髄液ならびに尿にコクサッキー A 群 4 型ウイルスを 検出したいわゆる SMON の 1 例

札幌医科大学宮原内科学教室（指導 宮原光夫教授）

宮原 光夫 飯村 攻 田村 武雄
星川 弘紀 千田 昭宏 西谷 明也

A CASE OF SO-CALLED "SUBACUTE-MYELO-OPTICO-NEUROPATHY" (SMON) FROM WHICH COXSACKIE TYPE A 4 WAS ISOLATED

Mitsuo MIYAHARA, Osamu IMURA, Takeo TAMURA, Kôki HOSHIKAWA,
Akihiro CHIDA and Haruya NISHIYA

Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College
(Director: Prof. M. Miyahara)

概要 腹部症状を前駆とする特異な神経症状をもつて診断される、いわゆる SMON は、しばしば流行的に発生し、諸家は本症が感染性疾患である可能性を示唆している。新宮は、糞便および髄液よりエコー 21 型ウイルスが分離された本症患者を報告したが、他の諸家は、いまだこれを確認していない。本症例は、本症の一散発例であるが、典型的な SMON の症状を備えた 31 才、男子である。ここで興味あることは、その髄液および糞便より Coxsackie A 群 4 型ウイルス (Cox A 4) が分離され、あわせて血清中の本ウイルスに対する中和抗体価が上昇していたことである。在来、このような例は報告されていない。しかしながら、本患者において、コクサッキー・ウイルスが、本症の原因であるかどうかは明らかではなく、その点については、他の多くの患者において更に検討を要しよう。

緒 言

いわゆる SMON の報告例は現在までに多数に上り、病態、病理像あるいは疫学等の種々の面よりの検索がなされている。しかし本症の詳細は、なお明らかでない点が少なくなく、ことにその病因はいまだ全く不明と言わざるを得ない。

昭和 40 年、新宮等¹⁾は久留米付近での本症患者の糞便、髄液より 3 株のエコー 21 型ウイルスを分離し、同時に患者血清中の本ウイルスに対する中和抗体価の上昇を報告し注目された。しかし他の諸家の検索²⁾、あるいは追試³⁾によると、必ずず

しもこれを確認するに至っていない。

今回、われわれは定型的な本症と診断される患者の糞便および髄液よりコクサッキー A 4 型ウイルスを検出し、あわせて血清中の本ウイルスに対する中和抗体価の上昇をみた 1 症例を経験した。桜田等⁴⁾¹¹⁾は、北海道倶知安町の一患者において、血清中和抗体は証明されていないが、その髄液、糞便より同じく Cox A 4 の検出をなし得たと報告している。この例にかんする臨床像の記載は乏しいが、腹痛、下痢後約 1 カ月で上行性の下肢知覚異常、歩行障害、視神経萎縮を伴ったといわれ、SMON の可能性は十分に強い。今回われわれの

昭和 42 年 6 月 24 日 第 86 回北海道地方会推薦

報告する症例は、この例とあわせてきわめて興味深いと思われる。

症 例

31才，男子，運転手。

主訴： 腹痛，下痢，便秘，知覚障害（臍高部以下）および両下肢弛緩性不全麻痺。

現病歴： 昭和41年12月24日夕刻より，心窩部および臍部周辺のチクチクした疼痛に始まり，同日夜半から該部に収斂するが如き激痛に襲われた。翌朝より1日数行の水様性下痢を伴ない，鎮痛薬注射などでは軽快し難く，悪心，嘔吐も伴ない，発症3日後，某医院に入院した。当時白血球数は12,000で急性脾臓炎の疑いで治療され，昭和42年1月20日退院した。なお，下痢，腹痛は発症より約5日後に消失している。以後正常生活に復していたが，同年2月6日，ふたたび腹痛および下痢（1回）があり，ついで便秘が持続。4日目の2月10日（最初の腹部症状発症時より48日目）右側，ついで翌朝より左側足蹠にきわめて短時間で完全知覚消失を見るに至った。知覚麻痺は，同日中に両側膝関節迄上行し，同部の強い脱力感が出現し歩行は困難となつた。2月13日頃より両側足部のピリピリ感も出現し，同日，脊髓炎兼大腸炎の診断で某医院に入院した。しかし知覚障害は対称性に次第に上行し，入院4日目には，両側腓脛部迄知覚の完全消失をみ，知覚鈍麻は両側臍高部に至つた。なお発症時より微熱が続いていた。2月17日，精査の為当科に入院した。

入院時所見およびその後の臨床経過： 体格は中等，栄養良好で，顔面紅潮しやや苦悶状，意識は清明，脈拍は60で整，緊張は良好，血圧は132/96，体温37.4℃，呼吸は正常で，眼瞼に下垂，浮腫等はなく，結膜に貧血，黄疸をみない。瞳孔は正円同大で，対光反射も正常。視力障害，眼球振盪，眼球運動の異常も認めない。口腔粘膜，耳鼻，咽頭に異常はないが，中等度の白色舌苔がみられた。全身のリンパ節腫脹も認められない。胸部では，胸郭異常なく，心濁音界および心音ともに異常を示さず，肺も聴打診上，著変はない。腹

図1. 入院時（昭和42年2月18日）の知覚障害

部は平坦で，肝，腎，脾は触知できない。神経学的には，脳神経系に異常はない。運動障害は両側下肢に弛緩性の不全麻痺が認められ，筋力の低下がみられた。四頭筋試験は5～12秒と著明な低下を示す。また深部知覚障害とあいまち自立歩行は不能で，わずかに支持歩行のみが可能であつた。上肢腱反射は正常，膝蓋腱反射は正常ないし亢進，アキレス腱反射は減弱ないし消失。病的反射は認めていない。知覚は触，痛，温度覚ともに臍高部以下で対称性に障害され，末梢程その程度が強く，両側足関節以下では完全な知覚消失がみられた（第1図）。知覚鈍麻の上界は上述の如くほぼ臍高部であり，境界はやや不明瞭であるがD₁₀～D₁₂以下の知覚障害が推定された。また両側膝関節以下に強い脱力感を訴え，両側膝関節上縁より上約25cm以下では衣服などの軽い圧迫により増強する堪え難い感電様異常を訴えた。深部覚は同様下肢において消失し，ロンベルグ陽性，また膀胱直腸障害も認められる。

第2図に示す如く入院後，ステロイドホルモン，VB₁，還元型グルタチオンの投与，温浴療法などを試み，症状に多少の起伏はあつたが，約1週後より歩行はほぼ正常となり，知覚障害も上界がかなり下降し，3月中旬に触，痛，温度覚鈍麻が臍下15cm，異常覚は膝関節上約10cm以下となつ

症例：松○義○ 31才♂

図2. 入院後経過

た。またこのころには四頭筋試験もほぼ正常に復している。膝蓋腱反射はその後正常ないしは減弱、アキレス腱反射は減弱ないしは消失の状態を続けた。また深部覚は他の知覚に比し、その改善の程度が劣る様であるが、これも5月ころより明らかな改善傾向を示している。また膀胱、直腸障害はそれぞれ、3月23日、5月1日ころより消失している。それぞれなお視神経症状として霧視が一時的に出現したが、眼科的検査では異常所見は認めえなかつた。また経過中、一過性に厭世感、情動不穏等の精神症状の出現があつた。なお8月22日現在入院中であるが、全経過を通じて37.5°C~38°Cの発熱は消失せず、月に数回、軽度の腹痛、下痢を訴え、これと軌を一にし、また時には温浴後に、知覚障害が増悪することがある。しかしこの知覚障害の増悪はいずれも数日間で緩解している。なお気候不順、寒冷曝露などでも同様の傾向が認められた。しかし、全般的には本神経症状は漸次軽快し、現在末梢に強い膝関節部以下の軽度知覚鈍麻と深部知覚の障害を残している。

諸検査成績

尿に異常なく、血液検査では比較的好中球増多(74%)を認める外、白血球増多、貧血は認めない。肝機能、血清蛋白像、コレステロール、血中尿素窒素等に著変なく、腎機能ではPSPが20%(15分)とやや低値を示すが他に異常をみない。梅毒血清反応は陰性で、ASLOは500倍とやや高値であるが、CRP、RAはともに陰性。赤沈の亢進をみず、胸部X線像、心電図ともに異常はない。髄液所見では圧は180mmH₂O(臥位)と正常値の上界を示したが、外見、比重、細胞数、蛋白量、糖量はいずれも正常で、一般細菌培養も陰性であつた。

ウイルス学的検査；3月6日に採取せる糞便、髄液を北海道立衛生研究所に呈出し、桜田博士により、アデノ、コクサッキーA、コクサッキーB、エコー、ポリオウイルスの分離が試みられた。その結果、糞便および髄液中より、Cox A4が分離、同定された。すなわち、初代サル腎細胞、FL細胞に対する細胞変性効果は陰性であつ

たが、哺乳マウスによる動物実験で陽性となり、さらにtypingの結果、これがCox A4と判明した。その後、3月31日の糞便、髄液よりのウイルス分離の結果は陰性であつた。一方併せて行なつた患者血清中のCox A4に対する中和抗体価は2月27日では128倍、3月31日では256倍と何れも高値を示した。

考 案

本症例は腹部症状を伴う脊髓疾患（いわゆるSMON）の定型例と考えられ、同時に本症経過中にCox A4感染の存在が確かめられた症例である。

腹部症状を伴う脊髓疾患は昭和35年、清野⁵⁾の報告に始まり、以後本症報告は次第に増加し、現在なお全国で相当数の発生があるものと推定される。しかし本症は、前述の如くほぼ一疾患単位として認められる趨勢にあるとは言え、その診断学的な根拠となる臨床像は必ずしも全症例に共通して出現するとは限らず、症例によりかなりの異同が認められる。椿⁶⁾は「特異な所見を有する一群の疾患」という表現を用いているが、本症類似の疾患を本症と同一視し取り扱う危険性が少なくないと考えられる。本症例でCox A4感染が証明されたことは、本症例が傍伝染性脊髓症である可能性は否定し得ない。しかしその臨床像は既知のコクサッキーウイルス感染症とは著しく異なり、腹部症状を伴う脊髓疾患の1例として取り扱われるのが妥当であろう。すなわち本症例の臨床像は、現在一般に認められているSMONの特徴^{6,7)}をすべて具備するものといえよう。ただ本症例では視神経障害として、霧視の一時的出現があるのみで、他覚的な異常所見は認めえず、定型的な視神経障害は欠如している。しかし視神経障害の発現率は26~40%と報告²⁾され、久代⁸⁾によると自覚的には25%に、他覚的には5%に出現するにすぎないという。すなわち視神経障害は本症の一部の症例にみられるのみで、これが必発の所見とは言い難い。

つぎに本症の病因についてみるならば、一部に

アレルギー説、代謝障害説なども推定された²⁾ことはあるが、いずれも積極的な根拠はない。一方本症は比較的短期間での同一地域内多発あるいは病院内や家族内の集団発生が見られることなどの疫学的特徴、およびその臨床像より感染性病因、とくに発病に先行する腹部症状から腸管ウイルスによるそれを考えるものが少なくない。また腹部症状の原因についても、下痢はウイルスの腸管内増殖の結果で、腹痛は根神経炎⁷⁾あるいは交感神経線維の病変に基づく腸管支配異常の可能性⁹⁾を推定するものもある。かかる点にかんがみ、第61回日本内科学会講演会シンポジウム（非特異性脳脊髄炎症）²⁾において、早瀬（糞便8、髄液3、血液2、尿5、含嗽水3例）、黒岩（14例の便、髄液）、高崎（28例の糞便、髄液）等はエコー（6、7、9、11型）、コクサッキー、ポリオ（I、II、III）、アデノ、日本脳炎ウイルスなどの分離培養を試みたが、いずれも検出し得ず、ウイルス血清補体結合反応（早瀬20、黒岩14、高崎28例）も対照との間に有意の差を認め得なかつた。しかるにその後、新宮ら¹⁾は初代ヒト胎児肺細胞に対する細胞変性効果およびポリオウイルスに対する干渉効果を示標として、13例の本症患者の血液、糞便および髄液を検索し、1例の髄液、他の2例の糞便中より計3株のエコー21型ビールスの分離に成功、同時に10例の本症患者中5例に血清の中和抗体価の明らかな上昇を認めたと報告して注目された。さらに翌41年¹⁰⁾には初代ヒト胎児腎細胞を用いて、8例の患者の糞便より5株、髄液より2株、全血より1株、計8株のエコー21型ウイルスを分離し、さらに全国各地より集めた本症患者血清29例中27例に中和抗体価が高値であつたことを認めたと報告した。しかし甲野³⁾は、昭和40年の新宮らの成績について、干渉法における対照実験の不明確さ、細胞変性効果と干渉法による結果との矛盾、中和抗体価の不規則さなどより、かなりの疑問をいだいた。そして本症7例の髄液3、糞便10検体を材料とし、常法（サル腎細胞、ヒト胎児肺細胞、ヒト胎児腎細胞使用）に従つてエコー21型

に対する追試を行なった。その結果、細胞変性効果およびエコー11型ウイルスに対する干渉効果が、いずれも陰性に終り、結局エコー21型ウイルスの分離には成功し得ず、また測定した27名の患者血清の本ウイルスに対する中和抗体価もとくに高いという印象はうけないと結論している。道立衛生研究所、札幌医科大学における昭和41年3月迄の道内における本症患者 157例のエコー21型ウイルスに対する血清中和抗体価の測定（中和抗体価の測定法および抗原は新宮より送られたものを使用）、および10例の患者よりのウイルス分離成績（血液10、糞便7、髄液2例）では、未だ一定の結論は出ていない¹¹⁾。ウイルス感染の確定診断にかんする技術的問題もあろうが、以上のごとくウイルス感染説の検討の結果はこれを支持するものはいまだ無く、病因は依然不明と言わざるを得ない。

ひるがえつて、本症例について考察するに、上述のごとく本例はむしろ定型的な、いわゆるSMONの1例と考えられ、ことに興味あることは、その髄液および糞便中よりCox A4が検出され、これと軌を一にして、その血清中の中和抗体価も上昇していることである。すなわち本症例では発症と相前後したコクサッキーウイルス感染の存在を示す結果が得られている。

コクサッキーA群ウイルス感染症は本邦では一部の流行例（ヘルパンギーナ）以外、報告例が少なく、ことに散発性の流行時にウイルスの分離が、たとえ特異な中和抗体価の上昇を伴なつても発症因子と判定するには充分に慎重であらねばならない。しかし本例のごとく糞便と同時に髄液より同一ウイルスの検出されたことからウイルスの腸管内における増殖と引続きウイルスの中樞神経系への侵入のあつたことを意味する。加えて高値の中和抗体価がある程度見られたことは今回分離されたウイルスによるものか、あるいは以前本ウ

イルスの感染のあつたためか明らかではないが意義あるものと思われる。しかしながら、コクサッキーウイルス感染が本症の病因たりうるか、あるいは本症例の発症、臨床像にいかなる関連を持つかの点にかんしては、ただ1例の散発症例のみでもあり、これをつまびらかにする事はできない。かくの如く本例はきわめて興味ある1症例であるが、Cox A4がSMONの発症因子たりうるとの結論はさけるべきであろう。しかしながら緒言に述べた如き桜田らの1例もみられる事からも、今後本ウイルスとSMONとの関連について、一層の検討が望まれよう。

結 語

31才男子の定型的な「腹部症状を伴う脊髄症」の1例を経験し、本症例の髄液および糞便よりCox A4を検出すると同時に、血清中の同ウイルスに対する高い中和抗体価を認めた。在来、本症の成因がエコー21型ウイルスの感染であるとの説はあるが、定型的な本症と診断された例でかかる事実を認めたとの報告はいまだなく、興味ある症例と考えてここに報告した。

ウイルスの検出、抗体価の測定を行なわれ、また種々の御助言をいただいた北海道立衛生研究所の桜田教授博士に深謝する。

主要文献

- 1) 新宮、中川、竹田津、奥田：日本伝染病学会雑誌，39：139，1965。
- 2) 非特異性脳髄炎症シンポジウム：日内会誌，53：775，1964。
- 3) 甲野：内科，17：889，1966。
- 4) 桜田他：北海道立衛生研究所報，第16集：47，1966。
- 5) 清野他：日内会誌，49：1344，1961。
- 6) 椿：日本臨床，23：1937，1965。
- 7) 前川：日本医師会雑誌，56：667，1966。
- 8) 久代他：日内会誌，56：573，1967。
- 9) 沖中：臨床神経学，5：363，1965。発言。
- 10) 新宮：日本伝染病学会雑誌，39：442，1966。
- 11) 北海道庁：腹部症状を伴う脳脊髄炎（仮称）に関する調査の概要（報告書）1966。