

辺縁系脳炎10例の臨床像の検討

力丸 満恵, 村上 龍文, 萩原 宏毅, 黒川 勝己, 砂田 芳秀

当科で経験した辺縁系脳炎患者の臨床的特徴(発症様式, 原因, 臨床症状, 検査所見, 画像所見)について検討した。

対象は, 2000年4月から2004年8月までに当科に入院した辺縁系脳炎患者10例(男性7例, 女性3例)である。

結果は, (1)発症様式: 急性発症8例, 亜急性性2例。(2)原因: 単純ヘルペス脳炎2例, 非ヘルペス性辺縁系脳炎8例。(3)臨床症状: 意識障害8例, 痙攣発作6例, 失見当識1例, 記憶力障害3例, 精神症状(人格変化・幻覚・妄想)1例, 健忘(前逆行性・逆行性)7例。(4)検査所見: 肝機能障害6例。脳波にてPLEDs 2例, PSD 1例, てんかん波3例, 徐波化4例。(5)画像所見: 頭部MRIにて病変が辺縁系に限局6例, より広範に分布するもの4例。

辺縁系脳炎10例中8例が, 原因不明の非ヘルペス性辺縁系脳炎であった。亜急性に進行する痴呆患者においても辺縁系脳炎を鑑別にあげることがある。検討した半数例で肝障害が見られ, 病因との関連を考える上で注目された。

(平成18年1月25日受理)

Viral Encephalitis : Analysis of 10 Cases Based on Clinical Symptoms

Mitsue RIKIMARU, Tatsufumi MURAKAMI, Hiroki HAGIWARA,
Katsumi KUROKAWA, Yoshihide SUNADA

We clinically characterized ten cases of limbic encephalitis in which MRI abnormalities were seen in the limbic system. In nine cases, fever and consciousness disturbance commonly developed and convulsive seizures appeared in seven. Severe amnesic syndrome remained as a sequela in all cases. Cerebrospinal fluid (CSF) at the acute stage revealed mild lymphocytic pleocytosis and an elevated protein level. MRI revealed abnormal signal intensities in both hippocampi and amygdaloid bodies. Regarding etiologies, two cases were positive for herpes simplex virus (HSV) infection. Serum and CSF antibody titers determined by CF and ELISA for HSV were within normal range from the acute to convalescent stages except in one case. Neither the HSV type 1 nor 2 DNA genome tested by a sensitive PCR-hybridization method was detected in CSF taken from the acute stage of nine cases. Paraneoplastic limbic encephalitis is known as a subacute encephalitis predominantly involving the limbic system. In our cases, this type of limbic encephalitis was excluded because of the acute onset and lack of malignancy. Accordingly, eight of our cases were regarded as non-herpetic limbic encephalitis of unknown etiology. Several similar

cases have been reported in the Japanese population. Further etiological studies should be performed. (Accepted on January 25, 2006) *Kawasaki Medical Journal* 32(2):67-74, 2006

Key Words ① Limbic encephalitis ② MRI ③ Acute onset
④ Subacute onset

はじめに

辺縁系脳炎とは、海馬、扁桃体などの側頭葉内側のいわゆる辺縁系に病変を生じる脳炎である。辺縁系脳炎の原因として単純ヘルペス脳炎(HSVE)が知られている。近年、楠原ら¹⁾の報告以来単純ヘルペスウイルスの関与しない辺縁系に病変を持つ脳炎が注目を集めている。この非ヘルペス性辺縁系脳炎は辺縁系障害の症候を呈し、病変部位が辺縁系にあること、明らかな病因ウイルスが特定できないこと、傍腫瘍症候群が否定できること、他の病因が特定できないことにより診断される。そして、症状の特徴や病因、経過、治療、予後などについても多様性を呈しており、現在のところ統一した見解が得られていない。その臨床像を明らかにするために、我々は辺縁系脳炎と考えられる自験例10例を検討した。

対象及び検討項目

2000年4月から2004年8月までに当科に入院

Table 1. 臨床症状

症例	年齢 性別	発症様式	臨床症状				
			発熱	頭痛	意識障害	痙攣	記憶力障害
1	64,M	急性	○	○	○		○
2	60,M	急性	○	○	○	○	○
3	75,M	亜急性					○
4	60,M	急性	○	○	○		○
5	21,F	急性	○	○	○	○	○
6	62,F	急性	○		○	○	○
7	68,M	亜急性	○		○		○
8	40,M	急性	○	○	○	○	○
9	86,F	急性	○	○	○	○	○
10	49,F	急性	○	○	○	○	○

した辺縁系脳炎患者10例(男性7例,女性3例; Table 1)の発症様式,原因,臨床症状,検査所見,画像所見について検討した。

症 例

10例の辺縁系脳炎のうち単純ヘルペス脳炎の典型例と炎症所見に乏しかった亜急性例,急性例の3例を提示する。

〔症例2〕60歳,男性

主訴:頭痛,異常行動

現病歴:2004年7月30日頃から頭痛,38℃の発熱が出現した。8月初め頃にはティッシュペーパーを食べる等の異常行動が出現した。8月5日に全身性痙攣を起こし,当科に入院した。

既往歴:胃潰瘍

家族歴:特記事項なし

入院時神経学的所見:意識障害(JCS II-20)があり,項部硬直やKernig徴候などの髄膜刺激徴候を認めた。脳神経系,運動系,感覚系,腱反射は正常であり,病的反射も認めなかった。

経過:髄液細胞数 $126/\text{mm}^3$,蛋白 97mg/dl と高値であり,髄液のHSV-DNA PCRが陽性であることから単純ヘルペス髄膜脳炎と診断した。頭部MRI上両側側頭葉から島皮質,前頭葉底部にかけてDWI, T2WI及びFLAIRで高信号を呈しており,HSVEに典型的な画像所見であった(Fig. 1-a)。また入院時の血液検査にてGPT 111IU/l , GOT 788IU/l と肝機能障害を認めた。治療としてアシクロビル 1500mg /日の投与を行った。傍腫瘍症候群による辺縁系脳炎の可能性を考えて全身検索を施行したが明らかな腫瘍病変はなく,抗神経核抗体

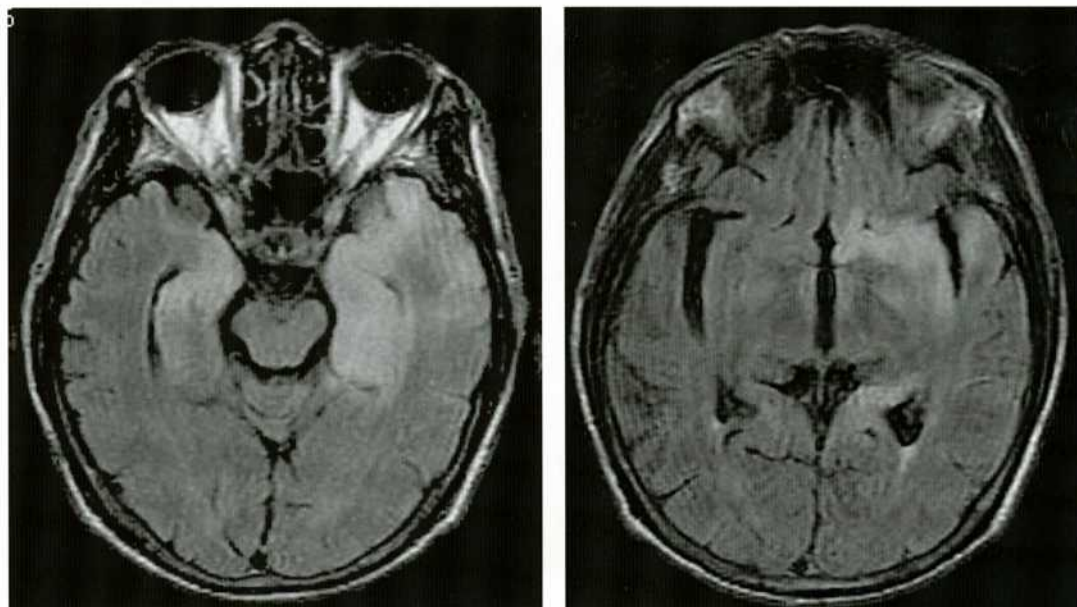


Fig. 1-a. 頭部MRI (症例2)

(Hu) は陰性であった。記憶障害や感覚性失語が後遺症として残存した。

〔症例3〕75歳，男性

主訴：物忘れ

現病歴：2001年2月28日にバイクの免許証の更新を行ったが，3月に入っても古い免許証を使っている事に家人が気付いた。4月頃から徐々に物忘れが進行し，2・3日前の事も忘れるようになった。5月18日に精査治療目的で当科に入院した。

既往歴：胸膜炎（52歳）

家族歴：特記事項なし

入院時神経学的所見：意識は清明で，知能は改訂長谷川式簡易痴呆評価スケール16点，MMSE 14点で記銘力障害を認めた。脳神経系や運動系，感覚系，腱反射に異常なく，病的反射も陰性であった。髄膜刺激徴候は認められなかった。

経過：髄液所見は細胞数 $3/\text{mm}^3$ ，蛋白40mg/dlと正常であったが，頭部MRIでは両側海馬にT2WI及びFLAIRで高信号病変を認めた（Fig. 1-b）。傍腫瘍症候群による辺縁系脳

炎の可能性を考えて全身検索を施行したが明らかなmass lesionはなく，抗神経核抗体（Hu）は陰性であった。HSV-PCRは陰性でHSV抗体価の有意な変動を認めなかったことから非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した。入院後自然経過で長谷川式簡易痴呆評価スケールで20点，MMSEでは21点まで改善した。

〔症例10〕49歳，女性

主訴：痙攣重積

現病歴：2004年4月19日から 38°C の発熱と気分不快感が出現した。23日からは頭痛，嘔吐，下痢が出現し，口数が少なくなった。24日に近医を再受診し，肝障害を指摘され点滴を施行された（このことを本人は覚えていない）。25日就寝後に全身性間代性痙攣が出現し，当院に搬送された。

既往歴：虫垂炎（38歳）

家族歴：特記事項なし

入院時神経学的所見：血圧110/52mmHg，脈拍72回/分，呼吸数18回/分，体温 38.5°C 。痙攣重積発作後の鎮静下にて，意識レベルはJCSⅢ-100~200。項部硬直やKernig徴候はな

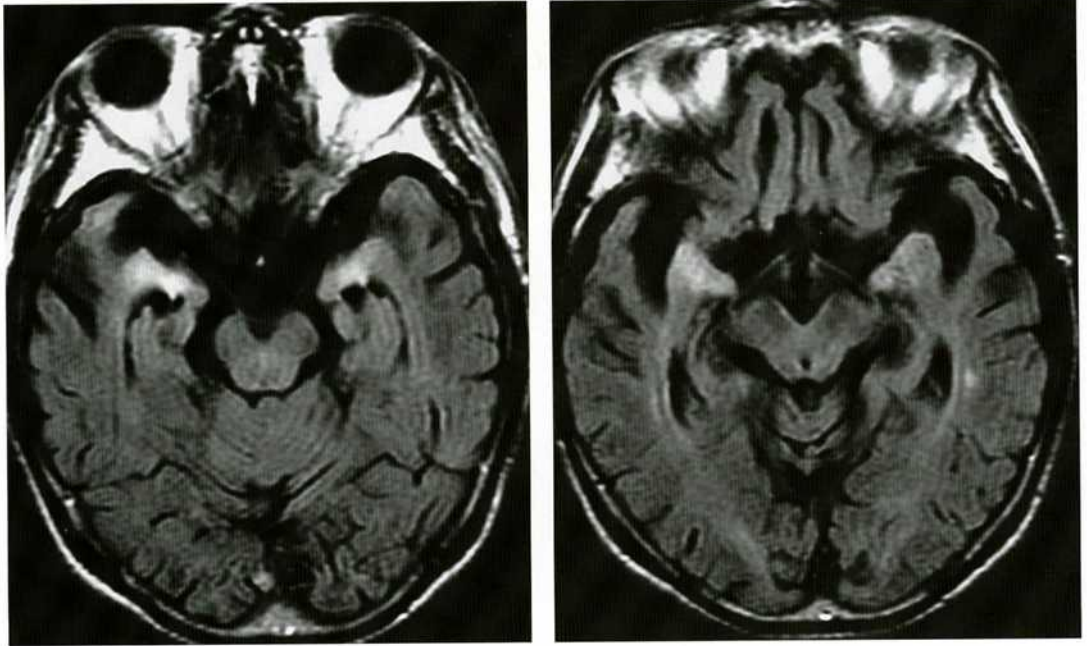


Fig. 1-b. 頭部MRI (症例3)

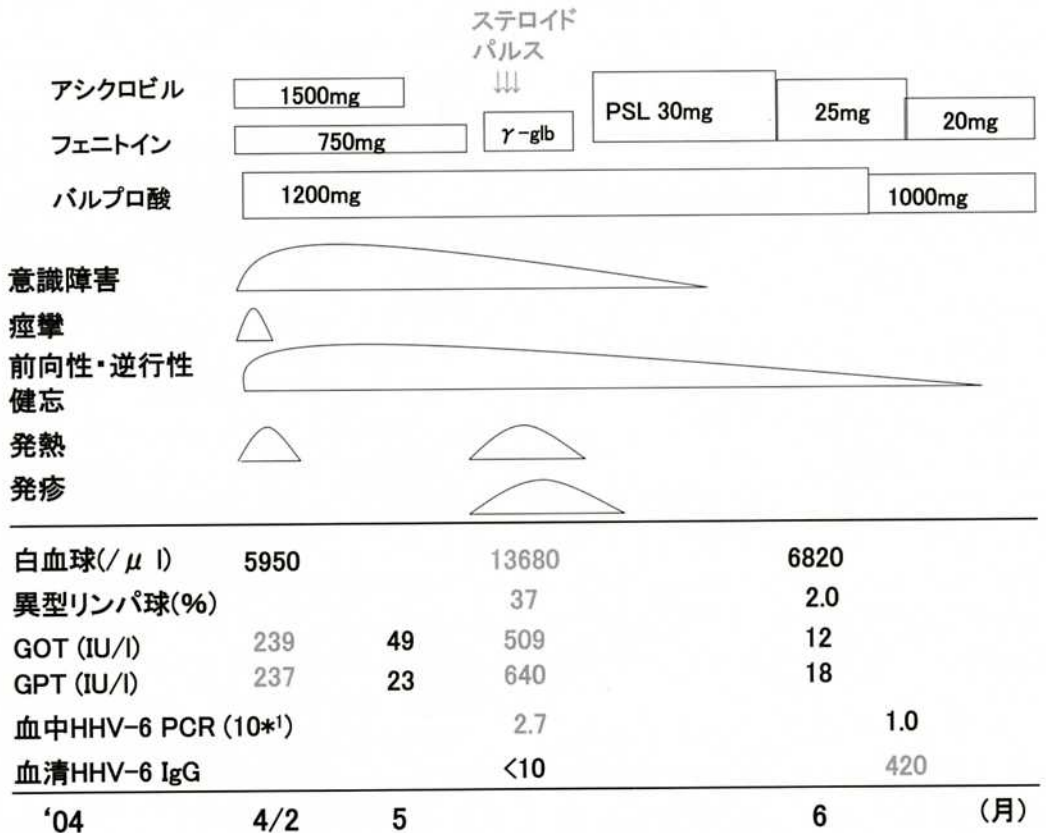


Fig. 2. 症例10の経過

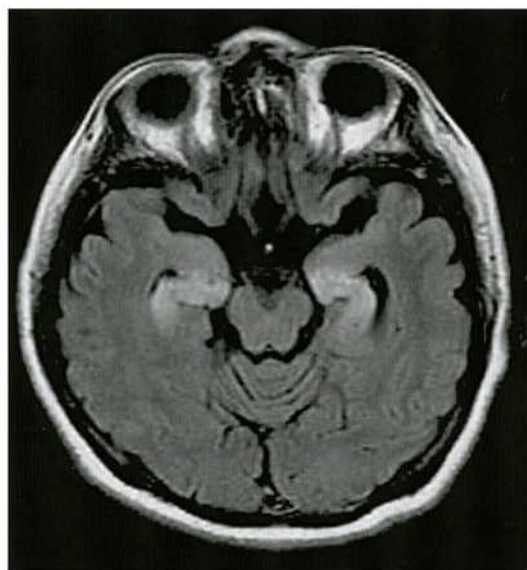


Fig. 1-c. 頭部MRI (症例10)

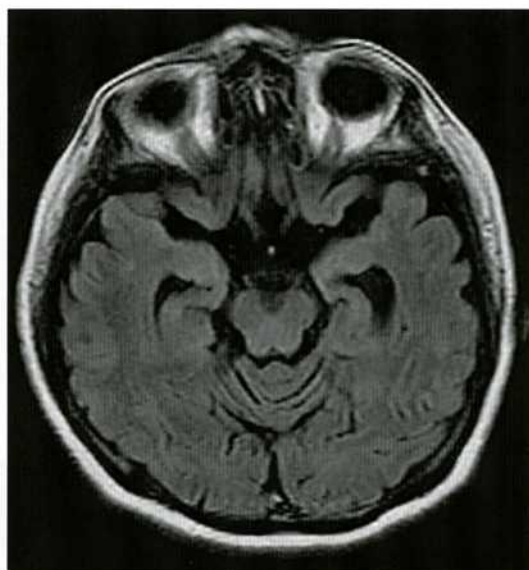


Fig. 1-d. 頭部MRI (症例10)

く、脳神経系、運動系、感覚系に異常なく、病的反射も陰性であった。

経過 (Fig. 2)：発熱、頭痛、痙攣重積発作を来し、肝障害が認められ、髄液所見にて細胞数 $21/\text{mm}^3$ (分葉核75.8%, 単核24.2%), 蛋白56 mg/dl, 糖64.2 mg/dlであり、一般細菌、抗酸菌の塗抹、培養は陰性であった。さらに頭部MRI (Fig. 1-c)にて両側の海馬、扁桃体にT2WI及びFLAIRで高信号を呈した。傍腫瘍症候群やヘルペス属のウイルス感染は諸検査より否定的であり、非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した。治療としてアシクロビル1500 mg/日と抗痙攣剤の投与を開始した。第2病日から痙攣は消失した。症状及び画像所見 (Fig. 1-d)は近時記憶障害や前進行性健忘、逆行性健忘 (発症前約8年間)を残す以外は改善した。しかし5月22日頃から 38°C の発熱と四肢に発疹、紅斑が出現した。5月24日の採血上炎症反応上昇、血小板減少、肝障害増悪、頸部リンパ節腫大が見られた。抗痙攣剤による薬剤性のdrug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)²⁾の可能性を考え、フェニトインを中止し、バルプロ酸内服のみ継続した。ウイルス感染に対してγグロブリンの投与、DIHSに対して26日から28

Table 2. 原因検索のための検査項目

・ウイルス
PCR: HSV-1, HSV-2
抗体価: HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6, 風疹ウイルス, 麻疹ウイルス, エコーウイルス, コクサッキーウイルス, インフルエンザウイルス, 日本脳炎ウイルス
・Paraneoplastic
エコー, 胸部部CT, 腫瘍マーカー, Gaシンチ, 抗Hu抗体
・自己免疫疾患
膠原病: ANA, RA, P-ANCA, C-ANCA, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, 補体,
甲状腺ホルモン,
抗voltage-gated potassium channel (VGKC)抗体

日までステロイドパルス療法を施行し、その後プレドニゾロン30 mg/日内服とした。発熱や肝障害、発疹は徐々に改善傾向を示した。血清HHV-6 DNAが陽性であり、皮膚生検組織像も薬疹に矛盾しない所見であり、発熱、中毒疹、リンパ節腫大、異型リンパ球増多、肝障害等はフェニトインによるDIHSによるものが示唆され、HHV-6感染に関連していると考えられた。

結 果

1. 発症様式

発症から症状の極期までの時間で分類する

Table 3. 検査所見

症例	髄液細胞数 (/mm ³)(蛋白)	ウイルス PCR/抗体価	入院時 肝障害	脳波所見	悪性腫瘍 その他
1	86 (120)	HSV-IgM +	+	てんかん波	Hu (-)
2	126 (97)	HSV-DNA +	+	全般性徐波, PLEDs	Hu (-)
3	9 (40)	NS	-	低振幅徐波	Hu (-)
4	28 (98)	NS	+	全般性徐波	-
5	33 (34)	NS	+	てんかん波	-
6	37 (36)	NS	-	基礎波はθ波, PSD	-
7	5 (60)	NS	+	てんかん波	-
8	5 (36)	NS	-	θ波	-
9	118 (102)	NS	+	θ波	Hu (-)
10	21 (56)	NS	+	全般性徐波, PLEDs	Hu (-)

Table 4. 治療・予後

症例	MRI所見	治療効果		予後・後遺症
		acyclovir	steroid	
1	海馬, 扁桃体	+	+	HDS-R 19点→21点, 逆行性健忘
2	海馬, 扁桃体, 島, 前頭葉	+	n.d.	逆行性健忘, 前逆行性健忘, 感覚性失語
3	海馬, 扁桃体	n.d.	n.d.	HDS-R 16点→26点, 逆行性健忘
4	海馬, 扁桃体	+	n.d.	HDS-R 13点→28点, 仕事復帰
5	側頭葉, 前頭葉, 帯状回	+	+	知能低下 (IQ 50), 逆行性健忘
6	側頭葉, 海馬	+	n.d.	逆行性健忘(11年間), 前逆行性健忘
7	海馬, 海馬傍回, 帯状回	+	+	介助歩行可能
8	海馬	+	n.d.	仕事復帰
9	海馬, 扁桃体, 前頭葉, 島	+	n.d.	肝不全で死亡
10	海馬, 扁桃体, 前障	+	n.d.	記憶力障害, 前逆行性健忘, パーキンソン症

と、急性発症が8例と多かった。しかし発症が極期まで1ヶ月以上の経過を呈した亜急性例が2例(症例3, 7)認められた。

2. 臨床症状

発熱と意識障害は症例3以外の全例に認められた。記憶力障害は全例に認められた。頭痛は7例(症例1, 2, 4, 5, 8, 9, 10)に認められた。痙攣は6例(症例2, 5, 6, 8, 9, 10)に認められた(Table 1)。

3. 検査所見

髄液検査, 単純ヘルペスウイルス(HSV)を含むウイルス抗体価, HSV-PCR, 抗核抗体などの自己抗体, 及び甲状腺ホルモン等について検索した(Table 2)。髄液細胞数の増多のある例とない例が混在している。腫瘍マーカーや

悪性腫瘍検索のための画像検査, 抗神経細胞抗体を測定したが明らかな異常は認めなかった。興味深いことに, 入院時採血にて肝機能障害を6例に認めた(Table 3)。

4. 画像および脳波所見

頭部MRIで4例(症例1, 3, 4, 8)は両側側頭葉内側に限局した病変を認めた。他の6例は海馬を超えてより広範に病変を認めており, 症例2, 5, 9では前頭葉底部まで病変の広がりが見られた。脳波は, 症例6でPSD, 症例2, 10ではMRIの病変部位に一致してPLEDsを認めた。症例1, 5, 7ではてんかん波を認め, 症例3, 4, 8, 9にて徐波化を認めた(Table 4)。

5. 推定される病因もしくは基礎疾患

Table 3に挙げてある検査項目について原因検索を行った。症例1では, HSV-IgM抗体の上昇があり, 症例2では, HSV DNA PCRが陽性であることからヘルペス脳炎と診断した。症例10は治

療中にHHV-6が原因のDrug induced hypersensitivity syndromeを合併しており, HHV-6 DNAが病初期に検出されていないが, 辺縁系脳炎と関係していた可能性も考えられた^{2)~8)}。他の症例では, 膠原病の合併や甲状腺ホルモンの異常もなく, 悪性腫瘍の合併もなく, 明らかなウイルス抗体価の上昇も認められなかった。非ヘルペス性辺縁系脳炎では多くが原因不明であった。

6. 治療に対する反応 (Table 4)

頭痛, 発熱を欠いた症例3を除いた9例すべてにアシクロビルの投与を行った。アシクロビルを投与した9例では全ての例において治療効果の差はあるものの改善が認められた。またステロイドを併用した3例に対しての反応性も良

好で、症状の改善および頭部 MRI での高信号域も縮小傾向を示した。後遺症としては近時記憶障害が多く残存した。

考 察

今回検討した10例のうち症例3と7は亜急性発症を呈し、その他の症例は急性発症を呈している。症状の中核は近時記憶障害であり、側頭葉内側の病変部位に対応していると考えられた。治療では、ステロイドに対する反応は良好であった。急性発症や亜急性発症と発症経過に違いがあり、髄液細胞数の増加例や正常例があることなどから考えると、病因が単一ではない可能性がある。今回検討した10例で病因として考えられるのはまずは感染症である。2例がヘルペス脳炎と診断がついたが、その他の症例では細菌感染や真菌感染、ヘルペス属に属する単純ヘルペスウイルスを含むウイルスに関して自験例では否定的であった。しかし、髄液細胞増多例では単核球優位の傾向があり、7例に入院時肝機能障害を認めており、ヘルペスウイルス属を含む何らかのウイルス感染症は否定できないと考えられる。

悪性腫瘍の遠隔効果としての辺縁系脳炎の存在⁹⁾は以前から知られており、抗神経細胞抗体の報告¹⁰⁾以来、免疫学的機序が想定¹¹⁾されている。このため全身検索も施行したが、明らかな腫瘍性病変は認めず、抗神経細胞抗体も陰性であり、現時点では傍腫瘍症候群も否定的であった。また臨床的に膠原病を疑う所見はなく、抗核抗体を含む自己抗体も陰性であり、膠原病に伴う辺縁系脳炎も考えにくい。

中村ら¹²⁾は、本邦における橋本脳症の検討が不十分であり、非ヘルペス性辺縁系脳炎に橋本脳症が含まれている可能性を示唆している。し

かし、橋本脳症では頭部 MRI 画像上の明らかな変化が認められないことが多いとされている¹²⁾が、自験例では全例甲状腺機能正常で、頭部 MRI 画像上全例で辺縁系に信号変化を認めることもあり、橋本脳症として積極的には考えにくい。また自験例では維持療法なしで再発例は現在のところなく、この点も橋本脳症を積極的に考えにくい根拠となっている。

次に発症経過を検討してみると、亜急性発症例の特徴として2例とも痴呆の精査目的に入院となっていることである。治療により、症状の改善を認めていることから、treatable dementia として重要であると考えられる。これらは髄液細胞数の増多もなく、亜急性に進行する痴呆の鑑別診断にこの非ヘルペス性辺縁系脳炎の存在を念頭に置く必要があると考えられた。

現在非ヘルペス性辺縁系脳炎の原因は不明で、種々の病因で生じる可能性もあり、エンテロウイルスなどウイルス関与の検討や橋本脳症との関連、他の原因となりうる基礎疾患の検索などが課題と考えられる。今後さらなる症例の蓄積を行い、臨床症状や治療効果などをもとに疾患概念を確立していく必要があると考えられる。

ま と め

今回我々は辺縁系脳炎と考えられる自験例10例を検討した。そのうち2例がヘルペス脳炎で、7例は原因となりうる疾患が確定されず、非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した。非ヘルペス性辺縁系脳炎の原因は多くが不明であるが、治療により症状の改善を認めている例もあり、treatable dementia としても重要である。今後さらなる症例の蓄積を行い、疾患概念を確立していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34: 1083-1088, 1994

- 2) 力丸満恵, 村上龍文, 砂田芳秀: Human herpesvirus-6 DNA 陽性の drug induced Hypersensitivity syndrome が経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. *Neuroinfection* 10: 69-75, 2005
- 3) 稲岡峰幸: 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS). *皮膚アレルギーフロンティア* 3: 13-35, 2004
- 4) Handfield-Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, et al.: The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 129: 175-177, 1993
- 5) Fujino Y, Nakayama M, Inoue H, et al.: Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 52: 771-774, 2002
- 6) Descamps V: Human herpesvirus-6 encephalitis associated with Hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 53: 280, 2003
- 7) Masaki T, Fukunaga A, Ueda M, et al.: Human herpesvirus-6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *C Acta Derm Venereol* 83: 128-131, 2003
- 8) 網野猛志, 田中宏明, 織茂智之: HHV-6抗体価の上昇を伴う hypersensitivity syndrome が経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例(会). *臨床神経* 43: 296, 2003
- 9) Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR: Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 91: 481-96, 1968
- 10) Graus F, Cordon-Cargo C, Posner JB: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 35: 538-543, 1985
- 11) Daimau J, Graus F, Rosenblum MK. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 71: 59-72, 1992
- 12) 中村治雅, 床並房雄, 山崎正博: 橋本脳症-本邦における症例報告と診断における問題点. *臨床神経* 42: 162-6, 2002