

## 髄膜炎の診断とアプローチ(060907、080412、081129)

プライマリケアに従事するものにとって髄膜炎は見逃したくない病気の一つである。簡単に髄液検査が出来れば良いが、頭痛の患者全員に行うわけには行かない。どのような検査に意味があるのかを整理する必要がある。(最初に結論を簡単にまとめると・・・所見の組み合わせ、jolt accentuation が除外のための強力な武器であるということになる。)

症状は感度が低く、単独ではなかなか除外が難しい……。参考文献 4 には以下のような記載がある。症状だけでは否定は出来そうに無い。

	感度
頭痛	50% (95%CI 32-68%)
嘔気/嘔吐	30% (95%CI 22-38%)

参考文献 4 によると、所見に関する感度は以下の通り。

また、この論文の中で、「発熱」、「項部硬直」、「精神状態の変化」の古典的な所見の少なくとも一つでもあれば陽性とする、感度が 99-100%であるとする研究も紹介されている。これは除外に有効。頭が痛いと訴える患者であっても、これら 3 つ全てが無ければかなり確率を下げる事が出来る。

単独の所見だと発熱の感度が高く、より除外に有効と思われる。ただし、特異度は低く、45%とする研究もある。まあ、当たり前。

jolt accentuation も除外に有効な所見である。感度は 100%、特異度は 54% (LR+ 2.2, LR- 0)とされている。凄い……。1 秒間に 2-3 回首を左右に振り、頭痛が悪化することを陽性とする。

Kernig サインや Brudzinski サインは十分に研究されていないが、一般に感度が低く、特異度は高いと考えられている。感度 9%、特異度 100%とする研究もあるようだ。

**Table 4.** Sensitivity of the Physical Examination in the Diagnosis of Meningitis<sup>a</sup>

Source, y	No. of Patient Episodes	Fever	Neck Stiffness	Altered Mental Status	Fever, Neck Stiffness, and Altered Mental Status	Focal Neurologic Findings <sup>b</sup>	Rash	Kernig Sign	Jolt Accentuation of Headache
Sigurdardottir et al, <sup>20</sup> 1997	119	97	82	66	51	10	52	NA	NA
Durand et al, <sup>6</sup> 1993	279 <sup>c</sup>	95	88	78	66	29	11	NA	NA
Uchihara and Tsukagoshi, <sup>17</sup> 1991 <sup>d</sup>	34	71	15	NA	NA	NA	NA	9 <sup>e</sup>	97 <sup>f</sup>
Genton and Berger, <sup>21</sup> 1988	112	NA	NA	32	NA	10	NA	NA	NA
Gorse et al, <sup>22</sup> 1984 <sup>g</sup>	54	91	81	89	NA	39	NA	NA	NA
Gorse et al, <sup>22</sup> 1984 <sup>g</sup>	32	75	66	53	NA	22	NA	NA	NA
Massanari, <sup>23</sup> 1977	17	88	76	88	NA	NA	NA	NA	NA
Magnussen, <sup>24</sup> 1980	59	42	81	20 <sup>h</sup>	NA	10	NA	NA	NA
Domingo et al, <sup>25</sup> 1990	59	95	92 <sup>i</sup>	88	NA	37	NA	NA	NA
Behrman et al, <sup>26</sup> 1989	32 <sup>j</sup>	94	59	88	18 <sup>k</sup>	38	NA	NA	NA
Rasmussen et al, <sup>19</sup> 1992	48	79	54	69	NA	21	4	NA	NA
Pooled sensitivity (95% confidence interval)		85 (78-91) (n = 733)	70 (58-82) (n = 733)	67 (52-82) (n = 811)	46 (22-69) (n = 426)	23 (15-31) (n = 794)	22 (1-43) (n = 446)		

<sup>a</sup>All data are presented as percentage unless otherwise noted. NA indicates finding was not assessed.<sup>b</sup>Focal neurologic findings include bilateral Babinski reflexes, pupillary abnormalities, hemiparesis, cranial nerve abnormalities, nystagmus, convulsion and/or seizure, and tremor.<sup>c</sup>There were 279 patient-episodes in 259 patients.<sup>d</sup>Only study patients with pleocytosis were included in the calculation of sensitivity.<sup>e</sup>Specificity of 100%; Brudzinski sign was not assessed.<sup>f</sup>Specificity of 60%.<sup>g</sup>Two patient groups were included in this study: 54 patients older than 50 years and 32 patients between 15 and 49 years. Sensitivities were calculated separately for each age group.<sup>h</sup>Moderate or severe alteration in mental status.<sup>i</sup>Authors refer to this clinical finding as "meningeal signs."<sup>j</sup>Thirty-two patient-episodes in 31 patients.<sup>k</sup>For this triad, assessed only in patients (n = 28) with bacterial meningitis. The authors of this study described the triad of symptoms as fever, neck stiffness, and headache.

(参考文献 4 より引用)

Kernig サインや Brudzinski サイン、項部硬直に関しては別の論文もある。

297人の成人を対象とした研究ではKernig's Sign、Brudzinski's Sign、Nuchal Rigidityの検査特性は凄惨なものとなっている。筆者らはこれらの古典的な3つの所見を診断的な価値がないものとしている。NOTEを見るとわかるとおり、陰性であっても陽性であっても事前確率をほとんど変えない……。これはこれでちょっと厳しすぎる評価のような気がするが……

**Table 3. Diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity for patients with suspected meningitis who were examined for any of these 3 signs before lumbar puncture was done.**

Sign	No. of patients		All
	With meningitis <sup>a</sup>	Without meningitis	
Kernig's <sup>b</sup>			
Present	3	8	11
Absent	63	163	226
Brudzinski's <sup>c</sup>			
Present	3	8	11
Absent	63	162	225
Nuchal rigidity <sup>d</sup>			
Present	24	69	93
Absent	56	148	204

**NOTE.** LR<sup>-</sup>, likelihood ratio for a negative test result; LR<sup>+</sup>, likelihood ratio for a positive test result.

<sup>a</sup> Defined as  $\geq 6$  WBCs/mL of CSF.

<sup>b</sup> Sensitivity, 5%; specificity, 95%; positive predictive value, 27%; negative predictive value, 72%; LR<sup>+</sup>, 0.97; LR<sup>-</sup>, 1.0; ratio of LR<sup>+</sup> to LR<sup>-</sup>, 0.97.

<sup>c</sup> Sensitivity, 5%; specificity, 95%; positive predictive value, 27%; negative predictive value, 72%; LR<sup>+</sup>, 0.97; LR<sup>-</sup>, 1.0; ratio of LR<sup>+</sup> to LR<sup>-</sup>, 0.97.

<sup>d</sup> Sensitivity, 30%; specificity, 68%; positive predictive value, 26%; negative predictive value, 73%; LR<sup>+</sup>, 0.94; LR<sup>-</sup>, 1.02; ratio of LR<sup>+</sup> to LR<sup>-</sup>, 0.92.

(文献 1 より引用)

参考文献 5 でも細菌性髄膜炎の感度が紹介されている。特異度は紹介されていない。単独でそれなりに感度が高いのは発熱、項部硬直、精神状態の変化であり、参考文献 4 の内容と矛盾するところはない。

項部硬直	57-92%
発熱	66-100%
精神状態の変化	44-96%
Kernig サイン/ Brudzinski サイン	61%
局所的神経徴候	9-37%
痙攣	9-23%
小出血斑	3-52%

この文献で面白いのは、入院中の高齢者では髄膜炎は無くても 35%の患者で項部硬直が認められたという記載である…。高齢者では項部硬直の判断は難しい…。

InfoPOEMs を参照すると検査の感度・特異度、尤度比は以下ようになっており、診断に役立つ身体所見はほとんどないことがわかる。かろうじて jolt accentuation が否定に使える。ただし、陽性であるからといって診断できるほどの陽性尤度比は無い。やはり、単独では感度・特異度ともに優れた検査はないのが現状のようだ。

	陽性尤度比	陰性尤度比	Sensitivity	Specificity
痙攣	1.5	0.97	9%	94%
GCS < 13	1.43	0.97	10%	93%
嘔気/嘔吐	1.32	0.64	70%	47%
頭痛	1.14	0.42	92%	19%
羞明	1.12	0.88	57%	49%
Stiff neck	1.07	0.95	48%	55%
発熱	1.06	0.88	71%	33%
Kernig's sign	1	1	5%	95%
Brudzinski's sign	1	1	5%	95%
Nuchal rigidity	0.94	1.03	30%	68%
体温 > 38	0.83	1.19	43%	48%
局所運動障害	0.6	1.04	6%	90%
局所感覚障害	0.6	1.02	3%	95%
Jolt accentuation	2.43	0.05	97%	60%

(文献 2 より引用)

生坂先生の本(参考文献 3)の中で neck flexion test を紹介していた。実際臨床で使うことも多いが、非常に現実的で有用な検査と思う。neck flexion test \* は髄膜刺激徴候を見るのに項部硬直より感度が高いとしている。この検査は、坐位のままでいいので 2-3 秒で出来る。軽症ではつか、つかないかで判断できるため有用としている。

- \* まっすぐに座った状態で、口を閉じたまま顔を下に向けてもらい、楽に顎が前胸部につくかを見る。

#### 参考文献

1. Thomas KE et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis. 2002 Jul 1;35(1):46-52. Epub 2002 Jun 5.
2. Meningitis. InfoPOEMs (<http://www.infopoems.com/index.cfm>)
3. 生坂政臣.めざせ！外来診療の達人.東京,日本医事新報社,2006.
4. Attia J, et al. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA. 1999 Jul 14;282(2):175-81.
5. Steeven McGee. Evidence-Based Physical Diagnosis. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2001.

#### ●髄膜炎菌性髄膜炎について

発熱を認めたとき、皮疹の有無が診断の手がかりになることがある(前述のように感度は低い)。紫斑が現れる髄膜炎の起炎菌の一つに、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)がある。髄膜炎を引き起こす病原性細菌のなかでも髄膜炎菌のみが大規模な流行性髄膜炎を起こすため、髄膜炎菌性髄膜炎は流行性髄膜炎とも呼ばれている。自然界の条件では生存できず、ヒトの鼻咽腔以外からは分離されない。健常者の10～15%から検出される。

448人の小児を対象とした髄膜炎菌による髄膜炎の入院前の症状についての報告がLancetに掲載されている。先進国では小児の髄膜炎菌性疾患の発症率は10万人あたり約4人と少ないものの、患者の10%は死亡するとされ、また、発症24時間以内に死亡する可能性のある重大な疾患である。このような疾患を見逃さないようにするには教科書的な症状を手がかりにするしかないが、それらは病気が進行してから出現している。典型的な症状とされる皮疹は、非特異的であることが多く、また、入院前に出血性皮疹を認めた患者は61.0% (51-70)であった。頸部硬直、羞明、大泉門膨隆などの症状が現れたのは発症から12～15時間後と遅かった。発症から4～6時間は発熱、頭痛、食欲不振、吐き気、嘔吐などを認めるものの、これらの症状は非特異的である。特異的な症状の中で早期に現れたのは、敗血症の兆候(下肢痛36.7% (28-47)、皮膚色の異常18.6% (11-27)、手足の冷感43.2% (33-53))であり、これらの症状に特に注意を払うべきである。

- ☐ 敗血症の兆候(下肢痛)
- ☐ 皮膚色の異常
- ☐ 手足の冷感

このような所見には注意すべきであるが、現実的には注意しないと見逃してしまう…。心して診察したいと思う。

	Percentage of children (95% CI)	Median hour of onset
<b>Clinical features present in &gt;50% of children</b>		
Fever	93.9% (89–98)	1
Drowsiness	81.1% (74–88)	7
Nausea or vomiting	76.4% (67–84)	4
Irritability	66.6% (57–75)	4
Haemorrhagic rash	61.0% (51–70)	13
Poor appetite or feeding	59.9% (50–70)	5
<b>Clinical features present in 20–50%</b>		
General aches	48.5% (39–58)	7
Confusion or delirium*	45.1% (36–55)	16
Cold hands and feet	43.2% (33–53)	12
Headache*	40.5% (31–50)	0
Leg pain	36.7% (28–47)	7
Neck pain or stiffness	35.0% (26–44)	13
Photophobia	27.5% (19–36)	15
Sore throat or coryza	23.6% (15–32)	5
<b>Clinical features present in &lt;20%</b>		
Abnormal skin colour	18.6% (11–27)	10
Floppy muscle tone†	18.3% (12–26)	13
Bulging fontanelle‡	11.5% (5–18)	15
Breathing difficulty	10.8% (5–18)	11
Seizure	9.8% (4–16)	17
Unconsciousness	9.5% (4–15)	22
Increased thirst	8.1% (3–14)	8
Diarrhoea	6.6% (2–12)	9
Percentages and median hours of onset are standardised to UK case-fatality rate. *Data only available for children aged >1 year. †Data only available for children aged <5 years. ‡Data only available for children aged <1 year.		
<b>Table 3: Overall frequency and time of onset of clinical features of meningococcal disease in children before hospital admission</b>		

(文献 3 より引用)

参考文献

1. 高橋英之/渡辺治雄:「髄膜炎菌」臨床と微生物 Vol.28 No.6 2001.11 p797-804
2. 植西 憲達ら:日常診療のピットフォール Nikkei Medical 2006. 4 p103-105
3. Thompson MJ et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006 Feb 4;367(9508):397-403.

診断(診察と画像、髄液検査)のエッセンスに関しては以下のとおり。

- ☐ 一般に発症経過から急性(細菌性、ウイルス性)と亜急性(結核性、真菌性)に分けられる。
- ☐ 感染経路は血行性と連続性(皮膚、骨、中耳、副鼻腔、シャント、外傷など)があるので、中耳炎に続発する髄膜炎などを調べるために耳鏡で観察する。神経学的所見はもちろん、頭蓋内圧亢進を観察するために眼底もみる。
- ☐ 細菌性髄膜炎を疑った場合には以下のように検査をすすめる。

- ①血液培養 2 セットを採取。(感度 40～60%)
- ②直ちに empiric therapy を行う(別項目参照)
- ③頭部 CT(意識レベル低下(一)、巣症状(一)、乳頭浮腫(一)であれば穿刺前の CT は不要。ハリソンには、最近の頭部外傷の既往(一)、意識レベル低下(一)、乳頭浮腫や巣症状(一)、免疫学的に正常であれば画像検査を行わなくても安全との記載がある。)
- ④髄液検査を行う(圧、一般、塗抹(グラム染色、抗酸菌染色、墨汁染色)、培養(細菌、抗酸菌、真菌)、ADA)
- ⑤副鼻腔写真

- \* 糖<40mg、CSF/blood<0.3 のとき、原因が細菌、真菌、結核菌であるときの感度は 60～70%。
- \* Cl は TB で著減する。<100meq/l
- \* WBC はウイルスの初期には好中球優位となる。
- \* TB 鏡検の感度は 25%以下
- \* ADA のカットオフ値>8～10 で感度 50%、特異度>75%

#### 参考文献

1. 藤本卓司.感染症レジデントマニュアル.医学書院,東京,2004
2. 福井次矢ら(監訳). ハリソン内科学 第2版.東京,MEDSI,2006.