

予後不良であった細菌性髄膜炎症例の臨床像の検討

下畑 享良^{1)*} 柳川 香織¹⁾ 田中 恵子²⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：予後が不良であった成人の細菌性髄膜炎の臨床的特徴を明らかにする目的で、当科で経験した細菌性髄膜炎 27 症例について後方視的な検討をおこなった。退院時の重症度を Glasgow outcome scale (GOS) にて評価し、予後不良群 (GOS=1~4, 15 名) と予後良好群 (GOS=5, 12 名) を比較した。予後不良群では、入院時の意識障害が高度で、脳浮腫、痙攣発作、脳出血、肺炎の合併頻度が有意に高かった。死亡例の解析では、臨床的特徴は予後不良群と同様であったが、髄液蛋白高値、糖低値が顕著であった。肺炎球菌感染症例も予後が不良であった。今後、多数例での前方視的研究が必要である。

(臨床神経 2010;50:137-140)

Key words：細菌性髄膜炎、予後、肺炎球菌、頭蓋内合併症、全身性合併症

はじめに

抗菌薬の発達にもかかわらず、細菌性髄膜炎による致死率は依然高く、また救命できたとしても重篤な後遺症を残すことが少なくない¹⁾²⁾。細菌性髄膜炎がうたがわれたばあい、「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」³⁾にしたがい、すみやかに診断し、適切で集中的な治療を迅速に開始する必要があるが、その際、予後を規定する因子を把握していることは有用と考えられる。しかしながら、海外では細菌性髄膜炎の多数例を対象に予後規定因子を検討した複数の報告があるものの、本邦での報告は少ない。われわれは当科にて経験した細菌性髄膜炎症例のうち、予後不良例の臨床像について検討したので報告する。

対象と方法

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認をえておこなった。対象は 1980 年から 2006 年まで、髄液検査にて多形核球優位の細胞数増加と、血糖値に比し髄液糖の低下をみとめ、細菌性髄膜炎と診断され、新潟大学医歯学総合病院神経内科に入院した症例とし、基礎疾患、意識レベル、局所神経症状、頭蓋内および全身性合併症の有無、髄液検査所見、起炎菌、治療について検討した。意識レベルは入院時の Glasgow coma scale (GCS) にて評価した。予後は Glasgow outcome scale (GOS)⁴⁾ にて評価し、GOS が 1~4 (1:死亡, 2:植物状態, 3:高度障害をみとめ高度介護を要する, 4:中等度障害をみとめるが日常生活は自立)であった群を予後不良群、GOS が 5 (元の生活

に復帰)であった群を予後良好群とした。予後不良例の特徴を検討するとともに、サブ解析として死亡例の特徴や、年代や基礎疾患の影響についても検討をおこなった。統計解析は Stat View 4.0 を使用し、2 群間の比較は、t 検定および Fisher の正確確率検定をもちい、それぞれ有意水準 5% 未満をもって統計学的に有意とした。数値は平均±標準偏差あるいは中央値 (範囲) で表示した。

結 果

1. 全症例の臨床像

対象は 27 名 (男性 14 名, 女性 13 名) で、発症年齢は 49±19 歳 (15~78 歳) であった (Table 1)。基礎疾患では、悪性腫瘍 5 名、副腎皮質ステロイド内服中の膠原病 3 名と免疫機能の低下が予測される症例が 8 名 (30%) ふくまれていた。また鼻・副鼻腔感染 5 名、脊椎・脊髄手術後 3 名、糖尿病 2 名、その他 4 名で、基礎疾患をみとめない症例は 5 名 (19%) のみであった。起炎菌は 15 名 (56%) で同定でき、肺炎球菌 7 名 (26%)、リステリア菌 3 名 (11%)、連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、モルガネラ菌、腸球菌が各 1 名であった。治療にもちいた抗菌薬は、アンピシリン (ABPC) +セフトキシム (CTX) 併用が 12 名 (44%)、カルバペネム系抗菌薬 10 名 (37%)、その他 5 名であった。1996 年以前は ABPC と CTX の併用が主流であったが、1997 年以降はカルバペネム系抗生剤が主流であった。副腎皮質ステロイド薬は 1995 年以降、5 名で使用されていた。

2. 予後不良群の臨床像

予後不良群は 15 名、予後良好群は 12 名であった。予後不良

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1—757]

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科

²⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学

(受付日: 2009 年 9 月 2 日)

Table 1 Presenting signs, laboratory findings, and intracranial and systemic complications in patients who have adult bacterial meningitis with good (GOS = 5) and poor (GOS = 1 to 4) therapeutic outcomes.

	Total (n = 27)	GOS 1-4 (n = 15)	GOS 5 (n = 12)	P-value
age (years)	49 ± 19 (15-78)	50 ± 19 (15-78)	45 ± 19 (17-73)	0.304
males	14	8 (53%)	6 (50%)	1.000
females	13	7 (47%)	6 (50%)	
prehospital days from symptom onset	4.9 ± 5.9 (1-23)	7.1 ± 5.6 (2-23)	4.4 ± 3.3 (1-13)	0.155
duration of hospital days	60.6 ± 67.1 (2-300)	84.4 ± 80.6 (2-300)	30.9 ± 25.7 (10-99)	0.045
GCS	13 (3-15)	11 (3-15)	14 (11-15)	0.013
neck stiffness	23 (85%)	13 (87%)	10 (83%)	1.000
focal neurological deficit	5 (19%)	4 (27%)	1 (8%)	0.342
pneumococcal infection	7 (26%)	6 (40%)	1 (8%)	0.091
WBC count (×10 ³ /ml)	10.1 ± 6.4 (0.8-21.3)	10.1 ± 6.9 (0.8-21.3)	10.1 ± 6.0 (1.1-17.9)	0.987
CSF findings				
leukocyte count (/ml)	1,392 ± 1,676 (61-19,036)	1,008 ± 1,429 (90-14,150)	1,839 ± 1,895 (61-19,036)	0.172
protein (mg/dl)	335 ± 343 (34-1,483)	403 ± 419 (34-1,483)	218 ± 147 (63-520)	0.140
glucose (mg/dl)	35 ± 33 (0-135)	31 ± 41 (0-104)	42 ± 28 (0-135)	0.085
intracranial complications				
brain swelling	11 (41%)	9 (60%)	2 (17%)	0.047
seizure	8 (30%)	7 (47%)	1 (8%)	0.043
hydrocephalus	6 (22%)	5 (33%)	1 (8%)	0.170
hemorrhage	5 (19%)	5 (33%)	0	0.042
infarction	4 (15%)	4 (27%)	0	0.106
systemic complications				
pneumonia	9 (33%)	9 (60%)	0	0.001
DIC	5 (19%)	4 (27%)	1 (8%)	0.342
septic shock	3 (11%)	3 (20%)	0	0.231
acute renal failure	2 (7%)	2 (13%)	0	0.487

GOS: Glasgow outcome scale, GCS: Glasgow coma scale, WBC: white blood cell, CSF: cerebrospinal fluid, DIC: disseminated intravascular coagulation. Data = mean ± SD or median (range).

群の内訳はGOS 1が5名、GOS 2が3名、GOS 3が3名、GOS 4が4名であった。予後不良群の基礎疾患のうち、免疫機能の低下が予測される症例は6名(47%:悪性腫瘍4名、膠原病2名)で、鼻・副鼻腔感染2名、糖尿病1名、その他2名、基礎疾患をみとめない症例が4名であった。予後良好群では免疫機能の低下が予測される症例は2名(17%:悪性腫瘍1名、膠原病1名)で、鼻・副鼻腔感染が3名、脊椎・脊髄手術後3名、糖尿病1名、その他2名、基礎疾患をみとめない症例が1名であった。入院期間は予後不良群で有意に長く、入院時の意識障害も予後不良群で有意に高度であった(Table 1)。局所神経症状の合併は、予後不良群は4名(27%:視力低下、顔面神経麻痺、片麻痺、精神症状)、予後良好群は1名(8%:眼球運動障害)にみとめられた。予後不良群では、脳浮腫、痙攣発作、脳出血といった局所神経症状の合併や、肺炎の合併の頻度が有意に高かった。脳出血、脳梗塞、肺炎、敗血症、急性腎不全は予後不良群でのみみとめられた。

髄液所見では、予後不良群において、細胞数が少なく、蛋白

は高値で、糖は低値の傾向をみとめた(Table 1)。起炎菌は予後不良群では15名中10名(67%)で同定され、内訳は肺炎球菌が6名と最も多く、リステリア菌、黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌が各1名であった。一方、予後良好群では起炎菌の同定率が低下し(12名中5名:42%)、リステリア菌が2名、肺炎球菌、モルガネラ菌、腸球菌が各1名であった。

抗菌薬については、両群間で明らかな差異はみとめなかった。副腎皮質ステロイド薬を使用した5名はいずれも予後不良群であった。

3. サブグループ解析

①死亡例の臨床像

死亡(GOS=1)は5名(19%)で、発症年齢は58±13歳(39~70歳)であった。基礎疾患として悪性腫瘍が3名、その他(肝硬変)が1名、基礎疾患なしが1名であったが、悪性腫瘍、肝硬変は直接の死因ではなかった。全例で入院時に意識障害をみとめ(GCS 中央値11、範囲6~14)、髄液検査所見では

細胞数は $544 \pm 470/\mu\text{l}$ 、蛋白 $688 \pm 543\text{mg/dl}$ 、糖 $21 \pm 33\text{mg/dl}$ であり、予後良好群と比較し、蛋白高値 ($P=0.019$)、糖低値 ($P=0.045$) であった。頭蓋内合併症としては、痙攣発作を3名(うち2名で痙攣重積)、脳浮腫、水頭症をそれぞれ2名にみとめた。全身性合併症としては、DIC、敗血症をそれぞれ3名、肺炎を2名にみとめた。起炎菌は5名中4名で検出され、肺炎球菌、リステリア菌、黄色ブドウ球菌、連鎖球菌が各1名であった。

②年代による検討

抗生剤の選択に変化が生じた1996年を境にし、1996年までの17名と、1997年以降の10名を比較した。前者では予後不良群が8名(47%)であったのに対し、後者では予後不良群が7名(70%)で、両群間の予後に有意差はみとめなかった($p=0.424$)。

③免疫機能の低下が予測される症例の予後

免疫機能の低下が予測される悪性腫瘍、およびステロイド内服中の膠原病患者8名と、それ以外の19名を比較した。前者では予後不良群が6名(75%)であったのに対し、後者では予後不良群が9名(47%)で、免疫低下群で予後不良の傾向をみとめたものの、両群間に有意差はみとめなかった($p=0.236$)。

④基礎疾患をみとめない症例の予後

基礎疾患をみとめない5名と、何らかの基礎疾患を有する22名を比較した。前者では予後不良群が4名(80%)であったのに対し、後者では予後不良群が11名(50%)で、両群間の予後に有意差はみとめなかった($p=0.342$)。

⑤肺炎球菌感染症例の予後

7名の肺炎球菌性髄膜炎の検討では、6名(86%)が予後不良群で、死亡例は1名(14%)であった。3名(43%)で脳出血ないし脳梗塞、2名で痙攣発作(うち1名は痙攣重積発作)をみとめ、5名(71%)で肺炎をみとめた。

考 察

予後不良であった症例の特徴に関しては、まず入院時の意識障害が高度であった。局所神経症状としてはさまざまな症状をみとめ、予後不良群に多い傾向をみとめたが、統計学的な有意差はみとめなかった。合併症として脳浮腫、痙攣発作、脳出血、肺炎をみとめた症例は予後不良であった。これらの結果は、入院時の意識障害、痙攣発作、全身性合併症が予後と相関すると報告した欧米における先行研究¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾にほぼ合致するものであった。

検査所見については、髄液検査にて予後不良群では統計学的に有意差をみとめないものの細胞数の増加が乏しく、蛋白が高値である傾向をみとめたが、この点も既報²⁾⁶⁾⁷⁾に合致する結果であった。起炎菌については、予後不良群ほど起炎菌の同定率が高く、予後良好群で起炎菌の同定率が低かった。この理由としては、予後良好群では髄液中もしくは血液中の菌体数が予後不良群とくらべ少なく、培養によっても同定できない可能性が推測された。起炎菌の種類としては、肺炎球菌の頻

度が高かった。Kastenbauerらは肺炎球菌性髄膜炎87症例を検討し、後遺症を呈した症例が52%、死亡率は24%と報告したが²⁾、本研究における7名の肺炎球菌性髄膜炎では、後遺症をみとめた症例は86%、死亡率は14%におよび、肺炎球菌感染は予後不良となる重要な要因と考えられた。

死亡例の臨床的特徴の検討では、予後不良群と大きな相違はみられなかったが、痙攣重積発作をおこした2名はいずれも救命することができず、痙攣重積発作は予後がきわめて不良であることを示唆するものと考えられた。また髄液検査では、蛋白上昇、糖低下がより顕著であり、髄液所見に高度の変化をみとめる症例では、より集中的な治療が必要と考えられた。

また抗生剤の選択に変化が生じた1996年を境にして年代による比較をおこなったが、カルバペネム系抗生剤が主流となった1997年以降も必ずしも予後が改善しているわけではなかった。また悪性腫瘍やステロイド内服といった免疫機能の低下が予測される症例は予後不良の傾向をみとめた。一方、基礎疾患をみとめない症例も、必ずしも予後が良好ではなかった。

最後に本研究の限界について述べる。まず本研究では、基礎疾患において、免疫機能の低下が予測される疾患を有する症例が27名中8名(30%)と高率であった。この結果は大学病院における入院症例を対象としたことと関連があるものと推測された。つまり本研究は基礎疾患として悪性腫瘍や免疫不全といった特殊な背景を持つ症例が集まる特定機能病院における細菌性髄膜炎の特徴を知る上で有用である一方、重症例が集まりやすいというバイアスが生じた可能性がある。また本研究は後方視的研究であり、かつ調査期間が長期間におよんでいることから、結果の解釈は慎重におこなう必要がある。長期にわたる調査期間において、抗菌薬の進歩³⁾や副腎皮質ステロイドの導入^{8)~10)}、耐性菌の出現がみられ、細菌性髄膜炎の予後にも大きな影響があったものと考えられる。今後、これらの影響も考慮した前方視的研究を本邦においておこなう必要がある。

文 献

- 1) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-28.
- 2) Kastenbauer S, Pfister H-W. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-1025.
- 3) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. *神経治療* 2007;24:69-132.
- 4) Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. a practical scale. *Lancet* 1975;1:480-484.
- 5) Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M, et al. Adult bacterial meningitis: aetiology, penicillin susceptibility, risk factors, prognostic factors and guidelines for empirical antibiotic treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:709-717.

- 6) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
- 7) van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
- 8) de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-1556.
- 9) Nguyen THM, Tran THC, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-2440.
- 10) Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJM, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-2450.

Abstract

Clinical features of poor-prognosis patients with adult bacterial meningitis

Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾, Kaori Yanagawa, M.D.¹⁾,
Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.²⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾
¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

We retrospectively investigated prognostic factors of 27 consecutive patients with bacterial meningitis seen at Niigata University Medical and Dental Hospital between 1980 and 2006. Patients were divided into the two categories using the Glasgow outcome scale (GOS) at discharge; the poor outcome group (GOS = 1 to 4; n = 15) and the good outcome group (GOS = 5; n = 12). Poor outcome was significantly associated with the severe consciousness disturbance, and the presence of intracranial (brain swelling, seizure, cerebral hemorrhage) or systemic (pneumonia) complications. The clinical features of patients who died of bacterial meningitis (GOS = 1) were almost identical to those of patients with poor outcome (GOS = 1 to 4); however, the protein and sugar content in the cerebrospinal fluid in the patients who died were significant compared to the patients with good outcome (GOS = 5). Pneumococcal infection was also considered to be a poor prognostic factor. Future prospective studies should be performed on a larger group of patients for establishing the prognostic factors of adult bacterial meningitis.

(*Clin Neurol* 2010;50:137-140)

Key words: bacterial meningitis, prognosis, streptococcus pneumoniae, intracranial complication, systemic complication
