

症例報告

髄液オレキシン低値をともない過眠症を合併した単純ヘルペス脳炎の1例

向野 晃弘^{1)2)*} 木下 郁夫¹⁾ 福島 直美¹⁾
大坪まゆみ³⁾ 神林 崇⁴⁾

要旨：症例は60歳女性である。2011年11月上旬から38°Cの発熱、異常言動で入院した。混迷状態で、脳脊髄液細胞数は55/μl（単核球）と上昇していた。頭部MRIは右側頭葉内側から前頭葉底部、島、左視床、右小脳半球などにFLAIR高信号域をみとめた。経過中に髄液抗単純ヘルペスウイルスIgM（immunoglobulin M）抗体値は2.90と陽性で、単純ヘルペス脳炎（herpes simplex encephalitis; HSE）と診断した。アシクロビルとステロイドパルスを開始し、症状はすみやかに改善したが、髄液オレキシン低値をともなった過眠が顕在化した。HSEでは意識障害が前景に立ち、早期の正確な所見の把握が困難になるが、病巣の広がりによりまれな合併症の存在にも留意する必要がある。

（臨床神経 2014;54:207-211）

Key words：単純ヘルペス脳炎、過眠、髄液オレキシン

はじめに

単純ヘルペス脳炎（herpes simplex encephalitis; HSE）は意識障害、精神症状、全身性けいれんなどを主症状とし、側頭葉内側部や前頭葉下面の皮質に初発することが多いとされている。初期には意識障害が前景となることが多く、記憶障害などが後遺症として残ることが多い。今回、われわれはHSEで、右側頭葉内側や前頭葉底部だけでなく、視床、視床下部、小脳に広範な病変を呈し、病初期に過眠を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：60歳女性

主訴：異常行動、発熱

既往歴：40歳に背部脂肪腫摘出術を受け、47歳より高血圧症、高脂血症で加療中である。

家族歴：父、母、祖父母（父方）が高血圧症、兄が脳梗塞、高血圧症。

生活歴：喫煙・飲酒なし。

現病歴：2011年11月上旬より頭重感があり、5日後の朝より37.8°Cの発熱、嘔吐が出現し、近医を受診した。7日後より普段は早口な方なのにしゃべり方がゆっくりになり、

話が途中で頓挫するようになった。また、突然笑い出したりするようになり普段と様子が違うため、同日当院救急外来を受診し入院した。

入院時現症：一般内科学的所見では、身長162 cm、体重50.9 kg、血圧143/97 mmHg、脈拍120回/分・整で、体温39.4°Cと発熱がみられた。胸腹部や皮膚に異常所見はみとめなかった。

神経学的所見：開眼しており、自分の名前、生年月日、場所などは正答し、会話は成立するが、発語は少なかった。安静指示は守れず、徘徊したり、絶えず点滴チューブを引っ張り抜針しようとするような異常行動をみとめた。髄膜刺激徴候はなかった。脳神経、運動系、感覚系、協調運動は正常であった。腱反射は下肢で減弱～消失していたが、病的反射は陰性であった。不随意運動はみとめなかった。異常発汗や頻尿などの自律神経症状はみとめなかった。

入院時検査所見：WBC 9,200/μl、好中球81.8%と軽度の炎症反応上昇と白血球の左方移動はあったが、CRPは0.03 mg/dlと正常範囲内であった。肝機能、腎機能に異常をみとめなかった。来院時血糖値は187 mg/dlと上昇し、HbA1c (JDS)は5.6%であった。甲状腺機能はFT4 1.11 ng/dl、FT3 2.18 pg/ml、TSH 0.41 μIU/mlと正常範囲内、抗サイログロブリン抗体12.0 IU/ml、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体2.0 IU/mlといずれも陰性であった。血中アンモニアも34 μmol/lと正常範囲内であった。抗核抗体は40倍未満で抗SS-A抗体、抗SS-B

*Corresponding author: 長崎大学病院第一内科神経内科〔〒852-8501 長崎県長崎市坂本1丁目7番1号〕

¹⁾ 日本赤十字社長崎原爆病院神経内科

²⁾ 現 長崎大学病院第一内科神経内科

³⁾ 日本赤十字社長崎原爆病院放射線科

⁴⁾ 秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野

（受付日：2013年4月20日）

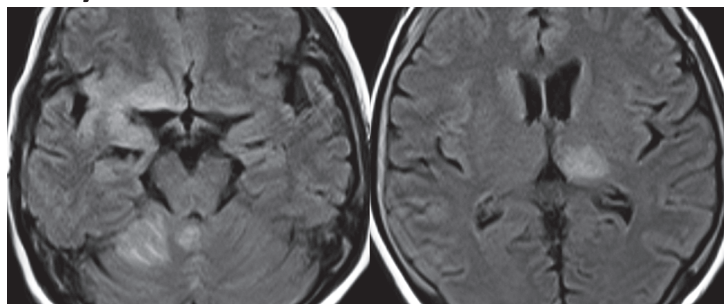
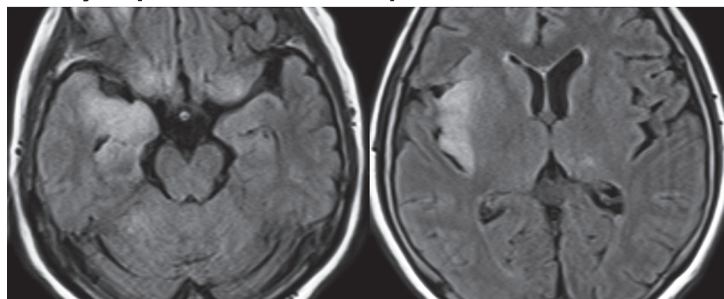
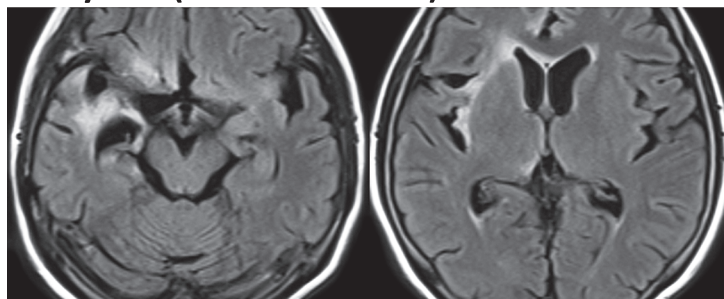
Day 0 (On admission)**Day 7 (After admission)****Day 109 (After admission)**

Fig. 1 Brain MRI.

Upper figures: MRI of the brain obtained at admission (before treatment) at the level of the pons and thalamus. The fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 89 ms) shows high signal intensity in the medial temporal lobe, inferior surface of the frontal cortex, right cerebellar vermis, and left thalamus. Middle figures: MRI of the brain obtained on day 7 (after the start of treatment). While the lesions in the medial temporal lobe and inferior surface of the frontal cortex show an increase of the signal intensity and extension to opposite side, those in the right cerebellar vermis and left thalamus have improved. Lower figures: MRI of the brain obtained on day 109 (after the start of treatment). The lesions in the medial temporal lobe and inferior surface of the frontal cortex have shrunk in size. MRI: magnetic resonance imaging.

抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA はいずれも陰性であった。可溶性 IL-2 受容体は 171 U/ml と正常範囲内であった。ムンプスウイルス, 麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, 日本脳炎ウイルス血清 IgM (immunoglobulin M), IgG (immunoglobulin G) はすべて陰性であった。血清抗単純ヘルペスウイルス (以下, EIA) IgM 0.88 と弱陽性で, IgG は 2.0 未満と陰性であった。インフルエンザ迅速抗原検査は陰性であった。脳脊髄液検査では, 細胞数 55/μl (すべて単核球), 蛋白 51 mg/dl と上昇し, 糖は 106 mg/dl (同時期血糖 176 mg/dl) と正常範囲内であった。髄液中の MBP は 865 pg/ml, IgG は 6.4 mg/dl と上昇していた。

また, 培養検査は陰性で, 細胞診は class I であった。髄液 HSV IgG 0.20 未満, IgM 0.48 といずれも陰性であった。マルチプレックス PCR 法も陰性であった。頭部 MRI 拡散強調画像では右側頭葉内側から前頭葉底部, 島に明瞭な異常信号がみられ, その他, 左視床や右小脳半球, 右小脳橋角部, 小脳虫部などにも淡い異常信号域をみとめた。また, 右側頭葉内側や前頭窩の病変部では ADC 値は低下していたが, その他の部位では ADC 値は上昇していた。これらのすべての病変部は T₂ 強調画像や FLAIR では高信号を呈し, 淡い造影効果がみられた (Fig. 1)。また, 脳波では右大脳半球に PLEDs

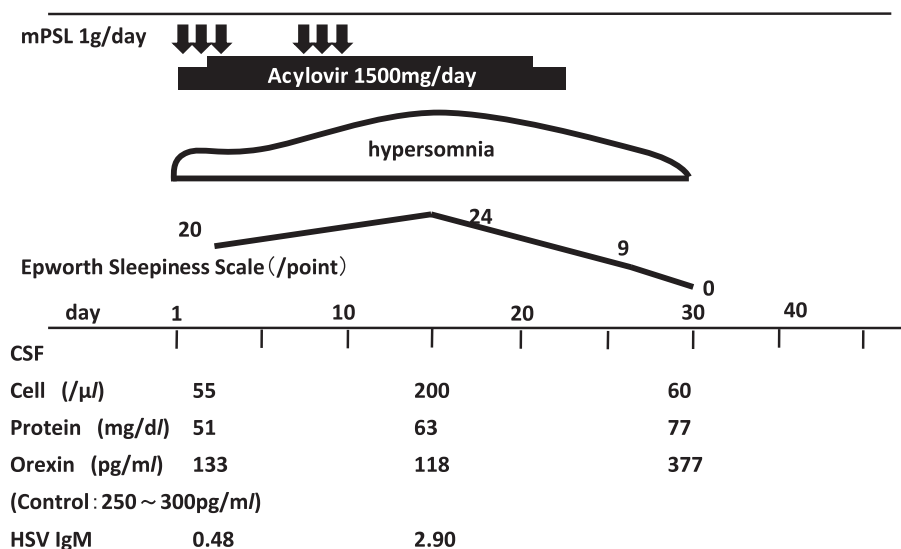


Fig. 2 Clinical course and laboratory findings.

She was started on treatment with acyclovir and steroid pulse therapy, which was followed by rapid clinical improvement. After recovering from the stupor, she exhibited the hypersomnia with low orexin level in the CSF. Epworth sleepiness scale elevated max 24 points on day 16. The hypersomnia and the orexin levels in the CSF were improved by day 29. mPSL: methylprednisolone. CSF: cerebrospinal fluid. HSV: Herpes simplex virus.

をみとめた。

入院後経過 (Fig. 2): 画像上, HSE としては非特異的な病変分布であったが, 病歴, 画像所見から HSE の可能性もありうると考え, アシクロビル 1,000 mg/日 で治療開始し, 翌日より 1,500 mg/日 とし, メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 点滴静注, 3 日間 2 クール (パルス日以外はステロイド投与はなし) を施行した。第 1 病日の髄液 HSV IgM, IgG は前述のように共に陰性であったが, 第 17 病日には IgM 2.90, IgG 5.29 と上昇していた。同日の血清 HSV 抗体価も IgM 5.13, IgG 45.1 上昇しており, 補足 EIA 比值 (血清 / 髄液 IgM 抗体比) は 1.76 と 20 未満であることから髄腔内抗体産生が示唆され, HSE と診断した。しかし, 髄液 HSV PCR は第 1 病日, 第 17 病日ともに陰性であった。また, 第 1 病日にみられていた右側頭葉内側から島, 前頭葉下部の FLAIR 高信号域は第 7 病日には拡大, 明瞭化し, 対側の前頭葉底部にも広がった。左視床には微小出血が出現した。一方, 右小脳や左視床の病変は著明に縮小していた (Fig. 1)。発熱, 異常行動は徐々に改善傾向となり, 第 22 病日にアシクロビルを終了した。入院後, 上記のように脳炎による症状は改善してきたが, 日中ほとんど眠っていることが多くなっていることに気づかれた。Epworth sleepiness scale は入院当日 20 点で第 16 病日頃では 24 点とピークとなり, 食事の時間を除いては, ほとんど一日中眠るようになった。しかし, 眠気は自然と徐々に改善し, 第 30 病日頃には眠気はほとんどなくなった。髄液中のオレキシン値 (正常値: 250 ~ 300 pg/ml) は入院当日が 133 pg/ml と低下, 第 16 病日には 118 pg/ml とさらに低下していたが, 第 29 病日には 377 pg/ml と正常化しており, 過眠の程度と

の相関がみられた。その後は明らかな精神症状もなく, 第 40 病日自宅退院した。

考 察

HSE は側頭葉内側部や前頭葉下面の皮質に初発することが多いとされているが, 本例では視床や視床下部, 小脳にも病変をみとめたことも特徴であった。Kapur らは, HSE 患者 10 名に解剖学的な MRI study をおこなった結果, 視床は 50% 障害されうるが, 小脳は決して障害されない¹⁾と述べている。しかし, Hassan らは 19 歳 HSE 女性に後部小脳に出血性変化をみとめ, カタトニアを呈したという報告²⁾をしている。ただし本例では右側頭葉内側部や前頭葉底部の病変と左視床, 小脳の病変には ADC 値に違いがみられ, 後者の異常信号はすみやかに改善した。以上より左視床・小脳の病変は主病巣とことなる HSV 感染以外の別の発生機序 (浮腫?) が働いている可能性があるがそれ以上は明確にはならなかった。

本症例は経過中に過眠を合併し, 髄液オレキシン値の低下をみとめた。オレキシンは視床下部外側野に存在する神経細胞が産生する神経ペプチドで, 食欲にかかわるほか, 睡眠や覚醒を制御することが知られている。Nishino³⁾ らは視床下部病変により過眠症をおこした 8 症例中 7 例において, 髄液中のオレキシンが低値であることを報告し, オレキシンを産生する神経細胞が障害されることで二次性の過眠症をきたすと考察している。髄液中のオレキシン低値をともなった二次性の過眠症をおこす疾患は脳腫瘍, 遺伝性疾患 (Prader-Willi 症候群, 筋緊張性ジストロフィー, autosomal dominant

cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy), 頭部外傷, 脱髄疾患(多発性硬化症, 急性散在性脳脊髄炎, 視神経脊髄炎⁴⁾⁵⁾), 傍腫瘍症候群⁶⁾, 脳症(橋本脳症, Wernicke 脳症), 脳炎(Rasmussen 脳炎⁷⁾, 辺縁系脳炎⁸⁾)などで報告がある。傍腫瘍症候群について, Overeem らは症候性ナルコレプシーを呈した抗 Ma-2 抗体陽性脳炎患者 4 名すべてが髄液オレキシン低値をともなっていた一方で, 症候性ナルコレプシーを呈さなかった 2 名では髄液オレキシン値は正常であったことから, オレキシンを産生する細胞に対して選択的に免疫介在性の機序による障害が示唆されると報告している⁶⁾。HSE では両側視床下部病変により過眠を呈し, 髄液オレキシン値が正常値下限であった 1 例⁹⁾の学会報告のみで, 論文報告は検索しえなかった。本例では過眠の改善とともに, 髄液中のオレキシン値も低下, 正常化したことも特徴的である。過眠の病巣は両側視床下部と考えられるため, 頭部 MRI において視床下部病変の炎症や浮腫の悪化, 改善が同部位のオレキシン産生細胞へ影響をおよぼしている可能性が考えられる。

また過眠と傾眠傾向は臨床上区別しにくい, 鑑別点として, ①総睡眠時間, ②反復睡眠潜時検査 (Multiple Sleep Latency Test; MSLT) が有用である。①について過眠のばあいは, 一日の総睡眠時間ではとくに延長をみとめている訳ではないが, 傾眠傾向のばあいは総睡眠時間は延長している。②について傾眠傾向では MSLT での睡眠潜時は短縮していないばかりが多いのに対し, 過眠では短縮していることが挙げられる。本症例は, HSE としては非特異的な病変分布を呈し, 髄液オレキシン低値をともなう過眠を合併した。HSE では意識障害のため早期の正確な所見の把握が困難になる。このように HSE でも病巣の広がりにより過眠が出現することに留意して意識障害の正確な把握につとめる必要があると思われる。

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

文 献

- 1) Kapur N, Barker S, Burrows EH, et al. Herpes simplex encephalitis: long term Magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1334-1342.
- 2) Hassan H, Thomas B, Iyer RS, et al. Insights from a rare clinical presentation of herpes simplex encephalitis: adding to the catatonic dilemma? *Neurologist* 2011;17:114-116.
- 3) Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9:269-310.
- 4) 中野 健, 藤本武士, 福田安雄ら. 経過中に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 過眠を呈し, MRI で両側視床下部病変をみとめた視神経脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 2011;51:599-602.
- 5) Nozaki H, Shimohara T, Kanbayashi T, et al. A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin (hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic lesions. *Sleep Med* 2009;10:253-255.
- 6) Overeem S, Dalmau J, Bataller L, et al. Hypocretin-1 CSF levels in anti-Ma2 associated encephalitis. *Neurology* 2004;62:138-140.
- 7) Lagrange AH, Blaivas M, Gomez-Hassan D, et al. Rasmussen's syndrome and new-onset narcolepsy, cataplexy, and epilepsy in an adult. *Epilepsy Behav* 2003;4:788-792.
- 8) 大和 博, 田野崎真人, 清野祐輔ら. 髄液オレキシンが低値を示し傾眠を呈した辺縁系脳炎の一例 (会). *臨床神経* 2004;44:482.
- 9) 矢口裕章, 中野史人, 加納崇裕ら. 視床下部病変により hypersomnia を呈した単純ヘルペス脳炎の 1 例 (会). *神経治療学* 2006;23:281.

Abstract**A case of herpes simplex encephalitis with hypersomnia and low orexin level in the cerebrospinal fluid**

Akihiro Mukaino, M.D.¹⁾²⁾, Ikuo Kinoshita, M.D.¹⁾, Naomi Fukushima, M.D.¹⁾,
Mayumi Otsubo, M.D.³⁾ and Takashi Kanbayashi, M.D.⁴⁾

¹⁾Section of Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

²⁾Present Address: Department of First internal medicine, The Nagasaki University School of Medicine

³⁾Section of Radiology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

⁴⁾Department of Neuropsychiatry Section of Neuro and Locomotor Science, Akita University School of Medicine

A 60-year-old woman suffered from high fever (38°C) and abnormal behavior, was admitted to our hospital on the seventh day of the fever. At admission, she was stuporous, and a cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed pleocytosis (55/ μ l, monocytes). Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) magnetic resonance (MR) images showed high-intensity signals in the medial temporal lobe, inferior surface of the frontal cortex, right cerebellar vermis, and left thalamus. We diagnosed herpes simplex encephalitis, based on the finding of an elevated titer of herpes simplex virus antibody in the CSF (2.90). She was started on treatment with acyclovir and steroid pulse therapy, which was followed by rapid clinical improvement. After recovering from the stupor, the patient exhibited the symptoms of hypersomnia with low orexin level in the CSF. Thus, we should bear in mind that other than consciousness disturbance, patients with herpes simplex encephalitis can also present with rare complications due to the extent of the lesions.

(Clin Neurol 2014;54:207-211)

Key words: herpes simplex encephalitis, hypersomnia, orexin in the cerebrospinal fluid
