

原著

初回検査で髄液細胞数が正常であった B 群溶連菌による化膿性髄膜炎の 2 例

—髄液中 interleukin-8 および matrix metalloproteinase-9 の変化—*

高崎 二郎¹⁾²⁾ 水田 桂子¹⁾ 鈴木 理永¹⁾
田村 正徳¹⁾

要旨 入院時の髄液細胞数は正常であったが髄液中に細菌が検出され、2 回目の髄液検査で髄液細胞数増多がみられた細菌性髄膜炎の 2 例を報告した。2 例とも検出された細菌は B 群溶連菌で、入院後の治療経過は良好で後遺症を残すことなく退院した。これらの患児の治療経過中に髄液中の interleukin-8 および matrix metalloproteinase-9 を測定し得た。これらの数値は入院時には正常ないし軽度の上昇であったが、治療開始後に急激に上昇した。化膿性髄膜炎の発症早期に初回の髄液検査が行われた貴重な症例と考えられた。

はじめに

化膿性髄膜炎では著明な髄液細胞数の増多がみられるのが一般的であるが、まれに細胞数は正常にもかかわらず髄液から細菌が検出され化膿性髄膜炎と診断される症例がある¹⁻³⁾。今回われわれは、入院時の髄液検査で細胞増多はみられなかったが B 群溶連菌が検出された 2 例を経験し、経過をおって髄液 interleukin (IL)-8 および matrix metalloproteinase (MMP)-9 を測定、また 1 例では IL-12 も測定し得たので報告する。

I. 症 例

〔症例 1〕 入院時日齢 17 の男児

既往歴：在胎週数 39 週 4 日、出生体重 3,124

g。母体感染徴候はなく、正常経膈分娩で出生。今回が初めての発熱である。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002 年 2 月 26 日夕方から 38°C 台の発熱が出現。次第に哺乳力が低下したため、出生した産科医院を受診し、抗菌薬および解熱薬を処方された。帰宅後、解熱薬を使用したが発熱せず、翌 27 日午前に近医小児科受診し、埼玉医大総合医療センター小児科に紹介入院となった。

入院時現症：体重 3,812 g、体温 37.8°C、呼吸数 48/分、心拍数 174/分、血圧 86/50 mmHg。皮膚色良好。大泉門は平坦で、項部硬直は認められなかった。咽頭発赤はなく、腹部は軟で肝を季肋下に 2 横指触知した。哺乳力は良好。

入院時検査所見（午後 1 時）：血液検査で CRP

* Serial change of interleukin-8 and matrix metalloproteinase-9 levels in the cerebrospinal fluid of infants with purulent meningitis caused by Group B Streptococcus without pleocytosis initially

Key words：化膿性髄膜炎、髄液、interleukin-8、interleukin-12、matrix metalloproteinase-9

1) 埼玉医大総合医療センター小児科 Jiro Takasaki, Keiko Mizuta, Masanaga Suzuki, Masanori Tamura

2) 国際医療福祉大学附属熱海病院小児科 Jiro Takasaki

連絡先：〔〒 413-0012 熱海市東海岸町 13-1〕国際医療福祉大学附属熱海病院小児科

表 1 症例 1 の入院時検査所見

血液検査		TP	5.3 g/dl
WBC	14,500/mm ³	Alb	3.5 g/dl
Stab	9%	AST	21 IU/l
Seg	56%	ALT	16 IU/l
Ba	1%	LDH	194 IU/l
Mo	10%	CPK	46 IU/l
Ly	24%	Na	138 mEq/l
RBC	321×10 ⁴ /mm ³	K	4.0 mEq/l
Hb	10.8 g/dl	Cl	106 mEq/l
Ht	32.8%	BUN	10 mg/dl
Plt	48.4×10 ⁴ /mm ³	Cre	0.32 mg/dl
		BS	198 mg/dl
IgG	690 mg/dl	CRP	7.1 mg/dl
IgA	<5.8 mg/dl		
IgM	21 mg/dl		
CH 50	39.4 U/ml	Cl	119 mEq/l
細菌培養 (動脈血) : B 群溶連菌III型		LDH	42 IU/l
		Alb	562 mg/l
髄液検査		IgG	6.2 mg/dl
細胞数	10/mm ³	IL-8	140 pg/ml
Neu	54%	IL-12	<15 pg/ml
Ly	26%	MMP-9	<1.0 ng/ml
Mo	20%		
蛋白	77 mg/dl		
糖	61 mg/dl		
細菌培養 : B 群溶連菌III型			

値の上昇を認めたが、髄液細胞数は正常であった (表 1)。

入院後経過 (図 1) : 直ちに抗菌薬 (ABPC および CTX 各 200 mg/kg/日) の静脈内投与を開始した。同日夕刻、検査室から髄液塗抹グラム染色でグラム陽性球菌が観察されたとの報告があり、翌日午前に再度髄液検査を施行したところ、髄液細胞数 4,219/mm³ (多核球 80%, 単球 20%, 糖 13 mg/dl, 蛋白 372 mg/dl) と上昇しており化膿性髄膜炎と診断した。この時、髄液 IL-8 19,000 pg/ml, IL-12 2,620 pg/ml, MMP-9 36.1 ng/ml と上昇していた (表 1)。抗菌薬の投与を継続するとともに、 γ -グロブリン製剤の投与も行った。髄液から検出された細菌は、その後 B 群溶連菌III型と確定した。入院後も児の全身状態は良好で、髄液細胞数、IL-8、IL-12、MMP-9 ともに入院第 2 日をピークに低下した。入院中に施行した聴力検査 (3月9日)、頭部 MRI 検査 (3月16日)、脳波検

査 (3月20日) には明らかな異常はなく、3月25日に後遺症を残すことなく退院した。

〔症例 2〕 生後 2 カ月の男児

既往歴 : 正常経膈分娩で出生。在胎週数 37 週 4 日、出生体重 2,760 g。今回が初めての発熱である。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 2003 年 4 月 9 日夜になって体が熱いように感じた (母の話)。10 日午前 0 時頃に測ってみると 39.3°C であったので、同日未明に埼玉医大総合医療センター小児科を受診した。血液検査で CRP 10.0 mg/dl と上昇しており入院となった。入院時体重 6,570 g。

入院時現症 : 体温 38.7°C。項部硬直なし、心音・肺音異常なし。腹部は軟で平坦。軽度の大泉門膨隆を認める。顔色良好。

入院時検査所見 (午前 6 時 30 分) : 血液検査で白血球数、CRP 値の上昇を認めたが、髄液細胞数

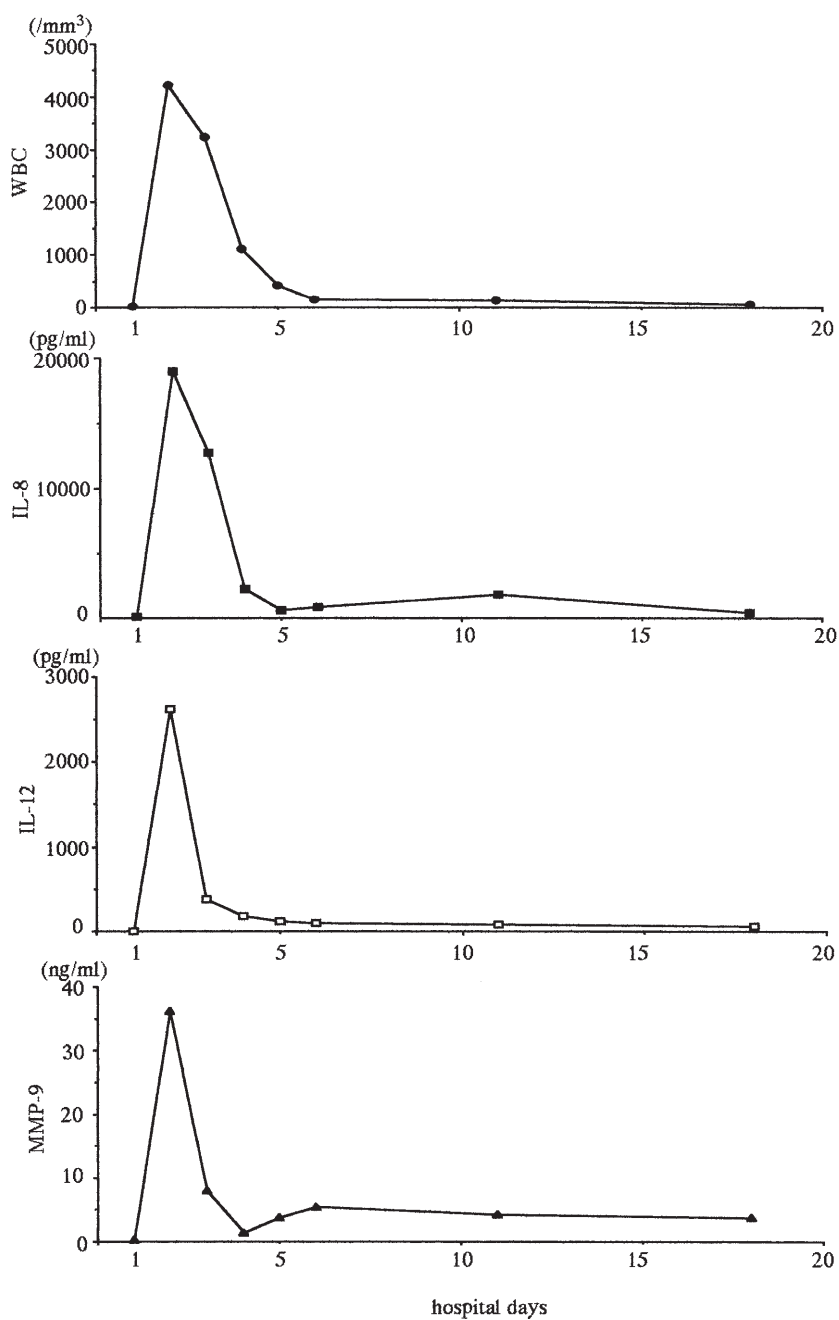


図 1 症例 1 の入院後経過

は正常であった (表 2)。

入院後経過 (図 2)：直ちに抗菌薬 (ABPC および CTX 各 200 mg/kg/日) の静脈内投与を開始した。治療開始後 (同日昼), 検査室より髄液塗抹グラム染色でグラム陽性球菌が観察されたとの報告

があり, 同日夜 (午後 8 時) に再度髄液検査を施行したところ, 髄液圧 36 cmH₂O, 細胞数 8,107/mm³ (時間外検査のため, 細胞分画・糖・蛋白は検査していない) と上昇しており化膿性髄膜炎と診断した。この時, 髄液 IL-8 1,730 pg/ml,

表 2 症例 2 の入院時検査所見

血液検査		TP	6.0 g/dl
WBC	23,100/mm ³	Alb	3.8 g/dl
RBC	4.67×10 ⁶ /mm ³	AST	39 IU/l
Hb	12.7 g/dl	ALT	39 IU/l
Ht	38.5%	LDH	416 IU/l
Plt	43.2×10 ³ /mm ³	CPK	54 IU/l
		Na	134 mEq/l
IgG	488 mg/dl	K	5.3 mEq/l
IgA	41 mg/dl	Cl	104 mEq/l
IgM	157 mg/dl	BUN	5 mg/dl
		Cr	0.2 mg/dl
細菌培養 (動脈血) : 陰性		Ca	9.8 mg/l
		BS	100 mg/dl
		CRP	10.0 mg/dl
髄液検査			
細胞数	7/mm ³		
蛋白	141 mg/dl		
糖	52 mg/dl		
IL-8	685 pg/ml		
MMP-9	<1.0 ng/ml		
細菌培養	B 群溶連菌Ⅲ型		

MMP-9 49.3 ng/ml と上昇していた(表 2). 抗菌薬の投与を継続するとともに, γ -グロブリン製剤の投与も行った. 髄液から検出された細菌は, その後 B 群溶連菌Ⅲ型と確定した. 入院後も児の全身状態は良好で, 髄液細胞数および IL-8 は入院第 1 日午後 8 時をピークに低下し, MMP-9 も入院第 3 日に 237.5 ng/ml と上昇したのをピークに低下した. 入院中に施行した脳波検査 (4 月 22 日), 聴力検査 (4 月 23 日), 頭部 MRI 検査 (4 月 28 日) にも明らかな異常はなく, 5 月 18 日に後遺症を残すことなく退院となった.

なお, 両症例とも IL-8 および IL-12 は酵素免疫法 (R & D systems) で測定, MMP-9 も酵素免疫法 (Amersham Pharmacia) で測定した.

II. 考 察

化膿性髄膜炎では典型的には髄液細胞数が著明に増加するが, 初回検査時に髄液細胞数が正常であった化膿性髄膜炎の報告も散見され¹⁻³⁾, 化膿性髄膜炎症例の 2~3%程度で, 培養を除く髄液検査所見が正常であると報じられている^{2,3)}. このうち Polk ら²⁾は髄液細胞数が正常であった化膿性髄膜

炎 7 例 (年齢: 0.75~18 カ月) について検討している. これらの児では症状が出現してから検査までの時間は平均 21 時間で, 髄液細胞数が異常であった化膿性髄膜炎例での 43 時間に比して短かったとのことである. 発症早期に検査が行われた場合に, 髄液細胞数が正常となり得ることを示すデータとわれわれは考えている. 一方, Fishbein らは, 髄液白血球数が正常であった成人の化膿性髄膜炎患者 7 例を報告している¹⁾. 全例がアルコール中毒や高齢, Hodgkin 病のため免疫抑制状態にあり, こういった例では髄液細胞数の上昇がみられた例に比して致命率が高かったとのことである. なお, この報告では髄液所見の経過については記載されていない. ここでは免疫学的な異常から髄液中の好中球数の上昇が生じなかったものとわれわれは考えている.

本症例では髄液細胞数と同時に髄液中 IL-8 および MMP-9 濃度を経時的に測定した. 健常児の髄液を採取することは難しく髄液中 IL-8 の正常値は明らかではないが, すでに報告されている⁴⁾ 悪性腫瘍治療中 (205±44 pg/ml) や無菌性髄膜炎回復期 (276±131 pg/ml) の髄液 IL-8 値が正常値

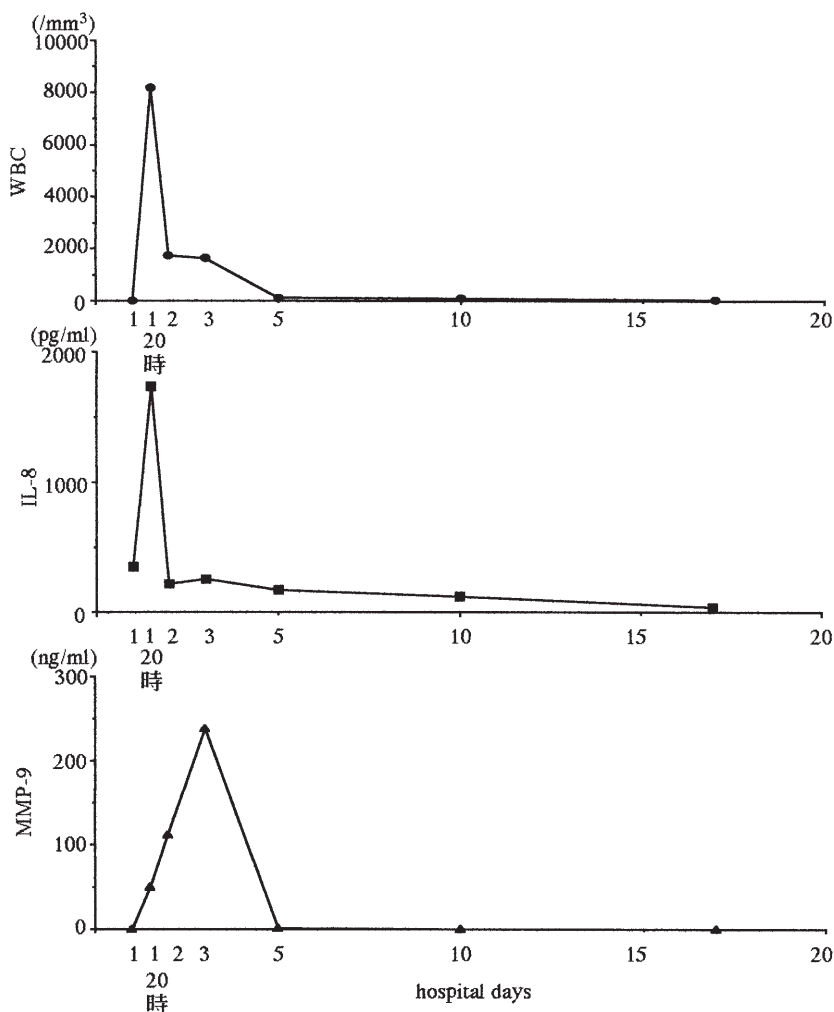


図 2 症例 2 の入院後経過

に近いものと考えれば、症例 1 の入院時の髄液 IL-8 値は正常、症例 2 では軽度上昇していたものと思われる。

髄液中 IL-8 は化膿性髄膜炎において治療開始前には著明に増加しており^{4,5)}、髄液中の重要な好中球走化因子と報じられている⁵⁾。化膿性髄膜炎の発症過程における髄液の好中球走化活性の変化をみた研究としては、Ernst らの検討がある⁶⁾。彼らはウサギ大槽に肺炎球菌を注入することによって化膿性髄膜炎を発症せしめ、髄液の好中球走化活性の変化について報告している。ここでは、注入後 12 時間で走化活性の上昇が観察され、16 時間で髄液好中球数の上昇がみられたという。本研

究の症例 1 では入院時の髄液 IL-8 は正常、症例 2 では軽度上昇していたが両症例とも細胞数は正常であった。Ernst らの動物実験とヒトの化膿性髄膜炎とは発症の経過が異なる可能性があり、また髄液中には IL-8 以外の好中球走化因子が出現することもまた確かではあるが、本症例での IL-8 値が Ernst らの実験での走化活性と類似の変化を呈したとすれば、症例 1 ではくも膜下腔に細菌が進入した後 12 時間以内に、症例 2 では 12 時間から 16 時間程度経過した後に、初回の髄液検査を受けたことになろう。

MMP は細胞外マトリクスの分解に重要な酵素群で、このうち MMP-9 は細胞外マトリクス

の構成成分であるゼラチン、IV・V型コラーゲンやエラスチンを分解する活性を有しており⁷⁾、化膿性髄膜炎の髄液中におけるその産生細胞としては、髄液中に集積した好中球・マクロファージがあげられている⁸⁾。髄液中 MMP-9 を測定した文献も散見され、化膿性髄膜炎において高値をとることが報告されている⁹⁾。また、神経学的に後遺症を残した患者において、より高値であったとの報告があり⁹⁾、化膿性髄膜炎の病態形成に影響を与えているものと考えられる。本症例においては入院時には上昇はなかったが、その後上昇した。また、IL-8 は MMP-9 産生刺激因子の 1 つとしても報告されている¹⁰⁾。症例 2 では、IL-8 に遅れて MMP-9 が上昇しており、IL-8 等のサイトカインの刺激に反応して MMP-9 の上昇が生じていることを示しているのかも知れない。

症例 2 では IL-12 も経時的に測定した。IL-12 はマクロファージやその他の抗原提示細胞から産生され、NK 細胞や T 細胞からの IFN- γ の産生を誘導する、NK 細胞や T 細胞を活性化して細胞障害性を増強する、活性化された NK および T 細胞の増殖を促進する、Th 0 細胞からの Th 1 ヘルパー細胞への分化とその増殖を促進する、等の作用が報告されている¹¹⁾。IFN- γ は好中球の機能を、貪食能の促進や活性酸素の産生促進といった形で刺激することが報告されており¹²⁾、化膿性髄膜炎において、IL-12 はくも膜下腔での細菌に対する免疫反応の一端を任っているものと思われる。化膿性髄膜炎において高値を呈することが知られるが¹³⁾、ここでは入院時には上昇はみられず、その後上昇した。

前述のように、髄液細胞数が正常であった化膿性髄膜炎の報告は散見されるがその病態は一様ではない。本症例は、症状の出現後早期に検査・治療が行われ経過が順調であったことを考えると、免疫学的な異常から髄液細胞数の上昇が生じな

かった症例とは考えにくい。検査所見から考えると、細菌がくも膜下腔に侵入し、これに呼応して炎症性サイトカインの産生が始まる前後で、いまだ好中球がくも膜下腔には到達しておらず、蛋白分解酵素の放出も始まっていない病初期に初回の髄液検査が行われた貴重な症例と思われた。免疫学的な異常から髄液細胞数の上昇が生じない場面では髄液中サイトカインの動態は本症例とは異なったものとなることも予想され、髄液中サイトカインや蛋白分解酵素等の測定は病態の理解に有意義であると思われる。また、髄液中の細菌の検出はこれらの化学物質濃度の上昇に先立って可能であり、髄液塗抹グラム染色は発症早期の化膿性髄膜炎の診断に重要であることが再認識された症例でもあった。

文 献

- 1) Fishbein DB, et al : Arch Intern Med 141 : 1369-1372, 1981
- 2) Polk DB, et al : Pediatr Infect Dis J 6 : 1040-1042, 1987
- 3) 森 玲子, 他 : 小児科臨床 51 : 421-434, 1998
- 4) 高崎二郎, 他 : 小児感染免疫 7 : 223-225, 1995
- 5) Spanaus K, et al : J Immunol 158 : 1956-1964, 1997
- 6) Ernst JD, et al : Infect Immun 46 : 81-86 ; 1984
- 7) 三尾直士 : 呼吸 16 : 1666-1671, 1997
- 8) Yushchenko M, et al : J Neuroimmunol 110 : 244-251, 2000
- 9) Leppert D, et al : Clin Infect Dis 31 : 80-84, 2000
- 10) Li A, et al : J Immunol 170 : 3369-3376, 2003
- 11) 小林路子 : Biotherapy Today 2 : 80-84, 1995
- 12) Ellis TN, et al : Immunology 112 : 2-12, 2004
- 13) Kornelisse RF, et al : Infect Immun 65 : 877-881, 1997

(受付 : 2005 年 9 月 12 日, 受理 : 2006 年 4 月 10 日)

* * *