肺炎球菌性髄膜炎の重症化に関連する 虚血性変化の合併および血液凝固異常の検討

杉山 崇史¹⁾³⁾ 内山 剛¹⁾* 高嶋 浩嗣¹⁾ 山本 大介¹⁾ 佐藤慶史郎¹⁾ 清水 貴子¹⁾ 大月 寛郎²⁾ 大橋 寿彦¹⁾

要旨: 肺炎球菌性髄膜炎における脳梗塞合併には,血液凝固系の異常が注目されている.2006 年から2013 年 に入院した肺炎球菌性髄膜炎 10 例で,発症3ヶ月後の Glasgow Outcome Scale が4以下の予後不良群5 例では 良好群に比し,頭部 MRI で大脳皮質や Virchow-Robin spaces に一致して diffusion-weighted image で高信号域を 認め,同部位の病理所見で虚血性変化を認めた.血液検査では,thrombin-antithrombin complex が血小板数や D-dimer よりも両群間の差を鋭敏に反映する可能性があり,臨床的転帰を示唆する指標になりうると考えられた.

(臨床神経 2015;55:889-896)

Key words:細菌性髓膜炎,肺炎球菌, thrombin-antithrombin complex, 拡散強調画像, 脳梗塞

はじめに

細菌性髄膜炎は致死率が高く、救命できたとしても後遺症 を残すことが少なくない¹⁾.特に脳梗塞を合併した時には予 後が悪くなり²⁾³⁾. 亀井の報告でも細菌性髄膜炎の予後不良因 子として循環障害が着目されている⁴⁾. 1930年代から 60年 代の細菌性髄膜炎における剖検例の検討では、くも膜下腔の 炎症が頭蓋内の血管に波及して血管炎が生じると報告され、 脳梗塞合併において、MRA や CTA などで局所的な血管狭窄 を認めた場合には、脳梗塞の原因として血管炎を想定するこ とが多かった⁵⁾. ただし最近では、肺炎球菌性髄膜炎におけ る頭蓋内に限局した血管内凝固の関与も提唱されており⁶. 脳梗塞を合併する機序については、血管炎よりむしろ凝固と 線溶の異常の関与が想定されている⁵⁾. さらに細菌性髄膜炎 症例の髄液中で、thrombin-antithrombin complex (TAT) など 血液凝固系の指標が上昇する報告がある⁷⁾.ただし、細菌性 髄膜炎の血液検査における血液凝固系の指標については、ま とまった報告が少なく、予後と関連する指標で現在確立して いるものは、入院時の血小板数のみである¹⁾⁸⁾.

肺炎球菌は細菌性髄膜炎の起炎菌で最も頻度が多い菌だ が、予後不良因子の一つであり、肺炎球菌性髄膜炎の17~ 30%の症例で脳梗塞を合併するとされている¹⁾²⁹¹⁰⁾.そこで、 肺炎球菌感染症例において、虚血性変化の有無や血液凝固系 の異常所見に着目し, MRI 所見および病理所見とも照合し, 予後と関連する指標を検討した.

対象および方法

2006年から2013年に入院し、髄液検査にて多形核球数の 増多を認め、髄液もしくは血液から肺炎球菌が検出され、肺 炎球菌性髄膜炎の診断に至った13例のうち、血液検査で入院 2日以内に凝固系マーカーが評価され、入院5日以内に初回 の頭部 MRI を撮影されていた 10 例 (男性 8 例,女性 2 例) を対象とした、予後は、発症3ヶ月後の Glasgow Outcome Scale (GOS) で評価し、既報告¹⁾²⁾に準じて、GOS が1から4(1: 死亡,2:植物状態,3:高度障害の障害があり高度の介護を要 する、4:中等度の障害を認めるが日常生活は自立)であった 群を予後不良群(症例1~5), GOSが5(元の生活に復帰)で あった群を予後良好群(症例 6~10)とした(Table 1). 臨床 経過、血液・髄液検査および頭部 MRI について、予後との関 連を検討し、予後不良群のうち症例1,2で得られた病理所見 を照らし、肺炎球菌性髄膜炎における虚血性変化や重症化が 生じる背景を考察した. 統計解析は, Microsoft Excel 2010 を 使用し、2 群間の比較は、連続量では Mann-Whitney 検定、離 散量では Fisher の正確確立検定を用い、それぞれ有意水準 5%未満をもって統計学的に有意とした.数値は中央値(Med)

^{*}Corresponding author: 聖隷浜松病院神経内科〔〒 430-8558 静岡県浜松市中区住吉 2-12-12〕

¹⁾ 聖隷浜松病院神経内科

²⁾ 聖隷浜松病院病理診断科

³⁾ 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

⁽Received April 7, 2015; Accepted August 23, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-000742

に加えて範囲を最小値-最大値(min-max)で表示した.本 研究は聖隷浜松病院臨床研究審査会の承認を得た.

結 果

臨床像(Table 1)

検出された肺炎球菌は全て, PSSP (penicillin-susceptible S. pneumoniae)もしくは PISP (penicillin-intermediate S. pneumoniae) であり、血液培養は全例で陽性だった. 抗菌薬はセフトリア キソン、もしくはメロペネムを使用した. 全例で感受性は良 好で、最大量を使用し、死亡した症例1を除き全例で髄液所 見が改善した.

予後不良群は5例(50%)で,発症年齢はMed 70(57~79) 歳,基礎疾患は1例で糖尿病の罹患があったこと以外に特記 事項はなかった.予後良好群は5例(50%)で,発症年齢は Med 74(43~79)歳,基礎疾患は糖尿病が1例,リンパ腫に 対して脾臓摘出術後が1例,心房細動がありワルファリンを 内服していた症例が2例あった.

入院1日目の Glasgow Coma Scale (GCS) は、予後不良群 では Med 10 (6~14)、予後良好群では Med 9 (8~14) であ り、差はなかった (P = 0.83). 入院1週間後の GCS は、予後 不良群は Med 8(4~14)、一方、予後良好群は全例で15 であり、 予後不良群では意識障害が有意に遷延していた (P = 0.005).

発症から抗菌薬を投与するまでの期間は,予後不良群で Med 2 (1~9)日,予後良好群で Med 3 (2~8)日だった.副 腎皮質ステロイド薬を併用した症例は,予後不良群では5例, 予後良好群では2例あった.副腎皮質ステロイド薬を併用し た予後不良群5例のうち,抗菌薬投与前に併用したのが3例, 経過が悪く,二次性の炎症を想定して抗菌薬投与後に併用し た症例が2 例だった. 副腎皮質ステロイド薬の併用は予後が 悪い群で多い傾向があったが,抗菌薬投与前に併用した症例 に限れば両群間で差はなかった (P = 0.5). 急性期 DIC スコア に加えて,血小板数の減少, D-dimer の高値から disseminated intravascular coagulation (DIC)を想定して,抗凝固薬を併用 した症例が予後不良群で4 例あり,入院 Med 2 (1~3)日目 から投与されていた. 同様に DIC を想定して予後良好群でも 4 例で, Med 2 (1~2)日目から投与されていた. 入院後の抗 凝固薬の併用は両群間で差はなかった (P = 0.78).

炎症および血液凝固系の指標の検討

炎症の指標については、髄液所見を評価した、入院時の髄液全細胞数 (P = 0.75) と多形核球数 (P = 0.75),最高値の髄液細胞数 (P = 0.75)と多形核球数 (P = 0.75),入院時の髄液蛋白 (P = 0.92)と糖 (P = 0.60)は全て予後不良群と良好群の間で差はなかった.さらに、髄液細胞数と多形核球数の推移を評価した (Fig. 1).髄液検査が再検できなかった症例1を除いた9例において、予後不良群、良好群ともに、抗菌薬には速やかに反応して、最終的に多形核球数は、5 未満になった.以上より、くも膜下腔の感染については両群間に差はなかった.

血液凝固系の指標の評価については(Table 2),血小板数 は、入院時の値、最小値、最小値と入院1日目の値の比を評 価したが、全て両群間に差はなかった.急性期 DIC スコアも 評価したが、4 点以上の症例は予後不良群が5 例中3 例 (60%)、予後良好群が5 例中3 例(60%)で、中間値の比較 も両群間に差はなかった.Fibrinogen, D-dimer も両群間に差 はなかった.一方、TAT も両群間で差はなかったが、予後不 良群では Med 16.6 (15.3~21.8) µg/l、予後良好群では Med

No	Age, gender	Underlying disease	Adjunctive steroid treatment	Intravenous anti-coagulant (Starting Day)	Warfarin	GCS (Day 1)	GCS (Day 7)	GOS (3 month)
1	73, M	Diabetes	(+)	(-)	(-)	10	4	1
2	69, M	()	(+)	Day 2	(-)	14	11	2
3	70, M	()	(+)	Day 1	(-)	10	4	2
4	79, M	()	(+)	Day 3	(-)	6	8	4
5	57, F	()	(+)	Day 2	(-)	10	14	4
6	79, M	Post-splenectomy (Lymphoma)	()	Day 2	(-)	8	15	5
7	79, M	()	()	Day 2	(-)	9	15	5
8	66, M	Atrial fibrillation	()	Day 2	(+)	14	15	5
9	43, M	Diabetes Basal skull fracture	(+)	(-)	(-)	12	15	5
10	74, F	Atrial fibrillation Pituitary adenoma	(+)	Day 1	(+)	8	15	5

Table 1 Clinical features and treatment for pneumococcal meningitis.

(+), positive; (-), negative; M, male; F, female; GCS, Glasgow Coma Scale; GOS, Glasgow Outcome Scale (1: dead, 2: vegetative state, 3: severely disabled, 4: moderately disabled, and 5: good recovery).



Fig. 1 Patient clinical course and cerebrospinal fluid findings after starting intravenous antibiotics. (Left) Horizontal axis: hospital days after admission; vertical axis: leukocyte count (/ μ l). (Right) Horizontal axis: hospital days after admission; vertical axis: leukocyte count (/ μ l). Dotted line with squares: poor prognosis case. Solid line with circles: good prognosis case.

Table 2	Laboratory of	data: platelet count and coagula	tion profile.
Sample	o cizo	COS 1 4	COS 5

	Sample size	GOS 1-4	GOS 5	P value
	Total (GOS 1–4/GOS 5)	Median (min-max)	Median (min-max)	
Platelet	10 (5/5)			
Count at Day 1 (/ μl)		13.9 (3.3–26.5)	15.3 (9.2–21.1)	0.75
Minimum count (/µl)		10.4 (2.2–16.7)	9.4 (7.3–19.8)	0.60
Platelet-decline		0.69 (0.63–0.75)	0.79 (0.58–0.95)	0.25
Fibrinogen (mg/dl)	10 (5/5)	532 (435-702)	423 (307–585)	0.35
D-dimer ($\mu g/ml$)	10 (5/5)	10.5 (1.2–503.3)	10.4 (2.2–42.8)	0.75
TAT ($\mu g/l$)	8 (3/5)	16.6 (15.3–21.8)	7.9 (1.4–16.6)	0.07
JAAM DIC score	10 (5/5)	4 (1–8)	4 (1-4)	0.45

platelet-decline = (minimum platelet count)/(day 1 platelet count); TAT, thrombin-antithrombin complex; JAAM DIC score: Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulopathy score. Normal ranges: Platelets, 1.45×10^4 - $35 \times 10^4/\mu$; Fibrinogen 160–360 mg/dl; D-dimer, less than 1.0 µg/ml; TAT, less than 3.0 µg/l; JAAM DIC, less than 4. GOS, Glasgow Outcome Scale (1: dead, 2: vegetative state, 3: severely disabled, 4: moderately disabled, and 5: good recovery).

7.9 (1.4~16.6) $\mu g/l$ だった. さらに予後不良群では測定した 3 例全てにおいて TAT が 15 $\mu g/l$ 以上だったが,予後良好群で は5 例中4 例で TAT が 15 $\mu g/l$ 未満であり (Fig. 2 左図),同 時もしくは検査時間の差が 12 時間未満に測定した D-dimer よりも予後不良群と良好群の違いを鋭敏に反映する可能性が 示唆された.又,肺炎球菌性髄膜炎発症前から心房細動に対 してワルファリンを内服していた 2 例は予後が良好で,とも に PT-INR が 3.25 だった. TAT は,Med 4.65 (1.4~7.9) $\mu g/l$ であり,ワルファリンを内服していなかった群が Med 16.0 (4.7~21.8) $\mu g/l$ だったことに比べて低値だった (Fig. 2 右図).

MRI 所見の検討

脳実質内病変

10 例全例で頭部 MRI を diffusion-weighted image (DWI),

 ガドリニウム造影を含めて撮影した. 異常所見については, DWI に着目して検討した(Fig. 3). 初回 MRI の撮影は入院
Med 2 (1~5) 日目に行い,入院期間内の撮影回数は Med 2 (1~6) 回だった.

脳実質内の DWI 高信号域は,予後不良群では4例(80%) で認めたが,予後良好群では0例であり,予後不良群で多かっ た(P = 0.02). DWI の脳実質内病変の特徴をまとめると,① DWI 高信号域とT₂ 延長領域が一致しており,典型的な脳梗塞 だと考えられた病変(Fig. 3A,以下,DWI- 脳梗塞),②軟膜・ くも膜下腔の造影効果を伴う大脳皮質に限局した DWI 高信 号域(Fig. 3B,以下,DWI-皮質限局病変),③大脳白質に出 現し,周囲に広範なT₂ 延長領域を伴い,Virchow-Robin spaces (VRS)の走行に沿って DWI 高信号を呈する病変(Fig. 3C, 以下,DWI-VRS 病変)の3 種類に細分類することができた.



Fig. 2 Relationships between the thrombin-antithrombin complex (TAT), Glasgow Outcome Scale (GOS), and PT-INR. (Left) Horizontal axis: GOS; vertical axis: TAT ($\mu g/l$). (Right) Horizontal axis: PT-INR; vertical axis: TAT ($\mu g/l$). Triangular markers indicate patients taking warfarin.



Fig. 3 Summary of abnormal MRI findings.

A: Diffusion-weighted image (A-1: axial view: TR, 8,000 ms; TE, 92.5 ms; b-value, 1,000 sec/mm²) and T_2 -weighted image (A-2: axial view, 1.5 T; TR, 3,000 ms; TE, 65 ms) reveal high signal intensity in the corona radiata. B: Diffusion-weighted image (B-1: axial view: TR, 9,000 ms; TE, 74.8 ms; b-value, 1,000 sec/mm²) reveals high signal intensity along the cerebral cortex. T₁-weighted gadolinium-enhanced image (B-2: axial view, 1.5 T; TR, 500 ms; TE, 8 ms) reveals enhancement in the pia-subarachnoid space. C: Virchow–Robin space exhibits high signal intensity on diffusion-weighted image (C-1: axial view: TR, 6,000 ms; TE, 75.2 ms; b-value, 1,000 sec/mm²) and low intensity on the apparent diffusion coefficient map (C-2). T₂-weighted image (C-3: axial view, 1.5 T; TR, 3,000 ms; TE, 64.8 ms) reveals high signal intensity around an abnormal signal in the Virchow-Robin space. D: Intraventricular debris exhibits high signal intensity on diffusion-weighted image (axial view, TR, 6,000 ms; TE, 75.2 ms; b-value, 1,000 sec/mm²).

DWI- 脳梗塞病変を認めた症例は,症例3(予後不良群)のみ1例あり,入院15日目に出現していた.

DWI- 皮質限局病変を認めた症例は予後不良群にのみ3例 あり、入院 Med 15(5~27)日目に出現していた.

DWI-VRS 病変ついては、多くの形状は卵円形や線状で、同 部位に一致して造影効果も伴った、この病変は予後不良群の 3 例にのみで認め、入院 Med 2 (2~15) 日目に出現していた. Apparent diffusion coefficient (ADC) map が撮影されていた症例 2 において、DWI-VRS 病変は ADC map では低信号を呈してい た (Fig. 3C-2). T₂ 延長領域は、DWI 高信号域の周囲に広範に 認め、症例 2 の ADC map では高信号を呈していた (Fig. 3C-3). 脳実質外病変

一方, 脳実質外では, 側脳室後角の DWI 高信号域(Fig. 3D) は 10 例全例で, 入院 Med 3.5 (1~9) 日目に出現していた.

病理所見の検討

2例(症例1,2)において病理所見を検討した. 症例1は 剖検,症例2は,経時評価していたMRIで異常信号域が増加 したため,入院41病日に実施した脳生検を検討した.

症例1 (Fig. 4) では,入院5日目の頭部 MRI で,DWI-皮 質限局病変を認めていた. 剖検所見では,肉眼的に(Fig. 4A), 血管支配域に概ね一致した梗塞が散在していた. 組織学的に (Fig. 4B~D),肉眼に一致して脳実質の虚血性変化が認めら れた. 又,高度髄膜炎が認められるとともに,好中球主体の 炎症細胞浸潤は一部大脳皮質にも及び,壊死や出血とともに 好中球が層状に浸潤している部位もあった.血管病変につい ては,小動脈を主体に血管壁への炎症細胞浸潤や一部に血栓 形成は認めたが,支配領域の梗塞が目立っていた中大脳動脈 や椎骨脳底動脈では血管炎を示唆する所見は認めなかった.

症例2(Fig. 5)では, 頭部 MRI (Fig. 5A)の, DWI-VRS 病 変を生検した. VRS には組織球主体の高度の炎症細胞浸潤を 認め, 脳実質との境界が不明瞭になっていた(Fig. 5B, C). VRS 周囲の脳実質には虚血性変化を認めたが(Fig. 5D), 虚血の 原因となりうるような血管炎は認めなかった.

考察

今回検討した肺炎球菌性髄膜炎10例は,全例に対して速やかに感受性のある抗菌薬が投与されていた.10例中5例(50%)は3ヶ月後もGOSが4以下で予後不良であり,肺炎球菌性髄膜炎の予後において,約50%はGOSが4以下¹⁾²⁾という従来の報告と合致した.既知の炎症に関わる予後不良の



Fig. 4 Case 1: Pathological findings.

A: Cerebral infarction in the right frontal lobe. Gross. B: Thrombi and accumulation of inflammatory cells in the subarachnoid space at the center. Inflammatory cells infiltrating the superficial cerebral cortex (hematoxylin-eosin stain [HE], \times 30, Bar = 500 µm). C: The boundary between the cortex and subarachnoid space is well demarcated on the right side but poorly demarcated on the left side because of inflammatory cell infiltration (HE, \times 75, Bar = 200 µm). D: Signs of ischemic change on the left side. Neutrophils infiltrating the brain parenchyma with micro-hemorrhaging and vasculitis only in the small vessels on the right side (HE, \times 75, Bar = 200 µm).



Fig. 5 Case 2: MRI and pathological findings.

A: Brain MRI diffusion-weighted image (axial view, 1.5 T; TR, 9,000 ms; TE, 74.8 ms; b-value, 1,000 sec/mm²) reveals high signal intensity along the Virchow-Robin space. White arrow indicates the biopsy site. B–D: Microscopic images of the brain. B: Inflammatory cells infiltrating the Virchow-Robin space. No signs of vasculitis (hematoxylin-eosin stain [HE], \times 30, Bar = 500 µm). C: Extensive inflammatory cell infiltration with necrosis in the cortex around the Virchow-Robin space (HE, \times 75, Bar = 200 µm). D: Signs of ischemic change (HE, \times 150, Bar = 100 µm).

指標として, 髄液中の細胞数上昇が乏しく, 蛋白が高値であ るとされているが¹⁾²⁾, これらは自験の予後不良群と良好群の 間に差はなく, さらに髄液細胞数と多形核球数の推移にも差 はなかった.

循環障害の評価については、予後不良群の80%で脳実質内 に DWI 高信号域を認め、うち2 例で病理と照合し、DWI-皮 質限局病変と DWI-VRS 病変に、空砲変化を伴う壊死組織を 呈する虚血性変化を認めた. これは細菌性髄膜炎の転帰に脳 梗塞が関連する既報告²⁾³⁾に合致する. Vergouwen らは、肺炎 球菌性髄膜炎の脳梗塞合併例において動脈内血栓形成が非合 併例に比し有意に多いことより, diffuse cerebral intravascular coagulation という概念を提唱し、脳梗塞の原因として脳内血 液凝固亢進に注目している⁶⁾. 自験例でも血管炎を示唆する 病理所見はなく、血液凝固系の指標について評価すると、既 知の予後不良の指標である血小板数減少と DIC の有無¹⁾²⁾⁸⁾ は、両群間に差はなかった、一方で、TAT は予後不良群の方 が高値である傾向が見られた.一般的に、炎症が生じると、 血管の損傷などにより、血液に組織因子が暴露されることで トロンビン形成が促される¹¹⁾. TAT は,この生体内で産生さ れたトロンビンがアンチトロンビンと一対一の複合体を形成 したものであり、血漿中の TAT 濃度は生成されたトロンビン

濃度を反映し、凝固亢進状態を反映している指標と考えられている¹²⁾. さらに、TAT は、Binswanger 病の中でも症状の進行が早い群で上昇すると報告されており¹³⁾、末梢血での検査ではあるが、頭蓋内の凝固傾向も反映すると考えられる. さらに、脳の血管にはトロンボモジュリンが非常に少なく、他の臓器に比べてトロンビンが生じやすい可能性があるとされており¹⁴⁾、TAT の上昇は脳血管に生じているトロンビンを生成するような凝固障害を鋭敏に反映している可能性がある. 以上より、TAT は、肺炎球菌性髄膜炎で想定されている頭蓋内に限局した血管内凝固⁶⁾を、血小板数や D-dimer よりも鋭敏に反映していた可能性があると考えられた.

次に TAT 高値の傾向に関連する病理所見として, それぞれ 1例ずつの対応ではあるが,大脳皮質, VRS とも DWI 高信号 域には虚血性変化以外に脳実質炎も認めていたことに着目し た.特に DWI-VRS 病変を脳生検した症例 2 では, VRS には 高度な炎症細胞浸潤を認め,脳実質との境界が不明瞭になっ ている部位があった.肺炎球菌性髄膜炎の実験動物では, VRS に沿って浸潤した後,同部位に壊死を伴う強い炎症が生じる という報告がある¹⁵⁾.膿瘍形成過程の初期では,壊死巣の境 界に好中球の集簇が認められるという報告や¹⁶⁾,頭部 MRI で は,被膜化する膿瘍を形成する前の化膿性脳実質炎の段階で



Fig. 6 Abnormal findings related to cerebrovascular complications in patients with pneumococcal meningitis. Cerebrovascular complications with pneumococcal meningitis may be caused by systemic DIC and cerebral vasculitis, as well as diffuse cerebral intravascular coagulation. Cerebrovascular complications could contribute to a poor prognosis and may be caused by cerebritis. Ischemic changes and cerebritis may be indicated by high signal intensity on DWI. High intracranial TAT level may be indicated by a high blood TAT level. DIC, disseminated intravascular coagulation; TF, tissue factor; TAT, thrombin-antithrombin complex; DWI, diffusion-weighted image: VRS, Virchow-Robin space.

も DWI 高信号域は認められるという報告もあり¹⁷⁾¹⁸⁾, 今回の 検討で得られた MRI や病理の所見はこれらに合致すると考 えられた. 頭蓋内の組織因子は, 髄膜よりも脳実質内に多い と報告されており^{19)~21)}, 脳実質炎への進展に伴う組織因子 の血液内流入によるトロンビン形成が, 予後不良群の DWI 高 信号域を伴う群での TAT 高値の傾向に関連する可能性が示 唆される (Fig. 6).

細菌性髄膜炎では、循環障害の合併を防ぐことが予後の改 善に繋がると考えられるが、循環障害を示唆する有用な指標 は乏しい.今回、肺炎球菌性髄膜炎では、血液凝固系の指標 である TAT が、血小板数よりも脳内凝固亢進を鋭敏に示唆 し、臨床的転帰への影響が推測された.TAT と循環障害の直 接的な関連は未特定だが、肺炎球菌性髄膜炎における脳梗塞 および動脈内血栓形成には、DIC や血管炎以外の機序として、 脳内血液凝固亢進が注目されており、TAT が重症化を示唆す る有用な指標となる可能性がある(Fig. 6).病理所見を確認 できたのは2例のみで、剖検例を確認できた症例1では TAT が確認できておらず、今回の検討には限界があるが、検査の 時間については、凝固系の指標は入院2日以内で測定した値 に統一して検討した.特に TAT は入院36時間以内に測定さ れ、早期から高値を捉えられる可能性があった.また、入院 前からワルファリンを内服していた2例では,入院時のPT-INR が高値で予後良好群に含まれたことも興味深く,今後, 循環障害の合併を防ぐ治療の考慮も含め,前方視的に血液凝 固系の指標について症例数を増やして検討する必要がある.

※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

- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004;351:1849-1859.
- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003;126:1015-1025.
- Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, et al. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. Neurocrit Care 2012;16:421-427.
- 4) 亀井 聡. 神経感染症ガイドラインの検証. Neuroinfection 2011;16:43-49.
- Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Clin Microbiol Rev 2011;24:557-591.

- Vergouwen MD, Schut ES, Troost D, et al. Diffuse cerebral intravascular coagulation and cerebral infarction in pneumococcal meningitis. Neurocrit Care 2010;13:217-227.
- Weisfelt M, Determann RM, de Gans J, et al. Procoagulant and fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid from adults with bacterial meningitis. J Infect 2007;54:545-550.
- Ishihara M, Kamei S, Taira N, et al. Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute communityacquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. Intern Med 2009;48:295-300.
- 9) Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, et al. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. Lancet Neurol 2006;5:332-342.
- 10)下畑享良,柳川香織,田中恵子ら.予後不良であった細菌性 髄膜炎症例の臨床像の検討.臨床神経 2010;50:137-140.
- Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med 2010;38:S26-34.
- 12) 山口桂司,北島 勲.【血栓症検査ガイドブック】検査項目 凝固検査 トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT). 血栓と循環 2004;12:404-406.
- Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, et al. Coagulation activation in patients with Binswanger disease. Arch Neurol 1999;56: 1104-1108.
- 14) 丸山征郎. 凝固能検査法. 脳と循環 2003;8:163-166.

- 15) Mook-Kanamori B, Geldhoff M, Troost D, et al. Characterization of a pneumococcal meningitis mouse model. BMC Infect Dis 2012;12:71.
- Flaris NA, Hickey WF. Development and characterization of an experimental model of brain abscess in the rat. Am J Pathol 1992;141:1299-1307.
- 17) Höllinger P, Zürcher R, Schroth G, et al. Diffusion magnetic resonance imaging findings in cerebritis and brain abscesses in a patient with septic encephalopathy. J Neurol 2000;247:232-234.
- Tung GA, Rogg JM. Diffusion-weighted imaging of cerebritis. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:1110-1113.
- Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. Am J Pathol 1989; 134:1087-1097.
- 20) del Zoppo GJ, Yu JQ, Copeland BR, et al. Tissue factor localization in non-human primate cerebral tissue. Thromb Haemost 1992;68:642-647.
- 21) Tohgi H, Utsugisawa K, Yoshimura M, et al. Local variation in expression of pro- and antithrombotic factors in vascular endothelium of human autopsy brain. Acta Neuropathol 1999; 98:111-118.

Abstract

Ischemic changes and blood coagulation abnormalities as complications of pneumococcal meningitis

Takashi Sugiyama, M.D.¹⁾³⁾, Tsuyoshi Uchiyama, M.D.¹⁾, Hirotsugu Takashima, M.D.¹⁾, Daisuke Yamamoto, M.D.¹⁾, Keishiro Sato, M.D.¹⁾, Takako Shimizu, M.D.¹⁾, Yoshiro Otsuki, M.D.²⁾ and Toshihiko Ohashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital

²⁾Department of Pathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

³⁾Division of Neurology, Respirology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, University of Miyazaki

One explanation for cerebral infarctions that occur as a complication of pneumococcal meningitis is blood coagulation abnormalities. We investigated the clinical features, laboratory test results, magnetic resonance imaging (MRI) findings, and pathological features of 10 patients with pneumococcal meningitis between 2006 and 2013 to examine the abnormal findings that may be associated with prognosis. Five patients (50%) that had Glasgow Outcome Scale scores between 1 and 4 were classified as the poor outcome group. In this group, the MRI revealed a high signal intensity on the diffusionweighted image (DWI), and there was an abnormal signal along the cerebral cortex and Virchow-Robin spaces, which were characterized pathologically by ischemic changes. The plasma thrombin-antithrombin complex (TAT) levels showed greater differences between the poor and good prognosis groups than platlet and D-dimer levels; this suggested that high plasma TAT levels indicate a poor prognosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:889-896)

Key words: bacterial meningitis, Streptococcus pneumoniae, thrombin-antithrombin complex, diffusion-weighted image, cerebral infarction