

## 髄液糖が低下し, MRI で両側大脳基底核に異常信号が出現したエコーウイルス 30 型による成人髄膜炎

岡田 貴典\* 池田 祐一 上田 陽子  
横田 英介

### はじめに

身近なウイルスであるエコーウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属の一本 (+) 鎖 RNA ウイルスで、多くの血清型が知られている。中でも 30 型は、しばしば夏季から初秋にかけて小児に流行性の無菌性髄膜炎をおこしている<sup>1)</sup>。成書には、脳炎を発症することがあり、成人に発症することもあると記載されている<sup>2)</sup>。しかし実際の脳炎例、成人例の報告はまれである<sup>3)</sup>。今回私どもは、頭痛のない不明熱で入院し、入院後急速に意識障害と項部硬直が進行、髄液糖の低下、MRI で両側大脳基底核に異常信号が出現した成人例で、抗体価の推移からエコーウイルス 30 型 (以下、エコー 30 型) が原因と考えられた症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：67 歳、女性。

主 訴：高熱。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：夫と二人暮らし。特記事項なし。

現病歴：2011 年 10 月 14 日 (第 1 病日) 午後から突然 38~39℃ の発熱、悪寒、フラフラ感が出現した。近医受診したが改善ないため 10 月 21 日 (第 8 病日) 当科受診、同日入院した。頭痛や嘔吐はなし。両肩の重い感じと、熱発時に両耳から首筋にか

けての痛みがあった。明らかな先行感染は認めない。

身体所見：身長 159 cm, 体重 55 kg, 意識 JCS = 1, 体温 39.3℃。脈拍 66/分, 整, 左右差なし。血圧 117/75 mmHg。眼結膜貧血なし, 球結膜黄疸なし。口腔粘膜乾燥, 咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし。甲状腺腫なし, 頸部リンパ節触知せず, 頸部静脈怒張なし。心音清, 呼吸音異常なし。腹部平坦, 軟, 圧痛なし, 肝脾腫なし。浮腫なし, 皮疹なし。SpO<sub>2</sub> 96~94%。立位, 歩行可能。項部硬直わずかにあり。

検査所見：尿糖 (-), 尿ケトン (-), 尿タンパク (±), 尿潜血 (-), 尿白血球 (-)。WBC 6040/μl (Neutro 64.6%, Eo 0%, Ba 0.2%, Ly 30.1%, Mo 5.1%), Hb 11.7g/dl, PLT 16.0×10<sup>4</sup>/μl, PT 68.4%, D-D ダイマー 1.94 μg/ml。TP 6.9 g/dl (Alb 57.7%, α<sub>1</sub>-glb 3.2%, α<sub>2</sub>-glb 11.3%, β-glb 9.5%, γ-glb 18.3%), T. Bil 0.4 mg/dl, AST 44 U/l, ALT 33 U/l, LDH 329 U/l, ALP 196 U/l, γ-GTP 44 U/l, ChE 290 U/l, ZTT 10.8 U, TTT 1.6 U, Amy 69 U/l, CK 133 U/l, BUN 10.3 mg/dl, Cr 0.71 mg/dl, UA 2.1 mg/dl, Na 133 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Cl 95 mEq/l, Ca 8.6 mg/dl, P 3.3 mg/dl, T-CHO 186 mg/dl, BS 106 mg/dl, CRP 1.41 mg/dl, CEA 1.2 ng/ml。RPR (-), TPHA (-), HBsAg (-), HCV-Ab (-), プロカルシトニン 0.05 ng/ml, フェリチン 33 ng/ml, TSH 0.23 μIU/ml, F-T4 1.26 ng/dl, C3 112.8 mg/dl, C4 35.4 mg/dl, CH50 51.5 U/ml, IgG 1,370.0 mg/dl, IgA 144.4 mg/dl, IgM 73.2 mg/dl, IgD 0.2 mg/dl 未満。LDH アイソザ

\*松山赤十字病院 内科

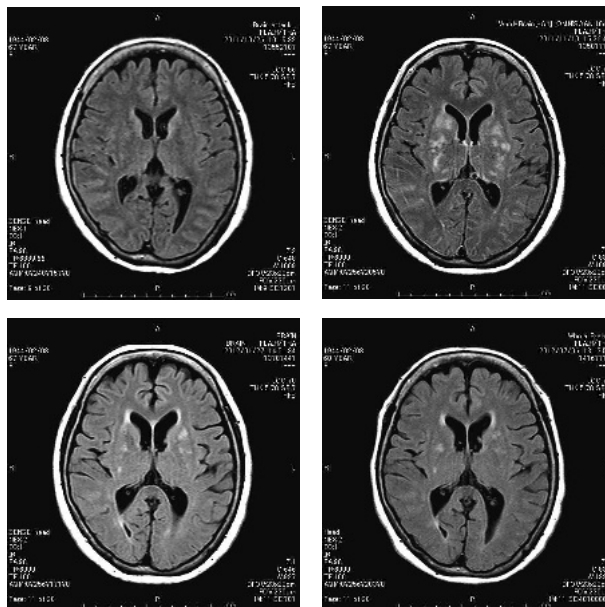
イム1型19%, 2型28%, 3型26%, 4型14%, 5型13%. 抗核抗体40倍 (Sp), 抗SS-A (-), 抗SS-B (-). VB<sub>1</sub> 422.8 ng/ml, ACE 13.0 U/l, sIL2R 497 U/ml.  $\beta$ -D グルカン 2.74 pg/ml 未満, クリプトコッカス抗原 (-), カンジダ抗原 (-), VZV-IgM 0.10, 麻疹IgM 0.35, 風疹IgM 0.27, 尿中レジオネラ抗原 (-). ポリオ1型 (CF) 4倍未満, 2型 (CF) 4倍未満, 3型 (CF) 4倍未満. マイコプラズマ抗体40倍未満, EBV-IgM 10倍未満, HTLV-1抗体16倍未満.

胸部Xp: CTR 45%, 肺野には線状影, 粒状影がやや目立つ.

心電図: 正常洞調律, 59/分, 左軸偏位.

頭部CT: 出血なし, midline shiftなし.

髄液検査: (Table 1) 増加細胞は100%リンパ球で, 糖は低下していた. 墨汁染色, クリプトコッカス抗原は陰性, ADAは上昇, 細胞診で悪性所見はみられなかった.



**Fig 1** 頭部MRI (FLAIR画像)経過  
(左上) 2011年10月26日 (第13病日)  
(右上) 2011年11月10日 (第28病日)  
(左下) 2012年1月27日 (第106病日)  
(右下) 2012年7月6日 (第267病日)

**Table 1** 髄液検査 (2011年10月24日, 第11病日)

初圧 24cmH <sub>2</sub> O、水様透明、pH8.0、有核細胞 260/ $\mu$ l
細胞 RBC 18/ $\mu$ l、蛋白量 115mg/dl、糖 38mg/dl (血糖比 0.36)
細胞種類 リンパ球 100%、トリプトファン反応 (-)
細菌培養陰性、墨汁染色陰性、ガフキー0号、抗酸菌培養陰性、TRC-TB (-)
HSV 定量-LQ $2 \times 10^2$ コピー/ml 未満、クリプトコッカス抗原 (-)、ADA 14.0 U/l
細胞診 良性
ミエリン塩基性タンパク 31.2pg/ml (2011年11月11日、第29病日)

**Table 2** ウイルス抗体価などの推移 (血清)

	第8病日	第36病日	第70病日	第225病日
エコー30型 (NT)	8	32	16	8
コクサッキーA16型 (NT)	6	11	-	-
アデノ5型 (NT)	360	360	-	-
サイトメガロ IgM	0.54	0.57	-	-
トキソプラズマ IgM	0.7↓	0.7↓	-	-
アスペルギルス抗原	0.9	0.8	-	-
単純ヘルペス1型 IgM	1.12	1.11	-	-
ムンプス IgM	0.08	0.04	-	-
日本脳炎 (CF)	4↓	4↓	-	-

NT: 中和試験 CF: 補体結合反応 - : 未検査

脳波（2011年10月27日，第14病日）：全般性徐波を持続的に認める．周期性一側てんかん型放電（PLEDs）はみられない．

頭部MRI：（Fig. 1）2011年10月26日（第13病日）にはとくに異常を認めなかったが，11月10日（第28病日）には両側大脳基底核に対称性にT2強調画像，FLAIR画像で斑状高信号域が出現した．

細菌学的検査：血液培養陰性．胃液，骨髓液，尿の抗酸菌培養陰性．骨髓組織に乾酪性肉芽腫みられず．QuantiFERON-TB Gold In-Tube test 陰性．

ウイルス抗体価などの推移：（Table 2）エコー30型抗体価の4倍以上の上昇があり，その後前値に復していることから，有意と考えられた．

入院後経過：軽度肝機能障害，比較的徐脈，好酸球消失があり，腸チフスを念頭において10月23日（第10病日）からLVFXを開始した．その日より解熱傾向がみられたが，日に日に意識障害が進行，JCS=30，項部硬直が著明となったため，同じく10月23日からヘルペス脳炎を疑ってアシクロビルを追加した．尿閉も出現した．その他に筋強直や不随意運動はみられなかった．10月24日（第11病日）の髄液検査の結果などから結核性髄膜炎の治療を優先し，アシクロビルは中止して抗結核薬（INH+RFP+EB）を開始した．対症療法としてグリセオール点滴も行った．LVFXは抗結核作用も期待して継続した．10月28日（第15病日）頃から徐々に意識障害は改善した．ただ意識清明となっても嚥下障害，悪心，嘔吐があり食事摂取が進まなかった．11月10日（第28病日）のMRIの結果から結核性髄膜炎の遷延や急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の可能性を考えてPSL 40 mg/日を開始した．状態はあまり改善しなかったが，RFP中止後12月2日（第50病日）頃から食事がとれるようになった．PSLは6週間で漸減中止した．培養陰性，QuantiFERON-TB Gold In-Tube testが10月25日（第12病日）と12月27日（第75病日）の2回とも陰性であることを確認後，抗結核薬投与は終了した．外来で経過観察することとし，2011年12月28日（第76病日）独歩退院した．

## 考 察

初診，入院時には発熱のfocusは不明であった．入院後意識障害の進行と項部硬直が著明となったことから髄膜脳炎と判断した．retrospectiveにみると両肩の重い感じや両耳から首筋にかけての熱発時の痛みも髄膜刺激症状であったと思われた．最終診断はエコー30型による髄膜脳炎と考えた．髄液からのウイルス分離は施行していない．臨床現場においてウイルス分離は実施困難であるが，中和抗体は型特異性が高く，長期間持続するとされている<sup>4)</sup>．今回はエコー30型に対する中和抗体価の長期推移をみることで病因診断の根拠とした．結果的にはどの治療が奏功したというよりも，自然経過で軽快したものと考えられる．

髄液糖は髄膜炎鑑別において増加細胞の種類とともに重要である．髄液糖の正常値は一般に50~80 mg/dl，あるいは血糖値の2/3程度とされることが多い<sup>5)</sup>．また髄液糖低下（hypoglycorrhachia）の定義に関しては，“Hypoglycorrhachia is generally defined as a cerebrospinal fluid glucose concentration of less than 50 mg/dl or a cerebrospinal fluid/blood ratio of less than 0.50”と与えられている<sup>6)</sup>．従って本症例の髄液糖38 mg/dl，血糖比0.36は有意低下といえる．結核性髄膜炎の髄液糖については80%の症例で45 mg/dl以下であるとの記載があり<sup>7)</sup>，そうすると本症例の髄液糖値は結核性髄膜炎とみても矛盾しない低さとなる．ウイルス性髄膜炎の髄液糖は正常と考えるのが通例であり，本症例では髄液中ADA上昇<sup>8)</sup>もあって結核性髄膜炎との鑑別を難しくした．

本症例ではまた低Na血症がみられている．10月24日（第11病日）にはNa 122 mEq/lまで低下した．この時点での輸液は1,000 ml/日で過剰とは思われなかったにも関わらず（Naは82 mEq/日），BUN 7.0 mg/dl，UA 1.3 mg/dlと低値で希釈性の低Na血症が考えられ，尿中Naは171 mEq/lと多く，甲状腺機能低下なし，ACTH 11.0 pg/ml，コルチゾール21.5 μg/dlで副腎機能低下もなく，ADH 14.5 pg/mlと異常高値であったことから抗利尿尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）の合併を疑っ

た。髄膜炎・脳炎は一般にSIADHの原因疾患となりうるが、とくに結核性髄膜炎では50%にSIADHが合併すると言われており<sup>7)</sup>、この点がまた結核性髄膜炎との鑑別を難しくした。輸液中のNa量を少しずつ増量することで対応した。意識障害が脳炎やADEMではなく低Na血症からのものであった可能性も出てくるが、その時点で頂部硬直が著明であったことから髄膜脳炎によるものと判断した。意識障害改善後も軽度の低Na血症は遷延し、正常域に入ってきたのは12月19日(第67病日)からである。急激な補正は行っておらず、中心性橋髄鞘溶解はなかったと考える。

ウイルス性髄膜炎では例外的にムンプスの際に髄液糖が低下することはよく知られている。Wilfert<sup>9)</sup>は、ムンプス髄膜脳炎の45例中10例(22.2%)で髄液糖が40 mg/dl以下であったと報告している。考察の中で、化膿性髄膜炎での髄液糖低下が①活発に増殖する細菌が糖を消費する、②好中球が細菌を貪食する際のエネルギー源として糖を必要とする、ためであるのに対して、結核性、真菌性と同様に、ムンプス髄膜脳炎での髄液糖低下は①②では説明できないとしている。髄膜から髄液中への糖輸送システムが存在し、その変化が原因のひとつとして推測されている。ムンプス以外で髄液糖が低下するウイルスとしては、これまでにリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペス(髄液糖40 mg/dl, 39 mg/dl)<sup>10)</sup>、東部馬脳炎ウイルス、コクサッキーウイルスB2, B5, B3型(髄液糖48 mg/dl)<sup>6)</sup>、エコーウイルス9型が上げられている。エコー30型についてはWangら<sup>11)</sup>が、上海で発生した髄膜脳炎376例の報告の中で13例(3.5%)に髄液糖低下がみられたと記載している。割合は少ないが、髄液糖低下をおこすウイルスリストに、エコー30型も加えられてよいかもしれない。なお、細菌性髄膜炎では髄液糖が低いほど予後不良との報告がある<sup>12)</sup>が、ウイルス性の場合、脳炎に至った例が髄膜炎にとどまった例より髄液糖が低かったとする報告は検索した範囲ではみられなかった。

エコー30型が関与した大脳基底核の画像変化に関しては2件の報告がある。1件は中田ら<sup>13)</sup>の4歳女児の報告であり、すでに無症状ながら第64病日

のMRIで右視床、左淡蒼球被殻、左大脳脚にT2強調画像で高信号域、T1強調画像で低信号域が出現している。臨床症状(主訴は右上肢の痙攣で、高熱や髄膜刺激症状、意識障害は認めない)とMRI所見などから脱髄によるもの(ADEM)と考えられている。もう1件はNishikawaら<sup>14)</sup>の髄膜炎27例(4か月~11歳)の解析であり、急性期の99mTc-HMPAO SPECTで、20例(74.1%)に局所的な脳血流低下があり、そのうちの60%は大脳基底核に異常がみられた。MRIでは異常を指摘できなかったとのことである。この変化は症状、髄液中のsTNF-RやIL-1 $\beta$ の上昇、血清中のsE-selectinの上昇から、局所的脳炎によるものではなく、血管炎によるものとしている。大脳基底核は低酸素でも容易にダメージを受けやすい部位であるが、エコー30型に特異的な変化であるかは興味を持たれると考察されている。

画像所見も含めた本症例での重要な問題点としてADEMとの異同が上げられる。ADEM画像の基本は白質病変、左右非対称性である<sup>15)</sup>が、最近では灰白質病変の合併や左右対称性の報告が増えている。エコー30型との関連はないが、斎藤ら<sup>16)</sup>のSIADHを合併したADEM症例で示されている大脳基底核レベルのMRI(FLAIR画像)所見は本症例の11月10日(第28病日)のものと酷似している。ただし斎藤らの症例では脳梁体部レベルで白質病変の存在が明らかである。また前出の中田ら<sup>13)</sup>の症例でも明らかな白質(左大脳脚)病変がみられている。さらに斎藤らの症例では髄液中のミエリン塩基性タンパクの上昇(1,070 pg/ml, 正常値102未満)が確認されていることから、脱髄疾患とする根拠が十分と思われる。それに対して本症例では病巣の主座とされる白質病変が明らかでなく、診断に必須ではないもののミエリン塩基性タンパクの上昇もなかったため(Table 1)、基本病態である脱髄の証明ができておらず、ADEMと断定しきれなかった。DWIでは変化なく、ガドリニウム増強効果もほとんど認めなかったため、梗塞や活動性炎症とも言い難い。浮腫の所見もない。しかし前出のNishikawaら<sup>14)</sup>のSPECT結果を踏まえると血管炎による血流低下を反映している可能性も否定できない。症状的には



病初期の尿閉があった頃も含めて他には全経過で対麻痺など脊髄病変を思わせる症状はなかった。視神経炎を疑わせるような視力障害も認めなかった。脊髄のMRIは施行していない。すでに臨床症状は全くないが、退院後も経過観察中である。MRI異常信号は減少、減弱傾向ではあるものの、2012年7月6日（第267病日）でもなお残存している（Fig. 1）。

ポリオウイルスは中枢神経系への直接侵襲で灰白髄炎を起こす<sup>17)</sup>。エコーウイルスも同じピコルナウイルス科エンテロウイルス属であるが脳炎発生機序は明らかでない。Leeら<sup>18)</sup>は、エコー30型感染神経細胞ではTRIO (triple functional domain) proteinの発現が増加し、RhoA (Ras homolog gene family, member A) が活性化され、actin stress fiber形成が促進、これが一酸化窒素合成酵素を誘導して、増加した一酸化窒素が細胞死を招くことを実験的に示している。そうするとエコー30型脳炎の発生機序は直接細胞障害であり、ADEMの病態ではない。一方、例えば麻疹脳炎、風疹脳炎、ムンプス脳炎では免疫学的アレルギー反応説が優勢で、病理学的にはすべてADEMの型を一般的にとるとされている<sup>19)</sup>。もしそうであるとしても、これらを麻疹脳炎、風疹脳炎、ムンプス脳炎と呼ぶのは誤りで、すべてADEMと言わなければいけない、ということではないと思われる。病原体が同定できていれば機序はともかくその病原体による脳炎として差し支えはないと考える。従って本症例ではエコー30型髄膜脳炎とした。

## おわりに

成人髄膜脳炎で、早期診断にはつながらなかったが抗体価の長期推移をみることでエコーウイルス30型の関与を確認した。ウイルス性であるにも関わらず髄液糖が低下していた点と、頭部MRI所見が特異であった。

謝辞：経過中いろいろと御高診、御教示いただきました(前)当院神経内科 緒方英紀先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 吉田紀美ほか：愛媛県におけるエコーウイルス30型による無菌性髄膜炎の流行について。愛媛県立衛生環境研究所年報1号：11-14, 1999.
- 2) 鳥飼勝隆：コクサッキーウイルス, エコーウイルス. 最新内科学大系26 ウイルス感染症. 井村裕夫ほか編. 中山書店, 東京, 第1刷, 207-214, 1994.
- 3) 高野明美ほか：成人におけるエコー30型ウイルスによる無菌性髄膜炎. 神経内科 **40** : 386-388, 1994.
- 4) 加地正英：ウイルス感染症 エコーウイルス. 日本臨牀 **68 Suppl 6** : 414-417, 2010.
- 5) 鈴木重明：髄膜炎・脳炎. 内科 **105** : 1352-1356, 2010.
- 6) Chesney PJ. *et al.*: Hypoglycorrhachia and Coxsackie B3 meningoencephalitis. *Am J Clin Pathol* **70** : 947-948, 1978.
- 7) 犬塚 貴ほか：結核性髄膜炎. 最新内科学大系67 神経感染症と脱髄疾患. 井村裕夫ほか編. 中山書店, 東京, 第1刷, 29-40, 1996.
- 8) 大竹弘哲ほか：結核性髄膜炎の早期診断における髄液ADA値測定の有用性の検討-髄液PCRとの比較-. 神経内科 **54** : 359-362, 2001.
- 9) Wilfert CM.: Mumps meningoencephalitis with low cerebrospinal-fluid glucose, prolonged pleocytosis and elevation of protein. *N Engl J Med* **280** : 855-859, 1969.
- 10) 塩沢全司ほか：髄液糖値低下がみられた単純ヘルペス脳炎の2症例. 総合臨牀 **36** : 937-941, 1987.
- 11) Wang DM. *et al.*: An epidemic of encephalitis and meningoencephalitis in children caused by echovirus type 30 in Shanghai. *Chin Med J* **106** : 767-769, 1993.
- 12) 坂田 宏ほか：小児の細菌性髄膜炎における初期症状と検査所見. 日本小児救急医学会雑誌 **10** : 47-53, 2011.
- 13) 中田耕次ほか：髄液よりエコー30型ウイルスが分離され視床、基底核に病変を認めた急性散在性脳脊髄炎の1例. 小児科診療 **58** : 1307-1310, 1995.
- 14) Nishikawa M. *et al.*: Abnormalities of brain perfusion in echovirus type 30 meningitis. *J Neurol Sci* **179** : 122-126, 2000.
- 15) 平井俊範：炎症性中枢神経疾患の画像診断. 臨床放射線科 **55** : 1579-1587, 2010.
- 16) 斎藤直史ほか：抗利尿ホルモン分泌異常症候群を合併しステロイド治療により改善した急性散在性脳脊髄炎の1例. 神経治療 **23** : 451-454, 2006.
- 17) 大原義朗：急性灰白髄炎(ポリオ). 最新内科学大系67 神経感染症と脱髄疾患. 井村裕夫ほか編. 中山書店, 東京, 第1刷, 123-127, 1996.
- 18) Lee JW. *et al.*: Echovirus 30 induced neuronal cell death through TRIO-RhoA signaling activation. *PLoS One* **7** : e36656, 2012.
- 19) 満留昭久：麻疹, 風疹, ムンプス. 最新内科学大系67 神経感染症と脱髄疾患. 井村裕夫ほか編. 中山書店, 東京, 第1刷, 113-122, 1996.

## **Adult meningoencephalitis by echovirus type 30 with hypoglycorrhachia and the bilateral basal ganglia lesions**

Takanori OKADA\*, Yuichi IKEDA, Yoko UEDA and Eisuke YOKOTA

\*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

A 67 year old woman was admitted to our hospital on October 21, 2011 with a history of 8 days of high fever but no headache. Shortly afterwards she had a stupor with marked stiff neck, then diagnostic lumbar puncture was performed. Lumbar puncture revealed a pressure of 24 cmH<sub>2</sub>O and clear cerebrospinal fluid containing 260 lymphocytes/ $\mu$ l. The cerebrospinal fluid glucose level was 38 mg/dl, and the cerebrospinal fluid/blood ratio was 0.36. The cerebrospinal fluid adenosine deaminase level was 14.0 U/l. In view of the possibility of tuberculous meningitis, treatment with antituberculous drugs was started. The first MRI, on October 26th revealed no abnormality, but the follow-up MRI on November 10th revealed the hyperintense lesions in the bilateral basal ganglia symmetrically at T<sub>2</sub>-weighted image and fluid-attenuated inverse recovery image. By this time, the woman became afebrile and her stupor had improved, but her appetite was poor due to continuous nausea and vomiting. Because acute disseminated encephalomyelitis could not be differentiated, a treatment of prednisolone 40 mg/day was started. All cultures of blood and cerebrospinal fluid failed to reveal the presence of bacterial pathogens. All cultures for *Mycobacterium tuberculosis* were subsequently negative, and QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests were also negative twice after 2 months interval. The cerebrospinal fluid myelin basic protein level was in normal range. The patient was fully recovered and was discharged on December 28th, 2011 with no follow up treatment. Serologic tests revealed a rise of echovirus type 30 neutralizing antibodies from 1 : 8 on October 21st to 1 : 32 on November 18th. It is thought that this is a rare case of adult meningoencephalitis by echovirus type 30 with hypoglycorrhachia and bilateral basal ganglia lesions.