様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ７ 月　 ７ 日現在

機関番号：３４４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｋ１１２０１

研究課題名（和文）Hunt症候群の発症および予後へのVZV特異的細胞性免疫能の関わりについての研究

研究課題名（英文）Etiology and prognostic value of VZV-specific cell-mediated immunity in Ramsay Hunt syndrome

研究代表者
萩森　伸一（Haginomori, Shin-Ichi）

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：９０２９１７９９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、Hunt症候群患者の水痘・帯状疱疹ウイルス（以下VZV）特異的細胞性免疫能を発症直後から経時測定し、VZV特異的細胞性免疫能がHunt症候群の発症および予後に関わるかの解明を目指した。ELISPOT法を用い、VZV特異的細胞性免疫能を同一患者において発症直後と発症１～２か月後に複数回測定し、その動態を観察した。その結果、Hunt症候群ではVZV特異的細胞性免疫能は発症直後急激に上昇し、その後緩やかに低下するのに対し、Bell麻痺では一定の傾向は認めなかった。Hunt症候群はVZV特異的細胞性免疫能の低下により発症、その直後免疫能は急激に上昇、以後なだらかに低下すると考察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
Hunt症候群は予後不良な顔面神経麻痺である。現在の治療法では改善に限界があり、今後は発症予防に軸足を置く必要がある。本研究ではHunt症候群の発症にVZV特異的細胞性免疫能の低下が関与すること、また発症後急激に上昇した免疫能は徐々に低下することが明らかになった。2014年より小児における水痘ワクチンが定期接種化され、水痘患者は減少した。他方、水痘患者に接する機会が減少しVZV特異的細胞性免疫能の低下した成人において、今後Hunt症候群が増加する可能性が高い。Hunt症候群を始め帯状疱疹などVZV再活性化による疾患を予防するため、成人における帯状疱疹ワクチン接種の推進が重要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to clarify the characteristics of the VZV-specific cell-mediated immunity (CMI) in Hunt syndrome compared to that in Bell's palsy, and to obtain its role in the development of Hunt syndrome.
We measured the VZV-specific CMI of peripheralblood mononuclear cells using ELOSPOT assay. As the results, VZV-specific CMI in Hunt syndrome is low at disease onset and increases rapidly thereafter, then decreases gradually. In contrast, there was no correlation between the CMI and days from the onset in the Bell's palsy.
Consequently, reduced VZV-specific CMI may play an important role in the reactivation of VZV in the facial nerve, leading to Hunt syndrome. There was no relationship observed between the CMI and prognosis of Hunt syndrome.

研究分野：耳科学

キーワード：Ramsay Hunt症候群　顔面神経麻痺　水痘・帯状疱疹ウイルス　細胞性免疫　ウイルス再活性化

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

顔面神経麻痺は比較的予後良好な Bell 麻痺と予後不良の Hunt 症候群で約 8 割を占める。Hunt 症候群は VZV によって生ずることが以前から知られているが、近年、顔面神経麻痺患者の分子生物学的検討で Bell 麻痺ではその 6 割以上が HSV によって生ずることが明らかになってきた。また Bell 麻痺のうち VZV によって生ずるものが 2 割程度存在するとされ、これは zoster sine herpete と呼ばれるが、Bell 麻痺のうち予後不良例の多くを占めると考えられている。

Bell 麻痺および Hunt 症候群は幼少期に初感染した HSV、VZV が顔面神経膝神経節に長期に渡り潜伏し、機械刺激や日光曝露などの外因子、糖尿病や免疫能低下などの内因子が相互に関与し合った結果、ウイルス再活性化が生じ麻痺が発症するものとされる。しかし、そのメカニズムは十分に解明されていない。動物モデルを用いた実験では HSV-1 再活性化に細胞性免疫能低下の関与が示唆されている。他方、VZV による Hunt 症候群の実験モデルは初感染時の水痘重症化で死亡するため確立しておらず、研究されていない。ヒトにおいて同機序で発症する帯状疱疹ではその流行が水痘の流行と逆の関係にあり、これは水痘の流行による免疫の booster 効果が帯状疱疹発症を抑制していると考えられ、その発症には VZV 特異的細胞性免疫能が関与するとされる。

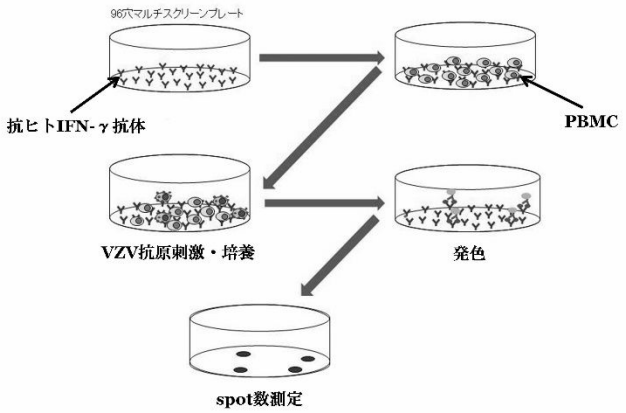
VZV 感染・発症予防として水痘ワクチン注射があり、2004 年から帯状疱疹発症予防を目的に高齢者への任意接種が施行されている。他方、小児に対する水痘ワクチンは 2014 年 10 月から定期接種化された。水痘ワクチンは岡株生ワクチンであり、その接種は液性免疫に加え細胞性免疫にも booster 効果があり Hunt 症候群の予防にも効果があると思われるが、臨床的検討は未だ十分にはなされていない。今後、定期あるいは任意接種を受けたポピュレーションでの発症率を、長期間にわたって調査する必要がある。また我々の施設における Hunt 症候群の治療率は 60%程度と良好とはいえず、現在の治療の限界ともいえる。今後はこの難治な Hunt 症候群はその発症予防に軸足を置くべきと考えた。そのためには発症のトリガーとなる因子について解析する必要があった。

２．研究の目的

重症の顔面神経麻痺が多い Hunt 症候群患者の水痘・帯状疱疹ウイルス（以下 VZV）特異的細胞性免疫能を、enzyme-linked immunospot 法（ELISPOT 法）を用いて発症直後から半年間経時測定し、VZV 特異的細胞性免疫能の低下が Hunt 症候群の発症およびその予後に関わるかを明らかにする。

３．研究の方法

末梢性顔面神経麻痺患者に対し、発症直後および２～３ヵ月後に採血を行い、直ちに単核球を単離し、ELISPOT assay によって VZV に対する特異的細胞性免疫能を経過時に測定・数値化した。患者から末梢血採血を行い、全血より Ficoll 法に末梢血単核球（以下 PBMC）を分離した。抗ヒト IFN-γ抗体 100μl でコーティングした 96 穴マルチスクリーンプレートに、PBMC 溶液および VZV 抗原溶液を投入したのち 37℃で 40 時間細胞を刺激し、PBMC から VZV 特異的 IFN-γを産生させた。プレートを洗浄後、ビオチン標識抗 IFN-γ標識抗体を反応させ、ABC 法、tetramethylbenzidine を用いた発色を行い、IFN-γスポット数を自動で測定した。また HSV および VZV の抗 IgM、IgG 抗体値を EIA にて 2 回測定し、臨床症状も合わせ Hunt 症候群(含 zoster sine herpete)と Bell 麻痺群に分類した。各群における VZV 特異的細胞性免疫能の変化を解析し、また予後との関連も検討した。なお、本研究は大阪医科大学の倫理委員会にて承認を得て施行した（課題名「顔面神経麻痺におけるヘルペスウイルスの検出と宿主免疫能の解析」倫理委員会承認番号 0773)。



ELISPOT 法

４．研究成果

Hunt 症候群 21 例、Bell 麻痺 57 例の検討では Hunt 症候群では発症からの期間と VZV 特異的免疫能（ELISPOT 数）との間に有意な正の相関を認めた。他方、Bell 麻痺では両者に有意な相関はみられなかった（図 1)。

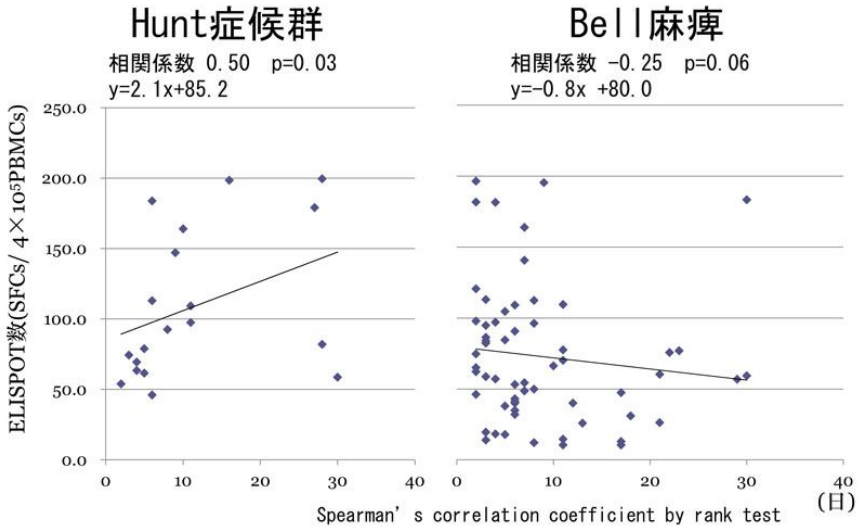


図 1

次いで Hunt 症候群 5 例、Bell 麻痺 8 例について、VZV 特異的細胞性免疫能の経時変化を測定した。Hunt 症候群では 80%の例で発症当初高かった細胞性免疫能が数か月後には低下したが、Bell 麻痺では一定の傾向を認めなかった(図 2)。

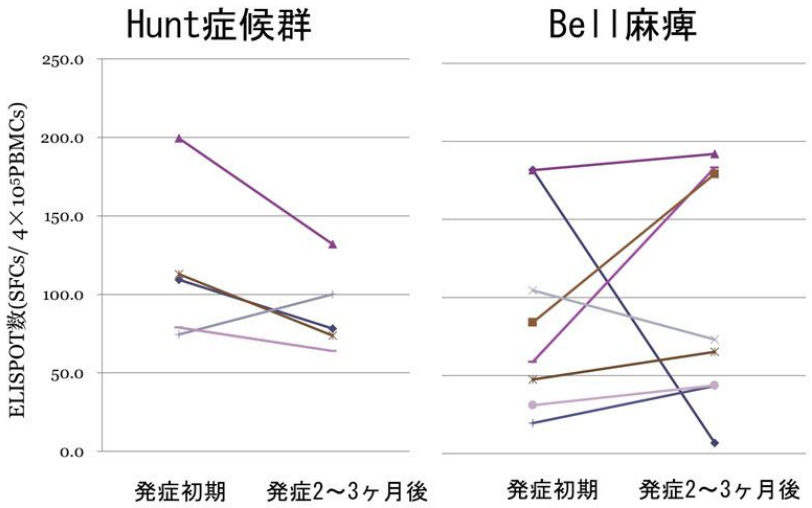


図 2

以上の結果から、Hunt 症候群は VZV 特異的細胞性免疫能が低下した状態で発症し(図 3a)、その後直ちに免疫能は上昇(図 3b)、その後ゆるやかに低下していくものと考えられた(図 3c)。

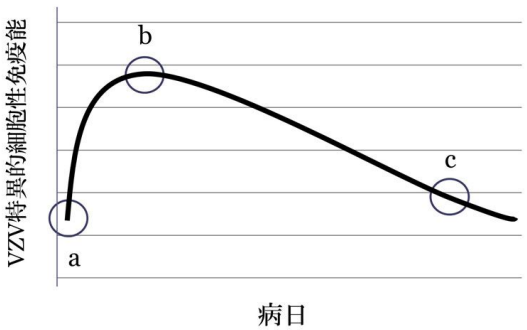


図 3

なお、Hunt 症候群、Bell 麻痺とも VZV 特異的細胞性免疫能と予後との間に関連はみられなかった。

＜考察＞

Hunt 症候群は、幼少期に初感染した VZV が顔面神経膝神経節内に長期に渡って潜伏し、機械刺激や日光曝露などの外因子、糖尿病や免疫低下などの内因子が相互的に関与し合った結果、ウイルス再活性化が生じ麻痺が生ずるものとされる。同機序で発症する帯状疱疹では、その流行が水痘の流行と逆の関係にあり、水痘の流行による免疫の booster 効果が帯状疱疹発症を抑制していると考えられている。また水痘の予防として 2014 年に小児に対する水痘ワクチンが定期接種化され、現時点ではすでに水痘患者の減少が報告されている。今後、Hunt 症候群や帯状疱疹患者の増加が予想される。水痘ワクチンは帯状疱疹発症予防として高齢者に任意接種されており、その効果が報告されている。

本研究では Bell 麻痺における VZV 特異的細胞性免疫能に特徴はみられなかった。一方 Hunt 症候群では発症のごく初期では spot 数は 80 以下と免疫能は低く、その後急速に上昇し、時間経過とともに緩やかに下降した。これは Hunt 症候群の発症に VZV 特異的細胞性免疫能の低下が関与する可能性を示唆する。また徐々に免疫能が低下することから、従来より再発はないと言われてきた Hunt 症候群にも時間経過とともに VZV 特異的細胞性免疫能が低下することで再発を来たす可能性があると考えられる。本研究では Hunt 症候群 5 例中 3 例で、発症 3 ヶ月以内に spot 数が発症初期と同じ 80 以下へ減少していた。低下した症例が必ず再発する訳ではないが、成人において VZV 特異的細胞性免疫能を Hunt 症候群発症レベルより高く維持することが発症予防に有効と考えられ、水痘ワクチン接種がその手段として期待される。また小児の水痘患者が減少した現在、一旦上昇した細胞性免疫能が維持されることなく低下し続ける可能性もあり、定期的なワクチン接種反復が有効ではないかと考える。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計17件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 菊岡祐介、萩森伸一、綾仁悠介、鈴木　学、河田　了	４．巻 113
２．論文標題 水痘ワクチン接種歴のある小児に発症した髄膜炎を伴う不全型Ramsay Hunt 症候群例	５．発行年 2020年
３．雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	６．最初と最後の頁 359-363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 萩森伸一	４．巻 78
２．論文標題 顔面神経麻痺の診断と治療～笑顔を取り戻すために～	５．発行年 2019年
３．雑誌名 大阪医科大学雑誌	６．最初と最後の頁 89-95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 綾仁悠介、萩森伸一、尾崎昭子、稲中優子、櫟原崇宏、河田　了	４．巻 38
２．論文標題 顔面神経麻痺を伴った小児急性リンパ性白血病の１例ー診断および治療のピットフォールとその対策ー	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Facial N Res Jpn	６．最初と最後の頁 152-154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 萩森伸一	４．巻 147
２．論文標題 顔面神経機能検査	５．発行年 2018年
３．雑誌名 日本医師会雑誌	６．最初と最後の頁 S216-217
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 90
2．論文標題 昨年、顔面神経麻痺になりました。繰り返すことはあるでしょうか？	5．発行年 2018年
3．雑誌名 耳喉頭頸	6．最初と最後の頁 92-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 91
2．論文標題 耳科手術後のめまい・顔面神経麻痺	5．発行年 2019年
3．雑誌名 耳喉頭頸	6．最初と最後の頁 292-296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Haginomori SI, Wada SI, Ichihara T, Terada T, Kawata R	4．巻 44
2．論文標題 A new electroneurography as a prognostic tool for marginal mandibular nerve paralysis after parotid gland surgery: a preliminary evaluation	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Auris Nasus Larynx	6．最初と最後の頁 602-606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2017.01.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Suzuki M, Haginomori S, Terada T, Inui T, Ayani Y, Ozaki A, Kawata R, Yamamoto K	4．巻 38
2．論文標題 Large Intracavernous carotid artery aneurysm	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Otol Neutrotol	6．最初と最後の頁 e188-e189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MAO.0000000000001443.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 120
2．論文標題 顔面神経麻痺に対する電気生理学的検査	5．発行年 2017年
3．雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6．最初と最後の頁 1266-1267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3950/jibiinkoka.120.1266	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 203
2．論文標題 難治性の顔面神経麻痺の治療－私の工夫－	5．発行年 2017年
3．雑誌名 ENTONI	6．最初と最後の頁 62-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 86
2．論文標題 顔面神経麻痺－難治例の診断と治療	5．発行年 2017年
3．雑誌名 大阪府耳鼻咽喉科医会会報	6．最初と最後の頁 46-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Haginomori S, Ichihata T, Mori A, Kanazawa A, Kawata R, Tang H, Mori Y	4．巻 126
2．論文標題 Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity in Ramsay Hunt syndrome	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Laryngoscope	6．最初と最後の頁 E35-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.25441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Haginomori SI, Wada SI, Ichihara T, Terada T, Kawata R	4．巻 44
2．論文標題 A new electroneurography as a prognostic tool for marginal mandibular nerve paralysis after parotid gland surgery: A preliminary evaluation	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Auris Nasus Larynx	6．最初と最後の頁 602-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2017.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 櫟原崇宏、萩森伸一、菊岡祐介、金沢敦子、森　京子、和田晋一、河田　了	4．巻 36
2．論文標題 大阪医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診した顔面神経麻痺例の臨床統計	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Facial N Res Jpn	6．最初と最後の頁 109-111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 198
2．論文標題 治療から考える顔面神経麻痺の評価と診断	5．発行年 2016年
3．雑誌名 ENTONI	6．最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 萩森伸一	4．巻 86
2．論文標題 顔面神経麻痺-難治例の診断と治療	5．発行年 2017年
3．雑誌名 大阪府耳鼻咽喉科医会会報	6．最初と最後の頁 46-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Ozaki Akiko、Haginomori Shin-Ichi、Ayani Yusuke、Ichihara Takahiro、Inui Takaki、Jin-nin Tsuyoshi、Inaka Yuko、Kawata Ryo	４．巻 -
２．論文標題 Facial nerve course in the temporal bone: Anatomical relationship between the tympanic and mastoid portions for safe ear surgery	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Auris Nasus Larynx	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2020.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計17件（うち招待講演　3件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺～笑顔を取り戻すために～
３．学会等名 大阪医科大学令和元年秋季学術講演会
４．発表年 2019年

１．発表者名 菊岡祐介、和田將輝、鈴木　学、綾仁悠介、萩森伸一、河田　了
２．発表標題 水痘ワクチン接種後に不顕性感染から不全型Hunt症候群をきたした一例
３．学会等名 第350回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会
４．発表年 2019年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 シンポジウム７「顔面神経麻痺の治療と後遺症への対応」　予後診断
３．学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
４．発表年 2019年

１．発表者名 菊岡祐介、和田將輝、鈴木　学、綾仁悠介、萩森伸一、河田　了
２．発表標題 水痘ワクチン接種後に不顕性感染から不全型Hunt症候群をきたした一例
３．学会等名 第350回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会
４．発表年 2019年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺の診断と治療～笑顔を取り戻すために～
３．学会等名 大阪医科大学 令和元年 秋季学術講演会
４．発表年 2019年

１．発表者名 尾崎昭子、萩森伸一、稲中優子、綾仁悠介、野呂恵起、櫟原崇宏、河田　了
２．発表標題 大阪医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診した顔面神経麻痺例の臨床統計
３．学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
４．発表年 2018年

１．発表者名 綾仁悠介、萩森伸一、尾崎昭子、稲中優子、櫟原崇宏、河田　了
２．発表標題 顔面神経麻痺を伴った小児急性リンパ性白血病の１例ー診断および治療のピットフォールとその対策ー
３．学会等名 第41回日本顔面神経学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺の診断と治療ー笑顔をとり戻すために
３．学会等名 第31回大阪医大女医会 各科医療勉強会
４．発表年 2018年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺の診断と治療
３．学会等名 第64回宮崎県耳鼻咽喉科懇話会臨床セミナー（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺-評価と治療-
３．学会等名 平成30年度高槻市医師会耳鼻咽喉科部会講習会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Haginomori S, Ichihara T, Ayani Y, Terada T, Kawata R
２．発表標題 Varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity in Ramsay Hunt syndrome
３．学会等名 13rd International Facial Nerve Symposium（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺の診断と治療ーQOL改善のための総合診療
３．学会等名 平成29年大阪医科大学仁泉会広島県支部総会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 ウイルス性顔面神経麻痺の発症と診断・治療、そして今後の展望
３．学会等名 ウイルス性顔面神経麻痺研究会
４．発表年 2017年

１．発表者名 尾崎昭子、萩森伸一、綾仁悠介、櫟原崇宏、金沢敦子、河田　了
２．発表標題 顔面神経麻痺の臨床統計
３．学会等名 第27回日本耳科学会総会・学術講演会
４．発表年 2017年

１．発表者名 櫟原崇宏、萩森伸一、菊岡祐介、金沢敦子、森　京子、和田晋一、河田　了
２．発表標題 大阪医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診した顔面神経麻痺例の臨床統計
３．学会等名 第39回日本顔面神経学会
４．発表年 2016年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺の診断と治療～ヘルペスウイルスをめぐる最近の話題と難治例に対する総合診療～
３．学会等名 平成28年豊中市医師会第5回学術講演会
４．発表年 2016年

１．発表者名 萩森伸一
２．発表標題 顔面神経麻痺－難治例の診断と治療
３．学会等名 第115回大阪府耳鼻咽喉科医会講習会
４．発表年 2016年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究テーマ：顔面神経麻痺発症機序の基礎研究・予後評価の臨床研究
http://oto-osaka-med.jp/introduction/research-theme/

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	櫟原　崇宏 (Ichihara Takahiro) (20624240)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	和田　晋一 (Wada Shin-Ichi) (80784355)	香川県立保健医療大学・保健医療学部・准教授 (26201)	