

図1 単純ヘルペス脳炎成人例の発症病態と治療

Ara-A: アデニンアラビノシド (adenine-arabinside), HSV: 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus), LAT: 潜伏関連転写産物 (latency associated transcripts), ICP0: infected cell polypeptide 0, MCP-1: monocyte chemotactic protein-1.

があげられる。粘膜、皮膚に初感染後、神経行性に伝播し、神経節などの神経細胞に潜伏感染するが、時に回帰発症する。本症成人例の発症病態（図1）は、三叉神経節などに潜伏感染していたウイルスが、潜伏関連転写産物 (latency associated transcripts: LAT) の転写から、増殖感染で発現する前初期遺伝子である感染細胞ポリペプチド0 (infected cell polypeptide 0: ICP0) を介して再活性化され、上行性に脳に達して脳炎を発症する¹⁾。つまり、臨床においては、再活性し脳障害を呈した状況に対し治療を行う。

成人例の診断の概要と問題点

1. 診療ガイドラインにおける診断指針

成人例の診断基準の骨子は、①急性（時に亜急性）脳炎を示唆する症状・症候を呈する、②神経学的検査所見として頭部コンピュータ断層撮影 (CT)、頭

部磁気共鳴画像 (MRI) による神経放射線学的所見, 脳波, 髄液所見, および
③ウイルス学的検査所見として polymerase chain reaction (PCR), 抗体測定,
ウイルス分離から成っている. そして, 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
している.

本症の典型例では発熱, 頭痛, 精神症状, 意識障害, 痙攣などを認め, 急性,
時に亜急性の脳炎像を示す. しかし, 軽症や非定型例も知られており, その頻
度は 16 ~ 25 % である. また, 免疫不全状態の宿主でも, 非定型的な経過・症
候を呈す.

神経放射線学的所見にて通常, 側頭葉, 前頭葉などに病巣を検出する. 頭部
CT では局在性異常を約 50 ~ 80 % の症例で認め, 頭部 MRI では通常上述の部
位に異常信号域を CT よりも早期から検出可能である.

脳波は発症早期からほぼ全例で異常を認め, 巣性異常は約 80 % の症例で,
比較的特徴的とされる周期性一側てんかん型放電は 30 % の症例で認める.

髄液は, 通常, 圧上昇, リンパ球優位の細胞増多, 軽度から中等度の蛋白濃
度の上昇を認め, 糖濃度は正常であり, 赤血球やキサントクロミーを認める場
合もある. しかし, まれには, 細胞増多を認めない症例, 蛋白濃度が正常の症
例, 糖濃度が低値を呈する症例もあり, 臨床上は十分に留意する.

ウイルス学的検査所見では, 抗ウイルス薬開始前の髄液を用いた PCR 法に
よる HSV-DNA 検出が, 本症急性期の早期診断法の標準的検査法として確立
している²⁾. しかし, 後述する最小検出感度の違いに基づく測定結果の相違や,
臨床的な偽陰性という問題点もあげられてきている.

ウイルス抗体測定による検討では, 血清の抗体価変動による評価は基準から
除外してある. その理由として, 成人では HSV 感染をすでに受けていて, 潜
伏感染している可能性が高いこと, したがって中枢神経系以外での再活性化に
より血清抗体は変動し一過性に上昇することがあげられる. 本症では, 髄液
HSV 抗体価の経時的かつ有意な上昇があり, また, 髄腔内抗体産生を示唆す
る所見を確認することが必要である.

脳炎では血液脳関門が破綻し, 血中抗体が髄液内に流入するため, その流入
を髄腔内抗体産生として評価し, 血中抗体よりも髄液中の抗体がより多いこと
を評価する必要がある. 通常, 有意な上昇とは, 補体結合反応 (complement
fixation test : CF) や中和反応 (neutralization test : NT) などの段階希釈によ
る検査では 2 管以上の上昇を有意とするが, enzyme-linked immunosorbent

assay (ELISA) では、日本の外部検査施設による HSV IgG 抗体と IgM 抗体の測定方法が異なっている。通常、HSV IgG 抗体は固相化法 (solid ELISA) で測定し、IgM 抗体は抗体捕捉法 (capture ELISA) で測定している。また、判定結果の表示は、solid ELISA では測定吸光度を最終希釈倍率による判定結果と一致するように、一定の基準曲線で補正し ELISA 価にて表示しているのに対し、capture ELISA では測定吸光度をそのまま表示しており、両者の判定結果の表示が異なっている。また同じ外部検査施設でも、年次により表示方法が変遷していることもあり、その判定には十分な注意が必要である。

髄腔内抗体産生はその前提条件として、血清、髄液の抗体価がいずれも陽性であることが必要である。髄腔内抗体産生の評価とは、基本的にアルブミン濃

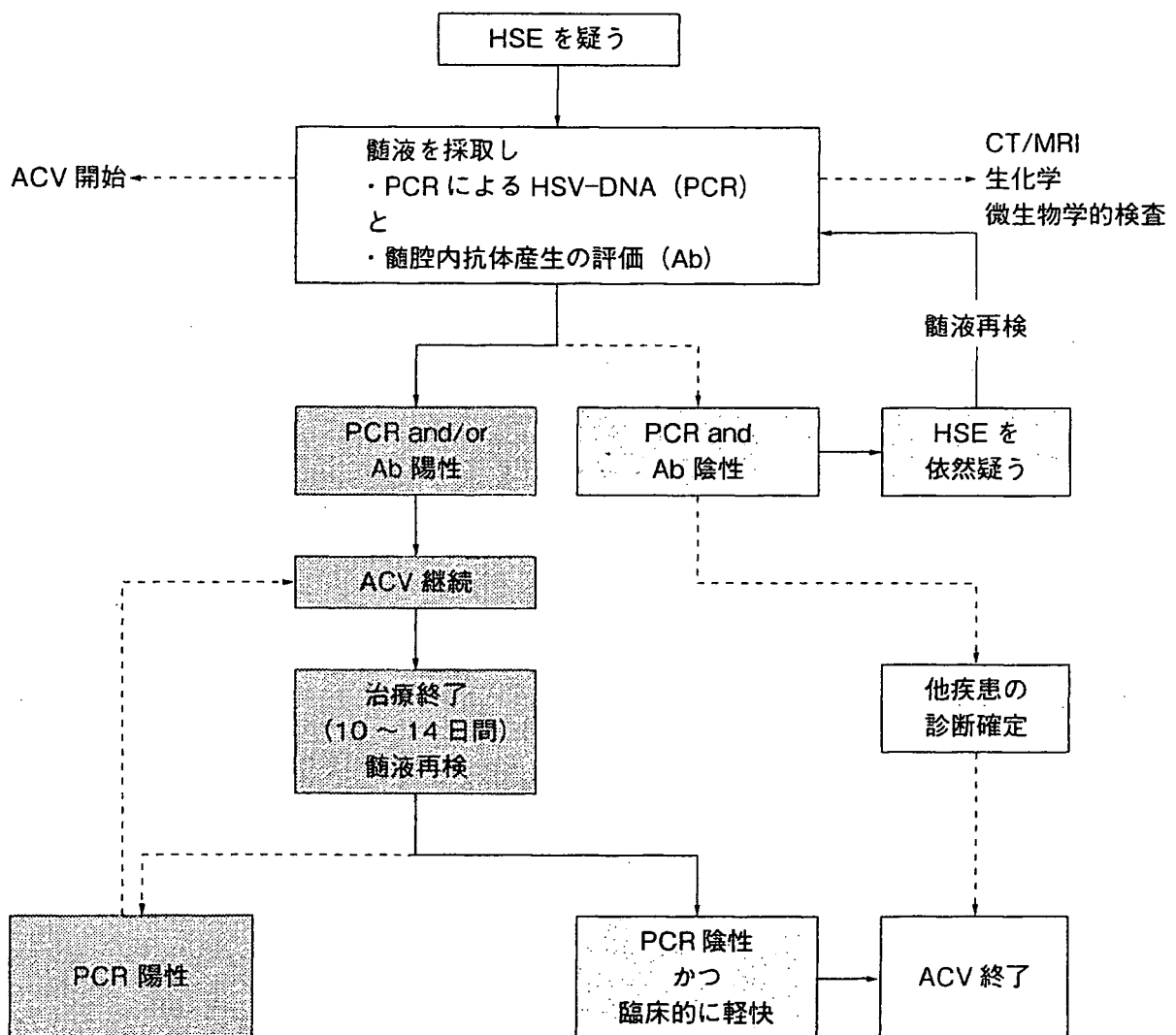


図2 ヨーロッパにおける単純ヘルペス脳炎の診断と治療指針

HSE: 単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis), Ab: 抗体 (antibody), ACV: アシクロビル (aciclovir).

(Cinque P, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996³⁾)

度などなんらかの方法で血中から髄液中へ蛋白質が流入する割合を算出して評価する方法である。通常、髄腔内抗体産生の所見は、発症から10日以上たないと信頼性のある判定にならない。一方、髄腔内抗体産生は、水痘-帯状疱疹ウイルスとの交差反応、多発性硬化症の症例で偽陽性を認めることがある。このような偽陽性が存在するにもかかわらず、PCRでも偽陰性があることから、髄腔内抗体産生の偽陽性を留意して用いるならば、信頼性のある後ろ向きな診断法として位置づけられており、ヨーロッパの本症のガイドライン(図2)³⁾でも髄腔内抗体産生はPCRと並列して扱われている。

以上より、本症の発症急性期では、髄液を用いたPCRを主体として検索するが、髄腔内抗体産生の評価も併せて検討するというのが一般的といえる。

髄液からのウイルス分離はまれであり、本症成人例における髄液からのウイルス分離率は5%未満ときわめて低く、臨床上、有用ではない。

2. PCRの最小検出感度の違いに基づく測定結果の相違

髄液を用いたPCRによるHSV-DNAの検出が本症の早期診断における標準的検査法であるとの根拠は、アメリカにてPCR開発以前に標準的診断法であった脳生検とnested PCRの比較検討において、PCRは脳生検の結果に対し感度98%、特異度94%と良好な一致が得られたとの結果²⁾に立脚している。

現在、用いられているPCRには、通常のsingle PCR、nested PCR、およびreal-time PCRがある。一般に、nested PCRは通常のsingle PCRよりも最小検出感度は高い。本症におけるPCRの最小検出感度は、10 μ Lあたり10~20コピー必要といわれている⁴⁾。しかし、従来、通常のsingle PCRの最小検出感度は約5,000コピー程度であったが、技術発達により、現在では50コピー程度とそれなりに高感度となっている。しかし、nested PCRや高感度real-time PCRの最小検出感度は5コピーで、さらに高感度である。現在、日本の外部検査施設において行われているPCRの多くは通常のsingle PCRで、本症の診断に必要な最小検出感度を満たしていない。

筆者らが報告したHSEの検出感度についての化学発光法、single PCRおよびnested PCRの比較結果を図3に示す⁵⁾。なお、化学発光法は筆者らが開発したHSV抗原定量法である。発症1週間以内にて、化学発光法とnested PCRの本症の検出感度は100%であったが、single PCRでは患者数で75%、検体数で80%と検出しえない患者が存在していた。

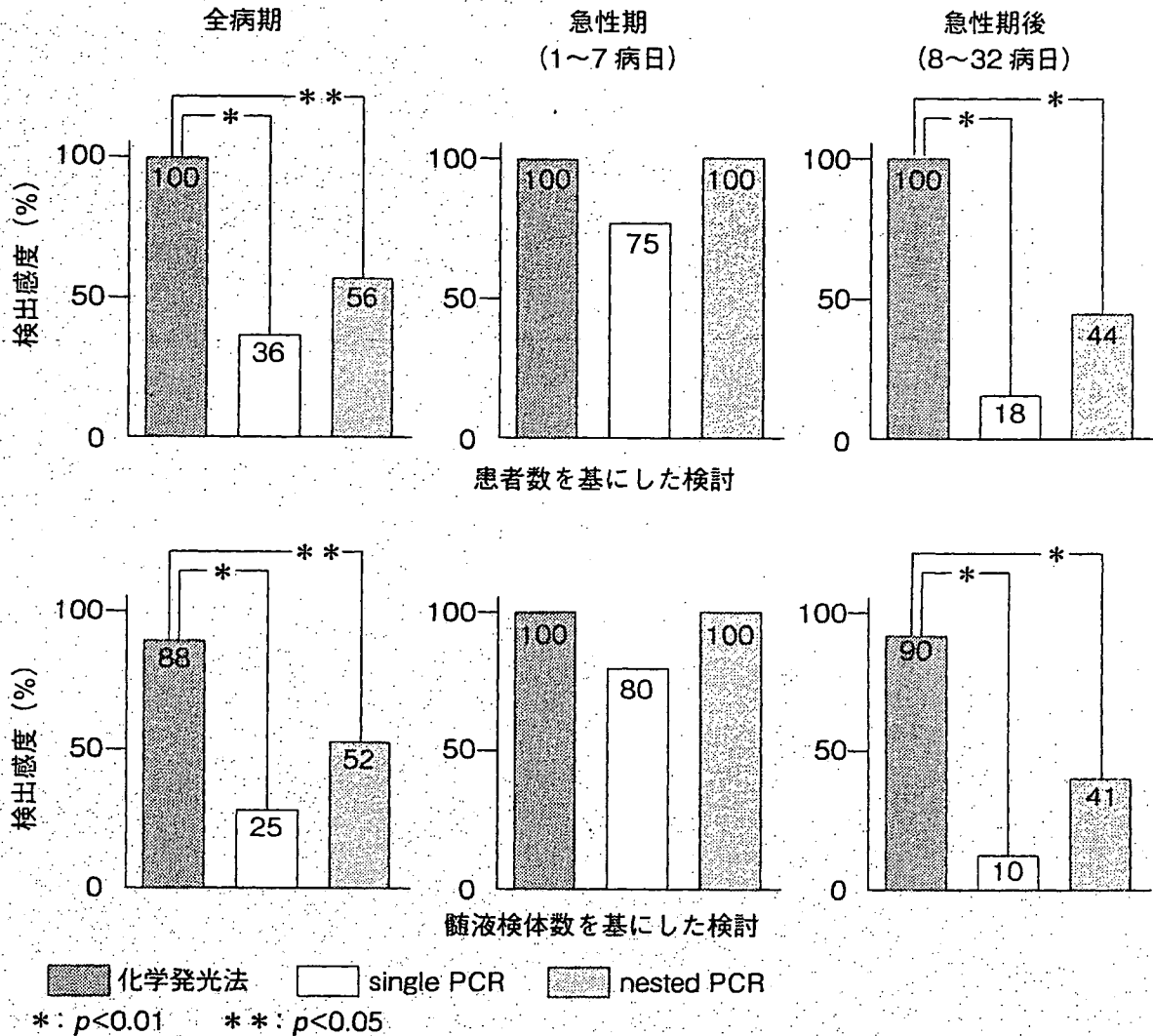


図3 単純ヘルペス脳炎の検出感度についての化学発光法, single PCR および nested PCR の比較

(Kamei S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999⁵) より改変)

以上より、本症の診断では高感度のPCRによる検討が必要であると考えられる。なお、現在、SRL社において、別途にこの高感度のreal-time PCRが依頼可能となっている。

3. 急性期におけるPCRの臨床的な偽陰性

偽陰性は、髄液検体の採取時期やアシクロビルの投与期間と関連する。PCR陽性率は、発症から24～48時間以内と発症10～14日以後、さらにアシクロビル投与1週間以後で低くなり、臨床的な意味での偽陰性を呈する可能性がある^{6,7)}。したがって、発症早期や発症2週間以後に陰性を呈しても本症を除外

することはできない。そのため、陰性の場合には再度髄液を採取し再検査することが、ヨーロッパのガイドライン（図2）³⁾でも推奨されている。

以上より、本症の診断におけるPCRは、その測定方法や最小検出感度などについて知識をもち、その結果を臨床的に判断することが必要である。つまり、急性期にたとえ高感度PCRで陰性であったとしても、臨床的に本症を疑う場合には抗ウイルス薬による治療は継続し、PCRの再検が必要である。

成人例の治療の概要と問題点

1. 診療ガイドラインにおける治療指針

日本のガイドラインに記載された治療指針では、①一般療法として、気道の確保、栄養維持、二次感染の予防をあげている。そして、②抗ヘルペスウイルス薬の早期投与として、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と記載され、アシクロビルの投与量は1日あたり10mg/kg、1日3回で14日間とし、アシクロビル不応例にはピダラビンの使用が勧められる、となっている。また、本症が否定された段階で抗ウイルス療法を中止する。一方、③痙攣発作、脳浮腫の治療として、抗痙攣薬の静注・筋注、脳浮腫に対するグリセロール、マンニトールの点滴静注などが記載されている。

従来の抗ウイルス薬による本症の治療成績⁷⁻⁹⁾を表1に示す。本症は、未治療では死亡率60～70%であった。しかし抗ウイルス薬、とくにアシクロビルの開発以後、死亡率は19～28%に減少した。ところが、本書に記載されている治療指針のような、適切なアシクロビルの治療にもかかわらず、死亡と高度後遺症を含めた転帰不良率は約30～50%といまだ高く、正常な社会生活への復帰も約半数である。この現状から、さらなる改善をめざした治療指針が必要といえる。

2. 転帰影響要因の解析

新たな治療指針を構築する場合、本症の転帰影響要因の把握は重要と考える。従来、転帰不良の要因として、①発症時年齢が30歳以上、②発症から抗ウイルス薬開始までの期間が4日以上、③抗ウイルス薬開始時の意識障害がGlasgow Coma Scale (GCS) (表2)¹⁰⁾で6点未満、④治療開始時CTにて病巣

表1 単純ヘルペス脳炎の治療成績

使用薬剤	死亡率 (%)	転帰不良率 (%) (死亡+高度後遺症)	治療6か月時点での 社会生活への復帰率 (%)
未治療	60~70		
アデニンアラビノシド	50~54	65~79	13~14
アシクロビル	19~28	33~53	38~56

(Sköldenberg B, et al. Lancet 1984⁹⁾; Whitley RJ, et al. N Engl J Med 1986⁹⁾)

表2 Glasgow Coma Scale (グラスゴー昏睡尺度)

		スコア
A. 開眼	自発的に	E 4
	言葉により	3
	痛み刺激により	2
	開眼しない	1
B. 言葉による最良の応答	見当識あり	V 5
	錯乱状態	4
	不適當な言葉	3
	理解できない言葉	2
C. 運動による最良の応答	命令に従う	M 6
	痛み刺激部位に手足をもってくる	5
	四肢を屈曲する	
	逃避	4
	異常屈曲	3
	四肢伸展	2
	全く動かさない	1

(田崎義明ほか. ベッドサイドの神経の診かた. 改訂16版. 東京: 南山堂: 2004¹⁰⁾より改変)

を検出, および⑤初回髄液のPCRによるHSV-DNAが100コピー/mL以上が挙げられている¹¹⁻¹⁴⁾. しかし, いずれもカットオフ値が設定されている群間比較の結果である. つまり, この結果からは, たとえば31歳と70歳とでは転帰に対する影響度が同じといえるのか, とか, また髄液中のHSV-DNAが99コピーと100コピーで転帰に対する影響が異なるといえるのか, などの疑問が残る.

筆者らが報告した, 自験18例の経時的な髄液中のウイルス量と転帰との関連を図4に示す¹⁵⁾. これは, 本症の治療を考えるうえで重要な課題である. つまり, もし, 転帰と髄液中のウイルス量が相関するならば, 初回の髄液PCRの定量結果を基に, アシクロビルの投与量を可変させて治療するという治療指針が成り立つ. 転帰影響要因の過去の報告で, HSV-DNAが100コピー以上

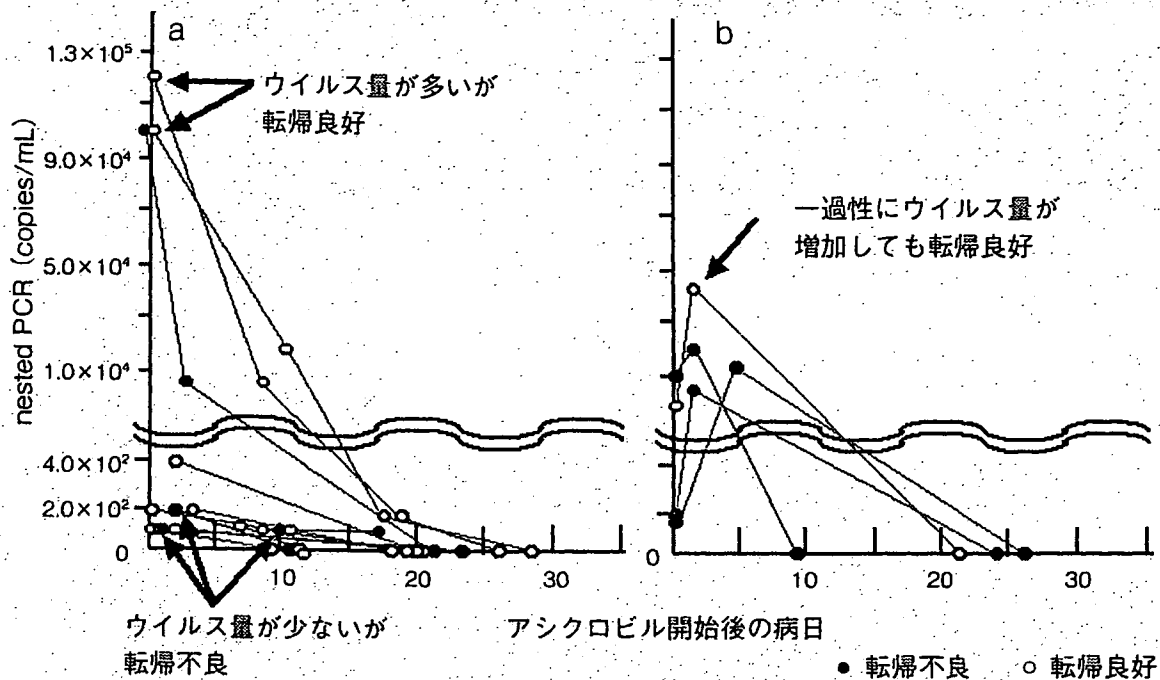


図4 髄液中のウイルス量と転帰との関連

左のグラフ a は経時的にウイルス量が減少した症例 (14 例), 右のグラフ b は経時的に一度ウイルス量が増加した症例 (4 例) である。結果は, グラフ a に示したように, ウイルス量が多くても転帰良好例はあり, ウイルス量が少なくても不良例はある。また, 一過性に増加する症例では転帰不良との報告¹⁴⁾もあるが, 転帰良好例も存在した。以上より, 髄液中のウイルス量と転帰とは必ずしも関連を示さないと考えられる。

(Kamei S, et al. Intern Med 2004¹⁵⁾ より改変)

が転帰不良と前述したが, ドイツからは髄液中の HSV-DNA 量と転帰とは関連しないとの報告¹⁶⁾もある。筆者らの結果は, ドイツからの報告と同様に, 髄液中のウイルス量と転帰とは必ずしも関連を示さなかった。

このような状況で, 筆者らは HSE 45 例を対象に, 多変量ロジスティック解析にて転帰影響要因を評価し報告¹⁷⁾した。検討項目は, 性, 年齢, アシクロビル開始時の発症からの病日, アシクロビル開始時の意識障害の程度, 髄液所見の細胞数と蛋白濃度について初回値と経過中最高値, 初回頭部 CT および MRI による病巣検出の有無, 脳波上の周期性一側てんかん型放電 (PLEDs) の有無, および副腎皮質ステロイド薬の併用の有無の 12 項目である。なお, 年齢は実数, 意識障害は GCS のスコアにて評価した。その解析結果を表 3 に示す¹⁷⁾。多変量解析にて, 年齢は 1 歳上がるごとに Odds 比が 2.157 と高く, アシクロビル開始時の意識レベルでは, GCS が 1 点低下するごとに Odds 比が 1.4 を示した。さらに, アシクロビル使用時の副腎皮質ステロイド薬の併用が有意な結果として検出された。つまり, この結果から, 年齢が若いほど, 治療開始時の意識障害が軽度なほど, アシクロビルと副腎皮質ステロイド薬を併用

表3 単純ヘルペス脳炎成人例の転帰影響要因の解析結果

変数	単変量 ロジスティック解析		多変量 ロジスティック解析	
	Odds 比	危険率	Odds 比	危険率
性	0.992	0.989	—	—
年齢	2.04	0.002	2.157	0.007
アシクロビル開始時の発症からの病日	1.097	0.144	—	—
アシクロビル開始時の意識障害 (GCS) の程度	1.424	0.002	1.434	0.013
初回髄液の細胞数	1.000	0.784	—	—
経過中の髄液細胞数の最高値	1.000	0.801	—	—
初回髄液の蛋白濃度	1.001	0.730	—	—
経過中の髄液蛋白濃度の最高値	1.002	0.495	—	—
入院時頭部 CT での病巣検出の有無	6.222	0.044	4.131	0.181
初回頭部 MRI での病巣検出の有無	5.400	0.135	—	—
脳波における PLEDs の検出	1.050	0.936	—	—
副腎皮質ステロイド薬の併用の有無	3.467	0.041	7.877	0.045

GCS : Glasgow Coma Scale, PLEDs : 周期性一側てんかん型放電.

(Kamei S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005¹⁷⁾)

したほうが転帰は良好であった。

3. 急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用の有用性

本症急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用については、欧米での多数例でのアシクロビルとビダラビンとの臨床比較試験^{8,9)}にて副腎皮質ステロイド薬の併用頻度は75%、70%と高値を示している。しかし、両薬剤間で副腎皮質ステロイド薬の使用頻度を合わせているだけで、副腎皮質ステロイド薬の併用の有用性については未検討であった。一方、最近の動物実験では、脳組織のウイルス量および病巣の広がりについて、ウイルス量の減少はアシクロビル単独治療群と比べ、副腎皮質ステロイド薬併用群は同様であり、病巣の広がりにはアシクロビル単独治療群より副腎皮質ステロイド薬併用群でより縮小していたと報告¹⁸⁻²⁰⁾されている。

今回の筆者らの検討は、本症成人例の転帰において、副腎皮質ステロイド薬の併用が臨床的に有用であることを多変量ロジスティック解析にて初めて確認

表 4 急性期副腎皮質ステロイド薬の併用実態

検討症例	
副腎皮質ステロイド薬併用症例数 (%)	22/45 例 (49%)
副腎皮質ステロイド薬の開始時期	全例アシクロビル投与と同時に開始
副腎皮質ステロイド薬の種類	
デキサメタゾン	18 例 (82%)
プレドニゾン	4 例 (18%)
初回投与量 (プレドニゾン換算)	
平均値	64.6mg/日
中央値	64.0mg/日
分布	40.0~96.0mg/日
投与期間	
平均値	13.6 日
中央値	6.0 日
分布	2~42 日

(Kamei S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005¹⁷⁾)

した報告である。この検討で、副腎皮質ステロイド薬の併用が有意な転帰影響要因として検出されたため、併用 22 例での副腎皮質ステロイド薬併用の治療実態を調べた。その概要を表 4 に示す¹⁷⁾。副腎皮質ステロイド薬の併用頻度は、対象例の 49% の患者において投与され、全例、アシクロビル使用開始と同時に副腎皮質ステロイド薬が開始されていた。使用薬剤は、デキサメタゾンが多く、初回投与量は、1 日あたりプレドニゾン換算で平均 64.6mg で、使用期間は、2 日から 6 週間で平均約 2 週間、7 日以上で漸減していた。しかし、今後の検討課題として、急性期の副腎皮質ステロイド薬の開始時期、投与方法、さらには有効であることの機序の解明があげられる。

以上、急性期の副腎皮質ステロイド薬併用の有用性について述べた。なお、副腎皮質ステロイド薬の実際の投与方法についてはいまだ十分なエビデンスはない。現在、自施設においては、本症を疑ってアシクロビルを投与する場合に、副腎皮質ステロイド薬をパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日・3 日間) もしくはデキサメタゾン 12~8mg/日で短期間の投与 (2~4 日間) をアシクロビルと同時に投与している。しかし、この投与方法はあくまで empiric であり、今後エビデンスの蓄積が望まれる。

今後の課題と展望

本症の病態と治療の展開を図1に示した。本症は、三叉神経節内などに潜伏感染していたHSVが再活性化し、上行性に脳にいき脳炎を発症する。

本症の病態を①HSVによる神経細胞障害、②脳浮腫、および③炎症に分けるとすると、現在行われているアシクロビルやピダラビンといった抗ウイルス薬はHSV自体に作用する。一方、先の副腎皮質ステロイド薬の有効性の機序として、脳浮腫の軽減のほか、炎症およびウイルスの死滅により惹起される急性期の炎症性サイトカインの放出抑制が考えられる。本症の炎症性サイトカインにはインターフェロンやMCP (monocyte chemotactic protein)-1のほか、神経細胞障害性に作用するインターロイキン (IL)-6の増加が報告²⁰⁾されており、このIL-6の放出抑制が、急性期に副腎皮質ステロイド薬の有用性を呈した一つの機序として想定される。

今後の治療展開としては、現在、欧米にて行われている国際共同治験で、本症の再発予防を目的とした、アシクロビル30mg/kg/日で2または3週間治療した後の塩酸バラシクロビル(本薬は経口薬で、消化管で吸収された後、加水分解されアシクロビルに変化する)の3か月の維持療法を併用する治験が検討されており、その結果が待たれる。

おわりに

単純ヘルペス脳炎成人例の診断と治療について、最近の動向を中心に概説した。本症の診断上の問題点として、PCRの最小検出感度の相違に基づく測定結果の違い、急性期でのPCRの偽陰性をあげた。これらへの対応として、用いたPCRの限界も知り、その測定結果を臨床的に判断することが重要で、高感度のPCRでも急性期に陰性を呈する場合があります。臨床的に本症を疑う際には抗ウイルス薬の治療を継続し、繰り返し検査することが必要である。一方、本症の治療成績は、アシクロビルの適切な使用にもかかわらず、いまだ満足すべき状況にない。このような現況から、新たな治療戦略の構築が必要と考えられる。新たな治療戦略の一つとして、急性期のアシクロビル使用のもとでの副腎皮質ステロイド薬の併用があげられる。

■文献

- 1) 皆川洋子. 単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus)—多彩なウイルス遺伝子の感染病理における役割の解明と宿主の関与. ウイルス 2002; 52: 109-15.
- 2) Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1995; 171: 857-63.
- 3) Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: A consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 339-45.
- 4) Linde A, Klapper PE, Monteyne P, et al. Specific diagnostic methods for herpesvirus infections of the central nervous system: A consensus review by the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. Clin Diagn Virol 1997; 8: 83-104.
- 5) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al. Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 596-601.
- 6) Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: Rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. Clin Infect Dis 2002; 34: 1154-7.
- 7) Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 2002; 78: 575-83.
- 8) Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet 1984; ii: 707-11.
- 9) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986; 314: 144-9.
- 10) 田崎義明, 斎藤佳雄. ベッドサイドの神経の診かた. 改訂 16 版. 東京: 南山堂: 2004. p. 285.
- 11) Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 1995; 20: 414-20.
- 12) Morawetz RB, Whitley RJ, Murphy DM. Experience with brain biopsy for suspected herpes encephalitis: A review of forty consecutive cases. Neurosurgery 1983; 12: 654-7.
- 13) Marton R, Gotlieb-Steimatsky T, Klein C, et al. Acute herpes simplex encephalitis: Clinical assessment and prognostic data. Acta Neurol Scand 1996; 93: 149-55.
- 14) Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. J Neurol Sci 1998; 157: 148-53.
- 15) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al. Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. Intern Med 2004; 43: 796-801.
- 16) Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, et al. Quantitation of herpes simplex type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. Neurology 1997; 48: 1341-6.
- 17) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using both aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1544-9.
- 18) 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.
- 19) Meyding-Lamade UK, Oberlinner C, Rau PR, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: A combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. J Neurovirol 2003; 9: 118-25.
- 20) Oshima M, Azuma H, Suzutani T, et al. Direct and mononuclear cell mediated effects on interleukin 6 production by glioma cells in infection with herpes simplex virus type 1. J Med Virol 2001; 63: 252-8.

【治療】

対症療法を行う。症状により気道確保や人工呼吸管が必要なことがある。ポリオ後長い年月(8~71年)経て、再び筋力低下が進行することがあり、ポリオ筋萎縮症(post-polio syndrome)という。

c. 带状疱疹(herpes zoster)

【概念】

带状疱疹は水痘と同一のウイルスである水痘・带状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus)によって起る。水痘感染の後、後根神経節に潜伏感染したウイルスが宿主の細胞性免疫の低下に伴い再活性化され、当根神経節の支配する皮膚領域に伝播する。傷害神経節の分布に一致して皮疹と疼痛が出現する。

【臨床症状】

あらゆる年齢層が罹患するが、中年から高齢者に多い。傷害神経節の支配する皮膚領域に一致して発赤、水疱が出現し、神経痛様の疼痛が起こる。2~3週間持続し、色素沈着を残す。胸部(胸髄Th5~10レベル)が最も多く、ついで頸部、三叉神経領域、腰部・坐骨部の順である。ときに髄膜炎、脳炎、脊髄炎を合併することがある。膝神経節の带状疱疹により耳介、外耳道の発疹と末梢性顔面神経麻痺を呈するものをRamsay Hunt症候群という。なお、まれに水痘に伴って脳炎を発症することがある。

【治療】

アシクロビル、ピダラビンなどの抗ウイルス薬が有効である。

d. Reye 症候群

【概念】

1963年Reyeにより、肝、腎などの脂肪変性を伴う小児の急性脳症として報告された。インフルエンザ、水痘などの感染症が先行する。米国ではインフルエンザ流行に一致し、アスピリン服用例が多いとされる。脳は著明な浮腫を呈し、ミトコンドリアの形態変化がみられる。肝、腎、心臓などの脂肪変性とミトコンドリアの膨化、変形が認められる。後天的なミトコンドリア障害が病因と考えられている。

【臨床症状】

小児で感冒様症状に続いて、急性に発熱、嘔吐、意識障害を発症する。錯乱、痙攣、昏睡、除脳硬直を呈して死亡する。重症例は数日で死亡し、致命率は40%以上とされる。

【診断】

血清ALT、ASTの急激な上昇、低血糖、高アンモニウム血症、代謝性アシドーシスが特徴である。プロトロンビン時間の延長、部分 tromboplastin 時間の延長がみられる。髄液所見は初圧の上昇を除き、正常のことが多い。CT、MRIでは急性期に脳に浮腫性変化を認め、回復期は脳萎縮を呈する。肝生検で脂肪肝

の所見が得られる。電子顕微鏡では、肝、脳、筋肉でミトコンドリアの形態異常がみられる。

【治療】

人工呼吸管理、抗痙攣薬、抗脳浮腫薬の投与などの対症療法を行う。 [吉良潤一]

■文献

吉田一郎: Reye 症候群. 日本臨牀, 58: 2262-2265, 2000.

2) 細菌感染症

(1) 細菌性髄膜炎(bacterial meningitis)

【概念】

脳のくも膜・軟膜の細菌感染症。急性の頭痛・発熱で発症し、髄液にて多形核球優位の細胞増加を示す。初療が予後に影響するため、本症を疑ったら抗生物質の治療を開始する。

【病因】

わが国の年齢別主要起炎菌は、生後3カ月未満ではB群溶連菌と大腸菌が8割を占め、3カ月~5歳はインフルエンザ菌と肺炎球菌が多い。6~49歳では約6割が肺炎球菌、約1割がインフルエンザ菌。50歳以上や消耗性や免疫不全疾患を伴う例では、通常の菌に加え、大腸菌・腸内細菌・黄色ブドウ球菌・緑膿菌・リステリア菌などによる。一方、外科手術の既往例は、黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、緑膿菌による。

【疫学】

年間約1500±400例が発症し、その7割が小児である。

【病理】

肉眼では軟膜・くも膜が白濁し、脳浮腫を示す。光顕ではくも膜下腔に滲出液と多数の好中球を認める。脳実質に炎症が及ぶとグリアの増生や白質の浮腫を示す。

【病態生理】

細菌の直接侵襲だけでなく、細菌の微小構造物や産生物質による宿主免疫応答を介した炎症過程の亢進が関与する(図15-111)。感染経路は、①菌血症からの血行性と、②中耳炎や副鼻腔炎など頭蓋近傍感染巣からの直達性がある。

【臨床症状】

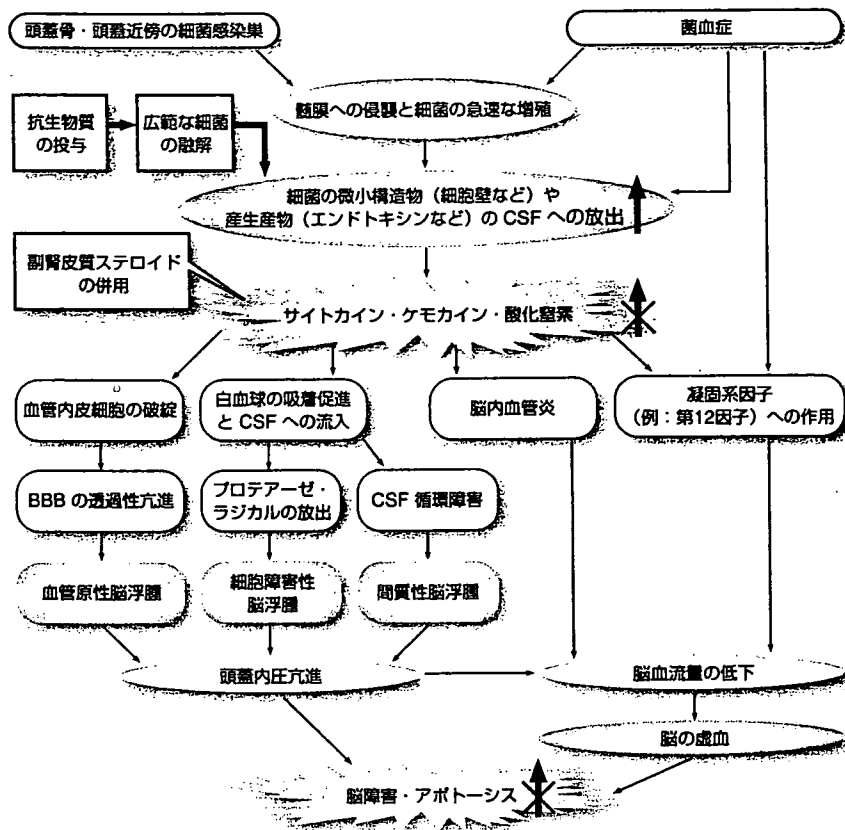
1) 自覚症状: 急性発症で、発熱と髄膜刺激症状(頭痛、悪心、嘔吐)を認める。

2) 他覚症状: 神経学的に髄膜刺激徴候(項部硬直、Kernig徴候、Burdzinski徴候)を認める。

初期は、髄膜炎の症状・症候だが、意識障害を伴い進行することもある。意識障害は約7割で認める。

1819

15
7
感染症



〈図 15-111〉細菌性髄膜炎における病態生理のカスケード

注：CSF = 髄液、BBB = 血液脳関門。

病原菌が髄膜へ播種し急速な増殖をすると、細菌の細胞壁や膜関連産物（タイコ酸、ペプチドグリカン、エンドキシンなど）が髄液内へ遊離する。抗生物質の投与は、急速な菌溶解を呈し、壁産物の放出が増強される（↑）。これら産物は、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor; TNF）- α 、インターロイキン（interleukin; IL）-1 β 、IL-6、血小板活性化因子（platelet activating factor; PAF）など炎症性サイトカイン・ケモカイン・酸化窒素の産生を惹起する（↑）。この放出は、脳血管内皮細胞の破綻・プロテアーゼやラジカル放出・髄液循環障害を起こし、脳障害やアポトーシスが進行する（↑）。

抗生物質と副腎皮質ステロイドを併用すると、サイトカイン・ケモカインの産生を抑制し（X）、結果として脳障害・アポトーシスが軽減される。

一方、乳幼児や高齢者では典型的な症状を認めず、易刺激性やせん妄などで発症することもある。

【検査成績】

髄液所見は最も重要だが、単症状・意識障害・うっ血乳頭を認めた場合は、頭部 CT で占拠性病変を確認し、髄液検査の可否を判断する。

1) 血液一般：白血球増加、C 反応性蛋白上昇を示す。ウイルス性髄膜炎との鑑別上、C 反応性蛋白値 >2.0 が目安となる。

2) 髄液所見：圧上昇、多形核優位の細胞数増加、蛋白濃度高値、糖濃度低値を通常示すが、初診時にすでに抗生物質が投与された症例やリストeria 菌性髄膜炎ではリンパ球優位を示す場合もある。検査として、髄液の塗抹（グラム染色）・培養、さらに感受性試験も行う。髄液による迅速診断として、①ラテックス凝集法による細菌抗原検出（インフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌など）法と②PCR 法による細菌検出がある。

3) 血液培養：菌血症の有無を検査する。

4) X 線検査：骨折、副鼻腔炎など感染巣の有無など確認する。

5) 頭部 CT・MRI：硬膜下膿瘍・脳膿瘍や副鼻腔炎の確認、病巣の進展を確認する。

6) 心エコー：細菌性心内膜炎の有無をみる。

【診断】

塗抹・培養による菌同定が最も信頼性が高いが、塗抹の検出率は低く、培養も未治療では 70~80% だが、抗生物質の前投与例では 50% 以下と低い。したがって、細菌抗原検出や PCR 法が有用である。

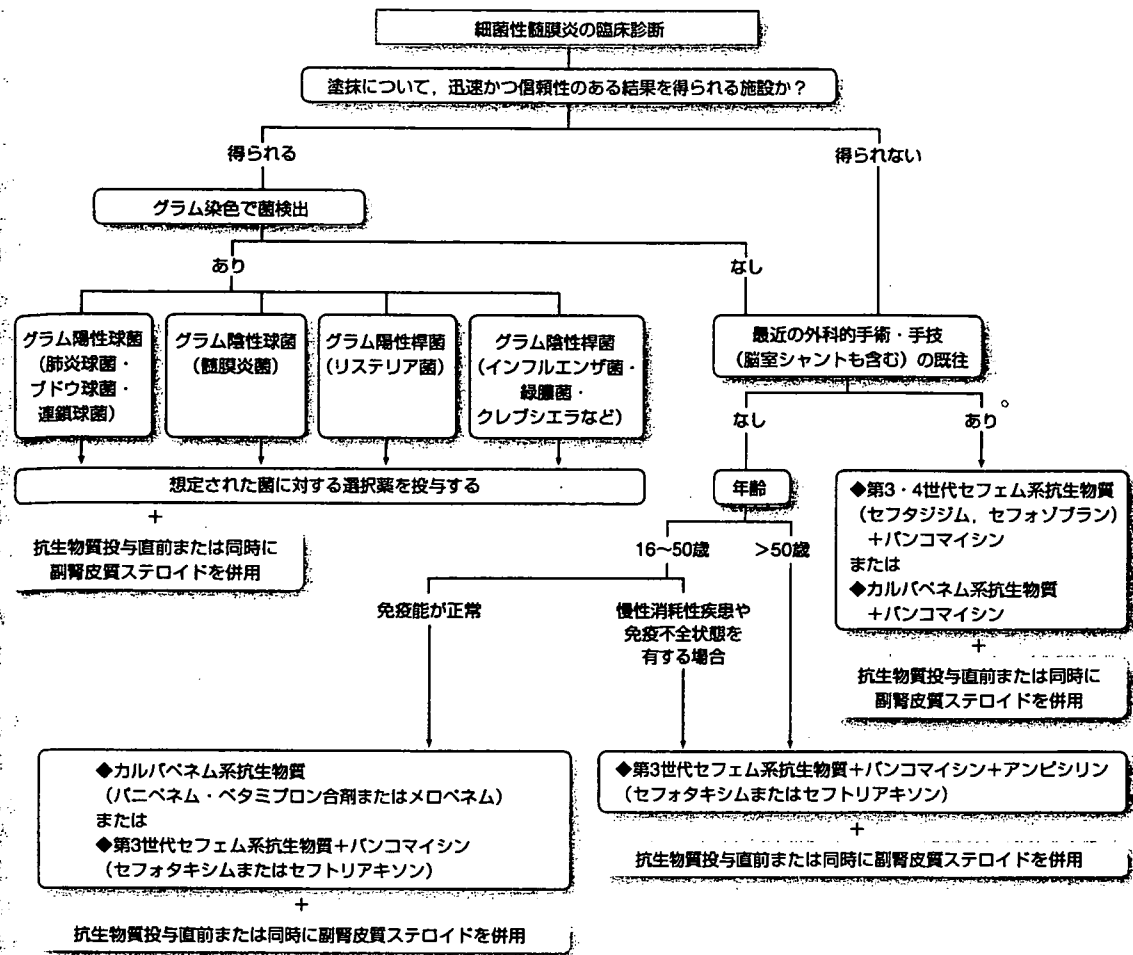
鑑別疾患としては、ウイルス性髄膜炎・髄膜脳炎、結核・真菌性髄膜炎、髄膜癌腫症などがあげられる。これらとの鑑別は、発症経過、髄液所見、画像所見に基づいて行う。

【経過・予後】

死亡率 15~35%、後遺症率 10~30% である。予後影響要因として、年齢、適切な治療までの期間、意識障害の程度、菌血症の有無、基礎疾患の有無、単症状の有無、痙攣、および髄液糖濃度低値などがあげられる。

【治療・予防】

1) 抗生物質の選択：本症を疑ったら抗生物質を開始する。その際、年齢・基礎疾患・発症状況などから起炎菌を想定し抗生物質を選択する。本症成人例の治療選択を図 15-112 に示す。従来の菌未確定時の標準的治療は、アンピシリン+第 3 世代セフェム系抗生物質（セフトキシムまたはセフトリアキソン）であった。しかし、耐性菌の増加によりわが国ではこの治療では対応できない。



(図 15-112) 細菌性髄膜炎成人例の治療選択

わが国や米国では、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) など耐性菌の頻度が増加している。わが国の細菌性髄膜炎より分離されたペニシリン耐性肺炎球菌の最小発育阻止濃度 (MIC) は、パニペネム・ベタミプロン合剤が最も低く、メロペネムとバンコマイシンがそれに続いている。したがって、菌未確定時の 50 歳以下の成人例では、MIC が低く耐性菌までスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好であるカルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム) あるいは、第 3 世代セフェム系抗生物質とバンコマイシンの併用を用いる。米国では、第 3 世代セフェム系抗生物質とバンコマイシンの併用が推奨されているが、バンコマイシンの使用増加により、バンコマイシン耐性菌性髄膜炎が報告されてきている。

50 歳以上の高齢者および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの耐性菌やリステリア菌の可能性を念頭に、第 3 世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン) + アンピシリン + バンコマイシンで開始する。また院内感染として、外科的手術・手技の既往例では、各種耐性菌を想定した治療が必要で、バンコマイシン + 第 3・4 世代セフェム系抗生物質またはバンコマイシン + カルバペネム系抗生物質を投与する。

したがって、菌未確定時の免疫能が正常な 50 歳以下の成人例では、カルバペネム系抗生物質あるいは、第 3 世代セフェム系抗生物質とバンコマイシンの併用を用いる。50 歳以上の高齢者および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例では、第 3 世代セフェム系抗生物質 + アンピシリン + バンコマイシンで開始する。

起炎菌が同定され、感受性結果が得られたら、抗生物質の選択を変更する。

2) 副腎皮質ステロイド薬の併用： 本薬の有用性は確立し、機序は抗生物質による菌死滅に伴い放出さ

れる炎症性サイトカインなどの抑制にある。したがって、抗生物質初回投与の直前または同時に短期間投与する。

3) 予 防： 米国などインフルエンザ菌に対するワクチンを導入した諸国では、インフルエンザ菌性髄膜炎の発症が激減している。 [亀井 聡]

■文 献

亀井 聡：細菌性髄膜炎成人例における起炎菌の検索と治療の進め方。日本医事新報，4236：12-16，2005。

(2) 結核性髄膜炎 (tuberculous meningitis)

【概念】

亜急性経過で頭痛・発熱を呈し、髄液でリンパ球優位の細胞増加、糖濃度低値を示す。予後の点から早期治療が重要。本症を疑ったら抗結核薬を開始する。

【疫学】

年間 264±120 例の発症、その 15% が小児。

【病理】

肉眼的には脳底部を中心とした軟膜・くも膜の白濁 (脳底髄膜炎) を示す。光顕では Langhans 巨細胞を伴った肉芽腫性髄膜炎を呈し、血管炎を伴う場合もある。

【病態生理】

結核菌の直接侵襲のみならず、脳底髄膜炎による血管炎で脳梗塞を示すことがある。感染経路は肺結核などほかの結核巣からの血行性播種による。しかし、肺結核は 25~50% の症例でしか確認できず、原発巣不明も多い。

【臨床症状】

亜急性に発熱と頭痛を示し、約 2 週間程度で髄膜炎の診断に至る。初期は意識清明で髄膜刺激徴候のみだが、進行すると意識障害や脳底髄膜炎に起因した脳神経麻痺 (動眼神経や外転神経など) を伴う。なお、脳梗塞や閉塞性水頭症により片麻痺なども示す。

【検査成績】

1) 髄液所見: 圧上昇, リンパ球優位の細胞数増加, 蛋白濃度高値, 糖濃度低値 (血糖値の 60% 未満) を通常認める。塗抹 (auramine 染色などの蛍光法)・培養 (mycobacterial growth indicator tube などの液体培地) を行う。髄液による迅速診断として、① adenosine deaminase (ADA) 活性と、② PCR 法による結核菌 DNA 検出がある。①は比較的感度良好だが、偽陰性や偽陽性もある。②は、特異度は良好だが、感度が 57~100% と方法により差がある。

2) 頭部 CT・MRI: 脳底髄膜炎では脳底部の造影増強を示す。脳内結核腫、脳梗塞、閉塞性水頭症を認めることもある。

3) その他: 胸部単純 X 線や CT, 尿検査, 脊椎単純 X 線や MRI など原発巣の検索を行う。

【診断】

髄液の塗抹と培養での菌同定は信頼性が高い。しかし、塗抹 3%, 培養 5~22.9% と検出率は低く、培養結果は約 4~8 週間を要するため、結果を待たずに治療を開始する。したがって、髄液のアミノシンデアミナーゼや高感度 PCR の結果を参考に臨床症状や髄液所見と合わせ診断されることも多い。

【経過・予後】

死亡率 7~25%, 後遺症率 23% と高い。治療開始までの期間や意識障害の程度は予後影響要因である。

【治療】

1) 抗結核薬: イソニアジド (INH) を基本とした多剤で治療する。イソニアジド, リファンピシン (RFP), ピラジナミド (PZA) の 3 剤にエタンブトール (EB) またはストレプトマイシン (SM) を加えた 4 剤併用, もしくは前者 3 剤で開始し, 効果不十分の場合エタンブトールかストレプトマイシンを適時追加するという 2 通りがある。通常, イソニアジドとリファンピシンは 1 年間, ピラジナミドおよびエタンブトールまたはストレプトマイシンは急性期の 2 カ月間投与する。

2) 副腎皮質ステロイドの併用: 死亡率を減少させる。本薬の有用性の機序は, 脳浮腫の軽減, 血管炎の抑制, 髄膜の癒着・線維化に伴う脳神経障害・閉塞性水頭症の防止などである。 (亀井 聡)

■文献

亀井 聡, 水谷智彦: 結核性髄膜炎. *Clinical Neuroscience*, 20: 954-956, 2002.

(3) 脳膿瘍 (brain abscess)

【概念】

脳実質内の限局性膿貯留。頭痛と巣症状が主徴で、発熱は伴う場合とない場合がある。治療は抗生物質などの化学療法と脳外科的手技である。

【疫学】

脳内占拠性病変の 1~2% を占める。主要起炎菌はブドウ球菌や嫌気性菌である。

【病理・病態生理】

副鼻腔炎・中耳炎・乳突炎、頭部外傷や脳の手術からの直達性と肺感染巣・心内膜炎などからの血行性がある。なお、先天性心疾患や肺動静脈瘻は脳膿瘍を形成しやすい。本症は、進展により 4 病期に分けられる。①早期限局性脳炎期: 限局性炎症で膿貯留のない壊死巣。②後期限局性脳炎期: 壊死拡大し膿貯留。③早期被膜形成期: 壊死巣周囲に被膜形成。④後期被膜形成期: 壊死周囲に炎症細胞・線維芽細胞・コラーゲンからなる被膜、被膜外に新生血管、グリオニシスを示す。副鼻腔炎は前頭葉、中耳炎は頭頂葉や側頭葉、乳突炎は小脳に膿瘍を形成しやすい。血行性伝播で多発性も多い。

【臨床症状】

頭痛と巣症状 (運動麻痺, 痙攣, 視野障害, 不調など) を示す。発熱は約半数でしか認めない。

【検査成績】

1) 頭部 CT・MRI: CT は、限局性脳炎期に取域。被膜形成期は中心が低吸収で、造影で環状増強を示し、周囲の浮腫や炎症が低吸収域。MRI は高感度に限局性脳炎や小さな脳膿瘍を

る。

2) 血液検査： 白血球増加，C反応性蛋白高値を示すが，正常例も多い。

3) 髄液検査： 通常，圧上昇，軽度の細胞数と蛋白増加を示す。しかし，正常例も多く，細菌培養は陰性が多い。なお，膿瘍による頭蓋内圧亢進が想定される場合，腰椎穿刺は禁忌である。

【診断】

頭痛，発熱，巣症状を認め，画像にて輪状増強を示す占拠病変を示せば，診断は容易。しかし，発熱がなく，血液や髄液で炎症所見がない場合，脳腫瘍との鑑別が難しく，耳鼻科疾患や肺・心疾患の有無，経過，画像所見から判断する。最近では，磁気共鳴スペクトルスコピーにて，酢酸が膿瘍の特異マーカーとして知られている。

【予後】

死亡率10%以下。ただし，免疫不全患者では予後不良。その他，脳深部の膿瘍，破裂性脳膿瘍，重度の神経障害も不良要因。

【治療】

抗生物質投与を基盤に，脳外科的治療を適時併用する。なお，抗浮腫薬や抗痙攣薬は併用する。

1) 化学療法： 全病期で，広域，特に嫌気性菌も考慮した抗生物質を用いる。ペニシリン，セフェム系（セフォタキシム，セフトジジムなど），バンコマイシンやメトロニダゾールを用いる。

2) 脳外科的治療： 限局性脳炎期や径2cm以下の非破裂性脳膿瘍は化学療法で治療。膿瘍増大例ではCTやニューロナビゲーターのガイド下に吸引，ドレナージを施行する。また，径2cm以上や意識障害例では両者を併用する。〔亀井 聡〕

4) 静脈洞感染症 (cerebral venous sinus phlebitis)

【概念】

脳静脈洞の感染症。発熱・頭痛を呈し，静脈洞血栓症を続発し，静脈性脳梗塞を伴うこともある。横静脈洞と海綿静脈洞に好発する。画像で診断し，治療は頭蓋内圧亢進の抑制と高用量の抗生物質による。

【病態生理】

中耳，乳突蜂巣，副鼻腔，顔面の炎症巣からの直達が多い。菌血症や心内膜炎からの血行伝播，頭部外からの感染でも発症する。起炎菌は連鎖球菌属やブドウ球菌属が多い。しかし，起炎菌不明もある。

【臨床症状】

発熱と頭痛のほか，血栓による巣症状を示す。横静脈洞血栓症では，発熱と耳や乳突部の疼痛に続き，頭部うっ血乳頭を呈する。横静脈洞限局例では巣症状が乏しい。しかし，頸静脈球に及ぶと頸静脈孔症候群

(IX, X, XI脳神経障害)を示す。海綿静脈洞血栓症では，頭痛，発熱から海綿静脈洞症候群(Ⅲ, IV, VI脳神経とV脳神経第1枝が静脈洞の外側を通るので障害される)を示す。

【検査成績・診断】

発熱，頭痛があり髄液所見で異常がない場合，本症を疑い画像にて診断する。

1) 髄液検査： 正常が多い。

2) 頭部CT・MRIとMRA(MRV)： CTでは静脈血栓は索状高信号域として，横静脈洞内のdense vein signや上矢状静脈洞のdense triangle signを示す。造影CTでは，血栓が欠損像としてぬけるempty delta signが知られている。静脈性梗塞を伴うと動脈の支配領域に一致しない低吸収域がみられ，ときに出血性梗塞を示す。MRIやMRA(特に脳静脈をみるMRV)は，診断上必須で脳静脈灌流の遅延・障害やflow voidの欠如，血栓の異常信号域を示す。動脈性梗塞と異なり，静脈性梗塞は血管原性浮腫が主体のため，拡散強調像で高信号にならず，T₂強調像やFLAIR像で高信号となる。

3) 脳血管撮影： 診断確定のため施行する場合がある。脳静脈や静脈洞の閉塞や静脈灌流時間の遅延を示す。

【治療】

長期間の高用量の抗生物質投与を基盤とし，血栓に抗凝固療法を行う。なお，抗浮腫薬や抗痙攣薬は適時併用する。〔亀井 聡〕

(5) 脊髄硬膜外膿瘍 (spinal epidural abscess)

【概念】

脊髄硬膜外腔の膿貯留。背部痛・腰痛から発熱を呈し，脊髄・神経根症状が出現する。治療は抗生物質および脊髄障害例での迅速な外科的処置。

【病態生理】

脊椎骨髄炎・椎間板炎，腸腰筋膿瘍，褥瘡や皮膚化膿巣，脊椎外傷や手術などからの直達性，硬膜外麻酔や留置カテーテルからの直接感染，さらに菌血症による血行性で発症する。脊髄障害は膿瘍による圧迫や血流障害による虚血で起きる。

【臨床症状】

初発は背部痛・腰痛が90%と多く，発熱は60%でみられる。病期進展により，第1期：発熱と腰・背部の疼痛，第2期：根症状と髄膜刺激徴候の出現，第3期：両下肢の脱力，感覚障害，膀胱直腸障害など脊髄症状の出現，第4期：対麻痺に区分される。発症危険因子には，糖尿病，静注薬物使用，脊椎外傷や手術，硬膜外麻酔，HIV感染がある。

【診断・検査成績】

背部痛・腰痛と発熱をみたら考慮する。診断には脊

1823

15
7
感染症

椎 MRI が必須。

1) 脊椎 MRI: 病変は T₂ 強調像で高信号, T₁ 強調像で等〜低信号を認め, 造影でびまん性あるいはリング状の増強を示す。MRI で病巣の把握, 骨髄炎や椎間板炎など感染源の確定をする。

2) 脊椎 X線・CT: 骨髄炎など感染源を検索する。

3) 髄液検査: 通常, 軽度〜中等度の細胞増加と蛋白増加を示す。

【治療】

ブドウ球菌やグラム陰性桿菌を想定した高用量の抗生物質投与。膿瘍の圧迫で脊髄障害を示す場合, 迅速なドレナージを含めた外科的減圧術が必要。

[亀井 聡]

(6) その他の細菌感染症

a. ボツリヌス症 (botulism)

【概念】

土壌にいるボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) の毒素で発症。病型として食源性ボツリヌス症と乳児ボツリヌス症がある。ボツリヌス毒素により麻痺・自律神経障害を発現する。治療は早期の抗毒素血清の投与。

【病態生理】

1) 食源性ボツリヌス症: 菌汚染食品 (ハムなど) 内で毒素を産生し, 摂食で発症する生体外毒素型中毒。毒素は腸管から血中に移行し, その後神経・筋接合部や自律神経のシナプス末端でアセチルコリン放出を阻害し, 神経症状を示す。

2) 乳児ボツリヌス症: 芽胞汚染食品 (蜂蜜など) を摂食し, 乳児腸管内で菌増殖 (腸内細菌叢が未発達で増殖可能) し, 毒素産生する生体内毒素型中毒。

【臨床症状】

1) 食源性ボツリヌス症 (ボツリヌス食中毒): 汚染食品摂食後 6〜48 時間の潜伏期を経て, 消化器症状 (悪心, 嘔吐, 下痢) を示し, その後麻痺症状として眼症状 (複視, 視力低下, 眼瞼下垂など), 球麻痺, 四肢麻痺, 呼吸筋麻痺を呈し, 自律神経症状 (口渇, 便秘, 腹部膨満) を示す。通常, 発熱, 感覚障害, 意識障害は伴わない。

2) 乳児ボツリヌス症: 便秘で発症し, 筋力・筋緊張の低下, 吸乳力低下, 泣き声が弱くなり, “floppy infant”になる。

【診断・検査成績】

糞便・吐物・血液や食品から菌・毒素の検出。反復誘発筋電図にて漸増 (waxing) を認める。

【治療】

食源性ボツリヌス症を疑ったら, 早期に多価抗毒素血清を投与する。重症では呼吸管理が必要。乳児ボツリヌス症は対症療法が主体。

b. 破傷風 [⇨4-5-2)-(4) 参照]

c. Hansen 病 [⇨4-7-3) 参照]

[亀井 聡]

3) スピロヘータ感染症

(1) 神経梅毒 (neurosyphilis)

【概念】

梅毒スピロヘータ (*Treponema pallidum*) の神経系への感染より数カ月から数年して出現する神経障害をいう。臨床病型は表 15-43 のように分類するのが一般的で, 進展様式は図 15-113 に示す。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。

【病理】

初期には髄膜に単核球の浸潤がみられる。この炎症反応が脳神経に及ぶと軸索変性をきたす。さらに髄膜の細動脈に及ぶと梅毒に特徴的な動脈内膜炎を起こし, 内膜の閉塞, さらには脳や脊髄の梗塞, 脱髄などが発症する。晩期梅毒の進行麻痺の病理は緩徐である。髄膜の炎症反応の後 (髄膜は白く混濁, 肥厚), リンパ球や形質細胞の浸潤が皮質細血管に起こり, それは皮質自体にも波及する。このため皮質神経細胞の変性消失, さらにはグリアの増生が起こる。脳は肉眼的に萎縮が著明である。脳室は拡大し, その壁面は顆粒状上衣炎とよばれるように砂状の肉芽がみられる。脊髄痲では髄膜血管の炎症の後, 脊髄の後根や後索の変性が起こる。

【臨床症状】

1) 無症候性神経梅毒 (asymptomatic neurosyphilis): 血清, 髄液中の梅毒反応が陽性で, 髄液中に 5 個/mm³ 以上の細胞増加がみられる。

2) 髄膜血管型神経梅毒 (meningovascular neurosyphilis): 髄膜炎のみの場合は感染後 1 年以内に発症する。臨床徴候はその他の髄膜炎のそれと差がない。すなわち全身倦怠感, 発熱, 項部硬直, 頭痛などである。その他, 顔面神経や聴神経麻痺を呈することもある。髄液では細胞増加, 圧上昇, 蛋白増加, 糖正常などが特徴的である。血管の炎症により狭窄, 閉塞が起これば, 通常は脳血栓症の場合と同じ徴候を示す。

〈表 15-43〉神経梅毒の分類

1. 無症候型 (asymptomatic neurosyphilis)
2. 髄膜血管型 (meningovascular neurosyphilis)
 - a. 脳膜型 (cerebral meningeal)
 - びまん型 (diffuse cerebral meningeal)
 - 限局型 (focal cerebral meningeal)
 - b. 脳血管型 (cerebral vascular)
 - c. 脊髄髄膜血管型 (spinal meningeal and vascular)
3. 実質型 (parenchymatous neurosyphilis)
 - a. 脊髄痲 (tabes dorsalis)
 - b. 進行麻痺 (general paresis)
 - c. 視神経萎縮 (optic atrophy)

1. 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン

日本大学医学部内科学系神経内科学分野准教授 亀井 聡

key words bacterial meningitis, antibiotics agents, corticosteroid, prognosis, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)

要 旨

細菌性髄膜炎 (BM) の動向として、本邦におけるガイドライン作成があげられる。BMの抗菌薬選択は、前向き・無作為二重盲検が少なく、経験的にならざるを得ない。しかし、地域の主要起炎菌と耐性菌の現況を踏まえ作成すべきものである。本邦の主要起炎菌は、6～49歳では肺炎球菌とインフルエンザ菌で、しかも耐性化が進んでいる。50歳以上では、これらに加え、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むブドウ球菌属、緑膿菌、リステリア菌などが増加する。したがって、本邦成人例における初期抗菌薬選択は、免疫能が正常な50歳未満では「カルバペネム系抗菌薬 (パニペネム/ベタミプロンまたはメロペネム)」または「第3世代セフェム・バンコマイシン (VCM) の併用」、免疫不全患者および50歳以上では「第3世代セフェム・VCM・アンピシリンの併用」が推奨される。一方、抗菌薬の投与直前または同時の副腎皮質ステロイド薬併用は有用性が確立しており推奨される。

動 向

細菌性髄膜炎 bacterial meningitis (BM) における最近の動向として、日本神経治療学会、日

本神経感染症学会、日本神経学会の3学会合同による本邦における本症の診療ガイドライン (委員長: 東北大学神経内科 糸山泰人)¹⁾ の作成があげられる。本ガイドラインの作成にたずさわらせていただいた立場から、本ガイドラインおよび諸外国における最近の動向を踏まえ、概説する。

本ガイドラインを作成する際に、最初に我々作成委員が共有した基本的認識を提示する。「(1) BMの初期治療は、症状・症候を早期に認識し、迅速診断の上に、適切な抗菌薬と補助療法の導入が必要である。(2) 肺炎など他の感染症と異なり、本症では前向き・無作為二重盲検比較試験が少なく、その結果に立脚してガイドラインを構築することが難しいという現実がある。したがって、(3) 治療選択は基本的にempiricにならざるを得ないが、その地域の、今回であれば本邦における各年齢における主要起炎菌と耐性菌の疫学的現況を踏まえ作成すべきもの」と考えた。

本稿では、細菌性髄膜炎の治療について、成人例を中心に、①頻度と転帰、②主要起炎菌と耐性菌の頻度、③抗菌薬の選択と投与方法、および④急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用の順序で述べる。

A. 頻度と転帰

本邦BMの年間発症者数は、我々の行った全国調査にて、約1,500±400名²⁾と推定されている。約7割が小児で、成人例は約400～500名である。抗菌薬の進歩にもかかわらず、各種抗菌薬に対する耐性菌の出現、慢性消耗性疾患や免疫不全状態にある患者の増加などの背景もあり、欧米での本症の死亡率は15～30%^{3,4)}、後遺症率は10～30%^{5,6)}であり、この20年間に転帰の明らかな改善はみられず、いまだ満足すべき治療成績ではない。著者らによる本邦の病院ベースの報告⁷⁾でも、菌確定例にて、死亡率は全体で22.5%と欧米と同様で、年次別では1983～1999年は22.7%、2000～2004年は22.2%と改善を認めていない。さらに、後遺症と死亡をあわせたGlasgow outcome scale 4未満の転帰不良率でも、1983～1999年が22.7%に対し、2000～2004年では38.8%とやはり有意な改善はなく、本邦においても、本症成人例の転帰の明らかな改善はないと考えられる。このことは、肺炎など他臓器の感染症が、抗菌薬の発達に伴い転帰が改善してきている現況ときわめて大きく異なる点である。

B. 主要起炎菌と耐性菌の頻度

「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」による起炎菌の割合¹⁾を図1に示す。50歳未満では、肺炎球菌が最も多く、インフルエンザ菌が続いている。欧米ではインフルエンザ菌に対するワクチンの導入により、幼少期における本菌による髄膜炎の発症が激減している。しかし、いまだ導入がなされていない本邦では、インフルエンザ菌による髄膜炎はかえって増加を示し、しかもβラクタマーゼ陰性(非産生)アンピシリン耐性インフルエンザ菌 β-lactamase negative(non-producing) ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR株)などの耐性株が出現しており憂慮すべき問題と考える。50歳以上では、肺炎球菌やインフルエンザ菌に加え、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)を含むブドウ球菌属、緑膿菌、リステリア菌などが増加する。

欧米での耐性菌の頻度について述べる。米国における肺炎球菌のペニシリン感受性は、中間型、耐性をあわせた非感受性の比率は1993～1994年では17%であったが、2000年には34%と増加している^{8,9)}。さらに2000年における肺炎球菌のセフトリアキソン非感受性は17%である⁹⁾。

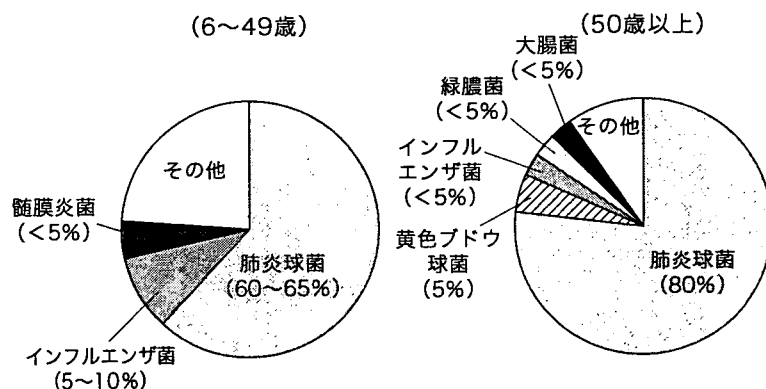


図1 本邦における市中感染による細菌性髄膜炎の主要起炎菌の割合
 (「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」による表¹⁾を改変)