

エンドトキシン吸着療法が奏功した肺炎球菌性髄膜炎の1例

鈴木 葉子^{1)*} 川上 真吾¹⁾ 山田美菜子¹⁾ 中瀬 浩史¹⁾

要旨：症例は61歳男性である。発熱・意識障害で発症後急速に disseminated intravascular coagulation (DIC) や全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) を呈し重篤な状態となった肺炎球菌性髄膜炎。エンドトキシン吸着療法 (polymyxin B-immobilized fiber therapy; PMX) 後、臨床症状は著明に改善し軽微な後遺症を残すのみで救命しえた。また髄液中サイトカイン (IL-1, IL-2, TNF- α) の値が減少した。

(臨床神経 2013;53:827-830)

Key words：肺炎球菌性髄膜炎, エンドトキシン吸着療法, サイトカイン

はじめに

肺炎球菌性髄膜炎は致死率が高く治療には最大の努力が必要である。重篤な臨床像を呈した肺炎球菌性髄膜炎症例にエンドトキシン吸着療法 (polymyxin B-immobilized fiber therapy; PMX) を実施した。髄液サイトカインの変化と併せて報告する。

症 例

症例：61歳、男性

主訴：発熱、意識障害

現病歴：2011年5月某日朝、39°C台の発熱あり他院にてロキソプロフェンナトリウムを処方された。翌日も39°C台の発熱が続き18時頃受診した。受信時には排尿時の動作や車のシートベルトの着脱ができず、会話は興奮気味であった。深夜帰宅後会話の応答が不確実となり、2日後の早朝、嘔吐、意識障害増悪をみとめ当院に救急搬送された。

入院時現症：体温39.6°C、血圧170/92 mmHg、脈拍110/分、SpO₂ 99% (酸素2 l/分マスク投与)、呼吸数48/分とSIRS (systemic inflammatory response syndrome) を呈していた (体温>38°C、脈拍>90/分、呼吸数>20)¹⁾。心音雑音・呼吸音異常なく褐色尿をみとめた。

神経学的所見：意識障害 (JCS 300)、両側縮瞳傾向 (対光反射+/+)、roving eye movement、項部硬直、間欠的に四肢伸展位をみとめ、病的反射はなく腱反射はやや亢進していた。

入院時検査所見：白血球増加はないが (5,800/ μ l)、CRP 上昇 (8.12 mg/dl) をみとめ、血液ガスでpH 7.573、PCO₂ 19.7 mmHg と過呼吸によるアルカローシスを呈し重篤な感染症所見を示していた。

入院後1時間で実施した髄液所見は外観が黄色混濁、髄液圧は625 mmH₂O以上、細胞数は480/ μ lと上昇し多形核球優位 (79%) で、蛋白の著明な上昇 (536 mg/dl)、糖の著明な低下 (2 mg/dl、同時血糖186 mg/dl) をみとめた。尿中肺炎球菌抗原が陽性で、血液培養からは後日肺炎球菌が陽性だったが髄液培養は陰性であった。尿潜血3+であった。

経過：臨床経過をFig. 1に示す。臨床経過、髄液所見、尿中肺炎球菌抗原陽性などより肺炎球菌性髄膜炎と診断し、入院後3.5時間でデキサメサゾン32 g/日に続き、セフォタキシム8 g/日、バンコマイシン2 g/日を投与を開始した。

第2病日、39°C台の高熱、頻呼吸、意識障害は変わらず、夕になり間代性痙攣が頻発、痙攣重積となった。検査では炎症所見の悪化 (WBC 15.6×10^4 / μ l、CRP 23.48 mg/dl) をみとめ、DIC (disseminated intravascular coagulation) が明らかとなった (APTT 39.8秒、D-D 88.4 μ g/ml、FDP 142.5 μ g/ml、Plt 9.5×10^4 / μ l)。痙攣重積に対し人工呼吸器管理下にプロポフォールの持続点滴を開始し、フェニトインを併用した。DICに対して新鮮凍結血漿輸血とメシル酸ナファモスタットの投与を開始した。

第3病日、36°C台に解熱したが重度意識障害、肉眼的血尿が続いていたため、重症髄膜炎・SIRS・DICに対してPMXを開始した。PMX後、プロポフォール少量 (6 ml/h) 投与中であつたが、自発開眼・追視・従命が可能となり意識レベルの改善をみとめ、翌日人工呼吸器から離脱した。また直後より肉眼的血尿が改善し、DICもすみやかに改善した (APTT 27.7秒、D-D 10.5 μ g/ml、FDP 16.5 μ g/ml、Plt $\times 10^8$ / μ l)。髄液で蛋白と糖は改善傾向にあつたが、細胞数が978/ μ l (多核球79%、単核球21%) と上昇しており、第6病日よりパニベネム・ベタミブロン4 g/日とバンコマイシンに変更した。その後髄液所見は改善し第11病日にICUを退室した。髄液中IL-1、IL-2の値が各々495 pg/ml (正常<3.9)、2.7 pg/ml (正常<0.8)

*Corresponding author: 大森赤十字病院神経内科 (〒143-8527 東京都大田区中央4-30-1)

¹⁾ 大森赤十字病院神経内科

(受付日：2012年12月15日)

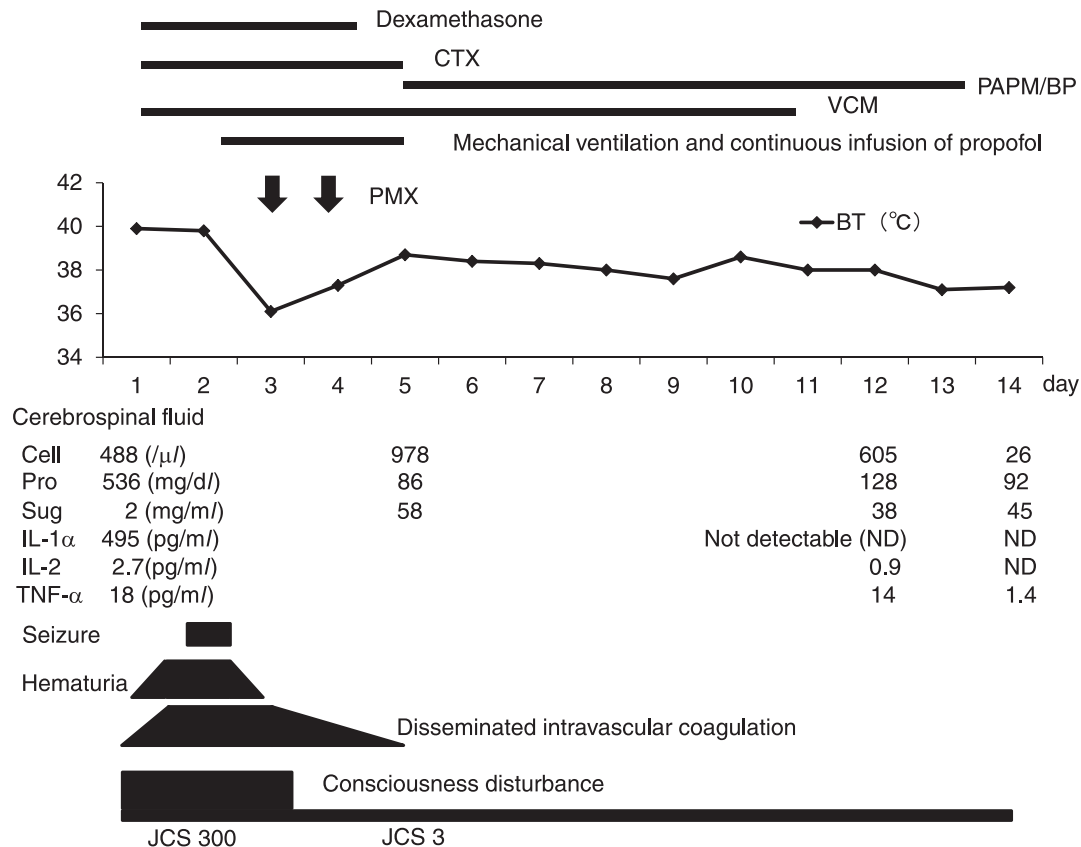


Fig. 1

Following treatment with polymyxin B-immobilized fiber therapy, disturbance of consciousness, hematuria, and disseminated intravascular coagulation improved immediately, and the concentration of several CSF cytokines (IL-1, IL-2, and TNF-α) decreased.

から測定感度以下となり、TNF-αは18から1.4 pg/ml (正常<2.8)に減少した。

第21病日の頭部MRIで脳表や両側大脳皮質・皮質下白質に病変をみとめたが、経過とともに消退した。MRAでは血管炎による血管狭窄や動脈瘤の形成はなかった。

退院時(第54病日)遂行機能障害・記憶障害のためスケジュール管理ができなかった。回復期リハビリテーション病院に3ヵ月間入院後、記憶障害が残存するのみで復職した。

考 察

本症例は頭痛・発熱で発症後急速に重篤化し、入院時重度意識障害・SIRS・DICを呈していた。肺炎球菌性髄膜炎と診断しガイドラインにしたがい治療を開始したが、重篤な状態が続いたためPMXを選択した。

細菌性髄膜炎の中枢神経症状には髄腔内に侵入した起炎菌による直接傷害に加えて起炎菌に対する免疫反応にともなう傷害、なかでもIL-1やTNFといったサイトカインが病態に大きく関与しており、これらのサイトカインは髄膜炎が生じて数時間以内に放出され、きわめて早期の副腎皮質ステロイ

ド薬の投与が有用とされている²⁾。

本症例ではデキサメサゾンによるサイトカイン反応抑制だけでは不十分であると考えPMXを併用した。PMXはポリミキシンBを固相化したカラムによりエンドトキシンを吸着し、グラム陰性菌による敗血症性ショックに有効とされてきたが、近年グラム陽性菌由来のサイトカイン産生刺激物質であるアナンダマイドを吸着することが知られている³⁾。

WangらはアナンダマイドがポリミキシンBに結合することを報告しており⁴⁾、アナンダマイドを吸着することでサイトカインの誘導が抑制されグラム陽性球菌由来の敗血症に対してもPMXが有効としている。

PMXを実施された重症細菌性髄膜炎は9例あり(Table 1)、いずれも敗血症やDICを呈し重篤であった^{5)~10)}。中枢神経症状の明らかな改善を示したのは9例中7例で、成人肺炎球菌性髄膜炎で全例改善していることは注目に値する。

本症例でも他の肺炎球菌性髄膜炎症例同様PMX後臨床症状は劇的に改善し、髄液IL-1、IL-2、TNF-αが急速に減少しており、PMXがこれらの髄液サイトカイン減少に関与したと考えているが、髄液サイトカイン低下と中枢神経症状改善との関連機序は明らかでない。血液中のサイトカインは測定し

Table 1 Reported cases of bacterial meningitis treated with PMX.

Age/sex	Causative agent	Sepsis	DIC	Hypotension	Effect of PMX	
					Recovery from sepsis and hypotension	Recovery of consciousness
25 days/M	Group B <i>Streptococcus</i>	+		+	+	-
1.5/M	<i>Haemophilus influenzae</i>		+	+	+	++
69/F	<i>Citrobacter freundii</i>	+		+	-	-
38/M	Group C <i>Streptococcus</i>	+	+	+	+	+
50/M	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			+	+	+
60/F	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+		+	+	+
59/M	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+		+	+	+
56/M	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+		+	+	+
61/M	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	-	+	++

PMX: polymyxin B-immobilized fiber therapy; DIC: disseminated intravascular coagulation

ておらず、敗血症や DIC など全身状態が改善した結果中枢神経症状が改善したのか、サイトカイン低下によるものなのか不明だが、その関連について検討が必要である。またステロイド投与同様に、細菌性髄膜炎においてできるだけ早期の PMX が有効と考えているが、重症例においてはその時期・回数をさらに検討すべきである。

本報告の要旨は、第 200 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。

※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。

文 献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. Chest 1992;101:1644-1655.
- 2) 「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」作成委員会, 編. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2007. 東京:医学書院;2007. p. 11.
- 3) 豊田暢彦, 野坂仁愛, 若月俊郎ら. PMX-DHP 早期導入が奏功したグラム陽性球菌由来の敗血症 3 例の検討. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2005;9:101-106.
- 4) Wang Y, Liu Y, Sarker KP, et al. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxin effect. FEBS Letters 2000;470:151-155.
- 5) 伊藤雄伍, 和田尚弘, 北山浩嗣ら. 日齢 25 に発症した遅発型 B 群溶血性連鎖球菌髄膜炎に対して CHDF・エンドトキシン吸着を施行した 1 例. 日小児腎不全会誌 2008;28:200-201.
- 6) 藤田修平, 住田 亮, 榎木恵子ら. エンドトキシン吸着療法が有効であった細菌性髄膜炎・敗血症性ショックの 1 乳児例. 日小児会誌 2003;107:1635-1640.
- 7) 花輪宏明, 岩瀬史明, 松田 潔ら. 急激な経過をたどった *Citrobacter freundii* による細菌性髄膜炎の 1 例. 山梨医 2009;37:120-122.
- 8) 小池 勤, 渋谷伸子, 奥寺 敬ら. 早期の PMX-DHP 療法が奏功した肺炎球菌性髄膜炎による敗血症性ショックの 1 例. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2008;12:224-228.
- 9) 原田知佐, 近藤昭男, 吉田守美子ら. 耳性髄膜炎を来した多発性骨髄腫の 1 例. 高松病院誌 2003;19:53-56.
- 10) 伊藤康男, 中里良彦, 富岳 亮ら. 副鼻腔炎・海綿静脈洞炎による脳神経障害で発症し、髄膜炎、敗血症、深頸部感染症から toxic shock-like syndrome をきたした劇症型 C 群溶連菌感染症の 1 例. 神経治療 2006;23:655-659.

Abstract

***Streptococcus pneumoniae* meningitis treated successfully
with polymyxin B-immobilized fiber therapy: a case report**Yoko Suzuki, M.D.¹⁾, Shingo Kawakami, M.D.¹⁾, Minako Yamada, M.D.¹⁾ and Hirofumi Nakase, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Omori Red Cross Hospital

A 61-year old man was admitted to our hospital with fever and severe disturbance of consciousness. He was diagnosed with *Streptococcus pneumoniae* meningitis on the basis of cerebrospinal fluid (CSF) analysis and urinary antigen detection by immunochromatography. Although he was treated with dexamethasone and antibiotics, his general status worsened as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), disseminated intravascular coagulation (DIC), and status epilepticus developed. Following treatment with polymyxin B-immobilized fiber therapy (PMX), which can also absorb bacteria-derived toxic substances, he recovered from DIC and SIRS, and disturbance of consciousness improved immediately. In addition, the concentration of several CSF cytokines—IL-1, IL-2, and TNF- α —was decreased. The present case suggests that PMX is a good option for severe bacterial meningitis.

(Clin Neurol 2013;53:827-830)

Key words: *Streptococcus pneumoniae* meningitis, polymyxin B-immobilized fiber therapy (PMX), cytokines