

て、辺縁系脳炎・脳症型がみられる点に注意が必要である。

周辺疾患には、てんかん関連、亀井<sup>15)</sup>は若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJFNHE) として、精神症状を主徴として急性発症し、重篤な経過で慢性経過をたどるが、最終的には経過の良いび慢性全脳炎の一群の存在を報告している。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見される。亜急性や慢性の非定型例もみられる。

#### 4. まとめ

海馬・扁桃体などに限局した辺縁系脳炎・脳症が臨床レベルで診断・治療が可能となった意義は大きく、病態・病因別に解析されている。名称は病因別に切り替わりつつあり、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、抗 Glu R 抗体関連、抗 VGKC 抗体関連、てんかん関連、非ヘルペス性急性脳炎などの名称が用いられている。鑑別には、HSV、HHV-6 などのヘルペスウイルス群を含む各種ウイルス PCR・抗体検査、腫瘍マーカー、SS 抗体、甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体など自己免疫疾患、抗 Glu R 抗体、抗 VGKC 抗体などの検索を行う。

ALE の初期治療は、アシクロビル (ACV) の点滴投与に副腎皮質ステロイドの適応を検討する。併せて、ヘルペス属ウイルス、自己免疫抗体などの検索を行い、ヘルペス脳炎との鑑別を進めることが重要である。

### 他の脳炎・脳症との鑑別

脳炎は中枢神経系感染症において頻度の高い疾患群であるが、ヘルペス脳炎と鑑別すべき脳炎・脳症にはほかのウイルス性脳炎、二次性脳炎、急性散在性脳脊髄炎、エイズ (AIDS) 脳症、脳膿瘍などがあげられる。その病原はウイルス、細菌、原虫、寄生虫など多岐にわたる (表 2)。脳炎は、脳実質の炎症を主体とし、発熱など一般炎症所見とともに意識障害、大脳巣症状、髄液所見では細胞数増加がみられる<sup>16)</sup>。しばしば、髄膜刺激症状を随伴し髄膜脳炎としてみられる。急性脳症では、意識障害を主徴とし、髄液細胞増加を欠く。病因ウイルスには、ヘルペスウイルス、日本脳炎ウイルス、風疹ウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルスなどがあげられる (表 3)。

表 2 単純ヘルペス脳炎の鑑別対象となる脳炎・脳症

●ウイルス性脳炎 ほかのヘルペスウイルス群による脳炎・脳症 日本脳炎, 二次性脳炎
●インフルエンザ脳症・脳炎
●AIDS 脳症
●急性散在性脳脊髄炎
●脳膿瘍, 脳静脈洞血栓症
●遅発性ウイルス感染症, プリオン病
●神経梅毒
●原虫感染症 脳マラリア トキソプラズマ脳炎

表 3 ウイルス性脳炎の主たる病因ウイルス

1. DNA ウイルス 単純ヘルペスウイルス 1・2 型 水痘-帯状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス Epstein-Barr ウイルス HHV-6, HHV-7 JC ウイルス アデノウイルス
2. RNA ウイルス コクサッキーウイルス A・B 群 エコーウイルス 日本脳炎ウイルス ムンプスウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス 狂犬病ウイルス インフルエンザウイルス A・B 型 HTLV-1 HIV

最近, 悪性腫瘍や高齢者の増加, 免疫抑制薬の長期投与, 臓器移植や AIDS など免疫不全状態に伴い, 通常病原性をもたないウイルス, 真菌, 原虫などによる中枢神経系 (CNS) の日和見感染症が増加傾向にある。一方, グローバル化ととも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。脳マラリア, 狂犬病, 西ナイル脳炎なども鑑別にあげられる。なお, 急性脳炎は, 5 類感染症に該当し, 届け出が義務づけられている<sup>17)</sup>。

### 1. ほかのヘルペスウイルス群による脳炎・脳症 (表 4)

ほかのヘルペスウイルスとして, 水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV), Epstein-Barr ウイルス (Epstein-Barr virus : EBV), サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV), HHV-6 などの CNS 感染症も健常人において, あるいは AIDS など免疫不全宿主において増加傾向にある。

治療薬としては抗ヘルペスウイルス薬を基本とするが, 免疫学的な関与が推論され, 副腎皮質ステロイドの適用される病態も少なくない。

#### HSV 脳幹脳炎

HSV 脳幹脳炎はヘルペス脳炎とオーバーラップするが, 意識障害, 顔面神経, 舌咽・迷走神経麻痺, 運動失調などの出現頻度が高い。Bickerstaff 型脳幹脳炎

表 4 ヘルペスウイルス群と中枢神経系感染症

ウイルス	皮膚・粘膜感染	中枢神経系感染症
単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)	口唇ヘルペス	辺縁系脳炎, 脳幹脳炎
単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2)	性器ヘルペス	脊髄炎, 髄膜炎
水痘-帯状疱疹ウイルス (VZV)	水痘 帯状疱疹	脳炎, 脳症, 小脳炎 脳炎, 脊髄炎, 髄膜炎
サイトメガロウイルス (CMV)		脳炎, 脳室炎, 根脊髄炎
Epstein-Barr ウイルス (EBV)	伝染性単核症	脳炎, ADEM, 小脳炎
ヒトヘルペスウイルス6,7 (HHV-6,7)	突発性発疹症	脳炎, 辺縁系脳炎

と異なり, 眼球運動障害を欠く症例が多く, 橋, 延髄など下部脳幹を主座とする。

治療はアシクロビルと副腎皮質ステロイドを併用する。

### HSV-2 型脳炎

HSV-2 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随伴した髄膜炎, 脊髄炎が一般的である。一方, AIDS の日和見感染としての HSV-2 による急性脳炎の報告がみられる。HSV-1 型ヘルペス脳炎との鑑別は型特異 ELISA 抗体, PCR での制限酵素切断パターンによる。

### 水痘, 帯状疱疹に伴う脳炎

中枢神経系 (CNS) 感染症としては脳炎, 遅発性対側片麻痺, 脊髄炎, 髄膜炎などと多様性がある。最近では, AIDS に伴った日和見感染的な VZV 脳炎の報告が増加している。これらは皮疹を欠く点で注意を必要とする。

診断には, 通常, 帯状疱疹では皮疹が髄節性の分布である点, VZV への CF 抗体, PCR での VZV ゲノムの検出による<sup>18)</sup>。

### Epstein-Barr ウイルス脳炎

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は B リンパ球を標的とし炎症性と腫瘍性の両側面の性質を有し, CNS 感染症には脳炎, 脳症, 小脳炎, 脊髄炎など多彩な臨床像を示す。最近の EBV 関連 CNS 感染症では, 脱髄性疾患に位置づけられる ADEM 例が少なくないこと<sup>19)</sup> や, 慢性 EBV 感染症においては, 大脳基底核石灰化症, 再発例脳炎や慢性脳炎例の報告がみられる。AIDS においては EBV 関連の CNS リンパ腫の増加も注目されている。

## 15. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 他の脳炎・脳症との鑑別

診断・鑑別には, 伝染性単核症に随伴する点を参考にし, 各種 EBV 抗体, PCR 検索を進める.

### サイトメガロウイルス CNS 感染症

AIDS などの免疫不全宿主における脳炎・脳症の報告が増加しているが, とくに, サイトメガロウイルス (CMV) 脳室炎, びまん性脳炎, 多発神経根脊髄炎の頻度が高い. これらの診断には髄液 PCR を行う.

治療は, ガンシクロビル, ホスカルネット, シドフォビルなどが用いられる.

### ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎・脳症

乳幼児の CNS 感染には, 痙攣, 脳症, 髄膜炎などが報告されているが, 病態には一部血管炎によるものが含まれる. 成人では臓器移植あるいは重症薬疹患者におけるヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 辺縁系脳炎・脳症の報告が増加している.

治療にはアシクロビル, 副腎皮質ステロイドなどが用いられているが, 有用性は確立されていない. 診断には, 髄液 PCR が有用である.

### B ウイルス脳炎

サルのヘルペスウイルス, B ウイルス (B virus, herpesvirus simiae) はマカク属サルを自然宿主とし, 時に口内炎など起こす. ヒトでは実験室などで咬まれたり, サルの腎臓の組織培養に従事して感染するなど重篤な急性脳脊髄炎が知られている. 診断上, 実験用, あるいはペットとしてのサルによる咬傷, 擦過傷などについての問診が大切である.

## 2. ほかのウイルス性脳炎・脳症

### 日本脳炎

日本脳炎は日本ではまれな疾患となっているが, 2002 年 8~9 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<sup>20)</sup>. 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. インド, タイなどの流行地域からの輸入感染症としても起こりうる.

診断には, 日本では 7~9 月にかけての発症, 振戦, 不随意運動などの錐体外路徴候や片麻痺の頻度が高い点, 視床, 基底核, 黒質に好発する MRI 画像上の病変分布も参考にする (図 4). 確定診断には, CF, HI 抗体価, 髄液から

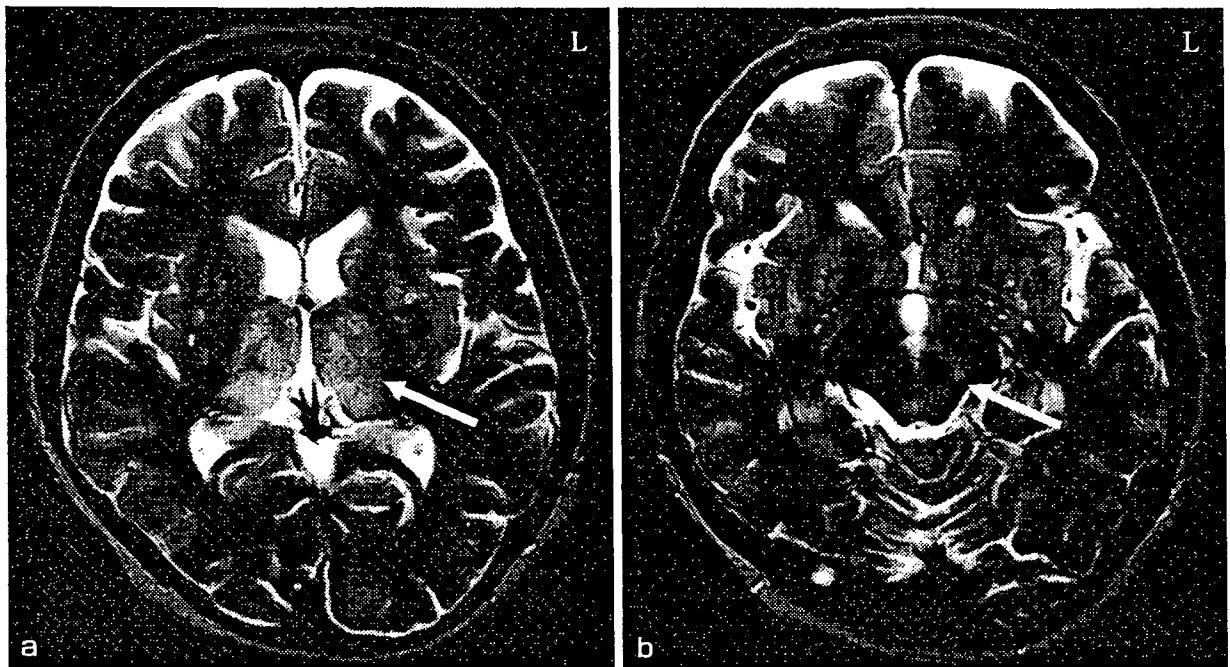


図4 日本脳炎のMRI画像

両側視床、基底核 (a 矢印)、黒質病変 (b 矢印) が診断の参考になる。

の日本脳炎ウイルスへのPCR法を行う。4類感染症（全数把握）である。

一方、同じフラビウイルスによる西ナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病であるが、1999年ニューヨークに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。現在のところ、日本へは西ナイル熱の輸入感染症1～2例の報告にとどまっている。

#### 二次性脳炎

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。麻疹、風疹、インフルエンザ、水痘に随伴した脳炎・脳症などは流行性に一致して発症する。通常、発疹1週間後に脳炎症状が発症する。

#### インフルエンザ脳症・脳炎

日本において、1990年代流行シーズン以降、各地でインフルエンザ流行期に一致した、小児の急性脳症・脳炎の報告が増加している。年間100～300例発症しているが、ほとんどが5歳以下の小児の罹患で、類似の髄液細胞数の増加を伴う成人インフルエンザ脳炎例の報告も散見される。ウイルス学的検索では、髄液からインフルエンザウイルスはPCR陰性で、末梢血IL-6の上昇がみられ、サイトカインストームによる発症機序が考えられている。アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸は予後のリスクファクターにあげられ、禁忌とされている<sup>21)</sup>。Reye症候群、視床病変を中心とした急性壊死性脳症などの類縁疾患群を形成している。

### 狂犬病

狂犬病は狂犬病ウイルスによる人獣共通感染症である。潜伏期は1～3か月、アジア地区では多発しており、2006年、日本において、フィリピン滞在歴と狂犬による咬傷歴のある2例の狂犬病患者が発生した。不安感、痙攣、咽頭・喉頭の筋肉の痙攣麻痺、呼吸筋や四肢麻痺が起こる。診断は、流行地での受傷歴を参考にする。4類感染症である。

### HIV 脳症 (AIDS 脳症)

ヒト免疫不全症ウイルス1型(human immunodeficiency virus type 1: HIV-1)による後天性免疫不全症候群(AIDS)はアフリカ、アジアにおいて現在でも増加傾向にある。AIDS 脳症は認知障害、運動機能障害、行動異常を主体とし、亜急性ないし慢性に進行して高度の痴呆状態になる。髄液所見では、細胞数・蛋白軽度増加、CT・MRI所見は大脳皮質の萎縮、脳室の拡大、白質の異常信号などがみられる。他方、CNS日和見感染症として、トキソプラズマ脳炎、クリプトコッカス髄膜炎、CMV感染症、進行性多巣性白質脳症などの頻度が高い<sup>22)</sup>。

## 3. 急性散在性脳脊髄炎

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)は急性に発症し中枢神経散在性白質病変を呈する疾患で、ウイルス感染後やワクチン接種後、特発性に分類されている。副腎皮質ステロイドが有用である点、ヘルペス脳炎との早期の鑑別が重要である。

ADEMでは頭痛、運動障害、排尿障害の頻度が高く、MRI FLAIR像で白質優位の多発性病変が認められる。ただし、初期では40%の陽性率にすぎない<sup>23)</sup>。髄液所見は、細胞数増加、蛋白増加、IgG上昇を認め、一部の症例ではオリゴクローナルバンド、ミエリン塩基性蛋白が陽性となる。

## 4. 脳膿瘍・脳静脈洞血栓症

脳膿瘍とは、脳の隣接器官あるいは遠隔臓器から直接または血行性伝播により脳実質内に膿が貯留した疾患をいう。原因菌には、黄色ブドウ球菌、好気性連鎖球菌などが多いが、腸内細菌、嫌気性菌などもまれではない。感染経路は、脳組織に隣接した中耳、副鼻腔、口腔の感染、あるいは肺、心臓などの感染巣からの血行性感染などで、鑑別には、造影CT・MRIでのリング状の造影効果

を参考にする。発病初期では、髄膜脳炎としてみられる点、ヘルペス脳炎との鑑別も問題になる。

脳静脈洞血栓症は、妊娠、産褥に関係するものが比較的多く、感染症に伴うものは5～10%とされる。感染性では、海綿静脈洞、横静脈洞で頻度が高い。上矢状静脈洞の場合、急性の痙攣、意識障害がみられ、造影CT、MRIで静脈洞内の血栓による欠損像(empty delta sign)を示す。間接的所見として静脈洞周囲の皮質・皮質下の浮腫や出血などがみられる。

## 5. 遅発性ウイルス感染症、プリオン病

### 亜急性硬化性全脳炎

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は小児にみられる麻疹ウイルス変異株の持続感染による慢性進行性脳炎である。学業成績の低下、性格変化などで発症し、ミオクローヌス発作、次いで除脳硬直に陥る。血清および髄液中の麻疹ウイルス抗体価の上昇(HI, CF, 中和抗体)、髄液中のIgG indexの上昇、脳波で周期性同期性放電(PSD)がみられる。

### 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)はJCウイルスの日和見感染による。AIDSなど免疫不全をきたす基礎疾患のもとに、多彩な神経症状が発現したらPMLを考慮する。

CT・MRIでは大脳白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在する。脳波はび漫性徐波化を呈し、髄液には著変はない。PCR法による髄液からのJCウイルスゲノムの検出が有用である。

### Creutzfeldt-Jakob病、プリオン病

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)、プリオン病は人獣共通致死性感染症である。発熱、髄液細胞増加などの炎症所見を欠き、急性脳炎とは概念を異にする。ヒトでは、孤発性、感染性、遺伝性の3つに分けられる。孤発性では、進行性の痴呆、ミオクローヌス、錐体路・錐体外路障害などが特徴的で、1～2年以内に無動性無言に陥る。MRIで大脳皮質、基底核の高信号病変、鋭波から成るPSDがみられる。最近、日本でも狂牛病関連の変異型CJDの報告はみられたが、若年発症で比較的経過は長い<sup>24)</sup>。

## 6. 神経梅毒

神経梅毒とは、梅毒スピロヘータ (*Treponema pallidum*) の神経系への感染より数か月から数年して出現する神経障害をいう。ペニシリンの導入により神経梅毒の頻度は激減したが、AIDS の出現により増加傾向にある。最近では実質性神経梅毒よりも髄膜血管型が増加している。髄膜血管型は、髄膜炎、血管炎の合併でヘルペス脳炎類似の辺縁系病変を呈することがある。スクリーニングには、血清・髄液の梅毒反応 (STS) で診断する。進行麻痺では、初感染後 10～20 年経過して慢性の精神症状が出現する。

## 7. 原虫・寄生虫感染症

### 脳マラリア

脳マラリアでは、熱帯熱マラリアでの脳症が問題になる。日本では、アフリカ、東南アジアからの輸入マラリアとしてみられる。流行地への滞在歴を参考にして、有熱時の末梢血 Giemsa 染色での原虫の検出が決め手である。

### 脳トキソプラズマ症

脳トキソプラズマ症は AIDS の日和見感染症として増加している。トキソプラズマ脳炎では単発あるいは多発性腫瘤性病変を示し、原発性中枢神経系リンパ腫との鑑別を要する。治療は、ピリメタミン、スルファジアジンを用いる。

### 日本住血吸虫症

日本住血吸虫症では、急性期に中毒性脳症状、慢性期には肉芽腫をつくり、脳腫瘍症状を示すことがある。

## まとめ

ヘルペス脳炎と鑑別すべき脳炎・脳症には、ヘルペスウイルス群 CNS 感染症、ALE, ほかのウイルス性脳炎, ADEM, 脳膿瘍などがある。脳炎は、一般炎症所見とともに意識障害、痙攣、大脳局在症状を主徴とするが、急性脳症の場合、意識障害を前景とし、髄液での細胞増加はみられない。ADEM の初期症状では、頭痛、運動障害、尿閉などの排尿障害の頻度が高い。AIDS など免疫不全状態に伴い、通常病原性をもたないウイルス、真菌、原虫などによる CNS 日和見



感染症が増加傾向にある。一方、グローバル化とともに予期しない輸入感染症としての脳マラリア、狂犬病、西ナイル脳炎なども問題になる。

## ■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 1994; 34: 1083-8.
- 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* 1996; 2: 83-7.
- 3) 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.
- 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 2003; 59: 1-56.
- 5) 「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 II 症例集 2003; 59: 112-94.
- 6) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al. Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett* 2006; 394: 5-8.
- 7) 根本英明, 湯浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE). *Neuroinfection* 2005; 10: 44-6.
- 8) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. *精神内科* 2005; 59: 45-50.
- 9) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利ほか. 抗グルタミン酸受容体抗体  $\delta 2$ ,  $\epsilon 2$  をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例. *臨床神経* 2005; 45: 657-62.
- 10) Sharshar T, Auriant I, Dorandeu A, et al. Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis — a clinico-pathological study. *Ann Pathol* 2000; 20: 249-52.
- 11) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med* 2005; 44: 1006-8.
- 12) Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2006; 67: 146-9.
- 13) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291-302.
- 14) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalopathy. *Brain* 2004; 127: 701-12.
- 15) 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* 2004; 48: 827-36.
- 16) Shoji H, Azuma K, Nishimura Y, et al. Acute viral encephalitis: The recent progress. *Intern Med* 2002; 41: 420-8.
- 17) 感染症の診断・治療ガイドライン 2004. 日本医師会誌 2004; 132: 43-59.
- 18) Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 48A-56A.
- 19) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003; 42: 33-40.
- 20) 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.
- 21) 森島恒雄, 富樫武弘, 中村祐輔ほか. インフルエンザ脳症ガイドライン. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班編. 2005.
- 22) 岸田修二. AIDS に伴う脳炎・脳症. 日内会誌 2006; 95: 1286-90.
- 23) 葛原茂樹. ウイルス性脳炎 (AVE) と急性散在性脳脊髄炎 (ADEM). *Neuroinfection* 2006; 11: 1 (抄録).
- 24) 厚生労働省特定疾患対策事業遅発性ウイルス感染調査研究班. クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル. 改訂版. 2002.

**OUTLINE** 脳炎は脳実質の炎症を主体とし、発熱、意識障害、痙攣、巣症状などを呈する。髄膜炎では、発熱、頭痛、項部硬直などの髄膜刺激症候、髄液細胞増加を主徴とする。特発性に、あるいは他臓器での感染巣からウイルス血症、菌血症として、脳、髄膜腔へ侵入する。本稿では、頻度が高く、診断・治療上重要な単純ヘルペス脳炎、細菌性、結核性、真菌性、ウイルス性髄膜炎などをとりあげる。あわせて、非ヘルペス性辺縁系脳炎、ヒトヘルペスウイルス-6脳炎・脳症などの新しい病態についても解説を加えた。

**Key Words:** 単純ヘルペス脳炎, 細菌性髄膜炎, 結核性髄膜炎, 真菌性髄膜炎, ウイルス性髄膜炎

## INTRODUCTION

神経系において重要な位置を占める疾患の1つに、中枢神経系の感染症—脳炎・髄膜炎がある。最近めざましく進歩している核酸増幅法 (polymerase chain reaction: PCR) などの診断技術、抗ウイルス薬、抗菌薬などにより、その予後は改善を示している一方、宿主条件によって生じる新たな病態、あるいは重症化し、重篤な後遺症を来すものがある。急性脳炎・髄膜炎で、臨床上もっとも遭遇する頻度の高い単純ヘルペス脳炎、4主要髄膜炎を中心に述べ、2~3の最近のトピックスについても触れる。

\*しょうじひろし：国際医療福祉大学リハビリテーション学部教授

## ●脳炎・髄膜炎の概念、原因と分類は？●

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。髄膜炎は、脳の表面を被う脳軟膜とクモ膜の炎症で、発熱、頭痛、髄膜刺激症候 (項部硬直、Kernig徴候など)、髄液細胞増加を主徴とする。病原にはさまざまなウイルス、細菌、寄生虫などがあげられ (表1)、他臓器での感染巣からウイルス血症、菌血症として、あるいは特発性に脳、髄膜腔へ侵入する。ウイルス性・細菌性髄膜炎は急性髄膜炎で、結核性・真菌性髄膜炎は亜急性・慢性経過をたどる。急性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 (HSV1型、口部ヘルペス) による。散在性の病変を示す急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、<sup>CB</sup>エイズに随伴し亜急性の痴呆を呈するエイズ

表1. 脳炎・髄膜炎の病原

I. 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, 西ナイル, 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, -7, アデノ
3. プリオン:蛋白質性感染性粒子	
II. 細菌, その他	
1. 細菌	グラム陽性菌:肺炎球菌, 連鎖球菌, リステリア 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, ボレリア
2. 真菌	クリプトコッカス, カンジダ
3. 原虫, 他	トキソプラズマ, マラリア

表2. 脳炎・髄膜炎と類縁疾患

1. ヘルペス脳炎, 日本脳炎, 二次性脳炎, 脳症
2. 髄膜炎(ウイルス性, 細菌, 結核, 真菌, 他)
3. 脳膿瘍, 脳静脈洞感染
4. 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)
5. 遅発性ウイルス感染症, プリオン病
6. 寄生虫・原虫感染症

脳症, 他方, 急性脳炎とは異なり, 発熱, 髄液細胞増加などの炎症所見を欠く遅発性ウイルス感染症やクロイツフェルト・ヤコブ病 (C-J病, プリオン病) などがある (表2).

●病態, 発生機序については?●

ウイルス性髄膜炎は小児に好発し, エンテ

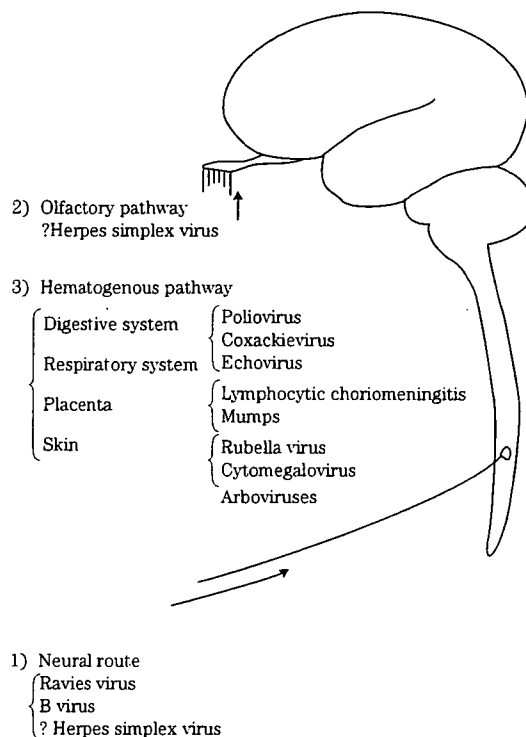


図1. 脳炎・髄膜炎の感染経路  
(出典:平野朝雄, 神経病理を学ぶ人のために, 医学書院, p315, 1985)

ロウイルスが主な病因ウイルスである。エンテロウイルスは腸管で増殖後, ウイルス血症とともに髄膜炎を起こす。ウイルス性脳炎における中枢への感染経路は, 血行性と神経行性とに大きく分けられる。単純ヘルペスウイルスの場合, 鼻粘膜から嗅神経経路あるいは三叉神経節に潜伏していたウイルスが神経行性に好発部位の側頭葉へ侵入すると考えられている (図1)。水痘・帯状ヘルペス, ヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) などのヘルペス属の特徴として, 潜伏感染を起こし, 成人では主として再燃して神経系感染を起こす。最近, 幹細胞移植後の成人のHHV-6辺縁系脳炎・脳症などが問題になってきている。C-J病を中心とするプリオン病では異常型プリオン蛋白の増幅が原因とされる。

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、リステリア菌などがあげられる。最近では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。感染経路は、①菌血症による血行性経路、②隣接する中耳炎、副鼻腔炎などの感染巣からの直接侵入、③心、肺など他臓器の感染巣から血行性、④脳外科手術後（脳室シャント、他）などの院内感染などがある。

結核性髄膜炎の発症は、主として体内他部の結核病巣からの血行性播種（粟粒結核）による。原発巣としては肺結核の頻度が最も高いが、リンパ節、骨、腎などもあげられる。病理所見では、髄膜の混濁、肥厚がみられ、その変化は脳底部で強く、脳底髄膜炎（basilar meningitis）とも呼ばれる。真菌性髄膜炎の病原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あげられるが、クリプトコッカス髄膜炎の頻度が最も高い。亜急性髄膜炎で特徴づけられ、免疫不全患者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。クリプトコッカスは、鳥類の排泄物、特にハトの糞で増殖することが知られている。多くの場合、肺で初感染巣がつくられ、血行性に髄膜腔に播種する。

### ●疫学は？●

ヘルペス脳炎の発症は、年間100万人に3.5人とされ、主として単純ヘルペスウイルス1型（口部ヘルペス）による。麻疹、風疹などの経過中、あるいは皮疹消失後に起る場

合、二次性脳炎・脳症とも呼ばれ、麻疹1,000人に1人、風疹5,000人に1人生じる。インフルエンザ脳症は、4～5歳児に好発し、100例前後の報告がみられる。ウイルス性髄膜炎は、100万人に48.6人、細菌性髄膜炎は12.4人の発症とされる<sup>1)</sup>。

### ○脳炎・髄膜炎の症状は？○

脳炎は発熱、頭痛、意識障害、痙攣発作などが必発症状であるが、現病歴の聴取は意識障害などのため、同居人からの聴取がポイントとなる。海外渡航歴、動物の飼育歴、基礎疾患の有無なども併せて尋ねる。発疹、リンパ節腫大などの随伴症状の有無に注目する。意識レベルを含めたバイタルサイン、一般理学的所見、神経学的には、精神症状、脳神経症状、錐体路、錐体外路症状、髄膜刺激徴候を調べ、後述する検査所見などをあわせ脳炎・髄膜炎の鑑別をすすめる（図2）。

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。日本脳炎の場合7～9月小流行がみられ、黒質、基底核に好発し、片麻痺やパーキンソンニズムがみられる。ウエストナイル脳炎も日本脳炎の症状に類似している。インフルエンザ、風疹、麻疹などに伴って意識障害、痙攣を認める場合、これらのウイルスによる急性脳炎・急性脳症（二次性脳炎）と考えられる。プリオン病においては、急速に進行する痴呆、ミオクロームスなどで特徴づけられるが、発熱、髄液細胞増加などの炎症所見を欠く。

髄膜炎は発熱、頭痛、髄膜刺激症候（項部硬直など）、髄液細胞増加を特徴とするが、原因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。この他，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。

スピロヘータのボレリアによるライム病の神経症状は髄膜炎，根神経炎の形でみられる。破傷風では，菌毒素による spasms が特徴的で，開口障害（トリスムス）で初発することを忘れてはならない。

●救急時に何をすべきか？●

急性期においては，バイタルサインの把握と迅速診断が重要である。血圧，呼吸はもち

ろんのこと意識レベルの変化，痙攣発作，脳圧亢進症状などに注意を払う。

静脈路の確保，気道確保を行ったのち，一般治療，抗ウイルス薬，抗菌薬の適応の検討，痙攣および脳浮腫対策などを行う。しかし，本症では高次病院への依頼時期が遅れてはならない<sup>2)</sup>。

その判断の指標としては，①意識障害，全身痙攣，頭蓋内圧亢進症状がある場合，②ICUなどの管理施設がない場合，③CT, MRI, 脳波などの補助診断や病期の把握に必要な設備がない場合。

なお，ウエストナイル熱（脳炎），日本脳

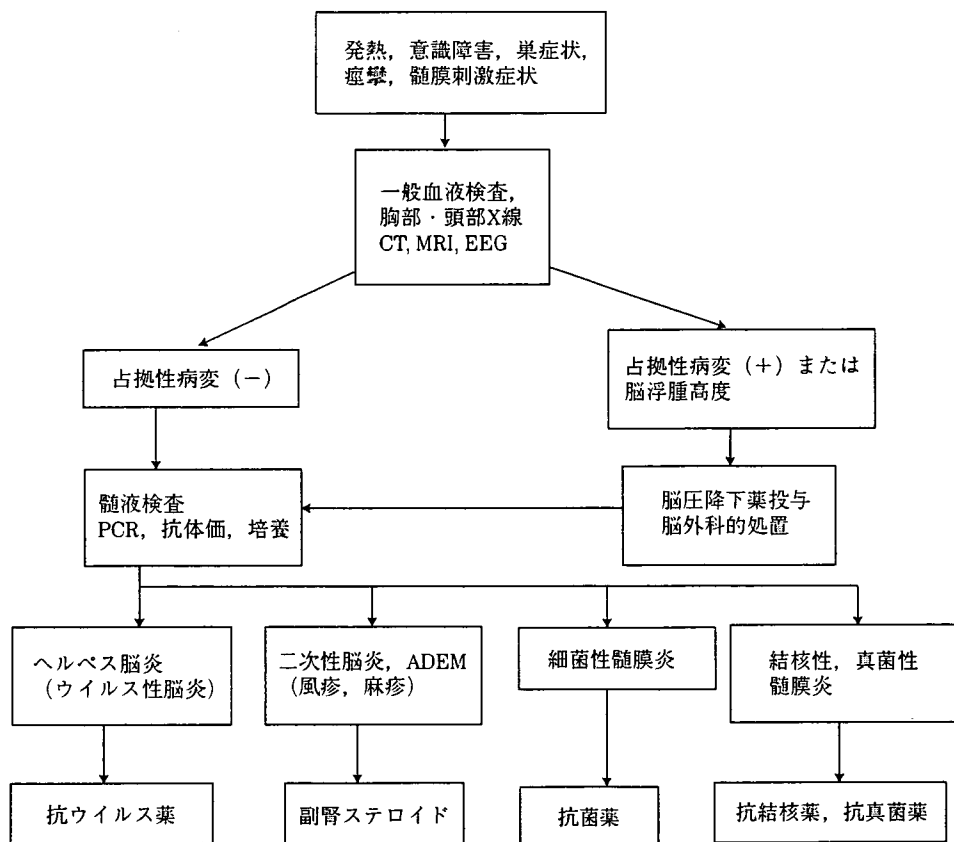


図2. 脳炎・髄膜炎の診断・治療のフローチャート

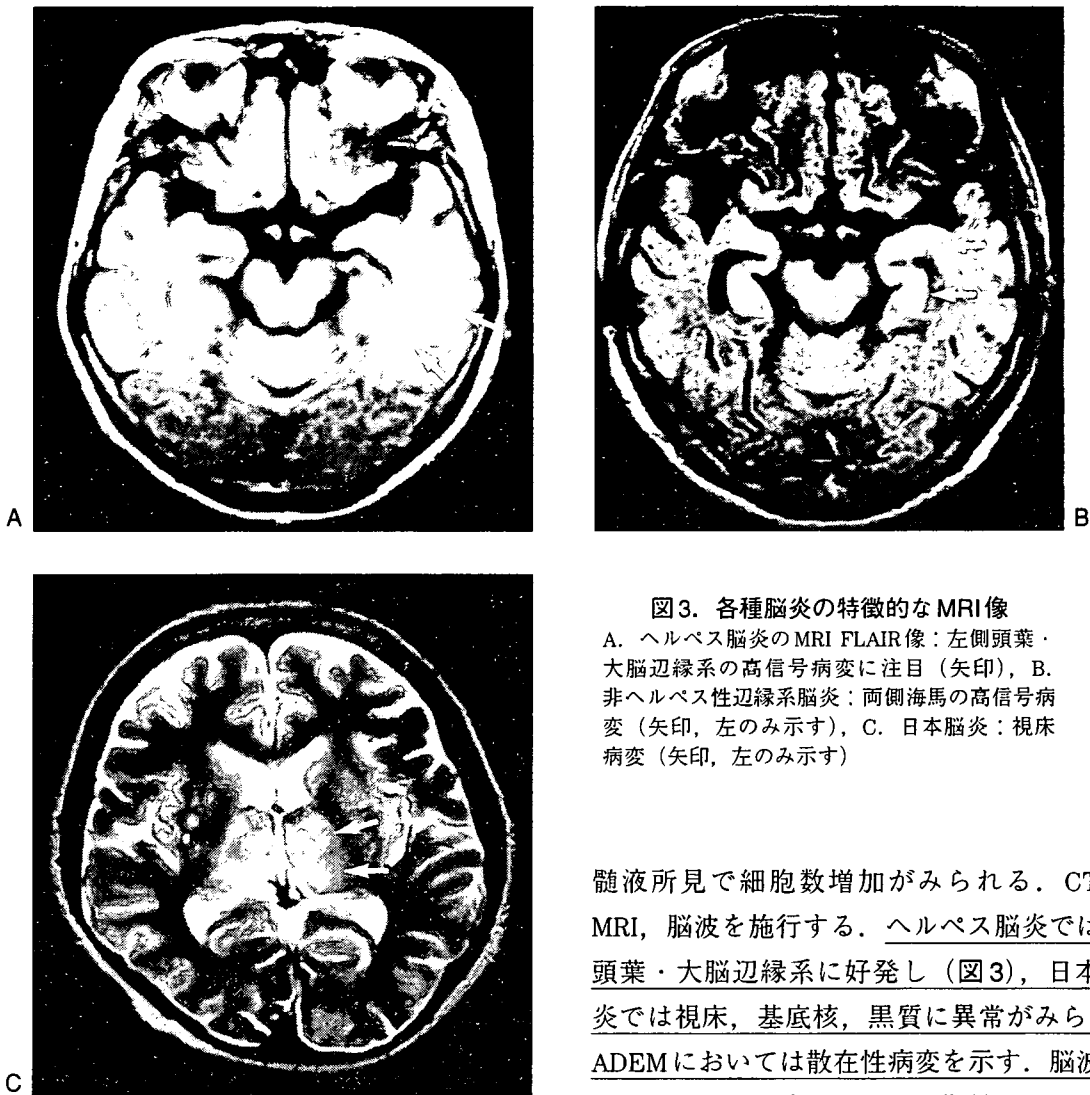


図3. 各種脳炎の特徴的なMRI像

A. ヘルペス脳炎のMRI FLAIR像：左側頭葉・大脳辺縁系の高信号病変に注目（矢印），B. 非ヘルペス性辺縁系脳炎：両側海馬の高信号病変（矢印，左のみ示す），C. 日本脳炎：視床病変（矢印，左のみ示す）

炎，ライム病は4類感染症（全数把握），ヘルペス脳炎などの急性脳炎，C-J病，髄膜炎菌髄膜炎，破傷風などは5類全数把握に指定され，保健所に届け出ることが義務づけられている．細菌性髄膜炎，無菌性髄膜炎などは5類定点把握に指定されている<sup>3)</sup>．

### ●脳炎・髄膜炎の診断のプロセスは？●

#### 1 脳炎の診断

赤沈の亢進，CRP上昇などの炎症所見，

髄液所見で細胞数増加がみられる．CT・MRI，脳波を施行する．ヘルペス脳炎では側頭葉・大脳辺縁系に好発し（図3），日本脳炎では視床，基底核，黒質に異常がみられ，ADEMにおいては散在性病変を示す．脳波では，ヘルペス脳炎において周期性一側てんかん放電（PLEDs）がみられる．病原診断では，各種ウイルスに対する髄液からのPCR法を含む病原検索，血清，髄液の酵素抗体EIA，補体結合抗体CF，血球凝集抑制抗体HIなどの抗体価検査がポイントになる．PCRによるウイルスゲノム検出は発症10日以内の急性期で陽性率が高く，抗体価は回復期にかけて上昇を調べる<sup>4,5)</sup>．髄腔内の局所抗体産生をみる場合，血清・髄液抗体価比（正常100以上），抗体価指数（正常0～1.91）を検索する．なお，経時的な検索のため，血清・髄

液の一部を-80℃に保存しておく。

一方、海馬など大脳辺縁系を侵す非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の報告が増加している。MRIでの両側性海馬を含む辺縁系病変が特徴的であり、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亜型と考えられている<sup>6)</sup>。プリオン病では、脳波所見での周期性同期性放電が特徴的で、14-3-3蛋白も診断的に有用とされ、遺伝性においてはプリオン蛋白遺伝子変異が見出される。

## 2 髄膜炎の診断

発熱、頭痛、髄膜刺激徴候を認め、髄液検査による細胞数増加が決め手であり、髄液所見における細胞の種類、蛋白、糖値、細菌・ウイルス学的検査によって各種髄膜炎の推定診断ができる(表3)。細菌性、結核性、真菌性髄膜炎では、髄液糖値の低下がみられる。ウイルス、細菌に対する髄液からのPCR検査が迅速診断に威力を発揮しており、グラム染色、抗酸菌染色、墨汁染色、一般細菌、血液培養、髄液培養検査、各種抗体検査とあわせ行う(表4)。ウイルスでは、コクサッキー、エコーなどのエンテロウイルスが主たる

病原である。乳幼児の細菌性髄膜炎においてはインフルエンザ菌が最も多く、成人では、肺炎球菌、髄膜炎菌、免疫能低下時ではリステリア菌に注意する。

## ● 脳炎・髄膜炎の 治療のそれぞれの現状は? ●

治療の原則は、①気道の確保、栄養・水分の補給、頭痛、嘔吐に対し、鎮痛薬の投与、制吐薬の投与など一般療法、②抗ウイルス薬、抗菌薬の早期投与、③痙攣発作、脳浮腫の治療、④合併症、後遺症への対策である。

### 1 単純ヘルペス脳炎

本症が疑われる場合、10mg/kg、1日3回、14日間のアシクロピルの点滴静注を早期に踏み切る<sup>7)</sup>。投与開始は、髄液所見でウイルス性脳炎と診断した時点を目安とする。

この脳炎は主として単純ヘルペスウイルス(HSV)1型によるが、HSV2型による髄膜炎・脳炎、水痘、帯状疱疹に伴う脳炎にもアシクロピルが適応になる。不応例に対しては、ビダラビンに切り替える。

HHV-6脳炎・脳症には、ガンシクロピル

表3. 髄液所見による脳炎・髄膜炎の鑑別

項目	外観	圧(側臥位) mmH <sub>2</sub> O	細胞数 /mm <sup>3</sup>	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	
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 多核白血球	50~1000	0~20	PCR, 塗沫, 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*

髄液糖/血糖値比=0.6~0.8, \*adenosine deaminase

やフォスカルネットが使われている。

非ヘルペス性辺縁系脳炎の主たる病態，原因は同定されていないが，種々のウイルス感染，傍腫瘍性，自己免疫病などを引き金とした免疫学的機序が有力である。通常，アシクロビルと副腎ステロイドの併用療法を開始する。

抗痙攣薬・脳圧降下薬：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，ミダゾラムの点滴投与を行う。脳浮腫に対しては抗脳浮腫薬を投与する。

## ② ウイルス脳炎（二次性脳炎），ウイルス感染後の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

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。また，ADEMに対し副腎ステロイドの適応がある。

表4. 髄液およびウイルス・細菌検査

1. 一般髄液検査
髄液圧，外観，色調，細胞数，細胞組成 生化学検査（蛋白量，アルブミン，IgM， IgG，IgG index，糖，クロール）
2. 原因（起炎菌・起炎ウイルスなど）の同定
細菌染色（一般，抗酸菌染色）
真菌染色（墨汁染色など）
髄液・血液・咽頭粘液，喀痰などの培養 （一般細菌，抗酸菌，ウイルス，その他）
PCRによるウイルス・細菌検出
ウイルス抗体価（CF価，HI価，PA法， ELISA法）
血清抗体/髄液抗体価比
抗体価指数： $\frac{\text{髄液抗体価}}{\text{血清抗体価}} \cdot \frac{\text{髄液アルブミン}}{\text{血清アルブミン}}$

## ③ ウイルス性髄膜炎

エンテロウイルス（エコー，コクサッキー），ムンプスが多く対症療法が中心で，通常特別な治療を必要としない。HSV 1・2，水痘・帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎が疑われる場合，アシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス薬による治療を行う。Mollaret 髄膜炎（良性再発性髄膜炎）は，ウイルス感染，頭蓋内腫瘍，膠原病などで引き起こされるが，HSV 2 による性器ヘルペスに伴う型再発性髄膜炎の報告が増加している。HSV 2 Mollaret 髄膜炎には，アシクロビルの再投与を繰り返す。

## ④ 細菌性髄膜炎

一般的に発症後24時間で病変はピークに達するので早期診断，早期治療がポイントとなる。実際の治療にあたっては緊急性が要求されるため，髄液所見より細菌性髄膜炎が疑われた場合には起炎菌の同定結果を待つことなく抗菌薬投与を開始する。起炎菌の判明前には，抗菌スペクトラムが広く，髄液への移行の良いセフトリアキソン，またはセファタキシムとリステリア菌をカバーするアンピシリンの併用が一般的である。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）による細菌性髄膜炎が増加しており，PRSPにはカルバペネム系抗菌薬，MRSAに対してはバンコマイシンの投与を選択する。

## ⑤ 結核性髄膜炎

亜急性の発症で特徴づけられ，脳底部が侵されやすい。治療にはイソニアジド（INH），リファンピシン（RFP），ピラジナミド（PZA），ストレプトマイシン（SM）の4者併



用が標準的な組み合わせである。一般的に症状の回復に3ヵ月以上の長期になることが多く、抗結核薬の副作用にも十分注意を払う。

## 6 真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎

エイズなどでの日和見感染症として注目されているが、アンホテリシンB, 5-フルオロシトシン, フルコナゾール, ミコナゾールが用いられている。アンホテリシンBが第一選択薬であるが、投与中の過敏反応に留意し、長期投与になることが多く、骨髄抑制、腎機能障害などの副作用に注意する。副作用の少ない点からフルコナゾールの投与も一般化しており、点滴静注、あるいは経口投与も可能である。

### ◎ 予後は？ ◎

単純ヘルペス脳炎の致死率は30%から約10%に減少しているが、後遺症には記憶障害、痙攣発作、人格変化などの頻度が高い。社会復帰率は約30%とされる。細菌性、結核性、真菌性髄膜炎の致死率は約10~20%で、生存例の30%に後遺症がみられる。ウイルス性髄膜炎では後遺症はなく、予後はよい。免疫不全患者での日和見感染としての脳炎・髄膜炎の転帰は不良とされている。

### 今後の展望

PCRなどの診断技術の進歩や抗ヘルペス薬の早期投与によって、単純ヘルペス脳炎は予後良好な疾患として認識されているが、2005年に標準的な診療を目指したヘルペス脳炎の診療ガイドラインが制定された。幹細胞移植後のHHV-6脳炎・脳症が新たなヘル

ペス属神経感染症として登場し、問題点を提起している。副腎ステロイドが有効とされる二次性脳炎・脳症などの病態解明、鑑別などは今後重要であろう。グローバル化と共に、ウエストナイル脳炎がアメリカで流行しているように、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。

### まとめ

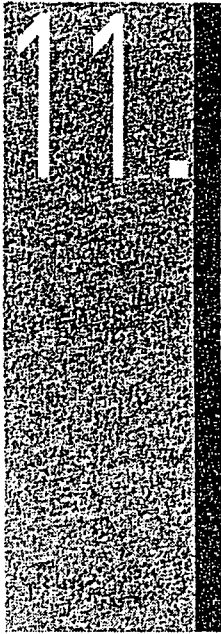
- 脳炎・髄膜炎では、発熱、頭痛、意識障害、痙攣発作などが主要症状であるが、鑑別診断を含め迅速さが要求される。
- 脳炎・髄膜炎の診断は、神経学的所見、髄液・CT・MRI・脳波所見により判断し、原因的検索は、PCRなどのウイルス・細菌学的検査を行う。
- 緊急処置には、気道確保、抗痙攣薬の投与などで、単純ヘルペス脳炎が疑われる場合、アシクロビルの早期投与に踏み切る。
- 主たる髄膜炎は、①ウイルス性髄膜炎、②細菌性髄膜炎、③結核性髄膜炎、④真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎の4つであるが、病原によって治療が異なるので、的確な病原診断、抗菌薬の選択が大切である。

### 文献

- 1) 亀井聡：神経感染症の疫学。神経進歩 43：5-15, 1999
- 2) 広橋伸之, 庄司紘史：脳炎・髄膜炎・脳膿瘍。総合臨床-救急マニュアル 53：1018-1022, 2004
- 3) 感染症の診断・治療ガイドライン2004。日本医師会誌 132：43-59, 2004
- 4) Shoji H et al. Herpesvirus infections of the central nervous system. Jpn J Infect Dis 55: 6-13, 2002
- 5) Shoji H et al: Acute viral encephalitis. Intern Med

41: 420-428, 2002

- 6) 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
- 7) 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 10: 78-87, 2005



# HSV-2 型脊髄炎・ 髄膜炎

中嶋秀人 清恵会病院内科/大阪医科大学第一内科

## はじめに

単純ヘルペスウイルス (HSV) による中枢神経感染症の病型として、脳炎のほか脊髄炎、髄膜炎、脳幹脳炎などがあり、また、近年になって再発性髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎)、神経根炎 (Elsberg 症候群) と HSV との関連が明らかにされている。これらの疾患の頻度はまれであるが、脳炎と同様に抗ウイルス薬が有効なため、それらの臨床像を把握しておくことは重要である。

HSV は HSV 1 型 (HSV-1) と HSV 2 型 (HSV-2) に分けられる。HSV-1 は三叉神経節に潜伏感染して口唇ヘルペスや脳炎、髄膜炎の原因となり、一方、HSV-2 は腰仙髄神経節に潜伏感染して性器ヘルペス、脊髄炎、髄膜炎、新生児の急性脳炎の原因となることが多いが、これまでの報告では、脊髄炎と髄膜炎の原因として HSV-2 の頻度が高い。

Mollaret 髄膜炎は原因不明の再発性無菌性髄膜炎として知られていたが、最近になって HSV-2 が Mollaret 髄膜炎の主病因であることが明らかになった。Elsberg 症候群は無菌性髄膜炎に伴う仙髄神経根障害により尿閉を生ずるもので、原因として種々のウイルスがあげられているが、HSV の頻度が最も高い。近年、国内でも性器ヘルペスなど HSV 感染の頻度が増加しており、再発性無菌性髄膜炎や Elsberg 症候群への関心が高まってきている。

本稿では、HSV による中枢神経感染症として、これら脳炎以外の病型について概説する。

# 脊髄炎

## 1. 臨床症状

HSV による脊髄炎は、1970 年代から 1980 年代にかけて急性上行性壊死性脊髄炎 (ascending myelitis/necrotizing myelitis) や脊髄神経根炎 (myeloradiculitis) として報告されてきた<sup>1-8)</sup> (表 1)。その臨床像としては、下肢痛、排尿障害、腰背部痛で発症し、下肢から始まる感覚運動障害が 1～2 週間かけて頸胸髄レベルに上行するのが特徴であり、発症時や経過中にしばしば発熱を伴い、また、約半数に口唇ヘルペスや性器ヘルペスなど皮疹が認められた。これらの報告例は後天性免疫不全症候群 (AIDS)、担癌状態や糖尿病など免疫抑制状態をきたす基礎疾患を有する症例が多く<sup>2-5,7,8)</sup>、予後不良で致死性であった。そのため、大半の症例は剖検により診断が確定し、病理学的所見から壊死性脊髄炎とも報告され<sup>9,10)</sup>、剖検例では原因のほとんどが HSV-2 であった。これらの症例が報告された 1970 年代から 1980 年代においては、生前に単純ヘルペス脊髄炎との診断を得ることが困難なため、脊髄炎の診断と原因ウイルスの同定には剖検による病理学的診断が不可欠であり、免疫不全宿主における HSV-2 による致死性な上行性壊死性脊髄炎が単純ヘルペス脊髄炎の代表的な臨床像とされていた。

しかし、1980 年代後半から MRI による脊髄画像診断が普及し、さらに 1990 年代になり PCR 法を用いたウイルス学的診断技術が単純ヘルペス脊髄炎の診断に大きく貢献するようになった。そのため、それまでの単純ヘルペス脊髄炎の特徴である上行性脊髄炎とは異なるさまざまな臨床像が明らかになり、頸胸髄レベルの横断性脊髄症で発症する例や上行性経過が認められない例 (非上行性脊髄炎)<sup>11,12)</sup>、一側上肢の感覚運動障害で発症しポリオ様筋萎縮を呈する例<sup>13)</sup>、再発例<sup>14,15)</sup> が報告された。また、発熱やヘルペス疹が認められる頻度が低下し、HSV の型別では HSV-2 の頻度が高いが、HSV-1 による例も報告されるようになった<sup>16,17)</sup>。さらに、以前に報告されていたような免疫抑制を引き起こす基礎疾患は、むしろ少ないとも認識されるようになった<sup>18,19)</sup> (表 1)。

## 2. 検査所見

髄液検査では、外観は水様透明でリンパ球優位の細胞増多、蛋白増加を認め