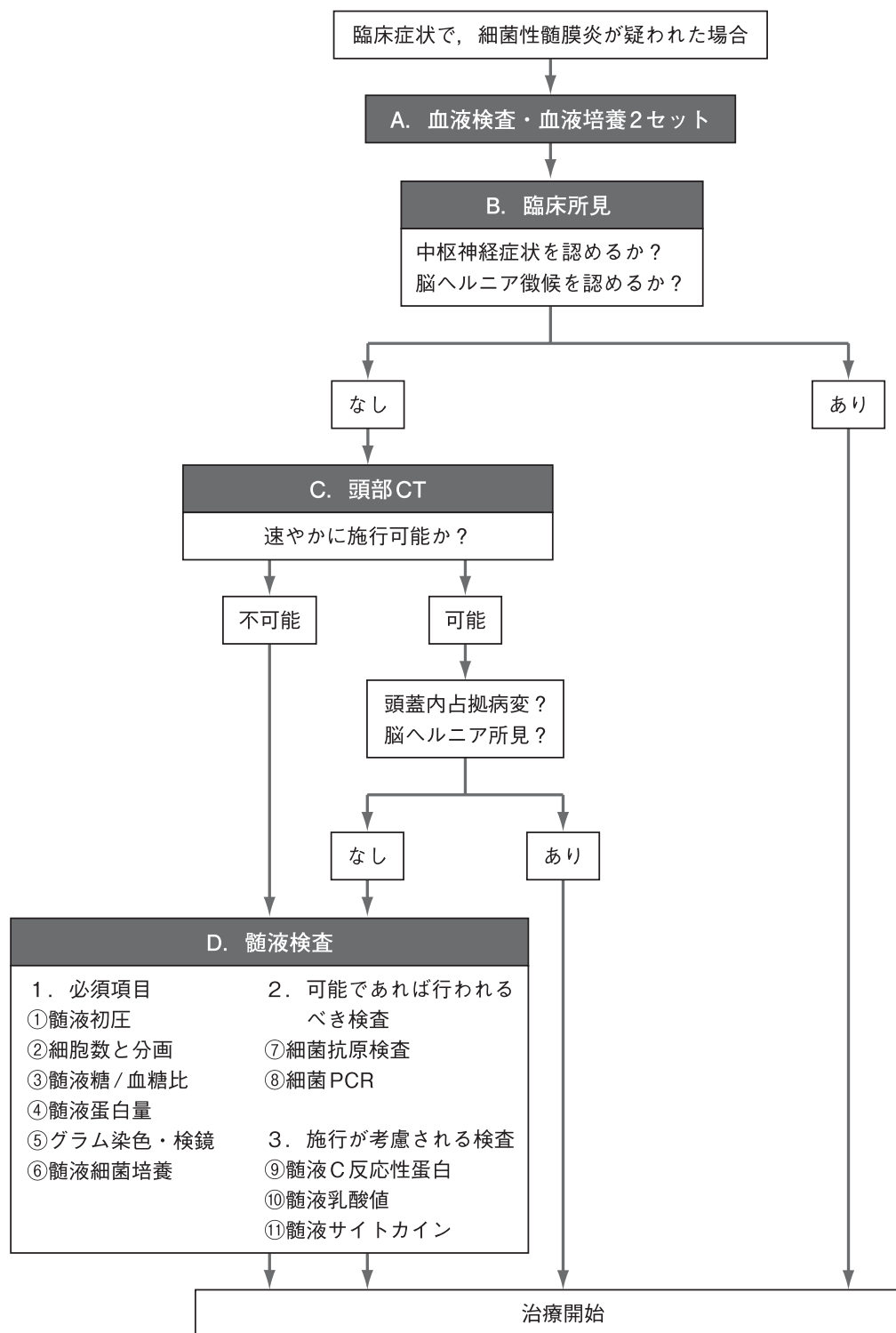


IV. 検 査



A. 血液検査・血液培養

細菌性髄膜炎を疑った場合に血液培養・髄液培養の検査は強く勧められる。 **IV-B**

【解説】細菌性髄膜炎に特有の血液一般検査の異常はない。

一般的な細菌感染症、敗血症と同様な白血球増多と核の左方移動、赤沈の亢進、蛋白分画にて急性反応性蛋白値の上昇、CRPの上昇を呈する。敗血症のために、しばしばDICを呈する。髄液中の糖値との比較のために髄液検査前の血糖値、もしくは同時血糖値を測定することが重要である。細菌性髄膜炎に対して、血液培養・髄液培養の有用性を確認した無作為化比較対照試験(RCT)はない。

細菌が髄膜炎に至るには、敗血症を発症し側脳室の脈絡叢を通して髄腔内に侵入するか、もしくは別の部位の血液脳関門の透過性を変えて侵入する。したがって、細菌性髄膜炎を疑った場合には、血液培養を行うことは強く推奨される。特に、頭蓋内圧亢進などにより髄液検査が施行不可能な場合は血液培養が重要となる。

陽性率は、未治療では70～80%だが、抗菌薬治療群では50%以下といわれている¹⁾。

血液培養の陽性度は、採取回数が多いほど上昇する。

検出度を上げ、コンタミネーション判別のためにも血液培養は最低2セット行う。

B. 髄液検査と脳ヘルニア

RCTは存在しないが細菌性髄膜炎が疑われた場合には、腰椎穿刺による髄液検査は必ず行われるべきである。 **IV-B** ただし、一側・または両眼の瞳孔固定・散大、除脳・除皮質肢位、Cheyne-Stokes (チェーン-ストークス)呼吸、固定した眼球偏位は脳ヘルニアの徴候であり腰椎穿刺は禁忌となる。

【解説】細菌性髄膜炎の確定診断は、腰椎穿刺による髄液検査のみで可能であり、RCTは存在しないものの必ず行われるべき検査であると考えられる^{2,3)}。

細菌性髄膜炎の脳ヘルニアの危険率は6～8%であるが、成人の場合腰椎穿刺と脳ヘルニアの因果関係ははっきりしない。小児の場合には腰椎穿刺は脳ヘルニアの危険因子であるとの報告がある⁴⁾。発熱・項部硬直などにより細菌性髄膜炎が疑われ、一側・または両眼の瞳孔固定・散大、除脳・除皮質肢位、Cheyne-Stokes呼吸、固定した眼球偏位を呈し、脳ヘルニアが起きていると疑われた場合には、腰椎穿刺は行わずに速やかに抗菌薬治療を開始すべきである⁵⁾。

表IV-1 髄膜炎が疑われ、頭部CTが行われた成人235例の結果

結果	% (例数)
正常	76% (179)
異常	24% (24)
Mass effectを伴わない局所病変	24% (29)
Mass effectを伴わない非局所病変	5% (12)
Mass effectを伴う局所病変	4% (9)
軽度のMass effectを伴う非局所病変	1% (2)
Mass effectを伴わない局所病変と非局所病変	2% (2)

非局所病変は、軟膜下出血、髄膜の造影像、水頭症を含む。

局所病変は、脳梗塞、腫瘍性病変、白質病変を含む。

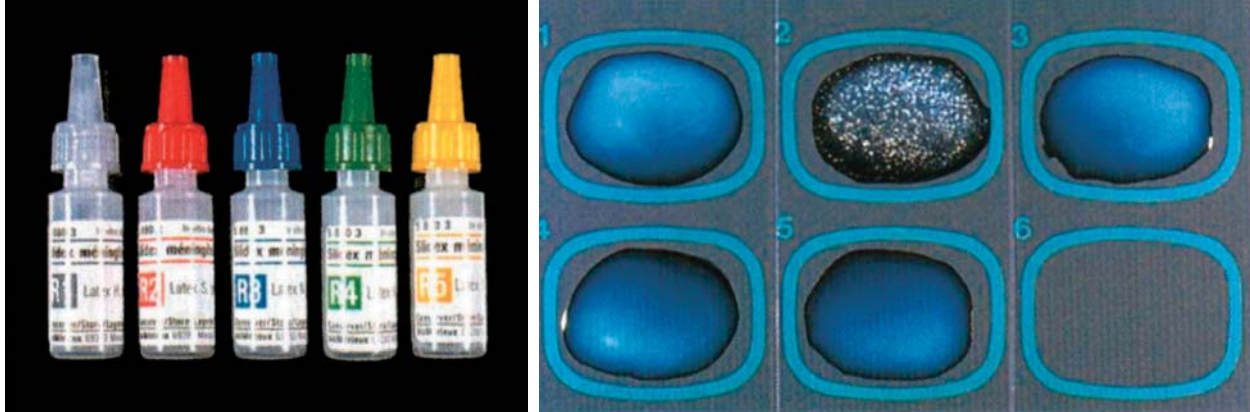
(Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, et al : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1727-1733)

C. 頭部CT

年齢が60歳以上の患者、HIVを含む免疫不全患者や免疫抑制剤投与を受けている患者、腫瘍・脳卒中などの中枢神経疾患の既往がある患者、1週間以内に痙攣発作の病歴がある患者、意識障害・注視麻痺・視野障害・顔面筋麻痺・上下肢の麻痺・失語症状などの神経所見を有する患者では頭部CTで異常が認められる確率が高く、施行が推奨される。ただし、髄膜炎が疑われた患者において頭部CTにて脳ヘルニアを起こす所見が認められる率は2%程度である。したがって、前述の条件を満たさない者に、治療開始を遅らせてまで頭部CTを施行する意義は乏しいと考えられる。 **IV-C1**

【解説】確立されたRCTは存在しない。多くのretrospective studyは、細菌性髄膜炎が疑われた患者の腰椎穿刺前にルチンで頭部CTを行う必要はないことを示唆している⁶⁻⁹⁾。

意識障害、神経局所症状、痙攣発作、乳頭浮腫、免疫不全患者、60歳以上の患者では頭部CTにて異常所見が検出される可能性は高くなり、行う意義が認められる¹⁰⁻¹²⁾。しかし、腰椎穿刺前の頭部CTの結果で脳ヘルニアを予測することについては、困難とするretrospective studyが多い¹³⁾。腰椎穿刺と脳ヘルニアの因果関係についても意見が分かれているが、一部のretrospective studyで小児の場合には、腰椎穿刺と脳ヘルニアとの間に有意な関係があるとの報告もある¹⁴⁾。



図IV-1 スライドックスメニンギート-5キットと凝集反応

ラテックス凝集を用いた細菌抗原検出キットは、各社より発売されている。写真のスライドックスメニンギートキット-5では、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* b型, *N. meningitidis* A群, *N. meningitidis* B群, *E. coli* K1, *N. meningitidis* C群が同時に検査可能である。写真では、検体2に凝集が認められる。

D. 髄液検査

1) 必須項目

- a. ①髄液初圧、②細胞数と分画、③髄液糖/血糖比、
④髄液蛋白量、⑤グラム染色・検鏡、⑥髄液細菌培養

髄液検査では、髄液初圧・細胞数と分画、髄液糖・髄液蛋白量の測定、グラム染色と検鏡が行われるべきである。

髄液初圧上昇、髄液多形核白血球の増多、髄液糖の低下（髄液糖/血糖比が0.4以下）、蛋白濃度の増加は細菌性髄膜炎を疑う所見である。注意すべき点として、新生児細菌性髄膜炎の髄液検査で典型的な白血球増多、蛋白高値、グルコース低値を示さない症例にしばしば遭遇する。新生児のB群連鎖球菌による髄膜炎ではその30%が髄液細胞増多を示さない¹⁵⁾。 **IV-B**

【解説】①細菌性髄膜炎の髄液初圧は200～500mm CSFを示すことが多いが、小児ではこれより低くなる。初圧が200mmを超える場合は、髄液圧の測定は中止し、速やかに髄液採取を行うと同時に、グリセオール点滴を行うのが望ましい。

②髄液細胞数の正常範囲は年齢とともに変化する。満期出産新生児の髄液細胞数正常上限は22mm³で、生後0～8週の乳児では30mm³、生後8週以上では5mm³である。細菌性髄膜炎の髄液多形核白血球数は1,000～5,000mm³を示すことが多い¹⁶⁾。

③髄液糖/血糖比は0.6以下が異常値で、0.4以下の場合には細菌性髄膜炎が強く疑われる。生後2ヵ月の細菌性髄膜炎では、髄液糖/血糖比が0.4以下の場合、感度80

%・特異度98%との報告がある^{17,18)}。

④髄液蛋白量は成人では40mg/dl以下で、新生児では150mg/dl以下である。髄液蛋白量の上昇は細菌性髄膜炎でも上昇するが、非特異的所見である¹⁹⁾。

⑤グラム染色の最小検出感度は10⁵ colony forming units(cfu)/mlと報告されている²⁰⁾。

⑥採取された髄液は速やかに検査室に送るべきである。室温で保存した場合、1時間で32%、2時間で50%細胞数が減少すると報告されている²¹⁾。細菌性髄膜炎において、髄液培養の陽性率は、その採取量が多いほど、また遠心（1,500～2,500×g、15分）を行うほど陽性率は上昇する²²⁾。培養には1～2mlが必要である。

2) 可能であれば行われるべき検査

a. 細菌抗原検査

細菌性髄膜炎を疑った場合に細菌抗原の検査は強く勧められる。 **IV-B**

【解説】測定が迅速で、髄液検査前に抗菌薬投与が行われていた場合でも検出が可能な点が利点である（図IV-1）。RCTはない。ただし、対象菌に限られ、耐性菌の判別が不可能な点と擬陽性が出る点が欠点として挙げられる^{23,24)}。検出率は菌種で異なるが、培養陽性例では50～100%であるが^{25,26)}、培養陰性例では7～23%と低いとの報告がある²⁷⁾。

b. 細菌の遺伝子検査（PCR）

検出感度が非常に高く、自施設で検査可能な場合は速やかに原因菌を確定することができる可能性があり、行うことが強く推奨される。

ただし、自施設で検査が行えない場合には、結果が得られるまでに時間がかかり、初期治療の治療方針に寄与

できない可能性がある。 **IV-B**

【解説】 検出感度は非常に高く抗原検索や培養陰性例でも検出が可能で、薬剤感受性も推測可能な点が利点である²⁷⁾。PCRの感度は91~98%、特異度は96~98%と報告されている^{28, 29)}。

Multiplex PCRを行った場合にはいくつかの細菌を対象に同時にPCRでの検出が可能である。 *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* を対象にした研究では、*Neisseria* で感度88%, *H. influenzae* で感度100%, *S. pneumoniae* では感度92%との報告がある³⁰⁾。

3) 施行が考慮される検査

a. 髄液のC反応性蛋白 (CRP)

髄液のC反応性蛋白 (CRP) の上昇はウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用な可能性がある。髄液サイトカイン (TNF, IL-1)、髄液の乳酸値と異なり速やかに結果が得られることから行う意義はあるかもしれない。 **IV-C1**

【解説】 RCTは存在しない。多くの前向き研究や対象研究で、髄液CRPはウイルス性髄膜炎に比べて細菌性髄膜炎で有意に上昇すると報告されている^{31, 32)}。髄液CRPが100ng/mlを超える場合、感度87%で細菌性髄膜炎を示すとの報告がある³³⁾。

b. 髄液乳酸値

ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用な可能性がある。結果が得られるまでに時間を要する。 **IV-C2**

【解説】 RCTは存在しない。細菌性髄膜炎における髄液乳酸値は、細菌性髄膜炎・結核性髄膜炎で上昇しウイルス性髄膜炎では上昇しないと報告されている^{34~37)}。カットオフ値は35~40mg/dlで、鑑別に有用と述べられている。ただし、抗菌薬の治療をすでに受けていた場合には、有用でない可能性がある。

c. 髄液サイトカイン (TNF- α , IL-1)

髄液TNF- α , IL-1濃度の上昇は細菌性髄膜炎と非細菌性髄膜炎の鑑別に有用である可能性がある。しかし、保険収載はなく、また多くの施設では結果が得られるまでに時間を要する。 **IV-C2**

【解説】 RCTはない。炎症性サイトカインIL-1, TNF- α は血管内皮と好中球の接着分子の形成を促進する。髄液TNF- α が増加後75時間で髄液細胞増多がみられる。TNF- α 濃度の上昇は細菌性髄膜炎の82%で認められ、一方非細菌性髄膜炎では6.4%にしかみられなかった^{38, 39)}。炎症性サイトカインIL-1, TNF- α の上昇は、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用な可能性がある^{40, 41)}。

【文 献】

- 1) Sáez-Llorens X, MacCracken GH Jr : Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003 ; 361 : 2139-2148.
- 2) Tunkel AR : Bacterial meningitis. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001.
- 3) Bonadio WA. The cerebrospinal fluid : physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 423-431.
- 4) Rennick G, Shann F, De Campo J : Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 1993 ; 306 (6883) : 953-955.
- 5) Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS : Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis : defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 1169-1174.
- 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 : 21-28.
- 7) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1727-1733.
- 8) Archer BD : Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993 ; 148 : 961-965.
- 9) Baker ND, Kharazi H, Laurent L, et al : The efficacy of routine head computed tomography (CT scan) prior to lumbar puncture in the emergency department. *J Emerg Med* 1994 ; 12 : 597-601.
- 10) 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.
- 11) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1727-1733.
- 12) Archer BD : Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993 ; 148 : 961-965.
- 13) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1727-1733.
- 14) Rennick G, Shann F, De Campo J, Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 1993 ; 306 (6883) : 953-955.
- 15) Sáez-Llorens X, MacCracken GH Jr : Perinatal bacterial diseases. In : Feigin RD, Cherry JD (eds) : *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed.

- Philadelphia : WB Saunders Company ; 1998 , pp892-926.
- 16) Conly JM, Ronald AR : Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Am J Med* 1983 ; 75 (1B) : 102-106.
- 17) Bonadio WA : The cerebrospinal fluid : physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 423-432.
- 18) Donald P, Malan C, van der Walt A : Simultaneous determination of cerebrospinal fluid glucose concentrations in the diagnosis of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 413-415.
- 19) Greenlee JE : Approach to diagnosis of meningitis : cerebrospinal fluid evaluation.
- 20) Feldman WE : Concentration of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis : *J Pediatr* 1976 ; 88 (4Pt. 1) : 549-552.
- 21) Steele RW, Marmer DJ, O'Brien MD, et al : Leukocyte survival in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1986 ; 23 : 965-966.
- 22) Gray LD, Fedorko DP : Laboratory diagnosis of bacterial meningitis, *Clin Microbiol Rev* 1992 ; 5 ; 130-145.
- 23) Camargos PA, Almeida MS, Filho GL, et al : Blood stained cerebrospinal fluid responsible for false positive reactions of latex particle agglutination test. *J Clin Pathol* 1994 ; 47 : 1116-1117.
- 24) Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM : Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 406-408. Epub 2001 Jun 21.
- 25) Kaplan SL : Antigen detection in cerebrospinal fluid-pros and cons. *Am J Med* 1983 ; 75 : 109-118.
- 26) Camargos PA, Almeida MS, Cardoso I, et al : Latex particle agglutination test in the diagnosis of *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* A and C meningitis in infants and children. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48 : 1245-1250.
- 27) Kamei S : Bacterial meningitis : determination of pathogens and therapeutic management. *Rinsho Shinkeigaku* 2004 ; 44 : 846-848.
- 28) Centers for Disease Control. 1988. Update : universal precautions for prevention and transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 37 (Appendix) : A1-A5.
- 29) Centers for Disease Control. 1991. Laboratory-acquired meningococcemia-California and Massachusetts. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 40 : 46-55.
- 30) Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al : Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 1553-1558.
- 31) Ribeiro MA, Kimura RT, Irulegui I, et al : Cerebrospinal fluid levels of lysozyme, IgM and C-reactive protein in the identification of bacterial meningitis. *J Trop Med Hyg* 1992 ; 95 : 87-94.
- 32) Kanoh Y, Ohtani H : Levels of interleukin-6, CRP and alpha 2 macroglobulin in cerebrospinal fluid (CSF) and serum as indicator of blood-CSF barrier damage. *Biochem Mol Biol Int* 1997 ; 43 : 269-278.
- 33) Stearman M, Southgate HJ : The use of cytokine and C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid during acute infective meningitis. *Ann Clin Biochem* 1994 ; 31 (Pt 3) : 255-261.
- 34) Genton B, Berger JP : Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990 ; 16 : 196-200.
- 35) Lauwers S : Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis. *Lancet* 1978 ; ii : 163
- 36) Brook I, Bricknell KS, Overturf GD, et al : Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system. *J Infect Dis* 1978 ; 137 : 384-390.
- 37) Mandall BK, Dunbar EM, Hooper, et al : How useful is cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis? *J Infect* 1983 ; 6 : 231-237.
- 38) Glimaker M, Kraghsbjerg P, Forsgren M, et al : Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies : high level of TNF-alpha indicate bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 882-889.
- 39) Arditi M, Manogue KR, Caplan M, et al : Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor-alpha and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 139-147.
- 40) Stearman M, Southgate HJ : The use of cytokine and C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid during acute infective meningitis. *Ann Clin Biochem* 1994 ; 31 (Pt 3) : 255-261.
- 41) Kanoh Y, Ohtani H : Levels of interleukin-6, CRP and alpha 2 macroglobulin in cerebrospinal fluid (CSF) and serum as indicator of blood-CSF barrier damage. *Biochem Mol Biol Int* 1997 ; 43 : 269-278.