

## 急性網膜壊死を合併しアシクロビル抵抗性を示した単純ヘルペス脳炎

小倉 玄睦<sup>1)</sup> 深江 治郎<sup>1)</sup> 木村 聡<sup>1)</sup>  
 青木光希子<sup>2)</sup> 鍋島 一樹<sup>2)</sup> 坪井 義夫<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は55歳の男性。約3日の経過で発熱、意識障害、視力低下が出現した。神経学的に軽度の意識障害、両側の視力障害がみられ、頭部MRIのFLAIR像で高信号域が多発し、一部に造影剤による増強効果を認めた。脳生検の結果より単純ヘルペス2型脳炎および急性網膜壊死 (acute retinal necrosis; ARN) の合併と診断した。アシクロビルとステロイド併用療法を施行したが、意識障害および視力障害はさらに悪化した。抗ウイルス薬をホスカルネットに変更し、意識障害および視力の改善を認めた。ARNはヘルペス髄膜脳炎後に発症するが、本症例のようにARNを合併したヘルペス脳炎は稀であり、難治性の場合にはホスカルネットの投与を考慮する必要がある。(臨床神経 2017;57:230-233)

Key words：単純ヘルペス脳炎、急性網膜壊死、単純ヘルペスウイルス2型、脳生検、ホスカルネット

## はじめに

急性網膜壊死 (acute retinal necrosis; ARN) はヘルペス属ウイルスによる網膜炎で、視力の改善が不良な疾患である<sup>1)</sup>。ARNの診断は(1)一つあるいは複数の境界鮮明な網膜壊死巣が周辺部網膜に存在する、(2)抗ウイルス薬を使わなければ急速に進行する、(3)病巣は病巣中心から拡大する、(4)閉塞性網膜細動脈の存在、(5)硝子体または前房の顕著な炎症所見などの五つを満たす必要がある<sup>1)~3)</sup>。通常、ARNはウイルスの眼内局所感染で起こるが、ウイルス脳炎が治癒した後、遅発性に発症した報告も散見される。今回、われわれは単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus type 2; HSV-2) 脳炎とARNを同時に発症し、ホスカルネットの治療が有効であった症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：55歳、男性

主訴：発熱、視力障害

既往歴：高血圧、脂質異常症、一過性脳虚血発作。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年11月下旬より微熱を認め、その3日後に39°Cの発熱と両側の目の見えにくさを自覚し、症状が持続したため2日後に近医を受診した。頭部単純CTで異常は指摘されず、発熱の影響と考えられ帰宅した。発熱が持続し、視

力低下が進行したため精査目的で同日当科に入院した。

入院時現症：血圧108/52 mmHg、脈拍66回/分・整、体温38.5°C。一般身体所見に異常は認めなかった。

神経学的所見：意識はJCS I-2。矯正視力で右：0.1、左：0.2と低下しており、視野の評価は困難であった。それ以外の脳神経に異常はなかった。四肢に運動麻痺、感覚障害は認めず、協調運動は正常で四肢腱反射も亢進はなく、病的反射も陰性であった。

検査所見：血算・凝固系は異常なかった。膠原病関連の自己抗体はすべて陰性であった。HIV陰性であり、HSVおよび水痘・帯状ヘルペスウイルス (VZV) はIgGのみ高値であった。

脳脊髄液は、細胞数は32/μl (リンパ球91%、好中球7%、Aty-Lymp 2%) でリンパ球優位に上昇し、蛋白も53 mg/dl と軽度上昇がみられた。ミエリン塩基性蛋白が1,330 pg/ml (基準値：<102 pg/ml) と高値を示した。HSV-PCR陽性、細胞診Class IIIであった。

頭部MRIのFLAIR像では左前頭葉内側、両テント上の皮質から深部白質に高信号を示す病変が多発性にみられた (Fig. 1A, B)。ガドリニウム造影T<sub>1</sub>強調画像では病変の一部に増強効果を認めた (Fig. 1D)。

入院後経過：急性脳症を呈し、髄液HSV-PCRが陽性であることから単純ヘルペス脳炎と診断し、アシクロビルおよびステロイド併用療法を開始したが症状は改善しなかった。非特異的画像所見、髄液細胞診の結果と合わせて悪性腫瘍の可能性を考え、第12病日に左前頭葉より脳生検を施行した。病

\*Corresponding author: 福岡大学医学部神経内科学教室 [〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1]

<sup>1)</sup> 福岡大学医学部神経内科学教室

<sup>2)</sup> 福岡大学病院病理学部

(Received September 21, 2016; Accepted February 21, 2017; Published online in J-STAGE on April 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000959

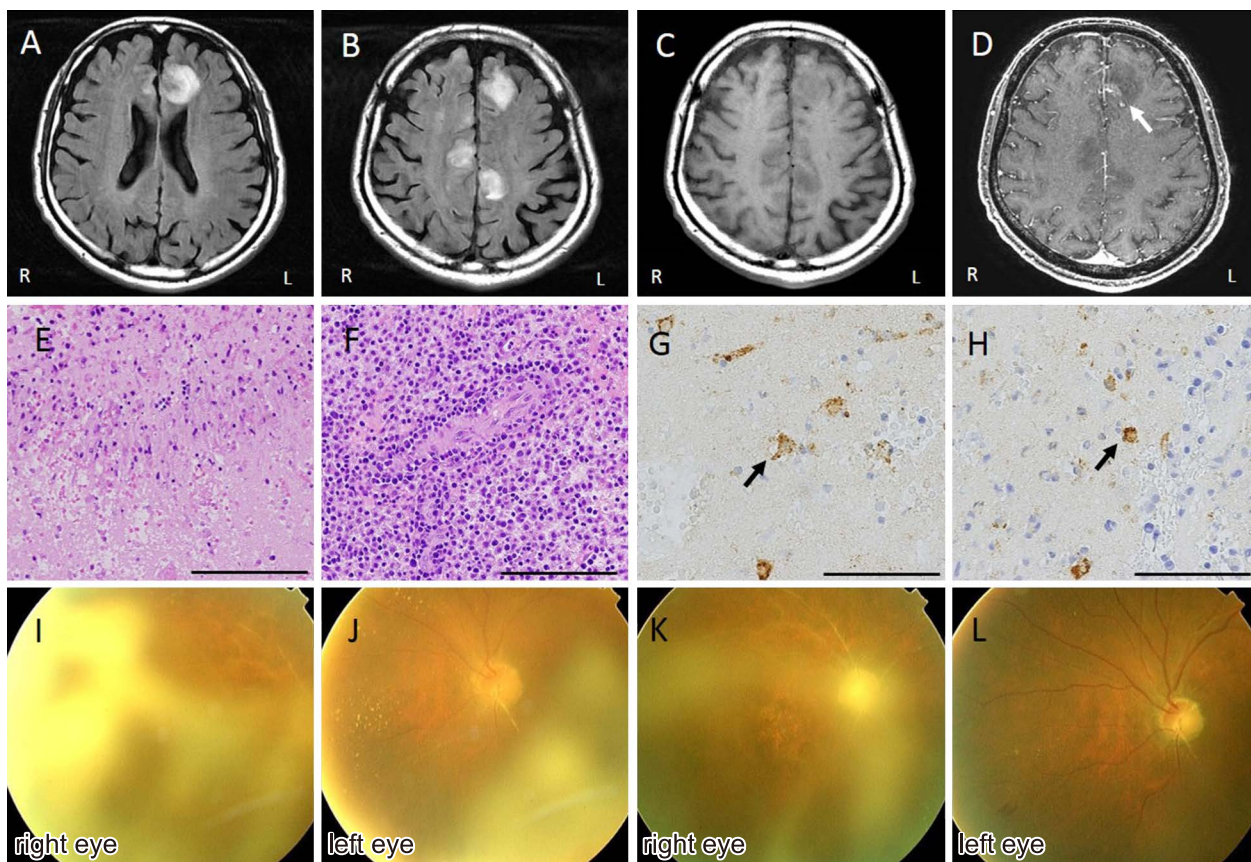


Fig. 1 Findings of MR images, pathology, and fundoscopic examination.

A and B: Axial MRI of the brain showed multiple high intense lesions in frontal lobe on FLAIR imaging. C and D: Axial MRI of the brain showed low intense lesions in frontal lobe on T<sub>1</sub> weighted imaging. Part of lesions was enhanced with gadolinium on T<sub>1</sub> weighted imaging (arrow in D). E and F: Hematoxylin-Eosin stain of specimen showed focal necrosis with lymphocytic infiltration (E) and perivascular cuffing (F), Bar = 100 μm. G and H: Immunostaining for anti-HSV-2 antibody showed that there were numerous HSV-positive neurons (arrow in G) and macrophages (arrow in H) in the cerebral cortex, Bar = 100 μm. I and J: Fundoscopic examination before foscarnet treatment. Severe vitreous opacity was seen in the both eye. K and L: Fundoscopic examination after foscarnet treatment. Vitreous opacity was improved after foscarnet treatment.

理組織では皮質に局所的な壊死を認め (Fig. 1E), その周囲および血管周囲にリンパ球の浸潤を認めた (Fig. 1F). 抗 HSV-2 抗体染色では HSV-2 陽性神経細胞 (Fig. 1G) と HSV 陽性マクロファージ (Fig. 1H) を散在性に認め、病理学的診断も単純ヘルペス脳炎と診断した. 治療継続にも関わらず、第 20 病日から視力は両眼とも光覚弁に低下した. 眼底検査では網膜炎および網膜血管炎を認め、硝子体および前房に炎症を認め ARN と診断した (Fig. 1I, J). ホスカルネット 2,400 mg/回, 1日3回投与に変更したところ徐々に意識障害は改善した. また、網膜炎に対してステロイドパルス療法を追加したところ網膜炎および硝子体の混濁の改善を認めた (Fig. 1K, L). さらにホスカルネットを3週間継続し、意識レベルは清明となり、左視力は指数弁まで改善した. 地固め療法としてバラシクロビル 3,000 mg/日の経口投与を4週間継続したところ再発はみられなかった.

## 考 察

ARNは1971年に袖山らにより初めて報告された網膜炎で、汎ぶどう膜炎とその炎症の沈静化の際に高率に網膜剥離を発症する予後不良な疾患である<sup>1)2)</sup>. ARNはVZV, HSVなどのヘルペス属ウイルスの感染によって起こることが多い<sup>2)</sup>. 通常、ARNは眼内の局所感染でおこるが、本症例のようにウイルス性脳炎または髄膜炎後にARNを発症する例も報告されている<sup>4)~9)</sup>. 脳炎とARNの発症時期は1カ月前後の時間差がみられることが多く (Table 1). その理由はウイルスが中枢神経より軸索を經由して網膜細胞に移動し再活性化することでARNを発症すると推定されている<sup>4)5)10)</sup>. 本症例のようにARNと単純ヘルペス脳炎を同時期に合併した症例は極めて稀で、再活性化したHSV-2が血行性に散布され、多発性の脳病変とARNを同時に発症した可能性が推察される.

ARNの治療法はアシクロビルの点滴投与が基本で副腎皮質ステロイドを加える場合もある<sup>2)</sup>. アシクロビルは点滴で

Table 1 Adult cases of acute retinal necrosis associated with herpes simplex encephalitis.

	Age	Sex	ARN	Interval of ARN onset from meningoencephalitis	Type of HSV	Therapy in acute phase			Therapy in chronic phase	Outcome of visual acuity	Ref
						Antivirus therapy	Steroid	Ope.			
1	34	F	R	NA	1	Acyclovir	Oral	-		Blindness	4
2	63	M	L	1 Mo	NA	Acyclovir	Pulse	-		Deteriorated	5
3	25	M	L	1 Mo	NA	Acyclovir	Oral	+	Acyclovir	Visual acuity: 0.1	6
4	49	M	L	24 Mo	1	Acyclovir	Oral	+	-	20/200 in Snellen chart	7
5	47	M	L	0.13 Mo	NA	Acyclovir	Oral	-	-	Light sence	8
6	60	F	Blt	0.75 Mo	NA	Ganciclovir Acyclovir Foscarnet	Pulse	-	Valacyclovir	Finger movement	9
7	55	M	Blt	Simultaneous	2	Acyclovir Ganciclovir Foscarnet	Pulse	-	Valacyclovir	Finger counting	Our Case

M: male, F: female, R: right, L: left, Blt: bilateral, Mo: month, ARN: acute retinal necrosis, HSV: herpes simplex virus, NA: not available, Ref: reference, ope.: operation (3: prophylactic barrier laser photocoagulation, 4: pars palna vitrectomy with lensectomy, endolaser, silicone oil tamponade).

10 mg/kg/回, 1日3回投与を5~10日間投与し, その後内服で400~800 mg/回, 1日5回投与を6週間継続する<sup>2)3)</sup>. アシクロビルの活性化にはウイルス誘導のチミジンキナーゼによるリン酸化が必須であり, 変異型チミジンキナーゼを持つHSVではアシクロビルに耐性を示す. 一方でホスカルネットはチミジンキナーゼによる活性化の必要がなく, ウイルスのDNAポリメラーゼに結合してウイルスのDNA合成を阻害する. 実際にアシクロビル抵抗性単純ヘルペス脳炎およびHSV-ARNにホスカルネットが有効であったとの報告がある<sup>1)5)</sup>. チミジンキナーゼ遺伝子の変異の精査でアシクロビル抵抗性の判断ができる可能性があるが臨床上実用化はされておらず, 臨床的にアシクロビル抵抗性単純ヘルペス脳炎やARNが疑われた場合にはホスカルネットの投与も考慮するべきと考える.

本報告の要旨は, 第201回日本神経学会九州地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

## 文 献

- 1) 袖山博健, 戸所大輔, 山田教弘. 急性網膜壊死における原因ウイルスと臨床経過. 臨床眼科 2014;68:947-952.
- 2) Flaxel CJ, Yeh S, Lauer AK. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc 2013;111:133-144.
- 3) Tam PM, Hooper CY, Lightman S. Antiviral selection in the management of acute retinal necrosis. Clin Ophthalmol 2010;4:11-20.
- 4) Tornerup NR, Fomsgaard A, Nielsen NV. HSV-1-induced acute retinal necrosis syndrome presenting with severe inflammatory orbitopathy, proptosis, and optic nerve involvement. Ophthalmology 2000;107:397-401.
- 5) Yamamoto S, Nakao T, Kajiyama K. Acute retinal necrosis following herpes simplex encephalitis. Arch Neurol 2007;64:283.
- 6) Kianersi F, Masjedi A, Ghanbari H. Acute retinal necrosis after herpetic encephalitis. Case Rep Ophthalmol 2010;1:85-89.
- 7) Kim C, Yoon YH. Unilateral acute retinal necrosis occurring 2 years after herpes simplex type 1 encephalitis. Ophthalmic Surg Lasers 2002;33:250-252.
- 8) Hirota K, Akimoto M, Katsura T. Bilateral acute retinal necrosis after herpetic meningitis. Clin Ophthalmol 2012;6:551-553.
- 9) Weissman HM, Biousse V, Schechter MC, et al. Bilateral central retinal artery occlusion associated with herpes simplex virus associated acute retinal necrosis and meningitis: case report and literature review. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2015;46:279-283.
- 10) Khurana RN, Charonis A, Samuel MA, Gupta A, Tawansy KA. Intravenous foscarnet in the management of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in acute retinal necrosis in children. Med Sci Monit 2005;11:75-78.

**Abstract****Acyclovir resistant acute herpes simplex encephalitis associated with acute retinal necrosis: A case report and review of the literature**

Haruchika Ogura, M.D.<sup>1</sup>, Jiro Fukae, M.D.<sup>1</sup>, Satoshi Kimura, M.D.<sup>1</sup>,  
Mikiko Aoki, M.D.<sup>2</sup>, Kazuki Nabeshima, M.D.<sup>2</sup> and Yoshio Tsuboi, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Neurology, Fukuoka University

<sup>2</sup>Department of Pathology, Fukuoka University

A 55-year-old man was admitted to our hospital for investigation of high fever, decreased consciousness and bilateral visual impairment. His cerebrospinal fluid analysis revealed pleocytosis of mononuclear cells and an increased protein concentration. FLAIR images revealed multiple high-intensity lesions in the frontal lobe, part of which was enhanced with gadolinium. Despite initiating treatment with acyclovir and corticosteroids, his consciousness and visual acuity deteriorated. Immunopathological examination of brain biopsies showed numerous herpes simplex virus type 2-positive neurons and macrophages, leading to a diagnosis of herpes simplex encephalitis (HSE). Fundoscopic examination revealed multiple foci of retinitis with vasculopathies, and inflammation in the anterior chamber and vitreous, indicating acute retinal necrosis (ARN). Foscarnet treatment was initiated in place of acyclovir and his consciousness improved, with a slight improvement in visual acuity. ARN is typically caused by a herpes virus infection limited to the eyeball, and rarely in combination with HSE. In such cases, there is a latency of approximately 2–4 weeks between ARN and the onset of encephalitis. Our case is unique in that HSE and ARN developed simultaneously, and it highlights that there may not always be a latency between the onsets of the two disorders. Finally, foscarnet should be considered in cases of HSE and ARN with acyclovir resistance.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:230-233)

**Key words:** herpes simplex encephalitis, acute retinal necrosis, herpes simplex virus type 2, brain biopsy, foscarnet

---