

【ケーススタディ・第33回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

発熱・頭痛・排尿困難・振戦を呈した1例

発表者：櫻井 亜樹¹⁾・大串 大輔²⁾・古川 恵一¹⁾コメンテーター：舘田 一博³⁾・古川 恵一¹⁾・古土井春吾⁴⁾矢野 晴美⁵⁾司 会：細川 直登⁶⁾¹⁾ 聖路加国際病院感染症内科*²⁾ 癌研有明病院感染症科³⁾ 東邦大学医学部微生物部・感染症学講座⁴⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野⁵⁾ 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院感染症科⁶⁾ 亀田総合病院感染症科

(平成26年10月29日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：57歳、男性。

主訴：発熱、頭痛、手の震え、排尿困難。

現病歴：入院7日前より倦怠感と排尿困難・頻尿が出現し、入院6日前より発熱、頭痛、吃逆、手の震えがみられるようになったため、近医を受診し解熱鎮痛薬の処方を受けた。鎮痛薬内服後、頭痛は軽減したが発熱と排尿困難が持続したため入院3日前に当科外来を受診した。身体診察で特記すべき異常所見なく、尿検査で膿尿・細菌尿ともに認められなかったが臨床症状より急性前立腺炎が疑われたため、血液培養・尿培養施行後、ceftriaxone 2g 24時間ごと静注射で外来点滴治療を開始した。しかしその後も38～39℃の発熱が続き、排尿困難、手の震え、吃逆も増悪傾向であったことから精査加療目的に当院感染症内科に入院となった。

既往歴：50歳 高脂血症、55歳 良性甲状腺腫瘍。

内服薬：ベザフィブラート、エゼチミブ。

アレルギー：なし。

家族歴：父 前立腺癌。

社会生活歴：喫煙20本/日×30年、飲酒ビール1～3杯/日、Sick contactなし。

システムレビュー：

陽性所見：発熱、頭痛、倦怠感、食欲低下、吃逆、頻尿、排尿困難、振戦。

陰性所見：悪寒、体重減少、咽頭痛、咳嗽、喀痰、呼吸苦、胸痛、腹痛、嘔吐、下痢、排尿時痛、血尿、視野障害、脱力、痺れ・知覚低下、関節痛、筋肉痛。

身体所見（入院時）：

バイタル：血圧131/93 mmHg, 脈拍84 bpm, 体温38.7℃, 呼吸数18回/min。

SpO₂ 99% (RA)。全身状態：不良。

頭頸部：甲状腺右葉に弾性軟の腫瘤性病変を触知する。その他特記事項なし、胸部：呼吸音異常なし、心音異常なし、腹部：平坦軟・圧痛なし・肝脾腫なし、背部：CVA 叩打痛なし、直腸診で前立腺の腫大・圧痛なし、神経：意識清明で見当識障害なし、項部硬直あり Kernig 兆候陽性、Jolt accentuation 陰性、脳神経II～XIIまで異常所見なく、筋力低下・感覚障害なし、深部腱反射は四肢で+ / +, Babinski - / -, 指鼻試験施行時に企図振戦あり、歩行はwide-based gait でふらつきあり。

検査所見（入院時）：

血液：WBC 3,800/μL (Neut 77%, Lymph 14.5, Eosino 0.3%), Hb 14.4 g/dL, Hct 40.6%, Plt 263,000/μL, T-Bil 0.6 mg/dL, ALT 23 IU/L, AST 23 IU/L, LDH 197 IU/L, ALB 4.5 g/L, BUN 13.1 mg/dL, Cr 1.07 mg/dL, Glu 166 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 100 mEq/L, CRP 0.04 mg/dL, HBS-AG(-), HCV-A(-), HIV-AB(-), VDRL(-), TPHA(-), TSH 2.55 μIU/mL, FreeT4 1.43 ng/dL, HbA1c 6.1%, ESR 10 mm/h。

尿：蛋白(±), 糖(-), 潜血(-), WBC(-), Nitrate(-)。

細菌学的検査：血液培養2セット（入院3日前および入院時）；陰性。尿培養 *Escherichia coli* 10³/mL, *Enterococcus faecalis* × 10³/mL。

胸部レントゲン：肺野異常影なし。

II. 質問と解答, 解説

Question 1: どのような疾患が想定されるか, また鑑別すべき疾患は何か。

解答 1 および解説:

症例は高脂血症・良性甲状腺腫瘍以外に特記すべき既往のない 57 歳男性である。来院 7 日前より, 発熱・頭痛・排尿困難・振戦・吃逆などの多彩な症状を呈した。身体診察所見では項部硬直, Kernig 徴候陽性などの髄膜刺激徴候に加え, 企図振戦・wide-based gait がみられた。

診断を進めるうえでまず着目すべきは「髄膜刺激徴候」である。一般的に髄膜炎は, その原因から感染症・非感染症に分類されるが, 本症例のように亜急性の経過を呈する場合, 感染症のなかでは起因微生物は抗酸菌, 細菌, 真菌, ウイルス, スピロヘータなどが鑑別に挙げられる。また髄膜炎症状を呈する非感染性疾患には自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 薬剤などがあり, 鑑別する必要がある。本症例では神経症状(振戦)を伴っていたことから頭部 CT (Fig. 1) 撮影後に髄液検査を施行した。また本症例でみられた排尿障害に関しては, 尿検査や診察所見(直腸診)から前立腺炎や尿道炎は否定的であり, 神経障害に伴う尿閉, すなわち神経因性膀胱が疑われた。

頭部 CT 検査では明らかな異常はなく, 髄液検査を施行した。結果を以下に示す。

髄液検査: 初圧 33 cm, 終圧 24 cm, 蛋白 185 mg/dL, 糖 57 mg/dL (血糖 166 mg/dL), 細胞数 82/ μ L (単核球 100%), 一般細菌塗抹グラム染色 陰性, 抗酸菌塗抹 陰性。

その他検査として, 頭部造影 MRI, 頸部/胸部/腹部/骨盤の造影 CT 検査を施行したが異常はみられなかった。

Question 2: ここまでの情報をもとに, どの微生物が起因菌として最も考えられるか推定したうえでエンピリックセラピーとして投与すべき抗菌薬を選択せよ。

解答 2 および解説:

髄液所見は, 初圧が高く単核球優位の細胞数増多, 蛋白の増加, 糖の低下がみられた。まず, 市中発症の髄膜炎を診るうえで最も重要な起因菌である細菌感染の可能性について検討してみよう。急性の経過を呈する細菌性髄膜炎の主要な原因菌には, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* などが挙げられる。この症例では細胞数の増多は 82/ μ L と比較的軽度であるが, 重症例や菌種によっては細胞数が上昇しないことがしばしばある¹⁾。また細菌性のなかでも *L. monocytogenes* はやや亜急性の経過で, 単核球優位の細胞増多を示すことが知られており, 高齢者(50 歳以上)や免疫不全者の髄膜炎では考慮する必要がある。亜急性の経過を呈する髄膜炎のなかでウイルス性髄膜炎は, Enterovirus group (Echovirus, Coxsackievirus, Enterovirus), Herpes simplex virus type



Fig. 1. 頭部単純 CT (入院時)

2 (脳炎の場合は HSV type 1 が多い), HIV, Herpes zoster virus, Mumps virus などのウイルスにより発症し, 脳炎などの合併がない限り, 自然経過で軽快する症例がほとんどである。しかしウイルス性髄膜炎のなかでまれに排尿障害(尿閉)を合併する症例²⁾や, 髄液/血清の糖の比が 0.5 未満となる症例³⁾もある。また亜急性で進行性の経過の髄膜炎で重要なのが, 結核性髄膜炎である。本症例は亜急性発症で進行性の経過を呈しており, 身体所見(振戦, 尿閉)・髄液所見(蛋白高値, 単核球優位の細胞増多, 糖の低下)から結核性髄膜炎の可能性が高いと考えられた。結核性髄膜炎は時にウイルス性髄膜炎との鑑別が困難なケースもあるが結核の既往・接触歴, 髄液 ADA の上昇, 髄液蛋白の上昇(≥ 150 mg/dL), 髄液糖の低下, 脳神経麻痺症状・神経因性膀胱・振戦などの神経症状, 進行性であることなどが鑑別の手がかりとなりえる。また真菌性髄膜炎は亜急性の進行性経過を呈しクリプトコッカス髄膜炎が重要であるが, 本症例は HIV 抗体陰性で髄液の真菌培養陰性であり否定的であった。そのほか, 無菌性髄膜炎を生じる起因菌としては *Treponema pallidum* (梅毒)も挙げられるが, 本症例では VDRL, THPA 陰性であり否定的であった。

上記考察からわれわれは結核性髄膜炎を第一に考え初期治療としては抗結核薬 [isoniazid (INH) 400 mg/日, rifampicin (RFP) 600 mg/日, ethambutol (EB) 1,000 mg/日, pyrazinamide (PZA) 1.5 g/日] および prednisolone 60 mg/日を開始した。また培養や PCR 結果判明まで cefepime (CFPM) 2 g 8 時間ごと, ampicillin (ABPC) 2 g 4 時間ごと, acyclovir 750 mg 8 時間ごとを加えて治療を開始した。

入院後, 速やかに上記治療を開始したが, 入院第 3 病日より右外転神経麻痺・歩行障害・高次脳機能障害が出現し, 第 10 病日に SIADH による低ナトリウム血症の進

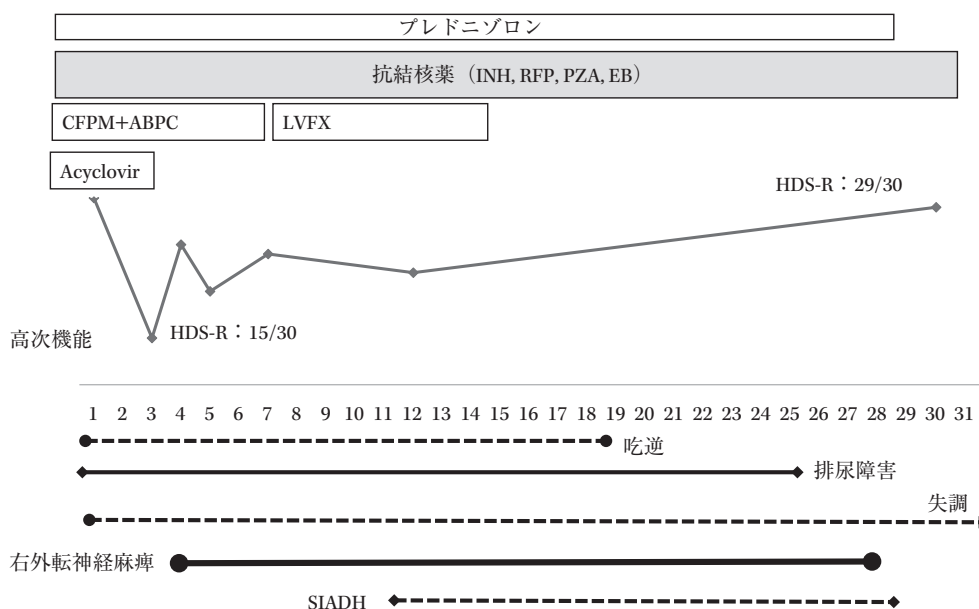


Fig. 2. 入院の経過

行がみられた。髄液の塗抹培養検査は一般細菌・抗酸菌ともに陰性で、TB-PCR陰性・HSV-type 1/2 PCR陰性で髄液 ADA は 11.3 と上昇していた。一般細菌培養・HSV-PCRの結果から CFPM, ABPC, acyclovir を第 7 病日に中止し、抗結核薬 4 剤での治療を継続した。治療開始 3 週間目頃より臨床症状の改善を認め、入院 3 カ月後には歩行時に軽度のふらつきを残すのみとなり、軽快し退院となった (Fig. 2)。T-spot TB 陰性であり、髄液の抗酸菌塗抹・培養は陰性で微生物学的な証明は行えなかったが、抗結核薬投与後に症状が改善した臨床経過から結核性髄膜炎と診断した。

III. 最終診断

結核性髄膜炎

結核性髄膜炎の歴史は古く 17 世紀の歴史書に “acute hydrocephalus” “dropsy of the brain” として初めて記載が残されている。1836 年には、P.H.Green が脳髄膜に加え肺・腹部に結節性病変と呈する疾患を tubercular meningitis として報告しているが⁹⁾、1892 年に Robert Koch が結核菌を発見し、1940～1950 年に有効な抗結核薬が発明されるまでは、重篤かつ致死的な疾患であった。

肺外結核は全結核の約 10% 以上を占めるといわれているが、肺外結核のうち 5% は中枢神経感染を呈する⁵⁾。未だ日本では、結核罹患率が人口 10 万人に対して 15.4 と欧米諸国と比較し高く新規登録結核患者数は年間 1 万 9 千人を超えており、21 世紀となった現在も結核性髄膜炎は重要かつ重篤な疾患であることに変わりはない⁶⁾。

結核性髄膜炎の臨床症状としては、亜急性の経過で頭痛・項部硬直・嘔吐・意識障害・羞明などを呈し、体重減少・寝汗・倦怠感・咳嗽などを認めることもある。身体診察では髄膜刺激症状に加え外転神経麻痺（動眼神経

麻痺や顔面神経麻痺も時にみられる）、神経因性膀胱（排尿困難・尿閉）、基底核病変による振戦・舞蹈病様運動・ミオクローヌスなどの運動失調、結核腫による巣症状などを呈することがある。

診断の Gold standard は髄液中の結核菌を証明することであるが、髄液の抗酸菌塗抹・培養の感度は低く、治療開始・終了の臨床判断には使用できないことから、これまでさまざまな臨床診断のためのアルゴリズムがつけられてきた^{7,8)}。また臨床研究における結核性髄膜炎の診断の統一化をはかるため作成された Uniform case definition⁹⁾ は 4 つのカテゴリー（臨床症状・髄液所見・画像所見・体内の結核菌の証拠）に分けスコア化を行い Definite, Probable, Possible, Non tuberculous meningitis に分類するが、あくまで研究のための診断分類であり、臨床現場で結核性髄膜炎の診断・除外に用いることは適切ではないと考える。髄液 ADA、髄液 TB-PCR については、その有用性について検討したメタ解析がでている。髄液 ADA は、1～4 U/L (感度 > 93%・特異度 < 80%) で診断の除外に、また 8 U/L 以上 (感度 < 59%・特異度 > 96%) で診断に有用とされるが、どの Cut off 値でも細菌性髄膜炎と区別することはできなかった¹⁰⁾。髄液 TB-PCR に関しては、感度 56%・特異度 98%¹¹⁾ であり PCR が陰性であっても、結核性髄膜炎は否定できない。このようなことから、結核性髄膜炎はその診断・除外は難しく、診断と治療にあたっては総合的な判断が必要である。

IV. 考察

無菌性髄膜炎は臨床現場においても比較的よく遭遇する疾患ではあるが、結核の中蔓延国である日本においては、結核性髄膜炎はそのなかに潜む重篤な疾患であることを認識する必要がある。結核性髄膜炎の死亡率は 20～

50%といわれており¹²⁾、治療が遅れることにより、合併症のリスク・死亡率が上昇することから結核性髄膜炎を臨床的に疑った場合には確定診断がなくとも速やかに抗結核薬による治療を開始することが大切である。なお、結核性髄膜炎の治療としては抗結核薬 (INH, RFP, PZA, EB) とともに神経症状や意識障害を合併する例においては、副腎皮質ステロイド剤を初期に併用する必要がある。

V. ま と め

本症例は、初診時には尿路感染が疑われたが、その後、丁寧に理学所見をとることにより、尿路感染の徴候はなく、髄膜刺激徴候が存在し髄膜炎と診断された。髄膜炎の鑑別においては時間的な評価も重要である。本症例では亜急性の経過を呈していた。亜急性髄膜炎を呈する微生物を想定して髄液検査を行ったところ、一般細菌は検出されず、ADA が高値であることから結核性髄膜炎が示唆され、抗結核薬での治療に反応したことから結核性髄膜炎との診断にいたった症例である。丁寧な診察と時間経過、症状、臨床的な状況と髄液検査の総合的な判断が診断に結びついた。

結核性髄膜炎は結核菌感染症のなかでは数少ない、ただちに抗結核治療を開始すべき疾患であり、微生物学的診断を待たずに治療を開始する必要がある。また、本症例では塗抹、培養、遺伝子検査のいずれの方法でも結核菌を同定できなかったが、それでも治療を完遂することが重要である。そのためにはぶれずに治療を継続できる根拠となる診断が重要である。まずは臨床経過などから疑うこと、髄液採取を行い ADA を含めた評価を行うこと、そして、他の原因が否定的である場合は、微生物学的に結核菌が同定されなくても治療を検討することが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- Spanos A, Harrell F E Jr, Durack D T: Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262:

- 2700-7
- 2) Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Uzawa A, et al: Meningitis-retention syndrome. An unrecognized clinical condition. *J Neurol* 2005; 252: 1495-9
- 3) Ihekwa U K, Kudesia G, McKendrick M W: Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 783-9
- 4) Meindl J L, Meindl C O: Tuberculous meningitis in the 1830s. *Lancet* 1982; i: 554-5
- 5) WHO Report 2011, World Health Organization, Geneva, 2011; 258
- 6) 厚生労働省平成 26 年結核登録者情報調査年報集計結果
- 7) Thwaites G E, Chau T T, Stepniewska K, Phu N H, Chuong L V, Sinh D X, et al: Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360: 1287-92
- 8) Török M E, Nghia H D, Chau T T, Mai N T, Thwaites G E, Stepniewska K, et al: Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 555-9
- 9) Marais S, Thwaites G, Schoeman J F, Török M E, Misra U K, Prasad K, et al: Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803-12
- 10) Tuon F F, Higashino H R, Lopes M I, Litvoc M N, Atomiya A N, Antonangelo L, et al: Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 198-207
- 11) Pai M, Flores L L, Pai N, Hubbard A, Riley L W, Colford J M Jr: Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 633-43
- 12) Thwaites G E, Nguyen D B, Nguyen H D, Hoang T Q, Do T T, Nguyen T C, et al: Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351: 1741-51