



## 髄膜炎・脳炎の急性期診療における脳脊髄液多項目 PCR パネル (FilmArray® ME パネル) の有用性

太田 和馬<sup>1)</sup> 藤原 悟<sup>1)\*</sup> 石井 淳子<sup>1)</sup>  
吉村 元<sup>1)</sup> 幸原 伸夫<sup>1)</sup> 川本 未知<sup>1)</sup>

**要旨：**髄膜炎・脳炎の急性期診療における微生物学的検査の重要性は高い。FilmArray®髄膜炎・脳炎パネル (ME パネル) は 14 種類の病原体 (ウイルス・細菌・真菌) の脳脊髄液 PCR を 1 時間弱で施行できる検査で、2022 年 9 月に保険収載された。当院ではそれ以前から臨床現場で使用する機会を得たため、成人 70 例を対象に、同検査の有用性について検討した。何らかの微生物が陽性となったのは 18 例 (26%)、うち 8 例 (11%) では ME パネルの結果が急性期の治療方針変更に参加していた。結果が陰性の症例でもアシクロビル等の経験的な治療を省けるなど利点があった。今後本邦でも ME パネルの普及が望まれる。

**Key words：**髄膜炎, 脳炎, PCR, FilmArray®

### 前 文

髄膜炎や脳炎は神経救急診療で日常的に遭遇する疾患であり、病態によって、細菌性、ウイルス性、真菌性、自己免疫介在性、腫瘍性などに分類される。無治療で自然軽快するものから適切な治療を早期に行わないと転帰が不良になるものまで様々であり、早期診断の重要性は高い。臨床現場では脳脊髄液検査の細胞成分割合や脳脊髄液糖・血糖比、グラム染色など、迅速に結果が判明する所見から病態を推定することになるが、それだけでは鑑別が難しく、早期に標的治療を開始できないこともしばしば経験する。そのため、多くの症例では治療が遅れると転帰不良になりうる病態をカバーする目的で経験に基づく治療 (Empirical treatment, 以下経験的な治療とする) が行われる。一方で経験的な治療によく用いられる抗菌薬や抗ウイルス薬は、腎機能障害や脳症などの有害事象を引き起こすことがあり、用量の面でも期間の面でも不必要な投与は避けることが望ましい。

FilmArray®髄膜炎・脳炎パネル (ME パネル) は、脳脊髄液検査を用いて 1 時間程度で 14 種類の病原体の PCR を同時に行える検査法であり (Supplemental Table)、米国での過去

の報告では感度：85~100%、特異度：97~100%と診断精度が非常に高いことが示されている<sup>1)2)</sup>。2022 年 9 月に本邦でも保険収載されたが、国内の使用報告はまだ乏しい<sup>3)4)</sup>。当院は救急診療への有用性を期待して FilmArray をいち早く導入し、保険収載前から ME パネルを活用する機会を得たため、その使用経験について報告する。

### 対象・方法

当院は、感染症指定医療機関で、年間約 9,000 台の救急車、約 27,000 人の救急患者を受け入れる三次救急医療機関である。当院で ME パネル導入前に行っていた感染性髄膜炎・脳炎の脳脊髄液検査は、グラム染色、細菌培養検査、ラテックス凝集検査、BinaxNOW™肺炎球菌、HSV-1・HSV-2・VZV・HHV-6 DNA PCR (いずれも LSI メディエンス)、真菌疑似例での脳脊髄液の墨汁染色と真菌培養検査、β-D グルカンの測定、結核菌培養・PCR、nested PCR、ADA 測定であった。これらの検査で起因菌同定が困難なケースにおいてのみ質量分析やリボソーム解析を適宜行っている。即時に評価できるグラム染色やラテックス凝集検査などを除けば、最短でも結果

\*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科 [〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-1-1]

<sup>1)</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科

(Received February 8, 2023; Accepted May 22, 2023; Published online in J-STAGE on July 29, 2023)

臨床神経 2023;63:528-531

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001840

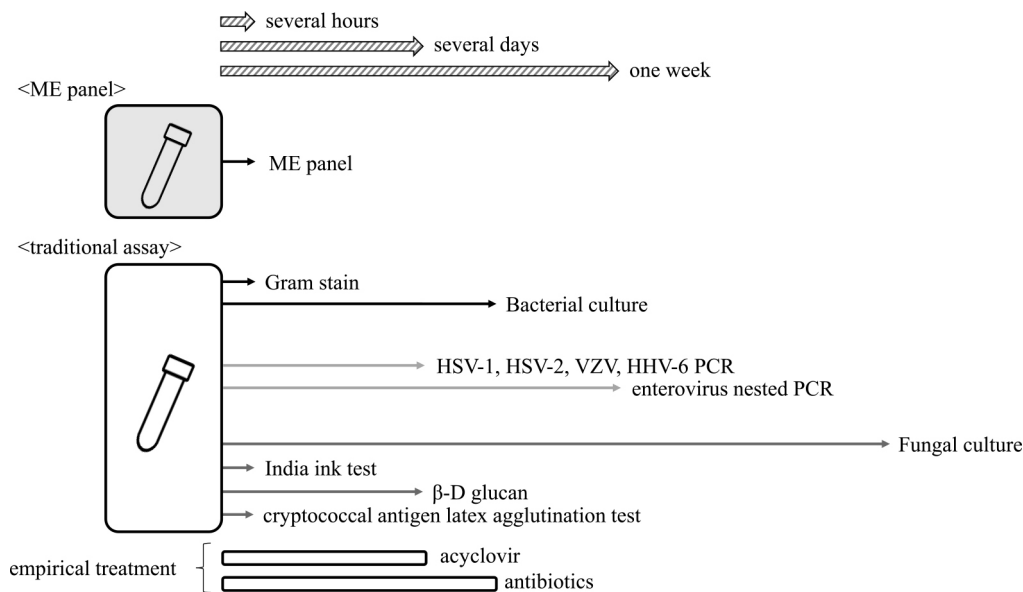


Fig. 1 Comparison of ME panel with conventional microbial tests.

ME panel can reveal results in a shorter time in a single order, compared to the conventional assays.

判明には3~4日程度を要していた (Fig. 1).

2021年1月にMEパネルの使用を開始して以降、救急患者や他科入院中患者の髄膜炎・脳炎疑い症例に対し、脳神経内科医が必要と判断した症例で、従来法に加えてMEパネルを施行した。本ケースシリーズでは2021年1月から同年10月までにMEパネルを使用した18歳以上の成人患者を対象に、MEパネルと並行して従来の検査も行い、診断精度や早期の治療内容変更への寄与について後方視的に検討した。本研究は当院研究倫理審査委員会の承認を得た後ろ向き研究である (承認番号 zn230216, 承認日 2023年2月8日)。

### 結 果

調査対象は70例。年齢の中央値は62 (四分位値: 48~78) 歳で、36人 (51%) が男性であった。MEパネルでいずれかの項目が陽性となった症例は18例 (26%) であり、内訳はHSV-1が1例 (1%)、HSV-2が2例 (3%)、VZVが11例 (16%)、HHV-6が2例 (3%)、*Cryptococcus neoformans* が1例 (1%)、無症候ではあるがHIV感染症の中枢感染スクリーニングでHHV-6とCMVが陽性となった1例 (1%) であり、細菌は検出されなかった (Table 1)。帯状疱疹と診断された後に髄膜炎を合併したVZV陽性の8例、HSV-2髄膜炎再発の1例、HIV感染症の中枢感染スクリーニングの1例では、臨床診断に基づいて治療開始できていたためMEパネルの使用による治療変更には至らなかったが、残りの8例 (11%) ではMEパネルの結果が早期の診断や治療内容の変更へ寄与した。これらの8例はいずれも初期の臨床経過・診察所見では診断を絞りきれず、また重症であったためアシクロビルなどの経験的な治療を可及的速やかに始める必要があった。しかしMEパネルの使用により経験的な治療の省略や早期の原因

Table 1 Results of FilmArray® ME panel.

All patients	n = 70
<b>Positive result</b>	<b>18</b>
HSV-1	1
HSV-2	2
VZV	11
HHV-6	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1
Co-positive for CMV and HHV-6	1
<b>Negative result</b>	<b>52</b>
Infectious diseases	12
Aseptic meningitis	5
Sepsis	4
bacterial meningitis/encephalitis	3
Autoimmune encephalitis	9
Epileptic seizure	7
Carcinomatous meningitis/encephalitis	3
Idiopathic cranial nerve palsy	2
Unknown causes	2
*Others	17

\*Others: delirium (2), drug induced encephalopathy (2), primary angitis of central nervous system (CNS) (1), cerebral amyloid angiopathy related inflammation (1), SARS-CoV-2-related encephalitis (1), HIV encephalitis (1), hepatic encephalopathy (1), orbital apex syndrome (1), Glioma (1), CNS lymphoma (1), CNS Behcet's disease (1), Parkinson disease with dementia (1), steroid psychosis (1), somatoform disorder (1), post COVID-19 syndrome (1)

治療開始ができたため、ME パネルの利点を最も実感した症例であった。

ME パネルで病原体が検出されなかった 52 例 (74%) のうち 50 例は、細菌性髄膜炎が 3 例、無菌性髄膜炎が 5 例、自己免疫介在性脳炎が 9 例、てんかん発作が 7 例、特発性脳神経障害が 2 例など、ME パネルの結果も踏まえて最終診断に至り、残り 2 例は確定診断には至らなかった (Table 1)。細菌性髄膜炎の 3 例は臨床所見から診断に至ったものの、いずれも ME パネルでも脳脊髄液培養検査・グラム染色でも起炎菌不明であった。1 例は血液培養検査で黄色ブドウ球菌の菌血症が明らかとなり、他にも膿瘍を形成していたことから起炎菌と考え、1 例は脳室炎・細菌性髄膜炎があり、16s リボソーム RNA 解析で *Burkholderia cepacia* が同定され、残り 1 例は、質量分析やリボソーム RNA 解析を行っても起炎菌不明だった。無菌性髄膜炎 5 例は、従来の検査でも病原体不明であった。ME パネル陰性例の多くは、他の臨床所見からも感染性髄膜炎・脳炎は否定的であったが、さらに ME パネル陰性の結果を根拠にして経験的な治療を中止あるいは省略することができた。また一部の症例では、初期診療時には診断が難しく多様な鑑別が挙げたが、ME パネルがすべて陰性であったため感染性髄膜炎・脳炎の可能性が下がり、うち 3 例では自己免疫介在性の病態を想定してステロイドパルスなどの免疫治療を迅速に開始するのに役立っていた。このように実臨床においては、ME パネルが陰性という結果も、治療の方向性を迅速に決定していくうえで非常に有用であった。調査期間内の全症例において、ME パネルの検査結果と従来の検査結果との相違はなかった。

## 考 察

実臨床で ME パネルを活用した症例の約 25% で感染性髄膜炎・脳炎の病原体が同定でき、速やかな原因治療の開始が可能になった。また、ME パネルの陰性結果の判明も初期診療における治療方針決定には有用であることがわかった。

ウイルス性髄膜炎・脳炎の中でも HSV-1 は特に進行が早く、早期に治療開始しないと予後不良となることが知られている。そのため、急性経過での頭痛、発熱、意識障害などの症状があり、脳脊髄液検査で単核球優位の細胞増多がみられる場合には、HSV-1 脳炎を想定したアシクロビルの投与が行われることが多い。しかしアシクロビルはそれ自体により腎障害を来すことがあるだけでなく<sup>5)</sup>、腎機能が悪い場合にはアシクロビル脳症を来しやすいため<sup>6)</sup>、不要な投与は避けるべきである。既報告では、ME パネルは HSV-1 の感度：75.5~100%、特異度：99.5~99.9% と高い診断精度で診断・除外可能なため<sup>1)2)</sup>、早期の治療介入とともに不要な治療薬投与も回避できる。また本調査期間内にはなかったが、細菌性髄膜炎においても ME パネルの有用性が報告されている。米国・南米・欧州・南アジアの各国での報告によると<sup>1)7)~9)</sup>、臨床所見から細菌性髄膜炎が疑われる症例で、従来のグラム染色や培養検査では菌種が判明しなかったが、ME パネルでは菌種が

判明したという症例も少なくない。ME パネルの感度・特異度の高さが抗菌薬の選択においても有用であると考えられる。

病原体により感度・特異度に差はあるが、過去のメタアナリシスでは ME パネル全体の感度：85~100%、特異度：97~100% と診断能力が非常に高いことが示されている<sup>1)2)</sup>。しかしその一方で、少ないながらも偽陰性・偽陽性の可能性はある。本研究では ME パネルの検査結果と従来法の検査結果とに相違がある症例はなかったが、実臨床では偽陽性・偽陰性の可能性には留意し、検査前確率に応じて ME パネルの検査結果を解釈し、臨床判断につなげる必要があると思われる。

本研究の結果の解釈については、この検査の限界を認識し、慎重な解釈が必要である。まず本研究の対象集団では、成人の無菌性髄膜炎の原因として最も一般的なエンテロウイルスや細菌の検出が 1 例もなかった。本研究の期間中は脳神経内科医が臨床的に必要と判断した症例のみで ME パネルを使用したため、臨床診断で迷わなかった細菌性髄膜炎や、ごく軽症や慢性経過であるなど必要性が乏しいと判断した症例の中にエンテロウイルスなどが混ざっていた、といったようなサンプリングバイアスがあった可能性がある。また同じ国内であっても各医療機関や地理的な要因などによって原因微生物の分布には差がある可能性もある。

現在、ME パネルは 1,700 点と保険点数が定められている (保医発 0930 第 9 号令和 4 年 9 月 30 日)。HSV DNA や VZV DNA の PCR はそれぞれ 450 点、アシクロビル点滴製剤は体重 50 kg の患者であれば 1 日あたり約 2,500 円 (後発医薬品使用) で、検査判明までの数日間投与することが一般的である。これらを元に概算すると ME パネルでかかる費用と大きな差はない。それに加え、ME パネルは結果判明までが約 1 時間であり、従来の検査と比較して数日早く検査結果が判明するため、重症化する前に治療介入できることにより、入院期間の短縮、死亡の減少といった臨床的アウトカムの改善や費用対効果の向上に寄与する可能性がある。しかし本研究は単施設で少数例の検討であり、特に重症例では複合的な因子による交絡が生じやすく、上記を検討することはできなかった。

## 結 語

ME パネルの使用により、髄膜炎・脳炎の診療がより迅速かつ正確に実施することができ、費用対効果も良好と思われる。今後本邦でのさらなる普及が望まれる。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in Cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016;54:2251-2261.
- 2) Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, et al. Biofire

- FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;44:101275.
- 3) Otake S, Nakagawa Y, Ryu H, et al. How do we reduce acyclovir overuse? Impact of FilmArray meningitis/encephalitis panel tests for pediatric patients. *J Infect Chemother* 2022;28:1261-1265.
  - 4) Hara M, Ishihara M, Nakajima H. Use of the FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel to detect pathogenic microorganisms in cerebrospinal fluid specimens: a single-center retrospective study. *J Int Med Res* 2022;50:3000605221129561.
  - 5) Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, et al. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 1988;84:1067-1071.
  - 6) Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J Infect Dis* 1988;157:385-388.
  - 7) Domingues RB, Santos MVD, Leite FBVM, et al. FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel in the diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Infect Dis* 2019;23:468-470.
  - 8) Ena J, Afonso-Carrillo RG, Bou-Collado M, et al. Evaluation of FilmArray ME panel for the rapid diagnosis of meningitis-encephalitis in emergency departments. *Intern Emerg Med* 2021;16:1289-1295.
  - 9) Tarai B, Das P. FilmArray® meningitis/encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review. *Neurol Sci* 2019;40:81-88.

### Abstract

#### Efficacy of FilmArray® ME panel for the rapid diagnosis of meningitis and encephalitis

Kazuma Ota, M.D.<sup>1)</sup>, Satoru Fujiwara, M.D.<sup>1)</sup>, Junko Ishii, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hajime Yoshimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Nobuo Kohara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Michi Kawamoto, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

Microbial tests are essential for appropriate management for acute meningitis and encephalitis, but it often takes several days to identify the results of culture tests or PCR. BioFire FilmArray® meningitis/encephalitis panel (ME panel) is a rapid multiplex PCR assay that targets 14 bacteria, viruses, and yeast in 1 hour. In this single-center retrospective study, we reviewed adult patients who underwent ME panel test in parallel with conventional microbial tests from January to August 2021. Eighteen of 70 patients (26%) tested positive by ME panel, of which 8 patients (11%) were helpful in altering treatment strategy. Fifty-two patients (74%) could stop empirical treatment such as acyclovir or antibiotics due to negative results on ME panel. All results of ME panel were same as traditional assays. Use of ME panel can contribute to early diagnosis and treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:528-531)

**Key words:** meningitis, encephalitis, PCR, FilmArray®

---