

過去1年間に於ける細菌性髄膜炎の臨床的検討

——特に CSF 蛋白分画, CSF-LDH 活性, LDH isozyme について——

堺 武男, 渡辺 修一, 加藤 義明

はじめに

1979年1月より12月迄の1年間に当科へ入院した細菌性髄膜炎12例について臨床的検討と文献的考察を行った。特にCSF中の蛋白分画, LDH活性, LDH-Isozymeについて, その診断的意義と治療経過中の指標としての意義について考察を加えた。

対象・症例

(1) 対象は1979年1年間に当科へ入院した本症12例(♂7例, ♀5例)であり, 他院よりの転送例9例, 当院外来より2例, 産科より1例で, 新生児髄膜炎は3例(疑惑例1例)であった。転送例中2例は既に脳外科的処置の必要な段階にあり, 当科入院後脳外科へ転科している。

(2) 死亡例は4例で(33%)2例は転送時既に重篤な神経症状と呼吸障害があり, 24h以内に死亡している。1例は昏睡状態のまま転送され, 脳外科にてCVD施行するも及ばず, 5日目に死亡, 剖検上大脳は膿苔に被われていた。4例目は生後15日目であり, 時期的にGroup B Streptococcus (GBS)によるlate onset diseaseを思わせたが, Streptococcus pneumoniaeが検出された。入院後順調な経過をとっていたが4日目に誤飲による嚥下性肺炎を併発, 肺出血をきたして死亡したものである。

(3) 生存例のうち後遺症を残したものは2例であり, 1例は急性中耳炎と慢性副鼻腔炎の急性増悪期に発症し, 強度の難聴を残した。1例は他院に

て加療中であったが, multiple brain abscessとなり, 転送され脳外科にて手術を施行するも強度の運動・知能障害を残した。

(4) 上記6例以外は完治し, 再発例, 退行例は認めていない。

(5) 尚, 診断は入院時CSF所見によったが諸家の意見を総合し^{1,2)}, 下記としている。①CSF中の細菌の証明 ②細胞数500以上 ③糖量40mg/dl以下 ④蛋白60mg/dl以上, この内①が陽性であれば無条件に本症とし, ①が陰性の時は残りの2項目以上を満足したものを本症とした。

臨床成績

(1) 初発症状

表1に示す通りである。初診時嘔吐を繰り返すもののうち1例は外科的疾患を疑われ外科を紹介されており, 2例はAcetonemic vomitingと診断されていた。Convulsionを初発とした4例のうちNeonate除く3例は全てFebrile Convulsionと診断されていた。

(2) 発症より入院迄の日数

表2の通りであり, 4日目を越えた3例については2例が死亡, 1例がBrain Abscessによる後遺症を残し完治例は無かった。2日目に転送された1例は電撃的経過をとり, 1例は肺出血によるものである。

(3) 入院時の主要症状

表3に示す通りであり, 初発症状に比して発熱例が減少しているのは, 他医にて解熱治療が対症的に施行されたことによると思われる。一方本症の特徴とされるNeck Stiffnessは2ヶ月以下の例では全例認められず, 3ヶ月以上の例では8例

中5例であり、この事は Neck Stiffness が認められないことで本症を否定することの危険性を示していよう。又、Eye Deviation, Hemi-convulsion, Dyspnea 等の重篤な症状が出現していたものは殆どが手遅れの段階にあり、諸家がこれまでも繰り返し述べている様に、本症特有の症状が出現してからは小児科医がどの様に努力しても患児の予後は極めて暗いものであり、治療開始は30分を争うということは何度でも強調されるべきであ

る。本症の最良の治療は早期診断であり、「疑わしきは Lumbar」である。

(4) 入院時の血液、CSF 所見

WBC, ESR, CRP, CSF の入院時の結果を表4に示した。空欄は採取しえなかったか、又は夜間にて検査し得なかったものである。Leucocytosis, ESR の亢進、CRP 陽性は全例に認められた。

CSF は、糖の低値、蛋白の増加、細胞数の増加(80~90% は好中球)が認められたが、培養で起炎菌が検出されたのは3例のみであり、他の例は

表 1. Chief Symptoms at on set

Fever	10(83%)
Vomiting	5(42%)
Convulsion	4(33%)
Lethargy	3(25%)
Ill tempar	2(17%)
Anorexia	1(8.5%)
Poor feeding	1

表 2. Days from Onset to Hospitalization

		Died	Sequela
0~1d	3		
2d	5	2	1
3d	1		
≥4d	3	2	1

表 3. Chief Symptoms in Hospitalization

Fever	7(58%)
Neck Stiffness	5(42%)
Kernig's Sign	3(25%)
General Convulsion	3
Dyspnea	2(17%)
Coma	2
Eye Deviation	2
Vomiting	1(8.5%)
Opisthotonic Posture	1
Hemi Convulsion	1
Poor Feeding	1

表 4.

Case	Name	Age	Sex	WBC	ESR	CRP	CSF				Outcome
							C.C.	Sugar	Protein	Culture	
①	Y.M	2d	♂	24000			1456	39	123		Cured
②	K.O	2d	♂	14200		1+	124	37	69		Cured
③	Y.T	15d	♂	13500	35/66	6+	12040	6	74	strepto-coccus. P	Died
④	M.M	1.5M	♀	31200	115/142		3520	35	132		Cured
⑤	K.O	3M	♂	14800	73/128	4+	496	53	2700	Strept-coccus	Brain abscess
⑥	K.T	4M	♂	25200	129/143		7460	0	57		Died
⑦	K.S	10M	♂	15000	106/144		46320	0	57		Died
⑧	M.K	1y2M	♀	20600	110/134		1744	0	105		Cured
⑨	L.N.	1y10M	♀				79	0	505		Died
⑩	M.S.	2y	♀	15000	106/132	5+	6400	73	151		Cured
⑪	N.O	2y6M	♀	10400	52/102	6+	2304	22	131	Listeria	Cured
⑫	T.U	5y	♂	32900	97/120	6+	10416	16	132		Deafness
Mean				17800	91/104		8351	20	130		

何らかの形で CSF 採取前に抗生剤が使用されていた。Case ⑩ からは *Listeria* 菌が検出されたが、患児に免疫学的異常、家畜との接触は無かった。

(5) 治療方法

本症に対する治療の主体は言うまでも無く抗生剤にあり、近年の抗生剤の発達と投与方法の改善により本症の死亡率も著しく低下してきた。それでも乳幼児 10~20%、新生児 30~50% の死亡率があり、診断、治療は尚改善が必要である。我々は本症が疑われる症例に関しては CSF 採取後直ちに ABPC 300~400 mg/kg, CET 100~200 mg/kg を分 6 回静注にて治療を開始し、起炎菌の確定後、最も効果のある抗生剤に切り換える。症状、CSF 所見の改善が見られない例に対してはアミノ配糖体の点滴静注又は髄注を行っている。ABPC はスペクトルも広く、新生児に対しても副作用も少ないので大量使用に耐え、CSF への移行も良く (表 5, 6-文献 3) より引用) first choice には最適と考えられる。投与方法については分 6 回、4 h 毎静注によって好結果を得ている³⁾。

考 察

(1) CSF 蛋白分画について

本症に於て CSF の蛋白量が上昇することは衆

表 5. 化膿性髄膜炎における抗菌剤の髄液中移行

薬	剤	髄液血清比百分率%
Penicillin G	PCG	5~20 (10)
Ampicillin	ABPC	10~35 (26)
Carbenicillin	CBPC	15
Methicillin	DMPPC	5~20 (12.5)
Oxacillin	MPIPC	不良
Cloxacillin	MCIPC	不良
Cephalothin	CET	5~25 (11)
Cephaloridine	CER	12~50 (25)
Cefazolin	CEZ	1.6~29.1 (13.5)
Chloramphenicol	CP	25~100
Streptomycin	SM	不十分
Kanamycin	KM	不十分
Gentamicin	GM	不十分
サルファ剤		25~100

(): 平均値

知の事実であるが、同時にその分画についても近年分析が進み、特に α_1 -G, α_2 -G の上昇が本症での特徴的所見とされている^{4,5)}。それは本症に於ては血管透過性が亢進し、Blood-CSF Barrier の破壊が進み、血清と CSF の蛋白分画とが類似して行くことによるとされる。我々は 5 例について蛋白分画を検討し、(表 7, 正常値は Siemes⁶⁾ によった。)疑惑例の Case ② を除き全例に Pre-Alb(↓) と α_1 -G(↑), α_2 -G(↑) を認めた。又、Case ③ を除き $\alpha_1 > \alpha_2$ という結果が得られ、これからは $\alpha_1 + \alpha_2$ の値と α_1 / α_2 の 2 項目が何らかの形で診断並びに治療上の指標になると考えられ、Case ⑧, ⑩, ⑪ について $\alpha_1 + \alpha_2$, α_1 / α_2 の推移を観察したが、治療経過との特異的相関は認められなかった。柴田ら⁵⁾ は $\alpha_2 > \alpha_1$ の例が多く、 $\alpha_1 + \alpha_2$ と共に α_2 / α_1 が診断、治療経過を良く反映するとしており、これは自験例とは逆の結果であり今後症例を重ね検討したいと考えている。現在は、診断上の有効な手段として、 $\alpha_1 + \alpha_2 > 10$, $\alpha_1 / \alpha_2 > 1$ を当面の診断上の目安として活用したいと考えている。

(2) CSF-LDH 値とその isozyme

CSF の各種 enzyme についても近年分析が進み、本症の診断並びに治療経過の指標に利用されているが、特に LDH はその中でも最も良い指標とされている^{7,8,9)}。我々は 7 例について CSF-LDH 値とその isozyme を測定、4 例については 15 日目のそれを測定し、表 8 に示した。(正常値は片山¹⁰⁾ による。)

尚、正常人の CSF-LDH 活性値は

表 6. 髄腔内注入を必要とする条件

- | |
|--|
| (1) 抗菌剤側の条件 |
| A) 髄液中に移行しない |
| B) 全身投与による副作用が強くて、髄液中に有効濃度を得られるほど大量投与ができない |
| (2) 起炎菌側の条件 |
| MIC が高いため全身投与でそれを十分に越える髄液中濃度を得ることが困難 |
| (3) 生体側の条件 |
| 髄膜炎回復期で移行減少、代えるものがない |

表 7. CSF-Protein Fraction

Case	Total-P	Pre-Alb	Alb	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G	$\alpha_1 + \alpha_2$	$\alpha_1 \alpha_2$
②	105	5.3	65.6	6.4	4.2	9.1	9.1	10.6	1.52
③	114	3.8	64.8	5.8	7.4	10.7	7.4	13.2	0.78
⑧	105	3.0	53.6	12.7	12.3	10.7	7.5	25	1.03
⑩	51	2.9	63.2	9.1	8.6	10.8	5.1	17.7	1.06
⑪	131	3.8	62.7	8.1	7.0	9.8	8.4	15.1	1.16
Mean	101.2	3.76	62	8.42	7.9	10.2	7.5	16.32	1.11
Navmal		6.2	66	3.4	4.0	13.6	6.8	7.4	0.85

表 8. CSF-LDH activity and Isozyme

Case	on Admission							after 15d	
	LDH	I	II	III	IV	V	IV + V	LDH	IV + V
②	132	20.0	31.6	27.6	20.6		20.6		
③	189	10.2	16.2	22.9	27.0	23.4	50.4		
④	148	13.1	19.7	25.6	19.7	21.9	41.6		
⑧	311	10.7	18.0	26.8	33.2	11.1	44.3	88	8.5
⑩	280	12.4	15.8	18.1	23.4	30.0	53.4	30	19.1
⑪	238	23.8	20.9	18.6	19.8	16.6	36.4	108	8.8
⑫	226	9.2	11.1	16.1	20.2	43.4	63.6	30	12.5
Mean	217	14.2	19	22.2	22	22.4	44.4		
Nwmal	30~50	49.7	34.3	16.3	4.0	5.0	9.0		

① 新生児 50 以下

② 乳幼児 30 以下

であり、生後 1 ヶ月を過ぎたものは活性値に年令的变化は無い。

isozyme は、LDH-1, 2, 3 が大部分を占め、LDH-4, 5 分画は殆ど見られない。Nelson¹¹⁾ はそのパターンが LDH₁ > LDH₂ > LDH₃ となっており、水田¹²⁾ は新生児 2 > 3 > 1、乳幼児 1 > 2 > 3 を示している。いずれにせよ 1, 2, 3 分画が主流で 4, 5 分画が見られず、血清のそれと類似していることは間違いない。ところで本症に於て LDH 活性値が上昇することは良く知られており、我々の成績では平均 217 であった。isozyme は正常では認められない 4, 5 分画が著しく上昇し Nelson¹¹⁾ によれば 12 例中 9 例、片山¹⁰⁾ は 3 例全例が 5 > 4 > 3 > 2 > 1 の逆転パターンであったと報告しており、我々の例では 2 例が逆転パターンを示したのみであるが、疑例 ② を除くと平均値に於ては 5

> 4 > 3 > 2 > 1 のパターンとなった。又、15 日目後の活性と 4, 5 分画を 4 例について示したが、case ⑩, ⑫ は活性値の著しい低下が見られ、case ⑧, ⑪ は高値ではあるが 4, 5 分画は正常化しており、この 4 例はいずれも完治し、治療経過を良く反映している。Naches⁹⁾, Wroblewski¹³⁾ とも LDH 活性と治療効果は良く相関するとしており、我々の例も同様の結果が得られた。水田¹²⁾ は初診時活性値 200 以上、15 日目に 100 以上を保つ例は予後不良であるとしているが、自験例では初診時 200 を越えた例も完治しており、尚予後判定の可能性については今後の課題と言えよう。

Feldman¹⁴⁾ は細菌培養(-)の例でも活性値 70 以上のものは本症と考え、最低 3 週間の治療をすべきであると述べており、実際の臨床の場で他の CSF 所見からは診断困難の時に本検査は極めて有効であると言える。(ちなみに脳腫瘍の一部、脳変性疾患の一部、白血病の脳浸潤以外の疾患では

本検査はほぼ正常パターンである。)

結 語

1979年1年間に当科に入院した細菌性髄膜炎について retrospective に検討した。

特に CSF の蛋白分画について考察し, Pre-Alb (\downarrow), α_1 -G (\uparrow), α_2 -G (\uparrow) となることを認め, $\alpha_1 + \alpha_2$, α_1/α_2 が診断上の一手段となると考えた。

次に CSF の LDH 活性とその Isozyme の値について検討し, LDH 活性の著しい上昇と LDH-4,5 分画の上昇とを本症全例に認め, $5 > 4 > 3 > 2 > 1$ の逆転パターンをとりやすいことを認めた。更に診断・治療上の経過について, 本検査値を総合的に判断していくことが他の CSF 所見と同等, 又はそれ以上に有効であることを強調し, 今後は本症 CSF 所見の最も重要な手段たり得ると考えた。

最後に本稿を終えるにあたり, 当院小児病棟スタッフ一同, 臨床検査室の皆様の御協力に感謝します。

文 献

- 1) 安次嶺馨, 他: 細菌性および無菌性髄膜炎の臨床——初診時髄液所見による鑑別を中心にして——。日児誌, **82**: 1088, 1978。
- 2) 関 亨, 他: 小児化膿性髄膜炎の臨床的検討。小児科臨床, **32**: 71, 1978。
- 3) 中沢 進, 他: 乳幼児の化膿性髄膜炎(座談会)。小児科, **19**: 987, 1978。
- 4) 湊 博恵, 他: 化膿性髄膜炎の髄液蛋白分画

——髄液細胞増多遷延例の検討——, 日児誌, **82**: 1,091, 1978。

- 5) 柴田留美子, 他: 髄液中の蛋白, 小児科 Mook, No. 4 金原出版: 49-59, 1978。
- 6) Siemes, H., et al.: Das Liquor protein profil normaler Kinder und seine Abhängigkeit vom Lebensalter. Untersuchungen mittels Cation Agarosegelelektrophorese. Neuropädiatrie, **6**: 383, 1975。
- 7) 水田隆三: 小児髄液の乳酸脱水素酵素アイソザイムについて。脳と発達, **6**: 125, 1974。
- 8) 水田隆三: 小児化膿性髄膜炎における髄液 LDH 活性と LDH アイソザイムについて。日児誌, **78**: 214, 1974。
- 9) Neches, W., et al.: Cerebrospinal fluid LDH in 287 children including 53 cases of meningitis of bacterial and nonbacterial etiology. Pediatrics, **41**: 1,097, 1968。
- 10) 片山昌子: 髄膜炎の髄液乳酸脱水素酵素活性値とそのアイソザイムについて。日児誌, **77**: 43, 1973。
- 11) Nelson, P.V., et al.: Diagnostic significance and source of lactic dehydrogenase and its isozymes in cerebrospinal fluid of children with a variety of neurological disorders. J. clin. Pathol., **28**: 825, 1975。
- 12) 水田隆三: 髄液中の酵素。小児科 Mook, No. 4 金原出版: 132-152, 1978。
- 13) Wroblewski, F., et al.: The clinical implication of spinal fluid lactic dehydrogenase activity, New Engl. J. Med., **258**: 635, 1958。
- 14) Feldman, W.E.: Cerebrospinal fluid lactic acid dehydrogenase activity. Ann. J. Dis. Child., **129**: 77, 1975。

(昭和55年2月13日 受理)