

この非流行期と流行期の調査から、無菌性髄膜炎の多くはウイルスが原因であること、初夏から秋にみられる髄膜炎の多くがエンテロウイルスによること、ムンプスウイルス髄膜炎は年間を通してみられることが明らかになった。国立感染症研究所感染症情報センターの出す感染症発生動向調査をみると、無菌性髄膜炎の発生は1年を通してみられるが、初夏から秋にかけて一峰性のピークがあるのがわかる。ムンプスワクチン接種率が低いわが国においては、エンテロウイルスだけでなくムンプスウイルスも無菌性髄膜炎の原因になっているため、このような発生動向を示すことになる。したがって、ウイルス性髄膜炎の病原診断においては、夏季の発生であればまずエンテロウイルスを疑いウイルス分離やPCR法による検出を試み、エンテロウイルスが検出されない場合やエンテロウイルスの流行シーズン以外の場合にはムンプスウイルスを疑い検出を試みる。両ウイルスが検出されない場合には、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどを調べる必要がある。

## 2. 急性脳炎

急性脳炎の原因としては、単純ヘルペスウイルス、エンテロウイルス、アルボウイルスなどがある。現在ウイルス性脳炎の中で原因療法が可能なの

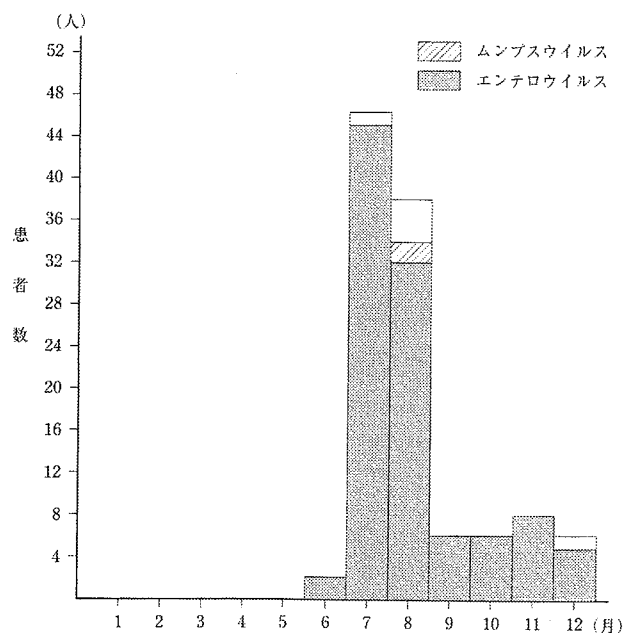


図2 無菌性髄膜炎患者髄液からのウイルス遺伝子の検出 (1997年、流行期)

は、ヘルペス脳炎のみであるので、急性脳炎と診断した場合には、まずヘルペス感染症の有無を検索する必要がある。しかし、髄液よりヘルペスウイルスが分離される頻度は低い。PCR法はヘルペスウイルス遺伝子検出に有効であるが、PCR法の制度管理と迅速に結果を得られるシステムの構築が望まれる。米国における脳炎の発症は年間約2,500例あり、そのうち原因がエンテロウイルスと特定されるのは約2%である。しかし、患者発生の季節性や、米国で多いアルボウイルスの流行状況を勘案すると、年間500~1,000例がエンテロウイルスに起因すると推定されている。Huangら<sup>6)</sup>がPCR法を用いて41例の脳炎患者において病原診断を行った報告では、単純ヘルペスウイルスが5例、12%であるのに対して、エンテロウイルスが3例、7%であったとしている。われわれが急性脳炎/脳症16例でPCR法を用いてウイルス遺伝子検索を行ったところ、2検体(12.5%)よりエンテロウイルス遺伝子を検出した。これらの結果は、急性脳炎においてもエンテロウイルス感染症の占める頻度がかなり高いことを示唆している。急性脳炎ではまずヘルペスウイルス感染症の有無を調べ、それが否定された場合、特に夏季に発症した場合には、エンテロウイルスや日本脳炎ウイルスを念頭に検査を進める必要がある。

## 3. 急性脳症

急性脳症は、多くは発熱で発症し、遷延する痙攣や意識障害などの中枢神経症状を呈する。画像上はびまん性の脳浮腫を主体とする病変を示し、病理学的には細胞浸潤などの炎症反応が乏しい病態である。すなわち、発症にウイルス感染症が関与するが、中枢神経組織への直接の感染はないと考えられている。急性脳症を引き起こす感染症としては、インフルエンザとヒトヘルペスウイルス6型の頻度が高い。福島県において発症した急性脳炎/脳症105例の原因を後方視的に調査したところ、やはりインフルエンザと突発性発疹の頻度が高かった<sup>7)</sup>。これらのウイルス感染が、急性脳症の病態にどのようなかかわっているのか、まだ完全には解明されていない。インフルエンザ脳症では、病理学的に中枢神経系を含む全身の臓器において血管の破綻があり、血漿成分の漏出と血管内血栓が認められている。ま

た、高サイトカイン血症の存在が示されており、これが血管の破綻に関与すると推測されている。急性脳症の発症にかかわるウイルスとしては、インフルエンザウイルスやヒトヘルペスウイルス6型以外にも、麻疹ウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルスなどがあげられる。急性期には髄液、咽頭拭い液、直腸拭い液、血清などを採取・保存しておき、ウイルス分離法、PCR法、血清学的診断法などにより、病原を確定する努力が必要である。

### おわりに

PCR法の導入により、髄膜炎や脳炎の病原診断がかなり高率になされるようになった。われわれの成績では、髄膜炎の90%以上で病原診断が可能であった。しかし、いかに高い感度の検出方法であっても、検体の採取時期や保存方法を誤れば検出は困難となる。病原診断の確率を向上させるためには、病初期の検体を確実に採取し、保存しておくことが重要であり、それが病原診断の生命線である。

### 文 献

- 1) Zoll G.J., Melcher W.J.G., and Kopecka H., et al.: General primer-mediated polymerase chain reaction for detection of enterovirus: application for diagnostic routine and persistent infections. *J Clin Microbiol* 30: 160-165, 1992.
- 2) Hosoya M., Ishiko H., and Shimada Y., et al.: Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction. *Arch Dis Child* 87: 316-319, 2002.
- 3) Ishiko H., Shimada Y., and Yanaha M., et al.: Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence. *J Infect Dis* 185: 744-754, 2002.
- 4) Hosoya M., Honzumi K., and Sato M., et al.: Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. *J Clin Virol* 11: 117-124, 1998.
- 5) Hosoya M., Sato M., and Honzumi K., et al.: Application of polymerase reaction and subsequent phylogenetic analysis to the diagnosis of enteroviral infection in the central nervous system. *J Clin Virol* 25: S27-38, 2002.
- 6) Huang C., Chatterjee N.K., Grady L.J.: Diagnosis of viral infections of the central nervous system. *N Engle J Med* 340: 483-484, 1999.
- 7) 川崎幸彦, 細矢光亮, 永井真紀, 他: 福島県下における小児期発症急性脳炎・脳症 105 例の疫学的臨床的検討. *日本小児科学会雑誌*, 105 (6): 695-702, 2001.

## Ⅲ. 各論

## エンテロウイルス感染症

ほそ や みつ あき  
細 矢 光 亮 福島県立医科大学小児科

## 要旨

エンテロウイルスは、夏季に流行するウイルスの代表である。ヘルパンギーナ、手足口病はもちろん、無菌性（ウイルス性）髄膜炎、発疹症、熱性けいれんなどでも、まずエンテロウイルス感染症を考えるべきであるが、そのような症状を伴わない非特異的急性熱性疾患においても、もっとも多い原因はエンテロウイルスである。夏季の熱性疾患では、エンテロウイルス感染をつねに考慮する必要がある。

## Key Words

エンテロウイルス  
手足口病  
ヘルパンギーナ  
無菌性髄膜炎  
熱性けいれん

## はじめに

エンテロウイルス属は、わが国を含む温帯地域においては夏季の急性熱性疾患にかかわる病原体の代表であり、世界中に普遍的に存在するウイルスである。また、エンテロウイルス属は、急性灰白髄炎（ポリオ）、手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎、熱性けいれんなどの病態にも関与する。

エンテロウイルス感染症のうち、ポリオは感染症法上二類感染症に分類されるが、わが国においては野生株による発生はない。手足口病、ヘルパンギーナ、出血性結膜炎、無菌性髄膜炎は四類感染症で、定点把握疾患である。エンテロウイルス感染症は学校保健法における「学校において予防すべき伝染病」に直接は規定されていないが、手足口病やヘルパンギーナは第三種の中の「その他の伝染病」に入り、伝染のおそれが強い間は集団生活は見合せるのがよい。また、罹患率が急激に高くなり、欠席率が通常よりも高くなったときは、流行状況を考慮して、臨時休業としうる疾患である。

## 病原体

エンテロウイルス属は、ピコルナウイルス科に属する。エンテロは腸管を、ピコルナは小さ

いRNAを意味する。すなわち、エンテロウイルスは主に腸管で増殖する小型RNAウイルスである。エンテロウイルスには、急性灰白髄炎の病原体であるポリオウイルス、哺乳マウスを用いて分離され、最初に分離された地名をもとに名づけられたコクサッキーウイルス、細胞培養法により分離され、当初疾患との関連が見出せなかったことから名づけられたエコー(enteric cytopathogenic human orphan: ECHO)ウイルスがある。1969年以降に発見されたウイルスに対しては、コクサッキーウイルスとエコーウイルスを生物学的性状から明瞭に区別できないことから、エンテロウイルスとして通し番号を付してよばれている。現在、エンテロウイルス71型までであるが、エンテロウイルスから除かれたものがあり、ポリオウイルス(1~3型)、コクサッキーウイルスA群(1~22, 24型)、コクサッキーウイルスB群(1~6型)、エコーウイルス(1~7, 9, 11~21, 24~27, 29-33型)、エンテロウイルス(68~71型)の血清型に分類される。

## エンテロウイルス感染症の疫学

エンテロウイルスの一般的な感染経路は、糞口(fecal-oral)あるいは飛沫(oral-oropharyngeal)によるヒト-ヒト感染である。周産期には母子感染もある。ウイルスは通常の間接的感染には失活せず、間接的にも感染しうる<sup>1)</sup>。熱帯地域では季節性に乏しいが、わが国を含む温帯地域においては夏から秋にかけて、毎年いろいろな血清型のエンテロウイルスの流行がみられる。ウイルスは体内に侵入後、腸管で増殖し、その一部が血液中に入り、ウイルス血症をおこす。血液を介して種々の臓器に運ばれ、各臓器で再び増殖して組織障害をひきおこし、臨床症状を呈するとされている。

## 臨床症状

病態としては、症状のほとんどない不顕性感染や非特異的熱性疾患が多く、ヘルパンギーナ、手足口病、発疹症、無菌性髄膜炎、急性出血性結膜炎などの特異的病態を呈することがある。まれに、脳炎・脳症、ポリオ様麻痺性疾患、心筋炎・心膜炎、流行性筋痛症、肝炎などもみられる<sup>2)</sup>。エンテロウイルス感染症のおもな病態と、それに関与するおもなウイルス血清型を表に示した。エンテロウイルスの複数の血清型が同一の病態を取りうるので、病態から血清型を決めることはできないが、臨床像と血清型にある程度の関連性がみられる。たとえば、手足口病とコクサッキーウイルスA16やエンテロウイルス71、急性出血性結膜炎とエンテロウイルス70やコクサッキーウイルスA24、脳幹脳炎とエンテロウイルス71、心筋炎とコクサッキーウイルスB群などである。

潜伏期は通常3~6日であるが、例外的に急性出血性結膜炎では1~3日と短い。呼吸器系へのウイルス排泄は通常1週間未満であるが、糞便への排泄は発症から数週間持続する。不顕性感染においてもウイルスは糞便に排泄され、感染源となる<sup>1)</sup>。

## エンテロウイルス感染症のおもな病態

### 1. 急性熱性疾患

小児期のウイルス感染症は冬季と夏季に大きな流行がある。急性熱性疾患をみると、冬季の流行にはインフルエンザウイルスやRSウイルスが、夏季の流行にはエンテロウイルスが関与していることが多い。1997年と1998年の夏季に38.5℃以上の発熱を呈し、非特異的急性熱性疾患と診断した231例より咽頭ぬぐい液を採取し、ウイルス分離法とPCR法によりエンテロウ

ウイルスの検出を行った。その結果、231例中97例で病原診断がなされ、そのうち58例(60%)がエンテロウイルスであった。また、同定されたエンテロウイルス48株のうちの16株(33%)が通常の組織培養では分離の困難なコクサッキーウイルスA群であった<sup>3)</sup>。すなわち、ヘルパンギーナや手足口病などの特異的症状がなくても、夏季の熱性疾患ではまずエンテロウイルス感染症を疑う。

## 2. ヘルパンギーナ

咽頭の口蓋弓部に水疱や潰瘍を形成する。アフタ性の潰瘍は数個から十数個、孤立性に散在する。典型的には、突然の発熱で始まり、口腔内の潰瘍形成に伴い食欲減退、咽頭痛、流涎などを呈するようになる。原因ウイルスとしては、コクサッキーA群(2~6, 8, 10型など)がほとんどであるが、エコーウイルスやコクサッキーB群でも同様の症状を呈することがある。一般には軽症で、数日の経過で軽快するが、熱性けいれんを併発することがある。

## 3. 手足口病

手足口に水疱性発疹がみられる疾患である。手掌、手背、指間、足底、足背、口腔粘膜にみ

られ、時に下腿、膝関節、臀部にも出現する。原因ウイルスはコクサッキーウイルスA16とエンテロウイルス71が多く、そのほかコクサッキーウイルスA10やA5なども同様の症状を呈することがある。通常、手足口病は軽症であるが、時に中枢神経合併症として脳幹脳炎<sup>4)</sup>、ポリオ様麻痺、Guillian-Barré症候群などをひきおこすことがある。

## 4. 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎は、髄膜刺激徴候があり、髄液中に細胞増加を認めるが、細菌感染が証明されない病態である。多くがウイルス感染症であり、わが国においてはエンテロウイルスとムンプスウイルスがほとんどである。エンテロウイルスの中では、エコーウイルス4, 6, 9, 13, 18, 30, 33, コクサッキーウイルスB2~5, エンテロウイルス71などが多い。近年のウイルス分離状況をみると、エコーウイルス30の大流行を4~5年おきに繰り返しているのがわかる。また、2000年にはヨーロッパにおいて、これまで報告のなかったエコーウイルス13による髄膜炎の大流行があり、2001~2002年にはわが国においても大流行した<sup>5)</sup>。

表 エンテロウイルス感染症の病態

	ポリオ	コクサッキーA	コクサッキーB	エコー	エンテロ
急性熱性疾患					
非特異的発熱	全型	全型	全型	全型	全型
発疹		4, 9, 16	2, 5	4, 9, 11, 16, 18, 25, 30	
ヘルパンギーナ		2, 3, 4, 5, 6, 8, 10	1, 2, 3, 4, 5	9, 16, 17	
手足口病		5, 10, 16		4	71
神経系疾患					
麻痺性疾患	全型	4, 7, 9	2, 3	9, 11, 30	70, 71
無菌性髄膜炎	全型	4, 7, 9	1, 2, 3, 4, 5	4, 6, 7, 9, 11, 13, 18, 30, 33	71
脳炎・脳症		2, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 3, 4, 5	2, 3, 4, 6, 7, 9, 11	71
熱性けいれん		2, 3, 4, 5, 6, 8, 10			
その他の疾患					
急性出血性結膜炎		24			70
肺炎		4, 9	5	4, 9	
心筋炎・心膜炎		1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	1, 6, 9, 19	
流行性筋痛症		4, 6, 10	1, 2, 3, 4, 5	1, 6, 9	

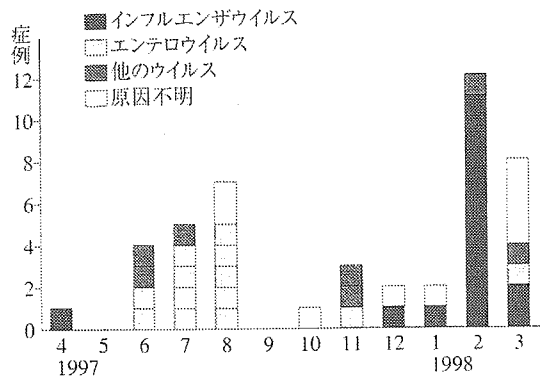


図 熱性けいれんに関するウイルス感染症  
夏季の熱性けいれんにはエンテロウイルスが冬季の熱性けいれんにはインフルエンザウイルスが関与する

### 5. 熱性けいれん

熱性けいれんの月別発生を観察すると、冬季と夏季に二峰性のピークが存在する。冬季のピークはインフルエンザウイルスとRSウイルスの関与が証明されている。一方、夏季のピークの原因としてエンテロウイルスが疑われていたが、通常の組織培養法ではその関連が証明されていなかった。1997年4月～1998年3月の1年間に熱性けいれん45例より咽頭ぬぐい液、直腸ぬぐい液、血清などの検体を採取し、ウイルス分離法、血清学的診断法、PCR法などを用いて病原診断を行った<sup>6)</sup>。最終的に、インフルエンザウイルスが16例、エンテロウイルスが13例、アデノウイルスが3例、水痘帯状疱疹ウイルスが3例、ヒトヘルペスウイルス6型が1例の計36例において、熱性けいれんの原因となったウイルス感染症が同定された。季節的にみると、冬季はインフルエンザウイルスが、夏季はエンテロウイルスが中心であり、他のウイルス感染症には明らかな季節性はみられなかった(図)。

検出されたエンテロウイルスを遺伝子系統解析により血清型別すると、その多くがコクサッキーウイルスA群であった。すなわち、エンテロウイルスの中でもコクサッキーウイルスA群がとくに熱性けいれんへの関連が強いが、A群

は通常の組織培養法では分離されにくいいため、これまでエンテロウイルスと熱性けいれんとの関連が証明されなかったものと思われた。

## 病原診断

### 1. 血清診断

エンテロウイルスには60種類以上の血清型が存在し、測定法によっては交差反応があるため、血清型がある程度絞られていないと血清学的にウイルスを同定するのは困難である。手足口病のように臨床像からいくつかの血清型に特定される場合、ある血清型のウイルスが地区内で流行している場合、糞便検体などからエンテロウイルスが分離同定されている場合などにおいて有効である。用いられる抗体測定法には、補体結合(CF)、赤血球凝集抑制(HI)、中和(NT)試験などがあるが、比較的型特異性の高いNT法が用いられることが多い。他の感染症と同様に感染早期の急性期と発症後2～4週の回復期に血清を採取し、同時に抗体価を測定して4倍以上の上昇を認めた場合を有意とする。

### 2. ウイルス分離

エンテロウイルスの分離には、RD-18S, Vero, HEp-2細胞などの株化細胞を用いた組織培養法が有効である。ただし、コクサッキーウイルスA群の多くは細胞を用いた分離は困難である。乳飲みマウスを用いることにより、コクサッキーウイルスA群の分離が可能であるが、最近では、これを実施している施設が減少してきている。

ウイルス増殖部位からわかるように、糞便からの分離頻度が高いが、臨床症状に応じて咽頭ぬぐい液、髄液、眼瞼ぬぐい液、水疱液、血液なども採取する。糞便には不顕性感染でも数週間にわたり排泄があるため、ウイルスを分離してもそれが現在の病態の原因とは断言できない。その他の部位から分離された場合は、

通常病因とみなしてよい。

### 3. ウイルス遺伝子検出法

PCR法は微生物の遺伝子検出に有効であり、病因診断に多用されている。エンテロウイルスには60種類以上の血清型が存在するが、5末端の非翻訳領域やVP2領域には、エンテロウイルス属内でよく保存された部位があり、そこにプライマーを設定することにより、ほとんどのエンテロウイルスを検出できる。PCR法の利点は、検出感度がきわめて高いこととウイルスを分離することなく検出可能であることにある。エコーウイルスやコクサッキーウイルスB群は、組織培養法により比較的容易に分離されるが、PCR法の検出感度はウイルス分離法の100～1,000倍高い。また、とくに通常の組織培養ではウイルス分離の困難なコクサッキーウイルスA群の検出に有効である。

## 治療・予防

エンテロウイルス感染症の多くは、自然治癒する予後のよい疾患であり、治療はおもに対症療法となる。しかし、免疫不全患者では感染が遷延し、また新生児期の髄膜炎、脳炎・脳症、麻痺性疾患、心筋炎などは重篤である。

エンテロウイルスに対する中和活性を有する免疫グロブリンは、ウイルス血症を抑制する。無 $\gamma$ -グロブリン血症などの免疫不全や新生児期の重症なエンテロウイルス感染症には、免疫グロブリン製剤が有効であろう。

欧米において開発されたプレコナリルは、ピコルナウイルスのカプシド蛋白(VPI)に結合し、ウイルスの吸着を抑制する抗ウイルス薬である。エンテロウイルスによる髄膜炎や呼吸器感染症に有効性が証明されている。また、現在

流行しているエンテロウイルス血清型の多くに、低濃度で効果を示すことが証明されている。わが国においても使用可能になることが望まれる。

エンテロウイルスに対するワクチンは開発されていない。エンテロウイルスは手指を介した接触感染あるいは飛沫感染するので、罹患者に接する場合は、標準的予防策に加え、接触感染予防策をとる。とくに、おむつ交換時には十分な注意が必要で、交換後は手洗いを励行する。

## ●文 献

- 1) American Academy of Pediatrics: Enterovirus (Nonpoliovirus) infection. In: Pickering LK, ed., Red book, 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 269-270, 2003
- 2) Cherry JD: Enteroviruses and Parechoviruses. In: Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. by Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al., Saunders, Philadelphia, 1984-2041, 2004
- 3) Hosoya M et al.: Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction. Arch Dis Child 87:316-319, 2002
- 4) Huang CC, Liu CC, Chang YC et al.: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med 341:936-942, 1999
- 5) Onishi N et al.: First report of an outbreak of aseptic meningitis caused by echovirus type 13 in Japan. Pediatrics International 45:494-496, 2003
- 6) Hosoya M et al.: Association of Nonpolio Enteroviral Infection in the Central Nervous System of Children with Febrile Seizures. Pediatrics 107: e12, 2001

## 著者連絡先

〒960-1295 福島市光が丘一番地  
福島県立医科大学医学部小児科  
細矢光亮

I 頻度の高い小児救急疾患；中枢神経系疾患

# ウイルス性（無菌性）髄膜炎

*Viral (aseptic) meningitis*

細矢 光亮\*

Mitsuaki Hosoya

◆key words：無菌性髄膜炎，エンテロウイルス，ムンプスウイルス

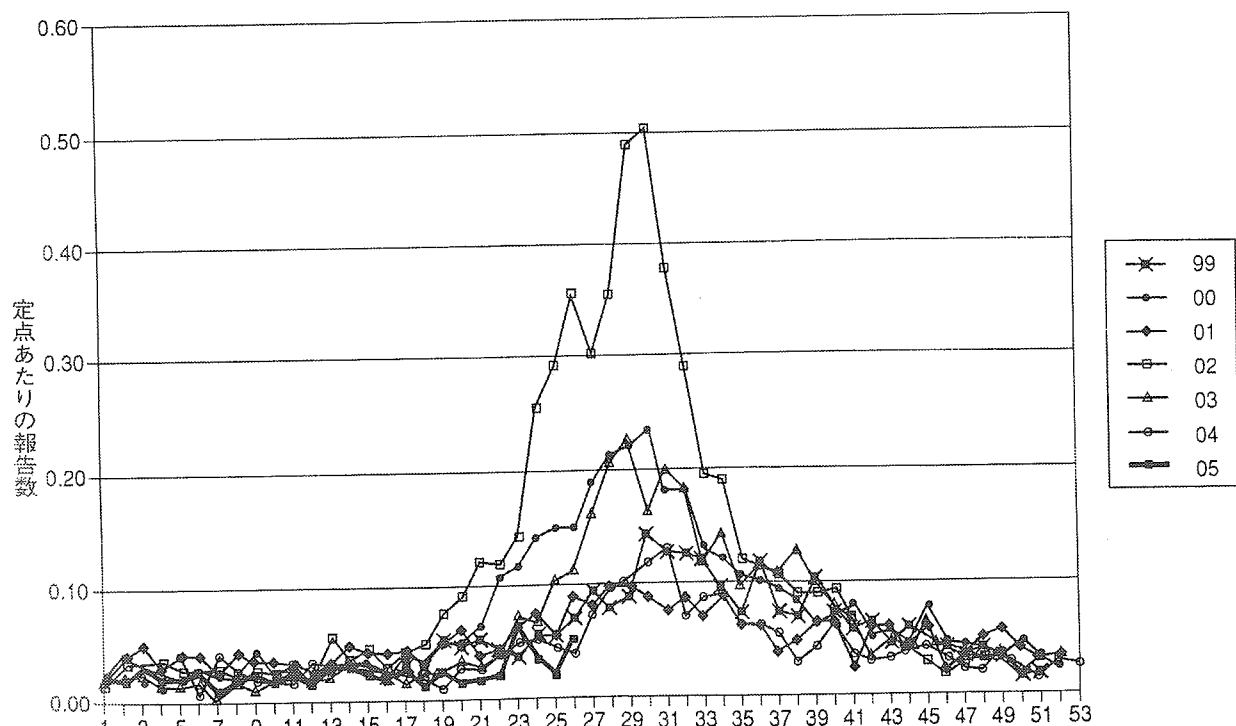
## はじめに

無菌性髄膜炎は，発熱，頭痛，嘔吐，項部硬直，Kernig 徴候など髄膜刺激症状を有し，髄液に細胞増加を認める髄膜炎のなかで，髄液の塗抹・培養で細菌感染が証明されない病態をさす。病原体としては，ウイルスがもっとも多く，真菌，リケッチア，マイコプラズマなどがある。感染症以外にも，膠原病，悪性腫瘍，免疫グロブリン大量療法などで同様の病態を呈することがある。ウイルスとの関連が証

明されれば，ウイルス性髄膜炎といったほうがよい。病原ウイルスとしてはエンテロウイルスがもっとも多く，本邦においてはワクチン接種率の低いムンプスウイルスが2番目である。その他，単純ヘルペスウイルス，アデノウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス，EBウイルス，サイトメガロウイルスなどによるものもある。

## 無菌性髄膜炎の季節性

図1に国立感染症研究所が報告している無菌性髄



(国立感染症研究所 感染症情報センター感染症発生動向調査 週報より引用)

図1 無菌性髄膜炎の週別報告数

\* 福島県立医科大学小児科学講座講師



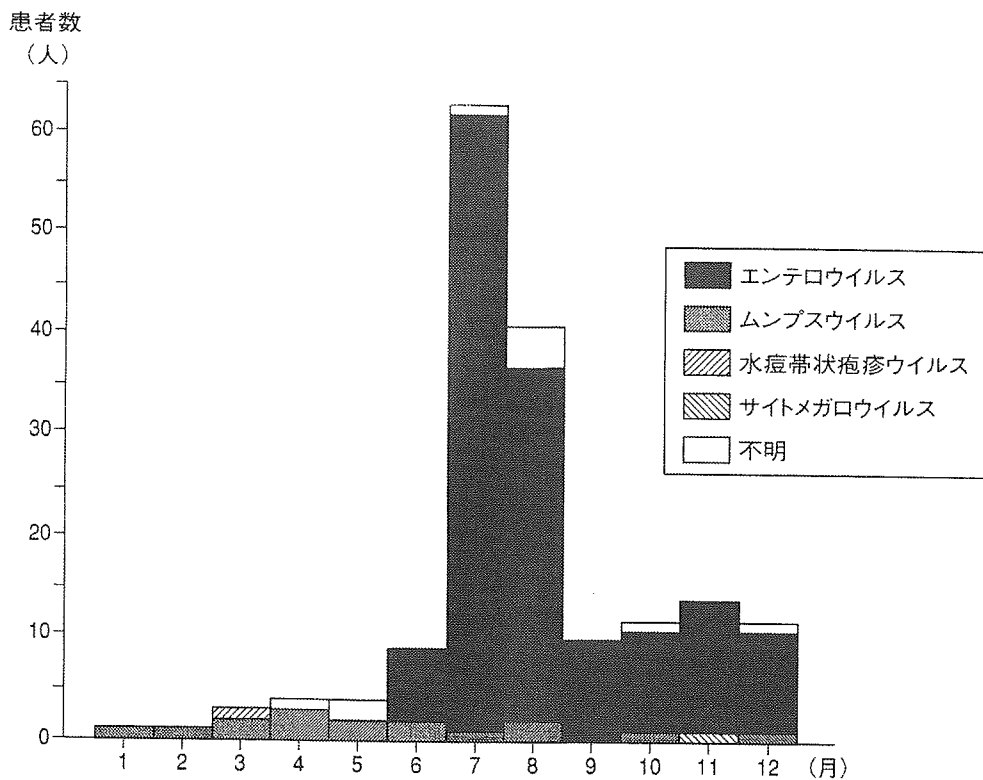


図2 無菌性髄膜炎のPCR法による病原診断

膜炎の発生動向調査週報の結果を示した。定点あたりの報告数は、18週までは0.05未満/weekであり、24週頃に立ち上がり、30週頃にピークを迎え、以後48週頃まで徐々に低下する。すなわち、無菌性髄膜炎の発生は、7月をピークとする一峰性を示す。ピークの高さは年ごとに異なり、最近6年間で発症の多かったのは2002年である。

福島県内において、1991年から1997年にかけて、無菌性髄膜炎患者より髄液検体を採取し、PCR法によるウイルス検出を試みた結果を図2に示した<sup>1)</sup>。月ごとにみた患者発生数は、7月をピークとする一峰性で、このパターンは感染症発生動向調査に一致する。PCR法により、172検体中162検体(94.2%)にウイルス遺伝子を検出した。その内訳は、エンテロウイルスが144(83.7%)、ムンプスウイルスが16(9.3%)、水痘帯状疱疹ウイルスが1、サイトメガロウイルスが1であった。検出された時期をみると、エンテロウイルスは6月から12月に検出され、ピークは7～8月であった。ムンプスウイルスはほぼ年間を通し、月に1～3例の割合で検出された。

すなわち、無菌性髄膜炎の原因のほとんどはウイルス感染であり、もっとも多いのがエンテロウイルスで、全体の約85%を占め、次がムンプスウイルスで、全体の約10%を占めた。ムンプスは年間を通して発症するので、無菌性髄膜炎の発症も年間を通じてみられるが、原因としてもっとも多いエンテロウイルスは夏を中心に流行するため、無菌性髄膜炎の

発生も夏をピークとした一峰性の山型を呈することになる。

#### 最近のエンテロウイルス髄膜炎の流行

1997～1998年は全国的にエコーウイルス30型が流行した。通常、無菌性髄膜炎からのエンテロウイルス分離は、年間500～600株であるが、1997年は1789株、1998年は3523株と3～7倍の分離数であった。その増加分は、エコー30型の大流行による。このようなエコー30型による髄膜炎の流行は、この30年の間、6～8年おきに繰り返している。

2002年、これまで流行の知られていなかったエコー13型による髄膜炎が流行した。実は、その前年の2001年、福島県相馬市においてエコー13型の流行が観察され、22例の髄膜炎患者よりエコー13型が分離されている<sup>2)</sup>。図3の上段に2001年の県別にみた分離状況を示しているが、分離ウイルスはエコー11型とコクサッキーB5型が多く、エコー13型は26株であるから、そのほとんどが相馬市であることがわかる。翌年の2002年にはこれが全国に広がり、1527例よりエコー13型が分離されている。

エコー13型の髄膜炎は、2000年にヨーロッパにおいてまず流行し、2001年には米国で、2002年に日本や韓国で流行した。分離されたウイルスのVP1領域の遺伝子塩基配列により系統解析すると、2000年以降に分離された株は、それ以前に分離された株と

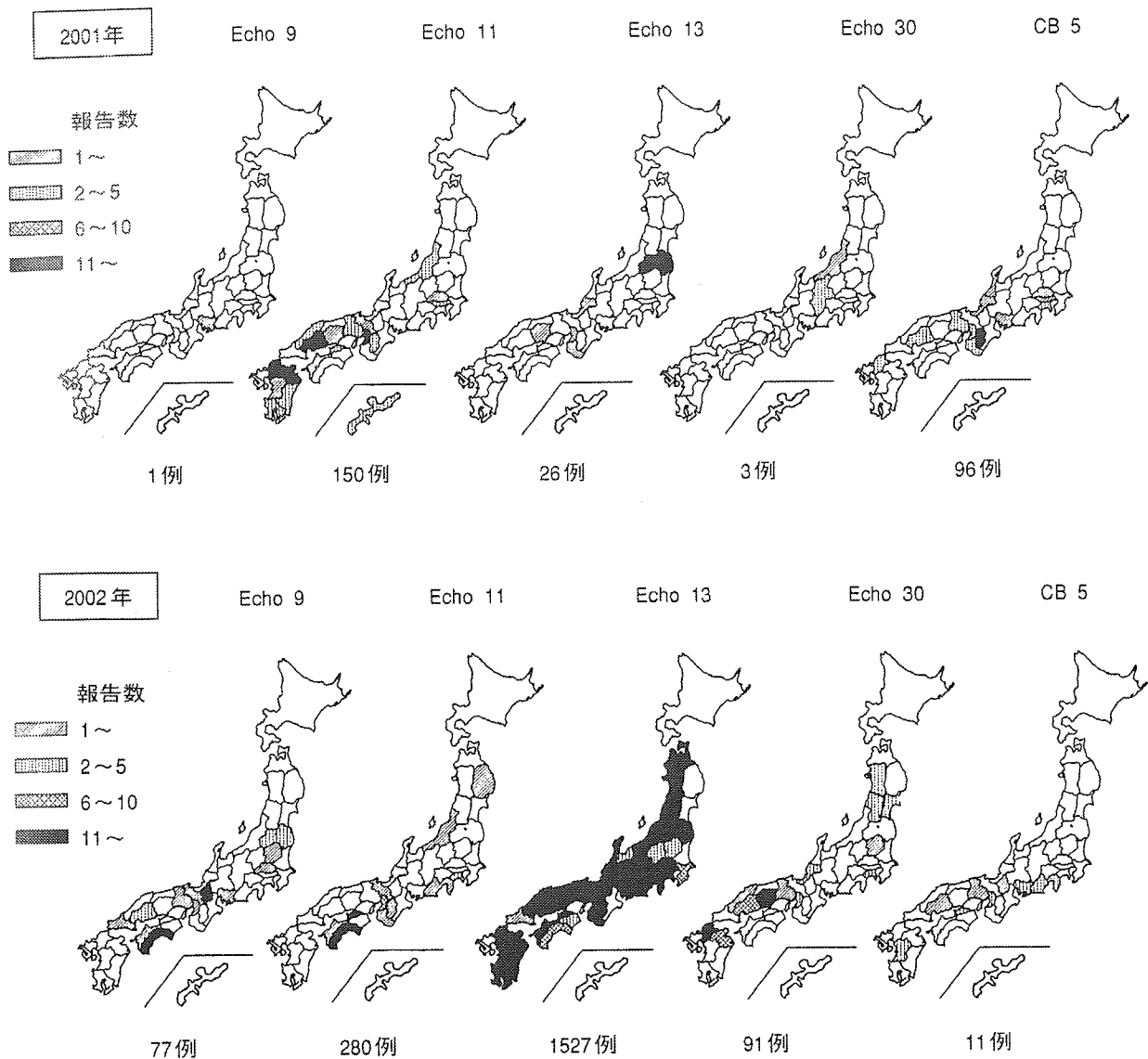


図3 無菌性髄膜炎から分離されたエンテロウイルス

は明らかに異なる1つのクラスターを形成した(図4)。すなわち、神経親和性のあるウイルスがヨーロッパで最初に髄膜炎の流行を起こし、これが世界中に拡散したと考えられる。このように、エンテロウイルスは地球規模で伝播している。

### 無菌性髄膜炎の特徴

無菌性髄膜炎のほとんどがウイルス感染であり、またその多くがエンテロウイルス感染であるため、無菌性髄膜炎の特徴は、エンテロウイルス髄膜炎の特徴を示すことになる。表1に、福島県で経験した1997年のエコーウイルス30型<sup>3)</sup>と、2001年のエコーウイルス13型<sup>4)</sup>の髄膜炎の特徴を比較した。

年齢は5~7歳を中心に、新生児期から学童期に及び、時に成人も罹患する。エンテロウイルス髄膜炎は一般に男児にやや多い。臨床症状としては、発熱、頭痛、嘔気・嘔吐の頻度が高い。欧米では差明

が主要症状の一つに数えられているが、認められなかった。項部硬直は約70%に、Kernig 徴候は約50%にみられるが、全例にみられるわけではない。この期間の調査では後遺症を残した症例はなかった。欧米では約5%に麻痺を残すとされている。新生児期や乳児期早期に髄膜炎に罹患すると神経学的後遺症を残しやすいので、そのような場合には十分な観察が必要である。

血液検査では、白血球数やCRP値が軽度上昇する例はあるが、高度の炎症反応はない。炎症反応が高度の場合は、化膿性髄膜炎など、細菌感染症を考慮すべきである。髄液細胞数は増加するが、化膿性髄膜炎ほど高度ではない。一般的には単核球優位であるとされるが、発症初期には多核球優位の細胞増加を示すことも多い。これは、病初期には髄液中にインターロイキン8が産生され、好中球が遊走するためである<sup>5)</sup>。また、髄膜炎と同様の症状を呈しながら、髄液細胞数増加がみられない(したがって、

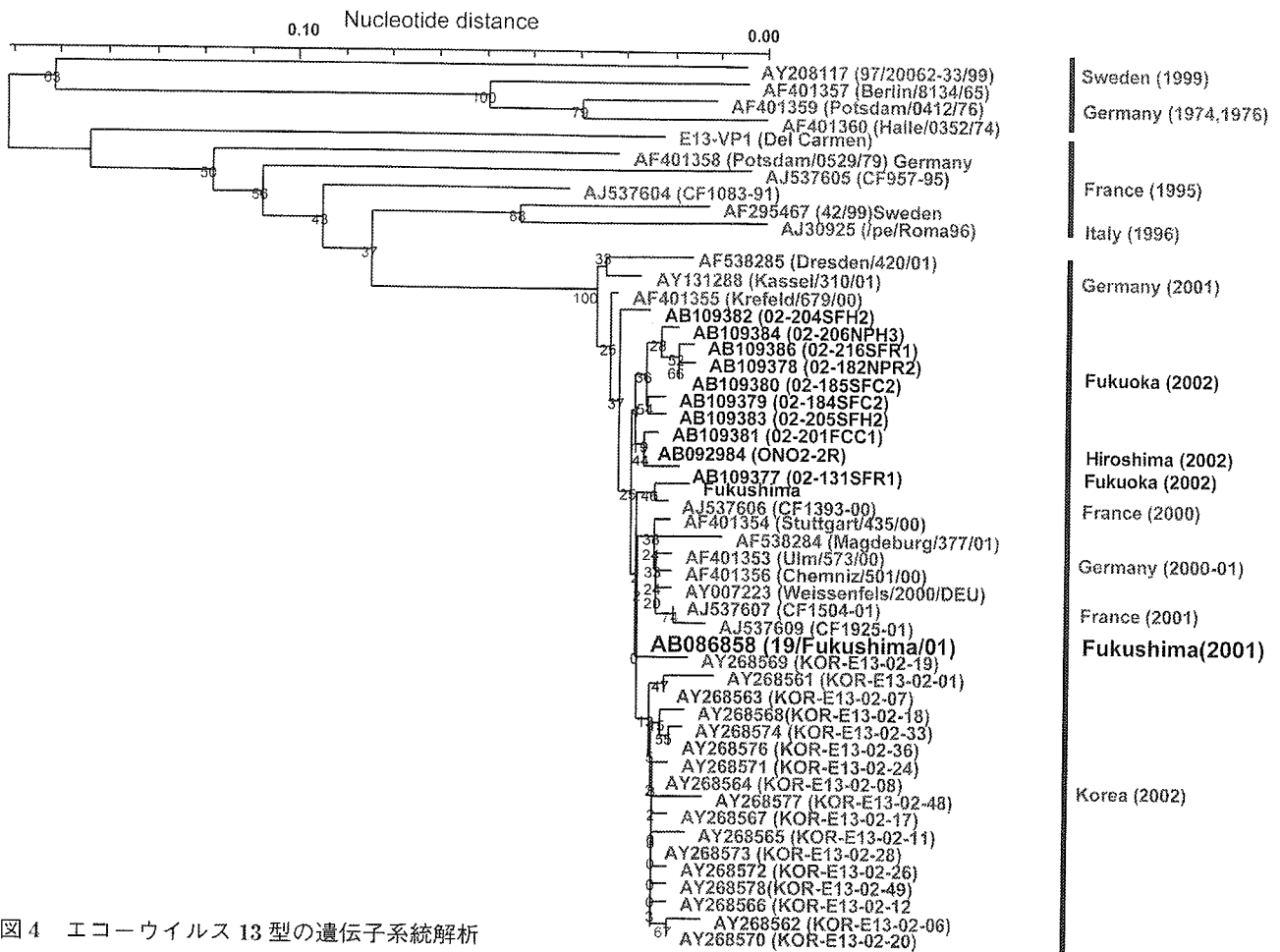


図4 エコーウイルス13型の遺伝子系統解析

表1 エコーウイルス30型と13型による髄膜炎の臨床像の比較

	エコー30型 (1997年)	エコー13型 (2001年)
患者数	118例	22例
年齢	5.6 ± 3.1 歳	1.1 ~ 15 歳 (平均 6.7 歳)
男:女	1.4 : 1	1.7 : 1
発熱	100%	100%
頭痛	90%	100%
嘔気・嘔吐	86%	96%
項部硬直	77%	73%
Kernig 徴候	52%	55%
痙攣	3%	0%
発疹	2%	0%
後遺症	0%	0%
末梢血白血球数	11500 ± 4000	9100 ± 2800
CRP	1.2 ± 1.4	0.84 ± 0.96
髄液細胞数	231 ± 282	10 ~ 8520

無菌性髄膜炎とは診断されない) 場合もある。このようにときでも髄液中にウイルスが検出される。これは、ウイルス性髄膜炎のごく初期の病態と考えられる<sup>5)</sup>。

### 鑑別診断

項部硬直, Kernig 徴候や Brudzinski 徴候があれば, 髄膜炎が疑われるが, 無菌性髄膜炎の全例にみられるわけではない。発熱, 頭痛, 嘔気・嘔吐などの症状がある場合は, 項部硬直などがなくとも, 髄膜炎を疑う必要がある。

髄液検査において細胞数増加がある場合, 細菌性髄膜炎や真菌性髄膜炎との鑑別が重要になる。エンテロウイルス髄膜炎では, 病初期の髄液で, 多核球優位の細胞増加を示すため, 細菌性髄膜炎との鑑別が問題になる。急性期に診断するには髄液中のウイルスを PCR 法などで確認する必要がある。一般にウイルス性髄膜炎では炎症反応が軽度であり, 細菌性髄膜炎では高度であるので, 血液検査は両者の鑑別の指標となる。真菌性髄膜炎は, 単核球優位の細胞増加を示す。小児の真菌性髄膜炎は, 多くは免疫不全を基盤に発症するため, 基礎疾患の有無は診断

の参考になる。

エンテロウイルスによる髄膜炎の場合は季節性と周囲における流行状況が参考になる。ムンプスウイルスによる髄膜炎の場合はムンプスとの接触歴と耳下腺腫脹の有無が参考になる。

### 病原体診断

ウイルス性疾患の診断の基本はウイルス分離にある。コクサッキーウイルス A 群の一部においては分離に乳のみマウスを用いる必要があるが、無菌性髄膜炎の原因として多いエコーウイルスやコクサッキーウイルス B 群の分離には Vero 細胞や RD-18S 細胞などを用いた組織培養法が有効である。急性期の髄液から分離されればエンテロウイルス髄膜炎の診断が確定する。髄液からは分離されなくとも、咽頭拭い液や直腸拭い液から分離されれば、髄膜炎の原因とみなされる。ムンプスウイルスの場合も髄液より Vero 細胞を用いて分離する。唾液や咽頭拭い液中にもウイルスは排泄されている。したがって、髄膜炎においては、急性期の髄液、咽頭拭い液、直腸拭い液を採取・保存しておくことが重要である。ウイルス分離用の検体は-70℃以下に凍結保存し、そのまま輸送する。凍結融解の反復や乾燥は分離率の低下をまねく。

血清学的診断は、エンテロウイルスでは血清型が60種類以上もあるため、ある程度しぼられていないと同定は困難である。周囲である血清型による髄膜炎が流行していれば、その感染の確認には有効である。臨床的に耳下腺腫脹を認める、あるいはムンプスとの接触歴がある場合は、血清学的にムンプス罹患を確認するのは有効な方法である。

PCR 法は、微量のウイルス遺伝子を検出する方法として優れている。われわれの行っている PCR 法は、通常の組織培養によるウイルス分離と比較して、エンテロウイルスについては約100倍、ムンプスウイルスについては約10倍感度がよい<sup>1)</sup>。この両者により、無菌性髄膜炎患者の髄液検体中の90%以上にウイルス遺伝子を検出することができる。残念ながらベッドサイドでの迅速診断には至っていない。今後、感度の高い迅速診断が開発され、治療法決定の指標になることが望まれる。

### 治療、予防対策

エンテロウイルスに対しては、本邦においては抗ウイルス剤が承認されていないため、安静、輸液などの対症療法が中心になる。病初期の髄液採取は、診断と同時に髄膜刺激症状の緩和にもなる。ムンプスウイルスに対しては、ワクチンによる予防が効果的である。エンテロウイルスやムンプスウイルスによる髄膜炎の予後は一般に良好で、自然治癒する。エンテロウイルス髄膜炎では、5～7日で髄液中のウイルスは消失し、炎症性サイトカインが低下し、抗炎症性サイトカインが増加してくるので、臨床症状が軽快していれば、髄液細胞数の正常化を確認する必要はない。ただし、痙攣や意識障害を伴うものは脳炎を併発していると考えられるので、十分な注意が必要である。単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスの場合には、アシクロビルが使用できる。

エンテロウイルスは、感染後主に腸管で増殖するので、長期間糞便中に排泄される。多くは糞便を介した接触感染なので、標準予防策の徹底が感染予防に重要である。とくに患者の排泄物を扱う場合は、接触感染予防策に従い、必ず手袋を着用し、処理後は流水にて十分に手洗する。ムンプスウイルスは、耳下腺腫脹の5日前から発症後1週間程度唾液や咽頭拭い液に排泄されている。したがって、標準予防策に加えて、耳下腺腫脹のある期間は飛沫感染予防策が必要である。

#### 【文 献】

- 1) Hosoya M, Sato M, Honzumi K, et al : Application of polymerase chain reaction and subsequent phylogenetic analysis to the diagnosis of enteroviral infection in central nervous system. *J Clin Virol* 25 : S27-S38, 2002.
- 2) Onishi N, Hosoya M, Sato K, et al : First report of an outbreak of aseptic meningitis caused by echovirus type 13 in Japan. *Pediatr Internat* 45 : 494-496, 2003.
- 3) 佐藤晶論, 細矢光亮, 本泉健, 他 : 1997年に福島県県中地方で流行した無菌性髄膜炎の病原診断. *日小児会誌* 102 : 1277-1283, 1998.
- 4) 大西周子, 細矢光亮 : 2000年以降に流行したエコーウイルス13型による無菌性髄膜炎の臨床像とウイルス学的特徴. *小児科* 45 : 69-77, 2004.
- 5) Sato M, Hosoya M, Honzumi K : Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 112 : 1103-1107, 2003.

＝ 原 著 論 文 ＝

## 軽症胃腸炎関連けいれんに対する少量 carbamazepine 療法

市山 高志<sup>1</sup> 松藤 博紀<sup>1</sup> 末永 尚子<sup>1</sup>  
西河 美希<sup>2</sup> 林 隆<sup>3</sup> 古川 漸<sup>1</sup>

**要旨** 軽症胃腸炎関連けいれんに対する carbamazepine (CBZ) の有用性を検討した。対象は当科に入院した軽症胃腸炎関連けいれん 16 例 (男 6 例, 女 10 例, 9 カ月～3 歳, 平均 1.7 歳)。方法は確定診断後ただちに CBZ 5 mg/kg/回を 1 日 1 回の内服を開始し, 下痢が治癒するまで継続投与した。CBZ 投与前に 16 例中 13 例は diazepam 製剤を, 1 例は diazepam + phenobarbital を単回あるいは複数回投与されていたが, けいれんは再発していた。CBZ 投与前のけいれん回数は 2～8 回 (平均 4.1 回) だった。CBZ 投与後 15 例にけいれんの再発はなかった。1 例で 15 分後に 1 回のけいれんがみられた。CBZ 投与期間は 2～9 日 (平均 6.4 日) で, CBZ 投与は軽症胃腸炎関連けいれんに対し著効した。

**見出し語** 軽症胃腸炎関連けいれん, carbamazepine, diazepam, ロタウイルス

### はじめに

乳児および幼児期早期に軽症胃腸炎に伴って無熱性けいれんを生じることがある<sup>1)~3)</sup>。軽症胃腸炎関連けいれんの特徴は以下である (1) 好発年齢は 6 カ月～3 歳, (2) 軽症胃腸炎 (5%未満の軽度脱水) の第 1～5 病日に発症, (3) 持続時間の短い無熱性けいれんで, 主に全身性強直間代性発作, (4) しばしば数日間続き, 反復性, (5) 血液検査, 髄液検査で異常を認めない, (6) 発作間欠時脳波は正常, (7) 予後良好で後遺症を残さない<sup>4)</sup>。胃腸炎の原因はロタウイルスがよく知られているがノロウイルスや他

の病原体による胃腸炎でも本けいれんを引き起こす<sup>5)</sup>。軽症胃腸炎関連けいれんの報告は東アジア (日本, 韓国, 台湾) に多い<sup>6)~8)</sup>。日本ではロタウイルスによる胃腸炎患児の 2.6%にけいれんを伴うと報告されている<sup>9)</sup>。韓国ではロタウイルスによる胃腸炎患児 77 例中 9 例に無熱性けいれんを合併したとの報告がみられる<sup>10)</sup>。本けいれんは diazepam (DZP) や phenobarbital (PB) を投与してもしばしば再発する<sup>11)</sup>。私どもは本けいれんに対し, 5 mg/kg carbamazepine (CBZ) 1 日 1 回投与による治療を行い, 良好な結果を得たので報告する。

### I 対象・方法

本治療について家族に説明し同意が得られた患児を対象とした。なお, 本臨床研究は山口大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得ている。1998 年 12 月から 2003 年 4 月に山口大学医学部附属病院小児科に入院した軽症胃腸炎関連けいれん 16 例を対象とした (表 1)。男児 6 例, 女児 10 例, 年齢は 9 カ月～3 歳 (平均 1.7 歳) である。病日は胃腸炎症状出現日を第 1 病日とし, けいれんは第 1～4 病日 (平均 2.6 病日) に発症した。胃腸炎の原因はロタウイルス 7 例, *Campylobacter*

第 46 回日本小児神経学会総会推薦論文

<sup>1</sup> 山口大学医学部小児科

<sup>2</sup> 鼓ヶ浦こども医療福祉センター

<sup>3</sup> 山口県立大学看護学部

連絡先 〒 755-8505 宇部市南小串 1-1-1

山口大学医学部小児科 (市山高志)

E-mail: ichiyama@yamaguchi-u.ac.jp

(受付日: 2004. 12. 29, 受理日: 2005. 3. 11)

jejuni 1例, 不明8例だった。ロタウイルスの診断は糞便を用いての抗原検出迅速キットで, *Campylobacter jejuni* の診断は糞便を用いての細菌培養検査で行った。対象とした全16例に基礎疾患はなく, 入院時5%未満の軽度脱水だった。血液検査(末梢血一般, 生化学, 電解質), 髄液一般検査に異常を認めなかった。急性脳

炎・脳症は24時間以上意識障害が持続しないことから否定した<sup>10)</sup>。髄膜炎は髄膜刺激症状のないこと, 髄液所見で異常がないことから否定した。低血糖は血糖値, 代謝性アシドーシスを来す代謝性疾患は血液ガス分析から否定した。

方法は, けいれんが群発するため, 他疾患を除外し,

表1 軽症胃腸炎関連けいれん16例の臨床データ

患者番号	年齢/性別	原因微生物	けいれん発症病日	CT所見	急性期発作間欠時脳波所見	回復期脳波所見
1	1歳 9カ月/女	ロタウイルス	4	正常	未施行	正常
2	1歳 11カ月/女	ロタウイルス	3	未施行	正常	正常
3	1歳 6カ月/女	ロタウイルス	2	正常	未施行	正常
4	1歳 9カ月/男	ロタウイルス	3	未施行	未施行	未施行
5	1歳 7カ月/女	?	2	正常	未施行	正常
6	2歳 2カ月/男	?	3	正常	正常	正常
7	9カ月/男	ロタウイルス	2	正常	未施行	正常
8	3歳 0カ月/女	?	4	正常	未施行	正常
9	1歳 3カ月/男	キャンピロバクター	1	正常	正常	正常
10	1歳 11カ月/女	?	3	正常	未施行	正常
11	2歳 0カ月/男	ロタウイルス	3	未施行	正常	正常
12	1歳 3カ月/男	?	2	未施行	未施行	未施行
13	1歳 8カ月/女	?	2	未施行	未施行	正常
14	1歳 0カ月/女	?	3	正常	左半球にδ波散見	正常
15	1歳 4カ月/女	?	3	正常	正常	正常
16	1歳 11カ月/女	ロタウイルス	2	正常	未施行	正常

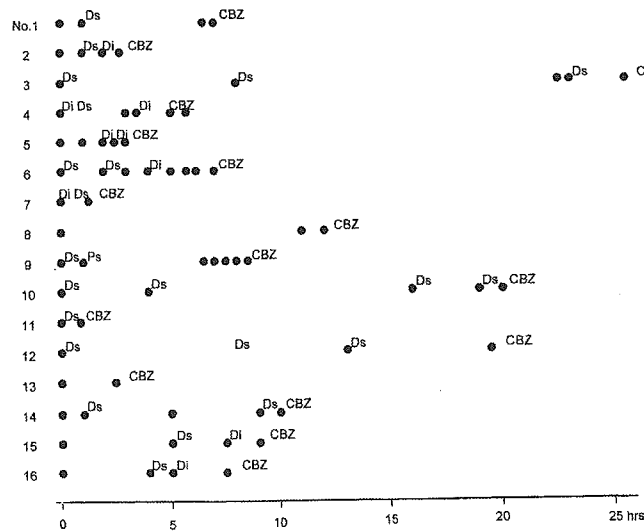


図1 軽症胃腸炎関連けいれん16例の臨床経過

初回けいれん発症時を0時間とする。

●: けいれん, CBZ: carbamazepine 内服, Di: diazepam 静注, Ds: diazepam 挿肛, Ps: phenobarbital 挿肛

軽症胃腸炎関連けいれんと診断後ただちに、5 mg/kg CBZを1日1回患児に投与した。投与初日の投与時間は症例により異なったが、2日目からは夕食後投与とした。

DZP, PBの投与や発作の影響で睡眠中の場合は胃管から注入した。投与期間は下痢が消失するまでとした。

## II 結 果

全16例の臨床経過を図1に示す。16例中13例はCBZ投与前に0.3～0.5 mg/kg DZPの静注あるいは挿肛を、1例(症例8)は0.5 mg/kg DZPと5.7 mg/kg PBの挿肛を受けていた。これらの患児14例はDZP, PB投与後、けいれんを再発していた。CBZ投与前のけいれん回数は2～8回(平均4.1回)で、5 mg/kg CBZ投与後、16例中15例はけいれん

の再発を認めなかった。1例(症例4)でCBZ投与の15分後に1回けいれんを認めた。全16例とも下痢が消失するまで5 mg/kg CBZ 1日1回投与を継続した。投与期間は2～9日(平均6.4日)で、全例CBZ投与中に明らかな副作用は認めなかった。急性期に6例で脳波検査を行った。発作間欠時の記録で5例は正常、1例(症例14)で左半球に $\delta$ 波を散見した(発作直後の記録)。また、1例(症例9)で発作時脳波を記録した(図2)。眼球左方偏位、顔色不良の複雑部分発作で右中心部～中側頭部に律動的な $\delta$ 波を認めた。CBZ中止後けいれんの再発はみられず、全例神経学的後遺症は認められず、14例にフォローアップの脳波検査を施行したが、異常を認めなかった(表1)。

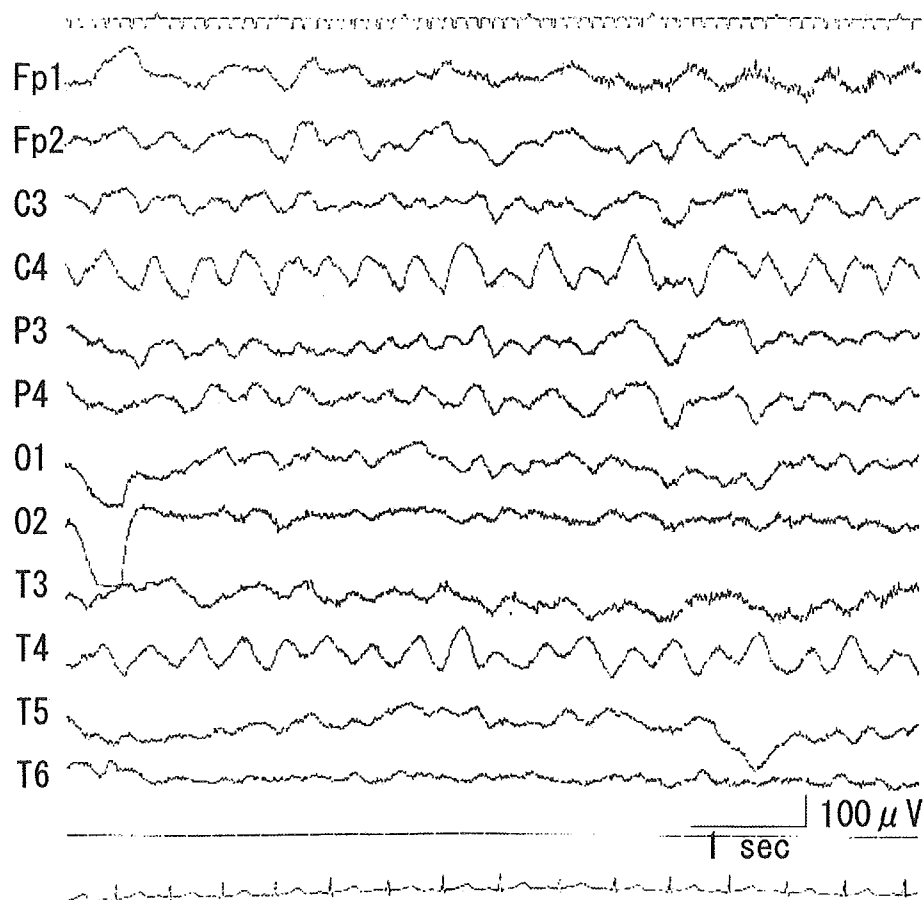


図2 症例9の発作時脳波  
発作症状は眼球左方偏位、顔色不良、意識消失であり、脳波では右中心部～中側頭部に律動的な $\delta$ 波を認めた。

## III 考 察

軽症胃腸炎関連けいれんは、けいれん発作が群発する。発作群発の影響あるいはDZPの反復投与により睡眠状態が数時間持続することもあった。患児が睡眠状態の場合、急性脳炎・脳症による意識障害との鑑別が問題になる。患児の睡眠状態は数時間以内であり、急性脳炎・脳症の定義のひとつである24時間以上意識障害が持続することはなかった。また、急性期の発作間欠時脳波で全般性徐波等の急性脳炎・脳症を示唆する所見はなかった。また、本けいれんの臨床像は良性乳児部分てんかんを含むいわゆる良性乳児けいれんに類似する<sup>11)12)</sup>が、良性乳児けいれんは2～3歳まで治癒しないことが多く、数日間の服薬で中止した際に発作の再発はみられなかったことから否定した。

DZPは広く使用される抗けいれん剤であるが、軽症胃腸炎関連けいれんでは効果がみられなかった。本けいれんは自然消失するので全例CBZ投与により発作が消失したとは言い切れないが、CBZ 5 mg/kg 1日1回投与は本けいれんに著効した。1例でCBZ投与15分後に1回けいれんの再発を認めたが、薬剤が十分に吸収されなかったためと考えられる。Okumuraらの報告でも、DZPとPBは本けいれんに対し効果が不十分であった<sup>13)</sup>。軽症胃腸炎関連けいれんにCBZが有効で、DZPやPBが無効である理由は明らかではない。CBZはNa<sup>+</sup>チャンネルを阻害し、抗けいれん作用を発揮する<sup>14)</sup>。DZPをはじめとするbenzodiazepineはGABA受容体に結合して抗けいれん作用を発揮する<sup>15)</sup>。本けいれんへの効果は薬剤の作用機序と関連がありそうである。本けいれんにリドカイン持続点滴の有用性が報告されている<sup>16)</sup>。リドカインもNa<sup>+</sup>チャンネルを阻害し、細胞内へのNa<sup>+</sup>イオンの流入を抑制する点<sup>16)</sup>で作用機序がCBZと同じである。いわゆる良性乳児けいれんは好発年齢、発作症状が軽症胃腸炎関連けいれんと類似している<sup>11)</sup>。家族性良性乳児けいれんではNa<sup>+</sup>チャンネルに関連する遺伝子異常が報告されている<sup>18)19)</sup>。今後の研究が待たれるが、軽症胃腸炎関連けいれんの原因もNa<sup>+</sup>チャンネル関連であるとすれば、DZP無効、CBZ有効の科学的根拠になるであろう。しかし、5 mg/kg 1日1回投与の少量で著効する理由は不明である。PBはCBZと同様にNa<sup>+</sup>チャンネルを阻

害するが<sup>18)</sup>、CBZに比し吸収が遅く、効果発現まで時間を要するため本けいれんに効果を発揮しえない可能性が示唆される。

軽症胃腸炎関連けいれんは予後良好で、神経学的後遺症は残さない。しかし、数日間にわたり反復する発作は、家族を不安にさせ、入院期間も長くなる。本治療法は入院期間の短縮に加え、経口投与の利便さから外来治療も可能に示う治療と考える。

本論文の要旨は第46回日本小児神経学会総会(2004年7月、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 諸岡啓一. 軽症下痢とけいれん. 小児科 1982;23:131-7.
- 2) Bale JF Jr. Viral infections of the nervous system. In: Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric neurology*. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1999;1001-24.
- 3) Contino MF, Lebby T, Arcinue EL. Rotaviral gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. *Am J Emerg Med* 1994;12:94-5.
- 4) Komori H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev* 1995;17:334-7.
- 5) Abe T, Kobayashi M, Araki K, et al. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2000;22:301-6.
- 6) Lin SC, Hsu HY, Wang PJ, et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile seizure in childhood. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996;37:204-7.
- 7) Imai K, Otani K, Yanagihara K, et al. Ictal video-EEG recording of three partial seizures in a patient with the benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis. *Epilepsia* 1999;40:1455-8.
- 8) Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infections in Korea. *Pediatr Int* 2000;42:406-10.
- 9) Koh YK, Park YH, Moon HK. Afebrile convulsion associated with rotaviral gastroenteritis in childhood. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:501-6.
- 10) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998;50:407-11.
- 11) 福山幸夫. 小児のてんかん境界領域—とくに熱性けいれんおよびいわゆる乳児けいれんについて. 精神医学 1963;5:211-22.



- 12) Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy. *Epilepsia* 1993; **34**:635-8.
- 13) Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2004; **26**:164-7.
- 14) Kuo CC. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na<sup>+</sup> channels. *Mol Pharmacol* 1998; **54**:712-21.
- 15) Teuber L, Watjens F, Jensen LH. Ligands for the benzodiazepine binding site — a survey. *Curr Pharm Dev* 1999; **5**:317-43.
- 16) Clarkson CW, Follmer CH, Ten Eick RE, Hondeghem LM, Yeh JZ. Evidence for two components of sodium channel block by lidocaine in isolated cardiac myocytes. *Circ Res* 1988; **63**:869-78.
- 17) Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003; **54**:360-6.
- 18) Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol* 2004; **55**:550-7.
- 19) Kendig JJ. Barbiturates: active form and site of action at node of Ranvier sodium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; **218**:175-81.

### Low-Dose Therapy with Carbamazepine for Convulsions Associated with Mild Gastroenteritis

Takashi Ichiyama, MD, Hironori Matsufuji, MD, Naoko Suenaga, MD,  
Miki Nishikawa, MD, Takashi Hayashi, MD and Susumu Furukawa, MD

*Department of Pediatrics, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi (TI, HM, NS, SF) ;  
Tsuzumigaura Handicapped Children's Hospital, Shunan, Yamaguchi (MN) ;  
Yamaguchi Prefectural University School of Nursing, Yamaguchi (TH)*

We investigated the effect of carbamazepine on convulsions associated with mild gastroenteritis. Sixteen infants and young children (aged 9 months to 3 years) who experienced repetitive convulsions associated with mild gastroenteritis were admitted to our hospital. We treated the sixteen affected patients with 5 mg/kg of carbamazepine once per day until the diarrhea had stopped. Thirteen of the sixteen patients were subjected to intravenous and/or suppository administration of diazepam (0.3-0.5 mg/kg/time), and one patient suppository administration of 0.5 mg/kg diazepam and 5.7 mg/kg phenobarbital before the administration of carbamazepine. In all patients who were given diazepam and/or phenobarbital, the convulsions recurred after the administration of these medicines. The convulsions occurred 2 to 8 times (mean, 4.1 times) before the administration of carbamazepine. Fifteen of the sixteen patients had no seizures after the administration of carbamazepine. One patient had one convulsion 15 min after the administration of carbamazepine. All patients were treated with 5 mg/kg of carbamazepine once per day until the diarrhea had stopped, i. e. for 2 to 9 days (mean, 6.4 days). Low dose therapy with carbamazepine once per day is thus effective for convulsions associated with mild gastroenteritis.

*No To Hattatsu 2005;37:493-7*

## 髄液所見による脳脊髄膜炎の鑑別

庄司 紘史<sup>1)</sup>

**[SUMMARY]** 各種髄膜炎、脳炎、脊髄炎の髄液所見における細胞数増加は有力な診断根拠となり、蛋白、糖値、病原診断などから鑑別診断の手掛かりが得られる。塗抹・培養検査など基本的検査に加え、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、酵素抗体法(EIA)などの高感度検査が導入され、迅速診断に威力を発揮している。髄液での data は、血液における変化に比べ、より直接的に脳脊髄膜炎の病態を反映する。各種髄膜炎、脳炎、脊髄炎などの脳脊髄膜炎における髄液所見からの鑑別などを解説した。〔臨床検査 49:367-373, 2005〕

**[KEYWORDS]** 髄膜炎、脳炎、脊髄炎、髄液、ポリメラーゼ連鎖反応、酵素抗体法

### はじめに

髄液検査の臨床的意義は、MRI、SPECT、PET、誘発電位、脳磁図などの診断技術が普及しつつある現在においても、神経疾患の診断、病態の把握に必須の検査としての評価は依然として高い。とりわけ、脳脊髄膜炎—各種髄膜炎、脳炎、脊髄炎における髄液での細胞数増加は決定的な診断根拠となり、蛋白・糖値、病原検索などから鑑別診断の手掛かりが得られ、適切な治療に踏み切ることができる。

近年、ポリメラーゼ増幅法(polymerase chain reaction; PCR)、酵素抗体法(enzyme immunoassay; EIA)などのウイルス学、免疫学的手法の髄液検査への導入によって、神経感染症、免疫疾患、さらには変性疾患などの病因解明などにも

髄液検査の重要性が増してきている<sup>1)</sup>。髄液での data は、血液における変化に比べ、より直接的に神経疾患の病態を反映する点が注目される。

本稿では、主要髄膜炎、脳炎、脊髄炎などでの髄液所見での鑑別診断を取り上げる。

### PCR

polymerase chain reaction の略で、DNA あるいは RNA 断片を増幅する酵素学的化学反応。感度がよく、各種病原の検出に使用されている。nested PCR は、1 回目の PCR で増幅した標的の内側に 2 回目の PCR を行う。RNA ウイルスには、逆転写酵素(reverse transcription; RT)-PCR を用いる。定量的 real-time PCR、多種類の病原を検索する multiplex PCR などとも実用化されている。また、PCR 法とは異なるが、臨床現場で応用できる遺伝子増幅法(loop-mediated isothermal amplification; LAMP)法が開発され、簡便さが注目されている。

### EIA

enzyme immunoassay の略で、抗原を標識して対応する抗体を検出する系。酵素反応による吸光度の変化を測定し、通常 IgM、IgG 抗体を測る。血清補体結合抗体(CF)、中和抗体(NT)、赤血球凝集抑制価(HI)などに比べ約 100 倍感度が高く、髄液などの微量の抗体検出に適している。血清 EIA IgM、IgG 抗体での、初感染か再燃かなどの鑑別には、他の測定系と併せ判断する必要がある。

1) SHOJI Hiroshi 久留米大学医学部内科学 1・教授

表1 脳脊髄膜炎の病型分類

1. 髄膜炎(細菌, 結核, 真菌, ウイルス性, 他)
2. ウイルス性脳炎, ヘルペス脳炎, 日本脳炎
3. 脳膿瘍, 脳静脈洞感染, 脳症, 脳室炎
4. 脳幹脳炎, Bickerstaff 型脳幹脳炎
5. 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)
6. 脊髄炎
7. 遅発性ウイルス感染症, プリオン病
8. 寄生虫・原虫感染症

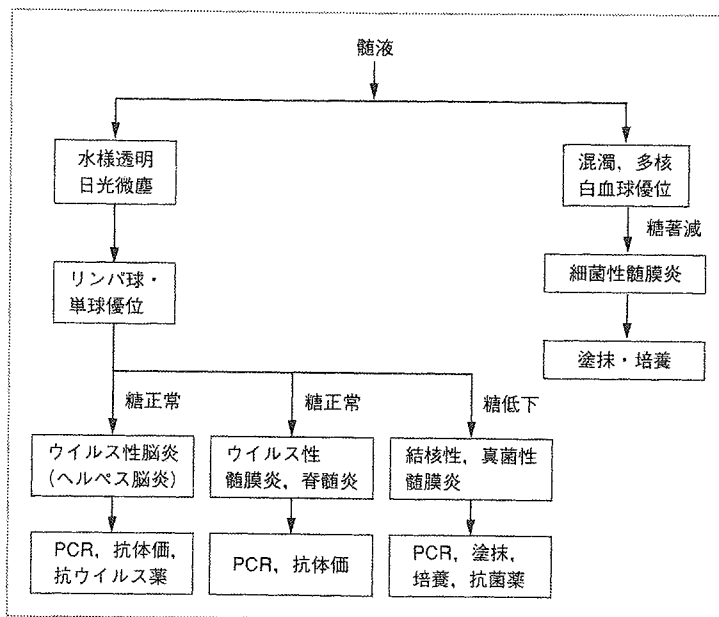


図1 髄液からの脳脊髄膜炎の鑑別

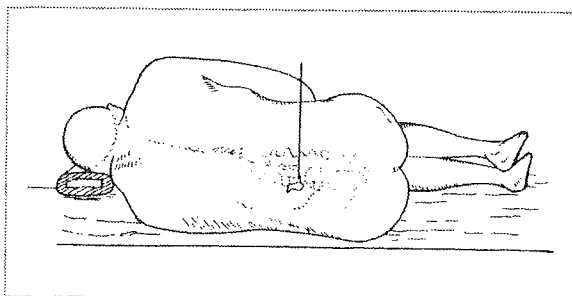


図2 腰椎穿刺

側臥位でL3/4, またはL4/5で穿刺し, 圧, 外観, 細胞数, 蛋白, 糖値などを調べる。 [図は文献2)より引用]

表2 髄液検査の禁忌および合併症

- 禁忌
1. 頭蓋内圧亢進症状のあるとき
  2. 穿刺部に感染のあるとき
  3. 出血傾向の強いとき
  4. 患者の心理状態に問題のあるとき
- 合併症
1. 頭痛
  2. 脊髄根性痛
  3. 外転神経麻痺
  4. 脳ヘルニア
  5. 硬膜下血腫, 膿瘍
  6. 医原性髄膜炎

## 脳脊髄膜炎における髄液検査<sup>2)</sup>

髄膜炎は発熱, 頭痛, 項部硬直などの髄膜刺激症候, 髄液細胞増加などを認め, 脊髄炎は両下肢麻痺などの脊髄症候を示し, 脳炎では脳実質の炎

症を主体とし, 意識障害, 痙攣, 錐体路・錐体外路症候などを呈す。発熱などの炎症所見とこれらの症候を認める場合, 各種髄膜炎, 脳炎, 脊髄炎などが問題となるが, 髄液検査で細胞数増加の有無が診断の第一ステップである。脳脊髄膜炎の近縁疾患(表1), 髄液検査の手技, 髄液所見にお

る脳脊髄膜炎の鑑別を図1に示す。

腰椎穿刺(図2)：髄液の採取は一般に腰椎穿刺で行う。髄液検査を行う場合には、その適応、禁忌および合併症(表2)について熟知し、術前に検査の必要性、方法などを患者に十分説明し同意を得ることが必要である<sup>3)</sup>。

患者は側臥位とし、両手で膝を胸に抱え込むような体位をとらせる。穿刺部位は左右の腸骨稜上縁を結ぶ線(Jacoby線)と脊柱が交差する点を目標とし、通常第3~4腰椎間あるいは第4~5腰椎間で行う。皮膚消毒と局所麻酔後、21Gないしは22Gのディスプレイブルのスパイナル針で、棘間靭帯、硬膜、くも膜下腔へと刺入する。一般検査として、外観の観察、初圧および終圧、細胞数、蛋白、糖(同時血糖値)の測定を施行し、疑われる疾患に応じて種々なパラメーターを追加する。

髄液の圧は、70~180 mmH<sub>2</sub>Oで<sup>4)</sup>、200 mmH<sub>2</sub>O以上は病的であり、髄膜炎、脳膿瘍、頭蓋内腫瘍、血腫などでみられる。占拠性病変により脳ヘルニアの危険のある場合、髄液検査は禁忌である。圧の低下は、脱水時、くも膜下腔ブロックなどでみられ、特発性低髄圧症候群では60 mmH<sub>2</sub>O以下である。髄液の外観は水様透明で、細胞数が増加した場合、試験管を振ると塵が舞っているかのように見える(日光微塵)。髄液細胞数の測定には、染色液としてSamson液を用い、Fuchs-Rosenthal計算盤で算定する。細胞の種類に関しては、cytospinで標本作製し、May-Giemsa染色後検鏡で観察する。一般的には、細菌性髄膜炎の急性期では桿状・多核白血球主体の反応、ウイルス性髄膜炎のそれはリンパ球優位である。結核・真菌感染では、単球も混じえウイルス性と細菌性の中間の反応を呈す。細菌・真菌感染症のスクリーニングには、髄液沈渣の塗抹標本でのGram染色、結核菌の検索には抗酸菌染色、真菌のときは墨汁染色を行う(表3)。蛋白の正常値は15~45 mg/dl, IgG 0.8~4.1 mg/dl, Cl 118~130 mEq/l, ウイルス抗体価は血清の1/200~1/300である。蛋白、IgGは脳脊髄炎で増加する。髄液糖値は50~80 mg/dlで、血糖値比は0.6~0.8の範囲にある。細菌性、結核性、真菌性髄膜炎では、解糖系が亢進し糖値は低下す

表3 病原検査

- |  |
|--|
| 1) 細菌染色(グラム染色, 抗酸菌染色, その他)   |
| 2) 真菌染色(墨汁染色, その他)   |
| 3) 髄液, 血液などからの培養<br>(一般染色, 抗酸菌, ウイルス, その他)<br>PCR法(ウイルスゲノムなど)<br>ラテックス凝集反応 |
| 4) 血清, 髄液ウイルス抗体価(補体結合抗体CF, 赤血球凝集抑制価HI, 酵素抗体法EIAなど)                         |

る。通常、この糖値の低下はウイルス性か細菌性かの初期検査での有力な鑑別指標とされる。細胞数、蛋白の増加、糖値の低下の程度は、脳脊髄膜炎の重篤度とほぼ比例し、臨床症状の改善とともに正常化する。

病原診断には、塗抹・培養での同定が基本であるが、ウイルス・細菌ゲノムを検出する各種PCRが普及している。抗体測定に関しては、髄液抗体検出の目的で感度の高いEIAが開発されたが、スクリーニングには血清補体結合抗体(CF)、中和抗体(NT)、赤血球凝集抑制価(HI)などで測定するのが原則である。なお、後方視的検索に備え、一部髄液・血清を-20°C以下に凍結保存しておくことが重要である。

### 各種髄膜炎における髄液所見<sup>5)</sup> (表4)

#### 1. ウイルス性髄膜炎

37~38°Cの発熱、頭痛、悪心、嘔吐などで急性発症するが、項部硬直、Kernig徴候などの髄膜刺激徴候は軽度のことが多く、ウイルス性髄膜炎は一般に良好な経過をたどる。病因ウイルスとしてはコクサッキー、エコーウイルスなどのエンテロウイルスによるものが主体で、夏季に小児に流行する。そのほかムンプス、単純ヘルペス1, 2型, Epstein-Barr, 麻疹, 水痘・帯状疱疹, 風疹ウイルスの順に頻度が高い。単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)では、主として性器ヘルペスに伴うHSV 2型感染による。HSV 2型による再発性髄膜炎(Mollaret髄膜炎)の頻度が高く注目されている。

髄液所見では、外観は日光微塵、軽度の圧上昇、リンパ球主体の細胞増加(図3)、蛋白軽度増加、糖正常を示す。診断には流行性の有無などを参考とし、髄液からのPCR法、ウイルス分離陽