

＜シンポジウム (3)—15—2＞脳炎・脳症における最近の話題

HHV-6B 脳炎のメカニズムとその診断, 治療

吉川 哲史

(臨床神経 2012;52:1372-1374)

Key words : HHV-6B, 脳炎

はじめに

Human herpesvirus 6 (HHV-6B) は、ヘルペスウイルスの中でも日和見感染症の起因病原体として重要な cytomegalovirus (CMV) と同じ β ヘルペスウイルス亜科に属している。HHV-6B の初感染は、乳幼児期の熱性発疹症である突発性発疹 (突発疹) の原因となる。HHV-6B 初感染臨床像は一般的に予後良好ではあるが、熱性痙攣や脳炎・脳症といった中枢神経系合併症をひきおこすことが知られている。さらに他のヘルペスウイルス同様初感染後、潜伏感染し宿主が免疫抑制状態に陥った際に再活性化し脳炎をおこすことも明らかとなってきた。本講演では、小児だけでなく成人領域でも中枢神経病原性についての注目が集まっている HHV-6B に関して、初感染ならびに再活性化に分け中枢神経系合併症について概説する。

1. 初感染, 再活性化時の病態

a. 初感染時の病態

HHV-6B は、乳児期後半から幼児期早期に好発する熱性発疹症である突発疹の起因ウイルスである¹⁾。本邦ではほとんどの小児がこの時期に HHV-6B 感染を受けるため、年長児や成人の移植ドナー、レシピエントは一般的に既感染者である。一般に突発疹は予後の良い疾患とされ、合併症としては熱性痙攣が比較的高率にみとめられる。その他の合併症として脳炎・脳症、肝炎、心筋炎、血球貧食症候群などが報告されている。

他のヘルペスウイルス同様、HHV-6B は初感染後潜伏感染し、造血幹細胞移植や臓器移植などの免疫不全宿主で再活性化する。潜伏感染部位として、末梢血単核球 (単球マクロファージ系の細胞)、唾液腺上皮、中枢神経系 (主にグリア細胞) などがある。HHV-6B の再活性化時期は同じ β ヘルペスウイルスである CMV より早く移植後 2 から 4 週間に集中しており、約半数の患者でみとめられる。再活性化にともなう臨床症状については脳炎・脳症をはじめとした中枢神経系合併症に加え、肝炎、骨髄抑制、間質性肺炎など CMV 感染症と類似した様々な臨床像との関連性が示唆されている。

2. 中枢神経系合併症

a. 初感染時の中枢神経系合併症

突発疹罹患時には大泉門膨隆をみとめることが多く、熱性痙攣の合併率も他の熱性疾患にくらべて高いため、HHV-6B 発見前から突発疹起因病原体の中枢神経系への直接侵襲の可能性が示唆されていた。より重症な合併症である脳炎/脳症は、全国調査の結果本邦で年間約 70 例程度発生しており、そのうち半数に重篤な神経学的後遺症を残すことが明らかにされた²⁾。最近の患者血清や髄液中バイオマーカーの解析結果から、初感染時の脳炎発症には、インフルエンザ脳症などと同様サイトカインが重要な役割を演じていることが明らかになりつつある。さらに Ichiyama らは、血清や髄液中 IL-6 濃度が神経学的後遺症を予測するのに有用であると報告しており³⁾、われわれも同様の成績をえた (Fig. 1)⁴⁾。

初感染時の HHV-6B 脳炎について、臨床症状や神経放射線学的所見に基づきいくつかの病型に分類されることが明らかになってきた。当初、インフルエンザウイルス感染と並び HHV-6B が急性壊死性脳症の起因病原体として注目されたが、最近になり有熱期に痙攣重積で発症し一旦意識障害が改善したのち、解熱し発疹が出現した頃にふたたび痙攣が群発する痙攣重積型急性脳症との関連性が注目されている⁵⁾。その中には、MRI 上前頭葉を中心に DWI で高信号域をみとめるような症例と、片側大脳半球の高信号域をみとめ、後に反対側の麻痺を残すような症例に分類されることも明らかになってきた。このように同じ起因ウイルスでありながらことなった脳炎臨床像を示すことが知られてきているが、未だ病型毎の病態は明らかになっていない。

b. 再活性化時の中枢神経系合併症

移植後の HHV-6B 感染にともなう中枢神経系合併症の中でとくに注目すべき点は、記憶障害をともない MRI などにより海馬に異常所見をみとめる脳炎症例が相次いで報告されている点である。いわゆる移植後急性辺縁系脳炎 (post-transplant acute limbic encephalitis, PALE) の原因ウイルスのひとつと考えられている⁶⁾。このような症例の髄液中ウイルス DNA 量はかなり多く、突発疹罹患時の脳炎合併症例にくらべ明らかに多量のウイルス DNA が存在している⁴⁾。典型的

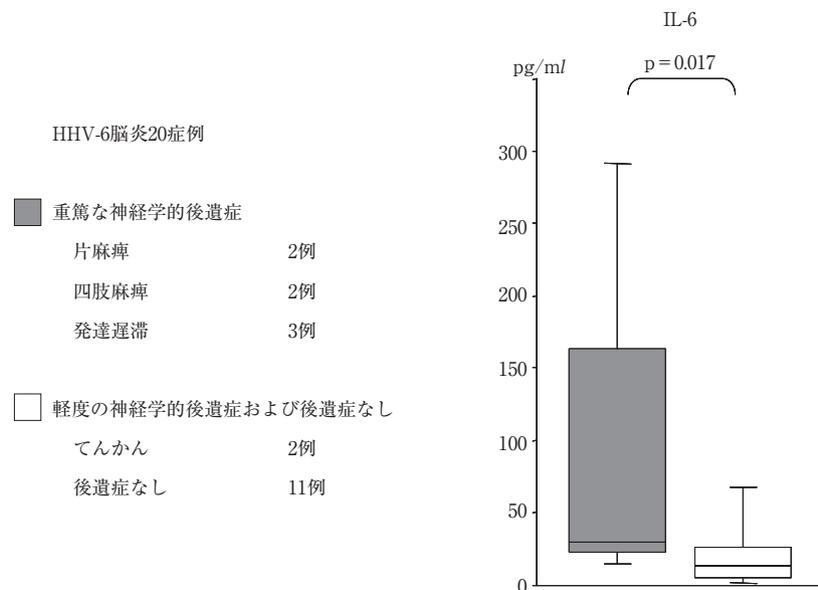


Fig. 1 HHV-6B 初感染時の脳炎症例における後遺症と髄液中各種バイオマーカーの関連性. HHV-6B 初感染時の脳炎症例を上記のように2群に分類した. 後遺症あり群が後遺症なし群に比し髄液中 IL-6 濃度が有意に高値を示した.

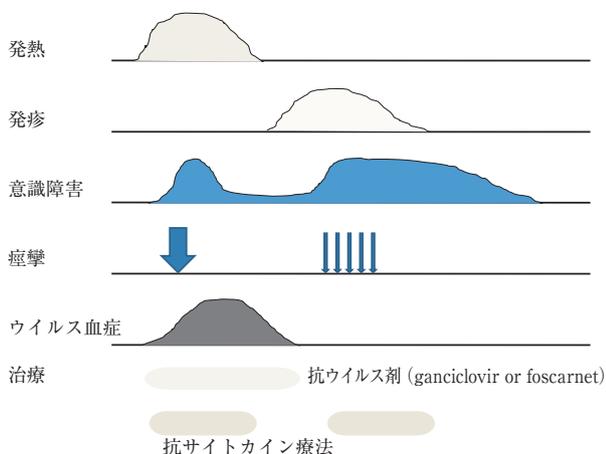


Fig. 2 典型的な HHV-6B 初感染時の痙攣重積型脳症の臨床経過と治療 (仮説).

有熱期の痙攣およびその後の意識障害の際にはウイルス血症をきたしているため, ganciclovir あるいは foscarnet といった抗ウイルス剤投与の有効性が期待される. しかし, 解熱発疹期の痙攣群発の際にはすでに血中ウイルスは消失しているため, 抗ウイルス剤の効果は乏しいと思われる. 有熱期, 解熱発疹期ともに, 中枢神経症状発症には高サイトカイン血症が関連していることを示唆する成績があり, よって両時期での抗サイトカイン療法が有効と考えられる.

造血幹細胞移植後 HHV-6B 脳炎の臨床経過は, 記憶障害, 痙攣重積, 意識障害で発症し, 急性期の脳脊髄液から高いコピー数の HHV-6B DNA が検出され確定診断される. 好発時期は移植後2週間から1カ月半頃の早い時期に多く, 骨髄移植よりも臍帯血移植後に好発する. 画像診断ではMRI とくに拡散強調画像 (DWI) あるいは Fluid Attenuated Inversion

Recovery (FLAIR) 法画像が有用で, 海馬に異常所見をみとめる症例が多い⁷⁾.

3. 診断, 治療方法

a. 診断方法

血液からのウイルス分離, 血清学的診断は活動性感染の良い指標であるが, ウイルス分離までに約7~14日間を要し有熱期の迅速診断には役立たない. 現時点ではPCR法によるウイルスDNA検出が最良と思われるが, 両ウイルスは単核球に潜伏感染するため, 血清や髄液(上清成分)からウイルスDNAを検出することが活動性感染を証明する上で重要である. また, リアルタイムPCR法をもちいてウイルスDNA量をモニタリングすることは, ウイルス増殖の程度を評価するうえで有用である.

b. 治療

前述のようにガンシクロビルやフォスカルネット投与により脳脊髄液中HHV-6BDNAが低下する報告はあるが, double blind control studyにて臨床的な抗ウイルス剤の有用性を検討した報告はない. Fig.2に最近注目されている痙攣重積型HHV-6B脳症時の病態と, それに基づく治療法の考え方(仮説)を示す. 前述のように, 突発疹時の脳症では種々の臨床病型が明らかにされつつあり, 病型毎のより詳細な病態解析が適切な治療法を確立するために不可欠と思われる. 骨髄移植患者など免疫不全宿主での再活性化時の中枢神経系合併症に対しては抗ウイルス剤を投与した報告があり, 一部では有効だったとされている. 最近, Ogata⁸⁾らや Ishiyama⁹⁾による血清中のHHV-6B DNA検出を指標とした抗ウイルス薬のguided-treatmentも試みられている. このような新たな試み

が移植後の HHV-6B 脳炎患者の予後改善につながる可能性があり、今後の更なる進展が期待される。

おわりに

HHV-6B 感染の初感染、再活性化時の臨床像についてはかなり明確になってきた。しかし HHV-6 感染にともなう中枢神経系合併症の発症機序については未だ完全に解明されていない。これらは、小児だけでなく成人領域においてもまれではあるが重篤な臨床経過をとるばあいがあるため、今後も基礎、臨床両面から解析を進め、適切な診断、治療法の確立が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Yamanishi K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065-1067.
- 2) Yoshikawa T, et al. Nationwide survey of exanthem subitum-associated encephalitis in Japan. *Pediatr Neurol* 2009;41:353-358.
- 3) Ichiyama T, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of

cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 2009;10:731-738.

- 4) Kawamura Y, et al. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J Clin Virol* 2011;51:12-19.
- 5) Nagasawa T, et al. HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007;36:61-63.
- 6) Wainwright MS, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2001;50:612-619.
- 7) Seeley WW, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2007;69:156-165.
- 8) Ogata M, et al. Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:279-285.
- 9) Ishiyama K, et al. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:863-869. doi: 10.1038/bmt.2010.i.

Abstract

The mechanism, diagnosis and treatment of HHV-6B encephalitis

Tetsushi Yoshikawa, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

Human herpesvirus 6B (HHV-6B) is causative agent for exanthem subitum, which is common febrile illness in infant. This disease is generally benign and self-limited disease, however rarely causes several central nervous system complications. As various types of HHV-6B encephalitis has been demonstrated, pathophysiology of the disease would be complicate. Thus, different therapeutic strategies should be established for each type of HHV-6B encephalitis at the time of primary viral infection. Meanwhile, this virus can reactivate in transplant recipients and cause post-trasplant limbic encephalitis. It has been demonstrated that neuroimaging analysis particularly MRI image is useful for diagnosis of post-transplant HHV-6B encephalitis. As high copies of viral DNA are detected in patient's CSF, direct invasion of HHV-6B might play important role in causing the disease. Ganciclovir or foscarnet could be effective against HHV-6B based on in vitro analysis.

(Clin Neurol 2012;52:1372-1374)

Key words: HHV-6B, encephalitis