

症例報告

ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎後に急性散在性脳脊髄炎を呈した 免疫能正常の成人男性

堀江 淳一¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*} 中村 利生²⁾
岡村 穂¹⁾ 岩崎 晶夫¹⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：症例は基礎疾患のない 26 歳男性。視覚異常に続く痙攣、意識障害の 14 日後に頭痛、発熱が出現した。頭部 MRI では左帯状回の信号異常をみとめた。髄液検査では単核球優位の細胞増多をみとめ髄液 human herpes virus (HHV)-6 PCR 陽性から HHV-6 脳炎、症候性てんかんと診断した。臨床症状はアシクロビル投与により速やかに改善した。3 ヶ月後体幹、上下肢に異常感覚が出現し、多発性深部白質病変、中小脳脚病変、頸髄病変を認めたがステロイドパルス療法により改善した。てんかんで初発し、急性散在性脳脊髄炎の併発をみとめた HHV-6 脳炎を経験した。免疫能正常成人の原因不明の脳炎の鑑別として HHV-6 脳炎を考慮する必要がある。

(臨床神経 2017;57:174-179)

Key words：HHV-6 脳炎、免疫能正常成人、急性散在性脳脊髄炎、てんかん

はじめに

Human herpes virus (HHV)-6 は成人においても脳炎の起因ウイルスとして重要である。HHV-6B は通常 6 ヶ月から 3 歳までに初感染し、その後は免疫不全や薬剤過敏症候群による HHV-6 の再活性化を除いて、潜伏感染し無症候である¹⁾²⁾。主に HHV-6B の再活性化による HHV-6 脳炎は移植後や免疫不全患者に多い。臨床症状として意識障害や痙攣を呈し、MRI 画像上は海馬を含む大脳辺縁系の異常信号をみとめ、重症例も少なくない。一方、免疫能正常の成人における HHV-6 初感染^{3)~5)}や再活性化^{6)~10)}による HHV-6 脳炎も報告がなされている。我々は HHV-6 脳炎後に急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) を発症した免疫能正常の成人男性例を経験したので報告する。

症 例

患者：26 歳、男性

主訴：視覚異常、意識消失、頭痛、発熱

既往歴：特記事項なし。

嗜好：喫煙：20 本/日 × 6 年間、飲酒：機会飲酒。

現病歴：2015 年 10 月某日運動後に視界上方にキラキラする眩しい光が出現した。その直後に数秒間の意識消失に続く

全身性痙攣をみとめた。発症 7 日後、同様の視覚異常と両側側頭部周囲の痛みが一度出現した。発症第 14 日目に発熱、頭痛、嘔気・嘔吐が出現し当科へ精査入院となった。

入院時一般身体所見：体温 37.7°C、血圧 108/67 mmHg、脈拍 92/分、SpO₂ 98%。胸部腹部に異常はなかった。

神経学的所見：意識清明、脳神経領域や運動系に異常はなかった。腱反射は正常で左右差はなかった。Babinski 徴候は陰性で、協調運動系、感覚系に異常はなかった。髄膜刺激症候では項部硬直は陽性であった。

検査所見：WBC 9,800/ μ l、CRP 0.27 mg/dl、赤血球沈降速度 2 mm (1 時間値) と炎症反応はなかった。AST 30 U/l、ALT 100 U/l と軽度の肝障害をみとめた。甲状腺ホルモンは正常で、可溶性 IL-2 受容体の上昇はなかった (394 U/ml)。血清 HHV-6 IgM 抗体 10 倍、HHV-6 IgG 抗体 20 倍であった。髄液検査では外観は無色透明、初圧 260 mmH₂O と上昇がみられ、細胞数 171/ μ l (単核球 123/ μ l)、蛋白 70 mg/dl であった。髄液糖は 51 mg/dl と低下はなかった。HHV-6 IgM 1 倍、HHV-6 IgG 1 倍であったが、HHV-6 PCR 陽性であった。HSV PCR および VZV PCR は陰性だった。ミエリン塩基性蛋白、オリゴクローナルバンドは陰性であった。脳波では背景活動は後頭葉優位の α 律動をみとめ、てんかん波や徐波異常の出現はなかった。末梢神経伝導検査は異常なかった。頭部 MRI FLAIR 画像では左頭頂葉から後頭葉内側皮質にかけての高信号変化をみとめ

*Corresponding author: 獨協医科大学神経内科 [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880]

¹⁾ 獨協医科大学神経内科

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

(Received December 22, 2016; Accepted February 13, 2017; Published online in J-STAGE on March 30, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000992

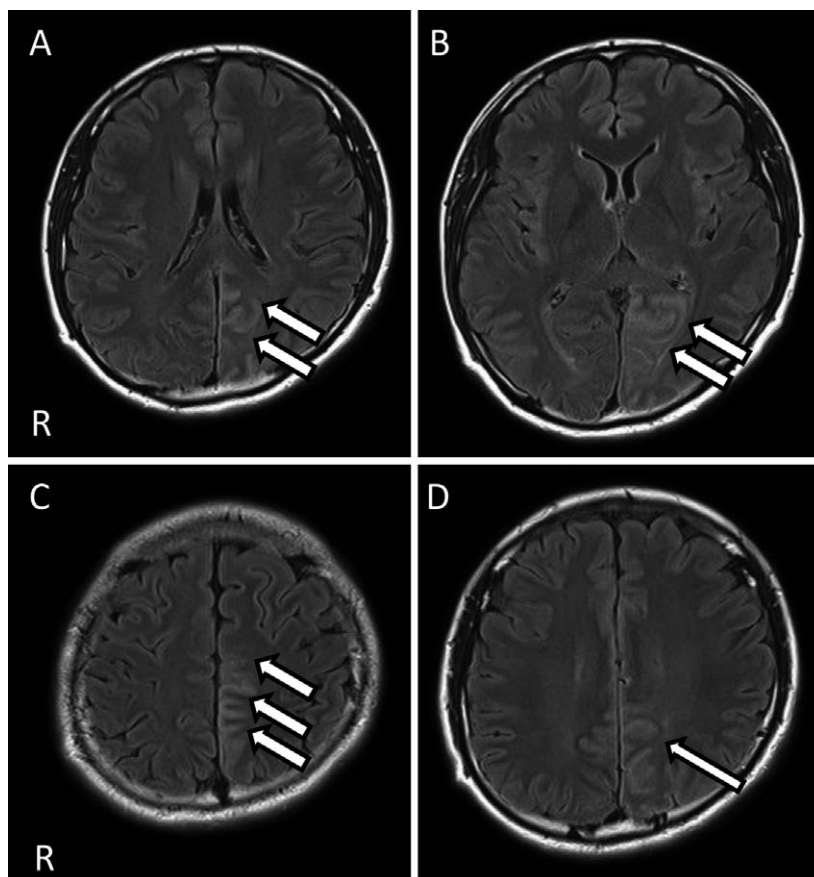


Fig. 1 Brain MRI of the patient on admission.

Axial fluid attenuated inversion recovery images (A–D) (3.0 T; TR 12,000.0 ms, TE 115.0 ms) show hyperintensities in the left parietal and medial occipital cortices (arrows).

た (Fig. 1). 入院後より, アシクロビル, 抗浮腫薬, セフトリアキソンとデキサメタゾンの静脈内投与を行った. 頭痛, 発熱は入院後 1 週間で改善した. 髄液 HHV-6 PCR 陽性結果が判明後はアシクロビルのみさらに 1 週間継続した. HHV-6 脳炎と皮質病変に伴う症候性てんかんと診断し, 第 27 病日に軽快退院した.

退院 53 日後 (発症第 96 日目) に, 体幹, 左上肢, 右下肢に異常感覚が出現したため頭部 MRI を施行したところ, FLAIR 画像にて両側深部白質, 右中小脳脚に高信号変化を認めたため再度入院とした. 造影 T₁ 強調画像では両側半卵円中心, 基底核領域, 右中小脳脚に造影増強をみとめた (Fig. 2). また頸髄 MRI T₂ 強調画像では頸髄 C4/5 レベルに髄内高信号変化もみとめた (Fig. 3). 髄液検査では髄液細胞数 8/μl (単核球 7/μl), 蛋白 60 mg/dl, 糖 56 mg/dl であり, 髄液 HHV-6 DNA 陽性 (定量 7.2×10^4 /ml) であった. HHV-6 脳炎後の ADEM を考えメチルプレドニゾロンパルス療法を施行した. 臨床症状は速やかに改善し, 髄液中 HHV-6 DNA 量は 4.5×10^4 /ml に減少した. その後 MRI 画像上の異常信号は改善を示し, 12 ヶ月の経過観察にて再発はみとめていない.

考 察

本症例は免疫能の正常成人における HHV-6 脳炎であり, 痙攣で発症したが臨床症状は軽微であった. 初回入院時から約 3 ヶ月後に脳・頸髄に多巣性病変を認めたがステロイドによる治療により臨床症状は速やかに改善し, 神経学的後遺症も残さなかった. 本症例では 2 回目のエピソード時にも髄液中 HHV-6 が陽性であったため, HHV-6 関連脳脊髄炎が鑑別に考えられた¹¹⁾. しかし, 画像上病変が多巣性白質病変であったこと, ステロイド単独投与で MRI 画像所見および臨床症状が著明に改善したことから免疫介在性機序が考えられた. 免疫能正常成人において HHV-6 脳炎の再燃が短期間に生じることとは稀であることも考慮し, その後 12 ヶ月再発がないことから臨床的に ADEM と診断した. しかし, 初発の HHV-6 脳炎時の髄液中 HHV-6 DNA 量は未測定であり, HHV-6 脳炎の再活性化が免疫能正常成人に生じた可能性は完全には否定できない. また本症例では抗 MOG 抗体は未測定であった.

HHV-6 は MS, ADEM の他に脳炎, 海馬硬化, てんかん, 薬剤性過敏症候群との関連が報告されている¹²⁾¹³⁾. HHV-6 脳炎は HHV-6B 初感染以外にウイルスの再活性化で発症する. HHV-6B は突発性発疹の原因となり通常小児期に罹患する¹⁴⁾.

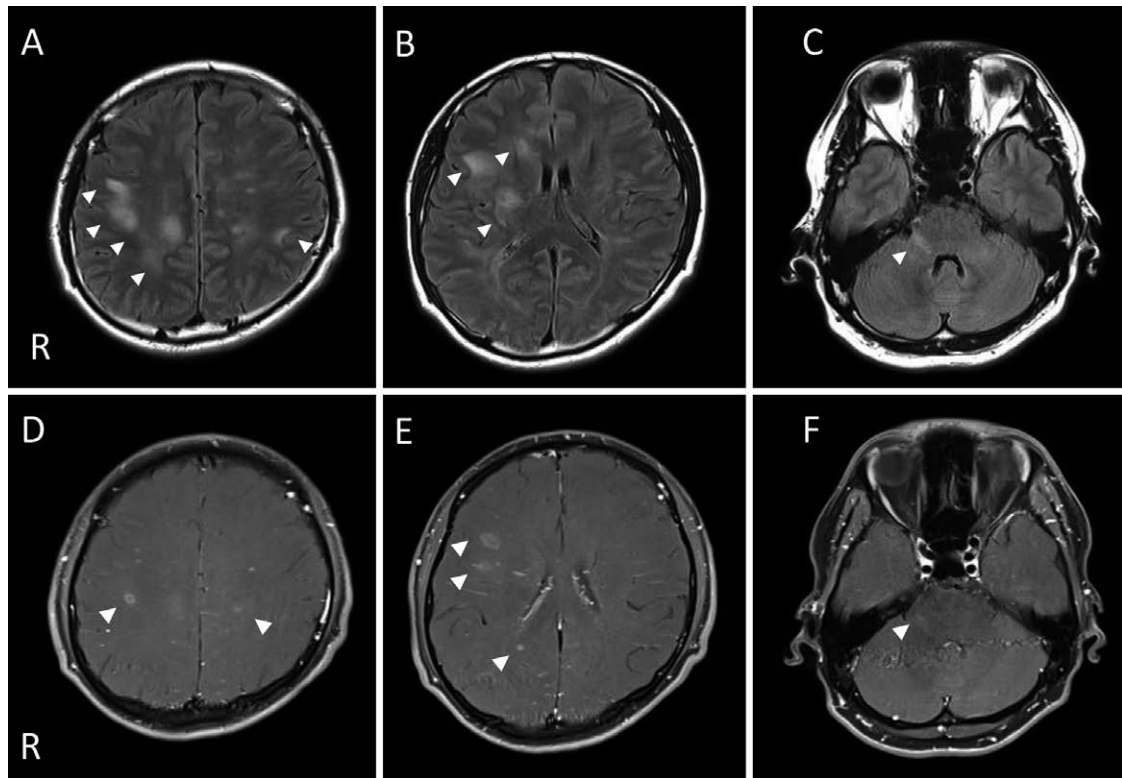


Fig. 2 Brain MRI of the patient 96 days after the initial admission.

Axial fluid attenuated inversion recovery images (A–C) (1.5 T; TR 10,000.0 ms, TE 114.0 ms) show hyperintensities in the bilateral deep white matters and the right middle cerebellar peduncle (arrowheads). Gadolinium-enhanced T₁-weighted images (D–F) (1.5 T; TR 504.0 ms, TE 11.0 ms) show the corresponding areas of high signal intensities (arrowheads).

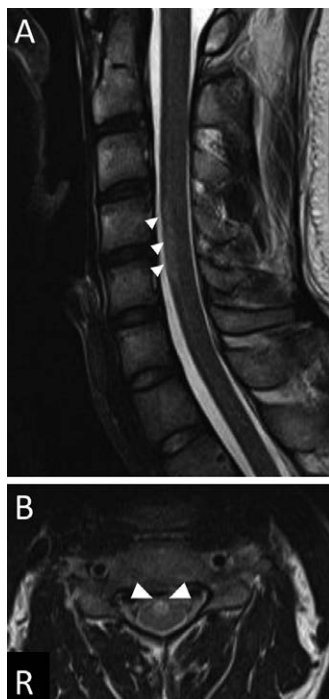


Fig. 3 Cervical spine MRI of the patient at the second admission. Sagittal (A) and axial (B) T₂-weighted images show hyperintensities in the ventral part of the cervical cord at the C4–5 levels (1.5 T; TR 4,500.0 ms, TE 103.0 ms) (arrowheads).

一方 HHV-6A は無症候性感染を経て成人でしばしば獲得し、その罹病率や臨床意義に明らかでない部分も多いが脳炎を含めた神経疾患との関連も報告されている¹³⁾。HHV-6 脳炎は移植後や免疫不全患者における HHV-6B の再活性化による発症が多い¹⁴⁾。HHV-6 脳炎の発症は臍帯血移植後には 4.9～21.4% と、骨髄や末梢血幹細胞移植 (0.5～1.2%) より頻度が高く、骨髄や末梢血幹細胞などの成人ドナーからの移植ソース内にある HHV-6 特異 T 細胞が、臍帯血移植では存在しないことが関与している可能性がある²⁾。

一方、免疫能正常な成人においても HHV-6 脳炎の報告がなされている。Table 1 に免疫能正常な成人 13 例にみられた HHV-6 脳炎を示す^{4)～10)15)～17)}。年齢は 20～85 歳と幅広く、予後は死亡から治癒まで様々である。13 例中後遺症なく改善した症例は 3 例 (23.1%)、神経学的後遺症は 5 例 (38.5%)、死亡例は 4 例 (30.7%) にみられた。本症例は臨床症状も軽度であり、神経学的後遺症なく改善がみられた。治療としてアシクロビル、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬が使用されていた。免疫能正常な成人 13 例のうち HHV-6 脳炎後に ADEM を来したという報告はなく、てんかん発作で発症した症例は本症例を含め 2 例であった。Shahani⁹⁾は免疫能の正常な 65 歳女性において右帯状回、頭頂、側頭、後頭葉皮質の異常信号をみとめ、痙攣重積で発症した HHV-6 脳炎を報告している。その症例では、髄液細胞の増多はなかったが、血清、髄液で

Table 1 HHV-6 encephalitis in immunocompetent adults.

Year	Author	Age	Sex	Primary infection/ reactivation of HHV-6	Cerebrospinal fluid findings	Diagnosis of HHV-6	Brain magnetic resonance imaging	Treatment	Clinical course and outcome
1997	Novoa	21	F	Unknown	Cells, 9/mm ³ (mononuclear cells predominant)	HHV-6 early protein antigen detected by brain autopsy	Low signal intensities in the cortex, internal capsules and pons.	Plasmapheresis, acyclovir	Died 5 weeks after admission
1998	Torre	59	F	Unknown	Cells, 14/mm ³ (60% mononuclear cells)	HHV-6 DNA in the CSF	Not described	Acyclovir	Recovery without any sequelae within 2 days
2001	Portolani	85	M	Reactivation s/o	Cells, 40/mm ³ (90% polymorphonuclear cells)	HHV-6 variant A detected in the CSF and serum	Lateral ventricles dilatation	Antibiotics, levodopa, acyclovir	Died 2 weeks after admission
2001	Beovic	42	F	Reactivation s/o	Cells, 155/mm ³ (Predominantly mononuclear cells)	In the CSF 1 month after the onset, PCR for HHV 6 was positive	Bilateral asymmetric gyriiform enhancement in the parieto-occipital cortex, frontal cortex and gyrus cinguli.	Acyclovir, antibiotics	Died 5 months after admission
2004	Denes	20	F	Reactivation s/o	Cells, 115/mm ³ (95% mononuclear cells)	The CSF was positive for HHV-6 by PCR 43 days after onset	Lesions in the thalamus and spinal cord white matter and a medullar cord enlargement	Acyclovir, methylprednisolone, cidofovir, ganciclovir	Recovery without any sequelae within 1 month
2005	Isaacson	38	F	Reactivation s/o	Cells, 98/mm ³	PCR of CSF specimens was positive for HHV-6	Abnormal findings in the left temporal lobe	Valacyclovir	Neurological sequelae remained at 1 year follow-up
2005	Isaacson	66	F	Reactivation s/o	Cells, 58/mm ³ (99% mononuclear cells)	PCR of CSF specimens was positive for HHV-6	No abnormalities	Acyclovir, antibiotics	Recovery with mild neurological sequelae Cells, 5 days after onset
2005	Isaacson	20	F	Reactivation s/o	Cells, 130/mm ³	HHV-6 copies 38,000/ml in the CSF specimen	Normal	Not described	Not described
2005	Birnbaum	21	F	Reactivation s/o	Cells, 143/mm ³ (97% mononuclear cells)	A high HHV-6 type B DNA load in the CSF specimen	No abnormalities	Acyclovir, antibiotics, ganciclovir	Mild neurological sequelae at 3.5 months after admission
2008	Trabue	79	M	Unknown	Cell, 68/mm ³ (99% mononuclear cells)	CSF PCR for HHV-6 DNA was positive	Cortical atrophy and bilateral lacunar infarcts	Acyclovir, antibiotics	Died 5 months later
2008	Pot	59	F	Primary infection s/o	CSF findings were normal	Quantitative PCR on serum showed HHV-6 variants	Cerebellar peduncles and spinal cord lesions	Ganciclovir, methylprednisolone	Recovery with mild neurological sequelae
2014	Shahani*	65	F	Reactivation s/o	CSF findings were normal	Positive for HHV-6 B CAN with 148,387 copies/ml in the serum and 16,189 copies/ml in the CSF	Abnormal intensities in the cortical grey matter of the right cingulate gyrus, right parietal, occipital and temporal regions	Foscarnet, ganciclovir	Favorable recovery at 2 weeks
2016	Present case*	26	M	Reactivation s/o	Cells, 171/mm ³ (mononuclear cells, 123/mm ³)	PCR of CSF specimens was positive for HHV-6	Hyperintensities in the left cingulate cortex and the precuneus	Acyclovir, dexamethasone	ADEM developed after first episode; however the patient showed complete recovery and no recurrence at 12 months follow-up

* Seizure was the initial manifestation of the disease

HHV-6B で DNA コピー数の増加がみられ、ganciclovir、抗てんかん薬使用にて症状の軽快がみられた。免疫能の正常な成人における HHV-6 脳炎発症の機序は不明であるが、初感染の他に、免疫応答の低下をきたす何らかの状態を契機に、ウイルスが再活性化して発症する場合、HHV-6 A 初感染後に 6B へ暴露される場合、診断されていない免疫抑制性疾患が存在する可能性などが考えられている⁴⁾¹⁴⁾。

HHV-6 脳炎の頭部 MRI 所見は症候性感染の早期では正常の場合もあるが、側頭葉内側と辺縁系に T₂ 強調画像や FLAIR 画像において高信号変化を呈する¹⁸⁾。本症例の初発時においては側頭葉内側の異常信号はなかったが、辺縁系を含む左頭頂葉から後頭葉内側にかけての高信号変化を FLAIR 画像にて認めた。

HHV-6 脳炎の頻度に関しては、脳炎患者 1,000 例を含む米国の California Encephalitis Project では HHV-6 脳炎は 0.4% のみであった⁷⁾。免疫能正常で原因不明の局在性脳炎 138 例中 4.3% に HHV-6 DNA が陽性であったことや、免疫能正常の髄膜炎、脳炎患者の 2 割に HHV-6 IgM、IgG 抗体が陽性であったことが報告されている¹⁹⁾。さらに原因不明の脳炎の 4 割が HHV-6 PCR 陽性だったという研究報告もある¹³⁾。臨床症状がなくとも免疫能の正常であった成人において剖検脳で HHV-6 DNA は高率 (15~85%) にみられると報告されていること²⁰⁾²¹⁾からも、基礎疾患のない原因不明の脳炎では HHV-6 PCR を測定する意義があると考えられる。

HHV-6 と多発性硬化症との関連について、多発性硬化症患者の 20% は脳脊髄液中オリゴクローナルバンドが HHV-6 と特異的反応を示すという報告や、血清 HHV-6 DNA 量の増加が再発寛解型多発性硬化症の増悪と関連したという報告がある²⁾²²⁾。そのため本症例では多発性硬化症の発症にも留意して継続的な経過観察が必要である。

HHV-6 脳炎後に ADEM を発症した症例を経験した。免疫能正常な成人の HHV-6 脳炎は稀ではあるが、原因不明の脳炎をみた場合には考慮する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第 217 回日本神経学会関東・甲信越地方会 (2016 年 6 月 4 日) にて発表した。

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

文 献

- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:313-335.
- 緒方正男. 同種造血幹細胞移植における HHV-6 脳炎. *Brain Nerve* 2015;67:919-930.
- Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, et al. Brief report: severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Engl J Med* 1993;329:168-171.
- Birnbaum T, Padovan CS, Sporer B, et al. Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir. *Clin Infect Dis* 2005;40:887-889.
- Pot C, Burkhard PR, Villard J, et al. Human herpesvirus-6 variant A encephalomyelitis. *Neurology* 2008;70:974-976.
- Denes E, Magy L, Pradeau K, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004;10:729-731.
- Isaacson E, Glaser CA, Forghani B, et al. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:890-893.
- Portolani M, Pecorari M, Tamassia MG, et al. Case of fatal encephalitis by HHV-6 variant A. *J Med Virol* 2001;65:133-137.
- Shahani L. HHV-6 encephalitis presenting as status epilepticus in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2014205880.
- Trabue CH, Bloch KC, Myers JW, et al. Case report and literature review: HHV-6-associated meningoencephalitis in an immunocompetent adult. *Herpes* 2008;15:33-35.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
- Wilborn F, Schmidt CA, Brinkmann V, et al. A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease. *J Neuroimmunol* 1994;49:213-214.
- Yao K, Honarmand S, Espinosa A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. *Ann Neurol* 2009;65:257-267.
- Ward KN. Child and adult forms of human herpesvirus 6 encephalitis: looking back, looking forward. *Curr Opin Neurol* 2014;27:349-355.
- Beovic B, Pecaric-Meglic N, Marin J, et al. Fatal human herpesvirus 6-associated multifocal meningoencephalitis in an adult female patient. *Scand J Infect Dis* 2001;33:942-944.
- Novoa LJ, Nagra RM, Nakawatase T, et al. Fulminant demyelinating encephalomyelitis associated with productive HHV-6 infection in an immunocompetent adult. *J Med Virol* 1997;52:301-308.
- Torre D, Speranza F, Martegani R, et al. Meningoencephalitis caused by human herpesvirus-6 in an immunocompetent adult patient: case report and review of the literature. *Infection* 1998;26:402-404.
- Soares BP, Provenzale JM. Imaging of herpesvirus infections of the CNS. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:39-48.
- Patnaik M, Peter JB. Intrathecal synthesis of antibodies to human herpesvirus 6 early antigen in patients with meningitis/encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995;21:715-716.
- Liedtke W, Malessa R, Faustmann PM, et al. Human herpesvirus 6 polymerase chain reaction findings in human immunodeficiency virus associated neurological disease and multiple sclerosis. *J Neurovirol* 1995;1:253-258.
- Luppi M, Barozzi P, Maiorana A, et al. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J Infect Dis* 1994;169:943-944.
- Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol* 2014;33:266-283.

Abstract**Human herpesvirus 6 encephalitis followed by acute disseminated encephalomyelitis
in an immunocompetent adult**

Junichi Horie, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾,
Madoka Okamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Akio Iwasaki, M.D.¹⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

A 26-year-old, otherwise healthy man presented with visual abnormality followed by loss of consciousness and convulsion. The patient then developed headache and fever 14 days later. Brain MRI showed hyperintensities in the left cingulate cortex. The cerebrospinal fluid examinations showed mononuclear pleocytosis and positive PCR results for human herpesvirus 6 (HHV-6). A diagnosis of HHV-6 encephalitis and symptomatic epilepsy was made. The patient's clinical symptoms improved promptly following acyclovir treatment. However, 3 months later the patient noticed dysesthesia in the trunk, the left upper limb and the right lower limb. Brain and spine MRI showed multiple brain white matter lesions, the middle cerebellar peduncle and cervical spinal lesions. The symptoms resolved following methylprednisolone pulse therapy only. We report an adult patient with HHV-6 encephalitis followed by acute disseminated encephalomyelitis whose initial presentation was epilepsy. HHV-6 encephalitis should be included in the differential diagnosis of encephalitis of unknown etiology in an immunocompetent adult.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:174-179)

Key words: HHV-6 encephalitis, immunocompetent adult, acute disseminated encephalomyelitis, epilepsy
