

Abstract

Autoimmune encephalitis with anti-glutamate receptor antibody presenting as epilepsy partialis continua and action myoclonus: a case report

Yuji Kato, M.D.¹⁾, Yoshihiko Nakazato, M.D.¹⁾, Naotoshi Tamura, M.D.¹⁾, Ryo Tomioka, M.D.¹⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾ and Kunio Shimazu, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama Medical University

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 19-year-old man was admitted to our hospital with tremor and myoclonus that appeared after several episodes of consciousness disturbance and generalized convulsions. While steroid therapy resolved these symptoms, epilepsy partialis continua (EPC) and action myoclonus developed. Clobazam improved the EPC, but action myoclonus persisted. Oral tandospirone (30 mg/day) was given because 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) was markedly decreased in the cerebrospinal fluid (CSF). After 10 days of this therapy, most action myoclonus disappeared and he could perform fine motor skills. Although the MR structural images were unremarkable, cerebral SPECT showed decreased uptake in the left thalamus and bilateral frontal lobes. The antibody against glutamate receptor subunit $\epsilon 2$ was positive in the CSF.

This is the first report of autoimmune encephalitis with anti-glutamate receptor antibody presenting as low level of 5-HIAA in the CSF. Tandospirone was effective for action myoclonus.

(Clin Neurol, 47: 429—433, 2007)

Key words: autoimmune encephalitis, anti-glutamate receptor antibodies, epilepsy partialis continua, action myoclonus, tandospirone

非ヘルペス性辺縁系脳炎(Non-Herpetic Limbic Encephalitis ; NHLE) における臨床からみた病態について

亀井 聡

要旨：NHLEの臨床像を概説し、自験NHLEと単純ヘルペスウイルス脳炎(herpes simplex virus encephalitis: HSVE)および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)における髄液サイトカインの動態と抗グルタメート受容体(GluR)抗体の検出頻度を検討した。髄液インターロイキン6濃度は3疾患でいずれも高値であったが、その平均値はHSVE>NHLE>AJFNHEであった。一方、抗GluR抗体はHSVEとAJFNHEで高頻度に検出した。以上より、3疾患の病態として、①ウイルス感染自体に基づく1次性脳障害と宿主免疫応答の活性化を基盤とした②自己抗体誘導によるカスケードおよび③サイトカインカスケードの亢進の3要因が、これら3疾患の共通の病態として想定された。しかし、3疾患にて、これら要因には程度の違いが認められ、NHLEは、軽度の①と②および中等度の③を病態基盤とした限局性脳炎・脳症であると考えられた。一方、HSVEは、上記①②③がいずれも大きく関与し、AJFNHEは軽度の①と②、中等度以上の③が関与する脳炎・脳症であると考えた。

(Neuroinfection 12:48-52, 2007)

Key words：非ヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウイルス脳炎、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎、サイトカイン、抗グルタメート受容体抗体

I. はじめに

1994年、楠原・庄司らは、免疫不全がなく、かつ悪性腫瘍の合併がない患者で、髄液を用いたPCR法による単純ヘルペスウイルス(HSV)-DNAの検出および髄液の高感度のHSV抗体価がいずれも陰性でHSV感染が否定的で、頭部MRIにより辺縁系に病巣を検出し得た、比較的予後が良好な急性脳炎例をまとめて示し、非ヘルペス性辺縁系脳炎(non-herpetic limbic encephalitis: NHLE)という名称を提唱して、一つの疾患単位である可能性を指摘^{1,2)}し、注目されてきている。本稿では、①楠原・庄司らが提唱する辺縁系に限局する「非ヘルペス性辺縁系脳炎」(NHLE)の臨床像を最初に述べ、その後、②自施設における本疾患とその周辺疾患における髄液サイトカインの動態および抗グルタメート受容体(glutamate receptor: GluR)抗体の検出結果を提示し、最後にその検討結果を基にした③臨床からみたNHLEとその周辺疾患の病態仮説について概説する。

II. 「非ヘルペス性辺縁系脳炎」(NHLE)の臨床像

現在までNHLEは類似症例を含め、約50例が集積されている²⁾。本症の臨床像の特徴を図1に示す。本症の発症年齢は20~30歳台に多いが、60~70歳台でもみられ、幅が広い。症状・症候としては、感冒様症状の前駆を約1/3の症例で認め、発熱のほか、近時記憶障害・健忘などの記憶障害を主徴とし、痙攣・精神症状・軽度の意識障害などを伴う。髄液は正常から軽度の炎症所見を認める。頭部MRIでは、図1に示した自験例のごとく、辺縁系に限局し病巣を認める。ウイルス学的検索では、特定のウイルスとの関連は指摘されていない。しかし、エンテロウイルスやhuman herpes virus 6 (HHV-6)の関与が報告³⁻⁶⁾されている。髄液サイトカインの動態は、本症の急性期において髄液インターロイキン(interleukin: IL)-6が高値を呈することを教室の高橋が報告⁷⁾している。一方、自己抗体の検出としては、抗GluR抗体や抗電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)抗体の検出例^{8,9)}が報告されている。本症は、副腎皮質ステ

ロイド薬や血漿交換療法にて軽快し、遷延化せず、転帰良好であるとまとめられる。

- (1)発症年齢：20～30歳台に多いが、60～70歳台でもみられる。
 (2)症状・症候：感冒様症状の前駆：約1/3の症例で認める。
 発熱のほか、近時記憶障害・健忘などの記憶障害を主徴とする。
 痙攣・精神症状・軽度の意識障害などを伴う。
 (3)髄液所見：
 正常～軽度の炎症所見(細胞増多と蛋白濃度増加)
 (4)頭部MRI：
 辺縁系に病巣検出
 (5)ウイルス学的検索
 特定のウイルスとの関連は指摘されていない。
 エンテロウイルス(謝矢:2003)
 HHV-6 [臓器移植例や薬剤誘発性過敏症候群] (カ丸:2004, 田川:2005, Gorniak:2006)
 (6)サイトカインの動態
 急性期の髄液IL-6の高値(高橋:2003)
 (7)自己抗体の検出
 抗GluR抗体 (Mochizuki:2006)、抗VGKC抗体(Burkley:2001)
 (8)治療と転帰：
 副腎皮質ステロイド薬や血漿交換にて軽快し、遷延化せず、転帰良好。



図1. 非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)の臨床像
 註：HHV-6=human herpes virus 6, GluR=glutamate receptor, VGKC= voltage-gated potassium channel

Ⅲ. NHLEとその周辺疾患における髄液サイトカインの動態と抗GluR抗体の検出

対象は、自施設にて経験したNHLE4例、および周辺疾患である単純ヘルペスウイルス脳炎(herpes simplex virus encephalitis: HSVE)10例と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)13例である。測定方法は、髄液サイトカインの動態として、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10、インターフェロン(IFN)- γ 、腫瘍壊死因子(TNF)- α を継時的に測定し、抗GluR抗体の検出は継時的な髄液にて、 ϵ 2、 δ 2抗体を既報の方法¹⁰⁾にて定性的に判定した。

NHLEの比較対象としたAJFNHEの臨床像を簡単に述べる。本症は精神症状・痙攣・発熱にて発症し、意識障害・痙攣・不随意運動の増悪を呈し、人工呼吸器管理を要す場合も多く、重篤で、各種治療に抵抗を示し遷延化する。急性期は重篤で遷延化するが、痙攣や全身管理をおこない急性期を乗り越えるとその後徐々に軽快し、長期的予後は比較的良好である。本症は若年女性に好発し、通常MRIでは、限局性異常を示さないことが多い¹¹⁾。しかし、自施設での3 dimension-stereotactic surface projectionsを含む脳血流single photon emission computed tomography、また飯塚らによるPETにて、NHLEと異なり、前頭～側頭・頭頂葉におよぶ広範性脳炎・脳症が報告¹²⁾されている。

一方、AJFNHEは、過去の剖検例との対比にて、Iizukaらが1965年にacute diffuse lymphocytic

encephalitisとして病理報告された症例¹³⁾と類似している。また、本学会のシンポジウム関連演題にて、岡本らにより、辺縁系のみならず、大脳に広範に炎症を認めた2症例がAJFNHEに合致すると報告されており¹⁴⁾、病理学的にもNHLEと異なり広範性脳炎・脳症であることが確認されている。

髄液のサイトカインの測定結果は、経過中最高値において、IL-6は、NHLE、HSVE、AJFNHEのいずれも全例で高値を認めた。また、IL-10は、NHLEは全例検出感度以下であったが、HSVE 10例中転帰不良を呈した3例とAJFNHEの13例中3例において高値を認めた。IFN- γ は、HSVEの全例で高値であったが、NHLEとAJFNHEでは全例において検出感度以下であった。なお、IL-1 β 、IL-2、TNF- α は、3疾患の全例で検出感度以下であった。IL-6濃度の経過中最高値のこれら3疾患における比較を図2に示した。平均値で、NHLEは177 pg/mlと中等度、HSVEは1142 pg/mlと高度、AJFNHEは18 pg/mlと軽度の高値を示していた。つまり、IL-6は、3疾患とも高値であったが、HSVEが最も高く、NHLE、AJFNHEと順次少ない値を呈していた。このうち、HSVEとAJFNHEの平均値の相異は統計学的に有意であった。以上から、cytotoxic cytokineの誘導は、3疾患いずれの病態でも共通して存在することが想定された。しかし、その程度は3疾患において違いがあると考えられた。さらに、治療開始後1ヶ月時点での転帰をGlasgow outcome scaleに従い、死亡から中等度障害を不良、軽度障害または正常を良好と区分し、転帰の異なった両群におけるIL-6濃度の比較をおこなった。対象としたNHLEは全例転帰良好、AJFNHEは全例1ヶ月時点では全例転帰不良であったので、転帰別で比較出来なかったが、HSVEでは、図3に示したように、平均値で転帰良好は80 pg/mlに対し、転帰不良例は1749 pg/mlと有意に高値を呈していた。従って、HSVEにおいて転帰不良群は良好群よりcytotoxic cytokineの誘導がより大きいと考えられた。抗GluR抗体の検出結果について述べる。3疾患における抗GluR抗体検出頻度は、NHLEは4例中0例であったが、HSVEでは10例中7例(70%)、AJFNHEでは13例中11例(85%)と高頻度であった。サイトカインと同様に、HSVEにおける転帰別の検出頻度について比較した。転帰良好は4例中1例、不良は6例全例で抗GluR抗体を検出した。症例数に限りもあり、両群間で統計学的な有意差は認めなかったが、転帰不良群は良好群より抗GluR抗体の検出率が高値を示した。以上より、HSVEとAJFNHEで

は、病態に脳に対する抗GluR抗体などの自己抗体の発現が大きく関与し、HSVEでは転帰不良群は良好群より抗GluR抗体の誘導がより大きいことを示唆された。一方、自験NHLEでは抗GluR抗体の出現頻度は少なかったが、先述のようにNHLEの抗GluR抗体や抗VGKC抗体の検出例の報告^{8,9)}もあることから、NHLEの病態においてもHSVEとAJFNHEより頻度は少ない可能性が高いが、症例によっては自己抗体が関与する場合も存在すると考えた。

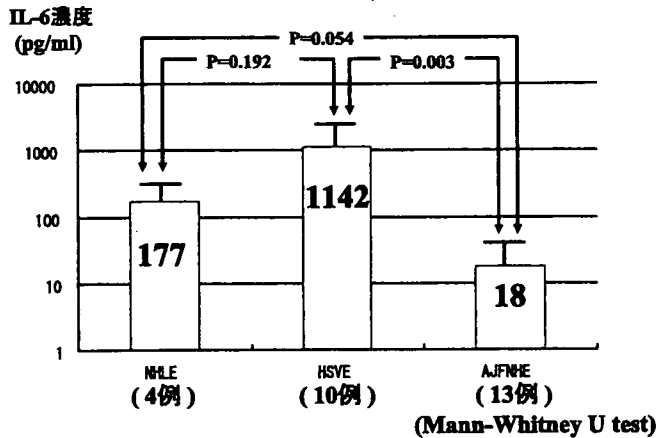


図2 非ヘルペシ性辺縁系脳炎とその周辺疾患における髄液中インターロイキン-6濃度(経過中最高値)の比較
 註: L=interleukin, NHLE=non herpetic limbic encephalitis, HSVE=herpes simplex virus encephalitis, AJFNHE= acute juvenile female non-herpetic encephalitis

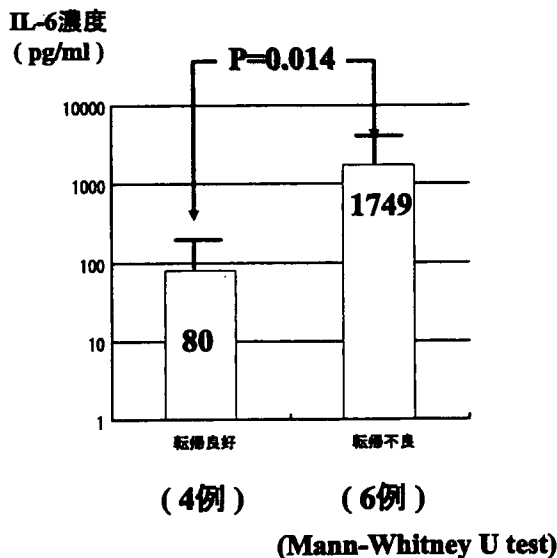


図3 単純ヘルペスウイルス脳炎における転帰別の髄液中インターロイキン-6濃度(経過中最高値)の比較
 註: L=interleukin

IV. 臨床からみたNHLEとその周辺疾患の病態仮説

IIIの結果を基にした、臨床からみたNHLEとその周辺疾患の病態仮説について図4に示す。病因として、HSVEは単純ヘルペスウイルス(HSV)である。一方、NHLEでも、エンテロウイルスやhuman herpes virus-6との関連の報告³⁻⁶⁾、AJFNHEではサイトメガロウイルスやコクサッキーウイルスの関与が示唆された報告^{15,16)}もあり、NHLEやAJFNHEの発端もやはりウイルス感染が想定される。ただ、特定のウイルスが検出されているわけではないことから、おそらく不特定、あるいはいくつかのウイルス感染が契機として発症してくると考えられる。ウイルス感染をすると、ウイルス自体による1次性の脳障害がおきる。一方、自然免疫でToll様受容体に作用し、さらにシグナル伝達を受け宿主の獲得免疫が賦活される。その結果として宿主免疫応答の活性化がおきるが、この段階において、ウイルス自体が初期の脳障害かのいずれかが抗原提示となり、抗GluRやVGKC抗体などの自己抗体が産生され、これがGluRの活性化や神経細胞やグリアに影響し、2次性脳障害を惹起されると想定される。また、この宿主免疫応答の活性化に基づきサイトカインも誘導され、細胞障害性に炎症の亢進や脳障害の惹起が促進されていると考えられる。つまり、これら3疾患の病態には、ウイルス自体による1次性脳障害、宿主免疫応答の活性化に基づく、自己抗体カスケードおよびサイトカインカスケードの3要因が共通して存在すると考えられた。

これら3疾患の病態の相異について図5に示す。今回の測定結果から、限局性脳炎のNHLEの病態は、ウイルスによる1次性脳障害は軽度で、これに軽度の自己抗体のカスケードと中等度のサイトカインカスケードが関与し、結果として多くは遷延化せず転帰良好である病態を呈していると考えられる。一方、HSVEでは、ウイルスによる1次性脳障害、および自己抗体およびサイトカインの両カスケードが大きく関与し、結果として約半数が未だ社会復帰できない転帰不良を呈していると考えられる。さらに、広範性脳炎のAJFNHEではNHLEと同様に1次性脳障害は軽度であるが、自己抗体カスケードが大きくその病態に関与し、サイトカインカスケードの関与は他の2疾患より通常は軽度であると考えられ、その結果、急性期は重篤で遷延化するも長期的には転帰良好である病態を示すのではないかと我々は考えた。

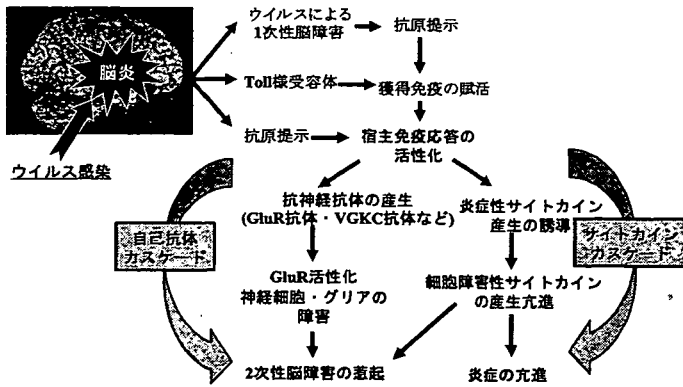


図4. 臨床からみた非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)とその周辺疾患の病態仮説
 註 : GluR=glutamate receptor、VGKC= voltage-gated potassium channel

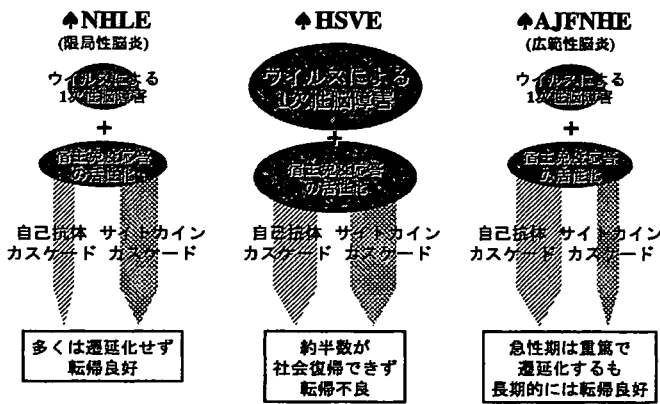


図5. NHLE・HSVE・AJFNHEにおける病態の相異
 註 : NHLE=non herpetic limbic encephalitis、HSVE=herpes simplex virus encephalitis、AJFNHE= acute juvenile female non-herpetic encephalitis

英文抄録

The intrathecal cytokine concentrations and detection frequencies of an intrathecal anti-glutamate receptor (GluR) antibody were compared between NHLE, herpes simplex virus encephalitis (HSVE) and acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE). The materials comprised serial cerebrospinal fluid samples from 4 patients with NHLE, 10 patients with HSVE, and 13 patients with AJFNHE. The intrathecal interleukin (IL)-6 concentration was elevated in these 3 diseases. The mean values for the maximum IL-6 concentration were 177 pg/ml in NHLE, 1142 pg/ml in HSVE, and 18 pg/ml in AJFNHE. The difference in these mean values between HSVE and AJFNHE was statistically significant (p=0.003).

The anti-GluR antibody was detected in 0 out of the 4 patients with NHLE, in 7 out of the 10 with HSVE, and in 11 out of the 13 with AJFNHE. On the other hand, autoantibodies such as anti-GluR and anti-voltage-gated potassium channel antibodies have been detected previously in patients with NHLE. Based on the descriptions given in such recent reports, our results data suggest that the neurological impairments encountered in these 3 diseases might be clinicopathologically induced not only by direct brain damage due to the virus itself, but also through activation of cytotoxic cytokine and autoantibody cascades.

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 34 : 1083-1088, 1994.
- 2) 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, ほか. 非ヘルペス急性辺縁系脳炎. 神経内科 59 : 9-13, 2003.
- 3) 細矢光亮, 法化図陽一. 非ヘルペス性辺縁系脳炎とエンテロウイルス. 神経内科 59 : 25-30, 2003.
- 4) 力丸満恵, 林 紗織, 久徳弓子, ほか. HHV-6 DNA陽性のhy persensitivity syndrome が経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例(会). Neuroinfection 9 : 119, 2004.
- 5) 岩田智則, 大八木保政, 重藤寛史, ほか. ミノサイクリン投与による過敏性症候群を契機としたHHV-6脳炎の1例(会). Neuroinfection 10 : 177, 2005.
- 6) Gorniak RJ, Young GS, Wiese DE, et al. MR imaging of human herpesvirus-6-associated encephalitis in 4 patients with anterograde amnesia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Am J Neuro-radiol. 27 : 887-891, 2006.
- 7) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司, ほか : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHLE)の自験2例における髄液サイトカインの検討. 臨床神経学 43 : 162-169, 2003.
- 8) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al. Acute limbic encephalitis : a new entity? Neurosci Lett. 394(1) : 5-8, 2006.
- 9) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol. 50 : 73-78, 2001.
- 10) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology. 61 : 891-896, 2003.

- 11) 亀井 聡. 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 : A JFNHE). 神経研究の進歩 48, 827-836, 2004.
- 12) 飯塚高浩, 井出俊光, 由井進太郎, ほか. 精神症状で発症し、意識障害、異常運動が遷延した難治性脳炎の一例(その2)-PET及びIMP-SPECTによる検討-(会). Neuroinfection 9 : 50, 2004.
- 13) Iizuka R : Beitrag zur akuten diffusen lymphocytaren Meningoencephalitis und Encephalopathie. Arch Psychiat Nervenkr 206 : 705-717, 1965.
- 14) 岡本幸市, 坂野晴彦, 吉田眞理, ほか. 急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた5例の検討(会). Neuroinfection 11 : 29, 2006.
- 15) 森昌忠, 竹島多賀夫, 荒賀茂, ほか. 健康成人に見られたサイトメガロウイルス脳炎の一例(会). Neuroinfection 2 : 69-71, 1997.
- 16) 平山幹生, 得田 彰, 武藤多津郎, ほか. 精神症状と意識障害で発症し、予後良好なコクサッキーウイルスB4による脳炎の若年女性例. 臨床神経 38 : 60-62, 1998.

診療ガイドラインからみた細菌性髄膜炎の治療*

亀井 聡*

Key Words : bacterial meningitis, antibiotics, corticosteroid, prognosis, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

はじめに

最近、日本神経治療学会・日本神経感染症学会・日本神経学会から3学会合同による本邦における細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis : BM) の診療ガイドライン (委員長：東北大学神経内科糸山泰人)¹⁾ が公表された。本ガイドラインの作成に携わらせていただいた立場から、本ガイドラインおよび諸外国におけるBMの治療の最近の動向を概説する。

今回ガイドラインを作成する上で、まず最初に、作成委員にて以下に示す3点の基本的認識を共通のものとして確認した。つまり、(1) BMの初期治療は、症状・症候を早期に認識し、迅速診断の上に、適切な抗菌薬と補助療法の導入が必要である。(2) 肺炎など他の感染症と異なり、本症では前向き・無作為二重盲検比較試験が少なく、その結果に立脚してガイドラインを構築することが難しいという現実がある。従って、(3) 治療選択は基本的にempiricにならざるを得ないが、その地域の、今回であれば本邦における各年齢における主要起炎菌と耐性菌の疫学的現況を踏まえ作成すべきものとする。の3点である。

本稿では、BMの治療について、成人例を中心に、① 頻度と転帰、② 主要起炎菌と耐性菌の頻

度、③ 抗菌薬の選択、および④ 急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用の順序で述べる。

I. 頻度と転帰

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

* Therapeutic Management of Bacterial Meningitis Based on a Clinical Guideline in Japan.

** 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 Satoshi KAMEI : Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

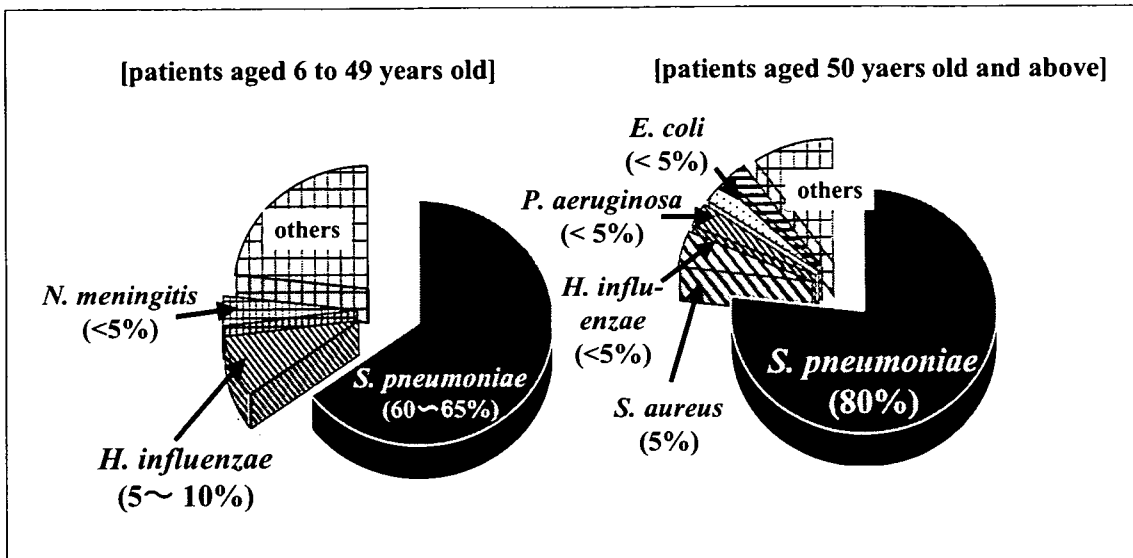


Fig. 1 Major pathogens of bacterial meningitis in Japan during the period from 1999 to 2004 (from ref. 1)

異なる点である。

II. 本邦における主要起炎菌

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

III. 耐性菌の頻度

1. 欧米での状況

米国における肺炎球菌のpenicillin感受性は、中間型、耐性を併せた非感受性の比率は1993~

1994年では17%であったが、2000年には34%と増加している^{8,9)}。さらに2000年における肺炎球菌のceftriaxone非感受性は17%である⁹⁾。つまり、米国ではpenicillin非感受性菌の増加により、従来の第一選択薬である「ampicillinと第3世代セフェム系抗菌薬(cefotaximeまたはceftriaxone)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penicillin非感受性は未だ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%と極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。

2. 本邦での状況

Penicillin耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)の頻度は1999~2002年において、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出来なくなっている⁷⁾。つまり、本邦における耐性菌の頻度は、米国の状況とはほぼ同様であり、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。

IV. 抗菌薬の選択

1. 欧米での治療指針

欧米・本邦のいずれも、従来の第一選択薬は、「ampicillinと第3世代セフェム系抗菌薬(cefotaximeまたはceftriaxone)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、米国感染症学会から2004年に、菌未確定時の初期選択薬として、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世代セフェム系抗菌薬であるcefotaximeまたはceftriaxoneとvancomycinの併用」が推奨されている¹³⁾。さらに、この米国感染症学会の推奨ガイドライン¹³⁾を踏まえ、2005~2007年のSanford guide¹⁴⁾では修正が行われ、免疫能が正常な1~50歳例では、「第3世代セフェム系抗菌薬とvancomycinの併用」を第一選択薬とし、第二選択として「meropenemとvancomycinの併用」が挙げられている。

しかし、留意点として以下のことが挙げられる。第一に、消耗性疾患を伴う場合は従来の第一選択薬である「ampicillinとcefotaximeまたはceftriaxoneとの併用」にvancomycinを加えるとなっている点である。この場合の消耗性疾患とは、単に悪性腫瘍や免疫不全だけを示唆しているのではない。糖尿病、アルコール中毒、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患までも含み、非常に広範囲な疾患を含むことについて留意する必要がある。第二点として、第二選択で推奨されているmeropenemは欧米・本邦とも使用可能だが、panipenem-betamipronは本邦のみのカルバペネム系である点に留意が必要である。

一方、耐性菌の頻度が未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ampicillinを加え、症状の増悪や耐性菌の場合、適時vancomycin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。

2. 本邦での治療指針

今回の本邦におけるガイドラインにおける菌未確定時の成人BM例の治療指針について述べる。本邦BMから分離されたPRSPの90%最小発育阻

止濃度(MIC₉₀)の報告¹²⁾では、panipenem-betamipronが0.125 μ g/mlと最も低値で、2管差でmeropenemとvancomycin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歳未満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「カルバペネム系抗菌薬であるpanipenem-betamipronまたはmeropenem」、あるいは、「第3世代セフェムとvancomycin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vancomycinとの併用」は、抗菌スペクトルとしては十分である。しかし、vancomycinが広く使用されている米国では、vancomycin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、vancomycin耐性菌によるBMは未だ報告されていない。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinaseの低下によりvancomycinに耐性化するが、同時に菌体構造自体を変化させるため、他の薬剤に対しても耐性化する¹⁹⁾。vancomycin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、vancomycinに対する耐性菌の増加が危惧され、本邦においてこの状況をできる限り抑制したいとの考えに立脚し、カルバペネム系抗菌薬を第一選択薬に並列して推奨薬に加えた。

50歳以上の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、肺炎球菌が最も頻度が高いこと、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も起炎菌として念頭において、想定しなければならない。ここで、起炎菌としてMRSAを念頭においた抗菌薬選択となると、やはりvancomycinを中心に選択しなければならない。従って、「第3世代セフェム、vancomycin、およびampicillinの3剤併用」を推奨した。

V. 急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用

1. 副腎皮質ステロイド薬の併用の機序

殺菌的抗菌薬はエンドトキシン、タイコ酸、ペブチドグリカン等の細菌の壁産物の放出を導

く²⁰⁾。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、誘導されうる酸化窒素の産生をおさえるとされている²¹⁻²³⁾。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、ひいては転帰不良を軽減させる可能性がある。

2. 副腎皮質ステロイド薬の併用についての有効性の検討

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²⁴⁾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²⁵⁾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dexamethasone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dexamethasone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。

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 24 : 71-132, 2007
- 2) Kamei S, Takasu T : Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med 39 : 894-900, 2000
- 3) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al :

- Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 328 : 21-28, 1993
- 4) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr : Bacterial meningitis in children. Lancet 361 (9375) : 2139-2148, 2003
- 5) Kaplan SL : Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 13 : 579-594, 1999
- 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 347 : 1549-1556, 2002
- 7) 石川晴美, 亀井 聡, 塩田宏嗣ほか：細菌性髄膜炎40成人例の転帰についての継時的変化(会). Neuroinfection 9 : 57, 2004
- 8) Spach DH, Jackson LA : Bacterial meningitis. Neurol Clin 17 : 711-735, 1999
- 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 34 (Suppl 1) : S4-S16, 2002
- 10) Colman G, Cooke EM, Cookson BD et al : Pneumococci causing invasive disease in Britain 1982-1990. J Med Microbiol 47 : 17-27, 1998
- 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 351 : 1849-1859, 2004
- 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 48 : 1488-1494, 2004
- 13) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 39 : 1267-1284, 2004
- 14) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM et al : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2007, 37th edition. Antimicrobial Therapy Inc., Hyde Park, p3-6, 2007
- 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 39 : 1-15, 1999
- 16) Cohen J : Management of bacterial meningitis in

- adults. *BMJ* 326 : 996-997, 2003
- 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* 181 : 369-373, 2000
 - 18) Perez Mato S, Robinson S, Begue RE : Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 483-484, 1999
 - 19) Novak R, Henriques B, Charpentier E et al : Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 399 : 590-593, 1999
 - 20) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 88 : 615-620, 2003
 - 21) 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* 144 : 1317-1322, 1990
 - 22) Fishman RA : Steroids in the treatment of brain edema. *N Engl J Med* 306 : 359-360, 1982
 - 23) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43 : 109-142, 1991
 - 24) 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* 278 : 925-931, 1997
 - 25) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347 : 1549-1556, 2002

Therapeutic Management of Bacterial Meningitis Based on a Clinical Guideline in Japan

Satoshi KAMEI

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

The choice of antibiotics for bacterial meningitis depends on the organism isolated. However, the initial treatment with antibiotics has to be empirical in most patients, although it should also be based on current epidemiological knowledge concerning the commonest organisms for each age group and local antibiotic resistance patterns. As cooperative work of the Japanese Society of Neurological Therapeutics, Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, and Japanese Society of Neurology, a working group published a clinical practice guideline for bacterial meningitis in Japan in 2007. The major pathogens of bacterial meningitis in Japan during the period from 1999 to 2004 were reported to be group B streptococci, *E. coli*, and *H. influenzae* in the neonatal period ; *H. influenzae* and *S. pneumoniae* in patients aged 4 months to 49 years old ; and *S. pneumoniae* and *S. aureus* in patients aged 50 years old and above. The frequency of an-

tibiotic-resistant pathogens such as penicillin-resistant *S. pneumoniae* was also reported to be over 50% in not only children but also adults. Based on current bacteriological data for patients with bacterial meningitis including the minimum inhibitory concentration of antibiotics, the primary recommendations for antibiotics in adult patients given in the above guideline in Japan were expressed as follows : “carbapenems (panipenem-betamipron or meropenem)” or “vancomycin plus third-generation cephalosporin” in patients aged from 16 to 49 years old, and “third-generation cephalosporin plus vancomycin plus ampicillin” in patients aged 50 years old and above or having debilitating diseases or impaired cellular immunity. Moreover, use of adjunctive dexamethasone (2 to 4 days, with the first dose administered 10 to 20 min before, or at least concomitant with, the first dose of antibiotic therapy) in all adults was also recommended.

ウイルス感染症：(1) 単純ヘルペス脳炎

亀井 聡

KAMEI Satoshi/日本大学医学部内科学系神経内科学分野

単純ヘルペス脳炎成人例の診断上の問題点として、PCRの最小検出感度の相異に基づく測定結果の違い、急性期でのPCRの偽陰性が挙げられる。これらに対する対応として、用いたPCRの限界も知り、その測定結果を臨床的に判断することが重要である。高感度のPCRでも急性期に陰性を呈する場合もあり、臨床的に本症を疑う場合には抗ウイルス薬の治療を継続し、繰り返し検査することが必要である。一方、本症の治療成績は、アシクロビルの適切な使用にもかかわらず、いまだ満足すべき状況にない。このような現況から、新たな治療戦略のひとつとして、急性期のアシクロビル使用のもとでの、副腎皮質ステロイド薬の併用が挙げられる。

はじめに

単純ヘルペス脳炎(herpes simplex virus encephalitis; HSVE)は、散发性脳炎の中で最も発症頻度が高く、未治療での死亡率が高率で、患者の転帰の点から適切な早期治療が重要であり、神経学的な緊急事態(Neurological Emergency)のひとつとして位置づけられている。そのような状況より、2005年、日本神経感染症学会からHSVEの診療ガイドラインが公表された¹⁾。

本稿では、神経細胞に潜伏感染している単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)の再活性化により発症する、神経内科・内科・救急救命科などが主に対応する、本症成人例について概説する。したがって、全身のHSV感染の一例として発症する乳児における本症など、小児科領域については別著を参照していただきたい。

成人例の診断上の問題点と動向

1. 診療ガイドラインにおける診断指針

成人例の診断指針の骨子²⁾は、

- ①急性(時に亜急性)脳炎を示唆する症状・症候を呈する、
 - ②神経学的検査所見として、CT、MRIによる神経放射線学的所見、脳波、髄液所見、
 - ③ウイルス学的検査所見として、PCR(polymerase chain reaction)、抗体測定、ウイルス分離、
- からなっている。そして、上記の①、②からHSVEを疑う症例を「疑い例」、③のウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」としている。

本症の典型例では、発熱、頭痛、精神症状、意識障害、けいれんなどを認め、急性、時に亜急性の脳炎像を示す。しかし、軽症や非定型例も知られてお

Key words

- 単純ヘルペス脳炎
- PCR
- 検出感度
- 偽陰性
- 転帰影響要因
- 副腎皮質ステロイド薬

り、その頻度は16~25%である。また、免疫不全状態の宿主でも、非定型的な経過・症候を呈す。

神経放射線学的所見では、通常、側頭葉・前頭葉などに病巣を検出する。頭部CTでは、局在性異常を約50~80%の症例で認め、頭部MRIでは、通常、前述の部位に異常信号域をCTより早期から検出する。

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

髄液は、通常、圧上昇、リンパ球優位の細胞増多、軽度から中等度の蛋白

濃度の上昇を認め、糖濃度は正常であり、赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。しかし、まれには細胞増多を認めない症例、蛋白濃度が正常の症例、糖濃度が低値を呈する症例もあり、臨床には十分に留意する。

ウイルス学的検査所見では、抗ウイルス薬開始前の髄液を用いたPCR法によるHSV-DNA検出が、本症急性期の早期診断法の標準的検査法として確立している²⁾。しかし、後述する「2. 最小検出感度の相異に基づく測定結果の相違」や「3. 臨床的な偽陰性」という問題点も挙げられてきている。

ウイルス抗体測定による検討では、

血清の抗体価変動による評価は基準より除外してある。その理由として、成人では、HSV感染をすでに受けていて、潜伏感染している可能性が高いこと、したがって、中枢神経系以外での再活性化により血清抗体は変動し、一過性に上昇することが挙げられる。本症では、髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇があり、また、髄腔内抗体産生を示唆する所見を確認することが必要である。脳炎では血液脳関門が破綻し、血中抗体が髄液内に流入するため、その流入を髄腔内抗体産生として評価し、血中抗体より髄液中の抗体がより多いことを評価する必要がある。通常、補体結合反応(complement fixation test; CF)や中和反応(neutralization test; NT)などの段階希釈による検査では2管以上の上昇を有意とするが、enzyme-linked immunosorbent assay(EIA)では本邦の外部検査施設によるHSV IgG抗体とIgM抗体の測定方法が異なっている。通常、HSV IgG抗体は固相法(solid phase EIA)で測定し、IgM抗体は抗体捕捉法(capture EIA)で測定している。また、判定結果の表示に関しても、solid phase EIAでは測定吸光度を最終希釈倍率による判定結果と一致するように、一定の基準曲線で補正し、EIA価にて表示しているのに対し、capture EIAでは測定吸光度をそのまま表

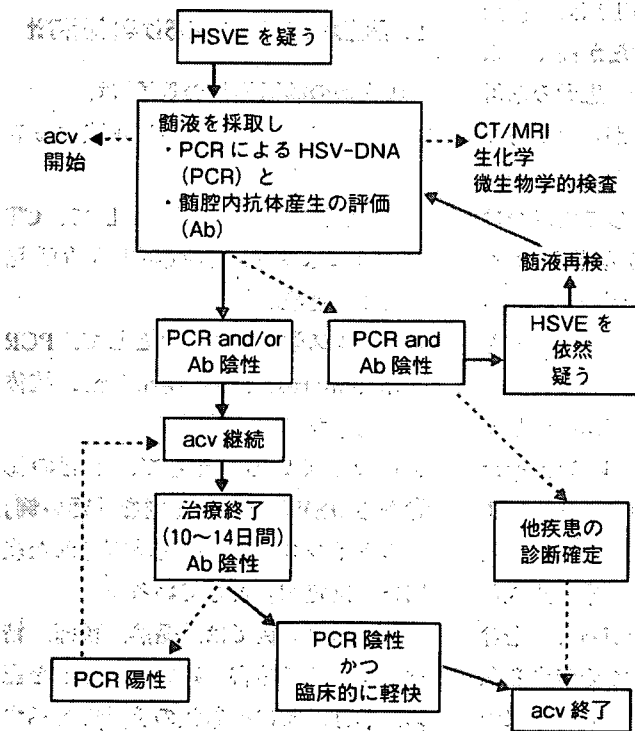


図1 欧州における単純ヘルペス脳炎の診断と治療指針
HSVE：単純ヘルペス脳炎(herpes simplex virus encephalitis), Ab：抗体(antibody), acv：アシクロビル(aciclovir). (文献3より改変引用)

示しており、両者は異なっている。また、同じ外部検査施設でも、年次により表示方法が変遷していることもあり、その判定には十分な注意が必要である。髄腔内抗体産生は、その前提条件として、血清・髄液の抗体価がいずれも陽性であることが必要である。髄腔内抗体産生の評価とは、基本的にアルブミン濃度など何らかの方法で血中から髄液中への蛋白質の流入する割合を算出して評価する方法である。通常、髄腔内抗体産生の所見は、発症から10日以上経たないと信頼性のある判定にならない。一方、髄腔内抗体産生は、帯状疱疹ウイルスとの交差反応、多発性硬化症の症例で偽陽性を認めることがある。このような偽陽性が存在するにもかかわらず、PCRでも偽陰性もあることから、髄腔内抗体産生の偽陽性を留意して用いるならば、信頼性のある後ろ向きな診断法として位置づけられており、欧州の本症のガイドライン(図1)³⁾でも髄腔内抗体産生はPCRと並列して扱われている。

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

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

2. PCRの最小検出感度の相異に基づく測定結果の相違

髄液を用いたPCRによるHSV-

DNAの検出が本症の早期診断における標準的検査法であるとの根拠は、米国にてPCR開発以前に標準的診断法であった脳生検とnested PCRの比較検討において、PCRは脳生検の結果に対し感度98%、特異性94%と良好な一致が得られたとの結果²⁾に立脚している。現在用いられているPCRには、通常のsingle PCR、nested PCRおよびreal time PCRがある。一般にnested PCRは、通常のsingle PCRよりも最小検出感度は高い。本症におけるPCRの最小検出感度は、10 μ Lあたり10~20 copy必要といわれている⁴⁾。しかし、従来、通常のsingle PCRの最小検出感度は1サンプルあ

たり約5,000 copy程度であったが、技術発達により、現在では50 copy程度と、それなりに高感度となっている。しかし、nested PCRや高感度real time PCRの最小検出感度は5 copyで、さらに高感度である。現在、本邦の外部検査施設において行われているPCRの多くは、通常のsingle PCRで、本症の診断に必要な最小検出感度を満たしていない。われわれが報告したHSVEの検出感度についての化学発光法、single PCRおよびnested PCRの比較結果⁵⁾を図2に示す。なお、化学発光法は、われわれが開発したHSV抗原定量法である。発症1週間以内にて、化学発光法とnested PCR

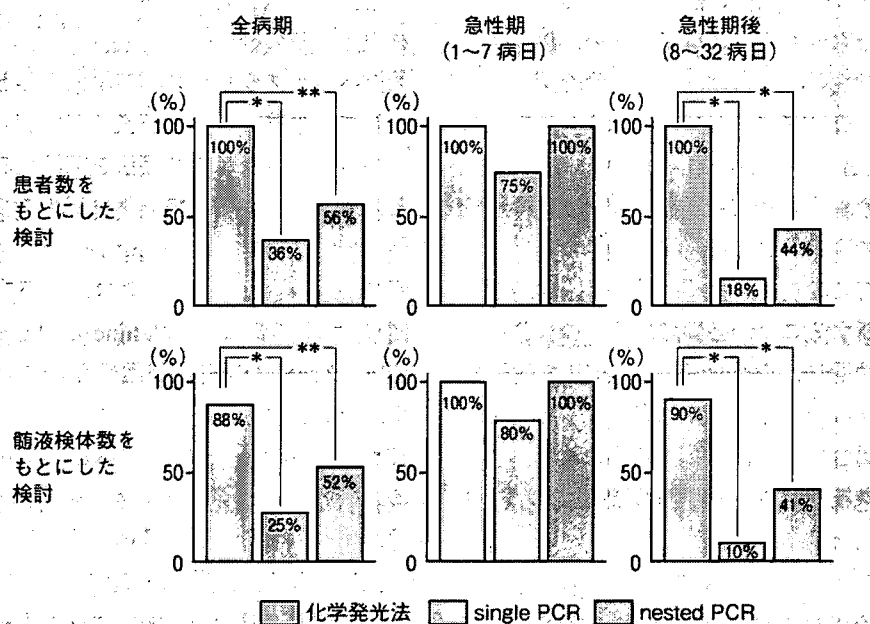


図2 単純ヘルペスウイルス脳炎の検出感度についての化学発光法、single PCRおよびnested PCRの比較

* : p<0.01, ** : p<0.05.

(文献5より改変)

の本症の検出感度は100%であったが、single PCRでは患者数で75%、検体数で80%と検出し得ない患者が存在していた。以上より、本症の診断では、高感度のPCRによる検討が必要であると考えられる。なお、現在、(株)SRLにおいて、別途にこの高感度のreal time PCRが依頼可能となっている。

3. 急性期におけるPCRの臨床的な偽陰性

疑陰性は、髄液検体の採取時期やアシクロビルの投与期間と関連する。PCR陽性率は、発症から48時間以内と発症10~14日以後、さらにアシクロビル投与1週間以後で低くなり、臨床的な意味での偽陰性を呈する可能性がある⁶⁷⁾。したがって、発症早期や発症2週間以後に陰性を呈しても、本症を除外することはできない。以上から、陰性の場合には、再度髄液を採取し再検査することが欧州のガイドライン(図1)³⁾でも推奨されている。以上より、本症の診断におけるPCRは、その測定方法や最小検出感度などについて知識を持ち、その結果を臨床的に判断することが必要である。つまり、急性期に、たとえ高感度PCRで陰性であったとしても、臨床的に本症を疑う場合には、抗ウイルス薬による治療は継続し、PCRの再検が必要である。

表1 単純ヘルペス脳炎の治療成績

使用薬剤	死亡率	転帰不良率 (死亡+高度後遺症)	治療6ヵ月時点での 社会生活への復帰率
未治療	60~70%		
adenine-arabioside	50~54%	65~79%	13~14%
アシクロビル	19~28%	33~53%	38~56%

(文献8および9の文中より引用)

成人例の治療上の問題点と動向

1. 診療ガイドラインにおける治療指針

ガイドラインの治療指針¹⁾の概略として、まず

- ①一般療法として、気道の確保、栄養維持、二次感染の予防、を挙げ、その後
- ②抗ヘルペスウイルス薬の早期投与として、単純ヘルペス脳炎「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始する、と記載されている。アシクロビルの投与量は1日あたり10mg/kg、1日3回で14日間とし、アシクロビル不応例にはピダラビン(adenine-arabioside; Ara-A)の使用が推奨されている。また、本症が否定された段階で、抗ウイルス療法を中止するとしている。一方、
- ③けいれん発作、脳浮腫の治療として、抗けいれん薬の静注・筋注、脳浮腫に対するグリセロール、マンニトールの点滴静注など、

記載されている。

本症の従来の抗ウイルス薬の治療成

績のまとめ⁷⁻⁹⁾を表1に示す。本症は、未治療では死亡率60~70%であった。しかし、抗ウイルス薬、特にアシクロビルの開発以後、死亡率は19~28%に減少した。しかし、本書に記載されている治療指針のような、適切なアシクロビルの治療にもかかわらず、死亡と高度後遺症を含めた転帰不良率は約30~50%といまだ高く、正常な社会生活への復帰も約半数である。この現状から、さらなる改善を目指した新たな治療薬や治療指針が必要であるといえる。

2. 転帰影響要因の解析

新たな治療指針を構築する場合、本症の転帰影響要因の把握は重要と考えられる。従来、転帰不良の要因として、

- ①発症時年齢が30歳以上、
 - ②発症から抗ウイルス薬開始までの期間が4日以上、
 - ③抗ウイルス薬開始時の意識障害がGlasgow Coma Scale (GCS)で6点未満、
 - ④治療開始時CTにて病巣を検出、
 - ⑤初回髄液のPCRによるHSV-DNAが100 copy/mL以上、
- が挙げられている¹⁰⁾⁻¹³⁾。しかし、いず

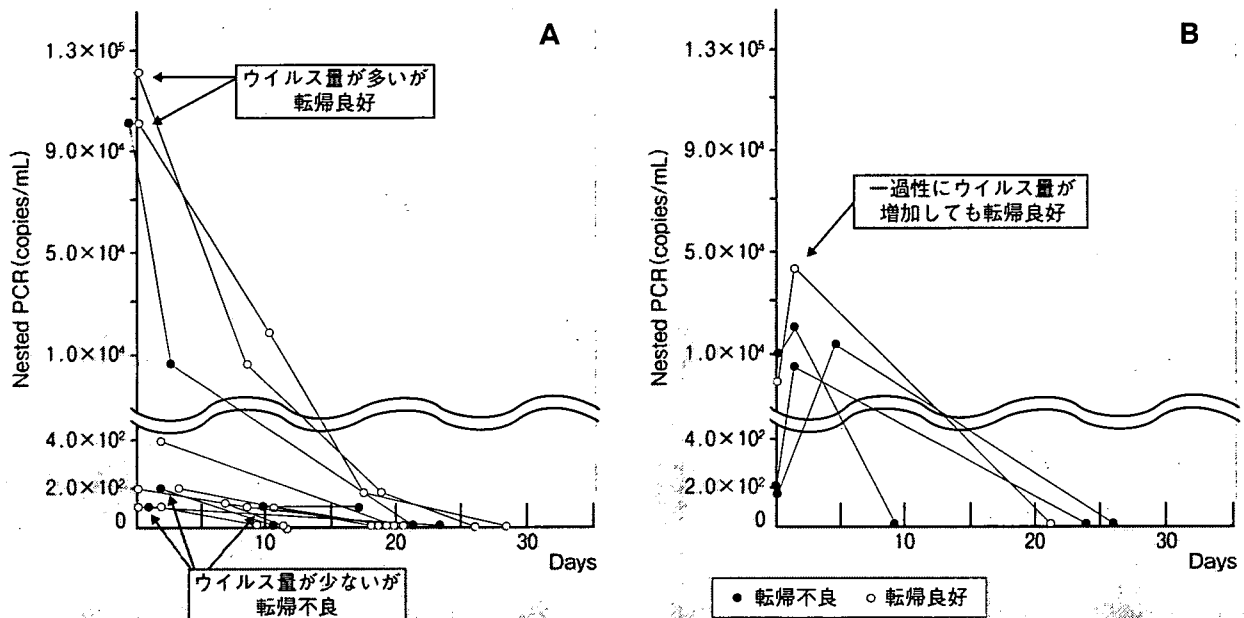


図3 髄液中のウイルス量と転帰との関連

Days : アシクロビル開始後の病日.

左のグラフAは、継続的にウイルス量が減少した症例(14例)、右のグラフBは継続的に一度ウイルス量が増加した症例(4例)である。白丸は転帰良好、黒丸は不良で表示した。結果は、グラフAに示したように、ウイルス量が多くても転帰良好例はあり、ウイルス量が少なくても不良例はある。また、一過性に増加する症例では転帰不良との報告¹³⁾もあるが、転帰良好例も存在した。以上より、髄液中のウイルス量と転帰とは、必ずしも関連を示さないと考えられる。(文献14より改変)

れもカットオフ値が設定されている群間比較の結果である。つまり、この結果からは、たとえば、31歳と70歳で転帰に対する影響度が同じといえるのか、また、髄液中のHSV-DNAが99 copy/mLと100 copy/mLで転帰に対する影響が異なるといえるのか、などの疑問が残る。われわれが報告した、自験18例の継続的な髄液中のウイルス量と転帰との関連¹⁴⁾を図3に示す。これは、本症の治療を考えるうえで重要な課題である。つまり、もし、転帰と髄液中のウイルス量が関連するならば、初回の髄液PCRの定量結果をも

とに、アシクロビルの投与量を可変させて治療するという治療指針が成り立つ。転帰影響要因の過去の報告で、HSV-DNAが100 copy/mL以上は転帰不良と前述したが、ドイツからは、髄液中のHSV-DNA量と転帰とは関連しないとの報告¹⁵⁾もある。われわれの結果は、ドイツからの報告と同様に、髄液中のウイルス量と転帰とは必ずしも関連を示さなかった。

このような状況で、われわれは、HSVE 45例を対象に、多変量ロジスティック解析にて転帰影響要因を評価し、報告した¹⁶⁾。検討項目は、性、年齢、

抗ウイルス薬開始時の発症からの病日、抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度、髄液所見の細胞数と蛋白濃度について、初回値と経過中最高値、初回頭部CTおよびMRIによる病巣検出の有無、脳波上の周期性一側てんかん型放電の有無、および副腎皮質ステロイド薬の併用の有無の12項目である。なお、年齢は実数、意識障害はGCSのスコアにて評価した。解析結果を表2に示す。多変量解析にて、年齢は1歳増すごとにオッズ比が2.157と高く、抗ウイルス薬開始時の意識レベルでは、GCSが1点低下すごとにオッズ比

表2 単純ヘルペス脳炎成人例の転帰影響要因の解析結果

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

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

(文献16より引用)

が1.434を示した。さらに、抗ウイルス薬使用時の副腎皮質ステロイド薬の併用が有意な結果として検出された。つまり、この結果から、年齢が若いほど、治療開始時の意識障害が軽度なほど、副腎皮質ステロイド薬を併用した方が転帰は良好であった。

3. 急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用の有用性

本症急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用については、欧米における多数例でのアシクロビルとAra-Aとの臨床比較試験⁸⁹⁾にて、各々75%、70%と高値の併用頻度を示している。しかし、両薬剤間で副腎皮質ステロイド薬

の併用頻度を合わせているだけで、副腎皮質ステロイド薬の併用の有用性については未検討であった。一方、最近の動物実験では、脳組織のウイルス量および病巣の広がりについて、ウイルス量の減少はアシクロビル単独治療群と比べ、副腎皮質ステロイド薬併用群は同様であり、病巣の広がりアシクロビル単独より副腎皮質ステロイド薬併用群でより縮小していたと報告¹⁷⁾⁻¹⁹⁾されている。今回のわれわれの検討は、本症成人例の転帰において、副腎皮質ステロイド薬の併用が臨床的に有用であることを多変量ロジスティック解析にて初めて確認した報告である。今回の検討で、副腎皮質ステロイ

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

新たな発症病態の展望からみた今後の治療戦略

HSVは比較的大きなDNAウイルスで、構造は外側からエンベロープ、テグメント、カプシド、そして中心のコアからなる。エンベロープには糖蛋白が表出している。現在開発中のHSVワクチンは、このエンベロープの糖蛋白を標的としている。HSVを含むヘルペスウイルスの特徴として、神経細胞に潜伏感染する。粘膜・皮膚に初感染後、神経行性に伝播し、神経節などの神経細胞に潜伏感染するが、ときに回帰発症する。本症成人例の発症病態は、三叉神経節などに潜伏感染していたウイルスが潜伏関連転写産物(latency-associated transcript; LAT)の転写から、増殖感染で発現する前初期遺伝子である感染細胞ポリペプチド0(infected cell polypeptide 0;

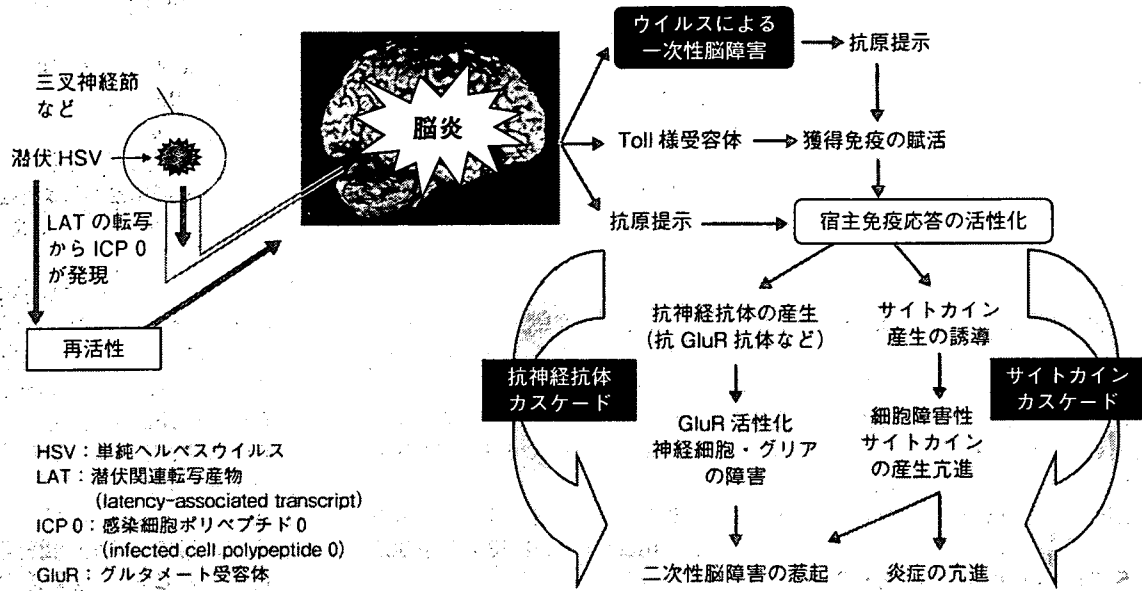


図4 本症成人例における発症病態の仮説

ICP 0)の転写を介し再活性化し、上行性に脳に行き脳炎を発症する²⁰⁾。つまり、臨床においては、再活性し脳障害を呈した状況に対し治療を行う。われわれは、本症の病態について、自験HSVEの髄液を用いた経時的なサイトカイン濃度と、抗グルタミン酸受容体(glutamate receptor; GluR)抗体の測定を行い、本症ではインターロイキン(IL)-6の高値と高頻度に抗GluR抗体が検出されることを明らかにし報告した²¹⁾。この結果に基づいた本症成人例の発症病態の仮説を図4に示す。本症の病態を規定する要因として、**①**HSVによる一次性脳障害、および宿主免疫応答の活性化を基盤とした、**②**細胞障害性サイトカインと**③**抗神経抗体の両カスケードが想定された。

一方、従来、感染動物などによる基礎的研究にて、インターフェロンや monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)のほか、神経細胞障害性に作用するIL-6の増加が報告¹⁹⁾されている。したがって、本症における副腎皮質ステロイド薬の有用性の機序として、脳浮腫の軽減のほか、**②③**の両カスケードの抑制が主たる機序ではないかと、われわれは考えている。

このような最近の研究動向から、今後の治療戦略について上記の発症病態に基づき考えた場合、まず、**①**HSVによる一次性脳障害については、**①**アシクロビルに反応せず遷延化する症例の存在から、アシクロビル耐性株の可能性が想定される。これに対する対応として、自施設では、早期のAra-A

併用が必要と考え、実施している。さらに、**②**再燃例などのHSV再増殖に対する対応としては、欧米で現在進行中の治験である、アシクロビル30mg/kg/日で2または3週間治療した後のバラシクロビル(本薬は経口薬で、消化管で吸収された後、加水分解されアシクロビルに変化する)の3ヵ月の維持療法の併用が有用である可能性がある。その結果の報告が待たれる。そして、前述した**③**ガイドラインに準拠したアシクロビル投与では、不十分な状況に対しては、先に示した高齢や意識障害高度などの転帰不良要因を有する患者に対する高用量または投与期間の延長などのアシクロビル治療の再検討も、今後は視野に入れる必要があるとわれわれは考える。一方、病態仮

説で提示した宿主免疫応答の活性化に基づき惹起される②と③の両カスケードについては、その抑制として、おそらく急性期の副腎皮質ステロイド薬併用が有用と、われわれは考えている。

●文献

- 1) 日本神経感染症学会：Neuroinfection 10：78-87, 2005
- 2) Lakeman FD, Whitley RJ：J Infect Dis 171：857-863, 1995
- 3) Cinque P, Cleator GM, Weber T et al：J Neurol Neurosurg Psychiatry 61：339-345, 1996
- 4) Linde A, Klapper PE, Monteyne P et al：Clin Diagn Virol 8：83-104, 1997
- 5) Kamei S, Takasu T, Morishima T et al：J Neurol Neurosurg Psychiatry 67：596-601, 1999
- 6) Weil AA, Glaser CA, Amad Z et al：Clin Infect Dis 34：1154-1157, 2002
- 7) Chaudhuri A, Kennedy PG：Postgrad Med J 78：575-583, 2002
- 8) Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K et al：Lancet 2：707-711, 1984
- 9) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al：N Engl J Med 314：144-149, 1986
- 10) Whitley RJ, Lakeman F：Clin Infect Dis 20：414-420, 1995
- 11) Morawetz RB, Whitley RJ, Murphy DM：Neurosurgery 12：654-657, 1983
- 12) Marton R, Gotlieb-Steimatsky T, Klein C et al：Acta Neurol Scand 93：149-155, 1996
- 13) Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS et al：J Neurol Sci 157：148-153, 1998
- 14) Kamei S, Takasu T, Morishima T et al：Intern Med 43：796-801, 2004
- 15) Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B et al：Neurology 48：1341-1346, 1997
- 16) Kamei S, Sekizawa, Shiota H et al：J Neurol Neurosurg Psychiatry 76：1544-1549, 2005
- 17) Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL：J Neurovirol 6：25-32, 2000
- 18) Meyding-Lamade UK, Oberlinner C, Rau PR et al：J Neurovirol 9：118-125, 2003
- 19) Oshima M, Azuma H, Suzutani T et al：J Med Virol 63：252-258, 2001
- 20) 皆川洋子：ウイルス 52：109-115, 2002
- 21) 亀井 聡：単純ヘルペス脳炎(HSVE)、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)、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)における髄液中サイトカインの動態と抗グルタメート受容体(GluR)抗体の検出頻度からみた病態の相違。厚生労働科学研究費補助金。こころの健康科学研究事業。急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究。平成18年度総括・分担研究報告書。(班長 高橋幸利) 2007, pp53-55

画像診断の進歩と有用性

中枢神経系感染症

Neuro-infection

亀井 聡

Key words : 細菌性髄膜炎, 結核性髄膜炎, 真菌性髄膜炎, 単純ヘルペス脳炎

はじめに

中枢神経系感染症である髄膜炎・脳炎は、初期治療で患者の転帰が左右されるため、神経内科的な救急疾患(neurological emergency)として位置づけられている。日本での髄膜炎・脳炎の年間の発症頻度は、髄膜炎約32,000±16,000例、脳炎約2,200±400例と報告¹⁾されている。転帰は、ウイルス性髄膜炎は一般に良好だが、細菌性髄膜炎は、抗生物質の進歩にもかかわらず、死亡率15-30%で、後遺症率10-30%、結核性髄膜炎は死亡率25-32%、後遺症率23%、真菌性髄膜炎は、死亡率10-30%である。単純ヘルペス脳炎は、適切なアシクロピルの投与でも、死亡率19-28%、後遺症率14-25%であり、社会復帰率は約4-6割であり、いずれの疾患も未だ十分な治療成績とはいえない²⁾。

本稿では、髄膜炎・脳炎の診断と治療の最近の動向について述べる。

1. 診 断

髄膜炎・脳炎は初診時、中枢神経系感染症という範疇でとらえ検査をする。髄膜炎の基本症状は、炎症症状である発熱と髄膜刺激症状である。神経学的には、髄膜刺激症候を呈する。なお、当初は髄膜炎の症候だが、急速に意識障害

が出現し、髄膜脳炎へ進展する場合もある。一方、脳炎の基本症状は、発熱と脳症状(精神症状、意識障害、けいれんなど)である。脳症候として意識障害、精神症状、不随意運動、片麻痺などを認める。初診にて神経所見などから頭蓋内占拠性病変を疑った場合には緊急にて頭部CTを施行し、これを除外後に髄液検査をする。この神経学的診断(臨床的な病原推定診断)と同時に病原確定の検査を行う。髄膜炎・脳炎は、早期治療が予後のうえから重要で、早期病原診断が望まれる。しかし、病原確定には一定の時間を要するため、神経学的診断より病原を推定し、病原確定を待たずに治療を開始し、その後、逐次治療を再考する。

病原別の診断について以下に述べる。

a. 細菌性髄膜炎

起炎菌の検索法として、塗抹・培養、細菌抗原による検索、およびPCR法による検索があげられる。塗抹の最小検出感度は 10^5 colony forming units(cfu)/mlとされている。一般に、毎視野に菌を検出するには 10^7 cfu/ml以上が必要である。しかし、通常、リステリア菌は 10^3 cfu/ml以下であり、塗抹の検出率は低い³⁾。培養は未治療では70-85%だが、前医にて部分的な抗生物質の投与を受けた患者(partially treated)では50%以下とされている³⁾。細菌抗原

Satoshi Kamei: Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine 日本大学医学部 内科学講座 神経内科部門

0047-1852/07/¥40/頁/JCLS