

## 原著

小児のウイルス性髄膜炎  
—エンテロウイルス性髄膜炎とムンプス髄膜炎との比較検討—\*松 永 健 司<sup>1)</sup>

**要旨** エンテロウイルス性髄膜炎 (EM) 37 例とムンプス髄膜炎 (MM) 27 例の臨床疫学的特徴について比較検討した。両群とも好発年齢は幼児で、性別は男児に多かった。季節性は EM が夏～秋に多く、MM は通年性にみられた。発熱(典型例では二峰性)、頭痛、嘔吐が三主徴で、有熱期間は EM で長かった。項部硬直は約 70% にみられたが、ケルニツヒ徴候は陰性例が多かった。髄液所見では単核細胞比率に有意差があり、蛋白と糖にも若干の差がみられた。

## はじめに

小児の無菌性髄膜炎の多くはウイルス性である。起因ウイルスとしては B 群コクサッキーウイルス、エコーウイルス、エンテロウイルス 71 型などの非ポリオエンテロウイルスが多く、全体のおよそ 3/4 を占める<sup>1)</sup>。そして、次いで多いのがムンプスウイルスである<sup>1)</sup>。

本稿では、小児のウイルス性髄膜炎の臨床疫学的特徴について、大部分を占めるエンテロウイルス性髄膜炎 (EM) とムンプス髄膜炎 (MM) を対象に比較検討した成績を紹介する。

## I. 対 象

1998 年 7 月～2005 年 12 月までの期間に当科に入院した EM 37 例と MM 27 例の計 64 例である。

髄膜炎の診断は発熱、頭痛、嘔吐、髄膜刺激徴候などから腰椎穿刺を施行され、 $5/\mu\text{l}$  を超える細

胞増多を認めたものとした。

EM の診断は髄液、咽頭拭い液、糞便などからエンテロウイルスの分離された髄膜炎例とし、糞便のみからの分離例には血清抗体価の上昇傾向 (1 管上昇を含む) を確認した。エンテロウイルスの分離は RD-18 S, HEp-2, MA 104 細胞および生後 2 日以内の哺乳マウスを用いて行われた<sup>2-5)</sup>。同定されたウイルスの内訳はコクサッキーウイルス B 群 12 例 (2 型 1 例, 4 型 1 例, 5 型 10 例), エコーウイルス 25 例 (6 型 2 例, 9 型 2 例, 11 型 3 例, 13 型 8 例, 30 型 10 例) であった。エンテロウイルス 71 型がみられなかったものの、年別にみた流行の中心がコクサッキー B 5 型 (2001 年), エコー 13 型 (2002 年), エコー 30 型 (2003 年) であることは全国の傾向とほぼ一致していた。

MM の診断は原則として唾液腺腫脹を有する血清 IgM 抗体陽性の髄膜炎例としたが、27 例中 2 例には唾液腺腫脹がみられなかった。また、臨床的に MM の疑われる例においても髄液、咽頭拭い

\* Viral meningitis in children—comparative study on enteroviral meningitis and mumps meningitis—

**Key words** : 小児, ウイルス性髄膜炎, エンテロウイルス, ムンプスウイルス

<sup>1)</sup> 済生会御所病院小児科 Takeshi Matsunaga  
〔〒 639-2306 御所市三室 20〕

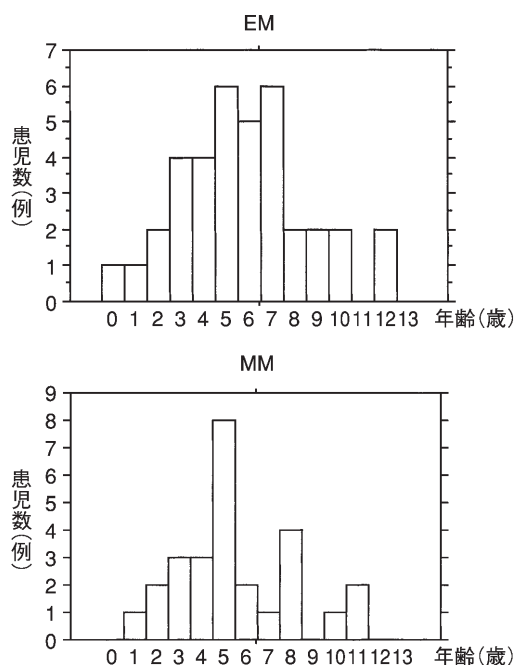


図1 小児のウイルス性髄膜炎における年齢分布

液をウイルス分離に供し、髄液からエンテロウイルスの分離された例（エコーウイルス30型の1例）はEMとした。

## II. 成績

### 1. 罹患年齢

EMの年齢は3カ月～12歳2カ月まで分布し、MMは1歳10カ月～11歳4カ月までみられた。好発年齢はいずれも幼児であった。EMでは3～7歳の年齢層がおよそ2/3(68%)を占めた。MMは5歳にピークがあり、3～8歳が3/4以上(78%)を占めた。EMの年齢( $6.1 \pm 2.8$ 歳)とMMの年齢( $6.0 \pm 2.6$ 歳)との間に有意差はみられなかったが、乳児例はEMのみにみられた(図1)。

### 2. 性別

いずれも男児に多く、男女比はEMで1.8(24/13)、MMで1.7(17/10)であった。

### 3. 流行期

#### 1) 年別発生

EMは2001年(10例)、2002年(10例)、2003年(11例)と3年連続して流行があり、それぞれ流行の中心は2001年から順にコクサッキーB5

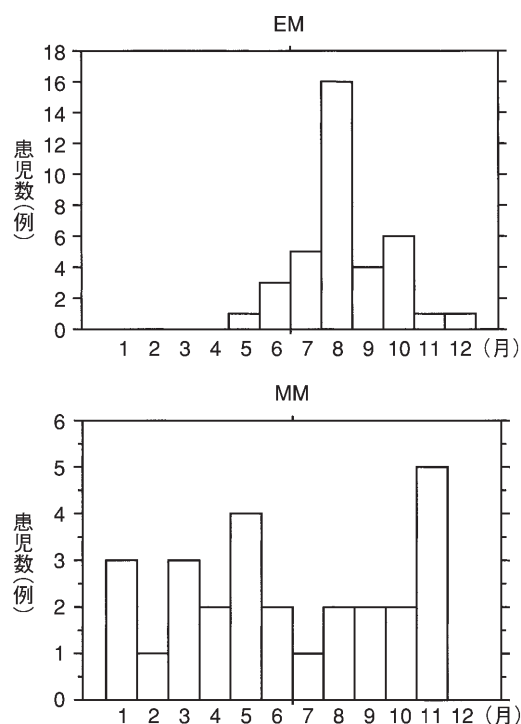


図2 小児のウイルス性髄膜炎における季節性(月別発生)

型、エコー13型、エコー30型であった。他の年は散発程度であった。

一方、MMは2003年に8例みられたのを除けば例年1～4例ずつの頻度であった。

#### 2) 月別発生

EMの月別発生は5～12月まで分布し、特に8月が多く、16例(43%)を占めた。一方、MMは通年性にみられた(図2)。

### 4. 臨床症状

発熱(典型例では二峰性)と頭痛、嘔吐が三主徴であった。発熱と頭痛はほぼ必発であり、62例(97%)に $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱がみられた。最高体温は $38.9 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ 、有熱期間は $3.8 \pm 2.2$ 日で、最長例はEMの11日間であった。熱型をみると、二峰性発熱が36例(56%)にみられ、典型例では髄膜刺激症状(頭痛、嘔吐)の出現とともにみられた。頭痛は一部の乳幼児で不確かなものの4歳以上では全例にみられた。また、嘔吐も高頻度(53例、83%)にみられ、なかには10数回に及ぶ例もみられた。

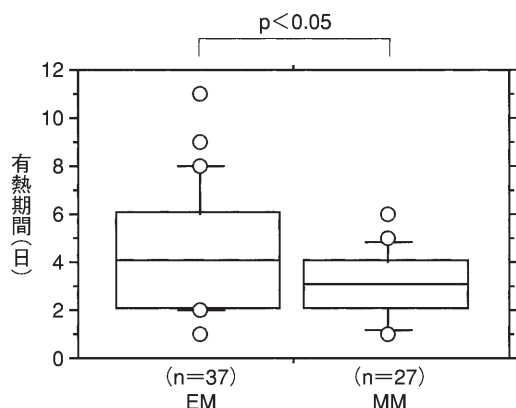


図3 小児のウイルス性髄膜炎における有熱期間

EM と MM との比較において、最高体温には差がみられなかったが ( $38.8 \pm 0.8$  vs  $39.1 \pm 0.6$  °C), 有熱期間は EM で有意に長い傾向にあった ( $4.3 \pm 2.5$  vs  $3.0 \pm 1.3$  日) (図3)。また、嘔吐のみられる頻度が EM 78%, MM 89%であり、三主徴のそろう例は MM より多かった。

### 5. 身体所見

髄膜刺激徴候のうち、項部硬直は 70% (45 例) にみられたが、ケルニツヒ徴候陽性は 16% (10 例) にすぎなかった。

EM と MM との比較では、項部硬直陽性の頻度は EM 65%, MM 78%であった。ケルニツヒ徴候は陰性～不明瞭が半数以上を占め、明らかな陽性は EM の 22% (8 例), MM の 7% (2 例) にすぎなかった。

### 6. 髄液所見

#### 1) 細胞数

64 例の髄液細胞数は  $171 \pm 193$  (7~1,127)/ $\mu$ l であった。EM と MM との比較において有意差を認めなかった ( $173 \pm 227$  vs  $168 \pm 138$ / $\mu$ l)。

#### 2) 細胞分画

単核球比率は  $66.3 \pm 30.8$  (4~98)% であった。MM の単核球比率 ( $85.8 \pm 12.5$ %) は EM ( $52.1 \pm 32.4$ %) に比べて明らかに高かった (図4)。

#### 3) EM における多核球比率と髄膜炎罹病期間

髄膜刺激症状 (頭痛や嘔吐) や二峰性発熱の出現時期を髄膜炎発症と考えて、髄膜炎発症から髄液採取までが 24 時間未満 (I 群, 25 例) と 24 時間以上 (II 群, 12 例) とに分けた。多核球比率は

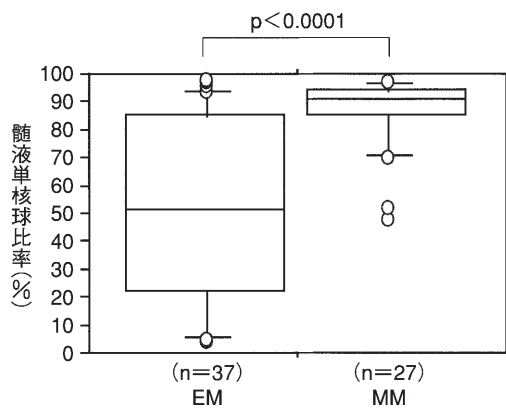


図4 ウイルス性髄膜炎における髄液単核球比率: EM と MM との比較

I 群で有意に高かった ( $59.1 \pm 28.6$  vs  $24.6 \pm 27.8$ %) (図5)。なお、細胞数には両群間に差を認めなかった ( $162 \pm 250$  vs  $194 \pm 181$ / $\mu$ l)。

#### 4) EM における多核球比率と末梢血多核球比率

EM の末梢血多核球比率は  $67.2 \pm 17.4$  (28.5~87.0)% であった。髄液多核球比率と末梢血多核球比率との間に相関がみられた (図5)。

#### 5) 蛋白

64 例の髄液蛋白量は  $30.8 \pm 13.1$  (12~61) mg/dl であった。75% で正常範囲内 (10~40 mg/dl) にあったが、15 例 (25%) に 40 mg/dl を超える蛋白増加がみられた。髄液蛋白量と細胞数との間には相関がみられた (図6)。

EM と MM との比較において、蛋白量は MM でやや高い傾向にあった ( $28.0 \pm 12.1$  vs  $34.6 \pm 13.6$  mg/dl) (図7)。

#### 6) 糖

64 例の髄液糖は  $56.9 \pm 8.4$  (40~92) mg/dl であった。81% で正常範囲内 (50~90 mg/dl) にあったが、11 例 (17%) に軽度の低下 (<50 mg/dl) がみられた。髄液糖と血糖はよく相関していた (図6)。

EM と MM を比較すると、髄液糖は MM でやや低い傾向にあった ( $59.5 \pm 8.7$  vs  $53.4 \pm 6.6$  mg/dl) (図7)。

### 7. 臨床経過と合併症

入院時、全例に輸液が施行された。抗菌薬は多

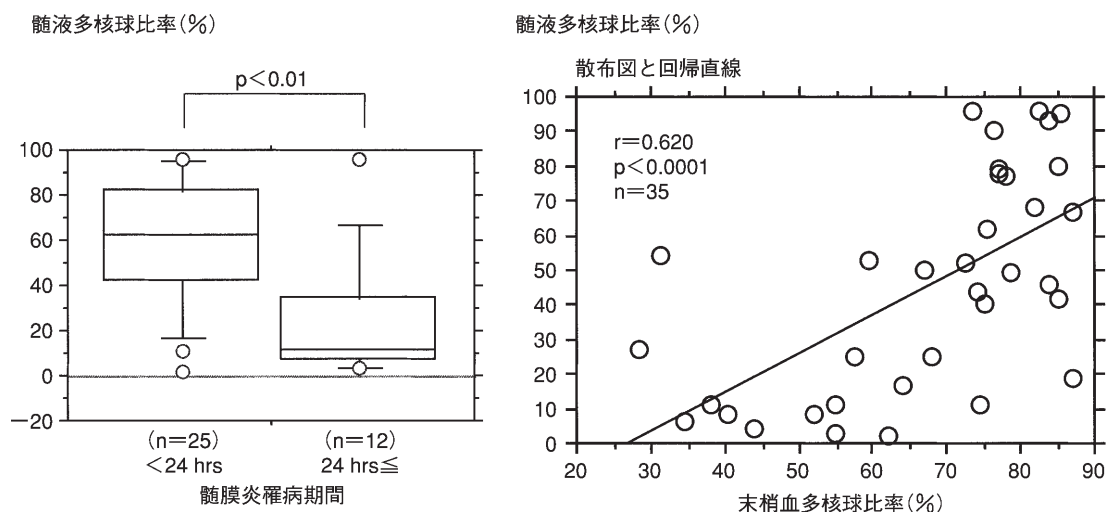


図 5 EM における髄液多核球比率について：罹病期間との関係および末梢血多核球比率との関係

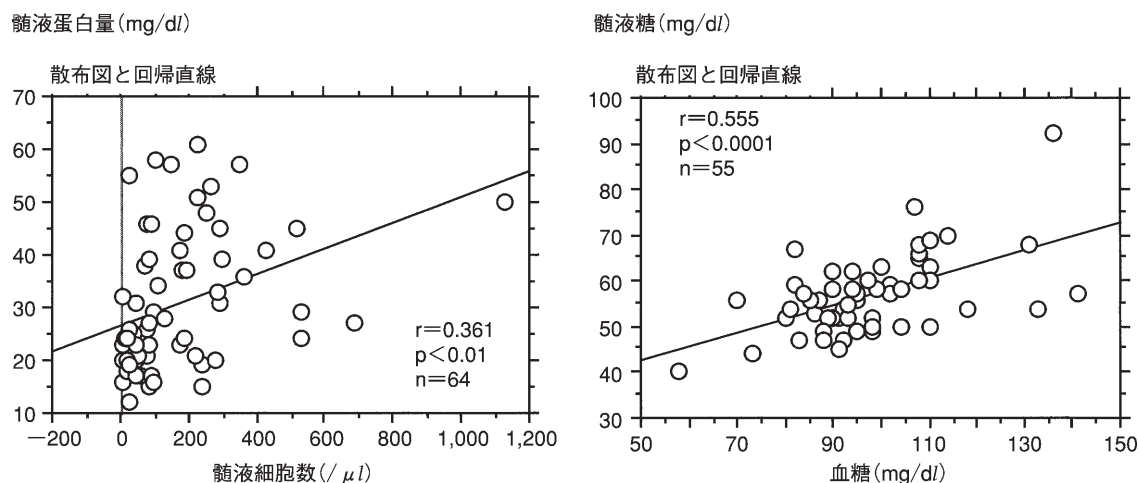


図 6 ウイルス性髄膜炎における髄液蛋白量と髄液糖：蛋白量と細胞数との関係、髄液糖と血糖との関係

核球優位の髄液細胞増多を示した EM 例を中心に投与され、MM では使用されなかった。合併症としてけいれんが EM の 1 例にみられた。また、中枢性塩喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome)<sup>6)</sup>と考えられる低ナトリウム血症 (125, 129 mEq/l) のみられた EM の 1 例 (けいれんと同一例) と MM の 1 例はいずれも急性期画像 (MRI) で、一過性の脳梁膨大部病変<sup>7)</sup>を認め、髄膜脳炎と診断された。脳波検査は EM の 22 例 (59%)、MM の 8 例 (30%) に施行されたが、いずれも異常を認めなかった。また、ムンプス難聴はみられなかつ

た。

経過は良好で、全例で症状の改善がみられ、入院期間 6~13 日で軽快退院した。入院期間は、EM (9.7±2.0 日) と MM (9.0±2.0 日) との間に有意差を認めなかった。

### III. 考 察

小児の EM と MM について入院治療例を対象に臨床疫学的に比較検討した。

罹患年齢をみると、いずれも幼児に多く、好発年齢は EM が 3~7 歳、MM では 3~8 歳であつ

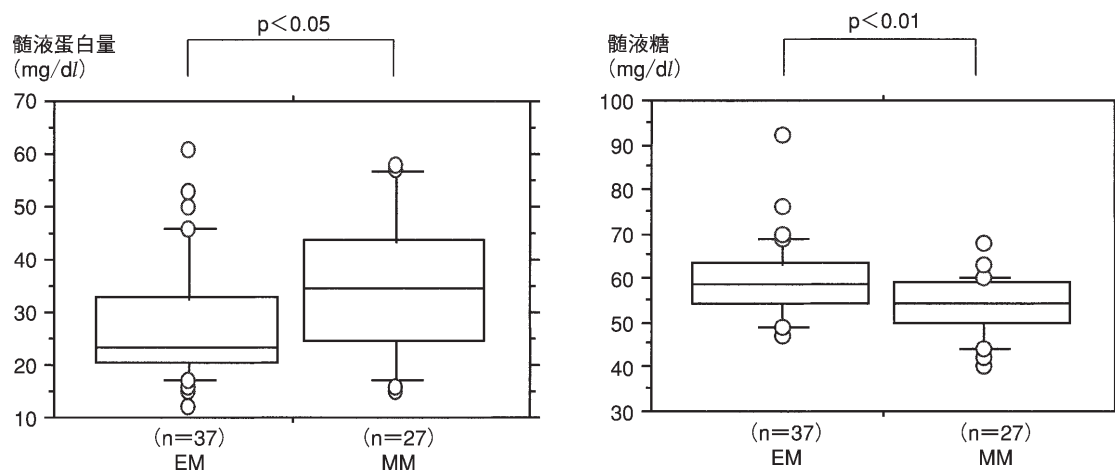


図 7 ウイルス性髄膜炎における髄液蛋白量と髄液糖：EM と MM との比較

た、この成績は従来からの報告と同様であり、EM については谷ら<sup>2)</sup>の報告、MM は前川<sup>8)</sup>の記載と一致する。また、MM では5歳にピークがみられたが、これはムンプス自体にその傾向がある<sup>9)</sup>。

今回の成績で両疾患の年齢に統計学的有意差はみられなかったが、乳児例がEM にのみみられたことは一つの特徴と考えられる。EM は成人も罹患し得るが、一般的には小児に多い<sup>10)</sup>。米国における成績では10歳以下、4歳以下、1歳以下の占める割合はそれぞれ64%、50%、29%であった<sup>1)</sup>。このようにEM は新生児～乳児においてもみられ、新生児における重症化傾向<sup>10,11)</sup>はよく知られている。一方、ムンプスでは乳児はまれであり<sup>12)</sup>、MM において乳児はほとんどみられない<sup>8,13,14)</sup>。

性別は男女比がEM で1.8、MM で1.7と、いずれも男児に多かった。過去の報告をみてもEM<sup>2,15-17)</sup>、MM<sup>8,13,14)</sup>ともに男児に多い。ムンプスはやや男児に多い傾向があるが<sup>18)</sup>、エンテロウイルス感染の頻度や抗体保有率には男女間に差がないとされている<sup>10)</sup>。髄膜炎の合併がなぜ男児に多くみられるのか、この性差の意義は明らかではないが、エンテロウイルス感染症の重症例が男児により多いことは成書にも記載されている<sup>10)</sup>。

両疾患の季節性には明らかな違いがみられた。エンテロウイルス感染症は熱帯、亜熱帯地域では通年性にみられるが<sup>10)</sup>、わが国をはじめとする温帯地域では夏～秋にかけて多くみられ、今回の成

績においてもEM のピークは8月であった。一方、MM は通年性にみられた。

臨床症状では両疾患ともに発熱（典型例では二峰性）、頭痛、嘔吐が三主徴であった。MM ではこれに唾液腺腫脹が加わるが、唾液腺腫脹を欠くMM が27例中2例にみられた。

三主徴のうち発熱と頭痛はほぼ必発であった（一部の乳幼児で頭痛は不確かであった）。一方、嘔吐の頻度はEM 78%、MM 89%であり、三主徴のそろった例はMM により多かった。

発熱の程度について両群を比較すると、最高体温には差がみられなかったが、有熱期間はMM の $3.0 \pm 1.3$ 日に対して、EM では $4.3 \pm 2.5$ 日と有意に ( $p < 0.05$ ) 長い傾向にあり、最長で11日間に及んだ。

身体所見では髄膜刺激徴候のうち項部硬直が高率にみられ、EM の65%、MM の78%で陽性であった。一方、ケルニッヒ徴候は両群ともに陰性例が多かった。成書にも小児のEM でケルニッヒ徴候がみられるのは半数に満たないと記載されている<sup>10)</sup>。

次に、髄液所見の特徴について検討した。髄液細胞数は軽度の上昇から著しい上昇まで幅広く分布していた ( $7 \sim 1,127/\mu\text{l}$ )。文献的にEM とMM の髄液細胞数についての記載をみると、EM では $51/3 \sim 500/3$ くらいまでが多いのに対して、MM では $1,000/3$ 以上が半数以上にみられるとされて

いるが<sup>19)</sup>、われわれの成績では両群間の細胞数に有意差を認めなかった。

細胞分画では、単核球比率が66.3±30.8 (4~98)%であり、必ずしも単核球優位ではなかった。EMとMMとの比較では、MMにおいて単核球比率が明らかに高く、他の報告<sup>13,20)</sup>とよく一致していた。

EMにおいて発症早期の髄液中に多核球出現がみられることはよく知られており、初回穿刺から6~8時間後には単核球優位になるとされている<sup>1)</sup>。今回の成績においても、髄膜炎発症から24時間未満と考えられるEM例で明らかに髄液多核球比率が高かった。この多核球出現には髄膜炎発症時の免疫応答にかかわるサイトカインの関与など<sup>21,22)</sup>が推測されているが明らかではなく、この多核球の起源も不明である。また、MMではこの事象(急性期髄液中の多核球出現)はたとえ、発症早期であってもみられない。EMとMMで髄腔内における免疫応答が異なるのか、末梢血多核球比率の違いを反映しているだけなのか、髄液細胞の起源とあわせて興味もたれる。

髄液蛋白量は正常(75%)~軽度の増加(25%)であった。髄液糖は正常のものが多く(81%)、血糖とよく相関していた。EMとMMとの比較では、蛋白がMMでやや高く、糖はMMでやや低い傾向にあった。藤原ら<sup>13)</sup>も非MMに比べて、MMで蛋白が高く(p<0.02)、糖が低い(p<0.001)と、われわれと類似した成績を報告している。しかし、このことに病的意義があるかどうかは現在のところ不明であり、症例数を重ねて今後の検討課題としたい。

最後に、今回の検討で明らかにし得なかった点は他にもある。EMとMMの重症度や神経学的予後に違いがみられるか否かについてはさらなる検討を要する。重症度について、有熱期間はEMで有意に長かったが、入院期間には差がみられなかった。また、無菌性髄膜炎の神経学的予後について、1歳未満(特に、新生児~乳児早期)罹患例では必ずしも良好でないことがSellsらの報告<sup>23)</sup>以来よく知られるようになったが、この時期にみられるのは通常EMである。神経学的予後にかかわる因子として罹患年齢に加えて起因ウイルスの

違い(EMあるいはMMか)も重要であるのか、今後の症例の集積と神経学的フォローアップが必要である。

謝辞：稿を終えるにあたり、エンテロウイルスの分離に携わっていただいた奈良県保健環境研究センター 今井俊介所長ならびにウイルス部の諸兄に深謝する。

本論文の要旨は第37回日本小児感染症学会(2005年11月、津市)において発表した。

## 文 献

- 1) Krugman S, et al : Aseptic meningitis. Infectious diseases of children, 8th ed., Mosby, St. Louis, 1985, 167-173
- 2) 谷 直人, 他 : 臨床とウイルス 24 : 299-304, 1996
- 3) 松永健司, 他 : 小児科臨床 54 : 163-166, 2001
- 4) 松永健司, 他 : 小児科臨床 56 : 859-864, 2003
- 5) 松永健司, 他 : 小児科臨床 58 : 2235-2239, 2005
- 6) Huang SM, et al : Pediatr Infect Dis J 23 : 884-886, 2004
- 7) Kato Z, et al : J Child Neurol 18 : 291-292, 2003
- 8) 前川喜平 : 小児科臨床 45 : 463-469, 1992
- 9) 木村慶子 : 小児科診療 54 : 845-852, 1991
- 10) Nelson WE : Enteroviruses. Nelson textbook of Pediatrics, 15th ed., Saunders, Philadelphia, 1996, 875-883
- 11) 松永健司, 他 : 小児科臨床 49 : 1045-1050, 1996
- 12) Krugman S, et al : Mumps. Infectious diseases of children, 8th ed., Mosby, St. Louis, 1985, 192-201
- 13) 藤原克彦, 他 : 小児科臨床 42 : 1977-1980, 1989
- 14) 多賀俊明, 他 : 小児科診療 59 : 1680-1685, 1996
- 15) 虻川大樹, 他 : 小児科臨床 40 : 321-324, 1987
- 16) 国富泰二, 他 : 臨床とウイルス 16 : 354-358, 1988
- 17) 金兼弘和, 他 : 臨床とウイルス 20 : 419-423, 1992
- 18) 千葉峻三 : 流行性耳下腺炎. 日医会誌 122(臨時増刊) 感染症の診断・治療ガイドライン : 220-223, 1999
- 19) 出口雅経 : 小児科診療 54 : 853-858, 1991
- 20) 辰巳研一, 他 : 小児科臨床 48 : 1225-1232, 1995

- 21) Lopez-Cortes LF, et al : J Infect Dis 172 : 581-584, 1995  
164, 1995  
22) Fukushima K, et al : Pediatr Res 37 : 160-  
23) Sells CJ, et al : N Engl J Med 293 : 1-4, 1975

(受付：2006年2月13日，受理：2007年4月23日)

\* \* \*