

急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマ、The Lancet, Nov10,2012

Series : Bacterial Meningitis 1

Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis

西伊豆早朝カンファレンス H25.6 仲田和正

著者

Matthijs C Brouwer,MD, Diederik van de Beek 教授

アムステルダム大学、感染免疫センター神経科

Guy E Thwaites MD. キングス大学感染症科、ロンドン

Allan R Tunkel 教授 モンマウス医学センター内科、米国

昨年の The Lancet に「細菌性髄膜炎」の総説、三部作シリーズがありました。

この内、第 2 部は「細菌性髄膜炎治療の進歩」で以前、アップしました(TFC130426001、idaten007687)。

今回は第 1 部の「急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマ」です。

髄膜炎疑いで腰椎穿刺したけど細胞数が 50~60 で単核球優位、G 染、培養も陰性で訳が判らぬままにロセフィン投与していたら治ってしまい「一体、何じゃらほい？」というような症例が当院でも昨年ありました。

このような症例で、この総説は大変役に立つと思いましたのでまとめてみました。

髄膜炎の三徴(trias)は発熱、項部硬直、意識障害ですが、これらがすべて揃うのは 44%に過ぎないとのことです。髄膜炎患者の 95%は 4 症状(頭痛、発熱、項部硬直、意識障害)の内、最低二つはあるそうです。

昔、1976 年、学生の時、関釜フェリー(下関・釜山往復で 8800 円だった)で友人と韓国をユースホステルに泊まり歩きながら 3 週間旅行しました(費用 36000 円だった)。

横田めぐみさんが新潟で拉致された(1977)頃です。慶州に行った時、三体石仏ってのがあり英語で Trias of stone buddas と書いてあり、Trias ってこういう時も使うんだあと驚きました。

当時、韓国では月 2 回位、全国で防空演習が行われていました。

そう言えば、西伊豆のおばあさんで防災訓練を防空演習って言ってる方がいました。きっと東京で B29 を目撃した方なのでしょう。韓国東海岸の北朝鮮との国境を見たいと思って東草(そくちょう)という町で交番に寄りました。おまわりさんは日本語で川端康成を読みました。

「国境を見たい」と言ったら「国境ではない。休戦ラインだ」との答えで現実の厳しさを知りました。結局、国境には近づけませんでした。

当時、しばしば北朝鮮ゲリラが韓国内に浸透してきており海岸線は厳重に警備され国内はピリピリしていました。

雪岳山(そらくさん)の山の中を歩いていたら薪を背負ったおじいさんに、すれ違いざま「国籍はどちらですか？」と日本語で聞かれたのにはたまげました。

小生、今まで髄膜炎を疑った時、項部硬直は確認しても Kernig や Brudzinski は、やったことがありませんでした。しかし項部硬直は感度 31%、特異度 71%ですが、Kernig と Brudzinski は特異度が 95%と高く、やった方がよさそうです。

Kernig は仰臥位で、股、膝 90 度屈曲位から膝伸展して完全伸展できないことを言います。

<http://medicalimages.allrefer.com/large/kernigs-sign-of-meningitis.jpg>

(Kernig 徴候)

一方 Brudzinski は仰臥位で首を屈曲すると股、膝が屈曲することを言います。

<http://medicalimages.allrefer.com/large/brudzinskis-sign-of-meningitis.jpg>

(Brudzinski 徴候)

それぞれの感度、特異度、PPV、NPV は以下の通りです。

- ・項部硬直 感度 31%、特異度 71%、PPV41%、NPV61%
- ・Kernig's sign 感度 11%、特異度 95%、PPV60%、NPV60%
- ・Brudzinski's sign 感度 9%、特異度 95%、PPV50%、NPV62%

PPV は陽性的中率 (positive predictive value) で、検査陽性と出た人の内、実際に病気に罹っている人の割合です。

$(\text{検査陽性で疾病あり}) / (\text{検査陽性で疾病あり} + \text{疾病なし})$
の比です。

NPV は陰性的中率 (negative predictive value) で検査陰性と出た人のうち実際に罹っていない人の割合です。

$(\text{検査陰性で疾病なし}) / (\text{検査陰性で疾病あり} + \text{疾病なし})$
の比です。

髄膜炎疑いで、聞くべきアナムネは薬歴、旅行歴、ワクチン歴、非合法薬使用、免疫抑制剤、HIV、性病です。

当院では受付に各医師の経歴、趣味、逮捕歴などを書いたカードを置いてあります。以前、ある病院で退院サマリーを書くのが面倒で病院敷地内でカルテを焼却した医師が逮捕されてしまいました。カルテは公文書なので、勝手に処分すると公文書棄損になります。

髄膜炎で旅行歴を聞くのは、アフリカには髄膜炎菌流行地があるし、また稀に trypanosoma cruzi (南米)、アメーバ、Leptospira、Rickettsia などもあるからです。

下記は、meningitis belt と言われるサハラ以南の髄膜炎菌流行地です。

スーダン、ナイジェリア、チャド、マリ、ブルキナファソなどの国々です。

昔、中学生の頃、ナイジェリアの中学生と文通していたのですが、「オートバイを送ってくれ」と言われてやめました。

http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/A592137EAF85677C1256F2D0047FD68-af_menen.jpg

(African meningitis belt)

髄膜炎三大菌はインフルエンザ菌(Hib)、肺炎球菌、髄膜炎菌の三つですが、髄膜炎菌は epidemic (流行)になることがあります。一方、Hib や肺炎球菌は施設や刑務所などで小規模な伝染を起こすことはありますが流行はしないそうです。そう言えば、外来で「今日は、知りあいの出所祝い」と言う人がいました。小生にはそういう友人はあまりいません。

アフリカでの 10 万人当たり髄膜炎年間発生率は、Hib46 人、肺炎球菌 38 人、髄膜炎菌は epidemic の時は何と 1000 人以上です！

一方、ヨーロッパでは、Hib16 人、肺炎球菌 6 人、髄膜炎菌は epidemic の時に 2 人から 10 人です。(Bacterial Meningitis 3, Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide, the Lancet, vol 380, Nov.10,2012)。

髄膜炎三大菌の内、予防接種が最も有用なのはインフルエンザ菌(Hib)です。

これはなぜかと言うと、髄膜炎を起こすインフルエンザ菌は血清型が一つ(H influenzae b)であること、また一つの年代(5 歳以下)で起こることの二つの理由によります。このような場合、ワクチンが有効なのです。

一方、肺炎球菌や髄膜炎菌の髄膜炎は多様な血清型で起こり、また幅広い年齢で起こる為にワクチンが余り有効でないのだそうです。

皆様、自分の子供さんには是非、Hib を打って下さい。

米国では 1986 年の段階で髄膜炎発生率は 10 万人あたり 5.5 人位でした。この内 5 割以上の原因が Hib でした。1987 年に米国で Hib ワクチン接種が始まり、Hib が激減しはじめ、2007 年の統計では、髄膜炎全体の発生率は 1.5 人程度になり、Hib 自体はほぼ消失してしまっただけです。一方、日本で Hib ワクチン接種が始まったのは米国に遅れること実に 21 年、2008 年だったのです。

そして現在、欧米での髄膜炎の起因菌は下記のようになっています。

そう、日本では必ず入ってくる 5 歳以下の Haemophilus influenzae がなくなっているのです。「ないっ！ ないっ！ Hib がない！」のです。

* 欧米の髄膜炎の起因菌

・1 カ月未満児

Stragalactiae, 大腸菌、リステリア

- 1 カ月-23 ヶ月児
Str agalactiae, 大腸菌、肺炎球菌、髄膜炎菌
- 2 歳から 50 歳
肺炎球菌、髄膜炎菌
- 50 歳以上
肺炎球菌、髄膜炎菌、リステリア、GNR

しかし、このような米国での Hib ワクチンの成功にも関わらず、日本国内では未だにワクチンに対する抵抗勢力があるのは残念なことだと思います。

かつて政府主導の様々なワクチンに対し根強い反対市民運動がありそれが現在まで尾を引いているのだと思います。

100%安全なワクチンはありません。一定の確率で残念ながら副作用があり、その犠牲者を手厚く国が治療するのは当然だと思います。

かつてインフルエンザウイルスに対し、日本国内では 1962 年から 1987 年まで小中学校で強制的にワクチン接種が行われていました。しかし副作用事例にマスコミ、市民が過剰反応し 1987 年以降、任意接種となりました。

厚生技官も人の子ですから、民意に逆らってまでインフルエンザワクチン接種を強制できなかったのです。

これがどのような恐るべき結果を引き起こしたか、何と米国の研究者(日本人の共同研究者もいる)により 2001 年の NEJM、March 22, 2001 に発表されました。それが次の論文です。日本の厚労省の死亡統計を詳しく調べあげて書かれた論文です。

The Japanese Experience with vaccinating schoolchildren against Influenza
Thomas A.R、 NEJM, March 22,2001

この要点は次の 3 つです。

1. 日本ではインフルエンザ接種は 1962 年から 1987 年まで学校で強制的に行われた。
2. 1987 年の中止により日本の全死亡率及び老人の肺炎死亡率が上昇した。
3. インフルエンザ強制接種は herd immunity (群免疫)により老人死亡率を抑制していた。

つまり、小中学生がインフルエンザ接種によりインフルエンザに罹らなかったことにより老人も罹らず、そしてこれは老人の肺炎死亡を抑制していたのです。

小生自身も、かつてはインフルエンザ接種は意味がないと思い込み、患者さんに勧めることはありませんでした。しかし、2001 年のこの論文を見て、このことで多くの老人たちを死に追いやっていたことを知り驚愕、深く反省しました。

民主主義が常に正しいとは限りません。

昔、筑波科学万博(1985年)があり、富士通だったかどこかのパビリオンで、観客皆が宇宙船のパイロットになり、目の前のスクリーンを見ながら多数決でスイッチを押して進路を決めるというのがありました。「こんなことは、多数決で決めるんじゃないなくて、熟練した1人のパイロットが決めた方がよっぽど生存率が高いだろうに」と随分違和感を感じました。

昔、サイパンの近くのロタ島に行った時、小さな旅客機に乗り米国人パイロットの後から、色々質問していたら、飛行中、彼に気さくに「運転してみるか？」と言われたことがありました。できるわけないじゃん。ああ、恐ろしい。

肺炎球菌性髄膜炎の40%で耳、副鼻腔感染、肺炎が先行するそうです。

黄色ブ菌、肺炎球菌髄膜炎では心内膜炎が先行することがあります。

昔、ギリシアに行った時、市場でブドウに $\sigma \tau \alpha \phi \upsilon \lambda \omicron$ (スタフィロ)と書いてあったのには感動しました。

髄膜炎菌髄膜炎では敗血症性ショックが多いそうです。

結核流行地で受診前5日以上経っている時は結核性髄膜炎の可能性が高いそうです。

HIV、免疫不全では肺炎球菌、結核、クリプトコッカス髄膜炎に注意せよとのこと。

髄膜炎の鑑別はウイルス性、真菌性、結核性、薬剤性、癌・リンパ腫性、脳膿瘍、クモ膜下出血、炎症性疾患(SLE, Sarcoidosis, ベーチェット、シェーグレン)です。

リスク因子がないときは、ウイルス性(enterovirus, HSV2, mumps)が多いそうです。

腰椎穿刺後に脳ヘルニアが起こるか否か確認の為、脳画像診断を前もって行うこともありますが、これは治療の遅延、死亡率の増加につながります。

カナダでの123例の後ろ向き研究で腰椎穿刺前に画像診断を行った成人24例の内、15例(63%)で抗菌剤開始がなんと6時間以上遅れたというのです。

当、西伊豆病院では即座にCTが撮れますが(嬉しいような悲しいような)、大病院だとそういうことになるのかと驚きです。

従って患者をX線室に送る前に常にエンピリック治療を開始せよとのこと。

青木眞先生の本によると来院後、30分以内に抗菌剤を開始すべきとのこと。

入院時行うべき検査は以下の通りです。

- ・血液培養
- ・髄液G染、培養、
- ・クリプトコッカス抗原、
- ・PCR、
- ・Ziehl-Neelsen、
- ・India ink 染色

穿刺前にあえて画像診断すべきは、脳シフト起こすような、髄膜炎+ α を疑う時で、てんかん、免疫不全、元々脳病変がある、頭蓋内占拠病変疑い、中等度以上の意識障害などの時です。

以上のリスク因子がなければ腰椎穿刺前の画像診断は不要です。

腰椎穿刺禁忌はDIC、抗凝固薬、血小板減少の時です。

髄膜炎疑いで腰椎穿刺により実際に脳ヘルニアが起こったのは小児髄膜炎菌髄膜炎 252 例中 2 例 (1%)、成人細菌性髄膜炎 439 例中 5 例 (1%)です。

しかし腰椎穿刺をしなくても髄膜炎で脳ヘルニアが発生することはありますから穿刺が原因だったかどうか話はややこしくなります。

細菌性髄膜炎の髄液は PMN 増加、髄液糖減少、髄液蛋白増加します。

急性細菌性髄膜炎の 9 割で髄液中白血球 $100/\mu\text{l}$ 以上となります。

髄膜炎では血培は必ず行います。血培で 50 から 80% で起茵菌同定が可能です。

前もって抗菌剤投与されていると血培陽性率は 20% 低下します。

髄液のG染陽性率は肺炎球菌で 60 から 93%、髄膜炎菌で 30 から 89%です。

急性細菌性髄膜炎で髄液培養すると 80 から 90% で陽性だそうです。

抗菌剤に菌が感受性ある時、髄液培養陽性は抗菌剤投与 4 時間以内 73%、4 時間以上で 11% に低下します。そんなに早く効くのかと驚きです。

また抗菌剤投与 48 から 72 時間で髄液白血球減少、単核球比増加します。

病院前に抗菌剤投与すると細菌性、クリプトコッカス、結核、脳マラリアの鑑別は困難になります。また抗菌剤投与で髄液白血球、蛋白、糖変化が少なくなり結核性髄膜炎と似てきます。

へーと思ったのは、結核性髄膜炎は治療しても髄液細胞や蛋白減少、髄液糖上昇が起こらないのだそうです。

驚いたのは broad-range PCR という検査があり 1 回の検査で殆どの起茵菌の同定が可能です。

SRL や BML の検査会社のサイトで調べてみましたが、日本国内ではまだ行われていないようです。おそらく 2, 3 年以内にこの broad-range PCR が一般病院でできるようになると思われます。従来、G 染や培養で判らなかつた症例がこれにより菌の同定ができ、大変大きなブレイクスルー (breakthrough) だと思います。

この broad-range PCR の原理は、細菌に共通の rRNA を増幅し、その中で各細菌に特有な可変領域の塩基配列を決定し、データベースと照合して細菌を特定するのだそうです。

髄膜炎予測モデル (menigitis prediction model) と言って、細菌性なのか無菌性なのか予測する方法がいくつかあります。迷ったときに有用です。

ただ、これらの予測モデルを使う場合、必ずそれが導かれた患者の年齢の範囲で使えとのこと。

また、「最終的に決定するのはお前、主治医だよ」と最後は医師に丸投げしています。なお、西伊豆では「おまえ」は「御前」で丁寧語です。「おめえ」はだめです。都会から来た人と「おまえにおまえと言われる筋合いはない！」と時々けんかになるそうです。

まず Oostenbrink meningitis score は、生後 29 日から 15 歳までの 286 例の髄膜炎児から導かれたもので、44 点満点ですが「8.5 点未満なら細菌性髄膜炎ではない」というものです。8.5 点未満の 205 例で細菌性は 1 人もいなかったそうです。

* Oostenbrink meningitis score (44 点満点)

生後 29 日から 15 歳までの 286 例から導いた。

「以下の合計点 < 8.5 の時、細菌性髄膜炎ではない！」

- ・病歴持続期間: 1 日あたり 1 点、最大 10 点
- ・嘔吐: 2 点
- ・髄膜刺激徴候: 7.5 点
- ・チアノーゼ: 6.5 点
- ・petechiae または ecchymosis: 4 点
- ・意識障害: 8 点
- ・CRP: 10 mg/L 毎に 0.5 点
- ・髄液中多核白血球: 0 点 細胞数 < 10/ μ l、1 点 10-99、2 点 100-999、3 点 1000-9999、4 点 > 10000
- ・髄液中糖/血糖: 0.1 減少毎に 0.5 点

このスコアをよくよく見ると、意識障害があったらそれだけで 8 点、髄膜刺激徴候があったら 7.5 点になってしまいますので、意識障害や髄膜刺激徴候は細菌性をまず疑うのだなというのがわかります。当院の内科医師が昔、沖縄を旅行している時、無菌性髄膜炎になり名古屋の病院まで帰ってきてから入院しました。無菌性だから帰って来られたのだなとわかりました。

次に Nigrovic の Bacterial meningitis score は、29 日児から 19 歳までの髄膜炎患者から導かれたもので、「6 点満点で 0 点なら細菌性髄膜炎の可能性はない！」というものです。

細菌性髄膜炎の可能性が低リスクと判断された 1714 例のうち、急性細菌性髄膜炎であった患者は 2 例のみで、negative predictive value 99.9% (95%CI 99.4-100) だそうです。

* Bacterial meningitis score (Nigrovic)

retrospective study 456 例、validation study 240 例、29 日～19 歳

下記合計 6 点満点で 0 点なら細菌性髄膜炎の可能性はない。

- ・グラム染色陽性 2 点
- ・髄液蛋白 0.8g/L 以上 1 点
- ・末梢血好中球絶対数 10000/ μ l 以上 1 点
- ・入院前または入院時痙攣 1 点
- ・髄液中好中球絶対数 1000/ μ l 以上 1 点

次に Spanos CSF prediction model は、422 例の免疫不全のない 1 カ月児以上(成人を含む)の急性細菌性またはウイルス性患者から導いたものです。

* Spanos CSF prediction model

「以下を満たした時、99%の確率でウイルス性よりも細菌性といえる。」

- ・髄液中 glucose が 34.2 mg/dl (1.9mmol/L)未満、
- ・髄液糖/血糖の比が 0.23 未満、
- ・髄液蛋白 2.2g/dl 以上、
- ・髄液中白血球 2000/ μ l 以上
- ・髄液中好中球 1180/ μ l 以上

また髄液中の特殊なマーカーが細菌性と無菌性の鑑別に使えないかも調べられました。

髄液中乳酸は無菌性、細菌性の鑑別に白血球、糖、蛋白より優れるのですが、脳卒中、頭部外傷でも上昇しますし、前もっての抗菌剤投与では低下します。

髄液の complement component B、 complement component 3、 heparin binding protein なども無菌性、細菌性の鑑別にある程度有用だそうです。

血液のマーカーとしては、血清 CRP40 mg/L 以上で細菌性髄膜炎のオッズ比 9.9 になります。また血清 procalcitonin 0.5μ g/L 以上(正常値 $<0.05 \mu$ g/L)は細菌性髄膜炎のオッズ比なんと 434 になるそうです。

The Lancet 「急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマ」の要点は以下の 49 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

The Lancet 「急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマ」要点

1. 古典的三徴(発熱、項部硬直、意識障害)がそろうのは 44%
2. 95%は 4 症状(頭痛、発熱、項部硬直、意識障害)の内、最低二つはある。

3. 小児での感度:項部硬直 51%、Kernig53%、Burdzinski66%。
4. 成人で Kernig と Brudzinski の特異度はいずれも 95%で高い。
5. 項部硬直 感度 31%、特異度 71%、PPV41%、NPV61%

6. Kernig's sign 感度 11%、特異度 95%、PPV60%、NPV60%
7. Brudzinski's sign 感度 9%、特異度 95%、PPV50%、NPV62%
8. 肺炎球菌性髄膜炎の 40%で耳、副鼻腔感染、肺炎が先行。
9. 黄色ブ菌、肺炎球菌髄膜炎で心内膜炎先行することあり。
10. 髄膜炎菌髄膜炎で敗血症性ショック多い。

11. アナムネは薬歴、旅行、ワクチン歴、非合法薬、免疫抑制剤、HIV、性病
12. HIV、免疫不全で肺炎球菌、結核、クリプトコッカス髄膜炎に注意。
13. 稀に trypanosoma cruzi(南米)、アメーバ、Leptospira, Rickettsia、
14. 結核流行地で受診前 5 日以上経っている時は結核性髄膜炎の可能性高い。
15. ウイルス性との鑑別はむずかしくとりあえず細菌性として治療開始。

16. リスク因子ないときウイルス性(enterovirus, HSV2,mumps)多い。
17. 髄膜炎の鑑別はウイルス性、真菌性、結核性、薬剤性、癌・リンパ腫性、
脳膿瘍、クモ膜下出血、炎症疾患(SLE, Sarcoidosis, ベーチェット、シェーグレン)
18. アナムネは薬歴、旅行、ワクチン歴、非合法薬、免疫抑制剤、HIV、性病
19. 腰椎穿刺前に画像診断すると治療の遅延、死亡率増加起こる。
20. 画像診断前にエンピリック治療開始。

21. 穿刺前に画像診断するのはてんかん、免疫不全、元々脳病変ある、頭蓋内占拠病変疑い、
中等度以上の意識障害。
22. 以上のリスク因子なければ腰椎穿刺前の画像診断は不要。
23. 腰椎穿刺禁忌は DIC、抗凝固薬、血小板減少。
24. 細菌性髄膜炎の髄液は PMN 増加、髄液糖減少、髄液蛋白増加。

25. 急性細菌性髄膜炎の 9 割で髄液中白血球 100/ μ l 以上。
26. 急性細菌性髄膜炎で髄液培養で 80 から 90%で陽性。
27. 髄液 G 染陽性率は肺炎球菌 69-93%、髄膜炎菌 30-89%。
28. 髄膜炎では血培は必ずやれ、50-80%で起因菌同定可能。
29. 前もって抗菌剤投与されると血培陽性率 20%低下する。
30. broad-range PCR は1回の検査で殆どの起因菌同定可能！

31. Oostenbrink meningitis score 8.5 未満で細菌性でない(生後 29 日-15 歳)。
32. 髄液糖<34.2、髄液糖/血糖<0.23、髄液蛋白 \geq 2.2、髄液 W>2000 で細菌性
33. Nigrovic meningitis score 0点なら細菌性の可能性は低い(NPV100%)。
34. Nigrovic は髄液 G 染陽性 2 点、髄液蛋白 \geq 0.8(1 点)、末梢 PMN \geq 1 万(1 点)、入院前・

- 時痙攣 1 点、髄液 PMN \times 1000。ただし患者は 29 日児から 19 歳。
35. 予測モデルはそれが導かれた患者年齢のみで行うこと。
 36. 最終判断は主治医が行うこと！
 37. 髄液中乳酸は無菌性、細菌性の鑑別に白血球、糖、蛋白より優れる。
 38. 髄液中乳酸は脳卒中、頭部外傷で上昇、前もっての抗菌剤投与で低下。
 39. 無菌性、細菌性との鑑別に有用な髄液マーカーは以下の通り。
 40. complement component B、同じく 3、heparin binding protein
 41. 血清 CRP40 mg/L 以上で細菌性髄膜炎のオッズ比 9.9。
 42. 血清 procalcitonin 0.5μ g/L 以上は細菌性髄膜炎のオッズ比 434。
 43. 病院前に抗菌剤投与で細菌性、クリプトコッカス、結核、脳マalaria鑑別困難。
 44. 抗菌剤投与で髄液白血球、蛋白、糖変化少なく結核性髄膜炎と似る。
 45. 感受性ある時、髄液培養陽性は抗菌剤投与 4 時間以内 73%、以上で 11%。
 46. 抗菌剤投与 48 から 72 時間で髄液白血球減少、単核球比増加。
 47. 結核性髄膜炎治療で髄液細胞、蛋白減少、髄液糖上昇が起こらない。
 48. 入院時検査は以下の通り。
 49. 血液・髄液培養、クリプトコッカス抗原、PCR、Ziehl-Neelsen、India ink stain。

急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマ、The Lancet, Nov10,2012
Series : Bacterial Meningitis 1 西伊豆早朝カンファランス H25.5

著者

Matthijs C Brouwer,MD, Diederik van de Beek 教授
アムステルダム大学、感染免疫センター神経科
Guy E Thwaites MD. キングス大学感染症科、ロンドン
Allan R Tunkel 教授 モンマウス医学センター内科、米国

急性市中細菌性髄膜炎は迅速な診断、治療により死亡率、神経障害を減らすことができる。しかし症状が非定型的だったり、腰椎穿刺安全性の評価、標準的微生物学的診断法の感度の低さから治療開始が遅れることがある。

急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマはよくあることである。

病歴と理学所見だけでは診断確定、除外に十分でない。

腰椎穿刺は必須の検査ではあるが脳画像診断先行で遅れることがある。

髄液検査の結果は原因、年齢、免疫状態、それ以前の治療によっても異なるので、解釈には注意が必要である。

診断予測モデル(diagnostic prediction model)は、臨床所見、テスト結果などの組み合わせで行うがそれも絶対確実なものではない。

ここでは急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマを俯瞰し特に臨床評価と髄液検査に焦点を当てる。

1. Introduction

急性市中細菌性髄膜炎は内科救急であり即座の評価と治療が必要である。

しかし細菌性髄膜炎診断にはジレンマが存在する。臨床所見だけから細菌性髄膜炎と断定できないし髄液所見も常に診断的ではないからである。

更に結核や HIV の多い後進国では検査室もお粗末で診断確定は更に困難である。

この総説では小児、成人の急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマにフォーカスを当てる。院内細菌性髄膜炎のジレンマについては我々は NEJM、2010; 362:146-54 の「Nosocomial bacterial meningitis」で論じた。

この総説では細菌性髄膜炎の臨床症状、鑑別診断、腰椎穿刺、髄液の解釈、診断マーカー、新生児以後の急性市中細菌性髄膜炎の診断予測モデルについて述べる。

2. 臨床症状

急性市中細菌性髄膜炎では即座の抗菌薬投与が必要なことから早期診断確定が不可欠である。入院前の徴候、症状の進展については448例の、髄膜炎から敗血症まで含む髄膜炎菌感染の小児、思春期児でretrospectiveな評価が行われた。

Retrospective研究なので限界はあるが、このスタディでは、古典的な発疹、項部硬直(nuchal stiffness)、意識障害などの症状は病院前には見られたとしても晩期であった。成人ではこれらの古典的症状がないこともある。

Prospectiveな国家規模の696例の培養確定した成人急性細菌性髄膜炎のコホートスタディでは古典的三徴(発熱、項部硬直、意識障害)がそろったのはわずか44%であった。しかし95%は4症状(頭痛、発熱、項部硬直、意識障害)のうち最低2つはあった。

いくつかの市中細菌性髄膜炎のスタディで項部硬直、Kernig's sign(仰臥位で下肢伸展すると膝、股関節が屈曲する)Brudzinski's sign(仰臥位で首を屈曲すると膝、股関節が屈曲する)の評価が行われた。

細菌性髄膜炎疑いの小児でのprospective studyのメタアナライシスでは、以下の如くであった。

- ・項部硬直(neck stiffness)の感度 51%

- ・Kernig's sign の感度 53%
 - Likelihood ratio positive test (LR+) 3.5, 95%CI 2.10-5.70
 - Likelihood ratio negative test (LR-) 0.56, 95%CI 0.41-0.75

- ・Burdzinski's sign の感度 66%
 - LR+2.5, 95%CI 1.80-3.60
 - LR-0.46,95%CI 0.31-0.68

成人の場合、これらの所見は髄液細胞数増加(5または $6/\mu\text{l}$ 以上)予測には診断精度が低く所見がないからと言って髄膜炎を否定できない。

成人の髄膜炎(髄液細胞数が5または $6/\mu\text{l}$ 以上と定義)では

- ・項部硬直 感度 31%、特異度 71%、PPV41%、NPV61%
- ・Kernig's sign 感度 11%、特異度 95%、PPV60%、NPV60%
- ・Brudzinski's sign 感度 9%、特異度 95%、PPV50%、NPV62%

医師は細菌性髄膜炎診断に一つのテストに頼ってはならず患者の病歴と複数の所見から髄膜炎を疑い適切な診断テストを実施する。

細菌性髄膜炎の多くの患者は疾病原因(predisposing factors)がある。肺炎球菌性髄膜炎の40%は耳、副鼻腔感染、肺炎が先行する。

髄膜炎に心内膜炎が先行することは稀であるが *Staphylococcus aureus* 或いは *Streptococcus pneumoniae* の場合合併は有りうる。

急性細菌性髄膜炎は10から25%で敗血症性ショックを起こすが特に髄膜炎菌(meningococcus)の場合に多い。

この場合、意識の変容を低容量性ショックや敗血症性脳症が原因と考えて髄膜炎を最初見逃すことがある。

3. 鑑別診断

発熱、項部硬直、頭痛の3徴の鑑別診断には次のようなものがある。

- ・細菌性髄膜炎
- ・ウイルス性髄膜炎
- ・真菌性髄膜炎
- ・結核性髄膜炎
- ・薬剤誘発性髄膜炎
- ・癌性/リンパ腫性髄膜炎
- ・炎症疾患に伴う髄膜炎 (SLE, Sarcoidosis, ベーチェット、シェーグレン)
- ・脳膿瘍
- ・クモ膜下出血 (体温が正常か軽度上昇し頭痛が急性の時)

丁寧な神経所見と徹底的な病歴聴取 (薬歴、最近の旅行、ワクチン歴、非合法薬使用、免疫抑制剤使用、HIVリスク、性病)により絞り込む。

また稀なアメーバ、*Trypanosoma cruzi*、*Leptospira* spp, *Rickettsia* spp などの流行地ではこれらによる髄膜炎も考慮する。

免疫不全患者、とくに HIV では肺炎球菌、結核、クリプトコッカスによる髄膜炎リスクが高まる。

結核や急性細菌性髄膜炎の流行する後進国では、受診前5日以上経っている場合、結核性髄膜炎の可能性が高くなる。

細菌性髄膜炎と結核性髄膜炎の区別は重要である。抗結核療法が遅れると死亡、重症神経障害のリスクが高まる。

もし患者に癌、白血病、lymphoma、自己免疫疾患がある場合、これらの疾患の脳、髄膜局在も考慮する。

もし特にリスク因子がない場合、ウイルス性髄膜炎 (enterovirus、herpes simplex virus type 2、mumps) のことが多い。

ウイルス性と細菌性髄膜炎の臨床的区別は急性期では難しい。

とりあえず入院させて髄液検査結果が出るかウイルス性髄膜炎と確定するまで細菌性髄膜炎として抗菌薬を開始すればよい。

4. 腰椎穿刺

髄膜炎診断には腰椎穿刺が必須であるが穿刺自体がリスクのある手技であり、そのリスク軽減の為、画像診断が穿刺前に必要かどうかを判断しなければならない。頭蓋内占拠病変患者は初期には市中細菌性髄膜炎と似たような症状を呈するし、また頭蓋内占拠病変が髄膜炎と合併することもある。

例えば硬膜下膿瘍、硬膜外膿瘍、脳膿瘍、脳梗塞、閉塞性水頭症などである。

これらの患者では腰椎穿刺によって脳ヘルニアが起こりうる。

腰椎穿刺によって頭尾方向の圧較差が生じ、頭蓋内占拠病変が有る場合、脳のシフトが起こる。髄膜炎での腰椎穿刺による脳ヘルニア発生率は議論がある。

米国と英国での腰椎穿刺により脳ヘルニアが確認されたのは小児髄膜炎菌髄膜炎 252 例中 2 例(1%)、成人細菌性髄膜炎 439 例中 5 例(1%)であった。

しかし腰椎穿刺をしなくても急性細菌性髄膜炎で脳ヘルニアが発生することはあるから話はややこしい。

腰椎穿刺後に脳ヘルニアが起こるか否か確認の為、脳画像診断を前もって行うこともあろうが、これは治療の遅延、死亡率の増加につながる。

カナダでの 123 例の後ろ向き研究では腰椎穿刺前に画像診断を行った成人 24 例の内、15 例(63%)で抗菌剤開始が 6 時間以上遅れた。

従って患者を X 線室に送る前に常にエンピリック治療を開始するべきである。

診断遅延を防ぎ、リソース節約、放射線被曝軽減、不必要な治療を避ける為に、腰椎穿刺前に CT が必要な患者を選別する臨床試験がある。

成人 301 例の急性細菌性髄膜炎の前向き研究で 253 例が腰椎穿刺前に CT が撮られた。52 例(24%)で異常が見つかり 11 例(5%)で脳シフトが見られた。

新たなてんかん発作、免疫不全患者(HIV/AIDS や免疫抑制剤投与されている患者、移植患者)、もともと脳病変(mass lesion、脳卒中、巣感染)、頭蓋内占拠病変疑う時(乳頭浮腫、神経学的巣症状、脳シフトのサイン)、中等度から重症意識障害のある時は脳画像異常の存在が予測されるので、腰椎穿刺前に画像診断を行うべきである。

以上のリスク因子がない時は、腰椎穿刺前の画像診断はいらない。

もともと小児急性細菌性髄膜炎で、腰椎穿刺前に画像診断を行う患者の選択についてのスタディはほとんどないが、成人と同様のクライテリアが推奨されている。入院時 CT が正常だからといって髄膜炎で脳ヘルニアが起こる可能性を否定できない。

その他の腰椎穿刺の禁忌は、DIC や抗凝固薬使用、化学療法や血液疾患で血小板が極度に減少している時である。

もし患者が敗血症性ショックや呼吸不全の場合は安定化するまで腰椎穿刺は延期する。

HIV 蔓延している地域では、急性市中細菌性髄膜炎は HIV 感染の可能性が高いため腰椎穿刺前に脳画像診断を行うべきであるが、そのような地域では CT を行える施設が少ない。

巣症状や意識障害があっても、腰椎穿刺遅延による診断の誤りによる死亡リスクは穿刺自体のリスクよりも高く、腰椎穿刺は遅らせてはならない。

5. 髄液検査

髄液検査は細菌性髄膜炎診断、起病菌同定、感受性試験に不可欠である。

急性市中細菌性髄膜炎の典型的髄液所見は、多核白血球増加(polymorphonuclear pleocytosis)、髄液糖減少(hypoglycorrhachia)、髄液蛋白増加である。

急性細菌性髄膜炎の 9 割以上で髄液中白血球は $100/\mu\text{l}$ 以上になる。

免疫不全患者では髄液中白血球は少ないことが多いが 0 であることは、結核性髄膜炎以外には稀である。

ウイルス性や結核性を含め髄膜炎の多くで急性期は、白血球の内、多核白血球が主役であるが、未治療の急性細菌性髄膜炎と違い、白血球数の 80% を超えることはめったにない。

髄液中蛋白は急性市中細菌性髄膜炎では 90% の患者で上昇する。

髄液培養は細菌性髄膜炎のゴールドスタンダードであり急性市中細菌性髄膜炎では治療開始前、80 から 90% で陽性となる。

髄液グラム染色は髄液中細菌同定に迅速、安価、かつ確証された検査である。

小児と成人で髄液グラム染色の陽性率は、肺炎球菌性髄膜炎で 69 から 93%、髄膜炎菌髄膜炎で 30 から 89% である。

急性細菌性髄膜炎の成人 696 例コホート研究では培養で証明されたグラム染色の特異度は 97% であった。

血液培養は入院時必ず行うが、特に CT 検査の為、腰椎穿刺前に抗菌剤を開始しなければならない時に有用である。血液培養で成人、小児で 50 から 80% で起病菌を同定できる。

患者が前もって抗菌剤投与されていると血液培養陽性率は 20% 低下する。

髄液のグラム染色、培養で常に起病菌が同定できるとは限らないから、分子的診断法が考えられるようになった。

PCR のような核酸増幅法は、とくに急性市中細菌性髄膜炎で腰椎穿刺前に抗菌剤投与を受けている場合、グラム染色や培養よりもますますその価値が増している。

ブルキナファソで通常の方法で診断できなかった、1 カ月から 67 歳の 409 例患者の 33% で PCR により診断が可能であった。

Broad-range PCR は、1 回のテストでほとんどの起因菌が同定でき、良好な感度、優れた特異性がある。PCR は急速に発展しており先進国では 2 時間以内に結果が出るが、後進国では未だ道は遠い。

髄液の *S pneumoniae* は免疫クロマトグラフィ (immunochromatographic test) 法が使える。あるスタディでは急性細菌性髄膜炎の小児 450 例での感度、特異度ともに 100% であった。このテストの感度は 95 から 100% の間である。

有望なテストではあるが、検査技師のいないような場で使用するにはまだ研究が必要である。

6. 予測モデル

髄液のグラム染色や培養が陰性の場合、急性細菌性髄膜炎の診断は難しい。

臨床所見の組み合わせと検査結果から急性細菌性髄膜炎の正確な予測が出来るか否かが評価されてきた (特にウイルス性髄膜炎との鑑別)。

オオステンブリック等は生後 29 日から 15 歳までの 286 例の児で腰椎穿刺とエンピリカルな抗菌剤治療をガイドする予測モデル (prediction model) を開発した。(prospective study 286 例、validation study 74 例) このモデルは変数 (variables) として病歴、理学所見、血清 CRP を使用する。

点数が 9.5 点未満では細菌性髄膜炎はなく髄膜刺激徴候のある 35% の児で腰椎穿刺が中止されたがそのうち 1 例のみ細菌性髄膜炎であった。

同じ研究者は、さらに改良を加え髄液中多核白血球数と髄液糖/血糖の比を加えることで、髄膜刺激徴候のある児に抗菌剤投与する決定に役だった。

このスタディの導出 (derivation) 過程で、細菌性髄膜炎のカットポイントを 9.5 とした。しかし prospective validation study で、8.5 点で細菌性髄膜炎患者が 2 例いた。8.5 未満では 205 例の小児で細菌性髄膜炎はゼロであった。

スコアが 8.5 から 14.9 では細菌性髄膜炎は 13%、15 から 19.9 で 52%、20 以上では 87% であった。

髄液のスコアが上昇するほど細菌性が増えたが、細菌性を除外できる閾値は見つけられなかった。

Oostenbrink meningitis score (44 点満点)

以下の合計点 < 8.5: 細菌性髄膜炎ではない

- ・病歴持続期間: 1 日あたり 1 点、最大 10 点
- ・嘔吐: 2 点
- ・髄膜刺激徴候: 7.5 点
- ・チアノーゼ: 6.5 点
- ・petechiae または ecchymosis: 4 点
- ・意識障害: 8 点

- CRP:10 mg/L 毎に 0.5 点
- 髄液中多核白血球:0 点 細胞数<10、1 点 10-99、2 点 100-999、3 点 1000-9999、4 点 >10000
- 髄液中糖/血糖:0.1 減少毎に 0.5 点

他の研究者は髄液の変数を急性細菌性髄膜炎予測の為に研究した。

Spanos CSF prediction model によると、422 例の免疫不全のない 1 カ月児以上の急性細菌性またはウイルス性患者で、髄液中 glucose が 34.2 mg/dl (1.9mmol/L)未満、髄液糖/血糖の比が 0.23 未満、髄液蛋白 2.2g/dl 以上、髄液中白血球 2000/ μ l 以上の場合、99%の確率でウイルス性よりも細菌性と言える。

このモデルは 160 例の細菌性或いはウイルス性の成人髄膜炎患者で retrospective に検証(validate)されたが地理的に異なる population ではやや大雑把(robust)であった。引き続き、1 カ月以上の児と成人で 500 例の retrospective study が行われ、急性細菌性髄膜炎の確率(probability)が 0.1 の時、negative predictive value が 99%、positive predictive value が 68%であった。

彼らは 4 つの独立変数(CSF 中蛋白、CSF 中 PMN 数、血糖、白血球)から新しいモデルを考案したが、negative predictive value 99%、positive predictive value 85%であった。これを 3.5 歳児以下で適用すると、positive predictive value 96%、negative predictive value 97%であった。

同様または他の変数を用いた予測モデルも開発、検証された。

Nigrovic らは 696 例の髄膜炎の小児、若年成人(生後 29 日から 19 歳まで)のコホート研究で多変量ロジスティック回帰(multivariable logistic regression)、再帰分割分析(recursive partitioning analysis)を行い、予測因子を決定し細菌性と無菌性髄膜炎を区別しうる bacterial meningitis score を導いた。

このスコアが 0 点なら急性細菌性髄膜炎のリスクは低く、negative predictive value 100% (陰性結果が出た人の中で本当に罹患していない率:検査陰性で疾病なし数/検査陰性で疾病あり+疾病なし数)95%CI 97-100)、特異度(病気にかかっていない人のうち陰性とする割合)73% (51-100)であった。

スコアが 2 点以上で細菌性髄膜炎である感度 87% (72-96)、陽性的中率 87% (72-96)であった。この予測モデルでは髄液のグラム染色陽性を 2 点と数えており数字の解釈には注意が必要である。診断がはっきりしない患者でグラム染色陽性が出た場合、細菌性とウイルス性鑑別の研究からはこれらの患者を除外すべきだからである。

研究者らはこのスコアを米国内 20 の医療センターで生後 29 日から 19 歳までの 3295 例の大規模 retrospective cohort で検証(validate)した。

細菌性髄膜炎の可能性が低リスクと判断された 1714 例のうち、急性細菌性髄膜炎であった患者は 2 例のみで、negative predictive value 99.9%(95%CI 99.4-100)であり、ER で髄液細胞数増加している小児、青年での判断に有用である。

* Bacterial meningitis score (Nigrovic)

retrospective study 456 例、validation study 240 例、29 日～19 歳の患者

下記 6 点満点で 0 点なら細菌性髄膜炎の可能性はない。

- ・グラム染色陽性 2 点
- ・髄液蛋白 0.8g/L 以上 1 点
- ・末梢血好中球数 10000/ μ l 以上 1 点
- ・入院前、入院時痙攣 1 点
- ・髄液中好中球絶対数 1000/ μ l 以上 1 点

Nigrovic bacterial meningitis score の有用性は他の研究でも確認されたが、予測モデルをベッドサイドで全てに適用するのは必ずしも妥当ではない。

Bacterial meningitis score を 0 歳から 15 歳までの 21 人の小児に使用した retrospective study では 5 人は全てのクライテリアを満たさず低リスクと考えられ治療されなかった。

この研究者らは、新たなスコアを考案した。CRP20mg/L 未満、髄液中糖濃度 52.07mg/dl (2.89mmol/L) 以上、髄液中蛋白濃度 1g/L 未満、これらをいずれも満たさなかった場合、急性細菌性髄膜炎とウイルス性を 70 児のうち 54 例で鑑別できた (accuracy100%、specificity100%)。ウイルス性患者の内、実際には 41 例が抗菌剤治療されたが、この公式を使えば 16 例で済むことになる。

急性細菌性髄膜炎疑いの患者でこれらの予測モデルは、更に検査が必要か、治療を行わないかの判断に役立てて有用ではある。しかし、他の症状、徴候、検査結果から、髄液検査、経験的抗菌剤投与が必要か否か医師自身の判断が優先されるべきである。

またこれらの予測モデルはそれが導かれた患者の年齢範囲のみで適用されるべきである。またもう一つ重要なのは、これらの予測モデルはウイルスと急性細菌性髄膜炎とを区別するものであり実際の臨床ではその他の原因(真菌、mycobacterium)も考慮しなければならぬことである。

これら予測モデルが最も有用なのは診断の再考を要するような診断が疑わしいケースである。

7. 診断マーカー (diagnostic markers)

急性細菌性髄膜炎診断でその他のマーカーについても調べられた。

主に急性細菌性とウイルス性との鑑別である。

髄液中乳酸 (lactate) 濃度は広く使用され簡単 (straightforward)、安価、迅速な診断法である。

二つのメタ分析があり、一つは 25 の研究での 1692 例(小児と成人)、もう一つは 35 研究での 1885 例(小児と成人)である。両者とも髄液乳酸濃度は、髄液白血球、糖、蛋白濃度よりも、無菌性と細菌性髄膜炎鑑別に優れているという結論であった。感度はそれぞれ 93% (95%CI 89-96)、97% (95-98)、特異度はそれぞれ 96% (93-98)、94% (93-96)であった。

腰椎穿刺前に抗菌剤投与された場合、髄液乳酸濃度の感度は 49% (23-75)に低下する。抗菌剤を前もって投与されていない場合、感度 98% (96-100)である。

脳卒中や頭部外傷など、その他の中枢神経疾患でも髄液乳酸濃度は上昇する為、不正確である。従って髄液乳酸濃度の有用性は抗菌剤を既に投与されている患者や、その他の中枢神経疾患のある患者では限界がある。

その他のマーカーとして下記のようなものが小児、成人急性細菌性髄膜炎のマーカーとして一つの研究で調べられた。しかしいずれも 40 例に満たず結論を一般化するには限界がある。

- cortisol
- heparin-binding protein
- soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1
- interleukin 6
- interleukin 12
- interleukin 1 β
- tumor necrosis factor α
- complement component B
- complement component 3

細菌性と無菌性髄膜炎の鑑別に、
髄液の complement component B 濃度は成人で感度、特異度ともに 100%。
Complement component 3 は感度 100%、特異度 95%
heparin-binding protein の感度 100%、特異度 99.2%であった。

Retrospective study では、血清 CRP と procalcitonin 濃度は小児の細菌性とウイルス性髄膜炎鑑別に極めて有用 (highly discriminatory) であり、507 例の小児の研究で、血清 CRP が 40 mg/L 以上の場合、急性細菌性髄膜炎である特異度 100% (95%CI 97-100)、感度 93% (90-96)であった。

6 つの retrospective study、198 例で血清 procalcitonin 0.5 μ g/L 以上は急性細菌性髄膜炎のオッズ比 434 (95%CI 57.0 から 1000 以上)、CRP 20mg/L 以上で急性細菌性髄膜炎のオッズ比 9.9 (4.8-20.8)であった。

しかし、これらの追加的テストが標準的な診断法に加えて価値があるかどうかははっきりしない。

8. その他、診断のジレンマ

後進国では、病院前に抗菌剤を投与されている場合、急性細菌性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、結核性髄膜炎、脳マラリアの鑑別は大変難しい。

既に抗菌剤を投与されている急性細菌性髄膜炎では、投与されていない患者に比べ、髄液中白血球数、蛋白、糖濃度変化は少なく、結核性髄膜炎と似る。

PCRのような分子診断法が原因検索に有用であるが後進国では無理である。

使えたとしても結果が陰性だった場合、有用でない。

この様な場合、細菌と結核菌両方に対して治療を開始し、治療効果判断の為に髄液穿刺を繰り返すことになる。

抗菌剤は、感受性があれば速やかに CSF 中の細菌を殺し、投与後 8 時間以内に無菌になる。抗菌剤投与 4 時間以内に腰椎穿刺して髄液培養を出すと 73%で陽性になるが、4 時間を越えると 11%に低下する。

また抗菌剤投与 48 時間から 72 時間で髄液白血球は減少し単核球の比が増加する。髄液糖は急性細菌性髄膜炎は極めて低値であるが抗菌剤投与後、髄液糖も正常値に増加する。

急性細菌性髄膜炎の可能性が高く、empirical な治療を開始したいが髄液所見、グラム染色で確定できない場合、入院後診断の再評価が必要である。

下記の検査結果は入院後数日してから判明する。

- ・血液培養
- ・髄液培養
- ・クリプトコッカス抗原
- ・Ziehl-Neelsen
- ・India ink stain
- ・PCR

以上の検査が陰性か施行できず、また患者が治療に反応しない場合、とくに後進国にあつては診断は不明のままであり、クリプトコッカス、結核、部分的に治療した細菌性髄膜炎との鑑別は困難であり、医師は細菌性と結核の両者の治療を始めることになる。

腰椎穿刺を繰り返して微生物学的検査を繰り返し、髄液の反応を見ることになる。急性細菌性髄膜炎では、髄液細胞数、蛋白が急速に減少し、髄液糖が上昇をはじめるが、結核性髄膜炎ではこれは起こらない。

9. 結論、将来展望

急性市中髄膜炎では早期診断が予後改善に欠かせない。

急性髄膜炎診断除外に臨床判断だけでは不十分であり、疑った場合、腰椎穿刺と髄液検査が全患者で必須である。

場合によっては脳シフト除外の為、腰椎穿刺前に脳画像診断が必要になる。

これらの患者では、画像診断前に経験的抗菌剤投与が必要である。

急性細菌性髄膜炎診断に分子的診断法が出現してきたがコストが高く世界的普及にはハードルがある。

新たな髄液内物質を変数として従来の検査に加えるには診断精度に関しよくデザインされた研究が必要である。

急性細菌性髄膜炎リスクの予測モデルを使用できるがさらに様々なセッティング、人口での改良、検証が必要である。

急性細菌性髄膜炎では、未だに医師個人の臨床判断が最も重要である。

.....

The Lancet 「急性市中細菌性髄膜炎診断のジレンマ」要点

01. 古典的三徴(発熱、項部硬直、意識障害)がそろうのは 44%
02. 95%は 4 症状(頭痛、発熱、項部硬直、意識障害)の内、最低二つはある。
03. 小児での感度:項部硬直 51%、Kernig53%、Burdzinski66%。
04. 成人で Kernig と Brudzinski の特異度はいずれも 95%で高い。
05. 項部硬直 感度 31%、特異度 71%、PPV41%、NPV61%

06. Kernig's sign 感度 11%、特異度 95%、PPV60%、NPV60%
07. Brudzinski's sign 感度 9%、特異度 95%、PPV50%、NPV62%
07. 肺炎球菌性髄膜炎の 40%で耳、副鼻腔感染、肺炎が先行。
09. 黄色ブ菌、肺炎球菌髄膜炎で心内膜炎先行することあり。
10. 髄膜炎菌髄膜炎で敗血症性ショック多い。

11. アナムネは薬歴、旅行、ワクチン歴、非合法薬、免疫抑制剤、HIV、性病
12. HIV、免疫不全で肺炎球菌、結核、クリプトコッカス髄膜炎に注意。
13. 稀に trypanosoma cruzi(南米)、アメーバ、Leptospira, Rickettsia、
14. 結核流行地で受診前 5 日以上経っている時は結核性髄膜炎の可能性高い。
15. ウイルス性との鑑別はむづかしくとりあえず細菌性として治療開始。

16. リスク因子ないときウイルス性(enterovirus, HSV2,mumps)多い。
17. 髄膜炎の鑑別はウイルス性、真菌性、結核性、薬剤性、癌・リンパ腫性、
脳膿瘍、クモ膜下出血、炎症疾患(SLE, Sarcoidosis, ベーチェット、シェーグレン)
18. アナムネは薬歴、旅行、ワクチン歴、非合法薬、免疫抑制剤、HIV、性病

19. 腰椎穿刺前に画像診断すると治療の遅延、死亡率増加起こる。
20. 画像診断前にエンピリック治療開始。

21. 穿刺前に画像診断するのはてんかん、免疫不全、元々脳病変ある、頭蓋内占拠病変疑い、中等度以上の意識障害。
22. 以上のリスク因子なければ腰椎穿刺前の画像診断は不要。
23. 腰椎穿刺禁忌は DIC、抗凝固薬、血小板減少。
24. 細菌性髄膜炎の髄液は PMN 増加、髄液糖減少、髄液蛋白増加。
25. 急性細菌性髄膜炎の 9 割で髄液中白血球 $100/\mu\text{l}$ 以上。

26. 急性細菌性髄膜炎で髄液培養で 80 から 90% で陽性。
27. 髄液 G 染陽性率は肺炎球菌 69–93%、髄膜炎菌 30–89%。
28. 髄膜炎では血培は必ずやれ、50–80% で起因菌同定可能。
29. 前もって抗菌剤投与されると血培陽性率 20% 低下する。
30. broad-range PCR は1回の検査で殆どの起因菌同定可能！

31. Oostenbrink meningitis score 8.5 未満で細菌性でない(生後 29 日–15 歳)。
32. 髄液糖 < 34.2 、髄液糖/血糖 < 0.23 、髄液蛋白 ≥ 2.2 、髄液 W > 2000 で細菌性
33. Nigrovic meningitis score 0 点なら細菌性の可能性は低い(NPV100%)。
34. Nigrovic は髄液 G 染陽性 2 点、髄液蛋白 ≥ 0.8 (1 点)、末梢 PMN ≥ 1 万 (1 点)、入院前・時痙攣 1 点、髄液 PMN ≥ 1000 。ただし患者は 29 日児から 19 歳。
35. 予測モデルはそれが導かれた患者年齢のみで行うこと。

36. 最終判断は主治医が行うこと！
37. 髄液中乳酸は無菌性、細菌性の鑑別に白血球、糖、蛋白より優れる。
38. 髄液中乳酸は脳卒中、頭部外傷で上昇、前もっての抗菌剤投与で低下。
39. 無菌性、細菌性との鑑別に有用な髄液マーカーは以下の通り。
40. complement component B、同じく 3、heparin binding protein

41. 血清 CRP 40 mg/L 以上で細菌性髄膜炎のオッズ比 9.9。
42. 血清 procalcitonin $0.5 \mu\text{g/L}$ 以上は細菌性髄膜炎のオッズ比 434。
43. 病院前に抗菌剤投与で細菌性、クリプトコッカス、結核、脳マラリア鑑別困難。
44. 抗菌剤投与で髄液白血球、蛋白、糖変化少なく結核性髄膜炎と似る。
45. 感受性ある時、髄液培養陽性は抗菌剤投与 4 時間以内 73%、以上で 11%。

46. 抗菌剤投与 48 から 72 時間で髄液白血球減少、単核球比増加。
47. 結核性髄膜炎治療で髄液細胞、蛋白減少、髄液糖上昇が起こらない。
48. 入院時検査は以下の通り。
49. 血液・髄液培養、クリプトコッカス抗原、PCR、Ziehl-Neelsen、India ink stain。