

表 1 HSE の症状と徴候

1. 発症年齢	各年齢で見られるが、50～60 歳に一つのピークを認める
2. 随伴するヘルペス症状	HSV 皮疹の先行は少なく、関連性は明らかでない。HSV-2 による髄膜炎では生殖器ヘルペスを認めることがある
3. 炎症症状	頭痛〔高頻度〕、発熱〔高頻度〕、倦怠感
4. 神経所見	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 髄膜刺激症候（頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、Kernig 徴候）〔高頻度〕</li> <li>2. 急性意識障害（覚醒度低下、幻覚・妄想、錯乱など意識の変容）〔高頻度〕亜急性の人格変化や見当識障害で発症するものもある</li> <li>3. 痙攣〔中～高頻度〕</li> <li>4. 局在徴候〔低～中頻度〕</li> <li>5. 不随意運動：ミオクローヌス〔低頻度〕</li> <li>6. その他の症状〔稀〕：自律神経障害、脳神経麻痺、SIADH など</li> </ol>

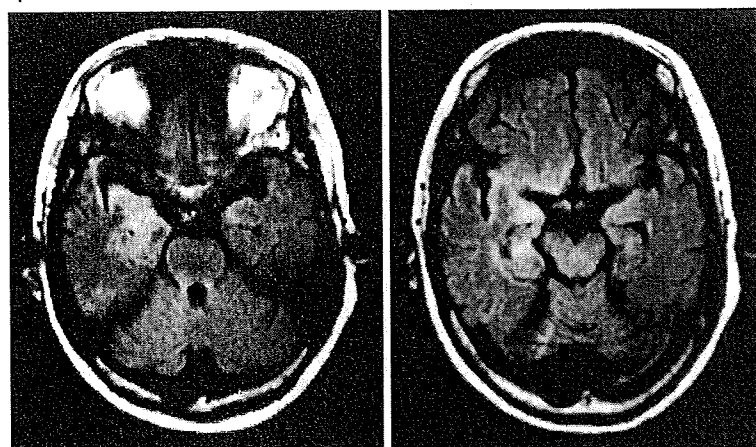


図 1 HSE の MRI 画像 (FLAIR 画像)



## 治療に必要な検査と診断

### 1 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 (表 2)。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。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、治療前の髄液で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。

表2 HSEの診断基準

1. 急性（ときに亜急性）脳炎を示唆する症状・症候を呈する
2. 神経学的検査所見
  - ①神経放射線学的所見にて側頭葉・前頭葉などに病巣を検出する
    - A. 頭部コンピュータ断層撮影（CT）
    - B. 頭部磁気共鳴画像（MRI）
  - ②脳波：ほぼ全例で異常を認める。局在性異常は多くの症例でみられる周期性一側てんかん型放電（PLEDS）は約30%の症例でみられる
  - ③髄液：髄液圧上昇，リンパ球優位の細胞増多，蛋白上昇，糖濃度正常。また，赤血球やキサントクロミーを認める場合もある
3. ウイルス学的検査所見（確定診断）
  - ①髄液を用いたPCR法でHSV-DNAが検出されること  
ただし陰性であっても診断を否定するものではない。特に，治療開始後は陰性化する可能性が高いので，治療前の髄液の検査を行うことが望ましい。
  - ②単純ヘルペスウイルス（HSV）抗体測定による検討  
髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇<sup>※</sup>，  
髄腔内抗体産生を示唆する所見<sup>†</sup>がみられること
  - ③髄液からのウイルス分離は稀である

上記の1，2から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」，3のウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。

（注釈）

<sup>※</sup>CF，NTなどでの2段階希釈法による表示抗体価の2管以上の上昇を有意の上昇とする。

<sup>†</sup>血清／髄液抗体比 $\leq 20$  または抗体価指数＝髄液抗体／血清抗体 $\div$ 髄液アルブミン／血清アルブミン $\geq 2$

## 2 PCR検査と抗体測定の注意点

PCR検査においては測定時期に注意を要する。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。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。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 $\leq 20$ ，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 $\geq 2$ が指標となる。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の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。

表3 HSEの治療指針

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 10 mg/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 20 mg/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 15 mg/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：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
  - ②痙攣重積：呼吸管理下でミダゾラム，ペントバルビタールなどの持続点滴
  - ③脳浮腫：グリセロール，マンニトールの点滴静注



## 治療の実際

### 1 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 10 mg/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うえでアシクロビル 20 mg/kgの使用を考慮し，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ビダラビンの使用が勧められ，ビダラビン 15 mg/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，ペントバルビタールの持続点滴を行う。また，脳浮腫に対してグリセロール，マンニトールを点滴投与する（表3）。

### 2 副腎ステロイド薬併用の有効性

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。しかし，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，アシクロビル単独投与よりもアシクロビルと副腎皮質ステロイド薬とを併用したほうが予後良好であったことが示された<sup>3)</sup>。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を行うことや細菌性髄膜炎診療ガイドラインに示されたような方法でデキサメサゾン投与を行うことが良いと考えられる。

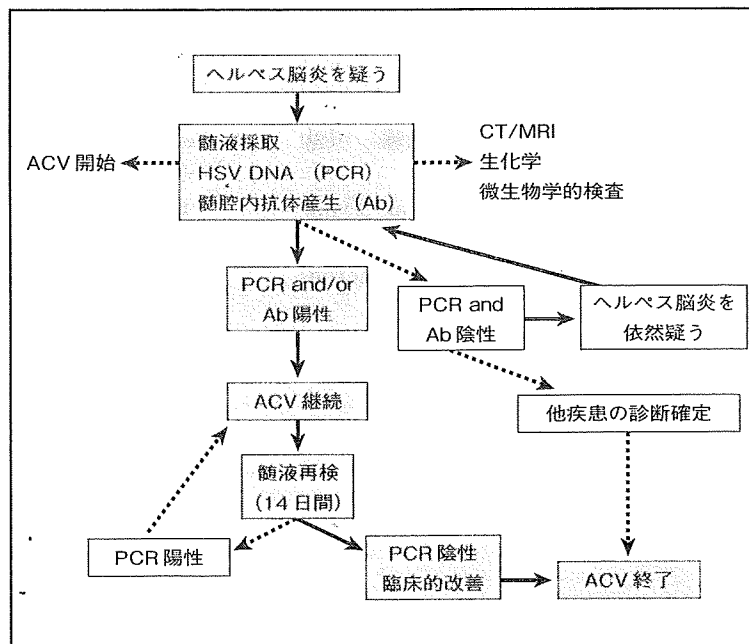


図2 単純ヘルペス脳炎の診断と治療指針 (文献4より引用)

## 専門医に紹介するタイミング

抗ウイルス薬が開発される以前ではHSEの死亡率は60~70%あったが、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ヵ月時点での社会生活復帰率も38~56%に止まる。特に高齢者、意識障害が高度な例、CTで病変が確認される例では予後不良であるため、臨床症状と検査所見からHSEが疑われ、これらの条件が当てはまる場合には速やかに専門医に紹介することが望ましい。

### 専門医からのワンポイントアドバイス

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、ただ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。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(図2)。

— 文 献 —

- 1) 日本神経感染症学会 (<http://www.neuroinfection.jp/>) : ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection* 10 : 78-87, 2005
- 2) 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, 2006
- 3) 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
- 4) 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

## 慢性および再発性髄膜炎

髄膜(軟膜, くも膜, 硬膜)の慢性炎症は, 重篤な神経障害を引き起こすことがあり, 治療がうまくいかない場合には死に至ることもある。この疾患は通常, 特徴的な神経症候群が4週間以上続き, 脳脊髄液にて持続的な炎症反応(白血球数  $5/\mu\text{L}$  以上)がみられる場合に診断される。原因は多様であり, 適切な治療は病因の同定にかかっている。慢性髄膜炎のほとんどの症例は, 以下の5つの疾患カテゴリーに分類できる。すなわち, (1) 髄膜の感染症, (2) 悪性腫瘍, (3) 非感染性の炎症性疾患, (4) 化学性髄膜炎, (5) 髄膜近傍の感染症である。

## ■ 臨床病態生理

慢性髄膜炎 chronic meningitis の神経所見(表 377-1)は, 炎症の解剖学的部位とその影響によって決まる。持続性の頭痛(項部硬直の有無にかかわらず), 水頭症, 脳神経障害, 神経根障害, 認知機能や人格の変化が主要な所見となる。これらの所見は単独でみられることもあれば, 複数が同時に出現することもある。同時に出現する場合, 炎症は脳脊髄液循環経路に沿って広く播種している。基礎にある全身疾患から, 特定の病原体や一群の病原体に起因している可能性が示唆されることもある。通常は, 臨床症状から慢性髄膜炎が疑われ, 脳脊髄液検査により炎症徴候が確認されることで診断される。脳脊髄液は脳室の脈絡叢で産生され, 狭い孔をとおって脳と脊髄を囲むくも膜下腔

表 377-1 慢性髄膜炎の症状と徴候

症状	徴候
慢性頭痛 頸部痛または背部痛	乳頭浮腫(±) 髄膜刺激徴候(Brudzinski 徴候または Kernig 徴候)
人格変化	精神状態の変化: 傾眠, 不注意, 失見当識, 記憶障害, 前頭葉脱抑制徴候(把握, 吸引, 口尖らし反射), 保続
顔面筋力低下 複視	末梢性顔面神経麻痺 動眼, 滑車, 外転神経麻痺
視力障害	乳頭浮腫, 視神経萎縮
聴力低下	内耳神経麻痺
上肢または下肢の筋力低下	ミエロパチーまたは神経根障害
上肢または下肢のしびれ感	ミエロパチーまたは神経根障害
括約筋機能障害	ミエロパチーまたは神経根障害 前頭葉機能障害(水頭症)
ぎこちない動き	失調

へと流出する。さらに、脳底部から大脳半球全体の周囲を循環して、上矢状静脈洞に突き出しているくも膜絨毛により再吸収される。この脳脊髄液の流れは、感染性疾患や他の浸潤性疾患が、脳、脊髄、脳神経根、脊髄神経根へと急速に広がる経路になる。くも膜下腔から脳実質への感染や悪性腫瘍の広がり、脳組織を穿通する血管の周囲にあるくも膜カフ (Virchow-Robin 腔) を介して起こる。

**頭蓋内髄膜炎 intracranial meningitis** 髄膜の侵害受容線維は、炎症により刺激されて、頭痛、頸部痛または背部痛を引き起こす。孔やくも膜絨毛における脳脊髄液循環経路の閉塞は、頭痛、嘔吐、無感情または傾眠、不安定歩行、乳頭浮腫、視力低下、上方注視障害、外転神経麻痺などの頭蓋内圧亢進症状や水頭症を引き起こすことがある(第371章)。慢性髄膜炎の経過中には、血管障害により、認知機能や行動が変化することがある。血管障害はまた、発作、脳卒中、ミエロパチーを引き起こすこともある。脳脊髄液循環を介して広がる炎症性沈着物は、脳幹や脳神経の周囲、または、前頭葉や側頭葉の下面に沿ってみられることが多い。そのような症例は脳底髄膜炎 basal meningitis と呼ばれ、視力低下(視神経)、顔面筋力低下(顔面神経)、聴力低下(内耳神経)、複視(動眼、滑車、外転神経)、口腔咽頭部の感覚や運動の異常(舌咽、迷走、舌下神経)、嗅覚低下(嗅神経)、顔面の感覚低下や咬筋の筋力低下(三叉神経)などの多発性脳神経障害をしばしば伴う。

**脊髄髄膜炎 spinal meningitis** 運動神経根および感覚神経根は、くも膜下腔を横断して髄膜を穿通するところで損傷されることがある。こうした場合には、神経根痛、感覚消失、筋力低下、括約筋機能障害が複合した多発神経根症を呈することになる。髄膜の炎症が脊髄を取り囲むと、ミエロパチーを引き起こす。多数の脳神経や脊髄神経根に緩徐進行性の障害がみられる患者は、慢性髄膜炎であることが多い。電気生理検査(筋電図、神経伝導検査、誘発電位検査)は、脳神経根や脊髄神経根の障害の有無を判断する手助けとなる。

**全身症状** 一部の患者では、全身疾患の所見から慢性髄膜炎の基礎にある原因の手がかりが得られることがある。診断検査には費用や時間がかかるものがあり、侵襲的な手法にはリスクも伴うため、これらを施行する前に注意深い病歴聴取と身体診察を行う必要がある。旅行、性生活、感染性病原体への曝露について、十分な病歴をとらなければならない。感染性病原体は、発熱、倦怠感、食欲不振、神経系以外の限局性または播種性の感染徴候の原因となっていることが多い。感染性病原体は、免疫抑制状態の患者、特に AIDS 患者には大きな問題となり、このような患者に慢性髄膜炎が生じた場合には頭痛や発熱がみられないこともある。非感染性の炎症性疾患ではしばしば全身症状が生じるが、髄膜炎が初発徴候となることもある。癌性髄膜炎は、原発性腫瘍の臨床所見を伴う場合もあれば、伴わない場合もある。

### 患者へのアプローチ

慢性頭痛、水頭症、脳神経障害、神経根障害、認知機能の低下がみられる患者には、髄膜の炎症を確認するための腰椎穿刺を考慮する。ときに、CT または MRI の画像所見における髄膜のコントラスト増強(腰椎穿刺の後、脳神経外科的処置の後、および脳脊髄液の自然な漏出がある場合の硬膜のコントラスト増強を除き、常に異常を示す)により診断がなされることがある。脳脊髄液検査により慢性髄膜炎の診断が確定したら、(1)脳脊髄液のさらなる検査、(2)基礎にある感染性または非感染性の全身炎症性疾患の診断、(3)髄膜生検標本の病理学的検索などにより原因を同定していく(表 377-2, 377-3)。

慢性髄膜炎には2つの臨床病型がある。その1つは症状が持続する慢性の病型であり、もう1つは短期間の症状が繰り返し発現する反復性の病型である。後者の場合、症状が発現していない時期には、特に治療をしなくても、すべての症状、徴候、髄膜の炎症を示唆する脳脊髄液所見が完全に消失している。その原因としては、単純ヘルペ

スウイルス2型 herpes simplex virus type 2 (HSV-2)、類上皮腫および頭蓋咽頭腫や真珠腫の内容物が脳脊髄液中に漏出することによる化学性髄膜炎、Vogt-小柳-原田症候群、Behçet 症候群(第320章)、全身性エリテマトーデス(第313章)などの原発性炎症性疾患、違法薬物の反復投与による薬物過敏症などがあげられる。



疫学的な病歴はかなり重要であり、検査の選択についての方角性を与えてくれる場合がある。結核の既往や、その他の疾患に曝露した可能性などがその例となる。後者には、真菌感染症の流行地域への旅行歴(カリフォルニアのサンウォーキン溪谷や南西部の州ではコクシジオイデス症 coccidioidomycosis、中西部の州ではヒストプラズマ症 histoplasmosis、南東部の州ではブラストミセス症 blastomycosis)、地中海地方への旅行または低温殺菌されていない輸入乳製品の摂取(*Brucella*)、ライム病が存在する森林地域での滞在、性感染症(梅毒)への曝露、免疫不全状態にある人がハトやその糞に曝露(*Cryptococcus*)、庭仕事(*Sporothrix schenckii*)、十分に火のおおっていない肉の摂食またはネコとの接触(*Toxoplasma gondii*)、タイや日本での居住歴(有棘顎口虫 *Gnathostoma spinigerum*)、中南米(*Paracoccidioides brasiliensis*)や南太平洋(広東住血線虫 *Angiostrongylus cantonensis*)での居住歴、農村部での居住およびアライグマとの接触(アライグマ回虫 *Baylisascaris procyonis*)、好酸球性髄膜炎 eosinophilic meningitis が発生する時期の中南米、フィリピン、東南アジアでの居住歴(有鉤条虫 *Taenia solium*)などがある。

慢性髄膜炎患者における局所脳徴候の存在は、脳膿瘍や髄膜近傍の感染症の可能性を示唆する。髄膜近傍の感染症では、慢性的に排液している耳、副鼻腔炎、右-左の心臓または肺シャント、慢性的胸膜肺感染症など、感染源となりうる所見を同定することが診断の役に立つ。一部の症例では、異常な皮膚病変(Behçet 症候群、クリプトコックス症、ブラストミセス症、全身性エリテマトーデス、ライム病、静注麻薬の使用、スポロトリクス症、トリパノソーマ症)やリンパ節腫大(リンパ腫、結核、サルコイドーシス、HIV 感染、第2期梅毒、Whipple 病)の所見および生検によって診断がつく。慎重な眼科検査は、ブドウ膜炎(Vogt-小柳-原田症候群、サルコイドーシス、中枢神経系リンパ腫)、乾性角結膜炎(Sjögren 症候群)、虹彩毛様体炎(Behçet 症候群)を検出できるほか、乳頭浮腫による視力低下を評価するうえでも欠くことのできない検査である。口腔内アフタ、陰部潰瘍、前房蓄膿は、Behçet 症候群を示唆する。肝脾腫は、リンパ腫、サルコイドーシス、結核、ブルセラ症を示唆する。陰部や大腿のヘルペス病変は HSV-2 感染を示唆する。胸部の小結節、皮膚の疑わしい色素沈着、限局性の骨痛、腹部腫瘤がある場合には、癌性髄膜炎の可能性を考慮する。

**画像検査** 臨床的な症候群から慢性髄膜炎が疑われる場合には、脳脊髄液の適切な解析が不可欠である。しかしながら、頭蓋内圧亢進の可能性がある場合には、腰椎穿刺を施行する前に、頭部画像検査を施行すべきである。頭蓋内圧亢進の原因が、占拠性病変、脳腫脹、または脳室から脳脊髄液が流出する経路の閉塞(閉塞性水頭症)にある場合には、腰椎穿刺により脳ヘルニアが生じる危険性がある。閉塞性水頭症では通常、脳脊髄液の直接的な脳室ドレナージが必要となる。脳脊髄液の流出経路に閉塞のない患者でも、くも膜絨毛による脳脊髄液の吸収障害に起因する頭蓋内圧亢進が生じることがある。このような患者では、腰椎穿刺は通常安全であり、むしろ頭蓋内圧亢進による突然死を避けるために反復的または持続的な腰椎ドレナージが必要となる場合がある。一部の患者、特に *Cryptococcus* 髄膜炎患者においては、脳質拡大を伴わない場合でも、致死的なレベルの頭蓋内圧亢進が起きている場合がある。

脳や脊髄の造影 MRI または CT 検査では、髄膜の造影増強効果、髄膜近傍の感染巣(脳膿瘍を含む)、脊髄の不整な狭窄(悪性腫瘍、炎

表 377-2 慢性髄膜炎の感染性の病因

病因	脳脊髄液所見	有用な診断検査	危険因子と全身症状
<b>頻度の高い細菌感染</b>			
部分的治療を受けた化膿性髄膜炎 髄膜近傍の感染	単核細胞または単核細胞と多形核細胞の混在 単核細胞または単核細胞と多形核細胞の混在	脳脊髄液の培養とグラム染色 脳実質、硬膜下、硬膜外、副鼻腔の感染を検出するための造影 CT または MRI	急性細菌性髄膜炎に矛盾しない病歴と不完全な治療 脳膿瘍の原因となる中耳炎、胸膜肺感染症、右-左心肺シャント。局所神経徴候。頸部、背部、耳、副鼻腔の圧痛
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	単核細胞(通常、白血球は 500/ $\mu$ L 未満)、ただし感染早期では多形核細胞。脳脊髄液グルコース濃度低下、蛋白濃度上昇	ツベルクリン反応が陰性になることがある。脳脊髄液の抗酸菌培養(必要ならば喀痰、尿、胃液培養も)。脳脊髄液中の結核菌のステアリン酸の検出。脳脊髄液の抗酸染色または被膜蛋白による結核菌の同定。PCR 検査	結核菌への曝露歴。結核性疾患の罹患歴。免疫抑制状態または AIDS。幼児。発熱、髄膜炎、寝汗、X 線または肝生検での粟粒結核。動脈炎による脳卒中
ライム病(Bannwarth 症候群, <i>Borrelia burgdorferi</i> )	単核細胞、蛋白濃度上昇	血清ライム抗体価、ウェスタンブロットで確定(梅毒患者はライム抗体価が偽陽性になることがある)	ダニ咬傷歴またはその可能性がある曝露歴。慢性遊走性紅斑の皮疹、多発性硬化症様症候群(関節炎、神経根障害、Bell 麻痺、髄膜脳炎)
梅毒(第 2 期, 晩期)( <i>Treponema pallidum</i> )	単核細胞、蛋白濃度上昇	脳脊髄液の VDRL 検査、血清の VDRL(または RPR)、FTA または MHA-TP、血清の VDRL は晩期梅毒では陰性になることがある	感染の可能性がある曝露歴、活動性の感染症リスクが高い HIV 陽性者、認知症、動脈内膜炎による脳梗塞
<b>頻度の低い細菌感染</b>			
<i>Actinomyces</i>	多形核細胞	嫌気性培養	髄膜近傍の膿瘍または骨洞経路(口腔や歯の病巣)、肺炎
<i>Nocardia</i>	多形核細胞、ときに単核細胞、しばしばグルコース濃度低下	分離に数週間要することがある。弱抗酸性	疾患に関連して脳膿瘍が現れることがある
<i>Brucella</i>	単核細胞(まれに多形核細胞)、蛋白濃度の上昇、しばしばグルコース濃度低下	脳脊髄液中抗体の検出、血清中抗体の検出	低温殺菌されていない乳製品の摂取。ヤギ、ヒツジ、ウシとの接触。発熱、関節痛、筋痛、椎骨髄炎
Whipple 病( <i>Tropheryma whippelii</i> )	単核細胞	小腸またはリンパ節生検、脳脊髄液の PCR による <i>T. whippelii</i> の検索、脳および髄膜生検(PAS 染色や電子顕微鏡での検索も行う)	下痢、体重減少、関節痛、発熱。認知症、失調、不全麻痺、眼筋麻痺、眼球咀嚼筋ミオクロヌス
<b>まれな細菌感染</b>			
レプトスピラ症(未治療の場合 3~4 週間持続)			
<b>真菌感染</b>			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	単核細胞、AIDS 患者では細胞数の上昇がないこともある	脳脊髄液の墨汁染色または真菌の湿式マウント(出芽酵母)、血液と尿の培養、脳脊髄液での抗原の検出	AIDS および免疫抑制患者、ハトとの接触。播種性感染による皮膚や他臓器への進展
<i>Coccidioides immitis</i>	単核細胞(ときに 10~20% の好酸球)、しばしばグルコース濃度低下	脳脊髄液と血清での抗体検出	曝露歴(米国南西部)、皮膚色の濃い人種での毒性の増大
<i>Candida</i> 属	多形核細胞または単核細胞	脳脊髄液の真菌染色と培養	静注薬物乱用、手術後、長期の静脈内治療。播種性カンジダ症
<i>Histoplasma capsulatum</i>	単核細胞、グルコース濃度低下	多量の脳脊髄液による真菌染色と培養。脳脊髄液、血清、尿での抗原検出。血清、脳脊髄液での抗体検出	曝露歴(オハイオ川やミシシッピ川中流域)、AIDS、粘膜病変
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	単核細胞	脳脊髄液の真菌染色と培養。皮膚、肺病変の生検と培養。血清での抗体検出	米国中西部と南東部。通常全身性の感染。膿瘍、非膿副鼻腔、潰瘍
<i>Aspergillus</i> 属 <i>Sporothrix schenckii</i>	単核細胞または多形核細胞 単核細胞	脳脊髄液の培養 脳脊髄液、血清での抗体検出。脳脊髄液の培養	副鼻腔炎、顆粒球減少または免疫抑制状態。外傷性の接種、静注麻薬乱用、潰瘍性皮膚病変
<b>まれな真菌感染</b>			
<i>Cladophialophora bantiana</i> (かつては <i>Cladosporium trichoides</i> と呼ばれていた) とその他の暗色の細胞壁を有する黒色真菌 ( <i>Curvularia</i> , <i>Drechslera</i> など)。 <i>Mucor</i> , <i>Pseudoallescheria boydii</i>			
<b>原虫感染</b>			
<i>Toxoplasma gondii</i>	単核細胞	生検または臨床的に適切な状況下で行われた経験的治療に対する反応性(血清での抗体出現を含む)	通常は脳内の膿瘍を伴い、HIV 血清陽性者に多い
トリパノソーマ症( <i>Trypanosoma gambiense</i> , <i>Trypanosoma rhodesiense</i> )	単核細胞、蛋白濃度上昇	脳脊髄液の IgM の上昇、脳脊髄液や血液のスミアにおける <i>Trypanosoma</i> 属の同定	アフリカの風土病。下疳やリンパ節腫脹。顕著な睡眠障害
<b>まれな原虫感染</b>			
免疫不全患者や衰弱した人に肉芽腫性アメーバ脳炎や髄膜脳炎を引き起こす <i>Acanthamoeba</i> 属			

(続く)



表 377-2 慢性髄膜炎の感染性の病因(続き)

病因	脳脊髄液所見	有用な診断検査	危険因子と全身症状
<b>寄生虫感染</b>			
囊虫症( <i>Taenia solium</i> のシストによる感染)	単核細胞。好酸球増加を伴う場合やグルコース濃度が低下する場合もある	脳脊髄液での間接的な血球凝集反応, 血清での ELISA 免疫プロット法	通常は脳底部髄膜における多発性嚢胞や水頭症を示す。脳内シスト, 筋肉の石灰化
有棘顎口虫 <i>Gnathostoma spinigerum</i>	好酸球増加, 単核細胞	末梢血での好酸球増加	魚の生食, タイや日本でよくみられる, くも膜下出血, 有痛性神経根症
広東住血線虫 <i>Angiostrongylus cantonensis</i>	好酸球増加, 単核細胞	脳脊髄液からの虫の回収	貝の生食, 熱帯の太平洋地域でよくみられる, しばしば良性
<i>Baylisascaris procyonis</i> (アライグマ回虫)	好酸球増加, 単核細胞		アライグマの便から <i>B. procyonis</i> の卵を偶発的に摂取して感染, 致死的髄膜脳炎
<b>まれな寄生虫感染</b>			
<i>Trichinella spiralis</i> (旋毛虫症), <i>Echinococcus</i> シスト, <i>Schistosoma</i> 属。旋毛虫症では脳脊髄液にリンパ球優位の細胞増加がみられるのに対して, 残りの2疾患では, 脳内シスト ( <i>Echinococcus</i> ) や脳または脊髄の肉芽腫性病変に関連した好酸球増加がみられる			
<b>ウイルス感染</b>			
ムンプスウイルス	単核細胞	血清での抗体	ムンプスの罹患歴やワクチン接種歴がない, 髄膜脳炎を生じることがある, 3~4週間持続することがある
リンパ球性脈絡髄膜炎	単核細胞	血清での抗体	細菌類やその排泄物との接触, 3~4週間持続することがある
エコーウイルス	単核細胞, グルコース濃度が低下することがある	脳脊髄液からのウイルス分離	先天性低γグロブリン血症, 再発性髄膜炎の既往
HIV (急性レトロウイルス症候群)	単核細胞	血清や脳脊髄液における p24 抗原, 高度の HIV 血症	HIV の危険因子。発疹, 発熱, リンパ節腫脹。末梢血のリンパ球減少。症候群は慢性髄膜炎と考えられるほど長く続くことがある。HIV 感染の後期 (AIDS) に慢性髄膜炎が生じることがある
単純ヘルペスウイルス (HSV)	単核細胞	PCR による HSV やサイトメガロウイルスの DNA 検索, 脳脊髄液中での HSV や Epstein-Barr ウイルスに対する抗体の検出	HSV-2 (まれに HSV-1) による再発性髄膜炎は性器感染再発に関連して起こることが多い。脊髄神経根症を呈した Epstein-Barr ウイルス感染, 多発神経根症を呈したサイトメガロウイルス感染

ELISA: 固相酵素結合免疫測定法, FTA: 蛍光トレポネマ抗体吸収検査, MHA-TP: 微量梅毒トレポネマ赤血球凝集試験, PAS: 過ヨウ素 Schiff 染色

法, PCR: ポリメラーゼ連鎖反応, RPR: 急速血漿レアギン試験, VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

症, 感染症), 髄膜または神経根の小結節性沈着物(悪性腫瘍またはサルコイドーシス)を同定することができる(図 377-1)。画像検査は, 髄膜生検を施行する前に髄膜炎の病巣部位を特定するうえで有用である。

脳血管造影は, 慢性髄膜炎および脳卒中の症状を呈する患者において脳血管炎(肉芽腫性血管炎およびその他の炎症性血管炎, 感染性血管炎)の存在を同定するうえで適応となる場合がある。

**脳脊髄液の分析** 脳脊髄液圧を測定し, 脳脊髄液検体を検査室に送り, 細菌, 真菌, 結核菌の培養, Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) 検査(梅毒検査), 細胞数と細胞種の分画, グラム染色, グルコース濃度と蛋白濃度の定量を行う。真菌や寄生虫に対しては湿式マウントによる検鏡, 墨汁染色や培養, 偏好性の細菌や真菌に対する培養, *Cryptococcus* 抗原の検査, さらにオリゴクローナルバンドや細胞診も行うべきである。病歴聴取, 身体診察, 脳脊髄液の予備的検査の結果(例えば, 髄膜炎が好酸球性であるか, 単核性であるか, 多形核性であるか)にもとづいて, その他の特異的な脳脊髄液検査または血液検査(表 377-2, 377-3)および血液培養を行う。脳脊髄液中の存在が疑われる病原体に特異的な DNA 塩基配列を同定するためのポリメラーゼ連鎖反応 polymerase chain reaction (PCR) 法や血清検査により迅速診断が可能な場合がある。

慢性(非再発性)髄膜炎のほとんどにおいて, 脳脊髄液は単核細胞優位を示す。発症から3週間後に好中球優位がみられる場合に考えられる主要な病因は, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (病初期の5~10%の症例のみ), 各種

の真菌(*Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii*, *Cladophialophora bantiana*)および非感染性の原因(全身性エリテマトーデス, 外因性の化学性髄膜炎)である。脳脊髄液所見が好酸球優位である場合や, 基本的に単核細胞が反応している中に少数の好酸球がみられる場合に鑑別すべき診断としては, 寄生虫疾患(*A. cantonensis*, *G. spinigerum*, *B. procyonis*, *Toxocara canis* 感染, 囊虫症, 住血吸虫症, エキノコックス症, *T. gondii* 感染), 真菌感染症(リンパ球優位の細胞増加に伴って好酸球が6~20%を占めることがあり, 特にコクシジオイデス症による髄膜炎でよくみられる), 腫瘍性疾患(リンパ腫, 白血病, 転移性癌), またはその他の炎症性疾患(サルコイドーシス, 好酸球増加症候群)があげられる。

初回検査で原因が明らかにならなかった場合には, しばしば診断検査の範囲を広げる必要が生じる。さらに, 慢性髄膜炎を引き起こすある種の感染性病原体や悪性腫瘍を診断するために, 多量の脳脊髄液を繰り返し検査することが必要となる場合もある。例えば, リンパ腫性髄膜炎や癌性髄膜炎は, 多量の脳脊髄液を遠沈した沈渣から細胞ブロックを作製し, その切片を検査することで診断されることがある。真菌性髄膜炎の診断では, 沈渣を培養するために多量の脳脊髄液が必要になることもある。標準的な腰椎穿刺があまり有用でない場合には, 脳底髄膜炎付近の脳脊髄液を採取するために, 頸部での後頭下大槽穿刺が有用なこともある。

**臨床検査** 脳脊髄液検査のほかにも, 関連する基礎疾患を明らかにするための試みは必要である。しばしば施行されている検査として

表 377-3 慢性髄膜炎の非感染性の病因

病因	脳脊髄液所見	有用な診断検査	危険因子と全身症状
悪性腫瘍	単核細胞, 蛋白濃度の上昇, グルコース濃度低下	多量の脳脊髄液による細胞診を繰り返して行う, 偏光顕微鏡による脳脊髄液の検査, クローン性リンパ球マーカー, 脊髄造影や造影MRIでみられる神経根や髄膜における沈着物, 髄膜生検	胸部, 肺, 胃, 膵臓からの転移癌。黒色腫, リンパ腫, 白血病。髄膜神経膠腫。髄膜肉腫。脳の未分化胚細胞腫。髄膜黒色腫またはB細胞リンパ腫
化学物質(再発性髄膜炎を生じうる)	単核細胞または多形核細胞, グルコース濃度低下, 蛋白濃度の上昇。髄膜炎発症の1週前にも膜下出血によるキサントクロミーの検出	造影CTまたはMRI, 動脈瘤発見のための脳血管造影	最近のくも膜下腔への注入歴, 突然発症の頭痛の病歴, 最近の聴神経腫または頭蓋咽頭腫の切除歴, 脳または脊髄の類上皮腫(ときに骨洞系の類皮腫を合併), 下垂体卒中
原発性炎症 中枢神経系サルコイドーシス	単核細胞, 蛋白濃度の上昇, しばしばグルコース濃度低下	血清と脳脊髄液のアンジオテンシン変換酵素レベル, 神経外病変組織や脳病巣の生検と髄膜生検	脳神経(特に顔面神経)麻痺, 視床下部機能障害(特に尿崩症), 胸部X線異常所見, 末梢性ニューロパチーまたはミオパチー
Vogt-小柳-原田症候群(再発性髄膜炎)	単核細胞		ブドウ膜炎, 網膜剥離, 脱毛, 眉やまつ毛の脱色, 聴覚異常, 白内障, 緑内障を伴う再発性髄膜炎
神経系の散発性肉芽腫性血管炎	単核細胞, 蛋白濃度の上昇	血管造影または髄膜生検	重急性の認知症, 多発性脳梗塞, 最近の眼部帯状疱疹
全身性エリテマトーデス	単核細胞または多形核細胞	抗DNA抗体, 抗核抗体	脳症, 痙攣発作, 脳卒中, 横断性脊髄障害, 発疹, 関節炎
Behçet症候群(再発性髄膜炎)	単核細胞または多形核細胞, 蛋白濃度の上昇		口腔と陰部のアフタ性潰瘍, 虹彩毛様体炎, 網膜出血, 皮膚穿刺部位でのパテルギー性病変2~6カ月で回復する, 診断は除外診断
慢性良性リンパ球性髄膜炎	単核細胞		
Mollaret髄膜炎(再発性髄膜炎)	最初の数時間は大型内皮細胞と多形核細胞, その後は単核細胞	PCRによるヘルペスウイルスの検索, MRIまたはCTによる類上皮腫や硬膜嚢胞の除外	再発性髄膜炎, HSV-2を除外する, まれにHSV-1によるものがある, ときに硬膜嚢胞と関連する
薬物過敏性	多形核細胞, ときに単核細胞または好酸球増加		ibuprofen, サルファ薬, isoniazid, tolmetin, ciprofloxacin, phenazopyridineへの曝露。薬物中止後の症状改善。再投与に伴う再発のエピソード
Wegener肉芽腫症	単核細胞	胸部と副鼻腔のX線検査, 尿検査, 血清のANCA抗体	副鼻腔, 肺, 腎病変に関連する。脳神経麻痺。皮膚病変。末梢性ニューロパチー
その他 多発性硬化症, Sjögren症候群, 新生児発症の多系統炎症性疾患(NOMID), まれな血管炎(Cogan症候群など)			

ANCA: 抗好中球細胞質抗体, HSV: 単純ヘルペスウイルス, PCR: ポリメラーゼ連鎖反応

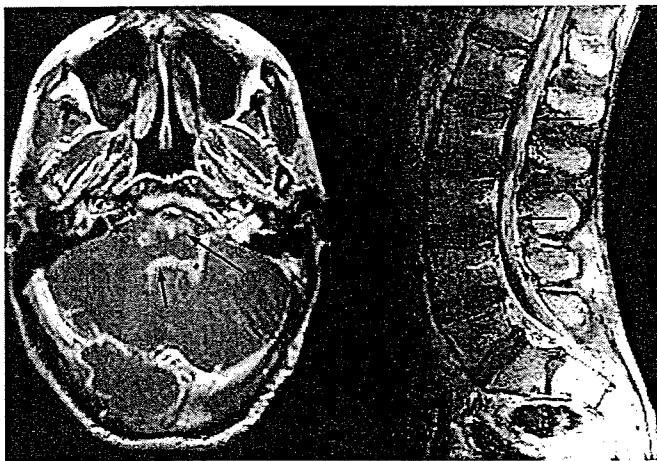


図 377-1 原発性中枢神経系リンパ腫。24歳の男性。腸リンパ管拡張症による免疫不全があり, 多発性の脳神経障害を呈している。脳脊髄液検査によるリンパ球数は100/ $\mu$ L, 蛋白濃度は2.5 g/L (250 mg/dL)であり, 髄液細胞診と培養は陰性であった。造影T1強調画像では, 脳幹周囲(A)および脊髄と馬尾(B)に, 散在性, 多巣性の髄膜増強がみられる。

は, ツベルクリン反応, 胸部X線検査, 尿検査とその培養, 全血球計算とその分画, 腎機能および肝機能試験, アルカリホスファターゼレベル, 赤血球沈降速度, 抗核抗体, 抗Ro抗体と抗La抗体, 血清アンジオテンシン変換酵素レベルなどがある。粟粒結核, 播種性真菌感染症, サルコイドーシス, 転移性悪性腫瘍では, 肝生検や骨髄生検

で診断がつく場合もある。胸部X線検査や胸部CTでみつかった異常については, 気管支鏡または経胸郭針生検にてさらに検討する。  
**髄膜生検** 重篤な身体障害を呈している患者, 慢性的な脳室減圧を必要とする患者, 疾患が急速に進行している患者については, 髄膜生検を積極的に考慮すべきである。外科医, 病理医, 微生物学者, 細胞学者の連携のもとに, 十分な大きさの試料を採取して適切に培養し, 組織学的検査や分子生物学的検査(電子顕微鏡やPCR法を用いた検査を含む)を行う。造影MRIやCTで増強される病変を髄膜生検の標的とすることで, その診断的価値を高めることができる。今日の顕微鏡下手術では, 限られた範囲の開頭術で, 脳底部の髄膜のほとんどの部位に到達できる。Mayo ClinicのChengらの報告によれば, 髄膜生検を受けた患者の47%にMRIでの髄膜の増強効果が認められた。また, 造影部位の生検により80%の患者で診断がついたのに対して, 非造影部位では9%しか診断がつかなかった。最も多く診断されたのはサルコイドーシス(31%)と転移性腺癌(25%)であった。米国以外の諸国からの多数の報告では, 最もよくみられたのは結核であった。  
**病因不明の患者へのアプローチ** 慢性髄膜炎患者の約3分の1は, 脳脊髄液および可能性のある神経外病変を注意深く評価しても, 診断をつけることができない。慢性髄膜炎を引き起こす病原体のいくつかは, 培養により同定されるまでに数週間を要する。病因不明の患者へのアプローチには, 臨床症状の範囲と進行の速度によって, いくつかの選択肢がある。症状がみられない場合や, 軽症で進行がみられない場合には, 培養の最終結果がでるまで待つのが賢明である。残念ながら, 多くの患者は進行性の神経症状の増悪を呈し, 迅速な治療を必要とする。水頭症を軽減するために脳室-腹腔内シャントを設置する場

合があるが、診断未確定の炎症性変化が腹腔内に播種されるリスクを考慮しなければならない。

■ 経験的治療 慢性髄膜炎の多くの病因には有効な治療法があるので、病因の診断をつけることは重要である。これに対して、未治療のまま経過すれば、中枢神経系や脳神経およびその神経根に進行性の障害を生じうる。そのため、どうしても診断がつかない場合には、経験的治療を開始しなければならない。米国で広く施行されている経験的治療としては、抗抗菌薬、真菌感染に対する amphotericin、非感染性の炎症性疾患に対するグルココルチコイドがあげられる。結核患者のリンパ球性髄膜炎、特に脳脊髄液グルコース濃度の減少と外転神経またはその他の脳神経の麻痺がみられるときには、未治療では4~8週で死に至るため、経験的治療を開始することが重要である。Mayo Clinic による報告では、最も有効であった経験的治療は、抗結核療法ではなくグルココルチコイドの投与であった。癌性髄膜炎やリンパ腫性髄膜炎では、当初は診断をつけることが困難かもしれないが、時間の経過とともに診断がつけられる。

### ■ 免疫不全患者

HIV 感染経過中に慢性髄膜炎がみられることはまれではない。HIV 感染の初期にはしばしば脳脊髄液の細胞増加と軽度の髄膜刺激徴候がみられ、ときに軽症の髄膜炎が持続する。トキソプラズマ症は、脳内膿瘍としてよくみられ、髄膜炎に関連する場合もある。AIDS における慢性髄膜炎のその他の病因として重要なものに、*Cryptococcus*、*Nocardia*、*Candida* やその他の真菌感染症、梅毒、リンパ腫 (図 377-1) がある。トキソプラズマ症、クリプトコックス症、ノカルジア症やその他の真菌感染症は、AIDS 以外の原因 (免疫抑制薬を含む) による免疫不全患者において考慮すべき重要な病因である。免疫抑制状態にある患者は慢性髄膜炎を発症するリスクが高く、髄膜刺激の臨床徴候が現れにくいいため、持続する頭痛や説明のできない精神状態の変化がみられる場合には脳脊髄液検査を行うべきである。

(亀井 聡)

#### 参考文献

- Caws M et al: Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 38 (9):3150, 2000
- Gilden DH et al: Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol* 3:82, 2007
- Geissner B, Chamberlain MC: Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 5:443, 2006
- Halperin JJ et al: Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 69:91, 2007
- Lan SH et al: Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *Q J Med* 94 (5):247, 2001
- Liliang PC et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis* 34 (12):E64, 2002
- Thurtell MJ et al: Tuberculous cranial pachymeningitis. *Neurology* 68:298, 2007

# 1. 細菌性髄膜炎の最新の抗菌薬の選択は

## 1 序論

細菌性髄膜炎 acute bacterial meningitis (ABM) は neurological emergency であり、本邦における年間発症頻度は 32,000±16,000 例と推定されている<sup>1)</sup>。予後は現在でも死亡率 15~30%とされ、後遺症が残ることも多い<sup>2)</sup>。ABM を含む急性髄膜炎・脳炎では早期治療が予後の観点からも重要であり、発症の経過、症状および神経学的所見、髄液検査などの検査所見から病原体を推定し、その確定を待たずに直ちに治療を開始するのが原則である。ABM を疑うべき臨床症状・症候および髄液検査所見を表 1 に示した<sup>3,4)</sup>。

本稿では 2007 年に公表された本邦の「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」を中心に ABM の抗菌薬の選択について述べ、近年に欧米で公表されたガイドラインと対比し、さらに各ガイドラインに示された副腎皮質ステロイドの併用療法についても言及する。

表 1 細菌性髄膜炎の主な症状と症候、髄液検査所見

### I. 細菌性髄膜炎でみられる主な症状と症候

症状	症候
発熱: 75~95%	項部硬直: 50~90%
頭痛: 80~95%	意識不鮮明 (confusion): 75~85%
羞明: 35~50%	Kernig 徴候: 5%
嘔吐: 90% (小児), 10% (成人)	Brudzinski 徴候: 5%
	巣症状 (focal neurological deficit): 20~30%
	けいれん発作 (fit): 15~30%
	皮疹: 10~15%

(Scarborough ら, 2008)

### II. 各種髄膜炎の髄液検査所見 (いずれも個々の症例では非定型的所見を呈する場合がある)

	急性に発症		亜急性ないし慢性に発症	正常
	細菌性髄膜炎	ウイルス性髄膜炎・脳炎	慢性髄膜炎 (結核性髄膜炎)	
初圧 (mmH <sub>2</sub> O)	> 180	> 180	> 180	< 180
細胞数 (/mm <sup>3</sup> )	1000~10000	100~1000	25~500	0~5
多形核球 (%)	> 60	< 20	< 50	0~15
タンパク (mg/dl)	100~500	20~100	< 50	15~50
糖 (mg/dl)	< 45	45~80	< 45	45~80
髄液/血糖 比	< 0.3	> 0.5	< 0.5	0.6

(Chaudhuri ら, 2008. European Federation of Neurological Societies (EFNS) ガイドラインより改変)

## 2 指針

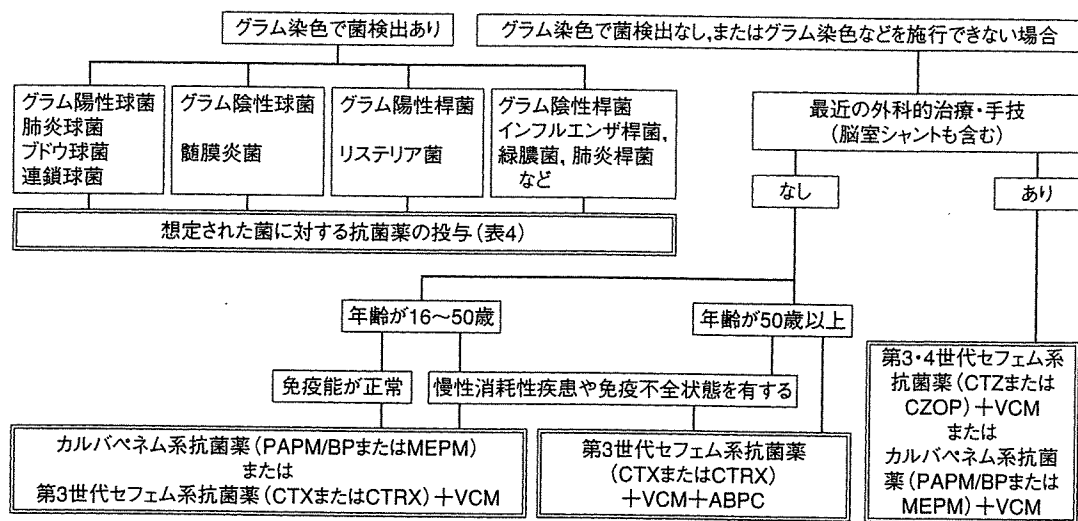
図1に本邦のガイドラインで推奨されている成人のABM治療のフローチャートを示した<sup>5)</sup>。

### 1) 病原菌が特定されていない場合の治療

成人のABMで病原菌が特定されていない場合のempirical therapyについて述べる。本邦のガイドラインでは、年齢が16歳から50歳で免疫能が正常な患者に対しては、①カルバペネム系抗菌薬（パニペネム・ベタミプロン合剤（PAPM/BP）またはメロペネム（MEPM）または、②第3世代セフェム系抗菌薬〔セフトキサシム（CTX）またはセフトリアキソン（CTRX）〕とバンコマイシン（VCM）で治療を開始する<sup>5)</sup>。年齢が16歳から50歳で慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する場合および年齢が50歳以上の場合、原因菌が耐性菌や*L. monocytogenes*の可能性を念頭におき、第3世代セフェム系抗菌薬（CTXまたはCTRX）とVCMに加えてアンピシリン（ABPC）で治療を開始することが推奨されている<sup>5)</sup>。表2に本邦のガイドラインで推奨する抗菌薬の成人に対する投与量を示した<sup>5)</sup>。2004年に発表された米国感染症学会（IDSA）<sup>6)</sup>と2008年に発表された欧州神経学会（EFNS）のガイドライン<sup>4)</sup>で推奨されているempirical antibiotic therapyを表3にまとめた。また、Fitchらは救急部門で行うべきABMの初回治療の指針として各ガイドラインをもとに、50歳未満の成人ではCTRX 2gまたはCTX 2gの静注にVCM 1gの静注とデキサメタゾン 10mgを静注で投与すること、50歳以上の成人またはimmunocompromised host（アルコール多飲、頭部外傷・髄液漏を伴う患者を含む）の初回治療には上記の治療にABPC 2gの静注を追加することを提唱している<sup>7)</sup>。

### 2) 原因菌が確定した場合の抗菌薬選択

*S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*は成人の主要なABMの原因



ABPC: アンピシリン, CAZ: セフトジジム, CTRX: セフトリアキソン, CTX: セフトキサシム,  
CZOP: セフトゾプラン, MEPM: メロペネム, PAPM/BP: パニペネム・ベタミプロン合剤,  
VCM: バンコマイシン

いずれの場合でも抗菌薬の投与直前または同時に副腎皮質ステロイドの併用を推奨

図1 「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」による成人の細菌性髄膜炎における抗菌薬の選択指針

表2 「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」で推奨されている主な薬剤の成人の場合の投与量

抗菌薬	1回投与量	1日投与量	投与方法
アンピシリン (ABPC)	2 g/回, 4時間毎	12 g/日	静注
セフトジジム (CAZ)	2 g/回, 8時間毎	6 g/日	静注
セフトリアキソン (CTRX)	2 g/回, 12時間毎	4 g/日	静注
セフォタキシム (CTX)	2 g/回, 4~6時間毎	8~12 g/日	静注
セフォゾプラン (CZOP)	2 g/回, 6~8時間毎	6~8 g/日	静注
メロベネム (MEPM)	2 g/回, 8時間毎	6 g/日	静注
パニベネム・ベタミプロン合剤 (PAPM/BP)	1 g/回, 6時間毎	4 g/日	静注
バンコマイシン (VCM)	500~750 mg/回, 6時間毎	2~3 g/日	静注

表3 欧米のガイドラインにおける細菌性髄膜炎の empirical antibiotic therapy

発表者 (年度)	対象患者	治療内容
米国感染症学会 (IDSA) (2004年)	2歳から50歳	VCM 30~40 mg/kg/日; 8~12時間の間隔で投与 +第3世代セフェム系 (CTRX 4 g/日; 12~24時間の間隔で投与 または CTX 8~12 g/日; 4~6時間の間隔で投与)
	50歳以上	VCM 30~40 mg/kg/日; 8~12時間の間隔で投与 +ABPC 12 g/日; 4時間の間隔で投与 +第3世代セフェム系 (CTRX 4 g/日; 12~24時間の間隔で投与 または CTX 8~12 g/日; 4~6時間の間隔で投与)
欧州神経学会 (EFNS) (2008年)	年長の小児と成人 (older children and adults)	CTRX 2 g/回; 12~24時間毎 (2~4 g/日) または CTX 2 g/回; 6~8時間毎 (6~8 g/日) その他の治療法: MEPM 2 g; 8時間毎 (6 g/日) またはクロラムフェニコール 1 g; 6時間毎 (4 g/日)
	penicillin cephalosporin-resistant pneumococcusが推定される場合	CTRX または CTX に VCM 60 mg/kg/24時間を追加 (VCMは初期投与量として 15 mg/kgを投与し, クレアチニンクリアランスを参照して調節する)
	リステリア菌が想定される場合 (高齢, 何らかの免疫不全を有する, 脳幹脳炎の合併など)	ABPC または AMPC 2 g; 4時間毎 (12 g/日) を追加

菌であり, それぞれの頻度と本邦のガイドラインで推奨されている治療を表4に示した。

肺炎球菌性髄膜炎は本邦では6歳から65歳のABMのうち60~80%を占め, さらに耐性菌である場合の治療を考慮する必要がある。成人の肺炎球菌性髄膜炎のうちペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の頻度は27%と報告されている<sup>5)</sup>。PRSPに対してはVCM, カルバペネム系, ニューキノロン系 (ガチフロキサシン, モキシフロキサシン) が有用である<sup>5,6)</sup>。

*L. monocytogenes* によるABMの頻度は少ないが高齢者や免疫能が低下した患者には多くみられ, セフェム系抗菌薬の治療効果が見込めず, ABPCなどの抗菌薬の投与が必要である<sup>4,6)</sup>。ABPCにアレルギーがある患者の場合はトリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (10~20 mg/kg, 6~12時間毎) やMEPMの投与を検討する<sup>4,6)</sup>。

**表4** 本邦における成人の細菌性髄膜炎の原因菌の頻度と推奨される治療

原因菌	頻度		抗菌薬
	6~49歳	50歳以上	
<i>S. pneumoniae</i> (PISP, PRSP を含む)	60~65%	80%	カルバペネム系 (PAPM/BP または MEPM) または 第3世代セフェム系 (CTX または CTRX) + VCM
<i>L. monocytogenes</i>	< 1%	< 1%	アンピシリン (ABPC)
<i>H. influenzae</i> (BLNAR, BLPAR, BLPACR を含む)	5~10%	< 5%	第3世代セフェム系 (CTX または CTRX) または MEPM または両者の併用
<i>N. meningitidis</i>	< 5%	—	第3世代セフェム系 (CTX または CTRX)

(「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」より)

PISP: ペニシリン中間型 (低感受性, 中等度耐性) 肺炎球菌,

PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌,

BLNAR:  $\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌,

BLPAR:  $\beta$ ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌,

BLPACR:  $\beta$ ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン耐性インフルエンザ菌

注: 各薬剤の投与量は表2を参照.

*H. influenzae* は幼小児の ABM の病原菌として頻度が多く, 成人では比較的まれであるが, 本邦では耐性菌の場合が多いので治療上の配慮が必要である<sup>5)</sup>. 薬剤耐性インフルエンザ菌の治療には CTRX または MEPM が有効である<sup>5)</sup>. なお, 本邦でも *H. influenzae* b 型 (Hib) ワクチンの接種が今後普及すると思われる.

髄膜炎菌性髄膜炎はいずれの年齢でも発症しうるが本邦ではまれである. 本邦のガイドラインでは髄膜炎菌性髄膜炎の治療に CTRX の投与が推奨されている<sup>5)</sup>. 髄膜炎菌性髄膜炎は欧米・アフリカでは本邦に較べて多く, 近年は発展途上国での CTRX の使用が容易になったこともあり<sup>3)</sup>, WHO のガイドラインでも髄膜炎菌性髄膜炎の初期治療に CTRX の投与が推奨されている<sup>8)</sup>.

### 3 ガイドライン

#### A. 本邦

##### 1) 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン, 2007<sup>5)</sup>

日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の三学会合同で作成された, 日本神経感染症学会の HP などでもみることができる. (<http://www.neuroinfection.jp/guideline.html>)

## B. 諸外国のガイドライン (2004 年以降)

- 1) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis (Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267-84)<sup>6)</sup>

IDSA で作成されたガイドラインである。

- 2) Standardized treatment of bacterial meningitis in Africa in epidemic and non epidemic situations (2007, WHO)<sup>8)</sup>

アフリカの髄膜炎菌性髄膜炎多発地帯での治療を念頭に WHO で作成された。HP で見ることができる。(http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\_CDS\_EPR\_2007.3\_eng.pdf)

- 3) EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults (Eur J Neurol. 2008; 15: 649-59)<sup>4)</sup>

FENS で作成されたガイドラインである。

## 4 根拠となった臨床研究・ガイドラインの問題点と限界

共通する問題点として ABM の治療ではエビデンスが少なく、方針を出しにくいことがあげられる<sup>9)</sup>。また、諸外国のガイドラインを参考にすることは使用可能な抗菌薬が各地域で異なっていることにも注意を要する。本邦のガイドラインでは可能な限りスタンダードな方針が示されており<sup>9)</sup>、さらに従来からの経験的治療で生じた診断の遅れや原因菌同定までの抗菌薬選択の不適切性などの問題点にも考慮されて作成されている<sup>9)</sup>。

耐性菌についての治療上の配慮が本邦および欧米では今後の課題とされる<sup>4-6,9)</sup>。特に VCM については ABM の初期治療で使用頻度が増加した場合に耐性菌が増加することが懸念されている<sup>5)</sup>。VCM は PRSP やメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) による ABM の治療にも用いられるが<sup>5)</sup>、VCM の髄液移行性が低いこともあり髄液移行性が良好なリネゾリド (LZD) が注目されている<sup>9)</sup>。LZD はオキサゾリジノン系合成抗菌薬で MRSA, VCM 耐性腸球菌 (VRE), PRSP に有効であり、本邦のガイドラインでも ABPC に感受性のない VRE による ABM 治療薬として<sup>5)</sup>、また IDSA のガイドラインでも MRSA 髄膜炎の alternative therapy として記載されている<sup>6)</sup>。PRSP による髄膜炎に CTRX と LZD が併用で投与された報告<sup>10)</sup>があるが、LZD による ABM の治療については今後の検討課題である。

## 5 患者に適応する際の注意点

ABM の治療では薬剤の用量・用法が一般の細菌感染症と異なる点に注意を要する。また、本邦のガイドラインで推奨されている薬剤の用法・用量が保険適応とは一致していない場合がある<sup>9)</sup>。各薬剤にアレルギーを有する患者の場合には抗菌薬の選択に十分な注意を要する。



## 6 その他: ABM の Adjunctive therapy

### 1) 副腎皮質ステロイド (CS) の併用

ABM の治療に抗菌薬と CS を併用することは一般的になりつつある<sup>9)</sup>。ABM の治療に抗菌薬と CS を併用することで抗菌薬の使用に伴う細菌の死滅に伴うサイトカインなどの炎症性メディエーターの放出が CS の抗炎症作用により抑制される<sup>5)</sup>。本邦のガイドラインでは抗菌薬の投与直前または同時に CS を併用することを推奨しており<sup>5)</sup>、投与方法については後述する IDSA のガイドラインに準じた記載がなされている。また、本邦のガイドラインでは CS の投与を見合わせるべき状態として、①重篤な敗血症を基盤として発症した ABM、②すでに抗菌薬が処方されている症例をあげている<sup>5)</sup>。救急部門での ABM の初期治療に CS 投与の導入を推奨する立場として Fitch ら<sup>7)</sup> は ABM 全例に抗菌薬投与直前または抗菌薬投与と同時にデキサメタゾン 10 mg を静注で投与し、その後 6 時間毎に最初の 4 日間継続して投与することを提唱している。

IDSA のガイドラインでは肺炎球菌性髄膜炎が疑われる場合には、成人ではデキサメタゾン 0.15 mg/kg を抗菌薬の初回投与時の 10~20 分前か少なくとも抗菌薬初回投与と同時に投与し、その後 6 時間毎に 2~4 日間投与することを推奨している<sup>6)</sup>。ただし、デキサメタゾンの投与は *S. pneumoniae* の存在が髄液中または血液培養で証明された場合にのみ継続することとしており、またデキサメタゾンの投与は *S. pneumoniae* 以外の ABM およびすでに抗菌薬による治療が開始されている症例では行うべきではないとしている<sup>6)</sup>。

FENS のガイドラインでは *S. pneumoniae* および Hib による髄膜炎が疑われる場合には CS の投与を推奨しているが、ABM の治療にルーチンでデキサメタゾン大量投与を併用することは推奨できないとしている<sup>4)</sup>。なお、FENS のガイドラインによる CS の投与方法は抗菌薬投与直前または抗菌薬投与開始と同時に成人ではデキサメタゾン 10 mg を 6 時間毎に最初の 4 日間投与するもので、この投与方法は Fitch ら<sup>7)</sup> の方法と同一である。

### 2) グリセロール Glycerol

小児の ABM に対し CTRX による治療に経口的にグリセロールを併用するプラセボを用いた二重盲検試験において、プラセボ群に較べてグリセロール投与群およびグリセロールとデキサメタゾンを併用した群では有意に重篤な後遺症が少なかった<sup>11)</sup>。グリセロールは安価で安全であり経口投与も可能なので ABM の Adjunctive therapy として期待できる<sup>3,9)</sup>。

## ■文献■

- 1) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med. 2000; 39: 894-900.
- 2) 亀井 聡. 髄膜炎・脳炎. In: 小林祥泰, 水澤英洋, 編. 神経疾患最新の治療 2006-2008. 東京: 南江堂, 2006. p.112-7.
- 3) Scarborough M, Thwaites GE. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. Lancet Neurol. 2008; 7: 637-48.
- 4) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol. 2008; 15: 649-59.

- 5) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2007.
- 6) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267-84.
- 7) Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 191-200.
- 8) World Health Organization. Standardized treatment of bacterial meningitis in Africa in epidemic and non epidemic situations. Geneva: World Health Organization; 2007.
- 9) 綾部光芳. 感染症の治療の進歩. *神経治療.* 2008; 25: 389-92.
- 10) Faella F, Pagliano P, Fusco U, et al. Combined treatment with ceftriaxone and linezolid of pneumococcal meningitis: a case series including penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 391-4.
- 11) Peltola H, Roine I, Fernández J, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1277-86.

<原 元彦 亀井 聡>

## V. 内科関連疾患

# 傍腫瘍性神経症候群

たなかゆうじ<sup>1)</sup> いぬづか たかし<sup>2)</sup>  
田中優司<sup>1)</sup>、犬塚 貴<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野  
臨床講師, <sup>2)</sup>同 教授

## ガイドラインの現況

近年, ヨーロッパ神経学会と Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork による傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) の診断基準が提唱されている<sup>1, 2)</sup>. PNS の一群に相当する多発性筋炎や重症筋無力症, Lambert-Eaton 筋無力症候群は別項を参照されたい.

## どういう疾患・病態か

### 1 疾患概念・病態機序

PNS は担癌患者の神経障害のうち, 直接浸潤や転移, 栄養・代謝障害, 治療の副作用, 易感染状態によらないものであり「腫瘍の遠隔効果」として知られる. 広義には, 腫瘍が産生する抗体, ホルモン, サイトカイン, 播種性血管内凝固による神経障害も含めることもある. 近年, 免疫学的機序が推測され, 腫瘍に対する免疫反応が自己神経組織を傷害し

ていると考えられている. その根拠として, 神経傷害部のリンパ球浸潤, 血液・髄液中に検出される腫瘍と神経組織の共通抗原に対する自己抗体 (抗腫瘍/神経抗体), 神経抗体に対する細胞障害性 T 細胞の存在, などが指摘されている. PNS では, 抗腫瘍/神経抗体の種類と神経症候, 腫瘍の間に一定の傾向がある.

### 2 典型的な神経症候

PNS の神経症候は表 1, 2 のように多彩である. 一般に急性または亜急性で進行性であるが, 慢性例や自然軽快する例もある. 脳幹や自律神経の障害により, 急速に呼吸や循環障害に至り, 転帰不良例もある. 診療上, 典型的な神経症候, 随伴しやすい抗腫瘍/神経抗体, 合併しやすい腫瘍の理解は重要である.

#### 1. 辺縁系脳炎 (paraneoplastic limbic encephalitis : PLE)

急性または亜急性の記銘力障害, 幻覚・うつ・性格変化などの精神症状, 痙攣, 意識障害がみられる. 髄液検査は軽度のリンパ球増多, 蛋白増加を認める. 頭部 MRI の T2 強調画像で側頭葉内側に高信号病変を認める. 脳波は側頭葉起源のてんかん波形を認める. 合併腫瘍は, 肺癌, 精巣癌, 乳癌が多く, Hodgkin 病, 奇形腫, 胸腺腫もみられる. 抗 Hu 抗体, 抗 Ma2 抗体や CV2, CRMP-5, amphiphysin, VGKC, NMDAR に対する抗体の報告がある.

#### 2. 亜急性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration : PCD)

急性または亜急性で進行性の失調, 眼振がみられ, ときにオプソクローヌスやミオクローヌス, 記銘力障害, 錐体路徴候, 感覚障害もみられる. 合併腫瘍は, 女性で卵巣癌などの婦人科系癌, 乳癌が多く, それぞれ抗 Yo 抗体, 抗 Ri 抗体がみられる. 男性では肺癌が多く, 抗 Hu 抗体や VGCC, CV2, CRMP

表1 傍腫瘍性神経症候群の典型的な神経症候と腫瘍, 抗神経抗体

神経症候	症候	腫瘍	抗神経抗体
Lambert-Eaton 筋無力症候群	易疲労性, 下肢筋力低下. 筋電図で高頻度刺激による漸増現象	肺小細胞癌, ときに胃癌, 胸腺腫	抗 P/Q, N, L-VGCC ( $\alpha 1$ , $\beta$ -subunit), 抗シナプトタグミン, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
亜急性小脳変性症 (PCD)	亜急性発症・進行性の四肢・体幹・言語の失調	卵巣癌などの婦人科系の癌, 乳癌	抗 Yo (pcd17/cdr62), cdr34
		Hodgkin リンパ腫	抗 Tr, 抗 mGluR1
		肺小細胞癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 VGCC, 抗 CV2, 抗 CRMP-5
		乳癌	抗 Ri (Nova1, Nova2)
	and/or 脳幹脳炎	乳癌, 大腸癌, 唾液腺癌	抗 Ta (Ma1, Ma2)
傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロパチー	辺縁系脳炎, 脳脊髄炎, 小脳炎, 脳幹脳炎, 感覚性失調, 感覚/運動性ニューロパチー	肺小細胞癌, 稀に前立腺癌, 胃癌, 乳癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 CV2, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
		辺縁系脳炎 and/or 脳幹脳炎	精巣癌 奇形腫
傍腫瘍性オプスクローヌス/ミオクローヌス	不随意・不規則な衝動性眼球運動, ミオクローヌス, 失調	乳癌 (腺癌)	抗 Ri (Nova1)
傍腫瘍性網膜変性症	羞明, 夜盲, 進行性視力低下, リング状暗点	肺小細胞癌, 婦人科系癌 黒色腫	抗 recoverin, 抗 Hsc70 抗網膜双極細胞
Stiff-man (person) 症候群	発作性有痛性筋痙攣. 筋硬直自律神経症状, 筋電図で持続性放電	大腸癌, 肺癌, Hodgkin リンパ腫	抗 GAD, 抗 gephyrin
		乳癌	抗 amphiphysin
ニューロミオトニア	筋痙攣, 仮性ミオトニア, ミオキミア	胸腺腫, 肺小細胞癌, Hodgkin リンパ腫	抗 VGKC, 抗 CRMP-5

抗 Yo 抗体, 抗 Ri 抗体陽性者はほとんど女性である.

(文献3を参照して作成)

-5の抗体がみられる. Hodgkin リンパ腫で抗 Tr 抗体や抗 mGluR1 抗体の報告がある.

### 3. 傍腫瘍性脳脊髄炎

辺縁系脳炎, 脳幹脳炎, 小脳炎, 脊髄炎, Sensory neuronopathy (感覚性ニューロン症) が単独または組合せてみられる. 合併腫瘍は肺癌が多く, 前立腺癌, 胃癌, 乳癌もある. 抗 Hu 抗体が多く, CV2, amphiphysin, CRMP-5 に対する抗体の報告もある. 辺縁系脳炎や脳幹脳炎をきたし, 精巣癌を伴う症例では抗 Ta 抗体の報告がある.

### 4. 傍腫瘍性オプスクローヌス/ミオクローヌス

不随意で不規則なオプスクローヌスやミオクローヌスがみられ, ときに失調, めまい,

記銘力障害もみられる. 合併腫瘍は乳癌が多く, 抗 Ri 抗体がみられる.

### 5. 亜急性感覚性ニューロン症

亜急性に進行性の感覚性失調がみられ, 四肢のしびれ, 疼痛が多巣性にみられる. 運動障害, 自律神経障害を伴うこともある. 後根神経節が主座である. 合併腫瘍は肺癌が多く, 乳癌, 卵巣癌, 肉腫, Hodgkin リンパ腫もみられる. 抗 Hu 抗体が多く, CV2, CRMP-5 に対する抗体の報告もある.

### 6. Lambert-Eaton 筋無力症候群

易疲労性, 下肢の筋力低下, 腱反射低下と運動負荷直後の正常化, ときに脳神経障害, 自律神経障害もみられる. 筋電図は高頻度刺激による漸増現象を認める. 合併腫瘍は