

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、アシクロビルの点滴投与を行う。

⑧ 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。ウイルスの中樞神経への感染経路は血行性と神経行性とに大きく分けられる。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。

① 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く、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。

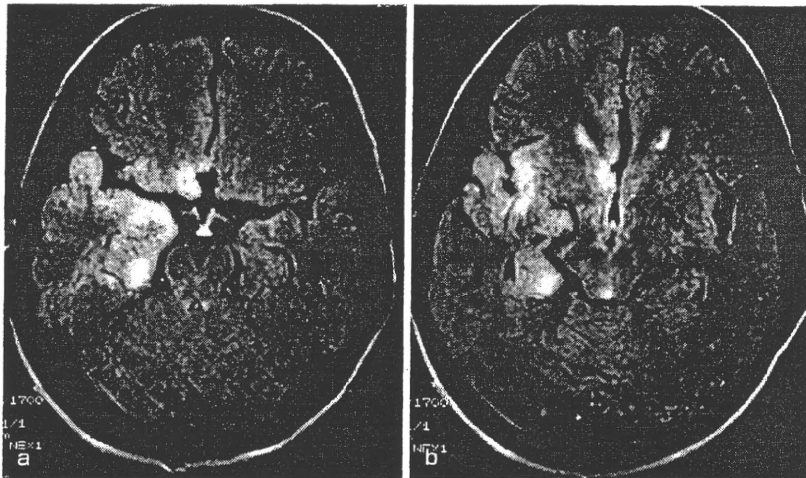


図 9-59 単純ヘルペス脳炎の MRI FLAIR 像
右側頭葉底部，辺縁系（海馬，扁桃体），島葉に高信号病変を認める。

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

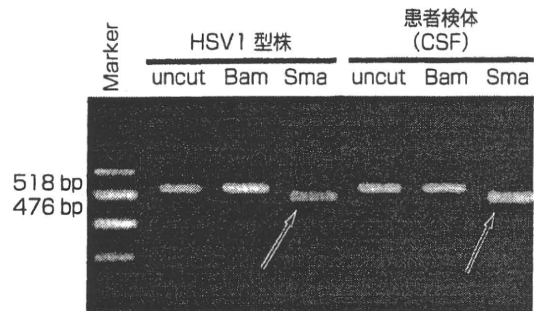


図 9-60 PCR 法による髄液からの単純ヘルペスウイルス(HSV1 型)ゲノムの検出

患者検体(髄液；CSF)では，制限酵素 Sma I で切断され(矢印)，HSV 1 型と同定された。左側は対照とした患者での HSV 1 型を示す(矢印)。
(鹿児島大学 栄鶴義人博士のご好意による)

9 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，HSV 2 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。

b 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。脳波所見においては全般的徐波化がみられ、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。

㉔ 二次性脳炎 secondary encephalitis

麻疹、風疹、ムンプス、水痘、帯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。

㉕ 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。

㉖ 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、急速な脳浮腫と脂肪肝変性を主病変とし、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。

㉗ 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。

(庄司絃史)

脳炎は、脳実質の炎症を主体とし、発熱、意識障害、けいれん、髄膜刺激症状などが出現する。髄膜炎は、脳の表面を被う脳軟膜とくも膜の炎症で、発熱、頭痛、項部硬直などの髄膜刺激徴候、髄液細胞増加などを認める。これらは、しばしば髄膜脳炎としてみられる。近縁あるいは同一疾患群として、脳膿瘍、急性脳症、二次性脳炎、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、遅発性ウイルス感染症、プリオン病などがあり、病原は多岐にわたる（表1、2）。急性脳症では意識障害を主徴とし、髄液細胞増加はみられない。二次性脳炎、ADEMは風疹、麻疹などのウイルス感染に伴って発症する。この他、炎症所見に乏しく、慢性の経過をたどる遅発性ウイルス感染症〔亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）、クロイツフェルト・ヤコブ病（C-J病）、プリオン病〕などがあるが、本稿では急性型の脳炎・髄膜炎を主体に述べる。

初診時の対応

1. 現病歴の聴取、既往歴・家族歴の聴取

現病歴の聴取は意識障害などのため、同居人からの聴取がポイントとなる。海外渡航歴、動物の飼育歴、基礎疾患の有無なども併せて尋ねる。発疹、リンパ節腫大などの随伴症状の有無に注目する。意識レベルを含めたバイタルサイン、一般理学的所見、神経学的には、精神症状、脳神経症状、錐体路、錐体外路症状、髄膜刺激徴候を調べ、後述する髄液所見（表3）などと併せ脳炎・髄膜炎の鑑別を進め、迅速に治療を開始する¹⁾。

表1 脳炎・髄膜炎の病原

ウイルス, その他
1. RNAウイルス コクサッキーA, B, エコー, 日本脳炎, ムンプス, 麻疹, 風疹, 狂犬病, インフルエンザA,B, HTLV-1, HIV
2. DNAウイルス 単純ヘルペス1, 2, 水痘・帯状ヘルペス, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr, HHV-6, アデノ
3. プリオン: 蛋白質性感染性粒子
細菌, その他
1. 細菌 グラム陽性菌: 肺炎球菌, 連鎖球菌, リステリア グラム陰性菌: インフルエンザ菌, 髄膜炎菌 抗酸菌: 結核菌 スピロヘータ: 梅毒トレポネーマ, ボレリア
2. 真菌 クリプトコッカス, カンジダ
3. 原虫, 他 トキソプラズマ, マラリア

表2 脳炎・髄膜炎と類縁疾患

1. ヘルペス脳炎, 日本脳炎, 二次性脳炎
2. 髄膜炎 (ウイルス性, 細菌, 結核, 真菌, 他)
3. 脳膿瘍, 脳静脈洞感染
4. 脳幹脳炎
5. 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)
6. 遅発性ウイルス感染症, プリオン病
7. 寄生虫・原虫感染症

2. 脳炎・髄膜炎患者の診療指針

急性期においては、バイタルサインの把握と迅速診断である。血圧、呼吸はもちろんのこと意識レベルの変化、けいれん発作、脳圧亢進症状などに注意を払う。静脈路の確保、気道確保を行ったのち、一般治療、抗ウイルス薬、抗菌薬の適応の検討、けいれんおよび脳浮腫対策などを行う。しかし、本症では高次病院への依頼時期が遅れては

表3 髄液所見による脳炎・髄膜炎の鑑別

項目	外観	圧(側臥位) mmH ₂ O	細胞数 /mm ³	蛋白 mg/dl	糖 mg/dl	その他
正常	水様透明	70~180	5以下	15~45	50~80	
ウイルス性脳炎・ 髄膜炎	水様 (日光微塵)	正常~上昇	30~500 リンパ球, 単球	50~200	50~80	PCR, 各種抗体検査
細菌性髄膜炎	混濁, 膿性	200~600	500以上 多核白血球	50~1,000	0~20	PCR, 塗沫, 培養 ラテックス凝集反応
結核性・真菌性 髄膜炎	水様 (日光微塵)	200~600	30~500 リンパ球, 単球	50~500	40以下	PCR, ADA*

髄液糖/血糖値比=0.6~0.8, * adenosine deaminase

ならない。

その判断の指標としては、1) 感冒などでも2~3日頭痛を伴うが遷延する場合、2) 意識障害、けいれん発作、頭蓋内圧亢進症状がある場合、3) ICUなどの管理施設がない場合、4) 病原検査、CT、MRI、脳波などの補助診断や病期の把握に必要な設備がない場合、である。

なお、ウエストナイル熱(脳炎)、日本脳炎、ライム病は4類感染症(全数把握)、ヘルペス脳炎などの急性脳炎、C-J病、髄膜炎菌髄膜炎、破傷風などは5類全数把握に指定され、保健所に届け出ることが義務づけられている。細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎などは5類定点把握に指定されている²⁾。

3. 緊急処置

いずれの疾患においても必要不可欠なことはバイタルサインの把握である。意識レベルの低下が認められ、舌根沈下による気道閉塞や呼吸抑制が認められた場合は、低酸素による二次性脳障害を防止するためにも躊躇することなく気管挿管を行うべきである。また併発する痙攣に対しては速やかに抗痙攣薬や鎮静薬の投与を行う。頭蓋内圧亢進に対しては脳圧降下薬の投与を行う。発熱に対しては解熱薬を投与すると熱型がわからなくなるため安易にこれを行わない。

脳炎・髄膜炎の概念

1. 脳炎

急性脳炎ではヘルペス脳炎の頻度が高く、年間100万人に1人、約300~400例の発症とされ、主として単純ヘルペスウイルス1型(HSV1型、口部ヘルペス)による。ヘルペス脳炎は側頭葉・大脳辺縁系が好発部位であり、意識障害、けいれん発作、記憶障害などの頻度が高い³⁾。日本脳炎の場合7~9月小流行がみられる。ウエストナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病であるが、1999年ニューヨークに発生しアメリカ全土に拡大し大きな脅威となっている。日本への侵入も懸念されているが、現在のところウエストナイル熱の発生は確認されていない。インフルエンザ、風疹、麻疹などに伴って意識障害、けいれんを認める場合、これらのウイルスによる急性脳炎・急性脳症(二次性脳炎)と考えられる。

2. 髄膜炎

原因からみた主な髄膜炎は以下の4つである。1) ウイルス性髄膜炎、2) 細菌性(化膿性)髄膜炎、3) 結核性髄膜炎、4) 真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎である。その他、癌性髄膜炎(髄膜癌腫症)や寄生虫による髄膜炎などがある。髄液所見による各種髄膜炎の鑑別要点を表3に示す。ウイルス性・細菌性髄膜炎は急性髄膜炎で、

結核性・真菌性髄膜炎は亜急性・慢性経過をたどる。細菌性髄膜炎の起原菌は年齢によって異なり、新生児では大腸菌、B型連鎖球菌、3ヵ月以降の乳幼児においてはインフルエンザ菌、成人では肺炎球菌、髄膜炎菌、高齢者ではグラム陰性桿菌、リステリア菌の頻度が高い。髄膜炎菌による髄膜炎は5類感染症（全数把握）に指定され、7日以内に届け出が必要である。細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎（ウイルス性髄膜炎）は、指定機関での定点把握と定められている。

脳炎・髄膜炎の診断と治療

1. 脳炎の診断のポイント

赤沈の亢進、CRP上昇などの炎症所見、髄液所見で細胞数増加がみられ、糖値の低下は細菌性、結核性、真菌性髄膜炎を鑑別する必要がある。CT・MRI、脳波を施行する。ヘルペス脳炎では側頭葉・辺縁系に好発し（図1）、日本脳炎では視床、基底核、黒質に異常がみられ、ADEMにおいては散在性病変を示す。脳波では、ヘルペス脳炎において周期性一側てんかん放電（PLEDs）

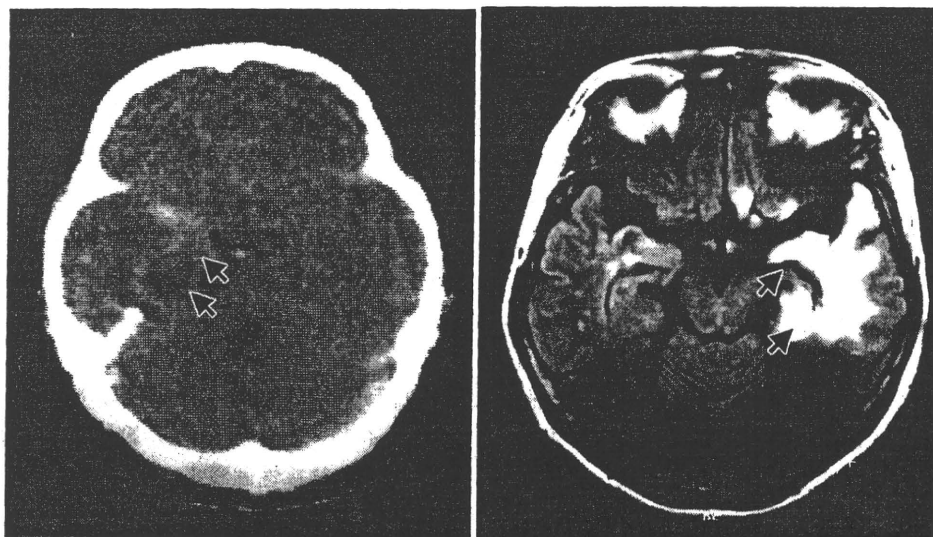
がみられる。非ヘルペス性辺縁系脳炎は、ヘルペス脳炎を集積している中でウイルス学的検索においてHSV陰性で、MRI上の病変が側頭葉内側-海馬・扁桃体にはほぼ限局した症例群として見出された。免疫学的機序が考えられているが、病因は多彩であることが判明してきた⁴⁾。

病原診断では、各種ウイルスに対する髄液からのPCR法を含む病原検索、血清、髄液の酵素抗体（EIA）、補体結合抗体（CF）、血球凝集抑制抗体（HI）などの抗体価検査がポイントになる。PCRによるウイルスゲノム検出は発症10日以内の急性期で陽性率が高く、抗体価は回復期にかけて上昇を調べる。髄腔内の局所抗体産生をみる場合、血清・髄液抗体価比（正常100以上）、抗体価指数（正常0～1.91）を検索する。なお、経時的な検索のため、血清・髄液の一部を-80℃に保存しておく。

2. 脳炎の治療

1) ヘルペス脳炎

ヘルペス脳炎が疑われる場合、10 mg/kg、1日3回、14日間のアシクロピルの点滴静注に踏み切



造影CT；右側側頭葉内側の病変

MRI；左扁桃体・海馬-海馬傍回・側頭回の高信号病変を示す。

図1 ヘルペス脳炎の急性期CT・MRI

る。投与開始は、髄液所見でウイルス性脳炎と診断した時点を目安とする。

ヘルペス脳炎は主としてHSV 1型によるが、HSV 2型による髄膜炎・脳炎、水痘、带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、アシクロビルの1クルの追加投与、あるいはピダラビンに切り替える。非ヘルペス性辺縁系脳炎への初期治療は、抗ヘルペスウイルス薬と副腎皮質ステロイドの投与を考慮する。

けいれん発作にはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインの静注、筋注、痙攣重積には呼吸管理下でジアゼパム、ミダゾラム（2～3g/日）の持続点滴投与を行なう。脳浮腫に対しては10%グリセロール500 ml/日を点滴投与する。

2) ウイルス脳炎（二次性脳炎）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

麻疹、風疹、ムンプスなどに伴って意識障害、痙攣を認める場合、二次性脳炎が考えられる。また、ADEMに対し副腎ステロイドの適応がある。

3. 髄膜炎の診断のポイント

発熱、頭痛、髄膜刺激徴候を認め、髄液検査による細胞数増加が決め手である。髄液所見における細胞の種類、蛋白、糖値、細菌・ウイルス学的検査によって各種髄膜炎の推定診断ができる（表3）。細菌性、結核性、真菌性髄膜炎では、髄液糖値の低下がみられる。ウイルス、細菌に対する髄液からのPCR検査が迅速診断に威力を発揮しており、グラム染色、抗酸菌染色、墨汁染色、一般細菌、血液培養、髄液培養検査、各種抗体検査と併せ行う。

4. 髄膜炎の治療

病原によって治療が異なるので、的確な病原診断、抗ウイルス薬、抗菌薬の選択が大切である。一般的に解熱剤、鎮痛剤、症例によっては脳圧降下剤、抗痙攣剤の投与も必要である。頭痛、嘔吐に対し、鎮痛剤の投与、制吐剤の投与、脳圧亢進に対し、グリセロールなどの脳圧降下剤の点滴静

注を行う。

1) ウイルス性髄膜炎

エンテロウイルス（エコー、コクサッキー）、ムンプスが多く対症療法が中心で、通常特別な治療を必要としない。HSV 1, 2, 水痘・带状疱疹ウイルスによる髄膜炎が疑われる場合、アシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス薬による治療を行う。Mollaret髄膜炎（良性再発性髄膜炎）は、ウイルス感染、頭蓋内腫瘍、膠原病などで引き起こされるが、HSV 2型性器ヘルペスに伴う再発性髄膜炎の報告が増加している。

2) 細菌性髄膜炎

一般的に発症後24時間で病変はピークに達するので早期診断、早期治療がポイントとなる。実際の治療にあたっては緊急性が要求されるため、髄液所見より細菌性髄膜炎が疑われた場合には起炎菌の同定結果を待つことなく抗菌薬の投与を開始する。起炎菌が同定されるまでは、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などが挙げられる。主要起炎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、バニベナム・ベタミブロン、あるいはセフトリアキソン+バンコマイシンで開始する。グラム染色で起炎菌が想定、検出されれば抗菌薬を変更する⁵⁾。

適切な抗菌薬投与で数日内に髄液中の菌は陰性化し、約2～3週間で髄液の性状も正常化する。臨床所見、赤沈、CRP、髄液所見を目安に2～4週間抗生剤投与を継続する。その他、抗脳浮腫薬、抗痙攣薬、鎮痛・解熱薬の投与を行う。

3) 結核性髄膜炎

亜急性の発症で特徴づけられ、脳底部が侵されやすい。治療にはイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ピラジナミド（PZA）、ストレプトマイシン（SM）の4者併用が標準的な組み合わせである。一般に症状の回復に3ヵ月以上長期になることが多く、抗結核薬の副作用にも十分注意を払う。

4) 真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎

エイズなどでの日和見感染症として注目されているが、アンホテリシンB, 5-フルオロシトシン, フルコナゾール, ミコナゾールが用いられている。アンホテリシンBは5%ブドウ糖に溶解し3~6時間で点滴静注する。投与中の過敏反応, 長期投与での骨髄抑制, 腎機能障害などの副作用に注意する。副作用の少ない点からフルコナゾールの投与も一般化しており, 点滴静注, あるいは経口投与も可能である。

文 献

- 1) 広橋伸之, 庄司紘史: 脳炎・髄膜炎・脳膿瘍. 総合臨床-救急マニュアル. 53: 1018-1022, 2004
- 2) 感染症の診断・治療ガイドライン2004, 日本医師会誌 132: 43-59, 2004
- 3) Shoji H, Azuma K, Nishimura Y et al: Acute viral encephalitis. Intern Med 41: 420-428, 2002.
- 4) 特集 自己免疫性辺縁系脳炎-病態研究の進歩. Clin. Neurosci 26: 497-570, 2008
- 5) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 医学書院, 東京 2007

(庄司 紘史・貴田 秀樹)

- 早期に診断，治療がなされなければ世界的にみても 10～30%の死亡率があり，また重篤な後遺症を残す神経救急疾患の一つである。
- 市中感染と院内感染，および年齢で起炎菌が異なる。

■ 病因

市中感染による細菌性髄膜炎の起炎菌としては，成人では60%以上が肺炎球菌であり，インフルエンザ菌，髄膜炎菌，およびその他の連鎖球菌が続く。院内感染では，肺炎球菌に次いでブドウ球菌の割合が多いのが特徴である。小児ではインフルエンザ菌，肺炎球菌，B型連鎖球菌，大腸菌の頻度が高い。新生児，乳児期にはB型連鎖球菌，大腸菌が多い。高齢者および慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者では，リステリア菌も主要起炎菌として重要である。近年，ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）の頻度が増加しており，治療の際に注意を要する。

■ 臨床症状

典型的な症状・症候は，急性に発症する発熱，頭痛，嘔吐，羞明，項部硬直，意識障害であるが，発熱，項部硬直，意識障害の三大徴候のすべてを示すのは2/3の症例である。高齢者では頭痛や項部硬直を伴わずに急性に意識障害を呈することも少なくない。脳圧亢進が続くと乳頭浮腫やけいれんがみられる。局所症状としては，脳神経症状がみられることがあるが，小児では特に聴神経障害は重篤な後遺症となることが多く，肺炎球菌で頻度が高い。そのほか，高齢者では脳虚血，脳梗塞を原因とした片麻痺を示すことがある。

■ 検査

診断は髄液検査によって行われる。髄液の初圧上昇，多核白血球の増多，糖の低下（髄液/血糖比0.4以下），蛋白の増加は細菌性髄膜炎を疑う所見である。新生児では細胞増多を示さないことがあるので，注意が必要である。起炎菌の同定に髄液のグラム染色ならびに培養が重要で，血液培養も必須である。また細菌遺伝子

髄膜炎（髄膜脳炎を主体とするもの）

1 細菌性髄膜炎 bacterial meningitis

■ 概念

- 細菌性髄膜炎は化膿性髄膜炎（suppurative meningitis）とも呼ばれる。

検査 (PCR 法) も感度が高い。脳実質への波及を調べるために、可能な限り頭部 MRI 検査が望ましい。

■ 治療

a 起炎菌が未確定な場合

起炎菌が明らかでなく、早急に治療開始が必要な場合、年齢、基礎疾患、発症状況などから起炎菌を想定し、経験的な抗菌薬による治療 (empirical therapy) を行う。PRSP などの耐性菌の出現により、2007 年のガイドラインではカルバペネム系抗菌薬あるいは第三世代セフェム系抗菌薬+バンコマイシンが推奨されている。高齢者ではリステリア感染症の可能性を考え、第三世代セフェム系抗菌薬+バンコマイシン+アンピシリンが推奨されている。

b グラム染色で起炎菌が想定された場合

グラム陽性菌ではアンピシリン、セフトキシムを中心とした第三世代セフェム系抗菌薬を中心として治療するが、反応が悪い場合は PRSP や MRSA の可能性も考慮する。グラム陰性桿菌には第三世代セフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬を用いる。

これらの抗菌療法は耐性発現に注意しながら、髄液所見が正常化するまで十分量を投与する。脳圧亢進症状が強い場合は、グリセリン (グリセオール) などの脳圧降下薬を投与する。副腎皮質ホルモンは、重症の場合抗菌薬の投与前に投与すると、小児における脳神経症状などの後遺症を軽減できるとされている。

2 結核性髄膜炎 tuberculous meningitis

■ 概念

- 結核性髄膜炎は、結核菌により起こる亜急性髄膜炎で、真菌性、梅毒性、癌性髄膜炎との鑑別を要する。
- 感染経路は、体内各部の結核病巣からの血行性伝播で、原病巣として肺病変が最も多い。
- 脳底部の髄膜を好んで侵し、脳神経麻痺が比較的合

併しやすい。炎症が脳、脊髄に波及して、髄膜脳炎、脊髄炎、肥厚性硬膜炎、結核腫を生じる。

■ 臨床症状

結核性髄膜炎は、亜急性から慢性の経過をたどる。初期には、頭痛、発熱、悪心が認められるが、意識障害や髄膜刺激徴候を欠くことがあり診断が困難なことがある。小児ではけいれん発作、成人では精神症状で発症する場合もある。1~2 週間の経過で、意識障害、脳神経症状 (複視、視力低下、難聴など)、髄膜刺激症状を呈するようになる。さらに進行すると種々の中枢神経症状を合併し、昏睡状態となり、その後の治療に対する反応も不良となる。

■ 検査

髄液検査でリンパ球優位の細胞増多 (初期には好中球優位となることもある)、蛋白上昇、糖の低下、クロールの低下、アデノシンデアミナーゼの上昇が認められる。髄液の抗酸菌塗抹 (Ziehl-Neelsen 染色) と培養検査 (小川培地) を行う。抗酸菌培養は、薬剤感受性を知るうえで不可欠である。結核菌 PCR は、特異度に優れている。結核への罹患の判定には、最近はクオアンティフェロンが用いられ、BCG や非結核性抗酸菌感染の影響を受けず、結核感染に関する感度はきわめて高く有用である。

頭部 CT および MRI では、病変部位の同定、水頭症による脳室拡大、血管炎による脳梗塞、結核腫などがみられ、特に造影 CT、MRI は脳表髄膜の造影所見や脳底部の評価に有用である (図 54)。

■ 治療

イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、ストレプトマイシン (あるいはエタンプトール) の 4 剤併用療法を 2 か月間行う。ストレプトマイシンやエタンプトールについては、髄液移行性が悪く、その副作用を考慮してオプションとする意見もある。初期治療後、イソニアジドとリファンピシンの 2 剤で 10~12

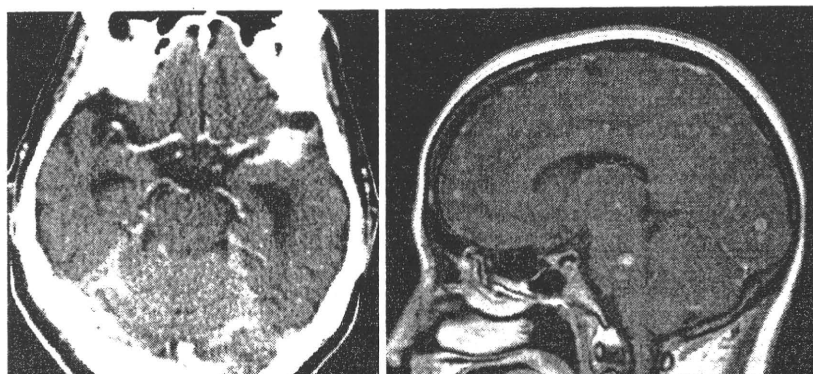


図 54 結核性髄膜炎の造影頭部 CT (左)、造影頭部 MRI (右) 所見

CT では脳底部の髄膜・血管の造影と、Sylvius 裂近傍に結核腫と思われる所見がある。MRI では造影効果を伴うリング状あるいは結節性の病変を認める。

か月間の長期投与を行う。中枢神経系結核治療の問題点は、治療中や治療後に paradoxical progression と呼ばれる画像所見の増悪がみられることがあり、薬剤の病巣への到達不良や結核菌に対する免疫過剰反応などが推測されている。脳底の炎症や血管炎のコントロールに、デキサメタゾン静注を併用することがある。

3 真菌性髄膜炎(特にクリプトコッカス髄膜炎) fungal meningitis

■ 概念・頻度

- 真菌性髄膜炎は、日和見感染症として免疫不全状態で起こることが多い。ステロイドや免疫抑制薬の使用、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍、全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病、化学療法中や AIDS の場合は、本症の発症に注意する。
- 原因となる真菌として、クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルスなどがあり、そのなかで、成人の場合、クリプトコッカスの頻度がきわめて高い。
- クリプトコッカス髄膜炎 (cryptococcus meningitis) は、*Cryptococcus neoformans* を起炎菌とし、

亜急性～慢性の経過をたどる。易感染状態を背景とする成人が、空気中の菌を吸い込むことにより発症する。

■ 病理

髄膜にはリンパ球浸潤、局所性線維化、巨細胞の集簇が認められる。血管周囲に病変が多く、病巣部には *C. neoformans* が多数存在する (図 55)。

■ 臨床症状

頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状よりも、意識障害、けいれん、異常行動、眼球運動異常などの中枢神経症状を呈しやすい。

■ 診断・検査

髄液所見では、リンパ球優位の細胞増多、蛋白の上昇、糖の減少を認め、著明な髄液圧の上昇を認めることがある。AIDS 患者の場合は、これらの髄液所見が正常な場合もある。墨汁染色で、明るい胞体をもつ円形のクリプトコッカスを証明することが重要で、時に発芽の様子も観察される。墨汁染色の感度は、HIV 陰性患者で 50 %、陽性患者で 75 ~ 88 % である。クリプトコッカス抗原に対するラテックス反応は非常に鋭敏である。造影 MRI で実質内にリング状あるいは結

神経疾患

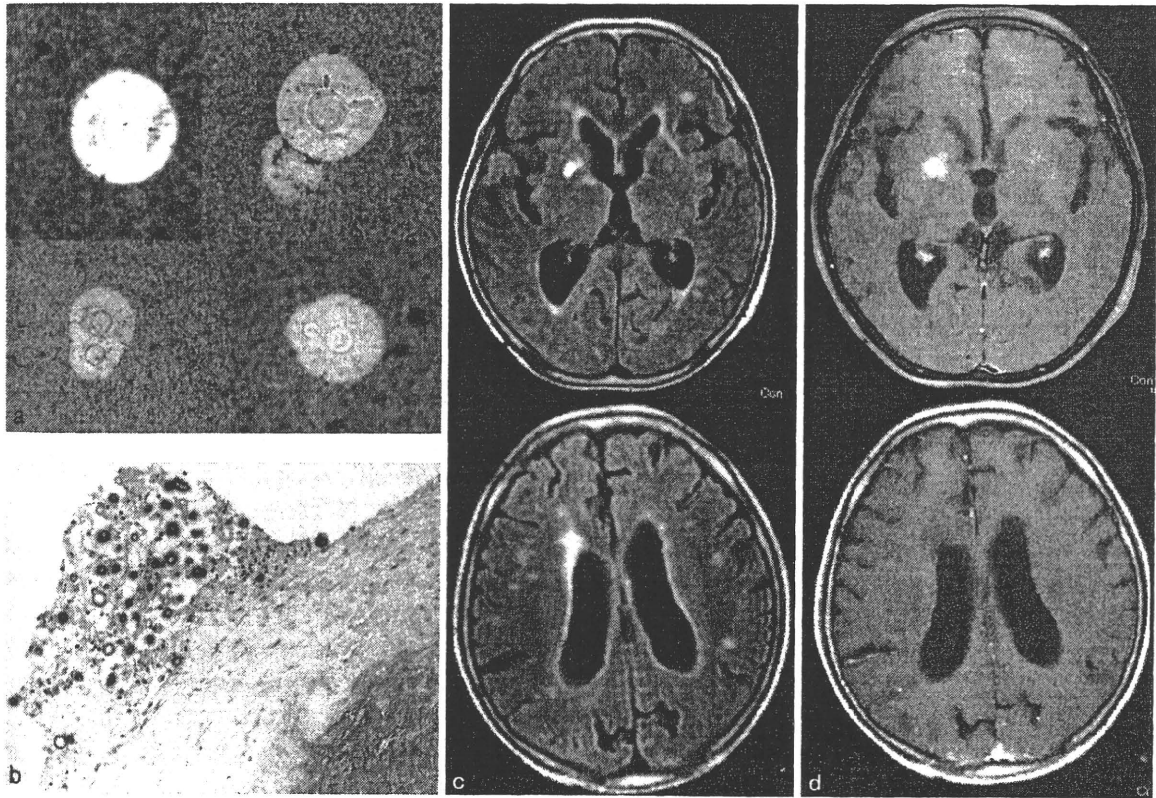


図 55 クリプトコッカス髄膜炎の髄液墨汁染色 (a)、血管周囲に集簇するクリプトコッカス (b)、頭部 MRI 所見 (c: FLAIR 像, d: ガドリニウム造影像)

髄液墨汁染色では厚い夾膜を伴い明るい胞体をもつクリプトコッカスが認められる。右基底核、脳室壁や脳溝に沿った高信号域を認める。一部病変 (右基底核病変) はガドリニウムで増強される。

節状の病変を認める (図 55)。

■ 治療

治療の第一選択は殺菌的に働くアムホテリシン B (AMPH-B) とフルシトシン (5-FC) の併用を行う。その後は、静菌的作用のフルコナゾールの内服を継続する。AMPH-B には、強い副作用 (過敏症としてのショック、発熱、貧血、静脈炎、低カリウム血症、腎障害など) があり、十分な治療が困難なこともあったが、リポソーム化アムホテリシン製剤が使用可能となり、副作用の問題は少なくなった。治療に抵抗する場合や脳室炎を合併している場合は、オンマイヤーリザーバーを留置して、脳室ドレナージと抗真菌薬の脳室内投与を考慮する。

4 ウイルス性髄膜炎 viral meningitis

■ 概念

- ウイルス性髄膜炎は髄膜刺激症状、髄液細胞数増多および細菌・真菌などの染色・培養が陰性を特徴とする無菌性髄膜炎 (aseptic meningitis) の原因の多くを占める。
- 主な原因ウイルスはコクサッキー、エコーウイルスなどのエンテロウイルスであるが、単純・帯状ヘルペス、EB ウイルスなどさまざまなウイルスが原因となりうる。
- ウエストナイルウイルス (West Nile virus) のように地域ごとに流行しているウイルス性髄膜炎がある。

■ 臨床症状

一般に感冒様症状の前駆とともに急性に発熱、頭痛、項部硬直などの髄膜炎症状を呈するが、これらの特徴的の症状が発症初期にすべてそろった症例は 50% 以下である。起炎菌の想定には、コクサッキー A におけるヘルパンギーナ、コクサッキー B やエンテロウイルスで見られる心筋炎、心嚢炎など他の全身症状にも注意する。

■ 検査

髄液検査で、単核球を主体とした細胞数の増加を示すが、発症の初期には多核白血球優位のこともある。通常髄液蛋白の上昇はあっても軽度で、糖は正常である。髄液圧は軽度上昇することが多い。造影 MRI では髄膜が造影されることもある。原因ウイルスの同定には髄液からのウイルスの分離、血清・髄液抗体価測定のほか、感度と早く結果が得られることから PCR 法が広く用いられている。

■ 治療

一般に発熱、頭痛に対する対症療法が主体であるが、髄液圧の高度上昇や脳症の合併などには十分な注意が

必要である。予後は一般には良好である。

5 神経梅毒 neurosyphilis

■ 概念

- 神経梅毒は *Treponema pallidum* の中枢神経感染症である。
- 梅毒はペニシリンの登場で激減したが、1960 年代半ばには日本も含め、世界的な再流行がみられ、日本では 1987 年をピークに減少している。
- HIV 感染症などの免疫不全患者での増加がみられる。

■ 病理

初期には髄膜への単核球の浸潤がみられ、それに引き続いて細動脈の中内膜の炎症を起こし、脳や脊髄の梗塞、脱髄をきたす。晩期の病理としては初期像と同様の髄膜血管の動脈内膜炎を起こす。さらに脳、脊髄の実質に波及すると神経細胞の変性・消失、グリアの増生が起こり、脳・脊髄は萎縮する。またゴム腫を形成する場合もある。

■ 臨床症状

a 神経梅毒の初期

a) 無症候型神経梅毒

梅毒初期に *T. pallidum* の感染が中枢神経系へ波及するものの、臨床症状はなく、軽度の髄液細胞数および蛋白の増加と髄液の梅毒反応が陽性であることで診断される。

b) 髄膜血管型神経梅毒

① 脳髄膜型神経梅毒：髄膜脳炎症状として通常は感染後 1 年以内に起こる。視神経や網脈絡膜が障害されると視力障害を呈する。また脳底部の髄膜が強く侵されると顔面神経、聴神経などの多彩な脳神経障害がみられる。髄膜でのゴム腫形成による占拠性病変や急性の水頭症も起こる。脊髄では神経根も障害され、分節に一致した神経根症状を呈する。髄液の細胞増多、蛋白上昇は無症候型より高度で、造影 MRI では髄膜、神経根が高輝度となる。

② 脳血管型神経梅毒：動脈内膜炎により、通常の脳血管梗塞と同様の症状をきたす。多くの症例で、髄膜炎症状を合併する。

③ 脊髄血管型神経梅毒：脊髄血管特に横断性脊髄障害や前脊髄動脈症候群の症状をきたす。

b 神経梅毒の晩期

a) 実質型神経梅毒

① 進行麻痺：臨床的には進行性の認知症症状を特徴とする。通常は感染後 10～20 年後に発症する。初期には物忘れや判断力低下、人格変化がみられ、進行すると高度の認知症症状と多彩な精神症状を呈

する。神経学的には構音障害、トーンス低下、企図振戦、瞳孔異常、(Argyll-Robertson 徴候)などを認め、CT、MRI では脳の萎縮がみられる。

- ②脊髄癆：脊髄後索、後根の障害が特徴的で進行性の感覚性失調症 (Romberg 徴候陽性)、電撃痛、腱反射消失、膀胱直腸障害、インポテンツなどがみられる。電撃痛は高頻度であり、腹部にみられる場合は急性腹症と誤診されることもある。また Argyll-Robertson 徴候も高率に認められる。脊髄癆は感染後平均 20 年以降にみられることが多い。

■ 診断

神経梅毒の診断は神経症状と血清および髄液の梅毒反応でなされ、各病型への対応は髄液細胞数、蛋白や画像所見が参考になる。髄液の梅毒検査としては脂質抗原を用いる STS (serologic tests for syphilis: 緒方法、ガラス板法など) と菌体または菌体成分を抗原とするトレポネーマ抗原法 (TPHA, FTA-ABS) が用いられる。前者は臨床経過と一致し、後者はより特異度が高いとされる。

■ 治療

治療の主役はペニシリン投与であるが、髄液への移行という点から水性ペニシリン G の大量静注療法が推奨されている。効果の判定は神経症状の改善と髄液の細胞数、蛋白の減少による。

6 ライム病 Lyme disease

■ 概念

- ライムボレリア症 (Lyme borreliosis) とも呼ばれ、神経症状を呈す場合、ライム神経ボレリア症 (Lyme neuroborreliosis: LNB) と呼ばれる。
- ライム病は、マダニ (*Ixodes ricinus* 属) により媒介されるスピロヘータの一種であるボレリア (*Borrelia burgdorferi sensu lato*) 感染症である。
- 有痛性根神経炎、両側顔面神経麻痺、髄液細胞増多を呈する Bannwarth 症候群が LNB の典型である。

■ 病因

分子細菌学の発達より、ボレリア感染症の起炎菌は、*B. burgdorferi sensu stricto*、*B. garinii*、および *B. afzelii* など亜種に細分化され、地域ごとに亜種の分布が異なり、臨床症状も異なる。日本のボレリアの亜種は、Bannwarth 症候群の原因である *B. garinii* であるとされる。

■ 臨床症状

アメリカで、*B. burgdorferi sensu stricto* に感染した場合は、遊走性紅斑、関節炎などのいわゆるライム病の病型をとる。*B. garinii* 感染の場合は、皮膚・関節症状を欠き、顔面神経および他の脳神経麻痺や多発神

経炎様の症状を呈する。

■ 診断

病初期から高度の両側顔面神経麻痺を呈する場合、髄液細胞増多が認められる場合、神経根の分布に一致して強い疼痛を訴える場合、感覚障害が高度の場合は本症を鑑別する必要がある。

血液や髄液から直接ボレリアの分離や PCR 法による同定は困難であり、臨床症状に加えて血清学検査が重要である。血清学的には、IgG、IgM の抗ボレリア抗体を ELISA 法で測定し、陽性的場合、イムノブロットで確認する。さらに、中枢神経系での抗体産生を証明することが重要で、Antibody Index (AI) が、1.5 以上で有意である。

$$AI = \frac{\text{髄液抗体価}}{\text{血清抗体価}} \times \frac{\text{血清アルブミン}}{\text{髄液アルブミン}}$$

■ 治療

治療の基本は抗菌薬の静脈内投与である。神経系への移行のよい、セフトキシムやセフトリアキソンの点滴静注、あるいはペニシリン G 大量点滴静注を 14～28 日間行うことが推奨されている。

7 マイコプラズマ感染症

■ 概念

- 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 感染者で神経障害を呈することはまれであるが、一方神経障害を示した肺炎マイコプラズマ感染者の約 20% は呼吸器症状を示さない。
- 神経合併症としては無菌性髄膜炎、脳炎、Guillain-Barré 症候群とまれに中枢神経血管炎などがある。

■ 診断

臨床症状のみからは他のウイルス性髄膜脳炎との鑑別は困難である。髄液所見は無菌性髄膜炎の所見を呈する。

マイコプラズマ感染の証明としては、血清寒冷凝集素、補体結合反応による抗体がベア血清で有意に上昇していることが必要である。これらの検査はそれぞれ陽性となる時期が異なり、寒冷凝集素は感染初期から陽性になるが非特異的で、補体結合反応は特異的ではあるが感染から 7～10 日遅れて陽性になる。このため、迅速診断には喀痰や鼻咽頭液を用いた抗体測定や PCR 法が用いられる。

■ 治療

エリスロマイシンなどのマクロライド系やテトラサイクリンが有効であるが、前者は髄液への移行が少なく、後者は小児での副作用に注意が必要である。

■ 予後

通常、無菌性髄膜炎の予後は良好であるが、脳炎は

重篤であることが少なくない。

〔渡邊 修, 有村公良〕

〔文献〕

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会（編）：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン。東京：医学書院；2007。
- 2) Lukehart SA, et al : Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum* : implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 855.
- 3) Pachner AR, Steiner I : Lyme neuroborreliosis : infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 544.

XI. 感染性疾患

単純ヘルペス脳炎

なかしまひと
中嶋秀人

清恵会病院 内科 部長

ガイドラインの現況

単純ヘルペス脳炎 (HSE) は成人における散発性の急性ウイルス性脳炎のなかで最も頻度が高く、起因ウイルスが判明したウイルス性脳炎の約 60%、脳炎全体の中では約 20%を占めるとされる。抗ウイルス薬が開発される以前では HSE は致死性の疾患であったが、抗ウイルス薬であるビダラビン、アシクロビルの登場後は HSE の死亡率と後遺症は著明に減少し、治療可能な疾患と認識されるようになった。また、MRI による画像診断の向上、さらに polymerase chain reaction (PCR) 法による単純ヘルペスウイルス (HSV) の DNA 検出によるウイルス学的診断技術の進歩により HSE がよりの確に診断できるようになった。しかし、抗ウイルス薬で治療されても後遺症が残ることが少なくなく、診断と治療の遅れが高度の後遺症を招いて医療訴訟になることもあり、HSE に対する標準的な診断と治療のためのガイドライン作成が望まれていたが、2005 年に単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインが発表された (<http://www.neuroinfection.jp/>)^{1,2)}。



どういう疾患・病態か

HSE はどの年齢にも発症するが、50~60 歳に一つのピークが認められ、性差はなく、発症時期の季節性も認められない。また、成人の HSV1 型 (HSV-1) による HSE では皮膚・粘膜の HSV 感染の先行は少なく関連性は明らかでないが、HSV2 型 (HSV-2) による髄膜炎では性器ヘルペスを認めることがある。大部分の HSE は急性発症の様式をとり、ときに亜急性の経過を示すが、再発、慢性発症を示す例もあり注意を要する。臨床症状では全身炎症症状として発熱、頭痛、倦怠感、上気道感染症状 (咳、鼻汁など) が高頻度に認められる。神経所見として頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、Kernig 徴候など髄膜刺激症候と急性意識障害が高頻度に認められる。意識障害の程度は覚醒度低下から高度意識障害、幻覚・妄想、錯乱など意識の変容と様々であり、また、亜急性の人格変化や見当識障害で発症するものも少なくない。痙攣は 46~72% と中~高頻度に、片麻痺や記憶障害など局在徴候は低~中頻度に認められ、ミオクローヌスなど不随意運動がみられることもある (表 1)。臨床病型として側頭葉、辺縁系に病巣を示すものが HSE の最も代表的な病型である (図 1)。従来の脳炎以外の神経系への侵襲として、髄膜炎、再発性髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎)、脊髄炎があり、最近は特発性末梢性顔面神経麻痺 (ベル麻痺) の主な原因ウイルスとしても HSV が判明した。HSE では少数であるが再発例がある。また、PCR 法による診断精度の向上により、完全回復するような軽症例、神経学的局在徴候がなく画像所見で異常を認められない非典型例も指摘されている。

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"> 1. 髄膜刺激症候 (頭痛, 悪心・嘔吐, 項部硬直, Kernig 徴候) [高頻度] 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 3. 痙攣 [中～高頻度] 4. 局在徴候 [低～中頻度] 5. 不随意運動: ミオクローヌス [低頻度] 6. その他の症状 [稀]: 自律神経障害, 脳神経麻痺, SIADH など

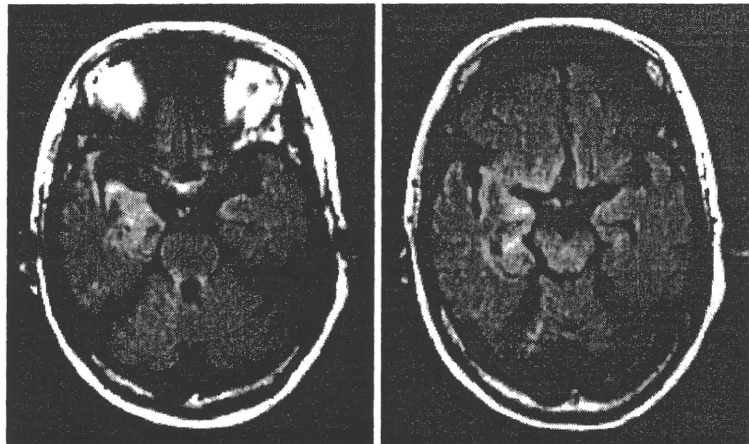


図 1 HSE の MRI 画像 (FLAIR 画像)



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*，
髄腔内抗体産生を示唆する所見†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）

*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。

†血清／髄液抗体比 ≤ 20 または抗体価指数 = 髄液抗体 / 血清抗体 + 髄液アルブミン / 血清アルブミン ≥ 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 ≤ 20 ，あるいは，抗体価指数 = 髄液抗体 / 血清抗体 + 髄液アルブミン / 血清アルブミン ≥ 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, その後に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³⁾。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。

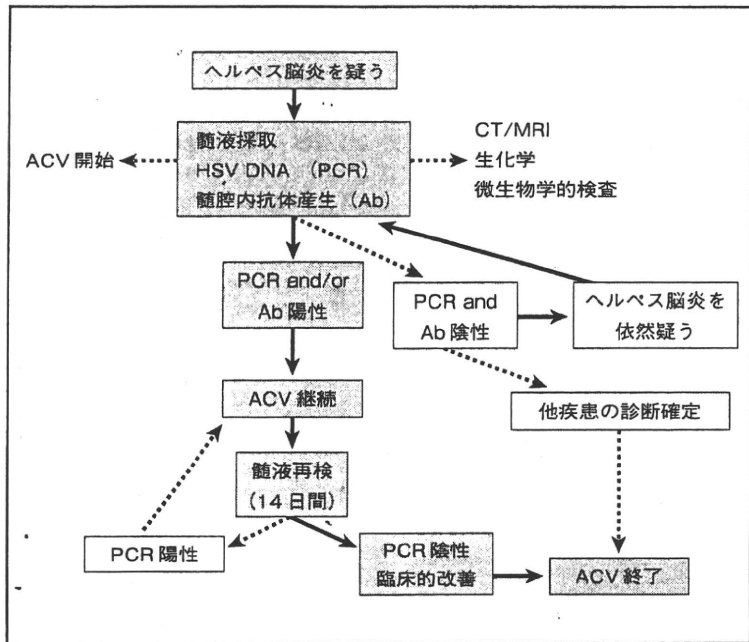


図2 単純ヘルペス脳炎の診断と治療指針 (文献4より引用)

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陽性が続いた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