

## 高度難聴を合併した肺炎球菌性髄膜炎 —内耳 MRI 画像所見と治療の試み—

原 直之<sup>1)3)</sup> 柚木 太淳<sup>1)4)</sup> 久保 智司<sup>1)5)</sup> 藤井 裕樹<sup>1)5)</sup>  
高松 和弘<sup>1)</sup> 田中 朗雄<sup>2)</sup> 栗山 勝<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は66歳の男性である。肺炎球菌性髄膜炎の経過中に両側高度感音性難聴が生じた。頭部MRIの3D-FLAIR撮像法で、両側蝸牛および前庭の信号上昇がみられ、さらにガドリウム造影効果をもとめ、この所見は発症約2ヵ月経過しても継続した。蝸牛リンパの蛋白性状の変化および血液迷路関門の破綻が推測された。免疫反応が関連した所見とも推測され、ステロイドパルスおよび高圧酸素療法を試みた。B型肝炎と糖尿病の悪化により、治療の継続はできず、症状の改善はみとめられなかった。

(臨床神経 2015;55:119-122)

Key words：肺炎球菌性髄膜炎, 感音性難聴, 3D-FLAIR, 免疫反応, ステロイドパルス療法

### はじめに

細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis; BM) の神経合併症は、知能低下、脳圧亢進、脳神経麻痺や片麻痺などの神経局所障害、脳血管障害などおこしうが、難聴もその一つである<sup>1)~3)</sup>。難聴は小児のBMで、合併頻度が高く、小児の聴覚障害の原因として上位に挙げられるが、成人の後遺症でもあり、注意が必要である。高度難聴を合併し、内耳のMRIで造影効果をもとめた肺炎球菌性BMの症例を経験し、発症機序と治療に関して考察したので報告する。

### 症 例

症例：66歳、男性

主訴：意識障害

既往歴：B型肝炎あり、2年前に肝癌発症し、ラジオ波治療を受けた。数年前から糖尿病。

現病歴：2011年3月、入院2週間前から風邪症状あり。1週間前より言動がおかしく、発熱が継続し、頭痛、嘔吐、意識障害が出現したため、3日前にかかりつけ病院に入院。アシクロビル、抗菌薬（セフトリアキソンナトリウム、CTRX）の投与を受けたが、意識障害が進行し、当院へ転院した。

入院時現症：体温38°C、一般内科的に異常はみとめなかった。神経学的所見は、意識障害（JCS-30）あり、項部硬直が明らかで、髄膜刺激症候をみとめた。脳神経障害、錐体路徴候、感覚障害などはみとめなかった。検査所見：白血球 $2.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、多核球（92%）、CRP 28.1 mg/dl、フィブリノゲン 527 mg/dl、AST、91 IU/l、ALT 67 IU/l、Alb 3.4 g/dl、血糖 HbA1c 8.2%、プロカルシトニン 11.5 ng/ml。髄液検査は、淡黄色混濁、細胞数 $1,030/\mu\text{l}$ で、多核球優位（82%）、蛋白 740 mg/dl、糖 58 mg/dl（血糖 273 mg/dl）であった。頭部MRIのFLAIR画像で、シルビウス裂や側脳室三角部に、高信号の少量の貯留物をもとめ、膿汁ないしdebrisと思われた（Fig. 1A, B）。脳室壁や脳溝の高信号はなかった。

臨床経過（Fig. 2）：入院日から、抗菌薬（メロペネム水和物、MEPM 2g × 3/日）投与を開始し、デキサメサゾン 0.6 mg/kg/日、 $\gamma$ -グロブリン（IVIG）5g/日を3日間併用した。髄液培養は陰性だったが、貪食像を示すグラム陽性球菌をみとめ、尿中肺炎球菌（PC）抗原陽性であり、PCが起炎菌と考えられた。後日、喀痰培養でペニシリン感受性PCが陽性であった。治療開始後、7日目頃から、意識、炎症反応、髄液所見が徐々に改善した。しかし、意識障害が改善した頃から、会話の状況で聴覚異常が確認され、筆談が必要であった。第17病日に聴性脳幹反応（ABR）をおこない、両側ともI波

\*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28]

<sup>1)</sup> 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 脳神経センター大田記念病院放射線科

<sup>3)</sup> 現：広島市民病院神経内科

<sup>4)</sup> 現：岡山大学神経内科

<sup>5)</sup> 現：広島大学脳神経内科

（受付日：2014年4月9日）

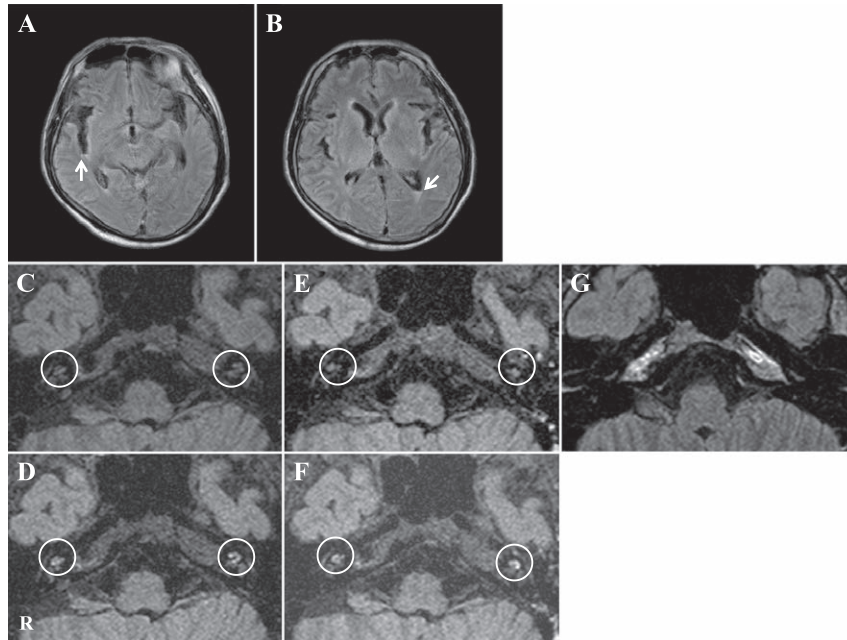


Fig. 1 The FLAIR (A, B) and 3D-FLAIR (C–G) magnetic resonance images of the patient.

The high signals (arrows) of pus or debris were shown in the sylvian fissure (A) and the triangle of lateral ventricle (B) in FLAIR image. Pre-contrast (C, E) and post-contrast (D, F) inner ear lesions (circled) at the 27<sup>th</sup> hospital day (C, D) and the 52<sup>nd</sup> hospital day (E, F). 3D-FLAIR revealed increased signals in the cochlea after gadolinium administration. This enhancement was still observed on images of the inner ear acquired on the 52<sup>nd</sup> hospital day. Pre-contrast (C, E) inner ear lesions showed slightly high signals compared to the normal control (G). FLAIR; 1.5 T, TR: 6,000 ms, TE: 110 ms. 3D-FLAIR; SIEMENS Avanto 1.5 T, 3D-SPACE, FOV: 200 × 200 mm, Matrix: 256 × 251, slice thickness: 0.8 mm TR: 6,000 ms, TE: 291, TI: 2,200 ms, Averages: 2, PAT: GRAPPA 2, TA: 15 min 20 sec.

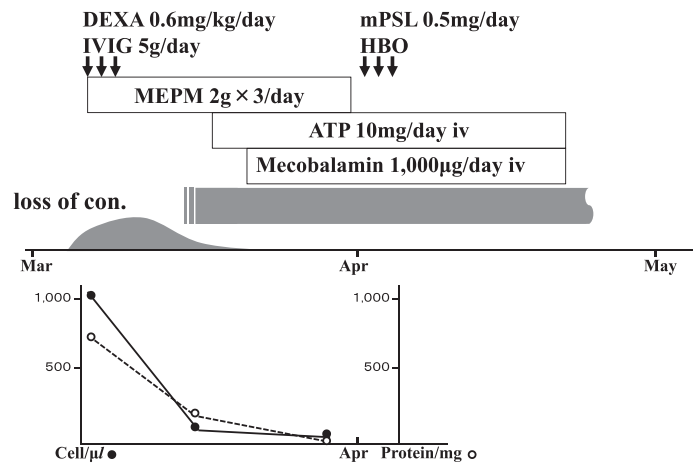


Fig. 2 Clinical course.

The patient was diagnosed with pneumococcal meningitis with unconsciousness and treated with a combination of antibiotics (meropenem hydrate), dexamethasone, and intravenous immunoglobulin. Although he gradually regained consciousness, he started showing signs of hearing disturbance. He was administered steroid pulse and hyperbaric oxygen therapies for improving the hearing deficit, but these therapies were discontinued because of the aggravation of hepatitis B and diabetes mellitus, which he had developed previously. Abbreviation: con.; consciousness, DEXA; dexamethasone, mPLS; methylpredonizorone, IVIG; intravenous immunoglobulin, HBO; hyperbaric oxygen, MEPM; meropenem hydrate.

をふくみいずれのピークもみとめず、重症な聴神経障害が示唆された。また頭部 MRI 3D-FLAIR を施行 (27 日目, 52 日目) したところ, 正常に比較して (Fig. 1G) 両側蝸牛および前庭の信号上昇がみられ (Fig. 1C, E), さらにガドリニウム造影効果のみとめ, 髄膜炎後の影響と考えられた (Fig. 1D, F)。臨床的には眼振やめまいはみとめず, 前庭障害を示唆する所見はみとめられなかった。高血糖に対しインスリンを使用していたが, 糖尿病および B 型肝炎の悪化を配慮しながら, 入院 28 日目からメチルプレドニゾロン 0.5 g/日のミニパルス療法を 3 日間おこない, 同時に高気圧酸素療法 (HBO) も 3 日間施行した。しかし, 肝酵素が上昇し (AST 147 IU/l, ALT 179 IU/l), HBO も望まれなかったため, 以後のステロイド投与はおこなわなかった。肝酵素は, 徐々に軽快したが, ふたたび上昇してきたので, 総合病院消化器内科へ転院し, 治療を依頼した。退院まで 4 回 ABR 検査をおこなったが改善はみとめられず, 転院先の耳鼻科での治療も聴力改善はえられなかった。

## 考 察

BM の神経合併症で, 高頻度におこるのは, 片麻痺や脳神経障害など神経局所徴候であるが, 脳神経では第 VIII 脳神経障害が多い<sup>1)~3)</sup>。原因菌は, とくに PC で高頻度のみとめられる<sup>1)~3)</sup>。著明な障害が 14% に出現し, 自覚しなくても, 聴力検査で 50% 以上にみとめられ, 高齢者, 女性に多く, PC 血清型も関連するとされている<sup>4)</sup>。髄膜などから PC や好中球が蝸牛へ直接浸潤し, 蝸牛神経炎の機序が考えられ, 炎症性サイトカインや細胞障害性メデイエーターが作用するとされている<sup>5)</sup>。動物実験では, 炎症の強さと聴力障害は相関し, またくも膜下腔へ TNF- $\alpha$  の投与で同様の結果が生じる<sup>5)</sup>。その他, 内聴覚動脈の血管閉塞や抗菌薬による副作用も考えられている<sup>1)~3)</sup>。

BM の治療として, 抗菌薬とデキサメサゾン投与がメタ解析で, 死亡率, 治療効果, 神経合併症の予防効果が確認されている。本例も同様の積極的治療で, 救命できたが, 不幸にも高度の感音性難聴が合併した症例である。最近, Klein らは, Toll-like receptor 関連のアダプター蛋白分子 MyD88 の欠損マウスをもちいて, PC 感染後の内耳を観察し, PC で高頻度に難聴がおこる機序として, MyD88 依存の免疫反応が生じ, 蝸牛炎が生じていることを指摘し<sup>6)</sup>, 非常に興味深い。われわれは本例の難聴に, 免疫反応の是正を目的にステロイドパルス, および突発性難聴でおこなわれている HBO を施行し治療を試みたが, 糖尿病および B 型肝炎が悪化し長期の施行はできなかった。近年, PC 感染動物実験で, 蝸牛で iNOS や eNOS 増加による障害が推測され<sup>7)</sup>, フリーラジカルスカベンジャー投与が有効と報告されており<sup>8)</sup>, この治療も, 今後考慮されるべきと考えられる。

本症例で, 頭部 MRI 3D-FLAIR 画像の蝸牛造影効果がみとめられ, 発症 52 日目になっても, みとめられたことは特徴的

であった。内耳の画像は, 1990 年代以後積極的に検討され, 高解像撮像法が開発され, 内耳リンパ性状も明らかになった<sup>9)</sup>。本症例でおこなった撮像法は, 近年開発された 3D-FLAIR 法である。この方法は内耳の微細な出血や内耳リンパ液の性状の描出が可能となり, 内耳の病態解明が期待されている<sup>10)</sup>。本例では, 炎症で血液迷路関門の破綻が考えられ, 長期に異常がみられた事は, 免疫異常が介在した炎症反応が長期化した可能性が推測された。類似の長期化した症例は, 過去にも指摘されており<sup>9)</sup>, 今後長期化要因の解析が, 難聴の治療法開発に重要であると思われる。

本論文の要旨は, 第 90 回日本神経学会中国四国地方会 (2011 年 6 月 25 日) において発表した。

謝辞: 放射線撮像条件に関して, 協力いただいた定平淳氏, および MRI 撮像の正常コントロールとして協力いただいた加納靖久氏に感謝いたします。

\*本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 日本神経学会治療ガイドライン 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 臨床神経 2007;47:243-306.
- 2) Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-2025.
- 3) Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, et al. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. *Lancet Neurol* 2006;5:332-342.
- 4) Worsøe L, Cayé-Thomasen P, Brandt CT, et al. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2010;51:917-924.
- 5) Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:557-591.
- 6) Klein M, Schmidt C, Kastenbauer S, et al. MyD88-dependent immune response contributes to hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 2007;195:1189-1119.
- 7) Klein M, Koedel U, Kastenbauer S, et al. Nitrogen and oxygen molecules in meningitis-associated labyrinthitis and hearing impairment. *Infection* 2008;36:2-14.
- 8) Klein M, Koedel U, Pfister HW, et al. Meningitis-associated hearing loss: protection by adjunctive antioxidant therapy. *Ann Neurol* 2003;54:451-458.
- 9) Dichgans M, Jäger L, Mayer T, et al. Bacterial meningitis in adults: demonstration of inner ear involvement using high-resolution MRI. *Neurology* 1999;52:1003-1009.
- 10) Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, et al. Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2006;16:733-737.

**Abstract****Pneumococcal meningitis with accompanying severe hearing loss:  
3D-FLAIR imaging of the inner ear and treatment**

Naoyuki Hara, M.D.<sup>1,3)</sup>, Taijun Yunoki, M.D.<sup>1,4)</sup>, Satoshi Kubo, M.D.<sup>1,5)</sup>, Hiroki Fujii, M.D.<sup>1,5)</sup>,  
Kazuhiro Takamatu, M.D.<sup>1)</sup>, Akio Tanaka, M.D.<sup>2)</sup> and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

<sup>2)</sup>Department of Radiology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

<sup>3)</sup>Present Address: Department of Neurology, Hiroshima City Hospital

<sup>4)</sup>Present Address: Department of Neurology and Neuroscience, Okayama University School of Medicine

<sup>5)</sup>Present Address: Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University

A 66-year-old man was admitted to our hospital because of unconsciousness. He was diagnosed with pneumococcal meningitis and treated with a combination of antibiotics (meropenem hydrate), dexamethasone, and intravenous immunoglobulin. Although he gradually regained consciousness, he started showing signs of hearing disturbance. Measurement of auditory brainstem response revealed severe sensorineural hearing loss. The patient then underwent three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging, which revealed increased signals in the cochlea and the vestibulum, and their enhancement after gadolinium administration. This enhancement was still observed on images of the inner ear acquired on the 52nd hospital day. These findings suggested that the change of content in the lymph and the damage to the blood-labyrinth barrier was caused and aggravated by an immune response. Recent studies have shown that an MyD88-dependent immune response contributes to hearing loss in an experimental mouse model of pneumococcal meningitis. The patient was administered steroid pulse and hyperbaric oxygen therapies for improving the hearing deficit, but these therapies were discontinued because of the aggravation of hepatitis B and diabetes mellitus, which he had developed previously.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:119-122)

**Key words:** pneumococcal meningitis, hearing loss, 3D-FLAIR, immune response, steroid pulse therapy

---