

V. 鑑別診断

A. 細菌性髄膜炎を疑う臨床所見

細菌性髄膜炎はneurological emergencyであり、治療の遅れは予後に直結する。細菌性髄膜炎が疑われる場合には、禁忌事項がない限り積極的に髄液検査を行い、病初期の段階で本症の診断を確定し、適切な治療を開始する。

1) 臨床症状

幼児や学童では、頭痛、嘔吐、項部硬直、背部痛、Kernig徴候、Brudzinski徴候などの髄膜刺激症状を呈しうる。新生児・乳児では特徴的な髄膜刺激症状を呈することは少なく、「なんとなく元気がない」、「ぐったりしている」、「飲みが悪い」といった非特異的な症状で発症する^{1,2)}。脳圧の亢進や、脳実質への炎症の波及により、大泉門の膨隆、易刺激性、痙攣、意識障害、せん妄、無呼吸、脳神経麻痺、四肢麻痺などの中枢神経症状を示す¹⁾。

したがって、小児においては、発熱に加え何らかの髄膜刺激症状や中枢神経症状がある場合には細菌性髄膜炎を疑い、ウイルス性髄膜炎、熱性痙攣、熱せん妄、急性脳炎、急性脳症などと鑑別する。新生児・乳児では、発熱が主症状で、髄膜炎を示唆する症状がない場合であっても、他に明らかな原因が見当たらない場合は、髄膜炎を鑑別疾患に加える。

成人の場合にも小児と同様、必ずしも、発熱、意識障害、項部硬直といった典型的な三徴がそろっているとは限らない。高齢者では、発熱や髄膜刺激症状がはっきりしない場合が多い。したがって、発熱、頭痛、嘔吐、項部硬直、局所脳症状、意識障害、痙攣といった症状を呈している患者を診察する場合、常に細菌性髄膜炎を鑑別に挙げ、否定できない時には、禁忌でない限り、積極的に髄液検査を行い診断を確定する必要がある。特に、発熱や意識障害を呈する脳血管障害、肺炎・敗血症などの意識障害を起こしうる重篤な感染症、副鼻腔炎など頭蓋内の感染症と、細菌性髄膜炎の鑑別には注意を要する。また、肺炎、敗血症、副鼻腔炎などの感染症から細菌性髄膜炎に進展する場合や、逆に細菌性髄膜炎から二次的に脳血管障害、脳膿瘍、硬膜下膿瘍などの局所性病変を呈する場合を考え、症状の経過には注意を払う必要がある。

2) 検査所見

末梢白血球数の増加、核の左方移動、CRP高値を呈する場合、細菌感染症の可能性が高く、細菌性髄膜炎

を鑑別疾患に加える。ただし、細菌性髄膜炎であっても、極初期には軽度のCRP上昇に留まることがある。

髄液細胞数は、生後8週未満では 30mm^3 以下、生後8週以降では 5mm^3 以下が正常で、すべて単核球である。一般に、多形核白血球優位の細胞増加を示す疾患には、細菌性髄膜炎のほかに、治療前の脳膿瘍や時に真菌性髄膜炎(クリプトコッカス、カンジダ)がある。リンパ球優位の増加を示す疾患には、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性脳炎、急性散在性脳脊髄炎などがある。軽度の多形核白血球を含む混合型の細胞増加を示す疾患には、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、神経Behçet病、全身性エリテマトーデスなどがある。ただし、細菌性髄膜炎でも不完全に治療された場合には単核球優位の細胞増加を呈し、エンテロウイルス性髄膜炎の病初期には多形核白血球優位の細胞増加を示すことがある³⁾。髄液糖は、同時に測定した血糖値と比較して40%以下であれば低下である。このような場合は、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎などが疑われる。

B. 鑑別を要する主な疾患

1) 髄膜炎

表V-1に鑑別疾患を挙げる⁴⁻⁶⁾。以下、主な鑑別疾患について概説する。

a. ウイルス性髄膜炎

髄液検査にて初期には多形核白血球優位の細胞数増加を示すことがあり、細菌性髄膜炎との鑑別を要する。髄膜炎のなかで最も頻度が高い。病原ウイルスとしてはエンテロウイルスが最も多く、次いでムンプスウイルス、他にアデノウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、EBウイルスなどが挙げられる⁷⁾。全身状態が比較的良好、末梢血液検査で好中球優位の白血球増多がない、CRPは正常～軽度の上昇、髄液糖の低下がないなどが細菌性髄膜炎との鑑別点である。PCR法により髄液中にエンテロウイルスやムンプスウイルスの遺伝子を検出すれば、ウイルス性髄膜炎と確定診断できる。

小児の場合、発症年齢は細菌性髄膜炎に比し高い傾向にあり、幼児期後半から学童期に好発する。発症年齢が高ければ、発熱、頭痛、嘔吐といった典型的な症状がみられる。乳児期や幼児期前半では発熱、易刺激性、傾眠が主症状である。

Nigrovicら⁸⁾は、小児において細菌性髄膜炎をウイルス性髄膜炎から識別する指標として、髄液のグラム染色

表V-1 鑑別疾患^{4~6)}

1) 細菌性髄膜炎以外の髄膜炎	5) 頭蓋内局所感染症
ウイルス性髄膜炎	脳膿瘍
結核性髄膜炎	硬膜下膿瘍
真菌性髄膜炎（クリプトコッカス）	6) 脱髄性疾患
薬剤性髄膜炎	急性散在性脳脊髄炎
その他の髄膜炎	7) 自己免疫疾患
2) 急性脳炎	全身性エリテマトーデス（CNS ループス）
単純ヘルペス脳炎	神経Behçet病
その他のウイルス性脳炎	川崎病（小児）
3) 急性脳症	成人発症Still病
Reye症候群	血管炎
インフルエンザ脳症	8) 中枢神経疾患
その他の感染症に伴う脳症	腫瘍性疾患
代謝性疾患に伴う脳症（Wernicke脳症）	血管性疾患（くも膜下出血，脳梗塞，脳出血，静脈洞血栓症）
4) 熱性疾患	てんかん
熱性痙攣（小児）	
熱せん妄	
敗血症	
腎盂腎炎	
中耳炎，副鼻腔炎	
その他の感染症	

陽性，髄液蛋白増加（ $>80\text{mg/dl}$ ），末梢血好中球絶対数増加（ $>10,000\text{cells/mm}^3$ ），痙攣にて発症，髄液多核球絶対数増加（ $>1,000\text{cells/mm}^3$ ）の5項目を挙げ，グラム染色陽性に2ポイント，他に1ポイントを与えた場合，2ポイント以上では87%の感度で細菌性髄膜炎を予知し，0ポイントは100%の感度で細菌性髄膜炎を否定したとしている。また，Roineら⁹⁾は，開発途上国においてはCRP値が細菌性髄膜炎の鑑別と予後の予測に有用としている。

b. 結核性髄膜炎

髄液所見が細菌性髄膜炎に類似しており，鑑別の対象となる。ただし，髄液細胞は単核球優位あるいは混合型の細胞増加が多い。小児では5ヵ月～5歳に好発する¹⁰⁾。発症の経過は細菌性髄膜炎よりも緩徐であり，初期には発熱，不機嫌，食欲不振など非特異的の症状が多いが，次第に痙攣，意識障害などを呈するようになる。BCG未接種，結核患者との接触が診断のポイントとなる。また粟粒結核などの異常胸部画像所見を有していることが多く¹¹⁾，疑わしい場合は胸部X線や胸部CT検査を行う。抗酸菌の培養は長時間を要するため，迅速診断にはPCR法が有用である。

Kumarら¹²⁾は，小児において結核性髄膜炎を他の髄膜炎から識別する指標として，7日以上の前駆期，視神

経萎縮，局所神経欠落症状，錐体外路症状，髄液細胞中の多形核白血球が50%未満の5項目を挙げ，少なくとも1項目の陽性は98.4%の感度で結核性髄膜炎を予知し，3項目以上の陽性は98.3%の特異度で結核性髄膜炎を予知するとしている。

c. 真菌性髄膜炎

髄液所見が細菌性髄膜炎に類似しており，鑑別の対象となる。ただし，髄液細胞は単核球優位の細胞増加を示すことが多い。免疫不全状態での発症がほとんどで，小児では稀である¹³⁾。発熱以外の症状は認められないことが多い。頭痛，嘔吐などの髄膜刺激症状よりも，意識障害，痙攣，異常行動，眼球運動異常などの中枢神経症状を呈しやすいことも特徴である。髄膜炎の原因となる菌種は小児ではカンジダが多い¹⁴⁾。確定診断は髄液の培養による真菌の検出であるが，時間を要する。迅速診断にはPCR法が有用である（保険適用はない）。免疫不全状態の患児での不明熱では本症を疑い，積極的に検索する。

成人の場合，真菌性髄膜炎で最も頻度が高いのはクリプトコッカス髄膜炎である¹⁵⁾。HIV感染，腎疾患，膠原病，悪性腫瘍，ステロイド投与，糖尿病を有している患者など，免疫不全患者がハイリスク群となる。その中でもHIV感染は最も大きな危険因子で，AIDSの流行以来，

HIV関連クリプトコッカス症が急増した。臨床症状は頭痛、嘔気・嘔吐、発熱、項部硬直といった症状で、時に性格異常や意識障害を呈し、急性発症であることがあり、細菌性髄膜炎との鑑別を要する。通常は微熱、頭痛がくすぶる亜急性の経過をとり、リステリア菌による細菌性髄膜炎との鑑別が必要となる。診断には髄液検査が必須であるが、細菌性髄膜炎とは異なり、急速に死の転帰をとることがないので、腰椎穿刺の前に画像検査を行うのが望ましい。典型例では髄膜肥厚、脳内腫瘍影を呈する。髄液所見は通常、リンパ球優位の細胞増多、蛋白の上昇、糖の減少を認めるが、HIV陽性患者の場合、細胞数、生化学所見が正常であることがある。診断に特異的な墨汁染色はHIV陰性患者の50%、陽性患者の75~88%に陽性であると言われている。また、クリプトコッカス抗原に対するラテックス反応は非常に鋭敏で85~99%の患者で陽性になる。

d. 統計モデルによる細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎の鑑別

細菌性髄膜炎の診断には、腰椎穿刺が必須であるが、たとえ髄膜炎に合致した髄液所見が得られても、抗菌薬がすでに投与された後など、病原体の同定ができなかった場合、他の病原体による髄膜炎との鑑別が困難となることが多い。そこで、一般的に得られる複数のデータを総合的に解析して、ウイルス性、あるいは結核性髄膜炎との鑑別に役立てようという補助診断法が提案されている。

ウイルス性髄膜炎との鑑別として、Spanosらは、急性細菌性髄膜炎の独立予測因子として、髄液糖対血糖比、髄液多形核白血球数、年齢、発症月（8月1日からの月数）を上げ、pABM (probability of acute bacterial meningitis) を算出するモデルを提案した¹⁶⁾。また、Hoenらは髄液蛋白、髄液多形核白血球数、血糖、血液白血球数から、pABMを算出するモデルを提案した¹⁷⁾。結核性髄膜炎との鑑別としては、Thwaitesらが、独立因子として、年齢、血液白血球数、発症後経過日数、髄液白血球数、髄液好中球割合を上げ、スコア化した¹⁸⁾。

これらの補助診断法は、臨床的な診断基準に基づいて後ろ向きに選別された二疾患群を母集団として解析されている。多重ロジスティック回帰分析を用いて、独立予測因子を抽出し、細菌性髄膜炎である確率をモデル化している。実際の臨床の場において、診断の参考となりうるが、いずれのモデルの場合でも慎重な対応が必要で、まず最初に他の病原体・病因の可能性を注意深く除外する必要がある。また現状では、いずれのモデルも一施設での後ろ向き研究にすぎず、前向き・多数例での検証が不十分で、日本での検討報告もない。

2) 脳炎・脳症、その他

a. 急性脳炎・脳症

発熱、痙攣、意識障害がある場合、急性脳炎・脳症と細菌性髄膜炎の鑑別を要する。小児の急性脳炎・脳症は、ほとんどがウイルス感染に続発する。インフルエンザ脳症ではインフルエンザ発病初期に中枢神経症状を発症し、急激に重篤化する例が多い¹⁹⁾。エンテロウイルス71による手足口病に伴った脳炎、特に脳幹脳炎の生命予後は不良である²⁰⁾。上述のウイルス性髄膜炎と同様に血液検査である程度鑑別が可能である。髄液検査にて、脳炎では単核球優位の細胞増加、圧上昇、蛋白増加をしばしば認めるが、細胞増加は細菌性髄膜炎に比較して軽度である。脳症では髄液圧上昇の他には異常を認めないことが多い。頭部画像検査にてびまん性の脳浮腫や局所病変が検出される。

b. 単純ヘルペス脳炎³⁾

単純ヘルペス脳炎では、頭痛、発熱、髄膜刺激症状、急性意識障害、痙攣を呈する。臨床症状から細菌性髄膜炎との鑑別は困難なことが多い。比較的単純ヘルペス脳炎に特異的といわれる神経局在徴候（失語症、聴覚失認や幻聴などの聴覚障害、味覚障害、嗅覚障害、記銘障害、運動麻痺、視野異常、異常行動など）の出現頻度は低~中頻度に留まり、絶対的なものではない。髄液所見は通常のウイルス性脳炎と同様にリンパ球優位の細胞増多、蛋白の上昇を示し、糖は正常であることが多い。また、頭部CT・MRIにて、側頭葉、前頭葉などに病変を呈することが多く、診断の参考となる。確定診断には髄液を用いたPCR法によるHSV-DNR検出か、抗体価の有意な上昇が必要となる。

c. 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)

SLEの経過中、髄液細胞増加、多彩な神経症状を呈した場合、細菌性髄膜炎との鑑別を要する。本邦小児でのいわゆるCNSループスはSLE発症後1年以内の発症が約半数であり、痙攣、神経症、頭痛、意識障害、麻痺、不随意運動などを認める²¹⁾。髄液検査では細胞増加、蛋白増加をしばしば認めるが、細菌性髄膜炎に比較すると軽度であり、単核球優位あるいは混合型の細胞増加を示す。臨床症状や血液検査にてSLEを診断する。

d. 熱性痙攣 (小児)

中枢神経系の感染症がないことが熱性痙攣と診断する条件である。特に痙攣や意識障害が遷延する場合は、細菌性髄膜炎を鑑別する必要がある。熱性痙攣は乳児期後半から幼児期の有熱性痙攣の大半を占め、多くは発熱後24時間以内に起こる。痙攣直前の全身状態は比較的良好であることが多い。熱性痙攣の既往歴、家族歴も診断

の参考になる。全身性左右対称性の短時間の痙攣で、受診時すでに意識清明であり、麻痺がなく、全身状態が良好であれば、いわゆる単純型の熱性痙攣である可能性が高い。

Akpede ら²²⁾ は、ナイジェリアにおける発熱に痙攣を伴った1ヵ月～6歳までの小児522例の観察から、熱性痙攣に比較して細菌性髄膜炎に多くみられる項目として、年齢が6ヵ月未満、局所性の痙攣あるいは繰り返す痙攣、熱性痙攣の家族歴がない、昏睡状態の遷延、頭蓋外の感染巣の存在を挙げている。すなわち、複雑型の熱性痙攣あるいは非典型的な熱性痙攣と細菌性髄膜炎の鑑別には細心の注意を要する。

【文 献】

- 1) Feigin RD, Pearlman E : Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp443-474.
- 2) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003 ; 88 : 615-620.
- 3) Sato M, Hosoya M, Honzumi K, et al : Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. Pediatrics 2003 ; 112 : 1103-1107.
- 4) 濱田潤一 : 髄膜炎の診断—鑑別を中心に—, 神経内科 2001 ; 55 : 415-422.
- 5) Roos KL : Meningitis 100 Maxims (100 Maxims in Neurology, 4), Edward Arnold, London, 1996.
- 6) 日本神経感染症学会 : ヘルペス脳炎のガイドライン, Neuroinfection 神経感染症 2005 ; 78-87.
- 7) Cherry JD, Nielsen KA : Aseptic meningitis and viral meningitis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp497-505.
- 8) 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 : 712-719.
- 9) Roine I, Banfi A, Bosch P, et al : Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources : a Chilean experience. Pediatr Infect Dis J 1991 ; 10 : 923-928.
- 10) Starke JR, Smith KC : Tuberculosis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp1337-1379.
- 11) Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, et al : Central nervous system tuberculosis in children : a review of 214 cases. Pediatrics 1998 ; 102 : E49.
- 12) Kumar R, Singh SN, Kohli N : A diagnostic rule for tuberculous meningitis. Arch Dis Child 1999 ; 81 : 221-224.
- 13) Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM Jr : Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. Pediatr Infect Dis J 1994 ; 13 : 128-133.
- 14) Cross JT Jr, Jacobs RF : Fungal meningitis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp484-493.
- 15) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編 : 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版, 医歯薬出版, 東京, 2003.
- 16) Spanos A, Harrell, FE Jr, Durack DT : Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989 ; 262 : 2700-2707, 1989.
- 17) Hoen B, Viel JF, Paquot C, et al : Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 ; 14 : 267-274.
- 18) Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al : Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002 ; 360 : 1287-1292.
- 19) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al : Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 2002 ; 35 : 512-517.
- 20) Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al : Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med 1999 ; 341 : 936-942.
- 21) Takei S, Maeno N, Shigemori M, et al : Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus : results of 1980-1994 survey. Acta Paediatr Jpn 1997 ; 39 : 250-256.
- 22) Akpede GO, Sykes RM, Abiodun PO : Indications for lumbar puncture in children presenting with convulsions and fever of acute onset : experience in the Children's Emergency Room of the University of Benin Teaching Hospital, Nigeria. Ann Trop Paediatr 1992 ; 12 : 385-389.