

一般検査研修会第3回ジュニアコース

2023年6月30日

髄液検査

姫路赤十字病院 検査技術部

岩佐 恵梨花

本日の内容

- 髄液の概論
- 髄液検査
- 疾患と症例

本日の内容

- 髄液の概論
- 髄液検査
- 疾患と症例

脳脊髄液の名称

脳脊髄液

CSF

髄液

リコール

国際共通名称は、「cerebrospinal fluid」
あるいは、略して「CSF」

髄液の機能

● 中枢神経系の保護と支持

実際の脳重量を1/30程度に軽減している。静水力学的なクッション機能により水の中に浮かぶ豆腐のような状態で物理的に保護している

● 恒常性の維持

血液脳関門（BBB）を通して、電解質や他の生化学物質を調節している。またビタミン類、グルコースなどを送り込むことや、脳の老廃物を排出し、恒常性を維持している

● 組織液としての機能

中枢神経系に病原微生物や異物が侵入すると、白血球が増多し、排除する。また、ウイルスに対する種々のサイトカインの伝搬役を担う

髄液検査の意義

中枢神経感染症（髄膜炎、脳炎）

クモ膜下出血

多発性硬化症

脳ヘルニア

脊髄疾患

ギランバレー症候群

ベーチェット症候群

サルコイドーシス

脳腫瘍

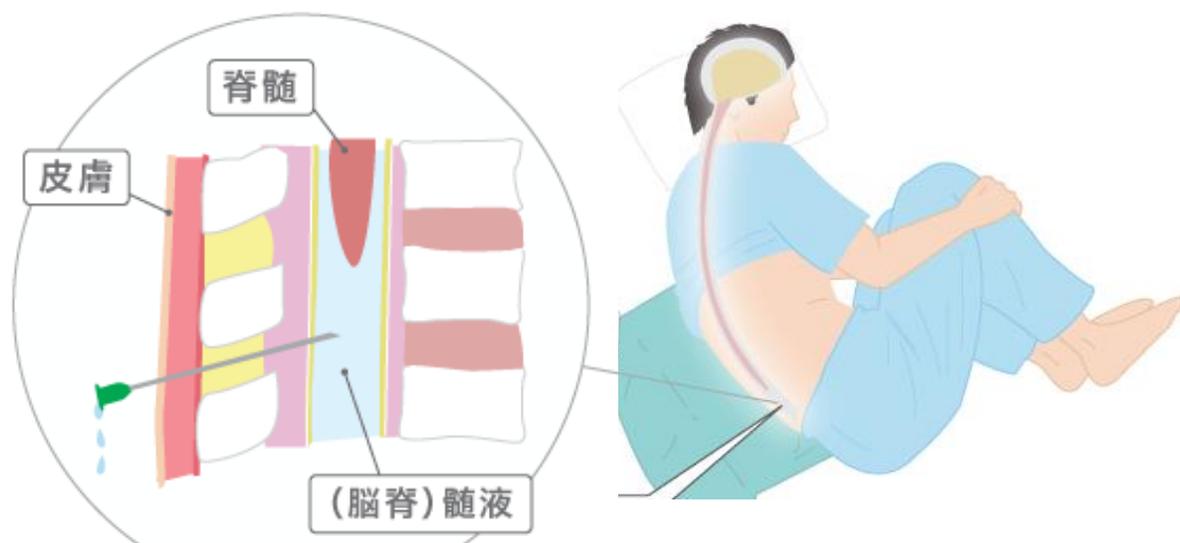
髄膜白血病

転移性腫瘍

採取方法

腰椎穿刺

髄液採取には腰椎穿刺が一般的



禁忌

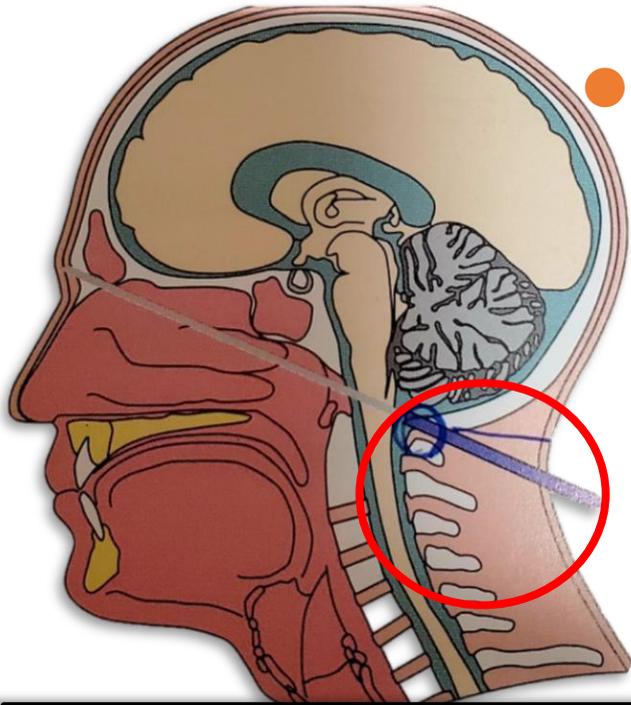
1. 頭蓋内圧亢進
2. 穿刺部位に感染症がある場合
3. 脊椎の変形や奇形
(腰椎穿刺の場合)
4. 出血傾向が強い場合
5. 被験者の協力が得られない

被検者を側臥位とし腰椎の椎間腔より脊柱管に穿刺する
穿刺部位はJacobson（ヤコビ）線を基準に第4～5腰椎
(L4～5) 間で行う

採取方法

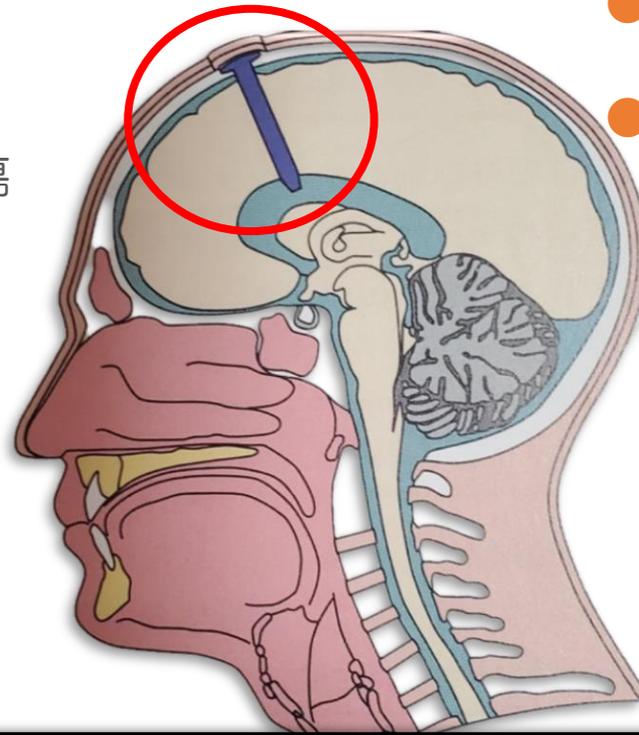
後頭下穿刺

- 腰椎穿刺が困難な場合
- 禁忌は腰椎穿刺時項目に加えて後頭蓋窩に腫瘍がある場合も含まれる



脳室ドレナージ

- 治療目的で行われる
- 排出された髄液は変性が激しく、二次感染を伴うことが多いため、検査に不適



後頭下穿刺や脳室ドレナージは腰椎穿刺髄液に比較して
細胞数や蛋白が低値を示すため注意！

髄液の取り扱い

● 滅菌ポリプロピレン容器を用いる

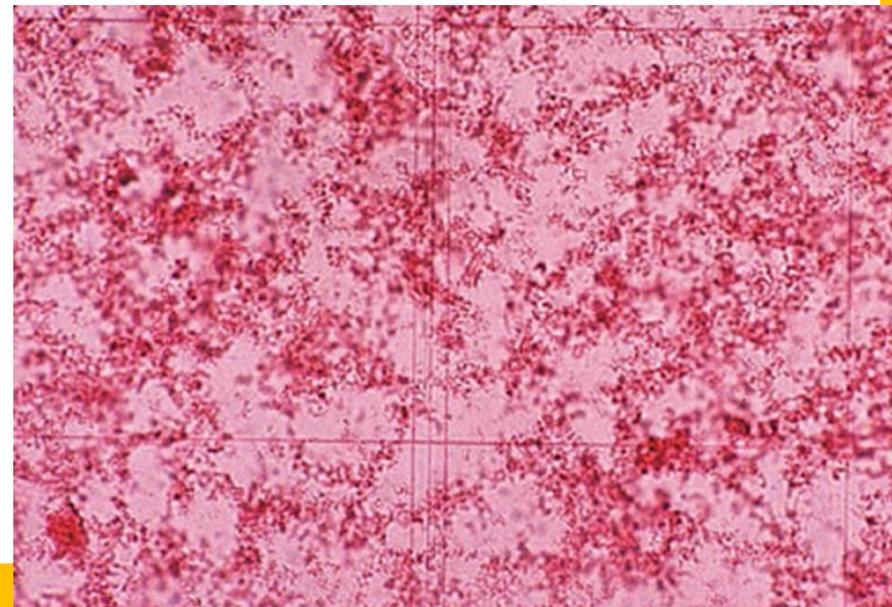
細胞は負に荷電している

ガラス試験管では管壁に吸着され細胞数算定の際に負の誤差を生じさせる

● ヘパリンは加えない

髄液にはフィブリノゲンは存在しないため基本的に抗凝固剤は不要

ヘパリンを加えると細胞数算定の際にSamson液と反応し
微細な粒子が析出し鏡検が困難となる



本日の内容

- 髄液の概論
- 髄液検査
- 疾患と症例

肉眼的観察

正常
無色透明



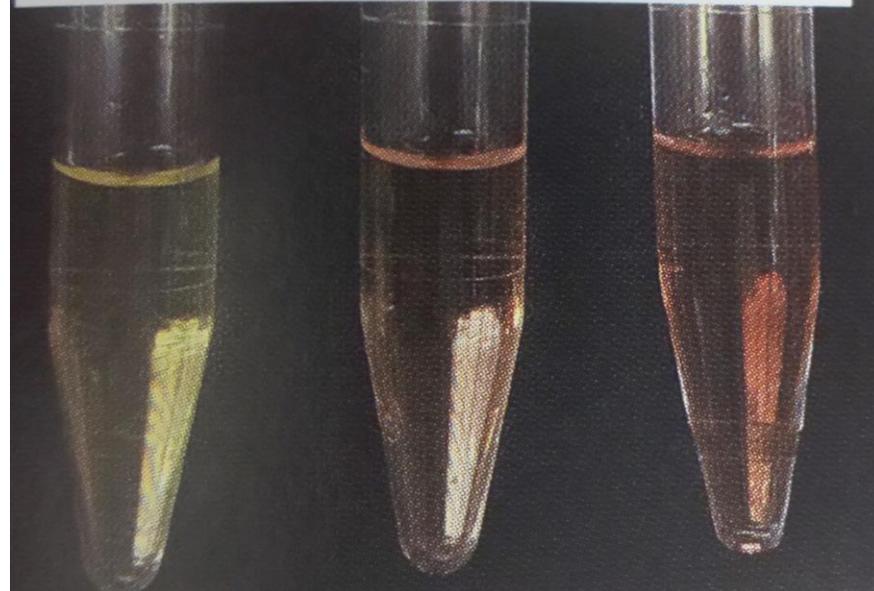
混濁



細胞や微生物の増加
※日光微塵に注意！
⇒軽度の細胞増加

キサントクロミー

キサントクロミー (黄色, 桃色, 橙色)



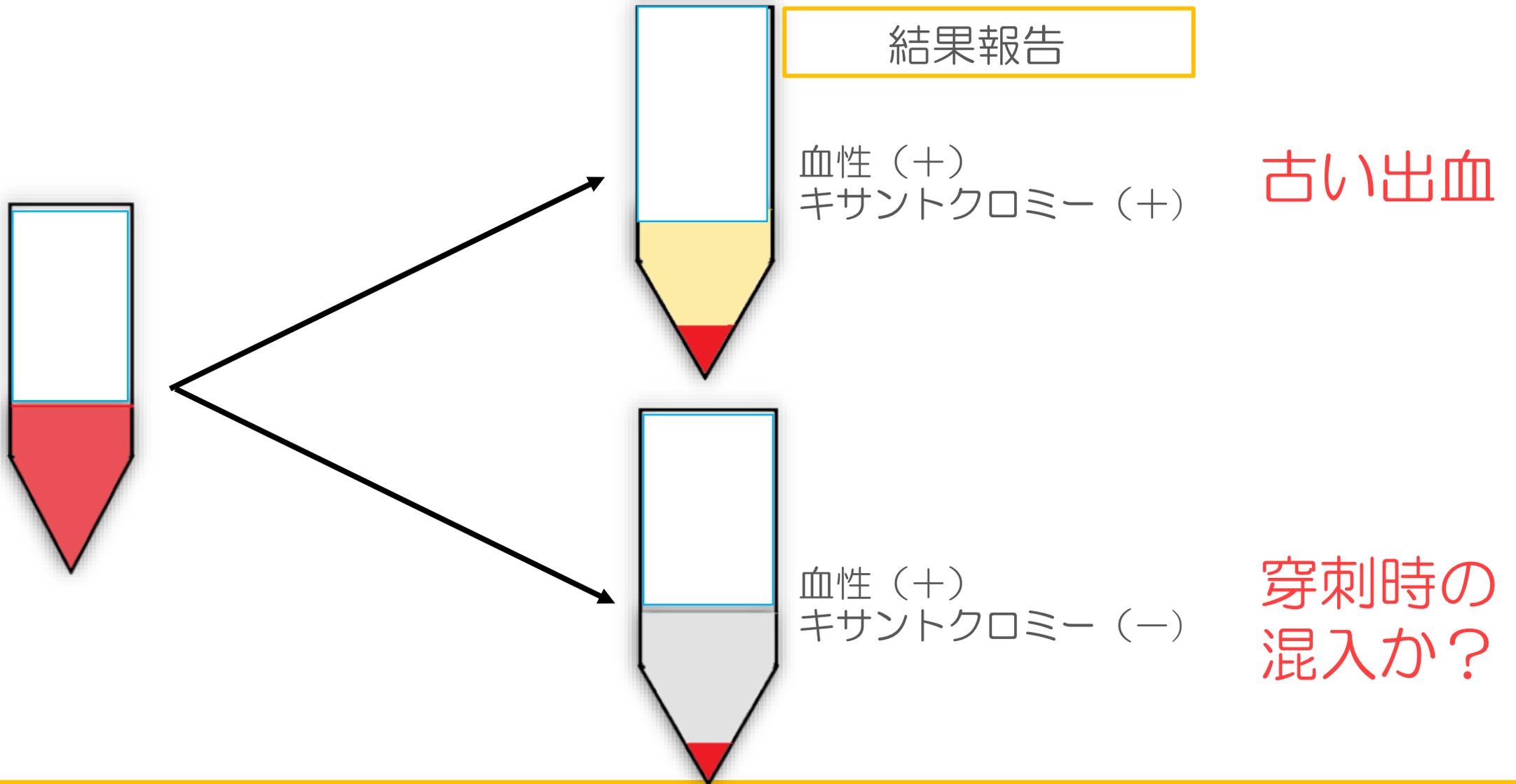
髄腔内である程度時間の経過した出血
—出血後3～4時間で出現
色調は1週間でピークに3～4週間続く

血性



頭蓋内出血
穿刺時の医原的混入
との鑑別が必要！

血性髄液の鑑別



細胞の安定性

髄液は蛋白濃度が低いため、細胞変性が極めて速い！

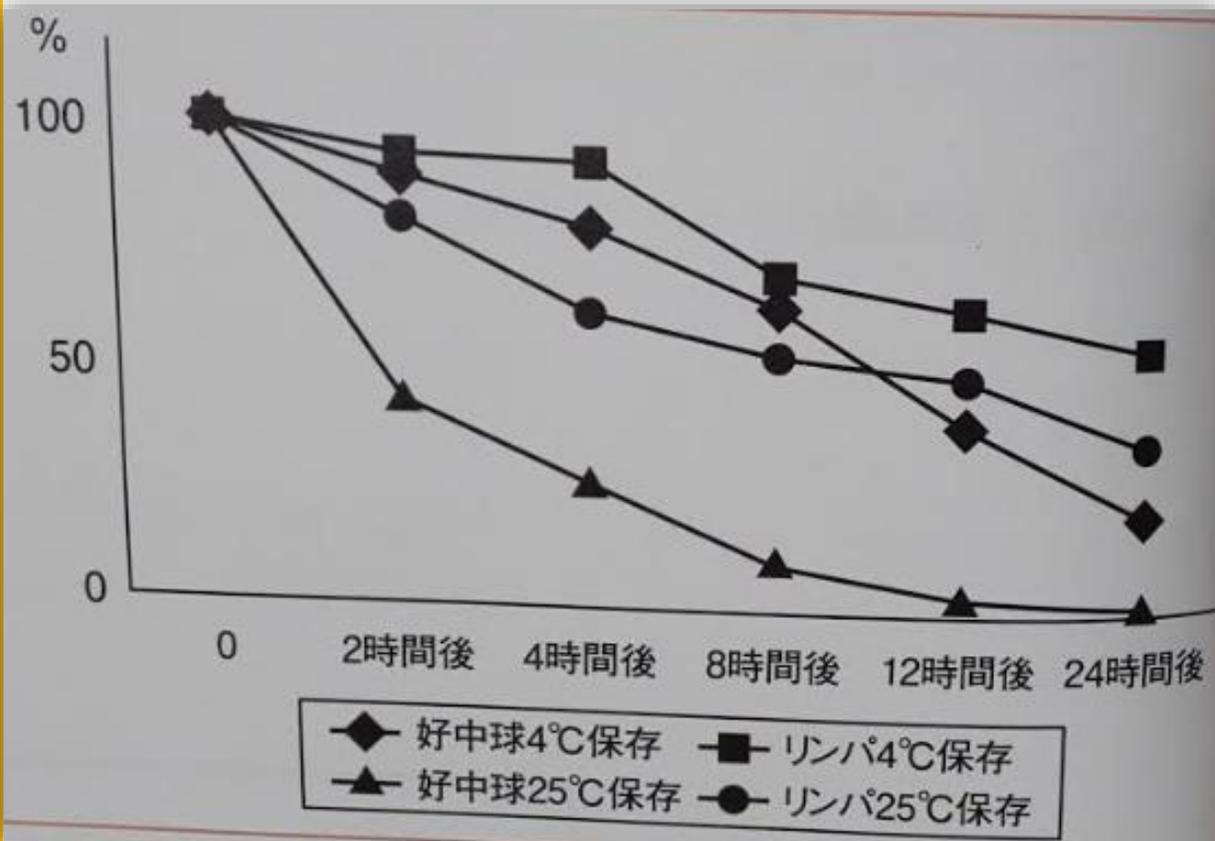
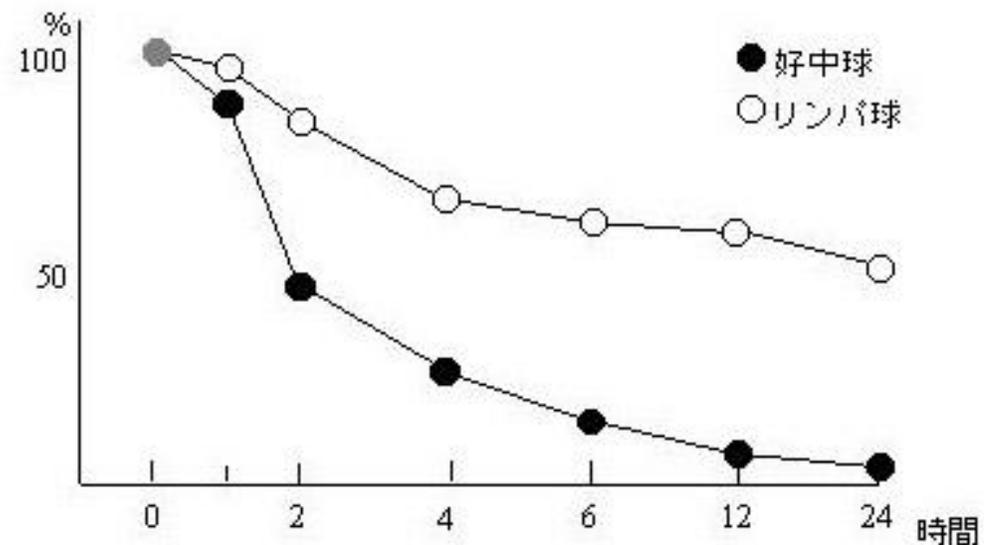


図1. 室温(25°C)保存における髄液細胞残存率の変化

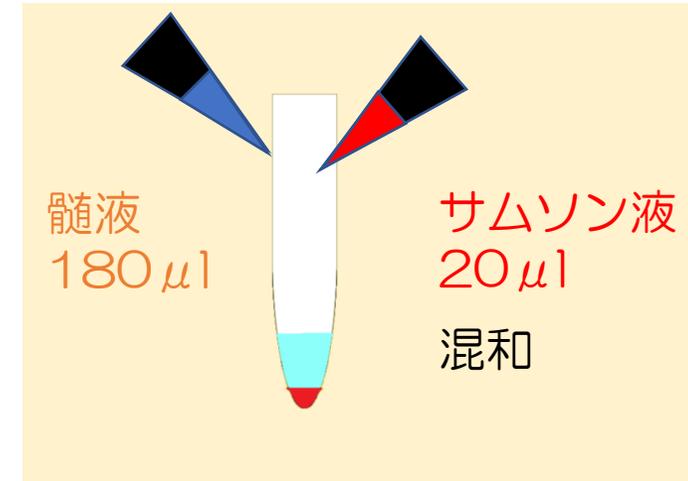


細胞算定

1. 希釈法

マイクロピペットを用いて、髄液 $180\mu\text{l}$ 、サムソン液 $20\mu\text{l}$ (9:1)をポリプロピレン容器に採り、軽く混和後、計算版に注入する

※希釈比は $200\mu\text{l} : 20\mu\text{l}$ でもよい

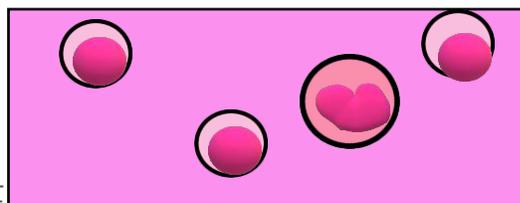


2. 算定

1) 計算版に注入後、細胞が計算版の底に沈降するまで3~5分間放置

2) 200倍で鏡検し、全区画を算定

※計算版における注意点到に留意



注入直後

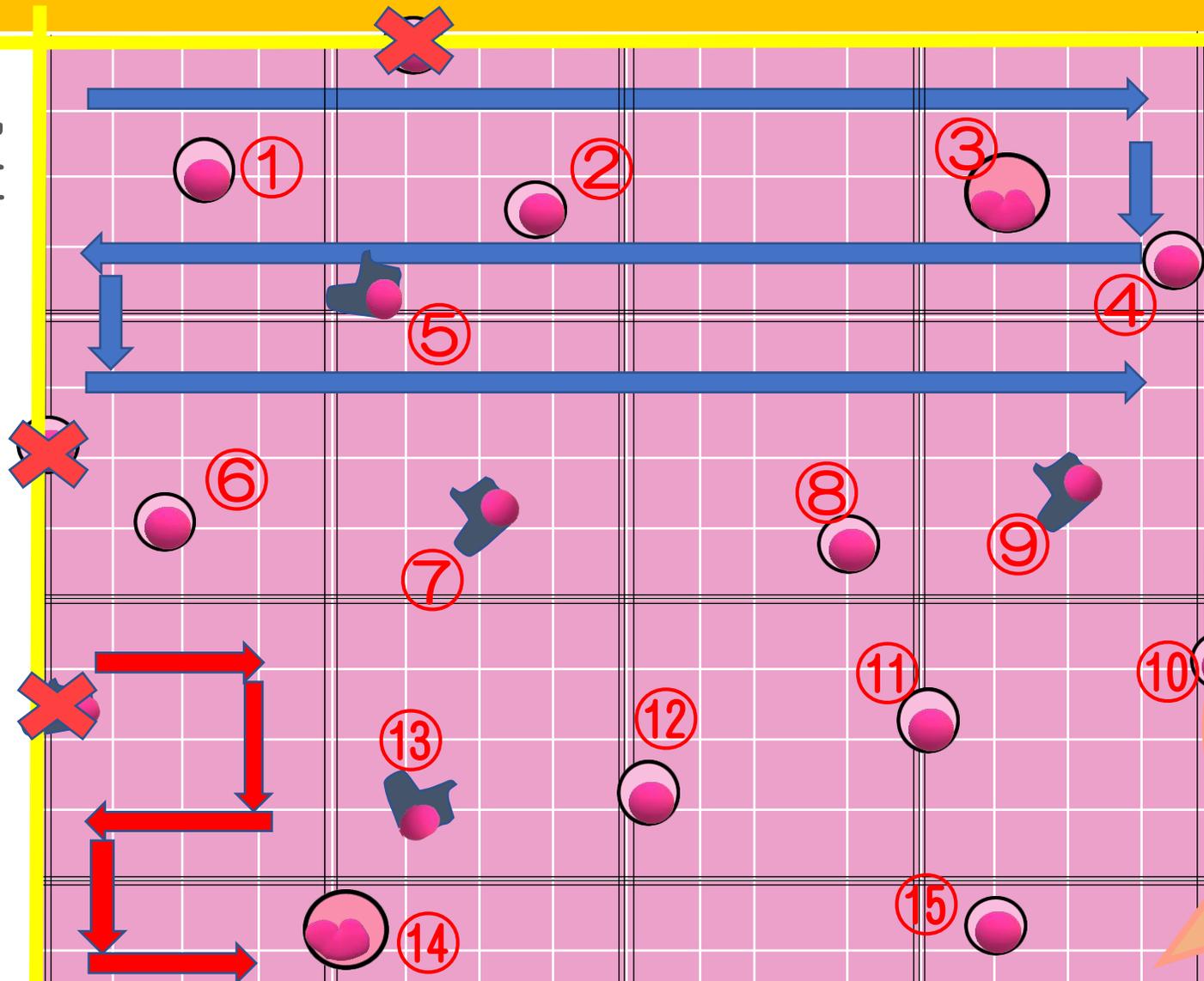
ピントが合わない



数分放置後

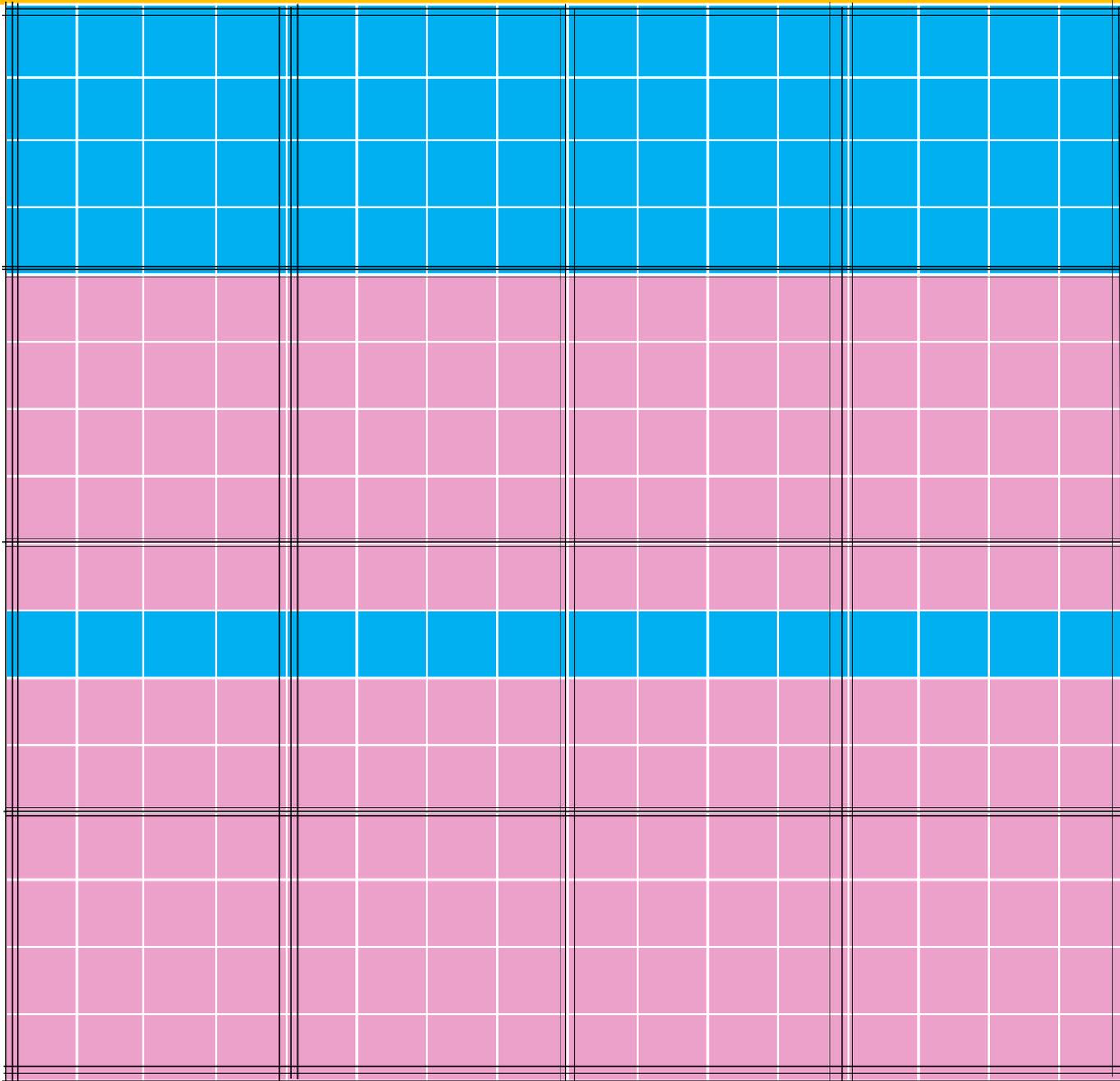
ピントが合う

計算盤



$$\begin{aligned} & 15/3.2 \times 10/9 \\ & \div 15/3 \\ & 5/\mu\text{L} \end{aligned}$$

Fuchs-Rosenthal計算版：全区画面積 16mm^2 、深さ 0.2mm 、容積 $3.2\mu\text{L}$ (mm^3)
細胞数($/\mu\text{L}$) = $X/3.2 \times 10/9 \div X/3$



× 4

× 16

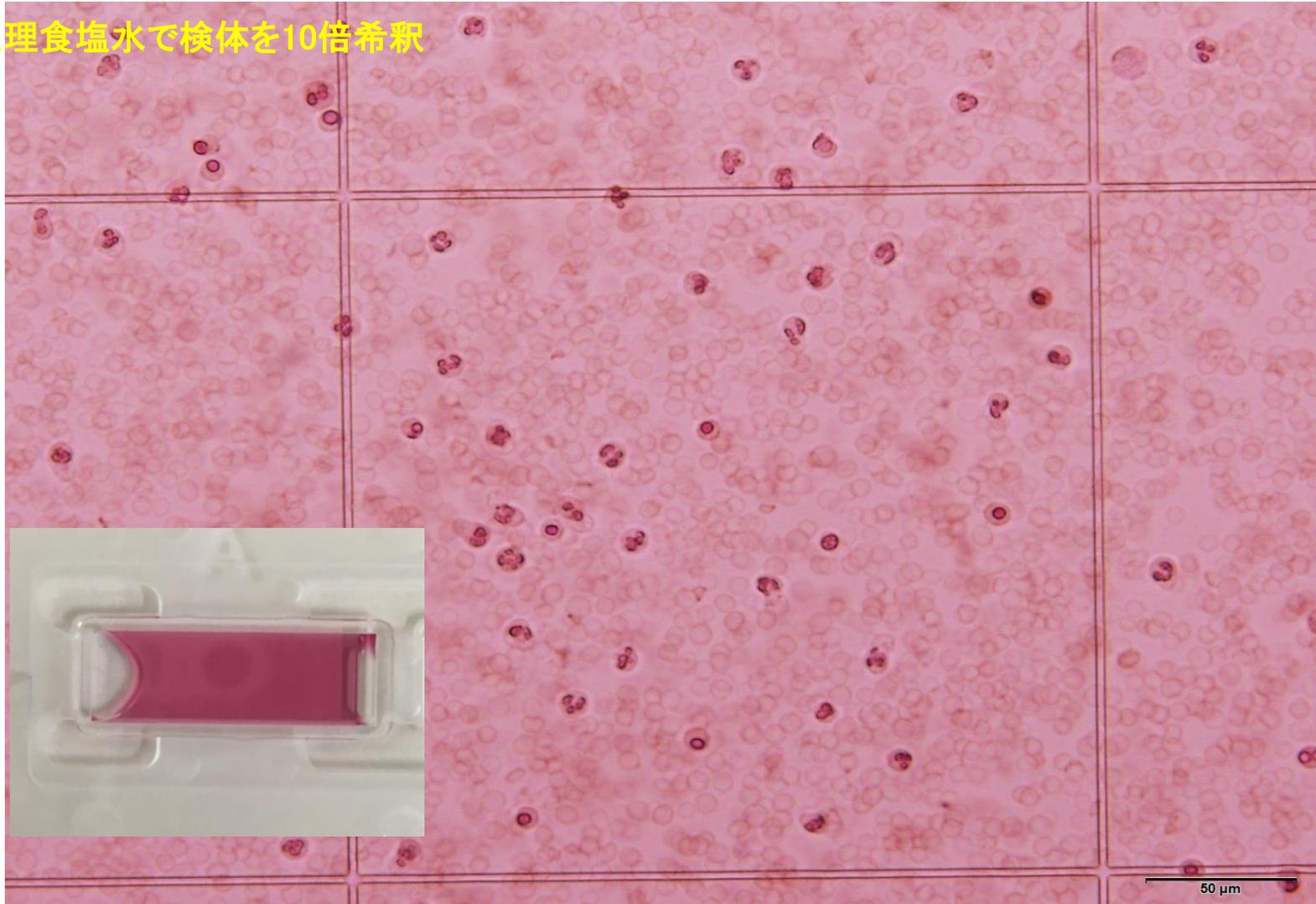
数が多いときには一定
区画を算定し、16区画
に換算する。
もしくは生食で希釈す
る。

血性髄液



血性髄液

生理食塩水で検体を10倍希釈

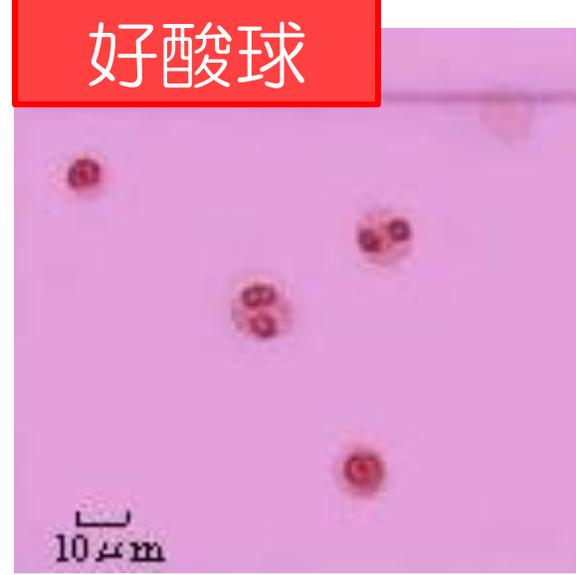
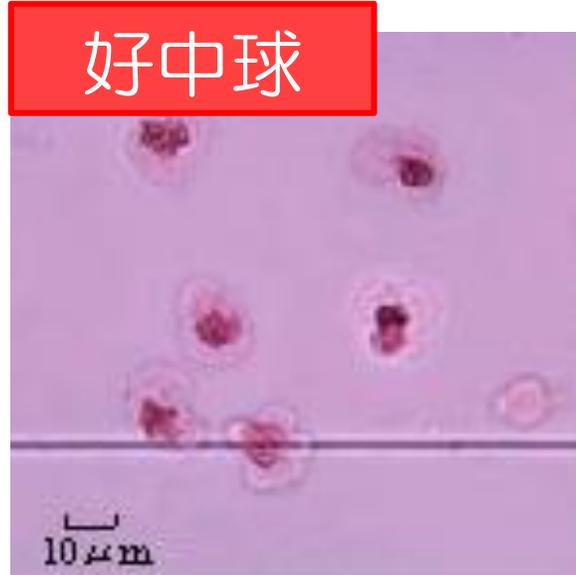


血性髄液

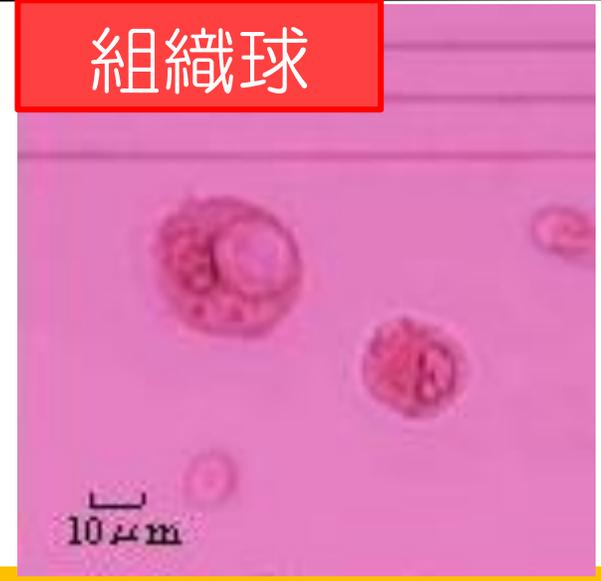
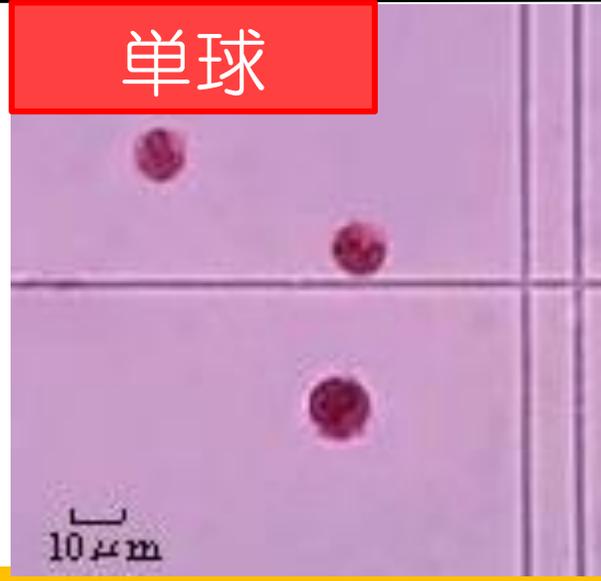
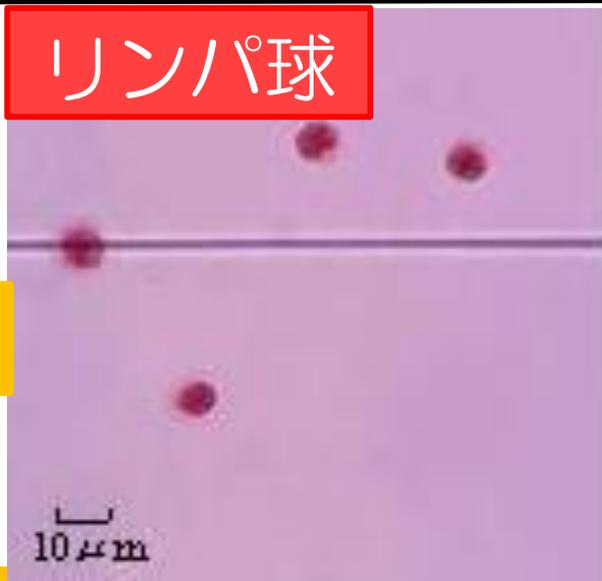


細胞分類

多形核球

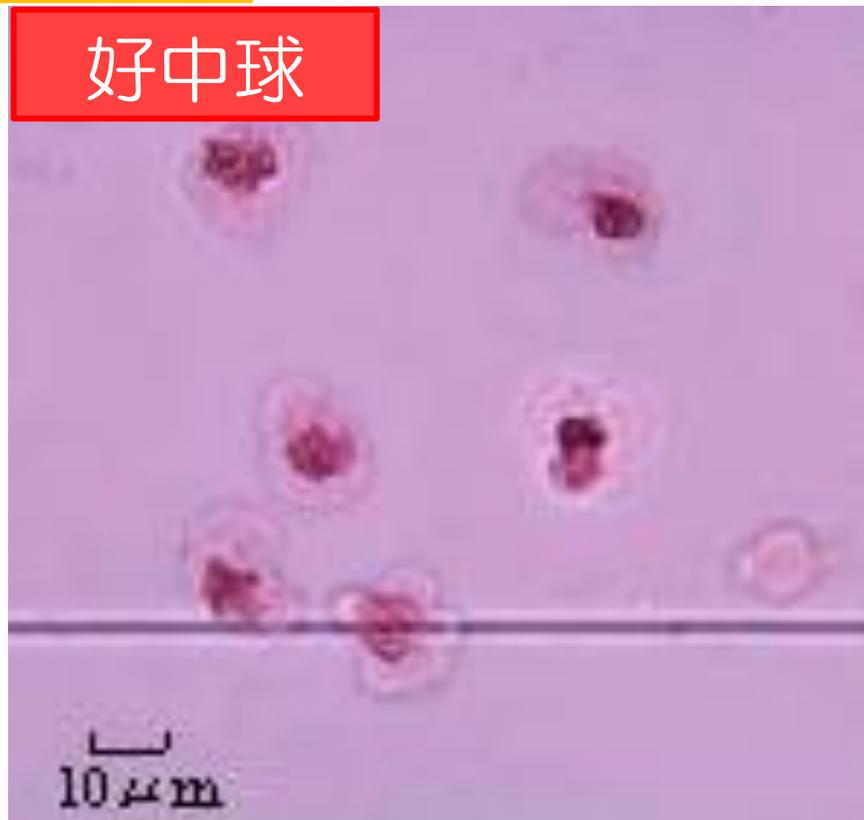


単核球



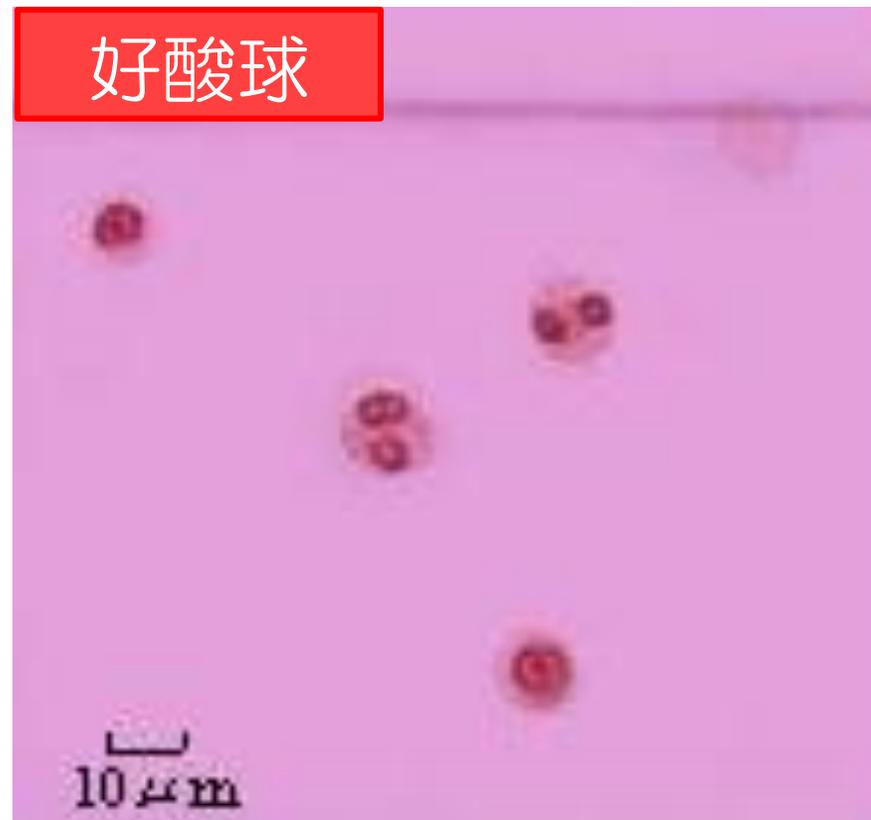
多形核球

好中球



12~14 μm
細胞質がサムソン染色に染色されない
偽足をもったような不整形を示す
(類円形のものも認める)

好酸球



好中球とサイズは変わらない
好中球と比較して細胞質が円形で
輝くような淡い橙色
2核が特徴的
(見え方によっては2核に見えない)

単核球

リンパ球



8~10 μm

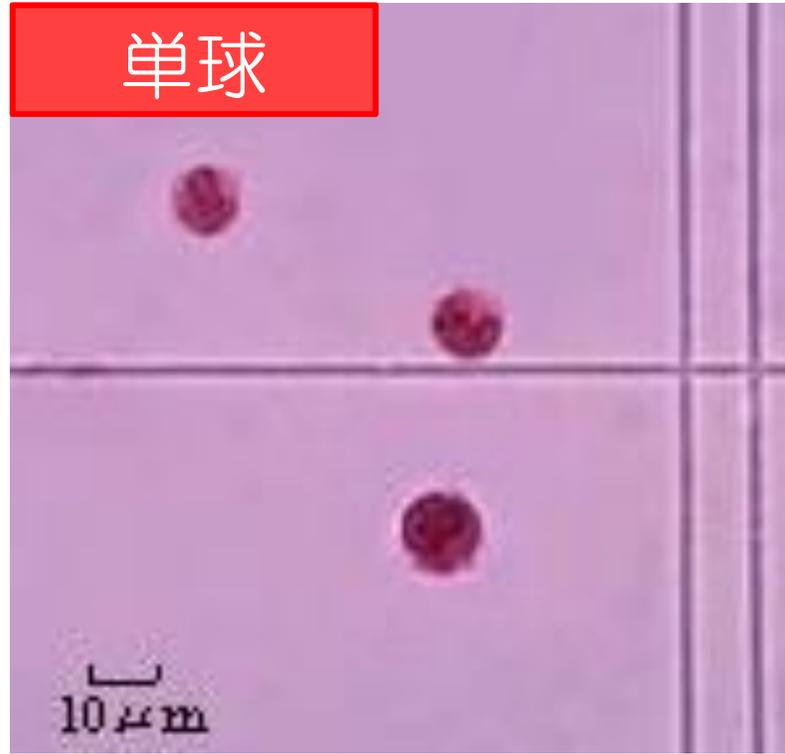
類円形の核

核周囲にリング状に見られる

細胞質はサムソン染色に

淡く染まる

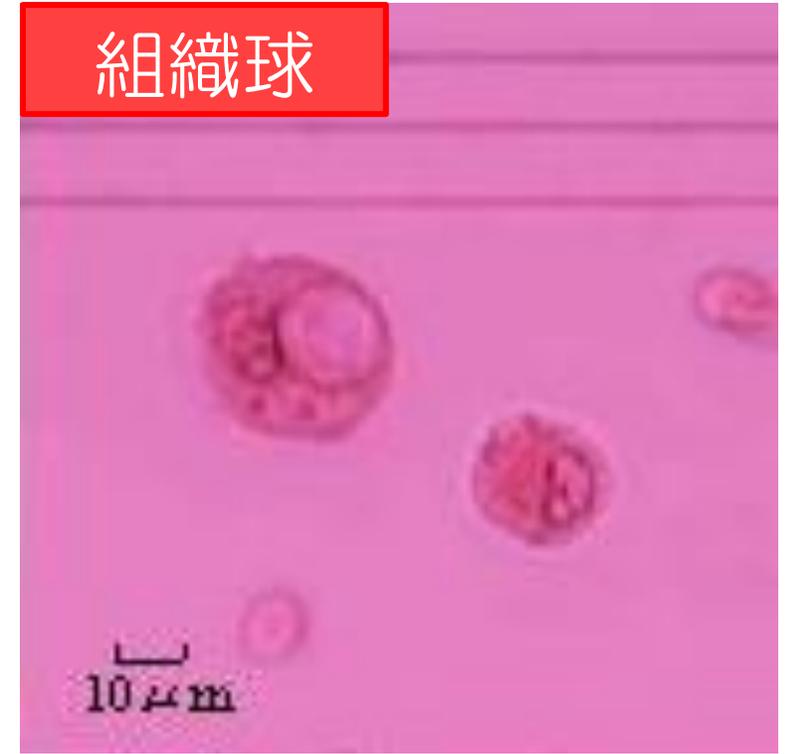
単球



15~17 μm

切れ込みのある核、細胞質内に偏在
細胞質はフクシン色素をよく取り込
み赤桃色を呈する

組織球

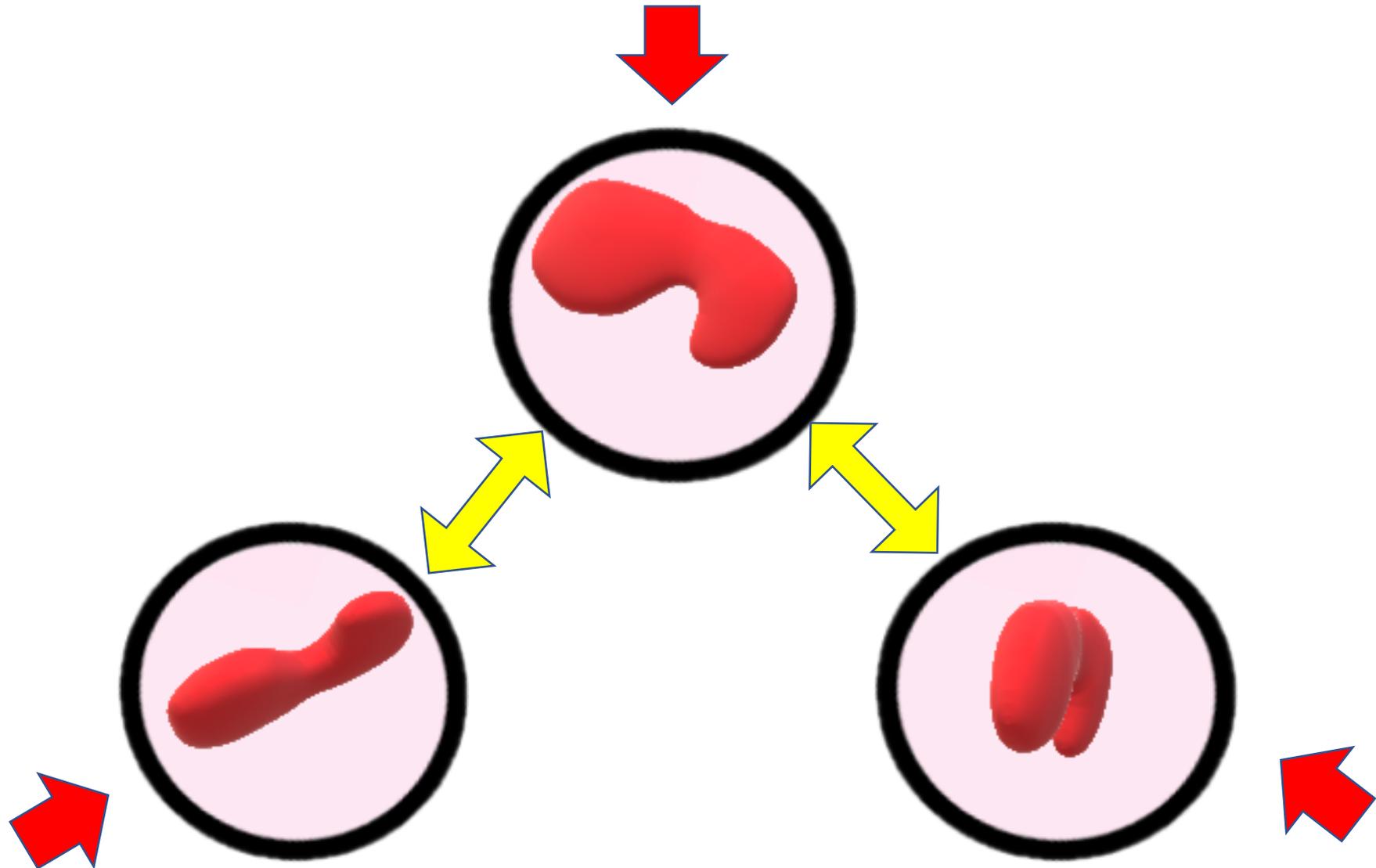


16~25 μm

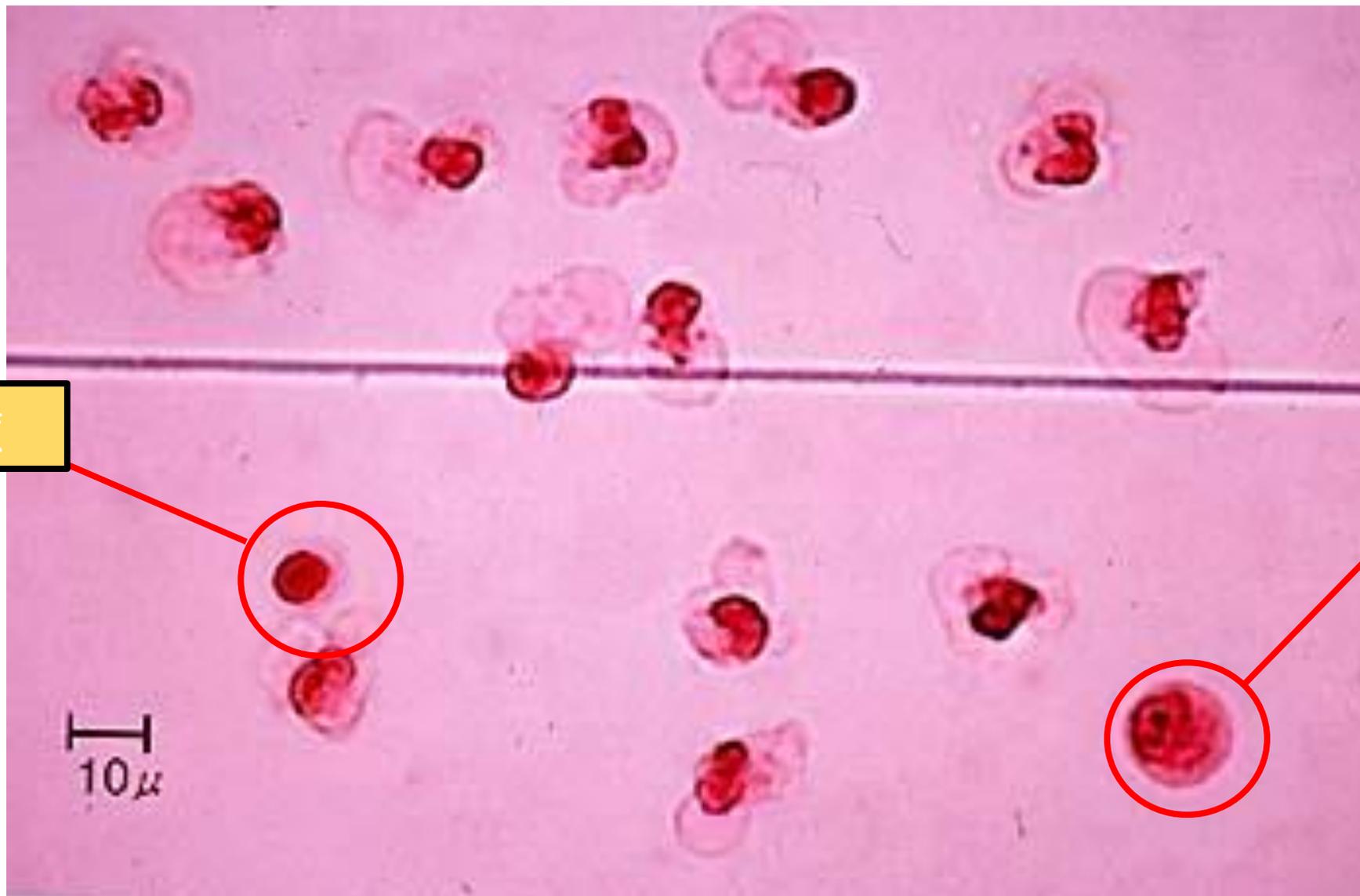
小型核、時に多核

泡沫状の細胞質、フクシンに淡染
しばしば、ヘモジデリン顆粒や
赤血球を貪食

白血球分類：多形核球



分類してみよう！



单核球

单核球

分類してみよう！

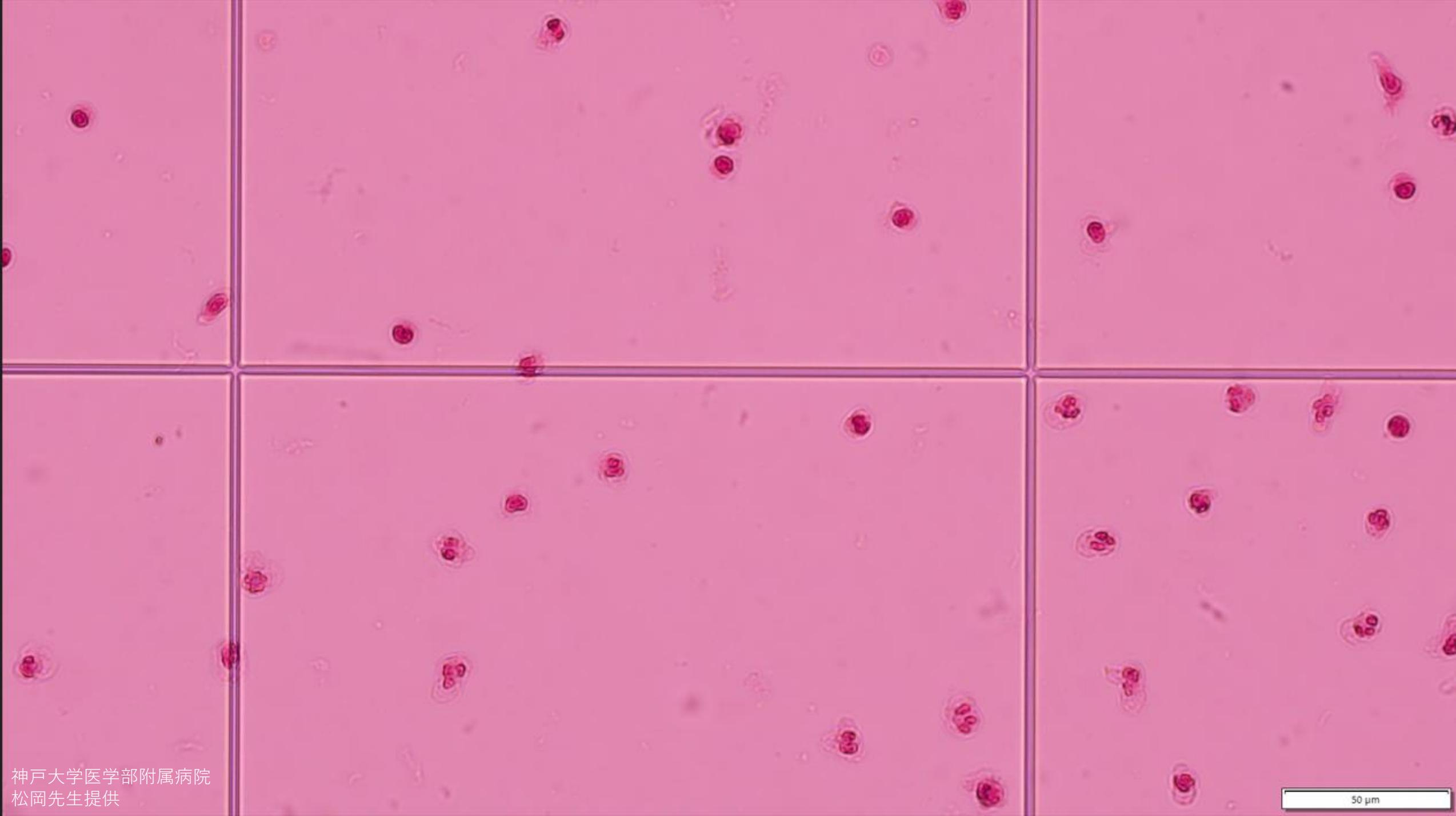


单核球

細胞分類難しい....

- 髄液中の白血球を全て赤色に染色する
- 色素の染色性と細胞形態から分類するために分類が困難である細胞も認められる。







髄液細胞数測定用染色液 ズイエキチェッカーハヤシ

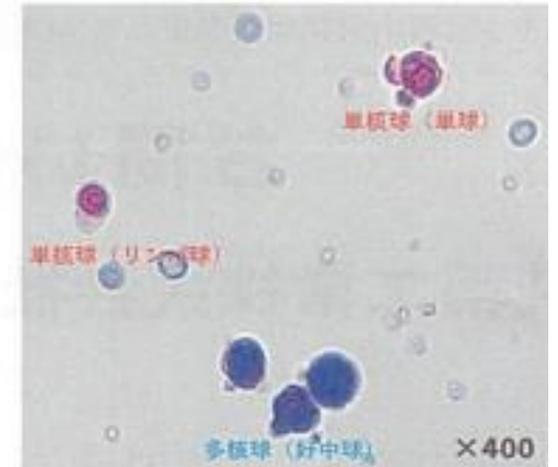
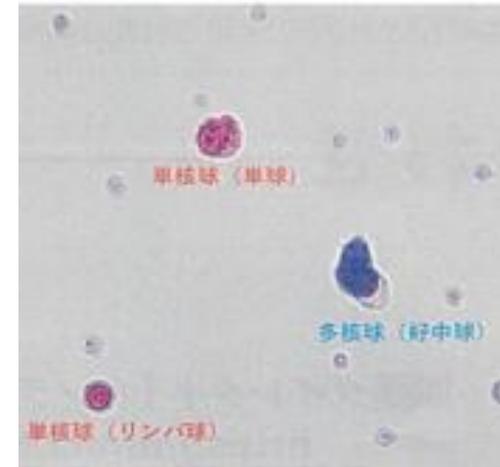
見やすくなった髄液検査

髄液検査は早急な治療を必要とする髄膜炎の診断や治療経過の観察のために欠かすことのできない重要な検査法です。ズイエキチェッカーハヤシはフックスローゼンタール計算盤内で単核球を赤色に、多核球を藍色に1分間で染め分けることができます。



特長

- 単核球を赤色に多核球を藍色に染め分けることができるため、鑑別が容易



写真提供: 池田彰彦先生

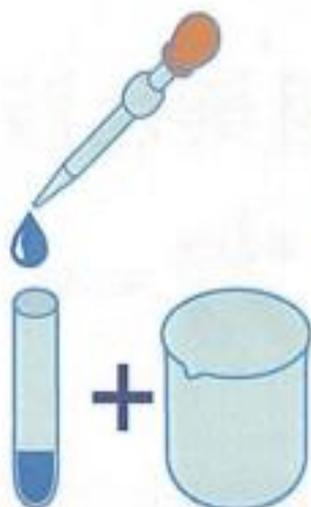
- フックス・ローゼンタール計算盤を利用したサムソン染色法と同じ染色手順、および希釈倍率
- 染色操作は1分間で単核球および多形核球を染め分け、フックスローゼンタール計算盤内で算定することができる。
- 血液標本のような塗抹標本を作製する必要なし

手順



① 反応液の調製

I 液の蓋を開けてII 液を1滴滴下したものを反応液とする。



② 反応液の添加

①で用意した反応液 10 μ L を髄液 180 μ L へ添加、緩やかに混和する。

白血球が多い場合や赤血球が軽度混ざっている場合には1分以上静置して下さい。

1分



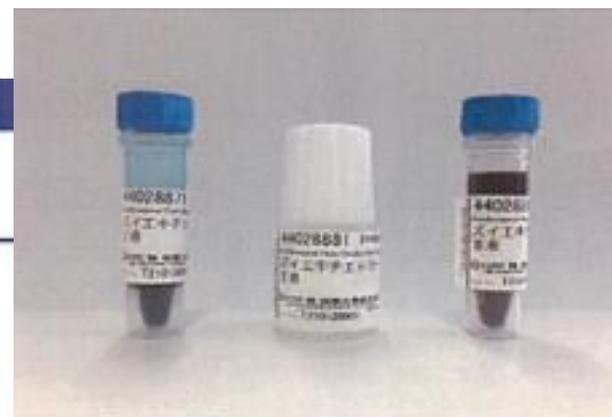
③ 計算盤注入/静置

1分間反応させた後、III 液を10 μ L 添加し、適量をフックスローゼンタール計算盤へ注入。

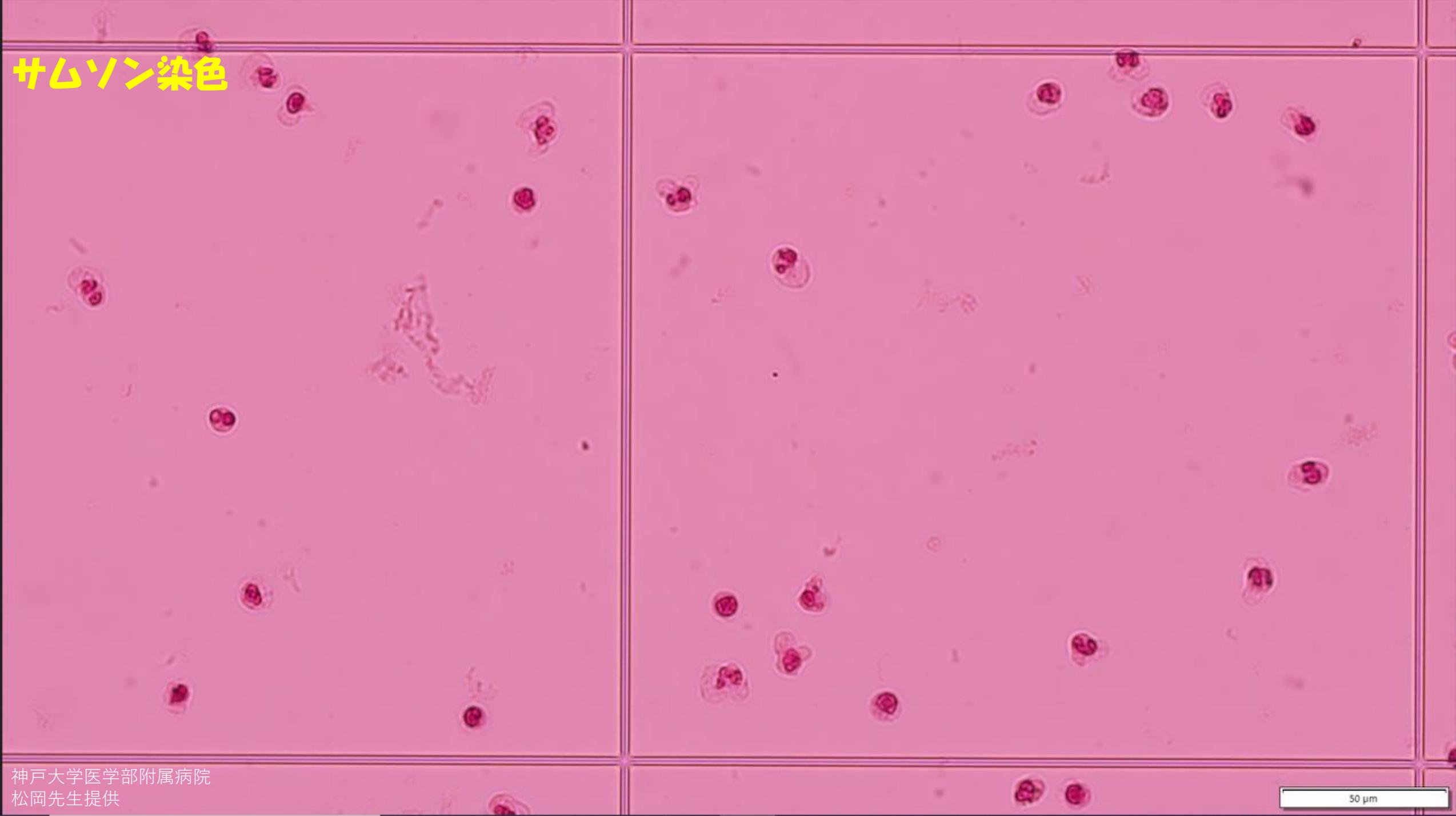


④ 鏡検

顕微鏡倍率 200 倍で、細胞をカウントする。
(単核球赤色/多核球藍色)



サムソン染色



スイエキチェッカー

多形核球



単核球

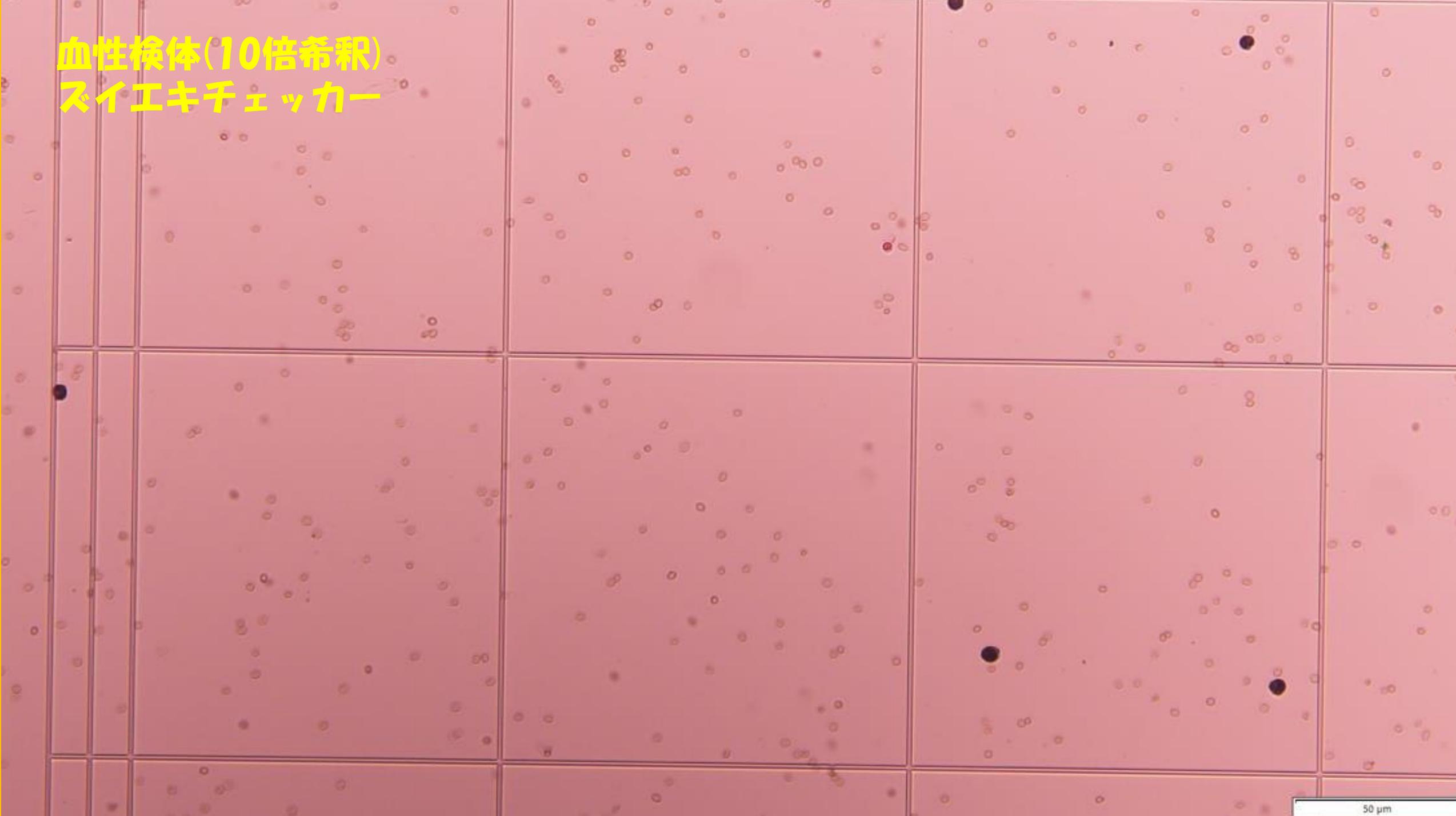


血性検体
スライキチューカー

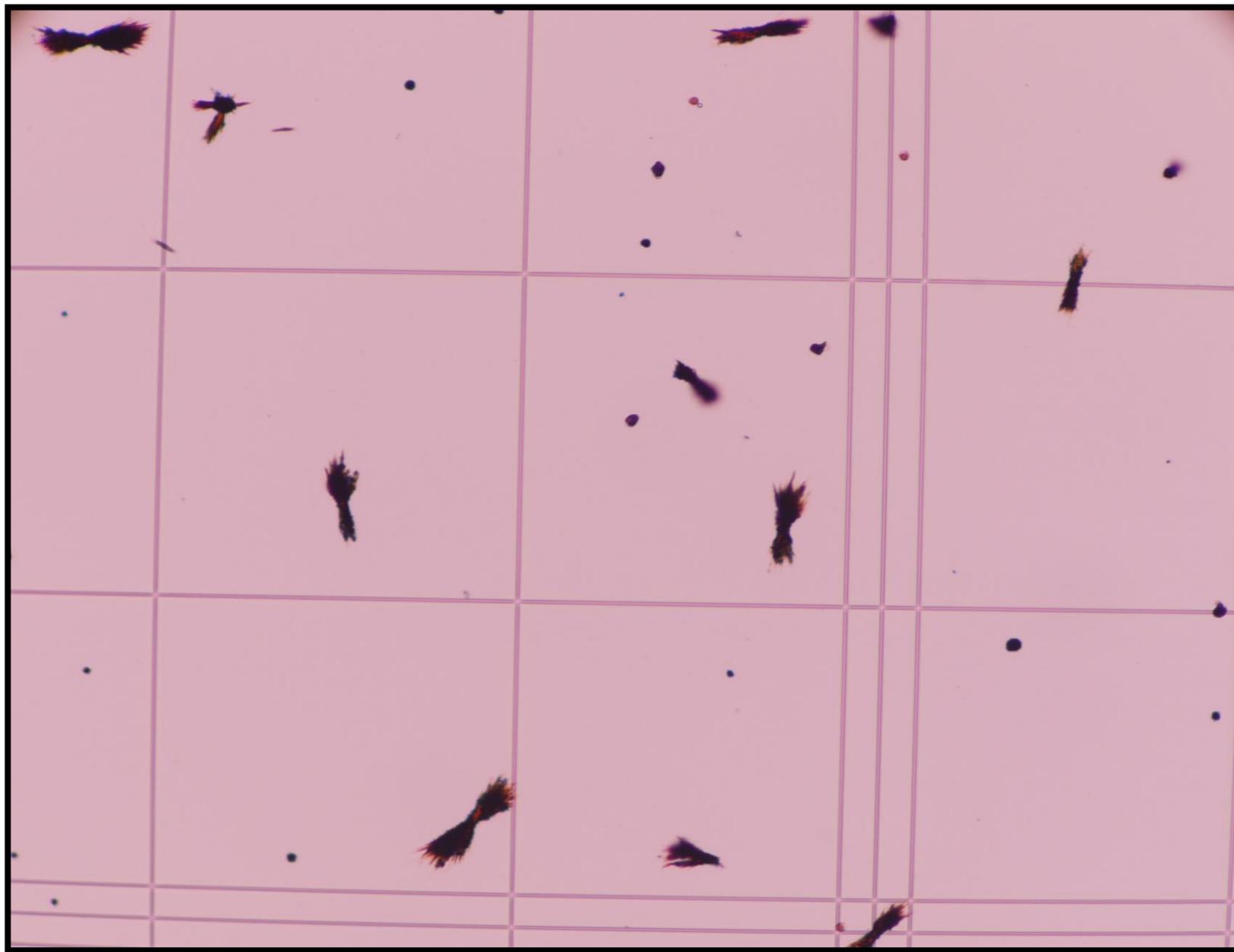
多形核球



血性検体(10倍希釈)
スイエキチェッカー

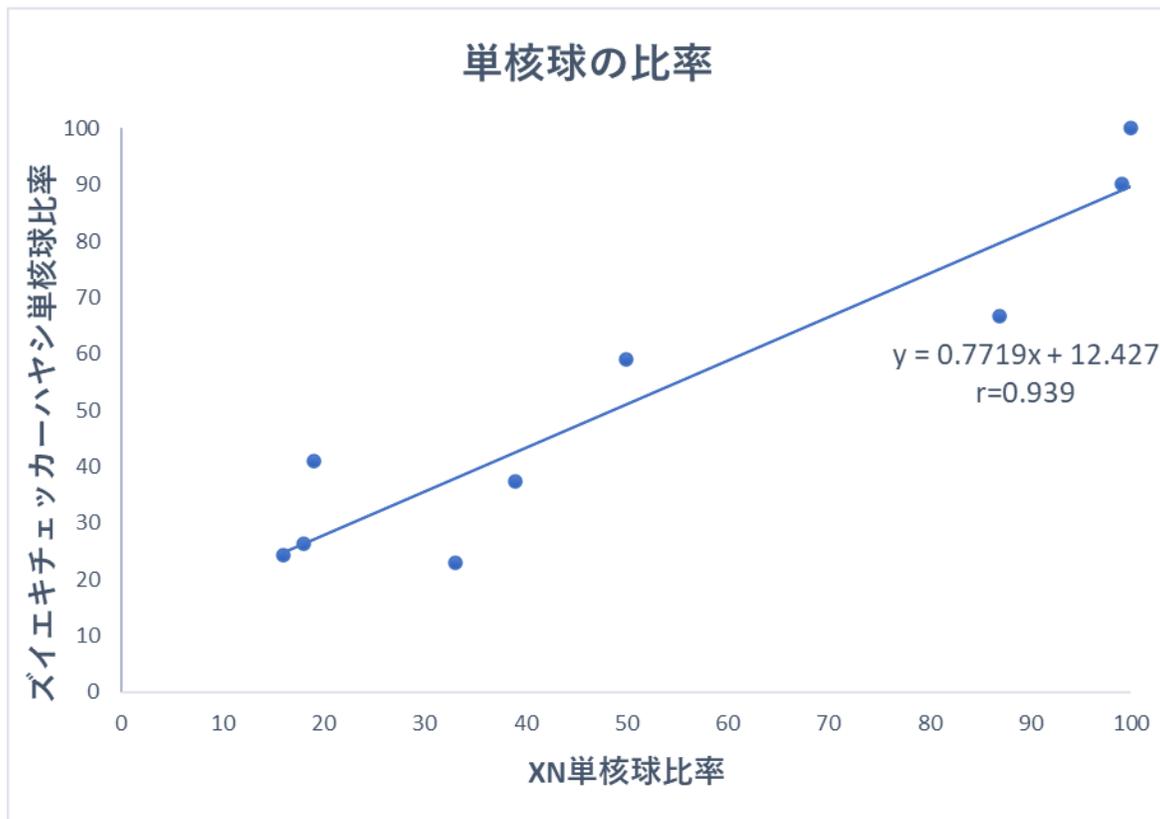


冷藏保存

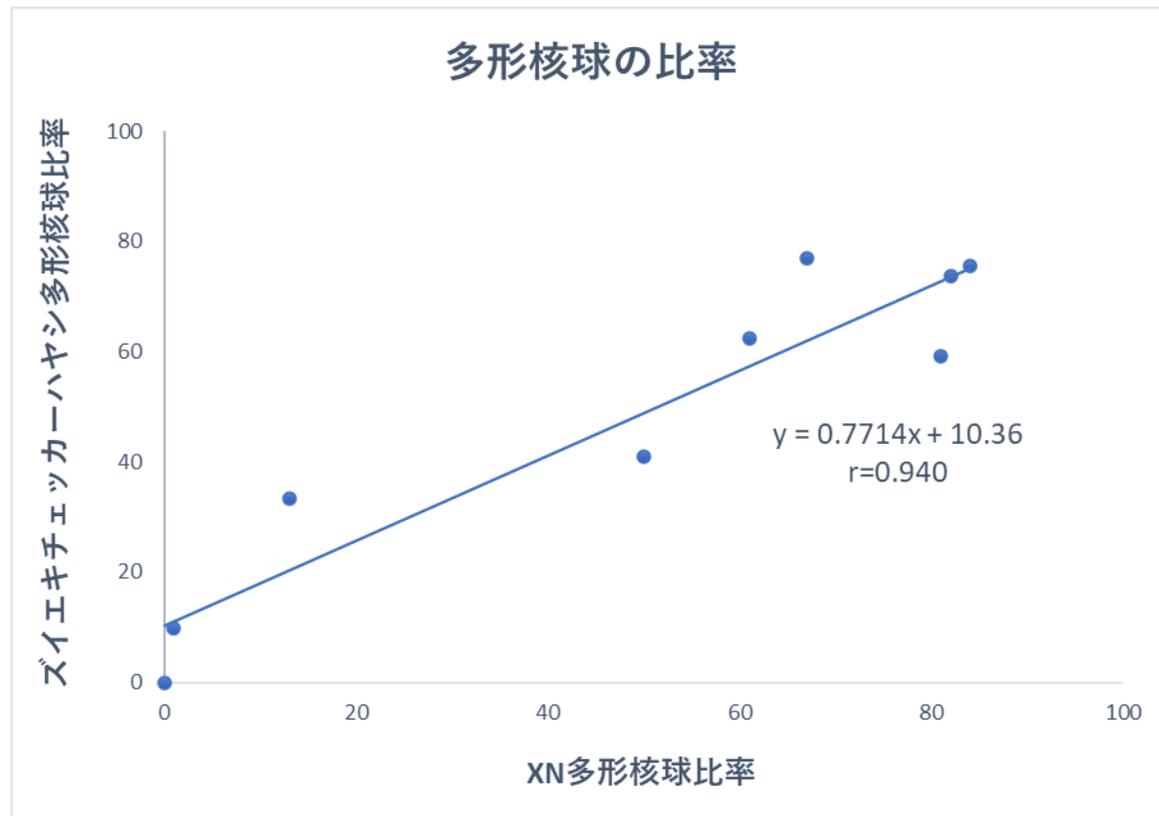


血球算定装置との分類値の相関

単核球の比率



多形核球の比率



髄液蛋白

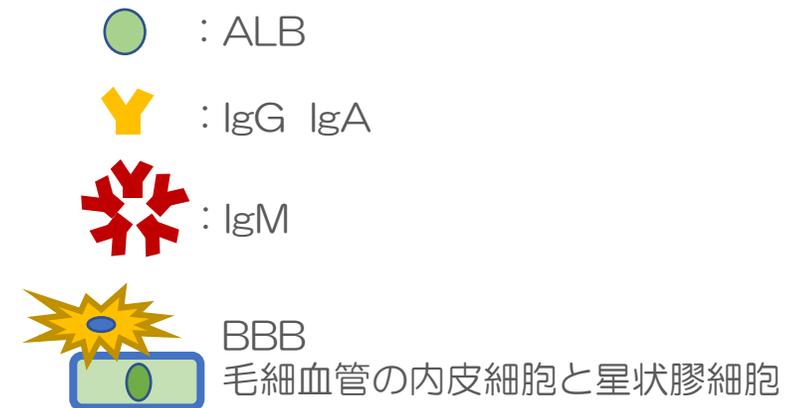
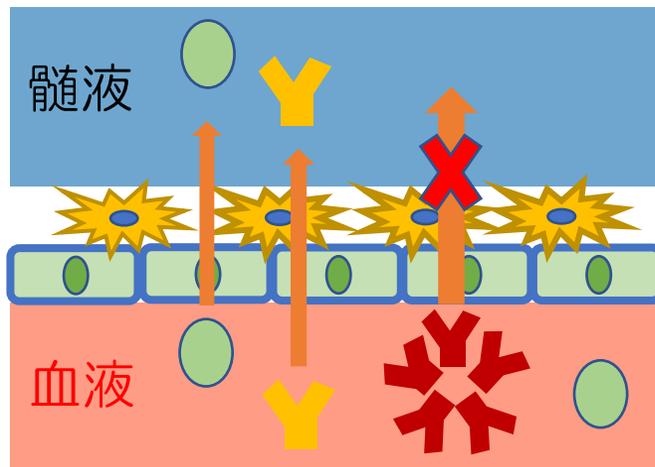
- 髄液中の蛋白濃度は血中蛋白の1/300~1/200と微量で、A/G比は8：2とされている
- 基準範囲は新生児・小児では年齢により変動する
- 髄液蛋白は血液より移行する
血液脳関門（BBB）の機能により一定に維持されているが、
分子量の大きいIgMについてはBBBの通過は困難であると報告されている

年齢	基準範囲 (mg/dL)
生後7生日	35~180
30生日	20~150
~90生日	20~100
~1歳	20~60
2~14歳	15~40
15歳~	10~35

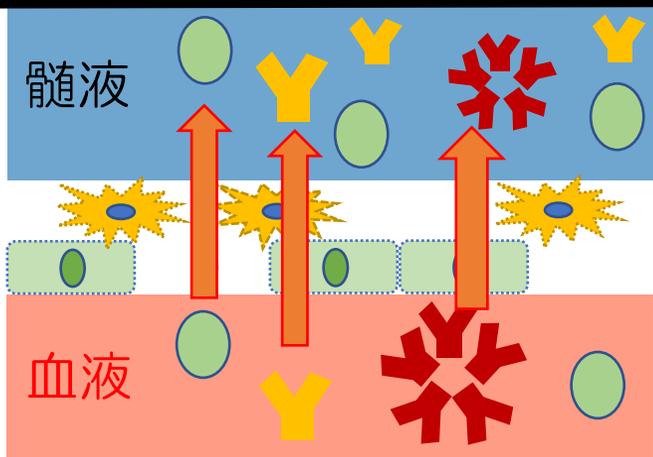
髄液蛋白の動態

① 正常

BBB

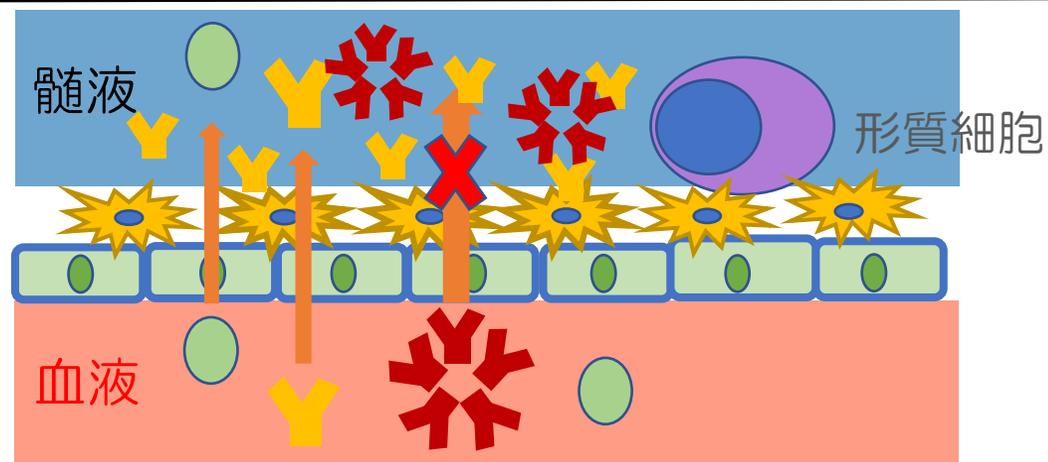


BBB



②血液脳関門の破壊
透過性亢進による血清蛋白の移行
髄膜炎、ギラン・バレー症候群など

BBB



③中枢神経組織内での免疫グロブリン産生
多発性硬化症、脳炎など

髄液糖

- 髄液糖は低値の場合が臨床的意義が高い
血液脳関門の透過性の低下と中枢神経系内における解糖の亢進による
細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、悪性の髄膜浸潤などで
低値を示す
- 髄液中の糖は血糖値の60~80%に維持されている
血糖値が正常な場合は、50~80mg/dLであり血糖値の影響を受ける

髄液糖/血液糖比で確認！

髄液糖
40mg/dL

血糖
60mg/dL

髄液糖/血液糖比 0.67
→低血糖によるもの

血糖
110mg/dL

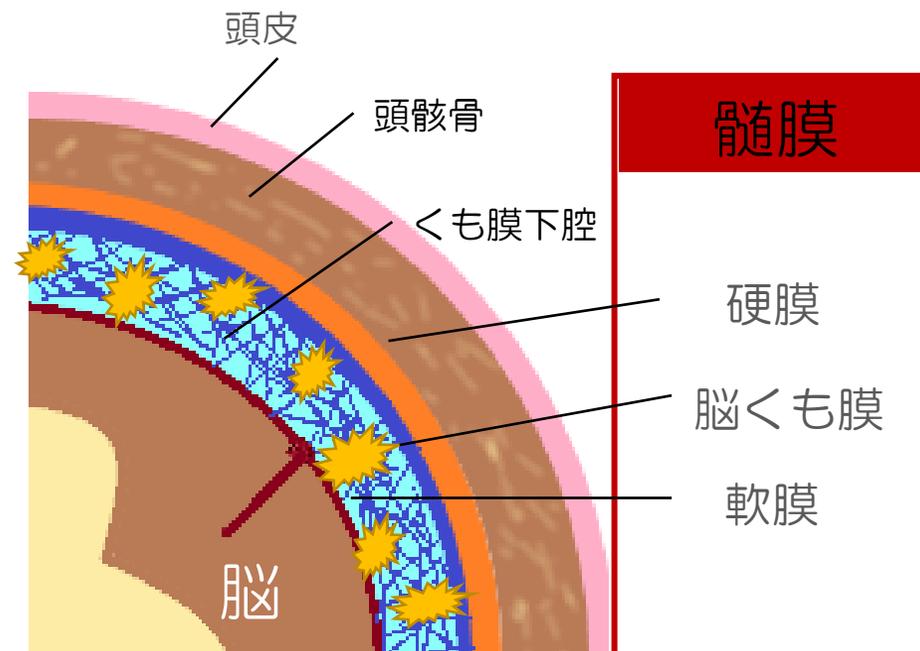
髄液糖/血液糖比 0.36
→髄液糖の低下

本日の内容

- 髄液の概論
- 髄液検査
- 疾患と症例

髄膜炎

- 髄膜炎とは、くも膜、軟膜、その両者に囲まれたくも膜下腔に炎症が起きたもの



- 原因となる種類によって、重症度、予後が異なる

中枢神経系感染症は、ウイルス性 細菌性 結核性 真菌性 寄生虫性 アメーバ性に分類されている

- 直接診断に結びつくため、正確性と緊急性が求められる

髄膜炎の感染経路

①直接性(感染巣)から直接侵入

- 隣接感染巣の拡大

- 中耳炎 (→側頭葉、小脳)

- 副鼻腔炎 (→前頭葉)

- 開放性頭部外傷

- 頭部開放創 開頭手術

②血行性(菌血症)

- 呼吸器疾患(肺膿瘍、肺結核など)

- 心内膜炎・先天性心疾患

③神経向性

- ヘルペスウイルス感染

細菌性髄膜炎

- 発熱、項部硬直、意識障害の3兆候を認める。
- 小児が全体の7割を占めている。
- 初期治療が転帰を大きく左右するため、早期診断・早期治療が重要
- 年齢によって起炎菌は大きく異なる！

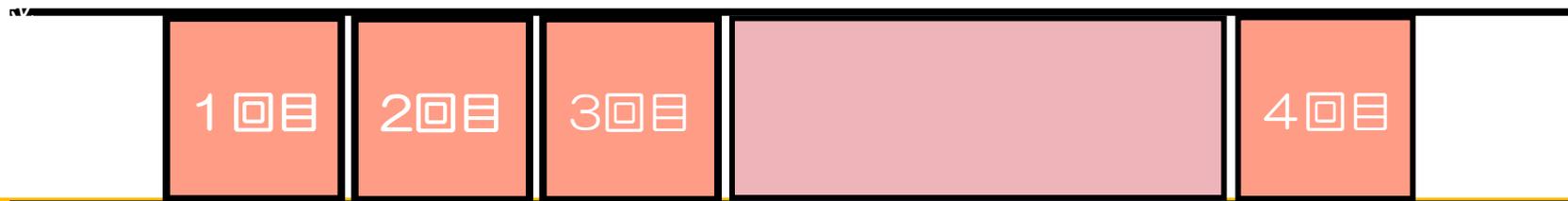
新生児 (~4カ月)	乳幼児 (4カ月~6歳)	小児~成人 (6~50歳)	壮年~老年 (50歳~)
①B群レンサ球菌 ②大腸菌 ③インフルエンザ菌	①インフルエンザ菌 ②肺炎球菌 ③髄膜炎菌	①肺炎球菌 ②インフルエンザ菌 ③髄膜炎菌	①肺炎球菌 ②黄色ブドウ球菌 ③大腸菌

Hib・肺炎球菌ワクチン

- 日本で使用できる細菌性髄膜炎予防ワクチンはインフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンと結合型13価肺炎球菌ワクチン（PCV13）がある
- 2013年4月～、Hibワクチン・PCV13は市区町村主体で実施する「定期接種」となっており接種費用は公費（一部で自己負担あり）
- 定期接種対象年齢は生後2カ月～5歳未満 回数は計4回
初回免疫として通常3回、いずれも標準的に27～56日の間隔をあける
追加免疫は、初回免疫から7カ月以上の間隔をおいて、1歳になったらすぐ1回接種する
- 生後2カ月での接種開始例

接種間隔は27～56日間隔

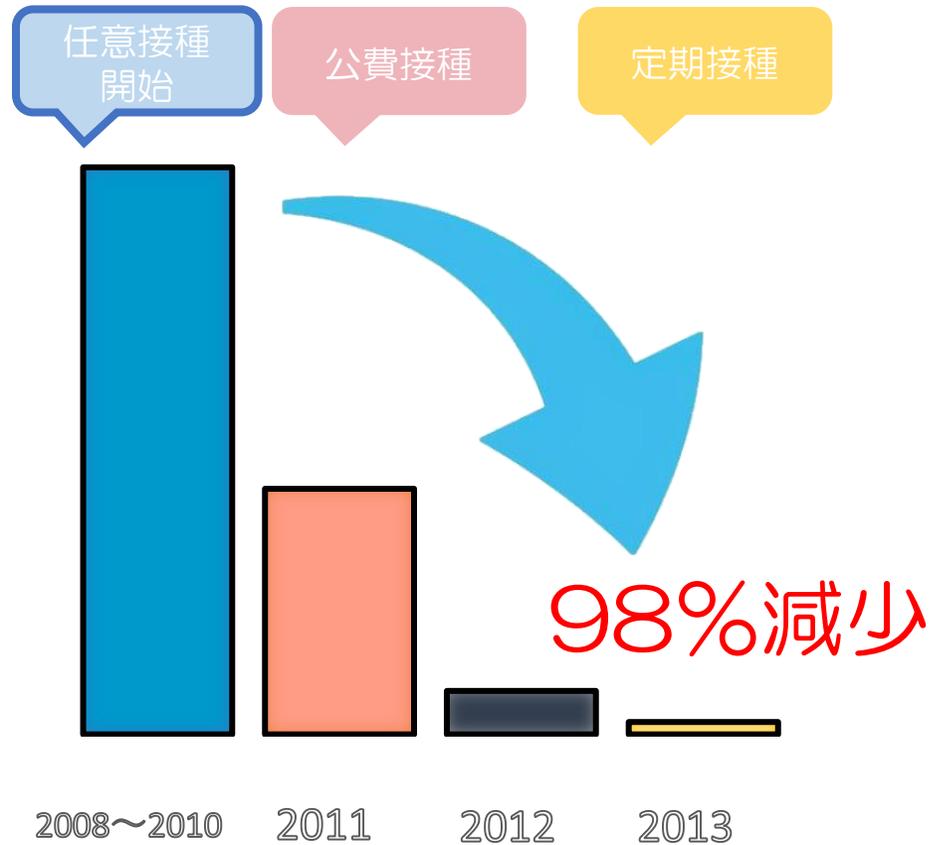
4回目は1歳を超えてから



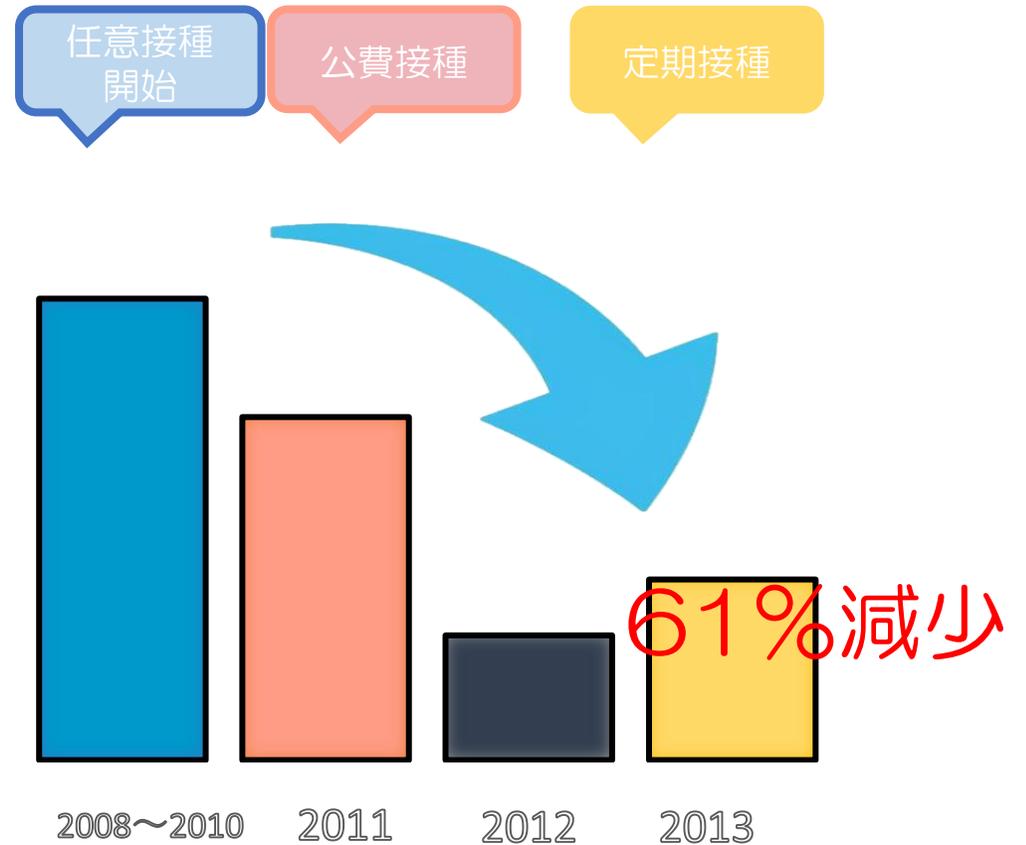
ワクチンの効果

公費助成前後での小児期侵襲性細菌感染症の罹患変化
(5歳未満人口10万人あたり)

インフルエンザ菌髄膜炎



肺炎球菌髄膜炎



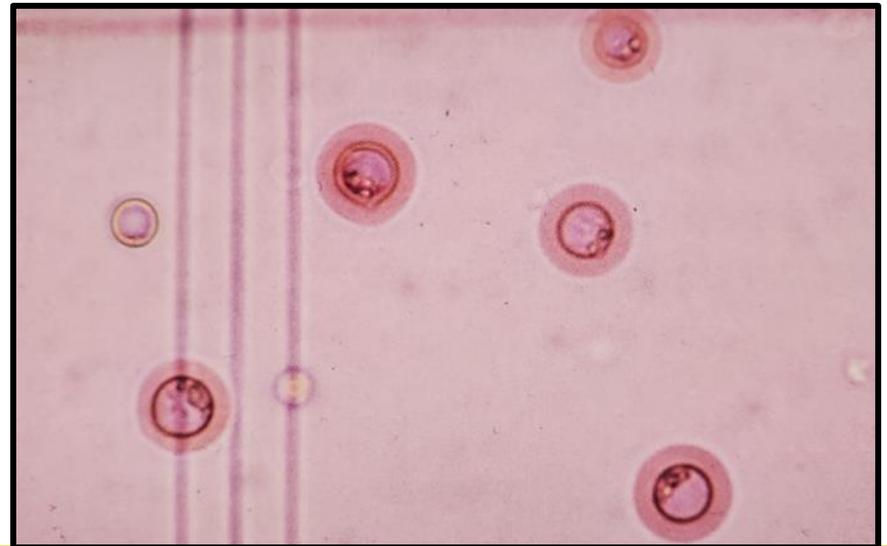
ウイルス性髄膜炎

- 全髄膜炎の約80%をウイルス性髄膜炎が占める
- わが国では、エンテロウイルス群によるものが70~80%を占める
- 対症療法が基本で、通常2~3週間で自然治癒する

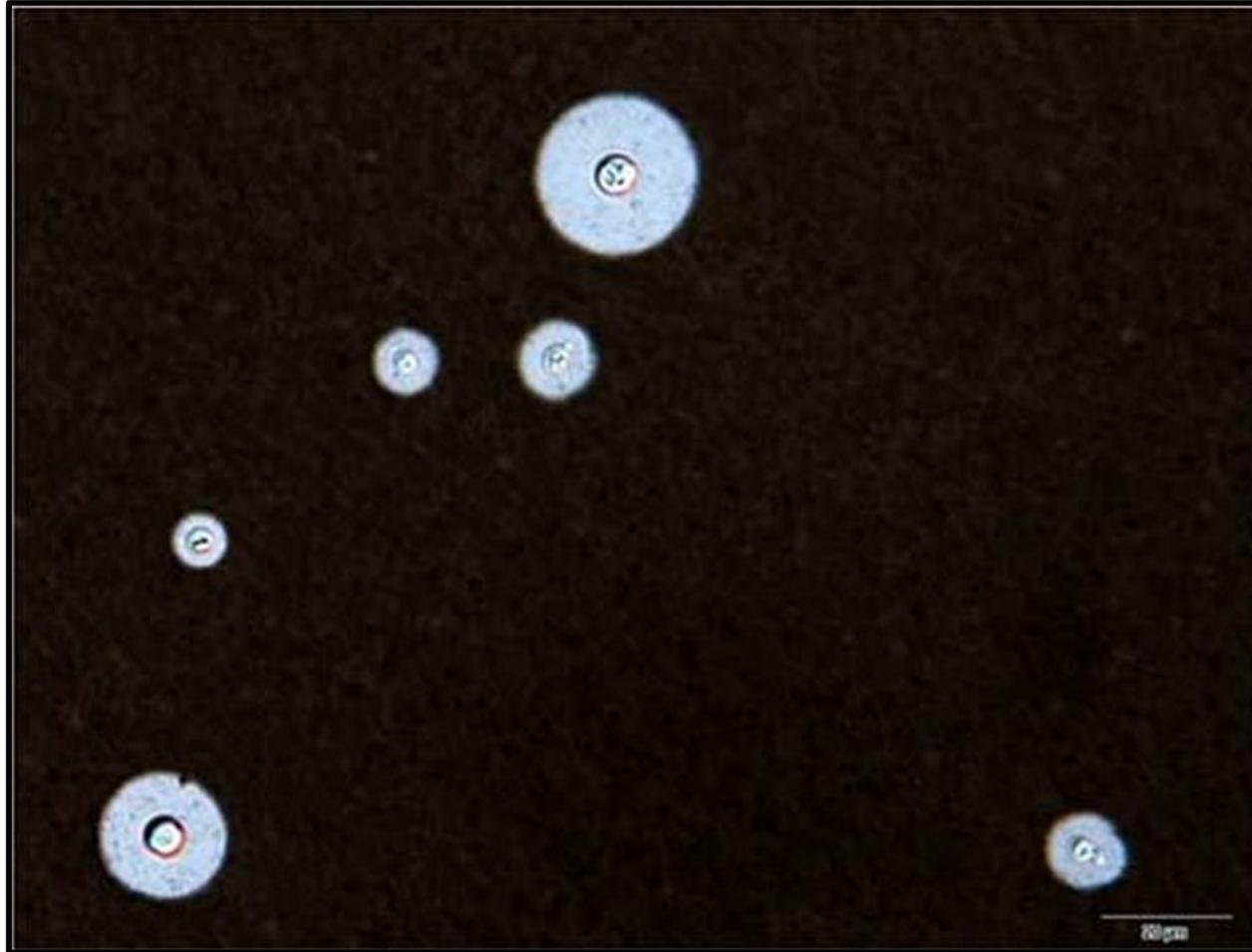
ウイルス	随伴症状	特徴
エンテロウイルス属 コクサッキーウイルスA・B群 エコーウイルス エンテロウイルス	胃腸症状	ウイルス性髄膜炎の大半を占める
ムンプスウイルス	耳下腺腫脹	エンテロウイルスに次いで多い
単純ヘルペス (HSV) 1.2型	発疹	再発を繰り返すことが多い

真菌性髄膜炎

- 真菌性髄膜炎の頻度は髄膜炎全体の0.2%と稀
- 成人ではCryptococcus neoformansによるものが90%を占める
- 髄液検査所見は結核性髄膜炎と類似しており鑑別が重要となる
- AIDS、白血病、膠原病、重症糖尿病などの基礎疾患を有した合併症として発症する



墨汁法



- 髄液を3000rpm5分間遠心後、沈渣1滴と墨汁1滴を混合し、スライドガラスにとり、カバーガラスをかけ鏡検する
- 幅広い莢膜を備えた大小不同の酵母様菌体として観察でき、白く抜けた二重リング状に見える
- 菌体検出率は53~56%

	正常髄液	細菌性 髄膜炎	ウイルス性 髄膜脳炎	真菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜反応
細胞(/ μ L)	2 (0~4)	2059 (11~14034) ↑↑	182 (8~1012) ↑	138 (2~380) ↑	28 (2~380) ↑
単核球(%)	99 (98~100)	12 (3~51)	81 (28~100) ↑	88 (62~98)	86 (56~97)
多形核球(%)	1 (0~2)	88 (49~97) ↑↑	19 (0~72) ↑	12 (2~38)	14 (3~44)
糖(mg/dL)	62 (48~83)	22 (3~50) ↓↓	63 (43~85)	38 (5~73) ↓	60 (50~81)
蛋白(mg/dL)	23 (15~45)	350 (61~1220) ↑↑	46 (20~112) ↑	98 (26~314) ↑	38 (17~70)
LD(U/L)	27 (8~58)	486 (72~2040) ↑↑	67 (19~373) ↑	78 (30~360) ↑	84 (36~290) ↑
留意事項	正常髄液でも多形核球の存在は末梢血からの混入の可能性	著名な細胞増多で、髄液は肉眼で白濁	病初期（特に小児）では多形核球優位を示すことが多い	日和見感染例では、細胞増多を認めず、多数の大型菌体を認める	くも膜下出血があればキサントクロミー（+）細胞増多は軽度

症例1

40歳代 男性

【既往歴】

髄膜炎（小児）

【主訴】

発熱 頭痛 左後頸部リンパ腫脹

【臨床経過】

X-3日 四肢痛と38℃の発熱が出現

近医を受診し抗生剤を処方されるも症状持続

X日 39℃の発熱・嘔吐・頭痛・四肢痛が高度であり

脱水状態のため、精査加療目的に当院紹介受診となる

症例1 髄液検査所見

色調	無色
混濁	なし
細胞数	146/ μ L
多形核球	2/ μ L
単核球	144/ μ L
髄液蛋白	113mg/dL
髄液糖	53mg/dL
(血糖値)	104mg/dL)

- 単核球優位の細胞増多
- 髄液蛋白が高値
- 髄液糖はわずかな低下
(髄液糖/血糖比 0.5)



無菌性髄膜炎を疑う

同じ意味？違う？

無菌性髄膜炎

無菌性髄膜反応



同じ意味？違う？

無菌性髄膜炎と無菌性髄膜反応
よく似た疾患名称ですが意味が異なります

● 無菌性髄膜炎

原因が特定できていない非細菌性髄膜炎の総称
細菌性髄膜炎以外のすべての髄膜炎に含まれているが、実際の臨床の場では、
おおむねウイルス性髄膜炎の同義語として使用されている

● 無菌性髄膜反応

髄腔内に病原微生物の存在がないにもかかわらず、髄液細胞増多をもたらす病態
原因としては、頭蓋内出血（くも膜下出血、脳室内出血、硬膜下出血）、脳硬膜
外や硬膜下および脳室近傍に炎症巣あるいは、腫瘍が存在する場合
とくに、くも膜下出血が多い

症例1 髄液検査所見

水痘・带状疱疹ウイルス	IgG (髄液)	陰性
水痘・带状疱疹ウイルス	IgM (髄液)	陰性
サイトメガロウイルス	IgG (髄液)	陰性
サイトメガロウイルス	IgM (髄液)	陰性
単純ヘルペスウイルス	IgG (髄液)	陽性
単純ヘルペスウイルス	IgM (髄液)	陰性
風疹ウイルス	IgG (髄液)	陰性
風疹ウイルス	IgM (髄液)	陰性
ムンプスウイルス	IgG (髄液)	陰性
ムンプスウイルス	IgM (髄液)	陰性
麻疹ウイルス	IgG (髄液)	陰性
麻疹ウイルス	IgM (髄液)	陰性

症例2

10才未満 女性

【既往歴】

右耳難聴

【主訴】

発熱

【臨床経過】

X-1日 夜間に嘔吐、発熱あり

X日 発熱持続し、座薬投与するも改善なし

近医小児科受診し血液検査でCRP:18mg/dLと高値で
当院紹介受診となった

症例2 髄液検査所見

色調	無色
混濁	あり
細胞数	11970/ μ L
多形核球	9948/ μ L
単核球	2023/ μ L
髄液蛋白	127mg/dL
髄液糖	23mg/dL
(血糖値)	122mg/dL)

- 多形核球優位の細胞増多
- 髄液蛋白が高値
- 髄液糖の著明な低下
(髄液糖/血糖比 0.19)



細菌性髄膜炎疑う

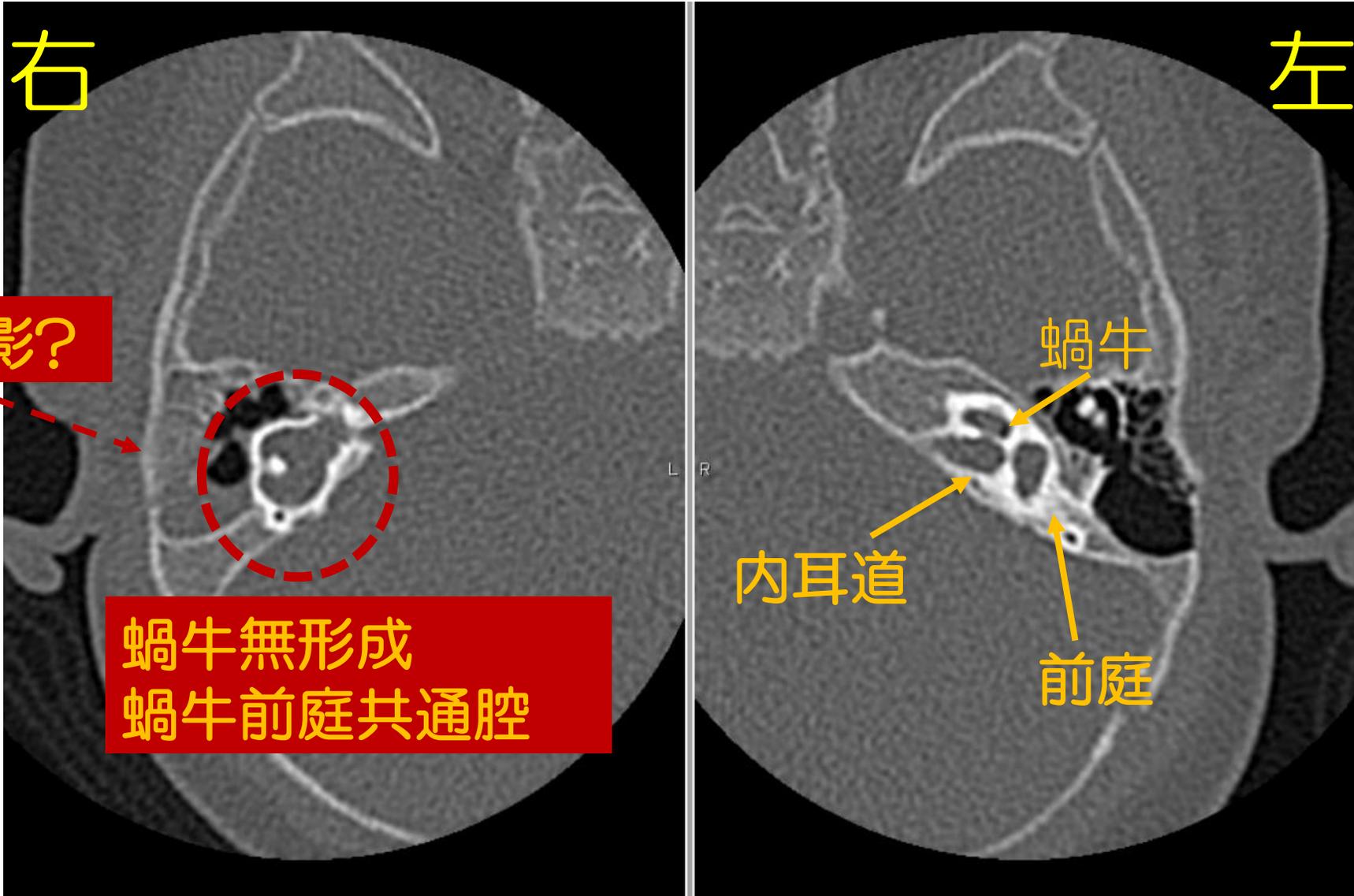
髄液培養：インフルエンザ菌(+)

症例2

【既往歴】

右耳難聴（感音性難聴）

CT画像



右

左

軟部陰影?

蝸牛無形成
蝸牛前庭共通腔

蝸牛

内耳道

前庭

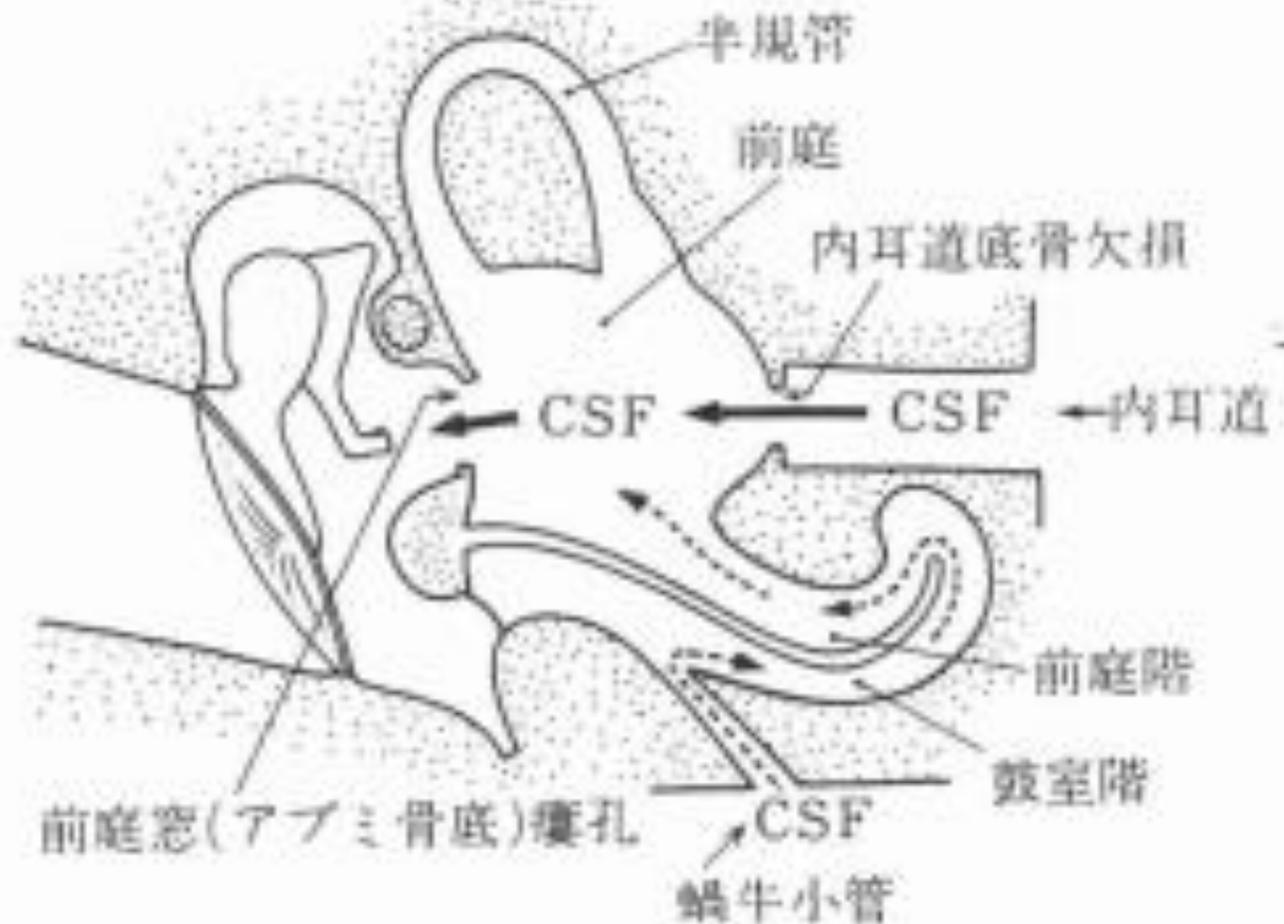
内耳奇形による髄膜炎

アブミ骨底板の欠損や
前庭周辺の形成異常

クモ膜下腔と中耳腔の間に
異常交通が形成

髄液漏の発生

上気道炎などの感染時
中耳から逆行性に髄膜炎を
併発



学会概要

学術大会・地方会案内

関連学会案内

会誌「臨床神経学」

日本神経学会英文誌

Neurology and Clinical Neuroscience

■ 脳神経内科について

○ 主な病気

○ 専門医一覧

○ 主な診療施設

■ 代表理事挨拶

■ 専門医制度

■ 教育施設・指導医

■ 各種教育事業のお知らせ

ガイドライン

[ホーム](#) > [ガイドライン](#) > [細菌性髄膜炎の診療ガイドライン](#)

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン

- ▶  [はじめに](#) (3.9MB)
- ▶  [I. 概念\(疫学、動向、病態など\)](#) (0.7MB)
- ▶  [II. エビデンスレベルおよび推奨度について](#) (1.0MB)
- ▶  [III. 症状](#) (7.3MB)
- ▶  [IV. 検査](#) (3.7MB)

繰り返す髄膜炎

細菌性髄膜炎を反復した場合には、基礎疾患の存在を疑い、
精査することが望ましい

細菌性髄膜炎の診断ガイドラインより

- 報告では、59%に解剖的異常、36%に免疫不全症、5%に副鼻腔炎、中耳炎、乳腺炎などの髄膜周囲の感染症があった。
- 解剖学的異常は93%で頭蓋または頸部にあり、腰仙骨に欠陥があったのは7%のみであった。

鷹尾直哉ら 再発性髄膜炎の原因として鼻汁を契機に鼻性髄液漏の診断に至った一例

症例3

80歳代 男性

【既往歴】

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）
（両頸部・鎖骨上・腋窩・傍大動脈・鼠径部LNなど）

【主訴】

右眼内転障害・複視

【臨床経過】

DLBCLに対してR-CHOP 6コース後。
1週間前より右眼内転障害と複視が出現している。
対光反射正常、意識障害なし。

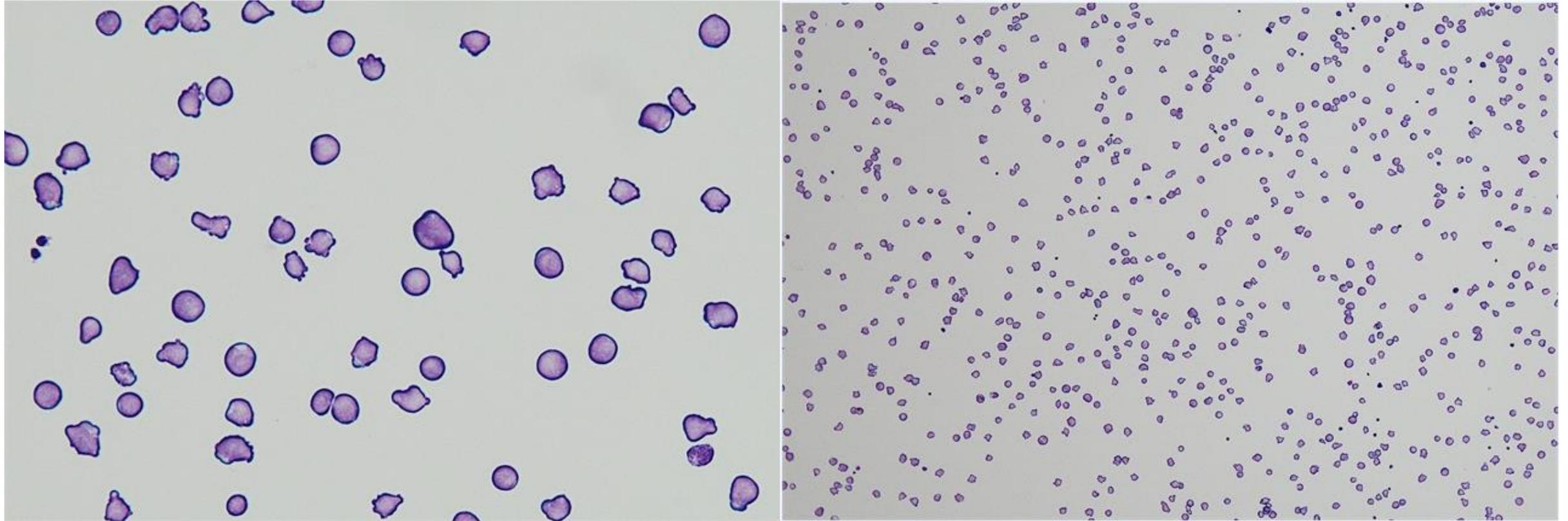
症例3 髄液検査所見

色調	無色
混濁	なし
細胞数	218/ μ L
多形核球	40/ μ L
単核球	178/ μ L
髄液蛋白	160mg/dL
髄液糖	32mg/dL
(血糖値	188mg/dL)

- 単核球優位の細胞増多を認める
- 髄液蛋白が高値
- 髄液糖の低下は認める
(髄液糖/血糖比 0.17)

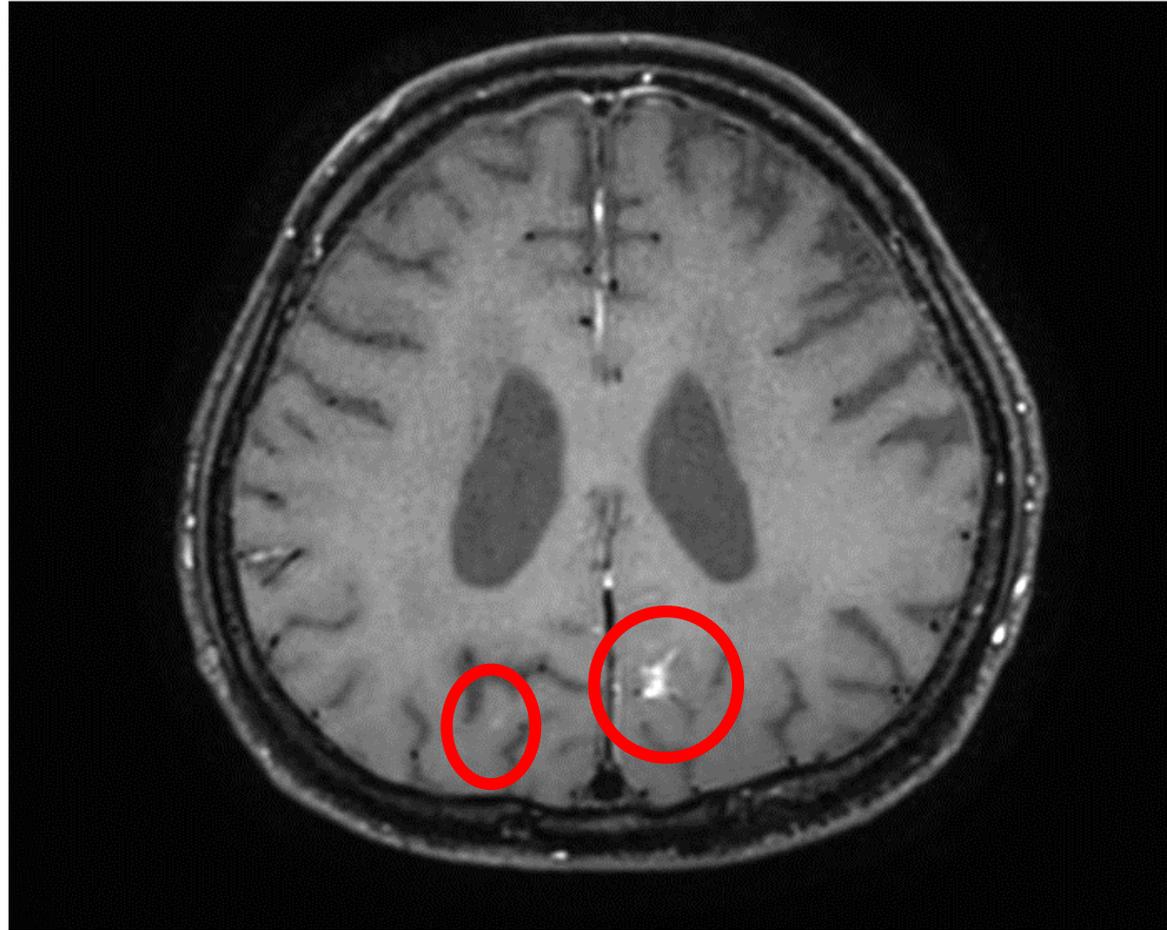


症例2 細胞診（ギムザ染色）



大型の芽球様細胞が主体となっており、
既知のリンパ腫に由来する可能性が挙げられる。

症例2 MRI



頭頂葉（左>右）の脳表や脳実質内に造影効果を認め、中枢神経浸潤/髄膜浸潤に矛盾しない

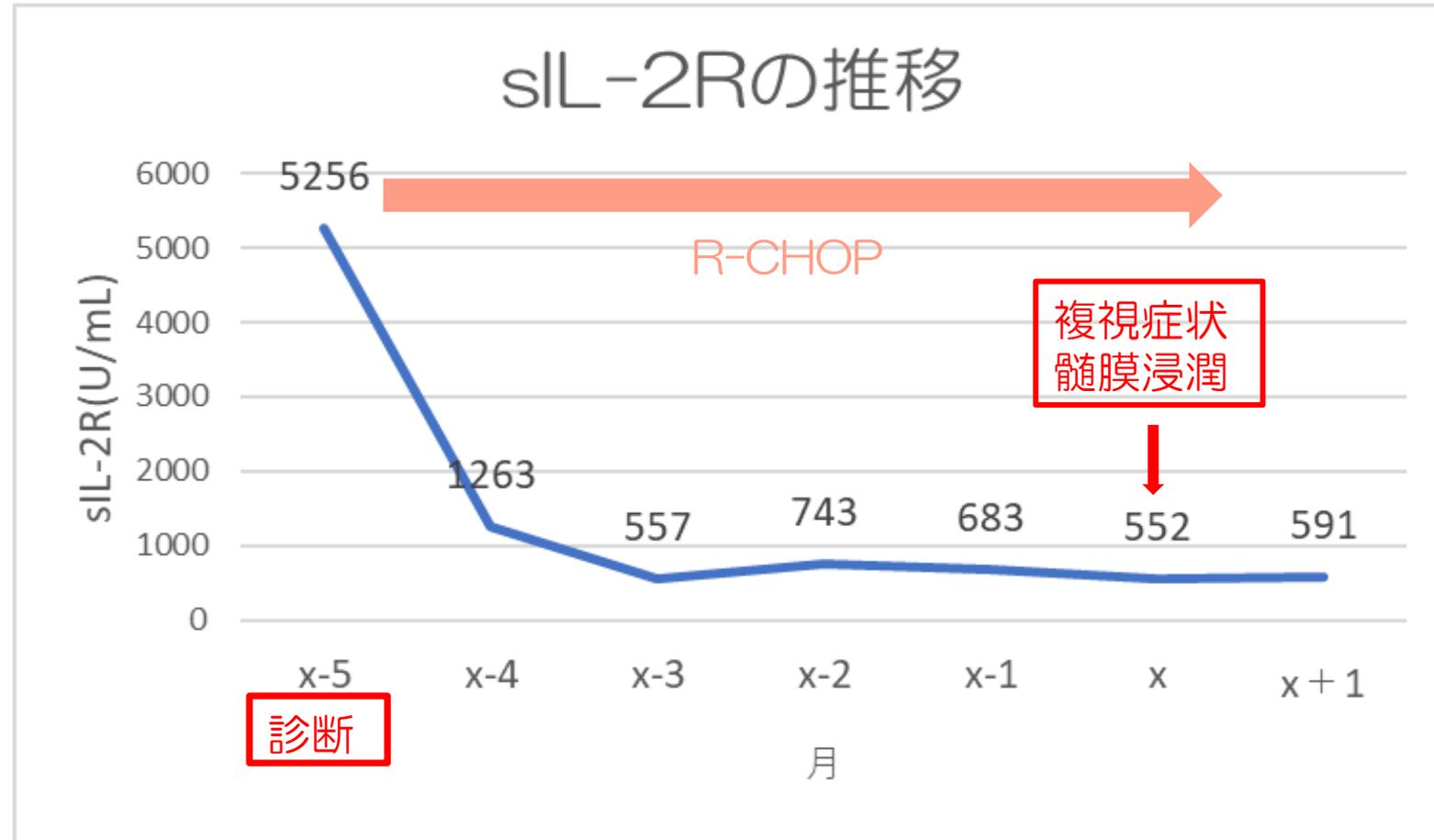
轉移性腫瘍

髄液中に腫瘍細胞を認めた症例のうち85%が轉移性腫瘍であり、そのうちの約半数以上が白血病や悪性リンパ腫である

	腫瘍組織型	%
原発性腫瘍 14.7%	膠芽腫	4.3
	乏突起膠腫	0.9
	髓芽腫	3.4
	脳室上衣腫	1.7
	胚細胞腫	1.7
	悪性リンパ腫	2.6
轉移性腫瘍 85.3%	腺癌	21.6
	扁平上皮癌	1.7
	小細胞癌	3.5
	未分化癌	1.7
	白血病	42.2
	悪性リンパ腫	12.9
	多発性骨髄腫	1.7

髄液検査教本より髄液細胞診で認められた腫瘍細胞の組織型一部改変

白血病・悪性リンパ腫の髄膜浸潤



化学療法の発展により長期寛解が可能になった一方、髄液腔に病的細胞が逃げ込み増生する例が増え、治療を行ううえで重要な問題とされている。

白血病や悪性リンパ腫の髄液細胞の評価は 細心の注意が必要

- 髄液細胞数が基準範囲であっても病的細胞が出現することがある
- 計算盤での検索のみにとどまらず、積極的な塗抹標本や細胞診での追加検査

まとめ

髄液は中枢神経系に直接接することから、さまざまな病態を反映している。

髄液検査はそれぞれの疾患で検査の考え方や注意点が異なってくる。

中枢神経系感染症では死亡率や後遺症残存率の高い細菌性髄膜炎を早期診断できるよう細胞数・細胞分類を迅速・正確に報告することが望まれる。

腫瘍疾患や白血病では異形細胞の検出が治療方針の決定に重要となる。