

症例報告

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

呉城 珠里 葛本 佳正 青松 宏美 楠 進

要旨：症例は57歳の女性である。上気道炎症状が出現後、髄膜刺激症状をともなった頭痛、異常行動が出現。臨床検査より肺炎球菌性髄膜炎と診断した。頭部MRIでは散在性の脳白質病変をみとめた。抗生剤治療により炎症所見、髄膜刺激所見は改善するも、MRIでみられた、散在性の白質病変は更に増悪、これらはステロイド投与により改善した。本症例では、肺炎球菌性髄膜炎を契機に急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis：以下、ADEM と略) 類似病態を併発したと考えた。肺炎球菌性髄膜炎後のADEMの報告はきわめてまれであるが、細菌性髄膜炎にとまなう病態の一つとして考慮が必要と考えられた。

(臨床神経, 48 : 255—258, 2008)

Key words : ADEM, 細菌性髄膜炎, 肺炎球菌, 白質病変, ステロイドパルス療法

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : 以下, ADEM と略) は急性に発症し, 单相性の経過をとる中枢神経の脱髄疾患である。多くは幼児期や青年期に罹患するが, 成人や高齢者での発症も多く報告されている。予防接種や, 主に上気道炎を引き起こすような非特異的なウイルス, 細菌の先行感染をきっかけに発症するとされているが, 肺炎球菌による ADEM の報告はわれわれの検索したかぎり本邦での1例のみ¹⁾である。今回われわれは, 肺炎球菌性髄膜炎をきっかけに ADEM 類似病態を併発したと考えられる画像所見をみとめ, 抗生剤治療の後に, ステロイド投与にて改善をみとめた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳，女性。

主訴：意識レベル低下，発熱。

現病歴：平成17年11月某日より咳嗽，発熱等の感冒症状が出現する。その5日後，来客もないのに夜中に急に玄関まで行き，家の外で仁王立ちになるなどの異常行動が出現した。他院にて項部硬直と髄液所見にて多核球優位の細胞増多をみとめ，細菌性髄膜炎の診断のもとメロペネム (MEPM) による抗生剤治療を開始，その3日後に当科へ紹介され入院した。

既往歴：50歳 胃癌。

生活歴，家族歴：特記事項なし。

入院時現症：一般身体所見上特記すべきことなく，体温は36.6℃，表在リンパ節は触知せず，皮疹・肝脾腫大はみとめなかった。神経学的所見として，意識レベルはJCSでII-20，痛み

刺激に対し痛いと言出し，手で払いのける程度であった。瞳孔は正円同大，対光反射は迅速で眼振はみとめられなかった。顔面神経麻痺，舌偏倚なく，明らかな四肢の筋力低下もみとめられず，筋トーンは正常，不随意運動もみとめられなかった。また，痛み刺激に対して声を出す等の反応をみとめていた。深部腱反射は正常でバビンスキー徴候は陰性，両側の把握反射陽性，項部硬直，Kernig sign 陽性であった。

検査所見：入院時主要検査では，血液検査において軽度肝機能障害 (AST 50IU/l, ALT 22IU/l) と CRP 高値 (10.4mg/dl)，白血球増多 (18,500/u/l)，小球性低色素性貧血をみとめた。髄液検査では，細胞数が1,845/mm³，うち多核球が1,680/mm³と多核球優位の著明な細胞増多がみとめられた。血糖157mg/dlであるのに対し髄液中の糖は29mg/dlと減少，蛋白は235mg/dl，IgG 49.7mg/dl，IgG index は0.81であった。また，オリゴクローナルバンド，ミエリン塩基性蛋白は陰性であった。血液培養と髄液培養にて肺炎球菌が陽性であり，血中，髄液中の各種ウイルスマーカーは陰性，β-d グルカン陰性，血中の各種自己抗体や腫瘍マーカーも陰性であった。入院時の頭部MRIは両側の前頭葉，側頭葉を中心としたT₂強調画像にて高信号となる造影効果を受けない白質病変がみとめられた (Fig. 1a, b)。また，脳波所見はび漫性に徐波をみとめ，棘波，鋭波や三相波はみとめなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：入院後も前医からの抗生剤治療を継続し，第3病日には項部硬直は消失し，意識レベルは改善した。第10病日には炎症所見もほぼ改善した。しかし，入院時みられた頭部MRI上の白質病変はさらに増悪しており，一部造影効果もみとめた (Fig. 1c, d)。また，明らかな失語や失行をみとめないにもかかわらず，自発語は乏しく，他者にうながされなければ食事摂取しないなど自発性の低下がめだつた。MRIにて散在性に白質病変が増強していたため ADEM の合

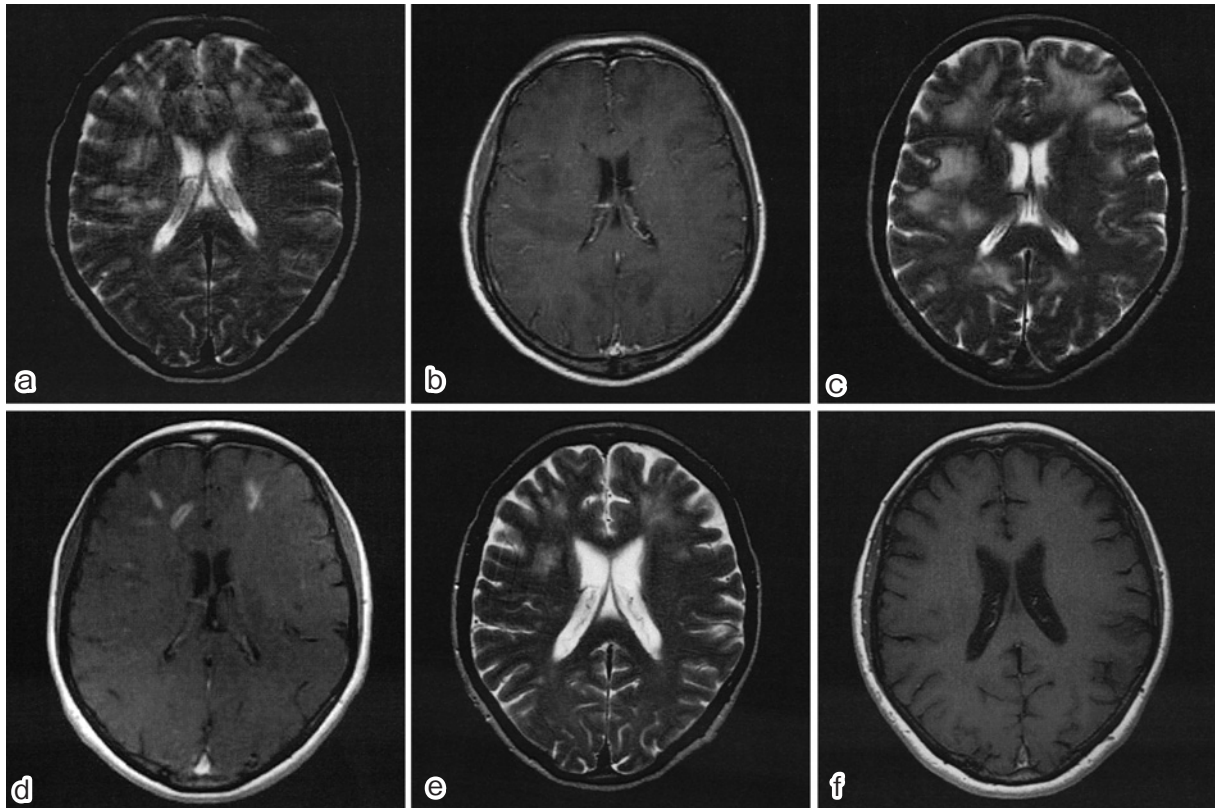


Fig. 1 MRI obtained on the day of admission (a and b), the 10th day (c and d), and the 42nd day (e and f).

- (a) Axial T2-weighted MRI shows high intensity areas in bilateral frontal and temporal lobes.
 (b) Axial post-gadolinium T1-weighted MRI does not show areas of enhancement.
 (c) Axial T2-weighted MRI shows that high-intensity lesions are enlarged compared with those in the MRI obtained on the day of admission.
 (d) Gd-enhanced lesions are evident in bilateral frontal lobes.
 (e) MRI shows significant improvement of white matter lesions in bilateral frontal and temporal lobes.
 (f) There are no Gd-enhanced lesions.

併をうたがひ、第23病日よりメチルプレドニゾン1mgパルス療法を3日間施行した。その2日後から自発語も増加し、食事も自力摂取可能となった。退院時の頭部MRI (Fig. 1e, f) では白質病変は著明に改善、また間食も進んで摂るようになり、自ら雑誌を読んだり高次機能も改善し、独歩にて退院した。

考 察

本例は、呼吸器感染症状出現5日後に肺炎球菌性髄膜炎を発症、約2週間後には、髄膜炎所見が改善しているにもかかわらず、頭部MRI上の散在性白質病変が増悪した。肺炎球菌性髄膜炎にADEM類似様病態を併発したと考え、ステロイドパルス療法を施行し、改善をえた症例であった。

細菌性髄膜炎に併発した脳白質病変のメカニズムとして、細菌の髄膜腔から脳実質への直接浸潤や、ADEMに代表される免疫介在性の炎症が考えられる。細菌の直接浸潤に関して

は、アレチネズミを使った最近の研究で、肺炎球菌、リステリア菌を中耳へ接種することで中耳より髄膜、脳実質への直接浸潤が証明されている²⁾³⁾。また、ADEMの発症機序については、実験的アレルギー性脳炎(experimental allergic encephalitis; EAE)の研究などから示唆されるように、病原体とヒトの中枢神経蛋白が構造的に相同性を持つことにより交叉反応をおこし発症にいたる分子相同性を重視する考えがある。また病原体が神経行性に中枢神経を障害し、血液脳関門を破壊させ、そこから中枢神経抗原が血中へ漏出し、この自己抗原に対する免疫反応により発症する機序も考えられる⁴⁾。

本症例では、抗生剤等の治療にて髄液所見、全身炎症所見は改善しているにもかかわらず、画像上、大脳白質病変の拡大と造影効果の増強をみとめ、また、ステロイド治療にてそれらがすみやかに改善した。このことからADEMに類似した病態が続発したことが強く示唆された。ただし、細菌による髄膜脳炎としての炎症性変化や、浮腫性変化など複数の要素が関わっている可能性は否定できない。また、鑑別として脳症も考

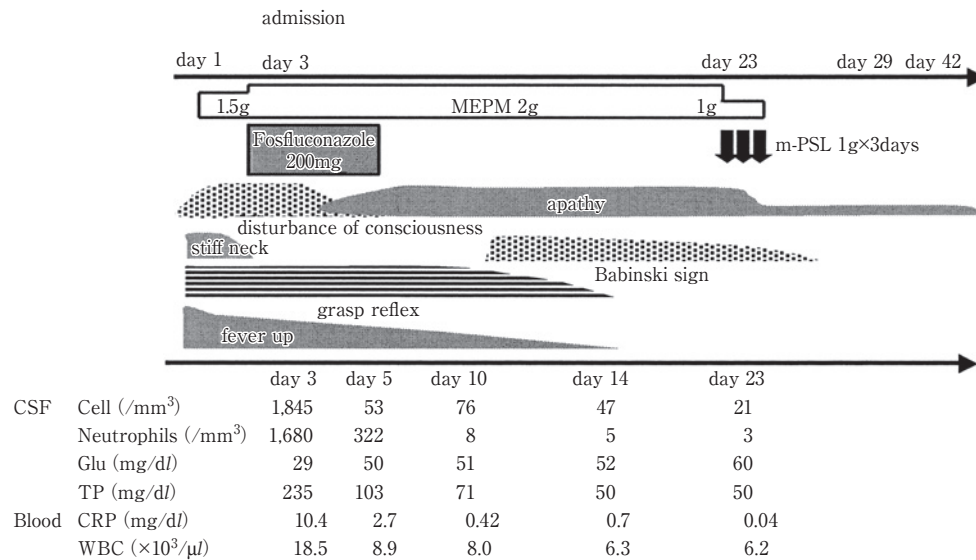


Fig. 2 Clinical course

えたが、異常高血圧はみとめず、電解質、アンモニア、血糖は正常、薬物使用歴もなく否定した。

ADEM 発症の誘因としては、ウイルス感染やワクチン接種が多くいわれているが、マイコプラズマ感染や細菌感染などによる報告も少なくない^{15)~14)}。肺炎球菌感染にともなう ADEM についてはわれわれが今回検索したかぎり、菊池らによる報告¹⁾のみであった。

連鎖球菌群の中では化膿性連鎖球菌感染にともなう ADEM の報告が比較的多く^{5)~11)}、その機序として溶連菌自身や、その外毒素と中枢神経との免疫学的交差反応がかかわっている可能性が指摘されている。in vitro において、Jorens らは、MBP (myelin basic protein) 反応性 Tcell が化膿性連鎖球菌の外毒素に対し交差免疫反応をおこすことを証明している⁵⁾。また、Jorens らは細菌性髄膜炎に合併した脳白質病変の3例においてその発症機序として、髄膜炎に併発する虚血性病変の可能性を指摘している¹⁵⁾。本症例は、血管支配には一致していない散在性の広範な病変であり、虚血性病変は考えにくい。化膿性連鎖球菌感染後の ADEM と同様な免疫学的メカニズムが肺炎球菌においても生じていることが予想されるが、今後の検討が必要である。

ADEM の治療としてはステロイド投与が一般的である。一方、近年細菌性髄膜炎の治療においてもステロイドの補助療法が有効であるといわれている。その投与時期についてであるが、抗生剤開始前の早期からの投与の有効性が証明されている¹⁶⁾。その理由として、細菌の壁成分によりサイトカイン産出が促進されて脳浮腫が増大したり、血液脳関門が破壊されて病状が進行するが、ステロイドは、マクロファージやミクログリアがエンドトキシンによって活性化される以前にのみサイトカイン合成抑制効果を発揮するからである¹⁷⁾。今回の症例では、前医にてすでに抗生剤治療が開始されており、細菌性髄膜炎に対してはステロイド投与の効果は期待できないと

考え、当科入院後もそのまま抗生剤治療の継続のみで経過観察していた。しかし、炎症所見は改善したにもかかわらず、頭部画像所見の増悪をみとめた。ADEM 類似病態をうたがいが、ステロイド投与を施行、これにより画像所見は著明に改善した。前述のように、細菌性髄膜炎の治療に対するステロイド投与は、抗生剤投与前におこなうことが推奨されているが、本例や、ADEM が続発する症例も報告されており、抗生剤投与後のステロイド投与に関しても病態によっては効果的であるといえる。

文 献

- 1) 菊池 敬, 高橋慎一, 植松大輔ら: 肺炎球菌による髄膜炎を契機に発症した急性散在性脳脊髄炎の1例. 埼玉県医学会雑誌 1999; 33: 886—889
- 2) Muffat-Joly M, Barry B, Henin D, et al: Otogenic meningoencephalitis induced by Streptococcus pneumoniae in gerbils. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120: 925—930
- 3) Blanot S, Joly MM, Vilde F, et al: A gerbil model for rhombencephalitis due to Listeria monocytogenes. Microb Pathog 1997; 231: 39—48
- 4) Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al: Acute disseminated encephalomyelitis: an update. Arch Neurol 2005; 62: 1673—1680
- 5) Jorens PG, VanderBorghet A, Ceulemans B, et al: Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. Neurology 2000; 54: 1433—1441
- 6) 床枝康伸, 永田映子, 阿部知子ら: A 群 β 溶連菌感染を契機として再発したと考えられた急性散在性脳脊髄炎の1例. 小児科臨床 1999; 52: 1019—1026

- 7) 北原 弘, 川崎洋子, 横田隆夫ら : 溶連菌感染症後に発症した急性散在性脳脊髄炎の1例. 日本小児科学会雑誌 1988 ; 92 : 949—957
- 8) Munn R, Farrell K, Cimolai N, et al: Acute encephalomyelitis: extending the neurological manifestations of acute rheumatic fever?. *Neuropediatrics* 1992; 23: 196—198
- 9) 窪田和興, 小林正明, 仲本なつ恵ら : 急性期 MRI にて灰白質病変をみとめた急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の1例. 脳と発達 1995 ; 27 : 226—230
- 10) 平野史倫, 佐藤達郎, 成田祥耕ら : 溶連菌感染が先行した急性散在性脳脊髄炎. 神経内科 1991 ; 35 : 411—415
- 11) Pergami P, Arbustini E, Butti G, et al: Disseminated encephalitis following streptococcal infection. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 87—91
- 12) 山下 賢, 上野一弘, 橋本洋一郎ら : マイコプラズマ感染症に伴う ADEM の1例. *Brain Nerve* 1999 ; 51 : 799—803
- 13) Proulx NL, Freedman MS, Chan JW, et al: Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Pasteurella multocida* meningitis. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 155—158
- 14) Harloff A, Rauer S, Hofer M, et al: Fulminant acute disseminated encephalomyelitis mimicking acute bacterial meningoencephalitis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 67—69
- 15) Jorens PG, Parizel PM, Demey HE, et al: Meningoencephalitis caused by *Streptococcus pneumoniae*: a diagnostic and therapeutic challenge Diagnosis with diffusion-weighted MRI leading to treatment with corticosteroids. *Neuroradiology* 2005; 47: 758—764
- 16) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925—931
- 17) 山本悌司 : 脳炎・脳症 : 診断と治療の進歩 1. 診断と治療 2. 細菌 1) 細菌性髄膜炎, 脳膿瘍, 硬膜下膿瘍. 日本内科学会雑誌 2006 ; 95 : 1244—1250

Abstract

Acute meningoencephalitis caused by streptococcus pneumoniae, mimicking acute disseminated encephalomyelitis

Juri Kureshiro, M.D., Yoshimasa Kuzumoto, M.D., Hiromi Aomatsu, M.D. and Susumu Kusunoki, M.D.
Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

A 57-year old woman had a five-day history of cough and high fever followed by abnormal behavior and headache with signs of meningeal irritation. A cerebrospinal fluid (CSF) exam revealed polymorphonuclear pleocytosis. *Streptococcus pneumoniae* was cultured from the patient's CSF and serum. Clinical features and laboratory investigations supported a diagnosis of pneumococcal meningoencephalitis. After treatment with intravenous meropenem (MEPM), the patient's laboratory data improved and her neck stiffness disappeared, but a brain MRI showed white matter lesions in the bilateral frontal and temporal lobes. The patient responded to pulse therapy with intravenous methylprednisolone (1 g/day), carried out over three days: she recovered neurological function and her MRI lesions resolved.

We report a case of acute meningoencephalitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, mimicking acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). We suggest that pneumococcal infection is one of the pathogenetic factors in ADEM.

(*Clin Neurol*, 48: 255—258, 2008)

Key words: ADEM, bacterial meningoencephalitis, pneumococcus, white matter lesions, methylprednisolone