

表4 髄液所見の鑑別

項目	外観	圧(側臥位) (mmH ₂ O)	細胞数 (/mm ³)	蛋白 (mg/dl)	糖 (mg/dl)	その他
正常	水様透明	70~180	5以下	15~45	50~80	Cl 血清値よりやや高く 120 mEq/l 前後
ウイルス性脳炎・髄膜炎	水様 (日光微塵)	正常~上昇	30~500 リンパ球, 単球	50~200	50~80	PCR, 各種抗体検査
細菌性髄膜炎	混濁, 膿性	200~600	500以上	50~1,000	0~20	塗抹・培養 ラテックス凝集反応
結核性・真菌性髄膜炎	水様 (日光微塵)	200~600	30~500 リンパ球, 単球	50~500	40以下	PCR, ADA*
脊髄炎	水様 (日光微塵)	正常	30~500 リンパ球, 単球	50~200	50~80	PCR, 各種抗体検査

髄液糖/血糖値比=0.6~0.8, *アデノシンデアミナーゼ

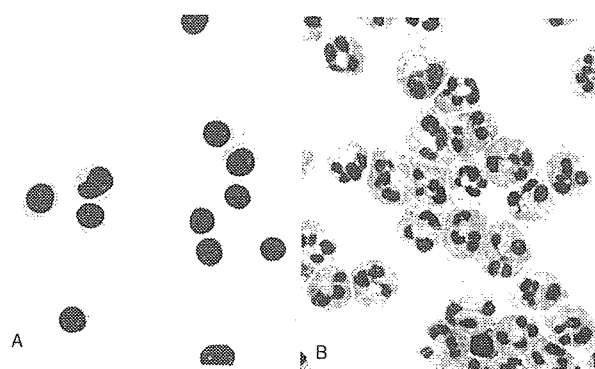


図3 髄液細胞所見

A:ウイルス性髄膜炎;リンパ球優位の反応, B:細菌性髄膜炎:多核白血球優位の反応. May-Giemsa 染色, ×400

性で診断が確定的である。急性期から回復期にかけて血清抗体価において4倍以上の上昇が得られれば診断的意義があるが、髄液でのIgM抗体の存在、IgG抗体の上昇、さらには髄腔内抗体産生を示唆する血清/髄液抗体価比の変化は髄膜炎をより直接的に反映した所見と考えられ、診断的価値が高い。

2. 細菌性髄膜炎(急性化膿性髄膜炎)

急性に発症し、悪寒、高熱、悪心、嘔吐、頭痛が出現する。項部硬直、Kernig 徴候、脳神経症状も出現し、しばしば意識障害を示す。起炎菌としてインフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌、成人においては肺炎球菌、高齢者ではグラム陰性桿菌、免疫低下時にはリステリア菌の頻度が高く、また、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などが増加している(表5)。

髄液検査では、髄液は混濁、ときに膿性、圧上

昇、多核白血球主体の細胞増加、蛋白増加、20 mg/dl 以下の糖減少、腫瘍壊死因子(TNF)- α 、インターロイキン(IL)-6の上昇がみられる。診断には髄液からの塗抹標本での原因菌の検出、培養が基本で、ラテックス凝集反応も用いられる。PCRも実用化している。なお、リステリア髄膜炎ではリンパ球・単球優位の細胞反応、糖値正常を示す。

3. 結核性髄膜炎

他臓器結核病巣から二次的に発生することが多い。亜急性の発症で特徴づけられ、頭痛、悪心、項部硬直、Kernig 徴候、脳神経麻痺などを示し、脳底髄膜炎(basal meningitis)が進行する。予後は不良で死亡率約30%、後遺症も30%にみられる。

髄液検査では圧は上昇し、日光微塵を呈し、リンパ球・単球優位の細胞数増加、蛋白増加、糖減少(血糖値の40%以下)、Cl値低下、アデノシン

表5 細菌性髄膜炎の発病年齢と起炎菌

発病年齢	起炎菌
新生児 (0~3か月)	大腸菌, B群連鎖球菌, リステリア, 黄色ブドウ球菌, 腸内細菌
乳幼児~青少年 (3か月~20歳)	インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 肺炎球菌
成人 (20歳以上)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌
老人 (60歳以上)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, グラム陰性桿菌, リステリア

デアミナーゼ(ADA)活性は増加することが多い。抗酸菌染色, 培養による陽性率は10~30%とされる。髄液からのPCR法による髄液中の結核菌ゲノムの検出が高く有用である。

4. 真菌性髄膜炎

一般的には亜急性に発症し, 前駆症状がなく, 頭痛, 悪心, 嘔吐, めまいなどで発症することが多い。項部硬直, Kernig 徴候, Brudzinski 徴候などの髄膜刺激徴候が約半数例で認められ, 動眼, 顔面神経麻痺などの脳神経麻痺, うっ血乳頭など脳圧亢進症状もみられる。原因菌にはクリプトコッカス, カンジダ, ムコール, アスペルギルスなどが挙げられるが, クリプトコッカス髄膜炎の頻度が最も高い。compromised host における日和見感染症として注目されているが, エイズでの本症の増加が著しい。

髄液所見には, 結核性髄膜炎と類似し, リンパ球優位の細胞数増加, 蛋白増加, 糖低下を示す。診断には, 髄液中の墨汁標本による検索, 同時にサブロー培地での培養, 抗原・抗体を検出するラテックス凝集反応が有用である。

5. その他の髄膜炎

髄膜癌腫症(癌性髄膜炎), 神経ベーチェット症候群, ライム病, フォークト・小柳・原田病, 寄生虫などがある。髄膜癌腫症の場合, 胃癌, 肺癌などからの髄膜播種である。髄液からのパニコロー染色で腫瘍細胞を検出し, 診断を確定できる。ベーチェット病, フォークト・小柳・原田病などではしばしば髄膜炎を合併する。前者では多核白血球優位の髄液細胞反応で, 後者においてはリンパ球優位の細胞がみられる。寄生虫による髄膜炎では, 髄液での好酸球増加, IgE 増加がみられる。

表6 ウイルス性脳炎の病因ウイルス

1. RNA ウイルス コクサッキー A, B, エコー, 日本脳炎, ムンプス, 麻疹, 風疹, 狂犬病, インフルエンザ A, B, HTLV-1, HIV
2. DNA ウイルス 単純ヘルペス 1, 2, 水痘・帯状ヘルペス, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr, HHV-6, アデノ

ライム病はスピロヘータの *Borrelia burgdorferi* によって起こる。皮膚紅斑と顔面神経麻痺, 髄膜炎などが出現する。ウイルス性髄膜炎に類似した髄液所見を示す。

このほか, MRI 所見で捉えられる機会が多くなった病態として, 肥厚性脳硬膜炎の報告が増加している。硬膜の肥厚が特徴的で, 一部造影効果を示し, 副腎ステロイドが有効とされる。髄液所見では軽度の細胞数増加, 蛋白増加がみられる。

脳炎・脊髄炎における髄液所見^{1,6,7)}

1. 単純ヘルペス脳炎

主として単純ヘルペスウイルス(HSV 1型, 口部ヘルペス)による。成人の単純ヘルペス脳炎は, 年間100万人に1人, 約300~400例の発症とされる。脳炎を起こすウイルスを表6に示す。他のヘルペスウイルスとして, 水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV), Epstein-Barr virus, サイトメガロウイルス(CMV), ヒトヘルペスウイルス6, 7(HHV-6, 7)などがあるが, 共通してヒトに潜伏感染を起こし, 皮膚・粘膜, 神経系感染症を引き起こす。単純ヘルペス脳炎では, 側頭葉・大脳辺縁系が好発部位であり, 意識障害, 痙攣発作, 記憶障害などの頻度が高い。PCR, MRI の導入によって軽症例, 急性散在性脳脊髄炎(ADEM), 脳幹脳炎, あるいは再発・慢性型など多様な臨床像が捉えられている。最近, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の報告が増加しているが, 単純ヘルペス脳炎, 傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトラムを組む新しい辺縁系脳炎の亜型と考えられている。

ヘルペス脳炎の髄液検査では, 出血壊死病変に対応して赤血球, キサントクロミーがしばしば認

められる。細胞数増加、蛋白・IgG増加を示すが、原則として糖は、正常である。従来のウイルス培養検査の陽性率は低く、髄液からのPCRを用いてHSV DNA検出が有力な診断根拠となる。nested PCRが一般的であるが、定量的なreal-time PCRなども実用化している。

血清CF抗体価の4倍以上の上昇、髄液のEIA IgMの存在、EIA IgG抗体の上昇、血清抗体/髄液抗体比20以下、抗体価指数 >1.91 などの髄腔内抗体産生を示唆する所見は診断根拠になる。しかし、髄腔内抗体産生は発症10日以降に現れる。発症早期の髄液抗体による診断は、one pointでの酵素抗体(EIA)IgM、IgGで判断されている。

2. 日本脳炎、二次性脳炎、急性散在性脳脊髄炎など

日本脳炎は、わが国では年間数例と稀な病気となっているが、2002年8月から9月にかけて西日本で6名の流行がみられた。発熱、意識障害、頭痛・項部硬直などの髄膜刺激症状、固縮、振戦、不随意運動などの錐体外路徴候の頻度が高い。日本脳炎ウイルスは、アメリカで猛威を振っている西ナイル熱・脳炎の起因ウイルスである西ナイルウイルスとは遺伝学的に近縁でフラビウイルス群を形成し、臨床的にも日本脳炎と西ナイル脳炎とは共通性がみられる。

髄液細胞増加を認め、蛋白増加、糖値はむしろ高値を示す傾向にある。血清CF、赤血球凝集抑制価(HI)の4倍以上の上昇、髄液からのウイルス分離、逆転写酵素を用いたreverse transcription(RT)-PCR、ELISA IgM抗体陽性で診断を確定できる。

麻疹、風疹、ムンプスなどに伴って意識障害、痙攣を認める場合、二次性脳炎が考えられる。髄液所見は、リンパ球優位の細胞増加、蛋白増加、糖正常を示す。急性散在性脳脊髄炎(ADEM)は、ウイルス感染後、ワクチン後、特発性に分類されているが、いずれも意識障害と下肢麻痺など散在性の症候を示す。ウイルス性脳炎と類似の髄液所見を示すが、ミエリン塩基性蛋白の増加、サイトカインでのTNF- α 、IL-10の増加がみられる。

インフルエンザ脳症・脳炎：わが国において、1989～90年流行シーズン以降、各地でインフル

エンザ流行期に一致した、小児のインフルエンザ脳症・脳炎の報告が続いている。ほとんどが5歳以下の小児の疾患であるが、類似の成人例の報告もある。インフルエンザ脳症・脳炎の髄液所見では、多くの症例で細胞数増加はなく、脳症型が多い。IL-6が著明な増加を示し、脳症の病態との関与が推論されている。

3. HIV脳症

エイズの発症は、human immunodeficiency virus(HIV)に感染して平均10年後に起こる。認知障害、行動異常、記憶障害などを呈す。HIV脳症は、エイズの経過中にhighly active antiretroviral therapy(HAART)療法が導入され10%前後と減少傾向にある。また、エイズ患者における原虫、ウイルスなどによる日和見感染症では、トキソプラズマ脳炎、JCウイルスによる進行性多巣白質脳症(PML)、クリプトコッカス髄膜炎などの頻度が高い。

髄液所見では、細胞数の軽度増加、蛋白の増加がみられるが、特異的なものではない。トキソプラズマ、中枢神経原発悪性リンパ腫の鑑別、PMLの診断にはPCRが有用である。

4. 神経梅毒

無症候性梅毒、髄膜血管型(髄膜炎、血管炎、脊髄型)、実質型(進行麻痺、脊髄癆)に分類されている。最近の傾向では実質型神経梅毒より髄膜血管型が増加している。梅毒血清反応は脂肪抗原を用いる諸方法、ガラス板法、凝集法(serologic test for syphilis; STS)と梅毒スピロヘータを用いる間接赤血球凝集反応(*Treponema pallidum* hemagglutination; TPHA)と蛍光トレポネーマ抗体吸収反応(fluorescent treponema antibody absorption; FTA-ABS)を行う。

髄液所見は、髄液細胞は $50\sim 300/\text{mm}^3$ に増加し、リンパ球を主体とする。蛋白も $40\sim 300\text{ mg/dl}$ と中等度に増加し、糖は正常である。血清・髄液の梅毒反応陽性が診断の決め手になる。

5. プリオン病

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を中心とするプリオン病は、異常型プリオン蛋白の増幅が原因とされる。急速に進行する痴呆、ミオクローヌスなどで特徴づけられるが、急性脳炎と異なり、発熱、髄液細胞増加などの炎症所見を欠く。孤発

性、遺伝性、感染性に分けられているが、多くは孤発例 CJD である。感染性には、硬膜移植後などの医原性 CJD が多く、最近、わが国でも狂牛病関連の変異型の報告がみられた。

髄液所見では、軽度の蛋白増加が指摘されているが、細胞数、糖値は正常である。14-3-3 蛋白、neuron specific enolase(NSE)、S100 蛋白、タウ蛋白の上昇は診断的に有用とされる。

6. 脊髄炎

古くはポリオなどが多かったが、最近では HSV 2 型、水痘・帯状疱疹ウイルスなどによる。アトピー性脊髄炎、多発性硬化症などの脱髄性疾患が鑑別上問題になる。発熱、背部痛、下肢脱力、排尿障害などで発症し、急性あるいは亜急性の脊髄横断症状を示す。MRI において脊髄の腫大、異常信号病変などが見出される。

髄液所見では、細胞数、蛋白増加、IgG の上昇、糖は正常であることが多い。human T lymphotropic virus I(HTLV-I)による脊髄症

(HAM)では、亜急性の痙性脊髄麻痺を主徴とし、HTLV-I に対する血清・髄液抗体価の高値を示す。アトピー性脊髄炎では髄液での好酸球増加、IgE 増加がみられる。多発性硬化症との鑑別には、IgG インデックス、オリゴクローナルバンド陽性、ミエリン塩基性蛋白の増加などを指標としている。

文 献

- 1) 特集：脳脊髄液。Clin Neurosci 21: 864-950, 2003
- 2) 加地正郎, 庄司紘史編：髄液検査法。朝倉書店, pp 128-168, 1985
- 3) 庄司紘史：脳脊髄液。標準神経病学(水野美邦, 栗原照幸編)。医学書院, pp 425-429, 2000
- 4) Fishman RA: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system, 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 63-72, 1992
- 5) 特集：脳の感染-update。Clin Neurosci 15: 15-53, 1997
- 6) 神経感染症の克服をめざして。臨床神経学 44: 845-856, 2004
- 7) 特集：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—その I。神経内科 59: 1-56, 2003

お知らせ

お知らせ

第 9 回 EBM・臨床疫学ワークショップ開催

京都大学医学研究科医療疫学、オーストラリアニューキャッスル大学臨床疫学・統計学センター(CCEB)と NPO 健康医療評価研究機構(iHope International)共催による「第 9 回 EBM・臨床疫学ワークショップ」を、来る 5 月 21 日と 22 日に京都芝蘭会館別館で行います。講義と、小グループによる体験的なセッションを用意しています。

開催日 2005 年 5 月 21 日(土)、22 日(日)
9:00~19:00(懇親会を含む)

場所 京大芝蘭会館別館(予定)
(他の施設を使用する可能性があります)
(URL: <http://www.shirankai.or.jp/facilities/guide/index.html>)

テーマ

- I. 5 月 21 日(土) 質的研究の方法論と実際 Qualitative Research
- II. 5 月 22 日(日) 医療の質測定・改善研究の方法と実際 Quality Improvement in Healthcare

共催 京都大学医学研究科 医療疫学分野, ニューキャッスル大学教授: 臨床疫学・統計学センター(CCEB), NPO 健康医療評価研究機構(iHope International)

後援 京都大学医学研究科 社会健康医学系専攻
ファシリテーター

Bob Gibberd(Newcastle 大学医学部助教授)/Jon Adams(Newcastle 大学医学部講師)/福原俊一(京都大学医学研究科教授)/Joseph Green(東京大学医学系研究

科講師)/萱間真美(聖路加看護大学教授)等 7 名程度
定員 各テーマ最大 30 名(最低 15 名より開催)

対象 テーマに興味のある医師・歯科医師・薬剤師・看護師・コメディカル・学生(医学部 5 年以上, 大学院生)・院生などの医療関係者

参加費 一般: 1 日 12,000 円, 2 日間 20,000 円
CCEB 通信教育受講生・学生: 1 日 8,000 円,
2 日間 15,000 円

使用言語

英語。限定的に日本語も使用(1 週間位前に英文資料の一部をお送りしますので目をお通し下さい。)

申込方法

申し込み用紙に必要事項を記入し、EBM ワークショップ準備室までメールか FAX でお送り下さい。

募集期間 2005 年 4 月 1 日(金)~5 月 6 日(金)

申し込み多数の場合には選考させていただきます。受付が可能な場合はメールでご連絡を差し上げます。その後参加費を指定の銀行口座にお振込み下さい。

問い合わせ先

Newcastle 大学 CCEB 通信教育日本事務局内
EBM ワークショップ準備室

FAX: 03-3264-1774 E-mail: cceb@i-hope.jp

iHope ホームページ(URL: <http://www.i-hope.jp/>)
「セミナー・研修会案内」から申込書をダウンロードできます。

脳の感染症の最近のトピックス

庄司 紘史

■ はじめに

髄膜炎・脳炎は常に古くて新しい重要な問題である。ウイルス学、細菌学、病原診断、治療の進歩に伴って大きな変貌がみられ、グローバル化と共に、予期しない新たな神経感染症が出現してくる可能性がある。1996年に発足した日本神経感染症研究会は2003年度より学会へ移行し、主要テーマに髄膜炎、脳炎・脳症、エイズ脳症、プリオン病を取り上げ、神経内科、内科、小児科、神経ウイルス学領域の研究者の交流の場を設け、一方では単純ヘルペス脳炎のガイドラインを制定し、社会的なニーズにも応えようとしている¹⁾。神経ウイルス、神経免疫、感染症、獣医学等の関連学会との連携を強化して発展することが期待される。

本稿では、各論と重複しない程度にいくつかのトピックスを取り上げてみたい。

■ 細菌性髄膜炎

細菌性髄膜炎は緊急を要する髄膜炎であるが、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) やメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) 菌による細菌性髄膜炎が増加しており、バンコマイシンやカルバペネムを使用する症例が増加している。一方、前医ですでに抗生剤が投与されている partially treated bacterial meningitis が少なくないが、起炎菌の検出率の低下が問題となっている²⁾。塗抹・培養での陽性率が下がり、PCR では検出率が高く普及が期待される。また、不必要なアシクロピルの併用を避けられるかも問題となるが、CRP 2.0 mg/dl 以上が鑑別上有用とされる。小児に対しては副腎ステロイドの併用は確立しているが、成人細菌性髄膜炎に対しデキサメタゾンの併用療法が、無作為二重盲検試験で転帰に有効と報告されている。

■ 単純ヘルペスウイルス 2 型 Mollaret 髄膜炎

本邦においても herpes simplex virus (HSV) 2 型再発性髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎) の報告が相次いでいる。HSV 2 型株の再活性化とともに神経親和性が強くなり髄膜炎をおこしやすくなるのか、抗体産生、あるいは免疫回避などの宿主側の要因によるのか議論がある。HSV 2 型の性器ヘルペスの再発予防に抗ヘルペス薬の長期抑制療法の保険適応が申請されているが、性器ヘルペスは発症より 1 年間再発の危険性が高く持続的な抗ヘルペス薬の少量抑制療法が推奨されている。性器ヘルペスの再発抑制により、髄膜炎の再発が抑制されるか否かは今後の検討課題である。我々が経験した HSV 2 型 Mollaret 髄膜炎症例では、性器ヘルペスの再発時、あるいは激しい頭痛に気付いた際、患者自身がアシクロピルの経口投与、あるいは点滴静注を開始する方法をとっている³⁾。

しょうじ ひろし 久留米大学教授/第1内科(神経内科)

0289-0585/05/¥500/論文/JCLS

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

単純ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルを組む新しい subgroup と考えられており、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)、非ヘルペス性辺縁系脳炎などの名称で報告されている。主たる病態、原因は同定されていないが、ウイルス感染などを引き金とした免疫学的機序が有力である。病態、位置づけなどをめぐり、活発な展開をみている。

最近、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の急性辺縁系脳炎の報告が増加している。移植後などの免疫不全状態において発症しており、ALEにおける健常者での発症とは異なると考えられるが、海馬脳症 hippocampal encephalopathy とも呼ばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。通常、移植後に HSV, varicella-zoster virus (VZV) 感染予防にアシクロビルが投与され、cytomegalovirus 感染にはガンシクロビルが投与される点で、ヘルペスウイルス群の中でも Epstein-Barr virus, HHV-6 の再活性化の頻度が高いことが予想されている。併せて HHV-6 の場合、脳への潜伏感染時より大脳辺縁系と親和性の強いことが推論される。一方、湯浅らは、急性可逆性辺縁系脳炎 ARLE からグルタミン酸受容体 GluR ϵ 2 抗体を検出し、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎と呼ぶことを提唱した。周辺疾患には、亀井らは若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(AJFNHE)として、精神症状を主徴とした、急性発症し、重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過がよい一群の症例の存在を報告している。

日本脳炎・西ナイルウイルス脳炎など

日本脳炎は2002年8月～9月にかけて、広島、岡山など中国地区において6症例の流行がみられた⁵⁾。毎年夏から秋にかけて日本脳炎ウイルス保有蚊・ブタの発生が西日本を中心に報告されており、日本脳炎ウイルスに対する免疫がないか低下した人にとっては、依然として脅威であることを示している。平均年齢は67.5歳、8月から9月にかけての発症であったが、2例は9月中旬過ぎの発症と従来と比べ遅い発症であった点も注目される。2例からウイルス分離がなされ、その1例では genotype III(古典株)と同定

された。1990年あたりの福岡県久留米地区での流行との致命率、病像の差異、MRI等検査所見の差異を比較すると、今回の流行は致命率を含め重篤であり、神経学的所見においては、2例で常同行為が残存した。流行の年度により神経学的所見、画像所見などに差異がみられるのか、それらがウイルス株によるかなどは今後の検討を必要とする。

一方、西ナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病であるが、1999年ニューヨークに発生しアメリカ全土に拡大し大きな脅威となっている。日本への侵入も懸念されている。2002年8月～9月ニューオーリンズの西ナイルウイルス脳炎16例の解析⁶⁾では、髄膜炎5例、脳炎8例、弛緩性麻痺例3例に病型分類されているが、これらの病型はオーバーラップし、臨床的には、不随意運動、パーキンソニズムの頻度が高く、画像所見において視床、大脳基底核病変を中核としており、日本脳炎との共通性がみられる。

Creutzfeldt-Jakob 病

最近、わが国でも狂牛病関連の変異型の報告はみられたが、硬膜移植後の Creutzfeldt-Jakob 病は90例以上にのぼる。Creutzfeldt-Jakob 病は一旦発症すると致死的な疾患として恐れられているが、多くの孤発例を含めたプリオン病の治療薬の開発が精力的に模索されている。堂浦ら⁷⁾は in vitro において抗マalaria薬であるキナクリンが培養スクレイピー感染神経神経芽細胞腫において PrP^{sc} の蓄積を抑制すると報告しているが、キナクリン、さらには抗凝血薬ベントサンポリサルフェートの患者への臨床試験が実施されている。

文 献

- 1) 日本神経感染症学会. 単純ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection. 2005; 10: 78-87.
- 2) 亀井 聡. 細菌性髄膜炎: 起炎菌の検出方法と治療の進め方. 臨床神経学. 2004; 44: 846-8.
- 3) Sato R, Ayabe M, Shoji H, et al. Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret's meningitis). J Infect. 2005. in press.
- 4) 庄司敏史. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の最近の動き. Neuroinfection. 2005; 10: 41-3.
- 5) Ayukawa R, Fujimoto H, Ayabe M, et al. An unexpected outbreak of Japanese encephalitis in the Chugoku district of Japan, 2002. Jpn J Infect Dis. 2004; 57: 63-6.
- 6) Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. JAMA. 2003; 290: 511-5.
- 7) 堂浦克美. プリオン病: 遺伝子異常と臨床像・病理像および治療薬開発の展望. 臨床神経学. 2004; 44: 855-6.

〈シンポジウム〉非ヘルペス性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き

庄司 紘史

要旨：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）は両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示し、ウイルス学的にherpes simplex virus (HSV)-1, -2感染が否定される急性脳炎であるが、約50例の報告例が集積されている。一方、腫瘍に関連したALE症例、骨髄移植後のhuman herpesvirus 6 (HHV-6)の再活性化による症例、自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎などの類縁疾患群が報告されてきた。さまざまなウイルス感染、自己免疫疾患などを引き金とした感染・免疫学的機序を成因とする考え方が有力である。本学会において、急性可逆性辺縁系脳炎においてグルタミン酸受容体（GluR ϵ 2）抗体陽性、HHV-6関連の辺縁系脳炎の増加が明らかにされた。これらの最近の動きについて言及した。

(Neuroinfection, 10 : 41—43, 2005)

Key words：急性辺縁系脳炎，単純ヘルペス脳炎，ヒトヘルペスウイルス 6，グルタミン酸受容体抗体

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）は、ヘルペス脳炎を集積している中で精力的なウイルス学的検索においてもherpes simplex virus (HSV)へのpolymerase chain reaction (PCR), HSV抗体が陰性で、MRI上の病変が側頭葉内側—海馬・扁桃体にほぼ限局した症例群として見出された^{1)~3)}。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルを組む新しいsubgroupと考えられ、大脳辺縁系が感染・免疫の場になっていることが注目される。2002年11月国立国府台病院での、いわゆる非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会を経て多くのインパクトのある症例が集積され、腫瘍に関連した症例、自己免疫疾患に伴った症例などの類縁、あるいは周辺疾患を有することが判明してきた⁴⁾⁵⁾。2004年3月東京女子医大、脳のシンポジウムI「脳炎・脳症」における討論⁶⁾を踏まえ、本学会では概念の整理、病態、周辺疾患を含めたシンポジウムが企画され、シンポジストの先生方からその内容を本誌に寄稿頂いた。また、一般演題においても多くの新たな知見が追加され、本号に特集的にまとめることができた。本稿では、グルタミン酸受容体(GluR ϵ 2)自己抗体の介在仮説、human herpesvirus 6 (HHV-6)による海馬脳症などを中心にminireviewを試みたい。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の動き

2003年末までのALEと類縁疾患の報告は検索し得た範囲で約50例にのぼる。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎などの名称で報告されている。原著報告⁷⁾⁸⁾が相次ぎ、小児例の記載⁹⁾や一部教科書にも取り上げられるに至った。主たる病態、原因は同定されていないが、ウイルス感染などを引き金とした免疫学的機序が推論されている⁶⁾。ヘルペスウイルス群感染とスペクトルを組むがいずれのウイルスも主病因とは同定されていない。少数ながら、単純ヘルペス脳炎例において両側海馬病変をMRIで認めた症例⁶⁾やEpstein-Barr virus感染後のALEの症例¹⁰⁾、また、エンテロウイルス¹¹⁾、ワクチン後のALEの報告が続いている¹²⁾ (See also p74~77)。

最近、HHV-6の急性辺縁系脳炎の報告¹³⁾¹⁴⁾が増加している。移植後などの免疫不全状態において発症しており、ALEにおける健常者での発症とは異なると考えられるが、海馬脳症hippocampal encephalopathyとも呼ばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。Wainwrightら¹³⁾のHHV-6の幹細胞移植後の辺縁系脳炎5症例の報告では、髓

液所見を含め炎症所見がより軽微な特徴がある。3例において髄液からのHHV-6B PCR陽性で、HHV-6の再活性化の関与が強く疑われている。通常、移植後にHSV, varicella-zoster virus (VZV) 感染予防にaciclovirが投与され、cytomegalovirus感染にはganciclovirが投与される点で、ヘルペスウイルス群の中でもHHV-6の再活性化の頻度が高いことが予想される。

本号には、力丸ら¹⁵⁾ (See also p69~73) のALEの経過中にHHV-6による薬剤性過敏性症候群drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)を合併した1症例、頼高ら¹⁶⁾ (See also p88~93) の幹細胞移植後hippocampal脳症3症例の報告が掲載されている。力丸らは、ALEの発症1カ月後にフェニトインによるDIHSの1症例の記載と類似文献4例をreviewしているが、DIHSに随伴したHHV-6辺縁系脳炎とALEへの抗てんかん薬投与に随伴したDIHSでのHHV-6の再活性化がみられる2群に分類している。後者の場合も当初から肝障害を認め、HHV-6の関与が否定できないと述べている。併せて、急性脳炎に対し、フェニトインなどの抗けいれん薬は日常的に投与されており、時に遭遇し得る病態と思われる。一方、頼高らのhippocampal脳症は幹細胞移植後約4週後に現れ、HHV-6がPCRで検出されているが、剖検時にはPCR陰性で抗体反応も陰性であった。Graft versus host disease (GVHD)、シクロスポリンなどの薬剤による脳症などが画像的に後頭葉白質所見を示すものの鑑別困難とされた。宮腰ら¹⁷⁾ は非血縁者臍帯血移植後の中枢合併症にHHV-6B脳炎1例および海馬脳症3例を報告しているが、免疫抑制剤タクロリムス投与下ではみられず、シクロスポリンとの関連を示唆した。以上の報告を通覧して、HHV-6が脳への潜伏感染時より大脳辺縁系と親和性のつよいことが推論されよう。

根本・湯浅ら¹⁸⁾¹⁹⁾ (See also p44~46) は、急性可逆性辺縁系脳炎acute reversible limbic encephalitis (ARLE)の3例からグルタミン酸受容体GluR ϵ 2抗体を検出し、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)と呼ぶことを提唱した。NMDA型のGluR ϵ 2抗体は、記憶学習・シナプス可塑性などに関与するイオンチャンネル抗体で、難治性てんかんを主徴とするRasmussen 脳炎・小児の慢性進行性持続性部分てんかん症例で特異性が高い²⁰⁾²¹⁾。塩見ら²²⁾ は、特異な脳炎・脳症後のてんかんacute encephalitis with re-

fractory, repetitive seizure (AERRP, 粟屋・福山)においてGluR ϵ 2 IgM, IgG抗体陽性率の高いこと報告している。高橋は、辺縁系などの限局型脳炎ではGluR ϵ 2抗体による発症機序を、全脳炎型においては後遺症に関与する作業仮説を提唱し、治療の確立へ向けた全国研究組織を呼びかけている。新たな展開が期待される(研究班公募申請, 2004. 11)。臨床像の幅を示すものとして、てんかん重積の先行例や側頭葉てんかんを呈したALE例の報告例が散見されており²³⁾²⁴⁾。これらの症例においてGluR ϵ 2抗体陽性となれば、overlapしていく可能性があるものと思われる。Vincentら²⁵⁾ は可逆性辺縁系脳炎10例において、血清抗カリウムチャンネル抗体voltage-gated potassium channels (VGKC) 陽性例を報告しているが、GluR ϵ 2抗体陽性例との接点があるか否かに興味を持たれる。

周辺疾患には、亀井²⁶⁾²⁷⁾ (See also p62~68) は、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)として、精神症状を主徴とした、急性発症し、重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過がよい一群の症例の存在を提唱している。病態と関連して、サイトカインの変動はIL-6の軽度増加、IFN- γ は感度以下の所見で、GluR ϵ 2抗体、GluR δ 2抗体の陽性率が高い点が報告された。ALE, ARLEなどとの位置付けが問題となるが、AJFNHEは全脳型と考察している。

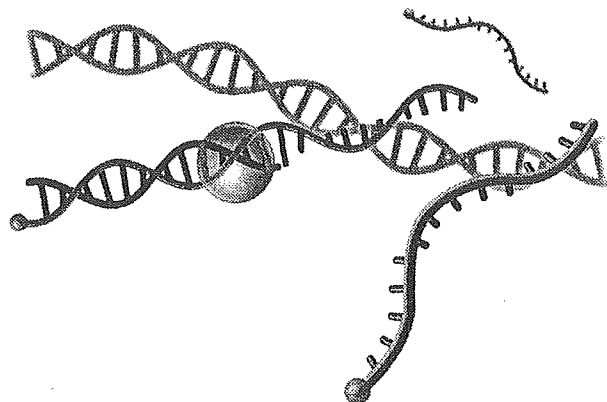
文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経学 34: 1083-1088, 1994.
- 2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al: Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Mult Scler 2: 83-87, 1996.
- 3) Shoji H, Koga M, Kusuhara T, et al: Differentiation of herpes simplex virus 1 and 2 in cerebrospinal fluid of patients with HSV encephalitis and meningitis by stringent hybridization of PCR-amplified DNAs. J Neurol 236: 526-530, 1994.
- 4) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—そのI 59: 1-56, 2003.
- 5) 「神経内科」特集 そのII 症例集 59: 112-194, 2003.
- 6) 庄司紘史, 綾部光芳, 酒井宏一郎: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経進歩 48: 821-826, 2004.

- 7) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の自検2例における髄液中サイトカインの検討. 臨床神経学 43 : 162—169, 2003.
- 8) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis. MRI findings and CSF cytokines. Intern Med 43 : 42—48, 2004.
- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 35 : 429—431, 2003.
- 10) 三木一徳, 竹尾一寿, 融 衆太, ほか: ganciclovirが著効した重症型辺縁系EBV脳炎の1例 (会). Neuroinfection 9 : 155, 2004.
- 11) 安部真彰, 坂田尚広, 木山真紀子, ほか: エンテロウイルスの関与が考えられた非ヘルペス性辺縁系脳炎 (会). Neuroinfection 9 : 160, 2004.
- 12) 大森博之, 池田徳之, 石原大二郎, ほか: インフルエンザワクチン接種後に生じた辺縁系脳炎の一例. Neuroinfection 10 : 74—77, 2005.
- 13) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol 50 : 612—619, 2001.
- 14) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al : Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. Ann Neurol 51 : 771—774, 2002.
- 15) 力丸満恵, 村上龍文, 荻原宏毅, ほか: HHV-6DNA陽性のhypersensitivity syndromeの経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. Neuroinfection 10 : 69—73, 2005.
- 16) Yoritaka A, Ohta K, Akiyama H, et al : Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stemcell transplantation. Neuroinfection 10 : 88—93, 2005.
- 17) 宮腰重三郎, 藤崎譲士, 湯池晃一郎, ほか: 非血縁者臍帯血移植後の中樞神経合併症 (会). Neuroinfection 9 : 149, 2004.
- 18) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 59 : 1—4, 2004.
- 19) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody mediated limbic encephalitis (AMED-ARLE). Neuroinfection 10 : 44—46, 2005.
- 20) 高橋幸利: Rasmussen脳炎と抗神経抗体. 神経内科 59 : 38—44, 2003.
- 21) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61 : 891—896, 2003.
- 22) 塩見正司, 石川順一, 戸川正生, ほか: 頻回のけいれんを伴う急性脳炎における辺縁系病変, 血清髄液ネオプテリン, 抗Glu ϵ 2抗体の検討 (会). Neuroinfection 9 : 105, 2004.
- 23) 橋本由紀子, 福島和子, 田野しのぶ, ほか: 側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科 58 : 55—59, 2003.
- 24) 岡本裕嗣, 橋口昭大, 黒野明日嗣, ほか: 記憶力障害, 痙攣発作が急速に進行したが予後良好であった非ヘルペス性脳炎の1例. 神経内科 59 : 149—154, 2003.
- 25) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al : Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 127 : 701—712, 2004.
- 26) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経進歩 48 : 827—836, 2004.
- 27) 亀井 聡: 若年女性に発症する非ヘルペス性脳炎の位置づけ. Neuroinfection 10 : 62—68, 2005.

単純ヘルペスウイルス感染症

庄司 紘史 (久留米大学医学部内科学第一講座教授)



P o i n t

- 皮膚・粘膜HSV感染症の軽症例では、アシクロビルを中心とした抗ウイルス薬の外用薬、中等症～重症例では内服あるいは点滴静注を必要とする。初感染、免疫不全、アトピー性皮膚炎など重症化する可能性があり、全身管理を含めた治療を行う。
- HSV-2型性器ヘルペスは再発を繰り返す特徴がみられるが、症状の有無にかかわらず、長期の抗ウイルス薬の抑制療法が新たに導入されている。
- HSV-1型脳炎などHSV神経感染症に対する抗ウイルス薬は、アシクロビルの点滴投与が第一選択である。遷延例に対しアラセナ-A(ビダラビン)の追加投与を行う。併せて、意識障害への気道確保、痙攣に対しては速やかに抗痙攣薬、頭蓋内圧亢進に対し脳圧降下薬の投与など十分な全身管理が重要である。HSV脳幹脳炎や脊髄炎においては免疫学的機序も推定されており、副腎ステロイドの併用が一般的である。
- 脳炎を含む新生児ヘルペスは重篤で致死率が高く、抗ウイルス薬の長期高用量が推奨されている。

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV) には1、2型の亜型があり、皮膚・粘膜感染症の病型は歯肉口内炎、性器ヘルペスなど多彩である。初感染には、乳幼児期に唾液などを介してHSV-1に感染する例、思春期以降に性行為を通じてHSV-2に感染 (sexually transmitted disease ; STD) する例がある。再感染としては潜伏感染後の再活性化による再燃と、新たなHSV株による再感染とがある。性器ヘルペスなどは頻回に再発を繰り返し患者を悩ませるが、長期の抗ウイルス抑制療法が保険適応になる予定である^{1,3)}。

一方、神経感染症-急性脳炎は、主としてHSV-1型による。HSV-2型による神経感染は新生児の急性脳炎を除いて急性の脊髄炎・髄膜炎がよく知られている。HSV-1型による急性脳炎は側頭葉・大脳辺縁系を好発部位とするが⁴⁾、抗ウイルス薬の導入により本症の致死率は約10%になり、約30%に社会復帰例がみられるようになった。しかし、生存例の多くで健忘、記憶力障害⁵⁾、人格障害などの後遺症が残り、家庭あるいは社会復帰の困難な例も少なからず存在し、なお脅威として残っている。

本稿では皮膚・粘膜HSV感染症、HSV神経感染症を中心に、抗ウイルス療法について言及する。

単純ヘルペスウイルスの概略

HSVは α 群ヘルペスウイルスに属し、血清学的に1、2型に分けられる。HSVのゲノム構造は152kbの線状2本鎖DNAからなり、分子量は95~100×10⁶Daである。1つのDNA分子は、L・Sの2成分が共有結合で結びついた構造で、L・Sの互いの向きにより、4つの異性体ができる。ウイルス粒子はウイルスDNAを含むコア、カプシド、テグメントおよび糖蛋白からなる。ウイルス粒子内では、HSV DNAは線状分子として存在する。細胞への感染後、線状HSV DNA両端の α 配列が結合し、環状DNAとなる。その後、rolling-circle型DNA複製を行い、単位長さのHSV DNA(ゲノム)が α 配列のところで切断され、ウイルス粒子に包み込まれる(図1)⁶⁾。

HSVの感染様式であるが、三叉神経領域(主にHSV-1型)、坐骨神経領域(主に2型)の皮膚、粘膜から侵入し、局所で初感染(顕性感染)あるいは不顕性感染を起こし、その後感覚神経末端から軸索内を上行して、神経節に達し神経細胞に潜伏感染すると一般的に考えられている。潜伏感染したHSVは、発熱、ストレス、月経、宿主の免疫能の低下などにより再び増殖を開始し(再活性化)、再発(回帰発症)を起こす。ヘルペス脳炎の発症機序であるが、HSVは上気道感染に続いて嗅神経経路で侵入し、血行性に好発部位である大脳辺縁系を侵襲すると考えられている。一方、成人・高齢者の単純ヘルペス脳炎の発症については、HSVの三叉神経節での潜伏感染、さらには側頭葉、前頭葉、海馬など中枢神経系での潜伏感染が指摘されており、これらの潜伏感染からの再燃機序が有力である⁷⁾。

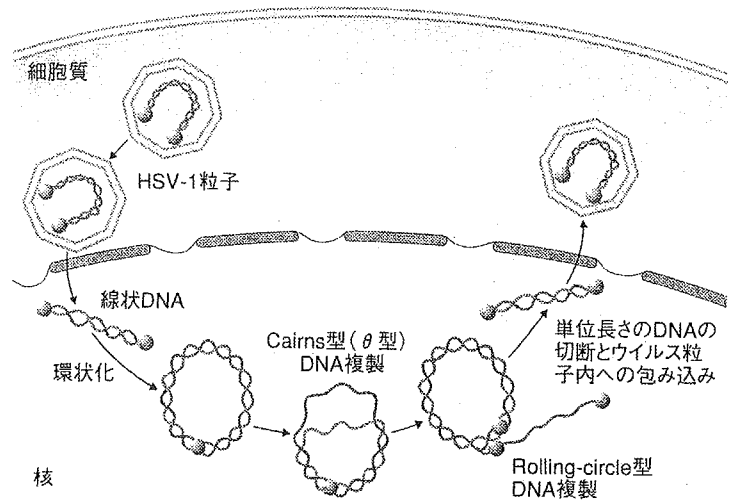


図1 HSV DNAの複製(文献6より引用)

疫学・臨床像

1. HSV皮膚・粘膜感染

初感染の多くは不顕性感染であるが、発熱、倦怠感、リンパ節腫脹を伴い重篤化する場合もある。臨床病型には、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、ヘルペス性瘰癧、歯肉口内炎、Kaposi水痘様発疹症などがある。初感染後、神経節に潜伏感染し、発熱、ストレス、月経などを契機に再発を繰り返す。性器ヘルペスはSTDとして伝播し、精神的にも患者への苦痛が大きい。診断には水疱からのギムザ染色によるウイルス性巨細胞の確認(Tzanck test)、モノクローナル抗体を用いたウイルス抗原の検出、PCRでのウイルスゲノムの検出が有用である。HSV-1、2型の識別はPCRでの制限酵素切断パターンか、ELISAでの抗体型別がポイントである。

2. HSV神経感染症

HSV-1型脳炎の発症頻度は、わが国では年間100万人に2.9名、300～400例の発生とされているが、北米では年間50万人に2名の発症率になっている⁸⁾。

臨床像は発熱、髄膜刺激症状、せん妄を含む意識障害、痙攣発作、幻覚、記憶障害などが中核をなす。髄液所見では圧上昇、リンパ球優位の細胞増加、蛋白増加、糖正常を示す。病原診断では髄液からのPCR法を含む病原検索、血清、髄液の補体結合反応(CF)、酵素抗体法(EIA)などの抗体価検査がポイントになる。

病型に関しては、われわれの施設での1990～1999年にかけての96例の臨床病型は、56例(58.3%)が神経学的所見や画像から側頭葉・辺縁系と位置づけられ主体をなしていたが、びまん性脳炎8例(8.3%)、脳幹脳炎5例(5.2%)、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis; ADEM)6例、脊髄炎5例、髄膜炎9例など多彩な病型が見出された⁹⁾。致命率は約10%、社会復帰率が30%にのぼるが、生存例でしばしば重篤な後遺症が残存する。本症の後遺症では健忘の頻度が高いが、健忘には前向性健忘を主体に、脱抑制的言動などの前頭葉の機能低下の関与が指摘されている¹⁰⁾。

HSV-2型による新生児ヘルペスは主として産道感染による全身型と局在型に分けられているが、いずれも脳炎を含む病型で致命率がきわめて高い。成人例では性器ヘルペス感染に伴った髄膜炎、脊髄炎が一般的である。一方、AIDSの日見感染としてHSV-2型による急性脳炎、壊死性脊髄炎などの報告が続いている。治療はHSV-1型脳炎に準じる。

各抗ヘルペスウイルス薬の作用機序

1975年、DNAポリメラーゼ阻害薬であるアラセナ-A(ピダラビン)は、点滴静注による全身投与が可能な抗ヘルペス薬として最初に実用化された。

アシクロビル(acyclovir; ACV)は、HSV、水痘-帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus; VZV)のチミジンキナーゼ(TK)により効率よく一リン酸化(MP)され、細胞由来の酵素により二リン酸化(DP)、三リン酸化(TP)されてACV-TPとなる。しかし、細胞由来のTKではほとんど一リン酸化されない。ACV-TPはデオキシグアニン三リン酸(dG-TP)と拮抗的に作用してそのDNAへの取り込みを抑え、代わりにヘルペスウイルスのDNAに取り込まれ、HSV・VZVウイルス由来のDNAよりポリメラーゼを阻害する。ACV-TPは細胞由来のDNAポリメラーゼに対してほとんど阻害作用を示さないので、HSV・VZVに対して選択性の高い薬剤である(図2)^{11,12)}。頻度の多い副作用として肝機能障害があるが、継続投与が可能である。腎障害のある患者では、振戦、脳症などの中樞神経系副作用の発現頻度が高く、注意を必要とする。

ACVのプロドラッグであるバラシクロビル(valaciclovir; VCV)は、ACVを塩酸バリンでエステル化させたものであり、内服による吸収効率が高い。従来のACV経口薬が1日5回投与であったのが、1日2回投与での経口治療を可能とした。ACV点滴静注に続いて補うことも可能となっている。

ファンシクロビルもVCVと同じく吸収効率が高いことが知られている。一方、ワクチンに関しては潜伏感染や、癌化などの懸念より弱毒ワクチン

でなく、糖蛋白ワクチン、遺伝子工学を応用したワクチンが追求されている¹³⁾。

ウイルス薬の使い方とそのポイント

1. HSV皮膚・粘膜感染

ACVを中心とした抗ウイルス薬を使用する。軽症例では外用薬、中等症～重症例では内服あるいは点滴静注を必要とする。初感染、免疫不全、アトピー性皮膚炎などでは重症化する可能性があり、全身管理を含め治療方針を立てる。

- 処方例1：ACV軟膏（5%）、1日3～4回塗布。
- 処方例2：ACV（200mg）5錠、5×、またはVCV（500mg）2錠、2×、5日間。
- 処方例3：ACV注（250mg）、5mg/kg、1日3回、5～7日間。

HSV-2型性器ヘルペスなどは、初感染後再発を繰り返す特徴がみられる。抗ウイルス薬による長期の抑制療法が保険適応になる見通しである。再発型性器ヘルペスには、投薬別に、①再発時のepisodic therapy、②患者主導のpatient initiated therapy、③長期のsuppressive therapyの3つがある³⁾。①は現在の通常の再発した際の治療であるが、発症から投薬までに時間がかかり、十分な効果が得られないことがある。②は患者自身の自覚症状に基づいて、事前に処方された薬剤を前駆症状の段階で服薬を開始する方法である。皮疹消失、疼痛治癒などが短縮できる可能性が指摘されている。③の長期の抑制療法ではパートナーへの伝播リスクの抑制効果も期待され、VCV（500mg）1錠、1日1回が推奨されている。

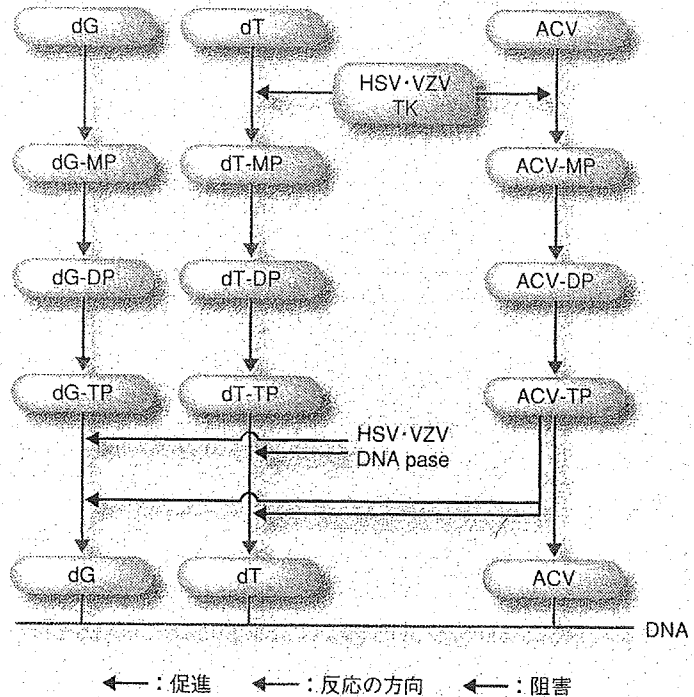


図2 抗ウイルス薬の作用機序：ACVの選択毒性の機構（文献11より引用？）
 dG：デオキシグアノシン、dT：デオキシチミジン、MP：一リン酸、DP：二リン酸、TP：三リン酸、HSV：単純ヘルペスウイルス、VZV：水痘-帯状疱疹ウイルス、TK：チミジンキナーゼ、ACV：アシクロビル。

2. HSV神経感染症（ヘルペス脳炎の治療指針、2005）

HSV-1脳炎に対する治療は、ACVの点滴投与が第一選択である（表1）¹⁴⁾。

- 処方例：ACV 10mg/kg、1日3回、1時間以上かけて点滴静注、14日間。

副作用としてはGOT、GPTなどの一時的軽度上昇、継続投与可能で、結晶析出による腎障害

1. 一般療法：気道の確保、栄養維持、二次感染の予防
2. 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与
①単純ヘルペス脳炎[「疑い例」]の段階で抗ウイルス療法を開始する* アシクロビル10mg/kg、1日3回1時間以上かけて点滴静注、14日間† 重症例ではアシクロビル20mg/kgが使用されることもある* 遷延・再発例には1クール追加する ②アシクロビル不応例にはピタラシンの使用が勧められる ピタラシン15mg/kg、1日1回点滴静注、10～14日間 単純ヘルペス脳炎が否定された段階で抗ウイルス療法を中止する
3. 痙攣発作・脳浮腫の治療
①痙攣発作にはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインの静注、筋注を行う ②痙攣重積には呼吸管理下でミダゾラム、ベンゾバルビタールなどの持続点滴を行う ③脳浮腫に対してはグリセロール、マンニトールの点滴静注
4. その他
脳幹脳炎、脊髄炎に対しては、抗ウイルス薬に加えて副腎皮質ステロイドの併用を考慮する

表1 主としてHSV-1による単純ヘルペス脳炎の治療方針（成人）（文献14より引用）

*：「疑い例」の段階で治療を始めた場合でも、診断確定のための検査を怠ってはならない。

†：アシクロビルの投与にあたっては、ショック、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー様症状、DIC、汎血球減少症、意識障

害や虚脱、錯乱などの脳症、急性腎不全などの副作用に注意する必要がある。

§：アシクロビルの1日薬用量を超えるため、インフォームドコンセントに留意し、家族/患者の同意を得られたときに増量する。

を防ぐため1時間以上かけて点滴静注を行う。逆に腎障害のある患者では血中濃度が異常に高くなることが予想され、ときに脳症などを引き起こす。用量の減量など慎重に投与する。

併せて、意識障害への気道確保、痙攣に対しては速やかに抗痙攣薬、頭蓋内圧亢進に対しては脳圧降下薬の投与など十分な全身管理が重要である。痙攣発作にはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインの静注、筋注、痙攣重積には呼吸管理下でジアゼパム、ミダゾラム（2～3g/日）の持続点滴投与を行う。脳浮腫に対しては10%グリセロール500mL/日を点滴投与する。

意識障害、発熱などの遷延する症例に対して

はアラセナ-Aを10日間追加する。白血球、血小板の減少、GOT、GPTの上昇などに注意する。アラセナ-A 1日量15mg/kg、5%ブドウ糖、またはソリタなど約750mLに溶解させ、10日間点滴静注を行う。

HSV脳幹脳炎、脊髄炎では免疫学的機序の存在が推定されており¹⁵⁾、副腎皮質ステロイドが併用される施設が多い。成人のヘルペス脳炎例ではADEMとの鑑別診断が困難な場合があるが、HSV関連ADEMあるいはADEM例に対しては副腎皮質ステロイドを併用する。副腎皮質ステロイドの併用効果には、実験的にもアシクロビルの抗ウイルス作用に悪影響を与えることはないことが

明らかにされており、成人の臨床例において抗浮腫効果が期待でき、有用性も考えられるという成績が出されている^{16,17)}。

国際ヘルペス治療フォーラム (IHMF) のヘルペス脳炎診断・治療のガイドラインが公開されている¹⁸⁾。診断面では、髄液からのPCRが第一選択の診断的技法であり、陰性の場合、病期と併せ判断されるべきで、髄腔内抗体産生は遅れて出現することに留意する。ACV 10mg/kg、8時間毎の点滴静注、14～21日間投与が推奨されている。治療の終了はPCR増殖ウイルスの消失で判断されている。VCVの経口投与の追加などが現在検討されている。

新生児ヘルペスは、時に脳を含む多臓器播種性感染症として予後が不良であることで知られる。IHMFの治療ガイドラインでは、新生児中枢神経感染には、末梢血、髄液検査などが実施されるべきであり、新生児ヘルペスが疑われた場合、ACV 20mg/kg、8時間毎、21日間投与が推奨されている¹⁹⁾。大量であるため、好中球数のモニターが必要とされ、500/mm³以下ではG-CSF投与が考慮される必要がある。

わが国においてもHSV-2型再発性髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎) の報告が相次いでいる。HSV-2型株の再活性化とともに神経親和性が強くなり髄膜炎を起こしやすくなるのか、抗体産生、ある

いは免疫回避などの宿主側の要因によるのか議論がある。われわれが経験したHSV-2型 Mollaret 髄膜炎症例では、性器ヘルペスの再発時、あるいは激しい頭痛に気付いた際、患者さん自身の主導でアシクロピルの経口投与、あるいは点滴静注を開始する方法をとっている²⁰⁾。

■ おわりに

皮膚・粘膜HSV感染症、HSV神経感染症を中心に抗ウイルス療法について言及した。

性器ヘルペスへの長期の抑制療法は始まった段階であるが、パートナーへの伝播リスクの抑制などが期待される。成分ワクチンの実用化が期待される。

HSV-1型脳炎に対する治療は、アシクロピル (ACV) が第一選択である。併せて意識障害への気道確保、痙攣に対しては速やかに抗痙攣薬、頭蓋内圧亢進に対する脳圧降下薬の投与など十分な全身管理が重要である。HSV脳幹脳炎、脊髄炎では免疫学的機序の介在が推定されており、副腎皮質ステロイドが併用される。成人のヘルペス脳炎例ではADEMなど類似の病態への副腎皮質ステロイドの併用を行うが、これらの鑑別は今後も問題となろう。

■ 文献

- 1) 本田まりこ. 皮膚粘膜の単純ヘルペス. 新村真人, 山西弘一, 編. ヘルペスウイルス感染症. 東京: 中外医学社; 1996. p158-63.
- 2) 川名 尚. 女性性器ヘルペス. 新村真人, 山西弘一, 編. ヘルペスウイルス感染症. 東京: 中外医学社; 1996. p169-75.
- 3) 早川謙一. 性器ヘルペス治療における patient initiated 療法の有用性と再発抑制療法への期待. JHIFヘルペス感染症フォーラム. マッキンヘルスケア社 2005; p75-7.
- 4) Shoji H, Azuma K, Nishimura Y, Fujimoto H, Sugita Y, Eizuru Y et al. Acute viral encephalitis: the recent progress. Intern Med 2002; 41: 420-8.

- 5) Hokkanen L, Phil L, Salonen O, Launes J. Amnesia in acute herpetic and nonherpetic encephalitis. *Arch Neurol* 1996; 53: 972-8.
- 6) 梅根健一. ヘルペスウイルスのDNA. 新村真人, 山西弘一, 編. ヘルペスウイルス感染症. 東京: 中外医学社; 1996. p16-27.
- 7) Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1994; 36: 823-9.
- 8) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 2000; 39: 894-900.
- 9) Kaji M, Kusahara T, Ayabe M, Hino H, Shoji H, Nagao T. Survey of herpes simplex virus infection of the central nerves system, including acute disseminated encephalomyelitis, in Kyusyu and Okinawa regions of Japan. *Mult Scler* 1996; 2: 83-7.
- 10) 石原健司, 河村 満, 利栄 治, 加藤崇之, 塩田純一. 単純ヘルペス脳炎における健忘の検討. *脳と神経* 2000; 52: 979-83.
- 11) 茂田士郎. 抗ヘルペスウイルス薬. 新村真人, 山西弘一, 編. ヘルペスウイルス感染症. 東京: 中外医学社; 1996. p94-99.
- 12) 茂田士郎. 抗ヘルペス薬による治療の実際. *臨床と研究* 2005; 82: 1448-51.
- 13) Stanberry LR. Clinical trials of prophylactic and therapeutic herpes simplex virus vaccines. *Herpes*. 2004; 11 (Suppl 3): 161A-9A.
- 14) ヘルペス脳炎のガイドライン. 日本神経感染症学会. *Neuroinfection* 2005; 10: 78-87.
- 15) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, Shinoda K, Ohsawa N, Nakagawa t, et al. Herpes simplex virus myelitis. *Eur Neurol* 1998; 39: 163-7.
- 16) Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL. Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal herpes encephalitis. *J Neurovirol* 2000; 6: 25-32.
- 17) Kamei S. Evaluation of combination therapy using both acyclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; (in press).
- 18) Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 (Suppl 2): 57A-64A.
- 19) Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11 (Suppl 2): 65A-76A.
- 20) Sato R, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Saito Y, Hondo R et al. Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret's meningitis). *J Infect* 2005; 51: e217-e220.

髄膜炎・脳炎の診断基準・病型分類・重症度

久留米大学第一内科(神経内科) 庄司紘史 綾部光芳

成人を中心とした髄膜炎・脳炎を解説する。

■ 診断基準

髄膜炎は、脳の表面を被う脳軟膜とくも膜の炎症で、発熱、頭痛、項部硬直などの髄膜刺激徴候、髄液細胞増加などを認める。脳炎は、脳実質の炎症を主体とし、発熱、意識障害、痙攣、髄膜刺激症状などが出現する。これらは、しばしば髄膜脳炎としてみられる。病原はウイルス、細菌など多岐にわたり(Table 1), 原因検索を Table 2 に示す。

病原からみた主な髄膜炎は以下の4つである。

① ウイルス性髄膜炎, ② 細菌性(化膿性)髄膜炎, ③ 結核性髄膜炎, ④ 真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎である。このほか、癌性髄膜炎(髄膜癌腫症)や寄生虫による髄膜炎などがある。脳炎を含めた、髄液所見による各種髄膜炎の鑑別要点を Table 3 に示す。ウイルス性・細菌性髄膜炎は急性発症で、結核性・真菌性髄膜炎は亜急性・慢性経過をたどる。細菌性髄膜炎の起因菌は年齢によって異なり、新生児では大腸菌, B型連鎖球菌, 3ヵ月以降の乳幼児においてはインフルエンザ菌, 成人では肺炎球菌, 髄膜炎菌, 高齢者ではグラム陰性桿菌, リステリア菌の頻度が高い。髄膜炎菌による髄膜炎は五類感染症(全数把握)に指定され, 7日以内に届け出が必要である。細菌性髄膜炎, 無菌性髄膜炎(ウイルス性髄膜炎)は, 五類感染症: 指定機関での定点把握と定められている。

散発性のウイルス脳炎では単純ヘルペス脳炎の頻度が高く, 主として単純ヘルペスウイルス

Table 1. 髄膜炎・脳炎の主たる病原

ウイルス, その他
1) RNA ウイルス コクサッキー A, B, エコー, 日本脳炎, ムンプス, 麻疹, 風疹, 狂犬病, インフルエンザ A, B, HTLV-1, HIV
2) DNA ウイルス 単純ヘルペス 1, 2, 水痘・帯状ヘルペス, サイトメガロ, Epstein-Barr, HHV-6, アデノ
3) プリオン: 蛋白質感染性粒子
細菌, その他
1) 細菌 グラム陽性菌: 肺炎球菌, 連鎖球菌 グラム陰性菌: インフルエンザ菌, 髄膜炎菌 抗酸菌: 結核菌 スピロヘータ: 梅毒トレポネーマ, レプトスピラ
2) 真菌 クリプトコッカス, カンジダ
3) 原虫, その他 トキソプラズマ, マラリア

Table 2. 髄液からの病原検査

1) 細菌染色(グラム染色, 抗酸菌染色, その他)
2) 真菌染色(墨汁染色, その他)
3) 髄液, 血液などからの培養(一般細菌, 抗酸菌, ウイルス, その他) PCR法(ウイルスゲノムなど) ラテックス凝集反応 アデノシン・デアミナーゼ
4) 髄液, 血清ウイルス抗体価(補体結合抗体 CF, 赤血球凝集抑制価 HI, 酵素抗体法 EIA など)

HSV1 型(口部ヘルペス)による。単純ヘルペス脳炎では, 多くは皮膚・粘膜症状を欠き, 側頭葉・

Table 3. 髄液所見の鑑別

項目	外観	圧(側臥位) (mmH ₂ O)	細胞数 (/mm ³)	蛋白 (mg/dl)	糖 (mg/dl)
正常	水様透明	70~180	5以下	15~45	50~80
ウイルス性脳炎・ 髄膜炎	水様 (日光微塵)	正常~上昇	30~500 (リンパ球, 単球)	50~200	50~80
細菌性髄膜炎	混濁, 膿性	200~600	500以上	50~1,000	0~20
結核性・真菌性 髄膜炎	水様 (日光微塵)	200~600	30~500 (リンパ球, 単球)	50~500	40以下

Table 4. 主として1型単純ヘルペス(HSV-1)による
単純ヘルペス脳炎の診断基準(成人)

1. 急性(ときに亜急性)脳炎を示唆する症状・症候を呈する[症状の項を参照]
2. 神経学的検査所見
 - 1) 神経放射線学的所見にて側頭葉・前頭葉(主として, 側頭葉内側面・前頭葉眼窩・島回皮質・角回を中心として)などに病巣を検出する
 - A. 頭部コンピュータ断層撮影(CT)
 - B. 頭部磁気共鳴画像(MRI)
 - 2) 脳波: ほぼ全例で異常を認める。局在性の異常は多くの症例で見られるが, 比較的特徴とされる周期性一側てんかん型放電(PLEDS)は約30%の症例で認めるにすぎない
 - 3) 髄液: 通常, 髄液圧の上昇, リンパ球優位の細胞増多, 蛋白の上昇を示す。糖濃度は正常であることが多い。また, 赤血球やキサントクロミーを認める場合もある
3. ウイルス学的検査所見(確定診断)
 - 1) 髄液を用いた polymerase chain reaction (PCR) 法で HSV-DNA が検出されること
ただし陰性であっても診断を否定するものではない
とくに, 治療開始後は陰性化する可能性が高いので, 治療前の髄液の検査を行うことが望ましい
 - 2) 単純ヘルペスウイルス(HSV)抗体測定による検討
髄液 HSV 抗体価の経時的かつ有意な上昇*
または, 髄腔内抗体産生を示唆する所見がみられること
 - 3) 髄液からのウイルス分離はまれである

上記の1, 2. から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」, 3. のウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。
(ヘルペス脳炎のガイドライン, 2005)

辺縁系が好発部位であり, 意識障害, 痙攣発作, 記憶障害などの頻度が高い。日本脳炎においては片麻痺, 錐体外路症状がみられる。麻疹, 風疹脳炎などは流行性に一致して発症する。エイズの増加に伴い, 亜急性脳症も注目されており, 一方, compromised host における日和見感染としてのトキソプラズマ脳炎, クリプトコッカス症などの増加がみられる。遅発性ウイルス感染症, プリオン病などは進行性の痴呆を呈し, 発熱など炎症所見は示さない。日本脳炎は四類感染症(全数把握), 急性脳炎, Creutzfeldt-Jakob 病は五類全数把握に

指定されている¹⁾。

Table 4 に, 単純ヘルペス脳炎(成人)診断基準(日本神経感染症学会, 2005)²⁾を示す。

■ 単純ヘルペス脳炎の診断基準(Table 4)

臨床像, 髄液, 脳波, CT・MRI 所見などに加え, 髄液 HSV PCR 陽性, HSV 抗体の上昇などから診断する。臨床像は発熱, 髄膜刺激症状, せん妄を含む意識障害, 痙攣発作, 幻覚, 記憶障害などが中核をなす。髄液所見では圧上昇, 単核球優位の細胞増加, 蛋白増加, 糖正常を示す。病原診

Table 5. 髄膜炎・脳炎の病型分類

1) 髄膜炎(細菌, 結核, 真菌, ウイルス性, その他)
2) ウイルス性脳炎(ヘルペス脳炎, 日本脳炎, その他)
3) 脳膿瘍, 脳静脈洞感染, 脳症, 脳室炎
4) 脳幹脳炎, Bickerstaff 型脳幹脳炎
5) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)
6) 遅発性ウイルス感染症, プリオン病
7) 寄生虫・原虫感染症

断では髄液からの PCR 法を含む病原検索, 血清, 髄液の補体結合抗体(CF), 酵素抗体(EIA)などの抗体価検査がポイントになる。

PCR 法は, nested PCR の感度がよく, HSV-1, 2 の型別は制限酵素の切断パターンによる。抗体の判定にあたっては, CF などでの 2 段希釈法による表示抗体価の 2 管以上の上昇を有意の上昇とする。EIA での吸光度測定結果の換算値による表示では, 有意差の判定には慎重を要する。さらに, 血清/髄液抗体比 ≤ 20 などを指標とした髄腔内抗体産生を裏付ける。

■ 病型分類

病型(Table 5)には, 髄膜炎, 脳炎の類縁疾患を含め, 各種髄膜炎, 脳膿瘍, ヘルペス脳炎, 日本脳炎, 急性脳症, 二次性脳炎, 脳幹脳炎, Bickerstaff 型脳幹脳炎, 急性散在性脳脊髄炎(ADEM), 遅発性ウイルス感染症などがある。

細菌性髄膜炎(急性化膿性)では, 高熱とともに激しい頭痛が出現し, 意識障害に陥る例もある。脳膿瘍では初期にはびまん性脳炎像を示し, 3 週間前後で限局性の膿瘍腔, 被膜が形成される。ウイルス性髄膜炎は, 項部硬直などの髄膜刺激徴候など軽い場合が多い。ヘルペス脳炎では MRI において側頭葉・辺縁系に好発, 日本脳炎は両側視床, 基底核, 脳幹病変を示す。脳幹脳炎は脳幹に主座を有し, Bickerstaff 型脳幹脳炎では中脳に好発し抗 GQ1b 抗体が検出される。急性脳症では意識障害を主徴とし, 髄液細胞増加はみられない。二次性脳炎, ADEM は風疹, 麻疹などのウイルス感染

Table 6. 重症度を左右する因子

1) 診断の迅速性
2) 早期の治療開始
3) 病原微生物の病原性
4) 宿主の感染防御能
5) 有効な治療薬の有無
6) 他臓器合併症の有無

に伴って発症する。遅発性ウイルス感染症には, 亜急性硬化性全脳炎(SSPE), 進行性多巣性白質脳症(PML), また別に, プリオン蛋白による Creutzfeldt-Jakob 病(C-J 病, プリオン病)などがある。

■ 重症度

髄膜炎・脳炎は, 化学療法が進歩した今日でも, 感染症の中では重症度の高い疾患と考えられる。発症頻度からすると予後のよいウイルス性髄膜炎が圧倒的に多いが, 死亡例や重篤な後遺症を残す髄膜炎・脳炎も決して少なくない。髄膜炎・脳炎の重症度を規定することは難しいが, 経過中の重篤度よりは死亡あるいは後遺症の残存をもって重症とするのが妥当と思われる。

重症度を左右する因子(Table 6)としては, ① 診断の迅速性, ② 早期の治療開始, ③ 病原微生物の病原性, ④ 宿主の感染防御能, ⑤ 有効な治療薬の有無, ⑥ 他臓器合併症の有無などがあげられる。

早期診断・早期治療開始は, 発症が急性であれ亜急性であれ重要であり, 診断と治療開始の遅れは重症化を招くことが報告されている。病原微生物の病原性については, 単純ヘルペスウイルスを筆頭に, ペニシリン耐性肺炎球菌, 結核菌, 真菌などが原因となったときには重度の後遺症を残す率が高くなる。単純ヘルペス脳炎では, 意識障害の深さ, 痙攣重積, 抗ウイルス薬の開始の遅れなどが問題となる。宿主の感染防御能については, 免疫能の低い新生児や免疫能が低下した高齢者・AIDS 患者などでは重症化・難治化しやすい。

治療薬に関しては, 化学療法は進歩しているも


の、治療に使用できる薬剤は限定されている。ペニシリン耐性肺炎球菌についても、vancomycinが欧米では一般化されているが、本邦では保険適用がない。真菌症では副作用のため有効な抗真菌薬を十分に使えないなどの制限がある。

他臓器合併症については、高齢者ではとくに肝腎機能障害などの合併症を伴いやすく、多臓器不

全に陥って死亡することも多くなる。

文 献

- 1) Shoji H et al: Acute viral encephalitis: the recent progress. Intern Med 41: 420, 2002
- 2) ヘルペス脳炎のガイドライン, 日本神経感染症学会. Neuroinfection 10: 78, 2005



心肺運動負荷テストと運動療法

●編集 谷口興一 群馬県立心臓血管センター総長・伊東春樹 心臓血管研究所付属病院副院長

心肺運動負荷テストを、呼気ガス分析の観点からとらえた実際書。その原理と評価法について、最新の知見を多数の文献とともに示すと同時に、近年重要性の増してきている運動療法についても詳述。豊富なイラストと実際的な解説により、循環器疾患・呼吸器疾患に携わる医師のみでなく、心臓リハビリテーション指導士にも役立つ一冊。

■B5判・364頁 定価9,975円(本体9,500円+税5%) 2004.9.

南江堂