

## 症例報告

## リステリア髄膜炎に可逆性脳梁膨大部病変を有する 軽症脳炎・脳症を合併した1例

吉井 沙織<sup>1)</sup>, 渡辺 好宏<sup>1)</sup>, 池田 梓<sup>1)</sup>, 蒲 ひかり<sup>1)</sup>,  
武下 草生子<sup>1)</sup>, 松井 潔<sup>2)</sup>, 佐藤 博信<sup>3)</sup>,

<sup>1)</sup> 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター

<sup>2)</sup> 神奈川県立こども医療センター 総合診療科

<sup>3)</sup> 神奈川県立こども医療センター 脳神経外科

**要旨:** *Listeria monocytogenes* は食品媒介で感染する。ワクチン普及により肺炎球菌やインフルエンザ桿菌の髄膜炎は減少したが、本菌とB群溶連菌は小児髄膜炎の重要な起炎菌である。一方、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: MERS) は比較的頻度の高い急性脳症の1型である。今回、リステリア髄膜炎にMERSを合併した1歳男児を経験した。発熱・胃腸炎症状に続き、けいれん重積、項部硬直、髄液細胞数増多 ( $1,700/\text{mm}^3$ )・蛋白高値 (98.4 mg/dl) を認めた。細菌性髄膜炎と診断し、抗菌薬 (CTX+MEPM) を開始し、血液と髄液より *Listeria monocytogenes* が検出されABPC+GMに変更した。抗菌薬投与後も遷延性意識障害を認めたためMRIを行い、脳梁膨大部と側脳室周囲白質にDWIで高信号、ADC mapで低信号の病変と脳波で全般性高振幅徐波を認めMERSと診断し、メチルプレドニゾロンパルス療法を1クール施行した。MERS及びリステリア髄膜炎の治療経過は良好であったが、第36病日に交通性水頭症が進行し脳室腹腔シャント術を施行した。リステリア髄膜炎にMERSを合併した報告は極めて稀であり、文献的考察を行った。

**Key words:** リステリア (*Listeria monocytogenes*), 髄膜炎 (meningitis), MERS, 水頭症 (hydrocephalus)

## はじめに

リステリア髄膜炎は細菌性髄膜炎の中では発症頻度は低く、生後4か月～5歳では1%未満であるが<sup>1)</sup>、新生児・乳幼児期から高齢者まで幅広い年齢層で見られる。可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: MERS) はウイルス感染症への合併が半数以上を占め、細菌性感染症への合併は3%と少なく<sup>2)</sup>、リステリア髄膜炎にMERSを合併した報告は極めて稀である。今回我々は、基礎疾患のない1歳男児において、リステリア髄膜炎にMERSを合併した症例を経験したので報告

する。

## 症 例

患者: 1歳男児

主訴: 発熱、けいれん重積、意識障害

周産期歴: 在胎37週1日、吸引分娩で出生、体重 2,398 g、身長 49cm、頭囲 31cm、聴覚スクリーニングで要再検となり Auditory steady-state response で聴覚正常、先天性代謝異常検査正常

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 母方伯母 熱性けいれん

吉井沙織, 横浜市南区浦舟町4-57 (〒232-0024) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター (原稿受付 2018年3月6日/改訂原稿受付 2018年4月10日/受理 2018年4月18日)

表1 入院時検査所見

(血算)	Cr	0.25 mg/dl	(髄液)		
WBC	8,800 / $\mu$ l	BUN	8 mg/dl	外観	混濁
Neut	71.6 %	Na	135 mEq/l	細胞数	1,700 /mm <sup>3</sup>
Hb	9.2 g/dl	(前医)Na	129 mEq/l	Neut	80 %
Plt	20.4 $\times 10^4$ / $\mu$ l	K	3.4 mEq/l	Lymp	20 %
		Cl	101 mEq/l	Cl	115
(凝固)	Glu	132 mg/dl	蛋白	98.4 mg/dl	
PT(INR)	1.21	CRP	13.94 mg/dl	糖	102 mg/dl
APTT	35.2 sec	PCT	59.21 ng/ml	髄液糖/血糖	0.55
Fib	879 mg/ml	フェリチン	193 mg/ml	迅速抗原検査	陰性
D-dimer	12 $\mu$ g/ml	NT-proBNP	5,113 pg/ml	HSV DNA	陰性
		NH3	80 $\mu$ g/dl		
(生化学)	乳酸	9 mg/dl	(免疫)		
AST	195 U/l	ピルビン酸	0.7 mg/dl	IgG	645 mg/dl
ALT	68 U/l			IgA	46 mg/dl
LDH	630 U/l	(尿)		IgM	129 mg/dl
CK	18,613 U/l	蛋白	1+	リンパ球幼若化試験(PHA)	35000 cpm
TP	6.1 g/dl	潜血	3+	リンパ球幼若化試験(ConA)	37100 cpm
Alb	3.4 g/dl	ケトン	1+	CD4/CD8比	2.19
		$\beta$ 2MG/Cre	973.2	好中球殺菌能	97.86 %
				好中球貪食能	94.18 %

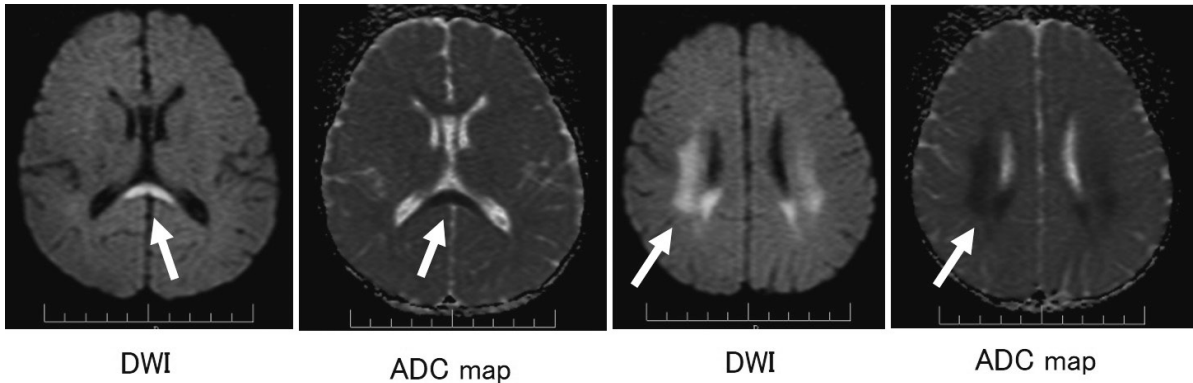


図1 頭部MRI (第4病日)

脳梁膨大部と両側大脳白質に対称性にDWIで高信号、ADC mapで低信号病変を認めた。

現病歴：第1病日に発熱し、第3病日に嘔吐・下痢を認めた。第4病日に全身性強直間代性けいれんを認め、近医に救急搬送された。midazolam 0.15mg/kgを2回使用し、約90分間で頓挫した。髄液検査で、細胞数上昇、蛋白増加を認めたため、細菌性髄膜炎の診断で入院し、抗菌薬を開始した。入院後、意識障害が遷延し、頭部MRIで脳梁膨大部・両側側脳室周囲にDWI高信号/ADC map低信号病変を認め、当院転院となった。

身体所見：

身長 77.0cm (-0.2 SD), 体重 8.6kg (-1.3 SD), 頭囲 46.0cm (-0.6 SD). 体温 40.8°C, 脈拍 155回/分, 血圧 127/88mmHg, RR 32/min, SpO<sub>2</sub> 100% (RA). 不機嫌に啼泣し、意識レベルはGCS E 2 V 3-4 M 5であった。咽頭発赤があり、胸部・腹部所見は異常を認めなかった。

項部硬直を認めたが、筋緊張の減弱亢進はなく、深部腱反射は正常であり病的反射を認めなかった。

検査所見：

血液検査所見(表1)ではWBCは正常であったが、CRP, プロカルシトニンが高値であり炎症反応の上昇を認めた。血清Naは正常であったが、前医では低Na血症を認めた。フェリチンの上昇はないが、尿中 $\beta$ 2MGの上昇を認め、AST/ALT, CKなどの細胞障害性マーカー上昇が高値であった。髄液検査では、細胞数増多、蛋白高値を認め、髄液糖の低下なく迅速抗原検査は陰性であった。

頭部MRI検査(図1)で脳梁膨大部と両側大脳白質に対称性にDWIで高信号、ADC mapで低信号病変を認め、脳波検査では安静閉眼時に2-3 Hz, 100-150  $\mu$ Vの後頭

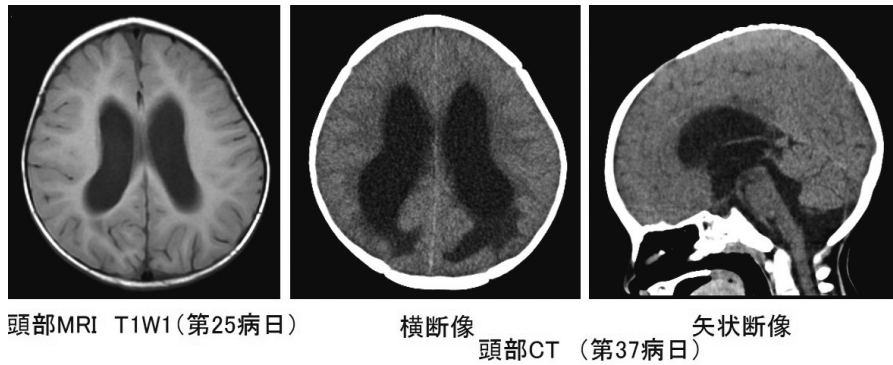


図3 頭部MRI T1W1 (第25病日), 頭部CT (第37病日)

第25病日の頭部MRIで水頭症を認めたが、頭蓋内圧亢進症状なく経過した。その後嘔吐、意識障害、クッシング徴候が出現し第37病日の頭部CTでは側脳室拡大が進行し、矢状断像では、第三脳室、中脳水道、第四脳室の拡大を認めた。

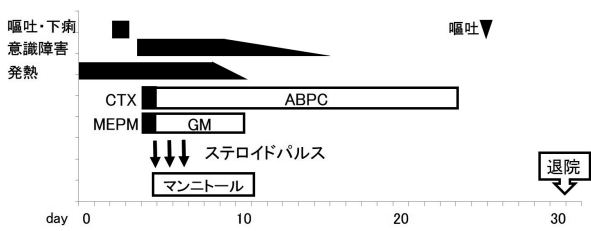


図2 入院後経過

細菌性髄膜炎に対して前医のCTX, MEPMを継続したが、第5病日に髄液培養検査でリステリアが検出され、ABPC, GMへ変更した。血液検査上、細胞障害性マーカー上昇は第5病日よりピークアウトし、第10病日より解熱し、CRPは第6病日より低下し、第16病日に陰性化した。抗菌薬についてはABPC計3週間、GM計1週間で投与終了した。MERSに対してmPSLパルス療法を1クール施行し、意識状態は第10病日頃から徐々に改善し、第16病日には清明となった。神経学的所見なく経過したが、第25病日に頭部MRI施行し、水頭症を認めた。嘔吐を1回認めたが、繰り返すことなく全身状態良好であった。

部優位から一部全般性の高振幅徐波を認めた。

入院後経過：(図2)

臨床経過と検査所見から細菌性髄膜炎に合併したMERSと診断し、前医で投与されたCTX, MEPMを継続したが、第5病日に前医の髄液培養検査で*Listeria monocytogenes* (薬剤感受性：ABPC 0.5, GM ≤1.0) が検出され、抗菌薬をABPC 300 mg/kg/day, GM 5 mg/kg/dayへ変更した。血液検査上、細胞障害性マーカー上昇は第5病日よりピークアウトし、第10病日より解熱した。CRPは第6病日より低下し、第16病日に陰性化した。抗菌薬についてはABPC計3週間、GM計1週間で投与終了した。

また、入院後よりMERSに対してメチルプレドニゾロ

ン(mPSL)パルス療法を1クール施行した。第9病日に脳波・頭部MRIを再検し、異常所見は正常化した。意識状態は第10病日頃から徐々に改善し、第16病日には清明となった。リハビリテーションを行い、第18病日には自立歩行可能となり、徐々に発語を認めるようになった。

また入院時に高CK血症を認め横紋筋融解症が考えられたため、大量輸液を行った。

神経学的所見なく経過したが、第25病日に頭部MRI施行し、脳室拡大を認めた(図3)。第26病日に髄液検査を施行し、初圧24cmH<sub>2</sub>Oと上昇を認めたが、眼科診察でうっ血乳頭などの頭蓋内圧亢進を示唆する所見を認めなかった。その後嘔吐を1回認めたが、繰り返すことなく全身状態良好であった。

第31病日の頭部MRIで水頭症の増悪は認めず、第32病日に退院となった。第36病日に嘔吐、意識障害、クッシング徴候が出現し、頭部CT(図3)で水頭症の悪化を認めたため、紹介先の脳神経外科で第36病日に右脳室腹腔シャント手術を施行され、術中脳圧は50 cmH<sub>2</sub>Oと高値であった。圧可変式バルブを使用し、初回10 cmH<sub>2</sub>Oに設定し、その後6 cmH<sub>2</sub>Oへ漸減した。術後の経過は良好で、現在に至るまでシャントトラブルはなく、発達は正常に経過している。

## 考 察

リステリア髄膜炎でMERSを合併した報告は極めて稀で、本症例以外では過去に1例あるのみである。

リステリア症は食品媒介性の人畜共通感染症である。一般には食中毒としての認知度は低いが、周産期感染では死亡率が高く、胎内感染や新生児乳幼児の経口感染菌としては極めて重要である。家畜に感染するとその糞便を介して環境に広く分布し、食肉、生乳、農産物などの食材に汚染が見られる<sup>3)</sup>。ハイリスクな食材としては、ソーセージ、生肉(特に鶏肉)、サンドイッチ、乳製品、

加熱後に保存された肉, ソフトチーズ, シーフードがあげられる<sup>4)</sup>.

ヒトでリステリア感染症を発症するのは, 通常は免疫不全者, 妊婦, 新生児・乳児である<sup>5)</sup>. ただし, 小児では1-5歳に発症のピークを認めた報告もあり, 基礎疾患のない小児での発症も散見される<sup>6)</sup>. 感染経路について, 症例では食肉やチーズなどの乳製品, 生野菜の摂取は認めなかった. ただし, 父親が数日前に下痢症状を認めたエピソードを認め感染源となった可能性が考えられた. 本症例では, 免疫不全症も疑われたが基礎疾患はなく, 免疫グロブリン, リンパ球幼若化試験, 好中球機能, CD4/CD8については異常を認めなかった.

リステリア髄膜炎では治療としてABPC単独またはABPCとGMの併用が推奨されるが<sup>1)</sup>, 他の細菌性髄膜炎と比較し臨床症状に差を認めず, 髄液中迅速抗原検査でも対象外であるため治療早期にリステリアを起因菌として想定することが困難な場合があり, 本症例でも, 初期治療はCTX, MEPMが投与された. 他の細菌性髄膜炎と比較して, 髄液中のリンパ球増多を認める例が多いとされているが<sup>7)</sup>, 本症例は好中球が増多しており, リステリアを想定して治療を開始することは困難と考えられた. 一方で, 髄液糖の著しい低下も少ない傾向にあり<sup>8)</sup>, 本症例でも髄液糖/血糖比低下は認めなかった.

MERSは発熱に伴い異常言動や意識障害・けいれんで発症し, 頭部MRIで脳梁膨大部に信号異常を呈する急性脳症で, 日本の小児急性脳症のなかでけいれん重積型急性脳症に次ぎ2番目に頻度が高い<sup>2)</sup>. 病原体では, インフルエンザウイルスが34%と最も多い. ロタウイルス(12%), ムンプスウイルス(4%)がこれに続き, 本症例のような細菌感染症での発症率は3%である<sup>2)</sup>. ウイルス感染症と比較し細菌感染症とMERSの合併は少なく<sup>2)</sup>, リステリア髄膜炎とMERSの合併については, MERSが提唱される以前に, リステリア髄膜炎を発症し, MRI上, 脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号に描出される所見を認めた報告のみである<sup>9)</sup>.

MERSの発症機序は不明だが, Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) が発症に関与することが報告されており<sup>10)</sup>, リステリア髄膜炎ではMMP-9上昇が報告されていることから<sup>11, 12)</sup>, 本症例でのMERS発症への関与が示唆される. また, 尿中 $\beta$ 2MG上昇に示される高サイトカイン血症や, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormoneによる低Na血症が, MERSの発症に関わっている可能性が示唆されており<sup>13)</sup>, 本症例でも同様の病態がMERS発症に関与していたことが示唆された.

本症例では脳梁膨大部と両側大脳白質に対称性にDWIで高信号, ADC mapで低信号病変を認めたが, 第9病日に異常所見は消失している. MERSの病変形成機序として, 髄鞘・軸索の浮腫や炎症性細胞浸潤が想定されてい

るが, 軸索が密な脳梁膨大部では間質性浮腫であっても拡散低下に働く可能性が考えられている. このため, ADC mapでは低信号病変であり細胞障害性浮腫が示唆されたにもかかわらず, 画像変化は一過性であったと考えられた<sup>14, 15)</sup>. MERSでは, 脳梁のみに病変を有する典型症例を1型, 脳梁に加え対称性白質に病変を有する症例を2型と称し本症例はこれに相当するが, MERSの病変部位特異性の理由については不明と考えられている<sup>15, 16)</sup>.

MERSの治療はステロイド, ガンマグロブリン大量療法があげられるが, 支持療法のみの場合もあり, 治療内容にかかわらず予後は良好である<sup>17)</sup>. 本症例では意識障害の遷延を認め, 細胞障害性マーカーの上昇を認めたことから, MERSに対してmPSLパルス療法を1クール施行し, MRI異常所見の改善, 意識障害の改善を認めた.

本症例では, 抗菌薬投与, mPSLパルス療法を行いリステリア髄膜炎, MERSの治療経過は良好であったが水頭症を発症した. 乳幼児髄膜炎に合併する水頭症の原因としては, 髄膜炎の吸収障害による交通水頭症と髄液の通過障害による非交通性水頭症の両者が起こりうる<sup>1, 18)</sup>. 本症例では, MRI画像から髄膜炎による吸収障害により水頭症が続発したと考えられた. 成人のリステリア髄膜炎では, 3~14%で水頭症が合併すると報告され, 入院後平均6日(2~30日)で水頭症を発症し, 63%が脳室内ドレナージを必要としており, 水頭症発症例は非発症例と比較して死亡率が高く, 神経学的予後も不良と考えられている<sup>19)</sup>. 一方で, リステリア髄膜炎に水頭症を併発し脳室腹腔シャントを留置したが, 成長発達は良好であった小児例が報告されており<sup>20)</sup>, 本症例でも術後経過は良好であった. 小児でリステリア髄膜炎に併発した水頭症は必ずしも予後不良因子とはならない可能性が考えられた. しかし, リステリア髄膜炎の治療経過が良好であっても水頭症を発症する可能性については, 慎重な画像フォローが必要である.

横浜市立大学医学会の定める利益相反に関する開示事項はありません.

## 文 献

- 1) 糸山泰人, 石川晴美, 市山高志, 他: I. 概念(疫学, 動向, 病態など), IV. 治療. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014. 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会(編), 1-2, 33-66, 南江堂, 2014.
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*, **34**: 337

- 343, 2011.
- 3) 光山正雄：【小児の中毒】食中毒 細菌性食中毒 感染型 リステリア菌. 小児臨, **65**: 1342-1349, 2012.
  - 4) Pagliano P, Arslan F, Ascione T: Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez Med*, **25**: 210 - 216, 2017.
  - 5) 河合康宏：【小児の治療指針】感染症 リステリア感染症. 小児診療, **77** (suppl) : 135-136, 2014.
  - 6) 近田祐介, 高柳 勝, 鈴木力生, 他：生来健康な1歳児に発症したリステリア髄膜炎の1例. 仙台病医誌, **30**: 53-59, 2010.
  - 7) Southwick FS, Purich DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med*, **334**: 770-776, 1996.
  - 8) 岡本尚子, 荒木 徹, 近藤麻衣子, 他：リステリア髄膜炎の3歳男児例. 小児臨, **61**: 790-794, 2008.
  - 9) 佐藤雄也, 市川 剛, 藤澤正英, 他：健常年長児に発症した *Listeria monocytogenes* 髄膜脳炎. 小児臨, **62**: 251-255, 2009.
  - 10) 勝又 薫, 田上幸治, 松井 潔, 他：脳海綿状血管奇形の出血後に可逆性脳梁膨大部病変を呈した1例. 脳と発達, **49**: 343-344, 2017.
  - 11) Ilhan F, Ulusoy Y, Haligur M: Matrix metalloproteinase expression in sheep with listerial meningoencephalitis. *Res Vet Sci*, **92**: 269-272, 2012.
  - 12) Yamada K, Yoshino K, Sekikawa K, et al: Effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on host resistance against *Listeria monocytogenes* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **29**: 187-194, 2000.
  - 13) 東 純史, 桂 聡哉, 梶田聡美, 他：可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症を合併した急性巣状細菌性腎炎の1例. 小児感染免疫, **27**: 311-316, 2015.
  - 14) 高梨潤一：小児急性脳症の臨床と画像. 脳と発達, **43**: 100-108, 2011.
  - 15) Takanashi J: Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev*, **31**: 521 - 528, 2009.
  - 16) 高梨潤一：小児急性脳症の画像診断. 日小放誌, **24**: 138-145, 2008.
  - 17) 水口 雅, 市山高志, 今高城治, 他：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) の診断と治療. 小児急性脳症診療ガイドライン2016. 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会 (編), 115-119, 診断と治療社, 2016.
  - 18) Chatterjee S, Chatterjee U: Overview of post-infective hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, **27**: 1693-1698, 2011.
  - 19) Pelegrin I, Moragas M, Suarez C, et al: *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection*, **42**: 817-827, 2014.
  - 20) 椎葉 豪, 太田 圭, 堀井百祐, 他：水頭症を併発したリステリア髄膜炎の2歳女児例. 小児臨, **62**: 257-262, 2009.

**Abstract**

LISTERIA MONOCYTOGENES MENINGITIS COMPLICATED  
BY CLINICALLY MILD ENCEPHALITIS/ENCEPHALOPATHY  
WITH A REVERSIBLE SPLENIAL LESION IN A 1-YEAR-OLD BOY

Saori YOSHII<sup>1)</sup>, Yoshihiro WATANABE<sup>1)</sup>, Azusa IKEDA<sup>1)</sup>, Hikari KABA<sup>1)</sup>,  
Saoko TAKESHITA<sup>1)</sup>, Kiyoshi MATSUI<sup>2)</sup>, Hironobu SATOU<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center

<sup>2)</sup> Department of General Medicine, Kanagawa Children's Medical Center

<sup>3)</sup> Department of Neurosurgery, Kanagawa Children's Medical Center

*Listeria monocytogenes* is transmitted through food. The spread of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* can be prevented through vaccinations; however, infant meningitis is commonly caused by *Listeria monocytogenes* and group B Streptococcus. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) is a type of acute encephalopathy with a relatively high-frequency. This case of a 1-year-old boy who had *Listeria* meningitis associated with MERS is reported. He presented with subclinical status epilepticus, stiff neck, and pleocytosis (1,700/mm<sup>3</sup>) with an increased cerebrospinal fluid protein level (98.4 mg/dL) following fever and gastroenteritis. He was diagnosed with bacterial meningitis, and antibiotic treatment (cefotaxime (CTX) + meropenem (MEPM)) was started. *Listeria monocytogenes* was detected in the blood and spinal fluid; therefore, the treatment was changed to ABPC+GM. After another course of antibiotic treatment, the consciousness disorder continued; diffusion-weighted imaging (DWI) showed high intensity and low intensity on the apparent diffusion coefficient (ADC) map of the splenium of the corpus callosum and the side periventricular white matter, respectively. A generalized high-amplitude slow wave was also observed on electroencephalography, which confirmed the diagnosis of MERS. Therefore, one course of methylprednisolone pulse therapy was started. The MERS and meningitis responded positively to the treatment, and on the 36<sup>th</sup> day of disease, hydrocephalus was detected; therefore, a ventriculoperitoneal shunt was placed. A case of MERS associated with *Listeria* meningitis is reported along with a review of the relevant literature.