

症例報告

関節リウマチの治療中にリステリア髄膜炎を発症した1例

多根総合病院 神経・脳卒中センター 神経内科

松崎 丞 岩佐直毅 大岡洋子 白石翔一
 仁木 均 岡崎知子 奥田佳延 柳原武彦

要 旨

症例は77歳女性, 糖尿病治療中であつた。経過中, 関節リウマチ (RA) と診断され, メトトレキサート (MTX) およびインフリキシマブ (IFX) 併用療法を行つていた。治療開始の約半年後, 悪寒・戦慄を伴う発熱, 意識障害を呈し, 当院に救急搬送された。敗血症, 髄膜刺激徴候を認め, 髄液検査で細菌性髄膜炎の所見あり, 髄液培養で *Listeria monocytogenes* が検出されたことから, リステリア髄膜炎と診断した。抗生剤治療を開始し, 第28病日で後遺症なく自宅退院となつた。易感染宿主で, 免疫抑制療法中に発症したリステリア髄膜炎症例であり, 予後不良が懸念されたが, 治療が奏功した症例であつた。RA 治療において MTX や生物学的製剤が使用される頻度が増えており, 注意すべき合併症として重症感染症があり, 中でも頻度の少ない *L. monocytogenes* 感染症を経験したので, 若干の考察を加えて報告する。

Key words : リステリア菌 ; 細菌性髄膜炎 ; メトトレキサート

はじめに

関節リウマチ (RA) の治療として, メトトレキサート (MTX) は第一選択薬として推奨されている¹⁾。また, 腫瘍壊死因子 (TNF)- α 阻害薬インフリキシマブ (IFX), エタネルセプトなどの生物学的製剤の有用性が報告されている。一方, TNF は宿主感染防御機構に重要であり, その機能阻害は重篤な感染症を誘発することが指摘されている。

今回我々は, RA の免疫抑制療法中に *Listeria monocytogenes* による髄膜炎を発症した症例を経験した。*L. monocytogenes* は, 新生児髄膜炎の主要起炎菌の一つであるが, 健常成人では少ないとされている。感染症法に基づく基幹定点からの発生報告では, 2006~2011年の細菌性髄膜炎 (髄膜炎菌を除く) 2500症例のうち, *L. monocytogenes* が原因菌であつたのはわずか0.96%であり, 非常に稀であることが分かる。年齢別では, 0歳が26.84%と圧倒的に多く, 2歳までで全体の4割以上を占め, 成人では60歳台が9.24%と最も多く, 高齢者で多い傾向があつた²⁾。

このように, リステリア髄膜炎は非常に稀であるが, 乳児, 免疫不全患者などでは起炎菌として考慮すべきである。

症 例

患者は77歳女性, 高血圧と糖尿病 (DM) に対して薬物治療中, 左中脳動脈狭窄症のためアスピリン内服中 (ファモチジン併用)。2010年3月頃から, 両手と両肩関節痛を自覚し, 徐々に両手関節のこわばりと腫脹, 全身の関節痛がみられ, 5月11日に近医を受診した。両腕にリウマチ結節, 両手単純 X 線写真で骨破壊像を認め, 血清リウマチ因子55U/mL (基準値20U/mL以下), 血清マトリックスメタロプロテインナーゼ-3 288.4 ng/mL (基準値17.3~59.7ng/mL) と増加していた。これらの所見より, ACR の分類基準³⁾に基づいて, RA と診断された。同日より MTX 4mg 内服が開始され, その後8 mg に増量されたが, 症状コントロール困難であつたため, 7月20日より, MTX 併用下で IFX の静脈内投与が開始された。4回目投与の9月28日頃より症状が改善し, 10月26日に IFX 最終投与, 以降は MTX

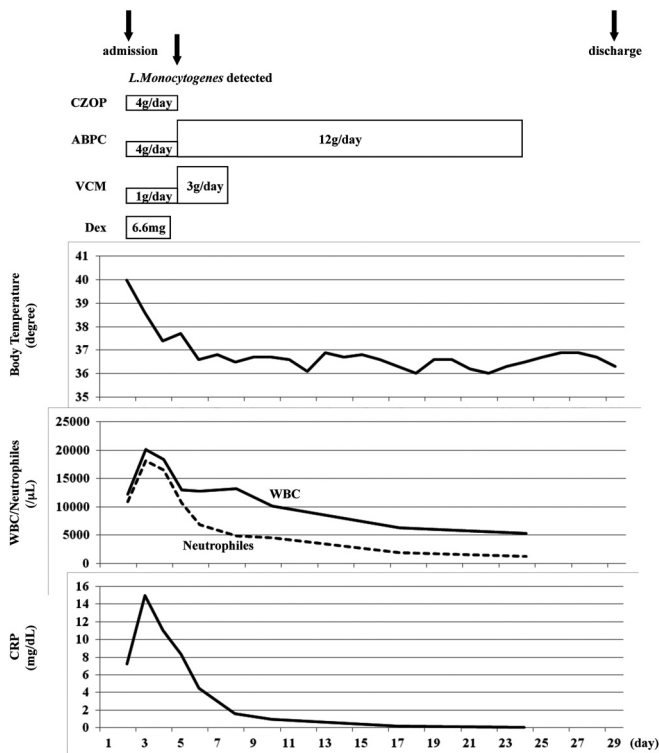


Fig.1 Chemical Course

8mg 内服継続で、寛解状態となっていた。

11月1日、悪寒・戦慄を伴う発熱、意識障害を呈し、当院に救急搬送された。来院時、血圧149/87mmHg、脈拍96bpm 整、体温39.8℃、SpO₂ 100%(室内気)、呼吸数30/min、悪寒・戦慄あり。意識はJCS3、神経巣症状は見られなかったが、項部硬直と Kernig 徴候を認め、細菌性髄膜炎を疑った。また全身性炎症反応症候群と考えられ、敗血症と診断した。来院時の検査所見を Table 1に、臨床経過を Fig.1に示す。

来院時の血液検査では炎症反応が上昇しており、髄液 (CSF) 検査では多形核球優位の細胞 (cell) 増加、蛋白 (pro) 上昇、糖 (glc) の有意な低下 (髄液糖/血糖比 ;C / B ratio 0.37) を認めた。頭部 CT、頭部造影 MRI では明らかな異常は認めなかった。臨床所見、血液および髄液検査で炎症反応が上昇していたことから、細菌性髄膜炎と診断し、治療を開始した。

cefazopran (CZOP) 4g 分4、ampicillin (ABPC) 4g 分4、vancomycin (VCM) 1g 分1の経静脈投与を

Table 1 Laboratory Data on Admission

Biochemistry			Coagulation		
TP	7.4	g/dL	PT	13.9	Sec
ALB	4.2	g/dL	PT-INR	1.49	
T-Bil	1.1	mg/dL	aPTT	45.0	Sec
AST	34	IU/L	Fibg	520	mg/dL
ALT	19	IU/L	FDP	11.6	μg/mL
LDH	324	IU/L	D-dimer	3.5	μg/mL
ALP	243	IU/L			
UA	3.6	mg/dL	Blood Gas analysis(room air)		
CPK	174	IU/L	pH	7.522	
BUN	20.1	mg/dL	PCO ₂	26	torr
Cre	0.79	mg/dL	PO ₂	69.2	torr
Na	121	mEq/L	HCO ₃ ⁻	23.1	mM
K	4.3	mEq/L	BE	2.7	mM
T-cho	181	mg/dL			
TG	71	mg/dL	Cerebrospinal fluid		
Sugar	244	mg/dL	Pressure	10	cmH ₂ O
HbA1c	6.7	% (NGSP)	Cell	675	/μL
CRP	7.26	mg/dL	Poly	97.5	%
PCT	≥ 2		Lymph	2.5	%
Complete Blood Count			Protein	239	mg/dL
WBC	12200	/μL	Glucose	91	mg/dL
Neut	89.5	%			
Lymph	7.6	%			
RBC	3.77	* 10 ⁶ /μL			
Hgb	12.7	g/dL			
Hct	37.9	%			
PLT	26.0	* 10 ⁴ /μL			

開始し、dexamethasone (DEX) 6.6mg を抗生剤投与直前に併用した。入院2日目(第4病日)、幻覚・妄想が見られたものの、意識は清明となり、解熱傾向となった。CSF 検査では初圧(OP) 17cmH₂O, cell 938/ μ L (lymph 88.5%), pro 370mg/dL, glc 111mg/dL (C/B ratio 0.49) と、cell は lymph 優位へ変化し、C/B ratio も0.4以上に改善していた。第5病日、入院時の血液および髄液培養で *L. monocytogenes* が検出され、起炎菌と判断し、CZOP を終了、ABPC 12g 分4に増量、DEX も終了とした。一方で、髄液グラム染色でグラム陽性球菌 (GPC) が見られていたため、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 併存の可能性も考慮して、VCM は継続としたが、培養結果で PRSP ではなかったため、第7病日に VCM は終了した。第9病日、幻覚・妄想は消失し、血液検査では CRP 0.96mg/dL, WBC 10100/ μ L (Neutro 4500/ μ L), CSF 検査でも OP 14cmH₂O, cell 480/ μ L (lymph 87.7%), pro 191mg/dL, glc 41mg/dL (C/B ratio 0.39) と改善傾向であった。第11病日、血液検査所見は正常範囲に改善した。第23病日、幻覚・妄想は消失し、CSF 検査では OP 13cmH₂O, cell 55/ μ L (lymph 88%), pro 73mg/dL, glc 45mg/dL (C/B ratio 0.41) と、炎症反応はほぼ改善した。抗生剤は第24病日に終了とし、後遺症なく、第28病日に自宅退院した。

考 察

L. monocytogenes は、微好気性の通性嫌気性、室温で運動能(鞭毛)を有する無芽胞グラム陽性短桿菌で、自然界に広く存在し、浸透圧耐性、低温増殖能、胆汁酸抵抗性などの性質を有しており、生野菜、無殺菌牛乳やチーズ、調理肉などの食品中で、冷蔵保存でも増殖可能である。感染は、汚染食品を経口摂取し、腸管に侵入・定着することから始まる。経口摂取後、通常は胃酸で殺菌されるが、胃酸分泌抑制薬を内服していると、腸管まで到達する可能性が高くなる。本症例では、H₂遮断薬が投与されており、感染リスクを高めていたと考えられた。次に、小腸粘膜から血液およびリンパ液を介して、肝臓、脾臓、リンパ節へ移行する。肝臓では菌体の多くは Kupffer 細胞により死滅するが、食食から逃れた菌が肝細胞内で増殖し、血流を介して全身に散布され、感染症を発症する。潜伏期間は、平均31日間であるが、1~91日と広範囲である。

リステリア症は、食品媒介感染症であるが、急性胃腸炎症状を呈することは少なく、意識障害、痙攣などの中樞神経症状を発症する頻度が高い。病態としては

髄膜炎がほとんどであるが、脳炎や脳膿瘍を発症することもある。また、敗血症を合併しやすく、重症では致命率20~30%と非常に高く、神経救急疾患として重要である。しかし、リステリア症に特異的な徴候はなく、また細胞内寄生性細菌のためにグラム染色での検出率は低く、分離培養で菌体を証明することが必須である。

L. monocytogenes に対する正常な免疫反応として、CD4(+)T 細胞やマクロファージから分泌される TNF- α などにより活性化された NK 細胞などが動員される。本症例では、MTX による細胞性および液性免疫抑制、TNF- α 阻害薬による細胞性免疫抑制によって感染防御機構が阻害され、発症に至ったと考えられた。TNF- α 阻害薬の使用によって、重症細菌感染症のリスクは、非使用群と比較して約2.5倍と報告されている⁴⁾。したがって、50歳以上、担癌患者、AIDS、DM、膠原病など細胞性免疫の低下した患者では、積極的に疑い、治療を開始することが肝要である⁵⁾⁷⁾。フランスでのリステリア症について解析した報告によれば、2001~2008年で、1959例のリステリア症が報告され、基礎疾患として悪性腫瘍(肝癌、食道癌、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患など)、人工透析、臓器移植、肝硬変、妊娠、炎症性疾患(側頭動脈炎、RA)の頻度が高かった。これらの基礎疾患を有する患者では、感染リスクが約100倍高いと報告されている。また、心臓弁膜症などもリスクとして報告されている。興味深いことに、DM は type2 より type1の方が感染リスクが高いという結果が得られている⁸⁾。

本症例は、免疫抑制療法中であったこと、高齢、DM および RA 罹患患者であったことから、易感染宿主と考えられたため、抗生剤の選択について次のように考察した。起炎菌として、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* などの頻度の高い細菌以外に、*Pseudomonas aeruginosa*、Group B *Streptococcus pyogenes*、*L. monocytogenes*、*Mycobacterium tuberculosis*、fungi を考慮した。ガイドライン⁹⁾に準じれば、本症例では ceftriaxon あるいは cefotaxime が推奨されるが、抗緑膿菌活性を有しないため、*P. aeruginosa* もカバーするために CZOP を使用することとした。また、*L. monocytogenes*、PRSP をカバーするために、それぞれ ABPC、VCM を併用した。副腎皮質ステロイド使用の是非に関しては、成人の肺炎球菌性髄膜炎においては、DEX 併用で後遺症と死亡率が有意に軽減すると報告されているが¹⁰⁾¹¹⁾、肺炎球菌以外の起因菌においては、その有用性は確立されていない。本症例では、グラム染色で GPC を認めていた

ため、起因菌として肺炎球菌の可能性が除外できず、DEX を併用した。

以上のようなストラテジーに基づいて治療を開始し、比較的早期から治療への反応性がみられ、後遺症もなく完全治癒が得られた。

おわりに

易感染宿主に発症したリステリア髄膜炎の症例であったが、患者背景を考慮した抗生剤選択が奏功した症例であった。

引用文献

- 1) 日本リウマチ学会：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン，2011年版
- 2) 国立感染症研究所：細菌性髄膜炎．感染症発生動向調査，第16号，2012
- 3) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. : The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31 (3) : 315-324, 1988
- 4) Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. : Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*, 52 (11) : 3403-3412, 2005
- 5) 秋山久尚：基礎疾患をもたない高齢者に発症したリステリア (*Listeria monocytogenes*) 髄膜炎の1例. *日臨救急医学会誌*, 14 : 656-661, 2011
- 6) 光山正雄：リステリアの感染免疫. *臨と微生物*, 39 : 371-375, 2012
- 7) Bhimraj A : Acute community - acquired bacterial meningitis in adults:An evidence - based review. *Cleve Clin J Med*, 79(6) : 393-400, 2012
- 8) Goulet V, Hebert M, Hedberg C, et al. : Incidence of Listeriosis and Related Mortality Among Group at Risk of Acquiring Listeriosis. *Clin Infect Dis*, 54 (5) : 652-660, 2012
- 9) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会：日本神経学会治療ガイドライン細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. *臨神経*, 47 : 243-306, 2007
- 10) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*, 347 (20) :1549-1556, 2002
- 11) Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D : Dexamethasone and long - term survival in bacterial meningitis. *Neurology*,79(22) : 2177-2179, 2012