

## 神経系疾患児における神経好性ウイルスに対する抗体保有率について

阿部敏明 帝京大学医学部小児科

### はじめに

昨年度は、神経系に異常をもつ患児における好神経ウイルス(単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘ウイルス(VZV)、風疹ウイルス(RV)、麻疹ウイルス(MV)と巨細胞封入体—サイトロウイルス(CMV)の抗体保有率の検討をした。しかし正常対照群の抗体保有率は調べていなかったため本年度は、正常対照児の抗体保有率を調べた。正常児のウイルス抗体保有率に関する研究は多くあるが、対象となった小児の居住地域、社会階層、年齢によって抗体保有率に違いがある事は示されているので、本研究においても、対象とした患児と同じ様な居住地域、社会階層および年齢層の正常児の抗体保有率を調査する必要がある。

### 実験方法

対象：帝京大学医学部附属病院を訪れた種々な疾患をもつ患児の中から神経系に障害をもっていない患児を選んだ。血液の蒐集は、これらの患児のうちで、種々の血液検査が必要な患児から採血し必要量を使用した残りの部分が生じた場合にその部分を用いた。調査機関としては、神経系の疾患児の調査をした機関(5機関)を選んだ。

抗体測定：採取した血清を $-20^{\circ}\text{C}$ に保存しておき、必要に応じて融解して用いた。抗体の測定は、障害児と同様に、風疹ウイルスHI抗体を除いた他はすべて補体結合抗体COF抗体を行った。

### 結果：

抗体を調べた正常群の年齢分布：(表1)に、今回調査した小児の年齢分布と抗体保有率を示す。大凡、疾患群と似たような年齢分布を示し

ている事がわかる。

抗体保有率の経年的推移：(図1)に、各々のウイルスに対する抗体価の保有率を年齢別に表してある。抗体保有率は、加齢と共に増加するが、CMVの様にW型を示す場合もある。また、HSVの保有率の様に6~7才頃に高値を示す場合もあった。図2に、患児の抗体保有率との比較を示す。0~1才では、HSV、VZVおよびMVに対する抗体保有率が高い傾向( $P < 0.1$ )を示した。10才以上では、VZV抗体保有率のみが高い傾向を示した。

### 種々のウイルス抗体保有率：

(表2)に、正常対照群の種々のウイルスに対する抗体の組合せの保有率を示す。全体として、疾患群の方が高い傾向を示すとともに、多くの抗体を同時に持つ傾向が見られた。また、現在調べた年齢分布の正常群では、4種の抗体をすべて保有していた小児は認められなかったが、疾患群ではPRP(進行性風疹全脳炎)の患児が保有していた。症例数が少ないので有意差の検定はできなかったが、前に述べたように、種々のウイルス抗体価の保有率は、疾患群に多い事が示された。

### 考察

昨年度に調査したけいれん疾患群(EPI)と精神発達遅滞群(MR)の結果と今回の正常対象群(神経系疾患をもたない小児群)との比較から、異常児の方が抗体保有率が高い傾向が得られた。これらの結果の意味する内容は現在不明である。抗体の保有率が高くなる第一の原因は、感染の機会が多い事である。施設に入所して共同集団生活をしている場合には、集団での感染の機会が増える事もあるが、本研究の対象児は外来を受診しており、大部分の患児は

特定の集団生活をしていないので、集団内での感染機会が多いと云う条件にはあてはまらない。抗てんかん剤などを服用していると免疫能に変化を起し、その結果として抗体保有率が増加する事も考えられる。この点に関しては、今回調査された患児の血中の免疫グロブリン量の測定がしてありその結果を検討中であるが、特定の抗けいれん剤のみを服用している患児にこれらの抗体保有率が多くなっている結果は得られなかった(未発表データ)。最近の研究によると全身の免疫能は、少くとも一部は、中枢神経系の制御下におかれていると云われている。神経系に障害をもつ場合には、免疫能に変化を起す結果として種々のウイルスに対する抗体量の産生が強くなったり少なくなってしまう事が予想される。この様な現象を今回の実験結果は示しているかも知れない。一方現在のCFやHIによる抗体量の測定法の感度は、新しい他の方法に比べて低いと云われているが、ある一定量以上の抗体量の測定をした場合に現在の結果が得られた事を示すので、疾患群の方が正常群に比べて、抗体産生量が多い事を示す事になる。リンパ球による抗体産生には種々の段階があるので、どの段階の変化を今回の実験結果が反映しているのかは不明であり今後の問題として残る。

神経系障害で重要な疾患の1つに巨頭てんかんがある。この疾患を起す原因として中枢神経系の感染症が考えられる症例を調べたFukuyamaらの報告(1968)によると、77例の剖検中9例であり、そのうちCMVの感染が考えられたのは1例のみであった。中橋らや大成らの報告(1976, 1983)では、死後剖検してCMVの感染が確かめられた。Feldman & Schwarz は、6例の巨頭てんかん児の中で3例がCMVによるのではないかと推定し(1968)、Rirkonen は、患児205名の中で9例がCMV感染症であろうと報告した(1978)。私達が調査した本症の患児では、岐阜大・小児科の7例は尿からCMVの分離はできなかったが、本院では、3例に陽性の分離を見た。Baleが述べているように(1984)、謂ゆるSeroconversionをする前後にウイルス分離が陽性から陰性になり、発作の頻発する事が病因

として推定する必須の条件である。一般には、発作が起きてから、種々の検査が始まるので、発作発症前から患児の経過観察ができれば、より正確な病因考察は可能になる。CMVの感染としては、肝脾腫、間質性肺炎、出血性素因、網膜脈絡膜炎、脳髄膜炎や小頭症などをひき起す。感染は、経胎盤および産道内で起こるが母体からのIgGが胎児に移行するので軽い肝障害の症状を呈するだけで済む事が多い(Numasaki et al, 1970, 1980)。しかし、これらの症状を呈した患児を診た場合には、注意深い観察は必要である。Tannetliらも報告(1982)しているが、種々のけいれんもCMVの中枢神経合併症によって起る事は推定されている。最近経験した兄妹例では、二人とも生後6ヶ月になった頃に肝脾腫とけいれん発作をくり返し、その経過中にSeroconversionが起り、ウイルス分離(尿)もできた。この2例は抗けいれん剤の投与により発作は消失し現在に至っているが、この様な症例の中から巨頭てんかんを発症する症例も存在しているものと考えられる。

巨頭てんかんの原因の1つとしてウイルス感染の重要性を明らかにする事は、巨頭てんかんの予後が極めて不良なので、非常に重要である。ウイルス感染がその原因の場合に、その感染を早期に発見できれば、高い抗体をもつ免疫グロブリンの投与や予防接種の実施により発症を未然に防いだり、発症した時でも、早期に治療して後遺症の発生を軽減できる可能性があるので早期または発症前診断が望まれる。おわりに、本研究の遂行にあたり協力して頂いた帝京大学小児科および中央検査室ウイルス部の皆様に深謝致します。

## References

- (1) Baron J, Youngblood L, Sieweres CM, Medearis DN, The incidence of cytomegalovirus, herpes simplex, rubella and toxoplasma antibodies in microcephalic, mentally retarded, and normocephalic children. *Pediatrics*(1969) 44:932-939.
- (2) Feldman RA, Schwartz JF, Possible association between cytomegalovirus infection and infantile spasms. *Lancet*(1968) 1:180-181
- (3) Fujii R, Sero-epidemiological study on cytomegalovirus infections in children with special reference to mentally retarded. *Prog. Neurol. Disease*(1971) 15:490-492(in Japanese).
- (4) Fukuyama Y, Mizutani I. Etiological and pathological studies of infantile spasms and hypsarhythmia. XIIth International Congress of Pediatrics, Mexico(1968).
- (5) Iannetti P, Fiorilli M, Sirianni MC, Pana A, Aiuti F. Nonfebrile seizures after febrile convulsions: Possible role of chronic cytomegalovirus infection. *J Pediat*(1982) 101:27-31.
- (6) Kellaway D. Neurologic status of patients with hypsarhythmia. *Molecules and Mental Health*(1956), Lippincott. pp134-149.
- (7) Midulla M, Balducci, Iannetti P, Businco L, Rezza E. Infantile spasms and cytomegalovirus infection. *Lancet*(1-976)2:377.
- (8) Nakahashi M, Hoshino M, Aoki K, Segawa M, Kitazawa Y, Akima M, Takaya G. An autopsy case of infantile spasms with cytomegalovirus encephalitis and pneumocystis carinii. *Ped. Surg. Med.*(1976)8: 1363-1368(in Japanese).
- (9) Numasaki Y, Oshima T, Tanaka A, Konno T, Tazawa Y, Karita M, Ishii A, Hirota K, Watabe N, Ishida N. Demonstration of IgG EA(early antigen) and IgM MA(membrane antigen) antibodies in CMV infection of healthy infants and in those with liver disease. *J Pediat*(1980) 97:545-549.
- (10) Numasaki Y, Yano N, Morizuka T, Takai S, Ishida N. Primary infection with human cytomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Am J Epidemiol.* (1970) 91:410-
- (11) Ohnari S, Meguro H, Kida M, Abe T, Fijii R. A case of microcephaly complicated with nosocomial cytomegalovirus and pneumocystis carinii infections. *Teikyo Med J* (1983)-5:83-88(in Japanese).
- (12) Riikonen R. Cytomegalovirus infection and infantile spasms. *Develop Med Child Neurol*(1978) 20:570-579.

Table 1.

## Viral Antibodies in Children with Neurological Disease

age	number		CMV		HSV		VZV		RV		MV	
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
0-1	12	10	5	6	1	0	1	0	4	0	1	1
2-3	14	8	6	4	1	1	3	1	2	1	8	4
4-5	16	13	5	3	3	2	5	2	4	1	9	7
6-7	8	5	2	3	6	1	1	0	4	4	6	6
8-9	8	8	3	0	1	2	2	2	5	6	6	7
10-	20	16	6	5	7	3	4	4	15	11	20	11
No.(+)			27	21	18	10	16	11	34	22	50	36
No.Test.	82	60	82	60	82	33	82	33	82	45	82	46
% (+)			33	35	22	30	20	33	41	49	61	78

Table 2.

## Cumulative Incidence of Various Antibodies Virus

	numbers positive		% positive	
	patient	control	patient	control
CMV+HSV	5/32	7/82	16	9
CMV+VZV	5/32	7/82	16	9
CMV+RV	6/45	8/82	13	10
CMV+MV	10/46	18/82	22	22
HSV+VZV	4/33	5/82	12	6
HSV+RV	5/29	9/82	21	11
HSV+MV	6/29	16/82	21	20
VZV+RV	6/29	7/82	21	9
VZV+MV	6/29	12/82	21	15
RV+MV	19/44	22/82	43	27
CMV+HSV+VZV	2/33	1/82	6	1
CMV+HSV+RV	2/29	3/82	7	4
CMV+HSV+MV	4/29	6/82	14	7
CMV+VZV+RV	3/29	3/82	10	4
CMV+VZV+MV	3/29	7/82	10	9
CMV+RV+MV	6/44	7/82	14	9
HSV+VZV+RV	3/30	0/82	10	0
HSV+VZV+MV	2/28	1/82	7	1
HSV+RV+MV	4/28	5/82	14	6
VZV+RV+MV	5/28	7/82	18	9
CMV+HSV+VZV+RV	1/29	0/82	3	0
CMV+HSV+VZV+MV	1/29	1/82	3	1
CMV+HSV+RV+MV	2/28	3/82	7	4
CMV+VZV+RV+MV	3/28	2/82	11	2
HSV+VZV+RV+MV	2/28	0/82	7	0
CMV+HSV+VZV+RV+MV	1/27	0/82	4	0

Fig. 1. Prevalence of children with antibodies by age

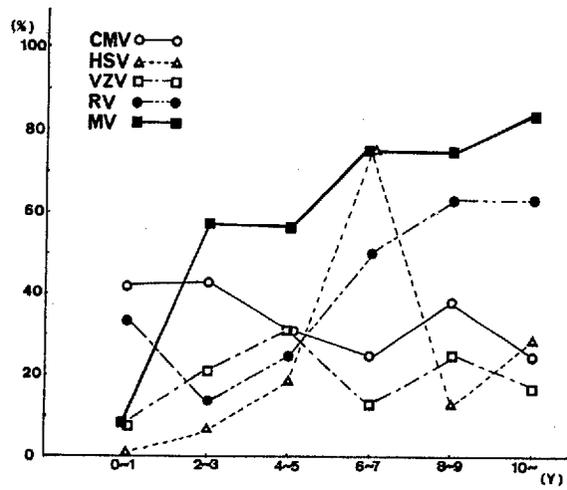
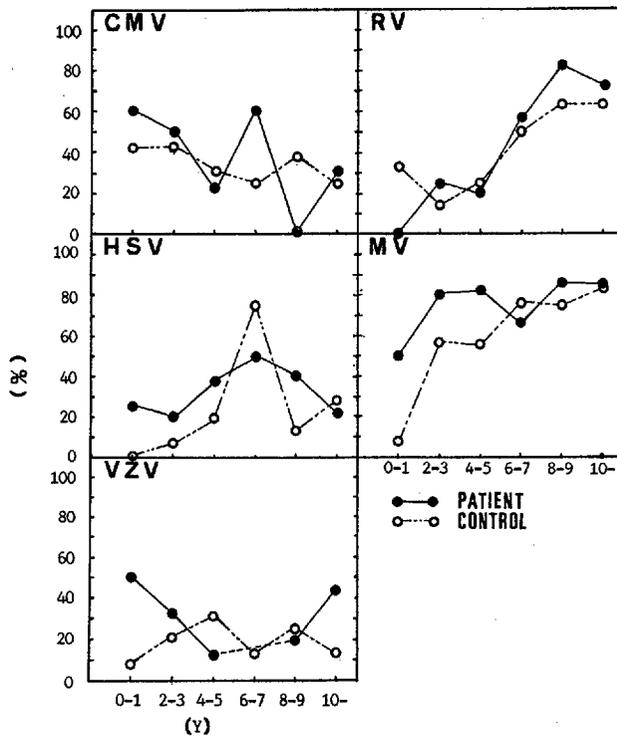
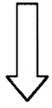


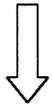
Fig. 2. Prevalence of children with antibodies by age





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

昨年度は、神経系に異常をもつ患児における好神経ウイルス(単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘ウイルス(VZV)、風疹ウイルス(RV)、麻疹ウイルス(MV)と巨細胞封入体ーサイトがロウウイルス(CMV)の抗体保有率の検討をした。しかし正常対照群の抗体保有率は調べていなかったため本年度は、正常対照児の抗体保有率を調べた。正常児のウイルス抗体保有率に関する研究は多くあるが、対象となった小児の居住地、社会階層、年齢によって抗体保有率に違いがある事は示されているので、本研究においても、対象とした患児と同じ様な居住地、社会階層および年齢層の正常児の抗体保有率を調査する必要が生じる。