

過去20年間に当科で経験した化膿性髄膜炎の検討

第1報：臨床と予後

東京慈恵会医科大学小児科柏病院¹⁾, 東京慈恵会医科大学小児科²⁾

福永 謙¹⁾ 西村千英子²⁾ 玉置 尚司²⁾ 斉藤 義弘²⁾
 岡崎 実²⁾ 和田 靖之¹⁾ 小林 信一²⁾ 和田 紀之¹⁾
 伊藤 文之²⁾ 久保 政勝¹⁾ 前川 喜平²⁾

(平成4年1月17日受付)

(平成4年3月30日受理)

Key words: purulent meningitis, prognosis, hypoalbuminemia, thrombocytopenia

要 旨

われわれは、当科で1970～1990年までの20年間に経験した化膿性髄膜炎149例について臨床像と予後について検討した。初発症状として、意識低下、四肢硬直、チアノーゼを呈する症例、検査所見では血小板減少例(10万/ μ l以下)、低アルブミン血症(2.5g/dl以下)、髄液所見で蛋白著明増多例(400mg/dl以上)、糖著明低下例(20mg/dl以下)で死亡例、有後遺症例が多かった。適切な抗生物質治療の早期開始とともに、輸液、ステロイド剤、抗けいれん剤などの対症療法も重要である。

序 文

小児化膿性髄膜炎(以下、髄膜炎と略す)は抗生物質の進歩にもかかわらず、いまなお小児感染領域では予後不良な疾患である。発症年齢、起炎菌、抗生剤の投与時期、感受性などが予後に影響を与える。

著者らは、当科で過去20年間に経験した化膿性髄膜炎149例について変遷、および臨床像と予後について retrospective な検討を行ったので報告する。

症例および方法

1970年から1990年8月までの20年間に、東京慈恵会医科大学小児科で入院加療した化膿性髄膜炎149例を対象とした。

化膿性髄膜炎の診断は、臨床所見、髄液所見、血液所見より診断した。

予後については、観察期間中に死亡した症例を死亡群、本症が原因と考えられる硬膜下水腫、出血、脳性麻痺、てんかん、など重篤な問題を残した症例を後遺症群とし、一過性の脳波異常を含むとくに問題を残さなかった症例を正常群とした。なお、白血病等の悪性腫瘍に基づく2次性の免疫不全に合併した髄膜炎、術後感染症は除外した。

成 績

1) 内訳および年次推移 (Fig. 1)

年齢分布は、1歳未満が85例(57%)、と過半数を占め、このうち新生児が31例(20%)であった。性別は149例中、男女比は1.4:1でやや男に多かった。

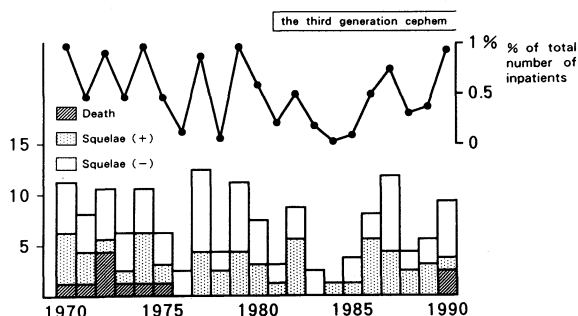
年次推移は Fig. 1 に示す様に、総入院数に対して1%以下である。いわゆる第三世代セフェム系抗生物質出現により一時0.5%以下に減少したが、ここ5年間では再び増加傾向にあった。また死亡率は全体で10例(7%)であった。1970年から74年までの5年間では14%であったのに対し、1985

別刷請求先: (〒277) 柏市柏下163-1

東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科

福永 謙

Fig. 1 Change in anual incidence of purulent meningitis



年から90年までの5年間では1.9%と減少していた。

2) 初発症状と予後 (Table 1)

新生児、乳児、乳幼児以降の3群に分類し、初発症状と予後について検討した。

発熱は134例中122例(91%)に認めたが、特に新生児髄膜炎の死亡群/後遺症群11例では7例(64%)にしか認められず低率であった。嘔吐、髄膜刺激症状などの非特異的の症状は新生児にはあまり認められず、大きくなるに従い増加していた。大泉門の膨隆は新生児でははっきりしない症例が

乳児より多かった。また、生後1カ月以降の症例で、急性期に意識低下、四肢硬直、眼球固定などの眼症状、およびチアノーゼの出現した例では予後が不良であった ($p < 0.05$)。

3) 発症から治療開始までの日数と予後

全体の2/3の症例では発症後1週間で髄膜炎の治療が開始されていた。経過が非典型的で治療開始までに1週間以上経過していた症例では50%以上に後遺症を認めていたが、頻度的に有意差はなかった。

4) 入院時の検査所見と予後 (Fig. 2)

入院時検査所見において、末梢血検査で白血球数(WBC)、ヘモグロビン(Hb)、血小板数(Plt)、CRP、血清総蛋白(T.P.)、アルブミン(Alb)量を検討すると、特に、血小板減少例(100,000/ μ l以下)、低蛋白血症(アルブミンで2.5g/dl以下)の認められた症例で50%以上に後遺症を認めていた。一方、髄液所見では、細胞数による予後の差は認められなかったが、400mg/dl以上の蛋白増加例、20mg/dl以下の糖の低下例で後遺症例、死亡例が多かった。

Table 1 Clinical findings on admission and prognosis of purulent meningitis

	Patients group by age					
	<28 days		<1 year		≥ 1 year	
	d & s \oplus n=11	s \ominus n=13	d & s \oplus n=27	s \ominus n=23	d & s \oplus n=17	s \ominus n=43
Fever	7(64%)	12(92%)	25(93%)	21(93%)	15(88%)	42(98%)
Convulsion	5(45%)	3(23%)	13(48%)	10(43%)	5(29%)	14(33%)
Consciousness disturbance	2(18%)	1(7%)	11(41%)	3(13%)	9(53%)	11(26%)
Cyanosis	2(18%)	1(7%)	3(11%)	1(4%)	1(6%)	0(0%)
Palsy	0(0%)	0(0%)	2(7%)	1(4%)	2(12%)	1(2%)
Fixation of eye ball	0(0%)	0(0%)	5(18%)	0(0%)	1(6%)	0(0%)
Rigidity of extremities	1(9%)	1(7%)	3(11%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

d: death
s \oplus : sequelae \oplus
s \ominus : sequelae \ominus

* $p < 0.05$

Fig. 2 Laboratory finding on admission and prognosis of purulent meningitis

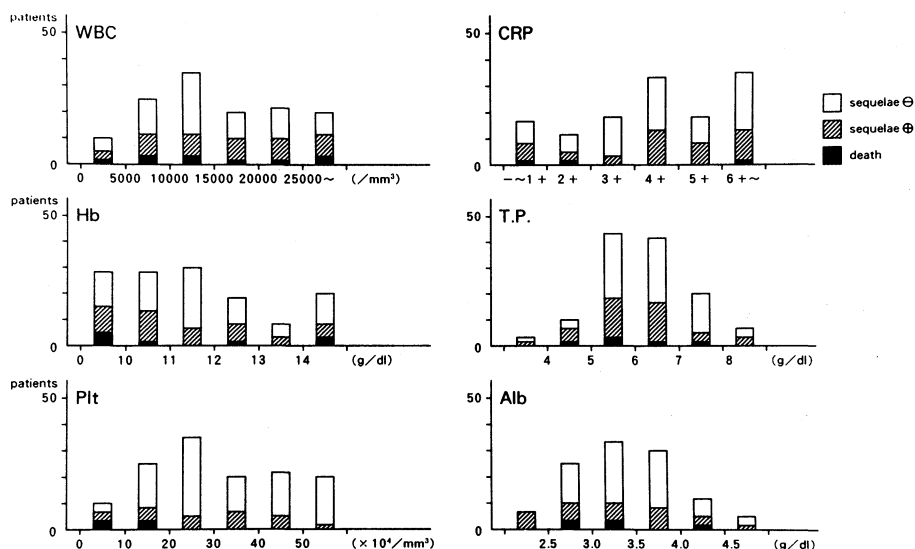


Fig. 3 Causative organisms and age distribution

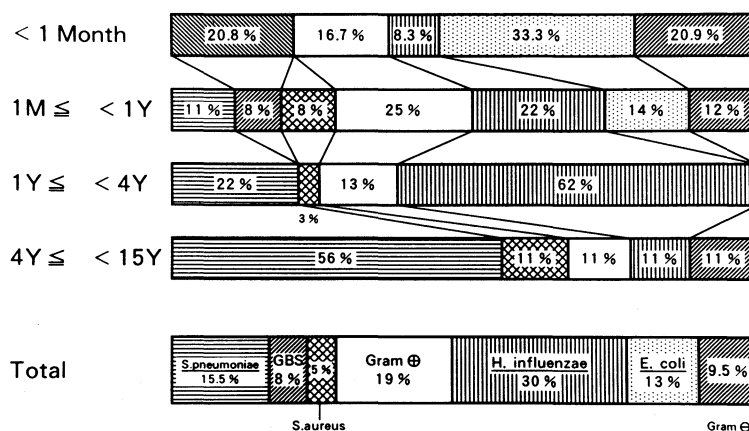


Table 2 Causative organisms and prognosis of purulent meningitis

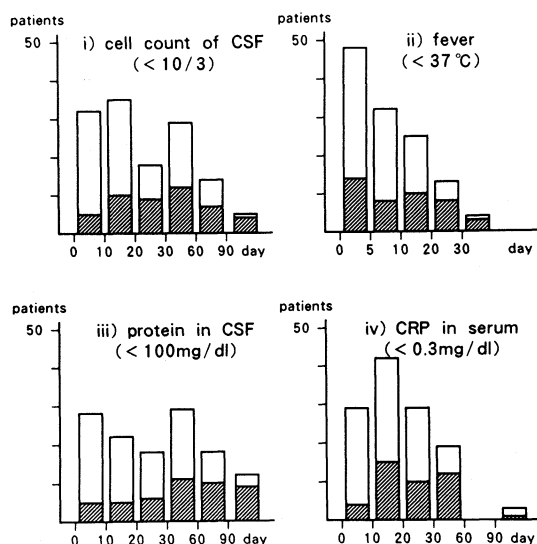
		GBS n=7	<i>E. coli</i> n=13	<i>H. influenzae</i> n=30	<i>S. pneumoniae</i> n=18	<i>S. aureus</i> n=6
Death		14%	9%	0%	17%	0%
Sequelae	⊕	57%	18%	23%	39%	60%
	⊖	29%	73%	77%	44%	40%

5) 原因菌と予後 (Fig. 3, Table 2)

入院時, 原因菌が検出できた症例は109例(73%)であった。これらを年齢別に比較すると, Fig. 4

に示される通りである。新生児では Group B *Streptococcus* (GBS) と *Escherichia coli* で50%, 乳児期では *Haemophilus influenzae*, *Streptococ-*

Fig. 4 The relationship between the time to improvement of clinical symptom and laboratory findings, and prognosis of purulent meningitis



cus pneumoniae, *Staphylococcus aureus* が増加, 幼児期には60%が *H. influenzae* と大半をしめ, ついで *S. pneumoniae* が20%をしめていた. 学童期になると, 反対に *S. pneumoniae* が56%と半数をしめる様になっていた.

Table 3 に示すように主要原因菌5種類の菌別予後を比較すると, GBS, *S. pneumoniae* による髄膜炎では死亡, あるいは後遺症を認める群が50~60%であったが, 若年であるほどその傾向が強かった. しかし, 近年の治療薬剤の変化によってその予後は変化している¹¹⁾.

6) 臨床経過と予後 (Fig. 4)

死亡例は全部で10例(8%)で, このうち大半は5日以内に死亡しており, 死因も髄膜炎が関与(ショック, 出血傾向, 呼吸不全)していた. そこで, 死亡例を除いた症例について, 治療開始後の臨床症状および検査所見の改善と予後を比較検討すると, 解熱までに3週間以上要した症例, 検査所見で, 髄液蛋白正常化, 髄液細胞数100/3以下に減少するのに2カ月以上要した症例, またCRP陰性化に1カ月以上必要であった症例で半数以上以後遺症を認めていた.

考 察

今回著者らは小児化膿性髄膜炎の変遷をみるために, 過去20年間の臨床統計的観察を行い, 臨床症状, 末梢血液所見, 髄液所見, 起炎菌, 予後について検討した.

1) 年次推移

化膿性髄膜炎の年次推移はFig. 1に示されるように, 総入院数に対し平均0.5%程度であった. 藤井らの報告¹⁾と同様に1980年から1985年にかけては減少傾向があった. しかし, この図が示すように, ここ5年間で再び増加傾向を示している. ここにデータを示していないが, この原因はGBS, *S. pneumoniae* などグラム陽性球菌の増加と *H. influenzae* の増加である. 一方, 近年の新しい抗生物質の開発, 医療技術の進歩により, 死亡率が減少傾向を示し, ここ5年間で1.9%までに低下している. 1979年から6年間の全国統計²⁾, 1988年の山下らの統計³⁾の14~20%の死亡率に比較し明らかに低下していた.

2) 初発症状

髄膜炎の初発症状は小児科医にとってよく遭遇する発熱, 嘔吐, 頭痛, けいれんなどである. 髄膜刺激症状や大泉門膨隆などが認められれば診断は容易であるが, 特に新生児ではこれらの症状を欠く例も多く判断に苦慮する場合も多い. 今回示した通り, 新生児では発熱を呈さない例に死亡例, 後遺症例が多く認められ, さらに, チアノーゼ, 意識低下, 不機嫌, 四肢硬直を伴ったけいれん, 眼症状を呈する症例では予後が極めて不良であった.

3) 検査所見

化膿性髄膜炎は強い炎症反応が必発である. 核の左方移動を伴う白血球増多は75%にみられ, CRPも80%以上が強陽性であった. 血液所見で血清総蛋白が5g/dl以下, アルブミン2.5g/dl以下の症例, 血小板10万以下の症例で死亡例, 後遺症を呈する例が多く予後不良因子と考えられた. この予後不良因子は久保らのブドウ球菌感染症の成績⁴⁾と一致していた.

髄液所見では, 一般に髄液細胞数が著しく増多するが, 図に示されるように細胞数で予後の判定

はできない。一方、髄膜炎罹患時、髄液の糖は一般に30~40mg/dl以下になると考えられている⁵⁾。今回の検討で、約2/3の症例で髄液の糖が40mg/dl以下であった。多くの報告⁶⁾⁷⁾でこの糖が低値の症例で予後不良とされているが、実際に、20mg/dl以下の症例で死亡例、後遺症例が多かった。従って、化膿性髄膜炎の予後を予測する上で末梢血総蛋白量、髄液内糖濃度の測定が重要である。

4) 臨床経過と予後

発症から治療開始までの期間と予後を比較すると、森口らは差はなかったと報告しているが⁸⁾、今回の結果では治療開始までに10日以上を要している症例では明らかに不良であった。

検査所見の推移と予後について比較検討すると、CRP陰転化の日数では、従来の報告⁸⁾⁹⁾の通り長期間を要する症例で予後不良例が多く、本検討でも1カ月要した症例では著しく不良で、後遺症例が多かった。諸家らが指摘⁹⁾¹⁰⁾するように治療評価、予後評価する上で重要な検査である。

髄液所見の推移で、治療にもかかわらず、髄液細胞数の低下が遅く、100以下に達するまでに要した日数、蛋白が正常化するのに2カ月以上要した症例で予後不良であった。期間に差はあるが森口らの報告⁸⁾と同様の傾向があった。

死亡例は初発症状出現後、早期に診断、早期に治療を開始しても減少しない。死因として問題となる点は、ショック、SIADHであり、これらに対する輸液の問題、ステロイド剤併用の問題、抗けいれん剤使用の問題などの対症ならびに予防療法の検討が死亡例を減少させる重要な課題と思われる。しかし、抗生物質の進歩により急性期をのりきれば、生命的予後は良くなるが、治癒までに時間がかかれば後遺症が問題となるであろう。適切な治療薬の選択が望まれる。

以上、過去20年間における化膿性髄膜炎について臨床的な側面から予後を検討した。1980年頃よ

り本症に対し第三世代セフェム系抗生物質が使用されるようになり背景についても変化してきている。第2報では、原因菌、治療の変遷という側面から検討する予定である。

文 献

- 1) 藤井良知, 平岩幹男, 野中千鶴, 小林 裕: 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向. 第1報. 起炎菌について. 感染症誌, 60: 592-601, 1986.
- 2) 藤井良知, 平岩幹男, 小林 裕: 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向. 第2報. 予後について. 感染症誌, 61: 849-857, 1987.
- 3) 山下直哉, 浅村信二, 小佐野満: 生後1カ月以降の小児細菌性髄膜炎. 予後に関連する因子の検討. 日小児会誌, 92: 2540-2546, 1988.
- 4) 久保政勝, 和田紀之, 関 孝, 福永 謙, 永田正人, 伊藤文之, 堀 誠, 前川喜平: 小児ブドウ球菌感染症の臨床的研究. 第1報. 小児ブドウ球菌感染症の臨床統計. 感染症誌, 60: 1294-1302, 1986.
- 5) Feigin, R.D.: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. Textbook of Pediatric Infectious Disease, eds, Feigin, R.D., Cherry, J.D., Saunders Co., Philadelphia, p. 439-465, 1987.
- 6) Herson, V.C. & Todd, J.V.: Prediction of morbidity in *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatr.*, 59: 35-39, 1977.
- 7) Weiss, W., Figueroa, W., Shapiro, W.H. & Flippin, H.F.: Prognostic factors in pneumococcal meningitis. *Arch. Intern. Med.*, 120: 517, 1976.
- 8) 森口直彦, 山本 隆, 富田 廣, 牧 淳: 小児化膿性髄膜炎の予後不良因子の解析. 日小児会誌, 91: 3276-3282, 1987.
- 9) 會田真理子, 砂口まゆみ, 中井拳子: 小児化膿性髄膜炎の臨床的検討. 小児科臨床, 48: 771-775, 1985.
- 10) Siegel, J.D., Shannon, K.M. & DePasse, B.M.: Recurrent infection associated with penicillin tolerant group B streptococci. *J. Pediatr.*, 99: 920-923, 1981.
- 11) 福永 謙, 西村千英子, 王置尚司, 斎藤義弘, 岡崎 実, 和田靖之, 小林信一, 和田紀之, 伊藤文之, 久保政勝, 前川喜平: 過去20年間に当科で経験した化膿性髄膜炎の検討. 第2報. 起炎菌, 治療と予後. 感染症誌, 投稿中.

Clinical Studies on Pediatric Purulent Meningitis —Clinical Symptoms and Prognosis—

Ken FUKUNAGA, Chieko NISHIMURA, Hisashi TAMAKI, Yoshihiro SAITO,
Minoru OKAZAKI, Yasuyuki WADA, Shin-ichi KOBAYASHI,
Noriyuki WADA, Fumiyuki ITO, Masakatsu KUBO
& Kihei MAEKAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Jikei University School of Medicine

In 149 patients with purulent meningitis we encountered in the period of 20 years from 1970 to 1990, their clinical symptoms and prognosis were investigated. Death or sequela was noted in many of the patients having loss of consciousness, stiffness of the members and/or cyanosis as primary clinical symptoms, or having hypoalbuminemia (<2.5 g/dl) and/or thrombocytopenia as abnormal laboratory findings, or having excessive protein levels and/or excessively low sugar levels in cerebro-spinal fluid.

Early initiation of adequate antibiotic therapy, as well as symptomatic treatment using transfusion, steroids and anticonvulsants, are important.