

氏名（本籍）	高木 博（東京都）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7045 号		
学位授与年月	平成26年 3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	プライマリケアにおける急性髄膜炎：時間経過を考慮した初診時臨床情報の診断的特性		
主査	筑波大学教授	医学博士	玉岡 晃
副査	筑波大学教授	博士（医学）	人見 重美
副査	筑波大学准教授	博士（人間・環境学）	森川 一也
副査	筑波大学講師	博士（医学）	大戸 達之

論文の内容の要旨

（目的）

プライマリケア医が遭遇する髄膜炎のほとんどは無菌性髄膜炎であり、どのような患者に細菌性髄膜炎を疑って髄液検査を施行するのか、その判断に苦慮することが多い。本研究の目的は、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎を鑑別するために、時間的経過を考慮した初診時臨床情報の操作特性を明らかにすることである。

（対象と方法）

茨城県内の救急病院2施設にて、2001年-2010年(11年間)に、入院時主病名に「髄膜炎」の記載のある15歳以上の入院患者で、入院時に髄液検査を施行され髄液細胞数 $5/\text{mm}^3$ 以上である患者を対象とした。除外基準は、入院までに抗菌薬投与が行われた例、真菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、癌性髄膜炎等とした。入院時の病歴や身体所見などの臨床情報や血液検査、髄液検査などの検査所見について診療録を用いて Retrospective に調査した。

細菌性髄膜炎の定義は、髄液培養陽性あるいは髄液グラム染色陽性のもの、または先行研究における診断基準を参考に髄液血糖値 34mg/dl 以下、髄液糖/血糖比 0.23 以下、髄液蛋白量 220mg/dl 以上、髄液細胞数 $2000/\text{mm}^3$ 以上のいずれかを満たすものとした。いずれにも当てはまらないものを無菌性髄膜炎と定義した。

細菌性髄膜炎患者における臨床情報の操作特性を検討するために、はじめに単一の臨床情報、すなわち、発熱、頭痛、意識障害、項部硬直の感度・特異度を求めた。次に、時間的経過を考慮した臨床情報の操作特性を明らかにすることを目的に、臨床情報と有症状期間を組み合わせることを検

討した。臨床情報は意識障害を、有症状期間は初診時までの有熱期間を用い、両者を組み合わせた臨床情報の操作特性を検討した。

(結果)

対象は 117 例で平均年齢は 43.4 歳、男女比は男性 68 例 (58.1%)、女性 49 例 (41.9%) であった。細菌性髄膜炎 25 例、無菌性髄膜炎 92 例であった。それぞれの臨床情報については、発熱については細菌性髄膜炎 23 例 (92%)、無菌性髄膜炎 85 例(92.4%)、有熱期間については、細菌性髄膜炎 2.43±1.90 日、無菌性髄膜炎 3.41±3.00 日で、いずれも有意差は認められなかった。意識障害については、細菌性髄膜炎 15 例(60%)、無菌性髄膜炎 18 例(19.6%)で細菌性髄膜炎の方が多かった ($p<0.001$)。

それぞれの臨床情報の細菌性髄膜炎の診断に関する感度・特異度を検討した。感度・特異度はそれぞれ、発熱は 95.8%、0.0%、意識障害は 68.2%、78.3%で、いずれも感度特異度ともに十分とは言えず、単独では有用な所見とはいえなかった。

次に意識障害の有無と有熱期間とを組み合わせた臨床情報の操作特性を検討した。細菌性髄膜炎において、「意識障害ありまたは有熱期間が 3 日未満」の感度は 95.0%、特異度は 40.3%であった。同様に、細菌性髄膜炎において「意識障害ありまたは有熱期間が 4 日未満」の感度は 100.0%、特異度は 35.1%であった。すなわち、発熱 4 日以上経過しており意識障害が認められない場合、細菌性髄膜炎である患者はいなかった。

なお細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の平均年齢に有意差があったため、年齢による層別化解析を行ったが、「意識障害ありまたは有熱期間が 3 日未満」という情報の感度・特異度について、60 歳以上と 60 歳未満では大きな差はなかった。

(考察)

今回の研究では、髄膜炎が疑われる患者で、受診時に発熱出現後 3 日以上経過していて、かつ意識障害が認められない場合、細菌性髄膜炎である可能性は極めて低いことを示した。また受診時に発熱出現後 4 日以上経過していた場合には、細菌性髄膜炎の患者は認められなかった。また、意識障害の有無と受診時までの有熱期間を組み合わせた指標により、細菌性髄膜炎を除外できる感度の高い結果が得られた。急性髄膜炎の診断および髄液検査の適応の判断の際に、病歴や身体所見などの臨床情報の有無に加えて、時間的経過という条件を組み合わせることが有用である。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、無菌性髄膜炎と細菌性髄膜炎を鑑別するための指標として、症状の時間的経過を考慮した初診時臨床情報の操作特性を明らかにしたものである。入院時に髄膜炎が疑われた患者を対象とし、入院時臨床情報や検査所見について Retrospective に調査した結果、受診時に 3 日以上発熱の病歴がありかつ意識清明である場合には、細菌性髄膜炎である可能性は極めて低いことを明らかにした。入院までに抗菌薬投与が行われた例、真菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、癌性髄膜炎等は対象から除外しており、髄膜炎全般に適用出来る知見ではないが、プライマリケアにおける臨床的意義が大きいものと評価された。

審査様式 2 - 1

平成 25 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。