

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

成人の急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症に関する研究

研究分担者 亀井 聡 日本大学医学部 教授

研究要旨

髄膜炎や脳脊髄炎を呈する病態として、感染因子や自己免疫疾患、傍腫瘍性神経症候群、自己免疫介在性脳炎などが挙げられる。なかでも、単純ヘルペス脳炎はウイルスによる急性脳炎の原因として最も多く、転帰不良要因の一つとして、適切な抗ウイルス薬の投与の遅れが指摘されている。単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインの開発は、救急の現場で対応する第一線の一般医が臨床症状から脳炎を疑った場合に単純ヘルペス脳炎を早期に疑うことの重要性を啓発周知することに役立ち、単純ヘルペス脳炎患者の転帰改善に貢献すると考える。

A．研究目的

エンテロウイルス感染症に伴う髄膜炎や脳脊髄炎と鑑別を要する病態として、エンテロウイルス以外のウイルスや細菌、結核菌、真菌、急性散在性脳脊髄炎などの感染因子によるものの他、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群などの膠原病、橋本病などの自己免疫疾患、傍腫瘍性神経症候群、自己免疫介在性脳炎などが挙げられる。これらの疾患の診断は一般臨床家にとって決して容易なものではないが、一方で適切な治療介入が転帰の改善に貢献することから、診断のための指針の構築やバイオマーカーやデバイスなどのツールの開発が急務である。

ウイルス感染による急性脳炎の中で最も多く、無治療での致死率がきわめて高い単純ヘルペス脳炎の診療ガイドラインを作成した。

B．研究方法

日本医療機能評価機構EBM普及推進事業Mindsのガイドラインの作成基準に準拠し、Clinical Questionとそれに対する回答という形式で作成した。日本神経感染症学会、日本神経学会、日本神経治療学会の利益相反(COI)運用規程に基づき、適切なCOIマネージ

メントのもとに作成した。

C．研究結果

単純ヘルペス脳炎の疫学、転帰・後遺症、症状・症候、検査、単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断、感受性遺伝子の検索、鑑別診断、治療に関して、24のクリニカルクエスチョンを作成した。特に治療に関しては、エビデンスレベルに基づく推奨グレードを示した。単純ヘルペス脳炎と臨床診断された患者への初期対応（フローチャート）を示した。

D．考察

単純ヘルペス脳炎はウイルスによる急性脳炎の原因として最も多く、適切な抗ウイルス薬による治療が行われなければ、致死率は60～70%ときわめて高い。アシクロビルの開発は単純ヘルペス脳炎の致死率を10～15%へと大きく低下させたが、生存例の約25%が寝たきりあるいは高度の後遺症を残し、社会復帰できる患者は約半数と限られており、単純ヘルペス脳炎が重篤な疾患であることには変わりはない。単純ヘルペス脳炎の転帰不良の要因の一つとして、適切な抗ウイルス薬の投与の遅れが指摘されており、単純ヘルペス脳炎の診療ガイドラインの開発は、救急の現

場に対応する第一線の一般医が臨床症状から脳炎を疑った場合に単純ヘルペス脳炎を早期に疑うことの重要性を啓発周知することに役立つと考える。このガイドラインが示す単純ヘルペス脳炎と臨床診断された患者への初期対応(フローチャート)は、臨床症状から脳炎が疑われる患者に対する治療の指針を示している。早期診断と早期治療(急性脳炎と臨床診断したら速やかにアシクロビルを開始すること)が患者転帰不良割合の減少につながることから、単純ヘルペス脳炎の診療ガイドラインの普及が単純ヘルペス脳炎患者の転帰改善に貢献すると考える。

E. 結論

単純ヘルペス脳炎の診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi Keiko, Ogawa Katsuhiko, Ishikawa Harumi, Morita Akihiko, Hara Makoto, Minami Masayuki, Shiota Hiroshi, Suzuki Yutaka, Teramoto Hiroko, Ebashi Momoko, Saito Mari, Ninomiya Satoko, Akimoto Takayoshi, Shiobara Keiji, Mitsuke Kazutaka, Kamei Satoshi. Hospital-based study of the distribution of pathogens in adult bacterial meningitis with underlying disease in Tokyo, Japan. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2017; 5:8-17.
2. Takahashi Teruyuki, Tamura Masato, Takasu Toshiaki, Kamei Satoshi. Clinical and quantitative analysis of patients with crowned dens syndrome. *J Neurol Sci.* 2017; 376: 52-59.
3. 亀井聡：【実践!神経救急 (neurocritical care)】知っておきたい神経救急疾患 神経感染症の診断と治療．*診断と治療* 105：57-63，2017.

4. 亀井聡：診療ガイドライン at a glance 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014．*日本内科学会雑誌* 106：986-993，2017.
5. 「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会 編(委員長 亀井聡) 日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会監修：単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017．南江堂，東京，2017．

2. 学会発表

1. 二宮智子，横田優樹，石原正樹，塩田宏嗣，森田昭彦，川名博徳，本間琢，亀井聡：インフルエンザAを契機に脳症を呈し皮膚にコピキチン陽性核内封入体を認めた67歳女性例 第221回日本神経学会関東・甲信越地方会，東京，2017.6
2. 南紘子，横田優樹，原誠，石原正樹，森田昭彦，山上聡，櫻井裕幸，亀井聡：胸腺腫の再発に伴い重症筋無力症の増悪と視神経炎を呈した43歳女性例 第222回日本神経学会関東・甲信越地方会，東京，2017.9
3. 塩原恵慈，南紘子，原誠，石原正樹，塩田宏嗣，森田昭彦，矢内充，相馬正義，木下浩作，亀井聡：Lemierre症候群に細菌性髄膜炎を合併した75歳男性例 第22回日本神経感染症学会学術集会，北九州，2017.10
4. 秋本高義，森田昭彦，二宮智子，横田優樹，原誠，石原正樹，相澤芳裕，永嶋孝一，加藤真帆人，平山篤志，大幸俊司，宇野澤聡，田中正史，亀井聡：4日前から発熱があり、意識障害、左片麻痺のため搬送された64歳男性例(「若手医師を応援する会」主催セッション、症例から学ぶ感染症関連神経・免疫疾患) 第22回日本神経感染症学会学術集会，北九州，2017.10
5. 齋藤磨理，原誠，秋本高義，石原正樹，森田昭彦，塩田宏嗣，金子仁彦，高橋利幸，亀井聡：MOG抗体陽性脊髄炎の加療中に可逆性脳血管攣縮症候

群を呈した30代女性例 第223回日本神経学会関東・甲信越地方会，東京，2017.12

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。