

## 原著

アデノウイルス 1 型感染に関連して急性脳症を  
発症した 9 歳女児例\*玉置尚司<sup>1)</sup> 田村英一郎<sup>1)</sup> 衛藤義勝<sup>2)</sup>

**要旨** 頸部リンパ節炎の急性期症状消失後にけいれん、意識障害を呈し、脳症と診断された 9 歳女児例を経験した。ウイルス分離はできなかったが、血清学的にアデノウイルス 1 型による感染を契機に中枢神経症状を呈したと考えられた。アデノウイルス感染症では 1 型の分離頻度は高いが、基礎疾患に免疫不全状態がない症例での脳炎・脳症の発症に関する最近の報告はみあたらず、非常にまれな症例であると考えられた。

## はじめに

アデノウイルス (Ad) 1 型は比較的分離頻度の高いウイルスである<sup>1)</sup>。しかし、免疫異常を伴う基礎疾患をもたない限り Ad 1 型の感染によって脳炎・脳症をきたしたという最近の報告はみあたらない。本稿では血清学的に Ad 1 型感染に関連して中枢神経症状を呈したと考えられた女児例を報告する。

## I. 症 例

**症例** 9 歳、女児。

**主訴**：嘔吐、活力低下、頭痛、腹痛。

**既往歴**：正期産、低出生体重 (2,380 g) で出生。易感染傾向は認めていない。

**家族歴**：特記事項なし。

**現病歴**：平成 16 年 6 月 17 日 (入院 5 日前) に 40°C 以上の発熱、右頸部痛を主訴に近医を受診し、

右頸部に表面平滑な圧痛を伴う径 1.5 cm 弱のリンパ節を数個触知し、頸部リンパ節炎と診断された。咳・鼻汁、結膜充血、咽頭発赤は認めなかった。入院 3 日前、解熱傾向なく嘔吐も出現したので再受診し、夏かぜといわれた。入院前日には解熱し、頸部痛も消失したが、嘔吐を繰り返すため近医で補液を受けた。帰宅後も嘔吐が続き、起立不能なくらい活力が低下し、呂律も回らなくなった。6 月 22 日には頭痛、腹痛も訴え当院を救急受診し入院となった。東京都感染症週報での Ad 感染症流行の時期と一致した。

**入院時現症**：身長 129.3 cm (−0.37 SD)、体重 23.0 kg (−1.0 SD)、体温 36.9°C、脈拍毎分 68 回、呼吸数毎分 24 回、血圧 130/90 mmHg であった。活力はなく傾眠傾向であった (JCC II-10~20)。頭痛は改善していたが、軽度の嘔気があった。右頸部に径 0.7 cm の表面平滑な可動性のあるリンパ節を 1 個触知したが自発痛や圧痛はなかった。咳・

\* A case of nine-year-old girl with acute encephalopathy related to adenovirus type 1 infection

**Key words**：アデノウイルス 1 型、脳症、脳炎・脳症後のてんかん

1) 東京慈恵会医科大学付属第三病院小児科 Hisashi Tamaki, Eiichiroh Tamura

〔〒 201-8601 狛江市和泉本町 4-11-1〕

2) 東京慈恵会医科大学付属病院小児科 Yoshikatsu Etoh

表 1 入院時検査結果

血液				尿	
WBC	4,100/ $\mu$ l	UN	8 mg/dl	pH	6.5
(Gr 66.7, Ly 28.5, Mo 9.5, Eo 0, Ba 0.3)		Cr	0.8 mg/dl	蛋白	±
RBC	432 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Na	134 mmol/l	ケトン体	4+
Hb	12.4 g/dl	K	4.6 mmol/l	糖	—
Ht	35.7%	Cl	98 mmol/l	潜血	—
Plt	12.1 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Ca	9.1 mmol/l		
		BS	86 mg/dl		
AST	87 IU/l			髄液 (入院翌日) traumatic tap	
ALT	32 IU/l			cell (補正值)	10.8/ $\mu$ l
LDH	377 IU/l	CRP	0.1 mg/dl	prot	178 mg/dl
TB	0.4 mg/dl			sug	70 mg/dl
TP	6.8 g/dl	乳酸	5.6 mg/dl		
Alb	4.2 g/dl	ピルビン酸	0.6 mg/dl	MBP	<40.0 pg/ml
CK	43 IU/l	アンモニア	33 $\mu$ g/dl	oligoclonal band	陰性

MBP : myelin basic protein

鼻汁, 結膜充血, 咽頭発赤は認めなかった. 心音, 呼吸音, 腹部にも異常はなかった. 右の第 3, 4 指の近位指節間関節を過伸展させるような間欠的なけいれんを繰り返した. 髄膜刺激症状はなく, 感覚および運動神経にも異常は認めなかった.

**検査所見 (表 1, 2) :** 尿ケトン体が強陽性であったが, 血液生化学検査に異常は認めなかった. 入院翌日実施した髄液検査は traumatic tap であったので評価は困難であるが, 細胞数 (補正值) は正常範囲で髄液蛋白濃度が上昇していた. ミエリンベースック蛋白, オリゴクローナルバンドは検出されず, 髄液中の NSE が 45 ng/ml と上昇していた. 血清および髄液サイトカインの測定は行っていない. なお, この時点で Ad 抗原検索は実施していない. 入院 2 日目の血清で単純ヘルペスウイルス IgM 抗体は陰性であった. 入院当日および翌日の頭部 CT, さらに入院翌日の頭部 MRI でも異常所見は指摘されなかった.

**経過 (図, 表 2) :** 傾眠傾向は入院 2 日後まで持続した. 脳症と判断しグリセオール, デキサメサゾン, アシクロビル投与を開始した. 傾眠傾向消失後も覚醒はしているものの簡単な漢字がわからないなどの認知能力の低下や記憶力低下といったいわゆるせん妄状態や呂律が回らず会話が緩慢であるなどの状態が入院約 2 週間まで続いた. 入院 8 日目から多弁, 興奮状態が目立ち, これらの症

表 2 入院後の検査

病原体検索 (入院 8 日後)		
検査	検体	結果
ウイルス分離	咽頭粘液	検出されず
ウイルス分離	便	検出されず
PCR	血液 (血漿, リンパ球)	検出されず (ヘルペスウイルス 1~7 型)
脳波検査		
検査日	結果	
入院 2 日後	2~3 Hz の中~高振幅徐波のなかに 4~5 Hz の中~高振幅徐波が混入	
入院 22, 58 日後	$\alpha$ 波の出現が不良で, 4~7 Hz の中振幅 $\theta$ 波が年齢以上に混入し, そのなかに 3 Hz 程度の $\delta$ 波も混入する徐波の目立つ基礎波 前頭から中心, 頭頂, びまん性もしくは全般化する不規則棘徐波 両側あるいは右側の頭頂, 中心に鋭波	
入院 101 日後	年齢相応の基礎波 左側から両側後方, 頭頂, びまん性もしくは全般化する不規則棘徐波 左側から右側頭頂, 後方にかけて鋭波	
画像検査		
検査	検査日	結果
頭部 CT	入院当日, 2, 11 日後	異常所見なし
頭部 MRI	入院 2, 5, 18 日後	異常所見なし
脳血流シンチ	入院 12 日後	異常所見なし

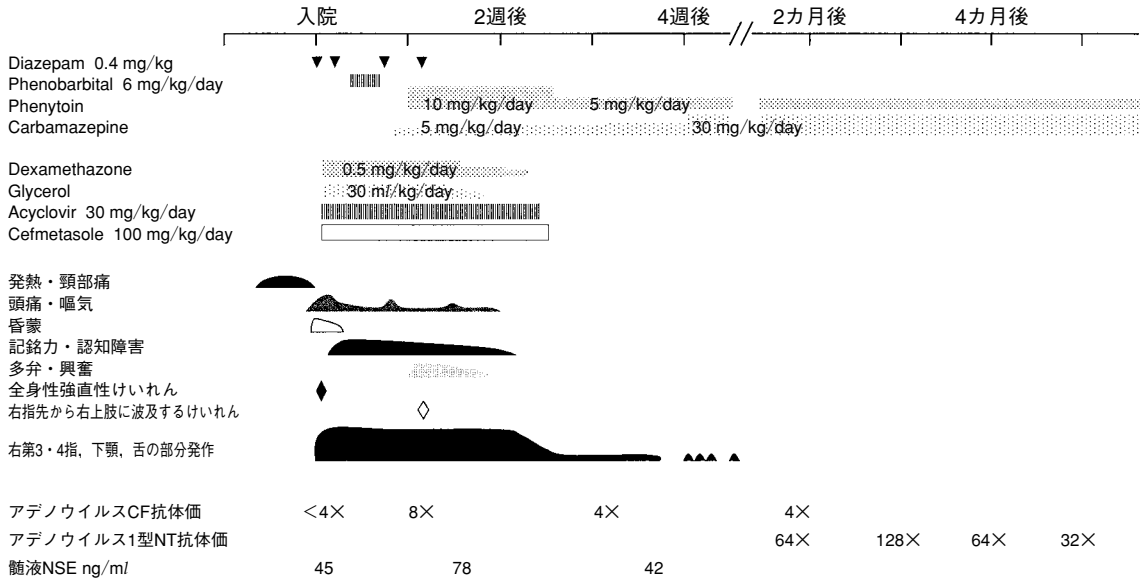


図 臨床経過

状も入院約2週後まで続いた。

入院後も右手第3、4指のけいれんは続き、入院当日夜、約30秒間の全身性強直性けいれんがあり、ジアゼパムを使用した。部分発作に対してフェノバルビタール坐剤を投与したが改善なく、入院2日目より右手第3、4指のけいれんに加え、顎下部および舌のけいれんも加わった。入院2日目の脳波では覚醒時でも中～高振幅の $\delta$ 波および $\theta$ 波が大半で意識障害の所見に一致した。また、鋭波は認めなかった。部分発作はジアゼパム投与では一時的にしか頓挫しないためけいれん重積状態と考え、入院1週後よりカルバマゼピンの内服を始め、入院8日目にフェニトインも加えた。入院1週目から4日間にわたり右側の舌と足底の異常なしびれ感が持続した。入院10日目右指から上肢に拡がるけいれんがあり、その後も依然として部分発作が持続するため、入院2週後からカルバマゼピンを漸増したところ、徐々に部分発作の回数が減少し、入院36日後には消失した。

入院22日目に実施した脳波で両側あるいは右側の頭頂、中心に鋭波を認め、基礎波に不規則棘徐波が混入するようになった。しかし、入院約2カ月後までは徐波化の傾向が持続し、約3カ月後によく年齢相応の基礎波となった。

入院後、頭部CT、頭部MRIの経過を追跡し、また脳血流シンチグラムも実施したがいずれも有意な所見は得られなかった。

入院8日後に採取した咽頭拭い液、便からはウイルスは分離されなかった。また同日、血液を検体としてヘルペス1～7型をPCRで検索したが、いずれも陰性であった。Ad抗原検索や髄液のウイルス分離は実施していない。血清学的には補体結合反応(CF)で入院時陰性であったAd抗体が入院1週後に8倍と有意に上昇した。中和反応(NT)で型別判定を試みたところ、1型が入院3カ月後に128倍と頂値となり、5カ月後に32倍と有意な低下を認めた。また入院後は新たな感染徴候はなく、他の型のAd抗体価にも変化がなかったため、Ad1型感染に関連して起きた脳症の可能性が高いと考えられた。

1年の経過観察で、脳波所見には目立った変化はないものの、けいれん、意識障害は出現せず、退行も認めていない。WISC-IIIでは言語性IQ96、動作性IQ106で全検査IQ101であった。

## II. 考 察

本症例ではウイルス抗原検索やウイルスが分離されなかったため直接的な感染の証明はできな

かったが、CF 抗体価の有意な上昇と NT での 1 型抗体価の有意な低下から Ad1 型感染による頸部リンパ節炎後に神経症状を呈した可能性が高いと考えられた。Ad 感染症では、他の型の Ad 感染の既往があると、抗体価の変化は弱くなる特徴があるという<sup>1)</sup>。本症例では 3 型に関しては NT での抗体価が 16 倍で変動がなかったことから既感染であると考えられるので、今回の感染で中枢神経症状を呈しているにもかかわらず Ad CF や、Ad 1 型 NT 抗体価の変動が少なかったのではないかと考えられた。

Ad による中枢神経障害で最も多いのは熱性けいれんで<sup>2,3)</sup>、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症の頻度は極めて低い<sup>1)</sup>。Kelsey<sup>4)</sup>によると 1978 年までには 3, 5, 6, 7, 12, 32 型による Ad 感染に関連する脳炎・脳症の報告があったようである。最近の Ad による脳炎・脳症に関する文献では 7 型による報告が比較的多く、3 型の報告が次ぐ。

大概ら<sup>2)</sup>のまとめによると、わが国での 7 型による脳炎・脳症は幼児期、やや男児に多く、髄液の細胞増多、蛋白増加例は少なく、頭部 CT では浮腫や局所的異常を示す所見を認めない例が多いという。そのなかでウイルス感染関連性脳炎・脳症における中枢神経障害の機序を分類して ① ウイルスの神経細胞への直接感染、② ウイルス感染に伴って生じる異常免疫反応（感染後脳炎）、そのなかで ②-i) 免疫反応を介して T リンパ球などによる神経細胞傷害、②-ii) グリア細胞産生性のサイトカインによる傷害、②-iii) 免疫複合体による組織障害、血管障害などをあげている。呈示された症例は、感染後かなり遅れた時期に脳炎・脳症の発症がみられ、メチルプレドニゾロンパルス療法あるいは $\gamma$ -グロブリンが有効であったことから、ウイルスの中枢神経系への直接侵入ではなく、免疫学的機序がその発症に関与しているのではないかと推察している。

また、岡本ら<sup>3)</sup>のわが国での 3 型による脳炎・脳症に陥った 4 例の検討では、けいれんを半数に認め、精神症状を 3 例に認めたが死亡例はなかった。脳炎と診断された 3 例のうち髄液からウイルスが分離されたのは 1 例で髄液の細胞数の増加は軽微であった。このようにウイルスの直接侵入を

認めた例でも画像検査や髄液検査で異常を認めなかったことから 3 型の脳炎・脳症でもウイルスの直接侵入による障害ではなくサイトカインなどによる中枢神経障害の可能性があるという。Straussberg ら<sup>5)</sup>は 3 型に感染し、一過性の意識障害と脳波で徐波が認められたがけいれんを伴わず、髄液所見は正常で、髄液からウイルス分離がされず、予後が良好であった一過性の脳症を“a syndrome of transient encephalopathy associated with adenovirus infection”として報告している。本症例はけいれんを伴うためこの症候群とは異なると考えられるが、Ad 関連脳症のなかに比較的軽症に経過する症例も存在することが理解できる。

Ad 1 型による脳炎・脳症に関して免疫不全状態を伴う基礎疾患をもつ症例での発症の報告<sup>6)</sup>はあり、ornithine-transcarbamylase 欠損症で肝移植を行った例、AIDS、原発性免疫不全各 1 例ずつ報告されているが、いずれも播種性の Ad 感染症に細菌性の敗血症を併発して死の転帰をとっている<sup>6)</sup>。基礎疾患のない症例に発症したという最近の報告はみあたらない。したがって、非常にまれではあるが、免疫不全状態がなくても Ad 1 型で脳症を起こすことがあると考えられた。また、本症例でも解熱後に中枢神経症状が出現し、髄液所見や頭部画像所見に乏しかったことから、大概らのいう ② 感染後脳症の範疇に入るのはないかと考えられた。

本症例は髄液細胞数に有意な増加がなく、けいれんに加え、脳波での徐波化と 2 日間の傾眠傾向、約 2 週間の認知・記憶力の低下など意識障害に相当する所見を認めたことから脳症と診断した。入院時から特異な右手指、舌、頸部のけいれんが持続していたが、当初脳波には鋭波は認めなかった。入院 22 日目の脳波で初めて鋭波の出現をみたことから脳症後のてんかんと診断した。脳症後のてんかんでは、急性期からけいれんのある群はけいれんのない群に比べるとてんかんの発症率は高いようである<sup>7)</sup>。また、てんかんを発症した脳症の脳波を急性期から追跡すると、高振幅徐波が改善する頃に焦点発作が明らかになることが多いようである<sup>7)</sup>。

以上より、本症例は免疫不全状態を伴わない小

児に Ad 1 型に関連して脳症を発症し、脳症後てんかんをきたした非常にまれな症例であると考えられた。

会員外共同研究者：大谷ゆう子，伊藤文之（東京慈恵会医科大学付属第三病院小児科）

## 文 献

- 1) 今西二郎：II編 臨床ウイルス学 アデノウイルス，病原ウイルス学（加藤四郎，他編）．金芳堂，京都，1989，213-225
- 2) 大槻則行，他：アデノウイルス 7 型感染症に伴い中枢神経症状を伴った 3 例．脳と発達 32：68-72，2000
- 3) 岡本健太郎，他：アデノウイルス 3 型による脳炎・脳症の 2 例．脳と発達 36：487-491，2004
- 4) Kelsey DS：Adenovirus meningoencephalitis. *Pediatr* 61：291-293，1978
- 5) Straussberg R, et al：A syndrome of transient encephalopathy associated with adenivirus infection. *Pediatr* 107：e69，2001
- 6) Munoz FM, et al：Disseminated adenovirus disease in immunocompromized and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 27：1194-1200，1998
- 7) 福山幸男，他：難治性てんかんとしての脳炎後てんかんに関する研究．厚生省神経疾患研究，難治性てんかんの予防と対策に関する研究．昭和 61 年度報告書．1987，115-118

（受付：2007 年 12 月 17 日，受理：2008 年 6 月 2 日）

\* \* \*