

図説

急性脳炎・脳症の発現メカニズム

Disease mechanism of acute encephalitis and encephalopathy

長村敏生

1. 急性脳炎

急性脳炎はウイルスの直接侵襲による一次性脳炎と、ウイルスの中樞神経系への侵入なしに自己免疫・アレルギーを介して炎症を起こす二次性脳炎に分けられる^{1,2)}(表1)。急性脳炎は神経病理学的には脳内に炎症所見を認め、一部の症例を除いて脳以外の臓器の機能障害は一般的に軽度である。

表1 急性脳炎の分類

一次性脳炎	二次性脳炎
<p>発症機序：ウイルスの直接侵襲</p> <p>侵入様式：血行性、末梢神経逆行性、潜伏感染と再活性化など</p> <p>感染細胞：神経細胞、グリア細胞、血管内皮細胞、脳室上上皮細胞、髄膜など</p> <p>原因ウイルス：</p> <p>①DNAウイルス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単純ヘルペスウイルス(HSV1, HSV2)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV) ・サイトメガロウイルス(CMV, 先天性または免疫不全状態) ・EBウイルス(EBV) <p>②RNAウイルス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本脳炎ウイルス(JEV)、エンテロウイルス(EV, EV71では脳幹脳炎を起こす) ・狂犬病ウイルス、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、西ナイルウイルス <p>病理：炎症細胞浸潤、neurophagia(グリア細胞による感染変性壊死神経細胞の貪食像)、ウイルス封入体、グリア結節(perivascular cuff)</p> <p>検査：ウイルスの分離・培養、PCRによりウイルスゲノムを証明</p>	<p>発症機序：自己免疫学的機序</p> <p>①急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二次性脳炎の代表 ・先行感染を約半数に認め、予防接種後の発症が10%以上を占める ・静脈周囲の脱髄、浮腫と血管周囲の炎症細胞浸潤を示す(脱髄性炎症) ・病変は多発性、散在性で、白質優位である <p>②難治頻回部分発作重積型急性脳炎(acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: AERRPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・幼児～学童期に多い ・ジアゼパムやミダゾラムは無効なことが多く、早期からバルビツレート使用が勧められている ・グルタミンレセプターGluR₂抗体陽性の例もある <p>③視神経脊髄炎：AQ4抗体陽性</p> <p>④Bickerstaff型脳幹脳炎：抗ガングリオシドGQ1b抗体陽性</p> <p>⑤急性辺縁系脳炎：単純ヘルペス性、傍腫瘍性、非ヘルペス性非傍腫瘍性がある</p> <p>⑥若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)</p>

Toshio Osamura: Department of Pediatrics, Kyoto Second Red Cross Hospital 京都第二赤十字病院 小児科

2. 急性脳症

急性脳症は神経細胞の代謝障害であり、急性脳炎のような炎症所見を認めず、その基本病態は非炎症性脳浮腫である。最近では脳浮腫がCT、MRIで可視化できるようになり、病態に基づく症候群分類(表2)が提唱されている³⁾。急性脳症は5歳以下の乳幼児に好発し、呼吸・循環の異常、DIC、多臓器障害を伴うことも多く、予後不良である。

表2 急性脳症の症候群分類(文献³⁾より改変)

-
- a. 急性の臨床経過、びまん性脳浮腫、多臓器障害・血液障害を伴いやすい脳症
 早発性(神経症状の初発から48時間以内)、びまん性の脳浮腫をきたし、病理学的には血管性浮腫や虚血変化がみられる
 多くの例で血中炎症性サイトカインが異常高値を示し、DICや多臓器障害を伴いやすく、死亡率が高い
- 1) 急性壊死性脳症
 - 2) hemorrhagic shock and encephalopathy(出血性ショック脳症)症候群
 - 3) その他: Reye 症候群、急性脳腫脹型急性脳症など
- b. 亜急性・二相性の臨床経過、限局性脳浮腫、大脳皮質機能障害を伴いやすい脳症(痙攣重積型)
 典型例では発熱の第1病日に痙攣重積(15分以上)で発症し、その後数日間是比较的神経症状は軽微である
 しかし、第3-7病日に反復する痙攣(部分発作または二次性全般化発作)が出現し、意識障害が再び増悪する
 次いで、大脳皮質機能低下症状(知的退行など)が顕在化し、1カ月以内に画像上脳萎縮が出現する
 通常第3病日以降に頭部MRI拡散強調像で皮質下白質に高信号病変(bright tree appearance)を認める
 病変は脳葉性分布(lobar edema)を示すことが多く、神経学的予後は正常から最重度まで様々である
- 1) 前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症
 - 2) hemiconvulsion-hemiplegia(HH)症候群
 - 3) その他
- c. 先天代謝異常症および類縁の症候群
- 1) 先天代謝異常症(インフルエンザ脳症の約5%に関与): 有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など
 - 2) 古典的 Reye 症候群
- d. その他の症候群(インフルエンザ脳症の中にはa-cのいずれにも分類不能な症例が数十%存在する)
- 1) 可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症
 - 2) 難治性顔回部分発作重積型脳炎(AERRPS)
 - 3) その他
-

現在考えられている急性脳症の発現メカニズムを図1に示したが、なかでも炎症性サイトカイン(TNF α , IL-6, IL-1 β など)の関与が重要視されている。何らかの原因でグリア細胞が異常活性化すれば、中枢神経系内はcytokine stormの状態を呈する。炎症性サイトカインはミトコンドリアの障害を惹起して、神経細胞とグリア細胞のアポトーシスを誘導する。

また、炎症性サイトカインによる血管内皮細胞障害は続いて血液脳関門(BBB)の破綻、血管透過性の亢進、血管性脳浮腫、一方で凝固線溶異常へと発展していく。インフルエンザ脳症では、TNF α がBBBの基底膜を分解するMMP-9を活性化させることにより早期に神経症状が出現する⁴⁾と考えられている(図2)。

更に、炎症性サイトカイン存在下にNF- κ Bの活性化とNO $_x$ の産生が促進されると神経細胞障害⁵⁾をきたす(図3)。他方、痙攣重積やミトコンドリア障害により興奮性アミノ酸が大量に放出されると、興奮毒性のため選択的神経細胞死ないしアポトーシスを生じる。なお、急性脳症を発症しやすい体質(遺伝的素因)を規定する遺伝子多型の解析も、今後の重要な検討課題である。

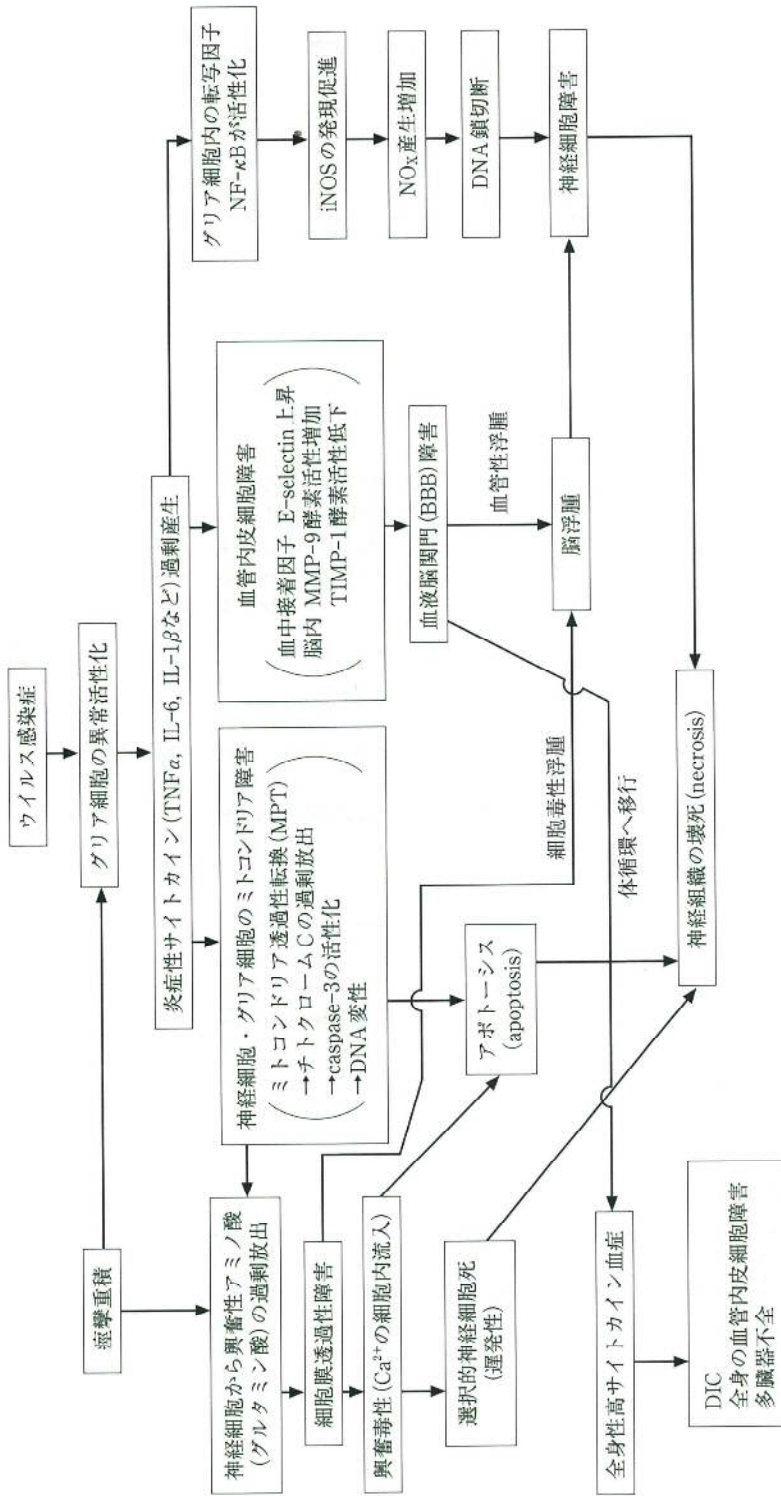


図1 急性脳症の発現メカニズム

MPT: mitochondrial permeability transition
 MMP-9: matrix metalloproteinase-9(BBBに対する攻撃因子)
 TIMP-1: tissue inhibitor of metalloproteinase-1(BBBの防御因子)
 NF-κB: nuclear factor-κappa B
 iNOS: inducible nitric oxide synthase
 NOx: nitrite(NO₂)/nitrate(NO₃)

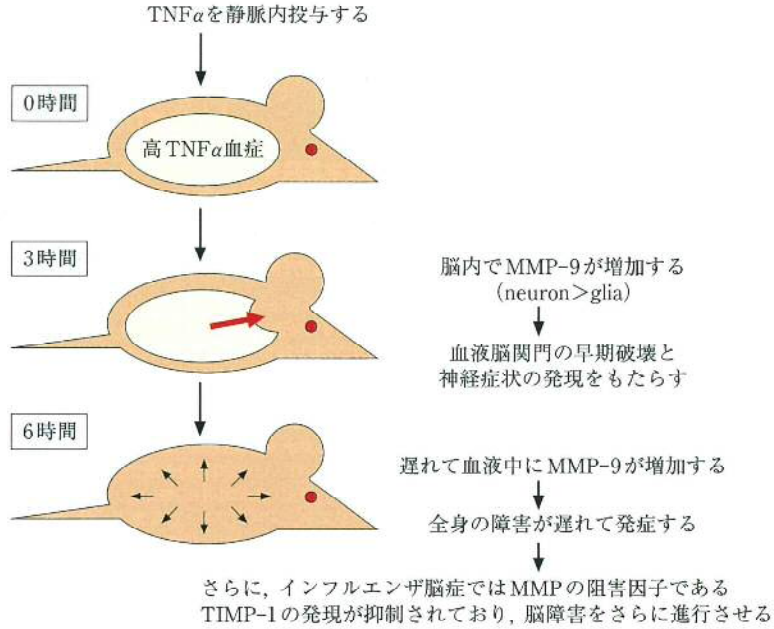


図2 TNF α による脳でのMMP-9の活性化(文献⁴⁾より改変)

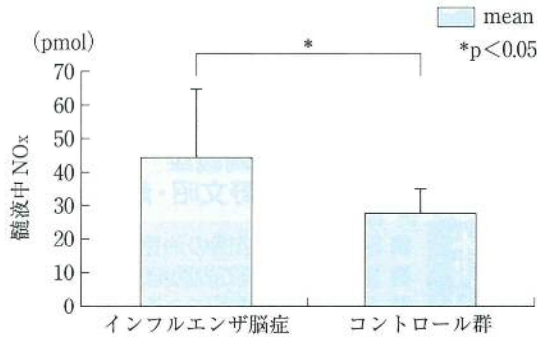


図3 インフルエンザ脳症患者とコントロール群の髄液中NO_x(pmol) (文献⁵⁾より引用)

髄液中では、インフルエンザ脳症患者で明らかにNOが過剰に産生されている。

文 献

- 1) 水口 雅：急性脳炎・脳症の発症メカニズム. 小児科 43: 910-916, 2002.
- 2) 塩見正司：脳炎, 急性脳症, 脊髄炎. 小児内科 41(増刊号): 635-642, 2009.
- 3) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班：インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版. 小児科臨床 62: 2483-2529, 2009.
- 4) 森島恒雄：インフルエンザ脳症. Medical Science Digest 35: 449-452, 2009.
- 5) 河島尚志ほか：インフルエンザ脳症. 化学療法の領域 20: 1458-1465, 2004.