

ウイルス学的検査所見では、抗ウイルス剤開始前の髄液を用いたPCR法によるHSV-DNA検出が、本症急性期の早期診断法の標準的検査法として確立している。しかし、症例の集積とともに、臨床的な意味での偽陰性と実施方法による最小検出感度の相異が問題点としてあげられている。臨床的な意味における疑陰性は、髄液検体の採取時期やアシクロビルの投与期間と関連する。PCR陽性率は、発症から24～48時間以内と発症10～14日以降、さらにアシクロビル投与1週間以降で低くなり、偽陰性を呈する可能性がある。したがって、発症早期や発症2週間以後に陰性を呈しても本症を除外することはできない。以上から、陰性の場合には再度髄液を採取し再検査することが欧州のガイドラインでも推奨されている。

一方、発症1週間以内における通常のシングルPCRの陽性率は60～80%、ネステッドPCRは95～100%と差がある。本症では、少なくとも10 μ Lあたり10～20コピー未満の微量の検出感度が必要とされるが、わが国の外部検査施設でのPCRは、多くが通常のシングルPCRで、この求められている最小検出感度を満たしていない。したがって、PCRはその測定方法や最小検出感度などについて知識をもち、その結果を臨床的に判断することが必要である。

ウイルス抗体測定による検討では、血清の抗体価変動による評価は基準より除外してある。その根拠は、成人では、HSV感染をすでに受けていて潜伏感染している可能性が高いこと、したがって中枢神経系以外での再活性化により血清抗体は変動し一過性に上昇することがあげられる。本症では、髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇があり、また、髄腔内抗体産生を示唆する所見を確認することが必要である。脳炎では血液脳関門が破綻し、血中抗体が髄液内に流入するため、その流入を髄腔内抗体産生として評価し、血中抗体より髄液中の抗体がより多いことを評価する必要がある。通常、有意な上昇とは、CF、NTなどの段階希釈では2管以上の上昇を有意とするが、EIAではわが国の外部検査施設によるHSV IgG抗体とIgM抗体の測定方法および表示方法が異なっており、また同じ施設でも年次により表示方法が変遷していることもあり、その判定には注意が必要である。髄腔内抗体産生は前提条件として、血清・髄液の抗体価がいずれも陽性である

ことが必要である。髄腔内抗体産生の評価は基本的にアルブミン濃度など何らかの方法で血中から髄液中へのタンパク質の流入する割合を算出して評価する方法である。通常、髄腔内抗体産生の所見は、発症から10日以上経たないと信頼性のある判定にならない。一方、髄腔内抗体産生は、帯状疱疹ウイルスとの交差反応、多発性硬化症の症例で偽陽性を認めることがある。このような偽陽性が存在するにもかかわらず、前述のごとくPCRでも偽陰性もあることから、偽陽性を留意して用いるならば、信頼性のあるレトロスペクティブな診断法として位置付けられており、欧州のガイドラインでも髄腔内抗体産生はPCRと並列して扱われている。

以上より、本症の発症急性期では、髄液を用いたPCRを主体として検索するが、発症2週間以後は陰性化するの、髄腔内抗体産生の評価も併せて検討するというのが一般的と考える。

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

本症の治療

日本神経感染症学会によるガイドラインの治療指針では、本症「疑い例」の段階でアシクロビルを開始し、2週間の投与が推奨されている。しかし、先に述べたように、アシクロビルにより死亡率は減少したが、未だ十分な治療成績ではなく、さらなる改善をめざした治療指針が必要である。新たな治療指針を構築する場合、転帰影響要因の把握は必要であるとわれわれは考えた。

① 本症の転帰影響要因

従来、転帰不良要因として、①30歳以上、②抗ウイルス薬開始までの期間が4日以上、③抗ウイルス薬開始時の意識障害がグラスゴー・コーマ・スケールで6点未満、④治療開始時CTにて病巣を検出、および⑤初回髄液のPCRによるHSV-DNAが100コピー/ μ L以上があげられている。しかし、いずれもカットオフ値が設定されている群間比較の結果である。つまり、31歳と70歳で転帰に対する影響度が同じといえるのか、また髄液中のHSV-DNAが99コピーと100コピーで転帰に対する影響が異なるかといえるのかとの疑問が残る。一方、転帰と髄液中ウイルス量との相関の有無

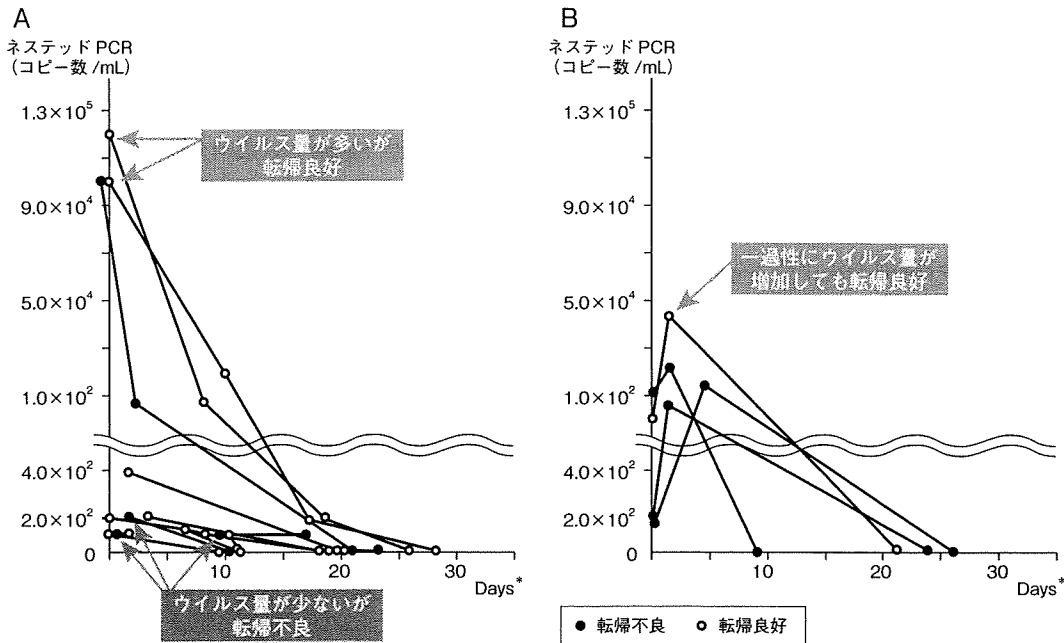


図 髄液中のウイルス量と転帰との関連

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

は治療上重要で、もし相関するなら、初回の髄液PCRの定量結果によりアシクロビルの投与量を可変させて治療するという治療指針が成り立つ。先に100コピー以上が転帰不良と紹介したが、ドイツ研究グループからは関連しないとの報告もある。自験18例の継続的な髄液中のウイルス量と転帰との関連⁵⁾を検討した。われわれの結果(図)では、髄液中のウイルス量と転帰とは必ずしも関連を示さなかった。

このような状況で、われわれは、HSVE45例を対象に多変量解析にて転帰影響要因を評価し報告²⁾した。検討項目は、性、年齢、抗ウイルス薬開始時の発症からの病日、抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度、髄液所見の細胞数とタンパク質濃度について初回値と経過中最高値、初回頭部CTおよびMRIによる病巣検出の有無、脳波上の周期性一側てんかん型放電の有無、および副腎皮質ステロイド薬の併用の有無の12項目である。なお、年齢は実数、意識障害はグラスゴー・コマ・スケールのスコアにて評価した。その結果から、

年齢が若いほど、治療開始時の意識障害が軽度なほど、ステロイド併用の方が転帰は良好であることを明らかにした。

② 急性期の副腎皮質ステロイド（ステロイド）の併用

本症急性期のステロイド併用は、欧米での多数例でのアシクロビルとara-aとの臨床比較試験にてステロイドの併用頻度は75, 70%と高値である。しかし、両薬剤間でステロイドの使用頻度を合わせているだけで、その有用性については未検討であった。一方、最近の動物実験では、脳組織のウイルス量および病巣の広がりについて、ウイルス量の減少はアシクロビル単独と比べ、ステロイド併用群で同様であり、病巣の広がりにはアシクロビル単独よりステロイド併用群でより縮小していたと報告^{6)~8)}されている。今回のわれわれの検討²⁾は、本症成人例の転帰において、ステロイド併用が臨床的に有用である可能性をはじめて示唆した報告である。今回の検討で、ステロイドの併用が有意

な転帰影響要因として検出されたため、併用例でのステロイドの治療実態を調べた。ステロイドの併用頻度は49%で、アシクロビル使用開始と同時に開始され、使用薬剤はデキサメサゾンが多く、初回投与量は一日あたりプレドニゾン換算で平均64.6 mgで、使用期間は2日～6週間で平均約2週間、7日以上で漸減していた。しかし今後の課題として、ステロイド併用の有用性を前向き二重盲検で確認すること、およびステロイドの開始時期、投与方法、さらには有効である機序の解明をあげた。この論文をもとに、約1年後、ドイツを中心に欧州にて多施設二重盲検による本症のステロイドの有用性の検討がすでに開始されており、結果が待たれる。

今後の課題と展望

本症の病態と治療との関連では、病態をHSVによる神経細胞障害、脳浮腫、および炎症とに分けると、現在のアシクロビルやara-aはHSV自体に作用する。一方、ステロイドの有効性の機序として、脳浮腫の軽減の他、炎症およびウイルスの死滅により惹起される急性期の炎症性サイトカインの放出抑制が考えられる。本症の炎症性サイトカインにはインターフェロンやモノサイトケモタクティックプロテイン-1の他、神経細胞障害性に作用するインターロイキン(IL)-6の増加が報告されており、このIL-6の放出抑制が機序として想定される。今後の治療展開として、先に紹介したステロイド併用の多施設二重盲検の他に、欧米にて本症の再燃・再発予防を目的とした、アシクロビルを30 mg/kg/日で2週間治療した後の塩酸バラシクロビル(経口薬で、消化管で吸収後、加水分解されアシクロビルになる)による3カ月間の維持療法の併用が国際共同治験で検討されている。その結果も併せ待たれる。今後のさらなる治療展開としては、アシクロビルや

ara-a以外の抗ウイルス薬の開発、さらに最近のHSVの基礎的研究から、HSVのノン・エッセンシャル遺伝子の多くが免疫回避・アポトーシスなどのメカニズムを介し、発症・感染拡大に役割を担っていることが報告されており、この部分への治療的手法の開発も考えられる。

文献

- 1) Kamei, S. & Takasu, T. : Internal. Medicine., 39 : 894-900, 2000
- 2) Kamei, S. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 76 : 1544-1549, 2005
- 3) 皆川洋子 : ウイルス, 52 : 109-115, 2002
- 4) 日本神経感染症学会 : Neuroinfection, 10 : 78-87, 2005
- 5) Kamei, S. et al. : Internal. Medicine., 43 : 796-801, 2004
- 6) Thompson, K. A. et al. : J. Neurovirol., 6 : 25-32, 2000
- 7) Meyding-Lamade, U. K. et al. : J. Neurovirol., 9 : 118-125, 2003
- 8) Oshima, M. et al. : J. Med. Virol., 63 : 252-258, 2001

参考文献

『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, 2007

『ヘルペスウイルス学』日本臨牀増刊号, 日本臨牀社, 2006

『神経疾患最新の治療(2006-2008)』(小林祥泰, 水澤英洋/編), 南江堂, 2006

著者プロフィール

亀井 聡 : 1980年, 日本大学医学部卒業。同年, 日本大学医学部神経学(神経内科)教室入局。'86~'89年に, 米国ジョージア州エモリー大学およびCenter for Disease Controlに留学。2002年3月から日本大学医学部神経内科助教授。'07年4月から現職。主要研究テーマは中枢神経系の感染症, 特に細菌性髄膜炎やウイルス脳炎。

成人細菌性髄膜炎の診断・治療

はじめに

最近、日本神経治療学会・日本神経感染症学会・日本神経学会から3学会合同による、本邦における細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis, BM) の診療ガイドライン¹⁾が公表された。本ガイドラインの立案・作成に携わらせていただいた立場から、ガイドラインの概要と今号の論文²⁾について論評する。

ガイドライン作成の目的

新たな抗菌薬や検査手法の開発にもかかわらず、BMの死亡率は依然として15~35%と高く、また、後遺症率も10~30%と高い¹⁾。その主な理由として、2点が挙げられる。第1の理由は、早期診断の遅れである。本症は神経救急疾患 (neurological emergency) の一つで、その診断と治療開始には時間単位の対応が求められる。未治療では、ほぼ100%死亡する。本邦では年間約1,500人が発症すると考えられている³⁾が、その初期対応の大半は、一般臨床医が行っているのが現状である。従って、救急の現場で一般臨床医がいかに早くBMを疑うのが重要な点となる。その「診断を疑う」ことに引き続いて、一定の手順を経て適切な診断が求められる。第2の理由としては、初期治療の難しさと不適切さが挙げられる。これには、診断の遅れによる適切な抗菌薬投与の遅れ、経験的抗菌薬選択の不適切さが挙げられる。

これらの問題を解決するために、実用的なBMの診断・治療ガイドラインの作成が、本邦では長い間求められてきた。つまり、このガイドライン作成の目的は、現状では多くの問題を抱えたBMの診断と治療水準の向上を目指すことにある。BMは救急対応を要する疾患なので、治療指針は巻頭にフローチャートとしてまとめ、誰でも随時このガイドラインを閲覧できるように、3学会のホームページからアクセスできる環境を整えた。

ガイドラインのポイント

1) 本邦におけるBMの主要起炎菌

本邦における市中感染によるBMの主要起炎菌の割

合として、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の結果¹⁾をFig. 1に示す。4ヶ月未満の新生児ではB群溶連菌が最も多く、大腸菌などが続いている。4ヶ月~5歳では、インフルエンザ菌が約7割を占め、極めて多い。6~50歳未満では、肺炎球菌が最も多く、インフルエンザ菌が続いている。50歳以上では、肺炎球菌に加え、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) を含む黄色ブドウ球菌属、緑膿菌、大腸菌などが増加する。

2) 耐性菌の頻度

BMの起炎菌としてのpenicillin耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) の頻度は、1999~2002年において、小児45%、成人27%であった。この時点で、小児の約半数が耐性菌で、従来の第一選択薬では対応できない状況が示されている⁴⁾。しかし、成人でも、その後の報告にて、耐性菌は1999年までの41%に比べ、2000年以後は73%と有意に増加し、成人でも従来の第一選択薬では対応できなくなっている⁵⁾。つまり、本邦における耐性菌の頻度は、米国とほぼ同等であり、未だに耐性菌の頻度が多い英国やオランダと比べると、はるかに高率である。

3) 抗菌薬の選択

①欧米での治療指針

欧米・本邦のいずれも、従来の第一選択薬は、「ampicillinと第3世代セフェム系抗菌薬 (cefotaxime または ceftriaxone) との併用」であった。しかし、米国では耐性菌、特にPRSPの増加を踏まえて、2004年に米国感染症学会から、菌未確定時の第一選択薬として、2~50歳までは、肺炎球菌・髄膜炎菌を主要起炎菌として、「第3世代セフェム系抗菌薬である cefotaxime または ceftriaxone と vancomycin の併用」を推奨している⁶⁾。さらに、この米国感染症学会の推奨を踏まえ、2005年以後のSanford guide⁷⁾では、免疫能が正常な1~50歳未満例では、「第3世代セフェム系抗菌薬と vancomycin の併用」を第一選択薬とし、第二選択薬として「meropenem と vancomycin の併用」が挙げられている。

一方、耐性菌の頻度が未だ高くない英国では、1999~2003年に英国感染症学会は、「成人では第3セフェ

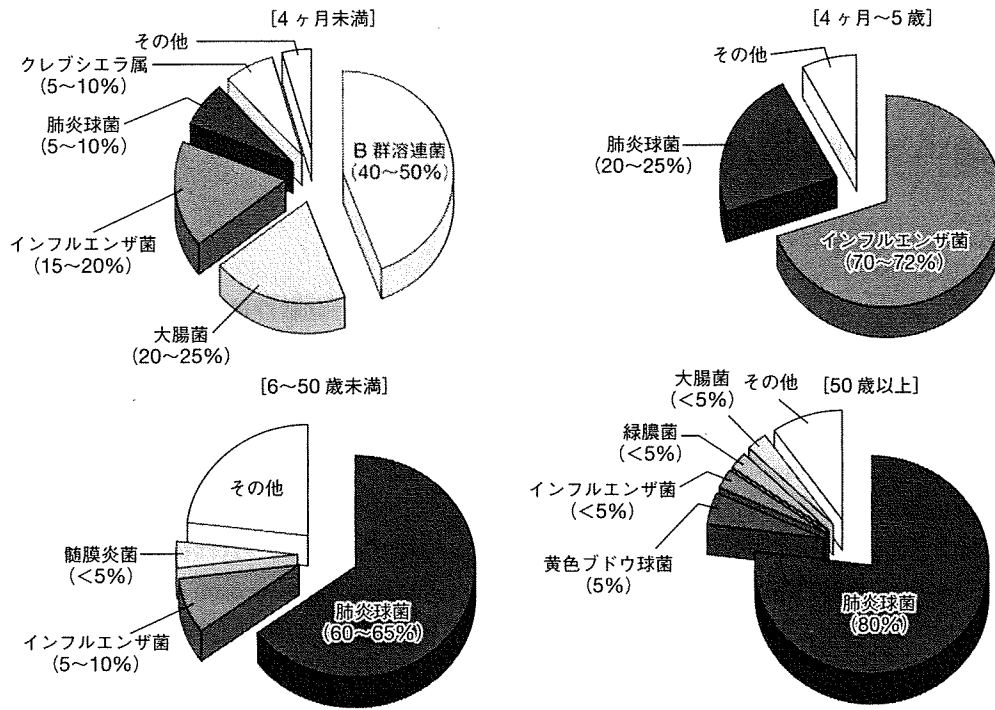


Fig. 1 Major pathogens of community-acquired bacterial meningitis in Japan during the period from 1999 to 2004 (modified from reference 1)

ムで開始し、高齢者ではリステリア菌を想定して ampicillin を加え、症状の増悪や耐性菌の場合、適時 vancomycin を追加する」と報告^{8,9)}している。つまり、耐性菌の状況により、第一抗菌薬の選択は国により異なっている。

②本邦での治療指針

本邦におけるガイドラインにおける菌未確定時の治療指針のフローチャートを Fig. 2 に示す。

免疫能が正常な16～50歳未満の成人例では、BM から分離されたPRSPの90% 最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) の報告⁴⁾により、panipenem-betamipron が最も低値で、2管差で meropenem と vancomycin が続いていたことに基づいて、MIC が低く、耐性菌にまでスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好である「カルバペネム系抗菌薬 panipenem-betamipron または meropenem」、あるいは、「第3世代セフェムと vancomycin の併用」を並列して推奨した。

16～50歳未満の成人例の第一選択薬にカルバペネム系抗菌薬を加えた理由を説明する。米国のガイドラインで推奨されている免疫能が正常な1～50歳未満例における「第3世代セフェム系抗菌薬と vancomycin の併用」は、抗菌スペクトルとしては十分である。しかし、vancomycin が広く使用されている米国では、vancomycin 耐性の腸球菌や肺炎球菌性BMが、す

に報告^{10,11)}されている。一方、本邦では、vancomycin 耐性菌によるBMは未だ報告されていない。肺炎球菌は、Vancomycin S histidine kinase の低下により、vancomycin に対し耐性化するが、同時に菌体構造自体を変化させるため、他の薬剤に対しても耐性化する¹²⁾。Vancomycin の使用が本邦でも、米国のように広く増加した場合、現在、抗菌薬の切り札的存在である vancomycin に対する耐性菌の増加が危惧され、この状況をできる限り抑制したいとの考えに立脚し、16～50歳未満の成人例の第一選択薬に、カルバペネム系抗菌薬を並列して推奨薬として加えた。

一方、50歳以上の症例および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例における抗菌薬の選択には、起炎菌として肺炎球菌が最も頻度が高いこと、しかも耐性化していることが多いこと、その他として、MRSA を含む黄色ブドウ球菌やリステリア菌もあり得ることを念頭に置かなければならない。ここで、起炎菌としてMRSA を念頭に置いた抗菌薬選択となると、やはり、vancomycin を中心に選択せざるを得ない。従って、「第3世代セフェム系抗菌薬、vancomycin、および ampicillin の3薬併用」を推奨した。

4) 急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用

急性期の副腎皮質ステロイド薬併用は、小児例では従来メタ解析により有効性が確立していたが、最近、成人例でも死亡率および後遺症率を軽減することが報

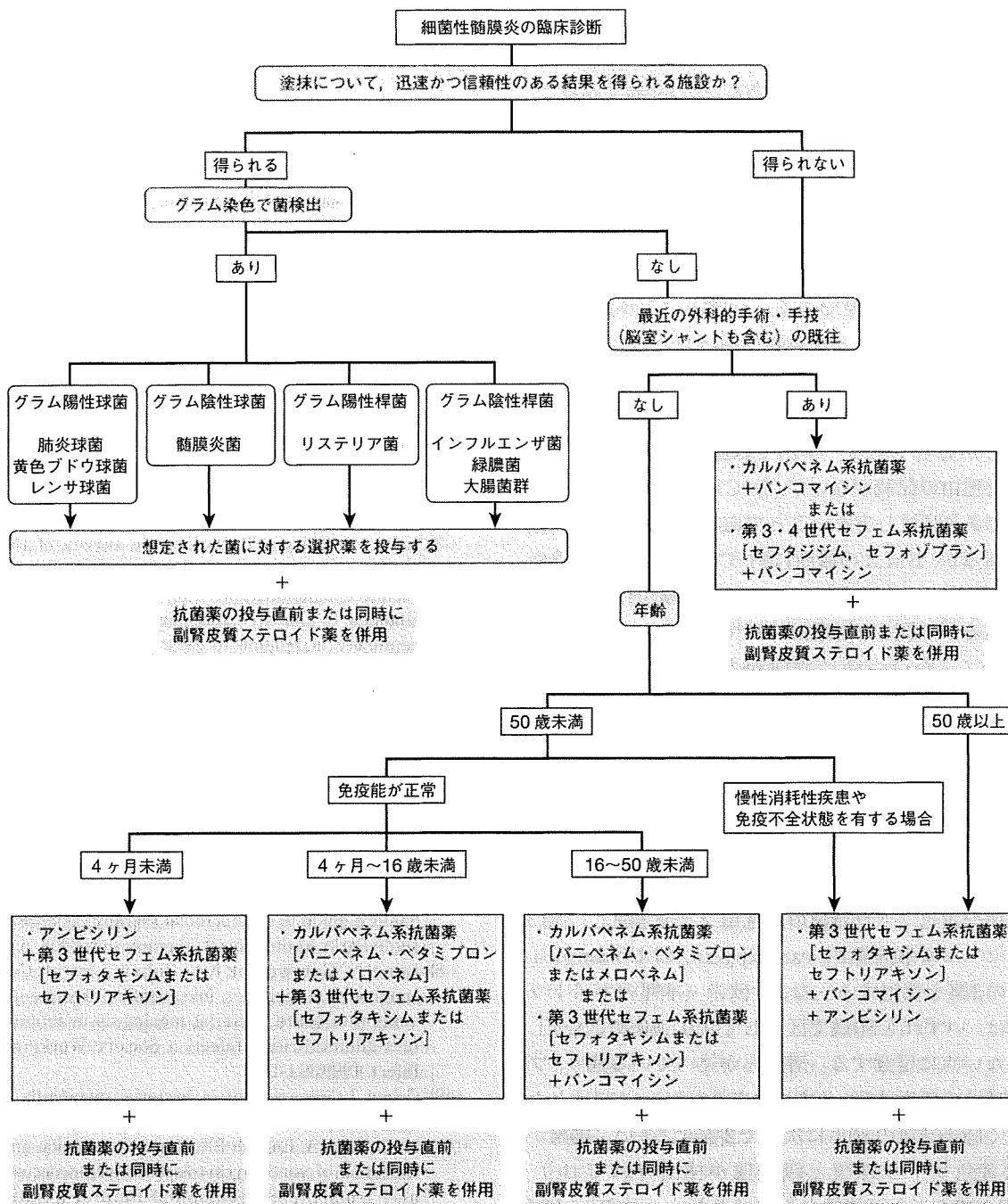


Fig. 2 Therapeutic management of primary recommendations for antibiotics in patients with bacterial meningitis in Japan (Modified from reference 1)

告¹³⁾されたことから、その有効性は確立したと言える。

実際の投与方法としては、2004年の米国感染症学会のガイドラインでは、抗菌薬の初回投与の10~20分前に dexamethasone 0.15 mg・kg⁻¹・6時間毎で2~4日間の投与が推奨され、さらに、2005年以後の Sanford guideでもこのガイドラインを踏襲し推奨している。一方、英国感染症学会のガイドラインでも、抗菌薬の初回投与の直前または同時に dexamethasone 0.15 mg・kg⁻¹・6時間毎で4日間の投与が推奨

されている。以上の状況を踏まえ、本邦のガイドラインでも、副腎皮質ステロイド薬を抗菌薬投与直前または同時に併用することを推奨した。

今号の論文²⁾について

極めて教訓的な症例報告である。軽度の頭痛から急激な昏睡で搬送され、敗血症から disseminated intravascular coagulation (DIC) を呈し、現場の医師たちが初療に苦慮した状況が読み取れる。このような症例を

論評する場合、retrospectiveに剖検結果を基に結果論でその対応を講評するのではなく、経時的に現場の医師と同じ立場で論評すべきである。その立場でみると、問題点として、髄膜炎と診断し得なかった点と抗菌薬選択の2点が挙げられる。髄膜炎の診断に到らなかった点は、先に記載したごとく大きな問題であり、「BMでは数時間で劇症の経過を取る場合があり得ること」および「意識障害は約7割と高頻度に見られる」との認識を持つことが必要である。つまり、この状況下でBMも念頭に置くことが必要であったと言える。BMを想定した場合、検査に時間がかかる場合は直ちに抗菌薬投与を開始し、その後にCTや腰椎穿刺などを行うことが必要である。本例では腰椎穿刺を施行しなかった理由の記載がないが、DICによる出血を危惧したのであれば致し方ないことである。次に抗菌薬の選択であるが、BMとの診断に到っていないのであるから、判明している敗血症についての治療が行われたわけであるが、米国の治療指針¹⁴⁾では、成人で好中球減少がなく、かつ生命に危険がある場合や敗血症性ショックの場合、その抗菌薬選択は、meropenem単剤ではなく、meropenemとvancomycinの併用を推奨している。著者らも述べているが、重篤な敗血症であったことを考えれば、vancomycinの併用は考慮しても良かったと考える。一方、もし、BMが判明していた場合の治療指針としては、患者が57歳であることや肺炎球菌や黄色ブドウ球菌の耐性菌などを考慮し、「第3世代セフェム系抗菌薬、vancomycin、およびampicillin」の3薬を併用する。なお、欧米・本邦のガイドラインは、いずれも50歳で区分しており、60歳で区分していない点に留意する。著者らが述べている通り、ブドウ球菌の頻度は5%とまれであるが、Fig. 1に示したごとく肺炎球菌の80%に次いで2番目に多い。剖検からは黄色ブドウ球菌と緑膿菌が検出されており、MRSAであった可能性も否定できない。つまり、BMは「適切な抗菌薬」の投与開始が遅れると急激な経過を取り死亡する。「適切な抗菌薬」の迅速かつ十分な投与が基本原則であり、BMの初療には十分な留意が必要と言える。

亀井 聡

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1)

Therapeutic management of bacterial meningitis in adults

Key words: ①bacterial meningitis, ②clinical guideline, ③therapeutic management

Satoshi Kamei

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine
30-1 Oyaguchi-uehachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2009;16:7~10.

文 献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療. 2007;24:71-132.
- 2) 林田 敬, 藤島清太郎, 宮木 大, 他. 急激にseptic shockを呈し死に至った黄色ブドウ球菌, 緑膿菌の混合感染による劇症型細菌性髄膜炎の1例. 日集中医誌. 2009;16:57-60.
- 3) 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.
- 4) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1488-94.
- 5) 石川晴美, 亀井 聡, 塩田宏嗣, 他. 細菌性髄膜炎40成人例の転帰についての経時的変化. Neuroinfection. 2004;9:57.
- 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) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2008, 38th edition. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc.; 2008. p. 3-6.
- 8) Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect. 1999;39:1-15.
- 9) Cohen J. Management of bacterial meningitis in adults. BMJ. 2003;326:996-7.
- 10) McCullers JA, English BK, Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant Streptococcus pneumoniae from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis. J Infect Dis. 2000;181:369-73.
- 11) Perez Mato S, Robinson S, Begue RE. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully treated with chloramphenicol. Pediatr Infect Dis J. 1999;18:483-4.
- 12) Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al. Emergence of vancomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae. Nature. 1999;399:590-3.
- 13) de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002;347:1549-56.
- 14) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2008, 38th edition. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc.; 2008. p. 55-6.

受付日2008年6月26日

採択日2008年7月11日

特集 抗NMDA受容体抗体と脳炎

若年女性に好発する 急性非ヘルペス性脳炎*

● 亀井 聡**

Key Words : acute juvenile female non-herpetic encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, nationwide survey, ovarian teratoma

はじめに

1997年に、若年女性で精神症状で発症し、急性期に意識障害・痙攣などの重篤な病像を呈し、遷延経過を示したが長期予後は良好な5症例を教室の西村らが報告¹⁾した。その後、自験脳炎の一連89例の解析から、このような症例群は従来知られている脳炎と異なる特徴を有する疾患であることを明らかにし、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJFNHE) として提唱した²⁾。

一方、2007年にペンシルバニア大学のDalmauらは、卵巣奇形腫に合併した脳炎をまとめ、抗N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 脳炎として報告³⁾した。さらに、この脳炎の臨床像がAJFNHEと類似していることから、Iizukaらは、AJFNHEと臨床診断した4例について、Dalmauらによる抗NMDAR NR1/NR2 heteromer抗体を検討し、全例陽性を示し、3例で卵巣奇形腫を確認したと報告⁴⁾した。

本稿では、①AJFNHEの臨床像、②AJFNHEの病理、③AJFNHEと抗NMDAR脳炎の臨床的特徴の比較、④現在用いられているNMDA型グルタ

メート受容体 (glutamate receptor : GluR) 抗体におけるエピトープの相違、⑤最近、われわれが実施したAJFNHEの全国調査の概要、および⑥AJFNHE、抗NMDAR抗体、および卵巣奇形腫の相互の関係と今後の問題点について述べる。

AJFNHEの臨床像

1. 発端例の提示

本症の発端例を提示する。18歳の女性。X年Y月3日から頭痛、5日から発熱を認め、18日に、「あたまがパニック」、「自分が小さくなっていく」などの異常言動、裸になる行動を認め、19日に当院の精神科に入院した。入院時、発熱を認め、その後、意識障害が出現し、21日に当科に脳炎の疑いで転科となった。転科時、38.5℃の発熱、意識はJapan Coma Scale (JCS) で30点であったが、3時間後には深昏睡になり、脳神経では、人形の眼試験で両側外転制限を認めた。四肢深部腱反射は亢進し、病的反射は陽性であった。筋トーンスは四肢で痙攣を呈していた。この時点で、不随意運動や痙攣はなく、髄膜刺激症候は陰性であった。入院時の頭部コンピュータ断層写 (CT) と磁気共鳴画像 (MRI) では、いずれも明らかな異常はなかった。

本例の経過を図1に示す。転科時に、急速にJCSにより30点となり、さらに翌日に呼吸が不整となり、第22病日に人工呼吸器装着となった。第25病日から痙攣、oral dyskinesiaなどの不随意

* Acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE).

** Satoshi KAMEI, M.D.: 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 (〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1); Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan.

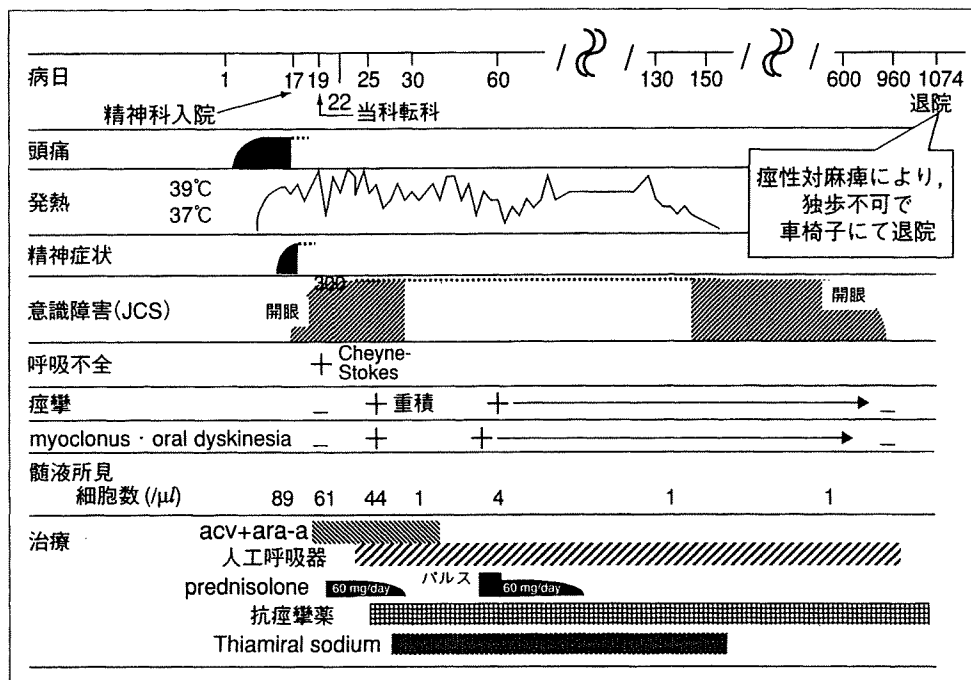


図 1 発端例の経過

運動が出現し、第30病日には痙攣重積となりサイアミラルを使用してコントロールした。治療は、入院時から抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬を使用した軽快を認めなかった。その後、第130病日から解熱を認め、サイアミラルをきっても痙攣が頻発せず、第150病日で全身麻酔薬から離脱できた。しかし、意識障害は昏睡のまま推移し、変化はなかった。第600病日から開眼を確認し、その後意識が徐々に改善し、第960病日に人工呼吸器から離脱でき、第1,074病日に痙攣対麻痺を残し、独歩は不可で、車椅子で退院した。

2. AJFNHE自験例の症候と検査所見

自験14例の急性期の症候のまとめを表1に示す。全例女性で、17~37歳と比較的若年成人であった。感冒症状の前駆、精神症状の初発、意識障害、痙攣、oral dyskinesiaは全例でみられ、人工呼吸器の管理は14例中11例と多くみられた。検査所見のまとめを表2に示す。入院時の血液検査において、軽度から中等度の白血球増多を認めたが、血清CRPは1例を除き正常から軽度上昇であった。髄液細胞数は正常から軽度増多、蛋白濃度は軽度増加であった。単純ヘルペスウ

イルス(HSV)は、高感度のPCR法、化学発光法、抗体検査いずれも陰性であった。頭部MRIでは、FLAIR画像により3例で両側海馬に淡い高信号域を認めた以外は正常であった。一方、髄液の抗GluR抗体は83%の症例で高率に検出された。

本症はMRIによる病巣検出は乏しいが、自施設での3D-SSP(3 dimension-stereotactic surface projections)による脳血流SPECT(single photon emission computed tomography)の測定結果²⁾、北里大学の飯塚らからPETによる検討結果⁵⁾で、辺縁系のみならず、前頭~側頭・頭頂葉に及ぶ多彩な病巣が報告されている。自験例の3D-SSPでは、全脳を基準にしたZスコア、つまり正常と患者の差により前頭・側頭部、さらに頭頂部に広がる広範な血流低下域が検出され、さらに患者のsurface perfusion MAPでも正常に比べ、前頭・側頭葉から頭頂部に及ぶ多彩な病巣を検出した。

3. 治療実態と長期予後

急性期の治療実態として、自験例の使用薬剤とその効果を検討した。抗ウイルス薬や副腎皮質ステロイド薬は全例で使用し、免疫グロブリンは大量投与も含め11例で投与した。痙攣は、フェニトインなど抗痙攣薬でコントロール可能であったの

表1 自験14例における急性期の臨床像

症例No.	性別	年齢(歳)	感冒症状前駆	急性期の症候				
				精神症状の初発	意識障害	痙攣	oral dyskinesia	人工呼吸器装着
1		18						+
2		22						-
3		23						+
4		17						+
5		21						+
6		31						+
7	全例・女性	29	全例 (+)	全例 (+)	全例 (+)	全例 (+)	全例 (+)	+
8		21						+
9		20						+
10		29						-
11		37						+
12		25						-
13		21						+
14		25						+

表2 自験14例における検査所見

症例No.	初回血液検査		初回髄液所見	脳波所見	頭部MRI・限局性異常			髄液 抗グルタミン酸 受容体抗体			
	白血球数(/ml)	血清CRP(mg/dl)			全般性徐波および発作性異常	T1およびT1-Gd	T2およびFLAIR	DWI	ε2	δ2	
1	15,900	0.4	細胞数 正常～軽度増多 (単核球優位) 蛋白濃度 軽度増加 単純ヘルペス ウイルス 高感度PCR：陰性 化学発光法：陰性 抗体価(EIA)：陰性	全般性徐波 および 発作性異常	全例(+)	全例(-)	-	ND	+	-	
2	27,600	1.0					-	ND	ND	ND	ND
3	12,200	0.1					-	ND	ND	ND	ND
4	11,500	0.2					-	-	+	-	-
5	8,200	0.2					-	-	+	-	+
6	8,500	8.4					-	-	-	-	+
7	9,800	2.8					-	-	+	-	ND
8	10,200	0.2					-	-	-	-	±
9	10,700	0.1					+	-	-	-	+
10	9,300	1.4					-	-	+	-	+
11	17,900	4.6					-	-	+	-	+
12	17,900	4.6					+	-	-	-	±
13	17,900	4.6					+	-	+	-	+
14	17,900	4.6					-	-	+	-	+

註：ND：未施行，Gd：ガドリニウム造影，DWI：拡散強調画像，+*：MRIのFLAIR画像で両側の海馬・扁桃体に淡い高信号域あり。

は4例のみで、その他の10例は全身麻酔薬が必要であった。これら治療で、発熱の軽快が4例あったが、中枢神経症候の持続的な軽快はなく、遷延経過を呈し、軽快が確認されたのは発症1カ月以後であった。ただし、1例で急性期治療により、意識障害が一時軽快したが、再度増悪し、持続的な軽快は3カ月後であった。

長期予後は、経過を追えた症例を対象に、米国リハビリテーション学会が開発した運動機能

のみならず認知機能も評価に加えた機能的自立度評価スケールFunctional Independence Measure (FIM)を用いて検討した。FIMによる長期予後の検討結果を図2に示す。発症1カ月では全例18点と高度の障害を呈していたが、6カ月時点では、3例はかなり改善していたが、残り5例は高度障害が残存していた。しかし、これら5例も継続的に改善を示し、修正自立の1例を除き完全自立となった。とくに図2の波線で示した3症

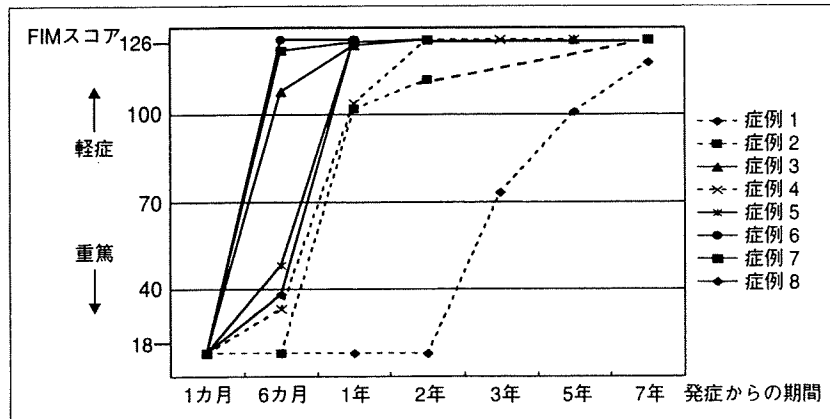


図2 長期に経過を追えた自験AJFNHEの機能的自立度評価の推移

表3 AJFNHEと抗-NMDAR抗体関連脳炎の臨床像の比較

	AJFNHE (11例) (亀井, 2004 ²⁾)	抗-NMDAR関連脳炎 (12例) (Dalmau J et al. 2007 ³⁾)	類似性
・性別	全例女性	全例女性	◎
・発症年齢	17~37歳	14~44歳	◎
・感冒様症状の前駆率	81%	83%	◎
・初発症状(頻度)	精神症状(100%)	精神症状(75%), 記憶障害→精神症状(25%)	◎
・痙攣(頻度)	100%	92%	◎
・意識障害・不随意運動(頻度)	100%	100%	◎
・人工呼吸器装着頻度	81%	83%	◎
・転帰	全例軽快	軽快9例, 死亡3例	○
・頭部MRI所見(症例数)	正常(10), 側頭葉内側(1)	正常(2), 側頭葉内側(3), その他の病巣(7)	△
・抗神経抗体の検出	GluRε2	NMDAR NR1/NR2 heteromers	○
・卵巣奇形腫	未検討	11例, 1例は縦隔	

AJFNHE : acute juvenile female non-herpetic encephalitis, NMDAR : N-methyl-D-aspartate receptor, MRI : magnetic resonance imaging, GluR : glutamate receptor. ◎ : 一致, ○ : ほぼ一致, △ : 若干の相違.

例において1年以後も改善を示していたのが注目された。

AJFNHEの病理

本症の剖検例の概略を示す。症例は若年成人の女性。発熱、精神症状で発症し、その後痙攣重責となり、全身麻酔を使用した。急性期から抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン大量静注療法を行ったが遷延化した。入院1カ月後から痙攣が落ち着き、人工呼吸器から離脱できた。しかし、その後肺炎から敗血症性ショックとなり急変し死亡した。本例の病理所見では、脳は肉眼的に浮腫とうっ血がみられ、髄膜の混濁はなかった。光顕で、脱髄はなく、髄膜炎の所見もなく、神経細胞は保たれていた。本例は海馬に病変はなく、ごく軽度の

perivascular cuffing, 軽度のmicrogliaの増生, Alzheimer type IIグリアを散在して認め、重篤な臨床症状に比較し病理変化はきわめて軽度であった。さらに最近、Okamotoらが、辺縁系脳炎およびその周辺疾患の5症例を検討し、辺縁系のみならず、大脳に広範に炎症を認めた2症例がAJFNHEに合致すると報告⁶⁾している。

本症は、現在の十分な全身管理などにより救命し得るが、以前の医療水準では死亡していた可能性が高いとの考えに基づき、過去の脳炎の剖検例の文献的検討した。検討すると、Iizukaが1965年にacute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE)として報告した症例⁷⁾が、本症の臨床的特徴に類似している。ADLEの特徴は、臨床的にきわめて重篤であるにもかかわらず、脳の病理変化は軽度であること、両側の前頭・側頭・頭

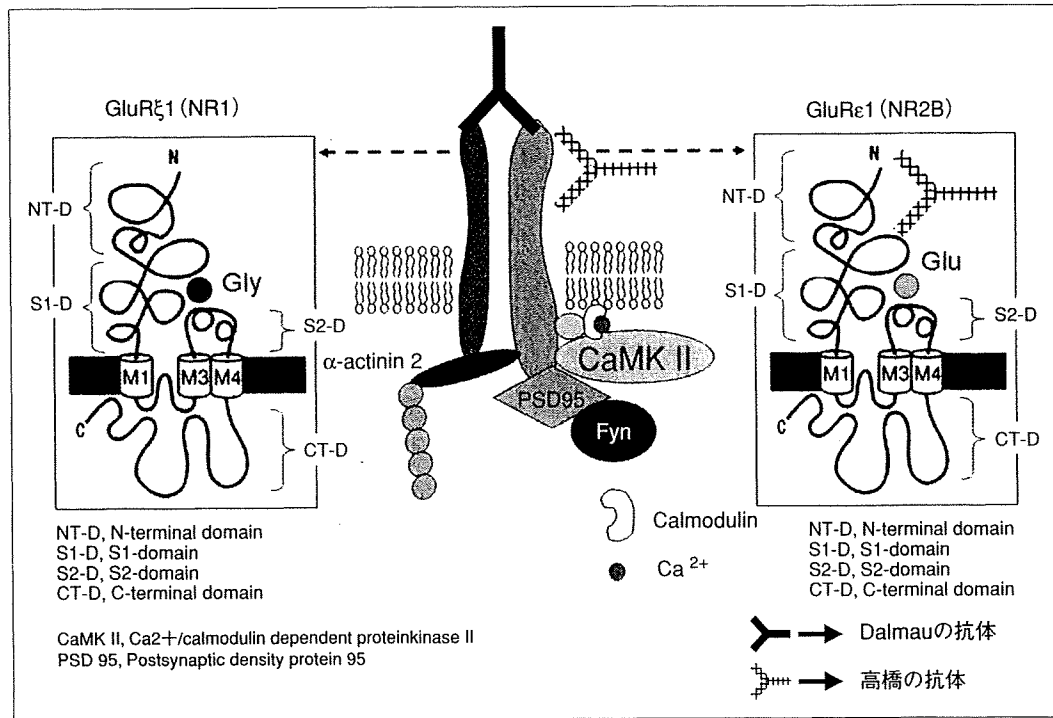


図3 NMDA受容体と用いられている抗体のエピトープ(文献⁸⁾より改変引用)

頂葉・視床・基底核・海馬から、時には脳幹で血管周囲のリンパ球浸潤を認め、グリアの増生は多くは軽度、小血管周囲の脱髄は伴っておらず、神経細胞は保たれているとまとめられている。しかし、ADLEは病理診断名であり、病因を示しているわけではない。

AJFNHEと抗NMDAR脳炎の臨床的特徴の比較

2004年に報告したAJFNHE²⁾と2007年に報告されたDalmauらによる抗NMDAR脳炎³⁾の臨床的特徴の比較を表3に示す。両報告とも全例女性で、発症年齢は若年成人に多く、感冒様の前駆が高率にみられ、初発は精神症状で発症することが多く、痙攣・意識障害・不随意運動が主要症候で、人工呼吸器管理を必要とする症例が多いこと、急性期は重篤で遷延経過を呈し一致している。転帰は、われわれの症例は全例軽快しているが、Dalmauら³⁾は75%の症例が軽快、25%が死亡と報告している。本症では急性期はきわめて重篤であるので、死亡に至る場合もあると考える。MRIは、自験例は正常が多いが、Dalmau

ら³⁾は正常が2例で、側頭葉内側をはじめ多彩な所見を呈している。一方自己抗体は、AJFNHEがGluR2抗体が高率に陽性であるのに対し、Dalmauら³⁾はGluRのNMDAR NR1とNR2を認識するヘテロ二重末端の抗体を検出している。そして、Dalmauらの報告³⁾は卵巣奇形腫が認められている(1例は縦隔奇形腫)のに対し、われわれの症例はこの時点では未検討である。このように、両者の臨床像はほぼ同一である。

NMDA型GluR抗体におけるエピトープの相違

抗GluRのイオンチャネル型は中枢神経系の早い興奮性シナプス伝達の役割を担い、NMDA型・AMPA型などの分子多様性が存在する。NMDA型受容体は複数のサブユニットから構成される。NMDA受容体の主要構造を図3に示す。NMDA受容体はGluR ξ 1(別名NR1)のサブユニットとGluRe2(別名NR2B)といわれているサブユニットからなる。従来、本邦で高橋らが測定しているのは、NMDA受容体のGluRe2の神経細胞表面のN末端を認識する抗体⁹⁾であるのに対し、Dalmau

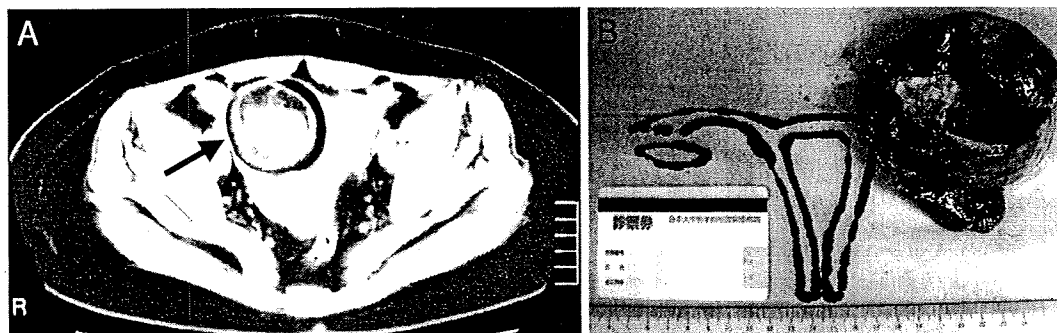


図4 自施設AJFNHE発端例の卵巣奇形腫の骨盤CT所見と肉眼所見

らの抗体はNR1とNR2の複合体ドメインを認識している³⁾。つまり、いずれもNMDAR抗体であるが、Dalmauらの抗体がNR1/NR2 heteromersからなる立体的エピトープであるのに対し、高橋らの抗体はNR2サブユニットにおけるN末端を認識する線状エピトープと考えられており、このエピトープの相違が本症の検出感度や特異性の相違を呈していると考えられる。

AJFNHEの全国調査の概要

最近、われわれは本症の全国調査を実施した。なおこの調査は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的研究」(主任研究者：久野貞子)の分担研究として実施した。その概要を示す。方法は、病因が確定できなかった非ヘルペス性の脳炎・脳症で、急性期に重篤で1カ月以上の遷延化もしくは死亡した症例を対象に、全国200床以上の内科、神経内科、救急救命科、小児科の5,030施設にアンケート調査を実施した。なお、インフルエンザ脳症やHHV-6脳炎など病因が確定もしくは推定される症例は除外した。調査基準の合致を確認した症例、年間発症率は2004年4月～2007年3月の3年間の症例を対象として、年間発症率と地域差、性別、発症年齢、在院期間、臨床症状・症候、呼吸障害とその対応、検査所見、転帰・治療実態および腫瘍の合併について検討した。

有効回答は1,279施設(25%)で、基準合致は90例であった。2005年の人口統計を基にした年間発症率は人口100万あたり約0.3例で、地域差はなかった。性別では女性が約9割と多く、発症年

齢は平均26歳、在院期間は平均で約180日であった。

臨床症状・症候では、上気道感染症状などの前駆症状が6割以上の症例で見られ、初発症状は発熱と精神症状がおのおの約9割と高率であった。経過中では、意識障害が9割以上の患者で見られ、急激な血圧変動が約8割、痙攣が65%、不随意運動が55%で出現していた。なお、発症から神経症候の改善を認めるまでの期間は平均で約150日を要していた。呼吸障害は、入院時には30%の症例であったが、全経過中では約7割に増加し、経過中に人工呼吸器管理を要した症例は約8割であった。人工呼吸器の装着期間は、平均102日、最大は933日を要していた。

検査所見では、入院時の初回髄液所見は軽度の変化であった。脳液では、全般性徐波や発作性異常を89%の症例で認め、頭部MRIでは、約3/4が異常を検出せず、1/4で側頭葉内側に異常信号を認めた。

抗神経抗体は、高橋らによるNMDA受容体の単一サブユニットを標識する抗GluR抗体は、検討した24例中16例(67%)で、血清または髄液において検出されていた。一方、DalmauらのNMDAR NR1/NR2 heteromerの抗体は検討した4例中、全例で陽性であった。

転帰では、死亡が7%、退院し社会復帰が46%、家庭に戻れたのが37%と、急性期重篤で遷延化するが、長期予後は比較的良好であった。後遺症は、高次機能障害39%、精神症状23%、てんかん23%が多かった。治療実態では、抗ウイルス薬89%、副腎皮質ステロイド薬83%と多く、免疫グロブリン大量療法も32%で、血液浄

化は3%であった。

腫瘍の合併は、精査された59例中約4割で認められた。腫瘍の詳細について記載のあった症例は全例が卵巣腫瘍であった。しかも奇形腫がもっとも多かった。先に提示した自施設の発端例でも、脳炎発症後、10年6カ月後に腹痛を呈し当院婦人科を受診していた。本例の骨盤CTと卵巣腫瘍を図4に示す。左卵巣に径5cmの腫瘤影を認め、右に偏在していた。左卵巣囊腫茎捻転の診断で左付属器切除術を施行した。卵巣は全体的に出血・壊死の状態で、内部に毛髪や粥状物を認め、組織は成熟嚢胞奇形腫であった。

以上より、今回の集積例は若年女性に好発し、きわめて均一の臨床像を呈し、従来AJFNHEとして報告されたもの²⁾と合致していた。さらに、本症の年間発症率が人口100万あたり約0.3であること、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度に出現し、人工呼吸器管理されていたこと、急性期は重篤であるが、長期予後は良好であること、腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫が多いことを明らかにした。

AJFNHE, 抗NMDAR抗体, および卵巣奇形腫の相互の 関係と今後の問題点

AJFNHE, 抗NMDAR抗体, 卵巣奇形腫は多くの部分でオーバーラップしていると考えられる。しかし、重なりがない部分が問題点として残る。つまり、抗NMDAR抗体陰性例の病因、男性例の病因、卵巣奇形腫がMRIでも確認できない症例の病因があげられる。さらに、オーバーラップの部分でも、本症が日本人の報告が多い理由、なぜ本症は若年成人に好発するのか、そして、長期予後が良好である理由はなにか、さらに本症は本質的に、脳炎なのかあるいは脳症なのかなど、依然未解決の課題も多いと考える。

まとめ

抗NMDAR関連脳炎とAJFNHEの関連・異同について述べた。両者はほぼ同一であると考えられ、AJFNHEが特異な臨床像から捉えた疾患概念なのに対し、抗NMDAR関連脳炎は腫瘍と関連した抗体から捉えた疾患概念と考えた。AJFNHEの

全国調査から、本症の年間発症率が人口100万あたり約0.3であること、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度に出現し、人工呼吸器管理されていたこと、急性期は重篤であるが、急性期を乗り切れば長期予後は良好であること、および腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫がもっとも多いことを明らかにした。

文 献

- 1) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, ほか. 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性におこり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—. *Neuroinfection* 1997; 2: 74-6.
- 2) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE). *神経進歩* 2004; 48: 827-36.
- 3) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
- 4) 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.
- 5) 飯塚高浩, 井出俊光, 由井進太郎, ほか. 精神症状で発症し, 意識障害, 異常運動が遷延した難治性脳炎の一例(その2)—PET及びIMP-SPECTによる検討—(会). *Neuroinfection* 2004; 9: 50.
- 6) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, et al. Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med* 2008; 47: 231-6.
- 7) Iizuka R. Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1965; 206: 705-17.
- 8) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, ほか. ラスムッセエン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経* 2008; 48: 163-72.
- 9) 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.

脳炎・髄膜炎の診断・治療ガイドラインとその活用の実際

Clinical management for guidelines of herpes simplex virus encephalitis and bacterial meningitis



亀井 聡

Satoshi KAMEI

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

◎脳炎・髄膜炎は迅速かつ適切な治療開始が患者の予後のうえから重要であり、時間単位の対応を要する。単純ヘルペスウイルス脳炎では診断において用いた PCR の限界も主治医自身が知り、その測定結果を臨床的に判断することが重要である。急性期に、PCR でも陰性を呈する場合があります。臨床的に本症を疑う場合にはアシクロビル治療は継続し、繰り返し検査することが必要である。治療では本症のガイドラインに準拠したアシクロビル治療が行われているにもかかわらず、いまだ満足すべき治療成績ではない。近年、著者らは急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用が有用であることを明らかにした。その有効性の機序のひとつは、感染に基づく宿主免疫応答の活性化から惹起される細胞障害性サイトカインの抑制にあることがわかってきている。細菌性髄膜炎では、診断とその対応として迅速な抗菌薬開始がもっとも重要で、神経放射線検査のために治療開始が遅れてはならない。耐性菌が増加してきている現在、耐性菌の判別ができる PCR による検索の普及と開発が望まれる。抗菌薬選択は、患者のもっているリスクと日本における年齢階層別の起炎菌頻度、予想される起炎菌の抗菌薬に対する耐性化率を考慮して選択する。さらに、本症の急性期に副腎皮質ステロイド薬を併用することの有用性は確立しており、初回抗菌薬投与直前に開始する。

Key word : 単純ヘルペスウイルス脳炎, 細菌性髄膜炎, 抗菌薬選択, 抗ウイルス薬, 副腎皮質ステロイド薬, 宿主免疫応答

髄膜炎や脳炎といった神経感染症は初期治療が患者の転帰に大きく影響するため、神経内科的緊急事態(neurological emergency)として位置づけられている。わが国における髄膜炎・脳炎の診療ガイドラインとして、2005年12月に日本神経感染症学会から公表された単純ヘルペスウイルス脳炎(herpes simplex virus encephalitis: HSVE)の診療ガイドライン¹⁾と、2007年4月に公表された日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経感染症学会の3学会合同による細菌性髄膜炎(bacterial meningitis: BM)の診療ガイドライン²⁾があげられる。これらガイドラインの立案・作成に携わらせていただいた立場をもとに、本稿では両ガイドラインの概要とその後の動向を疾患別に述べる。なお、神経感染症の診療ガイドラインはエビデンスに乏しいが、その作成にあたっては可能なかぎりスタンダードな指針を示し作成した。今後の状況

の変化やあらたなエビデンスの出現などを考慮し、ガイドラインは定期的な改訂が望まれる。

● 単純ヘルペスウイルス性脳炎

1. 疾患の概要

HSVE の成人例の病態は三叉神経節などに潜伏していた単純ヘルペスウイルスが活性化し、神経を上向き、脳に達し脳炎を起こす。世界中で起こり、地域性はない。HSVE は、日本では年間約 350 人が発症する³⁾が、散発性に起こる脳炎のなかでもっとも頻度が高く、かつ急速に重症化することも多い。つまり早期に適切な治療を受けないと死亡したり高度後遺症を残す疾患で、緊急対応が必要である。転帰は抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビルの開発により、死亡率は以前の 6~7 割から約 2 割に減少している。しかし、現在でも約 3~5 割の患者は死亡あるいは高度後遺症を残し、

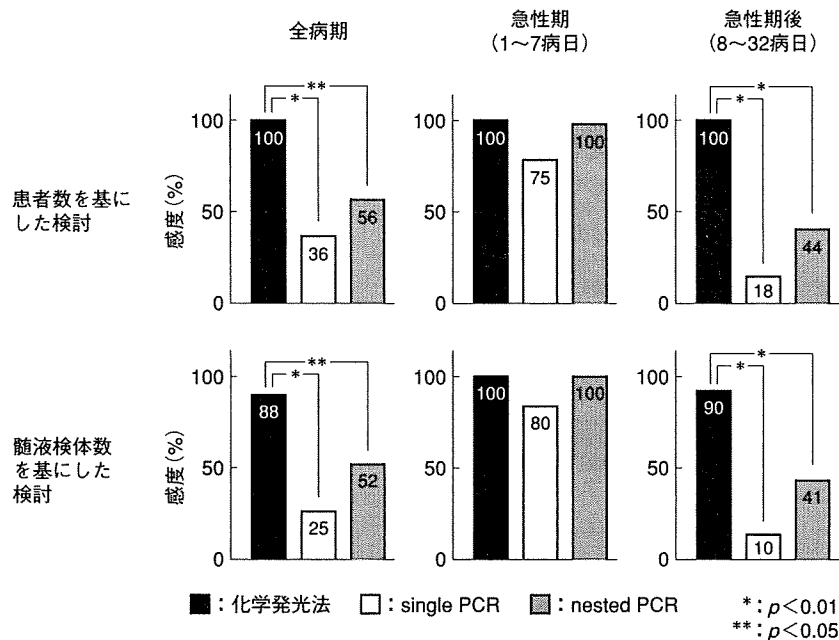


図 1 単純ヘルペスウイルス脳炎の検出感度についての化学発光法, single PCR法およびnested PCR法の比較⁷⁾

社会生活への復帰は約半数である^{4,5)}。脳は他の臓器と異なりきわめて再生能力が乏しい臓器であることから、時間単位の早期の診断と治療がきわめて重要となる。したがって、できるだけ早く専門的な施設での対応が必要といえる。

2. 診断

多くは比較的急速に発熱・頭痛・痙攣・精神症状(わけのわからないことをいったり,理解できない行動をする)などの症状を呈し,その後に意識障害に陥る。重症だと数時間で昏睡になる場合もある。注意することはこれら症状が最初からすべて現れるとは限らず,最初は熱がなく精神症状のみで発症し,その後に発熱や意識障害を呈する場合がある。したがって,突然の精神症状が出現した場合にはHSVEも考慮に入れる必要がある。

診断は発熱・意識障害など脳炎を示す症状に,髄液検査でリンパ球優位の細胞増加,蛋白濃度の増加を認め,脳のMRIにて側頭葉の底部内側を中心に異常を認めたり脳波検査で周期性一側性てんかん型放電をみるなど,HSVEに比較的特徴的に出現する所見を認めればHSVEを疑い,治療を開始する。本症の確定診断は,髄液を用いた高感度

PCR法によるウイルスDNAの検出や髄液中のウイルス抗体価の継時的な上昇および髄空内抗体産生を示唆する所見により行われる。

診断上の留意点として,PCRの最小検出感度の相異に基づく結果の違いと,急性期でのPCRの臨床的な意味における偽陰性があげられる。PCRは本症の標準的検査法として確立している。現在,PCRには通常のsingle PCR, nested PCR, およびreal time PCRがあるが,一般にnested PCRは通常のsingle PCRよりも最小検出感度が高い。本症において求められるPCRの最小検出感度としてサンプル当たり10~20コピー必要である⁶⁾。しかし,日本の外部検査施設の多くは通常のsingleで,十分な検出感度を担保していない。著者が報告したHSVEの検出感度についての化学発光法, single PCR および nested PCRの比較結果⁷⁾を図1に示す。なお,化学発光法は著者が開発したHSV抗原定量法である。発症1週間以内に化学発光法とnested PCRの感度は100%であったが, single PCRでは患者数で75%,検体数で80%の検出率であり,検出することのできない患者が存在していた。以上より本症の診断では高感度PCRが

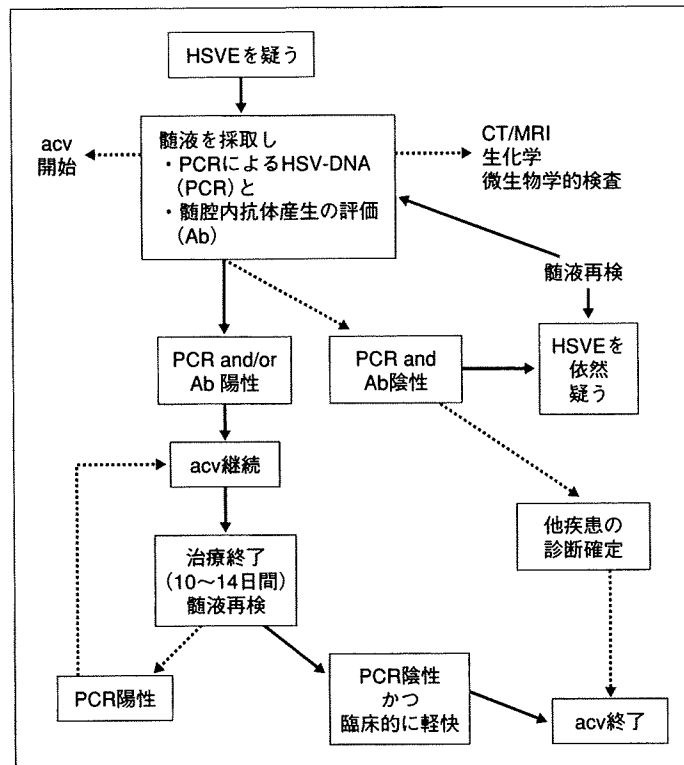


図 2 ヨーロッパの単純ヘルペスウイルス脳炎の診療ガイドライン
acv：アシクロビル。

表 1 日本神経感染症学会より公表された単純ヘルペス脳炎(成人例)の治療指針

<p>主として1型単純ヘルペス(HSV-1)による単純ヘルペス脳炎の治療指針(成人)</p> <p>1. 一般療法：気道の確保，栄養維持，二次感染の予防</p> <p>2. 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与</p> <p>(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</p> <p>(2) アシクロビル不応例にはピダラビンの使用が勧められる ピダラビン 15 mg/kg，1日1回点滴静注，10~14日間</p> <p>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</p> <p>3. 痙攣発作，脳浮腫の治療</p> <p>(1) 痙攣発作にはジアゼパム，フエノバルビタール，フェニトインの静注・筋注を行う</p> <p>(2) 痙攣重積には呼吸管理下でミダゾラム，ベントバルビタールなどの持続点滴を行う</p> <p>(3) 脳浮腫に対してはグリセロール，マンニトールの点滴静注</p> <p>4. その他</p> <p>脳幹脳炎，脊髄炎に対しては，抗ウイルス薬に加えて副腎皮質ステロイドの併用を考慮する</p>

*：“疑い例”の段階で治療をはじめた場合でも，診断確定のための検査を怠ってはならない。

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

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

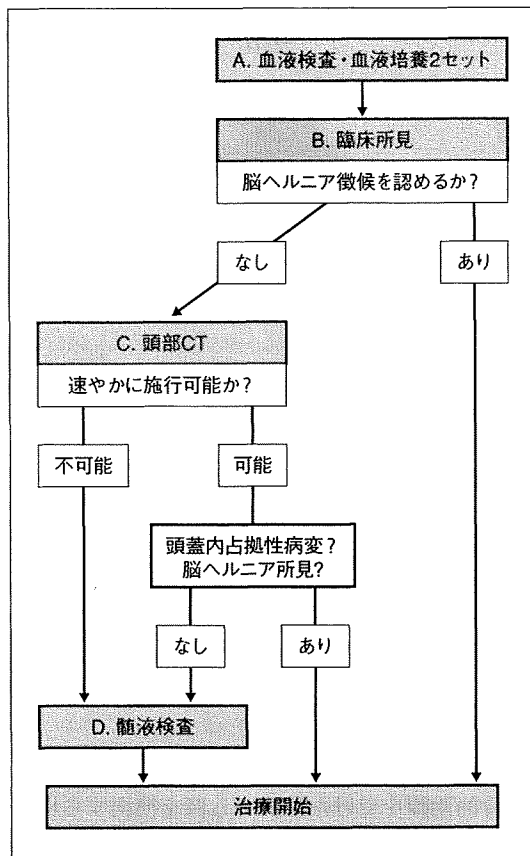


図 3 細菌性髄膜炎の検査手順²⁾

必要であると考えられる。一方、PCR の陽性率は、発症 48 時間以内と発症 14 日以後、さらにアシクロビル投与 1 週間以後で低くなり、臨床的な意味における偽陰性を呈する可能性がある^{8,9)}。したがって、発症早期や発症 2 週間以後の陰性により本症を除外することはできない。以上から、発症早期に陰性の場合には治療は継続し、PCR を再検することが図 2 に示したヨーロッパのガイドライン¹⁰⁾でも推奨されている。

3. 治療

神経感染症学会の成人例の治療指針を表 1 に示す。このガイドライン¹⁾では本症を疑った段階(病原が確定する前)で、できるだけ早くアシクロビルの治療をはじめることが勧められている。抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビルの投与量は 1 日当たり 10 mg/kg, 1 日 3 回で 14 日間とし、アシクロビル不応例にはビダラビンの使用が勧められている。しかし、前述のようにアシクロビルの開

表 2 細菌性髄膜炎の検査 (髄液検査)²⁾

1. 必須項目
(1) 初圧
(2) 細胞数と分画
(3) 髄液糖/血糖比
(4) 蛋白量
(5) 塗抹
(6) 培養
2. 可能なら施行すべき検査
(7) 抗原検査
(8) PCR
3. 施行が考慮される検査
(9) 髄液 CRP
(10) 髄液乳酸値
(11) 髄液サイトカイン

発により死亡率は低下したが、転帰不良率はいまだ高く、社会復帰率もいまだ半数である。以上から、さらなる治療成績の向上が望まれる。近年、著者らは本症の急性期にアシクロビルと副腎皮質ステロイド薬の併用療法が予後の点からよとする報告¹¹⁾を行った。最近、公表された欧米のウイルス脳炎についての診療ガイドライン^{12,13)}ではこの論文を引用し、その併用を考慮してもよいとされている。しかし、その併用療法の有効性の機序は従来未検討であった。本年、著者らはこの副腎皮質ステロイド薬併用の有効性の機序のひとつとして、感染に伴う宿主免疫応答を基盤としたインターロイキン 6 のような炎症誘発性かつ細胞障害性であるサイトカインの放出抑制にあることを明らかにした¹⁴⁾。今後、この治療の検証が望まれる。

● 細菌性髄膜炎

1. 疾患の概要

わが国の BM の年間発症者数は約 1,500 名前後であり、約 7 割が小児で、成人例は約 400~500 名と推定されている⁴⁾。本症の転帰は死亡率 15~35%、後遺症率 10~30%であり、抗菌薬の進歩にもかかわらずいまだ満足すべき成績ではない¹⁵⁻¹⁸⁾。予後を決定的な最も重要な要因は早期の診断と適切な抗菌薬の開始であり、時間単位の対応が求められる。BM はきわめて重篤な疾患で、劇症型の場合には数時間で亡くなることもあり、まさに分刻みの対応が求められる。本症を疑った場合には躊躇せずに治療開始すべきである。本

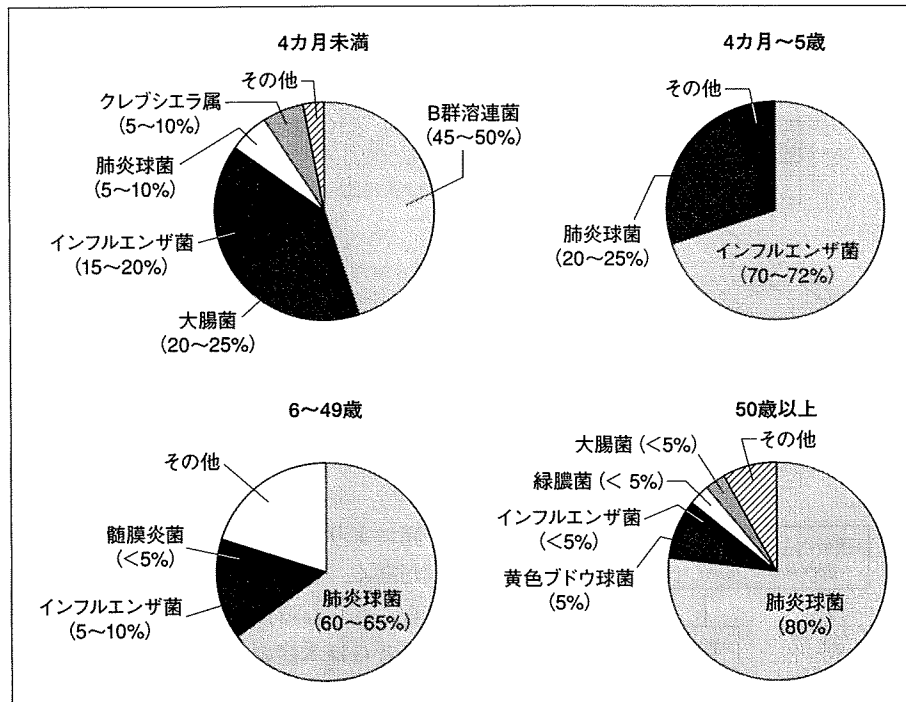


図 4 わが国における市中感染における年齢階層別の起炎菌の割合²⁾

症で経過のみを観察する行為は絶対に行ってはならない。初回抗菌薬投与前の血液培養の実施や、搬送する専門の医療機関に保存髄液(数時間内であれば常温で)を患者とともに送ることは、その後の治療にきわめて有用である。このような点からも、初回髄液検査ではすべてを検査に提出せず一部を保存しておくことが望ましい。

2. 診断

成人では BM の 4 徴(頭痛、発熱、項部硬直、意識障害)を呈するのは 44%、古典的三徴(発熱、項部硬直、意識障害)を示すのは 2/3 以下で、2 徴では 95% である²⁾。乳児と高齢者では非定型的症状も呈する。典型例では髄膜刺激徴候が陽性になるが、明らかでないこともある。わが国のガイドラインに記載した本症の検査手順を図 3、表 2 に示す。検査は迅速に抗菌薬を開始することが重要で、神経放射線検査のために抗菌薬開始が遅れてはならない。また、脳ヘルニアの評価は頭部 CT のみでなく、症状・症候から評価することが必要である。塗抹・培養の検出率は未治療では高率であるが、すでに部分的治療を受けた症例では低下する。細菌抗原の検出は迅速診断として有用で、

部分的治療を受けた症例でも菌を検出する場合がある。PCR は部分的治療を受けた症例でも菌を検出でき、かつ耐性菌かどうかも判別できる。耐性菌が増加してきている現在、PCR による検索の普及と開発が望まれる。

3. 治療

BM の抗菌薬選択は、患者のもっているリスクと年齢階層別の起炎菌頻度、予想される起炎菌の抗菌薬に対する耐性化率を考慮して選択される。わが国における市中感染における年齢階層別の起炎菌の割合を図 4 に示す。成人例の市中感染でもっとも頻度の高いのは肺炎球菌であり、院内感染ではブドウ球菌が多い。わが国の成人例での髄膜炎菌の検出頻度は欧米に比較して少ない。なお、頻度は少ないが初期抗菌薬の選択の観点から留意すべき起炎菌として、インフルエンザ菌とリステリア菌があげられる。インフルエンザ菌の頻度は 16 歳以上の成人例では少ないが、小児例ではワクチンが広く実施されている欧米に比較して高く、しかも耐性化している場合が多い。リステリア菌は新生児における主要起炎菌のひとつであるが、健康成人では少ない。しかし、高齢者および慢性

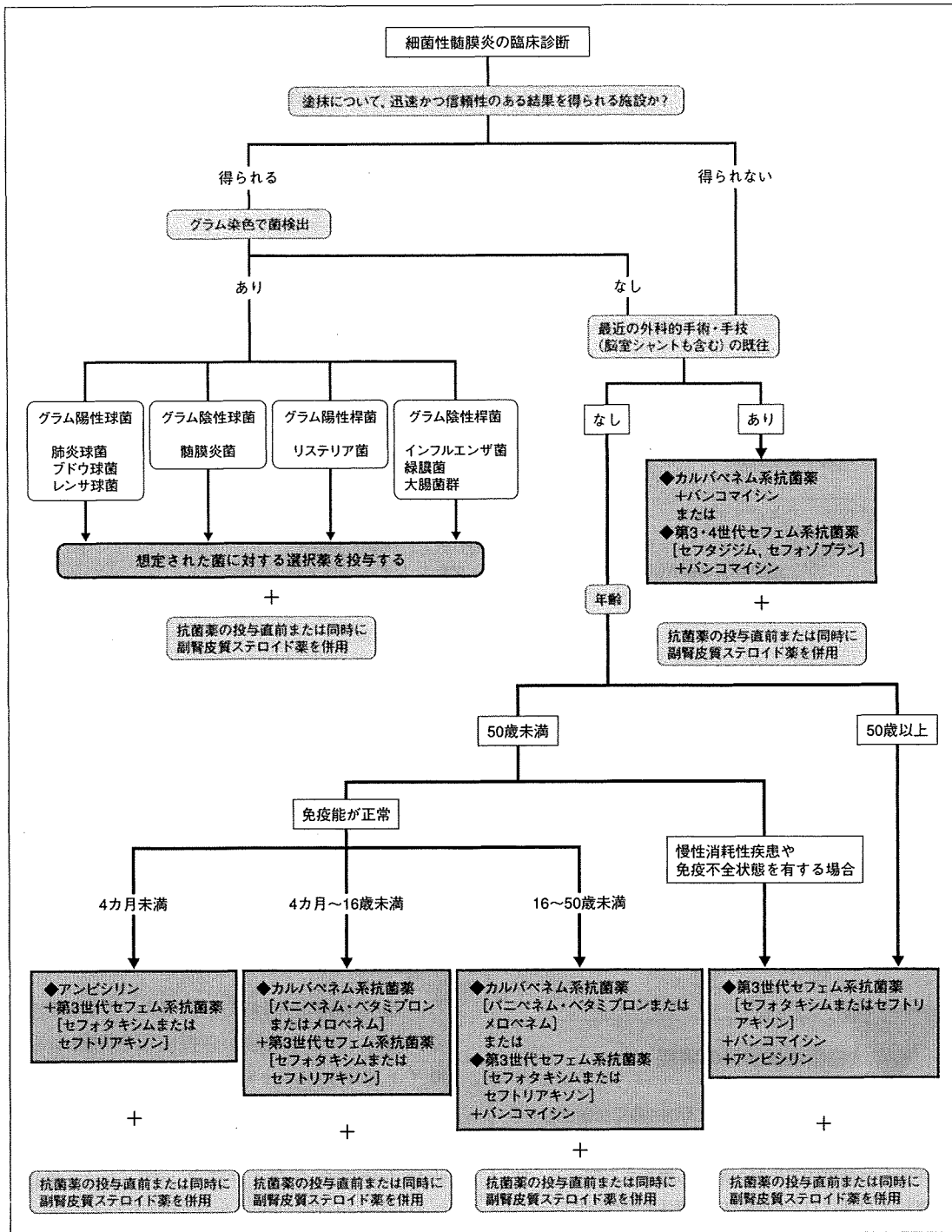


図 5 細菌性髄膜炎治療のフローチャート

消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者では、主要起炎菌のひとつとして考慮すべきである。わが国におけるリステリア菌の頻度は、60歳以上の成人で5~6.7%と報告²⁾されている。この菌は頻度

は少ないものの第3世代セフェム系抗菌薬が無効であり、初期抗菌薬の選択からは重要である。抗菌薬の選択は、菌種と薬剤感受性が決定されるまでは図5に示したフローチャートに従い治療を行