

図1 右方注視時および正中視時の眼球電図

右方注視時と注視後の正中復帰時に、垂直成分、水平成分を混じる6~8Hzのopsoclonusを両側に認める。

た。髄液は、初圧 130mmH₂O、細胞数 70/mm³ (単核球 69/mm³)、蛋白 34mg/dl、糖 50mg/dl、IgG 41.8mg/l。血清および髄液のウイルス抗体価は単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルスいずれも有意な上昇なく、髄液一般細菌培養も陰性。自己抗体は抗核抗体80倍で、抗GluR抗体は血清IgG-ε2抗体および髄液IgG-δ2抗体が陽性であり、抗DNA抗体、SS-A・SS-B抗体、MPO・PR3-ANCA、抗Ri抗体はいずれも陰性であった。EOGでは、非注視時にはflutter-like oscillationと考えられる両眼の不随意的水平方向の素早い動きを認め、坐位・立位・臥位いずれも同様であった。注視時にはopsoclonusと考えられる6~8Hzの水平および垂直成分を混じる急速な眼球運動を全方向性に認めた(図1)。Opsoclonusは、とくに注視時と注視後の正中位で出現しやすい傾向にあった。

入院後経過(図2)：Opsoclonus, myoclonus, 失調を呈し、髄液検査で単核球優位の細胞数上昇を認め、家族に上気道感染があったことから不顕性感染があった可能性が高く、ウイルス性

小脳炎とそれに伴うOPSと考えた。ヘルペス感染症を否定できなかったためacyclovir 750mg/日投与を開始したが改善なく、症状が自己免疫機序により惹起されていることを想定し、第3病日から3日間のステロイドパルス療法を行った。パルス療法終了後はprednisolone 60mg/日から後療法を開始し約3週間で漸減終了した。これらにより髄液細胞数が低下したが、症状改善が不十分なため、第17病日からclonazepam 0.5mg/日を開始、1.5mg/日まで漸増したところ症状は概ね改善したため、第33病日に退院した。

考 察

OPSは以前からステロイドの奏効率が高いことなどより自己免疫学的機序が想定され¹⁾、免疫グロブリン大量療法や免疫吸着療法の著効例も報告されている²⁾³⁾。これまでOPSでは抗GluR抗体、抗Ri抗体、抗Hu抗体、抗ACTH抗体、抗neurofilament抗体、抗神経抗体、抗小脳抗体などの自己抗体が同定されている³⁾。一方、急性脳炎の発症メカニズムとして、ウイルスの直接的

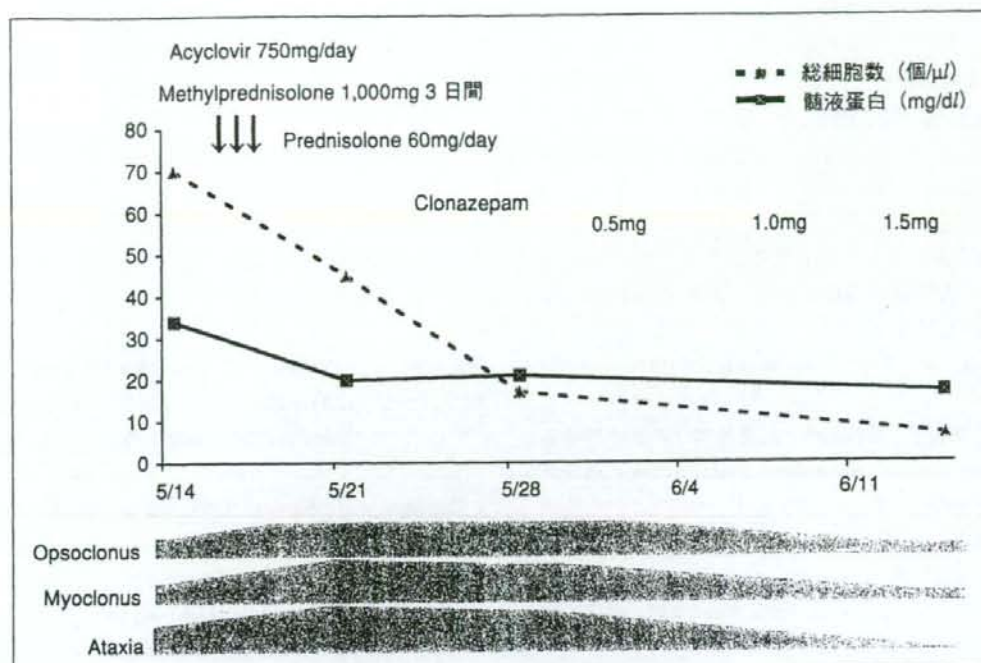


図2 Opsoclonus-polymyoclonia症候群の臨床経過
Prednisoloneとclonazepamの併用により、髄液蛋白、細胞数および臨床症状とも改善を示した。

な脳への侵入による一次性脳炎のほかに、自己免疫学的機序により発症する二次性脳炎があることが注目されている⁴⁾。すなわち、二次性脳炎ではなんらかの中樞神経分子が標的分子として、免疫細胞・自己抗体などの攻撃を受けることにより炎症が生じるものと考えられている⁴⁾。

本症例のOPSの原因としては、各種ウイルス抗体価が検索範囲内では陰性であったが、明らかな先行感染を欠くものの家族からの不顕性感染が示唆され、その臨床症状と髄液所見からウイルス性小脳炎が疾患の主体と考えられた。さらに血清抗GluR2抗体および髄液82抗体が陽性で、自己免疫介在性小脳炎とそれに随伴するOPSであることを裏づけるものと考えた。抗GluR82抗体は小脳Purkinje細胞に特異的に親和性を示し、小脳の働きに深く関与している⁴⁾。また、OPSにおいて陽性率が高いといわれていることから⁵⁾、本症例においても症状との相関性が示唆された。抗GluR82抗体陽性急性小脳炎の報告例はわれわれが検索しえたかぎり2例で、いずれも小児であった⁶⁾⁷⁾。両報告とも症状改善に伴い抗体価は

低下し、本症例においても発症3カ月後の抗体は血清・髄液とも陰性化し、抗GluR抗体の病態への関与が示唆された。なお、前記2症例はopsoclonus・myoclonusを欠いており、OPSを呈した本症例は抗GluR抗体の作用部位を考察する上で貴重な症例と考えられる。

OPSの治療奏効率は、ステロイドが92%、clonazepamは83%といわれているが¹⁾、本症例では本質的治療においてステロイドが有効であり、それを補足する対症的治療としてclonazepamが著効した。OPSの発現機序として、セロトニン作動性ニューロンの異常やGABAによる神経伝達の減少が想定されていることから⁸⁾、clonazepamは脳内セロトニン量の増加やGABA作動性の増強を介してOPSの症状を改善すると考えられており、この点为本症例の治療に反映されたものと考えられた。

まとめ

Opsoclonus-polymyoclonia症候群(OPS)を呈した髄液抗GluR82抗体陽性のウイルス性小脳炎成

人(32歳男性)例を報告した。ウイルス性小脳炎では、前述の一次性脳炎か、二次性脳炎かを鑑別するのは困難であるものの、ことにOPSを含めた小脳・脳幹症状が主体の症例では、抗GluR δ 2抗体などの抗体を確認することが診断・治療に有用であると考えられた。

抗GluR抗体の測定を実施していただいた静岡てんかん神経医療センター・高橋幸利先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 饗場郁子, 印東利勝, 加藤武志. 本邦における opsoclonus-polymyoclonia syndromeの臨床検討. 神経内科 1993; 38 : 104-7.
- 2) 渡邊将平, 横江 勝, 湯浅義人, ほか. 脳幹にMRI異常信号域を認め, 免疫グロブリン静注療法が有効であった傍腫瘍性小脳変性症の1例. 神経内科 2001; 55 : 60-4.
- 3) 本多義明, 佐藤能啓, 藤松由起子, ほか. 免疫吸着療法が奏功した opsoclonus polymyoclonia syndromeの1例. 臨牀と研究 1997; 74 : 1781-2.
- 4) Takahashi Y. Infection as causative factors of epilepsy. Future Neurol 2006; 1 : 291-302.
- 5) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, ほか. オブソクロノス・ミオクロノス症候群における抗GluR δ 2自己抗体. Neuroimmunology 2003; 11 : 78.
- 6) Shimokaze T, Kato M, Yoshimura Y, et al. A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor δ 2. Brain Dev 2007; 29 : 224-6.
- 7) Shiihara T, Kato M, Konno A, et al. Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor δ 2 autoantibody. Brain Dev 2007; 29 : 254-6.
- 8) Ales Bartos. Effective high-dose clonazepam treatment in two patients with opsoclonus and myoclonus : GABAergic hypothesis. Eur Neurol 2006; 56 : 240-2.

<Abstract>

Opsoclonus-polymyoclonia syndrome in acute cerebellitis. A case report.

by

Fumikazu KOBAYASHI, M.D., Takamura NAGASAKA, M.D., Rieko KOBAYASHI, M.D., Zenji SHIOZAWA, M.D. & *Yukitoshi TAKAHASHI, M.D.

from

Department of Neurology, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi 409-3898, Japan and
*Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan.

A 32-year-old man developed dizziness and gait disturbance. On admission, opsoclonus, myoclonus in head and four extremities, and truncal ataxia were present. A cerebrospinal fluid showed pleocytosis mainly of mononuclear cells with normal total protein and was positive glutamate receptor (GluR) δ 2 autoantibody. We treated with prednisolons and clonazepam as opsoclonus-polymyoclonia syndrome (OPS) due to acute viral cerebellitis. It is well known that GluR δ 2 is expressed in cerebellar Purkinje cells and plays a crucial role in cerebellar functions. Adult case of OPS caused by cerebellitis is rare. Though the role of GluR autoantibody is unknown, GluR autoantibodies are useful for the diagnosis of OPS.

* * *

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とは

庄司紘史 西口明子 滝田杏児 市山高志 本藤 良

はじめに

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)が見出された。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)}。当初、辺縁系脳炎の一亜型として提唱され、わが国で「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎」の用語が広く用いられてきたが、国際的には認知されていない。現在では、病因は多彩とされ、一症候群として捉えられ、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、傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症(paraneoplastic limbic encephalitis/encephalopathy; PLE)、自己免疫疾患性、抗 glutamate receptor (Glu R)抗体関連などが検討されており、新たに卵巣奇形腫に随伴した辺縁系脳炎において抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate)受容体抗体の関与が指摘された。本稿では、ALEの概念の変遷、成人でのHSV関連の急性辺縁系脳症例を呈示する。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とは

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)、非ヘルペス性辺縁系脳炎などの名称で報告が集積されているが^{3,4)}、名称・分類に関し、後者の急性を外した場合、亜急性例・脳症型を含みより包括的に用いられてきた。さらには、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎、自己免疫介在性脳炎・脳症、傍感染性辺縁系脳炎・脳症などが用いられている。急性発症か、亜急性か、脳炎型、脳症型か、画像所見、成因等を組み合わせた分類が検討される必要があるが、試案として表1を提示し、考察を進める。

ALE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、④髄液からのPCR、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, or EIA)でHSV-1、-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。髄液サイトカインの検討では、interleukin (IL)-6の軽度増加、interferon- γ (IFN- γ)正常の所見が追加され、主たる病態は直接感染ではなく、免疫学的機序が推論された⁵⁾。2002年国立国府台病院での緊急検討会、2004年、2006年日本神経感染症学会シンポジウムを経て、感染・免疫に関連した多彩な辺縁系脳炎/脳症の病態が明らかにされてきた。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、一部の症例では急性発症もあることが判明し⁶⁾、Sjögren症候群やSLEなどの自己免疫疾患に伴う急性辺縁系脳炎も報告された⁷⁾。痙攣重積やてんかん関連で類似の両側海馬・扁桃体の画像所見

表1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患(試案, 2007)

- ・ウイルス関連辺縁系脳炎
- ・非ヘルペス性急性辺縁系脳炎
- ・傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症
- ・奇形腫に合併する抗 NMDA 受容体脳炎
- ・自己免疫疾患性辺縁系脳炎・脳症(SLE など)
- ・自己免疫介在性辺縁系脳炎・脳症(抗 Glu R α 2抗体)
- ・抗 VGKC抗体辺縁系脳炎・脳症
- ・痙攣重積後
- ・若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎

しょうじ ひろし	国際医療福祉大学教授/ 福岡リハビリテーション学部
にしぐち めいこ	立川相互病院/神経内科
たきた きょうじ	同
いちやま たかし	山口大学大学院講師/医学系研究科 小児科学分野
ほんどう りょう	日本獣医生命科学大学/獣医公衆衛生学 名誉教授

や髄液細胞増加を示す症例が追加された^{8,9)}。ヘルペス脳炎とオーバーラップするが、ヘルペスウイルス群のいずれのウイルスも主原因とは同定されていない。辺縁系に限局した病変でのウイルス PCR、抗体検出の時期、感度、特異性などが論議されている。

ALE の剖検例が国際誌に報告され、限局性病変が同定されるに至るも、軽度のリンパ球浸潤、アストロサイトの増生にとどまり、ウイルス感染の所見はなく、痙攣後の浮腫を反映している可能性が指摘されている¹⁰⁻¹³⁾。MRI 所見は、病変が側頭葉内側(海馬・扁桃体)に比較的限局することを特徴としているが、大脳辺縁系を超えてやや範囲の広い症例が報告されている一方、MRI 所見の乏しい症例がある。

湯浅ら^{13,14)}は抗グルタミン酸受容体 (glutamate receptor; 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。一方、抗 Glu Re2 抗体の測定は、抗原が幅広いため N 末から C 末まで広く捉え、Rasmussen 脳炎を含め各種脳炎で広く陽性を示す点、特異性が問題になっており^{15,16)}、ALE の病態を説明するに至っていない。われわれのヘルペス脳炎の抗 Glu R の検討¹⁷⁾において、いずれかの抗 Glu Re2, δ , IgG, M 抗体の出現頻度は 9/11 例と高率に陽性を示し、その出現は 8 病日以降で二次的な所見と推定した。今後ウイルスが抗 Glu R を誘導するか否かも興味もたれる。

ALE と周辺疾患

ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE、NMDA 抗体、Glu R 抗体関連、voltage-gated potassium channels (VGKC) 抗体関連、自己免疫疾患性などが ALE をおこしうる。ウイルス関連では、HSV, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, enterovirus などの報告がみられる。HSV では、PLE 合併症例や一部 HSV 抗体保有者 (carrier) での報告など散見される¹⁸⁾。われわれの海馬・扁桃体に限局した MRI 異常を示したヘルペス脳炎で、同時期肺癌合併例¹⁹⁾では、急性期髄液において IL-6 24.8 pg/ml, IFN- γ 6 と正常範囲であった¹⁷⁾。近年、human herpesvirus (HHV)-6 の急性辺縁系脳炎/脳症の報告が増加している²⁰⁾。幹細胞移植後や薬剤過敏症候群などの免疫不全状態において発症しており、健康者での発症とは異なると考えられるが、海馬脳症

(hippocampal encephalopathy) とも呼ばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。このウイルス関連の限局性病変での髄液サイトカインの変動に關しての報告が少なく、今後の検索結果が待たれる。

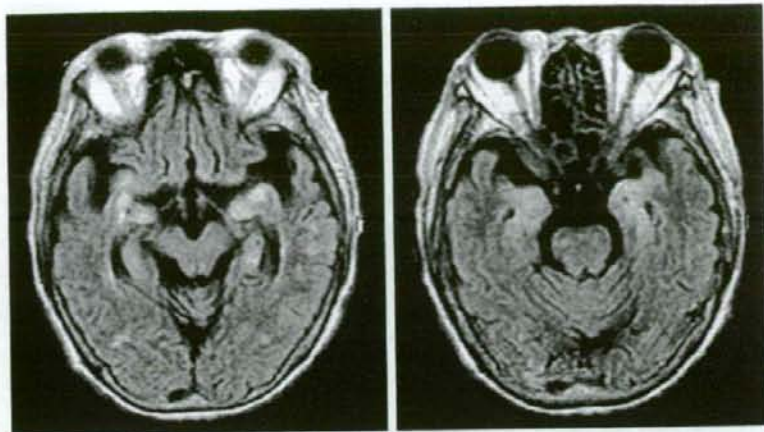
自己免疫介在性 (抗 Glu R 関連) では、厚生労働省研究班における辺縁系脳炎/脳症での病因的解析が進んでおり、統合失調症様症状の先行が少なくないことが明らかにされている¹⁴⁾。しかし、その 4 例では、症例 1 において錐体路・錐体外路徴候を含み、その連続性のあるとされる林ら²¹⁾の症例では、小脳症状を呈し、やや幅広く辺縁系脳炎として捉えていると思われる。VGKC 関連²²⁾においては低 Na 血症、脳症型が多いなどの特徴がある。橋本脳症においても、辺縁系脳炎・脳症型がみられる点注意が必要である²³⁾。

周辺疾患には、亀井ら²⁴⁾は若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJFNHE) として、精神症状を主徴とした、急性発症し、重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過のよびまん性全脳炎の一群の存在を提唱していたが、この症例群と卵巣奇形腫に伴う抗 NMDA 受容体脳炎^{25,26)}とオーバーラップすることが判明してきた。今後の解析が期待される。

HSV 関連の急性脳症

発熱、CRP 高値などの炎症所見を伴い、髄液検査で細胞数増加を欠き、急性辺縁系脳症と考えられる症例を以下に呈示する。

75 歳女性の急性脳症例。基礎疾患に気管支喘息・Basedow 病、既往に腎癌/尿管癌 (+)。2007 年 5 月、朝よりぼんやりとしており、尿失禁、呼吸困難、37℃ 度の微熱を認めたため、救急外来を受診された。来院時、意識は JCS I-1、低酸素血症、白血球 27500/ μ l、CRP 11 mg/dl と増加を認めた。気管支炎、喘息発作の診断で呼吸器科へ入院し、CTX 2 g/日、プレドニゾン 60 mg/日経静脈投与を開始した。入院後は明らかな意識障害は認めなかったが、5 月中旬 38℃ の発熱、全身性强直性間代性痙攣を認め、昏睡を呈したため神経内科へ転科した。体温 38℃、血圧 210/108 mmHg、脈拍 130/分、胸部にて連続性ラ音聴取、神経学的所見：JCS III-300、項部硬直認めず、上肢にミオクローヌス (+)、四肢深部腱反射低下。髄液所見：初圧 210/170 mmH₂O、無色透明、細胞数 1/3 (/mm³)、蛋白 32.0 mg/dl、



MRI FLAIR 像, 両側海馬・扁桃体の高信号病変

表 2 本例における HSV 各種抗体と型特異 ELISA 抗体

症例	各種の抗体測定法								型特異蛍光 ELISA						
	年齢	病日	血清/髄液	HSV		HSV/EIA		HSV/IFA		HSV/NT		HSV-1/gG		HSV-2/gG	
				CF	IgG	IgM	IgG	IgM	HSV 1 型	HSV 2 型	IgG	IgM	IgG	IgM	
T-1	75	5 d	血清	128×	120.0(+)	1.56	640×	<10	32×	8×	3200×	<100	3200×	<100	
		1 m		1024×	828.0(+)	(+)					3200×	<100	25600×	200×	
T-2	75	1 m	髄液	4×	3.5(+)	0.31 (-)	16×	<1	1×	<1×	<10×	<10	320×	<10	

糖 139 mg/dl.

発熱, 痙攣, 昏睡で発症し, 急性期口唇ヘルペスを随伴した。髄液検査で髄液細胞数, 蛋白の増加はなく, 髄液からの HSV PCR は未施行で, 3ヵ月後の髄液において IL-6 4.4 pg/ml, IFN- γ 42.2 pg/ml, 血清で IL-6 107 pg/ml, IFN- γ 286.1 pg/ml と IFN- γ の軽度増加がみられた。MRI では両側海馬・扁桃体の異常所見(図)を, 脳波で周期性同期性放電(PSD)をみとめた。プレドニゾン投与後, 8日目に意識は回復。保続, 健忘などの後遺症を残した。

本例では, スクリーニングでの HSV complement fixation (CF) 値の高い点に注目し, 従来の HSV への抗体と HSV 型特異蛍光 ELISA による型特異抗体検出法(臨床ウイルス学会, 2007.6)を用い, ベア-血清と回復期髄液で, HSV-1, -2 型特異抗体を検討した。HSV に対し CF 法に

て 128 倍から 1024 倍への上昇, 型特異蛍光 ELISA IgG, IgM で HSV-1 型へ変動がみられず, HSV-2 に対し, 血清で 3200 倍から 25600 倍へ, 髄液でも 320 高値を示し(表 2), 中枢内での再活性化・再燃と考えられた。

本症例は, ① 高齢で, 気管支炎・喘息などの基礎疾患を有する, ② 複数回の髄液検査で細胞数増加を欠き急性辺縁系脳症と考えられた。膀胱癌の再発を認め, 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症(PLE)は否定できないが, 抗腫瘍関連抗体は陰性で, 文献上膀胱癌による PLE の報告もみられない。Sjögren 症候群, 橋本病, SLE など ALE の原因となりうる疾患は, 本症例では否定的である。血清, 髄液 ELISA IgG, IgM による HSV-1, 2 型抗体価測定結果からは HSV-2 型が急性脳症の原因とつよく疑われた。しかしながら, HSV-2 型による脳炎は通常新生児・幼児に発症し, 脳症型

の報告はみられない。ウイルスの再燃に伴った何らかの免疫機序を介しての急性辺縁系脳症も考えられる。

小児では、感染に伴ったインフルエンザ脳症などが頻度の高い病態として認識され、脳内でのウイルス増殖を欠き、高サイトカイン血症や免疫学的成因が推定されている²⁷⁾。一方、ウイルス性脳炎の場合、脳内でウイルスが増殖し、髄液からも検出され、通常髄液細胞増加がみられる。しかし、成人・高齢者のウイルス感染にひきつづいた脳炎・脳症では、脳炎が脳症型かいずれか決めにくいことも遭遇する。本例の場合、髄液細胞増加を欠いていたが、血清・髄液サイトカイン値はIFN- γ の軽度増加がみられ、HSV-

2の再燃に伴った急性辺縁系脳症と推定され、脳炎/脳症の分類へ問題提起している。

むすび

ALEの病因・成因は多彩とされ、一症候群として認識されてきているが、海馬・扁桃体に限局した急性辺縁系脳炎・脳症が臨床レベルで診断・治療可能となった意義は大きいものと考えられる。HSV-2関連が疑われる急性辺縁系脳症を呈示し、感染関連の辺縁系脳炎/脳症に関し及した。

文 献

- 1) 橋原晋彦, 庄司敏史, 加地正英, 他. 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) 庄司敏史. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎オーバービュー. Neuroinfection. 2007; 12: 28-32.
- 3) 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. 2003; 59: 1-56.
- 4) 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. 神経内科. 2003; 59: 112-94.
- 5) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and resonance imaging findings. Intern Med. 2004; 43: 42-8.
- 6) 宗像 伸, 南雲清美, 正岡直樹, 他. 脳炎治療後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. 神経内科. 2003; 59: 112-6.
- 7) 井出俊光, 飯塚高浩, 鈴木則宏. 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎. 神経内科. 2003; 59: 31-7.
- 8) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. Neurology. 2000; 55: 1823-8.
- 9) 橋本由紀子, 福島和子, 田野しのぶ, 他. 側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科. 2003; 58: 55-9.
- 10) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al. Acute limbic encephalitis: a new entity? Neurosci Lett. 2006; 394: 5-8.
- 11) 岡本幸市. 急性辺縁系脳炎・脳症の病理. 医学のあゆみ. 2007; 223: 291-4.
- 12) 三隅洋平, 平野照之, 松本典子, 他. 痙攣発作で発症し側頭葉内側面に限局した痙攣後脳浮腫を呈した1症例—非ヘルペス性急性辺縁系脳炎との関連について. 臨床神経. 2006; 46: 214-7.
- 13) 瀧浅龍彦, 根本英明, 木村曉夫. 精神症状で発症. 比較的若年女性を呈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. 神経内科. 2003; 59: 45-50.
- 14) 根本英明, 高橋幸利, 瀧浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE). Neuroinfection. 2005; 10: 44-6.
- 15) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol. 2006; 1: 291-302.
- 16) 高橋幸利. 抗N末-Glu Re2抗体の迅速測定法の開発. 厚生労働省「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19年度班会議. 2007 12(抄録).
- 17) 庄司敏史. 単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ. 2007; 223: 299.
- 18) 庄司敏史, 浅岡京子, 山本寛子, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科. 2003; 59: 9-13.
- 19) 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.
- 20) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol. 2001; 50: 612-9.
- 21) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, 他. 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.
- 22) 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.
- 23) 米田 誠. 橋本脳症と抗NAE抗体. 医学のあゆみ. 2007; 223: 277-80.
- 24) 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.
- 25) 飯塚高浩, 井出俊光, 由井進太郎, 他. 若年女性に好発する非ヘルペス性脳炎特殊型と抗NMDA受容体脳炎—両疾患は同一疾患である可能性がある. Neuroinfection. 2007; 12: 206(抄録).
- 26) Dalmaj J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007; 61: 25-36.
- 27) 森島恒雄. インフルエンザ脳症の発症メカニズム. 臨床神経. 2005; 45: 890.

最新の疾患別
PTM 治療マニュアル
 Internet
 ガイドラインダイジェスト

名譽編集委員

日野原 重明 聖路加国際病院理事・名誉院長

編集委員

高久 史磨 自治医科大学学長
日本疫学会会長黒川 清 政策研究大学院大学教授
日本感染症学会代表理事

矢崎 眞雄 独立行政法人国立病院機構理事

更新日: 2008年12月15日

Vol.30

- Vol. 32 スマブトリン
- Vol. 31 鼻アレルギー
- Vol. 30 単純ヘルペス脳炎
- Vol. 29 インフルエンザ
- Vol. 28 アトピー性皮膚炎
- Vol. 27 成人院内肺炎
- Vol. 26 B型肝炎・肝硬変
- Vol. 25 小児白血球・リンパ腫
- Vol. 24 動脈硬化性疾患予防
- Vol. 23 乳癌
- Vol. 22 新型インフルエンザ
- Vol. 21 成人喘息の治療
- Vol. 20 糖尿病
- Vol. 19 小児呼吸器感染症
- Vol. 18 咳嗽
- Vol. 17 インフルエンザ
- Vol. 16 肺高血圧症
- Vol. 15 性感染症
- Vol. 14 胃潰瘍
- Vol. 13 成人市中肺炎
- Vol. 12 小児急性中耳炎
- Vol. 11 B型肝炎
- Vol. 10 肺血栓症
- Vol. 9 抗HIV療法(HAART)
- Vol. 8 パーキンソン病
- Vol. 7 麻疹・血行性浮腫
- Vol. 6 小児気管支喘息治療
- Vol. 5 成人喘息の治療
- Vol. 4 慢性頭痛
- Vol. 3 鼻アレルギー
- Vol. 2 アトピー性皮膚炎
- Vol. 1 COPD

運営協力会社

単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン

Clinical Guideline for Herpes Simplex Encephalitis

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 教授 庄司 絃史

PDFバージョン 394KB

■背景

単純ヘルペス脳炎(ヘルペス脳炎)は、1990年代より核酸増幅法(polymerase chain reaction:PCR)や頭部磁気共鳴画像(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。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治療の開始などの差異がみられ、1990年頃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・治療の基準の作成が急務と考えられていた。

2003年第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1, 2)。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、副腎ステロイドの併用などを中心に成人ヘルペス脳炎ガイドラインについて言及する。

■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、髄液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成す。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陽性、血清、髄液の補体結合抗体(complement fixation:CF)、酵素抗体(enzyme immunoassay:EIA)などの抗体価上昇例を確定例としている(表1)。

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国際指針と一致した見解となっている3)。しかし、本邦においてヘルペス脳炎への髄液PCRが保険適応に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週間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、病初期で陰性になり得ると記載されている。成人のヘルペス脳炎は主としてHSV-1型によるが、免疫不全患者では、HSV-2型の混入が生じ得る。HSV1型と2型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。定量的なreal-time法が予後判定に有用とされ、また、いくつかのヘルペス属を同時に測定するmultiplex PCRも一般化している。

抗体測定による診断について、本邦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、髄液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段階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。成人では、HSV抗体保有者が少ない点で、髄液抗体の評価を重視している。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く、さらには、血清/髄液抗体比 ≤ 20 などを指標として髄



腔内抗体産生を裏付ける必要のあることが記載されている。

表1 ヘルペス脳炎の確定診断

1. 髄液からのPCR法によるHSV-DNAの検出
2. HSV抗体価4倍以上の上昇
酵素抗体(EIA) IgG、IgM
補体結合抗体(CF)
3. 血清/髄液抗体比 ≤ 20
抗体価指数 ≥ 2

文献1)より一部改変

■ヘルペス脳炎の治療指針

ヘルペス脳炎に対する治療(表2)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。ACV10mg/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、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。

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、本邦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ビダラビン(vidarabine: Ara-A)を用いる。

本邦指針には、HSV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。成人ヘルペス脳炎48例において、副腎皮質ステロイド併用(パルス投与あるいはプレドニゾン60mg/日、漸減2週間)の有用性が報告されている(4)。

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。

表2 主としてHSV-1による単純ヘルペス脳炎の治療指針(成人)1, 2)

1. 一般療法：気道の確保、栄養維持、二次感染の予防
2. 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与
 - (1) 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。^{*}
アシクロビル10mg/kg、1日3回1時間以上かけて点滴静注、14日間[†]
(重症例ではアシクロビル20mg/kgが使用されることもある。)[‡]
遷延・再発例には1クール追加する。
 - (2) アシクロビル不応例にはビダラビンの使用が勧められる。
ビダラビン15mg/kg、1日1回点滴静注、10~14日間

単純ヘルペス脳炎が否定された段階で抗ウイルス療法を中止する。

3. 痙攣発作、脳浮腫の治療

- (1) 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・筋注を行う。
- (2) 痙攣重積には呼吸管理下でミダゾラム、ベントバルビタールなどの持続点滴を行う。
- (3) 脳浮腫に対してはグリセロール、マンニトールの点滴静注。

4. その他

脳幹脳炎、脊髄炎に対しては、抗ウイルス薬に加えて副腎皮質ステロイドの併用を考慮する。

注釈

^{*}：「疑い例」の段階で治療を始めた場合でも、診断確定のための検査を怠ってはならない。

[†]：アシクロビルの投与に当たっては、ショック、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー様症状、DIC、汎血球減少症、意識障害や痙攣、錯乱などの脳症、急性腎不全などの副作用に注意する必要がある。

[‡]：アシクロビルの1日薬用量を超えるため、インフォームドコンセントに留意し、家族/患者の同意を得られた時に増量する。

■鑑別診断

本邦指針で、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。グローバル化とともに、ウエストナイル脳炎、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。ウエストナイル熱・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アメリカ全土に拡大して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。

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。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・脳核体病変を示す症例群として見出された。髄液細胞数の軽度増加、サイトカインでは、IL-6の上昇、INF- γ の変動はみられない。現在では、ウイルス製造性、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overlapするが、新たな免疫学的疾患群が含まれる。

■後遺症への対策

本邦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⁵⁾。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、失外産症候群や広汎な側頭葉両側障害のKlüver-Bucy症候群も高頻度にあげられている。抗ウイルス薬導入後では、致死率は減少しているものの、健忘症、痙攣発作、暴力行為、嗅覚・味覚障害などが残存し、約30～40%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、励ましの言葉を忘れてはならない。手帳などによる想起訓練を行う。

■まとめ

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る。ヘルペス脳炎は依然として脅威として残っている。

■薬量注：注射用アシクロビルの用法・用量

通常、アシクロビルとして1回5mg/kgを1日3回、7日間点滴静注する。なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1日10mg/kgまでとする。

(文 献)

- 1) 日本神経感染症学会 編：ヘルペス脳炎のガイドライン。Neuroinfect 10:78-87, 2005.
- 2) 日本神経感染症学会 編：ヘルペス脳炎：診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針。中山書店(東京)：2007.
- 3) Tyler KL: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 11 (Suppl 2):57A-64A, 2004.
- 4) 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 76:1544-1549, 2005.
- 5) SAKURA HP: ヘルペス脳炎の後遺症。2008. [<http://homepage2.nifty.com/sakura2001/index.html>]

▲ページのトップに戻る

- 本サイトに掲載の記事、写真・図表の無断転載を禁じます。著作権の侵害にもご注意ください。
- 掲載の記事に関する最新情報は、利用者の責任において確認の上、ご利用ください。

- リンクする場合、メールでご確認ください。



日本メディス株式会社
〒102-0085 東京都千代田区六番町1番地
電話 03-3221-0751 FAX 03-3221-0864
mail info@n-medis.co.jp



パニック障害として SSRI を投与され、てんかん発作が増悪した側頭葉てんかんの1例

おおたにひでゆき
大谷英之^{※1}

たかはしゆきとし
高橋幸利^{※2}

みね じゅん
美根 潤^{※1}

たかはしひろか
高橋宏佳^{※1}

おおたにさなえ
大谷早苗^{※1}

いのうえゆうし
井上有史^{※3}

ふじわらたてき
藤原建樹^{※4}

要旨

前医で臨床症状からパニック障害と診断され、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) の投薬を契機にてんかん発作が増悪して来院した側頭葉てんかんの13歳男児例を経験した。臨床症状、脳波および画像検査から側頭葉てんかんと診断し、カルバマゼピンの投与により症状は消失した。発作性の恐怖を主訴としている場合にはてんかんの可能性を念頭に置き、症状を詳しく問診し、必要な検査を行うべきである。情動・行動障害に対するSSRIの有用性に関して報告は多いが、少数ながらもけいれんが誘発される症例やてんかん発作が増悪する症例も存在するため、使用に際しては慎重に経過を観察する必要がある。

[小児科臨床 61:1854,2008]



KEY WORDS

側頭葉てんかん, SSRI, パニック障害

はじめに

側頭葉てんかんは、こみ上げてくる上腹部不快感、既視感や恐怖感などを症状とする精神発作、口部自動症や身振り自動症など多彩な発作症状を呈する¹⁾。そのなかでも頻発する恐怖発作は、ときにパニック障害をはじめとした非てんかん性の精神障害とまぎらわしいことがある。今回我々は前医で臨床症状からパニック障害と診断され、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) が投薬されたのを契機にてんかん発作が増悪して

来院した側頭葉てんかんの1症例を経験した。当院で20歳未満のてんかん患者に対してSSRIを投与した症例²⁾およびてんかん³⁾について報告する。

症例

症例：13歳、男児

主訴：恐怖感、既視感など

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：7歳時より週単位で「言葉で表現しづらい感覚」が発作性に生じ、その際「他人が何を

※1：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 小児科 (〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886)

※2：同 臨床研究部長, ※3：同 副院長, ※4：同 院長



図1 MRI FLAIR 画像
扁桃体を中心とした、左内側側頭葉に軽度 FLAIR 高信号を呈する病変が見られる。

言っているか分からなくなる」状態が伴うようになった。

12歳時より、前述の状態が生じた後に「ぞっとする恐怖感」が日単位で生じ始めた。「恐怖感」が生じた後に嘔気・嘔吐が出現することもあった。また「恐怖感」が出現した後に入眠し、尿失禁を伴うこともあった。

13歳時近医を受診し、心因反応と診断されプロマゼパムを処方されたが改善せず、「知覚変容を伴うパニック発作」が出現するパニック障害と診断され処方をプロマゼパムから塩酸パロキセチンに変更された。その2日後、発声と同時に耳を押さえ全身を揺り動かすエピソードが主に睡眠中、日単位で生じ始めた。また同時期より「この景色、昔漫画で見たことがある」「家にいても家にいるような気がしない」などと表現される *déjà vu* や非現実感が出現し始めたため当院を受診した。

入院時現症：意識清明。精神運動発達に正常。右利き。神経学的所見は異常なし。

検査所見：

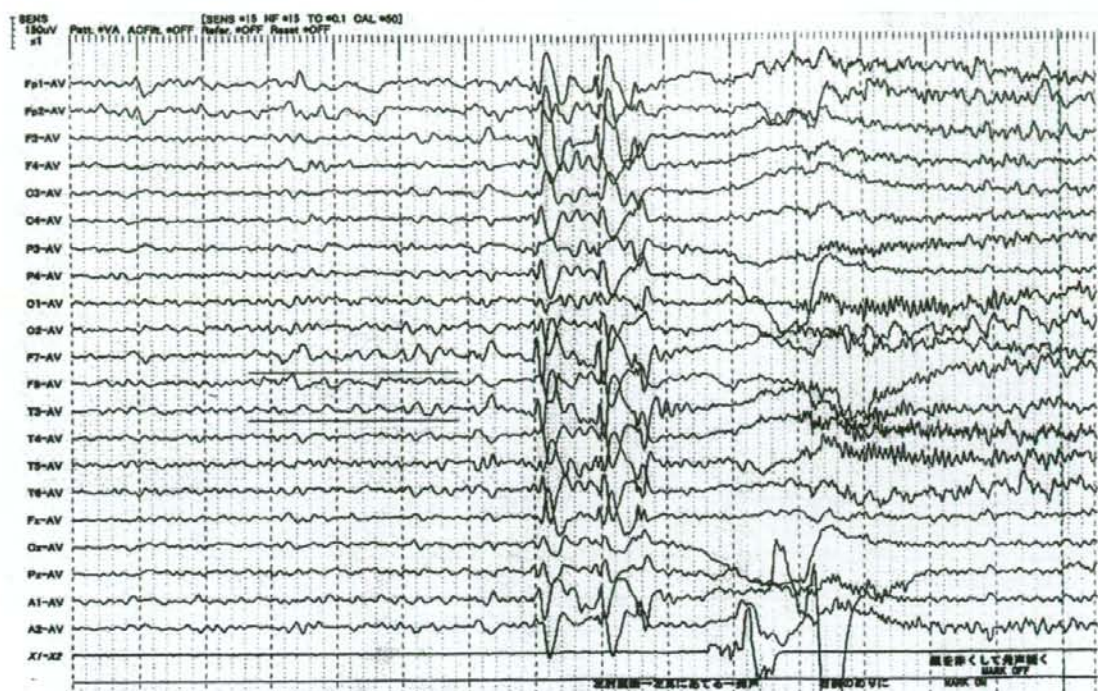
血液検査：異常なし。

MRI：扁桃体を中心とした左内側側頭部に FLAIR 画像で軽度高信号域を呈する病変を認めた（図1）。

脳波：発作間欠時には左前側頭部に徐波律動を認めた。発作時脳波では F7, T3 などから発作発射が始まっていると推定された（図2）。

入院後経過：臨床発作症状、検査結果から側頭葉てんかんと診断した。カルバマゼピンを投与開始し、投与翌日より全身を揺り動かす発作や *déjà vu*、非現実感は消失し、恐怖発作は次第に減少し投与開始2カ月後に完全に消失した。カルバマゼピンの血中濃度は $7.4 \mu\text{g/ml}$ であった（図3）。

SSRI のてんかんへの影響：我々は本症例の経験をふまえ、SSRI のてんかんへの影響を調査する目的で、情動・行動障害を有する20歳未満のてんかん患者に対し SSRI を使用した結果を検討した。平成13年4月から平成18年12月までにパロキセチンおよびフルボキサミンを当センターで投与された症例を対象とし、診療録を用い後方視的に検討した。その結果、パロキセチンを使用した16症例では精神症状に対し有効5例（31.3%）、不変11例（68.7%）、てんかん発作頻度は全例不変であった。一方フルボキサミンを使用した22症例では、精神症状に対し有効13例（59.1%）、不変8例（36.4%）、増悪1例（4.5%）、てんかん発作頻度は減少1例（4.5%）、不変20例（91.0%）、増加1例（4.5%）であった。



15秒 ↓



図2 発作時脳波

睡眠中の発作。F7, T3から律動的徐波が出現, その後両側汎性鋭・徐波が出現した。その後, 左肘を曲げ左耳にあて(実際に恐怖を感じているかは睡眠中なので不明だが)恐怖におののくような発声をし, 脳波は脱同期した。身体をくの字に曲げ, T5, O1, P3などに律動性速波が出現した。その後発声が続き, 足をたたばたさせ全身を揺り動かすはじめ, 15秒後にはFp1, F7, T3などに高振幅徐波が出現し, その後体を起きあがらせ終了した。

クエン酸タンドスピロン 20

プロマゼパム 6 6

フマル酸クエチアピン 50

塩酸パロキセチン 10

カルバマゼピン 200 250 300

(単位mg)

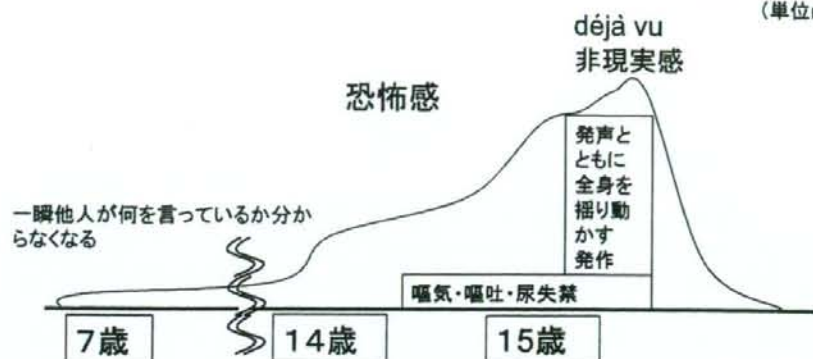


図3 臨床経過
発作症状の変遷と治療経過を示す。

表 恐怖発作とパニック障害の臨床症状からの鑑別

	恐怖発作	パニック障害
症状	複雑部分発作に進展して意識障害、失禁などを伴いうる	意識障害なし
発症年齢	小児期から生じうる	青年期後期および30代半ば
持続時間	数秒～数十秒	数分～数十分
広場恐怖	なし	伴うことが多い (75%)

考察

今回我々は前医でパニック障害と診断されSSRIが投与されたことにより、てんかん発作が増悪したと考えられる症例を経験した。

パニック障害と恐怖発作(てんかん発作)の臨床症状からの鑑別点を示す²⁾³⁾(表)。本症例はいずれの項目においても恐怖発作の特徴を満たす。しかし、臨床症状のみで診断をした場合、両者の鑑別が困難な症例も存在するため、脳波やMRIなど必要な検査も実施した上で鑑別すべきである。パニック障害とてんかん発作が同一患者に生じる症例も存在するが、パニック障害の頻度は一

般人口と比べててんかんで高い訳ではない⁴⁾。恐怖発作を有するてんかん症例の発作間欠時の精神病理像は全般性不安障害様とされる⁵⁾。

SSRIは他の向精神薬と比較して、けいれんやてんかん発作を誘発する危険性は低いとされ、逆に低用量では抗てんかん作用を有するとする報告もある⁶⁾。しかし、実際にはてんかん発作が誘発された症例も報告され⁷⁾⁸⁾、その中には本例を含め高用量とはいえないSSRIの使用量でてんかん発作が誘発あるいは増悪した症例も存在する⁹⁾。

SSRIがてんかん発作を抑制、あるいは誘発する機序は十分に解明されているとは言い難い¹⁰⁾。それはセロトニンを介する系が複数の受容体を有

し、かつそれぞれの受容体でその分布や作用が異なる点にも由来する。また、SSRI を長期投与した場合に受容体の脱感作が生じることも示唆されており、SSRI 投与後の急性期と慢性期では状況が異なる。ラットを用いた電気生理学的研究では中脳縫線核に存在するセロトニン1A 受容体はシナプス前受容体としての自己受容体の機能を有しており、SSRI の急性投与後にこの自己受容体を介したセロトニン神経活動の抑制が惹起されることが示されている¹¹⁾。本症例でSSRI 投与後まもなく発作が増悪したのは、この機序によりセロトニン神経活動の抑制が生じた可能性を示唆している。

当院で20歳未満のてんかん患者に対しSSRI を使用した結果、情動・行動障害に対してはそれぞれ一定の効果を示した。一方、てんかん発作に対しては改善、増悪した症例が存在した。これらの症例はいずれも抗てんかん薬を内服していたため薬物相互作用の影響を考慮する必要があるが、発作頻度が増加した例では血中濃度を測定しないまま服薬中止し、減少した例では血中濃度は不変であった。

まとめ

てんかん性恐怖発作はときにパニック障害と区別しにくい場合がある。発作性の恐怖を主訴としている場合には側頭葉てんかんなどの可能性を念頭に置き、発作症状を詳しく問診し、脳波やMRIなどを施行すべきである。また、すでにてんかんを有している症例に対しSSRI を使用する際には、発作が増悪する可能性を念頭に入れ慎重に投

与する必要がある。

文 献

- 1) Currie SH, Heathfield KW, Henson RA et al : Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain* 94 : 173~190, 1971
- 2) 兼本浩祐, 大島智弘, 田所ゆかり他 : パニック発作との鑑別診断としての“ictal fear”. *精神科治療学* 19 : 991~996, 2004
- 3) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳 : DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版 : 413~424, 2004
- 4) Spitz MC : Panic Disorder in Seizure Patients : A Diagnostic Pitfall. *Epilepsia* 32 : 33~38, 1991
- 5) Hermann BP, Chhabria S : Interictal psychopathology in patients with ictal fear. *Arch. Neurol* 37 : 667, 1980
- 6) Pisani F, Spina E, Oteri G : Antidepressant Drugs and Seizure Susceptibility : From In Vitro Data to Clinical Practice. *Epilepsia* 40 (suppl. 10) : S48-S56, 1999
- 7) Trabert W, Hohagen F, Winkelmann G, Berger M : A seizure, and electroencephalographic sign of a lowered seizure threshold, associated with fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacopsychiat* 28 : 95~97, 1995
- 8) 鈴木美穂, 木村元紀, 岡崎光俊他 : Paroxetine 投与中に spike-wave stupor を発症した1例。てんかん研究 25 : 10~15, 2007
- 9) 梅原麻衣子, 田中尚朗, 白居礼子他 : SSRI 投与中に全般性強直間代発作の初発したてんかんの1症例。精神医学 46 : 981~983, 2004
- 10) William H : Does Serotonin Play a Role in Epilepsy? *Epilepsy Currents* 3 : 173~177, 2003
- 11) de Montigny C, Blier P, Chaput Y : Modification of serotonergic neuron properties by long-term treatment with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry*, 51 (12, suppl B) : 4~8, 1990

A case of temporal lobe epilepsy mimicking panic disorder, showing worsening by SSRI

Hideyuki Otani, Yukitoshi Takahashi, Jun Mine, Hiroka Takahashi, Sanae Otani,
Yushi Inoue and Tateki Fujiwara

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

脳炎・髄膜炎による頭痛

竹島多賀夫 (鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科准教授)

佐久間研司 (鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科講師)

中島 健二 (鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科教授)

Point

- 比較的急性に発症した頭痛で発熱や髄膜刺激症状があれば髄膜炎を疑う。精神症状や意識障害を伴う場合は細菌性髄膜炎や脳炎が疑われる。
- 頭部全体に拍動性の頭痛が初発し、全身の倦怠感や発熱があれば、項部硬直がなくても頭蓋内感染も考慮を要する。脳炎では発熱や頭痛があまり目立たないこともあり注意が必要である。
- 髄膜炎、脳炎の診断には病歴、神経所見に加え、髄液検査、画像検査を実施する。
- 神経所見では項部強直、ケルニッヒ兆候、ブルジンスキー兆候など髄膜刺激症状に注意する。
- 頭痛は髄膜炎や脳炎では発熱とともに重要な中核症状である。部位や程度、性状、経過や随伴症状などの特徴を知ることにより診断の参考となり、また、頭痛の発生メカニズムの研究に対する示唆も得られる。

頭痛を主症状とする器質疾患は種々のものがあり、脳炎、髄膜炎など感染症はその主要な原因の一部である。比較的急性に発症した頭痛で発熱や髄膜刺激症状があれば髄膜炎を疑う。精神症状や意識障害を伴う場合は細菌性髄膜炎や脳炎が疑われる。頭部全体に拍動性の頭痛が初発し、全身の倦怠感や発熱があれば、項部硬直がなくても頭蓋内感染も考慮を要する。さらに、脳炎では発熱や頭痛があまり目立たないこともあり注意が必要であ

る。国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) では第9番目のグループとして「感染症による頭痛」が記載されており、頭蓋内感染症による頭痛、全身性感染症による頭痛などのサブタイプに細分されている(表1)¹⁾。

新たにおこった頭痛が感染と時期的に一致する場合には、頭痛の特徴が片頭痛や緊張型頭痛など、一次性頭痛の特徴を有する場合でも、感染による二次性頭痛として分類する。しかしながら、既存の一次性頭痛が感染と一致

9. 感染症による頭痛 (Headache attributed to infection)
- 9.1 頭蓋内感染症による頭痛 (Headache attributed to intracranial infection)
- 9.1.1 細菌性髄膜炎による頭痛 (Headache attributed to bacterial meningitis)
- 9.1.2 リンパ球性髄膜炎による頭痛 (Headache attributed to lymphocytic meningitis)
- 9.1.3 脳炎による頭痛 (Headache attributed to encephalitis)
- 9.1.4 脳膿瘍による頭痛 (Headache attributed to brain abscess)
- 9.1.5 硬膜下膿瘍による頭痛 (Headache attributed to subdural empyema)
- 9.2 全身性感染症による頭痛 (Headache attributed to systemic infection)
- 9.2.1 全身性細菌感染による頭痛 (Headache attributed to systemic bacterial infection)
- 9.2.2 全身性ウイルス感染による頭痛 (Headache attributed to systemic viral infection)
- 9.2.3 その他の全身性感染による頭痛 (Headache attributed to other systemic infection)
- 9.3 ヒト免疫不全ウイルス/後天性免疫不全症候群 (HIV/AIDS) による頭痛 (Headache attributed to HIV/AIDS)
- 9.4 慢性感染症後の頭痛 (Chronic post-infection headache)
- 9.4.1 慢性細菌性髄膜炎後の頭痛 (Chronic postbacterial meningitis headache)

表1 感染症による頭痛 (Headache attributed to infection) の分類 (ICHD-II, 2004) (文献1より引用)

注: 頭蓋外感染(耳、眼、副鼻腔感染など)による頭痛は、「11. 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛」のサブタイプとしてコード化する。

して増悪した場合には、一次性頭痛とするか、感染症による頭痛の診断を追加するかは検討が必要である。感染症の発生と頭痛が時期的に一致し、既存の頭痛の著しい悪化がある場合や感染治療後の頭痛の改善、消失が参考になる。

髄膜炎、脳炎の診断には病歴、神経所見に加え、髄液検査、画像検査を実施する。神経所見では項部強直、ケルニッヒ兆候、ブルジンスキー兆候など髄膜刺激症状*1に注意する。髄液検査は必須である。頭蓋内圧が極端に高い場合は腰椎穿刺により脳ヘルニアを誘発する危険があるので注意を要するが、ヘルニアを恐れるあまり検査を躊躇し、確実な診断の機会や治療のタイミングを失うことのないように適切な判断が必要である。髄液検査では、髄液初圧・細胞数と分画、髄液糖・髄液蛋白量の測定、グラム染色と検鏡が行われるべきである²⁾。髄液の所見による鑑別を表2に示した。

細菌性髄膜炎による頭痛

細菌性髄膜炎による頭痛は、頭部全体、重度の頭痛で、悪心、光過敏、音過敏など、片頭痛に類似の随伴症上を伴いやすい。髄液検査で細菌性髄膜炎の所見があり、頭痛は髄膜炎経過中に起こり、髄膜炎軽快後、3ヵ月以内に消失する(表3)。髄液初圧の上昇、髄液多核白血球の増多、糖の低下(髄液糖/血糖比<0.4)、蛋白濃度の増加は細菌性髄膜炎を疑わせる所見である。ただし、新生児細菌性髄膜炎では典型的な白血球増多、蛋白高値、糖低値を示さない症例がある。

米国の統計では年間発生率は10万人対2.5を超え、起炎菌は肺炎球菌

(~50%)が最多で、以下髄膜炎菌(~25%)、B群連鎖球菌(~15%)、リステリア菌(~10%)とされている。わが国では髄膜炎菌は少ない。また、年齢により起炎菌の違いがあり、4~5ヵ月未満の乳児は大腸菌とB群連鎖球菌が主体で、3ヵ月~6歳までの乳幼児ではインフルエンザ桿菌と肺炎球菌が多く、成人では肺炎球菌とブドウ球菌が多い²⁾。

髄膜に局在する感覚神経終末が細菌感染により刺激されて頭痛が発現する。細菌生成物、毒素、ブラジキニン、プロスタグランジン、サイトカインなどの炎症メディエーターのほか、炎症により放出される各種物質は痛みを直接引き起こすばかりでなく、痛み感作や神経ペプチド放出も誘発する。

*1…髄膜刺激症状

項部強直は髄膜の刺激により首の前屈が制限される所見。正常では顎を前胸部に付けることができるが、項部強直があると付かない。ただし、高齢者では頸椎異常などによって制限がみられる場合がある。パーキンソン症では前屈だけではなく全方向に抵抗がある。これらは項部強直に含めない。

ケルニッヒ(Kernig)兆候は仰臥位で一側下肢を股関節、膝関節で90度屈曲した位置から膝関節を他動的に伸展させようとする際に強い抵抗が出現する。2次的に痛みを伴うこともある。ブルジンスキー(Brudzinski)兆候は、仰臥位で頭部を持ち上げると両下肢の屈曲がおこる。

疾患	髄液所見	髄液圧	外觀	細胞 (/mm ³)	総蛋白 (mg/dL)	糖 (mg/dL)
正常		60~150	水様透明	5以下 (M)	15~45	50~75
髄膜炎						
A. ウイルス性	上昇 (200~300)	透明	増加 (M 病初期にP*10~1,000)	正常ないし増加 (100以下)	正常	
B. 細菌性	上昇 (200~800)	混濁	増加 (P500~10,000)	増加 (50~1,500)	減少 (40以下)	
C. 結核性	上昇 (200~800)	水様~混濁、日光微塵	増加 (MときにP25~1,000)	増加 (50~500)	減少 (45以下)	
D. 真菌性	上昇 (200~500)	水様~混濁	増加 (MときにP10~1,000)	増加 (50~500)	減少 (40以下)	
脳炎						
A. 日本脳炎	上昇 (200~300)	透明ときに日光微塵	増加 (MときにP50~1,000)	増加 (40~100)	正常ときに わずかに増加	
B. 単純ヘルペス脳炎	上昇	透明ときに黄色調	増加 (MまたはP100~1,000) ときに赤血球	増加 (50~200)	正常	
脳膿瘍						
A. 被包時 (encapsulated)	上昇	透明	正常~増加 (P800以下)	増加 (45~200)	正常	
B. 破裂時	上昇	混濁、膿性	増加	増加 (200)	正常または 減少	
脳血管障害						
A. コモ膜下出血	上昇	血性、黄色調	赤血球、白血球数は血液に類似	増加	正常	

表2 髄液所見と鑑別診断 (文献10より抜粋)

* : Mは単核細胞、Pは多核細胞。

免疫反応に伴う神経傷害には、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor ; TNF) をはじめとするサイトカインの関与が注目されており、理論的にはきわめて早期の副腎皮質ステロイド薬の投与が有用とされている^{2,3)}。

髄膜炎軽快後、3ヵ月以降も頭痛の持続がみられる場合には、「慢性細菌性髄膜炎後の頭痛」として取り扱う (表3)。頭部全体の持続性の痛みが多く、めまいや集中困難、記憶障害などを伴うことがある。細菌性髄膜炎生存者の32%は、遷延性頭痛に悩んでい

るとの報告がある⁴⁾。

リンパ球性髄膜炎による頭痛

リンパ球性髄膜炎では急激に、重度の頭痛が起こる。項部硬直、発熱、悪心、光過敏、音過敏などを伴う。髄液検査ではリンパ球性細胞増多、軽度の蛋白増加を認め、糖は正常である。

頭痛と髄膜炎は時期的に一致して出現し、頭痛は感染の治療後3ヵ月以内に消失する。大部分は1週間以内に

消失する。適切な検査により、ウイルス、ボレリア、リステリア、真菌、結核などの感染性因子が同定される場合がある。ウイルス性髄膜炎の原因の多くはエンテロウイルス属で、単純ヘルペス、アデノウイルス、流行性耳下腺炎なども原因となる。

頭痛は全身性の炎症でも現れる。頭痛に全身性炎症の徴候が伴う場合は必ずしも髄膜炎や脳炎を意味するものではない。リンパ球性髄膜炎の診断は髄液検査で確認しなければならない。

9.1.1 細菌性髄膜炎による頭痛の診断基準

- A. 頭痛は以下の特徴の少なくとも1項目と、CおよびDを満たす
1. 頭部全体の痛み
 2. 重度まで増悪する
 3. 悪心、光過敏または音過敏のいずれか1つ以上を伴う
- B. 細菌性髄膜炎が髄液所見で確認できる
- C. 頭痛が髄膜炎経過中に起こる
- D. 以下の項目のうちいずれか1項目を満たす
1. 頭痛は髄膜炎軽快後、3ヵ月以内に消失する
 2. 頭痛は持続しているが、髄膜炎軽快から3ヵ月は経過していない

9.1.1 慢性細菌性髄膜炎後の頭痛の診断基準

- A. 頭痛は以下の特徴の少なくとも1項目と、CおよびDを満たす
1. 頭部全体の持続性の痛み
 2. めまい (dizziness) を伴う
 3. 集中困難または記憶障害 (あるいは両方) を伴う
- B. 過去の頭蓋内細菌感染の証拠が髄液検査または神経画像検査から得られる
- C. 頭痛は、9.1.1「細菌性髄膜炎による頭痛」が引き続き遷延したもの
- D. 頭痛は感染消失後、3ヵ月を超えて持続する

表3 細菌性髄膜炎と慢性細菌性髄膜炎後の頭痛の診断基準 (ICHD-II)
(文献1より引用)

9.1.3 脳炎による頭痛

- A. 頭痛は以下の特徴の少なくとも1項目と、CおよびDを満たす
1. 頭部全体の痛み
 2. 重度まで増悪する
 3. 悪心、光過敏または音過敏を伴う
- B. 急性脳炎の神経症候が認められ、かつ脳波、髄液検査、神経画像検査またはその他の臨床検査所見の1つ以上により診断が確定される (注1)
- C. 頭痛は脳炎経過中に出現する
- D. 頭痛は感染の治療成功後または自然寛解後、3ヵ月以内に消失する

表4 脳炎による頭痛の診断基準 (ICHD-II)
(文献1より引用)

注1: PCR法により特異的診断が得られる。

脳炎による頭痛

脳炎による頭痛は、頭部全体の重度の頭痛で、悪心、光過敏、音過敏を伴いやすい。精神症状や意識障害など、急性脳炎の神経症候が認められ、かつ脳波、髄液検査、神経画像検査などにより脳炎が確定される必要がある。ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction; PCR) 法によるウイルスの検出は特異的診断になる。

頭痛は脳炎経過中に出現し、感染の治療後、3ヵ月以内に消失する。診

断基準を表4に示した。

髄膜刺激や頭蓋内圧亢進は頭痛発生の主要な原因であるが、感染因子の有害な生成物に対する全身反応として頭痛が発生している可能性もある。頭痛は早期に生じ、脳炎の唯一の臨床症状となる場合があるが、逆に頭痛が目立たない脳炎もある。単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus; HSV)、アルボウイルス、流行性耳下腺炎が脳炎の原因としてよく知られているが、単純ヘルペス脳炎を除けば、原因ウイルスが同定されるのは半数以下である。近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎が注目

されている。グルタミン酸受容体に対する抗体が検出される例⁵⁾や、若年女性に好発し精神症状を主体とする比較的予後良好な脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJFNHE)⁶⁾では、奇形腫の関与が報告⁷⁾されている。

脳膿瘍による頭痛

脳膿瘍による頭痛は両側性、持続性の頭痛で、中等度から重度まで徐々に増悪することが多い。いきむと頭蓋