

# ウイルス性髄膜脳炎発症後に低 Na 血症をきたした症例

難波倫子\*<sup>1</sup> 原田 環\*<sup>2</sup> 酒井佳奈紀\*<sup>1</sup> 竹治正展  
高原 健 宇津 貴\*<sup>3</sup> 山内 淳\*<sup>1</sup>

Cerebral salt wasting syndrome in a patient with viral meningoencephalitis

Tomoko NAMBA\*<sup>1</sup>, Tamaki HARADA\*<sup>2</sup>, Kanaki SAKAI\*<sup>1</sup>, Masanobu TAKEJI,  
Ken TAKAHARA, Takashi UZU\*<sup>3</sup>, and Atsushi YAMAUCHI\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital,

\*<sup>2</sup>Division of Nephrology, Higashiosaka City General Hospital, Osaka,

\*<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Shiga Medical University, Shiga, Japan

## 要 旨

症例は53歳、男性。平成16年5月、39度以上の発熱が1週間前より持続し、精査目的に当院入院となる。入院後、発熱に意識障害を合併した。髄液所見にて単核球優位な細胞増加(525/3/mm<sup>3</sup>)を認め、糖、Cl、アデノシンデアミナーゼ(ADA)は正常で、培養の結果陰性であったことからウイルス性髄膜脳炎と考えられた。さらに、脳波の異常所見から髄膜脳炎と診断し治療を開始した。一方、入院時より低Na血症(130 mEq/l)と多尿(5,000 ml/日)による脱水傾向が存在したため、高張食塩水の補液を行ったが改善を認めなかった。低Na血症の鑑別として、血漿浸透圧の低下(272 mOsm/kg)、尿浸透圧>血漿浸透圧、AVP(arginine vasopressin)は正常値であり、鉍質コルチコイド欠乏や腎障害、利尿薬使用歴がなかったことからSIADHまたは中枢性塩類喪失症候群(CSWS)が疑われた。投与量を上回る尿中Na排泄、体重減少、起立性低血圧、turgorの低下といった有効循環血漿量の低下を示す所見からCSWSと診断。第36病日まで1日1,000 mEqのNa負荷と十分な補液で対処したところ、髄膜脳炎の改善とともに血漿Na値は回復し、第42病日に正常値となり、補液中止後も安定した。また、経過中の血漿尿酸値は低下しており、尿酸排泄分画(Fractional excretion of uric acid: FE<sub>UA</sub>)高値(19%)を示したことから、本症例がCSWSであったことが強く示唆された。第53病日独歩で退院した。ウイルス性髄膜脳炎の経過中にCSWSを発症した報告はこれまでになく、稀な症例と考えられた。

A 53-year-old male was admitted to our hospital for a high fever. He suffered a change in personality, memory loss and disorientation as well. The findings of cerebrospinal fluid showed monocytosis, but the titers of glucose, Cl and ADA were all normal. Although there was no bacterium in the CSF, the patient's electroencephalography finding was abnormal. We diagnosed his condition as viral meningoencephalitis and started treatment with antiviral agents. Blood chemistry showed serum sodium of 130 mEq/l and plasma osmolarity was reduced to 272 mOsm/kg, while urine osmolarity was high at 353 mOsm/kg. Two potential causes of hyponatremia in this patient were the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) or cerebral salt wasting syndrome (CSWS). Physical findings revealed a contracted extracellular fluid volume, strongly suggesting the presence of CSWS. The massive urine sodium loss overcoming sodium intake supported this diagnosis. After treatment with vigorous sodium and volume

replacement for over 4 weeks, hyponatremia as well as meningoencephalitis were improved without any complication.

To the best of our knowledge, this is the first report on CSWS in a patient with viral meningoencephalitis.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 669-674.

**Key words** : cerebral salt wasting syndrome, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, hyponatremia, viral meningoencephalitis

## 緒 言

中枢性塩類喪失症候群(cerebral salt wasting syndrome : CSWS)は、頭部外傷やクモ膜下出血、脳腫瘍といった頭部疾患を契機に、腎臓からの尿中 Na 排泄の異常亢進により低 Na 血症をきたす疾患群である。Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone(SIADH)に類似した病態を示し、しばしば鑑別に苦慮することがある。両者の最も重要な鑑別点は、有効循環血漿量の違いであり、SIADH では循環血漿量はほぼ正常であるのに対し、CSWS では循環血漿量の減少を示す。そのため、SIADH の治療が水制限であるのに対して、CSWS では Na 投与と補液が必須となる。誤った診断により治療を行うことで病態の増悪を招く可能性があり、両者の鑑別は非常に重要である。

今回われわれは、ウイルス性髄膜炎発症後に低 Na 血症が遷延した症例を経験し、CSWS の診断のもとに治療しえた。ウイルス性髄膜炎により CSWS を発症したという報告例はわれわれが検索しえた限りではなく、貴重な症例であるため、ここに報告する。

## 症 例

患 者：53 歳，男性

主 訴：発熱

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2004 年 5 月夕方より 39 度前後の発熱が出現した。3 日後近医を受診し、抗菌薬および解熱薬を処方されたが改善を認めず高熱が持続した。8 日後精査加療のため当科を受診。受診時高熱は認めるものの、WBC 6,200/ $\mu$ l, CRP 0.03 mg/dl と正常範囲であった。不明熱の精査のため同日入院となった。

入院時現症：身長 168 cm，体重 55 kg，血圧 110/60 mmHg，脈拍 74 回/分，体温 37.1 度，顔面紅潮，口腔粘膜乾燥，turgor の軽度低下を認めた。その他、頭頸部では甲状腺腫脹なし，リンパ節腫脹認めず，咽頭発赤なし，項部

硬直認めず，Kernig 徴候認めず。呼吸音は清，心音純。腹部は平坦・軟で，グル音やや亢進。関節症状，浮腫は認めず。

入院時検査所見：Table 1, 2 に入院時検査所見を示す。白血球数，CRP は正常。生化学所見にて軽度の低 Na 血症，低 Cl 血症と BUN の軽度上昇を認めた。抗菌薬治療に抵抗性であり，不明熱精査として自己免疫性疾患，真菌，ウイルス感染症，悪性腫瘍の検索を行ったが陽性所見はみられなかった。入院時の心臓超音波検査では，感染性心内膜炎は否定的で，下大静脈は径 7 mm と軽度縮小していた。胸部 X 線写真では，異常所見は認めなかったが，腹部 X 線写真では著明な大腸ガス貯留像を認めた。胸腹部 CT では骨盤まで含め占拠性病変は指摘されず，腸管のガス貯留像と膀胱の緊満像を認めたが，発熱の原因となる疾患は特定できなかった。入院後も 38 度を超える発熱が持続し，第 2 病日より記憶障害，計算力の低下，失見当識，人格変化といった大脳症状を疑う症状が出現し，中枢神経系の異常が疑われた。頭部 CT では占拠性病変などの異常所見は認めなかった。髄液検査を施行したところ，髄液圧は正常であったが，肉眼上軽度の混濁を認め，単核球優位な細胞増加を示した(Fig. 1)。髄液中の蛋白は増加していたが，アデノシンデアミナーゼ(ADA)は正常であり，培養検査では細菌は検出されなかった。糖，Cl はほぼ正常でウイルス性髄膜炎に矛盾しない所見であった。大脳症状も伴っていたため，脳炎の合併が疑われた。ヘルペス髄膜炎を想定し，アシクロビル(1.5 g/day)およびグロブリン製剤(2.5 g)にて治療を開始した(Fig. 2)。頭部 MRI，脳波検査を行ったが，ヘルペス脳炎に特徴的な所見は認めなかった。 $\alpha$  波の活動性の低下やびまん性の 4~5 HZ の徐波といった異常脳波を認め，脳炎の合併を考えた。治療開始後，発熱は改善，髄液中の細胞数も減少し髄膜炎は改善傾向を示した。画像所見で認めた腸管ガス貯留像や，膀胱緊満像は髄膜炎に伴う膀胱直腸障害と考え，コリン作動薬，尿道バルーン挿入により対症療法を行った。視神経乳頭浮腫も認められたが，視力は保たれており保存的に経過観察とした。大脳症状も含めて，髄膜炎の改善とともに

**Table 1. Laboratory findings 1**

CBC		Biochemistry		Serological study	
WBC	6,200/ $\mu$ l	Na	130 mEq/l	CRP	0.03 mg/dl
neu	71 %	K	4.6 mEq/l	C 3	113.6 mg/dl
lym	17 %	Cl	92 mEq/l	C 4	22.8 mg/dl
mon	9.8 %	T-bil	0.8 mg/dl	RF	(-)
eos	0.9 %	AST	15 IU/l	ANA	(-)
bas	0.8 %	ALT	20 IU/l	IgG	894 mg/dl
RBC	4.16 $\times$ 10 <sup>6</sup> / $\mu$ l	ALP	134 IU/l	IgM	60 mg/dl
Hb	13.0 g/dl	$\gamma$ GTP	43 IU/l	IgA	246 mg/dl
Ht	38.6 %	BUN	21 mg/dl	P-ANCA	< 10 EU
PLT	27.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cr	1.0 mg/dl	C-ANCA	< 10 EU
		UA	2.9 mg/dl	plasma osmolarity	272 mOsm/kg
		TP	6.5 g/dl		
Urinalysis		Alb	4.2 g/dl	HBsAg	(-)
glu	(-)	Ca	9.3 mg/dl	HCV-Ab	(-)
prot	( $\pm$ )			Candida Ag	(-)
OB	(-)	Tumor marker		$\beta$ -D glucan	< 5.0 pg/ml
urine osmolarity	272 mOsm/kg	AFP	3 ng/ml	HSV Ag	< 4
(sediment)		CEA	3.6 ng/ml	Mumpus virus Ab	< 4
RBC	< 1/HF	CA 19-9	6 U/ml	EB virus IgM	< 10
WBC	1~2/HF				
cast	(-)				

**Table 2. Laboratory findings 2**

AVP	2.0 pg/ml	ANP	11 pg/ml
ACTH	68.9 pg/ml	BNP	10.1 pg/ml
(Adrenocorticotrophic hormone)			
Cortisol	26.4 $\mu$ g/dl	TSH	0.41 $\mu$ U/ml
Aldosterone	59 pg/ml	FT 3	1.9 pg/ml
PRA	0.1 ng/ml/hr	FT 4	1.27 ng/dl
(Plasma renin activity)			
Angiotensin II	6 pg/ml		

Opening pressure	19 cmH <sub>2</sub> O
White blood cell	525/3 /mm <sup>3</sup>
monocyte	518
protein	105 mg/dl
glucose	45 mg/dl
Cl	114 mEq/l
ADA	5.0 IU/l

EEG findings  
 reduced activity of  $\alpha$  wave  
 diffuse slow wave(4~5HZ)



**Fig. 1. Cerebrospinal fluid and electroencephalography**

これらの症状は消退した。

さらに本症例では、入院時より低 Na 血症 (130 mEq/l) が認められ増悪傾向を示したため、補液による補正を必要とした (Fig. 2)。血漿浸透圧は減少、尿中浸透圧は上昇を示していた。低 Na 血症の原因となるような心不全、肝不全といった基礎疾患を持たず、利尿薬、下剤の乱用も認めなかった。副腎皮質、髄質ホルモンの値より副腎不全は否定的であった。ADH は血漿浸透圧の低下にも関わらず正常値を示していた。これらの結果より、低 Na 血症の原因として SIADH と中枢性塩類喪失症候群 (CSWS) が鑑別にあげられた。入院時の身体所見 (口腔粘膜の乾燥、皮膚 turgor の低下)、および胸部 X 線写真上、心胸郭比は 40 % と体液量過剰所見は認めず、心臓超音波でも下大静脈は縮小傾向を示したことから、体液量は減少していると考えられ、CSWS と診断した。治療には、低 Na 血症、脱水に対して経静脈的に Na の投与と補液を行った。経過中 1 日 30 g を超える NaCl を投与するも血清 Na 値は 125~130 mEq/l と低値で、さらに投与量を上回る尿中 Na 排泄を認めた (Fig. 2)。前日の尿中 Na 排泄量

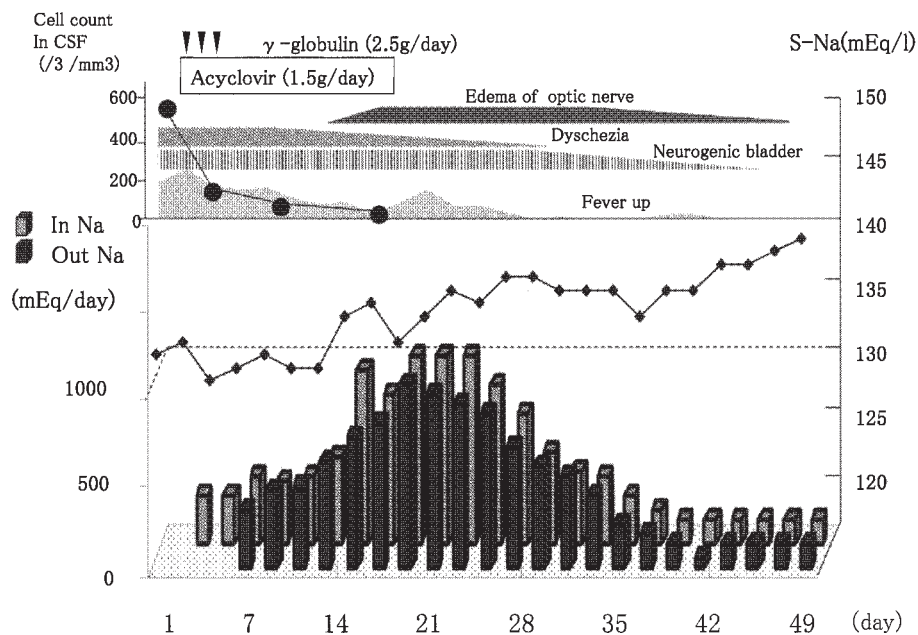


Fig. 2. Clinical course

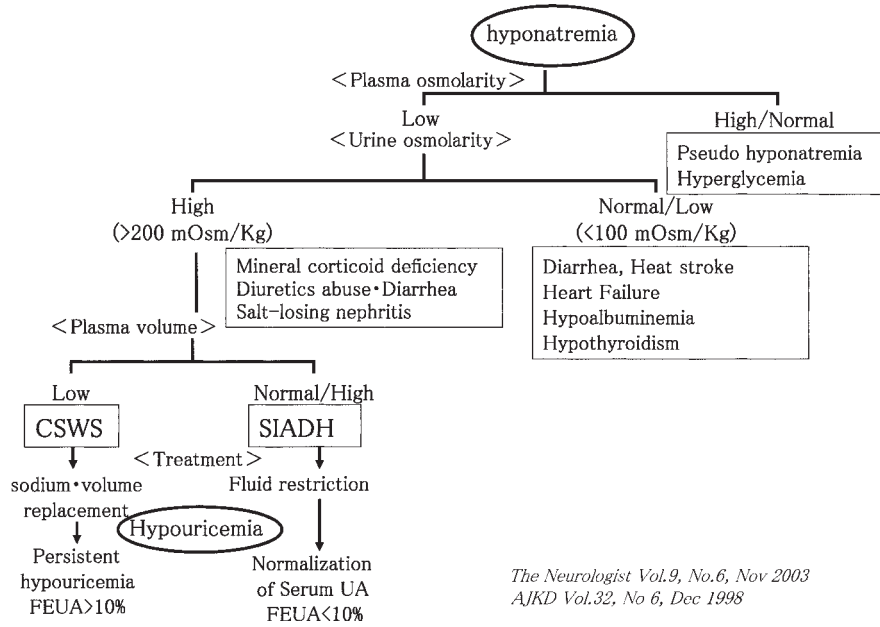
に見合う量を投与する方針であったが、病初期約2週間は徐々に排泄量が増加したため、ピーク時には1日約60gのNaCl投与を行った。その後も約1カ月間30g/日以上NaCl負荷を必要とした。髄膜炎の改善とともに尿中Na排泄は減少し、それに伴い血清Na濃度も安定していった。第42病日には血清Naも正常値に改善したため、経静脈的なNa負荷を中止とした。この間、尿量も3,000~6,000mlと大量であり、Na負荷と同時に脱水予防のため尿量に見合うだけの補液が必要であった。補液の組成は主として乳酸リンゲル液に高張NaClを追加した高張輸液(NaCl約1.35%)を用いた。第42病日以降、血清Na値は安定し、再び低下を認めることもなく退院となった。髄膜炎については、神経因性膀胱症状および排便障害がやや遷延したものの後遺症の残存なく軽快した。

## 考 察

低Na血症は血清Na値が135mEq/l以下と定義される。低Na血症の鑑別には、血漿浸透圧、尿中浸透圧を測定し、偽性低Na血症の除外や、腎外性の塩類喪失、心不全、肝不全、甲状腺機能低下といった病態の除外を行う(Fig. 3)。本症例では、血漿浸透圧の低下と尿浸透圧の上昇を認めていた。ここで、Na利尿をきたす要因として副腎皮質、髄質ホルモンの欠乏や利尿薬、下剤の使用、Na喪失性腎障害が考えられるが、コルチゾール、アルドステ

ロンの値は正常であり、薬剤の使用歴はなく、検尿にて腎障害を示唆する所見は認めず、これらの原因は否定的であった。ここで、鑑別にあげられる病態としてSIADHとCSWSがある。両者とも、中枢神経系の疾患や手術後に発症する低Na血症の原因として高頻度に認められ、臨床的にも類似した経過を示し、血漿浸透圧、尿中浸透圧、ADHの反応などの検査上の値も類似しているため、しばしば鑑別が困難な場合がある。両者の最も大きな鑑別点として、循環血漿量がSIADHでは正常もしくは軽度増加しているのに対して、CSWSでは減少している。この循環血漿量の違いが両者の最大の鑑別点である<sup>1-3)</sup>。SIADHでは水制限が基本的な治療法となるのに対して、CSWSではNa負荷と輸液療法が基本となり、全く逆の治療を行うことになる。そのため、両者の鑑別は臨床上きわめて重要である。

CSWSは中枢神経系疾患に伴って発症し、腎性に塩類喪失をきたす病態と定義され、低Na血症と循環血漿量の低下を認める<sup>1)</sup>。CSWSを示唆する所見として、1) 中枢神経系疾患を呈する患者で低Na血症に先行、もしくは随伴して負のNaバランスを示す、2) これらの患者の循環血漿量は減少しており、この点でSIADHと合致しない、3) 低Na血症に対して、水制限よりNa負加と補液による治療に良好に反応すること、があげられる。CSWSをきたす中枢神経疾患として、脳動脈瘤破裂後のくも膜下出血、頭部外傷後、ギラン・バレー症候群、脳腫瘍、髄膜炎、



The Neurologist Vol.9, No.6, Nov 2003  
 AJKD Vol.32, No 6, Dec 1998

Fig. 3. Approach to hyponatremia

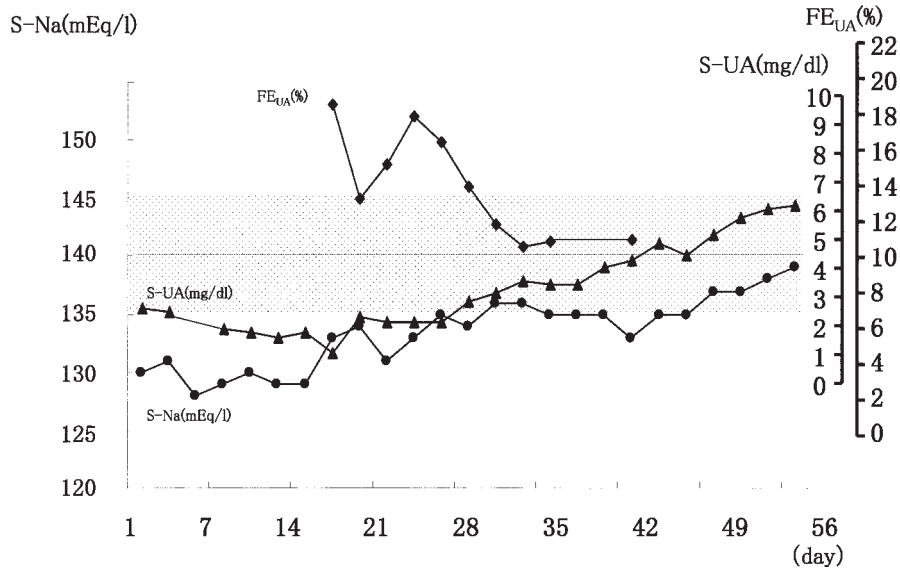


Fig. 4. Correlation of serum sodium and FE<sub>UA</sub>

その他、水頭症や脊椎疾患などがあげられる。本症例のように髄膜炎を契機に発症した CSWS については、小児例が大部分を占めており、成人例の報告は過去にほとんど見られない。また、髄膜炎の原因としては結核性髄膜炎に伴う報告例が多く、細菌性髄膜炎によるものも見られるが、ウイルス性髄膜炎に伴う報告は文献検索上見られなかった。

中枢神経疾患が CSWS をきたす機序について詳細はなお不明であるが、現在仮説として支持されているのが、交感神経系の異常と Na 利尿ペプチドといったホルモンの異

常である<sup>1-3)</sup>。前者については、中枢神経疾患から交感神経系の活動の低下をきたすことが原因とされている。交感神経の活動は近位尿細管での Na 再吸収に大きく関与しているが、交感神経の活動が低下することで Na 再吸収が低下する。近位尿細管は糸球体で濾過された Na の大部分を再吸収するため、この部分での再吸収がわずかに低下するだけでも、正常な状態に比べて大量の Na が遠位尿細管に到達することとなり、結果として大量の Na 利尿が生じることとなる<sup>2)</sup>。交感神経系と近位尿細管での再吸収については、徐神経を行ったラットで 40% の近位尿細管再吸収

の低下を示し、交感神経の刺激により糸球体濾過量に変化なく、近位尿細管での Na 再吸収が 30% 増加したというデータが記されている。また、ウサギの尿細管細胞を用いてカテコラミンが Na 再吸収を促進するといった報告もあり、動物実験のレベルで交感神経が近位尿細管での Na 再吸収に作用することが証明されている<sup>4)</sup>。また、交感神経系はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAA系)のコントロールに重要な役割を果たしており、交感神経系の抑制により血中のレニン、アルドステロンの濃度は低下する。これは、循環血漿量が減少しているにも関わらず RAA 系が抑制されるという矛盾した検査データに合致している<sup>5)</sup>。RAA 系の抑制により、K の排泄を伴わない Na 利尿が生じているのも CSWS の特徴である。

また、CSWS の原因として Na 利尿ペプチドの関与が推測されている。しかし、Na 利尿ペプチドは体液量の影響を受けるため、循環血漿量の低下を示す CSWS では反応性に ANP (atrial natriuretic peptide)、BNP (brain natriuretic peptide) が変動している可能性があり、病因への関与に否定的な意見もみられる。クモ膜下出血のモデルマウスを用いた実験では、コントロールと有意な差を認めなかったという報告もあり<sup>6)</sup>、詳細な CSWS の病態の解明は今後の課題である。

本症例では、口腔粘膜の乾燥、皮膚 turgor の低下などの身体所見、心臓超音波での下大静脈の虚脱より、循環血漿量は低下していると判断され、低 Na 血症の原因は CSWS によるものと診断された。さらに、本症例が CSWS であることを支持する所見として、低 Na 血症の改善後も遷延する低尿酸血症があげられる。SIADH、CSWS とともに尿中尿酸排泄の亢進に伴う低尿酸血症を認めるが、SIADH は低 Na 血症の改善により血中尿酸値が正常化するのに対して、CSWS では尿酸排泄亢進の持続が鑑別のポイントとなる<sup>6)</sup>。本症例でも血清 Na が正常化した後も、尿酸排泄分画( $FE_{UA}$ )が 10% 以上と高値を示していた<sup>7)</sup> (Fig. 4)。循環血漿量の低下をきたす CSWS では、脱水に伴う尿酸値の上昇が予想されるが、逆に尿酸値が低値を示すのが特徴である。尿中尿酸値の排泄亢進をきたす機序と

して、近位尿細管での尿酸の再吸収の抑制が関与していると考えられているが、尿酸再吸収を阻害する因子など詳細については明らかになっていない。前述したように、SIADH と CSWS の鑑別において最も重要な点が有効循環血漿量であるが、臨床的に有効循環血漿量を非侵襲的な方法で正確に評価することは実際困難なことが多い。低尿酸血症の遷延は両者を鑑別する簡便な方法として有用であると考えられる。

## 結 語

ウイルス性髄膜脳炎後に発症した低 Na 血症から CSWS の診断に至り、大量の Na の投与と補液により合併症、後遺症を残すことなく治療しえた 1 症例を経験した。これまでウイルス性髄膜脳炎から CSWS を発症した報告はなく、稀な症例であると考えられた。

## 文 献

- Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17: 125-138.
- Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist* 2003; 9: 290-300.
- Palmer BF. Hyponatremia in a neurological patient syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 262-268.
- Weinstei AM. Sodium and chloride transport: Proximal nephron. In: Seidin DW, Giebisch G (eds) *The kidney. Physiology and pathophysiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1287-1332.
- Kojima J, Katayama Y, Moro N, Yoneko M, Mori T. Cerebral salt wasting in subarachnoid hemorrhage rats: Model, mechanism, and tool. *Life Sci* 2005; 76: 2361-2370.
- Maesaki JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: A critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917-933.
- Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systemic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166: 1056-1062.