

中枢神経系感染症の診断と治療

第54回日本神経学会学術大会
教育講演ベーシック

日本大学医学部 内科学系神経内科学分野
森田 昭彦

2013年5月29日 東京

はじめに

● 本邦における髄膜炎、脳炎の病因 (1989-1991)



病因不明のもの多くは、感冒前駆後に単核球優位の軽度の髄液細胞増多を呈し、短期間に対症療法のみで自然軽快することから、その大部分がウイルス性である可能性が高いと考えられている。

中枢神経系感染症の診断 神経学的診断と病因確定診断に分けられる

- 神経学的診断:
病歴、神経診察、髄液所見、画像所見から病因を推定。
(髄膜炎の古典的三徴「発熱・項部硬直・意識障害」が全てそろうのは髄膜炎患者全体の2/3以下。しかし、95%の髄膜炎患者に2つ以上の徴候を認める。)
- 病因確定診断:
生物学的検査(塗抹・培養による病原体の分離、PCRによる病原体遺伝子の検出)や血清学的検査(髄液や血清の有意な抗体価上昇、特異的IgMの検出)から病因を確定。
- ✓ 病因確定診断のために行われる検査の多くが、結果を得るまでに時間を要するため、実際には、神経学的診断から病因を推定し、病因確定診断を待たずに初期治療を開始し、病因確定診断が得られた時点で治療の再検討を適宜行うというプロセスをとらざるをえない。

細菌性髄膜炎(BM)

欧州のBMガイドライン(2008)では、病院到着から3時間以内の治療開始を推奨。

- 頭部CTを速やかに施行できる施設で、臨床所見として、中枢神経症状を認めない、脳ヘルニア徴候を認めない場合には、頭部CTで頭蓋内占拠性病変や脳ヘルニア所見がないことを確認した上で、髄液検査を行うことを推奨。

脳ヘルニアを示唆する徴候を認める場合は、髄液検査を施行せず、ただちに抗菌薬を開始。



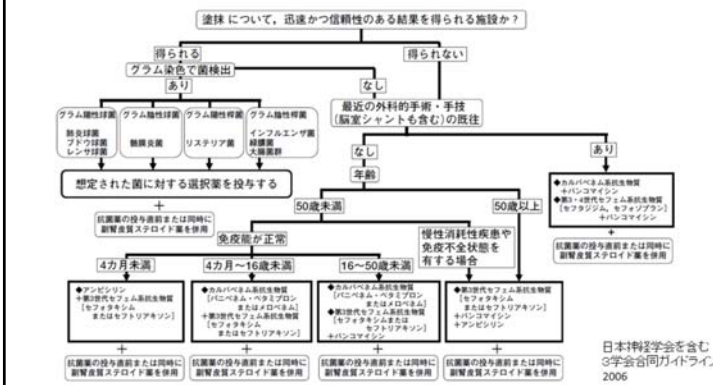
細菌性髄膜炎 (BM)

● BMの初期治療の考え方のポイント

- 各年齢ごとに主要起炎菌が異なること。
 新生児 (<4か月) では、大腸菌やB群連鎖球菌の頻度が高い。
 4か月以降では、インフルエンザ菌と肺炎球菌の頻度が高い。
- 患者背景 (慢性消耗性疾患や免疫不全状態、外科的手術や手技の既往) により、想定すべき起炎菌が異なること。
 生後4か月未満の新生児や50歳以上の高齢者、慢性消耗性疾患や免疫不全患者では、リステリア菌を念頭におく必要がある。
- 抗菌薬に対する耐性菌の頻度が、国ごとに異なること。
 本邦では、インフルエンザ菌ではBLNARが、肺炎球菌ではPRSPが増加しているため、耐性菌を考慮した抗菌薬の選択が必要。

細菌性髄膜炎 (BM)

● 本邦のBMガイドラインにおける初期治療の標準的選択



単純ヘルペス脳炎 (HSE)

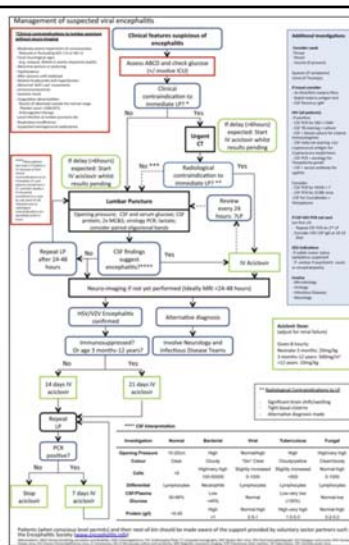


Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines

T. Solomon^{1,2,3,4}, B.D. Michael^{5,6,7,8}, P.E. Smith^{1,2,3}, F. Sanderson^{4,5}, N.W.S. Davies^{9,10}, I.J. Hart^{11,12}, M. Holland^{13,14}, A. Easton¹⁵, C. Buckley^{1,4}, R. Kneen¹⁶, N.J. Beeching¹⁷, On behalf of the National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Group

英国の成人のウイルス性脳炎の診療ガイドライン2012のポイント
 →比較的高頻度に見られ、著効する治療薬 (=アシクロビル) があるHSEをいかに見逃さないか。

神経学的診断が「ウイルス性脳炎」
 →初期対応は「HSE」に準拠



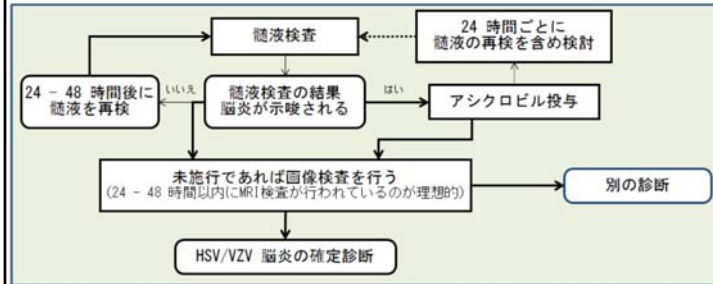
単純ヘルペス脳炎 (HSE)



- 英国診療ガイドライン
 フローチャート前半部分
- ✓ 特に急性脳炎を疑う状況では、頭部CT撮影後の髄液検査を考慮すべきである。
 - ✓ 症候もしくは画像検査の結果から、脳ヘルニアや頭蓋内占拠性病変が認められる場合、腰椎穿刺を行うことは禁忌となる。
 - ✓ 髄液検査は、可能な限り、治療開始前に施行することが望ましい。
 - ✓ 「CTで禁忌あり」の場合は、その時点で、アシクロビルを開始。

緊急CTと髄液検査の結果が得られるまでに6時間以上かかる場合は、結果を待たずにアシクロビルを開始

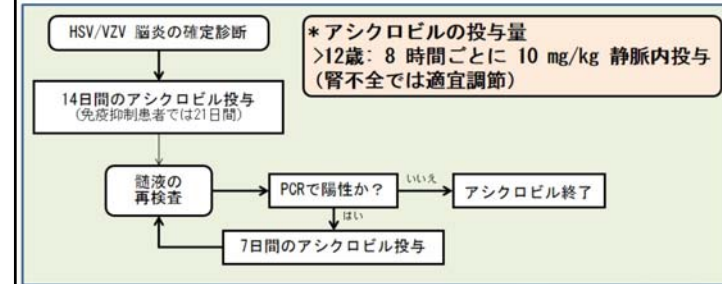
単純ヘルペス脳炎 (HSE)



英国診療ガイドラインフローチャート後半部分(1)

- ✓ 髄液検査の結果から脳炎が示唆されるときは、ただちにアシクロビルを開始。
- ✓ 髄液検査の結果が脳炎を示唆しない場合も、脳炎を疑わせる臨床症状が遷延している場合は、髄液の再検査をすることが重要。
- ✓ 別の診断に至らない場合は、アシクロビルを継続。

単純ヘルペス脳炎 (HSE)



英国診療ガイドラインフローチャート後半部分(2)

- ✓ 髄液検査の結果から脳炎が示唆されるとき、14日間アシクロビル投与を継続し、髄液の再検査でPCRによるHSVの陰性を確認した上でアシクロビルを終了。
- ✓ 髄液の再検査でPCRが陽性であった場合は、さらにアシクロビルを7日間投与し、PCRで髄液のHSVの陰性を確認。

急性脳炎の原因ウイルス

単純ヘルペスウイルス1型以外の急性脳炎の原因ウイルス。

- Herpes viruses-2: Mollaret's meningitis (再発性髄膜炎)の原因。免疫抑制患者の髄膜炎や脊髄炎、神経根炎 (Elsberg症候群)の原因。
- varicella zoster virus: 感染後小脳炎や急性脳炎の原因。血管障害の合併。
- Epstein-Barr virus: 免疫抑制患者で脳炎。
- Cytomegalovirus: 免疫抑制患者で、脳炎や網膜炎、神経根炎。脳室炎も合併。ときに髄液で多形核球優位の細胞増多と髄液糖の低下。
- Human herpes virus 6 & 7: 免疫抑制患者で脳炎の原因。

これらのヘルペスウイルス属は、辺縁系脳炎の原因となる。

- Enterovirus 70: 急性出血性結膜炎。中枢神経障害の原因。
- Enterovirus 71: 手足口病。無菌性髄膜炎や脳幹脳炎、脊髄炎の原因。
- Poliovirus: 脊髄炎。
- Coxsackieviruses, Echoviruses, Parechovirus: 無菌性髄膜炎の原因。
- Measles virus: 急性感染後脳炎や亜急性脳炎、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)の原因。
- Mumps virus: 耳下腺炎や精巣上体炎、肺炎を、髄膜炎の前後に合併することあり。

急性脳炎の原因ウイルス

* 地域が限定されるもの

- Japanese encephalitis virus: アジア。コガタアカイカガが媒介。不顕性感染の方が多く、発病は主に高齢者。大脳皮質、視床、黒質などに好発。弛緩性麻痺とパーキンソンニズム。
- West Nile virus: 北米や南欧、アフリカ、中東、西アジア、中央アジアにみられる。
- Dengue viruses: 東南アジア、南アジア、中南米、カリブ海諸国。蚊が媒介。熱、関節痛、皮疹、出血を伴う。ときに中枢神経障害。

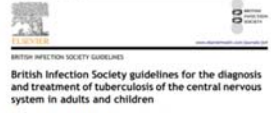
ウエストナイルウイルス、セントリス脳炎ウイルス、マレー渓谷脳炎ウイルス、クンジンウイルス (日本脳炎血清型群)のほか、デングウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルスによる感染症では、日本脳炎ウイルスの抗体価が交叉反応で上昇。

- Western, Eastern and Venezuelan equine encephalitis viruses: アメリカ。ウマとヒトにみられる脳炎。蚊が媒介。西部・東部・ベネズエラ馬脳炎ともに不顕性感染あり。発症すると、東部馬脳炎が最も重篤化。
- Tick-borne encephalitis virus: 中部ヨーロッパ脳炎、ロシア春夏脳炎。東欧。ダニ咬傷。上肢の弛緩性麻痺。1993年に、北海道で患者発生報告。(酪農家1名)
- Rabies: イヌやネコ、コウモリが媒介。神経細胞内にNegri body。狂犬病ではウイルスが末梢神経を介して辺縁系に到達。(cf. HSEではウイルスが嗅神経・三叉神経節を介して辺縁系に到達)

結核性髄膜炎 (TbM)

- 先進国における、TbMの死亡率: 14 - 28 %
Berenguer J 1992, Sutlas 2003
 - 先進国における、TbMの後遺症率: 20 - 30%
Rock 2008
 - 入院から抗結核薬が開始されるまでに、
3日以上要した場合に、有意に転帰不良。
Verdon 1996
 - 多変量解析による、TbM 105 例の予後因子の検討で、
「初診時の意識が清明で局所神経徴候がないこと」と
「**医師の判断の遅れ**」が有意な因子として検出。
Shue 2009
- ✓ TbMを疑った場合には、直ちに抗結核療法を開始することが重要

結核性髄膜炎 (TbM)

- 
- TbM の診療ガイドライン
英国感染症学会2009 (要約)
1. TbM は medical emergency であり、治療の遅れが死亡と強く関連するため、TbM を疑った場合は、全例に直ちに抗結核療法を開始するべきである。細菌学的・分子生物学的診断による確認を待ってはいけない。
 2. 結核感染症が疑われる全ての患者に対してHIV感染の検査をするべきである。
 3. TbM の診断は髄液検査によりなされる。髄液でリンパ球優位の細胞増多や蛋白上昇、髄液糖/血糖<0.5を認めた場合は、TbM を強く疑う。
 4. 画像診断は脳や脊髄の結核腫を検出するのに有用であるが、放射線所見は診断を確定するものではない。可能な限り組織病理や細菌培養による診断を試みるべきであり、肺や胃液、リンパ節、肝臓、骨髄などの神経系以外の組織検査も試みるべきである。
 5. どのような中枢神経系結核感染症においても、最初の2か月間はINH、RFP、PZA、EBの4剤で治療し、その後少なくとも10か月間はINHとRFPの2剤で治療されるべきである。また、重症度にかかわらず、HIV非感染者は全例で副腎皮質ステロイド薬を併用するべきである。

真菌性髄膜炎 (FM)

● 深在性真菌症の診断

		クリプトコッカス症	カンジダ症	アスペルギルス症	接合菌症
確定診断法	鏡検	◎	×	×	×
	培養	○	○~◎	△~○	×
病理組織学的検査	病理解剖学的検査	◎	○~◎	○	○~◎
		(菌種の同定は困難)			
血清学的検査	特異抗原検出	○~◎	○	○	—
	(1-3)β-D-グルカン測定	×	◎	△	×
クリプトコッカス症や接合菌症を除く多くの真菌で上昇。					

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007

真菌性髄膜炎 (FM)

● クリプトコッカス髄膜炎

- 「非HIV感染かつ臓器移植患者以外」の導入療法には、アムホテリシンB (AMPH-B) とフルシトシン (5-FC) の併用を4週間。
- 神経症状消失と培養陰性を確認した上で、維持療法には、フルコナゾール (FLCZ) を8週間。
- HIV感染患者では、抗真菌薬治療開始後の2-10週間後に、抗HIV多剤併用療法 (HAART療法) を併用。
- 脳クリプトコッカマでは、重篤な圧迫所見を呈する場合や治療開始4週間後も縮小を認めない場合に切除術を検討。
- 水頭症に対してはシャント術を行う。

オセアニアや北米など限局した地域に分布する *Cryptococcus gattii* は中枢神経系により親和性が高く、重篤な神経症状を伴った中枢神経系感染症をおこし、予後不良。
 > 特に、北米への渡航歴がないにもかかわらず、本邦で、病原性の強い遺伝子型の *C. gattii* による、脳クリプトコッカマを呈した1例が報告されており要注意。 Okamoto 2010

真菌性髄膜炎 (FM)

- 中枢神経系カンジダ症
 - アムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) の単独投与、または、L-AMBと5-FCの併用を数週間。
 - 治療が奏効したら、症状や髄液、放射線学的所見が改善するまで、FLCZを継続。
 - 感染している脳室内留置物があれば除去することを推奨。
- 中枢神経系アスペルギルス症
 - 血管親和性が高い。
 - 治療薬は、ポリコナゾール (VRCZ)。

真菌性髄膜炎 (FM)

- クリプトコッカス髄膜炎は健常者にも発症することがある。
- 脳膿瘍は、*Candida*や*Aspergillus*に、脳梗塞の合併は、*Aspergillus*や*Zygomycetes (Mucor*など)に多い。

Genus	Incidence	Predislection for CNS	Setting	Clinicopathological manifestations of CNS disease		
				Meningitis	Abscess	Infarct
<i>Cryptococcus</i>	Common	++++	HIV infection Steroid use Normal host†	++++	+	+
<i>Candida</i>	Common	+	Neurosurgery Neutropenia Systemic candidiasis IV drug use	+++	++	+
<i>Aspergillus</i>	Occasional	++	Neutropenia Invasive sinusitis HIV infection IV drug abuse	+	+++	++++
<i>Zygomycetes*</i>	Occasional	++	Diabetes Neutropenia	+	+	++++

Key: +++, very common; +/-, very rare.

Perfect 2000, Mattiuzzi 2005

- FMの脳血管障害は、血管炎を基盤としたTbMと異なり、真菌が血管親和性を有し、血管に浸潤し結果により起きる。菌浸潤のために動脈は極めて脆弱化。

おわりに

- 中枢神経系感染症について、急性の経過を呈する細菌性髄膜炎 (BM)と単純ヘルペス脳炎 (HSE)、亜急性の経過を呈する結核性髄膜炎 (TbM)と真菌性髄膜炎 (FM)について述べた。
- しかし、実地臨床においては、治療開始時に病因が確定していることはほとんどない。
このため、病歴と臨床症状、髄液検査の結果から複数の病因が推定される場合は、複数の推定される病原体に対して、empiricに初期治療を開始せざるを得ない。
- 特に、BMやHSE、TbMが推定される場合は、治療の遅れが転帰不良の要因となるため、これらが否定できない場合は、躊躇無く治療を開始することが重要である。