

原著

不明熱の精査中に診断に至った
急性散在性脳脊髄炎の1例國吉保孝¹⁾ 田代実¹⁾

要旨 症例は5歳、女児。不明熱に対する精査目的に、第11病日に入院となった。入院後も発熱のみが遷延した。第23病日頃から入眠していることが多く、ふらつき歩行も出現した。第26病日の頭部MRI検査でADEMと診断した。同日よりステロイドパルス療法を実施し、後遺症なく軽快した。診断に難渋した不明熱の症例については、ADEMを鑑別診断にあげることで、非特異的の症状が先行した時点で診断を進めることができると考えられた。

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) は、予防接種や感染罹患後に発症する中枢神経系多巣性炎症性脱髄性疾患で、自己免疫機序が関与していると考えられている。通常单相性の経過をとり、予防接種や感染症の数日～約1カ月後に発症する。

今回われわれは、不明熱 (fever of unknown origin: FUO) の精査中に「よく眠る」「元気がない」「ふらつく」などの非特異的な症状が出現し、早期診断に苦慮したADEMの1例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 5歳、女児。

主訴: 発熱。

既往歴: アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、気管支喘息に対して、有症状時に治療を受けていた。

乳児期に水痘の罹患歴があった。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 9月24日(第1病日)より38°C以上の発熱が出現した。近医で抗菌薬治療が実施されたが、発熱が遷延するために当科を受診し、第11病日に精査・加療目的に入院となった。経過を通して発熱以外の臨床症状に乏しかった。

また、ジフテリア・百日咳・破傷風混合、麻疹、風疹、ムンプスの各予防接種はすでに実施されており、発症前1カ月以内に他に予防接種の接種歴はなかった。

入院時現症: 身長108 cm、体重17.5 kg。意識は清明で、体温38.0°C。口腔内および咽頭・扁桃に異常所見を認めなかった。両側鼓膜に異常所見は認めなかった。頸部リンパ節の腫大はなかった。心音は整で雑音を聴取せず、呼吸音は清であった。腹部は平坦かつ軟で、肝臓・脾臓の腫大は認めなかった。皮疹も認めなかった。

検査所見(表1): 入院時(第11病日)の血液・

Key words: 急性散在性脳脊髄炎、不明熱、遷延性発熱、非特異的の症状

1) 津軽保健生活協同組合健生病院小児科

[〒036-8511 弘前市野田2-2-1]

表 1 検査所見

血液一般検査 (入院時)		生化学検査 (入院時)		サイトメガロウイルス (EIA 法)	
WBC	21,300/ μ l	AST	13 IU/l	IgM	1.37
Neu.	72.5%	ALT	11 IU/l	(判定基準 陽性： \geq 1.21, 判定 保留：0.8~1.2, 陰性： $<$ 0.8)	
Lym.	20.5%	LDH	195 IU/l	IgG	17.9
Eos.	2.6%	BUN	5.9 mg/dl	(判定基準 陽性： \geq 4.0, 判定 保留：2.0~3.9, 陰性： $<$ 2.0)	
Baso.	0.2%	CRN	0.41 mg/dl	EB ウイルス (FAT 法)	
Mono.	4.2%	Na	137 mEq/l	VCA-IgM	10 倍未満
RBC	446×10^4 / μ l	K	4.0 mEq/l	VCA-IgG	10 倍未満
Hb	12.1 g/dl	BS	99 mg/dl	EBNA-IgG	4.7
Ht	36.5%	TP	7.9 g/dl	マイコプラズマ 40 倍未満	
PLT	46.1×10^4 / μ l	Alb	3.5 g/dl	(PA)	
		CPK	46 IU/l	髄液検査 (診断確定時)	
		CRP	0.3 mg/dl	比重	1.005
		IgM	184 mg/dl	細胞数	52/3
		IgG	1,061 mg/dl	単核	50/3
		IgA	173 mg/dl	多核	2/3
		抗核抗体	5 mg/dl	蛋白	52 mg/dl
		C3	150 mg/dl	糖	52 mg/dl
		C4	32 mEq/l	Cl	116 mEq/l
		CH50	50.9 U/ml	MBP	683 pg/ml
				(基準値 102 pg/ml 以下)	

生化学検査で、白血球数の上昇を認めたが、血清 CRP 値は正常であった。血清サイトメガロウイルス抗体価 (EIA 法) は、IgM, IgG とともに陽性であったが、第 26 病日の抗体価は、IgM 1.15, IgG 16.4 で上昇は確認できなかった。マイコプラズマ抗体価 (PA 法) は 40 倍未満で、EB ウイルスは既感染であることが示唆された。血液培養と尿培養からは、有意な細菌は検出されなかった。

診断確定時の髄液検査 (第 26 病日) で、細胞数は単核球優位に軽度上昇していた。糖と蛋白は正常であった。ミエリンベースック蛋白の上昇を認めた。

経過 (図 1) : 入院後も発熱のみが遷延した。入院後に実施した心臓超音波検査、腹部超音波検査、胸部 CT 画像、MRI/背景信号抑制全身拡散強調画像の各検査では異常を認めなかった。第 23 病日頃から臥床して入眠していることが多く、歩行時もふらつくようになった。第 26 病日に意識レベルは Japan coma scale II-10 まで低下した。瞳孔は両側 3 mm で、対光反射は正常であった。失調

歩行を認め、一人で歩行はできなかった。両側の膝蓋腱反射は亢進していた。Babinski 反射は両側で陰性であった。嚥下障害や膀胱直腸障害は認めなかった。同日実施した頭部 MRI 画像 (図 2) では、FRAIR 画像と T2 強調画像で多発性脱髄性病変を認め、ADEM と診断した。また脳波検査では、全般性に高振幅徐波を認めた。同日よりメチルプレドニゾンパルス療法 (30 mg/kg/日 3 日間・1クール) を開始した。

第 27 病日には Japan coma scale I-1 まで改善し、覚醒して会話ができるようになった。第 29 病日には独歩ができるようになった。第 32 病日に、片足立ちテストで 2 秒間持続できるようになり、第 35 病日には 10 秒間以上持続できるようになった。

メチルプレドニゾンパルス療法を 1クール施行後、引き続き後療法としてプレドニゾン 1 mg/kg/日を 7 日間内服し、その後漸減して第 62 病日に終了した。

第 134 病日の MRI 画像で、診断時に指摘され

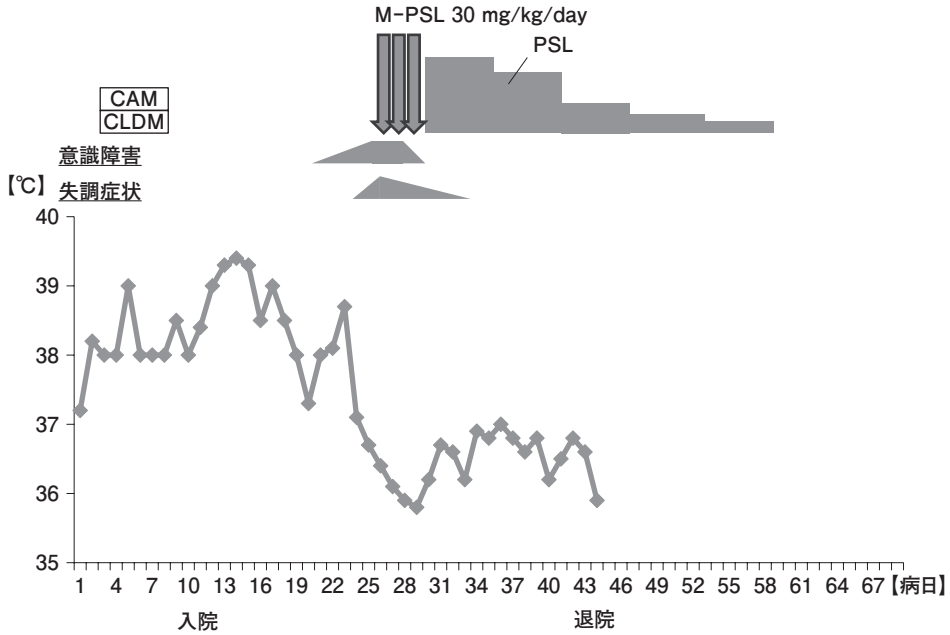


図 1 臨床経過

入院：第 11 病日，退院：第 44 病日

M-PSL：メチルプレドニゾロン，PSL：プレドニゾロン，CAM：クラリスロマイシン，CLDM：クリンダマイシン



図 2 診断確定時の頭部 MRI 画像 (FLAIR 画像，水平断)

FRAIR 画像で，両中小脳脚，大脳脚，視床，内包後脚，左前頭葉皮質下白質，両側頭葉皮質下白質，後頭葉皮質下白質に高信号所見を認めた。

た FLAIR 画像と T2 強調画像の高信号所見は消失していた。現在発症後 2 年を経過したが，再発・再燃は認めていない。

II. 考 察

1961 年 Petersdorf と Beeson は，不明熱を「①発熱期間が 3 週間以上にわたる。②経過中に 38.3°C (101°F) 以上の発熱が数回以上みられる。③

表 2 ADEM の臨床症状の比較

	鳥巢 (2004)	Anlae (トルコ, 2003)	Murthy (米国, 2002)	Dale (英国, 2000)
症例数	26 例	46 例	18 例	28 例
発熱	73%	28%	39%	43%
頭痛	38%	39%	23%	—
意識障害	50%	46%	45%	69%
けいれん	38%	11%	17%	17%
運動麻痺	54%	—	77%	71%
失調症状	19%	28%	7%	—
視力障害	12%	15%	—	—

1 週間の入院検査によっても原因が不明である」と定義した¹⁾。その後 Durack ら²⁾が、古典的不明熱を「① 38.3°C (101°F) 以上の発熱が 3 週間以上続く。② 3 回以上の外来受診での検査、または 3 日間以上の入院精査によっても原因が不明である」と再定義している。

小児領域では、Pizzo ら³⁾は、2 週間の間に 38.5°C 以上の発熱が 4 回以上みられ、その原因が特定できない場合を不明熱と定義し、Dechovitz ら⁴⁾も、発熱が 2 週間以上持続するものを不明熱、2 週間に満たない原因不明の発熱を遷延性発熱 (prolonged fever) と定義した。

不明熱症例の最終診断として、少なからず ADEM と診断される症例が存在する。わが国の 15 歳以下の不明熱症例をまとめた Kasai ら⁵⁾の報告によると、960 例の不明熱のうち、ADEM が 3 例含まれていた。番場ら⁶⁾の前方視的調査でも、2 週間以上続く不明熱の小児例 25 例のうち、最終的に 2 例が ADEM と診断された。他にも同様の症例報告^{7~11)}が散見され、診断の難渋する不明熱症例の診療においては、ADEM も鑑別にあげる必要があると考えられる。

わが国と欧米の ADEM 症例の臨床症状の比較を、表 2^{12~15)}に示した。ADEM の臨床症状は多彩であり、けいれんや麻痺、意識障害などの神経症状に乏しい症例も存在し、診断に苦慮することもある。診断に難渋する不明熱の鑑別診断に ADEM をあげることで、神経障害が明らかになる前の非特異的症状が先行した時点で、頭部 MRI 検査を実施することができると思われる。

日本の ADEM 症例は、欧米の報告に比較して

発熱をきたす割合が高い傾向にあった。また、不明熱の最終診断について調査した欧米の報告では、小児例の報告¹⁶⁾でも成人例の報告¹⁷⁾でも、ADEM の記載が確認されることはまれである。欧米の ADEM 症例で発熱の出現率が低いことと、欧米での不明熱の最終診断として ADEM と診断されることがまれであることは同一の原因と推察されるが、その理由は不明である。

不明熱の精査中に ADEM と診断される症例はまれではないものの、その原因や特徴について十分検討されているとはいえない。先行感染による発熱期間と ADEM そのものによる発熱との間の期間が不明瞭である場合、または ADEM 単独で発熱のみが先行して遷延する場合、の 2 つの原因が推察されるが、症例によっても異なり、明確ではない。

本症例は、原因となった病原体や予防接種について特定できなかった。第 11 病日に実施した血清サイトメガロウイルス抗体価が IgM, IgG ともに陽性基準を満たしているものの、抗体価の推移において変動はなく、最終的に特定はできなかった。

ま と め

不明熱に対する精査中に診断に至った ADEM の 1 例を経験した。診断に難渋した不明熱の症例については、ADEM の可能性も念頭に置くことで、早期診断につながると考えられた。

本論文の要旨は、第 153 回日本小児科学会青森地方会 (2011 年 8 月, 弘前市) で発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Petersdorf RG, et al : Fever of unknown origin : report on 100 cases. *Medicine* 40 : 1-30, 1961
- 2) Durack DT, et al : Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 11 : 35-51, 1991
- 3) Pizzo PA, et al : Prolonged fever in children : review of 100 cases. *Pediatrics* 55 : 468-473, 1975
- 4) Dechovitz AB, et al : Classification of acute febrile illnesses in childhood. *Clin Pediatr* 7 : 649-653, 1968
- 5) Kasai K, et al : National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int* 53 : 421-425, 2011
- 6) 番場正博, 他 : 小児期の不明熱の原因に関する前方視的検討. *共済医報* 2 : 199-202, 2006
- 7) 小俣 卓, 他 : 急性散在性脳脊髄炎における臨床経過と診断確定までの日数の検討. *脳と発達* 42 : S429, 2010
- 8) 谷 知実, 他 : 不明熱の経過中に, 意識障害を来さずに発症した ADEM の女児例. *日児誌* 113 : 1754, 2009
- 9) 山本詩子, 他 : 不明熱先行の後, 不穏状態で発症した急性散在性脳脊髄炎の 1 例. *茨城県臨床医学雑誌* 39 : 31, 2003
- 10) 北野裕之, 他 : 不明熱に続発し髄膜脳炎との鑑別が困難であった急性散在性脳脊髄炎の 1 例. *日児誌* 106 : 835, 2002
- 11) 平満也子, 他 : 不明熱として経過観察中に急激な視力障害を認めた急性散在性脳脊髄炎の 2 例. *神奈川医学会雑誌* 28 : 300, 2001
- 12) 鳥巢浩幸, 他 : 小児急性散在性脳脊髄炎およびその類縁疾患に関する疫学的研究. 難治性疾患克服対策研究事業免疫性神経疾患に関する調査研究, 厚生労働省科学研究. 平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004, 86-89
- 13) Anlae B, et al : Acute disseminated encephalomyelitis in children : outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 34 : 194-199, 2003
- 14) Murthy SNK, et al : Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 110 : 21-28, 2002
- 15) Dale RC, et al : Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 123 : 2407-2422, 2000
- 16) Chow A, et al : Fever of unknown origin in children : a systematic review. *World J Pediatr* 7 : 5-10, 2011
- 17) de Kleijn EM, et al : Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 76 : 392-400, 1997

A case of acute disseminated encephalomyelitis presenting as fever of unknown origin

Yasutaka KUNIYOSHI, Makoto TASHIRO

Department of Pediatrics, Kensei Hospital

We report a case of a five year old girl with disseminated encephalomyelitis (ADEM) diagnosed during the investigation for fever of unknown origin (FUO). She was admitted to our hospital on day 11 of the disease because of a prolonged febrile state. Even after admission, her fever was prolonged. From around day 23, she was somnolent with a staggering gait. On day 26, she was diagnosed with ADEM by brain MRI. Steroid pulse therapy was administered and she took a turn for the better without prognostic symptoms. ADEM may thus be considered as part of the differential diagnosis in FUO.

(受付 : 2012 年 2 月 6 日, 受理 : 2012 年 5 月 8 日)