

減少する病態仮説を考えている¹³⁾。抗GluR ϵ 2抗体陽性NHALEは若年成人が75%を占め、若年成人NHALEの80%以上が抗GluR ϵ 2抗体陽性で、抗GluR ϵ 2抗体は若年成人NHALEの主たる原因となっている可能性が示唆された。

非傍腫瘍性NHALEでの血清・髄液中抗GluR ϵ 2抗体のエピトープを解析するために、N末細胞外ドメイン(NT2)、膜貫通部3-4間の細胞外ドメイン(M3-4)、C末細胞内ドメイン(CT1)のペプチドを合成し、それらを抗原としてELISA法により抗体を測定した(抗GluR ϵ 2-NT2抗体, 抗GluR ϵ 2-M3-4抗体, 抗GluR ϵ 2-CT1抗体)(図2-⑥⑦⑧)¹⁰⁾。抗GluR ϵ 2抗体陽性のNHALEでは、GluR ϵ 2分子のN末・膜貫通部分3-4間・C末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluR ϵ 2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluR ϵ 2抗体が産生されていた^{14,15)}。

C. 抗GluR ϵ 2抗体の病態機能

抗GluR ϵ 2抗体の作用機序を明らかにするために、我々はラット海馬スライス標本を用いて、GluR ϵ 2(NR2B)のN末側に対するウサギ抗体・Rasmussen症候群患者のIgG-GluR ϵ 2抗体の興奮性シナプス後電流(EPSC)への影響を検討したが、現在までのところ抗GluR3抗体とは異なり、明らかな電気生理学的作用をみいだせていない¹⁶⁾。

一方、SLE患者の抗ds-DNA抗体は、GluR ϵ 2などの細胞外ドメインのN末にある283-287番目のアミノ酸配列(Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly)とds-DNAに分子相同性があるため、中枢神経系でNMDA型GluR(NR2A/2B)と交叉反応し、アポトーシスなどを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyで免疫した動物で、LPSやエピネフリンで血液脳関門(BBB)

の透過性を高めると、細胞外ドメイン抗体が中枢神経系に至り、行動や認知機能に影響がみられることが動物実験で示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

NMDA型GluRの活性化があまりに過剰であると、Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction, nNOS-dependent toxic response, JNK-dependent toxic response, Rhoなどの働きで神経細胞がアポトーシスに陥ることが知られ²⁰⁾、抗GluR ϵ 2抗体による刺激が強いと神経細胞機能障害・細胞死が生じる可能性がある²¹⁾。

急性脳炎では、感染などをきっかけにあるいは何らかの理由で血液中に以前からできていた幅広いエピトープを有する抗GluR ϵ 2抗体が、サイトカイン等により破綻した血液脳関門を通過し、抗GluR ϵ 2抗体のうち、GluR ϵ 2-N末をエピトープとする抗体が、海馬扁桃核などの辺縁系のGluR ϵ 2の細胞外ドメインに作用し、辺縁系症状を起こす可能性が想定できる。このような機序で、NHALEでは血液脳関門の脆弱な辺縁系の症状が初期に出現し、その後広汎な神経症状になることが予想される。

抗GluR ϵ 2抗体はNHALEを含むいろいろな脳炎・脳症、中枢神経障害にみいだされ、特定の中枢神経疾患の診断マーカーではなく、GluR自己免疫介在性中枢神経障害を示唆する病態マーカーである。GluR ϵ 2は幅広く中枢神経系に分布しており、抗GluR ϵ 2抗体の到達する部位による症状の違い、抗GluR ϵ 2抗体の到達する濃度の違いによる神経機能障害の程度の違い(細胞機能障害～細胞死)が生まれ、複雑な臨床症状を形成しているものと考えている。

D. 卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗NMDA受容体複合体抗体

2007年、卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性

辺縁系脳炎 nonherpetic acute limbic encephalitis with ovarian teratoma (NHALE-OT) 症例12例の血清・髄液中に、HEK細胞に発現させた[NR1 + NR2B (またはNR2A)]のNMDA受容体複合体とは反応するが、NR1あるいはNR2B (NR2A) 単独分子とは反応しない抗体が存在することが報告され、Antibodies to NR2B-and NR2A-containing heteromers of the NMDAR と記載された⁹⁾。この抗NMDA受容体複合体抗体は、autoimmune NMDAR-related encephalitisの原因とされ、狭義で“抗NMDA受容体抗体”とよばれてきた。抗NMDA受容体複合体抗体検出抗原としては、[GluR ζ 1 (NR1) + GluR ϵ 1 (NR2A)]と、[GluR ζ 1 + GluR ϵ 2 (NR2B)]を発現させたHEK細胞が通常使われ、免疫細胞化学的に抗体の有無は判定される (図2-①②)。

Dalmauらは、この方法により検出される抗体はGluR ζ 1やGluR ϵ 1またはGluR ϵ 2の単独サブユニットとは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊な bispecific antibody のような抗体と、当初は考えていたようであるが、GluR ϵ 1・GluR ϵ 2などの単独サブユニットはHEK細胞表面に発現できないこと^{10,22,23)}を考慮していなかったための誤解が含まれていた。つまり患者抗体が単独サブユニット発現HEK細胞と反応せず陰性であっても、そのサブユニットをエピトープとしないとはいえなかったのである。たとえばGluR ϵ 2を発現させたHEK細胞とは反応しないが、[GluR ζ 1 + GluR ϵ 2]を発現させたHEK細胞と反応する抗体であれば、GluR ζ 1サブユニットあるいはGluR ϵ 2サブユニットの細胞外ドメインを、またはその両方のサブユニットの細胞外ドメインを、エピトープとしている可能性がある^{10,24)}。

2008年7月、我々はDalmauにより抗NMDA受容体複合体抗体陽性と診断された5症例 (NHALE-OT 3例, OTなし 1例, OT不明 1例)

の髄液について抗GluR ϵ 2抗体 (図2-③) を検討し、5例全例で検出でき、抗NMDA受容体複合体抗体の一部はGluR ϵ 2をエピトープとしていることを報告した²³⁾。その後さらに我々は、19例のNHALE-OTの急性期髄液についてNMDARに関する抗体を検討し、抗GluR ϵ 2抗体 (図2-③) は40.0%の症例で陽性、抗GluR ϵ 2-NT2抗体 (図2-⑥) は69.2%の症例で陽性、Dalmauらの測定による抗NMDA受容体複合体抗体 (図2-②) は90.9%の症例で陽性であることを報告した²⁴⁾。よってNHALE-OT症例の少なくとも2/3はGluR ϵ 2のN末を認識する抗体を有しており、抗NMDA受容体複合体抗体の多くがGluR ϵ 2のN末をエピトープとしていると推測される。抗NMDA受容体複合体抗体の陽性率が約90%と高いのは、GluR ϵ 2の細胞外ドメインのみならず、GluR ζ 1の細胞外ドメインに対する抗体も検出できるためかもしれない (図2)。NHALE-OTではGluR ϵ 2のみならず、GluR ζ 1の細胞外ドメインをエピトープとする抗体など、複数のNMDA型GluRサブユニットをエピトープとする抗体が存在する可能性がある。

2008年Lancet Neurology12月号で、Dalmauらは抗NMDA受容体複合体抗体陽性例100例を検討し、抗NMDA受容体複合体抗体の多くがNR1 (GluR ζ 1)の細胞外ドメイン (N末25-380) をエピトープとする抗体で、これらの抗体が中枢神経系で産生され、ニューロンのNMDA型GluRの細胞表面発現を可逆的に減じることを報告した²⁵⁾。つまり、Dalmauの抗NMDA受容体複合体抗体も、複合体立体構造を抗原とする特異な抗体というより、他の抗体と同じくサブユニット (NR1?) をエピトープとしているということになりそうである。Dalmauらのこの考察に対して、Vincentらは中枢神経系優位にこの抗体が産生されているとはいえないのではないかとコメントしている²⁶⁾。

2007年当初, 抗NMDA受容体複合体抗体は傍腫瘍性特に卵巣奇形腫に伴う自己抗体とされていたが, 陽性例の40%は腫瘍が見つからない症例となってきた²⁵⁾, そのような症例報告も増加している(表1)。また, 脳炎以外でも抗NMDA受容体複合体抗体が見つかるようになって²⁷⁾, 抗GluR ϵ 2抗体と同じく疾患の特異的な診断マーカーではなさそうである。Dalmauらの抗NMDA受容体複合体抗体は, 各NMDA型GluRサブユニットに対する抗体の測定と合わせて, 今後検討されていくものと思われる。

むすび

急性脳炎・脳症での抗GluR抗体の意義の研究は, 非傍腫瘍性群での抗GluR ϵ 2抗体, 卵巣奇形腫を合併する傍腫瘍群での抗NMDA受容体複合体抗体の発見から, 今始まったところであり, 今後治療法開発に向けて, 大きな進歩が期待される。

文献

- 1) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960; 83: 357-68.
- 2) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13: 261-71.
- 3) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 73-8.
- 4) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127: 701-12.
- 5) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol*. 2005; 162: 130-6.
- 6) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluR ϵ 2自己抗体の存在. *日本小児科学会誌*. 2002; 106: 1402-11.
- 7) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology*. 2003; 61: 891-6.
- 8) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl. 5): 152-8.
- 9) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61: 25-36.
- 10) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 他. 抗NMDA受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体. *最新医学*. 2009; 64: 1520-6.
- 11) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology*. 2006; 1: 291-302.
- 12) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia*. 2009; 50: 1419-31.
- 13) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学*. 2008; 48: 163-72.
- 14) 高橋幸利. 急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究. 平成20年度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・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究(H20-こころ-一般-021)総括・分担研究報告書. 2009. p1-50.
- 15) 高橋幸利. 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗GluR ϵ 2抗体のエピトープの検討. 平成20年度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・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究(H20-こころ-一般-021)総括・分担研究報告書. 2009. p59-67.
- 16) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 他. てんかんと抗NMDA受容体抗体. *Clin Neurosci*. 2006; 24: 219-21.
- 17) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts

- with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001; 7: 1189-93.
- 18) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Diamond B, Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 19854-9.
- 19) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 678-83.
- 20) Paradia S, Hardingham GE. The dichotomy of NMDA receptor signaling. *Neuroscientist.* 2007; 13: 572-9.
- 21) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 他. グルタミン酸受容体抗体. *神経内科.* 2009; 70: 87-96.
- 22) Groc L, et al. NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 18769-74.
- 23) Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2008; 64: 110-1.
- 24) 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 他. 抗GluR抗体と脳炎. *神経内科.* 2008; 69: 350-8.
- 25) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091-8.
- 26) Vincent A, Bien CG. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091-8.
- 27) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol.* 2009; 66: 458-64.
- 28) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋 幸利, 他. 抗グルタミン酸受容体 δ 2, ϵ 2抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. *臨床神経学.* 2005; 45: 657-62.
- 29) Ito H, et al. A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu ϵ 2. *Brain Dev.* 2005; 27: 531-4.
- 30) 荒井元美, 他. Epilepsia partialis continuaで発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の亜急性脳炎. *臨床神経学.* 2005; 45: 610-2.
- 31) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al. Acute limbic encephalitis: a new entity?. *Neurosci Lett.* 2006; 394: 5-8.
- 32) 石田 博, 他. 前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例. *脳と発達.* 2006; 38: 443-7.
- 33) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection.* 2007; 12: 39-44.
- 34) 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子, 他. 脳炎における抗GluR抗体の意義. *臨床神経学.* 2007; 47: 848-51.
- 35) Miyazaki M, et al. Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR ϵ 2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings. *Eur Neurol.* 2007; 57: 111-3.
- 36) Saito Y, et al. Acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev.* 2007; 29: 147-56.
- 37) Kimura A, et al. Autoantibodies against glutamate receptor ϵ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis. *Eur Neurol.* 2007; 58: 152-8.
- 38) 新堂晃大, 他. 血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例. *臨床神経学.* 2007; 47: 629-34.
- 39) Nakajima H, Hosoya M, Takahashi Y, et al. A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor ϵ 2. *Eur Neurol.* 2007; 57: 238-40.
- 40) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野. 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態. *Clin Neurosci.* 2008; 26: 508-11.
- 41) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008; 70: 504-11.
- 42) Novillo-López ME, Rossi JE, et al. Treatment-responsive subacute limbic encephalitis and NMDA receptor antibodies in a man. *Neurology.* 2008; 70: 728-9.
- 43) Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including Rituximab. *Neurology.* 2008; 71: 1921-3.
- 44) Khadem GM, Heble S, Kumar R, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody limbic encephalitis. *Intern Med J.* 2009; 39: 54-6.

- 45) Okamoto S, Hirano T, Takahashi Y, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Intern Med.* 2007; 46: 1019-22.
- 46) Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 324-6.
- 47) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009; 65: 424-34.
- 48) Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009; 66: 11-8.

6. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の治療法は

1 序論

久留米大学の庄司らは、九州・沖縄地方の単純ヘルペス脳炎の調査過程のなかで、脳MRI (magnetic resonance imaging) 上病変が両側の海馬・扁桃体にほぼ限局するものの、単純ヘルペスのPCR (polymerase chain reaction) やHSV (Herpes simplex virus) 抗体が陰性のケースが存在することを見出し、「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎」と命名した¹⁾。当初、辺縁系脳炎の亜型として提唱された「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎」という用語は、その後本邦で広く用いられてきたが、国際的な評価を得ることはかなわず、現在、辺縁系脳炎は病因別に分類されつつある²⁾。この背景には、脳MRI撮影装置の普及に伴って、辺縁系脳炎の診断が下しやすくなった一方、従来知られていた以上に様々な原因で、急性辺縁系脳炎の発症がみられることが広く知られるようになってきたためと思われる。なかでも、血中や髄液中に神経細胞表面抗原に対する自己抗体が見出される急性辺縁系脳炎の一群は、近年有効な治療法の存在が指摘され、大きな注目を浴びつつある。本稿では「非ヘルペス性辺縁系脳炎」のなかから、この神経細胞表面抗原に対する「自己抗体介在性辺縁系脳炎」の治療法を概説する。しかし、この疾患群の概念は新しいものであるため、いまだ用語の統一がなされておらず、論文の著者によって様々な呼称、用語が用いられ臨床現場に混乱を生じさせている。そこで、この項では用語の統一を図るため、比較的多くの論文が報告されている「抗NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 抗体陽性辺縁系脳炎」と「抗VGKC (voltage-gated potassium channel) 抗体陽性辺縁系脳炎」について治療法を述べることにする。なお、自己免疫性急性辺縁系脳炎に対する一般的な知見については総説³⁾や雑誌の特集〔Clinical Neuroscience Vo. 26 (5) 自己免疫性辺縁系脳炎-病態研究の進歩〕に詳しい。

2 エビデンス

既知の報告は、いずれも症例報告やそのまとめ(総論)の臨床報告である。また、治療法自体の報告ではなく、報告の一部に治療法が記載されている程度にすぎない。他の治療法との比較も行われておらず、エビデンスレベルは低いものである。

1) 抗NMDAR抗体陽性(辺縁系)脳炎の治療(Lancet Neurol. 2008; 7: 1091-8)⁴⁾

目的: NMDARのサブユニットであるNR1-NR2のヘテロマーに対する抗体が認められる脳炎症例の臨床的・免疫学的特徴を解析した。

方法: 抗NR1-NR2抗体をもつ100例を対象とした。抗体の検出にはNR1, NR2, NR1-NR2を強制発現したHEK293細胞を用いた免疫組織化学法を行い、抗体価の測定にはELISA法を用いた。

結果 (臨床的特徴については割愛): 腫瘍を検索し得た 98 例中 58 例 (59%) に腫瘍を検出し, 最も多いものは卵巣奇形腫 (ovarian teratoma) であった. 早期 (発症から 4 カ月以内) に腫瘍を摘出しえた群 (多くは免疫療法: 副腎皮質ステロイド療法・血漿交換療法・IVIg 療法も併用) は摘出の遅れた群や非摘出群に比べて, 有意差 ($p=0.004$) をもって予後が良好であり, 神経症状の再発も有意 ($p=0.009$) に低かった. 75 例が回復もしくは軽度の後遺症を残し, 25 例が死亡もしくは重度の後遺症を残した. 症状の軽快と抗体価の低下は関連していた. 上記治療に抵抗性と考えられた 17 例中 13 例で cyclophosphamide (5 例), rituximab (6 例), 両者の併用 (2 例) で治療に反応がみられた.

2) 抗 NMDAR 抗体, 抗 VGKC 抗体, 未知の神経細胞表面抗体をもつ辺縁系脳炎に対する治療 (Neurology. 2008; 71: 930-6)⁵⁾

目的: 辺縁系脳炎患者の, 抗 NMDAR 抗体, 抗 VGKC 抗体, 未知の神経細胞表面抗体のそれぞれの保有率を明らかにする.

方法: 23 例の傍腫瘍性辺縁系脳炎, 22 例の特発性辺縁系脳炎患者の臨床的特徴, 神経病理学的特徴 (割愛), 抗神経細胞表面抗体の保有率を調べた.

結果: 抗神経細胞表面抗体が 29 例で検出された (64%; 傍腫瘍性が 12 例, 特発性が 17 例). 内訳は抗 VGKC 抗体が 13 例, 未知の抗体が 11 例, 抗 NMDAR 抗体が 5 例であった. このうち 12 例 (未知の抗体 9 例, 抗 VGKC 抗体 2 例, 抗 NMDA 抗体 1 例) には細胞内抗原に対する抗体も併せて検出され, こうした例では免疫療法の効果は認められなかった. 残りの 17 例中 13 例 (未知の抗体 1 例, 抗 VGKC 抗体 8 例, 抗 NMDA 抗体 4 例) と抗体を検出しなかった 1 例には臨床的な改善が認められた. これら 13 例の治療の内訳は抗 VGKC 抗体, 抗 NMDA 抗体陽性例はステロイド療法, もしくは IVIg 療法との併用であり, 腫瘍の摘出は行われていない. また, 未知の抗体が陽性であった 1 例は未治療で完全回復を示した.

結論: 神経細胞表面抗原への自己抗体介在性辺縁系脳炎では免疫療法を考慮すべきである.

3) 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の治療 (Brain. 2004; 127: 701-12)⁶⁾

目的: 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の臨床像と治療効果を明らかにする.

方法: 10 例の抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎患者を対象とした.

結果: 症例の内訳は男性 9 例, 女性 1 例であった. 10 例中 8 例で発症時に内側側頭葉に MRI の変化が認められた. ステロイド療法, 血漿交換療法, IVIg 療法が行われ (治療法の統一性ははかられていない), 様々な程度で血清中の抗体価の減少が認められた (2~88%の低下). 6 例で著明な改善, 3 例で軽度の改善がみられたが, 1 例では全く改善が認められなかった. 改善を示したうち 7 例では改善の程度と抗体価の低下が相関していた. 15 カ月以上にわたる経過観察期間中に 1

例が傍腫瘍性であることが判明した。

結論: 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎は腫瘍の合併の少ない自己免疫が関与する脳炎で、治療効果が期待できる。筆者らは考察のなかで、病初期にIVIgもしくは血漿交換を行い、その後高用量のプレドニゾロン療法を少なくとも6カ月間行うのがよいと勧めているが、根拠は示されていない。

4) 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の治療 (Neurology. 2004; 62: 1177-82)⁷⁾

目的: 抗 VGKC 抗体陽性脳炎の臨床的特徴を検討する。

方法: 7例の抗 VGKC 抗体陽性脳炎を対象に後方視的 (retrospective) な検討をした。

結果: 全例で内側側頭葉に MRI 変化を認めた。4例では他の自己抗体も検出し (アセチルコリン受容体抗体, P/Q型カルシウムチャンネル抗体など)、2例では癌の既往歴が存在 (前立腺癌, 舌癌) した。1例は未治療で回復したが、6例にはメチルプレドニゾロンのパルス療法を行い、うち3例で著明な改善を認めた。著明改善例は発症2カ月以内にパルス療法を行ったものであり、9カ月以降に施行した3例では改善は部分的にとどまった。

結論: 早期のステロイドパルス単独療法は有効な可能性がある。

3 根拠となった臨床研究の問題点と限界

前記のごとく、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の治療に関してはいまだエビデンスレベルの高い研究は行われていない。いずれも症例報告のレベルであり、治療効果の解釈には慎重であるべきと考える。Dalmauらは、抗 NMDAR 抗体陽性脳炎では腫瘍の早期摘出の重要性を強調している³⁾。しかし、腫瘍の摘出を行わなくても症状の回復がみられることや、免疫療法を行わなくても自然回復する例が存在することが知られている⁸⁾。また、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎でも未治療での回復例が存在する⁵⁾。抗神経細胞表面抗体陽性脳炎の自然経過は不明で、このような未治療での回復はまれな例なのか、それとも、たとえば同じく自己抗体が関与するギラン・バレー症候群のように、この疾患も自然回復が期待できる疾患なのかは重要なテーマではあるが、その解明は今後の研究に待たねばならない。今回記載した以外の総説⁹⁾や、より症例数の少ない論文も含めて、少なくとも、現時点ではこうした疾患を疑った時点で、ステロイドパルス療法などの免疫療法を開始すべきというのが、多くの著者が指摘している点である。

■文献■

- 1) 庄司紘史, 西口昭子, 滝田杏児, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とは. *Cli Neurosci.* 2008; 26: 502-5.
- 2) 庄司紘史, ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *順天堂医学.* 2006; 52: 656-7.
- 3) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13: 261-71.
- 4) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case

- series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091-8.
- 5) Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology.* 2008; 71: 930-6.
 - 6) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 701-12.
 - 7) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology.* 2004; 62: 1177-82.
 - 8) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008; 70: 504-11.
 - 9) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏. 抗 NMDA 抗体陽性辺縁系脳炎の早期治療. *Clin Neurosci.* 2008; 26: 523-6.

<山崎恒夫 岡本幸市>

感染性疾患

神経系感染症の特徴と届出義務

髄膜炎、脳炎は中枢神経系感染症において最も頻度の高い疾患群であるが、近縁疾患には脳膿瘍、静脈洞血栓症、脊髄炎などが挙げられる(表9-23)。その病原はウイルス、細菌、原虫、寄生虫など多岐にわたる(表9-24)。最近、悪性腫瘍や高齢者の増加、免疫抑制薬の長期投与、AIDSなど免疫不全状態に伴い、通常病原性をもたない真菌、原虫、ウイルスなどによる神経系の日和見感染症が増加傾向にある。一方、グローバル化とともに予期しない新たな神経感染症が出現してくる可能性がある。西ナイル脳炎、変異型Creutzfeldt-Jakob(クロイツフェルト-ヤコブ)病などが脅威となっている。

1999年4月、新しい感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)が制定され、2003年に改訂された。神経系感染症の中で以下に述べる疾患群では届出義務などが生じる。1~5類型に分けられているが、2類感染症:急性灰白髄炎(ポリオ)、4類感染症(全数把握、7日以内に届け出が義務づけられている):狂犬病、日本脳炎、西ナイル熱・脳炎、Bウイルス病、ライム病、5類感染症(全数把握):後天性免疫不全症候群、髄膜炎菌髄膜炎、梅毒、破傷風、Creutzfeldt-Jakob病、急性脳炎(日本脳炎を除く)、5類感染症(定点把握、指定届け出機関では報告の義務がある):細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎などがある。

(庄司紘史)

1 髄膜炎 meningitis

■病因

病因からみた主要髄膜炎は、①細菌性髄膜炎、②結核性髄膜炎、③真菌性髄膜炎、④ウイルス性髄膜炎

表9-23 髄膜炎、脳炎の分類

1. 髄膜炎	細菌性、結核性、真菌性、ウイルス性、その他
2. ウイルス脳炎	単純ヘルペス脳炎、日本脳炎、麻疹、風疹などに伴う二次性脳炎
3. 近縁疾患	a. 脳膿瘍、脳静脈洞感染症 b. 脳幹脳炎、小脳炎、脊髄炎 c. 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d. Reye(ライ)症候群、その他の脳症など e. 遅発性ウイルス感染症、プリオン病

炎で、このほか、髄膜癌腫症(癌性髄膜炎)、寄生虫、Vogt(フォークト)-小柳-原田病、Behçet(バーチエツト)病などによる髄膜炎もある。

■臨床所見

髄膜炎の臨床像は発熱、頭痛、髄膜刺激症候(項部硬直、Kernig(ケルニツヒ)徴候など)、髄液細胞増加を主徴とする。

項部硬直は、仰臥位で頭部を前屈させてみる。前屈は制限され痛みを訴える。Kernig徴候の場合、股関節90度屈曲位で、下腿を伸展できない。一般的に、髄膜炎では意識障害、脳局在徴候を示さないが、脳実質へ病変が及んだ場合、これらの症候を随伴した髄膜脳炎としてみられる。

■検査所見

髄液検査 髄膜炎の診断上、髄液検査による細胞数増加の確認が決定的意義をもつ。髄液検査は、側臥位で第3~4腰椎間、あるいは第4~5腰椎間で行う(図9-56)。髄液圧、髄液の外観、細胞の種類、蛋白、糖値、ウイルス、細菌学的検索によって各種髄膜炎の診断の手がかりが得られ、適切な治療へ踏み切ることができる。その鑑別要点を表9-25に示す。細胞増加、蛋白増加、糖低下などの程度は髄膜炎の重篤度とほぼ比例し、予後判定、経過の把握にも有用である。髄液からの病原検査は表9-26にまとめて示すが、polymerase chain reaction(PCR)法による核酸の検出などの迅速診断が一般化している。

表9-24 髄膜炎、脳炎の主な病原

ウイルス	1. RNAウイルス 日本脳炎、ポリオ、コクサッキーA・B、エコー、インフルエンザA・B、ムンプス、麻疹、風疹、HIV、その他 2. DNAウイルス 単純ヘルペス1,2、水痘・帯状疱疹、Epstein-Barr、サイトメガロ、ヒトヘルペスウイルス6,7、その他
プリオン	蛋白質性感染性粒子
細菌	グラム(+):肺炎球菌、連鎖球菌、ブドウ球菌 グラム(-):インフルエンザ菌、髄膜炎菌、大腸菌、その他 抗酸菌:結核菌 スピロヘータ:梅毒トレポネーマ、ボレリア
真菌	クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス
原虫、その他	マイコプラズマ、トキソプラズマ、マラリア

① 細菌性髄膜炎 bacterial meningitis

■概念

病原性細菌が脳を包む脳軟膜に感染増殖した結果、引き起こされた髄膜炎で急性化膿性髄膜炎とも呼ばれる。化学療法の発達した現在においても、しばしば致命的であり、重篤な後遺症を残す。

病原菌 年齢によって主要原因菌が異なり、3か月未満では、大腸菌、グラム陽性菌が多く、3か月以降の乳幼児においてはインフルエンザ菌が最も多く、成人では肺炎球菌、髄膜炎菌、高齢者ではグラム陰性桿菌の頻度が高い(表 9-27)。基礎疾患による原因菌については、脳室シャント術後のブドウ球菌、免疫能低下時のリステリア菌などの日和見感染病原菌および頭部外傷後の肺炎球菌などが比較的多い。

■病理・病態生理

軟膜、くも膜に感染が起こり、多数の多形核白血球がリンパ球、単球、形質細胞を交え、滲出液とともにくも膜下腔へ広がる。脳実質には皮質の充血、ミクログリアの反応、白質の浮腫などがみられる。

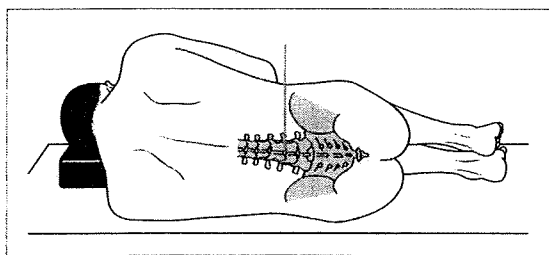


図 9-56 髄液検査

側臥位でL3/4、またはL4/5でディスプレイのスパイナル針で穿刺し、圧、外観、細胞数、蛋白、糖値、病原検査を行う。

(庄司絨史：標準神経病学, p426, 医学書院, 2000より転載)

感染経路 ① 菌血症による血行性経路, ② 隣接する中耳炎, 副鼻腔炎などの感染巣からの直接侵入, ③ 心, 肺など他臓器の感染巣からの血行性。

■臨床所見

発病は急性発症で、激しい頭痛、悪寒、発熱(38~40℃)とともに項部硬直、Kernig 徴候などの髄膜刺激症状が認められる。熱型は稽留熱で高熱が持続する。また、せん妄などの意識障害、脳神経症状も出現する。

乳幼児、高齢者の細菌性髄膜炎では、髄膜刺激症状が典型的ではなく、易刺激性、錯乱あるいは持続する原因不明の発熱などが前景に出る場合がある。

■検査所見

赤沈の亢進、白血球増加を示す。髄液所見は圧の上昇、混濁、時に膿性、蛋白は増加、糖の著明な低下(髄液糖/血糖値比0.3以下)がみられ、サイトカイン(TNF- α , IL-6)の上昇を認める。急性期の髄液細胞は多形核白血球(桿状、好中球)がほとんどを占める(図 9-57)。経過とともにリンパ球、単球の出現をみる。

■診断・鑑別診断

髄液から菌を証明すれば確定的であり、まず髄液沈渣の塗抹標本(グラム染色)において鏡検による原因菌の迅速な検出が重要である。治療前の化膿性髄膜炎の60%陽性、続いて培養、同定および抗菌薬感受性検査を施行する。また、迅速診断として、髄液、血清を用いた主要菌の菌体成分に対するラテックス凝集法、PCR法などが実用化している。

鑑別疾患 結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、髄膜癌腫症、寄生虫による髄膜炎、梅毒性髄膜炎などが問題となるが、髄液所見による鑑別要点は表 9-25 に示した。

■治療

原因菌が同定されるまでに投与するものの条件には、

表 9-25 髄液所見からの主要髄膜炎、ウイルス脳炎の鑑別要点

各種髄膜炎	髄液所見					
	外観	圧側臥位 (mmH ₂ O)	細胞数 (per mm ³)	蛋白 (mg/dl)	糖 (mg/dl)	その他
正常	水様透明	70~180* ¹	5以下	15~45	50~80* ²	Cl 血清値よりやや高く 120 mEq/l 前後
細菌性髄膜炎	混濁、膿性	200~600	500以上 多形核白血球	50~1,000	0~20	細菌検出、ラテックス凝 集法、TNF- α , IL-6 上 昇
結核性髄膜炎	水様、時にキサ ントクロミー	200~600	30~500 リンパ球、単球	50~500	40以下	PCR, ADA 増加, Cl 低 下
真菌性髄膜炎	同上	200~600	30~500 リンパ球、単球	50~500	40以下	クリプトコッカスが多い
ウイルス性髄 膜炎、脳炎	水様(日光微塵)	100~300	30~300 リンパ球	50~100	50~80	PCR, 各種抗体

*¹ Fishman による, *² 髄液糖/血糖値比=0.6~0.8.

スペクトラムの広い抗菌薬であること、髄液移行性がよいこと、髄液濃度を十分に上げる必要があること、感染病原に対する殺菌能が高いことなどが挙げられる。主要原因菌のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の増加を考慮すると、パニペネム・ベタミプロン、あるいはセフトリアキソン+バンコマイシンで開始する(表9-28)。グラム染色で原因菌が想定、検出されれば抗菌薬を変更する。抗菌薬の投与直前、または同時に副腎皮質ステロイドを2~4日間併用することが推奨されている(細

菌性髄膜炎診療ガイドライン, 2007年)。

このほか、脳圧降下薬(グリセロール)、抗けいれん薬、鎮痛・解熱薬の投与を行う。

髄膜炎菌髄膜炎 meningococcal meningitis

Neisseria meningitidis の感染による髄膜炎(流行性脳脊髄膜炎)で、感染症法では5類感染症(全数把握)に指定され、届け出を必要とする。髄膜炎菌は咽頭常在菌で飛沫感染により流行性に発生するが、わが国では年間20~30例の発生に減少している。敗血症

表9-26 髄液からの病原検査

1. 細菌染色(グラム染色, 抗酸菌染色, その他)
2. 真菌染色(墨汁染色, その他)
3. 髄液, 喀痰などからの培養(一般細菌, 抗酸菌, ウィルス, その他) PCR法(ウイルスゲノムの検出など) ラテックス凝集反応
4. 髄液, 血清ウイルス抗体価(補体結合抗体(CF), 赤血球凝集抑制価(HI), 酵素抗体法(EIA/ELISA)など)

表9-27 細菌性髄膜炎の発病年齢と原因菌

発病年齢	原因菌
新生児 (0~3か月)	大腸菌, B群連鎖球菌, リステリア, 黄色ブドウ球菌, 腸内細菌
乳幼児~青少年 (4か月~20歳)	インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 肺炎球菌
成人 (21歳以上)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌
高齢者 (65歳以上)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, グラム陰性桿菌, リステリア

表9-28 細菌性髄膜炎の選択薬剤

菌検出前, 不明時	セフトリアキソン/セフォタキシム +パニペネム・ベタミプロン
ブドウ球菌	
ペニシリン感性株	ペニシリン G [®]
MRSA	バンコマイシン
B群連鎖球菌	ペニシリン G [®] /アンピシリン(+ ゲンタマイシン)
肺炎球菌	
ペニシリン感性株	ペニシリン G [®]
ペニシリン耐性株	バンコマイシン, カルバペネム (パニペネム・ベタミプロン)
リステリア	アンピシリン(+ゲンタマイシン)
髄膜炎菌	ペニシリン G [®]
インフルエンザ菌	セフトリアキソン/セフォタキシム (感性株であればアンピシリン)
大腸菌	
クレブシエラ, ブ ロテウス	セフトリアキソン/セフォタキシム (+ゲンタマイシン)
緑膿菌	セフトジジム+ゲンタマイシン

[阪田保障:細菌性髄膜炎(化膿性髄膜炎).白木和夫,ほか(編):小児科学,pp 614-620,医学書院,1997より改変・転載]

神経疾患

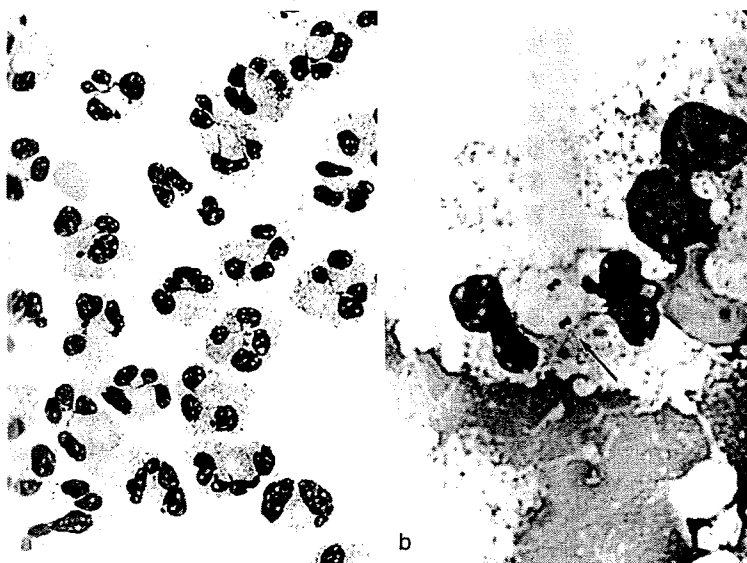


図9-57 細菌性髄膜炎の髄液標本
a:好中球優位の細胞増加。(×400)
b:塗抹標本中(グラム染色),肺炎球菌(矢印)を認める。(×1,000)

を伴うことが多く、劇症型では発症 24 時間以内にショック状態、皮膚紫斑、副腎出血を呈し Waterhouse-Friderichsen (ウォーターハウス-フリーデリクセン) 症候群と呼ばれる。

治療にはペニシリン G® 1,200 万単位を投与する。

2 インフルエンザ菌髄膜炎 influenza meningitis

乳幼児では最も頻度の高いもので、上気道炎、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などから波及することが多い。意識障害、けいれんを起こしやすく、脳静脈血栓症や細菌性動脈炎の合併もみられる。耐性菌を考慮して、セフトリアキソンあるいはセフォタキシムが第 1 選択薬である。

b 結核性髄膜炎 tuberculous meningitis

■概念

本症は亜急性の発症様式を示し、脳底髄膜炎の形をとりやすく、感染経路は肺結核などからの血行性播種による。比較的まれな疾患だが、いったん罹患した場合、予後不良で重篤な後遺症を残すことが多い。

■病理・病態生理

病理所見では、髄膜の混濁、肥厚がみられ、その変化は脳底部で強く、脳底髄膜炎 basilar meningitis とも呼ばれる。脳底部の動脈群に血管炎様の病変、また視床下部、下垂体系をおかし、ADH 分泌の異常亢進などがみられる。

本症の発症は主として体内他部の結核病巣からの血行性播種(粟粒結核)による。原発巣としては肺結核の頻度が最も高いが、リンパ節、骨、腎なども挙げられる。しかし、原発巣がはっきりしないこともある。

■臨床所見・検査所見

発病は比較的緩徐で、頭痛、嘔吐、発熱などで発症する。項部硬直、Kernig 徴候を認め、脳底髄膜炎の進行とともに、水頭症による脳圧亢進、意識障害や動眼神経、外転神経麻痺などの脳神経麻痺がみられる。

検査所見では白血球増加(10,000~20,000/mm³)、SIADH によると思われる低ナトリウム血症、低カリウム血症、ツベルクリン反応陽性(症例によっては陰性化)、胸部 X 線の異常は約半数で認められる。髄液圧は上昇、リンパ球・単球細胞増加、蛋白増加、adenosine deaminase (ADA) 活性上昇、糖 40 mg 以下、クロルの低下、トリプトファン反応陽性。髄液は放置しておくとしフィブリン網が形成される。頭部 CT・MRI 所見は脳底槽の異常所見、血管炎、水頭症の存在などが特徴的とされる。

■診断・鑑別診断

結核の既往歴の有無、胸部 X 線所見、ツベルクリン反応、頭部 CT・MRI 所見を参考とし、髄液から結核菌を塗抹[Ziehl-Neelsen (チール-ネールゼン) 染色]

か培養検査で証明し、診断を確定する。長期間を必要とする培養に代わって、PCR 法を用いた結核菌ゲノムの検出が有用である。

鑑別診断 急性化膿性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、髄膜癌腫症、ウイルス性髄膜炎、単純ヘルペス脳炎などが挙げられる。単純ヘルペス脳炎では側頭葉、辺縁系に好発し、単純ヘルペスウイルスに対する血清、髄液抗体の上昇がみられる。スピロヘータの一種ボレリア・ブルグドルフェリ *Borrelia burgdorferi* によるライム病は髄膜炎に加えて紅斑、関節炎などが出現する。

■予後

約 30% の致命率で、生存例の 30% に後遺症がみられる。早期治療が重要である。

■治療

病原検索が陰性に終わることも少なくなく、疑われた時点からイソニアジド (INH) 0.4 g 経口、リファンピシン (RFP) 0.45 g 経口、ピラジナミド (PZA) 1.5 g 経口、ストレプトマイシン (SM) 1 g 筋注の 4 者を開始する。重症例には副腎皮質ステロイドを併用する。

c 真菌性髄膜炎 fungal meningitis

■概念

原因菌にはクリプトコッカス、カンジダ、ムコール、アスペルギルスなどが挙げられるが、クリプトコッカス髄膜炎の頻度が最も高い。亜急性髄膜炎で特徴づけられ、AIDS、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の長期大量投与は本症の誘発因子であり、その発生頻度は増加している。

■病理・病態生理

びまん性髄膜炎を呈するが、脳実質内に肉芽腫、血管炎による脳梗塞なども病理学的に見いだされる。クリプトコッカス *Cryptococcus neoformans* は鳥類の排泄物、特にハトの糞で増殖することが知られている。多くの場合、肺で初感染巣がつくられ、血行性に髄膜腔に播種する。30~50% の頻度で、白血病、Hodgkin (ホジキン) 病、AIDS、糖尿病、膠原病などの基礎疾患を有する。

■臨床所見・検査所見

クリプトコッカス髄膜炎は亜急性髄膜炎、慢性髄膜炎の形をとることが多い。脳実質内に肉芽腫を形成する場合は、髄膜刺激症候とともに脳局所症状も示し、髄膜脳炎としてみられる。この場合、頭部 CT、MRI でこれらの所見を反映した低吸収病変か異常信号域が見いだされる。髄液圧は上昇し、細胞数増加、蛋白増加、糖の減少(15~35 mg/dl) など結核性髄膜炎に類似した所見を示す。

■診断・鑑別診断

髄液中の菌の検出が重要で、クリプトコッカス

膜の証明には墨汁あるいは India ink (インディアインク) 標本による検出が最適とされる。同時に、Sabouraud (サブロー) 培地での培養を繰り返し施行する。抗原、抗体を検出するラテックス凝集反応も一般化している。

鑑別疾患 結核性髄膜炎とはほぼ同様に、各種髄膜炎、脳炎が問題となる。結核性髄膜炎とは、一般髄液所見は類似しているが、胸部 X 線、ツベルクリン反応など、真菌性髄膜炎では膠原病などの基礎疾患をもつことが多いなどを参考にして、病原検索をすすめる。

■治療

アムホテリシン B が第 1 選択薬で、10 mg/日より点滴静注で始め、0.5~1 mg/kg/日まで漸増する。フルシトシン (5-FC, 8 g/日, 経口) との併用も行われる。次に、フルコナゾール点滴静注が副作用も少なく、軽症例、疑い例ではよく用いられる。経口投与も可能。副作用は、アムホテリシン B では全身反応 (発熱、悪心・嘔吐など)、貧血、低カリウム血症、腎障害などが主なもので、フルコナゾールでは腎毒性を含めた副作用が少ない。5-FC の場合、長期投与中、悪心・嘔吐、肝障害、貧血などがみられる。

① ウイルス性髄膜炎 viral meningitis

■概念

ウイルス性髄膜炎は、発熱、頭痛、嘔吐、項部硬直などの髄膜刺激症候、髄液細胞増加を主徴とし、無菌性髄膜炎とも呼ばれる。小児に好発し、エンテロウイルスが主な病因ウイルスである。コクサッキーウイルス A, B, エコーウイルスは夏季に流行性にみられ、わが国での流行はコクサッキー B5, エコー 4, 6, 9, 11, 30 などの報告がある。

このほか、ムンプス、単純ヘルペス 1, 2 型、麻疹、風疹、水痘・带状疱疹、日本脳炎などのウイルスが挙げられ、ムンプスウイルスによる髄膜炎は小流行を繰り返す。風疹は春季に好発する。

感染経路 一般的にウイルス血症とともに血行性に髄膜炎を起こす。带状疱疹に伴う髄膜炎では感覚神経節における再燃時、連続的に髄膜炎を引き起こすと推論されている。

■臨床所見

発熱、頭痛をもって急性に発病し、項部硬直、Kernig 徴候、髄液でのリンパ球を主体とした細胞増加を認め、良好な経過をたどる。項部硬直などの他覚的髄膜刺激症候の認められない場合がある。一方、意識障害、けいれん、脳局在症状などを認め、髄膜炎の病型をとることもある。

発疹などの随伴徴候は、エコーウイルス、手足口病 (エンテロ 71)、風疹、麻疹、単純ヘルペス、水痘、带状疱疹などでみられる。通常、皮膚症状の発症から

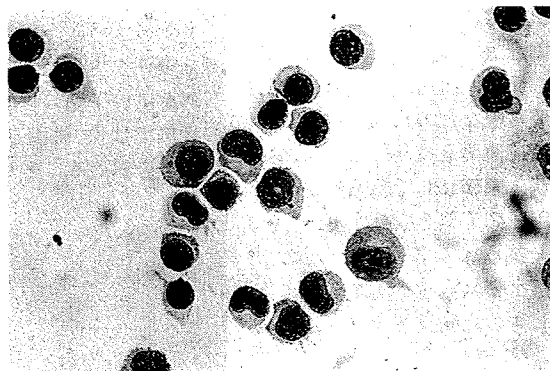


図 9-58 ウイルス性髄膜炎の髄液標本
髄液標本でリンパ球増加を認める。May-Grünwald-Giemsa 染色 (×500)。

1 週以内に、頭痛、悪心などの髄膜刺激症状が出現する。

■検査所見

白血球数は一般的に減少傾向、赤沈は亢進する。髄液所見は、圧軽度上昇、中等度の細胞増加 (約 300/mm³)、蛋白は軽度増加、糖正常で特徴づけられる。細胞組成は一般的にリンパ球、単球優位の反応 (図 9-58) であるが、急性期において、時に多形核白血球優位が見いだされ、また髄液糖/血糖値比が 0.5 以下になることがある。

■診断・鑑別診断

髄液所見、流行性の有無などを参考とし、髄液からのウイルス分離、PCR 陽性、あるいは抗体価上昇が得られれば診断を確定できる。急性期の材料から陽性率が高い。エンテロ、単純ヘルペス、水痘・带状疱疹などのウイルスに対しては、PCR 法による髄液からのウイルスゲノムの検出が第 1 選択の検査である。

抗体価検査では、各種病原ウイルスに対する血清抗体価 [補体結合抗体 (CF)、血球凝集抑制価 (HI) など] を測定し、あるウイルスに対し、急性期から回復期にかけて 4 倍以上の上昇を認めれば診断根拠となる。一方、髄液抗体価はより直接的な所見と考えられ、血清抗体価の高い場合、髄液でも裏づけられるか否かを検索したい。このために PCR 用とともに 1~2 ml の髄液を -80℃ に保存しておく必要がある。

鑑別診断 急性化膿性、結核性、真菌性髄膜炎とは髄液所見の鑑別要点 (表 9-25, 1120 頁) を参考とする。サルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病に伴う髄膜炎ではぶどう膜炎がみられる。マイコプラズマ感染による髄膜炎とは気管支炎、肺炎の有無、抗体価検査による。寄生虫による髄膜炎 (広東住血線虫症 angiostrongylosis) も鑑別疾患に挙げられるが、末梢血、髄液で好酸球増加がみられる。

■経過・予後

一般的に良好な経過を示す。症例によっては脳波、

4
神経疾患

頭部 CT・MRI での異常所見がみられる。

■治療

発熱、頭痛などに対する対症療法が主体である。皮膚水疱などの重篤な場合、二次感染の予防の目的で広域抗菌薬を投与する。一部の症例では強い脳圧亢進症状、頭部 CT で脳室の狭小化などを認めることがあり、脳圧降下薬を投与する。

抗ウイルス薬の投与は、単純ヘルペス 1, 2 型、水痘・帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎に対し、アシクロビル点滴投与を行う。

④ 癌性髄膜炎 meningitis carcinomatosa

■概念

髄膜癌腫症 meningeal carcinomatosis とも呼ばれる。胃、肺の腺癌から発症しやすく、本症は炎症性疾患ではなく髄膜への癌性播種である。

■臨床所見

頭痛、悪心・嘔吐、視力低下、めまい、聴力障害、球麻痺などがみられ、頑固な頭痛を主徴とする。脳神経麻痺では、視神経、聴神経麻痺の頻度が高い。髄液からリンパ球の 4~5 倍大の腫瘍細胞を認め診断を確定するが、髄液中の carcinoembryonic antigen (CEA)、 β_2 ミクログロブリンも病勢を反映する。CT、MRI 所見では脳底槽や脳溝の狭小化、脳表ことに皮質の enhanced area などが特徴とされている。

■治療

治療にはメトトレキサートの髄腔内注入が行われるが、予後不良である。

このほか、白血病性髄膜浸潤、悪性リンパ腫の髄膜浸潤もある。

(庄司紘史)

2 脳炎 encephalitis

■概念

脳実質の炎症を主体とし、一般炎症症状とともに意識障害、けいれん、大脳局在症状を主徴とする。多くの症例では髄膜炎を随伴し、髄膜刺激症候、髄液細胞増加を認める。近年、急性脳症という用語がよく用いられる。インフルエンザ脳症、辺縁系脳症などで、髄液の細胞増加を欠く点で脳炎とは区別され、高サイトカイン血症や免疫学的成因の関与が論議されている。

■病因

ウイルス、細菌、原虫、寄生虫などが挙げられるが、ウイルスによる急性脳炎の頻度が高い。ウイルスの中脳神経への感染経路は血行性と神経性にと大きく分けられる。日本脳炎では、蚊に刺されることにより皮膚から侵入したウイルスがいったん内臓相の感染を起

表 9-29 単純ヘルペスウイルスと皮膚、神経系感染

ウイルス	皮膚、粘膜感染	中枢神経感染
HSV 1 型	口部ヘルペス	急性脳炎、脳幹脳炎
HSV 2 型	性器ヘルペス	脊髄炎、髄膜炎

こした後、血行性に中枢に到達する。単純ヘルペスウイルスの場合、鼻粘膜から嗅神経経路あるいは三叉神経節に潜伏していたウイルスが神経行性に好発部位の側頭葉へ侵入すると考えられている。

一方、麻疹、風疹ウイルスなどによる発疹性疾患とともに発現する感染後 postinfectious、あるいは傍感染性脳炎/脳症 parainfectious encephalitis/encephalopathy (二次性脳炎 secondary encephalitis) にもしばしば遭遇するが、この病態には免疫学的機序(アレルギー)の関与が推論されている。

④ 単純ヘルペス脳炎 herpes simplex encephalitis

■概念

単純ヘルペスウイルス herpes simplex virus (HSV) は 1 型(口部ヘルペス)、2 型(性器ヘルペス)に分けられているが、小児・成人の急性脳炎は重篤で通常 HSV 1 型による。2 型では良性的髄膜炎、脊髄炎が一般的である(表 9-29)。わが国での患者数は年間 300~400 例で、発生時期の集中性はなく散発性にみられる。

ほかのヘルペスウイルス群感染 水痘・帯状ヘルペス(疱疹)ウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr (エプスタイン-バー)ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6, 7 などがあるが、共通してヒトに潜伏感染を起こし、皮膚、粘膜感染と中枢神経感染を引き起こす。

■病理・病態生理

側頭葉、大脳辺縁系が好発部位で出血壊死傾向が強し、組織学的に Cowdry A 型封入体が見いだされる。

新生児、幼児の単純ヘルペス脳炎は産道における、あるいは皮膚、粘膜の初感染に続いて起こると推定されている。一方、成人、高齢者での発症については、三叉神経節などでの潜伏性にてらし、中枢神経系での再燃機序が有力である。

■臨床所見

発熱、髄膜刺激症状、せん妄を含む意識障害、けいれん、異常行動、嗅覚異常、幻視、記憶障害などが出現する。脳幹型では、眼振、脳神経麻痺、運動失調などがみられる。なお、口唇ヘルペスなどの皮膚 HSV 感染症を認める症例は意外にもまれで 5~10% である。

■検査所見

髄液所見では圧上昇、出血壊死病変に対応して、約 30% の症例で赤血球、キサントクロミーが認められる。原則としてリンパ球、単球主体の細胞数増加、蛋白増加を示すが、糖は正常である。

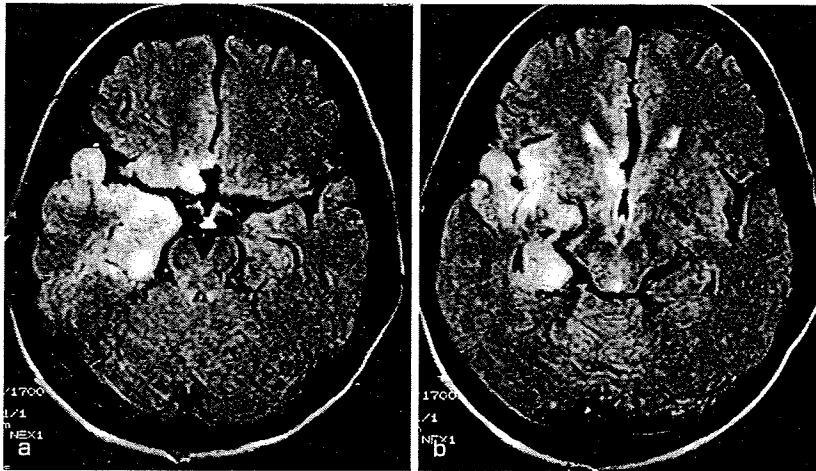


図9-59 単純ヘルペス脳炎のMRI FLAIR像
右側頭葉底部，辺縁系(海馬，扁桃体)，島葉に高信号病変を認める。

脳波は全般的徐波とともに発症2～15病日にかけ、一側または両側性の側頭・前頭部に周期性一側てんかん型放電が見いだされる。

CT・MRI所見(図9-59)では60～70%の頻度で側頭葉の低吸収病変・異常信号域，初期では圧排所見を示し，この低吸収・異常信号域はしばしば長期残存する。MRIはCTに比べ検出感度がよく早期診断に有力であり，一側優位の側頭葉，大脳辺縁系(海馬，帯状回など)に異常信号域が見いだされる。脳幹型においては，橋・延髄に病変がみられる。

■診断・鑑別診断

早期治療とも関連し，このウイルス脳炎の診断，鑑別診断には迅速さが要求される。診断は臨床像，髄液，脳波，CT，MRI所見に加えて，早期診断には，PCR法による髄液からのHSVゲノムの検出が威力を発揮している(図9-60)。血清，髄液中のHSVに対する補体結合抗体(CF)，酵素抗体法(EIA/ELISA)による抗体測定が診断に有用である。

鑑別診断には，各種髄膜炎，脳膿瘍，非ヘルペス性辺縁系脳炎，二次性脳炎，急性散在性脳脊髄炎などが問題となる。

非ヘルペス性辺縁系脳炎 ヘルペス脳炎の調査の過程で，HSV PCR陰性，MRIで両側海馬・扁桃体病変を示す症例群として見いだされた。現在では，病因は多彩とされ，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，自己免疫性などが問題になっている。

■経過・予後

致命率は30%前後とされており，特に昏睡に至る深い意識障害，けいれんの重積，脳圧の亢進を認める症例の予後はきわめて不良である。後遺症としては，記憶障害，人格変化などの発現頻度が高い。

■治療

気道の確保，栄養の維持などの全身的管理がまず重

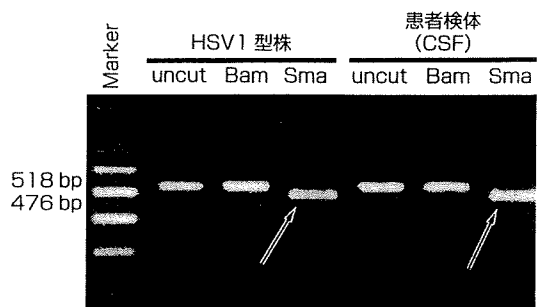


図9-60 PCR法による髄液からの単純ヘルペスウイルス(HSV1型)ゲノムの検出

患者検体(髄液；CSF)では，制限酵素Sma Iで切断され(矢印)，HSV1型と同定された。左側は対照とした患者でのHSV1型を示す(矢印)。(鹿児島大学 柴鶴義人博士のご好意による)

神経疾患

要である。けいれん発作，重積にはフェニトイン，ジアゼパム，脳浮腫に対してはグリセロール，副腎皮質ステロイドを投与する。

抗ウイルス薬の投与 急性期におけるHSV増殖阻止を狙った抗ヘルペスウイルス薬(アシクロビル)が第1選択薬である。アシクロビル10 mg/kg，1日3回，14日間点滴静注を行う。この脳炎は主として単純ヘルペスウイルス(HSV)1型によるが，HSV2型による髄膜炎・脳炎，水痘，帯状疱疹に伴う脳炎にもアシクロビルは適応になる。遷延例に対しては，ピダラビンを追加する。

日本脳炎 Japanese encephalitis

■概念

日本脳炎ウイルスはコガタアカイエカにより伝播される。したがって，日本脳炎はこの蚊の発生時期と一致して7～9月に限定して発生する。ワクチンの普及

などで減少し、最近では年間数例前後、主として西日本地区でみられる。感染症法では、4類感染症(全数把握)に指定され、届け出が義務づけられている。なお、インドなどほかのアジア地域での本症は小児に好発するが、わが国では成人、高齢者に多い。

ほかのフラビウイルス感染 一方、日本脳炎ウイルスと同群のフラビウイルスによる脳炎として、オーストリアの中部ヨーロッパ脳炎、米国における西ナイル脳炎、セントルイス脳炎、ロシアでのロシア春夏脳炎などがある。

■臨床所見

一般的な経過は、発熱、倦怠感、頭痛に続いて意識障害、けいれんなどが出現し、髄膜刺激症候(項部硬直、Kernig徴候)も認める。好発部位は大脳皮質、大脳基底核、視床、黒質などで振戦、固縮を含む錐体外路症状がしばしば見いだされる。致命率は約30%、後遺症としては感情面の異常、人格変化、パーキンソニズムなどがみられる。

■検査所見

髄液所見では、圧の上昇、リンパ球、単球を主とした中等度の細胞増加、蛋白増加、糖正常を示す。脳液所見においては全般的徐液化がみられ、頭部CT・MRI所見で約70%において大脳基底核、視床、脳幹などの低吸収域あるいは異常信号域が認められている。

■診断

臨床所見、発生時期および疫学的事項を参考とし、日本脳炎ウイルスに対する血清抗体価(赤血球凝集抑制価(HI)、補体結合抗体(CF))の上昇、あるいは単一血清でのHI 320倍以上、CF 16倍以上が根拠となる。確定には、髄液からPCR法によるウイルスゲノムの検出、ELISA IgM抗体陽性などによる。

■治療

気道の確保、栄養の維持などの全身的管理がまず重要である。二次感染の予防のため広域抗菌薬の投与、けいれんに対してはフェニトインなどの抗けいれん薬、副腎皮質ステロイドの漸減投与を行う。

G 二次性脳炎 secondary encephalitis

麻疹、風疹、ムンプス、水痘、带状疱疹などに伴って意識障害、けいれん発作を認める場合、いわゆる二次性脳炎と位置づけられる。感染後、あるいは傍感染性脳炎とも呼ばれる。通常、発疹、水疱出現後4~6日目ごろ発現し、髄液所見では中等度の細胞増加を示す。

■診断

診断には、発疹、水疱などの皮膚症状が有力な手がかりとなる。

D 狂犬病 rabies

狂犬による咬傷部から、その唾液腺で増殖していた狂犬病ウイルスが侵入して発症する。わが国においては狂犬が駆逐され、狂犬病の発生はみられないが、2006年フィリピン滞在歴を有し、輸入感染症としての狂犬病患者2名が確認された。キツネ、ネコ、アライグマ、スカンク、コウモリなども保有動物である。

■臨床所見・診断

咬傷部の痛み、頭痛、不快感などの前駆症状に続いて、咽頭筋、呼吸筋の発作性攣縮が出現する。嚥下不能、呼吸麻痺で死亡する。診断には狂犬による咬傷の有無、咬んだ動物の脳組織中のウイルス抗原にNegri(ネグリ)小体(神経細胞内の好酸性封入体)を検出し、狂犬病に罹患していたことを確認する。咬傷を受けた者の約15%が罹患するにすぎないが、発病すれば死亡率は高く、潜伏期間にワクチン予防接種をし、狂犬病免疫グロブリンを投与する。また、疑わしい動物に咬まれたときは、傷をすぐに石けん水で十分洗浄したのち、同様な処置を行う。

G Reye(ライ)症候群

水痘、インフルエンザなどが引き金となってミトコンドリアの障害をきたす。アスピリンは発症の危険因子と指摘されている。小児に好発し、急速な脳浮腫と肝脂肪変性を主病変とし、髄液細胞増加を欠く。嘔吐、けいれん、意識障害、高アンモニア血症、血清AST、ALTの上昇などがみられ、致命率が高い。

インフルエンザの流行に伴う脳炎/脳症の報告が増加している。5歳以下の幼児に好発し、Reye症候群とスペクトラムを組む。

f 脳幹脳炎 brainstem encephalitis

脳幹脳炎は脳幹部に主座をもつ脳炎の総称であり、急性型、慢性型に分けられ、成因的にもウイルス感染、免疫機序の関与が推論されている。発熱、意識障害、顔面、舌下神経麻痺、小脳症状、錐体路症状などを主徴とする。髄液所見では細胞数増加、蛋白、免疫グロブリン増加を認める。

Bickerstaff(ビッカースタッフ)脳幹脳炎は眼筋麻痺など上部脳幹を病変主座とし、単純ヘルペス性脳幹脳炎では眼球運動障害は少なく、橋・延髄に好発する。鑑別疾患にはFisher(フィッシャー)症候群、多発性硬化症などが挙げられる。

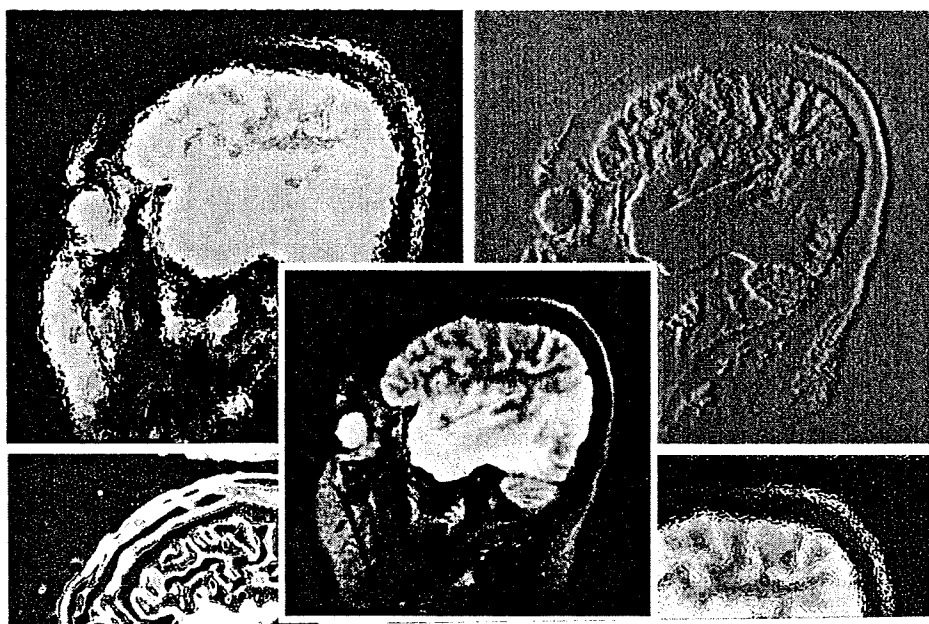
一方、水痘などに伴ってみられる急性小脳性運動失調症は小児に好発し、予後良好な疾患である。

(庄司紘史)

ヘルペス脳炎とその周辺

久留米大学 名誉教授 国際医療福祉大学 教授

庄司 紘史 著



庄司 紘史 著「ヘルペス脳炎とその周辺」



日本神経感染症学会 推薦書



ヘルペス脳炎は、抗ヘルペスウイルス薬・診断技術の
進歩と相俟って社会復帰例は増加しているが、約 20～30
% の重度後遺症群が残る。本疾患をライフワークにした
著者がヘルペス脳炎とその周辺疾患を懇切に解説する。

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis, ヘルペス脳炎) とは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) による脳炎を指すが、誰もが保有しているウイルスであるが故に致死性急性脳炎における HSV の病原性の確立には、1940年代以降多くの先人の努力が重ねられた。髄液より分離された記録は残されているが、果たして病原ウイルスと断定できるのか、脳病変部より HSV は分離されるのか、分離された HSV は同じ急性脳炎を引き起こすのか、病理学的特徴があるのかなどが論点とされた。

1. Smithら、安東らの論文

1941年 Smithら¹⁾は4週男子例の脳病巣部から最初に HSV を分離し、その HSV がマウスで致死性脳炎を引き起こすことを確認した。男児の臨床概要は、不穏、授乳を拒む、左半身の痙攣で入院し、5病日で死亡し、急性脳炎と診断された。小脳、脳幹部の病理学的検索を行い、炎症反応、神経細胞の核内封入体を認めた。患者脳の一部がマウス脳に接種され、3日でも多くは痙攣を起こし死亡し、何代も継代可能であった。分離されたウイルスは“R. T.”ウイルスと名付けられ、ラット、モルモット、ウサギに対しても病原性を認めた。中和テストでは、既存の HSV 抗体でマウスの発症が阻止され、HSV と同定された。

欧米において4～5例の分離例がつづいたが、本邦では1956年、安東ら²⁾が2歳3カ月女児の脳病巣部からの HSV 分離を報告した。発熱、舌の痙攣、右半身麻痺で入院、つづいて意識障害、痙攣発作、左側麻痺をおこし、6病日で死亡。大脳に広汎な炎症所見がみられ、核内封入体が観察された。Smithらと同様な手段をもってマウス脳内、腹腔内接種で8～11病日で痙攣発作をおこし、死亡。モルモット、ラット、ウサギも同様に脳炎をおこし死亡した。分離ウイルス(古林株)の濾過試験を施行し、120-200m μ と推定し、中和試験で HSV HF 株の抗体で中和されることを確認した。

2. 急性壊死性脳炎

1950年代より、側頭葉、眼窩脳、島回などに病巣分布を示し、組織学的に

炎症壊死, 神経細胞, グリア細胞に好酸性の核内封入体(Cowdry A型封入体)が見出される急性壊死性脳炎 (acute necrotizing encephalitis, ANE)・急性封入体脳炎 (acute inclusion-body encephalitis, AIE) などの病理報告が相次いだ^{3) 4)}. 核内封入体とウイルス感染の関連については, 多くの症例からHSV分離陽性, 電顕的にもHSV粒子が確認され, ANE・AIEはヘルペス脳炎とほぼ同義的概念と考えられた. ANE・AIEの臨床的検討から, 痙攣発作, 異常行動, 失語症, 幻臭・幻聴などの側頭葉症候の多いことが指摘された.

3. ヘルペス脳炎との出会い

著者は母校の順天堂大学卒業後, 1966(昭和41)年に東大医科研内科に入局, ウイルス研究部の故吉野亀三郎教授, ウイルス病理の故青山友三教授らの教を賜った. 1年後, 脳からHSV-1型分離, 蛍光抗体法で証明した

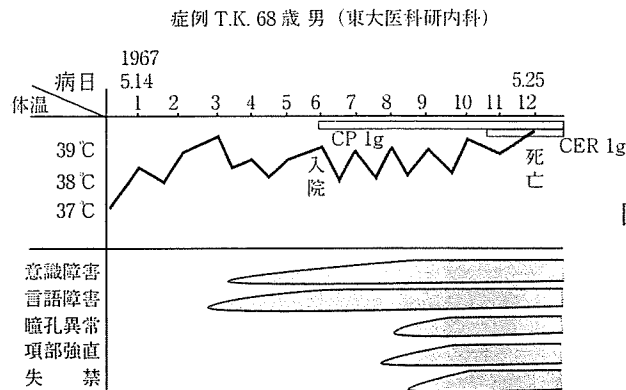


図1 ヘルペス脳炎剖検例
 左: 臨床経過
 左下: 左側頭葉の腫脹を認める
 右下: HSV-1分離, 細胞変性を示す

