4. 単純ヘルペス脳炎の検査

単純ヘルペス脳炎を疑った場合の検査はどうするのか

回答

1. 髄液検査
- 必須項目として髄液初圧，細胞数と分画，髄液糖，血糖，髄液蛋白，単純ヘルペスウイルス DNA 高感度 PCR（HSV DNA real-time PCR または nested PCR）（real-time PCR 法により測定した場合にのみ，一連として 1 回保険算定できる）を行うべきである．髄液単純ヘルペス IgG 抗体価検査と単純ヘルペスウイルス分離（保険未承認）は必須項目ではないが推奨とする．

2. 頭部 CT
- 単純ヘルペス脳炎の病初期に頭部 CT 検査で異常を捉えることは困難である．速やかに頭部 MRI 検査が行える場合には MRI 検査が優先される．意識障害，神経巣症状，痙攣発作，乳頭浮腫，免疫不全患者，60 歳以上の患者では髄液検査前に頭部画像検査が推奨されるが，速やかに頭部 MRI 検査が施行できない場合には髄液検査前の頭部 CT が推奨される．

3. 頭部 MRI
- 単純ヘルペス脳炎が疑われた患者において頭部 MRI 検査は強く推奨され，可及的速やかに行われるべき検査である．水平断 T1，T2，diffusion-weighted MRI image（DWI），T2 fluid attenuated inversion recovery（FLAIR）を施行することが望ましい．

4. 脳波検査
- 特異的な検査ではないが，単純ヘルペス脳炎では高率に異常が認められる．特に精神疾患との鑑別に有用である．

5. MR spectroscopy，脳血流 SPECT，PET
- 単純ヘルペス脳炎の診断において有用性は低い．治療効果や予後判定に有用な可能性がある．

6. 脳生検
- MRI や PCR といった高い検出率の検査が可能となっており，単純ヘルペス脳炎の診断においてはリスクを上回るメリットに乏しい．原因不明の脳炎の場合には施行が考慮される．

背景・目的

単純ヘルペス脳炎の検査について検討する．

解説・エビデンス

単純ヘルペス脳炎において髄液検査は確定診断に最も重要であり，髄液検査のリスクを有する患者を除くすべての患者で行われるべき検査である[1~4]．単純ヘルペス脳炎では，髄液初圧は中等度上昇し，髄液の単核球，赤血球，蛋白の上昇を認める．糖は正常であることが多いが，ときに低下する[3,5,6]．その値は，髄液単核球 131±174.4/mm^3，髄液赤血球 150±285.7/mm^3，髄液蛋白 75.8±49.8 mg/dL，髄液糖 71.8±16.8 mg/dL，髄液糖/血糖比 60.6±12.9%との報告がある．この報告では患者の 25%に髄液糖の低下を認めた[7]．

髄液 HSV DNA 高感度 PCR は非常に有用で感度 95%，特異度 99%と感度・特異度ともに高い検査である．しかし，5~10%の成人患者では初期の髄液細胞増多や PCR 検査陰性を示す[8]．

髄液単純ヘルペス IgG 抗体価は髄液 HSV DNA 高感度 PCR を行うことができないか，陰性の場合に有用である．通常 10~14 日後に検出され，1 ヵ月後にピークに達し数年間持続する．発症早期の迅速診断としては有用ではなく，必須項目ではなく推奨項目とする[9]．

単純ヘルペスウイルス分離（保険未承認）は困難であるため（CQ 5–2 参照），必須項目ではなく推奨項目とする．単純ヘルペス以外のウイルスが分離された場合，診断に有用である．

視神経乳頭浮腫，一側または両側瞳孔固定・散大，除脳・除皮質肢位，Cheyne-Stokes 呼吸，固定した眼球変位などの脳ヘルニアの徴候を認める患者と意識障害，神経巣症状，痙攣発作，免疫不全患者，60 歳以上の患者では髄液検査による脳ヘルニアの増悪や発症を避けるために，髄液検査前頭部画像検査を行う．また，ショック状態，血小板減少や抗凝固療法などによる凝固系の異常，穿刺部の感染，呼吸不全の患者も髄液検査は禁忌である．臨床症状（点状出血や紫斑がみられる場合）から，髄膜炎菌性菌血症などの凝固異常が想定される場合には，腰椎穿刺することなく直ちに治療を考慮する．抗凝固療法を行っている患者では，拮抗薬を使用するか，拮抗薬がない薬剤では効果が減弱してから髄液検査を行う[1]．免疫不全患者では髄液細胞増多を欠くことがある[9]．また小児，特に乳児ではさらにその比率は上昇する（表 1）．単純ヘルペス脳炎が疑われたのにもかかわらず初回髄液検査で異常が認められなかった場合には，24 時間後に髄液検査の再検査を行うことが推奨される．再検査を行うことで陽性率が上昇するとの報告がある[3,10~12]．

意識障害，神経巣症状，痙攣発作，乳頭浮腫，免疫不全患者，60 歳以上の患者では頭部 CT

表 1　髄液の正常値と各種髄膜炎の髄液所見

項目	正常値		単純ヘルペス脳炎	細菌性髄膜炎	結核性髄膜炎
	小児・成人	乳児			
髄液初圧（mmCSF）	50~180	100	＜180	＜180	＞180
細胞数（/mm^3）	≦5	≦8	25~300	1,000~5,000	25~500
多形核球比率（%）	0	60	＜50	≧80	＜50
髄液蛋白（mg/dL）	≦45	20~170	正常~125	100~500	＞50
髄液糖（mg/dL）	45~80	34~119	正常（25%で低下）	≦40	≦40
髄液糖/血糖比	0.6	0.81	＞0.6	＜0.4	＜0.5

（Welch H, Hasbun R. Lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 96 (3rd series), Roos KL, Tunkel AR (eds), Bacterial Infections, Amsterdam, 2010: p30–49. と文献 7 より引用，一部改変）

にて脳ヘルニアが検出される可能性は高くなり，髄液検査前に頭部 CT を行う意義が認められる[13,14]．しかし，単純ヘルペス脳炎の病初期では，25％は頭部 CT で正常もしくは微妙な画像所見しか呈さないといわれている[15]．

病初期において MRI 検査は CT 検査に比較して病変の検出感度が高い[4]．MRI では 48 時間で 90％に異常が検出される．典型的な早期の MRI 変化は帯状回と内側側頭葉で認められる．T1 で低信号，T2 と FLAIR，DWI で高信号を示す[16]．

単純ヘルペス脳炎では 83～96％で側頭葉に，4～17％で側頭葉以外に異常を認め，61～79％で片側性に，20～21％で両側性に異常を認めると報告されている[8,17]．特に MRI 拡散強調画像（diffusion weighted image：DWI）は単純ヘルペス脳炎の早期変化を捉える可能性が高く，撮影条件に加えるべきである[18~23]．gradient-echo imaging（T2*）は早期の出血性病変の検出に有用である．また，島病変は冠状断で検出しやすい[24]．

脳波検査は単純ヘルペス脳炎に特異的な検査ではないが，単純ヘルペス脳炎では高率（84～86％）に異常を認め[8,9]，特に非痙攣性てんかん重積状態や精神科領域の疾患との鑑別において有用な検査である[1,2]．脳波異常は病初期から検出され，神経画像検査に先行して脳波異常が検出されるとの報告もある[25]．単純ヘルペス脳炎では側頭をフォーカスとする periodic lateralized epileptiform discharges（PLEDs）を 2～14 病日に認めることが多い[26,27]．

単純ヘルペス脳炎の診断に対する MR spectroscopy（MRS）や脳血流 single photon emission computed tomography（SPECT）検査の有用性は乏しいが，MRS が治療効果判定に有用である可能性が報告されている[28,29]．脳血流 SPECT での血流低下が単純ヘルペス脳炎の予後不良を示唆する可能性が報告されている[30]．

fluorodeoxyglucose positron emission tomography（PET）では，病変が代謝亢進部位として描出される[31]．しかし，この所見が脳炎において何を示しているかは明確でなく検査としての意義に乏しい．

PCR 法による髄液からのウイルス検出感度が高くなった現在において，単純ヘルペス脳炎における脳生検の意義は低くなったといわざるを得ない．しかしながら，単純ヘルペスウイルス以外に起因する脳炎においてはいまだ有用な検査である．特に定位的アプローチによる脳生検は開頭脳生検と比べて安全になっている[32]．原因不明の脳炎に対して脳生検は考慮される．British Infection Association National Guidelines では，発症 1 週間経過後も診断がつかない脳炎に対して定位的アプローチによる脳生検を考慮すべきと記載している．Infectious Diseases Society of America（IDSA）ガイドラインではアシクロビルに反応しない原因不明の脳炎に対して脳生検を考慮すると記載している[4]．

文献

1） Solomon T, 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.
2） Kneen R, et al. Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group National Guidelines. J Infect. 2012; **64**: 449–477.
3） Raschilas 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.
4） Tunkel AR, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; **47**: 303–327.
5） McGrath N, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J

Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; **63**: 321–326.
6) Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; **75**: i10–i15.
7) Sili U, et al. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol. 2014; **60**: 112–118.
8) Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. Antivir Res. 2006; **71**: 141–148.
9) Vandvik B, Vartdal F, Norrby E. Herpes simplex virus encephalitis: intrathecal synthesis of oligoclonal virus-specific IgG, IgA and IgM antibodies. J Neurol. 1982; **228**: 25–38.
10) Fodor PA, et al. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF. Neurology. 1998; **51**: 554–559.
11) Steiner I, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol. 2005; **12**: 331–343.
12) Rowley AH, et al. Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. Lancet. 1990; **335**: 440–441.
13) Tebas P, et al. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. Am J Med. 1998; **105**: 287–295.
14) Hasbun R, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med. 2001; **345**: 1727–1733.
15) Archer BD: Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. CMAJ. 1993; **148**: 961–965.
16) Eidelman LA, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. JAMA. 1996; **275**: 470–473.
17) Marchbank ND, et al. Magnetic resonance imaging is preferred in diagnosing suspected cerebral infections. BMJ. 2000; **320**: 187–188.
18) Dagsdóttir HM, et al. Herpes simplex encephalitis in Iceland 1987-2011. Springerplus. 2014; **3**: 524.
19) Sener RN. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. Comput Med Imaging Graph. 2001; **25**: 391–397.
20) McCabe K, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. Neurology. 2003; **61**: 1015–1016.
21) Kuker W, et al. Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. Neuroradiol. 2004; **46**: 122–125.
22) Tsuchiya K, et al. Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. AJR Am J Roentgenol. 1999; **173**: 1097–1099.
23) Ito S, et al. The clinical usefulness of MRI diffusion weighted images in herpes simplex encephalitis-like cases. Rinsho Shinkeigaku. 1999; **39**: 1067–1070.
24) Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Sze G. Intracranial infectiori. Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System, Brant-Zawadzki M, Norman D (eds), Raven Press, New York, 1988: p235–259
25) Fowler A, et al. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. Eur J Paediatr Neurol. 2008; **12**: 484–490.
26) Lai CW, et al. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. J Clin Neurophysiol. 1988; **5**: 87–103.
27) Whitley RJ, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. JAMA. 1989; **262**: 234–239.
28) Salvan AM, et al. Atlas of brain proton magnetic resonance spectra Part III: viral infections. J Neuroradiol. 1999; **26**: 154–161.
29) Menon DK, et al. Proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis: assessment of neuronal loss. J Comput Assist Tomogr. 1990; **14**: 449–452.
30) Launes J, et al. Unilateral hyperfusion in brainperfusion SPECT predicts poor prognosis in acute encephalitis. Neurology. 1997; **48**: 1347–1351.
31) Lee BY, et al. FDG-PET findings in patients with suspected encephalitis. Clin Nucl Med. 2004; **29**: 620–625.
32) Wong SH, et al. Brain biopsy in the management of neurology patients. Eur Neurol. 2010; **64**: 42–45.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2014 年 3 月 7 日）

"Encephalitis, Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] OR ("Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] AND "encephalitis, Viral/diagnosis"[mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

"Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "Tomography,X-ray Computed"[mesh]

#1 and #2

meta-analysis[mesh] OR meta-analysis[pt] OR medline[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR "meta analysis" OR overview*[tiab] OR clinical trial[pt] OR multicenter study[pt] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR review[pt] OR systematic review* OR systematic[sb] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mesh] OR RCT[tiab]

((lumbar puncture AND contraindeications) OR ("Spinal Puncture/contraindications"[Mesh]) OR ("Spinal Puncture/adverse effects"[Mesh]))

risk OR contraindications

(#1 AND #2) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

("Encephalocele"[Mesh] OR "Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR herpes simplex encephalitis OR "meningitis, bacterial"[mesh]) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

#3 AND #4

(("Encephalocele/diagnosis"[Mesh] AND (brain OR head)) OR Cerebral herniation OR "Papilledema/diagnosis"[Mesh] OR "Intracranial Hypertension/diagnosis"[Mesh]) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

("Meningitis, Bacterial/diagnosis"[Mesh]) OR ((("Encephalitis, Herpes Simplex/diagnosis"[Mesh] OR (Herpes Simplex/diagnosis[Mesh] AND encephalitis, Viral/diagnosis[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis))))

#1 AND #2

"Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "Tomography,X-ray Computed"[mesh]

#3 AND #4

"Encephalitis, Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] OR ("Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] AND "encephalitis, Viral/diagnosis"[mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

("Polymerase Chain Reaction"[mesh] OR PCR) OR "Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "Tomography,X-ray Computed"[mesh] OR "cerebrospinal fluid"[mesh] OR lumbar puncture

#1 and #2

meta-analysis[mesh] OR meta-analysis[pt] OR medline[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR "meta analysis" OR overview*[tiab] OR clinical trial[pt] OR multicenter study[pt] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR review[pt] OR systematic review* OR systematic[sb] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mesh] OR RCT[tiab]

医中誌（検索 2014 年 3 月 7 日）

((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断))

(頭部 CT/TH or 頭部 CT/AL)

(X 線 CT/TH or X 線 CT/AL) and 頭/TA

#2 or #3

#1 and #4

((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断))

(脊椎穿刺/TH or 腰椎穿刺/AL) or 髄液/TH or (髄液検査/TH or 髄液検査/AL)

#1 and #2

(脳ヘルニア/TH or 脳ヘルニア/AL) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) and (CK=ヒト)

(乳頭浮腫/TH or うっ血乳頭/AL) or (頭蓋内圧亢進/TH or 頭蓋内圧亢進症/AL) or (散瞳/TH or 瞳孔散大/AL) or (除脳状態/TH or 除脳/AL)

#1 and #2
((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004:2014 PT=会議録除く) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断))
髄液/TH OR "Polymerase Chain Reaction"/TH OR (髄液検査/TH or 髄液検査/AL) OR リアルタイム PCR/TH OR (脊椎穿刺/TH or 腰椎穿刺/AL) OR (頭部 CT/TH or 頭部 CT/AL) OR (X 線 CT/TH or X 線 CT/AL) OR (MRI/TH or MRI/AL) OR (脳波/TH or 脳波/AL)
#1 and #2