

200730013B (2/2)

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の
解明から新たな治療法確立に向けた研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

(2/2冊)

主任研究者 高橋幸利

平成20 (2008) 年 3月

IV 研究成果の刊行物・別刷

15.

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎，他の脳炎・脳症との鑑別

庄司 紘史 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

1990年，単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）の九州・沖縄地区の調査を開始したが，その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis：ALE）が見いだされた．単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）への polymerase chain reaction（PCR），HSV抗体が陰性で，magnetic resonance imaging（MRI）上，側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした^{1,2)}．ヘルペス脳炎，傍腫瘍性辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis：PLE）とスペクトラムを組む新しい亜型と考えられ，大脳辺縁系が感染・免疫の場になっていることが注目された．

2002年，非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会（国立国府台病院），2004年第9回，2006年第11回，日本神経感染症学会における“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎”をめぐるシンポジウムを経て病因論を含め大きく進展した．ヘルペス脳炎と一部オーバーラップするが，新たな免疫学的病態が含まれ，鑑別上重要性が増してきている．

1. 筆者らの症例群

1994年の筆者らの原著4症例は，①急性辺縁系脳炎，②両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示す，③髄液では軽度の細胞増加，蛋白増加を認める，④髄液からのPCR，酵素抗体法（enzyme immunoassay：EIA，enzyme-linked

immunosorbent assay : ELISA) で HSV-1, HSV-2 陰性, ⑤悪性腫瘍の合併はなく, 傍腫瘍性症候群は否定的, ⑥比較的経過は良好, などで定義づけられる.

さらに筆者らは, 1996 ~ 2001 年にかけての 6 例を追加報告³⁾したが, 年齢は 18 ~ 73 歳(平均 40.5 歳), 2 例を除いて久留米近郊の発症である. 臨床像は, 発熱, 意識障害, 痙攣発作, 近時記憶を中心とした記憶障害がみられ, 髄液細

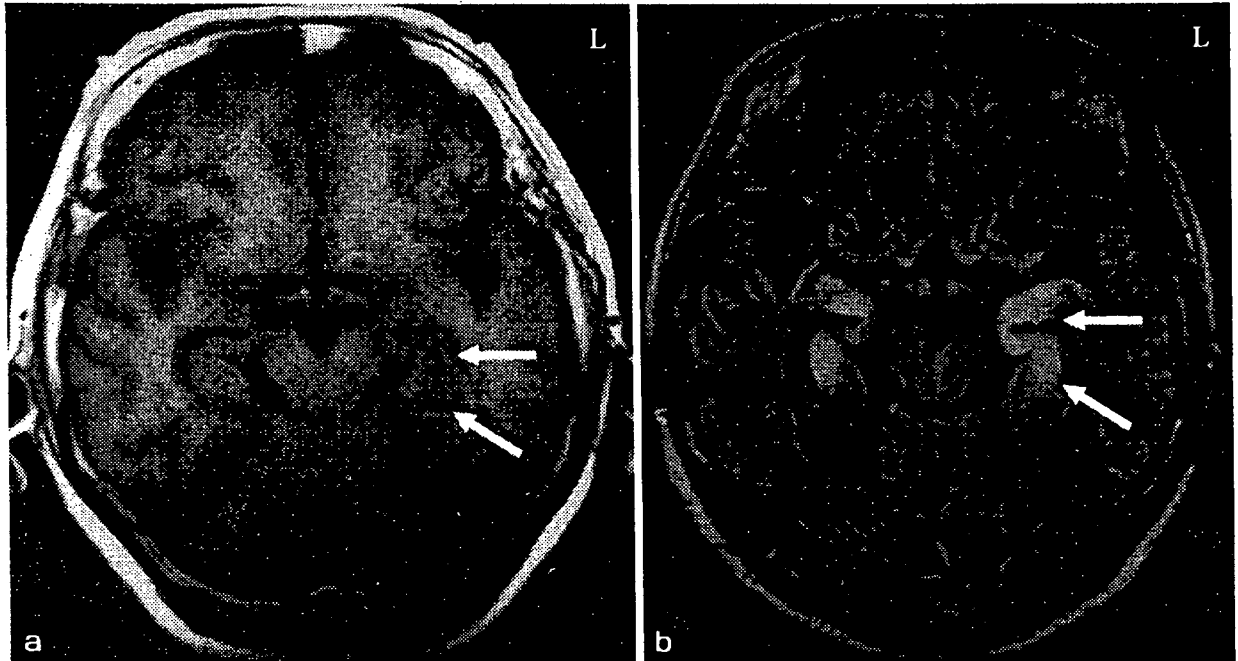


図 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の MRI 画像

両側海馬・扁桃体の異常信号病変に注目 (a 矢印). a: 急性期 T1 強調像. b: 回復期 FLAIR 像.

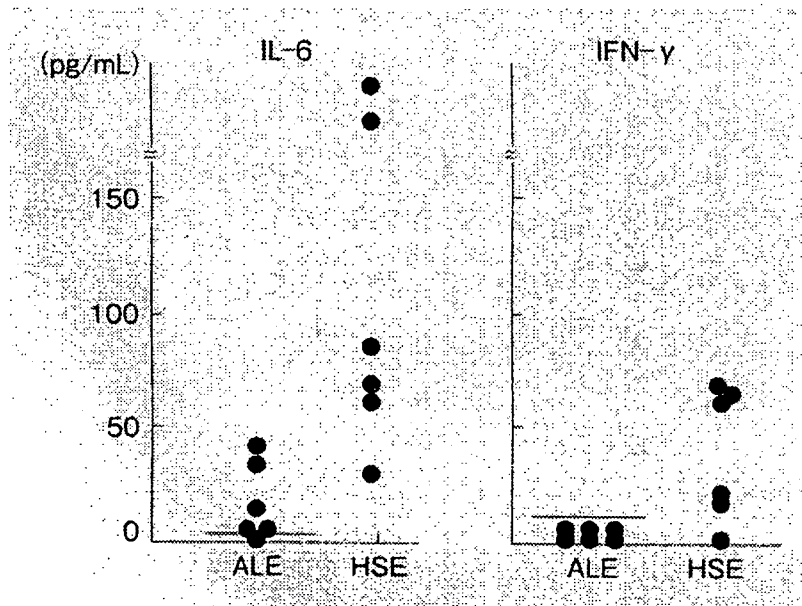


図 2 単純ヘルペス脳炎 (HSE) と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) のサイトカインの差異

胞増加は軽度にとどまっていた。ウイルス学的検査では, HSV-1, HSV-2 などヘルペスウイルス群 PCR 陰性, 抗体価の検査で一部既感染と思われる所見を認めた。MRI では, 両側海馬・扁桃体の異常病変を示し, 急性期で下角の狭小化 (浮腫) を認め, 回復期には下角の拡大 (萎縮) がみられた (図 1)。4 症例において単一フォトン断層撮影 (SPECT) を検討したが, MRI 病変よりやや広い hypoperfusion 領域を呈していた。脳波上, 2 例において急性期に周期性一側てんかん型放電 (periodic lateralized epileptiform discharges : PLEDs), 周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD) を示した。

ALE 6 例の急性期髄液で炎症性サイトカイン—腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF)- α , インターロイキン (interleukin : IL)-1 β , IL-6, インターフェロン (interferon : IFN)- γ を測定し, ヘルペス脳炎と 6 例の急性期髄液を対照として比較した。ヘルペス脳炎では IL-6, IFN- γ が増加していたのに対して, ALE では IL-6 が軽度の増加を示したが, IFN- γ は検出されなかった (図 2)。ALE の発症機序には, 直接のウイルス感染というより, 免疫学的な発症機序を推論した。

2002 年の緊急検討会を契機に多くの症例が集積され, さらには剖検例が報告されるに至った⁴⁻⁶⁾。従来, PLE は亜急性もしくは慢性の経過をとると考えられていたが, ALE 治癒後に卵巣奇形腫が発見された症例のように, 急性発

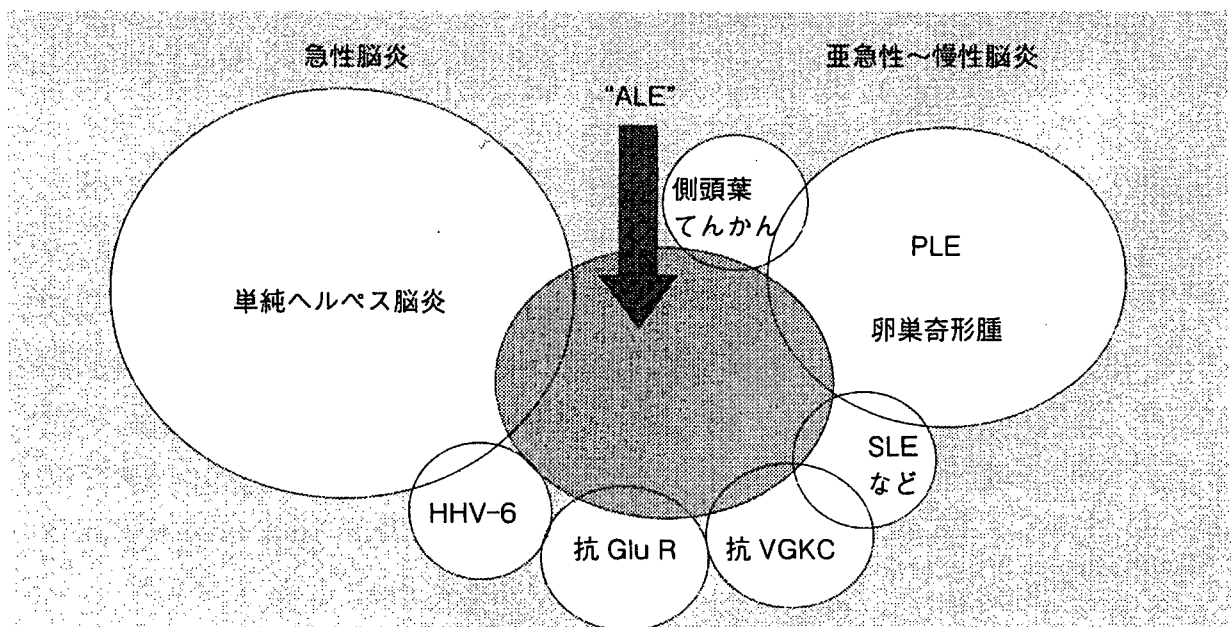


図 3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) の位置づけ

PLE : 傍腫瘍性辺縁系脳炎, SLE : 全身性エリテマトーデス, HHV-6 : ヒトヘルペスウイルス 6, Glu R : glutamate receptor antibody, VGKC : カリウムチャネル

症もあることが判明した。Sjögren 症候群や全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎の存在も指摘された。湯浅らは、抗グルタミン酸受容体 (Glu R) 抗体陽性で MRI 陰性例を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE) として報告した⁷⁾。しかし、その4例では、症例1において錐体路・錐体外路徴候を含み⁸⁾、その連続性のあるとされる林ら⁹⁾の症例では、小脳症状を呈し、より幅広く辺縁系脳炎としてとらえていると考えられる。多彩な病態が明らかにされてきており、症候学的にも解析が進んでいる (図3)。

2. 単純ヘルペス脳炎と ALE, PLE はオーバーラップする

ヘルペス脳炎と PLE との関連を示唆する具体的な症例として、Sharshar ら¹⁰⁾は抗 Hu 抗体陽性のヘルペス脳炎の剖検例を報告している。筆者らは、両側辺縁系・海馬に MRI で限局した高信号病変を認めたヘルペス脳炎例で、その後、肺小細胞癌の合併が判明し、ヘルペス脳炎、ALE, PLE の関連性を示すと考えられる症例を以下に提示する¹¹⁾。

症例：75歳，男性

主訴 痙攣発作，意識障害

現病歴：1994年11月18日，突然意識障害（ぼんやりした感じ）を呈したが数分で回復した。27日，失見当識および左手に部分発作を数分～10分程度認めた。28日，再び左手より始まる同様の痙攣発作が出現し，翌日異常行動もみられたため当院受診，入院となった。

入院時，体温 37.4 °C，Japan Coma Scale (JCS) 10，髄膜刺激症状なし，四肢の運動麻痺はなく，Babinski 徴候両側陰性。血清 HSV EIA IgG 61.9。髄液所見は，圧 170 mmH₂O で無色透明，髄液細胞数 10/mm³ と単核球優位の増加，蛋白 37 mg/dL，IL-6 24.7 pg/dL（正常 < 9.7），IFN- γ 6 pg/dL（正常 < 46.6），EIA IgG 5.2，HSV に対する PCR 法は陽性であり，ヘルペス脳炎と診断した。胸部 X 線所見では両肺野に浸潤影を認め，縦隔リンパ節腫大を認めた。頭部 MRI では，右側優位に側頭葉内側・海馬周辺に T1 強調画像で低信号，T2 強調画像で高信号域を認めた。

入院後，急速に意識障害・痙攣を呈し，12月5日よりアシクロビル 1,500 mg/日の点滴静注を開始し，14日間投与。1995年1月より意識レベル低下 (200/JCS)，痙攣頻発，発熱，胸部 X 線所見において肺炎の増悪・肺門リ

リンパ節腫大を認め、縦隔リンパ節腫大に対して行った胸部 CT で肺癌が疑われ、経気管支的肺生検で小細胞癌と診断された。

3月7日転院して経過観察されていたが、状態が悪化し4月24日死亡、剖検は了解されなかった。保存していた髄液を用いた免疫組織化学において、大脳および小脳、脳幹の広汎な神経細胞の主に核を染める、既知の抗 Hu, Ta (Ma2), Ma 抗体などとは異なる抗神経抗体が検出された。

本例の場合、MRI で両側海馬に限局した病変を示し、髄液 IL-6 軽度増加、IFN- γ 正常のヘルペス脳炎例で、併せて肺小細胞癌を合併し、抗神経抗体が検出された症例である。ヘルペス脳炎と ALE, 免疫機序による PLE が共存した可能性が考えられる。Sharshar らの剖検例では、HSV と抗神経抗体の関連を言及している。Blumenthal ら¹²⁾ は、異なる機序とされるが、ヘルペス脳炎と Ma2 関連の PLE を報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり、追加症例が期待される。

3. ALE と周辺疾患 (表 1)

ALE の病因は多彩とされ、1 症候群としてとらえられ、病因別の名称に切り替わりつつある。ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE, 自己免疫疾患性、抗 Glu R 抗体関連、抗カリウムチャネル (voltage-gated potassium channels : VGKC) 抗体関連などが問題になっている。ウイルス関連では、ヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus : HHV)-6 の急性辺縁系脳炎の報告が増加している。幹細胞移植後や薬剤過敏性症候群などの免疫不全状態において発症しており、健常者での発症とは異なると考えられるが、海馬脳症 (hippocampal encephalopathy) ともよばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。抗 Glu R 抗体関連では、厚生労働省研究班での多数例の解析が進んでいるが、統合失調症様症状の先行が少なくないことが明らかにされている¹³⁾。PLE では通常、亜急性である点、抗 VGKC 抗体関連¹⁴⁾ においては低 Na 血症、脳症型が多いなどの特徴がある。橋本脳症におい

表 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) と周辺疾患

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

VGKC : カリウムチャネル

て、辺縁系脳炎・脳症型がみられる点に注意が必要である。

周辺疾患には、てんかん関連、亀井¹⁵⁾は若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJFNHE) として、精神症状を主徴として急性発症し、重篤な経過で慢性経過をたどるが、最終的には経過の良いび慢性全脳炎の一群の存在を報告している。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見される。亜急性や慢性の非定型例もみられる。

4. まとめ

海馬・扁桃体などに限局した辺縁系脳炎・脳症が臨床レベルで診断・治療が可能となった意義は大きく、病態・病因別に解析されている。名称は病因別に切り替わりつつあり、ウイルス関連辺縁系脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎、自己免疫疾患性辺縁系脳炎、抗 Glu R 抗体関連、抗 VGKC 抗体関連、てんかん関連、非ヘルペス性急性脳炎などの名称が用いられている。鑑別には、HSV、HHV-6 などのヘルペスウイルス群を含む各種ウイルス PCR・抗体検査、腫瘍マーカー、SS 抗体、甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体など自己免疫疾患、抗 Glu R 抗体、抗 VGKC 抗体などの検索を行う。

ALE の初期治療は、アシクロビル (ACV) の点滴投与に副腎皮質ステロイドの適応を検討する。併せて、ヘルペス属ウイルス、自己免疫抗体などの検索を行い、ヘルペス脳炎との鑑別を進めることが重要である。

他の脳炎・脳症との鑑別

脳炎は中枢神経系感染症において頻度の高い疾患群であるが、ヘルペス脳炎と鑑別すべき脳炎・脳症にはほかのウイルス性脳炎、二次性脳炎、急性散在性脳脊髄炎、エイズ (AIDS) 脳症、脳膿瘍などがあげられる。その病原はウイルス、細菌、原虫、寄生虫など多岐にわたる (表 2)。脳炎は、脳実質の炎症を主体とし、発熱など一般炎症所見とともに意識障害、大脳巣症状、髄液所見では細胞数増加がみられる¹⁶⁾。しばしば、髄膜刺激症状を随伴し髄膜脳炎としてみられる。急性脳症では、意識障害を主徴とし、髄液細胞増加を欠く。病因ウイルスには、ヘルペスウイルス、日本脳炎ウイルス、風疹ウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルスなどがあげられる (表 3)。

表 2 単純ヘルペス脳炎の鑑別対象となる脳炎・脳症

●ウイルス性脳炎 ほかのヘルペスウイルス群による脳炎・脳症 日本脳炎, 二次性脳炎
●インフルエンザ脳症・脳炎
●AIDS 脳症
●急性散在性脳脊髄炎
●脳膿瘍, 脳静脈洞血栓症
●遅発性ウイルス感染症, プリオン病
●神経梅毒
●原虫感染症 脳マラリア トキソプラズマ脳炎

表 3 ウイルス性脳炎の主たる病因ウイルス

1. DNA ウイルス 単純ヘルペスウイルス 1・2 型 水痘-帯状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス Epstein-Barr ウイルス HHV-6, HHV-7 JC ウイルス アデノウイルス
2. RNA ウイルス コクサッキーウイルス A・B 群 エコーウイルス 日本脳炎ウイルス ムンプスウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス 狂犬病ウイルス インフルエンザウイルス A・B 型 HTLV-1 HIV

最近, 悪性腫瘍や高齢者の増加, 免疫抑制薬の長期投与, 臓器移植や AIDS など免疫不全状態に伴い, 通常病原性をもたないウイルス, 真菌, 原虫などによる中枢神経系 (CNS) の日和見感染症が増加傾向にある。一方, グローバル化とともに予期しない新たな神経感染症が出現してくる可能性がある。脳マラリア, 狂犬病, 西ナイル脳炎なども鑑別にあげられる。なお, 急性脳炎は, 5 類感染症に該当し, 届け出が義務づけられている¹⁷⁾。

1. ほかのヘルペスウイルス群による脳炎・脳症 (表 4)

ほかのヘルペスウイルスとして, 水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV), Epstein-Barr ウイルス (Epstein-Barr virus : EBV), サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV), HHV-6 などの CNS 感染症も健常人において, あるいは AIDS など免疫不全宿主において増加傾向にある。

治療薬としては抗ヘルペスウイルス薬を基本とするが, 免疫学的な関与が推論され, 副腎皮質ステロイドの適用される病態も少なくない。

HSV 脳幹脳炎

HSV 脳幹脳炎はヘルペス脳炎とオーバーラップするが, 意識障害, 顔面神経, 舌咽・迷走神経麻痺, 運動失調などの出現頻度が高い。Bickerstaff 型脳幹脳炎

表4 ヘルペスウイルス群と中枢神経系感染症

ウイルス	皮膚・粘膜感染	中枢神経系感染症
単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)	口唇ヘルペス	辺縁系脳炎, 脳幹脳炎
単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2)	性器ヘルペス	脊髄炎, 髄膜炎
水痘-帯状疱疹ウイルス (VZV)	水痘 帯状疱疹	脳炎, 脳症, 小脳炎 脳炎, 脊髄炎, 髄膜炎
サイトメガロウイルス (CMV)		脳炎, 脳室炎, 根脊髄炎
Epstein-Barr ウイルス (EBV)	伝染性単核症	脳炎, ADEM, 小脳炎
ヒトヘルペスウイルス6,7 (HHV-6,7)	突発性発疹症	脳炎, 辺縁系脳炎

と異なり、眼球運動障害を欠く症例が多く、橋、延髄など下部脳幹を主座とする。

治療はアシクロビルと副腎皮質ステロイドを併用する。

HSV-2 型脳炎

HSV-2による新生児ヘルペスは、主として産道感染による全身型と局在型に分けられているが、いずれも脳炎を含む病型で致命率がきわめて高い。成人例では性器ヘルペス感染に随伴した髄膜炎、脊髄炎が一般的である。一方、AIDSの日和見感染としてのHSV-2による急性脳炎の報告がみられる。HSV-1型ヘルペス脳炎との鑑別は型特異ELISA抗体、PCRでの制限酵素切断パターンによる。

水痘、帯状疱疹に伴う脳炎

中枢神経系 (CNS) 感染症としては脳炎、遅発性対側片麻痺、脊髄炎、髄膜炎などと多様性がある。最近では、AIDSに伴った日和見感染的なVZV脳炎の報告が増加している。これらは皮疹を欠く点で注意を必要とする。

診断には、通常、帯状疱疹では皮疹が髄節性の分布である点、VZVへのCF抗体、PCRでのVZVゲノムの検出による¹⁸⁾。

Epstein-Barr ウイルス脳炎

Epstein-Barr ウイルス (EBV) はBリンパ球を標的とし炎症性と腫瘍性の両側面の性質を有し、CNS感染症には脳炎、脳症、小脳炎、脊髄炎など多彩な臨床像を示す。最近のEBV関連CNS感染症では、脱髄性疾患に位置づけられるADEM例が少なくないこと¹⁹⁾や、慢性EBV感染症においては、大脳基底核石灰化症、再発例脳炎や慢性脳炎例の報告がみられる。AIDSにおいてはEBV関連のCNSリンパ腫の増加も注目されている。

診断・鑑別には, 伝染性単核症に随伴する点を参考にし, 各種 EBV 抗体, PCR 検索を進める.

サイトメガロウイルス CNS 感染症

AIDS などの免疫不全宿主における脳炎・脳症の報告が増加しているが, とくに, サイトメガロウイルス (CMV) 脳室炎, び慢性脳炎, 多発神経根脊髄炎の頻度が高い. これらの診断には髄液 PCR を行う.

治療は, ガンシクロビル, ホスカルネット, シドフォビルなどが用いられる.

ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎・脳症

乳幼児の CNS 感染には, 痙攣, 脳症, 髄膜炎などが報告されているが, 病態には一部血管炎によるものが含まれる. 成人では臓器移植あるいは重症薬疹患者におけるヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 辺縁系脳炎・脳症の報告が増加している.

治療にはアシクロビル, 副腎皮質ステロイドなどが用いられているが, 有用性は確立されていない. 診断には, 髄液 PCR が有用である.

B ウイルス脳炎

サルのヘルペスウイルス, B ウイルス (B virus, herpesvirus simiae) はマカク属サルを自然宿主とし, 時に口内炎など起こす. ヒトでは実験室などで咬まれたり, サルの腎臓の組織培養に従事して感染するなど重篤な急性脳脊髄炎が知られている. 診断上, 実験用, あるいはペットとしてのサルによる咬傷, 擦過傷などについての問診が大切である.

2. ほかのウイルス性脳炎・脳症

日本脳炎

日本脳炎は日本ではまれな疾患となっているが, 2002 年 8~9 月にかけて, 広島, 岡山など中国地区において 6 症例の流行がみられた²⁰⁾. 毎年夏から秋にかけて日本脳炎ウイルス保有蚊・ブタの発生が西日本を中心に報告されており, 日本脳炎ウイルスに対する免疫がないか低下した人にとっては, 依然として脅威であることを示している. インド, タイなどの流行地域からの輸入感染症としても起こりうる.

診断には, 日本では 7~9 月にかけての発症, 振戦, 不随意運動などの錐体外路徴候や片麻痺の頻度が高い点, 視床, 基底核, 黒質に好発する MRI 画像上の病変分布も参考にする (図 4). 確定診断には, CF, HI 抗体価, 髄液から

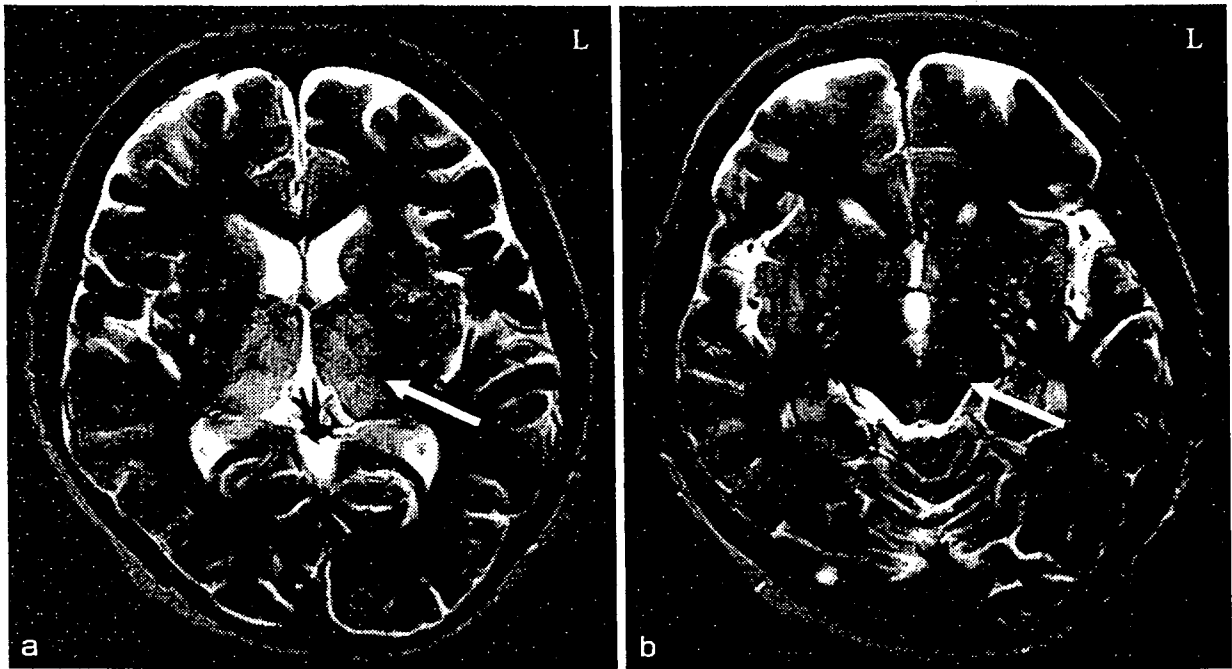


図4 日本脳炎のMRI画像

両側視床、基底核 (a 矢印)、黒質病変 (b 矢印) が診断の参考になる。

の日本脳炎ウイルスへのPCR法を行う。4類感染症（全数把握）である。

一方、同じフラビウイルスによる西ナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病であるが、1999年ニューヨークに発生してアメリカ全土に拡大し大きな脅威となっている。現在のところ、日本へは西ナイル熱の輸入感染症1～2例の報告にとどまっている。

二次性脳炎

麻疹、風疹、ムンプスなどに伴って意識障害、痙攣を認める場合、二次性脳炎が考えられる。麻疹、風疹、インフルエンザ、水痘に随伴した脳炎・脳症などは流行性に一致して発症する。通常、発疹1週間後に脳炎症状が発症する。

インフルエンザ脳症・脳炎

日本において、1990年代流行シーズン以降、各地でインフルエンザ流行期に一致した、小児の急性脳症・脳炎の報告が増加している。年間100～300例発症しているが、ほとんどが5歳以下の小児の罹患で、類似の髄液細胞数の増加を伴う成人インフルエンザ脳炎例の報告も散見される。ウイルス学的検索では、髄液からインフルエンザウイルスはPCR陰性で、末梢血IL-6の上昇がみられ、サイトカインストームによる発症機序が考えられている。アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸は予後のリスクファクターにあげられ、禁忌とされている²¹⁾。Reye症候群、視床病変を中心とした急性壊死性脳症などの類縁疾患群を形成している。

狂犬病

狂犬病は狂犬病ウイルスによる人獣共通感染症である。潜伏期は1～3か月、アジア地区では多発しており、2006年、日本において、フィリピン滞在歴と狂犬による咬傷歴のある2例の狂犬病患者が発生した。不安感、痙攣、咽頭・喉頭の筋肉の痙攣麻痺、呼吸筋や四肢麻痺が起こる。診断は、流行地での受傷歴を参考にする。4類感染症である。

HIV 脳症 (AIDS 脳症)

ヒト免疫不全症ウイルス1型(human immunodeficiency virus type 1: HIV-1)による後天性免疫不全症候群(AIDS)はアフリカ、アジアにおいて現在でも増加傾向にある。AIDS 脳症は認知障害、運動機能障害、行動異常を主体とし、亜急性ないし慢性に進行して高度の痴呆状態になる。髄液所見では、細胞数・蛋白軽度増加、CT・MRI所見は大脳皮質の萎縮、脳室の拡大、白質の異常信号などがみられる。他方、CNS日和見感染症として、トキソプラズマ脳炎、クリプトコッカス髄膜炎、CMV感染症、進行性多巣性白質脳症などの頻度が高い²²⁾。

3. 急性散在性脳脊髄炎

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)は急性に発症し中枢神経散在性白質病変を呈する疾患で、ウイルス感染後やワクチン接種後、特発性に分類されている。副腎皮質ステロイドが有用である点、ヘルペス脳炎との早期の鑑別が重要である。

ADEMでは頭痛、運動障害、排尿障害の頻度が高く、MRI FLAIR像で白質優位の多発性病変が認められる。ただし、初期では40%の陽性率にすぎない²³⁾。髄液所見は、細胞数増加、蛋白増加、IgG上昇を認め、一部の症例ではオリゴクローナルバンド、ミエリン塩基性蛋白が陽性となる。

4. 脳膿瘍・脳静脈洞血栓症

脳膿瘍とは、脳の隣接器官あるいは遠隔臓器から直接または血行性伝播により脳実質内に膿が貯留した疾患をいう。原因菌には、黄色ブドウ球菌、好気性連鎖球菌などが多いが、腸内細菌、嫌気性菌などもまれではない。感染経路は、脳組織に隣接した中耳、副鼻腔、口腔の感染、あるいは肺、心臓などの感染巣からの血行性感染などで、鑑別には、造影CT・MRIでのリング状の造影効果

を参考にする。発病初期では、髄膜脳炎としてみられる点、ヘルペス脳炎との鑑別も問題になる。

脳静脈洞血栓症は、妊娠、産褥に関係するものが比較的多く、感染症に伴うものは5～10%とされる。感染性では、海綿静脈洞、横静脈洞で頻度が高い。上矢状静脈洞の場合、急性の痙攣、意識障害がみられ、造影CT、MRIで静脈洞内の血栓による欠損像(empty delta sign)を示す。間接的所見として静脈洞周囲の皮質・皮質下の浮腫や出血などがみられる。

5. 遅発性ウイルス感染症、プリオン病

亜急性硬化性全脳炎

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は小児にみられる麻疹ウイルス変異株の持続感染による慢性進行性脳炎である。学業成績の低下、性格変化などで発症し、ミオクローヌス発作、次いで除脳硬直に陥る。血清および髄液中の麻疹ウイルス抗体価の上昇(HI, CF, 中和抗体)、髄液中のIgG indexの上昇、脳波で周期性同期性放電(PSD)がみられる。

進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)はJCウイルスの日和見感染による。AIDSなど免疫不全をきたす基礎疾患のもとに、多彩な神経症状が発現したらPMLを考慮する。

CT・MRIでは大脳白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在する。脳波はび慢性徐波化を呈し、髄液には著変はない。PCR法による髄液からのJCウイルスゲノムの検出が有用である。

Creutzfeldt-Jakob病、プリオン病

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)、プリオン病は人獣共通致死性感染症である。発熱、髄液細胞増加などの炎症所見を欠き、急性脳炎とは概念を異にする。ヒトでは、孤発性、感染性、遺伝性の3つに分けられる。孤発性では、進行性の痴呆、ミオクローヌス、錐体路・錐体外路障害などが特徴的で、1～2年以内に無動性無言に陥る。MRIで大脳皮質、基底核の高信号病変、鋭波から成るPSDがみられる。最近、日本でも狂牛病関連の変異型CJDの報告はみられたが、若年発症で比較的経過は長い²⁴⁾。

6. 神経梅毒

神経梅毒とは、梅毒スピロヘータ (*Treponema pallidum*) の神経系への感染より数か月から数年して出現する神経障害をいう。ペニシリンの導入により神経梅毒の頻度は激減したが、AIDS の出現により増加傾向にある。最近では実質性神経梅毒よりも髄膜血管型が増加している。髄膜血管型は、髄膜炎、血管炎の合併でヘルペス脳炎類似の辺縁系病変を呈することがある。スクリーニングには、血清・髄液の梅毒反応 (STS) で診断する。進行麻痺では、初感染後 10～20 年経過して慢性の精神症状が出現する。

7. 原虫・寄生虫感染症

脳マラリア

脳マラリアでは、熱帯熱マラリアでの脳症が問題になる。日本では、アフリカ、東南アジアからの輸入マラリアとしてみられる。流行地への滞在歴を参考にして、有熱時の末梢血 Giemsa 染色での原虫の検出が決め手である。

脳トキソプラズマ症

脳トキソプラズマ症は AIDS の日和見感染症として増加している。トキソプラズマ脳炎では単発あるいは多発性腫瘤性病変を示し、原発性中枢神経系リンパ腫との鑑別を要する。治療は、ピリメタミン、スルファジアジンを用いる。

日本住血吸虫症

日本住血吸虫症では、急性期に中毒性脳症状、慢性期には肉芽腫をつくり、脳腫瘍症状を示すことがある。

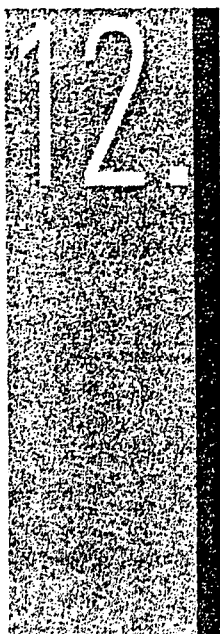
まとめ

ヘルペス脳炎と鑑別すべき脳炎・脳症には、ヘルペスウイルス群 CNS 感染症、ALE、ほかのウイルス性脳炎、ADEM、脳膿瘍などがある。脳炎は、一般炎症所見とともに意識障害、痙攣、大脳局在症状を主徴とするが、急性脳症の場合、意識障害を前景とし、髄液での細胞増加はみられない。ADEM の初期症状では、頭痛、運動障害、尿閉などの排尿障害の頻度が高い。AIDS など免疫不全状態に伴い、通常病原性をもたないウイルス、真菌、原虫などによる CNS 日和見

感染症が増加傾向にある。一方、グローバル化とともに予期しない輸入感染症としての脳マラリア、狂犬病、西ナイル脳炎なども問題になる。

■文献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ほか. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 1994; 34: 1083-8.
- 2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al. Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Mult Scler* 1996; 2: 83-7.
- 3) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis. Cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
- 4) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—そのⅠ 2003; 59: 1-56.
- 5) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—そのⅡ 症例集 2003; 59: 112-94.
- 6) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al. Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett* 2006; 394: 5-8.
- 7) 根本英明, 湯浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE). *Neuroinfection* 2005; 10: 44-6.
- 8) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. *精神内科* 2005; 59: 45-50.
- 9) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利ほか. 抗グルタミン酸受容体抗体 $\delta 2$, $\epsilon 2$ をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例. *臨床神経* 2005; 45: 657-62.
- 10) Sharshar T, Auriant I, Dorandeu A, et al. Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis — a clinico-pathological study. *Ann Pathol* 2000; 20: 249-52.
- 11) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med* 2005; 44: 1006-8.
- 12) Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2006; 67: 146-9.
- 13) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291-302.
- 14) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalopathy. *Brain* 2004; 127: 701-12.
- 15) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩* 2004; 48: 827-36.
- 16) Shoji H, Azuma K, Nishimura Y, et al. Acute viral encephalitis: The recent progress. *Intern Med* 2002; 41: 420-8.
- 17) 感染症の診断・治療ガイドライン 2004. *日本医師会誌* 2004; 132: 43-59.
- 18) Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 48A-56A.
- 19) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003; 42: 33-40.
- 20) Ayukawa R, Fujimoto H, Ayabe M, et al. An unexpected outbreak of Japanese encephalitis in the Chugoku district of Japan, 2002. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 63-6.
- 21) 森島恒雄, 富樫武弘, 中村祐輔ほか. インフルエンザ脳症ガイドライン. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班編. 2005.
- 22) 岸田修二. AIDS に伴う脳炎・脳症. *日内会誌* 2006; 95: 1286-90.
- 23) 葛原茂樹. ウイルス性脳炎 (AVE) と急性散在性脳脊髄炎 (ADEM). *Neuroinfection* 2006; 11: 1 (抄録).
- 24) 厚生労働省特定疾患対策事業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. 2002.



単純ヘルペス脳炎における免疫学的知見

市山高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
古川 漸 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

はじめに

ヘルペス属のウイルスの多くは脳炎・脳症を引き起こすが、その免疫学的病態はいまだ解明されていない。動物実験などで比較的研究されている単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) についても局所感染のメカニズムは不明で、いかなる免疫応答を経て脳炎を惹起するかなど解明されていない面が多い。

本稿では、HSE を中心に現在までに明らかになっている免疫学的知見について、筆者らのサイトカイン解析の成績を加えて述べる。

炎症とサイトカイン

炎症にかかわるサイトカインには、①炎症を助長・賦活させる狭義の炎症性サイトカイン：腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α 、インターロイキン (interleukin : IL)-1, IL-6 など、②種々の細胞を炎症局所に遊走させるケモカイン：IL-8, regulated upon activation normal T-expressed and presumably secreted (RANTES), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) など、③血管内の細胞を炎症局所へ集簇させるための接着分子：intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin など、④炎症を抑制する抗炎症性サイトカイン：IL-10, トランスフォーミング増殖

因子 (transforming growth factor : TGF)- β などがある。

サイトカインはホルモンと異なり、産生局所で作用する特徴を有する (autocrine, paracrine)。したがって、HSE の炎症病態をサイトカインの面から検討するには血清や血漿よりも髄液での検索が適していると考えられる。

HSE の動物実験における免疫応答

HSE における局所での免疫応答はほとんど明らかにされていない。単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のマウス感染モデルにおいて、いくつかの免疫学的検討が行われている¹⁻⁵⁾。感染した小グリア細胞で種々の炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α , IL-1 β など) やケモカイン (RANTES, IP-10 など) が産生され、脳内に T 細胞など末梢血中の免疫担当細胞が感染局所へ動員される。その結果、さらに炎症反応が促進されることが示されている。しかし、HSE におけるこれらサイトカインや免疫担当細胞の詳細な機能と役割についてはいまだ明らかではない。

HSE のサイトカイン解析

HSE 患者での髄液中サイトカイン解析の報告は少ない^{6,7)}。急性期での IL-6, TNF- α , インターフェロン (interferon- γ : IFN γ), MCP-1 上昇などが報告されている。

筆者らは、HSE を含む急性脳炎・脳症患者の髄液 (CSF) を用いて炎症性サイトカインである IL-1 β , IL-6, TNF- α を測定し、それぞれ 33%, 75%, 46% で上昇を認めた (表 1)⁸⁾。小児で急性脳炎・脳症との鑑別がしばしば問題になる熱性痙攣重積では、IL-6 の軽度上昇を認める症例を散見する以外に

表 1 急性脳炎・脳症と熱性痙攣重積における髄液中サイトカイン値

	熱性痙攣重積 (n=20)	急性脳炎・脳症 (n=23)	対照群 (n=23)
CSF IL-1 β (pg/mL)	<4.0	6例で上昇	<4.0
CSF IL-6 (pg/mL)	<31.2	17例で上昇	<31.2
CSF TNF- α (pg/mL)	<15	11例で上昇	<15

*急性脳炎・脳症群は 23 例中 22 例 (髄液細胞数増多のない 7 例を含む) でいずれかのサイトカイン上昇

(Ichiyama T, et al: Neurology 1998⁸⁾)

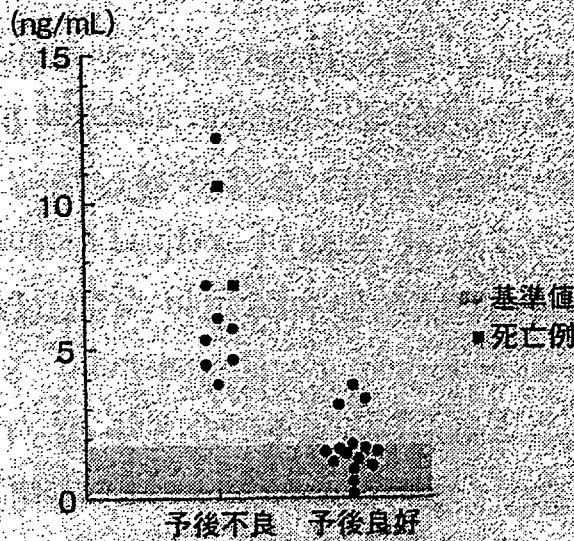


図1 急性脳炎における髄液中のsTNFR1値
(Ichiyama T, et al: J Neurol 1996⁹⁾)

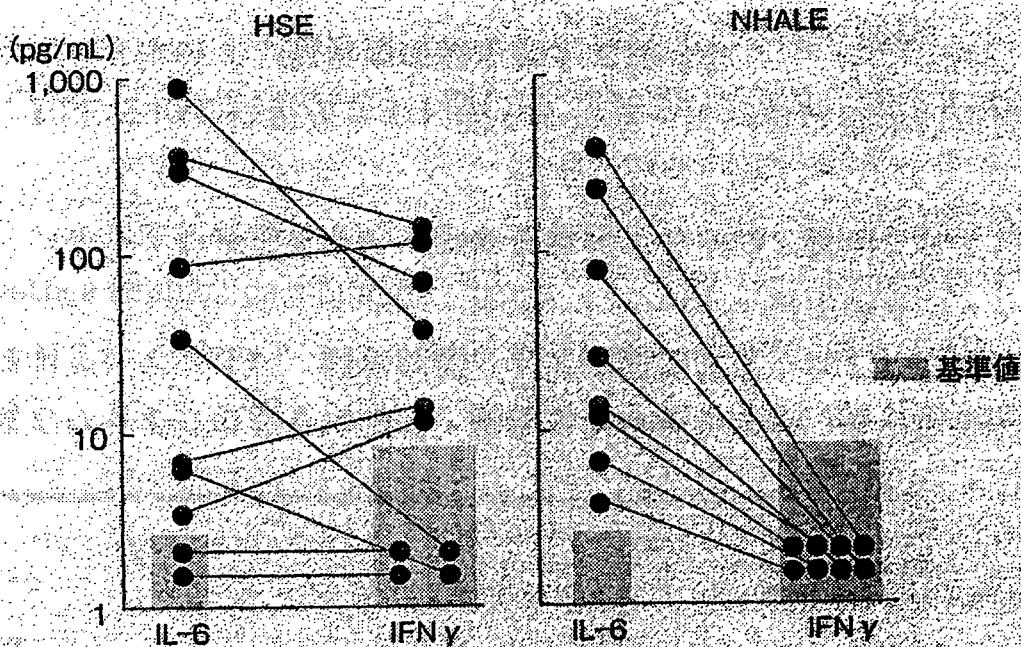


図2 単純ヘルペス脳炎 (HSE) および非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における髄液中IL-6, IFN γ 値

(Asaoka K, et al: Intern Med 2004¹⁰⁾; 市山高志: Neuroinfection 2005¹¹⁾)

IL-1 β , TNF- α の上昇を認めず、髄液中サイトカインの測定は両者の鑑別に有用である。TNF receptorの細胞外部分が切断された可溶性TNF receptor (soluble TNF receptor: sTNFR)は細胞膜表面のTNF receptorと競合してTNF- α に結合し、TNF- α の作用を抑制する。このsTNFRは、TNF- α の真の生物学的活性を反映するとされている。

筆者らはさらに、HSEを含む急性脳炎の髄液中でsTNFR type 1 (sTNFR1)

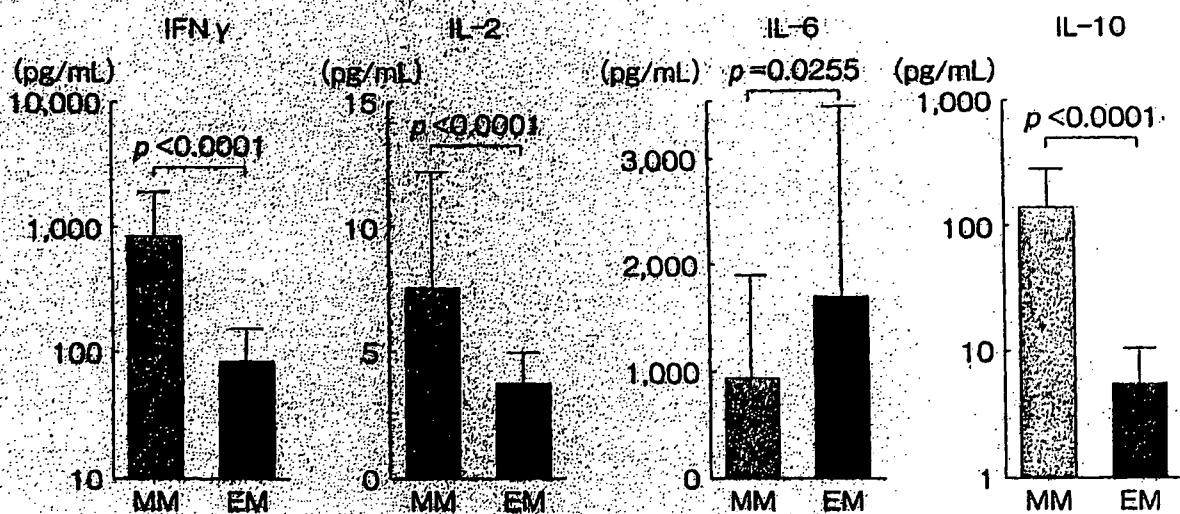


図3 ムンプス髄膜炎 (MM) およびエコーウイルス 30 型髄膜炎 (EM) における髄液中 IFN γ , IL-2, IL-6, IL-10 値

を測定した。神経学的予後不良群は予後良好群に比し、髄液中 sTNFR1 値が有意に高値であり、髄液中 sTNFR1 値は急性脳炎・脳症患者の神経学的予後と相関することを明らかにした (図1)⁹⁾。とくに血管内皮細胞障害を有する TNF- α は HSE の炎症病態に深く関与し、その値は神経学的予後に影響を及ぼすと考えられる。

次いで、HSE および非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) において、髄液中 IL-6 と IFN γ について比較検討した (図2)^{10, 11)}。HSE では 10 例中 8 例 (80%) で髄液中 IL-6 の上昇があり、その 8 例中 6 例 (75%) に髄液中 IFN γ の上昇を認めた。NHALE では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認めたが、髄液中 IFN γ の上昇はみられなかった。

IFN γ はマクロファージ、T 細胞や natural killer 細胞で産生され、ウイルス感染症患者の血清や髄液で上昇することが知られている。HSE で髄液中 IL-6 の上昇がみられた炎症期において髄液中 IFN γ の上昇がみられたことは、HSE がウイルスの中樞神経系への直接侵襲による急性脳炎であることを裏づけている。筆者らはウイルスの中樞神経系への直接侵襲が否定的なインフルエンザ脳症において、髄液中 IFN γ の上昇がみられないことを報告している¹²⁾。NHALE でも、まだ少数例の検討ではあるが、髄液中 IFN γ の上昇は認められず、本症の病態はウイルスの中樞神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

ウイルスが直接中樞神経系に侵入する急性中樞神経系感染症であるムンプス髄膜炎 (mumps meningitis: MM) およびエコーウイルス 30 型髄膜炎 (echovirus