

- 42) Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al : Corticosteroid treatment for sepsis : a critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 1995 ; 23 : 1430-1439.
- 43) Suh KN : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. CMAJ 2003 ; 168 : 740.
- 44) Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, et al : Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1994 ; 38 : 1320-1324.
- 45) Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, et al : Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 : 2158-2160.
- 46) Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS : Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 : 1988-1992.

B. 薬剤耐性菌に対する対応

重篤な感染症である細菌性髄膜炎において、薬剤耐性菌は重大な問題である。ペニシリンが臨床応用される前であった1940年に、すでにペニシリン耐性菌の存在が報告された事実を見ても、新たな抗菌薬の開発とそれに耐性を獲得して生き延びようとする細菌との戦いには終わりが無いと思われる。

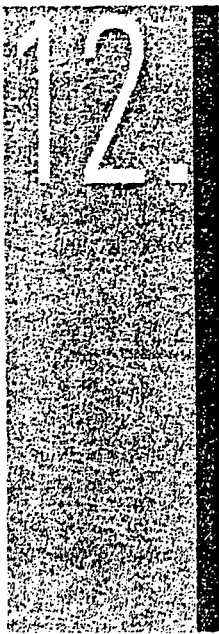
薬剤耐性菌による細菌性髄膜炎の治療に関して、無作為化比較対照試験(RCT)は行われておらず、その治療法について、科学的根拠は得られていない。また、抗菌薬の乱用が薬剤耐性菌の出現を招くと、よく言われていることであるが、では、どのような抗菌薬をどのように使用すれば、耐性菌の出現を予防できるかについては不明である。したがって、以下に記載する薬剤耐性菌とその対応については、「十分な科学的根拠はないが、推奨する」というレベルにとどまる。

細菌培養により起炎菌が判明すれば、その薬剤感受性試験の結果に基づいて抗菌薬を選択することは当然である。しかしながら、薬剤耐性菌では、*in vitro* の試験では感受性ありとの結果が得られていても、臨床的には無効なこともあり、十分な注意が必要である。

1 ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)

米国臨床検査標準委員会(CLSI, 旧 NCCLS)は、微小希釈法によるペニシリンG(PCG)に対する最小発育阻止濃度(MIC)が、 $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株をペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)、 $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ をペニシリン中間型肺炎球菌(PISP)、 $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上をペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)と提唱している¹⁾。肺炎球菌のペニシリン耐性化の頻度は、欧州では比較的少ないという報告もあるが、米国および本邦では、急速に増加している。

本邦の疫学調査では、1998～2000年の収集株で、全臨床分離株の50%がPRSP、25%がPISPとなっている²⁾。1999～2002年の肺炎球菌による髄膜炎219分離株においても小児で45%、成人で27%がPRSPと報告されている³⁾。肺炎球菌の耐性化は、細菌



単純ヘルペス脳炎における免疫学的知見

市山高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
古川 漸 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

はじめに

ヘルペス属のウイルスの多くは脳炎・脳症を引き起こすが、その免疫学的病態はいまだ解明されていない。動物実験などで比較的研究されている単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) についても局所感染のメカニズムは不明で、いかなる免疫応答を経て脳炎を惹起するかなど解明されていない面が多い。

本稿では、HSE を中心に現在までに明らかになっている免疫学的知見について、筆者らのサイトカイン解析の成績を加えて述べる。

炎症とサイトカイン

炎症にかかわるサイトカインには、①炎症を助長・賦活させる狭義の炎症性サイトカイン：腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α 、インターロイキン (interleukin : IL)-1, IL-6 など、②種々の細胞を炎症局所に遊走させるケモカイン：IL-8, regulated upon activation normal T-expressed and presumably secreted (RANTES), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) など、③血管内の細胞を炎症局所へ集簇させるための接着分子：intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin など、④炎症を抑制する抗炎症性サイトカイン：IL-10, トランスフォーミング増殖

因子 (transforming growth factor : TGF)- β などがある。

サイトカインはホルモンと異なり、産生局所で作用する特徴を有する (autocrine, paracrine)。したがって、HSE の炎症病態をサイトカインの面から検討するには血清や血漿よりも髄液での検索が適していると考えられる。

HSE の動物実験における免疫応答

HSE における局所での免疫応答はほとんど明らかにされていない。単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のマウス感染モデルにおいて、いくつかの免疫学的検討が行われている¹⁻⁵⁾。感染した小グリア細胞で種々の炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α , IL-1 β など) やケモカイン (RANTES, IP-10 など) が産生され、脳内に T 細胞など末梢血中の免疫担当細胞が感染局所へ動員される。その結果、さらに炎症反応が促進されることが示されている。しかし、HSE におけるこれらサイトカインや免疫担当細胞の詳細な機能と役割についてはいまだ明らかではない。

HSE のサイトカイン解析

HSE 患者での髄液中サイトカイン解析の報告は少ない^{6,7)}。急性期での IL-6, TNF- α , インターフェロン (interferon- γ : IFN γ), MCP-1 上昇などが報告されている。

筆者らは、HSE を含む急性脳炎・脳症患者の髄液 (CSF) を用いて炎症性サイトカインである IL-1 β , IL-6, TNF- α を測定し、それぞれ 33%, 75%, 46% で上昇を認めた (表 1)⁸⁾。小児で急性脳炎・脳症との鑑別がしばしば問題になる熱性痙攣重積では、IL-6 の軽度上昇を認める症例を散見する以外に

表 1 急性脳炎・脳症と熱性痙攣重積における髄液中サイトカイン値

	急性脳炎・脳症 (n=22)	対照群 (n=23)
CSF IL-1 β (pg/ml)	<4.0 6例で上昇	<4.0
CSF IL-6 (pg/ml)	<31.2 17例で上昇	<31.2
CSF TNF- α (pg/ml)	<15 11例で上昇	<15

*急性脳炎・脳症群は 23 例中 22 例 (髄液細胞数増多のない 7 例を含む) でいずれかのサイトカイン上昇

(Ichiyama T, et al: Neurology 1998⁸⁾)

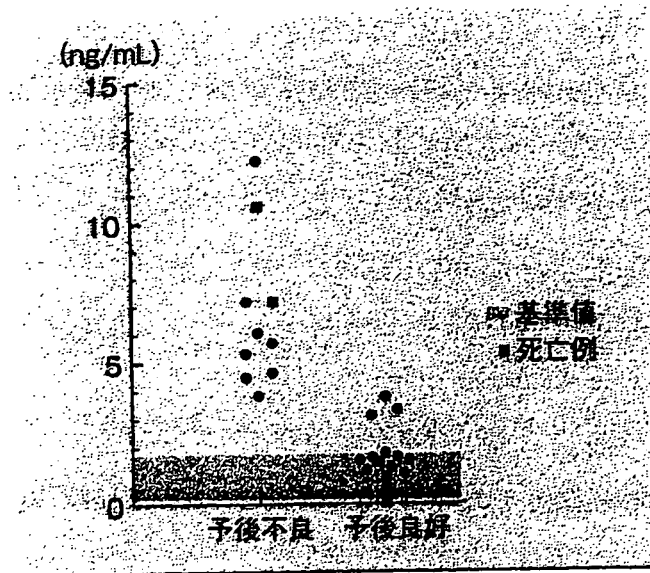


図 1 急性脳炎における髄液中の sTNFR1 値
(Ichiyama T, et al: J Neurol 1996⁹⁾)

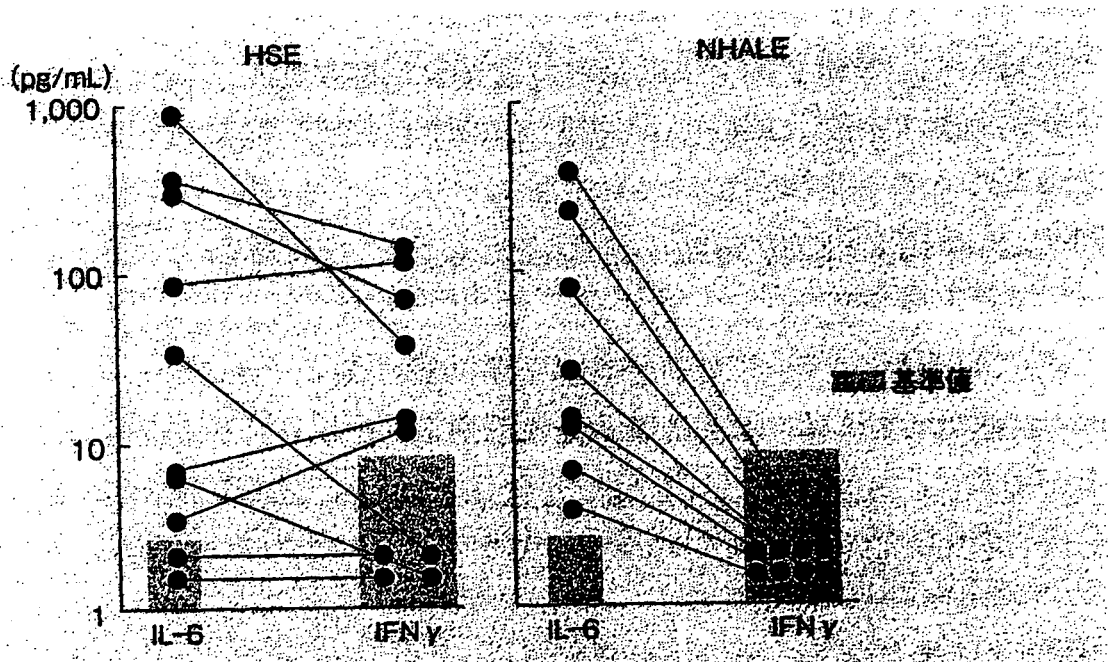


図 2 単純ヘルペス脳炎 (HSE) および非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における髄液中 IL-6, IFN γ 値

(Asaoka K, et al: Intern Med 2004¹⁰⁾; 市山高志: Neuroinfection 2005¹¹⁾)

IL-1 β , TNF- α の上昇を認めず, 髄液中サイトカインの測定は両者の鑑別に有用である. TNF receptor の細胞外部分が切断された可溶性 TNF receptor (soluble TNF receptor: sTNFR) は細胞膜表面の TNF receptor と競合して TNF- α に結合し, TNF- α の作用を抑制する. この sTNFR は, TNF- α の真の生物学的活性を反映するとされている.

筆者らはさらに, HSE を含む急性脳炎の髄液中で sTNFR type 1 (sTNFR1)

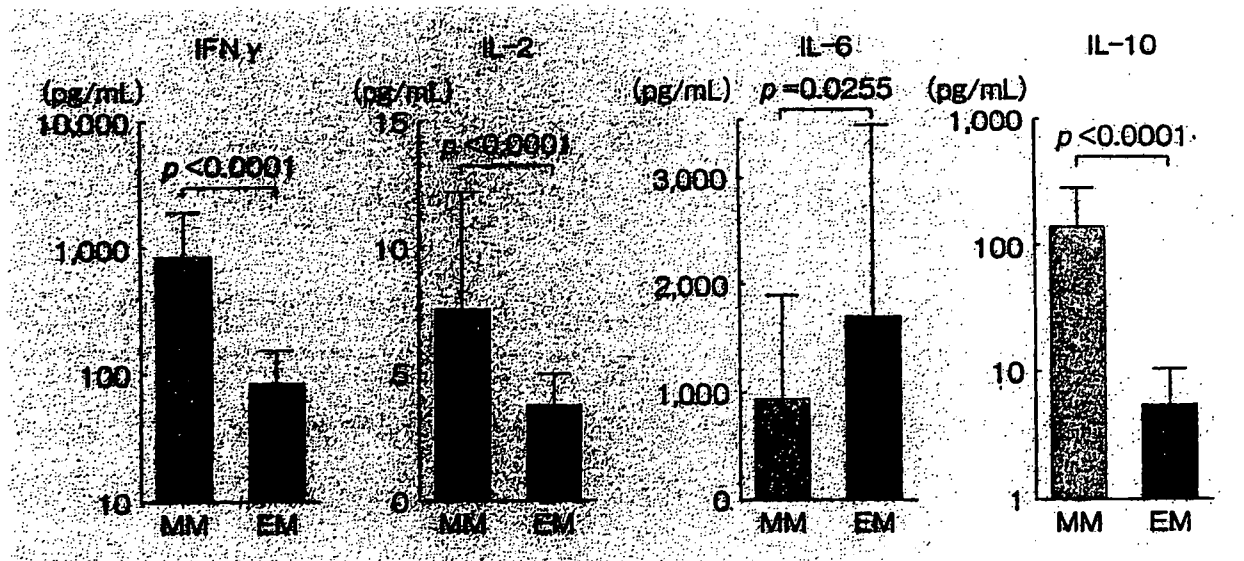


図3 ムンプス髄膜炎 (MM) およびエコーウイルス 30 型髄膜炎 (EM) における髄液中 IFN γ , IL-2, IL-6, IL-10 値

を測定した。神経学的予後不良群は予後良好群に比し、髄液中 sTNFR1 値が有意に高値であり、髄液中 sTNFR1 値は急性脳炎・脳症患者の神経学的予後と相関することを明らかにした (図1)⁹⁾。とくに血管内皮細胞障害を有する TNF- α は HSE の炎症病態に深く関与し、その値は神経学的予後に影響を及ぼすと考えられる。

次いで、HSE および非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE) において、髄液中 IL-6 と IFN γ について比較検討した (図2)^{10, 11)}。HSE では 10 例中 8 例 (80%) で髄液中 IL-6 の上昇があり、その 8 例中 6 例 (75%) に髄液中 IFN γ の上昇を認めた。NHALE では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認めたが、髄液中 IFN γ の上昇はみられなかった。

IFN γ はマクロファージ、T 細胞や natural killer 細胞で産生され、ウイルス感染症患者の血清や髄液で上昇することが知られている。HSE で髄液中 IL-6 の上昇がみられた炎症期において髄液中 IFN γ の上昇がみられたことは、HSE がウイルスの中樞神経系への直接侵襲による急性脳炎であることを裏づけている。筆者らはウイルスの中樞神経系への直接侵襲が否定的なインフルエンザ脳症において、髄液中 IFN γ の上昇がみられないことを報告している¹²⁾。NHALE でも、まだ少数例の検討ではあるが、髄液中 IFN γ の上昇は認められず、本症の病態はウイルスの中樞神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

ウイルスが直接中樞神経系に侵入する急性中樞神経系感染症であるムンプス髄膜炎 (mumps meningitis: MM) およびエコーウイルス 30 型髄膜炎 (echovirus

type 30 meningitis : EM) における髄液中サイトカイン解析を行い¹³⁾, MM では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認め, 髄液中 IFN γ も 16 例中 15 例 (94 %) で上昇を認めた. EM では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認め, 髄液中 IFN γ も 34 例中 20 例 (59 %) で上昇を認めた (図 3). ウイルスの中枢神経への直接侵襲による髄膜炎においても, 脳炎と類似の免疫応答がなされている.

おわりに

HSE を中心に, 髄液中サイトカインの動態をほかの中枢神経系感染症と比較し, 臨床的意義を含めて筆者らの成績を中心に解説した.

■文献

- 1) Lokensgard JR, Hu S, Sheng W, et al. Robust expression of TNF- α , IL-1 β , RANTES, and IP-10 by human microglial cells during nonproductive infection with herpes simplex virus. *J Neurovirol* 2001; 7: 208-19.
- 2) Archin NM, Atherton SS. Infiltration of T-lymphocytes in the brain after anterior chamber inoculation of a neurovirulent and neuroinvasive strain of HSV-1. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 117-27.
- 3) Lokensgard JR, Cheeran MC, Hu S, et al. Glial cell responses to herpesvirus infections: Role in defense and immunopathogenesis. *J Infect Dis* 2002 186: S171-9.
- 4) Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, et al. Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett* 2005; 374: 197-202.
- 5) Marques CP, Hu S, Sheng W, et al. Microglial cells initiate vigorous yet non-protective immune responses during HSV-1 brain infection. *Virus Res* 2006; 121: 1-10.
- 6) Aurelius E, Andersson B, Forsgren M, et al. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 170: 678-81.
- 7) Röser A, Pohl M, Braune HJ, et al. Time course of chemokines in the cerebrospinal fluid and serum during herpes simplex type 1 encephalitis. *J Neurol Sci* 1998; 157: 82-9.
- 8) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Tumor necrosis factor - α , interleukin - 1 β and interleukin - 6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 407-11.
- 9) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996; 243: 457-60.
- 10) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: Cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
- 11) 市山高志. 脳炎・脳症のサイトカイン解析. *Neuroinfection* 2005; 10: 53-7.
- 12) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
- 13) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, et al. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: Comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-7.

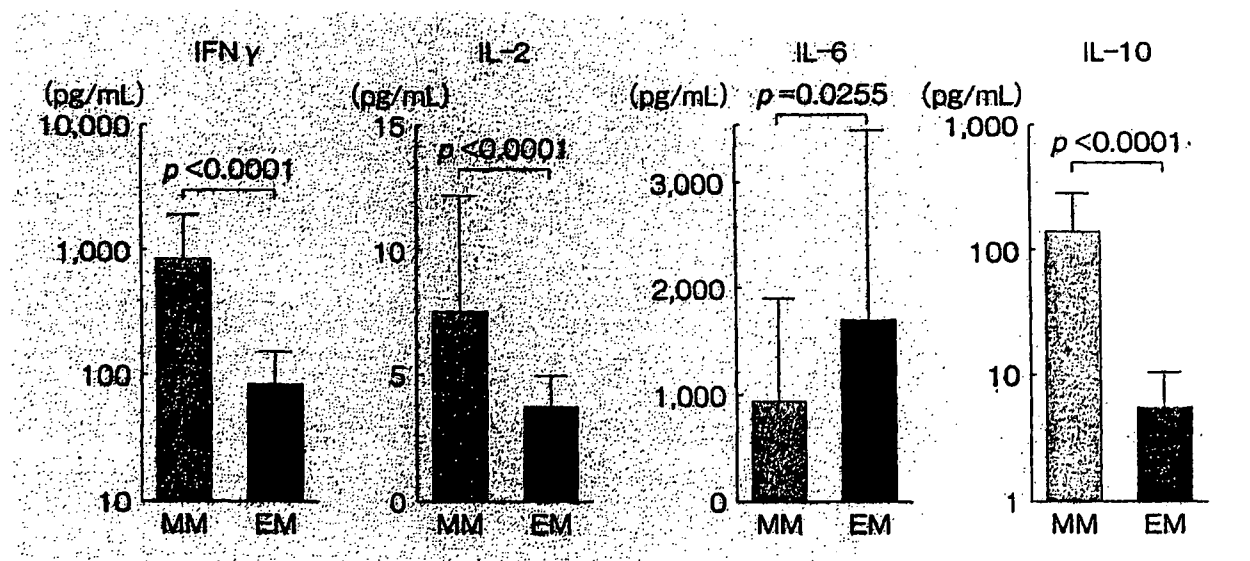


図3 ムンプス髄膜炎 (MM) およびエコーウイルス 30 型髄膜炎 (EM) における髄液中 IFN γ , IL-2, IL-6, IL-10 値

を測定した。神経学的予後不良群は予後良好群に比し、髄液中 sTNFR1 値が有意に高値であり、髄液中 sTNFR1 値は急性脳炎・脳症患者の神経学的予後と相関することを明らかにした (図1)⁹⁾。とくに血管内皮細胞障害を有する TNF- α は HSE の炎症病態に深く関与し、その値は神経学的予後に影響を及ぼすと考えられる。

次いで、HSE および非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) において、髄液中 IL-6 と IFN γ について比較検討した (図2)^{10, 11)}。HSE では 10 例中 8 例 (80%) で髄液中 IL-6 の上昇があり、その 8 例中 6 例 (75%) に髄液中 IFN γ の上昇を認めた。NHALE では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認めたが、髄液中 IFN γ の上昇はみられなかった。

IFN γ はマクロファージ、T 細胞や natural killer 細胞で産生され、ウイルス感染症患者の血清や髄液で上昇することが知られている。HSE で髄液中 IL-6 の上昇がみられた炎症期において髄液中 IFN γ の上昇がみられたことは、HSE がウイルスの中枢神経系への直接侵襲による急性脳炎であることを裏づけている。筆者らはウイルスの中枢神経系への直接侵襲が否定的なインフルエンザ脳症において、髄液中 IFN γ の上昇がみられないことを報告している¹²⁾。NHALE でも、まだ少数例の検討ではあるが、髄液中 IFN γ の上昇は認められず、本症の病態はウイルスの中枢神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

ウイルスが直接中枢神経系に侵入する急性中枢神経系感染症であるムンプス髄膜炎 (mumps meningitis: MM) およびエコーウイルス 30 型髄膜炎 (echovirus

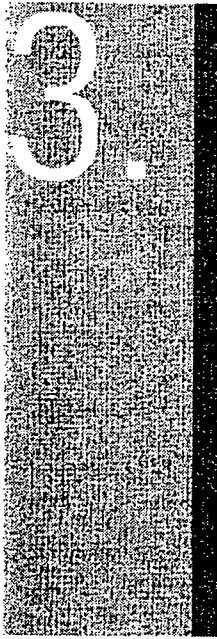
type 30 meningitis : EM) における髄液中サイトカイン解析を行い¹³⁾, MM では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認め、髄液中 IFN γ も 16 例中 15 例 (94%) で上昇を認めた。EM では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認め、髄液中 IFN γ も 34 例中 20 例 (59%) で上昇を認めた (図 3)。ウイルスの中樞神経への直接侵襲による髄膜炎においても、脳炎と類似の免疫応答がなされている。

おわりに

HSE を中心に、髄液中サイトカインの動態をほかの中樞神経系感染症と比較し、臨床的意義を含めて筆者らの成績を中心に解説した。

■文献

- 1) Lokensgard JR, Hu S, Sheng W, et al. Robust expression of TNF- α , IL-1 β , RANTES, and IP-10 by human microglial cells during nonproductive infection with herpes simplex virus. *J Neurovirol* 2001; 7: 208-19.
- 2) Archin NM, Atherton SS. Infiltration of T-lymphocytes in the brain after anterior chamber inoculation of a neurovirulent and neuroinvasive strain of HSV-1. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 117-27.
- 3) Lokensgard JR, Cheeran MC, Hu S, et al. Glial cell responses to herpesvirus infections: Role in defense and immunopathogenesis. *J Infect Dis* 2002 186: S171-9.
- 4) Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, et al. Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett* 2005; 374: 197-202.
- 5) Marques CP, Hu S, Sheng W, et al. Microglial cells initiate vigorous yet non-protective immune responses during HSV-1 brain infection. *Virus Res* 2006; 121: 1-10.
- 6) Aurelius E, Andersson B, Forsgren M, et al. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 170: 678-81.
- 7) Röser A, Pohl M, Braune HJ, et al. Time course of chemokines in the cerebrospinal fluid and serum during herpes simplex type 1 encephalitis. *J Neurol Sci* 1998; 157: 82-9.
- 8) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Tumor necrosis factor - α , interleukin - 1 β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 407-11.
- 9) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996; 243: 457-60.
- 10) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: Cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
- 11) 市山高志. 脳炎・脳症のサイトカイン解析. *Neuroinfection* 2005; 10: 53-7.
- 12) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
- 13) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, et al. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: Comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-7.



成人のガイドライン —国際診療フォーラムとの比較

庄司 紘史 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部
岩田 誠 東京女子医科大学神経内科

はじめに

単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）は、1990年代よりポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）や magnetic resonance imaging（MRI）の導入などによる早期診断が可能となり、抗ヘルペスウイルス薬の早期投与の普及により、生命予後に関しては比較的良好な疾患として認識されるに至っている^{1,2)}。1980年代後半の抗ウイルス薬導入前と比べ致死率は約30%から10%以下へと減少し、側頭葉両側病変による Klüver-Bucy 症候群をみる機会は少なくなり、明らかに社会復帰例が増加している。しかしながら、施設による各種診断法の適応や抗ウイルス薬治療の開始などに差異がみられ、1990年ごろからのヘルペス脳炎関連の医療訴訟も続いている。ヘルペス脳炎に対する標準的な診断・治療基準の作成が急務と考えられていた。

2003年の第8回、翌年の第9回日本神経感染症学会における2回のワークショップを経て、ヘルペス脳炎の診療ガイドラインが制定された^{3,4)}。広く臨床現場で活用されることが期待される。診断基準でのPCR、抗体価の評価、治療指針における抗ウイルス薬の開始、量、経口薬での追加投与、副腎皮質ステロイドの併用などが問題となるが、本稿では2004年に発表された国際診療フォーラムの成人のそれらと比較検討する（表1）⁵⁾。鑑別疾患、後遺症への対策についても言及する。

表 1 国際ヘルペス診療ガイドライン

- ・ヘルペス脳炎患者に対し、アシクロビル 10mg/kg, 8 時間ごと, 14~21 日間, 経静脈投与が推奨される (レベル 1)
- ・髄液 PCR が第一選択の診断手段であり, 治療は結果を待たずに開始する (レベル 1)
- ・ウイルス培養検査は 6 か月以上の小児や成人において診断的価値が低い (レベル 1)
- ・髄液抗体の測定は急性期の診断には推奨されない. 後方視的, あるいは急性期に採取されている回復期での髄液において有用である (レベル 1)
- ・髄液 PCR でのモニターは抗ウイルス薬治療終了の参考になる (レベル 2)
- ・抗ウイルス薬投与は, ヘルペス脳炎の可能性が低く, 発症 3 日後の PCR 陰性例では中止してよい (レベル 3)
- ・再発性 HSV 髄膜炎の治療は再発の回数, 重篤度により適切に対応するべきである (レベル 3)
- ・適切なアシクロビル治療にかかわらずなお致死率のある点, さらなる工夫が必要である (今後の研究がまたれる)
- ・抗炎症薬などの新たな治療戦略が期待される (今後の研究がまたれる)

推奨レベル

レベル 1: 対照をおいた臨床試験からの一定のエビデンス, 少なくとも 1 つのよくデザインされた無作為の臨床試験

レベル 2: 無作為ではないが, よくデザインされた対照をおいた比較研究, 実験的研究

レベル 3: 専門家の臨床経験に基づいた意見

(Tyler KL: Herpes 2004⁵⁾)

単純ヘルペス脳炎の診断基準

臨床症状・症候, 髄液, 画像, 脳波所見などに加え, 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: 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. ウイルス学的検査では髄液からの PCR 法陽性, 血清, 髄液の補体結合抗体 (complement fixation: CF), 酵素抗体法 (enzyme immuno assay: EIA) などの抗体価上昇例を確定例としている.

診断基準に関して問題とされたのは, ウイルス学的検査所見についてである. 髄液を用いた PCR 法で HSV-DNA が検出されることを最も重要な診断根拠とする点では, 国際指針 (表 1) と一致した見解となっている⁵⁻⁷⁾. しかし, 日本においてヘルペス脳炎への髄液 PCR が保険適用と認められていない点は問題であり, 早急に保険収載への働きかけを活発に行う必要がある. PCR 陽性は発症 2 週前後まで陽性率が高く, 感度のよい nested PCR が広く使用されているが, 病初期で偽陰性が起こりうると報告されている. 病初期では, 髄液にまだ存在していない, あるいはサンプリング効果が生じうるとされる⁸⁾ (表 2). 対策として, 繰り返し検索するなどが必要とされる. 成人のヘルペス脳炎は主

表2 単純ヘルペス脳炎における PCR の偽陰性

理由	対策
DNA がまだ存在していない (早期の検体)	髄液検査を繰り返す
DNA がすでに消失した (後期の検体)	特異的抗体の髄腔内産生を検索する
サンプリング効果	髄液の複数検体で PCR 法を行う
増幅の阻害	PCR 法でインヒビション対照をおく

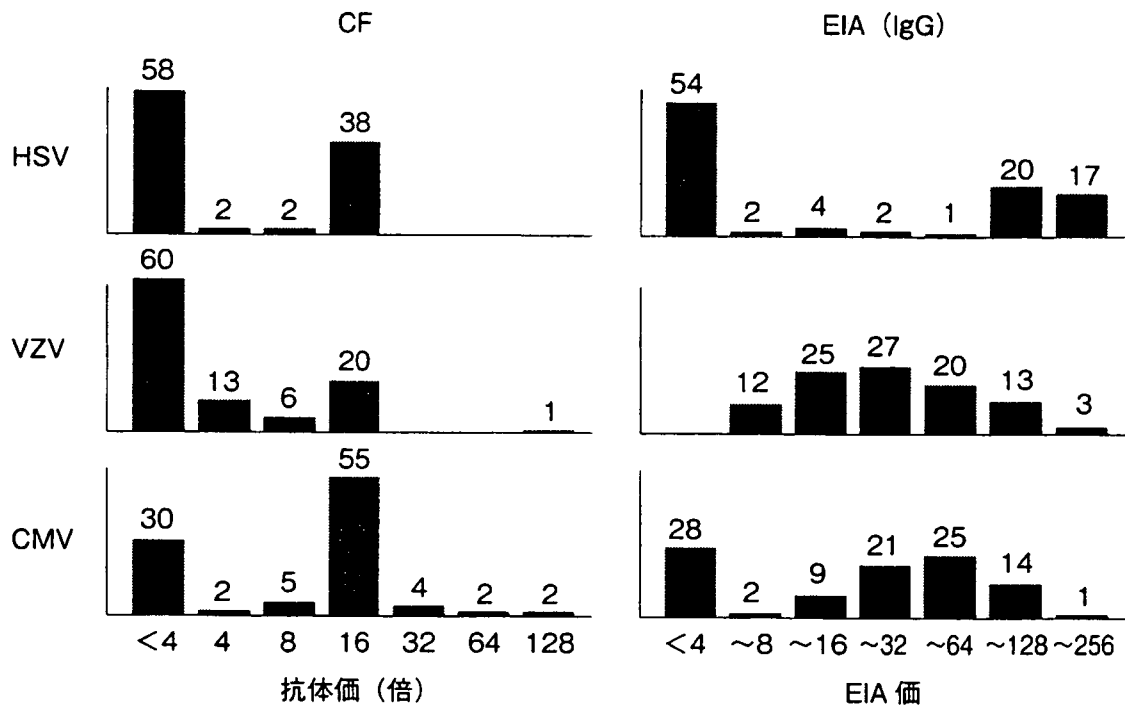


図1 単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘-帯状疱疹ウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV) の各抗体保有者の割合 (SRL 社員 100 例, 平均年齢 32 歳, 2000 年 11 月採取)

として単純ヘルペスウイルス (HSV)-1 によるが, 免疫不全患者では HSV-2 の混入が生じうる. HSV-1 と HSV-2 の型別が必要な場合, PCR 法での制限酵素の切断パターンによって型別される. 国際指針では, 定量的な real-time PCR が予後判定に有用とされる. また, ヘルペス属を同時にチェックする multiplex PCR も一般化している.

抗体測定による診断について, 日本の指針では髄液抗体価の有意な上昇を確認するための測定結果表示法や, 髄腔内抗体産生を示唆する所見の具体的な基準につき, 注釈が加えられている. CF などでの 2 段希釈法では表示抗体価の 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. 成人では, HSV 抗体保有者が少ない点 (図 1) で, 髄液抗体の評価を重視している. 急性期の髄液において

検出感度のよい EIA においても有意な陽性値を認めないことが多い。したがって、国際指針では急性期の診断には髄液抗体は推奨されていない。回復期に急性期との比較において有意な上昇が得られることが多い。さらには、血清/髄液抗体比 ≤ 20 などを指標として髄腔内抗体産生を裏づける必要のあることが記載されている。

単純ヘルペス脳炎の治療指針

ヘルペス脳炎に対する治療は、アシクロビル (aciclovir : ACV) が第一選択であることは国際指針とも一致した見解である。ACV 10mg/kg, 1日3回, 14日間としているが、国際指針では、14～21日間と長期投与が示唆されている。抗ヘルペス薬の投与は、ヘルペス脳炎を臨床的に“疑い例”段階で開始するように推奨されているが、このことが確定診断に至る必要はないと誤解される可能性もあるため、疑診で抗ヘルペス薬による治療を開始したような場合にも、診断確定のための検査を怠ることのないようにとの注釈が加えられている。一方、国際指針では、臨床的に疑いが少なくなり、発症72時間以降のPCR陰性例ではACV療法を中止してよいと明記されている。

ACVのプロドラッグであるバラシクロビル経口薬が市販され、国際指針では、ACVの点滴静注に続いて補うことが言及されている。意識レベルの比較的良好な遷延例や再発例に対し、バラシクロビル経口薬の適応が検討されてよいと思われる。これに対し、重症例に対するACVの常用量を超える大量投与(20mg/kg, 1日3回)については、患者や家族への十分なインフォームドコンセントを前提として、日本のガイドラインに盛り込まれている。ACVに対し反応のみられない症例ではピダラビン (Ara-A) を用いる。

日本の指針には、脳幹脳炎、脊髄炎に対する、抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイドの併用が推奨されている。これらの病態では自己免疫機序が働いている可能性があることによる⁹⁾。成人ヘルペス脳炎例において免疫機序の介在や急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) との鑑別診断が困難なことから、副腎皮質ステロイドの併用が従来から議論されていた。副腎皮質ステロイドの併用効果は免疫機序や抗脳浮腫効果が期待でき、実験的にもACVの抗ウイルス作用に悪影響を与えないことが明らかにされている¹⁰⁾。成人の45例の臨床例において、副腎皮質ステロイド併用(平均プレドニゾロン60mg/日, 2週間)の有用性が亀井らによって報告されている¹¹⁾。今後、適応症例、ステロイドの量・期間な

どの適用基準が検討される必要がある。

小児単純ヘルペス脳炎

小児の場合、初感染として発症し、抗体の上昇は遅く、診断には病初期のPCRが最も確実とされる。ACV 10mg/kg, 1日3回, 14日間, 重症例にACV 15mg/kg, 1日3回, 21日間の投与が一般的とされる。新生児ヘルペスの場合、多くは生後3週以内、易刺激性、全身痙攣などを呈し、致死率は50%と高率である¹²⁾。母親の性器ヘルペスの既往は25%にとどまる。ACV 20mg/kg, 1日3回, 21日間投与が推奨されているが、白血球数のモニタリングを必要とする。HSV-2では再発が多く、抗ウイルス薬による抑制療法が試みられようとしている。

鑑別疾患

日本の指針で、各種ウイルス性脳炎、髄膜炎、脱髄疾患、代謝性疾患などがあげられている。またグローバル化とともに、西ナイル熱・脳炎、狂犬病など予期しない疾患が鑑別上問題になってきている。西ナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病であるが、1999年ニューヨークで発生して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。脳炎型では、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。2006年には、日本で2例のフィリピン滞在歴と狂犬病による咬傷歴のある輸入感染症としての狂犬病患者が確認された¹³⁾。

一方、診療ガイドラインが制定された時点と比べ、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の報告が増加し、鑑別の重要性が増してきている。本症は1994年、ヘルペス脳炎の調査の過程で、HSV-PCR陰性、MRIで両側海馬・扁桃核病変を示す症例群として見いだされた。髄液細胞数の軽度増加、サイトカインでは、インターロイキン (IL)-6の上昇、インターフェロン (IFN)- γ の変動はみられない。現在では、ウイルス関連性、傍腫瘍性、自己免疫性など病因別の名称に切り替わりつつある。ヘルペス脳炎と一部オーバーラップするが、新たな免疫学的疾患群が含まれ、鑑別疾患としてあげられる（「15. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、他の脳炎・脳症との鑑別」参照）。

後遺症への対策

両ガイドラインに記載されていないが、後遺症に悩む患者は少なくない^{14,15)}。ヘルペス脳炎の後遺症は、抗ウイルス薬導入以前では健忘症候群の頻度が高く、人格変化、失外套症候群や広汎な側頭葉両側障害の Klüver-Bucy 症候群も高頻度にみられるとしている。抗ウイルス薬導入後では、致死率は減少しているものの、重度の健忘症、痙攣発作、暴力行為、嗅覚障害などが残存し、約 30% の症例で家庭復帰、社会復帰が妨げられている。健忘に対しては、脳外傷・アルコールなどによる健忘症候群に比べ回復傾向がみられるので、励ましの言葉を忘れてはならない。また、手帳などによる想起訓練を行う。家庭復帰、社会復帰への適切なガイドラインの制定も重要と思われる。

まとめ

国際指針と比較し、日本のヘルペス脳炎ガイドラインについて解説を加えた。診療ガイドラインでの HSV-PCR、抗体診断の種類、表示などの標準化、副腎皮質ステロイド併用の適用基準の作成、後遺症への対策、EBM に基づいたガイドラインの改定への取り組みが問題となろう。ヘルペス脳炎は依然として脅威として残っている。臨床現場で広く活用されることが期待される。

■文献

- 1) 庄司絃史. 単純ヘルペス脳炎の臨床像. 神経内科 1982; 17: 95-7.
- 2) Shoji H, Wakasugi K, Miura Y, et al. Herpesvirus infections of the central nervous system. Jpn J Infect Dis 2002; 55: 6-13.
- 3) 単純ヘルペス脳炎（成人）診断基準（日本神経感染症学会，2004）. Neuroinfection 2005; 10: 78-87.
- 4) 岩田 誠：単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン—成人. 第 12 回ヘルペス感染症フォーラム（抄録集）2006: 22-6.
- 5) Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 2004; 11 Suppl 2: 57A-64A.
- 6) 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. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 339-45.
- 7) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al. Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. Microbiol Immunol 2004; 48: 411-5.
- 8) Aurelius E. スウェーデンにおける単純ヘルペス脳炎. 第 9 回ヘルペス感染症フォーラム（抄録集）2002: 16-22.
- 9) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al. Herpes simplex virus myelitis. Eur Neurol 1998; 39: 163-7.
- 10) 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.

3. 成人のガイドライン

- 11) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1544-9.
- 12) Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in Neonates. Herpes 2004; 11 Suppl 2: 65A-76A.
- 13) 朝日新聞社説. 狂犬病, 忘れるのは早すぎる. 2006.12.4.
- 14) Sakura HP. 2006. ヘルペス脳炎の後遺症. (<http://homepage2.nifty.com/~sakura2001/>)
- 15) 庄司紘史ほか. 単純ヘルペス脳炎の後遺症の検討—記憶・味覚障害への考察. 国際医療福祉大紀要 2006; 2: 37-41.

15.

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎，他の脳炎・脳症との鑑別

庄司 紘史 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

1990年，単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）の九州・沖縄地区の調査を開始したが，その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis：ALE）が見いだされた．単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）への polymerase chain reaction（PCR），HSV抗体が陰性で，magnetic resonance imaging（MRI）上，側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした^{1,2)}．ヘルペス脳炎，傍腫瘍性辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis：PLE）とスペクトラムを組む新しい亜型と考えられ，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た．

2002年，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（国立国府台病院），2004年第9回，2006年第11回，日本神経感染症学会における“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎”をめぐるシンポジウムを経て病因論を含め大きく進展した．ヘルペス脳炎と一部オーバーラップするが，新たな免疫学的病態が含まれ，鑑別上重要性が増してきている．

1. 筆者らの症例群

1994年の筆者らの原著4症例は，①急性辺縁系脳炎，②両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示す，③髄液では軽度の細胞増加，蛋白増加を認める，④髄液からのPCR，酵素抗体法（enzyme immunoassay：EIA，enzyme-linked

immunosorbent assay : ELISA) で HSV-1, HSV-2 陰性, ⑤悪性腫瘍の合併はなく, 傍腫瘍性症候群は否定的, ⑥比較的経過は良好, などで定義づけられる.

さらに筆者らは, 1996 ~ 2001 年にかけての 6 例を追加報告³⁾したが, 年齢は 18 ~ 73 歳(平均 40.5 歳), 2 例を除いて久留米近郊の発症である. 臨床像は, 発熱, 意識障害, 痙攣発作, 近時記憶を中心とした記憶障害がみられ, 髄液細

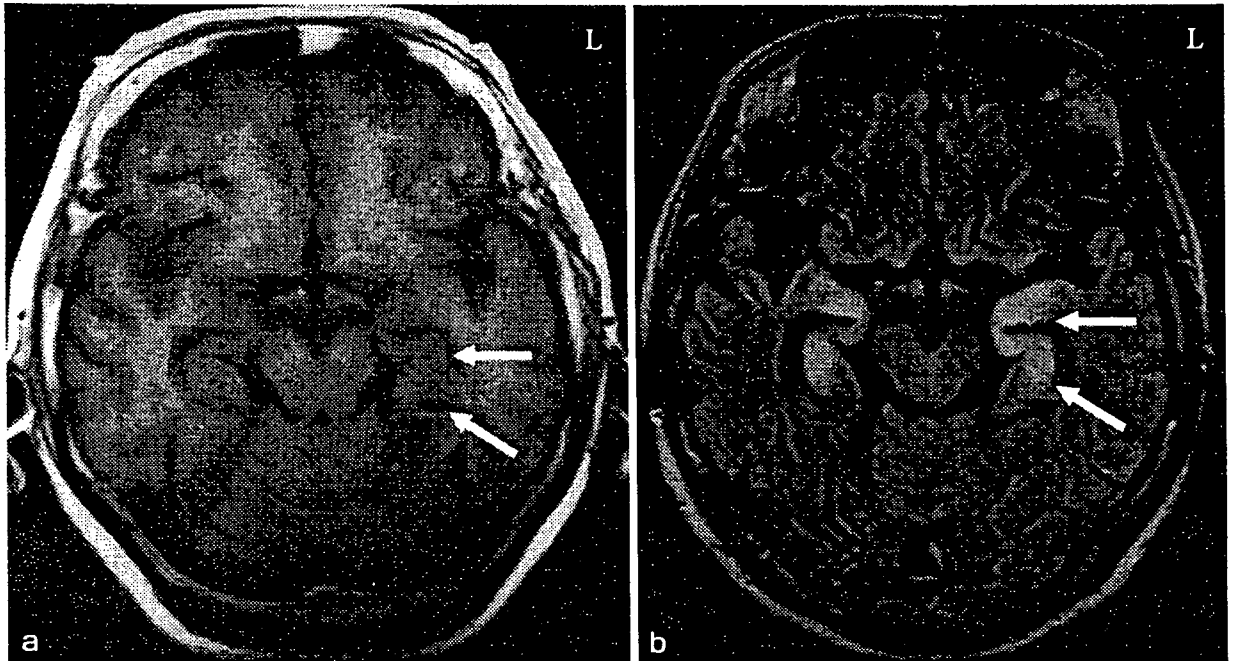


図 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の MRI 画像

両側海馬・扁桃体の異常信号病変に注目 (a 矢印). a : 急性期 T1 強調像. b : 回復期 FLAIR 像.

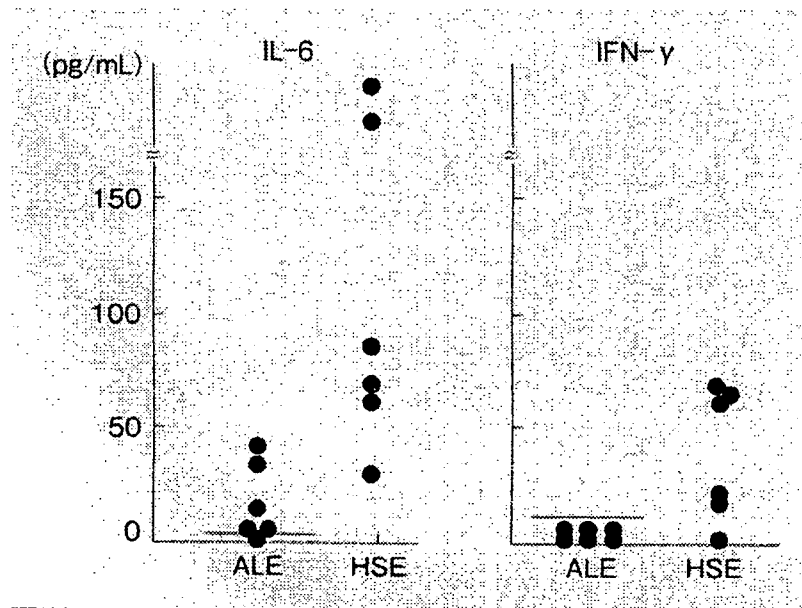


図 2 単純ヘルペス脳炎 (HSE) と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) のサイトカインの差異

胞増加は軽度にとどまっていた。ウイルス学的検査では, HSV-1, HSV-2 などヘルペスウイルス群 PCR 陰性, 抗体価の検査で一部既感染と思われる所見を認めた。MRI では, 両側海馬・扁桃体の異常病変を示し, 急性期で下角の狭小化 (浮腫) を認め, 回復期には下角の拡大 (萎縮) がみられた (図 1)。4 症例において単一フォトン断層撮影 (SPECT) を検討したが, MRI 病変よりやや広い hypoperfusion 領域を呈していた。脳波上, 2 例において急性期に周期性一側てんかん型放電 (periodic lateralized epileptiform discharges : PLEDs), 周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD) を示した。

ALE 6 例の急性期髄液で炎症性サイトカイン—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, インターフェロン (interferon : IFN)- γ を測定し, ヘルペス脳炎と 6 例の急性期髄液を対照として比較した。ヘルペス脳炎では IL-6, IFN- γ が増加していたのに対して, ALE では IL-6 が軽度の増加を示したが, IFN- γ は検出されなかった (図 2)。ALE の発症機序には, 直接のウイルス感染というより, 免疫学的な発症機序を推論した。

2002 年の緊急検討会を契機に多くの症例が集積され, さらには剖検例が報告されるに至った⁴⁻⁶⁾。従来, PLE は亜急性もしくは慢性の経過をとると考えられていたが, ALE 治癒後に卵巣奇形腫が発見された症例のように, 急性発

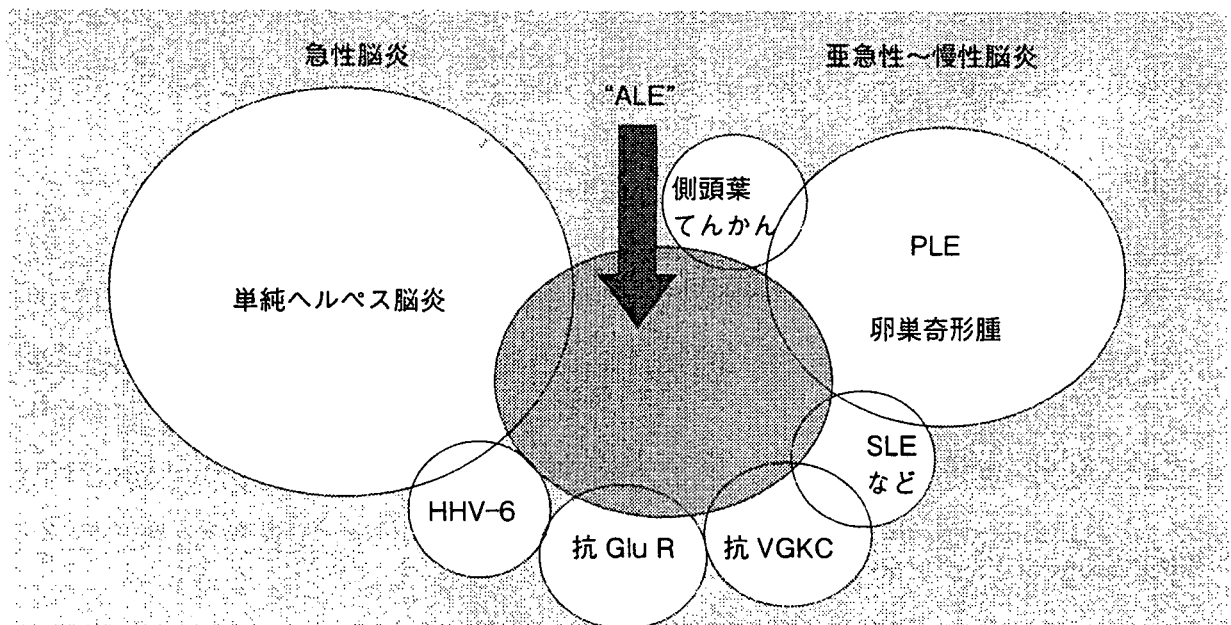


図 3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) の位置づけ

PLE : 傍腫瘍性辺縁系脳炎, SLE : 全身性エリテマトーデス, HHV-6 : ヒトヘルペスウイルス 6, Glu R : glutamate receptor antibody, VGKC : カリウムチャネル

症もあることが判明した。Sjögren 症候群や全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎の存在も指摘された。湯浅らは、抗グルタミン酸受容体 (Glu R) 抗体陽性で MRI 陰性例を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE) として報告した⁷⁾。しかし、その 4 例では、症例 1 において錐体路・錐体外路徴候を含み⁸⁾、その連続性のあるとされる林ら⁹⁾の症例では、小脳症状を呈し、より幅広く辺縁系脳炎としてとらえていると考えられる。多彩な病態が明らかにされてきており、症候学的にも解析が進んでいる (図 3)。

2. 単純ヘルペス脳炎と ALE, PLE はオーバーラップする

ヘルペス脳炎と PLE との関連を示唆する具体的な症例として、Sharshar ら¹⁰⁾は抗 Hu 抗体陽性のヘルペス脳炎の剖検例を報告している。筆者らは、両側辺縁系・海馬に MRI で限局した高信号病変を認めたヘルペス脳炎例で、その後、肺小細胞癌の合併が判明し、ヘルペス脳炎、ALE, PLE の関連性を示すと考えられる症例を以下に提示する¹¹⁾。

症例：75 歳，男性

主訴 痙攣発作，意識障害

現病歴：1994 年 11 月 18 日，突然意識障害（ぼんやりした感じ）を呈したが数分で回復した。27 日，失見当識および左手に部分発作を数分～10 分程度認めた。28 日，再び左手より始まる同様の痙攣発作が出現し，翌日異常行動もみられたため当院受診，入院となった。

入院時，体温 37.4℃，Japan Coma Scale (JCS) 10，髄膜刺激症状なし，四肢の運動麻痺はなく，Babinski 徴候両側陰性。血清 HSV EIA IgG 61.9。髄液所見は，圧 170 mmH₂O で無色透明，髄液細胞数 10/mm³ と単核球優位の増加，蛋白 37 mg/dL，IL-6 24.7 pg/dL（正常 < 9.7），IFN- γ 6 pg/dL（正常 < 46.6），EIA IgG 5.2，HSV に対する PCR 法は陽性であり，ヘルペス脳炎と診断した。胸部 X 線所見では両肺野に浸潤影を認め，縦隔リンパ節腫大を認めた。頭部 MRI では，右側優位に側頭葉内側・海馬周辺に T1 強調画像で低信号，T2 強調画像で高信号域を認めた。

入院後，急速に意識障害・痙攣を呈し，12 月 5 日よりアシクロビル 1,500 mg/日の点滴静注を開始し，14 日間投与。1995 年 1 月より意識レベル低下 (200/JCS)，痙攣頻発，発熱，胸部 X 線所見において肺炎の増悪・肺門リ

ンパ節腫大を認め、縦隔リンパ節腫大に対して行った胸部 CT で肺癌が疑われ、経気管支的肺生検で小細胞癌と診断された。

3月7日転院して経過観察されていたが、状態が悪化し4月24日死亡、剖検は了解されなかった。保存していた髄液を用いた免疫組織化学において、大脳および小脳、脳幹の広汎な神経細胞の主に核を染める、既知の抗 Hu, Ta (Ma2), Ma 抗体などとは異なる抗神経抗体が検出された。

本例の場合、MRI で両側海馬に限局した病変を示し、髄液 IL-6 軽度増加、IFN- γ 正常のヘルペス脳炎例で、併せて肺小細胞癌を合併し、抗神経抗体が検出された症例である。ヘルペス脳炎と ALE, 免疫機序による PLE が共存した可能性が考えられる。Sharshar らの剖検例では、HSV と抗神経抗体の関連を言及している。Blumenthal ら¹²⁾ は、異なる機序とされるが、ヘルペス脳炎と Ma2 関連の PLE を報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり、追加症例が期待される。

3. ALE と周辺疾患 (表 1)

ALE の病因は多彩とされ、1 症候群としてとらえられ、病因別の名称に切り替わりつつある。ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE, 自己免疫疾患性、抗 Glu R 抗体関連、抗カリウムチャネル (voltage-gated potassium channels : VGKC) 抗体関連などが問題になっている。ウイルス関連では、ヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus : HHV)-6 の急性辺縁系脳炎の報告が増加している。幹細胞移植後や薬剤過敏性症候群などの免疫不全状態において発症しており、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) ともよばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。抗 Glu R 抗体関連では、厚生労働省研究班での多数例の解析が進んでいるが、統合失調症様症状の先行が少なくないことが明らかにされている¹³⁾。PLE では通常、亜急性である点、抗 VGKC 抗体関連¹⁴⁾ においては低 Na 血症、脳症型が多いなどの特徴がある。橋本脳症におい

表 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) と周辺疾患

- 単純ヘルペス脳炎
- ウイルス関連辺縁系脳炎
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎
- 自己免疫疾患性辺縁系脳炎
- 急性可逆性辺縁系脳炎 (抗 Glu R α 2 抗体)
- 抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎
- てんかん重積後
- 若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎
- 非定型例

VGKC : カリウムチャネル