

肺炎に伴う敗血症を契機に単純ヘルペス脳炎の再発を来した 64 歳男性例

羽尾 暁人^{1)*} 原 愛徒¹⁾ 松田 俊一¹⁾
市川 靖充²⁾ 吉澤 利弘¹⁾

要旨：症例は、約 2 年前に単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis; HSE) に罹患歴のある 64 歳男性。重症肺炎による敗血症性ショックに続き、HSE の再発を来した。敗血症では、初期の炎症反応後に抗炎症反応が増幅して免疫が抑制される免疫麻痺と称する時期が存在し、この期間に単純ヘルペスウイルス等の潜在性感染ウイルスの再活性化を来しやすい。本例で重症感染症への罹患を契機に HSE の再発が惹起されたことは、これを裏付ける結果と考えた。HSE の既往がある症例の重症感染症罹患時には、数日遅れて潜在性ウイルスの再活性化による脳炎再発を来す可能性があることを念頭に慎重に治療経過を観察する必要があると考え報告した。

(臨床神経 2018;58:771-774)

Key words：単純ヘルペス脳炎 (HSE), 再発, 肺炎, 敗血症, 免疫麻痺 (immune paralysis)

はじめに

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis; HSE) は、主に単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) が原因となり、通常は単相性の経過を辿る疾患であるが、成人の 7.1~12.5%、小児の 14.3~26.7% で再発を来すとされている¹⁾。再発は潜伏していたウイルスの再活性化により生ずるとされるが、その背景は多彩で解明されていない点も多い。一方で、敗血症罹患後の一過性の免疫能の低下が潜在性ウイルスの再活性化の契機となるとの報告がある^{2,3)}。我々は、HSE にて治療寛解の約 2 年後に、肺炎に伴う敗血症を契機に HSE を再発した成人例を経験した。本例は、重症感染症への罹患が再発の背景因子となりうることを示す症例であったと考えたので報告する。

症 例

症例：64 歳男性

主訴：発熱、痙攣

既往歴：糖尿病。

内服薬：バルプロ酸 1,200 mg/日、レベチラセタム 2,000 mg/日、バクロフェン 20 mg/日、ボグリボース 0.6 mg/日、ロラタジン 10 mg/日。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014 年 12 月中旬より感冒様症状あり。1 週間後に他院を受診し、肺炎の診断で入院。翌日より肺炎の悪化のため人工呼吸器管理となった。入院 3 日目に痙攣と意識障害を来し、脳 MR にて側頭葉を中心とした FLAIR 高信号域を認めた。同院脳外科で HSE を疑われて、アシクロビルの投与が開始され、のちのベア血清での HSV 抗体価の上昇から確定診断となった。加療により発熱、意識レベルは改善したものの、高度の嚥下障害が残存し、胃瘻造設、気管切開、喉頭挙上術を施行された。最終的には左上下肢麻痺は残存するも歩行可能となり、抗痙攣薬内服の上、リハビリ転院後、自宅退院となっていた。2016 年 9 月末に発熱、咳、痰があり、肺炎が疑われ、前医で抗菌薬治療が開始された。一旦改善するも 10 月初旬に再度発熱あり。嘔吐後に酸素化の低下と全身強直間代性痙攣を来し、前医を受診した。抗痙攣薬投与で痙攣は頓挫したが、意識障害は遷延した。収縮期血圧が 80 mmHg と低下しており、当院に救急搬送され、肺炎に伴う敗血症性ショックの診断で緊急入院となった。

入院時現症：体温 37.8°C、血圧 78/48 mmHg、脈拍 94/分、呼吸数 18 回/分、SpO₂ 91% (O₂ 10 l/分投与下) であった。胸部聴診上、両側下肺野に coarse crackles を聴取した。意識レベルは JCS III-200、GCS E1VT (tracheostomy) M3 と低下していた。瞳孔不同はなく、径は両側 4.5 mm で両眼正中位であった。

*Corresponding author: NTT 東日本関東病院脳神経内科 [〒 141-0022 東京都品川区東五反田 5-9-22]

¹⁾ NTT 東日本関東病院脳神経内科

²⁾ NTT 東日本関東病院脳卒中センター

(Received September 12, 2018; Accepted October 20, 2018; Published online in J-STAGE on November 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001226

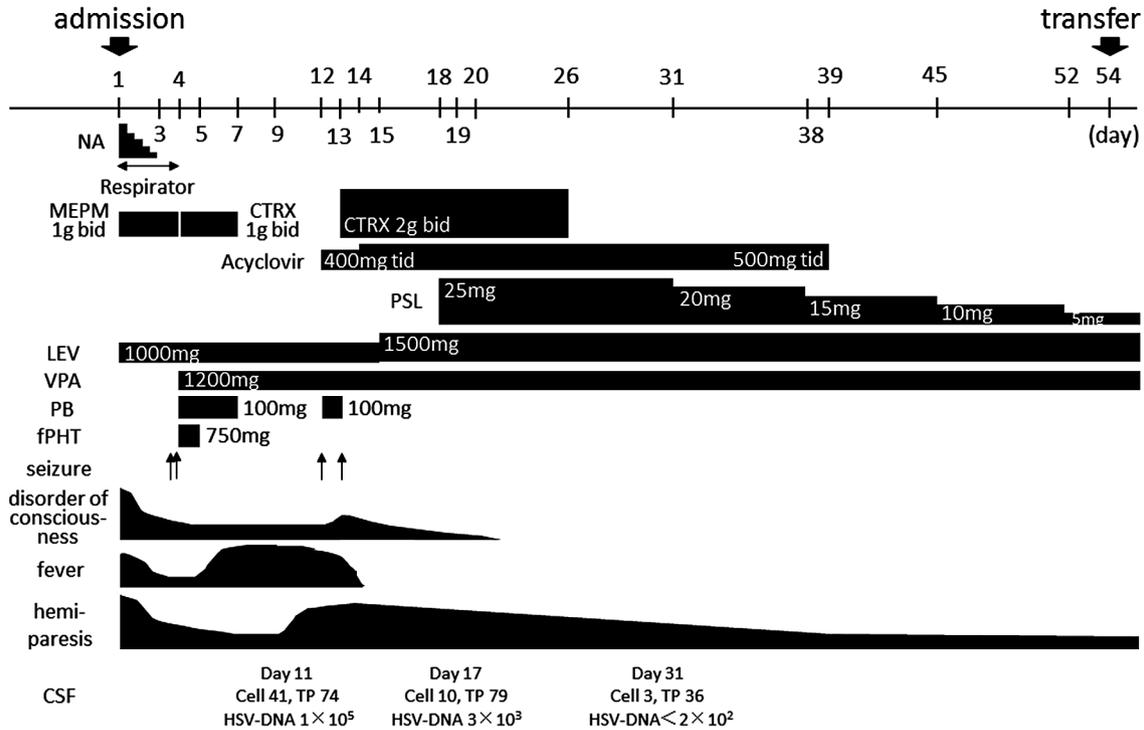


Fig. 1 Clinical course.

After the improvement of pneumonia and sepsis, the patient showed a recurrence of fever, followed by seizures, disorder of consciousness and exacerbation of left hemiparesis. The CSF examination demonstrated a pleocytosis, which suggested the recurrence of herpes simplex encephalitis. We treated the patient with acyclovir. The positive results of HSV-PCR came out, which confirmed the diagnosis of HSE. His clinical symptoms and signs gradually improved. NA: noradrenaline, MEPM: meropenem, CTRX: ceftriaxone, PSL: prednisolone, LEV: levetiracetam, VPA: valproic acid, PB: phenobarbital, fPHT: fosphenytoin, CSF: cerebrospinal fluid.

入院時検査：血液ガス分析にて、 O_2 10 l/分投与下で、 PO_2 101.1 mmHg、 PCO_2 35.6 mmHg、pH 7.411であった。一般血液検査で、CRP 1.6 mg/dl、白血球 21,400/ μ l (好中球 96.0%)であったが、他の血液生化学所見は正常範囲で、HbA1cも5.5% (NGSP)と正常範囲内だった。入院時に施行した喀痰ならびに血液培養は陰性であったが、前医ですでに抗菌薬が投与されていたためと考えた。胸部単純CTでは、両側下肺葉背側に広範に肺炎像あり。頭部単純CTでは、初回のHSE改善後の2015年6月に他院で撮影された画像と比較し、大きな変化はないものと判断した。

入院後経過 (Fig. 1)：入院直後より人工呼吸管理、ノルアドレナリン持続静注の上、肺炎に対する抗菌薬治療を開始して改善が得られた。一方で、第3～4病日にかけて2回の痙攣発作があり、抗てんかん薬の調整と抗菌薬の変更を行った。初回のHSE改善後の2015年4月に他院で施行された頭部単純MRI (Fig. 2A)と比べ、第4病日の画像 (Fig. 2B)では、右前頭葉・側頭葉のFLAIR高信号域の拡大を認めた。第5病日より発熱の再燃があり、意識障害、左上肢麻痺増悪、痙攣発作再発を伴ったため、単純ヘルペス脳炎の再発を疑って、第11病日に髄液検査を施行した。その結果、細胞数41個/ μ l (リンパ球58.5%)、蛋白74 mg/dl、糖49 mg/dlと細胞数増多と蛋白高値の所見を認めた。第12病日よりアシクロビルの投

与を開始し、セフトリアキソンも併用した。第13病日に施行した頭部単純MRI (Fig. 2C)では、第4病日 (Fig. 2B)と比較して、更にFLAIR高信号域が拡大していた。その後、髄液HSV-PCR陽性 (HSV-DNA 1×10^5 copies/ μ l)が判明し、単純ヘルペスウイルスの再発と確定診断した。第14病日には解熱が得られ、その後も臨床症状、髄液所見ともに改善傾向であった。しかし頭部造影MRI T₁強調像 (Fig. 2D)にて、第13病日と比較して第17病日 (Fig. 2E)には脳回に沿った造影増強効果が明瞭化しており、単純ヘルペスウイルス感染後の抗NMDA受容体抗体が関連した脳炎病態を合併している可能性も考慮して、第18病日よりプレドニゾロンの内服併用を開始した。なお抗NMDA受容体抗体の測定を行ったが、後日陰性との報告があった。その後も、臨床症状や髄液・脳波所見は一貫して改善傾向を示し、第25病日には造影所見も改善傾向となった (Fig. 2F)。治療を継続し、第31病日に髄液中HSV-PCRの陰転化を確認の上、アシクロビル終了とし、第54病日にリハビリ転院とした (Fig. 2)。

考 察

本例は、重症肺炎に伴う敗血症を契機にHSEの再発を来した点が特徴である。敗血症では、初期の炎症反応の後、抗炎

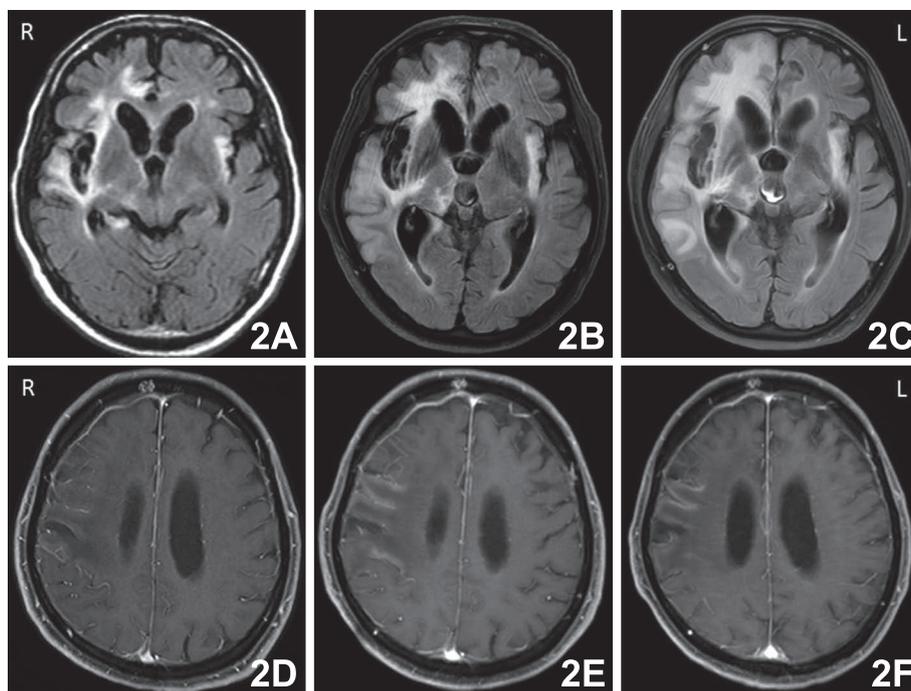


Fig. 2 The findings of brain MRI.

A, B, C: The axial sections of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Fig. 2A is the image obtained in April 2015, when the patient made a recovery from the first episode of herpes simplex encephalitis (HSE). In Fig. 2B taken on the day 4 after his admission due to the second episode of HSE, hyperintense lesions in the right frontal and temporal areas had expanded. These lesions further expanded on Fig. 2C, taken on Day 13. D, E, F: The axial sections of gadolinium-enhanced T₁WI (GdT₁WI) images. Fig. 2D is the image obtained on the day 13. The gadolinium-enhanced lesions mainly located in the right frontal area became exaggerated on the day 17 (Fig. 2E), which showed an improvement on the day 25 (Fig. 2F).

症反応が増幅して、免疫が抑制される免疫麻痺 (immune paralysis) と呼ばれる状態が訪れるとされている²⁾³⁾。機序として、monocytic HLA-DR の発現低下による単球の不活化、膜結合受容体 (IL-7R α 等) の down regulation, immunosuppressive lymphocyte の増加、免疫細胞の apoptosis, 抗炎症性 cytokine の産生促進等の報告がある²⁾。免疫麻痺の状態は数日～数週間続き、日和見感染や単純ヘルペスウイルスを含めたウイルス再活性化を起しやすく、敗血症の予後に大きく寄与する²⁾³⁾。事実、肺炎球菌による敗血症と髄膜炎に罹患し、数日経過後に HSE を発症した 67 歳女性例が報告されている⁴⁾。本例では、重症感染症による敗血症を来しており、これに伴う免疫能の低下が再発の引き金になった可能性を考慮すべきと考えた。

過去に HSE の既往のある患者において、敗血症などの重症感染症罹患時にはウイルスの再活性化による脳炎の再発を来す可能性があることを念頭におき慎重に治療経過を観察することが重要と考えた。

本論文の要旨は、第 220 回日本神経学会関東・甲信越地方会 (2017.3.4, 東京) にて発表した。

※著者全員に本論文に関連し、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) Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:796-805.
- 2) Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anestesiol* 2015;81:426-439.
- 3) Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1287-1293.
- 4) Ericsson AC, Brink M, Studahl M, et al. Reactivation of herpes simplex type 1 in pneumococcal meningitis. *J Clin Virol* 2015;66:100-102.

Abstract**A 64-year-old male with recurrence of herpes simplex encephalitis after suffering from severe pneumonia and sepsis**

Akihito Hao, M.D.¹⁾, Manato Hara, M.D.¹⁾, Shunichi Matsuda, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yasumitsu Ichikawa, M.D.²⁾ and Toshihiro Yoshizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, NTT Medical Center Tokyo

²⁾Stroke Unit, NTT Medical Center Tokyo

The case is a 64-year-old male who had a past history of herpes simplex virus encephalitis (HSE) two years prior to his admission. He was admitted to our hospital due to severe pneumonia and sepsis. Several days later, he developed HSE again. It has been known that immunosuppressive state called immune paralysis occurs in the patient with sepsis due to the amplification of anti-inflammatory responses after the initial hyper-inflammatory phase, which increases the susceptibility to various latent viruses including herpes simplex virus. In the present case, we consider that the severe infection may trigger the recurrence of HSE through the viral reactivation due to immune paralysis. When we see a patient suffering from severe infection who had a past history of HSE, we should keep in mind that such a patient may have a risk of the recurrence of HSE.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:771-774)

Key words: herpes simplex encephalitis (HSE), recurrence, pneumonia, sepsis, immune paralysis
