大会館801号室



写真4
受付
日本大学会館9階



写真5
平成9年2月21日 懇親会
日大会館地下食堂

第2回 日本神経感染症研究会研究集会 NEURO・INFECTION

会長： 山梨医科大学第三内科 塩澤 全司

〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1100 TEL 0552-73-1111 (2316) FAX 0552-73-7108

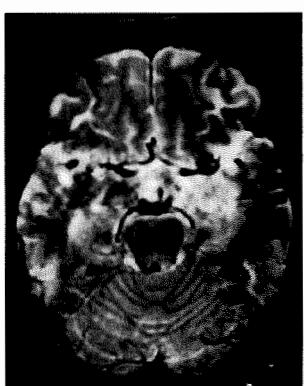
会期：平成9年2月21日(金)

・22日(土)

会場：日本大学会館 904号室

〒102 東京都千代田区九段南4-8-24

TEL. 03-5275-8000



● 特別講演 /

1. 神経感染症の画像診断 塩澤 全司 助教授
山梨医科大学第三内科

2. カラチの神経難病 高須俊明 教授
(亜急性硬化性全脳炎) 日本大学医学部神経内科

3. ウイルス性ダニ脳炎の疫学
高島郁夫 教授
北海道大学大学院獣医学研究科

● シンポジウム / 公募 難治性ヘルペス脳炎の治療対策

● 一般演題 / 公募 演題締切平成8年10月18日（金）必着

（事務局）〒830 福岡県久留米市旭町67
久留米大学医学部第一内科 庄司紘史
TEL 0942-31-7560 FAX 0942-31-7703

写真6

第2回日本神経感染症
研究会を開催するポスター
平成8年9月発送した。



写真7

本研究会顧問石井慶蔵先生の 本研究会幹事・第一回会長の
ご挨拶。 高須俊明先生の乾杯のご挨拶。



写真8



写真9

平成10年12月5日
幹事会、秘境といわれる西山温泉慶雲館にて。
左から、塩澤、糸山、庄司、高須、富樫幹事。

第3回会長メッセージ

庄司 紘史

久留米大学第一内科（神経内科）

今回、学会に移行した記念の第1号発行に際し、各歴代会長のメッセージが企画された。第3回研究会を中心に振り返ってみたい。

最初に、この研究会設立は1994年8月19日、札幌で行われた第1回ヘルペスウイルス感染症フォーラム（Japan Herpesvirus Infections Forum, JHIF, 日本ウェルカム社主催）の神経内科領域のイヴニングフォーラムにおいて、糸山泰人教授の【ヘルペスウイルスからみた多発性硬化症の病因】を拝聴した後、神経感染症研究会の設立が提案され約20名の参会者の了承を得たことが始まりである。糸山泰人、森島恒雄、塩澤全司、庄司紘史、高須俊明を発起人として、事務局を久留米大学第一内科におくことを決め、発起人によるプレ研究会を1995年2月18日に日本大学医学部での開催に至った。

写真は、1995年（平成7年）5月18日発足当時の幹事会のさい撮影された（塩澤、森島、庄司、糸山、高須各幹事、名古屋にて）。



第3回日本神経感染症研究会は、第1回、2回を経て、会員は神経内科、内科、小児科を中心に基礎医学者を含め200名を越えるに至り、1998年2月20日、21日、順天堂大学有山記念会館において開催した。当時、水野美邦教授には大変お世話になったことが思い出される。

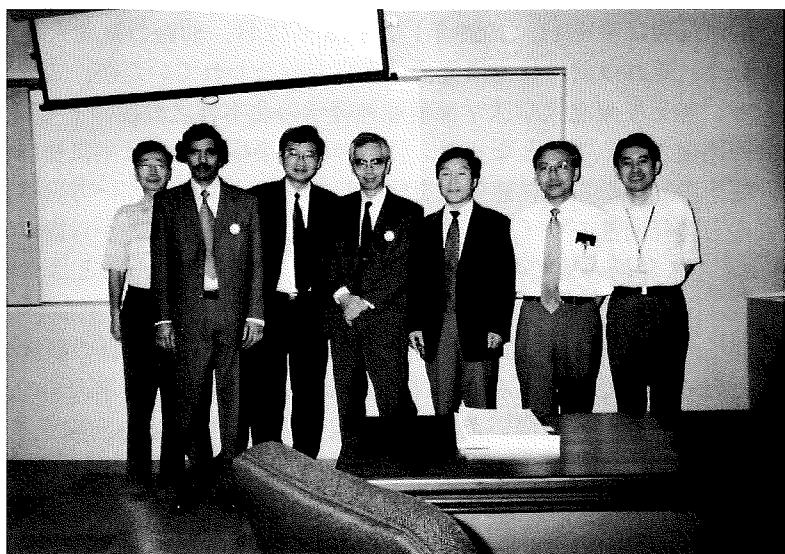
特別講演1では、精神・神経センター国府台病院長の佐藤猛先生による硬膜移植クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）緊急疫学調査の成績が報告され、特別講演2においては、長崎大熱研五十嵐章教授のラビウイルス感染症では、アジア地区での日本脳炎、日本脳炎の病原性、デングウイルス感染症などが紹介された。

シンポジウムは、第1回、2回では急性脳炎の疫学と診断、ヘルペス脳炎難治例の診断・病態が取り上げられたが、第3回研究会においては髄膜炎の診断・治療が取り上げられた。PCR診断、サイトカインの関与など新しい進歩が示され、活発な討論が展開された。

以後盛会に推移してきたが、第6回研究会あたりから学会とすることが話題にあがり始めた。しかし、学会とするには会員数、機関誌の発行などなかなかむずかしいものと考えていたが、岩田誠理事が小規模

でも可能ですよと発言され、第8回の研究会幹事会、世話人会等経て、ISSNの登録（ISSN 1348-2718）も取得し実現の運びとなった。

シンポジウムのなかでは、第7回研究会（2002. 10）の時、Prof. Tan CT（Nipah encephalitis, Kuala Lumpur, Malaysia）、Prof. Pradhan S（Japanese encephalitis, Lucknow, India）をお呼びして神経系新興・再興感染症の題目で開催できたことは岩田誠会長のご尽力によるがインパクトがあったと思う。写真は、Prof. Pradhan, Prof. Tan, 保井孝太郎先生、倉根一郎先生らと、国立感染研にて、今後もアジア地区、欧米の先生方との交流を活発にしたいものである。



第4回日本神経感染症研究会を振り返って

糸山 泰人

第4回日本神経感染症研究会会長

東北大学大学院医学系研究科

神経科学講座神経内科学分野

第4回日本神経感染症研究会は平成11（1999年）7月16～17日、仙台の東北大学医学部艮陵（ごんりょう）会館にて行なわれた。それ以前には本研究会は東京で行なわれていたが、この年に初めて東京を離れての研究会開催となり、加えて東北大学医学部病態神経学の北本哲之教授の下で開かれる第3回日本神経ウイルス研究会と共同開催されることとなった。日本神経感染症研究会は主に神経内科・小児科・内科の先生方が中心となり臨床の立場から神経感染症を研究している会であり、一方日本神経ウイルス研究会は主に基盤医学的観点から神経向性のウイルス感染症を研究している先生方から構成されている。この二つの研究会がSendaiウイルス発見の地である仙台でfusionして行なわれたことは大変意義深いものであった。

約200名の会員が集まり、当初予想したように臨床分野の研究者と基礎分野の研究者の意見交換が活発に行なわれ大変充実した会であったと考える。特に特別講演には京都大学・熊本大学の名誉教授の日沼頼夫先生に「病因論管見」という演題で御講演いただいた。成人T細胞白血病の病因ウイルスであるHTLV-Iを発見された日沼先生の御講演は大変に示唆に富むものであった。特にKockの三条件（1890年）には近代医学の進歩による感染宿主の免疫応答の関与や病原体検出手法の革命的発展の要素を考えなくてはならないが、基本的な考え方の重要性には少しも揺るぎのないことを我々に印象付けるものであった。また教育講演では、東京医科歯科大学の微生物学教授・山本直樹先生に「レトロウイルスと神経疾患」の演題で御講演いただいた。HIV脳症の病因・病態を解明する上で新しい動物モデルの開発が重要視されており、なかでも山本先生の研究室で開発されたNOD-SCIDマウスを用いたHIV脳症のモデルは、高度HIV血漿



7月16日の艮陵会館で行われたレセプションでのひとこま
左から水澤英洋、金森洋子、北本哲之、糸山泰人、森松光紀、松本博之（敬称略）

とウイルス感染細胞の中核神経組織への浸潤が再現でき、ヒトのHIV脳症を研究する上で重要なモデルであることが示された。

またシンポジウムでは共同の研究会の意義が十分に發揮されたいへん内容の濃い討論がおこなわれた。東京大学医科学研究所遺伝子解析施設の斎藤 泉先生の「アデノウイルスベクターによる神経系への遺伝子発現・制御技術」、東北大学大学院医学系研究科生体防御学講座免疫学分野の竹下敏一先生の「サイトカイン共通γ鎖の異常による先天性免疫不全症」、東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部の余郷嘉明先生の「JCウイルスDNAの変化と進行性多巣性白質脳症」、東京都神経科学総合研究所微生物学・免疫学研究部門の小池 智先生の「ボリオウイルスの感染とレセプター」の内容で行なわれたシンポジウムでは、臨床研究者の多い日本神経感染症研究会会員にとっては神経ウイルス学や免疫学の最新の基礎知識をまとめて聞く大変良い機会になったものと考える。また、その討論においては臨床家と基礎研究者との討論や提言などがあり、このような基礎および臨床研究者の合同研究会の重要性を見せ付けられた感があった。この合同形式での研究会は第5回の会長 森島恒雄先生の下で名古屋でも行なわれ、有意義な会であったと思われる。しかしながらその後それぞれの研究会の会期の問題で同時開催できずにいることはやや残念であり、今後の再検討を希望している。

第6回日本神経感染症研究会を開催して

富樫 武弘

市立札幌病院長

平成13年7月13日（金）、14日（土）の両日、好天の札幌市に於いて第6回日本神経感染症研究会を開催した。

特別講演は、北海道大学大学院分子細胞病理学の長嶋和郎教授に「JCウイルスとPML」を頂いた。進行性多巣性白質脳症（PML）の脳内に於けるJCウイルスによる脱髓発症機構、細胞選択性を規定する因子などが紹介された。また基礎疾患として、SLEや長期透析の他、近年AIDSやHTLV-I感染者が増加していると紹介された。

シンポジウムは「プリオント病をめぐって」をとりあげた。座長と企画を北海道大学大学院神経内科の田代邦雄教授に依頼した。「クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学と臨床：新たなる問題」を国府台病院の佐藤 猛先生に、「プリオント病の診断と治療」九州大学の堂浦克美先生に、「動物のプリオント病」を動物衛生研究所の横山 隆先生に、「プリオント蛋白の分子細胞生物学」を長崎大学の片峰 茂先生にお願いした。国内第一例目のBSE（牛海绵性脳症）の発症前であったが、動物からヒトへ基礎から臨床に亘って白熱した議論となった。

ワークショップは「小児インフルエンザ脳炎・脳症の病理」をとりあげた。座長と企画は国立感染症研究所の倉田 豊副所長に依頼した。「インフルエンザ脳炎・脳症について：臨床のまとめ」を名古屋大学（現岡山大学）の森島恒雄教授に、「脳炎と脳症—病理的立場から」を国立感染症研究所の佐多徹太郎先生に、「インフルエンザ脳炎・脳症の病理」を同じく国立感染症研究所の岩崎琢也先生に、「インフルエンザ脳炎・脳症の病理」を鳥取大学の新矢恭子先生に、「インフルエンザ脳症の病理」を北海道大学の長嶋和郎教授にお願いした。インフルエンザの流行期に急速な神経症状が発現し、臨床的にその病態の存在が認められてきた「インフルエンザ脳炎・脳症」の病理につき、公式な場での討論がなされた最初の機会となつた。いずれの演題でも剖検脳組織中にはインフルエンザウイルスあるいはウイルス抗原さらにウイルス核酸の存在が全く確認されなかった。この時纏められた病理所見を超える新事実はその後の検索で得られていない。



一般演題も全国各地から44題寄せられた。いずれも力作揃いで討論も活発に行なわれた。これらの研究会の内容は「NEURO・INFECTION」6巻1号、2001に纏めた。



第7回日本神経感染症研究会学術集会について

岩田 誠

第7回日本神経感染症研究会学術集会会長

第7回日本神経感染症研究会学術集会は、2002年10月4～5日に東京女子医科大学弥生記念講堂と臨床講堂において開催されました。この会期中に、本研究会は日本神経感染症学会と会名を改めることになりましたので、この学術集会が、神経感染症研究会の名前で開かれた最後の会です。

第7回学術集会では、本研究会としては初めての試みとして、インドとマレーシアからPradhan先生とTan先生のお二人をお呼びして国際シンポジウム“神経系新興・再興感染症”を行いました。Pradhan先生には、インドにおける日本脳炎の現状についてお話しいただき、Tan先生からはマレーシアで発見されたニパ脳炎の原因究明と感染経路の追跡にまつわるお話を講演していただきました。更に、東京都神経科学総合研究所の保井孝太郎先生からデング熱の発症機構と日本脳炎ウイルスの病原性について、鹿児島大学第二病理の後藤正道先生からはハンセン病についての講演をしていただきました。このシンポジウムでとりあげました日本脳炎、ニパ脳炎、デング熱、そしてハンセン病は、いずれもアジア諸国においては未だ大変に大きな社会的問題となっている神経感染症であり、アジア諸国間の人々の交流がますます深まっていく今日、わが国においても、これらの感染症が日常診療の中で問題となっていく可能性があります。そしてまた、SARSや鳥インフルエンザで明らかになったように、予期しない新たな感染症が出現していく可能性もあります。このシンポジウムでとりあげた神経感染症の研究から得られた知見は、これらの差し迫った重大な問題を解決するにあたっての示唆を与えてくれるものであったと思っています。Pradhan先生とTan先生のお二人をお呼びするにあたり、お世話いただきました庄司紘史先生に深謝いたします。

また、本集会では、東京大学の木村哲先生に「HIV感染症におけるサイトメガロウイルス感染症」、国立精神・神経センターの金子清俊先生に「牛海綿状脳症と変異型クロイツフェルト—ヤコブ病」の特別講演をしていただきました。いずれも現在進行中の大変に深刻な問題に対し正面から取り組んでおられる方々からのお話であり、興味深くうかがうことが出来ました。また、神経感染症を、感染するものと感染されるものとのコミュニケーションという観点から眺めますと、特別講演でお話頂いた二つの問題は、ヒトの社会的営みの変化によって両者が出会うことになったという、特異な事象を考えなくてはならなくなります。今や感染症というものは、単に侵すものと侵されるものの偶然の出会い、といった単純な一方通行の構図で理解することはできません。感染するもの、感染されるもの、そしてその両者の出会いの機会を設定する感染されるものと感染するものの双方の条件、そしてその出会いのタイミングと感染されるものの反応様式の個人差。神経感染症というものは、それらの複雑な絡み合いの上に実現される病態であるということが、2つの特別講演で如実に示されたと思います。

このほかに、57題の一般演題の口演発表がありました。対象感染症としてはウイルス感染症に関する演題が最も多かったのですが、細菌感染、真菌感染、ブリオン病に関する発表も多く、これらの病原体による神経感染症の診断と治療が、未だに大変に大きな問題であることが実感されました。また、感染症に関連する免疫異常の問題や、感染症が疑われながら未だに病原体が発見されていない疾患の発表も多く、神経感染症研究の重要性がますます明らかになったと思います。

会場として大学の講堂と教室を使用させていただきましたため、色々とご不便なことも多かったことと反省しておりますが、神経感染症研究会から神経感染症学会への橋渡しの学術集会を主宰させていただいたことに感謝いたしております。

第8回日本神経感染症学会学術集会会長あいさつ

古川 漸

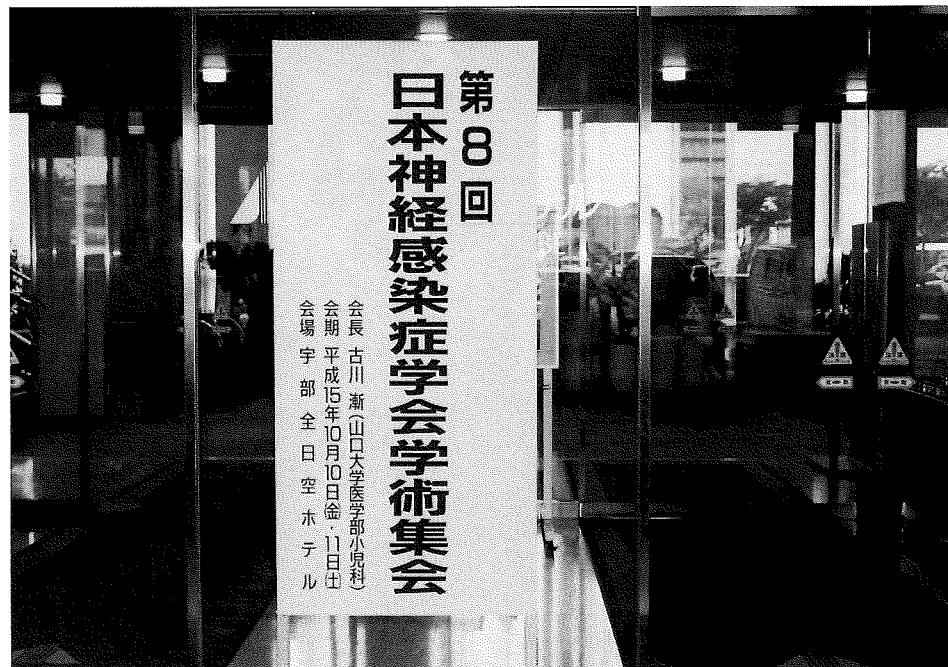
山口大学医学部生殖・発達・感染医学講座/小児科学

第8回日本神経感染症学会学術集会を平成15年10月10, 11日に宇部市で開催させて頂きました。

学会としての初めての集会です。開催にあたって下準備に手間がかかりました。理事の先生方と本学会誌のあり方についての議論から始まり、学会誌（学術集会抄録集）の体裁（題字、表紙の色、紙質など）にもかなりの時間を費やしましたが、何とか学会誌として8巻1号が出来上がった次第です。

学会参加者は約200名と、地方開催にもかかわらず多くの先生方にご出席頂きました。これも学会へと模様替えした事と関連がありそうで、今後も参加者の増加に期待したいと思います。

私事ですが、一度も足を踏み入れた事のなかった山口県を平成5年に訪れ、10年の年月が経ちました。丁度区切りの良い年に本学会を主催させていただき、誠に有り難うございました。本学会の今後益々の発展を祈念致します。



会場入口



会場風景



会長講演



懇親会会場

第8回日本神経感染症学会学術集会（2003年）

会長講演

症例から学ぶ感染免疫学

古川 漸 松原 知代 市山 高志 金子 美保

要旨：各種感染症の免疫応答について、サイトカイン産生Tリンパ球の動態、cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)によるTリンパ球活性化の抑制、転写因子nuclear factor κB (NF-κB)の活性化と抑制およびserological identification of antigens by recombinant expression cloning (SEREX)による抗原遺伝子の解析の面から解説する。実際の手技については引用してある文献を参照していただき、神経感染症領域に応用していただければ幸いである。

(Neuroinfection, 9 : 17—23, 2004)

はじめに

感染免疫学は教室の研究テーマの1つである。ウイルス性髄膜炎、脳炎・脳症および細菌性髄膜炎は日常診療でよくみられる疾患であるが、その免疫病態は十分には解明されていない。またヘルペス属ウイルスによる髄膜炎、脳炎の免疫応答はかなり複雑である。感染症の免疫応答を整理していただくために、感染免疫に関連した教室の研究を紹介する。

1. サイトカイン産生CD3+Tリンパ球^{1)~3)}

CD3+Tリンパ球は、CD8+Tリンパ球とCD4+Tリンパ球に分けられ、CD4+Tリンパ球は、さらにインターフェロン(IFN)-γを産生するTh1リンパ球とインターロイキン(IL)-4を産生するTh2リンパ球に分けられる。IFN-γはCD8+Tリンパ球からも産生される。特にCD8+Tリンパ球はウイルス感染症で活性化されるため、IFN-γ産生CD3+Tリンパ球の解析では、Th1リンパ球、CD8+Tリンパ球の両者を含むことになる。またIL-4もCD8+Tリンパ球から産生されるとの報告もある。IL-4産生CD3+Tリンパ球は低値で解析しにくいため、主にIFN-γ産生CD3+Tリンパ球について解説する。

1) 伝染性单核症

Epstein-Barrウイルス(EVB)による症例を提示する。2歳女児、GOT、GPT、EBV抗体価(初感染パターン)は高値で、血清中IFN-γ値も43.4pg/mlと高値だった。IFN-γ産生CD3+Tリンパ球は48.2%と高値で、CD4+、CD8+Tリンパ球に分けての検討ではCD4+、CD8+Tリンパ球とともにIFN-γ産生リンパ球の増加が明らかである(図1)。血清IFN-γ値の上昇とともに、CD4+Tリンパ球(Th1)とCD8+Tリンパ球のIFN-γ産生能の亢進がみられた。

mlと高値だった。IFN-γ産生CD3+Tリンパ球は48.2%と高値で、CD4+、CD8+Tリンパ球に分けての検討ではCD4+、CD8+Tリンパ球とともにIFN-γ産生リンパ球の増加が明らかである(図1)。血清IFN-γ値の上昇とともに、CD4+Tリンパ球(Th1)とCD8+Tリンパ球のIFN-γ産生能の亢進がみられた。

2) アデノウイルス1型肝炎

アデノウイルス1型肝炎の2歳男児で、黄疸、皮膚搔痒があり、GOT、GPTとともに2,000U/lを越えていた。抗体価からアデノウイルス1型と診断した。急性期の血清中IFN-γは10pg/ml以下と低値だったが、IFN-γ産生CD3+Tリンパ球では40.4%と増加がみられた(図2)。

3) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)

ADEMではすでに報告しているが、血清中のIFN-γ値、髄液中のIFN-γ値ともに低値である。5歳の再燃例の経過を図3に示す。髄液中のミエリン塩基性蛋白(MBP)が増加しており、治療としてステロイドパルス療法などを行った。本症例のIFN-γ産生CD3+Tリンパ球は、入院時38.5%と高く、症状改善時21.8%，再燃時32%，回復期11.3%と、病状の悪化時にIFN-γ産生CD3+Tリンパ球の増加がみられた(図4)。すなわち、ADEMではIFN-γ値が血清中、髄液中ともに低値を示すが、末梢血Tリンパ球のIFN-γ産生能は症状悪化時に亢進を示した。

アデノウイルス1型肝炎およびADEMで示したことなく、サイトカイン産生Tリンパ球の解析は血

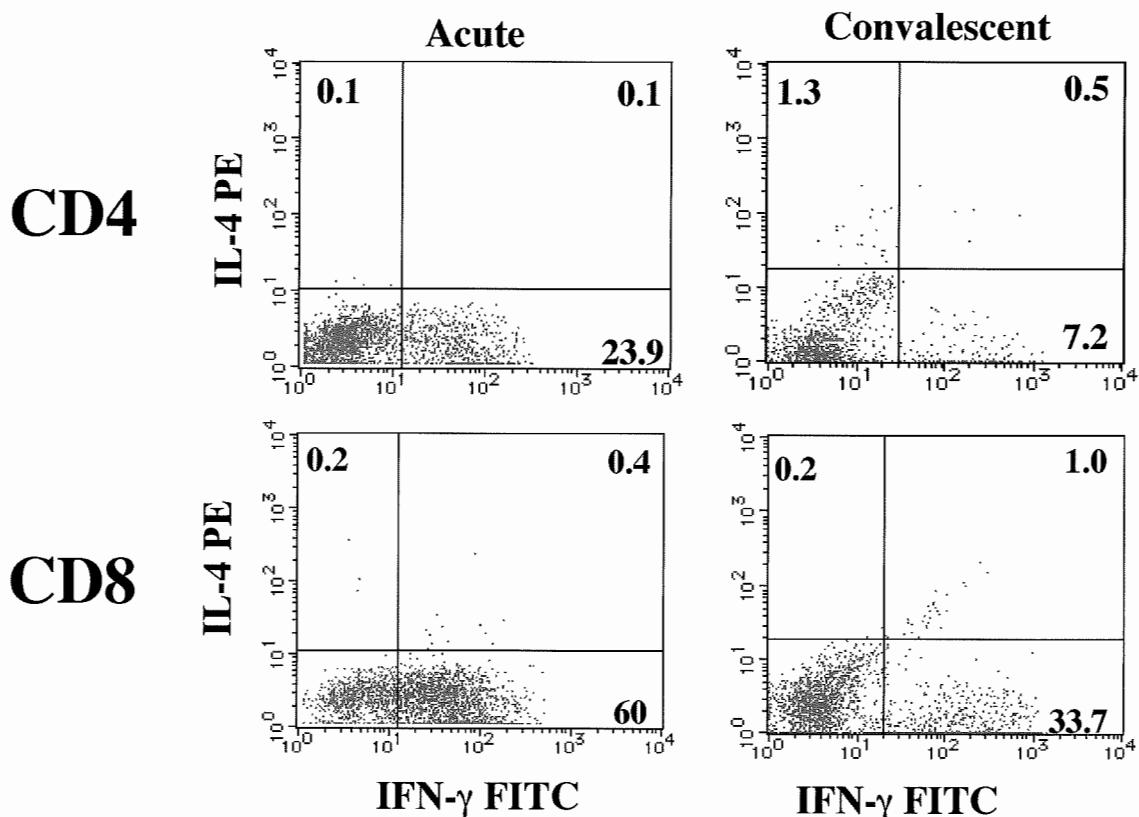


図1 EBVによる伝染性单核症（2歳女児）のサイトカイン産生CD4+, CD8+Tリンパ球

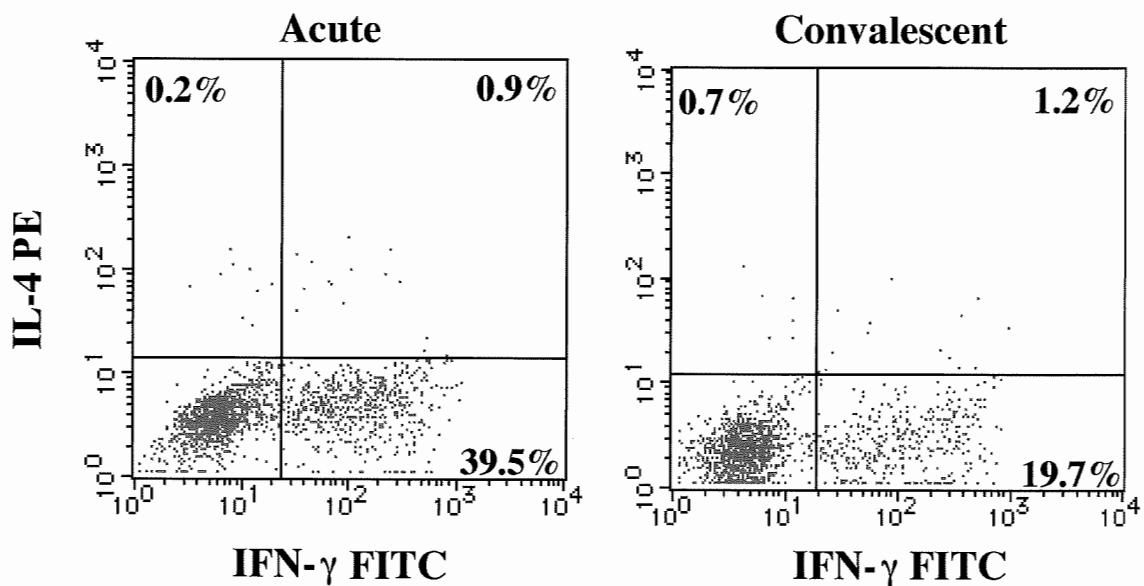


図2 アデノウイルス1型肝炎（2歳男児）のサイトカイン産生CD3+Tリンパ球

清中あるいは髄液中サイトカインの上昇が認められなくても、サイトカイン産生能の亢進を明らかにでき、免疫病態の解析に有用である。

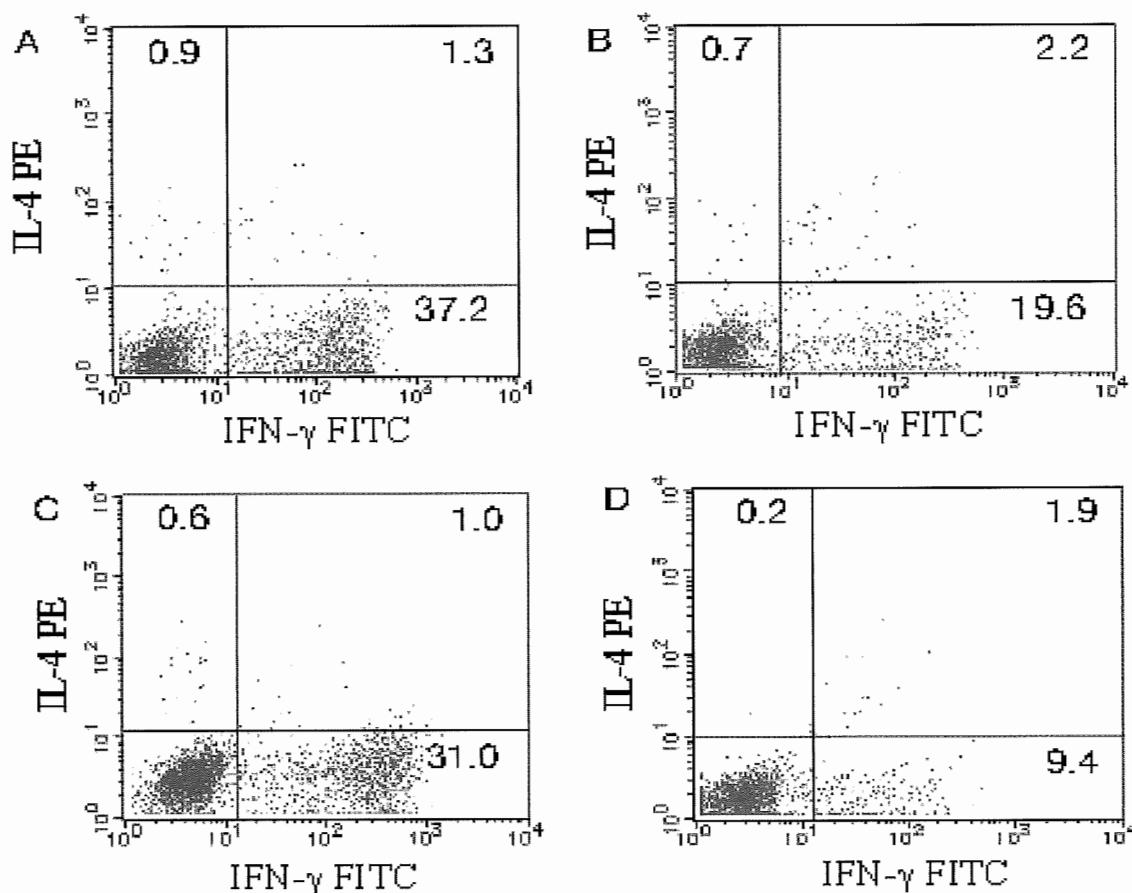
2. CTLA-4によるTリンパ球活性化の抑制^{4) 5)}

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CD152) は、CD28と同一のリガンドに結合し、抗原提示に基づくTリンパ球の活性化を

ataxia					
coma					
hemiplegia					
CSF level of MBP(ng/ml)	16.7	2.8	13.5	8.6	
IFN- γ -producing CD3+ T cells (%)	38.5	21.8	25.5	32.0	11.3
IL-4-producing CD3+ T cells(%)	2.2	3.0	1.5	1.6	2.1
IVIG					
mPSL					
illness day	(21)	(32)	(52)	(73)	(98)

IVIG=intravenous immunoglobulin mPSL=methyl prednisolone

図3 ADEM再燃例（5歳男児）の臨床経過とサイトカイン産生CD3+Tリンパ球の変動



A: on admission, B: after the first treatment
C: at the relapsed stage, D: at the convalescent stage

図4 ADEM再燃例（5歳男児）のサイトカイン産生CD3+Tリンパ球の変動

抑制する負のシグナルを伝達する分子である。resting T リンパ球には発現せず、活性化に伴って細胞内に一過性に発現する。

1) 伝染性单核症と川崎病

伝染性单核症および川崎病の末梢血Tリンパ球内CTLA-4の発現をフローサイトメトリーで解析した。末梢血Tリンパ球の活性化が明らかな伝染性单核症ではCD4+T リンパ球内CTLA-4の著明な上

昇がみられ、一方末梢血Tリンパ球の活性化が弱い川崎病では、伝染性単核症の約1/4程度の上昇であった(図5)。

2) インフルエンザ脳炎・脳症

表1にインフルエンザウイルス感染症、インフルエンザ脳炎・脳症の末梢血CD4+, CD8+Tリンパ球内CTLA-4を示す。インフルエンザ脳炎・脳症のCD4+, CD8+Tリンパ球内CTLA-4は、脳炎・脳症の併発をみなかったインフルエンザ感染症に比し高値だった。インフルエンザ脳炎・脳症では、末梢血Tリンパ球の活性化が抗原提示に基づく可能性が示唆され興味深く、更なる症例数の積み重ねが必要である。

3. 細胞内転写因子NF- κ B^{6)~9)}

tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1, IL-6などの炎症性サイトカイン, IL-8, monocyte-chemoattractant protein-1などのケモカインおよび多くの接着分子の発現・産生には、遺伝子からメッセンジャーRNAへの転写が必要である。この細胞内シグナル伝達の制御に転写因子NF- κ B (nuclear factor κ B) が関与する(図6)。NF- κ Bは細胞質に不活

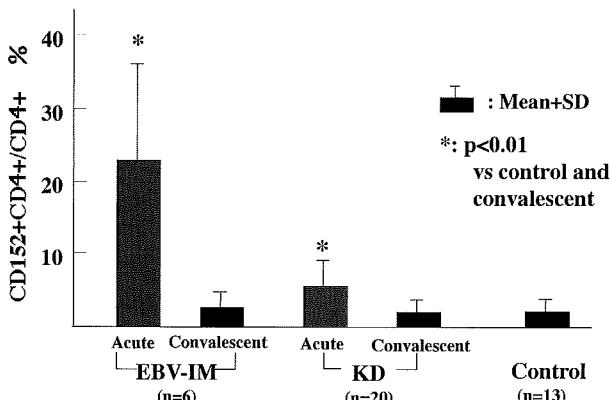


図5 伝染性単核症(EBV-IM)および川崎病(KD)におけるCD4+Tリンパ球内CTLA-4(CD152)の発現

表1 インフルエンザウイルス感染症、インフルエンザ脳炎・脳症のCD4+, CD8+Tリンパ球内CTLA-4(CD152)の発現

	n	CD4+T cells	CD8+T cells
Acute stage	15	5.1 ± 7.5 *	8.0 ± 14.9
With encephalopathy	3	16.7 ± 11.0 **	33.4 ± 14.7 **
Without encephalopathy	12	2.2 ± 1.7 *	1.1 ± 0.8
Convalescent stage	7	1.1 ± 0.6	1.1 ± 1.0

Values are expressed as means ± SD.

* Significant at $p < 0.01$ vs. convalescent stage and control subjects.

** Significant at $p < 0.05$ vs. patients without encephalopathy.

性な状態で存在し、活性化を抑制する蛋白I κ Bのリン酸化による分解消滅により、速やかに核内に移行し、特異的なDNA配列(NF- κ B binding site)に結合する。NF- κ Bの活性化によりサイトカイン遺伝子の転写が始まり、サイトカインの産生が行われる。NF- κ Bの活性化をウェスタンブロットおよびフローサイトメトリーで解析した。

1) 川崎病

筆者らは世界に先駆けて川崎病の末梢血単核球のNF- κ B活性化を明らかにした。川崎病の末梢血では急性期に単球/マクロファージおよびTリンパ球のNF- κ Bの活性化がみられ回復期に低下し、また単球/マクロファージでのNF- κ B活性化がTリンパ球に比し顕著だった(図7)。

2) 隹膜炎

細菌性およびウイルス性隹膜炎における隕液中細胞のNF- κ Bの活性化を明らかにした。詳細は本号掲載の市山高志(シンポジウム)の論文を参照されたい。隕液中の浸潤細胞自身によって、炎症性サイトカインであるIL-6が産生されていることが明らかである。

3) ヒト免疫グロブリン製剤の抗炎症作用

隹膜炎、脳炎、ギランバレー症候群、慢性炎症性

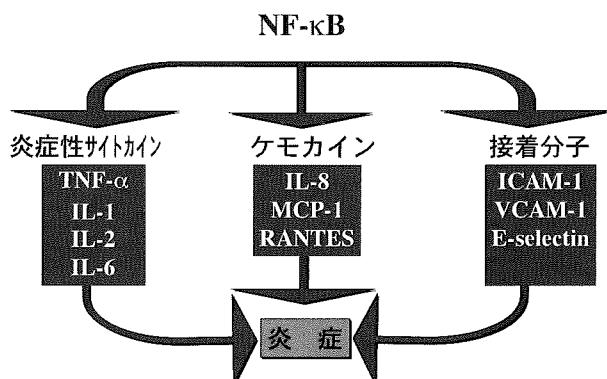
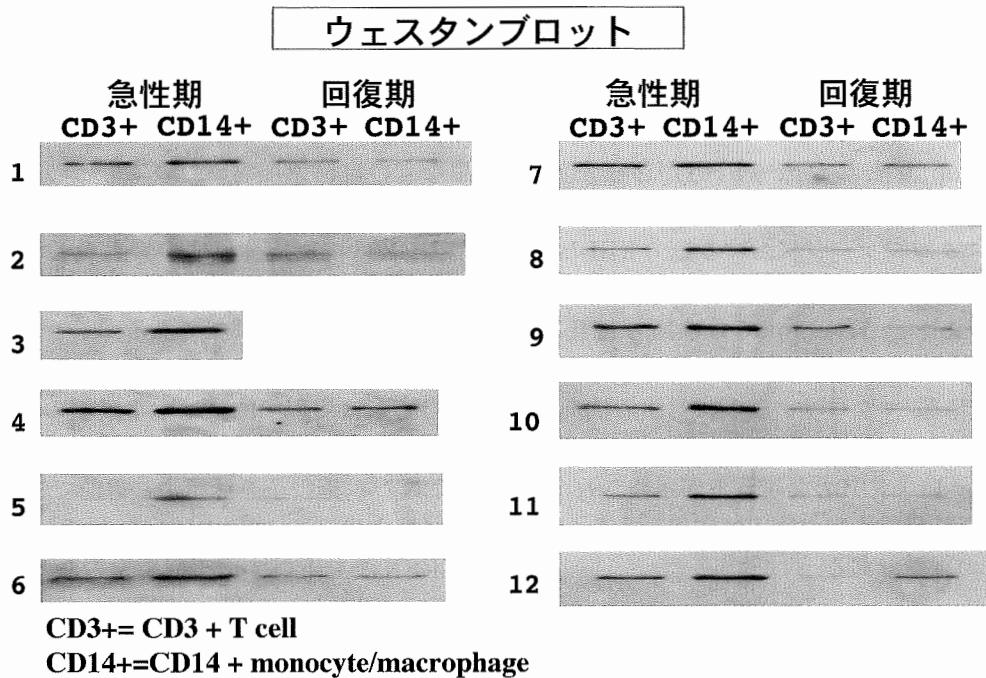
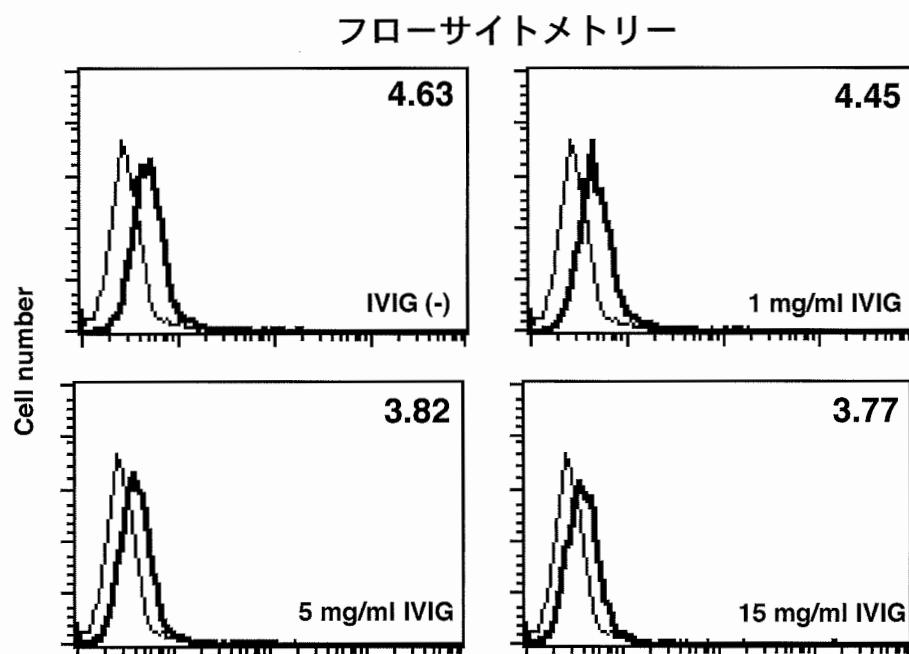


図6 転写因子NF- κ Bが制御する炎症性サイトカイン、ケモカインおよび接着分子

図7 川崎病におけるCD14+ 単球/マクロファージ、CD3+T リンパ球のNF- κ B活性化図8 IVIGによるNF- κ B活性化の抑制
TNF α 刺激によるNF- κ B活性化が濃度依存性に抑制された（U-937細胞を用いて）。

脱髓性多発根神経炎などでは、治療にヒト免疫グロブリン製剤 (intravenous immunoglobulin, IVIG) が用いられることが多い。微生物に対する作用の他に抗炎症作用を期待して使用されるが、抗炎症作用のメカニズムは不明な点が多い。IVIGの作用機序について単球/マクロファージを中心にNF- κ Bおよび免疫グロブリン受容体Fc γ Rの面から検討した。

ヒト単球系 (U-937) の培養細胞を用いて、TNF- α 刺激によるNF- κ B活性化に対するIVIGの抑制作用を検討した。U-937においてIVIGはNF- κ B活性化を濃度依存性に抑制した（図8）。IVIGはU-937においてNF- κ B活性化抑制蛋白であるI κ B α のdegradationを抑制した（図9）。すなわちIVIGの抗炎症作用はI κ B α を保護することによる。しかし

ながらIVIGの作用点がextracellularly/intracellularlyかを明らかにすることは出来なかった。

ついでFc γ Rの面から検討した。単球/マクロファージにはactivation receptorとしてFc γ RIII, inhibitory receptorとしてFc γ RIIbが存在する。IVIGの投与によりU-937および正常ヒト末梢血CD14+単球/マクロファージにおけるFc γ RIIIの発現が一過性に抑制された(図10)。しかしIVIG投与によってinhibitory receptorであるFc γ RIIbの発現増加はみられなかった。

以上IVIGの単球/マクロファージに対する抗炎症作用機序として、NF- κ B活性化の抑制およびactivation receptor Fc γ RIIIの発現低下が示唆された。これらの知見を神経感染症の臨床に応用しうるだろうかが、今後の課題である。

4. SEREXによる病態解析

抗原抗体反応を利用して癌抗原を同定しうる有力な方法として開発されたSEREX (serological iden-

tification of antigens by recombinant expression cloning)法によって現在多くの癌抗原の同定が報告されている(図11)。最近では全身性ループスエリテマトーデス、全身性強皮症およびリウマチ性疾患などの自己免疫病においてもこのSEREX解析がなされ、さまざまな自己抗体が報告されている。SEREXは抗原抗体反応が疑われる疾患において、抗原あるいは抗体が明らかでない場合に用いられるmRNAレベルでの解析である。

1) 川崎病

川崎病は病理学的には中小動脈の血管炎であり、炎症の場は血管内皮細胞である。川崎病血管炎の病態および病因子を解明する目的でヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞からcDNAライブラリーを作製し、SEREX法を用いて川崎病患児の血清と反応する細胞成分(抗原遺伝子)の解析を行った。その結果、46種類の遺伝子を同定した。細胞骨格系タンパクとして、トロポミオシンが46クローン中18クローン、T-プラスチンが3クローンと高頻度にみられた。また、細胞内プロセッシング関連タンパクとしてプロテアソーム26サブユニットやユビキチンライガーゼなども単離された。24クローン(48%)は動脈および臍帯静脈の血管内皮細胞に関連した7種類のUniGeneライブラリーに登録されていない未知の遺伝子だった。川崎病における遺伝子レベルの解析は緒についたばかりであり、今後の発展性に期待したい。

2) 神経疾患

神経疾患におけるSEREX解析は脳腫瘍などで行われている。神経感染症領域での応用は可能だろう

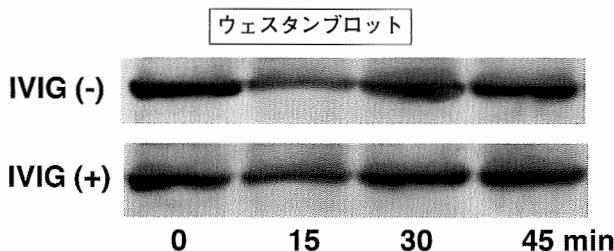


図9 I κ B α に対するIVIGの効果

IVIGによりTNF α 刺激によるI κ B α (細胞質内)のdegradationが抑制された(U-937細胞を用いて)。

フローサイトメトリー

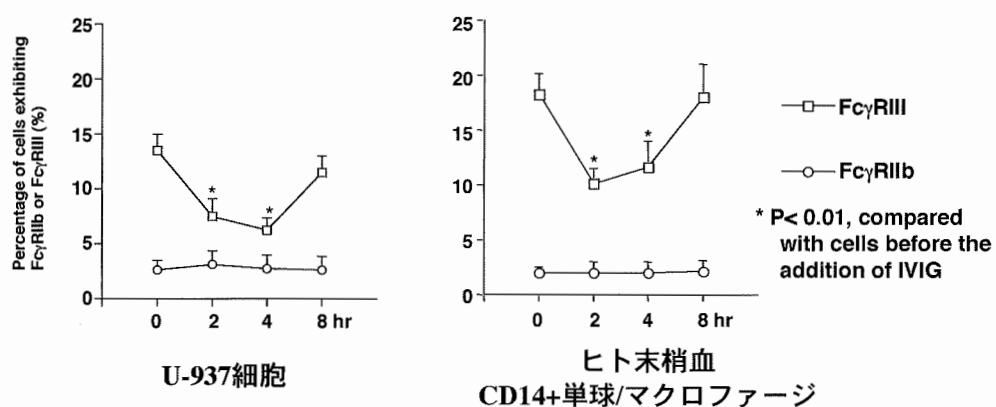


図10 Fc γ RIII, Fc γ RIIb発現に対するIVIGの効果

U-937細胞、ヒト末梢血CD14+単球/マクロファージにおけるFc γ RIIIの発現がIVIG(5mg/ml)によって一過性に抑制された。

* P<0.01, compared with cells before the addition of IVIG

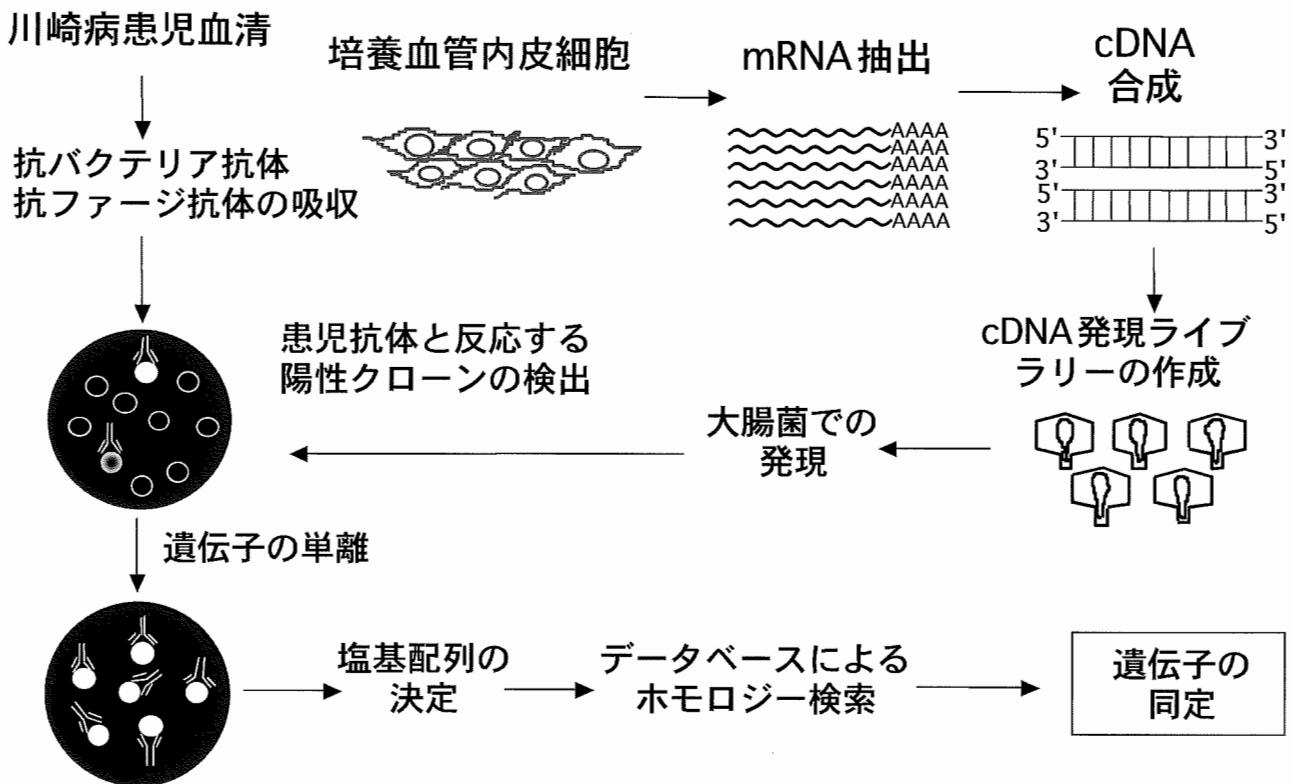


図11 ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞を用いてのSEREX解析

が興味深い。

おわりに

感染免疫に関連ある教室の研究をかいづまんで紹介した。いずれも免疫学的に新しいアプローチであり、本学会員の皆様のお役に立てれば幸いである。

文 献

- 1) Matsubara T, Katayama K, Matsuoka T, et al : Decreased interferon-gamma (IFN- γ)-producing T cells in patients with acute Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 116 : 554—557, 1999.
- 2) Yoshitomi T, Matsubara T, Nishikawa M, et al : Increased peripheral blood interferon gamma-producing T cells in acute disseminated encephalomyelitis. J Neuroimmunol 111 : 224—228, 2000.
- 3) 古川 漸, 松原知代 : ウィルス感染症におけるサイトカイン産生T細胞の解析. 第7回ヘルペス感染症フォーラム, 99—103, 2001.
- 4) Matsubara T, Anwar R, Fujiwara M, et al : CTLA-4 (CD152) expression in peripheral blood T cells in Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 132 : 169—173, 2003.
- 5) Ayukawa H, Matsubata T, Kaneko M, et al : Expression of CTLA-4 (CD152) in peripheral blood T cells of children with influenza virus infection including encephalopathy in comparison with respiratory syncytial virus infection. Clin Exp Immunol, in press.
- 6) Ichiyama T, Yoshitomi T, Nishikawa M, et al : NF- κ B activation in peripheral blood monocytes/macrophages and T cells during acute Kawasaki disease. Clin Immunol 99 : 373—377, 2001.
- 7) Ichiyama T, Isumi H, Yoshitomi T, et al : NF- κ B activation in cerebrospinal fluid cells from patients with meningitis. Neurol Res 24 : 709—712, 2002.
- 8) 古川 漸, 市山高志, 松原知代 : 川崎病と免疫グロブリン療法—免疫グロブリンの作用機序を中心に—. 小児感染免疫, 印刷中.
- 9) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, et al : Intravenous immunoglobulin inhibits NF- κ B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, in press.

特別講演

本邦におけるプリオント病の現状と今後の展望

水澤 英洋

プリオント病とは

プリオント病 (prion disease) とは広汎な生物種に生理的に存在するプリオント蛋白が感染型プリオント蛋白に変換することにより、主に中枢神経系内に蓄積し、神経機能を障害する疾患であり、現在のところ発症すると必ず進行性に増悪し個体の死をきたす悲惨な疾患である。ここで重要なポイントの第一は、感染とはいうものの感染因子は細菌やウイルスなどの生物ではなく異常な感染型プリオント蛋白そのものであるということであり、もともとこの感染因子につけられた名称がプリオントである。しかし、行政的にはきちんと感染症第5類に分類され診断後1週間以内に保健所に届け出る義務がある。ポイントの第二は人獣共通感染症であり、ヒトではCreutzfeldt-Jakob病 (CJD)，牛では牛海綿状脳症，羊ではスクレーピーが存在し他にもシカ，ミンク，ネコ等にもその存在が知られている。ポイントの第三は遺伝性の病型もあるということでありプリオント蛋白遺伝子の変異により常染色体優性遺伝することが知られている。

本邦のプリオント病の分類と疫学

ヒトのプリオント病は発症原因により大きく3つに大別される。すなわち原因不明の特発性、他のプリオント病からの感染による感染性、そしてプリオント蛋白遺伝子の変異による遺伝性である(表1)。特発性の大部分はいわゆる孤発性CJDでありそのほとんどが定型的なものであり、ごく一部が視床型と呼ばれるものである。感染性のものはわが国では全て硬膜移植後CJDであり、これは医原性CJDといふこともできる。幸い牛海綿状脳症からの感染とされる変異型CJDはまだ1例も確認されていない。遺伝性プリオント病では脊髄小脳変性症様の臨床症候を示すGerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS) が最も多く、次いで孤発性CJDと類似の症候を呈する

家族性CJD、視床型様の症状を呈する家族性致死性不眠症が含まれる。さらに、最近は、コドン129番の多型がメチオニン(M)かバリン(V)かと、プロテアーゼ抵抗性の異常プリオント蛋白のウエスタンブロットのパターンが糖鎖なしで約21KDの1型か約19KDの2型かということで、MM1とかMM2といった分類も行われている。孤発性CJDのうち古典型はMM1、MV1であり、2型は糖鎖が2個ついたバンドが糖鎖なしのバンドより大きい2A型と小さい2B型に分かれる。視床型孤発性CJDがMM2A、変異型CJDはMM2Bとなる。

厚生労働省厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班のプリオント病サーベイランス委員会の調査結果によれば、約80%は孤発性CJDであり、感染性プリオント病が約10%，遺伝性プリオント病が約10%という状況になる。男女比はほぼ4:6で女性に多い。発症年齢は15~89歳にわたり平均約64歳で、罹病期間は約1年である(図1)。

代表的なプリオント病

孤発性CJD古典型は、罹患率が約100万人に1人で、発症年齢は平均 63.0 ± 10.4 歳(25~85歳)である。神経症候としては第1(前駆)期(3.2 ± 5.4 月)に不定愁訴、歩行障害、視覚異常などを訴えるが他覚的所見に乏しいが、第2(進行)期(5.3 ± 10.5 月)に入ると非常に特徴的な急速進行性の痴呆、

表1 ヒトのプリオント病

特発性プリオント病：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)

古典型 [MM1, MV1]，視床型 [MM2A]

感染性プリオント病：

Kuru

医原性 CJD (硬膜移植後 CJD など)

変異型 CJD (vCJD) [MM2B]

遺伝性プリオント病：家族性 CJD

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS)

家族性致死性不眠症 (Familial fatal insomnia: FFI)

[] コドン129の多型(M/V)と蓄積異常プリオント蛋白型(1/2)での分類

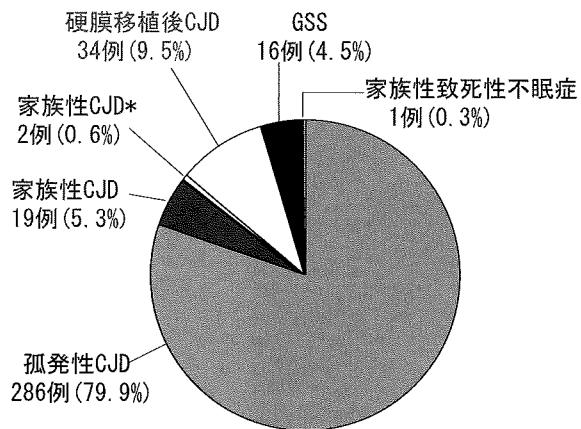


図1 本邦の各プリオント病の頻度

1999年4月～2002年11月のサーベイランス調査における358例の分析による。男女比は148：210例（41.3：58.7%）、発症年齢は 63.7 ± 11.6 （15～89）歳、罹病期間は 12.6 ± 9.5 （2～49）月である。なお、1985年1月～2002年11月の累積数は1,306例である。

*家族性CJDだがプリオント蛋白遺伝子の異常がないか未検索のもの

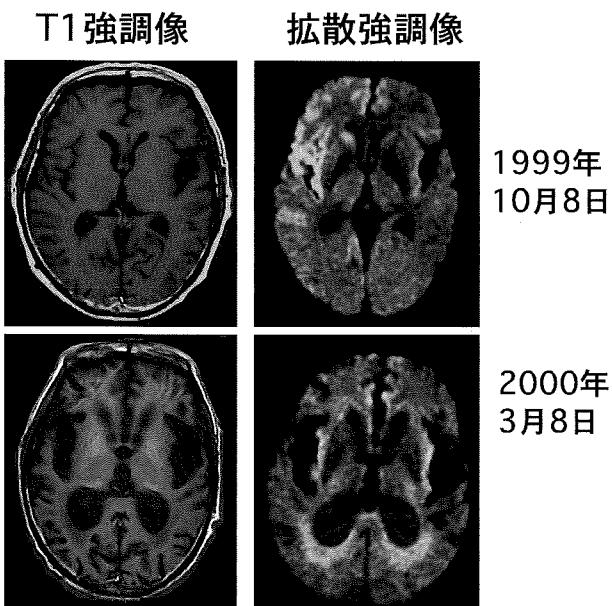


図2 孤発性CJD古典型のMRI所見

急速進行性痴呆やミオクロースが明瞭な時期でもまだ脳萎縮ははっきりしないが、すでに拡散強調像では大脳皮質と尾状核の一部に高信号域が認められる。その後急速に無動性無言状態になりさらに約4カ月後には著明な大脳の萎縮がみられる。

言語障害、歩行障害、ミオクロース、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候などを呈し、急速に発語が減少し寝たきりになっていく。第3（末）期（ 11.7 ± 10.5 月）は無動性無言で失外套症候群、屈曲拘縮を呈する。臨床検査所見も特徴的で脳波では周期性同期性放電（periodic synchronous discharge：PSD）、髄液では14-3-3蛋白、NSE、タウ

蛋白の高値がみられる。脳MRIはまだ萎縮がみられないうちから拡散強調像、プロトン強調像、FLAIR像などで大脳皮質、基底核の高信号域がみられる。とくに拡散強調画像では早期から変化がみられ早期診断に有用である（図2）。神経病理学的には肉眼的に高度の脳萎縮を呈し、組織学的に典型的な海綿状脳症がみられ、異常プリオント蛋白の沈着はシナプス型びまん性沈着（MM1, MV1）であるが（図3），非常にまれにはアミロイド斑型沈着（MV2A, VV2A）もみられる。

孤発性CJD視床型は古典型に比して発症年齢が52.3（36～71）歳とより若年で、罹病期間も15.6（8～24）年とより緩徐な経過をとる。脳波ではPSDがなく、小脳性運動失調、構音障害、振戦やミオクロース、痴呆に加えて不眠などの睡眠障害、発汗や体温異常などの自律神経障害を伴いやすい。大脳皮質の軽度の海綿状脳症と視床・下オリーブ核の高度の変性を来す。異常プリオント蛋白はMM2Aで脳組織への沈着はシナプス型～小斑状あるいはみられないこともある。かつて視床変性症と呼ばれていたものの少なくとも一部は本症と思われる。家族性致死性不眠症との類似性から孤発性致死性不眠症とも呼ばれる。

本邦の感染型プリオント病は全て硬膜移植後CJDであり、これまで累積で94例存在し発症年齢は 55.4 ± 16.5 （15～79）歳で孤発性CJDより約10年若い。平均潜伏期間は 10.0 ± 4.3 （1.2～22.9）年である。大部分は1983年から1987年の5年間に手術を受けた症例で（図4），1987年に米国で第1例が報告されアルカリ処理をした硬膜が利用可能となつたが、わが国では1997年にヒト硬膜の使用そのものが禁止された。臨床像は基本的には古典型的孤発性CJDと同じであるが、手術年齢が若ければ当然ながら若年発症もあるわけで注意が必要である。なお、少数例で進行がより緩徐でPSDがみられず、脳萎縮が軽度で後述の変異型CJDにみられるflorid班が見られる。ただ、沈着する異常プリオント蛋白はいずれの病型も1型であり、両者の違いが何に由来するかについては今後の課題である。脳外科手術の原因疾患としては脳腫瘍の他、脳出血、顔面痙攣、三叉神経痛などもかなりの数に上っている。

変異型CJDは幸いまだわが国では発見されていないが、牛海綿状脳症の罹患牛からヒトへの感染による新しいタイプのCJDである。現在累積で約140名の患者がいるが大部分は英国人ならびに英國で感染したと思われるものでそれ以外ではフランス、アイルランド、イタリアで1～数例報告されているに

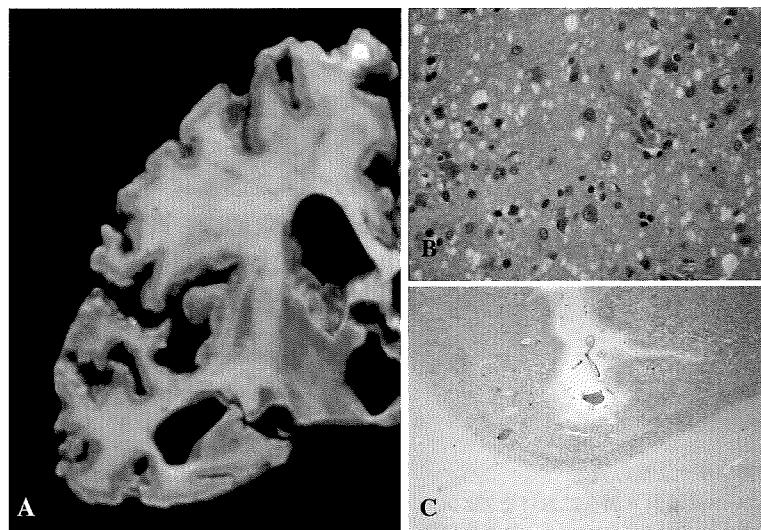


図3 孤発性古典型CJD症例の剖検所見

脳は肉眼的に高度の萎縮を呈する (A)。神経病理学的には海綿状脳症（神経細胞脱落、アストログリオーシス、空胞）を呈し (B)，異常プリオン蛋白は灰白質にびまん性に沈着する (C：シナプス型)。

B : HE染色, C : 抗プリオン蛋白免疫染色（金沢大学大学院脳老化神経病態学, 山田正仁教授のご厚意による）

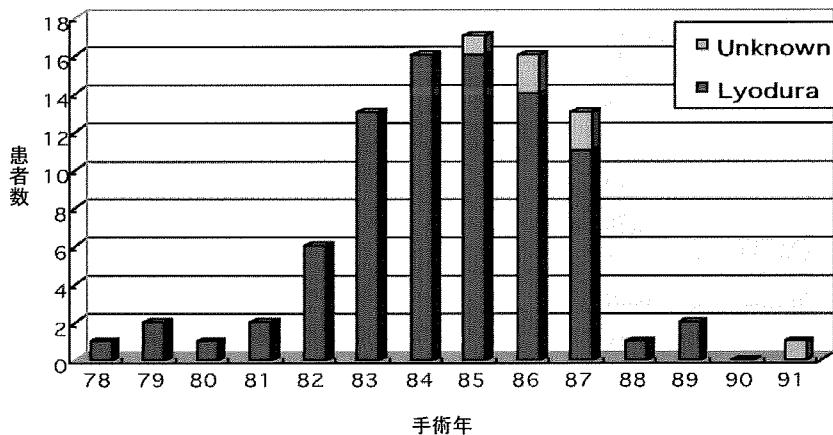


図4 硬膜移植後CJDの手術年別患者数

これまでの累積91例の分析結果。1983～1987年に大部分の発生があり、使用硬膜は判明しているものは全てLyoduraである（文献9から引用）。

過ぎない。英国でも牛海綿状脳症は既に新規発生は激減しており、約10年遅れて発生した変異型CJDの発生もようやくピークを超えてこれから減少に向かうことが期待されている（図5）。臨床的にも特徴的で非常に若く潜行性に発症し、緩徐に進行する（表2）。ミオクロース、舞蹈運動、小脳症状などもみられるが、鬱状態、性格変化、異常行動といった精神症状ならびに痛みを伴う特徴的な感覚障害がみられる。脳波ではPSDではなく、脳MRIではT2強調像、プロトン強調像、FLAIR画像にて基底核などと比べ視床枕あるいは視床内側部にか

けてとくに目立つ高信号域がみられることが特徴で視床枕サインあるいはHockey-stickサインと呼ばれている。神経病理学的に視床には高度の神経細胞脱落と異常プリオン蛋白のびまん性の沈着があり、大脳皮質には神経細胞脱落・グリオーシスの他アミロイド芯を空胞が取り囲むようなflorid斑が多数みられるのが特徴である。さらに重要なことは中枢神経以外に扁桃、虫垂、腸管壁リンパ節、脾臓などのリンパ組織にも異常プリオン蛋白が検出されることである。最近、変異型CJD患者からの輸血により発症したと思われる症例の報告があったこととあ

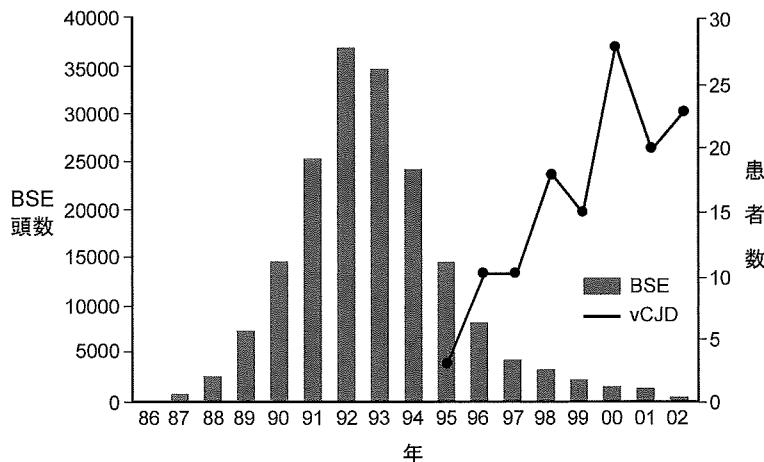


図5 英国のBSEと変異型CJDの年次別発生数

表2 古典型孤発性CJDと変異型CJD

	古典型 CJD	変異型 CJD (英国, 1996)
原因	不明(脳)	BSE から感染(脳, リンパ節)
発症年齢	63 (44~77) 歳	29 (12~74) 歳
発症 / 進行	急性 / 急速	潜行性 / 緩徐
徴候 / 症状	食欲低下, 倦怠感 痴呆, 無動無言, ミオクローヌス 小脳失調	うつ, 感覚障害 異常行動, 性格変化 舞蹈運動, 小脳症状 ミオクローヌス なし
脳波上の PSD	100%	視床枕サイン
脳 MRI	基底核, 大脳皮質の信号変化	
脳病変	基底核, 大脳皮質	視床, 基底核, 大脳皮質
異常プリオント蛋白蓄積	びまん性シナプス型	florid 斑, シナプス
蛋白型	1, 2A	2B (4)

表3 遺伝性プリオント病

ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 (GSS) P102L(失調, 経過約5年), P105L(痙攣性麻痺, 経過7~11年, NFT), A117V(経過1~11年), G131V, F198S(経過3~11年, NFT), Q217R(経過4年以上, NFT), Codon51-91insertion
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (家族性 CJD) D178N-129V, V180I (長期, 低浸透率, 日本特有), T183A (経過2~9年), H187R (経過8~12年, curly PrP), T188A(高齢発症), E200K, R208H, V210I(低浸透率), M232R, Codon51-91insertion
家族性致死性不眠症 (FFI) D178N-129M

わせて、感染防御の観点から孤発性CJDとは異なる対応が必要である。これまで変異型CJDではないかとのことでサーベイランス委員会で検討した症例も含め本邦ではまだ1例もない。鑑別が問題になった症例としては孤発性CJDとくに視床型、遺伝性プリオント病、若年発症しうる硬膜移植後CJD等の他、代謝性脳症、脳炎、てんかん、Alzheimer病などの痴呆性疾患などがあげられる。また、視床枕

に強調される高信号病変も特徴的ではあるが決して変異型CJDに特異的ではなく注意が必要である。とくに英国ではMRIの拡散強調画像検査はまだわが国ほど一般的ではなく、今後新しい知見がみつかる可能性もある。

遺伝性プリオント病はその臨床像の違いにより三つに大別される(表3, 図6)。すなわち経過が3~5年から10年以上とやや長く小脳運動失調症を主徴

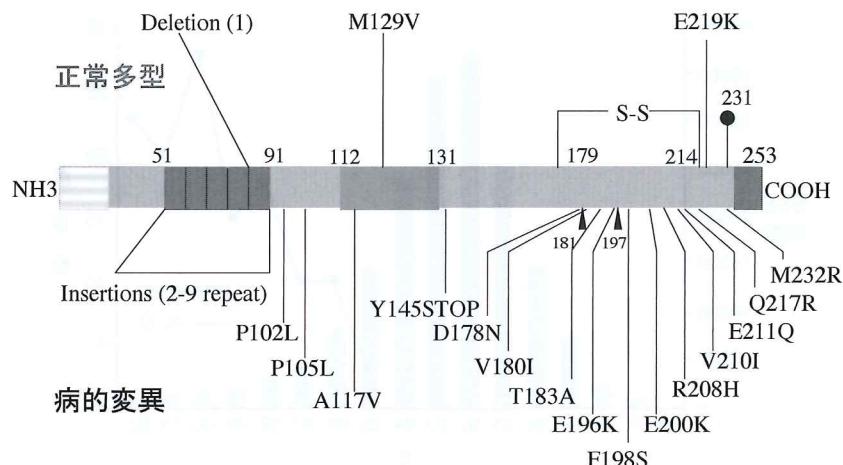


図6 プリオン遺伝子（蛋白）の正常多型と病的変異

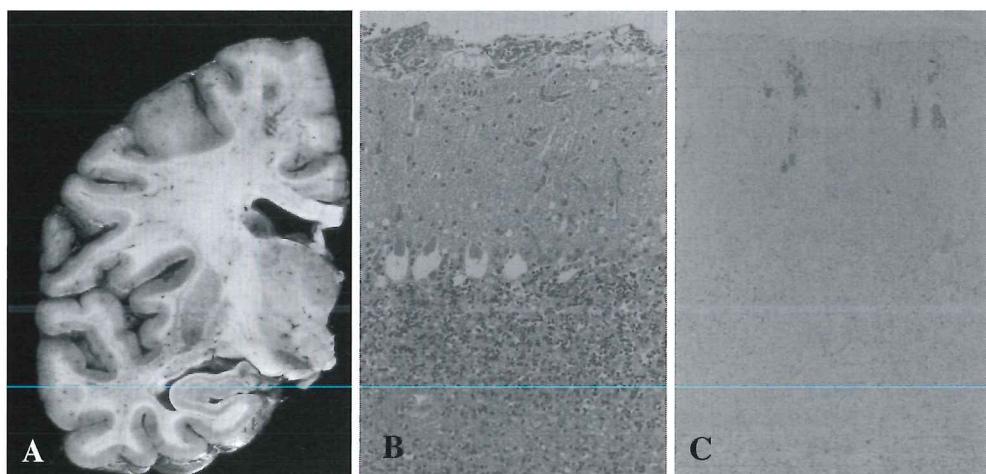


図7 144bpの挿入変異症例の剖検所見
経過は6年と長いが脳の萎縮は軽度である（A）。小脳ブルキンエ細胞の周囲から分子層にかけて空胞がみられ（B），分子層の表層に斑状の異常プリオン蛋白の沈着がみられる（C）。
B：HE染色，C：抗プリオン蛋白免疫染色

とするGerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS），定型的CJDの病像を呈する家族性CJD，視床型CJDの病像を呈する家族性致死性不眠症（familial fatal insomnia：FFI）であり，これらに属さないようなものも知られている。GSSではオリジナルの家系と同じP102L，痙性対麻痺が目立つP105Lが多い。検査所見でもMRIで萎縮が目立たず，脳波でPSDもみられない。いずれにせよ経過が長いため脊髄小脳変性症，痙性対麻痺，家族性Alzheimer病などが鑑別として重要になってくる。異常プリオン蛋白の沈着はKuru斑のように斑状にみられる。家族性CJDにはV180I，E200K，V201など浸透率が低いタイプがあり，M232Rは非発症者にもみられるなど注意が必要である。FFIはD178N-129Mであり，コドン129がバリンのとき（D178N-129V）は

家族性CJDとなる。その他の病型としてY145stopの変異は痴呆を呈し脳血管に異常プリオン蛋白からなるアミロイドが沈着する。なお，コドン51-91の8リピート部分への挿入変異の場合はGSS様から家族性CJDまでさまざまである。144bpの挿入変異をもつ自験例は最初家族性Alzheimer病と診断されるような経過であったが，脳の萎縮は軽く異常プリオン蛋白の沈着も一部斑状であった（図7）。

プリオン病の診断

このように多彩な臨床像を説明していくと非常に診断しにくい疾患のように思われるかもしれないが実際はさほど困難でない。プリオン病診断の第一のポイントは最も高頻度でプリオン病全体の原型とな

る孤発性CJD（古典型）をよく理解することである。そのキーワードは、成人～老年発症、急速進行性痴呆、運動失調、ミオクローヌス、無動性無言、脳波のPSD、MRI-DWI高信号（進行期の高度脳萎縮）、髄液-NSE・14-3-3蛋白・tau蛋白の高値である。第二のポイントは、急速進行性・孤発性・定型的CJDには合致しなくとも、上記キーワードの一部や原因不明の痙攣性対麻痺、精神症状、意識障害などがあれば必ず鑑別診断にプリオント病を考慮することである。この時、視床型CJD、医原性CJD（硬膜移植後CJD）、遺伝性プリオント病（GSS/家族性CJD/FFI）、変異型CJDなどがそれぞれ定型的CJDからどのような特徴で偏位しているか理解していることが望ましい。ここで強調しておきたいことは一見孤発性であってもプリオント遺伝子の変異を有することはまれでなく、すでに述べたように同じ変異でもその臨床症候は必ずしも一定ではなくむしろ多彩であり得る。また、コドン129や219の多型が臨床症候に影響することが知られている。したがって、プリオント病を疑った時は必ずプリオント蛋白遺伝子の分析を行う必要がある。

なお、近年Shakedらのプリオント病患者尿中に‘異常プリオント蛋白’が検出されたという報告後、原因不明の痴呆性症例をそれによりプリオント病と診断したといった話さえ聞くようになった。当研究班の古川らによれば患者尿中のプロテアーゼ抵抗性の約37KDの蛋白は抗プリオント抗体をオミットし二次抗体のみのウエスタンプロットでも検出され、尿中の細菌の外膜由来の蛋白であることが判明した。少なくとも現段階ではこの尿中‘異常プリオント蛋白’は臨床診断に用いるといった状況では全くないことに留意する必要がある。

今後の展望

大部分の症例が孤発性CJDであり平均約1年の経過で死に至ることを考慮すると前駆期での早期かつ正確な臨床診断が必要である。現在、MRI検査の特異度、感度の検討が進んでいるが、今後は脳内に沈着した異常プリオント蛋白の画像化など新しい検査法の開発もスピードアップが望まれる。最近、中枢神経以外で異常プリオント蛋白を検出したとの報告もあり高感度の検出法の開発も重要な課題である。治療法、予防法の開発も急務であるが根本的治療法の開発とともに現在利用可能な薬剤のスクリーニングから多少なりとも有効な薬剤を探索することも必要と思われる。その意味では本邦で研究が進められた

キナクリンの治験は画期的であったといえる。効果は意識状態の軽度改善という程度でありその機序にもまだ解明すべき点が残る。また、肝障害の副作用は必発であり突然死を含む2例の死亡例もある。しかしながら、これらは例えば併用療法等の工夫で克服不可能ではないと思われ今後への可能性を示してくれたといえる。現在は、研究班の堂浦先生を中心に新しくペントサンの治験が計画されておりキナクリン以上の期待がもたれている。

もちろん根本的な克服には発症機序の解明が必須でありそのためにも、現在進行中の正常プリオント蛋白機能とプリオント蛋白異常化のメカニズムの解明、よりよい動物モデルの開発、神経機能障害のメカニズムの解明などの研究を力強く推進していく必要がある。例えば、正常プリオント蛋白の機能についてさえ神経細胞死の抑制作用が注目され他にもさまざまな報告があるが、まだ確定されたとは言い難く更なる研究が必要である。さらに、今目前の課題としてはカウンセリングなどを含むハイリスク者のケアや感染防御があげられるが、そのためにも迅速かつ正確なサーベイランス、牛、ヒツジ、鹿など動物のプリオント病の調査・研究などを総合的に推進する必要がある。この日本神経感染症学会の中から多くの若手研究者がプリオント病の克服へ向けて研究を進めて下さることを期待したい。

謝辞：本発表の一部は、厚生労働科学研究費難治性疾患克服事業プリオント病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班とくにCJDサーベイランス委員会における調査研究をもとに成されたものでありここに関係各位に深謝する。

文 献

- 1) 山内一也、立石 潤 監修：スローウイルス感染とプリオント、近代出版、東京、1995.
- 2) 厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル（改訂版）、厚生労働省、東京、2002.
- 3) 厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班：英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病診療に関する報告、厚生労働省、東京、2002.
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業遅発性ウイルス感染調査研究班平成15年度報告書、厚生労働省、2004.
- 5) 水澤英洋：プリオント病の臨床、第121回日本医学会シンポジウム「プリオント病」記録集、日本医学会、東京、2002.
- 6) 水澤英洋（編）：プリオント病の新しい展開、最新医学 58 : 953—1050, 2003.
- 7) Prusiner SB : Shattuck lecture-Neurodegenerative dis-

- eases and prions. *New Engl J Med* 344 : 1516—1526, 2001.
- 8) Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al : Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 39 : 767—778, 1996.
- 9) Mizusawa H, Ohkoshi N, Sasaki H, et al : Degeneration of the thalamus and inferior olives associated with spongiform encephalopathy of the cerebral cortex. *Clinical Neuropathology* 7 : 81—86, 1988.
- 10) 佐藤 猛, 水澤英洋, 袖山信幸, ほか:感染性ブリオン病:硬膜移植後CJDと変異型CJD. *神経進歩* 47 : 100—108, 2003.
- 11) Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al : Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363 : 417—421, 2004.
- 12) Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, et al : A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem* 276 : 31479—31482, 2001.
- 13) Glatzel M, Abela E, Maisen M, et al : Extraneuronal pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 349 : 1812—1820, 2003.
- 14) 堂浦克美：ブリオン病治療薬の開発. *神経進歩* 47 : 109—118, 2003.
- 15) Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, et al : Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature* 412 : 739—743, 2001.

〈シンポジウム I—1〉 髄膜炎のUpdate

髄膜炎へのアプローチ

市山 高志

要旨：感染症では、免疫担当細胞（単球/マクロファージ、T細胞など）、サイトカインが重要な役割を果たす。サイトカインはホルモンと異なり、主として産生局所で作用する。髄液所見の異常を伴う髄膜炎において、髄膜という局所の免疫病態の解析では、髄液中のサイトカインの動きや髄液中に動員される免疫担当細胞の検討が重要である。

本稿では細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎について、髄液中のサイトカイン、転写因子nuclear factor- κ B (NF- κ B) の動態および免疫担当細胞の解析を中心に解説した。免疫病態の把握は神経学的予後との関連において重要である。

(Neuroinfection, 9 : 31—34, 2004)

Key words : 髄膜炎、サイトカイン、NF- κ B、免疫担当細胞、髄液

はじめに

髄膜炎は通常の診療で診る一般的疾患であるが、意外にその免疫応答については明らかにされていない。本稿では髄膜炎の免疫応答を整理し、さらに臨床との関連について自験例を加えて解説する。

1. 細菌性髄膜炎

(1) 髄液中サイトカイン

髄液中の浸潤細胞は好中球が主である。免疫担当細胞である単核球やリンパ球サブセットの報告はみられない。

サイトカインについては総説にまとめた^{1,2)}。髄液腔内に侵入した細菌のリボ多糖体などの毒素や菌体成分により単球・マクロファージなどからinterleukin-6 (IL-6), IL-1, tumor necrosis factor- α (TNF- α) が產生される。TNF- α , IL-1 β は血管内皮細胞を傷害し、透過性を亢進させ、浮腫を助長する³⁾。また血管内皮細胞にintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着分子を発現させる⁴⁾。さらに好中球の遊走因子であるIL-8, growth-related protein α (GRO α) や単球・マクロファージの遊走を促すmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), MIP-1 β などのケモカインが產生され、髄腔内に好中球、単球・マクロファ-

ジが動員される⁵⁾。これら髄液中に動員された細胞からも炎症性サイトカインが產生され、髄腔内の炎症が助長される。一般に炎症性サイトカインの上昇は神経学的予後と関連する。特にTNF- α , IL-1 β の高値はときに致死的で、また重篤な後遺症を残しやすい^{6,7)}。

(2) 抗炎症性サイトカインとサイトカインレセプター

炎症性サイトカインの上昇に呼応して炎症性サイトカインに拮抗する物質が髄腔内に產生され、抗炎症的に作用する。TNF- α , IL-1 β , IL-6の產生を抑制するIL-10やtransforming growth factor- β (TGF- β) などの抗炎症サイトカインやIL-1 β の拮抗物質であるIL-1receptor antagonistが細菌性髄膜炎の髄液中で上昇する¹⁾。soluble TNF receptor (sTNF-R) はTNF- α の阻害物質であるが、TNF- α の活性を反映する。筆者らはsTNF-R, TGF- β 1が細菌性髄膜炎の髄液中で上昇し、神経学的予後と相關することを明らかにした（表1）^{8,9)}。

(3) 細胞内転写因子

筆者らは髄液中サイトカインの產生について、髄液中の細胞内転写因子nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の面から解析した。NF- κ BはTNF- α , IL-1, IL-6などの炎症性サイトカイン、IL-8, regulated upon activation normal T-expressed and presumably secreted (RANTES) などのケモカインおよびICAM-1, E-selectinなどの接着分子の遺伝子からmRNAへの転写を調節する転写因子であ

表1 細菌性髄膜炎におけるサイトカイン、サイトカインレセプターと予後の関係

報告者	サイトカイン サイトカインレセプター	内 容
Mustafa et al (1989)	IL-1 β	神経学的後遺症有りの群で高値
Sharief et al (1992)	TNF α	TNF α 上昇群に死亡や神経学的後遺症が高率
Ichiyama et al (1996)	sTNF-R	神経学的後遺症有りの群で高値
Ichiyama et al (1997)	TGF- β 1	神経学的後遺症有りの群で高値

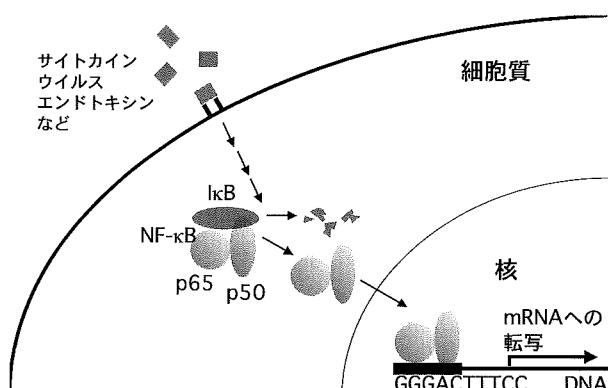


図1 NF-κBの活性化(核内への移行)

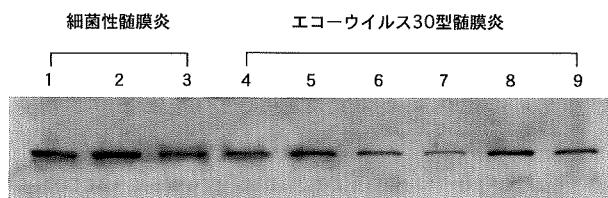


図2 髄膜炎の髄液中細胞のNF-κB活性化

1：19日女児（GBS），2：4ヶ月男児（インフルエンザ菌），3：10ヶ月女児（MRSE，シャント感染），4～9：エコー30型髄膜炎で順に、10歳男児，4歳男児，3歳女児，11歳女児，5歳女児，5歳男児

GBS = Group B Streptococcus

MRSE = methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis

る¹⁰⁾。NF-κBは細胞質に不活性な状態で存在し、活性化を抑制する蛋白IκBの分解消滅により、速やかに核内に移行し、特異的なDNA配列に結合し活性化する。NF-κBの活性化によりサイトカイン遺伝子からの転写が始まり、サイトカインの産生が行われる（図1）。筆者らはα-melanocyte-stimulating hormone, クラリスロマイシンの抗炎症作用にNF-κBが関与していることや、川崎病では末梢血単核球にNF-κB活性化がみられることなどを研究してきた^{11)～13)}。

表2 無菌性髄膜炎の髄液中リンパ球サブセットの報告

リンパ球サブセット (%)	Uchihara et al. (1990)	Svenningsson et al. (1993)	Vrethem et al. (1998)
CD3 +	88.0 ± 6.1	95 ± 2.5	
CD19 +	2.4 ± 2.3	5.2 ± 2.5	
CD4 +	59.0 ± 15.4	84 ± 2.2	63.7 ± 13.3
CD8 +	25.3 ± 11.8	16 ± 2.2	22.4 ± 9.1

細菌性髄膜炎の髄液中細胞のNF-κB活性化をウェスタンプロット法で半定量的に検討した。細菌性髄膜炎の髄液細胞ではNF-κBの強い活性化を認めた（図2）¹⁴⁾。すなわち髄液中浸潤細胞の活性化によってサイトカインが産生されることを裏付けた。

2. 無菌性髄膜炎

(1) 髄液中の浸潤細胞

髄液中細胞のリンパ球サブセットに関する報告が散見される（表2）^{15)～17)}。CD3陽性T細胞が約90%と多く、CD19陽性B細胞は約5%以下である。T細胞についてはCD4陽性T細胞がCD8陽性T細胞に比し多く、CD4/CD8比は2.3～5.3である。無菌性髄膜炎における髄液中の免疫応答にCD3陽性T細胞、特にCD4陽性T細胞が重要な役割を担っていることが推察される。しかしこれらは特定のウイルス性髄膜炎ではなく、無菌性髄膜炎としての報告である。

筆者らは1998年5～7月に山口県で流行したエコー30型髄膜炎について髄液中浸潤細胞の表面マーカーをフローサイトメトリーで解析した（図3）¹⁸⁾。CD14陽性単球/マクロファージが増加し、かつCD14陽性CD16陽性の活性化マクロファージの上昇がみられた。病日が早いほどCD14陽性単球/マクロファージの増加がみられた。CD4陽性T細胞はCD8陽性T細胞に比し多く、CD4/CD8比は年齢とともに上昇する傾向にあった。

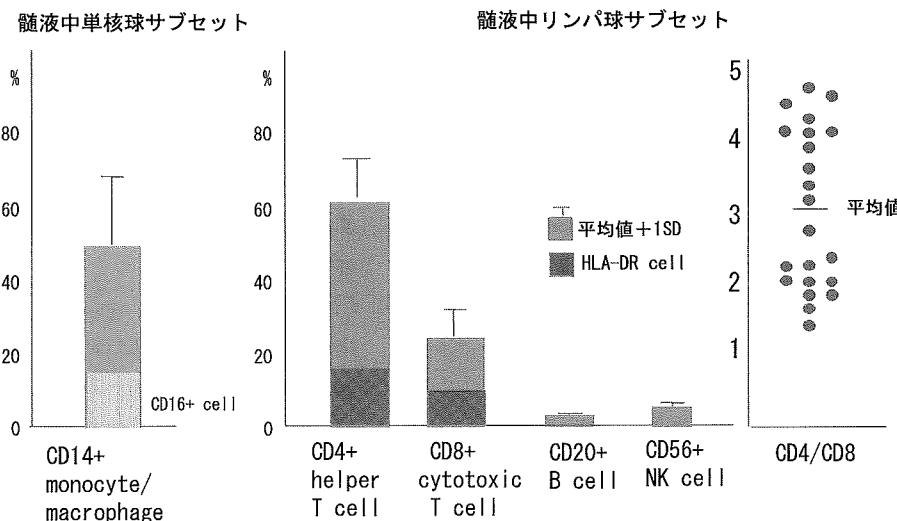


図3 エコーウィルス30型髄膜炎の髄液中単核球及びリンパ球サブセット

(2) 髄液中サイトカイン

炎症性サイトカインのひとつであるIL-6や好中球遊走因子であるIL-8が一部の症例で上昇することが報告されている¹¹。組織傷害性の強いTNF- α の上昇はみられない。一方、抗炎症作用を有するIL-10の上昇も報告され、免疫炎症反応を調節している。

筆者らはエコー30型髄膜炎の髄液中MCP-1, IFN- γ , IL-12を測定し、これらの上昇を明らかにした¹⁸。前項の髄液中浸潤細胞の成績と合わせてエコーウィルス30型髄膜炎の免疫病態を推測する。本症では

①発症早期にMCP-1によって髄液中に単球・マクロファージが動員される。

②CD4/CD8の年齢による変化は、年少児では相対的にCD8陽性T細胞が宿主防御反応に重要で、年長児ではCD4陽性T細胞が免疫応答に重要と考えられる。

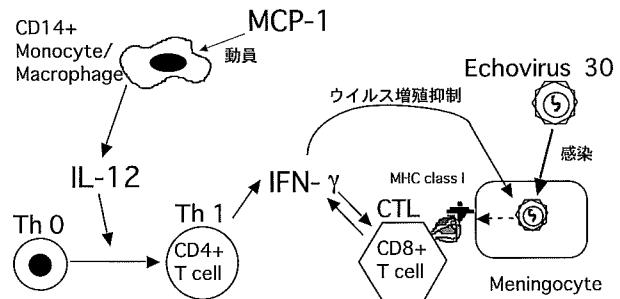
③髄液中IFN- γ は、CD8陽性T細胞とTh1タイプCD4陽性T細胞の両者で産生され、ウイルス感染に対する防御反応としての役割を果たしている。

④IL-12はTh1細胞の誘導に関与した可能性がある。

などの免疫応答が考えられた(図4)。髄液中のCD8陽性T細胞がCTL(cytotoxic T lymphocyte)としての機能を有するかは今後の検討による。

おわりに

近年髄液中の浸潤細胞の解析やサイトカインの測定が可能となり、髄膜炎の免疫応答がより明らかになってきた。本稿では髄膜炎の髄液中浸潤細胞およ

図4 エコー30型髄膜炎の免疫病態
CTL = cytotoxic T lymphocyte

びサイトカインについて、最近の論文に筆者らの成績を加えて解説した。髄膜炎の病態解明や臨床との関連についての研究の参考にしていただければ幸いである。

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

文 献

- 1) 市山高志, 古川漸: 髄膜炎における髄液中サイトカイン. 小児科 37: 1299—1305, 1996.
- 2) 市山高志, 松原知代, 古川漸: 髄膜炎の免疫応答—髄液中の浸潤細胞, サイトカインの面から—. 小児科 42: 1649—1656, 2001.
- 3) Moser R, Schleiffenbaum B, Groscurth P, et al: Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage. J Clin Invest 83: 444—455, 1989.
- 4) Jander S, Heidenreich F, Stoll G: Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. Neurology 43: 1809—

- 1813, 1993.
- 5) Lahrtz F, Piali L, Spanaus KS, et al : Chemokines and chemotaxis of leukocytes in infectious meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 55 : 33—43, 1998.
 - 6) Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, et al : Correlation of interleukin-1 β and cachectin concentration in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 115 : 208—213, 1989.
 - 7) Sharief MK, Ciardi M, Thompson EJ : Blood-brain barrier damage in patients with bacterial meningitis : association with tumor necrosis factor- α but not interleukin-1 β . *J Infect Dis* 166 : 350—358, 1992.
 - 8) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al : Levels of transforming growth factor β 1, tumor necrosis factor α , and interleukin 6 in cerebrospinal fluid : association with clinical outcome for children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 25 : 328—329, 1997.
 - 9) Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S : Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology* 46 : 837—838, 1996.
 - 10) Baldwin AS Jr : The NF- κ B and I κ B proteins : new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 14 : 649—683, 1996.
 - 11) Ichiyama T, Zhao H, Catania A, et al : α -Melanocyte-stimulating hormone inhibits NF- κ B activation and I κ B α degradation in human glioma cells and in experimental brain inflammation. *Exp Neurol* 157 : 359—365, 1999.
 - 12) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al : Clarithromycin inhibits NF- κ B activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 44—47, 2001.
 - 13) Ichiyama T, Yoshitomi T, Nishikawa M, et al : NF- κ B activation in peripheral blood monocytes/macrophages and T cells during acute Kawasaki disease. *Clin Immunol* 99 : 373—377, 2001.
 - 14) Ichiyama T, Isumi H, Yoshitomi T, et al : NF- κ B activation in cerebrospinal fluid cells from patients with meningitis. *Neurol Res* 24 : 709—712, 2002.
 - 15) Uchihara T, Ikeda M, Takahashi H, et al : CSF lymphocyte subsets in aseptic meningitis : dual-labelling analysis with flow cytometry. *Acta Neurol Scand* 81 : 468—470, 1990.
 - 16) Svenningsson A, Hansson GK, Andersen O, et al : Adhesion molecule expression on cerebrospinal fluid T lymphocytes : evidence for common recruitment mechanisms in multiple sclerosis, aseptic meningitis, and normal controls. *Ann Neurol* 34 : 155—161, 1993.
 - 17) Vrethem M, Dahle C, Ekerfelt C, et al : CD4 and CD8 lymphocyte subsets in cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with multiple sclerosis, meningitis and normal controls. *Acta Neurol Scand* 97 : 215—220, 1998.
 - 18) Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K, et al : Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Scand J Infect Dis* 32 : 471—474, 2000.

〈シンポジウムI—2〉 髄膜炎のUpdate

細菌性髄膜炎

高野 真

要旨：細菌性髄膜炎は迅速で的確な治療を要する神経緊急症であり、その診断と治療は古くて新しいテーマである。細菌性髄膜炎の診断、治療、予後、予防について、自験例をまじえ概説した。診断面の新たな話題としては、polymerase chain reaction法の応用がある。治療面では、①抗生素の第一選択薬は何か？②副腎皮質ステロイド剤は使用すべきか？という問題がある。①については、我が国では、アンピシリンとセフォタキシムまたはセフォトリアキソンとの併用が用いられることが多い。米国ではバンコマイシンの使用が推奨されている。ペニシリン耐性肺炎球菌性髄膜炎が治療上問題になっており、カルバペネム系抗生素の使用を考慮すべきかもしれない。②については、最近、成人細菌性髄膜炎においてもデカドロンの投与が有効であるという前向き無作為二重盲検試験の結果が報告された。このような現状をふまえ、我が国における細菌性髄膜炎における診療ガイドラインが作成されることが望まれる。予防に関しては、欧米では、ワクチン接種がインフルエンザ菌、髄膜炎菌による髄膜炎の発症を低下させることが報告されている。我が国では細菌性髄膜炎に対する予防面の対応が立ち遅れしており、今後の課題である。

(Neuroinfection, 9 : 35—38, 2004)

Key words :細菌性髄膜炎、診断、抗生素、ペニシリン耐性肺炎球菌、ワクチン

1. はじめに

細菌性髄膜炎は致死率の高い重篤な疾患であるが、治療が可能な疾患でもある。神経緊急症として迅速で的確な診断と治療が要求される。各種抗生素の開発を中心とした治療法の進歩により、感染症の予後は大きく改善されたが、細菌性髄膜炎に関してはその予後に変化がないとする報告もある¹⁾。また、近年、薬剤耐性菌の出現が大きな問題となっている。このような状況の下、細菌性髄膜炎の診断と治療は古くて新しいテーマであるといえる。成人細菌性髄膜炎の診断・治療・予防について自験例をまじえ概説する。

2. 診 断

当科に入院した細菌性髄膜炎25例と無菌性髄膜炎110例について、性別、年齢および初診時髄液検査の結果を比較した（表1）。細菌性髄膜炎では有意に男性が多く、発症年齢が高かった。髄液所見では、細菌性髄膜炎で髄液細胞数、蛋白濃度が有意に高く、髄液糖/血糖比は低かった。この結果をもう

少し詳しくみると、細胞数に関しては $2,000/\mu l$ 以上、蛋白に関しては 100mg/dl 以上の症例は、ほぼ細菌性髄膜炎であった。（図1A, B）。髄液糖/血糖比では0.2以下では全例細菌性髄膜炎であったが、0.2~0.3では1/3が無菌性髄膜炎であった（図1C）。

以前より、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎との鑑別には髄液糖/血糖比の低下が有用であるとされていたが、髄液細胞数および蛋白濃度についても有用性が高いと考えられた。細胞分画に関しては、細菌性髄膜炎の6例（24%）において単核球優位、無菌性髄膜炎の6例（5.5%）において分葉核球優位であり、細胞分画からの鑑別には注意を要すると思われた。

細菌性髄膜炎と結核性髄膜炎との鑑別について、

表1 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の比較

	細菌性髄膜炎 (n = 25)	無菌性髄膜炎 (n = 110)
性 別	男 18 女 7	男 54 女 57 *
年 齢	57.5 ± 15.8	32.3 ± 13.9 *
髄液細胞数 ($/\mu l$)	$2,043 \pm 2,774$	265 ± 357 *
髄液蛋白 (mg/dl)	374 ± 221	78.8 ± 44.6 *
髄液糖 / 血糖比	0.21 ± 0.18	0.53 ± 0.1 *

値は mean \pm SD, * : $p < 0.01$ (Mann-Whitney U-test)

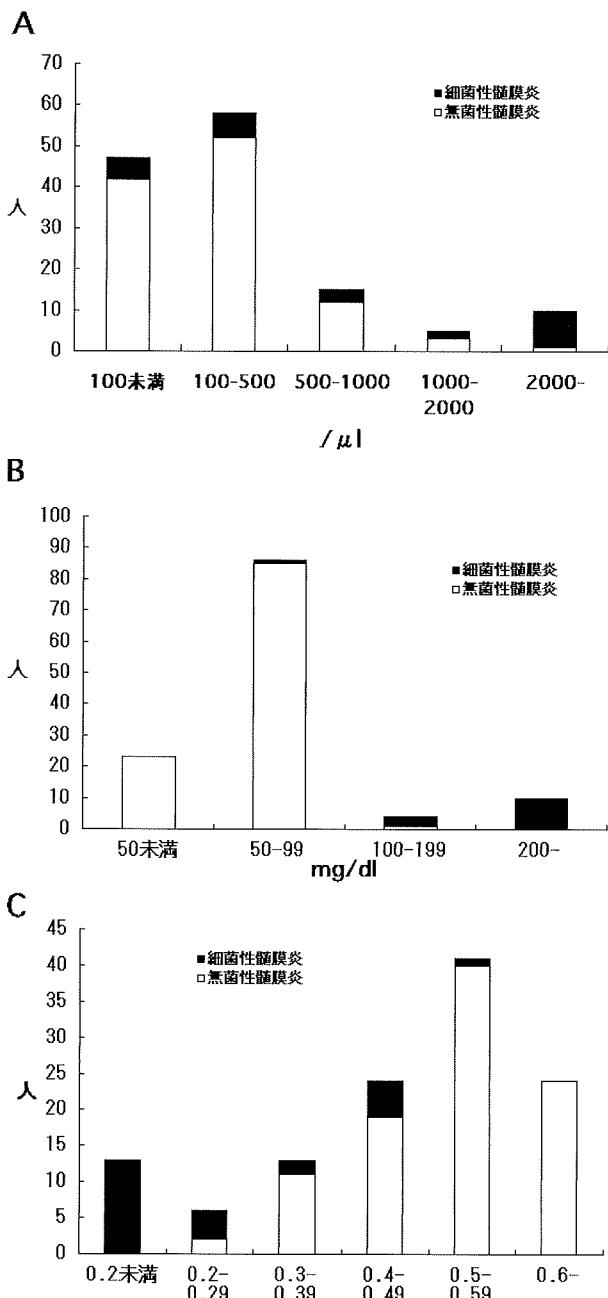


図1 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の髄液所見
A. 髄液細胞数, B. 髄液蛋白, C. 髄液糖/血糖比

年齢、罹病期間、血液白血球数、髄液白血球数、髄液の好中球パーセントを予測因子として判別する方法が報告された²⁾。臨床の場ですぐに用いることができる簡便な方法として有用であるかもしれない。

原因となる細菌は年代によって異なる。新生児ではB群連鎖球菌と大腸菌が、幼児以降の小児ではインフルエンザ菌と肺炎球菌が多いとされている。成人では肺炎球菌の頻度が高く、自験例においても、約半数が肺炎球菌であった。

起炎菌を同定し、薬剤感受性を判定するために細菌培養検査は必須の検査であるが、結果が得られる

までに日数を要する。髄液塗沫のグラム染色とラテックス凝集法は救急外来でも可能で、結果がすぐに得られる検査として有用であり、必ず行うべきである。最近、polymerase chain reaction (PCR) 法によるウイルスや細菌の同定がなされているが、髄膜炎菌、b型インフルエンザ菌、肺炎球菌を同時に検出するPCR法が報告された³⁾。感度と特異性の問題はあるが、今後、一般臨床の場への普及が期待される。

画像検査としては、MRI拡散強調画像での大脳表面や脳槽・脳室内の高信号が報告されている⁴⁾。この所見と予後との関連も示唆されており、症例の蓄積による検討が期待される。

髄膜炎を疑った場合の診断手順としては、頭部CTまたはMRIを施行、占拠性病変や著しい脳圧亢進所見がないことを確認し、髄液検査を行う。頭部CTでは、腰椎穿刺による脳ヘルニアを予測することは困難であるという報告⁵⁾や、臨床症状から頭部CTの必要性を判断し、治療を優先すべきという論文もある⁶⁾。しかしながら、他の疾患の有無を含めた頭蓋内の情報を得るために、頭部画像検査を腰椎穿刺の前に行うべきと著者は考えている。なお、髄液細菌培養の結果は、抗生素投与2時間以内であれば影響を受けないという報告がなされている。⁷⁾

3. 治 療

これまで成人細菌性髄膜炎の抗生素治療は経験的にアンピシリン(ABPC)とセフォタキシム(CTX)またはセフォトリアキソン(CTRX)との併用が第一選択薬として用いられてきた。リストリアに対してセフェム系抗生素が無効であるため、ABPCを併用することになっている。

抗生素の乱用は薬剤耐性菌の増加を招く可能性があり、厳に慎まねばならない。起炎菌およびその薬剤感受性が判明した時点で、その結果に対応する抗生素に速やかに変更すべきである。また、起炎菌に対して感受性のある抗生素を使用している限り、抗生素を併用する意味はない。しかしながら、近年、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)や β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)による細菌性髄膜炎が増加し、治療上大きな問題となっている。PRSPはCTXやCTRXに対しても耐性を示すことが多く、BLNARもCTXやCTRXに耐性を示すことがある。米国小児科学会の治療指針では、抗生素の第一選択はバンコマイシン(VCM)とCTXまたはCTRXとの併用と

なっている⁸⁾が、VCMは本邦では細菌性髄膜炎の保険適用を受けていない。

当科入院例でも2000年以降にPRSPによる細菌性髄膜炎が出現し、カルバペネム系抗生剤を使用している。また、ペニシリン感受性肺炎球菌による細菌性髄膜炎でABPC+CTXの治療にて症状が増悪し、カルバペネム系抗生剤にて治癒した症例が2例認められた。パニペネム/ベタミプロン(PAPM/BP)が用いられなかったPRSP髄膜炎では死亡率が高いという報告もあり⁹⁾、今後、カルバペネム系抗生剤を第一選択薬として使用することを考慮する必要があるかもしれない。ただし、PAPM/BPはインフルエンザ菌に対する抗菌力がやや弱いといわれている。

我が国では、現在のところ、起炎菌不明の細菌性髄膜炎の初期治療にどのような抗生剤をどのくらい用いるかについて統一の見解は示されていない。各施設により治療法が異なっているのが現状ではないかと思われる。次に述べるステロイド剤の使用も含め、本邦における細菌性髄膜炎治療の基準となるガイドラインの作成が望まれる。

副腎皮質ステロイドの使用に関しては、従来、小児のインフルエンザ菌および肺炎球菌による細菌性髄膜炎に関して、予後を改善すると報告されている¹⁰⁾。成人の細菌性髄膜炎については、さまざまな議論がなされていたが、最近、成人細菌性髄膜炎を対象とした前向き無作為二重盲検による多施設共同研究の結果が報告された¹¹⁾。これによると、肺炎球菌性髄膜炎では、デキサメサゾン10mgを6時間毎、4日間投与した群は、プラセボ投与群に比べ死亡率が低下しており、転帰不良例も減少していた。他の起炎菌による細菌性髄膜炎でもデキサメサゾン投与による悪化は認められなかったことより、成人細菌性髄膜炎でも抗生剤初回投与の前または同時にデキサメサゾンを投与することが推奨されている。

補助療法として、10%グリセリン溶液やガンマグロブリンが用いられることがあるが、治療の根拠となる明確なデータはない。

4. 予 後

当科に入院した細菌性髄膜炎の予後の変化を検討した。1993年から1997年の4年間に入院した13例と1997年から2001年の4年間に入院した12例において、死亡例は4例から1例に減少したが、後遺症例が1例から4例に増加した(図2)。細菌性髄膜炎の予後の変遷として、死亡率は低下しているが、そ

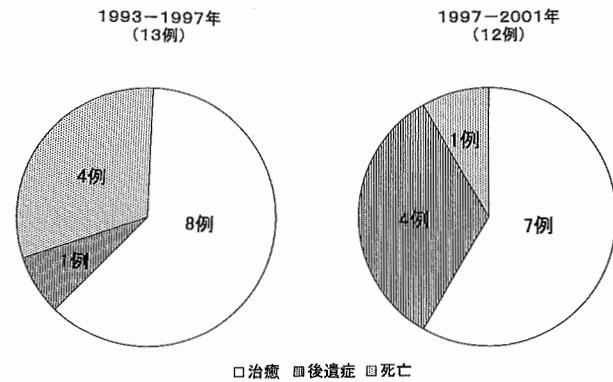


図2 細菌性髄膜炎の予後の変化

表2 予後不良因子の解析

	予後良好群 (n = 18)	予後不良群 (n = 7)
年齢	52.6 ± 14.0	70.3 ± 11.2 *
意識 (GCS)	12.6 ± 1.7	10.7 ± 3.5
治療までの日数	3.7 ± 3.9	5.1 ± 7.8
WBC (/μl)	20,956 ± 7,233	12,243 ± 5,432 *
CRP (mg/dl)	11.6 ± 10.8	17.1 ± 8.3
髄液細胞数 (/μl)	2,732 ± 2,993	271 ± 288 **
髄液糖 / 血漿糖 (%)	19.9 ± 17.1	23.3 ± 20.0

値はmean ± SD, *:p < 0.05, ** p < 0.01 (Mann-Whitney U-test)

れに変わって後遺症を残す率が高まっていることが示唆された。

予後不良因子の検討として、死亡または中等度以上の後遺症を残した予後不良群と予後良好群との間で、群間検定を行った。予後不良群は予後良好群に比べ、年齢が有意に高く、初診時の血液白血球数および髄液細胞数が有意に低かった(表2)。

後遺症としては難聴やてんかん、痴呆等さまざまな神経障害を呈しうる。合併症としては、ADH不適合分泌症候群、脳膜瘍、硬膜下膿瘍、硬膜下水腫、水頭症、くも膜瘻着、脳梗塞、骨髓炎などがある。

5. 予 防

細菌性髄膜炎の予防にワクチン接種が有効であることが示されている。b型インフルエンザ菌に対するワクチンは米国において定期接種されており、b型インフルエンザ感染症が95%減少し、b型インフルエンザ菌による髄膜炎も激減したことが報告されている¹²⁾。髄膜炎菌性髄膜炎についても、米国においてワクチン接種群は、ワクチン未接種群に比べ発症頻度が50%以上低下したことが報告された¹³⁾。現在のところ、本邦ではいずれのワクチンも未承認であり、今後の対応が待たれる。また、髄膜炎菌性

髄膜炎のうち、我が国で発症が多く、近年、海外でも局地的な流行をみるB群髄膜炎菌に対するワクチンはまだ開発されていない。

肺炎球菌ワクチンに関しては、髄膜炎の発生頻度を低下させたという報告はない。しかしながら、高齢者の肺炎発症や死亡率を低下させることが明らかにされており¹⁴⁾、米国では高齢者の半数以上が接種、カナダでは小児において定期接種とされている。一方、本邦高齢者での接種率は1%以下ともいわれている。PRSPが蔓延しつつある現在、肺炎球菌性髄膜炎に対するワクチン接種の効果について、詳細な評価がなされることが望まれる。

以上のように細菌性髄膜炎に対する予防医療は我が国において最も立ち遅れている分野であり、今後の重要な課題であると考える。

文 献

- 1) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al : Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328 : 21—28, 1993.
- 2) Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, et al : Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 360 : 1287—1292, 2002.
- 3) Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al : Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 39 : 1553—1558, 2001.
- 4) 小栗卓也、湯浅浩之、三竹重久：髄膜炎におけるMRI拡散強調画像。神経内科 59 : 601—610, 2003.
- 5) Rennick G, Shann F, de Campo J : Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *Br Med J* 306 : 953—955, 1993.
- 6) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, et al : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345 : 1727—1733, 2001.
- 7) Kanegaye JT, Soliman Zadeh P, Bradley JS : Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis : Defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 108 : 1169—1174, 2001.
- 8) American academy of pediatrics, committee on infectious disease : Therapy for children with invasive pneumococcal infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 99 : 289—299, 1997.
- 9) 岩田 敏：ペニシリン耐性肺炎球菌—臨床の立場から—。小児感染免疫 10 : 139—146, 1998.
- 10) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al : Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 278 : 925—931, 1997.
- 11) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347 : 1549—1556, 2002.
- 12) Bisgard KM, Kao A, Leake J, et al : Haemophilus influenzae invasive disease in the United States, 1994-1995 : near disappearance of a child vaccine preventable disease. *Emerging Infect Dis* 4 : 229—237, 1998.
- 13) Lingappa JR, Rosenstein N, Zell ER, et al : Surveillance for meningococcal disease and strategies for use of conjugate meningococcal vaccines in the United States. *Vaccine* 19 : 4566—4575, 2001.
- 14) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al : The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 325 : 1453—1460, 1991.

〈シンポジウムI—3〉 髄膜炎のUpdate

ウイルス性髄膜炎、とくに単純ヘルペス2型Mollaret髄膜炎

瀬川 文徳

要旨：近年、Mollaret髄膜炎において、単純ヘルペス2型ウイルス（HSV-2）感染が指摘されるようになった。本邦では、一般成人のHSV-2の抗体保有率はきわめて低く、HSV-2は成人になってから初感染となり、性器ヘルペス自体の症状をあまり示さず潜伏し、一部の症例で再発性髄膜炎を引き起こす。ペアー血清を用いたHSV抗体検査では診断できず、髄腔内抗体産生も示せない症例があり、PCR検査が必要になる。当科のMollaret髄膜炎の症例では、PCR検査において全例で、HSV-2が同定されたが、むしろ帯状疱疹（VZV）抗体が上昇し、リンパ球幼若化反応が低下するなどの、付随する特異な検査所見が得られた。ウイルスによる宿主の免疫回避反応も考慮して、Mollaret髄膜炎をみていく必要がある。

（*Neuroinfection*, 9 : 39—44, 2004）

Key words : ウイルス性髄膜炎、単純ヘルペスウイルス2型、Mollaret髄膜炎、帯状疱疹ウイルス、免疫回避

はじめに

日常診療において、“单核球”優位の細胞增多を示す無菌性髄膜炎で、再発を繰り返す症例はしばしば経験する。様々なウイルス感染症、自己免疫疾患、腫瘍性疾患、化学性髄膜炎などで、同様な検査所見、病態をもつ髄膜炎が引き起こされる。

Mollaret髄膜炎は、再発を繰り返すが回復する予後良好な髄膜炎で、内皮様白血球細胞增多を伴う。1944年、Mollaret¹⁾により最初に報告された。当時の検査では原因となる疾患、あるいはウイルスが同定できなかった。その後も、様々なウイルスが、原因として上げられてきたが、ウイルス培養、ウイルス抗体価検査でも同定できず、多くの症例が原因不明とされてきた。再燃、再発の理由については、治療薬の選択、使用量、使用時間が不適切であったことが挙げられていた。Frederiksら²⁾³⁾によって出された診断基準では、神経症状を伴う髄膜刺激症状と発熱を主体とした発作期と、まったく症状を認めない発作間欠期を有し、それらが交互に繰り返され、髄液中にγグロブリンの増加を認め、発症48時間以内では、“单球系”的いわゆるMollaret細胞の出現（図1）を認める、特に原因不明の良性の再発性髄膜炎としていた。しかし、この10年、PCR検査の

普及により、再発性無菌性髄膜炎では、単純ヘルペス2型ウイルス（HSV-2）が多くの症例で証明されるようになり、再発性無菌性髄膜炎といえば、単純ヘルペス2型髄膜炎を考えるようになった⁴⁾⁵⁾。以前は、原因不明無菌性髄膜炎や化学性髄膜炎と考えられた症例でも、PCR検査でHSV-2感染であったと証明される症例が多数みられる。

日常診療においてMollaret髄膜炎をみていく上では、HSV-2ウイルス感染そのものの背景とこのウイルスの特殊性を再認識することが重要である。そして、なぜこのHSV-2感染は他のウイルスに比べ再発しやすいかを、患者宿主の反応をひとつの鍵として、論じていきたい。更に、Mollaret髄膜炎の診断上の注意点にも触れる。

性器ヘルペスとしてのHSV-2

HSV-2ウイルスは主に婦人科領域で、性器ヘルペスとして発見される。一般に、性器ヘルペスを伴った場合、HSV-2と考えられてしまう傾向があるが、性器ヘルペス患者での検討では、女性患者332名中44.9%は単純ヘルペス1型ウイルス（HSV-1）が分離され、HSV-2ウイルスは55.1%で分離されている。男性患者14名では92.9%でHSV-2が分離されている。女性では性器ヘルペスといってもHSV-1も多

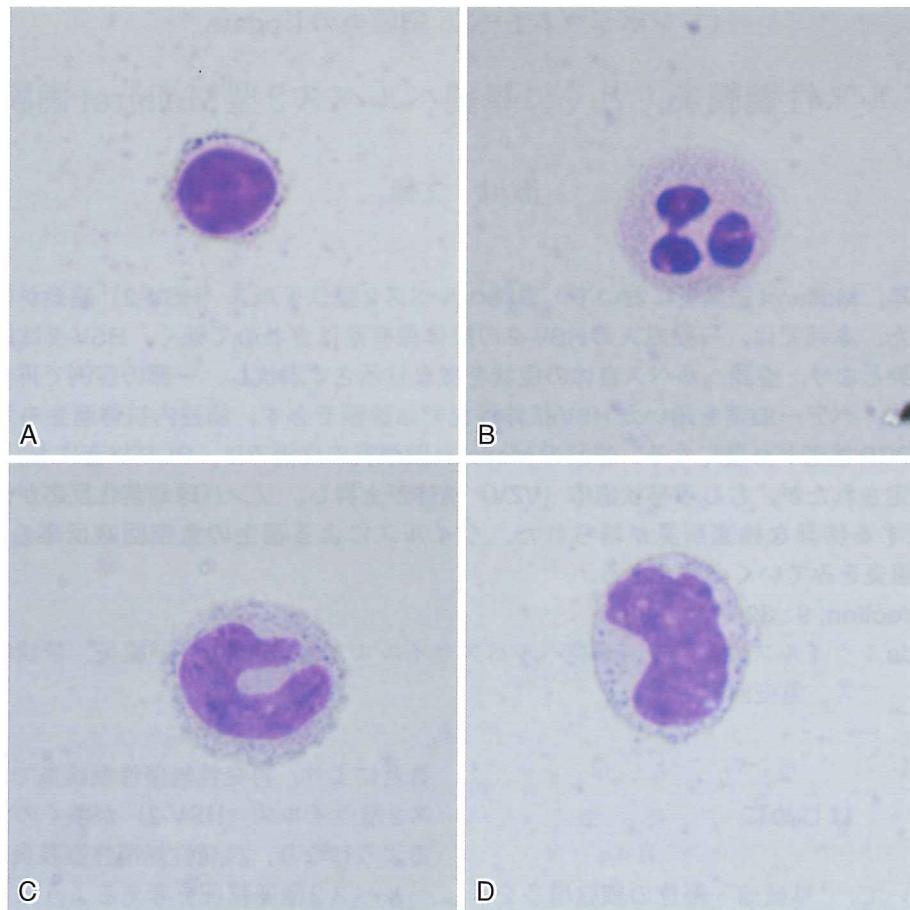


図1 Mollaret髄膜炎の髄液細胞

リンパ球系の単核細胞（A）が增多するが、一部に多核球系細胞（B）が混入する。発症後数日は、footprint cellとも呼ばれるような、核が大きく不整で、胞体が豊かな单球系細胞（C, D）が出現する。一部貪食もみられマクロファージまで分化している。これがいわゆるMollaret細胞と呼ばれる細胞である。診断の上で重要な所見とされるが、特異性があるとは言えず、他の無菌性髄膜炎でも混入する。感染に対して、宿主がリンパ球系細胞のみでなく、单球系細胞も動員して反応していると考えられる。

いことがわかる。男性ではHSV-2の可能性が高い。性器ヘルペスの急性型に限ってみると患者288名の検討では、59%がHSV-1であり、41%がHSV-2であったが、再発型患者141名でみると91%はHSV-2であった。性器ヘルペス患者でみても、再発する症例はHSV-2が多い⁶⁾。

一般成人のHSV-1抗体保有率をみると日本も欧米も50～60%あまり変わりはないが、HSV-2抗体保有率は欧米で高く、日本では極めて低い。一般妊婦の検討で、欧米ではHSV-2抗体保有率が20～30%と高い。米国では妊婦で35～68%との高い報告もある。国別の比較でもアフリカ、北欧、アメリカなどで高く、アジアではHSV-2抗体保有率は低い⁷⁾⁸⁾。

本邦のHSV-2抗体保有率は、1988年の検討⁹⁾で、一般妊婦90名では、6.7%に過ぎなかった。一方、

この時、性風俗産業従事者70名では78.6%と高く、男性STD患者26名でも23.1%，男性同性愛者33名でも24.2%と高く、特異な環境で抗体保有率が高くなっている。1973年、1983年、1993年における本邦でのHSV-2抗体保有率の推移を検討した報告¹⁰⁾では、20～49歳の一般成人（614名）で、男性でも10.2%，3.4%，1.8%，女性でも9.9%，7.3%，1.2%と、HSV-2抗体保有率が、近年更に低下してきている。1999年の報告¹¹⁾でも、妊婦417名中、HSV-2抗体保有者は1.9%と少ない。これは、社会環境、衛生環境の変化、性教育、ドラッグに対する教育、コンドームの使用、HIVの出現による一般的の意識の変化などが大きく関与していると考えられる。1999年の168名小児の検討¹²⁾では、HSV-1型抗体保有率は年齢があがるとともに上昇し10～15歳で34%となっているが、HSV-2型抗体保有者

は1名（0.6%）に過ぎなかった。

HSV-2ウイルスは性器を中心とする下半身に主に感染し、伝播経路は大部分が性的接觸によるため、一般的の日常生活では、HSV-2ウイルス感染する機会は極めて少なく、性行為が行われるようになる青年期において、特殊な社会環境で初めて遭遇するウイルスと考えられる。

HSV-2感染と性器ヘルペスの臨床徴候

HSV-2に対するワクチン療法を検討した米国の多施設研究のサブスタディが出されている¹³⁾。2,393人の試験開始時にHSV-2抗体陰性であった成人を18カ月観察した研究であり、155人（6.4%；年間5.1人/100人）が観察期間中にHSV-2抗体陽転し、感染があったと考えている。観察開始時に対象の63%がHSV-1抗体陽性で既にHSV-1既感染であった。HSV-2抗体陽転になった患者のうち59%が女性で、女性は男性に比べ1.55倍リスクが高かった。また非白人は白人に比べ1.93倍リスクが高かったと報告されている。HSV-1抗体の有無はHSV-2感染になるリスクには影響はなかった。ただし、HSV-1抗体陽性であった患者は、2.57倍、HSV-2に感染しても無症候の患者が多いとされている。これらの症例は潜伏感染しやすくなる可能性がある。抗体陽転者のうち実際に性器ヘルペスの臨床徴候が見られる症例は37%に過ぎず、残りの63%は症状が出現していない。男性では特に症状がでにくく、男性から女性への感染の機会が多くなる要因になると考えられている。HSV-2感染があっても、性器ヘルペスの症状は出にくいと考えられる。Mollaret髄膜炎の症例報告でも、性器ヘルペスの症状のない症例が多い。

HSV-2は、主に下半身に感染し、性行為などの特殊な伝播形式をとるため、独特の疫学的特長がある。成人で初感染となるウイルスである。成人になるまでは遭遇せず、特異免疫を獲得している人も極めて少ないと考えられる。したがって、PCR検査や特異抗体検査で、HSV-2が偽陽性になる可能性は少ない。無菌性髄膜炎で、血清HSV-2特異抗体が陽性になれば、髄膜炎の原因と断定はできないが、HSV-2感染があったことは証明される。特異免疫がまだ獲得されない状態で、HSV-2に感染し、無症状で経過し、ウイルスは腰仙髄神経節に潜伏し、そのごく一部が髄膜炎を引き起こすと考えられる。

HSV-2感染における血清抗体価の推移

HSV-2の性器ヘルペスの初感染における抗体推移の検討¹⁴⁾では、患者11名中、54.5%はIgM抗体が2～3週間でピークに達しその後低下しIgGが陽転するが、36.4%ではそのままIgM高値が持続し低下せず、9.1%はIgM陰性のままであったとしている。また通常のウイルス感染にみられるようなIgG抗体価の急上昇はみられず低値のままで推移すると報告されている。通常の感染症のようなseroconversionがおきにくく、IgG抗体の上昇しない症例があることは注意すべき点である。

HSV-2のIgG抗体価の上昇時期を見たものでは、発症後1カ月以上してから初めて上昇した症例が報告される。HSV-2のIgG抗体の上昇時期が遅い症例があることは注意点としてあげられる。後で述べる当科のMollaret髄膜炎症例でもIgG抗体の出現時期が非常に遅い症例があった。

また、HSV-2感染があっても、HSV-2特異抗体が上昇しないことがある。HSV-1で先に感作した家兎では、HSV-2を感染させても、HSV-2特異抗体が上昇せず、HSV-1特異抗体の方が上昇してしまうことが証明されている¹⁵⁾。これはフランシス現象と呼ばれるもので、HSV-1に既感染の症例がHSV-2に感染すると、HSV-2特異抗体が上昇せず、HSV-1特異抗体が上昇してしまう可能性がある。先ほど紹介した米国の多施設研究¹³⁾で14人（0.6%）の症例が臨床的には性器ヘルペスを疑ったが、抗体検査も培養検査も陰性だった症例がいる。また、試験開始時、HSV-1抗体陰性であった883人のうち2.2%にHSV-1抗体陽転化している。これらの症例が、HSV-2感染である可能性は否定できない。VZV感染では交差反応で、HSV抗体が上昇してしまう症例があり、多発性硬化症の症例でHSV抗体偽陽性を認める場合があることが明らかにされ、HSV脳炎の診断における注意点としてあげられている¹⁶⁾¹⁷⁾。一方、HSV感染患者でVZV抗体が交叉反応で上昇することは知られており、75例の検討でも31%にVZV抗体が上昇したという報告もある^{18)～21)}。抗体検査による診断の難しいことがわかる。神經感染症においてHSVの抗体価指数、髄腔内抗体産生の判定には十分に注意する必要がある。

当科でのMollaret髄膜炎の経験

当科では、HSV-2の髄液PCR検査陽性であった

表1 当科のMollaret 髄膜炎症例

20～30代成人、3～17回の良性再発性無菌性髄膜炎を繰り返している。症例1は初回髄膜炎より経過観察中で、血清および髄液HSV-IgM抗体も陽性。いずれの症例も、単核球優位の髄液細胞增多、蛋白増加を示し、髄液中ではHSV-2のPCR検査で陽性、HSV-2特異抗体が陽性になっている。ペアーア血清ではHSV-IgG抗体の優位な変動がなく、髄腔内HSV抗体産生は認められない。むしろ、VZV抗体が上昇してしまい、当初、VZV髄膜炎と考えられていた症例が多い。HSV抗体価指数の上昇がなく、交叉反応以外に、HSVウイルスの免疫回避反応の結果とも考えられる。

症例	1	2	3	4
性別	女性	男性	女性	男性
初発	18歳	22歳	18歳	26歳
最終	24歳	34歳	32歳	27歳
髄膜炎回数	6	17	6	3
臨床症状				
頭痛	+	+	+	+
発熱	+	+	+	+
性器ヘルペス	-	-	-	-
後遺症	-	-	-	-
検査所見				
髄液細胞增多	+	+	+	+
髄液蛋白増加	+	+	+	+
髄液HSV2 PCR陽性	+	+	+	+
髄液VZV-IgG上昇	+	+	+	+
血清HSV-IgM上昇	+	-	-	-
血清HSV-IgG変動	-	-	-	-
髄腔内HSV抗体産生	-	-	-	-
HSV抗体価指数	0.9	<0.5	<0.5	<0.5
VZV抗体価指数	7.4	3.0	2.7	2.5

再発性髄膜炎4例(表1)、非再発性髄膜炎1例の経験がある。再発性髄膜炎(Mollaret髄膜炎)のうち1例は初回の髄膜炎発症より観察している。HSV-2特異抗体検査でも全例で陽性となったが、ペアーア血清でHSV抗体検査では有意な変動は指摘できなかった。初感染時の髄膜炎検査ができたMollaret髄膜炎症例では、発症後25日目でHSV-IgMが上昇し始め、48日目でHSV-IgGが上昇し始めた。髄液抗体価陽性の症例でも、抗体価指数を計算すると1以下で、血清グロブリンが他のウイルス抗体と同様に非特異的に髄腔内へ漏れて移動してきたものであり、髄腔内での産生は認められなかった。全例で血清、髄液のVZV抗体がむしろ上昇し、VZV抗体価指数も上昇していた。HSV-2のPCR検査が出るまでは、VZV髄膜炎が考えられた症例が多い。また、免疫反応の検査(表2)では、リンパ球幼若化反応の低下(細胞性免疫低下)、Th1/Th2比低下(Th2シフト)、NK細胞数と活性の減少が見られている。

HSV-2神経感染症診断の問題点

現在、神経感染症の原因ウイルスを同定するため

表2 当科Mollaret髄膜炎の免疫検査

リンパ球幼若化反応の低下(細胞性免疫反応の低下)、Th1/Th2比低下(Th2シフト)、NK細胞の減少を認めた。無菌性髄膜炎の再発を認めるが、その他、易感染性の所見はなく、HSVウイルスの免疫回避反応のひとつと考えられる。

	症例1	症例2	正常	単位
リンパ球幼若化反応				
PHA	15	28	41～80	×10 ³
ConA	14	17	34～62	×10 ³
Th1	13.7	22.6	27.1 ± 5.5	%
Th2	2.1	3.2	2.1 ± 0.3	%
Th1/Th2	6.5	7	14.8 ± 4.9	
CD4	54	45.9	25～56	%
CD8	27.8	26.9	17～44	%
CD25	11.9	18.5	1～5	%
CD56	14.6	34	10～38	%
CD16/CD56	3.4	29.8	5～31	%
CD16/CD57	1.9	24.6	2～23	%

表3 神経感染症の原因の診断

- ・ 血清検査
 - A 2週間以上のペアーア血清でウイルス特異IgGが倍以上変動
 - B 初期血清でウイルス特異IgMの上昇
- ・ 髄液検査
 - C PCRあるいは培養でウイルスの検出
 - D ウィルス特異抗体の髄腔内産生
 - ウイルス特異IgGの髄液血清抗体比上昇
(抗体価指数上昇)

には、ウイルス培養、PCR検査、血清IgM上昇、髄腔内抗体産生の評価が必要である(表3)。一般にHSV脳炎では、髄腔内抗体産生の評価が重要とされている。髄腔内抗体産生を示すには、血清・髄液のHSV抗体価がいずれも陽性であることが必要で、算出された抗体価指数は1.5以上あれば異常でHSV感染が示唆されるとしている。また抗体価指数は発症7～10日で陽性となるとされている¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、当科のMollaret髄膜炎4例をみると、全例で髄液HSV-2のPCR検査が陽性であったが、HSV-2抗体価指数から判定すると全例で陰性となった。HSV-2のPCR検査で陽性であったMollaret髄膜炎、HSV-2再発性髄膜炎の様々な報告^{22)～28)}をみても、しばしば髄腔内HSV抗体産生が証明されず、陰性という結果になっている。HSV-2再発性髄膜炎7例の検討²⁸⁾でも、血清でHSV-2抗体が高値の症例でも、髄液では低値で髄腔内産生が証明されない。また、HSV-2再発性髄膜炎10例全例で血清抗体価の変動が認められなかつたと報告している。HSV-2神経系感染では、通常のウイルス感染のような抗体産生が行われず、IgMからIgGへのseroconversionも行われにくいと

考えられる。当科の症例ではむしろ、VZV抗体価が高値でVZV抗体価指数が2以上であった。VZV抗体の上昇は、今まで報告されているヘルペス属ウイルスでの交叉反応による上昇あるいはフランス現象と考えられるが^{18)~21)}、HSV抗体価の上昇を伴わずVZV抗体価が有意に変動していることから、ヘルペス系ウイルスの特有の免疫回避反応によりHSV特異抗体が産生されないとも考えられる。その他、免疫反応の検査でみられたリンパ球幼若化反応の低下（細胞性免疫低下）、NK細胞減少（表2）も、無菌性髄膜炎の再発は繰り返しているが、その他に易感染性の所見はなく、HSV-2ウイルス感染における免疫回避反応のひとつ可能性がある。ウイルスは宿主内では細胞内でのみ増殖し、潜伏感染するためには宿主の免疫監視機構のもとで宿主内に存在し増殖することが要求される。神経細胞では主要組織適合性抗原（MHC）クラスIの発現が抑えられており、HSVウイルスの糖蛋白は補体促進性中和や抗体依存性細胞性細胞障害を抑制し、また感染細胞内においてウイルス蛋白は分解され小胞体内へ移動することで抗原提示を回避し、サイトカイン、ケモカインの受容体を発現することで、宿主の体液性免疫、細胞性免疫の攻撃から逃れるという巧妙な免疫回避が行われている²⁹⁾。

HSV-2に感染した場合、一般に成人で初感染になり、免疫反応の及びにくい神経節で潜伏し、ヘルペス系ウイルスの特有の免疫回避反応も加わり、感染に対して十分特異免疫が獲得されず、再発性の経過をとる可能性がある。Mollaret細胞と呼ばれる“单球系”細胞の出現も、免疫回避反応のもとで再発したときの宿主の反応を考えることができる。HSV-2感染の診断を今まで困難にしてきた一方で、HSV-2ウイルスがなぜ再発しやすいか重要な示唆を与えてくれている。

HSV-2感染症の中でも、Mollaret髄膜炎の診断では、抗体検査のみでの判断は難しく、PCR検査が必要であり、その再発抑制に関しては宿主の免疫反応にも今後注目する必要がある。

ま と め

HSV-2感染症診断における問題点を以下のようにあげられる。

1. 必ずしも性器ヘルペスはない。
2. 性器ヘルペスがあってもHSV-1の可能性がある。
3. 特異IgG抗体上昇をみるには1カ月以上経過

後の検査が必要。

4. ペアーア血清による抗体価検査がしばしば役立たない。
 5. HSV抗体検査で陰性でも、HSV-2感染の可能性がある。
 6. VZV抗体陽性でも、HSV-2感染の可能性がある。
 7. 髄腔内抗体産生を証明することは難しく、抗体価指数がしばしば役立たない。
 8. 特異抗体上昇がなく、髄液PCRのみ陽性である症例が存在する。
 9. 免疫反応低下を示唆する所見が得られる。
- 以上のような点に注意して、特にMollaret髄膜炎はみていく必要がある。

文 献

- 1) Mollaret MP : La méningite endothélio-leucocytaire multirécurrente bénigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle? Rev Neurol 76 : 57—76, 1944.
- 2) Bruyn GW, Straathof LJA, Raymakers GMJ : Mollaret's meningitis : differential diagnosis and diagnosis pitfalls. Neurology 12 : 745—753, 1962.
- 3) Frederiks JAM, Bruyn GW : Mollaret's meningitis. Handbook of clinical neurology (Vinken PJ, Bruyn GW eds). 34, 1978, pp545—552.
- 4) Lortholary O, Rozenberg F, Perronne C, et al : Herpes simplex virus type 2 DNA in cerebrospinal fluid of a woman with recurrent meningitis. Clin Infect Dis 17 : 941—942, 1993.
- 5) Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, et al : Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. Neurology 43 : 1722—1727, 1993.
- 6) 川名 尚：単純ヘルペスウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、 α ヘルペスウイルスの分子病態解明と治療法の進歩、 α ヘルペスウイルス感染の臨床、STDとしての α ヘルペスウイルス感染症、女性。日本臨床 58 : 883—889, 2000.
- 7) Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S : Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. Scand J Infect Dis 69 Suppl : 19—36, 1990.
- 8) Smith JS, Robinson NJ : Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1 : a global review. J Infect Dis 186 Suppl 1 : 3—28, 2002.
- 9) 橋戸 円、川名 尚、津上久弥、ほか：わが国における単純ヘルペスウイルス2型特異抗体の保有状況。医学のあゆみ 152 : 669—670, 1990.

- 10) Hashido M, Kawana T, Matsunaga Y, et al : Changes in prevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 antibodies from 1973 to 1993 in the rural districts of Japan. Microbiol Immunol 43 : 177—180, 1999.
- 11) 石山 巧, 小島俊行, 佐伯えみ, ほか: 妊婦の単純ヘルペスウイルス2型抗体の保有率について. 感染症学雑誌 73 : 993, 1999.
- 12) 藤田ゆみ, 星野 洋, 田中直子, ほか: 我が国におけるHSV型別抗体保有率の検討. 臨床とウイルス 27 : 182—186, 1999.
- 13) Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, et al : A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med 341 : 1432—1438, 1999.
- 14) 小泉佳男, 川名 尚: 女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. 日本産科婦人科学会雑誌 51 : 65—72, 1999.
- 15) 関根規由: 1型および2型単純ヘルペスウイルスに対する家兔での遅作用性補体要求性中和抗体(s-CRN抗体)の型特異性について. ウィルス 33 : 47—55, 1983.
- 16) Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al : The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis : a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 61 : 339—345, 1996.
- 17) Monteyne P, Albert F, Weissbrich B, et al : The detection of intrathecal synthesis of anti-herpes simplex IgG antibodies : comparison between an antigen-mediated immunoblotting technique and antibody index calculations. European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Med Virol 53 : 324—331, 1997.
- 18) Nathalie J, Schmidt J, Lennette EH, et al : Immunological relationship between herpes simplex and varicella-zoster viruses demonstrated by complement fixation, neutralization and fluorescent antibody tests. J Gen Virol 4 : 321—328, 1969.
- 19) Vandvik B, Skoldenberg B, Forsgren M, et al : Long-term persistence of intrathecal virus-specific antibody responses after herpes simplex virus encephalitis. J Neurol 231 : 307—312, 1985.
- 20) Ndumbe PM, Levinsky RJ : Immunological cross-reactivities among three herpesviruses. J Immunol Methods 83 : 337—342, 1985.
- 21) Kuhn JE, Klaffke K, Munk K, et al : HSV-1 gB and VZV gp-II crossreactive antibodies in human sera. Arch Virol 112 : 203—213, 1990.
- 22) Lortholary O, Rozenberg F, Perronne C, et al : Herpes simplex virus type 2 DNA in cerebrospinal fluid of a woman with recurrent meningitis. Clin Infect Dis 17 : 941—942, 1993.
- 23) Cohen BA, Rowley AH, Long CM : Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis : demonstration by polymerase chain reaction. Ann Neurol 35 : 112—116, 1994.
- 24) Chambers ST, Powell KF, Croxson MC, et al : Demonstration of herpes simplex type 2 in the cerebrospinal fluid of two patients with recurrent lymphocytic meningitis. N Z Med J 107 : 367—369, 1994.
- 25) Bachmeyer C, de la Blanchardiere A, Lepercq J, et al : Recurring episodes of meningitis (Mollaret's meningitis) with one showing an association with herpes simplex virus type 2. J Infect 32 : 247—248, 1996.
- 26) Monteyne P, Sindic CJ, Laterre EC : Recurrent meningitis and encephalitis associated with herpes simplex type 2 : demonstration by polymerase chain reaction. Eur Neurol 36 : 176—177, 1996.
- 27) Kojima Y, Hashiguchi H, Hashimoto T, et al : Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis : a case report of Mollaret's meningitis. Jpn J Infect Dis 55 : 85—88, 2002.
- 28) Bergström T, Vahlne A, Alestig K, et al : Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. J Infect Dis 162 : 322—330, 1990.
- 29) 梅根健一: 続発性免疫不全症候群, 感染症にみられる免疫不全症, ヘルペスウイルス感染症. 日本臨床別冊免疫症候群下巻 : 384—388, 2000.

〈シンポジウムI—4〉 髄膜炎のUpdate

忘れてはならない髄膜炎（結核性・真菌性）

水谷 智彦 田村 正人 鈴木 裕

要旨：我々の神経内科病棟が開設されてから約20年間に経験した結核性髄膜炎8例・クリプトコッカス髄膜炎8例を中心にレビューし、また、現時点で推奨されている治療法を概説した。結核性髄膜炎は各年代にみられ、死亡率は37.5%と高かった。早期診断が困難な例が少なくなかったが、商業ベースで依頼したsingle PCRでは陰性であっても我々が行ったnested PCRでは陽性であった症例があり、今後、結核菌髄膜炎の早期診断にはnested PCRの利用が必要であると思われる。クリプトコッカス髄膜炎では、種々の抗真菌剤を用いても死亡率は37.5%と高かった。同一患者における髄液のクリプトコッカス抗原価は臨床症候と相関し、また、治療に対する効果を判断するのも有用であった。

(*Neuroinfection*, 9 : 45—50, 2004)

Key words :結核性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、polymerase chain reaction (PCR) 法、クリプトコッカス抗原

はじめに

我が国の結核^{1,2)}・真菌¹⁾による髄膜炎の頻度は多くはないが稀ならずみられ、早期に適切な治療を行わないと予後不良である。今回、昭和55年に我々の神経内科病棟が開設されてから平成13年までのほぼ20年間に経験した結核性髄膜炎例・クリプトコッカス髄膜炎例をレビューし、また、最近の検査法・治療法についても概説する。

対象と方法

対象は、昭和55年に神経内科病棟が開設されてから平成13年までのほぼ20年間に日大板橋病院で経験した結核性髄膜炎8例、クリプトコッカス髄膜炎8例である。また、他の付属病院である練馬光が丘病院・駿河台病院の結核性髄膜炎例のうち、興味のある知見を呈した症例についても検索した。

上記の各症例につき、診療カルテ・検査所見を調べ、剖検例については臨床所見と病理所見とを対比した。また、結核性髄膜炎・クリプトコッカス性髄膜炎についての文献を調べ、最近の治療法について検索した。

結果

1. 結核性髄膜炎の自験8例

1) 8例についての概要是表1に示したとおりである。年齢は28～73歳、平均54.3±16.6歳で、患者は各年代にわたっていた。症例3は先天性免疫不全症候群（慢性皮膚粘膜カンジダ症）を有していたが、他の患者には既往歴・生活歴に特記すべき事項はなかった。初発症状としては発熱（5例）、食欲不振（3例）、全身倦怠感（2例）、頭痛・感冒症状・嗜眠（各1例）であり、非特異的であった。

2) 初診時の神経症候：全例に何らかの意識障害がみられ、また、髄膜刺激症候も陽性であった。そのほかの神経症候としては、眼球運動障害・腱反射低下（各5例）、対光反射低下（4例）、瞳孔不同・けいれん（各3例）が主なものであった。

3) 検査所見：①ツベルクリン皮内反応は、陽性1例、陰性4例、未施行3例であった。②胸部のXP・CTにて肺病変は4例にみられ、そのうちの2例が粟粒結核であった。③頭部のCT・MRI所見では、脳室拡大～水頭症（5例）、脳結核腫（3例）、脳底槽の造影効果（2例）、脳梗塞（2例）がそれぞれみられた。

4) 髄液検査

初回髄液検査の施行時期と髄液所見・微生物学的

表1-1 結核性髄膜炎の自験例8例

症例	年齢/性	当科初診時の意識レベル	初回髄液所見												
			初回腰椎穿刺の時期(病日)	初圧/終圧(mm/髄液柱)	外観	細胞数(/mm ³)	M:PMN	糖濃度(mg/dl)	総蛋白濃度(mg/dl)	ADA(U/l)	塗沫培養	PCR ¹⁾	血清CRP	血清ADA(IU/l)	胸部XP・CT
1	73/男	JCS 200点	第20病日	320	黄色調	288	75:141	13	299	23.4	-	+	3.56	64.3	胸水
2	53/女	JCS 10～20点	第18病日	不整にて測定不能	黄色調	344	919:113	38	354	10.3	-	+	0.1	19.2	異常なし
3	28/男	JCS 30～100点	第30病日	320/140	黄色調	605	352:102	25	434	16.3	-	+	11.8	35.5	異常なし
4	72/女	開眼しているが、発語なし。	第11病日?	190/90	黄色調	247	154:31	57	329	18.4	-	-	4.0	22.2	心陰影拡大
5	48/女	せん妄状態	第8病日	340/120	黄色調	172	101:28	39	137	6.4	-	+	0.3	未検	粟粒結核
6	69/男	JCS 300点	第25病日(脳ドレナージ)	不明	黄色調	17	15:37	80	97	14	-	+	未検	29.2	両中下肺野に網状陰影、心臓石灰化
7	53/女	JCS 10～20点	第38病日	不明	黄色調	49	148:0	63	450	未検	-	+	未検	(-)	未検
8	38/男	JCS 300点	約1カ月	不明	黄色調	76	66:48	18	637	6.5	-	+	11.3	38.4	粟粒結核

NA:該当しない、R:エースアルエルに依頼した single polymerase chain reaction (PCR) 法、JCS:Japan Coma Scale; M, 単核球; PMN, 多形核球; ADA, adenosine deaminase; TNH, isoniazid; RFP, rifampicin; PZA, pyrazinamide; EB, ethambutol; SM, streptomycin; DEXA, dexamethasone; PSI, prednisolone.

検査所見はそれぞれ表1に示したとおりである。細胞增多の内容としては、単核球優位が6例、好中球優位が2例であり、40mg/dl以下の糖濃度低下は5例に認められた。また、総蛋白濃度の上昇の程度は症例により様々であり、93mg/dlから637mg/dlまでよんでいた。

結核菌の細菌学的検査では、塗抹陽性例はなく、培養では6例が陽性、2例が陰性であり、この2例中の1例（症例4）は、PCRも陰性であったが、剖検脳では結核菌が検出された。もう1例の陰性例（症例8）は、髄液PCRで陽性であった。10IU/dl以上の髄液adenosine deaminase (ADA) 上昇は7例中5例にみられたが、2例では正常であった。

5) 治療法と転帰：投与した抗結核薬の組み合わせは、大部分が4剤併用（表1）であり、また、6例は副腎皮質ステロイド薬を併用していた。転帰は、軽快5例、死亡3例であり、死亡率は37.5%であった。

6) 剖検所見：症例3（図1）では、脳軟膜にリンパ球を中心とした高度の炎症性細胞浸潤と線維化がみられ、特に脳底部に目立っていた。クモ膜下腔ではendarteritisがみられ、特に小動脈では著明であった（図1）。また、このendarteritisによる多発梗塞巣が大脳半球・脳幹に多発していた。

7) 非定型的な経過を呈した症例（駿河台日大病院例）（文献3のpatient 2）（図2）：抗結核剤投与開始してから1カ月間は経過良好であったが、その後、多形核球優位の髄液細胞增多が出現した。細菌培養は陰性であり、その髄液異常が2カ月続いた頃、多発脳梗塞・意識障害を起こし、脳血管撮影にて血管炎を示唆する所見（図3）が得られた。副腎皮質ホルモンを投与後、症状は著明に軽快し、独歩で退院した。なお、経過中、paradoxical responseによる脳内結核腫も認められた。

8) Nested PCRによる結核菌DNA検出：日大練馬光が丘病院例で平成14年7月4日と8月17日に採取した髄液をPCR法で検索すると、エスアールエルに依頼したsingle PCR法では陰性であったが、我々が行ったnested PCR法ではいずれも陽性であった⁴⁾。

2. クリプトコッカス髄膜炎の自験例

過去約20年間における日本大学板橋病院神経内科で経験した8例⁵⁾のクリプトコッカス髄膜炎例の概要は表2に示したとおりである。

真菌症を誘発しうる基礎疾患を有していた患者は5例であり、また、副腎皮質ステロイド薬を服用中の患者は3例であった。「基礎疾患あり」・「副腎皮

表1-2 結核性髄膜炎の自験8例（表1-1の続き）

症例	喀痰	治 療		合併症	特別な処置	経過	剖検脳 結核菌
		治療	副腎皮質 ステロイド薬				
1	PCR + 培養 +	INH+RFP+EB+PZA	DEXA 8mg	水頭症, 腎不全, 低蛋白血症, 成人呼吸窮迫症候群, 播種性血管内血液凝固症, 右上肢けいれん, 低Na血症	レスピレーター装着, 脳室腹腔シャント術	死亡	NA
2	PCR -	INH+RFP+PZA+SM	PSL 50mg	右顔面・上肢けいれん, 脳内結核腫	なし	軽快	NA
3	塗沫 + 培養 -	INH+RFP+PZA+SM	DEXA 12mg	先天性免疫不全症候群（慢性皮膚カンジダ症）, 水頭症, 全身けいれん, 呼吸不全, 細胞免疫不全, 多発脳梗塞, 低Na血症	レスピレーター装着, 脳室腹腔シャント術	死亡	+
4	塗沫 + 培養 -	INH+RFP+EB+SM	DEXA 8mg	低Na血症, 呼吸不全, 水頭症	レスピレーター装着, 脳室ドレナージ, 脳室腹腔シャント術	死亡	+
5	培養 +	INH+RFP+EB+SM	-	粟粒結節, 脳内結核腫	なし	改善	NA
6	不明	INH+RFP+EB+SM	-	多発ニューロパチー, 水頭症, 呼吸不全	脳室ドレナージ, 脳室腹腔シャント術, 気管切開術	軽快	NA
7	塗抹 - 培養不明	INH+RFP+SM	PSL 40mg	特記すべき事なし	なし	軽快	NA
8	塗抹 +	INH+RFP+EB+PZA+SM	パルス療法後, PSL漸減	粟粒結核, 敗血症性ニューロパチー, 脳内多発結核腫, 呼吸不全, 低Na血症	レスピレーター装着	軽快	NA

「質ステロイド薬服用」の2つの危険因子を有しない患者は3例であった。髄液の塗抹・培養では陰性であったが、髄液クリプトコッカス抗原陽性で診断した症例は7例中2例にみられた。図示はしていないが、同一患者における髄液のクリプトコッカス抗原の値は臨床症候と相関し、また、治療に対する効果を判断するのに有用であった。

治療としては、以前は薬剤の副作用のため、アムホテリシンB (AMPH-B) を投与しなかった時期があるが、AMPH-Bと5-フルシトシン (5-FC) との併用が最も効果があるように思われた。ただし、AMPH-Bの副作用のため、経過中に他剤、特にフルコナゾールに変更せざるを得ない症例は稀ではなかった。転帰としては、8例中3例 (37.5%) は死亡しているが、最近は軽快して退院する症例が多くなった。

考 察

1. 結核性髄膜炎

過去23年間にわたる結核性髄膜炎の自験例8例の臨床的特徴について検討した。本症は各年代にみられ、適切な抗結核剤を投与しても、死亡率は、他の報告²⁾と同様、37.5% (3/8) と高かった。また、現時点における治療法（表3）としては、エタンブトールに代わり、ピラジナマイドが使われるよう



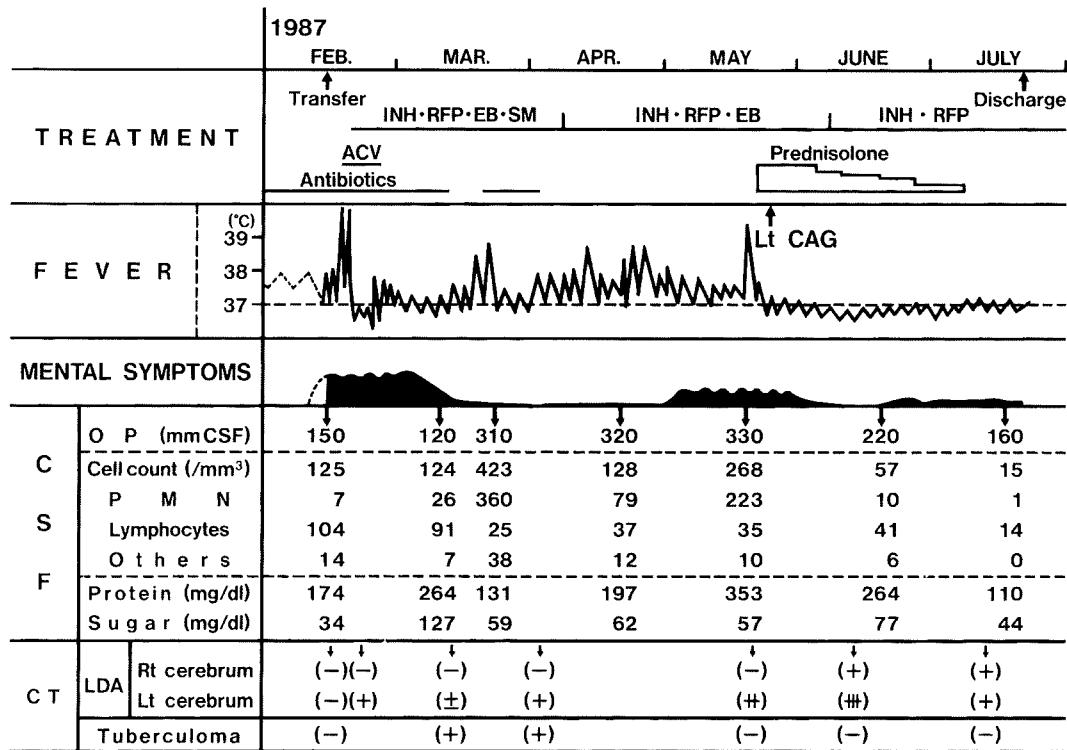
図1 症例3（表1）の延髓と脳軟膜

クモ膜下腔（大きい*）には著明な炎症性細胞浸潤と脳軟膜の線維化があり、また、endarteritisによる椎骨動脈（大きい↓）、小動脈（小さい↓）の著明な内膜肥厚とそれによる血管閉塞（小さい↓）がみられ、近傍の延髓錐体には急性梗塞巣（小さい*）も認められる。HE染色、×40。

なっている。

結核性髄膜炎の初発症状は非特異的であり、入院時には全例に発熱・意識障害・髄膜刺激徵候がみられたが、髄液検査では結核菌の塗抹陽性率は低く、培養陽性は8例中6例、single PCR法での検出は6例中2例であり、早期診断が困難な例が少なくなかった。

しかし、同一患者で異なる日に採取した髄液2検体を商業ベースで依頼したsingle PCRと我々の

図2 非定型的な所見を呈した結核性髄膜炎の経過³⁾

CSF, 髄液; ACV, アシクロビル; CAG, 顎動脈血管撮影撮影; OP, 初圧; LDA, 低吸収域; Rt, 右側; Lt, 左側. 略号は、表1も参照. 説明は本文参照.

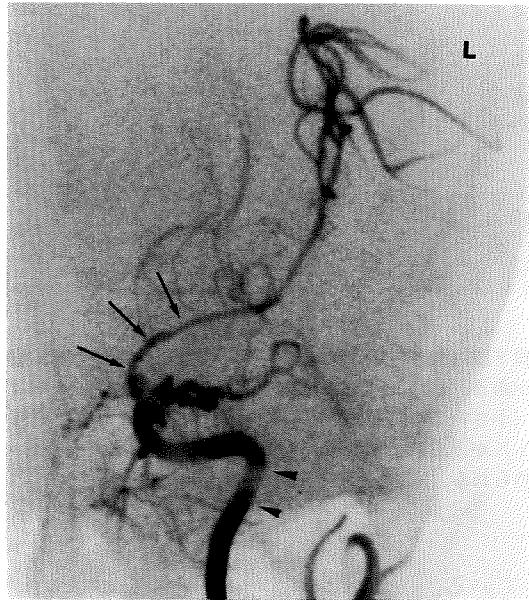


図3 図2の患者における左頸動脈撮影

左内頸動脈（▲）末端部から中大脳動脈基幹部にかけての動脈に不規則な狭細化像（↓）がみられ、これは血管炎に合致した異常である。L, 左側。

施設でのnested PCRとで検索したところ、single PCRでは陰性であったが、nested PCRでは2回とも陽性であった⁴⁾。single PCR検査に比べると、

nested PCRの感度は少なくとも1,000倍は高い¹¹⁾と言われており、今後、結核菌髄膜炎の早期診断には、nested PCRの利用が必要であると考えられる。

なお、結核性髄膜炎の中には、病初期から多形核球優位の髄液細胞增多を呈する例があり、稀にはこの細胞增多が全経過中持続する例も報告されていること³⁾、また、経過中、多形核球優位の髄液增多とともに血管炎による脳梗塞を起こすこともあることなど、非定型的な発症経過・検査所見を呈することがある³⁾ので、注意が必要である。

2. クリプトコッカス髄膜炎

結核性髄膜炎と同様、本症も死亡率は低くではなく、予後良好な疾患であるとは言い難い。本症の治療薬は数種類あるが、現時点での治療法は表4に示したとおりである。最もエビデンスがある治療法は「AMPH-Bと5-FCとの2剤併用」であり、これは以前から推奨されているものである。なお、米国ではAMPH-Bの脂質担体製剤（リポ化AMPH-B）¹⁴⁾が発売されており、この薬剤は高価ではあるがAMPH-Bの毒性を軽減し、従来のAMPH-Bと同等以上の効果があると言われているので、我が国でもリポ化AMPH-Bの導入が待たれる。なお、髄液のクリプトコッカス抗原価の測定は本症の診断に貢献するの

表2 クリプトコッカス髄膜炎自験8例

症例	年齢(歳)/性	初発症状	基礎疾患	服薬	髓液所見				治療	治療開始までの期間	転帰
					(最高細胞数)/mm ³	細胞数	糖濃度(mg/dl)	塗沫培養			
1	43/女	頭痛、発熱	なし	RIND	178(617)	30	39(同時血糖146)	+	未検	MCZ+5FC	約2.5カ月
2	33/女	頭痛、嘔気、嘔吐	SLE	RIND	127(255)	57	72(同時血糖104)	+	256	MCZ+5FC	3週間
3	62/女	歩行時ふらつき	塵肺症	なし	30(355)	327	39(同時血糖89)	-	32	1. FLCZ → 5FC 2. 5FC+AMPH-B → 5FC+FLCZ	1~2週間
4	32/女	四肢脱力、舌しおり	なし	PSL	5(17)	28	56(同時血糖98)	-	64	FLCZ	1~2週間
5	58/男	頭痛、発熱	なし	PSL	392(392)	550	32(同時血糖203)	+	512	1. AMPH-B+5FC → FLCZ+MCZ 2. AMPH-B+5FC → FLCZ → AMPH-B	3週間
6	22/女	頭痛、発熱	潰瘍性大腸炎	PSL	16(71)	78	32(同時血糖111)	+	512	AMPH-B → FLCZ	3週間
7	45/男	頭痛、発熱	肺真菌症	?	43(?)	162	35(同時血糖171)	+	2,048	1. FLCZ → FLCZ+AMPH-B 2. FLCZ+AMPH-B+5FC → 3. FLCZ+AMPH-B+5FC+ITCZ	2週間
8	80/女	頭痛、発熱	SLE, RA	PSL	25(203)	103	41(同時血糖130)	+	512	FLCZ+5FC+AMPH-B	1~2週間

SLE, 全身性エリテマトーデス；RA, 慢性関節リュウマチ；RIND, betamethasone；PSL, prednisolone；MCZ, miconazole；5-FC, flucytosine；FLCZ, fluconazole；AMPH-B, amphotericin B；ITCZ, itraconazole。

表3 現時点における結核性髄膜炎の治療^{2,8)}

1. 米国小児科学会感染症部会 (1992)⁶⁾
 - ・最初の2カ月間はINH・RFP・SM・PZAの4剤を投与
 - ・その後、10カ月はINH・RFPを連日投与
2. 英国感染症学会作業部会 (1998)⁷⁾
 - ・INH・RFP・PZAの3剤で開始
 - ・必要ならEB・SMのいずれかを併用して4剤併用
 - ・PZAおよびEB/SMは最初の2カ月間、INH・RFPは1年間投与する⁸⁾
3. 副腎皮質ステロイド薬投与も有効？(急性期に短期間併用する？)^{2,8,9)}
 - 副腎皮質ステロイド薬投与を裏付けるエビデンスはまだ不十分である¹⁰⁾が、初期と昏睡期では有意差はないものの、その中間である「intermediate」では有意差があるとの報告⁹⁾がある。なお、投与期間・投与するステロイド薬の種類は一定していない^{2,9)}。

表4 クリプトコッカス髄膜炎の治療 (Saag et al., 2000¹³⁾)

1. HIV陰性患者	
1) 「アムフォテリシンB (AMPH-B) (0.7~1mg/kg/日) と 5-flucytosine (5-FC) (100mg/kg/日)」の2剤併用×2週間 → Fluconazole (FLCZ), 400mg/日 × 10週間またはそれ以上	(EBM:Class AI)
2) 「AMPH-B + 5-FC」 × 6~10週間	(EBM:Class AI)
2. HIV感染患者	
1) 1-1) に同じ	(EBM:Class AI)
2) 1-2) に同じ	(EBM:Class BI)
* HIV感染患者の維持療法	
1) FLCZ, 200~400mg/日 × 終生	(EBM:Class AI)
2) Itraconazole, 400mg/日 × 終生	(EBM:Class BI)

「AI」「BI」は、EBM (evidence-based medicine) によるエビデンスの質である。

みならず、その経時的变化は治療経過の指標としても有用である。

結語

1. 過去約20年の間に日大板橋病院神経内科で経験した結核性髄膜炎・クリプトコッカス髄膜炎を主にレビューし、また、現時点で推奨されている治療法を概説した。

2. 治療の進歩による免疫疾患の罹病期間の延長、およびエイズ・臓器移植を含む免疫不全状態の増加により、結核性髄膜炎⁸⁾・クリプトコッカス髄膜炎¹³⁾は、今後、頻度が増加することが予測される。両疾患とも治癒せしめることは可能であるが、現時点では必ずしも予後良好な疾患ではない。「早期診断」と「早期からの適切な治療」が予後の改善には最も重要であると考えられる。

文献

- 1) Kamei S, Takasu T : Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Int Med 39 : 894—900, 2000.
- 2) 亀井 聰, 水谷智彦:結核性髄膜炎. 標準治療と最新治療—メリット・デメリット. Clin Neurosci 20 : 954—956, 2002.
- 3) Mizutani T, Kurosawa N, Matsuno Y, et al : Atypical manifestations of tuberculous meningitis. Eur Neurol 33 : 159—162, 1993.
- 4) 高橋輝行, 小川克彦, 澤田滋正, ほか: Isoniazid (INH) 髄注にて著明な改善をみとめた難治性結核性髄膜炎の1例. 臨床神経 43 : 20—25, 2003.

- 5) 鈴木 裕, 田村正人, 長沼朋佳, ほか:当科で経験した cryptococcus 感染症の治療と予後. 第20回日本神経感染症学会総会, 平成14年6月13日, 金沢市.
- 6) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 89 : 161—165, 1992.
- 7) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society : Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom : recommendations 1998. Thorax 53 : 536—548, 1998.
- 8) Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, et al : Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 289—299, 2000.
- 9) Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S : Adjunctive Corticosteroid Therapy for Tuberculosis : A Critical Reappraisal of the Literature. Clin Infect Dis 25 : 872—887, 1997.
- 10) Prasad K, Volmink J, Menon GR : Steroids for treating tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD002244, 2000.
- 11) Liu PYF, Shi ZY, Lau YJ, et al : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. Neurology 44 : 1161—1164, 1994.
- 12) 亀井 聰, 水谷智彦:教育セミナーIV 忘れてはならない神経感染症. 臨床神経 41 : 1173—1177, 2001.
- 13) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al : Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 30 : 710—718, 2000.
- 14) Dupont B : Overview of the lipid formulations of amphotericin B. J Antimicrobial Chemother 49 (Suppl SI) : 31—36, 2002.

〈シンポジウム I—5〉 髄膜炎のUpdate

リステリア菌のゲノム解析

本藤 良 落合 由嗣 植田富貴子

要旨：リステリア症および汚染食肉由来分離株のゲノム構造の特性を解明した。その分子疫学的解析から、リステリア症の感染様式に地域常在性汚染食肉の関与が示唆された。

(*Neuroinfection*, 9 : 51—55, 2004)

Key words : *Listeria monocytogenes*, リステリア症, *iap* 遺伝子, 分子疫学

はじめに

リステリア属菌は、グラム陽性の無芽胞桿菌で、*Listeria monocytogenes*（以下L.m）、*L. innocua*、*L. seeligeri*、*L. welshimeri*、*L. ivanovii*、*L. grayi*、*L. murrayi*の7種に分類されている。通性嫌気性で通常4本の鞭毛を持つ。血清型は、O抗原（9種）とH抗原（4種）の組み合わせで13型に区別される。発育至適温度が低温（20～25℃）で4～5℃でも発育する低温増殖性細菌である。ヒトや動物に病原性を持つのは現在のところL.mに限定されている。その病原性に関しては、1926年にMurrayら¹⁾により、家兎とモルモットで最初に報告されている。症例では、1929年にNyfledt²⁾により、単球増殖症の患者血液からL.mが初めて分離されたことで、その病原性が明らかにされた。また、2002年にGlaserら³⁾により、L.m染色体DNAの全塩基配列が決定され、その主な病原性関連遺伝子（*prfA*, *plcA*, *hly*, *mpl*, *actA*, *plcB*, *inlA*, *inlB*, *inlC*, *iap*）の局在位置と病原因子が解読されている。これにより、本病原体の感染様式に関する分子疫学的解析が容易になった。

L.mは自然界に広く分布⁴⁾しており、土壤・水などで常在性の環境汚染環を形成している。家畜を含む多くの哺乳類や鳥類からL.mが分離⁵⁾されている。その感染あるいは汚染された動植物（第一次汚染源）を媒介して、食品の加工場や調理場に常在性汚染が形成され（第二次汚染源）、食品などが汚染される。第一次、第二次汚染源によって汚染された食品がヒトへの主要感染源となり、リステリア症を引き起こす。敗血症や髄膜炎を引き起こし、ハイリスクグループにおける致死率が極めて高いことが知

られている。また、近年になり、諸外国で食品を起因としたリステリア症の集団発生事例が増加傾向にある⁶⁾が、本邦での集団発生事例に関する報告は皆無である。

本研究では、本邦におけるリステリア症および汚染食肉由来の分離菌株のゲノム構造の特性を解明し、その感染様式に関する分子疫学的解析を試みた⁷⁾。

分子疫学的解析のストラテジー

L.mの汚染状況や汚染食品を介したヒトへの感染様式などの詳細を知るには、従来の疫学的手法（分離・血清型別等）に分子生物学的手法を併用した、分子疫学的解析が重要な情報源となる。本研究で用いた検体は、リステリア症・髄膜炎患者由来分離菌株1検体（血清型4b：11H株）および食肉由来・分離菌株として鶏肉、豚肉、牛肉および合挽肉由來の8検体（血清型4b, 事例A：28C1, 82B1, 295C1, 事例B：42C1, 125C1, 事例C：229C1, 112P3, 133B1株）を対象に分子生物学的解析を試みた。

1) 制限酵素切斷解析法：分離菌株間の異同識別と同定に用いられる。分離菌株から抽出した染色体DNAを適切な制限酵素で消化し、その電気泳動パターンを比較解析する手法である。本研究では、以前に報告した方法⁸⁾に準じて、各菌株から染色体DNAを抽出した。各菌株をBHI brothで3時間浸とう培養し、低速遠心後の沈査をLysozymeおよびProteinaseKで溶解した。phenolおよびchloroform（isoamylalcohol加）処理後に、ethanol沈殿で染色体DNAを精製した。各染色体DNAを、6塩基を認識する3種類の制限酵素（*Ban*III・*Pst*I・*Xba*I）で

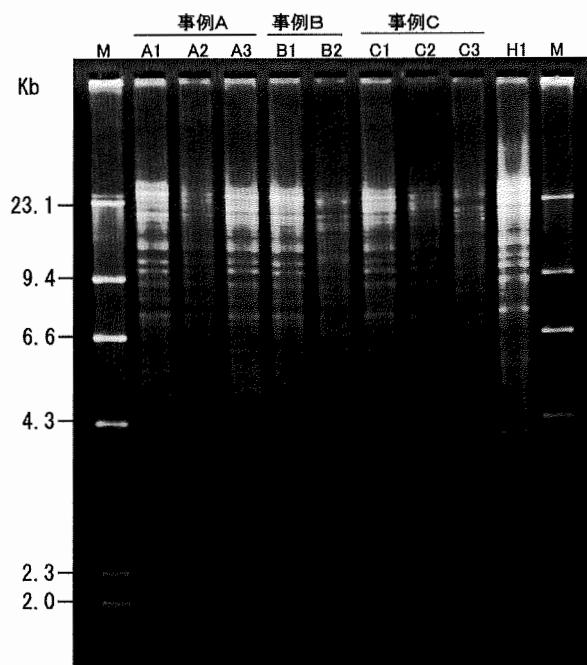
消化後に、0.8%のagarose gelを用いて、30 mAの低電流で泳動した。泳動ゲルをethidium bromide (1 μg/ml) で染色し、UVトランスイルミネーター上で可視化した。写真撮影と印画作製を行い、その泳動パターンの比較解析から、分離菌株間の異同識別を試みた。

2) PCR法での解析法：特異ゲノムの検出・構造特性と分離菌株の分類に用いられる。分離菌株間で変動する領域をターゲットにPCR法で増幅したDNA断片を適切な制限酵素で消化し、その電気泳動パターンを比較することにより可能である。本研究では、組織侵入性に関連し、分離菌株間で多型性を示す、*iap*遺伝子領域内の687bpをPCR増幅領域として、primerは齊藤ら⁸⁾の作図による、SI3A(センス)：5'-ACTGGTTTCGTTAACGGTAAA-3', SI3B(アンチセンス)：5'-AGAACCTTGATTAG-CATTCGT-3'を使用した。PCRの反応条件は熱変性；94°Cで1min, アニーリング；55°Cで2min, 伸長；72°Cで3minを1サイクルとして、30サイクルとした。PCR増幅産物を9塩基を認識するAlwNIおよび5塩基を認識するFnu4HIの2種類の制限酵素を用いて消化後、アガロースゲル上でその電気泳動パターンを比較解析した。

3) 塩基配列の比較解析法：分離菌株のゲノム構造特性の解析に用いられる。分離菌株間で変動する領域(*iap*)をターゲットに各株間の塩基配列を決定することにより、点変異、挿入・欠損および反復配列構造の特性を解析することが可能である。本研究では、*iap*遺伝子領域内の687bp(SI3A, SI3B)を標的とし、Dye primer(SI4AD: 5'-AATACG-GTGTCTGTTCAAG-3', SI4BD: 5'-TTTAGT-GTAACCAGAGCAATC-3')を用いて、その407bpについてサイクルシーケンシング法で塩基配列を決定した。

分離菌株染色体DNAの制限酵素切断解析

リステリア症および汚染食肉由来の分離菌株9株より抽出した染色体DNAを3種の制限酵素(BanIII, PstI, XbaI)で消化し、その電気泳動パターンを比較解析した。その成績を図1に示した。XbaIでの結果では、各事例(A, B, C)における汚染食肉由来分離菌株間で、異なる泳動パターンが観察された。制限酵素BanIII, PstI、でも同様の結果が得られたことから、ゲノム構造の異なる菌株による食肉汚染が示唆された。また、事例AのA1(28C1)とA2(82B1), A3(295C1)と事例C1(229C1)および



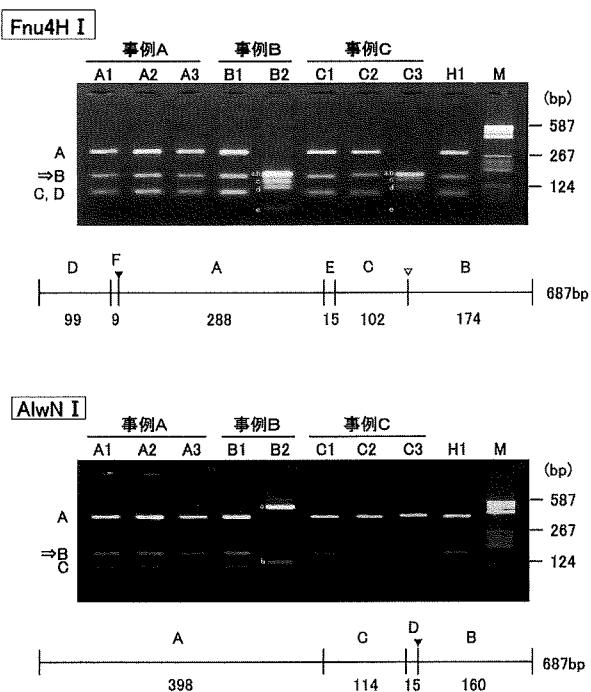
検体:A1 (L97-28P1)、A2 (L98-82B1)、A3 (L2K-295C1)、B1 (L97-42C1)、
B2 (L98-125C1)、C1 (L98-229C1)、C2 (L98-112P3)、C3 (L98-133B3)、
H1 (L2K-11H)、M (サイズマーカー)

図1 *L. monocytogenes* 4b 株染色体DNAの制限酵素切断解析(XbaI)

リステリア症由来のH1(11H)株間で同一の切断パターンを示した。この成績は、各々同一のゲノム構造の菌株であることを意味しており、汚染過程における疫学的関連性を示唆する結果である。また、ヒト由来株と食肉由来株間での解析では、リステリア症・髄膜炎症例由来株H1(H11)と異なる店舗で分離された食肉(鶏肉)由来株(A3: 295C1, C1: 229C1)とが、同一のパターンを示し、同一のゲノム構造を持つ株と判定された。これにより、食肉を介したヒトへの感染の可能性が示唆された。

PCR産物の制限酵素切断解析

組織侵入性に関連する、*iap*遺伝子内の687bpをPCR法で増幅した。その増幅DNA断片について、2種(Fnu4HI・AlwNI)の制限酵素で切断パターンを比較した。その結果を図2に示した。各事例株において、B2(125C1)とC3(133B1)以外の株では切断点地図に対応した、A, B, C, D(2分子断片)の明瞭な3本のバンドが観察された。また、B断片が、微少なサイズの違いで、株間において異なることが判明した。これらの結果は、各分離株間でのゲノム構造の変異は制限酵素により認識される塩基配列の点変異だけではなく挿入・欠損あるいは反



検体:A1 (L97-28P1)、A2 (L98-82B1)、A3 (L2K-295C1)、B1 (L97-42C1)、
B2 (L98-125C1)、C1 (L99-229C1)、C2 (L98-112P3)、C3 (L98-133B3)、
H1 (L2K-11H)、M(サイズマーカー)

図2 *iap*領域のPCR・制限酵素切断解析

復配列構造の局在に起因することを示唆している。このB断片を指標にして、分離株の分類が可能である。

また、B2 (125C1) と C3 (133B1) は、他の分離株と全く異なる切断パターンを示した。Fnu4HIでは5本 ([a, b] c, d, e) の断片が、AlwNIでは両株間に切断点の違いが観察された。この切断パターンは、本邦における常在性の汚染菌株とは異なり、ゲノム上の制限酵素認識塩基配列の局在が多型性であることを意味している。外来性の汚染株の可能性が推測される。

塩基配列決定によるゲノム構造の比較解析

各分離菌株について、解析領域の全塩基配列を決定し、*iap*遺伝子内の多型領域におけるゲノム構造の特性を解析した。その結果を図3, 4に示した。

分離菌株の解析ゲノム上には、各分離菌株間で異なる、点変異、挿入と欠損および反復配列構造が局在していた。その特性として、0～54点の点変異、3塩基 (GCA, AAT) から6塩基 (AATACA, GCTAAT, ACCAAT) の挿入と欠損および6塩基 (ACA AAT) を一単位とする反復数1～5回の反復配列構造の局在が、各分離菌株で異なっていた。ま

*iap*遺伝子内の多型領域における点変異

Strain	Position	1165	1168	1183	1186	1194	1196	1212	1218	1220	1246	1252	1258	1270	1274	1279	1283	1306	1313	1327	
SV1/2a EGD		↓	1166	1181	1184	1189	1195	1211	1213	1219	1228	1249	1254	1268	1273	1276	1282	1291	1312	1325	1328
	G	C	T	A	T	G	C	T	G	C	G	G	A	A	T	T	A	T	G	A	
1. 28C1, 42C1, 82C1	A	A	C			A	A		T	A				T	C	A		A			
2. 112P3	A	A	C			A	A		T	A				T	C	A		A			
3. 229C1, 295C1, 11H	A	A	C	T		A	A		T	A				T	C	A		A			
4. 125C1	A	T	A	C	A	A	T	A	G	A	C	T	G			T	T	G	A	T	
5. 133B1	A	T	A	C	A	A	T	G	A	C	T	C	T	A	T	G	G	T	T	G	

Strain	Position	1342	1363	1369	1375	1399	1408	1432	1439	1444	1459	1468	1472	1478	1483	1489	1495	1501	1510	1522
SV1/2a EGD		↓	1343	1366	1372	1396	1402	1411	1435	1443	1453	1462	1471	1477	1480	1486	1492	1496	1508	1513
	A	G	T	A	A	T	A	T	T	A	T	T	A	T	T	G	T	A	T	
1. 28C1, 42C1, 82C1	C		G	G					G		C	T	T	A	C				22	
2. 112P3	C		G	G					G		C	T	T	A	C				23	
3. 229C1, 295C1, 11H	G		G	G					G		C	T	T	A	C				24	
4. 125C1	T	C	T	G	A	T	C	C	C	A	G	G	A	-	G	-	C	T	T	
5. 133B1	T	C	T	G	T	C	C	A	G	G	C	A	C	-	A		C	CGT	A	

*iap*遺伝子内の多型領域における挿入と欠損

strain	position	1282	1283	1307	1385	1403	1429	1430	1460	1472	1507	1508
SV1/2a EGD		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		...		G	C	A	T	...	A	C	T	...
28C1, 42C1, 82C1, 229C1, 295C1, 11H		A	A	T		A	A	T		A	C	A
B. 112P3		A	A	T		A	A	T		A	C	A
C. 125C1		...	G	C	A	A	A
D. 133B1		...	G	C	A	A	A

図3 点変異、挿入・欠損

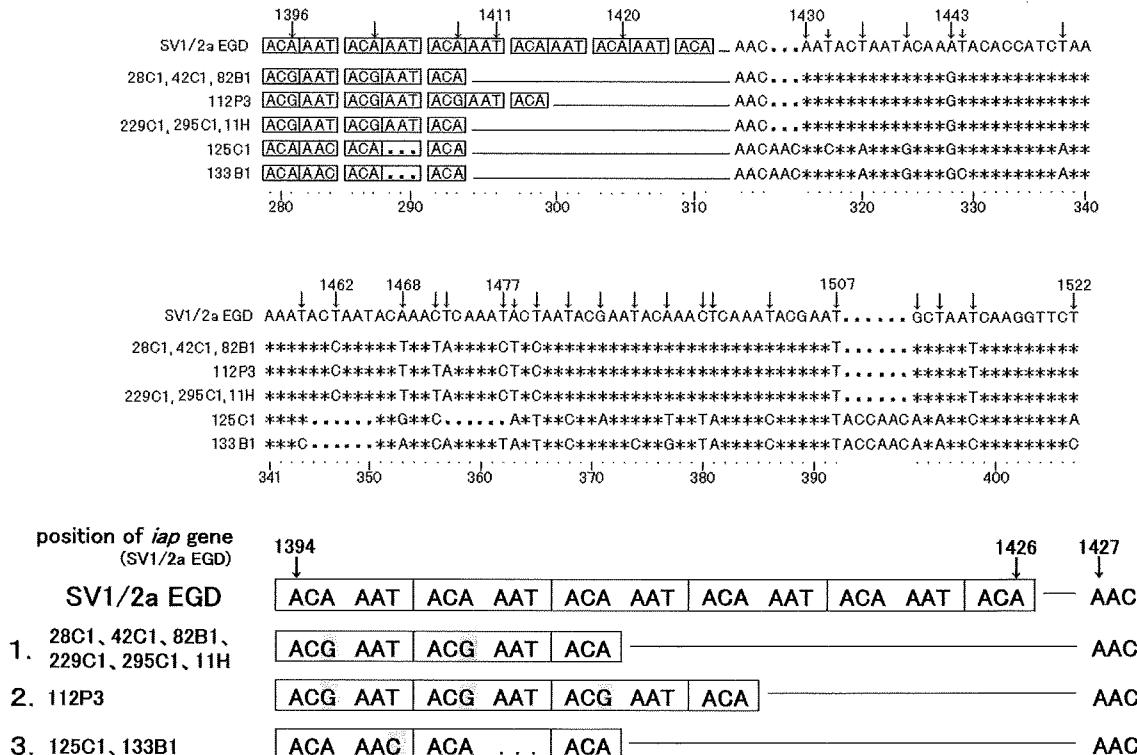
図4 *iap* 遺伝子内の多型領域における反復配列構造

表1 まとめ

事例*1	No.	検体採取日	肉の種類	分離菌株名	コード名	制限酵素 切断パターン	点変異	挿入	欠損	反復	分類(群)
A	1	97.06.15	鶏肉	L97-28C1	A-1	▲*2	22	1	1	1	I
	2	98.02.22	牛肉	L98-82B1	A-2	▲	22	1	1	1	I
	3	00.06.19	鶏肉	L2K-295C1	A-3	●	24	1	1	1	III
B	4	97.06.16	鶏肉	L97-42C1	B-1		22	1	1	1	I
	5	98.06.29	鶏肉	L98-125C1	B-2		53	3	8	1	IV
C	6	97.10.06	鶏肉	L99-229C1	C-1	●	24	1	1	1	III
	7	98.05.21	豚肉	L98-112P3	C-2		23	1	1	2	II
	8	98.06.28	牛肉	L98-133B1	C-3		54	3	6	1	V
ヒト	9	00.09.04	血液	L2K-11H	H-1	●	24	1	1	1	III

*1 事例・店舗：A, B, C (経時的分離検体)

*2 ▲, ○：制限酵素切断パターンが同一

た、制限酵素切断解析で同一パターンを示したリストリア症由来株および食肉由来株では、各同一のゲノム構造の特性で類別され、その感染様式に関する疫学的関連性が強く示唆された。

地域に常在する汚染菌株のゲノム構造の特性を解明することは、今後の感染様式の解析および国内外における食品の汚染菌株の識別あるいは分子進化的解析において重要な知見となり得る。

おわりに

リストリア感染症における従来の疫学的解析法に、分子生物学的手法を併用した、分子疫学的解析を試みることにより、より詳細な解析が可能となる。本研究では、地域常在性の食肉汚染菌株のゲノム構造特性を解明し、リストリア症の感染様式に地域常在性の汚染食肉が関与していることを示唆する結果を得た(表1)。分子疫学的解析により、複合汚染、

常在性汚染、汚染と感染の伝播様式および地域常在汚染菌株のゲノム構造などの特性を把握することは、リステリア症の感染経路を知る上で重要な知見となるものと考えている。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（食品由来のリステリア菌の健康被害に関する研究）により実施した。

文 献

- 1) Murray EGA, Webb RA, Swann MBR : A disease of rabbits characterized by a large mononuclear leucocytosis, caused by hitherto undescribed bacillus, *Bacterium monocytogenes* (n. sp.). *J Pathol Bacteriol* 29 : 407—439, 1926.
- 2) Nyfeldt A : Etiologie de la mononucléose infectieuse. *Compt Rend soc Biol* 101 : 590—592, 1929.
- 3) Glaser P, Frangeul L, Buchrieser C, et al : Comparative Genomics of *Listeria* Species. *Science* 294 : 849—852, 2001.
- 4) Watkins J, Sleath KP : Isolation and enumeration of *Listeria monocytogenes* from sewage sludge and river water. *J Appl Bacteriol* 50 : 471—476, 1981.
- 5) Gray ML, Killinger AH : *Listeria monocytogenes* and listeric infections. *Bacteriol Rev* 30 : 309—382, 1966.
- 6) Salamina G, Dalle DE, Niccolini A : A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*. *Epidemiol Infect* 117 : 429—436, 1996.
- 7) Ueda F, Sugamata M, Aota M, et al : Molecular epidemiology of *Listeria monocytogenes*, serovar 4b : Relation among the strains isolated from a patient and marketed Japanese meat. *J Food Protect* 投稿中.
- 8) Saito A, Hondo R : Genome variation among *Listeria monocytogenes* isolates derived from epidemiological related raw milk and other strains. *J Food Protect* 59 : 998—1002, 1996.

〈シンポジウム II—1〉 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) —現状と展望—
 パキスタン国カラチとパプアニューギニア国東部高地に
 おけるSSPEの多発の原因

高須 俊明

要旨：パキスタン国カラチとパプアニューギニア国 (PNG) の Eastern Highland Province (EHP) でそれぞれ Civil Hospital Karachi (CHK) と Goroka Base Hospital (GBH) をベースにしつつ地域調査を加えて疫学研究を行なった。SSPEの診断基準は、臨床症状、髄液と血清の麻疹ウイルス中和抗体価、脳波所見を参考にして設定した。SSPE診断数は、CHKでは15年間 (1982~1997) に164例、GBHでは4年間 (1997~2000) に83例であった。20歳未満人口百万当たりの平均年間診断数はカラチで1.8、平均年間発生数はEHPで98であった。本値98はPNGにおける麻疹ワクチン導入以後の値であるにもかかわらず、世界各国における報告値のどれよりも高く、他国における報告の中での麻疹ワクチン導入以前の最大値9.1の10.8倍に相当した。症例—対照研究の結果、CHK、GBHのSSPE患者の中での麻疹罹患率は対照に比し有意に高かったが、麻疹ワクチン受種率は対照との間に有意の差がなかった。CHK、GBHのSSPE患者中1歳未満での麻疹罹患者の比率は、対照に比し有意に高かった。GBHのSSPE患者の中での麻疹罹患前4週間以後または麻疹罹患後に麻疹ワクチンを受種した者の比率は、対照に比し有意に高かった。CHKのSSPE患者の中での未熟児比率は、対照に比し有意に高かった。世界各国からの20歳未満人口百万当たり年間SSPE発生数報告値は0.52から98と大きな開きがあり、発生リスクに地域因子が関わる可能性があることを示唆した。この開きの一部は有効な麻疹ワクチンの普及度の地域差によると思われる。幼若な月齢での麻疹罹患の多寡も地域因子の一部をなす可能性がある。カラチとEHPにおける多発には、これら両因子が関与したと考えられた。EHPでは麻疹罹患前4週間以後または麻疹罹患後に麻疹ワクチン受種が有意なリスク因子となった可能性が考えられた。カラチでは未熟児率が有意なリスク因子となった可能性がある。

(Neuroinfection, 9 : 56—62, 2004)

Key words : 亜急性硬化性全脳炎、発生頻度、危険因子、パキスタン、パプアニューギニア

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) は、麻疹に罹患した小児の一部に、数年後に発生する脳疾患である。

パキスタン（以下、PAK）国カラチで、演者は1982年から97年までの15年間、カラチ市中心部にあり Dow Medical College を付設する Civil Hospital Karachi (以下、CHK) をベースにして疫学的、ウイルス学的、および臨床免疫学的研究を行なった。

パプアニューギニア（以下、PNG）国東部高地で、演者は1996年から2002年までの6年間、Eastern Highland Province の中心病院である Goroka Base Hospital (以下、GBH) をベースにして疫学的、ウイルス学的研究を行なった。

両国における演者らの疫学的研究の要点は

以下のとおりである。

1. SSPE診断基準

CHKでの診断基準は、(1) 臨床症状、臨床経過がSSPEに符合、(2) 麻疹ウイルス中和抗体価が髄液で20倍以上、(3) 麻疹ウイルス中和抗体価が血清で160倍以上、(4) 脳波に典型的な周期性同期性放電、の4項目とし、SSPEは(1)、(2)、(3)、および(4)を満たす者、SSPE確実は(1)と(2)を満たすか、または(1)と(3)を満たす者とした。

GBHでの診断基準は、(1) 臨床症状、臨床経過がSSPEに符合、(2) 麻疹ウイルス抗体EIA価が髄液で2,000以上かつ麻疹ウイルス抗体EIA価が血清

で200,000以上、(4) 脳波に典型的な周期性同期性放電、(5) RT-PCR法で麻疹ウイルス核酸塩基配列が陽性、の5項目とし、SSPEは(1)、(2)および(3)を満たす者、SSPE確実は(1)を満たしてEIA値が髄液で1,000以上か血清で100,000以上である者、または(1)の一部が不明でEIA値が髄液で1,000以上かつ血清で100,000以上である者とした。¹⁾

2. 診断数

図1の横棒で各西暦年における診断数を示す。CHKでは1982年から97年の15年間にSSPE91、SSPE確実73、合わせて164例を診断した。

GBHでは1997年から2000年の4年間にSSPE62、SSPE確実21、合わせて83例を診断した。

3. 麻疹ウイルス中和抗体価

図2に麻疹ウイルス中和抗体価を示す。CHKでもGBHでも、SSPEとSSPE確実の抗体価は非SSPE中枢神経疾患のそれより格段に高く、GBHではSSPEとSSPE確実の抗体価は急性麻疹のそれより格段に高かった。

これらの結果から、SSPEとSSPE確実の両者を合わせてSSPEとして取り扱ってよいと判断され

たので以下そのようにした。

4. 出身地別SSPE診断数、発生地別診断数

PAK国の総人口は1982年から1997年の平均で約1億8百万であって、カラチ都市圏に約1,000万、その周辺のシンド州に約1,400万、他の3州に約8,400万が分布していた。CHKで診断したSSPE患者の出身地は、カラチ142、シンド州9、他の3州合わせて13であった。

PNG国の総人口は1997年から2000年の平均で約400万であって、東部高地にあるEastern Highland Province (EHP)に約30万、他の4高地州に約130万、他の15州に約240万の人口が分布していた。GBHで診断したSSPE患者の出身地は、EHP57、シンブ州18、その他の州出身2、不明6であった。EHP出身のSSPEはすべてEHPで発生し、1997年と1998年の2年間の合計発生数は32であった。

5. 平均年間診断数、平均年間発生数

CHKでは、1983年7月から97年4月までの13年9ヶ月間の平均年間SSPE診断数が11.9であった。このうち10.3がカラチ出身であった。この期間のカラチの20歳未満人口は平均577万であった。したが

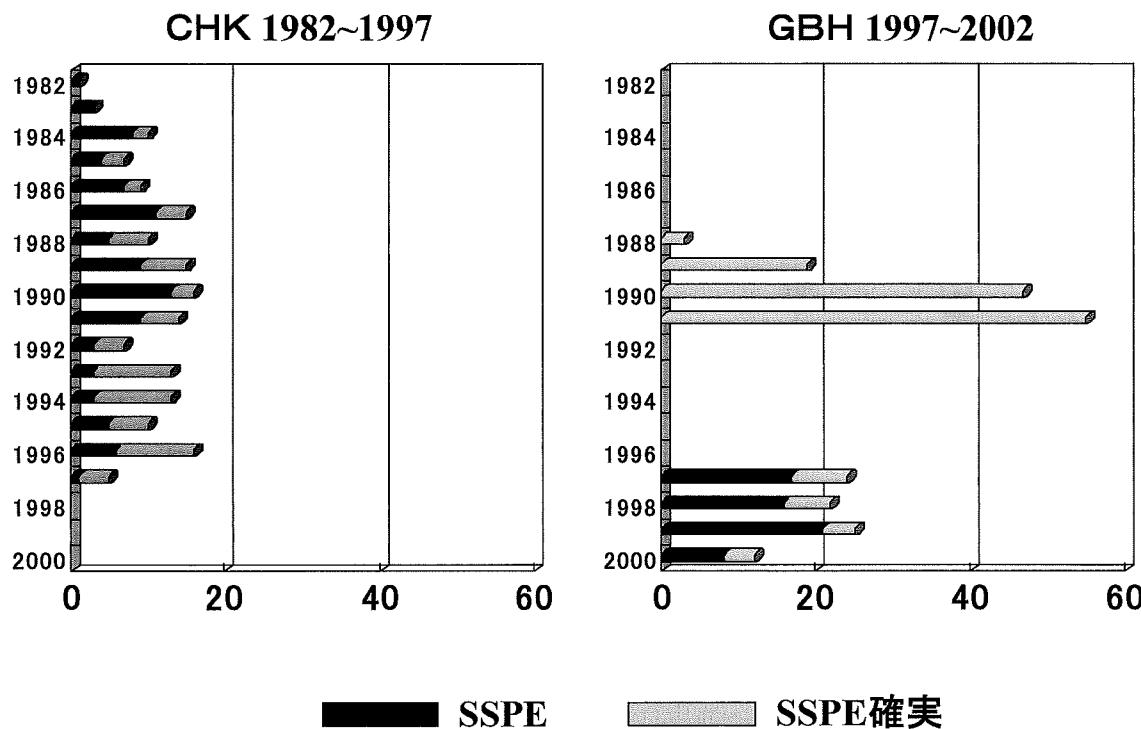


図1 西暦年別SSPE診断数
GBHの1988年から1991年までの診断数は、Lucasら³⁾による。

って20歳未満人口百万当たり平均年間カラチ出身SSPE診断数は1.8となった。

GBHでは、1997年と98年の2年間の平均年間SSPE診断数が16であった。この期間の20歳未満人口は平均162,741であった。したがって20歳未満人口百万当たり平均年間SSPE診断数は98となった。上記EHP出身32例の全例が1997年と1998年にEHPでSSPEを発生していた。したがってEHPにおける20歳未満人口百万当たり平均年間SSPE発生数は98となった。¹⁾

6. 平均年間診断数の既報告値

Kondoらの報告²⁾では、CHKでは、1974年から83年の11年間に運動ニューロン疾患診断数38、SSPE診断数13であった。出身地を不問とする運動ニューロン疾患有病率を人口10万当たり3.7と仮定すると出身地を不問とするSSPE有病率は人口10万当たり1.27（人口百万当たり12.7）となった。SSPE平均生存年数を2と仮定するとSSPE平均年間診断数は、人口百万当たり年間6.35、20歳未満人口百万当たり年間11.6となった。

Lucasらの報告³⁾では、PNG国高地4州4基幹病院と沿海2州2基幹病院では、1988年から92年の4年間にSSPE診断数が87、うち90年に47であった。上記4州の20歳未満人口はこの間平均841,326であった。したがって上記期間の平均SSPE診断数は、

20歳未満人口百万当たり26となり、うち90年には56となった。

7. 国別20歳未満人口100万当たりSSPE年間発生数

図3に世界の国別20歳未満人口100万当たりSSPE年間発生数の報告値を示す。

国別報告値は0.52から98の間にあった。麻疹ワクチン導入以後の値のうち6カ国（日本、アメリカ合衆国、フランス、イングランドとウェールズ、オランダ、イスラエル）のものは、その国でのワクチン導入直後の数年間のものでありSSPE発生の激減を見る前の値であるので、ワクチン導入以前の値と大差ないと考える。

PNG国EHPで演者らが得た値98は同国における麻疹ワクチン導入以後の値であるにもかかわらず、他国における麻疹ワクチン導入以前の最大値であるサルディニア地方での9.1（3年間の平均）⁴⁾の10.8倍、これに次ぐ値であるニュージーランドでの6.6（10年間の平均）⁵⁾の14.9倍であった。EHPでのワクチン導入以前の値は不明であるので以下の二つの場合を想定してみた。

もし導入以前の不明値がワクチン導入以後における本値98より小であったとするならば、ワクチン導入によりSSPEの発生が増加したことになる。これは日本、アメリカ合衆国、フランス、イングラン

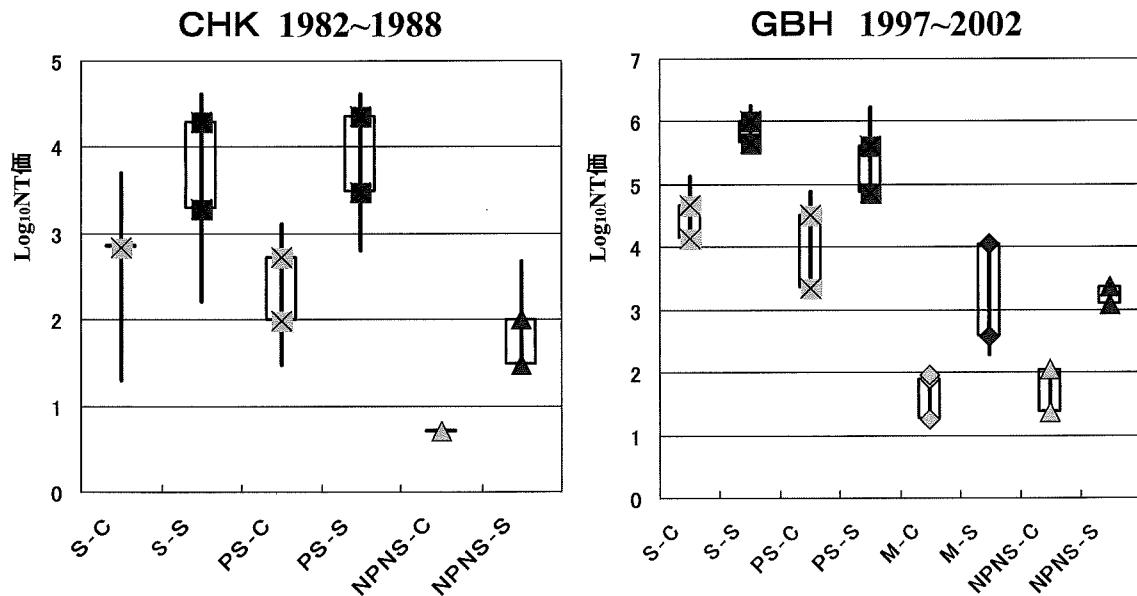


図2 麻疹ウイルス中和抗体値のLog₁₀値

S, SSPE. PS, SSPE確実. NPNS, 非SSPEとおそらく非SSPE. M, 麻疹. -C, 髄液. -S, 血清. 各タテ棒の、上端は最大値、下端は最小値、各柱の、上端は平均プラス1SD、下端は平均マイナス1SDを示す。

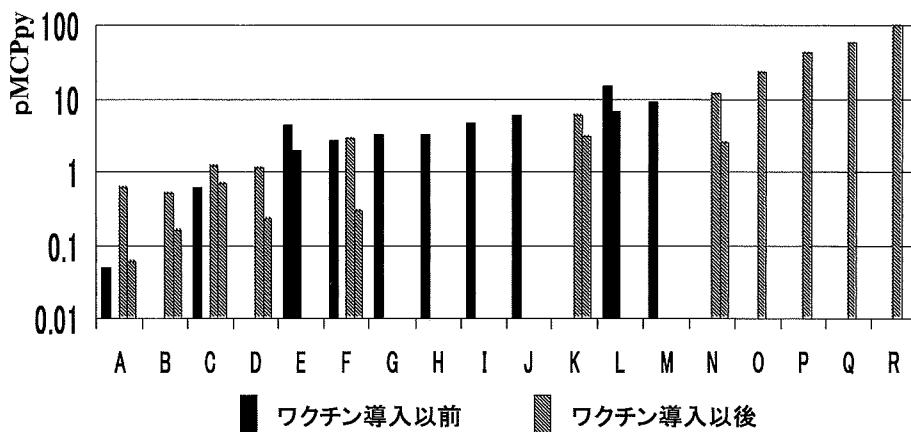


図3 国別20歳未満人口百万当たり年間SSPE発生数

縦軸の高さは国別20歳未満人口百万当たり年間SSPE発生数のLog₁₀値を示す。国によっては複数の報告値がある。A, 日本。B, アメリカ合衆国。C, フランス。D, イングランドとウェールズ。E, オランダ。F, スコットランド。G, カナダトロント。H, ベルギー。I, ハンガリー。J, 南アフリカ。K, イスラエル。L, ニュージーランド。M, イタリー国サルディニア地方。N, PAK国カラチ。O, ルーマニア。P, 南インド。Q, PNG国高地4州と沿岸2州。R, PNG国EHP。

ドとウェールズ、オランダ、イスラエルの6カ国で観察された、ワクチン導入以後にはSSPE発生が、ワクチン導入以前の1.7分の1ないし10分の1（それぞれ1/10, 1/3.3, 1/4.8, 1/7, 1/9.9, 1/2）に減少したという結果と反することになる。また、ワクチン株によるSSPE罹患率は野生株によるSSPE罹患率の16分の1程度とする推定（Okunoら⁶）にも反する。

EHPでのワクチン導入以前の不明値が、もしワクチン導入以後の本値98に等しいか、またはこれより大であったとするならば、ワクチン導入によりSSPEの発生が不变であったかまた減少したことになる。その場合、ワクチン導入以前の不明値は、上記世界における麻疹ワクチン導入以前の最大値9.1の10.8倍またはそれ以上となる。このような大きな差は、疫学研究における症例把握度の違いでは説明しにくい。したがって、この場合にはSSPEの発生になんらかの地域因子の関与を想定しなければならない。

8. 症例—対照研究 (麻疹罹患率, 麻疹ワクチン受種率)

カラチとEHPでのSSPE発生のリスク因子を知るために、症例—対照研究を行なった。カラチでの研究は共同研究者近藤によるものであり、EHPでの研究は演者によるものである。

近藤の報告⁷によれば、CHKでのSSPE患者の麻疹罹患率は、同胞、遊び友達に比べて有意に高かつた。

た。GBHでのSSPE患者の麻疹罹患率は、病院対照との間には有意差がなかったが、地域対照に比しては有意に高かった。（図4）

同じく近藤の報告⁷によれば、CHKでのSSPE患者の麻疹ワクチン受種率は、同胞、遊び友達との間に有意差がなかった。GBHでのSSPE患者の麻疹ワクチン受種率は、病院対照、地域対照との間に有意差がなかった。この事実は、両地域での麻疹ワクチン接種の実情に検討すべき問題点が含まれている可能性を示唆した。（図4）

9. 症例—対照研究（麻疹罹患年齢）

リスクの所在をさらに明確化するために、麻疹罹患、ワクチン受種を細分した2次因子に着目し、症例—病院対照間、症例—地域対照間で比較した。

麻疹罹患年齢を細分化して検討した結果、CHKでのSSPE患者の1歳未満で麻疹に罹患した者の比率は、同胞、遊び友達に比べて有意に高かった。GBHでのSSPE患者の1歳未満で麻疹に罹患した者の比率は病院対照、地域対照に比べて有意に高かった。（図5）

10. 症例—対照研究 (麻疹罹患と麻疹ワクチン受種の間隔)

麻疹ワクチン接種と麻疹罹患の間隔を細分化して検討した結果、GBHでのSSPE患者の麻疹罹患前4週間以後または麻疹罹患後にワクチンを受種した者

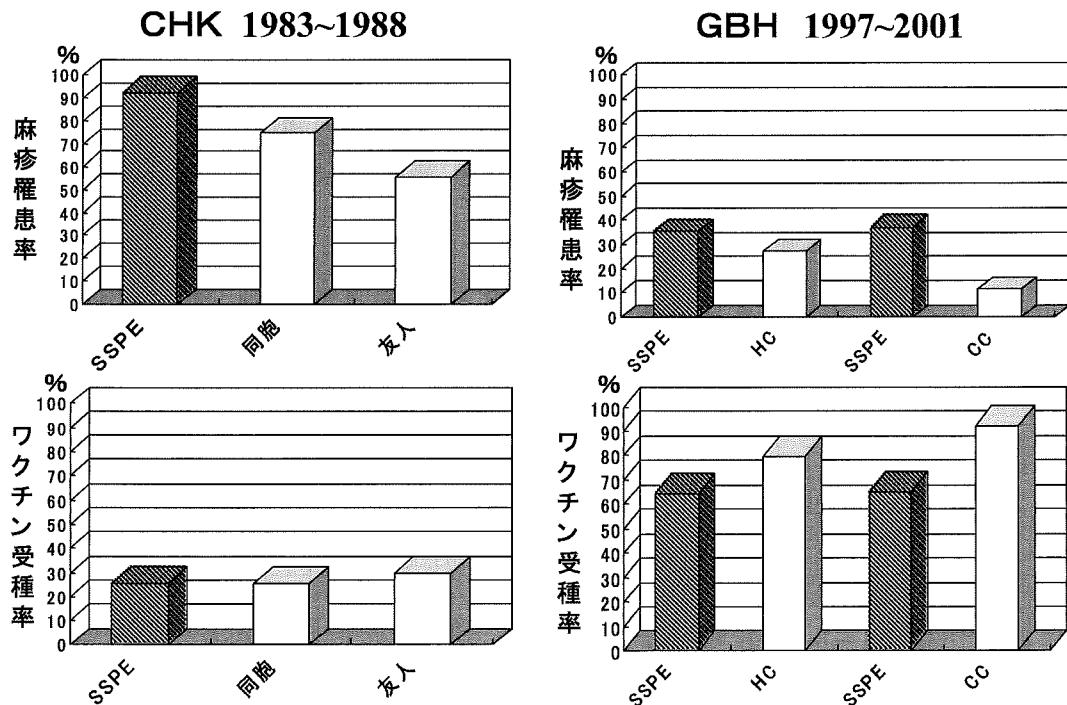


図4 麻疹罹患者の比率、麻疹ワクチン受種者の比率
HC, 病院対照. CC, 地域対照.

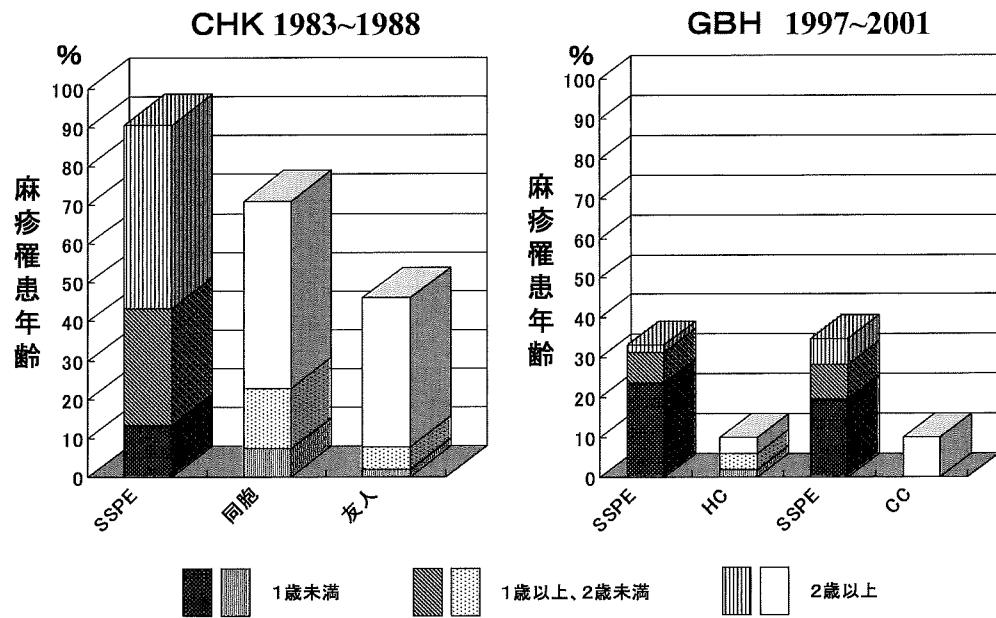


図5 麻疹罹患年齢の層別比率

の比率は、病院対照に比しても地域対照に比しても有意に高かった。(図6上)

は有意な差がなかったが、友人に比しては有意に高かった。(図6下)

11. 症例対照研究（未熟児比率）

近藤の報告⁷⁾によれば、CHKでのSSPE患者の中で未熟児として生まれた者の比率は、同胞との間に

12. SSPE多発の原因

これまで世界各国から報告された20歳未満人口百万当たりSSPE年間発生数には大きな開きがあ

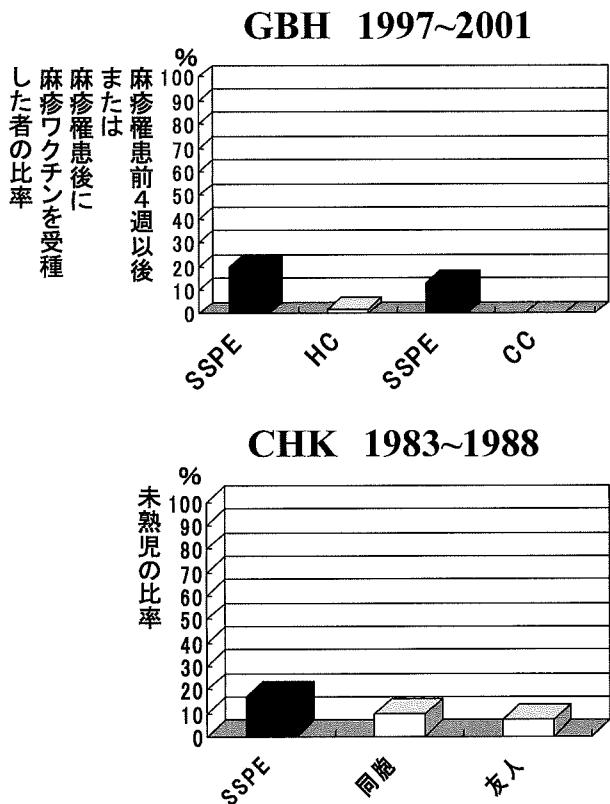


図6 麻疹罹患と麻疹ワクチン受種の前後関係と間隔、未熟児の比率
HC、病院対照、CC、地域対照。

り、その違いは3桁に及んでいる（図3）。その中でカラチでの値は第4位、EHPでの値は第1位にある。SSPE発生にみられる各国間の大きな違いは発生リスクに地域因子が関わる可能性があることを示唆している。

SSPEの発生の多少を左右する原因として、第1に考えられるのは麻疹ワクチンの影響である。PAK国やPNG国での麻疹ワクチン接種が十分に有効に行なわれていなかったことが両国におけるSSPE発生の減少を不十分なものとしたことが考えられる。しかし麻疹ワクチンの普及によって起ったSSPE発生の減少事例においては、発生の減少度は10分の1までであったことからみて、有効な麻疹ワクチン接種の十分な普及していなかったことのみでEHPにおける高発生を説明することはむずかしい。

第2に考えられるのは麻疹罹患年齢の影響である。PAK国、PNG国の両方に共通してみられたのは、1歳未満で罹患した麻疹が高度に有意なリスク因子となっていたことである。乳幼児期に罹患した麻疹がSSPEのリスク因子であることは他の地域でも広く認められているが、その中でとくに幼若な月齢で麻疹に罹患した者の比率は各国によって異なつ

ていて、図5に示したPAK国とPNG国における標本においても、そのことが窺われる。とくに幼若な月齢での麻疹罹患の多寡がSSPE発生の地域的リスク因子の一部をなす可能性がある。

第3に、EHPでは、麻疹罹患の4週間前以後または麻疹罹患後におけるワクチン受種が有意なリスク因子となっている可能性が考えられたが、現在、交絡因子の影響を調整中である。

第4に、CHKでは、未熟児として生まれた者の比率が有意なリスク因子となっていた。

第3、第4の因子にも地域による差がある可能性がある。他に地域差のあるリスク因子がある可能性がある。

結論として、カラチとEHPにおけるSSPEの多発の原因の一部は、有効な麻疹ワクチン受種が十分に普及していなかったため、他のおよそは幼若な月齢での麻疹罹患が多かったためであると思われた。これらに加えてカラチでは未熟児としての出生が、EHPでは麻疹罹患前4週間以後または麻疹罹患後におけるワクチン受種がリスクとなった可能性が示唆された。

主な共同研究者

PAK国カラチでの研究の主な共同研究者は、近藤喜代太郎、吉川泰弘、およびAkhtar Ahmedの諸氏、PNG国EHPでの研究の主な共同研究者は、三木健司、中村好一、駒瀬勝啓、JM Mgone、およびCS Mgone、MP Alpersの諸氏であった。

文 献

- 1) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, et al : A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. Epidemiol Infect 131 : 887—898, 2003.
- 2) Kondo K, Takasu T, Akhtar Ahmed : Neurological diseases in Karachi, Pakistan—elevated occurrence of subacute sclerosing panencephalitis. Neuroepidemiology 7 : 66—80, 1988.
- 3) Lucas KM, Sanders BC, Rongap A, et al : Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea : a high incidence in young children. Epidemiol Infect 108 : 547—553, 1992.
- 4) Cianchetti C, Ferrante P, Marrosu MG : Subacute sclerosing panencephalitis in Italy. Acta Neurol Scand 73 : 160—167, 1986.
- 5) Baguley DM, Glasgow GI : Subacute sclerosingpanen-

- cephalitis and Salk vaccine. Lancet 1 : 763—765, 1973.
- 1988.
- 6) Okuno Y, Nakao T, Ishida N, et al : Incidence of subacute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. Intern J Epidemiol 18 : 684—689,
- 7) 近藤喜代太郎：亜急性硬化性全脳炎 3 瘫瘓（山内一也，立石 潤，編）。スローウイルス感染とプリオン，近代出版，東京，1995，pp31—45.

〈シンポジウムII—2〉 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）—現状と展望—

パプアニューギニアにおける麻疹及びSSPE患者の 麻疹・SSPEウイルス塩基配列解析

三木 健司* 駒瀬 勝啓**

要旨：パプアニューギニア（PNG）のSSPE患者由来のSSPEウイルス遺伝子と、同地の野生麻疹株のウイルス遺伝子の検出を試みた。また、検出した遺伝子産物を、WHO標準株と比較検討した。麻疹ウイルスN蛋白の超可変部位Nvを設定し、Nv遺伝子をSSPE患者2名の末梢リンパ球と急性麻疹患11名の咽頭ぬぐい液より検出に成功した。2名の急性麻疹患者の咽頭ぬぐい液より野生麻疹株の分離培養に成功した。WHO標準株を用いたNv遺伝子での系統樹解析及び、分離した野生麻疹株でのH蛋白遺伝子での系統樹解析では、SSPE株・野生麻疹株は共にD3に位置し、近縁であると考えられた。したがって、PNGのSSPE患者は、現地の野生麻疹感染によって引き起こされていると考えられた。

(*Neuroinfection*, 9 : 63—65, 2004)

Key words : 麻疹ウイルス, SSPEウイルス, パプアニューギニア, 系統樹解析

はじめに

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルスの持続感染により起こる予後不良の神経感染症だが、その発症機序は殆ど解明されていない。SSPEの発症頻度は、日本などの先進国では20歳以下人口100万あたり0.235～1.00と報告されている^{1)～3)}。しかし、パプアニューギニア（PNG）では、20歳以下人口100万あたり56と他の開発途上国と比較しても高い発症率が報告されている⁴⁾。

我々はPNGをSSPE発症機構の解析に重要なフィールドと考え、1997年よりPNGで臨床・疫学・ウイルス等の調査を行ってきた。

PNGは、日本から南に5,000キロの熱帯地方に位置するニューギニア島の東半分とその周辺諸島を含む国家であり、人口は、約400万を擁し、同国の20歳以下人口は全人口の約半分を占める。我々は、PNGの東の高地にあるEast Highland Province（人口約40万人）の中心都市Goroka市にあるGoroka Base Hospital（GBH）と協力し、1997年より調査・研究を行い、同地域のSSPE発生頻度は100万あたり98と過去に報告のない高頻度であることを報告した⁵⁾。SSPEと診断した55人のバックグラウ

ンドを調べた所、SSPE患者の麻疹予防接種率は45%であった。一方、同地の平均予防接種率である35%であった。

一般に、SSPEは麻疹予防接種によってその発生率は減少するとされ、また、SSPE患者の麻疹予防接種は約1%以下と言われている。しかし、我々が調査した麻疹予防接種率は、麻疹予防接種が同地のSSPE高頻度発生のリスクとなる可能性を示唆していた。このため、PNGの麻疹ウイルス（MV）・SSPEウイルス遺伝子を検出し、PNGで使われたMV株、及び、他の地域のMV遺伝子と比較検討し、考察する事を目的とした。

対 象

1997年3月から1998年4月の2年間にGBHを受診し、診断基準にてSSPEと診断された19名の髄液・末梢リンパ球と、（年齢は8歳から16歳）1999年6月から1999年10月の間にGBHを受診した麻疹患者14名の咽頭ぬぐい液をサンプルとした。

SSPE患者の年齢は8歳から16歳で、麻疹患者の年齢は7カ月から2歳であった。麻疹患者の咽頭ぬぐい液は、発疹が現れてから2日以内に採取した。

髄液及び血清麻疹IgG抗体EIA価が4以上で、か

*日本大学医学部内科学講座神経内科部門 [〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1]

**北里研究所生物製剤研究所開発研究部門 [〒364-0026 埼玉県北本市荒井6-111]

つ、1. 進行性神経症状を呈する者、2. 経過中にミオクローネス運動を呈した者、3. 脳波上の周期性同期性放電を認めた者のうち2つ以上を満たす者をSSPE患者とした。

方 法

19名のSSPE患者の髄液・末梢リンパ球、および、急性麻疹患者14名の咽頭ぬぐい液よりRNAを抽出し、cDNAを合成した。また、14名の麻疹患者の咽頭ぬぐい液よりB95a細胞を用いて、野生麻疹株の分離培養を試みた。

2001年のWHOの麻疹分類基準⁶⁾に従って、Nucleoproteinの超可変部位である、Nvを設定した。Nv領域対象としたPrimerを設定したNested PCRを行った。検出し得た遺伝子産物については、塩基配列を決定した。

また、Edmonston標準株よりN・H蛋白全長に対するPrimerを設定し、分離培養できた物についてはN・H蛋白遺伝子の全配列決定を試みた。

塩基配列を決定した、麻疹株・SSPE株は、Nv蛋白領域、H蛋白領域において、WHO標準株との系統樹解析を行った。さらに、分離培養に成功した野生麻疹株については、N・Hの翻訳領域において、蛋白レベルでのWHO標準株との比較を行った。

結 果

SSPE患者2名の末梢リンパ球および、麻疹患者11名の咽頭ぬぐい液よりNv領域に相当するサイズの遺伝子産物を検出した。また、麻疹患者11名の咽頭ぬぐい液より、2株の野生麻疹株培養に成功した。検出されたNvは、SSPE患者2名の2株2種(MVs/Goroka. PNG/39.97/SSPE, MVs/Goroka. PNG/38.97/SSPE)、麻疹患者11株6種(MVi/Goroka. PNG/26.99, MVs/Goroka. PNG/42.99/1, MVs/Goroka. PNG/42.99/3, MVi/Goroka. PNG/42.99/4, MVs/Goroka. PNG/43.99, MVs/Goroka. PNG/42.99/2)であった。検出された、Nvは、いずれも過去に報告のない塩基配列であった。また、分離培養したMV野生株2株(MVi/Goroka. PNG/26.99, MVi/Goroka. PNG/42.99/4)のN・H蛋白も同様に過去に報告のない塩基配列であった。

Nv領域の系統樹解析では、SSPE患者より検出された2株は相互に近種で、D3群に属していた。また、麻疹患者から検出された、11株6種も同様にD3群に属していた。野生麻疹株、SSPE株共に、ワ

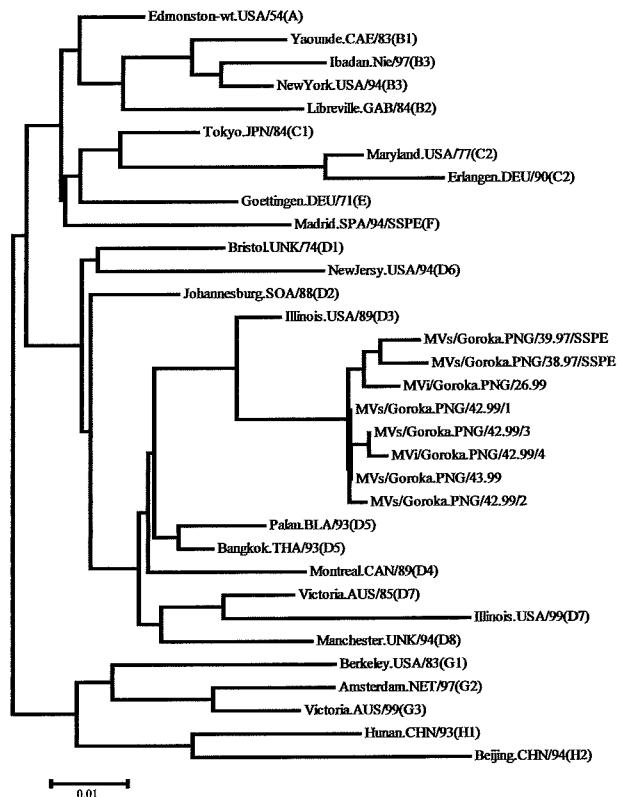


図1 Unrooted phylogenetic tree relationships based on the C terminal 456 nt of the N gene protein coding region in MV. The tree was drawn by neighbour-joining algorithm using the ClustalW and TreeView 1.5.2. Representative sequences of 6 groups of 11 acute measles were cited. The scale indicates 1% nucleotide divergence.

クチン株である、A群とは、大きく異なる場所に位置していた(図1)。

分離培養された2株のH蛋白遺伝子の系統樹解析でも、分離培養された2株は共に近種でD3群に属していた(図2)。

分離培養された2株の麻疹ウイルスN蛋白をWHO標準株と蛋白レベルで比較したところ、WHO標準株のconsensusと分離培養された2株との間で、共通する蛋白変異が認めたのは3カ所であった(コドン259；G→R, コドン267；L→S, コドン392；L→V)。同様に、分離培養された2株の麻疹ウイルスのH蛋白をWHO標準株のH蛋白と蛋白レベルで比較したところ、WHO標準株のconsensusと分離培養された2株との間で、共通する蛋白変異が認めたのは3カ所であった(コドン320；I→L, コドン454；T→S, コドン457；S→G)。

考 察

Nv遺伝子が検出された、2名のSSPE患者の内、

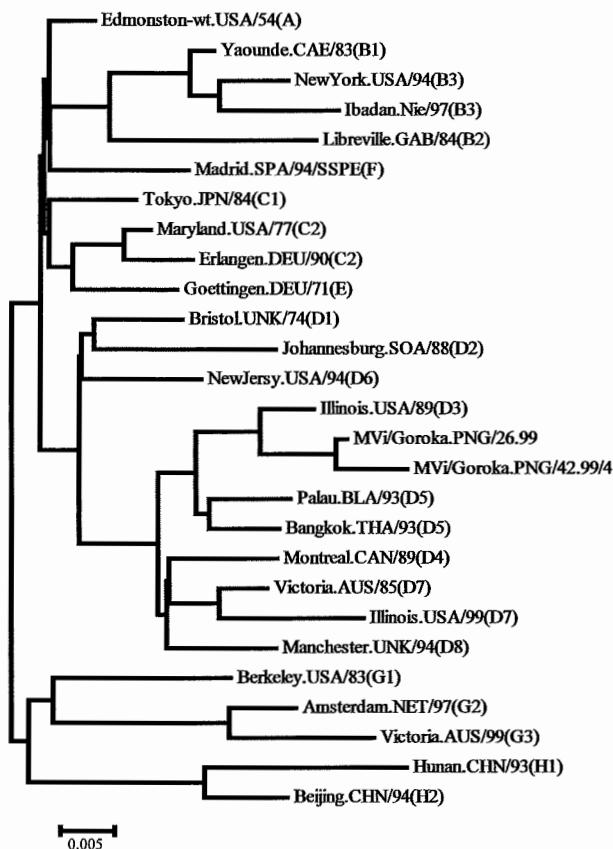


図2 Unrooted phylogenetic tree relationships based on the sequence of the protein coding region of the H gene (1854 nt) in MV. The tree was drawn by neighbour-joining algorithm using the ClustalW and TreeView 1.5.2. The scale indicates 0.5% nucleotide divergence.

1名は女性で1名は男性であった。女性例には、麻疹罹患歴は無く、日本の母子手帳にあたる Child Health Book (CHB) にて2回の麻疹予防接種歴が確認されていた。男性例は、CHBにて麻疹罹患歴と、麻疹予防接種歴が確認されたが、CHBの記録によって麻疹罹患後に麻疹予防接種を受けている事が分かった。PNGではこれまでに麻疹ワクチンとして、Edmonston-Zagreb株とSchwarz株が用いられていたが、この2名のSSPE患者に用いられたのは、共にSchwarz株のワクチンであった。

しかしながら、結果に示すように、SSPE患者から検出されたNvは系統樹上、共にD3に属し、A

群のワクチン株とは異なっている事が示された。さらに、現地の麻疹患者由来のMV遺伝子、およびSSPE患者由来のウイルス遺伝子は、ともに系統樹上のD3群に位置し、近縁のウイルスと思われた。また、分離培養された、野生麻疹ウイルスのH蛋白遺伝子も、D3群に属していた。以上より、遺伝子が検出された2名のSSPE患者は、現地の野生麻疹ウイルス感染によって発症したと考えられた。

また、分離培養された野生麻疹2株のN・H蛋白には大きな変異は無く、PNGで使用されているワクチン株では予防接種が無効になるような、変異の大きいウイルスでは無い事を示していると考えられた。

SSPE患者に麻疹予防接種歴が多いのは、麻疹予防接種が直接SSPEのリスクになっているのではなく、効力が落ちたワクチンか、打ち方に問題がある可能性があり、この点に関する検討を要すると考えられる。

文 献

- 1) CDC : Subacute sclerosing panencephalitis surveillance. MMWR Weekly 31 : 585—588, 1982.
- 2) Soffer D, Rannon L, Alter M, et al : Subacute sclerosing panencephalitis : An epidemiological study in Israel. Am J Epidemiol 103 : 67—74, 1976.
- 3) Dyken PR : Subacute sclerosing panencephalitis. Current status. Neurol Clin 3 : 179—196, 1985.
- 4) Lucas KM, Sanders RC, Rongap A, et al : Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea : a high incidence in young children. Epidemiol Infect 108 : 547—553, 1992.
- 5) Takasu T, Mgone JM, Miki K, et al : A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. Epidemiol Infect 131 (2) : 887—898, 2003.
- 6) World Health Organization : Standardization of nomenclature for describing the genetic characteristics of the wild-type measles viruses. Wkly Epidemiol Rec 76 : 241—248, 2001.

〈シンポジウム II—3〉 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）—現状と展望—

SSPEにおける宿主側遺伝要因の解析

楠原 浩一 吉良龍太郎 原 寿郎

要旨：SSPEは麻疹ウイルス（MV）による進行性の中枢神経感染症である。その発症機序には不明な点が多いが、ウイルス側要因と宿主側要因の双方が関与していると考えられる。我々は、SSPEの宿主側遺伝要因を明らかにするために、種々の候補遺伝子の解析を行った。MV receptorの遺伝子とSSPEとの関連はみとめられなかつたが、MVに対する免疫に関わる遺伝子の中にSSPEと関連しているものが見出された。innate immunityについては、MxA promoter-88G/T多型の解析にて、T alleleとT/T homozygoteの頻度がSSPE群で有意に高く、また、機能解析では-88T alleleがG alleleより高い転写活性を示した。この結果より、-88G/T多型がMxAの発現制御を通してSSPEの発症に寄与している可能性が示唆された。adaptive immunityについては、IL-4-590C/T多型のT alleleと少なくとも1つのinterferon regulatory factor-1 (IRF-1) GTリピート多型allele 1を持つ頻度はSSPE群で有意に高く、Th2優位に関連するこの2つの多型がSSPEの発症に寄与している可能性が示唆された。以上の結果は、これらの機能的多型が、日本人におけるSSPEの疾患感受性を規定する宿主側遺伝要因であることを示唆している。

(Neuroinfection, 9 : 66—71, 2004)

Key words :亜急性硬化性全脳炎、宿主、遺伝要因、MxA、Th2

はじめに

SSPEは麻疹ウイルス（MV）による中枢神経感染症の一つであり、麻疹罹患時に体内に侵入したMVが免疫系からの排除を逃れ、中枢神経系で持続感染を起こすことによって発症する。その正確な病因は未だ解明されていないが、発症要因としてウイルス側因子と宿主側因子が知られている（図1）。

SSPEの発症に宿主側要因が関与していることを示唆する事実として、まず、2歳未満での麻疹罹患ではSSPEの発症リスクが高いことが知られている¹⁾。これはMV初感染時の免疫系および中枢神経系の未熟性がSSPEの発症につながりやすいことを意味していると考えられる。また、SSPEの発症率に性差がみられること²⁾や、自然寛解例の存在、治療薬としてIFN- α 、 β などの免疫調節物質が有効な症例があることなども宿主側要因の関与を支持している。一方、SSPE患者の免疫学的検討では、血清および髄液中の抗MV抗体価が高値であることや、中枢神経系だけでなく末梢血単核球にも持続感染が成立することが報告されている³⁾⁴⁾。しかし、これ

までに種々の免疫異常が報告されているものの、普遍的異常は未だ確立されていない。

我々は、SSEP発症の宿主側要因を解明するために、1) 細胞へのMV感染の初期段階に関与するMVレセプター、2) MVに対するinnate immunityに関わる分子、3) MVに対するadaptive immunityに関わる分子について遺伝子解析を行ったので、その成績を述べる。

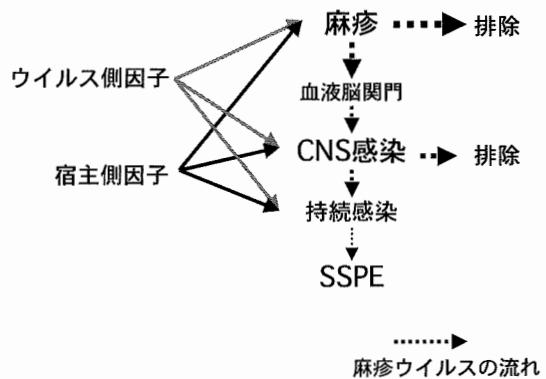


図1 SSPEの発症病理

1. SSPEにおけるMVレセプターの遺伝子解析

MVレセプターとして、これまで、実験室/ワクチン株のレセプターであるCD46と野生株、実験室/ワクチン株双方のレセプターであるSLAMが知られている。CD46が、赤血球を除く全ての体細胞に発現しているのに対して、SLAMはリンパ球の一部と、単球、樹状細胞にのみ発現している。SSPEの病変部においてCD46がレセプターとして使用されていることを示唆するデータが報告されたが⁵⁾、最近では、それを否定する報告もみられる⁶⁾。我々は、MVの細胞レセプターの遺伝子変化がSSPEの感受性に関与している可能性を検討した。

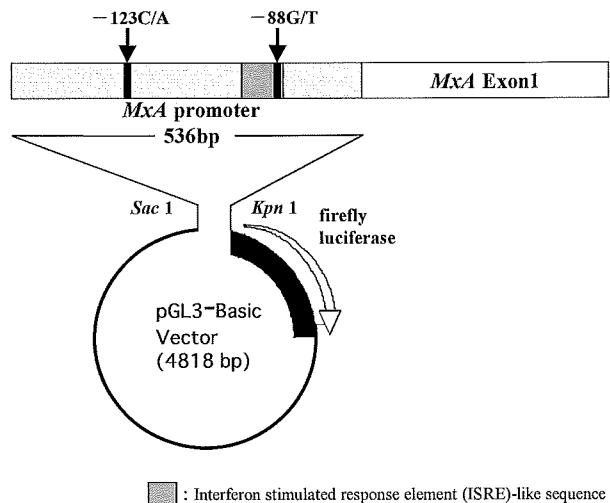
CD46のMV結合部位であるSCR-1, 2をコードするexon2から4を含む翻訳領域を解析し、3つの1塩基多型 (C/T38, G/A176, C/T453)を見出した。前2者はアミノ酸置換を伴っていたが、MV結合部位に存在するものはG/A176のみであった。この3つの多型の頻度をSSPE群と正常対照群で比較したが、両群間で特に差はみられず、CD46とSSPEとの関連は否定的であった⁷⁾。

SLAMについては、MV結合部位であるV domainを含む細胞外領域をコードするexon 1から3をdirect sequencingで解析した。exon 1の多型については、Dde1によるRFLPで多数検体を調べた。SSPE 20例のdirect sequencingでは、leader sequenceの33C/A多型(exon 1)を認めたのみで、細胞外領域をコードする領域には塩基の変化をみとめなかった。また、33C/A多型の頻度をSSPE群と正常対照群で比較したが、両群間で特に差はみとめられなかった。したがって、SLAMの変化もSSPEの発症には関連していないと考えられた。

2. SSPEにおけるMxA遺伝子の解析

MxAは、1型インターフェロン(IFN)であるIFN- α , β によって誘導される抗ウイルス蛋白であり、ウイルスに対するinnate immunityにおいて重要な役割を果たしていると考えられている⁸⁾。MxAは、ヒト単球細胞株においてMVの増殖を抑制することが知られているが⁹⁾、このようなMVの増殖抑制は神経系の細胞においても観察され、その機序はウイルス遺伝子の転写抑制であると報告されている¹⁰⁾。

我々はMxAのプロモーター領域にある2つの1塩基多型、-88G/T多型と-123C/A多型¹¹⁾について、



■: Interferon stimulated response element (ISRE)-like sequence

図2a ルシフェラーゼ発現ベクターの構造

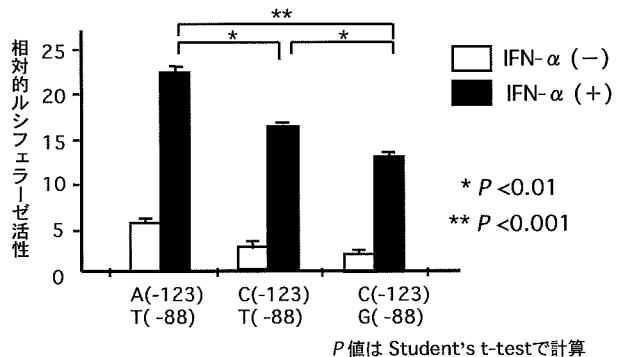


図2b 各haplotypeにおけるMxA promoter活性の比較

図2 MxA promoterの多型の機能解析¹²⁾

SSPE群と正常対照群の遺伝子型の決定を行った¹²⁾。-88G/T多型はInterferon-stimulated response element (ISRE)-like sequence上にあるため、alleleによって転写活性が変化する機能的多型であることが予想された(図2a)。表1aに-88G/T多型の解析結果を示す。遺伝子型では、-88の塩基がともにTであるhomozygoteが正常対照群で6%であるのに対し、SSPE群では25%を占め、有意に多かった。また、allele頻度を両群間で比較してもSSPE群でのT alleleの頻度が高いことが確認できた。一方、-123C/A多型の解析では、遺伝子型においてもallele頻度においても両群間に有意な差は認められなかった(表1b)。

正常対照者において-123と-88の多型のハプロタイプで頻度を推定したところ、C-Gがcommonなハプロタイプで7割近くを占め、A-Tは2割、A-Gは1割を占めていた。Hardy-Weinberg平衡との比較から、この2つの多型は連鎖不平衡にあることが判明した。-123と-88の多型のハプロタイプで正常対照

表1 SSPE群と正常対照群におけるMxA promoter多型の頻度¹²⁾

表1a MxA -88 G/T多型の頻度

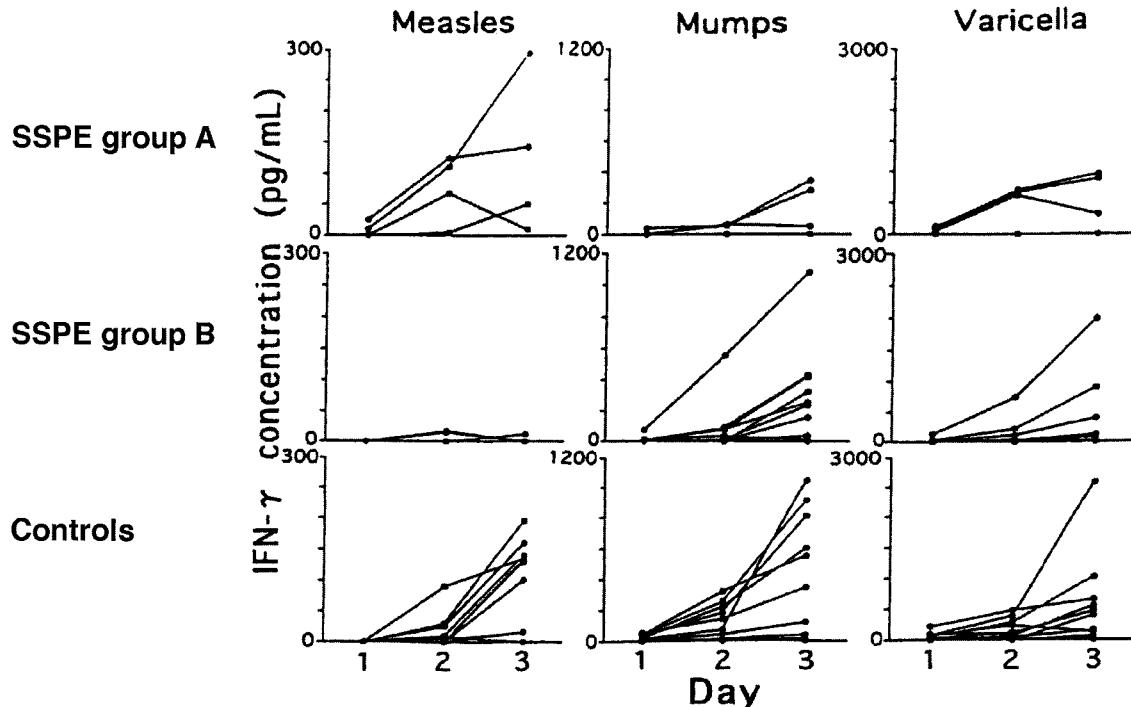
	正常対照群 (%) (n = 90)	SSPE群 (%) (n = 40)	P値
genotype			
G/G	43 (48)	16 (40)	NS
G/T	41 (46)	14 (35)	NS
T/T	6 (6)	10 (25)	0.003
allele			
G	127 (71)	46 (58)	0.040
T	53 (29)	34 (42)	

P値は $2 \times 2 \chi^2$ 検定で計算, NS: not significant ($p > 0.05$)

表1b MxA -123 C/A多型の頻度

	正常対照群 (%) (n = 90)	SSPE群 (%) (n = 40)	P値
genotype			
C/C	55 (61)	17 (43)	0.049
C/A	31 (34)	21 (52)	NS
A/A	4 (5)	2 (5)	NS *
allele			
C	141 (78)	55 (69)	NS
A	39 (22)	25 (31)	

P値は $2 \times 2 \chi^2$ 検定で計算, * Fisher's exact probability test, NS: not significant ($p > 0.05$)

図3 SSPE患者におけるMV特異的Th1サイトカイン産生の低下¹⁴⁾

群とSSPE群の推定頻度を比較したところ、-123A -88TがSSPE群に多くみられた（31.2% vs. 19.8%）。-123A単独では両群間の有意差が認められないことから、-88Tが両群の差の主たる原因と考えられた。

次に我々はSSPEとの関連が認められる-88G/T多型の機能解析をデュアルルシフェラーゼアッセイにより行った¹²⁾。-123C/A多型の影響を考慮して、主なハプロタイプであるC-G, A-G, A-Tを有するプロモーター領域を組み込んだルシフェラーゼ発現

表2 SSPE群と正常対照群におけるTh1/Th2サイトカインおよび関連分子の遺伝子多型のallele頻度¹⁷⁾

表2a 1塩基多型

		正常対照群 (n = 200)	SSPE群 (n = 76)	P value
<i>IL-4</i> promoter	C	69 (34.5)	16 (21.1)	0.031
-589	T	131 (65.5)	60 (78.9)	
<i>IL-4R</i>	Ile	76 (38.0)	33 (43.4)	0.411
codon 50	Val	124 (62.0)	43 (56.6)	
<i>IL-10</i> promoter	C	76 (38.0)	29 (38.2)	0.981
-627	A	124 (62.0)	47 (61.8)	
<i>IL-12RB1</i>	Gln	122 (61.0)	48 (63.2)	0.742
codon 214	Arg	78 (39.0)	28 (36.8)	
<i>IL-12RB1</i>	Met	122 (61.0)	42 (55.3)	0.386
codon 365	Thr	78 (39.0)	34 (44.7)	
<i>IL-12RB1</i>	Gly	121 (60.5)	48 (63.2)	0.686
codon 378	Arg	79 (39.5)	28 (36.8)	
<i>IFNLR1</i>	Val	195 (97.5)	73 (96.1)	0.522
codon 14	Met	5 (2.5)	3 (3.9)	
<i>IFNLR2</i>	Gln	103 (51.5)	34 (44.7)	0.315
codon 64	Arg	97 (48.5)	42 (55.3)	

P 値は $2 \times 2\chi^2$ 検定で計算

表2b リピート多型

		正常対照群 (n = 200)	SSPE群 (n = 76)	P value
<i>IFNG</i> (CA) _n repeat (intron 1)				
Allele 1	12 repeats	14 (7.0)	10 (13.2)	0.149
Allele 2	13 repeats	117 (58.5)	38 (50.0)	0.223
Allele 3	14 repeats	1 (0.5)	1 (1.3)	0.476
Allele 4	15 repeats	56 (28.0)	24 (31.6)	0.556
Allele 5	16 repeats	10 (5.0)	1 (1.3)	0.299
Allele 6	17 repeats	0 (0.0)	0 (0.0)	
Allele 7	18 repeats	2 (1.0)	2 (2.6)	0.305
Whole distribution				0.175
<i>IRF-1</i> (GT) _n repeat (intron 7)				
Allele 1	11 repeats	49 (24.5)	23 (30.3)	0.359
Allele 2	12 repeats	81 (40.5)	32 (42.1)	0.891
Allele 3	13 repeats	2 (1.0)	0 (0.0)	1.000
Allele 4	14 repeats	0 (0.0)	0 (0.0)	
Allele 5	15 repeats	12 (6.1)	5 (6.6)	0.787
Allele 6	16 repeats	42 (21.2)	12 (15.8)	0.397
Allele 7	17 repeats	14 (7.0)	4 (5.3)	0.787
Whole distribution				0.843

プラスミドをそれぞれ作成し、HeLa細胞に導入し、IFN- α 添加後の転写強度を比較した(図2a)。その結果、すべてのハプロタイプでIFN- α による転写活性の上昇が認められるが、その中でSSPEに多いハプロタイプであるA-Tが最も高い活性を示すこと、また、-88にTを含む配列はGを含む配列よりも強くMxAの転写を誘導することが判明した(図2b)。以上の結果より、SSPE群ではMxA-88 T alleleの頻度が高く、またこのT alleleはMxAを強く誘導することが示された。

SSPE患者で抗ウイルス蛋白の発現が高いことは

逆説的に思われるが、我々は以下のようなメカニズムを想定している。MxAが強く発現すれば感染細胞内のウイルス遺伝子の転写は強く抑制され、ウイルス蛋白の合成がより低下し、感染細胞表面への発現はより低下する。このため、免疫系による排除を免れやすくなり、持続感染をおこしやすくすることが考えられる。このような仮説はter Meulenらのグループも提唱しており¹³⁾、本研究で得られた、SSPE患者で-88 T allele頻度が高いという結果は妥当と考えられた。

表3 SSPE群と正常対照群におけるIL-4 promoter-590C/T多型とIRF-1 GTリピート多型の組み合わせの頻度¹⁷⁾

Genotype combination		正常対照群 n = 100	SSPE群 n = 38	P value
IL-4-589 genotype	IRF-1 allele 1 status			
TT	+ / + ; + / -	22 (22.0%)	18 (47.4%)	0.003
TT	- / -	18 (18.0%)	5 (13.2%)	0.495
CT ; CC	+ / + ; + / -	23 (23.0%)	2 (5.3%)	0.016
CT ; CC	- / -	37 (37.0%)	13 (34.2%)	0.761

3. SSPEにおけるTh1/Th2サイトカインおよび関連分子の遺伝子解析

SSPE患者におけるMVに対するadaptive immunityを検討する目的で、末梢血単核球におけるMV特異的Th1/Th2サイトカイン産生能を測定した¹⁴⁾。図3は、麻疹、ムンプス、水痘の各ウイルス生ワクチンに対するIFN- γ 産生能を示したものであるが、SSPE群では15例中11例でMV刺激に対する反応が低下していた。データは示していないが、これらの症例においてもTh2サイトカインであるIL-4、IL-10の産生は保たれていた。麻疹罹患時の血清サイトカインの動きに関して、発疹出現まではTh1反応が、回復期にはTh2反応が誘導されることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。大部分のSSPE患者においてTh1サイトカインであるIFN- γ の産生能が低下し、一方、Th2サイトカインの産生は保たれていることから、SSPE患者では麻疹罹患後も長期間にわたって相対的Th2優位が持続している可能性が示唆された。

この仮説に基づいて、我々はTh1/Th2バランスに関連するサイトカインの遺伝子多型がSSPEの発症に寄与している可能性を関連解析を用いて検討した¹⁷⁾。対象には、Th1サイトカインおよびその関連分子として、IFN- γ 、IFN- γ レセプター1&2、interferon regulatory factor-1 (IRF-1)、IL-12レセプター、Th2サイトカインおよびその関連分子として、IL-4、IL-4レセプター、IL-10を選定した。その結果、表2aに示したように、IL-4 promoterにある-589C/T多型のT alleleの頻度が、SSPE群ではP値0.031で有意に高くなっていた。その他の多型ではSSPEと正常対照群の間に有意差は認めなかった。また、IFNGおよびIRF-1のリピート多型についても有意差を認めなかった(表2b)。ロジスティック回帰分析によりIL-4-589C/T多型および他の多型との相互作用を解析したところ、IRF-1 GTリピート多型のallele 1がIL-4-589TTと相互作用をもつ傾向

が見られた。遺伝子型の組み合わせの頻度を検討すると、-589TT homozygoteとIRF-1 allele 1を少なくとも1つ持つものの頻度がSSPE群では、P値0.003で有意に高くなっていた(表3)。

IL-4 promoter -589 T alleleが、C alleleより高いpromoter活性を示すことは既に報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、我々は、IRF-1のallele 1が、Th2優位の疾患であるアトピー性皮膚炎と関連していることを報告した²⁰⁾。以上を考え併せると、IL-4 promoter -589 T alleleとIRF-1のallele 1の組み合わせは、Th2反応の促進と、Th1反応の抑制を通じて、SSPEの発症にかかわっていることが示唆された。

むすび

我々がこれまでに得たSSPEの宿主側遺伝要因に関する知見を紹介した。この分野における研究の進展は、SSPEの新規治療法の開発や発症予防につながることが期待される。今後、他の民族集団における同様の解析、DNAマイクロアレイ等を用いた新たな候補遺伝子の探索とそれに基づく相関解析、機能解析などを行ってゆく予定である。

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

文 献

- Gascon GG : Subacute sclerosing panencephalitis. Semin Pediatr Neurol 3 : 260—269, 1996.
- Britt JB : Slow viruses. In : Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD, (eds) WB Saunders, Philadelphia, pp1646—1665, 1998.
- Dyken PR : Subacute sclerosing panencephalitis : current status. Neurol Clin 3 : 179—196, 1985.
- Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, et al : Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute

- cute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 313 : 910—915, 1985.
- 5) Ogata A, Czub S, Ogata S, et al : Absence of measles virus receptor (CD46) in lesions of subacute sclerosing panencephalitis brains. *Acta Neuropathol (Berl)* 94 : 444—449, 1997.
- 6) Shingai M, Ayata M, Ishida H, et al : Receptor use by vesicular stomatitis virus pseudotypes with glycoproteins of defective variants of measles virus isolated from brains of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Gen Virol* 84 : 2133—2143, 2003.
- 7) Kusuhara K, Sasaki Y, Nakao F, et al : Analysis of measles virus binding sites of the CD46 gene in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 181 : 1447—1449, 2000.
- 8) Horisberger MA : Interferons, Mx genes, and resistance to influenza virus. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : S67—71, 1995.
- 9) Schnorr JJ, Schneider-Schaulies S, Simon-Jodicke A, et al : MxA-dependent inhibition of measles virus glycoprotein synthesis in a stably transfected human monocytic cell line. *J Virol* 67 : 4760—4768, 1993.
- 10) Schneider-Schaulies S, Schneider-Schaulies J, Schuster A, et al : Cell type-specific MxA-mediated inhibition of measles virus transcription in human brain cells. *J Virol* 68 : 6910—6917, 1994.
- 11) Hijikata M, Mishiro S, Miyamoto C, et al : Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients : revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. *Infect Virol* 44 : 379—382, 2001.
- 12) Torigoe H, Kusuhara K, Kira R, et al : Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Neurol* 62 : 457—460, 2004.
- 13) Schneider-Schaulies J, Niewiesk S, Schneider-Schaulies S, et al : Measles virus in the CNS : the role of viral and host factors for the establishment and maintenance of a persistent infection. *J Neurovirol* 5 : 613—622, 1999.
- 14) Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al : Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 6 : 121—126, 2000.
- 15) Griffin DE, Ward BJ : Differential CD4 T cell activation in measles. *J Infect Dis* 168 : 275—281, 1993.
- 16) Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM : Pathogenesis of measles virus infection : a hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis* 170 (Suppl 1) : S24—31, 1994.
- 17) Inoue T, Kira R, Nakao F, et al : Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 59 : 822—827, 2002.
- 18) Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK, et al : Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 25 (Suppl 2) : 74—78, 1995.
- 19) Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, et al : Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 35 : 502—504, 1998.
- 20) Nakao F, Ihara K, Kusuhara K, et al : Association of IFN-gamma and IFN regulatory factor 1 polymorphisms with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107 : 499—504, 2001.

〈シンポジウム II—4〉 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）—現状と展望—

麻疹ウイルス特異的 IgG 抗体 avidity から見た 宿主側免疫応答の異常

成田 光生

要旨：IgG 抗体 avidity 測定を用いて、SSPE 患者の血清と脳脊髄液に関して解析を加えた。Avidity の測定はエンザイグノスト麻疹 IgG 抗体測定キットを用いて行なった。本法による avidity の判断基準として、30 %までを初感染急性期、30 から 75 %までを既感染、75 %以上を持続感染と考えた。SSPE 患者では血清及び脳脊髄液において、secondary vaccine failure による麻疹に合併した脳炎の急性期と同等の高い抗体価と avidity が、病期・病勢とは関わりなく維持されていることが観察された。中枢神経系内に持続感染しているウイルスが常に高い活動性を維持していることを示唆するものと考えられる。

(*Neuroinfection*, 9 : 72—74, 2004)

Key words : SSPE, 麻疹ウイルス抗体, 血清, 脳脊髄液, avidity

1. はじめに（用語の解説）

Avidity あるいは functional affinity, は抗体、なかでも通常 IgG 抗体、と抗原の結合力を示す用語である。初感染急性期の幼若な抗体は抗原との結合力はまだ弱く、時間の経過による抗体産生細胞の成熟とともに強くなる。この抗体産生細胞の成熟は脾臓の胚中心において行なわれ、最終的に形質細胞あるいは記憶細胞へと分化する。ただし同一の胚中心の中でも樹状細胞を中心とした微小環境ごとに細胞の成熟度は異なり、そこから由来する IgG 抗体の結合力にも差がある。この IgG 抗体個々の分子レベルでの結合力を affinity と呼んでいる。ウイルスに対する中和能力、あるいは細菌に対する補体活性化能力など、いわゆる抗体の防御能力は、この affinity が高い抗体ほど強いことが知られている。血清で測定される抗体の結合力はこの不均一な IgG 抗体 affinity の平均値であり、この平均値に対してとりわけ臨床医学的研究においては avidity という用語をあてている。すなわち avidity は異なる affinity を有する抗体分子の血清中における量的比率に依存している。

2. 方 法

Avidity の測定法にはいくつか有るが、臨床医学的研究においては手技が簡便で多数検体の処理が可能である、ELISA と蛋白変性剤を用いた single point dilution 法が主に用いられている。本研究においてはエンザイグノスト麻疹ウイルス IgG 抗体測定キットを用いた。検体を 2 組用意し、一方はキット添付の通常の洗浄液を用いて抗体価を計算する。もう一方は尿素を加えて 8M 濃度とした洗浄液で検体の洗浄を行ったのち通常の作業を行い、吸光度を測定する。両者の吸光度の比、すなわち尿素による蛋白変性にも抵抗してプレート上に残存した結合力の強い抗体の割合、を % avidity とした¹⁾。

3. 結果および考察

1) 基礎となるデータ

初感染急性期として発疹出現から 7 病日以内の 16 歳未満の小児 26 例、既感染健常者として 40 歳までの成人 23 例、持続感染症例として SSPE 患者の小児 12 例につき前述の方法で avidity を検討した。それぞれのグループにおける avidity の平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差を考慮して本法による判断基準として、avidity が 30 %までを初感染急性期領域、30 から

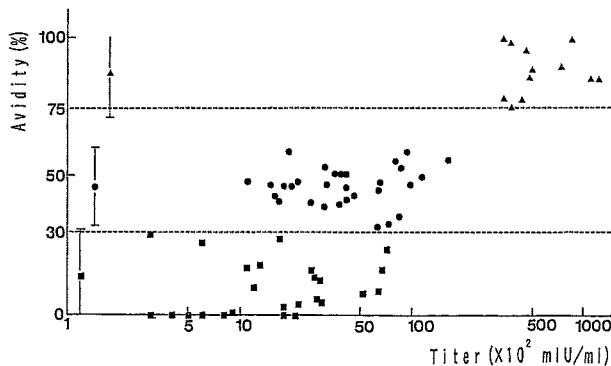


図1 麻疹ウイルス特異的IgG抗体avidityの分布
■；初感染急性期，●；既感染健常者，▲；持続感染症例(SSPE)。Error barは平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差を示し，30%，75%の点線はそれぞれ初感染と既感染，既感染と持続感染の境界を示す。

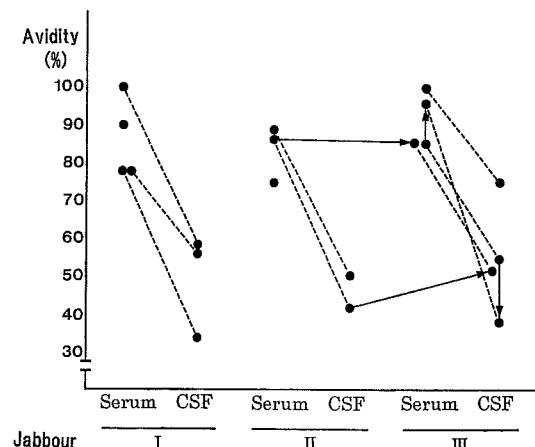


図2 Jabbourの病期によるavidityの推移
破線が同一時期に得られた血清と脳脊髄液，実線の矢印が同一患者における病勢の進行を示す。

75%までを既感染領域，75%以上を持続感染領域と考えた。図1に示したごとく，初感染急性期と既感染では抗体価はoverlapしているが，avidityには明らかに差が認められる。このことから，厳密な理論的背景は無いがとりあえず，avidityが30%を越えることを通常の状態における抗体成熟の目安と考えた。SSPEでは抗体価の異常な高さは知られていたが，avidityも明らかに異常な高値を示していた。

ちなみに400日までを検討範囲としてavidityの時間的経過を追跡した結果が有る²⁾。それによるとavidityは自然麻疹，ワクチンとともに時間の経過とともに統計学的に有意な直線で増大し，自然麻疹では発疹出現から70日頃，ワクチンでは接種から180日頃に，avidityは既感染領域として設定した30%に達することが示された。

2) 急性脳炎に関するデータ

初感染麻疹に合併した急性脳炎では血液脳関門の破壊が無い限り脳脊髄液中には麻疹抗体は検出されないのが定説であり，演者の結果も同様であった¹⁾。当然，血清抗体のavidityも低値であった。

また1歳6ヶ月時にワクチン接種を受けていながら麻疹に罹患し，血清抗体価が病初期から著明な高値を示したことによりsecondary vaccine failure (SVF)と考えられた2例の結果が有る²⁾。1例目は球後視神経炎と診断された例で痙攣などは無く，血清抗体の著明な高値にもかかわらず脳脊髄液中に抗体は検出されず，血液脳関門の破壊が無かつたことが示唆された。血清抗体のavidityは病初期に著明な高値を示したが回復と共に低下傾向を示していた。2例目は痙攣，意識障害，四肢の痙攣性麻痺などを呈し急性散在性脳脊髄炎と診断された重症例であ

る。血清では抗体価，avidityとも病初期から著明な高値を呈していたが，回復と共に低下した。この結果から再感染の際には，病初期に著しく高いaffinityを有する抗体を産生する細胞が優先的に刺激されているため全体のavidityも高い値を示すものの，回復と共にこの高affinity抗体の比率が減少するため，全体のavidityは通常の値に復するものと考えられた。一方，2例目では脳脊髄液中にも麻疹ウイルス抗体が検出された。そして特徴的なことは，そのavidityが血清のそれと比較して，明らかに低いことであった。血清抗体が血液脳関門の破壊により中枢神経系内に受動的に流入するだけでこのような現象が起きるのか，あるいはこの患者では麻疹ウイルス抗体の髄腔内産生が有ったことを示唆する所見である可能性もある（後述）。

3) SSPEに関するデータ

SSPEに関しては，血清の抗体価及びavidityが著しく高いことは先に示したとおりである。また髄腔内産生された抗体が脳脊髄液中に検出されることも今までに知られている。ここで注目すべきはそのavidityで，同時に得られた血清の値より明らかに低く（図2），その差をavidity ratioとして比率で示すと小さい場合でも75%，大きい場合には血清avidity 96%に対して脳脊髄液avidity 38%，比率で40%であった。髄腔内で抗体を産生している細胞は血清中のそれほどspecialistではないことを示唆しているとも考えられる。

さらに図2ではSSPE患者をJabbourの病期により分類して示した。血清のavidityは病期に関わらず常に75%以上の高値を示しており，脳脊髄液のavidityにも病期による変動は認められていない。

ひとつ興味深い点は、III期の中で病勢が進行した1例において、血清のavidityは上昇しているにもかかわらず脳脊髄液のavidityは逆に低下している例が存在した。最初に述べたごとくavidityはIgG抗体のウイルス中和能力と密接に関連しており、脳脊髄液avidityの低下は中枢神経系の局所における防御能力の低下を反映している可能性が考えられる。

4. 結 語

SSPE患者では血清及び脳脊髄液において、麻疹のSVFに合併した急性散在性脳脊髄炎の急性期と同等の高い抗体価とavidityが、病期・病勢とは関わりなく維持されていることが観察された。これを宿主側の免疫応答の異常と捉えるか、精一杯の防禦反応と捉えるかはともかく、中枢神経系内に持続感染しているウイルスが常に高い活動性を維持し、か

つ免疫応答を刺激し続けていることを示唆するものと考えられる。このことから、SSPE患者の神経学的及び生命予後を改善するためには、やはり抗ウイルス剤を用いてウイルスの活動性を抑制することが重要なポイントであることが再認識された。また脳脊髄液抗体のavidityが血清抗体のそれと比較して低い現象については、抗体産生細胞の差異などが推測されるが、明確な理由は不明である。

文 献

- 1) Narita M, Yamada S, Matsuzono Y, et al : Immunoglobulin G avidity testing in serum and cerebrospinal fluid for analysis of measles virus infection. Clin Diagn Lab Immunol 3 : 211—215, 1996.
- 2) 成田光生, 山田 諭, 富樫武弘 : IgG抗体avidity測定による麻疹ウイルスワクチン関連症例に関する検討. 小児感染免疫 15 : 217—220, 2003.

〈シンポジウムII—5〉 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）—現状と展望—

麻疹ウイルスによる動物脳炎モデル作出の試み

網 康至

要旨：麻疹ウイルスによる中枢神経疾患には麻疹後脳炎（PIE, Post-infectious encephalitis）、麻疹封入体脳炎（MIBE, Measles inclusion body encephalitis）、亜急性硬化性全脳炎（SSPE, Subacute sclerosing panencephalitis）が知られるが、麻疹ウイルスの中枢神経における増殖によるものは後者2つで、MIBEは宿主の免疫不全が原因と考えられている。現在まで、実験用小動物を用いた麻疹ウイルスによる脳炎モデルは種々存在するが、SSPEの病態解析には不十分であった。感受性を同じくする実験用サル類にヒトと同様の症状を引き起こす病原性麻疹ウイルスが分離された現在、これらを用いたSSPEの病態解析モデルの作出が可能となった。我々が行っているその試みを紹介する。

(*Neuroinfection*, 9 : 75—78, 2004)

Key words : 麻疹ウイルス、脳炎、SSPE

麻疹ウイルスと脳炎モデル

麻疹ウイルスが発見されて以来、小動物を用いたモデル動物の作成の努力が続けられてきている。現在まで、靈長類以外でヒトと感受性が同じで、同様の症状が再現される実験動物は見つかっていない。コットンラットを除いてマウス・ラット・ハムスター・フェレットなどの実験用小動物では、脳以外でウイルスが増殖することなく、脳内接種することにより生体におけるウイルス動態、感染防御反応等が研究してきた。すなわち、自ずと麻疹ウイルスによる脳炎のモデルとして研究してきたことになる。しかし、すべての麻疹ウイルスが脳内で増殖し脳炎を引き起こすとは限らず、実験用小動物の脳で増殖する特定のウイルス株か、あるいはin vivo継代などの方法により実験的に馴化させたウイルス株を使い、かつ弱齢の動物を用いて実験が行われてきた。また、宿主側の感染防御免疫を排除し感受性を高める目的で、様々な免疫不全マウスを用いた実験も行われてきた。近年、Vero細胞で分離したウイルスのリセプターがCD46であることが報告されてから、human CD46を発現する様々なトランシージェニックマウスを用いたモデルの開発も行われた（表1）。しかし、それでもなお、特定のウイルス株や弱齢の動物が必要であり、このような小型げっ歯類の脳における麻疹ウイルスの増殖性は、ヒトにおける

ウイルス動態や神經向性とは全く関係のない分離ウイルス株における性質の一つである可能性が強いと考えられる。

1969年^{1,2)}に亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者の脳からco-cultureにより従来の性質とは異なった麻疹ウイルス（以下、SSPEウイルス）が分離された。その特徴は培養細胞に感染し細胞融合を起こすものの感染粒子を產生する事がほとんどないことである。現在そのようなSSPEウイルスの特徴は、ウイルス遺伝子においてP-M遺伝子間の変異、M遺伝子の変異から、機能的M蛋白の発現が極めて低く、そのため感染粒子がほとんど形成されないと考えられている。このような変異は、麻疹ウイルスをin vitroで中枢神経由來の細胞に感染させると、再現されることから、SSPEウイルスは原因ではなく、結果であると考えられている。このようにして分離、培養細胞で維持されたSSPEウイルスはマウス・ハムスターに脳炎を引き起こすことが明かとなっている（表1）。また、SSPEウイルス感染培養細胞をアカゲザルやカニクイザルの脳内に接種した報告では、前者では脳内標的細胞への感染が観察期間では認められておらず³⁾、後者では、比較的短期間で神經症状が発現し、ウイルス抗原が検出される⁴⁾など、全てのSSPEウイルスがサル類の脳に対して感染性を有するとは限らないことが知られている。

このような様々な実験系から、脳内における麻疹ウイルス感染防御に関わる宿主免疫反応が明らかと

表1 麻疹ウイルスの各種実験小動物脳における増殖性

MV type	Vaccine-strain	Wild-type	SSPE
マウス	±	—	±
immunodeficient	±	—	nd
transgenic (hCD46)	±	—	nd
ラット	±	—	nd
ハムスター	±	—	+

Vaccine-strain : Vero 細胞で分離した株

Wild-type : B95a 細胞で分離した株,

± : ウィルス株あるいは接種日齢による

nd : no data, 文献での報告なし

され、また治療薬のスクリーニングなどに大きな役割を果たしてきたことも事実と言わざるを得ない。しかしながら、このようなモデルは、麻疹ウイルスの中核神経侵入経路、麻疹ウイルスからSSPEウイルスへの変異、持続感染から発症への機序などの病態を解析するモデルとはなり得ないと考えられる。

実験用サル類を用いた病原性 麻疹ウイルス感染系

麻疹ウイルスは、90年代以前はVero 細胞等上皮系由来の培養細胞により分離されてきたが、分離効率は悪く、しかも分離ウイルスをヒト以外の感受性動物であるサル類に接種しても顕著な症状（末梢血リンパ球の著明な減少、発疹など）を引き起こすことがなかった。実験用サル類を用いてin vivo継代したウイルスがヒトと同様の症状を引き起こす唯一の感染実験系として用いられてきた。しかし、高感受性細胞B95a細胞（マーモセット由来リンパ球系継代細胞）の発見により、麻疹患者から高率にウイルスを分離することが可能となり⁵⁾、それまで使用してきたウイルスがminor populationであることが示唆された。また、その分離ウイルスはカニクイザル (*Macaca fascicularis*) にヒトと同様の症状を引き起こすことが明らかとなった⁶⁾。これら2種の細胞で分離されたウイルスの性状の違いの一つに、近年ウイルスが細胞に侵入する際に、主として用いるレセプターが異なっていることが明らかとなり、前者はCD46、後者はCDw150 (SLAM) であると考えられている（表2）。

このようなB95a細胞で分離した麻疹ウイルス（病原性麻疹ウイルス）に対する感受性のサル種間での違いを明らかにする目的で、アフリカミドリザル (*Chlorocebus aethiops*) とコモンリスザル (*Saimiri sciureus*) に病原性麻疹ウイルスHL株を経鼻感染し、初期の感染動態を解析し、カニクイザ

表2 分離・継代に用いる培養細胞によるウイルス性状の違い

麻疹ウイルス	分離・継代細胞	主として利用するレセプター	病原性
Vaccine-strain	Vero	CD46	—
Wild-type	B95a	CD150 (SLAM)	+
SSPE	(co-culture)	?	?

ルとの比較を行った。リスザル・アフリカミドリザルは、カニクイザルと同様に麻疹ウイルス感染が成立した。感染初期における末梢血単核球 (PBMC) 中の感染細胞数の変化を図1に示す。この結果から、PBMCへの感染は、カニクイザルが感受性が高く、アフリカミドリザルは極めて低いことがわかった。リスザルは、カニクイザルと同様に抹消血リンパ球減少を引き起こすが、比較して早期に出現し、ウイルス血症の程度は低く、持続しなかった。臨床症状で比較するとミドリザルでは観察されなかったが、リスザルでは、感染10日以後発疹を呈し、病変は頻度及び程度ともにカニクイザルよりも強度であった。上皮系細胞の麻疹ウイルス感受性は、カニクイザルよりも優れている可能性が示唆された。南アメリカ原産の新世界ザルに症状が強く出現し、アフリカ原産で麻疹ウイルスにより赤血球が凝集することが知られるアフリカミドリザルの感受性が低いことは麻疹ウイルスの地理的起源を考える上で興味深い結果である。

我々はまた、病原性麻疹ウイルスの分離当初に、カニクイザルに脳内接種を行い、長期間観察したが、脳炎の発症、脳からのウイルス分離、脳脊髄液中の中和抗体上昇などを認めることができなかつた。中枢神経内の多くの細胞は、CD46を発現しているが、CDw150は発現していないことが分かっている。このようなレセプターの局在は、病原性麻疹ウイルスを脳内に直接接種した場合、標的細胞に効率よく感染が成立しない理由をよく説明できると考えられる。

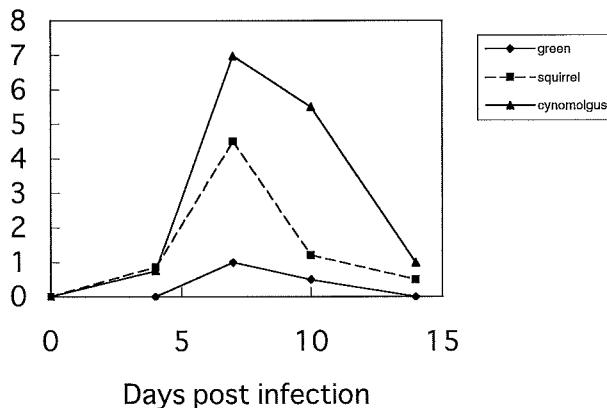


図1 各種サルにおけるPBMC中の感染細胞数の変化
Infected cells in 10⁵ PBMC (log2)

病原性麻疹ウイルスと実験用サル類の感染系は、麻疹ウイルスによるSSPE発症機序の解析を可能にした。現在までに知られているSSPEモデルは、前にも述べたように、中枢神経内で麻疹ウイルスが感染増殖し、神経症状を呈する意味での急性脳炎のモデルであり、病態を解析するモデルではないと考えられる。SSPEは、麻疹ウイルスが感染の初期になんらかの原因、あるいは確率により中枢神経標的細胞に持続感染し、極めて長い期間の後、発症に至ると考えられている。それに加えて、ウイルス側、宿主側の要因が関与する可能性がある。このような病態を立証し、解析するに足るモデルではないと言える。

麻疹ウイルス感染により、中枢神経内標的細胞に感染する経路は、現在のところ、感染したPBMC（リンパ球、単球などを含む）の中枢神経内への侵入によるcell to cellによる感染、電顕による観察から推測されている中枢神経内毛細血管内皮細胞への感染を通じての希突起膠細胞への感染の二つが考えられる。中枢神経内には通常、末梢血由来の細胞が侵入することはまれで、artificialな手段すなわち感染末梢血単核球を同一自己の脳内に接種する方法で、効率的に中枢神経に感染を成立させることができないかと考え、自然感染により近い形、かつ麻疹ウイルス感染時に引き起こされる免疫不全や中枢神経内の環境が、中枢神経への持続感染に必要である可能性を考慮に入れて、以下のようにカニクイザルを用いて麻疹ウイルス経鼻感染後のウイルス血症の極期に末梢血単核球を分離しそれを同一自己の視床に接種することを試みている。

カニクイザル5頭に麻疹ウイルスHL-MoBr 3株 10⁵TCID₅₀を経鼻接種し、感染7日後に3頭については分離したPBMC 10⁶個を、同一個体の大脳視床に

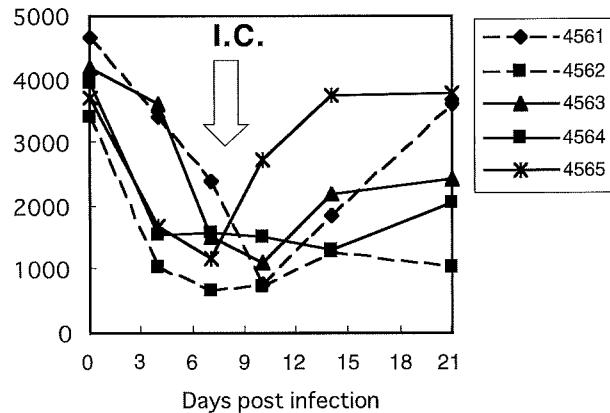


図2 麻疹ウイルス感染後の末梢血リンパ球数の変化

表3 経鼻接種後7日の感染自己PBMC脳内接種

Date: 7 days post intranasal inoculation
Inoculation site: the thalamic region of each hemisphere
Dose: 0.5ml/medium or autochthonous PBMC suspension

Anim no.	inoculum	virus load
4561	medium	20
4562	medium	640
4563	PBMC	320
4564	PBMC	2,450
4565	PBMC	1,280

Virus load: 接種したPBMC中の感染細胞数

接種、2頭には対照として培養液を接種し臨床症状の観察を行った。

ウイルスを接種した5頭のカニクイザルは、どの個体も接種後末梢血中のリンパ球が減少し、接種後7日後から10日後かけて減少は最大となり以後、増加し、2頭については接種後3週までに接種時の数に回復した（図2）。リンパ球数の減少に相関して、PBMC中の感染細胞数は増加し、リンパ球数の回復に従って、減少した。接種7日後にPBMCを接種した群と、対照群にこれらの変化に差は認められなかった。脳内に接種した感染PBMC数を表3に示す。接種21日後において脳内接種群、対照群のそれぞれ1頭を解剖し、リンパ臓器からは、単核細胞を常法に従って分離し、大脳組織は、0.1% EDTA PBS（-）液中で機械的に分離した細胞とB95a細胞とのco-cultureすることによりウイルス分離を行った結果、対照群の末梢血単核球以外からは分離されなかった。また、病理組織学的にもウイルス抗原、特異的病変はともに認められなかった。このような方法を用いてもウイルスが脳内で著しく増殖することはなかったと考えられる。また、全ての脳脊髄液中に中和抗体は認められなかった。

中枢神経内での感染細胞の増加は、cell to cellと

表4 血漿中及び脳脊髄液中の抗体価の推移

Virus specific FA titers in plasma				
	IgG		IgM	
anim. No	3W	41W	3W	41W
4561	512	128	16	4
4564	512	128	4	< 4
4565	512	128	16	16
Neutralizing titers				
	plasma		CSF	
anim. No	3W	41W	3W	41W
4561	32	2,048	< 4	< 4
4564	64	1,024	< 4	< 4
4565	128	4,056	< 4	4

4561：培養液接種群

4564, 4565：感染自己 PBMC 接種群

考えられており、倍々（2nd倍）で進行するため、中枢神経全体に感染が広がり発症する、あるいは、現在の検出感度で持続感染を証明するまでには、その他のウイルス感染に比べて時間を要すると考えられ、引き続き長期間観察を行った。感染41週後、実験群の1頭（no.4565）の脳脊髄液中に麻疹ウイルス中和抗体を検出した。この個体では血漿中の抗麻疹ウイルス IgM 抗体が持続して検出された。長期間観察を行っている3頭の抗体価の推移を表4にまとめた。

これらの結果は、この個体において中枢神経内に麻疹ウイルスが持続感染していることを示唆するものと考えられる。すなわち、麻疹ウイルスの中枢神経への侵入経路のひとつとして感染PBMCによる経路が重要であることを意味する。また、SSPEの発症要因としての血液脳関門における白血球透過性についてもその重要性を示唆するものと考えられ

る。しかしながら、この期間において臨床症状は観察されず、持続感染とSSPEとの関係についてはさらなる継続的な観察が必要であるとともに、持続感染が成立しなかった他の1頭との差異については興味深く、さらに検討する必要があると考えられた。

我々の実験系は、再現性を含めて、検討課題が山積しているが、唯一このような方法でSSPEの発症率の地域差等を含めた病態解析が可能であると信じている。

文 献

- Horta-Barbosa L, Fucillo DA, Sever JL, et al : Subacute sclerosing panencephalitis : isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 211 : 974, 1969.
- Payne FE, Baublis JV, Ishibashi HH : Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J med* 281 : 585—589, 1969.
- Schumacher HP, Albrecht P, Clark RG, et al : Intracerebral inoculation of rhesus monkeys with a strain of measles virus isolated from a case of subacute sclerosing panencephalitis. *Infect Immun* 4 : 419—424, 1971.
- Yamanouchi K, Uchida N, Katow S, et al : Growth of measles virus in nervous tissues. IV. Neurovirulence of wild measles and SSPE viruses in monkeys. *Jpn J Med Sci Biol* 29 : 177—186, 1976.
- Kobune F, Sakata H, Sugiura A : Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol* 64 : 700—705, 1990.
- Kobune F, Takahashi H, Terao K, et al : Nonhuman primate models of measles. *Lab Anim Sci* 46 : 315—320, 1996.

〈シンポジウム II—6〉 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）—現状と展望—

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン脳室内投与療法の開発

細矢 光亮

要旨：亜急性硬化性全脳炎（SSPE）に対し、inosiplex や interferon（IFN）による治療が行われているが、その効果は確実ではない。我々は、ウイルスの増殖を抑制する薬剤は SSPE に対する新たな治療薬に成りうると考え、組織培養および動物モデルにおいて薬剤の抗ウイルス効果を検討した。その結果、ribavirin に優れた効果があることを見い出した。そこで、IFN の投与では臨床症状の進行が抑えられなかった 2 例の SSPE 患者において ribavirin 静注療法、さらには脳室内投与療法を試み、ribavirin 療法の有効性を確認した。現在、脳室内投与療法の有効性を多数例で検討中である。

（Neuroinfection, 9 : 79—85, 2004）

Key words : 亜急性硬化性全脳炎、リバビリン、脳室内投与

1. はじめに

亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis；SSPE）は、麻疹罹患後おおよそ 2～10 年の潜伏期間の後に中枢神経症状を呈し、一旦発症後は進行性に増悪し、高度の痴呆、植物状態となり死に至るスローウイルス感染症である¹⁾。SSPE 患者の脳組織と麻疹ウイルスに感受性のある細胞を混合培養すると、抗原性は麻疹ウイルスに極めて類似しているが、細胞結合性で感染性遊離ウイルスを産生しない麻疹様ウイルスが分離される。これがいわゆる SSPE ウィルスである。SSPE ウィルスの遺伝子を通常の麻疹ウイルスと比較すると、M 遺伝子、F 遺伝子、H 遺伝子など、構造蛋白をコードする遺伝子に普遍的に変異がみられ、これが感染性遊離ウイルスを産生できない、あるいは神経病原性があるなどの生物学的特徴に関与すると考えられている。SSPE 患者の臨床経過をみると、麻疹から回復した後、数年におよぶ潜伏期間を置いて発症して来る。発症後比較的初期の段階ではウイルスの発現は非常に低く、その後病気の進展に伴いウイルス発現が増加する。すなわち、潜伏状態から SSPE ウィルスの増殖期に移行して脳内病変が拡大し、臨床症状を呈するに至ると推測される。したがって、SSPE ウィルスの増殖を完全に抑制することができれば、病気の進行を阻止し、治癒も望めると考えられる。今まで、SSPE に対し amantadine²⁾、inosi-

plex³⁾⁴⁾、interferon（IFN）^{5)～9)}、cimetidine¹⁰⁾などが試みられている。これらの中で統計的に有効性が証明されているのは inosiplex と IFN である。しかし、その効果は確実とは言えず、全く無反応の例も少なからず存在する。治療初期には有効と思われた例においても、長期的な予後は思わしくない¹¹⁾。

2. 組織培養における SSPE ウィルスに対する抗ウイルス効果¹²⁾

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

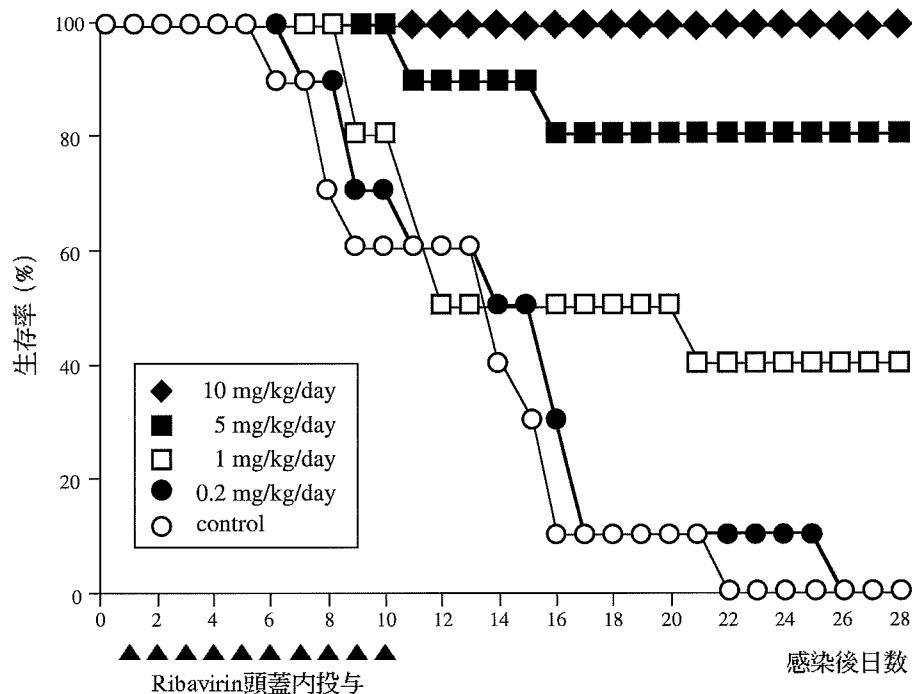


図1 ハムスターを用いたSSPEモデルにおけるribavirinの治療効果

ク数の50%に抑制する薬剤濃度を求め、これを50%有効濃度とした。Ribavirinは、SSPEウイルスのplaques形成を約 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ の濃度で50%に、 $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度でほぼ完全に抑制した。検討した薬剤の中で、16剤が最小毒性濃度（形態学的に変化を来す最小濃度）よりも低い濃度でSSPEウイルスの増殖を抑制した。特に、3-deazaguanine, pyrazofurin, ribavirin, EICAR, 6-azauridineの5種類の核酸誘導体とIFN- α が優れていた。

3. ハムスターを用いたSSPEモデルにおける治療効果

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

ルス接種後3週までに全例死亡した。Pyrazofurinは、最大許容量の投与においても生存率を改善させなかった。EICARは、生存率を50%改善させたが、最大許容量の投与においてもそれ以上の改善はみられなかった。Ribavirinは、投与量依存性に生存率を改善させ、1mg/kg/dayで40%, 5mg/kg/dayで80%, 10mg/kg/day以上で100%が生存した（図1）¹⁴⁾。しかし、40mg/kg/dayの投与により毒性が出現した。IFN- α は、投与量依存性に生存率を改善させ、臨床における使用量に対応する $6 \times 10^4\text{IU/kg}$ で20%，その100倍量の $6 \times 10^6\text{IU/kg}$ で70%が生存した¹⁵⁾。

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

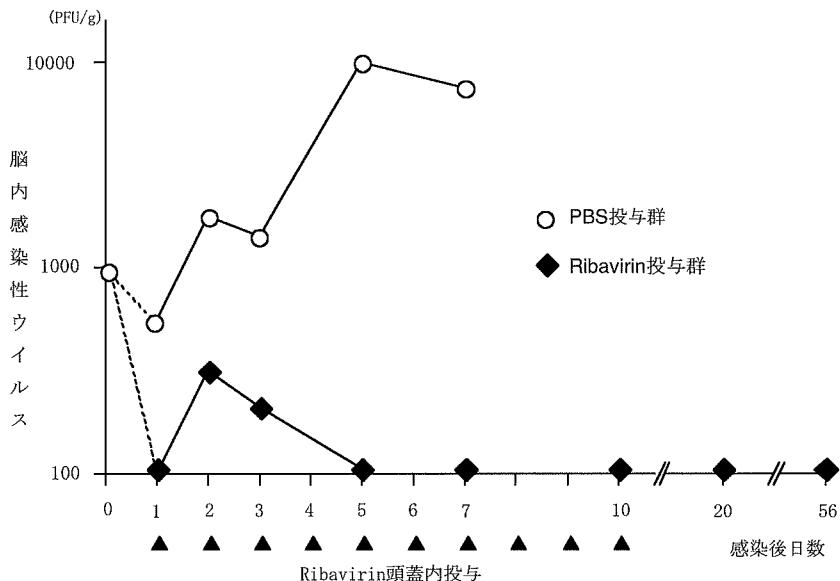


図2 ハムスター脳内における感染症SSPEウイルス量の定量

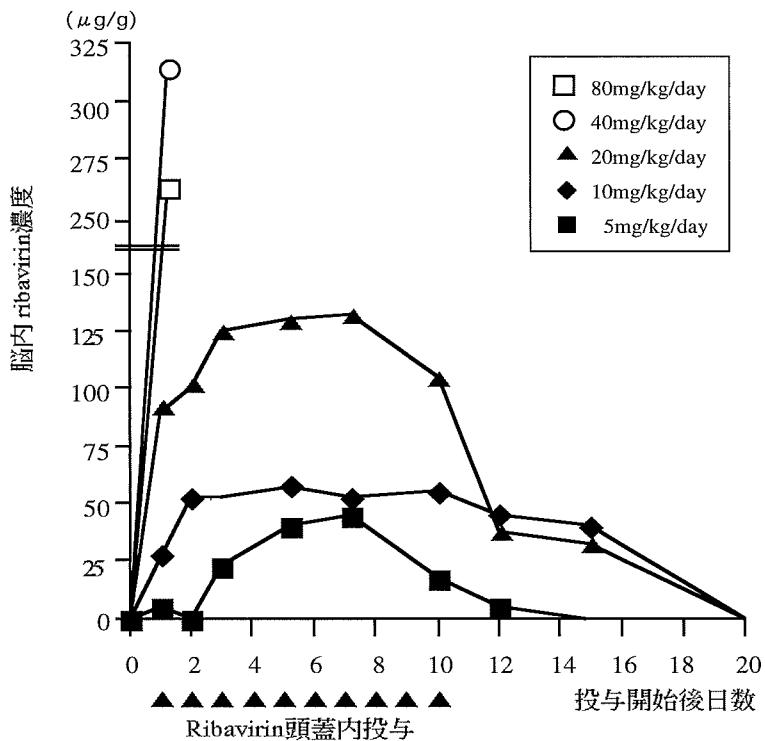


図3 ハムスター脳内におけるribavirin濃度の測定

SSPEモデルにおけるribavirinの有効濃度を求めるため、摘出した脳内のribavirin濃度をHPLC (high-performance liquid chromatography) 法により測定した。SSPEモデルにおいて100%が生存するribavirin 10mg/kg/dayの投与において、脳内ribavirin濃度は50 μg/g以上を10日間維持した。Ribavirinの毒性濃度を求めるため、10mg/kgを6時間あるいは3時間おきに投与し、ハムスターが死

亡した時点での脳を取り出し濃度を測定したところ、250～350 μg/gであった（図3）¹⁰。

以上のことから、ribavirinはハムスターを用いた動物モデルにおいて治療効果を示すこと、100%の生存が得られる脳内ribavirin濃度は50～100 μg/gで、これは組織培養においてSSPEウイルスの増殖を完全に抑制する濃度に一致すること、ある期間ウイルスの増殖を完全に抑制すればウイルス

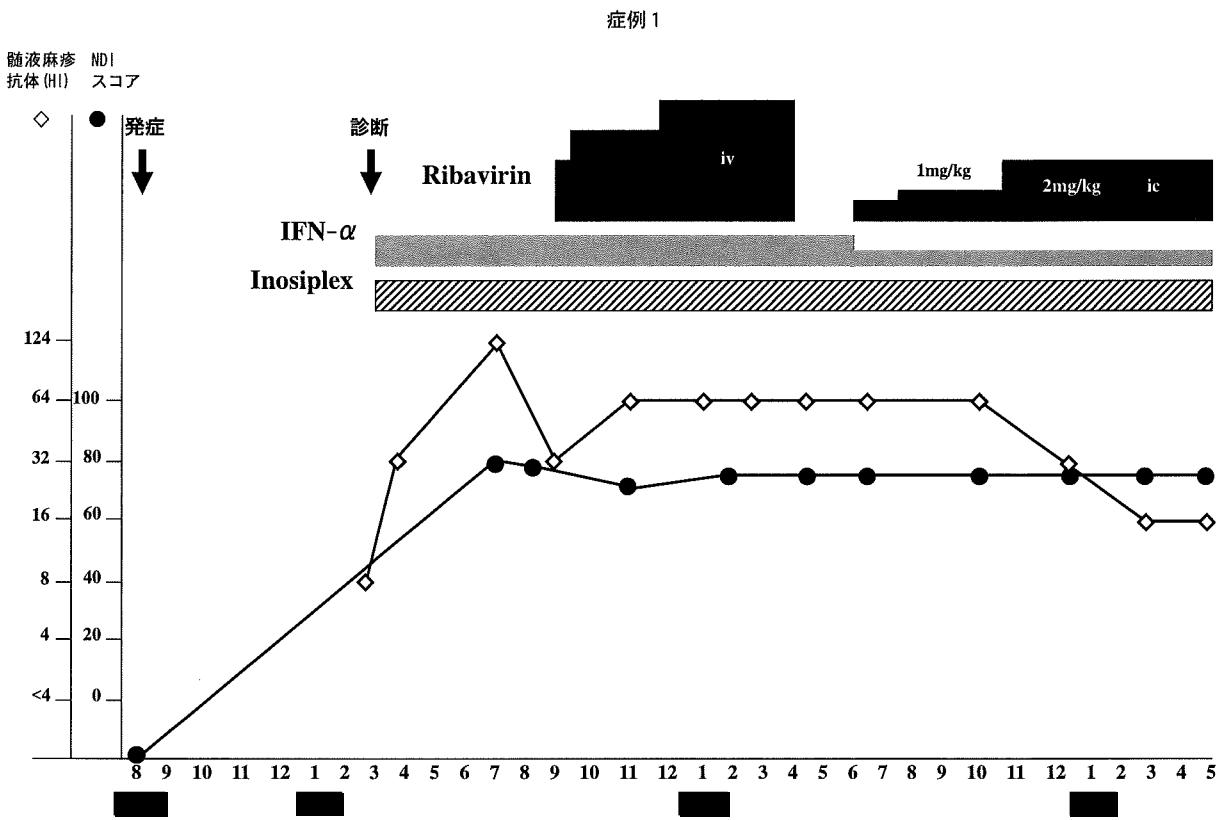


図4 臨床症状スコアと髄液中麻疹抗体値の推移（症例1）

を消滅せしめる可能性があることなどが示された。ただし、ribavirinの有効安全域は狭く、投与の際にはribavirinの濃度をモニターする必要があると思われた。

4. SSPE患者におけるribavirin療法

Ribavirinは、他の疾患において経口投与あるいは経静脈投与されている薬剤である。経口投与では、髄液中ribavirin濃度がSSPEウイルスに対する有効濃度に達しないことは既に知られている¹⁷⁾。そこで、IFN単独投与では臨床症状の進行が迎えられなかつたSSPE患者2例に対し、ribavirin経静脈投与とIFN脳室内投与の併用を試みた。まず、患者の入院施設の倫理委員会の承認を受け、詳細な説明の上で患者両親より同意を得て、IFNに併用してribavirinの経静脈投与を開始した。Ribavirin1回量10mg/kg、1日3回投与から開始し、1回量を20mg/kg、30mg/kgと増量した。Ribavirin投与は7日間継続し7日間休薬を基本とし、これを繰り返した。濃度の安定する15回目の投与後3時間に血清と髄液を採取し、HPLC法によりribavirinの濃度を測定した。血清中ribavirin濃度は、投与量依存性

に1.3から20.9μg/mlに上昇した。Ribavirinの血液から髄液への移行は比較的良好で、髄液濃度は血清濃度の74%（50～89%）であった。髄液中ribavirin濃度は、投与量依存性に1.1から17.4μg/mlに上昇した。1回量20mg/kg以上の投与により、髄液中ribavirin濃度は、組織培養および動物実験におけるSSPEウイルスに対する50%有効濃度である7.5μg/ml以上を維持した（表1）¹⁸⁾。

Ribavirin治療開始時Jabourの分類で3期に進行していた症例1では、筋緊張亢進、神経因性膀胱、嚥下障害などの臨床症状に改善がみられたが、6カ月の治療終了時点での病期は3期であった（図4）。症例2は、Jabourの分類の2期に治療を開始したことろ、ミオクローヌスの消失、右感音性難聴の軽快など、臨床症状に著明な改善をみた。病期はJabour分類の1期に改善した。また、臨床症状の改善に伴って、髄液中麻疹HI抗体値が減少した（図5）¹⁹⁾。Ribavirin経静脈投与による副作用としては、20mg/kg以上の投与の継続により、貧血と口唇腫脹がみられたが、投与の中止によりすみやかに軽快した。

Ribavirin経静脈投与は治療継続中は有効であったが、中止後に症状は再燃し、髄液中麻疹抗体値が

表1 経静脈投与による血清中および髄液中 ribavirin 濃度

症例	年齢 (歳)	性	発症	臨床病期	1回投与量 (mg/kg) ^a	ribavirin 濃度 ($\mu\text{g/ml}$) ^b		ribavirin 濃度比 (髄液 / 血液)
						血清	髄液	
1	14	男	[REDACTED] 年 8 月	3 期	10	1.3	1.1	0.84
					20	11.1	7.8	0.70
					20	10.2	9.0	0.88
					30	20.9	17.4	0.83
					30	16.7	14.8	0.89
2	13	女	[REDACTED] 年 11 月	2 期	10	3.0	1.5	0.50
					20	10.4	8.2	0.79
					20	14.3	8.0	0.56
					20	11.5	7.5	0.65

^a10, 20, あるいは 30mg/kg の ribavirin を 8 時間おきに 7 日間投与した。^b15 回投与後 3 時間に血液および髄液検体を同時に採取した。

症例 2

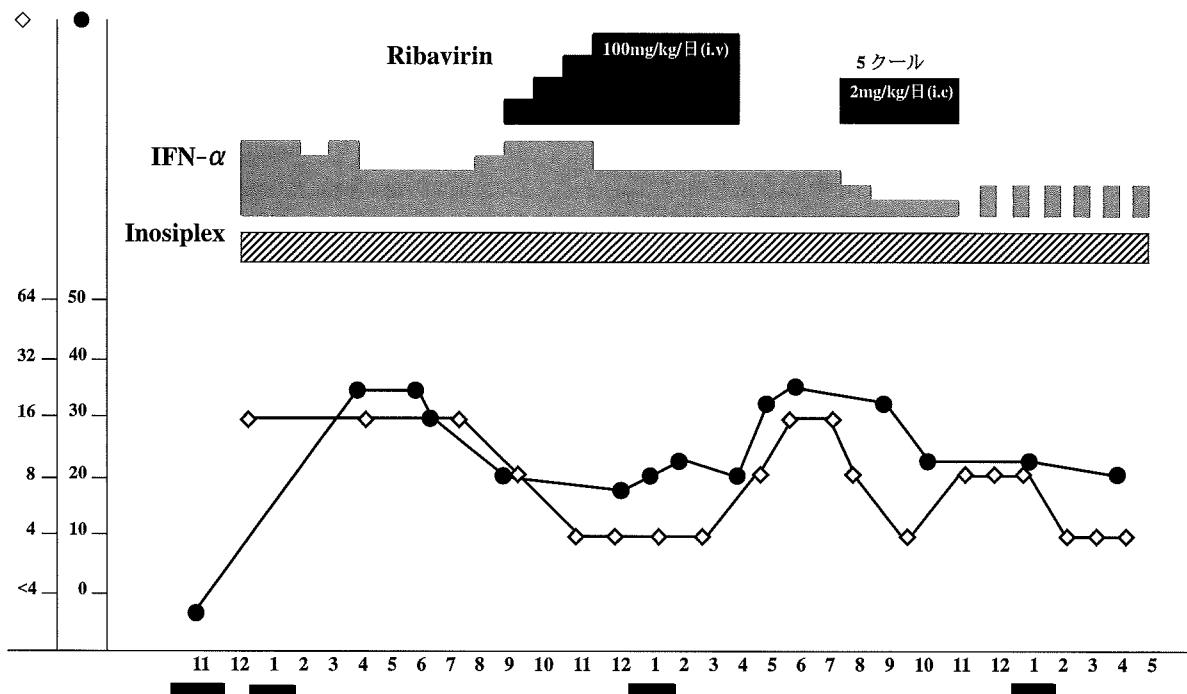
髄液麻疹 NDI
抗体 (HI) スコア

図5 臨床症状スコアと髄液中麻疹抗体価の推移（症例2）

再上昇した（図5）。SSPEウイルスの消失を期待するには、中枢神経系におけるribavirin濃度をさらに高く保つ必要があるが、経静脈的投与量をこれ以上増加するのは副作用の点から困難であった。それまで、頭蓋内へのribavirin投与の報告はなかったが、我々の基礎研究の結果を根拠として、米国において1例のSSPE患者に対しribavirinの脳室内投与が行われ、副反応はみられず有効であったとの報告がなされた²⁰。再度、倫理委員会の承認と患者家族の同意を得て、ribavirinの脳室内への直接投与を

試みた。

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

これを繰り返した。投与時に軽度の頭痛や眠気がみられたり、投与の継続により口唇が腫脹すると言った副反応がみられたが、重篤なものは無かった。症例1においては、症状に改善は見られなかつたが、髄液中麻疹抗体価が低下した(図4)。症例2においては、再び症状に改善が見られ、3カ月の脳室内投与後治療を中止した。髄液中麻疹抗体価は4倍となり、治療中止後も症状の再燃はない(図5)。

5. おわりに

Ribavirinは、組織培養においてSSPEウイルスの増殖を抑制し、動物モデルにおいて治療効果を示した。また、SSPE患者において髄液中ribavirin濃度を有効濃度に保つことにより髄液中麻疹抗体価が低下した。報告した2例の内、明らかな臨床的有効性を確認できたのはJabbarの病期分類で2期に治療を開始できた症例2のみであり、3期に開始した症例1では病期が改善するほどの効果は確認されなかつた。これまでのところ、ribavirin療法開始後長期間経過観察し、その有効性を評価しうるのは、ここに報告した2例のみである。現在多数例においてribavirin脳室内投与療法を試みているが、病期の比較的早い時期に治療が開始され、髄液中のribavirin濃度が有効濃度に維持された場合には、臨床的有効性が見らるようである。今後、髄液中のribavirin濃度と本療法による副反応を厳重にモニターしながら、病期の比較的早い時期に治療を開始した症例を集積し、真に有効な治療法であるか否か検討する必要がある。

文 献

- 1) Swaiman KF, Ashwal S, eds : *Pediatric neurology : Principles and practice*, 2nd ed. Vol 1. St Louis, Missouri : Mosby, 1999, pp671—679.
- 2) Robertson WC, Clark DB, Markesberry WR : Review of 38 cases of subacute sclerosing panencephalitis : effect of amantadine on the natural course of the disease. *Ann Neurol* 8 : 422—425, 1980.
- 3) Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, et al : Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* I, 1034—1037, 1982.
- 4) Fukuyama Y, Nihei K, Matsumoto S, et al : Clinical effects of MND-19 (inosiplex) on subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 9 : 270—282, 1987.
- 5) Panitch HS, Plascencia JG, Norris FH, et al : Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. *Neurology* 36 : 562—566, 1986.
- 6) Kuroki S, Tsutsui T, Yoshioka M, et al : The effect of interferon on subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 11 : 65—69, 1989.
- 7) Yoshioka H, Nishimura O, Nakagawa M, et al : Administration of human leukocyte interferon to patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 11 : 302—307, 1989.
- 8) Yalaz K, Anlar B, Oktem F, et al : Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 42 : 488—491, 1992.
- 9) Gereroso G, Yamani S, Crowell J, et al : Combined oral iso-prinosine-intraventricular α-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 15 : 346—355, 1993.
- 10) Anlar B, Gucuyener K, Iimir T, et al : Cimetidine as an immunomodulator in subacute sclerosing panencephalitis : a double blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 12 : 578—581, 1993.
- 11) Anlar B, Yalaz K, Oktem F, et al : Long-term follow up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular α-interferon. *Neurology* 48 : 526—528, 1997.
- 12) Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, et al : Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res* 12 : 87—98, 1989.
- 13) Sugita T, Shiraki K, Ueda N, et al : Induction of acute myoclonic encephalopathy in hamsters by subacute sclerosing panencephalitis virus. *J Infect Dis* 150 : 340—347, 1984.
- 14) Honda Y, Hosoya M, Ishii T, et al : Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 38 : 653—655, 1994.
- 15) Takahashi T, Hosoya M, Shigeta S, et al : The cooperative effect of interferon-α and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 37 : 29—35, 1998.
- 16) Ishii T, Hosoya M, Mori S, et al : Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 40 : 241—243, 1996.
- 17) Ogle JW, Toltzis P, Parker WD, et al : Oral ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 159 : 748—750, 1989.
- 18) Hosoya M, Shigeta S, Tomoda A, et al : High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panen-

- cephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 943—945, 2001.
- 19) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, et al : Combined treatment with interferon- α and ribavirin for SSPE. *Pediatr Neurol* 24 : 54—59, 2001.
- 20) Stephen BT, Ramel AC, Cormac AO : Intraparenchymal alpha-interferon and intraventricular ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Neurology* 54 : A430, 2000.

Case Reports

Successful Treatment by Fluconazole in a Case of Candida Brain Abscesses with Renal and Hepatic Failure

Asako Yoritaka^{1)*}, Ryouji Yamada²⁾,
Keiko Ohta¹⁾ and Shuji Kishida¹⁾

Abstract : A 41-year-old Japanese male with hepato-renal failure developed right hemiparesis and suffered from brain abscesses caused by *Candida albicans* diagnosed by biopsy. Fluconazole (600mg/day) was intravenously administered for four weeks, and then fluconazole (400mg/day) and 5-flucytosine were continued orally for 7 months, which brought complete improvement. Amphotericin B can cause hepato-renal side effects. Our report suggests that the administration of fluconazole is an effective treatment for *Candida* brain abscess in hepato-renal insufficiency patients.

(Neuroinfection, 9 : 86—88, 2004)

Key words : candida, multiple brain abscess, fluconazole, renal failure, hepatic failure

Case Report

The patient, a 41-year-old Japanese male, had been under treatment for chronic pancreatitis, diabetes mellitus, and liver cirrhosis for twenty years, and he had experienced acute renal failure two years ago. Six weeks before admission to our hospital, he was admitted to a hospital because of acute cholangitis, for which he received intravenous hyperalimentation. His condition was further complicated by fungaemia caused by *Candida albicans*. After the catheter was removed, he did not receive any anti-fungal therapy. He had no fever, and symptoms of inflammation were improved afterwards. Four weeks after the fungaemia, he was then referred to our hospital because of a right hemiparesis and right facial palsy and multiple ring-enhanced lesions in the brain computed tomography (CT) scan.

On admission, the patient's temperature was 36.7°C, and hepato-splenomegaly was noted. He had no skin or mucous lesions. His orientation was preserved, but he was slightly somnolent. Right fa-

cial palsy and hoarseness were clearly observed, but his swallowing was not disturbed. Muscle power in the right extremities was decreased, and he could not walk without support. The deep tendon reflex was absent because of polyneuropathy due to diabetes mellitus, and bilateral pathological reflexes were elicited.

The patient's white blood cell count was 5,100/ μl and C-reactive protein was 0.4mg/dl. The platelets count was 9.1×10^3 , HbA1c was 7.7% (normal 4.2~5.6%), and alkali phosphatase was 378 IU/l (normal 115~359). His serum anti-human immunodeficiency virus antibody and anti-toxoplasma antibody were negative. Candida antigens by latex agglutination reaction were negative, and β -D glucan was 10.3pg/dl (normal <20). Examination of cerebrospinal fluid (CSF) revealed a clear and colorless fluid with 4 nucleated cells/mm³, and 3 of them were lymphocytes. CSF glucose was 118 mg/dl (blood glucose 333mg/dl), and protein was 69mg/dl. Cytology did not indicate malignancy, and cultures for bacteria, fungi, and mycobacterium were all negative. Polymerase chain reaction (PCR) for tubercle bacillus was negative.

Departments of ¹⁾ Neurology and ²⁾ Neurosurgery Metropolitan Komagome Hospital (3—18—22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8677)

Received October 22, 2003 ; accepted January 20, 2004, *Corresponding author (e-mail: yorita@cick.ne.jp)

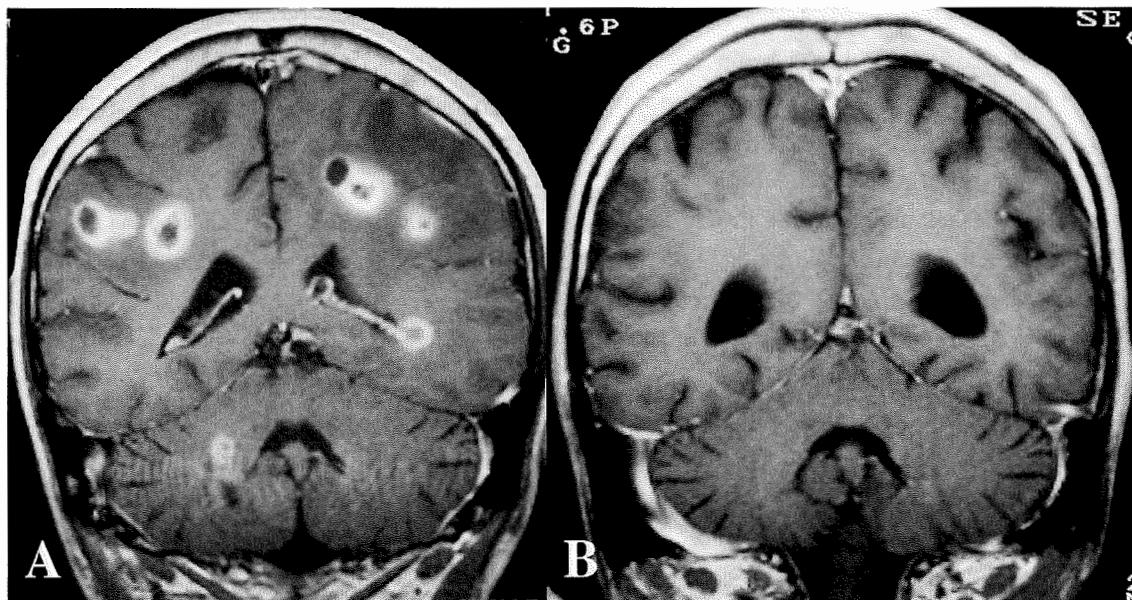


Fig. 1 Brain coronal T1-weighted MRIs with gadolinium enhancement. A : Multiple ring-enhanced lesions were detected in bilateral corona radiata and parietal lobe cortex with prominent edema and also in the lateral ventricle wall and right cerebellar peduncle on admission. B : Ring-enhanced lesions and low-intensity lesions had disappeared on seven months after admission.

Brain magnetic resonance image (MRI) with gadolinium enhancement obtained on admission revealed multiple ring-enhanced lesions and severe edema in the bilateral frontal and parietal lobes and the middle cerebellar peduncle adjacent to the right facial nucleus (Fig. 1A). Single photon emission CT scan of ^{201}Tl and ^{67}Ga citrate revealed increased uptake in the lesions. The patient was given high doses of two antibiotics, but he became totally aphasic. Fluconazole 200mg/day was administered intravenously, because he had suffered from fungaemia six weeks before. As his level of consciousness became worse, the size and number of brain abscesses increased within two weeks, and a brain biopsy was performed from the right frontal lobe. The biopsy specimen was a very thick capsulated abscess. Microscopically, the necrotic tissue in the encapsulated specimens was filled with numerous neutrophils. The capsule was a granuloma containing a large number of epitheloid cells, fibroblasts, lymphocytes, and plasmacytes, surrounded by astrocytosis. Culture of the biopsy specimen revealed *Candida albicans*, and PCR of Candida species (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*) was positive $\times 800$. After 4 weeks of intravenous administration of fluconazole, 600mg/day, the patient's aphasia was improved

and the right hemiparesis had disappeared. Maintenance therapy with oral fluconazole at 400mg/day was given for 7 months. To it was added 5-flucytosine (5-FC) at 6,000mg/day to prevent the appearance of resistant species. The patient returned to his job four months after admission. Seven months after admission MRI revealed that the multiple enhanced lesions had disappeared (Fig. 1B).

Discussion

Candidiasis has become a relatively common disease in recent years, usually occurring in association with developments of intravenous hyperalimentation or with the use of corticosteroids or wide spectrum antibiotics¹⁾. However, cases of *Candida* brain abscesses have been only rarely reported^{2)~5)}, and in these cases serum β -D glucan or CSF findings were not indicative of brain fungal abscesses. Meningeal involvement facilitates an early diagnosis and thus allows these patients to survive in most of the cases. In our patient, on the other hand, diagnosis of a *Candida albicans* abscess was established only pathologically.

Amphotericin B alone or in combination with 5-FC has been used to treat CNS candidiasis. Am-

photericin B causes an increased risk of toxicity because it barely crosses the blood brain barrier⁶. On the other hand, fluconazole penetrates the barrier ; it has been recognized to be much safer and more effective for brain abscesses⁷. Patients with candida brain abscesses usually have impaired hepatic and renal functions and leukopenia, and thus drugs that may cause severe side effects could not be prescribed. Consequently the prognosis of these patients with brain abscess is very poor.

Byers⁷ and Kamitsuka⁸ reported that brain abscesses did not respond to conventional treatment with amphotericin B and 5-FC but improved after the addition of fluconazole. There were no clinical reports of successful treatment of CNS candidiasis by fluconazole alone. With fluconazole, we successfully treated Candida brain abscesses in a patient with liver cirrhosis and acute renal failure. The present case suggests that fluconazole is one of the best therapies for patients who suffer candida brain abscesses particularly associated with hepatic and renal failure.

References

- 1) Wispelwey B, Dancey RG Jr, Scheld WM : Brain Abscess. Infection of the Central Nervous System, 2nd ed. WM Scheld, DT Durack, eds, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1997, pp463—493.
- 2) Thron A, Wiethölter H : Cerebral candidiasis : CT studies in a case of brain abscess and granuloma due to *Candida albicans*. Neuroradiology 23 : 223—225, 1982.
- 3) Johnson SC, Kazzi N : Candida brain abscess : a sonographic mimicker of intracranial hemorrhage. J Ultrasound Med 4 : 237—239, 1993.
- 4) Lindner A, Becker G, Warmuth-Metz M, et al : Magnetic resonance image findings of spinal intramedullary abscess caused by *Candida albicans* : case report. Neurosurgery 36 : 411—412, 1995.
- 5) Tweddle DA, Graham JC, Schankland GS, et al : Cerebral candidiasis in a child 1 year after leukemia. Br J Haematol 103 : 795—797, 1998.
- 6) Vandevenne AG, Manceri AA, Johnson JE : 5-Fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. Ann Intern Med 77 : 43—51, 1972.
- 7) Byers M, Chapman S, Feldman S, et al : Fluconazole pharmacokinetics in the cerebrospinal fluid of a child with *Candida tropicalis* meningitis. Pediatr Infect Dis J 11 : 895—896, 1992.
- 8) Kamitsuka MD, Nugent NA, Conrad PD, et al : *Candida albicans* brain abscesses in a premature infant treated with amphotericin B, flucytosine and fluconazole. Pediatr Infect Dis J 14 : 329—331, 1995.

Case Reports

Unilateral Lower Cranial Nerve Palsies due to Varicella-Zoster Virus in the Absence of Rash : A Report of Two Cases

Satoko Takei, Rumi Sato, Shinya Nishizaka, Toshihiro Imaizumi,
Mitsuyoshi Ayabe and Hiroshi Shoji*

Abstract : We describe two patients with lower cranial nerve palsies due to varicella-zoster virus (VZV) without skin rash, in whom pharyngeal nerve (IX) and vagal nerve (X) palsies in one and facial nerve (VII), IX, and X palsies in the other, respectively, were observed. In one patient, accurate diagnosis was delayed due to an absence of skin lesions, while in the other, a dissecting aneurysm was initially suspected due to severe occipital pain. Our report may suggest that VZV cranial neuropathy should be considered as a possible differential diagnosis when patients show unilateral lower cranial nerve palsies.

(*Neuroinfection*, 9 : 89—91, 2004)

Key words : zoster sine herpete, facial palsy, varicella-zoster virus, glossopharyngeal palsy, vagal palsy

Introduction

Ramsay Hunt syndrome is characterized by unilateral facial palsy and auricular skin eruption^{1~3)}. Recently, facial palsy or lower cranial nerve palsies due to varicella-zoster virus (VZV) in patients with zoster sine herpete have been reported^{4~7)}. Although these palsies without herpetic skin rash might not be a particularly rare syndrome, accurate diagnosis tends to be delayed because of the lack of herpetic skin rash or because of the vascular accident-like onset accompanied by severe pain. We here report two patients with lower cranial nerve palsies due to VZV without skin lesions.

Case report (Table 1)

Case 1 : A 65-year-old man developed flu-like symptoms in early May [REDACTED]. A few days later, he complained of severe occipital and pharyngeal pain on the left side, with hoarseness and dysphagia. The patient visited a nearby otolaryngology clinic,

and left pharyngeal and recurrence nerve palsies were identified. On June 4, he was admitted to our University Hospital. On admission, a left soft palate palsy, left taste loss, and hoarseness were observed. No meningeal signs, motor paresis, or sensory abnormalities were found in the extremities. The serum complement fixation (CF) titer for VZV was 1:64, and the enzyme immunoassay (EIA) IgG for VZV was a high value of ≥ 128 . For herpes simplex virus (HSV), no significant increases were observed. Cerebrospinal fluid (CSF) revealed 26 cells per mm³, protein 36mg/dl, glucose 59mg/dl, and interleukin-6 50pg/ml (normal <0.7). VZV EIA IgG in the CSF was increased from 4.77 (positive >0.2) to 7.99. No viral genomes of VZV and HSV were detected by polymerase chain reaction (PCR) in the CSF. 40 days after the onset of lower cranial nerve palsies, acyclovir at 750mg per day was initiated, but the patient's neurologic symptoms were unchanged, probably due to the delay in initiating the antiviral therapy.

Case 2 : A 44-year-old female noticed an acute swallowing impairment and hoarseness early in

The First Department (Neurology) of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine [Asahimachi 67, Kurume, 830-0011 Japan]

Received January 10, 2004 ; accepted February 17, 2004. *Corresponding author (e-mail: hshoji@med.kurume-u.ac.jp)

Table 1 Clinical characteristics of two patients with lower cranial nerve palsies due to varicella-zoster virus in the absence of rash

Patient	Pain	Neurologic symptoms	CSF findings	VZV antibodies
1. 65 yrs/M	Left (+)	Left IX, X	C.C. 26/mm ³ , P. 36mg/dl, IL-6 50pg/ml	S-CF 1:64 CSF-EIAIgG 4.77 → 7.99
2. 44 yrs/F	Left (+)	Left IX, X → VII	C.C. 27/mm ³ , P. 55mg/dl	S-EIAIgM 2.26 S-EIAIgG 110.0

yrs : years ; M : man ; F : female ; CSF : cerebrospinal fluid ; VZV : varicella-zoster virus ; IX : pharyngeal nerve ; X : vagus nerve ; VII : facial nerve ; C.C. : cell count ; P : protein ; IL-6 : interleukin-6 ; CF : complement fixation ; EIA : enzyme immunoassay ; S : serum.

April ■■■ Three days later, the patient visited a nearby neurosurgery clinic and was admitted. Left occipitalgia and a curtain sign to the right side were observed ; several days later, facial paresis appeared. A brainstem lesion with an aneurysm-like finding was indicated by magnetic resonance imaging (MRI). Dissecting aneurysm was suspected, and argatroban was initiated. However, the findings were uncertain in the magnetic resonance angiography (MRA) obtained 10 days after the initial MRI, and the patient's CSF revealed a pleocytosis of 27 per mm³, suggestive of inflammatory disease. On April 21, she was admitted to our University Hospital. On admission, left facial paresis, left pharyngeal palsy, dysphagia, and mild left cerebellar ataxia were found. Serum CF for VZV was 1:16, EIA IgM for VZV was 2.26 (positive >0.8), and EIA IgG for VZV was 110.0. Serum CF for HSV was <1:4, EIA IgM for HSV was 0.19, and EIA IgG for HSV was <2.0. The 2nd CSF revealed a pleocytosis of 12 per mm³, protein of 36mg/dl, and glucose of 52mg/dl. Corticosteroid pulse therapy with acyclovir was initiated, after which the patient's neurological symptoms gradually improved and she was discharged.

Discussion

Ramsay Hunt syndrome is characterized by unilateral facial palsy and auricular skin eruption, with or without the involvement of auditory and vestibular function^{1~3)}. As a subgroup of the syndrome, facial palsy with trigeminal and upper cervical zoster has also been described. Furthermore, the facial palsies are sometimes accompanied by

lower cranial nerve palsies^{8~11)}. These cranial nerve palsies in principle appear unilaterally, although they are very rarely involved bilaterally¹²⁾¹³⁾. The generally unilateral occurrence of the palsies may be related to the theory that herpetic lesions tend to spread along unilateral continuous ganglia from the inflammatory focus in the geniculate or vagal ganglion. It has also been proposed that herpetic lesions spread through local meningitis^{7~11)}.

In recent years, zoster sine herpete with facial palsy or lower cranial palsies has been reported^{8~11)}. VZV DNA has been detected in the CSF in patients with facial palsy or cranial nerve palsy without cutaneous herpetic lesions¹⁴⁾¹⁵⁾. Osaki et al⁶ have reported zoster sine herpete with unilateral pharyngeal nerve (IX), vagal nerve (X), and accessory nerve (XI) palsies. Funakawa et al⁷ have reported a similar case, pointing out that diagnostic delay can occur due to an absence of skin lesions. In their case, the pharyngeal cervical brachial type of Guillain-Barré syndrome became a problem in the differential diagnosis.

Our two patients presented with IX and X palsies, and facial nerve (VII), IX, and X palsies, respectively. VZV infection was confirmed on the basis of increases in CSF antibodies or serum IgM antibodies for VZV. In one of the two patients, accurate diagnosis and the initiation of antiviral therapy was delayed due to the absence of skin lesions. In the lower cranial neuropathy due to VZV, the skin or mucosal lesions may have been overlooked because of small limited vesicles in the soft palate or laryngeal nerve regions¹⁶⁾. In the other patient, dissecting aneurysm was initially suspected due to

severe occipital pain accompanied by a brainstem lesion on MRI. An MRI pontine or medulla lesion can occur in VZV neuropathy¹⁷⁾. CSF findings or VZV antibodies including PCR are useful for diagnosing cranial neuropathy due to VZV in the absence of skin rash. In addition, VZV cranial neuropathy should be considered as a possible differential diagnosis when patients show unilateral IX and X or VII, IX, and X palsies.

References

- 1) Hunt JR : On herpetic inflammations of the geniculate ganglion. A new syndrome and its complications. *J Nerv Ment Dis* 34 : 73—96, 1907.
- 2) Hunt JR : A further contribution to the herpetic inflammations of the geniculate ganlion. *Am J Med Sci* 136 : 226—241, 1908.
- 3) Sweeney CJ, Gilden DH : Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 149—154, 2001.
- 4) Mayo DR, Boos J : Varicella zoster-associated neurologic disease without skin lesions. *Arch Neurol* 46 : 313—315, 1989.
- 5) Maeda J, Shiojiri T, Tsuchiya K, et al : Multiple cranial nerve palsies predominantly with marked dysphagia. *Rinshou Shinkeigaku* 32 : 524—526, 1992.
- 6) Osaki Y, Matsubayashi K, Okuyama K, et al : Polyneuritis cranialis due to varicella-zoster virus in the absence of rash. *Neurology* 45 : 2293, 1995.
- 7) Funakawa I, Terao A, Koga M : A case of zoster sine herpete with involvement of the unilateral IX, X and XI cranial and upper cervical nerves. *Rinshou Shinkeigaku* 39 : 958—960, 1999.
- 8) Kondo M, Hokezu Y, Nagai M, et al : A case of herpes zoster meningoencephalitis followed by involvement of cranial nerves IX, X, XI. *Rinshou Shinkeigaku* 34 : 720—723, 1994.
- 9) Kikuchi H, Yoshimura T, Hara H, et al : A case of multiple cranial neuropathy due to varicella-zoster virus infection : detection of involvement of cranial ganglia with MRI. *Rinshou Shinkeigaku* 35 : 814—816, 1995.
- 10) Doi H, Segawa F, Koyano S, et al : A case of Vernet's syndrome due to varicella zoster virus infection. *Rinshou Shinkeigaku* 41 : 695—697, 2001.
- 11) Miyazaki Y, Tajima Y, Sudo K, et al : A case of Ramsay Hunt syndrome initiated with hoarseness and dysphagia : Consideration on spreading mechanisms of cranial neuropathy. *Rinshou Shinkeigaku* 42 : 855—85, 2002.
- 12) Shoji H, Krauseneck P, Samtleben T : Contralateral facial palsy in a case of cervical zoster. *J Neurol* 217 : 75—78, 1997.
- 13) Shoji H, Hirose K, Uono M, et al : A case of facial diplegia following herpes zoster ophthalmicus. *Eur Neurol* 19 : 327—329, 1980.
- 14) Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, et al : Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology* 51 : 1202—1205, 1998.
- 15) Terada K, Niizuma T, Kawano S, et al : Detection of varicella-zoster virus DNA in peripheral mononuclear cells from patients with Ramsay Hunt syndrome or zoster sine herpete. *J Med Virol* 56 : 359—363, 1998.
- 16) Nishizaki K, Onoda K, Akagi H, et al : Laryngeal zoster with unilateral laryngeal paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 59 : 235—237, 1997.
- 17) Nagane Y, Utsugisawa K, Yonezawa H, et al : A case with trigeminal herpes zoster manifesting a long lesion of the spinal trigeminal nucleus and tract on MR T2-weighted image. *Rinshou Shinkeigaku* 41 : 56—59, 2001.

日本神経感染症学会役員

(2004年 4月1日現在)

顧問	井形 昭弘	石井 慶蔵	加地 正郎	萬年 徹
理事長	高須 俊明			
理事	糸山 泰人	岩田 誠	塩澤 全司	庄司 紘史
	古川 漸	森島 恒雄		
監事	松永 宗雄			
評議員	相原 正男	渥美 哲至	綾部 光芳	池田 修一
	犬塚 貴	井上 聖啓	上野 聰	内野 誠
	大澤 仲昭	大原 義朗	岡部 信彦	納 光弘
	梶 龍児	片山 宗一	金澤 一郎	亀井 聰
	岸田 修二	吉良 潤一	楠 進	葛原 茂樹
	熊本 俊秀	倉田 豊	倉根 一郎	栗原 照幸
	黒岩 義之	黒田 康夫	小島 重幸	小林 慎雄
	斎田 孝彦	斎藤由美子	作田 学	佐多徹太郎
	佐橋 功	塩見 正司	篠原 幸人	島津 邦男
	庄司 進一	新藤 和雄	錫村 明生	砂田 芳秀
	高島 郁夫	高嶋 幸男	高橋 光雄	高橋 洋一
	武内 可尚	竹内 博明	田代 邦雄	田中 正美
	辻 貞俊	寺尾 壽夫	赫 彰郎	東儀 英夫
	中島 健二	中嶋 秀人	中瀬 浩史	中野 今治
	成田 光生	西澤 正豊	西丸 雄也	二瓶 健次
	野村 恭一	服部 孝道	原 寿郎	平井 俊策
	広瀬源二郎	福内 靖男	福田 安雄	法化國陽一
	細矢 光亮	本藤 良	松本 博之	水口 雅
	水谷 智彦	水野 美邦	森松 光紀	柳澤 信夫
	山田 達夫	山田 正仁	山根 清美	山本 悅司
	湯浅 龍彦	吉川 哲史	芳川 浩男	好永 順二
	若山 吉弘			陸 重雄

日本神経感染症学会会則（2003年10月）

- 第一条** 本会は日本神経感染症学会（Japanese Society for Neuroinfectious Diseases）と称する。
- 第二条** 本会の目的は神経感染症の1. 成因, 2. 疫学, 3. 診断, 4. 治療, 5. 予防について基礎的及び、臨床的研究の発展を図り併せて社会へ成果を還元することを目的とする。
- 第三条** 本会の目的を達成するために次の事業を行う。
- (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
 - (2) 学会誌（NEUROINFECTION）の発行
 - (3) その他 本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業
- 第四条** 本会の正会員は、前条の目的にかなった調査・研究を行う研究者で評議員会によって承認されたものとする。会員は会費納入の義務を負う。
- 第五条** 役員（評議員、会長、理事、監事、理事長及び顧問）
1. 評議員は理事会により正会員より選出される。
 2. 評議員は本会の運営につき審議する。
 3. 理事は評議員の中より若干名選出される。
 4. 理事は、本会の運営に当たる。
 5. 理事の互選により理事長を選出する。
 6. 会長1名を評議員の中から選ぶ。会長の任期は1年とし、年次研究集会を担当する。
会長は評議員会及び総会を招集する。
 7. 会計監査のため評議員より1名の監事を依頼する。監事は理事を兼ねない。
 8. 助言者として若干名の顧問をおくことができる。
 9. 上記役員の任期は2年とし、再任を妨げない。
- 第六条** 会議（評議員会、理事会、総会）は、それぞれ以下の事項を担当する。
1. 評議員会は委任状を含め半数以上の評議員の出席をもって成立し、次の事項を審議決定する。
 - (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
 - (2) 学会誌の発行
 - (3) 会員の入会と退会
 - (4) 理事会の選出した役員の承認
 - (5) 会則の変更
 - (6) その他、本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業
 - (7) 次年度予算と前年度決算
 2. 理事会は会の運営に当たる。
 3. 総会は評議員会での審議決定の報告を受け、意見を述べることができる。
- 第七条** 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。
- 第八条**
1. 本会の経費は会費その他をもって充てる。
 2. 本会の会計年度は4月1日に始まり、3月31日に終わるものとする。
 3. 会員は年度初めまでに当該年度の会費を納入するものとする。
 4. 本会の毎会計年度収支決算はその前年度終了後監査を受け、評議員会の承認に付するものとする。
- 付則1.** 本会の事務局は、当分の間、久留米大学第一内科におく。
- 付則2.** 本会則は平成16年4月1日から実施する。
- 付則3.** 本会の会費は年額以下のごとく定める。
- 会 費 5千円
- 賛助会員会費 一口5万円、一口以上

「NEUROINFECTION」投稿規定

(2004年4月)

1. 投稿にあたって

- 1) 著者・共著者は日本神経感染症学会員に限らない。
- 2) 論文の内容は神経感染症に関連するものを広く採用する。
- 3) 投稿論文（原著、症例報告）は国内外の他雑誌に掲載されていないもの、あるいは投稿中でない論文に限る。なお、英文の原稿も受け付ける。
- 4) 投稿論文の採否は編集委員会での審査により決定する。
- 5) 論文審査料は無料とする。
- 6) 論文掲載料は無料であり、写真については原則白黒とする。ただし、カラー写真を希望する場合は実費を徴収する。
- 7) 別刷は有料とする。50部単位で実費を徴収する。
- 8) すべての論文の著作権は日本神経感染症学会に帰属する。

2. 論文の構成

投稿論文（原著、症例報告）：原著は、要旨300字以内、本文400字詰原稿用紙20枚（8,000字）以内、文献30以内、図表8個以内、英文抄録500語以内とする。症例報告は、6,000字以内、文献20個以内、図表6個以内、要約、英文抄録は原著と同じ。

	要約	本文	文献	図・表	英文抄録
原著	300字	8,000字以内	30個以内	8個以内	500語
症例報告	300字	6,000字以内	20個以内	6個以内	500語

3. 執筆要項

- 1) 原稿の送り先
〒830-0011 久留米市旭町67
久留米大学第一内科
日本神経感染症学会事務局 編集委員長 宛
- 2) 原稿はパソコンまたはワープロに限りA4判（1枚あたり2000字まで）で印刷したものとする。
- 3) 原稿ファイルを送ること。メディアはフロッピー、CD、あるいはMOでよい（OS、ソフトウェア、ファイル名を必ず記載のこと）。
- 4) 投稿論文の原稿はオリジナル1部、コピー2部（図表を含む）を送ること。
また、投稿論文の場合、共著者全員の署名（別紙参照）を一緒に送ること。
- 5) 表紙には和文、英文で表題、著者名、所属、連絡先を記す。
- 6) 表紙にはKey Wordsを英語と日本語で掲げる（5つまで）。
- 7) 投稿論文の場合、要旨について本文として、はじめに、目的、対象・方法、考察、結論または結語などの項目を掲げる、また、症例報告の場合、症例という項目を掲げてもよい。
- 8) 専門用語以外は当用漢字、現代仮名遣いを用い、句読点を正確に書く。
- 9) 外国語の固有名詞（人名、地名）は原語のまま用いる。すでに、日本語化して久しいものはなるべくカタカナとする。商標薬品名R、その他の固有名詞の頭文字は大文字とするが、文中の外国語単語（病名、その他）の頭文字は、ドイツ語名詞及び文頭の場合を除きすべて小文字とする。
- 10) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位で、m, cm, mm, cm², ‐, ‐, kg, g, mgなどとする。
- 11) 写真・図・表には必ず表題（必要に応じて説明も）をつける。また、組織標本には染色法と倍率を付ける。写真是原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは

21cm × 14cm を限度とする。

写真は原則として白黒とする。

- 14) 文献は本文に用いられたものを引用順に挙げ、引用番号は、本文中の引用箇所に肩番号で記す。また、文献は下記のように記載し、欧文雑誌の略名は最近の Index Medicus に従う。
 雜誌の場合、著者氏名：題名、誌名、巻数：起始頁—最終頁、西暦発行年
 書籍の場合、著者氏名：書名、版数、発行所名、発行地、西暦発行年、巻数、引用頁
 執筆者名：論文名、書籍名、編集者名、章（または巻）、発行所名、発行地、西暦
 発行年、引用頁（起始頁—最終頁）
 学会発表の抄録を引用するときは表題の最後に（会）、欧文発表の場合は（abstr）とする。
- 15) 引用文献の著者氏名は、3名以内の場合は全員を書き、4名以上の場合は3名連記の上、ほかあるいは et al. とする。

4. 引用文献例

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

編集後記

日本神経感染症学会誌Neuroinfection 9巻1号をお届けする。2003年10月の理事会において編集方針、即ち；理事長挨拶、歴代会長メッセージ、特別講演、シンポジウム（髄膜炎のUpdate、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）一現状と展望）、ヘルペス脳炎の診療ガイドラインなどに投稿原稿を加えた9巻1号を発行することが決定された。11月寄稿を依頼し、杏林舎との打ち合わせでは、表紙のスタイルは8巻1号に、字体等は臨床神経誌に準じ、写真はやや大きめにななどの編集方針を決めた。カラー印刷については、できるだけ多く採用したいと考えていたが、著者負担が大きくなるため1～2頁に限定することになった。第2回の塩澤会長の挨拶においては、世話人会などの当時の貴重なカラー写真が添えられており、学会として記録に留める意味も込めてカラー印刷にさせて頂いた。2004年1月末締め切り日に殆どの原稿は頂いたが、2～3の原稿を2月末まで待って出版社に発送することになった。

本学会の研究会時代から、神經免疫研究会、末梢神經研究会などの会則等参考にしてきたが、それぞれ学会へと発展を遂げ、原著報告を含むNeuroimmunology 神經免疫学 末梢神經Peripheral Nerveなどの充実した学会誌を発行されている。日本神経感染症学会の場合、神經内科、内科、小児科、基礎医学の先生方が主たる会員（390名）であり、本号では2編の投稿論文を掲載することができたが、今後、神経感染症に関する積極的な投稿をお願いしたい。

2004年の新年から部屋の掃除を行い、Power Book G4を設置し、編集、E-mailでの寄稿にも迅速に対応できるようにした。限られた期間の編集委員長となるが、本誌が神経感染症の発展に寄与することを心から願うものである。

(庄司紘史)

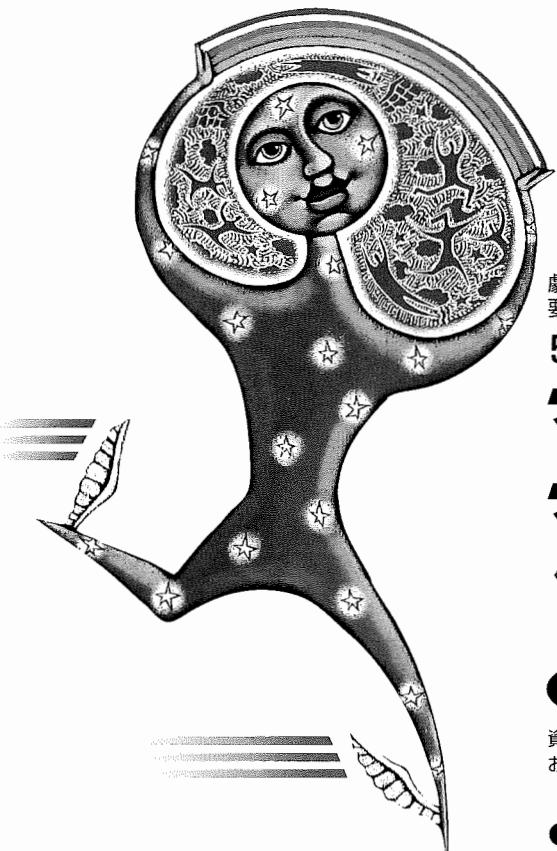
編集委員

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

「Neuroinfection」 第9巻 第1号

発行 平成16年5月1日

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



新発売

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

5-HT_{1B}/1D受容体作動型片頭痛治療剤

マクサルト®錠10mg

マクサルト^{RPD}錠10mg

〈安息香酸リザトリプタン錠・口腔内崩壊錠〉 [薬価基準収載]

発売元
Eisai エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

輸入販売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

資料請求先：エーザイ株式会社
お客様ホットライン室 ☎ 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)

● 効能・効果・用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意については添付文書をご参照ください

マクサルト®は米国メルク社の登録商標です。

2003年9月作成
MX 0309-2

08-2004-MXT-01-KYO-012-O



脳循環・代謝改善剤

[薬価基準収載]

サアミオン®錠・散
Sermion® (ニセルゴリン製剤)

[指定医薬品]

経口脊髄小脳変性症治療剤

[薬価基準収載]

セレジスト®錠5
CEREDIST® (タルチレリン水和物製剤)

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

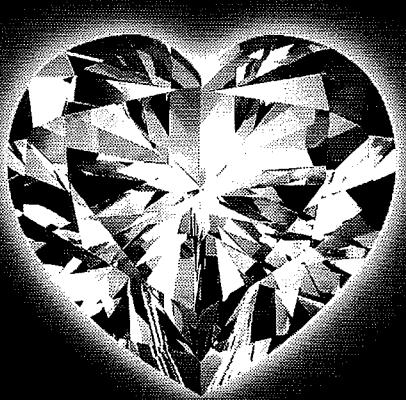
● 効能・効果・用法・用量・禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご覧ください。

守りたいものがあります。

〔資料請求先〕

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

2002年4月作成



BLOPRESS

持続性 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

指定医薬品、要指示医薬品*

ブロプレス[®]錠 2・4・8・12

(カンデサルタン シレキセチル錠)

* (注意-医師等の処方せん・指示により使用すること)

■ 効能・効果、用法・用量、禁忌・使用上の注意等について、添付文書をご参照ください。

■ 薬価基準: 収載

BLOPRESS[®]

〔資料請求先〕

△ 武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

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

(0308:A42)

ドパミン作動薬

劇薬 指定医薬品 要指示医薬品*

カバサール[®]錠 0.25mg 1.0mg

一般名: カベルゴリン

薬価基準収載

Cabaser[®]
CABERGOLINE

* 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

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

販売元 **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野19番48号

資料請求先 製品情報部

東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

製造元 **ファイザー株式会社**

東京都渋谷区代々木3丁目22番7号

資料請求先 マーケティングサービス部

東京都渋谷区代々木3丁目22番7号

2003年8月作成

ドパミンD₁、D₂作動性パーキンソン病治療剤

ペルマックス® 50μg 錠 250μg

Permax® (メシル酸ペルゴリド錠)

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

日本標準商品分類番号 87116

PMX-A003 (R0)
2003年4月作成

製造発売元<資料請求先>
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

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

禁録 (次の患者には投与しないこと)
既往に麦角製剤に対しての過敏症を有する患者

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁録を含む使用上の注意」、「用法・用量に関する使用上の注意」等については、製品添付文書をご参照ください。また、禁録を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

医療関係者向けペルマックス情報提供サイト
www.permax.jp
一般の方向けパーキンソン病情報提供サイト
www.parkinsons.co.jp

Lilly

Boehringer Ingelheim

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤

ビ・シフロール® 錠 0.125mg 0.5mg

BI-Sifrol®Tablets 0.125mg・0.5mg (塩酸プラミペキソール水和物製剤)

シフロールは登録商標です SIFROL is a registered trademark

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

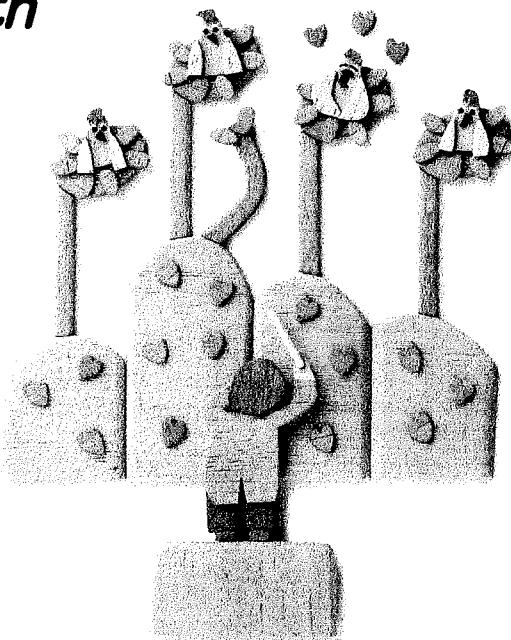
新発売

製造販売元
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
本社・研究所 / 〒666-0193 兵庫県川西市矢間3-10-1
資料請求先: 学術情報部
〒101-0064 東京都千代田区猿楽町2-8-8 住友不動産猿楽町ビル13階

2004年1月作成 (2004.1) CD

Communication for Health

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



主な事業内容

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



株式会社エスアールエル

本社:〒190-8567 東京都立川市曙町2-41-19

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

住友製薬

天然型インターフェロン- α 製剤

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

スミフェロン[®]300/DS300

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

スミフェロン[®]600/DS600

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

スミフェロン[®]900注

インターフェロン アルファ(NAMALWA)注射液

薬価基準収載

製造発売元 (資料請求先)

住友製薬株式会社

〒541-8510 大阪市中央区道修町2丁目2番8号

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

☎ 0120-03-4389

受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)

<http://e-medicine.sumitomopharm.co.jp>

■機能・効果・用法・用量・警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましては製品添付文書をご覧ください。



中外製薬
CHUGAI

Roche ロシュ グループ

ロセフィン 1gバッグ 新発売!

セフェム系抗生物質製剤

指定医薬品、要指示医薬品注)

薬価基準収載

ロセフィン®
Rocephin® 点滴静注用
1gバッグ

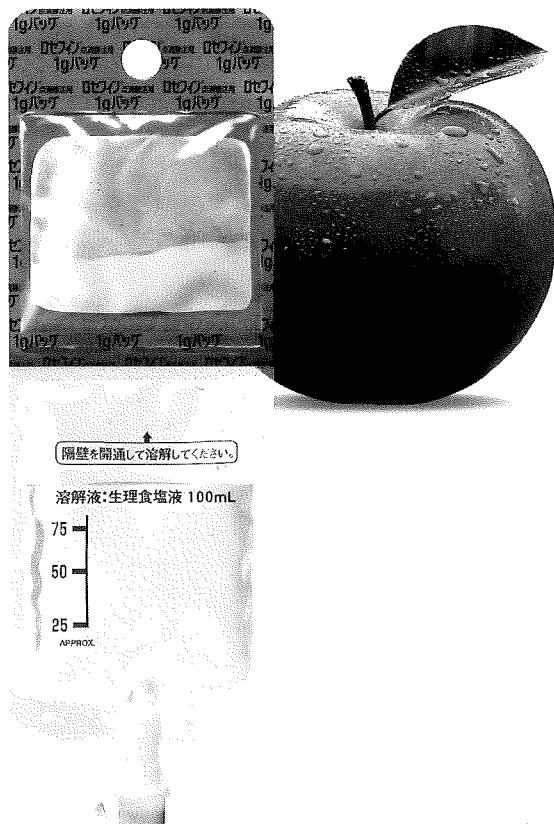
略号: CTRX

注射用セフトリアキソンナトリウム製剤

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

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

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

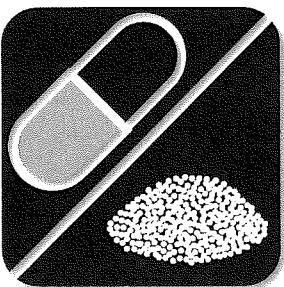
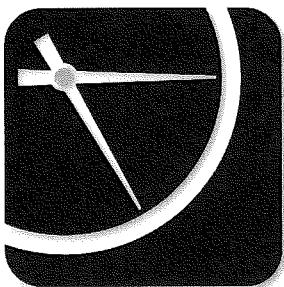
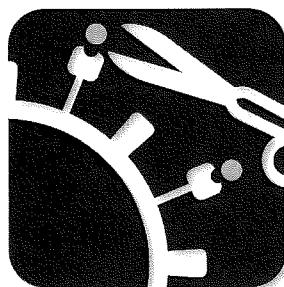


2003年6月作成



中外製薬
CHUGAI

Roche ロシュ グループ



抗インフルエンザウイルス剤

指定医薬品、要指示医薬品注)

薬価基準収載

タミフル® カプセル 75
Tamiflu® ドライシロップ 3%

リン酸オセルタミビル製剤

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

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

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

プロモーション提供

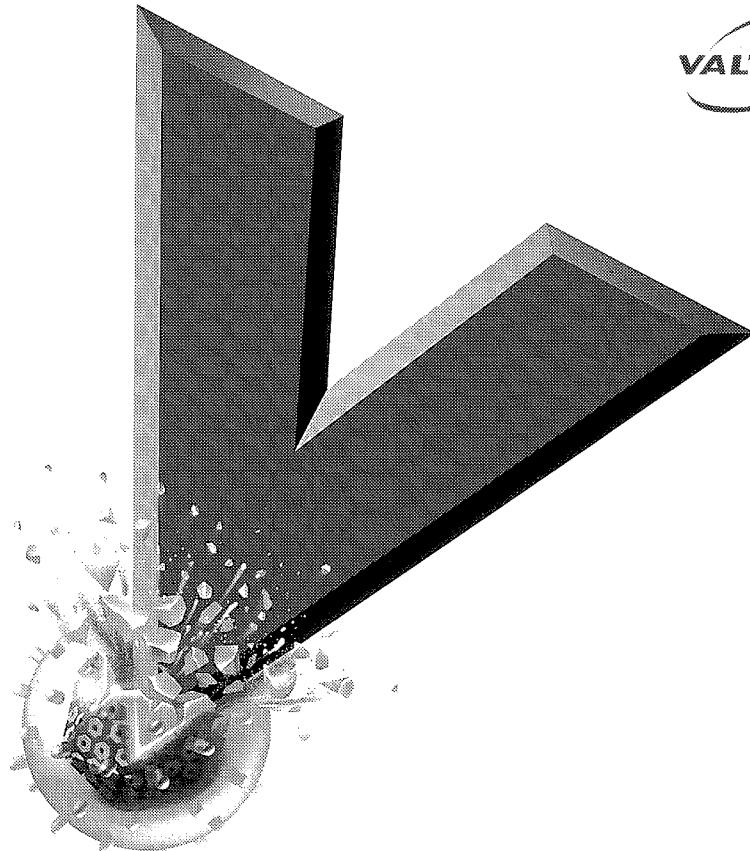


シオノギ製薬

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

2003年5月作成

帯状疱疹にも 単純疱疹にも



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

* 効能・効果

単純疱疹、帯状疱疹

* 用法・用量

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

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

* 用法・用量に関する使用上の注意

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

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

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

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

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

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

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

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

資料請求・問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

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

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

注)特に腎機能低下の可能性がある患者(高齢者等)には慎重に投与すること。

4. 副作用

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

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

重大な副作用

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

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

注)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

*2002年9月改訂(第4版)

抗ウイルス化学療法剤

指定医薬品 要指示医薬品(注意・医師等の処方せん・指示により使用すること)

薬価基準収載



プロモーション提携

シオノギ製薬

大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045

