

原 著

髄液検査の有用性と合併症についての検討

—当施設における 824 例の解析—

近藤 正樹, 中川 正法

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学*

Investigation of the validity and complications of CSF examination: analysis of 824 consecutive patients

Masaki Kondo and Masanori Nakagawa

Department of Neurology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

【目的】神経内科領域で実施する頻度が多い髄液検査の有用性と合併症の検討を行う。

【方法】神経内科に入院し髄液検査を施行した症例を疾患分類し、髄液の一般検査、病原体ないし免疫に関連した特異的検査の異常の有無により有用性を評価した。髄液検査に関連する合併症を診療録より抽出した。

【成績】髄液検査施行例は824例、変性疾患が22.3%で最も多かった。感染症では、一般検査で異常を示していた症例は68.2%、特異的検査の異常は28.8%でみられ、細菌等は50%、ウイルスは19%であった。免疫・炎症疾患群では、一般検査で異常を認めた症例は51.1%、特異的検査の異常は他の免疫・炎症疾患群(12.5~16.3%)に対し、多発性硬化症(MS)で高頻度(43.8%)であった。合併症は、頭痛を20.1%に認め、筋疾患(44.4%)、運動ニューロン病(33.3%)、末梢神経障害(28.3%)で高頻度であった。検査後輸液施行例で31%、非施行例で18.3%にみられた。

【結論】髄液検査の異常は、感染症ではウイルスより細菌等でより多く、免疫・炎症疾患群ではMSで特異的検査の異常が高頻度であった。頭痛は20.1%にあり、検査後輸液による改善効果は示されなかった。

キーワード：髄液検査、腰椎穿刺、合併症、頭痛。

Abstract

Objects and Methods: To evaluate the validity and complications of CSF examination, we analyzed the medical records of all the consecutive patients, who were admitted between 1991 and 2005.

平成20年7月29日受付 平成20年9月10日受理, *〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465
本論文の要旨は第48回日本神経学会総会(平成19年5月)で報告した。本研究は、科学研究費補助金(基盤研究(C), 課題番号15590461)によって行われた。

Admission records confirmed that 824 patients (25%) underwent CSF examination.

Results: In the infectious disease group, general tests were valid in 68.2% of cases and specific tests were valid in 28.8% of cases. Comparison between viruses and bacteria, etc. (bacteria, tuberculosis, fungi, syphilis, etc.) showed that specific tests alone were more valid for bacteria, etc. than for viruses (50% vs. 19%). In the immunological and inflammatory (Imm.) disease group, specific tests were more valid for MS than for other Imm. diseases (43.8% vs. 12.5-16.3%). In complications, headache was reported in 20.1% of cases, and was more frequently reported in cases of muscle disease (44.4%), motor neuron disease (33.3%), and neuropathy (28.3%). Volume overload after lumbar puncture did not decrease the frequency of headache.

Conclusions: CSF examination was more valid for bacteria, etc. than for viruses, and specific tests were more valid for MS than for other Imm. diseases. The frequency of headache was 20.1%, and volume overload after lumbar puncture did not decrease the frequency of headache.

Key Words: CSF, Lumbar puncture, Complication, Headache.

はじめに

臨床検査は、医療現場で疾患の診断と治療を進めていく過程で必須のものであるが、必ずしも必要でない検査が実施されている場合もある。神経内科領域で広く行われている検査の中にも実際の有用性と侵襲性について十分な検証がなされずに慣習的に検査が実施されている検査が存在すると考えられる。髄液検査は、神経感染症や免疫性神経疾患のみならず変性疾患を含むあらゆる神経疾患で広く行われている検査である。検査は比較的低侵襲で、問題となるような合併症を伴わないとされている。しかし、時に検査後の頭痛が経験されているし、稀に低髄液圧症候群や感染といった重篤な合併症も発生する。

本研究は、神経内科領域で一般に行われている髄液検査について、その有用性と合併症の内容と頻度を検証し、検査の妥当性を明らかにするものである。

方 法

1991年5月27日から2005年3月31日まで京都府立医科大学神経内科に入院した患者(のべ3291例)の医療情報を入院診療録より収集し、髄液検査施行例の検討を行った。髄液検査施行例について、疾患名や疾患群の疾患分類を行い、その人数を算定した。診断名は病歴、診察所見、検査結果により髄液検査前に診療録

記載当時に推定された疾患を元にして分類した。例えば、感染症では発熱、炎症反応がみられ、髄膜炎ないし脳炎等が疑われた症例であり、患者の背景(基礎にある感染症、易感染性など)、症状の重篤度(意識障害の有無)、炎症反応(CRP上昇)の程度により診療時に想定された病原体(ウイルス、細菌など)を記載した。

感染症と免疫および炎症との関連が考えられる疾患群(炎症、脊髄症、多発性硬化症、末梢神経障害)について、髄液の一般検査(細胞数、蛋白の測定にて細胞数 $5/\text{mm}^3$ 以上、蛋白 45mg/dl 以上を異常と判定)と病原体に関連した特異的検査(髄液の細菌、真菌の鏡検、培養およびウイルス、結核、真菌、梅毒の抗原・抗体検査など)、免疫に関連した特異的検査(IgG、IgG index、乏クローン帯(oligoclonal band)、髄鞘塩基性蛋白など)の異常の有無を調査し有用性を評価した。有用性については、検査で異常を認め、検査結果が診断を確定した、部分的に診断に寄与した、治療方針の決定に関与したと考えられた場合を有用と判定した。検査結果が正常であることにより、除外診断に寄与した場合は今回の検討には含めなかった。

また、診療録から確認できた合併症を記録した。特に頻度の多い頭痛に関しては、疾患分類別に頻度を示し、頭痛予防のため行われている検査後の輸液の有無を調べた。

結 果

該当期間に当科に入院した全患者数 3291 例 (のべ人数) の中で入院診療録から髄液検査を行ったことが確認できた患者数は、824 例 (25%) であった。調査した症例の中で出血傾向 (血小板 2 万/mm³ 以下) の症例では髄液検査は行われていなかった。824 例の中で検査を施行した症例の疾患の内訳、髄液検査が異常を示し診断に寄与したと思われる頻度、合併症の頻度について検討を行った。症例の疾患分類は、頻度の多かった疾患名や疾患群に基づき、脳神経障害 (単発ないし多発性脳神経障害: ICD-10 で G50-53), 変性疾患 (G10-13, G20-26, G30-31, G32.8), 感染症 (G00-02, G04.0-04.2, G05.0-05.2, G06), 炎症 (感染症以外の炎症で以下の脊髄症, 多発性硬化症, 末梢神経障害に分類不能なもの: G03, G04.8-04.9, G07-09, G36.8-36.9), 筋疾患 (G70-73), 多発性硬化症 (MS:

G35, G36.0), 脊髄症 (MS, 変形性脊椎症に伴う脊髄症を除く: G32.0, G37.3, G95), 運動ニューロン病 (G12), 末梢神経障害 (G54-64), 正常圧水頭症 (NPH: G91.2), 脊椎症 (M47.12, M47.19, M47.22, M47.82, M47.84, M47.86), 腫瘍 (D42.9, D43.2, D43.4, D48.2), 血管障害 (G45-47), その他に分類した。炎症は、上述のように脊髄症, 多発性硬化症, 末梢神経障害に分類不能なもので急性小脳炎, 肥厚性硬膜炎, 神経パーチエット病などの免疫性炎症性疾患が多く含まれていた。髄液検査施行例では、変性疾患が最も多く (22.3%), 次いで末梢神経障害 (12%), 感染症 (11%) が多かった (Fig. 1)。変性疾患で診療録から確認できたのは一般検査の結果のみであり、細胞数は 1.6 ± 2.5 (/mm³, 平均±標準偏差), 蛋白は 37.6 ± 14.6 (mg/dl, 平均±標準偏差), 異常値を示した症例は各々 8%, 25.4%, 最高値は細胞数で $16.3/\text{mm}^3$, 蛋白で 96 mg/dl であった。変性疾患で髄液検査

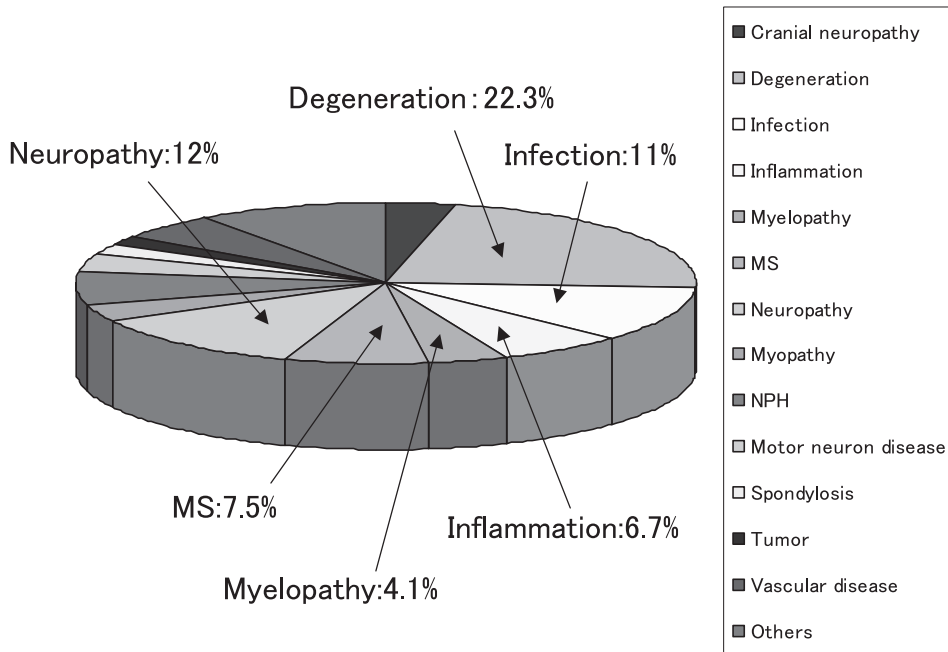


Fig. 1. The diseases and disease groups, composing the patients who underwent CSF examination in our hospital. The disease groups were defined as following, Inflammation: inflammatory disease without infection and not included in myelopathy, multiple sclerosis and neuropathy, Myelopathy: without multiple sclerosis and spodylotic myelopathy.

を行った理由は診療録の記載から、感染性疾患や炎症性疾患の除外，同意を得た上での研究目的の検体の採取のためと推定された。脳神経障害では動眼神経麻痺，顔面神経麻痺，Tolosa Hunt 症候群など，筋疾患ではミトコンドリア脳筋症など，末梢神経障害では，ギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）などの診断，鑑別診断のために髄液検査が行われていた。腫瘍は，例数が少なく（14例，1.7%），そのうち4例は癌性髄膜炎の診断のために行われていた。血管障害は，43例のうち脳梗塞17例，脳血管性認知症6例，脳出血5例（うちクモ膜下出血1例），脊髄血管障害4例（うち脊髄クモ膜下出血1例），椎骨脳底動脈閉塞・狭窄症4例，その他6例であった。診療録の記載より検査理由としては血管炎の鑑別，脳炎，急性小脳炎，MS等脱髄疾患の除外のためと考えられた。髄液検査で異常を認めたのは43例中6例で2例が血管炎，2例がクモ膜下出血，1例がアミロイドアンギオパチー，1例が脳炎の

合併と診断されていた。参考のため Fig. 2 に本調査の全患者の疾患群の割合を示した。血管障害（31.1%），変性疾患（22.9%），末梢神経障害（9.3%）の順に多く，変性疾患の入院患者が多い傾向がみられた。

髄液検査の有用性の検討は，感染症と免疫および炎症との関連が考えられる疾患群（炎症，脊髄症，MS，末梢神経障害）について行った。感染症では，入院診療録に病原体の検索結果が明確な記載が確認された症例が66例あった。一般検査で異常を示していた症例は，66例中45例（68.2%）であった（Table 1）。髄液での特異的検査（細菌，真菌の鏡検，培養およびウイルス，結核，真菌，梅毒の抗原・抗体検査など）で異常を認めた症例は，19例（28.8%）であった。想定される病原体により分類して解析すると，ウイルスが病因と考えられる症例が42例，細菌等（細菌，結核，真菌，梅毒）が原因と考えられる症例が18例あった。有用性については，ウイルスでは一般検査で42例中26例

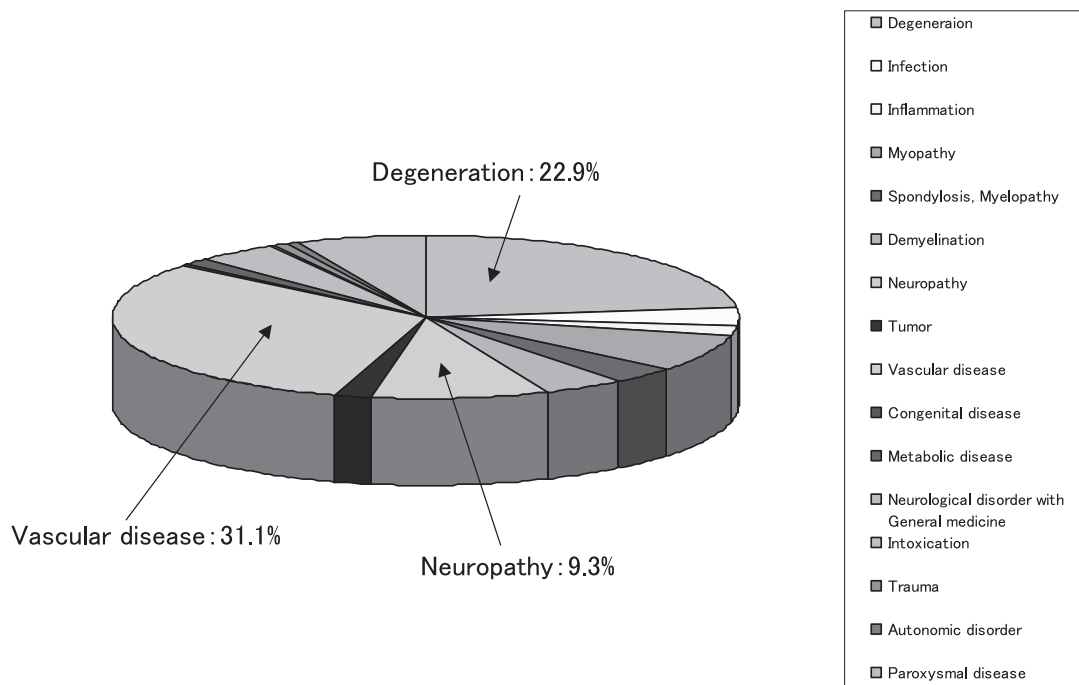


Fig. 2. The diseases and disease groups, composing all the patients who were admitted in our hospital.

Table 1. The validity of CSF examination in infectious disease group and the group with immunological and inflammatory diseases.

Diseases and Disease groups	N	general test effective	ratio	specific test effective	ratio
Infection	66	45	0.682	19	0.288
Immunological and inflammatory diseases	139	71	0.511	29	0.209
Inflammation	43	23	0.535	7	0.163
MS	32	10	0.313	14	0.438
Myelopathy	16	10	0.625	2	0.125
Neuropathy	48	28	0.583	6	0.125

Table 2. The validity of CSF examination, comparing between viruses and bacteria, etc.

	N	general test effective	ratio	specific test effective	ratio
Viruses	42	26	0.619	8	0.19
Bacteria, etc.	18	17	0.944	9	0.5
Bacteria	6	6	1	4	0.667
Tuberculosis	6	6	1	2	0.333
Fungi, Syphilis	6	5	0.833	3	0.5
Others	6	2	0.333	2	0.333

(61.9%)で異常を認め、細菌等では、18例中17例(94.4%)で異常を認めた。特異的検査はウイルスでは8例(19%)、細菌等では9例(50%)で異常を認めた(Table 2)。結核では培養以外に3例でPCRが行われており、特異的検査が有用であった2例のうち1例は培養で、1例はnested PCR法で同定されていた。真菌では鏡検、培養で検出されず、カンジダ抗原、β-Dグルカン、D-アラビニトールで異常を認めていた。梅毒では髄液中のTPHAの上昇を認めていた。免疫、炎症に関係した疾患群では、IgG、IgG index、乏クローン帯(oligoclonal band)、髄鞘塩基性蛋白などの特異的検査の結果の記載を確認できた症例について有用性の検討を行った。一般検査で異常を認めた症例は51.1%であった。また、特異的検査では、MSでは32例中14例(43.8%)で異常を認めたのに対して、他の免疫・炎症疾患群では12.5%~16.3%であった(Table 1)。

824例中合併症の有無を明確に確認できた症例は、393例であった。これらの症例で合併症

を検証した。393例中79例(20.1%)に頭痛を認めていた。疾患分類別にみると、筋疾患(44.4%)、運動ニューロン病(33.3%)、末梢神経障害(28.3%)で頻度が高く、他は概ね10~20%であった(Table 3)。

Table 3. Patient number and ratio with headache after lumbar puncture in diseases and disease groups.

Diseases and Disease groups	N	Headache +	ratio
Cranial neuropathy	14	2	0.143
Degeneration	91	16	0.176
Infection	46	8	0.174
Inflammation	20	4	0.2
Myopathy	18	8	0.444
Myelopathy	21	5	0.238
Motor neuron disease	15	5	0.333
MS	29	3	0.103
Neuropathy	46	13	0.283
NPH	11	2	0.182
Spondylosis	12	2	0.167
Tumor	4	0	0
Vascular disease	27	4	0.148
Others	39	7	0.179
total	393	79	0.201

頭痛と輸液の関係については、腰椎穿刺後直ちに輸液が行われていた症例が55例で、このうち頭痛を認めた症例は17例(31%)であった。一方で輸液が行われていなかった症例が338例で、このうち頭痛を認めた症例は62例(18.3%)であった(Table 4)。他の合併症として、7例(1.8%)で腰痛を認めた。頭痛について、性別、年齢、身長、Body mass index (BMI) を比較すると、女性/男性比は、頭痛あり群は0.88、頭痛なし群は0.87であり男女差はなかった。年齢は、頭痛あり群で46.0±17.3(歳、平均±標準偏差)、頭痛なし群で53.9±18.2であり、頭痛あり群で有意に年齢が低かった(Mann-Whitney U検定にて $p=0.0002$) (Fig. 3)。身長は、頭痛あり

群で162.6±10.2 (cm, 平均±標準偏差)、頭痛なし群で159.9±9.7であり、頭痛あり群で身長が高い傾向がみられたが、有意差はなかった($p=0.147$)。BMIは、頭痛あり群で20.8±3.2(平均±標準偏差)、頭痛なし群で21.7±3.8であり、頭痛あり群でBMIが低い傾向がみられたが、有意差はなかった($p=0.121$)。腰椎穿刺時の初圧は、頭痛あり群で14.9±4.1 (cm H₂O, 平均±標準偏差)、頭痛なし群で14.6±5.6であり、有意差はなかった($p=0.574$)。髄液採取量は、頭痛あり群で6.1±4.6 (ml, 平均±標準偏差)、頭痛なし群で5.3±2.9であり、有意差はなかった($p=0.447$)。

Table 4. Correlation of headache after lumbar puncture and volume overload. Volume overload after lumbar puncture did not decrease the frequency of headache.

	Volume overload +	Volume overload -	
Headache +	17	62	79
Headache -	38	276	314
	55	338	393

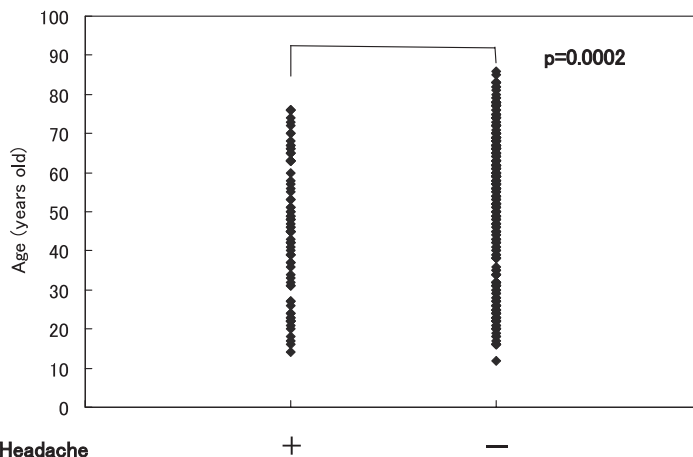


Fig. 3. Correlation of the frequency of headache after lumbar puncture and the age of patients. In this figure, + shows the patient who had headache after lumbar puncture and - shows the patient who had no headache after lumbar puncture. The patients with headache (+) were younger than the patients without headache (-) significantly.

考 察

本研究は、神経内科領域で一般に行われている髄液検査についてその有用性と合併症について検討した。

まず、疾患分類別症例数の算定結果では、髄液検査は、変性疾患が最も多く(22.3%)、次いで末梢神経障害(12%)、感染症(11%)が多かった。髄液検査については、臨床上の直接的な診断的意義から考えると感染症、免疫性神経疾患の割合が多くなると想定される。これに反して本検討では変性疾患の割合が最も多く、予想外の結果となった。変性疾患の一般髄液検査の異常の頻度は細胞数上昇8%、蛋白上昇25.4%であったが、軽度の上昇にとどまっていた。変性疾患で髄液検査を行った理由については診療録の記載から、感染性疾患や炎症性疾患の除外、同意を得た上での研究目的の検体の採取のためと推定された。Fig. 2に本調査の全患者の疾患群の割合を示したが、変性疾患の入院患者が多い傾向がみられた。一方、本研究は大学附属病院の症例の解析であり、検査計画に研究的な意図が影響し、変性疾患での髄液採取が通常より多くなっていた可能性も考えられる。近年、神経変性疾患の診断に髄液中のTau蛋白、 α -synucleinなどの蛋白質の定量が有用との報告が多数みられている¹⁾。このような検査法の普及により、今後変性疾患の診断において髄液検査がより有用になっていくことが予想されるが、現時点においては変性疾患の髄液検査の一般臨床における有用性は今回の結果からも低いと考えられる。血管障害では43例で髄液検査が行われ、髄液検査で異常を認めたのは43例中6例(14%)であった。血管障害全患者は1024例であり、髄液検査が行われた症例は4.2%、そのうち異常を認めた症例は0.6%ということになる。従って血管障害は本研究でも症例を限定して髄液検査が行われており、それでも有用性は高くはなかった。

次に感染症と免疫および炎症との関連が考えられる疾患群(炎症、脊髄症、MS、末梢神経障害)の髄液検査の有用性について考察する。感

染症では、髄液の一般検査で異常を示していた症例は68.2%であり、逆に約30%で異常を認めなかった。一般検査で異常を認めなかった症例は、神経梅毒の1例を除いてウイルスであり、臨床的に脳炎を疑われた症例であった。病原体に関連した特異的検査でもウイルスより細菌等で有用であった。ウイルス性脳炎の髄液所見は通常は細胞数は10~1000/mm³、蛋白は50~80 mg/dlであり軽度の上昇にとどまるが、特に髄膜を巻き込まず脳実質に病巣が限局されたと推定された症例では細胞数は5~10/mm³と少数であるとの記載もある²⁾。本研究の結果はそのようなウイルス性脳炎の病態を反映したものであるかもしれない。免疫および炎症に関連した疾患群では、一般検査で異常を示していた症例は各々10~20%台を示していたが、免疫に関連した特異的検査のみで比較すると、MSでは、43.8%で有用であったのに対して、他の免疫、炎症疾患群では12.5%~16.3%で有用であった。特異的検査は、MSでより有用な傾向がみられたが、これは乏クローン帯(oligoclonal band)、髄鞘塩基性蛋白といったMSに特異的な検査が有用であったためと思われる³⁾⁴⁾⁵⁾。

次に髄液検査の合併症について考察する。393例中79例(20.1%)に頭痛を認めていた。しかし、頭痛の有無については診療録の記載を元に判定した後ろ向き研究であったため直接患者本人からの情報収集ができておらず、過小評価している可能性は残される。過去の報告でははらつきがあるが、40%前後(1%~70%)になっている⁶⁾⁷⁾。疾患分類別にみると、筋疾患(44.4%)、運動ニューロン病(33.3%)、末梢神経障害(28.3%)で頻度が高く、他は概ね10~20%であった。メカニズムについては議論のあるところではあるが、今回の検討では病巣が中枢神経よりも末梢神経、筋にみられる患者群で頭痛の頻度が高い傾向がみられた。基礎疾患による頭痛の頻度の違いに関するまとまった報告は検索した範囲では確認出来ず、今回の結果は今後の新たな知見につながる可能性が示唆される。

頭痛と輸液の関係については腰椎穿刺後に輸

液が行われていた症例が55例で、このうち頭痛を認めた症例は17例(31%)であった。一方で輸液が行われていなかった症例が338例で、このうち頭痛を認めた症例は62例(18.3%)であり、むしろ輸液をしなかった症例で頭痛の頻度が少なかった。輸液を行った群が行わなかった群と較べて頭痛を発症するリスクが高いと判断されたため輸液を行った可能性は否定できない。両群で年齢、身長、BMI、腰椎穿刺時の初圧、髄液採取量を比較した有意差は認められなかった。他の条件(腰椎穿刺時に使用した針の種類、穿刺方法、検査後の安静時間)についての情報が充分でなく、輸液が行われた症例が少なかったため、この結果のみで頭痛に対する輸液の有用性について結論は出せないが、同一施設内の検討であり諸条件は概ね一定であったと考え、少なくとも輸液によって頭痛が減少した傾向は認められなかったと推定される。腰椎穿刺後の頭痛を予防する工夫については過去のいくつか報告がある。腰椎穿刺後に臥床安静をとること、穿刺針を抜針する前に内刀を再挿入すること、穿刺針の太さや種類を検討すること^{7,8,9)}などである。本研究の中では慣習的に行われている頭痛と輸液の関係を検討したが、少なくとも輸液によって頭痛が減少した傾向は認められなかった。

一方、腰椎穿刺後の頭痛は若い女性に多いと報告され¹⁰⁾、身長が高い、BMIが低い方が頭痛を起しやすと言われる¹¹⁾。頭痛あり群と頭痛なし群の比較で女性/男性比は差がなかったが、年齢は頭痛あり群で有意に低かつ

た。身長とBMIは、頭痛あり群で身長が高い、BMIが低い傾向がみられたが有意差はなかった。腰椎穿刺時の初圧、髄液採取量についても検討したが、有意差はみられなかった。

上述のように本研究で得られた知見はおおむね過去に報告された内容に一致するものであった。しかし、大学病院という特殊性により多岐にわたる疾患群で髄液検査が行われていたため、本研究では疾患別に髄液検査後の頭痛の発症頻度の算出が可能であり、筋疾患、運動ニューロン病、末梢神経障害で頭痛が多い傾向を確認し得た。結論を得るためには今回の結果のみでは不十分であるが、腰椎穿刺後の頭痛のメカニズムを考える上で重要な知見である可能性があり、今後の前向き検討により検証を進めたい。

結 論

本研究の結果より、髄液検査において感染症では一般検査で異常を示していた症例は68.2%であり、異常を認めなかった症例のほとんどはウイルス性であった。免疫・炎症疾患群ではMSで免疫に関連した特異的検査が有用であった。合併症では、頭痛が筋疾患、運動ニューロン病、末梢神経障害で高頻度にみられた。また、検査後の輸液による頭痛の頻度の改善は認めなかった。

謝 辞

本研究の調査にご協力を賜りました伊地智俊晴先生、狐野一葉先生、結城奈津子先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Verbeek MM, De Jong D, Kremer HP. Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 1): 25-40.
- 2) Fisherman RA. Viral meningitis and encephalitis. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992; 277-278.
- 3) Correale J, de los Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 375-389.
- 4) Whiraker JN. Myelin basic protein and multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1983; 4: 153-157.
- 5) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117-127.
- 6) Fisherman RA. Headache. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992; 172-178.
- 7) Lavi R, Yernitzky D, Rowe JM, Weissman A, Segal

- D, Avivi I. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: A randomized trial. *Neurology* 2006; 67: 1492-1494.
- 8) Strupp M, Brandt T. Should one reinsert the stylet during lumbar puncture? *N Engl J Med* 1997; 336: 1190.
- 9) Tejavanija S, Sithinamsuwan P, Sithinamusuwan N, Nidhinandana S, Suwantamee J. Comparison of prevalence of post-dural puncture headache between six hour-supine recumbence and early ambulation after lumbar puncture in thai patients: A randomized controlled study. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 814-820.
- 10) Kuntz KM, Kokmen E, Stevens JC, Miller P, Offord KP, Ho MM. Post-lumbar headaches: experience in 501 consecutive procedures. *Neurology* 1992; 42: 1884-1887.
- 11) Vilming ST, Kloster R, Sandvik L. The importance of sex, needle size, height and body mass index in post-lumbar puncture headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 738-743.