## 症 例

# 成人において敗血症を伴った細菌性髄膜炎治療中に急性散在性 脳脊髄炎(ADEM)の合併が疑われた1症例

1) 九州大学大学院医学研究院感染環境医学, 2) 九州大学病院総合診療部 大西 八郎<sup>1)</sup> 澤山 泰典<sup>2)</sup> 有山 巌<sup>2)</sup> 山路浩三郎<sup>2)</sup> 古庄 憲浩<sup>1)2)</sup> 林 純<sup>1)2)</sup>

> (平成 18 年 3 月 20 日受付) (平成 19 年 5 月 28 日受理)

Key words: Acute disseminated encephalomyelitis: ADEM, bacterial meningitis

### 序 文

急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis:ADEM)は急性に脳・脊髄の中枢神経系に対して、散在性の脱髄と炎症をきたす疾患である. 小児およびウイルス感染に伴う ADEM 発症の報告は多数あるが、著者らは成人において敗血症を伴った重篤な細菌性髄膜炎の治療中に ADEM を合併したと疑われた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する<sup>1)2)</sup>.

## 症 例

症例:39歳,男性. 主訴:発熱,頭痛. 既往歴:特記事項なし.

家族歴:乳癌(母).

予防接種歴:過去1年の接種歴なし.

生活歴: 喫煙歴 5 本/日 (19 年間), 飲酒歴 ビール 350mL/日 (19 年間)

現病歴:2004年6月22日昼頃より突然39℃台の発熱と頭痛が出現した。同日,近医にて感冒と診断され輸液および cefdinir 300mg/day 内服投与を受けたが症状改善せず、同年6月24日に当院外来を受診となった。受診時、激しい頭痛を訴えていたが、神経学的所見、頭部単純CT撮影では明らかな異常はなかった。しかし、翌25日に見当識障害、項部硬直が出現したため髄膜炎の疑いで、同日当院に入院した。

入院時現症: Japan Coma Scale (JCS) 3-R, 見当 識障害あり, 身長 174.0cm, 体重 65.0kg, 体温 39.1℃, 血圧 96/62mmHg, 脈拍 90/分・整, 心音・呼吸音異 常なく、腹部所見も異常は認められなかった。神経学

別刷請求先:(〒812-8582) 福岡市東区馬出 3—1—1 九州大学病院総合診療部 林 純 的所見は、明らかな麻痺なく、体性感覚は易刺激性であった。項部硬直を認め、Kernig sign、Brudzinski signともに陽性であり、四肢深部腱反射は亢進していた。

入院時検査所見:血液所見を Table 1に示す.

好中球優位の白血球数上昇と CRP 値上昇があり, 細 菌感染を疑う所見であった. また, 入院時に血液培養 を提出し、翌日に Streptococcus pneumoniae が培養さ れた. 血液生化学検査では, 軽度の肝機能異常を認め, 凝固系では Prothrombin Time (PT) 14.1sec, PT-International Normalized Ratio 1.20, Activated Partial Thromboplastin Time 30.2sec, Fibrinogen 408 mg/dL, Fibrinogen degradation products 225µg/ dL, D-dimer 30μg/dL, Antithrombin III 71% と異 常値であった. 入院時髄液の鏡検所見を Fig. 1に、検 査所見を Table 2に示す. 髄液外観は黄色透明で日光 微塵を呈していた. 初圧 20.5cmH<sub>2</sub>O. 終圧 15.5cmH<sub>2</sub>O. 細胞数 32/µL (単核球優位), 蛋白 801mg/dL と高値 であり、糖は0mg/dLと低く、塗抹でグラム陽性双 球菌が検出され、培養の結果 S. pneumoniae と判明し た. IgG index 0.71, ミエリン塩基性蛋白 2.6ng/mL と正常範囲であり、オリゴクローナルバンドは陰性で あった. 胸部 X 線では. 両肺野に異常所見なく. 腹 部 CT では脂肪肝以外, 異常所見は認められなかった.

入院後経過:入院後経過を Fig. 2に示す. 入院時現症および検査所見より S. pneumoniaeによる敗血症および髄膜炎と診断し、meropenem (MEPM) 2g/day、vancomycine 5g/day、dexamethasone 32mg/dayの併用による点滴静注を開始した. 入院時の血液および髄液培養の結果、S. pneumoniae が同定されたため、感受性、髄液移行性を考慮し、入院4日目より MEPMから cefotaxime 6g/day に抗菌薬を変更した. 抗菌薬

Table 1		
	Laboratory	

Hematology		Biochemist	ry	Serology		
WBC	$10,680/\mu L$	TP	$6.1~\mathrm{g/dL}$	CRP	10.5	mg/dL
Neut	87.5 %	Alb	$3.9\mathrm{g/dL}$	Rubella	IgM (-)	0.17
Lym	9.0 %	Na	141mEq/dL	(EIA)	IgG (+)	6.7
Mono	2.5 %	K	$3.6\mathrm{mEq/dL}$	Mumps	IgM (-)	< 0.8
Eo	0 %	Ca	8.7  mg/dL	(EIA)	IgG (+)	4.3
Ba	0 %	BUN	$13\mathrm{mg/dL}$	VZV	IgM (-)	0.08
RBC	$498\times 10^4/\mu L$	Cr	$0.78\mathrm{mg/dL}$	(EIA)	IgG (+)	10.1
Hb	$14.7~\mathrm{g/dL}$	UA	$3.4\mathrm{mg/dL}$	HSV	IgM	< 10
Ht	43.7 %	ТВ	$0.4\mathrm{mg/dL}$	(FA)	IgG	< 10
PLT	$6.7 \times 10^4 / \mu L$	AST	78 IU/L	Entero71	6/25	16×
		ALT	88 IU/L	(NT)	7/10	$16 \times$
Coagulation		LDH	268 IU/L	Mycoplasma	a Ab	< 40
PT-T	14.1	ALP	208 U/L	(PA)		
PT-INR	1.20	γ-GTP	$123\mathrm{U/L}$	β-D glucan	6.0	pg/mL
APTT	30.2	CHE	$127\mathrm{U/L}$			
Fib	$408\mathrm{mg/dL}$	TC	$152\mathrm{mg/dL}$	Blood culture		
FDP	$225\mu g/mL$	TG	$110\mathrm{mg/dL}$	Streptococcus	s pneumoniae	( + )
D-dimer	$30\mu g/mL$	Glu	$119\mathrm{mg/dL}$			
AT-III	71 %					

Fig. 1 Gram staining for spinal fluid Spinal fluid in which many Gram-positive diplococcus have not undergone phagocytosis by mature granulocytes.



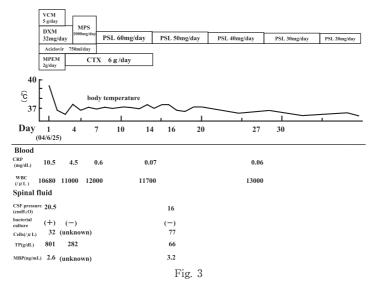
投与は、入院14日目に CRP 値が 0.07mg/dL, 髄液 および血液培養検査で細菌が陰性化しているのを確認 後に中止した. 入院時からの意識障害の原因として、検査所見および画像所見からは可能性は低いものの、ヘルペス脳炎も否定できないため、aciclovir (750mg/day, 7日間)を点滴静注した. また入院時、DIC score 6点と pre DIC の状態であり、gabexate mesilate (2,000mg/day, 5日間)、human anti-thrombin III (1,500IU/day, 3日間)による治療を行った. 髄膜炎に対する抗菌薬とステロイドの投与により、入院翌日には解熱し、項部硬直と見当識障害の改善傾向を認め、入院4日目の CRP 値は低下し、髄液と血液培養では S. pneumoniaeは消失していた. しかしながら入院4日目より意識レベルの急激な低下(入院時 JCS 3-R、入院3日目 JCS 1, 入院4日目 JCS 100-RI)が出現した

Table 2 Spinal fluid data on admission

CSF pressure		Biochemistry	
20.5 cmH <sub>2</sub> O (lateral pos	LDH	249 U/L	
		TP	801 mg/dL
Appearance		Glu	0 mg/dL
yellow, clear			
Cells			
WBC	$32/\mu L$		
polynuclear cells	34.5 %		
mononuclear cells	65.5 %		
Bacterial culture			
Smear Gram-positive of	liplococcus		
Culture Streptococcus p	neumoniae		

ため、脳波と頭部 MRI を施行した、頭部 MRI では、 両大脳半球深部白質に点状あるいは斑状の T2 延長域 を散在性に認め、拡散強調画像で高信号であることか ら脱髄性疾患を疑う所見であった (Fig. 3(A~D)). また、明らかな髄膜の造影効果なく、髄膜炎を示唆す る画像所見も認めなかった (Fig. 4). 脳波では dominant rhythm が欠如し、全般に中~高振幅の不整なδ 波および間歇性非律動性徐波を認めていることから, 視床や脳底部を含む広汎な高度脳機能低下があると推 測された. 臨床経過および画像所見から, 入院4日目 に ADEM 合併を疑いステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1g/day, 3日間) を施行した. 翌日には 意識レベルの改善傾向(入院5日目 JCS 20-R,入院6 日目 JCS 1-R) を認めた. ステロイドパルス療法終了 後は、prednisolon 60mg/day を内服開始し、1週間 毎に 10mg/day 減量するも著変なかった. 入院 19 日 目の頭部 MRI 上, 両側大脳半球深部白質に存在して いた散在性高信号域病変は縮小しており (Fig. 3(E~ H)), 脳波所見も正常化していた. また, 退院前には

Fig. 2 Clinical course and laboratory data of a patient with ADEM VCM: Vancomycin DXM: Dexamethasone MPS: Methylprednisolone PSL: Prednisolone MEPM: Meropenem CTX: Cefotaxime



(A, B, E, F): T2-weighted magnetic resonance (MR) brain images.

(A, B): Before high-dose corticosteroids (day 4 after admission).

Multiple high-signal-intensity lesions deep in white cerebral matter (white arrows).

(E, F): After high-dose corticosteroids (day 19 after admission).

Multiple high-signal-intensity lesions ameliorated (white arrows).

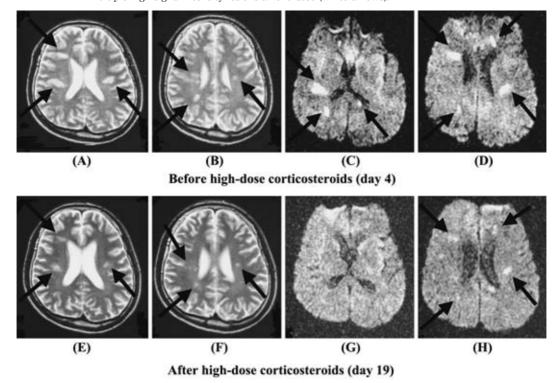
(C, D, G, H): Diffusion-weighted MR brain images.

(C, D): Before high-dose corticosteroids (day 4 after admission).

Multiple high-signal-intensity lesions deep in white cerebral matter (white arrows).

(G, H): After high-dose corticosteroids (day 19 after admission).

Multiple high-signal-intensity lesions ameliorated (white arrows).



Non-steroidal anti-inflammatory drugsの頓服で改善する頭痛は残存していたが、脳局所症状および神経学的に異常なく、全身状態は安定していることから、

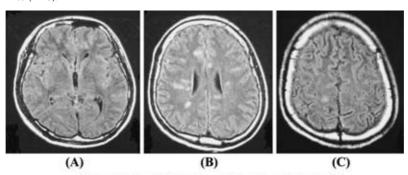
prednisolon 20mg/day まで減量した時点で外来経過 観察とした. 退院後は後遺症や, 視力障害などの多発 性硬化症を疑う所見なく, 増悪傾向および再発病変認 580 大西 八郎 他

#### Fig. 4

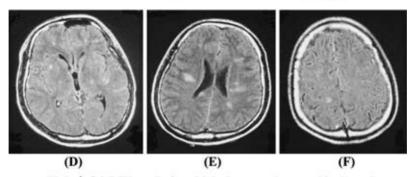
(A-C) : FLAIR MR brain images, on day 4 after admission (before high-dose corticosteroids).

(D-F): Gadolinium-enhanced FLAIR MR brain images, on day 4 after admission (before high-dose corticosteroids).

No lesion enhancement (D–F) after gadolinium chelate administration compared to (A–C).



Flair · Before high-dose corticosteroids (day 4)



Flair+Gd-DTPA ·Before high-dose corticosteroids (day 4)

めず経過良好である.

#### 老 察

ADEM は、小児ではウイルス感染やワクチン接種 後3,成人ではウイルスやマイコプラズマ感染後の発 症報告が多数みうけられるが、マイコプラズマ以外の 細菌感染後の報告は少ない40~90. 成人における細菌感 染後に発症した ADEM においては、先行感染後から 1~2週間後に発症した報告が多く40809, 本症例も同様 に39度の発熱から1週間後に発症を認めた。また、本 症例のように連鎖球菌感染後に伴う ADEM 発症の機 序としては、菌体外毒素が T 細胞を介して脱ミエリ ン反応を惹起することで、脱髄性変化が生じると報告 されている<sup>4)10)</sup>. 本症例は, 入院時には S. pneumoniae が血液、髄液より検出され、敗血症を合併した髄膜炎 と診断したが、入院4日目の神経症状の悪化と画像所 見は ADEM によるものと考えられた. 本症例のよう に成人で細菌性髄膜炎に続発した ADEM 発症の報告 は稀であり、本邦においては宮田110や池田120らの数例 の報告があるのみである. 入院時のマイコプラズマお よび各種ウイルスに対する血清抗体検査ではマイコプ ラズマと HSV 以外は既感染パターンであり (Table 1), 神経症状の推移から ADEM は S. pneumoniae感染

に続発したものと判断した. 現在、ADEM 対しての 明確な診断基準はなく、先行感染や予防接種などの誘 引の有無, 中枢神経系の多巣性症状の急性発症といっ た臨床所見に加え、髄液の炎症反応、頭部 MRI での T2 強調画像における白質の高信号域を示すことから 診断される<sup>13)</sup>. ADEM の鑑別疾患としては、感染性 脳幹脳炎や初発時の多発性硬化症 (multiple scleosis: MS)が挙げられる. 本症例においては, S. pneumoniae による感染性髄膜脳炎の可能性も否定できない状況で あった. しかし, S. pneumoniaeによる髄膜脳炎の場合, 頭部 MRI において、脳浮腫に伴う虚血性変化や血 管炎・塞栓様病変が特徴である14. 本症例では、入院 4 日目の MRI T2 強調像で両側大脳半球深部白質に斑 状の高信号かつ T1 強調像で低信号域を呈しており、 脱髄性変化の所見であること、また、病変部位が穿通 枝の血管支配とは一致しない部位に存在し、髄膜脳炎 に伴う塞栓様病変や虚血性変化とは異なることから, ADEM 発症と画像的に診断した. 但し, 入院4日目 の MBP 値は測定できておらず、血液検査からの脱髄 変化の特定はできなかったため、確定診断には至らな かった. MSとの鑑別に関しては、ADEM が急激に 発症し単相性の経過をとるのに対して、MS は時間的

空間的多発性をとることが特徴である。本症例においては、退院後32ヵ月の間、明らかな再発を疑う臨床所見を認めていないことから ADEM の可能性が高いと考えられる。しかし、S. Schwarz<sup>15</sup>は ADEM と診断した40症例のうち14症例(35%)が平均38ヵ月間の経過観察の結果、MSであることが判明したと報告しており、本症例の場合も再燃がないか MS との鑑別も含め、今後慎重な経過観察が必要である。

急性期 ADEM の一般治療としては、副腎皮質ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量投与、血漿交換である<sup>16</sup>. 本症例においては ADEM と診断した後、迅速にステロイドパルス療法を行い意識障害の改善を認め、後遺症もなく経過良好である. 本症例のように抗菌薬投与により髄液中の細菌は消失し、髄液検査の所見では髄膜炎は改善傾向にもかかわらず急激な意識障害のみが進行する際は、ADEM 発症も疑い頭部 MRI 撮影検査を行う必要性があると考えられた.

#### 位 女

- 1) 窪田和興, 小林正明, 仲本なつ恵, 田島 剛, 服 部拓哉, 児玉浩子, 他:急性期 MRI に灰白質病 変をみとめた急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の 1 例. 脳と発達 1995; 27:226—30.
- 2) Raj Kumar Garg: Acute disseminated encephalomyelitis. Postgrad Med Jan 2003: 79:11—7.
- 平野幸子:病態の理解から診断・治療へ 急性 散在性脳脊髄炎. 小児内科 2004;36 (7): 1154-7.
- 4) Ning MM, Smirnakis S, Furie KL, Sheen VL: Adult acute disseminated encephalomyelitis associated with poststreptococcal infection. Journal of Clinical Neuroscience 2005; 12:298—300
- 5) 山下 賢, 上野一弘, 橋本洋一郎, 寺本仁郎, 内野 誠:マイコプラズマ感染症に伴う ADEM の1 例 既報告例との予後における比較. 脳と神経 1999;51(9):799—803.
- 6) 西坂慎也, 今泉登史宏, 藤本 浩, 西村靖子, 綾

- 部光芳, 庄司紘史, 他:成人における急性散在 性 脳 脊 髄 炎 の 臨 床 的 検 討. NEUROINFEC-TION 2004;9 (2):94.
- 7) 西田 浩, 田中優司, 清水 勝:成人発症急性 中枢神経系感染症の臨床的検討. 日本臨床救急 医学会雑誌 2002;5(1):29—32.
- 8) Harloff A, Rauer S, Hofer M, Klisch J, Els T: Fulminant acute disseminated encephalomyelitis mimicking acute bacterial menigoencephalitis. Eur J Neurol 2005: 12 (1):67—9.
- 9) Heick A, Skriver E: Chlamydia pneumoniaeassociated ADEM. Eur J Neurol 2000; 7 (4): 435—8.
- 10) Jorens PG, VanderBorght A, Ceulemans B, Van Bever HP, Bossaert LL, Ieven M, et al.: Encephalomyelitis-associated antimyelin autore-activity induced by streptococcal exotoxins. Neurology 2000: 54: 1433—41.
- 11) 宮田信司, 好永順二, 中村 靖, 今村貴樹, 引 地明義:細菌性髄膜炎に続発した急性散在性脳 脊髄炎と考えられる1例. 臨床神経学 1999;39 (2-3):407.
- 12) 池田祐一, 赫 洋美, 佐野元規, 内潟雅信, 坂本哲也:肺炎球菌性髄膜炎後に発症し, 血漿交換が奏効した急性散在性脳脊髄炎の1例. 臨床神経学 1997; 37(5): 440.
- 13) 長谷川有香,藤田信也,永井博子:脳・脊髄の MRI 画像アトラス マイコプラズマ感染に伴う 急性散在性脳脊髄炎(ADEM). 脳と神経 2001; 536:580-1.
- 14) Jorens Philipp G, Parizel Paul M, Demey Hendrik E, Katrien Smets, Kris Jadoul: Meningoencephalitis caused by Streptococcus pneumoniae: a diagnostic and therapeutic challenge. Diagnosis with diffusion-weighted MRI leading to treatment with corticosteroids. Neuroradiology 2005; 47:758—64.
- 15) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B: Acute disseminated encephalomyelitis, a follow-up study of 40 adult patients. Neurology 2001: 56: 1313—8.
- 16) Alexandros Tselis: Acute Disseminated Encephalomyelitis. Current Treatment Options of Neurology 2001: 3:537—42.

Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) Onset During Meningitis and Sepsis

Hachiro OHNISHI<sup>1)</sup>, Yasunori SAWAYAMA<sup>2)</sup>, Iwao ARIYAMA<sup>2)</sup>, Kouzaburou YAMAJI<sup>2)</sup>, Norihiro FURUSYO<sup>1)2)</sup> & Jun HAYASHI<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Environmental Medicine and Infectious Disease, Faculity of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2)</sup>Department of General Medicine, Kyushu University Hospital

A 39-year-old man with a high fever, headache, and stiff neck, and Kernig and Brudzinski signs admitted in June 2004 had a WBC of 10,680/µL and CRP of 10.5mg/dL. Streptococcus pneumoniae was detected in blood and spinal fluid culture, but brain CT was normal. Meningitis was diagnosed and antibiotics and corticosteroids begun. After four days of treatment, his blood test and spinal fluid data had improved, but his consciousness had deteriorated. ADEM was diagnosed by the clinical course and brain MRI (T2-weighted image) that showed high-intensity lesions in the white cerebral matter, and steroid pulse treatment was begun on day 4 after admission. His consciousness disturbance rapidly disappeared and brain MRI showed that the multiple high-intensity lesions had ameliorated. The patient was released after 40 days of treatment.

 $(J.J.A. Inf. D. 81:577\sim581, 2007)$