

表1 肝炎発症後のADEMおよび類似の症例報告

	発症年齢	発症までの時間	症状	治療	予後
A型肝炎	1. 30ヵ月・男児	約2週間	意識レベル低下, 筋力低下, 病的反射	steroid, IVIg, ceftriaxone, Acyclovir	発症後2週間で死亡
	2. 7歳・女児	約5日?	1. 最初のエピソード: 意識障害, 四肢麻痺 2. 2回目のエピソード(5ヵ月後): 視力障害, 視神経炎	methylprednisolone, plasmapheresis, IVIg methylprednisolone	完全回復 回復
C型肝炎	46歳・女性	約50日前に輸血	全身痙攣, 嘔吐, 尿閉, 右片麻痺, 右同名半盲, 意識の変容	dexamethasone (0.6mg/kg×15days)	5ヵ月後完全回復
B型肝炎(本例)	36歳・女性	約5日	意識レベル低下, 不随意運動(ミオクローヌス), 四肢失調, 尿閉	methylprednisolone steroid	3ヵ月後完全回復

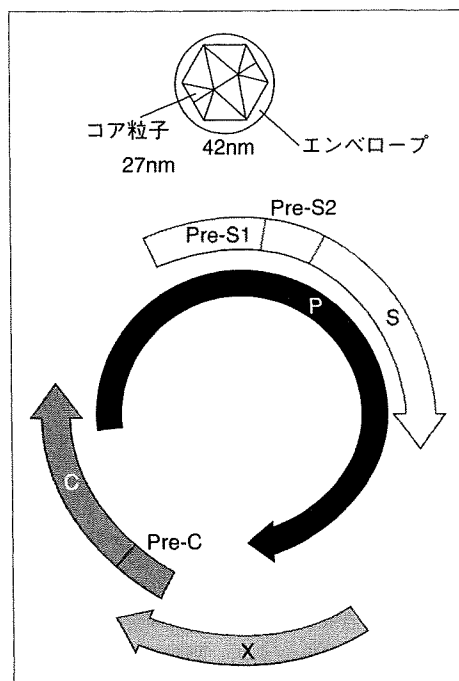


図2 B型肝炎ウイルス(HBV)

Polymerase gene; P, Envelope gene; pre-S1, pre-S2, S(surface), Core gene; C, Pre-core, X gene; X.

HBVワクチンとADEM様脱髄疾患

HBVワクチン接種後中枢神経のADEM様の脱髄をきたした症例が報告されている。Goutらは25症例(9~50歳)を報告しており, 接種後, 発症までの期間は8週間以内であり, 臨床症状は眼

球運動障害, 小脳症状, 感覚障害, 運動障害などで, 既往歴として一過性の神経学的異常(12%)やMS(20%)の既往がある。また, HLA-DR2が9名(36%)に認められている¹⁰⁾。TourbahらはHBVワクチン接種後10週以内に中枢神経の炎症をきたしたADEM 8名を報告し, 急性期では臨床症状およびMRI画像ともADEMに一致する所見であったが, 経過観察中のMRIでは活動性の炎症があり, むしろMSを示唆する症例もあったと述べている¹¹⁾。Hynsonらは小児のADEM 31例を報告し, そのうち2人(6%)がHBVワクチンを接種後であったと報告している¹²⁾。Karaali-SavrunらはHBVワクチン接種後に頸髄ないし胸髄の脊髄炎をきたした4症例(33~42歳)の症例を報告している¹³⁾。

以上のように, HBV感染あるいはHBVワクチン接種によって中枢神経系の脱髄性炎症を誘発する可能性が示唆される。一般に感染あるいはワクチン接種後に脱髄性神経障害が発症した場合, その機序としていくつかの可能性が考えられる。①HBV蛋白成分とミエリン蛋白との分子相同性による免疫機序, ②ウイルス抗原(たとえばHBsAg)が大量に体内に入ることによる間接的な免疫学的刺激, ③ワクチンの場合, その含有の微量産物による直接的・間接的免疫学的毒性などが推定される。これらのうち, HBV蛋白成分とミエリン蛋白との分子相同性に関する研究が非常に興味深い¹⁴⁾。

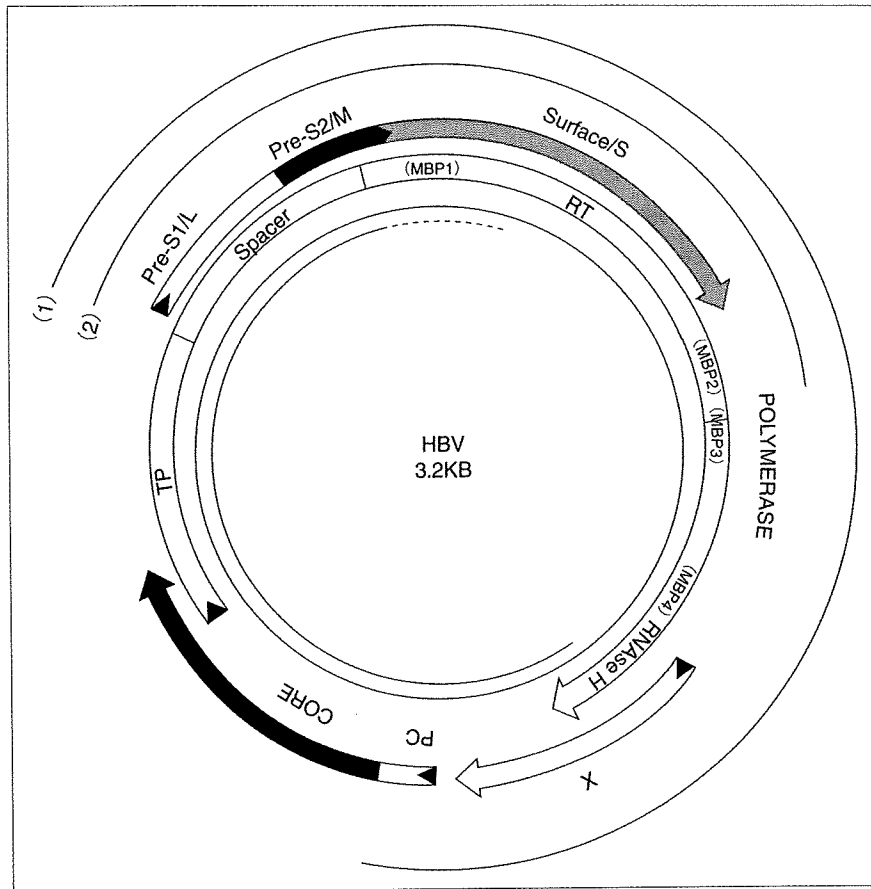


図3 B型肝炎ウイルス(HBV)の遺伝子

HBVはprecore(PC)とcore gene, polymerase gene, X geneおよびenvelope geneが含まれ, envelope geneのpre-S1(L), pre-S2(M), surface(S)はpolymerase geneによって完全に重複する. Polymerase geneは, terminal protein(TP), spacer, reverse transcriptase(LT)とRnase H domainsを含む. Polymeraseの中に, 4カ所(MBP1, MBP2, MBP3またはMBP3', MBP4)のヒトのbasic myelin proteinと相同の部位が認められる(図4参照).

(1)はGenHevacワクチン, (2)はEngerix-BとRecombivax HBワクチンを産生するために使用された遺伝子フラグメントを示す.

HBVの構造

HBVは27nmのコア粒子を包む外殻で覆われた直径42nmの球状の粒子で, 1967年に発見された. ウイルス遺伝子は約3,200塩基対の不完全2本鎖環状DNAで, hepadnavirus科に属する. HBVはDNAウイルスであるにもかかわらず, プレゲノムRNAを複製中間体として逆転写過程を介して増殖し, 変異しやすい特徴をもつ. 遺伝子構造は, 4個の蛋白をコードする部位があり, コア蛋白をコードするprecore(PC)とcore(C)genes, ポリメラーゼ蛋白をコードするpolymerase gene

(terminal proteins, spacer domains, reverse transcriptase, RNase H domains), 外郭蛋白をコードするenvelope genes(pre-S1, pre-S2, surface S), およびregulatory X geneである. 興味あることに, envelope geneはpolymerase geneと完全に重複している(図2,3). 遺伝子型からA型からH型までの8種類が認められているが, 頻度としては, C型が主体でB型がそれに次ぐ. 成人では感染後, ほとんどの症例が一過性肝障害で治癒するが, 免疫応答の未熟な幼児期や免疫能の低下した成人が感染すると慢性肝炎に移行する. 無症候性持続感染者は国により異なるが, アジ

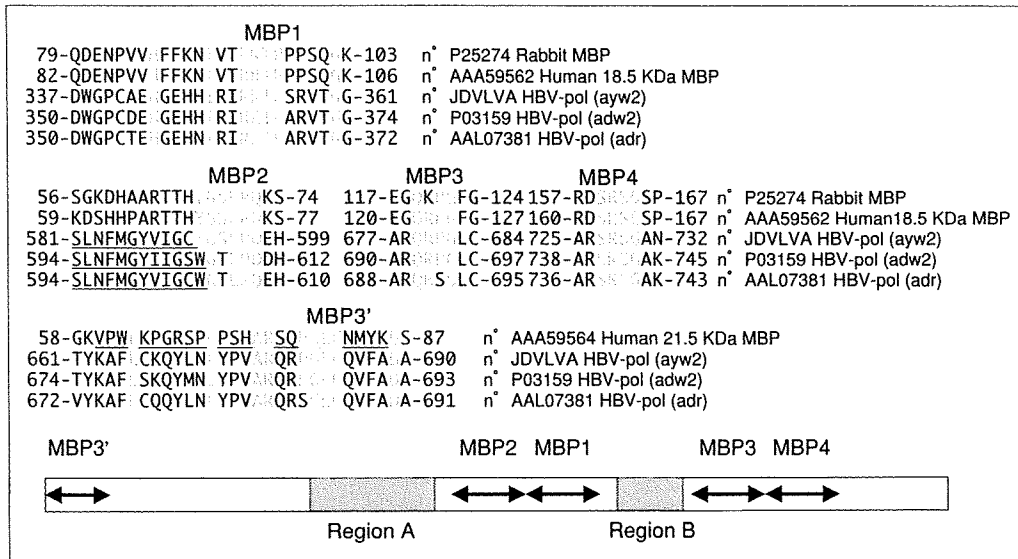


図4 B型肝炎ウイルス(HBV) polymerase (HBV-pol)の三つのサブタイプ(ayw, adw, adr)とヒトおよびウサギのmyelin basic proteinの amino 酸同源性

ア、アフリカでは人口の1~10%を占める。日本の一般献血者でのHBs抗原陽性者は1%である。HBs抗原は血清学的に、4種のサブタイプ(adw, adr, ayw, ayr)に分類されており、日本ではadrが約70%、adwが約30%である¹⁵⁾。

HBVワクチンとMS

ADEMは実験的なexperimental allergic encephalitis (EAE)との類似性からMSの病因論とも関連し、議論されている。1991年から1999年の9年間で、フランスにおいて、住民2,500万人の約50%がHBVに対するワクチンを受け、数百人が急性中枢性脱髄疾患を発症したと報告されている。その関連を調査するため、いくつかの疫学的調査を含めた研究がなされたが、結論的には明確な因果関係は示されなかった¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。HBワクチン接種後の神経障害の発症は、2世代目のリコンビナントDNA産物を使用するようになって初めて起こるようになった。すなわち、S geneのコードに基づいたyeastで産生したワクチンであるRecombitaxHBとEngerixHB、およびpreS2とS geneのコードに基づいたCHO細胞で産生したGenHevacBによるワクチンである¹⁸⁾¹⁹⁾。図3にHBV遺伝子との関連を示す¹⁴⁾。

これらの事実からHBVウイルス遺伝子と中枢

神経の蛋白成分との免疫的分子相同性に関して詳しく検討された。HBsAgとヒト中枢神経の蛋白との関連は示されなかったが、HBVポリメラーゼ(HBV-pol)蛋白とヒトミエリン蛋白との分子相同性に関しては、興味深いことが明らかにされた。すなわち、HBVポリメラーゼ(HBV-pol)蛋白がウサギのmyelin basic protein (MBP)およびヒトとMBP(18.5kDaおよび21.5kDa)との相同性のあるアミノ酸モチーフが4カ所で認められた(MBP-1, MBP-2, MBP-3 or MBP-3', MBP-4)。とくにヒトのサブタイプayw2のHBV-polとMBP2の間に6つのアミノ酸(-YGSLPQ-)が同一であった¹⁴⁾(図4)。非常に興味あることに、1985年にFujinami & OldstoneによりHBV-polのペプチドでウサギにEAEを作製しているが、そのペプチド内の6個のアミノ酸が上記MBP2の6つのアミノ酸(-YGSLPQ-)であり、ウサギのMBPの脳炎誘発部位(encephalolitic site)であることも判明している²⁰⁾。さらに近年、LewisラットのEAE惹起部位でもあることも報告されている²¹⁾。このように、分子相同性の観点からは、HBV-pol蛋白はヒトのMSないしADEMの発症との関連で非常に興味深い。一方、リコンビナントHBワクチンのGenHevacBはHBV-polの遺伝子フラグメントを含むが、RecombitaxHBとEngerixHBは含有しない。

そのためHBV-polの遺伝子フラグメントを含まないHBワクチンを使用した場合には、ワクチン接種後の脱髄疾患の発症には関与しないと考えられるが、さらに詳細な検討が必要である¹⁴⁾。

おわりに

B型急性肝炎に罹患した場合、経過中に肝障害以外に、糸球体腎炎、関節炎、血管炎などの症状が合併することがあり、肝外病変と呼ばれ免疫複合病によると考えられている。また、B型肝炎では高率にクリオグロビンが産生され、これら病態にかかわることも推測されている。さらに神経障害の合併として、Guillain-Barré症候群²²⁾や脊髄炎²³⁾の合併も報告され、これらはHBs-Agとの関連が議論されている。HBVワクチン接種後に中枢神経症状が出現すると報告されたことから、HBVウイルス蛋白と中枢神経蛋白との分子相同性が詳しく検討され、HBV polymeraseがヒトやウサギのMBPと相同性があるという報告が認められ、B型肝炎感染後あるいはワクチン接種後に中枢神経の脱髄をきたしうる可能性を示唆するものと思われる。しかしながら、これまでにHBV感染後にADEMやMSなどの脱髄性炎症が発症した症例は、自験例以外報告はない。高頻度に発症している事実はないが、このような視点で検討されてはいない可能性もある。B型肝炎に罹患した場合、一般的には肝炎特有の全身症状をきたすが、非常に稀ではあるが免疫不全状態の成人や、また、5~6歳間での乳幼児期の場合、感染後無症候性のウイルス・キャリアーになる。こうした場合、肝炎ウイルスの感染は見逃され、神経症状のみが現れる可能性もあるのではないかと推測される。今後、急性B型肝炎後に神経症状が出現した場合にはADEMなどの発症も念頭に置く必要があるし、また、ADEMあるいはADEM様の神経症状を呈する患者では、B型肝炎の感染の可能性も考えて検討することも重要と思われる。

文 献

- 1) Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000 ; 7 : 66-90.
- 2) Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007 ; 68 Suppl 2 : S23-S36.
- 3) Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis : a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002 ; 59 : 1224-31.
- 4) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis : a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001 ; 56 : 1313-8.
- 5) Hartung HP, Grossman RI. ADEM : distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* 2001 ; 56 : 1257-60.
- 6) Alehan FK, Kahveci S, Uslu Y, et al. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis A virus infection. *Ann Trop Paediatr* 2004 ; 24 : 141-4.
- 7) Oleszak EL, Lin WL, Legido A, et al. Presence of oligoclonal T cells in cerebrospinal fluid of a child with multiphasic disseminated encephalomyelitis following hepatitis A virus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001 ; 8 : 984-92.
- 8) Sacconi S, Salviati L, Merelli E. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 1679-81.
- 9) Kinomoto K, Okamoto Y, Yuchi Y, et al. Acute encephalomyelitis associated with acute viral hepatitis type B. *Intern Med* 2009 ; 48 : 241-3.
- 10) Gout O, Theodorou I, Liblau R, et al. Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination. Report of 25 cases. (abstract). *Neurology* 1997 ; 48 : A424.
- 11) Tourbah A, Gout O, Liblau R, et al. Encephalitis after hepatitis B vaccination : recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology* 1999 ; 53 : 396-401.
- 12) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiological features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001 ; 56 : 1308-12.
- 13) Karaali-Savrun F, Altıntaş A, Saip S, et al. Hepatitis B vaccine related-myelitis? *Eur J Neurol* 2001 ; 8 : 711-5.
- 14) Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vac-

- nation : Could minute contamination of the vaccine by partial Hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Medical Hypothesis* 2005 ; 65 : 509-20.
- 15) Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York : McGraw-Hill ; 2005. p. 1822-38.
- 16) Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after vaccines. *Vaccine* 2005 ; 23 : 3876-86.
- 17) DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2002 ; 1 : 461-6.
- 18) Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central nervous system demyelination after immunization with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991 ; 338 : 1174-5.
- 19) Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001 ; 22 : 151-4.
- 20) Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus : mechanism for autoimmunity. *Science* 1985 ; 230 : 1043-5.
- 21) Mannie MD, Paterson PY, U'Prichard DC, et al. Induction of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats with purified synthetic peptides : delineation of antigenic determinants for encephalitogenicity, in vitro activation of cellular transfer, and proliferation of lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 5515-9.
- 22) Penner E, Maida E, Mamoli B, et al. Serum and cerebrospinal fluid immune complexes containing hepatitis B surface antigen in Guillain-Barré syndrome. *Gastroenterology* 1982 ; 82 : 576-80.
- 23) Matsui M, Kakigi R, Watanabe S, et al. Recurrent demyelinating transverse myelitis in a high titer HBs-antigen carrier. *J Neurol Sci* 1996 ; 139 : 235-7.

* * *

ワクチン接種後脳症*

濱野 忠則** 栗山 勝**

Key Words : vaccine adverse events, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), aseptic meningitis

はじめに

ワクチン接種の歴史は、1796年Jennerによる種痘で始まった¹⁾。その後数多くのワクチン接種が行われ、数多くの感染症をコントロールすることが可能になり、多くの人命が救われ、また、重篤な後遺症に悩む人々の数も劇的に減少した。1980年には歴史的な天然痘絶滅宣言が出されたが、これはワクチン接種の世界規模の大きな成果である。現在日本では、ジフテリア：百日咳：破傷風の3種混合 (diphtheria/pertussis/tetanus : DPT)、生ポリオ、弱毒麻疹、風疹、BCG、日本脳炎が定期接種となっており、インフルエンザ、ムンプス、水痘ワクチンが任意接種である。なお、2005年より、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨は中止となっている。

ワクチンによる重篤な副反応が生じうるのは、一般の人々の間でもマスコミによる報道を通じて広く知られている事実である。副反応は大きく分けてアレルギー反応と、全身の重篤な障害の二つに分類される (Table 1)²⁾。Nakayama & Onodaによると、ワクチン接種後の重篤な神経障害は、100万あたり0.1~0.2とされている³⁾。しかし、ワクチンによる副反応を必要以上におそれることは、ワクチン接種率の低下につながり、感

染症の蔓延にもなりうる。ワクチン接種によって得られる感染症防御と発現する副作用あるいは副反応とのジレンマから過去いくつもの問題が起こっている。MMR (measles/mumps/rubella) ワクチン中のムンプスウラベ株が原因になり、無菌性髄膜炎が高率に発症し³⁾、1993年にはMMRワクチンが接種中止となった。1994年には予防接種法が変わり、ワクチンは個別接種化となり⁴⁾、

Table 1 Vaccine related adverse events

Allergic reactions

Anaphylaxis
Urticarial eruption
Generalized eruption
Severe local reaction

Severe systemic illness

Encephalitis/encephalopathy
Aseptic meningitis
Acute disseminated encephalomyelitis
Guillain-Barré syndrome
Acute cerebellar ataxia
Acute hemiplegia
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)
Allergic purpura

(文献2)より引用、改編)

* The Vaccine-Related Neurological Adverse Events.

** 福井大学医学部第二内科 Tadanori HAMANO, Masaru KURIYAMA : Second Department of Internal Medicine, University of Fukui

この事がワクチンへの不信感をいだけせ、今日での日本における麻疹の大流行、および日本からの米国への麻疹の輸出⁵⁾というたいへん不名誉な事態となっていることは有名である。

米国では、ワクチンの副反応を報告するシステム (vaccine adverse event reporting system : VAERS) が確立しており人口の2%にあたる600万人が参加している²⁾。日本では、ワクチンによる副反応が生じた場合には、保健所を通して、地方行政に報告する義務がある。しかし軽症例の場合は報告されない可能性もあり、実際の副反応の頻度より低く見積もられている可能性もある。

本稿では、各種ワクチン接種により起こりうる中枢神経合併症の症状、頻度、発症機序、ならびに対応法につき概説する。

I. 発症機序

かつて発展途上国を中心に用いられていた Semple 型狂犬病ワクチンによる急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) の発現の検討から推察されている機序が比較的良好にわかっている^{6,7)}。ADEMは動物モデルの experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) と関連付けられている。EAEは自己免疫性の脱髄性疾患であり、ミエリン蛋白やペプチドにより免疫することにより作成される。Semple 型狂犬病ワクチンは、狂犬病ウイルスに感染させたヒツジ脳をフェノールを用いて不活化後、精製して用いていたが、脳成分を含むため、副反応が出現した患者の髄液ではミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein : MBP) に対する抗体価が著しく上昇していた。このようにミエリンそのもの、あるいはミエリンに類似するウイルス、細菌のエピトープがミエリンに反応性のT細胞クローンを活性化させ、中枢神経での自己免疫応答、脱髄をきたすと推測されている^{8,9)}。よって Semple 型狂犬病ワクチンによる脱髄は、EAEに対応し、accidental allergic encephalomyelitis (AAE) と呼ばれる。以上のような免疫応答による機序で副反応が出現すると考えられている。日本脳炎ワクチンも日本脳炎に感染したマウスの脳組織に由来したワクチンであり^{10,11)}、類似の機序による ADEM の発症が推察されている。

その他弱毒生ワクチンでの副反応では、ポリオ生ワクチンのように、ワクチンに含まれるウイルス自体の感染がポリオを発症させる場合がある。MMRワクチンに含まれていたムンプスウラベ株の感染による無菌性髄膜炎も同様に³⁾、ワクチン中のウイルス感染によるものである。麻疹ワクチン接種後7~14日の麻疹感染も同様にウイルスそのものの感染と考えられている。

その他、DPT、麻疹、日本脳炎ワクチン接種後の熱性けいれんはワクチン接種後の発熱に起因するものと考えられる。

ワクチンに含まれている添加物が副作用を発現することがある。中枢神経副反応ではないが、DTPやMMRワクチンに含まれていた添加物であるゼラチンがアナフィラキシー反応を起こしたことは有名である¹²⁾。さらに、ワクチン汚染事故の経験から、水銀を主成分とする抗菌剤チメロサルがワクチン保存剤として使用されてきたが、多数のワクチン接種を行うと、チメロサル中の水銀が体内に入ることにより自閉症を生ずる可能性が疑われた時期がある¹³⁾。

II. ワクチン接種後脳炎/脳症の病型

1. 急性散在性脳脊髄炎 (Acute disseminated encephalomyelitis : ADEM)

臨床症状は、急性に発症し、意識レベルの低下、視力障害、運動ニューロンの障害など脳脊髄の散在性多巣性病巣に基づく神経症状を示し、発熱、髄液細胞増多などの炎症所見を伴う^{8,9,11,14)}。症状は数時間で進行し、最も重篤になるのは平均4.5日後である。MRIにより多巣性の炎症と脱髄 (大脳皮質下、深部白質)、灰白質病変を証明することができる。病理学的には、血管周囲の細胞浸潤と白質の静脈周囲性脱髄を特徴とする。

ADEMは若年成人と小児に多くみられ、一般にウイルス感染や、予防接種後に発症することが多く (70~77%)、その他特発性のももみられる。うち予防接種後のADEMの頻度は5%とされている⁹⁾。予防接種後ADEMの発症機序は明確には解明されていないが、前述したごとく混入していた脳組織抗原に対するアレルギー反応による場合と、接種により感染後ADEMに類似した自己免疫機序を生じて発症すると推察される場合があ

Table 2 Incidence of vaccination-associated ADEM

Vaccination forms	Reported incidences of ADEM
Measles (Live measles vaccine)	1~2/1,000,000
Rabies	
Neural vaccine (Semple)	1/300~1/7,000
Duck embryo vaccine	1/25,000
Non-neural human diploid cell	<1/75,000
Japanese B encephalitis	
Inactivated mouse-brain derived JEV 1993-1999	0.2/100,000 (Japan), 0/813,000 (USA)
Smallpox	3/665,000
Diphtheria/pertussis/tetanus	0.9/100,000
Hepatitis B	Eight cases of CNS inflammation within 10 weeks, Four cases of partial myelitis within 3 months

ADEM : Acute disseminated encephalomyelitis, JEV : Japanese encephalitis virus, CNS : Central nervous system
(文献9) より引用, 改編)

る。前者の型ではSemple型狂犬病ワクチンが代表的で、疫学的にも、病理学的にもワクチン接種との因果関係が証明されている。しかし、神経組織を含まない不活化ワクチン、トキソイドやコンポーネントワクチン接種後のADEMの発症に関しては、因果関係、および発症機序が問題となる。接種直後に生ずる毒性反応やアナフィラキシー反応であれば因果関係の推察は容易であるが、ADEMと報告された例では、接種後1~3週間の発症が多い。また、ムンプスワクチン接種によるADEMと考えられた例の中には実際はエンテロウイルス感染が関与したとみられる例も混在している²⁾。さらに接種を受ける小児は、中枢神経感染症や脳症の好発年齢に相当するため、偶然の合併の可能性も除外できない。現在までに、日本脳炎⁸⁻¹¹⁾、黄熱病¹⁵⁾、狂犬病⁶⁻⁹⁾、天然痘⁹⁾、麻疹⁹⁾、インフルエンザ、百日咳、破傷風⁹⁾、B型肝炎⁹⁾、ジフテリア、ムンプス、風疹、肺炎球菌、水痘、ポリオなどのワクチン接種後のADEMの発症が報告されている (Table 2)。特に先述のSemple型狂犬病ワクチンではヒツジ脳が用いられており、高頻度の発症がみられたが^{6,7)}、現在では使用されていない。本症の治療としては、感染後ADEMと同様にステロイド、IVIg、血漿交換が用いられる。

2. 脳炎

脳実質の炎症と定義され、病理学的には炎症細胞浸潤とperivasucular cuffingを伴う¹⁴⁾。麻疹、狂犬病⁷⁾、日本脳炎、風疹、DPT²⁾、黄熱病ワクチン¹⁵⁾、アミロイドβ蛋白ワクチン¹⁶⁾などでの発症が報告されている。

3. 無菌性髄膜炎

Table 3のごとく、ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎の発症頻度が極めて高い²⁾。また、MMRワクチンのウラベ株での発症が高頻度であった³⁾。

4. 急性小脳失調症

水痘、B型肝炎、風疹、日本脳炎、インフルエンザワクチン接種後の急性小脳失調症の報告がみられる²⁾。

5. 後部可逆性脳症症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES)

麻疹ワクチンの接種後にPRESとAdie瞳孔を呈した男児が報告されている¹⁷⁾。我々も麻疹ワクチン接種後にPRESとmyeloradiculoneuropathyを呈した成人例を経験した¹⁸⁾。

6. Guillain-Barré症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS)

GBSの発症頻度は100万回の予防接種当たり、0.15といわれている。進行性の筋力低下、深部反

Table 3 Number of patients with severe adverse events after vaccination, 1994 to 2004

	Measles	Rubella	Mumps	DPT	JEV	Influenza
Encephalitis	2 ^a	1	1 ^b	1	1 ^b	0
Aseptic meningitis	0	0	134	0	0	1 ^b
ADEM	0	1	1 ^b	0	2	3
Acute cerebellar ataxia	0	0	1	0	0	1
Guillain-Barré syndrome	0	1	0	0	0	9
Shipping doses (million)	3.64	4.00	1.53	10.56	9.45	38.02

DPT : Diphtheria/pertussis/tetanus vaccine, JEV : Japanese encephalitis virus vaccine, ADEM : Acute disseminated encephalomyelitis

- a. Wild type measles virus genotype was detected in the cerebrospinal fluid (CSF), which was different from measles AIK-C vaccine strain in one patient.
 b. Enterovirus genome was detected in the CSF.

(文献2)より引用・改編)

射の減弱を主な症状とする。ポリオ¹⁹⁾、インフルエンザ²⁰⁾、B型肝炎²¹⁾、天然痘、BCG、ムンプス、風疹、ジフテリア、破傷風トキソイド²²⁾、Semple型狂犬病ワクチン^{6,7)}接種後の症例が報告されている。

III. 各ワクチン毎の神経合併症

1. 麻疹

麻疹ワクチンでは接種から7~14日目に麻疹を発症する可能性があり、この時期に自然感染時に認められる諸種の合併症を呈する場合がある。また、小児での接種当日の熱性けいれんの頻度も高い²³⁾。また、100万人の接種に対し、0.7人の亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)の発症がみられるとされているが、自然感染の際は8.5人/100万の頻度である²³⁾。本邦では364万本の麻疹ワクチン投与により、脳炎あるいは脳症は2例と報告されており²⁾、1,000~2,000人に1人発症するとされる自然感染時に比較しはるかに少ない²³⁾。さらにワクチン接種後発症例の2例中1例の髄液からは、ワクチン株とは異なる野生型の麻疹ウイルスが検出されており、因果関係には疑問が持たれる(**Table 3**)。なお前述のごとくMMRワクチンと自閉症の関連を示唆する報告もみられ、防腐剤として使用されているチメロサルが原因ではないかという議論があったが、現在はワクチン接種との関連性は否

定的とされている¹³⁾。

2. 風疹

本邦では400万の風疹ワクチン接種後、1例の脳炎、1例のADEM、1例のGBSが報告されている²⁾。

3. DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風3種混合ワクチン)

接種した当日に熱性けいれんが生ずる頻度が高いことが知られているが、けいれんを含む後遺症は残さないとされている。熱性けいれんの予防には、接種後の発熱時にジアゼパム座薬の挿入が有効といわれている²³⁾。なお、ジフテリア・破傷風の二種混合(DT)ワクチンではけいれんのリスクが低く、けいれん既往者にも勧められている。その他予防接種後48時間以内に突然脱力、意識混迷、反応性の低下、顔面蒼白をきたすhypotonic/hyporesponsive/episode (HHE)の発症が知られている。日本では1974年のDPT禍¹⁾を契機に、1981年より百日咳の無菌体ワクチンに切り替わって以降、脳炎やHHEをはじめとする重篤例の報告は激減している。よって、従来見られていた副反応は百日咳全死体菌(whole killed)ワクチンのエンドトキシンが原因と推察されているが、十分なデータはない。なお、3回の破傷風トキソイド接種後に毎回GBSを発症した例があり、両者に因果関係があると認められている²²⁾。

4. ポリオ

本邦では1960年代初頭のポリオ大流行に対し、ソ連とカナダから輸入した経口ポリオ生ワクチンの集団接種を2回行うことにより、非常に効果的に抑え込むことができた。その歴史的経緯から、本邦では生ワクチンが未だ使用されているが、被接種者のなかで接種後4~30日後にポリオ感染による弛緩性麻痺が生ずるリスクがある²⁹⁾。事実1981年以降のポリオ患者は、すべて経口生ワクチンによる副反応症例である。よって、不活化ポリオワクチンの一日も早い実用化が待たれている。また経口ワクチン接種によるGBS発症例が報告されている³⁰⁾。

5. 日本脳炎

日本脳炎ワクチンは、日本脳炎に感染したマウスの脳組織に由来したワクチンである^{10, 11)}。現在使用されている北京株由来のワクチンは、高度の技術により精製されており、神経合併症の頻度は、100万投与あたり、1以下とされている¹¹⁾。

ADEMの場合はワクチン接種の2日後から26日後の間に発症していた¹⁰⁾。Ohtakiらの報告した2症例では、髄液中日本脳炎ウイルス抗体価の上昇はなく、MBPが増加していたことから、自己免疫機序による発症が推察されている¹¹⁾。

本邦では1994年から2004年の調査では945万本の日本脳炎ワクチンのうち、1例の脳症、および2例のADEM症例がみられたにすぎない²⁾。しかし、2005年より14~16歳未満の者を対象とする日本脳炎ワクチンIII期接種の積極的勧奨が中止されており、接種が全体的に敬遠される風潮があり日本脳炎の再流行が懸念されている。現在は組織培養型日本脳炎ワクチンが治験中である。

6. インフルエンザ

ウイルスは発育鶏卵で増殖させている。米国では1976年に、ブタ型インフルエンザワクチン接種後にGBSが10万人に1人以上の割合で多発した。これはその時のウイルス株(A/New Jersey/76)ワクチンだけに限られて発症しており²⁰⁾、その後の多発発症はなく、発症機序は不明である。なお、本邦では3,802万本のインフルエンザワクチン接種で、1例の無菌性髄膜炎、3例のADEM、9例のGBSがみられた(Table 3)²⁾。しかしこの無菌性髄膜炎の患者髄液中からは、エンテロウイ

ルスゲノムが検出されており、ワクチン接種との関連性については疑問がもたれている。その他ワクチン接種後にgiant cell arteritis²⁴⁾や、Fisher症候群²⁵⁾の発症例も報告されている。

7. ムンプス

本邦では153万本のムンプスワクチン投与のうち、1例の脳炎、1例の急性小脳失調症、134例の無菌性髄膜炎が報告されている²⁾。

8. 狂犬病

ワクチンに混入した神経組織に起因するADEMとして、代表的なものであり、脱髄の免疫学的研究の出発点ともなった。狂犬病ウイルスを繁殖させたウサギ脊髄を用いた弱毒生ワクチンでは、神経合併症の頻度は本邦で0.57%であった(1947から1950年)。さらに、ヒツジ脳を用いたSemple型狂犬病ワクチンによるAAEは、タイで11,000接種あたり50例(0.45%)生じており、死亡率は17%と高頻度であった^{6, 7)}。重篤な副反応の神経合併症は、髄膜脳脊髄炎6例、髄膜脳炎2例、脳炎4例、脊髄炎7例、GBS 4例、髄膜炎13例みられた。現在では、製造法が改良され、日本ではニワトリ胚細胞、米国ではヒト二倍体細胞(diploid cell)を用いた脳成分の混入のないワクチンが使用されている。その結果重篤な副反応の報告はほとんどみられなくなっている(Table 2)。

9. Alzheimer病ワクチン

感染症のワクチンではないが、Alzheimer病の新規の治療法としてワクチン療法が考案され、ヒトにおいても投与された。Elan社の開発したAN1792は凝集アミロイドβ蛋白(Aβ42とアジュバンドとして精製サポニン(QS-21)を用いている筋注ワクチンであり、第2相ワクチンの接種により副反応として髄膜脳炎が298人中18例(約6%)に認められた¹⁶⁾。臨床的に意識障害を伴う多発性巣症状を示し、MRIでは、白質、灰白質、髄膜の多巣性、またはびまん性高信号域が認められた。これはAβに反応するTヘルパー細胞1(Th1)による自己免疫性脳炎と考えられている¹⁶⁾。よって現在より安全なアデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチンの開発がすすめられており、臨床応用が期待される²⁶⁾。

まとめ

医学の進歩と努力により、時には被接種者の犠牲を伴いながらワクチンによる感染症の制圧が試みられてきた。狂犬病ワクチンや日本脳炎ワクチンからの脳組織の除去、MMRワクチンからのゼラチンの除去²⁰など、より安全なワクチンに向けて開発されてきた。しかし、今日においてもまだ100%安全という保障のあるワクチンは存在しない。重要な点は、ワクチン接種がある頻度で重篤な副反応を起こすことが現時点では避けがたいということを十分認識し、医療者がその対応法を十分理解し、さらに被接種者（保護者）に適切な説明を行い相互理解の上で接種することである。

ワクチン接種による感染症の抑制という利益と副反応による危険性の発現というバランスは非常に難しい問題である。前述のとおり、MMRワクチンは医療現場から撤退したが、ムンプスの自然感染による無菌性髄膜炎の頻度や、麻疹感染による脳症の頻度は、ワクチン接種によるものと比較し、はるかに高いのである。さらに日本脳炎ワクチン接種が容易に行えないことに関連し、日本での再流行も懸念されている。

筆者が麻疹ワクチンのパンフレットを読み驚いたことは、ワクチン接種による副反応が予想以上に高率であったことではなく、麻疹の自然感染による後遺症と比べるとワクチン接種による副反応は極めて低頻度で安全であることを強調していた点である²¹。確かに低頻度ではある。しかしワクチンを受ける側は、予防接種は安全で当たり前という認識の下で接種を受けている。このギャップを埋めるためには、少なくともワクチン接種前に、最大限のリスク回避のために被接種者に対し、適切な正確な情報提供を行い、体調不十分な場合は接種を見合わせるなど接種を受ける際の条件を厳格に履行することが必要であろう。

近年海外渡航者の増加に伴い、日本では考慮する必要のない黄熱病や狂犬病などに対するワクチン接種者の増加が推察される。また子宮頸癌予防など新しい予防策として、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種も今後広まることも予測される。また近年非常に問題になっている新型インフルエンザの大流行が発現した際のワクチン接種なども考慮する必要がある。これらのワクチン

の副反応についても充分に対応してゆく必要がある。

不幸にも副反応が発現した場合、因果関係の究明のため発症時の血液、髄液の採取を行い発症機序に関して詳細な検討を行う必要がある²¹。これら予防接種後の脳症の詳細な検討が、感染性、あるいは特発性脳症の発症機序の解明、治療法、予防法の開発にもつながることを期待したい。

文 献

- 1) 中山哲夫：我が国のワクチン政策の現状と問題点。日本臨牀 66：1851-1857, 2008
- 2) Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine 25: 570-576, 2007
- 3) Ueda K, Miyazaki C, Hidaka Y et al: Aseptic meningitis caused by measles-mumps-rubella vaccine in Japan. Lancet 346: 701-702, 1995
- 4) Gomi H, Takahashi H: Why is measles still endemic in Japan? Lancet 364: 328-329, 2004
- 5) Takahashi H, Saito H: Measles exportation from Japan to the United States, 1994 to 2006. J Travel Med 15: 82-86, 2008
- 6) Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ et al: Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. N Engl J Med 316: 369-374, 1987
- 7) Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT et al: Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine: clinical and immunologic studies. Neurology 37: 550-556, 1987
- 8) 平野幸子：急性散在性脳脊髄炎。日本臨牀 52: 2965-2970, 1994
- 9) Tenembaum S, Chitnis T, Ness J et al: Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 68: S23-36, 2007
- 10) Ohtaki E, Matsuishi T, Hirano Y et al: Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains). J Neurol Neurosurg Psychiatry 59: 316-317, 1995
- 11) Ohtaki E, Murakami Y, Komori H et al: Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. Pediatr Neurol 8: 137-139, 1992
- 12) Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW: Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. J Allergy Clin Immunol 91:

- 867-872, 1993
- 13) Piyasirisilp S, Hemachudha T : Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 15 : 333-338, 2002
 - 14) Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R et al : Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) : case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25 : 5771-5792, 2007
 - 15) McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA et al : Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination : a report of 15 cases. *Vaccine* 25 : 1727-1734, 2007
 - 16) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al : Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61 : 46-54, 2003
 - 17) Aydin K, Elmas S, Guzes EA : Reversible posterior leukoencephalopathy and Adie's pupil after measles vaccination. *J Child Neurol* 21 : 525-527, 2006
 - 18) 村松倫子ほか : 麻疹ワクチン接種後にmyeloraduloneuropathyとposterior reversible encephalopathy syndromeを呈した1例(会). *臨床神経* 48 : 693, 2008
 - 19) Kinnunen E, Färkkilä M, Hovi T et al : Incidence of Guillain-Barré syndrome during a nationwide oral poliovirus vaccine campaign. *Neurology* 39 : 1034-1036, 1989
 - 20) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al : Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program in United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 110 : 105-123, 1979
 - 21) Sindern E, Schröder JM, Krismann M et al : Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 186 : 81-85, 2001
 - 22) Pollard JD, Selby G : Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. Report of a case. *J Neurol Sci* 37 : 113-125, 1978
 - 23) 永井利三郎, 沖永剛志 : 予防接種と神経副反応. *小児科* 49 : 455-462, 2008
 - 24) Perez C, Loza E, Tinture T : Giant cell arteritis after influenza vaccination. *Arch Intern Med* 160 : 2677, 2000
 - 25) 加藤秀紀ほか : インフルエンザワクチン接種後に発症したFisher症候群の1例(会). *臨床神経* 48 : 689, 2008
 - 26) Mouri A, Noda Y, Hara H et al : Oral vaccination with a viral vector containing Abeta cDNA attenuates age-related Abeta accumulation and memory deficits without causing inflammation in a mouse Alzheimer model. *FASEB J* 21 : 2135-2148, 2007
 - 27) 日本薬局方 乾燥弱毒生麻疹ワクチン「北研」(AIK-C株)パンフレット. 2005.6

The Vaccine-Related Neurological Adverse Events

Tadanori HAMANO, Masaru KURIYAMA

Second Department of Internal Medicine, University of Fukui

Many infectious disorders have been well controlled by vaccinations. However, immunization with the vaccine may be accompanied by the risk of certain adverse events, including acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), encephalitis or encephalopathy, aseptic meningitis, Guillain-Barré syndrome, or febrile seizures. To date, Semple type rabies vaccine has frequently induced demyelinating disorders, due to contamination of the myelin protein, which causes an allergic reaction in the central nervous system. Aseptic meningitis following mumps vaccine and febrile seizures following measles or DPT vaccine are other examples of adverse events that occur with high incidence. Recently, however, many improved vaccine have become available, including rabies or Japanese encephalitis vac-

cines that have eliminated the problem of brain tissue contamination, and mumps/measles/rubella (MMR) vaccine without gelatin. Excessive worry about adverse events might result in the revival of many infectious diseases in communities with a large population of unimmunized peoples. In Japan, a recent outbreak of measles infection was suspected to have been induced by the withdrawal of the MMR vaccine in 1993, because this vaccine was made using the mumps Urabe AM 9 strain, which caused aseptic meningitis at an unexpectedly high rate. To decrease the incidence of adverse events and produce the safer vaccines, greater technical improvement and more basic research are both necessary in this field.

白質ジストロフィー

藤井 明弘 栗山 勝

はじめに

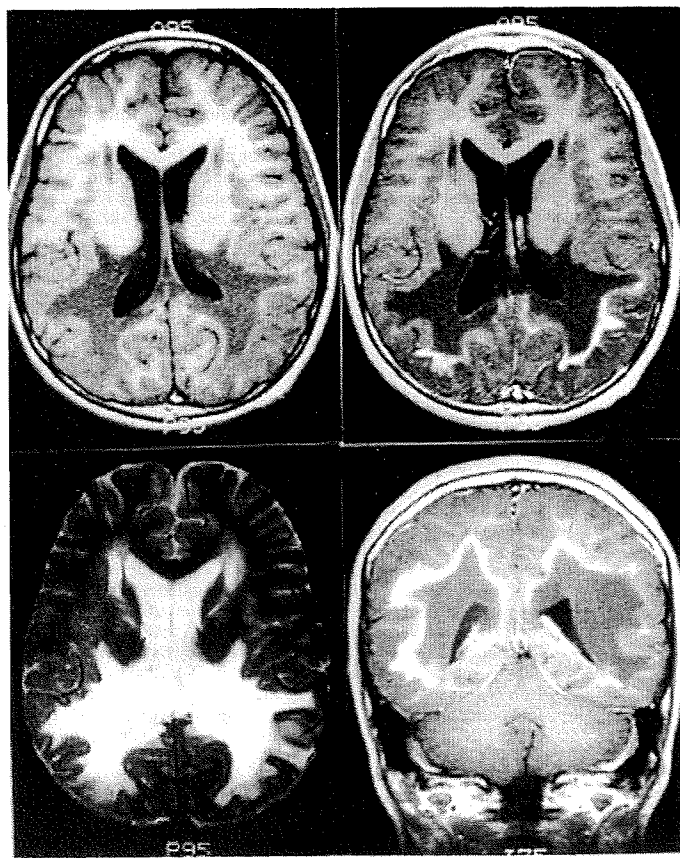
白質ジストロフィーは、遺伝性代謝異常による中枢性脱髄疾患の総称である。白質ジストロフィーに含まれる疾患は種類が多く、個々の疾患についても臨床徴候が多彩であり、臨床所見より確定診断を行うことは容易ではない。頭部画像においては、特にMRIは白質病変の検出に優れ、白質ジストロフィーにおける画像診断の役割は非常に大きい。本稿は、代表的な白質ジストロフィーの頭部画像上の特徴をまとめ、加えて近年新たな白質変性症として確立された leukoencephalopathy with vanishing white matter, megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts について解説する。

副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy ; ALD)

ALDはペルオキシソーム代謝異常症の一種である。原因遺伝子(ABCD1 遺伝子)変異によりペルオキシソーム膜に存在するALD proteinに異常が生じ、酵素の一つであるacyl-CoA synthetaseの活性低下のため分解が阻害された極長鎖脂肪酸が、脳の白質や副腎をはじめとする全身臓器に蓄積する伴性劣性遺伝疾患である。臨床的に小児型、思春期型、成人大脳型、adrenomyeloneuropathy, 副腎不全型など多彩な臨床病型を示す。小児型が全体の約半数を占め、小児期に副腎機能不全と行動異常で発症、次第に知能低下、痙攣性四肢麻痺など加わり、数年の経過で除脳硬直状態に陥る。画像上の特徴は、MRI T2強調画像で脱髄を反映する高信号が両側側脳室三角部周囲白質からはじまり、進行に伴い大脳白質全体に広がる。造影にて病変の辺縁に沿って増強効果を認めることがあり、脱髄の活動期を示す可能性が示唆されている¹⁾(図)。MR spectroscopy (MRS)では、病変部だけでなく、T2強調画像にて異常を示さない白質においてもNAA(N-acetyl-aspartate)の低下、コリンピークの上昇が認められ、神経変性が進行していることが示唆されている²⁾。CTでは病変部に一致して細かな石灰化を認める。脳の後方に異常所見が認められることがほとんどであるが、まれに前頭葉白質から生じる例もあり、留意を要する。治療に関しては、副腎皮質機能低下に対するステロイド補充療法以外、脳白質病変の進展防止に対しては、Lorenzo's oilおよび造血幹細胞移植療法が試みられているが、顕著な効果は認められていない³⁾。

異染色性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy ; MLD)

MLDは、リソソーム内の加水分解酵素の一つであるarylsulfatase A欠損に基づく常染色体劣性遺伝のリソソーム病である。発症年齢から乳幼児型、早期若年型、後期若年型、成人型に分類されるが、多くは乳幼児型である。1~



ALD患者のMRI, 15歳男児

ふじい あきひろ 福井大学/第二内科(神経内科)
くりやま まさる 同 教授

2歳で運動発達障害, 精神的退行で発症し, 次いで末梢神経障害, 視力障害が加わる。数年の経過で四肢麻痺のため寝たきり状態になる⁴⁾。画像上の特徴は, MRI T2強調画像にて対称性に側脳室周囲白質に高信号を示す。末期を除き皮質下白質には異常を認めない。深部白質では血管周囲の髄鞘が保たれ虎斑状 (leopard skin pattern) を示す⁵⁾。MRSではNAAが低下, myoinositolが上昇していたという報告がある⁶⁾。

Krabbe 病

本症もリソソーム病に属し, galactosyl ceramide β -galactosidase の遺伝的欠損により発症する。常染色体劣性遺伝疾患である。発症年齢により乳児型, 晩期乳児型, 若年型, 成人型に分類されるが, 多くは乳児型である。乳児型では生後3~6ヵ月で発症し, 易刺激性やけいれんを示し, 徐々に精神発達が遅滞し, 1年以内に死亡する³⁾。画像上の特徴は, CTにて病初期に視床, 尾状核, 放線冠, 内包後脚に対称性の高吸収域を認め, 他の白質ジストロフィーにはみられない特徴的な所見である。これは高度な globoid cell とグリア増生を反映するとされる。また特に錐体路に沿って異常所見が認められることも本症の特徴であり, これも障害が高度のためと思われる。MRIでは脳室周囲のT2高信号, T1低信号を認める。小脳や錐体路は早期からT2高信号を呈することが多い⁷⁾。

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)

Eukaryotic translation initiation factor (eIF)2の調節因子であるeIF2Bを構成する5つのサブユニットの遺伝子の点変異による常染色体劣性遺伝疾患である。Childhood cerebellar ataxia and central hypomyelination (CACH)と同一疾患であることが判明した。多くは2~6歳前後に発症し, 発症後は知的退行, 痙性, 失調が徐々に進行する。特徴的な経過としては軽微な発熱や感染, 外傷を契機とした症状の増悪が知られている。成人例では発熱後などの急性増悪は必ずしも認めない。画像上の特徴は, 無症状の時期や病初期には, MRI T2強調画像で大脳白質にびまん性の高信号を認める。皮質下白質は比較的保たれる。進行すると脳室周囲から髄液と同じ信号変化に置き換わっていく。VWMの白質病変部でのMRSの変化は, 嚢胞変性をきたす他の疾患と同様に正常白質に含まれるNAAの低下, グルコースや乳酸の増加を伴い髄液と同じパターンを示す。MRIではT1, T2強調画像で異常白質, 嚢胞い

れもT1低信号, T2高信号を呈するため嚢胞検出は時に困難であり, FLAIR画像が診断に有用である⁸⁾。本邦からも成人例が一例報告されている⁹⁾。

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)

MLCは常染色体劣性遺伝子疾患でMLC1遺伝子異常により発症し巨脳症を特徴とする。同じく巨脳症を特徴とするglial fibrillary acidic protein (GFAP)遺伝子異常のAlexander病とは異なる。乳児期の巨脳症で気付かれ, 緩徐進行性の運動失調・痙性麻痺を呈する。多くは10歳代で車椅子生活になる。てんかんも多くの症例で合併する。画像上の特徴は, MRI T2強調画像で大脳白質に広範囲にびまん性に高信号を認め, 白質は軽度腫脹する。最も特徴的な所見とし前頭・側頭葉, しばしば前頭・頭頂葉に嚢胞形成を認める。嚢胞いずれもT1低信号, T2高信号を呈するため嚢胞検出は時に困難であり, FLAIR画像が診断に有用である¹⁰⁾。成人例の報告が本邦から数例ある^{11~14)}。

文 献

- 1) Romero C, Dietemann JL, Kurtz D, et al. Adrenoleukodystrophy. Value of contrast-enhanced MR imaging. J Neuroradiol. 1990; 17: 267-76.
- 2) Elias RM, Peter BB, Gerald VR, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical and MR imaging characteristics. AJR Am J Roentgenology. 1999; 173: 1575-81.
- 3) 有泉優子, 小野寺 理. 副腎白質ジストロフィーの最新治療. EBM 神経疾患の治療. 中外医学社; 2009. p. 355-9.
- 4) 栗山 勝. リソソーム病 (異染性白質変性症, Krabbe 病). 痴呆学 (2). 日本臨牀. 2004; 62増刊1: 393-8.
- 5) 渡辺嘉之. 脱髄疾患 先天性脱髄疾患 (白質ジストロフィー). 臨床画像. 2005; 21: 344-52.
- 6) Peter BK, Tanmaya CS, Rona W. Identification of diffuse and focal brain lesions by clinical magnetic resonance spectroscopy. NMR Biomed. 2006; 19: 435-62.
- 7) Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. Radiographics. 2002; 22: 461-76.
- 8) Van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. Lancet Neurol. 2006; 5: 413-23.
- 9) Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. Neurology. 2004; 62: 1601-3.
- 10) Leeqwater PA, Boor PK, Yuan BQ, et al. Identification of novel mutations in MLC1 responsible for megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Hum Genet. 2002; 110: 279-83.
- 11) Saijo H, Nakayama H, Ezo T, et al. A case of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (van der Knaap disease): molecular genetic study. Brain Dev. 2003; 25: 362-6.
- 12) Itoh N, Maeda M, Naito Y, et al. An adult case of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts with S93L mutation in MLC1 gene: a case report and diffusion MRI. Eur Neurol. 2006; 56: 243-5.
- 13) Morita H, Imamura A, Matsuo N, et al. MR imaging and 1H-MR spectroscopy of a case of van der Knaap disease. Brain Dev. 2006; 28: 466-9.
- 14) Kiriyama T, Tanizaki E, Hirano M, et al. SPECT revealed cortical dysfunction in a patient who had genetically definite megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Clin Neurol Neurosurg. 2007; 109: 526-30.

▷トピックス：注目される新しい病態・疾患概念と臨床検査—神経疾患編—(4)◁

抗 N 末端 α エノラーゼ抗体陽性橋本脳症

松 永 晶 子*¹ 米 田 誠*²

Anti-NAE Autoantibodies and Clinical Spectrum in Hashimoto's Encephalopathy

Akiko MATSUNAGA, MD*¹ and Makoto YONEDA, MD, PhD*²

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common disorder affecting the thyroid gland. Encephalopathy associated with abnormal thyroid functions, such as myxedema encephalopathy, is treatable. Hashimoto's encephalopathy (HE) was recognized as a new clinical disease based on an autoimmune mechanism associated with HT, and steroid treatment has been successfully administered. Recently, we discovered serum autoantibodies against the NH₂-terminal of α -enolase (NAE) as a specific diagnostic marker for HE. We analyzed these serum anti-NAE autoantibodies and the clinical features in 84 cases of HE. The 84 patients consisted of 26 men and 58 women, from many institutions throughout Japan and other countries. A total of 37 patients carried anti-NAE antibodies (44%). The age was widely distributed between 19 and 87 years old, with two peaks (around 20~30 and 50~70 years old). Most patients were in euthyroid states, and all patients had anti-thyroid (TG) and/or anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies, and anti-TSH receptor (TSH-R) antibodies in some cases. Only 20% of patients had past histories of HT. The acute encephalopathy form was the most common clinical feature, and subacute or chronic psychiatric forms and other forms such as pure ataxia, limbic encephalopathy, and Creutzfeldt-Jakob-like forms followed. The patients with anti-NAE antibodies tended to exhibit acute encephalopathy. The most common neuropsychiatric features were consciousness disturbance, psychiatric symptoms, and seizures. Involuntary movements (tremor, myoclonus, or choreoathetosis) or ataxia occasionally occurred. Abnormalities, especially the slowing of background activities, on EEG and elevated levels of protein/IgG in cerebrospinal fluid (CSF) were common and useful laboratory findings for the diagnosis, while abnormalities on brain MRI were rare and non-specific in HE. Immunotherapies such as glucocorticoid, immunosuppressants, immunoglobulin, and plasma exchange, were recommended and effective for HE treatment.

HE belongs to a part of a clinical spectrum consisting of individuals with anti-thyroid antibodies, overlapping the clinical spectrum of HT. Anti-NAE autoantibodies were positive in 44% of patients with HE.

Considering the overall findings, we should be aware of the possibility of autoimmune encephalopathy associated with thyroid disorders (HE) in patients with an unknown etiology of neuropsychiatric symptoms with/without a past history of HT.

[Rinsho Byori 57 : 271~278, 2009]

Corresponding author: Makoto YONEDA, MD, PhD, Second Department of Internal Medicine (Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Yoshida-gun, Fukui-pref. 910-1193, Japan.

E-mail: myoneda@u-fukui.ac.jp

*1,2 福井大学医学部病態制御医学第二内科学(神経内科) (〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月 23-3)

【Key Words】 Hashimoto's encephalopathy (橋本脳症), NH₂-terminal of α -enolase: NAE (α -エノラーゼのN末端), autoantibodies (自己抗体)

甲状腺機能低下に伴い意識障害, 認知症, 運動失調などを来す粘液水腫脳症や, 甲状腺機能亢進に伴いけいれん, 躁状態, 妄想, 不随意運動などを来す甲状腺中毒脳症などのように, 甲状腺機能異常に伴って精神神経症状を生じることは広く知られている。これらの疾患では, 甲状腺剤や抗甲状腺剤の投与によって甲状腺機能を正常にすることにより症状が改善する。

一方, 橋本脳症は, 1966年, 英国の神経内科医 Lord Brain らにより最初に報告された橋本病に伴う自己免疫性疾患である。40代の男性が, 昏迷, 昏睡, 幻覚, 振戦, 認知症を来し, 繰り返す脳症を呈した症例が報告された。この男性は甲状腺生検で橋本病の所見が得られたが, 甲状腺機能異常を伴わずマイクロゾームテストの変化と臨床徴候が変動し, 甲状腺剤投与では症状が改善せず, 粘液水腫性脳症とは異なる自己免疫的機序を背景とした疾患の存在が示唆された¹⁾。1991年には Shaw らが, 5名の類似症例を報告し, 橋本脳症という疾患名を初めて使用し, 抗甲状腺抗体が存在し, ステロイド反応性を有し, 脳波異常, 髄液中蛋白増加がこの疾患の特徴であるとした²⁾。診断基準としては, Peschen-Rosin らが, ①反復するミオクローヌス, 全身けいれん, 神経巣症状, 精神症状を来し, ②脳波異常, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体, 髄液中蛋白上昇またはオリゴクローナルバンド陽性, ステロイド反応性, 頭部 MRI 正常のいずれか3つを満たすものと唱えている³⁾。しかし, 抗サイログロブリン (TG) 抗体や抗サイログロブリン刺激ホルモン (TSH) 受容体抗体のみ陽性例があることや, ステロイド以外の免疫療法にのみ反応性がある例も存在することから, 診断基準として適切とは言い難いと考えられる。また, 本症の鑑別疾患は多種に及び, 各種膠原病に伴う脳炎, ウイルス性脳炎, 自己免疫性脳炎, Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) などがあげられる。そのため, 診断が困難な場合も多く存在し, 現在でも本症の認知度は低く, 'Under-diagnosed disorder' の一つとして考えられていた⁴⁾⁵⁾。

橋本脳症の病因は未だ明らかにはなっていないが, ステロイドを初めとする免疫治療に良好に反応することなどから自己免疫説を基盤とすると考えられ,

病理所見より血管炎が認められている⁶⁾。筆者らは2005年に, プロテオーム解析を用いて, 橋本脳症の血清診断マーカーとして, 解糖系酵素の一つである α -エノラーゼのN末端 (NH₂-terminal of alpha-enolase; NAE) に対する自己抗体が本症に特異的に存在することを明らかにし, 自己免疫の関与を示した⁷⁾。

今回, これまでに筆者らの施設で行った多数症例の解析結果をふまえ, 抗 NAE 抗体の意義, 臨床像, 検査・画像所見の特徴について記し, 橋本脳症の疾患概念について述べる。

I. NAE 抗体の意義

筆者らは, 橋本脳症の患者血清に特異的に反応する抗原蛋白を検索し, 脳蛋白に対するプロテオーム解析によって α -エノラーゼを抗原と同定した。ヒト由来のものでは, α -エノラーゼの組み替え蛋白を用いた免疫ブロットにより, 橋本脳症, 橋本病で免疫反応の差が見られ, コントロールでは反応がみられないものと, 反応が見られないものが混在した。そこで, ヒト由来の α -エノラーゼを, アミノ酸のN末端側, C末端側, その中央の3カ所に分け, 組み換え精製し, 再度免疫ブロットにて検討した。その結果, α -エノラーゼのN末端側では, 橋本脳症のみで免疫反応を示し, 疾患特異性があることが初めて明らかとなった。また, 橋本脳症6例中5例で陽性 (83.3%) と高い陽性率を認めた。

抗 NAE 抗体は, 脳炎, CJD, 中毒性疾患, 脳血管障害などの他の疾患では検出されていない⁸⁾。また, 橋本脳症との鑑別が重要な他の自己免疫疾患 (多発性硬化症, 重症筋無力症, 傍腫瘍性神経症候群など), 膠原病 (全身性エリテマトーデス, 混合性結合織炎, シェーグレン症候群, ペーチェット病など) でも認められなかった。また, この時点ではバセドウ病でも検出されなかった。脳症を呈しない橋本病では, 11%しか抗 NAE 抗体は検出されず, 疾患特異性が高い自己抗体である。

抗甲状腺抗体の陽性率は, 日本人男性で5~10%, 日本人女性で10~25%にも達するため, 診断のきっかけにはなり得ても確定診断には至らない。また, 橋本脳症は免疫療法以前には診断が困難であるという問題がある。したがって, 抗 NAE 抗体は本症の

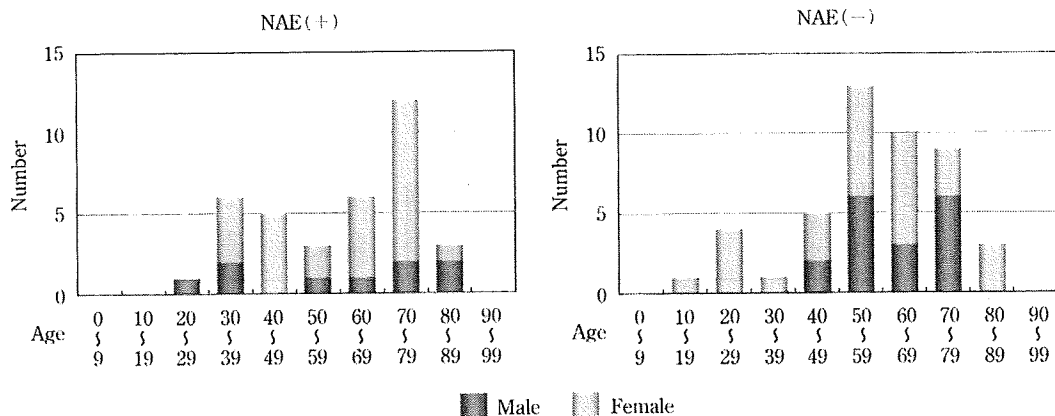


Figure 1 Age distributions of patients with Hashimoto's encephalopathy. NAE (+), presence of anti-NAE autoantibodies; NAE (-), absence of anti-NAE autoantibodies.

血清診断が可能となり、早期診断への道が開かれた。

II. 抗 NAE 抗体測定に基づいた多数例の検討および考察

これまでに筆者らは、25 例の橋本脳症で抗 NAE 抗体を用い、臨床免疫学的検討を報告している⁸⁾。今回、筆者らによる自験例 11 例を含む多施設 84 例の多数症例における臨床・免疫学的検討の結果にもとづいた、臨床スペクトラムを述べる。

方法は、ヒト由来培養細胞(HEK293)で発現・精製した組み替え NAE 蛋白を用いた免疫ブロットを行い、血清中の抗 NAE 抗体の有無を検討した。また、年齢、男女比、甲状腺疾患の既往、甲状腺機能、臨床病型、臨床徴候(意識障害、けいれん、精神症状、認知症、不随意運動、失調)、再燃の有無、検査所見(血清抗甲状腺抗体、脳脊髄液、脳波)、画像所見について比較検討した。

①精神・神経症状が存在し、②抗甲状腺抗体が陽性であり、③ステロイドなどの免疫療法に対する反応性が良好であり、他の鑑別疾患が除外され、橋本脳症が強く疑われた患者 84 例を対象とした。

A. 疫 学

筆者らの 84 例の検討では、84 例中の 37 例(44%)で抗 NAE 抗体が陽性であった。年齢(以下、抗 NAE 抗体陽性/抗 NAE 抗体陰性)は、平均年齢 58 歳[28~85 歳]/58 歳[19~87 歳]と平均年齢は同じであった。年齢分布は両者とも二峰性を持ち、NAE 陽性例では 30 代と 70 代の二つにピークを持ち、NAE 陰性例では 20 代と 50 代にピークを示した(Fig. 1)。

筆者らの施設に抗 NAE 抗体の測定依頼があったのは、これまでに小児例では 1 例のみであるが、国内外からは小児例での橋本脳症の報告もあり、最年少例は全身痙攣で発症した 6 歳の少女である⁹⁾。また、筆者らは国内外の 127 既報告例を検討した結果でも、10 代と 50 代にピークを持つ二峰性であった¹⁰⁾。このように本症は小児科領域でも見過ごされてはならない注目すべき疾患である。

男/女比は、9:28/17:30 であり、橋本病にみられる極端な女性優位の男女比(1:20)に比べると男性の割合が高い傾向が見出された。

病歴から脳症発症時に橋本病の既往が明らかであったものは、24%/23%と 2 割程度であり、橋本脳症発症前から加療されていた患者は少なかった。また、甲状腺機能は、正常(78%/68%)、低下(3%/29%)、亢進(19%/0%)と圧倒的に甲状腺機能正常例が多かった。特に、抗 NAE 抗体陽性例では甲状腺機能はほとんどが正常であった。血清中の抗甲状腺抗体は、抗 TG 抗体と抗 TPO 抗体の両方が陽性(65%/64%)の例が最も多く、単独陽性は、抗 TPO 抗体陽性(14%/17%)、抗 TG 抗体陽性(22%/17%)であった。このように、大部分は甲状腺機能が正常であるため、原因不明の脳症をみた場合は甲状腺機能が正常であっても、抗甲状腺抗体を測定することが大切である。また、抗 TPO 抗体、抗 TG 抗体が主であるが、最近の筆者らの多数例の解析では、バセドウ病患者にも抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症が発症することがあるため、抗 TSH 受容体抗体の測定も必要と考えられる。

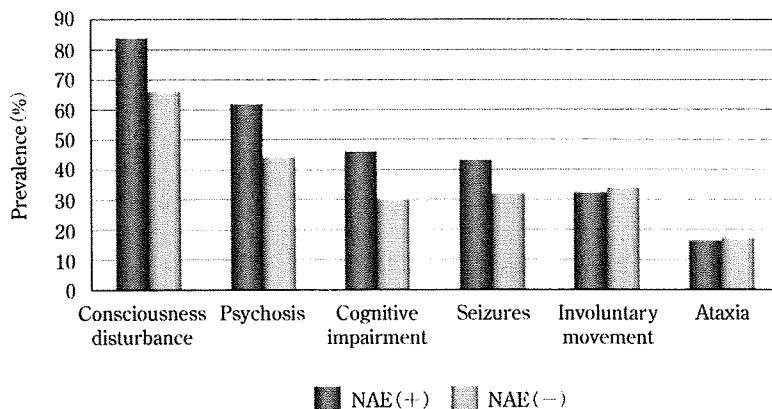


Figure 2 Neurological manifestations in patients with Hashimoto's encephalopathy.

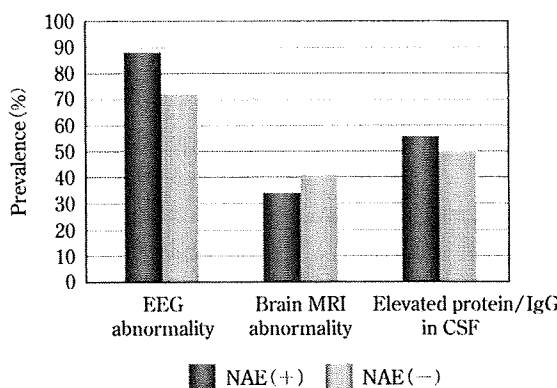


Figure 3 Laboratory and brain MRI findings in patients with Hashimoto's encephalopathy.

B. 臨床症状と診断

臨床病型では、意識障害・精神症状・けいれんを呈するような急性脳症型(辺縁系脳炎を含む)が半数以上を占め(68%[3%]/55%[8%])、繰り返す幻覚やせん妄、認知症を呈する精神病型(22%/28%)が次いで多かった。その他に、小脳失調型(体のふらつき・細かい運動の障害・ことばの流暢さの障害)(5%/6%)やCJD様の臨床像を呈した症例も散見された(5%/4%)。このように、橋本脳症は原因不明の脳症の鑑別診断として重要であるばかりではなく、認知症や小脳失調、CJD類似の病状を呈し、治療可能な点で鑑別として重要である。また、筆者らの対象患者の中にはみられなかったが、ADEM様¹¹⁾、片頭痛様¹²⁾、神経根症状¹³⁾の病型を示したものなど、様々な病型もごく少数ながら欧米で報告されている。

神経徴候では、意識障害(84%/66%)が最も多く、

精神症状(62%/44%)、認知症(46%/30%)、けいれん(43%/32%)、不随意運動(32%/34%; 振戦やミオクロスなど)、小脳失調(16%/17%)の順で認められた(Fig. 2)。

再燃を認めた例は、84例中7例と8%のみであった。ただし、ChaudhuriとBehanらは16年間の橋本脳症患者18例の追跡調査の結果、再燃率は67%と報告しており、筆者らの結果とは大きく異なる¹¹⁾。この原因としては、筆者らの対象患者のほとんどでは、追跡期間が短く、今後、長期に追跡することで再燃の割合は増加することが予想される。

脳脊髄液検査では、蛋白、IgGの上昇は、84例中の約半数(56%/50%)に認められたが、細胞増多を認めた例は1割程度にとどまった(10%/12%)(Fig. 3)。脳脊髄液検査では、このように細胞増多を伴わない蛋白上昇が特徴である。

国内外からの報告では、脳脊髄液中に抗甲状腺抗体や免疫複合体が存在するという報告や¹⁴⁾、CJD様の臨床像を呈し、CJD診断には感度、特異度ともに高いとされる14-3-3蛋白を脳脊髄液中に認めた例も報告されている¹⁵⁾。しかし、いずれも少数例の検討であり、橋本脳症に特異的かどうかは疑問が残る。

脳波検査では、基礎波の徐波化や鋭波が高率(88%/72%)に認められた(Fig. 3)。CJD様の臨床像を示した例では、PSDまたはその類似波形を呈するものも認められた。また、Schäubleらは17例の橋本脳症患者での51回の脳波所見の全例が、軽度～重度の徐波化を示したと報告しており、この中で脳波所見は症状の改善に伴い改善し、臨床症状や中枢神経系の状態を反映するため、脳波は患者の評価やフォローに有用であるとしている¹⁶⁾。また、臨床症状は全身けいれんを呈しているも、脳波は徐波化のみであることも多く、脳波の徐波化は本症では特徴的所見であり、橋本脳症を診断する上では重要と考える。

画像検査では、頭部MRI検査での異常頻度は低かった(34%/40%) (Fig. 3)。他の報告でも頭部MRI画像は特異所見に乏しく、正常という報告が多い。しかし、自験例では辺縁系に異常信号を認める例や、白質脳症の画像を認める例などが存在し、症状の改善に伴いMRI画像も改善した例がみられた。脳血流SPECT検査では、少数例の検討ではあるが、6例中5例(83%)で脳血流の低下が認められた。他の報告例もいくつか見られるが、びまん性の脳血流低下を認めた症例では、治療によって症状が改善するとともに脳血流が改善している例が多い。このことから、自己抗体または免疫複合体の沈着を伴う脳実質内の細小血管炎により、血管内皮が障害され、びまん性に脳血流が低下する可能性が示唆されている。その他、F¹⁸-FDG PETにて糖代謝低下を示し、ステロイド治療によって代謝が改善した報告も認められる¹⁷⁾。

筆者らが検討した症例の中で病理所見が得られたものは、84例中1例のみであった。橋本病の既往がある70歳女性で、抗TG抗体陽性、精神病型を呈し、経口ステロイド治療が著効した症例である。脳の病理所見は、動脈硬化性病変は伴わず、細動脈にフィブリン沈着を認めたが、細胞浸潤は認められなかった。また、国内外からの病理所見の報告も少数ではあるが、Lymphocytic perivascular cuffsを認めた

例¹⁸⁾や小静脈炎、細動脈炎を認めた例⁶⁾、脱髄を認めた例¹⁹⁾、逆に全く血管炎の所見が見られなかった例²⁰⁾なども報告され、今後病理所見の蓄積が待たれる。

C. 治療

治療に関しては、ステロイドを含む免疫療法が中心となる。筆者らの検討した症例では、治療効果は、著効(46%/53%)、中等度(24%/36%)、軽度(24%/11%)であり、多くの症例で良好な効果を示した。ステロイド治療の詳細は、メチルプレドニンによるパルス療法例(ハーフパルス療法も含む)、パルス療法後に経口または水溶性プレドニンで後療法を行った例、経口または水溶性プレドニン治療例、デキサメサゾン投与例があった。ステロイド治療以外では、免疫グロブリン大量療法や血漿交換を行って奏功した例も少数ながら存在した。ステロイド以外を選択した理由としては、ステロイドには反応しなかったためや、糖尿病合併のためにステロイド治療が行いにくかったためなどであった。また、2例のみで自然軽快も見出された(5%/0%)。

ステロイドに対する反応性は、急性脳症型の発症早期では良好であるが、慢性・亜急性に精神症状を繰り返す症例では、反応性はあるものの障害が残存したり、効果発現までに時間を要するようになったりする。しかし、ステロイドの漸減時(PSL 10～15mg以下)に再燃する例が多く、ステロイド使用量を減らし再燃を防止するため、免疫抑制剤(アザチオプリン、メトトレキサート、サイクロスポリンなど)の併用も推奨される¹¹⁾。また、ステロイド治療が経過中に無効になったが、免疫グロブリン大量療法が効果を示した報告²¹⁾や、ステロイド漸減時に再燃した際に血漿交換が奏功した報告²²⁾などが少数ではあるが存在し、ステロイド以外の免疫療法の考慮も必要である。

その他、月経周期に関連して症状が出現し、プロゲステロン/エストロゲン合剤投与で月経を止めることにより治療可能であった例も報告されている²³⁾。この報告では、性ホルモンバランスがTh1/Th2サイトカインバランスに影響するため、ホルモン補充が効果を示したと考察している。

橋本脳症に対する適切な治療に関しては、今後の多数例のコントロールスタディが必要であると考えられる。