

水疱性類天疱瘡加療中に発症し経過を通じて 髄液細胞数が正常であった単純ヘルペス脳炎の1例

中村 善胤^{1)*} 垣内 謙祐¹⁾ 谷 裕基¹⁾
中嶋 秀人¹⁾ 木村 文治¹⁾ 花房 俊昭¹⁾

要旨：症例は78歳女性。2ヶ月前より水疱性類天疱瘡に対しステロイド薬の投与を受けていたが急に発熱、嘔吐、意識障害、異常行動が出現。頭部MRIで右側頭葉内側海馬と島回皮質に病変を認め、髄液検査では細胞数4/mm³と正常であったが、HSV-1 DNA (PCR) が検出され単純ヘルペス脳炎と診断した。入院初日からアシクロビル治療を開始し後遺症なく回復した。なお経過中の髄液蛋白は軽度上昇を認めたが髄液細胞数は常に正常であり、水疱性類天疱瘡に対するステロイド薬の影響が考えられた。急性辺縁系脳炎では髄液所見が正常でも単純ヘルペス脳炎を念頭におき、HSV 検索とともにアシクロビル治療の早期開始が重要である。

(臨床神経 2016;56:435-438)

Key words：単純ヘルペス脳炎、髄液細胞数正常、水疱性類天疱瘡、免疫抑制宿主

はじめに

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis; HSE) の予後はアシクロビルなど抗ウイルス薬の開発後大きく改善したが、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、早期の診断と治療開始が重要である¹⁾。髄液検査はHSE診断のための重要な検査であるが、髄液検査施行のタイミングや宿主の免疫状態により、その結果の解釈には注意を要する場合がある。われわれは水疱性類天疱瘡に合併したHSEの1例を経験した。アシクロビルにより回復したが経過を通じて髄液細胞数が正常であり、文献的考察とともに報告する。

症 例

症例：78歳、女性

主訴：発熱、意識障害、異常行動

既往歴：直腸癌、2型糖尿病、高血圧症。

現病歴：2015年3月中旬、水疱性類天疱瘡のためにステロイド薬の投与と血漿交換療法が施行され、その後、プレドニゾン30mg/日内服を継続中であった。同年5月中旬、急に発熱、嘔吐、意識障害が出現し、2日後にはカーテンを食べようとするなど異常行動がみられたため急性辺縁系脳炎が疑われ当科に入院した。

身体所見：身長150cm、体重48.5kg、体温38.5°C、血圧

131/90mmHg、脈拍95/分・整、呼吸数18/分、胸腹部異常なく、皮疹なし。神経学的所見はJCS3、項部硬直陰性、脳神経障害や四肢運動障害は認めず、腱反射正常で左側Babinski反射が陽性であった。

検査所見：一般血液検査では白血球数13,350/mm³と高値であるも、リンパ球数は634/mm³と低値であった。肝腎機能は正常であったが、低Na血症 (Na 124 mEq/l) を認めた。水疱性類天疱瘡に関与する抗BP180抗体が471 U/mlと高値であったが、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗GAD抗体、抗TPO抗体は陰性であった。HIV抗原・抗体、梅毒反応は陰性。HSV-IgG (enzyme immunoassay; EIA) 抗体指数334(+)、HSV-IgM (EIA) 抗体指数0.17(-)と既感染パターンであった。髄液検査では、外観は水様透明で総蛋白61.9 mg/dlと軽度上昇がみられたが、細胞数4/mm³ (単核球25%)と正常で、糖90 mg/dl (同時血糖182 mg/dl)と低下なく、培養検査と細胞診にも異常を認めなかった。頭部MRI拡散強調画像とFLAIR画像で右側頭葉内側海馬、右島回皮質と右眼窩前頭皮質に高信号病変を認めた (Fig. 1)。¹²³I-IMP脳血流シンチでは右側頭葉内側海馬に集積亢進を認めた。脳波では右大脳半球に周期的な鋭波を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：髄液細胞数は正常であったが、臨床症状と頭部MRI画像所見よりHSEを考えて入院日よりアシクロビル1,500 mg/日とベタメタゾン8 mg/日の投与を開始した。第3病日に採取した髄液からHSV1-DNA (real time PCR)

*Corresponding author: 大阪医科大学内科学I・神経内科〔〒569-8686 高槻市大学町2-7〕

¹⁾ 大阪医科大学内科学I・神経内科

(Received January 21, 2016; Accepted April 21, 2016; Published online in J-STAGE on May 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000870

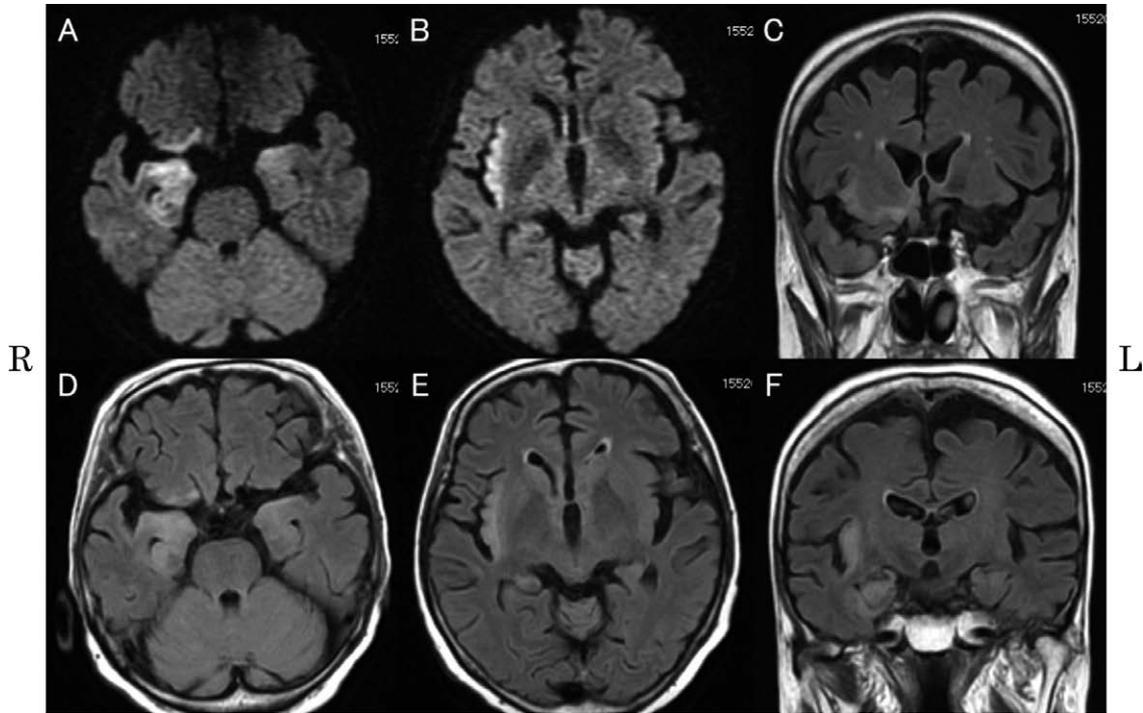


Fig. 1 Brain MRI findings.

Diffusion weighted image (DWI) (Axial, TR 6,400, TE 81.8) (A, B) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, TR 10,002, TE 120.77) (D, E) show high-intensity signals in the right temporal lobe hippocampus and right insular cortex at admission. FLAIR images (Coronal, TR 8,802, TE 116.70) (C, F) show high-intensity signals in the right temporal lobe hippocampus, right insular cortex and right orbitofrontal cortex at 5 days after admission.

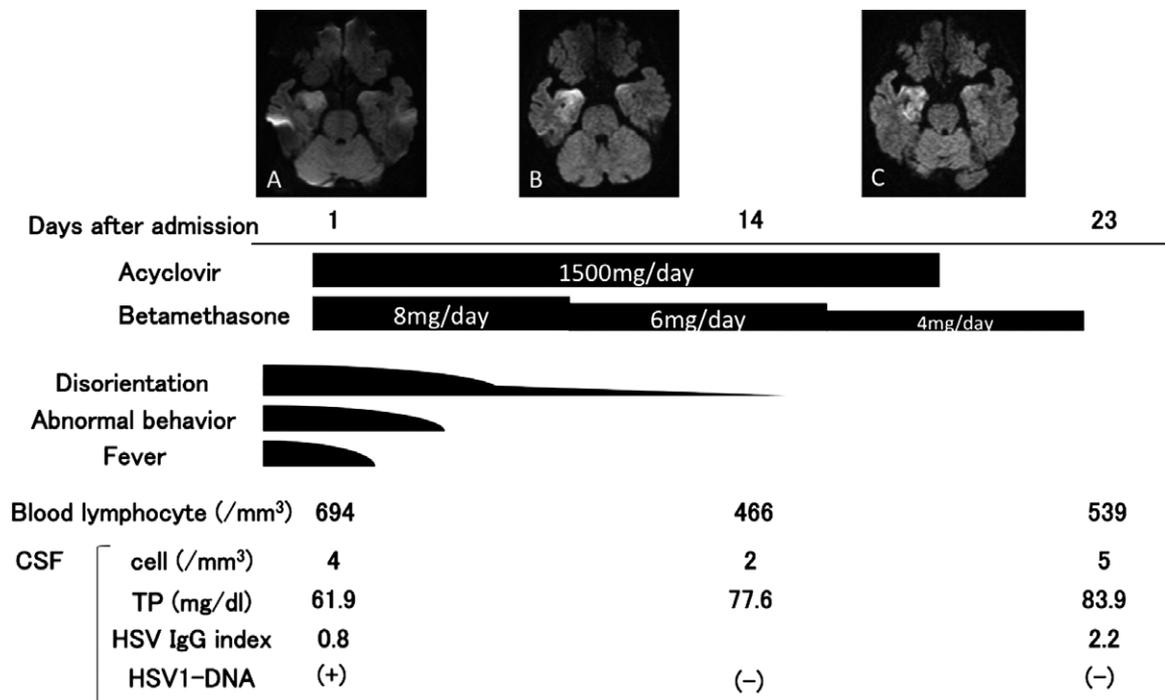


Fig. 2 Clinical course and brain MRI findings.

DWI show high-intensity signal in the right temporal lobe hippocampus. The lesion did not spread (A: day 1, B: day 5, C: day 17). The patient was started on treatment with acyclovir and betamethasone. She had complete recovery, and was discharged. Cerebrospinal fluid examination showed mildly elevated total protein, but demonstrated no pleocytosis during her course of herpes simplex encephalitis. CSF HSV IgG index = (CSF HSV-IgG/serum HSV-IgG) ÷ (CSF Alb/serum Alb).

陽性を確認しHSEと診断した。第4病日にはJCS 1まで回復しベタメタゾン薬を漸減した。第14病日にはJCS 0となり、髄液検査で細胞数 $2/\text{mm}^3$ 、HSV1-DNA (PCR) 陰性。第17病日の頭部MRIで病変の拡大がないことを確認しアシクロビルを終了した。第23病日の髄液検査でも細胞数 $5/\text{mm}^3$ 、HSV1-DNA (PCR) 陰性であり、後遺症なく退院した。

考 察

本例は水疱性類天疱瘡の治療中に発症したHSEの1例であり、アシクロビルにより後遺症なく回復したが、髄液細胞数は経過を通して常に正常であった。HSEは成人における急性ウイルス性脳炎の中で最も頻度が高く、PCR法でのHSV-DNA検出によるウイルス学的診断技術の進歩によりHSEを的確に診断できるようになり、アシクロビルによりその生命予後は大きく改善した²⁾。しかし、後遺症が残ることが少なく社会的予後が十分に改善されたとは言えず、ガイドラインでも早期の診断と治療開始の重要性が強調されている³⁾。

髄液検査はHSE診断のための重要な検査であるが、本例のように髄液細胞数が正常のHSEもあり¹⁾⁴⁾⁻⁹⁾、髄液検査施行のタイミングや宿主の免疫状態によって結果の解釈には注意を要する場合がある。過去の本邦の報告ではHSE 108例中10%の症例で初回の髄液細胞数が $10/\text{mm}^3$ 未満であり⁴⁾、免疫抑制宿主では髄液細胞数正常の確率がさらに高くなるとされ²⁾、その他の患者背景としては、悪性腫瘍に対する全脳照射も髄液細胞数が上昇しない要因にあげられる⁵⁾。以上より、髄液細胞数が正常であってもHSEを除外することはできず¹⁾²⁾、急性辺縁系脳炎が示唆される場合は髄液PCRによるHSV検索を行う必要がある。また、PCRが陰性もしくは施行できない場合には、血清と髄液中のHSV抗体価を経時的に測定して抗体価指数を算出することがHSE診断に有用とされ²⁾³⁾、本例では抗体価指数は2.2と髄液中HSV抗体産生が示唆された³⁾。

本例では経過を通して髄液細胞数上昇が認められなかったことが特徴である。これまでの髄液細胞数正常HSE報告例は、いずれも発症時のものであり、後日再検査時の髄液細胞数は上昇していた⁶⁾⁷⁾。また、前述の本邦の解析でも全経過を通じ細胞数が $10/\text{mm}^3$ 未満に留まったのは1例であり⁴⁾、本例は貴重な症例と考えられた。経過を通じて髄液細胞数が増加しなかった理由として、早期の抗ウイルス薬治療が奏効した可能性が考えられるが、水疱性類天疱瘡に対するステロイド薬の影響で末梢血のリンパ球数が低値で推移していたために髄液細胞数が上昇しなかった可能性も考えられた。

HSEの致死率だけでなく後遺症を改善するためには抗ウイルス薬の早期開始が必須であり、HSEのガイドラインでも臨床症状や神経学的検査での「疑い例」の段階から治療開始することが推奨されている³⁾。抗ウイルス薬の開始時期と

予後を検討した報告では、アシクロビルの入院2日目以降の開始は2日以内の開始に比べて予後不良であることが示されている⁸⁾。また、免疫抑制宿主のHSEでは治療開始が1日遅れるごとに予後スケールであるKarnofsky Performance Status Scale (KPSS) が10.2点ずつ悪化すると報告され⁹⁾、免疫抑制宿主のHSE致死率は免疫正常宿主に比べて6倍に上昇することも示されている⁹⁾。本例では診断確定前の入院当日からアシクロビル投与を開始し良好な転帰を得ることができた。HSE治療においては一刻も早い抗ウイルス薬の投与開始が極めて重要である。

近年、HSE症例の高齢化が指摘され¹⁰⁾、化学療法や免疫抑制療法施行中にHSEを発症する症例も増加傾向にあると考えられる。これら免疫抑制宿主のHSEではPCRでのHSV-DNA検出が唯一の所見となる可能性もあり、このような背景にある脳炎脳症に遭遇した場合、原因としてHSVを常に念頭に置く必要があると考えられる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Riera-Mestre A, Gubieras L, Martínez-Yelamos S, et al. Adult herpes simplex encephalitis: fifteen years' experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:143-147.
- 2) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults — Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012;64:347-373.
- 3) 日本神経感染症学会. ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection* 2005;10:78-87.
- 4) 亀井 聡, 高須俊明, 大谷杉士ら. 単純ヘルペス脳炎本邦例の髄液所見の分析. *臨床神経* 1989;29:131-137.
- 5) Jakob NJ, Lenhard T, Schnitzler P, et al. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. *Crit Care Med* 2012;40:1304-1308.
- 6) Vachalová I, Kyavar L, Heckmann JG. Pitfalls associated with the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4:176-179.
- 7) Santos E, Moralejo L, de Dios S, et al. Herpes simplex encephalitis with a normal cerebrospinal fluid. *Med Clin (Barc)* 2004;122:357-358.
- 8) Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35:254-260.
- 9) Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology* 2012;79:2125-2132.
- 10) 鈴木 馨, 庄司紘史, 本藤 良. 89歳高齢発症の単純ヘルペス脳炎 アシクロビル投与で寛解したが、2ヵ月後再発し死亡した1例. *Brain Nerve* 2012;64:1063-1068.

Abstract**Herpes simplex encephalitis without cerebrospinal fluid pleocytosis
in a patient with bullous pemphigoid: a case report**

Yoshitsugu Nakamura, M.D.¹⁾, Kensuke Kakiuti, M.D.¹⁾, Hiroki Tani, M.D.¹⁾,
Hideto Nakajima, M.D.¹⁾, Fumiharu Kimura, M.D.¹⁾ and Toshiaki Hanafusa, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

A 78-year-old woman was diagnosed with bullous pemphigoid 2 months ago, and she had been treated with steroid and plasmapheresis. She developed sudden fever, vomiting, disorientation, and abnormal behavior. Diffusion weighted images and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) magnetic resonance (MR) images showed high-intensity signals in the right temporal lobe hippocampus and right insular cortex. Cerebrospinal fluid (CSF) examination showed normal cell count (4/mm³), but was positive for HSV1-DNA by PCR. She was diagnosed with herpes simplex encephalitis (HSE), and acyclovir was started on the first day of admission. She had complete recovery, and was discharged. She didn't show CSF pleocytosis throughout her course of HSE. No CSF pleocytosis could be due probably to her immunosuppressed state under the steroid therapy for bullous pemphigoid. Because the morbidity and mortality of HSE is drastically reduced by early antiviral treatment, it is important to accelerate the diagnosis and treatment of HSE, especially in immunosuppressed or immunocompromised hosts.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:435-438)

Key words: herpes simplex encephalitis, no pleocytosis, bullous pemphigoid, immunosuppressed state
