川崎病に伴う髄膜脳炎の臨床的検討

髙木 一二 梅沢 哲郎
佐 地 勉 諸岡 啓一 松尾 準雄

要旨 川崎病の経過中に髄膜脳炎を合併した5症例を経験した。発症年齢は5例中4例が1歳未満であった。意識障害は急性期早期にみられ2〜11日間持続した。2例に合併した疫疹はいずれも重篤状態であった。脳波異常は2/4例に。CTscanは前頭葉領域のextracerebral spaceの拡大を4/4例に観察した。髄液検査は単純検査の細胞増多を4/5例に認めた。4/5例では神経学的後遺症はなかった。髄膜脳炎合併例は非合併例に比し、発症月齢が低く、血液Hb値・Ht値・血清総蛋白・血清Albuminが低下し、CRP陰性化までの日数が長く、赤沈値亢進は比較的軽度で、麻痺性イレウス・冠動脈病変の合併が多かった。以上より、症例所見がより高度で発症した症例にかかわる症例の臨床像がより重篤な症例に髄膜脳炎が出現していると考えられた。臨床症状の出現は病理学的には、微細血管および小動脈管の炎症状性変化もしくは浮腫に伴う病変に起因するものであろうと推察された。

見出し語 川崎病、意識障害、髄膜脳炎

はじめに

川崎病は全身諸臓器の血管。特に小〜中型動脈に多彩な炎症所見が見られ、中でも冠動脈病変は本症候群の重篤度を左右する合併症である。しかし、川崎病の急性期における中枢神経合併症の報告は未だ少なく、臨床像および病理組織学的変化には不明瞭な点が多い。我々は川崎病経過中に重篤な中枢神経症状を呈し臨床的に髄膜脳炎と考えられる5例を経験し、川崎病に伴う髄膜脳炎について臨床的検討を行ったので報告する。

Ⅰ 対象および方法

昭和58年4月から昭和61年5月までに当科入院した川崎病患児138例を対象とした。男児79例。女児59例で、平均年齢(Mean±SD)は1歳9ヶ月±1歳8ヶ月、年齢分布は3ヶ月から12歳であった。これらの症例のうち5例は意識障害、髄液の細胞数増多(143/3〜25/3)を伴い、うち2例は疫疹も呈した。これら5例を髄膜脳炎の合併と考え、非合併群133例と比較検証を行った。各症例において入院時および経過中の、発症月齢、性別、有熱期間、白血球数、好中球数(最高値)、血液Hemoglobin値・Hematocrit値(最低値)、血小板数(最高値)、血清CRP値(最高値)と陰性化までの日数、血沈(最高値)、血清総蛋白・血清Albumin値(最低値)、肝障害・麻痺性イレウス・冠動脈病変の有無を検討した。冠動脈病変は超音波心断層エコー上、冠動脈疾患および進性冠動脈拡張も含め、冠動脈径が4mm以上を有意とした。各群間の統計学的処理はχ²検定またはt検定にて行った。

Ⅱ 症 例

症例1 3カ月男児。

主訴 発熱、発疹、疫疹重篤。
既往歴、家族歴 特記すべきことなし。

発病・経過 昭和58年4月21日、眼瞼と発疹出現、発熱37.8℃。数時間後、全身性強直間歇性痙攣が約30分持続し入院した。入院時、意識傾眠状、深部腱反射亢進、Babinski反射陽性、足間症あり。疫疹に対してはdiazepam(0.3mg/kg)静注およびその後のphenobarbital(10mg/kg)投与により効
果を得た。意識障害のレベルは 3・3・9 度法の 30 ～100 であり、抗酸浮腫療法を行ったが意識障害は第 6 病日まで持続した。レンパ節腫脹はなく、その他の川崎病症状はいずれも軽度であった。脳液所見では蛋白が 82/3（第 8 病日）で、単核球優位の軽度の増加を示し、脳液蛋白、糖は正常であった。CT scan では前頭葉領域に extracerebral space の軽度の拡大を認めた。睡眠脳波および眼底は経過中異常を認めなかった。超音波心断層エコー上両側冠動脈は 4 mm の軽度拡張を認め、右冠動脈に径 7.5 mm の動脈瘤を形成したが、1 年後の冠動脈造影では瘤形成はなく、左冠動脈主幹部の 4 mm の拡張を認めたのみであった。その後、精神運動発達は正常である。

症例 2 6 カ月女児（図 1）。

主訴 発熱、発疹
既往歴・家族歴 特記すべきことなし。

発病・経過 昭和 59年 5月 18日に発症し、典型的な症状を示し川崎病の第 6 病日に入院した。同夜、約 40 分間持続する強直間歇痙攣と意識障害が出現。痙攣は diazepam（0.3 mg/kg×3）静注および phenobarbital 前処方（15 mg/kg）投与後も 3 日間わたって出現し、意識障害のレベルは 300 で 4 日間持続した。

脳液細胞数 143/3 と軽度の増加を示し単核球優位であったが、約 1 週間で正常に復した。脳液蛋白、糖は正常で、CT scan では前頭葉領域に extracerebral space の軽度の拡大を認めたが、約 5 カ月後の再検査では改善していた。睡眠脳波では全般性徐波化がみられたが、発作波の出現はなかった。眼底所見には経過中異常を認めなかった。超音波心断層エコー上両側冠動脈は 3.5 mm の軽度の拡張傾向を認めた。1 年 4 カ月後、川崎病の再発にて再入院となった。その後の精神運動発達は正常であるが、4 歳時に左性中耳炎に罹患した際、両側全音性聴聴を指摘されている。

症例 3 10 カ月男児。

主訴 発熱、発疹、嘔吐、意識障害。
既往歴・家族歴 特記すべきことなし。

発病・経過 昭和 61 年 1月 19日より発熱、第 3 病日に典型的な川崎病の症状を呈し、某病院に入院。その後嘔吐と結核を末梢血球便が出現し、頻脈（180 ～200/min）となった。第 5 病日より意識障害、低 Na 血症を認めたため、第 6 病日に当科へ転院となった。入院時、意識障害、脈拍 165/min、腹部膨満、ガル音増強、腹部右線上 air fluid level を認め、麻痺性イレウスの合併が考えられた。心電図上、著明な低電位を認め、心筋炎の合併も考えられた。意識レベルは 10～100 で約 1 週間持続した。脳液細胞数
1990年9月 431

61. 1. 28  Case 3

図2 Case 3の急性期および1カ月後のCT所見

は65/3で単核球優位で、約1週間で正常化した。硬膜蛋白、糖は正常、CTscanでは頭髄領域を中心
にextracerebral spaceの中等度の拡大を認めたが、1カ月後の再検査では改善を示した（図2）。睡眠
脳波に異常はなかった。超音波心断層エコー上、両側冠動脈は4mmの軽度の拡張を認めたのみで瘤
形成はなかった。その後、精神運動発達に異常はな
い。

症例4 3か月女児。

主訴 発熱、発疹。

出生歴 在胎34週、1,580gにて出生。日齢0日に無症候性低血糖症となり、10％ブドウ糖点滴静注に
て改善。日齢1日に低Na血症、日齢3~5日に低Ca血
症となったが、電解質補正にて改善した。その後、
発達良好。神経学的異常はなかった。

家族歴 特記すべきことなし。

発病・経過 昭和61年2月16日より発熱、第2
日より発疹出現。第3日に入院。第4病日に典型
的な川崎病の症状が出現したため、aspirinによ
る治療を開始した。入院時より疲労傾向を認めてい
たが、第7病日より意識障害のレベルが100~200
となり、約11日間持続した。変性所見では細胞数137/3。

case3.jpg な核球優位で約1週間で正常に復した。
硬膜蛋白は正常上界を示した。CTscanでは前頭葉領
域にextracerebral spaceの軽度の拡大を認めた。睡眠
脳波は全般性徐波化を示したが、発作波は認めな
かった。眼底所見は異常はなかった。超音波心断層
エコー上、両側冠動脈に3mmの軽度の拡張のみで、
瘤形成はなかった。第9病日、血小板数が82×
10^9/cmmまで減少し、骨髄像より特発性血小板減
少性紫斑病と診断されたが、翌日より増加した。そ
の後、精神運動発達に異常は認められていない。

症例5 1歳3ヶ月男児。

主訴 発熱、発疹。

症例の経過

発病・経過 昭和61年2月16日より発熱、第2
日より発疹出現。第3日に入院。第4病日に典型
的な川崎病の症状が出現したため、aspirinによ
る治療を開始した。入院時より疲労傾向を認めてい
たが、第7病日より意識障害のレベルが100~200
となり、約11日間持続した。変性所見では細胞数137/3。

家族歴 特記すべきことなし。

発病・経過 昭和61年2月16日より発熱、第2
表 1  頭蓋脳炎合併群と非合併群におけるの臨床経過の比較

<table>
<thead>
<tr>
<th>項 目</th>
<th>頭蓋脳炎合併群 (n=5) (Mean±SD)</th>
<th>頭蓋脳炎非合併群 (n=133) (Mean±SD)</th>
<th>P-value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>発 症 月 齢  (Mo)</td>
<td>7.6±4.4</td>
<td>22.2±20.2</td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>性 別</td>
<td>3.2</td>
<td>76.57</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>有 熱 期 間 (日)</td>
<td>26.8±16.3</td>
<td>9.5±5.6</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>白 血 球 数 (最高値) (×10⁹/cm³)</td>
<td>25.100±13.100</td>
<td>16.400±5.300</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>好 中 球 数 (最高値) (×10⁹/cm³)</td>
<td>16.800±11.600</td>
<td>9.800±5.100</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>Hb (最低値) (g/dl)</td>
<td>8.3±1.4</td>
<td>10.2±1.0</td>
<td>&lt;0.05</td>
</tr>
<tr>
<td>Ht (最低値) (%)</td>
<td>25.1±3.9</td>
<td>30.3±3.0</td>
<td>&lt;0.05</td>
</tr>
<tr>
<td>血 小 板 数 (最高値) (×10⁹/cm³)</td>
<td>80.3±25.6</td>
<td>75.5±23.0</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>CRP (定量 mg/dl)</td>
<td>10.8±6.3</td>
<td>9.4±6.9</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>CRP陰性化までの日数 (日)</td>
<td>47.8±16.0</td>
<td>22.0±10.7</td>
<td>&lt;0.05</td>
</tr>
<tr>
<td>血 沈 沢 (最高値) (mm/hr)</td>
<td>30.7±18.0</td>
<td>74.7±34.1</td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>血 清 総 蛋 白 (最高値) (g/dl)</td>
<td>4.7±0.4</td>
<td>6.0±0.7</td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>血 清 Albumin (最低値) (g/dl)</td>
<td>2.2±0.3</td>
<td>2.8±0.5</td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>肝 障 害 あり</td>
<td>1/5</td>
<td>76/133</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>麻 痺 性 イ レ ウ ス あり</td>
<td>2/5</td>
<td>5/133</td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>冠 動 脈 病 変 あり</td>
<td>4/5</td>
<td>29/133</td>
<td>&lt;0.05</td>
</tr>
</tbody>
</table>

NS：not significant

既往歴・家族歴 特記すべきことなし。

発病・経過 昭和61年2月17日発病の典型的な川崎病で第4病日に入院。第5病日より意識障害が出現し、約2日間持続した。ほぼ同時に腹部膨満、Glu血症弱となり、腹部し線上air fluid levelを認め、麻痺性イレウスの合併と診断した。意識障害のレベルは10～100で、髄液細胞数は253/単核球優位、髄液蛋白、糖ともに正常であった。冠動脈は急性期に進展の増強を認めただのみで、その後動脈瘤拡張を認めなかった。その後、精神運動発達は正常である。

III 結 果 (表1)

発熱は川崎病入院患者の3.7%にみられ、発症時期は川崎病の第1～6病日であった。
① 発症月齢：合併群は低年齢であった（p<0.01）。
② 性別：両群間に有意差はなかった。
③ 有熱期間：両群間に有意差はなかった。
④ 白血球数・好中球数（最高値）：両群間に有意差はなかった。
⑤ 血中 hemoglobin・hematocrit 値（最低値）：合併群は低値を示した（p<0.05）。
⑥ 血小板数（最高値）：両群間に有意差はなかった。
⑦ 血清 CRP 値：両群間に有意差はなかった。
⑧ CRP 陰性化までの日数：合併群は長かった（p<0.05）。　
⑨ 赤血球量（最高値）：非合併群は亢進していた（p<0.01）。
⑩ CRP陰性化までの日数：合併群は低値を示しながら（p<0.01）。
⑪ 肝障害：両群間に有意差はなかった。
⑫ 麻痺性イレウス：合併群に多かった（p<0.01）。
⑬ 冠動脈病変：合併群に多かった（p<0.05）。

IV 考 按

川崎病の急性期に意識障害をきたした症例は現在までに10数例の報告があるが。このうち報告者により髄液脳炎・脳症と診断されたものは3例あり、これらに我々の経験した5例を加えてその臨床像を検討した（表2）。

発症年齢は1例を除きすべて乳児で、男児4例、女児4例であった。髄液脳炎の発症時期は、川崎病の第1～22病日にわたっているが、6例は発症1週間以内の急性期早期で、22日病日の症例も再燃時であった。症候が4例にみられ、全身性高熱間歇性発熱、皮疹を含む2例に臨床像に進展した強直間歇性発熱が1例で、いずれも重篤状態であった。また、意識障害がみられた。
当院における川崎病急性期入院中の臨床経過を検討した結果、膵膜脑炎合併例は川崎病入院患者の3.7％にみられた。非合併例に比し、発症月齢が低く、血液hemoglobin・hematocrit値・血清総蛋白・albumin値が低価で、CRP陰性化までの日数が長く、血沈亢進は比較的軽度で麻痺性イレウス・冠動脈病変の合併が多かった（表1）。したがって、炎症所見がより高度で遷延した例例、すなわち川崎病の重症度がより高度な症例に膵膜脑炎が出現していると考えられた。

川崎病に膵膜脳炎を合併した症例はそのほとんどがstage 1型、すなわち微細血管（細小動静脉・毛細血管）および小動脈の炎症の時期である。神経系の剖検例による病理学的検索では、脳軟膜は線維芽細胞の増殖により肥厚し、リンパ球、大型単核球を主とし少数の好中球を混じた軽度から中等度の細胞浸潤を示している。これは、典型的な非化膿性膵膜脳炎の組織像を呈していると考えられる。脳実質においても同様の非化膿性脳膜炎の像を示す。

血液統計表（表2）において以下10項目がRCS:extracerebral spaceの拡大した症例が報告されている。CT所見は8例中7例に単核球増多の軽度の細胞数增多を認め、膵膜液は2例で上昇（各々400 mg/dL，77 mg/dL）した。膵液培養検査を施行した6例は全例陰性であった。これ値膵液細胞数增多をきたした症例は臨床的には無菌性膵膜脳炎の所見である。

8例中7例で神経学的後遺症はなく、その後の発育発達に異常を認めていないことから、予後は比較的良く考えられる。症例2は4歳時に全音性難聴を指摘されており、川崎病ないしは合併した漏出性中耳炎との関連性が疑われるが明らかではない。

当院における川崎病急性的入院中の臨床経過検討結果、膵膜脳炎合併例は川崎病入院患者の3.7％にみられた。非合併例に比し、発症月齢が低く、血液hemoglobin・hematocrit値・血清総蛋白・albumin値が低価で、CRP陰性化までの日数が長く、血沈亢進は比較的軽度で麻痺性イレウス・冠動脈病変の合併が多かった（表1）。したがって、炎症所見がより高度で遷延した例例、すなわち川崎病の重症度がより高度な症例に膵膜脳炎が出現していると考えられた。

川崎病に膵膜脳炎を合併した症例はそのほとんどがstage 1型、すなわち微細血管（細小動静脉・毛細血管）および小動脈の炎症の時期である。神経系の剖検例による病理学的検索では、脳軟膜は線維芽細胞の増殖により肥厚し、リンパ球、大型単核球を主とし少数の好中球を混じた軽度から中等度の細胞浸潤を示している。これは、典型的な非化膿性膵膜脳炎の組織像を呈していると考えられる。脳実質においても同様の非化膿性脳膜炎の像を示す。

血液統計表（表2）において以下10項目がRCS:extracerebral spaceの拡大した症例が報告されている。CT所見は8例中7例に単核球増多の軽度の細胞数增多を認め、膵膜液は2例で上昇（各々400 mg/dL，77 mg/dL）した。膵液培養検査を施行した6例は全例陰性であった。これ値膵液細胞数增多をきたした症例は臨床的には無菌性膵膜脳炎の所見である。

8例中7例で神経学的後遺症はなく、その後の発育発達に異常を認めていないことから、予後は比較的良く考えられる。症例2は4歳時に全音性難聴を指摘されており、川崎病ないしは合併した漏出性中耳炎との関連性が疑われるが明らかではない。

当院における川崎病急性的入院中の臨床経過検討結果、膵膜脳炎合併例は川崎病入院患者の3.7％にみられた。非合併例に比し、発症月齢が低く、血液hemoglobin・hematocrit値・血清総蛋白・albumin値が低価で、CRP陰性化までの日数が長く、血沈亢進は比較的軽度で麻痺性イレウス・冠動脈病変の合併が多かった（表1）。したがって、炎症所見がより高度で遷延した例例、すなわち川崎病の重症度がより高度な症例に膵膜脳炎が出現していると考えられた。

川崎病に膵膜脳炎を合併した症例はそのほとんどがstage 1型、すなわち微細血管（細小動静脉・毛細血管）および小動脈の炎症の時期である。神経系の剖検例による病理学的検索では、脳軟膜は線維芽細胞の増殖により肥厚し、リンパ球、大型単核球を主とし少数の好中球を混じた軽度から中等度の細胞浸潤を示している。これは、典型的な非化膿性膵膜脳炎の組織像を呈していると考えられる。脳実質においても同様の非化膿性脳膜炎の像を示す。

血液統計表（表2）において以下10項目がRCS:extracerebral spaceの拡大した症例が報告されている。CT所見は8例中7例に単核球増多の軽度の細胞数增多を認め、膵膜液は2例で上昇（各々400 mg/dL，77 mg/dL）した。膵液培養検査を施行した6例は全例陰性であった。これ値膵液細胞数增多をきたした症例は臨床的には無菌性膵膜脳炎の所見である。

8例中7例で神経学的後遺症はなく、その後の発育発達に異常を認めていないことから、予後は比較的良く考えられる。症例2は4歳時に全音性難聴を指摘されており、川崎病ないしは合併した漏出性中耳炎との関連性が疑われるが明らかではない。

当院における川崎病急性的入院中の臨床経過検討結果、膵膜脳炎合併例は川崎病入院患者の3.7％にみられた。非合併例に比し、発症月齢が低く、血液hemoglobin・hematocrit値・血清総蛋白・albumin値が低価で、CRP陰性化までの日数が長く、血沈亢進は比較的軽度で麻痺性イレウス・冠動脈病変の合併が多かった（表1）。したがって、炎症所見がより高度で遷延した例例、すなわち川崎病の重症度がより高度な症例に膵膜脳炎が出現していると考えられた。

川崎病に膵膜脳炎を合併した症例はそのほとんどがstage 1型、すなわち微細血管（細小動静脉・毛細血管）および小動脈の炎症の時期である。神経系の剖検例による病理学的検索では、脳軟膜は線維芽細胞の増殖により肥厚し、リンパ球、大型単核球を主とし少数の好中球を混じた軽度から中等度の細胞浸潤を示している。これは、典型的な非化膿性膵膜脳炎の組織像を呈していると考えられる。脳実質においても同様の非化膿性脳膜炎の像を示す。

血液統計表（表2）において以下10項目がRCS:extracerebral spaceの拡大した症例が報告されている。CT所見は8例中7例に単核球増多の軽度の細胞数增多を認め、膵膜液は2例で上昇（各々400 mg/dL，77 mg/dL）した。膵液培養検査を施行した6例は全例陰性であった。これ値膵液細胞数增多をきたした症例は臨床的には無菌性膵膜脳炎の所見である。
伴った内膜の浮腫性肥厚（endoarteritis）が主体で、panarteritis, aneurysm, thrombosis は見られない。川崎病の髄液細胞数増多は、ウイルス性髄膜炎に比し、macrophage, pia-arachnoid cell,ependymal cell の出現率が高いという特徴がみられ、これらの変化が脈絡膜における初期の血管病変および脈絡膜炎に伴って出現するのではないかと推定されている。したがって川崎病に伴う意識・意識障害は、一般のウイルス性脳炎にみられるウイルスの直接浸潤によるものではなく、髄膜・脈絡膜などの血管の波及による障害であると考えられる。しかし、急性期の髄微血管の変化、特に微小血栓、血管拡張などの変化に従う微小循環不全に関してはまだ不明な点が多い。

川崎病に伴う神経合併症の中で、髄膜脳炎は、狭帯・閉塞病変に伴う脳血管障害とは異なり、急性期早期に多く、一過性に経過し、原病の主症状の回復に伴い改善傾向がみられ、予後が比較的良好であることから、微血管および動靜脈の浮腫、細胞浸潤などの炎症性変化に起因するものであろうと考えられる。

Ⅴ 結 話

川崎病の経過中に髄膜脳炎を合併した5症例を経験したので、その臨床像について文献的考察を加えて報告した。髄膜脳炎の予後は比較的良好であるが、髄血管系の病理学的変化が罹患後の長期経過にどのような影響を与えるか今後検討していく必要があると考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲いただきました橋 嘉之教授に深謝いたします。
Meningoencephalitis in Kawasaki Disease

Kazue Takagi, M D, Tetsuro Umezawa, M D, Tsutomu Saji, M D, Keiichi Morooka, M D and Norio Matsuo, M D
The First Department of Pediatrics,
Toho University School of Medicine, Tokyo

Kawasaki disease (KD) is a syndrome characterized by various degrees of vasculitis in small- and medium-sized arteries. We discussed the characteristic manifestations and prognosis of 5 KD patients (male 3, female 2) with meningoencephalitis in the acute stage. The incidence was 3.7% (5 of 138 patients) in our institute. The age of onset was between 3 months and 15 months. The clinical manifestations included disturbance of consciousness and seizures; disturbance of consciousness developed in all patients in the early acute stage. The duration was between 2 and 11 days; seizures developed as status convulsivus in two. Electroencephalograms (EEG) demonstrated certain abnormalities in 2 of 4 patients studied. Computed-tomographic scanning (CT scan) revealed fluid collection in the frontal extracerebral space, and monocyte-predominant pleocytosis was observed in the cerebrospinal fluid (CSF) in all 5 patients studied.

The age of onset in the 5 KD patients was significantly earlier than that in non-complicated cases (n = 138, P< 0.01). Blood hemoglobin (P< 0.05) and hematocrit (P< 0.05), serum total protein (P< 0.01), and serum albumin levels (P< 0.01) were also significantly lower. Moreover the period until CRP values turned negative was significantly longer (P< 0.05) and erythrocyte sedimentation rate was significantly lower (P< 0.01) in these 5 patients.

It was considered that meningoencephalitis in KD may develop in cases having more severe and prolonged inflammatory changes; the clinical findings revealed a serious form of KD. We suggest that this might becaused by vasculitis of small arteries, arterioles, capillaries, and venules, which consists of infiltration of lymphocytes and large mononuclear cells, and edema.

There was no neurological sequela in 4 of the 5 patients. However, one patient was found to have hearing difficulty 3 years after the onset. Therefore, the prognosis of meningoencephalitis in KD was considered to be generally favorable.