

## 11年ぶりに再発した単純ヘルペスウイルス2型による Mollaret 髄膜炎の1例

中村 善胤<sup>1)\*</sup> 中嶋 秀人<sup>1)</sup> 加納 陽祐<sup>1)</sup>  
宇野田喜一<sup>1)</sup> 石田 志門<sup>1)</sup> 木村 文治<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は55歳女性。43歳と44歳時に無菌性髄膜炎の既往がある。急な発熱と頭痛が出現し項部硬直を認めた。髄液検査で細胞数208/mm<sup>3</sup> (単核球99.5%)、単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus type 2; HSV-2) DNA (PCR) が検出され、アシクロビル治療を開始し後遺症なく回復した。44歳時の無菌性髄膜炎の保存髄液検体からもHSV-2 DNAを認め、11年ぶりに再発したHSV-2によるMollaret 髄膜炎と診断した。本例は43歳以降に性器ヘルペス再発を繰返し、その度にバラシクロビルを内服したが、今回の髄膜炎発症時には性器ヘルペスはなかった。再発性髄膜炎では抗ウイルス薬治療を念頭におきHSV-2を積極的に検索する必要がある。

(臨床神経 2016;56:785-787)

**Key words：**再発性髄膜炎, Mollaret 髄膜炎, 単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus type 2; HSV-2), 性器ヘルペス, 寛解期

### はじめに

Mollaret 髄膜炎は良性再発性無菌性髄膜炎であり<sup>1)</sup>、種々の原因が報告されてきたが、大半の症例で単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus type 2; HSV-2) が証明されている<sup>2)~10)</sup>。髄膜炎の再発期間は数か月から数年の間に群発することが多く<sup>1)~6)</sup>、髄膜炎の再発には腰仙髄神経節に潜伏感染しているHSV-2の再活性化が関与していると考えられるが、Mollaret 髄膜炎におけるHSV-2再活性化の誘因や機序には不明な点も多い。今回われわれは11年ぶりに再発したHSV-2によるMollaret 髄膜炎の1例を経験したので文献的考察とともに報告する。

### 症 例

症例：55歳、女性

主訴：発熱、頭痛

既往歴：43歳と44歳時に無菌性髄膜炎を発症し原因は同定されなかったが1回目はピダラビン、2回目はアシクロビルの点滴加療を受けた。43歳時の無菌性髄膜炎後から性器ヘルペスを年3~4回発症するようになり、再発毎にバラシクロビル500mgを1日内服していた。

現病歴：44歳時の2回目の無菌性髄膜炎以降は髄膜炎症状なく経過していたが、2015年7月下旬、急に発熱と頭痛が出

現し再発性髄膜炎の疑いで入院となった。

身体所見：身長165cm、体重57kg、体温38.1°C、血圧147/66mmHg。関節炎、口腔内粘膜疹、皮疹、性器ヘルペスはなかった。神経学的所見ではJCS 0、項部硬直陽性、Kernig徴候陽性、脳神経に異常なく、運動感覚障害、膀胱直腸障害もなかった。

検査所見：一般血液検査は炎症反応を含め異常なく、抗核抗体40倍(diffuse)、抗SS-A抗体陰性であった。HSV、水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus; VZV)の血清抗体は既感染パターンで、頭部単純・造影MRIと眼所見は正常であった。髄液検査は細胞数208/mm<sup>3</sup>(単核球99.5%、分類不能0.5%)、総蛋白142mg/dl、糖47mg/dl(同時血糖105mg/dl)、細菌培養と細胞診は陰性、HSV IgG (enzyme immunoassay; EIA) 抗体指数0.65(-)、VZV IgG (EIA) 抗体指数0.81(-)であった。髄液HSV-2 DNA (real time PCR) 陽性で、髄液中に、深い切れ込みのある足跡形 (foot print cell) を呈するMollaret細胞 (Fig. 1) を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：43歳と44歳時の無菌性髄膜炎の保存髄液検体でHSV2-DNA (real time PCR) を測定すると44歳時は陽性、43歳時は陰性であった。43歳時の検体は前医でピダラビンを投与された後のものであった。以上より11年ぶりに再発したHSV-2によるMollaret 髄膜炎と診断した。入院当日よりアシクロビル750mg/日の投与を開始した。第6病日に髄液HSV-2 DNA陰性を確認したが頭痛と髄液細胞数高値

\*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〕

<sup>1)</sup> 大阪医科大学内科学I・神経内科

(Received August 28, 2016; Accepted September 28, 2016; Published online in J-STAGE on October 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000950

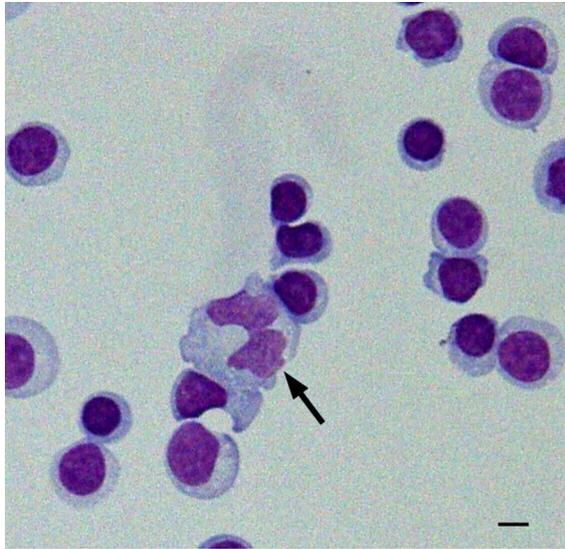


Fig. 1 Cytological cerebrospinal fluid specimen. Nucleus looks like a foot print shape. (Mollaret cell: arrow). Bar = 10 μm.

が遷延した。第9病日よりデキサメタゾン 4 mg/日を併用し、症状消失と髄液細胞数低下を確認して第13病日に治療を終了した。後遺症なく退院した。その後1年間、髄膜炎再発は認めていない。

考 察

Mollaret 髄膜炎は良性再発性無菌性髄膜炎であり、髄膜炎は自然寛解し、寛解期には無症状で神経学的後遺症ものこさず<sup>3)4)</sup>、大半の症例で HSV-2 感染が証明されている<sup>2)~10)</sup>。HSV-2 髄膜炎は 19~27%の症例で再発するが<sup>3)8)</sup>、再発の原因として、これらの個体では HSV-2 が成人で初感染しヘルペス特有の免疫回避反応も加わり、宿主側に十分な特異免疫が獲得されない点が指摘されている<sup>5)6)</sup>。本例でも血清 HSV-2 特異抗体の陽転化に 10 年以上要しており、宿主の HSV-2 に対する防御機構の低さが再発性の経過に関与している可能性が示唆された。

本例では以下の 2 点が特記される。一つ目は髄膜炎寛解期が 11 年もの長期に及んだことである。Mollaret 髄膜炎の再発は数か月から数年の間に群発することが多い<sup>1)~6)</sup>。10 年以上の寛解期をもつ症例は少ないが<sup>2)7)</sup>、既往に性器ヘルペスをもつ例が多いことから性器ヘルペス再発が髄膜炎再発を抑制した可能性が指摘されており<sup>9)</sup>、本例も頻回の性器ヘルペス再発が長期の寛解期をもたらした可能性がある。また、本例では年数回のバラシクロビル内服が長期の寛解期に影響した可能性があり、Mollaret 髄膜炎の再発予防を考える上で重要である。抗ウイルス薬維持内服が HSV-2 による Mollaret 髄膜炎の再発抑制に効果を示した報告がある<sup>3)6)10)</sup>。一方、バラシクロビル維持内服とプラセボによる髄膜炎再発予防効果を検じた試験では、1 年の内服期間中の再発頻度に差がなく、維

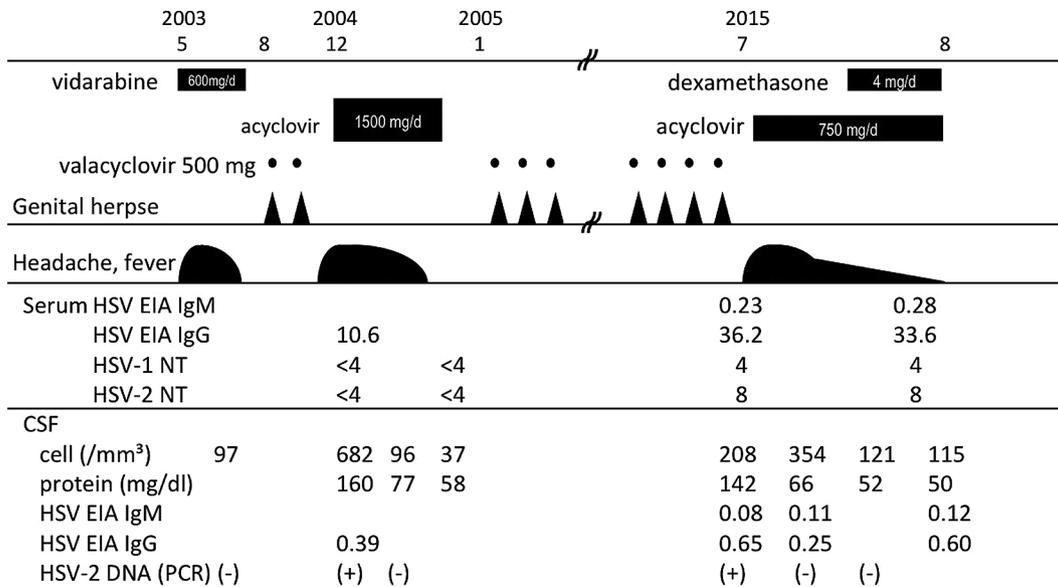


Fig. 2 Clinical course.

The patient had a history of recurrent aseptic meningitis in 2003 and 2004. She repeatedly relapsed genital herpes after 2004, and she was treated with valacyclovir whenever genital herpes relapses. In 2015, this patients developed sudden fever and headache. CSF examination revealed pleocytosis and was positive for HSV-2 DNA by PCR. HSV-2 DNA was also detected from the preserved CSF specimen of 2004. Acyclovir was started on the first day of admission. HSV-2 DNA was negative on the 6th day. But, because of headache and pleocytosis prolong, dexamethasone was started on the 9th day. After that, she had complete recovery, and was discharged. No meningitis recurrence has been observed at present. CSF: cerebrospinal fluid, HSV: herpes simplex virus, EIA: enzyme immunoassay, NT: neutralizing test.

持内服終了後に再発が増加し<sup>9)</sup>、現時点では再発予防療法に一定した見解はない。本例ではバラシクロビル年数回の内服が寛解期の長期化に関与した可能性もあり、HSV-2 による Mollaret 髄膜炎の再発予防療法の一つの可能性を示唆した。

特記される点の二つ目は頻回の性器ヘルペス再発があったが、いずれの髄膜炎発症時にも性器ヘルペスがなかったことである。HSV-2 髄膜炎で性器ヘルペスを既往に有するのは 23% であり<sup>10)</sup>、既往のある例でも髄膜炎発症時に性器ヘルペスの症状がないことが多く<sup>5)</sup>、性器ヘルペスの既往や症状がないことが HSV-2 髄膜炎の否定にはならない。HSV-2 髄膜炎では髄液中の HSV 抗体産生も証明されないため<sup>5)6)</sup>、診断には髄液中の HSV-2 DNA (PCR) の検索が重要である<sup>8)</sup>。一般に Mollaret 髄膜炎は自然寛解するが、HSV-2 感染が証明された症例では急性期のアシクロビル治療で髄膜炎症状の重症度と頻度が改善するため<sup>3)4)</sup>、再発性髄膜炎では HSV-2 を検索し急性期の抗ウイルス治療の適応を検討すべきである。

以上より、再発性髄膜炎では寛解期が長期に及ぶ例や性器ヘルペスの症状がない例でも HSV-2 を検索し、急性期治療や再発予防における抗ウイルス薬治療の適応を検討することが重要である。

※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) Mollaret P. La meningite endothelio-leucocytaire multi-recurrente benigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle?

Rev Neurol (Paris) 1944;76:57-76.

- 2) Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, et al. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology* 1993;43:1722-1727.
- 3) Abou-Foul AK, Buhary TM, Gayed SL. Herpes simplex virus type 2-associated recurrent aseptic (Mollaret's) meningitis in genitourinary medicine clinic: a case report. *Int Med Case Rep J* 2014;7:31-33.
- 4) Mirakhor B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:303-305.
- 5) 瀬川文徳. ウイルス感染症: (3) Mollaret 髄膜炎. *Brain Med* 2007; 19:224-230.
- 6) Sato R, Ayabe M, Shoji H, et al. Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret's meningitis): a consideration for the recurrent pathogenesis. *J Infect* 2005;51:e217-220.
- 7) Jensenius M, Myrvang B, Størvold G, et al. Herpes simplex virus type 2 DNA detected in cerebrospinal fluid of 9 patients with Mollaret's meningitis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:209-212.
- 8) Kallio-Laine K, Seppänen M, Kautiainen H, et al. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1119-1122.
- 9) Aurelius E, Franzen-Röhl E, Glimåker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;54:1304-1313.
- 10) Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* 2013;19:166-171.

## Abstract

### Herpes simplex virus type 2-associated recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis) with a recurrence after 11-year interval: a case report

Yoshitsugu Nakamura, M.D.<sup>1)</sup>, Hideto Nakajima, M.D.<sup>1)</sup>, Yosuke Kano, M.D.<sup>1)</sup>,  
Kiichi Unoda, M.D.<sup>1)</sup>, Shimon Ishida, M.D.<sup>1)</sup> and Fumiharu Kimura, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

A 55-year-old woman was diagnosed with aseptic meningitis at the age of 43 and 44. She developed sudden fever and headache, and she showed nuchal rigidity. Cerebrospinal fluid examination revealed pleocytosis (cell count 208/mm<sup>3</sup>) and was positive for herpes simplex virus type 2 (HSV-2) DNA by PCR. Acyclovir was started on the first day of admission, and she was complete recovery. Preserved cerebrospinal fluid specimen from aseptic meningitis at the age of 44 was also positive for HSV-2 DNA by PCR. She was diagnosed with HSV-2 associated recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis) with a recurrence after 11-year interval. She repeatedly relapsed genital herpes after 44 years old and she was treated with valacyclovir whenever genital herpes relapses. But she showed no genital herpes at the onset of meningitis. Because HSV-2 is one of the most significant causes of recurrent meningitis, we would like to stress that HSV-2 infection and antiviral therapy should always be kept in mind for a recurrent meningitis case.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:785-787)

**Key words:** recurrent meningitis, Mollaret's meningitis, herpes simplex virus type 2, genital herpes, remission period