

[原著] 単純ヘルペス脳炎における脳幹症状主体の 病型について

榊 原 隆 次* 福 武 敏 夫* 平 山 恵 造

(平成4年3月30日受付, 平成4年5月7日受理)

要 旨

単純ヘルペス脳炎 (HSE) 自験30例を, 臨床症候・画像検査により側頭葉型, 側頭葉脳幹型, 脳幹型に分けると, 脳幹型 (7例, 23%) は他の2型に比し, 発病早期には頭痛, 発熱が少なく, GOT・GPT 値の異常高値がみられず, 初回腰椎穿刺時の髄液圧が平均85mmH₂O と低く, 病像完成期には意識障害が高度であったが, 脳波上での周期性同期性放電がみられないなどの特色を示した。脳幹障害を示唆する症候として, corectopia や対光反射消失などの瞳孔異常, 眼頭反射の消失や緩徐・急速相のない自発眼振などの眼球運動異常, 無呼吸や吃逆様呼吸などの呼吸異常を認めた。硬膜下水腫の合併が2例にみられたが非手術的に軽快し, 死亡例・再発例がなく, 自然軽快例もみられるなど予後良好であった。以上の脳幹型 HSE の特徴は HSE の早期診断および治療にとって重要と考えられた。

Key words: 単純ヘルペス脳炎, 脳幹型単純ヘルペス脳炎, 脳幹脳炎, 低髄液圧

I. はじめに

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis: HSE) は Smith ら¹⁾の最初の報告以来, 側頭葉・前頭葉下面に主病変を持つことが病理学的特徴とされている²⁾。一方, 近年これらの (古典的) 側頭葉病変を欠き脳幹症状を主体とする HSE³⁻⁹⁾が報告されている。われわれは, 血清学的に確認しえた HSE 自験30例のうち, 臨床症候・画像検査により側頭葉病変を有するもの, 側頭葉と脳幹の両者に病変を有するもの, および脳幹病変を有するものの3型を比較することにより, 脳幹型 HSE の特徴を検討した。

II. 対象と方法

対象は千葉大学神経内科およびその関連施設で以下の3点を満たした30例である。1) 髄膜脳炎の臨床像を呈する。2) 血清および髄液中の抗単純ヘルペスウイルス

(herpes simplex virus: HSV-1) 抗体価の有意な上昇があり (HSE 研究会の診断分類⁹⁾ A, B に相当), さらに髄液/血清抗体価比率が1/20以上^{10,11)}である。3) 検索した限り HSV 以外のウイルス抗体価の上昇はなく細菌, 真菌の塗抹・培養や真菌抗原が陰性である。対象の内訳は男21名, 女9名で, 発病年齢は6~66歳, 平均43歳である。診断に用いた抗 HSV 抗体価測定法は補体結合法 (complement fixation test: CF), 蛍光抗体法 (fluorescent antibody method: FA), 酵素抗体法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) である。ELISA は血清で100倍, 髄液で10倍希釈した検体を用いて測定し, ELISA index はいずれも1.5以上を呈した。

上記30例のうち, 病像完成期の画像検査により粗形態学的に側頭葉病変を有するもの, または臨床症候が側頭葉症候を呈するものを (古典的) 側頭葉型 (Temporal type: T 型) とし, それらを有さず, 臨床的に脳幹症

千葉大学医学部神経内科学講座 * 鹿島労災病院神経内科

Ryuji SAKAKIBARA*, Toshio FUKUTAKE* and Keizo HIRAYAMA: Herpes Simplex Encephalitis of the Brainstem Type.

Department of Neurology, School of Medicine Chiba University, Chiba 260.

* Department of Neurology, Kashima Rosai Hospital, Kashima 314-03.

Received March 30, 1992, Accepted May 7, 1992.

候を呈するものを脳幹型 (Brainstem type: BS 型) とし、側頭葉型の特徴を有しさらに脳幹症候も呈するものを側頭葉脳幹型 (Temporo-brainstem type: T-BS 型) とした。なお画像上の側頭葉病変とは、島回内側・前障部周辺から側頭・帯状回にかけての低吸収域を指す¹²⁾。

これら3型について発病の背景 (年齢, 性), 症候 (発病早期の頭痛・発熱, 病像完成期の昏睡, 側頭葉症候・脳幹症候の内訳), 検査所見 (発病早期の血清 GOT・GPT 値, 初回穿刺時の脳脊髄液, 病像完成期の脳波他), 治療および予後を比較検討した。統計的検討には Student

表 1. 単純ヘルペス脳炎の3型 (側頭葉型, 側頭葉脳幹型および脳幹型) の特徴

Age, y/Sex	Temporal lobe signs & symptoms			Brainstem signs & symptoms			
	pschiatric symptoms	amnesia	aphasia	respirotory disturbance	EOM abnormality	pupillary abnormality	others (see text)
Temporal type							
64/M	+	+	+	-	-	-	-
37/M	+	+	+	-	-	-	-
53/M	+	-	-	-	-	-	-
43/M	-	+	-	-	-	-	-
39/ F	-	-	-	-	-	-	-
47/M	-	-	-	-	-	-	-
50/M	-	-	-	-	-	-	-
33/M	-	-	-	-	-	-	-
44/ F	-	-	-	-	-	-	-
39/M	-	-	-	-	-	-	-
15/M	-	-	-	-	-	-	-
16/ F	-	-	-	-	-	-	-
Temporo-brainstem type							
26/M	+	+	+	-	-	+	-
44/M	+	+	-	+	-	+	-
61/M	+	-	-	+	-	+	-
35/ F	+	-	-	+	+	-	-
38/M	-	-	-	+	-	-	+
32/ F	-	-	-	+	+	-	+
Brainstem type							
45/M	-	-	-	+	+	+	-
66/M	-	-	-	+	+	-	+
63/M	-	-	-	+	+	-	-
36/ F	-	-	-	+	+	-	+
41/M	-	-	-	+	-	-	+
6/M	-	-	-	-	-	+	+
41/M	-	-	-	-	-	+	+

EOM: extraocular movement

表 2. 単純ヘルペス脳炎 3 型の臨床症候

	early stage		advanced stage
	heabache	fever> 38°C	coma
Temporal type	10/12 (69%)	10/12 (69%)	3/12 (25%)
Temporo-brainstem type	3/6 (50%)	5/6 (83%)	3/6 (50%)
Brainstem type	4/7 (57%)	3/7 (43%)	5/7 (71%)

の T 検定を用いた。

III. 結 果

30 例中 T 型は 12 例 (40%), T-BS 型は 6 例 (20%), BS 型は 7 例 (23%) であり, いずれにも属さないものが 5 例 (17%) であった (表 1)。発病年齢は T 型では 15~64 歳 (平均 40.0 歳), T-BS 型では 26~61 歳 (平均 39.3 歳), BS 型では 6~66 歳 (平均 43.0 歳) で 3 群に差はみられなかった。男/女比は T 型では 8 例/4 例, T-BS 型では 4 例/2 例, BS 型では 6 例/1 例と特に BS 型で男性に多い傾向がみられた。

臨床症候: 発病早期の頭痛の頻度は 3 群で差はみられなかったが, 38°C 以上の発熱は BS 型 (3/7: 43%) では T 型 (10/12: 69%) や T-BS 型 (5/6: 83%) よりも少ない傾向が認められた (表 2)。側頭葉症候は T 型のうち 4 例にみられ, このうち幻覚・妄想を主体とした精神症状が 3 例, 記憶障害が 3 例, 感覚失語を主体とした失語症状が 2 例であった (表 1)。T-BS 型の 4 例に同様の側頭葉症候がみられた。BS 型でみられた症候の内訳は呼吸異常 5 例 (無呼吸発作 5 例, 吃逆様呼吸 1 例), 眼球運動異常 4 例 (眼頭反射消失 4 例, 緩徐・急速相のない自発性眼振 2 例, ocular bobbing 1 例, skew deviation 1 例, 外転神経麻痺 1 例), 瞳孔異常 3 例 (correctopia 2 例, 対光反射消失 1 例, pin-point pupil 1 例), その他, 構音障害 2 例, 両側性顔面神経麻痺 1 例, 両側眼瞼下垂 1 例, 舌の振戦様不随意運動 1 例であった (表 1)。T-BS 型でみられた脳幹症候の内訳は BS 型と同様であった。病像完成期の昏睡の頻度は BS 型 (5/7: 71%) では, T 型 (3/12: 25%) や T-BS 型 (3/6:

50%) よりも高い傾向が認められた (表 2)。

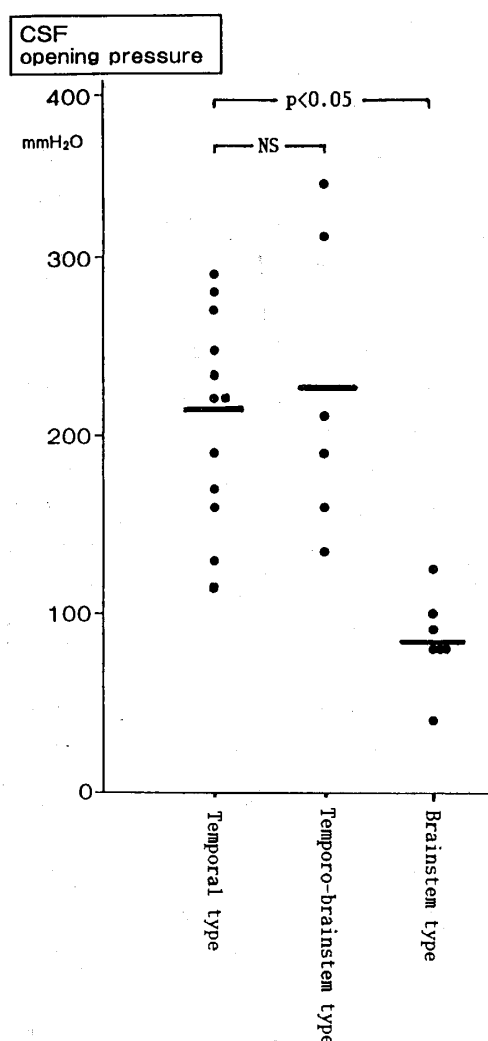
検査所見: 発病早期の血清 GOT・GPT 高値は T 型の 2 例 (17%), T-BS 型の 5 例 (83%) にみられたが, BS 型ではまったく認められなかった (表 3)。脳脊髄液検査は全例に施行し, このうち初回穿刺時の細胞数は T 型で平均 647/3mm³, T-BS 型で平均 205/3mm³, BS 型で平均 243/3mm³ と T 型で多く, 蛋白は T 型で平均 147mg/dl, T-BS 型で平均 65mg/dl, BS 型で平均 204mg/dl と BS 型で高い傾向がみられた (表 3)。脳脊髄液圧は T 型で平均 206mmH₂O, T-BS 型で平均 224mmH₂O であるのに対し, BS 型では平均 85mmH₂O であり BS 型で有意に低かった ($p < 0.05$) (図 1)。病像完成期の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) は T 型で 5 例 (42%), T-BS 型で 2 例 (33%) にみられたが, BS 型ではまったく認められなかった (表 3)。頭部 CT 検査の結果, T 型および T-BS 型では側頭葉症候があるのに側頭葉病変がない例はなく, その内容は T 型では低吸収域が 11 例 (92%), 浮腫および線状の高吸収域が 1 例 (8%) みられ, T-BS 型では低吸収域が 5 例 (83%), 浮腫および線状の高吸収域が 1 例 (27%) であった。BS 型では後頭蓋窩中心の脳浮腫が 5 例 (71%), 脳幹部に局限した低吸収域が 2 例 (29%) に認められた。T-BS 型では側頭葉病変に加えて後頭蓋窩中心の脳浮腫が 4 例 (67%) にみられた。大脳半球部の硬膜下水腫の合併が BS 型のうち 2 例 (29%) および T-BS 型の 1 例 (17%) に認められた (表 3)。BS 型の 1 例で施行した磁気共鳴画像では, 側頭葉に明らかな異常を認めず, 橋被蓋部に局限した異常信号域が認められた。(この症例については別途報告¹⁸⁾した)。

表 3. 単純ヘルペス脳炎 3 型の検査成績

	early stage				advanced stage	
	high GOT or GPT	CSF : pressure mmH ₂ O ↓	cell count /mm ³	protein mg/dl	PSD in EEG	subdural hematoma on CT scan
Temporal type	2/12 (17%)	110-280 (m206)	6-2500/3 (m647/3)	36-360 (m147)	5/12 (42%)	0/12 (0%)
Temporo-brainstem type	5/6 (83%)	135-340 (m224)	6-500/3 (m205/3)	35-81 (m65)	2/6 (33%)	1/6 (17%)
Brainstem type	0/7 (0%)	40-125 (m85)	1-1196/3 (m243/3)	51-730 (m204)	0/7 (0%)	2/7 (29%)

PSD : periodic synchronous discharge

m : mean

図 1. 単純ヘルペス脳炎 3 型の脳脊髄液圧. 説明本文参照 ($p<0.05$: Student's T-test).

治療および予後：治療内容は 3 型ともにほぼ同様であり，ara-A¹⁴⁾，acyclovir¹⁵⁾などの抗ウイルス薬とともに，脳圧降下薬，抗痙攣薬，合併感染に対する抗生物質を使用し，必要に応じて補助呼吸を施行した。T-BS 型の 1 例および BS 型の 3 例では当初，臨床的に HSE の確診を得られず抗ウイルス薬を使用しなかった。予後は死亡例が T 型で 2 例，T-BS 型で 1 例みられ，再発例が T 型で 3 例みられたのに比し，BS 型では死亡・再発例ともにまったく認められなかった（表 4）。抗ウイルス薬未使用例での自然軽快は T-BS 型の 1 例ではみられなかったのに比し，BS 型では 3 例中 2 例に自然軽快が認められた（表 4）。

IV. 考 察

上述の HSE の脳幹型 (BS 型) は，側頭葉における顕微鏡的病変の存在を否定するものではないが，側頭葉症候ならびに画像上の粗形態学的側頭葉病変が明確でないという点から，脳幹症候を主体とする一つの臨床病型とみなしうる。本研究では側頭葉と脳幹の両病変を有するものとして側頭葉脳幹型 (T-BS 型) についても検討したが，これは臨床的に側頭葉型 (T 型) と脳幹型の中間に位置するものではなく，むしろ側頭葉型とほとんど同一の特徴を有していた。したがって以下脳幹型の臨床的特徴について，側頭葉型と比較しつつ考察を加える。

側頭葉型では，従来の報告²⁾と同様に発病早期に頭痛，発熱が多かったが昏睡に至ることは少なかった。脳幹型では頭痛・発熱は半数にとどまるが，意識障害が高度で昏睡に至ったものが少なかった。このことは脳幹型 HSE では，HSE 自体よりは Wernicke 脳症等の急性

表 4. 単純ヘルペス脳炎 3 型の予後

	outcome		
	death	recurrence	spontaneous recovery
Temporal type	2/12 (17%)	3/12 (25%)	— —
Temporo-brainstem type	1/6 (17%)	0/6 (0%)	0/1 (0%)
Brainstem type	0/7 (0%)	0/7 (0%)	2/3 (66%)

代謝性脳症を想起させる可能性があることを示唆している。

脳幹型では、側頭葉型と比べて発病早期の GOT・G-PT 高値が少なく、このことは HSV 感染あるいはそれに対する全身的反応の広がりより狭いことを示唆するものと考えられる。脳脊髄液圧は古典的 HSE では、高値から正常まで幅広く認められるとされている¹⁶⁾。本研究の側頭葉型でも同様の成績を示したが、脳幹型では高値を示したものはなく平均 85 mmH₂O とむしろ低値を示した。低髄液圧の原因は不明であるが、低髄液圧が二次性硬膜下水腫を起こすことが知られており¹⁷⁾、脳幹型で硬膜下水腫が 7 例中 2 例にみられることが注目される。脳波における周期性同期性放電 (PSD) は HSE を示唆する所見とされており、一方 PSD の発生は大脳皮質の病変によることが示唆されている¹⁸⁾。本研究では、PSD は側頭葉型の 7 例にみられたのに対し脳幹型では 1 例もみられなかった。脳幹型では意識障害が高度なものが多いにもかかわらず、意識障害の相対的に軽い側頭葉型と比べて予後は良好であった。しかし無呼吸等の呼吸異常の頻度が高いことから、呼吸管理を含めた全身的ケアが予後を左右する上で重要と思われた。

以上から脳幹型 HSE の全体的傾向をまとめると、臨床的に発病早期に頭痛、発熱が少なく、病像完成期に高度の意識障害（昏睡）を呈し、髄液圧が高値をとらず、脳波上に PSD を呈さず、十分な治療、ケアを行えば予後が良好であるなどの特徴を有している。HSE の中にこのような一群があることは、本症の早期診断および治療にとって重要と思われる。

本研究に際し、以下の諸先生の協力を得たのでここに

謝辞を表す（敬称略）。河村満（川崎製鉄千葉病院：現千葉大学神経内科）、小宮山純（千葉労災病院：現横浜市立大学神経内科）、栗原和男（成田日赤病院：現千葉県救急医療センター）、鬼島正典（千葉県救急医療センター：現 JR 東京病院）、林 正高（市立甲府病院）、北野邦孝（松戸市立病院）。

本研究の一部は第 30 回日本神経学会総会（1989 年 5 月、水戸）において発表した。

SUMMARY

Thirty cases with serologically proven herpes simplex encephalitis (HSE) were investigated for three subdivisions of temporal lobe type, temporo-brainstem type and brainstem type, by clinical findings and brain CT scanings.

Seven cases were classified into brainstem type. Main neurological signs and symptoms of the brainstem type were as follows; respiratory abnormalities, i.e. apnea and ataxic breathing, extra-ocular muscle abnormalities, i. e. loss of oculo-cephalic reflex and spontaneous pendular nystagmus, and pupillary abnormalities, i. e. corectopia and loss of light reflex. The cases of brainstem type revealed clinical and laboratory characteristics compared with temporal and temporo-brainstem types as follows; headache and fever were not common, consciousness was disturbed severely and frequently, periodic synchronous discharge (PSD) was never seen, mean pressure of cerebrospinal fluid was markedly low (85 mm-H₂O) and subdural effusion was sometimes seen (in two cases), and the outcome of disease was relatively good.

It seemed important for early diagnosis and treatment of HSE to recognize above-mentioned

clinical divergence of the disease.

文 献

- 1) Smith MG, Lennette EH and Reames HR : Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. *Am J Pathol* 17 : 55-68, 1941.
- 2) Brownell B and Tomlinson AH : Virus diseases of the central nervous system. In : Greenfield's Neuropathology, 4th ed, Adams JH ed, Edward Arnold Ltd, London, p. 260, 1984.
- 3) Dayan AD, Goody W, Harrison MJG and Rudge P : Brain stem encephalitis caused by herpesvirus hominis. *Br Med J* 4 : 405-406, 1972.
- 4) Roman-Campos G & Toro G : Herpetic brainstem encephalitis. *Neurology* 30 : 981, 1980.
- 5) 伊藤 清, 山本あつ子, 松下正明, 内越敏之, 林皓三郎 : 失調性呼吸で死亡し, 脳幹に主病変のあった単純 herpes 髄膜脳炎. *脳神経* 32 : 571-578, 1980.
- 6) Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER and Harvey I : Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher; a clinical entity. *Brain* 105 : 481-495, 1982.
- 7) 林 秀明, 水野正浩 : 脳幹症状を主とした単純ヘルペス脳炎の1例. *神経内科* 20 : 186-189, 1984.
- 8) 北口哲雄, 鈴木 聡, 糸山泰人, 後藤幾生, 黒岩義五郎 : Herpetic brainstem encephalitis. *臨床神経* 25 : 196-201, 1985.
- 9) 大谷杉士, 青山友三, 倉田 毅, 甲野禮作, 佐藤 猛, 庄司絃史, 高須俊明, 塚越 廣, 萬年徹, 水谷裕迪 : Ara-A による単純ヘルペス脳炎治療の臨床試験成績. *感染症学雑誌* 56 : 799-823, 1982.
- 10) Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, Takei Y and Alford Jr CA : Herpes simplex virus encephalitis; laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145-829-836, 1982.
- 11) Kahlon J, Chatterjee S, Lakeman FD, Lee F, Nahmias AJ and Whitley RJ : Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 155 : 38-44, 1987.
- 12) 河村 満, 得丸幸夫, 伊藤直樹, 山田達夫, 平山恵造 : 単純ヘルペス脳炎における computed tomography scan (CT scan) 所見の経時的追跡. *臨床神経* 22 : 775-782, 1982.
- 13) 福武敏夫, 榊原隆次 : 単純ヘルペス脳幹脳炎に伴った硬膜下液貯留への対処. *神内治療* 8 : 473-475, 1991.
- 14) 平山恵造, 伊藤直樹, 河村 満, 山田達夫, 得丸幸夫, 旭 俊臣, 松山幸孝 : 単純ヘルペス脳炎の早期 arabinoside 剤治療. *脳神経* 34 : 873-880, 1982.
- 15) Skoldenberg B, Forsgren M, Alesting K, Bergstrom T, Burman L, Dahlgvist E, Forkman A, Fryden A, Lovgren K and Norlin K : Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis; randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2 : 707-711, 1984.
- 16) 亀井 聡, 高須俊明, 大谷杉士, 望月葉子 : 単純ヘルペス脳炎本邦例の髄液所見の分析. *臨床神経* 29 : 131-137, 1989.
- 17) Daveson H, Welch K and Segal MB : Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal Fluid. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 778, 1987.
- 18) 宇川義一, 作田 学 : CJD および SSPE とミオクロースス. *神経進歩* 28 : 743-751, 1984.