



2022年1月31日放送

「神経系感染症と自己免疫性脳炎の鑑別」

上尾中央総合病院 神経感染症センター長 亀井 聡

神経系感染症と自己免疫性脳炎

本日は、神経系感染症と自己免疫性脳炎の鑑別を概説させていただきます。

脳炎は、脳実質の炎症で、病因としては、ウイルス・細菌・真菌などの感染症、自己免疫性脳炎など多岐にわたります。脳炎の多くは、初期治療が患者の転帰に大きく影響する、緊急対応疾患です。

頻度ですが、我が国の脳炎全体の年間発症数は、約2200名で、約半数が病因未確定で最も多いです。病因が確定した脳炎では、ウイルス性が最も多く、ウイルス性脳炎の中では単純ヘルペス脳炎、以下HSVEと略します、が最も多く年間約400名発症しています。その他のウイルス脳炎として水痘帯状疱疹ウイルス、VZV脳炎も挙げられますが、頻度はウイルス脳炎全体の2.5%に留まります。さらに、ヒトヘルペス-6型ウイルスHHV6脳炎は造血幹細胞移植後の辺縁系脳炎として知られています。

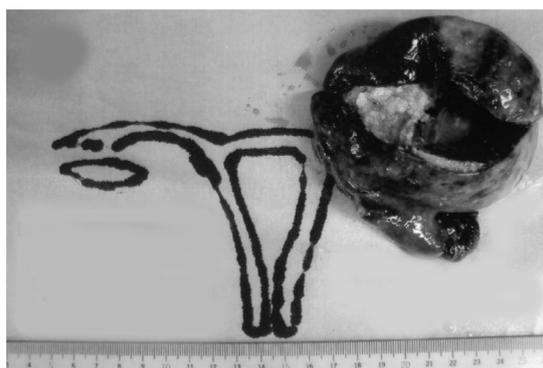
一方、自己免疫性脳炎は、神経細胞に対する自己抗体に関連して発症する、認知機能低下を特徴とする神経障害の総称です。つまり、単一疾患ではなく、複合的な疾患群です。自己免疫性脳炎の中で最も頻度が高いのが、N-methyl-D-Aspartate、NMDA受容体脳炎で、脳炎全体の4%を占めます。

脳炎の基本症状

脳炎の基本症状は発熱と脳症状で、髄膜刺激症状が加わると髄膜脳炎となります。脳症状として意識障害、精神症状、不随意運動、片麻痺、失調、痙攣、健忘、記憶障害などを認めます。脳炎では、発熱や意識障害の前に精神症状を呈する場合はHSVEや自己免疫性脳炎で知られています。

自己免疫性脳炎の代表的疾患であるNMDA受容体脳炎の典型的経過は、感冒症状の前駆に始まり、興奮・幻覚・妄想などの精神症状期を経て、さらに刺激に反応しない無反応期に至ります。無反応期とは、開眼していても一点を凝視し、自発運動がなく、カタトニアを呈し、この時期に中枢性低換気から人工呼吸器管理となることが多いです。そして、その後に、痙攣・不随意運動期、つまり痙攣や口舌ジスキネジア・ジストニア・ミオクローヌスなど多様な不随意運動を呈します。この時期を過ぎて、最後に緩徐回復期に至ります。NMDA受容体脳炎は成人では精神症状の初発が多いですが、小児ではジスキネジアや痙攣が多いです。NMDA受容体脳炎の併発腫瘍としては、18～

45歳の若年成人女性に限ると58%で卵巣奇形腫が高率に検出されます(図1)。NMDA受容体脳炎の次に多いのがleucine-rich glioma-inactivated protein1、LGI1脳炎です。本症は記憶障害と痙攣が高頻度にみられ、5-10%に胸腺腫を併発します。



検査手順

次に、検査手順(図2)ですが、気道・呼吸・循環の確保を第一におこないます。そして意識状態を評価し、血糖をチェックします。

ウイルス脳炎では、髄液検査は可能な限り実施し、一般所見のほか高感度PCRによるHSVやVZV DNAの検討も行います。頭部CTは病初期に異常を捉えることは困難で、MRIが行える場合にはMRIを優先します。また脳波は発症早期より高頻度に異常を検出でき、精神疾患との鑑別に有用です。

一方、自己免疫性脳炎では、併発腫瘍の検索も重要です。NMDA受容体脳炎本邦90例の検討では入院時髄液細胞数・蛋白濃度は正常から軽度の上昇です。また、脳波は9割で異常を認めますが、てんかん性発作波は3割と少ないです。MRIの異常は約3割であり、7割は正常です。また腫瘍併発は39%で、卵巣奇形腫が最も多いです。

代表的な脳炎の診断・HSVE

代表的な脳炎の診断を述べます。発熱および意識障害、精神症状、痙攣など脳症状を主訴に来院し、髄液所見から細胞数増多や蛋白濃度の高値を認めた場合、脳炎を強く疑います。ただし、髄液一般所見が軽度ないし正常の場合もあるので、髄液一般所見から脳炎を除外してはいけません。臨床経過、髄液所見、神経放射線所見などから、病因を推定し、治療を開始します。以下、代表的疾患の要点を述べます。

HSVE ですが、一般に急性発症します。成人では66%で精神症状が認められ、15%で発熱や意識障害の前に精神症状を呈します。症候では、人格変化、異常行動など側頭葉・辺縁系症状の発症が多く、運動麻痺は少ないです。髄液で、単核球優位の細胞数増多と蛋白上昇を呈します。脳波の特徴的所見として周期性一側てんかん型放電を約1/3の症例で、発症早期から認めます。頭部MRIは83~96%で側頭葉に異常を認めます。病因確定診断は、PCRによる髄液HSV DNA検出です。但し、最小検出感度の点から高感度PCRが推奨されています。

ヒトヘルペス-6型ウイルス HHV6 脳炎

次に、ヒトヘルペス-6型ウイルス HHV6 脳炎です。本症は小児および成人例もあります。即時記憶障害の出現頻度が極めて高いのが特徴です。従って、移植後の患者に即時記憶障害が出現した場合には、MRIによる検索をおこないます。治療しませんが急激に増悪し、中枢性低換気・昏睡となり、死亡や記憶障害などの後遺症を残します。頭部MRIで病巣が左右対称性の内側側頭葉に限局することが多いです。確定診断はPCRで髄液HHV-6 DNAの同定です。

自己免疫性脳炎・NMDA 受容体脳炎

自己免疫性脳炎について述べます。

まず、NMDA受容体脳炎です。本症の診断基準（文献2）として、本症を疑う「probable」の基準として、1つ目として3ヵ月以内の亜急性発症で進行性に経過する主要症候6項目が挙げられています。精神症状や認知機能障害、発語障害、けいれん、不随意運動や異常肢位、意識障害、および自律神経症状または中枢性低換気のうちの4項目以上が必要です。2つ目は検査として、脳波異常、髄液細胞増多または髄液オリゴクローナルバンド陽性の2項目のうち1つ以上となります。そして3つ目が他疾患の除外です。一方、本症では奇形腫の併発（図2）が知られており、奇形腫が認められた場合には、主要症候3つ以上で「probable」となります。なお、確定診断「definite」は主要症候の1つ以上と抗体の検出です。

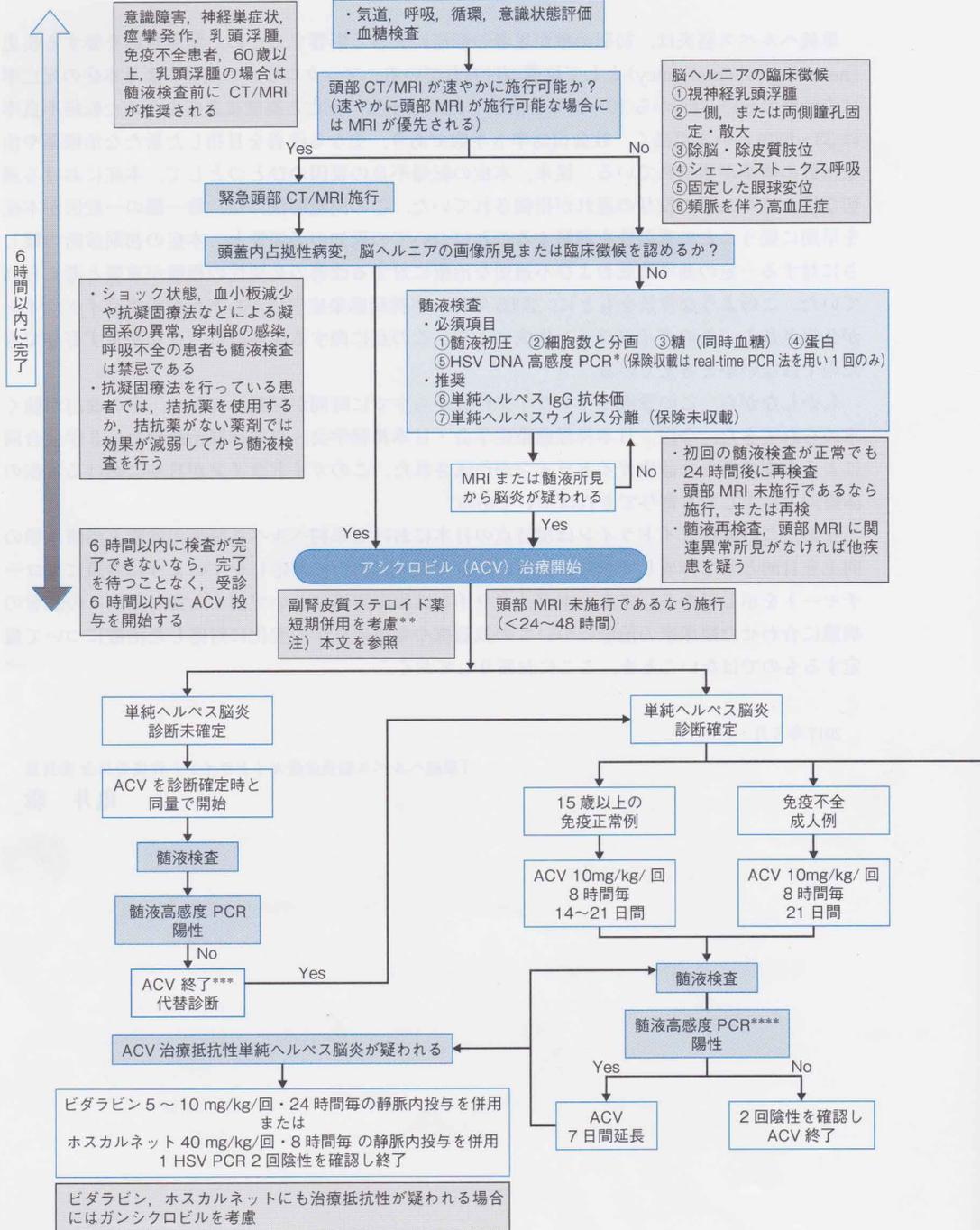
LGI-1 脳炎

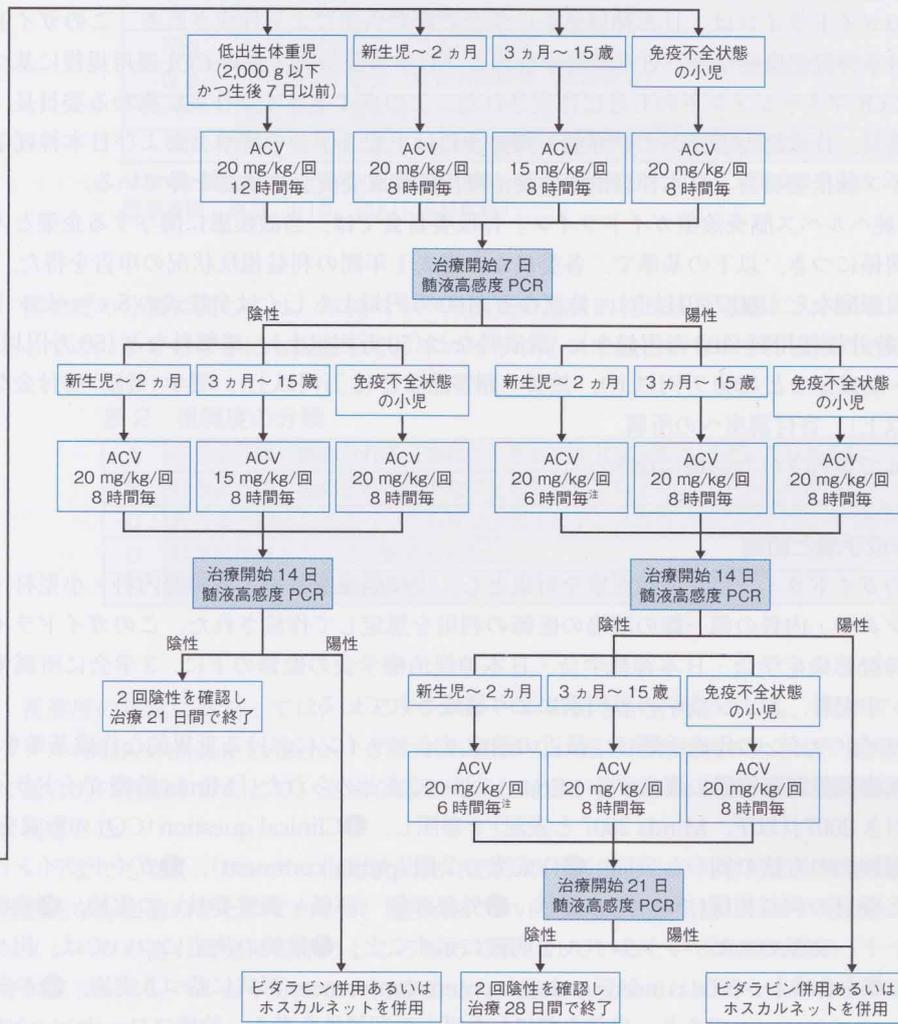
次にLGI-1脳炎です。この病気は、男性が65%とやや多く、平均発症年齢は60歳です。NMDA受容体脳炎が若年成人女性が多いのに対して、男性の高齢者に好発する脳炎です。本症は、記憶障害に加え、早期からさまざまな部分痙攣、特に顔面上腕に脳波で検出されない持続の短い痙攣、faciobrachial dystonic seizureを認めることが特徴です。初発では、痙攣が53%、記憶/異常行動が42%ですが、全経過では、痙攣90%、記憶障害97%と高率です。検査では、低Na血症を64%と高率に認め、MRIで辺縁系異常を73%で認めます。一方で、腫瘍を認めない例も90%と高率です。本症は、7割が予後良好ですが、死亡例も6%で見られます。

治療ですが、HSVEやVZV脳炎を疑ったら、入院6時間以内にアシクロビルの投与を開始します（図2）。HHV-6脳炎ではホスカルネットを用います。一方、自己免疫性脳炎では、第一段階としてステロイドのパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、またはその両方で治療を行います。しかし、治療反応性が乏しい場合には第二段階としてリツキシマブやシクロホスファミドの免疫療法を行います。

以上、感染性脳炎と自己免疫性脳炎の鑑別について概説させていただきました。お聞き頂いた方々の診療やお仕事の一助になれば幸いです。

臨床症状より脳炎が疑われた場合の検査・治療フローチャート





15歳未満ではACVの1回投与量は1,000mgを超えないこと
 ※6時間毎1日4回投与は適応外使用

* HSV PCR を初回髄液検査で行えなかった場合
 ①2回目でPCRを行う
 ②10～14日後の髄液HSV IgGを考慮する
 ** 薬剤選択や投与量の推奨はない
 *** 以下の場合にACV終了とする。
 ・脳炎・脳症の原因が単純ヘルペス以外であった場合（原因が帯状疱疹であった場合には続行可能である）
 ・「初回および初回から24～48時間後の2回にわたる髄液検査においてHSV DNA高感度PCRが陰性」かつ「頭部MRIで単純ヘルペス脳炎を疑う所見がない」場合
 ・「発症から72時間以上後の髄液検査においてHSV DNA高感度PCRが陰性」かつ「意識清明」かつ「頭部MRIで単純ヘルペス脳炎を疑う所見がない」かつ「髄液細胞数 $5/\mu\text{L}$ 以下」であった場合
 **** 髄液高感度PCRは7日毎に行う。2回連続陰性であることを確認し、ACV終了とする。

(図2)

図の説明

図 1. NMDA 受容体脳炎に併発した卵巣奇形腫の肉眼病理所見 (20 代女性・自験例)

図 2. 脳炎が疑われた場合の検査・治療のフローチャート

(文献 1 より引用)

引用文献

文献1. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017作成委員会（日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会監修. 作成委員長 亀井 聡）：南江堂，東京，2017，pp. 1-100.

文献 2. Graus F, et al; A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 ;15(4):391-404.