

## 症例報告

SIADH を合併した単純ヘルペスウイルス感染にともなう  
辺縁系脳炎の 1 例

栗城 綾子 石原 健司 佐藤 博紀  
杉江 正行 加藤 大貴 河村 満

要旨：症例は 79 歳女性である。発熱に続き意識障害、痙攣を呈し当科に入院した。意識レベル 200 (JCS)、項部硬直をみとめ、四肢麻痺であった。髄液検査にて細胞増多と蛋白上昇を、MRI にて帯状回・側頭葉内側の病変を、脳波にて周期性同期性放電 (PSD) をみとめ、ヘルペスウイルス感染による辺縁系脳炎と診断。また血清ナトリウム低下、尿中ナトリウム排泄正常の所見をみとめ、SIADH の診断基準に合致した。水制限とナトリウム投与により SIADH は改善し、アシクロビル、ステロイド投与により意識レベルも徐々に改善した。辺縁系脳炎に SIADH が合併した機序として、辺縁系の障害による視床下部の抑制解除、または視床下部・下垂体への炎症の波及が考えられた。

(臨床神経, 48 : 184—190, 2008)

Key words : 抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (SIADH), 辺縁系脳炎, 単純ヘルペスウイルス, MRI

## はじめに

外傷, 感染, 腫瘍など各種神経疾患に抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) が合併することが知られている<sup>1)</sup>。それらの中で、辺縁系脳炎に合併した SIADH 症例は報告が少なく、発症機序についても諸説あり、明らかにされていない。われわれは単純ヘルペスウイルス感染にともなう辺縁系脳炎に SIADH を合併した症例を経験し、文献例を交えて発症機序について考察した。

## 症 例

患者：79 歳、女性。

主訴：意識障害、痙攣。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：34 歳時子宮破裂、53 歳時胆嚢摘出術にて手術歴がある。54 歳時発作性上室性頻拍にてカテーテルアブレーションを施行し、その後外来通院していた。

現病歴：2006 年 6 月 X 日 (第 1 病日) 38.6℃ の発熱があり、近医を受診し、総合感冒薬・解熱鎮痛剤を処方された。翌日家族が本人宅を訪ねた際、倒れているのを発見され、当院に救急搬送された。受診時の意識レベルは Japan coma scale (JCS) で 10、体温は 38.3℃、右上肢の振戦をみとめ、また血液検査では CK 1,460IU/ml と高値であった。血清 Na 値は 133.6mEq/l

であった。脳 CT では右内包後脚・左内包膝部の陳旧性虚血性病変をみとめたのみであり、髄液検査でも異常をみとめなかったが、不明熱の精査目的にて当院循環器内科に入院した。

ピペラシリン 4g/日の点滴投与、発熱に対してはアセトアミノフェン、ジクロフェナクの随時投与をおこなったが、血清 Na 値が徐々に低下し第 8 病日には 116.0mEq/l であった。また第 7 病日頃より会話に応答しなくなるなど、徐々に意識レベルが低下した。第 10 病日に、数分間の強直間代性痙攣が出現し、第 11 病日には同様の痙攣が 30 分間持続したためジアゼパム 10mg を静注したところ、痙攣は消失した。しかしその直後に低酸素状態となり気管内挿管、人工呼吸器管理となった。痙攣の精査加療目的にて第 12 病日に当科に転科した。

当科転科時現症：体温 38.3℃、脈拍 124 回/分・整、呼吸数 20 回/分、血圧 112/72mmHg であった。一日尿量は 1,616ml と保たれていた。神経学的所見として、意識レベルは JCS で 200、Glasgow coma scale (GCS) で E1VTM2 であった。脳神経では左右交代性に眼球共同偏倚をみとめた。また、項部硬直、四肢弛緩性麻痺、右上下肢・顔面に優位な全身の痙攣を間欠的にみとめた。腱反射は左下肢がやや亢進しており、Babinski 徴候・Chaddock 反射ともに両側陽性であった。甲状腺の腫大、発汗異常、唾液・気道分泌液亢進はみとめなかった。

検査所見：当科初診時のものを Table 1 に示す。血算では白血球の増加はみられなかったが、ヘモグロビンが 10.4g/dl と低下していた。生化学検査では、Na 121.8mEq/l、Cl 87.7mEq/l と低下を示し、血漿浸透圧も 254mOsm/kg と低下していた。また、ADH 22.2pg/ml と上昇し、コルチゾールも 64.9

Table 1 Laboratory data

Hematology		Plasma osmolality	254 mOsm/kg	Urine	
RBC	358 × 10 <sup>4</sup> /μl	ADH	22.2 pg/ml	Osmolality	595 mOsm/kg
Hb	10.4 g/dl	Cortisol	64.9 μg/dl	Na	118.8 mEq/l
Ht	30.2 %	Soluble interleukin-2 receptor	726 U/ml	Cerebrospinal fluid	
Plt	18.7 × 10 <sup>4</sup> /μl	CEA	7.8 ng/ml	Cell	7 /ml
WBC	8,800 /μl	CA19-9	6.3 U/ml	Seg.	4.0 %
Seg.	82.0 %	SCC	1.1 ng/ml	Lymph.	94.0 %
Stab.	6.0 %	CYFRA	2.4 ng/ml	Protein	130 mg/dl
Lymph.	5.0 %	Pro-GRP	18.1 pg/ml	Sugar	56 mg/dl
Mono.	7.0 %	CSLEX	6.5 U/ml	Chloride	110.5 mEq/l
Blood chemistry		anti-Hu antibody	( - )	IgG	15.9 mg/dl
T-P	6.1 g/dl	anti-Yo antibody	( - )	HSV-IgG	1.43 ( ± )
Alb	3.1 mg/dl	anti-Ri antibody	( - )	HSV-IgM	0.05 ( - )
T-bil	0.9 mg/dl	anti-ssDNA antibody	3.3 U/ml	TNF-α	5 pg/ml
BUN	9.9 mg/dl	anti-dsDNA antibody	3.3 U/ml	IL-6	93.8 pg/ml
Cr	0.4 mg/dl	anti-RNP antibody	1.6 COI	IFN-γ	0.3 IU/ml
GOT	23 IU/l	anti-Sm antibody	2.4 COI	HSV-PCR	( - )
GPT	22 IU/l	anti-SSA antibody	4.5 COI	EV-PCR	( - )
LDH	318 IU/l	anti-SSB antibody	3.9 COI		
CK	135 IU/l	anti-Scl antibody	3.7 COI		
UA	2.1 mg/dl	PR3-ANCA	< 10 EU		
Na	121.8 mEq/l	PR3-ANCA	< 10 EU		
K	3.1 mEq/l	TSH	2.38 μIU/ml		
Cl	87.7 mEq/l	F-T <sub>3</sub>	1.99 pg/ml		
Glu	139 mg/dl	F-T <sub>4</sub>	1.39 ng/dl		
CRP	< 0.2 mg/dl				

( - ) indicates negative

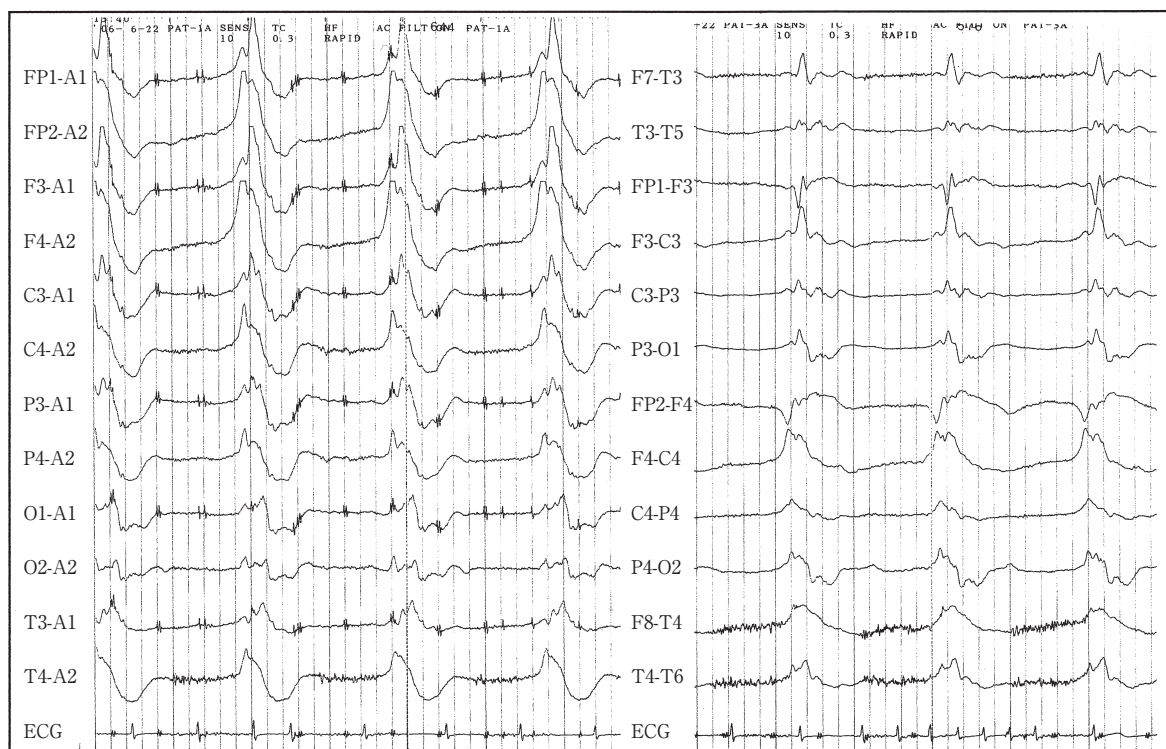


Fig. 1 An EEG recorded by the ten-twenty electrode montage system on the third hospital day showed periodic synchronous discharges, predominantly in the bilateral frontal lobes.

Left: Referential derivation.

Right: Bipolar derivation.

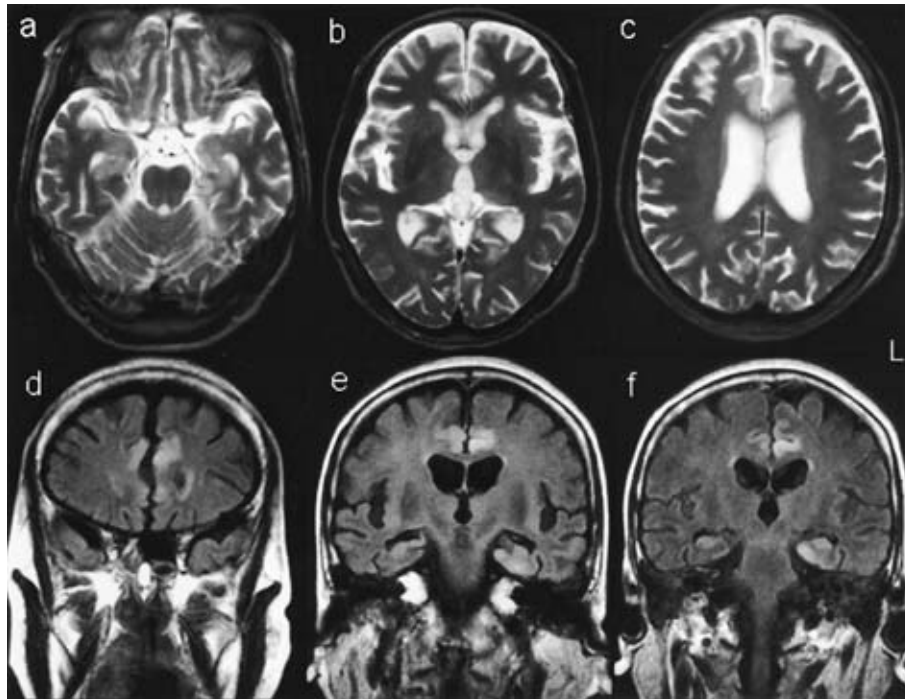


Fig. 2 Brain MRI on the 13th hospital day. "L" indicates left side.

a. b. c.: T2-weighted images (1.5T, TR/TE = 3,800/96ms)

d. e. f.: FLAIR images (1.5T, TR/TE = 7,000/110ms)

High intensity signals in the bilateral cingulate gyri and hippocampi are shown.

μg/dl と軽度上昇をみとめた。尿浸透圧は 595mOsm/kg と上昇し、尿中 Na は 118.8mEq/l と保たれていた。この段階で SIADH の診断基準を満たすと考えられた。甲状腺機能は正常であった。各種腫瘍マーカーは CEA 7.8ng/ml と軽度上昇をみとめたほかは正常範囲内であり、抗 Hu, Yo, Ri の 3 種の抗神経抗体はいずれも陰性であった。血中の IgM 抗 GluR82 サブユニット抗体が陽性であった。転科時の髄液所見では細胞数 7/μl (分節核球 4.0%, リンパ球 94.0%), 蛋白 130mg/dl, 糖 56mg/dl (同時血糖 139mg/dl) であった。また、髄液のサイトカインは IL-6 93.8pg/ml (基準値 4.0pg/ml 以下), IFN-γ 0.3IU/ml (基準値 0.1IU/mL 以下) といずれも上昇していた。各種自己抗体は、抗 DNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A・B 抗体、抗 Scl 抗体、PR3-ANCA, MPO-ANCA のいずれも陰性であった。

ウイルス学的検索としては血清・髄液について、単純ヘルペスウイルス (HSV) をはじめとする各種ウイルスに対する抗体価ならびに HSV-DNA を測定した。入院時髄液中の HSV 抗体価は IgG 1.43 (±), IgM 0.05 (-) であったが、第 35 病日には IgG ≥ 12.8 (+), IgM 0.22 (-) と抗体価の上昇をみとめた。急性期の単純ヘルペスウイルス抗体価は髄液・血清とも測定上限値以上となり、抗体価比・抗体指数が算定できなかった。第 74 病日の単純ヘルペスウイルス抗体価比は 9.33, ウイルス抗体指数は 0.29, アルブミン指数は 371.7 であり血液脳関門の破綻も存在していると考えられた。また、血清・髄液内ともに、水痘—単純疱疹ウイルス・サイトメガロ

ウイルス・EB ウイルスのいずれも抗体価の有意な上昇はみとめなかった。転科時の髄液中の HSV-DNA (PCR 法) は陰性であったが、以上の所見より、HSV 感染にともなった髄膜脳炎と考えた。

第 13 病日の脳波では、両側前頭部 (F3・F4) に焦点を有する周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD) をみとめた (Fig. 1)。周期は約 2 秒であった。第 33 病日には全般的な徐波化をみとめた。

第 13 病日の頭部 MRI では、両側帯状回・海馬に T<sub>2</sub> 強調・FLAIR 画像で高信号域をみとめた (Fig. 2)。第 74 病日の MRI では、病変は両側前頭葉窮隆部および底面・左放線冠・橋まで拡大し、両側帯状回の一部に嚢胞状の変化をみとめた (Fig. 3)。造影効果はみられなかった。

その他の画像検査として、第 42 病日の胸腹骨盤 CT では両側少量胸水、右肺上葉の炎症後変化、右腎嚢胞のみみとめ、悪性腫瘍をうたがわせる所見はなかった。第 48 病日のガリウムシンチでは骨盤部下部右側の異常集積、左耳下腺の軽度の異常集積がみとめられたが炎症性変化がうたがわれ、悪性腫瘍の存在は否定的であった。

入院後経過 (Fig. 4) : 亜急性の経過で進行する意識障害および全身痙攣をみとめ、脳波では PSD がみられたことより、単純ヘルペス脳炎を考えて、第 12 病日より 6 日間アシクロビル 1,500mg/日の投与をおこなった。しかし腎機能障害をとまったため、第 18 病日より 125mg/日に減量し、第 20 病日中止した。また第 14 病日より 7 日間デキサメサゾン 4mg/日、

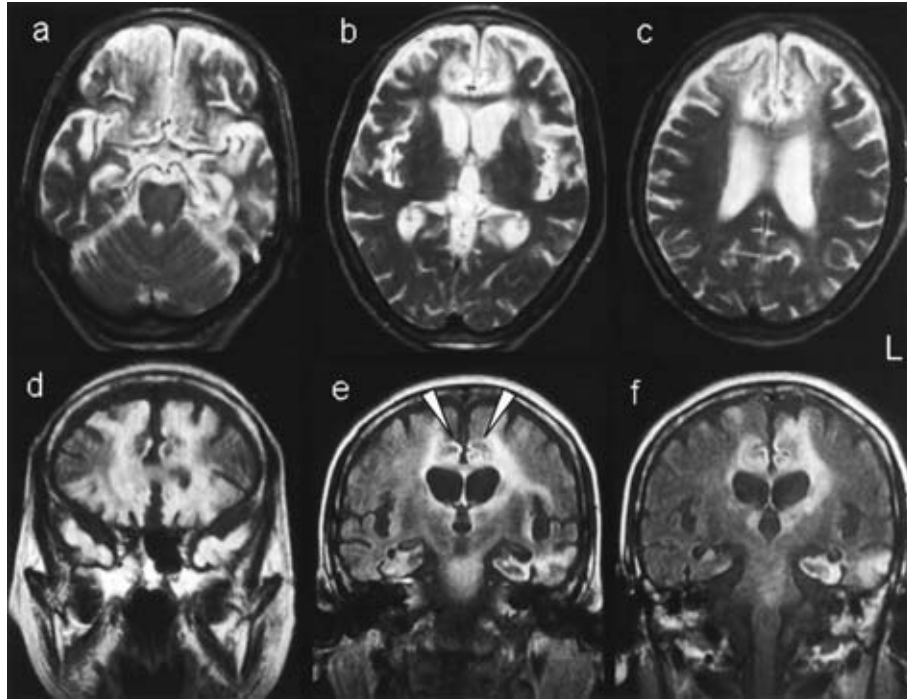


Fig. 3 Brain MRI on the 74th hospital day. "L" indicates left side.

a. b. c.: T2WI (1.5T, TR/TE = 3,800/96ms)

d. e. f.: FLAIR images (1.5T, TR/TE = 6,000/119ms)

High intensity areas extended to the bilateral frontal convolution and orbital surface, left corona radiata and pons. Cystic changes are observed in the bilateral cingulate gyri.

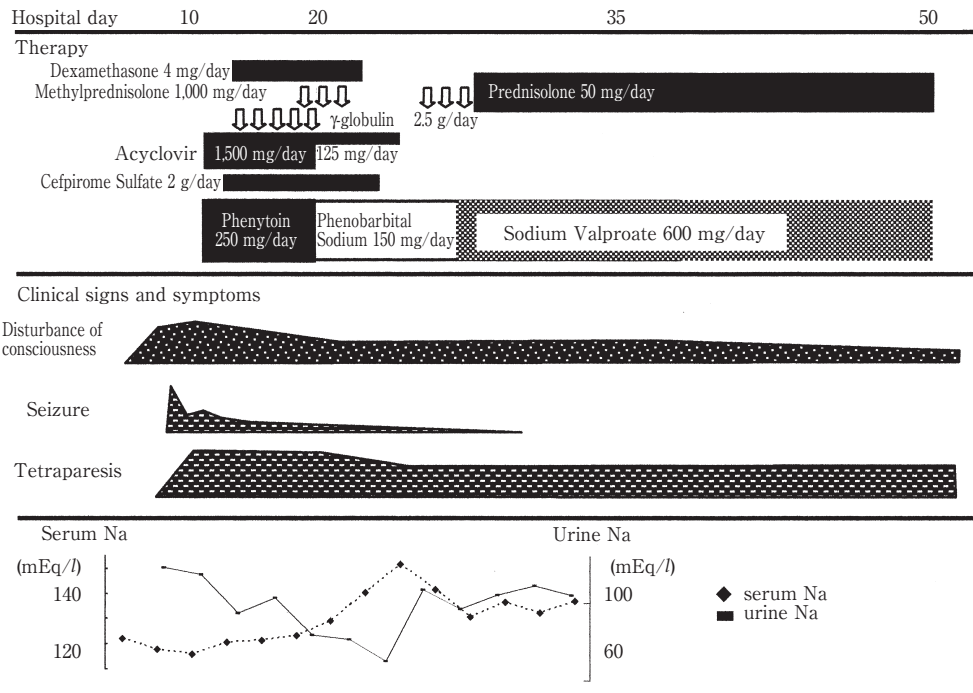


Fig. 4 Clinical course.

Table 2 Summary of reported cases with limbic encephalitis complicated with SIADH

age/sex (author/year)	symptoms	lesions (brain MRI)	diagnosis
53/M (Rovit, et al/1964) <sup>3)</sup>	fever, seizure	not described	herpetic LE
61/M (Touzé, et al/1998) <sup>4)</sup>	memory impairment	hippocampi, amygdala	paraneoplastic LE (small cell lung cancer)
63/F (Aoki, et al/2004) <sup>5)</sup>	recent memory impairment	left hippocampus	paraneoplastic LE (small cell lung cancer)
57/M (Fushimi, et al/2004) <sup>6)</sup>	amnesia, complex partial seizure	right mesial temporal lobe	not diagnosed (dexamethasone effective)
57/F (Fujii, et al/2005) <sup>7)</sup>	fever, seizure, disturbance of consciousness	not described	paraneoplastic LE (small cell lung cancer)
68/M (Itou, et al/2005) <sup>8)</sup>	fever, seizure, disturbance of consciousness	limbic areas (bilateral)	drug-induced hypersensitivity syndrome (HHV-6)
46/F (Natori, et al/2006) <sup>9)</sup>	fever, seizure	right mesial temporal lobe (progressed to hypothalamus)	herpetic LE
57/M (Vincent, et al/2004) <sup>2)</sup>	amnesia, disorientation, grand mal seizure	hippocampi (bilateral)	potassium channel antibody-associated encephalopathy
57/M (Vincent, et al/2004) <sup>2)</sup>	flu-like illness, memory impairment, confusion	medial temporal lobes (bilateral)	potassium channel antibody-associated encephalopathy
79/F (Vincent, et al/2004) <sup>2)</sup>	subacute amnesic syndrome, generalized seizures	left medial temporal lobe involving the hippocampus	potassium channel antibody-associated encephalopathy
71/M (Vincent, et al/2004) <sup>2)</sup>	flu-like illness, confusion, absence, automatism	left hippocampus, right insular	potassium channel antibody-associated encephalopathy
64/M (Vincent, et al/2004) <sup>2)</sup>	progressive amnesia, confusion	hippocampi, anterior temporal lobes (bilateral)	potassium channel antibody-associated encephalopathy
79/F (Present case)	fever, seizure, disturbance of consciousness	limbic areas (bilateral)	LE due to HSV infection

age (years old)/M: male F: female, LE = limbic encephalitis, HHV-6 = human herpes virus-6, HSD = herpes simplex virus.

5日間ヒト免疫グロブリン2,500mg/日の点滴静注をおこなった。細菌性感染合併の可能性も考慮し、第12病日より13日間硫酸セフェピロム2g/日を点滴投与した。SIADHに対しては輸液による水分管理、1日150~160mEqのNa投与をおこない、第19病日には血中Na141.6mEq/l・尿中Na79.6mEq/lとともに正常値となった。また第36病日のADHは1.24pg/ml、コルチゾールは10.2μg/dlと正常化した。

その後、髄液HSV-PCR陰性であり、アシクロビル投与にもかかわらずMRIでの病変の拡大があったこと等から、非ヘルペス性辺縁系脳炎の可能性も考慮に入れ、メチルプレドニゾン1,000mg/日×3日間のステロイドパルス療法を2クール施行した。意識障害については、転科時はGCSでE1VTM2であったが、呼吸状態が安定したため第21病日に抜管し、その後は緩徐に軽快傾向となった。第102病日の退院時にはE4V1M4となり、覚醒リズムは保たれており活発な追視がみられる状態まで回復した。痙攣については転科時よりフェニトイン250mg/日を点滴投与し、強直性痙攣は消失した。その後フェノバルビタール150mg/日の内服に変更し、さらにバルプロ酸ナトリウム600mg/日内服に変更したが、痙攣の再発はなかった。四肢麻痺は多少軽快したが、上・下肢とも関節の拘縮がみられた。第102病日に他院の療養型病床に転院した。

## 考 察

本例は、亜急性に意識障害および全身痙攣が出現、進行し、初期の頭部画像検査にて帯状回・側頭葉内側に病変をみとめ、脳波でPSDをみとめたことより、当初単純ヘルペス脳炎

がうたがわれた。ウイルス学的検索では、髄液中のIgM-HSV抗体価は全経過を通して陰性であったが、入院時と比較して第35病日には髄液IgG-HSV抗体価の有意な上昇をみとめた。アシクロビル投与開始時の血清HSV抗体価を測定していないため抗体価比による判定はおこなえなかったが、経過中に著明な髄液抗体価の上昇をみたことから、臨床経過および画像所見、脳波所見を併せて、単純ヘルペスウイルス感染にともなう辺縁系脳炎と考えた。

本例では発症時より血中ナトリウム値が徐々に低下したにもかかわらず、尿中ナトリウム排泄量が保持されていたことから、SIADHと診断した。辺縁系脳炎にSIADHを合併した症例は、われわれのしらべたかぎりでは海外もふくめこれまでに12例(4例は学会抄録のみ)報告されている(Table 2)<sup>2)~9)</sup>。内訳は5例がVGKC抗体陽性の辺縁系脳炎<sup>2)</sup>、3例が肺小細胞癌による傍腫瘍性辺縁系脳炎<sup>4)5)7)</sup>、2例が単純ヘルペス脳炎<sup>3)9)</sup>、1例がHHV-6の感染が関与したDrug-induced hypersensitivity syndrome<sup>8)</sup>と診断されている。Rovitら<sup>3)</sup>は低ナトリウム血症の原因として、中枢性の原因、すなわち視床下部一下垂体後葉系に何らかの刺激が加わった可能性について述べている。しかし、この時にはまだSIADHとCSWS(中枢性塩類喪失症候群)が混同されており、厳密にはSIADHの診断はされていない。また、伊東ら<sup>8)</sup>は、SIADHの原因として薬剤性(カルバマゼピン)の可能性とリンパ球性下垂体炎であった可能性を挙げている。VGKC抗体陽性辺縁系脳炎においては、10例中8例に低ナトリウム血症がみられ、そのうち5例はSIADHによるものと診断されている<sup>2)</sup>。機序としては、VGKC抗体が視床下部一下垂体系に作用してADH分泌亢進が生じた可能性があると考えられている。傍腫瘍性辺縁系脳

炎の3例<sup>4)5)7)</sup>は、いずれも肺小細胞癌が原因悪性腫瘍であることより、異所性ホルモン産生腫瘍によってADHが分泌された可能性が考えられる。

一方、単純ヘルペスウイルス脳炎にSIADHを合併した症例では、辺縁系が障害されることにより、視床下部に対する辺縁系からの抑制が解除される結果、視床下部から下垂体への刺激が伝達され、ADH分泌が亢進する可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。また、辺縁系から視床下部および下垂体に炎症が直接波及したことによりADH分泌刺激が亢進する可能性も考えられる<sup>8)</sup>。本例では、視床下部および下垂体機能についての内分泌学的検索が十分にはなされていないが、頭部MRIにおいて視床下部に病変をみとめなかったことから、前者の機序でSIADHを合併した可能性が考えられる。さらに、高橋らは、自己免疫介在脳炎の発症機序のひとつとして、ウイルスの直接侵襲ではなく、感染にともなう自己免疫的機序の可能性を挙げている<sup>2)</sup>。本例では、PCRで単純ヘルペスウイルスDNAが検出されなかったことより、単純ヘルペス脳炎の確定診断にはいたっておらず、自己免疫的機序による傍感染性脳炎の可能性も否定はできない。

SIADHの合併による低ナトリウム血症は、意識障害や痙攣などの中枢神経症状をひきおこし、脳炎の症状と類似する点も多い。そのため、原因特定の際に辺縁系脳炎の診断を遅らせることにもなりかねない。症例報告数は近年蓄積されつつあり、各種辺縁系脳炎にSIADHが合併する可能性について、念頭に置いておく必要があると思われる。

本論文の要旨は第178回日本神経学会関東地方会(2006年9月、東京)にて発表した。

血清抗グルタミン酸レセプター抗体を測定いただいた国立静岡てんかん・神経医療センター 高橋幸利先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Rowland LP: Merritt's Neurology. 10th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, p 854
- 2) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701—712
- 3) Rovit RL, Sigler MH: Hyponatremia with herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 1964; 10: 595—663
- 4) Touzé E, Auliac JB, Carras P, et al: Encéphalite limbique et SIADH révélant un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules. *Rev Neurol (Paris)* 1998; 154: 539—541
- 5) 青木利夫, 河野正和, 五十嵐夏彦ら: 傍腫瘍症候群による辺縁系脳炎・SIADHを合併した肺小細胞癌の1例(会). *千葉医学* 2004; 80: 219
- 6) 伏見智久, 福島和広: 辺縁系脳炎に合併したSIADHの1例(会). *日腎会誌* 2004; 46: 612
- 7) 藤井徹郎, 山南文香, 青沼里奈ら: SIADHが契機となって診断された肺小細胞癌合併の非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例(会). *日腎会誌* 2005; 47: 728
- 8) 伊東貴雄, 大石知瑞子, 千葉厚郎ら: フェノバルビタールによるdrug-induced hypersensitivity syndromeに続発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 2005; 45: 495—501
- 9) 名取宏記, 今泉登史宏, 西村靖子ら: SIADHを合併した単純ヘルペス脳炎の1症例(会). *臨床神経* 2006; 46: 179
- 10) 高橋幸利: 抗グルタミン酸受容体e2抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39—44

**Abstract****Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone associated with limbic encephalitis due to herpes simplex virus infection—a case report**

Ayako Kuriki, M.D., Kenji Ishihara, M.D., Hironori Satoh, M.D.,  
Masayuki Sugie, M.D., Hirotaka Kato, M.D. and Mitsuru Kawamura, M.D.  
Department of Neurology, Showa University School of Medicine

We report a case of syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) associated with limbic encephalitis. A 79-year-old woman was admitted with a complaint of fever, disturbance of consciousness and generalized seizure. Her conscious level was E1V2M4 by Glasgow coma scale. Physical examination showed generalized seizure, neck stiffness, hyperreflexia and flaccid paralysis in her all extremities, and pathological reflexes. Blood analysis revealed hyponatremia, decrease of plasma osmolarity, spared secretion of urine sodium and increase of ADH, leading to the diagnosis of SIADH. Cerebrospinal fluid examination showed mild pleocytosis, elevated protein, and normal glucose level. Although herpes simplex virus (HSV) DNA was not detected by the polymerase chain reaction method, titers of anti-HSV IgG antibody elevated chronologically. Brain MRI revealed abnormal T2 and FLAIR high intensities in the cingulate gyrus and hippocampus bilaterally. An EEG revealed periodic synchronous discharges predominantly in the frontal areas. Based on the clinical course, laboratory data, MRI and EEG findings, we diagnosed as SIADH associated with acute limbic encephalitis caused by HSV infection. After the fluid restriction and sodium supply, plasma sodium was normalized. Administration of acyclovir and steroid was not so effective, however her condition improved gradually.

Several cases of SIADH associated with limbic encephalitis have been reported; however, the pathophysiology is to be clarified. We thought that in the presented case, SIADH was caused by disturbance of the hormonal control at the hypothalamus on the pituitary gland due to the spreading of inflammation from limbic system to these areas.

(Clin Neurol, 48: 184—190, 2008)

**Key words:** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), limbic encephalitis, herpes simplex virus, MRI

---