

## 症例報告

## 化膿性脳室炎を合併した細菌性髄膜炎における抗菌薬治療

## ～自験例と症例報告の検討～

時村 瞭<sup>1)\*</sup> 井口 正寛<sup>1)</sup> 伊藤 英一<sup>2)</sup>  
 村上 丈伸<sup>1)</sup> 宇川 義一<sup>3)</sup>

要旨：症例は68歳男性。意識障害を主訴に救急搬送された。来院時のvital signs, 血液所見, 髄液所見から細菌性髄膜炎および敗血症性ショックと診断し, 抗菌薬3剤によるempiric therapyを開始した。後日髄液から肺炎球菌が検出された。頭部MRIで化膿性脳室炎の所見がみられた。抗菌薬治療により髄液所見は改善したが意識障害は遷延し, 経過中に肺炎を合併して死亡した。化膿性脳室炎の合併が細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療に影響を与えるかどうかは分かっていない。細菌性髄膜炎の自験例11例では化膿性脳室炎の有無に関わらず, 臨床所見や髄液所見を参考に抗菌薬投与期間を決めている例が多かった。

(臨床神経 2019;59:133-138)

Key words：化膿性脳室炎, 細菌性髄膜炎, 抗菌薬療法, 肺炎球菌, MRI

## はじめに

化膿性脳室炎は, 細菌性髄膜炎の合併症の一つとして知られている。その予後については不良であるという報告<sup>1)2)</sup>と, 脳室炎の有無が予後に影響を与えなかったとする報告<sup>3)</sup>の両方が見られる。化膿性脳室炎を合併した細菌性髄膜炎の抗菌薬治療期間や, 抗菌薬終了の指標を検討した報告は我々の検索し得たところではこれまでにない。今回我々は化膿性脳室炎を合併した肺炎球菌性髄膜炎の1例を経験したため, 当施設における過去の類似症例の検討及び文献の考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：68歳, 男性

主訴：意識障害

既往歴：職場健診では異常を指摘されておらず, 62歳でタクシー運転手を退職後は検診や医療機関の受診はない。

生活歴：喫煙6～7本/日×48年(プリンクマン指数300程度), 飲酒：ビール350ml/日。

常用薬：なし。

現病歴：2017年3月下旬から両側の耳漏が出現した。発

症第4日目の夜から悪寒が出現し, 食事も取れなくなり家族が受診を勧めたが, 本人の強い拒否により医療機関は受診しなかった。発症第5日目の朝に不穏となり, つじつまの合わない言動がみられたため, 当院に搬送された。来院直後に血圧88/61mmHgとショック状態となり, 急速輸液, 昇圧薬, 人工呼吸等を用いた全身管理を行った。

当院入院時現症：血圧134/90mmHg。脈拍137回/分・整。体温38.7°C。呼吸数31回/分。SpO<sub>2</sub>97%(room air)。Glasgow Coma Scaleで10(E3V2M5)と意識障害を認め, 項部硬直, Kernig徴候が陽性であった。瞳孔は正円同大で, 対光反射は両側迅速, 筋緊張は左右とも正常であった。足底反応は両側無反応であった。

入院時検査所見：血液検査では, 白血球15,300/ $\mu$ l(好中球91%), 血液生化学的所見ではCRP31.67mg/dl, プロカルシトニン24.07ng/mlと炎症反応の上昇を認めた他, 血糖433mg/dl, HbA1c9.8%と未治療の糖尿病があり, さらにAST82U/l, BUN45mg/dl, Cr1.60mg/dlと肝機能障害, 腎機能障害も認められた。髄液検査では白濁した外観の髄液(Fig.1)を認め, 初圧0mmH<sub>2</sub>O, 細胞数123,467/mm<sup>3</sup>(多形核球97.5%), 糖0mg/dl(同時血糖433mg/dl), 蛋白2,931mg/dlと細胞数, 蛋白の増加, 糖の低下を認めた。髄液塗抹ではグラム陽性球菌が確認され, 髄液培養では, ペニシリン感受性肺炎球菌が後日検出

\*Corresponding author: 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 [〒960-1295 福島県福島市光ヶ丘1番地]

<sup>1)</sup> 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

<sup>2)</sup> 国立病院機構福島病院脳神経内科

<sup>3)</sup> 福島県立医科大学神経再生医療学講座

(Received August 15, 2018; Accepted January 5, 2019; Published online in J-STAGE on February 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001210

された。血液培養は陰性であった。

臨床経過：臨床所見及び検査所見から敗血症性ショック、細菌性髄膜炎として、デキサメサゾンを投与後にセフトリアキソン、バンコマイシン、アンピシリンの抗菌薬3剤での empiric therapy を開始した。発症第7日目、髄液培養の結果



Fig. 1 Cerebrospinal fluid (CSF) at admission.

から起炎菌が判明したため、抗菌薬をセフトリアキソン単剤に変更。発症第8日目の頭部CTで右乳突洞炎を認め、同日耳鼻咽喉科にて右鼓膜切開、発症第9日目には右乳突洞削開術を行った。

発症第17日目の髄液検査では細胞数 $1,241/\text{mm}^3$ と改善していた。発症第17日目に薬疹が出現したため抗菌薬をセフトリアキソンからアンピシリンに変更した。頭部MRI (Fig. 2A)にて両側島皮質や前頭頭頂葉皮質に拡散強調画像での高信号や髄膜の造影効果、さらに脳室内に拡散強調画像で高信号を認め、髄膜炎に合併した化膿性脳室炎と診断した。側脳室後角の拡散強調画像は、発症第32日目の頭部MRIでは改善傾向であった (Fig. 2B)。発症第53日目に髄液所見の改善 (Table 1)をもってアンピシリンの投与を中止した。髄膜炎治療後も、JCS 300の意識障害は遷延した。発症第55日目に意識障害に伴う誤嚥性肺炎を発症し、起炎菌のセラチアに対する抗菌薬投与を行ったが、発症第62日目に死亡した。

### 考 察

化膿性脳室炎は、厳密な定義はないものの、感染に関連して脳室あるいは脳室周囲への炎症を生じるものをいう<sup>4)5)</sup>。髄膜炎の脳室内への進展や脳膿瘍の脳室内穿破、脳外科的手術

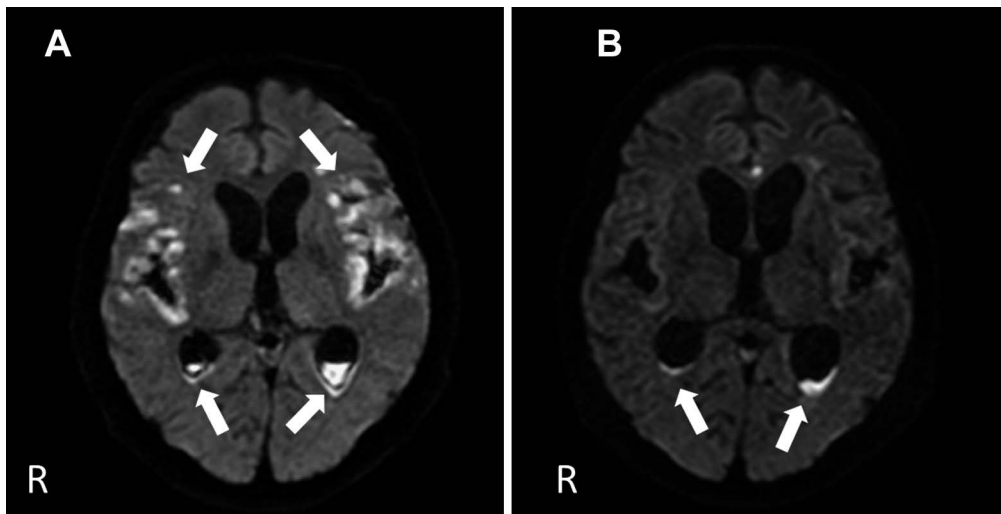


Fig. 2 MRI.

Diffusion-weighted images (DWI) (1.5 Tesla; TR 6,000 ms, TE 76.6 ms, b value =  $1,000 \text{ sec}/\text{mm}^2$ ) revealed hyperintense area in the bilateral lateral ventricles, insular cortex, and frontotemporal cortex on day 18 (A), and DWI (1.5 Tesla; TR 6,400 ms, TE 100 ms, b value =  $1,000 \text{ sec}/\text{mm}^2$ ) hyperintense lesions were reduced in the bilateral lateral ventricles on day 33(B).

Table 1 Time courses of cerebrospinal fluid (CSF) cell, protein, and glucose.

	day 5	day 16	day 24	day 44	day 53	day 56
cells ( $/\text{mm}^3$ )	123,467	1,241	149	23	9	15
protein (mg/dl)	2,931	341	349	185	160	134
glucose (mg/dl)	0	126	136	72	51	75

操作, 外傷等が原因として知られている<sup>6)</sup>. 特徴である脳室内への化膿性の液体貯留は<sup>7)</sup>, 脳脊髄液中に含まれる蛋白や壊死組織から構成されるが<sup>8)</sup>, これらによって水分子の拡散が制限されることから, 検出には頭部MRIの拡散強調像が最も有用であると報告されている<sup>6)</sup>.

肺炎球菌性髄膜炎 (n = 29/34, 85.3%) では, その他の起炎菌 (n = 12/37, 32.4%) と比較して, 脳室内や脳溝の拡散強調画像高信号を呈する症例が多いと報告されている<sup>9)</sup>. また, 肺炎球菌性髄膜炎の剖検例でも 68% (n = 19/28) に脳室炎が確認されている<sup>5)</sup>. 2009年から2016年までに当科に細菌性髄膜炎で入院していた11例のうち, 起炎菌が肺炎球菌のものが2例あり, いずれも化膿性脳室炎を合併していた(100%). 一方で, 肺炎球菌以外の起炎菌で化膿性脳室炎を呈したのは9例中3例(33%)であった(Table 2). このように, 母数は少ないが, 我々のデータにおいても肺炎球菌性髄膜炎では化膿性脳室炎を合併する割合が他の起炎菌に比べて高い. しかし, 肺炎球菌性髄膜炎で脳室炎を合併しやすい理由がよく分かっていない. 肺炎球菌性髄膜炎では, 髄液中のIFN- $\gamma$ , MCP-1, MMP-9などの炎症性サイトカインの濃度が髄膜炎菌やインフルエンザ桿菌と比べて高いことが報告されており<sup>10)</sup>, 他の起炎菌よりも強い炎症を惹起することで, 脳室炎を合併しやすくしている可能性がある. もし, 実際に肺炎球菌が他の細菌よりも強い炎症を中枢神経系に引き起こすすれば, 肺炎球菌性髄膜炎の予後が不良な傾向があること<sup>11)~15)</sup> インフルエンザ桿菌や髄膜炎球菌と異なりステロイドの効果が高いこと<sup>16)</sup> と関連があるのかもしれない.

化膿性脳室炎を合併した髄膜炎の予後に関しては, 不良と

する報告と, 脳室炎の有無が影響しないとする報告がある. FujikawaらはMRIで脳室炎を認めた13例のうち改善例が3例であったと報告しており<sup>1)</sup>, また, 化膿性脳室炎は致死率が40~80%に上る<sup>2)</sup>と記載した報告もある. 一方でWoehrlらは肺炎球菌性髄膜炎において頭部MRIで化膿性脳室炎を認めた12例を検査し, 全例が抗菌薬治療のみで軽快し予後に影響を及ぼさなかった<sup>3)</sup>と報告している. 我々の施設では脳室炎を合併した細菌性髄膜炎5例のうち, 死亡は本症例のみであったが, 本症例では発症から治療開始までに5日を要しており, その影響が大きかったものと推測される.

化膿性脳室炎を合併した細菌性髄膜炎の適切な治療期間については不明な点が多い. 米国や欧州, および本邦の診療ガイドライン<sup>17)~19)</sup>における細菌性髄膜炎への標準的治療期間は髄膜炎菌やインフルエンザ桿菌など大部分の起炎菌においては7日で, 肺炎球菌性髄膜炎に対しては10~14日とされている. ただし, 米国の診療ガイドラインには, 細菌性髄膜炎の治療期間は概ねエビデンスに基づいたデータよりも慣習<sup>20)</sup>に基づいてきたことが記され, 診療ガイドラインで推奨された標準的治療期間については一般化されるものでなく, 治療効果に応じて個別に検討する必要があるかもしれないことも強調されている<sup>17)</sup>. 化膿性脳室炎合併例での治療期間や, 抗菌薬投与終了の指標については, これらの診療ガイドラインに記載されていない.

我々が, 化膿性脳室炎を合併し抗菌薬投与で改善が得られた細菌性髄膜炎の症例報告<sup>21)~29)</sup>について検討したところ, 抗菌薬投与終了の根拠が記載されていた8例のうち, 頭部画像の改善を挙げていたのは3例で, いずれも臨床所見や髄液

Table 2 Demographic data of the patients with bacterial meningitis admitted in our hospital from 2008 to 2018.

	Age/ Sex	Pathogen	Consciousness disturbance at the beginning of antibiotic therapy	Duration of antibiotic therapy (days)	Outcome	Pyogenic ventriculitis on MRI	The reason for discounting the antibiotic therapy
1 (this case)	69/M	PSSP	+	49	death	+	CSF improvement
2	90/F	PSSP	+	22	full recovery	+	In reference to clinical guidelines
3	52/F	Group B streptococcus	+	37	full recovery	+	CSF improvement
4	39/F	BLNAR	-	24	full recovery	+	N/A
5	37/M	culture negative	-	20	full recovery	+	Symptom improvement
6	65/M	culture negative	+	63	consciousness disturbance	-	Symptom improvement
7	51/M	Streptococcus constellatus	-	27	full recovery	-	Symptom improvement
8	38/F	culture negative	-	14	full recovery	-	Symptom improvement
9	42/F	Group B streptococcus	-	16	full recovery	-	Symptom improvement
10	28/M	culture negative	-	15	full recovery	-	Symptom improvement & drug rash
11	46/M	culture negative	-	14	full recovery	-	In reference to clinical guidelines

PSSP = Penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*, PRSP = Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, BLNAR = beta-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, MSSA = Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, CSF = cerebrospinal fluid, N/A = information not available.

Table 3 Reported cases of pyogenic ventriculitis.

Author/Year	Age/Sex	Pathogen	Durations of Antibiotics therapy	Outcome	The reasons for discontinuing the antibiotic therapy
Hatakeyama/2014	63/M	culture nagative	2 months	full recovery	CSF & MRI improvement
Yanase/2018	45/M	S. suis	24 days	hearing impairment	CSF & MRI improvement
Nakahara/2016	64/M	N. Meningitidis	about 17 weeks	full recovery	Symptom & CSF & MRI improvement
Nakayasu/2005	47/M	H. Influenzae B	28 days	full recovery	Symptom & MRI improvement
Firza/2017	55/M	N. Meningitidis	6 weeks	full recovery	Symptom improvement
Jourani/2017	57/M	S. Dysgalactiae	3 months	full recovery	Symptom & inflammatory response improvement
Vajraman/2007	63/M	S. Intermedius	6 weeks	left arm weakness	Symptom improvement
William/2016	53/M	N. Meningitidis	10 days	full recovery	In reference to clinical guidelines
Marinelli/2014	56/M	MRSA	7 weeks	full recovery	N/A

S. Suis = *Streptococcus Suis*, N. Meningitidis = *Neisseria Meningitidis*, H. Influenzae B = *Haemophilus Influenzae* type B, S. Dysgalactiae = *Streptococcus Dysagalactiae*, S. Intermedius = *Streptococcus Intermedius*, MRSA = *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, N/A = no information available.

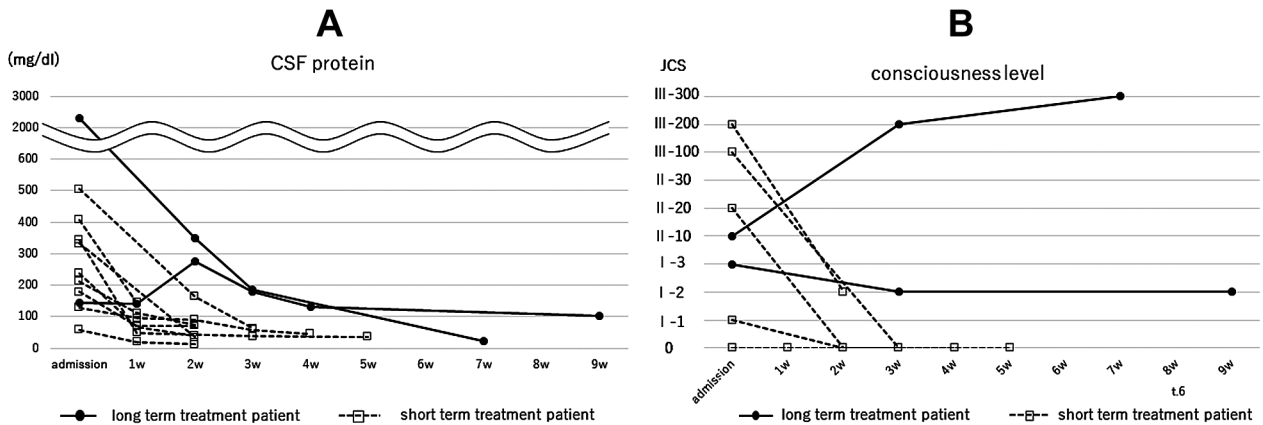


Fig. 3 (A) Changes in protein levels of the cerebrospinal fluid (CSF) protein and (B) changes in conscious levels in patients with bacterial meningitis admitted to our department from 2008 to 2018.

所見の改善と併せて判断されていた (Table 3). 我々の今回の少数例の解析でも、化膿性脳室炎の有無と無関係に、臨床症状、髄液所見などから判断して、抗菌薬の治療期間を決定していた。更に、治療期間が長い患者は後遺症を残す傾向が見られた (Table 2)。意識レベルおよび髄液中の蛋白が速やかに改善した患者群では抗菌薬治療を比較的早期に終了していたのに対し、意識レベルや髄液蛋白の改善が乏しい症例は、治療を長期間継続していた (Fig. 3A, B)。このように、我々の施設の症例および過去の報告では化膿性脳室炎合併例での抗菌薬投与終了の判断に画像所見が及ぼす影響は小さく、一部の診療ガイドラインで述べられているのと同様に<sup>17)</sup> 臨床所見や髄液所見が指標とされることが多い傾向にあった。

本研究の限界として、予後に影響する諸因子が考慮されておらず、大きなバイアスとなっている可能性が挙げられる。過去に報告された細菌性髄膜炎 696 例の検討では、高齢、入

院時の意識障害の程度 (Glasgow coma scale で低スコア)、耳炎や副鼻腔炎、頰脈、皮疹欠如、血液培養陽性、血沈亢進、血小板減少症、髄液細胞数低値が予後不良因子として挙げられている<sup>30)</sup>。本来であれば、これら予後に影響を与える因子を用いて多変量解析を行うべきであるが、本研究では症例数が少なく行うことができなかった。化膿性脳室炎を合併した細菌性髄膜炎の治療について、こうした解析を加えた更なる報告が待たれる。

本研究は、福島県立医科大学一般倫理委員会の承認を得た (倫理審査番号一般 30056, 承認日平成 30 年 7 月 18 日)。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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) Fujikawa A, Tsuchiya K, Honya K, et al. Comparison of MRI sequences to detect ventriculitis. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:1048-1053.
- 2) Hazany S, Go JL, Law M. Magnetic resonance imaging of infectious meningitis and ventriculitis in adults. *Top Magn Reson Imaging* 2014;23:315-325.
- 3) Woehrl B, Linn J, Lummel N, et al. Pneumococcal meningitis-associated pyogenic ventriculitis. *J Infect* 2015;70:311-314.
- 4) Amit A, Rafael C, Jake T. Current concepts and approach to ventriculitis. *Infect Dis Clin Pract* 2008;16:100-104.
- 5) Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, et al. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path). *Acta Neuropathol Commun* 2016;22:4:26.
- 6) Fukui MB, Williams RL, Mudigonda S. CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1510-1516.
- 7) Kiyari S, Aksay E, Ersel M, et al. A rare diagnosis in ED: cerebral pyogenic ventriculitis due to infective endocarditis. *Am J Emerg Med* 2007;25:120-122.
- 8) Breeze RE, McComb JG, Hyman S, et al. CSF production in acute ventriculitis. *J Neurosurg* 1989;70:619-622.
- 9) Lummel N, Koch M, Klein M, et al. Spectrum and prevalence of pathological intracranial magnetic resonance imaging findings in acute bacterial meningitis. *Clin Neuroradiol* 2016;26:159-167.
- 10) Grandgirard D, Gäumann R, Coulibaly B, et al. The causative pathogen determines the inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:312476.
- 11) O'Neill P. How long to treat bacterial meningitis. *Lancet* 1993; 341:530.
- 12) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
- 13) McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016;388:3036-3047.
- 14) Lazzarini L, Toti M, Fabris P, et al. Clinical features of bacterial meningitis in Italy: a multicenter prospective observational study. *J Chemother* 2008;20:478-487.
- 15) 下畑享良, 柳川香織, 田中恵子ら. 予後不良であった細菌性髄膜炎症例の臨床像の検討. *臨床神経* 2010;50:137-140.
- 16) Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9: CD004405.
- 17) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
- 18) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15:649-659.
- 19) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014 作成委員会 (日本神経学会, 他監修). 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014. 東京: 南江堂; 2014.
- 20) Scheld WM. Rationale for optimal dosing of beta-lactam antibiotics in therapy for bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:579-591.
- 21) 畠山公大, 金澤雅人, 石原彩子ら. 頭部 MRI で特徴的な液面形成 (fluid-fluid level) をみとめた化膿性脳室炎の 2 例. *臨床神経* 2014;54:732-737.
- 22) Yanase T, Morii D, Kamio S, et al. The first report of human meningitis and pyogenic ventriculitis caused by *Streptococcus suis*: A case report. *J Infect Chemother* 2018;24:669-673.
- 23) 中原広明, 小田智三, 深尾絵里ら. 脳室炎を併発し, 治療に難渋した髄膜炎菌性髄膜炎の 1 例. *臨床神経* 2016;56:344-347.
- 24) Nakayasu H, Sawada H, Doi M, et al. Spontaneous haemophilus influenzae type B meningoventriculitis with intraventricular debris. *Intern Med* 2005;44:332-334.
- 25) Gronthoud F, Hassan I, Newton P. Primary pyogenic ventriculitis caused by *Neisseria meningitidis*; case report and review of the literature. *JMM Case Rep* 2017;4:e005078.
- 26) Jourani M, Duprez T, Roelants V, et al. Acute Bacterial Meningitis and Systemic Abscesses due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* Infection. *Case Rep Infect Dis* 2017;2017:8645859.
- 27) Vajramani GV, Akrawi H, Jones G, et al. Primary ventriculitis caused by *Streptococcus intermedius*. *Br J Neurosurg* 2007;21: 293-296.
- 28) Lo WB, Mitra R, Cadwgan A, et al. Pyogenic ventriculitis and the 'lodge sign'. *Acta Neurochir* 2016;158:1849-1850.
- 29) Marinelli L, Trompetto C, Cocito L. Diffusion magnetic resonance imaging diagnostic relevance in pyogenic ventriculitis with an atypical presentation: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7:149.
- 30) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.

## Abstract

**The duration of antibiotic therapy in bacterial meningitis with pyogenic ventriculitis**

Ryo Tokimura, M.D.<sup>1)</sup>, Masahiro Iguchi, M.D.<sup>1)</sup>, Eiich Ito, M.D.<sup>2)</sup>,  
Takenobu Murakami, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Fukushima Medical University

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Fukushima National Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neuro-regeneration, Fukushima Medical University

A 68-year-old man visited our hospital emergency department with consciousness disturbance. He was diagnosed as bacterial meningitis with septic shock, and initial empirical antibacterial therapy was initiated immediately. *Streptococcus pneumoniae*. was cultured from the cerebrospinal fluid (CSF), and brain MRIs showed pyogenic ventriculitis. Even though CSF findings improved, he was still in coma and finally died with pneumonia. It is unknown how pyogenic ventriculitis affects the course of bacterial meningitis. We analyzed total 11 inpatients with bacterial meningitis associated with or without the pyogenic ventriculitis, including the present patient, in our hospital. Severity of clinical symptoms and CSF findings might determine the duration of antimicrobial administration, regardless of whether pyogenic ventriculitis existed or not.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:133-138)

**Key words:** pyogenic ventriculitis, bacterial meningitis, antimicrobial treatment, *streptococcus pneumoniae*, MRI

---