

再注目される感染性髄膜炎の古典的髄液診断マーカー

佐久嶋 研* 矢部 一郎 佐々木秀直

要旨：細菌性髄膜炎，結核性髄膜炎は抗菌薬治療が発達した現代においても予後不良の神経救急疾患である。近年，細菌性髄膜炎における髄液乳酸値，結核性髄膜炎における髄液 ADA の有用性を示したメタ・アナリシスが立て続けに報告された。これらの報告では，髄液乳酸値は単独の検査項目として細菌性髄膜炎に対して高い感度・特異度を示すこと，抗生剤事前投与があったばあいには感度が低下することが示された。髄液 ADA ではやや感度は低いものの，高い特異度を示し結核性髄膜炎の診断に有用であることが示された。これらの古典的髄液診断マーカーは多くの病院で実施可能な検査であり，上手に活用することで感染性髄膜炎の診断精度の向上が期待できる。

(臨床神経 2012;52:6-11)

Key words：細菌性髄膜炎，結核性髄膜炎，髄液検査，乳酸，adenosine deaminase

はじめに

細菌性髄膜炎，結核性髄膜炎などの感染性髄膜炎は，抗菌薬治療が発達した現代の日本においても予後不良の神経救急疾患の1つである¹⁾。近年，細菌性髄膜炎と結核性髄膜炎の両方において，治療早期からのステロイド併用で予後の改善が期待されるようになってきた²⁾³⁾。日常診療において，これらの治療に関するエビデンスを有効に活用するためには，早期に正確な診断を下すことが必要とされる。従来，髄液一般検査（細胞数，細胞分画，蛋白，糖）およびグラム染色・培養検査は髄膜炎の診断の中心的役割を果たしてきたが，近年はラテックス凝集法による抗原検査や起炎菌遺伝子 PCR 検査が大きな役割を果たすようになってきた⁴⁾。これらの抗原検査・PCR 検査が進歩する以前は，髄液における各種の生化学的マーカーが髄膜炎診断の補完的役割を担っていた。最近，細菌性髄膜炎における髄液乳酸値と結核性髄膜炎における髄液 ADA (Adenosine deaminase) の診断的意義についてのメタ・アナリシスが立て続けに報告され^{5)~8)}，これらの古典的髄液診断マーカーの有用性が再認識されつつある。本稿では，ガイドラインにおける髄液検査項目の取り扱いを基に，これらの古典的髄液診断マーカーの意義をまとめた。

1. 髄液検査項目のガイドラインにおける位置づけ

本邦⁴⁾および欧米⁹⁾¹⁰⁾における細菌性髄膜炎のガイドラインと結核性髄膜炎に関連するガイドライン^{11)~13)}での髄液検査に関する取扱いを Table 1, 2 に示す。髄液細胞数，細胞分画，髄液糖/血糖比などは細菌性髄膜炎の診断の目安となる数値

に大きな違いはない。髄液乳酸値に関しては，いずれのガイドラインにも記載はされているものの，補足的な役割という扱いとなっている。とくに米国感染症学会のガイドラインでは，虚血などによっても上昇することがあるため，疾患特異性が低いとの判断となっている。結核性髄膜炎に関しては，欧州神経学会の細菌性髄膜炎に関するガイドラインにリンパ球優位の髄液細胞数がみとめられる記載があることに加えて，英国感染症学会から結核性髄膜炎のガイドラインが発表されている。それによると基本となる抗酸菌染色・培養検査と比較して，PCR 検査は同列の推奨度として扱われている。髄液 ADA も PCR 検査より一段落劣るものの，診断に有用な検査として推奨されている。更に，このガイドラインではこれらを基にした詳細な診断フローチャートまで提供されている。一方で米国感染症学会の細菌性髄膜炎に関するガイドラインにおいては結核性髄膜炎の記載はみられず，米国胸部学会から発行されている結核に関する Official statement においても，胸水における ADA の記載はみられるものの，髄液検査に関しては PCR 検査・ADA とともに記載はない。一方，日本では結核性髄膜炎のガイドラインは発行されていないものの，細菌性髄膜炎のガイドラインにおいて，PCR 検査および培養検査に関する記述がみとめられる。髄液 ADA に関する記載はこのガイドラインではなされていない。日本結核病学会のガイドラインでは，結核性髄膜炎の記載が肺外結核の1つとしてみとめられる。しかし，記載は3行のみで髄液の PCR 検査と ADA は診断の助けとなると表現されているに過ぎず，臨床的な情報が十分に記載されているわけではない。

*Corresponding author: 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 [〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目]
北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野
(受付日：2011 年 6 月 1 日)

Table 1 本邦および欧米の細菌性髄膜炎に関するガイドライン.

		細菌性髄膜炎のガイドライン		
		日本神経学会	米国感染症学会	欧州神経学会
一般検査	初圧 (mmH2O)	A (200 ~ 500)	A (200 ~ 500)	A (>180)
	細胞数 (/mm ³)	A (1,000 ~ 5,000)	A (1,000 ~ 5,000)	A (1,000 ~ 10,000)
	細胞分画	A (1,000 ~ 5,000)	A (多形核球優位)	A (多形核球>60%)
	糖 (mg/dl)	糖単独では記載なし	A (<40)	A (<45*)
	髄液糖/血糖比	A (≤0.4)	A (≤0.4)	A (<0.3)
	蛋白 (mg/dl)	A (>40)	A : ほぼ全例で上昇	A (>50)
	細菌抗原検査	B	C : グラム染色陰性 B : 抗生剤投与&グラム染色・培養陰性	C
	PCR 検査	B	B	C
	CRP (ng/ml)	C (>100)	髄液 CRP より血清 CRP の方が有用	血清 CRP が有用
	乳酸値 (mg/dl)	C (>35 ~ 40)	D (>36 ~ 38*)	B
	髄液サイトカイン	C	記載なし	記載なし
	グラム染色	A	A	A
	培養	A	A	A
結核	PCR 検査	迅速診断に有用	記載なし	記載なし
	培養検査	時間がかかる	記載なし	記載なし
	ADA	記載なし	記載なし	記載なし
		A : 必須項目 B : 可能であればおこなわれるべき検査 C : 施行が考慮される検査	A : Should always be offered B : Should generally be offered C : Optional D : Should generally not be offered	A : Recommended B : Optional C : Others

括弧内はガイドラインで示されている検査値

*原著では mmol で表記されていたものを mg/dl に換算

Table 2 結核性髄膜炎とガイドライン.

	結核性髄膜炎に関するガイドラインでの記載		
	日本	米国	欧州
結核性髄膜炎のガイドライン その他の参考となる記載	単体での発行なし 日本結核病学会からの結核診療ガイドラインに結核性髄膜炎の記載あり(下記)	単体での発行なし 米国胸部学会からの結核に関する Official statement に髄液検査の記載あり(下記)	英国感染症学会より発行(下記)
PCR 検査 抗酸菌染色・培養検査 髄液 ADA	診断の助けとなる 髄液に関する特別の記載なし 診断の助けとなる	記載なし 抗酸菌染色はしばしば陰性 髄液検査での記載なし	強く推奨 強く推奨 推奨されるが、他の検査も考慮

II. 細菌性髄膜炎における髄液乳酸値

細菌性髄膜炎の診断において、髄液乳酸値が有用であるとの報告は1970年代から1980年代にかけて多くなされている。古典的にはクロマトグラフィー法による測定であったが、より簡便な酵素法による測定が主流となり、現在も酵素法による測定が一般的におこなわれている。細菌性髄膜炎の髄液乳酸値に関する報告のほとんどは細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別を目的としたものである。これらの報告をもとに2つのメタ・アナリシスが最近報告された(Table 3)。Huyらの報告⁵⁾では細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別における髄液乳酸値の統合された感度は97%、特異度は94%と非常に高い精度を示した。Summary ROC 曲線の曲線下面積(AUC)をもちいた他の髄液検査項目との比較においても、単独の項目

としてもっとも高い精度を示している。Sakushimaらの報告⁶⁾では統合された感度は93%、特異度は96%で、事前抗生剤投与があるばあいには感度が49%まで低下することを示した。また、最適のCut-offとして35mg/dlを層別解析により提案している。これら2つのメタ・アナリシスは、採用した報告や解析手法がややことなっているものの、導き出された結論としては細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別において、髄液乳酸値は高い感度・特異度をもった検査項目であることを示している。

III. 結核性髄膜炎における髄液 ADA

結核性髄膜炎の診断におけるゴールドスタンダードは抗酸菌染色および培養検査による結核菌の証明であるが、培養検査には数週間を要することが難点である。近年、PCR法をも

Table 3 髄液乳酸値および髄液 ADA のメタ・アナリシス.

項目	著者	統合結果		詳細結果
		感度 (95% 信頼区間)	特異度 (95% 信頼区間)	
髄液乳酸値	Huy et al.	0.97 (0.95 ~ 0.98)	0.94 (0.93 ~ 0.96)	AUC (Summary ROC) の直接比較： 髄液乳酸値 0.9841：髄液糖 0.8805 髄液乳酸値 0.9878：髄液糖/血糖比 0.9524 髄液乳酸値 0.9883：髄液蛋白 0.8622 髄液乳酸値 0.9774：髄液細胞数 0.9482
	Sakushima et al.	0.93 (0.93 ~ 0.96)	0.96 (0.93 ~ 0.98)	層別解析： 事前抗生剤投与あり：感度 0.49 (95%CI 0.23 ~ 0.75) 事前抗生剤投与なし：感度 0.98 (95%CI 0.96 ~ 1.00) Cut-off 35mg/dl：感度 0.93, 特異度 0.99 Cut-off 27mg/dl：感度 0.90, 特異度 0.94
髄液 ADA	Xu et al.	0.79 (0.75 ~ 0.83)	0.91 (0.89 ~ 0.93)	Summary ROC の特性： Q-value : 0.85 AUC : 0.92
	Tuon et al.	0.74 (0.69 ~ 0.79)	0.87 (0.85 ~ 0.90)	層別解析： 1 ~ 4 U/l：感度 >93%, 特異度 <80% 4 ~ 8 U/l：感度 73 ~ 88%, 特異度 86 ~ 93% >8 U/l：感度 <59%, 特異度 >96%

ちいた結核菌の証明は、感度は低いものの高い特異度を持つことから結核性髄膜炎の早期診断に有用であることがシステマティック・レビューによって示され¹⁴⁾、またこの感度が低いという通常の PCR 法の弱点を克服した Nested PCR 法も報告されており¹⁵⁾、結核性髄膜炎の診断に大きな役割を果たしている。以前より、胸水をはじめとする体腔液において結核の診断にもちいられてきた ADA を髄液で測定し、結核性髄膜炎の診断に役立てようという報告はなされている。また、結核性髄膜炎における結核菌 PCR 法と髄液 ADA の感度・特異度を直接比較した報告もでてきており、通常の PCR 法にくらべて髄液 ADA の方が高い感度を示したという報告もある¹⁶⁾。最近、過去の報告を統合した 2 つのメタ・アナリシスが報告された (Table 3)。Xu らは髄液 ADA の結核性髄膜炎に対する統合された感度は 79%、特異度は 91% と報告した⁷⁾。Tuon らは統合され感度は 74%、特異度は 87% と報告し、層別解析にて Cut-off を 1~4U/L においたばあいは感度が >93% となること、Cut-off を >8U/L とおいたときには特異度が >96% となることを示した⁸⁾。これらの報告から髄液 ADA は全体に特異度が高い検査項目という特性をもつこと、また Cut-off を使い分けることにより、高い感度の検査としてももちいることができることが示された。また別の報告ではあるが、治療開始後に髄液 ADA は徐々に改善してくることから、治療反応性の評価にも有用であることが示されている¹⁷⁾。

IV. 今日における古典的マーカーの意義

これらの古典的髄液診断マーカーが PCR 法などの発達した現在において、果たす役割は大きく 2 つある。第一に、これらの検査がもつ迅速性である (Table 4)。髄液乳酸値は院内で

酵素法による測定がおこなわれたばあいには、髄液糖や髄液蛋白とほぼ同時に結果を知ることができる。つまり、髄液細胞数や髄液糖などの検査項目が判明する時点で髄液乳酸値も判明し、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別に役立てることができる。また、乳酸を院内で測定していない施設や時間外には測定できない施設においても、血液ガス分析装置に乳酸を測定する機能がついていれば、髄液を血液ガス分析装置で測定することで、乳酸値を測定することが可能である¹⁸⁾。これらの迅速性は日常診療において、より正確な診断とガイドラインに則った細菌性髄膜炎に対するステロイド併用療法に役立てることができる。ADA においても、院内で測定可能な施設では当日に結果を知ることができるため、早期の治療方針決定に有用である。とくに結核性髄膜炎においては、リンパ球優位の細胞分画を示すことがあり、無菌性髄膜炎との鑑別が難しいことがあるが、髄液乳酸値は結核性髄膜炎でも上昇することが知られており、髄液乳酸値と髄液 ADA を組み合わせることで早期診断に役立てることができる。

第二に、設備が整っていない施設における診断ツールとしての意義である。一般に結核は発展途上国に多く、先進国では少ない¹⁹⁾。しかし、PCR 法などの検査機器は発展途上国では乏しく、先進国で充実しているのが現状である。このような検査機器に乏しい発展途上国において、結核性髄膜炎の早期診断における髄液 ADA の役割は大きくなる。日本における状況を考えると、残念なことに先進国の中では結核が多くみられるという特徴があり、欧米にくらべ結核性髄膜炎に遭遇する可能性は高いといわざるをえない¹⁹⁾。髄液 ADA の測定は、PCR 法にくらべて多くの病院で院内での実施が可能であり、日本においてもその有用性は十分にあると考えられる。

今後も細胞数、細胞分画、糖などの髄液一般検査と染色・培養検査が髄膜炎の診断の中心的役割を担うことには変わりはない

Table 4 各種髄液検査項目の所要時間.

	所要時間		備考
	院内*	外注**	
初圧 (mmH2O)	検査時に判明	検査時に判明	医師が実施可能 血液ガス分析装置で実施可能
細胞数 (/mm3)	<1時間	当日中~3日	
細胞分画	<1時間	当日中~3日	
糖 (mg/dl)	<1時間	当日中~3日	
髄液糖/血糖比	<1時間	当日中~3日	
蛋白 (mg/dl)	<1時間	当日中~3日	
細菌抗原検査	<1時間	未実施	
PCR 検査	1~2日	未実施	
CRP (ng/ml)	未実施	2~3日	
乳酸値 (mg/dl)	<1時間~当日中	2~4日	
グラム染色	<1時間	2~3日	医師が実施可能
培養	1~2日	7~10日	
抗酸菌染色	当日	2~3日	
ADA	当日	2~3日	
TB-PCR	1~2日	2~3日	
抗酸菌培養	2~8週	4~8週	

*北海道大学病院における検査体制を基に作成

**臨床検査業務を受託している会社(株式会社エスアールエル, 三菱化学メディエンス株式会社など)を参考に作成

いが, これらの検査項目に加えて髄液乳酸値や髄液 ADA を組み合わせることでより多くの施設において早期診断の精度が上昇することが期待される.

V. 古典的マーカーの注意点

メタ・アナリシスでは, 細菌性髄膜炎における髄液乳酸値と結核性髄膜炎における髄液 ADA の有用性が述べられているが, 実際に臨床でもちいるにあたっての注意点を考えてみる. 髄液乳酸値に関しては, 米国感染症学会は虚血, 嫌気性代謝および髄液中の白血球による代謝で上昇することがあるという欠点と血糖値の影響をうける髄液糖とことなり血液乳酸値の影響をうけないという利点を述べている⁹⁾. 確かに, 髄液乳酸値は細菌感染症そのものに特異的なものではなく, 単独の検査項目としての限界があることは否めない. それゆえ, 髄膜炎の診断においては他の髄液所見や画像検査などを併用し, 細菌感染の有無だけを評価するのではなく, 中枢神経の総合的な評価をおこなうことが重要となる. また, 髄液 ADA に関しては検査としての感度が低い点に注意する必要がある. 感度が低いことは, 髄液 ADA の上昇がみとめられない結核性髄膜炎が一定の割合で存在することを示唆しており, 髄液 ADA が上昇していないからといって結核性髄膜炎を早々に否定することは見逃しにつながることを意味している. とくに, Corral らは HIV 患者における結核性髄膜炎では髄液 ADA の感度が 57% まで低下することを指摘している²⁰⁾. メタ・アナリシスに採用された報告では, HIV 感染を合併している結核性髄膜炎患者を含んだ報告²¹⁾もあるが, ほとんどは HIV 感染に関する記載がなく, 一部は HIV 感染患者を除外した対象で研究が実施されている. このことから, メタ・アナリ

シスの結果を高い信頼性を持って適用できる対象は HIV 感染がない結核性髄膜炎患者であることに留意する必要がある. 一方で, 特異度が高いという点は髄液 ADA 上昇がみられればあいには, 結核性髄膜炎の可能性がかなり高いということを示唆している. これらの特性を踏まえると, 結核が多い日本においては一見無菌性髄膜炎のようにみえる髄液所見を呈した髄膜炎患者で髄液 ADA を追加して検査し, 髄液 ADA の上昇がみとめられたばあいには積極的に PCR 検査および染色・培養検査を追加するとともに, 抗結核薬の併用を考慮するというもちい方をされることが望まれる. ただし, 偽陽性を示す疾患の中にはリステリア髄膜炎などの細菌性髄膜炎, HIV 感染にともなう中枢神経のサイトメガロウイルス感染症, クリプトコッカス髄膜炎, カンジダ髄膜炎などがまれながら存在するため²⁰⁾²²⁾, これらの疾患が見逃され治療が遅れることがないように注意を払う必要がある. 全体に, 抗生剤の事前投与がある細菌性髄膜炎やリステリア髄膜炎では単核球優位の髄液所見をきたしやすく, 髄液乳酸値も偽陰性になりやすいこと, 髄液 ADA が陽性になるばあいがあることなどを十分に理解したうえで古典的髄液診断マーカーを活用することが望まれる.

おわりに

細菌性髄膜炎, 結核性髄膜炎は未だに高い死亡率・後遺症率を示す神経救急疾患である. 医療機器の発達した日本においても, 髄膜炎を発症し病院を受診する際にすべての患者が設備の整った病院を受診するとはかぎらない. より多くの病院で細菌性髄膜炎, 結核性髄膜炎の診断の精度を向上させるために, ガイドラインの活用に加えて, 古典的髄液診断マ

カーの注意点を十分理解した上で、上手にもちいられることが期待される。

文 献

- 1) Ishihara M, Kamei S, Taira N, et al. Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Intern Med* 2009;48:295-300.
- 2) Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004405.
- 3) Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002244.
- 4) 糸山泰人, 亀井 聡, 細矢光亮ら. 日本神経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. *臨床神経学* 2007;47:243-306.
- 5) Huy NT, Thao NT, Diep DT, et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14:R240.
- 6) Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *J Infect* 2011;62:255-262.
- 7) Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1382-1387.
- 8) Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010;42:198-207.
- 9) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
- 10) 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. *Eur J Neurol* 2008;15:649-659.
- 11) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167-187.
- 12) American thoracic society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
- 13) 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2009.
- 14) Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633-643.
- 15) Takahashi T, Nakayama T, Tamura M, et al. Nested polymerase chain reaction for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *Neurology* 2005;64:1789-1793.
- 16) Rana SV, Chacko F, Lal V, et al. To compare CSF adenosine deaminase levels and CSF-PCR for tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:424-430.
- 17) Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155:603-607.
- 18) 佐久嶋研, 新野正明, 秋本幸子ら. 血液ガス分析装置による髄液乳酸および糖の迅速測定信頼性の信頼性. *臨床神経学* 2009;49:275-277.
- 19) Ishikawa N. Tuberculosis: global overview and current issues in Japan. *J Nippon Med Sch* 2000;67:367-370.
- 20) Corral I, Quereda C, Navas E, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:471-476.
- 21) Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;20:525-530.
- 22) 中江啓晴, 黒岩義之. 経過中に髄液 ADA が高値を呈したリステリア髄膜炎の1例. *臨床神経学* 2009;49:590-593.

Abstract**Revival of old diagnostic markers in the cerebrospinal fluid for the detection of infectious meningitis**

Ken Sakushima, M.D., M.P.H., Ichiro Yabe, M.D., Ph.D. and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Bacterial meningitis and tubercular meningitis are still neurological emergencies characterized by severe mortality and morbidity. Recent studies of meta-analysis have shown the usefulness of cerebrospinal fluid (CSF) lactate and CSF adenosine deaminase (ADA) as markers for the detection of bacterial meningitis and tubercular meningitis, respectively. CSF lactate has a high sensitivity and specificity for the diagnosis of bacterial meningitis, but the sensitivity can be reduced by antibiotic pretreatment. CSF-ADA has a moderate sensitivity but a high specificity and is reliable for the diagnosis of tubercular meningitis. These old diagnostic markers can be evaluated in resource-poor settings including small general hospitals and non-specialized hospitals for infectious diseases, and they can contribute to the quick and accurate diagnosis of infectious meningitis.

(Clin Neurol 2012;52:6-11)

Key words: bacterial meningitis, tubercular meningitis, cerebrospinal fluid, lactate, adenosine deaminase
