

原 著

1998年夏期における無菌性髄膜炎の臨床的および神経生理学的検討

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

ソネクミコ スナハラマリコ イトウチカコ ヤスダマキコ スズキミカ
曾根久美子・砂原真理子・伊藤知賀子・安田真紀子・鈴木 美香
イシガキケイコ コミネサトシ ヒラノユキコ オグニヒロカズ オオサワマキコ
石垣 景子・小峯 聡・平野 幸子・小国 弘量・大澤真木子

(受付 平成12年2月16日)

Clinical and Neurophysiological Study of Aseptic Meningitis Epidemic in 1998

Kumiko SONE, Mariko SUNAHARA, Chikako ITO, Makiko YASUDA, Mika SUZUKI,
Keiko ISHIGAKI, Satoshi KOMINE, Yukiko HIRANO,
Hirokazu OGUNI and Makiko OSAWADepartment of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA),
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Aseptic meningitis, which is caused mainly by Echovirus 30, was epidemic between 1997 and 1998 throughout Japan. From April through September in 1998, 18 patients with aseptic meningitis were admitted to the Tokyo Women's Medical University Hospital. Their ages ranged from 25 days to 9 years (median 3.8 ± 2.9 years); 10 were males and 8 were females. Enteroviruses were the cause of meningitis in 14 patients (77%) and Echovirus 30 was isolated from 12 patients (40%). A total of 30% of all patients were neonates and infants. The symptoms included fever (100%), headache (100% in patients over 4 years), vomiting (77%), and neck stiffness (66%). Exanthema and diarrhea were infrequent, and ocular pain, impairment of consciousness, and convulsion were absent. Cerebrospinal fluid (CSF), throat swab and rectal swab samples were collected from all patients. These samples were examined for the presence of infectious virus using cell culture methods, and for virus genomes using polymerase chain reaction (PCR) methods. Enteroviruses were isolated from 7 (38%) CSF samples, and viral genomes were detected by PCR in 14 (77%) samples; PCR may therefore be useful for the diagnosis of aseptic meningitis. A total of 7 patients (66%) were studied by electroencephalography (EEG) and brainstem auditory evoked potentials (ABR). EEG indicated mild dysrhythmia in 2 patients. ABR findings were normal. There were patients with positive isolation or PCR results without pleocytosis in CSF, had initially been given a diagnosis of meningism or acute gastroenterocolitis. EEG and neurological examination should be performed in all patients.

緒 言

全ての無菌性髄膜炎のうち80～92%がエンテロウイルスによると報告されている¹⁾。エンテロウイルスはRNAウイルスであり、Picornavirus

familyに属している。コクサッキーA1～22, 24, コクサッキーB1～6, エコー1～9, 11～27, 29～33, エンテロ68～71, ポリオ1～3が含まれ67の血清の亜型があり、夏期に毎年検出される常在型

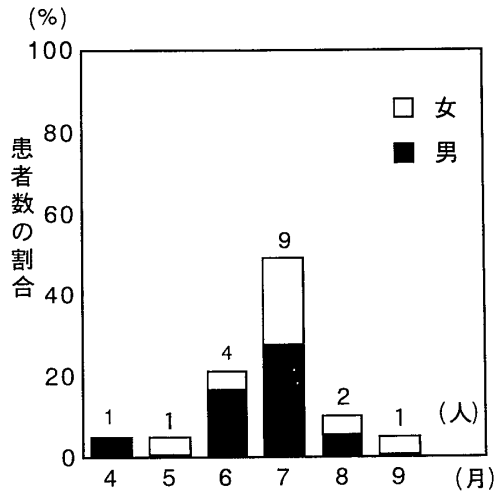


図1 月別患者数

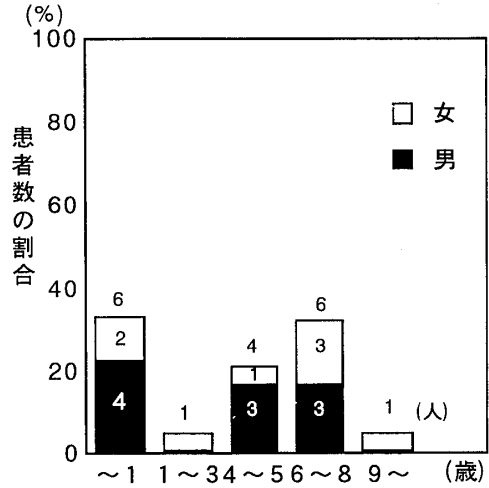


図2 年齢別患者数

と、何年かおきの流行型がある。コクサッキーは常在型で毎年分離されるが、エコーは亜型も多く特定の型が流行する²⁾。エコー 30 による無菌性髄膜炎は 1978 年に散発³⁾、その後 1983 年と 1989~1991 年に全国的流行があった^{4)~6)}。更に 1997~1998 年にも全国的に流行した。

今回、1998 年夏期に当科において無菌性髄膜炎と診断された入院症例について、臨床的、神経生理学的に検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は 1998 年 4 月から 9 月にかけて髄膜炎を疑われて当科に入院した 18 例 (男 10, 女 8) である。この際、無菌性髄膜炎の診断は、髄液細菌培養陰性のもので、髄液細胞の上昇 ($15/3\mu\text{l}$ 以上) を認めるか、または髄液中からウイルス分離またはウイルス遺伝子が検出された症例とした。

2. 方法

これらの症例における疫学、臨床症状、血液と髄液検査所見、ウイルス学的検査、脳波、聴性脳幹反応 (ABR) について検討した。脳波は急性期 (第 1 病週) に、ABR は急性期と回復期 (第 4 病週) に施行した。

髄液、咽頭拭い液、便のウイルス分離および PCR 法によるウイルス遺伝子の検出を都衛生研究所に依頼した。また血清ウイルス抗体価は中和法によって測定し、ペア血清で 4 倍以上を陽性と

した。またウイルス分離と PCR の結果 (髄液、便、咽頭) に基づき A から D の 4 つのグループに分け、検査所見や症状について比較検討した。①グループ A: 髄液からウイルスが分離された症例、②グループ B: 髄液のウイルス分離は陰性だが PCR が陽性で、便または咽頭からウイルスが分離された症例、③グループ C: 髄液の PCR が陽性で、いずれの部位からもウイルスが分離されていない症例、④グループ D: 髄液のウイルス分離、PCR のいずれも陰性であるが、髄液細胞数が増多した症例である。

結 果

1. 疫学

患者の月別発症数は 7 月が 9 例とピークであった (図 1)。年齢は生後 25 日から 9 歳 (平均年齢 3.8 ± 2.9 歳) で、4~8 歳が 55% と最も多く、1 歳未満の症例も 30% と多かった (図 2)。男女比は 1.8:1 で男児に多い傾向があった。乳児以外はいずれも保育園、幼稚園、小学校に通っており、同胞が 2 組あった。また患児の居住地は、新宿区 7 例、中野区 4 例、足立区と豊島区が各 2 例、目黒区と港区と渋谷区が各 1 例であった。

2. 臨床症状 (表 1)

発熱を 100% に、頭痛 (4 歳以上の症例) を 100% に、嘔吐を 77% に、1 例 (症例 18) で大泉門膨隆を認め、項部硬直は乳児の 33% に、1 歳以降の 83% に認めた。三主徴 (発熱、頭痛、嘔吐) 全て

表 1 18 症例の臨床所見

グループ	症例	年齢/性	病日	髄液細胞数/ 3 μ l	ウイルス分離			PCR			E30 抗体価 上昇	発熱	頭痛	嘔吐	項部 硬直	その他	WBC / μ l	CRP (mg/dl)
					便	咽頭	髄液	便	咽頭	髄液								
A	1	2m F	2	0	E30	-	E18	N.D.	-	-	N.D.	+	?	-	-	発疹	8,200	0.9
	2	4y F	2	572	E30	E30	E30	-	-	エンテロ	+	+	+	+	±		16,600	1.3
	3**	5y M	1	0	E30	E30	E18	-	-	エンテロ	+	+	+	+	±		13,700	18
	4	6y M	2	41	E30	E30	E30	-	N.D.	エンテロ	+	+	+	+	±		8,460	0.4
	5	6y F	2	420	E30	E30	E18	N.D.	-	エンテロ	-	+	+	-	+	発疹	11,700	7.6
	6*	6y M	4	24	E30	E30	E18	-	-	エンテロ	+	+	+	+	+		10,600	0.8
	7	7y F	3	699	E18	-	E30	-	N.D.	エンテロ	-	+	+	+	+		16,700	10.4
B	8	2m M	1	6	E18	E30	-	-	-	エンテロ	N.D.	+	?	+	-	発疹	8,140	3.5
	9*	3y F	2	74	E30	E30	-	-	-	エンテロ	+	+	?	+	+		14,000	0.4
	10	4y M	3	22	E30	E30	-	N.D.	N.D.	エンテロ	N.D.	+	+	+	+		11,600	0.1
	11	4y M	5	10	E30	-	-	-	-	エンテロ	N.D.	+	+	+	-		9,500	0.7
	12**	8y F	1	4	E30	E30	-	-	-	エンテロ	N.D.	+	+	+	-	下痢	9,500	0
C	13	0m M	1	69	-	-	-	-	アデノ	アデノ	N.D.	+	?	-	-		10,600	7.7
	14	10m F	2	2	-	-	-	N.D.	N.D.	エンテロ ムンプス	N.D.	+	?	+	+	下痢・肺炎	11,000	1.8
	15	6y M	4	0	N.D.	-	-	N.D.	N.D.	エンテロ	-	+	+	+	+	発疹	6,500	1.1
D	16	9y F	3	370	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	下痢	8,000	0.7
	17	3m M	3	54	-	-	-	-	-	-	-	+	?	-	-		9,420	10.5
	18	4m M	3	137	-	-	-	-	-	-	-	+	?	+	+	大泉門膨隆 突発性発疹症	8,170	8.5

髄液, 便, 咽頭のウイルス分離と PCR の結果に基づき A から D の 4 つのグループに分けた。

*; 症例 6 と 9 は兄妹, **; 症例 3 と 12 は姉弟。

を呈したのは 4 歳以上で 91% であった。その他の症状は発疹 4 例 (22%), 下痢 3 例 (16%), 肺炎 1 例 (5%) であり, 痙攣を示したものはなかった。

3. 検査所見 (表 1)

1) 血液と髄液検査

入院時の末梢白血球数は 6,500~16,700 (10,688 \pm 2,933)/ μ l, 50% が 10,000/ μ l 以上であった。CRP は 0~10.5 (4.1 \pm 5.1) mg/dl であった。また 1 例でトランスアミナーゼが軽度上昇した。

髄液検査は入院時平均 2.4 病日で施行した。細胞数は 139 \pm 219/3 μ l であり, 蛋白, 糖の異常は認めなかった。結果は以下の通りであった。

(1) グループ A: 7 例 (男 3, 女 4) で, 髄液細胞数は 0~699/3 μ l で, 年齢は生後 2 カ月から 7 歳 (平均 4.8 \pm 2.3 歳) である。全例で便または咽頭からウイルスが分離された。症例 1, 3, 5, 6 では髄液でエコー 18 (E18), 他の部位でエコー 30 (E30) が分離され, 症例 7 では髄液で E30, 他の部位で E18 が分離されており, 混合感染の可能性が有る。

(2) グループ B: 5 例 (男 3, 女 2) で, 髄液細胞数は 4~74/3 μ l で, 年齢は 2 カ月から 8 歳 (平均 3.8 \pm 2.8 歳) である。全例で便から E18 または E30 が, また 5 例中 4 例 (80%) で咽頭から E30 が分離された。症例 8 に関しては便と咽頭から分離されたウイルスが不一致である。抗体価上昇についての検討は E30 に対してのみで, 症例 8 は E18 または E30 のいずれか, あるいは混合感染と思われる。

(3) グループ C: 3 例 (男 2, 女 1) である。症例 13 はアデノとムンプス, 症例 14 はエンテロとムンプスの混合感染の可能性が有るが抗体価は測定しえなかった。髄液細胞数は 0~69/3 μ l で, 年齢は生後 0 カ月から 6 歳 (平均 2.2 \pm 3.2 歳) であった。また症例 13 のアデノ検出例は 4 月に発症し, 発熱期間は 3 日間, CRP は第 3 病日に 21.0 とピークを示し第 10 病日に陰性化した。頭部 CT 上は異常なかった。

(4) グループ D: 3 例 (男 2, 女 1) で, 髄液細胞

表2 髄液細胞数増加群, 非増加群の臨床所見の比較

	髄液細胞数増加群 (N = 11)	髄液細胞数非増加群 (N = 7)
検体採取日(病日)	2.5±0.8	2.2±1.6
年齢(歳)	4.1±2.9	3.4±3.0
発熱(%)	100	100
頭痛(%)	100	100
嘔吐(%)	72	85
項部硬直(%)	81	42
末梢白血球数(/ μ l)	11,440±3,127	9,505±2,324
CRP(mg/dl)	4.4±4.4	3.7±6.3
髄液細胞数(/ μ l)	225±245	3.1±3.8
ウイルス分離		
髄液(%)	45	28
咽頭拭い液(%)	54	42
便(%)	63	71
PCR法		
髄液(%)	72	85
咽頭拭い液(%)	36	57
便(%)	18	28

数は54~370/3 μ lで、年齢は生後0カ月から6歳(平均2.2±3.2歳)である。症例16はE30の抗体価が上昇しておりE30の感染と考えられる。症例18は臨床的に突発性発疹症であったが髄液、咽頭、便のいずれの部位からもHHV-6,7は分離されずPCRも陰性であった。

18例に行った髄液のウイルス分離で7例(E30:3例, E18:4例, 38%), PCRで14例(エンテロ:12例, ほか2例, 77%)で原因ウイルスが特定された。また同一患者で、部位によって検出されるウイルスが異なりE18とE30の混合感染と思われる症例を6例(33%)認めた。AからDのグループ間で検査所見や症状において有意差はなかった。

2) 脳波検査およびABR

18例中、症例1, 4, 8, 11, 13, 14以外の12例に施行した。症例7と15の2症例に軽度律動異常を認め、他は正常であった。全ての症例でABRは異常を認めなかった。

考 察

無菌性髄膜炎の頻度は5歳未満に最も多く、次いで5~9歳で多く10歳未満の年齢層が80%を占める⁷⁾。経胎盤性に母親から移行した中和抗体が消失してからウイルスが感染発症するため乳児

期以前には少ないとされるが、最近母親が中和抗体を保有している割合が少なく、新生児や乳児早期のエンテロウイルス感染が増加してきている²⁾。われわれの症例は5歳未満が10例(55%), 5~9歳が8例(45%)であった。なかでも1歳未満が30%を占め、過去の流行時の報告^{4)~6)}に比べて多いが、1歳未満では重症化しやすいため入院加療させた例が多いので、特にこの年齢で患者数が多くなった原因とも考えられる。

新生児や乳児では典型的な症状を示さず、不機嫌、哺乳力低下、易刺激性、痙攣、意識障害を示す症例や、発熱、嘔吐のみあるいは、発熱が持続する症例がみられる。項部硬直は乳児例では明らかでないことが多く、われわれの症例においても1歳以上では80%で陽性であるのに対し、1歳未満では6例中2例(33%)のみに認めた。

髄液所見に関しては髄液細胞数が正常範囲で、髄液からウイルスが分離あるいはPCRでウイルス遺伝子が検出された症例が5例(38%)であった。このような症例はSawyerら⁸⁾は18.4%、佐藤ら⁹⁾は14.5%認めたと報告している。彼らは、一般に発症後の時間経過に伴い髄液細胞数が増加するが、このような症例はまだ細胞数が増加していない髄膜炎初期ではないかと推測している⁹⁾。われわれの症例において髄液採取病日と細胞数の関係を調べると細胞増加をみなかった7例のうち5例(71%)が発症第1, 2病日であったが、他2例は4, 5病日であった。また髄液細胞数増加例と非増加例を症状、検査所見について比較したが有意差はなかった(表2)。このように髄液細胞数の増加を認めず、初期にメニンギスムスや急性胃腸炎と診断された中に、のちに髄液からウイルスが検出される場合があり注意が必要である。PCRの有効性に関しては近年報告例が多数あり、細矢ら¹⁰⁾は94.2%、Gorgievski-Hrisohoら¹¹⁾は85%と述べている。われわれの症例においては髄液からウイルスが分離された割合は38%で、PCRでウイルス遺伝子が検出されたのは77%であり、PCRは無菌性髄膜炎の病因診断に有用と思われた。

無菌性髄膜炎の場合、急性期にみられる脳波異常は背景脳波の徐波化で回復期には髄膜炎の経過

と並行して変化すると考えられており¹²⁾、脳波異常は一般に軽度で可逆性であるとも言われている¹³⁾¹⁴⁾。Kitamoto ら¹⁵⁾は1歳未満の4例全例で脳波異常を示したが1歳になる前に全例正常となったと報告している。高島¹²⁾らは19.8%に、森田ら⁵⁾は21%に脳波異常を認め、一部長期持続するものもあるとしている。

われわれの症例では、12例中2例(16%)において軽度の律動異常がみられた。この異常は発症以前から存在していた可能性もあるが、今後の経過観察が必要である。この2症例のうち1症例は、髄液細胞数が最も増加し、髄液からウイルスが分離され、末梢白血球数もCRPも最も増加した症例であり、もう1例は髄液細胞数の増加はないが髄液からPCRでウイルス遺伝子が検出された症例であった。高島ら¹²⁾、大村ら¹⁶⁾、加藤¹⁷⁾によると脳波異常と急性期症状の重症度とは相関しなかったとしており、脳波検査は広く施行したほうがよいと思われる。

ABRの異常については、Bao ら¹⁸⁾は6例(そのうち5例はエンテロウイルス)のウイルス性髄膜炎中1例(コクサッキーウイルス)で軽度異常(V波潜時延長)を認め、Kitamoto ら¹⁵⁾は4例のうち1例で中耳炎のためI波の潜時延長を認めた以外は異常なかったと報告している。われわれの症例ではABRで異常は認めなかった。

一方、発症年齢が1歳未満の症例で脳萎縮を認めたり、神経学的障害を残す可能性があるという報告もあり¹⁹⁾、またエンテロウイルスの中枢神経感染症は脳の発育を後退させるという報告もある²⁰⁾。1歳未満に発症した患児に対しBergman ら²¹⁾とRorabaugh ら²²⁾は認知能力、言語、IQについて検討し、軽症な経過の場合は明らかには異常を認めないが、頻回の痙攣や局在神経症状や意識障害など重症な経過の場合は後遺症もハイリスクとなると述べている。われわれが1歳未満の症例では多数例を入院させ初期加療を十分行うのは、このような観点からみても有意義であると思う。

結 論

今回、1998年夏期に経験した無菌性髄膜炎18例について検討した。1歳未満の乳児のエンテロ

ウイルス性髄膜炎罹患後の、脳神経に及ぼす影響については様々な報告があるが慎重な経過観察を要すると考えられる。PCR法の確立により、無菌性髄膜炎の病原ウイルスが高率に確定できるようになり、今回、髄液からのウイルス分離法では38%であるが、PCR法では77%の症例で病原ウイルスが特定された。髄液細胞増加を認めず、従来急性胃腸炎やメニンギスムスとされていた症例の髄液から、ウイルスがPCR法によって検出され髄膜炎と診断されるようになった。無菌性髄膜炎における脳波異常は髄膜炎の急性期の重症度と相関しない点からも、急性期と回復期における脳波検査は施行することを周知させるべきと思われる。

文 献

- 1) Rotbart HA: Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 20: 971-981, 1995
- 2) 武内可尚: 小児感染症 I⑧エンテロウイルス. 小児臨 51: 2451-2454, 1998
- 3) 西村 豊, 大谷 勉, 山本崇晴ほか: Echo30 ウイルス感染症一本邦初の22例の散発例一. 小児臨 34: 1718-1724, 1981
- 4) 渡辺悌基吉: 最近のエンテロウイルス感染症. 医のあゆみ 142: 585-588, 1987
- 5) 森田玲子, 安部美希, 大澤真木子ほか: 1991年夏期に流行したエコーウイルス30型無菌性髄膜炎の臨床的, 髄液細胞学的, ウイルス学的, 脳波学的研究. 東女医大誌 62: 1311-1323, 1992
- 6) 小久保稔, 寺田明彦, 早川 聡ほか: 1991年流行にみられたエコーウイルス30による無菌性髄膜炎の検討. 小児診療 55: 2639-2642, 1992
- 7) 東京都立衛生研究所: 病原微生物検出情報 18: 127-128, 1997
- 8) Sawyer MH, Holland D, Aintablian N et al: Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. Pediatr Infect Dis J 13: 177-182, 1994
- 9) 佐藤晶論, 細矢光亮, 本泉 健ほか: 1997年に福島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
- 10) 細矢光亮: ウイルス性髄膜炎のPCR診断. 神経進歩 43: 51-57, 1999
- 11) Gorgievski-Hrisoho M, Schumacher JD, Vili-monovic N et al: Detection by PCR of enteroviruses in cerebrospinal fluid during a summer outbreak of aseptic meningitis in Switzerland. J Clin Microbiol 36: 2408-2412, 1998
- 12) 高島淳二, 寺口正之, 中村彰利ほか: 1991年夏期

- に流行した無菌性髄膜炎患児の脳波異常. 日小児会誌 **97**: 1770-1775, 1993
- 13) **Kiloh LG, McComas AJ, Osselton JW et al**: Infectious and non-infectious encephalopathies. In *Clinical Electroencephalography* 4th ed. pp165-197, Butterworth, London, 1981
- 14) **Westmoreland BF**: EEG in cerebral inflammatory processes. In *EEG: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields* 2nd ed (Niedermeyer E, Silva FL eds), pp259-273, Urban and Schwarzenberg, Baltimore (1987)
- 15) **Kitamoto I, Nakayama M, Miyazaki C et al**: Evoked potentials in neonates and infants with aseptic meningitis. *Pediatr Neurol* **5**: 342-346, 1989
- 16) **大村 勉, 三宅真砂子, 榎本純子ほか**: 岩国市および周辺で流行した ECHO30 型ウイルスによる無菌性髄膜炎. 日医新報 **3157**: 46-49, 1984
- 17) **加藤昌弘**: 漿液性髄膜炎の脳波学的研究. 日小児会誌 **69**: 717-724, 1965
- 18) **Bao X, Wong V**: Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis. *Pediatr Neurol* **19**: 109-112, 1998
- 19) **中野省三, 石丸啓郎, 北條博厚ほか**: 乳幼児無菌性髄膜炎の長期予後. 日小児会誌 **85**: 1686-1690, 1981
- 20) **Lepow ML**: Enteroviral meningitis. A reappraisal. *Pediatrics* **62**: 267-269, 1977
- 21) **Bergman I, Painter MJ, Wald ER et al**: Outcome in children with enteroviral meningitis during the first year of life. *J Pediatr* **110**: 705-709, 1987
- 22) **Rorabaugh ML, Berlin LE, Rosenberg L et al**: Absence of neurodevelopmental sequelae from aseptic meningitis [Abstract No 1047]. *Pediatr Res* **31** (4 Pt2) (Suppl): 177A, 1992