

氏名	石丸 聡一郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1309 号
学位授与の日付	2022年9月29日
学位論文題名	Detection of human herpesviruses in cerebrospinal fluids collected from patients suspected of neuroinfectious diseases 「神経感染症が疑われる患者から採取した脳脊髄液中のヒトヘルペスウイルスの検出」 Journal of NeuroVirology. 2022;28:92-98
指導教授	吉川 哲史
論文審査委員	主査 教授 村田 貴之 副査 教授 渡辺 宏久 教授 土井 洋平

論文内容の要旨

【緒言】

ヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus, HHV) は二本鎖DNAウイルスで、初感染後に潜伏感染し加齢、宿主免疫低下に伴い再活性化する。HHVとしてはherpes simplex virus (HSV)-1、HSV-2、varicella-zoster virus (VZV)、Epstein-Barr virus (EBV)、cytomegalovirus (CMV)、HHV-6A、HHV-6B、HHV-7およびHHV-8の9種が現在までに発見されている。これらのウイルスは神経疾患を含む様々な疾患に関連しているとされているが、我が国での中枢神経感染症疑い例の病因・疫学解明を目的とした網羅的なHHVの解析はなされていない。

【目的】

我が国の成人中枢神経感染症症例における、HHVの疫学、臨床像を明らかにする。

【対象】

2013年4月から2018年3月までに、藤田医科大学病院、脳神経内科を受診し中枢神経感染症が疑われ脳脊髄液を採取された16歳以上の患者。

【方法】

保存された脳脊髄液 (CSF) 中の8種類のHHVのDNAをreal-time PCRにより測定した。HHV-8については、疫学的に国内の感染例はまれであることから検査対象から除外した。さらにウイルスDNAが検出された患者について、臨床的特徴を後方視的に解析した。中枢神経感染症の分類として、脳炎・脳症は24時間以上続く意識障害、頭部MRIや脳波検査のいずれかで異常を認めるものとし、それ以外は非脳炎と分類した。

【結果】

HHV DNAは322例中33例 (10.2%) で検出された。最も多く検出されたウイルスはVZVで19例であった。次いでHHV-6が4例、HSV-1が3例、HSV-2が3例、EBVが2例であった。脊髄炎、脳炎・脳症、髄膜炎など様々な神経感染症患者の髄液からウイルスDNAが検出された。VZVの検出頻度が最も高く、陽性例19例中4例がVZV関連脳炎患者で、15例が非脳炎患者であった。非脳炎患者は15例中11例が髄膜炎で最多であった。年齢はVZV関連脳炎患者 (年齢中央値80歳) が、非脳炎患者 (年齢中央値60.5歳) よりも有意に高齢であった ($P = 0.046$)。また、統計学的な有意差は認めなかったがVZV関連非脳炎患者13例中7例 (54%) で帯状疱疹後神経痛が認められたが、脳炎患者4例では認められなかった。HSVについては、HSV-1 DNAが検出された患者はすべて脳炎・脳症で、HSV-2 DNAが検出された患者はすべて髄膜炎だった。HHV-6 DNAが検出された6例中2例はHHV-6ゲノムが宿主染色体に組み込まれたchromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) 症例であった。

【考察】

本邦の成人中枢神経感染症疑い例について解析した結果、約10%の症例でHHVが関与していることが明らかとなった。過去の欧米の類似研究ではHSVが最も高率に検出されているのに対し、本研究ではVZVの検出率が最も高かった。この理由として、本研究では脳炎に加え髄膜炎を含む神経感染症疑い例をすべて対象としたためと考えられた。本研究は単施設の研究で症例数は限られているが、一方で各症例の詳細なデータ収集が可能で、HHVごとの詳細な臨床的特徴を明らかにし得た。ciHHV-6患者はCSFから高コピーのHHV-6 DNAが継続的に検出されるため、活動性感染と誤診される危険性があるため注意が必要である。

論文審査結果の要旨

ヒトヘルペスウイルス [human herpesvirus (HHV)] は神経疾患を含む多様な疾患の原因となるが、我が国で神経感染症におけるHHVの関与を網羅的に解析した報告はない。本研究は、中枢神経感染症が疑われた患者の脳脊髄液中において8種のHHV すなわちherpes simplex virus (HSV)-1、HSV-2、varicella-zoster virus (VZV)、Epstein-Barr virus (EBV)、cytomegalovirus (CMV)、HHV-6A、HHV-6B、およびHHV-7を検索し、臨床像との関連を後方視的に解析したものである。

全322例中33例でHHV DNAが検出された。最も多く検出されたのはVZVで19例であった。HSV-1は脳炎で3例、HSV-2は髄膜炎で3例であった。HHV-6が脳炎に関連していることは既知であり今回も2例で確認された一方で、HHV-6が脊髄炎および眼窩先端症候群にも関与する可能性を新規に示唆した。HHV-6が検出された6例のうち2例はウイルスゲノムが宿主染色体に組み込まれているciHHV-6であった。CMVおよびHHV-7は検出されなかった。

本研究は我が国で初めて中枢神経疾患と8種類のHHVの関連について網羅的かつ定量的に検索した貴重な報告である。発表は明確で、質疑に対する回答も適切であった。以上より本研究は学位論文にふさわしいものであると認められた。