

補体第7成分欠損症に発症した流行性脳脊髄膜炎の1救命例

九州大学第1内科

森山 耕成 岡田 薫 沢江 義郎 加治 良一
 工藤 二郎 藤本 一眞 岡村 孝 仁保 喜之

国立療養所福岡東病院

大村 一郎

宗像医師会病院

河村 伸一 草場 公宏

九州大学輸血部

稲 葉 頌 一

(昭和63年4月4日受付)

(昭和63年6月9日受理)

*Key words: Complement 7 Deficiency, Meningococcal Meningitis,
 Disseminated Intravascular Coagulation*

はじめに

流行性脳脊髄膜炎が経験されることは非常に少なくなり、しかも化学療法剤が著効する疾患であるが、種々の合併症により予後不良となることもある。今回、敗血症性ショック、汎血管内凝固症候群、副腎機能不全および心機能障害を合併した重症例を経験し、後遺症なく救命することが出来た。本症例は、先天性補体第7成分欠損症と判明し、免疫学的考察も加えて報告する。

症 例

症例：S.M. 33歳，男性，会社員。

主訴：悪心，意識混濁。

現病歴：昭和62年9月17日咽頭痛があるもプールで泳いだ。同9月19日飲酒後深夜に嘔吐した。同9月20日起床直後より発熱，ふらつき，下痢があり，再び嘔吐した。午後には38℃に発熱し四肢と胸部の多数の発疹に気付いた。翌朝も症状軽快しないため近医受診したが，診察中ショック状態となり某病院に搬送された。搬入時，全身の皮膚に直径2～5mmの淡赤色の発疹が認められ，脈拍

70，血圧60mmHgで末梢血中，好中球増多などより敗血症性ショックを疑われ血液培養のち直ちに輸液と昇圧剤等による循環管理が開始された。しかし，翌朝，心電図にて限局性のST上昇が認められ循環器専門病院へ転送された。その際髄膜刺激症状があり，髄液所見は細胞数4,400/mm³うち好中球97%で蛋白増加を伴っており髄膜炎および敗血症性ショックが疑われ，ABPC 8gの投与が開始された。更に血小板減少，FDPの出現等によりDICと診断され，FOY，ヘパリンが投与され九州大学第1内科入院となった（Fig. 1）。

既往歴：26歳，胃潰瘍。33歳，今回の入院の3カ月前，風疹に罹患。

家族歴：妹がSLEのため九大第1内科に通院中。長女が3カ月前風疹に罹患。

生活歴：煙草1日40本15年，飲酒1日ビール6本。海外渡航歴はない。

入院時所見：意識は傾眠。下肢は屈曲位で，胸部から両上腕および両下肢にかけて中心性潰瘍を伴った径0.5cm～3cmの皮下出血斑が多数認められ（Fig. 2），両口唇は浮腫状に腫脹しており，皮膚の知覚過敏が認められた。脈拍数87/分緊張良好，血圧120/98mmHg，呼吸数28/分，脛結膜に貧

別刷請求先：（〒812）福岡市東区馬出3-1-1

九州大学医学部第1内科学教室

森山 耕成

Fig. 1 Clinical Course.

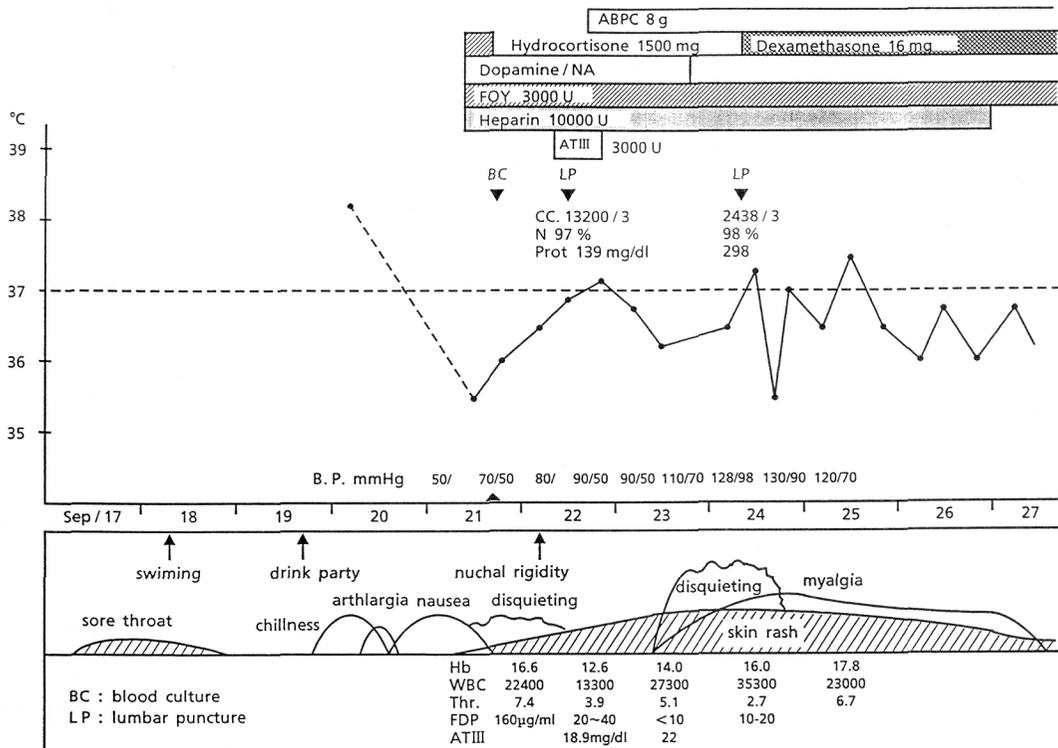
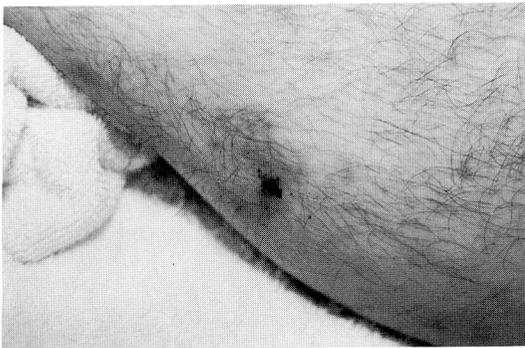


Fig. 2 Skin rashes, some of which have a central necrosis and coagula.



血なく、球結膜に黄染はなかった。瞳孔に左右差なく、対光反射も正常であった。咽頭はやや充血し、両扁桃の腫大が認められた。心音、呼吸音に異常なく、肝脾を触知せず、表在リンパ節は触れなかった。項部硬直4横指、ケルニッヒ徴候およびブルジンスキー徴候はいずれも陽性。腱反射は

いずれも著明に亢進していたが、左右差はなく、病的反射は認められなかった。両眼底に異常はなかった。

検査成績 (Table 1) : 尿潜血および尿蛋白は陰性。血沈は1時間値46mm, 末梢血検査では、血色素は、16.0g/dlであり、白血球数は35,300/µlと増加し核の左方移動を伴っていたが、異常細胞は認められなかった。血小板は $2.7 \times 10^4/\mu l$ と減少していた。出血時間は4分30秒でPT, APTTはいずれも延長していた。FDP, FMテストはすでに陰性化しており、ATIIIおよび α_2PI も正常であった。生化学検査では、GOT, GPT, LDH, ALP, γ -GTPはいずれも上昇していた。補体価は、12/CH50と非常に低値であった。

髄液検査は、初圧150mmH₂O, 細胞数は813/mm³と依然増加しており、蛋白も298mg/dlと増加していた。

入院時の心電図 (Fig. 3) は、洞性頻脈で軸は正常、四肢誘導は低電位で、II, III, aVFとI, aVL

Table 1 Laboratory Findings on Admission

Urine		Serum Chemistry	
S.G.	1028	T.P.	7.2 g/dl
Prot	—	Alb	3.9 g/dl
Keton	—	BUN	32 mg/dl
Sug	+++	Cr	1.0 mg/dl
OB	±	U.A.	5.0 mg/dl
Ung	+	GOT	82 U/L
ESR	46 mm(1hr)	GPT	174 U/L
CBC		LDH	405 U/L
RBC	: 510 × 10 ⁴ / μl	ALP	363 U/L
Hb	: 16.0 g/dl	γ-GTP	349 U/L
Ht	: 46.4 %	T. Bil	0.6 mg/dl
Thr	: 2.7 × 10 ⁴ / μl	D. Bil	0.1 mg/dl
WBC	: 35300 / μl	Chol	152 mg/dl
Meta	: 6 %	TG	167 mg/dl
Band	: 32 %	CPK	41 mU/ml
Seg	: 28 %	MM	85 %
Eo	: 4 %	MB	15 %
Mo	: 2 %	BB	0 %
Ly	: 28 %	Aldorase	6.0 mU/ml
Bleeding Time	4.5 min	Endotoxion	negative
Coag. Time	7 min	CSF	bloody
PT	27 sec	C.C.	813 /mm ³
APTT	50.4 sec	N	98 %
Fibrinogen	705 mg/dl	L	2 %
FDP	40 μg/ml	Prot	298 mg/dl
FM	negative	Glu	66 mg/dl
Art. Blood Gas		Pandy	+
PO ₂	101.1 mmHg	N-A	—
PCO ₂	36.1 mmHg	Cl	120 mEq/L
HCO ₂	25.7 mEq/L		

および V₄—V₆に ST 上昇を認めた。

心エコー (Fig. 4) では、全体的に hypokinetic で、特に前壁中隔の動きが低下し EF 34% であった。

第2病日に採取された血液から *Neisseria meningitidis*, serogroup B が検出された。感受性テストでは、いずれの抗生剤にも良好な感受性が得られた (Table 2)。最小増殖阻止濃度 (MIC) は PCG が 0.025 μg/ml 以下 ABPC が 0.05 μg/ml 以下であった。

臨床経過：病歴および Fig. 1 に示すように、第2病日より発疹が出現し、第3病日よりショック、DIC、敗血症に陥入り、これに対して治療が開始された。また心電図変化と心エコー所見、血液生化学検査所見より心筋梗塞あるいは心筋炎が疑わ

れ、冠拡張薬が投与された。第5病日には、血中コルチゾールの低下が認められ、脳脊髄膜炎の治療のため、デキサメサゾン投与が開始された。第6病日には平熱にもどり、ヘパリンは第7病日に中止され、FOY は血小板数の回復と FDP の減少により第12病日に中止された。ステロイドは漸減され24病日に中止した。筋肉の圧痛の軽快につづき項部硬直が15病日に消失したため ABPC を中止したところ、39℃をこえる発熱と項部硬直が再び出現した。そのため ABPC を29病日まで再投与し軽快した。しかし自潰した皮疹の一部は第40病日まで残存した。第9病日の心電図の (Fig. 3) では、入院時 ST 上昇が認められた誘導で対称性の陰性 T 波を認めた。10日目には一過性の右脚ブロックを呈し、24日目には正常にもどった。第43病日に施行された心臓カテーテル検査では、冠動脈に異常なく、心室の動きも良好であった。左室後壁からの心筋生検所見は、心内膜に軽度の線維性肥厚を認めるほか、心筋への炎症細胞の浸潤等は認められなかった。67病日、退院となったが補体価は常時12/CH50以下であった。

補体についての検索：経過を通して、CH50が低値を示したことより、補体欠損症を疑い下記の検査を行なった。

Cold activation との鑑別：血清ならびに Na-EDTA 入り採血管にて採血した血漿および血清について補体価を測定したところ、いずれも12/CH50以下で cold activation は否定された。

補体成分の免疫学的定量：Table 2 に示す方法で各補体成分を測定したところ、第7成分は検出されなかった。他の補体成分はいずれも正常域あるいは高値であった。

補体第7成分阻害物質の検出：患者血清と精製補体第7成分およびその希釈液あるいは正常コントロール血清を1：1 (容積) に混合して補体側を測定したところ、原液補充により補体価はほぼ正常に回復し、C7 inhibitor は検出されなかった (Table 4)。

考 察

流行性脳脊髄膜炎は有効な抗生剤が使用可能な現在においても、治療の遅れにより死亡に至る例

Fig. 3 Electrocardiogram.

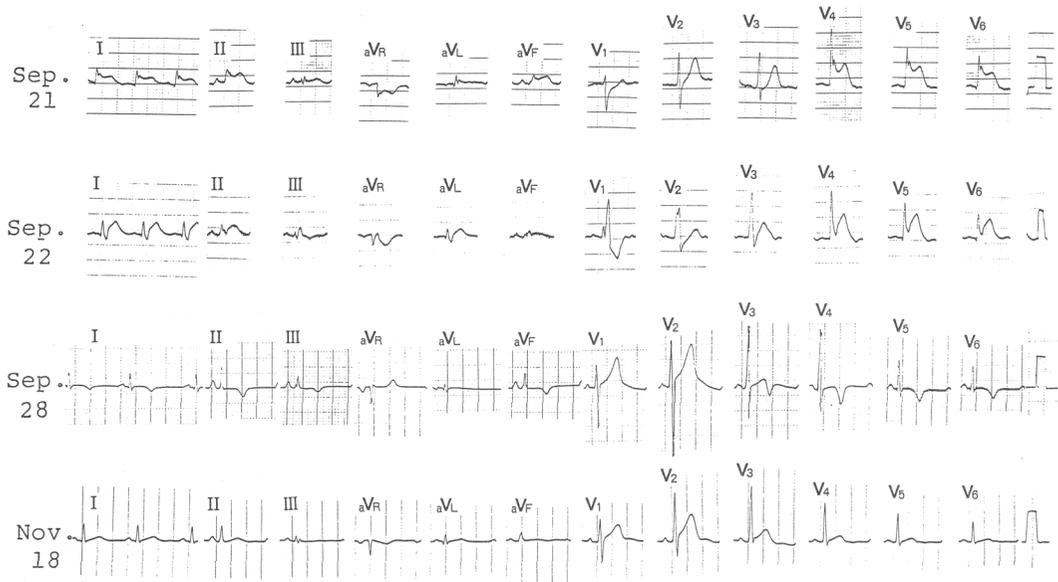
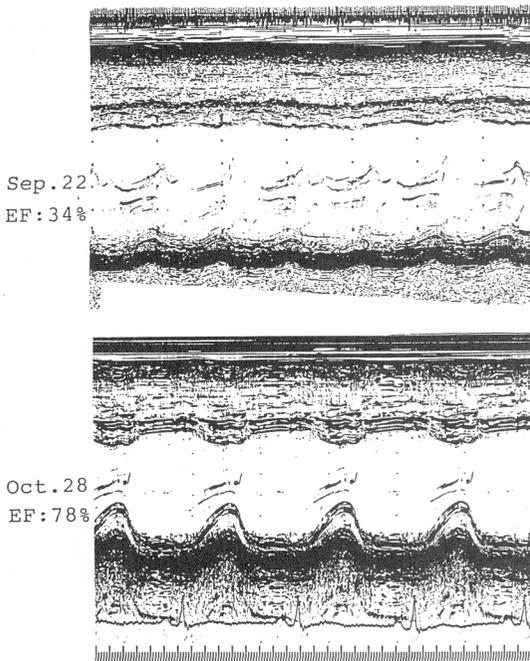


Fig. 4 Echocardiogram.



や、早期治療がなされても後遺症を残すことが稀ではなく、なお重篤な感染症である。Neisseria meningitidis は咽頭に潜み、飲酒や過労が誘因と

なって敗血症に至るといわれており¹⁾、本疾患は単なる髄膜炎に終らず、汎血管内凝固症候群(DIC)、ショック、急性副腎不全、心筋炎を併発する。

本症例は、胸部から四肢に広がる皮疹が認められたが、*N. meningitidis* 感染症の皮疹は感染性塞栓を中心に炎症巣を作り、自潰部から本菌が分離されることもあると言われている。また、皮膚以外にも脳、心筋、副腎、腎、肺、脾とあらゆる臓器に炎症巣を形成することが知られている²⁾。Fig. 2 に示す様に、本症例の一部の皮疹は中心が自潰しており、この特徴的皮疹から我々は髄膜炎菌同定に先駆けてABPCの投与を開始した。*N. meningitidis* に対して第一選択薬となりうる抗生剤は、PCG、ABPC、ST合剤であるが、*Haemophilus influenzae* でも本例の如き劇症髄膜炎が報告されており³⁾、ABPC投与は適切であったと考えられる。しかし、今回の原因菌に対する抗菌力試験にも示される様に、*N. meningitidis* に限れば、PCGのMICが最も低いとする報告が多く、原因菌同定後はPCGに変更されてもよかったとも考えられる。更に、本例では解熱と項部硬直の消失より、いったん抗生剤を中止し、再び発熱と項

Table 2

Neisseria meningitidis: from blood culture
Sensitivity test on disc method
PCG +++ ABPC+++ MCIPC+++ CEZ +++ CCL+++
CMZ+++ CTX +++ EM +++ MINO+++ CP +++
CM ++ TOB ++ AMK ++ OFLX+++
Minimal Inhibitory Concentration (MIC)
ABPC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ PCG 0.025 $\mu\text{g/ml}$
Serum inhibitory test (SIT), serum bacteriocidal test (SBT) and serum concentration of ABPC.

Time (min)*		Bacterial growth							Concentration of ABPC($\mu\text{g/ml}$)
		concentration of serum							
		$\times 5$	$\times 10$	$\times 20$	$\times 40$	$\times 80$	$\times 160$	320	
Before	SIT	+	+	+	+	+	+	+	0
	SBT	+	+	+	+	+	+	+	
0	SIT	-	-	-	-	-	-	-	122
	SBT	-	-	-	-	-	-	-	
30	SIT	-	-	-	-	-	-	-	26.2
	SBT	-	-	-	-	-	-	-	
15**	IT	-	-	-	+	+	+	+	1.20
	BT	-	-	-	+	+	+	+	

*Time after div. of 2g ABPC.

**Cerebrospinal fluid.

Table 3 Complement components on admission and discharge.

Component	Admission	Discharge	normal value	
C3 Proactivator (SRID)	35.0	33.6	12.2-32.2	mg/dl
C1q (SRID)	14.3	10.5	8.7-14.6	mg/dl
C3 (TIA)	92	94	59-120	mg/dl
C4 (TIA)	45	27	12-39	mg/dl
C5 (RN)	14.3	10.7	8.0-15.0	mg/dl
C6 (SRID)	4.1	3.1	2.7-4.3	mg/dl
C7 (SRID)	ND	ND	1.9-5.3	mg/dl
C8 (SRID)	10.8	7.1	4.9-9.2	mg/dl
C9 (SRID)	11.4	6.7	2.0-7.1	mg/dl
CH50	<12.0	12.9	30-40	CH50LT/ml

ND: Not Detected

Table 4 Reconstruction of the hemolytic activity of the patient's serum with purified complement component 7.

serum	hemolytic activity
patient's serum + complement 7	($\times 1$) 25
" + "	($\times 10$) 16
" + "	($\times 20$) 12
" + "	($\times 100$) 12
" + control serum	(32/CH50) 28(/CH50)

部硬直の出現をみており、皮疹を残す例や、後述する補体欠損症等の免疫不全患者の場合は、長期に亘る投与が必要と考えられる。

また、当科入院前の淡赤色の非特異疹の時点で診断することが出来たならば、更に回復は早まったものと考えられる。

N. meningitidis は飛沫感染し、家族内伝播は約0.3%と報告されており⁴⁾、軍隊での頻度は更に高い⁵⁾。また、患者との接触者にはサルファ剤やリファンピシンあるいはミノサイクリンの短期投与も勧められているが、その予防効果は定かではない。本患者の家族については咽頭培養を2回ずつ施行したが、*N. meningitidis* は検出されず、抗生剤の予防的投与は行なわなかった。

Waterhouse-Friderichsen 症候群は、種々の細菌感染に続いて急激な高熱、全身性皮下出血、チアノーゼ、そして重症ショックに陥り、速やかに死の転帰を辿り、剖検にて両側副腎の肉眼的出血を呈すものに対して臨床病理学的に与えられる1症候群である⁶⁾。しかし、DICの概念の導入⁹⁾やACTH投与による副腎皮質刺激下の動物における敗血症の実験モデルで副腎の皮質にのみ出血が認められるという結果⁹⁾をしても、副腎皮質不全と出血についての機序は充分説明出来ず、本症候群の定義は確定したものではない。本例では、第4病日の血中コルチゾルが $1.1\mu\text{g}/\text{dl}$ と低値を示した点では、臨床的にこのカテゴリーに入るものと考えられるが、CT、NMR、シンチグラム等による画像診断では、副腎出血を示唆する所見を得ることは出来なかった。また、*N. meningitidis* 感染症以外にも、敗血症やDICに至る感染症では、少なからず、副腎不全は認められ、临床上、この症候群名の適否を厳密に決定する必要はないと考えられる。心電図上の限局性ST上昇、血清CPK-MBの上昇、心エコーでの全体的低拍出状態からは、心筋梗塞および心筋炎が考えられる。前者の発生機序としては、DICによる冠動脈内の血栓あるいは感染性塞栓が考えられ、感染性塞栓とすると両者を厳密にわけて考えることは出来ない。後者に対しては、エンドトキシンによる心内膜から外膜に至る、びまん性の炎症が考えられる²⁾。本症

例ではエンドトキシンは検出されなかったが心拍出量の回復が早いこと、退院前施行の心臓カテーテル検査で冠動脈は正常であったこと、および心筋生検所見からは、後者の可能性が高い。

補体第7成分欠損症は、1975年に報告されて以来¹⁰⁾、20例以上が報告されている。わが国での頻度はおよそ1万人に1人と報告されており¹¹⁾、常染色体共優性の遺伝形式から推定すると100人に1人がその保因者と考えられる。この補体欠損症と*N. meningitidis* 感染がたまたま合併した可能性もあり、また第7成分欠損者の大部分は健康であるが、*N. meningitidis* および*N. gonorrhoea* に易感染性であることが実験的に確かめられている¹²⁾。流行性脳脊髄膜炎を初発症状として発見された欠損症は、わが国では本症例を含め10例に満たないが、詳細な検索がなされれば、更に同様の症例は増えるものと考えられる。これら2種の*Neisseria* の易感染性の機序は他の補体成分欠損者にも認められており、C5-9膜傷害性複合体の形成不全により溶菌がおこらないためと考えられているが、詳細に至る証明はなされていない。最近、好中球の溶菌活性についても*N. meningitidis* の血清型の違いで差があることが報告され¹³⁾、今後更に解明が進むものと考えられる。また、SLE¹⁴⁾、ankylosing spondylitis¹⁵⁾、慢性腎盂炎、強皮症¹⁶⁾、ならびにFelty症候群¹⁷⁾も第7成分欠損症と合併した例が知られており、今後の研究成果が待たれる。

本症例は第62回感染症学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 川口尹通、長岐佐武郎、内山圭梧、美甘義夫、三方一澤、中村文彌：流行性髄膜炎。伝染病学，p. 550—573，南山堂，1953。
- 2) Böhm, N.: Adrenal, cutaneous and myocardial lesions in fulminating endotoxemia. Path. Res. Pract., 174: 92—105, 1982.
- 3) Jacobs, R.F., Hsi, S., Wilson, C.B., Benjamin, D., Smith, A.L. & Morrow, R.: Apparent meningococemia: Clinical features of disease due to haemophilus influenzae and neisseria meningitidis. Pediatrics, 72: 469—472, 1983.
- 4) The Meningococcal Disease Surveillance Group: Meningococcal disease: Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the united states. 1974. J.A.M.A., 235: 261—265, 1976.

- 5) Griffiss, J.M. & Bertram, M.A.: Immuno-epidemiology of meningococcal disease in military recruits. *J. Infect. Dis.*, 136: 733—739, 1977.
- 6) Waterhouse, R.: A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*, 1: 577, 1911.
- 7) Friderichsen, C.: Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 87: 109, 1918.
- 8) Fox, B.: Disseminated intravascular coagulation and the Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 46: 680—685, 1971.
- 9) Levin, J.: Endotoxemia and adrenal hemorrhage. *J. Exp. Med.*, 121: 247—260, 1965.
- 10) Boyer, J.T., Gall, E.P., Norman, M.E., Nilsson, U.R. & Zimmerman, T.S.: Hereditary deficiency of the seventh component of complement. *J. Clin. Invest.*, 56: 905—913, 1975.
- 11) 赤垣洋二: 大阪地区の献血者集団において発見された C7欠損症および C8欠損症について。補体シンポジウム講演抄録集, 20: 94, 1983.
- 12) Petersen, B.H., Lee, T.J., Snyderman, R. & Brooks, G.F.: *Neisseria meningitidis* and *neisseria gonorrhoeae* bacteremia associated with C6, C7 or C8 deficiency. *Ann. Int. Med.*, 90: 917—920, 1979.
- 13) Ross, S.C., Rosenthal, P.S., Berberich, H.M. & Densen, P.: Killing of *neisseria meningitidis* by human neutrophils. *J. inf. Dis.*, 155: 1266—1274, 1987.
- 14) Zeitz, H.J., Miller, G.W., Ali, M.A. & Lint, T.F.: Deficiency of C7 with systemic lupus erythematoses (SLE) and solubilization of immune complexes in complement deficient sera. *Clin. Res.*, 26: 716, 1978.
- 15) Delage, J.M., Bergeron, P., Simard, J., Lehner, G. & Prochazka, E.: Hereditary C7 deficiency: Diagnosis and HLA studies in a French Canadian family. *J. Clin. Invest.*, 60: 1061—1069, 1977.
- 16) Nemerow, G.R., Gewurz, H., Ososky, S.G. & Lint, T.F.: Inherited deficiency of the seventh component of complement associated with nephritis. *J. Clin. Invest.*, 61: 1602—1610, 1978.
- 17) Alcalay, M., Bontoux, D. & Peltier, A.: C7 deficiency, abnormal platelet aggregation and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 24: 102—103, 1981.

A Successfully Treated Case of Meningococcal Meningitis in an Adult with Complement Seven Deficiency

Kosei MORIYAMA*, Kaoru OKADA, Yoshio SAWAE, Ryoichi KAJI, Jiro KUDO,
Kazuma FUJIMOTO, Takashi OKAMURA & Yoshiyuki NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
Ichiro OHMURA

National Fukuoka Higashi Hospital

Shinichi KAWAMURA & Kimiaki KUSABA

Doctors' Association Hospital of Munakata

Shoichi INABA

Department of Blood Transfusion, Kyushu University Hospital

A 33-year-old male was sent to our clinic for vomiting, shock, and a skin rash. Discrete pink papules became larger and purpuric within 24 hours, some of which had a central hemorrhage.

Physical and laboratory examinations revealed meningitis, herpes labialis, septic shock, DIC, adrenocortical insufficiency, and cardiac failure with evidences of myocardial infarction. *N. meningitidis*, serogroup B and herpes simplex virus type 1 were identified in the cultured blood and exudates of the swollen lips on the second hospital day, respectively.

The patient recovered with medications of ABPC (6—8 g/day), heparin, FOY, antithrombin III, and with intensive care for cardiac-septic shock.

Hemolytic activities of the patients' complement were less than 12/CH50 during the course. Screening for each component of the complements and the reconstruction test of the hemolytic activity with addition of purified seventh component of complement (C7) disclosed that this patient is a congenital deficiency of C7.