

原著

初回髄液検査で髄液細胞増多を伴わなかった 細菌性髄膜炎 2 例の検討*

中野 有也^{1,2)} 高橋 兼一郎^{1,2)} 竹内 正宣¹⁾
谷口 貴実子¹⁾ 松岡 孝¹⁾ 曾我 恭司¹⁾
梅田 陽¹⁾

要旨 初回髄液検査で、髄液細胞増多を伴わない細菌性髄膜炎の症例を 2 例経験した。初回髄液検査結果は、患者の年齢や基礎疾患、臨床経過を十分考慮して解釈されるべきであり、たとえそれが正常範囲であっても細菌性髄膜炎を疑う根拠が他にあれば、髄液検査の再検と治療の開始を積極的に考慮すべきと考えられた。また、細菌性髄膜炎における髄液細胞増多に関与する各種サイトカインの働きはいまだ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

はじめに

細菌性髄膜炎における初期治療の遅れは、その予後を悪化させる¹⁾。髄液細胞増多や血糖・髄液糖比の低下は、本症の早期診断において重要な指標となることが示されているが²⁾、その一方で、細菌性髄膜炎と診断される症例の約 2~3% では、初回髄液検査で髄液細胞増多を伴わないとされる^{3,4)}。

今回われわれは、初回髄液検査で髄液細胞増多を認めず初期診断に苦慮した細菌性髄膜炎の症例を 2 例経験した。髄液細胞増多を伴わない細菌性髄膜炎について、過去の文献と合わせて考察し報告する。

I. 症 例

症例 1 : 1 歳 0 カ月の女児。

家族歴 : 兄に熱性けいれんの既往あり。

既往歴 : 熱性けいれんの既往なし。

現病歴 : 入院前日の午後から 39°C 台の発熱を認めたが、全身状態はよく、その他の感冒症状も認めなかった。入院当日 (発熱から約 12 時間) に、3 分程度の左側優位の強直間代性けいれんを起こし、救急車で当院に搬送された。到着時にけいれんは停止していたが、その時点では軽度の意識混濁を認めた。血液検査で CRP 10.6 mg/dl と著明な上昇を認めたが、髄液検査では髄液細胞数増多を認めなかった (表 1)。しかし、軽度の項部硬直を認めたため、細菌性髄膜炎の可能性を考え入院加療とし治療を開始した。

* Absence of pleocytosis at the first cerebrospinal fluid examination for bacterial meningitis : A review of 2 cases

Key words : 細菌性髄膜炎, 初期診断, 髄液細胞数, サイトカイン

- 1) 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター Yuya Nakano, Kenichiro Takahashi, Masanori Takeuchi, Kimiko Taniguchi, Takashi Matuoka, Takashi Soga, You Umeda
〔〒 224-8503 横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1〕
- 2) 昭和大学病院小児科

表 1 細菌性髄膜炎 2 症例の特徴

	症例 1	症例 2
年齢 (性別)	1 歳 0 カ月 (女)	1 歳 0 カ月 (女)
起因菌	BLNAS	BLNAS
初発症状	発熱, けいれん	発熱
髄液検査を施行した日	第 1 病日	第 1 病日
髄液細胞数 初診時 (頂値)	2 (27,600)/3/ μ l	19 (2,320)/ μ l
初診時髄液糖 (血糖比)	78 mg/dl (0.55)	57 mg/dl (0.59)
初診時白血球数	15,700/ μ l	9,900/ μ l
初診時 CRP	10.6 mg/dl	21.2 mg/dl
診断が確定した時期	第 2 病日	第 3 病日
合併症	硬膜下水腫	なし
経過・予後	良好	良好

BLNAS: β ラクターターゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ桿菌

入院時所見: 体温 39.8°C, 心拍数 170 回/分, 呼吸数 30 回/分, 血圧 102/52 mmHg, 胸部・腹部に特記すべき異常所見を認めなかった。軽度の項部硬直を認めたが, 入院時の意識は清明であった。右上肢の自発運動が少なく, 軽度の麻痺が疑われた。血液検査で白血球数が 12,800/ μ l, CRP は 17 mg/dl と上昇していたが, 髄液細胞数の増加はなく, グラム染色の塗抹検鏡で菌は認められなかった。髄液の抗原検査は施行していない。また, 頭部 CT 検査で明らかな異常を認めなかった。

入院後経過: 臨床症状から細菌性髄膜炎の可能性を考え, 抗菌薬治療 (CTX) を開始し, 12 時間後に髄液検査を再度施行した。髄液細胞数が 12,200/3/ μ l と上昇しており, 臨床経過からも細菌性髄膜炎と考えられたため, 抗菌薬を変更し (CTX+PAPM/BP), 治療を継続した。髄液細胞数は第 2 病日に 27,600/3/ μ l まで増加し, 第 2 病日になって入院時に採取した髄液培養からインフルエンザ桿菌が分離された。入院時に採取した血液培養でも同様の菌が確認され, インフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎と診断した。本児は経過中に硬膜下水腫を合併したが, 経過観察で自然に軽快し, その他の合併症なく退院した。

症例 2: 1 歳 0 カ月の女児。

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 入院前日の午後から発熱を認め, 同日夜間に 2 分間の強直間代性けいれんを起こし, 救急車で来院した。受診時にけいれんは停止しており, 意識は清明で特記すべき異常所見を認めなかった。また血液検査でも白血球数 6,700/ μ l, CRP 0.40 mg/dl であったため, 一時帰宅となった。しかし, 翌日 (入院当日) に摂食不良となり, 再診時に施行した血液検査で CRP が 24.0 mg/dl と異常高値を示したため, 同日精査・加療のため入院となった。

入院時所見: 体温 39.3°C, 心拍数 140 回/分, 呼吸数 42 回/分, 血圧 102/50 mmHg, 胸部・腹部に特記すべき異常所見を認めなかった。また, 項部硬直はなく, ケルニツヒ徴候は陰性で, その他の明らかな神経学的異常所見を認めなかった。血液検査で白血球数が 9,900/ μ l, CRP は 21.2 mg/dl と上昇していたが, 髄液細胞数は 19/ μ l で (表 1), グラム染色の塗抹検鏡で菌は認められなかった。髄液の抗原検査は施行していない。

入院後経過: 発熱の原因は不明であったが, CRP が著明な高値を示したため, 各種培養を提出後に抗菌薬治療 (CTX) を開始した。第 3 病日に入院時施行した血液培養, 髄液培養からグラム陰性桿菌 (後にインフルエンザ桿菌であることが判明) が分離されたため, 再度髄液検査を施行したところ, 髄液細胞数は 2,320/ μ l と上昇していた。そのため, 細菌性髄膜炎と診断し, 抗菌薬を変更 (CTX+PAPM/BP) したところ, 第 4 病日には髄液培養が陰性化し, 第 5 病日には解熱が得られた。本児のその後の経過は良好で, 合併症・後遺症なく第 17 病日に退院した。

II. 考 察

新生児期・乳児期における細菌性髄膜炎は非特異的症候で発症することが多く⁵⁾, 若年者ほどその症状も軽微であるため⁶⁾, 病初期に本症とその他の感染性疾患を鑑別することは必ずしも容易ではない。そのため, 細菌性髄膜炎が疑われる場合には, 脳ヘルニアや処置に伴う出血のリスクが高い症例を除き, 原則全例に髄液穿刺を施行すべき

表 2 わが国での過去の報告例

報告者	森ら			高崎ら	
	1998年/3例			2006年/2例	
報告年/症例数					
年齢(性別)	2歳(男)	22日(女)	4カ月(女)	17日(男)	2カ月(男)
起因菌	肺炎球菌	GBS	<i>H. Infla</i>	GBS	GBS
初発症状	発熱	発熱	発熱	発熱	発熱
	嘔吐	けいれん	けいれん	哺乳不良	
髄液検査を施行した日	第1病日	第1病日	第1病日	第1病日	第1病日
初診時髄液細胞数(/ μ l)	4/3	20/3	9/3	10	7
髄液細胞数頂値(/ μ l)	2,811/3	1,424/3	2,592/3	4,219	8,107
初診時髄液糖(mg/dl)	91	9	不明	61	52
初診時白血球(/ μ l)	26,400	3,400	15,500	14,500	23,100
初診時CRP	4.0	6.4	(3+)	7.1	10.0
合併症	なし	脳梗塞	硬膜下膿瘍	なし	なし
経過・予後	良好	良好	良好	良好	良好

GBS: B群溶連菌, *H. Infla*: インフルエンザ桿菌

である^{5~7)}。

しかしながら、今回われわれが経験した2例は、初診時の髄液検査で髄液細胞増多を認めず、初期診断に苦慮した。「初診時に髄液細胞増多をきたさなかった小児細菌性髄膜炎」に関し、自験例(表1)とわが国での過去の報告例(表2)を合わせて評価した。男女差はなく、初発症状は全例発熱であった。髄液検査を施行したのは、全例が発症から24時間以内だった。髄液糖は1例で明らかな低下を認めたが、その他の症例では正常範囲であり、自験例では髄液糖血糖比も正常であった。初回の髄液検査施行時と同時に採取した血液検査では、全例でCRPが中等度以上の高値を示したが、白血球数は増加症例が多いものの、その値はさまざまであった。全例が後遺症なく退院し、その予後は良好であった。以上から、過去の報告⁴⁾でも検討があるように、①ごく早期の細菌性髄膜炎で本症が生じやすいこと、②髄液検査だけでは本症を否定することはできないこと、③適切に対応すればその予後は良好であることが推測された。

細菌性髄膜炎は、菌血症、血液脳関門の破綻、細菌のクモ膜下腔への侵入、それに対する免疫応答、脳浮腫と頭蓋内圧亢進などが順次生じ、相互に関与して発症する⁸⁾(図)。そのなかで髄液細胞増多は、クモ膜下腔への細菌の侵入に対する免疫反応が引き金となって生じると推測される。

そこで、われわれは細菌性髄膜炎にかかわる各種サイトカインやケモカインの変動に関して、過去の報告を再評価した。細菌性髄膜炎では、髄液中のTNF- α ^{9,10)}、IL-1 β ¹¹⁾、IL-6^{12,13)}、IL-8^{14,15)}、IL-12¹³⁾、MIP-2¹⁶⁾、IFN- γ ¹⁷⁾などが有意に上昇するとされるが、これらの発現は病原菌によっても一様ではなく¹⁷⁾、その働きも髄液細胞増多に至る各過程において一定ではない¹³⁾。過去の報告では、原因菌をウサギのクモ膜下腔へ投与した場合、12時間後に髄液細胞数と髄液内IL-8に有意な上昇を認めたとされる¹⁴⁾。また、Diabら¹⁷⁾は、脳組織におけるIL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IFN- γ のRNA発現量は、細菌注入から2時間後に有意な増加を認めたと報告している。これらは、髄液中のサイトカイン上昇やその後に生じる髄液細胞増多には、細菌侵入から一定の時間が必要であることを示唆しており、極早期の細菌性髄膜炎において髄液細胞増多を認めない症例が生じる主要な要因であると考えられた。

さらに、IL-6は血液脳関門を障害する一方で、他のサイトカインとは異なり、髄液細胞増多には抑制的に働くと考え¹³⁾、細菌性髄膜炎の病初期における髄液中の各サイトカインのバランスが、髄液細胞増多の有無やその程度に影響を与えている可能性がある。細菌性髄膜炎において、これらのサイトカインの変動が髄液細胞増多に先んじて生じるとすると、これらは細菌性髄膜炎のより感度

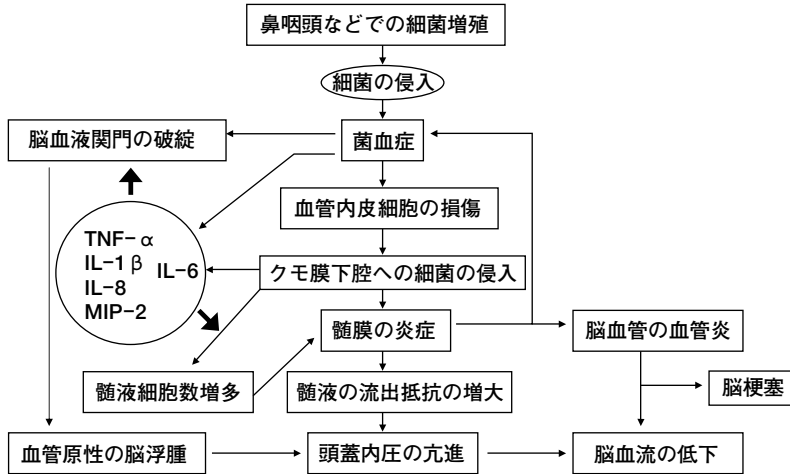


図 細菌性髄膜炎の発症機序 (文献8) より引用, 一部改変)

の高い指標となり得るため、髄液中の各種サイトカインの経時的変動やそのバランスに関して、さらなる検討が必要であると考えられた。

過去の報告では、ごく早期の細菌性髄膜炎以外にも、新生児期の細菌性髄膜炎¹⁸⁾、体外ドレナージと関連した細菌性髄膜炎¹⁹⁾、免疫機能低下症例における細菌性髄膜炎²⁰⁾などにおいて、診断と髄液検査所見の乖離が示されている。われわれは髄液検査所見を評価する際、患者の年齢や基礎疾患、臨床経過を十分に念頭にいれるべきである。また、髄液検査所見とその他の所見とが乖離している症例では、たとえ初回の髄液検査所見が正常であっても、治療の開始と再検査を考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Koster-Rasmussen R, et al : Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect* 57 (6) : 449-454, 2008
- 2) Oostenbrink R, et al : Children with meningeal signs : predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Dis Child* 156 (12) : 1189-1194, 2002
- 3) 森 玲子, 他 : 初診時に診断困難であった化膿性髄膜炎の3小児例—髄液細胞数の正常例について—. *小児科臨床* 51 : 421-434, 1998
- 4) 高崎二郎, 他 : 初回髄液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. *小児感染免疫* 18 (2) : 109-114, 2006
- 5) El Bashir H, et al : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 88 (7) : 615-620, 2003
- 6) Saez-Llorens X, et al : Bacterial meningitis in children. *Lancet* 361 (9375) : 2139-2148, 2003
- 7) Feigin RD, et al : Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 11 (9) : 785-814, 1992
- 8) Tunkel AR, et al : Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 6 (2) : 118-136, 1993
- 9) Nadal D, et al : Tumor necrosis factor- α in infectious meningitis. *Arch Dis Child* 64 (9) : 1274-1279, 1989
- 10) Mukai AO, et al : TNF- α and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol* 34 (1) : 25-29, 2006
- 11) Quagliarello VJ, et al : Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. Characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 87 (4) : 1360-1366, 1991
- 12) Paul R, et al : Lack of IL-6 augments inflammatory but decreases vascular permeability in bacterial meningitis. *Brain* 126 : 1873-1882, 2003
- 13) Hsieh CC, et al : Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. *Childs Nerv Syst* 25 (4) : 461-465,

2009

- 14) Ostergaard C, et al : Influence of the blood bacterial load on the meningeal inflammatory response in *Streptococcus pneumoniae* meningitis. BMC Infect Dis 27 (6) : 78, 2006
- 15) Dumont RA, et al : Systemic neutralization of interleukin-8 markedly reduces neutrophilic pleocytosis during experimental lipopolysaccharide-induced meningitis in rabbits. Infect Immun 68 (10) : 5756-5763, 2000
- 16) Diab A, et al : Neutralization of macrophage inflammatory protein 2 (MIP-2) and MIP-1 alpha attenuates neutrophil recruitment in the central nervous system during experimental bacterial meningitis. Infect Immun 67 (5) : 2590-2601, 1999
- 17) Diab A, et al : *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* induce different intracerebral mRNA cytokine patterns during the course of experimental bacterial meningitis. Clin Exp Immunol 109 (2) : 233-241, 1997
- 18) Garges HP, et al : Neonatal meningitis : what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? Pediatrics 117 (4) : 1094-1100, 2006
- 19) Schade RP, et al : Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. J Neurosurg 104 (1) : 101-108, 2006
- 20) Fishbein DB, et al : Bacterial meningitis in the absence of CSF pleocytosis. Arch Intern Med 141 (10) : 1369-1372, 1981

(受付 : 2009 年 3 月 27 日, 受理 : 2010 年 1 月 29 日)

* * *