

小児科診療 UP-to-DATE

2017年7月19日放送

HHV-6 脳炎の病態の最新動向

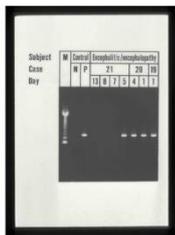
藤田保健衛生大学 小児科
教授 吉川 哲史

まず最初に、馴染みのない先生方もいらっしゃると思いますので、HHV-6B について背景をお話したいと思います。HHV-6B ですが、これは human herpesvirus 6B の略で、ヒトに感染するヘルペスウイルスの一つです。このウイルスは、子ども達におこる突発性発疹症という乳幼児期の熱性発疹症の原因ウイルスです。小さな子ども達が熱を出して、その後解熱してから体幹に発疹が生じる疾患で、一般の開業の先生方にはよく知られた病気だと理解しています。この病気は、ほとんどの子どもたちが乳幼児期に罹患する予後の良い疾患ですが、さまざまな合併症を伴います。本日の話題の中心となります中枢神経合併症がもっとも頻度の高い合併症で、その中には熱性けいれん、脳炎・脳症、それ以外に顔面神経麻痺、横断性脊髄炎、ギランバレー症候群といったさまざまなものが知られています。また、一部の症例ですが、重篤な劇症肝炎や腸重積症、血小板減少性紫斑病を合併した症例も報告されています。さまざまな合併症をおこすわけですが、中でも冒頭で申し上げた中枢神経系の合併症がこの感染症の最も重要な問題になります。HHV-6B の初感染時の脳炎・脳症というのは、以前我々が行った全国のアンケート調査で、年間 60 例ほどの子ども達に発生し

HHV-6B初感染時の合併症

HHV-6B
 中枢神経系合併症
 熱性痙攣
 脳炎、脳症(壊死性脳炎、AESD等)
 その他
 顔面神経麻痺
 横断性脊髄炎
 ギランバレー症候群
 急性散在性脳脊髄炎
 乳児良性ミオクロニ-てんかん
 小脳炎
 肝炎(劇症肝炎)
 腸重積症
 血小板減少性紫斑病
 血球貪食症候群
 心筋炎
 その他

脳炎症例の髄液中HHV-6 DNAの検出結果



Yoshikawa T. et al. Pediatrics, 1992.
Suga S. et al. Ann Neurol, 1993.

Fujita Health University

ているということが推測されています。その後の他施設のアンケート調査の結果も合わせますと、大体年間 150 例ほどの子ども達が HHV-6B の初感染に際して脳炎をおこしていると推測されています。そのうち半数近くが重篤な神経学的後遺症を残しており、先のアンケート調査では 63 例中 2 例 3%の死亡例が報告されています。

臨床経過はさまざまで、以前はインフルエンザウイルスと同様、急性壊死性脳症の臨床経過をたどる症例が多いとされていましたが、最近では痙攣重積型脳症という二相性の臨床経過を示す症例が多いとされています。一般的にこのような症例の髄液検査は正常である症例が多いとされています。

一方、このウイルスは初感染後に他のヘルペスウイルスと同様に宿主の体内に潜伏感染することが知られています。そして、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスが加齢に伴って再活性化してくるのと同じように、HHV-6B も造血幹細胞移植あるいは腎移植・肝移植といった固形臓器の移植患者などを中心として再活性化することが知られています。その再活性化に伴って、移植後の HHV-6B 脳炎という病気もおこします。これは主に成人の患者さんがほとんどで、小児では極めて稀とされています。ですので、臓器移植を受けた後 2~4 週間頃にこの合併症を起こすケースがありますので注意が必要です。臨床的には急性辺縁系脳炎の臨床像を示しますので、症状としては記憶障害が特徴的です。また海馬に MRI の異常信号が認められるというのが非常に特徴的で、診断に役立つとされます。髄液所見は先の初感染時の子ども達の HHV-6B 脳炎と異なり、細胞増多を認め、蛋白上昇を伴うことも多いとされていますし、髄液中には非常に大量のウイルス DNA が検出されるということも良く知られています。ですので、病態は後にご説明しますが、単純ヘルペスウイルスあるいは日本脳炎ウイルスと同じように、中枢神経系でこのウイルスが増えていることが示唆されます。よって、ganciclovir あるいは foscarnet といった抗ウイルス剤が有効と考えられています。

HHV-6B初感染時脳炎・脳症

- 年間約60例(その後の調査の結果もあわせると150例)の発生頻度
- 半数近くが重篤な神経学的後遺症を残す(死亡例は2例/63例(3%))
- 臨床経過は様々で、以前は急性壊死性脳症、最近では痙攣重積型脳症の症例が多い
- 髄液は正常の症例が多い(脳症)

Fujita Health University



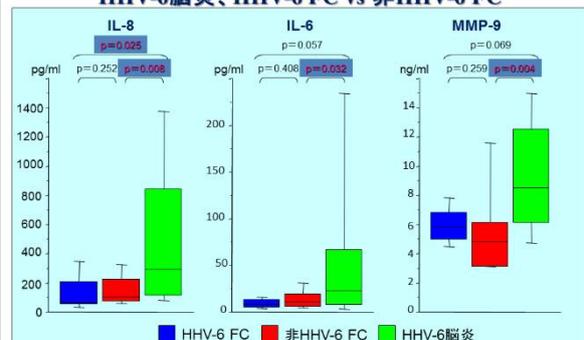
移植後HHV-6B脳炎:再活性化

- 成人、小児は極めて稀
- 好発時期が移植後2-4週
- 急性辺縁系脳炎の臨床像を示す(記憶障害等)
- MRIの海馬の異常信号が特徴的
- 髄液は軽度の細胞増多、蛋白上昇を伴うことが多い
- 髄液中HHV-6 DNA量は高値
- Ganciclovir、foscarnetなどの抗ウイルス剤が有効
- 適切な予防法は確立されていない

Fujita Health University



CSF中サイトカインとMMP-9濃度の比較 HHV-6脳炎、HHV-6 FC vs 非HHV-6 FC



Fujita Health University

Kawamura Y. et al. J Clin Virol 2011;51(1):12-9

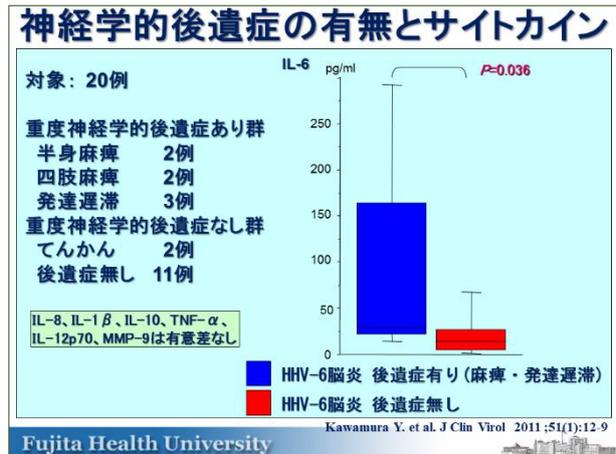


我々は、初感染時、子ども達におこる HHV-6B の脳炎と成人で認められる移植患者における HHV-6B 脳炎の病態を解明するため、髄液中のサイトカインやケモカインなどのバイオマーカーを測定しました。その研究の結果、HHV-6B 初感染時の脳炎患者さんは、突発疹関連熱性痙攣あるいは突発疹以外の熱性痙攣の患者さんに比べ、IL-8、IL-6、MMP-9 といったバイオマーカーが有意に髄液中で上昇していることが判っています。

またさらに、初感染時の HHV-6B 脳炎を合併した子ども達の中で、重い神経学的後遺症を残したグループと、後遺症を残さなかったグループの 2 群に分けてさまざまなサイトカイン・ケモカインの濃度を調査しました。その結果、髄液中の IL-6 が後遺症を残した群では有意に高いということが判ってきました。よって、この HHV-6B 脳炎の後遺症を考える上で、IL-6 が重要な役割を果たしているのではないということが示唆されますし、また IL-6 の濃度が患者さんの予後を推測する一つ重要な因子になりうるのではないかと考えられています。

さらに、髄液中のウイルスの DNA 量をリアルタイム PCR 量で解析してみますと、初感染時 HHV-6B 脳炎の子ども達では検出率が 3 割程度であるのに対し、造血幹細胞移植後の成人の HHV-6B 脳炎の患者さんでは 100%の検出率で、かつウイルスの DNA 量も非常に多いということが判っています。そのような研究結果をまとめてみますと、初感染時の HHV-6B 脳炎と造血幹細胞移植の患者におこるウイルス再活性化時の HHV-6B 脳炎は、病態がかなり異なっていることが考えられます。初感染時の脳炎は、ウイルスの中枢神経系への侵入はわずかで、むしろ宿主側の異常な免疫反応が脳炎の病態形成に重要な役割を果たしていると考えられます。一方、移植後の成人患者さんの急性辺縁系脳炎の場合には、ウイルスが中枢神経系で再活性化して増殖することで、中枢神経系のダメージが生じていると考えられます。

HHV-6B の脳炎・脳症をもう一度まとめて

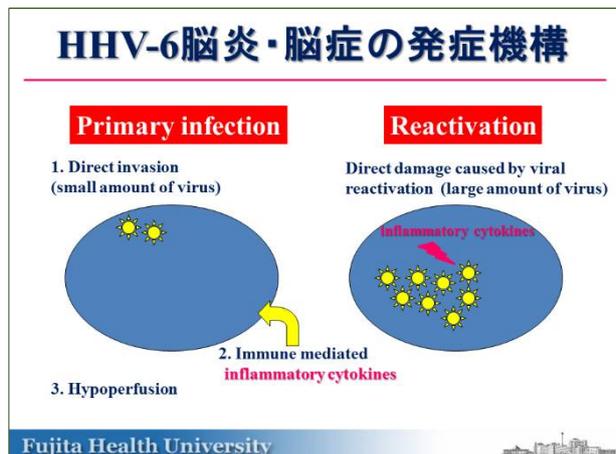


CSF中HHV-6 DNA量の比較

対象群	検出数 / 症例数	検出率(%)	HHV-6 DNA (copies/ml)
HHV-6脳炎	7/22	31.8	2.25-178.5
HHV-6 FC	1/6	16.7	292.5
非HHV-6 FC	0/19	0	0
HSCT後HHV-6脳炎	7/7	100	625-67530
成人対照	0/8	0	0

P-value: *0.648, **0.021, ***<0.001, ****<0.001

Kawamura Y. et al. J Clin Virol 2011;51(1):12-9
Fujita Health University



みますが、小児の HHV-6B 初感染時の脳炎は壊死性脳症あるいは痙攣重積型脳症といったさまざまな臨床経過をとります。一方それに対して、成人の移植後患者における HHV-6B 脳炎の場合は、急性辺縁系脳炎の臨床経過を示すと考えられています。初感染と再活性化では病態がかなり異なり、臨床像もかなり異なります。さらに、本日は詳しく述べませんが、宿主の染色体の中に HHV-6 のゲノムが組み込まれ

ている chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) という患者さんが少数ながらみえます。そのような患者さんでは、髄液中に大量のウイルス DNA が検出されますので、誤って HHV-6B による中枢神経感染症と診断する可能性がありますので、注意する必要があるかと思います。

最後に、HHV-6B が関与する他の神経系の疾患についての最近の話題を少しご説明したいと思います。このウイルスは、これまでも多発性硬化症や側頭葉てんかんといった中枢神経系の難治性の病気に関連性があるのではないかと考えられてきました。我々のグループでは、側頭葉てんかんの患者さんについて、このウイルスの解析を進めています。側頭葉てんかんというのは、痙攣重積、脳炎、あるいは外傷を契機に 5~10 年後に発症してくる難治性のてんかんのことです。この病気の 70% が内側側頭葉硬化といった病理学的な異常所見を認めているとされており、この疾患の治療法として選択的側頭葉切除術という病変部の外科的切除術が有効な治療法の一つと考えられています。

そこで、我々は外科的に切除した脳組織を用いてウイルス学的な解析を進めました。その結果、海馬硬化のあった脳組織と海馬硬化のなかった脳組織を比較してみますと、海馬硬化のあった脳組織では 52 例中 24 例 46% の患者さんで HHV-6B DNA が検出され、海馬硬化のなかった脳組織は 23 例中 3 例 13% ということで、明らかに海馬硬化のあった脳組織で HHV-6B の潜伏感染が高率に認められたということになります。また検出されたウイルス

DNA 量も海馬硬化のあった群で有意に高いということが判っています。さらに、それらの脳組織で他のヘルペスウイルス DNA をリアルタイム PCR で同様に調べましたが、75 例の中で HSV-1 型が検出された症例が 2 例、EB ウイルスが検出されたのが 1 例、HHV-7 が 4 例で、さらに VZV が 1 例で検出されました。それ以外のヘルペスウイルスは検出されていません。つまり、他のヘルペスウイルスと比べて、唯一 HHV-6B がこれらの組織に親和性が高いということが考えられます。以上のようなデータで、HHV-6B は海馬硬化のある脳組織でより高率に潜伏感染をしていま

HHV-6B脳炎・脳症

1. 小児の初感染時脳症(壊死性脳炎、けいれん重積型脳症など)
2. 成人移植患者における移植後急性辺縁系脳炎(再活性化)
3. 初感染と再活性化では臨床像、病態が異なる
4. 小児移植患者では辺縁系脳炎の頻度は極めて低い
5. ciHHV-6による誤診の可能性

Fujita Health University



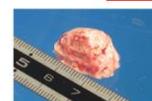
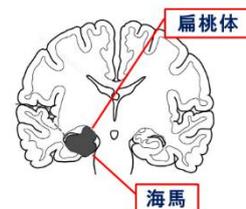
HHV-6の関与が示唆されている 他の神経疾患

1. 多発性硬化症

2. 側頭葉てんかん

- けいれん重積、脳炎、外傷などの5-10年後に発症
- MTLLEの70%が内側側頭葉硬化(MTS)が原因
- MTSの原因として乳幼児期の痙攣重積が重要
- 選択的側頭葉切除術が有効な治療法

外科的に切除した脳組織の解析



Fujita Health University



した。しかしながら、再活性化は認められないことも同時に判っています。

また、この海馬硬化のあった扁桃体で、**HHV-6B** が検出された群と検出されなかった群でさまざまな宿主因子のメッセンジャーRNA 発現を解析しました。その結果、**HHV-6B** が検出された脳組織において、**MCP-1** あるいは **GFAP** といった分子の発現が亢進していました。以上のことから、**HHV-6B** 感染による宿主遺伝子発現の変化が海馬硬化の形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されました。

本日お話ししましたように、**HHV-6B** はもともと乳幼児期の熱性発疹症の起因ウイルスで、非常に予後の良い病気をおこすウイルスですが、実は頻度は低いものの脳炎・脳症といった重篤な中枢神経合併症をおこすことは明らかです。また、再活性化時にも辺縁系脳炎をおこす可能性があるということで、中枢神経系合併症が特に注目されています。さまざまな基礎検討の結果、このウイルスは神経系の細胞に感染することも知られていますので、今後も引き続き **HHV-6B** の中枢神経病原性をさらに解析していく必要があると考えています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>