

原著

化膿性髄膜炎後硬膜下水腫に対するステロイド治療が有効であった 1 症例

親 里 嘉 展¹⁾ 西 山 敦 史¹⁾ 小 寺 孝 幸¹⁾
中 川 温 子¹⁾ 萩 原 優 子¹⁾

要旨 硬膜下液体貯留 (SDE) は化膿性髄膜炎の合併症の一つだが、基本的には積極的治療を行わない。難治化した場合には治療を要するが、治療法は確立していない。今回われわれは、穿刺ドレナージやクロラムフェニコールなどの抗菌薬治療では改善しない SDE に対して、ステロイド治療が有効であった症例を経験した。サイトカインを測定し、SDE が非細菌性高サイトカイン性炎症状態にあることも示した。ステロイドは SDE 治療に有用であると考えられた。

はじめに

化膿性髄膜炎に対して、インフルエンザ菌 b 型や肺炎球菌ワクチンが近年わが国でもようやく導入され、今後は発症率の低下が期待される。しかし、薬剤耐性菌や中枢神経合併症などの問題があること、抗菌薬やデキサメタゾン (DEX) 療法など治療法が進歩しても死亡率や神経後遺症は劇的には低下していないことから^{1,2)}、化膿性髄膜炎が重症感染症の一つであることに変わりはない。

硬膜下水腫・膿瘍といった硬膜下液体貯留 (subdural effusion : SDE) も代表的な合併症である^{3,4)}。SDE は基本的には無治療で経過観察とされる⁴⁾。髄膜炎発症早期からの SDE に対して穿刺ドレナージが有効であるという報告⁵⁾や、急性期以降の SDE に対してクロラムフェニコール (CP) 投与が有効であるとする報告⁶⁾も散見される。難治化した場合の治療法が確立していないため、SDE はその対応に苦慮する合併症である。

今回、化膿性髄膜炎の発症早期より認めた SDE に対し、穿刺ドレナージと CP などの抗菌薬治療では改善せず、ステロイド治療が有効であった症例を経験した。サイトカインを測定し SDE の病態についても検討し報告する。

I. 症 例

症例 : 11 カ月, 男児。

主訴 : 発熱・けいれん。

既往歴 : 発症 7 日前に肺炎球菌ワクチン、インフルエンザ菌 b 型ワクチンを同時接種。

周産期・発達歴 : 特記すべき異常なし。

現病歴 : 2011 年 1 月 28 日 (第 1 病日) より 39 °C の発熱で発症した。第 4 病日に近医受診し大泉門膨隆と CRP 14 mg/dl を認めたが、ファロペネムを処方され帰宅していた。第 7 病日、発熱が持続するため当院外来を受診した際、待合室で強直性けいれんを起こし入院となった。

入院時身体所見 (DZP 静注によりけいれん停止

Key words : 化膿性髄膜炎, ステロイド, 炎症性サイトカイン, 穿刺ドレナージ, 硬膜下水腫

1) 加古川西市民病院小児科

〔〒 675-8611 加古川市米田町平津 384-1〕

表 1 入院時検査

<血算>		<生化学>		<免疫・感染症>		<髄液>			
WBC	11,130/ μ l	TP	6.6 g/dl	CRP	18.95 mg/dl	細胞数	1,154/ μ l		
metamyelocyte	2.0%	Alb	2.9 g/dl	IgG	586 mg/dl	単核	17%		
band cell	2.0%	AST	130 IU/l	IgA	50 mg/dl	多形核	83%		
neutrophil	72.0%	ALT	70 IU/l	IgM	79 mg/dl	蛋白	206.6 g/dl		
lymphocyte	16.0%	LDH	333 IU/l			糖	2 mg/dl		
monocyte	8.0%	CPK	18 IU/l	<血液培養/髄液培養>		肺炎球菌 (PRSP)			
basophil	0.0%	BUN	5 mg/dl					MIC (μ g/ml)	
eosinophil	0.0%	Cr	0.13 mg/dl	PCG	2	R	CTX	1	I
RBC	397×10^4 / μ l	Na	125 mEq/l	CAM	>1	R	CTR	1	I
Hb	8 g/dl	K	3.1 mEq/l	CFIX	>1	R	MEPM	0.5	I
Ht	26.2%	Cl	91 mEq/l	CTM	4	R	CP	<4	S
Plt	31.7×10^4 / μ l	BS	165 mg/dl	TC	>4	R	VCM	0.5	S

PRSP : penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

MIC : minimal inhibitory concentration, S : susceptible, I : intermediately susceptible, R : resistant

後) : 身長 73 cm, 体重 9.5 kg. 意識は JCS III-300, 体温 39.2°C, 心拍数 130 回/分, 呼吸数 30 回/分, 血圧 110/50 mmHg, SpO₂ 97%. 顔色不良で四肢末梢に冷感あり, capillary refill time は 4 秒に延長していた. 大泉門膨隆あり. 瞳孔は左右差なく縮瞳していた. 深部腱反射は右膝蓋腱反射亢進し, 項部硬直・Kernig 徴候を認めた.

入院時検査所見 : 入院時血液検査では CRP 18.95 mg/dl の強い炎症反応と AST, ALT, LDH の上昇, 低 Na 血症 (125 mEq/l) を認めた (表 1). 髄液検査では, 多形核優位の細胞増多 (1,154/ μ l), 蛋白増加 (206 mg/dl) と糖の低下 (2 mg/dl) を認めた. 髄液塗抹検査ではグラム陽性の双球菌が確認され, 培養検査では肺炎球菌が検出, 後にペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) と判明し PRSP 性化膿性髄膜炎と診断できた. 入院時頭部 CT (図 1 a) の脳浮腫は軽度だが, 右前頭部から頭頂側頭部の脳実質外に広がる低吸収域を認めた. 造影頭部 MRI (図 1 b, c) では, 同部の被膜・脳表に造影効果を認め SDE と診断した.

入院後経過 : DEX (0.6 mg/kg/day) と抗菌薬セフトキシム (CTX 215 mg/kg/day), パニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP 150 mg/kg/day) による治療を開始した. 翌第 8 病日の髄液検査では塗抹・培養検査で肺炎球菌陰性化を確認したが, 意識混濁は続いていた. 起炎菌が PRSP と判明し

たため, 第 9 病日より CTX をバンコマイシン (VCM 40 mg/kg/day) に変更した. 第 11 病日, 発熱と意識障害 (II-10) が持続していることと造影 MRI 上 SDE の軽度拡大・内部信号の変化 (図 1 d) から SDE の膿瘍化を疑い, 第 12 病日, 穿刺ドレナージ術を実施した. 術前髄液の細胞数 (326/ μ l) ・蛋白濃度 (219 mg/dl) に対し, SDE (約 10 ml) は細胞数増多 (7,350/ μ l, 単核 17%, 多形核 83%) と著しい蛋白濃度上昇 (3,205 mg/dl) を認めたが, 内容液の塗抹・培養検査は陰性であった.

術後解熱傾向と傾眠傾向までの意識回復を認めていたが, 第 15 病日より再び発熱した. 造影 MRI (図 1 e) では再び SDE が増大しており, 白血球上昇 (18,400/ μ l) と CRP 上昇 (12.07 mg/dl) も持続していたことから, SDE の炎症が遷延していると考えた. けいれんも認められたため, 家族に説明し同意を得たうえで第 20 病日より VCM を中止, CP (100 mg/kg/day) を開始した. しかし, CP を導入しても, 発熱・意識障害・炎症反応・造影 MRI (図 1 f) のいずれも改善を認めなかった.

そこで, 第 22 病日より抗炎症療法としてγグロブリン大量療法 [IVIG (1 g/kg/day)] を実施した. 投与後は一時的に意識状態が回復したため, 第 26・28 病日に IVIG (各 1 g/kg/day) を追加した. しかし, 造影 MRI (図 1 g) の改善は軽度で, 第 31 病日にけいれんが出現し, その後発熱, 傾

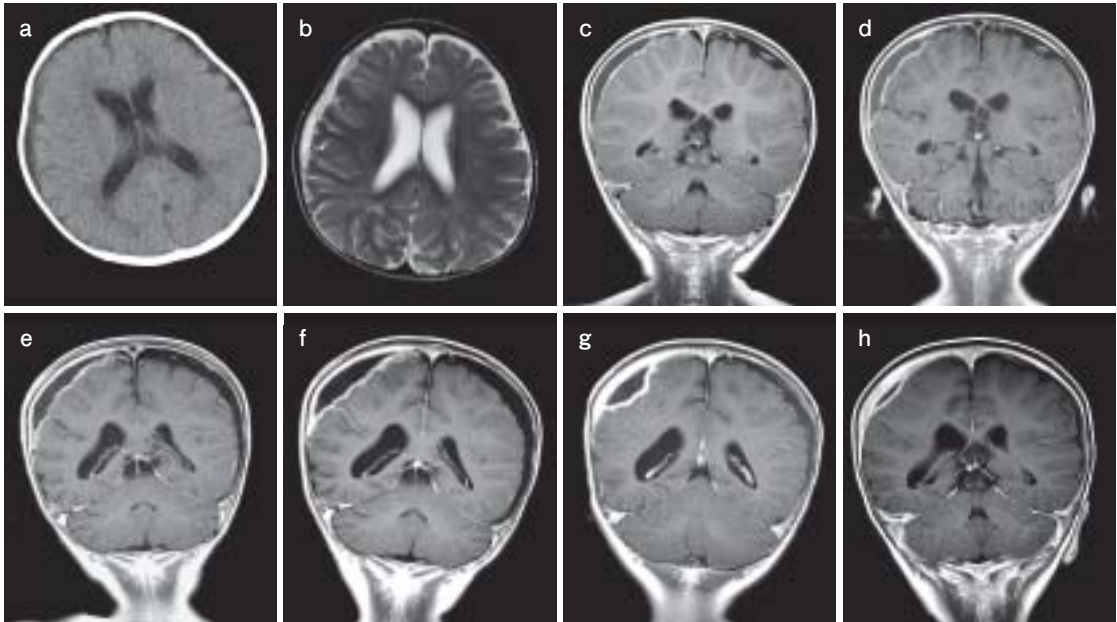


図 1 頭部画像検査

a : 第 7 病日 CT, 右硬膜下に低吸収域を認める。

b, c : 第 7 病日 MRI (T2 強調像, b : 水平断, c : 冠状断, 造影). 硬膜下水腫に接して脳表に造影効果を認める。

d ~ h : 造影 MRI 冠状断 (d : 第 11 病日, e : 第 14 病日, f : 第 18 病日, g : 第 32 病日, h : 第 40 病日). 第 18 病日までは右硬膜下水腫は増大し造影効果も強くなっている。第 32 病日には内容液は減少しているが、皮膜肥厚、脳実質の圧排はより顕著になっている。第 40 病日には明らかに縮小し、造影効果も減少している。

眠傾向も認めた。

第 35 病日よりメチルプレドニゾロン (mPSL) 1.5 mg/kg×4 回/日を投与開始した。速やかに解熱し、低体温傾向になったため第 36 病日からは mPSL を減量した (1 mg/kg×4 回/日)。解熱とともに意識状態も回復し、喃語が出現した。造影 MRI の改善を確認し (図 1 h), 第 41 病日に mPSL を中止したところ, 第 43 病日より再度発熱と傾眠傾向を認めた。第 44 病日からの mPSL の再開により, 再び速やかな解熱と意識状態の回復が得られた。mPSL を継続し, 第 49 病日よりプレドニゾロン (PSL) 内服 (2 mg/kg/day) に変更した。PSL は数日ごとに漸減した。第 70 病日に退院後も全身状態の安定を確認しながら漸減を続け, 第 100 病日に中止した (図 2)。mPSL 再開から PSL 中止後現在に至るまで発熱・意識障害は認めていない。

第 67 病日に実施した聴性脳幹反応では左耳は正常反応, 右耳は無反応であった。退院 2 カ月後

(1 歳 3 カ月) に行った津守稲毛式発達検査では DQ 87 であった。

また, 退院後に入院中の髄液・SDE 内容液・血清についてサイトカイン測定を行った (表 2)。髄液では穿刺ドレナージ術の前後とも IL-6 と INF- γ の上昇を認めた。SDE の IL-6 は著明に上昇 (71,924 pg/ml) し, TNF- α (48.9 pg/ml) と IL-10 (37.6 pg/ml) の上昇も認めた。血清については, 入院時には IL-6 の上昇を認めた以外は有意な上昇は認めなかった。

II. 考 察

SDE は化膿性髄膜炎の 10~33% の症例に認めるといわれ⁴⁾, ときに脳圧亢進や脳実質の圧排をきたすが, ほとんどが神経症状をきたさないため無治療経過観察が基本とされる⁴⁾。膿瘍化した際にドレナージが検討される⁵⁾。穿刺ドレナージは, 内容液の性状が確認できるため細菌残存についての diagnostic tap の意味で有用であり^{5,7)}, また炎

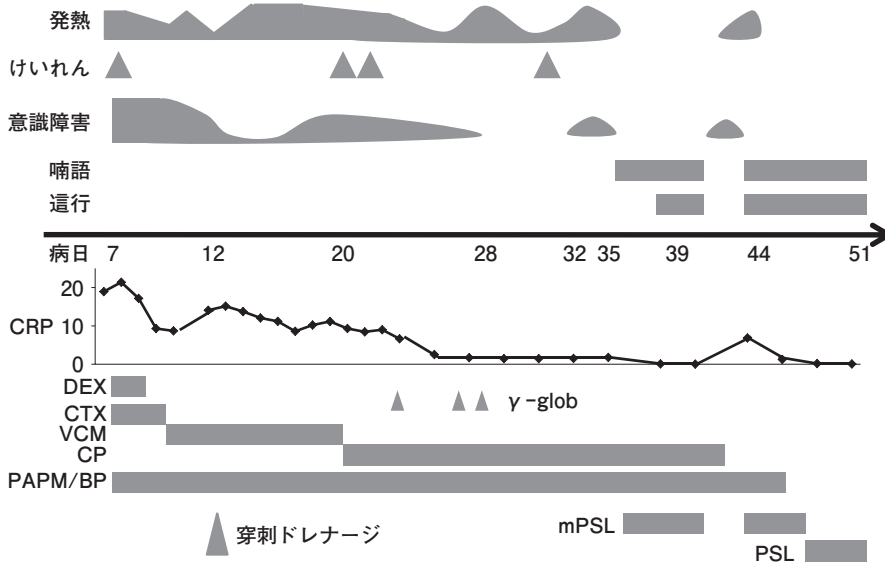


図 2 臨床経過

入院後の臨床経過，CRP の経過，治療について示す。

DEX：デキサメタゾン，CTX：セフトキシム，VCM：バンコマイシン，CP：クロラムフェニコール，PAMP/BP：パニペナム・ベタミブロン，mPSL：メチルプレドニゾロン，PSL：プレドニゾロン

表 2 髄液・血清サイトカイン測定

検体	病日	TNF- α pg/ml	IL-6 pg/ml	IFN- γ pg/ml	IL-2 pg/ml	IL-4 pg/ml	IL-10 pg/ml
髄液	11	<2.8	1,769.4	31.6	<2.6	<2.6	5.1
水腫内容液	12	48.9	71,924	37.3	<2.6	5.4	37.6
髄液	22	<2.8	1,465.0	22.5	<2.6	<2.6	3.8
髄液基準値		<3.5	<6.2	<7.1	<2.6	<6.6	<2.8
血清	8	<2.8	209.5	<7.1	<2.6	2.6	4.0
	29	<2.8	22.1	<7.1	<2.6	<2.6	3.8
	32	<2.8	24.5	19.5	<2.6	3.3	5.6
	41	<2.8	<2.5	<7.1	<2.6	<2.6	2.8
	44	<2.8	32.4	<7.1	<2.6	<2.6	<2.8
	50	<2.8	3.9	<7.1	<2.6	<2.6	<2.8
血清基準値		<3.9	<9.5	<21.1	<3.9	<3.8	<6.8

症性細胞が排出できるため SDE の局所性炎症の沈静化も期待される。本症例は，髄液その他に感染巣を認めなかったことから，発熱・意識障害の遷延は SDE での局所的な炎症と脳実質の圧排によるものと考え，穿刺ドレナージを実施した。SDE から細菌は検出されなかったが，ドレナージによる炎症の沈静化もなく，SDE は術後も増大を

続け難治化した。穿刺ドレナージの繰り返しは SDE を血腫へと移行させるリスクがあり⁷⁾，本症例もこの点を考慮して発熱や意識障害に対する再手術は実施しないこととした。その後も CP など抗菌薬治療を長期間実施したが，臨床症状・検査所見ともに改善は得られなかった。

発熱・意識障害が長期に及んでいる一方で，ド

レナージにより SDE での炎症は非細菌性であったことから、抗炎症療法を用いることとした。抗炎症療法として IVIG とステロイドを考えたが、基礎疾患が細菌性髄膜炎であることから、まず IVIG を実施した。計 3 回の投与を行い、画像上 SDE の縮小傾向を認めた。しかし、血液検査上の炎症所見は改善なく、SDE 被膜が厚みを増していることから局所性炎症は持続していると考えた。また、発熱・意識障害への効果も一時的で、症状はすぐに再燃し、けいれんも再び出現してきた。そこで、ステロイド治療を実施した。発熱・意識障害・炎症反応のいずれにも速やかな改善が得られた。ステロイドを中止したところ、中止後 3 日目には症状が再燃し、再開により再び改善が得られた。画像上も被膜厚も含めて SDE の縮小を認めた。抗炎症療法開始後の SDE 縮小速度は緩徐であったが、それまでの増大傾向を考慮すると自然経過とは考えにくい。以上の経過から本症例の SDE には抗炎症療法、特にステロイドが有効であったと考えられた。

ステロイドも IVIG も、主に単球/マクロファージと血管内皮細胞への作用により抗炎症効果を発揮する⁸⁾。ステロイドに関しては、さらに T リンパ球への作用を介した抗炎症作用や免疫抑制作用もある。そこで、抗炎症療法の作用について本症例の SDE と髄液を比較し検討した。SDE は同時期の髄液に比べ細胞・蛋白成分に富んでいたが、多形核優位でありリンパ球優位とはいえない内容であった。本症例の IVIG とステロイドの効果の相違が、単に T リンパ球への作用によるものとは言い難い。次に、それぞれのサイトカインを測定した。髄液に比べ SDE では、著明な IL-6 の上昇と TNF- α 、IL-10 の上昇を認め、SDE 内では非細菌性高サイトカイン性の炎症が起こっていたことが確認できた。ドレナージは一度だけであり、抗炎症療法導入時の状態を直接反映するものではない。しかし、ドレナージ後も SDE の内容液の増加や被膜肥厚が続いたことから、SDE 内での高サイトカイン性炎症は持続していたと考えられる。これまで SDE の内容液について、サイトカインを測定し数値を明記した報告は 1 報だけである⁵⁾。この報告でも髄液の IL-6 (55~3,346 pg/

ml) に対して、SDE の IL-6 (6,871~8,584 pg/ml) は高値であった。SDE から原因菌が検出されている報告⁹⁾もあるため、SDE の炎症が必ずしも非細菌性とはいえない。しかし、化膿性髄膜炎では髄液の炎症が沈静化していても、SDE 局所では炎症性細胞が残存し、高サイトカイン性の炎症が持続し得ると考えられる。このような SDE に対してステロイドなどの抗炎症療法は有効であったと考えられる。

本症例は、ステロイド投与中に髄膜炎の悪化や他の感染症をきたすことはなく安全に使用できた。一般的に抗炎症作用は、比較的少量のステロイドでも効果が得られるのに対し、免疫抑制作用はステロイドを大量に用いたときに発現するとされる¹⁰⁾。今回のステロイドの使用法でどの程度免疫抑制作用があったのかは不明である。SDE に対するステロイドの適正量は不明だが、パルス療法のような大量療法でなければ、安全に使用できると考えられた。

一方で今回、ドレナージにより感染性膿瘍が否定されたにもかかわらず、抗菌薬、特に CP を長期にわたり使用したことは反省すべき点である。CP は Hib 髄膜炎の SDE に対して有効であった報告が散見される⁶⁾。CP が SDE に有効な理由として、髄液や炎症の治まってきている組織への移行性がよいことがあげられていることから、本症例にも使用した。しかし、一般的に肺炎球菌性髄膜炎は PRSP であっても PAMP/BP や VCM で治療可能とされ、また SDE に対して CP を用いた報告はない。本症例では、ステロイドの感染症への影響が不明であったことから CP も継続した。発症から 3 カ月経過した現在まで副作用は生じていないが、CP は造血系への重篤な副作用が起こり得るため、ステロイド導入時に抗菌薬を併用するとしても、抗菌薬の選択は慎重に再考すべきだったと考える。

今回われわれは、SDE に対しステロイド治療が有効であった症例を経験した。また、SDE 局所での非細菌性高サイトカイン性炎症も明らかにできた。本症例のように難治化した SDE は全身状態にも強く影響し得る。非細菌性 SDE には抗菌薬による改善は期待できず、穿刺ドレナージの反復

による血腫形成などのリスクを考慮すると、ステロイド治療は有用な治療選択肢の一つになり得ると考えられた。SDE に有効な内科的な治療法について今後の検討が待たれる。

謝辞：各種サイトカインの測定を行っていただきました山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 市山高志先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 上原すゞ子, 他：わが国における小児インフルエンザ菌髄膜炎の疫学調査. 日児誌 102 : 656-665, 1998
- 2) 砂川慶介, 他：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2005~2006). 感染症誌 82 : 187-197, 2008
- 3) Taylor HG, et al : Longitudinal outcomes of Haemophilus influenza meningitis in school-age children. Neuropsychology 14 : 509-518, 2000
- 4) Snedeker JD, et al : Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy. Pediatrics 86 : 163-170, 1990
- 5) 安西有紀, 他：化膿性髄膜炎における急性期難治例の問題点について. 日児誌 109 : 492-498, 2005
- 6) 山下哲史, 他：クロラムフェニコールが著効した硬膜下膿瘍合併化膿性髄膜炎の 1 例. 日児誌 113 : 727-729, 2009
- 7) 三宅裕治：小児神経外科の ABC. 小児の脳神経 25 : 110-119, 2000
- 8) 古川 漸, 他：川崎病と炎症性サイトカイン. 日本臨牀 66 : 258-264, 2008
- 9) Ranjini EK, et al : Pneumococcal subdural empyema in young infants. Indian Pediatr 41 : 505-508, 2004
- 10) 鈴木康夫, 他：ステロイドの消炎鎮痛作用と副作用. 痛みと臨床 1 : 224-230, 2001

The steroid therapy for a postmeningitis subdural effusion

Yoshinobu OYAZATO, Atsushi NISHIYAMA, Takayuki KODERA, Atsuko NAKAGAWA, Yuko HAGIWARA

Department of Pediatrics, Kakogawa West City Hospital

Subdural effusion (SDE) is one of the complications of purulent meningitis, but active treatment is not provided initially. However, when SDE becomes obstinate, the management is difficult because a treatment protocol has not been established. We experienced an 11-month-old patient with meningitis who improved with steroid therapy for SDE after puncture drainage and chloramphenicol administration were ineffective. By the measurement of inflammatory cytokines of the SDE, we revealed that the SDE had a non-bacterial inflammation secondary to elevated cytokines. We suggest that steroid therapy is useful for the management of postmeningitis SDE.

(受付：2011 年 7 月 1 日, 受理：2011 年 11 月 22 日)

* * *