

原 著

最近の小児結核性髄膜炎

池田一成・杉森光子

慶應義塾大学小児科

川崎一輝・黒川博

東京都立清瀬小児病院呼吸器科

雉本忠市

国立小児病院呼吸器科

受付 平成4年4月8日

TUBERCULOUS MENINGITIS IN JAPANESE CHILDREN BETWEEN 1980-1991

Kazushige IKEDA*, Mituko SUGIMORI, Kazuteru KAWASAKI,
Hiroshi KUROKAWA and Chuichi KIJIMOTO

(Received for publication April 8, 1992)

We evaluated the clinical and laboratory findings of tuberculous meningitis admitted to Tokyo Metropolitan Children's Hospital from 1980 through 1991 retrospectively. They consisted of 26 patients (14 boys and 12 girls), and their age ranged from 4 months to 11 years. Seventeen patients were under 3 years of age. Mortality rate was 4% (1/26), and there were 13 patients with sequelae on discharge from the hospital, and 12 patients without any sequelae. The period to recover normal CSF findings was relatively long. Some cases which did not seem to respond well to chemotherapy at the initial stage, recovered from meningitis without sequelae. This suggests that it is not necessary to change the chemotherapy at the initial few weeks of therapy. The risk factors of poor prognosis were ; age less than 2 years, decreased level of consciousness on admission, convulsion, CSF protein more than 70 mg/dl, and CSF glucose less than 20 mg/dl. Tryptophan reaction was not always positive. Chloride in CSF was not so important to diagnose tuberculous meningitis in children. For the proper diagnosis of tuberculous meningitis in children one should consider several factors such as tuberculin skin test, family history, chest X-ray findings and CSF study.

BCG was inoculated in six children (three patients were under one year old and the rests were older than 4 years). In three patients under one year old BCG was seemed to be inoculated after Mycobacterium tuberculosis infection, and apparently not effective to prevent tuberculosis meningitis. We conclude that BCG vaccination is necessary in early

* From the Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

infancy to prevent tuberculous meningitis.

Key words : Tuberculous meningitis, Prognosis, Tuberculosis in children, Tryptophan reaction, Chloride in CSF, Tuberculin skin test, BCG

キーワード: 結核性髄膜炎, 予後, 小児結核, トリプトファン反応, 髄液クロール, ツベルクリン反応, BCG

緒言

結核患者数が減少した現在でも小児の重症結核は依然として存在している¹⁾。結核性髄膜炎は重度の後遺症を残すおそれのある疾患であるが、今日では全身状態の管理と強力な抗結核剤の出現により、その臨床像は変化している。今回われわれは東京都立清瀬小児病院に入院した結核性髄膜炎の患児について、山登²⁾ (1948~74年の症例を対象に報告)、小原ら^{3,4)} (1973~79年の症例を対象に報告)に引き続き、最近の症例を対象に小児結核性髄膜炎の臨床像と予後を決定する因子を中心に検討した。

対象

対象は、1980年から91年の12年間に東京都立清瀬小児病院に入院した結核患児301例の中で、結核性髄膜炎と診断された26例(男児14例、女児12例)である。結核性髄膜炎の診断は、髄液の細胞数増加の他、髄液の結核菌培養が陽性の症例、あるいは培養が陰性の場合Steinerらの報告⁵⁾を参考にツベルクリン反応、胸部X線、家族歴・接種歴を総合的に判定して行った。なお、後者については抗結核剤による反応で確認した。

成績

(発生状況)

12年間に結核性髄膜炎と診断された患児の結核入院患児に対する割合は8.6%(26/301)であった。基礎疾患を有していた症例はなかったが、INHを予防内服していたにもかかわらず発症した症例が2例認められた。

入院した症例数の年次別推移を表1に示した。全体の65%(17/26)は前半6年間の症例である。

(予後)

26例中入院中に死亡した症例は1例、死亡率は4%で従来考えられているよりも低率であった。また退院す

る時点で後遺症の認められなかった症例は12例(以下、予後良好群と省略)、後遺症の認められた症例(以下、死亡例も含め予後不良群と省略)は13例であった。予後不良群のうち日常生活に介護を要さない軽度の後遺症が認められた症例は9例、日常生活に介護を要する後遺症を残した症例あるいは死亡した症例は5例であった。(年齢)

年齢分布は表2のごとく生後4カ月から11歳に分布していたが、3歳以下が全体の77%(20/26)を占めていた。これは同時期に入院した全結核入院患児のうち3歳以下の症例が50%(152/301)であったことと比較しても低年齢に分布していたことがわかる。年齢分布を対象期間の前半6年間と後半6年間に分けると、後半6年間の症例は全例2歳以下で年長児の発症は認められていない。

予後不良群の年齢は平均1.93歳、予後良好群は平均3.88歳で、予後不良群は低年齢に多かった($p < 0.05$)。(BCG接種歴)

26例中6例(23%)にBCG接種歴があった。この6例を年齢別にみると1歳以下の症例が3例、4歳以上の症例が3例であった。しかし1歳以下の症例のうち1例は家族検診の際にBCGを接種された症例で、他の2例も接種後1.5カ月以内に発症しておりBCG接種時にはすでに結核に感染していた可能性が強く、事実上BCGによる免疫が成立してから発症したと考えられる症例はないと考えられる。一方、年長児の3例についてはいずれもBCG接種後1年以上の症例であったがBCG接種率は43%(3/7)とやはり低率であった。

(ツベルクリン反応)

診断時のツベルクリン反応では、陰性アレルギーが7例(27%)認められた。この7例すべてがその後のツベルクリン反応再検で陽性化した。この数値は山登が報告⁶⁾した小児粟粒結核の患児におけるツベルクリン反応陰性例の比率23.3%にほぼ一致していた。なおその他

表1 結核性髄膜炎患児の年次別推移

西 暦	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
症例数	5	5	3	3	0	1	1	2	2	0	3	1

表2 年齢分布

年齢	症例数
1歳未満	10例
2歳未満	3
3歳未満	4
4歳未満	3
4歳以上	6

表3 感染源

感染源	症例数
父親	6例
母親	2
祖父	5
祖母	2
その他	3
不明	8

表4 初発症状

症状	症例数
不明熱	22例
嘔吐	10
痙攣	8
頭痛	5
元気がない	4
意識障害	4
咳嗽	4
運動障害	2

表5 初発症状から診断までに要した日数

日数	症例数
~10日	7例
11~20	11
21~30	4
31~40	1
41~50	1
51~60	1
61~70	1

の患児の診断時のツベルクリン反応発赤長径は10mm~39mmに分布していた。

(感染源)

接触歴は18例(69%)に認められ、表3のようにほとんどが家族内感染であった。この数値は松島⁷⁾(67.1%)、小林⁹⁾(59.1%)とほぼ同様の成績であった。なお19例中6例は患児が契機になり家族検診で感染源が発見されていた。

(結核菌培養)

髄液の結核菌培養は13例(50%)で陽性であった。一方、髄液の結核菌培養陰性の13例のうち2例ではそれぞれ胃液、喀痰から結核菌が証明され、菌検出率は58%(15/26)で小林の報告⁹⁾とほぼ一致していた。結核菌の感受性では*in vitro*でストレプトマイシン(SM)、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)の3剤に完全耐性の症例は1例のみであった。ただしこの1例についてもSM+INH+RFPの3剤併用で速やかに菌が陰性化した。

(初発症状)

表4のごとく初発症状としては、不明熱、嘔吐、痙攣など非特異的の症状が多かった。初発症状から診断までの期間は3~69日に分布していた(表5)。今回の調査では発病から診断までの日数に関して予後良好群と予後不良群の差は認められなかったが、診断までに69日を要した症例は死亡した1例である。

髄液細胞数(1/mm³)

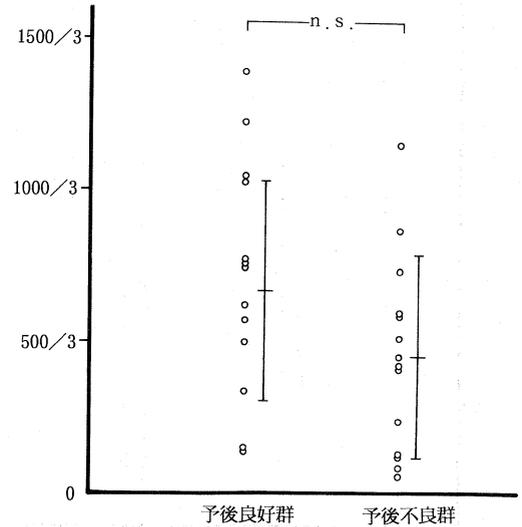


図1 初回髄液採取時の髄液細胞数

髄液蛋白(mg/dl)

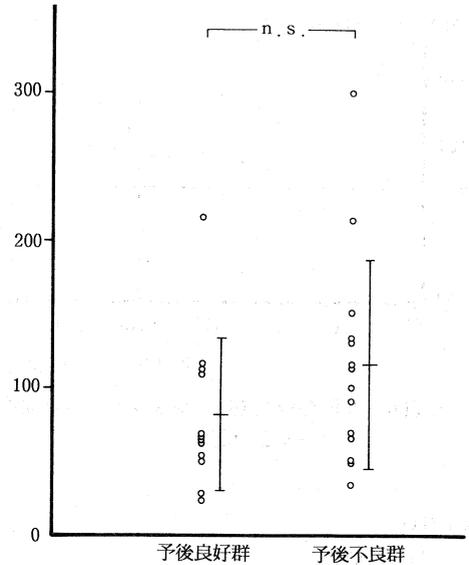


図2 初回髄液採取時の髄液蛋白

(胸部X線所見)

診断時の胸部X線所見は、①粟粒結核9例、②初期変化群肺結核9例、③粟粒結核+初期変化群肺結核4例、④所見なし(0型)4例、であった。④の4例のうち1例は後に石灰化を呈したが、他の3例は胸部X線無所見のまま経過した。小児結核性髄膜炎において胸部X線無所見例があることは小林⁹⁾も警告している。

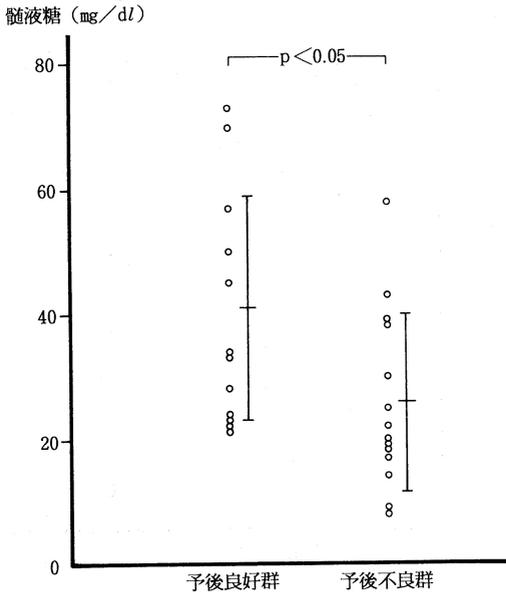


図3 初回髄液採取時の髄液糖

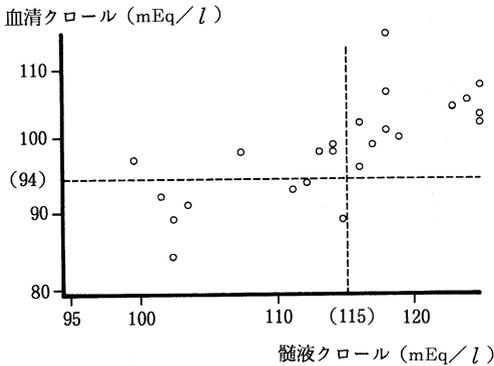


図4 初回髄液採取時の髄液クロールと血清クロールとの関係

(髄液所見)

a. 髄液細胞数

髄液細胞数は図1のように分布していた。予後良好群では $670 \pm 372/3\text{mm}^3$ 、予後不良群では $455 \pm 341/3\text{mm}^3$ で両群間に有意差はなかった。細胞数が $100/3\text{mm}^3$ 以下の症例も2例存在し、いずれも結核菌培養陽性でかつ後遺症を残した症例であった。また、細胞分画では多核球優位の症例が全体の19% (5/26) に認められたが、単核球優位の症例と比較しても予後に差は認められなかった。

b. 髄液蛋白

髄液蛋白の値は図2のように分布していた。髄液蛋白

の値を、予後良好群と不良群に分けると、予後不良群は $116 \pm 71\text{mg/dl}$ 、予後良好群は平均 $81 \pm 52\text{mg/dl}$ で予後不良群に多い傾向が認められたが統計上は両群間に有意差はなかった。しかし治療開始前の髄液蛋白が 70mg/dl 以下の症例は、 71mg/dl 以上の症例に比し予後は有意に良好であった。

c. 髄液糖

髄液中の糖の値は、図3のように髄液糖が正常例もみられた。Upadhyay ら¹⁰⁾も髄液糖が正常の症例があると述べている。予後良好群と予後不良群に分けてみると、前者では平均 $41.5 \pm 18\text{mg/dl}$ で 20mg/dl 以下は1例もなく、後者では平均 $25.9 \pm 14\text{mg/dl}$ で両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

また、診断時の髄液の糖が 20mg/dl 以下の症例は有意に予後が悪かった ($p < 0.05$)。

d. トリプトファン反応

初回髄液検査ではトリプトファン反応が24例で調べられていたが、陰性例が4例あった。これは前回の小原らの報告とほぼ同様の成績であった。

e. 髄液クロール

治療開始前に髄液中のクロール値が調べられていた症例は26例中24例であった(図4)。 115mEq/l 以下の低値を呈した症例は12例で、このうち6例が 110mEq/l 未満であった。髄液中のクロールが低値の症例は従来考えられているよりも少なく、また髄液中のクロールが 115mEq/l 以下を呈した12例のうち7例は血中クロール 94mEq/l 以下であった。このように髄液中のクロールが低値の場合では同時に採取した血清クロール値も低い場合が多く、今回の調査に関する限りでは髄液中のクロール値は結核性髄膜炎に対する診断的意義が少ないと考えられる。

f. 髄液の経過

髄液の経過については、治療が有効でありながら髄液所見の改善は緩徐で長期の経過をとることが知られている²⁾。また、リファンピシンが小児結核の治療に使用されてからの髄液所見の推移については報告が少ない。このため今回髄液の改善経過を知るため最近の小児結核性髄膜炎の症例を、予後と比較検討して入院後の髄液所見の推移をみた。

シャント感染を合併した1例および死亡した1例を除くと、髄液所見の改善に要した日数は平均182日間で、予後不良群において回復に長期を要する傾向がみられたが予後良好群との間に有意差は認められなかった。また、治療開始後も初期の段階では髄液所見が一時的に悪化することもあった。抗結核剤による治療が開始された後6週間以上経過しても髄液蛋白が増加し続けた症例が9例あったが、その予後は決して悪いものではなく、4例は髄液細胞数も増加傾向を認めた。

考 按

表6 予後との関連を検討した因子

発症時年齢* (→2歳未満は予後不良)
診断されるまでに要した日数
入院時の意識レベル* (→入院時に意識レベルの低下が認められた症例は予後不良)
痙攣の有無* (→入院前あるいは入院中に痙攣を認めた症例は予後不良)
B C G接種歴
感染源の有無
初診時末梢白血球数
CRP
赤沈(1時間値)
髄液所見: 蛋白* (70mg/dl以上は予後不良)
糖* (20mg/dl以下は予後不良)
細胞数
クロール
結核菌培養陽性
ステロイド使用の有無

(* $p<0.05$)

髄液中の糖の経過については一定の経過は認められなかった。また経過中のトリプトファン反応は、26例中全例で3回以上検査されたが、2例はトリプトファン反応が始めから終わりまで陰性のままで経過した。

(頭部CT)

予後不良群では全例に頭部CT検査が行われた。所見は、脳室拡大12例、梗塞巣3例、結核腫1例、造影でbasal enhancementが認められた症例が4例であった。脳室拡大が多いことは諸家の報告¹¹⁾¹²⁾に一致していたが、梗塞巣は以前の報告¹²⁾¹³⁾ほど多くなかった。

(治療)

治療は、26例全例にイソニアジド・リファンピシン・ストレプトマイシンの3剤併用で開始した。このうち5例はエタンブトールが追加された。ステロイドは11例に使用されたが、一定の基準のもとに使用していなかったため、予後との関連について結論は出せなかった。なおピラジナミド(PZM)を使用した症例はなかった。

(予後との関連を検討した因子)

表6の項目について、 χ^2 検定を用い予後との関連を検討した。このうち予後との関連を認めた($p<0.05$)項目は、臨床症状では、①年齢(2歳未満)、②入院時の意識障害、③痙攣、検査所見では、①治療開始前の髄液の蛋白が70mg/dl以上、②髄液の糖が20mg/dl以下の症例であった。

わが国では結核の減少に伴い小児結核も次第に減少しているが、小児の重症結核は依然として存在している。しかし、1980年以降の症例を対象にした本邦における小児結核性髄膜炎に関するまとまった報告は少ない。

今回の調査では、死亡率が4%と松島⁷⁾(26.6%)、小林⁸⁾(28.3%)に比較してかなり低率になっていた。これは小児の全身管理の進歩と小児結核の治療にRFPが導入されたことが大きいと考えられる。一方、後遺症を残した割合は依然として高く、小林の報告(29.9%)よりも高率であった。これは以前は死亡していた症例が後遺症例に移行したことも一因となっていると思われる。

結核性髄膜炎の診断は、結核菌の証明が確定診断になることはいうまでもない。しかし、今回の調査でも髄液からの結核菌の陽性率は50%で、髄液の塗抹陽性の症例は1例にすぎず、早期診断には役立たなかった。初発症状も非特異的なものが多く、ツベルクリン反応では陰性アネギーが27%に認められた。感染源は全体の73%に認められたが患児が診断された後に感染源が発見された症例を除くと50%にすぎなかった。さらに胸部X線では入院時無所見の患児が15%いたことも結核性髄膜炎の診断をいっそう困難にしていると思われる。前回の調査で小原ら³⁾が述べているように結核性髄膜炎の診断にはやはりツベルクリン反応、家族歴、胸部X線所見、髄液所見等を総合して判断することが重要である。

結核菌検査は早期診断には役立つことは少ないこと以外に、髄液所見に関して診断上注意すべき点は、①トリプトファン反応が陰性の場合もある、②髄液中クロール115mEq/l以下の症例は50%にすぎず、それらの症例は血清クロール低値の場合が多く診断に役立つことは少なかった。

髄液の経過については、結核性髄膜炎では回復に長期間を要することが経験的に知られているが、本邦でリファンピシンが小児結核の治療に使用されてからの髄液所見の推移については報告は少ない。今回髄液の経過をみたところ、予後にかかわらず髄液所見の回復に長期間を要し、治療が有効であった症例でも初期の段階では一時的に髄液所見が悪化することがあり、安易に化学療法を変更すべきでないことが治療上重要な点と考えられる。

予後を悪化させる因子に関して佐川¹⁴⁾は、低年齢、痙攣、意識障害出現後の治療開始を、Delageら¹⁵⁾は、治療開始時第3期、3歳以下、粟粒結核合併、治療開始の遅れを挙げている。今回の調査では、①2歳未満、②入院時(治療開始前)の意識障害、③痙攣、④治療開始前の髄液の蛋白が70mg/dl以上、⑤髄液の糖が20mg/dl以下、が予後を左右する上で重要な因子と考えられる。胸部X線所見、初発症状出現から治療開始までの期

間については、予後良好群と予後不良群の間に差は認められなかった。⑤については山下らが行った細菌性髄膜炎の予後に関する検討¹⁶⁾と同様な成績であった。

医療が進歩し衛生環境や栄養状態の改善された今日においても結核性髄膜炎は、依然として存在し重篤な疾患であることに何ら変わりない。今回の調査で予後良好群と予後不良群の間に診断までの期間に差がなかったように、現在でも仮に早期に診断されたとしても、やはり治療には限界があり予防が重要である。最近6年間の症例はすべて2歳以下の発症で、全対象期間において2歳以下の症例はすべて事実上BCG接種をしていなかったに等しいと考えられる。わが国におけるBCGの効果に関する見解¹⁷⁾からみてやはり乳児期の比較的早期にBCGが接種されることが望まれる¹⁸⁾。さらに感染源が明らかであった症例のうち32%が家族検診で発見されたことは、改めて家族検診の重要性を認識させられた。

本論文の要旨の一部は第94回日本小児科学会総会(1991.4 京都)および第66回日本結核病学会総会(1991.4 京都)において講演した。

最後に御校閲して頂きました慶應義塾大学医学部小児科学教室前教授小佐野満先生に深謝致します。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室監修：結核の統計 1981-1991.
- 2) 山登淳伍：小児の結核性髄膜炎，小児科臨床. 1977 ; 30 : 121-128.
- 3) 小原 洋，雉本忠市：小児の結核性髄膜炎，小児科. 1980 ; 21 : 1509-1514.
- 4) 雉本忠市，小原 洋，竹内しづか，他：結核性髄膜炎，小児内科. 1981 ; 13 : 671-674.
- 5) Steiner P, Portugaleza : Tuberculous meningitis in children. Amer Rev Resp Dis. 1973 ; 107 : 22-29.
- 6) 山登淳伍：小児における粟粒結核症の最近の変遷，結核. 1973 ; 48 : 366-369.
- 7) 松島正視：小児結核性髄膜炎の発生状況について，小児保健研究. 1977 ; 36 : 149.
- 8) 小林 裕：結核性髄膜炎の予後，小児科. 1980 ; 21 : 1515-1521.
- 9) 小林 裕，黒木茂一：結核性髄膜炎，小児科診療. 1983 ; 46 : 1842-1847.
- 10) Upadhyay GC, Tripathi BN, Sukla RK, et al. : Tuberculous meningitis in children : a clinicolaboratory correlation of CSF findings for early diagnosis. Indian J Pediat. 1984 ; 51 : 633-636.
- 11) Gelabert M, Castro-Gago M. Hydrocephalus and tuberculosis meningitis in children Report on 26 cases. Child's Nerv Syst. 1988 ; 4 : 268-270.
- 12) Bhargava S, Arun Kumar Gupta, Tandon P N. : Tuberculous meningitis—a CT study. Brit Jour Radiol. 1982 ; 55 : 189-196.
- 13) Leiguarda R, Berthier M, Starkstein S, et al. Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. Stroke. 1988 ; 19 : 200-204.
- 14) 佐川一郎：臨床小児結核，南山堂，東京，1956.
- 15) Delage G, Dusseault M, et al. Tuberculosis meningitis in children : a retrospective study of 79 patients, with an analysis of prognostic factors. CMA Journal. 1979 ; 120 : 305-309.
- 16) 山下直哉，浅村信二，小佐野 満：生後1ヶ月以降の小児細菌性髄膜炎 II. 予後に関連する因子の検討，日本小児科学会雑誌. 1988 ; 92 : 2535-2546.
- 17) 松島正視：BCG，小児医学. 1980 ; 13 : 288-319.
- 18) Galea P, Goel KM. Tuberculosis meningitis in children : A review of 15 cases. Scot Med J. 1988 ; 33 : 205-207.