

lentivirus vector, pLenti4/TO/V5-DEST (Invitrogen), with a *Tet*-inducible promoter. Viral stocks were prepared by transfecting the vector plasmids into 293FT cells (Invitrogen) using the calcium phosphate method and then infected to the KM-H2 cell line. Proliferation of KM-H2 cells was measured using a Cell Counting Kit (Dojindo). Western blot analyses and luciferase assays were performed as previously described. NF- $\kappa$ B activity was measured by luciferase assays in KM-H2 cells stably transduced with a reporter plasmid having an NF- $\kappa$ B response element, pGL4.32 (Promega). Apoptosis of KM-H2 upon A20 induction was evaluated by counting Annexin-V-positive cells by flow cytometry. For *in vivo* tumorigenicity assays,  $7 \times 10^6$  KM-H2 cells were transduced with the *Tet*-inducible A20 gene and those with a mock vector were inoculated on the contralateral sides in eight NOG mice<sup>19</sup> and examined for their tumour formation with ( $n = 4$ ) or without ( $n = 4$ ) tetracycline administration. Full copy number data of the 238 lymphoma samples will be accessible from the Gene Expression Omnibus (GEO, <http://ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) with the accession number GSE12906.

**Full Methods** and any associated references are available in the online version of the paper at [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature).

Received 17 September 2008; accepted 3 March 2009.

Published online 3 May 2009.

- Dixit, V. M. *et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  induction of novel gene products in human endothelial cells including a macrophage-specific chemotaxin. *J. Biol. Chem.* 265, 2973–2978 (1990).
- Song, H. Y., Rothe, M. & Goeddel, D. V. The tumor necrosis factor-inducible zinc finger protein A20 interacts with TRAF1/TRAF2 and inhibits NF- $\kappa$ B activation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93, 6721–6725 (1996).
- Lee, E. G. *et al.* Failure to regulate TNF-induced NF- $\kappa$ B and cell death responses in A20-deficient mice. *Science* 289, 2350–2354 (2000).
- Boone, D. L. *et al.* The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses. *Nature Immunol.* 5, 1052–1060 (2004).
- Wang, Y. Y., Li, L., Han, K. J., Zhai, Z. & Shu, H. B. A20 is a potent inhibitor of TLR3- and Sendai virus-induced activation of NF- $\kappa$ B and ISRE and IFN- $\beta$  promoter. *FEBS Lett.* 576, 86–90 (2004).
- Wertz, I. E. *et al.* De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF- $\kappa$ B signalling. *Nature* 430, 694–699 (2004).
- Heyninck, K. & Beyaert, R. A20 inhibits NF- $\kappa$ B activation by dual ubiquitin-editing functions. *Trends Biochem. Sci.* 30, 1–4 (2005).
- Graham, R. R. *et al.* Genetic variants near *TNFAIP3* on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nature Genet.* 40, 1059–1061 (2008).
- Musone, S. L. *et al.* Multiple polymorphisms in the *TNFAIP3* region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nature Genet.* 40, 1062–1064 (2008).
- Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. & Vardiman, J. W. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues* (IARC Press, 2001).
- Klein, U. & Dalla-Favera, R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nature Rev. Immunol.* 8, 22–33 (2008).
- Nannya, Y. *et al.* A robust algorithm for copy number detection using high-density oligonucleotide single nucleotide polymorphism genotyping arrays. *Cancer Res.* 65, 6071–6079 (2005).
- Yamamoto, G. *et al.* Highly sensitive method for genomewide detection of allelic composition in nonpaired, primary tumor specimens by use of affymetrix single-nucleotide-polymorphism genotyping microarrays. *Am. J. Hum. Genet.* 81, 114–126 (2007).
- Jost, P. J. & Ruland, J. Aberrant NF- $\kappa$ B signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 109, 2700–2707 (2007).
- Durkop, H., Hirsch, B., Hahn, C., Foss, H. D. & Stein, H. Differential expression and function of A20 and TRAF1 in Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma and their induction by CD30 stimulation. *J. Pathol.* 200, 229–239 (2003).
- Honma, K. *et al.* *TNFAIP3* is the target gene of chromosome band 6q23.3-q24.1 loss in ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma. *Genes Chromosom. Cancer* 47, 1–7 (2008).
- Sarma, V. *et al.* Activation of the B-cell surface receptor CD40 induces A20, a novel zinc finger protein that inhibits apoptosis. *J. Biol. Chem.* 270, 12343–12346 (1995).
- Fries, K. L., Miller, W. E. & Raab-Traub, N. The A20 protein interacts with the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) and alters the LMP1/TRAF1/TRADD complex. *Virology* 264, 159–166 (1999).
- Hiramatsu, H. *et al.* Complete reconstitution of human lymphocytes from cord blood CD34<sup>+</sup> cells using the NOD/SCID/ $\gamma$ <sup>nl</sup> mice model. *Blood* 102, 873–880 (2003).
- Hsu, P. L. & Hsu, S. M. Production of tumor necrosis factor- $\alpha$  and lymphotoxin by cells of Hodgkin's neoplastic cell lines HDLM-1 and KM-H2. *Am. J. Pathol.* 135, 735–745 (1989).
- Dierlamm, J. *et al.* The apoptosis inhibitor gene *API2* and a novel 18q gene, *MLT*, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 93, 3601–3609 (1999).
- Willis, T. G. *et al.* Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 96, 35–45 (1999).
- Joos, S. *et al.* Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood* 99, 1381–1387 (2002).
- Martin-Subero, J. I. *et al.* Recurrent involvement of the *REL* and *BCL11A* loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 99, 1474–1477 (2002).
- Lenz, G. *et al.* Oncogenic *CARD11* mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science* 319, 1676–1679 (2008).
- Deacon, E. M. *et al.* Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: transcriptional analysis of virus latency in the malignant cells. *J. Exp. Med.* 177, 339–349 (1993).
- Yin, M. J. *et al.* HTLV-I Tax protein binds to MEKK1 to stimulate I $\kappa$ B kinase activity and NF- $\kappa$ B activation. *Cell* 93, 875–884 (1998).
- Isaacson, P. G. & Du, M. Q. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nature Rev. Cancer* 4, 644–653 (2004).
- Skinninger, B. F. & Mak, T. W. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 99, 4283–4297 (2002).

**Supplementary Information** is linked to the online version of the paper at [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature).

**Acknowledgements** This work was supported by the Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, by the 21<sup>st</sup> century centre of excellence program 'Study on diseases caused by environment/genome interactions', and by Grant-in-Aids from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan and from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan for the 3rd-term Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control. We also thank Y. Ogino, E. Matsui and M. Matsumura for their technical assistance.

**Author Contributions** M.Ka., K.N. and M.S. performed microarray experiments and subsequent data analyses. M.Ka., Y.C., K.Ta., J.T., J.N., M.I., A.T. and Y.K. performed mutation analysis of A20. M.Ka., S.Mu., M.S., Y.C. and Y.Ak. conducted functional assays of mutant A20. Y.S., K.Ta., Y.As., H.M., M.Ku., S.Mo., S.C., Y.K., K.To. and Y.I. prepared tumour specimens. I.K., K.O., A.N., H.N. and T.N. conducted *in vivo* tumorigenicity experiments in NOG/SCID mice. T.I., Y.H., T.Y., Y.K. and S.O. designed overall studies, and S.O. wrote the manuscript. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

**Author Information** The copy number data as well as the raw microarray data will be accessible from the GEO (<http://ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) with the accession number GSE12906. Reprints and permissions information is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints). Correspondence and requests for materials should be addressed to S.O. (sogawa-ty@umin.ac.jp) or Y.K. (ykkobaya@ncc.go.jp).

## METHODS

**Specimens.** Primary tumour specimens were obtained from patients who were diagnosed with DLBCL, follicular lymphoma, MCL, MALT lymphoma, or classical Hodgkin's lymphoma. In total, 238 primary lymphoma specimens listed in Supplementary Table 1 were subjected to SNP array analysis. Three Hodgkin's-lymphoma-derived cell lines (KM-H2, HDLM2, L540) were obtained from Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Fujisaki Cell Center and were also analysed by SNP array analysis.

**Microarray analysis.** High-molecular-mass DNA was isolated from tumour specimens and subjected to SNP array analysis using GeneChip Mapping 50K and/or 250K arrays (Affymetrix). The scanned array images were processed with Gene Chip Operation software (GCOS), followed by SNP calls using GTYPE. Genome-wide copy number measurements and LOH detection were performed using CNAG/AsCNAR software<sup>12,13</sup>.

**Mutation analysis.** Mutations in the *A20* gene were examined in 265 samples of B-lineage lymphoma, including 62 DLBCLs, 52 follicular lymphomas, 87 MALTs, 37 MCLs and 3 Hodgkin's-lymphoma-derived cell lines and 24 primary Hodgkin's lymphoma samples, by direct sequencing using an ABI PRISM 3130xl Genetic Analyser (Applied Biosystems). To analyse primary Hodgkin's lymphoma samples in which CD30-positive tumour cells (Reed–Sternberg cells) account for only a fraction of the specimen, 150 Reed–Sternberg cells were collected for each 10  $\mu$ m slice of a formalin-fixed block immunostained for CD30 by laser-capture microdissection (ASLMD6000, Leica), followed by genomic DNA extraction using QIAamp DNA Micro kit (Qiagen). The primer sets used in this study are listed in Supplementary Table 6.

**Functional analysis of wild-type and mutant A20.** Full-length cDNA for wild-type *A20* was isolated from total RNA extracted from an acute myeloid leukaemia-derived cell line, CTS, and subcloned into a lentivirus vector (pLenti4/TO/V5-DEST, Invitrogen). cDNAs for mutant *A20* were generated by PCR amplification using mutagenic primers (Supplementary Table 6), and introduced into the same lentivirus vector. Forty-eight hours after transfection of each plasmid into 293FT cells using the calcium phosphate method, lentivirus stocks were obtained from ultrafiltration using Amicon Ultra (Millipore), and used to infect KM-H2 cells to generate stable transfectants of mock, wild-type and mutant *A20*. Each KM-H2 derivative cell line was further transduced stably with a reporter plasmid (pGL4.32, Promega) containing a luciferase gene under an NF- $\kappa$ B-responsive element by electroporation using Nucleofector reagents (Amaxa).

**Assays for cell proliferation and NF- $\kappa$ B activity.** Proliferation of the KM-H2 derivative cell lines was assayed in triplicate using a Cell Counting Kit (Dojindo). The mean absorption of five independent assays was plotted with s.d. for each derivative line. Two independent KM-H2-derived cell lines were used for each experiment. The NF- $\kappa$ B activity in KM-H2 derivatives for *A20* mutants was evaluated by luciferase assays using a PiccaGene Luciferase Assay Kit (TOYO B-Net Co.). Each assay was performed in triplicate and the mean absorption of five independent experiments was plotted with s.d.

**Western blot analyses.** Polyclonal anti-sera against N-terminal (anti-A20N) and C-terminal (anti-A20C) *A20* peptides were generated by immunizing rabbits with

these peptides (LSNMRKAVKIRERTPEDIC for anti-A20N and CFQFKQMYG for anti-A20C, respectively). Total cell lysates from KM-H2 cells were separated on 7.5% polyacrylamide gel and subjected to western blot analysis using antibodies to *A20* (anti-A20N and anti-A20C), I $\kappa$ B $\alpha$  (sc-847), I $\kappa$ B $\beta$  (sc-945), I $\kappa$ B $\gamma$  (sc-7155) and actin (sc-8432) (Santa Cruz Biotechnology).

**Functional analyses of wild-type and mutant A20.** Each KM-H2 derivative cell line stably transduced with various *Tet*-inducible *A20* constructs was cultured in serum-free medium in the presence or absence of *A20* induction using 1  $\mu$ g ml<sup>-1</sup> of tetracycline, and cell number was counted every day. 1  $\times$  10<sup>6</sup> cells of each KM-H2 derivative cell line were analysed for their intracellular levels of I $\kappa$ B $\beta$  and I $\kappa$ B $\epsilon$  and for NF- $\kappa$ B activities by western blot analyses and luciferase assays, respectively, 12 h after the beginning of cell culture. Effects of human recombinant TNF- $\alpha$  and lymphotoxin- $\alpha$  (210-TA and 211-TB, respectively, R&D Systems) on the NF- $\kappa$ B pathway and cell proliferation were evaluated by adding both cytokines into 10 ml of serum-free cell culture at a concentration of 200 pg ml<sup>-1</sup>. For cell proliferation assays, culture medium was half replaced every 12 h to minimize the side-effects of autocrine cytokines. Intracellular levels of I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$  and NF- $\kappa$ B were examined 12 h after the beginning of the cell culture. To evaluate the effect of neutralizing TNF- $\alpha$  and lymphotoxin- $\alpha$ , 1  $\times$  10<sup>6</sup> of KM-H2 cells transduced with both *Tet*-inducible *A20* and the NF- $\kappa$ B-luciferase reporter were pre-cultured in serum-free media for 36 h, and thereafter neutralizing antibodies against TNF- $\alpha$  (MAB210, R&D Systems) and/or lymphotoxin- $\alpha$  (AF-211-NA, R&D Systems) were added to the media at a concentration of 200 pg ml<sup>-1</sup>. After the extended culture during 12 h with or without 1  $\mu$ g ml<sup>-1</sup> tetracycline, the intracellular levels of I $\kappa$ B $\beta$  and I $\kappa$ B $\epsilon$  and NF- $\kappa$ B activities were examined by western blot analysis and luciferase assays, respectively. To examine the effects of *A20* re-expression on apoptosis, 1  $\times$  10<sup>6</sup> KM-H2 cells were cultured for 4 days in 10 ml medium with or without *Tet* induction. After staining with phycoerythrin-conjugated anti-Annexin-V (ID556422, Becton Dickinson), Annexin-V-positive cells were counted by flow cytometry at the indicated times.

**In vivo tumorigenicity assays.** KM-H2 cells transduced with a mock or *Tet*-inducible wild-type *A20* gene were inoculated into NOG mice and their tumorigenicity was examined for 5 weeks with or without tetracycline administration. Injections of 7  $\times$  10<sup>6</sup> cells of each KM-H2 cell line were administered to two opposite sites in four mice. Tetracycline was administered in drinking water at a concentration of 200  $\mu$ g ml<sup>-1</sup>.

**ELISA.** Concentrations of TNF- $\alpha$ , lymphotoxin- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18 and TGF- $\beta$  in the culture medium were measured after 48 h using ELISA. For those cytokines detectable after 48-h culture (TNF $\alpha$ , LT $\alpha$ , and IL-6), their time course was examined further using the Quantikine ELISA kit (R&D Systems).

**Statistical analysis.** Significance of the difference in NF- $\kappa$ B activity between two given groups was evaluated using a paired *t*-test, in which the data from each independent luciferase assay were paired to calculate test statistics. To evaluate the effect of *A20* re-expression in KM-H2 cells on apoptosis, the difference in the fractions of Annexin-V-positive cells between *Tet* (+) and *Tet* (-) groups was also tested by a paired *t*-test for assays, in which the data from the assays performed on the same day were paired.

## 綜説

# 感染症とヒトゲノム

はら 寿郎\*  
としろう

Key words

感染症  
ゲノム  
遺伝子多型  
HLA  
血液型

### 要旨

20万年～3万年前アフリカに出現した人類の祖先（ミトコンドリアイブ）は限られたHLAや血液型、遺伝子多型をもっていたと考えられる。各地域に広がるにつれ天候や感染などさまざまな環境因子の影響により異なったHLA、血液型、遺伝子多型をもつようになり、それぞれの地域に適応していった。人類は誕生して以来、感染症との闘いであったので、感染症に対して抵抗性のある遺伝子変異は有利な変異として集団に広まり、感染は生存優位性によってヒトのゲノムを改変した。その結果、現在宿主遺伝要因が多くの感染症に対する感受性・抵抗性に関与している。

## I 感染は生存優位性によってヒトゲノムを改変した

500万年前チンパンジーとヒトが分岐し猿人が出現した。引き続き出現した原人、旧人は大部分が絶滅し、20万年～3万年前に現代型新人（*Homo sapiens sapiens*：いわゆる“ヒト”）が誕生した（図1）。従来、ヒトの出現には multi-regional 仮説と out of Africa 仮説があったが、現在ではミトコンドリアなどの解析により、アフリカよりすべての人類が出現したという out of Africa 仮説が正しいと考えられている。

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

してヒトの遺伝因子が多くの感染症に対する感受性に関与している。

## II 感染症と遺伝子

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

### 1. マラリア抵抗性<sup>1)2)</sup>

マラリア抵抗性を示す遺伝子変異としてグロビン遺伝子変異、ヘモグロビンS（鎌状赤血球性貧血）、ヘモグロビンE、ヘモグロビンC、 $\alpha$ -サラセミア、 $\beta$ -サラセミア、G-6-P dehydrogenase 遺伝子変異、DARC 遺伝子変異、glycophorin C 遺伝子変異などが報告されている。マラリアの流行地域と sickle cell anemia、 $\beta$ -サラセミアを起こす遺伝子変異をもつヒトの分布がほぼ一致している（図3）。これらの遺伝子変異をヘテロでもつとマラリア抵抗性を示すため、有利な変異として広まったと考えられている。

### 2. チフス抵抗性<sup>1)2)</sup>

チフス抵抗性を示すものとしては、CFTR

\*九州大学大学院医学研究院成長発達医学（小児科）  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

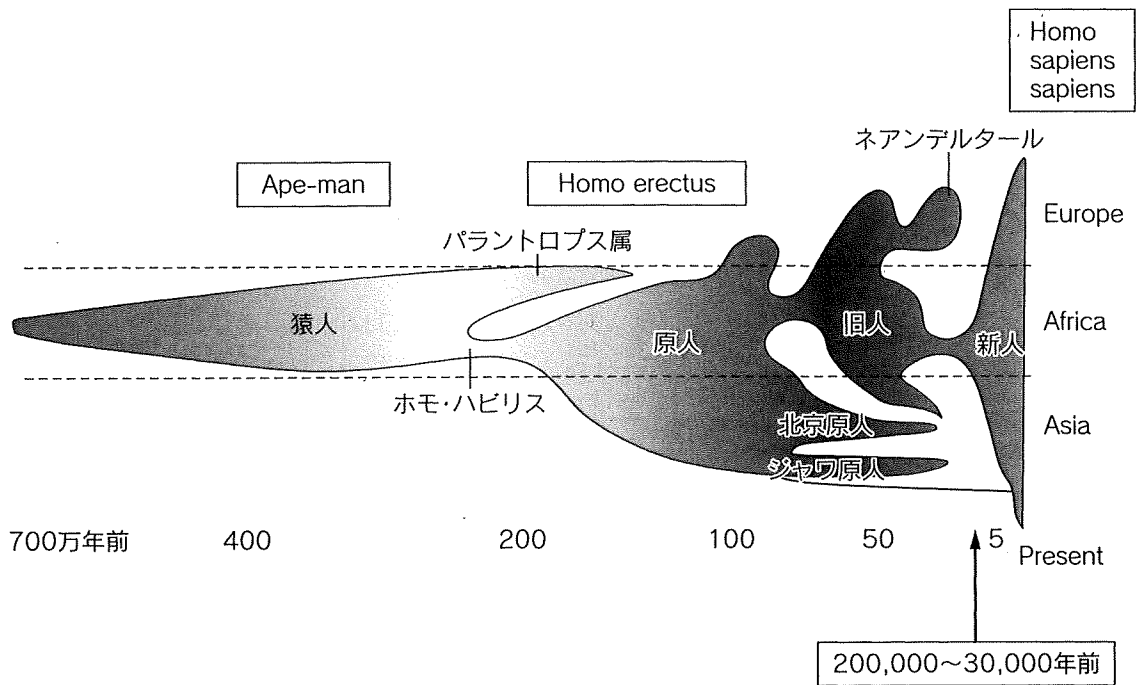


図1 人類の誕生：猿人から新人まで

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

### 3. HLA

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

### 4. 血液型

血液型においては、表2に示すように *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* などの細菌やノロウイルスなどは、ある特定の血液型抗原をもつヒトに感染しやすいことが知られている。HLA と同様に、ある感染が流行すると、それに対し防御的な血液型をもつヒトは生き残り、それぞれの地域特有の血液型が形成されていったと考えられる。

## III ウイルス感染症と遺伝子多型 (表3)

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

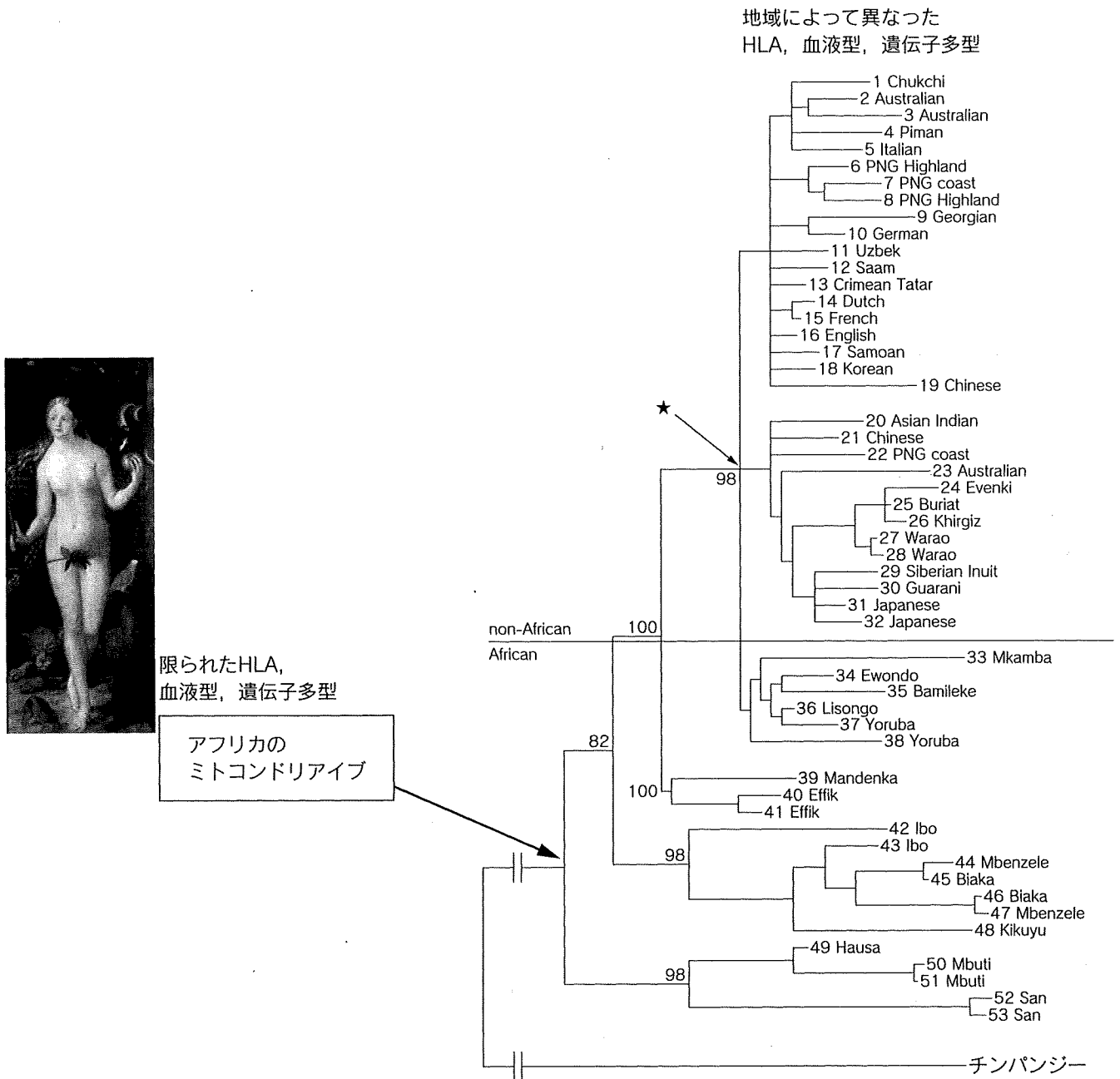


図2 ミトコンドリアゲノムの多様性と現代人類の起源 (Ingman et al, Nature 2000)

行し、その抵抗性に関与した名残である可能性もある。

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

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

の発症に関与する因子としては、環境因子・ウイルス側因子に加え、ホスト側因子として 2 歳未満での麻疹罹患者に SSPE 発症頻度が高いことから、免疫系・中枢神経系の未熟性が知られている (図 4)。われわれは SSPE 患者のホスト側遺伝因子として自然免疫系の MxA<sup>3)</sup>、獲得免疫系の IL-4<sup>4)</sup>などを報告してきた (図 5)。

dsRNA の認識分子は麻疹ウイルスも含めた

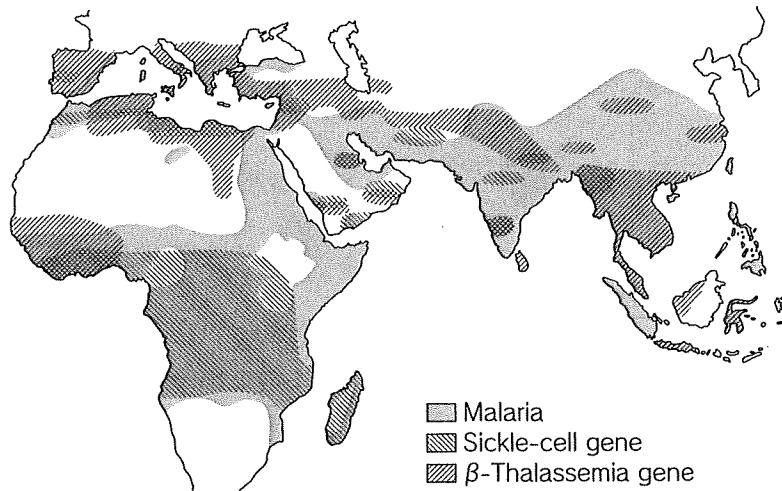


図3 マラリア流行地域とグロビン遺伝子変異地域の一致

表1 HLA と感染

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

表2 血液型と感染

感 染	血 液 型
細菌	
<i>Helicobacter pylori</i>	ABO, Lewis <sup>b</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i>	O
<i>Shigella</i> -species	ABO
<i>Vibrio cholerae</i>	ABO
<i>E. coli</i>	O, P
<i>Staphylococcus aureus</i>	Lewis
ウイルス	
Noroviruses	Se

表3 ウイルス感染症と遺伝子多型

ウイルス感染症	遺伝子名
HIV infection	<i>CCR5</i>
	<i>CCR2</i>
	<i>SDF1</i>
Herpes zoster	<i>IL10</i>
Acute poliomyelitis	<i>FCGR3A</i>
Enterovirus 71 meningoencephalitis	<i>CTLA4</i>
SSPE	<i>MxA</i>
	<i>IL4</i>
	<i>TLR3</i>
	<i>PD1</i>

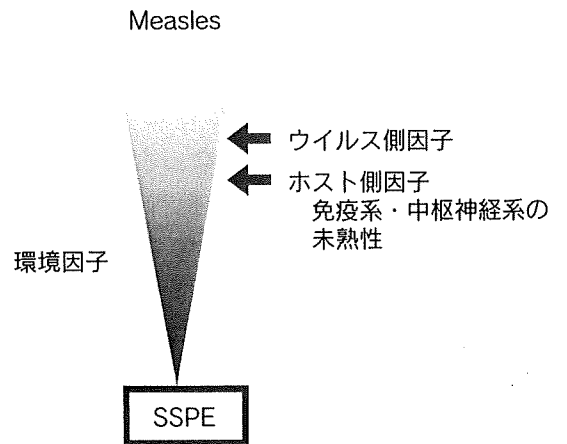


図4 SSPEの発症機構

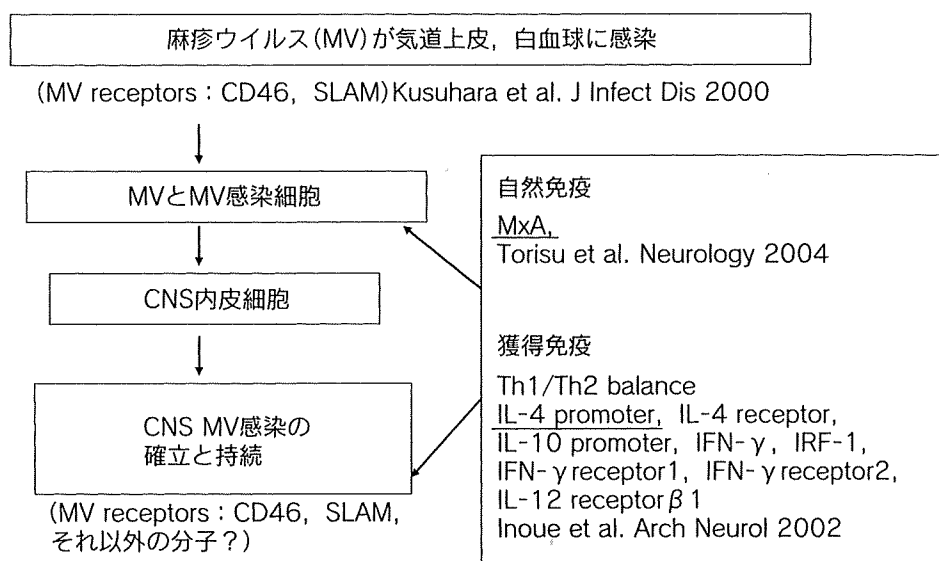


図5 SSPEの病態からみた宿主側遺伝因子

RNA ウイルスを認識し、初期の抗ウイルス応答の主役である自然免疫応答を引き起こすために重要な分子である。二重鎖 RNA の認識分子である toll-like receptor 3 (TLR3) および近年新たに同定された TLR 非依存性ウイルス認識分子 RIG-I (retinoic acid-inducible gene I), RIG-I ファミリー分子で RIG-I と同じ機能をもち相補的に働く MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5), RIG-I や MDA5 を負に制御する LGP2 (likely ortholog of mouse D111gp2) の4つの分子について、SSPE 発症との関連を解析したところ TLR3 遺伝子多型との関連が明らかになった。中枢神経系以外では RIG-I が働き、中枢神経系では RIG-I の発現はなく TLR3 が麻疹感染の制御に重要な役割を果たしているようである。412 番目のアミノ酸ロイシンがフェニールアラニンに置換されると、糖鎖の修飾などが変化し TLR3 とリガンドの結合が変わり、TLR3 が機能的にも変化する可能性が考えられる。したがって、中枢神経系麻疹ウイルス感染に対する自然免疫発動には、RIG-I よりも TLR3 が関与していると考えられる<sup>5)</sup>。

PD-1 は T 細胞上にある B7 ファミリーの中

の一つで抑制的に活性を制御するレセプターである(図6)。慢性感染に関しても重要な役割を果たしていることが最近報告された<sup>6)</sup>。PD-1 の発現が増すと T 細胞の機能が低下し、サイトカイン産生や増殖能が低下する。SSPE 患者では PD-1 の発現が強いハプロタイプをもつため T 細胞の機能が低下し、麻疹ウイルスが持続感染しやすくなる可能性が示唆された。現在 SSPE の発症に関与するものとして図7に示す因子が考えられる。

#### IV ウイルス性中枢神経系感染と遺伝子変異

表4, 図8に示すように endoplasmic reticulum (ER)にある UNC93B が欠損すると TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 のシグナルに障害が起こり、ヘルペス脳炎が起こる<sup>7)</sup>。また TLR3 欠損症によってもヘルペス脳炎が起こることが最近明らかになった(図9)<sup>8)</sup>。

#### V 細菌感染と遺伝子多型・遺伝子変異

表5, 6に示すように髄膜炎菌感染症, マイコバクテリア感染症, グラム陰性菌敗血症, 肺炎

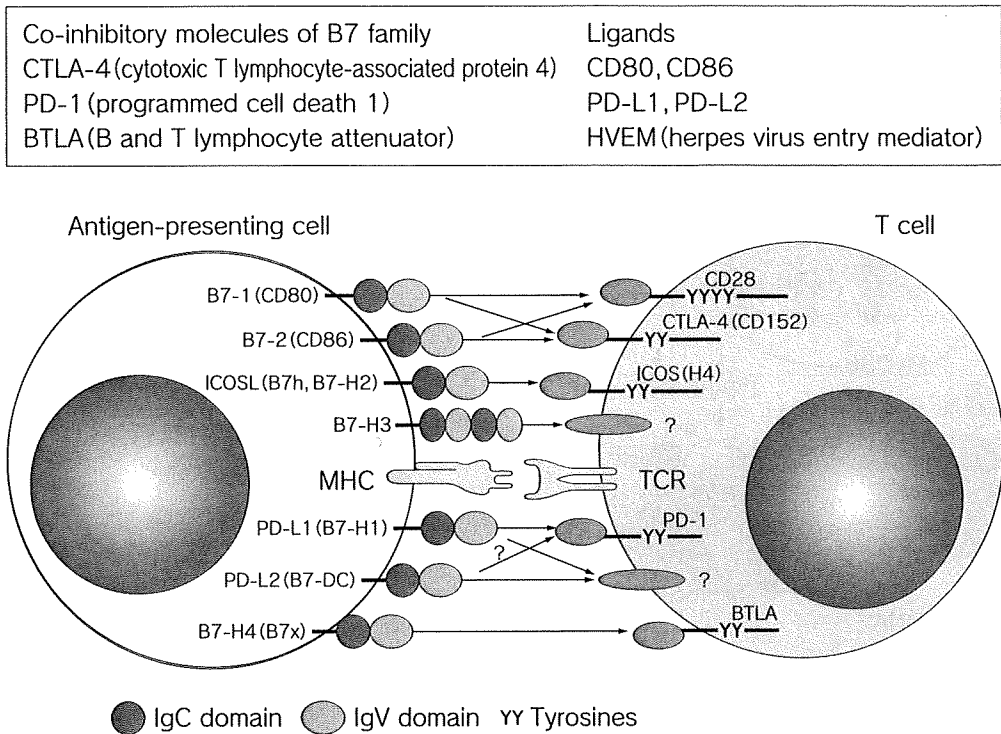


図6 PD-1とそのリガンド (Nat Rev Immunol, 2002)

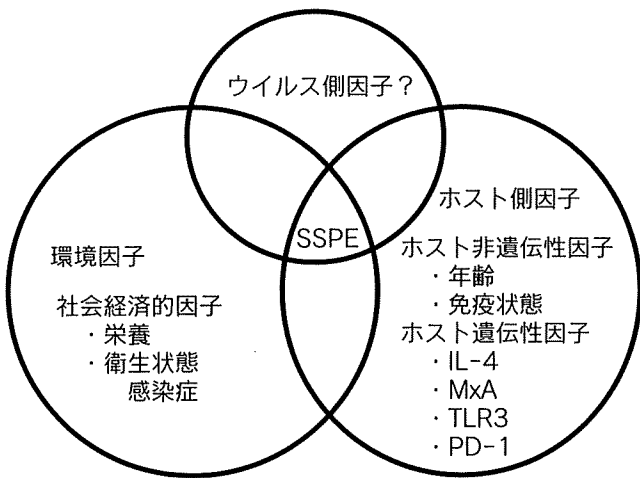


図7 SSPEの発症に関与する因子

表4 ウイルス性中枢神経系感染と遺伝子変異

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

球菌・ブドウ球菌感染症と種々の遺伝子多型・変異との報告がある。

1. 髄膜炎菌感染症と C9 遺伝子変異

先天性補体欠損症の特に C5 から C9 欠損症ではナイセリアに対する易感染性が知られている<sup>9)</sup>。C9 欠損症は日本では約 0.1%とときわめて高率であるが、外国では数人の C9 欠損症の報告があるのみである。C9 遺伝子変異のキャリア頻度は日本においては約 6.7%と高率で、日本人では Arg 95 stop という特定の変異が 99%以上を占めている<sup>10)</sup>。C9 遺伝子近傍の 3つのマイクロサテライトマーカーと 2つのリピート多型を中国人、韓国人、日本人で調べた結果、共通のハプロタイプ (CA)<sub>12</sub>-(GT)<sub>20</sub>が存在し、創始者効果が明らかとなった<sup>11)</sup>。Arg 95 stop 変異頻度は中国で 1%、韓国で 2%、日本で 6.7%であった<sup>12)</sup>。日本へ移住した後、ボトルネック効果や髄膜炎菌感染症によるセクションで頻度が増加した可能性が考えられる。福山型筋ジストロフィー 3 kb レトロトランス



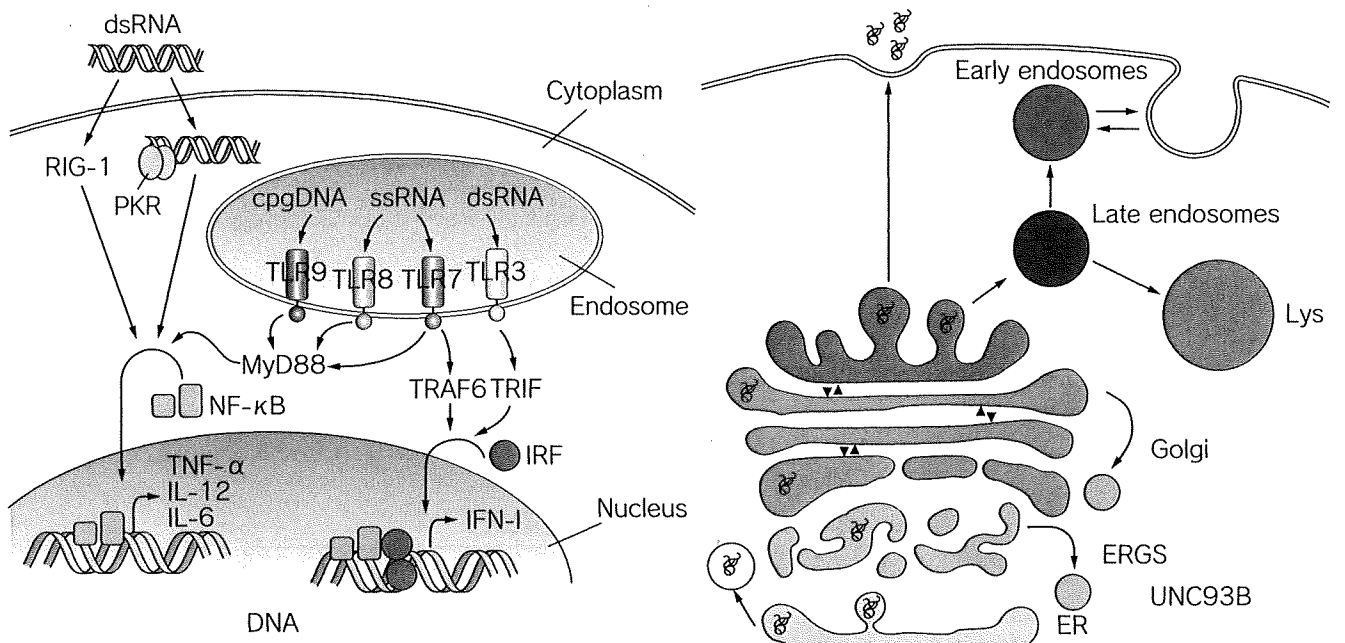


図8 ヒト UNC93B 欠損症とヘルペス脳炎 (Casrouge A et al, 2006<sup>7)</sup>)

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

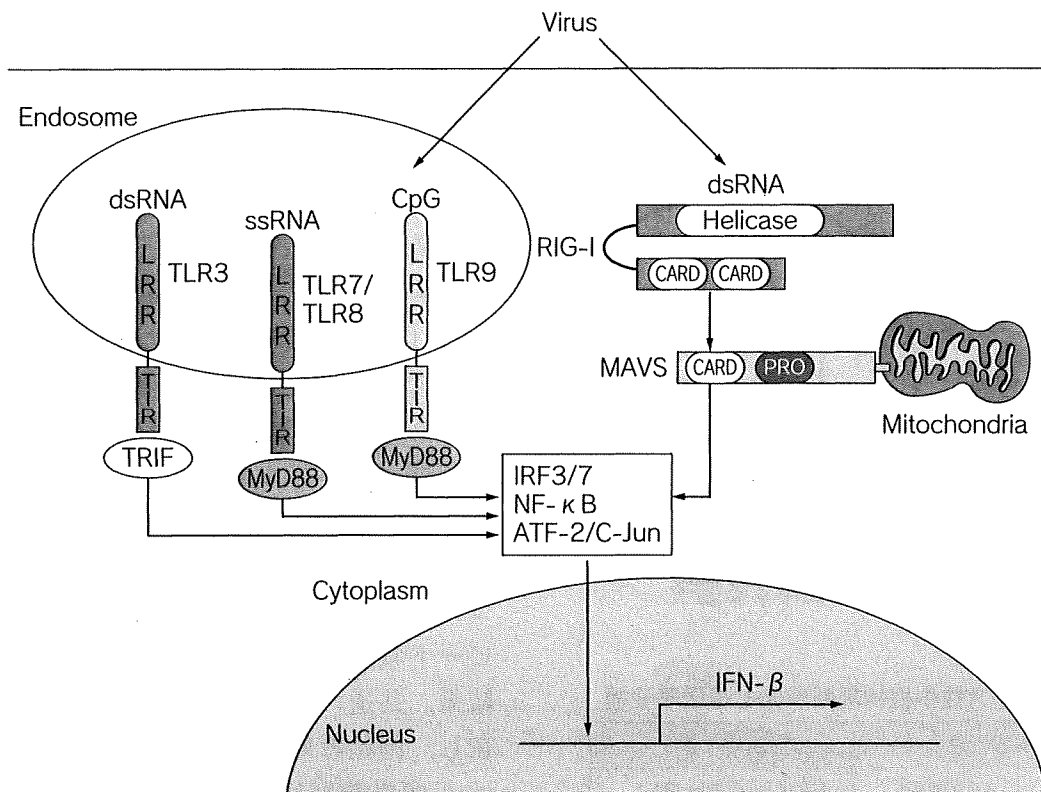


図9 TLR3 欠損とヘルペス脳炎 (Zhang S-Y et al, 2007<sup>8)</sup>)

表5 細菌感染と遺伝子多型

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

表6 細菌感染と遺伝子変異

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

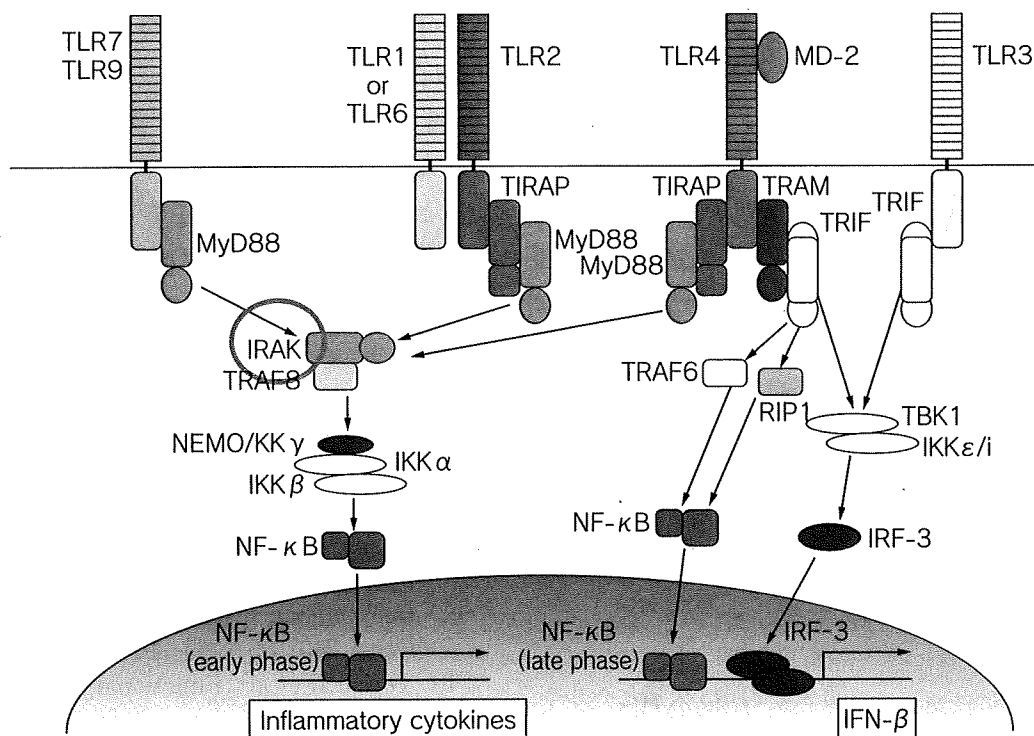


図10 IRAK4欠損症 (Takeda, Int Immunol, 2005)

ポゾン挿入は、弥生時代に日本に移住を始めたころ変異が起こったとされているが、C9 遺伝子変異は中国、韓国にも創始者効果を示す変異があり、日本へ移住する前に起こったものと推定される。大部分が無症状で、髄膜炎菌感染が非常に減少した現代では髄膜炎菌に対し易感染性を示すが、再発・死亡はほとんどない。

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

## 2. IRAK4 欠損症

IRAK4 欠損症では、IL-1R 刺激、TLR 刺激 (TLR 2, 4, 5, 9) に対する反応が欠損し (図 10)、グラム陽性球菌、特に肺炎球菌やブドウ球菌に対する易感染性を示す。われわれは本邦初の肺炎球菌性髄膜炎を 2 回繰り返した IRAK4 欠損症を報告し、その迅速診断法を開発した<sup>13)</sup>。国際共同研究によりその臨床症状の特徴、加齢とともに易感染性は軽減していく例が多いことなどを報告した<sup>14)</sup>。

## おわりに

さまざまな感染症が 3~20 万年の間にヒト DNA に影響を与え、その結果宿主遺伝要因が多くの感染症に対する感受性・抵抗性に関与している。遺伝子が 100% 原因となるものとして

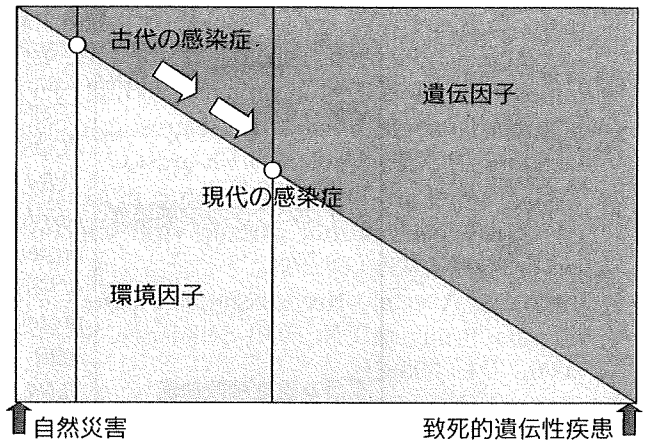


図 11 疾患発症における環境因子と遺伝因子

は致命的な遺伝病が、環境因子が 100% 原因となるものとして災害による外傷がある (図 11)。感染症はその両者が関与するが、現代の感染症の中で、結核、髄膜炎菌感染症など、古代の感染症に比べ減少しつつある感染症では、環境因子の改善により遺伝因子の比重が大きなものになってきている。

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

## 文献

- 1) Cooke GS, Hill AVS : Genetics of susceptibility to human infectious disease. Nat Rev 2001 ; 2 : 967-977
- 2) Dean M, Carrington M, O'Brien SJ : Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2002 ; 3 : 263-292
- 3) Torisu H et al : Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. Neurology 2004 ; 62 : 457-460
- 4) Inoue T et al : Contribution of the interleukin 4

- gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. Arch Neurol 2002 ; 59 : 822-827
- 5) Ishizaki Y et al : Association of TLR3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. J Neurovirol 2009 (in press).
- 6) Barber DL et al : Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006 ; 439 : 682-687
- 7) Casrouge A et al : Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science 2006 ; 314 : 308-312
- 8) Zhang S-Y et al : TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science 2007 ; 317 : 1522-1527
- 9) Nagata M et al : Inherited deficiency of ninth component of complement : An increased risk of meningococcal meningitis. J Pediatr 1989 ; 114 : 260-264
- 10) Kira R et al : Nonsense mutation in exon 4 of human complement C9 gene is the major cause of Japanese complement C9 deficiency. Hum Genet 1998 ; 102 : 605-610
- 11) Khajooe V et al : Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals. Hum Genet 2003 ; 112 : 244-248
- 12) Kira R et al : Molecular epidemiology of C9 deficiency heterozygotes with an Arg 95 Stop mutation of C9 gene in Japan. J Hum Genet 1999 ; 44 : 109-111
- 13) Takada H et al : Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency : rapid screening by flow cytometer. J Pediatr 2006 ; 148 : 546-548
- 14) Ku CL et al : Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children : IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. J Exp Med 2007 ; 204 : 2407-2422

-----  
--お知らせ--

#### 第5回 日本小児消化管感染症研究会

日時：平成21年2月14日（土）10時（予定）

会場：北浜フォーラム（大阪府中央区北浜1-8-16 大阪証券取引所ビル3F）

プログラム：一般演題（公募）口演発表

要望演題（公募）「プロバイオテックスの臨床応用」

特別講演「消化管免疫研究の最前線」

教育講演「ヒルシュ類縁疾患の基礎と臨床」

演題締切：平成21年1月20日（火）

申込先および連絡先（事務局）：

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科

位田 忍

☎ 594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

TEL 0725-56-1220 FAX 0725-56-1858

E-mail : [idas@mch.pref.osaka.jp](mailto:idas@mch.pref.osaka.jp)

-----

## VI. 神経疾患-9

## 細菌性髄膜炎, 結核性髄膜炎

Bacterial meningitis, tuberculous meningitis

原 寿郎\*

HARA Toshiro

## ① 基本病因, 発症機序

## 1. 細菌性髄膜炎

細菌が血行性または近接臓器から直接クモ膜, 髄液および脳軟膜に侵入し, 炎症を起こしたものである。血行性に脳軟膜に侵入し髄膜炎を起こす場合は, まず① mucosal attachment/colonization: 菌が呼吸器あるいは消化器粘膜に接着しそこで増殖し, ② invasion: 細菌はいろいろな宿主のレセプターに結合し侵入する。それからさらに③ intravascular survival: 血管内に入り生存・増加し, ④ crossing of BBB: BBBを通過することにより髄液中に入り, ⑤ survival within CSF: 髄液中のなかでさらに生存・増殖することにより髄膜炎が起こる<sup>1)</sup>。表1に示すように mucosal attachment/colonization の部分では分泌型 IgA, 線毛運動, 粘膜上皮が, invasion の部分では粘膜上皮, 血管内では補体, 好中球あるいは脾臓, BBBを通過する時点では血管内皮, 髄液中で生存する場合には髄液中の食細胞, 抗体, 補体が, 宿主防御機構として働く<sup>2)</sup>。

細菌性髄膜炎の発症に関与する因子としては大きく先天性因子, 後天性因子がある。先天性因子のなかでは補体欠損症<sup>3)</sup>, 抗体欠損症, 食細胞異常, IRAK4 欠損症<sup>4,5)</sup>, 無脾症があり, 後天性因子では髄液漏, 近接組織の炎症, シヤント感染, 摘脾, チアノーゼ型心臓病, 敗血症, 免疫系の未熟性, 栄養不良, 悪性腫瘍・自己免疫疾患あるいは薬剤などがある。補体欠損症<sup>3)</sup>と髄膜炎菌, 肺炎球菌による細菌性髄膜炎(表2), 抗体欠損症, IRAK4 欠損症<sup>4,5)</sup>, 無脾症と肺炎球菌による細菌性髄膜炎は密接な関係がある。

細菌性髄膜炎は新生児期から乳幼児期に多く, 4歳までで85%を占める。

\* 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科  
[〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]

表1 発症病態と宿主防御機構

細菌が髄膜に到達するまでの機序	宿主防御機構
1. Mucosal attachment Colonization	分泌型 IgA, 線毛運動 粘膜上皮
2. Invasion	粘膜上皮
3. Intravascular survival	補体, 好中球, 脾臓
4. Crossing of blood brain barrier	血管上皮
5. Survival within CSF	髄液中食細胞, 抗体, 補体

表2 補体欠損症と髄膜炎

欠損	起炎菌	頻度
C1q	肺炎球菌	<5%
C1r	肺炎球菌	<5%
C2	肺炎球菌, 髄膜炎菌	5~50%
C3	肺炎球菌, 髄膜炎菌	5~50%
C5~C8	髄膜炎菌	>50%
C9	髄膜炎菌	<5%
Factor D	髄膜炎菌	<5%
Factor I	髄膜炎菌	>50%
	肺炎球菌	5~50%
Factor H	髄膜炎菌	5~50%
Properdin	髄膜炎菌	5~50%
	肺炎球菌	<5%

## 原因菌

肺炎球菌, インフルエンザ菌 b 型, 大腸菌, B 群溶血性連鎖球菌が主要 4 菌種であるが, 表3のように年齢により原因菌に特徴がある。0~3 か月では, B 群溶血性連鎖球菌, 大腸菌などの腸内細菌, ブドウ球菌, リステリアが多い。

## 2. 結核性髄膜炎

結核菌は通常経気道的に侵入し肺に初感染病巣を形成する。初感染病巣所属リンパ節から結核菌がリンパ血行性に播種する際, 中枢神経に到達すると結核性髄膜炎をひき起こす。細胞内寄生性細菌(結核, リステリアなど)の感染防御には, T 細胞・NK 細胞からのインターフェロン $\gamma$  とリンパ球, 単球・マクロファージ由来のインターロイキ

表3 細菌性髄膜炎の年齢別主要原因菌

新生児	B群溶血性連鎖球菌 大腸菌などの腸内細菌 黄色ブドウ球菌 リステリア
乳幼児	インフルエンザ菌 肺炎球菌 大腸菌 リステリア 髄膜炎菌
学童	肺炎球菌 髄膜炎菌 インフルエンザ菌

ン-12が大きく関与している。

2 基本病態(図)

細菌とその菌体成分が、① BBB の透過性の亢進、② 炎症細胞の誘導、③ 髄液中白血球、内皮細胞、神経細胞、ミクログリア、アストロサイトからのサイトカイン産生に関与し、髄膜の炎症をひき起こすのに重要な役割を果たす。髄膜炎の初期には、内皮細胞、ミクログリア、アストロサイトから tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 が産生され、その後、髄液中白血球増多が起こる。つぎに白血球が主なサイトカイン産生細胞となり炎症反応が進行していく。サイトカイン類はさらに BBB の透過性を亢進させ、神経細胞傷害、脳浮腫、循環障害をひき起こす。細菌性髄膜炎の病態に深く関与するサイトカインとしては

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 がある。それらは主に単球、マクロファージ、ミクログリア、アストロサイト、内皮細胞などにより産生される。TNF- $\alpha$  は神経細胞・組織傷害やアポトーシス、BBB の透過性亢進、脳浮腫、脳血流低下などの作用を有する。IL-1 $\beta$  は、TNF- $\alpha$ ・IL-6 の産生や BBB の透過性を亢進させ、脳浮腫の増強をきたす。IL-6 の産生は IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  により増強される。髄液中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 は細菌性髄膜炎の指標として、また TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 などが細菌性髄膜炎の神経後遺症の予知に有用であるという報告がある。

3 病体生理からみた臨床症候

1. 細菌性髄膜炎

髄腔内の炎症による髄膜刺激と脳圧亢進のため、発熱、嘔吐、頭痛、意識障害、けいれんが中心で、頸部強直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候などの髄膜刺激症状・徴候が陽性になる。しかし新生児、乳児では哺乳力低下、低体温、不機嫌、無呼吸や易刺激性、顔色不良、四肢の網状チアノーゼなどの非特異的な症状のみがみられる場合がある。乳児では髄膜刺激症状・徴候が明確でないこともあるが大泉門膨隆はみられることが多い。

2. 結核性髄膜炎<sup>6)</sup>

結核性髄膜炎でみられる症候の特徴として、  
1) 発熱、易刺激性、性格変化などの非特異的  
症状のみがみられる第1期、傾眠傾向、項部硬直、  
脳神経麻痺、嘔吐、けいれんなどの、頭蓋内圧亢

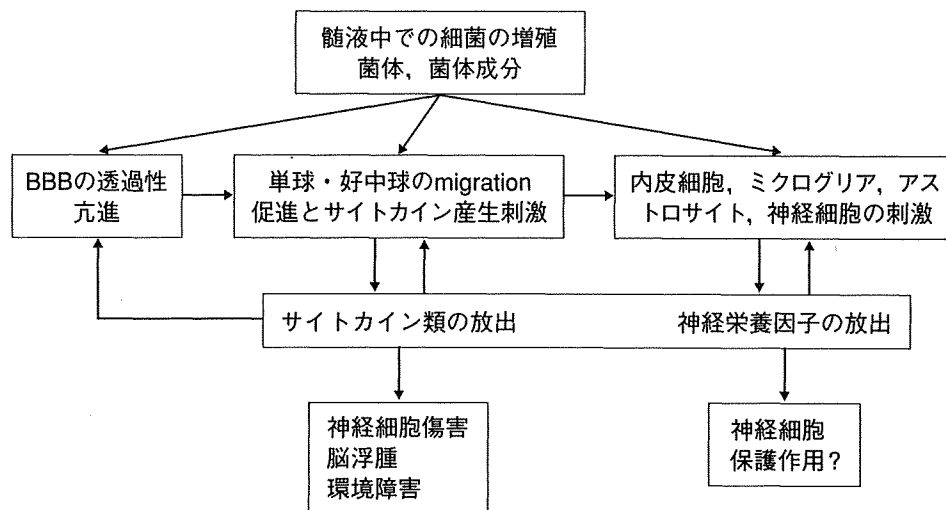


図 髄膜炎の病態生理

表 4 髄膜炎の髄液所見

	圧	細胞数	糖	蛋白
正常小児 (新生児を除く)	50~80 mmHg	<5(乳児<10)/ $\mu$ l 単核球 $\geq$ 75%リンパ球	>50 mg/dl >血糖の60~70%	20~40 mg/dl
細菌性髄膜炎	亢進	好中球優位に増多	減少	増多
結核性髄膜炎	亢進	リンパ球優位に増多	減少	増多
真菌性髄膜炎	亢進	リンパ球優位に増多	減少	増多
無菌性髄膜炎	亢進	リンパ球優位に増多	正常	正常~やや増多

進や脳実質障害の症候がみられる第2期, 昏睡, 呼吸循環不安定などの高度の中中枢神経徴候が出現する第3期, の3つの病期に分けられ, 第1期が1~3週間と長く続く。

2) 水頭症をきたしやすいため急速に意識障害などの中枢神経徴候が進行することがある。

3) 脳底部の炎症が強いため, 脳神経麻痺が比較的出現しやすい。

#### 4) 病体生理からみた診断のための臨床検査

##### 1. 髄液検査

後頭蓋窩の膿瘍を伴うなど脳嵌頓を起こす可能性がある場合, 穿刺部位に化膿性病巣のある場合, あるいは髄膜瘤などの奇形がある場合などは禁忌である。

##### 1) 塗抹染色

迅速に診断できるところに価値がある。グラム陽性か陰性か, 球菌か桿菌かが判明すればある程度菌種を推測できる。結核性が疑われれば Ziehl-Neelsen 染色を行う。

##### 2) 培養

菌の検出・同定, 感受性検査を行う。

##### 3) PCR 法

細菌のリボソーム RNA 遺伝子の一部を細菌共通領域と菌特異的領域を用いた multiplex PCR を利用して迅速に診断可能である。結核菌などの抗酸菌は培養に長期間要するので迅速診断として PCR がとくに有用である。

##### 4) 髄液糖量(表 4)

同時血糖値の40%未満に低下していれば細菌性髄膜炎(化膿性, 結核性, 真菌性)が疑われる。ウイルス性髄膜炎では正常である。

##### 5) 細胞数

正常髄液では5/ $\mu$ l以下, 新生児では15/ $\mu$ l程度

まで正常である。一般に化膿性髄膜炎では多核球優位で, 結核性では単核球優位であることが多い。

##### 6) 蛋白量

細菌性髄膜炎のほうがウイルス性より高度に上昇する。年齢別基準値と比較する。

##### 7) 抗原迅速診断

髄液中微生物の迅速診断法として, 凝集反応, ラテックス凝集反応などがある。対象となる菌種は肺炎球菌, B群溶血性連鎖球菌, インフルエンザ菌b型, 髄膜炎菌A, B, C, K1抗原陽性大腸菌に限られている。先行化学療法がなされ培養陰性の検体からも検出可能である。

##### 2. 血液検査

末梢血では核左方移動を伴う白血球増多, CRP 高値がみられる。髄膜炎の起炎菌と同じ菌が血液にも存在することが多いので, 血液培養での検出菌も診断的意味がある。

##### 3. 結核性髄膜炎の診断のための特殊検査

##### 1) クオンティフェロン検査

結核菌抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生を測定するもので, ツベルクリン反応より特異性が高い。

##### 2) 胸部 X 線

病巣は肺尖部, 上中肺野に多い。不規則で境界不鮮明な陰影がみられる。空洞を形成すると透亮像として認められる。

##### 3) 胸部 CT

##### 4) 塗抹培養

喀痰, 胃液や髄液を検査する。

##### 5) PCR 法

結核菌 DNA を証明する。感度がよく迅速で有用であるが疑陽性に注意する。

**5 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標**

**1. 化膿性髄膜炎**

治療目標は抗菌薬による髄液中での殺菌である。本症が難治である理由のひとつは血液髄液関門により髄液移行が制限されていることにある。したがって起炎菌に対して抗菌力、殺菌力がきわめて優れていると同時に髄液移行も優れている抗生剤を使用する。効果判定指標としては、臨床症状(発熱、髄膜刺激症状など)、炎症反応(血清CRPなど)、髄液所見(細菌、細胞数など)、画像所見などがある。

表5に示すように起炎菌が明らかでない場合の初期治療として、セフトキシム(CTX)またセフトリアクソン(CTRX)とパニペネム(PAPM)の併用が推奨されている。起炎菌判明後は、感受性、髄液移行性などから決定し単剤で治療を行う。

**デキサメタゾン併用**

抗炎症作用を期待して抗菌剤とともにデキサメタゾンが併用されることが多い。脳浮腫、サイトカイン活性化などの軽減がみられ、臨床的にも聴力障害などの減少が報告されている。

**2. 結核性髄膜炎**

基本的には化膿性髄膜炎と同様に抗菌力が強く、高い髄液中濃度の得られる薬剤を選択する。現在イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ストレプトマイシン(SM)にピラジナミド(PZA)またはエタンブトール(EB)を加えた4者併用が行われている。経過をみながら9か月~2年間をめぐりに投与する。

**6 よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防**

DIC, ADH 分泌異常症, 硬膜下水腫, 硬膜下膿瘍などがある。発熱が持続する, 炎症反応が改善しない, いったん改善したあと再度悪化した場合には, 硬膜下膿瘍などを考慮しCTスキャンなどの検査を行う。

**7 症状経過, 検査所見からみた予後**

早期診断・早期治療を行うことができた場合,

表5 細菌性髄膜炎の主要6起炎菌に対する抗菌剤使用量

ステップ1: 菌不明時の開始抗菌薬 CTX(またはCTRX)+PAPM		
ステップ2: 迅速診断判明後抗菌薬		
大腸菌	MEPM	
B群連鎖球菌	CTX	
肺炎球菌	PAPM	
インフルエンザ菌	CTX または CTRX または MEPM	
髄膜炎菌	CTX	
ステップ3: 起炎菌感受性(MIC)判明後抗菌薬		
大腸菌	CTX < 1 μg/ml	CTX
	CTX 1 μg/ml ≤	MEPM
B群連鎖球菌	CTX < 1 μg/ml	CTX
	CTX 1 μg/ml ≤	PAPM
肺炎球菌	ABPC < 0.1 μg/ml	ABPC
	ABPC 0.1 μg/ml ≤	PAPM
	PAPM 1 μg/ml ≤	VCM
インフルエンザ菌	CTX < 1 μg/ml	CTX または CTRX
	CTX 1 μg/ml ≤	MEPM
リステリア菌	ABPC < 1 μg/ml	ABPC
	ABPC 1 μg/ml ≤	PAPM
髄膜炎菌	ABPC < 1 μg/ml	ABPC
	ABPC 1 μg/ml ≤	CTX

CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, PAPM: panipenem/betamipron 合剤, MEPM: meropenem, VCM: vancomycin

(細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会<sup>6)</sup>, 2006)

後遺症を残さず治癒する。一般に新生児は予後不良で、後遺症として難聴、てんかん、麻痺、知能障害、水頭症などを残すことがある。結核性髄膜炎は予後不良であることが多い。

文献

- 1) Quagliariello V, Scheld WM: Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* **327**: 864-872, 1992
- 2) 原 寿郎: 小児中枢神経疾患の免疫病態. *日児誌* **104**: 920-924, 2000
- 3) 原 寿郎: 補体欠損症の病因・病態と治療. *小児内科* **32**: 2044-2048, 2000
- 4) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al: Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* **148**: 546-548, 2006
- 5) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al: Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* **204**: 2407-2422, 2007
- 6) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会: 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2006 (日本神経治療学会ホームページ, <http://www.jsnt.gr.jp/>より)



〈疾患別ステロイド薬の使い方〉

免疫性中枢神経疾患

原 寿郎\*

Toshiro Hara

はじめに

小児中枢神経系免疫疾患のなかで、獲得免疫系 (T リンパ球あるいは抗体) あるいは自然免疫系が関与して起こると考えられている、① 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS), ② 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM), ③ clinically isolated syndrome (CIS), ④ 急性小脳失調症, ⑤ opsoclonus-myoclonus 症候群, ⑥ pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) のなかで、ステロイド治療が重要な位置を占める多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎を中心に最新の知見を紹介する。

麻痺 (単麻痺, 対麻痺, 片麻痺), 感覚障害, 膀胱直腸障害, 歩行障害などであり, 病変部位によって異なる。時間的空間的に多発する中枢神経脱髄のエピソードが必須である。小児の MS では, 発熱, 髄膜刺激症状, けいれん, 意識障害などの急性脳炎様症状で発症することがある。

欧州からの報告<sup>1)</sup>では, 小児 MS では成人 MS より女性に多い傾向があり (女 : 男 = 2.8 vs 1.8), 再発寛解型が多く (98% vs 84%), 二次進行型や重度障害になるまでの期間は 10 年ほど長い, 小児発症であるため結局は成人型に比べより若年で二次進行型や重度障害に至る。

1. 小児多発性硬化症

1. 病因・病態

病因は未だ明らかでないが, 成人 MS と同様に遺伝的素因, 環境的要因, さらには感染因子が分子相同性などの機序を介して自己免疫状態を惹起し脱髄を起こすと考えられている。中枢神経系ミエリン構成蛋白に対する細胞性免疫の Th17 型応答, 液性免疫応答などが重要な役割を担うことが報告されている。

2. 症状・病型

主な症状は視力障害, 複視, 小脳失調, 四肢の

3. 治療<sup>2,3)</sup>

小児 MS の治療法はいまだ確立されていないため, 成人 MS に準じて治療が行われる。MS の治療は急性期の治療, 再発防止および進行防止の治療, 急性期および慢性期の対症療法, リハビリテーションからなる。

1) 急性期の治療

MS の初発時あるいは再発時の急性増悪期には, 神経細胞や軸索が壊れるのを最小限に食い止めるため, できるだけ早期にステロイド療法を行う。メチルプレドニゾロンなどのステロイド大量点滴静注療法 (パルス療法) が推奨される。これは, 同薬を 20~30 mg/kg, 2~3 時間かけて点滴静注するもので, 毎日 1 回, 3~5 日間連続して行う。症状の改善が不良な場合は本療法を 1~2 クール追加する。パルス療法後の経口ステロイド薬による後療法 (1 mg/kg) を行う場合は, 投与が長期にわたらぬよう 2 週間程度で漸減中止する。抗アクアポリン 4 抗体陽性 MS/視神経脊髄炎でパルス療

\* 九州大学大学院医学研究院小児医学講座成長発達  
医学分野

〔〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

FAX 092-642-5435

E-mail : harat@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

法が効きにくい場合や、パルス療法をくり返しても重篤な症状が残存する場合は、発症から3か月以内であれば、血漿交換、免疫吸着療法が有効な場合がある。

#### ・パルス療法の作用機序

メチルプレドニゾロン大量投与では、①血管脳関門の破綻抑制、②T細胞のアポトーシス亢進・活性化抑制、③血管内皮細胞、単球の接着分子発現抑制、④病巣の炎症細胞によるサイトカイン(インターロイキン(IL)-1, IL-6, インターフェロン- $\gamma$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-2)の産生抑制などが報告されている。

#### ・パルス療法の副作用

高血圧、悪心・嘔吐、精神症状、緑内障、消化管潰瘍、糖尿病などがとくに注意すべき副作用である。

#### 2) 再発防止および進行防止の治療

MSの再発を確実に防止する方法はまだない。MSの再発を促進する因子として知られるストレス、過労、感染症などを回避するよう患者の指導に努める。

1) 抗アクアポリン4抗体陰性MSでは、インターフェロン- $\beta$ (ベタフェロンおよびアボネックス)が再発率を有意に減少させる。そのほか、大量 $\gamma$ -グロブリン療法なども使用されている。

2) 抗アクアポリン4抗体陽性MS/視神経脊髄炎では、インターフェロン- $\beta$ で増悪する例があり、経口プレドニゾロン+免疫抑制薬の併用が良いとされる。免疫抑制薬としてのアザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサートなどは、一般にリンパ球が分裂増殖するのを抑え、結果として抗体量を減らしたり、免疫反応を抑える。そのほか、大量 $\gamma$ -グロブリン療法なども使用されている。

## II. 急性散在性脳脊髄炎<sup>4)</sup>

### 1. 病因・病態

ADEMは初回の急性または亜急性に発症する多症候性脳症で、脳脊髄の主に白質に単巣性あるいは散在性の脱髄性病変をきたす疾患である。病理学的には、中枢神経の血管周囲の単核細胞浸潤、浮腫と静脈周囲性脱髄を特徴とする。発症機序と

しては、ウイルスやその他の外来性抗原による自然免疫系の活性化、あるいはMSの場合に考えられている分子相同性などによる獲得免疫系の一過性の活性化が起こるという機序が考えられる。いずれにしても、活性化された細胞がサイトカインを産生し血管内皮細胞を傷害、脳血液関門の破綻が生じ、炎症関連分子やマクロファージを主体とする炎症細胞がさらに中枢神経実質に流入するために炎症がひき起こされると考えられる。先行因子として、さまざまな感染症やワクチンが知られているが、一般的には病原体を同定できない気道・消化管感染症などの後にADEMが起こる場合が多い。

### 2. 症状・病型

病初期は、症状が不定で風邪症状として見過ごされることもある。続いて意識障害、髄膜刺激症状などの神経症状が現れ、大脳、小脳、脳幹、脊髄の多発性巣症状として失語・失行・失認、けいれん、精神症状、視力障害などの脳神経症状、四肢の麻痺、感覚障害、失調、排尿障害などがみられる。限局した範囲にのみ脱髄が認められる場合、意識障害がなく性格変化のみなどが認められる例もある。

ADEMの重症型として急性出血性脳脊髄炎、特殊型として溶連菌感染後ADEMなどがある。小児では一般に单相性で良性の経過をとる場合が多いが、ステロイド依存性ADEM、偽再発性ADEM、再発性ADEM、多相性ADEMがある。

### 3. 治療

疾患がまれであるため、前方視的コントロールスタディは行われていないが、その病態から一般的にステロイドが用いられる。急性期には中枢神経に十分到達するようにメチルプレドニゾロンによるパルス療法(20~30 mg/kg×3日間を3クールなど)を第1選択とし、パルス終了後経口ステロイド療法(1 mg/kg)を行い漸減していく。3週間以内の急速なステロイドの減量は再発の頻度を増加させる。パルス療法により速やかに(1日以内)症状の改善が認められることが多いが、ステロイド療法に不応である場合や、ステロイドの副

作用（高血圧，悪心・嘔吐，精神症状，緑内障，消化管潰瘍，糖尿病など）が大きい症例では $\gamma$ -グロブリン療法（0.4 g/kg 静注 $\times$ 5 日間など）や血漿交換・免疫吸着療法を行う場合もある。ステロイドは認知，意識障害の回復などにより有効で， $\gamma$ -グロブリン療法は感覚・運動障害の改善により有効であったという報告がある。パルス療法，あるいは $\gamma$ -グロブリン療法単独で無効の場合，両者の併用で有効な場合がある。また，シクロホスファミドなどの免疫抑制薬が有効であった例もある。体温・輸液管理，けいれん抑制，脳圧・呼吸循環管理，尿閉などに対するの対症療法も重要である。回復期にはリハビリテーション療法を併用する。誤嚥や呼吸管理・ステロイド投与に伴う感染症の併発に注意する。症状消失後も半年は予防接種などを避けたほうがよい。

#### 4. 予 後

近年では，ワクチンによる麻疹の減少と，ステロイド治療が行われるようになったためか ADEM 全体としての予後は比較的良く 50~80% は完全回復する。数日以内に回復することがあるが，数週間，数か月の経過で回復することが多い。小児では一般に单相性で良性の経過をとる場合が多いが，ステロイドに対する反応不良のものは予後が悪く，横断性脊髄炎と 2 歳未満での発症は長期の運動障害と知的障害を呈することが一般的である。

### III. clinically isolated syndrome<sup>5)</sup>

CIS は以前に脱髄疾患の既往がなく，初回の急性中枢神経症状をきたし炎症性の脱髄が推定されるものをいう。この臨床症状は単巢性，多巢性いずれでもよいが，通常脳症を含めない（脳幹関連の一群を除く）。① 視神経炎（片側または両側），② 横断性脊髄炎（典型的には部分的），③ 脳幹，小脳，片側大脳半球機能障害を含む。

治療は基本的には ADEM，MS と同様に，急性期には中枢神経に十分到達するようにメチルプレドニゾロンによるパルス療法を第 1 選択とし，パルス終了後経口ステロイド療法を行い漸減していく。 $\gamma$ -グロブリン療法，血漿交換・免疫吸着療法

を行う場合もある。

### IV. 急性小脳失調症

急性小脳失調はとくに 3 歳未満の小児でみられ，感染後数週間後に協調運動障害，歩行障害，眼振，構音障害で突然発症することが多い。自己抗体として抗セントロメア抗体（水痘後失調），抗セントリオール抗体（マイコプラズマ肺炎後），抗 TPI 抗体（EBV 感染後）などが知られている。治療しなくても数か月で完全に回復することが多いため，ステロイドはあまり使用されない。

### V. opsoclonus-myoclonus 症候群

小児の傍腫瘍症候群で神経芽細胞腫や神経節芽細胞腫に合併し，自己免疫の機序が疑われている。神経学的予後は不良で高率に永久的認知障害を残す。神経芽細胞腫の治療と並行し，プレドニゾロンの経口大量長期投与（2 mg/kg/日を，1 日 1 回，通常 1 か月以上）， $\gamma$ -グロブリン大量療法，B 細胞に対するモノクローナル抗体（rituximab）などが使用される。

### VI. pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection

診断基準として，① DSM-IV に基づく強迫性障害（OCD）and/or チックの存在，② 小児期の発症：3 歳～思春期まで，③ 急激な発症または急激な増悪，④ 症状の増悪期には一過性に A 群  $\beta$  溶連菌感染が関与，⑤ 舞踏病性運動を伴う，があげられている。重複症候群やバリエーションを含めた種々の病型が報告されている。

未だ疾患概念，治療法が確立してないが，チック症状に対する対処療法，抗生物質療法，血漿交換， $\gamma$ -グロブリン大量療法などが行われ，ステロイドはあまり使用されない。

#### 文 献

- 1) Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al : Natural his-

- tory of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 356 : 2603-2613, 2007
- 2) 王子 聡, 野村恭一: 多発性硬化症一病型と治療選択. *日本臨牀* 66 : 1112-1116, 2008
  - 3) 松井 真: 多発性硬化症一ステロイドパルス療法と血液浄化療法の適応. *日本臨牀* 66 : 1127-1132, 2008
  - 4) Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J for the International Pediatric MS Study Group: Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 68 (Suppl 2) : 23-36, 2007
  - 5) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S for the International Pediatric MS Study Group: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 68 (Suppl 2) : 7-12, 2007

---

お知らせ (3)

---

■第44回日本小児腎臓病学会

会 期: 2009年6月26日(金)・27日(土)

会 場: 一橋記念講堂・学術総合センター  
(東京都千代田区一ツ橋)

テーマ: 臨床と基礎の融和

招聘講演: 「Genetics of Calcium and Phosphate Disorders」 Rajesh V Thakker (University of Oxford)

特別講演: 「ポドサイト機能における細胞内シグナル伝達系」 服部成介 (北里大学薬学部生化学), 「疾患ゲノム解析の新戦略」 松本直通 (横浜市立大学遺伝学), 「小児の腎・尿路異常と尿路感染: われわれは何ができたか?」 山崎雄一郎 (神奈川県立こども医療センター泌尿器科)

問合先: 第44回日本小児腎臓病学会学術集会事務局  
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1  
東京大学医学部小児科  
TEL 03-5800-8903 FAX 03-3816-4108  
E-mail: jspn44-ky@umin.ac.jp  
URL <http://jspn44.umin.jp>

■第43回日本小児内分泌学会

会 期: 2009年10月1日(木)～3日(土)

会 場: 栃木県総合文化センター

会 長: 有阪 治 (獨協医科大学小児科)

特別講演: 「Disorders of Sex Development (DSD): the Challenge of Management」 Ieuan A. Hughes (University of Cambridge School of Clinical Medicine), 「Hormones and addiction」 Robert H. Lustig (University of California San Francisco)

教育講演: 「周産期の栄養と児の長期予後」 佐川典正 (三重大産科婦人科)

シンポジウム: 早産児における低サイロキシン血症の問題点, 小児内分泌の進歩と治療

演題締切: 2009年6月18日(木)

詳しくはホームページ参照 URL: <http://jspe43.umin.ne.jp/>

学会事務局: 獨協医科大学医学部小児科学

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

TEL 0282-86-1111 FAX 0282-86-7521

E-mail: [jspe43@dokkyomed.ac.jp](mailto:jspe43@dokkyomed.ac.jp)

連絡事務局: 株式会社コンベックス

〒106-0041 東京都港区麻布台2-3-22

一乗寺ビル

TEL 03-3589-3363 FAX 03-3589-3974

E-mail: [jspe43@convex.co.jp](mailto:jspe43@convex.co.jp)