

成人無菌性髄膜炎の臨床的検討（第4報） —単純ヘルペス髄膜炎12例について、 および単純ヘルペス脳炎との比較を含め—

姫野 隆洋¹⁾ 志賀 裕二¹⁾²⁾ 竹島 慎一¹⁾³⁾ 立山 佳祐¹⁾⁴⁾
上村 鉄兵¹⁾⁵⁾ 河野 龍平¹⁾ 竹丸 誠¹⁾ 竹下 潤¹⁾
下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：2004年～2016年で成人無菌性髄膜炎437例中，単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus; HSV）髄膜炎は12症例（再発2例を含む，年齢31.8±8.9歳），頻度は2.7%であった。陰部ヘルペスの治療中の発症を1例認めたが，他の症例では関連は認めなかった。診断はHSV-DNAで行ない，発症から2～7日までの髄液で陽性であった。他の原因の無菌性髄膜炎に比して，血液白血球が増加しており，髄液蛋白，細胞数が比較的高値で，発症初期より単核球優位であった。同期間中にHSV脳炎（herpes simplex encephalitis; HE）12例，非ヘルペス性急性脳炎21例を診断した。HEに比べて，HSV髄膜炎は年齢が若年で，髄液は蛋白，細胞数が高値であった。（臨床神経2018;58:1-8）

Key words：成人無菌性髄膜炎，単純ヘルペスウイルス，HSV-DNA，再発，単純ヘルペス脳炎

はじめに

単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus; HSV）は1型と2型に分類され，ヒトへの感染経路は，皮膚の損傷部位などから感染し，体内へ侵入すると考えられている。一般にHSV1型は小児期に口唇部から侵入し三叉神経節に潜伏感染し，HSV2型は陰部から侵入し腰仙髄神経節に潜伏感染する。ともに宿主の免疫状態の低下などで再活性化し，おのおの口唇ヘルペスおよび陰部ヘルペスをきたすとされているが，相互に移行し感染を起こしうるウイルスである。また抗体産生のIgMからIgGへのseroconversionについても，国により状況が異なるとされ，特にHSV2感染は活発な性的活動に影響されるとされており，不明な点も多い¹⁾²⁾。

我々は，これまでに成人の無菌性髄膜炎（aseptic meningitis; AM）の原因ウイルスを検索し，エコー（エンテロ）ウイルス髄膜炎（echovirus meningitis; EM）³⁾，ムンプスウイルス髄膜炎（mumps meningitis; MM）⁴⁾，水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎（varicella zoster virus (VZV) meningitis; VM）⁵⁾によるウイルス性AMを報告してきた。今回，HSVによる髄膜炎

（herpes simplex meningitis; HM）をまとめ，またHSV脳炎（herpes simplex encephalitis; HE）に関しても，比較対象として検討したので報告する。本邦におけるHMの報告は，会議録を含め10数件ほどの1例報告しかなく，発症頻度や臨床症状，髄液所見，HEとの比較など検討された報告はない。

対象および方法

対象は2004年1月から2016年12月までの13年間で経験した成人（15歳以上）AMの症例で，起因ウイルスがHSVのHMに関して，年齢，性差，臨床症状，検査所見，治療，脳脊髄液所見の経過などを後方視的に検討した。HMの診断は，臨床徴候，および髄液中のHSV遺伝子DNA（RT-PCR法）で行なった。また同期間中の辺縁系脳炎の症例からHE症例およびHSVが陰性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis; NHALE）症例を抽出し比較検討した。尚，本研究は脳神経センター大田記念病院，倫理委員会の承認を2017年1月30日に得ている（承認番号135）。

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 現：広島大学大学院神経内科

³⁾ 現：昭和大学医学部リハビリテーション医学講座

⁴⁾ 現：広島市民病院

⁵⁾ 現：国立循環器病センター

(Received September 8, 2017; Accepted November 6, 2017; Published online in J-STAGE on December 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001098

結 果

1) 発症頻度, 季節性

当院の 2004 年から 2016 年までの 13 年間で, 成人 AM 症例数は 437 症例, 男性 249 例 (57.0%), 女性 188 例 (43.0%) であった. そのうち 10 症例 (年齢 31.8 ± 8.9 歳, 男性 3 例, 女性 7 例) を HM と診断した (Table 1). 2 例は再発性で, 症例 1 は 3 回 (19 歳, 33 歳, 47 歳), 症例 8 も 3 回 (33 歳, 37 歳, 39 歳) 発症していた. 症例 1 は最初の 2 回は他院での入院でありカルテ資料はなかったが, 症例 8 は 3 回とも当院入院であり参考にすることができた. 13 年間の全 AM 症例に対する HM の頻度は 2.7% であった. 発症時期は, 6 月から 11 月の初夏から秋季に 9 例であった. 1 月に 2 例, 4 月に 1 例であった.

2) 臨床症状 (Table 1)

再発症例を含め 12 例の入院時発熱 ($> 37^{\circ}\text{C}$) は 11 例 (91.7%), 頭痛は 12 例全例 (100%), 吐気・嘔吐は 8 例 (66.7%), 程度が軽い症例も含め項部硬直を 4 例 (33.3%) に認めた. 口唇ヘルペスは認めなかったが, 症例 4 は陰部ヘルペスの治療でバラシクロビル (valaciclovir) 服薬中の発症であった.

治療はアシクロビル (acyclovir; ACV) を 10 mg/kg で 2 週間の点滴を目処に行なったが, 症例 3 では ACV 投与は行なわず頭痛などに対する対症療法のみであった. 症例 7 は ACV を 20 日間投与したが, 特に重症というわけではなく, 経過中に髄液蛋白の改善が良好でなかったため念のために長期投与を行なった症例である. 臨床症状, 髄液所見の回復状況から短期に終了した症例も多かったが, ACV 投与期間の違いによる回復の差異は認めず, 全症例合併症もなく全快した. 入院期間は, 平均 13.5 ± 4.7 (6~24 日) で, 発症から退院までは 16.8 ± 4.9 日 (11~29 日) であった.

3) 検査所見 (Table 2)

入院時の末梢白血球増加 ($> 8,950/\mu\text{l}$) を示す症例は 6 例 (50%) で平均 $9,289 \pm 2,678$, CRP 増加 ($> 0.30 \text{ mg/dl}$) は 6 例 (50%) に認め平均 $0.28 \pm 0.22 \text{ mg/dl}$ であった. その他, 一般検査では特に著明な異常所見は認めなかった. 入院時髄液所見は, 蛋白増加 ($> 40 \text{ mg/dl}$) を 12 例全例で認め, 平均 $127.7 \pm 66.6 \text{ mg/dl}$ であった. 糖は $48.9 \pm 11.7 \text{ mg/dl}$ で, 細胞増多はすべての症例で認め, 平均 $269.8 \pm 101.7/\mu\text{l}$, 多形核球 $13.5 \pm 12.6\%$ で, 単核球は $86.3 \pm 12.7\%$ であった. 複数回髄液検査を行なった症例で, 経時的に蛋白と細胞数が低下していたが, 単核球の割合は初期から優位の症例が多かった. 血液及び髄液中の HSV の IgG および IgM の測定を行ない, 髄液 IgM 高値 1 例, IgG 2.0 以上 1 例認めたが, 他の症例では経時的なペアでの検討ができていないため診断的な有用性は確認できなかった.

4) 診断の確定 (Table 3)

診断の確定は, 髄液中の HSV 遺伝子 (RT-PCR 法) DNA で行なった. 発症から 2~7 日までの髄液で陽性と確認されており, 陽性の症例 7 で 18 日目, 症例 9 で 15 日目に再度検査を行なったところ陰性化していた. HM の 7 例の凍結保存の髄液を用い, HSV1 及び HSV2 の遺伝子 DNA 型判定を試みたが, 1 例 (症例 10) のみが 2 型と同定できたが, 凍結保存が長期であったため 6 例は判別できなかった.

5) HE 症例 (Table 4)

同期間の 13 年間で辺縁系脳炎症状の症例の中から, HE 症例を 12 例 (63.3 ± 17.0 歳, 男性 8 例, 女性 4 例) 診断することができた. MRI の所見は側頭葉内側面から前頭葉眼窩を中心とした病変を, 両側 2 例, 右側 2 例, 左側 6 例に認め, 異常所見を認めなかった症例は 2 例であった. 脳波

Table 1 Clinical characteristics of adult herpes simplex virus meningitis.

Case	Age	Sex	Onset (y. m.)	Head-ache	Fever ($^{\circ}\text{C}$)	Nausea vomiting	Neck-stiffness	Recurrence age (ys)	Tx. ACV days	Hosp. days	Onset-admis.	Onset-disch.
1	47	F	2007.1	+	35.6	+	-	① 19 ys ② 33 ys	9	13	2	15
2	24	F	2009.6	+	37.3	+	-	—	6	6	6	12
3	39	F	2009.7	+	37.9	+	-	—	0	9	2	11
4	16	F	2011.11	+	37.8	+	+	—	10	13	3	16
5	21	M	2012.10	+	37.9	+	±	—	15	17	3	20
6	24	F	2013.11	+	37.6	+	-	—	14	14	3	17
7	36	M	2013.11	+	37.6	-	-	—	20	24	5	29
8-①	33	M	2010.11	+	37.4	+	-	①	9	14	4	18
-②	37		2014.4	+	37.9	+	±	②	8	9	4	13
-③	39		2016.1	+	37.5	-	-	③	11	11	2	13
9	32	F	2016.8	+	38.0	-	±	—	11	17	3	20
10	34	F	2016.11	+	37.1	-	-	—	14	15	3	18

F; female, M; male, y. m.; year and month, ①, ②, ③; first, second, third morbidity, hosp.; hospitalization, admis.; admission, disch.; discharge, Tx.; Treatment, ACV; acyclovir.

Table 2 Laboratory findings of adult herpes simplex meningitis.

Case	WBC/ μ l	CRP mg/dl	CSF	Protein mg/dl	Sugar mg/dl	Cells/ μ l	poly %	mono %
1	14,410	0.57	2 ds	254	50	259	7	93
			9 ds	204	40	659	0.5	99.5
2	7,770	0.38	7 ds	105	40	437	3	97
3	10,640	0.05	2 ds	89	49	302	31	69
4	10,970	0.56	2 ds	98	59	261	21.5	78.5
			12 ds	29	54	12	22.6	77.4
5	9,890	0.45	5 ds	86	57	369	40.5	58.5
			17 ds	78	53	170	12	84
6	7,880	0.06	3 ds	64	44	308	3	96
			11 ds	23	56	47	5	94
7	4,940	0.55	7 ds	217	35	235	11	89
			11 ds	175	34	52	13	87
			18 ds	105	47	88	9	88
			25 ds	74	49	34	16	81
8-①	5,790	0.28	3 ds	149	32	310	13	87
			11 ds	108	39	143	19	81
-②	10,410	0.03	3 ds	222	42	309	20	80
-③	8,590	0.03	2 ds	79	48	64	11	89
9	7,950	0.06	2 ds	65	57	107	1	99
			8 ds	33	43	176	6	90
			15 ds	27	52	36	0.5	92.5
10	12,230	0.34	2 ds	104	74	276	0.4	99.6

ds; days, poly; polynuclear cells, mono; mononuclear cells.

異常は徐波や棘波を9例に認めた。入院時の髄液蛋白増加 (> 40 mg/dl) を9例に認め、平均 56.8 ± 27.0 mg/dl であった。糖は 66.8 ± 16.9 mg/dl で、細胞増加を認めない症例が1例、軽度増加 (60 以下) が5例、増加 (60 以上) 6例であった。細胞数は平均 $75.5 \pm 91.9/\mu$ l で、多形核球 $5.8 \pm 5.5\%$ で、単核球は $88.3 \pm 13.5\%$ で単核球優位であった。診断の確定は、髄膜炎同様に髄液中の HSV 遺伝子 DNA (RT-PCR 法) で行ない、発症から2~8日までの髄液で陽性と確認された。症例11では発症21日目での髄液で陰性化していた。6例の凍結保存の髄液を用い、遺伝子 DNA 型判定を試みたが、2例 (症例6, 症例7) が1型と同定できたが、他の4例は判別できなかった。

HE 症例は男性が8人 (66.7%) で、HM と比較して男性が多く、年齢は有意に高年齢 (63.3 ± 17.0 vs 31.8 ± 8.9 歳, $P < 0.001$) であった。髄液蛋白増加の程度は HM に比して軽度 (56.8 ± 27.0 vs 127.7 ± 66.6 mg/dl, $P = 0.001$)、細胞数も単核球優位ではあるが細胞増加も軽度 ($75.5 \pm 91.9/\mu$ l vs $269.8 \pm 101.7/\mu$ l, $P = 0.001$) であった。

6) NHALE 症例

同期間13年間の辺縁系脳炎症例で、HSV 感染が確認できなかった NHALE 症例を21例認めた。全例腫瘍および膠原病は否定された。そのうち HE 同様の MRI 病変を認めた症例が7例、異常所見を認めなかった辺縁系脳炎症例は14例であった。年齢は 62.3 ± 13.3 歳 (男性15例、女性6例) で、髄液蛋白は 96.8 ± 63.7 mg/dl、糖 71.1 ± 26.3 mg/dl、細胞数は1~ $1,877/\mu$ l と幅広く平均 $164.4 \pm 407.3/\mu$ l であった。多形核球優位を3症例認め、他は単核球優位であった。多形核球は平均 $19.1 \pm 24.0\%$ で、単核球は $79.0 \pm 23.8\%$ であった。多種類の疾患が混在していることが推測された。

考 察

HSV の中枢神経感染症の診断は、髄液で HSV-DNA の検出が可能となり、本邦診療ガイドライン⁶⁾も欧米のガイドライン^{7,8)}も確定診断の検査として推奨されている。本邦のガイドライン⁶⁾では髄液中 HSV 抗体価の有意な上昇、または髄腔内抗体産生による診断も述べられているが、HSV-DNA の検

Table 3 Immunological characteristics and herpes simplex virus DNA.

Case	Serum	IgM		IgG		CSF		IgM		IgG		HSV-DNA
1						2 ds	0.35	-	0.64	+		+
						9 ds	0.33	-	0.5	+		
2						7 ds						+
3	4 ds	4.10	+	9.1	+	2 ds						+
	20 ds	2.15	+	10.1	+							
4						3 ds	0.09	-	0.2	>	-	+
5						5 ds	9.29	+	0.85	+		+
6						3 ds	0.33	-	0.39	±		+
7	7 ds	0.62	-	128	<	+	7 ds	0.07	-	3.43	+	+
							18 ds					
8-1												
-2	4 ds	0.27	-	17.6	+	4 ds	0.09	-	0.4	+		+
-3	2 ds	0.31	-	23.1	+	2 ds						+
9						3 ds	0.12	-	0.47	+		+
						15 ds						-
10						3 ds	0.05	-	0.2	-		+

ds; days, HSV; herpes simplex virus, IgM; anti-herpes simplex virus IgM antibody, IgG; anti-herpes simplex virus IgG antibody.

Table 4 Examination findings of adult herpes simplex encephalitis.

Case	Age	Sex	Onset (y. m.)	MRI lesion	side	EEG	CSF	Protein mg/dl	Sugar mg/dl	Cells/ μ l	poly %	mono %	HSV-DNA
1	67	M	2004.11	-	—	Sp, Sl	5 ds	93	56	84	0.5	98.5	+
2	57	M	2008.5	+	B	Sl	2 ds	51	71	6	10	55	+
3	72	M	2009.5	+	L	n.p	4 ds	52	52	20	19	77	+
4	37	F	2010.1	+	L	n.p	2 ds	53	61	148	3	97	+
5	55	M	2011.9	+	R	Sp, Sl	2 ds	25	73	92	4	96	+
6	77	M	2012.5	+	L	Sp	4 ds	112	47	20	5	89	+
7	61	F	2012.7	+	L	n.p	4 ds	33	104	320	10	90	+
8	43	M	2012.10	+	L	Sp	8 ds	72	72	78	4	92	+
9	98	M	2014.6	+	R	Sp, Sl	3 ds	34	67	11	6	79	+
10	46	F	2014.9	+	L	Sp	6 ds	59	62	120	2	98	+
11	72	F	2015.1	-	—	Sp	6 ds	25	89	1	/	/	+
							21 ds	44	62	0	/	/	-
12	75	M	2015.6	+	B	Sp	5 ds	72	47	7	0	100	+

ds; days, F; female, M; male, y. m.; year and month, Poly; polynuclear cells, mono; mononuclear cells, B; bilateral, L; left, R; right, EEG; electroencephalography, Sp; spikes, Sl; slow waves, HSV; herpes simplex virus.

出が診断のゴールドスタンダードとされている。これらは HE の診断のための診断ガイドラインではあるが、HM の診断に対しても同一と判断される。PCR を用いての陽性率は、

発症から 2 日以内と発症 14 日以後、さらに ACV 投与 1 週間以後では低下することを充分認識しておく必要がある⁹⁾。今回の検討では、HM 症例では発症から 2~7 日まで、HE では

Table 5 A comparison of the clinical characteristics of echo virus meningitis, mumps virus meningitis, varicella zoster virus (VZV) meningitis and herpes simplex (HSV) meningitis.

	Echo V N = 13	Mumps V N = 13	VZV N = 11	HSV N = 12
Age (ys.)	27.9 ± 7.8	29.8 ± 7.0	52.7 ± 14.9	31.8 ± 8.9
Sex (male, %)	6 (46.2)	7 (53.8)	11 (100)	3 (30)**
Fever	13 (100)	13 (100)	8 (72.8)	11 (91.7)
Headache	13 (100)	13 (100)	11 (100)	12 (100)
Nausea, Vomiting	13 (100)	5 (38.5)	5 (45.5)	8 (66.7)
Serum CRP, mg/dl	1.48 ± 1.12	1.21 ± 2.35	0.42 ± 0.46	0.28 ± 0.22
WBC, /μl	7,376 ± 2,811	7,481 ± 2,584	6,183 ± 1,721	9,289 ± 2,678
CSF Protein, mg/dl	57.3 ± 28.3	64.9 ± 32.4	74.8 ± 45.5*	127.7 ± 66.6
Sugar, mg/dl	56.3 ± 12.5	56.9 ± 8.5	54.9 ± 12.3*	48.9 ± 11.7
Cells, /μl	121.7 ± 135.9	238.1 ± 244.7	234.0 ± 291.2*	269.8 ± 101.7
Poly, %	56.7 ± 27.4	14.5 ± 11.5	12.0 ± 11.1*	13.5 ± 12.6
Mono, %	40.5 ± 25.8	85.5 ± 11.5	86.6 ± 11.0*	86.3 ± 12.7
Onset-Admission (day)	3.7 ± 2.3	5.6 ± 3.6	6.7 ± 2.5*	3.3 ± 1.2
Hospitalization (day)	8.2 ± 3.1	7.9 ± 2.4	14.0 ± 3.0*	13.5 ± 4.7
Onset-Discharge (day)	11.9 ± 3.2	13.5 ± 4.3	20.7 ± 4.2*	16.8 ± 4.9

Poly; polynuclear cells, mono; mononuclear cells, *; N = 10, the case associated with radiculopathy is excluded. **; N = 10, the recurrent case with 3 episodes is counted as a single patient.

発症から2~8日までの髄液で陽性と確認された。さらに陽性と確認されたHMの2症例で15日目および18日目、HE症例の21日目の髄液の再検査で陰性化していることが確認された。これら症例はACVが11日~20日間投与された症例である。

成人AMの症例の中から10症例(再発を含め12例)のHMが診断できたが、2例は再発性でおおの3回再発していた。髄液中のMollaret細胞の検討は行っていないが、経過からはMollaret髄膜炎が疑われた。また、陰部ヘルペスの治療としてバラシクロビル服薬中に発症した症例を1例認めしたが、他の症例の陰部ヘルペスとの関連は認めなかった。成人のAM中のHMの発症頻度は2.7%で、我々のこれまでのMM³⁾、VM⁴⁾の発症頻度とはほぼ同程度の頻度であった。同期間中のHEは12例、NHALEは21例で、HM:HE:NHALEの比は、ほぼ1:1:2であった。またHE症例は、HMと比べて有意に高年齢で、髄液蛋白、細胞増加の程度は軽度であった。

成人AMの原因ウイルスの検索結果の報告では、近年すべてPCRによる検討が行なわれている。報告により計算方法が若干異なり考慮する必要があるが、脳炎と髄膜炎の合計に対するHSV感染の頻度では、アメリカから2.8% (2011年)¹⁰⁾、8.3% (2017年)¹¹⁾、フランス16.8%¹²⁾、イタリア35.4%¹³⁾、ベトナム6.5%¹⁴⁾、韓国3%¹⁵⁾と報告されている。髄膜炎に対するHSV感染頻度では、ドイツから12% (2003年)¹⁶⁾、15% (2017年)¹⁷⁾、スペイン4.1%¹⁸⁾、イギリス21% (HSV2)¹⁹⁾、ギリシャ3% (HSV2)²⁰⁾、フィンランド17% (HSV2)²¹⁾など

が報告されており、国別でかなり発症頻度が異なっている。その他、関連する報告では、HEに比してEMが約2倍多い²²⁾、HSV1の89%が脳炎、HSV2のほとんど全例が髄膜炎でその7%に陰部ヘルペスが認められた²³⁾。HSV2髄膜炎の83%は女性、23%に陰部ヘルペスの既往があった²⁴⁾。HMはVMの5倍であった²⁵⁾。HSV1の62%は脳炎、HSV2 84%は髄膜炎²⁶⁾なども報告されている。さらに、注目される報告では、Epstein-Barrウイルス(EBV)がイタリアで発症頻度が特に高く21.5%¹³⁾、アメリカでも3.6%¹⁰⁾と高頻度である。またベトナム¹⁴⁾では日本脳炎ウイルスが12%、デング熱ウイルスが6.5%などの頻度が高く、国による医療・環境・文化の状況が反映されている。

この13年間で経験した437例の成人AMから、当院が位置する中国地方備後地区の原因ウイルスの頻度を推測し、今後の問題点などを述べる。2012年の夏季の流行期に連続21症例を検討し、81%の症例がエンテロウイルスであることを確認した²⁾。当地方では成人AMは毎年6月~10月の夏季から秋にかけて頻発し、この間に年間の約60~70%の症例が入院する。その80%がエンテロウイルスとすると、年により流行の状況は異なるが、少なく見積もっても全体の約50%がEMと推測できる。それにMM 3.7%³⁾、VM 2.5%⁴⁾、HM 2.7%の発症が確認できたので、全体の60%をこの4疾患でしめると推測される。その他13年間でEBVによる髄膜炎を2例、サイトメガロウイルス1例、パルボウイルスB19疑い1例などを経験しており(未発表)、これら少数のAMが散発的に

発症していると推測される。エンテロウイルスに関しては、種類が多く、一般臨床ではウイルス検査は行なわれていない。特別な流行性の問題がある時には、診断のため、地区の保健行政機関と共同で検討する必要がある。EM の発生頻度は、アメリカから 51%¹⁰⁾、フランス 43%¹²⁾、イタリア 23%¹³⁾、ドイツ 36~44%¹⁶⁾¹⁷⁾、スペイン 77%¹⁸⁾、イギリス 58%¹⁹⁾、ギリシャ 22%²⁰⁾、フィンランド 26%²¹⁾ などが報告されており、我々の算出した 50% は中等程度の発症頻度と思われる。注目すべきは MM が 3.7% の頻度であるが、欧米諸国はムンプスワクチンが浸透しているため、発症の報告がほとんどない。本邦でも今後ワクチン接種が増加すれば発症は低下すると推測される。HM の頻度は諸外国に比べて発症が少ない。HSV の感染がアジアは世界の中でも感染が少ない地区であり⁵⁾²⁷⁾ HM の発症が少ないと思われる。陰部ヘルペスとの関連が強いと言われているが、今回その関連が認められたのは 1 例のみであった。本邦では HSV2 は性病 (sexually transmitted disease; STD) では第 3 位の頻度であるが²⁷⁾²⁸⁾、今後増加する可能性があり、注視する必要がある。本邦では 2014 年 10 月から、水痘ワクチンを任意接種から定期接種へ変更し、小児の水痘感染が近年顕著に低下しており、高齢者へのブースター効果が低下し、VM 発症が増加する可能性がある。今後高齢者に対する带状疱疹ワクチン投与も考慮すべき問題と思われる。ところで、本邦では 1989~1991 年に、200 ベッド以上の病院へのアンケート調査で入院患者の AM の原因ウイルスの頻度が報告されたが、この期間中ムンプスウイルスの大流行の年が含まれ、またほとんどが小児例であった²⁹⁾。今回、1 地区の 1 病院の結果とはいえ、成人の AM の全体像を明らかにした報告は本邦では初めてである。

我々がこれまで報告してきた、EM、MM、VM と今回の HM の臨床的な比較を行ないそれぞれの特徴をまとめてみた (Table 5)。患者年齢は VM が明らかに高齢で、男性が多く、HM は女性が多い。髄膜炎症状の発熱、頭痛は 4 疾患ともに高率であるが、嘔気・嘔吐は EM で明らかに高頻度であり、エンテロウイルスが消化管を障害するためと思われる。CRP は EM と MM で高値を示し全身の炎症反応を反映していると思われるが、白血球数は HM で高値である。髄液蛋白および細胞数は HM で明らかに高値を示し、EM で低値ある。細胞増多は MM、VM、HM は同程度に単核球優位であったが、EV は入院時には多形核球優位を示す。注意すべきは VM では VZV が神経根障害を起こすことがあり、髄液蛋白、細胞が著明に増加することがある。また発症から退院までの日数も VM では長く、VM は免疫力低下状態で発症する要因が強く、さらに高齢で体力低下などが影響していると思われる。

AM の治療に関しては、各ウイルス感染に対するエビデンスのある治療薬は示されていない。今回の HM の症例の中には ACV 投与なしで短期間に軽快退院した症例も認めた。EM の中にも対症療法のみで軽快した症例も認められている。HE に対しては ACV が第一選択薬であり、治療が遅れた場合の悲惨な後遺症もよく知られている。AM の症例に対しては、髄膜炎から脳炎の合併、特に HSV 感染を危惧して、予防的に

ACV を投与しているのが臨床現場の現状と思われる。DNA の迅速診断システムの構築、各ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬の必要性の有無のエビデンスなどが示されると、今後 AM 診療が効率よくなされるものと期待される。

謝辞：統計学的検討などの研究支援を頂いた脳神経センター大田記念病院、社会医療法人祥和会付属福山脳血管医学研究所 福嶋朋子氏に深謝いたします。

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

文 献

- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015-1028.
- Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002;186 Suppl 1:S3-S28.
- 竹島慎一, 音成秀一郎, 姫野隆洋ら. 成人無菌性髄膜炎の臨床的検討—流行性と起因ウイルスの同定. *臨床神経* 2014;54:791-797.
- 竹島慎一, 吉本武史, 志賀裕二ら. 成人無菌性髄膜炎の臨床的検討 (第 2 報) —ムンプス髄膜炎 13 例について—. *臨床神経* 2015;55:630-636.
- 竹島慎一, 志賀裕二, 姫野隆洋ら. 成人無菌性髄膜炎の臨床的検討 (第 3 報) —水痘・带状疱疹ウイルス髄膜炎 11 例について—. *臨床神経* 2017;57:492-498.
- 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン作成委員会編. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. 東京: 南江堂; 2017. p. 30-40.
- Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 2007;7:288-305.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-327.
- 亀井 聡. 単純ヘルペス感染症—単純ヘルペス脳炎の診断と治療—. *臨床神経* 2011;51:1040-1043.
- Dupuis M, Hull R, Wang H, et al. Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. *J Med Virol* 2011;83:2172-2181.
- Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States from 2011-2014. *Clin Infect Dis* 2017;65:359-363.
- Jarrin I, Sellier P, Lopes A, et al. Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2372.
- Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, et al. Viral infections of the central nervous system in elderly patients: a retrospective study. *Int J Infect Dis* 2016;44:8-10.
- Tan le V, Thai le H, Phu NH, et al. Viral aetiology of central nervous system infections in adults admitted to a tertiary referral hospital in southern Vietnam over 12 years. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3127.
- Choi R, Kim GM, Jo IJ, et al. Incidence and clinical features of herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus

- infections in an adult Korean population with aseptic meningitis or encephalitis. *J Med Virol* 2014;86:957-962.
- 16) Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol* 2003;10:271-280.
 - 17) Kaminski M, Grummel V, Hoffmann D, et al. The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany—demographic, clinical and laboratory findings. *Eur J Neurol* 2017;24:1062-1070.
 - 18) de Ory F, Avellón A, Echevarría JE, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol* 2013;85:554-562.
 - 19) Ihekwaba UK, Kudesia G, McKendrick MW. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. *Clin Infect Dis* 2008;47:783-789.
 - 20) Frantzidou F, Kamaria F, Dumaidi K, et al. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008;15:995-997.
 - 21) Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75-80.
 - 22) Simko JP, Caliendo AM, Hogle K, et al. Differences in laboratory findings for cerebrospinal fluid specimens obtained from patients with meningitis or encephalitis due to herpes simplex virus (HSV) documented by detection of HSV-DNA. *Clin Infect Dis* 2002;35:414-419.
 - 23) O'Sullivan CE, Aksamit AJ, Harrington JR, et al. Clinical spectrum and laboratory characteristics associated with detection of herpes simplexvirus DNA in cerebrospinal fluid. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1347-1352.
 - 24) Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* 2013;19:166-171.
 - 25) Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, et al. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection* 2016;44:337-345.
 - 26) Moon SM, Kim T, Lee EM, et al. Comparison of clinical manifestations, outcomes and cerebrospinal fluid findings between herpes simplex type 1 and type 2 central nervous system infections in adults. *J Med Virol* 2014;86:1766-1771.
 - 27) 川名 尚. SDT としての α ヘルペスウイルス感染症. 女性. *日本臨床* 2000;58:883-889.
 - 28) 廣瀬崇興. SDT としての α ヘルペスウイルス感染症. 男性. *日本臨床* 2000;58:877-882.
 - 29) 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.

Abstract

**Clinical, epidemiological, and etiological studies of adult aseptic meningitis:
a report of 12 cases of herpes simplex meningitis, and a comparison
with cases of herpes simplex encephalitis**

Takahiro Himeno, M.D.¹⁾, Yuji Shiga, M.D.¹⁾²⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾³⁾, Keisuke Tachiyama, M.D.¹⁾⁴⁾,
Teppei Kamimura, M.D.¹⁾⁵⁾, Ryuhei Kono, M.D.¹⁾, Makoto Takemaru, M.D.¹⁾, Jun Takeshita, M.D.¹⁾,
Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center, Ota Memorial Hospital

²⁾Present address: Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

³⁾Present address: Showa University School of Medicine

⁴⁾Present address: Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

⁵⁾Present address: National Central and Cardiovascular Center

We treated 437 cases of adult aseptic meningitis and 12 cases (including 2 recurrent patients; age, 31.8 ± 8.9 years; 7 females) of herpes simplex meningitis from 2004 to 2016. The incidence rate of adult herpes simplex meningitis in the cases with aseptic meningitis was 2.7%. One patient was admitted during treatment of genital herpes, but no association was observed between genital herpes and herpes simplex meningitis in the other cases. The diagnoses were confirmed in all cases as the cerebrospinal fluid (CSF) was positive for herpes simplex virus (HSV)-DNA. For diagnosis confirmation, the DNA test was useful after 2–7 days following initial disease onset. Among other types of aseptic meningitis, the patients with herpes simplex meningitis showed relatively high white blood cell counts and relatively high CSF protein and high CSF cell counts. CSF cells showed mononuclear cell dominance from the initial stage of the disease. During same period, we also experienced 12 cases of herpes simplex encephalitis and 21 cases of non-hepatic acute limbic encephalitis. Notably, the patients with herpes simplex meningitis were younger and their CSF protein and cells counts were higher than those of the patients with herpes simplex encephalitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:1-8)

Key words: adult aseptic meningitis, herpes simplex meningitis, HSV-DNA, recurrence, herpes simplex encephalitis
