

## 【目次】

I 背景	…3
1. 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎	…4
2. 細菌性髄膜炎の診断における髄液検査	…6
3. 急性髄膜炎における病歴、身体所見の操作特性	…7
4. 細菌性髄膜炎の診断基準	…10
5. 研究目的	…12
II 方法	…13
1. 研究デザイン	…14
2. 対象施設の概要	…14
3. 対象	…14
4. 倫理的事項	…15
5. データ収集	…15
6. 細菌性髄膜炎および無菌性髄膜炎の定義	…17
7. 統計学的解析	…17
III 結果	…19
1. 対象者の属性	…20
2. 臨床情報	…20
3. 細菌性髄膜炎における操作特性	…21

IV 考察	…24
1. 細菌性髄膜炎における臨床情報の操作特性	…25
2. プライマリケアへの適用	…26
3. 細菌性髄膜炎の診断基準	…28
4. 無菌性髄膜炎に関する考察	…29
5. 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の平均年齢の差が結果に与える 影響	…29
6. 結果の一般化可能性	…30
7. 研究の限界	…30
V 結論	…32
VI 謝辞	…34
VII 参考文献	…36
VIII 図表	…43

# I 背景

## 1. 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎

細菌性髄膜炎は、くも膜下腔の急性化膿性感染症であり、中枢神経系の炎症反応を伴う疾患である。世界で年間 120 万人が罹患し<sup>1</sup>、本邦での年間発症者数は、約 1500 人と推定されている<sup>2</sup>。細菌性髄膜炎は、抗菌薬やワクチンが発達している現代でも年間 13 万人が死亡する予後不良な疾患である<sup>1,3</sup>。死亡率は約 15-25%と報告されており<sup>4-7</sup>、救命できた場合でも、重篤な意識障害、頭蓋内圧亢進、痙攣発作、脳血管障害、難聴、高次脳機能障害、まれに片麻痺、失語などの脳神経学的な重篤な後遺症が残ることがある予後不良な疾患である<sup>6</sup>。

成人の場合、起因菌としては市中感染では、世界では *Streptococcus pneumoniae* がもっとも多く、次いで *Neisseria meningitidis*, group B streptococci, *Listeria monocytogenes* とされている<sup>8</sup>。ただし本邦では、*Neisseria meningitidis* は少ない<sup>8</sup>。

治療は早急な抗菌薬治療と全身管理である。抗菌薬の選択は、グラム染色で起因菌が同定できればその結果によって決定されるべきだが、経験的治療として行われる場合、成人の市中感染では、諸外国のガイドラインでは第 3 世代セフェム系抗菌薬（+バンコマイシン）が推奨されている<sup>9 10</sup>。本邦では、成人の細菌性髄膜炎のほぼ半数以上の起炎菌が *Streptococcus pneumoniae* であり、近年は海外と同様に penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) を主体とする耐性菌の問題が生じており、海外のガイドラインと同じく第 3 世代セフェム系抗菌薬+バンコマイシン（あるいはカルバペネム系抗菌薬単剤）で治療を開始することが推奨されている<sup>8</sup>。

一方、無菌性髄膜炎はいわゆる非細菌性の髄膜炎と定義され、多くはウイルス性髄膜炎である<sup>11 12 13</sup>。無菌性髄膜炎や無菌性脳炎の etiology を調査した 2006 年のフィンランドの研究<sup>13</sup>では、無菌性髄膜炎の罹患率は 7.6/10 万人であり、髄液や血液のウイルス抗体などを検査し原因を同定できた例のうち 40%が *Enterovirus* で、次いで *Herpes simplex*

*virus*(HSV-2)(25.3%), *Varicella zoster virus*(VZV)(12.6%)、ウィルス性以外では *Mycoplasma pneumoniae* や *Borrelia* も数例ずつ同定された。*Enterovirus* には、*Coxsackievirus* や *Echovirus* などがあり、季節性がある。別の研究では *Enterovirus* がウィルス性髄膜炎の約 90% であると報告されている<sup>14 15</sup>。無菌性髄膜炎には、ほかに結核性や真菌性、悪性腫瘍、自己免疫疾患 (SLE、ベーチェット病、シェーグレン症候群など)、薬剤性、腫瘍性なども含まれるが、頻度はきわめて低い<sup>16</sup>。ウィルス性髄膜炎の場合、HIV など一部のウィルスをのぞいて、ほとんどの場合、予後良好で後遺症はまれである<sup>15</sup>。治療については、大部分の無菌性髄膜炎は self-limited な経過をたどり、特異的な治療なしに自然軽快する<sup>16</sup>。したがって、無菌性髄膜炎の治療は発熱、頭痛などの対症療法が中心である<sup>15</sup>。

一方で細菌性髄膜炎は、治療の遅れが不良につながることを報告されており<sup>3</sup>、細菌性髄膜炎が疑われる場合には早期に診断し、できるだけ早急に抗菌薬投与を開始することが重要である<sup>9</sup>。市中細菌性髄膜炎の適切な抗菌薬治療について比較した Lu らの研究<sup>17</sup>では、不適切な抗菌薬治療がおこなわれた群では全例で死亡したと報告されている。また、Aronin らの市中細菌性髄膜炎の抗菌薬投与開始のタイミングによるアウトカムの比較研究<sup>18</sup>では、発症早期に適切な抗菌薬を開始することで、死亡率をふくめた神経学的なアウトカムが改善することが報告されている (NNT (Number Needed to Treat)1.5-3.6)。さらに Aronin らの研究では<sup>18</sup>、来院時に重篤であるほど、早期治療による予後に差異があることが報告されている。また、細菌性髄膜炎には早期のステロイド投与が有効である。de Ganz らの 301 人の細菌性髄膜炎患者を対象として早期の dexamethasone 併用の効果について検討したランダム化比較研究<sup>19</sup>では、抗菌薬治療開始前あるいは開始と同時の Dexamethasone 投与の NNT (Number Needed to Treat)が 11.3 であることが報告されている。特に pneumococcal meningitis で有用であることが報告されている。その意味でも、細菌性髄膜

炎は、できるだけ速やかに診断し、早期に治療を開始することが必要である。

## 2. 細菌性髄膜炎の診断における髄液検査

細菌性髄膜炎の診断確定のために髄液検査は欠かせない検査である<sup>20</sup>。しかし、髄液検査は一定の確率で合併症がおりうる侵襲的な検査である。頻度の高い合併症として、約32%に髄液検査後の頭痛（post lumbar puncture headache）が併発することが報告されている<sup>21</sup>。また致命的合併症としての脳ヘルニアは、特に頭蓋内占拠性病変が合併している場合に生じ、細菌性髄膜炎患者では小児および成人で1%程度に併発することが報告されている<sup>6,22</sup>。そのほか、まれに感染、出血などがおきる可能性がある<sup>22</sup>。したがって、髄液検査の適応には慎重な判断を要し、必要性の高い患者に限って検査を行う必要がある。

プライマリケアの外来では、どのような患者に細菌性髄膜炎を疑い髄液検査を施行するのか、その適応の判断に苦慮することが多い。その大きな理由の一つとして、プライマリケア外来は専門外来と比較して、重篤な疾患に遭遇する頻度が低い<sup>23</sup>ことが挙げられる。プライマリケア医が日常診療において急性髄膜炎の患者に遭遇した場合、その多くはself-limitedで特異的な治療なしで経過観察可能な無菌性髄膜炎であり、Dubosらは、82-94%が無菌性髄膜炎であったことを報告している<sup>24</sup>。もう一つの理由は診療環境の違いである。多くのプライマリケア医は、大病院ではなく診療所やクリニックで診療を行っている。診療所では一般的に緊急の血液検査や髄液検査等を施行することは困難であり、細菌性髄膜炎の可能性があれば患者を大病院へ紹介搬送し髄液検査を依頼しなければならない。このようにプライマリケアセッティングでは細菌性髄膜炎の検査前確率が低いこと、髄液検査は合併症を併発する可能性のある侵襲性の高い検査であること、紹介搬送が必要になることなどを考慮すると、頭痛や発熱を主訴に受診した患者に、細菌性髄膜炎を疑って全例髄液検査を施行することは現実的ではない。そのため、どのような患者で重篤な疾

患を疑い紹介するのか、またどのような患者であれば経過観察としてよいものか、その判断に苦慮することも多い<sup>25</sup>。

そこで我々は、早期治療が必要な細菌性髄膜炎と、大部分が自然軽快する経過観察可能な無菌性髄膜炎を、病歴や身体診察などの臨床情報で鑑別する因子について検討した。

### 3. 急性髄膜炎における病歴、身体所見の操作特性

細菌性髄膜炎の典型的な症状・徴候は、発熱、意識障害、項部硬直、頭痛などである。オランダでおこなわれた市中細菌性髄膜炎の臨床情報および予後因子に関する大規模な研究<sup>5</sup>では、発熱は77%、意識障害は69%、項部硬直は83%、頭痛は87%に認められると報告されている。ほかに嘔気嘔吐（74%）や乳頭浮腫（3%）も認められる。皮疹は26%でみられ、とくに *Neisseria meningitidis* では体幹や下肢、粘膜などに出現する点状出血斑が特徴的だが、ほかの細菌でも認めることがある。また神経学的異常としては、神経巣症状は33%でみられ、片麻痺や脳神経障害（第3脳神経、第6脳神経、第7脳神経、第8脳神経など）、失語などが認められる。痙攣は5%で認められ、しばしば入院24時間以内出現する。

急性髄膜炎の身体所見として髄膜刺激徴候があるが、その操作特性については、以下の通りである<sup>26</sup>。

- ・ **Kernig** 徴候：仰臥位にて股関節と膝関節を90度屈曲させ、次に膝関節を180度伸展させたときに制限があるもので通常両側性に出現する。髄膜炎における感度・特異度はそれぞれ5%、95%と報告されている。

- ・ **Brudzinski** 徴候：頭部を前屈させたときに、膝関節、股関節に屈曲を生じる徴候である。感度・特異度はそれぞれ5%、95%である。

- ・ 項部硬直：感度・特異度はそれぞれ30%、68%である。

・ **Jolt accentuation** : 頭部を水平に 1 秒間に 2, 3 回ふることで頭痛が増強される徴候である。感度・特異度はそれぞれ 97.1%、60%である<sup>27</sup>。

細菌性髄膜炎の病歴・身体所見の操作特性については、99-100%で古典的三徴といわれる発熱、意識障害、項部硬直のうち少なくとも一つを認めている<sup>6,28</sup>。さらに、古典的三徴と頭痛の 4 項目のうち 2 つ以上をみたすものは全体の 95%である<sup>5</sup>。

しかし、細菌性髄膜炎を診断するうえでの病歴、身体診察の情報は、特異度が低いことが報告されている<sup>20</sup>。例えば発熱・頭痛は感冒でも認められる一般的な症状であり、髄膜炎に特異的というわけではない。さらに、細菌性髄膜炎を発症した場合には意識障害をおこすことがあるために、正確な病歴聴取ができないことも病歴の精度が低い一因であるとの報告もある<sup>29</sup>。髄膜刺激症状では、**Kernig** 徴候、**Brudzinski** 徴候は 95%と特異度が高いため、所見が認められれば髄膜炎の診断に有用であるが、感度が 5%と低いため、所見が認められなくても髄膜炎は否定できない<sup>26</sup>。そのため、急性髄膜炎のスクリーニングとしては有用であるとはいえない。一方、**Jolt accentuation** は感度が 97.1%と高いことから、所見が認められない場合には急性髄膜炎を否定するのに有用な情報であるとされている<sup>27</sup>。

病歴や身体所見などの臨床情報から細菌性髄膜炎を予測する試みは、小児を対象として検討されている。これは、髄液検査以外の臨床所見、血液検査結果を用いて細菌性髄膜炎を予測するためのスコア (**Oostenbrink meningitis score**)<sup>30</sup> で、評価項目として、有症状期間、嘔吐、髄膜刺激徴候、チアノーゼ、紫斑、意識障害、血清 **CRP** 値が用いられている。

しかし、これは小児を対象としたもので、そのまま成人にあてはめることはできない。成人を対象として病歴や身体所見などの臨床情報から、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎を鑑別する検討は、検索し得た範囲では報告されていない。

我々は、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎を鑑別するための指標として、臨床経過時間に注目した。細菌性髄膜炎は急速に進行することが多い疾患として知られており、実際には症



状出現後、一定期間経過しても意識障害などの重篤な症状がみられなければ、細菌性髄膜炎である可能性は低いと考えられる。

先行研究では、細菌性髄膜炎の受診時までの有症状期間について、細菌性髄膜炎の治療に対する Dexamethasone の有用性の研究<sup>19</sup>のなかで、細菌性髄膜炎の有症状期間の平均は24時間であることが報告されている。また、細菌性髄膜炎の臨床所見と予測因子を検討した研究<sup>5</sup>では、細菌性髄膜炎では症状出現後、約半数（48%）の患者は24時間以内に受診することが報告されている。これは、細菌性髄膜炎は急速に状態が悪化する疾患であるため、早期に病院受診していることが推察される。有熱期間については、細菌性髄膜炎の特徴について Retrospective に検討した Durand の研究<sup>6</sup>のなかで、受診時までの有熱期間は0-14日間であり平均は4日間であると報告されている。

本研究では、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎を鑑別するために、細菌性髄膜炎における時間経過を考慮した臨床情報の操作特性を検討することとした。

#### 4. 細菌性髄膜炎の診断基準

細菌性髄膜炎の診断には髄液検査が必須であり、なかでも髄液培養は、細菌性髄膜炎診断の Gold standard である。しかし、臨床的には培養陰性になることも多く、その感度は約80-90%である<sup>20</sup>とされ、特に検査前に抗菌薬投与をされていると培養陽性率が20%低下することが報告されている<sup>31</sup>。

そこで臨床的な診断基準を用いることになるが、細菌性髄膜炎の髄液所見の特徴について、2004年の細菌性髄膜炎の治療ガイドラインには以下のように示されている<sup>9</sup>。

- ・髄液細胞数：たいてい1000-5000/mm<sup>3</sup>以上を示すが、100/mm<sup>3</sup>以下や10000/mm<sup>3</sup>以上であることもある。また一般的には好中球割合は80-95%になるが、細菌性髄膜炎の1割ではリンパ球優位になる。

- ・髄液糖：細菌性髄膜炎の50-60%で、髄液糖40mg/dL未満になる。また髄液糖/血糖比

は 0.4 以下になり、細菌性髄膜炎における感度は 80%、特異度は 98%である。

- ・ 髄液蛋白量：すべての細菌性髄膜炎で高値となる。
- ・ 髄液培養：抗菌薬投与前であれば 70-85%で陽性であるが、培養検出に 48 時間程度を要する。

このほかに細菌性髄膜炎の診断に用いる検査所見について、European national neurological societies (EFNS) の市中細菌性髄膜炎ガイドラインには血清 CRP 値 (小児)、髄液 Lactate、髄液フェリチン値が示されている<sup>32</sup>。

細菌性髄膜炎の検査による鑑別診断については、従来の血液検査項目、髄液検査や培養検査以外の研究が散見される。血液 Procalcitonin は、小児を対象とした研究<sup>33</sup>で感度 99%、特異度 86%を示している。また髄液中の Interleukin6、Interleukin12、コルチゾール、Heparin-binding protein などの報告はあるが、いずれも症例数が少なく現時点では結論を一般化することはできない<sup>20</sup>。

以上のように、細菌性髄膜炎の臨床診断は簡単ではなく、先行研究における細菌性髄膜炎の定義も、研究によって様々である。先行研究で用いられた定義を表 1 に示す。

Durand らの細菌性髄膜炎の成人 493 例の特徴を検討した研究<sup>6</sup>では、髄液培養陽性 421 例と、髄液培養陰性であるが髄液好中球数 100/mm<sup>3</sup>以上である 72 例をあわせて細菌性髄膜炎と定義している。また Hoşoğlu らの細菌性髄膜炎の成人 218 例の臨床情報と予後について検討した研究<sup>34</sup>では、髄液培養陽性あるいは髄液好中球数 500/mm<sup>3</sup>以上で髄液好中球比 0.7 以上、血液培養陽性を細菌性髄膜炎と定義している。

さらに成人や小児を対象とした Hoen ら<sup>35</sup>、あるいは小児を対象とした Nigrovic らの細菌性髄膜炎の予測モデルの研究では<sup>12</sup>、髄液培養陽性や血液培養陽性以外にラテックス凝集法による細菌抗原陽性例も定義に含まれている。また小児で用いられている細菌性髄膜炎の予測モデルを成人で検討した Doolittle らの研究<sup>36</sup>では髄液培養陽性あるいはグラム染

色陽性を細菌性髄膜炎と定義している。一方、Tokuda らは、主治医の診断としている<sup>37</sup>。

このなかで、Spanos の基準<sup>38</sup>は細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎を鑑別する指標として広く用いられている。Spanos らは、急性髄膜炎 422 人を Retrospective に解析し、髄液糖値 1.9mmol/L (34mg/dl) 以下、髄液糖/血糖比 0.23 以下、髄液蛋白量 2.2g/L (220mg/dl) 以上、髄液細胞数 2000/mm<sup>3</sup> 以上、髄液多核球数 1180/mm<sup>3</sup> 以上のいずれかをみたすものは、細菌性髄膜炎の確率が高い (99%以上) ことを報告している。この基準は細菌性髄膜炎の臨床情報と予測因子を検討した Beek らの研究<sup>5</sup>や、髄液所見から細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎の予測スコアを検討した Mckinney<sup>39</sup>の研究などでも使用されている。このうち、Beek の研究<sup>5</sup>では、この Spanos の診断基準について検討しており、細菌性髄膜炎のうち 88%が髄液糖値 1.9mmol/L (34mg/dl) 以下、あるいは髄液糖/血糖比 0.23 以下、あるいは髄液蛋白量 2.2g/L (220mg/dl) 以上、あるいは髄液細胞数 2000/mm<sup>3</sup> 以上のうち少なくとも一つを満たすことを示している。そこで本研究では、細菌性髄膜炎の定義として複数の先行研究で用いられているこの Spanos の基準を用いることとした。

## 5. 研究目的

以上述べてきたように、細菌性髄膜炎は致死的な疾患であり、早期診断・治療が必要である。一方、無菌性髄膜炎は多くはウイルス性髄膜炎で、ほとんどの場合対症療法のみで自然軽快し、予後良好である。細菌性髄膜炎の診断確定のために髄液検査は欠かせないが、侵襲性の高い検査であり、必要性の高い患者に限って検査を行う必要がある。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。我々は、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎を鑑別するための指標として、症状の時間経過に注目し、臨床情報と有症状期間を組み合わせることを検討した。

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、細菌性髄膜炎における、時間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。

## II 方法

## 1. 研究デザイン

この研究は、Retrospective chart review である。

## 2. 対象施設の概要

本研究は茨城県内の地域医療の中核を担う救急病院2施設（筑波メディカルセンター病院、日立製作所日立総合病院）にて実施した。2施設はいずれも救命救急センターをもつ三次救急医療機関ではあるが、一次、二次救急をふくめて24時間体制で急病患者を受け入れている医療機関である。筑波メディカルセンター病院（つくば市）は病床数413床（2013年4月）、救急車年間受け入れ件数5129台（2012年）、救急センター年間受診者数38112名（2012年）であった。日立製作所日立総合病院（日立市）は、病床数543床（2013年4月）、救急車年間受け入れ件数4115台（2011年）、救急センター年間受診者数16822名（2011年）であった。

## 3. 対象

対象は、上記の対象2施設（筑波メディカルセンター病院、日立製作所日立総合病院）にて、2001年～2011年（11年間）に、入院主病名に「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 $5/\text{mm}^3$ 以上のものとした。筑波メディカルセンター病院において、髄膜炎患者の診療は総合診療科または脳神経内科で担当しており、ときに脳神経外科にて術後の髄膜炎の診療を担当している。日立製作所日立総合病院において髄膜炎患者の診療は神経内科でほぼすべて担当しており、ときに脳神経外科にて術後の髄膜炎の診療を担当している。

Exclusion criteria は、以下の 11 項目とした。

- 1) 脳外科手術例
- 2) 脳外科的異物 (VP shunt) を挿入されている例
- 3) 診療録記載が不十分な例
- 4) 院内発症例
- 5) 転院してきた症例
- 6) 前回退院後 2 週間以内の症例
- 7) 入院までに抗菌薬投与が行われた例
- 8) 真菌性髄膜炎
- 9) 結核性髄膜炎
- 10) 癌性髄膜炎
- 11) その他

4)、5)、6) を除外した理由としては、定義上院内発症髄膜炎にあたるためである。

なお、9) 結核性髄膜炎については、結核菌検出の有無により定義することが望ましいが、今回は入院主病名で結核性髄膜炎を診断した。

#### 4. 倫理的事項

本研究は 2 施設それぞれの倫理委員会の承認を得て実施した。

#### 5. データ収集

調査項目を以下にしめす。

##### (1) 患者属性

###### ①年齢

②性別

(2) 病歴・身体所見・臨床情報

①発熱の有無

②受診までの有熱期間

③頭痛の有無

④意識障害の有無

⑤項部硬直の有無

⑥易感染性の有無

⑦臨床診断

⑧予後

(3) 検査所見

① 血液検査：白血球数、CRP、血糖

② 髄液検査 (CSF)：細胞数 (好中球分画)、糖、蛋白

③ 髄液培養

④ 血液培養

各臨床情報は以下のように定義した。

発熱：体温 37 度以上あるいはカルテ記載に「発熱」の記載のあるものとした。

受診までの有熱期間：カルテ記載に「2 日前から」のように記載されていることが多く、正確な時間数が計算できないため、最初に発熱を認めた日を「1 日目」として日数で計算した。

意識障害：GCS(Glasgow Coma Scale)<sup>40</sup> あるいは JCS (Japan Coma Scale)<sup>41</sup> にて、GCS 15 あるいは JCS 0 を意識清明として、それ以外を意識障害ありとした。



易感染状態：先行研究<sup>6</sup>を参考に、糖尿病やステロイド内服中、悪性腫瘍治療中、慢性腎不全、アルコール依存症、C型肝炎、脾臓摘出後のいずれかの病歴のあるものを易感染状態あり、とした。

## 6. 細菌性髄膜炎および無菌性髄膜炎の定義

本研究では、髄液培養陽性または髄液グラム染色陽性、あるいは Spanos らの診断基準を用い、髄液糖値 34mg/dl 以下、あるいは髄液糖/血糖比 0.23 以下、あるいは髄液蛋白量 220mg/dl 以上、あるいは髄液細胞数 2000/mm<sup>3</sup>以上のいずれかをみたすもの<sup>38</sup>、を細菌性髄膜炎と定義した。また上記細菌性髄膜炎の定義に当てはまらないものを、無菌性髄膜炎と定義した。なお除外基準により結核性髄膜炎や真菌性髄膜炎等は除外されている。

## 7. 統計学的解析

### (1) 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の患者属性、臨床情報の比較

細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の2群間比較について、カテゴリー変数はカイ2乗検定またはFisherの正確検定を用い、連続変数はt検定を用いた。P値<0.05を統計学的有意とした。

### (2) 細菌性髄膜炎患者における臨床情報の操作特性の検討

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。臨床情報のなかでも意識障害を重篤な徴候として考え、初診時までの有熱期間を有症状期間として、意識障害の有無と有熱期間を組み合わせる臨床情報の操作特性を検討した。

### (3) 細菌性髄膜炎の診断に他の診断基準を用いた場合の操作特性の検討

意識障害の有無と有熱期間を組み合わせた臨床情報の操作特性については、ほかの診断基準も用いて解析した。すなわち、細菌性髄膜炎の定義として、1) 髄液グラム染色陽性あるいは Merkelbach の基準（髄液培養陽性あるいは好中球数優位でかつ髄液細胞数 1000/mm<sup>3</sup>以上）<sup>42</sup>、2) 髄液培養または髄液グラム染色陽性あるいは Chavanet の基準（血液白血球数 15000/μl、髄液細胞数 1700/mm<sup>3</sup>以上、髄液好中球 80%以上、髄液蛋白量 2.3g/l 以上、髄液糖/血糖比 0.33 未満）<sup>43</sup>のすべてをみたすもの、を用いて同様に解析した。

#### （4）年齢で層別化した操作特性の検討

さらに、意識障害の有無と有熱期間を組み合わせた臨床情報の操作特性について、年齢による層化解析をおこなった。すなわち、年齢を 60 歳以上、または 60 歳未満で層別化し、初診時までの有熱期間を有症状期間として、意識障害の有無と有熱期間を組み合わせた臨床情報の操作特性について同様に解析した。

それぞれの感度・特異度については、95%信頼区間を計算した。また統計解析には SPSS Statistics ver20 を用いた。

## Ⅲ 結果

## 1. 対象者の属性

対象施設において、2001年から2011年までの11年間で入院カルテの主病名に”髄膜炎”の記載のある入院患者は181人であった。そのうち除外基準に該当したのが64例で、対象は117例（日立総合病院42例、筑波メディカルセンター病院75例）であった（図1）。除外例の内訳では、もっとも多かったのは前医にて抗菌薬処方を受けている患者（49例）であった。次いで、他院からの転院（11例）、2週間以内の入院（2例）、入院中（1例）、その他（1例）であった。その他1例は、画像検査で肥厚性髄膜炎と診断されており感染性のものではないため除外とした。結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎はいなかった。

対象者の平均年齢は、 $43.4 \pm 19.6$ 歳で、男女比は男性68例（58.1%）、女性49例（41.9%）であった。また、筑波メディカルセンター病院と日立総合病院の2施設間では平均年齢はそれぞれ42.0歳、45.8歳、男女比はそれぞれ男性60%、男性54.8%であり、いずれも有意差は認められなかった。

調査対象のうち、細菌性髄膜炎25例、無菌性髄膜炎92例であった（表2）。平均年齢は、細菌性髄膜炎 $63.5 \pm 16.6$ 歳、無菌性髄膜炎 $37.9 \pm 16.6$ 歳で、細菌性髄膜炎のほうが高年齢であった（ $p < 0.001$ ）。また男女比は、女性が細菌性髄膜炎12例（48.0%）、無菌性髄膜炎37例（40.2%）で両群に差は認められなかった。また易感染性状態は細菌性髄膜炎5例（20%）、無菌性髄膜炎11例（12%）で、有意差は認められなかった。また易感染性状態のなかでは糖尿病が多かった。

## 2. 臨床情報

臨床症状に関して、発熱については細菌性髄膜炎23例（92.0%）、無菌性髄膜炎85例（92.4%）で、両群のほとんどで発熱を認めた。有熱期間については、細菌性髄膜炎 $2.43 \pm 1.90$ 日、無菌性髄膜炎 $3.41 \pm 3.00$ 日で、有意差は認められなかった。意識障害は、細菌性髄膜

炎 15 例(60.0%)、無菌性髄膜炎 18 例(19.6%)で細菌性髄膜炎の方が多かった ( $p < 0.001$ )。

血液検査所見では、血中 WBC、CRP 値は細菌性髄膜炎のほうが高値であった。髄液所見については、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の診断の定義に用いたため統計学的検定は行われなかった。

細菌性髄膜炎のうち髄液培養陽性は 11 例 (44%)、血液培養陽性は 12 例 (48%) で、起病菌については、*Streptococcus pneumoniae* が多かった。予後については、死亡例は細菌性髄膜炎 5 例(20%)、無菌性髄膜炎 2 例(2.2%)で細菌性髄膜炎の方が予後不良であった。

( $p=0.005$ ) なお、無菌性髄膜炎で死亡した 2 例は、1 例は肺炎、もう 1 例は入院中に脳梗塞を併発しさらに消化管出血による死亡例であり、無菌性髄膜炎が直接死因である症例はいなかった。

### 3. 細菌性髄膜炎における操作特性

髄膜炎患者における細菌性髄膜炎の診断に関するそれぞれの臨床情報の感度・特異度を表 3 に示す。発熱は感度 95.8% (95%CI: 78.9-99.9%)、特異度 0% (95%CI:0-4.2%)、また頭痛は感度 93.3% (95%CI: 68.1-99.8) 特異度 2.3% (95%CI:0.3-8.0) であり、ともに感度は高いが、特異度は極めて低く細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別には有用な情報とはいえない。また、意識障害は感度 68.2% (95%CI:48.7-87.6%)、特異度 78.3% (95%CI :69.4-87.2%) で、項部硬直は感度 76.2% (95%CI:58.0-94.4%)、特異度 46.6% (95%CI:36.2-57.0%)であり、いずれも感度・特異度ともに十分とは言えず、単独では両者の鑑別に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検討をおこなった。図 2 に、入院までの有熱期間と意識障害の有無について、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎で比較した結果を示す。細菌性髄膜炎では、有熱期間が 3 日以上で意識清明である例はわずか 1 例であった。

同様に、有熱期間が4日以上で意識清明である例はなかった。

この結果を踏まえ、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結果を表4に示す。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%(95%CI:75.1-99.9%)、特異度は40.3%(95%CI: 29.3-51.2%)であった。すなわち、有熱期間が3日以上で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5%にすぎず、95%が無菌性髄膜炎であった。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%(95%CI:83.2-100.0%)、特異度は35.1%(95%CI: 24.4-45.7%)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、細菌性髄膜炎であった患者はいなかった。

この検討について、細菌性髄膜炎の診断基準に髄液グラム染色陽性あるいはMerkelbachの診断基準、および髄液培養陽性または髄液グラム染色陽性あるいはChavanetの診断基準を用いた検討をおこなった。

髄液グラム染色陽性あるいはMerkelbachの診断基準<sup>42</sup>を用いて解析した結果を表5に示す。この基準では13例が細菌性髄膜炎、84例が無菌性髄膜炎と診断された。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100.0%(95%CI:75.3-100.0%)、特異度38.1%(95%CI:27.7-49.3%)であった。同様に「意識障害ありまたは有熱期間が4日未満」の感度は100.0%(95%CI:75.3-100.0%)、特異度32.1%(95%CI:22.4-43.2%)であった。

髄液培養陽性または髄液グラム染色陽性あるいはChavanetの診断基準<sup>43</sup>を用いて解析した結果を表6に示す。この基準により12例が細菌性髄膜炎、82例が無菌性髄膜炎と診断された。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100.0%(95%CI:73.5-100.0%)、特異度37.8%(95%CI:27.3-49.2%)であった。同様に「意識障害ありまたは有熱期間が4日未満」の感度は100.0%(95%CI:73.5-100.0%)、特異度32.9%

(95%CI:22.9-44.2%)であった。

さらに、年齢で層別化した解析結果を表 7 に示す。60 歳以上では、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 100% (95%CI:76.8-100.0%) で、特異度は 12.5% (95%CI:0.0-52.7%) であった。なお「意識障害ありまたは有熱期間が 4 日未満」の感度・特異度も同様であった。60 歳未満では、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 83.3% (95%CI: 35.9-99.6%)、特異度 43.5% (95%CI: 31.6-56.0%) であった。また、「意識障害ありまたは有熱期間が 4 日未満」の感度は 100% (95%CI: 54.1-100.0%)、特異度 37.7% (95%CI: 26.3-50.2%) であった。

## IV 考察



## 1. 細菌性髄膜炎における臨床情報の操作特性

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も意識障害が認められない場合、最終診断が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、同じく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。

プライマリケアの現場において、受診時にすでに意識障害などの重篤な症状が出現していれば、細菌性髄膜炎の可能性を考えて、髄液検査などの検査や早急な抗菌薬投与を行う判断に迷うことはない。実際に診断に苦慮するのは、急性髄膜炎が疑われるものの、受診時に重篤な症状が出現していない場合であり、無菌性髄膜炎と考えると経過観察をおこなうか、細菌性髄膜炎の早期でこれから重篤な症状が出現する可能性を考えて髄液検査をおこなうべきかを判断しなければならないケースである。今回の研究では、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、細菌性髄膜炎の除外に役立つ感度の高い結果が得られたことは大きな意味を持つと考えられた。

細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別に関して、先行研究では髄液検査の結果を用いて予測するものがほとんどであり、検索し得た範囲では、成人を対象として病歴や身体所見などの臨床情報で予測するモデルは報告されていない。小児を対象とした先行研究では、臨床所見、血液検査を利用して細菌性髄膜炎を鑑別するための Oostenbrink meningitis score が報告されている<sup>30</sup>。これは、発熱をきたす小児の診療において、一般的に髄液検査に対するハードルは高いことから、細菌性髄膜炎を疑って髄液検査を行うかどうかを判断するための予測ツールとして開発されたものであり、その趣旨は本研究と同様である。オランダの病院で10年間に救急外来を受診した頸部痛の病歴や身体所見で髄膜刺激徴候のある1ヶ月～15歳の小児286人を対象とし、Retrospectiveに解析した研究である。以下の項目の合計点のうち9.5点未満であれば細菌性髄膜炎である可能性は少ないとしている。

- ・有症状期間（1点／日、最高7点）
- ・嘔吐（2点）
- ・髄膜刺激徴候（7.5点）
- ・チアノーゼ（6.5点）
- ・紫斑（4点）
- ・意識障害（8点）
- ・血清CRP値(0.1点／10mg/dl、最高2点)

最もインパクトが大きいのは意識障害と髄膜刺激徴候であり、本研究と同様であった。一方、有症状期間については、症状の期間が長くなるほど点数が増加し、細菌性髄膜炎の可能性が上昇するとの結果であった。我々の研究においては、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の有熱期間に有意差は認められなかったが、小児と成人の違い、また医療へのアクセスの違いなどが影響していた可能性がある。

## 2. プライマリケアへの適用

プライマリケア外来においては、頻度は低いものの重篤な疾患が紛れている可能性があるため、どのような患者で重篤な疾患を疑い、どのような患者であれば経過観察とするか、その判断が非常に重要である。髄膜炎が疑われる患者において、感度の高い情報は、陰性であれば侵襲性の高い検査を行わずに経過観察可能と判断できる根拠となり、プライマリケア外来においては非常に有用である。

本研究で単一の臨床情報の感度・特異度については、発熱、頭痛の感度はそれぞれ95.8%、93.3%と非常に高かった。先行研究においても、細菌性髄膜炎において、発熱や頭痛はそれぞれ77%、87%と感度が高いことが報告されている<sup>5</sup>。したがって発熱、頭痛が陰性であれば細菌性髄膜炎を否定できる情報と言えるが、そもそも発熱、頭痛のある患者に遭遇し

た場合に髄膜炎を疑うことが多く、陰性の場合、髄膜炎そのものを疑わないため、「発熱、頭痛が陰性なら髄膜炎は除外できる」ことは、臨床の現場ではあまり有用な情報ではない。また、髄膜炎が疑われる患者における細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別については、これらの症状は無菌性髄膜炎でもほとんどのケースで見られる徴候であり、特異度はそれぞれ 0.0%、2.3%と極めて低く、両者の鑑別に用いる情報としては不十分であると考えられた。

本研究における意識障害の感度・特異度はそれぞれ 68.2%、78.3%であった。意識障害のような重篤な症状があれば髄液検査の施行について迷うことはないが、偽陰性が約 3 割あるため、意識障害がなくても細菌性髄膜炎を否定できる情報とはならず、単一では鑑別に用いる情報としては不十分であると考えられた。

髄膜刺激徴候である項部硬直の感度・特異度はそれぞれ 76.2%、46.6%であった。意識障害同様、偽陰性が約 2 割あるため、項部硬直がなくても細菌性髄膜炎を除外することはできないと考えられた。

以上より、臨床症状、身体所見はいずれも感度・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、臨床情報として意識障害を、有症状期間として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ところ、「意識障害があり有熱期間が 3 日未満」で感度 95.0%、特異度 40.3%と、十分に感度が高く、かつ病歴情報としては特異度の高い情報が得られた。

プライマリケア外来では、髄液検査をおこなう専門機関へのアクセスが良くない現場も多く、重篤な疾患を疑い紹介するべきか、経過観察でよいのか、その判断に苦慮することも多い<sup>25</sup>。本研究結果は、プライマリケアの外来において髄膜炎が疑われる患者に遭遇した場合、受診時に発熱出現後 3 日以上経過していて意識障害が認められない場合は、細菌性髄膜炎の可能性は極めて低く経過観察可能と判断する根拠となり得る情報である。細菌性

髄膜炎を見逃すことなく、かつ不必要な侵襲的検査を避けることができることにより、プライマリケア診療の質向上にもつながると考えられる。

このような有用性が高い結果が得られたのは、急速に病状が進行する細菌性髄膜炎の自然経過によるものと考えられ、本研究の新しい着眼点である。

### 3. 細菌性髄膜炎の診断基準

細菌性髄膜炎の診断基準に関して、髄液培養陽性であれば確実であるが、臨床的には培養陰性になることも多く、感度は約 80-90%であり<sup>20</sup>、培養結果と臨床的な診断基準から総合的に診断することになる。今回の研究では、Spanos の診断基準<sup>38</sup>を用いて解析をおこなった。Spanos の診断基準は、髄液糖値や髄液糖/血糖比、髄液蛋白量、髄液細胞数など髄液所見の検査項目で構成されており、感度・特異度がともに高い。また、Beek や Mckinney の先行研究でも使用されている<sup>5,39</sup>ことから、本研究においては細菌性髄膜炎の定義にこの基準を用いた。

しかし、表 1 に示すとおり先行研究では細菌性髄膜炎の定義は様々であるため、Spanos らの基準以外に、より厳格な基準である Merkelbach の基準<sup>42</sup>や Chavanet<sup>43</sup>の診断基準を使用した場合の解析も行った。

Merkelbach の基準を用いた場合では、細菌性髄膜炎と診断されるケースは 13 例であった。Chavanet の基準を用いた場合では、細菌性髄膜炎と診断されるケースは 12 例であった。より厳格な定義を用いたことで、これらの基準を用いた場合、細菌性髄膜炎群のサンプル数は減少した。しかし、これらの診断基準を用いた解析においても、有熱期間が 3 日以上の場合には細菌性髄膜炎の可能性は極めて低いという結論は同様であった。このように、細菌性髄膜炎の診断に関して、どの診断基準を用いても結論は同様であったことから、結果の妥当性が高いことが示された。

#### 4. 無菌性髄膜炎に関する考察

本研究では、予後良好といわれている無菌性髄膜炎で2例の死亡例が認められた。これに関して、1例は肺炎、もう1例は入院中に脳梗塞・消化管出血を併発したことによる死亡例であり、無菌性髄膜炎が直接死因ではなかった。したがって、無菌性髄膜炎が対症療法で経過観察可能である予後良好な疾患であること<sup>15</sup>について、矛盾はしていないと考えられた。

無菌性髄膜炎のなかでも、予後が大きく異なる病態に、結核性髄膜炎や真菌性髄膜炎、腫瘍性髄膜炎がある。今回の研究においては、これらの疾患は除外基準に含めていたが、実際には除外例はなかった。この理由として、一つは全体のサンプル数が少なかったこと、もう一つは、Inclusion Criteriaである入院主病名の記載方法に関係していると考えられる。本研究では主病名に「髄膜炎」の記載のある入院患者を対象としたが、例えば結核性髄膜炎の場合、主病名は「肺結核」や「粟粒結核」など「髄膜炎」の記載がない可能性も考えられる。同様に腫瘍性についても、原疾患が主病名になっている可能性があり、Inclusion criteriaを満たさず、取り込まれなかった可能性が考えられる。

#### 5. 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の平均年齢の差が結果に与える影響

今回の研究では、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の平均年齢がそれぞれ63.5 (± 16.6) 歳、37.9 (± 16.6) 歳であり統計学的有意差があった。このため、結果に年齢が影響している可能性を考慮し、年齢による層別化解析を行った。「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歳未満に層別化して解析を行った結果、60歳以上で感度100%、60歳未満で感度83.3%であった。今回はサンプル数が少なく十分な解析は行えなかったが、年齢層による大きな違いは認められなかった。

## 6. 結果の一般化可能性

一般化可能性について、本研究は茨城県内の2つの地域中核病院でおこなわれた研究である。髄膜炎は有病率の低い疾患であり、かつ細菌性が疑われた場合は直ちに転送されるため、診療所や小病院を含めたプライマリケアの現場での調査は実施可能性の関係で実施できなかった。しかし、本研究の対象施設はいずれも救命救急センターである救急病院であるものの、地域に密着した医療機関として、一次診療から三次診療まで幅広く診療をおこなっており、一次から二次診療の症例数も多いことから、慎重な解釈が必要ではあるものの、プライマリケアにおける現状をある程度反映していると考えられる。

一般病院での入院症例を対象として髄液検査所見を用いた成人の細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別を目的とする先行研究<sup>39,44</sup>との、年齢や性別などおおきな差異はない。また、死亡率については、今回の研究では細菌性髄膜炎は20%（5/20例）であった。先行研究では細菌性髄膜炎の死亡率は約15-25%<sup>47</sup>とほぼ同等であった。

## 7. 研究の限界

まず、本研究はRetrospectiveな研究であり、診療録未記載などいくつかの項目にデータ欠損がみられた。そのため一部の臨床情報が「不明」となるケースが見られた。また、病歴情報については意識障害があったために正確に聴取できなかった可能性も考えられる。前向き研究を実施すれば、病歴や身体所見に欠損の少ないデータを収集することが可能になると考えられる。しかしながら、細菌性髄膜炎は我が国でも比較的稀な疾患であり<sup>2</sup>、十分な症例を集積するには多大な時間と労力を要する。したがって今回はRetrospectiveなデザインの研究で行った。

次に、今回の研究は入院した症例のみを対象としている点である。入院主病名に「髄膜

炎」の記載があることを取り込み基準としているため、入院せずに外来診療となったケースは含まれていない。このことが結果に影響を与えた可能性があるが、入院せずに通院可能であった外来症例のほとんどは無菌性髄膜炎であると考えられ、重篤な経過をたどることの多い細菌性髄膜炎はほとんど含まれないと推察される。したがって、たとえ外来症例を対象に含めたとしても、細菌性髄膜炎における時間経過を考慮した初診時臨床情報の操作特性の感度・特異度に関する結果は大きく変わらないと考えられる。

また、本研究では真菌性髄膜炎および結核性髄膜炎が除外されている点がある。いずれも見逃してはいけない致死的な感染性髄膜炎のひとつであり、亜急性および慢性髄膜炎の原因となる。しかし、我が国では真菌性髄膜炎は年間約 53 例、結核性髄膜炎は年間約 260 例<sup>45</sup>と細菌性髄膜炎と比較して少ないため、プライマリケアの場面では遭遇する機会はわずかである。今回は除外症例のなかでも真菌性と結核性は認めなかったが、実際の臨床現場では発熱や頭痛あるいは意識障害といった髄膜炎症状が遷延する場合には常に鑑別にあげる必要がある。

さらに、今回の研究は施設が 2 施設のみであること、サンプル数が全体で 117 例（細菌性髄膜炎 25 例、無菌性髄膜炎 72 例）と少数であることが挙げられ、今後は対象施設を拡大し、多施設研究を実施していくことで、より一般化可能性の高い情報が得られると考えられる。

今後の展望として、多施設での前向き研究を実施することで、より精度が高く、一般化可能性の高い結果を得ることができると考えられる。

## V 結論



プライマリケア診療における急性髄膜炎が疑われる成人患者について、受診時に3日以上の上の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。プライマリケアの現場で、急性髄膜炎の診断および髄液検査施行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。

## VI 謝辭

本研究にあたり、お忙しい中、ご指導くださいました筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻地域医療教育学分野の前野貴美先生、前野哲博先生に深く感謝いたします。

また、論文執筆に関して助言いただき、また研究対象施設として協力いただきました、日立製作所日立総合病院神経内科藤田恒夫先生、筑波メディカルセンター病院総合診療科鈴木将玄先生に深く感謝いたします。あわせて、忙しい中で私の日常診療をサポートしてくださった筑波メディカルセンター病院総合診療科のメンバーの先生方に感謝いたします。

最後に、論文作成に際して多大なご協力と研究継続にあたり励ましのお言葉をかけ続けてくださいました、筑波大学総合診療グループ秘書の谷啓子様にご挨拶申し上げます。

46

47

## VII 参考文献

1. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *The Journal of infectious diseases* 2002;186 Suppl 2:S225-33.
2. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Internal medicine* 2000;39:894-900.
3. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2005;98:291-8.
4. Pizon AF, Bonner MR, Wang HE, Kaplan RM. Ten years of clinical experience with adult meningitis at an urban academic medical center. *The Journal of emergency medicine* 2006;30:367-70.
5. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
7. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-25.
8. 糸山 泰, 亀井 聡, 細矢 光, et al. 日本神経治療学会治療ガイドライン 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. *神経治療学* 2007;24:69,71-132.
9. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;39:1267-84.

10. Cohen J. Management of bacterial meningitis in adults. *Bmj* 2003;326:996-7.
11. Parasuraman TV, Frenia K, Romero J. Enteroviral meningitis. Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *PharmacoEconomics* 2001;19:3-12.
12. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *Jama* 2007;297:52-60.
13. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75-80.
14. Rotbart HA. Viral meningitis. *Seminars in neurology* 2000;20:277-92.
15. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurologic clinics* 2008;26:635-55, vii-viii.
16. Aseptic meningitis in adults. UpToDate, Aug 2013. (Accessed at <http://www.uptodate.com/contents/aseptic-meningitis-in-adults>.)
17. Lu CH, Huang CR, Chang WN, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clinical neurology and neurosurgery* 2002;104:352-8.
18. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Annals of internal medicine* 1998;129:862-9.
19. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.

20. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1684-92.
21. Evans RW, Armon C, Frohman EM, Goodin DS. Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2000;55:909-14.
22. Wylie PA, Stevens D, Drake W, 3rd, Stuart J, Cartwright K. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *Bmj* 1997;315:774-9.
23. 佐藤涼介. 重症患者の対応と高次医療機関への紹介のポイント. 新 家庭医プライマリ・ケア医入門 2010:129-33.
24. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006;91:647-50.
25. 齊藤裕之. 家庭医ならではの救急対応とは-biomedical と narrative の狭間で -. 新 家庭医プライマリ・ケア医入門 2010:129-33.
26. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;35:46-52.
27. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991;31:167-71.
28. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Archives of internal medicine* 1997;157:425-30.

29. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *Jama* 1999;282:175-81.
30. Oostenbrink R, Moons KG, Donders AR, Grobbee DE, Moll HA. Prediction of bacterial meningitis in children with meningeal signs: reduction of lumbar punctures. *Acta Paediatr* 2001;90:611-7.
31. Bronska E, Kalmusova J, Dzapova O, Maresova V, Kriz P, Benes J. Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2006;12:137-41.
32. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2008;15:649-59.
33. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1157-63.
34. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ozen A. Acute bacterial meningitis in adults: analysis of 218 episodes. *Irish journal of medical science* 1997;166:231-4.
35. Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:267-74.
36. Doolittle BR, Alias A. Application of a prediction rule to discriminate between aseptic and bacterial meningitis in adults. *Hospital practice* 2009;37:93-7.
37. Tokuda Y, Koizumi M, Stein GH, Birrer RB. Identifying low-risk patients for



bacterial meningitis in adult patients with acute meningitis. *Internal medicine* 2009;48:537-43.

38. Spanos A, Harrell FE, Jr., Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *Jama* 1989;262:2700-7.

39. McKinney WP, Heudebert GR, Harper SA, Young MJ, McIntire DD. Validation of a clinical prediction rule for the differential diagnosis of acute meningitis. *Journal of general internal medicine* 1994;9:8-12.

40. Matis G, Birbilis T. The Glasgow Coma Scale--a brief review. Past, present, future. *Acta neurologica Belgica* 2008;108:75-89.

41. 太田 富. 意識障害の重症度基準. *総合臨床* 1985;34:477-82.

42. Merkelbach S, Rohn S, Konig J, Muller M. Usefulness of clinical scores to predict outcome in bacterial meningitis. *Infection* 1999;27:239-43.

43. Chavanet P, Schaller C, Levy C, et al. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *The Journal of infection* 2007;54:328-36.

44. Brivet FG, Ducuing S, Jacobs F, et al. Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach. *Intensive care medicine* 2005;31:1654-60.

45. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Internal medicine* 2000;39:894-900.

46. Thwaites GE, Chau TT, Stepniowska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360:1287-92.

47. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children

in the post-Haemophilus influenzae era. Pediatrics 2002;110:712-9.

## VIII 図表

表1 先行研究で用いられている細菌性髄膜炎の診断基準

著者	年	対象	診断基準
Spanos <sup>38</sup>	1989	小児 成人	髄液糖値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/mm <sup>3</sup> 以上のいずれかをみたすもの
Durand <sup>6</sup>	1993	成人	髄液培養陽性、あるいは髄液培養陰性でも髄液好中球数100/mm <sup>3</sup> 以上
Hoen <sup>35</sup>	1995	小児 成人	髄液培養陽性あるいは血液培養陽性あるいはラテックス凝集法にて髄液、尿、便中の細菌抗原陽性
Hoşoğlu <sup>34</sup>	1997	成人	髄液培養陽性、あるいは髄液好中球数500/mm <sup>3</sup> 以上で髄液好中球比0.7以上、血液培養陽性
Merkelbach <sup>42</sup>	1999	成人	髄液培養陽性、あるいは好中球優位で髄液細胞数 1000/mm <sup>3</sup> 以上
Gans <sup>19</sup>	2002	成人	髄液混濁およびグラム染色陽性、あるいは髄液細胞数1000/mm <sup>3</sup> 以上
Thwaites <sup>46</sup>	2002	成人	髄液培養陽性、あるいは髄液中にリンパ球か好中球があり、かつ髄液糖/血糖比50%未満、かつ血培陰性で髄液培養陽性、かつ抗結核薬を使用せずに退院3か月後に完全回復
Nigrovic <sup>47</sup>	2002	小児	髄液培養陽性
Chavanet <sup>43</sup>	2007	成人	血液白血球数15000/ $\mu$ l、髄液細胞数1700/mm <sup>3</sup> 以上、髄液好中球80%以上、髄液蛋白量2.3g/l以上、髄液糖/血糖比0.33未満
Nigrovic <sup>12</sup>	2007	小児	髄液培養陽性、あるいは血液培養陽性で髄液細胞数増多、あるいはラテックス凝集法にて髄液中の細菌抗原で髄液細胞数増多
Doolittle <sup>36</sup>	2009	成人	髄液培養陽性あるいはグラム染色陽性
Tokuda <sup>37</sup>	2009	成人	主治医の診断

表2 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の患者属性

		細菌性髄膜炎 (n = 25)	無菌性髄膜炎 (n = 92)	P value
年齢 (平均値 ± 標準偏差)		63.5 ± 16.6	37.9 ± 16.6	< 0.001
性別(n,%)	女性	12(48.0)	37(40.2)	0.484
	男性	13(52.0)	55(59.8)	
易感染状態 (n,%)	あり	5(20.0)	11(12.0)	0.347
	なし	19(76.0)	72(78.2)	
	不明	1(4.0)	9(9.8)	
発熱 (n,%)	あり	23(92.0)	85(92.4)	0.22
	なし	1(4.0)	0(0.0)	
	不明	1(4.0)	7(7.6)	
受診までの有熱期間(日) (平均値 ± 標準偏差)		2.43 ± 1.90	3.41 ± 3.00	0.062
頭痛 (n,%)	あり	14(56.0)	86(93.5)	0.38
	なし	1(4.0)	2(2.2)	
	不明	10(40.0)	4(4.3)	
意識障害 (n,%)	あり	15(60.0)	18(19.6)	< 0.001
	なし	7(28.0)	65(70.6)	
	不明	3(12.0)	9(9.8)	
項部硬直 (n,%)	あり	16(64.0)	47(51.1)	0.058
	なし	5(20.0)	41(44.6)	
	不明	4(16.0)	4(4.3)	
予後(n,%)	死亡	5(20.0)	2(2.2)	0.005
血液検査				
WBC (/mm <sup>3</sup> ) (中央値, 最大値-最小値)		13300(4200-29100)	7650(3400-20900)	< 0.001
CRP (mg/dL) (中央値, 最大値-最小値)		17.1(0-43.3)	0.35(0-33.7)	< 0.001
髄液検査				
細胞数 (/mm <sup>3</sup> ) (中央値, 最大値-最小値)		177 (7-16544)	67(6-809)	—
糖(mg/dL) (中央値, 最大値-最小値)		29(0-241)	58(38-163)	—
タンパク (mg/dL) (中央値, 最大値-最小値)		348.5 (40-1095)	68.5(27-200)	—
髄液糖/血糖比(中央値, 最大値-最小値)		0.2 (0-0.51)	0.54(0.33-0.89)	—
髄液培養陽性 (n,%)		11(44.0)	0(0.0)	—
血液培養陽性 (n,%)		12(48.0)	0(0.0)	—

有熱期間は発熱を自覚した日から受診時までの期間と定義した。

細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の比較はカテゴリ変数は $\chi^2$ 検定、連続変数はStudent t検定を用いた。

表3 細菌性髄膜炎における単一の臨床情報の感度・特異度

		細菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜炎	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
発熱	あり	23	85	95.8	0.0
	なし	1	0	(78.9-99.9)	(0-4.2)
頭痛	あり	14	86	93.3	2.3
	なし	1	2	(68.1-99.8)	(0.3-8.0)
意識障害	あり	15	18	68.2	78.3
	なし	7	65	(48.7-87.6)	(69.4-87.2)
項部硬直	あり	16	47	76.2	46.6
	なし	5	41	(58.0-94.4)	(36.2-57.0)

CI:信頼区間

表4 細菌性髄膜炎における有熱期間と意識障害を組み合わせた臨床情報の感度・特異度

		細菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜炎	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
意識障害あり または 有熱期間が3日未満	Yes	19	46	95.0	40.3
	No*	1	31	(75.1-99.9)	(29.3-51.2)
意識障害あり または 有熱期間が4日未満	Yes	20	50	100.0	35.1
	No†	0	27	(83.2-100.0)	(24.4-45.7)

CI:信頼区間

\* 有熱期間が3日以上で意識障害なし

† 有熱期間が4日以上で意識障害なし

表5 Merkelbachの基準を用いた検討

		細菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜炎	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
意識障害あり または 有熱期間が3日未満	Yes	13	52	100.0	38.1
	No*	0	32	(75.3-100.0)	(27.7-49.3)
意識障害あり または 有熱期間が4日未満	Yes	13	57	100.0	32.1
	No†	0	27	(75.3-100.0)	(22.4-43.2)

CI:信頼区間

\* 有熱期間が3日以上で意識障害なし

† 有熱期間が4日以上で意識障害なし



表6 Chavanetの基準を用いた検討

		細菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜炎	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
意識障害あり または 有熱期間が3日未満	Yes	12	51	100.0	37.8
	No*	0	31	(73.5-100.0)	(27.3-49.2)
意識障害あり または 有熱期間が4日未満	Yes	12	55	100.0	32.9
	No†	0	27	(73.5-100.0)	(22.9-44.2)

CI:信頼区間

\* 有熱期間が3日以上で意識障害なし

† 有熱期間が4日以上で意識障害なし

表7 年齢で層別化した操作特性の検討

60歳以上		細菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜炎	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
意識障害あり または 有熱期間が3日未満	Yes	14	7	100.0	12.5
	No*	0	1	(76.8-100.0)	(0-52.7)
意識障害あり または 有熱期間が4日未満	Yes	14	7	100.0	12.5
	No†	0	1	(76.8-100.0)	(0-52.7)

60歳未満		細菌性 髄膜炎	無菌性 髄膜炎	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
意識障害あり または 有熱期間が3日未満	Yes	5	39	83.3	43.5
	No*	1	30	(35.9-99.6)	(31.6-56.0)
意識障害あり または 有熱期間が4日未満	Yes	6	43	100.0	37.7
	No†	0	26	(54.1-100.0)	(26.3-50.2)

CI:信頼区間

\* 有熱期間が3日以上で意識障害なし

† 有熱期間が4日以上で意識障害なし

図1 研究フロー

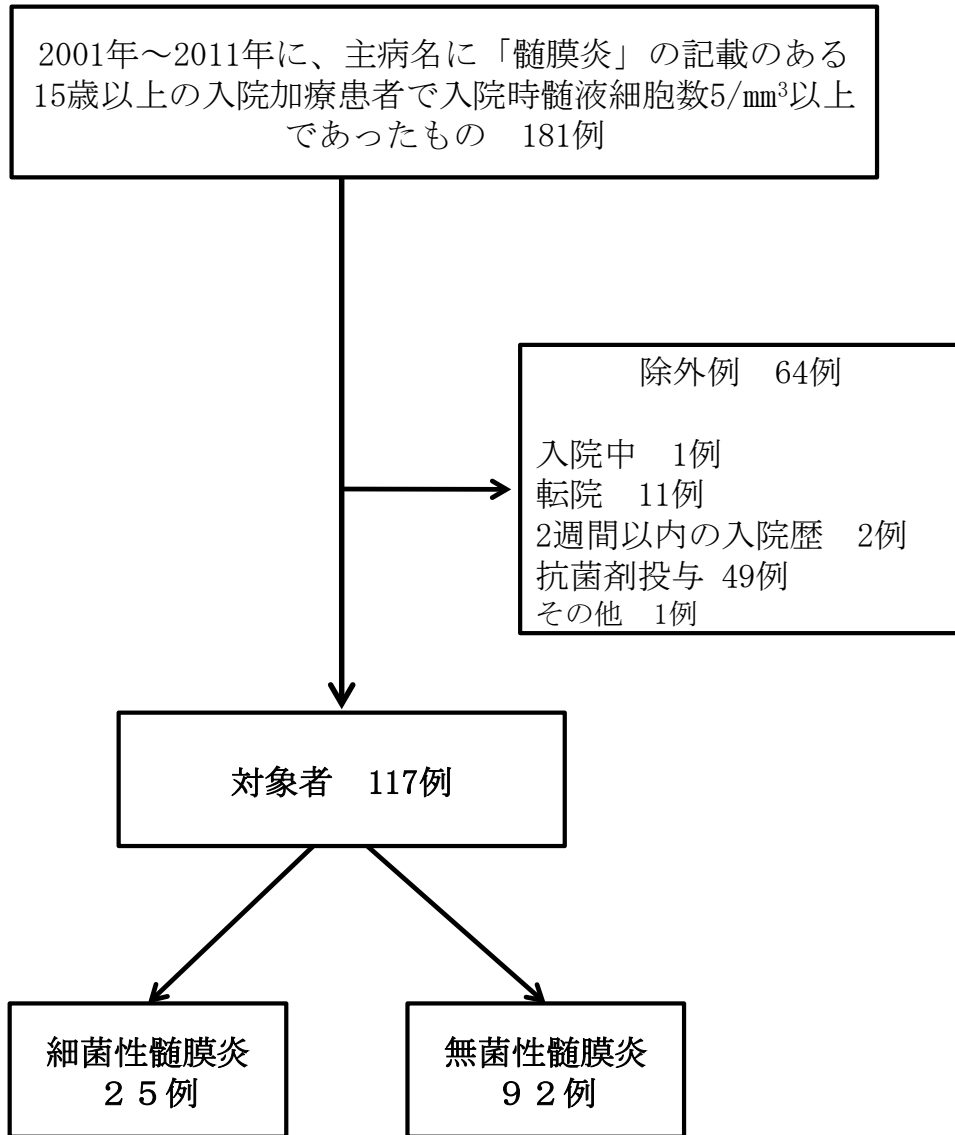
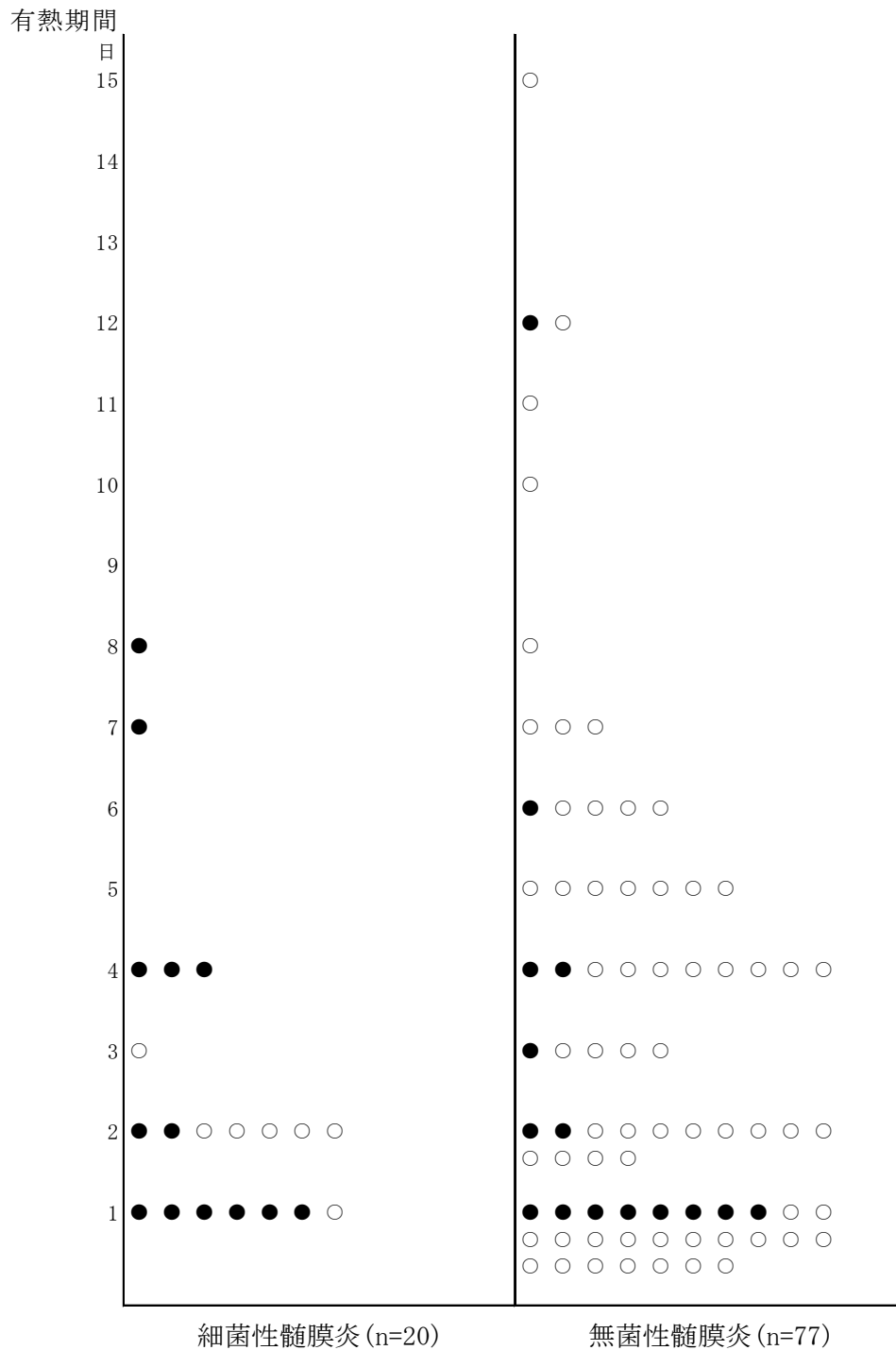


図2 細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の受診までの有熱期間と意識障害の有無



有熱期間は発熱を自覚した日から受診時までの期間と定義した。  
 意識レベル：Glasgow Coma Scale 15あるいはJapan Coma Scale 0を「意識清明」とし、それ以外を「意識障害あり」と定義した。  
 ○ 意識清明 ● 意識障害あり