

経過中に髄液 ADA が高値を呈したリステリア髄膜炎の 1 例

中江 啓晴^{1)2)*} 黒岩 義之³⁾

要旨：患者は 83 歳女性である。2007 年 10 月に発熱、頸部痛、意識障害が出現し、髄液細胞数 268/mm³と上昇をみとめ入院した。第 10 病日に髄液 ADA が 43.3IU/l まで上昇し、結核性髄膜炎がうたがわれたが髄液抗酸菌染色、抗酸菌培養、結核菌 DNA PCR 法はすべて陰性であった。髄液細菌培養で *Listeria monocytogenes* をみとめ、リステリア髄膜炎と診断した。リステリアは細胞内寄生菌であり T リンパ球が活性化する。ADA は T リンパ球の増殖・分化で上昇することから、本例の髄液 ADA 上昇はリステリアに対する免疫反応の結果と考えた。

(臨床神経, 49 : 590—593, 2009)

Key words : リステリア髄膜炎, *Listeria monocytogenes*, 髄液 ADA, 結核性髄膜炎, T リンパ球

はじめに

髄液 ADA (adenosine deaminase) は結核性髄膜炎の診断に感度、特異度とも高く有効とされている^{1)~5)}が、結核性髄膜炎以外でも高値となることがある。われわれは経過中に髄液 ADA が高値を呈し、結核性髄膜炎との鑑別を要したリステリア髄膜炎の 1 例を報告し、髄液 ADA とリステリア髄膜炎の関係について考察を加える。

症 例

患者：83 歳女性。

主症状：意識障害。

既往歴：80 歳時に高血圧、83 歳時に当院脳神経外科で正常圧水頭症を指摘され、手術予定であった。

現病歴：2007 年 10 月 X 日（第 1 病日）朝から 38.3℃ の発熱が出現、会話が減り、首の痛みを訴えるようになった。第 4 病日朝からは会話ができなくなり、当院救急センターを受診した。髄液検査で細胞数の上昇をみとめ、髄膜炎の診断で緊急入院となった。

入院時現症：血圧 129/67mmHg, 脈拍 96/min, 体温 38.0℃。一般内科的には明らかな異常はなかった。意識は傾眠状態で、JCSII-30 であった。脳神経系では明らかな異常所見はなかった。四肢の粗大な麻痺はなく、四肢腱反射は正常で病的反射はみとめなかった。項部硬直が陽性であったが、Kernig 徴候は陰性であった。

入院時検査所見：白血球 10,100/mm³ (好中球 78.0%, 単球

11.0%, リンパ球 11.0%), CRP 13.98mg/dl と上昇をみとめた。β-D グルカンは正常範囲内であった。髄液検査では初圧 190mmH₂O, 黄色透明で、細胞数は 268/mm³ (単核球 23%, 多形核球 77%), タンパク 193mg/dl, 糖 70mg/dl (同時血糖 209mg/dl), ADA 3.9IU/l であった。

画像所見：脳 MRI では脳室の拡大をみとめるが、発症前に施行された頭部 CT と比較して変化はなかった。ガドリニウム造影効果をとともなう病変はみとめなかった (Fig. 1)。

経過後経過 (Fig. 2)：髄膜炎の診断でアンピシリン (ABPC) 2g×6/日, セフトリアキソン (CTRX) 2g×2/日, 塩酸バンコマイシン (VCM) 1g×2/日, デキサメタゾン 4mg×4/日, アシクロビル 500mg×3/日, 電解質加高張グリセリン液 200ml×3 を開始した。強直性間代性痙攣をみとめ、フェノバルビタール 100mg×2/日筋注を開始した。髄液細菌培養で *Listeria monocytogenes* が検出され、リステリア髄膜炎と考えた。第 7 病日の髄液検査で細胞数は 1,037/mm³ (単核球 45%) と上昇し、同日の髄液 ADA は 22.5IU/l となり、第 10 病日には 43.3IU/l となった。結核性髄膜炎併発の可能性も考慮し第 11 病日からイソニアジド (INH) 300mg 分 1, リファンピシン (RFP) 450mg 分 1 を開始した。第 13 病日から呼びかけに対して返答するようになり、意識状態が改善傾向となった。髄液抗酸菌染色、抗酸菌培養、髄液・喀痰・胃液の結核菌 DNA PCR 法がいずれも陰性であり、結核性髄膜炎は否定された。髄液 ADA は正常化し、第 28 病日に INH, RFP を中止とした。第 34 病日の髄液検査で細胞数は 15/mm³ と改善したため、第 48 病日に ABPC を投与終了とし、最終的にリステリア髄膜炎と診断した。意識は清明となり、神経学的な後遺症はなかった。もともと正常圧水頭症に対して L-P シヤント術施

*Corresponding author: 平塚共済病院神経内科 [〒254-8502 神奈川県平塚市追分 9—11]

¹⁾ 横浜南共済病院神経内科

²⁾ 現 平塚共済病院神経内科

³⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学部門

(受付日：2008 年 12 月 15 日)

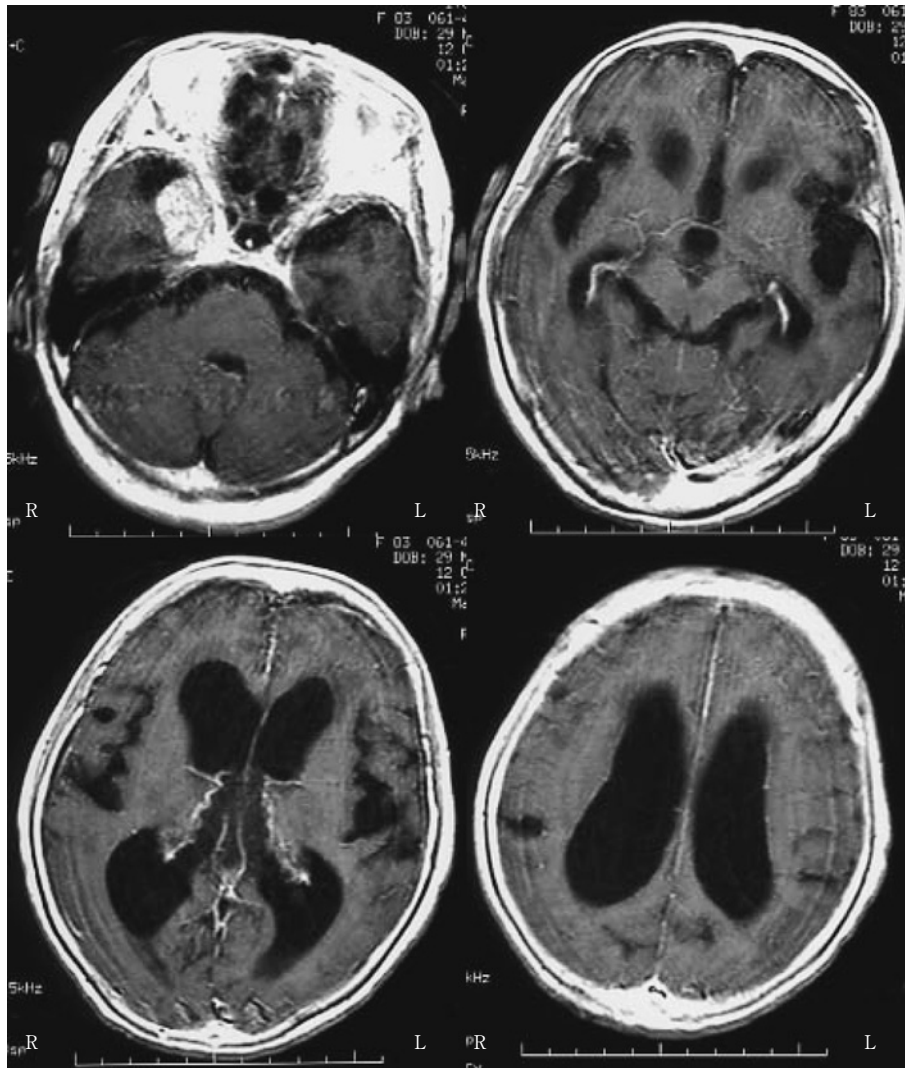


Fig. 1 Gd-DTPA enhanced brain MRI (TR 420msec, TE 9msec).

The dilated lateral ventricles and the constricted subarachnoid space, compatible with normal pressure hydrocephalus, are observed in MRI axial image. There is no enhancement in the meninges.

行予定であり、第69病日に脳神経外科へ転科となった。

考 察

Listeria monocytogenes はリステリア属にふくまれるグラム陽性桿菌で、通性嫌気性菌である。細胞内に寄生するため、免疫学的には細胞性免疫である T リンパ球が関連している⁶⁾。

髄液 ADA は cut off 値を 9.0~20.0IU/l 以上とすると感度、特異度ともに高くなり、結核性髄膜炎の診断に有効とされる^{1)~5)}。髄液 ADA 高値は結核に特異的な反応ではなく、悪性腫瘍¹⁾²⁾、細菌性髄膜炎³⁾⁴⁾などで高値となりうる。ADA はリンパ球の増殖・分化に関連しており⁷⁾⁸⁾、とくに B リンパ球よりも T リンパ球の増殖で著明に高値になる⁹⁾。

本例では髄液細菌培養で *Listeria monocytogenes* が検出されたが、髄液 ADA は最高で 43.3IU/l まで上昇し、結核性髄膜炎併発の可能性も考えられた。本例では施行しなかったが、結核

性髄膜炎の早期診断に有効とされる髄液 IFN- γ の測定¹⁰⁾ を考慮すべきであった。髄液抗酸菌染色、抗酸菌培養、結核菌 DNA PCR 法はいずれも複数回おこなったが、すべて陰性であった。喀痰、胃液についても複数回おこなったが同様の結果であり、結核菌の感染は否定された。最終的にはリステリア髄膜炎単独によるものと診断した。抗結核薬は結果的には不要であった。

本例では経過中に髄液 ADA が著明に上昇した。当初は多形核球優位の細胞増多であり、リステリアに対する免疫が十分に働いていない状態であり髄液 ADA は正常範囲内であった。経過中に単核球が著明に増加してリステリア髄膜炎が治癒したことから、細胞性免疫が活性化されて T リンパ球が増加した結果、髄液 ADA が上昇したと考えた。

本例でリステリアが検出されたのは初回の髄液細菌培養のみであり、検査前に抗菌薬が投与されたばあいは検出できなかったと推測される。髄膜炎では起因为不明のまま治療を続

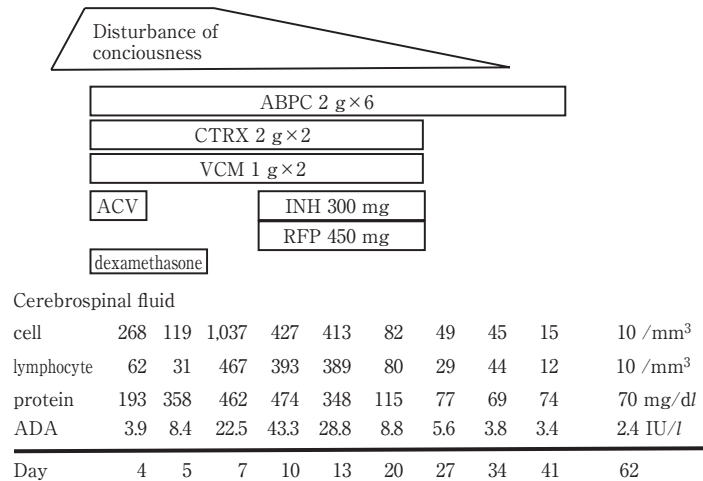


Fig. 2 Clinical course of present case.

ABPC=Ampicillin, CTRX=Ceftriaxone, VCM=Vancomycin, ACV=Acyclovir, INH=Isoniazid, RFP=Rifampicin

ける症例もあり, 起因菌不明で本例のような経過, すなわち抗菌薬を投与しても治療開始時には髄液所見の改善が不十分で経過中に単核球優位の細胞増加, 髄液 ADA 高値をみとめるばあい, 結核性髄膜炎と考え抗結核薬を開始し, 抗結核薬以外の治療を中止する可能性がある. 細菌性髄膜炎としては非典型的な経過で髄液 ADA が高値となったばあいでも, 本例のようにリステリアが原因のことがありうるので, 診断確定までは抗菌薬の投与は継続する必要があると考えた.

結 語

髄液 ADA が高値を呈し, 結核性髄膜炎との鑑別を要したリステリア髄膜炎の 1 例を報告した. ADA は T リンパ球の増殖・分化と関連しているため, T リンパ球が活性化するリステリア髄膜炎では経過中に髄液 ADA が高値になりうると思った.

本論文の要旨は第 184 回日本神経学会関東地方会(2008 年 3 月, 東京)で発表した.

文 献

- 1) Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocaña I, et al: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 603—607
- 2) Pettersson T, Klockars M, Weber TH, et al: Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 97—100
- 3) Choi SH, Kim YS, Bae IG, et al: The possible role of cere-

brospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 10—15

- 4) Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 948—952
- 5) Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, et al: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 3: 5
- 6) Crum NF: Update on listeria monocytogenes infection. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 287—296
- 7) Hovi T, Smyth JF, Allison AC, et al: Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1976; 23: 395—403
- 8) Carson DA, Seegmiller JE: Effect of adenosine deaminase inhibition upon human lymphocyte blastogenesis. *J Clin Invest* 1976; 57: 274—282
- 9) Tung R, Silber R, Quagliata F, et al: Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic leukemia. Relationship to B- and T-cell subpopulations. *J Clin Invest* 1976; 57: 756—761
- 10) Juan RS, Sánchez-Suárez C, Rebollo MJ, et al: Interferon gamma quantification in cerebrospinal fluid compared with PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol* 2006; 253: 1323—1330

Abstract**A case of listeria meningitis showed high levels of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid**Yoshiharu Nakae, M.D.¹⁾²⁾ and Yoshiyuki Kuroiwa, M.D.³⁾¹⁾Department of Neurology, Yokohama Minami Kyosai Hospital²⁾Department of Neurology, Hiratsuka Kyosai Hospital³⁾Departments of Neurology & Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

An 83-year-old woman developed high fever and headache for four days. She had disturbance of consciousness and was admitted to our hospital. A lumbar puncture was performed and cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed a white blood cell count of 268/mm³ and culture became positive for *Listeria monocytogenes*. Six days after admission, the adenosine deaminase (ADA) level in CSF markedly elevated (43.3 IU/L) with pleocytosis, but a negative PCR test for tuberculosis in CSF, sputum, gastric fluid. She recovered by antibiotics for 45 days and ADA level in CSF was normalized. She was diagnosed as listeria meningitis. High levels of ADA in CSF have high sensitivity and high specificity for tuberculous meningitis, but there are some reports that high ADA levels in CSF in other meningitis. The main biological role of ADA is related to proliferation and differentiation of lymphocytes, and specific activity of this enzyme is slightly higher in T-lymphocytes than in B-lymphocytes. Protective immunity to *Listeria monocytogenes* is exclusively exhibited by T-lymphocytes. We consider that increased ADA levels in listeria meningitis associated with elevation of T-lymphocytes in CSF. This report suggests that listeria meningitis must be included in the differential diagnosis of high levels of ADA in CSF.

(Clin Neurol, 49: 590—593, 2009)

Key words: listeria meningitis, *Listeria monocytogenes*, adenosine deaminase (ADA), tuberculous meningitis, T-lymphocytes
