

表 1 単純ヘルペス脊髄炎の報告例

	1995年以前の報告例 (n=14)		1995年以降の報告例 (n=15)	
年齢 (平均)	48 歳		52 歳	
性別 (男・女)	9 : 5		12 : 3	
神経症状	急性上行性脊髄炎	10 例	急性上行性脊髄炎	8 例
	亜急性上行性脊髄炎	2 例	亜急性上行性脊髄炎	1 例
	再発性上行性脊髄炎	1 例	再発性上行性脊髄炎	1 例
	急性非上行性脊髄炎	1 例	急性非上行性脊髄炎	3 例
			亜急性非上行性脊髄炎	1 例
			再発性非上行性脊髄炎	1 例
ヘルペス皮疹	8 例		4 例	
基礎疾患	AIDS	2 例	糖尿病	2 例
	糖尿病	2 例		
	肺癌	1 例		
	成人 T 細胞白血病	1 例		
HSV 型別 (HSV-1 : HSV-2)	3 : 9 (型不明 2 例)		4 : 9 (型不明 2 例)	
予後	死亡	10 例	死亡	0 例
	高度後遺症	4 例	高度後遺症	7 例
			軽度後遺症・回復	8 例

るが、細胞数と蛋白の増加の程度はさまざまで、糖は正常である。MRI 所見として脊髄病変は T1 強調画像にて等信号、T2 強調画像にて線状の高信号のパターンを示すことが多いが (図 1)、T1 強調画像にて低信号、T2 強調画像にて辺縁不鮮明かび漫性の高信号病変として描出されることもある<sup>12,16)</sup>。急性上行性脊髄炎では、病変は横断性脊髄症のレベルから脊髄円錐まで連続し、脊髄病変が出血壊死に陥っている場合は T1 強調画像、T2 強調画像とも高信号を呈する<sup>9,11,16,17)</sup>。また、急性期には脊髄の紡錘型腫大や造影剤による増強効果がみられることもある。この増強効果は脊髄内の病変だけでなく、脊髄周囲の髄膜や後根神経に認めることもあり、脊髄神経根炎を示唆する<sup>15,20)</sup>。

以上の所見は非特異的であり、MRI 画像所見から単純ヘルペス脊髄炎と HSV 以外の病原体による脊髄炎、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、自己免疫疾患に伴う脊髄障害、脊髄腫瘍などと鑑別するのは困難である。しかし、一般には単純ヘルペス脊髄炎の病巣は多発することはなく、また剖検による病理学的所見から、単純ヘルペス脊髄炎の発症機序として、脊髄後根神経節に潜伏感染していた HSV が再活性化し、脊髄後根を介して脊髄後索に侵入した後、脊髄内を増殖拡大することが推測されていることより、広範囲に連続性



図 1 単純ヘルペス脊髄炎の MRI 所見 (a, b: 60 歳, 女性, c: 49 歳, 女性)  
 a: 胸髄 MRI T2 強調画像矢状断. Th1-5 レベルにかけて脊髄内に線状の高信号域を認める. b: Th3 レベル MRI T2 強調画像水平断. 脊髄後索部を中心に脊髄背側部に高信号域を認める. c: 胸髄造影 MRI 矢状断. Th2-4 レベルにかけて脊髄後索部に Gd-DTPA による信号増強効果を認める (矢印).

に伸展した脊髄病変, 脊髄後索病変, 神経根炎の所見は単純ヘルペス脊髄炎の診断において参考所見として有用と考えられる.

### 3. 診断

単純ヘルペス脊髄炎の診断のポイントを表2に示す。単純ヘルペス脊髄炎の報告例では急性上行性脊髄炎の報告数が多く、それが代表的な臨床像といえるが、非上行性経過を示す例や亜急性進行例、再発例など、その臨床症状はさまざまである。また、性器ヘルペスを含むヘルペス疹の出現頻度は高くない。

単純ヘルペス脊髄炎の鑑別疾患を表3に示す。単純ヘルペス脊髄炎の診断においてはMRIによる脊髄病変の把握が重要であり、単純ヘルペス脳炎(HSE)と同様にウイルス学的検査を行うことが不可欠である。

HSVの型判別は、剖検例では病理組織を用いてHSV-1とHSV-2に対する各特異抗体による免疫染色を行って同定することができるが、臨床の場では髄液を用いて型判別可能なPCR法にて区別することが可能である。血清学的診

表2 単純ヘルペス脊髄炎の診断のポイント

1. 急性（時に亜急性）脊髄炎を示唆する症状、徴候を呈する
2. 神経学的検査所見  
MRIにて脊髄病変、あるいは神経根病変が検出される  
髄液検査にて髄液圧上昇、リンパ球優位細胞数増多、蛋白上昇が認められる
3. ウイルス学的検査（確定診断）  
髄液を用いたPCR法でHSV-DNAが検出される  
髄液HSV抗体価の経時的かつ優位な上昇が認められる  
髄腔内抗体産生を示唆する所見が認められる  
髄液からのウイルス分離はまれである

表3 単純ヘルペス脊髄炎の鑑別疾患

- ウイルス性疾患  
水痘-帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、HHV-6、エンテロウイルス（ポリオ、コクサッキー、エコー）、HTLV-1、HIV
- 細菌性疾患  
マイコプラズマ、Lyme病、梅毒
- 脱髄性疾患  
急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、多発性硬化症
- 全身性自己免疫疾患  
Sjögren症候群、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、サルコイドーシス
- アレルギー性疾患  
アトピー性脊髄炎
- 傍腫瘍性症候群
- 血管障害  
脊髄梗塞、脊髄動静脈奇形、血管炎
- 脊髄腫瘍  
悪性リンパ腫

HHV-6：ヒトヘルペスウイルス6、HTLV-1：ヒトTリンパ球向性ウイルス-1、HIV：ヒト免疫不全症ウイルス

断法では HSV-1 と HSV-2 で交叉反応を起こすため、通常の検査で行う補体結合反応、中和反応、酵素抗体法（EIA）では型判別はできないが、研究室において HSV-1 と HSV-2 に交叉のない glycoprotein G を用いた EIA により判別できる。

## 4. 治療, 予後

抗ウイルス薬の登場後、単純ヘルペス脊髄炎の生命予後は大きく改善された。しかし、救命できても対麻痺や四肢麻痺など高度後遺症を残すことが多く（表 1）、抗ウイルス薬であるアシクロビルの早期開始が重要である。単純ヘルペス脊髄炎の治療は HSE と同様である（「2. 成人単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」参照）。

過去の報告例のなかには抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイド薬が併用された症例が多くある。自験例 9 例についても、うち 7 例が併用投与され、使用された副腎皮質ステロイド薬は 4 例がメチルプレドニゾンパルス療法、2 例がベタメサゾン、1 例がプレドニゾンであった<sup>16)</sup>。副腎皮質ステロイド薬が投与された経緯は、単純ヘルペス脊髄炎の診断に基づいた場合もあるが、急性散在性脳脊髄炎や多発性硬化症など脱髄疾患、自己免疫疾患や血管炎など炎症性疾患、さらに原因不明の横断性脊髄症も疑われたため、抗ウイルス薬と併せて投与されたなど、さまざまである。

最近、HSE の治療において、抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイド薬の併用投与が抗ウイルス薬単独投与よりも効果が優れていることが報告されている<sup>21)</sup>。その機序として、副腎皮質ステロイド薬の抗浮腫作用だけでなく、炎症性サイトカインの産生抑制や二次的に生じる自己免疫機序の抑制作用が推測されており、単純ヘルペス脊髄炎の治療においても副腎皮質ステロイド薬の併用は積極的に用いてよいと考える。

## 髄膜炎

### 1. 臨床症状

髄膜炎は脳の表面を覆う脳柔膜とくも膜の炎症である。厚生省感染症サーベイランスによると、ウイルス性髄膜炎の病因ウイルスとして HSV は 0.3% と

され<sup>22)</sup>, 多くは HSV-2 による。臨床徴候は通常, 発熱 (38 ~ 40 °C) が先行し, 頭痛, 悪心, 嘔吐を伴い, 項部硬直, Kernig 徴候, Brudzinski 徴候など髄膜刺激症状を認めるが, これらは原因にかかわらず髄膜炎に共通する症状と所見である。

一般に全身状態は良く, 予後良好のことが多いが, 意識障害や精神症状, 痙攣は脳実質内病変を示唆する徴候と考え, 脳炎としての対処が必要である。HSV-2 による性器ヘルペス患者にしばしば髄膜炎症状を認めるとされ, 欧米ではその頻度は 8% から, 女性に限った場合 36% との報告もある<sup>23)</sup>。

## 2. 検査所見

髄液検査はほかのウイルス性髄膜炎の所見と同様である。すなわち, 外観は水様透明, 髄液圧亢進 (200 ~ 300 mmH<sub>2</sub>O), リンパ球優位の細胞増多, 蛋白増加, 糖正常を認める。末梢血では白血球数の軽度低下, C 反応性蛋白 (CRP) の軽度上昇を認めることがあるが, 正常のことも多い。CT と MRI では一般に異常所見を認めないが, 高度の脳圧亢進に伴い脳室の狭小化を認めることがある。

診断には, HSE と同じく, ウイルス学的検査が必須である (「2. 成人単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」参照)。髄液からウイルスを分離できることはまれで, PCR 法による HSV-DNA の検出が迅速診断に有効である。

## 3. 治療

HSV による髄膜炎はほかのウイルス性髄膜炎と同様に予後は良好である。安静, 栄養維持が基本的治療であり, 頭痛, 悪心, 嘔吐に対する対症治療を行う。しかし, 高齢者や免疫能低下状態では遷延化, 重症化するおそれがあること, また, 脳炎を合併した場合は重症化することや高度の後遺症を残す可能性もあることから, 髄膜炎の病因として HSV が疑われれば, 早期からアシクロビルの投与を脳炎の治療に準じて行う。

# Mollaret 髄膜炎，再発性単純ヘルペス髄膜炎

## 1. 原因

1944年、Mollaretが再発性無菌性髄膜炎を報告して以来、Mollaret髄膜炎は原因不明の再発無菌性髄膜炎として認識され、病初期の髄液中に上皮細胞様の大型単核細胞（Mollaret細胞）が出現しやすいことが知られている<sup>24)</sup>。原因として、ウイルス感染症、Behçet病、サルコイドーシス、Vogt-小柳-原田症候群（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、頭蓋内類上皮嚢胞破裂後の化学物質の刺激による炎症、また種々の薬剤が報告されていた<sup>25)</sup>。

性器ヘルペスの存在などからHSV-2髄膜炎と診断された症例で髄膜炎を再発することがあり<sup>26)</sup>、近年、良性再発性無菌性髄膜炎として知られていたMollaret髄膜炎とHSVとの関連性について注目されるようになった。1982年、SteelらがMollaret髄膜炎症例の髄液からHSV-1を分離したことを報告した後<sup>27)</sup>、特異抗体検査やPCR法を用いた解析によりHSVとの関連を証明する報告が相次ぎ、現在ではHSVがMollaret髄膜炎の主病因であり、さらにHSV-2が圧倒的に多いことが判明している（表4）。

表4 PCR法によりHSV-1/HSV-2が同定されたMollaret髄膜炎の報告

報告者（発表誌）	症例数	男：女	HSV-1：HSV-2
Picard FJ (Neurology 1993)	3	0：3	0：3
Cohen BA (Ann Neurol 1994)	1	1：0	0：1
Tedder DG (Ann Intern Med 1994)	11	4：7	1：10
Monteyne P (Eur Neurol 1996)	1	1：0	0：1
Bachmeyer C (J Infect 1996)	1	0：1	0：1
Jenselius M (Acta Neurol Scand 1998)	9	2：7	0：9
Tang YW (Clin Infect Dis 2000)	23	1：22	0：20*
Kojima Y (Jpn J Infect Dis 2002)	1	1：0	0：1
Chan TY (Diagn Cytopathol 2003)	14	8：6	0：2*
Dýlewski JS (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004)	1	0：1	0：1
瀬川文徳 (Neuroinfection 2004)	4	2：2	0：4
自験例（図2）	1	0：1	0：1
合計	69	20：49	1：53

\* HSV-1/HSV-2が同定された症例数を記載

## 2. 臨床徴候

Mollaret 髄膜炎の臨床徴候としては発熱，頭痛，悪心，嘔吐，背部痛などの定型的な髄膜炎症状に加え，痙攣，幻覚，昏睡，複視，顔面神経麻痺，瞳孔不同，Babinski 徴候などの神経徴候が一過性に認められることがある<sup>25)</sup>。これらの症状は2～5日ですみやかに消失し，再発するまでまったく症状を残さないことが多い（図2）。再発回数は症例によりさまざまで，罹病期間も十数年に及ぶものもある。性差では女性に多い（表4）。

HSV-2 による性器ヘルペスと髄膜炎の合併が女性により高いとの報告もあることから，腰仙髄神経節に潜伏感染している HSV-2 の再活性化が Mollaret 髄膜炎の発症と再発に関与していると推測されている。しかし，Mollaret 髄膜炎の再発時にヘルペス疹を伴ったという報告はなく，Mollaret 髄膜炎における HSV-2 再活性化の誘因，機序については不明である。

## 3. 治療

再発時の治療は髄膜炎の急性期の治療に準ずる。Mollaret 髄膜炎は予後良好であり，数回の再発後，経過観察のみで軽快，寛解した例もあることから，確立された治療法はない。再発予防目的にアシクロビルを使用することは有用であり<sup>28)</sup>，再発頻度の高い症例では考慮すべきである。

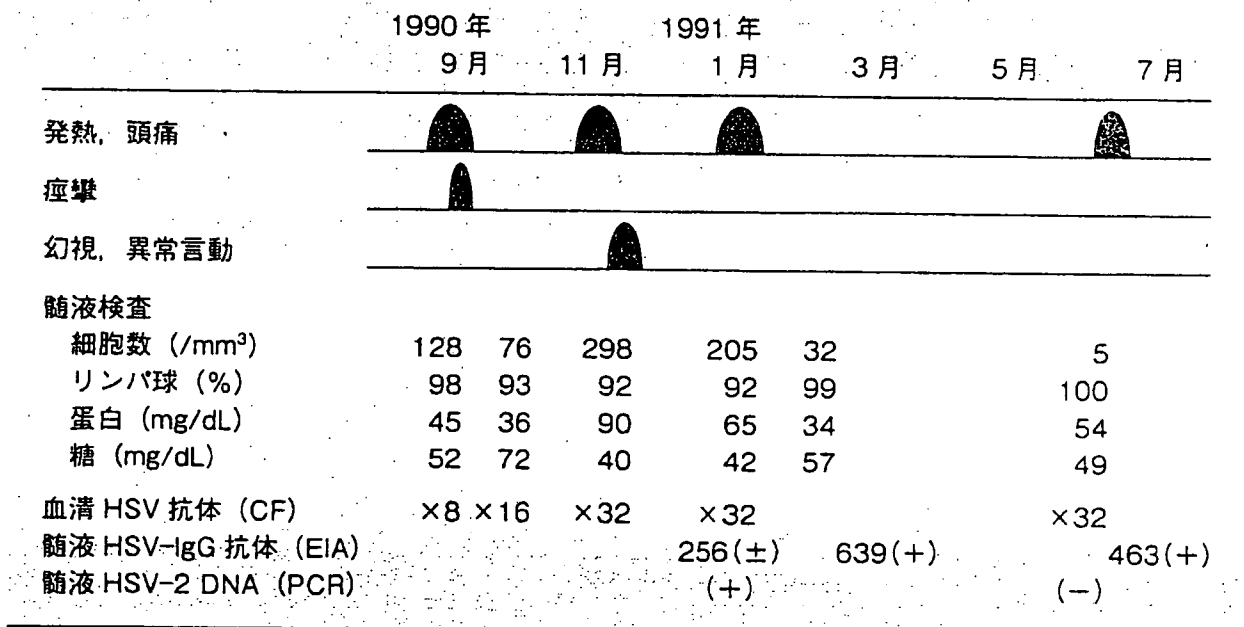


図2 Mollaret 髄膜炎，再発性単純ヘルペス髄膜炎（27歳，女性）の臨床経過  
CF：補体結合反応，EIA：酵素免疫法

# Elsberg 症候群，単純ヘルペス神経根炎

## 1. 概念，原因

Elsberg 症候群とは両側性の仙髄神経根障害による症候をいい，尿閉，会陰・下肢の感覚障害や神経痛の症状がみられる．性器ヘルペスでは外陰部の水疱，潰瘍形成，鼠径部のリンパ節腫脹などの症状のほかに尿閉を伴うことがあることから，Elsberg 症候群は性器ヘルペスに伴う仙髄神経根炎による尿閉をさすこともあったが，現在では無菌性髄膜炎に伴う仙髄神経根障害とするのが妥当である．

原因ウイルスとしては HSV が最も多く，型別では HSV-2 の頻度が高い．その他には水痘-帯状疱疹ウイルス，EB ウイルス，麻疹ウイルスなどの報告がある<sup>29)</sup>．原因ウイルスが同定されていない症例も多いが，性器ヘルペスなどヘルペス疹がなくても HSV-2 抗体価高値を示した尿閉を伴う髄膜炎の報告もあることから，Elsberg 症候群の多くの症例で HSV-2 が関与していると推測される<sup>29)</sup>．

## 2. 臨床症状，検査所見

全身倦怠感，頭痛，筋肉痛，下肢感覚異常など前駆症状を有することが多く，その後，仙髄神経根障害による症状として排尿障害，便秘，インポテンツ，下肢・会陰の感覚障害が出現する．頭痛，嘔気，項部硬直など髄膜炎症状や性器ヘルペスの出現後，排尿障害が出現するまでの期間は2週間以内が多いとされる．

髄液検査ではリンパ球優位の細胞増多を認めることが多く，蛋白増加を認めることもある．胸腰髄 MRI では明らかな異常が認められないことが多いが，仙髄神経根や脊髓円錐に造影増強効果を認めることがある<sup>30)</sup>．

## 3. 治療

治療として尿閉時には導尿が必要となるが，髄膜炎の軽快とともに尿閉も改善することが多い．まれに1か月以上遷延することもある．尿閉に対するアシクロビルの効果は不明であるが，Elsberg 症候群のうち性器ヘルペスを有している症例，また髄膜炎症状の明らかな症例では，HSV による髄膜炎としてア



シクロビルによる治療を考慮する必要がある。

## おわりに

致死的で免疫抑制宿主に発症する急性上行性脊髄炎として報告されていた単純ヘルペス脊髄炎は、症例報告の蓄積により、その臨床像や発症の背景は多彩であることが認識されるようになった。また、近年の PCR 法によるウイルス診断技術と画像診断法の向上により、Mollaret 髄膜炎や Elsberg 症候群の主な原因が HSV-2 であることも明らかになった。HSV による中枢神経感染症のうち脳炎以外の病型はまれであるが、これらの疾患はいずれも抗ウイルス薬治療による致死率の低下と後遺症の軽減が期待できるため、いずれの病型においても「成人単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」に基づいて、ウイルス学的検査を行い、抗ウイルス薬治療をすみやかに開始することが重要である。

### ■文献

- 1) Klustersky J, Cappel R, Snoeck JM, et al. Ascending myelitis in association with herpes-simplex virus. *N Engl J Med* 1972; 287: 182-4.
- 2) Koskiniemi ML, Vaheri A, Manninen V, et al. Ascending myelitis with high antibody titer to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1982; 227: 187-91.
- 3) Britton CB, Mesa-Tejada R, Fenoglio CM, et al. A new complication of AIDS: Thoracic myelitis caused by herpes simplex virus. *Neurology* 1985; 35: 1071-4.
- 4) Tucker T, Dix RD, Katzen C, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 74-9.
- 5) Wiley CA, VanPatten PD, Carpenter PM, et al. Acute ascending necrotizing myelopathy caused by herpes simplex virus type 2. *Neurology* 1987; 37: 1791-4.
- 6) Ahmed I. Survival after herpes simplex type II myelitis. *Neurology* 1988; 38: 1500.
- 7) Nakagawa M, Nakamura A, Kubota R, et al. Necrotizing myelopathy associated with malignancy caused by herpes simplex virus type 2: Clinical report of two cases and literature review. *Jpn J Med* 1991; 30: 182-8.
- 8) Iwamasa T, Yoshitake H, Sakuda H, et al. Acute ascending necrotizing myelitis in Okinawa caused by herpes simplex virus type 2. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418: 71-5.
- 9) Folpe A, Lapham LW, Smith HC. Herpes simplex myelitis as a cause of acute necrotizing myelitis syndrome. *Neurology* 1994; 44: 1955-7.
- 10) Radhakrishnan VV, Saraswathy A, Mohan PK, et al. Necrotizing myelopathy — a report of two cases with review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 1994; 37: 439-45.
- 11) Petereit HF, Bamborschke S, Lanfermann H. Acute transverse myelitis caused by herpes simplex virus. *Eur Neurol* 1996; 36: 52-3.
- 12) Azuma K, Yoshimoto M, Nishimura Y, et al. Herpes simplex virus type 1 myelitis with a favorable outcome. *Intern Med* 2001; 40: 1068-9.
- 13) Kyllerman MG, Herner S, Bergstrom TB, et al. PCR diagnosis of primary herpesvirus type I in poliomyelitis-like paralysis and respiratory tract disease. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 227-9.
- 14) Shyu WC, Lin JC, Chang BC, et al. Recurrent ascending myelitis: An unusual presentation of herpes simplex virus type 1 infection. *Ann Neurol* 1993; 34: 625-7.
- 15) Gobbi C, Tosi C, Stadler C, et al. Recurrent myelitis associated with herpes simplex virus type 2. *Eur Neurol* 2001; 46: 215-8.
- 16) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al. Herpes simplex virus myelitis: Clinical manifestations and

- diagnosis by the polymerase chain reaction method. *Eur Neurol* 1998; 39: 163-7.
- 17) Kuker W, Schaade L, Ritter K, et al. MRI follow-up of herpes simplex virus (type 1) radiculomyelitis. *Neurology* 1999; 52: 1102-3.
  - 18) Galanakis E, Bikouvarakis S, Mamoulakis D, et al. Transverse myelitis associated with herpes simplex virus infection. *J Child Neurol* 2001; 16: 866-7.
  - 19) Kusuhara T, Nakajima M, Inoue H, et al. Parainfectious encephalomyeloradiculitis associated with herpes simplex virus 1 DNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1199-205.
  - 20) Ellie E, Rozenberg F, Dousset V, et al. Herpes simplex virus type 2 ascending myeloradiculitis: MRI findings and rapid diagnosis by the polymerase chain method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 869-70.
  - 21) 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.
  - 22) 石井慶藏, 亀井 聡, 高須俊明. ウイルス関連神経感染症の疫学. *日本臨床* 1997; 55: 839-48.
  - 23) Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; Suppl 2: 57A-64A.
  - 24) Mollaret P. La méningite endothélio-leucocytaire multi-réurrence bénigne: Syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Rev Neurol (Paris)* 1944; 76: 57-76.
  - 25) Dylewski JS, Bekhor S. Mollaret's meningitis caused by herpes simplex virus type 2: Case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 560-2.
  - 26) Bergstrom T, Vahlne A, Alestig K, et al. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. *J Infect Dis* 1990; 162: 322-30.
  - 27) Steel JG, Dix RD, Baringer JR. Isolation of herpes simplex virus type 1 in recurrent (Mollaret's) meningitis. *Trans Am Neurol Assoc* 1981; 106: 37-42.
  - 28) Berger JR. Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital herpes. *Lancet* 1991; 337: 1360-1.
  - 29) 林 良一, 大原慎司. Elsberg 症候群. *Annual Review 神経* 2004: 126-32.
  - 30) Eberhardt O, Kuker W, Dichgans J, et al. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). *Neurology* 2004; 63: 758-9.

## 単純ヘルペスウイルス感染症と脊髄炎

清恵会病院内科部長 中嶋秀人  
大阪医科大学第1内科非常勤講師

**key words** herpes simplex virus, ascending myelitis, necrotizing myelitis, myeloradiculitis, recurrence

### 要旨

単純ヘルペスウイルス (HSV) による脊髄炎は予後不良な急性上行性壊死性脊髄炎や脊髄根神経炎として報告されていた。上行性に進行する脊髄症が認められ、発熱、背部痛、ヘルペス疹を伴うことが多く、担癌状態やAIDSなど免疫抑制をきたす基礎疾患を有し、原因となるHSV型は大半がHSV-2であることが特徴であったが、近年、単純ヘルペス脊髄炎の様々な臨床像が認識されるようになり、これら特徴的であると考えられていた臨床所見は必ずしも認めず、原因としてもHSV-1の頻度が増加した。抗ウイルス薬のアシクロビルによる治療は効果的であるが、対麻痺や四肢麻痺など高度後遺症を残すことも多く、予後改善のためには早期診断と早期治療が重要である。単純ヘルペス脊髄炎の診断においてはHSV以外のウイルス性疾患、脱髄性疾患、自己免疫疾患に伴う脊髄障害、血管障害などとの鑑別を念頭に置き、MRIや髄液検査など神経学的検査を進めることが重要であるが、その確定診断には髄液中抗HSV抗体の有意な上昇、または髄液からのHSV DNAの証明が必須である。

### 動向

単純ヘルペスウイルス (HSV) による中枢神経感染症として様々な臨床病型が知られるようになり、脳炎や髄膜炎以外に脊髄炎、再発性髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎)、根神経炎 (Elsberg 症候群) 等の臨床像が明らかにされている<sup>1-3)</sup>。脊髄炎はまれであるが、その臨床像は急性上行性壊死性脊髄炎 (ascending myelitis/necrotizing myelitis) や脊髄根神経炎 (myeloradiculitis) として報告されてきた<sup>4-11)</sup>。下肢の感覚運動障害、排尿障害を初発症状とし、急性経過で横断性脊髄障害が腰仙髄レベルから頸胸髄レベルに上行するのが特徴であり、病理像は壊死性変化が主体で時に出血性病変も認められ、しばしば致死的となり予後不良である。1990年代になりMRIによる画像診断とPCRによるウイルス学的診断技術の進歩に伴って単純ヘルペス脊髄炎の認識が高まり、その結果、臨床像として従来から報告されていた急性上行性脊髄炎だけでなく、頸胸髄レベルの横断性脊髄症で発症し非上行性経過を示す例、軽症例、再発例も報告されるようになった。本稿ではこれまで集積された単純ヘルペス脊髄炎の臨床像をまとめるとともに、その診断・治療について2005年発表されたヘルペス脳炎のガイドラインにも突き合わ

せて言及する。

## A. 臨床像

自験例を含めた単純ヘルペス脊髄炎報告例<sup>4-23)</sup>の臨床像について表1に示す。1972年Klasterskyら<sup>4)</sup>の報告後、1980年代までの報告例はいずれも上行性脊髄炎として報告され、腰背部痛、下肢痛、排尿障害で発症し、下肢から始まる感覚運動障害が1～2週間の経過で頸胸髄レベルに上行す

るのが特徴である。発症時や経過中に脳炎や髄膜炎と同じく発熱をしばしば伴い、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るが、大半の症例は剖検により確定診断がなされ、その病理学的所見から壊死性脊髄炎とも報告されている。HSVにはHSV-1(口唇型)とHSV-2(陰部型)が存在するが、上行性脊髄炎の原因はほとんどがHSV-2である。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

表1 単純ヘルペス脊髄炎の報告

報告者	年齢 /性別	神経症状	随伴症状		HSV型別	基礎疾患	予後
			発熱	皮疹			
Klastersky <sup>4)</sup>	45/F	上行性脊髄炎	+	-	HSV-1 (髄液培養)	-	死亡*
Koskiniemi <sup>5)</sup>	21/F	上行性脊髄炎	+	-	HSV** (髄液抗体)	妊娠	高度後遺症
Britton <sup>6)</sup>	25/M	亜急性上行性脊髄炎	-	+	HSV-2	AIDS	死亡*
Tucker <sup>7)</sup>	36/M	上行性脊髄炎	+	+	HSV-2	AIDS	死亡*
Wiley <sup>8)</sup>	57/M	上行性脊髄炎	+	+	HSV-2	DM	死亡*
Ahmed <sup>9)</sup>	29/F	上行性脊髄炎	+	-	HSV-2 (髄液培養)	-	高度後遺症
Nakagawa <sup>10)</sup>	64/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV-2	肺癌	死亡*
	74/F	上行性脊髄炎	-	+	HSV-2	ATL	死亡*
Iwamasa <sup>11)</sup>	64/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV-2	DM	死亡*
Kyllerman <sup>12)</sup>	7/M	非上行性脊髄炎	+	-	HSV-1 (髄液PCR)	-	高度後遺症
Shyu <sup>13)</sup>	72/M	再発性上行性脊髄炎	-	+	HSV-1 (髄液培養PCR)	-	高度後遺症
Folpe <sup>14)</sup>	59/M	上行性脊髄炎	+	+	HSV-2	-	死亡*
Ellie <sup>15)</sup>	76/F	亜急性上行性脊髄炎	+	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	死亡
Radhakrishnan <sup>16)</sup>	51/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV** (髄液抗体)	-	死亡
Petercil <sup>17)</sup>	42/M	非上行性脊髄炎	-	-	HSV** (髄液PCR)	-	回復
Nakajima <sup>18)</sup>	44/M	上行性脊髄炎	-	+	HSV-2 (髄液PCR)	DM	高度後遺症
	39/M	上行性脊髄炎	+	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	高度後遺症
	69/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	高度後遺症
	50/F	上行性脊髄炎	+	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	高度後遺症
	68/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	回復
	38/M	亜急性上行性脊髄炎	-	+	HSV-2 (髄液PCR)	DM	高度後遺症
	49/F	再発性非上行性脊髄炎	-	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	回復
	69/M	非上行性脊髄炎	+	-	HSV-1 (髄液PCR)	-	高度後遺症
Kuker <sup>19)</sup>	58/M	亜急性非上行性脊髄炎	-	-	HSV-1 (髄液PCR)	-	回復
	48/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV-1 (髄液PCR)	-	回復
Galanakis <sup>20)</sup>	6/M	上行性脊髄炎	-	-	HSV** (血清抗体)	-	回復
Gobbi <sup>21)</sup>	70/F	再発性上行性脊髄炎	-	+	HSV-2 (髄液PCR)	-	回復
Azuma <sup>22)</sup>	60/M	非上行性脊髄炎	-	-	HSV-1 (髄液PCR)	-	回復
Kusuhara <sup>23)</sup>	59/M	脳脊髄根神経炎	+	-	HSV-2 (髄液PCR)	-	高度後遺症

\*剖検あり, \*\*HSV型別不明, AIDS: 後天性免疫不全症候群, DM: 糖尿病, ATL: 成人T細胞白血病

く<sup>5-8,10,11)</sup>、また予後不良で致死的事であることからHSV-2による単純ヘルペス脊髄炎は日和見感染とも考えられていた。これらの症例が報告された1970～80年代においては臨床所見から単純ヘルペス脊髄炎と診断す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による致死的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。その後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<sup>24,25)</sup>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り、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様々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）、一側上肢の感覚運動障害で発症しポリオ様筋萎縮を呈した例<sup>12)</sup>、再発例<sup>13)</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たこと、型別ではHSV-1の頻度が増加したことも特徴としてあげられ、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。軽症例が報告されるとともに早期に診断されることにより、抗ウイルス薬であるアシクロビルが投与されて救命回復する症例も増加した。MRI所見<sup>14,15,17-23)</sup>として脊髄病変はT1強調画像にて低ないし等信号、T2強調画像にて高信号の病巣として描出されるが、T1強調画像、T2強調画像ともに高信号を呈し出血性病変を示した症例もある<sup>18)</sup>。また脊髄病変はしばしばガドリニウム増強効果を伴うが、脊髄神経根や硬膜にガドリニウム増強効果を認めた症例もある<sup>19)</sup>。脊髄病巣の大きさは様々であるが、急性散在性能脊髄炎（ADEM）や多発性硬化症のような多巣性ではなく単一性である。

## B. 症 例

### 症例1. 急性上行性脊髄炎

44歳の男性。既往歴として糖尿病あり。

現病歴：1987年4月下旬、大腿と陰囊にしびれ感を自覚。翌日には両下肢の脱力と排尿障害が出現し、感覚障害と運動麻痺が下肢から体幹へ上行性に進行した。発症5日目には胸部乳頭以下の感覚が消失し、両下肢運動不能状態となり入院した。入院時、陰茎亀頭部に水疱を認め陰部ヘルペスと診断。神経学的にはTh4レベルの横断性脊髄症を呈し、排尿障害は反射性膀胱であった。髄液検査で細胞数 $105/\text{mm}^3$ と細胞増多を認め、陰部ヘルペスを伴っていることから単純ヘルペス脊髄炎を疑いアシクロビル14日間とベタメサゾンの投与が行われた。排尿障害は軽度改善し、横断性脊髄症の進行は抑制されたが改善には至らず対麻痺を残した。血清HSV抗体価は中和反応で入院時、ペアとも $\times 4$ で変動を認めなかったが、髄液HSV抗体価はELISA法にて入院時IgM 2.000 (4+)、IgG 0.076 (-) からIgM 0.234 (+)、IgG 0.366 (+)へIgM値の低下とIgG値の陽性化を認め、さらに入院時の髄液よりPCR法にてHSV-2 DNAが検出された。

### 症例2. 再発性非上行性脊髄炎

初発時49歳の女性。既往歴としてHSV感染症はない。

現病歴：1988年1月中旬、背部痛と乳頭部以下のしびれを自覚。残尿感を自覚し、4日後には右側優位の両下肢運動障害が出現した。神経学的にはTh5レベル以下の全感覚低下と両下肢痙性不全麻痺を呈して自力歩行は不能であった。髄液検査では細胞数 $30/\text{mm}^3$ 、蛋白 $79\text{mg}/\text{dl}$ 。ミエロCTにてTh3～Th7の脊髄腫脹を認めた。アシクロビルとベタメサゾンの投与により神経症状改善し2カ月後には自力歩行可能となった。1990年3月、再度同様の症状が出現しTh4レベルの横断

性脊髄症をきたした。髄液細胞数 $196/\text{mm}^3$ 、蛋白 $90\text{mg}/\text{dl}$ 。MRIにてTh2～Th4はT1強調画像にて同信号、T2強調画像で高信号を呈し、同レベルの脊髄後索部にガドリニウムによる増強効果を認めた。再度アシクロビルとベタメサゾンの投与が行われ深部感覚障害を残したが自力歩行が可能となった。髄液HSV IgG抗体価（EIA）は初回入院時に454（+）、軽快後 $200 > (-)$ となったが、再発時372（+）に再上昇した。また初発時と再発時の髄液からHSV-2 DNAが検出された。

### C. 病態とHSV型別

文献報告のうち剖検による病理学的検討がなされた8例はすべて上行性脊髄炎であり、HSVの型別では1例がHSV-1で残りはすべてHSV-2であった。これらの病理学的解析によると病変部は脊髄の白質、灰白質の局在を問わず壊死が高度で、出血、マクロファージなど白血球の浸潤、血管周囲リンパ球浸潤、血管壊死が認められ、このような炎症性変化や壊死病変は脊髄後根や後根神経節にもしばしば確認されている。また、これらの部位にはHSV感染を示すCowdry A型封入体、さらには電顕によりHSV粒子が認められる。これらの病理学的所見から単純ヘルペス脊髄炎の発症機序として、腰仙髄レベルの脊髄後根神経節に潜伏感染していたHSV-2が免疫抑制状態において再活性化し、脊髄後根を介して脊髄内に侵入したことが推測されている。1994年以降、PCR法にて診断された脊髄炎症例は非上行性脊髄炎、再発例、軽症例など多様な臨床像を示し、原因としてHSV-1の頻度が増えた。いずれも病理学的検討がなされていないが、MRIにて脊髄神経根や髄膜のガドリニウム造影効果を認めた症例もあり<sup>19)</sup>、脊髄後根神経の炎症を示唆すると考えられる。臨床像の違い、またHSVの型にかかわらず、HSVが脊髄後根神経節、後根神経を通じて脊髄に侵入

して脊髄炎が惹起されると考えられる。

単純ヘルペス脊髄炎が初感染によるものか潜伏感染からの再活性化によるのか明確な判断は困難である。単純ヘルペス脊髄炎症例の大半は中年期以降の発症であり、血清ウイルス抗体価が検索された症例では病初期においてすでにHSV抗体価が陽性であることから、脊髄後根神経節に潜伏していたHSVの再活性化により脊髄炎が発症したものと推測されてきた。性器ヘルペスにおいてHSV-1よりHSV-2に回帰発症の頻度が高いことが知られており、HSV-2による再発性脊髄炎では回帰発症の可能性が高いと思われる。しかし症例1のように発症時に血清HSV抗体価が陽性であったが、髄液HSV抗体価が初感染のパターンを示した症例があり血清HSV抗体価だけでは判断できない。また最近、体内の様々な部位によりHSV株の棲み分けがあることも示されていること<sup>26)</sup>、さらにHSV-2による性器ヘルペスを有しながら髄液からHSV-1が検出された根神経炎（Elsberg症候群）の症例<sup>27)</sup>も報告されていることから、同一宿主において型や株の異なる複数のHSVが感染と再活性化を繰り返している可能性も考えられる。

### D. 診断・鑑別診断

2005年単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン<sup>28)</sup>が発表され、このガイドラインはヘルペス脳炎の診断と治療の指針となるものであるが、単純ヘルペス脊髄炎の診断についてこのガイドラインを適応すると表2のようになる。臨床症状として上行性脊髄症や背部痛、発熱は原因としてHSVを疑う所見であるが、神経学的検査を進め、ウイルス学的検査を行うことが必須である。過去の報告例には病初期、経過中にヘルペス疹を認めた症例があり、皮疹は単純ヘルペス脊髄炎の診断の手がかりになると考えられる。しかし最近の報告では皮

疹の出現頻度は高くなく、性器ヘルペス皮疹と髄液とでHSVの型が異なる根神経炎 (Elsberg症候群) の症例報告<sup>27)</sup> もあることから、髄液検体を用いてHSV感染を証明することが診断に不可欠である。単純ヘルペス脊髄炎の鑑別疾患を表3に示す。

単純ヘルペス脊髄炎はこれまで症例報告が主で大規模な疫学調査はないが、1989～1991年に

表2 単純ヘルペス脊髄炎の診断

1. 急性 (時に亜急性) 脊髄炎を示唆する症状, 症候を呈する
2. 神経学的検査所見 MRIにて脊髄病変, あるいは神経根病変が検出される 髄液検査にて髄圧上昇, リンパ球優位細胞数増多, 蛋白上昇が認められる
3. ウイルス学的検査 (確定診断) 髄液を用いたPCR法でHSV DNAが検出される 髄液HSV抗体価の経時的かつ優位な上昇が認められる 髄腔内抗体産生を示唆する所見が認められる 髄液からのウイルス分離はまれである

表3 鑑別疾患

●ウイルス性疾患 水痘・帯状ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス, EBウイルス, HHV-6, エンテロウイルス (ポリオ, コクサッキー, エコー), HTLV-1, HIV
●細菌性疾患 マイコプラズマ, ライム病, 梅毒
●脱髄性疾患 ADEM, 多発性硬化症
●全身性自己免疫疾患 Sjögren症候群, 全身性エリテマトーデス, 抗リン脂質抗体症候群, サルコイドーシス
●アレルギー性疾患 アトピー性脊髄炎
●傍腫瘍性症候群
●血管障害 脊髄梗塞, 脊髄動静脈奇形, 血管炎
●脊髄腫瘍 悪性リンパ腫

全国の神経内科, 小児科に行ったアンケート調査がある<sup>29)</sup>。HSVによる脊髄炎患者数は推定値として人口100万人あたり $0.02 \pm 0.02$ 人と示され, ヘルペス脳炎の推定値 $3.5 \pm 1.0$ 人と比較して脊髄炎はまれな疾患といえるが, 1993～1996年にかけて九州・沖縄地区の神経内科, 小児科約100施設を対象に行われたHSV中枢神経感染症のアンケート調査<sup>30)</sup>では (表4), PCR法やHSV抗体価により診断されたHSV中枢神経感染症39例のうち4例の脊髄炎が確認されている。PCR法による診断の普及や症例報告の蓄積により単純ヘルペス脊髄炎の認識度が高まっていると思われる。臨床症状, MRIにて脊髄病変が示唆され, さらに髄液検査にて感染症の可能性が考えられれば, 単純ヘルペス脊髄炎も考慮して髄液検体を用いてウイルス学的検査を試みるべきである。

## E. 単純ヘルペス脊髄炎の治療

従来, 致命的疾患であった単純ヘルペス脊髄炎が近年になって生存例, 回復例が報告されるようになったのは抗ヘルペスウイルス薬の役割が大きい。単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインによれば, 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与とアシクロビル不応例に対するピタラピンの使用が勧められており, この指針は単純ヘルペス脊髄炎についても同様である。すなわち, 臨床所見, 画像, 髄液所見より単純ヘルペス脊髄炎が疑われればこの段階でアシクロビルの投与を開始し, また単純ヘルペス脊髄炎の診断が確定, あるいは強く疑われるにもかかわらずアシクロビルの効果が乏しい場合はピタラピンの併用投与を考慮すべきである。過去の報告例の中には抗ウイルス薬とステロイドが併用された症例が多くある。自験例9例についても内7例が併用投与され, 使用されたステロイドは4例がメチルプレドニゾロンパルス療法, 2例がベ

**表4 HSV中枢神経感染症の臨床病型**  
(九州・沖縄地区1993～1996年アンケート調査)

病型	症例数 (n = 39)
側頭葉・辺縁系	23
辺縁系	1
脳幹脳炎	1
びまん性	2
ADEM	3
脊髄炎	4
髄膜炎	2
その他	3

タメサゾン, 1例がプレドニンであった<sup>18)</sup>。ステロイドが投与された経緯として, 単純ヘルペス脊髄炎の診断に基づいた症例もあるが, ADEMや多発性硬化症など脱髄疾患, 自己免疫疾患や血管炎など炎症性疾患, さらに原因不明の横断性脊髄症も疑われたため抗ウイルス薬と併せて使用された症例もある。ステロイドはその抗浮腫作用から単純ヘルペス脊髄炎, ならびにヘルペス脳炎に対してその治療効果が期待できるが, 一方でステロイドによる免疫抑制がHSVの増殖を招く可能性が危惧されてきた。ヘルペス脳炎の動物モデルを用いた検討では, ステロイドを投与しても脳内のHSV量の増加と脳炎の悪化をきたさないことが示されているが<sup>31,32)</sup>, 臨床的にはこれまでヘルペス脳炎の治療におけるステロイド併用の有効性を検討したコントロールスタディがなく, ステロイドの使用については明確な治療指針として示すことができなかつた。しかし最近になりヘルペス脳炎に対するステロイドの使用について臨床的解析結果が報告された<sup>33)</sup>。ヘルペス脳炎の予後を左右する因子を明らかにするため, 年齢など患者背景, 臨床症状, 治療内容などを検討したところ, 抗ウイルス薬とステロイドの併用が抗ウイルス薬単独より予後が良好であったという結果が示された。ステロイドによる抗浮腫作用だけでなく炎症性サイトカインの産生抑制や二次的に生じる自己

免疫機序を抑制することが予後の改善につながると推測され, 単純ヘルペス脊髄炎の治療においてもステロイドの併用は積極的に用いてよいと考える。

### むすび

当初, 致死的で免疫抑制宿主に発症しやすい急性上行性脊髄炎として報告されていたヘルペス脊髄炎は, 近年のPCR法をはじめとするウイルス診断技術と画像診断法の向上により, その臨床像や発症の背景は多彩であることが明らかになった。抗ウイルス薬の導入により単純ヘルペス脊髄炎の生存例の報告が増えたが, 対麻痺や四肢麻痺など高度後遺症を残す症例も多いことから早期診断と早期治療が重要であることはいうまでもない。単純ヘルペス脊髄炎の発症とその病態には免疫機序の関与があり<sup>34,35)</sup>, 抗ウイルス薬によるウイルス増殖抑制だけでなく, 炎症抑制など免疫制御に関わる治療法を確立していくことは中枢神経の器質的傷害を軽減させ, 致命率の改善だけでなく後遺症の軽減化に役立つと予想される。

### 文献

- 1) Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004; 11 (Suppl 2): 57-64.
- 2) Eberhardt O, Kuker W, Dichgans J, et al. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). *Neurology*. 2004; 63: 758-9.
- 3) 中嶋秀人.  $\alpha$ ヘルペスウイルス感染症 髄膜炎. *日本臨牀*. 2006; 64 (Suppl 3): 272-5.
- 4) Klastersky J, Cappel R, Snoeck JM, et al. Ascending myelitis in association with herpes-simplex virus. *N Engl J Med*. 1972; 287: 182-4.
- 5) Koskiniemi ML, Vaheri A, Manninen V, et al. Ascending myelitis with high antibody titer to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid. *J Neurol*. 1982; 227: 187-91.
- 6) Britton CB, Mesa-Tejada R, Fenoglio CM, et al. A new complication of AIDS: thoracic myelitis



- caused by herpes simplex virus. *Neurology*. 1985; 35: 1071-4.
- 7) Tucker T, Dix RD, Katzen C, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol*. 1985; 18: 74-9.
  - 8) Wiley CA, VanPatten PD, Carpenter PM, et al. Acute ascending necrotizing myelopathy caused by herpes simplex virus type 2. *Neurology*. 1987; 37: 1791-4.
  - 9) Ahmed I. Survival after herpes simplex type II myelitis. *Neurology*. 1988; 38: 1500.
  - 10) Nakagawa M, Nakamura A, Kubota R, et al. Necrotizing myelopathy associated with malignancy caused by herpes simplex virus type 2: clinical report of two cases and literature review. *Jpn J Med*. 1991; 30: 182-8.
  - 11) Iwamasa T, Yoshitake H, Sakuda H, et al. Acute ascending necrotizing myelitis in Okinawa caused by herpes simplex virus type 2. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991; 418: 71-5.
  - 12) Kyllerman MG, Herner S, Bergstrom TB, et al. PCR diagnosis of primary herpesvirus type I in poliomyelitis-like paralysis and respiratory tract disease. *Pediatr Neurol*. 1993; 9: 227-9.
  - 13) Shyu WC, Lin JC, Chang BC, et al. Recurrent ascending myelitis: an unusual presentation of herpes simplex virus type I infection. *Ann Neurol*. 1993; 34: 625-7.
  - 14) Folpe A, Lapham LW, Smith HC. Herpes simplex myelitis as a cause of acute necrotizing myelitis syndrome. *Neurology*. 1994; 44: 1955-7.
  - 15) Ellie E, Rozenberg F, Dousset V, et al. Herpes simplex virus type 2 ascending myeloradiculitis: MRI findings and rapid diagnosis by the polymerase chain method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 869-70.
  - 16) Radhakrishnan VV, Saraswathy A, Mohan PK, et al. Necrotizing myelopathy--a report of two cases with review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 1994; 37: 439-45.
  - 17) Petereit HF, Bamborschke S, Lanfermann H. Acute transverse myelitis caused by herpes simplex virus. *Eur Neurol*. 1996; 36: 52-3.
  - 18) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al. Herpes simplex virus myelitis: clinical manifestations and diagnosis by the polymerase chain reaction method. *Eur Neurol*. 1998; 39: 163-7.
  - 19) Kuker W, Schaade L, Ritter K, et al. MRI follow-up of herpes simplex virus (type 1) radiculomyelitis. *Neurology*. 1999; 52: 1102-3.
  - 20) Galanakis E, Bikouvarakis S, Mamoulakis D, et al. Transverse myelitis associated with herpes simplex virus infection. *J Child Neurol*. 2001; 16: 866-7.
  - 21) Gobbi C, Tosi C, Stadler C, et al. Recurrent myelitis associated with herpes simplex virus type 2. *Eur Neurol*. 2001; 46: 215-8.
  - 22) Azuma K, Yoshimoto M, Nishimura Y, et al. Herpes simplex virus type 1 myelitis with a favorable outcome. *Intern Med*. 2001; 40: 1068-9.
  - 23) Kusahara T, Nakajima M, Inoue H, et al. Parainfectious encephalomyeloradiculitis associated with herpes simplex virus 1 DNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1199-205.
  - 24) Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet*. 1991; 337: 189-92.
  - 25) Nakajima H, Hanafusa T, Nakagawa T, et al. Rapid detection and subtyping of herpes simplex virus DNA in CSF by means of LightCycler PCR. *Current Trends in Neurology*. 2005; 1: 134-5.
  - 26) 白木公康. 単純ヘルペスウイルスの母子感染の解析. 第12回ヘルペス感染症フォーラム. 2006; 35-9. マツキャン・ヘルスケア.
  - 27) Yoritaka A, Ohta K, Kishida S. Herpetic lumbosacral radiculoneuropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Eur Neurol*. 2005; 53: 179-81.
  - 28) 日本神経感染症学会. ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection*. 2005; 10: 78-87.
  - 29) 亀井 聡. 神経系感染症の疫学. *神経研究の進歩*. 1999; 43: 5-15.
  - 30) 庄司紘史, 西村靖子, 加地正英, 他. 九州・沖縄地区の単純ヘルペスウイルス神経感染症. *Neuroinfection*. 1998; 3: 49-50.
  - 31) 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.
  - 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Nakajima H, Kobayashi M, Pollard RB, et al. A pathogenic role of Th2 responses on the severity of encephalomyelitis induced in mice by herpes simplex virus type 2 infection. *J Neuroimmunol.* 2000; 110: 106-13.
- 35) Nakajima H, Kobayashi M, Pollard RB, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances HSV-induced encephalomyelitis by stimulating Th2 responses. *J Leukocyte Biol.* 2001; 70: 374-80.

## 5. 筋無力症候群の薬物治療はどうか

### 1

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) は、神経筋接合部、自律神経終末での acetylcholine (Ach) を介した刺激伝導が、抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) 抗体で、Ach 放出が障害されることにより生じる自己免疫疾患である<sup>1-6)</sup>。過半数は肺小細胞癌に伴う傍腫瘍性神経症候群であり、他は自己免疫病である。易疲労性・筋力低下・自律神経症状を呈し、深部腱反射が消失、運動神経刺激での複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) がきわめて低い。癌合併例では癌の治療で症状が軽快する場合があるが、自己免疫病の場合は長期の免疫抑制療法が選択されることもある。筋力改善を目指して以下の治療が検討された。

### 2

LEMS の治療として、randomized controlled study がなされたのは、以下の 2 剤による 3 つの study のみであり、筋力評価スコアあるいは電気生理学的に CMAP の増幅を目標に、Ach の放出を増強する 3,4-diaminopyridine の経口投与、または大量  $\gamma$ -globulin の静脈内投与 (IVIG) が施行された。多数例での二重盲検試験による明らかなエビデンスはないが、これらの薬剤を用いた小規模試験で、筋力改善に対する有用性が報告されている。

### 3

#### 1) IVIG study. (Bain PC. Neurology. 1996; 47: 678-83)<sup>7)</sup>

方法: double-blind randomized crossover controlled trial.

対象: LEMS の診断基準を満たす成人 LEMS 10 例.

評価方法: myometer (Penny & Giles transducers, model no: 60107) にて三角筋・上腕二頭筋、背側骨間筋、腸腰筋などの筋力を年齢補正值で算出したもの、肺活量、150 ml の飲水時間を測定し、抗 VGCC 抗体価とともに、週 2 回、8 週間評価を続けた。

治療: 静注用免疫グロブリン (1 g/kg/日) 対 0.3% albumin (placebo infusion) 2 日間 → 8 週後、IVIG グループは placebo に、placebo グループは IVIG に交代。

結果: placebo に比し、IVIG 投与後には筋力が著明に改善した。

#### 2) 3,4-diaminopyridine study (McEvoy KM. N Engl J Med. 1989; 321: 1567-71)<sup>8)</sup>

方法: double-blind randomized crossover controlled trial.

対象: LEMS の診断基準を満たす成人 LEMS 12 例.

評価方法: neurological disability score (筋力, 腱反射), isometric myometry limb strength, CMAP, autonomic function testing を第 1, 3, 5, 9, 12, 15 日目に施行.

治療: 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) 20 mg までを 1 日 4 回, 3 日間の経口投与または placebo 錠剤を 3 日間→引き続き 3,4-DAP グループは placebo に, placebo グループは 3,4-DAP に交代.

結果: placebo に比し, 3,4-DAP 投与後には neurological disability score および CMAP が著明に改善した.

### 3] 3,4-diaminopyridine study (Sanders DB. Neurology. 2000; 54: 603-7)<sup>9)</sup>

方法: double-blind randomized parallel group controlled trial.

対象: LEMS の診断基準を満たす成人 LEMS 26 例.

評価方法: 一次評価は Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score の変化, 二次評価は CMAP (abductor digiti minimi, abductor pollicis brevis, extensor digitorum brevis) の変化.

治療: 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) 20 mg を 1 日 3 回, 6 日間の経口投与または placebo 錠剤を 6 日間.

結果: placebo に比し, 3,4-DAP 投与後には QMG score および CMAP が著明に改善した.

## 4

上記 3 つの study は, 対象はいずれも AAEM の診断基準<sup>10,11)</sup>を満たす症例であり, また盲検性が十分保たれた信頼できる study である. また, 3,4-DAP の 2 つの study は, CMAP の変化において, meta-analysis が可能であり, これにても治療による改善が明らかであった. しかしながら, LEMS 自体の症例数が少ないことから, 3 つの study とも対象症例数が少なく, 十分なエビデンスを有する study にはなっていない. また, この study では, 中長期予後に大きな影響を有すると考えられる, 傍腫瘍性神経症候群としての LEMS 例と自己免疫病として生じた例との間の差違は検討できない.

## 5

エビデンスベースで選択すると, 現在のところ, まとまった例でのデータは 3,4-DAP および IVIG の study しかないが, 個々の例では様々な試みがなされている.

悪性腫瘍を伴う例では, 腫瘍の摘出, 化学療法, 放射線療法などで腫瘍が縮小することにより LEMS の症状も改善することが多いため, 腫瘍の治療を優先する. 逆に, 腫瘍が治療不可能な状態になっている場合は, 以下の各種免疫療法で LEMS の症状を改善させることは難しい. LEMS に対する治療としては, 癌合併・非合併いずれにおいても 85% の症例で 3,4-DAP が筋力低下および自律神経症状に対して有効とされる<sup>8,9)</sup>. DAP は voltage-sensitive potassium channel をブロックして神経終末での活動電位を高いまま維持させることで, カルシウムの流