

生来健康な1歳児に発症したリステリア髄膜炎の1例

近田 祐介, 高柳 勝, 鈴木 力生
佐藤 亮, 齋藤 秀憲, 小松 寿里
高橋 怜, 大軒 健彦, 桜井 博毅
川野 研悟, 北村 太郎, 近岡 秀二
西尾 利之, 大浦 敏博, 大竹 正俊

はじめに

リステリア症はグラム陽性短桿菌であるリステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) による感染症であり, 細菌性髄膜炎ないし敗血症として発症する。リステリア症は一般に新生児, 高齢者および免疫不全状態の患者にみられ, 健康な乳幼児での発症はまれとされる^{1,2)}。しかし, わが国における疫学調査では1~5歳の基礎疾患のない健常児に細菌性髄膜炎として発現することが特徴とされる³⁾。生後4カ月以降の小児細菌性髄膜炎の第一選択薬である cefotaxime (CTX) や ceftriaxone (CTRX) などの第3世代セフェム系抗菌薬は *Listeria monocytogenes* に感受性がない⁴⁾。従って, 起因菌不明の乳幼児の細菌性髄膜炎における初期治療薬の選択においてリステリア髄膜炎の認識は重要であると考えられる。今回, 私たちは生来健康な1歳児に発症したリステリア髄膜炎の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患児: 1歳, 女児

主訴: 発熱, 嘔吐, 意識障害

家族歴・既往歴: 特記事項なし

現病歴: 当科入院3日前より38°C台の発熱, 鼻汁が出現し, 翌日近医を受診した。白血球数18,000/μl, CRP 4.9 mg/dlと炎症反応の上昇を認め, 急性咽頭炎として抗菌薬 (cefcapene pivoxil)

を処方されたが改善なく, 第3病日に同院を再診した。白血球数22,400/μl, CRP 5.45 mg/dlと炎症反応の増悪を認めたため, 敗血症疑いとして同院に入院した。静脈血培養施行後に piperacillin (PIPC) の投与にて治療が開始されたが, 入院当夜より嘔吐が5回みられ, 意識障害も出現してきたため, 第4病日に当科紹介入院となった。

入院時現症: 体重 8.6 kg, 体温 39.7°C, 脈拍数 170/分, 呼吸数 40/分, 血圧 91/59 mmHg, SpO₂ 97% (room air)。顔色不良で意識は傾眠状態であり, 項部硬直を認めた。また両前腕・下腿に点状出血斑が散在していた。

入院時検査所見 (表1): 白血球数は23,200/μl, CRP値は7.99 mg/dlと炎症反応の上昇がみられ, 軽度の貧血が認められた。血小板数の減少はみられなかったが, FDP 10.3 μg/ml, D-dimer 9.54 μg/mlと播種性血管内凝固症候群の傾向がみられた。血清フェリチン値の上昇はみられなかったが, 尿中β₂ミクログロブリン値は27,925 μg/lと著増していた。髄液細胞数は5,136/3 μlと増加し, 多核球:単核球の比率は6:4であった。髄液蛋白は122 mg/dlと上昇し, 髄液糖は56 mg/dlであり, 血糖値の34%と低下が認められた。髄液迅速抗原検査および髄液グラム染色は陰性であった。

臨床経過 (図1): 起因菌不明の細菌性髄膜炎と診断し, CTRXとmeropenem (MEPM)の併用により治療を開始した。抗菌薬の他には dexamethasone (DEXA), D-mannitol, および gabexate mesilateの投与を併用した。治療開始後も高熱および傾眠状態は持続し, 入院3日目 (第6病

表 1. 入院時検査所見

WBC	23,200/ μ l	AST	27 IU/l	CSF	
RBC	382×10^4 / μ l	ALT	16 IU/l	Cell	5,136/3 μ l
Hb	9.8 g/dl	LDH	301 IU/l	P : M	6 : 4
Ht	28.5%	γ -GTP	9 IU/l	Protein	122 mg/dl
Plt	26.1×10^4 / μ l	T-Bil	0.5 mg/dl	Glucose	56 mg/dl
Band	4%	TP	5.8 g/dl	迅速抗原検査	
Seg	61%	Alb	3.2 g/dl	b 型インフルエンザ菌 (-)	
Mo	13%	BUN	5 mg/dl	肺炎球菌 (-)	
Ly	22%	Cre	0.2 mg/dl	髄膜炎菌 (-)	
CRP	7.99 mg/dl	UA	5.1 mg/dl	塗沫標本グラム染色 (-)	
PT	62.0%	Na	133 mEq/l	培養	
APTT	37.2 sec	K	3.6 mEq/l	<i>Listeria monocytogenes</i> (+)	
Fibg	513 mg/dl	Cl	102 mEq/l	ABPC (S), PIPC (S),	
ATIII	91%	Glu	163 mg/dl	AMK (S), MINO (S),	
FDP	10.3 μ g/ml	Ferritin	53 ng/ml	IPM (S), CLDM (R),	
D-dimer	9.54 μ g/ml	U- β_2 MG	27,925 μ g/l	CTX (I), CTRX (R),	
Urinalysis		IgG	774 mg/dl	PAPM/BP (S),	
protein	(\pm)	IgA	<25 mg/dl	MEPM (S), ST (S)	
glucose	(3+)	IgM	105 mg/dl	Culture	
urobilinogen	(\pm)	C3	111.8 mg/dl	Blood	(-)
ketone	(3+)	C4	43.9 mg/dl	Urine	(-)
occult blood	(-)	CH50	45.9 U/ml	鼻腔	(-)

日)の髄液検査では細胞数は18,560/3 μ lに増加したため、MEPMをpanipenem/betamipron (PAPM/BP)に変更した。同日に入院時の髄液培養でグラム陽性桿菌が検出されたとの報告があり、*Listeria monocytogenes*の可能性を考慮し、CTRXおよびPAPM/BPにampicillin (ABPC)を追加して治療を継続した。なお、前医および当科入院時の血液培養は陰性と報告された。第7病日より解熱がみられ、CRP値も低下した。同日に入院時の髄液培養でのグラム陽性桿菌が*Listeria monocytogenes*と同定され、薬剤感受性の結果よりCTRXを中止し、PAPM/BPとABPCの併用療法で以後の治療を継続した。またDEXAおよびD-mannitolの漸減を開始し、いずれも第8病日で中止とした。第7病日以降は発熱なく、第9病日で意識は清明となり、CRPは第12病日に陰性化した。第6病日の髄液培養は陽性であったが、第9病日の髄液細胞数は601/3 μ lに減少し、培養も陰性化した。第11病日より食事摂取可能となり、第15病日より座位保持が可能となった。同日の髄液細

胞数は89/3 μ lに低下し、PAPM/BPを中止した。第22病日には立位が可能となったが、体幹に発疹が出現した。発疹は第25病日には一旦消失したが、第28病日に再燃し、次第に増強したため薬疹の可能性を考慮して同日、ABPCを中止した。ABPCの投与期間は23日間であった。第29病日に脳MRI、第31病日に脳波検査をしたが異常は認められなかった。第32病日に退院し、以後外来にて経過観察中であるが著変なく経過している。なお、入院中に施行した免疫学的検査では、リンパ球分類ではTリンパ球91%、Bリンパ球3%、CD4/CD8比は0.88、NK細胞活性は40%と異常はなく、第32病日に施行した薬剤リンパ球刺激試験ではABPCは陰性であった。

考 察

米国の成書において、リステリア症の年齢分布は1980年から1981年では1歳未満と65歳以上の2つのピークを認める不均一な分布が示されている(図2-A)¹⁾。一方、わが国におけるリステリ

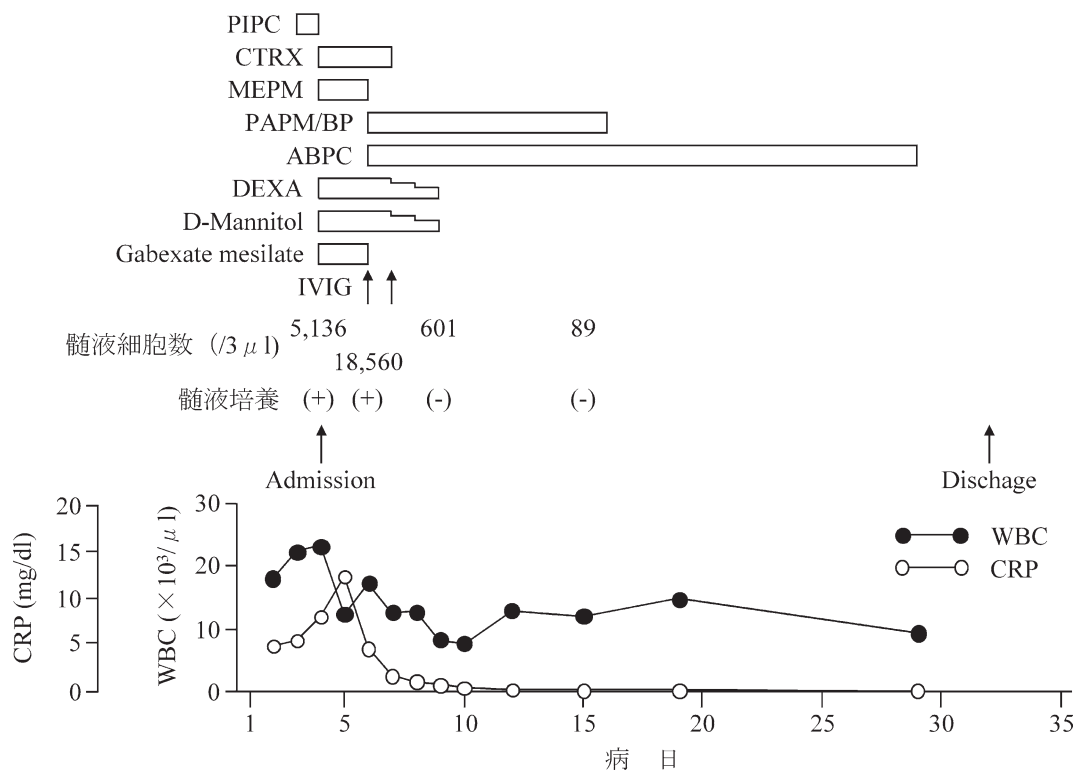


図1. 臨床経過

PIPC: piperacillin, CTRX: ceftriaxone, MEPM: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron, ABPC: ampicillin, DEXA: dexamethasone, IVIG: intravenous immunoglobulin

ア症は1958年の最初の報告から1990年までに629例の報告があり、年齢分布では生後30日未満と1~5歳にピークを認め、成人においては50歳代が最も多く、高齢者に多いとはいえない(図2-B)³⁾。

わが国の小児期におけるリステリア髄膜炎は、1958年の最初の報告から1986年までの69例についての臨床的検討が大久保ら⁵⁾により報告されている。その後は医学中央雑誌からの検索により2009年12月までに会議録を含めて57例が報告され、合わせて126例となる。今回は1984年以降に報告され、十分な情報の得られた28例^{6~30)}につき、本報告例とともに臨床的検討を行った(表2)。

年齢は20日~13歳、平均2歳11カ月、男女比は18:11と男児に多く、表には示さなかったが意識障害など脳炎症状を示した症例は17例

(59%)、項部硬直を示した症例は19例(76%)、また下痢を呈した症例は11例(38%)であった。基礎疾患を有した症例は2例のみで、1例は神経芽細胞腫に対して自家骨髄移植を施行した症例¹⁷⁾であり、他の1例はクローン病に対してinfliximabの投与がなされた症例²⁶⁾であった。末梢白血球数は3,400~23,600/ μ l、平均15,022/ μ lで、15,000/ μ l未満を示した症例は16例(55%)、CRP値は0.60~20.8 mg/dl、平均9.72 mg/dlで10 mg/dl未満を呈した症例は、定性の1+から4+を含めて16例(57%)であった。髄液細胞数は単位を一致させた結果では、446~15,424/3 μ lで、2,000/3 μ l未満は11例(39%)にみられ、多核球:単核球比率は0.21~48.6、平均4.7であり、単核球優位は8例(33%)にみられた。髄液蛋白は49~315 mg/dl、平均139 mg/dlで全例40 mg/dl以上であり、髄液糖は5~96 mg/dlで20 mg/dl未満を

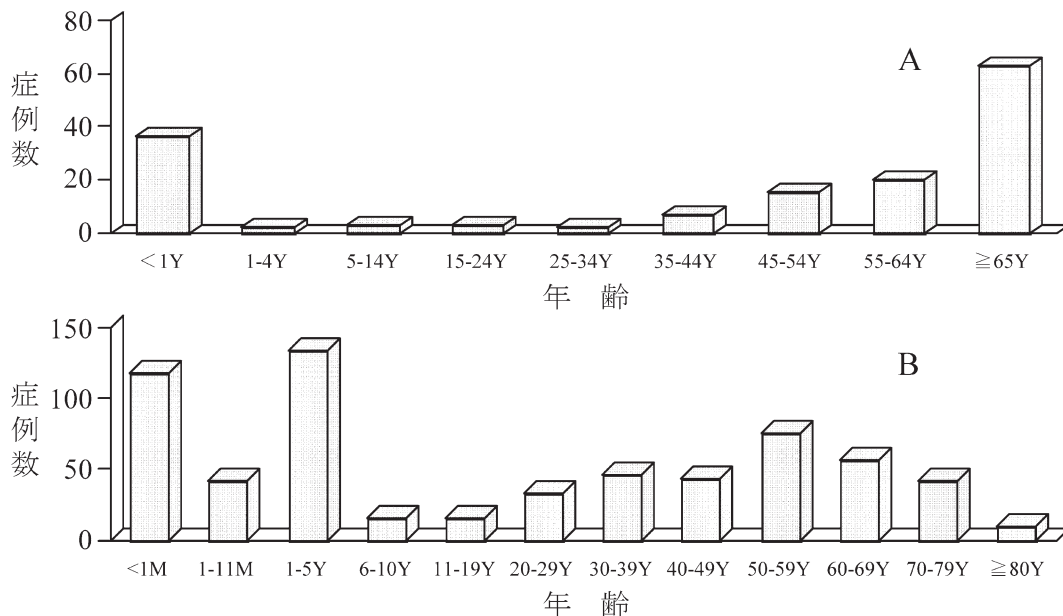


図2. 米国とわが国におけるリステリア症の年齢分布
 A: 米国における1980年から1981年のリステリア症の年齢分布 (Bortolussi R et al¹⁾ を改変): 1歳未満と65歳以上の2つのピークを認める.
 B: わが国における1958年から1990年までのリステリア症の年齢分布 (寺尾道徳³⁾ を改変): 1カ月未満と1~5歳の2つのピークを認め, 1~5歳が最多である.

呈した症例は6例(21%)のみであり, 40 mg/dl以上を呈した症例は11例(39%)にみられた. 髄液塗抹グラム染色結果は15例に記載があり, 4例(27%)が陽性であった. 血液培養結果は15例に記載があり, 12例(80%)が陽性であった. リステリア菌の血清型は14例に記載があり, 4b型が5例, 1b型が4例, 1/2a型が2例, 1a型, 3b型, 1/2b型がそれぞれ1例であった. 以上より, リステリア髄膜炎の検査所見として炎症反応は必ずしも著明ではなく, 髄液細胞分類では初期に単核球優位を示すことがあり, また髄液糖は著減する例が少ないこと, 髄液塗抹標本グラム染色の陽性率が低いことが示された. したがって確定診断は髄液培養結果によるが, 初回の髄液培養から確定診断までの日数は平均3.5日であり, 起原菌確定までの抗菌薬の選択が重要となる. 初期治療に使用された抗菌薬はABPC 11例, CTX 9例, CTRX 6例, MEPM 5例, latamoxef (LMOX) 4例, gentamicin (GM) 4例 (1例は髄注), PAMP/BP 4

例, chloramphenicol (CP, 経口投与), cefamandol (CMD), cefazolin (CEZ), aztreonam (AZT), ceftizoxime (CZX), lincomycin (LCM), その他のセフェム系治験薬がそれぞれ1例であった. また2000年以降ではABPCが初期治療薬に使用された症例は14例中2例のみに減少した(表2). *Listeria monocytogenes*のABPC耐性菌が約10%にみられるといわれる⁴⁾ことから, ABPCによる治療効果を検討し, PAMP/BPおよびMEPMの効果とともに表3にまとめた. 初期治療にABPCが使用された症例は11例であったが, 効果不十分で他の抗菌薬に変更した症例は2例であった. また起原菌が*Listeria monocytogenes*と判明後にABPCが使用された症例は15例みられ, 有効12例および無効3例であった. 従って初期治療および追加治療をあわせて26例にABPCが使用され, 有効例は21例で有効率は81%であった. 初期治療のABPCが無効であった2例での追加治療としては, CEZ+CPおよびMINO+CPであり, い

表 2. わが国における小児リステリア髄膜炎の報告例

報告者	報告年	年齢 (歳)	性	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)	髄液細胞数 (/μl)	細胞種類 多核：単核	髄液蛋白 (mg/dl)	髄液糖 (mg/dl)	髄液 塗抹 染色	血液 培養	血清型	初期治療	転帰
1 大村 他 ⁽⁶⁾	1984	2	M	20,600	1+	566/3	31:69	49	49	不明	不明	4b	ABPC	治癒
2 中上 他 ⁽⁷⁾	1984	2	F	9,600	6+	7,056/3	2,976:4,080	上昇	低下	不明	陽性	4b	ABPC+GM	治癒
3 金田 他 ⁽⁸⁾	1985	1	F	13,800	3+	6,804/3	5,988:816	233	5	不明	陽性	1b	ABPC+CEZ+GM	治癒
4 永井 他 ⁽⁹⁾	1986	0-9	F	30,200	4+	3,968/3	8:2	不明	38	不明	不明	3b	CMD+LMOX+CP	治癒
5 目黒 他 ⁽¹⁰⁾	1986	1	M	17,700	6+	2,500	不明	70	39	陰性	不明	1b	AZT	治癒
6 菊田 ⁽¹¹⁾	1988	0-5	F	13,600	13.25	2,017	83:17	79	21	不明	不明	4b	CZX	治癒
7 長尾 ⁽¹²⁾	1989	4	F	18,000	19.60	8,704/3	76:24	97	32	不明	陽性	1b	ABPC+LMOX	治癒
8 関 他 ⁽¹³⁾	1990	3	M	12,100	11.80	7,880/3	10:7	300	10	不明	陽性	1a	CTX	治癒
9 関 他 ⁽¹³⁾	1990	5	M	26,300	7.08	2,944/3	7:5	89	55	不明	不明	4b	CTX+ABPC	治癒
10 森本 他 ⁽⁴⁾	1990	20日	M	16,600	0.60	測定不能	28:72	測定不能	9	不明	陽性	1b	ABPC+LMOX	治癒
11 須田 他 ⁽⁵⁾	1991	1	M	14,200	2+	1,360/3	400:960	59	47	陽性	不明	不明	ABPC+CTX+GM	治癒
12 工藤 他 ⁽⁶⁾	1995	6	M	23,200	8.00	1,690/3	不明	128	5	不明	不明	1/2b	E-1077+ABPC	治癒
13 島田 他 ⁽⁷⁾	1996	5	M	3,400	15.40	799	104:495	138	21	陰性	不明	不明	ABPC+CTX	治癒
14 横田 他 ⁽⁸⁾	1997	3	M	15,900	20.50	1,488/3	不明	不明	51	陽性	陽性	不明	PAPM/BP	治癒
15 大島 他 ⁽⁹⁾	2004	2	M	6,200	2.90	1,888/3	72:28	82	53	陽性	陰性	4b	CTX	治癒
16 Hitomi et al ⁽²⁰⁾	2004	2	F	16,700	不明	286	不明	137	15	不明	陽性	不明	CTX+PAPM/BP	治癒
17 満生 他 ⁽²¹⁾	2006	2	M	20,500	14.00	4,002	2,209:1,793	63.5	49	陰性	不明	不明	CTX	治癒
18 石崎 他 ⁽²²⁾	2007	3	F	10,000	1.62	1,768/3	56:44	258	25	陽性	不明	不明	ABPC+GM	治癒
19 圓谷 他 ⁽²³⁾	2007	0-7	M	23,600	5.22	5,312/3	8:2	154	28	陰性	不明	不明	MEPM+CTRX	治癒
20 岡本 他 ⁽⁴⁾	2008	3	M	12,800	4.19	15,424/3	93:7	91	96	陰性	陰性	不明	CMZ	治癒
21 多胡 他 ⁽⁵⁾	2008	6	M	14,300	3.30	378	166:212	174	27	陰性	陽性	不明	LMOX	治癒
22 多胡 他 ⁽⁵⁾	2008	1	M	16,000	5.68	1,290	1,264:26	80	10	陰性	陽性	不明	CTRX	治癒
23 多胡 他 ⁽⁵⁾	2008	1	M	10,800	14.42	1,733	1,417:316	315	50	陰性	不明	不明	CTRX+PAPM/BP	治癒
24 籠野 他 ⁽⁶⁾	2008	13	M	4,800	20.80	1,400	85:15	130	26	陰性	不明	不明	ABPC	治癒
25 朝貝 他 ⁽⁷⁾	2009	2	F	8,630	1.20	948/3	469:479	64	63	不明	不明	1/2a	CTX+MEPM	治癒
26 佐藤 他 ⁽⁸⁾	2009	10	M	9,900	2.93	339	296:53	198	61	陰性	陽性	不明	CTX	治癒
27 椎葉 他 ⁽⁹⁾	2009	2	F	8,400	12.60	724	305:419	189	32	不明	陽性	1/2a	PAPM/BP+CTRX	水頭症
28 三角 他 ⁽¹⁰⁾	2009	3	F	14,600	20.80	446/3	不明	172	25	不明	陽性	不明	CTX+MEPM	水頭症
29 本報告例	2010	1	F	23,200	7.99	5,136/3	6:4	122	56	陰性	陰性	不明	CTRX+MEPM	治癒

表 3. リステリア髄膜炎に対する ABPC, PAMP/BP および MEPM の有効性

抗菌薬	初期治療				追加治療			総 計			
	症例数	有効	無効	不明	症例数	有効	無効	症例数	有効	無効	不明
ABPC	11	9	2	0	15	12	3	26	21	5	0
PAMP/BP	4	3	0	1	5	5	0	9	8	0	1
MEPM	5	1	4	0	0	0	0	5	1	4	0

ずれも改善が得られた。しかし2例とも1990年以前の症例であり、追加治療として現在では使用されない薬剤である。他の3例においては、追加治療としてはPAMP/BPが2例、初期治療に使用され有効であったMEPMが1例であり、いずれも改善が得られた。PAMP/BPは4例に初期治療として使用され、3例は有効であり、1例は2日後にABPCに変更したため有効性は不明であった。また5例には追加治療として使用され、いずれも有効であり、総数として9例に使用され、8例で有効、1例で不明という結果となり、高い有用性を示した。一方、MEPMは初期治療として5例に使用されたが、4例で無効の結果であった。従って、リステリア髄膜炎の治療薬としてはABPCかPAMP/BPが推奨され、グラム染色でグラム陽性球菌と誤診されやすいことも考慮し、乳幼児における起因菌不明の細菌性髄膜炎の初期治療としてはCTXないしCTRXとPAMP/BPの併用療法が推奨される。

結 語

- 1) 生来健康な1歳女兒に発症したリステリア髄膜炎の1例を報告した。
 - 2) わが国におけるリステリア髄膜炎の年齢分布では1~5歳が最多であり、乳幼児の細菌性髄膜炎の起因菌として*Listeria monocytogenes*の可能性を考慮して治療に当たる必要がある。
 - 3) リステリア髄膜炎の第一選択薬はABPCとされるが、不応例も約10%あり、PAMP/BPの有効性が高いことから、乳幼児における起因菌不明の細菌性髄膜炎の初期治療としてはCTXないしCTRXとPAMP/BPの併用療法が推奨される。
- なお、本論文の要旨は第208回日本小児科学会宮城地方会（2009年11月、仙台市）、および第

24回日本小児救急医学会（2010年5月、京都市）において発表した。

文 献

- 1) Bortolussi R et al: Listeriosis. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease 5th ed. (Feigin RD et al eds.), Saunders, Philadelphia, pp 1420-1426, 2009
- 2) Baltimore RS: Listeria monocytogenes. Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed (Behrman RE et al eds.), Saunders, Philadelphia, pp 890-892, 2004
- 3) 寺尾通徳: わが国におけるリステリア菌の分離状況. 感染症 **20**: 30-35, 1990
- 4) 森川嘉郎: リステリア. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007 改訂第2版 (日本小児感染症学会編), 東京医学社, 東京, pp 199-206, 2006
- 5) 大久保 修 他: 中枢神経系リステリア症3例と本邦における小児例の検討. 小児内科 **18**: 1307-1311, 1986
- 6) 大村 勉 他: Listeria monocytogenes による髄膜炎の1例. 過去8年間の化膿性髄膜炎の統計. 小児科診療 **47**: 187-191, 1984
- 7) 中上典子 他: Listeria monocytogenes 4b型による小児化膿性髄膜炎の1症例. 奈良医学雑誌 **35**: 149-153, 1984
- 8) 金田吉男 他: リステリア髄膜脳炎および敗血症の1幼児例における免疫学的検討. 小児科診療 **48**: 125-130, 1985
- 9) 永井龍夫 他: リステリア菌 3b型による髄膜炎の1症例. 臨床病理 **34**: 282-286, 1986
- 10) 目黒英典 他: 小児におけるリステリア菌髄膜炎の頻度と治療上の問題点について. 小児科臨床 **39**: 1378-1383, 1986
- 11) 菊田芳克: Listeria monocytogenes による髄膜炎の乳児例. 山形県立病院医学雑誌 **22**: 97-100, 1988
- 12) 長尾雅悦: Listeria monocytogenes による髄膜炎の1例とそのMRI所見. 臨床小児医学 **37**: 183-

- 187, 1989
- 13) 関 孝 他：リステリア髄膜炎の2幼児例. 埼玉県医学会雑誌 **25** : 434-438, 1990
- 14) 森本 哲 他：新生児 *Listeria* 髄膜炎の1例. 小児科診療 **53** : 1478-1482, 1990
- 15) 須田浩充 他：リステリア菌 4b 型による髄膜炎の1例. 小児科臨床 **44** : 145-148, 1991
- 16) 工藤 聡 他：経過中に著明な徐脈を来たした *Listeria monocytogenes* による髄膜炎の1小児例. 小児感染免疫 **7** : 153, 1995
- 17) 島田俊明 他：自家骨髄移植後にリステリア髄膜炎を発症した神経芽腫の1例. 日小血会誌 **10** : 132-135, 1996
- 18) 横田隆夫 他：Panipenem/Betamipron が有効であった *Listeria monocytogenes* による細菌性髄膜炎の1例. 小児感染免疫 **9** : 70, 1997
- 19) 大島淳二郎 他：急性胃腸炎から発症したリステリア髄膜炎の2歳男児例. 小児科 **45** : 1043-1047, 2004
- 20) Hitomi S et al : A case of listerial meningitis treated with a regimen containing panipenem-batamipron. *J Infect Chemother* **10** : 242-244, 2004
- 21) 満生紀子 他：生来健康な2歳児に発症したリステリア髄膜炎の一例. 日見誌 **110** : 305, 2006
- 22) 石崎裕美子 他：リステリア髄膜脳炎の一女児例. 日見誌 **111** : 209, 2007
- 23) 圓谷理恵 他：Acute respiratory distress syndrome および hemophagocytic syndrome を合併したリステリア髄膜炎の1例. 仙台市立病院医誌 **27** : 59-64, 2007
- 24) 岡本尚子 他：リステリア髄膜炎の3歳男児例. 小児科臨床 **61** : 790-794, 2008
- 25) 多胡久美子 他：当院で経験したリステリア菌による髄膜炎の3例. これまでの報告例との比較. 小児感染免疫 **20** : 8-14, 2008
- 26) 館野昭彦 他：Listeria meningitis as a complication of infliximab therapy in a pediatric patient with Crohn's disease. 東邦医学会雑誌 **55** : 453-457, 2008
- 27) 朝貝省史 他：健常女児に発症したリステリア菌髄膜脳炎の1症例. 第41回日本小児感染症学会総会・学術集会, プログラム・抄録集 : 211, 2009
- 28) 佐藤雄也 他：健常年長児に発症した *Listeria monocytogenes* 髄膜脳炎. 小児科臨床 **62** : 251-255, 2009
- 29) 椎葉 豪 他：水頭症を併発したリステリア髄膜炎の2歳女児例. 小児科臨床 **62** : 257-262, 2009
- 30) 三角祥子 他：3歳女児に生じた *Listeria monocytogenes* による化膿性髄膜炎の1例. 日本小児救急医学会雑誌 **8** : 204, 2009