

細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014

Practical Guideline for Bacterial Meningitis 2014

© Societas Neurologica Japonica, Japanese Society of Neurological Therapeutics,
Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, 2014

Published by Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2014

細菌性髄膜炎 診療ガイドライン 2014

監修 日本神経学会，日本神経治療学会，日本神経感染症学会
編集 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会

南江堂

監修

日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会

編集

「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会

委員長

亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授

副委員長

細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学講座 主任教授

委員

石川 晴美 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

岩田 敏 慶應義塾大学医学部感染症学教室 教授

生方 公子 北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室 前教授

慶應義塾大学医学部感染症学教室 非常勤講師

齋藤 昭彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 教授

辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学分野 教授

中嶋 秀人 大阪医科大学内科学 I 神経内科 講師

細川 直登 亀田メディカルセンター(亀田総合病院) 感染症科/臨床検査科 部長

三木 健司 川口市立医療センター神経内科 前副部長

長岡西病院神経内科 リハビリセンター長

水口 雅 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医学分野 教授

委員・事務担当

森田 昭彦 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

評価・調整委員

糸山 泰人 国際医療福祉大学 副学長

倉田 毅 国際医療福祉大学(国際医療福祉大学塩谷病院)(中央検査部長) 教授

高須 俊明 日本大学医学部 名誉教授

原 寿郎 九州大学大学院医学系研究院成長発達医学(小児科) 主任教授

作成協力者

山本 知孝 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学分野 助教

謝 辞

「日本発」の「日本における」診療ガイドラインの構築が極めて重要との認識に格別のご理解を賜り、「日本発」のエビデンス構築のための臨床治験および「日本における」疫学的現況についての実態調査にご尽力賜りました諸先生、さらに本ガイドライン作成にあたり多大なご助言およびご尽力を賜りました諸先生に感謝申し上げます。ここにお名前とご所属を掲載させていただき、心より御礼申し上げます。

荒木 俊彦	川口市立医療センター神経内科
荒木 信夫	埼玉医科大学病院神経内科・脳卒中内科
市山 高志	鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科
岩崎 泰雄	東邦大学医療センター大森病院内科学講座神経内科
上田 美紀	名古屋掖済会病院神経内科
落合 淳	名古屋掖済会病院神経内科
片山 容一	日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野
河端 聡	旭川赤十字病院神経内科
黒田 宙	東北大学病院神経内科
小林 麗	国立病院機構名古屋医療センター神経内科
佐藤 滋	広南会広南病院神経内科
佐藤 晶論	福島県立医科大学小児科学講座
進藤 克郎	倉敷中央病院神経内科
鈴木 靖士	国立病院機構仙台医療センター神経内科
田北 智裕	国立病院機構熊本医療センター神経内科
高橋 恵子	日本大学医学部内科学系神経内科学分野
高橋 昌里	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
中山 智祥	日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
丹羽 淳一	愛知医科大学病院神経内科
林 直毅	国立病院機構名古屋医療センター神経内科
平山 哲之	国立病院機構名古屋医療センター神経内科
福嶌 由尚	雪の聖母会聖マリア病院救命救急センター
藤田 之彦	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
三嶋 廣繁	愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学
南 正之	日本大学医学部内科学系神経内科学分野
麦島 秀雄	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
山岸 由佳	愛知医科大学病院感染制御部
吉田 一人	旭川赤十字病院神経内科
吉野 篤緒	日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

神経疾患診療ガイドラインの発行について

日本神経学会では、2001年に当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症」、「痴呆性疾患」、「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会（葛原茂樹前代表理事）で改訂を行うことを決定し、「治療ガイドライン2010」では、「慢性頭痛」、「認知症」（2010年発行）、「てんかん」（2010年発行）、「多発性硬化症」（2010年発行）、「パーキンソン病」（2011年発行）、「脳血管障害」の6疾患の治療ガイドライン作成委員会、および「遺伝子診断」（2009年発行）のガイドライン作成委員会が発足しました。

「治療ガイドライン2010」の作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある作成委員会構成を行いました。利益相反に関して、このガイドライン作成に携わる作成委員会委員は、「日本神経学会利益相反自己申告書」を代表理事に提出し、日本神経学会による「利益相反状態についての承認」を得ました。また、代表理事のもとに統括委員会を置き、その下に各治療ガイドライン作成委員会を設置しました。この改訂治療ガイドラインでは、パーキンソン病を除く全疾患について、他学会との合同委員会で作成されました。

2009年から2011年にかけて発行された治療ガイドラインは、代表的な神経疾患に関するものでしたが、その他の神経疾患でも治療ガイドラインの必要性が高まり、2011年の理事会で新たに6神経疾患の診療ガイドライン（ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症）を2013年に発行することが決定されました。また、ガイドラインでは、診断や検査も重要であるため、今回のガイドライン作成では「診療ガイドライン2013」という名称を用いることになりました。各診療ガイドライン作成委員会委員長は代表理事が指名し、各委員長が委員、研究協力者、評価・調整委員の候補者を推薦して、候補者は利益相反自己申告書を提出し、利益相反審査委員会の審査と勧告に従って各委員長と調整した上で、理事会で承認するという手順を取っています。また、今回も他学会との合同委員会で作成されました。快く合同委員会での作成に賛同いただいた各学会には深謝いたします。

「診療ガイドライン2013」は、2002年版、2010年版と同じく evidence-based medicine (EBM) の考え方に基づいて作成され、Q & A（質問と回答）方式で記述されていますので、2010年版と同様に読みやすい構成になっています。回答内容は、引用文献のエビデンスを精査し、エビデンスレベルに基づく推奨のグレードを示しています。しかしながら、疾患や症状によっては、エビデンスが十分でない領域もあり、薬物治療や脳神経外科治療法が確立されているものから、薬物療法に限界があるために非薬物的介入や介護が重要なものまで、治療内容は疾患ごとに様々であり、EBMの評価段階も多様です。さらに、治療目標が症状消失や寛解にある疾患と、症状の改善は難しくQOLの改善にとどまる疾患とでは、治療の目的も異なります。

そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示しています。

診療ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにも留意下さい。同一疾患であっても、最も適切な治療は患者さんごとに異なり、医師の経験や考え方によっても治療内容は異なるかもしれません。診療ガイドライン 2013 は、あくまで、治療法を決定する医師がベストの治療法を決定する上での参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに提示したものです。

診療ガイドライン 2013 が、診療現場で活躍する学会員の皆様の診療に有用なものとなることを願っております。神経疾患の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。日本神経学会監修の診療ガイドライン 2013 を学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はより良いものになっていきます。診療ガイドライン 2013 が、学会員の皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2014年12月

日本神経学会

前代表理事 水澤 英洋

代表理事 高橋 良輔

前ガイドライン統括委員長 辻 貞俊

ガイドライン統括委員長 祖父江 元

追補

当初計画では6神経疾患の診療ガイドライン(ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症)を2013年内に発行する予定でしたが、作成に時間を要したため、重症筋無力症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、細菌性髄膜炎については2014年の発行となりました。上記では、「診療ガイドライン2013」との表記を用いていますが、これら3神経疾患も同様の位置付けのものをご理解ください。

序

細菌性髄膜炎は、初期治療が患者の転帰に大きく影響するため、緊急対応を要する疾患 (Neurological emergency) として位置づけられている。新たな抗菌薬や検査方法の進歩した現在でも、世界的にみてもいまだ十分に満足しうる治療成績とはいえない。その大きな要因として、本症における適切な抗菌薬の投与の遅れが指摘されていた。この問題解決には、第一線の一般医が本症を早期に疑うことの重要性を理解することについての周知の必要性和、本症の初期診断の難しさに対する一定の基準作成および不適切な治療に対する改善の必要性の理解が重要と考えられていた。このような背景をもとに、2006年11月に日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の3学会合同による本症の診療ガイドラインが公表された。この作成では、一般医が読んでわかりやすいガイドラインの記載にすることと、救急現場において直ちにこのガイドラインを参考にして治療できるように、最初の見開きにフローチャートを示し、このガイドラインが上記3学会ホームページから学会員以外のすべての人が閲覧できるような体制を構築した。このガイドライン作成により、これら上記の諸問題に対する改善には、少なからず寄与できたのではないかと考えている。

しかしながら、この診療ガイドライン作成からすでに時間が経過しており、さらにその後導入されたワクチンの対応なども含めて、その改訂が強く求められてきた。

今回、本症の診療ガイドラインの改訂にあたり、作成委員が共有した基本的認識について、ここでまず触れておく。

本症の治療は、基本的に肺炎などのほかの感染症と異なり、数時間で意識清明から昏睡になり死亡する場合もあり、その緊急性と病態を理解して臨む必要がある。基本的に本症の治療は、その地域における年齢階層別主要起炎菌の分布、耐性菌の頻度および宿主のリスクを考慮し、抗菌薬選択を行うことが必要である。実際に、海外における本症の診療ガイドラインにおける治療選択は、その国の疫学的現況を背景に作成されており、国により推奨されている治療が異なっている現状がある。

このような現状を踏まえ、今回の診療ガイドラインの全面改訂に際し、われわれはできる限り、現時点の日本における細菌性髄膜炎の疫学的現況を把握することから始め、この現況を踏まえて診療ガイドラインを構築することを試みた。つまり、単に欧米の診療ガイドラインを参考にして作成するのではなく、本症についての「日本発」の「日本における」診療ガイドラインの構築が極めて重要との認識に立脚し作成作業を行った。さらに、従来の欧米のガイドラインで未検討であった点についても、「日本発」のエビデンス構築の点から、今回、臨床治験を実施し、その検討を行った。

しかしながら実際に、これらの実施は極めて困難な作業であり、他疾患のガイドラインで用いている高いエビデンスレベルに基づいたデータ構築の点からは十分なものとはいえないかもしれない。しかし、「日本の」「日本による」「日本のための」ガイドライン構築という基本認識

にご理解を賜り、限られた時間のなかで非常に困難な作業を実施していただいた作成委員・作成協力者および前述の疫学調査や臨床治験の実施に際し、多大な御尽力を賜った諸先生には、この場をおかりして心より感謝するものである。

なお、作成作業中の2013年4月からワクチンの小児における公費負担(定期接種化)が実施され、接種率が90%以上に急激に上昇し、現時点で、少なくとも小児におけるインフルエンザ菌性髄膜炎の発症は大きく減少してきており、これらの動向把握にも時間を要した。この動向を踏まえたうえで、限られた時間のなかで治療指針の作成を各委員には行っていただいた。

2013年11月より現在の7価の結合型肺炎球菌ワクチンから、13価のワクチンへの導入・切り替えが実施されており、これによりさらなる発症動向の変化が予想されている。以上のことを踏まえていうならば、このガイドラインの診療指針は、あくまで現時点における推奨であり、今後想定される本症の発症動向の変化や各種抗菌薬に対する耐性化の変化などにより、この推奨が変更される可能性も残されている。

したがって、この診療ガイドラインは現時点の日本における細菌性髄膜炎の診断と治療水準の向上を目的として作成しており、臨床現場において刻々と変わる個々の患者の病態に合わせた臨床家の治療についての裁量権や今後の疫学的変化に対応した治療について規定するものではないことを、ここにお断りしておく。

2014年12月

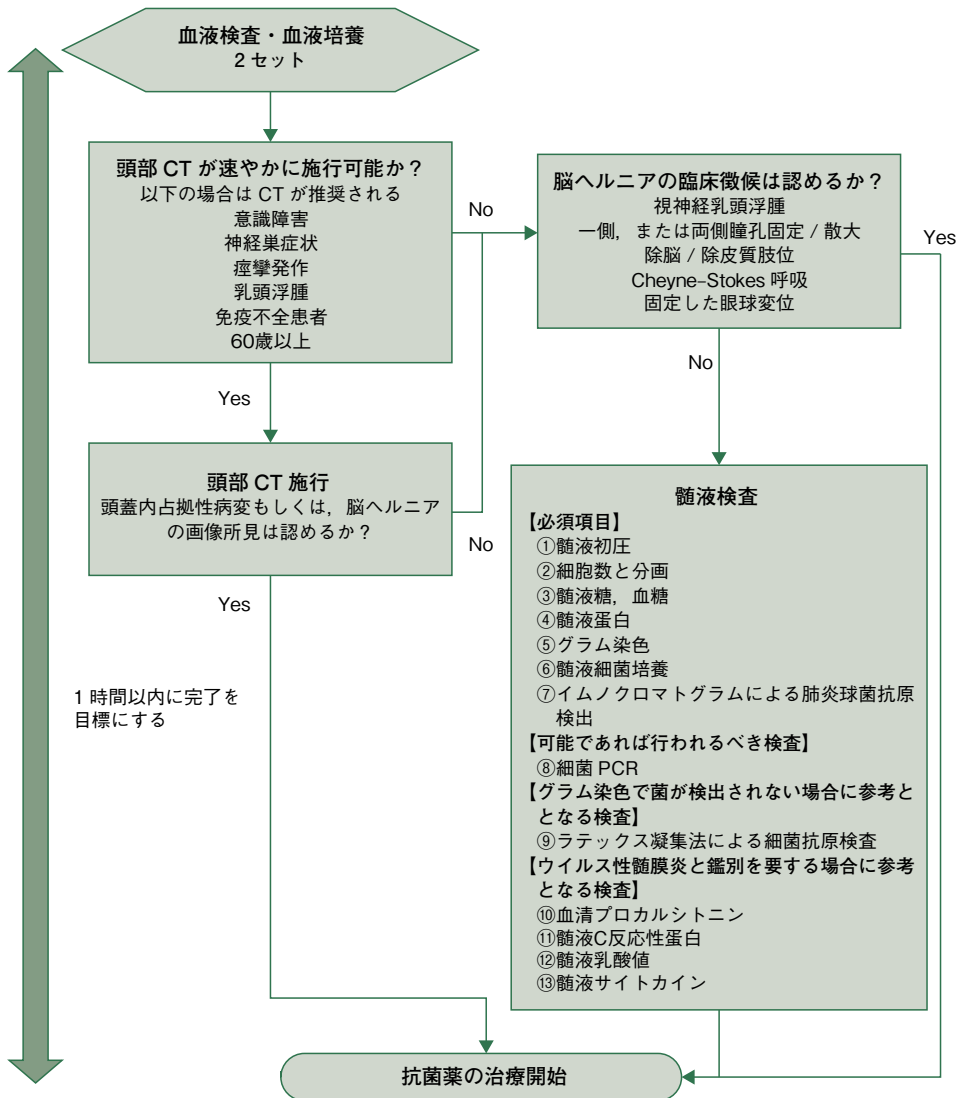
「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会 委員長

亀井 聡

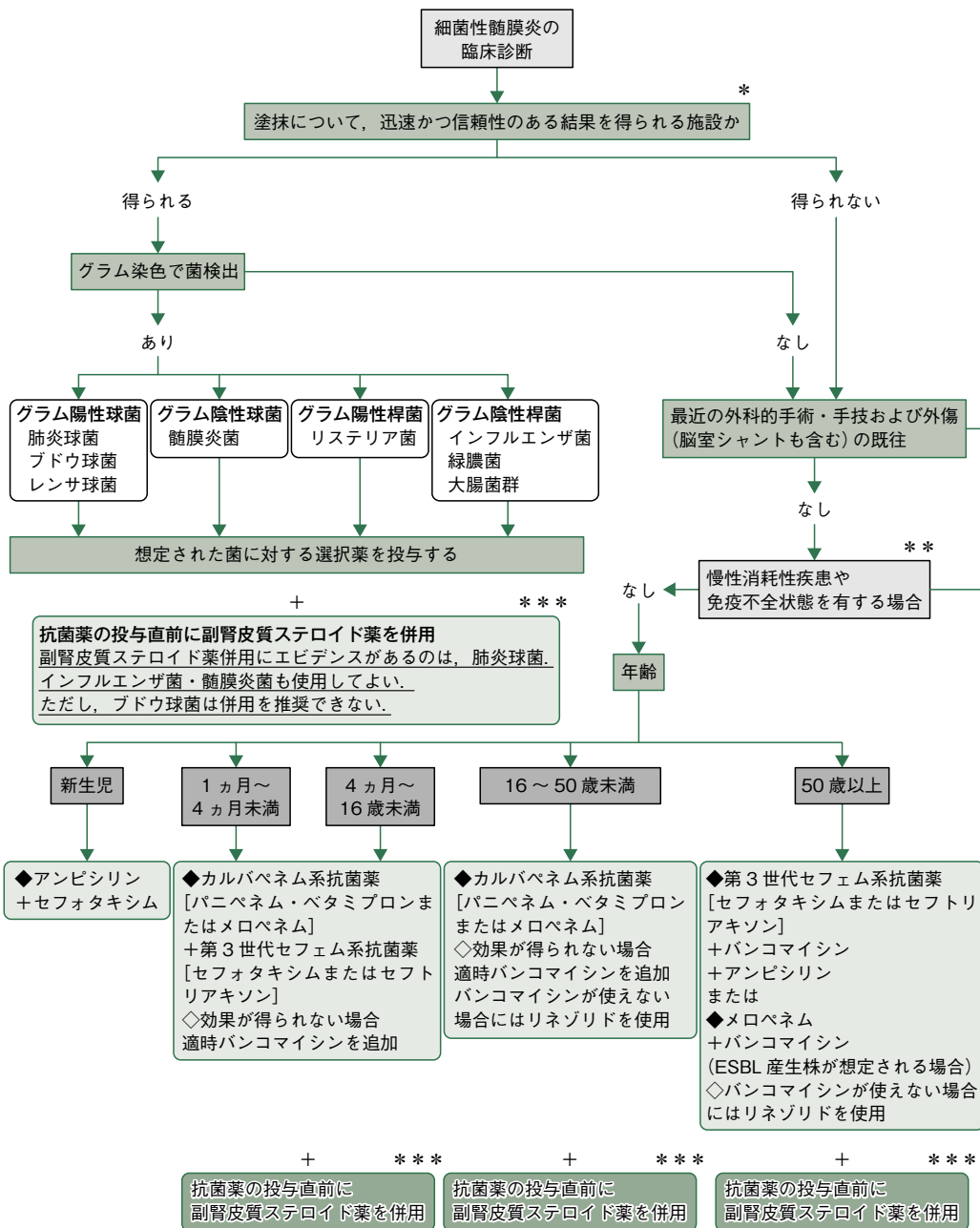
フローチャート・巻頭表

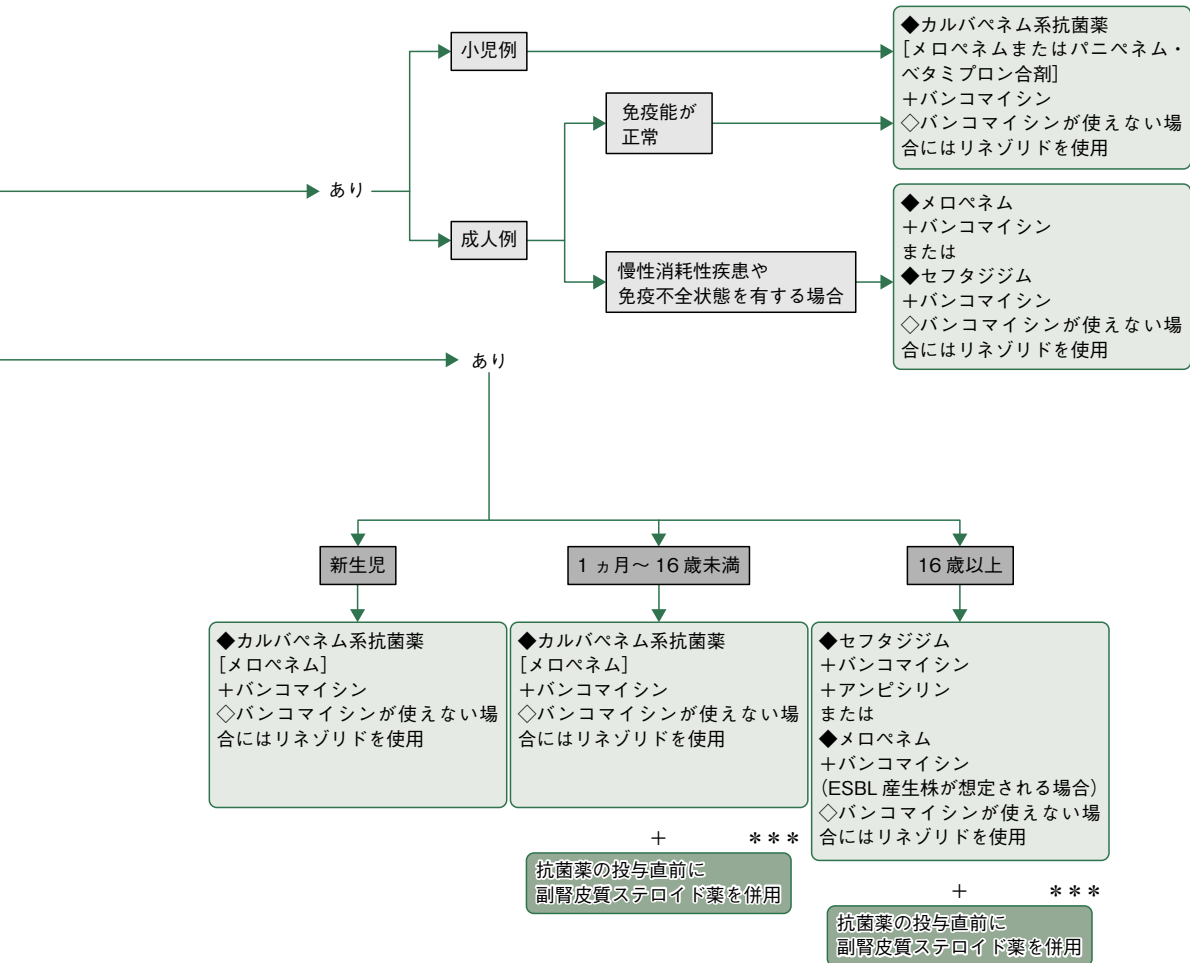
【巻頭フローチャート：検査手順】

臨床症状より細菌性髄膜炎が疑われた場合の検査手順



【巻頭フローチャート：治療】





* : グラム染色の結果は、それを判定する者の経験や手技的な要因および検体の取り扱い状況に大きく依存する。つまり、迅速かつ信頼性のある結果が十分に確立できない場合には、フローチャートの「得られない」を選択して治療を開始する。なお、グラム染色の結果に基づいて治療を開始し、臨床症状および髄液所見から効果不十分と判断された場合には、フローチャートの「得られない」を選択し直し、治療を変更する（培養および感受性結果が得られるまで）。

** : 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者：糖尿病、アルコール中毒、摘脾後、悪性腫瘍術後、癌状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗癌剤や免疫抑制薬の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者。

*** : 副腎皮質ステロイド薬の併用の投与方法：新生児を除く乳幼児・学童および成人の副腎皮質ステロイド薬の併用を推奨する。基本的には、抗菌薬の投与の10～20分前に、デキサメタゾンを0.15mg/kg・6時間毎（体重60kgの場合、デキサメタゾン36mg/日）、小児では2～4日間、成人では4日間投与する。ただし、新生児および頭部外傷や外科的侵襲に併発した細菌性髄膜炎では、副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない（第7章-2「副腎皮質ステロイド薬の併用」の項を参照）。

【治療の原則】

- 細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死的であるため、菌の培養結果を待たずに、前述の経験的治療を早急に開始すべきである。この初期の抗菌薬投与は、起炎菌が同定され抗菌薬の感受性結果が得られた場合、その結果に基づき変更する。なお、この治療指針は、現時点での日本における細菌性髄膜炎の起炎菌の出現頻度および抗菌薬に対する非感性（中間型と耐性）菌の検出頻度を踏まえ作成されている。したがって、今後の耐性菌の検出頻度や抗菌薬に対する感性の変化によって、選択薬が代わる場合もありうる。
- 起炎菌が同定され、薬剤感受性結果が得られたら、直ちにその結果をもとに抗菌薬を変更する。一方、感受性結果から、投与が不要な抗菌薬は直ちに中止する。特にバンコマイシンは、バンコマイシン非感性（中間型と耐性）菌（腸球菌や肺炎球菌）の出現が懸念されるので、不要の場合は直ちに投与を中止する。
- 主要な抗菌薬の標準的な投与量と投与方法

【成人例】（1日最大投与量）

- (1) パニペナム・ベタミプロン（カルベニン[®]）：1.0g・6時間毎に点滴静注（4g/日）[保険適用は2g/日]
- (2) メロペナム（メロペン[®]）：2.0g・8時間毎に点滴静注（6g/日）
- (3) セフォタキシム（セフォタックス[®]・クラフォラン[®]）：2.0g・4～6時間毎に静注または点滴静注（12g/日）[保険適用は4g/日]
- (4) セフトリアキソン（ロセフィン[®]）：2.0g・12時間毎に静注または点滴静注（4g/日）
- (5) バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）：30～60mg/kg/日・8～12時間毎に点滴静注（3g/日）[保険適用は2g/日]
- (6) アンピシリン（ビクシリン[®]）：2.0g・4時間毎に静注または点滴静注（12g/日）[保険適用は4g/日]
- (7) セフトジジム（モダシン[®]）：2.0g・8時間毎に静注または点滴静注（6g/日）[保険適用は4g/日]
- (8) リネゾリド（ザイボックス[®]）：600mg・12時間毎に点滴静注（1,200mg/日）[保険適用は1,200mg/日]

【小児例】

- (1) パニペナム・ベタミプロン（カルベニン[®]）：100～160mg/kg/日・分3～4・点滴静注
- (2) メロペナム（メロペン[®]）：120mg/kg/日・分3・点滴静注
- (3) ドリペナム（フィニボックス[®]）：120mg/kg/日・分3・点滴静注
- (4) セフォタキシム（セフォタックス・クラフォラン[®]）：200～300mg/kg/日・分3～4・静注または点滴静注（新生児：日齢で0～7日は100～150mg/kg/日・分2～3、8～28日は150～200mg/kg/日・分3～4）
- (5) セフトリアキソン（ロセフィン[®]）：80～120mg/kg/日・分1～2・静注または点滴静注
- (6) バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）：40～60mg/kg/日・分3～4・点滴静注（新生児：日齢で0～7日は20～30mg/kg/日・分2～3、8～28日は30～45mg/kg/日・分3～4）[血清トラフ値を15～20μg/mLに維持する]
- (7) アンピシリン（ビクシリン[®]）：300～400mg/kg/日・分3～4・静注または点滴静注（新生児：日齢で0～7日は150mg/kg/日・分3、8～28日は200mg/kg/日・分3～4）
- (8) リネゾリド（ザイボックス[®]）：1,200mg/日・分2・点滴静注（12歳未満30mg/kg/日・分3で、1回量は600mgを超えないこと）

注）ただし、上記（1）～（7）の小児における1日投与量は、いずれも成人における1日最大用量を超えないこと。

【投与期間】

投与期間は検出菌や感染源（中耳炎や副鼻腔炎、手術創など）の状況により異なる。一般に解熱し、症状が改善した後7～10日間は抗菌薬の継続投与が望ましい。表1のような投与日数が推奨されている。しかし、これらはあくまで目安であって個々の症例における臨床経過によって投与日数を決定すべきである。抗菌薬の投与期間は複雑な症例や改善が遅い場合は長めのほうが安全と考えられている。また、前医で抗菌薬がすでに投与された、部分的治療を受けた患者では、起炎菌が検出されない場合もある。臨床症状が改善したとしても、抗菌薬の投与続行が不可能な状況にない限り（副作用の出現など）、途中での投与量の減量や推奨投与期間前の中止は慎む。

表頭表 1 標準的な投与期間

起炎菌	投与期間（日）
髄膜炎菌	7
インフルエンザ菌 (<i>H. influenzae</i>)	7
肺炎球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	10～14
B群レンサ球菌 (GBS)	14～21
好気性グラム陰性菌	21
リステリア菌	≥ 21

巻頭表 2 起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択（成人）*

*薬剤選択指針：塗抹染色や培養検査で菌が判明したが、薬剤感受性が不明の場合は、その菌の耐性菌を考慮して薬剤を選択する。薬剤感受性試験による MIC あるいは PCR 法による薬剤耐性遺伝子が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

病原微生物	標準治療薬	第2選択薬
肺炎球菌	バンコマイシン+第3世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン
ペニシリン G の MIC ≤ 0.06 μg/mL ≥ 0.12 μg/mL セフトリアキソンまたはセフォタキシムの MIC < 1.0 μg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン	第3世代セフェム
≥ 1.0 μg/mL	第3世代セフェム バンコマイシン+第3世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン メロペネム パニペネム・ベタミブロン
インフルエンザ菌		
アンピシリン感性 BLNAR BLPACR	アンピシリン セフトリアキソン セフトリアキソン	セフトリアキソン メロペネム メロペネム
髄膜炎菌		
ペニシリン G の MIC < 0.1 μg/mL ≥ 0.1 μg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン 第3世代セフェム	第3世代セフェム メロペネム
リステリア菌	アンピシリンまたはペニシリン G	ST 合剤
B 群レンサ球菌 (GBS)	アンピシリンまたはペニシリン G	第3世代セフェム
大腸菌およびその他の腸内細菌科	第3世代セフェム	メロペネム アズトレオナム ST 合剤 アンピシリン
ESBL 産生株	メロペネム	
緑膿菌球	セフトアジジム (セフェピム：髄膜炎の保険適用はない)	メロペネム アズトレオナム シプロフロキサシン
黄色ブドウ球菌		
メチシリン感性 (MSSA)		セフェピム メロペネム バンコマイシン
メチシリン耐性 (MRSA)	バンコマイシン	ST 合剤 リネゾリド
表皮ブドウ球菌	バンコマイシン	リネゾリド
腸球菌属		
アンピシリン感性 アンピシリン耐性 アンピシリン・バンコマイシン耐性	アンピシリン+ゲンタマイシン バンコマイシン+ゲンタマイシン リネゾリド	

註) BLNAR：β-ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌、BLPACR：β-ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌、ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生株、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

巻頭表 3 起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択（小児）*

*薬剤選択指針：塗抹染色や培養検査で菌が判明したが、薬剤感受性が不明の場合は、その菌の耐性菌を考慮して薬剤を選択する。薬剤感受性試験による MIC あるいは PCR 法による薬剤耐性遺伝子が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

起炎菌	標準治療薬	第2選択薬
B群レンサ球菌（GBS）	アンピシリン	第3世代セフェム
肺炎球菌	パニペネム・ベタミブロン	パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン
ペニシリン G の MIC < 0.1 μg/mL ≥ 0.1 μg/mL	アンピシリン パニペネム・ベタミブロン	第3世代セフェム パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン
薬剤耐性遺伝子 gPSSP gPISP (pbp2x) gPISP (pbp2b, 1a+2x, 2x+2b) gPRSP (pbp1a+2x+2b)	アンピシリン アンピシリン パニペネム・ベタミブロン パニペネム・ベタミブロン	第3世代セフェム 第3世代セフェム パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン
ブドウ球菌属	バンコマイシン	
MRSA・MRSE MSSA	バンコマイシン	リネゾリド パニペネム・ベタミブロン またはメロペネムまたはセフォゾラン
腸球菌属	アンピシリン+ゲンタマイシン	
アンピシリン感性 アンピシリン耐性	アンピシリン+ゲンタマイシン バンコマイシン+ゲンタマイシン	リネゾリド
リステリア菌	アンピシリン±ゲンタマイシン	
髄膜炎菌	アンピシリン	
アンピシリンの MIC < 0.1 μg/mL ≥ 0.1 μg/mL	アンピシリン セフトリアキソン	メロペネム
インフルエンザ菌	メロペネムまたはセフトリアキソン	メロペネム+セフトリアキソン
アンピシリンの MIC < 1.0 μg/mL ≥ 1.0 μg/mL	アンピシリン メロペネムまたはセフトリアキソン	メロペネム+セフトリアキソン
薬剤耐性遺伝子 gBLNAS gBLPAR gBLNAR・gBLPACR	アンピシリン セフォタキシムまたはセフトリアキソン メロペネムまたはセフトリアキソン	メロペネムまたはパニペネム・ベタミブロン またはドリベネム メロペネム+セフトリアキソン
緑膿菌	メロペネム	セフトジジムまたはアズトレオナム
大腸菌	セフォタキシム	メロペネムまたはパニペネム・ベタミブロン
ESBL 産生株大腸菌	メロペネムまたは パニペネム・ベタミブロン	

註) ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生株大腸菌，MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，MRSE：メチシリン耐性表皮ブドウ球菌，MSSA：メチシリン感性黄色ブドウ球菌

細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 について

1. ガイドライン作成の資金源および利益相反 (conflict of interest : COI) について

このガイドラインは、日本神経学会の経費負担により作成された。このガイドラインは、日本神経学会および日本神経治療学会などの COI 運用規程に基づき、適切な COI マネージメントのもとに作成された。このガイドライン作成に携わる委員長、副委員長、委員、作成協力者、および評価・調整委員は各学会の理事会および日本神経学会ガイドライン統括委員会・日本神経治療学会治療指針作成委員会の承認を得ている。

「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会では、当該疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準で、各委員から過去 1 年間の利益相反状況の申告を得た。

役人報酬など (100 万円以上)、株式など (100 万円以上もしくは全株式の 5 パーセント以上保有)、特許権使用料 (100 万円以上)、講演料など (50 万円以上)、原稿料など (50 万円以上)、研究費・助成金など (200 万円以上)、旅費・贈答品など (5 万円以上)、奨学 (奨励) 寄付金など (200 万円以上)、寄付講座への所属。

COI で申告された企業を以下に示す。

- ・ヤンセンファーマ株式会社
- ・株式会社ニコン
- ・MSD 株式会社
- ・アステラス製薬株式会社
- ・エーザイ株式会社
- ・ファイザー株式会社
- ・塩野義製薬株式会社
- ・大日本住友製薬株式会社
- ・田辺三菱製薬株式会社

2. 作成手順と組織

このガイドラインは、一般医家を対象とし、主に髄膜炎を診療する神経内科・小児科・救急救命センター・内科の第一線の現場の医師の利用を想定して作成された。このガイドラインは、日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の監修のもとに、3 学会に所属する神経内科、小児科、および疫学の専門家により作成委員会が構成されている。

本ガイドラインの作成手順は、最近の診療ガイドラインにおける世界的な作成基準を踏まえ、日本医療機能評価機構の運営する Minds によってまとめられた「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」(以下、Minds 2007 と略記)を参照し、①Clinical question : CQ の形式を用いる、②文献検索の方法の統一と公開、③作成案の公開 (public comment)、④ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反についての開示、⑤外部評価 (評価・調整委員) の実施、⑥推奨と推奨グレード、文献のエビデンスレベルを明確に示すこと、⑦推奨の決定については、担当作成委

員が原案を作成し、NIH consensus development conferences 形式に基づき実施、⑧本症が neurological emergency であり、患者を前にした場合の利便性を考え、診療フローチャートを巻頭に掲載とした。

3. エビデンスレベルおよび推奨度について

「序」に述べられているとおり、細菌性髄膜炎はタイミングよく適切な治療が行われないと、極めて予後が悪い疾患であり、その医療水準の向上のためには、初期対応の改善が不可欠である。専門医以外の一般の実地臨床家にとって、わかりやすく実用的なガイドラインとするために、特に以下の点に配慮してエビデンスレベルの分類と推奨度の決定を行った。

エビデンスレベルの分類は、エビデンスの科学的妥当性の指標となるものであり、日本では Minds 2007 が、現時点で最も標準的と考えられ、本ガイドラインでは Minds 2007 で示されているエビデンスレベルを採用した(表 1)。 <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/glg/glg.pdf>

表 1 本ガイドラインで用いたエビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー / RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007, 医学書院, 東京, p15, 2007 より転載)

推奨度の分類に関しては、急性細菌性髄膜炎の臨床的特殊性を考慮に入れ、また一般医家にとってのわかりやすさにも配慮して、本ガイドラインで独自のものを作成した(表 2)。

表 2 推奨度の分類

A	行うよう強く勧められる (少なくともレベル II 以上のエビデンスがある)
B	行うよう強く勧められる (少なくともレベル IV 以上のエビデンスがある)
C	行うよう勧められる (レベル IV 以上のエビデンスがないが, 一定の医学的根拠がある)
D	科学的根拠がないので勧められない
E	行わないように勧められる

推奨度の決定にあたっては、エビデンスレベルの高さを重視しつつも、現状での少ないエビデンス (Best Available Evidence) を最大限に生かし、臨床的有効性の大きさや適用性などを含めて総合的に判断することで、迅速な意思決定と対応が要求される第一線の診療現場での実用性に配慮した。

いうまでもなく、ランダム化比較試験 (RCT) は、医療行為の科学的妥当性を検証するための理想的な方法論のひとつであるが、起炎菌の違い、耐性菌の頻度、ワクチン接種の状況など、地域や時代により対象集団の背景が異なると、研究結果をそのまま適用することはできない。さらに、感染症においては RCT を実施しにくい事情もあり、エビデンスレベルの高い研究は実際のところ極めて限られているというのが実情である。

しかしながら、現時点でエビデンスレベルが十分でない治療法でも、臨床の現場では必要なものが多いというのも事実である。

特に初期治療の現場では、変化し続ける薬剤耐性菌の種類や頻度をも考慮に入れた迅速な対応が要求される。一般的なエビデンスレベルの尺度では、治療効果を直接評価する臨床研究の結論を重視するために、たとえば起炎菌の頻度とその薬剤感受性に関する疫学的データはエビデンスの質としては低く評価される。しかし、これらは感染症の治療上、薬剤選択の重要な科学的根拠となる。

このような意味での「科学的根拠」については、そのニュアンスの違いを強調する意味で、推奨度分類では「医学的根拠」という表現を用いている。疾患の特殊性と臨床現場の実情を踏まえた独自の推奨度分類であり、エビデンスに基づきながらも、その不足を補いつつ確かな臨床的判断を行いやすいよう、専門家のノウハウ (Clinical Expertise) を加味して、各推奨度は設定されている。一線の臨床医へのわかりやすく実用的な診療指針 (拘束ではなく支援) を提供することを強く意識したものであり、この点についてよくご理解をいただきたい。

これまでの細菌性髄膜炎のガイドラインでは、感染症分野で標準的なエビデンスが少ない実情を考慮して、A, B, C1, C2, D, E と細かく設定したが、C2 とされたものが数のうえで非常に少なかったこともあり、今回の改訂版では、よりわかりやすいものにするということを考慮して、A, B, C, D, E の5段階とした。推奨度Cは、これまでのC1に相当し、現時点でのエビデンスが十分でなくとも、これを行わない場合には、それが予後に悪影響を与えるリスクについても十分な注意を払う必要があるという点で、臨床的には重要である。

当然のことであるが、実地臨床では、さらに患者の背景など様々な要素を踏まえた総合的な治療の意思決定がなされることが期待される。

なお、本書に記載したエビデンスレベルと推奨度は引用論文に対する評価ではなく、当該の記載文に対する評価である。

2014年12月

細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会

目次

1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況	
CQ 1-1 細菌性髄膜炎は日本でどれくらいの患者が発症するのか	2
CQ 1-2 日本における年齢層別の主要起炎菌はどのようになっているのか	4
CQ 1-3 起炎菌を特定するうえでの注意点は何かあげられるのか 各起炎菌の特徴としてどのようなことがあげられるのか	8
CQ 1-4 抗菌薬に対する耐性化の状況はどのようになっているのか	12
CQ 1-5 日本における本症患者の有するリスク別の起炎菌(成人)はどのようになっているのか	20
CQ 1-6 成人例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか	25
CQ 1-7 小児例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか	28
2. 細菌性髄膜炎の転帰・後遺症	
CQ 2-1 成人例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっているのか	32
CQ 2-2 小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっているのか	34
3. 細菌性髄膜炎の症状・症候	
CQ 3-1 成人の症状や発症経過はどのようになっているのか	38
CQ 3-2 小児の症状や発症経過はどのようになっているのか	44
4. 細菌性髄膜炎の検査	
CQ 4-1 細菌性髄膜炎を疑った場合の検査はどうするのか	50
CQ 4-2 どのような場合に頭部 CT を実施したほうがよいのか	54
CQ 4-3 どのような場合に腰椎穿刺を行ってはいけないのか	55
5. 細菌性髄膜炎における起炎菌の遺伝子診断	
CQ 5-1 起炎菌の遺伝子診断はどのように行うのか	60
Knowledge gaps (今後の課題) 近年開発されつつある起炎菌の遺伝子診断にはどのようなものがあるのか	65
6. 細菌性髄膜炎の鑑別診断	
CQ 6-1 細菌性髄膜炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか	70
CQ 6-2 細菌性髄膜炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか	74

7. 細菌性髄膜炎の治療

7-1. 抗菌薬の選択

- CQ 7-1-1 成人の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいのか
また、どのような点に注意すべきなのか80
- CQ 7-1-2 成人の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのか89
- CQ 7-1-3 小児の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいのか
また、どのような点に注意すべきなのか98
- CQ 7-1-4 小児の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのか103

7-2. 副腎皮質ステロイド薬の併用

- CQ 7-2-1 成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか
.....112
- CQ 7-2-2 小児の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか
.....115

8. 細菌性髄膜炎の発症予防

- CQ 8-1 日本で受けられる細菌性髄膜炎の予防のためのワクチンにはどのようなものがあるのか
細菌性髄膜炎予防ワクチンのメリットとデメリットにはどのようなものがあるのか
今後、予防接種について行政に望むものとしては何があるのか118

付 録120

索 引121

1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況

細菌性髄膜炎は日本でどれくらいの患者が発症するのか

回答

- 日本の細菌性髄膜炎は、診断信頼性の高い調査にて年間約 1,500 人の発生と推定されていた。しかし、本症に対するワクチンの定期接種化後、少なくとも小児を中心にインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) b 型髄膜炎および肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎の発症数は減少している。しかし、現時点での診断信頼性の高い本症発生数の報告はない。

背景・目的

日本の細菌性髄膜炎の発生頻度を検討する。

解説・エビデンス

日本の細菌性髄膜炎は、診断信頼性の高い全国調査において年間約 1,500 人の発生と推定される¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。従来は小児例が 7 割を占め、成人例は年間約 400~500 人と推定されていた¹⁾。日本では、2008 年にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン、2009 年 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入された。Hib ワクチン接種率 8 割以上の国では、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 細菌性髄膜炎が 80~95% 激減し²⁾ (エビデンスレベル IVb)、PCV7 を導入し接種率が高い米国では、2 歳以下および 65 歳以上の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎がおのおの 64% と 54% 減少した³⁾ (エビデンスレベル IVb)。しかし、日本では、これらワクチンは当初、任意接種であったため、接種率は低い値にとどまり、その効果は不十分であった。しかし、2013 年 4 月からようやく、これらワクチンの小児への定期接種化 (公費負担) が開始され、接種率が急速に向上し 90% 以上に達した。さらに、2013 年 11 月から PCV7 がより広い血清型をカバーする PCV13 に置き換えられた。それにより、現在、この 2013 年の夏以後において、日本でも少なくともインフルエンザ菌 b 型髄膜炎の発症数は小児を中心に大きく減少を呈している状況にある。現在、このように小児を中心に発症者数は大きく減少してきている。現時点の診断信頼性の高い発生数の報告はないが、国立感染症研究所からの定点観測⁴⁾ の 2011 年までのデータに 2012 年、2013 年の全国週別発症者数から割り出した数値を集計してみると、導入後小児においてインフルエンザ菌 b 型髄膜炎は約 90%、肺炎球菌髄膜炎は約 70% 減少したが、細菌性髄膜炎の全体数に大きな変化はない。また、2014 年 10 月からは 65 歳以上と、60 歳以上 65 歳未満の心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害を有する患者に対し 23 価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) が定期接種化された。2012 年 6 月、米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は、19 歳以上の成人で免疫不全、無脾 (解剖的または機能的)、髄液漏、または人工内耳の者に対しては、従前より勧告されてい

たPPSV23に加え、PCV13がルーチンに用いられるよう勧告した。さらに、2014年8月にはACIPから65歳以上の成人に対するPCV13が肺炎球菌性感染症の予防の点から推奨され、日本でも成人に対してPCV13が薬事承認された。

米国では、小児へのPCV7の導入後に小児のみならず成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)も減少し、さらに、成人IPDの血清型置換が報告されている。日本では、2013年度成人IPD研究班と感染症流行予測事業において、2006～2007年と比較し、PCV7含有血清型(4, 6B, 14, 19F, 23F)頻度の減少とPCV7非含有血清型(3, 19A, 22F, 6C, 15A)頻度の増加が報告されている。集団免疫効果による65歳以上の細菌性髄膜炎罹患率の減少については言及されていないが、血清型の置換は集団免疫効果に起因することが推察される。

しかしながら、ワクチン導入後、IPDにおけるPCV7・PCV13・PPSV23のワクチンカバー率は低下しており、今後、ワクチンを導入した諸外国と同様にPCV7非含有、PCV13含有血清型の変化と非ワクチンタイプの血清型を持つ肺炎球菌髄膜炎の増加が予想され、診断信頼性の高い新たな疫学的調査が望まれる。

文献

- 1) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; **39**: 894–900.
- 2) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997; **337**: 970–976.
- 3) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; **360**: 244–256.
- 4) 国立感染症研究所. IDWR 2012年第16号<速報>細菌性髄膜炎. 2006～2011年.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-idwrs/2113-idwrs-1216.html>

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012年3月25日)

#1 Search Meningitis, Bacterial [MeSH Terms] 19162件

#2 Search Incidence [MeSH Terms] 151022件

#3 Search #1 and #2 736件

#4 Search ("Meningitis, Bacterial/epidemiology" [MeSH] OR "Meningitis, Bacterial/ethnology" [MeSH]) 3514件

#5 Search #3 and #4 3559件

#6 Search japan [MeSH Terms] 90155件

#7 #5 and #6 Filters: Humans 35件

医中誌 (検索 2012年3月25日)

(((((髄膜炎-細菌性/TH) and (発生率/TH))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) 42件

日本における年齢層別の主要起炎菌はどのようになっているのか

回答

- 1 ヶ月未満：B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) と大腸菌が多い。
- 1～3 ヶ月：GBS が多い。
- 4 ヶ月～5 歳：インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) b 型性髄膜炎は減少している。肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) もワクチンの導入により減少している。その他には、リステリア菌、髄膜炎菌、レンサ球菌もみられる。
- 6～49 歳：約 60～70% は肺炎球菌、残りの 10% はインフルエンザ菌。
- 50 歳以上：肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、GBS や腸内細菌、緑膿菌もみられる。

背景・目的

日本の細菌性髄膜炎における年齢階層別の主要起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

小児細菌性髄膜炎の起炎菌については、砂川ら^{1,2)} が小児科病棟を有する 100 を超える医療機関に対し、長年にわたってアンケート方式による疫学調査を行ってきた成績が全国規模での唯一の成績である。

表 1 には、砂川ら、ならびに生方らが組織した「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」において解析した成績³⁾ を併せ、年齢別に推定される起炎菌の割合を示す。

年齢区分は、主要な起炎菌の頻度と年齢との関係、そして免疫学的成熟度を考慮して、①1 ヶ月未満、②1～3 ヶ月、③4 ヶ月～5 歳、④6～49 歳、⑤50 歳以上の 5 区分とした。

1) 1 ヶ月未満

この時期にみられる細菌性髄膜炎は、出産時における母親からの垂直感染、あるいはそれを遠因とする例が圧倒的に多い。なかでも、B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) と大腸菌による例が多くを占める。

GBS 感染症は生直後 6 日以内にみられる早発型感染 (early onset disease : EOD) と、7 日以降 3 ヶ月までの遅発型感染 (late onset disease : LOD) に分けられるが、本感染症は、妊婦が腸管や腔に GBS を保菌することと深く関連している。近年、日本においても、妊娠後期 (33～37 週) 例に対する GBS 検査陽性例に対する抗菌薬予防投与についてのガイドライン⁴⁾ の普及によって EOD 例は減少している。それに対し、LOD 例は期待したほどには必ずしも減少しておらず、

表 1 細菌性髄膜炎例における起炎菌（推定される頻度）

菌種	1カ月未満	1～3カ月	4カ月～5歳	6～49歳	≥50歳
1. B群レンサ球菌（GBS）	◎50～60	◎40～50	<1	<1	○5～10
2. 大腸菌	◎20～30	◎5～10	<1	<1	<5
3. クレブシエラ属、エンテロバクター属など腸内細菌	○10	○5	<1	<1	<5
4. リステリア菌	<5	1～2	<1	<5	<2
5. その他レンサ球菌	<5	1～2	<1	5	5
6. 緑膿菌、その他のブドウ糖非発酵菌	<5	<5	<1	<5	<5
7. 黄色ブドウ球菌	<5	<5	<1	<1	<5
8. 肺炎球菌	<5	○5～10	◎>60	◎60～65	80
9. インフルエンザ菌	○5	◎10～20	◎20～30	○5～10 ^c	5
10. 髄膜炎菌	不明	1～2	1～2	<5	不明
11. その他の細菌、真菌 ^a	<5 ^b	<5	<5	<5	10

○これらの成績は、著者らによって実施されてきた全国規模の化膿性髄膜炎サーベイランス研究（2000～2011年）の成績、あるいは砂川らの継続的サーベイランスの成績に基づく。

○小児においては Hib ならびに肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、PCV13）の定期接種化、高齢者あるいは基礎疾患を有するヒトに対する肺炎球菌ワクチン（PPSV23）の普及に伴い、今後、起炎菌の種類とその割合は大きく変化するであろうことが予測される。表に示す割合は 2011 年時点の推定であることに注意されたい。

a：その他にはクリプトコッカスを含む。

b：産道感染症による *Mycoplasma hominis* などによる場合がごくまれにみられる。

c：成人由来のインフルエンザ菌はその 2/3 が無莢膜型である。

EOD と LOD の割合が 1：4～5 となっているのが特徴である⁵⁾。

一方、分娩時のトラブルなどにより妊婦に抗菌薬が投与されたような例では、大腸菌やクレブシエラ属、エンテロバクター属、サイトロバクター属、あるいはセラチア属など抗菌薬に耐性を示す腸内細菌も起炎菌となりうる。

その他、低出生体重児において入院中の生後 2 ヶ月以内に発症する細菌性髄膜炎では、上記の菌種のほかに MRSA を含む黄色ブドウ球菌の場合もありうる（「院内感染による発症例」の項参照）。

極めてまれではあるが、出産時にトラブルを認めなかったにもかかわらず、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、あるいは緑膿菌などが起炎菌と考えられる場合には、皮膚洞を通じての感染が考えられる。念のために、その有無をよく調べることも重要である。

また、本来は 4 ヶ月以上の年齢で最も発症頻度の高い肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) やインフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 例もまれではあるが認められる場合もある。

2) 1～3カ月

GBS による LOD 例が最も多い。その 80% の株が病原因子のひとつである莢膜Ⅲ型菌で、残りは Ia と Ib 型であり、その他の型は少ない⁵⁾。大腸菌による発症例もわずかに認められる。この頃になると、児の置かれた環境からの感染によるインフルエンザ菌や肺炎球菌による発症例が散見され始める。そのほかにはリステリア菌や髄膜炎菌例も極めてまれにはあるが経験されることがある。

3) 4ヵ月～5歳

免疫学的に最も未熟な時期に相当し、細菌性髄膜炎の発症率が最も高い年齢層である。この時期の起炎菌は、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)・肺炎球菌ワクチンの普及により2011年以降その割合が急激に変化してきている。特に、インフルエンザ菌b型例は激減している⁶⁾。2013年度から両ワクチンが定期接種化され、起炎菌の割合が変化している。エンピリックに選択される初期治療抗菌薬も、それに伴って変更される必要がある(耐性菌の現況については後述)。

その他には、リステリア菌、髄膜炎菌、GBSを含むレンサ球菌による髄膜炎もまれにみられ、さらに基礎疾患を有している児ではその他の細菌も起炎菌となりうる。

4) 6～49歳

小児では6歳を過ぎると免疫学的にほぼ成人に近い状態に近づき、この年齢以降での細菌性髄膜炎は極めてまれとなる。前述の全国規模の「化膿性髄膜炎サーベイランス研究班」の成績によると、この年齢層における発症例の半数は様々な基礎疾患を有している。

起炎菌の約60～70%は肺炎球菌、残りの10%はインフルエンザ菌である。インフルエンザ菌による発症例の2/3は無莢膜菌(non-typeable: NTHi)によるもので、この点が乳幼児例と異なる。まれに髄膜炎菌、その他A群溶血性レンサ球菌(GAS)やその他のレンサ球菌による発症例もみられる⁷⁾。

留意すべきは、日本では髄膜炎菌やリステリア菌による発症頻度は欧米⁸⁾に比して著しく低いことである。また、腸内細菌やブドウ糖非発酵菌による発症例もまれである。

明らかな基礎疾患を有しない20歳代から40歳代にかけての年齢層にみられる肺炎球菌髄膜炎は、保菌する乳幼児からの家族内感染の可能性もありうることを考慮する。

5) 50歳以上

この年齢層は、感染防御能が次第に低下してくる年代である。つまりは先祖返りともいえる。依然として肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、新生児期にみられたGBSや腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌も起炎菌として再び留意しなければならない。その他、GBS以外の溶血性レンサ球菌例も認められる。この年齢層においては、発症直前に抗菌薬投与前歴があるか否かも起炎菌を推定するうえで大切となる。

【慢性消耗性疾患を有する患者および免疫不全宿主】

このような状態にある症例では、どのような細菌によっても髄膜炎を発症する可能性があることを念頭に置く。起炎菌を推定するうえでは、髄液所見で優位に観察される細胞が多形核球なのかあるいは単核球なのか、さらには蛋白濃度と糖濃度が細菌性髄膜炎を示唆するデータなのか否かということが重要である。培養は検査所見に基づいて可能性の高い細菌から実施する(CQ 1-5を参照)。

文献

- 1) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, ほか. 本邦における1997年7月以降3年間の小児化膿性髄膜炎の動向. 感染症学雑誌. 2001; 75: 931-939.

- 2) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009–2010). 感染症学雑誌. 2012; **86**: 582–591.
- 3) Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother. 2009; **15**: 92–98.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編): 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, 日本産科婦人科学会, 東京, 2011.
- 5) Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, et al. Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive infections. Epid Infect. 2014; **142**: 812–819.
- 6) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, et al. Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000–2011. J Infect Chemother. 2013; **19**: 34–41.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金, 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(H22-新興-一般-013). 重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究(研究代表 生方), 新日本印刷, 2012.
- 8) Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. N Engl J Med. 2011; **364**: 2016–2025.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 Search "pathogenic bacterium" or "pathogenic bacteria" 7793 件

#2 Search japan [MeSH Terms] 90155 件

#3 Search #1 and #2 32 件

#4 Search #3 Filters: Humans; English; Japanese 18 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((起炎菌/AL or 病原菌/AL or 原因菌/AL or 起因菌/AL or 病原性細菌/AL) and ((年齢階層/AL) or (年齢別/AL) or ((年齢分布/TH or 年齢分布/AL)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) 93 件

起炎菌を特定するうえでの注意点は何かあげられるのか 各起炎菌の特徴としてどのようなことがあげられるのか

回答

【起炎菌を特定するうえでの注意点】

- 抗菌薬が投与されていると、髄液培養検査の陽性率は低下する。
- 菌量が少ない場合には、鏡顕で見い出せない場合がある。

【各起炎菌の特徴】

- B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) : グラム陽性レンサ球菌。新生児の細菌性髄膜炎や敗血症の起炎菌として最も分離頻度の高い菌。髄膜炎の原因としては莢膜型Ⅲ型、敗血症ではⅠa, Ⅰb, Ⅲ型が多い。最近、ペニシリン系薬に軽度耐性を示す菌が分離され始めている。新生児由来のⅢ型菌には耐性菌は認められていないが、今後注意を要する。
- 大腸菌 : グラム陰性桿菌。新生児の細菌性髄膜炎でグラム陰性桿菌をみたら考慮する。
- 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) : 通常グラム陽性のやや細長い球菌として観察される。非常に自己融解しやすく、グラム陰性を呈したり、膨化・変形して桿菌として報告されることもある。起炎菌として肺炎球菌の頻度が高い成人例の塗抹結果は、医師自身がこの点を留意して判断する。
- インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) : グラム陰性短桿菌。Hib ワクチンの定期接種化に伴い Hib 発症例は激減している。今後 type b 以外の莢膜型株に留意が必要。
- リステリア菌 : グラム陽性桿菌。発症例は1%前後と低いが、新生児・乳幼児期および高齢者で留意。
- 黄色ブドウ球菌、腸球菌 : グラム陽性球菌。基礎疾患を有している場合、成人ではそれに加えて開頭術、脳室シャントの設置後に生じやすい。
- 髄膜炎菌 : グラム陰性球菌。本菌による症例は、日本ではまれである。

背景・目的

起炎菌を特定するうえでの注意点および各起炎菌の特徴を明らかにする。

解説・エビデンス

1) 起炎菌を特定するうえでの注意点

細菌性髄膜炎が疑われる際には、抗菌薬投与前に無菌操作を厳重に行いつつ髄液を採取する。迅速診断の項で述べるように、すでに注射用抗菌薬が投与されていると、起炎菌の判明率は明

らかに低下する¹⁾。

まず、髄液はグラム染色を施して観察するが、髄液が混濁していればその5 μ Lをプレパラートに直接広げてグラム染色を行い、光学顕微鏡($\times 1,000$ 倍)で観察する。混濁が明瞭でない場合には、5,000rpm、10分の遠心操作を行い、その沈渣部分の5 μ Lをプレパラートに広げてグラム染色を行い注意深く鏡検する。一般的に、 10^3 /mL以上の菌が存在すれば、5 μ L中には5個の菌が存在する計算になるので、顕微鏡下に見い出せるはずである。それ以下の菌量の場合には、鏡検で見つけるのは困難な場合が多く、PCRなどの高感度の検査法が必要となる。なお、同時に染色される細胞が多形核球優位であれば、細菌性が強く疑われる(結核菌、真菌性髄膜炎などの場合は単核球優位)。

2) 主な起炎菌のグラム染色像

①B群レンサ球菌(GBS)(図1a)

B群レンサ球菌(*Streptococcus agalactiae*: GBS)は生直後の新生児に発症する細菌性髄膜炎、あるいは敗血症の起炎菌として最も分離頻度の高い細菌である。図1aに示すように、グラム陽性に染まる4~5個の連鎖した球菌が観察された際にはGBSがまず疑われる。本菌の病原因子としていくつか知られているが、菌体表層の莢膜が重要である。莢膜型は現在Ia, Ib, II, III, IV~IXと10タイプが知られている。髄膜炎の原因としてはIII型が約80%を占め、そのほかはIa型とIb型である²⁾。基礎疾患を有している場合を除き、小児ではそれ以外の莢膜型菌ではめったに発症しない。

本菌はまた、高齢者の尿や成人女性の膣からも15~20%の割合で分離されるが、通常ほとんどは常在菌である。しかし、高齢化社会の到来とともに、70歳代をピークとしてGBSによる侵襲性感染症が増加しており、それらのなかに5%前後の髄膜炎例が認められる³⁾。成人発症例の70%は基礎疾患保持例で、起炎菌の莢膜型は多様である。

GBSにおいては、最近、ペニシリン系薬に軽度耐性を示す菌が分離され始めている⁴⁾。新生児由来のIII型菌には耐性菌は認められていないが、今後その動向には注意が必要である。

本菌の耐性化状況は次項に記す。

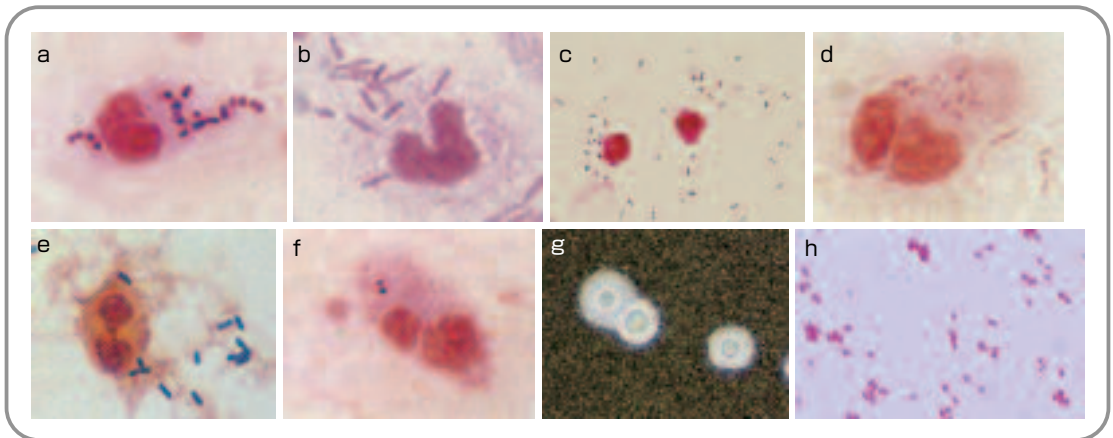


図1 細菌性髄膜炎における主な起炎菌

a: B群レンサ球菌, b: 大腸菌, c: 肺炎球菌, d: インフルエンザ菌, e: リステリア菌, f: ブドウ球菌, g: クリプトコッカス, h: 髄膜炎菌

②大腸菌 (図 1b)

生直後の発症例における髄液検査にてグラム陰性に染まる比較的明瞭な桿菌が認められた際には、大腸菌が最も疑われる。次いで、クレブシエラ属やエンテロバクター属なども疑われるが、それらを光学顕微鏡下に区別することは不可能で、培養の結果を待たねばならない。

成人例の髄液中にグラム陰性桿菌が認められた場合には、むしろ大腸菌以外の腸内細菌の確率が高い。グラム陰性桿菌に対する使用抗菌薬は、症例の基礎疾患の有無、そして菌側のβ-ラクタマーゼ産生性の有無も考慮する。

③肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (図 1c)

肺炎球菌が起炎菌の場合には、菌量が多ければ赤く染まった好中球とともに、グラム陽性に染まる双球菌が観察される。ただし、容易に自己融解を起こしやすい菌なので、しばしばグラム陰性に染色されて観察される。菌の大きさは病原性にかかわる莢膜型の違いで多少異なり、2個あるいは4個と偶数でレンサ状にみえる場合もある。β-ラクタム系薬がすでに投与されていると、薬剤の影響によって菌が膨化し、変形して観察されることがある。

注意深く鏡検すると、莢膜は菌体周囲にハローのように認められる。まれに、菌が多数観察されるにもかかわらず、好中球がほとんどみえない例があるが、このような症例は劇症型の臨床経過をとりやすい。

本菌の耐性化状況や莢膜型の成績については、次項に記す。

④インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) (図 1d)

従来、インフルエンザ菌は、乳幼児期の細菌性髄膜炎で最も頻度の高い起炎菌であったが、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 結合型ワクチンが普及するに伴い、Hib 発症例は激減、ワクチン未接種あるいは接種が完了していない1歳未満児の発症例がまれにみられる程度となった。今後は type b 以外の type a, c, d, e, f などによる発症例の動向に注意を要する。

本菌は図 1d にみられるようにグラム陰性の小桿菌で、しばしば球桿菌状の多形性を示す。グラム染色でも染色性の劣ることが特徴である。

本菌においても薬剤耐性化が急速に進行しているが、それについては後述する。

⑤リステリア菌 (図 1e)

リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*) 菌はグラム陽性桿菌である。「ハ」状の陽性桿菌が観察された際には本菌を疑う。発症例は1%前後と低いが、新生児・乳幼児期から高齢者まで幅広い年齢層にみられる。本菌は、貪食された細胞内で典型的な形態をとらない場合があるので、薬剤に触れて形が変化した GBS や肺炎球菌との鑑別が重要である。

⑥黄色ブドウ球菌、腸球菌 (図 1f)

黄色ブドウ球菌やそれ以外のブドウ球菌属、あるいは腸球菌属は、図 1f のようにグラム陽性の球菌として観察される。菌塊や菌を貪食した多形核球が認められれば、これらの菌を起炎菌として疑う。

ブドウ球菌による髄膜炎は、何らかの基礎疾患を有している場合、成人ではそれに加えて開頭術、脳室シャントの設置後に生じやすい(後述の日本成人例における宿主の有するリスクによる起炎菌の割合を参照)。

なお、黄色ブドウ球菌はクラスター状(ブドウの房状)を呈するのに対し、腸球菌は短いレンサ状を呈するため、GBS や肺炎球菌と類似していて間違われやすい。

⑦クリプトコッカス (図 1g)

クリプトコッカス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*) は、真菌性髄膜炎の代表的な

ものである。図 1g は墨汁染色を施した髄液所見であるが、墨汁に染まらない厚い莢膜を有し、大きな菌として観察される。本菌による感染は、主として免疫能の低下した成人が空気中の本菌を吸い込むことによって発症する。脳圧亢進が著明で、髄液の細胞所見は単核球優位である。

⑧髄膜炎菌 (図 1h)

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による髄膜炎は、各年齢層においてまれにみられる。本菌はブドウ球菌に似た形態を呈するが、グラム陰性の球菌でブドウ球菌よりもやや大きい球菌であることが特徴である。図 1h は髄液から分離した菌にグラム染色を施したものである。

⑨その他

その他には、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌、多剤耐性のセラチア菌なども、新生児や高齢者の長期入院例においてはまれにみられる。このような発症例の大部分は、免疫能低下に関連する基礎疾患を有している。

文献

- 1) Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother.* 2009; **15**: 92-98.
- 2) Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, et al. Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive infections. *Epid Infect.* 2014; **142**: 812-819.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金。新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (H22-新興一般-013)。重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析。その診断・治療に関する研究 (研究代表 生方)。新日本印刷。2012。
- 4) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; **52**: 2890-2897.

抗菌薬に対する耐性化の状況はどのようになっているのか

回答

- B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) : 薬剤感受性試験上, 注射薬剤として抗菌力が優れているのはパニペネム/ベタミブロン, メロペネム, セフォタキシム, ペニシリン G, アンピシリンであり, 第 1, 第 2 世代セフェム系薬に属する注射薬の抗菌力は劣る. ペニシリン軽度耐性 GBS (penicillin-resistant GBS : PRGBS) が出現している. これらの株では β -ラクタム系薬の作用標的である隔壁合成酵素をコードする *pbp2x* 遺伝子の変異しているため, 感性菌に比べ薬剤感受性は約 10 倍低下している. 治療には十分な薬剤濃度が必要となる.
- 大腸菌を含む腸内細菌属 : 新生児を除き, これらの菌種による髄膜炎例の多くは, 何らかの抗菌薬投与を頻回に受けていることが多い. β -ラクタマーゼ産生性の多剤耐性菌である可能性が高く, 感受性検査は必須である.
- 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) : 小児由来株での遺伝子変異に基づくペニシリン耐性菌 (PRSP) の割合は, PCV7 の普及の影響で, 2012 年には 26% と半減している. 成人由来株でも影響が認められ, PRSP は 21% の割合となっている. ペニシリン感性菌 (PSSP) は少なく, 50~60% はペニシリン軽度耐性菌 (PISP) である. MIC の値からは, PRSP に対しては PAMP/BP が最も優れ, 次いで MEPM とバンコマイシン (VCM) である.
- インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) : 現在, β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌 (β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* : BLNAR) の頻度は 60% を超える. さらに, β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant (BLPACR) 株も 10% 前後分離されている.

背景・目的

日本における抗菌薬に対する耐性化の状況を検討する。

解説・エビデンス

1) B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS)

表 1 に GBS による細菌性髄膜炎の治療に使用される主な注射用ペニシリン系薬と第 3 世代セフェム系薬, カルバペネム系薬, およびバンコマイシンの感受性成績を示す. 本菌はマクロライド系薬やニューキノロン系薬など, 経口抗菌薬に対しても耐性化しつつある.

MIC の値からは, 注射薬剤として抗菌力が優れているのはパニペネム/ベタミブロン, メロ

表1 GBSのβ-ラクタム系薬とバンコマイシン感受性

抗菌薬	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ペニシリン G	0.016～0.125	0.063	0.063
アンピシリン	0.031～ 0.25	0.125	0.125
セファゾリン	0.063～0.5	0.125	0.25
セフォチアム	0.125～ 2	0.5	0.5
セフォタキシム	0.016～ 0.125	0.031	0.063
パニペネム	0.008～0.031	0.016	0.031
メロベネム	0.031～0.125	0.063	0.063
バンコマイシン	0.25～0.5	0.5	0.5

軽度耐性株

- 1) 太字で MIC 値を示した株は、すでにβ-ラクタム系薬の作用標的である *pbp2x* 遺伝子に変異が生じている。そのため、β-ラクタム系薬に対する感受性が低下している。
- 2) 軽度耐性株は、現在成人由来株に認められている。
- 3) 軽度耐性株の莢膜型は、Ⅲ、Ia、Ib、V型などである。

ペネム、セフォタキシム、ペニシリン G、アンピシリンであり、第1、第2世代セフェム系薬に属する注射薬の抗菌力は劣る。またバンコマイシンの抗菌力もそれほど優れてはいない。

注目すべきことは、すでに木村ら¹⁾によって報告されているように、ペニシリン系薬やセフェム系薬に対する感受性が低下したペニシリン軽度耐性 GBS (penicillin-resistant GBS: PRGBS) が出現していることである。これらの株ではβ-ラクタム系薬の作用標的である隔壁合成酵素 (PBP2X) をコードする *pbp2x* 遺伝子に変異している。そのため、PRGBS の感受性は感性菌のそれに比べ約 10 倍前後低下している。何よりも菌が殺菌されにくいいため、MIC が 0.25 μg/mL 程度であっても治療には十分な薬剤濃度が必要となる。

現在、PRGBS は喀痰由来株中にも認められるが、髄膜炎の原因となる莢膜Ⅲ型を示す株にもすでに耐性菌が確認されているため、新生児に PRGBS による感染が生じないよう妊婦の保菌検査に対しても細心の注意が必要である。

2) 大腸菌を含む腸内細菌属

これらの細菌による発症例は極めて限られており、起炎菌の耐性化状況を把握するのは難しい。しかし、このような菌種での髄膜炎例の多くは基礎疾患を有し、また何らかの抗菌薬投与を頻回に受けていることが多いことから、β-ラクタマーゼ産生能を持つ多剤耐性菌である可能性が高い。発症例の背景因子をよく調べると同時に、感受性測定を迅速に実施し、結果を参考にする。

それぞれの菌種の耐性化状況は、各医療機関において集計されている血液培養分離菌の耐性化状況とほぼ同じと考えて差し支えない。

3) 肺炎球菌

図 1 には、過去 12 年間にわたる肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎例の年齢分布を示す。すべて全国の医療機関から送付を受けた菌株である。小児では 1 歳以下が 70.6% と多く、5～19 歳の例は少ない。5 歳以上の症例は基礎疾患を有していることが多い。

一方、成人例ではそのうちの 60% に基礎疾患が認められている。そのことを反映し、成人発症例における死亡例の割合は 17.7%、重篤な後遺症を残した例が 23.8% と、小児のそれぞれ

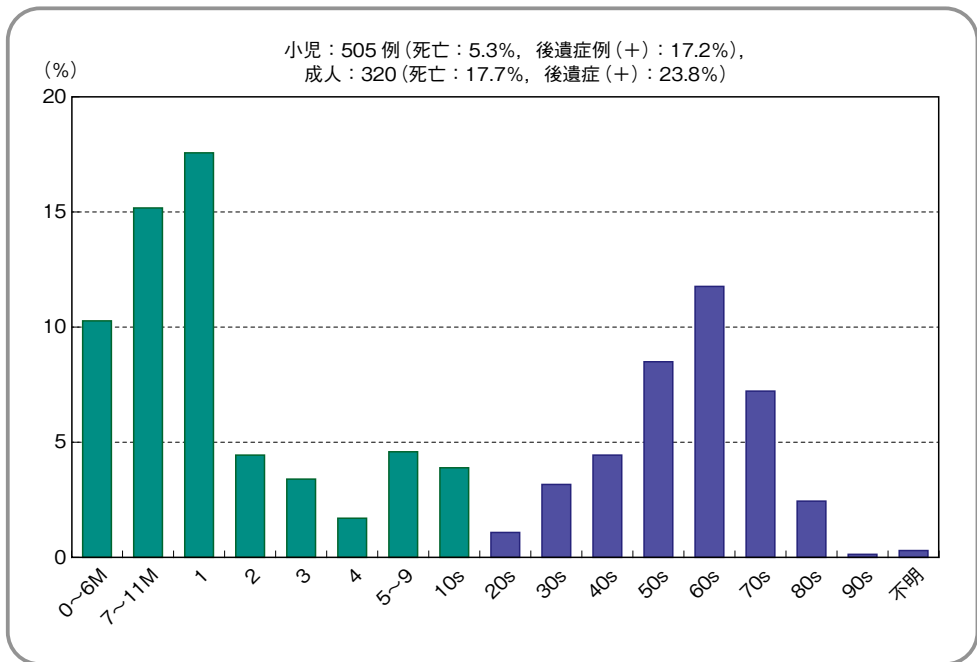


図 1 肺炎球菌性化膿性髄膜炎（2000～2011 年）

5.3%と17.2%に比して有意に高いことが注目される。

図 2 には肺炎球菌の耐性化状況について、 β -ラクタム系薬の作用標的である PBP 遺伝子の解析結果に基づく成績を示す。3 種類の PBP 遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*) 変異を有する場合は genotype (g) に基づく gPRSP ($1a+2x+2b$)、1~2 遺伝子に変異を有する場合は gPISP とするが、図中では gPISP ($1a+2x$) のように遺伝子名を記してある。

小児由来株での遺伝子変異に基づく PRSP の割合は、PCV7 普及の影響を受け、2012 年には 26%と半減した。成人由来株にもその影響が認められ、PRSP は 21%である。PSSP は少なく、50~60%は PISP である。PRSP に対する注射用抗菌薬の MIC₉₀ [90%の分離株の発育を阻止する濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC)] は PAPM/BP が最も優れ、次いで MEPM とバンコマイシン (VCM) である。

生物学的感受性測定法による MIC と遺伝子変異との関係、あるいは米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のブレイクポイント (BP)²⁾ との関係は図 3 に示す。肺炎球菌髄膜炎に対する CLSI の BP は $0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が感性 (S)、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は感性菌ではない (R) と考えて治療するよう記載されている。MIC と遺伝子解析の結果を併せると、gPSSP の MIC は $0.031 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、gPISP ($2x$) は $0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、このレベルまでが感性とみなして治療抗菌薬が選択できることになる。MIC が $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌は、感性菌ではないと判断する。髄液への薬剤移行濃度と殺菌性の強弱が治療効果に影響するためであり、治療には少なくとも最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration : MBC) の 20~30 倍近い髄液濃度が必要^{3,4)} で、MBC 以上の濃度の維持時間が 95~100%を占めた場合に最大効果が得られると報告されている⁵⁾ (治療の項参照)。

表 2 には肺炎球菌髄膜炎に使用される可能性のある注射用抗菌薬の感受性成績を示す。併せ

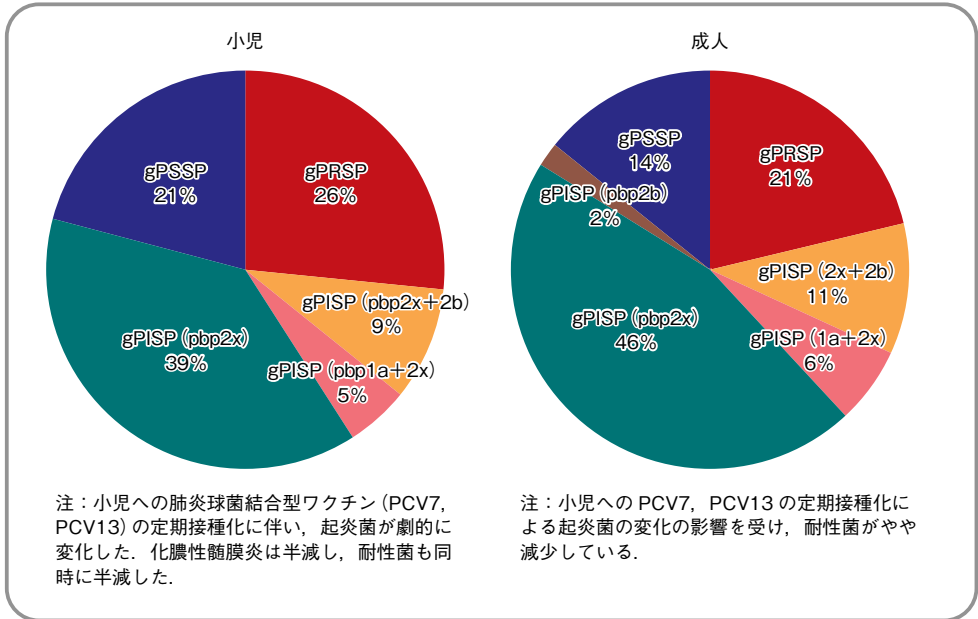


図 2 耐性遺伝子解析に基づく β -ラクタム系薬耐性化の状況：2012 年分離株

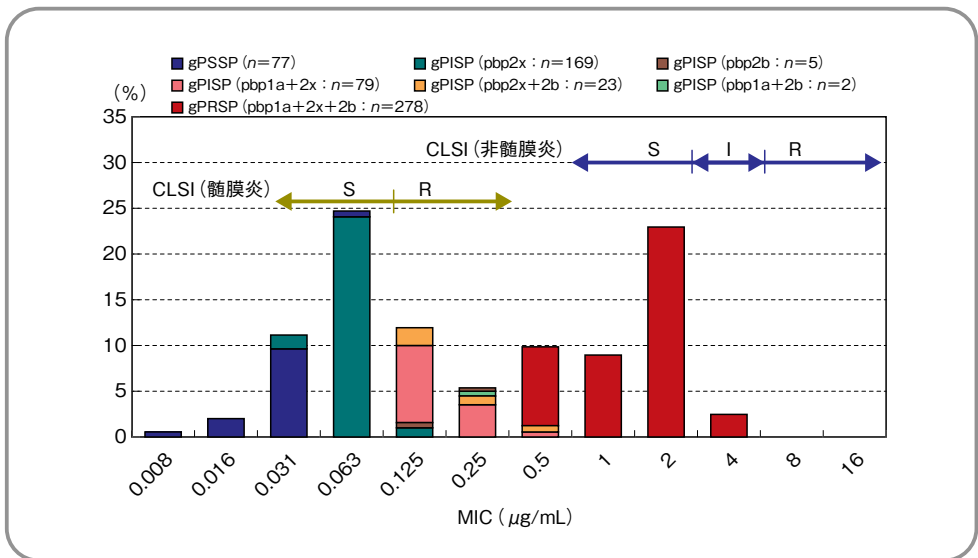


図 3 肺炎球菌のペニシリン G 感受性 (n=633)

て CLSI の BP も記してある。また、同じ MIC であるなら、カルバペネム系薬の殺菌性が明らかに優れている⁶⁾。

4) インフルエンザ菌

図 4 には、肺炎球菌と同様に過去 6 年間にわたって全国各地から収集され、解析されたインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 髄膜炎例の年齢分布と遺伝子変異からみた耐性化の状況を

表 2 肺炎球菌に対する主な注射用抗菌薬の MIC₉₀ と MIC range

耐性遺伝子型 (genotype)	n	MIC ₉₀ (μg/mL) & MIC range						
		ペニシリン G	アンピシリン	セフトキシム	セフトリアキソン	メロペネム	パニペネム	ドリペネム
gPSSP	67	0.016 (0.016~0.031) [†]	0.016 (0.016~0.031)	0.016 (0.016~0.125)	0.031 (0.016~0.125)	0.016 (0.008~0.016)	0.004 (0.002~0.004)	0.008 (0.004~0.008)
gPISP (<i>pbp2b</i>)	22	0.125 (0.063~0.125)	0.031 (0.016~0.031)	0.063 (0.063)	0.063 (0.031~0.125)	0.031 (0.031)	0.008 (0.008)	0.016 (0.016)
gPISP (<i>pbp2x</i>)	76	0.063 (0.031~0.063)	0.063 (0.031~0.063)	0.25 (0.125~0.25)	0.25 (0.125~0.5)	0.016 (0.016~0.031)	0.004 (0.002~0.008)	0.016 (0.008~0.031)
gPISP (<i>pbp1a</i> + 2 <i>x</i>)	34	0.25 (0.125~0.5)	0.25 (0.063~0.5)	1 (0.25~2)	1 (0.5~1)	0.063 (0.031~0.125)	0.016 (0.008~0.031)	0.063 (0.016~0.125)
gPISP (<i>pbp2x</i> + 2 <i>b</i>)	14	0.25 (0.063~0.5)	0.25 (0.063~0.5)	0.25 (0.125~0.5)	0.25 (0.125~0.5)	0.063 (0.031~0.125)	0.016 (0.008~0.031)	0.031 (0.031~0.125)
gPRSP (<i>pbp1a</i> + <i>pbp2x</i> + 2 <i>b</i>)	87	2 (0.5~2)	2 (0.5~2)	1 (0.5~2)	2 (0.5~4)	0.5 (0.125~0.5)	0.063 (0.031~0.125)	0.5 (0.063~0.5)
CLSI の BP		S: ≤0.063	S: ≤0.063	S: ≤0.5	S: ≤0.5	S: ≤0.25	MEPM に順ずる	MEPM に順ずる

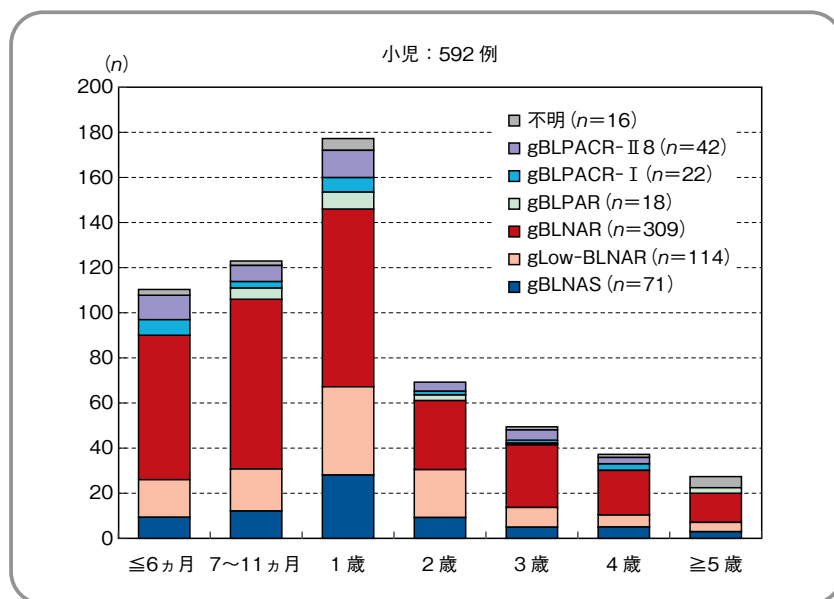


図 4 インフルエンザ菌による髄膜炎例 (2006~2011 年)

示す。6年間で592例が集積されたが、β-ラクタム系薬の作用標的である細胞壁合成酵素 (PBP3) をコードする *ftsI* 遺伝子上の変異によるアミノ酸置換を有する β-lactamase non-producing ampicillin-resistant インフルエンザ菌 (gBLNAR) の割合が高く、2010年以降は60%を超えている⁷⁾。その他に、β-ラクタマーゼ (TEM型酵素) 産生能と PBP3 変異を同時に有する β-lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant インフルエンザ菌 (gBLPACR) も近年増加傾向がみられる。

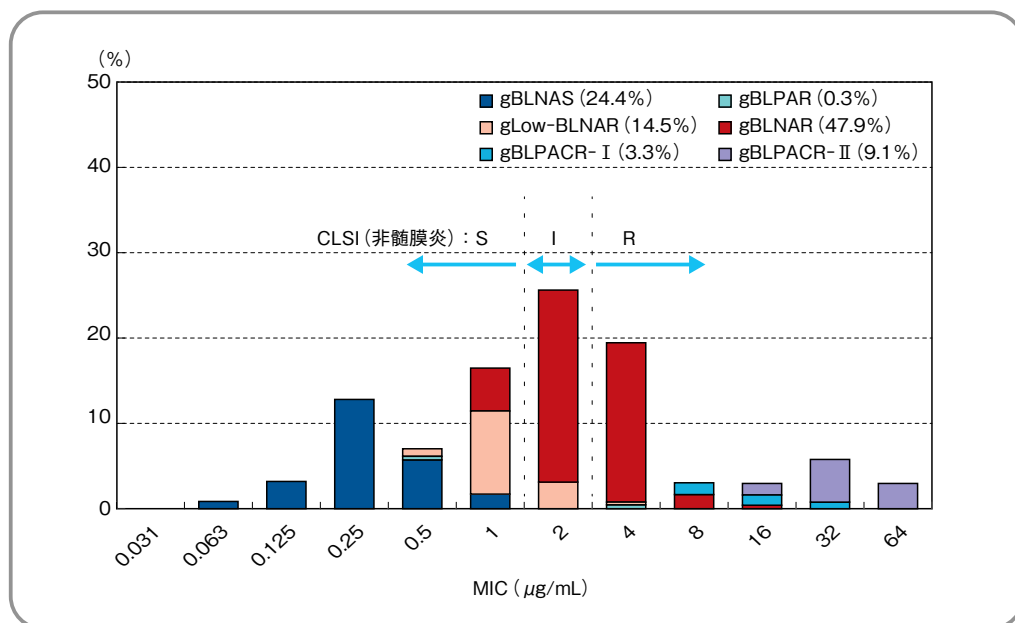


図5 インフルエンザ菌のアンピシリン感受性とPBP3遺伝子(*ftsI*)変異との関係 (n=191)

髄膜炎由来のインフルエンザ菌では莢膜型が重要であるが、乳幼児に対するHibワクチンの定期接種化に伴い、インフルエンザ菌b型(Hib)髄膜炎の発症例は激減している。

このように髄膜炎由来のHibにおけるgBLNARの高い割合は日本における特異的な現象⁸⁾で、1990年代にはすでにHibワクチン接種が施行された米国やEUでは問題とならない耐性菌であった。このため、CLSIが勧告²⁾するインフルエンザ菌に対するアンピシリンのBPは、非髄膜炎を想定した値であるので、日本の髄膜炎例に対する治療用抗菌薬にこのBPをあてはめることはできない。あくまでも参考程度にとどめたい。

図5は、髄液から分離されたHib株のアンピシリン感受性と遺伝子変異の関係である。そもそも、インフルエンザ菌に対するアンピシリンの感受性は優れているわけではなく、本薬のgBLNARに対するMICは2mg/mL以上である。CLSIの肺炎などに対するBPでも感性(S)ではないという成績になる。また、インフルエンザ菌に対するβ-ラクタム系薬の感受性は、接種菌量の影響を非常に受けやすく、結果のバラツキが大きいことにも留意が必要である。

インフルエンザ菌髄膜炎に対して用いられるアンピシリン、CTX、セフトリアキソン(CTRX)、MEPM、PAPM/BP、およびドリペネムのそれぞれのMIC₉₀とMIC rangeを遺伝子変異別に表3に示した。これらの成績をみると、一見CTRXあるいはMEPMの単独治療でも治療効果は十分に得られる印象を受けるが、セフェム系薬作用後にみられる隔壁合成のみが阻害され伸長化したインフルエンザ菌は、死滅しているわけではないので、両者の併用が望ましい。薬剤が消失すると容易にもとの桿菌へとregrowthすることができる。また、gBLNARに対する一定時間内での殺菌性はgBLNASに対する作用と比べると明らかに低下している。動物実験の成績であるが、MICが優れるMEPMでの治療に際しては、投与回数を多くし、MICを上まわる髄液中濃度をほぼ100%になるように設定した場合に、最も殺菌作用が優れていたと報告されている⁹⁾

表3 インフルエンザ菌に対する主な注射用抗菌薬のMIC₉₀とMIC range

耐性型 (genotype)	菌株数 (n)	MIC ₉₀ (μg/mL) & MIC range					
		アンピシリン	セフトキシム	セフトリアキソン	メロペネム	パニペネム	ドリペネム
感性菌 (gBLNAS)	34	0.5 (0.125~1)	0.031 (0.004~0.063)	0.008 (0.002~0.016)	0.063 (0.031~0.25)	0.5 (0.25~1)	0.125 (0.063~0.25)
軽度耐性菌 (gLow-BLNAR ^a)	44	1 (1~2)	0.125 (0.031~0.25)	0.031 (0.008~0.125)	0.25 (0.125~0.5)	1 (0.5~1)	1 (0.25~1)
耐性菌 (gBLNAR ^b)	90	4 (1~8)	1 (0.125~2)	0.25 (0.031~0.25)	0.5 (0.125~0.5)	1 (0.25~2)	1 (0.25~4)
β-ラクタマーゼ産 生菌 (gBLPAR ^c)	7	32 (8~>64)	0.016 (0.004~0.063)	0.004 (0.002~0.016)	0.125 (0.063~0.125)	0.25 (0.125~0.25)	0.125 (0.063~0.125)
β-lac (+) + gLow-BLNAR (gBLPACR-I ^d)	7	64 (8~>64)	0.063 (0.031~0.125)	0.016 0.016	0.25 (0.125~0.25)	0.5 (0.25~1)	0.5 (0.25~0.5)
β-lac (+) + gBLNAR (gBLPACR-II ^e)	24	32 (16~>64)	0.5 (0.125~2)	0.25 (0.125~0.25)	0.25 (0.125~0.5)	1 (0.5~2)	1 (0.125~4)

^a: 526 番目のアスパラギンがリジンに置換した軽度耐性菌

^b: 526 番目のアスパラギンがリジン, 385 番目のセリンがトレオニンへ置換した耐性菌

^c: β-ラクタマーゼ産生菌

^d: β-ラクタマーゼ産生の gLow-BLNAR 株

^e: β-ラクタマーゼ産生の gBLNAR 株

(治療の項参照).

〔細菌性髄膜炎の発症率と起炎菌の急激な変化〕

近年, 行政施策は重症感染症の予防へと大きくシフトし, 2010 年に「ワクチン接種緊急促進事業」が開始され, 2013 年度からは小児に対するインフルエンザ菌 b 型 (Hib) と PCV7 の定期接種化が開始された. 2012 年にはワクチン接種対象年齢の乳幼児の 90% が両ワクチンの接種を受けたと推定されている. 庵原ら¹⁰⁾ の 10 県を対象とした発症率推移では, 5 歳未満児におけるインフルエンザ菌 b 型髄膜炎例は 2008 年の対 10 万人あたり 8.3 人から 2011 年には 3.3 人へと激減, 肺炎球菌においても 2008 年の 10 万人あたり 3.1 人から 2011 年には 2.1 人へと減少傾向にあることが報告されている. しかし, 肺炎球菌においては 2011 年の後半から PCV7 ではカバーできない莢膜型の肺炎球菌による発症例が増えつつある¹¹⁾. 今後, 肺炎球菌においては莢膜型の変化と発症例の動向に注視する必要があるだろう.

文献

- 1) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; **52**: 2890-2897.
- 2) Clinical and Laboratory Standard institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational supplement M100-S21, 2011
- 3) Täuber MG, Zak O, Scheld WM, et al. The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis.* 1984; **149**: 575-583.

- 4) Täuber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al. Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1984; **149**: 568–574.
- 5) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 1998; **27**: 1117–1127.
- 6) 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子, ほか. 肺炎球菌に対するカルバペネム系薬抗菌薬の抗菌作用の比較. *日本化学療法学会雑誌*. 2002; **50**: 161–169.
- 7) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, et al. Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000–2011. *J Infect Chemother*. 2013; **19**: 34–41.
- 8) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al. High prevalence of type b β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother*. 2006; **57**: 1077–1082.
- 9) Fujimoto K, Kanazawa K, Takemoto K, et al. Therapeutic effect of meropenem on an experimental guinea pig model of meningitis with type b β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *J Infect Chemother*. 2013; **19**: 593–598.
- 10) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊, ほか. インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *IASR*. 2012; **33**: 71–72.
- 11) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al. Changes in capsule and drug Resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010–2013. *Emerg Infect Dis*. 2014; **20**: 1132–1139.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 Search Drug Resistance, Microbial [MeSH Major Topic] 41824 件

#2 Search Search "Japan" [MeSH] 90155 件

#3 Search #1 and #2 492 件

#4 Search #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Review; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; English; Japanese 46 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((耐性菌/AL) or (細菌薬剤耐性/TH))) and (日本/TH))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) 238 件

日本における本症患者の有するリスク別の起炎菌（成人）はどのようになっているのか

回答

- 3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置（脳室ドレナージや脳室シャントなど）後に発症した細菌性髄膜炎の起炎菌（①）は、ブドウ球菌属が半数以上と多く、このブドウ球菌の耐性化率は、MRSA を含み 85% と高率である。緑膿菌は 2.6% である。
- 慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎の起炎菌（②）は、ブドウ球菌属が 25.7%、レンサ球菌属が 41.4% と多い。緑膿菌も 5.1% で認められる。ブドウ球菌属全体の 70%、レンサ球菌属全体の 56.3% が耐性化している。
- 3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎の起炎菌（①+②）は、ブドウ球菌属が 44.6%、レンサ球菌が 19.5% と多く、緑膿菌は 8.3% であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で 81.3%、レンサ球菌属で 71.4% と高率であった。

背景・目的

日本の細菌性髄膜炎成人例における宿主の有するリスク別の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

今回のガイドライン作成において、従来報告がなかった日本成人例における宿主の有するリスクによる起炎菌の割合を調査した¹⁾（エビデンスレベル IVb）。今回、患者の有するリスクとして、「3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置」または「慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者」およびその両者を有する患者を条件として、細菌性髄膜炎成人例の起炎菌とその耐性化率を、1984～2012 年に日本大学板橋病院および駿河台日大病院に入院した成人 103 症例の 113 菌をもとに調査を行った。つまり、このなかには宿主にリスクを有しない市中感染の細菌性髄膜炎成人例は含まれていない。その結果の概略を下の図に記載する（図 1～3）。

この結果によれば、日本の現況は、脳室ドレナージや脳室シャントなど外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が 55.3% と多く、緑膿菌は 2.6% と限られている。そして、このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA（全体の 15.8%）を含み 85% と高率である。一方、慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 25.7%、レンサ球菌属が 41.4% と多く、前者では MRSA 10.3% を含み、ブドウ球菌属全体の 70% が耐性化している。後者では PRSP 10.3%、PISP 12.8% が含まれ、レンサ球菌属全体の 56.3% が耐性化している。また、緑膿菌も 5.1% でみられた。さらに、3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 44.6%、レンサ球菌が 19.5% と多く、緑膿菌

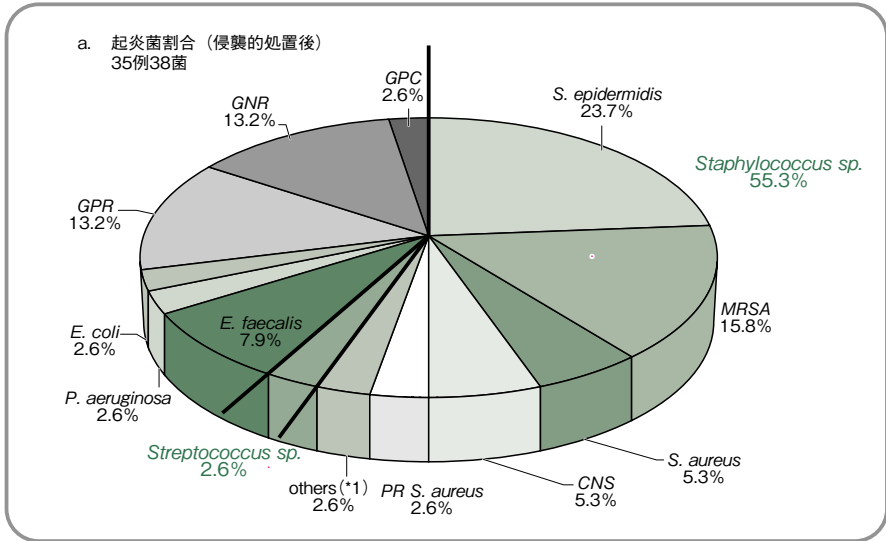


図 1a 日本における3ヵ月以内の外科的侵襲的処置後に伴った細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の割合

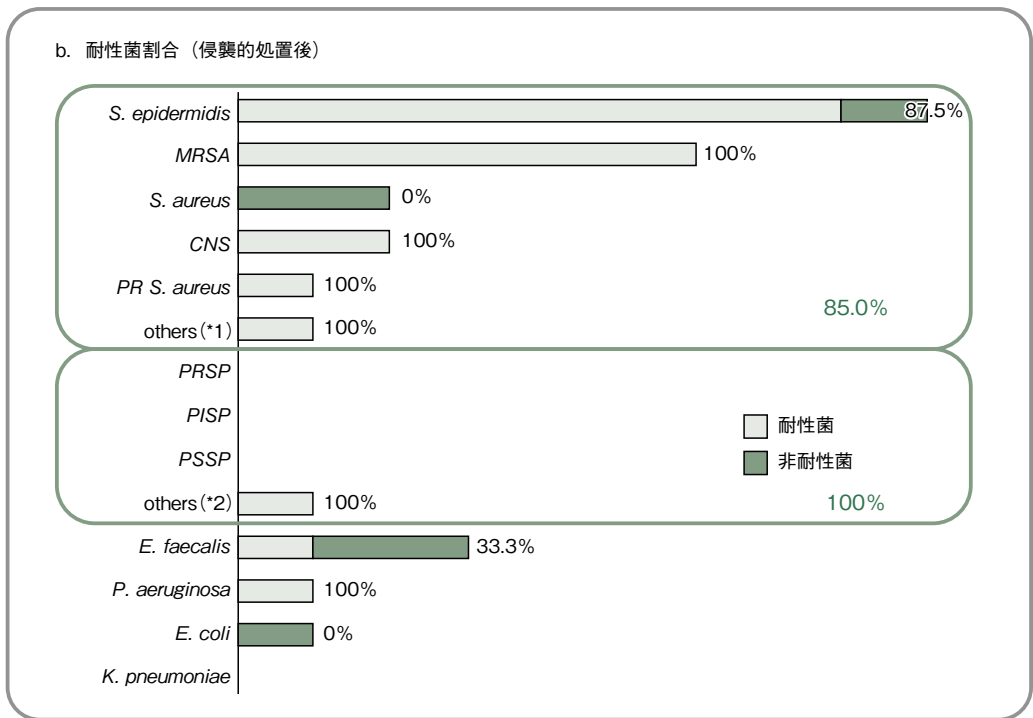


図 1b 外科的処置後に伴った細菌性髄膜炎の起炎菌の耐性化率の割合 (横軸は症例数の長さ)

S.; *Staphylococcus sp.*; *Staphylococcus species*, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, PRS. *aureus*; penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CNS; coagulase negative *Staphylococcus*, Str.; *Streptococcus sp.*; *Streptococcus species*, PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*, PISP, penicillin-intermediate sensitive *Streptococcus pneumoniae*, PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, CNS; coagulase negative *Staphylococcus*, Others (1); その他の *Staphylococcus sp.*, Others (2); その他の *Streptococcus sp.*, *K. pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*; *Pseudomonas aeruginosa*, *E. faecalis*; *Enterococcus faecalis*, *E. coli*; *Escherichia coli*, GPC; gram-positive coccus, GPR; gram-positive rod, GNC; gram-negative coccus, GNR; gram-negative rod

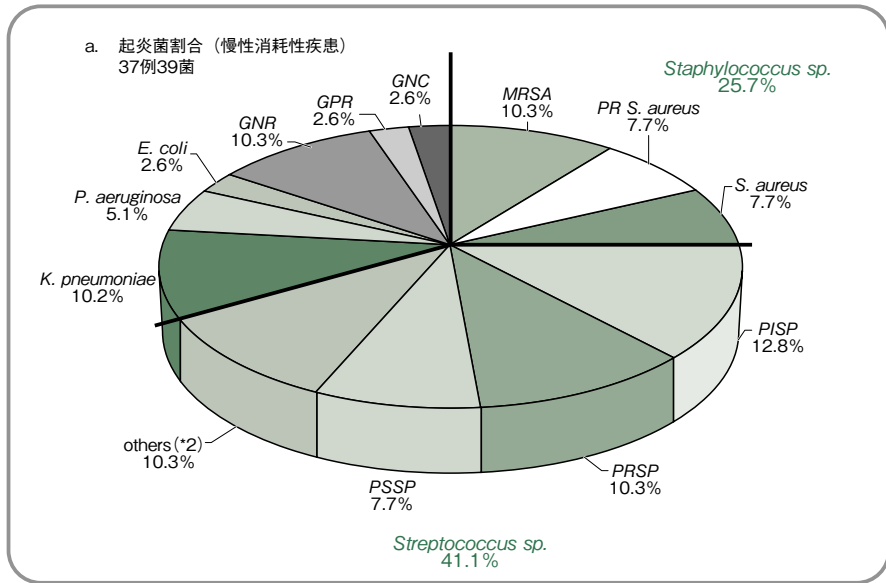


図 2a 日本における慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌

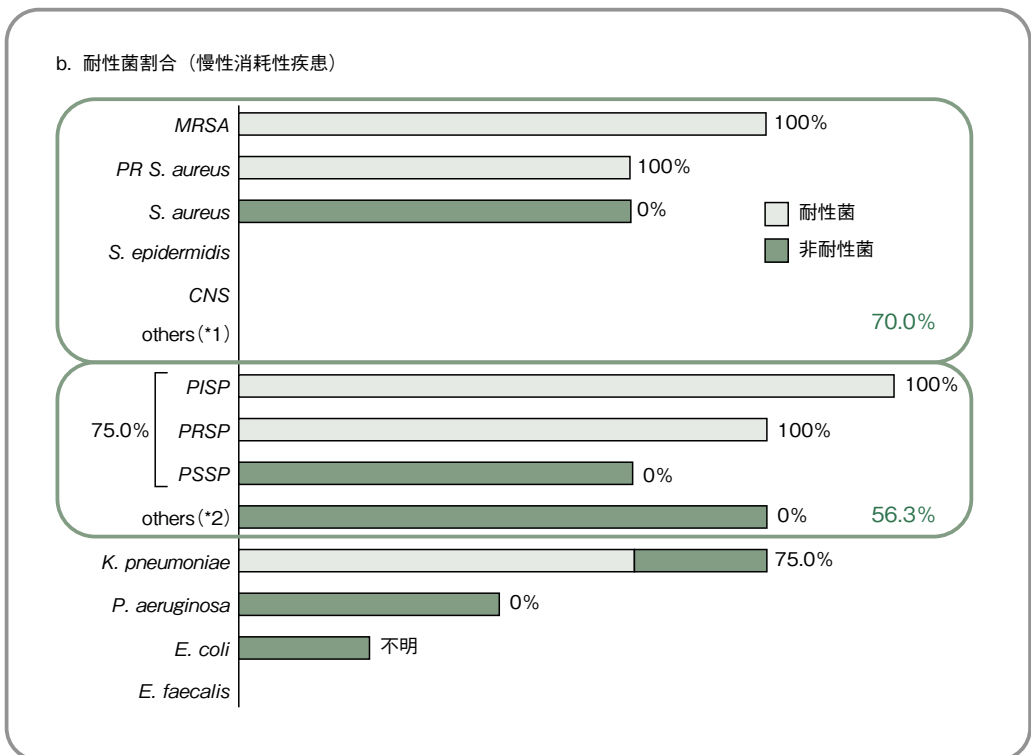


図 2b 慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者における細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の耐性化率の割合 (横軸は症例数の長さ)

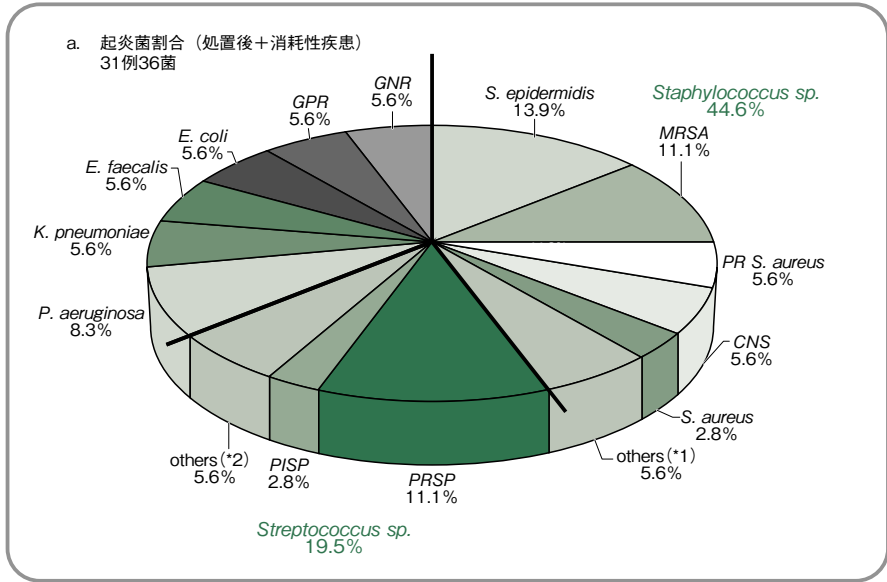


図 3a 日本における3ヵ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の割合

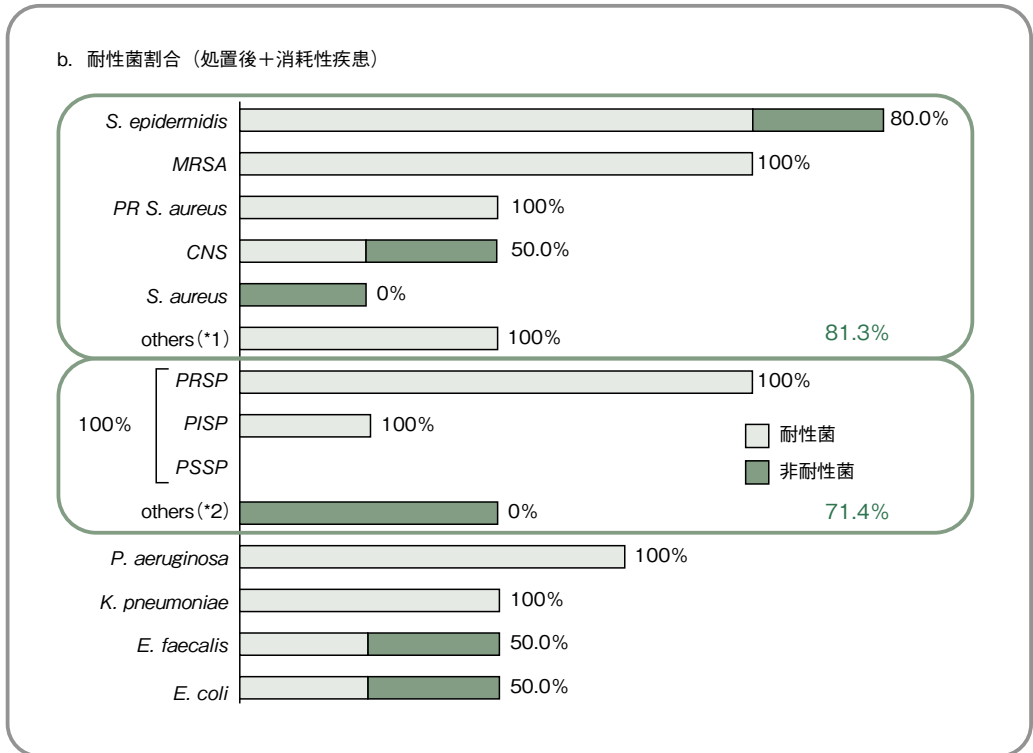


図 3b 日本における3ヵ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の耐性化率の割合（横軸は症例数の長さ）

は8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で81.3%、レンサ球菌属で71.4%と高率であった。

文献

- 1) 高橋恵子, 石川晴美, 森田昭彦, ほか. 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因. 臨床神経学. 2013; 53: 1461.

Clinical Question 1-6

1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況

成人例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか

回答

- 院内感染の髄膜炎は、多くは侵襲的な手技や、複雑性の頭部外傷、まれには院内発症の菌血症に伴い発症する。脳外科術後、開放性の外傷後に長期入院している場合、または頭蓋底骨折はブドウ球菌または好気性グラム陰性桿菌が関与する。脳室内ドレーンなどの異物が関与する場合はコアグラージェ陰性ブドウ球菌や皮膚の常在菌が原因となる。
- 日本の成人例では、ドレナージやシャントなど脳外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が55.3%と多い。このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA(全体の15.8%)を含み85%と高率である。

背景・目的

細菌性髄膜炎成人例における院内感染例の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

院内感染の髄膜炎は、多くは侵襲的な手技や、複雑性の頭部外傷、まれには院内発症の菌血症に伴い発症する¹⁾。脳外科領域の術後の感染症は、通常の細菌性髄膜炎とは発症の仕方、病原微生物、臨床経過が異なる。脳外術後の髄膜炎については、2つの症例数の多い報告があり、発生率は、それぞれ0.8%、1.5%と報告されている^{2,3)}(エビデンスレベルIVb)。脳室内カテーテル感染は4~17%に発症するとされる^{4,5)}(エビデンスレベルIVb)。その他に脳室外カテーテル、腰椎カテーテルなどがリスクファクターとしてあげられる。頭部外傷では閉鎖的な外傷の場合は頭蓋底骨折に伴うものが大部分を占め、クモ膜下腔と副鼻腔が交通することにより髄膜炎を起こす。感染率は25%に及ぶ⁶⁾(エビデンスレベルIVb)⁷⁾(エビデンスレベルIII)。

特定の病原微生物はそれぞれのリスクファクターと強い関連がある。脳外科術後、開放性の外傷後に長期入院している場合、および頭蓋底骨折はブドウ球菌または好気性グラム陰性桿菌が関与する。脳室内ドレーンなどの異物が関与する場合は、コアグラージェ陰性ブドウ球菌や *Propionibacterium acnes* のような皮膚の常在菌が原因となる。頭蓋底骨折や早期の耳鼻科手術後では、鼻咽腔の細菌叢、特に *Streptococcus pneumoniae* が関与する¹⁾。それぞれの菌についての耐性率に関する調査はないが、耐性菌の症例報告として *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, セフトジジム耐性 *Klebsiella pneumoniae* によるものが報告されている^{8~10)}(エビデンスレベルV)。

1993年の報告ではあるが、院内発症髄膜炎の病原微生物の割合が報告されている。それによるとグラム陰性桿菌が38%を占めており、*Streptococci*, *Staphylococcus aureus* と Coagulase nega-

tive *Staphylococci* がそれぞれ、9%を占めていた。市中感染で最も多い *Streptococcus pneumoniae* は5%で、*Listeria monocytogenes* は3%、*Neisseria meningitidis* は1%であった¹¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。

日本における院内感染の髄膜炎をまとめた報告は従来なかった。院内感染の定義として、米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) から「入院後 48 時間以後の発症」との規定がある¹²⁾。しかしながら、細菌性髄膜炎についてこの規定を考えた場合、実際に米国および欧州を含む公表されているすべての診療ガイドラインのフローチャートや推奨されている薬剤選択の条件として、この「48 時間以後」に準拠し作成されているものはない。確かに、市中と院内感染を区分する「48 時間以後」という規定はそれなりに理解はできる。しかし、細菌性髄膜炎において 47 時間は市中感染で、48 時間は院内感染とする時間のカットオフ値設定による市中と院内発症の区別には理論的な根拠は乏しく、実地臨床での対応の点からは受け入れにくい。事実、この「入院 48 時間以後」に準拠した院内感染例の細菌性髄膜炎の報告(韓国)では、その対象例のほとんどは、前述の脳室内シャントの外科的手技に併発した細菌性髄膜炎であった。したがって、欧米の現在の診療ガイドラインは、いずれも患者の年齢やその有するリスクに準じて、その薬剤選択が規定されているのが現況であるといえる。

一方、近年日本における担癌患者においてその化学療法は、化学療法室などの活用により、外来での実施が可能となり、必ずしも入院での治療とは限らない。また、多くの診療科の治療において、免疫抑制薬の使用が増加している現状がある。以上のことを踏まえれば、この「入院後 48 時間以後」という設定による「院内感染」の規定よりも、患者の有するリスクで区分して薬剤選択を行うほうが、現場の実地臨床には即していると考える。

以上を踏まえ、今回は、「3 ヶ月以内の外科的侵襲の処置および頭部外傷」または「慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者」およびその両者を有する患者の条件にて、細菌性髄膜炎成人例の起炎菌とその耐性化率を、1984~2012 年に日本大学板橋病院および駿河台日大病院に入院した成人 103 症例の 113 菌をもとに調査を行った¹³⁾ (エビデンスレベル IVb)。つまり、このなかには宿主にリスクを有しない市中感染の細菌性髄膜炎成人例は含まれていない。その結果の概略は疫学の CQ 1-5 に記載した。この結果によれば、日本の成人例の現況は、ドレナージやシャントなど脳外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が 55.3%と多く、緑膿菌は 2.6%と限られている。そして、このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA (全体の 15.8%) を含み 85%と高率であった。

一方、慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 25.7%、レンサ球菌属が 41.4%と多く、前者では MRSA 10.3%を含み、ブドウ球菌属全体の 70%が耐性化している¹³⁾。後者では PRSP 10.3%、PISP 12.8%が含まれ、レンサ球菌属全体の 56.3%が耐性化している。さらに、3 ヶ月以内の外科的侵襲の処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 44.6%、レンサ球菌が 19.5%と多く、緑膿菌は 8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で 81.3%、レンサ球菌属で 71.4%と高率であった。

文献

- 1) van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 146-154.
- 2) Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy;

- role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006; **59**: 126–133; discussion –133.
- 3) McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2007; **45**: 55–59.
 - 4) Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008; **47**: 73–82.
 - 5) Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2006; **22**: 692–697.
 - 6) Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, et al. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery*. 1994; **35**: 422–426; discussion 6–7.
 - 7) Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006; **58** (3 Suppl): S56–S60; discussion Si–iv.
 - 8) Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, et al. Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1993; **17**: 843–849.
 - 9) Yemisen M, Mete B, Tunalı Y, et al. A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2008; **12**: e125–e127.
 - 10) Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999; **28**: 1134–1138.
 - 11) 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.
 - 12) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. In: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology, Principles and Practice*, Olmsted RN (ed), Mosby, St. Louis, 1996: pA1–A20.
 - 13) 高橋恵子, 石川晴美, 森田昭彦, ほか. 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因. *臨床神経学*. 2013; **53**: 1461.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 30 日)

#1 Cross infection 44024 件

#2 Drug resistance, Bacterial 97544 件

#3 #1 and #2 8932 件

#4 #3 and adult 2429 件

#5 #4 and review; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Practice Guideline; Humans 1505 件

#6 #5 and meningitis 9 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 30 日)

エビデンスとなる文献は見つからなかった。

小児例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか

回答

- 小児の院内発症例は、成人例と同様に頭部外傷や脳外科手術、あるいは髄液穿刺などの機械的損傷では直接的に、免疫能の低下した患者では血行性に、微生物が中枢神経系に侵入して発症する。
- 原因となる微生物としては、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) などのグラム陽性球菌、大腸菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が多く、新生児では B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*: GBS)、大腸菌が多い。抗菌薬長期投与例や、低栄養状態などでは、真菌も考慮する必要がある。

背景・目的

細菌性髄膜炎小児例における院内感染例の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

成人と同様に、小児の院内発症の髄膜炎の多くは、頭部外傷や脳外科手術などの侵襲性処置、あるいは髄液穿刺などの機械的損傷では直接的に、新生児や免疫能の低下した患者では血行性に、微生物が中枢神経系に侵入して発症する¹⁻⁵⁾。頭部外傷や脳外科手術などの侵襲性処置後の場合はコアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) などのグラム陽性球菌が多く、時に腸内細菌科のグラム陰性桿菌や、緑膿菌、アシネトバクターなどのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も原因となる^{1-3,6,7)}。新生児期の場合は、B 群レンサ球菌 (GBS) や大腸菌が多く、時に緑膿菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も原因となる^{4-6,8,9)}。また新生児では、*Campylobacter fetus* による髄膜炎の院内感染例の報告もある¹⁰⁾。免疫能の低下した患者、抗菌薬長期投与例、低栄養状態などでは、血行性に侵入した真菌も考慮する必要がある^{1,2)}。

院内発症の小児の細菌性および真菌性髄膜炎 101 例について検討した Krcméry らの報告によれば、院内発症髄膜炎の主な危険因子は、脳外科手術、脳室内シャント、広域抗菌薬の前投与、中心静脈へのカテーテル挿入、超低出生体重の早期産児、中心静脈栄養であり、起炎菌の分離頻度は、グラム陽性球菌が 76 例 (75.1%)、グラム陰性桿菌が 29 例 (28.7%)、真菌が 10 例 (9.9%) とされている¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。グラム陽性球菌では、コアグラゼ陰性ブドウ球菌が 49 例 (48.1%) と最も多く、以下黄色ブドウ球菌 12 例 (11.8%)、腸球菌 7 例 (7.9%)、B 群レンサ球菌 (GBS) 5 例 (4.9%)、緑色レンサ球菌 2 例 (1.9%) となっている。またグラム陰性菌では、腸内細菌科のグラム陰性桿菌が 13 例 (12.9%) と最も多く、以下、緑膿菌 7 例 (6.9%)、アシネトバクター属 6 例 (5.9%) となっている。真菌のなかでは *Candida albicans* が 7 例 (6.9%)

と最も多かった。

日本における2011～2012年の全国アンケート調査の集計では、起炎菌の判明した344例中院内発症は33例(6%)であり、その内訳は、GBS 13例(39.4%)、肺炎球菌およびコアグラージェ陰性ブドウ球菌が各4例(12.1%)、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、緑膿菌が各3例(9.1%)、腸球菌属2例(6.1%)、大腸菌1例(3.0%)であった⁸⁾(エビデンスレベルIVb)。黄色ブドウ球菌3株中1株がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、コアグラージェ陰性ブドウ球菌4株はいずれもメチシリン耐性株であった。

文献

- 1) Krcméry V, Paradisi F; Pediatric Nosocomial Meningitis Study Group. Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children; an eight year national survey reporting 101 cases. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; **15**: 143-147.
- 2) El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, et al. One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. *J Trop Pediatr*. 2006; **52**: 185-191.
- 3) Lin PC, Chiu NC, Li WC, et al. Characteristics of nosocomial bacterial meningitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; **37**: 35-38.
- 4) Rudinsky B, Ondrusova A, Bauer F, et al. Nosocomial meningitis in neonates caused by *Streptococcus agalactiae*. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; **28** (Suppl 2): 30-31.
- 5) Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al; GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013; **131**: e361-e368.
- 6) Ondrusova A, Kalavsky E, Rudinsky B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* causing nosocomial meningitis in neonates and children: overview of 15 cases within 10 years. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; **28** (Suppl 2): 20-21.
- 7) Ozdemir H, Kendirli T, Ergün H, et al. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2011; **53**: 255-260.
- 8) Shinjoh M, Iwata S, Yagihashi T, et al. Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan: a country where *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines have just been introduced. *J Infect Chemother*. 2014; **20**: 477-483.
- 9) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009～2010). *感染症学雑誌*. 2012; **86**: 582-591.
- 10) Morooka T, Takeo H, Yasumoto S, et al. Nosocomial meningitis due to *Campylobacter fetus* subspecies fetus in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Jpn*. 1992; **34**: 530-533.

2. 細菌性髄膜炎の転帰・後遺症

成人例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっているのか

回答

- 成人の細菌性髄膜炎の致死率は20%前後であり、高齢者、入院時の意識障害、髄液細胞数低値、起炎菌として肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は予後不良因子となる。生存者の約30%に後遺症を認め、症状は感音性難聴などの脳神経障害、認知機能障害、片麻痺などがある。

背景・目的

新たな抗菌薬や検査手法の開発にもかかわらず、世界的にみても細菌性髄膜炎の死亡率は依然として高く、また重篤な後遺症の割合も高いままである。成人の細菌性髄膜炎の予後に影響を及ぼす因子について検討する。

解説・エビデンス

成人の細菌性髄膜炎の致死率は20%前後とされるが、起炎菌別では肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) が20~37%、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 6~14%、髄膜炎菌4~7%、リステリア菌で17~27%と報告されている¹⁾ (エビデンスレベル IVa)。成人における細菌性髄膜炎の予後を検討した前向き研究において、高齢者、中耳炎・副鼻腔炎の存在、発疹の欠如、入院時の意識障害が高度なこと、120/分以上の頻脈、起炎菌の血液培養陽性、赤沈亢進、血小板数減少、髄液細胞数1,000/mm³以下が予後不良因子と報告されている²⁾ (エビデンスレベル IVa)。また、肺炎球菌による髄膜炎の致死率は30%と髄膜炎菌の致死率7%に比較して高く、起炎菌としての肺炎球菌は予後不良因子である²⁾。これらの検討を踏まえて、入院1時間後に転帰を予測するための臨床所見から構成される6項目のリスクスコアも提唱されている。6項目とは年齢、120/分以上の頻脈、Glasgow coma scale score、脳神経麻痺、髄液細胞数1,000/mm³以下、髄液グラム陽性球菌検出である³⁾ (エビデンスレベル IVa)。日本国内での成人細菌性髄膜炎の予後に関する後ろ向き研究では、致死率は23%で、入院時の意識障害と血小板数減少が予後不良因子として報告されている⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。

細菌性髄膜炎の後遺症として感音性難聴が14%と多い⁵⁾ (エビデンスレベル IVa)。肺炎球菌による髄膜炎の後遺症を検討したメタアナリシスでは、後遺症の発生率は31%と高く、内訳は難聴20.9%、痙攣6.5%、水頭症6.8%、痙攣性麻痺8.7%、脳神経麻痺12.2%、視覚障害2.4%であった⁶⁾ (エビデンスレベル I)。また、細菌性髄膜炎回復後に認知機能障害が高頻度にみられることが指摘されており^{5,7)} (エビデンスレベル IVa)、肺炎球菌による髄膜炎の回復患者の27%に認知機能低下がみられたと報告されている⁸⁾ (エビデンスレベル IVa)。

文献

- 1) Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; **23**: 467–492.
- 2) van de Beek D, de Gans J, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; **351**: 1849–1859.
- 3) Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al. A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol.* 2008; **63**: 90–97.
- 4) 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.
- 5) van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 44–53.
- 6) Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2010; **61**: 114–124.
- 7) Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain.* 2006; **129**: 333–345.
- 8) van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis.* 2002; **186**: 1047–1052.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 prognosis 921749 件

#3 sequela or sequelae or aftereffect 49128 件

#4 #2 or #3 964953 件

#5 #1 and #4 1767 件

#6 #5 filters Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; English; Japanese; Adult 178 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((髄膜炎-細菌性/MTH)) and (SH=合併症,転移性,予後)) or ((髄膜炎-細菌性/MTH) and ("致命的転帰"/TH) or (予後/TH) or (後遺症/TH)))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト)) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 140 件

小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっているのか

回答

- 近年(2000年代)の致死率は5%かそれ以下、後遺症の率は15%前後であり、いずれも過去四半世紀で低下してきた。

背景・目的

小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症を検討する。

解説・エビデンス

小児の細菌性髄膜炎の予後に関する統計は時代とともに変化してきており、国や地域、起炎菌の種類によっても異なる。世界的に先進諸国ではおおむね致死率が5%、長期的有病率(主に神経学的後遺症)が15%とされる^{1,2)}(エビデンスレベル I)。開発途上国では死亡、後遺症ともに高率である³⁾。後遺症としてしばしば認められるものとして感音性難聴、てんかん発作、水頭症、知的障害が¹⁾、また長期にわたる、または注意深いフォローアップにより認識される高次機能障害、行動異常もある^{4,5)}。

予後に影響する因子については多くの研究とそのレビューがある。1つ以上の良質な論文で有意とされた予後不良因子として、入院前48時間以上にわたる症状の存在、昏睡ないし意識障害、長時間持続する痙攣(入院後12時間以上)、遷延する発熱(7日以上)、ショック、末梢循環不全、重症呼吸障害、紫斑の不存在、起炎菌[肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)]、低年齢(2歳未満)、性(男児)、脳脊髄液所見(細胞数低値、ブドウ糖低値、蛋白高値)、血液所見(白血球減少)がある。これらの因子の多くは入院時における疾患の重篤さを反映している。また、入院前の有症時間は治療開始の遅れに関連すると解釈できる。低年齢については、乳児の免疫系の脆弱性のためと説明される。紫斑の不存在は起炎菌との関連、すなわち致死率の低い髄膜炎菌で紫斑出現率が高く、致死率の高い肺炎球菌で紫斑出現率が低いためと考えられる。男女差に関しては説明がつかない⁶⁾(エビデンスレベル I)。

日本における小児細菌性髄膜炎の動向は、1966年以降2000年代まで繰り返し調査されてきた。2000年代に行われた3つの調査によると、致死率は0.3~4.1%であった⁷⁻⁹⁾(エビデンスレベル IVb)。起炎菌別ではB群レンサ菌を含む溶連菌で致死率が高く、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)で低かった。年齢別では新生児(28日以下)>乳児(12月未満)>幼児以上(1歳以上)だった。時代別では1979~1984年に比較して2003~2006年には多くの起炎菌、すべての年齢層において致死率が有意に減少した⁸⁾。日本の症例では後遺症として、硬膜下水腫、脳膿瘍、水頭症、痙攣、難聴、運動麻痺、知的障害が多くみられた。ただし施設間でフォローアップ期間に差があり、統計をとるのは困難であった⁷⁾。2004~2007年の多施設調査では、

治療終了時における後遺症の率は18.8%であった⁹⁾。

文献

- 1) Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; **12**: 389-394.
- 2) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003; **361** (9375): 2139-2148.
- 3) Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2009; **48**: 1107-1110.
- 4) Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, et al. Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2004; **93**: 1378-1385.
- 5) Chandran A, Herbert H, Misurski D, et al. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; **30**: 3-6.
- 6) de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis.* 2010; **10**: 232.
- 7) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, ほか. 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003~2004). *感染症学雑誌.* 2006; **80**: 27-38.
- 8) 砂川慶介, 生方公子, 千葉菜穂子, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005~2006). *感染症学雑誌.* 2008; **82**: 187-197.
- 9) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, et al. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* 2010; **16**: 396-406.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 prognosis 921749 件

#3 sequela or sequelae or aftereffect 49128 件

#4 #2 or #3 964953 件

#5 #1 and #4 1767 件

6 #5 filters Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; English; Japanese; Child 219 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((髄膜炎-細菌性/MTH) and (SH=合併症,転移性,予後)) or ((髄膜炎-細菌性/MTH) and ("致命的転帰"/TH or (予後/TH) or (後遺症/TH)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト)) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))) 135 件

3. 細菌性髄膜炎の症状・症候

成人の症状や発症経過はどのようになっているのか

回答

- 頭痛 85.9～87%，項部硬直 82～84.3%，発熱 77～97%，意識障害 66～95.3%，成人で三徴を呈する典型例は 44～51%である。
- 発症経過は，①数時間のうちに急速に進行する急性劇症型と，②数日かけ進行性に悪化する場合がある。

背景・目的

急性発症である中枢神経系感染症には，細菌性髄膜炎，無菌性髄膜炎，脳炎，脳膿瘍および硬膜下膿瘍，感染性血栓性静脈炎などが含まれる。いずれも頭痛・発熱などの非特異的な臨床症状を初期に引き起こし，その後，髄膜刺激徴候（項部硬直，Kernig 徴候，Brudzinski 徴候）と，無菌性髄膜炎以外では意識状態の変化，局所神経症状，痙攣発作が出現する。つまり，臨床症候のみではほかの急性髄膜（脳）炎との鑑別ができず，細菌性髄膜炎を確定診断する決め手とはならない。しかし，細菌性髄膜炎では治療開始までの時間が生命予後に大きく影響するため，受診時の症状が軽微であったとしても，常に念頭に置き診療にあたるのが最も重要である。

細菌性髄膜炎成人例の症状および発症経過について検討する。

解説・エビデンス

1) 発症経過

①数時間のうちに急速に進行する急性劇症型と，②数日かけ進行性に悪化する場合，がある。しばしば上気道感染が髄膜炎症状に先行している¹⁾。

細菌性髄膜炎はサイトカイン・カスケードによって起こる強い炎症がその本態である（CQ 7-2-1 参照）。病態の進行経過は以下のとおりである。髄腔内では宿主の免疫防御機構が機能しないため，血行性または直達性に髄腔内に達した細菌は急速に増殖することができる。増殖した細菌自体は直接的な組織障害を引き起こすことはなく，細菌の溶解と細胞壁成分のくも膜下腔への放出により炎症性サイトカインやケモカインが産生・分泌される。加えて菌血症や炎症性サイトカインにより，興奮性アミノ酸，活性酸素，活性窒素など神経細胞死を誘導するメディエーターが産生されるようになる。結果として，抗菌薬により髄腔が無菌化されたあとも神経の損傷は進行しうる。また，これらの物質は血液脳関門の透過性を高めて，血管原性浮腫と血清蛋白の漏出を生じる。くも膜下腔に滲出した蛋白や白血球は，脳脊髄液の流れを妨げ，硬膜静脈洞のくも膜顆粒からの吸収も低下させるため，閉塞性水頭症，交通性水頭症，間質性浮腫を引き起こす。水頭症や浮腫は頭蓋内圧を上昇させ脳灌流が減少，脳血流量を増加させるため

に脳血管拡張が生じた結果、さらに頭蓋内圧が上昇、やがては自動調節能が消失する。また、くも膜下腔の化膿性滲出物や動脈壁への炎症細胞浸潤により血管炎を引き起こし、動脈、静脈洞、脳皮質静脈に血栓性病変を生じ脳虚血や梗塞に陥る。

2) 症状

成人および高齢者細菌性髄膜炎の臨床症状の発現頻度²⁻⁴⁾を表1に示す。

古典的三徴は発熱、項部硬直、意識障害であり、それに頭痛を加えたものを四徴という。アイスランド²⁾、スペイン³⁾、オランダ⁴⁾からの報告によると、それぞれの症状の頻度は、頭痛 85.9～87%、項部硬直 82～84.3%、発熱 77～97%、意識障害 66～95.3%であった。しかしながら成人で三徴を呈する典型例は 44～51%とけっして多くはない。また、四徴のうちの少なくとも2つの症状を認める割合は高率であるものの、四徴のうち1つしか認めない患者や1つも症状がないものも存在する。

したがって、三または四徴が揃っていなかったとしても、それらのうちの2つがある場合には細菌性髄膜炎を疑うことは当然で、2つの症状がなかったとしても、高齢者や免疫能の低下した患者では臨床症候が乏しい(微熱、傾眠など)ことがあるので、禁忌事由がない限り積極的に髄液検査を行い、鑑別することが重要である。慢性副鼻腔炎、中耳炎、肺疾患・心疾患、慢性尿路感染症、慢性消耗性疾患(アルコール依存症、糖尿病、血液疾患、悪性腫瘍)、免疫抑制状態、外傷、髄液漏のような因子が約半数に存在する^{3,4)}ことも手がかりになるであろう。

なお、転帰は他項で扱われるが、耐性菌が多い日本からの71例の症例を多変量解析した報告では、治療開始時の意識障害の程度と血小板数の減少が有意な転帰影響要因とされている⁵⁾。

以下に主な徴候をあげる(表1)。

①頭痛

細菌性髄膜炎に特徴的な頭痛はない。髄膜炎すべてにおいて、早期に出現し、頻度も高い。髄膜炎では体動により増強するのが特徴である。髄膜炎の病状を反映し、改善とともに消失する。

jolt accentuation of headache (head jolt sign) は1秒間に2～3回の早さで頭部を水平方向に回転させたときに頭痛の増悪がみられる現象である。有用であるとの報告は日本からの1件⁶⁾のみであり、症例数は少ないが、髄膜炎診断における感度 97%、特異度 60%と高いとの結果が示

表1 細菌性髄膜炎でみられる臨床症候の発現頻度

	アイスランド(1997年) ²⁾ (n = 132)	スペイン(2003年) ³⁾ (n = 64)	オランダ(2004年) ⁴⁾ (n = 696)
body temperature (≥ 38°C)	97%	95.4%	77%
headache		85.9%	87%
nausea or vomiting		37%	74%
seizure	10%	12.5%	5%
rash	52%	16.9%	26%
abdominal mental state	66%	95.3%	83%
triad of fever, neck stiffness, and change in mental status	51%		44%
focal neurological deficit		9.3%	33%
neck stiffness	82%	84.3%	83%
predisposing factors		68.5%	54%

表2 predicting pleocytosis

		Uchihara, 1991 ⁶⁾ (n = 54) bacterial 1 viral 28 tuberculous 1 others 4		Thomas, 2002 ⁷⁾ (n = 297) bacterial 3 viral 9 Cryptococcus 6 unknown 62		Waghmare, 2010 ⁸⁾ (n = 190) viral 62 bacterial 7 tuberculous 30		Tamune, 2013 ⁹⁾ (n = 531) bacterial 1 viral 56 tuberculous 1 carcinomatous 3		Nakao, 2014 ¹⁰⁾ (n = 240)	
		meningitis	non meningitis	meningitis	non meningitis	meningitis	non meningitis	meningitis	non meningitis	meningitis	non meningitis
neck stiffness	patients (%)	5/34 (15)	0/20 (0)	24/80 (30)	69/217 (32)	39/99 (39)	27/91 (30)	50/95 (52.6)	51/197 (25.9)	6/47 (12.8)	37/182 (20.3)
	sensitivity	14.7		30		39.4		52.6		13	
	specificity	100		68		70.3		74.1		80	
Kernig's sign	patients (%)	3/34 (9)	0/20 (0)	3/66 (5)	8/171 (5)	14/99 (14)	7/91 (8)	13/52 (25.0)	30/121 (24.8)	1/47 (2.1)	5/182 (2.7)
	sensitivity	8.8		5		14.1		25		2	
	specificity	100		95		92.3		75.2		97	
Brudzinski's sign	patients (%)	NA	NA	3/66 (5)	8/170 (5)	11/99 (11)	6/91 (7)	NA	NA	1/47 (2.1)	4/182 (2.2)
	sensitivity			5		11.1				2	
	specificity			95		93.4				98	
head jolt sign	patients (%)	33/34 (97)	8/20 (40)	NA	NA	6/99 (6)	1/91 (1)	39/61 (63.9)	75/132 (56.8)	9/43 (20.9)	28/154 (18.2)
	sensitivity	97.1				6.06		63.9		21	
	specificity	60.0				98.9		43.2		82	

されている。髄液細胞数増多の指標として検討されており、細菌性髄膜炎に特異的ではなく、その後の報告では感度は6.06~63.9%と大きく差があり、陰性であっても積極的に髄液検査を検討すべきである。検索施行後の知見を含め表2に示す^{6,8~11)}。

②髄膜刺激徴候

髄膜炎が疑われた患者では、項部硬直 (nuchal rigidity, neck stiffness), Kernig 徴候, Brudzinski 徴候はそれぞれ、感度13~42.9%, 2~25%, 2~11.1%, 特異度68~100%, 75.2~100%, 93.4~98%であった^{6~10)} (表2)。成人では、これらの診察所見から髄膜炎もしくは細菌性髄膜炎を除外診断することはできない。

③頭蓋内圧亢進

意識障害を生じる主な原因で、細菌性髄膜炎では常に予想すべき危険な合併症である。悪心・嘔吐、進行性意識障害、乳頭浮腫、一側または両側散瞳および対光反射減弱、外転神経麻痺、除脳硬直、Cushing 反射(徐脈、不整脈、不規則呼吸)が現れる。脳ヘルニアに至る頻度は1~8%と高くない¹¹⁾。

④痙攣

約5~17%の患者でみられる^{2~4,12)}。培養にて起炎菌が確定した市中細菌性髄膜炎696例の観察横断研究では、痙攣がない群と比し死亡率が優位に高く、副鼻腔炎、脳浮腫、脳炎、膿瘍などのCT異常所見が多かった。入院前もしくは入院48時間以内の痙攣が75%を占め、発作回数の中央値は2、起炎菌では肺炎球菌(*S. pneumoniae*)が多かった。初回発作が局在性であってもその半数以上がその後全般化している¹²⁾。

⑤神経局所徴候および脳神経麻痺

巣症状は9.3～33%に生じており²⁻⁴⁾、失語、片麻痺、四肢麻痺、脳神経障害などである。局所症状は、脳梗塞、脳浮腫、硬膜下膿瘍、痙攣発作後のToddの麻痺などのためである。

第Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ脳神経障害が2～7%で生じる可能性がある⁴⁾。脳神経麻痺は、脳表、特に脳底部や脳神経の脳幹からの起始部付近に化膿性滲出液が蓄積すること、海綿静脈洞血栓、頭蓋内圧亢進などにより生じる。ちなみに、結核性髄膜炎でも頭蓋底部の炎症が強く、脳神経麻痺の合併が生じる。

⑥聴覚障害

細菌性髄膜炎の経過中に生じた感覚神経性聴力損失は5～40%である^{4,13-18)}。主に蝸牛障害によるとされている¹⁹⁾。肺炎球菌髄膜炎では、聴覚障害例の約半数に耳炎が存在する^{20,21)}。髄膜炎の病態や髄液検査所見の重症度、莢膜型などが危険因子として検討されているが、統一見解はない。MRI 3D FIESTA で内耳付近を撮影すると、蝸牛の石灰化が認められることがある。このような例では人工内耳を植え込むこともある。

⑦皮疹

16.9～52%の頻度で出現している²⁻⁴⁾。起炎菌として髄膜炎菌の場合が多く、髄膜炎菌63%、肺炎球菌2.2%、リステリア3.3%と報告されている⁴⁾。髄膜炎菌血症の皮疹はびまん性の紅斑として始まり、急速に点状出血となる。感染に伴い急速に皮膚の壊死性紫斑が進行し、最終的に乾性壊死をきたすものを急性感染性電撃性紫斑病という。いずれの皮疹もインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌感染症などでも生じることから、現在では髄膜炎菌感染症に特異的ではなく、重症感染症に一般的に起こりうるものであるとの認識である。髄膜炎菌血症の皮疹に類似した皮疹を呈する感染症として、インフルエンザ菌、肺炎球菌、エンテロウイルスによる髄膜炎、薬剤性発熱を伴った部分的治療された髄膜炎、淋菌やエコーウイルス9型による敗血症やウイルス血症、黄色ブドウ球菌性心内膜炎、ロッキー山紅斑熱、西ナイルウイルス脳炎、レプトスピラ、ライム病、AIDS、結核、サルコイドーシス、真菌など様々な感染症があげられる²²⁾。

これまで述べたとおり細菌性髄膜炎に特徴的臨床徴候はないが、特異的な臨床像から起炎菌を特定するための手がかりが得られる場合があり、以下に述べる。

●肺炎球菌 (*S. pneumoniae*)

高齢者で肺炎や中耳炎に合併した髄膜炎は、肺炎球菌が起炎菌であることが多い。痙攣、びまん性脳浮腫、水頭症、動脈性ないし静脈性脳血管障害などの髄膜炎に伴う頭蓋内合併症が多い^{20,23)}。

●グラム陰性桿菌

慢性肺疾患や副鼻腔炎、脳神経外科処置、慢性尿路感染などに合併することが多い。

●リステリア菌

失調症、脳神経麻痺、眼振などの急性脳幹症状を呈することもある^{24,25)}。

●髄膜炎菌

呼吸器分泌物からの飛沫あるいは直接感染である。ほとんどは直ちに消失するか保菌者となり、髄膜炎を発症するのはごく一部である。近年、日本では極めてまれな疾患となっているが、2011年に宮崎県の高校の寮で成人を含み集団発生、高校生1名が死亡している。集団生活²⁶⁾と発症前2週間から1ヵ月に先行する上気道症状²⁷⁾がキーワードである。

まれではあるが、①軽度の髄膜刺激徴候および髄液圧の上昇があるがほかの所見に乏しく数日で軽快する軽症または不全型と、②増悪、軽快を繰り返す慢性型が存在する。

●Waterhouse–Friderichsen syndrome

1911年にWaterhouse²⁸⁾とFriderichsen²⁹⁾は劇症型髄膜炎菌感染症に合併し、急性副腎機能不全によるショックと全身性紫斑をきたす症候群を報告し、その後、Waterhouse–Friderichsen syndromeと呼ばれるようになった。インフルエンザ菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌感染症などでも生じることから、現在では重症感染症に併発する場合でもいう。髄膜炎を併発している場合、突然発症し、強い頭痛、高熱、痙攣、意識障害を呈し、多くは12～48時間以内にDIC(播種性血管内凝固症候群)、ショックに陥って死に至る。

文献

- 1) Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med.* 1962; **33**: 262–275.
- 2) Sigurdardóttir B, Björnsson OM, Jónsdóttir KE, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a 20-year overview. *Arch Intern Med.* 1997; **157**: 425–430.
- 3) Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med.* 2003; **29**: 1967–1973.
- 4) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; **351**: 1849–1859.
- 5) 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.
- 6) Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache.* 1991; **31**: 167–171.
- 7) Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis.* 2002; **35**: 46–52.
- 8) Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, et al. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; **112**: 752–757.
- 9) Tamune H, Takeya H, Suzuki W, et al. Absence of jolt accentuation of headache cannot accurately rule out meningitis in adults. *Am J Emerg Med.* 2013; **31**: 1601–1604.
- 10) Nakao JH, Jafri FN, Shah K, et al. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. *Am J Emerg Med.* 2014; **32**: 24–28.
- 11) Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med.* 2007; **22**: 194–207.
- 12) Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology.* 2008; **70** (22 Pt 2): 2109–2115.
- 13) Bohr V, Hansen B, Jessen O, et al. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis: part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. *J Infect.* 1983; **7**: 21–30.
- 14) Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; **12**: 389–394.
- 15) van de Beek D, Schmand B, De Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis.* 2002; **186**: 1047–1052.
- 16) van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Drugs.* 2006; **66**: 415–427.
- 17) Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, et al. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology.* 2010; **75**: 1533–1539.
- 18) Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect.* 2012; **18**: 849–855.
- 19) Klein M, Koedel U, Kastenbauer S, et al. Nitrogen and oxygen molecules in meningitis-associated labyrinthitis and hearing impairment. *Infection.* 2008; **36**: 2–14.
- 20) Worsøe L, Cayé-Thomasen P, Brandt CT, et al. Factors associated with the occurrence of hearing loss after

- pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2010; **51**: 917–924.
- 21) Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect*. 2012; **18**: 849–855.
 - 22) Cunha BA. The diagnosis and therapy of acute bacterial meningitis. In: *Infections of the Nervous System*, David Schlossberg (ed), Springer-Verlag, New York, 1990: p3–24.
 - 23) Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003; **126**: 1015–1025.
 - 24) Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998; **77**: 313–336.
 - 25) Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: *Principles and Practice of Infectious Disease*, 7th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009: p2707–2714.
 - 26) Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 1378–1388.
 - 27) Tully J, Viner RM, Coen PG, et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. *BMJ*. 2006; **332**: 445–450.
 - 28) Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*. 1911; **1**: 577–578.
 - 29) Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderh*. 1918; **87**: 109–125.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 19161 件

#2 signs and symptoms 1448 件

#3 #1 and #2 2142 件

#4 meningitis, bacterial/complications 1919 件

#5 #3 and #4 3502 件

#6 #3 filters Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Practice Guideline; English; Japanese; Adult: 138 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((髄膜炎-細菌性/MTH) and (徴候と症状/TH)) or (((髄膜炎-細菌性/MTH)) and (SH=合併症,転移性,欠損・欠乏,疫学,予後)))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~))) 181 件

小児の症状や発症経過はどのようになっているのか

回答

- 小児の細菌性髄膜炎の症状は、年齢が低いほど軽微で、かつ典型的な症状や徴候が出現しにくい。このため、小児では、非特異的な症状や徴候の組み合わせから細菌性髄膜炎を疑う必要がある。
- 小児の細菌性髄膜炎の発症経過は、①非特異的症状(発熱、不活発、易刺激性など)が数日間先行する場合、②1日程度で特異的症状が出現する場合、③電撃的な経過をとり発症後急速に状態が悪化する場合がある。

背景・目的

細菌性髄膜炎は neurological emergency であり、適切な早期治療の有無が患者の転帰を左右する。小児の細菌性髄膜炎を早期に診断するために、小児例の症状および発症経過について検討する。

解説・エビデンス

小児の細菌性髄膜炎の症状・徴候は多様である。多くは発熱に加えて、嘔気、嘔吐、易刺激性、食欲低下、頭痛、錯乱、背部痛、項部硬直などを呈する。乳児では低体温、黄疸、下痢、大泉門膨隆などを示すこともある¹⁻³⁾。

症状は年齢に依存するところが大きく、一般には年齢が低いほど症状が軽微で、かつ典型的な症状や徴候が出現しにくい⁴⁾。また、小児では細菌性髄膜炎に単独で特異的といえる症状や徴候はなく¹⁾、細菌性髄膜炎の三徴である発熱、項部硬直、意識障害が揃うことは少ない⁵⁾。

すなわち、乳幼児や新生児は細菌性髄膜炎のリスクが高い一方、典型的な症状や徴候が現れにくいことを念頭に置いて、非特異的な症状や徴候の組み合わせから細菌性髄膜炎を疑い、早期診断につなげることが重要である。

1) 発症経過

Radetsky⁶⁾は、22の文献に基づいて、小児の細菌性髄膜炎において診断に至るまでの経過を以下の3つの型に分類している。

- ①髄膜炎と診断されるまでに数日間、発熱、不活発、易刺激性、嘔吐などの非特異的症状が先行する型
 - ②電撃的な経過をとり、発症後急速に症状が悪化する型
 - ③電撃的とはいえませんが、1日程度で髄膜炎の特異的症状が出現する型
- ①の型が最も多く、②に相当する症例は、入院前後に痙攣や昏睡をきたす頻度が高いとされ

ている⁷⁾。

2) 代表的な症状・徴候

細菌性髄膜炎の症状・徴候は、髄膜炎によるもの、脳浮腫・神経細胞傷害によるもの、脳圧亢進によるもの、脳神経麻痺、脳血管障害によるもの、硬膜下液貯留によるもの、全身症状に伴うものなどに分けられる。

髄膜炎の炎症による症状・徴候には、嘔吐、嘔気、易刺激性、食欲不振、頭痛、背部痛、髄膜刺激徴候など、脳浮腫・神経細胞傷害による症状・徴候には、意識状態の変化、痙攣、局所神経徴候など、脳圧亢進による症状・徴候には、大泉門膨隆、知覚過敏などがある。

Kaplan ら⁸⁾は、小児の細菌性髄膜炎の入院時の症状や徴候に関する報告^{7,9,10)}をまとめている(表1)。

①発熱

最も頻度が高い症状であり、85～99%に認める^{7,10)}。しかし、年長児症例の44%では診断時に無熱であったとの報告もあり¹¹⁾、発熱がないことが髄膜炎を否定する根拠にならない。また、逆に、発熱が唯一の症状である場合もありうる^{5,9)}。

②意識状態の変化

易刺激性から、不活発、せん妄、傾眠傾向、昏睡まで様々なレベルの意識状態の変化を伴うことが多い。約10%の症例は入院時に昏睡状態にある⁸⁾が、一方、約20%の患児は意識レベルが正常であったとの報告がある^{8,12)}。高度の意識障害(半昏睡～昏睡)は、予後不良因子である¹³⁾。

③痙攣

10～30%の症例において、入院前から入院2日以内に痙攣を認める^{14,15)}。部分発作、部分発作の二次性全般化、全身発作のいずれもが発現しうる。部分痙攣は予後不良因子である¹⁵⁾。

細菌性髄膜炎における痙攣は通常発熱を伴うため、小児においては熱性痙攣との鑑別が問題になる。小児の痙攣の管理に関するガイドライン¹⁶⁾では、発熱と痙攣を呈した小児に以下のいずれかがみられる場合には、除外診断がなされるまで髄膜炎として扱うべきであると記載されている。①痙攣前の傾眠傾向、②項部硬直、③出血性発疹、④大泉門膨隆、⑤痙攣後1時間以上経過した時点における意識レベルの低下(改訂 Glasgow coma scale で15未満)

表1 小児細菌性髄膜炎患者の入院時の症状と徴候

報告者	Kilpi ら	Kornelisse ら	Andersen ら
起炎菌	すべて	肺炎球菌	髄膜炎菌
症例数	286	83	81
年齢	平均2.9歳 (3ヵ月～15歳)	平均8ヵ月 (3生日～12.3歳)	0～14歳
発熱	85% (> 38℃)	記載なし*	99% (> 37.5℃)
意識障害	7% (unconscious)	12% (comatose)	0% (coma)
嘔吐	59%	18%	54%
易刺激性	65%	34% (alert or irritable)	記載なし
項部硬直	78%	67%	96%
局在性神経徴候	7%	記載なし	記載なし
痙攣	19%	30%	11%

* : 41名(49%)に発熱+項部硬直+意識状態の変化
(文献8より一部改変)

④髄膜刺激徴候

一般に、小児では、髄膜刺激徴候はほかの徴候に遅れて明らかになることが多い⁴⁾ので留意する。インフルエンザ菌b型や肺炎球菌による細菌性髄膜炎では、項部硬直、Kernig徴候、Brudzinski徴候といった髄膜刺激徴候を60~80%の症例で認める^{7,9)}。髄膜刺激徴候が新生児で見られることはまれである⁴⁾。乳幼児においても、髄膜刺激徴候は必発の所見ではないので、陰性であっても細菌性髄膜炎を否定できない⁸⁾。

⑤頭痛、嘔吐

頭痛は、髄膜炎の炎症により知覚神経が刺激されることにより起こる。乳幼児では頭痛を明確に訴えることができない。嘔吐は患児の50~70%で見られる^{7,9,10)}。日本での報告によれば、嘔吐は細菌性髄膜炎の初期症状として重要である¹⁷⁾が、特異的徴候とはいえず、単独あるいは発熱との組み合わせのみで細菌性髄膜炎を強く疑うことはできない。

⑥大泉門膨隆

大泉門膨隆は、大泉門が開存している乳幼児では頭蓋内圧亢進を示す重要な所見である。しかし、感度、特異度ともに高いとはいえない。ウイルス性髄膜炎を含めた髄膜炎患児の20%にみられる⁸⁾。病状が進行するまでみられないことも多い。

⑦局所神経症状

片麻痺、四肢麻痺、顔面神経麻痺、視野狭窄などの局所神経症状は、頭蓋内圧亢進や血流障害が原因とされ、入院時に約10%⁹⁾、全経過中に15%の症例で認める¹⁵⁾。失調は内耳の炎症によるとされており、聴覚障害を伴うことが多い。乳頭浮腫は、合併症のない細菌性髄膜炎の初期にみられることはまれである。局所神経症状は予後不良因子である⁹⁾。

⑧非特異的徴候

「何となく元気がない、何となくおかしい(not doing well)」は、細菌性髄膜炎を疑ううえで重要な非特異的徴候である。乳幼児では、哺乳不良、食欲低下、活気低下、易刺激性などもよくみられる。体温の変動(高体温、低体温)、呼吸窮迫、傾眠傾向、無呼吸、腹部膨満、黄疸、嘔吐、下痢、痙攣、筋緊張低下などは、新生児における細菌性髄膜炎を含む重症感染症で見られる非特異的徴候である¹⁸⁾。

⑨皮膚所見

髄膜炎菌細菌性髄膜炎では、約25%に紫斑を伴う斑状丘疹がみられる⁸⁾。しかし、インフルエンザ菌b型や肺炎球菌でも同様の皮疹がみられることがある¹⁹⁾。

⑩全身状態の悪化

重症細菌性髄膜炎では敗血症を伴っている場合が多く、急激に全身状態が悪化し、ショックや無呼吸を呈する。特に、新生児の細菌性髄膜炎では敗血症からショック状態に陥りやすい。

文献

- 1) Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; **11**: 785-814.
- 2) El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 2003; **88**: 615-620.
- 3) Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, et al. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010; **126**: 952-960.
- 4) Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; **361**: 2139-2148.
- 5) Chavz-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005; **52**: 795-

- 810.
- 6) Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and implications of delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; **11**: 694–701.
 - 7) Kilpi T, Anttila, Kallio MJ, et al. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet.* 1991; **338**: 406–409.
 - 8) Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999; **13**: 579–594.
 - 9) Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995; **21**: 1390–1397.
 - 10) Anderson J, Backer V, Voldsgaard P, et al. Acute meningococcal meningitis in children: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients: Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect.* 1997; **34**: 227–235.
 - 11) Bonadio WA, Mannenbach M, Krippendorf R. Bacterial meningitis in older children. *Am J Dis Child.* 1990; **144**: 463–465.
 - 12) Levy M, Wong E, Fried D. Diseases that mimic meningitis: analysis of 650 lumbar puncture. *Clin Pediatr (Phila).* 1990; **29**: 254–255, 258–261.
 - 13) Dagbjartsson A, Ludvigsson P. Bacterial meningitis: diagnosis and initial antibiotic therapy. *Pediatr Clin North Am.* 1987; **34**: 219–230.
 - 14) Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics.* 1998; **102**: 1087–1097.
 - 15) Oliver LG, Harwood-Nuss AL. Bacterial meningitis in infants and children: a review. *J Emerg Med.* 1993; **11**: 555–564.
 - 16) Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after seizure. *Emerg Med J.* 2003; **20**: 13–20.
 - 17) 武内 一, 深澤 満. インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性. *日本小児科学会雑誌.* 2006; **110**: 1401–1408.
 - 18) Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am.* 1990; **4**: 623–644.
 - 19) Stutman HR, Marks MI. Bacterial meningitis in children: diagnosis and therapy: a review of recent developments. *Clin Pediatr (Phila).* 1987; **26**: 431–438.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 19161 件

#2 Signs and Symptoms 1448 件

#3 #1 AND #2 2142 件

#4 Meningitis, Bacterial/complications 1919 件

#5 #3 or #4 3502 件

#6 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Practice Guideline; English; Japanese; Child:

#6 Search #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Practice Guideline; English; Japanese; Child: 153 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((髄膜炎-細菌性/MTH) and (徴候と症状/TH)) or (((髄膜炎-細菌性/MTH)) and (SH=合併症,転移性,欠損・欠乏,疫学,予後))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))) 167 件

4. 細菌性髄膜炎の検査

細菌性髄膜炎を疑った場合の検査はどうするのか

推奨

- ①頭部 CT や臨床所見より脳ヘルニアが疑われず、かつ髄液検査の禁忌でない限り、腰椎穿刺による髄液検査（髄液細胞数、髄液糖濃度、血清糖、髄液蛋白量、グラム染色）を速やかに行う。ただし、検査を行うことで治療開始が 1 時間以上遅れる場合にはこの限りではない（グレード B）。
- ②臨床症状より細菌性髄膜炎が疑われた場合の検査手順を巻頭フローチャート（p.xi）に示す（グレード B）。

背景・目的

新たな抗菌薬や検査手法の開発にもかかわらず、細菌性髄膜炎の転帰不良率は高く、いまだ満足すべき治療成績ではない。良好な転帰は適切な早期の治療開始が必須であるが、このためには早期診断が重要である。細菌性髄膜炎の検査について、検査手順も含め検討する。

解説・エビデンス

1) 髄液検査

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、ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）は存在しないが、必ず行われるべき検査であると考えられる^{1,2)}。

髄液検査では、髄液初圧、細胞数と分画、髄液糖、髄液蛋白量、グラム染色と鏡検は行われるべきである。髄液初圧上昇、髄液多形核球優位の細胞増加、髄液糖の低下（髄液糖/血糖比 ≤ 0.4 ）、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しばしば典型的な細胞増多、蛋白高値、髄液糖濃度低値を示さない症例に遭遇する。B 群レンサ球菌（GBS）による髄膜炎ではその 30% が髄液細胞数増多を示さないことが知られている³⁾。

各種髄膜炎（表 1）と細菌性髄膜炎における髄液検査所見を示す（表 2）^{4,5)}。

①髄液初圧

細菌性髄膜炎の髄液初圧は 200～500 mmCSF を示すことが多いが¹⁾、小児ではこれより低くなる。初圧が 200 mmCSF を超える場合は髄液圧測定を中止し、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

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 $22/\text{mm}^3$ で、生後 0～8 週の乳児では $30/\text{mm}^3$ 、生後 8 週以上では $5/\text{mm}^3$ である。細菌性髄膜炎の髄液多形核

表 1 髄液の正常値と各種髄膜炎の髄液所見

項目	正常値		細菌性髄膜炎	ウイルス性髄膜炎	結核性髄膜炎
	小児・成人	乳児			
髄液初圧(mmCSF)	50~180	100	> 180	< 180	> 180
細胞数 (/mm ³)	≤ 5	≤ 8	1,000~5,000	100~1,000	25~500
多形核球比率 (%)	0	60	≥ 80	0	< 50
髄液蛋白 (mg/dL)	≤ 45	20~170	100~500	50~100	> 50
髄液糖 (mg/dL)	45~80	34~119	≤ 40	正常域	≤ 40
髄液糖 / 血糖比	0.6	0.81	< 0.4	> 0.6	< 0.5

(Roos KL, Tunkel AR (eds). Handbook of Clinical Neurology, Vol. 96, 3rd series, Bacterial Infections, p37より改変)

表 2 細菌性髄膜炎でみられる髄液検査所見

	アイスランド (1997年) (n = 132) ⁴⁾		オランダ (2004年) (n = 696) ⁵⁾	
	初圧 (mmCSF)	0~180	4/31 例 (13%)	370 ± 130
	181~300	12/31 例 (39%)		
	> 300	15/31 例 (48%)		
細胞数 (/mm ³) 平均			7,753 ± 14,736	
	0~100	16/102 例 (16%)	< 100	47/645 例 (7%)
	101~10,000	66/102 例 (64%)	100~999	93/645 例 (14%)
	> 10,000	20/102 例 (20%)	> 999	505/645 例 (78%)
蛋白 (mg/dL)	> 50	82/97 例 (85%)	490 ± 450	
糖	< 9mg/dL	83/93 例 (89%)	血糖 / 髄液糖比 0.2 ± 0.2	
塗抹陽性率	57/100 例 (57%)			
培養陽性率	88/110 例 (80%)			

球数は 1,000~5,000/mm³ を示すことが多い⁶⁾。

③ 髄液糖/血糖比

同時血糖の 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 ヶ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²⁾ (エビデンスレベル V)⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。

④ 髄液蛋白量

成人では 40 mg/dL 以下で、新生児では 150 mg/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⁸⁾。

⑤ グラム染色、鏡検

グラム染色は簡易で速やかに結果が得られる検査であり、髄膜炎を疑うすべての患者に推奨される。感度 50~90%、特異度 60~90%、最小検出感度は 10⁵ colony forming units (cfu)/mL と報告されている^{5,9)} (エビデンスレベル IVb)。また、菌ごとにグラム染色の検出感度は異なり、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) では 90%、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) では 86%、髄膜炎菌では 75%、リステリア菌では 50% 以下と報告されている¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)。採取された髄液は速やかに検査室に送るべきである。髄液を遠心分離器にかけることで

検出感度が大きく改善されることが知られている¹¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。抗菌薬使用前の髄液では75~90%の検出感度だが、髄液検査前に抗菌薬が使用された場合には40~60%に低下したと報告されている¹²⁾ (エビデンスレベル V)。

⑥髄液細菌培養・血液細菌培養

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過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が強く推奨される。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の結果が起炎菌同定に重要となる。髄液培養の陽性率は、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。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)を行うほど検出率は高くなる¹³⁾ (エビデンスレベル V)。しかし、遠心を高度にかけすぎると細胞や細菌が壊れて検出しにくくなるので留意する。培養には3~4mLが必要で最終判断には48時間ほどかかる。

⑦イムノクロマトグラム法による肺炎球菌抗原検査 (Binax NOW[®])

迅速イムノクロマト膜アッセイ (Binax NOW Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen Test, Binax 社) は患者の尿より肺炎球菌抗原を検出可能で、感度は64~86%、特異度95%と報告されている^{14,15)} (エビデンスレベル IVb)。本法は肺炎球菌細胞膜に存在するC多糖類を検出することによって、すべての肺炎球菌サブタイプを検出可能としている¹⁶⁾。米国では患者髄液にも使用されており、髄液を直接キットにアプライすることで検出され、その感度・特異度ともに高いと報告されている¹⁴⁾。日本でも2013年7月1日より「肺炎球菌莢膜抗原定性(髄液)」として、髄液での検査も保険収載となった。ラテックス凝集法による細菌抗原検査と同様の理由で、髄液検査前に抗菌薬投与が行われていた場合やグラム染色陰性例に行うことが勧められる。ただし、肺炎球菌ワクチン接種後は偽陽性を示す可能性があり、ワクチン接種後5日間は検査を行わないことが推奨されている。

可能であれば行われるべき検査として、下記の項目があげられる。

⑧細菌 PCR

第5章を参照。

グラム染色で菌が検出されない場合に参考となる検査として、下記の項目があげられる。

⑨ラテックス凝集法による細菌抗原検査

結果が15分ほどで得られ、髄液検査前に抗菌薬投与が行われていた場合でも陽性に検出が可能な点がラテックス凝集法による細菌抗原検査の利点である。ただし、対象菌が限られ、耐性菌の判別が不可能な点と偽陽性が出る点が欠点としてあげられる^{17,18)}。細菌ごとの検出率は異なるが、インフルエンザ菌b型で78~100%、肺炎球菌で67~100%、髄膜炎菌で50~93%と報告されており、いずれも良好といえる¹⁹⁾ (エビデンスレベル V)。

しかしながら近年、米国感染症学会ガイドラインおよび米国診療ガイドライン委員会では、細菌抗原テストをルーチンで行うことが疑問視されている。これは、ルーチンで行うことで時折不必要な治療や長期入院が起りうるためとされている。根拠としては、髄膜炎901例の検討では陽性例26例のうち、細菌抗原テスト結果により治療が変更になったのは4例のみであったとの報告を理由としてあげている²⁰⁾ (エビデンスレベル V)。

細菌抗原検査は、髄液検査前に抗菌薬投与が行われていた場合やグラム染色陰性例に行うことが勧められる(ただし、2014年5月現在、日本ではバイオメリュー社製スライデックスメニングートキットは2007年8月に発売中止になっている。バイオラッド社製PASTOREXメニンジャイスは入手可能で、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型、髄膜炎菌、B群レンサ球菌について検索可能である)。

ウイルス性髄膜炎との鑑別を要する場合に参考となる検査として下記の項目があげられる。

⑩血中プロカルシトニン

プロカルシトニンは甲状腺C細胞で合成され末梢白血球より放出される物質で、重症感染症時に高度に上昇する物質である。プロカルシトニンは重症炎症のマーカーであり、細菌・真菌感染で上昇し、ウイルス感染では軽度の上昇にとどまることより、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用であると報告されている^{21~24)}(エビデンスレベルⅡ)。細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎の鑑別が困難な場合に、その測定が有用であると考えられる。ただし、検査前に抗菌薬投与例や免疫不全例ではプロカルシトニンの上昇が軽度で鑑別に有用でない場合がある。

髄液中のプロカルシトニンは脳炎や髄膜炎患者だけではなくアルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症でも上昇することが知られている²⁵⁾。

⑪髄液のC反応性蛋白(CRP)

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^{26,27)}(エビデンスレベルⅤ)。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もある²⁸⁾(エビデンスレベルⅣb)。

⑫髄液乳酸値

近年2つのメタアナリシスが報告された^{29,30)}。いずれの研究も髄液乳酸値の測定は、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別において感度(0.97, 0.93)、特異度(0.94, 0.96)の高い検査であることを示している^{29,30)}(エビデンスレベルⅠ)。カットオフ値は35mg/dLで感度0.93、特異度0.99とされ³⁰⁾、細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別に有効と考えられる。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。

⑬髄液サイトカイン(TNF, IL-1)

TNFやIL-1などの炎症性サイトカイン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が増加後75時間で髄液細胞増多がみられ、細菌性髄膜炎の82%でTNF濃度の上昇を認めるのに対して、非細菌性髄膜炎では6.4%にしかTNF濃度の上昇を認めなかった^{31,32)}(エビデンスレベルⅤ)。髄液のTNFやIL-1の測定は、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用である可能性がある^{27,28)}。

なお、ここでは触れないが、治療開始後に髄膜炎の原因検索を行う必要がある。たとえば、副鼻腔炎や中耳炎などからの波及では、骨条件でのCT検査なども行う必要がある。

CQ4-1の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ4-3の項目に併せ記載した。

どのような場合に頭部 CT を実施したほうがよいのか

推奨

①必ずしも全例で行う必要はない。意識障害、神経巣症状、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 が推奨される。ただし、頭部 CT のために治療開始が 1 時間以上遅れるような場合にはこの限りではない(グレード B)。

背景・目的

細菌性髄膜炎患者における頭部 CT の実施要件を検討する。

解説・エビデンス

確立されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial : 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ーチンで頭部 CT を行う必要はないことを示唆している³³⁻³⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

2001 年に行われた成人を対象とした 301 例の前向き研究において頭部 CT で異常が検出されたのは、年齢 60 歳以上、免疫不全患者、1 週間以内の痙攣発作、中枢神経疾患の既往であった³⁴⁾ (エビデンスレベル V)。

意識障害、神経巣症状、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³³⁻³⁵⁾。

一方、腰椎穿刺前の頭部 CT の結果から脳ヘルニアの発生を予測することについては、困難とする retrospective study が多い³⁴⁾。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する報告もある³⁷⁾。

CQ 4-2 の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ 4-3 の項目に併せ記載した。

Clinical Question 4-3

4. 細菌性髄膜炎の検査

どのような場合に腰椎穿刺を行ってはいけないのか

推奨

- ① 視神経乳頭浮腫，一側・または両眼の瞳孔固定または散大，除脳・除皮質肢位，Cheyne-Stokes 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（グレード B）。

背景・目的

細菌性髄膜炎患者における腰椎穿刺の禁忌について検討する。

解説・エビデンス

細菌性髄膜炎による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。英国および米国で行われた retrospective study では，腰椎穿刺による脳ヘルニアの発生頻度は成人，小児ともに1%との報告がある^{33,38)}。また，髄液検査後に脳ヘルニアを起こした1,053例のうち418例は視神経乳頭浮腫を伴っていたと報告されている³⁹⁾（エビデンスレベル V）。

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³⁷⁾。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や散大，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^{21,40)}。

文献

CQ 4-1～CQ 4-3 の文献と検索式

- 1) Tunkel AR. Bacterial Meningitis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
- 2) Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; **11**: 423-431.
- 3) Saez-Llorens X, MacCracken GH Jr. Perinatal bacterial diseases. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th Ed, Feigin RD, Cherry JD, (eds), W.B. Saunders, Philadelphia, 1998: p892-926.
- 4) Sigurdardóttir B, Björnsson OM, Jónsdóttir KE, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a 20-year overview. *Arch Intern Med.* 1997; **157**: 425-430.
- 5) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; **351**: 1849-1859.
- 6) Conly JM, Ronald AR. Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Am J Med.* 1983; **75** (1B): 102-016.
- 7) 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.
- 8) Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis: cerebrospinal fluid evaluation. *Infect Dis Clin North Am.* 1990; **4**: 583-598.

- 9) Feldman WE. Concentration of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 1976; **88** (4Pt.1): 549–552.
- 10) Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In: *Infections of the Central Nervous System*, 2nd Ed, Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia: p899–922.
- 11) Cherian T, Lalitha MK, Manoharan A, et al. PCRenzyme immunoassay for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in cerebrospinal fluid samples from patients with culture-negative meningitis. *J Clin Microbiol*. 1998; **36**: 3605–3608.
- 12) Thomson RB, Jr, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2001; **15**: 1047–1071.
- 13) Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 1992; **5**: 130–145.
- 14) Henney JE. Quick test for pneumonia. *JAMA*. 1999; **282**: 1218.
- 15) Genne D, Siegrist HH, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW). *Int J Infect Dis*. 2006; **10**: 124–128.
- 16) Marcos MA, Martinez E, Almela M, et al. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet*. 2001; **357**: 1499–1500.
- 17) 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.
- 18) Tarafdar K, Rao S, Recco RA, et al. 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.
- 19) Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 1992; **5**: 130–145.
- 20) Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr*. 1994; **125**: 235–238.
- 21) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; **39**: 1267–1284.
- 22) Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gramstained smear. *Am J Emerg Med*. 2007; **25**: 179–184.
- 23) Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999; **28**: 1313–1316.
- 24) Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997; **24**: 1240–1242.
- 25) Ernst A, Morgenthaler NG, Buerger K, et al. Procalcitonin is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with dementia and acute neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2007; **189**: 169–174.
- 26) Ribeiro MA, Kimura RT, Iruelgui 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Glimaker M, Kragstbjerg 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. *CMAJ*. 1993; **148**: 961–965.
- 36) 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.

- 37) Rennick G, Shann F, De Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ*. 1993; **306** (6883): 953–955.
- 38) Wylie PA, Stevens D, Drake W III, et al. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *BMJ*. 1997; **315**: 774–779.
- 39) Korein J, Cravioto H, Leicach M. Reevaluation of lumbar puncture. *Neurology*. 1959; **9**: 290–297.
- 40) Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS, et al. 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial/diagnosis 5258 件

#2 X-Ray Computed Tomography and head 19860 件

#3 lumbar puncture 9174 件

#4 encephalocele 3390 件

#5 #2 or #3 or #4 32093 件

#6 #1 and #5 386 件

#7 #6 Filters: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Review; Practice Guideline; Meta-Analysis; Systematic Reviews; 51 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((脊椎穿刺/TH or 腰椎穿刺/AL)) or ((頭部 CT/TH or 頭部 CT/AL)) or ((脳ヘルニア/TH or 脳ヘルニア/AL))) and (((髄膜炎-細菌性/MTH)) and (CK=ヒト and SH=診断の利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断))) and (PT=会議録除く) 161 件

5. 細菌性髄膜炎における 起炎菌の遺伝子診断

起炎菌の遺伝子診断はどのように行うのか

回答

- 従来の PCR 法 (conventional PCR) に替わり、蛍光色素を結合させたプローブを用いる real-time PCR 法が臨床に応用され始めている。細菌性髄膜炎の起炎菌を効率的に検索するため選択すべき菌種として、①大腸菌、②B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS)、③肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、④インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、⑤髄膜炎菌、⑥リステリア菌、⑦黄色ブドウ球菌、⑧肺炎マイコプラズマの 8 菌種があげられる。抗菌薬投与のない症例における起炎菌の検出率は、培養法で 70%、PCR 法で 90%近くであり、PCR 法のほうが検出感度に優れている。

背景・目的

細菌性髄膜炎における起炎菌の遺伝子診断を検討し、実際の具体的方法を示す。

解説・エビデンス

1) 検索菌種

近年、髄液からの DNA 抽出や電気泳動などが煩雑であった従来の PCR 法 (conventional PCR) に替わって、蛍光色素を結合させたプローブを用いる real-time PCR 法が注目され、臨床に応用され始めている¹⁻⁴⁾。また、サーベイランスにルーチンとして取り入れようという試みもみられる⁵⁾。欧米ではすでにキット化されたものもあるが、対象菌種を肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、そして髄膜炎菌としたものが多い^{4,6-8)}。

一方、日本では検体数が極めて少ないため、このようなキットの有用性は認められるものの、残念ながら「細菌性髄膜炎起炎菌検索キット」として市販化には至っていない。日本において、実際に実験室レベルで実施されている具体例を示す。

新生児から成人の髄膜炎までの起炎菌を想定し、表 1 に示す 8 菌種のプライマーとプローブを設計、髄液そのものについて培養と併行して real-time PCR 法を実施し、その感度と特異度について検証している。これらのプライマーを参考にいただきたい¹⁾。

化膿性髄膜炎の起炎菌を効率的に検索するため選択した菌種は、①大腸菌、②B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS)、③肺炎球菌、④インフルエンザ菌、⑤髄膜炎菌、⑥リステリア菌、⑦黄色ブドウ球菌、⑧肺炎マイコプラズマの 8 菌種である。2 菌種をひとつのチューブで検索できるようにし、蛍光色素は発色強度の異なる 2 種の蛍光色素を使用する考え方をしたが、検索したい菌種は院内発症か市中発症かによって異なるのでそれぞれの目的に応じて変更されるのが望ましい。

表 1 8 菌種検索用プライマーと蛍光標識プローブ

tube (paired)	Species, primer, and probe	Primer or probe sequence	Target gene	Amplicon size (bp)
A	<i>S. pneumoniae</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-CAACCGTACAGAATGAAGCGG-3' 5'-TTATTCGTGCAATACTCGTGCG-3' HEX-CGCGATCAGGTCTCAGCATTCCAACCGCGATCGCG-BHQ1	lytA	319
A	<i>H. influenzae</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-TTGACATCCTAAGAAGAGCTC-3' 5'-TCTCCTTTGAGTTCCCGACCG-3' FAM-CGCGATCCTGACGACAGCCATGCAGCACGATCGCG-BHQ1	16S rRNA	167
B	<i>E. coli</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-GGGAGTAAAGTTAATACCTTTGC-3' 5'-CTCAAGCTTGCCAGTATCAG-3' HEX-CGCGATCACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGATCGCG-BHQ1	16S rRNA	204
B	<i>S. agalactiae</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-AGGAATACCAGGCGATGAAC-3' 5'-AGGCCCTACGATAAATCGAG-3' FAM-CGCGATCATTGGCTAGTTATGAAGTCCCTTATGCGATCGCG-BHQ1	dltS	331
C	<i>N. meningitidis</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-CATATCGGAACGTACCGAGT-3' 5'-GCCGCTGATATTAGCAACAG-3' HEX-CGCGATCCTATTCGAGCGGCCGATATCGATCGCG-BHQ1	16S rRNA	356
C	<i>L. monocytogenes</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-CGCTTTTGAAGATGGTTTCG-3' 5'-CTTCCAGTTTCCAATGACCC-3' FAM-CGCGATCGCGGCTTGTCTCCGTCAGACTTGATCGCG-BHQ1	16S rRNA	457
D	<i>M. pneumoniae</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-GTAATACTTTAGAGGCGAACG-3' 5'-TACTTCTCAGCATAGCTACAC-3' HEX-CGCGATACCAACTAGCTGATATGGCGCAATCGCG-BHQ1	16S rRNA	225
D	<i>S. aureus</i> Sense primer Reverse primer Probe	5'-TACATGTCGTTAAACCTGGTG-3' 5'-TACAGTTGTACCGATGAATGG-3' FAM-CGCGATCCAAGAAGCTTGTGTTGATAAGAAGCAACCGATCGCG-BHQ1	spa	224

a) Stem oligonucleotides are underlined

2) real-time PCR 法の原理

real-time PCR 法の原理を図 1 に示す。本方法では増幅すべき遺伝子にセンスプライマーとリバースプライマーを設計すると同時に、さらにその内側にプローブを設計する。プローブには TaqMan[®]プローブ、サイクリングプローブ、モレキュラービーコン (MB) プローブなどが使用される。MB プローブの使用では、図 1 に示すように増幅される DNA 断片の内部に 15~20bp の相補的な塩基配列を選択し、5'側に蛍光色素の FAM (6-carboxy fluorescein) あるいは HEX (6-carboxy-2',4,4',5',7,7'-hexachlorofluorescein)、3'側にその蛍光発色を抑制する BHQ-1 (black hole quencher 1) を結合させたプローブを設計し、合成を依頼する。

髄液中に 8 菌種いずれかの DNA 断片 (死菌でも可) が存在すれば、プライマーによって DNA が増幅されると同時に、増幅された DNA にさらにプローブが結合し、蛍光色素と蛍光抑制物質の位置が離れて発色、その蛍光量を機器が読み取るという原理である。ほかのプローブ法も蛍光量の変化を測定する点では原理は同じである。

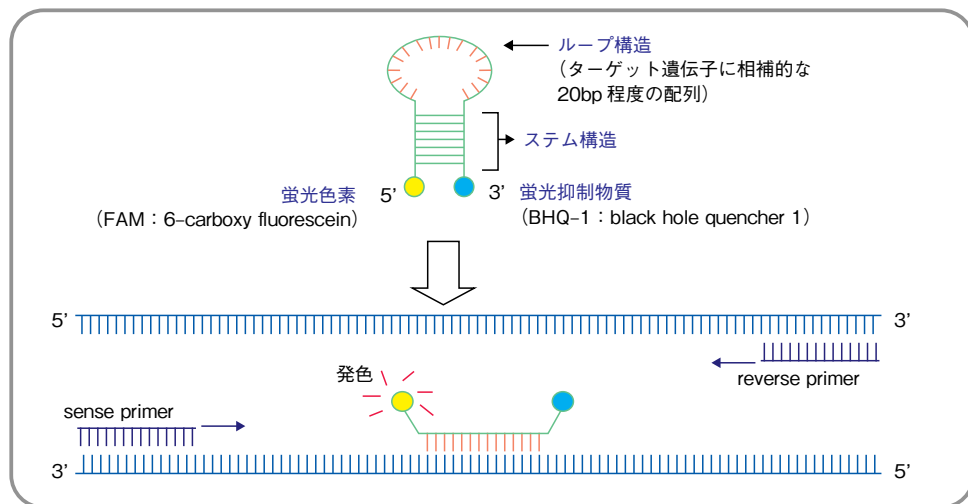


図 1 real-time PCR 法の原理：molecular beacon (MB) プローブの場合

3) real-time PCR の髄液に対するプロトコール

髄液サンプル (200~500 μL) は図 2 に示すプロトコールに従い、無菌操作に十分配慮しながら 4 $^{\circ}\text{C}$ 、10,000 rpm、10 分間の遠心を行い集菌する。髄液が混濁していれば遠心の必要はないが、一般的には遠心操作が必要である。上清は別の滅菌チューブへ移し、150 μL の沈渣とする。100 μL の沈渣部分から Extragen II kit (東ソー社) を用いて DNA を抽出する。所要時間は 10~15 分である。むろんほかの DNA 抽出キット (QIAGEN 社やタカラバイオ社) を用いても構わないが、検出感度が保たれていることの確認が必要である。

MB プローブを使用する real-time PCR 反応液 (50 μL) の組成は、①25 μL の iQ Multiplex powermix (バイオラッドラボラトリーズ社)、②0.3 μM の各プライマー、③0.3 μM の各 MB プローブとする。これらの反応液はあらかじめチューブ (200 μL 用) へ分注し、要時まで -30 $^{\circ}\text{C}$ に保存できる。なお、TaqMan[®] プローブ検出系には Premix Ex Taq[™]、サイクリングプローブ検出系には CycleavePCR[®] Reaction Mix が推奨されており、推奨された試薬を用いないと感度に影響する。

試薬の入ったチューブは使用時には氷上で融かし、2 μL ずつの DNA サンプルを加え、直ちに PCR を実行する。PCR はファーストステップとして 95 $^{\circ}\text{C}$ 、30s の熱処理、続いて 95 $^{\circ}\text{C}$ 、15s/50 $^{\circ}\text{C}$ 、30s/75 $^{\circ}\text{C}$ 、20s を 1 サイクルとして 40 サイクル実行する。ネガティブコントロールとポジティブコントロールを必ずおく。DNA 抽出から real-time PCR 終了までの所要時間はおよそ 1.5~2 時間である。

なお、real-time PCR 用の機器として、Thermal Cycler Dice[®] (タカラバイオ社)、LightCycler[®] (ロシュアプライドサイエンス社)、Stratagene Mx3000P[™] (アジレントテクノロジー社)、Applied Biosystems リアルタイム PCR システム (アプライドバイオシステムズ社) などが発売されている。購入に際してはそれぞれの機器の特徴を把握することが重要である。

4) real-time PCR の感度と特異度

MB プローブを用いた目的菌の検出限界 (感度) は、 $1.3 \times 10^0 \sim 6.5 \times 10^1$ cfu/チューブで、非特

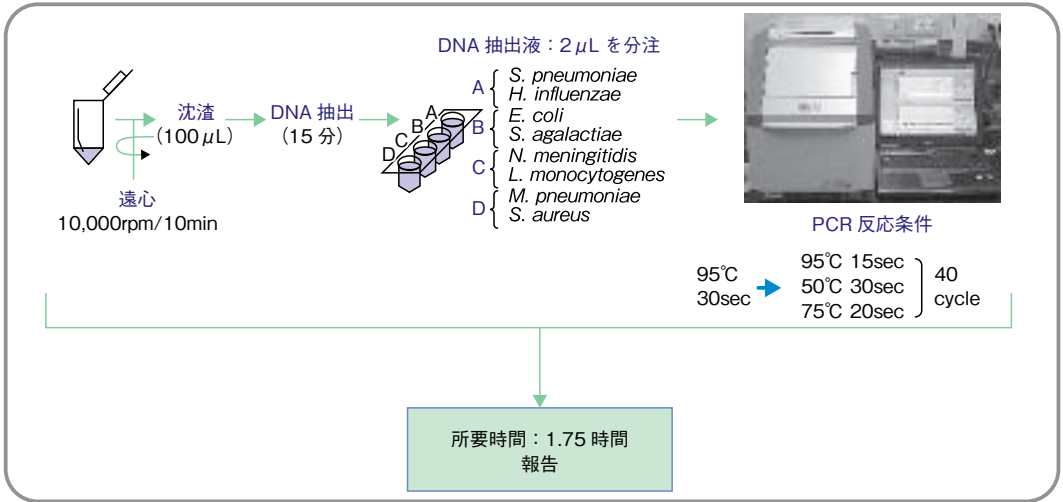


図 2 髄液に対する real-time PCR 法のプロトコール

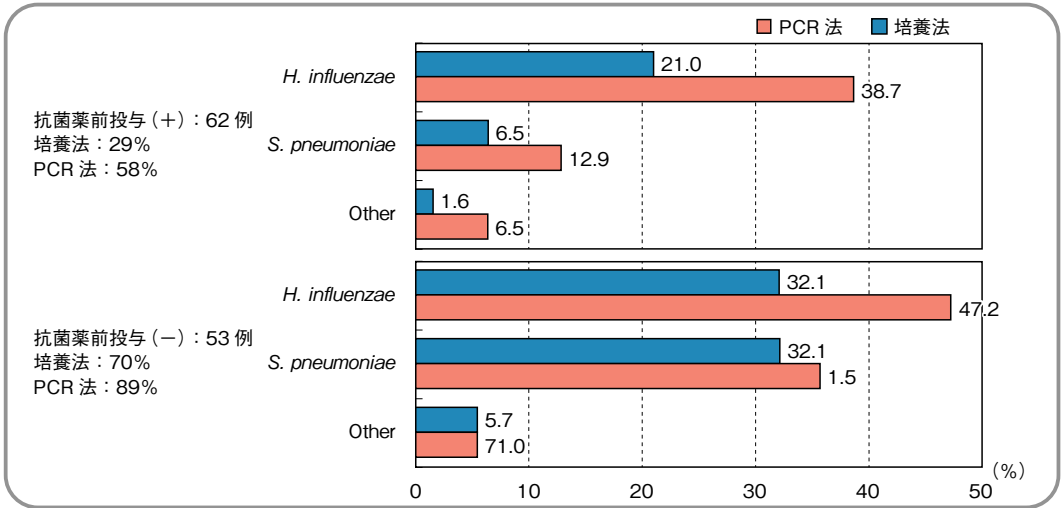


図 3 抗菌薬投与の有無と培養および PCR での起炎菌判明率の関係 (n=115)

異の陽性反応は認められていない¹⁾。ただし、陽性反応を示すサイクル数 (Ct 値) が 30 サイクル以上では、チューブあたりの菌数が検出限界に近い場合、必ず電気泳動で目的の DNA 断片が増幅されているのか否か確認する必要がある。特異度は 100% である。ただし、検査材料直接のサンプルであるため、サイクル数を 40 サイクル以上とすると偽陽性出現の可能性が高まる。理論的に PCR 法で陽性と判定できるのは 35 サイクルまでである。それ以上のサイクル数で陽性反応がみられた際には、検査値と照らし合わせた慎重な判断が要求される。

5) real-time PCR の有用性

送付を受けた髄液サンプルに対して実行された real-time PCR と、同時に実施した培養による起炎菌判明率の比較を図 3 に示す。判明率に最も影響するのは抗菌薬の前投与の有無で、特に

注射用抗菌薬が投与されていた場合の培養での菌判明率 30%程度である。髄液中の菌量が少なく、かつ抗菌薬が使用されていた際には、培養法ではほとんど菌を証明できていない。このような場合、無菌的に採取された髄液が残っていれば、real-time PCR にて約半数例に菌を証明することができる。

抗菌薬投与のない症例では、培養法で 70%、PCR 法で 90%近い判明率であるが、特に GBS やリステリア菌、マイコプラズマ、髄膜炎菌の確定に有用である。いずれにしても PCR での菌検索は培養法に比べ有意に優れているといえる。

6) まれな菌種が疑われる場合

髄液の検査データから細菌性であることが強く示唆されるものの、上述した 8 菌種以外の関与が否定できない場合には、髄液サンプルから抽出した DNA に対し 16S rRNA 遺伝子を増幅するプライマーを用いて DNA の増幅を行い、増幅産物がみられれば、次に塩基配列解析を行って既存の菌種データとマッチングを行い、菌種を確定する (broad-range PCR 法)。わずかな症例数の経験ではあるが、この方法で起炎菌を証明できている。特に成人例において口腔内レンサ球菌が起炎菌の場合、菌種同定はこの方法が効率的である。

16S rRNA 遺伝子 DNA 増幅のためのセンス側プライマーは AGAGTTTGATCMTGGCTCAG、リバースプライマー①は AAGGAGGTGWTCCARCC、リバースプライマー②は CTAGC-GATTCCGACTTCA である。1,500bp 前後を増幅したのち、塩基解析する。

文献

- 1) Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother.* 2009; **15**: 92–98.
- 2) van Haeften R, Palladino S, Kay I, et al. A quantitative LightCycler PCR to detect *Streptococcus pneumoniae* in blood and CSF. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; **47**: 407–414.
- 3) Bryant PA, Li HY, Zaia A, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol.* 2004; **42**: 2919–2925.
- 4) 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.
- 5) Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, et al; RT-PCR Surveillance Project Team. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE.* 2011; **6**: e20675.
- 6) Reyes SM, Torres T JP, Prado JV, et al. Multiplex PCR assay in spinal fluid to identify simultaneously bacterial pathogens associated to acute bacterial meningitis in Chilean children. *Rev Med Chil.* 2008; **136**: 338–346.
- 7) Favaro M, Savini V, Favalli C, et al. A multi-target real-time PCR assay for rapid identification of meningitis-associated microorganisms. *Mol Biotechnol.* 2013; **53**: 74–79.
- 8) Wang X, Theodore MJ, Mair R, et al. Clinical validation of multiplex real-time PCR assays for detection of bacterial meningitis pathogens. *J Clin Microbiol.* 2012; **50**: 702–708.

Knowledge gaps (今後の課題) 5. 細菌性髄膜炎における起炎菌の遺伝子診断

近年開発されつつある起炎菌の遺伝子診断にはどのようなものがあるのか

回答

- 細菌性髄膜炎の診療において、病原微生物ゲノムに特異的な PCR による病原微生物の検出が行われてきており、臨床上的有用性は高い。将来への展望としては、16S rRNA 遺伝子解析 (broad-range PCR 法) は、対象とする病原微生物が特定できない場合や難培養性の場合などにおいて、非常に有力な解析方法となると期待される。特に、抗菌薬投与下のように難培養性の条件下で威力を発揮する。今後さらに、次世代シーケンサーと呼ばれる新型高速シーケンサーを用いたメタゲノム解析も、本症の起炎菌同定において、有用であると考えられる。

背景・目的

抗菌薬の開発が進んでいる現代においても、多剤耐性菌の出現、新興感染症、再興感染症の出現など、今日においても、感染症は、診療上重要な領域であり続ける。特に、神経感染症の領域では、よりよい機能予後のためには、早期の診断と、一刻も早い適切な治療の開始が望まれる。細菌性感染症の診断は、起炎菌の培養による菌種の同定と抗菌薬に対する感受性の分析が基本であるが、起炎菌の培養に一定の時間を要すること、また、日常診療においては、empiric に抗菌薬の投与が行われ、そのような条件下では、起炎菌の培養が困難であり、起炎菌の同定ができないケースが少なくない。起炎菌の速やかな同定を目的として、迅速抗原検査やポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR) を用いた起炎菌のゲノム DNA を検出する方法が開発され、日常診療に導入され、診療上不可欠の検査となってきている。特に、結核菌の検出などにおいては、培養に長期の期間を要することからその有用性は高い。

一方、PCR による遺伝子検査は、検出感度が高いこと、数時間という短時間で結果が得られるという大きな利点があるが、PCR に用いるプライマーを選択するうえで、対象となる起炎菌をあらかじめ設定する必要がある。様々な種類の病原菌を可能性のひとつとして考慮する必要のある日常診療においては、PCR による検査法には一定の限界があることも留意すべきである。

現時点では、研究レベルでの対応であるが、病原菌のゲノム配列を直接的に解析することにより起炎菌を同定する方法が開発されており、日常診療のうえで、大変有用になると期待されている。

以上の背景を踏まえ、細菌性髄膜炎の起炎菌の遺伝子診断について検討する。

解説・エビデンス

1) 特定の病原微生物の検出を目的とする遺伝子検査 (PCR による病原微生物の同定方法)

現在では、PCR による病原微生物の検出が日常診療において頻用されるようになってきている。

る。たとえば東京大学神経内科では、結核菌の迅速診断が必要であると考え、1990年にPCRを用いた結核菌の検出法を報告した¹⁾。結核菌に関しては、鏡検による検出率が10~20%程度、培養による結核菌の同定には、8週間もの期間を要すること、培養により結核菌同定ができるのは50%以下であることを考えると、画期的な方法であった。PCRによる結核菌の検出の感度を高めるために、nested PCR法などの改良がなされてきており、検出感度はさらに高くなってきている^{2,3)}。また、1回のPCRで複数の病原体の検出を行うmultiplex PCR法なども開発されてきている。

2) ゲノム配列解析を応用した、病原微生物の同定方法

病原微生物のゲノム配列解析ができれば、原理的に病原微生物の同定が可能になると考えられる。ゲノム配列の解析方法としては、大きく分けて、①細菌間で保存性の高い16S rRNA遺伝子の領域にプライマーを設定してPCRにより増幅し、塩基配列解析をする方法(broad-range PCR法とも呼ばれる)、②検体中に存在する病原微生物のゲノムについて、丸ごとゲノム配列解析を行い、そのデータを分析することにより、そこに存在する微生物をすべて同定しようとする、メタゲノム解析と呼ばれる方法の2つがある。

①16S rRNA 遺伝子解析による病原菌の同定 (broad-range PCR法)

細菌の16S rRNA(リボソームRNA)をコードする遺伝子は、機能に関連すると考えられる保存性の高い領域に可変領域が混在する構造を取っている。可変領域には、9個の高頻度可変領域(hypervariable region)が含まれている。この高頻度可変領域は、50~100塩基の長さで、この配列を調べることで、菌種の同定が可能である。すなわち、保存性の高い領域にPCRプライマーを設定すれば、いずれの細菌の16S rRNA遺伝子であっても増幅することができ、得られたPCR産物について、直接塩基配列解析により高頻度可変領域の塩基配列を決定すれば菌種の同定が可能である⁴⁾。

東京大学神経内科では、起炎菌の同定が困難で、empiric therapyを継続するも、病状の悪化がみられた脳膿瘍の症例について、脳膿瘍の穿刺液を用いて、16S rRNA遺伝子のPCR増幅、塩基配列解析を行い、*Streptococcus intermedius*が起炎菌であることを同定することができた事例もある⁵⁾。また、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)髄膜炎の症例で、経過中に両側腸腰筋膿瘍を合併した。腸腰筋膿瘍の穿刺生検を施行し、培養により起炎菌の同定を試みたがno growthであった。その後、抗菌剤投与にもかかわらず、膿瘍は増大した。CTガイド下右腸腰筋膿瘍ドレナージ術を施行した。ドレナージ液の培養では起炎菌は同定されなかったが、16S rRNA遺伝子解析を施行したところ、肺炎球菌(Hungary19A-6株)と直ちに同定でき、髄膜炎と同一の起炎菌と考えられた。このように、培養では起炎菌の同定ができない場合であっても、16S rRNA遺伝子解析により速やかに起炎菌の同定ができたことは、診療上、特に、抗菌薬の選択において大変有用であった。

16S rRNA 遺伝子解析では、細菌に共通な16S rRNA領域の増幅を行い、直接塩基配列解析を実施し、高頻度可変領域の塩基配列により細菌の同定が可能となるので、起炎菌について幅広く検索できるという点が最大のメリットである。また、抗菌薬投与下においては、培養が困難なことが多く、その点でも、16S rRNA 遺伝子解析の有用性は高い。この方法では、抗菌薬の感受性まで調べることはできないものの、菌種が同定されると、抗菌薬の選択に反映できることが多く、大変有用である。また、適切な培地、培養法を選択することにより培養可能になることもあり、その点でも有用である。

課題としては、16S rRNA 遺伝子解析は、現在のところ、研究レベルで行われており、保険収載されておらず、このような解析技術を持っている研究室も限られており、普及していない点である。診療上の有用性は極めて高いので、技術の普及、保険収載の実現など、今後関係者の努力が期待されることである。

②メタゲノム解析による微生物の同定

16S rRNA 遺伝子解析は、細菌の16S rRNA をターゲットにした解析方法であるが、未知の病原微生物を幅広く検索するうえでは、限界もある。これに対して、微生物のゲノムについて、丸ごと塩基配列解析をして、そこに存在する微生物を網羅的に同定しようという方法がメタゲノム解析 (metagenomics) と呼ばれる。従来のシーケンサーでこのような解析をすることは困難であったが、スループットが極めて大きい次世代シーケンサーと呼ばれる新型高速シーケンサーが実用化されたことにより、メタゲノム解析が可能になってきている。

メタゲノム解析により病原微生物を同定できた例として、2010年にデンマークで発生したミンクの神経疾患(振戦、足取りの異常、失調症状)のアウトブレイクの例をあげることができる⁶⁾。脳 homogenates を用いた伝播実験で発症が確認され、感染症であることは確定したものの、通常の病原微生物の探索方法では病原微生物を同定することができなかった。そこで、脳 homogenates を用いて、メタゲノム解析を行ったところ、astrovirus のゲノム配列が確認された。astrovirus は、離乳前のミンクにみられる下痢症の起因ウイルスとして知られていたが、ゲノム配列解析からは、下痢症を引き起こす astrovirus に対しての相同性は80.4%で、新種の astrovirus と確認された。

日本では、原因不明の下痢症患者の便を用いたメタゲノム解析が報告されている⁷⁾。急性期と回復期の便のメタゲノム解析により、急性期にのみ存在した細菌として、*Campylobacter jejuni* が確認された。最近では、ヒラメ喫食に関連する嘔吐下痢症について、ヒラメ筋肉組織を用いたメタゲノム解析が行われ、*Kudoa septempunctata* が検出され、予防のための対策がとられた⁸⁾。このように、今後この次世代シーケンサーによるメタゲノム解析も本症における起炎菌同定にも活用される可能性があると考ええる。

文献

- 1) Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction (PCR). *Neurology*. 1990; **40**: 1617-1618.
- 2) 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.
- 3) Takahashi T, Tamura M, Takahashi SN, et al. Quantitative nested real-time PCR assay for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*. 2007; **255**: 69-76.
- 4) Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem*. 2009; **55**: 856-866.
- 5) Saito N, Hida A, Koide Y, et al. Culture-negative brain abscess with *Streptococcus intermedius* infection with diagnosis established by direct nucleotide sequence analysis of the 16s ribosomal RNA gene. *Intern Med*. 2012; **51**: 211-216.
- 6) Blomstrom AL, Widen F, Hammer AS, et al. Detection of a novel astrovirus in brain tissue of mink suffering from shaking mink syndrome by use of viral metagenomics. *J Clin Microbiol*. 2010; **48**: 4392-4396.
- 7) Nakamura S, Maeda N, Miron IM, et al. Metagenomic diagnosis of bacterial infections. *Emerg Infect Dis*. 2008; **14**: 1784-1786.
- 8) Kawai T, Sekizuka T, Yahata Y, et al. Identification of *Kudoa septempunctata* as the causative agent of novel food poisoning outbreaks in Japan by consumption of *Paralichthys olivaceus* in raw fish. *Clin Infect Dis*. 2012; **54**: 1046-1052.

6. 細菌性髄膜炎の鑑別診断

細菌性髄膜炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか

推奨

①細菌性髄膜炎成人例の鑑別疾患を表1に示す^{1~4)}(グレードC)。

表1 鑑別疾患

1. 細菌以外の感染性髄膜炎 A) ウイルス性髄膜炎 B) 結核性髄膜炎 C) 真菌性髄膜炎(クリプトコッカス) D) 梅毒性髄膜炎	5. 自己免疫疾患 A) 全身性エリテマトーデス(CNSループス) B) サルコイドーシス C) 神経Behçet D) Wegener肉芽腫症 E) 血管炎
2. 急性脳炎・脳症 A) 単純ヘルペス脳炎 B) その他のウイルス性脳炎 C) インフルエンザ脳症 D) Reye症候群 E) 非ヘルペス性辺縁系脳炎 F) 自己免疫介在性脳炎・脳症 G) 代謝性脳症(Wernicke脳症)	6. 腫瘍性疾患 A) がん性髄膜炎(軟膜・髄膜転移) B) 白血病の中中枢神経浸潤 C) 傍腫瘍性辺縁系脳炎
3. 頭蓋内局所感染症 A) 脳膿瘍 B) 硬膜下膿瘍	7. 薬剤性髄膜炎 非ステロイド性消炎鎮痛薬, 免疫グロブリン製剤
4. 頸椎疾患 A) crowned dens syndrome(環軸関節偽痛風) B) 頸椎骨髄炎	8. 中枢神経疾患 A) 脱髄性疾患(急性散在性脳脊髄炎: ADEM) B) 血管性疾患(くも膜下出血, 脳梗塞, 脳出血, 静脈洞血栓症) C) てんかん D) 片頭痛
	9. 熱性疾患

(文献1~4より)

背景・目的

細菌性髄膜炎は緊急性が高く neurological emergency ともいわれ、診断と初期治療の遅れが転帰に影響を及ぼす。成人において、年齢、基礎疾患、病歴、発症様式は髄膜炎の原因を推測するうえで重要であり、神経画像診断(CT, MRI)に加えて禁忌事項がない限り積極的に髄液検査を施行することが鑑別診断に重要である。細菌性髄膜炎成人例の鑑別疾患について検討する。

解説・エビデンス

細菌性髄膜炎は敗血症から細菌が血行性に中枢神経に到達するか、副鼻腔炎や中耳炎から直接的に侵入することが原因で生じる。成人では細菌性髄膜炎の四徴(頭痛、発熱、項部硬直、意識障害)を示すのは44%、古典的三徴(発熱、項部硬直、意識障害)を示すのは全体の2/3以下とされ、髄液検査は細菌性髄膜炎の診断、また、ほかの病原体による髄膜炎の鑑別に重要である。細菌性髄膜炎の起炎菌を決定し適切な治療法を選択するためには、髄液のグラム染色、髄液培養検査、髄液細菌抗原検査、髄液PCR検査が必要であり、敗血症を伴っていることが多い。

ので、血液培養を行うことも強く推奨される。

1) 髄液検査

髄液初圧の上昇、髄液多形核白血球数の増加、髄液糖の低下(髄液/血清糖比 ≤ 0.4)、髄液蛋白の上昇(≥ 50 mg/dL)は細菌性髄膜炎を示唆する所見である。コホート研究によると、細菌性髄膜炎の40%の症例で髄液初圧が400mmCSF以上に上昇するとし、意識レベル低下との関連を指摘している。また、88%の症例が髄液糖34mg/dL以下、髄液糖/血糖比0.23以下、髄液蛋白220mg/dL以上、髄液細胞数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上の4項目中1項目以上を有していたと指摘している⁵⁾(エビデンスレベルIVa)。

2) ウイルス性髄膜炎

ウイルス性髄膜炎では、原因となるウイルスが同定されることは少ないが、85%はエンテロウイルスが原因であり、エンテロウイルスとしてエコーウイルスとコクサッキーウイルスB群が多く、複数の血清型が病原体となり毎年夏季に多発する。近年のウイルス分離状況では、ある程度の周期性を示しており、流行の規模は年ごとに異なる。エンテロウイルス以外には小児ではムンプス、成人ではヘルペスウイルスが知られている。ヘルペスウイルスでは単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr(EB)ウイルス、サイトメガロウイルスのいずれのウイルスも原因となるが、基礎疾患のない成人では単純ヘルペスウイルスと帯状疱疹ウイルスが多く、サイトメガロウイルスの感染はHIV感染者など免疫不全宿主に多い。髄液所見では蛋白の上昇、糖は正常を示し、髄液細胞数は $50\sim 1,000/\text{mm}^3$ のことが多く、髄液細胞分画は単核球優位となるが、エンテロウイルス髄膜炎では、その病初期では、しばしば多形核球となり、その後単核球優位に移行する。

細菌性髄膜炎との鑑別において髄液乳酸値の有用性が示されている。具体的には髄液乳酸値35mg/dL以上の場合、感度93%、特異度96%で細菌性髄膜炎を示すとされている⁶⁾(エビデンスレベルIVa)。また、敗血症のマーカーである血清プロカルシトニン値が細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎の鑑別において有用であるとの報告がある。小児に比べ成人では感度が落ちるとの指摘もあるが、血清プロカルシトニン値の上昇は細菌性髄膜炎を示唆し、CRP値よりも有用であると報告している^{7,8)}(エビデンスレベルIVb)。

3) 結核性髄膜炎⁹⁾

結核性髄膜炎は亜急性の経過をとることが多く、高齢者、ステロイドや免疫抑制薬の投与、HIV感染症や糖尿病などの基礎疾患を有する免疫抑制状態にある患者に発症することが多い。亜急性に進展することから、初期には発熱、食欲不振など非特異的の症状が多く、次第に頭痛が増強して、痙攣や意識障害などを呈するようになる。髄液所見は、通常、細菌性髄膜炎と異なり、単核球優位あるいは混合型の細胞増多が多く、蛋白濃度の上昇、糖の減少を認め、クロール値は低下する。しかし、時には病初期などで多形核球優位の細胞増多を呈し、細菌性髄膜炎に類似する場合もある。髄液ADA上昇は補助診断になるが、髄液中のリンパ球が増加する疾患で上昇する傾向があり特異的ではない。髄液から結核菌が検出されれば診断確定になるが、塗抹検査で確認されることはまずなく、培養検査も時間がかかるため、PCR検査が有効である。結核感染症に対する検査としてクォンティフェロンTB検査(QFT)がツベルクリン検査にかわって広く用いられるようになったが、QFTは結核感染の既往でも陽性になるため、結核性髄膜炎

の確定診断にはPCR検査や培養検査による同定が必要である。

4) 真菌性髄膜炎¹⁰⁾

成人の場合、真菌性髄膜炎の90%はクリプトコッカス髄膜炎であり *Cryptococcus neoformans* によって起こる。結核性髄膜炎と同様に、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り、そのなかでもHIV感染は最も大きな危険因子である。亜急性から慢性の経過をとることが多く、頭痛、発熱のほか、無気力、昏睡、人格変化、記憶障害などが徐々に進行することが多い。髄液検査所見は通常、単核球優位の細胞増多、蛋白の上昇、糖の減少を認めるが、HIV陽性患者の場合は細胞数や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墨汁に染まらない厚い莢膜を有した大きな細胞が観察されるもので、HIV陰性患者の50%、陽性患者の75~88%で陽性であるといわれている。また、クリプトコッカス抗原検査は非常に鋭敏で、血清と髄液での検査が診断に有用である。

5) 単純ヘルペス脳炎³⁾

単純ヘルペス脳炎は成人における急性ウイルス性脳炎のなかで最も頻度が高く、起因ウイルスが判明したウイルス性脳炎の約60%、脳炎全体のなかでは約20%を占めるとされる。臨床症状として、発熱、頭痛、意識障害、項部硬直を認めるため細菌性髄膜炎との鑑別を要する。その他の症状として、痙攣は46~72%と中~高頻度に、片麻痺や記憶障害など神経局在徴候は低~中頻度に認められ、人格変化や見当識障害で発症するものも少なくない。髄液検査はウイルス性髄膜炎と同様に単核球優位の細胞増多、蛋白の上昇を示し、糖は正常のことが多い。側頭葉、辺縁系に病巣を示すことが多く、CTやMRIの画像所見が参考となるが、確定診断にはPCR法によるHSV DNAの検出、HSV抗体価上昇を確認するためのウイルス学的検査が必要である。

6) 急性脳炎・脳症

単純ヘルペスウイルス以外に水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型などヘルペス属ウイルスやムンプスウイルス、エンテロウイルスは急性脳炎の原因となる。ウイルス感染に続発する急性脳症も発熱、意識障害、痙攣を示すことが多く、細菌性髄膜炎との鑑別が必要となることがある。これらのウイルス性急性脳症は小児に好発するが、近年、インフルエンザ脳症では成人例の報告も増えている。髄液検査にて、脳炎では単核球優位の細胞増多、圧上昇、蛋白増加をしばしば認めるが、細菌性髄膜炎に比較して軽度である。また、脳症では圧上昇以外には異常を認めないことが多い。最近、非ヘルペス性辺縁系脳炎のなかで抗NMDA受容体脳炎、抗VGKC複合体抗体関連脳炎、橋本脳症など自己免疫性脳炎の疾患概念が示されるようになった。これらの自己免疫性脳炎は、亜急性から慢性経過で、発熱、意識障害、痙攣に加えて精神症状や不随意運動を示し、髄液検査は正常か軽度の細胞増多と蛋白上昇にとどまることが多い。

7) 頸椎疾患

環軸関節偽痛風である crowned dens syndrome あるいは頸椎骨髄炎・化膿性椎体炎では、高度の頸部痛、発熱、炎症反応、頸部の可動域制限を示す。crowned dens syndrome は高齢者に多く、頸椎環軸十字靭帯に沈着したピロリン酸カルシウムが原因であり、CTで歯突起周囲を取

り巻く冠状の石灰化沈着が認められる。

8) 自己免疫疾患

膠原病など自己免疫疾患では、中枢神経病変の合併がみられることがある。全身性エリテマトーデスにおける中枢病変は CNS ループスと呼ばれ、精神症状と痙攣、頭痛、意識障害がみられる。また、Behçet 病における中枢神経病変は神経 Behçet 病と呼ばれ、脳実質病変を伴って精神症状や進行性の認知症症状を示すこともある。これらの自己免疫疾患では発熱を伴った急性髄膜炎の型をとることもあり、細菌性髄膜炎との鑑別を要することもある。髄液検査では細胞数と蛋白の増加を認めることが多いが、細菌性髄膜炎と比較して軽度である。自己免疫性疾患では皮膚、眼、肺など中枢神経系以外の病変を合併することも多いので、全身的検索と血液検査が重要である。

文献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会(編). 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療学. 2007; 24: 71-132.
- 2) Mace SE. Acute bacterial meningitis. Emerg Med Clin North Am. 2008; 26: 281-317.
- 3) 日本神経感染症学会. ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection. 2005; 10: 78-87.
- 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) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004; 351: 1849-1859.
- 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) Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med. 2000; 28: 1828-1832.
- 8) Knudsen TB, Larsen K, Kristiansen TB, et al. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin. Scand J Infect Dis. 2007; 39: 542-553.
- 9) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al; British Infection Society. 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.
- 10) 深在性真菌症の診療ガイドライン作成委員会(編). 深在性真菌症の診療ガイドライン 2007, 協和企画, 東京, 2007.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 differential diagnosis 352672 件

#3 #1 and #2 850 件

#4 meningitis, bacterial/diagnosis 2975 件

#5 #3 or #4 3231 件

#6 #5 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 282 件

#7 #6 Filters: Adult 191 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((髄膜炎-細菌性/TH) and (鑑別診断/TH))) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) or ((髄膜炎-細菌性/TH) and (鑑別診断/TH)) not (((#3) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))) or ((#3) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)))) 121 件

細菌性髄膜炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか

回答

- 幼児期以降においては、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～乳児においては、発熱や活気不良が主な症状で、髄膜炎を示唆する症状がない場合であっても、ほかに明らかな原因が見当たらない場合は、細菌性髄膜炎を鑑別疾患に加える。すなわち、意識障害や痙攣などの神経症状を呈する疾患や、活気不良や哺乳力低下などの非特異的症状を呈する疾患と鑑別する必要がある。
- 鑑別疾患を表 1 に示す。

表 1 鑑別疾患

1. 細菌以外の感染性髄膜炎 ウイルス性髄膜炎 結核性髄膜炎 真菌性髄膜炎	6. 頭蓋内局所感染症 脳膿瘍 硬膜下膿瘍
2. 細菌性髄膜炎以外の細菌感染症 急性腎盂腎炎 急性中耳炎、急性副鼻腔炎 その他の重症細菌感染症	7. 脱髄性疾患 急性散在性脳脊髄炎
3. 急性脳炎 単純ヘルペスウイルス脳炎 その他のウイルス性脳炎	8. その他の中枢神経系疾患 腫瘍性疾患 血管性疾患 外傷（虐待を含む）
4. 急性脳症 インフルエンザ脳症 その他の感染症に伴う脳症	9. その他の感染症 急性気道感染症 急性消化器感染症 急性尿路感染症
5. 痙攣性疾患など 熱性痙攣、熱せん妄 てんかん	

背景・目的

細菌性髄膜炎は緊急性が高く neurological emergency ともいわれ、診断と初期治療の遅れが転帰に影響を及ぼす。小児においては、特異的症状がない場合であっても細菌性髄膜炎を疑うことが大切であり、禁忌事項がない限り積極的に髄液検査を施行して、ほかの疾患から細菌性髄膜炎を鑑別する必要がある。細菌性髄膜炎小児例と鑑別を要する疾患を検討する。

解説・エビデンス

1) 臨床症状からの鑑別

幼児期以降では、発熱に加え頭痛、嘔吐、項部硬直、背部痛、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候

などの髄膜刺激症状/徴候を呈しうる。新生児～乳児では、病初期に特徴的な髄膜刺激症状/徴候を呈することはむしろ少なく、発熱と「何となく元気がない」、「ぐったりしている」、「飲みがわるい」などの非特異的の症状を示す場合が多い。脳圧の亢進や周囲への炎症の波及に伴い、大泉門膨隆、易刺激性、痙攣、せん妄、意識障害、無呼吸、脳神経麻痺、局所神経症状などを呈するようになる。

したがって、幼児期以降においては、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～乳児においては、発熱や活気不良が主な症状であり、積極的に髄膜炎を示唆する症状がない場合であっても、ほかに明らかな原因が見当たらない場合は、細菌性髄膜炎を鑑別疾患に加える。

2) 検査所見による鑑別

小児においては、血液検査にて高度の炎症反応（末梢血白血球数増加、核の左方移動、CRP 高値など）を認めた場合、重症細菌感染症の可能性が高く、細菌性髄膜炎を鑑別に加える。ただし、細菌性髄膜炎であっても、病初期には軽度の炎症反応にとどまることがあることに留意する。

細菌性髄膜炎では、髄液検査にて多形核球優位の細胞増多、蛋白高値、糖低値を示す。細菌性髄膜炎以外で多形核球優位の髄液細胞増多を示す疾患には、治療前の脳膿瘍、真菌性髄膜炎の一部、あるいはエンテロウイルス性髄膜炎の病初期などがある。抗菌薬がすでに投与された細菌性髄膜炎では、単核球優位の細胞増多を示す。この場合は、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性脳炎、急性散在性脳脊髄炎、全身性エリテマトーデス、神経 Behçet 病などの鑑別を要する。

3) 鑑別を要する主な疾患

①ウイルス性髄膜炎

ウイルス性髄膜炎の病初期には多形核球優位の髄液細胞増多を示すことがあり¹⁾、細菌性髄膜炎との鑑別を要することがあるが、髄液蛋白の増加や糖の低下は伴わず、血液検査にて高度の炎症所見は認めない。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であり、その他、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、アデノウイルス、EBウイルスなどがあげられる²⁾。PCR 法などでウイルス遺伝子を髄液中に確認できれば、ウイルス性髄膜炎の診断が確定する。好発年齢は幼児期後半～学童期で、細菌性髄膜炎のそれよりやや高い。

髄液細胞増多を有する小児患者において、髄液グラム染色陽性、髄液多形核球 $1,000/\text{mm}^3$ 以上、髄液蛋白濃度 $80\text{mg}/\text{dL}$ 以上、末梢血好中球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上、痙攣にて発症の5項目について1項目もなければ、98.3%の感度で細菌性髄膜炎を否定できるとの報告がある³⁾（エビデンスレベル IVb）。

②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。5ヵ月～5歳に好発する。発症の経過は細菌性髄膜炎より緩徐であり、初期には発熱、不機嫌、食欲不振などの非特異的の症状が多いが、次第に痙攣や意識障害などの中枢神経症状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である。結核菌の培養には長時間を要するので、迅速診断には PCR 法などを用いる。

結核性髄膜炎をほか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球が50%未満の5項目をあげ、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測するとしている⁴⁾(エビデンスレベルIVb)。

③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、単核球優位の細胞増多である。免疫不全状態での発症がほとんどであり、小児ではまれな疾患である⁵⁾(エビデンスレベルIVb)。発熱以外に症状を認めないことが多く、頭痛や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樞神経症状を呈しやすい。小児においてはカンジダが原因のことが多い。免疫抑制状態にある児における不明熱では、本症を疑って積極的に検索する。

④熱性痙攣

中枢神経系の感染症がないことが熱性痙攣の診断条件である。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る。多くは発熱後24時間以内に起こる。痙攣直前の状態は比較的良好であることが多い。熱性痙攣の既往歴や家族歴も参考になる。全身性左右対称性の短時間の強直間代痙攣で、受診時に意識清明で、麻痺がなく、全身状態が良好であれば、いわゆる単純型熱性痙攣である可能性が高い。

Akpedaら⁶⁾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あげている。すなわち、熱性痙攣としては非典型的な場合、細菌性髄膜炎との鑑別に注意を必要とする。単純型熱性痙攣の臨床像を呈した者のなかに細菌性髄膜炎はないが、複雑型熱性痙攣の臨床像を呈した者の1.5%は細菌性髄膜炎だったとの報告がある^{7,8)}(エビデンスレベルIVb)。

⑤急性脳症

発熱、痙攣、意識障害がある場合、急性脳症との鑑別が必要である。小児の急性脳症は、ほとんどがウイルス感染に続発する。最も多いインフルエンザ脳症では、インフルエンザの発症初期に発熱、痙攣、意識障害、異常言動・行動で発症し、急激に重症化する例が多い⁹⁾。高サイトカイン血症より血管内皮障害をきたし、全脳浮腫を呈する。死亡あるいは重度の後遺症を残す頻度が高い。

突発性発疹(ヒトヘルペスウイルス6型感染症)に伴う急性脳症では、初期の痙攣重積状態からいったん回復後、数日して痙攣群発をきたし、脳機能障害を残す二相性の神経症状を呈する急性脳症の割合が多い。

急性脳症の髄液所見は、髄液圧の上昇のほかには、細胞数、蛋白濃度、糖濃度などに異常を認めない場合が多いので、細菌性髄膜炎との鑑別に有効である。頭部画像検査では、びまん性脳浮腫や局所病変が検出されることがあり、急性脳症を積極的に診断する助けとなる。

⑥急性脳炎

発熱、痙攣、意識障害がある場合、急性脳炎との鑑別が必要である。単純ヘルペス脳炎は、頭痛、発熱、髄膜刺激症状、意識障害、痙攣などを呈し、臨床症状からは細菌性髄膜炎との鑑別が困難なことが多い。単純ヘルペス脳炎に比較的特徴的な所見として、神経局所徴候(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、記銘力障害、運動麻痺、視野障害、異常行動などがあるが、これも絶対的なものではない。

手足口病(エンテロウイルス 71 感染症)に伴う急性脳炎¹⁰⁾は、脳幹脳炎を呈することが多く、この場合、生命予後が不良である。

急性脳炎における髄液所見は、単核球優位の細胞増多、圧の上昇、蛋白増加であるが、細菌性髄膜炎に比較すると髄液細胞増多は軽度であり、その種類が異なるので、鑑別が可能である。

文献

- 1) Sato M, Hosoya M, Honzumi K, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics*. 2003; **112**: 1103–1107.
- 2) Cherry JD, Nielsen KA. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th Ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2004: p497–505.
- 3) Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA*. 2007; **297**: 52–60.
- 4) Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*. 1999; **81**: 221–224.
- 5) 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.
- 6) Akpede GO, Sykes RM, Abiodun PO. Identifications for lumbar puncture in children presentation with convulsions and fever of acute onset: experience in the Children's Emergency Room of the University of Benin Teaching Hospital, Nigeria. *Ann Trop Periatr*. 1992; **12**: 385–389.
- 7) Hom J, Medwid K. The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures. *Acad Emerg Med*. 2011; **18**: 1114–1120.
- 8) Seltz LB, Cohen E, Weinstein M. Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2009; **25**: 494–497.
- 9) 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.
- 10) Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 1999; **341**: 936–942.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 differential diagnosis 352672 件

#3 #1 and #2 850 件

#4 meningitis, bacterial/diagnosis 2975 件

#5 #3 or #4 3231 件

#6 #5 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 282 件

#7 #6 Filters: Child: 132 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

((((髄膜炎-細菌性/TH) and (鑑別診断/TH))) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))) 53 件

7. 細菌性髄膜炎の治療

成人の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいのか また、どのような点に注意すべきなのか

日本における細菌性髄膜炎の疫学的現況を踏まえ、成人例においては下記の初期選択薬を推奨する。

①免疫能が正常と考えられる 16～50 歳未満

市中感染の起炎菌は 60～65%が肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、5～10%がインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) である。日本における肺炎球菌における耐性化率は高く、肺炎球菌性髄膜炎成人例の 8 割がペニシリン非感受性菌である。

以上より、「カルバペネム系抗菌薬であるパニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM)」を推奨する。この治療で効果が得られない場合、適時バンコマイシンを追加とする。なお、バンコマイシン耐性やその副作用により使用できない場合にはリネゾリド (LZD) の使用を推奨する (グレード B)。

②免疫能が正常と考えられる 50 歳以上の成人例

50 歳以上では、起炎菌として肺炎球菌が最も頻度が高いこと、しかも耐性化している場合が多く、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) を含むブドウ球菌やリステリア菌もあらうことを念頭に置かなければならない。

なお、日本でも腸内細菌科の *E. coli* や *Klebsiella* などのなかで基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株が増加している。これらが予想される状況、すなわち以前に ESBL 産生株が検出された患者、院内で ESBL が多く分離されている施設においてはカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の併用も考慮する。

以上より、宿主にリスクのない 50 歳以上の成人例の初期治療として「アンピシリン (ABPC)、バンコマイシン (VCM)、および第 3 世代セフェムの 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する (グレード B)。

③慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例

日本における慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例の起炎菌は肺炎球菌を含むレンサ球菌 41.1%、ブドウ球菌 25.7%であり、おのおの耐性化率は 56.3%、70%であり、高率である。しかも、緑膿菌が 5.1%でみられている。したがって、この場合には緑膿菌までカバーする治療が望まれる。一方、ESBL 産生株が予想される状況ではカルバペネム系抗菌薬の併用が考慮される。

以上より、「セフトジジム (CAZ) と VCM と ABPC の 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する (グレード C)。

④免疫能が正常と考えられる宿主に頭部外傷や外科的侵襲 (脳室内ドレナージやシャン

トなど)を受けた患者に併発した成人例

起炎菌は、ブドウ球菌 55.3%であり、グラム陽性桿菌 13.2%、グラム陰性桿菌 13.2%と続く。レンサ球菌は 2.6%と極めて少ない。ブドウ球菌属では表皮ブドウ球菌が 23.7%、MRSA が 15.8%と続いている。つまり、ブドウ球菌属の 1/4 が MRSA であり、ブドウ球菌属全体でも 85.0%が耐性化している。一方、グラム陰性桿菌の存在を考えた場合、第 3 世代セフェムの併用では限界がある。

以上より、「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の併用」を推奨する (グレード C)。

- ⑤慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者で、かつ外科的侵襲を受けた場合の成人例
ブドウ球菌属が 44.6% (MRSA は全体の 11.1%)、レンサ球菌属が 19.5% (PRSP は全体の 11.1%)、緑膿菌も 8.3%でみられる。

したがって、「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の併用」または「セフトジジム (CAZ) と VCM の併用」を推奨する (グレード C)。

[注意すべき点]

- ①できるだけ早期に適切な抗菌薬を静脈内投与すること。
- ②迅速に神経放射線学的検査が施行できない場合および転院の場合には、まず抗菌薬の投与を開始すること。
- ③肺炎球菌はグラム陽性球菌だが、非常に自己融解しやすく、グラム陰性を呈したり、膨化・変形して桿菌として報告されることもある。したがって、肺炎球菌が多い成人例の塗抹結果は留意すること。
- ④抗菌薬が前投与された症例やリステリア菌性髄膜炎では髄液において単核球優位の細胞増多を示す場合があること。

に注意する。

(グレード B)

背景・目的

成人例における起炎菌未確定の初期選択薬を検討する。

解説・エビデンス

1) 免疫能正常な 16~50 歳未満

50 歳未満の成人例の起炎菌は、現在、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) が最も多く、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) が続いている。髄膜炎菌の頻度は欧米に比較し低い。細菌性髄膜炎から検出される肺炎球菌は、最近耐性化が一段と進み、成人例におけるペニシリン結合蛋白 (PBP) 遺伝子の解析では、2010 年以後ペニシリン高度耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP) の頻度は 30%、中等度耐性 (penicillin-intermediate *S. pneumoniae*: PISP) は 40%を占めており、ペニシリン感受性 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*:

PSSP)は20%に低下している。細菌性髄膜炎は肺炎と異なり、PISPは高度耐性菌として治療することが必要で、肺炎球菌性髄膜炎成人例の8割が高度耐性菌としての治療が必要といえる^{1,2)}。これゆえに、日本の肺炎球菌性髄膜炎における成人例の死亡率は17.7%、重篤な後遺症率が23.8%と、小児の5.3%と17.2%に比し転帰不良を示している(疫学の項目参照)。

一方、日本ではワクチン導入が遅れたことにより、欧米と異なりインフルエンザ菌髄膜炎の割合が小児を中心に増加した。米国よりも約20年も遅れて、2008年12月にヘモフィルスb型インフルエンザ菌(Hib)ワクチン、約10年遅れて2009年10月に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)がようやく日本において導入された。しかし、当初は任意接種であったため接種率は低く、30~50%にとどまっていた。しかし、2013年4月より、これらワクチンが定期接種となり、接種率は90%と急速に向上し、現在、小児のインフルエンザ菌髄膜炎の発症数は減少してきている。しかし、いましばらくは若年成人例でもインフルエンザ菌髄膜炎に留意が必要である。

日本では欧米と異なり、多剤耐性インフルエンザ菌である β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株(β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR)の頻度は、2000年の5.8%から2004年34.5%へ増加し、現在BLNAR株の割合は60%を超えており、さらに β -lactamase-producing amoxicillin/clavlanic acid-resistant (BLPACR)株も分離されてきている³⁾(エビデンスレベルIVb)。

細菌性髄膜炎の病原体に対する最適の抗菌薬選択は、主として2つの要因により規定される。ひとつは、その地域(今回であれば日本)における疫学的現況をもとに、想定された病原体に対する抗菌薬の抗菌活性、具体的には90%最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)を考慮することが必要である。そして、もうひとつは、薬剤移送、つまり髄液移行を考慮する必要がある²⁾。この血液脳関門の透過性は、炎症による血液脳関門の破綻の程度、薬剤の分子量、脂溶性、蛋白結合能、および抗菌薬の代謝排出能などが関連する。たとえば、 β -ラクタム系抗菌薬の成人の髄液移行性のデータは極めて乏しい。最近、メロペネム(MEPM)の高用量における成人例の細菌性髄膜炎での検討が日本においてなされ、投与後3時間以後において全例髄液濃度はMICを超えることが確認され、髄液移行性が良好であったという結果であった⁴⁾(エビデンスレベルV)。カルバペネム系抗菌薬はPK/PDパラメーターに則れば、頻回に高用量の投与を行うことにより、有効な髄液濃度に達し、高い抗菌活性を示し、しかも副作用は少ない。

日本の細菌性髄膜炎患者から分離されたPRSPのMIC₉₀は、パニペネム・ベタミプロン(PAPM/BP)が最も低値で、2管差でメロペネム(MEPM)とバンコマイシン(VCM)が続いている⁵⁾(エビデンスレベルIVb)。一方、日本におけるインフルエンザ菌のBLNAR株のMIC₉₀はCTXが最も低く、1管差でMEPM、さらに1管差でPAPM/BPやCTXが続いている⁶⁾(エビデンスレベルIVb)。以上より、MICが低く、耐性菌までスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好的であるカルバペネム系抗菌薬であるPAPM/BPまたはMEPMを推奨した。なお、ドリベネム(DRPM)は、確かに小児において本症に対して高用量での保険適用があり、MICは比較的良好的であるが、成人の細菌性髄膜炎例における髄液移行のデータがなく、現時点では今後の課題と考える。一方、イミペネムについては、痙攣を誘発する副作用⁷⁾(エビデンスレベルV)が知られており、髄膜炎における使用は避けるべきである。この治療で効果が得られない場合、適時VCMを追加とする。なお、起炎菌がVCM耐性および中間型の場合やVCMが副作用で使えない場合にはリネゾリド(LZD)が第2選択として推奨される⁸⁻¹⁰⁾(エビデンスレベルV)。LZDは、オキサゾリジノン骨格を有する合成抗菌薬でグラム陽性菌に効果がある。本薬の髄液

移行性は高く、高い治癒率も報告⁸⁻¹⁰⁾されている。しかし、標準的投与量(1,200mg/日：12時間毎 600mg)では約半数の患者で髄液濃度が十分な濃度に至らなかったとの報告¹¹⁾(エビデンスレベル V)もあり、より高用量での投与が細菌性髄膜炎では必要である可能性もあり、今後留意が必要である。

米国感染症学会ガイドラインでは、2～50歳未満の第1選択として、「第3世代セフェム抗菌薬 (CTX または CTRX) + VCM」が推奨されている¹²⁾。この初期選択は、抗菌薬のスペクトラムとしては十分である。しかし、米国のように VCM が生後1ヵ月以後の全年齢で推奨され、その使用が広く増加した場合、VCM 耐性菌の出現頻度が上昇することが予測され、この状況をできる限り抑制したいとの考えに立脚し、今回はカルバペネム系抗菌薬を第1選択として推奨した。実際に、VCM が広く使用されている米国では、VCM 耐性腸球菌や VCM 耐性肺炎球菌による髄膜炎が報告されている^{13,14)}(エビデンスレベル V)。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinase の低下により VCM に耐性化するが、同時に菌体構造を変化させてしまうのではかの薬剤に対しても耐性化する¹⁵⁾。現時点で日本では、本症における VCM 耐性菌による髄膜炎の報告はない。このような背景をもとに、今回は日本の疫学的現況を踏まえ、VCM は温存し、カルバペネム系抗菌薬(PAPM/BP または MEPM)を推奨した。ただし、このカルバペネム系抗菌薬についても、その使用頻度の増加に併せ、その分離株の MIC が上昇し、耐性化することも今後十分に想定される。さらに、最近米国 CDC や国立感染症研究所から、カルバペネム耐性腸内細菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE)に対する注意喚起がなされており^{16,17)}、不必要なカルバペネム系抗菌薬の使用は避けるべきである。したがって、この点についても、今後その動向に十分な留意が必要である。

抗菌薬の投与量や投与方法は、PK/PD パラメーターが重要である。カルバペネム系、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬はいずれも、時間依存性殺菌作用を有し、持続効果が短いため、分割投与が重要である^{12,18,19)}。MEPM については、2.0g・8時間毎の静脈内投与が推奨される。一方、PAPM/BP は日本で開発され、欧米では発売されていないこともあり、十分な臨床および基礎データに乏しい。成人例における高用量での髄液移行性についての十分なデータはない。したがって、本症成人例での至適投与量はいまだ明らかでない。しかしながら、セフェム系抗菌薬や MEPM での至適用量が、肺炎などの最大用量の約2～3倍であることを鑑み、1.0g・6時間毎の静注を推奨した。

【投与例】

○PAPM/BP：1.0g・6時間毎の静脈内投与

または

○MEPM：2.0g・8時間毎の静脈内投与

なお、この治療で効果が得られない場合、適時 VCM を追加する。

○VCM：30～60mg/kg/日(8～12時間毎投与)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20μg/mL(トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]

※VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用にて使えない場合、VCM の代わりにリネゾリド(LZD)を追加する。

※VCM 増量しても、血中濃度がトラフ値に十分に達しない場合がある。このような場合には、腎機能に対する問題もあり、単に VCM を増量せずに LZD への変更を考慮する。

○LZD：600mg・12時間毎の静脈内投与

2) 免疫能正常な 50 歳以上の成人例

起炎菌として肺炎球菌の頻度が高いこと、しかも耐性化していることが多いこと、その他として MRSA を含むブドウ球菌やリステリア菌もありうることを念頭に置かなければならない。MRSA を念頭に置いた抗菌薬選択となると、やはり VCM を中心に選択せざるを得ない。

なお、日本でも腸内細菌科の *E. coli* や *Klebsiella* などのなかで ESBL 産生株が増加している。これらが予想される状況、すなわち以前に ESBL 産生株が検出された患者、院内で ESBL が多く分離されている施設においてはカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の併用も考慮する。

以上より、宿主にリスクのない 50 歳以上の成人例の初期治療として「アンピシリン (ABPC)、バンコマイシン (VCM)、および第 3 世代セフェムの 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する。

抗菌薬の投与量や投与方法については、VCM は濃度依存性薬剤であるため、1 日投与量が重要である。VCM は髄液移行性が低いこともあり、1 日投与量を 2.0~3.0g とし、体重あたりでは 30~60mg/kg/日・8~12 時間毎に静注する^{2,12,19)}が、血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持することが望ましい¹²⁾。なお、ペニシリン・セフェム系抗菌薬に高度耐性の場合でも、VCM は第 3 世代セフェム系と併用すべきであり、VCM の単独使用はすべきでない。セフトキシム (CTX) は、2.0g・4~6 時間毎に静注し^{2,12,19)}、セフトリアキソン (CTRX) は、2.0g・12 時間おきに静注する^{2,12,19)}。また、ABPC は 2.0~3.0g・4 時間毎に静注する^{2,12,19)}。

なお、前述のように VCM が副作用などで使用できない場合や上記 VCM 含む治療に奏効しない場合 (VCM 耐性菌の場合) には、VCM に替わり、リネゾリド (LZD) が第 2 選択として考慮される。

【投与例】

○VCM：30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○ABPC：2.0~3.0g・4 時間毎

+

○CTX：2.0g・4~6 時間毎、または CTRX：2.0g・12 時間毎 または

○VCM：30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○MEPM：2.0g・8 時間毎の静脈内投与

※VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用にて使えない場合、VCM の代わりにリネゾリド (LZD) を追加する。

※VCM 増量しても、血中濃度がトラフ値に十分に達しない場合がある。このような場合には、腎機能に対する問題もあり、単に VCM を増量せずに LZD への変更を考慮する。

○LZD：600mg・12 時間毎の静脈内投与

3) 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する成人例

日本における慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例の場合は肺炎球菌を含むレンサ球菌 41.1%、ブドウ球菌 25.7%であり、おのおの耐性化率は 56.3%、70%であり、高率である。しかも、緑膿菌が 5.1%でみられている²⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)。したがって、この場合には緑膿菌までカバーする治療が望まれる。

以上より、「セフトジジム (CAZ) と VCM と ABPC の 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する。一方、ESBL 産生株の可能性が想定される状況では、セフェム系は有効でなく後者が推奨される。

【投与例】

○VCM : 30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○ABPC : 2.0~3.0g・4 時間毎

+

○セフトジジム (CAZ) : 2.0g・8 時間毎の静注または点滴静注 または

○VCM : 30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○MEPM : 2.0g・8 時間毎の静脈内投与

※VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用にて使えない場合、VCM の代わりにリネゾリド (LZD) を追加する。

※VCM 増量しても、血中濃度がトラフ値に十分に達しない場合がある。このような場合には、腎機能に対する問題もあり、単に VCM を増量せずに LZD への変更を考慮する。

○LZD : 600mg・12 時間毎の静脈内投与

4) 免疫能が正常と考えられる宿主に頭部外傷や外科的侵襲 (脳室内ドレナージやシャントなど) 後に併発した成人例

日本での成人多数例の疫学的検討は従来なかった。このガイドラインの疫学 (CQ 1-5 参照) にて示したデータがはじめてのデータである²⁰⁾。従来、院内感染性の髄膜炎の多くが外科的処置後の患者であり、台湾・韓国・スイスからおのおの報告^{21~23)} (エビデンスレベル IVb) がなされているが、いずれも今回のわれわれの報告と同様に、順位に相違はあるものの、グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・コアグラールゼ陰性ブドウ球菌が上位を占めている。今回の日本成人例のデータでは、免疫能が正常な患者の外科的侵襲後の髄膜炎では、肺炎球菌や緑膿菌は比較的少なく、ブドウ球菌が多く、55.3%と半数以上を占め、グラム陽性桿菌 13.2%、グラム陰性桿菌 13.2%と続いていた。レンサ球菌は 2.6%と極めて少ない。ブドウ球菌属では表皮ブドウ球菌が 23.7%、MRSA が 15.8%と続いていた。つまり、ブドウ球菌属の 1/4 が MRSA であり、しかもブドウ球菌属全体でも 85.0%が耐性化している。一方、グラム陰性桿菌の存在を考えた場合、第 3 世代セフェムの併用では限界がある²⁰⁾。この点を踏まえ、「MEPM と VCM の併用」を推奨する。

【投与例】

○VCM：30～60mg/kg/日・8～12時間毎投与（3g/日）

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL（トラフ値：薬剤静注開始後，次回投与直前の血中濃度）を維持]

+

○MEPM：2.0g・8時間毎の静脈内投与

5) 慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者で，かつ外科的侵襲を受けた場合の成人例

欧米も含め従来報告はなかったが，今回は慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者における外科的処置後の場合についても検討した．その結果，この場合には，前者と異なり，ブドウ球菌属が44.6%（MRSAは全体の11.1%），レンサ球菌属が19.5%（PRSPは全体の11.1%），緑膿菌も8.3%でみられる²⁰⁾．

したがって，以上より，緑膿菌に対するカバーも考慮し「MEPMとVCMの併用」または「セフトジジム（CAZ）とVCMの併用」を推奨する．

【投与例】

○VCM：30～60mg/kg/日・8～12時間毎投与（3g/日）

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL（トラフ値：薬剤静注開始後，次回投与直前の血中濃度）を維持]

+

○MEPM：2.0g・8時間毎の静脈内投与 または

○VCM：30～60mg/kg/日・8～12時間毎投与（3g/日）

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL（トラフ値：薬剤静注開始後，次回投与直前の血中濃度）を維持]

+

○セフトジジム（CAZ）：2.0g・8時間毎の静注または点滴静注

【注意すべき点】

細菌性髄膜炎は検査所見から病因を迅速に推定して治療し，病因診断で確定する．病院到着から適切な抗菌薬投与までの時間は平均で4時間といわれ²⁴⁾，これが6時間以上になると，有意に死亡率が高くなる²⁵⁾（エビデンスレベルIVb）．そして，この2時間超過の主因は，腰椎穿刺する前の神経放射線検査の実施にある．したがって，頭部CT・MRIが直ちにできない場合は，まず抗菌薬を開始することが必要である．また，確定診断は髄液からの起炎菌の同定である．塗抹・培養は診断信頼性が高いが，塗抹の最小検出感度は 10^5 colony forming units (cfu)/mLで，毎視野に菌を検出するには 10^7 cfu/mL以上必要である．しかし，リステリア菌は通常 10^3 cfu/mL以下であり，塗抹の検出率は低い．肺炎球菌は通常グラム陽性の球菌として同定されるが，非常に自己融解しやすく，グラム陰性を呈したり，膨化・変形して桿菌として報告されることもある．したがって，肺炎球菌が多い成人例の塗抹結果は留意を要する．一方，抗菌薬が前投与された症例やリステリア菌髄膜炎の1/3の症例では髄液において単核球優位の細胞増多を示す．したがって，地域の流行性ウイルス性髄膜炎の情報を持ち，核左方移動を示した白血球増加や血清CRPの著明な高値（CRP値 >2.0 mg/dLが目安）（エビデンスレベルVI），髄液糖濃度の低値，意識障害を呈した急性髄膜炎では，本症を疑い抗菌薬を直ちに開始すること

が必要である。

文献

- 1) Spach DH, Jackson LA. Bacterial meningitis. *Neurol Clin.* 1999; **17**: 711–735.
- 2) van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; **380** (9854): 1693–1702.
- 3) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al. High prevalence of type b beta-lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother.* 2006; **57**: 1077–1082.
- 4) Morita A, Kamei S, Minami M, et al. Open-label study to evaluate the pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of meropenem for adult bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* 2014; **20**: 535–540.
- 5) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; **48**: 1488–1494.
- 6) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. [Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with meningitis during 1999 to 2003]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2004; **78**: 835–845.
- 7) Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, et al. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; **10**: 122–125.
- 8) Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; **50**: 3971–3976.
- 9) Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, et al. Effect of linezolid against postneurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother.* 2008; **14**: 147–150.
- 10) Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.* 2011; **43**: 757–764.
- 11) Yogev R, Damle B, Levy G, et al. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; **29**: 827–830.
- 12) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; **39**: 1267–1284.
- 13) McCullers JA, English BK, Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescing meningitis. *J Infect Dis.* 2000; **181**: 369–373.
- 14) Perez Mato S, Robinson S, Begue RE. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; **18**: 483–484.
- 15) Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature.* 1999; **399**: 590–593.
- 16) Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2013. <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cre/>
- 17) 荒川宜親, 柴山恵吾. 米国 CDC が警告を発したカルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) に関する Q&A, 2013. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-m/3306-carbapenem-qa.html>
- 18) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012, 42th Ed, Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, 2012: p8–9.
- 19) Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010; **10**: 32–42.
- 20) 高橋恵子, 石川晴美, 森田昭彦, ほか. 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因. *臨床神経学.* 2013; **53**: 1461.
- 21) Wang KW, Chang WN, Huang CR, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci.* 2005; **12**: 647–650.
- 22) Kim HI, Kim SW, Park GY, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med.* 2012; **27**: 171–179.
- 23) Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008; **47**: 73–82.
- 24) van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 44–53.
- 25) Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality.

ty from adult acute bacterial meningitis. QJM. 2005; 98: 291-298.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

#4 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 168 件

#6 Search #4 Filters: Adult: 51 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

((((起炎菌/AL or 病原菌/AL or 原因菌/AL or 起因菌/AL or 病原性細菌/AL) and ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト)))) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 75 件

Clinical Question 7-1-2

7. 細菌性髄膜炎の治療
7-1. 抗菌薬の選択

成人の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのか

- ①細菌性髄膜炎成人例において、起炎菌が判明した場合には、感受性検査の結果に従い、適切な抗菌薬に変更する必要がある(グレードC)。
- ②初期治療で投与されていた抗菌薬が、複数の菌を対象としていた場合は、原則的に検出された菌のみを対象にした抗菌薬処方に変更する(グレードC)。
同定された病原微生物別に推奨される抗菌薬は巻頭表2(p.xv)を参照。
推奨される抗菌薬の投与量を表1に示す。投与期間は巻頭表1(p.xiv)を参照。
なお、治療期間は臨床試験に基づいて決められたものではなく、複雑な症例や改善が遅い場合は長めのほうが安全と考えられている。

表1 推奨される投与量(1回あたりの投薬量, 1日の投薬間隔)

薬剤	投与量	
アンピシリン	2g	4 時間毎
アズトレオナム	2g	6~8 時間毎
セフェピム	2g	8 時間毎
セフォタキシム	2g	4~6 時間毎
セフトジジム	2g	8 時間毎
セフトリアキソン	2g	12 時間毎
シプロフロキサシン	400mg	8~12 時間毎
ゲンタマイシン	1.7mg/kg	8 時間毎
メロペネム	2g	8 時間毎
ペニシリン G	400 万単位	4 時間毎
リファンピシン	600mg	24 時間毎
スルファメトキサゾール/トリメトプリム ¹⁾	5mg/kg	6~12 時間毎
バンコマイシン ²⁾	15~20mg/kg	8~12 時間毎

¹⁾: トリメトプリム量換算

²⁾: 1回投与量が2gを超えないこと。1日投与量が60mg/kgを超えないこと。血清トラフ値を15~20 μg/mLに調節する。

(Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267. より引用改変)

推奨

7
治
療

背景・目的

neurological emergency である細菌性髄膜炎成人例において、起炎菌が判明した場合の抗菌薬選択について検討する。

解説・エビデンス

巻頭表 2 に示した抗菌薬については倫理的な問題から、偽薬を対象とした個別の抗菌薬についての研究はなく、治療薬の推奨は *in vitro* の感受性検査結果と臨床経験の集積によって行われる。基本的には従来から治療に使用されてきた標準的な薬剤を使用することが重要であり、感受性があるということのみを理由に標準的でない薬剤を使用することは科学のおよび経験的な検証を経ていないというリスクが伴うと考えられる。可能な限り標準的な治療薬を使用することが望ましい。しかし、病原微生物の耐性化が進行するなど、抗菌薬選択にかかわる状況は将来にわたり変化する可能性があり、新たなエビデンスが得られた場合は、エビデンスに基づいた抗菌薬選択を行うことが望ましい。

病原微生物別の抗菌薬選択は髄液のグラム染色で菌が明らかになった場合と、培養・感受性検査が明らかになった場合に分けられる。すでに経験的治療として抗菌薬投与が開始されている場合も、培養・感受性結果が判明した場合はあらためて抗菌薬を適切なものに変更する。

治療の期間は臨床試験に基づいて決められたものではなく、複雑な症例や改善が遅い場合は長めのほうが安全と考えられている。

1) 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

肺炎球菌は成人の細菌性髄膜炎で最も一般的にみられるものである。米国において 2000 年に 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入されてからの調査では、肺炎球菌の割合は減少しているが、成人症例では依然として最も多い病原微生物となっている¹⁾。

日本では髄膜炎の全数把握が正確になされていないが、砂川らのアンケート方式による全国調査では 6~49 歳と 50 歳以上の年齢層において、それぞれ 60~65%、80% と最も多くなっており^{2,3)}、成人においては最も多い病原微生物であることが予想される。

日本では 2010 年に PCV7 が導入され、接種率が向上するに従って、米国と同様にワクチン型肺炎球菌感染症例数は減少すると推測される。ペニシリン感性の株がほとんどを占めていた時代は、ペニシリン G 単剤で 2 週間治療、というのが標準的な治療であった。また、第 3 世代セフェムのセフトリアキソンまたはセフォタキシムの投与も良好な結果が得られていた⁴⁾。

しかしながら、現在では世界的なペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加により感受性検査の結果ペニシリン G に感性があると判明するまでは使用できない。日本で最もよく使われている感受性判定基準である米国の CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) による基準では 2008 年から髄膜炎においてはペニシリン G が感性と判断される MIC は 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で、0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は耐性と判断される。中等度耐性 (PISP) と判断される基準はなくなった (表 2)。

表 2 肺炎球菌における感受性判断のためのブレイクポイント

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant
ペニシリン G (parenteral)			
Meningitis	≤ 0.06 mcg/mL	--	≥ 0.12 mcg/mL
セフォタキシム, セフトリアキソン			
Meningitis	≤ 0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥ 2 mcg/mL

(Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087, USA, 2009. より引用改変)

年齢層別の起炎菌の項目から、ペニシリン G の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ となるものは約 39% であった。 *pbp* 遺伝子による解析では gPSSP (耐性となる遺伝子変異を持たないもの) と gPISP (2x) がペニシリン G の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ に入るとされ、これらの遺伝子を持つ株は成人に限ると 43.8% となる。したがって、日本では約 40% 程度の株がペニシリン G に感性和と判断され、その場合はペニシリン G が治療薬として使用可能である。投与量は 400 万単位を 4 時間毎、1 日 6 回点滴静注する^{4,12)}(エビデンスレベル V)。また、第 3 世代セフェム系抗菌薬の使用も合理的である。セフトリアキソン 2g を 12 時間毎、1 日 2 回または、セフォタキシム 2g を 4~6 時間毎、1 日 4~6 回を点滴静注する^{4,12)}。

ペニシリン G に耐性と判断された場合は、第 3 世代セフェム系抗菌薬の MIC が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で感性的であれば、セフトリアキソンまたはセフォタキシムの使用が推奨される^{4~6)}(エビデンスレベル V)。

ペニシリン耐性で、かつ第 3 世代セフェム系抗菌薬の MIC が $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ より高い場合は、バンコマイシンと第 3 世代セフェム系抗菌薬を併用が推奨されている¹²⁾(エビデンスレベル V)。第 3 世代セフェム系抗菌薬に耐性でもバンコマイシンに併用する理由は動物実験において、バンコマイシン単独治療よりも第 3 世代セフェム系抗菌薬との併用のほうが相乗効果によりより有効であるとされることによる⁶⁾。また、バンコマイシンの髄液移行性は不安定であり、単剤での使用は避けることが推奨されている⁷⁾。

バンコマイシンの投与は 1 回 2g または 1 日量で、 $60 \text{mg}/\text{kg}$ を超えない範囲で使用し、トラフ値は $15\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ の間に保つように測定しながら調節する⁴⁾。

デキサメタゾンと投与されている患者はバンコマイシンの髄液への移行性が低下し、予後が悪化する可能性がある^{8,9)}。しかし、適切な投与量でバンコマイシン血中濃度を確保すれば、髄液中の濃度を確保することができるとの報告があり、血清濃度を測定しながら投与量を調節する¹⁰⁾(エビデンスレベル V)。

ペニシリンと第 3 世代セフェム系抗菌薬に耐性の株に対して、バンコマイシンと第 3 世代セフェム系抗菌薬の代替薬としてカルバペネム系薬があげられる。メロペネムとパニペネム/ベタミプロンが日本では髄膜炎に対する適用が認められているが、標準的な治療であるバンコマイシンと第 3 世代セフェム系抗菌薬による治療とメロペネムまたはパニペネム/ベタミプロンによる治療成績を直接比較した検討はない。成人の髄膜炎由来肺炎球菌株の感受性に関するまとまったデータはないが、小児においてはカルバペネムを含む各抗菌薬と遺伝子変異の関係が示されており(CQ 1-4 参照)、gPRSP に分類されるものについてはメロペネムの MIC が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ となり非感性的の領域に入っている。パニペネム/ベタミプロンについては $0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$ と感性領域にあり、*in vitro* ではパニペネムの抗菌効果が勝っている。MIC が低く、耐性菌までスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好であるメロペネムとパニペネム/ベタミプロンは代替薬として使用を考慮できる。パニペネム/ベタミプロンに関する成人における肺炎球菌菌血症に関する後方視的研究では、ほかのカルバペネムに対して死亡率が低かったとの報告があるが¹¹⁾、パニペネム/ベタミプロンの有用性に関しては、前向き無作為コントロール試験で確認する必要があり、未解決の問題である。

フルオロキノロンについては肺炎球菌に対して *in vitro* での抗菌力を強化したものが開発されたが、副作用の問題で市場から取り除かれており¹²⁾。現在入手可能なものはモキシフロキサシン(moxifloxacin)だけである。しかしこれも経口製剤しかなく、髄膜炎の治療には使用できず、推奨できる抗菌薬は存在しない。

2) インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)

小児と異なり成人ではインフルエンザ菌による髄膜炎は比較的まれである。米国などインフルエンザ菌ワクチンの接種率が8割以上の国では、インフルエンザ菌髄膜炎の激減が報告されている¹⁾。日本でもようやく2008年12月にヘモフィルスb型インフルエンザ菌(Hib)ワクチンが導入された。2013年からは定期接種化され接種率も上昇し、今後、インフルエンザ菌髄膜炎は日本でも激減することが予想される。本ガイドラインの年齢層別の起炎菌の項(CQ 1-2)に記載されている砂川らの「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では、6~49歳の年齢層では5~10%、50歳以上の年齢層では5%とされている。

欧米と異なりペニシリン結合蛋白(PBP)に変異を持つ耐性菌である β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) インフルエンザ菌が60%を超えており(CQ 1-4 参照)、また β -ラクタマーゼ産生能とPBP3変異を同時に有する β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant (BLPACR) インフルエンザ菌も分離されるため、今しばらくは耐性インフルエンザ菌を念頭に治療が必要である。

第3世代セフェム系抗菌薬は過去に多くの臨床試験で有用性が確認されており標準的な治療薬として確立している¹³⁾(エビデンスレベルⅡ)^{14,15)}(エビデンスレベルⅤ)。in vitroではBLNAR, BLPACRに対してセフトキサシムと比較しセフトリアキソンはMICが低いので、セフトリアキソンを優先して用いる¹⁶⁾(エビデンスレベルⅤ)。カルバペネム系薬についてはインフルエンザ菌に対してセフトリアキソンと直接比較したスタディはないが、第3世代セフェムと同等の有効性と安全性があるとの報告がある^{17,18)}。in vitroではセフトリアキソンと同様にBLNAR, BLPACRに対して抗菌力があり使用可能と考えられる¹²⁾(エビデンスレベルⅤ)。どちらが有用かについては未解決の問題であるが、不必要なカルバペネム使用を抑制するためにはセフトリアキソンで治療可能な場合はそちらを使用することが抗菌薬選択の原則にかなっていると考える。しかし、MICだけで決定されるわけではなく、臨床的いずれの単剤のみでは治療反応性が十分望めない場合もあり、両者の併用も考慮される。

3) 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)

髄膜炎菌は成人では若年成人でリスクが高いとされるが、日本では欧米に比べて頻度が極めて低い。本ガイドラインの年齢層別の起炎菌の項(CQ 1-2)に記載されている砂川らの「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では6歳から49歳の年齢層では5%未満、50歳以上では頻度不明となっている。しかし日本でも2011年に宮崎県で高校生のアウトブレイク事例が報告されており¹⁹⁾、注意が必要である。

感受性検査が判明するまでは第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソンまたはセフトキサシムが標準的な治療薬である⁴⁾。感受性検査でペニシリンGが感受性(MIC<0.1 μ g/mL)であればペニシリンGに変更して治療を継続することが可能である⁴⁾。ペニシリンGに対するMICが0.1 μ g/mL以上の場合は第3世代セフェム系抗菌薬を継続する⁴⁾。

4) リステリア (*Listeria monocytogenes*)

リステリアは成人では高齢者²⁰⁾、妊婦²¹⁾、細胞性免疫不全²²⁾を合併している場合にリスクが高いとされるが、日本の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では6~49歳の年齢層で<5%、50歳以上の年齢層で<2%であり、欧米と比較して頻度は少ない。リステリアは基本的にすべてのセファロスポリンに耐性であり、ペニシリン系に感受性がある。直接比較した臨

床試験はないが一般にペニシリン G よりもアンピシリンが優先して使用される²³⁾。したがって、リステリアの場合はアンピシリンが標準的な治療薬である⁴⁾。アンピシリンで治療する際にはゲンタマイシンの併用を考慮する²⁴⁾ (エビデンスレベル V)。ゲンタマイシンは相乗効果を目的として髄液への移行は悪いにもかかわらず併用することが推奨されている。ペニシリン系薬にアレルギーがある場合は ST 合剤が代替薬として用いられる²⁵⁾ (エビデンスレベル V)。イミペネムとメロペネムも *in vitro* ではリステリアに対して強い抗菌力がある。メロペネムを治療に用いてよい結果が得られたという報告^{26,27)} と、臨床的に無効であった²⁸⁾ という両方の報告がある。メロペネムが有用かどうかはさらなる知見が必要であり未解決の問題である。

5) 好気性グラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*) (大腸菌), *Klebsiella pneumoniae* ほか

成人ではまれであるが日本の調査では大腸菌が6~49歳では<1%, 50歳以上では<5%, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属などの腸内細菌科がそれぞれ<1%, <5%であった。市中感染の起炎菌としてはまれであるが、東アジアでは *Klebsiella pneumoniae* の強毒株による髄膜炎が報告されている²⁹⁾。医療関連感染髄膜炎の原因としてはまれではなく、多くは脳外科術後の髄膜炎の起因菌である¹⁷⁾。

標準的な治療薬は第3世代セフェム系抗菌薬でセフトリアキソンかセフォタキシムが用いられる^{30,31)} (エビデンスレベル V)。セフトアジジムは抗緑膿菌活性があるため、緑膿菌を対象にするとき以外は使用しないことが望ましい。第4世代セフェムも抗緑膿菌活性を有するため、緑膿菌を対象にする場合以外は基本的には使用を控えたほうがよいが、どの抗菌薬を使用するかは感受性検査の結果により決定する⁴⁾。代替薬としてはアズトレオナム、フルオロキノロン、メロペネム、ST 合剤、アンピシリンがあげられるが、いずれも感受性検査の結果をもとに選択する必要がある。

なお、日本でも腸内細菌科の *E. coli* や *Klebsiella* などのなかで ESBL 産生株が増加している。これらが予想される状況、すなわち以前に ESBL 産生株が検出された患者、院内で ESBL が多く分離されている施設においてはカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の併用も考慮する。

グラム陰性菌の髄膜炎では治療が有効であるかを判断するために、治療開始後2~3日の時点で髄液検査の再検を行う^{17,32)}。

6) 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), *Enterobacter* 属など

緑膿菌に対しては抗緑膿菌活性のある第3世代セフェム系抗菌薬としてセフトアジジム、または、第4世代セフェム系抗菌薬のセフェピムが標準的な治療薬である^{33,34)} (エビデンスレベル V)。セフェピムに関しては、日本において細菌性髄膜炎の保険適用がないが、小児の髄膜炎においてセフォタキシムとの比較において同等の効果を有するという報告があり³⁵⁾、*Enterobacter* の髄膜炎に有用であったという報告があるが^{36,37)}、緑膿菌の髄膜炎に対する効果を直接評価した報告はない。しかし、*in vitro* での *Enterobacter* や緑膿菌に対する抗菌力が第3世代セフェム系抗菌薬に対して優れているため^{38,39)}、これらの病原微生物に対する抗菌薬として推奨されている⁴⁾。セフォゾプランについては欧米で使用されていないため、日本のデータのみになるが、小児科領域についての緑膿菌に対する抗菌力と髄液中の濃度が検討されている⁴⁰⁾。セフェピムと同じ第4世代セフェム系抗菌薬として抗緑膿菌活性を持つ薬剤としてエビデンスは乏しいが使用を考慮してもよいと考える。

7) その他のグラム陰性耐性菌 (*Acinetobacter baumannii*)

Acinetobacter baumannii は近年、医療関連感染の起炎菌として重要性が増加しており、多剤耐性株の増加も問題となっている^{41,42)}。4つのスタディによる281例のレビューでは院内発症髄膜炎の3.6%を占めており、小児の院内発症髄膜炎の報告では11.2%であった⁴²⁾。米国と台湾の報告では院内発症髄膜炎の5番目に多い起炎菌であり^{32,43)}、さらに近年のトルコからの報告では、脳外科的術後の髄膜炎起炎菌のうちグラム陰性桿菌のなかでは最も多い菌種であった^{44,45)}。

Acinetobacter baumannii はしばしばセフトジジム、セフェピムに耐性で、2,000株以上を集めたスタディではセフトジジンは47.7%、セフェピムには44.6%が感性であったと報告されている⁴⁶⁾。したがって、これらの抗菌薬は*Acinetobacter baumannii* が疑われるときは初期治療として使用しにくい。IDSAのガイドラインに従って処方しても薬物動態学的にこれらの薬剤は*Acinetobacter baumannii* の髄膜炎には十分な効果が得られないことが予想され、感性があると判断されても不適切な選択となる可能性がある⁴²⁾。

Acinetobacter baumannii は一般にはカルバペネムが第1選択薬とされるが、イミペネムは痙攣を誘発するリスクが相対的に高く実際にイミペネムで治療された*Acinetobacter baumannii* 髄膜炎の15例中3例が痙攣を発症している⁴²⁾。メロペネムは痙攣のリスクが低いと考えられており、メロペネムが標準的治療薬としてあげられる^{12,42)} (エビデンスレベルV)。しかし、カルバペネムを投与中に耐性が出現した報告もある⁴⁷⁻⁴⁹⁾。*Pseudomonas aeruginosa* の髄膜炎に対して薬剤の滴下時間を延長して投与するとカルバペネム耐性の発生率が低いとの報告があり、これに準じて滴下時間を延長(3~4時間かけて)して投与することを勧める意見もある⁴²⁾。フルオロキノロンの臨床データは限られているが、シプロフロキサシンであれば、400mgまたはそれ以上を8時間毎、レボフロキサシンであれば750mgを24時間毎に投与することが勧められている⁴²⁾ (エビデンスレベルV)。コリスチンまたはポリミキシンBがカルバペネムを含む多剤耐性のグラム陰性菌に対して*in vitro*あるいは*in vivo*の感受性を示すので、このような場合に使用される^{12,50)} (エビデンスレベルV)。コリスチンメタンスルホン酸2.5~5mg/kg(コリスチン換算)/日を2~4回に分けて投与、またはポリミキシンB1.5~2.5mg/kg/日を2回に分けて投与する⁴²⁾。静注のみでは不十分な可能性が指摘されており⁴²⁾、コリスチンの髄注、脳室内投与の報告が集積されて来ている。51例の術後*A. baumannii* 髄膜炎の8例に対して静注と併用し、死亡例、神経毒性の発現はなかったとの報告がある⁴¹⁾。IDSAのガイドラインではポリミキシンBの脳室内投与は成人で5mg、コリスチンまたはコリスチンメタンスルホン酸は10mg/日が推奨されている⁴⁾。しかし日本では現時点で未発売である。

8) 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

黄色ブドウ球菌は主に脳外科術後または髄液シャントの設置に伴い発症する。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)の標準的治療薬は、世界的には抗ブドウ球菌ペニシリン(ナフシリン、オキサシリンなど)であるが、日本にはこれらの抗ブドウ球菌ペニシリン製剤が単剤では存在しない。これは大きな問題で、中枢神経系の感染症以外は第1世代セフェムのセファゾリンが日本での標準治療薬となっているが、第1世代セフェムは髄液への移行性が悪く中枢神経系感染症には使用できない。したがって、MSSAの髄膜炎に第1選択となる薬剤が存在しない。現状では代替薬として様々な薬剤が使用されているが、どれも治療に関するエビデンスは乏しく、第1選択薬とはなり得ない。まとまった臨床スタディはなく経験も乏しいが、第3世代セフェム(CTRX)、第4世代セフェム(CFPM)、メロペネムなどが使われる。第3世代セフェムは

中枢神経系への移行は良好であるが、MSSA に対する抗菌力は劣る。第4世代セフェムは第3世代よりも MSSA への抗菌力が高いと考えられているが、直接比較した報告はない。メロペネムも同様である。抗ブドウ球菌ペニシリンであるクロキサシリンとアンピシリンの1:1の合剤が入手可能であり、これを用いてクロキサシリンの投与量をもとに、投与する方法もあるが、アンピシリンが同時に投与されてしまい、 β -ラクタム薬としての投与量が多くなってしまう欠点がある。この方法もまとまった臨床試験の報告はない。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の割合は、病院のローカルファクターにより異なるが、感受性検査結果が判明するまでの間、バンコマイシンをエンピリカルに投与することは許容される⁵¹⁾ (エビデンスレベル V)。ダプトマイシンは CSF への移行性は悪いが、殺菌性であり限られたデータではあるが治療に成功したという症例報告もある⁵²⁾。リネゾリドは静菌性の抗菌薬で本来髄膜炎には向かないが、コントロールスタディと症例報告が存在する⁵³⁾。CSF への移行性は様々で通常量では50%の患者が治療域に達しないと考えられている⁵⁴⁾。使用する場合は高用量の使用が必要かもしれない。

【投与期間】

投与期間については病原微生物と重症度と抗菌薬により幅があると考えられる。メタアナリシスが存在し、4~7日の短期間治療が7~14日間の治療と比較して違いがなかったとの報告がある⁵⁵⁾。一般にインフルエンザ菌と髄膜炎菌は7日間、肺炎球菌は10~14日間の治療が受け入れられている^{4, 56)}。

文献

- 1) Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011; **364**: 2016–2025.
- 2) Sunakawa K, Nonoyama M, Takayama Y, et al. [The trend of childhood bacterial meningitis in Japan (1997.7–2000.6)]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2001; **75**: 931–939.
- 3) Shinjoh M, Iwata S, Sato Y, et al. [Childhood bacterial meningitis trends in Japan from 2009 to 2010]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2012; **86**: 582–591.
- 4) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis: *Clin Infect Dis.* 2004; **39**: 1267–1284.
- 5) Tan TQ, Schutze GE, Mason EO Jr et al. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; **38**: 918–923.
- 6) Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 1998; **11**: 628–644.
- 7) Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; **39**: 1988–1992.
- 8) Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; **38**: 1320–1324.
- 9) Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; **39**: 2158–2160.
- 10) Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2007; **44**: 250–255.
- 11) Suzuki H, Tokuda Y, Shichi D, et al. A retrospective cohort study of panipenem/betamipron for adult pneumococcal bacteremia at three teaching hospitals in Japan. *J Infect Chemother.* 2013; **19**: 607–614.

- 12) van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012; **380** (9854): 1693–1702.
- 13) Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*. 1990; **322**: 141–147.
- 14) Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis: Finnish Study Group. *Lancet*. 1989; **1** (8650): 1281–1287.
- 15) Lebel MH, Hoyt MJ, McCracken GH Jr. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *J Pediatrics*. 1989; **114**: 1049–1054.
- 16) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. [Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with meningitis during 1999 to 2003]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004; **78**: 835–845.
- 17) van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 146–154.
- 18) Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; **23**: 858–883.
- 19) 黒木真理子, 吉野修司, 河野喜美子, ほか. 高校生の髄膜炎菌集団感染事例"Neisseria meningitidis の細菌学的検討". 宮崎県衛生環境研究所年報. 2012; (**23**): 77-81.
- 20) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997; **337**: 970–976.
- 21) Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine*. 2002; **81**: 260–269.
- 22) Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis*. 1992; **14**: 815–821.
- 23) Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008; **10**: 300–306.
- 24) Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, et al. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis*. 1991; **13**: 1108–1114.
- 25) Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986; **8**: 427–430.
- 26) Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010: p2707.
- 27) Manfredi R, Sabbatani S, Marinacci G, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis and multiple brain abscesses in an immunocompetent host: favorable response to combination linezolid-meropenem treatment. *J Chemother*. 2006; **18**: 331–333.
- 28) Stepanovic S, Lazarevic G, Jesic M, et al. Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; **23**: 484–486.
- 29) Lee PY, Chang WN, Lu CH, et al. Clinical features and in vitro antimicrobial susceptibilities of community-acquired *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2003; **51**: 957–962.
- 30) Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, et al. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis: emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med*. 1981; **71**: 693–703.
- 31) Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; **9**: 810–814.
- 32) 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.
- 33) Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis*. 1985; **7**: 604–612.
- 34) Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, et al. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; **9**: 83–87.
- 35) Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; **39**: 937–940.
- 36) Rousseau JM, Soullie B, Villevielle T, et al. Efficiency of cefepime in postoperative meningitis attributable to *Enterobacter aerogenes*. *J Trauma*. 2001; **50**: 971.
- 37) Saez-Llorens X, O’Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; **20**: 356–361.
- 38) Tsai YH, Bies M, Leitner F, et al. Therapeutic studies of cefepime (BMY 28142) in murine meningitis and pharmacokinetics in neonatal rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; **34**: 733–738.
- 39) Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 1993; **32** (Suppl B): 87–94.
- 40) Motohiro T, Handa S, Yamada S, et al. [Pharmacokinetic, bacteriological and clinical studies on ceftazopran

- in the pediatric field]. *Jpn J Antibiot.* 1994; **47**: 1589–1611.
- 41) Rodriguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2008; **61**: 908–913.
 - 42) Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis.* 2009; **9**: 245–255.
 - 43) Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adult bacterial meningitis in Southern Taiwan: epidemiologic trend and prognostic factors. *J Neurologic Sci.* 2000; **182**: 36–44.
 - 44) Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis.* 2006; **6**: 43.
 - 45) Metan G, Alp E, Aygen B, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post-neurosurgical meningitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; **29**: 112–113.
 - 46) Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect.* 2006; **12**: 315–321.
 - 47) Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, et al. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect.* 2005; **51**: e249–e251.
 - 48) Kendirli T, Aydın H, Hacıhamdioglu D, et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect.* 2004; **56**: 328.
 - 49) Núñez ML, Martínez-Toldos MC, et al. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis.* 1998; **30**: 421–423.
 - 50) Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, et al. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; **41**: 480–483.
 - 51) DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2010; **375** (9725): 1557–1568.
 - 52) Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 2008; **47**: 588–590.
 - 53) Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother.* 2007; **41**: 296–308.
 - 54) Yogev R, Damle B, Levy G, et al. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; **29**: 827–830.
 - 55) Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child.* 2009; **94**: 607–614.
 - 56) van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 44–53.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

#4 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 168 件

#6 Search #4 Filters: Adult: 51 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

((((起炎菌/AL or 病原菌/AL or 原因菌/AL or 起因菌/AL or 病原性細菌/AL) and ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト)) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 75 件

小児の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいのか また、どのような点に注意すべきなのか

日本における細菌性髄膜炎の疫学的現況を踏まえ、菌の薬剤感受性と薬剤の髄液移行を考慮して抗菌薬を選択する。小児例においては下記の初期選択薬を推奨する。

① 新生児

起炎菌では B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) と大腸菌の頻度が高く、さらにまれではあるがリステリア菌がみられる。

以上より、アンピシリン (ABPC) とセフォタキシム (CTX) との併用を推奨する (グレード C)。

② 生後 1 ヶ月から 4 ヶ月未満

起炎菌では、GBS や大腸菌に加え、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) や肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による例がある。

以上より、耐性菌を考慮して、「パニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM)」と「セフトリアキソン (CTRX) またはセフォタキシム (CTX)」との併用を推奨する。効果が得られない場合はバンコマイシン (VCM) を追加する (グレード B)。

③ 生後 4 ヶ月～16 歳未満

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン (PCV) の普及に伴い、インフルエンザ菌と肺炎球菌の検出数は減少してきているが、検出割合は依然として高く、両者のペニシリン耐性割合も高い。

以上より、耐性菌を考慮して、「パニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM)」と「セフトリアキソン (CTRX) またはセフォタキシム (CTX)」との併用を推奨する。効果が得られない場合はバンコマイシン (VCM) を追加する (グレード B)。

④ 頭部外傷、脳神経外科的処置後、シャント留置を受けた小児に併発した例

これらの場合、グラム陽性菌および陰性菌のいずれも起炎菌となる。

① 頭蓋底骨折を伴う外傷例

起炎菌としては鼻腔内保有菌が多く、肺炎球菌とインフルエンザ菌、MRSA を含むブドウ球菌などを想定する。

② 貫通性の外傷やシャント留置例

起炎菌として、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌および緑膿菌をはじめとしたグラム陰性桿菌が起炎菌となることが多く、また、これらの菌については薬剤耐性化を考慮する必要がある。

以上より①、②ともに、バンコマイシン (VCM) と「メロペネム (MEPM) またはパニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP)」との併用を推奨する (グレード C)。

⑤免疫不全を有する小児

起炎菌としてあらゆる菌種を想定する必要がある。特に、薬剤耐性のブドウ球菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌、緑膿菌などを念頭に置く。

以上より、バンコマイシン (VCM) とメロペネム (MEPM) との併用を推奨する (グレード C)。

[①～⑤についての留意点]

起炎菌未確定の初期治療を単剤で行うと無菌化に失敗する例、後遺症を残す例があることから、初期は適切な抗菌薬の組み合わせによる併用療法を行う。可能な限り抗菌薬投与前に血液培養、髄液培養を行い、起炎菌の分離・同定を試み、起炎菌とその薬剤感受性が判明したあとは、その結果により抗菌薬を変更する。

[注意すべき点]

- ①抗菌薬投与前：早期治療開始が重要である。抗菌薬投与前に可能な限り腰椎穿刺を行い、髄液のグラム染色の結果や年齢などから起炎菌を推定し、経験的抗菌薬治療を開始する (empiric therapy)。また、同時に血液培養を行う。起炎菌の分離後は薬剤感受性に応じて狭域の抗菌薬への変更を行う (de-escalation) (グレード B)。
- ②抗菌薬投与後：治療開始後 48 時間以内に、髄液の無菌化が図られないと神経学的後遺症を残すリスクが高くなる。特に、薬剤耐性肺炎球菌が起炎菌と考えられる場合や治療に対する反応が十分でないと判断される場合、新生児などでは、治療開始後 48 時間から 72 時間に再度髄液検査を行う (グレード B)。

背景・目的

細菌性髄膜炎は、初期治療が患者の転帰に大きく影響するため、緊急対応を要する疾患 (neurological emergency) である。その治療では、日本における年齢階層別主要起炎菌の分布、耐性菌の頻度および宿主が有するリスクを考慮して、抗菌薬の選択を行う必要がある。小児例における起炎菌未確定時の初期選択薬を検討する。

解説・エビデンス

細菌性髄膜炎は、小児の重症感染症のなかでも最も重篤な疾患であり、抗菌薬による治療法が発達した現在においても、治療に難渋し後遺症を残す症例や不幸にして死に至る症例もある。予後の改善には、早期に診断し、早期から適切な抗菌薬を投与することが重要である。

細菌の分離・同定および薬剤感受性試験の結果が得られるまでには時間を要するため、起炎菌が未確定時の初期治療では、起炎菌を想定して投与する抗菌薬を選択する。

治療開始前に採取した髄液を用いてグラム染色を実施し、グラム陽性菌と陰性菌、球菌と桿菌とを鑑別することで、起炎菌をおおよそ推定することが可能である。また、市販されているラテックス凝集反応を利用した抗原検出キットを利用することで、短時間でインフルエンザ菌、

肺炎球菌，髄膜炎菌，GBS，大腸菌の検出を行うことも可能である．これらの検査が適切に実施できない場合は，患者の年齢などより起炎菌を推測する．想定された菌の，その地域における薬剤感性などを考慮して投与する抗菌薬を選択する．

2005年から2006年¹⁾，2007年から2008年²⁾に日本で行われた小児細菌性髄膜炎の調査によると，起炎菌としてはインフルエンザ菌が全体の約55%を占め，次いで肺炎球菌，GBS，大腸菌(*E. coli*)が続き，これら4菌種で全体の90%前後を占める(エピデンスレベルⅣb)．欧米で重要な起炎菌として知られる髄膜炎菌(*N. meningitidis*)については，日本では上述の調査において各1例の報告があるのみである．年齢別に見た各菌種の検出頻度はそれ以前に行われていた全国調査とほぼ同様である．新生児期は，GBSと大腸菌がほとんどであり，リステリア菌，クレブシエラ属やエンテロバクター属などの腸内細菌，GBS以外のレンサ球菌，黄色ブドウ球菌を含むブドウ球菌，緑膿菌やその他のブドウ糖非発酵菌などがわずかに検出される．生後4ヵ月以降では，インフルエンザ菌と肺炎球菌が主な起炎菌となり，リステリア菌，髄膜炎菌，GBSを含むレンサ球菌による髄膜炎もまれにみられる．生後1ヵ月から3ヵ月にかけては，これらいずれの菌も起炎菌となる．2011年以降，インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の普及に伴い，インフルエンザ菌の検出数は著減し，肺炎球菌の検出数は減少しつつある．

1) 新生児

起炎菌としてGBSと大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌，リステリア菌を想定し，ABPCと第3世代セフェムとの併用療法が推奨される．セフトリアキソンは，高ビリルビン血症の未熟児・新生児には投与しないこととされており，またカルシウムを含有する注射剤と同時に投与した場合に死亡に至った症例が報告されていることから，新生児に使用する第3世代セフェムにはセフォタキシムを選択する．

【投与例】

- アンピシリン：150～200mg/kg/日・分3～4(CQ7-1-4・表1参照)
- +
- セフォタキシム：100～200mg/kg/日・分2～4(CQ7-1-4・表1参照)

2) 生後1～4ヵ月未満

この時期の細菌性髄膜炎起炎菌は，従来，GBSと大腸菌が大半を占めたが，近年は4ヵ月以上の年齢で発症頻度の高いインフルエンザ菌や肺炎球菌による髄膜炎例もみられており，耐性菌を想定して薬剤を選択する必要がある．したがって，GBS，大腸菌，インフルエンザ菌，肺炎球菌，リステリア菌に効果が期待できる「パニペネム・ベタミプロンまたはメロペネム」と「セフトリアキソンまたはセフォタキシム」の併用療法が推奨される．この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加する．

【投与例】

- パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4 または
- メロペネム：120mg/kg/日・分3
- +
- セフトリアキソン：80～120mg/kg/日・分1～2 または
- セフォタキシム：200～300mg/kg/日・分3～4

※この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

○バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後,次回投与直前の血中濃度)を維持]

3) 生後4ヵ月～16歳未満

日本では、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の普及により、インフルエンザ菌と肺炎球菌の検出数は減少しつつあるものの、依然としてインフルエンザ菌と肺炎球菌の検出割合が高い。インフルエンザ菌と肺炎球菌の薬剤耐性については、臨床検体から分離される薬剤耐性株の割合は一時期より減少傾向にあるものの、近年においても分離株の50%以上が薬剤耐性株であることを考慮する必要がある。アンピシリン耐性インフルエンザ菌[主に β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(BLNAR)]に対して有効な抗菌薬は、第3世代セフェムのセフトリアキソンやセフォタキシム、カルバペネム系のメロペネムがあげられる。一方、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)に対してはパニペネム・ベタミプロン、次いでメロペネムが優れている。また、バンコマイシンにも良好な抗菌作用が期待できる。これらのことから、インフルエンザ菌と肺炎球菌が起炎菌の大半を占める生後4ヵ月以降で、起炎菌が同定されていない場合の empiric therapy としては、「パニペネム・ベタミプロンまたはメロペネム」と「セフトリアキソンまたはセフォタキシム」の組み合わせによる併用療法が推奨される。この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加する。

【投与例】

○パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4 または

○メロペネム：120mg/kg/日・分3

+

○セフトリアキソン：80～120mg/kg/日・分1～2 または

○セフォタキシム：200～300mg/kg/日・分3～4

※この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

○バンコマイシン：60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後,次回投与直前の血中濃度)を維持]

4) 頭部外傷, 脳神経外科的処置後, シヤント留置

病院内で発症した細菌性髄膜炎の起炎菌を検討した結果では、新生児期・早期乳児期に発症するGBS以外に、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌(MRCNS)やMRSAを含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、緑膿菌、大腸菌を含むグラム陰性桿菌、肺炎球菌、およびインフルエンザ菌が検出されている。すなわちグラム陽性菌および陰性菌のいずれも起炎菌となる。基礎疾患別には、頭蓋底骨折を伴う外傷では、起炎菌としては鼻腔内保有菌が多く、肺炎球菌とインフルエンザ菌、MRSAを含むブドウ球菌などを想定して「メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン」とバンコマイシンとの併用療法を選択する³⁾。貫通性の外傷やシヤント留置例では、黄色ブドウ球菌やコアグラエゼ陰性ブドウ球菌および緑膿菌が起炎菌となることが多く、これらの薬剤耐性を考慮して、同様に「メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン」とバンコマイシンとの併用を選択する³⁾(エビデンスレベルIVb)。VPシヤント留置例で

はまれにバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が原因となることもあり、この場合はリネゾリド (LZD) 投与が必要になる。

【投与例】

- メロペネム：120mg/kg/日・分3 または
- パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4
- +
- バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)
[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]

5) 免疫不全を有する小児

起炎菌としてインフルエンザ菌や肺炎球菌の頻度が高いが、それ以外にも MRSA を含むブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌やリステリア菌など、あらゆる菌種が原因となりうる。特に、MRSA を念頭に置く必要があり、バンコマイシンを中心とした選択になる。バンコマイシンは薬剤耐性肺炎球菌や腸球菌にも有効である。薬剤耐性インフルエンザ菌を想定しメロペネムを加える。メロペネムは薬剤耐性大腸菌、髄膜炎菌、リステリア菌に対しても効果が期待できる。バンコマイシンが副作用などで使用できない場合や無効な場合は、リネゾリド (LZD) 投与が必要になる。

【投与例】

- バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)
[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]
- +
- メロペネム：120mg/kg/日・分3

【注意すべき点】

①抗菌薬投与前

可能な限り抗菌薬投与前に髄液を採取しグラム染色による起炎菌の同定を試み、細菌の分離・培養と薬剤感受性試験を行う。また、小児では菌血症を起こしていることが多いため同時に血液培養(2点培養)も行う³⁾。抗菌薬投与前に髄液採取が困難な場合は、血液培養が必須である³⁾。

市販されているラテックス凝集反応を利用した抗原検出キットを利用することで、短時間でインフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、GBS、大腸菌の検出を行うことも可能である。

細菌性髄膜炎では早期治療が求められるため、起炎菌が同定されない場合は、年齢などにより起炎菌を想定して、経験に基づく抗菌薬治療を開始する(empiric therapy)。起炎菌の分離後は薬剤感受性に応じて狭域の抗菌薬への変更を行う(de-escalation)。

②抗菌薬投与後

抗菌薬投与による治療開始後48時間以内に、髄液の無菌化が図られないと神経学的に後遺症をきたすリスクが高くなる³⁾。特に薬剤耐性肺炎球菌でその傾向が強い。薬剤耐性肺炎球菌が起炎菌と考えられる場合や治療に対する反応が十分でないと判断される場合、新生児などでは、治療開始後48時間から72時間に再度髄液検査を行う⁴⁾(エビデンスレベルⅣb)。

CQ7-1-3の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ7-1-4の項目に併せ記載した。

Clinical Question 7-1-4

7. 細菌性髄膜炎の治療
7-1. 抗菌薬の選択

小児の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのか

細菌性髄膜炎では、如何に病初期に適切な抗菌薬を選択し、菌を消滅させられるかが治療のポイントになる。起炎菌が判明したが、薬剤感性が不明な場合においては、その菌の耐性を考慮して、以下の抗菌薬を推奨する。

①主要起炎菌別の推奨

- GBS に対しては、アンピシリンを推奨する(グレードC)。
 - 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) に対しては、薬剤耐性化が進んでいるため、パニペナム・ベタミプロン単剤(グレードB)またはバンコマイシンとの併用(グレードC)を推奨する。
 - ブドウ球菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、バンコマイシンを推奨する(グレードC)。
 - 腸球菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、バンコマイシンと ゲンタマイシンの併用を推奨する(グレードC)。
 - リステリア菌に対しては、アンピシリン単剤またはアンピシリンとゲンタマイシンの併用を推奨する(グレードC)。
 - 髄膜炎菌に対しては、アンピシリンを推奨する(グレードC)。
 - インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) に対しては、薬剤耐性化が進んでいるため、メロペナム、セフトリアキソン、または両者の併用を推奨する(グレードB)。
 - 緑膿菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、メロペナムを推奨する(グレードC)。
 - 大腸菌に対しては、第3世代セフェム(セフォタキシム)またはカルバペナム系抗菌薬(メロペナムまたはパニペナム・ベタミプロン)を推奨する(グレードC)。
- ②菌の薬剤感受性が判明すれば、それに応じて抗菌薬を変更する(グレードB)。

推奨

背景・目的

neurological emergency である細菌性髄膜炎小児例において、起炎菌が判明した場合の抗菌薬選択について検討する。

解説・エビデンス

[起炎菌別抗菌薬の選択 (巻頭表 3 (p.xvi) 参照)]

細菌性髄膜炎では、起炎菌が判明していない場合は年齢などにより起炎菌を推定し、経験に基づく抗菌薬治療を開始する(empiric therapy)。起炎菌が判明すれば、その菌の地域における薬

剤感受性を考慮して抗菌薬を選択する。分離菌の薬剤感受性が判明すれば、それに応じて抗菌薬を変更する (de-escalation)。

1) グラム陽性球菌：B群レンサ球菌，肺炎球菌，ブドウ球菌，腸球菌

①B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS, *S. agalactiae*)

細菌性髄膜炎の原因となったB群レンサ球菌 (GBS) の β -ラクタム薬に対する耐性化は現時点では問題となっていないため、アンピシリンが第1選択である。しかし、1995年から2005年に国内で喀痰から分離されたGBS 14株について、ペニシリンのみならずセフェム (CFPM)、セフトリアキソンに対して低感受性であったことが報告されている⁵⁾ (エビデンスレベル V)。また、米国では同様のペニシリン低感受性菌が、血液培養からも同定されていることから、今後、ペニシリン低感受性GBSが髄膜炎の起炎菌となる可能性があるため、分離菌の薬剤感受性を監視する必要がある。

【投与例】

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4 (新生児期は表1参照) (グレードC)

②肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

肺炎球菌は、細菌性髄膜炎の起炎菌としてインフルエンザ菌に続き第2位であった^{1,2)}。欧米では、肺炎球菌ワクチンが導入された以降、肺炎球菌による髄膜炎の頻度が減少している⁶⁾ (エビデンスレベル IVa)。日本でも2010年に7価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入され、2011年より公費助成が、2013年より定期接種化がなされ、接種率が向上するとともに肺炎球菌による髄膜炎症例が減少しつつある。しかし、米国ではPCV7導入後、PCV7に含まれない血清型 (特に19A) による肺炎球菌髄膜炎の割合が増加しており、またその重症度もPCV7に含まれる血清型による髄膜炎と同様であった⁶⁾。このため、2010年にPCV7からより広い血清型をカバーする13価肺炎球菌ワクチン (PCV13) に変更された。日本においても、2013年11月にPCV7からPCV13に切り替わった。今後非ワクチン血清型肺炎球菌による髄膜炎症例数の推移に注意を払う必要がある。

肺炎球菌が髄膜炎の起炎菌である場合、薬剤感受性について検討する必要がある。小児の髄膜炎において、薬剤耐性肺炎球菌の割合は減少傾向にあるものの、依然として分離株の約6割が薬剤耐性である。2006年以前に小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の薬剤感受性結果をみると、ペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP) に対してはアンピシリンが、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) や PRSP に対してはパニペネム・ベタミプロン、メロペネム、バンコマイシンが同等に有効であった。しかし、2007年以降に小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の薬剤感受性の結果ではパニペネム・ベタミプロンに対する感性は依然として良好であるが、メロペネムに対しては非感性株 (MIC が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) の割合は3.5%に過ぎないものの、MIC が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ を低感性とすると、分離された肺炎球菌全体の1/4がメロペネムに対して感受性が低下していた⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。細菌性髄膜炎の適応が追加されたドリベネムは、薬剤感性試験上の抗菌力がメロペネムとほぼ同等であり、また細菌性髄膜炎での使用経験が少ない。なお、米国では肺炎球菌に対しては、メロペネムやバンコマイシンが推奨されているが、これは米国ではパニペネム・ベタミプロンの使用経験がないためである。髄膜炎に対するパニペネム・ベタミプロンと他薬剤のランダム化比較試験は行われていないが、肺炎球菌の薬剤感受性、薬剤の髄液移行性、およびメロペネムへの感性低下に対する懸念から、薬剤感受性の不

表 1 小児における抗菌薬の投与量

小児における抗菌薬の投与量は、成人における 1 日最大用量を超えないこと。

抗菌薬	1 日あたりの投与量 (投与間隔 (時間))		
	新生児期 (日齢)		乳幼児期以降
	0~7 日	8~28 日	
アンピシリン	150mg/kg (8)	200mg/kg (6~8)	300~400mg/kg (6~8)
セフォタキシム	100~150mg/kg (8~12)	150~200mg/kg (6~8)	200~300mg/kg (6~8)
セフトリアキソン	80~120mg/kg (12)
セフォゾプラン	80~120mg/kg	120~160mg/kg	160~200mg/kg (6~8)
セフトジジム	150mg/kg (6~12)	150mg/kg (6~12)	150mg/kg (6~12)
アストレオナム	40mg/kg (12)	40~60mg/kg (8~12)	150mg/kg (6~8)
ゲンタマイシン	5mg/kg (12)	7.5mg/kg (8)	7.5mg/kg (8)
パニペネム・ベタミプロン	100~160mg/kg (6~8) *
メロペネム	120mg/kg (8)
ドリベネム	120mg/kg (8)
バンコマイシン	20~30mg/kg (12)	30~45mg/kg (8)	40~60mg/kg (6~8) **
リネゾリド	1,200mg (12) ***

ABPC: アンピシリン, CTX: セフォタキシム, CTRX: セフトリアキソン, CZOP: セフォゾプラン, CAZ: セフトジジム, AZT: アストレオナム, GM: ゲンタマイシン, PAPM/BP: パニペネム・ベタミプロン, MEPM: メロペネム, DRPM: ドリベネム, VCA: バンコマイシン, LZD: リネゾリド

*: 添付文書上の最高用量は 100mg/kg/日

** : 血清トラフ値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持する

*** : 12 歳未満は 30mg/kg/日・分 3, ただし 1 回最高 600mg

明な肺炎球菌に対しては、薬剤耐性を想定し、パニペネム・ベタミプロンが第 1 選択となる。パニペネム・ベタミプロンの効果が十分でないとは判断されたときには、バンコマイシンを追加する。バンコマイシンは髄腔への移行率が比較的低く、炎症が治まるとさらに髄液移行性が低下することより、バンコマイシン単独での治療は失敗に終わることがあるため³⁾、第 3 世代セフェムや髄液移行性のよいリファンピシン (RFP) を併用する³⁾ (エビデンスレベル V)。

薬剤感受性試験による MIC あるいは PCR 法による薬剤耐性遺伝子が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

【投与例】

薬剤感受性が不明な場合→薬剤耐性菌を想定する

○パニペネム・ベタミプロン: 100~160mg/kg/日・分 3~4 (グレード B)

上記で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

○バンコマイシン: 40~60mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) (グレード C)

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (トラフ値: 薬剤静注開始後, 次回投与直前の血中濃度) を維持]

ペニシリン感性肺炎球菌の場合

○アンピシリン: 300~400mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) (グレード B)

③ブドウ球菌

2007 年から 2008 年に行われた小児細菌性髄膜炎における調査によると²⁾、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) と表皮ブドウ球菌 (*S. epidermidis*) が原因となった髄膜炎はおのの全体の 5.7% と 0.3% に過ぎない。しかし、いずれも薬剤耐性化が問題となっているため、メチシリン耐性黄色ブド

ウ球菌 (MRSA) やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) が疑われるときには、速やかにバンコマイシンを投与する。

pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD) の観点から、血清中バンコマイシンのトラフ値は 15~20 µg/mL に維持するように血中濃度のモニタリングを行う。また、バンコマイシンの MIC が 2 µg/mL 以上を示す場合、有効な抗菌力を期待するためにはバンコマイシンのトラフ値を腎障害発現のリスクが高まる 20 µg/mL 以上に維持する必要があるため⁹⁾、リネゾリド (LZD) へ変更する (エビデンスレベル V)。テイコプラニン (TEIC) は髄液移行率が低く、一般に髄膜炎に対する適応はないが、MRSA による髄膜炎において有効であったとする症例が報告されている¹⁰⁾ (エビデンスレベル V)。

メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対して、欧米ではオキサシリンが使用されているが、日本では使用できない。したがって、日本には MSSA の髄膜炎に第 1 選択となる薬剤が存在しない。MSSA であっても第 3 世代セフェムのセフォタキシムやセフトラジジムは抗菌力が劣るので¹¹⁾、カルバペネム系抗菌薬や第 4 世代セフェムのセフォゾプラン (CZOP) を選択する (エビデンスレベル V)。

薬剤感受性の不明なブドウ球菌に対しては、薬剤耐性を想定し、バンコマイシンと第 3 世代セフェムとの併用を選択する。薬剤感受性試験結果が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

【投与例】

薬剤感受性が不明な場合→薬剤耐性菌を想定する

○バンコマイシン：40~60 mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 µg/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○セフォタキシム：200~300 mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) または

○セフトリアキソン：80~120 mg/kg/日・分 1~2 (グレード C)

メチシリン感受性ブドウ球菌 (MSSA) の場合

○パニペネム・ベタミピロン：100~160 mg/kg/日・分 3~4 または

○セフォゾプラン：160~200 mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) (グレード C)

④腸球菌 (*Enterococcus*)

臨床検体から検出される腸球菌のうち、その 80% が *E. faecalis* であり、それ以外のほとんどが *E. faecium* である。腸球菌は元来 β-ラクタム系 (主にセフェム系)、アミノグリコシド系、ST 合剤、キノロン系の抗菌薬に自然耐性を示し、さらに耐性を獲得しやすい性質を持っている。したがって、重症感染症には併用療法が推奨されており、感性を有しているならば、アンピシリンとアミノグリコシド系抗菌薬との併用が選択され、アンピシリン耐性ならばバンコマイシンを選択し、アミノグリコシド系抗菌薬を併用する¹²⁾ (エビデンスレベル V)。アンピシリンおよびバンコマイシンの両薬剤に耐性を示す際には、リネゾリドを選択する³⁾ (エビデンスレベル IVb)。

薬剤感受性が不明の場合はアンピシリン耐性を想定し、バンコマイシンとゲンタマイシンの併用を選択する。薬剤感受性試験の結果が判明した後は、それに基づいて薬剤を選択する。なお、ゲンタマイシンは投与開始 2~4 日目の点滴開始 1 時間後に採血して薬物血中濃度 (C peak

値)を確認する。2回目以降は安全性(腎・耳毒性発現)の評価のため、トラフ値、つまり、投与前30分以内に採血し血中濃度を測定する。ゲンタマイシンのC peak値は20 μ g/mLを目標にし、トラフ値は<1 μ g/mLにする。

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合→薬剤耐性菌を想定する

○バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]

+

○ゲンタマイシン：7.5mg/kg/日・分3(日齢7以下では5mg/kg/日・分2)(グレードC)

アンピシリン感性的の場合

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)

+

○ゲンタマイシン：7.5mg/kg/日・分3(日齢7以下では5mg/kg/日・分2)(グレードC)

2) グラム陽性桿菌：リステリア菌

①リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)

日本ではリステリア菌による髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)}。リステリア菌はセフェム系抗菌薬に耐性で、アンピシリンに感性を有しているため、アンピシリン単独、またはアンピシリンとアミノグリコシドとの併用を選択する³⁾(エビデンスレベルIVb)。特に新生児においては、アンピシリンとアミノグリコシドの併用が推奨される。しかし、臨床的にはアンピシリン不応例もあることから¹³⁾、アンピシリンが無効と考えられる場合にはパニペナム・ベタミプロンやメロペナムなどのカルバペナム系抗菌薬の選択を考慮する^{3,13)}(エビデンスレベルIVb)。

【投与例】

リステリア菌にはアンピシリン単独、またはアンピシリンとアミノグリコシドとの併用を選択する

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)

±

○ゲンタマイシン：7.5mg/kg/日・分3(日齢7以下では5mg/kg/日・分2)(グレードC)

アンピシリンに不応の場合

○パニペナム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4 または

○メロペナム：120mg/kg/日・分3(グレードB)

3) グラム陰性球菌：髄膜炎菌

①髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)

日本において髄膜炎菌が原因となる髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)}(エビデンスレベルIVb)。現時点において、一般にペニシリンG(PCG)に対する感性は良好であるが、ペニシリンGとアンピシリンの双方に中等度耐性を示す株も検出されている¹⁴⁾(エビデンスレベルV)。第

3世代セフェムではセフトリアキソンが、カルバペネム系ではメロペネムが良好な MIC を示す。薬剤感受性試験の結果から、ペニシリンに対する MIC が $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であればペニシリン G またはアンピシリンを選択し、 $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であればセフトリアキソンまたはメロペネムを選択する³⁾。

【投与例】

薬剤感性が不明の場合

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)(グレードC)

ペニシリン耐性の場合

○セフトリアキソン：80～120mg/kg/日・分1～2 または

○メロペネム：120mg/kg/日・分3(グレードB)

4) グラム陰性桿菌：インフルエンザ菌，緑膿菌，大腸菌

①インフルエンザ菌 (*H. influenzae*)

日本では小児細菌性髄膜炎の約6割がインフルエンザ菌によるものである^{1,2)}(エビデンスレベルIVb)。日本で細菌性髄膜炎から分離されたインフルエンザ菌については、その多くがアンピシリン耐性菌であり、2009年の時点において分離されたインフルエンザ菌のうち、64.1%がβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR)である¹⁵⁾(エビデンスレベルIVb)。β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌(BLPAR)であれば、セフォタキシムまたはセフトリアキソンが依然として優れた感性を有しているため、これらのいずれかを選択するが、BLNARに対してはセフォタキシムの感性が低下してきていること、これに対してカルバペネム系抗菌薬のうちメロペネムがBLNARに対しても抗菌力を期待できることから、第3世代セフェムではセフトリアキソンを、カルバペネム系ではメロペネムを選択する。なお、同じカルバペネム系抗菌薬でもパニペネム・ベタミプロンはインフルエンザ菌に対する抗菌力がやや劣る。細菌性髄膜炎の適応が追加されたドリペネムは、薬剤感性試験上の抗菌力がパニペネム・ベタミプロンとほぼ同等であり、また細菌性髄膜炎での使用経験が少ない。

日本において、2007年にインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが導入され、2011年より公費助成が、2013年より定期接種化がなされ、接種率が向上するとともにインフルエンザ菌b型による髄膜炎症例が減少した。今後、ほかの血清型インフルエンザ菌による髄膜炎症例数の推移に注意を払う必要がある。

薬剤感受性の不明なインフルエンザ菌に対しては、薬剤耐性を想定し、メロペネム単剤、セフトリアキソン単剤、または両者の併用を選択する。薬剤感性試験によるMICあるいはPCR法による薬剤耐性遺伝子が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

【投与例】

薬剤感受性の不明な場合

○メロペネム：120mg/kg/日・分3 または/および

○セフトリアキソン：80～120mg/kg/日・分1～2(グレードB)

アンピシリン感受性菌の場合

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)(グレードB)

②緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

緑膿菌による細菌性髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)}(エビデンスレベルIVb)。薬剤感受性

であれば、カルバペネム系のメロペネム、第3世代セフェムのセフトラジジムやアズトレオナムを用いる³⁾。薬剤への感受性が低下している時には、これら薬剤とアミノグリコシド系抗菌薬との併用療法が効果的であるとされている³⁾ (エビデンスレベル IVb)^{16,17)} (エビデンスレベル V)。近年、緑膿菌の薬剤感受性低下がみられるため¹⁸⁾ (エビデンスレベル V)、分離された緑膿菌は必ず薬剤感受性をモニタリングし、適切な抗菌薬を選択する。

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

- メロペネム：120mg/kg/日・分3 または
- セフトラジジム：150mg/kg/日・分3 (新生児期は表1参照) または
- アズトレオナム：150mg/kg/日・分3~4 (新生児期は表1参照) (グレードC)

薬剤感受性が低下している場合

- メロペネム：120mg/kg/日・分3
- +
- アミカシン：15~30mg/kg/日・分3 (グレードC)

③大腸菌

大腸菌による細菌性髄膜炎の割合は2~3%である^{1,2)} (エビデンスレベル IVb)。大腸菌髄膜炎は新生児期に多いので、治療には第3世代セフェムのセフトキサシムを選択する。セフトキサシムに対する薬剤感性によっては、カルバペネム系抗菌薬に変更する^{3,17)}。基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の場合、セフェム系抗菌薬は無効なので、カルバペネム系抗菌薬を選択する¹⁹⁾ (エビデンスレベル V)。

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

- セフトキサシム：200~300mg/kg/日・分3~4 (新生児期は表1参照) (グレードC)

ESBL 産生大腸菌の場合

- メロペネム：120mg/kg/日・分3 または
- パニペネム・ベタミプロン：100~160mg/kg/日・分3~4 (グレードC)

【注意すべき点】

抗菌薬の髄液への移行率はもともと低いため、細菌性髄膜炎では常用量よりも多い投与量となる。具体的な投与量については表1に示す^{3,20)}。

細菌性髄膜炎の初期には炎症部位への抗菌薬の移行性は比較的保たれているが、炎症が治まると移行性が低下するため、臨床所見に改善がみられても抗菌薬は減量してはならぬ。特に、デキサメタゾン療法を併用する場合には、炎症が早期に鎮静化されるため注意が必要である³⁾。

PK/PDにより、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などのβ-ラクタム系抗菌薬は、投与後24時間経過するまでの血中濃度がMIC以上である時間の割合 (% time above MIC : %T>MIC) を高く保つ必要があり、40~50%のT>MICで有効な殺菌力が期待できる²¹⁾。β-ラクタム系抗菌薬のうちセフトリアキソンなどの一部の抗菌薬を除くと、ほとんどのβ-ラクタム系抗菌薬の半減期は短いため、投与間隔を調節し1日あたりの投与回数を増やすことが必要となる。さらに、細菌性髄膜炎では、髄液移行性を考慮すると1回量についても増量する必要がある。

アミノグリコシド系抗菌薬は血中最高濃度 (Cmax) とMICの比 (Cmax/MIC)、または血中濃

度時間曲線下面積 (AUC) と MIC の比 (AUC/MIC) が殺菌作用を表す指標とされている²¹⁾。また、アミノグリコシド抗菌薬は、薬剤の濃度が MIC 以下になっても細菌の増殖を抑制する効果 (post antibiotic effect : PAE) が期待できるため、Cmax を十分に高くする目的で 1 回投与量を増量しても投与間隔をあけることで腎障害などの副作用を回避できる。欧米では小児でも 1 日 1 回投与による効果が確認されているが^{22,23)}、日本ではまだ一般的ではない。

グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンの PK/PD パラメーターは AUC/MIC で、AUC/MIC \geq 400 を保つことが臨床効果と相関がある。そのため、髄膜炎では定常状態 (VCM 投与 3~4 日目) でのトラフ値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持するように投与方法を設定する^{3,9)}。

抗菌薬の投与日数については、解熱後 7~10 日間は継続投与することが望ましい⁴⁾ とされている (エビデンスレベル V)。一般に、巻頭表 1 (p.xiv) のような投与日数が推奨されている³⁾。しかし、これらはあくまで目安であって個々の症例における臨床経過によって投与日数を決定すべきである。

文献

- 1) 砂川慶介, 生方公子, 千葉穂子, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2005~2006). 感染症学雑誌. 2008; **82**: 187-197.
- 2) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 感染症学雑誌. 2010; **84**: 33-41.
- 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; **39**: 1267-1284.
- 4) Feigin RD, Cutrer: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2009: p439-471.
- 5) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2008; **52**: 2890-2897.
- 6) Thigpen MT, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. 2011; **364**: 2016-2025.
- 7) 和田昭仁. 多剤耐性菌—多剤耐性菌の最新動向—多剤耐性菌の現状と対策—肺炎球菌—. 日本臨床. 2012; **70**: 221-225.
- 8) Prasad K, Kumar A, Singhal T, et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD001832.
- 9) 高田 徹. 系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方—グリコペプチド系薬—. 感染と抗菌薬. 2012; **15**: 173-179.
- 10) Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, et al. Meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): review of 10 cases. Int J Antimicrob Agents. 2005; **25**: 414-418.
- 11) 宮良高維. 系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方—系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方—セフェム系薬—. 感染と抗菌薬. 2012; **15**: 130-136.
- 12) Haslam DB. Enterococcus. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2007: p1151-1153.
- 13) 多胡久美子, 友野順章, 松島卓也, ほか. 当院で経験したリステリア髄膜炎の 3 例—これまでの報告例との比較—. 小児感染免疫. 2008; **20**: 8-14.
- 14) 渡辺祐子, 高橋智恵子, 大屋日登美, ほか. 髄膜炎の薬剤感受性. 感染症学雑誌. 2007; **81**: 669-674.
- 15) 生方公子. 多剤耐性菌—多剤耐性菌の最新動向—多剤耐性菌の現状と対策—インフルエンザ菌—. 日本臨床. 2012; **70**: 247-250.
- 16) 松本哲也. 今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011—耐性菌—多剤耐性緑膿菌 (MDRP) —. 小児科診療. 2011; **74**: 1301-1306.
- 17) Baltimore RS. Pseudomonas aeruginosa. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2007: p1208-1210.
- 18) Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. Drugs. 2009; **69**: 2577-2596.

- 19) 石井良和. 今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011—耐性菌—基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科細菌—. 小児科診療. 2011; **74**: 1295-1300.
- 20) 番場正博. 小児重症感染症の治療と対策—抗菌薬を使うポイント—小児重症感染症に使う抗菌薬—治療薬としての現状と臨床上の課題—. 感染と抗菌薬. 2005; **8**: 15-22.
- 21) Abdel-Rahman SM, Kerns GL. The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2009: p3156-3178.
- 22) Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics. 2004; **114**: e111-e118.
- 23) Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (11): CD005091.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

#4 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 168 件

#6 Search #4 Filters: Child: 97 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((起炎菌/AL or 病原菌/AL or 原因菌/AL or 起因菌/AL or 病原性細菌/AL) and ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト))) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))) 78 件

成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか

推奨

- ①日本における成人の細菌性髄膜炎では副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨される(肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎に対してグレードA, その他の起炎菌に対してグレードC).
- ②ただし、頭部外傷や外科的侵襲に併発した細菌性髄膜炎には、副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない。

背景・目的

本症の病態は、細菌の直接的侵襲による障害だけでなく、細菌の微小構造物(たとえば、細菌の壁産物など)や産生物質(たとえば、エンドトキシン)による宿主の免疫応答を介した炎症過程の亢進が、大きく関与する。したがって、治療上、これら宿主免疫応答を基盤とした病態に対する治療も重要である。

細菌が髄膜へ播種し増殖をすると、細菌の細胞壁や膜関連産物であるタイコ酸、ペプチドグリカン、エンドトキシンなどが髄液内へ遊離する。抗菌薬投与により菌が融解すると壁産物放出が増強する。これら産物は、tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, platelet activating factor (PAF), 酸化窒素, プロスタグランジンなど炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生を惹起する。この産生は、脳血管内皮細胞の破綻・白血球吸着促進受容体の活性により、血液脳関門の透過性亢進で血管原性脳浮腫・プロテアーゼやラジカル放出による細胞障害性脳浮腫を惹起する。一方、蛋白濃度や細胞増多で髄液粘稠度は上昇し、髄液循環障害を起し間質性脳浮腫が出現する。つまり、頭蓋内圧亢進を呈する。頭蓋内圧亢進は、髄液循環障害や脳内虚血の増悪、脳の代謝・血流に変化をきたし、脳障害・アポトーシスが進行する。一方、血管拡張作用のあるメディエーターを介し炎症亢進による血管炎の併発からも脳内虚血を呈する。なお、抗菌薬に副腎皮質ステロイド薬を併用すると、TNF- α や IL-1 β の mRNA 転写およびプロスタグランジンや PAF の産生を抑制し、脳浮腫が軽減し酸化窒素産生が抑えられ、脳障害が軽減されることが考えられる。

日本における細菌性髄膜炎成人例における、副腎皮質ステロイド薬の併用について検討する。

解説・エビデンス

成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用については、2002年に細菌性髄膜炎成人例301例を対象にデキサメタゾン群とプラセボ群の前向き二重盲検において、デキサメタゾン投与は、①転帰不良の軽減(投与群15% vs. 未投与群25%, 相対リスク0.59, 95%信頼区間0.37~0.94, $p=0.03$), ②死亡率の減少(投与群7% vs. 未投与群15%, 相対リスク0.48,

95%信頼区間 0.24~0.96, $p=0.04$)に寄与していたと報告され¹⁾(エビデンスレベル II), 有用性が確立したと評価された. この二重盲験におけるデキサメタゾン投与は, 10mg・6時間毎を抗菌薬投与10~20分前に開始し, 4日間投与であった. しかし, この報告の起炎菌の多くが肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)であり, 菌種別のサブ解析にて, 肺炎球菌髄膜炎では投与により死亡率が34%から14%に有意に低下していたが, ほかの菌種では有意差はなかった. この点から, 肺炎球菌以外による細菌性髄膜炎と判明したら副腎皮質ステロイド薬は中止すべきとの意見もあった²⁾(エビデンスレベル VI). しかし, 細菌性髄膜炎成人例の副腎皮質ステロイド薬の併用についての過去の5試験の定量評価が報告された³⁾(エビデンスレベル I). その結果, 肺炎球菌は有意に有効性が示されたが, その他の菌では有意差はなかった. しかしながら, 髄膜炎の相対リスクは0.87[95%信頼区間 0.23~3.27], インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)では0.86[95%信頼区間 0.49~1.51]を示しており, 確かに症例数に限りもあり, いずれの菌も有意でないが相対リスクは1より低値であった. つまり, 肺炎球菌以外に副腎皮質ステロイド薬を使用しても, 少なくとも悪化するとのエビデンスがあるわけではない. しかし, その後, 副腎皮質ステロイド薬併用が有効性を示さなかった二重盲験が報告された^{4,5)}. ひとつは, 成人465例を対象にした報告⁴⁾(エビデンスレベル II)であるが, その実施地域はタンザニアのMalawiであり, 対象例の90%はHIV陽性例で, しかも副腎皮質ステロイド薬の導入時間が入院後平均72時間と前述のオランダにおいて有効性を示した研究の24時間に比較し極めて遅く, 副腎皮質ステロイド薬の機序が前述のようにサイトカイン・カスケードの抑制という点から考えれば, 投与開始が遅すぎると考えられる. さらに, 用いている抗菌薬や患者の救急搬送体制, および頭部CTやMRIなどの補助診断の実施にも限りがあると考えられる. つまり, resource-poorな状況下での結果といえる. もうひとつは, ベトナムからの成人例の報告⁵⁾(エビデンスレベル II)で, 細菌性髄膜炎を疑った患者435例の二重盲験において, 1ヵ月後の死亡率と6ヵ月後の転帰不良率において副腎皮質ステロイド薬の併用群が有用との有意な差を認めなかった. しかしながら, 細菌性髄膜炎が確定した300例に限れば, 1ヵ月後の死亡率(相対リスク0.43[95%信頼区間 0.20~0.94])および6ヵ月後の転帰不良率(オッズ比0.56[95%信頼区間 0.32~0.98])において, 副腎皮質ステロイド薬の併用群が低かったと報告されている. この疑い例全体で有意差を認めなかった理由としては, そのなかに結核性髄膜炎が含まれており, 抗結核薬の未投与にて副腎皮質ステロイド薬が投与され, これによる修飾が大きかったためと考えられる. 実際, 本症の後遺症についての最近のメタアナリシスによれば, アフリカ(推定リスク25.1%[95%信頼区間 18.9~32.0])や東南アジア(21.6%[95%信頼区間 13.1~31.5])は欧州(9.4%[95%信頼区間 7.0~12.3])に比較し, 後遺症の推定頻度は約2倍と有意に高い($p<0.0001$)⁶⁾(エビデンスレベル I).

したがって, 上記の2報告は発展途上国の報告であり, 日本も含め先進国では副腎皮質ステロイド薬の併用は導入すべきであると考え. 最近の先進国においての本症成人例の投与は, 肺炎球菌髄膜炎についてはエビデンスが確立している⁷⁾(エビデンスレベル I). 市中感染による細菌性髄膜炎については, 抗菌薬投与直前にデキサメタゾン0.15mg/kg・6時間毎の静脈内投与が推奨されている⁷⁾.

なお, 外科的侵襲後の細菌性髄膜炎に関する副腎皮質ステロイド薬の併用については, 成人・小児ともに信頼に足る報告がなく, 現時点としては不明である. さらに, 今回, 本ガイドラインの疫学において提示した日本の外科的侵襲後の細菌性髄膜炎における起炎菌の分布において, グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が多くを占めている. つ

まり、日本のデータではブドウ球菌が多く、しかも80%が耐性菌であり、MRSAが多い。このブドウ球菌属に対する副腎皮質ステロイド薬の併用について評価した報告はなく、本ガイドラインにおいて推奨する根拠は現時点ではないと判断した。今後の検討課題と考える。

なお、今回述べた副腎皮質ステロイド薬の短期併用は、あくまで炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生を抑制するための治療であり、血管炎を抑制するには不十分と考える。したがって、本症に併発する血管炎を基盤とした脳梗塞が存在したり、脳梗塞がその後に出現してきた場合には、下記の短期併用と異なり、血小板凝集抑制薬と副腎皮質ステロイド薬を併用する。しかし、その使用期間は結核性髄膜炎の副腎皮質ステロイド薬の併用に準拠し比較的ゆっくりと漸減して使用することが考慮される。

【投与例】

○デキサメタゾン：0.15mg/kg・6時間毎の静脈内投与

抗菌薬投与10～20分前に開始し、4日間投与

※ただし、外科的侵襲後の細菌性髄膜炎に関する副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない。

文献

- 1) de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; **347**: 1549-1556.
- 2) Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet.* 1995; **346** (8991-8992): 1675-1680.
- 3) van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010; **9**: 254-263.
- 4) Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 2441-2450.
- 5) Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 2431-2440.
- 6) Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; **10**: 317-328.
- 7) Borchorst S, Møller K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; **56**: 1210-1221.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索2012年3月10日)

#1 "corticosteroid/administration and dosage" or "corticosteroid/adverse effects or "corticosteroid/therapeutic use" 76168件

#2 meningitis, bacterial 19158件

#3 #1 and #2 437件

#4 #3 Filters: Humans; 215件

#5 #4; Adult: 131件

医中誌 (検索2012年3月10日)

((((髄膜炎-細菌性/TH) and ((副腎皮質ホルモン/TH)) and (SH=治療の利用)))) and (CK=ヒト)) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) and ((((((起炎菌/AL or 病原菌/AL or 原因菌/AL or 起因菌/AL or 病原性細菌/AL) and ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト)))) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 208件

Clinical Question 7-2-2

7. 細菌性髄膜炎の治療
7-2. 副腎皮質ステロイド薬の併用

小児の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか

推奨

- ①乳児期以降の小児の細菌性髄膜炎では副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨される（インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 髄膜炎に対してグレード A, 乳幼児～学童に対してグレード B, 新生児に対してグレード C).

7
治
療

背景・目的

日本における細菌性髄膜炎小児例における、副腎皮質ステロイド薬の併用について検討する。

解説・エビデンス

小児の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用については1980年代から多くの研究が行われてきたが、その臨床的有益性については見解が分かれた。

1988～1996年に刊行された複数のRCT研究論文のレビューによるメタアナリシスでは、デキサメタゾン併用がインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 髄膜炎による後遺症のうち高度難聴の頻度を有意に下げることが認められた。肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎における有益性は明確でなかったが、発症後早期に使用した場合に有用である可能性が示唆された。ほかの神経学的後遺症に関しては、有意な効果はなかった¹⁾ (エビデンスレベル I)。多くの研究は対象 (先進国か発展途上国か、成人か小児か、起炎菌の種類など) や方法 (デザイン、アウトカムなど) が異なり、結果や結論も著しく異なった。概してインフルエンザ菌以外の起炎菌¹⁾、新生児²⁾、発展途上国 (とりわけ HIV 罹患率の高いアフリカなど)³⁾ では、デキサメタゾンの有益性はないとする報告が多い (エビデンスレベル IVb)。ただし先進国の小児を対象とした後方視的研究で、肺炎球菌髄膜炎に対する副腎皮質ステロイドの早期使用が死亡と後遺症を減らしたとの報告もある⁴⁾ (エビデンスレベル IV)。近年、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの普及した国ではインフルエンザ菌髄膜炎が著減しており、そのような地域で行われた調査では、デキサメタゾン併用の有無による致死率や入院期間に有意差はみられなかった⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

米國小児科学会が2003年に出した勧告⁶⁾によると、デキサメタゾンを用いた補助療法はインフルエンザ菌髄膜炎の乳幼児および小児に対して推奨される。また肺炎球菌髄膜炎の乳幼児および小児 (6 週齢以上) に対しては有効性と危険性を比較検討したうえで考慮されるとしている。日本では2012年現在、インフルエンザ菌髄膜炎の頻度が減少しつつあるものの、いまだ無視できない状況にあり、その可能性が考えられる年齢層 (乳幼児期) においてはデキサメタゾン併用が推奨される。しかし今後の起炎菌の動向によっては、推奨度の再検討を要する可能性がある。

感音性難聴の病態は髄膜炎の早期に進行することが示されており、副腎皮質ステロイド薬が

十分な効果を発揮するためには、早期診断に基づく早期治療が望ましい。デキサメタゾン静注は抗菌薬の投与前または投与開始と同時に行うべきである。

文献

- 1) MacIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997; **278**: 925–931.
- 2) Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, et al. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr*. 1999; **158**: 230–233.
- 3) Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; **360** (9328): 211–218.
- 4) Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, et al. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. *JAMA*. 2008; **299**: 2048–2055.
- 5) McIntyre PB, MacIntyre CR, Gilmour R, et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child*. 2005; **90**: 391–396.
- 6) American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th Ed, Pickering LK, (ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, 2009.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 10 日)

#1 "corticosteroid/administration and dosage" or "corticosteroid/adverse effects or "corticosteroid/therapeutic use" 76168 件
#2 meningitis, bacterial 19158 件
#3 #1 and #2 437 件
#4 #3 Filters: Humans; 215 件
#5 #4; Child 128 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 10 日)

(((((髄膜炎-細菌性/TH) and (((副腎皮質ホルモン/TH) and (SH=治療の利用)))) and (CK=ヒト))) and (CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))) 127 件

8. 細菌性髄膜炎の発症予防

日本で受けられる細菌性髄膜炎の予防のためのワクチンにはどのようなものがあるのか
細菌性髄膜炎予防ワクチンのメリットとデメリットにはどのようなものがあるのか
今後、予防接種について行政に望むものとしては何があるのか

回答

- 日本で使用できる細菌性髄膜炎予防ワクチンには、2014年11月現在、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと結合型13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)がある。
- メリットとして、適切な接種を行うことで、細菌性髄膜炎を予防することが可能である。Hibワクチンはインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)b型による髄膜炎を、PCVワクチンは肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)による髄膜炎を予防することができる。デメリットとして、一般的な不活化ワクチンの副反応があげられるが、一時的なものであり、メリットがデメリットを大きく上回る。2011年3月にHibワクチンと結合型7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)を含むワクチンの同時接種後に7名の死亡例が報告されたが、ワクチンとの直接の因果関係はないとして、2011年4月より接種勧奨が再開された。その後、これらのワクチン接種との直接的な因果関係が疑われる死亡例は報告されていない。

背景・目的

日本における細菌性髄膜炎の発症予防のためのワクチン接種について検討する。

解説・エビデンス

日本で使用できる細菌性髄膜炎予防ワクチンには、2014年11月現在、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)がある。それぞれ、2008年12月と2010年2月に接種が可能となった。なお、肺炎球菌ワクチンについては、2013年11月に、7価ワクチン(PCV7)から13価ワクチン(PCV13)への切り替えが行われた。

細菌性髄膜炎予防のためのワクチン接種によって、2つの細菌による細菌性髄膜炎、ならびに重症感染症の発症予防が可能である。

メリットとして、適切な接種を行うことで、細菌性髄膜炎を予防することが可能である。Hibワクチンはインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)b型による髄膜炎を¹⁾(エビデンスレベルIVb)、PCVは肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)による髄膜炎を予防することができる²⁾(エビデンスレベルIVb)。適切な予防を行うためには、両ワクチンとも、乳児早期(生後2ヵ月)から

の接種開始と、生後1歳での追加接種が必要である。髄膜炎以外にも、この2つの細菌による重症感染症である肺炎、菌血症、骨髄炎、関節炎などを予防することが報告されている^{1,2}。日本でもこれらのワクチンの導入と接種率の向上により、髄膜炎を含む侵襲性感染症の発生率が低下してきている³ (エビデンスレベル IVb)。

デメリットとして、接種後の接種部位の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応や発熱などの一般的な不活化ワクチンの副反応があげられるが、一時的なものである。その他に、接種後の全身性反応が報告されているが、まれであり、特異的な副反応は知られていない。

結合型7価肺炎球菌ワクチンの接種が普及している諸外国では、7価以外の血清型(特に19A)による重症感染症の患者数が増加している^{4,5} (エビデンスレベル IVb)。そのため、それらの国では、より多くの血清型を含むワクチンに切り替えが進んでいる。日本でも、2013年11月より、13価肺炎球菌ワクチンに切り替えられた。2014年8月には米国予防接種諮問委員会(ACIP)から65歳以上の成人に対するPCV13が肺炎球菌性感染症の予防の点から推奨され、日本でも成人に対してPCV13が薬事承認された。

2011年3月に、HibワクチンとPCV7を含むワクチンの同時接種後に7名の死亡例が報告されたが、ワクチンとの直接の因果関係はないとして、2011年4月より接種勧奨が再開された⁶ (エビデンスレベル IVb)。その後、これらのワクチンの接種が進んでいるが、直接的な因果関係が疑われる死亡例は報告されていない。これらのワクチンは、2010年11月より、ワクチン緊急接種対策事業として地方自治体による接種費用助成が始まり、2013年4月より、定期接種のワクチンとなり、接種率が向上し、疾患の疫学に変化をきたしている⁷。

2013年4月、厚生労働省に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会とその下に3つの部会(予防接種基本方針部会、研究開発及び生産・流通部会、副反応検討部会)がつくられ、予防接種施策についての検討が行われている。予防接種を国策として考え、科学的事実をもとに予防接種施策が議論され、それが確実に実施されることを期待する⁸。

文献

- 1) Progress toward eliminating Haemophilus influenzae type b disease among infants and children: United States, 1987–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; **47**: 993–998.
- 2) Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, et al. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008; **46**: 1664–1672.
- 3) インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *IASR* 2012; **33**: 71–72.
- 4) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; **360**: 244–256.
- 5) Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction: eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; **57**: 144–148.
- 6) Saitoh A, Singh KK, Powell CA, et al. An MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS.* 2005; **19**: 371–380.
- 7) Saitoh A, Okabe N. Recent progress and concerns regarding the Japanese immunization program: addressing the "vaccine gap"? *Vaccine.* 2014; **32**: 4253–4258.
- 8) Kamiya H, Okabe N. Leadership in Immunization: the relevance to Japan of the U.S.A. experience of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine.* 2009; **27**: 1724–1728.

付 録

付録表 1 抗菌薬の髄液移行率

抗菌薬	髄液移行率	
	非髄膜炎	髄膜炎
β - ラクタマーゼ		
ベンジルペニシリン	0.02	0.1
アモキシシリン・アンピシリン	0.01	0.05
セフォタキシム	0.1	0.2
セフトリアゾン	0.007	0.1
メロペネム	0.1	0.3
アミノグリコシド		
ゲンタマイシン	0.01	0.1
アミカシン	no data	0.1
グリコペプチド		
バンコマイシン	0.01	0.2
テイコブラニン	0.01	0.1
フルオロキノロン		
シプロフロキサシン	0.3	0.4
モキシフロキサシン	0.5	0.8
レボフロキサシン	0.7	0.8
その他		
クロラムフェニコール	0.6	0.7
リファンピシン	0.2	0.3
新規抗菌薬		
セフェピム	0.1	0.2
リネゾリド	0.5	0.7
ダプトマイシン	no data	0.05
チゲサイクリン	no data	0.5

(van de Beek D, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. Lancet 2012; 380 (9854): 1693-1702 より)

索引

数字索引

- 7価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) 2, 118
16S rRNA 遺伝解析 66
23価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) 2

欧文索引

A

Acinetobacter baumannii 94

B

- β -lactamase non-producing ampicillin-resistant
Haemophilus influenzae (BLNAR) 16, 82
 β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-
resistant *Haemophilus influenzae* (BLPACR) 16
Binax NOW 52
broad-range PCR 法 66
Brudzinski 徴候 40, 45
B群レンサ球菌 (GBS) 4, 9, 12, 104

C

- carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) 83
CNS ループス 73
crowned dens syndrome 72
CRP 53
Cryptococcus neoformans 10

E

- early onset disease (EOD) 4
Enterobacter 93
Enterococcus 106
Escherichia coli 93

G

Group B *Streptococcus* (GBS) 4, 9, 12, 104

H

- Haemophilus influenzae* 2, 10, 15, 81, 92, 108
head jolt sign 39
Hib ワクチン 2, 118

J

jolt accentuation of headache (head jolt sign) 39

K

- Kernig 徴候 40, 45
Klebsiella pneumoniae 93

L

- late onset disease (LOD) 4
Listeria monocytogenes 10, 92, 107

N

- neck stiffness 40
Neisseria meningitidis 11, 92, 107
NTHi 6
nuchal rigidity 40

P

- PBP 遺伝子 14
PCR 法 60
PCV7 2, 118
PCV13 2, 118
penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (PISP)
81
penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)
81
penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP)
81
PPSV23 2
PRGBS 13
Pseudomonas aeruginosa 93, 108

R

real-time PCR 法 60

S

- Staphylococcus aureus* 94, 105
Staphylococcus epidermidis 105
Streptococcus pneumoniae 2, 10, 13, 81, 90, 104

W

Waterhouse–Friderichsen syndrome 42

和文索引

い

意識障害 39, 45
遺伝子診断 65
イムノクロマトグラム法 52
院内感染 25, 28
インフルエンザ菌 2, 10, 15, 81, 92, 108
インフルエンザ菌髄膜炎 2

う

ウイルス性髄膜炎 71, 75

お

黄色ブドウ球菌 10, 94, 105

か

化膿性椎体炎 72
カルバペネム耐性腸内細菌 83
感音性難聴 32, 34

き

急性脳炎 72, 76
急性脳症 72, 76

く

グラム染色 51
クリプトコッカス 10

け

頸椎髄膜炎 72
痙攣 40, 45
血液細菌培養 51
結核性髄膜炎 71, 75
血管脳関門 82

こ

後遺症 32, 34
好気性グラム陰性桿菌 93
項部硬直 39, 40, 45

さ

細菌抗原検査 52

し

自己免疫疾患 73
小児 28, 34, 44, 74, 98, 103, 115
真菌性髄膜炎 72, 75
神経 Behçet 病 73
神経局所徴候 41

す

髄液検査 50, 71
髄液細菌培養 51
髄液サイトカイン 53
髄液乳酸値 53
水頭症 34
髄膜炎菌 11, 92, 107
髄膜刺激徴候 40, 45
頭痛 39, 45

そ

早発型感染 4

た

耐性化 12
大泉門膨隆 45
大腸菌 10, 13, 93, 109
単純ヘルペス脳炎 72

ち

知的障害 34
遅発型感染 4
聴覚障害 41
腸球菌 10, 106

て

てんかん発作 34

と

頭蓋底骨折 25
頭蓋内圧亢進 40
頭部 CT 54

ね

熱性痙攣 76

の

脳室外カテーテル 25
脳室内カテーテル 25
脳神経麻痺 41
脳ヘルニア 55

は

肺炎球菌 2, 10, 13, 81, 90, 104
肺炎球菌髄膜炎 2
発熱 39, 45

ひ

皮疹 41
表皮ブドウ球菌 105

ふ

副腎皮質ステロイド薬 112, 115
プロカルシトニン 52

へ

ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) 81
ペニシリン軽度耐性 GBS (PRGBS) 13
ペニシリン高度耐性肺炎球菌 (PRSP) 81

ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) 81
ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン
2, 118

む

無炭膜菌 (NTHi) 6

め

メタゲノム解析 67

よ

腰椎カテーテル 25
腰椎穿刺 55
予後 32, 34

ら

ラテックス凝集法 52

り

リステリア菌 10, 92, 107
緑膿菌 93, 108

わ

ワクチン 118

細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014

2014年12月31日 発行

監修者 日本神経学会, 日本神経治療学会,
日本神経感染症学会

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>


印刷・製本 真興社

© Societas Neurologica Japonica, Japanese Society of Neurological Therapeutics,
Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, 2014

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-26645-6

本書の無断複写を禁じます。

 (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。