

表5 9.3 ヒト免疫不全ウイルス/後天性免疫不全症候群 (HIV/AIDS) による頭痛の診断基準 (ICHD-II) (文献1より引用)

- A. 頭痛はさまざまな発現様式、部位、強度を示し、かつCおよびDを満たす
 B. 神経画像検査、髄液検査、脳波または臨床検査所見のいずれか1つ以上により、HIV感染またはAIDS診断(あるいは両方)が確認され、かつ頭痛を引き起こす可能性がある。HIV/AIDSに関連した病態生理の存在が確認される
 C. 頭痛はHIV/AIDSに関連した病態と時期的に一致して出現する
 D. 頭痛は感染軽快後、3ヵ月以内に消失する

内圧が上昇し頭痛が悪化する。しばしば悪心を伴う。画像検査を実施すれば比較的容易に診断しうるが、高齢者では発熱や頭痛があまり目立たないことがあり、肺炎と脳梗塞の合併などと診断され、膿瘍の治療開始が遅れることがあり注意が必要である。

膿瘍による髄膜および動脈の直接的圧迫、刺激および頭蓋内圧亢進が頭痛の主たるメカニズムである。起炎菌は、連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、各種のバクテロイデス、エンテロバクターが一般的である。基礎疾患は、副鼻腔、耳、顎、歯、肺などの感染がある。

硬膜下膿瘍による頭痛

硬膜下膿瘍による頭痛は、脳膿瘍と異なり、片側性が多く、両側性であっても左右差がある。頭蓋の圧痛を伴う。そのほか、発熱、項部硬直などを伴う。CT、MRIなど画像検査により硬膜下膿瘍が確認されれば診断は容易である。硬膜下膿瘍は、副鼻腔炎、中耳炎に続発する場合が多く、また、細菌性髄膜炎の合併症として出現することもある。頭痛のメカニズムは、髄膜刺激、頭蓋内圧亢進および全身的な発熱への反応である。頭痛は膿瘍の治療成功後、3ヵ月以内に消失する。

全身性感染症による頭痛

インフルエンザのような全身性ウイルス感染症では随伴症状として頭痛が起こる。また、敗血症でも頭痛はよくみられる症状である。全身性感染症による頭痛は、頭部全体の痛みが、中等度から重度まで増悪することが多い。頭痛は全身性感染症の経過中に起こり、感染の改善後、72時間以内に消失する。髄膜炎または脳炎が全身性感染に伴っている場合の頭痛は「頭蓋内感染症による頭痛」と診断する。全身性感染が頭痛を引き起こすメカニズムは多様で、単に発熱を介したのではなく、病原体の直接作用も含まれる。感染症における頭痛は、発熱と同時に出現することが多いが発熱がない場合でも頭痛は生じることがある。病原体が脳幹の核に作用し、頭痛誘発物質が放出される可能性や、内毒素が誘導型一酸化窒素シンターゼ (nitric oxide synthase ; NOS) を活性化し、一酸化窒素 (nitric oxide ; NO) が産生される可能性が指摘されているが、詳細なメカニズムは今後研究されるべき課題である。

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

HIV/AIDSによる頭痛は今後、わが

国でも注意が必要な疾患である。頭痛はさまざまな発現様式、部位、強度を示しうる。HIV感染の症状としての頭痛は、鈍痛かつ両側性であるが、頭痛の発現部位や強度は、HIV/AIDS関連疾患に応じて異なる(表5)。

HIV感染中には無菌性髄膜炎による頭痛が主で、AIDS期には日和見感染、腫瘍に伴う二次性髄膜炎、脳炎による頭痛などがある。HIV/AIDSで最も一般的な頭蓋内感染はトキシプラズマ症およびクリプトコッカス性髄膜炎である。これらの特異的な併発感染による頭痛は、各々当該感染症による頭痛と診断する。

脳脊髄液リンパ球増加症候群 (HaNDL) による一過性の頭痛と神経学的欠損

1981年に「髄液細胞増多を伴う片頭痛症候群」として記載された症候群⁸⁾である。その後「一過性神経症状およびリンパ球増多症を伴う偽片頭痛 (pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis)」などの名称でも報告され^{8,9)}、ICHD-IIでは第7グループ、非血管性頭蓋内疾患による頭痛に分類されている(表6)。

元来一次性頭痛を有さないケースで、感覚障害などの神経学的な欠損症候と中等度～重度の頭痛発作が散発

- A. 数時間持続後に完全消失する中等度または重度の頭痛が反復性に起こり、かつCおよびDを満たす
- B. リンパ球優位(15個/ μ Lを超える)の髄液細胞増多があるが、神経画像検査、髄液培養、その他の原因検索検査が正常
- C. 頭痛発作は一過性神経学的欠損に伴うかまたはそのすぐ後にみられ、髄液細胞増多と時期的に一致して始まる
- D. 頭痛および神経学的欠損の発作が、3ヵ月未満にわたって起こる

表6 7.8 脳脊髄液リンパ球増加症候群(HaNDL)による一過性の頭痛と神経学的欠損の診断基準(ICHD-II)(文献1より引用)

する。頭痛発作の大半は数時間の持続である。神経学的欠損症状は、感覚症状(78%)、失語症(66%)、運動障害(56%)などが多い。片頭痛前兆で頻度の高い視覚症状は本症候群では18%と比較的少ない。髄液リンパ球増多症(10~760個/ μ L)と、髄液総蛋白増加(20~250mg/dL)を伴っており、半数以上で髄液初圧上昇(100~400mmH₂O)がある。ときに乳頭浮腫もみられる。通常の脳CTやMRIは正常で、微生物学的検査でも異常を認めない。鑑別診断には、家族性片麻痺

性片頭痛、神経ボレリア症、神経梅毒、神経プルセラ、マイコプラズマ、髄膜炎、肉芽腫性および腫瘍性クモ膜炎、脳炎、中枢神経系血管炎などを考慮する必要がある。これまでの報告例は予後良好であるが、再発例の報告もある。

結語

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。単に頭痛と

のみ記載するに留まらず、頭痛の部位や程度、性状、経過や随伴症状など頭痛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のである。多くのドクターが頭痛というありふれた症状にも注目し、興味をもって診療されることを望みたい。

文献

- 1) 国際頭痛分類 第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004; 31: 113-188.
- 2) 糸山泰人, 亀井 聡, 細矢光亮, 志賀裕正, 佐藤 滋, 石川晴美, ほか. 日本神経治療学会治療ガイドライン 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療学 2007; 24 (69): 71-132.
- 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheid WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-84.
- 4) Bohr V, Hansen B, Kjersem H, Rasmussen N, Johnsen N, Kristensen HS, et al. Sequelae from bacterial meningitis and their relation to the clinical condition during acute illness, based on 667 questionnaire returns. Part II of a three part series. J Infect 1983; 7: 102-10.
- 5) 高橋幸利, 山崎悦子. 自己抗体が関与する急性脳炎・脳症. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症. 医学のあゆみ 2007; 223: 271-5.
- 6) 亀井 聡. 感染症 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. Annual Review 神経 2006. 東京: 中外医学社: 2006. 113-8.
- 7) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007; 61: 25-36.
- 8) Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. Neurology 1981; 31: 1257-62.
- 9) 野村哲志, 瀧谷陽介, 土井浩二, 深田育代, 中野俊哉, 古和久典, ほか. Pseudomigraine with pleocytosisの1例. 臨床神経学 2002; 42: 954-8.
- 10) 田崎善昭, 斎藤佳雄, 坂井文彦. ベッドサイドにおける補助検査. ベッドサイドの神経の診かた改訂16版. 東京: 南山堂: 2004. p267-79.

IV. 救急・応急処置の実際 / A. 救急・応急処置を必要とする病態と処置法

けいれん

竹島多賀夫・佐久間研司・中島健二

■ 概 念

けいれん(痙攣, convulsion)またはけいれん発作(convulsive seizure)は、骨格筋の不随意的な発作的、連続的な収縮現象である。通常、脳内の病的な過剰放電によって発生したものをてんかん性けいれん(epileptic seizure)とする。

患者や家族が「けいれん」と称するものには、てんかん性けいれんの他、失神発作、チックや振戦などの不随運動、テタニー、shivering(発熱、寒さ、恐怖などによる震え)、偽性てんかん、ヒステリー発作なども含まれている(表1)。けいれん類似の病態も含めた鑑別診断、原因の検索、処置や治療が必要である。

■ けいれん重積(てんかん重積)・難治性けいれんの処置

発作中の脳酸素消費量は増加しており脳血流が相対的に不足する。したがって、脳の不可逆的なダメージを回避するために、けいれん発作をなるべく早く止める必要がある。

けいれん発作が30分以上持続する場合、あるいは、1回の発作から完全に回復するまでに次の発作が始まるような頻回のけいれんがけいれん重積である。これ以内の持続時間でも、けいれん発作が数回ある場合には難治性けいれんとして対処する。多くのけいれんは全般発作で強直発作、間代発作、あるいは強直・間代発作である。ときに部分運動発作として、上下肢の一部のけいれんがみられる。

けいれんが続いている患者には、気道、呼吸、循環を確認し異常があればその改善・蘇生処置を行う。まず気道と静脈ルートを確保する。十分な気道が得られない場合はエア・ウェイ使用や挿管を行う。ルート確保と同時に検査用の採血を30 mL程度採取する。低血糖が完全に否定できる

表1 けいれんおよび類似病態の鑑別

失神	迷走神経反射、不整脈、弁膜症、心不全、起立性低血圧
心因性反応	心因性非てんかん発作、過換気症候群、パニック発作
代謝異常	アルコール多飲、振戦せん妄(アルコール離脱症状)、低血糖、低酸素血症、薬物中毒、低Na血症、低Ca血症、低Mg血症
片頭痛	脳底型片頭痛、片麻痺性片頭痛
一過性脳虚血発作(TIA)	脳底動脈系TIA
睡眠障害	ナルコレプシー、カタプレキシー、良性睡眠ミオクローヌス
不随意運動	チック、非てんかん性ミオクローヌス、発作性舞蹈アトーシス
小児の特殊な状態	息とめ発作、腹部片頭痛、周期性嘔吐症、良性発作性めまい、夜驚、夢遊病

(赤岩ほか：成人病と生活習慣病 36：1169, 2006より改変)

状況でなければ、まず50%糖液を40~50 mL 静注投与する。低栄養状態、アルコール依存、ウェルニッケ脳症が否定できなければビタミンB₁を100 mg 静注する。投与前にビタミン測定用の採血をして保存しておくのが望ましい。てんかんで抗てんかん薬服薬中であれば、血中濃度測定用にも採血する。

抗けいれん薬として、即効性のジアゼパム(ホリゾン、セルシン)10 mg を静注する。1分間に2 mg の割合で投与する。あるいは、半量(5 mg)を1~2分で投与し、状態を観察、けいれんが止まっていなければ、残り半分を2~3分かけて投与してもよい。ジアゼパムの投与時には呼吸抑制

に注意する。十分なモニターが必要である。呼吸抑制が起こった場合は、アンビューバッグなどにより適切に呼吸を補助し、塩酸ドキサプラム(ドプラム)など呼吸促進薬を適宜投与する。呼吸抑制を恐れるあまり、ジアゼパムの投与速度が遅すぎると、抗けいれん効果が発揮されにくい。けいれんが止まらない場合、あるいは再発した場合は10分後に10mg追加投与する。必要があれば繰り返すが、1日合計100~150mgまでにとどめる。

ジアゼパムは半減期が約15分で、有効時間が短く、多くの患者で再発がみられるため、長時間有効なフェニトイン(アレビアチン)を点滴静注する。フェニトイン服薬中でなければ、1,000~1,200mgを30分程度(毎分50mg以下の速度)で点滴静注すると1時間後に至適血中濃度(20 μ g/mL)が得られる。再発の可能性がそれほど高くないと判断した場合は、より低用量でフェニトイン250mg(アレビアチン1A)の点滴静注で経過をみてもよい。フェニトイン投与時は特に血圧に注意が必要で、低下する場合には昇圧薬を併用する。酸素飽和度をモニターし、飽和度100%を維持できるように酸素を投与する。

これらの治療に反応しないけいれん重積患者は人工呼吸管理下で全身麻酔をかける。ベントバルビタール(ネンブタール)を3~5mg/kgを初期負荷量として投与し、1~5mg/kg/hrで持続点滴を行う。チオペンタール(ラボナール)やチアミラール(イソゾール)も用いられている。無効であれば、ミダゾラム(ドルミカム)初期負荷0.2mg/kg、維持量0.06~0.6mg/kg/hrを投与する。あるいはプロポフォール(ディプリバン)初期負荷1~2mg/kg、維持量2~4mg/kg/hrを投与する。ミダゾラム、プロポフォールは速効性があり、抗けいれん作用が強く、けいれん重積の治療に有用であり、汎用されているが、本邦ではけいれん、てんかんには認可されておらず、麻酔と集中治療における人工呼吸中の鎮静に対する適応が認められている。

その他、リドカイン(静注用キシロカイン)の持続点滴が有用なこともあり選択肢のひとつであ

表2 けいれん重積の処置手順の実用的な治療時間表(日本神経学会、てんかん治療ガイドライン2002)

0~5分:	てんかん重積状態の診断をする 酸素を投与する バイタルサインを測定する 静脈を確保する
6~9分:	低血糖の有無が不明の場合には、成人ではビタミンB ₁ 100mg静注した後に50%ブドウ糖50mL静注する
10~20分:	ジアゼパム0.2mg/kgを5mg/分の速度で静注する。5分経過しても発作が止まらない場合には、ジアゼパムを再度同量静注する
21~60分:	フェニトイン15~20mg/kgを成人では50mg/分より遅い速度で静注する。その間心電図と血圧をモニタリングする
60分~:	フェニトイン20mg/kgでてんかん重積状態が止まらない場合には、フェニトイン5mg/kgを追加投与し、それでも止まらない場合には、さらにフェニトイン5mg/kgを追加投与する てんかん重積状態が持続する場合は、フェノバルビタール20mg/kgを100mg/kgの速度で静注(本邦では皮下または筋注のみ)、必要に応じて人工呼吸器を使用する。 てんかん重積状態が持続する場合は、フェノバルビタールまたはベントバルビタールの麻酔量を使用し人工呼吸器を装着する

(http://www.neurology-jp.org/guideline/epilepsy/6_09.html)

る。また子癇に対しては硫酸マグネシウム(マグネゾール)が用いられることがある。

これらの治療は集中治療室で、全身管理と脳波モニターを行いながら実施する。

表2に、日本神経学会のてんかん治療ガイドラインの推奨手順を時間経過と共に示した。

■原因疾患、病態の検索のための問診・検査

上記の処置の実施と平行して、けいれんの原因の検索を進める。けいれん重積を起こす重篤な疾患のトップ10を表3に示した。けいれんの状態は強直性か間代性か、両者が順にみられたのか、けいれん発作の左右差、咽頭、喉頭のけいれんの有無、眼球の共同偏視などを観察する。発作が止まればToddの麻痺(てんかん発作後の一過性の運動麻痺)の有無をはじめ、運動・知覚に関する

神経学的検査を進める。

血液検査は至急で、血糖、電解質、血清Ca値、BUN、肝機能、アンモニアなどを測定する。前述のごとく一部をビタミンや抗てんかん薬血中濃度の検査用に保存しておくことも重要である。必要に応じて、脳波・脳画像検査を行う。けいれんおよび類似病態の鑑別として考慮すべき一覧を表1に示した。

■ けいれん患者の非発作時の診察

けいれんが起こったために受診したが、すでにけいれんは終息しておりほぼ正常にみえる場合、また、けいれん発作中の救急受診であってもけいれん発作を止めることに成功した後は、十分な問診と身体診察、神経所見を検索し正確な診断を行い、適切に治療方針を決定する必要がある。前述の緊急検査項目に加え、心電図、胸部X線検査も有用である。代謝異常が疑われる場合には甲状腺機能、副腎機能などの内分泌検査、ビタミンB群の測定、薬剤血中濃度の測定、急性中毒スクリーニング検査を実施する。中枢神経感染症が疑われる場合は腰椎穿刺により、髄液検査を実施する。必要に応じ各種培養検査やPCR検査に回す。腰椎穿刺の前に、脳CT、MRIあるいは眼底検査などにより、高度な頭蓋内圧亢進がないことを確認する。25歳以上の患者、特に高齢者では脳画像検査が重要である。病歴から診断が明瞭であれば必ずしも脳波検査は必要ないとされているが、病歴や診察所見から明確でない点があれば、脳波と脳画像検査を実施することが推奨される。成人のけいれんの診断の流れを図1に示した。

てんかんの診断には、発作に関する情報を患者本人ばかりでなく、家族や目撃者から収集することが重要である(表4)。てんかん発作型の分類はてんかん発作の国際分類(1981)に従って行い(表5)、てんかんおよびてんかん症候群の分類は、1989年のILAEの新しい国際分類(表6)に従う。

医師や医療従事者が患者の発作を目撃した場合には記憶が鮮明なうちに状況、情報を確認しなるべく詳細に記載しておくことが重要である。

てんかんと鑑別が必要な疾患は、急性症候性け

表3 けいれん重積、難治性けいれんの主要な原因疾患

1. 塞栓性脳梗塞後遺症
2. ウイルス性脳炎
3. Rasmussen 脳炎
4. 高血圧性脳症
5. 尿毒症性脳症
6. 電解質異常(低ナトリウム血症)を伴う脳症
7. 非ケトン性高浸透圧性昏睡
8. 抗てんかんの中断された特発性全般性てんかん患者
9. リビドーシス
10. 妊娠中毒症

(廣瀬源二郎：臨床医 30：741, 2004)

いれん、失神発作(主に血管迷走神経性失神)、偽性てんかん発作、片頭痛、一過性脳虚血発作、不随意運動、チック、夜驚症などがある。

突然発症の意識消失で救急受診する患者の約40%が血管迷走神経性失神で、てんかんは29%程度とされている。失神時の運動症状として、10秒以下のミオクローヌス、頭部回転、眼球の上方偏位や発声が起こることがある。

心因性非てんかん発作は偽性てんかん発作、ヒステリー性てんかん発作とも呼ばれ、てんかんの診断のついた患者にも起こりうる。

特発性全般てんかんが25歳以降に初めてみられることはまれである。部分発作はいかなる年齢群でも起こりうるが、その頻度が相対的に増加するのは60歳以降の患者で、その原因のほとんどは脳血管障害、脳腫瘍である。したがって25歳以降に発症したけいれん患者、特に60歳以降の患者には脳画像検査が必須であることは前述の通りである。

発作誘発因子としては、視覚刺激、薬物服用、睡眠不足および、低ナトリウム血症、低血糖や低カルシウム血症などの代謝性異常がある。てんかん発作はアルコール乱用と関連しており、特にアルコール禁断に関連することが多いとされている。てんかん発作を助長する薬物には、アミノフィリン、アミトリプチリン、抗コリン薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、クロロプロマジン、コカイン、インスリン、イソニアジド、塩酸メペリ

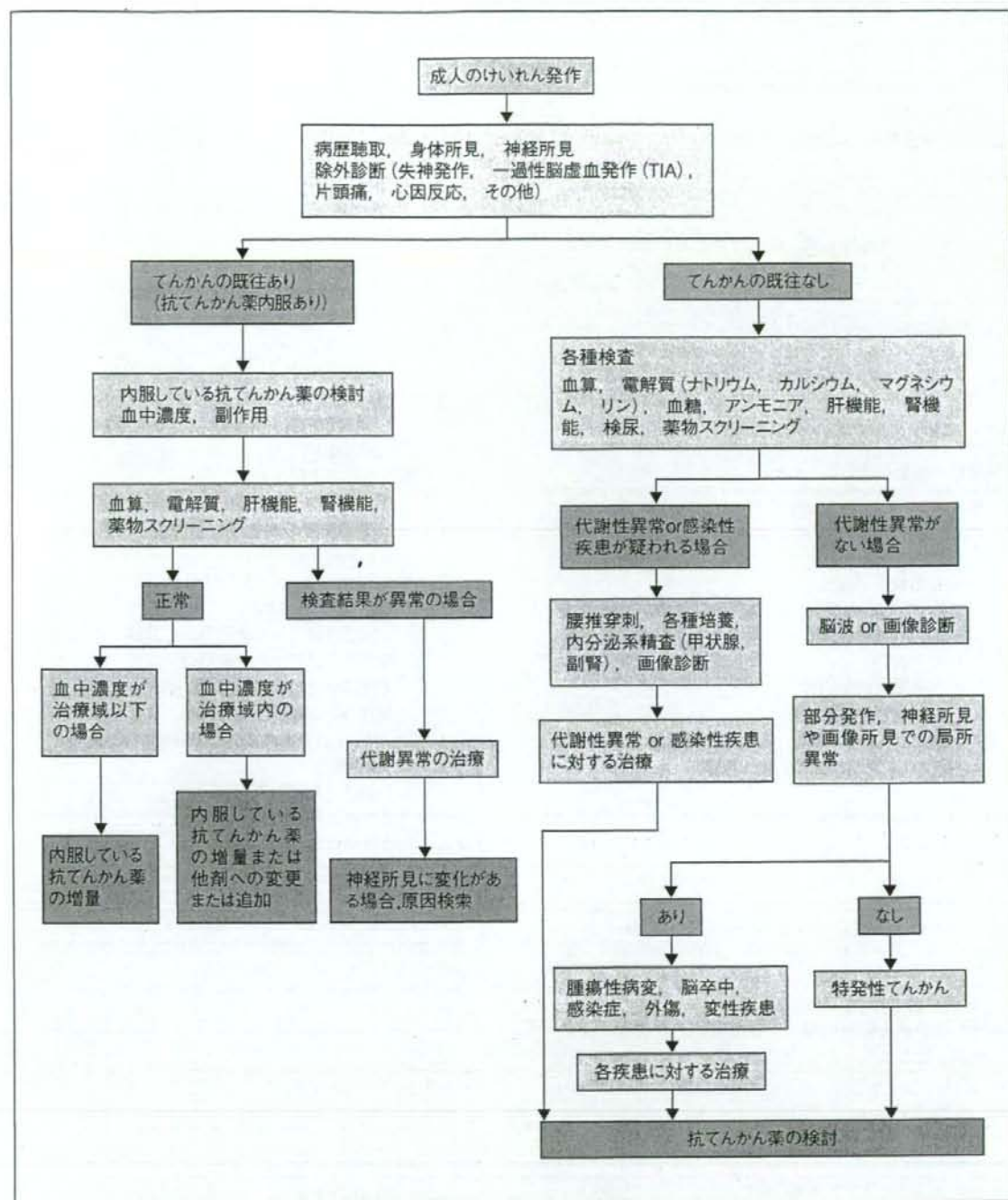


図1 けいれん患者の診断の流れ
(赤岩ほか: 成人病と生活習慣病 36: 1169, 2006 より改変)

ジン, ペニシリン, ペルフェナジン, プロクロルペラジンなどがあるので留意する必要がある。

■ 治療

治療はそれぞれの病態に応じて適切に選択する。二次性てんかんでは原因疾患の治療に加え、

表4 てんかんの診断手順と病歴聴取の留意事項(日本神経学会, てんかん治療ガイドライン 2002)

- 患者および発作目撃者から発作の情報を得る
- 発作の分類
- 次の事項を実際には考える
 - *発作型
 - *発症時の年齢(多くのてんかんは年齢依存性である)
 - *既往歴(周産期異常, 熱性けいれん, 頭部外傷など)
 - *家族歴
 - *誘発要因の有無(光過敏性など)
 - *脳波における全般性あるいは焦点性異常
 - *形態的病変があるか否かを画像で確認する
 - *代謝性異常の可能性
- てんかんおよびてんかん症候群の分類

病歴聴取の留意事項

- *患者からのてんかん発作の病歴には次の事項の詳細を含めるよう心がけるのがよい
- 発作の頻度
 - 発作の状況と誘因
 - 発作の前および発作中の症状(身体的, 精神的症候および意識障害)
 - 症状の持続
 - 発作に引き続く症状
 - 外傷, 咬舌, 尿失禁の有無
 - 複数回の発作のある患者では初発年齢
 - 発作および発作型の変化・推移
 - 最終発作
 - 発作と覚醒・睡眠との関係
- *発作目撃者からの発作に関する病歴には次の事項を含める
- 発作の頻度
 - 発作の前および発作中に観察された詳細(患者の反応, 手足の動き, 閉眼, 眼球偏位, 発声, 顔色, 呼吸および脈拍)
 - 発作後の行動, 状態の詳細
- *カルテの病歴記載に際しては診断にとり必要な次の事項を含むべきである
- 年齢
 - 性別
 - 既往歴, 特に頭部外傷や熱性けいれんの有無
 - 精神科疾患の既往
 - アルコール歴や麻薬歴の既往
 - 家族歴
 - 社会歴

てんかんの治療も行う。

初回発作の例に抗てんかん薬投与をただちに開始すべきか否かは論議があるが, 社会的事情, 再

表5 てんかん発作の国際分類(ILAE: 1981)

- 部分(焦点, 局所)発作
 - 単純部分発作(意識障害はない)
 - 運動徴候を有するもの
 - 体性感覚あるいは特殊感覚徴候をもつもの(単純幻覚, すなわちビリビリ感, ビカビカ感, プンブン感)
 - 自律神経症状あるいは徴候をもつもの(心窩部不快感, 顔面蒼白, 発汗, 紅潮, 立毛, 瞳孔散大を含む)
 - 精神症状をもつもの(高位大脳機能の障害)
 - 複雑部分発作(意識障害を伴う: ときに単純部分発作症状で始まりうる)
 - 単純部分発作で始まり, 意識障害がこれに続くもの
 - 単純部分発作で始まり, 意識障害がこれに続くもの
 - 自動症を伴うもの
 - 意識障害で始まるもの
 - 意識障害のみを伴うもの
 - 自動症を伴うもの
 - 部分発作から二次性全般発作に進展するもの(全般強直・間代性, 強直性, 間代性発作がありうる)
 - 単純部分発作から全般発作に進展するもの
 - 複雑部分発作から全般発作に進展するもの
 - 単純部分発作から複雑部分発作へさらに全般発作へと進展するもの
 - 全般発作(けいれん性あるいは非けいれん性)
 - 欠神発作
 - 非定型欠神発作
 - ミオクローニー発作
 - 間代性発作
 - 強直性発作
 - 強直性・間代性発作
 - 脱力発作(失立)
- 未分類てんかん発作(不十分か不完全なデータのため)

発の可能性, 副作用などを勘案し, 患者の希望にも配慮して決定する。治療薬は原則として第1選択薬として推奨されているものを単剤で開始し, 定期的に薬剤血中濃度を確認し経過を追う。全般発作は, バルプロ酸がエビデンスも豊富で第1選択薬とされている。副作用などによりバルプロ酸が使えないケースの第2選択薬は発作型, てんかん症候群により決定する。欠神発作にはエトスクシミドが推奨される。ミオクローヌス性発作, 脱力発作にはクロナゼパムが推奨できる。部分発作

表6 てんかんおよびてんかん症候群の新しい国際分類(ILAE:1989)と本邦における頻度

<p>1. 局在関連性(焦点性、局所性、部分性)てんかんおよびてんかん症候群</p> <p>1.1 特発性(年齢関連性に発症する)……0.4%</p> <ul style="list-style-type: none"> 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん 後頭部に突発波をもつ小児てんかん 原発性読書てんかん <p>1.2 症候性……49.5%</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児慢性進行性持続性部分てんかん 特異な発作誘発様式をもつてんかん 側頭葉てんかん 前頭葉てんかん 頭頂葉てんかん 後頭葉てんかん <p>1.3 潜因性(症候性であるが病因不明のもの)……0.4%</p>	<ul style="list-style-type: none"> Lennox-Gastaut症候群 ミオクローヌス性失立発作てんかん ミオクローヌス性欠神てんかん <p>2.3 症候性……10.3%</p> <p>2.3.1 非特異的病因</p> <ul style="list-style-type: none"> 早期ミオクローヌス脳症 suppression-burstを伴う早期乳児期てんかん性脳症 上記以外の症候性全般てんかん <p>2.3.2 特異的症候群</p>
<p>2. 全般てんかんおよびてんかん症候群</p> <p>2.1 特発性(年齢関連性に発症するもので年齢順に列挙)……25.2%</p> <ul style="list-style-type: none"> 良性家族性新生児けいれん 良性新生児けいれん 乳児期良性ミオクローヌス性てんかん 小児期欠神てんかん(ピクノレプシー) 若年性ミオクローヌス性てんかん(衝撃小発作) 覚醒時大発作てんかん 上記以外の特発性全般てんかん 特異な発作誘発様式をもつてんかん <p>2.2 潜因性あるいは症候性(年齢順に列挙)……6.2%</p> <ul style="list-style-type: none"> West症候群(infantile spasms, 電撃・點頭・礼拝けいれん) 	<p>3. 焦点性が全般性が決定できないてんかんおよびてんかん症候群……7.6%</p> <p>3.1 全般発作と焦点発作を併せ持つてんかん</p> <ul style="list-style-type: none"> 新生児発作 乳児期重症ミオクローヌス性てんかん 徐波睡眠中に持続性棘徐波を持つてんかん 獲得性てんかん性失語症(Landau-Kleffner症候群) 上記以外の未決定てんかん <p>3.2 全般あるいは焦点発作の明確な特徴を持たないてんかん</p> <p>4. 特殊症候群</p> <p>4.1 状況関連性発作(機会発作)</p> <ul style="list-style-type: none"> 熱性けいれん 孤発性発作あるいは孤発性てんかん重積 アルコール、薬物、子癇、非ケトン性高グリシン血症などの急性代謝性あるいは中毒性障害のある場合にのみ見られる発作

(各分類の頻度は、厚生省精神・神経疾患委託研究、難治てんかんの病態と治療に関する研究、平成3年度研究報告書より引用)

には、副作用と薬剤費のバランスからカルバマゼピンが第1選択薬として推奨されている。カルバマゼピンが使用できない場合にはバルプロ酸、フェニトインが用いられる。

未分類てんかん発作に治療を開始する必要がある場合には、25歳未満で発症したものはバルプロ酸、25歳以降発症ならカルバマゼピンを使用する。特発性全般てんかんは、25歳以降の患者ではまれであるので、25歳未満の発症は全般発

作として扱い、25歳以降で発症した分類不能の発作の場合には部分発作として治療するという考えに基づいている。

若年者では、就学、就労、自動車の運転など社会的な要因にも考慮が必要である。女性は妊娠中の発作による流産や抗てんかん薬の胎児への影響の問題があるので、抗てんかん薬の減量、中止、変更などについて情報を提供し患者の希望や意思を尊重しながら方針を決定すべきである。

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン (成人)

中嶋 秀人

〔要旨〕 単純ヘルペス脳炎は抗ウイルス薬の開発と普及にともなって治療可能な疾患として認識されるようになった。診断は臨床症状と画像検査や髄液検査の神経学的検査に加え、ウイルス学的検査、すなわち PCR 法による単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA の検出、HSV 抗体価上昇の 3 点が柱となるが、確定診断には最後のウイルス学的検査が必須である。単純ヘルペス脳炎の早期診断における PCR 法の重要性は広く認識されるようになったが、発症 24～48 時間以内と 2 週間以後には偽陰性のことが多く注意を要する。また、単純ヘルペス脳炎診断には感度の高い nested PCR, real time PCR が必要であり、外部検査施設でも高感度 real time PCR が行えるようになった。治療はアシクロビルが第一選択薬であり、診断「疑い例」段階での開始が推奨され、臨床的に単純ヘルペス脳炎を疑う場合には、治療を継続しながら PCR 法の再検、髄腔内 HSV 抗体産生を評価することが重要である。アシクロビル登場後、単純ヘルペス脳炎の致死率は大きく改善されたが、この指針の通りの治療を行っても死亡例はあり、また、救命できて高度後遺症を残すことも多い。診療ガイドライン発表後、急性期にアシクロビルと副腎皮質ステロイド薬の併用がアシクロビル単独使用に比べて臨床的に有用であることが報告された。副腎皮質ステロイド薬の併用は今後の重要な治療戦略の一つになると考えられる。

はじめに

単純ヘルペス脳炎 (HSE) は成人における散発性の急性ウイルス性脳炎のなかで最も頻度が高く、起因ウイルスが判明したウイルス性脳炎の約 60%、脳炎全体の中では約 20% をしめるとされる¹⁾。抗ウイルス薬が開発される以前では HSE は致死性の疾患であったが、抗ウイルス薬であるピタラビン、アシクロビルの登場後は HSE の死亡率と後遺症は著明に減少し、治療可能な疾患と認識されるようになった。また、MRI による画像診断の向上、さらに polymerase chain reaction (PCR) 法による単純ヘルペスウイルス (HSV) の DNA 検出によるウイルス学的診断技術の進歩により HSE がよりの確に診断できるようになった。しかし、抗ウイルス薬で治療されても後遺症が残ることが少

なく、診断と治療の遅れが高度の後遺症を招いて医療訴訟になることもあり、HSE に対する標準的な診断と治療のためのガイドライン作成が望まれていたが、本学会において 2005 年に単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインが発表され^{2,3)}、本学会ホームページにも掲載されている (<http://www.neuroinfection.jp/>)。本稿ではガイドラインに基づく診断基準と診療指針を述べるとともに、ガイドライン発表後の知見として副腎皮質ステロイド薬併用の有効性について概説する。

HSE の症状と徴候

HSE はどの年齢にも発症するが、50～60 歳に一つのピークが認められ、性差はなく、発症時期の季節性も認められない。また、成人の HSV-1 によ

るHSEでは皮膚・粘膜のHSV感染の先行は少なく関連性は明らかでないが、HSV-2による髄膜炎では性器ヘルペスを認めることがある。大部分のHSEは急性発症の様式をとり、時に亜急性の経過を示すが、再発、慢性発症を示す例もあり注意を要する。臨床症状では全身炎症症状として発熱、頭痛、倦怠感、上気道感染症状(咳、鼻汁など)が高頻度に認められる。神経所見として頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、Kernig徴候など髄膜刺激症候と急性意識障害が高頻度に認められる。意識障害の程度は覚醒度低下から高度意識障害、幻覚・妄想、錯乱など意識の変容と様々であり、また、亜急性の人格変化や見当識障害で発症するものも少なくないことを認識する必要がある。けいれんは46~72%と中~高頻度に、片麻痺や記憶障害など局在徴候は低~中頻度に認められ、ミオクローヌスなど不随意運動が見られることもある。臨床病型として側頭葉、辺縁系に病巣を示すものがHSEの最も代表的な病型である。従来の脳炎以外の神経系への侵襲として、髄膜炎、再発性髄膜炎(Mollaret髄膜炎)、脊髄炎⁴⁾があり、最近ではBell麻痺の主な原因ウイルスとしてHSVが判明した。HSEでは少数であるが再発例がある。また、PCR法による診断精度の向上により、完全回復するような軽症例、神経学的局在徴候がなく画像所見で異常を認められない非典型例も指摘されるようになり、重症度は軽くなる傾向にある。

HSEの診断基準

HSEの診断は発熱、頭痛、意識障害、痙攣など臨床症状、CTやMRIによる神経放射線検査、脳波、髄液検査を含む神経学的検査、さらに、PCR法によるHSV DNAの検出、HSV抗体価上昇を確認するためのウイルス学的検査の3項目によって行われ、臨床症状、神経学的検査によりHSEを疑う症例は「疑い例」とし、ウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。ウイルス学的検査のポイントとして、髄液を用いたPCR法でHSV-DNAが検出されることが最も重要である⁵⁾。ただし、陰性であっても診断を否定するものではなく、特に、治療開始後は陰性化する可能性が高いため、治療前の髄液の検査を行うことが望ましい。HSV抗体測定による検討では、髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇、あるいは髄腔内抗体産生を示唆する所見を確認することが重要である。また、髄液からのウイルス分離は稀であり診断価値は少ない。

PCR検査と抗体測定の注意点

PCR検査においては感度と測定時期に注意を要する。PCRの方法としてsingle PCR, nested PCR, リアルタイムPCRがあるが、髄液検体においてはsingle PCRでは感度が低くHSV DNAが検出されることが極めて少ないため、HSEの診断には感度の良いnested PCRが広く行われるようになってきた。リアルタイムPCRは定量PCRであり、現在はSRLなど外部検査施設でもHSV DNA定量法として採用されている。ウイルス量として100コピー/mlの検出感度を持ちHSEの診断に十分耐えうると考えられ^{6,7)}、また、定量法なので治療経過を追ってモニターできることが利点であり、予後判定にも活用できることが期待される。しかし、髄液PCRは保険適応に認められておらず⁸⁾、保険収載に働きかけて早急に適応承認を得ることが課題である。

PCRの測定時期の注意点として、抗ウイルス薬による治療開始後は陰性化する可能性が高く、発症2週間以後には陰性化することがほとんどであるが、発症24~48時間以内にも陰性頻度が増えることを知っておく必要がある^{8,9)}。HSE発症初期には、まだ脳内のHSV量が少なく腰椎穿刺にて採取された髄液中には反映されていないためと考えられ、このような場合は繰り返し検査することが必要である。

抗体検査には補体結合反応(CF)、中和反応(NT)、酵素抗体法(EIA)があるが、EIA法の測定感度はCF法、NT法の約200倍ある。成人では血清中にHSVに対する抗体を有していることが多いため、HSEの診断には髄液検体を用いること、さらに、回復期と急性期との比較において判定することが重要である。具体的にはCF、NTなど段階希釈法では2管以上の上昇を有意とするが、EIAでの吸光度測定結果の換算値での表示には慎重に判定する必要がある。また、髄腔内抗体産生を示唆する所見を確認することも診断に有用である。この場合は血清/髄液抗体比 ≤ 20 、あるいは、抗体価指数=髄液抗体/血清抗体 \div 髄液アルブミン/血清アルブミン ≥ 2 が指標となる。以上より髄液抗体価は急性期の診断には推奨されないといえるが、PCR検査も測定時期など問題により偽陰性になることあり、経過を追って抗体価を検討することはHSE診断に有用である。

HSE の治療指針

抗ウイルス薬は HSE の致死率を大きく改善させたが、救命率を上げ、後遺症を軽減するためには抗ヘルペスウイルス薬の早期投与、すなわち HSE「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始することが重要である。抗ウイルス薬の投与方法としては、アシクロビル 10mg/kg、1日3回、1回を1時間以上かけて点滴静注し、14日間を1クールとする。重症例では同意を得た上でアシクロビル 20mg/kg が使用を考慮し、遷延・再発例には1クール追加する。アシクロビル治療の不応例にはピダラビンの使用が勧められ、ピダラビン 15mg/kg、1日1回点滴静注、10～14日間行う。また、HSE が否定されれば、その段階で抗ウイルス療法を中止する。一般療法として気道の確保、栄養維持、二次感染の予防を行い、痙攣発作に対してはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインを投与し、痙攣重積出現時には呼吸管理下でミダゾラム、ベントバルビタールの投与を行う。また、脳浮腫に対してグリセロール、マンニトールを使用する。

副腎ステロイド薬併用の有効性

抗ウイルス薬が開発される以前では HSE の死亡率は 60～70% だったが、抗ウイルス薬、アシクロビルが使用されるようになり死亡率は 19～28% に減少した。しかし、死亡と高度後遺症を併せた転帰不良率は 33～55% あり、治療 6ヶ月時点での社会生活復帰率も 38～56% に止まるため、治療の工夫、あるいは新たな戦略が必要と考えられてきた^{10,11)}。ガイドライン作成前から HSE の治療における副腎皮質ステロイド薬の使用について論議されてきた。副腎皮質ステロイド薬は強力な抗脳浮腫作用を有するが、その免疫抑制効果による脳内の HSV 増殖と HSE の遷延を危惧する意見もあり、エビデンスがないことから 2005 年発表のガイドラインには副腎皮質ステロイド薬の使用に関する記載は盛り込まれなかったが、その後 HSE の予後影響因子についての解析結果が報告された¹²⁾。性別、年齢、アシクロビルの投与開始時期、意識障害の程度、髄液細胞数、髄液蛋白濃度、CT・MRI 病変の有無、脳波異常所見の有無、副腎皮質ステロイド薬併用の有無について多変量ロジスティック解析を行った結果、より若年で、意識障害がより軽度で、CT 病変が無いことに加え、副腎皮質ステロイド薬を併用した方が予後が良かったことが示された。副

腎皮質ステロイド薬はアシクロビルと同時に投与開始され、デキサメサゾン、またはプレドニンが使用された。初回投与量はプレドニゾロン換算で平均 64.8mg/日、投与期間は平均 13.6 日であった。副腎皮質ステロイド薬の投与方法については今後の検討を要するが、アシクロビル投与開始と同時にステロイドパルス療法や細菌性髄膜炎診療ガイドラインに示されたようにデキサメサゾン投与を行うことが良いと考えられる。

HSE 動物モデルを用いた検討では、副腎皮質ステロイド薬は脳内の HSV 増殖に対し影響を及ぼさず、二次的な病巣拡大を抑制することが示されている^{13,14)}。副腎皮質ステロイド薬の併用は抗浮腫作用だけでなく、抗炎症作用、すなわち炎症性サイトカイン産生抑制や二次的な自己免疫機序を抑制において意義があると考えられる。

鑑別疾患

辺縁系に病変を示す疾患の原因として、HSV 以外のヘルペスウイルス、エンテロウイルス、神経梅毒、非ヘルペス性辺縁系脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎、SLE (CNS ループス)、ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) などの報告があるが、画像上明らかな辺縁系の病変を示さない HSE 症例もあることから鑑別疾患は多岐にわたる。ガイドラインに沿って診断を進めることが大切である。

おわりに

HSE の診療指針として、臨床症状、髄液一般検査、画像所見から HSE が疑われれば、直ちにアシクロビル投与を開始し PCR、抗体検査を含めたウイルス学的検査を行って原因の同定を進めることが基本方針である¹⁵⁾。HSE と診断確定されれば 14 日間のアシクロビル投与を行い、臨床症状が改善して PCR にて HSV DNA も陰性化すればアシクロビルを中止し、HSV DNA 陽性が続くならアシクロビル投与を臨床症状の改善、または HSV DNA 陰性化するまで継続する。HSV DNA 陰性の場合、HSE 以外の疾患が確定されればアシクロビルを中止して良いが、HSV DNA 陰性でも臨床的に HSE が疑われる場合にはアシクロビル治療を継続しながら PCR の再検、髄腔内 HSV 抗体産生を評価することが重要である。

文 献

- 1) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Int Med* 39: 894-900, 2000.
- 2) 日本神経感染症学会: ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection* 10: 78-87, 2005
- 3) 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 - (日本神経感染症学会編). 中山書店, 東京. 2006.
- 4) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al: Herpes simplex virus myelitis: clinical manifestations and diagnosis by the polymerase chain reaction method. *Eur Neurol* 39: 163-167, 1998.
- 5) Tyler KL: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 11 Suppl 2: 57A-64A, 2004.
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al: Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. *Microbiol Immunol* 48: 411-415, 2004.
- 7) 中嶋秀人, 青木美貴, 中川俊正, ほか: LightCycler PCR を用いた髄液中の単純ヘルペスウイルス 1 型 / 2 型 DNA の迅速検出と型判別. *神経内科* 58: 507-509, 2003.
- 8) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al: Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Int Med* 43: 796-801, 2004.
- 9) Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al: Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 34: 1154-1157, 2002.
- 10) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314: 144-149, 1986.
- 11) Skoldénberg B, Forsgren M, Alestig K, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2(8405): 707-711, 1984.
- 12) 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: 1544-1159, 2005.
- 13) 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* 6: 25-32, 2000.
- 14) 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* 9: 118-25, 2003.
- 15) Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al: The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 339-345, 1996.



単純ヘルペス脳炎の後遺症* —記憶障害の検討—

田宮 愛¹⁾ 深浦 順一¹⁾ 田中 薫²⁾
庄司 紘史³⁾ 宇都宮 英綱⁴⁾

Key Words : herpes simplex encephalitis, sequelae, amnesia

はじめに

単純ヘルペス脳炎(ヘルペス脳炎)は、抗ウイルス薬の導入後、予後良好な疾患へと変貌したが、記憶障害などの後遺症で悩む患者は少なくない。われわれは、ヘルペス脳炎の後遺症として記憶障害を呈した5症例の神経心理学的評価を行い、1990年代初めの症例報告などと比較検討した。画像所見と併せ報告する。

対象と方法

対象は、表1の男性1例、女性4例の5症例で、すべて右手利き、年齢は26~72歳で、平均56.6歳であった。評価を行ったのは、症例1は発症3カ月時と2年3カ月時、症例2は4カ月時と1年2カ月時、症例3,4,5は発症から6年9カ月、6年10カ月、約11年が経過した時点であった。症例1は1年8カ月から2年3カ月の間、言語療法による記憶のリハビリテーションを実施している。

現病歴はいずれも発熱、意識障害、髄膜刺激症候で発症し、急性期における髄液PCR陽性、あるいはherpes simplex virus (HSV)抗体価の有意な上昇をもってヘルペス脳炎と診断され加療、数カ月後に自宅退院となっている。本人や家族がより円滑な社会復帰や在宅療養を求めて当院外来を受診し、インフォームドコンセントを得て後方的に、記憶を中心とした神経心理学的検査と画像検査を実施した。神経心理学的検査の評価実施回数は各1回、所要時間は約40~60分であった。

1. 記憶の評価

記憶の評価には国立リハビリテーションセンター版記憶検査より抜粋した見当識評価、WAIS-Rの数唱、三宅式記憶力検査、Rey-Osterriethの複雑図形検査、自伝的記憶検査、展望記憶課題を実施した。

見当識評価は、人物、場所、時間に関する見当識を質問するもので、10点満点中9点以下のものを障害ありとした。即時記憶評価はWAIS-R

* A study of memory impairment as sequelae of herpes simplex encephalitis. (Accepted September 25, 2008).

¹⁾ Ai TAMIYA, Junichi FUKAURA & ²⁾ Hiroshi SHOJI, M.D.: 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部言語聴覚学科, ³⁾ 福岡リハビリテーション学部(☎831-8501 福岡県大川市榎津137-1); Department of Speech, Language and Hearing Sciences, ³⁾ Fukuoka School of Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, Okawa, Fukuoka 831-8501, Japan.

²⁾ Kaoru TANAKA, M.D.: 高邦会高木病院神経内科; Department of Neurology, Kouhoukai Takagi Hospital, Okawa, Fukuoka, Japan.

⁴⁾ Hidetsuna UTSUNOMIYA, M.D.: 柳川リハビリテーション病院放射線診断科; Department of Radiology, Yanagawa Rehabilitation Hospital, Yanagawa, Fukuoka, Japan.

表 1 5 症例のプロフィール

症例	年齢*()内発症時の年齢 性別/利き手	発症	評価時の発症から の経過年数
1	52(50)女性/右	2006年12月	3カ月, 2年3カ月
2	70(69)男性/右	2007年3月	4カ月, 1年2カ月
3	63(58)女性/右	2000年11月	6年9カ月
4	72(65)女性/右	2000年10月	6年10カ月
5	26(14)女性/右	1996年頃	約11年

の数唱で行い、数唱は5桁未満を障害ありと判定した。言語性の近時記憶評価は三宅式記憶力検査を、非言語性の近時記憶評価はRey-Osterriethの複雑図形検査で判定した。三宅式記憶力検査では、有関係語対と無関係語対それぞれの3回目の再生数が、有関係語対は8点以上のものを障害なし、無関係語対は3点以上のものを障害なしと判定した。Rey-Osterriethの複雑図形検査は、模写課題と30分後の再生課題を実施し、再生課題と模写課題の点数の差が4点未満のものを障害なしとした。自伝的記憶検査は、個人の生活史を児童期、成人前期、最近の情報の3期の質問項目に答えてもらった。展望記憶課題は、検者が評価の冒頭で箱のなかに1通の手紙を入れてみせ、終了が告げられたらそれを検者に渡してもらうもので、終了時に自発的に実施できた場合を障害なしと判定した。

2. その他の神経心理学的評価と日常生活の自立度

知的機能の評価として、レーブン色彩マトリシス検査を施行した。その他、作話、性格変化、脱抑制、病識の有無などについては診察所見に加え家族などから聴取した。日常生活の自立度はBarthel Index(BI)を用いて評価した。BIは食事や整容など10項目から構成され、100点満点で評価される。嗅覚・味覚障害については、患者からの自覚的な訴えを聴取し、前者はアルコール綿で、後者は砂糖と塩を用いて判定した。

3. 神経放射線学的評価

症例1~4では、MRI所見T1, T2強調像, FLAIR像の水平断を中心に、症例5はCT像で評価した。画像所見の撮影時期は、症例1は発症後2年、症例2は4カ月、症例3は6年、症例4は4カ月、症例5は約7年であった。

結果

1. 神経心理学的検査結果

5症例の神経心理検査などのまとめを表2に示す。

症例1：発症3カ月時は時間に関する見当識障害があった。近時記憶、展望記憶についての詳細は不明であるが、遠隔記憶は時間的勾配を伴う数年における逆行性健忘を認めた。日常会話は1頭により可能であるが、健忘失語があり、呼称において軽度の喚語困難がみられ、漢字の失書があった。作話・意味記憶障害は認められない。記憶のリハビリテーションは反復訓練による機能訓練やメモやスケジュール帳による代償訓練を実施し、2年3カ月が経過した時点の評価では、見当識障害はなく、言語性および非言語性の近時記憶障害が著明で、逆行性健忘は時間的勾配を伴わない発症前2カ月間と軽減した。

症例2：発症4カ月時は非言語性の近時記憶障害を呈していた。髄液検査でおしゃべりをやめず、検査後の安静が取れないなど脱抑制がみられ、病識の欠如があった。発症後1年2カ月時点の再評価では言語性・非言語性ともに近時記憶障害があった。記憶障害に対する病識は改善した。

症例3：即時記憶は4桁と不良であった。三宅式記憶力検査では、無関係対の正答はなく、ほとんど無反応であった。また、性格変化、易疲労性、病識の欠如がみられた。

症例4：時間と場所の失見当がみられた。近時記憶は言語性、非言語性ともに著しく低下しており、検査途中から、とくに考えることもなく「わかりません」と答えることが多かった。また、病識の欠如を認めた。

表2 神経心理学的検査等の結果

	症例1		症例2		症例3	症例4	症例5
	3カ月時	2年3カ月時	4カ月時	1年2カ月時	6年10カ月時	6年9カ月時	約11年時
・見当識	+	-	+	-	-	+	+
・即時記憶	-	-	-	-	+	-	-
・三宅式記銘力検査							
・近時記憶 (有関係語対/無関係語対)	不明	+/-	-/-	-/+	+/+	+/+	+/-
・Reyの複雑図形検査	不明	+	+	+	+	+	+
・遠隔記憶	+	+	-	-	-	不明	不明
・展望記憶	不明	-	-	-	+	+	+
・作話	-	-	-	-	-	-	-
・意味記憶	-	-	-	-	-	-	±
・病識欠如	-	-	+	-	+	+	-
・性格変化	-	-	-	-	+	-	-
・脱抑制	-	-	+	+	-	-	+
・知的機能	-	-	-	-	-	±	+
・Barthel Index	100	100	100	100	100	100	100
・その他	健忘失語	健忘失語	-	-	-	-	けいれん発作
・嗅覚/味覚障害	+/+	+/+	-/-	-/-	+/+	-/-	+/-

* +は障害あり, -は障害なし, ±は疑いを示す。

症例5:三宅式記銘力検査では,有関係語対,無関係語対の記憶量はほぼ同等で,同じ誤りを繰り返す傾向があった。また,検査に用られた「真綿」や「号外」の語の意味がわからないと話すことがあり,意味記憶障害が疑われた。また,退行性や固執傾向,思考の柔軟性の欠如がみられた。

以上をまとめると,いずれの症例でも前向性健忘を認め,著明な近時記憶障害が認められた。5例中4例では,即時記憶は保たれ,1症例で逆行性健忘が認められた。見当識障害は5症例中4例でみられたが,うち2症例は急性期の離脱とともに改善した。また,他の随伴症候として,4例においては病識の欠如や性格変化などの前頭葉症状,3例で嗅覚・味覚障害,1例ではけいれん発作を認めた。

知的機能は比較的保たれており,日常生活の自立度BIは5症例とも100点満点の100点で全自立であった。

2. 画像検査結果

画像所見での病変分布を図1に示す。MRI病変は,症例1において,左側頭葉;上側頭回,扁桃体,海馬体,海馬傍回,前頭葉;直回,眼窩回,帯状回,右側で扁桃体,海馬傍回,直回,眼窩回に分布,症例2では,右側の上・中・下

側頭回,扁桃体,海馬体,海馬傍回,直回,症例3においては,右優位に上・中側頭回,扁桃体,海馬体,海馬傍回,眼窩回に認めた(図2)。症例4,5を含め,ほぼ共通して一側優位の側頭回,扁桃体,海馬体,海馬傍回,直回,眼窩回に病変を認めた。この他,島回にもみられた。症例1,3では,左優位,症例2,4,5において右優位の所見を示していた。

考 察

純粋健忘症候群は病変部位と症状により,内側側頭葉性健忘,間脳性健忘,前脳基底部健忘に分類される¹⁾が,今回の5症例は,海馬体を含む側頭葉内側面を主病変とし,顕著な前向性健忘,即時記憶の保存,知的機能の保存,作話は伴わないといった症状から内側側頭葉性健忘に該当する。通常,内側側頭葉健忘では前述した特徴のほか,時間的勾配を伴う逆行性健忘があるといわれる¹⁾が,逆行性健忘を呈したのは5症例中1例(症例1)で,この症例の慢性期においては発症前2カ月間という短期間であった。石原らの報告では,2カ月後の慢性期に逆行性健忘を呈したのは3症例中1例で,時間的勾配は伴わないものであった²⁾。これらのことから,ヘルペス脳炎における逆行性健忘は,慢性期には質

	症例1		症例2		症例3		症例4		症例5	
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左
前直回										
眼窩回										
帯状回										
側扁桃体										
側頭葉										
海馬体										
海馬傍回										
辺上側頭回										
縁中側頭回										
系下側頭回										
頭頂葉										
後頭葉										
島回										

図1 画像所見に基づく病変分布

■ は明らかな病変を示す, □ は疑わしい部位.

的に変化する可能性がある。また、ヘルペス脳炎後の逆行性健忘は右側頭葉病変で強く障害されるという報告があるが³⁾、今回評価した同部位に病巣をもつ2症例(症例2,5)では逆行性健忘は認めなかった。

5症例中すべての症例でみられた著明な前向性健忘は、海馬体、海馬傍回を含む側頭葉内側の所見に対応していると考えられる。健忘には様式特異性が認められることがあり、側頭葉内側面で左側に病変がある場合は言語性記憶障害が、右側病変の場合は視覚性記憶障害がみられやすいとされる⁴⁾⁵⁾。今回の5症例においては、右に主病変を認めた症例は3例、左が2例で、近時記憶課題の言語性、非言語性に明らかな差は認

められなかった。

また、健忘以外の症状として、脱抑制など前頭葉症状を呈していた。先に述べた石原らの報告でも脱抑制的言動を認めた症例が多かった。Kapurら⁶⁾の報告でも、扁桃体—前頭葉経路を重視した情動異常や脱抑制的言動などの症状が強調されており、これらの症状は病巣が直回、眼窩回などの前頭葉に及んでいるためと考えられる。

ヘルペス脳炎は以前、側頭葉から前頭葉にかけて両側性損傷が生じ、救命しえた場合にしばしば重篤な記憶障害などが残存することが多かった⁷⁾。しかし近年、抗ウイルス薬による早期治療により、病巣範囲が以前ほど広くなり一側優位の比較的小さい損傷例が増えてきている⁸⁾。1990年代初めの古賀ら⁹⁾の報告では、その多くが重度の近時記憶障害、10年以上の逆行性健忘を伴い、3例では作話が認められている。1994年Kapurら⁶⁾が報告した10例では、60%で重度の健忘を認め、両側性病変と相関を認めている。

Caparros-Lefevreら¹⁰⁾の報告による11例の2年に及ぶ検討では、6例でエピソード記憶、意味記憶の障害、言語性・視覚性両者の障害例が強調されている。これら1990年代初期の症例群では重度の前向性健忘に逆行性健忘や作話を伴っているのに対し、今回の症例群では、検索方法・時期の差があるものの軽症化していることがうかがえる。

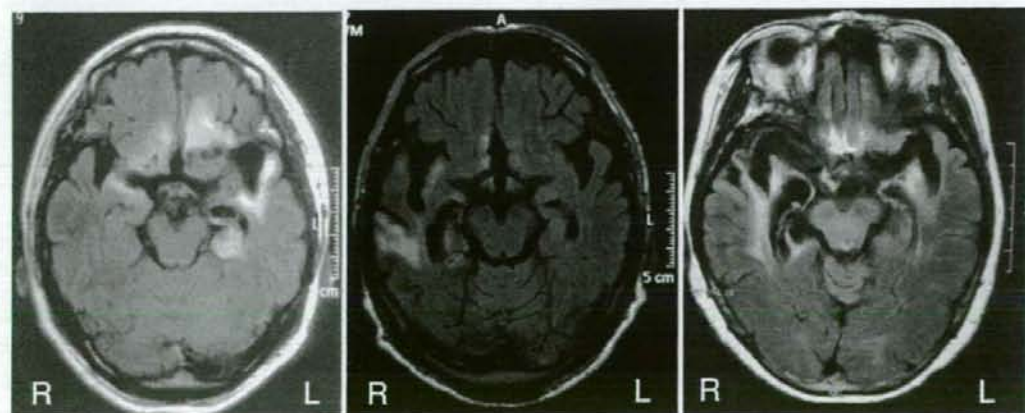


図2 MRI FLAIR所見(左から症例1~3)

側頭回、扁桃体、海馬体、海馬傍回、直回、眼窩回における高信号病変、下角の拡大などの萎縮性を伴う、症例1は左優位、症例2,3では右優位。

まとめ

5症例のヘルペス脳炎の後遺症としての記憶障害を中心に検討した。前向き健忘を認め著明な近時記憶障害を呈していた。知的機能、即時記憶は比較的保たれ、1症例で逆行性健忘が認められた。他の随伴症候として、病識の欠如や性格変化などの前頭葉症状、嗅覚・味覚障害、けいれん発作を認めた。画像所見では、一側優位の海馬体を中心とする側頭葉・辺縁系と、直回、眼窩回などの前頭葉に病巣を認めた。1990年代初めの生存例の後遺症と比較し軽症化していると思われるが、リハビリなどによる社会復帰への支援が必要であろう。

文 献

- 1) 山鳥 重. 記憶の神経心理学. 第1版. 東京: 医学書院; 2002. p. 46-56.
- 2) 石原健司, 河村 満, 利 栄治, ほか. 単純ヘルペス脳炎における健忘の検討. 脳と神経 2000; 52: 979-83.
- 3) Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Amnesia caused by herpes simplex encephalitis, infarctions in basal forebrain, and anoxia/ischemia. In: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of neuropsychology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. vol 2. p. 85-110.
- 4) Cutting J. Patterns of performance in amnesic subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 278-82.
- 5) Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1984; 15: 64-7.
- 6) 庄司 紘史. 単純ヘルペス脳炎の臨床像. 神経内科 1982; 17: 95-7.
- 7) 石合純夫. 記憶障害・痴呆. 高次脳機能障害学, 第1版. 東京: 医歯薬出版; 2003. p. 159-201.
- 8) 古賀正哉. 単純ヘルペス脳炎の臨床的研究. 久留米医学会誌 1994; 57: 1061-71.
- 9) Kapur N, Barker S, Burrows EH, et al. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1334-42.
- 10) Caparros-Lefebvre D, Girard-Buttaz I, Reboul S, et al. Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex virus encephalitis suggest involvement of the amygdalo-frontal pathways. *J Neurol* 1996; 243: 248-56.

<Abstract>

A study of memory impairment as sequelae of herpes simplex encephalitis.

by

Ai TAMIYA, Junichi FUKAURA,

*Hiroshi SHOJI, M.D., **Kaoru TANAKA, M.D. &

***Hidetsuna UTSUNOMIYA, M.D.

from

Department of Speech, Language and Hearing

Sciences, *Fukuoka School of Rehabilitation

Sciences, International University of Health

and Welfare, Okawa, Fukuoka 831-8501, Japan,

and **Department of Neurology, Kouhoukai Takagi

Hospital, Okawa, Fukuoka, Japan and

***Department of Radiology, Yanagawa Rehabilitation

Hospital, Yanagawa, Fukuoka, Japan.

We report a retrospective study of memory impairment as sequelae of herpes simplex encephalitis (HSE) in 5 patients whose diagnosis was based on positive PCR findings of herpes simplex virus (HSV) in cerebrospinal fluid, or on significant serologic changes to HSV. Neuropsychological tests such as digit span, Miyake's word-retrieval test, Rey-Osterrieth, and others were conducted 3 months to 2 years after onset in 2 patients, 6 months in 2, and 11 years in one patient. In all 5 patients, anterograde amnesia was prominent with intelligence and immediate memory intact. Retrograde amnesia over several years was observed in one patient. Personality change, irritability, hyposmia, and ageusia were also observed. MRI revealed commonly abnormal signal lesions unilaterally in the hippocampus, amygdala, temporal gyrus, rectal gyrus, orbital gyrus, and insula.

Our results suggested that more recent cases of memory impairment sequelae were milder than those in previous reports of HSE from the 1990s. Rehabilitation therapy should be considered applicable to patients such as ours to facilitate their return to normal social life.

特集 脳幹脳炎

日本脳炎における脳幹障害*

● 田中 薫** / 庄司紘史***

Key Words : Japanese encephalitis, brainstem lesions, parkinsonism

緒言

1980年以降, 本邦における日本脳炎(Japanese encephalitis: JE)の発生は年間数例にとどまっているが, 毎年夏から秋にかけて日本脳炎ウイルス保有蚊・ブタの発生が西日本を中心に報告されており, 日本脳炎ウイルスに対する免疫がないか低下した人にとっては, 依然として脅威であることを示している¹⁾, さらには, 地球温暖化とともに, 蚊の生息地の北上化が予想され, JEの再流行, 同じフラビウイルス属によるデング熱やウエストナイル脳炎の日本での流行にも注意が必要である. 本稿では, JEの脳幹障害に注目してみたい. ウエストナイル脳炎についても言及する.

JEの臨床病理

コガタアカイエカに刺されることにより皮膚より侵入したウイルスがいったん近くの組織やリンパ節に感染を起こした後, 血行性に中枢に到達する. 病理学的に日本脳炎の好発部位は大脳皮質, 視床, 脳幹, 脊髄などとされ, 組織学的には細胞浸潤, グリア結節, 軟化巣などを特徴とする²⁾.

免疫組織学的検索による日本脳炎ウイルス抗原は海馬, 側頭葉, 視床, 中脳, 延髄などに分布し, 病変の主座は視床, 黒質とされる. 画像所見における頭部MRIでは, 視床, 基底核, 中脳(黒質), 海馬病変を基本とする³⁾⁴⁾(図1). インドの報告でも, 視床, 基底核, 中脳, 橋, 大脳皮質病変が報告⁵⁾され, 通常は両側性で, かつ散在性である点は血行性侵入を支持する所見であろう.

脳幹障害と関連して, Kusuharaら⁶⁾は, JE 11例における亜急性期の髄液中homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA)の低下を報告したが, 2例ではパーキンソニズムを示していた. 以後, MRI上黒質に限局した病変を示し, 典型的なParkinson症候を呈した症例群が記載されている⁷⁾. Ogataら⁸⁾⁹⁾は, 日本脳炎ウイルスJaGAR-01株を用いてラットでの黒質緻密層の神経細胞の脱落を認め, Parkinson病のモデル作成に成功し, 脳炎後のパーキンソニズムへのMAO阻害薬-isatinの有用性を示唆している.

JEの脳幹症状

1. 急性期

前駆症状には, 発熱, 頭痛, 消化器症状, 全身倦怠感などがみられる. 急性期の神経学的所見は, 発熱, 意識障害, 頭痛・項部硬直などの髄膜刺激症状のためmaskされがちであるが, 片

* Japanese encephalitis and brainstem lesions.

** Kaoru TANAKA, M.D.: 高邦会高木病院神経内科[〒831-0016 福岡県大川市酒見141-11]; Neurology Division, Kouhoukai Takagi Hospital, Okawa, Fukuoka 831-0016, Japan.

*** Hiroshi SHOJI, M.D.: 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部; School of Fukuoka Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, Okawa, Fukuoka, Japan.



図1 日本脳炎のMRI T2強調画像(69歳女性例)
急性期における中脳・黒質病変(矢印)を認める。

麻痺, 四肢麻痺, 仮面様顔貌, 固縮, 振戦, 不随意運動などの錐体路・錐体外路症候が記載されている。これらの錐体外路症候は, 黒質・線条体ドーパミンニューロンの障害に起因し脳幹症状とみなし得ると考えられる。Shojiら³⁾の報告では13例中2例において眼球回転発作, トリスマス, 口蓋ミオクローヌスの記載がある。Kalitaら¹⁰⁾は, 小児30例と成人37例の比較では, 神経症状のなかでけいれん発作, 異常行動, 脊髄前角細胞障害, パーキンソニズムなどはほぼ同率であったが, ジストニアは小児例で頻度が高いと述べている(表1)。MRI検査では, 中脳病変は小児45.8%, 成人28.1%にみられている。橋病変は小児8.3%, 成人で9.3%の頻度で記載されているが, 必ずしも脳神経症状とは対応していない。Pradhanら¹¹⁾は, JE52例のなかで病変が黒質に限局した5例で急性期離脱後に典型的なパーキンソニズム呈した症例を報告しているが, 振戦, 固縮, 寡動, 姿勢障害は1年後には改善を示した。JEでの片麻痺などの錐体路症候は, 脳幹・視床・基底核などの散在性病変によるものと推定される。

アジア地区での多くの報告は小児例が中心で, 初期症状は意識障害, けいれんを主体としている。ネパールの小児例の検討¹²⁾では, 2000年の1

表1 日本脳炎の神経症状

	小児 30例	成人 37例
痙攣発作	56.7%	62.2%
異常行動	16.7%	18.9%
神経局所脱落症状	63.3%	54.1%
脊髄前角神経細胞障害	56.7%	67.6%
運動障害	83.3%	70.3%
Parkinson症候群	70.0%	59.5%
ジストニア	66.7%	18.9%

(Kalitaらの報告¹⁰⁾より一部改変)

年間117例の脳炎患者のなかで58例がJE患者であった。発熱, 意識障害, けいれん発作などの神経症状を呈し, 退院時50%の患者には後遺症が残り, 8.3%の死亡率を示していた。ベトナムの小児例¹³⁾においては, 1994年から3年間で中枢神経系感染症555例のうち144例(26%)がJEを発症しており, けいれん発作と脳圧亢進・脳ヘルニアを呈していた。17例(12%)が死亡し, 33例(23%)に高度の後遺症が残っている。Kalitaら¹⁰⁾の報告では, 死亡率は小児0例(0%)に対して成人は6例(18.9%)と成人の死亡率は高かったが, 6か月後の生存者の転帰は小児よりも成人の方が良好であった。

2. JEの後遺症

主なJE後遺症として, 認知症, パーキンソニズム, 片麻痺, 四肢麻痺などが報告されている¹⁴⁾。園田ら¹⁵⁾の記載した46歳男性例においては, 左優位の大脳皮質, 視床, 基底核, 中脳, 海馬病変を呈し, 発症5年後も高度認知症, 失語, 常同行為, 四肢麻痺などが残存していた(図2-a, b)。

最近のJE報告例では, 2002年中国地区(岡山)発症のOnoら¹⁶⁾の58歳女性例でも亜急性期に保続・常同行為がみられた。Furiyaら¹⁷⁾は, 視床・視床下部・基底核・脳幹病変を呈したJE後遺症として反復性の高体温を報告している。楠元ら¹⁸⁾は, 視床・基底核など広範なMRI病変を示し睡眠時無呼吸症候群を報告し, Hamanoら¹⁹⁾は喉頭のジストニア症例を, Chaungら²⁰⁾は輪状咽頭筋の異常収縮による嚥下障害例を記載している。Monnetら²¹⁾は, 東南アジア旅行から帰国後のJE例において行動異常, 強迫神経症などの精神障害の残存する症例を報告している。JEでは, 脳幹を含む

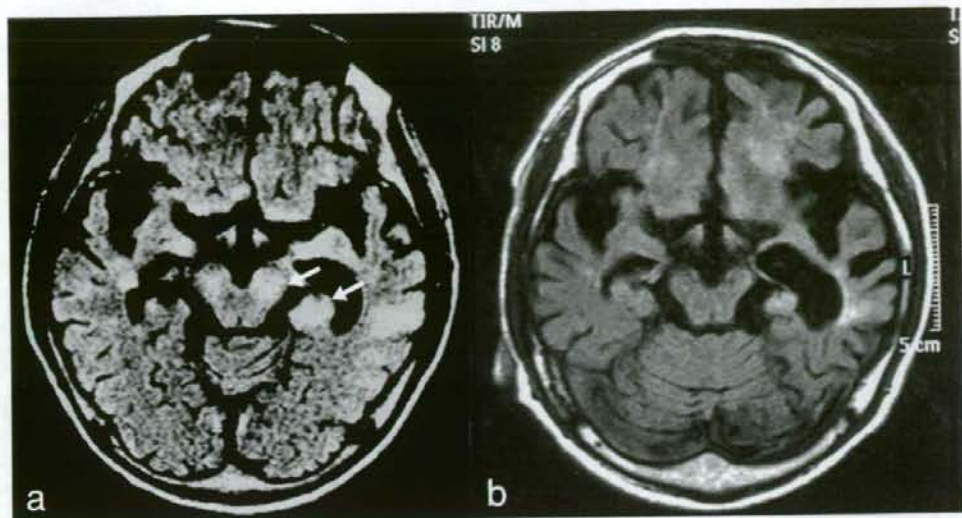


図2 日本脳炎のMRI FLAIR画像(46歳男性例)

a: 発症6カ月後の病変。b: 発症5年後の病変。発症6カ月後では中脳黒質・側頭葉にFLAIR高信号病変(矢印)を認める。

視床、基底核、大脳皮質の障害による多彩な後遺症がみられる。

ウエストナイル脳炎における脳幹障害

ウエストナイルウイルスはアフリカ、ヨーロッパ、中東、中央アジア、西アジア、オーストラリアなど広い地域に分布しており、1999年夏季にはニューヨーク市で確認され、以後、米国各地に拡大している。日本にウエストナイルウイルスが侵入していることを示す報告はまだないが、2005年には米国から帰国した男性に輸入症例が初めて確認されており、今後とも監視が必要である。

1. 急性期所見

ウエストナイルウイルスは日本脳炎ウイルスと同じくフラビウイルスに属するウイルスである。臨床的には不顕性感染で終わる例が多いが、発症すると急激な発熱を呈し、頭痛、めまい、発疹、リンパ節腫大などを呈する。中枢神経系症状を発症した場合には髄膜炎、脳炎、急性弛緩性麻痺の三つの病態に分かれる。臨床症状では、激しい頭痛、高熱、筋力低下、意識障害、振戦、ミオクロームス、パーキンソニズム、けいれん、そして、ポリオ様急性四肢麻痺などを呈する。脳幹に関連する臨床症状としては、顔面神経、聴神経などの脳

神経障害が11%にみられ、構音障害、嚥下障害は5~50%と記載されている。角膜反射、咽頭反射などの脳幹反射の消失や失調性呼吸障害などの症状もみられている^{22)~24)}。中脳黒質が障害される症例ではパーキンソニズムが認められる²⁵⁾。

2. MRI 所見

ウエストナイル脳炎のMRI報告²⁶⁾²⁷⁾では、酵素抗体法でウエストナイルウイルス感染を診断された脳炎患者でもMRI所見で異常が検出されないことが少なくない。MRIで異常所見がない患者は脳炎の予後もよい。MRIで確認される脳炎の病変部位では深部灰白質(大脳基底核・視床・側頭葉内側)、脳幹、小脳および白質病変があげられる。脳幹のなかでは橋、小脳脚、中脳、赤核、黒質にMRIで異常がみられている。脊髄MRIで異常所見を認めた患者はポリオ様弛緩性麻痺を呈しており、病変は脊髄灰白質、とくに前角に目立つ。ウエストナイル脳炎での死亡剖検例では脳幹病変が広くみられる。とくに延髄病変が強く、ときに中脳黒質が強く障害される²⁸⁾。Guarnerら²⁹⁾は、23例の剖検例で部位別に脳炎所見を比較しているが、大脳、小脳に比べて脳幹、脊髄で炎症所見が強くウイルス抗原の発現も高頻度に認められている。脳幹では、黒質、延髄舌下神経核、背側運動核、オリブなどがrandom and