

# 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

圓 谷 理 恵, 山 本 克 哉, 阿 部 裕  
青 柳 生 織, 熊 谷 直 憲, 近 岡 秀 二  
高 柳 勝, 大 竹 正 俊, 村 田 祐 二\*  
安 藤 幸 吉\*\*

## はじめに

リステリア症は *Listeria monocytogenes* 感染症による人畜共通感染症である。小児期のリステリア症の病型は髄膜炎が主体であるが、細菌性髄膜炎に占める割合は非常に少ない。感染防御の主体を細胞性免疫が担い、多くは免疫抑制状態の人に発症する。

Acute respiratory distress syndrome (以下 ARDS) および hemophagocytic syndrome (以下 HPS) はともに免疫細胞の過剰刺激状態および高サイトカイン血症が悪循環をきたした結果として生じる病態と考えられている。

ARDS および HPS を合併したリステリア髄膜炎の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患児：7ヶ月，男児

主訴：けいれん群発，発熱，下痢

家族歴：免疫不全症やけいれん性疾患はなし。同時期に胃腸炎症状の同居者なし。

既往歴：周産期に異常なく，発育発達の遅れなし。今回が生後初めての発熱だった。

現病歴：平成 18 年 5 月 15 日より水様下痢が出現し，5 月 19 日より 38°C 台の発熱が持続してい

た。

5 月 22 日の午前 3 時に約 5 分間のけいれん，午前 5 時頃に右方偏視を伴う約 5 分間のけいれんが出現したため，救急車を要請した。搬送中に約 3 分間のけいれんが出現し，一旦停止後再度けいれんし始めた状態で，当院救急外来に搬送された。

来院時現症：体重 10 kg，体温 38.2°C，血圧 105/49 mmHg，心拍数 197/分，SpO<sub>2</sub> 83%。右方偏視を伴う全身性强直間代けいれんが持続していた。大泉門は陥凹し，項部硬直はなかった。両側肺野の呼吸音は減弱し，湿性ラ音が著明だった。

入院時検査所見(表 1)：白血球数は 23,600/ $\mu$ l，CRP 値は 5.22 mg/dl，静脈血の血液ガス分析では pH 7.202，PCO<sub>2</sub> 56.3 mmHg，BE -6.3 mEq/l であった。

入院後経過(図 1)：ミダゾラムの点鼻によりけいれんは停止した。フェニトインの点滴静注を追加し，けいれんは再発しなかった。頭部 CT では明らかな頭蓋内病変や脳浮腫の所見は認めなかった。

バッグマスク換気をして SpO<sub>2</sub> は 60% 台までしか上昇せず，気管内挿管をしたが換気困難で，淡血性分泌液が多量に吸引された。胸部 X 線像では，両側肺野に著明なびまん性浸潤陰影を認めた(図 2)。胸部 CT では，病変は右側背側に優位に分布していた(図 3)。

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=66 の著明な酸素化障害を伴う急性発症の両側肺水腫陰影より ARDS と診断し，好

仙台市立病院小児科  
\*同 救命救急センター  
\*\*同 麻酔科

表 1. 入院時検査所見及び免疫学的検査

WBC	23,600/ $\mu$ l	Na	131 mEq/l	IgG	424 mg/dl
Seg	54.0%	K	4.2 mEq/l	IgA	28 mg/dl
Lymph	30.0%	Cl	99 mEq/l	IgM	29 mg/dl
RBC	$383 \times 10^4$ / $\mu$ l	CK	73 IU/l	IgE	137 U/ml
Hb	9.5 g/dl	NH <sub>3</sub>	367 $\mu$ g/dl	IgG subclass	
Ht	29.7%	Glu	332 mg/dl	IgG1	278.0 mg/dl
Plt	$34.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	< 静脈血ガス分析 >		IgG2	63.9 mg/dl
PT%	62.0%	pH	7.202	IgG3	46.0 mg/dl
APTT	48.8 秒	PCO <sub>2</sub>	56.3 mmHg	IgG4	< 3.0 mg/dl
Fibg	445 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.3 mEq/l	C3	100.2 mg/dl
AT III	77%	ABE	-6.3 mEq/l	C4	24.6 mg/dl
FDP	7.9 $\mu$ g/ml	< 髄液 >		CH50	55.2 U/ml
GOT	17 IU/l	細胞数	5,312/3 $\mu$ l	Tcel(88%)/Bcell(1%)	
GPT	22 IU/l	多核球:単核球=8:2		ANA	< 20 倍
T-Bil	0.7 mg/dl	蛋白	154 mg/dl	KL-6	212 U/ml
TP	5.3 g/dl	糖	28 mg/dl	抗 GBM 抗体	(-)
Alb	2.7 g/dl	(血糖 200 mg/dl)		IL-1 $\beta$	< 10 pg/ml
BUN	9 mg/dl	Cl	116 mEq/l	s-IL2R	2,220 U/ml
Cre	0.2 mg/dl	髄液培養: <i>Listeria monocytogenes</i>		IL-6	698 pg/ml
CRP	5.22 mg/dl	ABPC(S), AMK(S), MEPM(S), PAMP/BP(S), CTRX(R), CTX(R)		TNF- $\alpha$	< 5 pg/ml
				CD4(39.9%)/CD8(35.5%)=1.12	

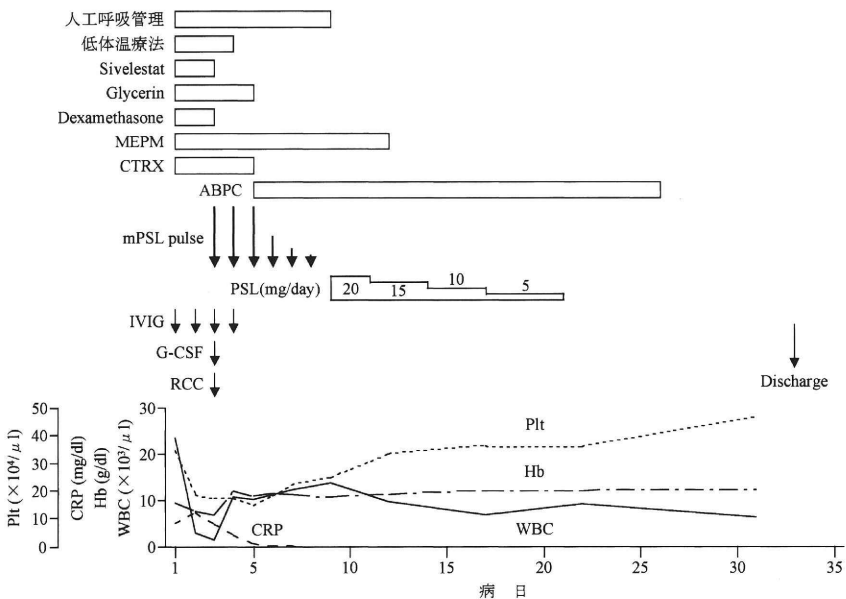


図 1. 臨床経過

MEPM: Meropenem, CTRX: Ceftriaxone, ABPC: Ampicillin, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, IVIG: intravenous immunoglobulin, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, RCC: Red Cells Concentrates

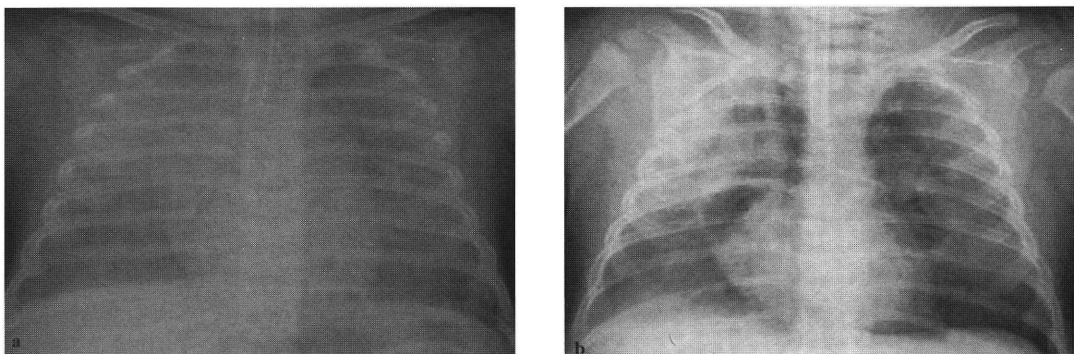


図2. 来院時及び第2病日の胸部X線像  
 (a) 来院時には両側肺野にびまん性浸潤陰影を認め、ARDSと診断した。  
 (b) 第2病日に頸部に及ぶ縦隔気腫を合併した。

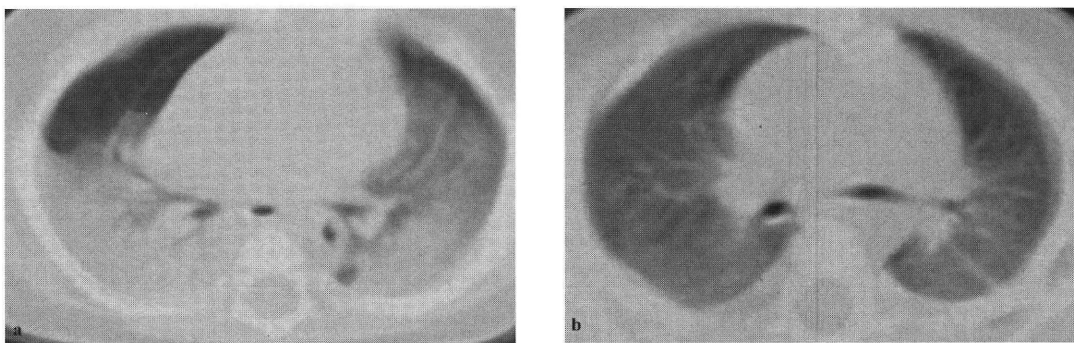


図3. 胸部CT  
 (a) 第1病日には、右側背側優位に両側肺野にスリガラス状浸潤陰影を認めた。  
 (b) 第11病日には浸潤陰影は消退し、退院時にはほぼ消失した。

中球エラストラーゼ阻害薬シベレスタットを開始し、腹臥位にしてSIMVモードで1回換気量を4~5 ml/kgに抑えて、PEEPを10~14 cmH<sub>2</sub>Oに保つ肺保護的呼吸管理を試みた。しかし気道内圧のコントロールが困難で、時に最高気道内圧が40 cmH<sub>2</sub>Oを超え、第2病日に頸部に及ぶ縦隔気腫を生じた(図2)。BIPAPモードに変更して気道内圧の上昇を抑えた結果、数日間のうちに縦隔気腫は自然に縮小した。

呼吸状態が不安定で髄液検査が困難だったため、血液培養を採取後に急性脳炎、脳症、髄膜炎を考慮してデキサメタゾン投与後にメロペメムおよびセフトリアキソンの投与を開始した。脳保護のため軽度低体温療法、グリセロール投与などを併用した。治療開始約6時間後に髄液検査を施行し

た。多核球優位に髄液細胞数は5,312/3  $\mu$ l、髄液蛋白は154 mg/dlと増加し、髄液糖は28 mg/dlと血糖の10%に低下していたことから、化膿性髄膜炎と診断した。ラテックス凝集反応による細菌抗原は陰性で、グラム染色も陰性だった。

第3病日に白血球数が1,600/ $\mu$ l、ヘモグロビン値が7.1 g/dlと2系統の血球減少を認め、HPSが疑われた。骨髓検査は行わなかったが、HPSの活動性の指標となる尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン値が12,460  $\mu$ g/lに、フェリチン値が569 ng/mlに増加していた。髄膜炎を契機とした過剰なサイトカイン反応によると考え、メチルプレドニゾロン25 mg/kg/日を3日間投与するステロイドパルス療法を施行した。後療法としてプレドニゾロンを漸減して投与した。

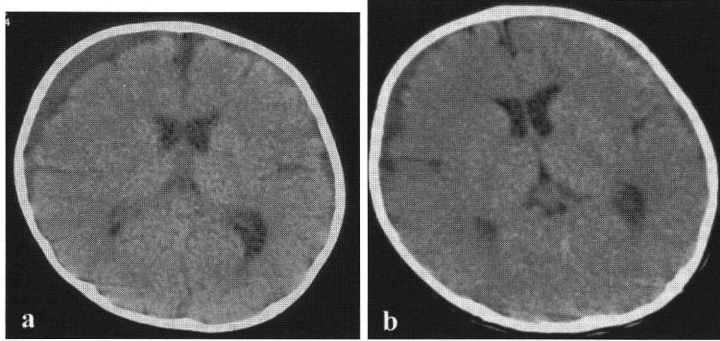


図4. 頭部CT

(a) 第11病日に右前頭部から側頭部及び頭頂部にかけて硬膜下水腫を認めたが、(b) 退院約1ヶ月後には縮小していた。

第5病日に髄液培養より *Listeria monocytogenes* が検出され、メロペネムは感受性のため12日間継続し、セフトリアキソンは耐性のためアンピシリンに変更して21日間投与した。しだいに自発的に開眼して呼びかけに追視も見られるようになった。第8病日には抜管し、翌日には酸素投与を中止した。胸部CTでの浸潤陰影は次第に消退し、退院時にはほぼ消失していた(図3)。第11病日の頭部CTでは右前頭部から側頭部、頭頂部にかけて硬膜下水腫を認めたが、退院1ヶ月後の頭部CTでは縮小していた(図4)。

けいれんの再発はなく、脳波や聴性脳幹反応にも異常所見は認めなかった。入院中に座位が可能になり、発語が増え、発達は良好だった。明らかな後遺症はなく、第33病日に退院した。

## 考 察

*Listeria monocytogenes* は非芽胞産生性グラム陽性短桿菌で、宿主域が広く、環境中に常在する。ヒトには土壌や家畜から汚染食品を介して経口感染し、乳製品や生野菜をなどの食品を介した集団感染が報告されている。小腸粘膜のPeyer板より侵入し、腸管粘膜で増殖して発熱を伴う腸炎を生じる。腸管粘膜組織から血液およびリンパ液を介してリンパ節や肝臓、脾臓に移行して増殖すると化膿性肉芽腫性炎症を引き起こしたり、敗血症や髄膜炎、脳炎を生じたりする<sup>1-5)</sup>。リステリア髄膜炎の症状や検査所見は非特異的だが、本症例と同

様に胃腸炎症状の先行を認める例もある<sup>6)</sup>。

*Listeria monocytogenes* は細胞内寄生菌に分類され、細胞性免疫すなわちNK細胞や細胞障害性T細胞が感染防御の主体になる<sup>5)</sup>。細胞性免疫が抑制された免疫不全患者および妊婦、新生児などに発症することが多い。患児の免疫能を評価したところ(表1)、CD4/CD8比の低下なく、補体や免疫グロブリンの低下を認めなかった。またNK細胞活性は6%と低下していたが、すでにデキサメタゾンが投与された第3病日の検体のため、正確な評価のためには後日再検を要すると考えられる。

第1病日のステロイド投与前の検体でサイトカインを測定したところ(表2)、IL-1 $\beta$ 及びTNF- $\alpha$ は増加なく、s-IL2R及びIL-6は高値を示した。IL-1 $\beta$ 及びTNF- $\alpha$ はマクロファージから最初に産生されてサイトカインカスケードの引き金になるearly response proinflammatory cytokinesと呼ばれている<sup>8)</sup>。本症例ではARDSを発症し、すでにサイトカインストームに進展した状態だったため両者は増加を示さなかったのかもしれない。

HPSは包括的な疾患名で、家族性か特発性か、基礎疾患があるか、感染などによる二次性のものかなどで分類される。診断基準として持続的な発熱、2系統以上の血球減少、高LDH血症や高フェリチン血症などの検査所見、骨髄または脾臓やリンパ節に見られる血球貪食細胞の増加などが挙げ

られる。発症機序として細胞障害性 T 細胞および NK 細胞の機能異常，特にアポトーシス異常の関与が考えられている。すなわちウイルス感染などがトリガーとなって活性化したリンパ球のアポトーシスが障害されて増殖が続き，サイトカインが過剰に産生された結果，マクロファージが不適切に活性化され，血球貪食に至るといわれている<sup>7)</sup>。特発性の hemophagocytic lymphohistiocytosis はそれまで異常なく発育していた児に，多くは 2 歳以内で感染を契機に突然発症する。二次性の発症は，先天性免疫不全症などの基礎疾患の経過中に多いが，発症を契機に背景にある免疫異常が判明することもある。二次性の発症は，systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の概念に重複するところもある<sup>9)</sup>。

ARDS は肺への直接的または間接的侵襲により過剰に誘導された炎症性サイトカインや炎症性細胞が肺胞壁の血管内皮細胞と肺胞上皮細胞を損傷し，血管透過性が亢進した結果として生じる。間接的侵襲によるものは肺外性 ARDS と総称され，SIRS が増強した多臓器不全症の一部分症として説明される<sup>9,10)</sup>。本症例同様に ARDS を合併したリステリア症の報告が散見される<sup>11-14)</sup>。

リステリアに対して防御に働くべき細胞性免疫が過剰に反応した結果，HPS および ARDS を発症した。その背景として細胞性免疫応答の何らかの異常が関与している可能性も考えられる。

リステリア髄膜炎の診断に至る前に急性脳症，脳炎または髄膜炎に ARDS を合併したと想定して，サイトカイン抑制および脳保護のため低体温療法やデキサメタゾン，好中球エラスターゼ阻害薬の投与を開始したが HPS を発症し，さらに強力な抗サイトカイン療法としてステロイドパルス療法を追加した。HPS においては自然に軽快するもの，ステロイド常用量で治癒するもの，DIC を合併して重症化してステロイドパルス療法を行うもの，ステロイドパルス療法に反応不良でシクロスポリンを併用するものなど病勢に応じてステロイドを投与する。

ARDS においては大規模臨床試験の結果，予後改善や発症抑制に寄与せず，むしろ感染症の合併

による死亡率の増加が示されたことから急性期及びコントロールされていない感染症をもつ患者，肺感染症を合併した患者へのステロイド投与は否定されている。一方で，線維増殖期と呼ばれる発症 7 日以降の慢性期 ARDS においては，肺の繊維化抑制による予後改善効果からステロイド投与が推奨されている<sup>15-17)</sup>。本症例は神経学的にも，呼吸機能にも後遺症なく治癒し，積極的なサイトカイン抑制療法が有効であったと考えられる。

## 結 語

ARDS および HPS を合併したリステリア髄膜炎の 7 ヶ月男児例を経験した。リステリア髄膜炎を契機とした過剰なサイトカイン反応に対してステロイドパルス療法や低体温療法などを施行し，特に後遺症なく治癒した。リステリア髄膜炎に罹患し，かつ ARDS および HPS に発展した背景に細胞性免疫異常が関与している可能性も考えられた。

## 文 献

- 1) 河合泰宏 他：リステリア感染症。小児科診療 **69**：153-155, 2006
- 2) 神谷 茂 他：リステリア症。日本臨床 **61**：352-356, 2003
- 3) 鍵本聖一：リステリア感染症。小児内科 **34**：1111-1113, 2002
- 4) 岡部信彦：リステリア感染症。Red Book 2003, 日本小児医事出版社，東京，pp 405-407, 2003
- 5) Bortolussi R et al: Listeriosis. Textbook of Pediatric Infectious Diseases 5th ed.(Ralph D Feigin ed.), Saunders, Philadelphia, pp 1330-1335, 2003
- 6) 大島淳二郎 他：急性胃腸炎から発生したリステリア髄膜炎の 2 歳男児例。小児科 **45**：1043-1047, 2004
- 7) 今宿晋作：血球貪食症候群。小児内科 **35**：1220-1224, 2003
- 8) 福島 敬：血球貪食性リンパ組織球症。小児内科 **38**：556-557, 2006
- 9) 石井芳樹：Acute lung injury の発症メカニズム。救急医学 **24**：1673-1677, 2000
- 10) 中野 泰 他：ALI/ARDS の病態生理。救急集中治療 **17**：1021-1026, 2005

- 11) Fulco OJ et al: *Listeria monocytogenes* sepsis complicated by the adult respiratory distress syndrome. *NY State J Med* **82**: 1857-1858, 1982
- 12) Horvat RT et al: Human listeriosis: case report and review. *Kans Med* **95**: 187-192, 1994
- 13) Economou M et al: *Listeria meningitis* in children: report of two cases. *Infection* **28**: 121-123, 2000
- 14) Boucher M et al: Adult respiratory distress syndrome: a rare manifestation of *Listeria monocytogenes* infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **149**: 686-688, 1984
- 15) 寺田一也 他: 急性呼吸窮迫症候群. *小児科診療* **69**: 429-431, 2006
- 16) 日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会: ARDS に対する Clinical Practice Guideline 第2版. *人工呼吸* **21**: 44-61, 2006
- 17) 石井芳樹: ALI/ARDS の薬物療法. *救急集中治療* **17**: 1043-1047, 2005