

## 症例報告

# 単純ヘルペス脳炎に中枢性塩類喪失症候群を合併した1例

鈴木 郁哉<sup>1)</sup>, 高橋 直<sup>1)\*</sup>, 鬼木 絢子<sup>1)</sup>, 石原 正一郎<sup>1)</sup>, 山岸 浩史<sup>2)</sup>, 富満 弘之<sup>1)</sup>

1) JA とりで総合医療センター脳神経内科

2) JA とりで総合医療センター内分泌代謝内科

**要旨:** 78歳男性, 4日前からの発熱と意識障害を主訴に受診した。口腔粘膜乾燥とツルゴール低下, 121.5 mEq/l と低 Na 血症を認めた。脳脊髄液の単純ヘルペスウイルス PCR 陽性より単純ヘルペス脳炎と診断し, アシクロビルを開始した。低張性低 Na 血症, Na 排泄過多, 脱水所見から中枢性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome, 以下 CSWS と略記) による低 Na 血症と診断し高張食塩水とフルドロコルチゾンによる治療を行った。中枢神経疾患に合併した低 Na 血症は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, 以下 SIADH と略記) によるものが多いが, 体液量が減少する CSWS と体液量が正常な SIADH では治療方針が真逆であり, 適切な鑑別が重要である。

**Key words:** 単純ヘルペス脳炎, 低ナトリウム血症, 中枢性塩類喪失症候群, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

## はじめに

髄膜炎や脳炎に合併する電解質異常として, 低 Na 血症の頻度が最も高い<sup>1)</sup>。くも膜下出血では 40~57%, 脳梗塞では 12~43%, 結核性髄膜炎では 38.7~73% に低 Na 血症が合併するとの報告がある<sup>1)</sup>。中枢神経疾患に合併する低 Na 血症の主な鑑別は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, 以下 SIADH と略記) と中枢性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome, 以下 CSWS と略記) である<sup>1)</sup>。CSWS は血清 Na の排泄過多, 体液量減少を特徴とした症候群だが, 病態も未だ不明な点が多く診断基準も定まっていない。また, CSWS と SIADH は検査所見が類似する病態を鑑別にしばしば苦慮する。多くの中枢神経疾患では SIADH の方が CSWS より頻度が高いとされている<sup>1)</sup>。単純ヘルペス脳炎においても 56.3% に低 Na 血症を合併するという報告はあるが, 低 Na 血症の原因について詳細な報告がない<sup>2)</sup>。今回我々は, 単純ヘルペス脳炎に CSWS を伴う 1 例を経験した。若干の考察を加えて, ここに提示する。

## 症 例

患者: 78 歳, 男性

主訴: 意識障害

既往歴: 76 歳時に右肺腺癌の術後であるが再発は指摘されていない。また 77 歳時に帯状疱疹を罹患した。

常用薬 (1 日量): アセトアミノフェン 1,200 mg, エチゾラム 1 mg, チザニジン塩酸塩 3 mg。

生活歴: 18~78 歳で喫煙 1 日 60 本, 飲酒は機会飲酒。

現病歴: 入院 4 日前より記憶力障害を家族に指摘された。入

院 3 日前, 会話が通じなかったため近医を受診した。入院 1 日前に 37.7°C の発熱と変動する傾眠を認めた。周囲への反応が乏しくなったため救急要請して当院へ救急搬送された。

入院時現症: 一般身体所見では体温 38.2°C, 血圧 156/69 mmHg, 脈拍数 103 回/分 (整), 口腔粘膜乾燥と四肢のツルゴール低下を認めた。神経学的所見では入院時の意識レベルは GCS 8 点 (E3V1M4) で傾眠であった。しかし, 覚醒時でも追視はあるものの発語や指示動作はできず全失語が疑われた。その他, 左共同偏視, 左向き自発眼振, 左向き向反発作を認めた。

検査所見: 全血球計算では Hb 16.2 mg/dl, Ht 46.7% であった。生化学検査では尿素窒素 11 mg/dl と正常範囲内であったが, Na 125.1 mEq/l, 尿酸値 1.9 mg/dl, Cre 0.68 mg/dl, 血漿浸透圧 255 mOsm/kg と低下していた。内分泌学検査では甲状腺機能, コルチゾールは 25.6 µg/dl と低下を認めなかった。ADH 7.7 pg/ml, NT-proBNP 265 pg/ml と上昇していた。血漿アルドステロン濃度 6.5 pg/ml, 血漿レニン活性 0.3 ng/ml であった。尿浸透圧は 566 mOsm/kgH<sub>2</sub>O と上昇し, 尿中 Na 180 mEq/l と高値であった。

自己抗体のスクリーニングでは, 抗核抗体, 抗 CCP 抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 AQP4 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗カルジオリピン抗体はいずれも陰性であった。髄液の抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体, 抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LGI-1) 抗体は陰性であった。

第 1 病日の脳脊髄液所見では細胞数 16/µl (単核球 98%, 多形核球 2%), 蛋白 100 mg/dl, 糖 59 mg/dl (同時血糖 130 mg/dl) であった。また, 脳脊髄液中のサイトカインは IL-6 264 pg/ml と上昇していた。

微生物学的検索としては, 第 1 病日の HSV, VZV, EBV に対



する血清抗体は既感染パターンであった。結核特異的 IFN- $\gamma$  は陰性であった。脳脊髄液中の HSV-1 DNA PCR は陽性であり、VZV DNA PCR は陰性であった。

胸腹部単純 CT では肺癌の再発や他の悪性腫瘍を認めなかった。下大静脈が約 6 mm と虚脱していた (Fig. 1)。頭部 MRI では FLAIR 像で右側頭葉内側と右島皮質に高信号域を認めた (Fig. 2A, B)。

入院後経過 (Fig. 3) : 急性発症の発熱・頭痛・意識障害に加えて、右側頭葉内側と右島皮質の FLAIR 高信号病変から単純ヘルペス脳炎や自己免疫性脳炎を鑑別に挙げ、第 1 病日より 16 日間のアシクロビル 1,500 mg/日と 5 日間のメチルプレドニゾ

ロン 1,000 mg/日投与を行った。第 5 病日、第 1 病日の髄液 HSV DNA PCR が陽性と判明したため単純ヘルペス脳炎の診断として、アシクロビルのみで加療を継続した。第 5 病日と第 9 病日の脳脊髄液検査で HSV PCR の陰転化を確認した。

低張性低 Na 血症、高張尿、尿中 Na 高値を認めた一方でバソプレシン分泌が抑制されず、腎機能障害や副腎皮質機能低下症を認めなかったため、SIADH が鑑別に上がった。しかし、第 4 病日以降 1 日あたりの尿量が 3,000 ml を超えた点や脱水所見を認めた点は、SIADH としては非典型的であり、CSWS と診断した。また、鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症も鑑別として検討したが、一般的に細胞外液量はほぼ不変から数%程度の減少とされるため、本例では否定的と考えた。



Fig. 1 Abdominal CT imaging.

The figure shows inferior vena cava to be thin with a diameter of 6 mm (arrow).

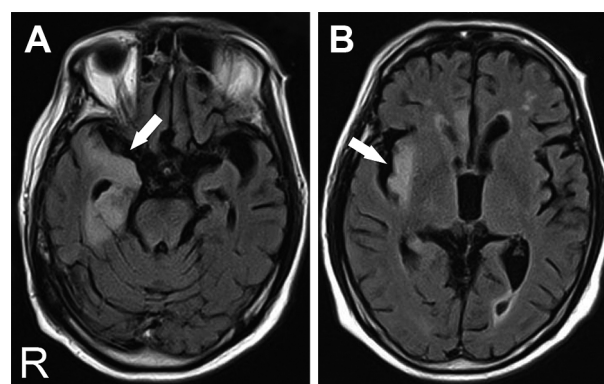


Fig. 2 Axial FLAIR images by brain MRI.

The right mesial temporal lobe (A, arrow) and the right insular cortex (B, arrow) show high-intensity signals and swelling. TR/TE: 8,500 ms/106 ms.

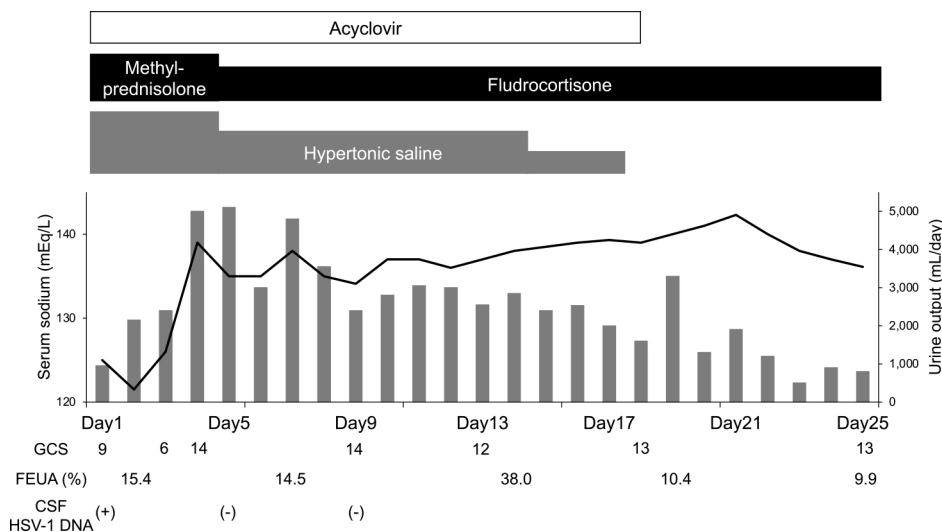


Fig. 3 Clinical course and treatment of the patient.

PCR of the CSF collected at admission was positive for herpes simplex virus 1 (HSV-1) DNA, and serum sodium concentration was low. The patient was initiated on intravenous acyclovir and intravenous methylprednisolone for encephalitis and administered hypertonic saline for hyponatremia. Repeat PCR for HSV-1 DNA in the CSF was negative on postadmission days 5 and 9. Serum sodium level immediately normalized and was stabilized by the addition of oral fludrocortisone. The GCS improved in accordance with the serum sodium concentration. The FEUA had exceeded 11% until 19 days after the onset.

高張食塩水の投与を開始したところ、第2病日に121.5 mEq//まで低下していた血清Na値が第4病日には136.9 mEq//まで速やかに改善した。意識障害についても第3病日にGCS 6まで低下したが、第4病日にはGCS 14まで改善した。その後は高張食塩水の投与とフルドロコルチゾン0.1 mg/日の内服を継続し、血清Na値は135 mEq//より低下することなく推移した。尿量も第19病日以降1日あたり3,000 ml未満で推移した。フルドロコルチゾンは第38病日より0.05 mg/日に減量し、第43病日で内服を終了とした。後方視的に見ると、尿中尿酸排泄率(FEUA=[尿中UA×血清Cre] / [血清UA×尿中Cre])は入院時15.4%であり、血清Na値を補正後も11%を超える数値が持続したが、第19病日以降は11%以下で推移した。このFEUA値の経過はCSWSとして矛盾なかった。

単純ヘルペス脳炎の治療は終わったものの記憶障害が残存し、第91病日に回復期リハビリテーション病棟に転棟した上で、第163病日に自宅退院となった。

## 考 察

中枢神経疾患に合併する低Na血症の主な鑑別としてSIADHとCSWSがある。低Na血症の原因は、結核性髄膜炎においてはCSWSの頻度が高いとの報告があるものの、その他の多くの疾患ではSIADHが多いとされる<sup>1)3)</sup>。単純ヘルペス脳炎における低Na血症の頻度は他のウイルス性脳炎に比べて高いとされるが、低Na血症の原因については未詳である<sup>4)</sup>。本例では単純ヘルペス脳炎にCSWSの合併を認めたと、同様の報告は検索し得た範囲内において百石らの報告例のみ<sup>5)</sup>と非常に稀であった。単純ヘルペス脳炎に合併する低Na血症の原因の頻度は解明されておらず、今後のさらなる検討が必要である。

CSWSでは、低張性低Na血症や、高張尿を伴う尿中Na高値、脱水を示唆する低血圧、粘膜乾燥、頻脈などの臨床所見や、ヘマトクリット、ヘモグロビン、尿素窒素の上昇などの検査所見のほか、体液の排泄過剰を認める<sup>1)</sup>。本症例では低張性低Na血症、高張尿を伴う尿中Na高値に加えて、脱水所見としての粘膜乾燥、頻脈、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン上昇、下大静脈の虚脱を認めたことから、低Naの原因をCSWSと診断した。CSWSの病態についての仮説として、腎臓の傍糸球体装置への交感神経入力減少により水やNaの再吸収が減少することや、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)や脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide, 以下BNPと略記)によるNaの過剰排泄などが挙げられているが、全体としては未解明な点が多い<sup>1)</sup>。くも膜下出血に合併したCSWS例の報告では、局所性の脳浮腫により増加した血中BNPがもたらすナトリウム利尿が機序として推測されている<sup>6)</sup>。百石らの報告ではCSWSの合併と脳浮腫との関連が推測されており<sup>5)</sup>、我々の症例においても頭部MRIにおける右側頭葉内側と右島皮質の浮腫所見と、血中NT-proBNPの上昇とを認めたことから、同様の機序でCSWSを来した可能性を考えた。

SIADHとCSWSの鑑別について、本例は身体所見や検査所見から脱水の判断が容易であったが、脱水が軽微な例では鑑別が難しくなることが想定される。血清Na値の補正前後でのFEUAが鑑別に有用であるとする報告がある<sup>7)</sup>。すなわち、SIADHと

CSWSはいずれも血清Na値補正前はFEUAが11%以上に上昇するとされるが、補正後にCSWSでは高値が持続するのに対してSIADHでは低下するとされている。本症例においては血清Na値補正の前後でFEUA>11%の状態が持続し、CSWSとして矛盾のない経過であった。

低Na血症では病態に応じた治療が行われ、細胞外液量が正常であるSIADHでは水制限を行う。一方、細胞外液量が低下するCSWSでは、脱水の補正を行う。このようにSIADHとCSWSでは治療方法が大きく異なるため、両者の鑑別は重要である。

また、本例では脱水の補正と高張食塩水に加えてフルドロコルチゾンを使用した。結核性髄膜炎に合併したCSWSに対する低Na血症の補正において、フルドロコルチゾンは高張食塩水単独に加えて早期に低Na血症の是正が可能であったとするランダム化比較試験がある<sup>8)</sup>。本例においても血清Na値の上昇後も多尿が継続すること、血清Na値も135 mEq//と低下傾向が続き、フルドロコルチゾンの併用を行った。長期的に継続するか中止するかについては明確なコンセンサスはないが、本例は最終的に漸減の上で終了とした。

本例では低Na血症の補正が奏効し、意識障害は第4病日までは血清Na値の補正に相関して改善した。単純ヘルペス脳炎では低Na血症の合併が予後不良因子とされていることから<sup>9)</sup>、低Na血症への適切な初期対応が必要であり、CSWSを含めた鑑別が重要である。

## 文 献

- 1) Cui H, He G, Yang S, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients. *Front Neurosci* 2019;13:1170.
- 2) Basaran S, Yavuz SS, Bali EA, et al. Hyponatremia is predictive of HSV-1 encephalitis among patients with viral encephalitis. *Tohoku J Exp Med* 2019;247:189-195.
- 3) Misra UK, Kalita J, Bhoi S, et al. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2016;367:152-157.
- 4) Lim AKH, Paramaswaran S, Jellie LJ, et al. A cross-sectional study of hyponatremia associated with acute central nervous system infections. *J Clin Med* 2019;8:1801.
- 5) 百石雅哉, 加藤伸郎, 国分宣明ら. 高血圧脳症とヘルペス脳炎が原因と考えられたCerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS)の2例. *日本腎臓学会誌* 2000;42:562 (会)
- 6) Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-249.
- 7) Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, et al. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: Failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. *J Clin Med* 2014;3:1373-1385.
- 8) Misra UK, Kalita J, Kumar M. Safety and efficacy of fludrocortisone in the treatment of cerebral salt wasting in patients with tuberculous meningitis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1383-1391.
- 9) Riancho J, Delgado-Arvarado M, Sedano MJ, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurol Sci* 2013;34:1879-1881.

本報告の要旨は、第 242 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

**COI** : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

**\*Corresponding author** : 高橋直

JA とりで総合医療センター脳神経内科 (〒 312-0022 茨城県取手市本郷 2-1-1)

## Herpes simplex encephalitis complicated with cerebral salt wasting syndrome: a case study

Fumiya Suzuki, M.D.<sup>1)</sup>, Sunao Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>, Ayako Oniki, M.D.<sup>1)</sup>, Shoichiro Ishihara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hirofumi Yamagishi, M.D.<sup>2)</sup> and Hiroyuki Tomimitsu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurology, JA Toride Medical Center

2) Department of Endocrinology, JA Toride Medical Center

**Abstract:** A 78-year-old man was admitted to the hospital with a 4-day history of fever and confusion. Physical examination revealed oral dryness and decreased skin turgor. Blood tests showed hyponatremia (121.5 mEq/l), and cerebrospinal fluid examination revealed positivity for herpes simplex virus 1 (HSV-1) via polymerase chain reaction. He was diagnosed with herpes simplex encephalitis and initiated acyclovir treatment. The hyponatremia was diagnosed as cerebral salt wasting syndrome (CSWS) and treated with hypertonic saline infusion and fludrocortisone. The cerebrospinal fluid HSV-1 DNA became negative, and the serum sodium levels normalized. Hyponatremia complicated with encephalitis is often caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), whereas CSWS is rare, mostly observed in tuberculous meningitis. Differentiating between the SIADH and CSWS is important as they require distinct therapeutic strategies.

**Key words:** herpes simplex encephalitis, hyponatremia, cerebral salt wasting syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:579-582

doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-001966