

症例報告

A群レンサ球菌性髄膜炎に併発した脳炎症状に ステロイドパルス療法が奏功した成人例

下園 孝治^{1)*} 林 良子¹⁾ 西中 徳治²⁾ 小林さや香¹⁾

要旨：80歳の自立した生活をしている女性が昏睡状態で搬入された。発熱および項部硬直を認め、髄液検査で多形核球優位の細胞数増多がみられ髄膜炎あるいは脳炎として治療開始した。2日後に血液培養で *Streptococcus pyogenes* が陽性を示した。14日間の Ampicillin 投与で昏睡からは改善するも、傾眠と自発性低下が遷延した。頭部 MRI の拡散強調画像、FLAIR 画像で右大脳半球の頭頂部中心に皮質下白質に高信号がみられた。ステロイドパルス療法で意識も画像所見も改善した。A群レンサ球菌性髄膜炎に併発したステロイド反応性脳炎と考えた。

(臨床神経 2017;57:499-503)

Key words：A群レンサ球菌性髄膜炎, ステロイドパルス療法, ステロイド反応性髄膜脳炎

はじめに

A群レンサ球菌 (group A streptococcus; GAS) を原因とする髄膜炎は非常に稀で、細菌性髄膜炎に占める割合は1~2%程度とされ本邦からの報告も少ない¹⁾²⁾。他方で侵襲性β溶血性レンサ球菌感染症はわが国で高齢者での増加が指摘されている³⁾。比較的多数例を検討したオランダのグループによると、GAS髄膜炎の予後は成人での死亡率は27%と高い¹⁾。我々は日常生活動作が自立できていた高齢者に発症したGAS敗血症および髄膜炎において、早期の抗菌薬治療で髄液所見は改善したが意識障害が遷延した例を経験した。GAS髄膜炎に併発した脳炎と考え副腎皮質ステロイド薬治療で軽快したがこれまで類似の症例がなく貴重と考えられた。

症 例

患者：発症時80歳 女性

主訴：意識障害、発熱

既往歴：腰部脊柱管狭窄症、神経因性膀胱、高血圧の指摘はされていたが内服なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：日常生活動作 (activities of daily living; ADL) は自立できており独居生活。入院の5日前までは変わらないことを家族に確認されている。2012年3月某日自宅で呼び掛けに

反応しない状態を発見され搬入された。

来院時一般身体所見：身長145cm、体重35.8kg、血圧170/100mmHg、体温40.2°C、脈拍120/分、呼吸30/分、胸部、腹部、表在リンパ節は触知せず。神経学的所見：意識レベルは昏睡状態でJapan Coma Scale (JCS)-300尿失禁あり、項部硬直をみとめた。瞳孔は正円同大で対光反射は迅速、眼振なし。正確な四肢の筋力評価はできなかったが四肢の体動は著明で麻痺はないと判断した。深部腱反射は正常で、病的反射はみられなかった。検査：直ちに施行した頭部CTでは右の頭頂部の皮髄境界が不鮮明である他には出血などの所見は認めなかった。末梢血では白血球 $1.87 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、赤血球 $363/\mu\text{l}$ 、血小板 $14.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、CRP 27.91 mg/dl、その他は肝機能、腎機能、電解質には異常を認めず。腰椎穿刺の初圧は80 mmH₂O、髄液外観は無色だが軽度の混濁あり。細胞数 $2,271/\text{mm}^3$ (多形核球1,760単核球512)、タンパク159 mg/dlと上昇していた。髄液糖は62 mg/dl (同時血糖116 mg/dl)であった。FDPが20.4 μg/mlと上昇しており、血小板値も第2病日には $5.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ に低下し凝固系異常が示唆されたが出血傾向はなかった。鼻咽頭ぬぐい液でのインフルエンザ迅速検査は陰性。その後判明した血清中の抗ガングリオシド抗体 (GM1, GQ1b) は陰性、抗TPO抗体、抗サイログロブリン抗体、MPO-ANCA, PR3-ANCAはそれぞれ正常範囲であった。髄液中のオリゴクローナルバンド、ヘルペスPCRも陰性であった。尿中の肺炎球菌抗原、レジオネラ抗原も陰性であった。

入院後経過：当初は細菌性髄膜炎が第一に考えられたがへ

*Corresponding author: 健和会大手町病院内科 [〒803-8543 北九州市小倉北区大手町15-1]

¹⁾ 健和会大手町病院内科

²⁾ 健和会大手町病院救急科

(Received February 23, 2017; Accepted May 29, 2017; Published online in J-STAGE on August 11, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001022

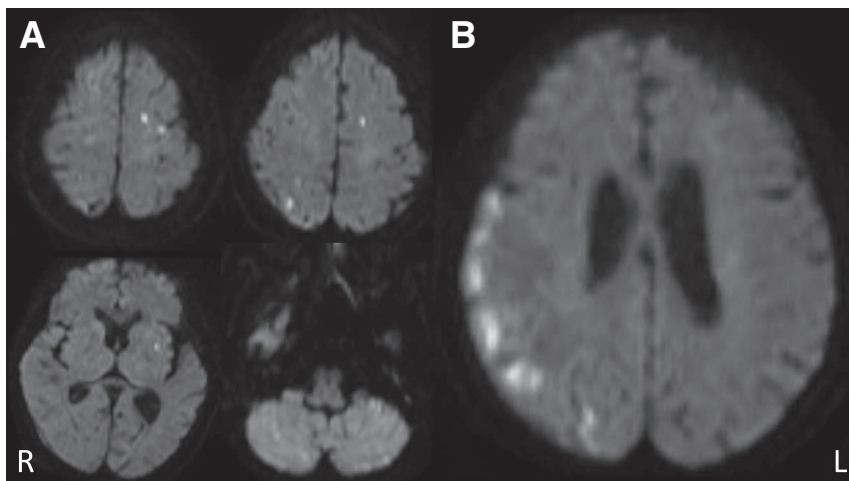


Fig. 1 Diffusion-weighted axial MRI (1.5 T; TR/TE 5,000/84).

The image in panel A obtained on the 11th day showed small high signal intensities in bilateral cerebral white matter and cerebellum. The image in panel B, obtained on 29th day, showed subcortical high-intensity signals in the right parietal lobes.

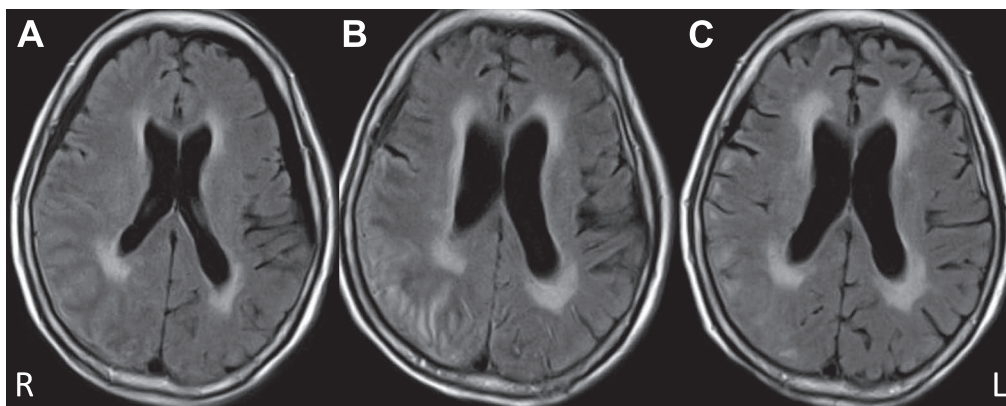


Fig. 2 FLAIR images of the brain (1.5 T; TR/TE 9,000/108).

The image in panel (A), taken on the 11th day, showed increased signal intensity in the subarachnoid space in the right parietal lobe. Panel (B), taken on the 29th day, hyperintense signals spreading into subcortical area in the parietal lobes were observed. After steroid therapy the abnormal lesion had ameliorated (panel C, 43th day).

ルベス脳炎の可能性も否定できず acyclovir (1,600 mg/day), ceftriaxone (4 g/day), vancomycin (600 mg/day) で治療開始した。抗菌薬直前の副腎皮質ステロイド薬は投与しなかった。初日に提出した血液培養で *Streptococcus pyogenes* が検出されたため抗菌薬を第3病日から ampicillin (2 g × 6/day) 単独に変更した。血清中の抗ストレプトリジン抗体 (anti-streptolysin-O; ASO 正常値 < 159 IU/ml) の上昇がその後みられた。第11病日に施行した初回の頭部 MRI (Fig. 1A) では拡散強調像において白質中心に左右に散在性に高信号病変がみられた。これは敗血症にともなう凝固異常からの微小な塞栓と考えられた。ところが第29病日には右の側頭葉から頭頂葉にかけて連続する高信号へと変化していた (Fig. 1B)。また同時に FLAIR 像では、初回 (Fig. 2A) で既に脳溝の高信号域を認めていたが、これがさらに皮質下白質へと広がっており脳実質への炎

症の波及が示唆された (Fig. 2B)。この所見はステロイドパルス療法後には改善していた (Fig. 2C)。症状と血液および髄液の検査結果の経過を Fig. 3 に示した。来院時には呼名や刺激に反応がなく不穏状態で体動が激しいため midazolam による鎮静を行い第5病日までは drug coma の状態であった。発熱は改善し、髄液細胞数も順調に低下したため抗生剤治療も2週間で終了した。意識レベルは昏睡状態からは脱却したが、その後は改善傾向に乏しく、第15病日になっても JCS-II-30 で、呼名でようやく開眼するが反応は乏しく意味のある発語はなく呻き声のみであった。筋トーンは上下肢とも軽度の亢進で下肢では Gegenhalten 様であった。眼球の自発的動きには制限はなかった。抗菌薬を中止のままでも髄膜炎症状の再燃はなかったが、第20病日頃になった時点でも、意味のない発語、常に体を動かす、落ち着きがなく、口頭指示に従うこ

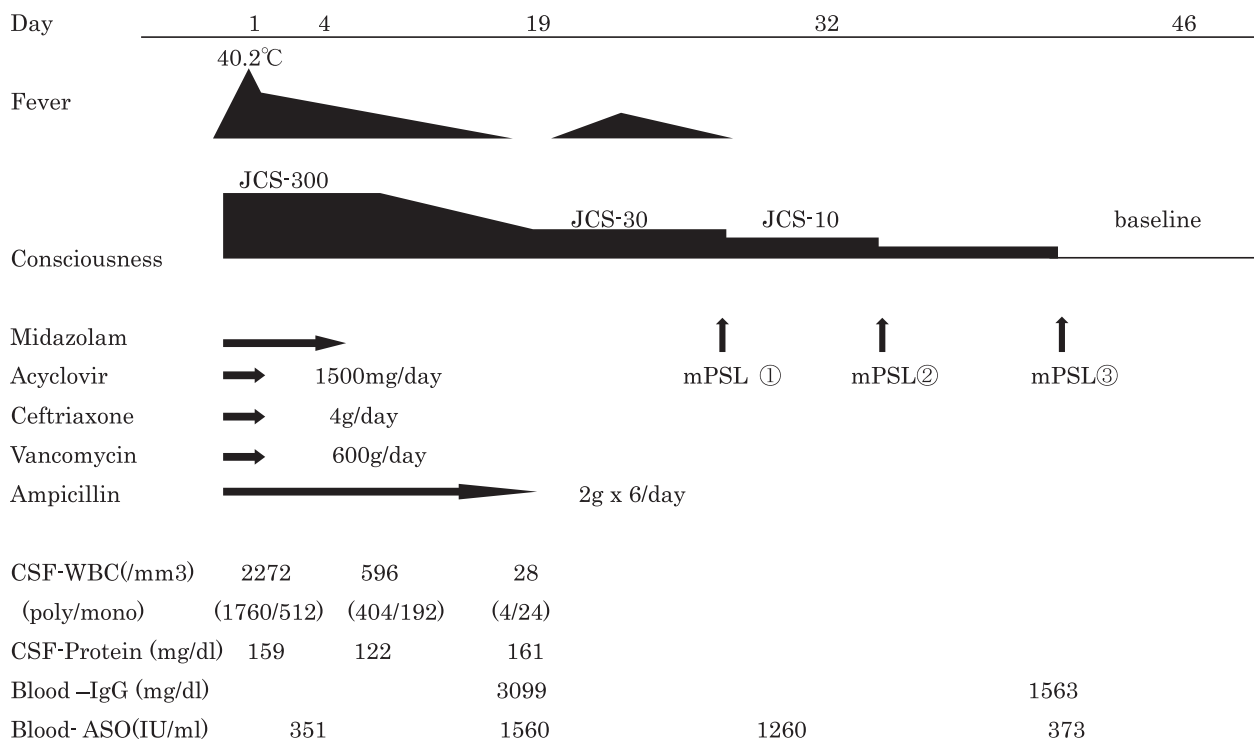


Fig. 3 Clinical course.

Antibiotic therapy was moderately effective for treating fever. Pleocytosis in the CSF and titer of anti-streptolysin-O (ASO) antibody decreased during the therapeutic course. After the treatment of antibiotics, her consciousness disturbance persisted. High-dose methylprednisolone was effective and her consciousness disturbance disappeared completely. CSF-WBC: cerebrospinal fluid white blood cell counts, mPSL: methylprednisolone, JCS: Japan Coma Scale, ASO: Anti-streptolysin-O antibody.

とはできない状態が続いた。非けいれん性てんかん重積の可能性も考えられたが脳波検査では全般性の徐波のみで否定された。遷延した意識障害は髄膜炎に併発した脳炎による可能性を考え第28病日からステロイドパルス療法(methylprednisolone 1,000 mg/day) 3日間を1クールとして計3回施行した。第1回目終了後で開眼、領き、従命可能となり、第2回目の終了後には名前、年齢を正答できるようになった。発語も増えて「雨が降っているね」と周りの状況が認識できるようになった。計3クール施行後には日時の見当識もあり家族によってほぼいつものレベルと評価された。その後は食事摂取可能な状態でリハビリ施設に転院した。およそ3年後に受診された際にもほぼ自立生活をされていた。

考 察

A群レンサ球菌の大部分は *Streptococcus pyogenes* で、咽頭を始めとする各部位に付着する通過菌で時に侵襲性感染 *invasive infection* を引き起こす。成人における髄膜炎に占める割合は1~2%で、肺炎球菌を始めとする他のレンサ球菌よりもはるかに少ない³⁾。本例では来院時の血液培養の結果から *invasive GAS septimia* であり、髄液では塗抹検査、培養とも陰性であったが、多形核球優位の細胞上昇と蛋白増加、血清中のASOの経時的な上昇と治療への反応性などGASを原因と

する髄膜炎として矛盾しなかった。鑑別としてヘルペス脳炎、膠原病、橋本脳症、なども挙げられたが各種の検査結果から否定された。

細菌性髄膜炎では初診時からの意識障害は予後不良因子に挙げられている¹⁾。本例は後遺症なしに回復したが、昏睡からの回復過程が遷延した点と画像所見が特徴的であった。初回第11病日に施行した頭部MRI(Fig. 3A)では拡散強調像(DWI)において白質中心に左右に散在性に高信号病変がみられた。これは敗血症にともなう凝固異常からの微小な塞栓と考えられた。ところが第29病日にはDWI像で右の側頭葉から頭頂葉にかけて連続する高信号を呈した。FLAIR像では、初回で既に脳溝の高信号域を認めていたが(Fig. 2A)、これがさらに皮質下白質へと広がっており(Fig. 2B)脳実質への炎症の波及が示唆された。ASO値の推移は急性のGAS感染を支持するが、細菌が直接浸潤した可能性については髄液塗抹、培養の結果からみて否定的である。一方では末梢で産生された抗体や炎症性サイトカイン類がCNSへ移行するのか、活性化した免疫細胞がCNSへ侵入するのか等は定まっていない。本例の髄液中のIgG値は58.3 mg/ml(正常値0.5~4.0 mg/dl)と上昇したがIgGindexは0.32と正常範囲にとどまっていた髄腔内で免疫系が作動した証拠は得られなかった。脳血液関門破壊の指標である血液/髄液のIgGおよびアルブミン値の比を用いるReiberらの評価法ではblood brain barrier dysfunctionの

Blood IgG=3099mg/dl albumin=1.7g/dl
CSF IgG=58.3 mg/dl albumin=0.1g/dl

IgGindex = 0.31

Qalb = 0.058

QIgG = 0.019

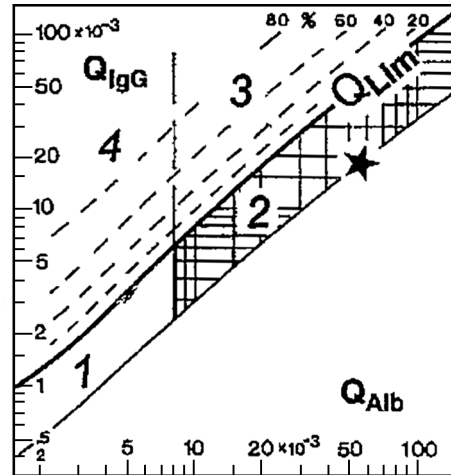


Fig. 4 Reibergram.

Results of cerebrospinal fluid analysis (on the day 19) and a double-logarithmic graph designed according to the method proposed by Reiber et al. (see Ref. 4). Cerebrospinal fluid to serum mass concentration quotients for albumin (Qalb) and IgG (QIgG) of the patient are plotted (asterisk). According to Reiber, zone 2 indicates pure blood-brain dysfunction.

範疇と考えられた (Fig. 4)⁴⁾. この点は Akaishi らの解析にもある septic meningitis の範疇に合致した⁵⁾.

GAS は抗原性も多様で、多くの外毒素を産生し、溶連菌感染後に免疫応答を介した中枢神経系合併症 postinfectious syndrome の病態を呈することは小児科領域で多くみられ⁶⁾、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) がその代表的な病態である。Streptococcus pyogenes の外毒素によって MBP-reactive T-cell が産生され脱髄が惹起されることは実験的にも報告されている⁷⁾。GAS 以外にも他のレンサ球菌すなわち Streptococcus pneumoniae による細菌性髄膜炎において治療後や回復過程に新たな脳炎症状が併発あるいは続発する成人例がいくつか本邦から報告されている⁸⁾⁻¹¹⁾。いずれの例でもステロイドパルス療法により症状改善があり、それらの著者らも ADEM あるいは ADEM 類似の病態と考えている。本例の単相性の経過や、オリゴクローナルバンドが陰性、ステロイドパルス療法が奏功した点は ADEM でも矛盾はしない。だが MRI 画像でみられた皮質下白質の高信号域が脱髄である確実な証拠は得られておらず、病変部位も典型例にみられるような基底核や左右両半球に散在性に分布するものではなかった。ADEM に特異的のマーカ―はみいだされおらず診断基準も明確ではないため¹²⁾、本例の診断は GAS 髄膜炎に併発したステロイド反応性の脳炎とした。

今回は、抗菌薬投与前には副腎皮質ステロイド薬は投与しなかった。これまでに細菌性髄膜炎においては肺炎球菌性の場合のみ抗菌薬投与前のデキサメサゾンが推奨されてきた。近年の考え方では細菌性髄膜炎での脳障害には直接的傷害のみならず、抗菌薬投与による菌の融解を契機として起こるサイトカイン・ストーム等の宿主の免疫応答や、多発性微小梗塞による脳循環障害や脳浮腫の関与も指摘されている。今回の例はそれらの複合的な結果としてステロイド反応性の病態が併発したと推定された。抗菌薬のみでは髄膜炎から脳

炎への進展を抑制できない可能性もあり、早期のサイトカイン・カスケードの抑制を視野に入れる必要がある。起原因菌が肺炎球菌性か否かの早期の診断は困難であるが、近年改訂された我が国のガイドラインでは、肺炎球菌以外でも一定の根拠ありとするグレード C の推奨ではあるが抗菌薬投与直前に副腎皮質ステロイド薬の併用を行うよう勧められており¹³⁾、本例においても実施すべきであった。GAS 髄膜炎は報告例が少ないが、今後さらに菌体表面蛋白である M 蛋白の遺伝子型やサイトカインの詳細な評価など細菌学的、免疫学的な知見の集積が望まれる。

本例の概要は第 315 回日本内科学会九州地方会 (熊本) において発表した。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Van de Beek, de Gans J, Spanjaad L, et al. Group A streptococcus meningitis in adults: report of 41 cases and a review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 34: e32-e36.
- 2) Hagiya H, Otsuka F. Group A streptococcus meningitis in a patient with palmoplantar pustulosis. Intern Med 2013;52:2675-2678.
- 3) 厚生労働省. 速報 (平成 24 年度・疫学解析) A 群溶血性連鎖球菌 (GAS) [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2013 Jan 28. [cited 2017 Feb 17]. Available from: <http://strep.umin.jp/breakingnews/GAS.html>.
- 4) Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci 2001;184: 101-122.
- 5) Akaishi T, Narikawa K, Suzuki Y, et al. Importance of albumin, quotient of immunoglobulin G and Reibergram in inflammatory neurological disorders with disease-specific patterns of blood-brain barrier permeability. Neurol Clin Neurosci 2015;3:94-100.

- 6) Dale RC, Church AJ, Cardoso F, et al. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 2001;50:588-595.
- 7) Jorens PG, VanderBorghet A, Ceulemans B, et al. Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 2000;54:1433-1441.
- 8) 呉城珠里, 葛本佳正, 青松宏美ら. 急性散在性脳脊髄炎様病態を続発した肺炎球菌性髄膜炎の1例. *臨床神経* 2008;48:255-258.
- 9) 上田真努香, 金森亜矢, 三原貴照ら. 肺炎球菌性髄膜炎治療後に急性散在性脳脊髄炎様症状を呈した1例. *臨床神経* 2009;49:96-99.
- 10) 近藤円香, 日野秀嗣, 秋山茂雄ら. 肺炎球菌髄膜炎の治療後にステロイド反応性の脳軟膜炎を呈した79歳女性例(会). *臨床神経* 2013;53:494.
- 11) 大西八郎, 澤山泰典, 有山 巖ら. 成人において敗血症を伴った細菌性髄膜炎治療中に急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の合併が疑われた1症例. *感染症学雑誌* 2007;81:577-581.
- 12) 滑川道人, 中野今治. 急性散在性脳脊髄炎概論—分類, 診断基準とその問題点—. *神経内科* 2009;71:1-6.
- 13) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会(日本神経学会, 他監修). *細菌性髄膜炎診療ガイドライン* 2014. 東京: 南江堂; 2014.

Abstract

An adult case of group A streptococcus meningitis associated with steroid-responsive meningoencephalitis

Koji Shimozono, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshiko Hayashi, M.D.¹⁾, Tokuji Nishinaka, M.D.²⁾ and Sayaka Kobayashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Otemachi Hospital

²⁾Department of Emergency Medicine, Otemachi Hospital

A previously healthy 80-year-old woman presented to our service in a comatose state. On examination the patient had fever and neck stiffness. Laboratory investigation showed polymorphonuclear pleocytosis in cerebro-spinal fluid (CSF). These findings prompted us to a diagnosis of bacterial or viral meningitis and combination therapy consisting of ceftriaxone, vancomycin and acyclovir was started immediately. Two days later, culture of blood yielded *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcus; GAS). The antibiotic therapy was converted to intravenous ampicillin for 14 days. Fever resolved quickly, however, somnolence persisted. Fluid attenuated inversion recovery image of the brain, taken on the day 29, showed focal hyperintense lesions on the right subcortical area in the temporal and parietal lobes. Three times repeated intravenous steroid pulse therapy (methylprednisolone 1,000 mg/day, 3 days) resulted in complete improvement of her consciousness disturbance. We considered the present case to be a steroid-responsive meningoencephalitis caused by GAS infection.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:499-503)

Key words: group A streptococcal meningitis, steroid pulse therapy, steroid-responsive meningoencephalitis