- 1)症例報告
- 2) コイル 塞栓 術後 にヘルペス 脳炎を生じた一症 例
- 3)桑山一行、松田拓、萩野寬隆、谷口秀和、中川義信
- 4)四国こどもとおとなの医療センター、脳神経外科
- 5)桑山一行、四国こどもとおとなの医療センター、脳神経外科、

〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2丁目1番1号、0877-62-1000、

## kny1616@yahoo.co.jp

6)ヘルペス脳炎、コイル塞栓術、脳底動脈先端部動脈瘤、再活性化7)本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約いたします。」

# コイル塞栓術後にヘルペス脳炎を生じた一症例

キーワード: ヘルペス脳炎、コイル塞栓術、脳底動脈先端部動脈瘤、再活性化

#### Abstract

Objective: 我々は、脳動脈瘤コイル塞栓術後にヘルペス脳炎を発症した 1 症例を経験したので報告する。

Case Presentations: 66 歳女性。脳底動脈先端部動脈瘤の再発に対し、ステントアシストコイル塞栓術を施行した。自宅退院していたが、術後 30 日より発熱を認め、見当識障害、意識障害を生じ当科外来を受診した。MRIで右側頭葉内側の異常信号を認め、髄液検査所見などからヘルペス脳炎の診断のもとアシクロビル点滴を行った。意識障害は改善するも、見当識障害と短期記憶障害は残存した。Conclusion:脳血管内手術がヘルペス脳炎発症の誘因となった可能性がある。ヘルペス脳炎は脳血管内手術後に生じる併発症の一つとして念頭に置く必要がある。

# Introduction

ヘルペス脳炎は予後の悪い疾患であり、無治療であれば致死率は70%で、適切に治療を行っても重度の後遺症を残したり死亡する確率は30%に達する 1)。成人のヘルペス脳炎は、潜伏感染したヘルペスウイルスの再活性化が主な原因であるとされている 2)。脳神経外科手術後にヘルペス脳炎を発症した症例の報告はこれまでに散見さ

れている 2.3) が、脳血管内手術後に発症した症例の報告はない。

## Case Report

症例:66歳 女性

既往歴:ヘルペス疾患の既往なし。高血圧症

現病歴:2年前にくも膜下出血を生じた(Hunt and Kosnik5)。脳底動脈先端部動脈瘤に対し simple technique でコイル塞栓術を行い、軽度の高次脳機能障害を後遺したが自宅へ退院し、当科外来で経過観察を行っていた。コイル塞栓術後 6 か月の MRA で coil compaction による脳動脈瘤再発を認めたが、軽度であるため経過観察とした。しだいに coil compaction が進行してきたため、ステントアシストで再塞栓術を施行した。

## 脳動脈瘤コイル塞栓術

手術一週間前よりクロピドグレル **75mg**/日、アスピリン **100mg**/日 内服を開始した。

右椎骨動脈撮影で、脳底動脈先端部動脈瘤 coil compaction をきたしており、造影剤流入部は 9.9x9.5x6.1mm で、頚部は 5.6mm で左後大脳動脈に騎乗していた (Fig1A)。右椎骨動脈に 7Fr FUBUKI ガイディングカテーテル NV (ASAHI INTEC,THAILAND) を留置した。 Excelsior SL-10(Stryker,USA)を瘤内に誘導後、左後大脳動脈(P2)から脳底動脈に Enterprise VRD 4.0x30mm(Codman, USA)を留置しステントアシストでコイル塞栓を行った。コイルはGalaxyFill(Codman, USA)6本、Galaxy Xtrasoft(Codman, USA)2

本 、 Target 360 ultra(Stryker, CA, USA)3 本 、 Axium Prime3D(Medtronic, USA)5 本を使用した。conebeam CT でステントの拡張は良好であり、脳動脈瘤の完全閉塞が得られた(Fig1B)。 術後経過

術後より左下肢の感覚障害を訴えた。術同日にヒドロコルチゾン 100mg を単回使用した。術翌日の頭部 MRI では小脳に小さな新規 脳梗塞を認めた。術同日に心房細動を生じ、術翌日まで持続した。 術 1-7 日にエドキサバン 30mg/日を内服した。術 3 日後に頭部 MRI を再検したが、術翌日と所見に変化を認めなかった。術 5 日後の Mini Mental State Examination(MMSE)27/30 であった。左下肢感 覚障害は術後 6 日で改善し、術後 7 日で自宅退院となった。

術後、日常生活動作は自立していたが、術後 30 日より発熱あり、食欲低下、頭痛、見当識障害を生じた。さらに意識障害を生じ、術後 38 日に当科外来を受診した。

来院時所見

GCS(E3V4M6)で明らかな麻痺はないが、ふらついて歩行できない 状態であった。見当識障害と短期記憶障害を認めた。体温 38.7℃ 血液検査:WBC78.4x10²/ul, Hb11.3g/dl, Hct31.4%, Plt37.9x10⁴/ul, CRP0.12mg/dl, Na123mmol/l, K3.8mmol/l, Cl88mmol/l 頭部 CT で右側脳室下角の狭小化を認めた(Fig2A)。

MRI では右側頭葉内側、右島、右前頭葉に T2,FLAIR,拡散強調画像 (DWI)で高信号域を認めた (Fig2B,C)。同部位の apparent diffusion coefficient (ADC) は軽度上昇していた (Fig2D)。

緊急脳血管撮影でステント内を含め脳血管に狭窄や閉塞を認めなか

った。

髄液検査:髄液は無色透明、細胞数 14、リンパ球 95%、タンパク 91.6mg/dl。ヘルペス DNA polymerase chain reaction(PCR)を提出した(Table1)。

#### 入院後経過

MRI と髄液所見よりヘルペス脳炎を疑い、アシクロビル 10mg/kg1日 3回点滴と Na 補正を行った。翌日には血液検査で Na136mmol/lに正常化し、意識障害は改善した。入院翌日の MMSE21/30 であった。発熱(体温 37度以上)は入院後 8日で改善したが、見当識障害と短期記憶障害は改善を認めなかった。入院後 5日で入院当日に提出した髄液中の HSV DNA の上昇が判明し、ヘルペス脳炎と診断した。入院後 6日と 14日に髄液検査を行った(Table1)。

アシクロビル投与を 3 週間行った。入院後 21 日の頭部 MRIで FLAIR の異常信号は入院時よりやや縮小し、右側脳室下角の狭小化は認められなくなった。 入院後 21 日の MMSE27 点であった。 入院後 24日に意識障害なく、見当識障害と短期記憶障害を残し自宅へ退院した。退院後 37 日の当科外来受診時 MMSE は 26 点に改善していた。

### Discussion

免疫機能が正常な成人において、herpes simplex virus(HSV)1はヘルペス脳炎の原因の 90%以上を占める 4<sup>)</sup>。 HSV2 は無菌性髄膜炎の主な原因ウイルスと考えられているが、 HSV2 の中枢神経感染を起こした患者の 15%以上で脳炎を生じる。 HSV は初回感染後、粘膜皮膚の軸索端に侵入し、軸索を通り後根神経節や三叉神経節に運ば

れそこに潜伏する 1)。ヘルペス脳炎の約 2/3 は潜伏した HSV の再活性化で生じると推定されている 5)。再活性化に関連する因子として、発熱、局所的外傷、肉体的精神的ストレス、紫外線暴露、ホルモン不均衡、免疫抑制、X線照射が報告されている 6)。

神経外科手術後に発症したヘルペス脳炎はこれまで 27例の報告が ある。そのうち、26 例が脳神経外科手術で、1 例が脊髄外科手術で あった <sup>2,3)</sup>。Jaques らは手術ストレス、外傷、ステロイドの使用が HSV の再活性化を促進したのではないかと推測している 2)。報告さ れている 27 例において、ステロイド使用についての記載がなかっ た 9 例 を 除 き、18 例 全 例 で 術 後 に ス テ ロ イ ド が 使 用 さ れ て い た 2.3)。 デ キ サ メ サ ゾ ン は ビ ト ロ で 容 量 依 存 性 に HSV1 の 再 活 性 化 を 誘 導 す ることが示されているか。本症例では術後に左足の軽度感覚障害を 訴えたため、動脈瘤周囲の炎症や浮腫による症状の可能性を考え、 術後にステロイドを使用した。術翌日の頭部 MRIで動脈瘤周囲に異 常 所 見 を 認 め な か っ た た め 以 後 は 使 用 し な か っ た 。 少 量 単 回 投 与 で は あ る が 、 再 活 性 化 へ の 関 連 性 は 否 定 で き な い 。 Pazin ら は 、 三 叉 神経に対する微小血管減圧術を行った 58例中 28例(50%)において、 術後の咽頭培養 HSV 陽性所見、皮膚病変のいずれかまたは両方が 観 察 さ れ た と 報 告 し 、 三 叉 神 経 へ の わ ず か な 刺 激 や 不 顕 性 の 外 傷 が HSV の再活性化を促進するのではないかと推察している 8)。本症例 では、MRA 元 画 像 で 検 討 す る と 脳 底 動 脈 先 端 部 動 脈 瘤 の 瘤 壁 は 三 叉 神経には接していなかった。しかし、塞栓術後には一時的な瘤壁の 炎症や動脈瘤周囲の浮腫が起こることが報告されている 9,10)。また、 ステントは左後大脳動脈(P2)から脳底動脈の前下小脳動脈分岐より

近位部に留置されており、脳底動脈のわずかな変位が起こっている可能性は否定できない。これらが三叉神経を刺激し HSV の再活性化を促進した可能性は考えられる。また、術後に一時的に心房細動を生じ 4 日間集中治療室で管理を行ったことが手術ストレスを強め再活性化を促進した可能性も考えられる。

神経外科手術後に発症したヘルペス脳炎 27 例において、発症までの日数は術後 1-21 日(平均 7.8 日)と報告されている。本症例では術後 30 日で発症しており、外科手術と血管内手術によるヘルペス脳炎発症機序の違いが関連している可能性がある

ヘルペス脳炎では、髄液所見でリンパ球優位の細胞増多を認める。 髄液のヘルペスウイルス DNA PCR は感度 95%以上、特異度 99% 以上であり、確定診断に最も重要と考えられている。しかし、発症 超急性期は PCR が偽陰性を示すことがあり注意を要する 1.111)。また、PCR の結果には数日を要するためすぐに確定診断は不可能である。頭部 CT で発症後 4-6 日は正常範囲内であることが多い。頭部 MRI では初期から T2.FLAIR,DWI で内側側頭葉や島に高信号域を 呈することが多いが、25%の症例では頭部 CT,MRI で異常所見はない 1²)。本症例では術後 38 日、再入院時の頭部 CT では右側脳室下角の狭小化を認めたが、脳実質の信号変化はなく、非特異的な所見であった。一方、頭部 MRI では T2.FLAIR,DWI で右内側側頭葉、右前頭葉、右島に高信号域を認めていた。ステント留置後であり、 脳梗塞を考えたが、異常信号の領域は血管支配に一致しておらず、 ADC の低下を認めなかった (Fig.2B,C,D)ことより否定的であった。 髄液検査はリンパ球優位の細胞増多所見を認め、ウイルス性髄膜脳炎を疑った。確定診断には PCR による HSV DNA の検出が必要であるが、 PCR の結果は提出後、4日かかった。これまで報告されている通り、本症例でもヘルペス脳炎の診断には頭部 MRI と髄液検査が有用であった 1.2.11)。

治療はヘルペス脳炎を疑った時点でアシクロビルを 1 日当たり 10mg/kg、1日3回で2週間投与することが推奨されている11)。 欧米のガイドラインでは、アシクロビルの投与期間が従来の2週間 から 2~3週間~と延長されている 13,14)。本症例では臨床症状と髄 液 所 見 、頭 部 MRI 所 見 よ り ヘ ル ペ ス 脳 炎 を 疑 い 、入 院 当 日 よ り ア シ クロビル 10mg/kg 10mg/kg、1 日 3 回投与を行った。投与後 2 週間 の時点で、見当識障害と短期記憶障害が遷延していたため、さらに 一週間追加投与を行った。追加投与後の神経症状に変化を認めなか ったため、追加投与が必要であったかは不明である。神経外科手術 後 に 発 症 し た ヘ ル ペ ス 脳 炎 27 例 の 検 討 で 、 抗 ウ イ ル ス 剤 が 投 与 さ れなかった4例は全例死亡していた。抗ウイルス剤投与時期の記載 があった 21 例(イドクスウリジン 1 例、アシクロビル 20 例)のう ち、症状発現後2日以内に治療が開始された5症例は全例神経症状 が完全に回復していた。2、3)。症状発現後3日以降に抗ウイルス治療 が開始された 16 症例のうち、6 例が完全回復し 8 例が永続的後遺 症を生じ、2 例が死亡していた 2.3)。この結果より、症状発現後早期 にアシクロビル投与を開始することが予後改善に重要であると考え られる。しかし、臨床症状は非特異的であるため早期の診断は困難 である 15)。本症例は、発熱が出現してから8日後に脳神経外科の外

来を受診した。その日は術後1回目の定期受診日であり、患者本人及び夫は発熱と食欲低下、見当識障害を自覚していたが、内科的な問題と考えていた。来院時の MRI ではすでに異常所見が出現していた。受診同日よりアシクロビル投与を行ったが、永続的後遺症を残した。

脳動脈瘤コイル塞栓術後の併発症として脳梗塞の頻度が高いが、 まれに posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)16,17) や造影剤脳症 18.19)の報告がある。PRESの病態は血液脳関門の破綻 により、主に後方循環に血管性浮腫を生じると推定されている。頭 痛、意識変容、痙攣、皮質盲などの症状が特徴的である。病変は左 右 対 称 で 、 頭 頂 葉 、 後 頭 葉 が 最 も 障 害 さ れ る 。 頭 部 MRI で は T2 と FLAIR で高信号、ADC の上昇を呈するが、DWI では多くは異常信 号を示さない 16.17)。 造影剤脳症の病態は造影剤が同一血管に繰り返 し注入されることにより血液脳関門の破綻をきたし、造影剤が脳実 質内や皮質あるいはくも膜下腔へ漏出し造影剤の毒性により巣症状 を呈すると推定されている。病巣は造影を多く行った血管の灌流領 域に好発し、術直後の頭部CTで高吸収域を認めるが、頭部MRIで は症状を説明できるような異常を認めない。フォローアップCTに て 高 吸 収 域 は 速 や か に 消 失 し、症 状 も 改 善 す る こ と が 多 い 18,19)。本 症 例 の 頭 部 MRI 所 見 は PRES と 類 似 し て い る が 、 病 巣 が 片 側 の 前 頭 側 頭 葉 で あっ た こ と 、DWI で 高 信 号 を 呈 し た こ と 、フ ォ ロ ー ア ッ プMRIで異常信号が改善しなかったことでPRESとは鑑別可能で あった。造影剤脳症とは、発症後 30 日で発症していること、頭部 CT で 高 吸 収 域 を み と め な い こ と に よ り 鑑 別 可 能 で あ っ た 。PRES と

造影剤脳症は一過性の病態であるが、ヘルペス脳炎は治療が遅れれば予後不良の疾患であるため、鑑別は重要である。

### Conclusion

脳血管内手術後に発症したヘルペス脳炎の 1 例を報告した。ヘルペス脳炎は脳血管内手術後に生じる併発症の一つとして念頭に置く必要がある。ヘルペス脳炎は治療が遅れれば予後不良の疾患であるため、術後に発熱や見当識障害などの異常があればすぐに受診するよう指示しておく必要がある。

利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

#### Reference

- 1)Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. Lancet Neurol 2007;6: 1015-1028.
- 2) 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 2016:23;13:83.
- 3) Álvarez de Eulate-Beramendi S, Santirso-Rodríguez D, Piña-Batista KM, et al. Herpes simplex virus type 1 encephalitis after meningioma resection. Neurologia 2015;30: 455-457.
- 4) Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. Sex Transm Dis 2003;30(10): 797-800.

- 5)Perng GC, Jones C. Towards an understanding of the herpes simplex virus type 1 latency-reactivation cycle. Interdiscip Perspect Infect Dis 2010;2010:262415.
- 6)Kennedy PG, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73: 237-238.
- 7) Halford WP, Gebhardt BM, Carr DJ. Mechanisms of herpes simplex virus type 1 reactivation. J Virol 1996;70: 5051-5060.
- 8) Pazin GJ, Ho M, Jannetta PJ. Reactivation of herpes simplex virus after decompression of the trigeminal nerve root. J Infect Dis 1978:138: 405-409.
- 9) Horie N, Kitagawa N, Morikawa M et al. Progressive perianeurysmal edema induced after endovascular coil embolization. Report of three cases and review of the literature.

  J Neurosurg 2007;106: 916-920.
- 10) Stracke CP, Krings T, Möller-Hartmann W, Mahdavi A et al. Severe inflammatory reaction of the optic system after endovascular treatment of a supraophthalmic aneurysm with bioactive coils. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28: 1401-1402.
- 11)Kamei S. Infection of herpes simplex virus--clinical diagnosis and treatment for herpes virus encephalitis. Rinsho Shinkeigaku 2011;51: 1040-1043.
- 12) Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis. Eur J Neurol 2005;12: 475-479.

- 13) Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. Pract Neurol 2007;7: 288-305.
- 14) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;47: 303-327.
- 15)Baringer JR. Herpes simplex infections of the nervous system.

  Neurol Clin 2008;26: 657-674.
- 16) Horie N, Morikawa M, Kitagawa N, et al. Cerebellar variant of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after coil embolizatin for the hemorrhabic dissecting aneurysm. Acta Neurochir 2011;153: 1143-1144.
- 17) Naito H, Yamazaki Y, Takahashi T, et al. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with coil embolization of a basilar apex aneurysm. Clin Neurol 2013;53: 518-525.
- 18) Iwata T, Mori T, Tajiri H, et al. Repeated injection of contrast medium inducing dysfunction of the blood-brain barrier. Neuro Med Chir(Tokyo)2013;33: 383-388.
- 19) Kawasaki T, Hayase M, Taki J, et al. Two cases of symptomatic-contrast-induced encephalopathy after coil embolization of unruptured cerebral aneurysm. Journal of Neuroendovascular Therapy2015;9: 96-102.

# Figure Legends

Fig.1 右椎骨動脈撮影で脳底動脈先端部動脈瘤は再発し、頚部は左後大脳動脈に騎乗している。(A)コイル塞栓術後の右椎骨動脈撮影で、脳動脈瘤の完全閉塞が得られている。(B)

Fig. 2 再入院時の頭部 CT で右側脳室下角が狭小化している。(A)再入院時の頭部 MRI FLAIR で右側頭葉と右前頭葉に高信号域を認める。(B)DWI で同部位に高信号域を認める。(C)ADC では同部位の信号低下を認めない。(D)

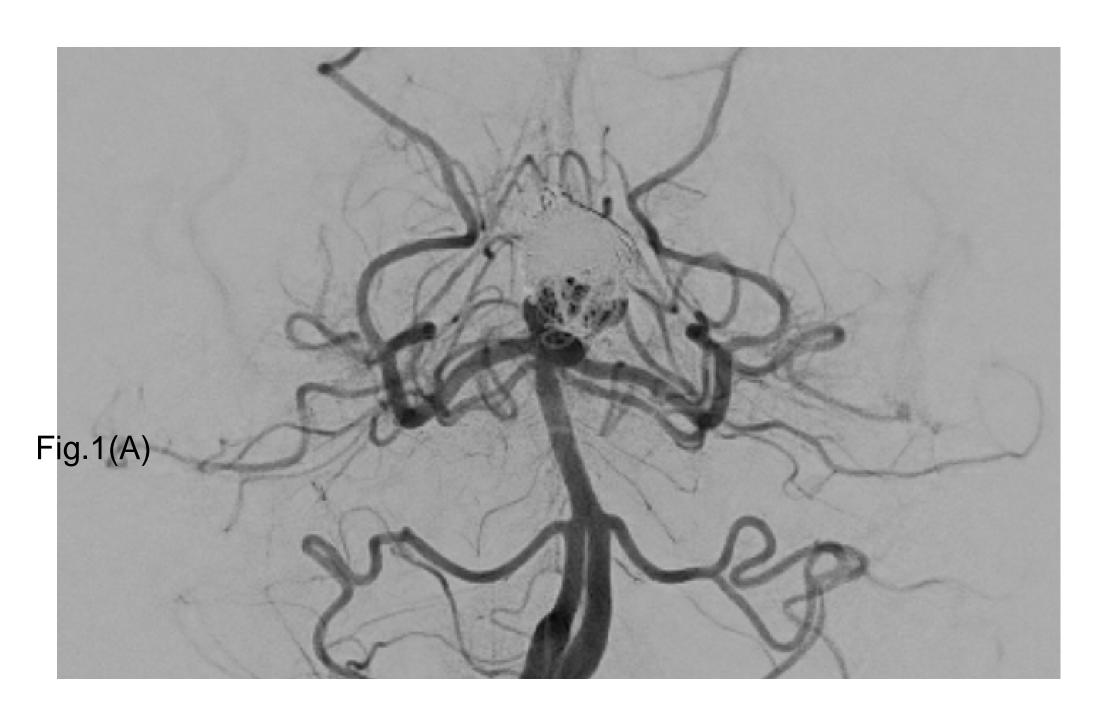
## Table 1 脳脊髄液所見

脳脊髄液はリンパ球優位の細胞増多を示す。術後53日の検査でHSV DNAの値は基準値を下回っている。

POD	38	44	53
Cerebrospinal pressure (cmH <sub>2</sub> O)	23	20.5	16
Number of cells (/µI)	14	52	27
Lymphocytes (%)	95	94	87
Protein (mg/dl)	91.6	122.4	112.3
*HSV DNA PCR (copy/106cells)	2.9x10 <sup>4</sup>	1.1x10 <sup>3</sup>	<1.0x10 <sup>2</sup>

POD post operative day

\*reference range <2.0x10<sup>1</sup>(copy/10<sup>6</sup>cells)



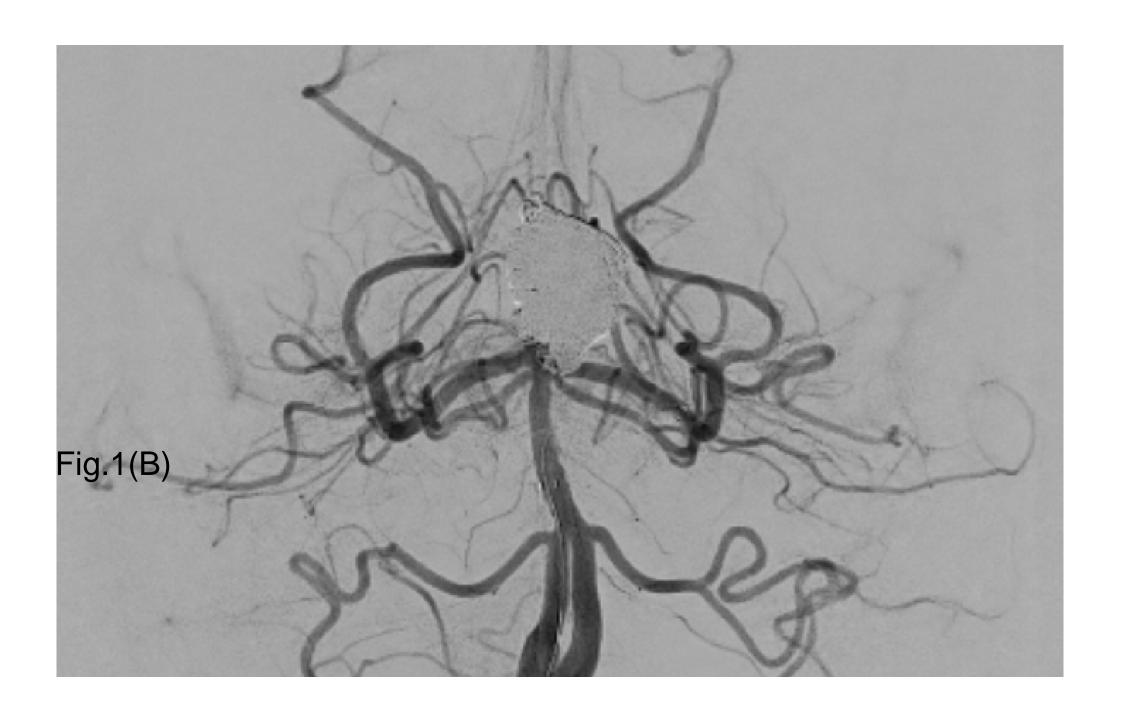




Fig.2(A)

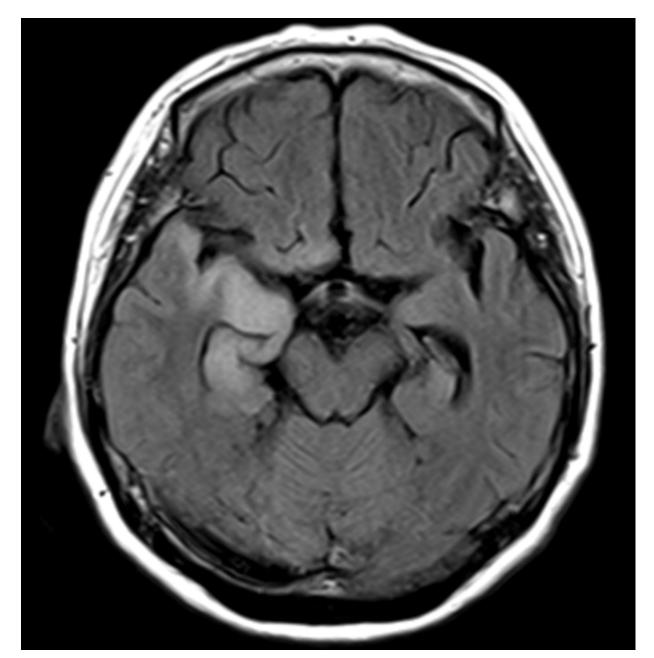


Fig.2(B)

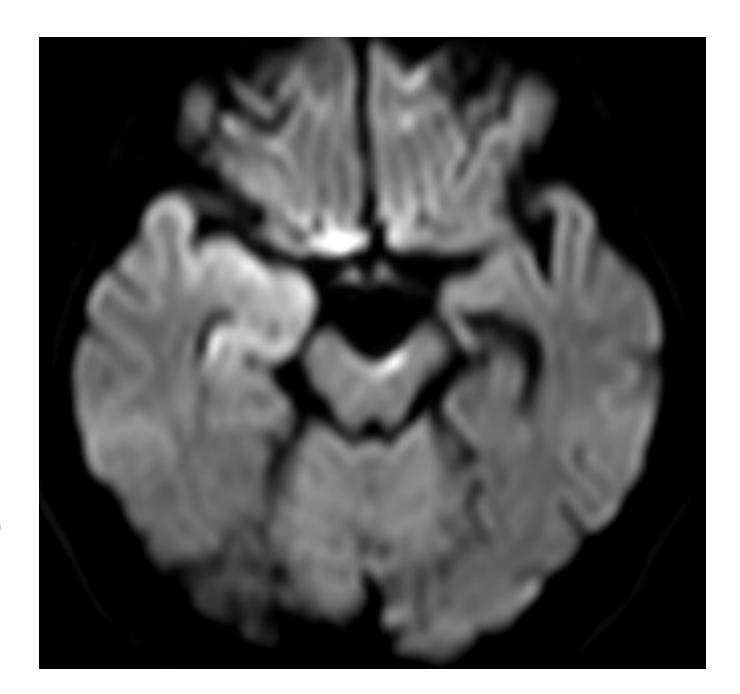


Fig.2(C)

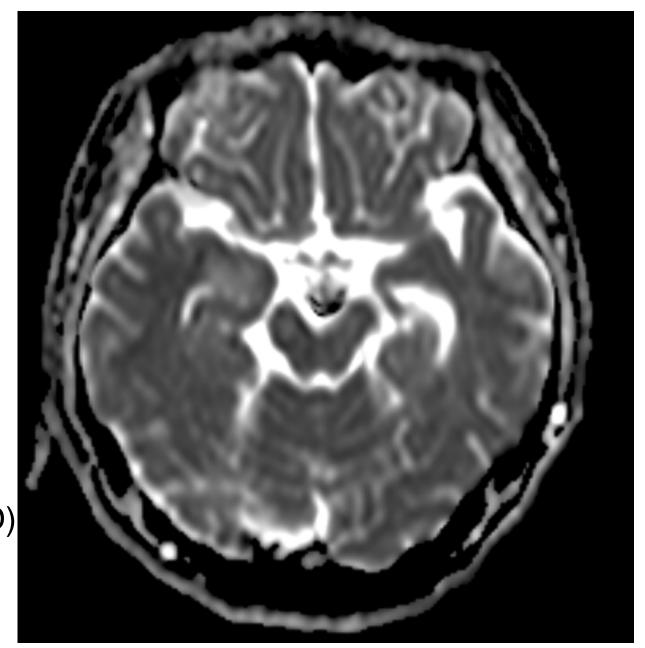


Fig.2(D)