



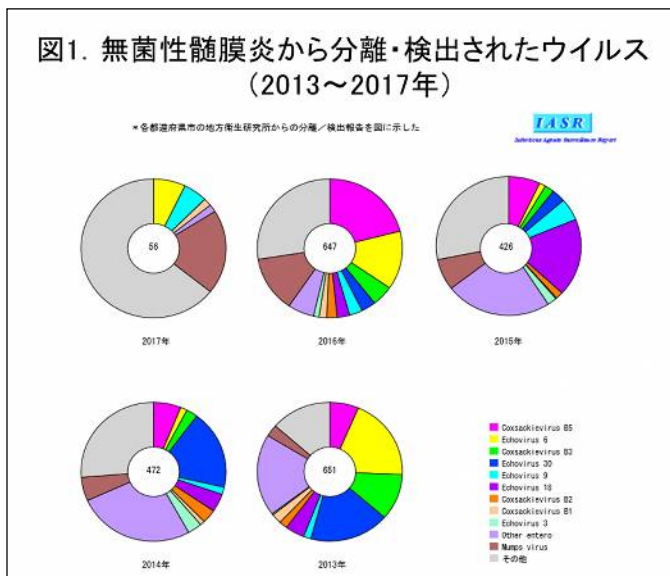
2017年8月30日放送

「無菌性髄膜炎の診断と治療」

川崎医科大学 小児科教授
寺田 喜平

はじめに

本日は無菌性髄膜炎をテーマにお話しさせていただきます。時間も限られていますので、4つに焦点を絞ってお話いたします。はじめに、図1の無菌性髄膜炎から分離・検出されたウイルスについて、2013年から2017年までのデータを見ていただきましょう。2013年は黄色のエコー6と青色のエコー30が目立ちます。2014年は青色のエコー30、2015年は紫色のエコー18、2016年はピンク色のコクサッキーB群5が、2017年はムンプスが目立ちます。



そのため、一つ目はムンプスウイルスによる無菌性髄膜炎、2つ目はエコーやコクサッキーウイルスなどのエンテロウイルスによるものを取り上げたいと思います。3つ目は成人で見逃してはならないヒト免疫不全ウイルス（HIV）の急性感染時のもの、最後に日本脳炎ウイルスによる無菌性髄膜炎について解説したいと思います。

ムンプスウイルスによる無菌性髄膜炎

まず流行性耳下腺炎、ムンプスについてです。症状は、発熱と唾液腺（耳下腺および

顎下腺、舌下腺) の腫脹と疼痛で発症し、そのほか倦怠感や食欲低下などを訴えます。潜伏期間は一般的に 16~18 日で、唾液腺腫脹の 7 日前から腫脹後 8 日後まで唾液にウイルスが排泄され、分離できます。これらの症状を認めない不顕性感染も約 30%に認めます。合併症は、表 1 に示すように、無菌性髄膜炎、脳炎、突発性難聴、思春期以降の男性では睾丸炎がよく知られています。ムンプス発症者の約半数は無菌性髄膜炎の症状がなくても、髄液の細胞数が増加しています。有症状の無菌性髄膜炎の発生率は年齢が高くなるほど高くなります。さらに脳炎も 0.02~0.3%に認められ、ワクチン使用前に米国においてウイルス性脳炎の 1 番多い原因はムンプスウイルスでした。

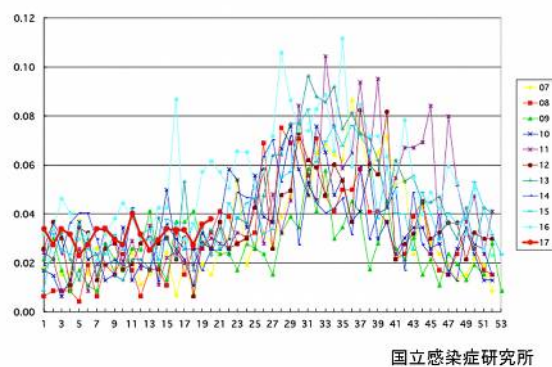
表1. ムンプスの合併症

- 無菌性髄膜炎
 - 1)ムンプスの約半数で髄液細胞数増加
 - 2)ムンプスの1/80は有症状
 - 3)発症は年齢とともに増加
- 脳炎
- 突発性難聴 0.1%
- 睾丸炎
 - 1)思春期以降で発症:38%
 - 2)睾丸萎縮30~50%、精子減少など13%

ムンプスはワクチンで予防できる感染症で、日本を除いた先進国はこのワクチンを定期接種（無料）で接種しています。欧米では2回のワクチン接種で、ほとんど流行性耳下腺炎の流行がなくなっています。たとえば、米国では人口3億人で年間約1000名しか患者は発生しません。しかし、わが国では、例えば岡山県のある市では人口約50万人で昨年の2016年1500名を超える患者が発生しました。また任意接種での接種率も約30%しかないため、4~6年おきに流行しています。最近のムンプス流行年は2006年、2010年、2016年です。また10年間における定点からの無菌性髄膜炎の報告数をみますと、図2のように水色の線が2016年を示していますが、2016年がもっとも多いことが分かります。ムンプス流行と

無菌性髄膜炎の関連が深いと考えられています。我が国がこのワクチンを定期接種していない理由は、過去のMMRワクチン使用時、ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎多発から使用中止となったからです。わが国のムンプスワクチン接種後における無菌性髄膜

図2. 定点からの年度・週別の無菌性髄膜炎報告数 (2007~2017年)



無菌性髄膜炎の報告数をみますと、図2のように水色の線が2016年を示していますが、2016年がもっとも多いことが分かります。ムンプス流行と無菌性髄膜炎の関連が深いと考えられています。我が国がこのワクチンを定期接種していない理由は、過去のMMRワクチン使用時、ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎多発から使用中止となったからです。わが国のムンプスワクチン接種後における無菌性髄膜

炎の発症頻度は 1/2,000、一方、自然感染では 1/80 とワクチン接種に比較して発症頻度は 25 倍高いと報告されています。現在、新しい MMR ワクチンの第 2 相治験が実施され、ムンプスの定期接種化が検討されていますが、もう少し時間がかかりそうです。

エンテロウイルスが原因の無菌性髄膜炎

次にエンテロウイルスが原因となる無菌性髄膜炎について説明したいと思います。エンテロウイルスは病原性と血清型を基に、表 2 のようにポリオウイルス、コクサッキー A 群、B 群、エコー、エンテロ 68~71 に分類されています。ポリオはヒトに小児麻痺を、コクサッキー A 群は乳のみマウスに弛緩性麻痺、B 群は強直性麻痺を起こします。それ以外はエコーウイルスと呼ばれています。エンテロ 68 以降新たに同定されたものを単にエンテロ 68~71 とされています。さらに近年、ゲノム塩基配列情報を基にした分子系統解析によって再分類され、Human Enterovirus A、B、C、D とポリオウイルスの 5 種類に分類されるようになっていますが、現在も血清型を基にした従来の名前も継続して使用されています。

表2. エンテロウイルスの分類

1) 病原性を基にした分類

- ポリオウイルス ;ヒトに小児麻痺
- コクサッキーA群 ;乳のみマウスに弛緩性麻痺
- コクサッキーB群 ;乳のみマウスに強直性麻痺
- エコーウイルス ;それ以外はエコーウイルスと呼ぶ
- エンテロ68~71 ;新たに同定されたものを単に分類

Enteric Cytopathogenic Human Orphan の頭文字からECHO

エコー22と23は新たにパレコウイルス(parechovirus) 1、2

2) ゲノム塩基配列情報を基にした分類

- Human enterovirus A (HEV-A)
- B (HEV-B)
- C (HEV-C)
- D (HEV-D)

Polio virus

無菌性髄膜炎から分離されたエンテロウイルスは、エコー30 が約半数を占め、エコー9、コクサッキーB 群 5、エコー7、6 と続きますが、流行年によって変化することが知られています。

表 3 に示すように、エンテロウイルスは様々な感染症を起こします。夏に小児で流行する特殊な夏かぜ（手足口病、ヘルパンギーナ）が有名です。ポリオ以外ではエンテロウイルスと感染症が 1 対 1 の関係でないことを知っておくとよいでしょう。

表3. エンテロウイルスと疾患

ポリオウイルス;ポリオ(急性灰白髄炎)

ポリオウイルス以外:1対1の病名ではない

コクサッキーA群	コクサッキーB群	エコー	エンテロ
ヘルパンギーナ 手足口病 無菌性髄膜炎 出血性結膜炎	流行性筋痛症 心筋炎 無菌性髄膜炎	無菌性髄膜炎	出血性結膜炎 手足口病 脳幹脳炎 無菌性髄膜炎

手足口病の原因ウイルスは年によって流行株が変化しますが、コクサッキー A 群 16 が半数以上を占め、続いてエンテロ 71 やコクサッキー A 群 10 が検出されることが多いようです。とくにエンテロ 71 が流行するときには、無菌性髄膜炎や重症化例の増加が

知られています。1990年代より東アジア地域で小児の急死例が多発する報告が増加しています。2008年中国で短期間に20名以上の急死例が報告され、他のアジアの国々でも報告されました。わが国の調査でも、エンテロ71による手足口病の流行した2000年には、死亡2名、脳炎・脳症7名、小脳失調18名、心筋炎9名、などの重症例が報告されました。2011年に流行した手足口病は、コクサッキーA群6が主流で、従来の発疹とは異なるパターンで、水痘との鑑別に迷うような例が多くありました。

ヘルパンギーナの原因ウイルスは、コクサッキーA群4がもっとも多く、種々のA群、時にB群やエコーウイルスが原因となることもあります。

HIV 急性感染時

次はHIVです。このウイルスは後天性免疫不全症候群(AIDS)を起こすウイルスです。HIV感染の2~6週間後、すなわち急性感染時に80~90%はインフルエンザ様の発熱や様々な非特異的症状を来し、自然に1~2週間で改善します。その際の症状や所見の頻度を表4に示します。発熱、発疹、咽頭炎、筋肉痛・関節痛、白血球減少、無菌性髄膜炎、肝障害などを認めます。また異型リンパ球を認めることから伝染性単核球症と誤診されることもあります。そして、約4人に1人の割合で無菌性髄膜炎を認めます。成人の無菌性髄膜炎にはHIVの急性感染も鑑別に含めるべきです。そのほかの参考となる所見は、B型肝炎や梅毒感染の既往歴に注意するとよいでしょう。そして、重要なことはHIVの急性感染を疑っても、HIV抗体による検査のみでは診断できないことです。Window期であるため遺伝子による検査診断が必要となります。この急性期に診断を逃しますと、自覚的・他覚的にも無症状であるため、AIDSを発症するまで診断する機会を失うこととなります。成人における無菌性髄膜炎の鑑別診断としてHIVを忘れないでいただきたいと思います。

表4. HIV急性感染時における症状と所見

症状・所見	頻度
発熱	80~90%以上
発疹	40~80%以上
咽頭炎	50~70%
筋肉痛・関節痛	50~70%
白血球減少	45%
無菌性髄膜炎	24%
肝酵素上昇	21%

日本脳炎ウイルスによる無菌性髄膜炎

最後に日本脳炎についてお話したいと思います。日本脳炎の死亡率は20~30%、神経学的後遺症は30~50%に認める重症神経感染症で、有効な治療法はありません。日

本脳炎ウイルスはヒト・ヒト感染ではなく、主にコガタアカイエカによって媒介されます。ブタは感染しても無症状で、蚊が豚を刺したときにウイルスを吸い込み、その蚊がヒトを刺して日本脳炎ウイルスがヒトに感染します。しかし、感染しても多くは不顕性感染で、日本脳炎を発症するのはわずか 1/100～1/1000 であります。また一部に無菌性髄膜炎を起こすことがあります。

昨年 2016 年、わが国における日本脳炎報告数は数十年ぶりに 10 名を越え、増加傾向にありますので、注意が必要です。診断例は氷山の一角であり、実際の症例数はもっと多いのではないかと推測されています。広島県で髄液の PCR 法による検討で無菌性髄膜炎 4 名に日本脳炎ウイルスを検出した報告があります。また表 5 に示すように、我々も脳炎および無菌性髄膜炎を対象とし、岡山県内で都市部と養豚数の多い農村部において検討を行いました。その結果、農村部で無菌性髄膜炎の 3/12 例 (25%) に PCR で遺伝子を検出しました。夏の無菌性髄膜炎は原因をエンテロウイルスに結びつけてしまいがちですが、日本脳炎ウイルスも考慮する必要があります。

表5. 岡山県での日本脳炎ウイルスに対する髄液のRT-PCR陽性結果

県南部 (都市部)	脳炎	0/2
	無菌性髄膜炎	1/18 (5%)
県北部 (農村部)	脳炎	0/1
	無菌性髄膜炎	3/12 (25%)

日本脳炎ワクチンは 2005 年より積極的な勧奨の差し控えとなりましたが、2010 年から新しい日本脳炎ワクチンで再開されています。さらに 2011 年 5 月から接種漏れ児にも、定期接種として接種ができるようになりました。母子手帳で日本脳炎ワクチンの接種歴を調べて、ぜひ接種されていない方にはお勧めしてほしいと思います。