

つまり、米国ではペニシリン非感受性菌の増加により、従来の第一選択薬であるアンピシリンと第3世代セフェムの併用では対応できない状況がすでに2000年の時点で示されている。一方、英国での肺炎球菌のペニシリン非感受性はいまだ16%であり¹⁰⁾、また最近報告されたオランダの多数例の成人BMの検討では、非感受性菌は肺炎球菌で0.6%、髄膜炎菌で1.6%ときわめて低値を示している¹¹⁾。つまり、耐性菌の頻度は米国と英国やオランダとの間で大きく異なっている。

一方、本邦での耐性菌の頻度は、1999～2002年にてペニシリン耐性肺炎球菌 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) の頻度は小児45%、成人27%であり¹²⁾、この時点で、小児は半数が耐性菌で、従来の選択薬で対応できない状況が示されている。しかし、成人でも、自施設の検討にて、耐性菌は1999年までの41%に比べ、2000年以後は73%と有意に増加し、成人でも従来の選択薬では対応できなくなっている⁷⁾。つまり、本邦における耐性菌の頻度は、米国の状況とほぼ同様であり、英国やオランダにおける耐性菌の検出頻度よりはるかに高率である。

C. 抗菌薬の選択と投与方法

1. 抗菌薬の選択

前述のように、欧米・本邦いずれも、従来の第一選択薬は、アンピシリンとセフトキシムまたはセフトリアキソンとの併用であった。しかし、米国では耐性菌、特にPRSPの増加を踏まえて、2004年に米国感染症学会から、菌未確定時の初療として、2～50歳までは、肺炎球菌・髄膜炎菌を主要起炎菌として、第3世代セフェム系抗生物質であるセフトキシムまたはセフトリアキソンとバンコマイシンの併用が第一選択薬として推奨されている¹³⁾。さらに、2005～2007年のSanford guide¹⁴⁾では、この米国感染症学会の

推奨ガイドライン⁸⁾を踏まえて修正を行い、免疫能が正常な1～50歳例では、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)+バンコマイシンを第一選択薬とし、第二選択としてメロペネムとバンコマイシンの併用をあげている。

しかし、留意点として、第一に、消耗性疾患を伴う場合は従来の第一選択であるアンピシリンとセフトキシムまたはセフトリアキソンとの併用にバンコマイシンを加えるとなっている点があげられる。この消耗性疾患とは、単に悪性腫瘍や免疫不全だけでなく、糖尿病、アルコール中毒、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患も含み、広範囲な疾患を含むことを留意する必要がある。第二点として、第二選択であるメロペネムは欧米・本邦とも使用可能だが、パニペネム/ベタミプロンは本邦のみのカルバペネム系である点に留意する。

一方、耐性菌の頻度がいまだ高くない英国では、1999～2003年に英国感染症学会から、成人では第3セフェムで開始し、高齢者ではリステリア菌を想定しアンピシリンを加え、症状の増悪や耐性菌の場合、適時バンコマイシンを追加すると報告^{15,16)}されている。つまり、耐性菌の頻度の相異により、初期抗菌薬の選択は米国と英国で異なっている。

今回の本邦におけるガイドラインの菌未確定時における成人例の治療指針のフローチャートを図2に示す。本邦BMから分離されたPRSPの最小発育阻止濃度(MIC)の報告¹²⁾では、パニペネム/ベタミプロンが0.125 μ g/mlと最も低値で、2管差でメロペネムとバンコマイシンが0.5 μ g/mlと続いていた。以上の結果を踏まえ、免疫能が正常な16～50歳の成人例の選択薬として、MICが低く、耐性菌に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、パニペネム・ベタミプロンまたはメロペネム、

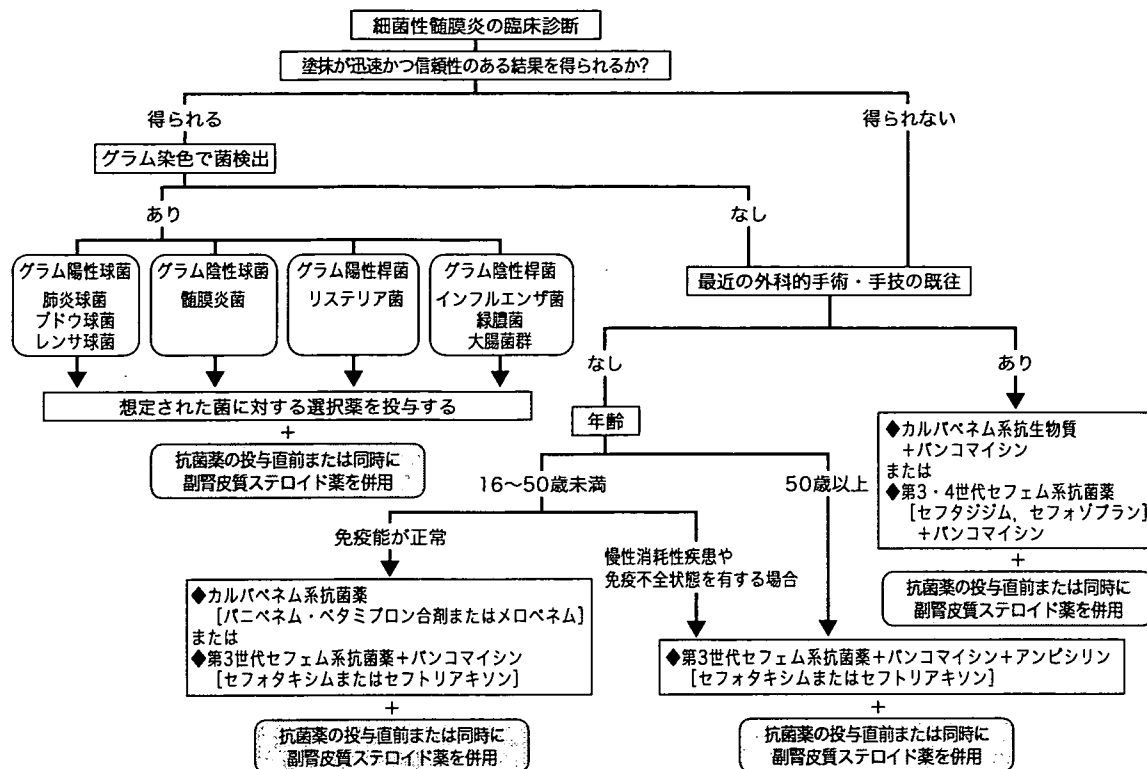


図2 細菌性髄膜炎成人例の菌未確定時の初期治療の標準的選択 (文献1を改変)

あるいは、第3世代セフェムとバンコマイシンの併用を並列して推奨した。

カルバペネム系を第一選択に加えた理由を説明する。米国のガイドラインで推奨されている第3世代セフェムとバンコマイシンの併用は、抗菌スペクトルとしては充分である。しかし、バンコマイシンが広く使用されている米国では、バンコマイシン耐性の腸球菌や肺炎球菌性BMが、すでに報告^{17,18)}されている。一方、本邦では、バンコマイシン耐性菌によるBMの報告はまだない。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinaseの低下によりバンコマイシンに耐性化するが、同時に菌体構造の変化から他の薬剤に対しても耐性化する¹⁹⁾。バンコマイシンの使用が米国のように広く増加した場合、現在抗菌薬の切り札的存在である、バンコマイシンに対する耐性菌の増加が危惧され、この状況をできる限り抑制したいとの考えに立脚

し、カルバペネム系を第一選択薬に加えた。

50歳を超える症例および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例における抗菌薬選択は、最も多いのは肺炎球菌であること、しかも耐性化していることが多いこと、その他としてMRSAを含むブドウ球菌やリステリア菌であることを考慮する必要がある。起炎菌として、MRSAを想定するとなれば、やはりバンコマイシンを中心とした、第3世代セフェム、バンコマイシン、およびアンピシリンの併用が必要であると考えた。

2. 抗菌薬の投与方法

抗菌薬の投与量や投与方法については、薬物動態学的指標 pharmacokinetics (PK) と薬物濃度変化と抗菌作用の関係を示す薬力学的指標 pharmacodynamics (PD) を踏まえたPK/PDパラメーターで評価することが重要²⁰⁾であり、カ

ルバペネム系、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬はいずれも、time above MICの点から、時間依存性殺菌作用と持続効果が短いことより、分割投与が重要である。一方バンコマイシンは、AUC(曲面下面積)/MICの点から長い持続効果があるため、1日投与量が重要であるといえる。以上より、パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネムはいずれも1日3~4回に分割して、静脈内投与で行うことが望ましい。BMの治療では、抗菌薬を十分な髄液濃度に急速に上げ維持することが必要である²¹⁾。また、肺炎球菌による家兎髄膜炎の実験において抗菌薬の髄液濃度が最小殺菌濃度(MBC)では、静菌性あるいはゆっくりとした殺菌しか示さず、MBCの10~30倍で急速に最大殺菌能を示し、抗菌薬の髄液濃度のピークが少なくともMBCの10倍以上にする必要があるとの報告^{22,23)}がある。さらに、 β -ラクタム抗菌薬による治療では、MBCに対し10~30倍の髄液濃度が必要で、MBC以上の髄液濃度が維持される時間が投与時間の95~100%を占めた場合に、最大の殺菌効果が得られるとの意見²⁴⁾もある。このような報告を念頭に本症における抗菌薬の投与量を考えた場合、一般他臓器感染より多くの投与量が必要であるといえる。以上より、メロペネムについては、2.0g・8時間ごとの静脈内投与を欧米のガイドラインに準拠し推奨した(保険適応は2.0g/日)^{13,14)}。一方、パニペネム・ベタミプロン合剤については、本邦で開発され、欧米では未発売のこともあり、十分な成人の細菌性髄膜炎での臨床データがない。したがって、本症成人例での至適投与量はいまだ明らかでない。しかし、前述のような理由により、一般他臓器での細菌感染に用いるより多くの投与量が必要と考えられ、セフェム系抗菌薬やメロペネムでの本症における至適用量が、一般他臓器での最大用量の約2~3倍であることを鑑みると、1.0g・6時間ごとに静注することを推奨(保険適応は2.0g/日)した。

一方、バンコマイシンは髄液移行性が低いこともあり、1日の最大投与量を2.0~3.0gとし、体重あたりでは30~45mg/kgを目安に、500~750mg・6時間ごとに静注する(保険適応は2.0g/日)が、血中濃度のモニタリングにおいて15~20mg/ml(トラフ値)を維持することが望ましい¹³⁾。なお、ペニシリン・セフェム系抗菌薬に高度耐性菌による髄膜炎の場合でも、薬物の相乗効果により、バンコマイシンは第3世代セフェム系と併用すべきであり、バンコマイシンの単独使用はすべきでない²⁵⁾。セフォタキシムは、2.0g・4~6時間ごとに静注(保険適応は4.0g/日)し、セフトリアキソンは、2.0g・12時間おきに静注(保険適応は4.0g/日)する。また、アンピシリンを用いる場合は2.0g・4時間ごとに静注すると記載した。

D. 急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用

副腎皮質ステロイド薬の併用の機序について述べる。殺菌的抗菌薬はエンドトキシン、タイコ酸、ペプチドグリカン等の細菌の壁産物の放出を導く²⁶⁾。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、血小板活性化因子 platelet activating factor (PAF) といった炎症性メディエーターの産生を惹起し、脳浮腫や酸化窒素が亢進し、神経障害の増悪、ひいては転帰不良を呈する。抗菌薬の投与直前あるいは同時に副腎皮質ステロイド薬を投与すると、TNF- α やIL-1のmRNA転写およびプロスタグランジンやPAFの産生を抑制し、結果として血管原性などの脳浮腫を減少し、誘導され得る酸化窒素の産生をおさえるとされている²⁷⁻²⁹⁾。この本症における副腎皮質ステロイド薬併用による炎症反応の抑制は、最終的には、神経障害、ひいては転帰を軽減させる可能性がある。

急性期の副腎皮質ステロイド併用は、小児例では従来、メタ解析により有効性が確立していた³⁰⁾が、最近、成人例でも死亡率および後遺症率を軽減することが報告³¹⁾されており、その有効性は確立したといえる。

実際の投与方法としては、2004年の米国感染症学会のガイドライン¹³⁾では、抗菌薬の初回投与の10～20分前にデキサメサゾン¹⁴⁾を0.15mg/kg・6時間毎で2～4日間の投与が推奨され、さらに、2005年のSanford guide¹⁴⁾でもこのガイドラインを踏襲し、同様の投与方法が推奨されている。一方、英国感染症学会のガイドライン^{15,16)}でも、抗菌薬の初回投与の直前または同時にデキサメサゾン¹⁴⁾を0.15mg/kg・6時間毎で4日間の投与を推奨するとしている。以上の状況を踏まえ、今回のガイドラインでも副腎皮質ステロイド薬を抗菌薬投与直前または同時に併用することを推奨した。

むすび

細菌性髄膜炎の治療について、成人例を中心に今回作成された本邦のガイドラインにそって概説した。

本症の転帰は、初期治療、特に初期抗菌薬の選択・使用量、さらには副腎皮質ステロイド薬などの補助療法の使用の有無などに左右されるため、神経内科的緊急事態 neurological emergencyとして位置づけられている。つまり、未治療ではほぼ全例死亡するし、初期の数時間の間に、意識清明から昏睡になる場合など、急激に増悪する場合も多い。また、この初期に開始される治療の適否により、後遺症なく退院する場合もあれば、不幸にして死亡や高度の後遺症で寝たきりとなる場合もある。このように患者の生命にかかわる緊急対応が求められる疾患であるにもかかわらず、本症の診断・治療については、前述のように他の臓器の細菌感染症と異なり、その患者数の頻度が少

ないこともあり、基本的に経験的な治療 empirical therapyに立脚している。しかし、経験的とはいうものの、本症について十分な治療経験をもたない医師が勝手に治療を選択してよいということではない。

脳は肺などの他臓器と異なり、神経細胞の再生能力はきわめて乏しい。したがって、初期治療が不十分で、途中で起炎菌に適した抗菌薬に変更されたとしても、その時点ですでに不可逆的な高度の脳障害を受けてしまっている場合もあり、死亡も含め転帰不良となる場合も多い。つまり、肺炎などのように菌の培養結果や薬剤感受性結果から、初期治療が適切でないと判明した時点で適切な治療薬に変更し、改善することが期待できる疾患とは根本的に異なる。この点から、基本的に経験的な治療とはいうものの、十分な根拠に基づく適切な初期治療の選択をすることがきわめて重要であると考ええる。

文献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療学. 2007; 24: 71-132.
- 2) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med. 2000; 39: 894-900.
- 3) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med. 1993; 328: 21-8.
- 4) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003; 361(9375): 2139-48.
- 5) Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13: 579-94.
- 6) de Gans Jan, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002; 347: 1549-56.
- 7) 石川晴美, 亀井 聡, 塩田宏嗣, 他. 細菌性髄膜炎40

- 成人例の転帰についての経時的変化. *Neuroinfection*. 2004; 9: 57.
- 8) Spach DH, Jackson LA. Bacterial meningitis. *Neurol Clin*. 1999; 17: 711-35.
- 9) Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis*. 2002; 34 Suppl 1: S4-16.
- 10) Colman G, Cooke EM, Cookson BD, et al. Pneumococci causing invasive disease in Britain 1982-1990. *J Med Microbiol*. 1998; 47: 17-27.
- 11) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1849-59.
- 12) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48d: 1488-94.
- 13) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1267-84.
- 14) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2007, 37th edition. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc; 2007. p. 3-6.
- 15) Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect*. 1999; 39: 1-15.
- 16) Cohen J. Management of bacterial meningitis in adults. *BMJ*. 2003; 326: 996-7.
- 17) McCullers JA, English BK, Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis. *J Infect Dis*. 2000; 181: 369-73.
- 18) Perez Mato S, Robinson S, Begue RE. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 483-4.
- 19) Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature*. 1999; 399: 590-3.
- 20) 戸塚恭一. PK/PDの概念を導入した抗菌薬化学療法. *日本内科学会誌*. 2003; 92: 2187-91.
- 21) 亀井 聡, 塩田宏嗣, 高須俊明. エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略. 細菌性髄膜炎. *内科*. 1997; 79: 1436-41.
- 22) Täuber MG, Zak O, Scheld WM, et al. The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis*. 1984; 149: 575-83.
- 23) Täuber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al. Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1984; 149: 568-74.
- 24) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1117-27.
- 25) Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11: 628-44.
- 26) El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 615-20.
- 27) Kato K, Yokoi T, Takano N, et al. Detection by in situ hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood. *J Immunol*. 1990; 144: 1317-22.
- 28) Fishman RA. Steroids in the treatment of brain edema. *N Engl J Med*. 1982; 306: 359-60.
- 29) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 109-42.
- 30) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997; 278: 925-31.
- 31) de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1549-56.

6.

ヘルペスウイルス属 の臨床ウイルス学

吉川哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科

はじめに

現在までに、ヒトに感染するヘルペスウイルスは8種類発見されている。性行為感染症の主要な病原体となりつつある単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus type 2: HSV-2) と最も新しく発見されたヒトヘルペスウイルス8型 (human herpesvirus 8: HHV-8) を除けば、いずれもきわめて普遍的なウイルスであり、人類に広く感染している。これら8種類のウイルスは、生物学的性状やゲノム構造の類似性を基に、 α 、 β 、 γ の3つの亜科に大きく分類されている。 α ヘルペスウイルスは主に皮膚粘膜病変を惹起し、神経節に潜伏感染するという特徴をもち、 β ヘルペスウイルスは末梢血単核球に潜伏感染する。また、 γ ヘルペスウイルスは血球系の細胞に感染し、トランスフォーメーション能をもつという特徴がある。いずれのウイルスもそれぞれ多彩な臨床症状を呈し、筆者が所属する小児科だけでなく、内科、皮膚科をはじめとしてさまざまな臨床科の医師が診療にあたることになる。神経親和性のあるHSVは以前から一次性脳炎の起因病原体としてよく知られていたが、その他のヒトヘルペスウイルスもさまざまな神経学的疾患に関与していることが明らかになりつつある。

本稿では、ヘルペスウイルスの生物学、初感染時と再活性化時の臨床像、ウイルス学的診断方法について概説する。

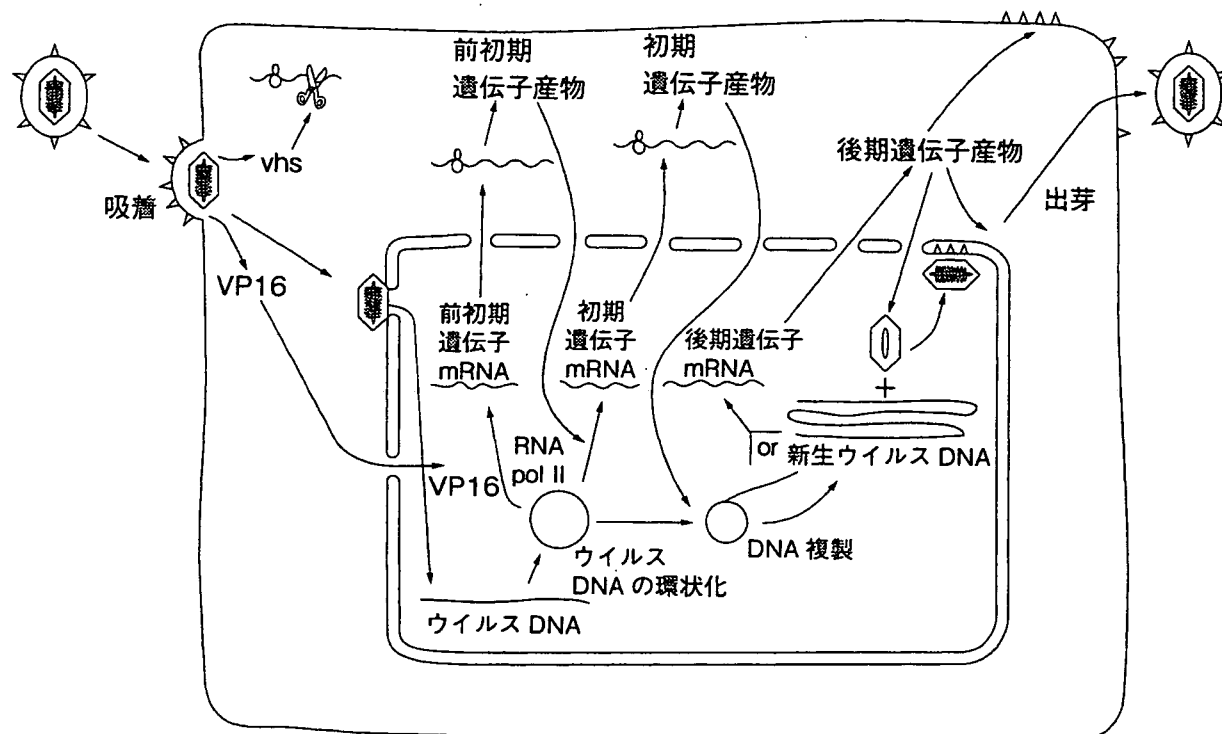


図1 単純ヘルペスウイルスの増殖メカニズム

HSV はレセプターを介して宿主細胞に侵入。宿主細胞核に運ばれたウイルス DNA は環状化する。テグメント蛋白である VP16 により前初期遺伝子発現が亢進し、その遺伝子産物がつくられる。前初期遺伝子産物は初期遺伝子発現を亢進、それに伴い初期遺伝子産物がつくられる。初期遺伝子産物 (DNA ポリメラーゼなど) は遺伝子複製と後期遺伝子発現に働き、ウイルス遺伝子複製とウイルス構成蛋白 (後期遺伝子産物) の合成が進む。最終的に空のウイルスカプシドに遺伝子がパッケージングされ、さらにエンベロープ蛋白を獲得して新生ウイルス粒子として出芽する。テグメント蛋白である vhs は、宿主細胞の mRNA を分解し宿主細胞蛋白合成を阻害する。

(Roizman B, et al: Fields Virology, 4th ed¹⁾)

ヘルペスウイルスの生物学

ヘルペスウイルスは前述のように初感染後宿主体内に潜伏感染し、宿主免疫能が低下した際に再活性化し、時に回帰発症するという生物学的特徴をもつ。初感染ならびに再活性化時にはウイルスの遺伝子複製や遺伝子の転写、蛋白合成が行われ、新生ウイルス粒子が産生される (図1)¹⁾。しかし、潜伏感染時にはウイルスゲノムは存在するものの、基本的に遺伝子複製、遺伝子転写、蛋白合成は起こらず、宿主免疫能からエスケープし、長年宿主体内に潜むことができる。再活性化は各ウイルスの潜伏感染細胞になんらかのシグナルが入ることにより前初期遺伝子の転写が開始され、新生ウイルス粒子の産生が再開されることになる。しかしながら、ウイルスの再活性化は直ちに宿主免疫により感知され、新生ウイルス粒子産生の制御機構が働く。もし宿主免疫能が低下していると、このような再活性化を制御できず回帰発症 (臨床症状の出現) につなが

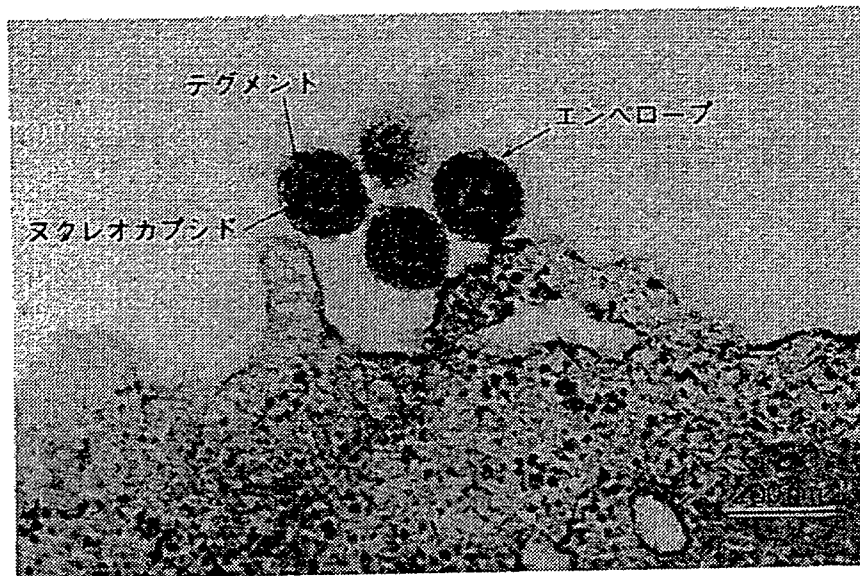


図2 HHV-6 粒子の電子顕微鏡写真

表1 ヘルペスウイルス亜科の特徴

亜科	ウイルス	宿主域	培養細胞での増殖速度	潜伏感染部位	その他の特徴
α	HSV-1 HSV-2 VZV	広いもの(例: HSV)から狭いもの(例: VZV)までさまざま	速い	神経節	
β	CMV HHV-6 HHV-7	狭い	遅い	分泌腺, リンパ網様系細胞, 腎臓など	感染細胞の肥大化(巨細胞形成)
γ	EBV HHV-8	狭い		リンパ組織	細胞の不死化

る。

ウイルス粒子を電子顕微鏡で観察すると、最外側を数種類の糖蛋白がスパイク状に突き刺さったエンベロープとよばれる外膜で覆われ、内側に遺伝子情報としての二本鎖 DNA をもつヌクレオカプシドが存在し、ヌクレオカプシドとエンベロープのあいだにはテグメントとよばれる構造物が存在する (図2)。

8種類のヒトヘルペスウイルスは、それぞれの亜科ごとに特徴的な潜伏感染部位(細胞)やゲノム構造、増殖形態を示す。表1に示したように、HSV-1、HSV-2、水痘-帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)はそれぞれ神経節に潜伏感染し、 α ヘルペスウイルス亜科に属する。また、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)やHHV-6、HHV-7は単球マクロファージ系の細胞や唾液腺に潜伏あるいは持続感染し、 β ヘルペスウイルス亜科として

まとめられている。一方、Epstein-Barr ウイルス (EBV) と HHV-8 (Kaposi 肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus : KSHV)) はリンパ球などに潜伏感染し、トランスフォーメーション活性をもつという共通性があり、 γ ヘルペスウイルス亜科として分類されている。

初感染臨床像

前述のように、日本においてはほとんどの人が HSV-2 と HHV-8 を除く 6 種類のヒトヘルペスウイルスに感染している。多くのヘルペスウイルスが小児期に初感染を起こすが、CMV や HSV に関しては生活水準の向上に伴い初感染年齢が上昇しつつある。これらヒトヘルペスウイルスのなかで、HHV-6 は初感染時期が生後 6 か月から 1 歳ごろに集中しているのが特徴的である。

一部のヘルペスウイルスにおいては、妊婦が初感染を受けることにより胎内感染を起こし臨床上問題になる。CMV の胎内感染が最も有名であり、先天性巨細胞封入体症を起こす。頭蓋内石灰化を伴う重度の中樞神経障害 (図 3)、難聴、肝脾腫、血小板減少などを合併する重篤な疾患である。また、まれではあるが、VZV の胎内感染に伴い皮膚にケロイド様の癬痕形成を残すことがある。

胎内感染に引き続き周産期感染の原因となるのは HSV と VZV である。神経



図 3 先天性巨細胞封入体症症例に認められた脳室周囲石灰化
(名古屋掖済会病院小児科、西川先生症例)

6. ヘルペスウイルス属の臨床ウイルス学

親和性のある HSV は、主に出生時の産道感染により新生児ヘルペスとよばれる予後不良な疾患を起こす。臨床的には表在型、中枢神経型、全身型に分けられるが、中枢神経型と全身型の予後はとくに不良である (表 2)²⁾。また、出産前後に母体が水痘に罹患すると、新生児が重症水痘になる危険性が高い。前述のように、HSV と CMV の初感染年齢が次第に上昇してきており、未感染の妊

表 2 新生児ヘルペスの予後 (抗ウイルス薬投与なし)

臨床病型	頻度 (%)	死亡率 (%)	神経学的後遺症 残存率 (%)
表在型	18	0	38
中枢神経型	34	50	67
全身型	48	85	50

(Kimberlin D: Herpes 2004²⁾)

表 3 ヒトヘルペスウイルスの初感染ならびに再活性化時の臨床像

ヘルペス ウイルス	ウイルス名	亜科	初感染時 臨床像	再活性化時 臨床像 (健康人)	免疫不全宿主 での再活性化 時臨床像	その他 関連疾患
HHV-1	herpes simplex virus 1	α	歯肉口内炎、 角膜炎	口唇ヘルペス		脳炎、新生 児ヘルペス
HHV-2	herpes simplex virus 2	α	性器ヘルペス	再発性性器ヘ ルペス		脳炎、新生 児ヘルペス
HHV-3	varicella-zoster virus	α	水痘	帯状疱疹		
HHV-4	Epstein-Barr virus	γ	伝染性単核球 症		日和見リンパ 腫	Burkitt リ ンパ腫、上 咽頭癌、胃 癌
HHV-5	cytomegalovirus	β	多くが不顕性 感染		発熱、肝炎、 肺炎、骨髄抑 制、網膜炎、 腸炎など	
HHV-6	human herpesvirus 6 A human herpesvirus 6 B	β β	不明 突発性発疹症		発熱、発疹、 肝炎、肺炎、 骨髄抑制、脳 炎など	
HHV-7	human herpesvirus 7	β	突発性発疹症		脳炎	
HHV-8	Kaposi sarcoma- associated herpesvirus	γ	不明		Kaposi 肉腫、 body cavity based lymphoma	

娠可能女性が増すことにより先天性巨細胞封入体症や新生児ヘルペス症例の増加が懸念されている。

8種類のヒトヘルペスウイルスの初感染臨床像を表3にまとめた。HSVは口腔あるいは性器の粘膜病変や Kaposi 水痘様発疹症などの皮膚粘膜病変に加え、角膜ヘルペスや先の新生児ヘルペスや単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）といった侵襲性の強い病態も形成する。周知のようにVZV初感染像は水痘で、その際まれに神経学的合併症をきたす。水痘脳炎は小脳炎の形態をとる場合が多く、水痘罹患後時間をおいて発症する二次性脳炎である。

HHV-6の初感染は突発性発疹症（突発疹）である。突発疹はほかの熱性疾患に比べ熱性痙攣の合併頻度が高く、かつ複雑型の熱性痙攣を起こす頻度が高い³⁾。また、HHV-6初感染時に脳症を起こすことも明らかにされており、最近筆者らが実施した全国調査の結果から、日本では年間約60例のHHV-6脳症が発生しているものと推定される⁴⁾。このアンケート調査結果から、HHV-6脳症症例の約半数が重篤な神経学的後遺症を残すことも明らかになり(図4)、今後、診断、治療指針の整備が望まれる。

HHV-7初感染はHHV-6同様、突発疹を起こすことが知られているが、正確な顕性感染率は明らかではない。HHV-6よりは低いと考えられており、かつ初感染年齢が遅れるため2度目の突発疹として経験される場合が多い。水痘は基本的に顕性感染であり、HHV-6もほぼ80%が顕性感染と考えられている。

一方、CMVとEBVの初感染は不顕性感染であることが多く、気がつかないうちに抗体陽性となっている場合が多い。一部の症例、とくにEBV初感染例

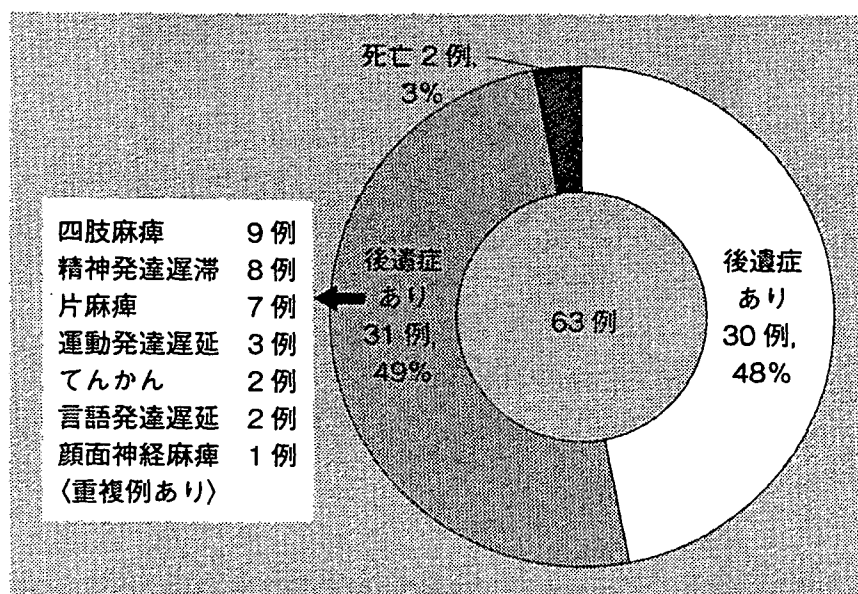


図4 HHV-6 関連脳炎・脳症の予後

の一部は伝染性単核球症を起こす。典型例は発熱が持続し、扁桃炎、リンパ節腫脹、肝機能障害を伴う肝脾腫を呈する。正確な頻度は不明ではあるが、伝染性単核球症の際にも脳炎を合併することがある。

再活性化と回帰発症

潜伏感染ならびに再活性化はヘルペスウイルスのもつ最も興味深い生物学的特徴であるが、そのメカニズムについてはいまだ明確な答えはでていない。各亜科によりそのメカニズムは異なっているが、基本的には潜伏感染している細胞へさまざまなシグナルが入ることにより再活性化は高率に起きていることが予想され、それを宿主免疫機構が感知しウイルス増殖を抑制し回帰発症（再活性化に伴い臨床症状を呈すること）を防いでいると考えられる。よって、再活性化に引き続き回帰発症を起こすためには、宿主免疫能の低下が必要である。原発性あるいは後天性の細胞性免疫不全（エイズ患者、臓器移植患者など）や、加齢に伴う免疫能の低下が回帰発症の危険因子である。

各ウイルスの再活性化時の臨床像についても表3に示した。 α ヘルペスウイルス亜科に属するHSVやVZVはともに神経節に潜伏感染し、そこで再活性化する特徴をもつ。HSVは主に三叉神経や坐骨神経、VZVは脊髄後根神経節に潜伏感染し、それぞれ再活性化に伴う回帰発症として各神経支配領域に病変を生ずる。HSV-1は主に三叉神経領域で再活性化し再発性口唇ヘルペスを起こし、HSV-2は主に坐骨神経で再活性化し再発性性器ヘルペスの原因となる。さらに、HSV、VZVの再活性化がそれぞれBell麻痺やRamsay Hunt症候群といった耳鼻科的疾患や、急性網膜壊死という眼科疾患の原因となっていることも明らかになっている。VZVは65歳以上の高齢者や免疫抑制療法を必要とする臓器移植患者、悪性腫瘍患者、自己免疫疾患患者などで再活性化し帯状疱疹を起こす。抗ウイルス薬投与により以前に比べ治療は容易になったが、帯状疱疹後神経痛はいまだ大きな問題である。最近、高齢者の帯状疱疹予防を目的とした水痘ワクチン接種の有効性が報告され、注目を集めている⁵⁾。

3種類の β ヘルペスウイルス（CMV、HHV-6、HHV-7）は、臓器移植患者やエイズ患者での再活性化が問題になる。CMVはそのような患者において間質性肺炎、肝炎、拒絶反応増悪、脳炎、腸炎、網膜炎などさまざまな疾患を起こす。HHV-6も同様に、発熱、acute GVHD（移植片対宿主疾患）様の皮疹、acute GVHDの増悪、肝炎、間質性肺炎、脳炎などを起こす⁶⁾。HHV-7につ

いては、いまだ解明が不十分で明確な答えがでていないのが現状である。

γ ヘルペスウイルスは、生物学の項で述べたようにトランスフォーメーション活性があるため、種々の悪性腫瘍の原因となる。宿主の細胞性免疫能が低下している種々の臓器移植患者において、潜伏感染していたあるいは移植時に感染したEBVの増殖により、移植後リンパ球増殖症が起こる。現状では末梢血中のEBV-DNA量をモニタリングしながら、免疫抑制薬の投与量を加減することによりウイルス増殖を抑制し、リンパ腫発症を抑える。さらにリンパ腫発症後の治療法として、化学療法に加えCD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）による治療が導入され、予後が改善されつつある。

ヘルペスウイルスの臨床ウイルス学的診断

ヘルペスウイルス感染症の診断としては、ほかのウイルス感染症と同様、ウイルス分離、血清診断のgolden standardに加え、ウイルス抗原検出、PCR法などによるウイルス遺伝子検出、病理組織を用いたウイルス抗原（免疫組織化学法）あるいは遺伝子（*in situ hybridization*法）の検出法があげられる。

ウイルス分離は、活動性感染のよい指標となる点、薬剤感受性解析が可能な点などのため、その重要性は高い。しかしながら、それぞれのヒトヘルペスウイルスを分離するためにはおのおの適切な感受性細胞が必要なうえ、一部のウイルスは増殖速度が遅くウイルス分離判定までに時間を要することから、臨床現場で容易に行うことはできない。また、血清診断も有意な抗体価の上昇を確認するために急性期と回復期のペア血清を採取する必要がある。ベッドサイドでの迅速診断という観点では不向きである。よって現時点では、PCR法あるいはreal-time PCR法によるウイルスDNA検出が主流となっている。とくに本書の主眼である中枢神経感染症の診断においては、髄液からのウイルスDNA検出がきわめて有用である。残念ながら、ヘルペスウイルスに関する遺伝子検査法はいずれも保険収載されていないが、コマーシャルラボラトリーや筆者らの施設を含む各地の研究施設で実施可能である。迅速診断という面においては、CMVのアンチゲネミアアッセイがあげられる。これは、好中球に貪食されたCMVのpp65抗原を検出する方法で、活動性感染との高い相関が認められている。

前述のように、分子生物学的手法によるヘルペスウイルスDNAの検出が現在の迅速診断の主流となっているが、初感染、再活性化時の臨床像が多彩な

め、さまざまな臨床検体からウイルス DNA を検出することになる。末梢血や血清に加え、水疱性皮膚疾患患者における病変部拭い液、中枢神経症状を呈した患者の髄液、急性網膜壊死患者の前房水など多岐にわたる。このような各種臨床検体から DNA を抽出後、目的とするウイルス DNA を PCR 法で検出することになるが、ヘルペスウイルス感染症の診断上最も大きな問題は、ウイルスが潜伏感染するために常に潜伏感染と再活性化（活動性感染）を区別する必要がある点である。たとえば、 β ヘルペスウイルスや γ ヘルペスウイルスは末梢血単核球に潜伏感染するため、単核球からこれらのウイルス DNA が検出されたとしても、必ずしも活動性感染とは結びつかない。活動性感染と診断するためには、経時的なウイルス DNA 量の推移を確認すること、潜伏感染細胞を取り除いた cell free の成分（血清、髄液上清など）からウイルス DNA を検出することが重要である（図 5）。

このように、ヘルペスウイルス感染症の分子生物学的診断においては、ウイルス DNA 量の定量的評価が重要であり、その点、定性 PCR 法に比べ real-time PCR 法の有用性が高い。しかしながら、real-time PCR 法実施には高価な機器が必要なため、ベッドサイドでの迅速診断法として広く一般的に使われるまでには至っていない。筆者らはより安価で簡便な機器で実施可能な loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法によるヘルペスウイルス DNA 増幅法を開発した。定量性の点では real-time PCR 法に劣るが、安価な器械でより迅速（40～60 分）に結果判定が可能であり、現在、水疱性皮膚疾患患者

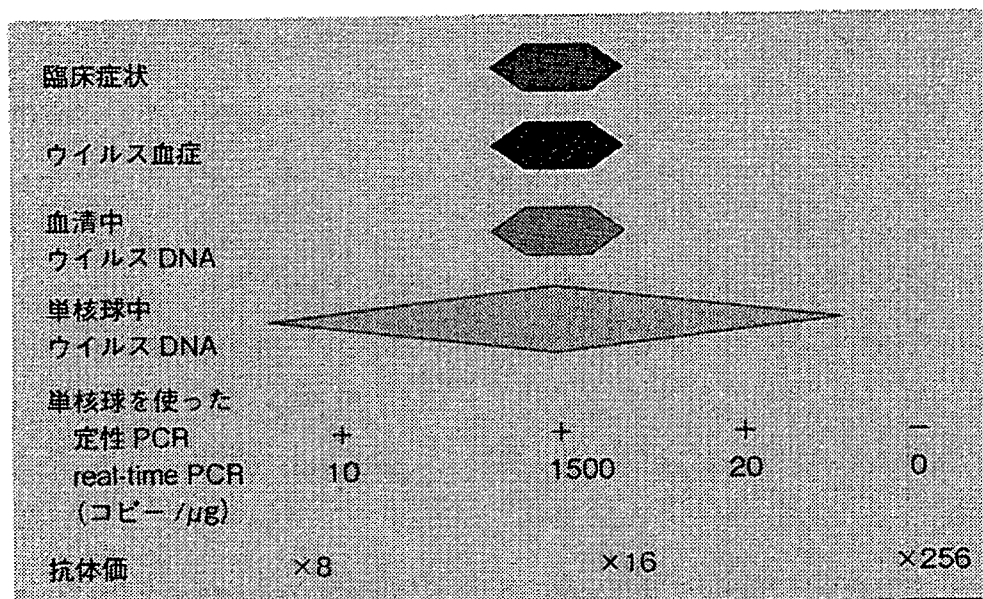


図 5 CMV, HHV-6, HHV-7 再活性化時の診断法の注意点（潜伏感染と活動性感染の鑑別）

病変部拭い液，性器ヘルペス疑いの病変部拭い液⁷⁾，突発疹疑いの患児血清⁸⁾などから直接 (DNA 抽出せず) ウイルス DNA を検出することが可能となった。この方法を用いることにより，ベッドサイドで患者から検体を採取した後1時間ほどで結果判定が可能である。

おわりに

ヘルペスウイルス感染症は多彩な臨床像と関与しており，さまざまな臨床科の医師が遭遇することになる。近年の医療技術の進歩に伴い，医原性の免疫不全宿主の数は増加の一途をたどっている。よって，このような患者におけるヘルペスウイルス再活性化が大きな問題になることが予想される。本書のターゲットである中枢神経感染症においても，HSV だけでなく HHV-6 や CMV，EBV の関与する疾患も多い。ヘルペスウイルス属の関与する中枢神経感染症患者の診療に際し，ヘルペスウイルス共通の生物学的特徴 (潜伏感染と再活性化) をよく理解し，各ウイルスの臨床像に関する基本的知識をもって望むことで，よりよい診療ならびに今後の新たな病態解明が進むことを期待する。

■文献

- 1) Roizman B, Knipe DM. Herpes simplex viruses and their replication. In: Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- 2) Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 65A-76A.
- 3) Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 2000; 82: 62-6.
- 4) 大橋正博, 吉川哲史, 三宅 史ほか. 突発疹関連脳炎脳症の全国調査. *小児感染免疫* 2006; 18: 385-92.
- 5) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
- 6) Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2004; 124: 421-32.
- 7) Enomoto Y, Yoshikawa T, Ihira M, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 951-5.
- 8) Ihira M, Akimoto S, Miyake F, et al. Direct detection of human herpesvirus 6 DNA in serum by loop-mediated isothermal amplification method. *J Clin Virol* (in press)

3) アルコール中毒

【定義・概念】

エチルアルコール（エタノール）やメチルアルコール（メタノール）の大量または長期間摂取により起こるが、ほとんどが飲酒によるエタノール中毒である。エタノールは強い中枢神経抑制作用をもち、体温調節中枢、血管運動中枢、抗利尿ホルモン分泌を抑制し、中毒は神経系を中心に消化器系、呼吸器系、循環器系に及ぶ。神経系ではエタノールの直接の毒性のほか、ビタミン欠乏や栄養障害を介した障害やほかの薬物との相互作用による副作用や依存症がみられる [⇒ 16-1-3) 参照].

【疫学】

わが国では日本酒 540 ml (100% エタノール約 80 ml に相当) 以上を毎日 10 年間以上飲んでる成人の 100 人あたり 2.3 人に神経症状がみられる。

【アルコール中毒によるおもな神経・筋障害】

a. 急性アルコール中毒

急激な大量のエタノール摂取により酩酊状態になる。血中エタノール濃度と中枢神経症状との相関を表 15-57 に示す。しかし、中毒症状には個人差が大きく、性、年齢、心身状態、民族により差異がある。日本人の多くは、白人に比べエタノールをアセトアルデヒドに代謝させるアルコール脱水素酵素活性が高く、反対にアセトアルデヒドを分解するアセトアルデヒド脱水素酵素活性は 40% の日本人で欠損し、アセトアルデヒドが速やかに代謝されないため、酩酊や中毒症状を生じやすい。

b. 慢性アルコール中毒

アルコール依存症では飲酒中断や減量により離脱症候群が起こる。

1) 早期離断症候群：断酒後 48 時間以内に生じる。悪心・嘔吐、発汗や頻脈などの自律神経症状、手指振戦、不眠、不安、不穏、幻覚や錯覚、痙攣などがみられる。発作は 1~2 回の全般性強直性間代性痙攣

(表 15-57) 血中エタノール濃度と中枢神経症状との相関

血中エタノール濃度 (mg/dl)	症状
5~25	爽快感、脱抑制
20~50	軽度の判断力・注意力の低下
50~150	多幸症または不快感、引きこもりまたは自己抑制の喪失、誇大妄想的、多弁、親密的または議論を吹きかける・絡む、注意力減退、理解・判断力喪失、性的抑制低下、行動の活発化
150~250	不明瞭な言語、失調性歩行、複視、感覚鈍麻、傾眠状態、感情不安定、興奮あるいはうつ状態、突然の激怒や反社会的行動、悪心、嘔吐、頻脈、心臓拍、低体温、低血圧
300	昏迷、好戦的あるいは支離滅裂な言語、深呼吸
400	昏迷
500	呼吸麻痺、死亡

で、まれに重積する。頭部 MRI や脳波は正常である。症状は数日で改善するが、一部は後期離断症候群に移行する。

2) 後期離断症候群 (振戦せん妄)：多くは断酒後 3 日をピークに 7 日以内に生じる。早期症状と同じだが、より重篤である。せん妄などの意識障害が続く、全身の粗大な振戦、幻覚を生じ、不眠、不穏、自律神経の過興奮状態となる (振戦せん妄)。症状は数時間から数日間持続し、回復するが、死に至ることもある。治療にはベンゾジアゼピンを投与し、十分な補液と電解質管理を行い、ビタミン剤、葉酸、ニコチン酸、抗痙攣薬を投与する。

c. アルコール関連神経筋障害

1) Wernicke-Korsakoff 症候群：Wernicke 脳症と Korsakoff 症候群は臨床病理学的には同一疾患であり、原因もサイアミン欠乏による。Wernicke 脳症は急性、亜急性に発症し、意識障害、眼球運動障害、運動失調 (3 徴) を生じるが、すべて揃う例は約 16% 程度である。錯乱状態となり、失見当識、記憶力障害などの精神症状を認める。昏睡例は予後が悪い。Korsakoff 症候群は、Wernicke 脳症の慢性期の症状であり、認知機能障害と健忘症候群をきたす。初期には錯乱状態となり、記憶力障害、短期記憶が高度に障害される。前向き健忘、逆行性健忘、失見当識や作話もみられる。病理では、第 3 脳室や中脳水道周囲の灰白質、視床、四丘体に壊死巣を認め、小出血、血管増生、神経細胞脱落がみられる。乳頭体はほぼ確実に障害される。

頭部 MRI では上記部位に T₂ 強調画像で高信号域を認める。血中サイアミンや赤血球中トランスフェリン活性が低下する。治療にはサイアミンを投与する。

2) ペラグラ：アルコールによるニコチン酸欠乏で起こる。皮膚・粘膜症状、胃腸症状、神経症状がみられるが、3 徴がそろふことは少ない。顔面、手・足背など日光露出部に紅斑、色素沈着、皮膚肥厚 (ペラグラ疹) を認める。下痢、舌炎、胃液分泌欠乏などの胃腸症状や貧血に続いて健忘、せん妄、錯乱、幻覚、妄想などの精神症状がみられ、ときに認知症となる。末梢神経障害のほか、痙攣麻痺、失調、振戦、筋硬直なども出現する。治療にはナイアシン、ビタミン剤を投与する。

3) Marchiafava-Bignami 病：アルコールに関連して脳梁の中心部の脱髄壊死を生じるが、上下最外層は傷害されない。成因は不明である。多くは急性に意識障害 (せん妄~昏睡) で発症し、精神症状、痙攣、巣症状、前頭葉症状や認知症を認める。慢性期にはしばしば脳梁離断症状 (左手の失行、失書と触覚性呼称障害など) がみられる。頭部 MRI では病巣に一致して左右対称性に T₁ 強調画像で低信号域、T₂ 強調画像

1861

15
11
中毒性神経疾患

で高信号域を認めるが、脳梁の最外層が比較的保たれた中心性壊死の所見を示す。ビタミン剤やステロイド投与により改善する例もあるが、予後は比較的悪い。

4) 橋中心髄鞘崩壊症： 最初、アルコール中毒と栄養障害の患者で報告されたが、低ナトリウム血症やその急激な補正中に発症する例や肝移植例に多い。血管性浮腫が一因と考えられるが、成因は不明である。病理では橋底部に左右対称性の非炎症性脱髄病変を認める。ときに内包、大脳白質や視床、基底核、小脳にもみられる（橋外髄鞘崩壊症）。

臨床的には亜急性に進行する意識障害、構音障害、嚥下障害、四肢麻痺、痙攣、外眼筋麻痺、行動異常、無言症、閉じ込め症候群などを認める。橋外髄鞘崩壊症ではパーキンソニズム、舞踏アテトーゼ、ジストニーなどの不随意運動や小脳症状などを認める。

MRI では、発症後1～2週間目に橋被蓋部中心にほぼ左右対称性の円形や三角形のT₁強調画像で低信号域、T₂強調画像で高信号域を認める。早期の適切な全身管理により改善するが、後遺症を残したり、死亡することもある。サイアミンは無効である。

5) アルコール性小脳萎縮症： 飲酒に伴う栄養障害で起こる。亜急性に発症するが、まれに急性発症や急性で一過性の経過をとるものもある。おもに小脳虫部が障害され、失調性歩行、下肢の協調運動障害を認める。病理では小脳の上虫部がより障害され、MRIでは虫部の萎縮を認める。飲酒中止やサイアミン投与により症状は改善する。

6) アルコール性ニューロパチー： 栄養障害やサイアミン欠乏を伴うものと欠くものがある。伴うものは脚気に類似した感覚・運動性ニューロパチーを示す。Wernicke脳症などほかのアルコール関連疾患によく合併する。病理では軸索変性と節性脱髄を示す。四肢、特に下肢の遠位部優位の筋力低下、感覚障害を認めるが、多くは両足底の異常感覚や腓腹筋の圧痛で発症する。深部反射消失・低下、振動覚低下、近位筋の筋力低下、自律神経障害などもみられる。末梢神経伝導速度の遅延や針筋電図で神経原性変化を認める。飲酒中止やサイアミンの投与で改善する。サイアミン欠乏を欠くものは純粹のアルコール性ニューロパチーである。疼痛や灼熱痛、表在感覚障害を主体とする感覚優位の緩徐進行性のニューロパチーで、小径線維優位に軸索消失と節性脱髄、髄鞘再形成を認める。

7) アルコール性ミオパチー： アルコールによる筋障害には、急性および慢性アルコール性ミオパチー、低カリウム（K）性ミオパチー、心筋症がある。

急性ミオパチーには筋力低下を伴わず、一過性に血清クレアチンキナーゼ（CK）の上昇のみを認める潜在性ミオパチーから、横紋筋融解症をきたす壊死性ミオパチーまで存在する。横紋筋融解症は飲酒後に急激

に筋肉痛、筋腫脹、こむら返り、褐色尿などで発症し、筋力低下をきたす。ときにミオグロビン尿による急性腎不全を起こす。血清CK、尿中・血中ミオグロビンが上昇する。筋病理では散在性に壊死線維を認める。

低カリウム性ミオパチーは、アルコールによるKの摂取不足や排泄の増大によるKの低下で起こる。四肢近位筋がおもに障害され、低カリウムや高クレアチンキナーゼ血症を認める。筋生検では壊死・再生線維がみられ、ときに筋線維内に空胞を認める。Kの補充療法により数日で改善する。

慢性ミオパチーでは、徐々に発症する腰帯筋中心の全身の筋力低下、筋萎縮を認める。血清CKは正常のことが多いが、筋電図、筋生検では筋原性変化を示す。

d. メチルアルコール中毒（メタノール中毒）

中毒の多くは誤飲や自殺目的などの経口摂取による。肝でホルムアルデヒドとギ酸に分解されるが、ギ酸による代謝性アシドーシスと重症度は相関する。代謝速度は遅く、摂取後18～24時間経って症状が出現する。急性期には消化器症状（悪心・嘔吐、腹痛、下痢、急性膵炎など）、めまい、酩酊、痙攣、意識障害、視力障害がみられる。100%メタノールの8～20ml摂取で失明し、30～100ml摂取で死亡する。病理では両側被殻、尾状核や大脳白質に壊死や出血をきたす。MRIでは上記病変部にT₁強調画像で低信号域、T₂強調画像で高信号域を示す。治療はアシドーシスの補正や必要に応じ血液透析を行う。〔熊本俊秀〕

■文 献

Brust JCM: Alcoholism. In: Merritt's Neurology, 11th ed (Rowland LP ed), pp 1151-1161, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

熊本俊秀：血中エタノール濃度。広範囲 血液・尿化学検査、免疫学的検査（2）、第6版、pp 476-478、日本臨床社、大阪、2004。

McLean DR, Jacobs H, Mielke BW: Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*, 8: 161-167, 1980.

4) 薬物中毒

【概念・原因・病因】

中枢神経系には血液-脳関門があって血液から脳内への物質移行を厳密に制御する。一般に脳に必要な物質は自由に透過できるが、薬物や抗体など必ずしも必要でないものは通過されにくい。同様の制御機構は血液-脳関門より弱い。末梢神経（血液-神経関門）にもある。薬物はこれらの関門を通過し、脳や末梢神経

内に移行し、神経細胞を傷害する。薬剤の多くは、治療効果の点から標的組織に入る必要があるため、毛細血管透過性が高く、関門を通過しやすい。髄膜炎や脳炎などの病的状態では、関門の透過性が亢進し、通常では通過しない薬剤、たとえば抗生物質などは容易に通過するようになる。あらゆる種類の薬剤が過剰投与、薬物依存、誤飲、自殺、犯罪などの不適切な摂取により中毒を起こすが、併用薬の相乗効果やアレルギー体質などの生体側要因でも起こる。中枢神経系、末梢神経系、神経筋接合部、筋肉、自律神経系などが障害されるが、表 15-58 にそのおもなものを示す。神経症状は、濃度依存性に出現することが多く、診断や予防には服薬状況の把握、薬物血中モニタリング (TDM) により血中濃度測定を行う。治療は薬物の種類、服薬量、症状を考慮し、必要に応じ胃洗浄による未吸収薬剤除去、強制利尿や血液透析による既吸収薬剤の排泄促進および全身管理を行う。

【薬物中毒によるおもな神経疾患】

a. スモン

整腸剤のキノホルムが原因で、1955年頃からわが国に多発した視神経障害を伴う脊髄炎様疾患である。臨床症状から subacute myelo-optico-neuropathy と命名され、その頭文字の SMON から、スモンとよばれている。1972年には11127人の患者が存在した。1970年に厚生省は本薬剤の使用禁止し、以後患者の発生はない。

キノホルム投与により激しい腹痛、腹部膨満感、便秘などがしばしばみられ、やがて足先から上行するしびれ感とともに感覚障害および下肢脱力を認める。感覚障害は、比較的境界鮮明な過敏あるいは錯感覚などの異常感覚が下肢あるいは腹部以下にみられ、ときに深部感覚障害が強く、失調性歩行や Romberg 徴候陽性を認める。脊髄症と末梢神経障害のため膝蓋腱反射は亢進し、アキレス腱反射は亢進ないし低下・消失する。重症例では視神経が障害され、視力低下をきたす。脊髄後索、特に Goll 索や錐体路の変性がみられる。現在、患者は高齢化し、今なお多くが感覚障害、半数以上が独立歩行不能、1割弱で高度の視力障害などの後遺症や種々の合併症がみられている。

b. 催眠鎮静薬

バルビツール酸系薬剤による中毒は誤用や自殺目的による大量服用による。意識障害、呼吸・循環抑制、血圧低下や低体温を認める。強い眠気をきたし、構音障害、眼振、めまい、運動失調、意識障害（ときに昏睡）を生じる。

プロムワレリル尿酸は中枢神経系の Cl^- が Br^- にとって変わり、大脳の興奮を抑制し、濃度依存性に意識障害を起こし、昏睡となる。

ベンゾジアゼピン系薬剤中毒は自殺目的の大量服用

や誤用によるが、用量依存性に眠気、傾眠、めまい、ふらつき、運動失調、低血圧、呼吸抑制、昏睡などをきたす。症状は自然に回復するが、小児、高齢者、呼吸抑制や意識障害が強い例では全身管理と適切な治療を行う。

c. 抗精神病薬・抗うつ薬

ブチロフェノン系はフェノチアジン系に比べ抗 D_2 作用が強く、ドパミン D_2 受容体を遮断し、Parkinson 症候群を起こす。振戦、筋固縮、寡動、姿勢反射障害がみられる。服薬開始から発症までの期間は1週から数年である。頭部 MRI でも有意な所見はなく、診断には、薬物服用の聴取や薬剤の中止による症状の改善が重要である。急性期にはときに急性ジストニー、アカシジア（静坐不能）などがみられる。これらの薬剤によって誘発される不随意運動をジスキネジーというが、慢性期によく出現する。これには口顔面舌ジスキネジー、ジストニー、アカシジア、チック、ミオクローヌス、振戦などがある。抗精神病薬、抗うつ薬の投与中にしばしば悪性症候群が起る。高熱、発汗、血圧変動、頻脈、呼吸促拍、尿閉、筋固縮、意識障害を生じる。ときに横紋筋融解症を伴う。血清クレアチンキナーゼ (CK)、血中・尿中ミオグロビンが上昇する。治療には十分な補液、身体の冷却を行い、筋緊張亢進、筋融解に対しダントロレンやドパミン作動薬のプロモクリプチンを投与する。

三環系抗うつ薬では、抗コリン作用による自律神経症状（口渇、便秘、めまい、排尿障害、発汗、起立性低血圧など）、中枢神経障害（意識障害、痙攣など）、不整脈などを認める。炭酸リチウム中毒では消化器症状に続いて傾眠、振戦、不随意運動、痙攣などの中枢神経症状、心症状がみられる。

d. 抗てんかん薬

抗てんかん薬の共通の副作用や中毒には、消化器、皮膚、血液、肝など障害される臓器症状に加え、神経系では傾眠、運動失調、アステリクシス、ジスキネジー、末梢神経障害などがみられる。薬剤に特異的なものでは、フェニトインでは小脳失調、小脳萎縮、眼球運動障害、視力障害、意識障害、精神機能低下、末梢神経障害がみられる。エトスクシミドでは、意識障害のほかにも多幸症、不穏、激昂、不安、行動異常などの精神症状やてんかんの増悪などが非濃度依存性に出現する。カルバマゼピンは複視、運動失調を認める。バルプロ酸では、高アンモニア血症、低カルニチン血症による Reye 症候群類似の脳症をきたす。ゾニザミドでは、意識障害、精神症状、運動失調、複視などがみられる。中毒の多くは濃度依存性に出現し、治療薬物モニタリングによる薬剤濃度監視下での治療が必要であるが、有効血中濃度以下でも痙攣は抑制されることもあるので、発作抑制最低濃度用量の投与に心がけ

1863

15
11
中毒性神経疾患

〈表 15-58〉 薬剤によるおもな神経・筋障害

1. 催眠鎮静薬, 抗不安薬		
1) バルビツール系	アモルバルビタール, ベントバルビタール, バルビツール	酩酊様状態, 眠気, 構音障害, 眼振, めまい, 運動失調, 昏睡, 痙攣, 散瞳
2) 非バルビツール系	プロムワレリル尿酸	眠気, 情動不安, 嗜眠状, 昏睡, 構音障害, 無動
3) ベンゾジアゼピン系	クロロゼアボキサイド, ジアゼパム, オキサゼパム	眠気, 傾眠, めまい, ふうつき, 失調, 構音障害, 酩酊様状態, 昏睡
2. 抗精神病薬, 抗うつ薬		
1) フェノチアジン系	クロルプロマジン, フルフェナジン	意識障害, 痙攣, 低体温, 悪性症候群, Meige 症候群, パーキンソニズム, 遅発性ジスキネジー, 下肢静止不能 (restless legs), 自律神経障害 (頻脈, 血圧異常, 発汗など)
2) ブチロフェノン系	ハロペリドール, モベロン	パーキンソニズム, 急性ジストニア, アカシジア (静坐不能症), 遅発性ジスキネジー, Meige 症候群, 下肢静止不能
3) 三環系抗うつ薬	イムピラミン, アミトリプチリン, クロミプラミン, アモキサピン, ドスレピン	口渇, 便秘, 排尿障害, 発汗, 起立性低血圧, 痙攣, 眠気, 傾眠, せん妄, 昏睡, パーキンソニズム, 遅発性ジスキネジー, opsoclonus-polymyoclonus 症候群, 悪性症候群
4) 炭酸リチウム		手指振戦, 筋力低下, 痙攣, ミオクローヌス, 悪性症候群, 小脳失調症, opsoclonus-polymyoclonus 症候群, 傾眠, 頭痛
5) SSRI	フルボキサシン	せん妄, 錯乱, 幻覚, 妄想, Parkinson 症状の悪化
3. 抗てんかん薬		
	フェニトイン	小脳失調, 小脳萎縮, 視力障害, 視野障害, 眼振, めまい, 精神機能低下, 意識障害, ミオクローヌス, 重症筋無力症, 炎症性ミオパチー, 末梢神経障害
	プリミトン	傾眠, めまい, 眼振, 複視, 運動失調, 昏睡, ミオクローヌス, ジストニア, ジスキネジー, 末梢神経障害
	エトスクシמיד	傾眠, 嗜眠, 多幸症, めまい, 頭痛, 抑うつ, 精神症状, ジスキネジー, アカシジア (静坐不能症), 遅発性ジスキネジー
	カルバマゼピン	傾眠, 複視, 運動失調, てんかん, 頭痛, ジストニア, ミオクローヌス, 末梢神経障害, 無菌性髄膜炎, 二分脊椎
	バルプロ酸	傾眠, 昏睡, 振戦, ミオクローヌス, 認知障害, パーキンソニズム, 聴覚異常, 眼振, 失調, 高アンモニア血症, 血中カルニチン減少, Reye 症候群類似徴候, 痙攣, 神経管欠損, 二分脊椎
	フェノバルビタール クロナゼパム, ジアゼパム エクセgran	不安, 興奮, 錯乱, 眼振, 運動失調, 小児は多動や興奮 意識障害, 運動失調, めまい, 行動異常, 低血圧, 呼吸抑制 眠気, 意識障害, 精神症状, 記憶力低下, 幻視, 幻聴, めまい, 複視, 運動失調, 頭痛, 不随意運動, しびれ
4. 化学療法薬		
1) 抗結核薬	イソニアシド	興奮, 錯乱, うつ状態, 記憶障害, めまい感, 失調, 視力低下, 昏迷, 痙攣, 視神経炎
	エタンブトール	末梢神経障害, エタンブトール脊髄神経ニューロパチー, (下肢痙性麻痺と視神経障害), 錯乱
2) 抗ウイルス薬	アシクロビル, バラシクロビル	振戦, ミオクローヌス, 幻覚, 妄想, 無気力, 頭痛, 悪心, 構音障害, 小脳失調, 昏迷
	ガンシクロビル ビタラビン (AraA)	頭痛, 精神症状, 昏迷, 昏睡, 痙攣 振戦, ミオクローヌス, 行動変化, 情緒不安定, うつ状態, 興奮, 幻覚, 見当識障害, 失語症, 無動性無言, 昏睡, 痙攣, 運動失調, 振戦
	アマンタジン	ミオクローヌス, 頭痛, 悪心, 無気力, 昏迷, 遅発性ジスキネジー, 下肢静止不能 (restless legs) 症候群
5. 抗悪性腫瘍薬		
1) 代謝拮抗薬	メトトレキサート	無菌性髄膜炎, 急性・亜急性脳症, 急性・亜急性脳脊髄症, 遅発性白質脳症・脊髄症
	フルオロウラシル カルモフル, テガフル シタラビン	急性・亜急性脳症, 急性小脳失調症 急性・亜急性脳症, 急性小脳失調症, 嗅覚障害 急性小脳失調症, 視神経炎, 視神経萎縮, 急性・亜急性脳・脊髄症, 亜急性壊死性白質脳症, 嚙注では髄膜炎, 痙攣, 対麻痺
	フルダラビン シクロホスファミド イホスファミド	末梢神経障害 頭痛, めまい, 不眠, 運動失調 錐体外路障害, 意識障害, 幻覚, 錯乱, 痙攣, 頭痛, 不眠, めまい, 脱力感, 感覚異常, 振戦, 抑うつ, 精神活動低下
2) アルキル化薬		
3) 抗生物質	プレオマイシン アクチノマイシン D ドキシルピシン ダウノルピシン	末梢神経障害 (局注) めまい, 不安感, 意識障害, 痙攣 末梢神経障害 (局注), 壊死性白質脳症
4) アルカロイド類	ビンクリスチン, ビンブラステン	壊死性白質脳症 末梢神経障害, 自律神経障害, 脳神経障害 (眼瞼下垂, 複視, 顔面神経麻痺, 視力障害, 視神経萎縮), 精神症状, 意識障害, 痙攣, 脊髄症
	ドセタキセル, バクリタキセル	末梢神経障害
5) トポイソメラーゼ阻害薬	エトボシド	末梢神経障害
6) 白金製剤	カルボプラチン シスプラチン	末梢神経障害 末梢神経障害, 感音性難聴, 球後視神経炎, 頭痛, 痙攣, 意識障害, 正常圧水頭症, 脳梗塞, 脳出血 * 嚙注による中毒が多い
7) その他	レアスバラギナーゼ プロカルバジン	代謝性脳症, 動脈洞血栓症, 脳梗塞, 脳出血 末梢神経障害, うつ状態, 妄想, 錯乱, 昏迷

1864

15
神経系の疾患

る。

e. 化学療法薬

イソニアジドは、ピリドキシンを阻害し、軸索変性主体の感覚・運動性ニューロパチーをきたす。手足のしびれ感、異常感覚で発症し、四肢末端の表在感覚、振動覚低下、その後筋力低下を生じる。深部反射は低下・消失する。投与開始後2~10カ月の間の発症が多い。投薬中はピリドキシンの予防投与をする。中枢神経障害はまれだが、痙攣を誘発する。エタンブトールは視神経炎を起こし、視力低下、色覚異常、視野狭窄を生じる。感覚性または感覚・運動性ニューロパチーのほか、まれにスモン様の下肢痙攣性麻痺と視神経萎縮をきたすことがある。

抗ウイルス薬は、いずれも振戦、ミオクローヌスとともに幻覚、妄想、意識障害、構音障害をきたす。アシクロビルでは小脳症状をきたすこともある。アシクロビルやバラシクロビルは腎排出性で、腎不全患者には中毒症状が出やすい。必ずしも濃度依存性ではなく、代謝産物による毒性の可能性もある。ガンシクロビルは、ビダラビンとともに重篤な痙攣や昏睡を生じる。

f. 抗悪性腫瘍薬

ほとんどの抗悪性腫瘍薬が中枢神経や末梢神経障害を起こす。代謝拮抗薬は用量依存性に急性・亜急性脳炎や脊髄症、ときに無菌性髄膜炎、急性小脳失調症、さらに遅発性の白質脳症や脊髄症を起こす。薬剤の種類、投与量、静注か髄注か、放射線療法や併用薬剤の有無、患者の年齢や全身状態によって異なるが、メトトレキサートでは投与開始後3~15カ月で発症し、進行する。人格変化、痴呆などの精神症状、痙攣、病変によって、失語、痙攣の片または四肢麻痺、小脳失調、意識障害を伴い、しばしば死亡する。散在性壊死性白質脳症の病理所見を示すが、発症機序は不明である。頭部CTで広範な深部白質に両側性に低吸収域がみられ、MRIではT₂強調画像で高信号域を示す。石灰化をみることもある。治療には薬酸カルシウムのホリナート投与、ステロイドパルス療法などを行うが、比較的前後は悪い。末梢神経障害では感覚性、あるいは感覚・運動性ニューロパチーや脳神経障害を生じる。四肢末梢優位の感覚障害、筋力低下、筋萎縮を認め、深部反射は低下・消失し、神経因性膀胱、起立性低血圧などの自律神経障害もみられる。〔熊本俊秀〕

■文献

DeAngelis LM, Balmaceda CM: Complications of cancer chemotherapy. In: Merritt's Neurology, 11th ed (Rowland LP ed), pp 1168-1173, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

小長谷正明, 松岡幸彦: 全国スモン検診の統括. 神経内科, 63(2): 141-148, 2005.

Jacobs JM, Le Quesne PM: Toxic disorders of the nervous system. In: Greenfield's Neuropathology, 4th ed (Adams JH, Corsellis JAN, et al eds), pp 627-698, Edward Arnold, London, 1984.

5-12 内科疾患に伴う神経系障害

1) ビタミン欠乏症 vitamin deficiency

(1) ビタミンB₁欠乏症

ビタミンB₁(チアミン)は植物で合成され、小腸から吸収される。人体には骨格筋を中心に25~30mgのビタミンB₁が貯蔵されている。偏食、吸収不良(アルコール依存症、葉酸欠乏症、消化管切除)、喪失量増加(下痢、利尿薬)、需要量増加(妊娠、過度の肉体労働、甲状腺機能亢進症)、高カロリー輸液内へのビタミン剤の入れ忘れなどにより欠乏症が出現する。

a. 脚気(beriberi)

【概念】

長期間のビタミンB₁欠乏後に発症する。心不全をきたす浮腫型(wet beriberi)と心不全を伴わない末梢神経障害型(dry beriberi)に分類される。

【臨床症状】

浮腫型では顔面や下肢の浮腫、心拍出量増加による心不全、食欲不振などを呈する。末梢神経障害の症状として、四肢、特に下肢末梢に強いビリビリとした異常感覚、進行すると感覚鈍麻、アキレス腱反射の消失、四肢遠位部の筋力低下などを生じる。

【検査成績】

血中ビタミンB₁の低値(40ng/ml未満)、ビタミンB₁を補酵素とするトランスケトラーゼ活性値の低下、低下したトランスケトラーゼにチアミンピロリン酸を添加してその活性値の上昇をみるチアミンピロリン酸塩効果、乳酸アシドーシス、末梢神経伝導検査や神経生検で軸索障害型の異常を認める。

【治療】

10~100mgのビタミンB₁を3日間静注する。25~50mg/日の経口投与も有効である。

b. Wernicke脳症

【概念】

多くは慢性のアルコール多飲者、ほかに悪性腫瘍、長期間の経静脈栄養、妊娠悪阻などで比較的急速に発症する神経障害である。

【臨床症状】

外眼筋麻痺、運動失調、意識障害を3主徴とする

1865

15
12
内科疾患に伴う神経系障害