

乳幼児結核性髄膜炎の診断における頭部，胸部画像検査の有用性

近藤 信哉 伊藤 真樹

要旨：1990年～1999年に発病した結核性髄膜炎乳幼児の現病歴，検査所見を retrospective に検討し，より良い診断法を導くことを試みた。診断基準は発熱，全身倦怠を有し，髄液，あるいは胃液から結核菌が検出され，髄液細胞増多を有し，抗結核剤治療効果を有したこととした。対象は11例（男6，女5）で，平均月齢は10.7であった。BCGワクチンは3例（27%）に接種され，接触歴は7例（64%）において不明であり，発症から診断まで平均14.8日を要した。発熱は全員に認められた。髄液では10例（91%）にリンパ球優位の細胞増多を認め，結核菌塗抹陽性は3例（27%），PCR陽性は8例中5例（63%）であった。10例中6例（60%）はツベルクリン反応陰性であった。胃液結核菌塗抹陽性は4例（36%），PCR陽性は8例中5例（63%）であった。胸部単純X線写真，造影CT検査において全員が縦隔・肺門リンパ節腫脹を示した。頭部造影CT検査において脳底部髄膜造影効果が全例（100%），水頭症が9例（82%），脳梗塞が8例（73%）に認められた。これらの結果はリンパ球優位の細胞増多を伴う髄膜炎乳幼児において，結核菌検査，ツベルクリン反応，胸部単純X線写真に加えられた頭部，そして胸部CT検査は結核性髄膜炎の補助診断法として有用であることを示唆する。

キーワード：結核性髄膜炎，乳幼児，頭部画像検査，脳底部髄膜造影効果，胸部画像検査

はじめに

日本における小児結核は小児人口10万対2弱の稀な疾患となり，結核性髄膜炎はさらに稀な0.05となってきた（1999年）。結核性髄膜炎は細胞性免疫が未熟な乳児に集中し，優れた抗結核剤の投与があっても治療開始の遅れた患児の神経学的予後は依然として不良である¹⁾。きわめて稀な疾患となり，典型的な髄膜刺激症状を呈するばかりでない乳幼児結核性髄膜炎²⁾³⁾の早期診断は今後も容易ではない。

しかしながら，結核，結核性髄膜炎の診断法，治療法は既に定まっている。診断が遅れるのは，発病初期において結核性髄膜炎を鑑別診断にすら考慮しないことが考えられる。ここでは最近10年間当院に入院した急性期結核性髄膜炎患児の臨床所見と検査所見を検討し，結核性髄膜炎診断に至るより良い方法を導くことを試みた。

対象と方法

対象は1990年から1999年までの10年間，都立清瀬小児病院結核科に結核性髄膜炎の診断で入院した児とした。結核性髄膜炎の診断基準は発熱，全身倦怠などの急性，亜急性炎症症状を呈し，髄液，あるいは胃液から結核菌が検出され，髄液検査で細胞増多が認められ，抗結核剤投与によって発熱，全身倦怠，髄液細胞増多が改善したことの4条件すべてを満たすこととした。

これらの患児の現病歴において結核患者との接触歴，BCGワクチン接種歴の頻度を検討した。臨床症状として発熱，嘔吐，被刺激性，全身倦怠などの非特異的症状を示す時に stage I，項部硬直などの髄膜刺激症状や局所神経学的徴候を示す時に stage II，せん妄，昏睡を伴う著明な神経学的徴候を示す時に stage III とした⁴⁾。

入院直後の臨床検査として行われた末梢血検査，髄液検査，胸部画像検査，頭部造影CT検査，ツベルクリン

反応検査, 胃液結核菌検査の結果を検討した。末梢血において白血球数, 白血球分画, ヘモグロビン量, 血小板数, CRP値を検討した。髄液において細胞数, リンパ球・好中球比, 蛋白, 糖, クロール, adenosine deaminase (ADA), 結核菌検査結果を検討した。胸部画像検査として単純X線写真が全例に, 造影CT検査が9名において行われ, 縦隔・肺門リンパ節腫脹と肺野異常(結節性陰影, 粟粒陰影)の有無を検討した。頭部造影CTは全例において行われ, 脳底部髄膜造影効果, 水頭症, 脳梗塞, 脳内結核腫の有無を検討した。CT検査は1990年から1996年まではCT-9200(横川), 以降はCT-HAS-SGS(GE-横川)を用いた。造影にはイオヘキソール(2ml/kg)静注を用いた。ツベルクリン反応はAmerican Academy of Pediatricsが勧告した基準を用いて判読された⁵⁾。

結 果

対象となった患児は0歳児9例(82%), 1歳児1例(9%), 2歳児1例(9%)の平均月齢10.7カ月の男6, 女5, 計11例であった。3例(27%)はBCGワクチンを接種されていた。4例(36%)において, 診断時に感染源が判明していた。結核性髄膜炎の診断に要した日数は

平均14.8日であった。3例(27%)がstage I, 3例(27%)がstage II, 5例(46%)がstage IIIであった。発熱は全例に認められた(Table 1)。

末梢血白血球数平均値は正常範囲内であるが, 白血球分画において多核白血球比率は軽度に増加した。血清CRP上昇は軽度であった(Table 2)。髄液細胞平均値は366.3/3であった。リンパ球/多核白血球比率はpatient 9が1であった以外, 全例においてリンパ球優位であった(91%)。ADAは診断時において必ずしも上昇していなかった。結核菌は3例(27%)において塗抹陽性培養陽性, 6例(55%)において塗抹陰性培養陽性, 2例(18%)において陰性であった。8例に行われたPCR検査は5例(63%)において陽性であった(Table 3)。ツベルクリン反応は接触歴を有する児4例中3例(75%)において陽性を示唆する5mm以上, 接触歴が明らかでなかった児6例中1例(17%)において陽性を示唆する10mm以上であり, 計10例中4例(40%)が陽性と判読された。胃液結核菌検査において, 4例(36%)は塗抹陽性培養陽性, 6例(55%)は塗抹陰性培養陽性, 1例(9%)は陰性であった。8例に行われたPCR検査は5例(63%)において陽性であった(Table 1)。胸部画像検査において, 縦隔・

Table 1 Patients' characteristics and present illness

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	mean (SD) or frequency
Age (months)	4	4	6	7	8	10	11	11	11	16	30	10.7 (7.3)
Sex	F	M	M	M	M	F	F	M	M	F	F	M/F=6/5
BCG vaccination	no	no	no	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	27%
History of contact	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	yes	no	no	36%
Days of TBM before diagnosis	40	5	10	14	14	20	18	20	3	14	5	14.8 (10.3)
Clinical stage	II	I	III	III	II	III	I	III	II	III	I	
Fever	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	100%
Frequent vomiting	no	no	no	yes	no	no	yes	yes	no	no	no	27%
Convulsion	yes	no	no	no	no	yes	no	no	no	no	no	18%
Tuberculin skin test (mm of induration)	0	0	10	0	0	n.d. [†]	9	5	13	11	0	
<i>M. tuberculosis</i> PCR in gastric aspirates	SNCP n.d. [†]	SPCP neg.	SPCP pos.	SPCP pos.	SNCP n.d. [†]	SNCP pos.	SNCN n.d. [†]	SNCP neg.	SNCP neg.	SPCP pos.	SNCP pos.	63%

n.d.[†]: not done; SPCP: smear positive, culture positive; SNCP: smear negative, culture positive; SNCN: smear negative, culture negative.

Table 2 Laboratory findings in peripheral blood

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	mean (SD)
WBC (/μl)	11,800	16,030	5,550	4,060	9,500	5,100	7,200	8,210	19,500	5,200	7,950	9,100 (4,884)
DLC (N/L) [†]	52/48	53/43	86/8	50/36	27/51	38/56	46/53	71/22	55/44	67/28	63/31	
Hgb (g/dl)	9	12.5	11.1	12	13.2	11.2	11.2	10.5	11.7	9.4	10.9	11.2 (1.2)
Plate (10 ⁴ /μl)	92.1	52.2	70.9	44	38.3	20	48.4	34.8	66.9	46.1	35.4	49.9 (20.1)
Na/K (mEq/l)	135/5.3	139/5.0	136/4.3	133/5.0	134/4.5	132/4.5	132/4.5	135/3.8	132/4.2	148/3.6	132/4.0	135/4.4
Cl (mEq/l)	100	103	96	95	97	99	98	94	97	107	95	98
CRP (mg/dl)	2	2	0.9	0.6	0	0.9	0.2	1.2	0.9	1.4	3.2	1.2 (0.9)

DLC[†]: differential leucocyte count

Table 3 Laboratory findings in cerebrospinal fluid

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	mean (SD) or frequency
Cell count (/3)	126	56	103	154	357	443	508	597	823	183	679	366 (262)
L/N ratio	75/51	18/1	2/1	15/1	116/3	21/1	4/1	3/1	1/1	2/1	4/3	
Glucose (mg/dl)	43	48	49	17	24	67	8	12	11	44	29	32 (19)
Protein (mg/dl)	119	63	67	118	171	165	131	230	242	116	56	134 (63)
Chloride (mEq/l)	119	126	113	115	112	119	112	109	114	116	115	116 (5)
ADA [†]	n.d.*	0.1	0.1	4.1	5.5	0.1	3	0.1	2.4	3.6	0.1	1.9 (2.1)
<i>M. tuberculosis</i>	SNCP	SNCN	SPCP	SPCP	SNCN	SNCP	SNCP	SNCP	SNCP	SPCP	SNCP	
PCR	n.d.*	neg.	pos.	pos.	n.d.*	pos.	n.d.*	pos.	neg.	pos.	neg.	63%

ADA[†]: adenosine deaminase; n.d.*: not done; SPCP: smear positive, culture positive; SNCP: smear negative, culture positive; SNCN: smear negative, culture negative.

Table 4 Chest and cranial radiological examinations

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	frequency
Chest												
Mediastinal LN enlargement	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	91%
Lung infiltration (nodular, miliary)	yes n&m	yes n&m	yes n	yes n	no	no	yes n	yes n	yes n&m	yes n	yes n&m	82
Cranial												
Basal enhancement	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	100
Hydrocephalus	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	82
Infarction	yes	no	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	73

肺門リンパ節腫脹が全例 (100%) に、肺野異常陰影は 9 例 (82%) に認められた。頭部 CT 検査において、脳底部髄膜造影効果が全例 (100%) に、水頭症が 9 例 (82%) に、脳梗塞が 8 例 (73%) に認められた (Table 4)。1 例 (9%, patient 2) において多発性脳内結核腫が認められた。

考 案

今回の検討において、結核性髄膜炎を生じた 11 例中 10 例 (91%) が 2 歳未満の乳児であった。対象児全例、あるいは 90% 以上に認められたのは非特異的炎症症状の発熱、脳脊髄膜炎を示唆するリンパ球優位の髄液細胞増多、胸部画像検査における縦隔・肺門リンパ節腫脹、そして頭部造影 CT 検査における脳底部髄膜造影効果であった。知るかぎり接触歴が明らかでない不明熱児において、リンパ球優位の髄液細胞増多所見はしばしば治療が不完全な細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎とみなされる可能性がある。しかしながら、一部の細菌性髄膜炎にも軽度が生じるが、脳底部髄膜造影効果は結核性髄膜炎に高頻度が生じ^{6,7)}、水頭症、中大脳動脈領域の脳梗塞を伴えば結核性髄膜炎を強く示唆する。また、免疫不全のない乳児において、脳底部髄膜造影効果を有する髄膜炎と縦隔・肺門リンパ節腫脹の組み合わせは結核性髄膜炎以外の疾患を考え難い。これらの結果は、リンパ球

優位の髄液細胞増多を伴う髄膜炎乳児において、頭部、そして胸部画像検査は結核性髄膜炎の有用な補助診断法であることを示唆する。

今回の対象児 11 例中 3 例 (27%) において BCG ワクチンが接種されており、診断時に接触歴が不明であったのは 7 例 (64%) であった。また、ツベルクリン反応検査は 10 例中 6 例 (60%) において陰性と判定された。加えるに、結核性髄膜炎の診断を確定する髄液中結核菌は 11 例中 2 例 (18%) において陰性であり、陽性者 9 例中 6 例 (67%) において検体採取後 3, 4 週間経過して判明する塗抹陰性培養陽性であった。さらに、著者は胸部 X 線写真判読で初期変化群肺結核 0 歳児の縦隔・リンパ節病巣は見落とされやすいことを報告している⁸⁾。これらを考え合わせると、今回の結果は慣習的な結核患者との接触歴、BCG ワクチン接種歴、ツベルクリン反応検査、結核菌検査、胸部単純 X 線写真の組み合わせが過去において結核性髄膜炎を早期に診断できなかった理由の一部を説明すると考えられた。

頭部造影 CT 検査、そしてさらに優れた MRI 検査が結核性髄膜炎の診断に有用であることがこの 20 年間報告されてきた^{9)~15)}。一部の細菌性髄膜炎は脳底部髄膜造影効果と水頭症の両者を生じるが、身体所見、血液・髄液所見、胸部画像所見を併せ考えれば鑑別は可能である。

これまで結核性髄膜炎乳幼児における神経学的徴候は必発ではなく、項部硬直は臨床的に stage II, III の患児の約半数に出現するにすぎないと報告される一方²⁾³⁾、今回の結果は造影 CT 検査において脳底部髄膜造影効果が100%、水頭症が82%、脳梗塞が73%に認められた。結核性髄膜炎の初期において、濃厚なゼラチン様滲出液を伴った肉芽腫様炎症反応が主として脳底クモ膜下槽に生じ、拡大していく。引き続き増殖性炎症反応は微視的な肉芽腫形成を生じて造影 CT 検査における脳底部造影促進効果の基盤をなし、同時に水頭症、脳梗塞への進展に関与する¹⁷⁾。増殖性クモ膜炎は脈絡叢から大脳半球に至る脳脊髄液循環の閉塞を、通常は脳底クモ膜下槽領域に生じて水頭症をもたらす。脳梗塞は特に増殖性炎症を生じている脳底部クモ膜を横断する中大脳動脈などの穿通動脈が血管炎、攣縮、進行性繊維性変化によって閉塞して生じる¹⁵⁾。解剖学的に絶対径の小さな乳児では大脳穿通動脈の閉塞頻度が高くなる。これまでも、脳底部髄膜造影効果は約90%の症例に⁷⁾、水頭症は脳底部髄膜造影効果をともなって75~100%の症例に¹⁾、そして脳梗塞は40~60%の症例に認められると報告されてきた¹⁴⁾。また、縦隔・肺門リンパ節病変、肺病変を見落とすことはないとする胸部造影 CT 検査⁸⁾¹⁶⁾において、今回も全例において結核を示唆する所見を認めた。したがって、慣習的診断法によって結核性髄膜炎の診断が確定しない髄膜炎児、不明熱児において、今回の検討は補助診断法として頭部画像検査^{9)~15)}が有用であるという見解を支持するばかりでなく、これまで強調されることのなかった胸部造影 CT 検査を加えることの有用性を示した。

まとめとして、乳幼児において BCG ワクチン接種歴と結核患者との接触歴の聴取、結核菌検査、胸部単純 X 線検査、ツベルクリン反応検査の組み合わせが必ずしも結核性髄膜炎の診断を確定できるわけではない。結核菌が検出されないリンパ球優位の細胞増多を呈する髄膜炎児、不明熱児において、上記慣習的診断法に加えられた頭部、胸部 CT 検査は結核性髄膜炎の補助診断法として有用であると考えられた。

文 献

1) Waecker NJ Jr., Conner JD: Central nervous system tuberculosis in children; a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J.*

- 1990; 9: 539-543.
- 2) 雉本忠市, 小原 洋, 竹内しづこ, 他: 結核性髄膜炎, 小児内科, 1981; 13: 671-674.
- 3) Doerr CA, Stark JR, Ong LT: Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr.* 1995; 127: 27-33.
- 4) Lincoln EM, Sabato VR, Davies PA: Tuberculous meningitis in children. *J Pediatr.* 1960; 57: 807-823.
- 5) Committee on infectious disease, American Academy of Pediatrics: Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics.* 1994; 93: 131-134.
- 6) Bullock MRR, Welchman JM: Diagnostic and prognostic features of tuberculous meningitis on CT scanning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982; 45: 1098-1101.
- 7) Kumar R, Singh SN, Kohli N: A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 221-224.
- 8) 近藤信哉, 伊藤真樹: 活動性結核患者接触乳児における胸部結核病変—初期病巣検出における CT 検査の有用性. *結核.* 1997; 72: 320.
- 9) Bhargava S, Gupta AK, Tandon PN: Tuberculous meningitis— a CT study. *Brit J Radiol.* 1982; 55: 189-196.
- 10) Leiguarda R, Berthier M, Starkstein S, et al.: Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. *Stroke.* 1988; 19: 200-204.
- 11) Wallace RC, Burton EM, Barrett FF, et al.: Intracranial tuberculosis in children: CT appearance and clinical outcome. *Pediatr Radiol.* 1991; 21: 241-246.
- 12) Schroth G, Kretzschmar K, Gawehn J, et al.: Advantage of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral infection. *Neuroradiol.* 1987; 29: 120-126.
- 13) Schoeman J, Hewlett R, Donald P: MR of childhood tuberculous meningitis. *Neuroradiology.* 1988; 30: 473-477.
- 14) Jamieson DH: Imaging intracranial tuberculosis in childhood. *Pediatr Radiol.* 1995; 25: 165-170.
- 15) Jamieson DH, Cremin BJ: Imaging of central nervous system tuberculosis. In: *Childhood tuberculosis. Modern imaging and clinical concepts.* Cremin BJ, Jamieson DH, ed., Springer, Berlin Heidelberg New York, 1996, 51-67.
- 16) Cremin BJ, Jamieson DH: Imaging of pulmonary tuberculosis. In: *Childhood tuberculosis. Modern imaging and clinical concepts.* Cremin BJ, Jamieson DH, ed., Springer, Berlin Heidelberg New York, 1996, 19-50.
- 17) Dastur DK, Manghani DK, Udani PM: Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Rad Clin North Am.* 1995; 33: 733-752.

Original Article

USEFULNESS OF CRANIAL AND CHEST IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS MENINGITIS AMONG INFANTS AND YOUNG CHILDREN

Shinya KONDO and Masaki ITO

Abstract We retrospectively evaluated the clinical and laboratory data of children with tuberculous meningitis (TBM) treated at our hospital from 1990 to 1999 to determine the optimal method of diagnosing TBM. The evaluated diagnostic criteria for TBM were as follows: (1) fever and malaise as symptoms of acute/subacute inflammation, (2) positive cerebrospinal fluid and/or gastric aspirate cultures for *Mycobacterium tuberculosis*, (3) pleocytosis of cerebrospinal fluid, and (4) a good response to anti-tuberculous therapy. The data for eleven patients (6 boys, 5 girls) with TBM (mean age, 10.7 months) were reviewed. Three patients (27%) were previously vaccinated with BCG. A known contact with tuberculosis was established at the time of admission in four patients (36%). Symptoms related to tuberculosis appeared on the average 14.8 days before the diagnosis. Three patients (27%) were diagnosed as clinical stage I, three (27%) as stage II, and five (46%) as stage III; all patients had fever (100%). With regard to the cerebrospinal fluid examinations, pleocytosis with mononuclear predominance was noted in all patients but one (91%), and mycobacterial staining was positive in three patients (27%). Tuberculin skin test was positive in four out of 10 patients (40%). Mycobacterial staining of gastric aspirate was positive in four patients (36%). Chest radiologi-

cal examinations showed a swelling of the mediastinal lymph nodes and/or parenchymal infiltration in all patients (100%). A cranial CT examination demonstrated a basal meningeal enhancement in all patients (100%), hydrocephalus in nine patients (82%), and infarction in eight patients (73%). These results suggest that chest and cranial CT examinations are useful adjunct methods for diagnosis of TBM in infants and young children suffering from meningitis with pleocytosis of the cerebrospinal fluid and mononuclear predominance, in addition to conventional methods such as the tuberculin skin test, plain chest radiography, and staining for mycobacteria in body fluids.

Key words: Tuberculous meningitis, Infant, Cranial Imaging, Basal meningeal enhancement, Chest radiographic study

Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital

Correspondence to: Shinya Kondo, Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital, 1-3-1, Umezono, Kiyose-shi Tokyo 204-0024 Japan. (E-mail: shykondo@chp-kiyose-tokyo.jp)