

## 生来健康な8歳女児のリステリア髄膜炎の1例

松本 知華\*      津下 充\*\*      滝山 裕梨\*  
宮本真知子      片岡 優子      米澤早知子  
眞庭 聡      近藤 陽一

### 要 旨

リステリア髄膜炎は、人畜共通感染症の起炎菌の一つとして知られる、グラム陽性桿菌の *Listeria monocytogenes* (LM) による重症感染症である。LM は土壌、河川水、家畜や人間の腸管内など、自然界に幅広く生息していると言われ、牛や豚の腸管内で増殖した菌が、乳製品、食肉加工品に混入し、感染源になり得る。また、LM に対してセフェム系抗菌薬は耐性であり、アンピシリン (ABPC) 単独、もしくはアミノグリコシド系抗菌薬との併用や、ABPC 無効例に対してはカルバペネム系抗菌薬が推奨されている。

これまで小児では、リステリア症は新生児や免疫不全状態の患者で発生が多いとされてきた。しかし、最近生来健康な年長児のリステリア髄膜炎の報告が散見されている。我々は、生来健康な生育歴だった年長児の稀な一例を経験したため、報告する。

症例は8歳女児、既往歴に特記事項なく、発症前日に家族内で唯一生ハムの摂取歴があった。入院1日前からの発熱、頭痛、嘔吐、不穏と尿失禁を主訴に、当科に救急搬送された。意識障害及び髄膜刺激徴候を認め、血液検査では左方偏位を伴った白血球増多、CRP・プロカルシトニン (PCT) 増加を認めた。髄液検査では多核球優位の細胞数増多、蛋白の増加、糖の低下を認め、細菌性髄膜炎が疑われた。髄液塗抹グラム染色では菌体を認めず、起炎菌不明としてメロペネム (MEPM)、セフォタキシム (CTX)

で初期治療を開始した。入院3日目に髄液培養で *Listeria monocytogenes* が同定され、MEPM、CTX からアンピシリン (ABPC) に de-escalation し、計21日間投与した。その後、神経学的後遺症は認めなかった。

LM は細胞内寄生菌で有り、末梢血や髄液の塗抹鏡検で菌体が確認できない場合が多い。よって、基礎疾患のない年長児の細菌性髄膜炎診療においても、髄液塗抹鏡検で菌体が確認できない場合も、LM を想定した抗菌薬治療が必要である。リステリア髄膜炎は、免疫不全状態の患者での発生が主であるが、健常小児でも発症することがある。健常年長児の細菌性髄膜炎診療で empiric な治療を開始する場合、セフェム系抗菌薬単剤の投与は避けるべきであり、ABPC 耐性も考慮した、カルバペネム系抗菌薬との併用が必須であると考えられた。

### はじめに

*Listeria monocytogenes* はグラム陽性短桿菌で、土壌、河川及び動物の腸管に常在する、人畜共通感染症である<sup>1)</sup>。LM は芽胞非形成性で、厳しい環境下でも増殖可能であり、生乳・生肉・植物などから分離される<sup>2)</sup>。

また小児領域では、新生児、脾摘後、化学療法による免疫抑制時や、原発性免疫不全における日和見感染症の原因として知られ、敗血症や細菌性髄膜炎を引き起こす<sup>3)4)</sup>。しかし、基礎疾患の無い生来健康な小児の、LM による細菌性

\*松山赤十字病院 小児科

\*\*岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児急性疾患学講座

髄膜炎の症例報告も散見される<sup>5)</sup>。

今回、我々は、生来健康であった年長児のリストeria髄膜炎を経験した。細菌性髄膜炎全体におけるリストeria髄膜炎の頻度は非常に稀ではあるが<sup>6)</sup>、基礎疾患のない年長児において発症することがある。インフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチンや肺炎球菌ワクチン(PCV)の影響で、これらを起炎菌とする細菌性髄膜炎は減少する一方で、新生児・乳児期以降の健常小児の細菌性髄膜炎の起炎菌として、LMを想定する必要があることを再認識した。

LMに対してセフェム系抗菌薬は無効であり、アンピシリン(ABPC)単独、もしくはアミノグリコシド系抗菌薬との併用や、ABPC無効例に対してはカルバペネム系抗菌薬が推奨されている<sup>7,8)</sup>。年長児の細菌性髄膜炎の場合、PCVの影響で減少傾向にあるとはいえ、未だ肺炎球菌やHibの検出率は高く、LMだけでなく、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)をカバーするという点からもセフェム系抗菌薬単剤での初期治療は控えるべきであり、カルバペネム系抗菌薬との併用が必須である。また、髄液培養でLMが検出された際は、速やかにABPC等感受性のある抗菌薬へのde-escalationを考慮すべきである。

## 症 例

症 例：8歳、女児

主 訴：発熱、意識障害

現病歴：入院前日に38℃台の発熱を認め、救急外来を受診した。受診時は独歩・発話は可能であった。入院当日も39℃台の発熱が持続し、問いかけに対する応答が乏しく、近医を受診した。嘔吐、頭痛、意識障害、尿失禁を認め、当科に救急搬送された。下痢は認めていなかった。

周産期歴・既往歴：特記事項なし。免疫不全の家族歴なし。

発達歴：発達の遅れの指摘なし。

予防接種歴：三種混合ワクチン4回、経口ポリオ生ワクチン2回、BCGワクチン1回、日本脳炎ワクチン3回、インフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチン

ン1回、肺炎球菌ワクチン(PCV 7価)1回、麻疹・風疹ワクチン2回

生活歴：発症前日に生ハムを摂取した。生ハムはピザの具として使用され、加熱調理されていたかどうかは不明。児以外の家族は摂取しなかった。動物飼育なし。

家族歴：児以外の家族に同様の症状なし。

身体所見：体温38.8℃、血圧103/54 mmHg、脈拍125/分、SpO<sub>2</sub>98%(室内気)。意識はJapan Coma Scale I-3。瞳孔は正円同大で径3 mm、対光反射あり、眼球偏位なし。咽頭発赤なし。頸部リンパ節腫脹なし。呼吸音清明。心音整、雑音なし。腹部は平坦で軟、圧痛なし、腸蠕動音は減弱していた。皮疹なし、皮膚ツルゴール正常。項部硬直あり、Kernig徴候陽性、Brudzinski's 徴候陽性。四肢麻痺なし、異常姿位なし。

## 入院時検査所見 (Table 1)

血液検査：白血球数増多、核の左方偏移を認め、CRP・PCT増加を認めた。生化学検査ではトランスアミナーゼ、BUN・Cre、NH<sub>3</sub>の上昇、電解質の異常は無かった。フィブリノゲン、D-Dimerは上昇していた。

鼻汁中インフルエンザ抗原迅速検査：A・B共に陰性

髄液検査：多核球優位の細胞数増多(967/μL: 70.4%)、髄液蛋白増加(213 mg/dL)、髄液糖低下(16 mg/dL)を認めた。

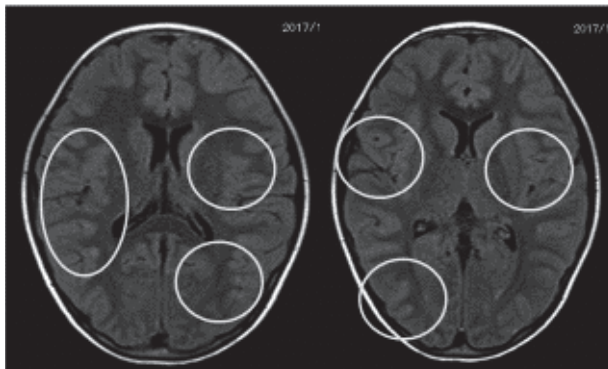
血液培養・尿培養・便培養：陰性

髄液塗抹グラム染色：有意菌の検出なし。

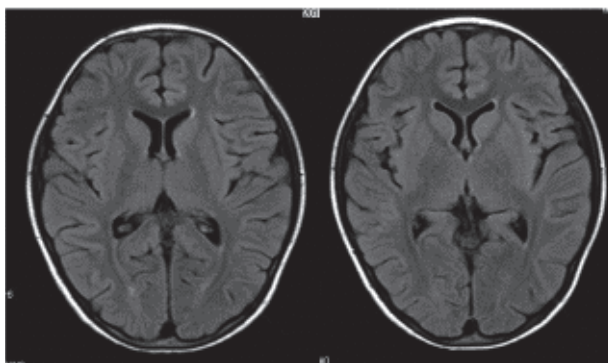
髄液培養：LM陽性、単純ヘルペスPCR陰性

Table 1 入院時検査所見

<b>&lt;血算&gt;</b>		<b>γ-GTP</b>		<b>&lt;髄液一般&gt;</b>	
WBC	16450 /μL	UA	9 U/L	細胞数	967 /μL
Seg	90.3 %	Na	3.3 mg/dL	多核球	70.4 %
Lym	6.0 %	K	133 mEq/L	単核球	29.6 %
RBC	467×10 <sup>4</sup> /μL	Cl	3.9 mEq/L	蛋白	213 mg/dL
Hgb	12.5 g/dL	CK	94 mEq/L	糖	16 mg/dL
Ht	36.1 %	NH <sub>3</sub>	50 U/L	<b>&lt;髄液塗抹グラム染色&gt;</b>	
PLT	23.4×10 <sup>4</sup> /μL	CRP	0.52 μg/mL	菌検出せず	
<b>&lt;生化学&gt;</b>		PCT	6.45 mg/dL	<b>&lt;培養検査&gt;</b>	
TP	7.5 g/dL	11.01 ng/mL		血液	陰性
Alb	3.9 g/dL	<b>&lt;凝固系&gt;</b>		髄液	<i>Listeria monocytogenes</i>
AST	23 U/L	PT-INR	1.51 INR	<b>&lt;薬剤感受性試験&gt;</b>	
ALT	9 U/L	APTT	37.2 sec	ABPC	0.25 μg/mL
LDH	283 U/L	Fibg	528 mg/dL	MEPM	≤1 μg/mL
ALP	358 U/L	D-dimer	3.05 μg/mL		



入院1日目 T2/FLAIRで一部脳回表面に高信号認められた



入院10日目 上記所見消失

Fig. 1 頭部MRI

頭部MRI検査：T2/FLAIRで一部脳回表面に高信号を認めた。(Fig. 1)

入院後経過 (Fig. 2)

発熱，嘔吐，頭痛，意識障害を認め，項部硬直，Kernig 徴候陽性，Brudzinski's 徴候陽性であり，髄液検査で多核球優位の髄液細胞数増多，髄液蛋白増加，髄液糖低下の所見より，髄液塗抹グラム染色で菌を検出できなかったが，細菌性髄膜炎の可能性が強く示唆された。入院後，MEPM，CTX，アシクロビル（ACV）の静脈投与を開始した。入院3日目に髄液培養で *Listeria monocytogenes* を検出したため，MEPM，CTX，ACV を中止し，ABPC に de-escalation した。発熱，頭痛は入院5日目に消失し，不穏と見当識障害は入院7日目に消失した。白血球数とCRPは減少傾向を示し，13日目に正常化した。髄液細胞数は入院3日目に2,456/ $\mu$ Lに増多したが，以後減少し，10日目に100/ $\mu$ Lまで減少した。入院10日目の髄液培養は陰性であった。入院10日目に実施した頭部MRI検査では，異常信号は

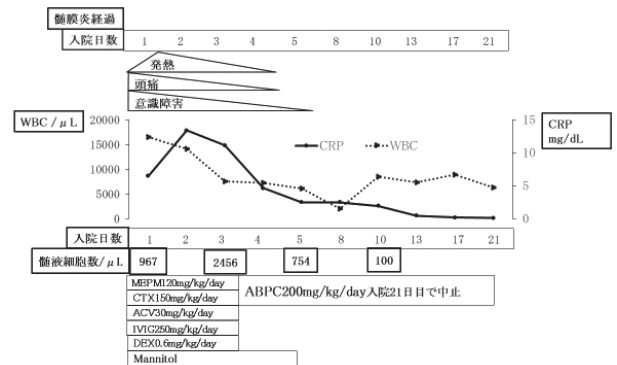


Fig. 2 入院後経過

消失していた。抗菌薬は合計21日間投与し，治療を終了した。その後特記すべき後遺症なく経過し，髄膜炎再燃を認めなかった。

考 察

今回，我々は，生来健康な年長児がリステリア髄膜炎に罹患した症例を経験した。小児の化膿性髄膜炎，敗血症全体で見ると，LMが起炎菌であった頻度は，それぞれ0.9%，0.4%を占めるに過ぎず<sup>6)</sup>，決して多いとは言えない。一方，国内の統計では，化膿性髄膜炎全体におけるリステリア髄膜炎の発症頻度は，基礎疾患を限定しない生後1か月半までと，6歳から15歳の小児に限定すると，5%未満であるのに比し，その他の年齢では1～2%未満で有り，全体としては寧ろ年長児の方が多とする報告もある<sup>9)~11)</sup>。更に，1970年代の10年間で198例であったリステリア症の報告件数は，1980年から1983年の3年間のみで166例に達しており<sup>12)13)</sup>，五十君らの，日本国内の病床100床以上かつ救急告示病院である2,258病院を対象に実施したアンケートでも，リステリア症と診断もしくはLMが分離培養された症例は，1980年以前4件であったのが，1981年から1990年には62件（単年度あたり6.2件），1991年から1995年には42件（同8.4件），1996年から2002年には95件（同13.6件）と，やはり増加傾向と報告されている<sup>14)</sup>。別の報告では，1958年から1983年までの25年間，札幌医科大学中検ならびに札幌中央検査センターに同定依頼のあった例，及び，文献上報告されている例を合わせると，我が国におけるヒトのリステリア症発生件数

444例の内312例(70.3%)が髄膜炎または髄膜脳炎で、新生児例はその内39例であり、リステリア髄膜炎全体における12.5%であった<sup>3)</sup>。また、リステリア髄膜炎は細菌性髄膜炎の0.7%を占め、基礎疾患の無い患者の発症率は7/100万人と、非常に稀であるとする文献や、新生児での発症率は10倍、免疫不全状態での発症率は100~300倍と、リスクは増加するものの、健康な小児の発症は珍しいとする報告もある<sup>15)</sup>。一方で、新生児はそれ自体がimmunocompromised hostであり、新生児期以降の小児では基礎疾患保有者は寧ろ少なく、多くは特に基礎疾患の無い小児における発症で、その殆どが髄膜炎であったとする報告もある<sup>3)</sup>。以上から、リステリア髄膜炎の頻度自体は、その他の起炎菌に対して非常に稀ではあるものの、発生件数としては近年増加傾向であり、免疫不全状態の児のみならず、健康な長児の細菌性髄膜炎起炎菌を想定する上でも、*Listeria monocytogenes* を考慮した抗菌薬選択が必要と考えた。

国内で報告された、生来健康な年長児におけるリステリア髄膜炎の文献に関して考察したところ、約30年間で30症例報告されていた<sup>8)16)</sup>。その内、髄液塗抹鏡検でリステリア菌を検出した症例は、1例(3.4%)のみであった。このことから、リステリア髄膜炎は髄液塗抹鏡検では診断できず、見過ごされやすいと考える。発症3日目までには髄液培養が陽性となることが多く、注意が必要である。入院時の塗抹鏡検で菌が検出されなくても、LMを考慮した抗菌薬選択が必要である。LMに対してセフェム系抗菌薬は耐性であり、アンピシリン(ABPC)単独、もしくはアミノグリコシド系抗菌薬との併用が推奨されているが<sup>7)</sup>、臨床的にはパニペネム/ベタミプロン(PAPM/BP)、メロペネム(MEPM)等のカルバペネム系抗菌薬も、特にABPC無効例に有用であるとされている<sup>8)7)</sup>。ガイドライン上も、LMを含めた年長児の細菌性髄膜炎に対するempiricな治療の第一選択薬は、PAPM/BPまたはMEPMであり、これは、LMと同時に細菌性髄膜炎の起炎菌として最も多いと言われる、肺炎球菌をPRSPも含めてカバーする。塗抹鏡検での起炎菌推定が不可能な場合、起炎菌としてLMも想定する必要がある、

カルバペネム系抗菌薬とセフェム系抗菌薬併用での加療が必須であると考えられる。抗菌薬選択に関して、リステリア髄膜炎を想定した場合のカルバペネム系の第1選択に、MEPMとPAPM/BPどちらを選択すべきかという点は、意見が分かれるところである<sup>17)18)</sup>。塗抹鏡検で細菌検出が無い場合、もしくは髄液培養でLMが検出され次第、セフェム系抗菌薬からABPCへの投与変更を検討する必要がある。また、ゲンタマイシン(GM)の併用は今回行わなかったが、ABPCとの相乗効果を目的として併用するという選択肢もある。

海外では、未殺菌乳から作られたチーズをはじめとする乳製品、野菜サラダ、加熱不足の食肉・魚介類などを媒介したリステリア食中毒が多数報告されている。LMはヒトの腸管内に無症候性に常在し、主に消化管感染症として発症し、稀に敗血症や細菌性髄膜炎を引き起こす。児の生活歴における生ハム摂取が感染源となり得たかどうかについては、発症前日に家族内で唯一児だけが生ハムを摂取しており、ピザの具として使用された生ハムであったため、非加熱であった可能性がある。しかし、本症例では便培養検査を施行していないため、感染経路の証明は出来なかった。

年長児のリステリア髄膜炎は、脾摘後や化学療法後の免疫抑制時に発症することが知られている。本症例では、生来健康で免疫不全を疑わせる既往歴は無かったが、潜在的な原発性免疫不全症の存在を考慮し、可能な限りの免疫機能検査を行った。

一般に、生体内に侵入した化膿菌は好中球により主として貪食殺菌されるが、リステリア菌は細胞内

Table 2 免疫機能検査

T細胞	2070/μL(200~2600)	IgG	920.4 mg/dL(710~1620)
B細胞	335/μL(270~860)	IgA	232.8 mg/dL(50~301)
ダブルマーカー	0.1%(3%未満)	IgM	71.6 mg/dL(97~370)
Null細胞	452/μL(100~480)	Ig-G1	582 mg/dL(401.8~1305.4)
CD4/CD8	1.15(0.6~2.9)	Ig-G2	220 mg/dL(147.7~459.9)
CD4	757/μL(650~1500)	Ig-G3	28 mg/dL(10.9~134.1)
CD8	658/μL(370~1100)	Ig-G4	8 mg/dL(2.4~89.5)
C3c	136.0 mg/dL(84~151)	<リンパ球幼若化検査>	
C4	35.5 mg/dL(17~40)	PHA刺激培養	153067 CPM(20500~56800)
CH50	49.2 U/mL(25.0~48.0)	SI(PHA)	627.3(147.5~1251.3)
		無刺激培養	244 CPM(127~456)
好中球貪食能	59.5%(40-80)	Con-A刺激培養	67176 CPM(20300~65700)
好中球殺菌能	99.6%(60-100)	SI(Con-A)	275.3(74.7~1793.2)
	( )内は正常値	無刺激培養	244 CPM(127~456)

寄生細菌とも言われ、腸チフス菌、結核菌およびライ菌などと同様に、好中球に貪食されても殺菌されず、単球およびマクロファージによって殺菌されると言われている<sup>19)~21)</sup>。児に実施した免疫機能検査は、液性免疫、細胞性免疫、補体機能、好中球機能検査であり (**Table 2**)、一見スクリーニング検査で異常無しと判断される児の中にも、単球やマクロファージによる免疫機能に何らかの異常を持っている可能性は否定できない。このような症例では、単球やマクロファージに関する免疫機能検査も検討する必要がある。

## 結 語

健常年長児の細菌性髄膜炎であっても、初期治療からLMをカバーする抗菌薬選択が必須である。髄液塗抹鏡検にてグラム陽性桿菌が染色されなくても、髄液培養でLMが検出される場合があるため、注意が必要であり、髄液もしくは血液培養からLMが検出され次第、感受性報告に則ってABPCでの治療にde-escalationする必要がある。

## 文 献

- Schuchat A. *et al.*: Epidemiology of human listeriosis. *Clin Microbiol Rev.* **4**: 169-183, 1991.
- 小久保彌太郎: 食品を対象とした *Listeria monocytogenes* の検査法. *食品と微生物* **8**: 1-11, 1991.
- 目黒英典: 小児におけるリステリア菌髄膜炎の頻度と治療上の問題点について. *小児科臨床* **39**: 1378-1383, 1986.
- 沖永剛志: リステリア菌による髄膜炎. *小児内科* **45**: 318-320, 2013.
- 小林 裕ほか: 本邦27施設における1981年以降14年間の小児化膿性髄膜炎の起炎菌の動向. *感染症誌* **71**: 1017-1024, 1997.
- 小林 裕ほか: 本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向. *Jpn. J. Antibio.* **32**: 795-805, 1979.
- Tunkel AR. *et al.*: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* **39**: 1267-1284, 2004.
- 多胡久美子ほか: 当院で経験したリステリア菌による髄膜炎の3例“これまでの報告例との比較”. *小児感染症* **20**: 8-14, 2008.
- 砂川慶介ほか: 本邦における1997年7月以降3年間の小児化膿性髄膜炎の動向. *感染症学雑誌* **75**: 931-939, 2001.
- 新庄正宣ほか: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向. *感染症学雑誌* **86**: 582-591, 2012.
- Chiba N. *et al.*: Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J infect Chemother.* **15**: 92-98, 2009.
- 寺尾通徳: わが国におけるリステリア菌の分離状況. *感染症* **20**: 33-35, 1990.
- 永井竜夫: わが国におけるヒトのリステリア症. *臨床病理* **30**: 364-370, 1982.
- 五十君静信, 奥谷晶子: 日本国内におけるリステリア症発生状況の調査. *獣医学雑誌* **1**: 51-54, 2003.
- 猪股研太ほか: *Listeria monocytogenes* による細菌性髄膜炎の1例. *小児科臨床* **64**: 281-285, 2011.
- 近田祐介ほか: 生来健康な1歳児に発症したリステリア髄膜炎の1例. *仙台市立病院医誌* **30**: 53-59, 2010.
- Stepanovic S. *et al.*: Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **23**: 484-486, 2004.
- Manfredi R. *et al.*: *Listeria monocytogenes* meningitis and multiple brain abscesses in an immunocompetent host. favorable response to combination linezolid-meropenem treatment. *J Chemother.* **18**: 331-333, 2006.
- J. Bojsen-Moller: Human Listeriosis, Diagnostic, Epidemiological and Clinical Studies. *Acta patholmicrobiol. scand. sect. B suppl.*: 229, 1-157, 1972.
- L. A. H. Mitchell: *Listeria monocytogenes* and Listeric infections. *Bacteriol. Rev.* **30**: 309-382, 1966.
- E. Suter: Multiplication of tubercle bacilli within mononuclear phagocytes in tissue cultures derived from normal animals and animals vaccinated with BCG. *J. Exp Med.* **97**: 235-245, 1953.

## A case of *Listeria meningitis* in a naturally healthy 8-year-old girl

Tomoka MATSUMOTO\*, Mitsuru TSUGE\*\*, Yuri TAKIYAMA\*, Machiko MIYAMOTO,  
Yuko KATAOKA, Sachiko YONEZAWA, Satoshi MANIWA and Yoichi KONDO

\*Department of Pediatrics. Matsuyama Red Cross Hospital

\*\*Department of Pediatric Acute Diseases, Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences

*Listeria monocytogenes* (LM) meningitis is a severe infection caused by LM which is a gram-positive rod, known to be as one of a zoonosis. LM lives in soil, water and the intestines of animals and humans, and which grows in intestine of domestic animals is mixed in dairy product, such as processed meat products, cause infectious disease. Cephem antimicrobial agents are resistant to LM, and ampicillin (ABPC) alone or in combination with aminoglycoside antimicrobial agents, and carbapenem antimicrobial agents are recommended for patients with LM resistant to ABPC.

We present a case of an 8-year-old girl, who had no previous history of diseases, but had the life history of the only person who ate raw ham among her family members, on the day before the onset. She was urgently transported to our department with a chief complaint of fever, headache, vomiting, restlessness, and urinary incontinence from a day before hospitalization. She appeared impaired consciousness and meningeal irritation. The blood tests showed leukocytosis with leftward shift, and that CRP and procalcitonin (PCT) increased. Cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed polynuclear cell dominant cell number increase, increased protein, and decreased sugar, suggested bacterial meningitis. The CSF smear gram staining showed no bacterial bodies so that initial treatment was started as unknown pathogenic bacteria by means of meropenem (MEPM) and cefotaxime (CTX). On the third day of hospitalization, *Listeria monocytogenes* (LM) was identified by the CSF culture, therefore MEPM and CTX were discontinued and ampicillin (ABPC) was administered for a total of 21 days. Thereafter, no neurological sequelae were noted.

LM is an intracellular parasite bacteria, and in many cases, cannot be confirmed by smear examination of peripheral blood or CSF. Therefore, antimicrobial treatment assuming LM is necessary when bacterial bodies cannot be confirmed by CSF smear examination, even if the treatment of bacterial meningitis in older children without underlying disease.

*Listeria meningitis* mainly occurs in immunocompromised patients but can also occur in healthy children. When starting empiric treatment for bacterial meningitis in healthy older children, administration of a single cephem antibiotic should be avoided, and concomitant use with a carbapenem antibiotic taking ABPC resistance into consideration is essential.