

原 著

結核性髄膜炎 4 症例の検討

— 髄液中多核球優位の細胞数増加を示す例の意義について —

大瀬 寛高・斎藤 武文・田嶋 美香
遠藤 健夫・渡辺 定友
深井 志摩夫・柳 内 登

国立療養所晴嵐荘病院

長谷川 鎮 雄

筑波大学臨床医学系呼吸器内科

受付 平成 8 年 5 月 2 日

受理 平成 8 年 6 月 25 日

FOUR CASES OF TUBERCULOUS MENINGITIS

— Clinical Significance of Pleocytosis with Polymorphonuclears as the
Predominating Cell Type in CSF —

Hiroataka OHSE*, Takefumi SAITO, Mika TAJIMA,
Takeo ENDO, Sadatomo WATANABE, Shimao FUKAI,
Noboru YANAI and Shizuo HASEGAWA

(Received 2 May 1996/Accepted 25 June 1996)

It has been well known that tuberculous meningitis cases have moderate pleocytosis with mononuclears as predominating cell type in cerebrospinal fluid (CSF). But there are some reports of tuberculous meningitis in which polymorphonuclears was predominant in CSF. In this study, we investigated differential cell counts of CSF in 4 tuberculous meningitis cases. In 3 of the 4 cases, the CSF had a polymorphonuclears preponderance on admission. The elevated ratio of polymorphonuclears seemed to relate with the severity of the disease, and the ratio declined promptly after the initiation of chemotherapy. The 2 cases, which showed extremely high ratio of polymorphonuclears, showed poor prognosis, one died and the other had the severe sequelae such as notable disturbances of consciousness with hydrocephalus. This study suggests that differential cell counts of CSF is a useful measures to predict the prognosis and to follow up patients with tuberculous meningitis. The finding of a polymorphonuclears preponderance in CSF would suggest the severity and activities of the disease and should be considered as an alarm sign in tuberculous meningitis.

* From the National Seiranso Hospital, 825 Terunuma, Tokai-mura, Ibaraki 319-11 Japan,

Key words : Tuberculous meningitis, Differential cell counts of CSF, Polymorphonuclears in CSF

キーワード : 結核性髄膜炎, 髄液細胞分画, 髄液多核球

はじめに

結核性髄膜炎の髄液所見は単核球優位の細胞数増加が特徴的とされている。しかし、結核性髄膜炎においても多核球優位の細胞数増加を示すことがある。

最近われわれが経験した結核性髄膜炎4例中3例が多核球優位の細胞数増加を示していた。それらの症例を提示するとともに、多核球優位の細胞数増加が有する意義を中心として若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

[症例1] 76歳, 女性。

昭和63年9月頃より発熱, 頭痛, 意識障害などが出現し, 10月5日近医入院となる。この時の髄液検査所見で, 単核球優位の細胞数増加, 蛋白増加などの所見を認め, 結核性髄膜炎疑いで当院転院となる。

身体所見では体温37.2℃と軽度発熱を認めた以外に特記すべきものはなく, 神経学的にも異常を認めなかった。

末梢血では白血球は9250/ μ lと軽度増加を示し, 分画ではリンパ球は10%と低下を認めた。胸部X線上, 右上肺野に陳旧性の結核病巣を認め, 頭部造影CTで脳底部異常造影像を認めた。

髄液検査は計3回施行されているが, 前医初診時の髄液検査で細胞数381/3と増加を示し単核球が75%を占めた。蛋白は218mg/dlと増加し, 糖は37mg/dlと減少していた。結核菌検査で塗抹は陰性だったが, 後に培養は陽性の結果が得られた。

すでに前医で抗結核薬が開始されており, 当院でも治療を継続し数カ月で症状の改善を認めた(図1)。

[症例2] 20歳, 男性。

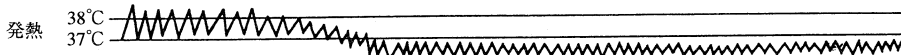
平成2年7月初め頃より発熱, 頭痛, 腰痛が出現し, 7月17日近医受診し胸部X線で右胸水を認めたため, 紹介にて同日当院入院となる。

身体所見では体温38.8℃と発熱を認め, Kernig 徴候陽性などの所見を認めた。末梢血で白血球は10250/ μ l

症例1 ■■■ 76歳 女性

主訴: 頭痛, 発熱, 意識障害

INH 0.4g/日
RFP 0.45g/日
SM 0.75g/日



PPD反応 0/0

血液検査

WBC (/ μ l)	9250	5760	5490	4130	3220	4850
Ly. (%)	10	13	22	30	26	35
ESR (mm/1hr)	7	17	15	4	6	8

髄液検査

細胞数 (単核:多核)	381/3 (3:1)	926/3 (5:4)		87/3 (20:1)
蛋白 (mg/dl)	218	147		122
糖 (mg/dl)	37	14		17
ADA (IU/l)				3.9
結核菌培養	(+)	(-)		(-)

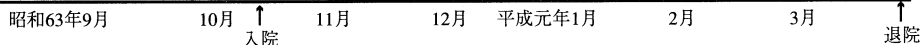


図1 症例1の臨床経過

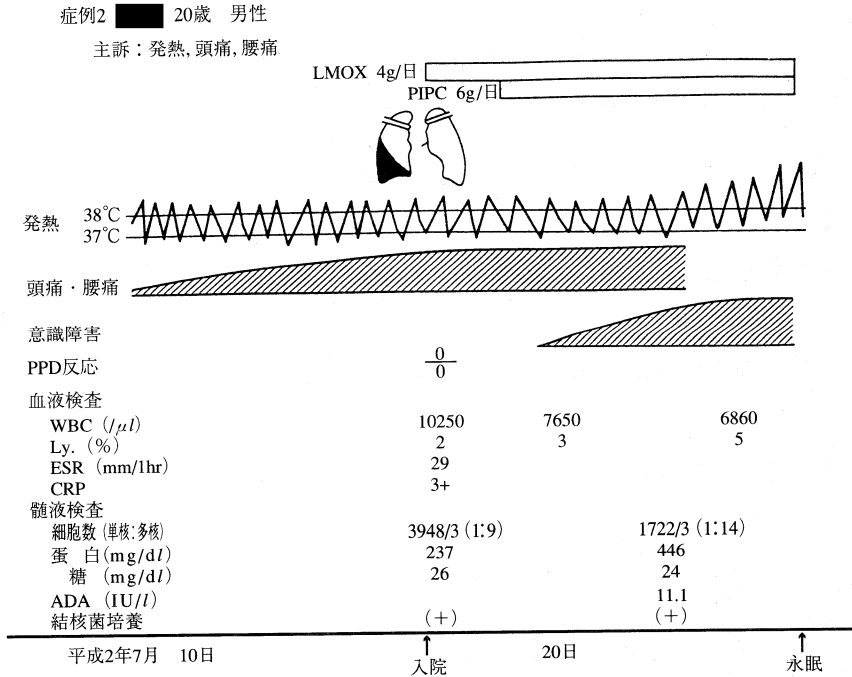


図2 症例2の臨床経過

と軽度増加していたが、分画ではリンパ球は2%と著しい低下を示した。CRP 3+, 赤沈29mm/1hrと炎症反応も中等度陽性を示し、胸部X線では右胸水を認めた。

入院時の髄液検査では細胞数3948/3と著しい増加を示し、多核球が90%を占めた。蛋白は237mg/dlと増加し、糖は26mg/dlと減少していた。

経過が急激なことや多核球優位の細胞数増加の髄液所見などから、細菌性髄膜炎を念頭に置いて抗生剤を開始した。しかし結核性髄膜炎の可能性も否定できないと考え、第5病日にも髄液検査を施行したが、細胞数は1722/3と減少を示したものの多核球が依然90%以上認められ、この時点で積極的に結核性髄膜炎を疑う所見はなかった。抗生剤治療開始後も症状は悪化し第10病日死亡した。

死亡後、入院時の髄液ならびに胸水のADAが高値だったことが判明し、培養検査でも両時期の髄液より結核菌が検出された(図2)。

[症例3] 19歳、男性。

平成3年4月頃より、発熱、頭痛、嘔気が出現し、5月2日近医受診し胸部X線で右胸水を指摘され同日紹介にて当院入院となる。

身体所見では体温38.2℃と発熱を認め、神経学的には軽度の項部硬直を認めた。末梢血で白血球は8690/ μ lと

正常範囲であったが、分画でリンパ球5%と著しい低下を示した。胸部X線では右胸水を認めた。

入院時の髄液検査では細胞数469/3と増加を示し、多核球が60%を占めた。蛋白は137mg/dlと増加し、糖は35mg/dlと減少を示した。髄液中のADAは9.9IU/lと上昇し、また胸水ADAの上昇を認めた。

以上の経過から、結核性髄膜炎ならびに胸膜炎と診断し、抗結核薬を開始したところ、数カ月で症状の改善を認めた。入院時の髄液培養検査で結核菌が検出されている(図3)。

[症例4] 58歳、女性。

平成6年6月頃より発熱、意識障害が出現し、7月4日、近医入院となる。胸部X線にて粟粒結核が疑われ、同日当院転院となる。

身体所見では体温38.8℃と発熱を認め、神経学的には項部硬直を認め、Kernig徴候陽性で、意識レベルも低下していた。末梢血でリンパ球比率の低下を認めたが、白血球は5240/ μ lと正常範囲でCRPや赤沈にも異常を認めなかった。胸部X線では全肺野に粟粒影を認め、頭部造影CTで脳底部異常造影像に加え、脳室拡大像を認めた。

入院時の髄液検査では細胞数783/3と増加を示し、多核球が89%を占めた。蛋白は300mg/dlと増加し、糖は

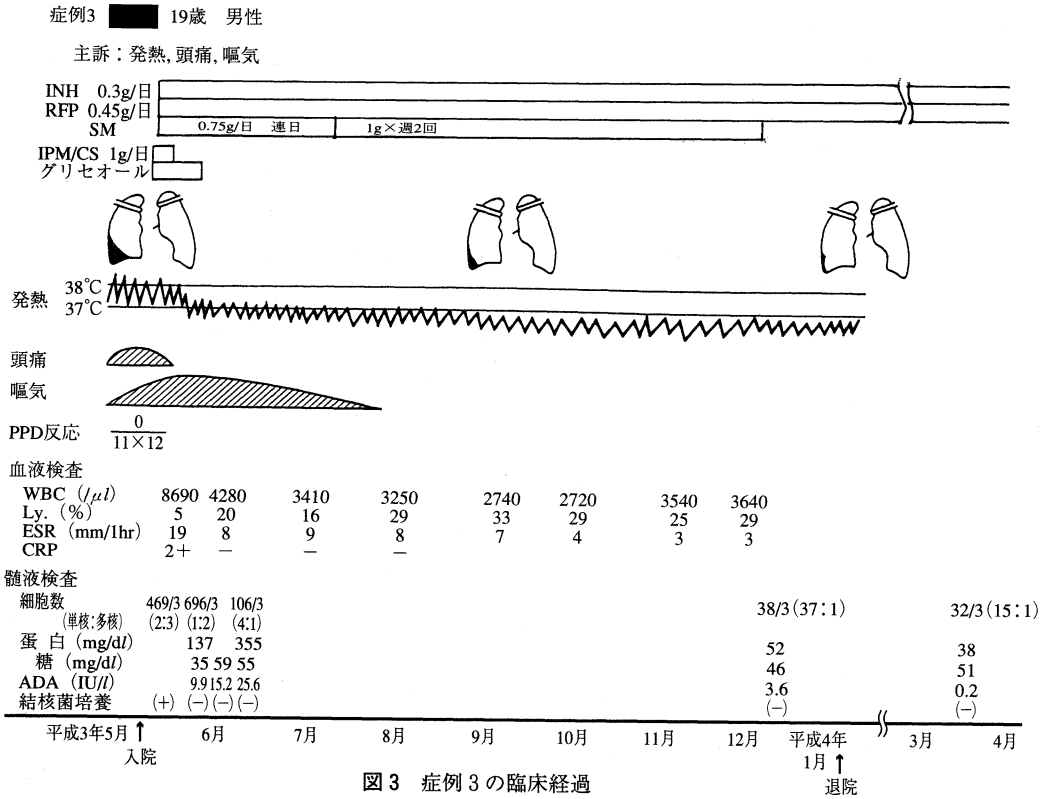


図3 症例3の臨床経過

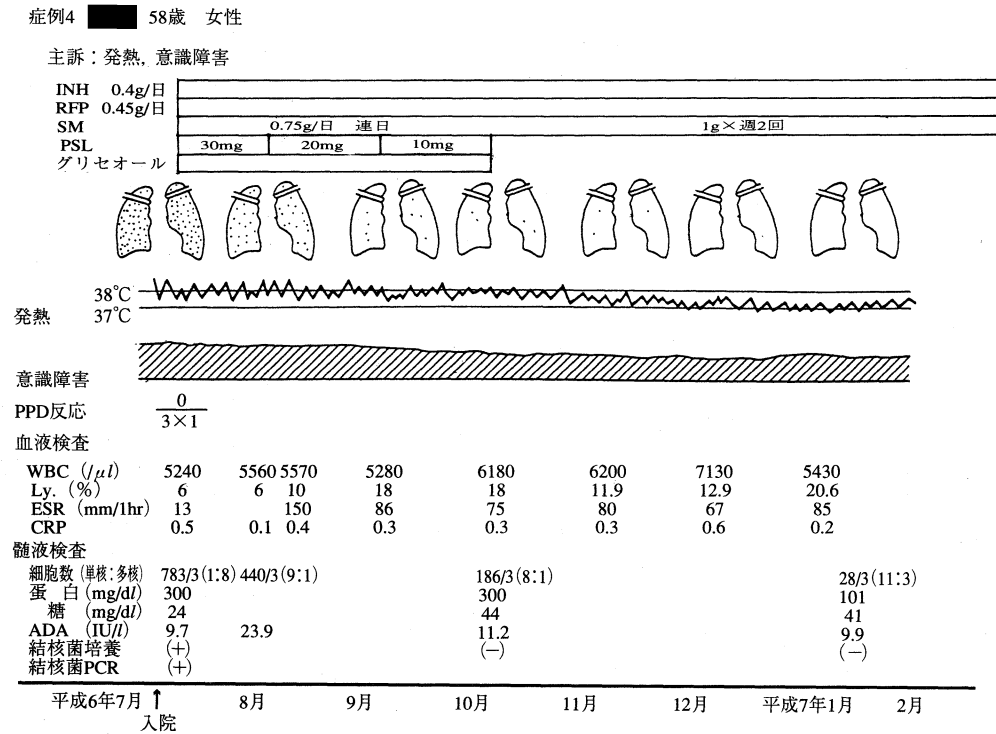


図4 症例4の臨床経過

表1 4症例のプロフィール

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢, 性	76歳, 女性	20歳, 男性	19歳, 男性	58歳, 女性
主 訴	発熱, 頭痛 意識障害	発熱, 頭痛 腰痛	発熱, 頭痛 嘔気	発熱 意識障害
抗結核薬投与 開始までの期間	30日		14日	10日
治療内容	HRS	抗生剤	HRS	HRS
予 後	治癒	死亡	治癒	意識障害継続

24mg/dlと減少を示した。また、髄液中のADAが9.7 IU/lと上昇していた。

以上の経過、検査所見より粟粒結核および結核性髄膜炎と診断し、抗結核薬に加えステロイド剤を用いて治療を開始した。発熱は徐々に小さくなってきたが意識レベルは改善せず、1年後転院となった。本例も入院時の髄液培養検査で結核菌が検出されている(図4)。

表1に4症例のプロフィールをまとめて示す。初診時発熱は全例で、頭痛は3例で認められ、症例2を除き発病後10~30日の経過で抗結核薬が開始された。なお、今回の4症例はいずれも家族歴、既往歴とも特記事項はなく、ステロイド剤使用中の症例もなかった。

表2に4症例の初診時検査所見をまとめて示す。ツ反は4例中3例で陰性、末梢血検査では白血球増加はいずれも軽度にとどまり、分画でリンパ球比率の減少を認め

た。髄液検査では、外観は水様透明、日光微塵を2例ずつ認めている。細胞数はいずれも上昇を示し、特に症例2では著増していた。細胞分画では4例中3例で多核球優位を示した。全例で蛋白増加、糖減少を認め、ADA値は測定されたものはいずれも上昇していた。4例とも髄液結核菌培養陽性で胸部X線は症例1で結核治療病巣と思われる石灰化、症例2,3では結核性胸膜炎、症例4では粟粒散布影といずれも所見を認めた。頭部造影CT検査が施行された2例では脳底部異常造影像を認めた。

図5に経過を追えた3例の髄液検査所見の推移を示す。細胞数は経過とともに減少し、多核球の比率は低下した。ADAは、経過が追えている2例とも、治療後1~2カ月目まではむしろ上昇し、その後低下傾向を示した。

後遺症を残さず治癒した症例1,3を予後良好群、死亡した症例2、意識障害が続く症例4を予後不良群とし、

表2 4症例の初診時検査所見

	症例1	症例2	症例3	症例4
PPD 反応	陰性	陰性	陽性	陰性
血液検査所見				
WBC (/ μ l)	9250	10250	8690	5240
Ly (%)	10	2	5	6
ESR (mm/1hr)	7	29	19	13
CRP		3+	2+	-
髄液検査所見				
外観	清澄	微塵	清澄	微塵
総細胞数	381/3	3948/3	469/3	783/3
分画(単核:多核)	3:1	1:9	2:3	1:8
蛋白(mg/dl)	218	237	137	300
糖(mg/dl)	37	26	35	24
ADA(IU/l)		11.1	9.9	9.7
結核菌培養	(+)	(+)	(+)	(+)
胸部X部線所見	結核治療病巣	結核性胸膜炎	結核性胸膜炎	粟粒結核
頭部造影CT所見	脳底部異常造影像	未施行	未施行	脳底部異常造影像 脳室拡大像

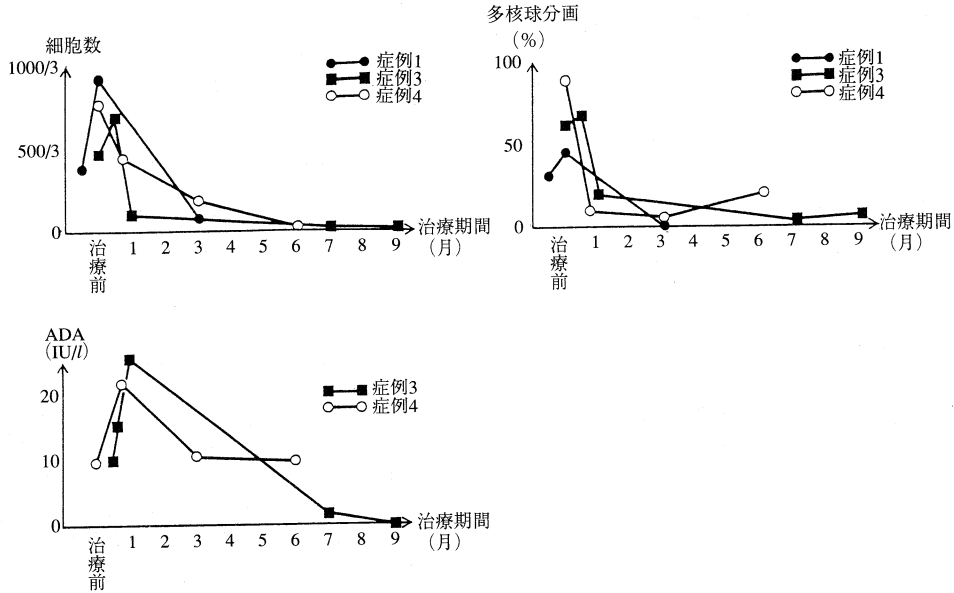


図5 髄液検査所見の推移

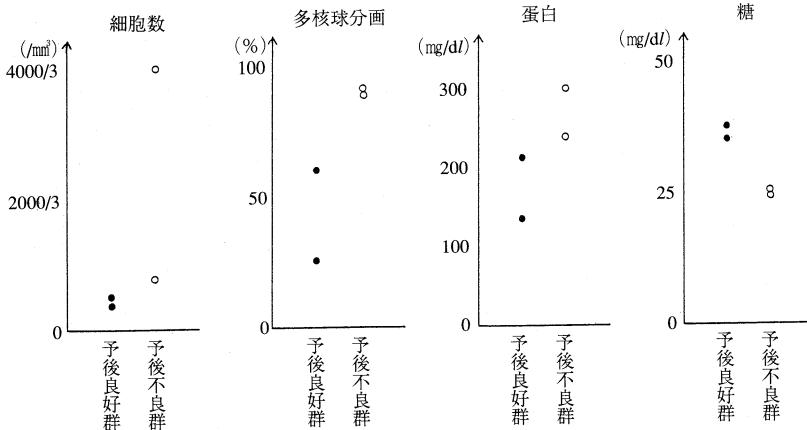


図6 予後良好群, 不良群での髄液検査所見の比較

それら2群間で髄液所見を比較した結果を図6に示す。予後良好群に比較して予後不良群は、細胞数およびその多核球分画、そして蛋白が多く、糖が低い傾向が認められた。

考 察

近年、わが国における結核患者発生数は減少傾向にある。しかし、髄膜炎が肺外結核に占める割合は2%前後と横ばいであり減少はしていない。結核性髄膜炎は結核の標準的薬療法が確立した現在でもなお致命率が高く、また、救命し得ても後遺症が残る症例も多いこともあり早期診断、治療が依然重要と考えられる。

結核性髄膜炎の髄液所見では、リンパ球を中心とした単核球優位の細胞数増加をみるとされている。しかし、今回報告した4症例中3例で初診時の髄液検査で、多核球優位の細胞数増加を示した。症例2は経過が急激だったこともあり、むしろ細菌性髄膜炎を考え抗結核薬の使用を躊躇した点反省させられる。

徳臣らは成人結核性髄膜炎16症例について検討し、このうち2症例が入院時髄液検査で多核球優位の細胞数増加を認めたと報告している¹⁾。この2例がいずれも死亡していることに加え、入院時の髄液検査では単核球優位だったものの、症状の悪化に伴い髄液所見も多核球優位に転じ死亡した症例を提示し、結核性髄膜炎では病状の

重篤度や悪化に伴い多核球優位となる症例があるとし、結核性髄膜炎における多核球優位の細胞数増加を alarm sign として警戒すべきと結論している。

病初期に多核球優位がみられるとの記載もあるが²⁾、徳臣らの報告以外にも、初診時には単核球優位だったものが一過性に多核球優位となり、再び単核球優位に復す例の報告もあることから³⁾、多核球優位の細胞数増加は、単に病初期にのみ限って認められる所見ではない。

今回報告した4例中3例が多核球優位の細胞数増加を示していたが、これは症例の重症度と関連すると考えられる。結核性髄膜炎の予後不良因子として菌陽性、ツベルクリン反応陰性、意識障害の発現などがあげられているが¹⁾⁴⁾、今回の症例はいずれも培養で髄液より結核菌が検出されており、4例中3例でツベルクリン反応陰性、意識障害が認められたことから、重症の部類に属する症例が多かったと思われる。

実際の予後をみると4例中1例が死亡し、1例が意識障害の後遺症を残した。この2例は図6に示すように、他の2例に比して髄液細胞分画で多核球優位の傾向が強かったことは興味深い。髄液所見では蛋白増加、クロール減少が死亡率と関連すると報告されているが⁵⁾⁶⁾、細胞分画が予後を予測する因子となり得る可能性があることを示唆するものである。

入院時に髄液 ADA を測定した3症例ではいずれも上昇を示しており、髄液 ADA の測定は結核性髄膜炎の診断に有用と考えられた。経過を追えた症例3、4では、治療後さらに ADA の上昇傾向を示したが、この経過は野崎らの報告と一致する⁷⁾。野崎らはまた、髄液 ADA は比較的臨床経過と並行した動きを示すと報告しているが、症例3では、抗結核薬による治療開始後、症状が改善してきた時期にも ADA はなお上昇を示した。一方、この時期、髄液の細胞分画は多核球優位から単核球優位に移行していたことを考えると、髄液中の細胞分画は ADA に比し臨床経過を鋭敏に反映する指標である可能性がある。

これに対して症例4では、臨床症状は治療開始後1カ月程度は確実に悪化したにもかかわらず、髄液の細胞分画は多核球優位から速やかに単核球優位に移行しており、臨床経過とはかけ離れた印象がある。本症例ではステロイド剤を使用しているが、このことが細胞分画に影響を与えた可能性も考えられる。五十嵐らは結核性髄膜炎の治療中、細胞分画が単核球優位より多核球優位になった時点でステロイド剤使用に踏み切った症例を報告している⁸⁾。結核性髄膜炎に対するステロイド剤使用の適応や有効性については議論があるが⁹⁾、髄液の細胞分画所見がステロイド剤の適応を決定する一指標となり得る可能性がある。今後症例を重ね検討したい。

今回の検討から特に重症の結核性髄膜炎の場合、その髄液所見が多核球優位の細胞数増加を示すことがあり、細菌性髄膜炎との早急な鑑別を要する場合があると思われる。症例4では髄液の結核菌塗抹陰性であったが、アンブリコアが陽性になり迅速診断上有用であった。PCR法、MTD法は髄液結核菌塗抹検査や ADA 測定に加え迅速診断上施行すべき検査であると考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。

また、結核性髄膜炎では約50%前後で肺病変を合併すること¹⁾⁴⁾や、特徴的な頭部 CT 所見を示すことがあること¹²⁾、末梢血の白血球増加、CRP、赤沈などの炎症反応も中等度にとどまり、末梢血リンパ球比率の低下を認めることも鑑別上重要と考えられた。

まとめ

結核性髄膜炎4症例で髄液細胞分画を中心とした検討を行った。

4症例中3症例で初診時、多核球優位の細胞数増加を示した。結核性髄膜炎の髄液所見における多核球優位の細胞数増加は疾患の重症度や臨床経過の悪化を反映している可能性を示唆し、治療に関してもステロイド剤の使用を含めた検討が必要と思われた。

予後良好群、および不良群の比較から、髄液検査上細胞数、分画における多核球比率が多いほど予後が不良となることが示唆された。

結核性髄膜炎の迅速診断上、髄液 ADA 測定、核酸増幅法が有用であると考えられた。

文 献

- 1) 徳臣晴比古, 安藤正幸, 福田安嗣, 他: 結核性髄膜炎. 内科. 1977; 40: 735-742.
- 2) 濱口勝彦: 結核性髄膜炎. 神経内科. 1974; 1: 25-34.
- 3) 吉田正樹, 山瀬裕彦, 沼田正樹: 髄液検査で著明な細胞数増加を示した結核性髄膜炎の1治療例. 岐厚医誌. 1993; 14: 36-39.
- 4) 松島敏春: 結核性髄膜炎. 結核. 1985; 60: 88-91.
- 5) Weiss W, Flippin HF: The changing incidence and prognosis of tuberculous meningitis. Am J Med Sci. 1965; 200: 46-59.
- 6) Weiss W, Flippin HF: The prognosis of tuberculous meningitis in isoniazid era. Am J Med Sci. 1961; 242: 423-430.
- 7) 野崎博之, 福内靖男, 厚東篤生, 他: 結核性髄膜炎における髄液 adenosine deaminase (ADA) の経時的変動について. 結核. 1994; 69: 663-670.
- 8) 五十嵐令, 佐藤一彦, 羽鳥浩, 他: 結核性髄膜炎の3例. 埼玉県医学会雑誌. 1994; 29: 566-571.

- 9) Humphries M.: The management of tuberculous meningitis. *Thorax* 1992; 47: 577-581.
- 10) 中嶋秀人: 結核性髄膜炎における髄液 PCR 法を用いた臨床診断の有用性: 臨床病理. 1995; 43: 843-846.
- 11) 豊田丈夫: 結核菌群核酸増幅同定検査 (MTD) に
より迅速診断が可能であった結核性髄膜炎の2例.
感染症学雑誌. 1995; 69: 945-949.
- 12) Enzmann DR, Norman D, Mani J, et al.: Computed tomography of granulomatous basal arachnoiditis. *Radiology*. 1976; 120: 341-344.