



神経内科領域におけるウイルス再活性化による神経障害

島田 知世¹⁾ 常深 泰司^{1)3)*} 飯村 康司²⁾³⁾
菅野 秀宣²⁾³⁾ 服部 信孝¹⁾

要旨：長期間無症状のまま宿主細胞内にとどまるウイルスが、免疫状態の変化により再活性化することがある。活性化したウイルス自体の障害に加え、再活性化によって引き起こされる自己免疫的な炎症も細胞障害を生じる機序となる。なかでもヒトヘルペスウイルスは頭蓋内手術を契機として潜伏感染していたウイルスが再活性化し脳炎を発症することがある。てんかん外科の普及に伴い注目を集めている疾患概念であるが、欧米に比べ本邦での報告は極めてまれである。本総説では、神経領域で再活性化するウイルスについて概説し、術後の単純ヘルペスウイルス再活性化脳炎について詳細に考察する。

Key words：潜伏感染、再活性化、単純ヘルペスウイルス、単純ヘルペス脳炎

1. ウイルス再活性化

ヒトに潜伏感染した後に再活性化するウイルスは様々な細胞に感染し、免疫回避機構やアポトーシス抑制機構を利用して潜伏感染を維持する。そして化学療法や免疫学的製剤の使用、造血幹細胞移植、後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency syndrome, 以下 AIDS と略記)、高齢といった免疫低下状態のほか、外傷や手術、精神的ストレス等により再活性化する。単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, 以下 HSV と略記) の再活性化は古くから報告されており、“reactivation of a latent herpes virus” という再活性化したウイルスそのものによる神経細胞の直接障害と、局所でのウイルス再活性化を契機に自己免疫機序により炎症が惹起される “para/post-infectious immune inflammatory response” の二つの機序が考えられている¹⁾。近年手術侵襲による再活性化が注目されており、特に中枢神経に潜伏感染しているヘルペスウイルス (human herpesvirus, 以下 HHV と略記) は周術期に再活性化し脳炎を発症することがあるが、必ずしも典型的なヘルペス脳炎を呈するわけではない。脳神経内科医も知っておくべき病態であるが、本邦からの報告は極めて稀である。本総説では、まず非ヘルペスウイルスによる再活性化に関して概説し、その後 HHV、特に HSV の術後再活性化を考察する。

2. 非ヘルペスウイルスによる再活性化

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, 以下 HIV と略記)

HIV は CD4 陽性リンパ球や単球に感染し、数年から 10 年を経て AIDS を発症する。抗レトロウイルス療法中も髄液中にウイルスが検出され、中枢神経では血管周囲マクロファージ及びミクログリアに持続感染する。近年、根治治療として、潜伏感染している HIV をあえて再活性化させ、障害性 T 細胞による破壊やアポトーシスに導く latency reversing agents が注目されているが、薬剤投与により血中で検出されたウイルスとは遺伝的に異なるウイルスが 10 倍以上中枢神経で検出された報告もあり、中枢神経での再活性化は末梢組織ないし血中とは独立して生じると推測される²⁾。

ヒトポリオーマウイルス

ヒトポリオーマウイルスは JC ウイルス (JC virus, 以下 JCV と略記) と BK ウイルスが含まれる。小児期に不顕性感染し、成人健常人の約 70% で血中抗ウイルス抗体が陽性である³⁾⁴⁾。オリゴデンドロサイトに感染した JCV は“変異型”で、制御領域に欠失や重複、反復配列などの変異を伴う⁵⁾。AIDS 患者のほか、免疫学的製剤や臓器移植に伴う免疫不全患者で再活性化し進行性多巣性白質脳症を発症する⁶⁾。また、小脳皮質の萎縮を伴う granule cell neuronopathy や灰白質病変を

*Corresponding author: 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 [〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1]

¹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科

²⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経外科

³⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院てんかんセンター

(Received December 23, 2021; Accepted May 19, 2022; Published online in J-STAGE on August 26, 2022)

臨床神経 2022;62:697-706

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001734

伴う JCV 脳症, JCV 髄膜炎も生じる⁷⁾⁸⁾. 非小細胞肺癌に対して化学放射線治療後 1 ヶ月の経過で失語と認知機能低下を呈した 74 歳女性例では, 頭部 MRI では皮質～深部白質病変が重急性に拡大したが髄液異常はなく, 脳生検でポリオマウイルスが陽性, 髄液 JCV PCR が陽性であった⁸⁾. 血清中の抗 JCV 抗体の推移から再活性化と考えられている.

BK ウイルスは腎移植患者から同定され, 多くが 10 代までに不顕性感染し, 腎臓と中枢神経に潜伏感染する⁹⁾. 免疫正常者は極めて稀であるが¹⁰⁾, 免疫不全患者で再活性化し脳炎や髄膜脳炎を生じる^{11)~13)}. 骨髄移植後 15 ヶ月後に深部白質病変とともに意識変容を認めた 48 歳女性例¹²⁾, 急速進行性の意識変容, 失調を呈した HIV 陽性の 43 歳女性が報告されている¹³⁾. 髄液細胞数の上昇は軽度であるが脳生検で BK ウイルスの関与が示唆された.

麻疹ウイルス

麻疹ウイルスは初感染でほぼ全例が発症し, 中枢神経に潜伏感染後, 数年ないし数十年してウイルスが変異を獲得する

と再活性化し遅発性に亜急性硬化性全脳炎を発症する¹⁴⁾¹⁵⁾. 新規発症者は米国では年間 4~5 名¹⁵⁾, 本邦では年間 1 名程度と以前と比べ著減しているが, 発症すると進行性で予後は非常に不良である.

3. ヒトヘルペスウイルスによる再活性化

HHV は潜伏感染する代表的なウイルスで, HSV-1, HSV-2, 水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, 以下 VZV と略記), エプスタイン・バールウイルス (Epstein-Barr virus, 以下 EBV と略記), サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, 以下 CMV と略記), HHV-6, HHV-7, HHV-8 の 8 種類がヒトに感染し, 特に α 亜科に属する HSV-1, HSV-2 及び VZV は神経向性を示す. また, β 亜科の CMV 及び HHV-6, 7, γ 亜科の EBV 及び HHV-8 も再活性化により神経障害をきたす. ヘルペスウイルス属では免疫状態に関わらず再活性化による中枢神経障害をきたし, 術後の再活性化も HSV に比べて症例数は少ないものの散見される (Table 1).

Table 1 Features of the viruses which can reactivate.

Virus	Symptoms at first infection	Latent cells followed by first infection	Neurological symptoms at reactivation	Patients' immune status at reactivation	
HIV	Fever, pharyngitis, lymphadenopathy	CD4 ⁺ lymphocytes, brain macrophages	Encephalitis	Immunosuppressive	
Non-HHV	JCV	Asymptomatic	Renal epithelial cells, B lymphocytes, bone marrow	Leukoencephalopathy (PML)	Immunosuppressive (AIDS, transplant, immunotherapy)
Measles virus	Rash, fever, pneumonia, encephalitis	Brain	SSPE	Unknown (rather immunosuppressive)	
HSV	Asymptomatic, herpes labialis, genital herpes	Sensory ganglia, brain	Encephalitis, myelitis, cranial nerve palsy	Immunosuppressive Immunocompetent (post-operation, trauma)	
VZV	Chickenpox	Sensory ganglia	Herpes zoster, delayed facial paralysis, myelitis, meningoencephalitis	Immunosuppressive Immunocompetent (post-operation, trauma)	
EBV	Asymptomatic, infectious mononucleosis (IM)	Naïve B lymphocytes	Encephalitis/cerebellitis, cranial nerve palsy, vasculitis, myelitis	Immunosuppressive	
HHV	CMV	Asymptomatic, similar to symptoms of IM or influenza, hepatitis	Bone marrow, monocyte progenitor cells	Encephalitis	Immunosuppressive Immunocompetent (post-operation)
HHV-6B	Exanthema subitem, febrile seizures, status epilepticus, encephalitis	Mononuclear cells, glial cells	Encephalitis (acute limbic encephalitis)	Immunosuppressive (especially after hematopoietic stem cell transplantation) Immunocompetent	
HHV-7	Resemble to HHV-6B	CD4 ⁺ lymphocytes, glial cells	Encephalitis, radiculomyelitis	Immunosuppressive Immunocompetent	

HHV; human herpesvirus. HIV; human immunodeficiency virus. JCV; JC virus. HSV; herpes simplex virus. VZV; varicella-zoster virus. EBV; Epstein-Barr virus. CMV; cytomegalovirus. PML; progressive multifocal leukoencephalopathy. SSPE; subacute sclerosing panencephalitis. AIDS; acquired immunodeficiency syndrome.

VZV

VZV は水痘として発症し脊髄神経や脳神経の知覚神経節に潜伏感染後、再活性化により带状疱疹や Ramsay Hunt 症候群のほか、脳血管障害（脳梗塞や脳動脈瘤）や髄膜炎、小脳炎、脊髄炎を生じる¹⁶⁾。

带状疱疹で約 3 割¹⁷⁾、髄膜炎では約 4 割¹⁸⁾、脊髄炎では約 5 割¹⁹⁾ は免疫不全患者の再活性化であったが、外科治療後の再活性化によっても遅発性末梢性顔面神経麻痺^{20)~23)} や脊髄炎²⁴⁾、带状疱疹²⁵⁾²⁶⁾、髄膜炎²⁷⁾²⁸⁾ を生じる。遅発性顔面神経麻痺は歯科口腔外科領域の治療後²⁰⁾ や聴神経鞘腫、鋸骨手術の術後²¹⁾²²⁾ 72 時間以上経過後に発症する。特に術後数週間を経て発症する症例では膝神経節に潜伏感染していた VZV の再活性化が原因と考えられる²⁰⁾²³⁾。口腔外科領域の術後顔面麻痺を呈した 8 人の検討では平均して術後 12.8 日後に発症し、血清学的にも再活性化の可能性がある²⁰⁾。多彩な症状、発症時期より“reactivation of a latent virus”と“para/post-infectious immune inflammatory response”双方の関与が考えられる。

EBV

EBV は思春期の初感染で伝染性単核球症を発症する。この際、Latent membrane proteins や EBV nuclear antigens などの潜伏関連抗原により B 細胞での潜伏感染を維持する。健常者では細胞性免疫により感染細胞が排除されることで無秩序な増殖はきたさず 90% 以上が無症候性キャリアとなるが²⁹⁾、数%が再活性化し、脳炎や小脳炎、脳神経麻痺、血管炎、脊髄炎、ギランバレー症候群など生じる³⁰⁾³¹⁾。髄液中 EBV-PCR が陽性であった症例の 1/4 では HSV や HHV-7 など他のウイルスも陽性となるが、その場合も再活性化した EBV が病態に関与している³²⁾。中枢神経への直接浸潤に加えて³³⁾³⁴⁾、感染した B 細胞からのサイトカインや、T 細胞の活性化による神経障害など、免疫反応を介した“para/post-infectious immune inflammatory response”により障害をきたす³⁰⁾。Vince らは免疫正常な 17 歳男性の髄膜炎で、灰白質へのウイルスの直接浸潤のほか、末梢血中で T 細胞の活性化を認め、免疫抑制薬の効果からも免疫学的機序と考察している³⁴⁾。

CMV

CMV は幼少期に唾液や尿を介して感染し、通常は無症状か軽度の症状だが、時に重篤な脳炎や肝炎、網膜炎をきたす³⁵⁾。骨髄もしくは顆粒球・単球前駆細胞に潜伏感染した CMV の遺伝子は完全に転写抑制され³⁶⁾、T 細胞や NK 細胞からの免疫回避機構やアポトーシス抑制機構により潜伏感染が維持される^{37)~39)}。免疫不全患者では再活性化で重症化し致死的となることがある。コントロール不良の 2 型糖尿病を有する 61 歳女性の脳炎の症例では頭部 MRI で左大脳半球に浮腫性病変を認め髄液中 CMV-PCR は陽性であるが、血中 PCR は陰性、CMV-IgM も上昇せず中枢神経での再活性化と考えられた⁴⁰⁾。一方、免疫正常者の CMV 関連急性横断性脊髄炎では、3 例で髄液中 PCR は陰性で、免疫学的機序を介した“para-infectious immune inflammatory response”が考えられた⁴¹⁾。ま

た 16 例の免疫正常者の外科的侵襲後 CMV 感染症では、発熱や肝炎、骨髄抑制が平均術後 32 日で出現しており、症状出現から診断まで約 2 週間要していた⁴²⁾。

HHV-6, 7

HHV-6 は HHV-6A と HHV-6B に分類され、HHV-6B は乳幼児期に突発性発疹を発症し、末梢血単核球、唾液腺及び中枢神経グリア細胞などに潜伏感染する。造血幹細胞移植後⁴³⁾⁴⁴⁾ や急性白血病の治療中⁴⁵⁾、AIDS 患者⁴⁶⁾ など免疫不全患者で再活性化し脳炎を生じる。特に、造血幹細胞移植後脳炎の 40~60% は HHV-6B により急性辺縁系脳炎を生じる⁴⁷⁾。同種造血幹細胞移植後の HHV-6 関連脳炎 9 例の報告では、3 例では特徴的な側頭葉病変を認めており、全例で髄液 HHV-6 PCR が陽性であったが、髄液細胞数の上昇は軽度にとどまり、また、移植後平均して 21 日で発症していることが特徴的であった⁴⁴⁾。一方、剖検脳で高度のネクローシスとともに HHV-6 ウイルスが検出された報告もあり⁴⁸⁾、再活性化したウイルスによる直接障害 (reactivation of a latent herpes virus) 及び免疫学的機序を介した障害 (para-infectious immune inflammatory response) の両者が起こりうると考えられる。

HHV-7 も中枢神経系に潜伏感染し、免疫不全患者で再活性化する。また、HHV-7 の初感染により HHV-6B や CMV の再活性化が惹起され中枢神経障害をきたす⁴⁹⁾⁵⁰⁾。なお、HHV-6 及び HHV-7 は健常者でも再活性化することがある⁵⁰⁾⁵¹⁾。免疫正常の 51 歳男性の脳脊髄炎例では髄液中 HHV-7 及び CMV PCR が陽性であり再活性化による神経障害と考えられた⁵⁰⁾。

4. HSV

HSV は HSV-1, 2 の二つの血清型を有し、脳炎や口唇ヘルペス、性器ヘルペス、新生児感染を生じ、粘膜上皮を支配する知覚神経末端に不顕性感染する。HSV は神経節のみならず脳実質にも、特に小児に無症候性に持続感染する^{52)~54)}。潜伏感染細胞では、latency associated transcript (LAT) と呼ばれる転写物が持続的に発現しており、ウイルスゲノム全体がヘテロクロマチン構造を保持することによってウイルス遺伝子発現が抑制される。加えて、LAT 遺伝子領域に発現している small non-coding RNA もウイルス遺伝子発現を抑制することで潜伏感染の維持に寄与している⁵⁵⁾。そして LAT を過剰発現させたウサギでは再活性化が抑制される一方、同遺伝子をノックダウンすると再活性化することから、再活性化時にも LAT が関与することが示唆されている⁵⁶⁾。

単純ヘルペス脳炎

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis, 以下 HSE と略記) は成人の急性ウイルス脳炎でもっとも頻度が高く⁵⁷⁾、季節性や性差、年齢差はない⁵⁸⁾⁵⁹⁾。主に HSV-1 が原因となるが、乳幼児では HSV-2 が多く重症化しやすい。無治療での致死率は 70~90% に達し、迅速なアシクロビル投与でも 30% に神経学的後遺症を残す⁶⁰⁾。

Table 2 Recurrent cases by the mechanism of "reactivation of a latent herpes virus".

Ref.	Age	Past history of HSE	Diagnosis (Surgical form)	Steroid administration after surgery	Symptoms at reactivation (After surgery)	HIA in Brain MRI (FLAIR)	The data in CSF Cell (μ l) Protein (mg/dl)	HSV-PCR in CSF	Treatment at reactivation (After surgery)	Prognosis
(66)	12	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	(-)	Fever, HA (POD11)	Rt temporal cortex	91 NA	HSV-1	ACV (14 days)	Mild weakness
	24	(-)	Delmoid cyst (Craniotomy)	(+)	Fever, HA (POD8)	Along the meninges	1,517 94	HSV-1	ACV(11 days)	Recovery
(70)	11	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	NA	Fever, HA (POD12)	Rt temporal cortex	265 83	HSV-1	ACV(12 days)	Recovery
(76)	33	(-)	Acoustic schwannoma (Craniotomy)	(+)	Fever, aLOC (POD10)	Corpus callosum	39 84.4	HSV-1	ACV (11 days)	Recovery
(80)	11	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	NA	Fever, seizure (POD5)	Lt temporal cortex	110 90.1	HSV-1	ACV (10 days)	Recovery
(87)	51	NA	Subarachnoid hemorrhage (Coiling)	(-)	Fever, aLOC (POD7)	Lt temporal cortex	21 74	HSV-2	ACV (7 days)	Speech disturbance
(93)	78	(-)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	(-)	HA, aLOC (POD10)	HIA at Lt frontal lobe and anterior cingulate gyri	89 Normal	HSV-1	Not done	Dead
(97)	65	(-)	Ependymoma at cervical cord (Laminectomy)	(+)	Fever, HA (POD5)	Lt temporal, frontal and insular cortex	285 236	HSV-1	ACV (8 days)	Limb weakness
(98)	27	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	NA	Fever, HA, aLOC (POD8)	Lt temporal cortex	48 Normal	HSV-1	ACV (8 days)	Recovery

HSE; herpes simplex encephalitis. POD; post-operative day. HA; headache. aLOC; altered level of consciousness. HIA; high intensity area. FLAIR; Fluid-Attenuated Inversion Recovery. Rt; right. Lt; left. CSF; cerebrospinal fluid. HSV; herpes simplex virus. HSV-PCR; herpes simplex virus-polymerase chain reaction. ACV; Acyclovir. NA; not available.

Table 3 Recurrent cases by the mechanism of "post-infectious immune inflammatory response".

Ref.	Age	Past history of HSE	Diagnosis (Surgical form)	Steroid administration after surgery	Symptoms at reactivation (After surgery)	HIA in Brain MRI (FLAIR)	The data in CSF Cell (μ l) Protein (mg/dl)	HSV-PCR in CSF	Treatment at reactivation (After surgery)	Prognosis
(68)	20	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	NA	Fever; aphasia (POD 11)	Lt frontal cortex and SWM	43 41	HSV-1	ACV (11 days)	Recovery
(74)	60	(-)	Glioblastoma (Brain biopsy)	NA	Fever, weakness (POD 30)	Lt parietal and Rt frontotemporal cortex and SWM	< 5 100	HSV-1	ACV (30 days)	Dead
(81)	40	NA	Pituitary adenoma (Craniotomy)	(+)	Seizure (POD 4)	Bil insular cortex, Lt temporal and frontal cortex and SWM	80 NA	HSV-1	ACV (20 days)	Dead
46	46	NA	Petroclival meningioma (Craniotomy)	(+)	Fever, aLOC (POD 7)	Lt frontotemporal cortex and SWM	720 NA	HSV-1	ACV (12 days)	Dead
(82)	13	(-)	Cranio-pharyngioma (Craniotomy)	(+)	Fever, aLOC (POD 15)	Lt frontotemporal cortex and SWM	5 39	HSV-1	ACV (22 days)	Speech disturbance, weakness
(84)	19	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	NA	Fever; seizure (POD 10)	Rt frontoparietal cortex and SWM	10 49	HSV-1 POD10 (-) POD20 (+)	ACV (20 days)	Dead
(90)	17	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	(+)	Seizure (POD 6)	Bil frontotemporal cortex and SWM expanded through corpus callosum	2 26.9	(-)	ACV (11 days)	Behavioral abnormalities
(95)	25	(-)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	NA	aLOC (POD3)	Lt temporal cortex	NA	HSV-2	ACV (18 days)	Speech disturbance
Our case	38	(+)	Refractory epilepsy (Craniotomy)	(-)	Coprolalia, hallucination, delusion (POD 48)	Bil frontotemporal cortex and SWM expanded through corpus callosum	1.56 (POD77) 2.48 (POD96)	POD77, 96, 101 (-)	ACV (103 days) IVMP (108 days) CPA (115 days, 145 days)	Recovery

HSE; herpes simplex encephalitis. POD; post-operative day. aLOC; altered level of consciousness. FLAIR; Fluid-Attenuated Inversion Recovery. HIA; high intensity area. SWM; subcortical white matter. Bil; bilateral. Rt; right. Lt; left. CSF; cerebrospinal fluid. HSV; herpes simplex virus. HSV-PCR; herpes simplex virus-polymerase chain reaction. ACV; Acyclovir. IVMP; intravenous methylprednisolone. CPA; cyclophosphamide. NA; not available.

外科的侵襲に伴う HSV 再活性化

HSE の約 2/3 は外傷や身体的・精神的ストレス、免疫抑制に加え、外科的処置によって HSV が再活性化することにより発症する^{61)~63)}。また、手術を契機として脊髄炎⁶⁴⁾や脳神経麻痺⁶⁵⁾も起こり得る。海外の報告が多く、難治性てんかんや腫瘍に対する術後の HSE^{26 例}⁶⁶⁾、HSE や脳神経麻痺 40 例⁶⁷⁾等のレビューがあるが、本邦からは Uda らの 1 例のみであった⁶⁸⁾。

詳細が確認できた術後 HSE 発症例 37 例^{66)~98)}の平均年齢は 35.5 歳 (2~78 歳)、男性 17 例、女性 20 例であった。過去の HSV 感染が明記された 11 例⁶⁶⁾⁶⁸⁾⁷⁰⁾⁷¹⁾⁷³⁾⁷⁷⁾⁸⁰⁾⁸³⁾⁸⁴⁾⁹⁰⁾⁹⁸⁾は全例難治性てんかん手術の症例であった。残りの 26 例^{66)67)69)72)74)~76)78)79)81)82)85)~89)91)~97)}は脳炎などの既往が明らかでなく、無症候性に中枢神経感染していたと考えられる。前者 11 例の HSV 再活性化時平均年齢は 13.2 歳 (2~27 歳)、後者 26 例の平均年齢は 45.0 歳 (11~78 歳)と、過去に HSV 感染が明らかな症例は若年で再活性化していたが、全例難治性てんかん症例で、若年で手術が施行されたためかもしれない。

外科的侵襲による HSV 再活性化にも二つの神経細胞障害機序が関与している⁶⁶⁾。すなわち、再活性化したウイルスそのものによる神経細胞の直接障害である“reactivation of a latent herpes virus”と、局所でのウイルス再活性化を契機に自己免疫機序により炎症が惹起される“para/post-infectious immune inflammatory response”である。前者はいわゆる典型的な HSE に相当し、神経細胞の壊死や血管周囲・間質への炎症細胞浸潤を反映し、画像上は皮質を含む異常信号を呈する^{99)~101)}。一方で、皮質下に広範な白質脳症を呈する症例もある。これらは vasospasm による虚血⁹²⁾や出血⁹⁵⁾を反映することもあるが、唯一病理学的な検討を加えた Koenig らの報告を考慮すると¹⁾、ウイルスによる直接障害よりも感染に伴う免疫学的炎症反応の機序をより反映している可能性がある。画像所見の相違が二つの機序を反映していると考え、画像所見が明示されている既報告を分類した (Table 2, 3)。すると“reactivation of a latent herpes virus”が示唆される症例 (Table 2) は 9 例⁶⁶⁾⁷⁰⁾⁷⁶⁾⁸⁰⁾⁸⁷⁾⁹³⁾⁹⁷⁾⁹⁸⁾、“para/post-infectious immune inflammatory response” (Table 3) は 8 例⁶⁸⁾⁷⁴⁾⁸¹⁾⁸²⁾⁸⁴⁾⁹⁰⁾⁹⁵⁾であり、それぞれ平均年齢は 34.6 歳、30.0 歳であった。また、HSV 既感染が明らかな症例は前者が 4 例 (44%)、後者が 3 例 (38%) であった。全身性炎症 (白血球や CRP) に関して具体的な記載のある報告は、前者で 1 例⁹³⁾、後者は 3 例⁸¹⁾⁸²⁾⁹⁵⁾ (化学放射線治療後で白血球減少を呈した⁷⁴⁾は除く) であり、前者は白血球 19,000/ μ l、CRP は記載なし、後者は白血球平均 14,833/ μ l、CRP 平均 6.7 mg/dl であったが、記載のある報告が少なく比較は困難であった。また、自己抗体に関して記載している報告はなかった。一方、前者はほぼ全例髄液細胞数の増多を認め (平均 273.3/ μ l)、髄液中 HSV-PCR も陽性であるが、後者では髄液細胞数は軽度上昇ないし正常であり (平均 42.3/ μ l)、HSV-PCR 陰性症例もある⁹⁰⁾。手術から治療開始までの期間は前者が 10.1 日 (無治療の症例⁹³⁾は除く)、後者は

18 日と長かった。

免疫学的機序が主体でも局所での HSV の再活性化が原因である点は同じで、アシクロビルが治療の基本である。HSV 再活性化による HSE でも約半数で死亡ないし後遺症が残存し、HSV 初感染による HSE と同様予後不良である⁶⁶⁾。特に Table 2, 3 が示すように“para/post-infectious immune inflammatory response”の機序では予後不良の症例が多い。これは白質の炎症が主体で髄液異常が軽度で、診断に時間がかかり、アシクロビルのみでは不十分な可能性がある。アシクロビルに耐性を示す HSV は極めて稀で¹⁰²⁾、免疫治療の追加を検討する必要がある。

我々は、HSE 後遺症による難治性てんかんに対する離断術後に急速進行性の白質脳症を呈し、HSV の再活性化と診断した 1 例を報告した¹⁰³⁾。本症例では広範な白質病変を認め、白質病変の生検部の HSV-PCR が陽性であったが、繰り返し測定した髄液 HSV-PCR は陰性であった。さらに、生検脳において組織学的には白質病変の炎症所見が高度である一方細胞障害は比較的軽度で核内封入体も見られず、局所での HSV 再活性化を契機に免疫学的機序で炎症が惹起された、いわゆる“para-infectious immune inflammatory response”に該当すると推察された。広範な白質病変に病理学的検討を加えた報告は Koenig らの一報のみで、抗ウイルス薬で治療後、数週間して再発した脳炎に免疫学的治療が著効しており、本症例に病理学的にも臨床経過も類似している¹⁾。潜伏感染後に特に TLR-2 が関与する免疫反応が過剰となることで脳実質にダメージをきたしうることや¹⁰⁴⁾、HSE 罹患者に抗 NMDA 受容体脳炎が惹起されることが¹⁰⁵⁾、再活性化した HSV が自己免疫反応を惹起する機序と考えられている。アシクロビルの効果が不十分な場合や広範な白質病変を伴う症例には、病理学的検討も視野に入れ免疫療法の導入を考慮すべきであろう。諸外国では、HSE 既往患者に対するてんかん手術前のアシクロビル予防投与も提唱されている⁶⁶⁾⁷¹⁾⁹⁰⁾⁹⁸⁾。本邦では保険外適応であり副作用の観点からも投与は慎重であるべきだが、外科的侵襲に伴う HSV 再活性化による HSE は診断に苦慮し、重症化しやすく、予後不良であることから予防投与の効果も期待される。

おわりに

本邦では外科的侵襲に伴う HSV 再活性化は広く認知されておらず、また諸外国でも治療や予防投与に関してコンセンサスが得られていない。特に免疫学的炎症反応の機序は病理学的検討が不十分であり、今後の症例の蓄積により予防法、治療法の開発が待たれる。

※著者全員に本論文に関連し、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) Koenig H, Rabinowitz SG, Day E, et al. Post-infectious encephalomyelitis after successful treatment of herpes simplex

- encephalitis with adenine arabinoside: ultrastructural observations. *N Engl J Med* 1979;300:1089-1093.
- 2) Gama L, Abreu CM, Shirk EN, et al. Reactivation of simian immunodeficiency virus reservoirs in the brain of virally suppressed macaques. *AIDS* 2017;31:5-14.
 - 3) Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199:837-846.
 - 4) Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, et al. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:253-260.
 - 5) Jensen PN, Major EO. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region. *J Neurovirol* 2001;7:280-287.
 - 6) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 2012;12:121.
 - 7) Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-437.
 - 8) Wuthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol* 2009;65:742-748.
 - 9) Elsner C, Dorries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology* 1992;191:72-80.
 - 10) Voltz R, Jager G, Seelos K, et al. BK virus encephalitis in an immunocompetent patient. *Arch Neurol* 1996;53:101-103.
 - 11) Darbinyan A, Major EO, Morgello S, et al. BK virus encephalopathy and sclerosing vasculopathy in a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:73.
 - 12) Lopes da Silva R, Ferreira I, Teixeira G, et al. BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2011;13:161-167.
 - 13) Vidal JE, Fink MC, Cedeno-Laurent F, et al. BK virus associated meningoencephalitis in an AIDS patient treated with HAART. *AIDS Res Ther* 2007;4:13.
 - 14) Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-908.
 - 15) Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:901-907.
 - 16) Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33:273-278.
 - 17) Abdul Latheef EN, Pavithran K. Herpes zoster: a clinical study in 205 patients. *Indian J Dermatol* 2011;56:529-532.
 - 18) Herlin LK, Hansen KS, Bodilsen J, et al. Varicella zoster virus Encephalitis in Denmark from 2015 to 2019—a nationwide prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2021;72:1192-1199.
 - 19) Hung CH, Chang KH, Kuo HC, et al. Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *J Neurol Sci* 2012;318:19-24.
 - 20) Furuta Y, Ohtani F, Fukuda S, et al. Reactivation of varicella-zoster virus in delayed facial palsy after dental treatment and oro-facial surgery. *J Med Virol* 2000;62:42-45.
 - 21) Franco-Vidal V, Nguyen DQ, Guerin J, et al. Delayed facial paralysis after vestibular schwannoma surgery: role of herpes viruses reactivation—our experience in eight cases. *Otol Neurotol* 2004;25:805-810.
 - 22) Di Berardino F, Zanetti D. Typical or atypical Ramsay-Hunt syndrome in delayed facial palsy after stapedectomy? *J Int Adv Otol* 2018;14:233-238.
 - 23) Gianoli GJ, Kartush JM. Delayed facial palsy after acoustic neuroma resection: the role of viral reactivation. *Am J Otol* 1996;17:625-629.
 - 24) Guha-Thakurta N, Dang BN, Azeem S, et al. Postoperative varicella-zoster virus myelopathy and dissemination. *Arch Neurol* 2011;68:1340-1341.
 - 25) Godfrey EK, Brown C, Stambough JL. Herpes zoster—varicella complicating anterior thoracic surgery: 2 case reports. *J Spinal Disord Tech* 2006;19:299-301.
 - 26) Jain M, Tripathy PR, Mohanty CR. Post-total knee arthroplasty herpes zoster activation. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228639.
 - 27) Suzuki J, Ashizawa M, Okuda S, et al. Varicella zoster virus meningoencephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012;14:E7-E12.
 - 28) Hackanson B, Zeiser R, Bley TA, et al. Fatal varicella zoster virus encephalitis in two patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:566-570.
 - 29) Kano K, Katayama T, Takeguchi S, et al. Biopsy-proven case of Epstein-Barr virus (EBV)-associated vasculitis of the central nervous system. *Neuropathology* 2017;37:259-264.
 - 30) Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol* 2014;123:285-305.
 - 31) Portegies P, Corssmit N. Epstein-Barr virus and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2000;13:301-304.
 - 32) Weinberg A, Bloch KC, Li S, et al. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 2005;191:234-237.
 - 33) Biebl A, Webersinke C, Traxler B, et al. Fatal Epstein-Barr virus encephalitis in a 12-year-old child: an underappreciated neurological complication? *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:171-174.
 - 34) Vince A, Lepej SZ, Kurelac I, et al. Virological and immunological characteristics of fatal Epstein-Barr virus mononucleosis in a 17-year-old Caucasian male presenting with meningoencephalitis and hemophagocytic syndrome. *J Neurovirol* 2007;13:389-396.
 - 35) Tetsuka S, Suzuki T, Ogawa T, et al. Encephalopathy associated with severe cytomegalovirus infection in an immunocompetent young woman. *Case Rep Infect Dis* 2021;2021:5589739.
 - 36) Kondo K, Kaneshima H, Mocarski ES. Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11879-11883.
 - 37) Skaletskaya A, Bartle LM, Chittenden T, et al. A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7829-7834.

- 38) Moorman NJ, Cristea IM, Terhune SS, et al. Human cytomegalovirus protein UL38 inhibits host cell stress responses by antagonizing the tuberous sclerosis protein complex. *Cell Host Microbe* 2008;3:253-262.
- 39) Mocarski ES Jr. Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends Microbiol* 2002;10:332-339.
- 40) Micallef S, Galea R. CMV encephalitis in an immune-competent patient. *BMJ Case Rep* 2018;2018.bcr2018224740.
- 41) Fux CA, Pfister S, Nohl F, et al. Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1187-1190.
- 42) Gardiner BJ, Herrick KW, Bailey RC, et al. Reactivation of latent cytomegalovirus infection after major surgery: risk factors and outcomes. *Surg Infect (Larchmt)* 2019;20:416-423.
- 43) Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2007;69:156-165.
- 44) Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 2013;80:1494-1500.
- 45) Frey JW, Cherabie JN, Assi MA. Human herpesvirus-6 encephalitis following chemotherapy induction for acute myelogenous leukemia. *Transpl Infect Dis* 2017;19. doi: 10.1111/tid.12756.
- 46) Barigou M, Garnier C, Debard A, et al. Favorable outcome of severe human herpes virus-6 encephalitis in an HIV-infected patient. *AIDS* 2016;30:532-534.
- 47) Deconinck E, Dalle JH, Berceanu A, et al. [How I manage respiratory syncytial virus, human herpesvirus 6 and adenovirus reactivation or infection after allogeneic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61:149-151.
- 48) Drobyski WR, Knox KK, Majewski D, et al. Brief report: fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med* 1994;330:1356-1360.
- 49) Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012;53:1481-1488.
- 50) Ginanneschi F, Donati D, Moschetti D, et al. Encephalomyelitis associated to HHV-7 and CMV co-infection in immunocompetent host. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:272-276.
- 51) Maramattom BV. HHV-6 associated fulminant encephalomyocarditis in an immunocompetent individual. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:455-456.
- 52) Gordon L, McQuaid S, Cosby SL. Detection of herpes simplex virus (types 1 and 2) and human herpesvirus 6 DNA in human brain tissue by polymerase chain reaction. *Clin Diagn Virol* 1996;6:33-40.
- 53) Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1994;36:823-829.
- 54) Spiegel R, Miron D, Yodko H, et al. Late relapse of herpes simplex virus encephalitis in a child due to reactivation of latent virus: clinicopathological report and review. *J Child Neurol* 2008;23:344-348.
- 55) Umbach JL, Kramer MF, Jurak I, et al. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. *Nature* 2008;454:780-783.
- 56) Watson ZL, Washington SD, Phelan DM, et al. In vivo knockdown of the herpes simplex virus 1 latency-associated transcript reduces reactivation from latency. *J Virol* 2018;92:e00812-e00818.
- 57) Quist-Paulsen E, Kran AM, Dunlop O, et al. Infectious encephalitis: a description of a Norwegian cohort. *Scand J Infect Dis* 2013;45:179-185.
- 58) Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2:707-711.
- 59) Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, et al. Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment. JAMA* 1982;247:317-320.
- 60) Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015-1028.
- 61) Skoldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol* 2006;253:163-170.
- 62) Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol* 2014;123:251-263.
- 63) Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: an update. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:13.
- 64) Anderson MD, Tummala S. Herpes myelitis after thoracic spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2013;18:519-523.
- 65) Hengstman GJ, Gons RA, Menovsky T, et al. Delayed cranial neuropathy after neurosurgery caused by herpes simplex virus reactivation: report of three cases. *Surg Neurol* 2005;64:67-69; discussion 9-70.
- 66) Jaques DA, Bagetakou S, L'Huillier AG, et al. Herpes simplex encephalitis as a complication of neurosurgical procedures: report of 3 cases and review of the literature. *Virol J* 2016;13:83.
- 67) McLaughlin DC, Achey RL, Geertman R, et al. Herpes simplex reactivation following neurosurgery: case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2019;47:E9.
- 68) Uda T, Koide R, Ito H, et al. Relapse of herpes simplex virus encephalitis after surgical treatment for temporal lobe epilepsy: rare complication of epilepsy surgery. *J Neurol* 2013;260:318-320.
- 69) Aldea S, Joly LM, Roujeau T, et al. Postoperative herpes simplex virus encephalitis after neurosurgery: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;36:e96-e99.
- 70) de Almeida SM, Crippa A, Cruz C, et al. Reactivation of herpes simplex virus-1 following epilepsy surgery. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;4:76-78.
- 71) Alonso-Vanegas MA, Quintero-Lopez E, Martinez-Albarran AA, et al. Recurrent herpes simplex virus Encephalitis after neurologic surgery. *World Neurosurg* 2016;89:731 e1-e5.
- 72) Berger A, Shahar T, Margalit N. Herpes simplex type 2 Encephalitis after craniotomy: case report and literature

- review. *World Neurosurg* 2016;88:691 e9-e12.
- 73) Bourgeois M, Vinikoff L, Lellouch-Tubiana A, et al. Reactivation of herpes virus after surgery for epilepsy in a pediatric patient with mesial temporal sclerosis: case report. *Neurosurgery* 1999;44:633-635; discussion 5-6.
- 74) Cunha BA, Talmasov D, Connolly JJ. Herpes simplex virus (HSV-1) Encephalitis mimicking glioblastoma: case report and review of the literature. *J Clin Med* 2014;3:1392-1401.
- 75) Fearnside MR, Grant JM. Acute necrotizing encephalitis complicating bifrontal craniotomy and pituitary curettage. Report of two cases. *J Neurosurg* 1972;36:499-502.
- 76) Filipo R, Attanasio G, De Seta E, et al. Post-operative herpes simplex virus encephalitis after surgical resection of acoustic neuroma: a case report. *J Laryngol Otol* 2005;119:558-560.
- 77) Gong T, Bingaman W, Danziger-Isakov L, et al. Herpes simplex virus reactivation after subtotal hemispherectomy in a pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1148-1150.
- 78) Ihekweba UK, Battersby RD. Type 2 herpes simplex reactivation after craniocervical decompression for hind brain hernia and associated syrinx. *Br J Neurosurg* 2009;23:326-328.
- 79) Jalloh I, Guilfoyle MR, Lloyd SK, et al. Reactivation and centripetal spread of herpes simplex virus complicating acoustic neuroma resection. *Surg Neurol* 2009;72:502-504.
- 80) Kim SH, Lee SG, Kim SH, et al. Relapsed herpes simplex virus encephalitis after epilepsy surgery. *J Epilepsy Res* 2013;3:28-31.
- 81) Kuhnt D, Coras R, Eyupoglu IY, et al. Herpes simplex encephalitis after neurosurgical operations: report of 2 cases and review of the literature. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2012;73:116-122.
- 82) Kwon JW, Cho BK, Kim EC, et al. Herpes simplex encephalitis after craniopharyngioma surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2:355-358.
- 83) Lellouch-Tubiana A, Fohlen M, Robain O, et al. Immunocytochemical characterization of long-term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000;26:285-294.
- 84) Lund M. Herpes simplex virus reactivation and encephalitis after topectomy. *J Pediatr Health Care* 2011;25:323-327.
- 85) Mallory GW, Wilson JW, Castner ML, et al. Herpes simplex meningitis after removal of a vestibular schwannoma: case report and review of the literature. *Otol Neurotol* 2012;33:1422-1425.
- 86) Molloy S, Allcutt D, Brennan P, et al. Herpes simplex encephalitis occurring after chemotherapy, surgery, and stereotactic radiotherapy for medulloblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1809-1812.
- 87) Navarro R, Kala L, Freeman WD, et al. Letter to the editor: Herpes encephalitis. *J Neurosurg* 2013;118:1385-1386.
- 88) Perry JD, Girkin CA, Miller NR, et al. Herpes simplex encephalitis and bilateral acute retinal necrosis syndrome after craniotomy. *Am J Ophthalmol* 1998;126:456-460.
- 89) Ploner M, Turowski B, Wobker G. Herpes encephalitis after meningioma resection. *Neurology* 2005;65:1674-1675.
- 90) Lo Presti A, Weil AG, Niazi TN, et al. Herpes simplex reactivation or postinfectious inflammatory response after epilepsy surgery: case report and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2015;6:47.
- 91) Sayal P, Zafar A, Highley R. A rare case of concurrent herpes simplex encephalitis and glioblastoma multiforme. *Asian J Neurosurg* 2018;13:78-82.
- 92) Sheleg SV, Nedzved MK, Nedzved AM, et al. Contamination of glioblastoma multiforme with type 1 herpes simplex virus. Case illustration. *J Neurosurg* 2001;95:721.
- 93) Spuler A, Blaszyk H, Parisi JE, et al. Herpes simplex encephalitis after brain surgery: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:239-242.
- 94) Tang H, Falcone F, Eljamel S. Herpes simplex encephalitis following microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2013;118:530-533.
- 95) Vik-Mo EO, Krossnes BK, Stanisic M, et al. Reactivation of occult herpes simplex meningoencephalitis after temporal lobe resection for refractory epilepsy—a case report. *Seizure* 2014;23:321-323.
- 96) Prim N, Benito N, Montes G, et al. Human herpesvirus 1 meningoencephalitis after trigeminal neuralgia surgery. *J Infect* 2013;67:79-81.
- 97) Raper DM, Wong A, McCormick PC, et al. Herpes simplex encephalitis following spinal ependymoma resection: case report and literature review. *J Neurooncol* 2011;103:771-776.
- 98) Mantero V, Cossu M, Rigamonti A, et al. HSV-1 encephalitis relapse after epilepsy surgery: a case report and review of the literature. *J Neurovirol* 2020;26:138-141.
- 99) Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006;71:141-148.
- 100) Kuker W, Nagele T, Schmidt F, et al. Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology* 2004;46:122-125.
- 101) Singh TD, Fugate JE, Hocker S, et al. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol* 2016;263:277-289.
- 102) Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis: from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:235-250.
- 103) Iimura Y, Sugano H, Ueda T, et al. Relapse of herpes simplex Encephalitis by epilepsy surgery 35 years after the first infection: a case report and literature review. *NMC Case Report Journal* 2021;8:235-240.
- 104) Conrady CD, Drevets DA, Carr DJ. Herpes simplex type I (HSV-1) infection of the nervous system: is an immune response a good thing? *J Neuroimmunol* 2010;220:1-9.
- 105) Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015;85:1736-1743.

Abstract**Reactivation of latent viruses in Neurology**

Tomoyo Shimada, M.D.¹⁾, Taiji Tsunemi, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾, Yasushi Iimura, M.D., Ph.D.²⁾³⁾,
Hidenori Sugano, M.D., Ph.D.²⁾³⁾ and Nobutaka Hattori, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

²⁾ Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine

³⁾ Epilepsy Center, Juntendo University School of Medicine

After establishing latent infection, some viruses can be reactivated by the alteration of host immunological conditions. First, we reviewed viruses that can cause neuronal damage by reactivation. Then we focused on the herpes simplex virus (HSV). The reactivation leads to neuronal damages through two possible mechanisms; “reactivation of a latent herpes virus” by which viruses can cause direct virus neurotoxicity, and “post-infectious immune inflammatory response” by which a focal reactivation of HSV leads to an inflammatory reaction. The former is radiologically characterized by cortical lesions, the latter is characterized by subcortical white matter lesions. We experienced a female, who underwent the right posterior quadrantectomy and then developed recurrent herpes encephalitis caused by herpes simplex reactivation, which pathologically demonstrated inflammation in the white matter, suggesting a post-infectious immune inflammatory response. The patient was successfully treated with immunosuppressants. The reactivation of the HSV is extremely rare in Japan. Neurologists should recognize this condition because this disorder will increase as epilepsy surgery gains more popularity.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:697-706)

Key words: latent infection, reactivation, herpes simplex virus, herpes simplex encephalitis
