



日本神経治療学会  
治療ガイドライン

# 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン

監修 日本神経治療学会

日本神経学会

日本神経感染症学会

編集 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会



日本神経治療学会  
治療指針作成委員会



---

---

## はじめに

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10～30%と高く，また重篤な後遺症の割合も高いままである。

その理由はいくつかあるが，大きくは2つ挙げられる。その1つには早期診断の遅れがある。細菌性髄膜炎は“neurological emergency”（神経救急疾患）といわれるように，その診断と治療開始は時間単位の対応が求められる。日本では年間約1,500人の患者が発症すると考えられているが，その初期対応の大半は神経関連の専門医以外の一般臨床医が行っているのが現状である。したがって緊急の現場で一般医師がいかにも早く細菌性髄膜炎を疑うのが重要な点になる。その「診断を疑う」ことに引き続いて一定の手順で血液培養から髄液検査，CT，MRIをはじめとした画像検査を経ての適切な診断の確定が求められる。2つ目の理由としては，初期治療の難しさと不適切さなどが挙げられる。これには診断の遅れによる抗菌薬の投与の遅れ，起炎菌同定までのempirical（経験的）な抗菌薬の選択の不適切さ，それに起炎菌同定後の治療対応の不適切さが挙げられる。

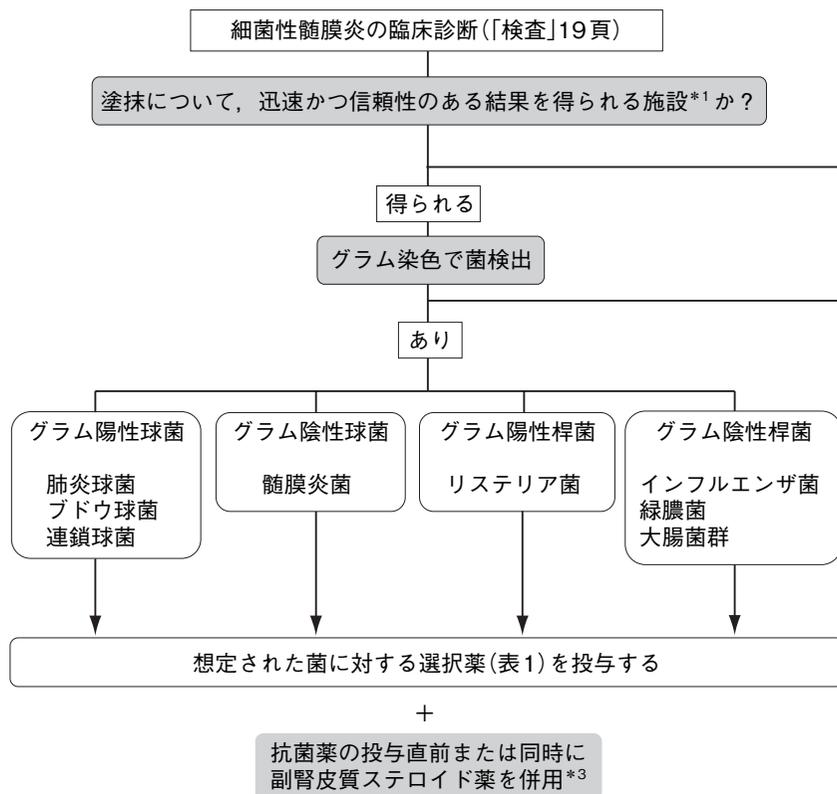
これらの問題を解決するために，わかりやすい実用的な細菌性髄膜炎の診断と治療ガイドラインの作成が本邦で長い間求められてきた。このたび，日本神経治療学会，日本神経学会，および日本神経感染症学会の三学会合同によるガイドライン作成の要望がありガイドラインの作成となった。

このガイドライン作成にあたってはいくつかの点を大切にしようと考えた。まず，一般医師にとって実用的でわかりやすい内容にした。また，小児と成人の細菌性髄膜炎はその起炎菌の違いや症状の違いもあり，それぞれを分けてまとめた。細菌性髄膜炎の治療はエビデンスが少なく方針を出しにくい，可能な限りスタンダードな方針を提示していただいた。このガイドライン作成の主旨は，現状では多くの問題を抱えた細菌性髄膜炎の診断と治療水準の向上を目指すことであり，臨床現場にあっ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法の裁量権を規制するものではない。

2006年11月

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会  
糸山泰人

## 巻頭フローチャート ◆ 細菌性髄膜炎における初期治療の標準的選択



\*1：グラム染色は、判定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）。

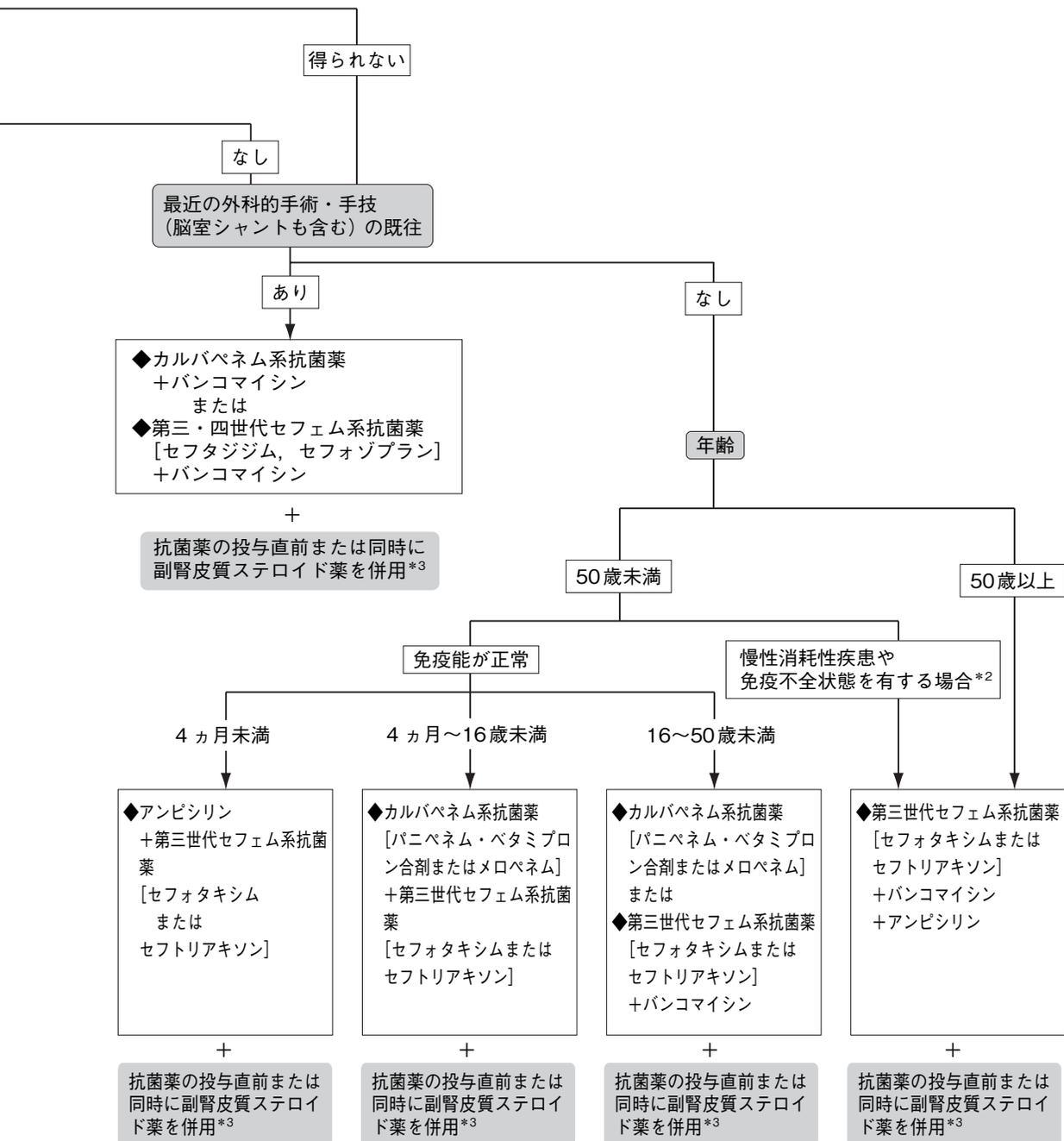
\*2：慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者：糖尿病、アルコール依存症、摘脾後、悪性腫瘍術後、担瘤状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗癌剤や免疫抑制剤の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者

\*3：副腎皮質ステロイド薬の併用の投与方法

成人例の副腎皮質ステロイド薬の併用の有用性は確立している。 **I-A** 基本的に、抗菌薬の投与の10～20分前または同時に投与する。欧米の治療ガイドラインでも、その根拠となった前向き・二重盲検比較臨床試験の投与方法に準拠し、デキサメタゾン $0.15\text{mg/kg} \cdot 6\text{時間ごと}$ （体重 $60\text{kg}$ の場合、デキサメタゾン $36\text{mg/日}$ ）で2～4日間の投与が推奨されている。 **I-A**

しかし、一方で、本邦における病院ベースの本症成人39例の後ろ向き研究にて、副腎皮質ステロイド薬投与群は非投与群より有意に死亡率が改善し、投与量は3例を除きデキサメタゾンで $8\sim 12\text{mg/日}$ であったと報告している。 **V-C1** したがって、今後、投与量およびステロイドの種類についてはさらなる検討が必要と考える。

小児例の副腎皮質ステロイド療法は、初回の抗菌薬投与の10～20分前に、あるいは遅くとも同時に開始し、デキサメタゾン $0.15\text{mg/kg} \cdot 6\text{時間ごと} \cdot 2$ あるいは4日間投与することが推奨されている。 **I-A** すでに抗菌薬が投与されている場合、デキサメタゾンが予後を改善する根拠はなく、抗菌薬投与後のデキサメタゾン療法開始は推奨しない（「副腎皮質ステロイド薬の導入」の項、60頁参照）。



## 巻頭フローチャート ◆ 細菌性髄膜炎における初期治療の標準的選択 (つづき)

### ●治療の原則

・細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死性であるため、菌の培養結果を待たずに、上記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、現時点での本邦における髄膜炎の起炎菌の出現頻度および抗菌薬に対する非感受性〔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、今後の耐性菌の頻度や抗菌薬のMICの変化によって、選択薬が変化する場合もありうる。

・起炎菌が同定され、抗菌薬の感受性結果が得られたら、直ちにその結果を基に抗菌薬の選択を変更する。ただし、抗菌薬に対し中間型との結果が得られた場合は、耐性菌として治療を選択する。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では、バンコマイシン耐性菌(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。

・細菌性髄膜炎成人例の起炎菌として、インフルエンザ菌の頻度はまれである。しかし、乳幼児では最も多い起炎菌であり、学童～若年成人でも起炎菌となりうる可能性は残る。髄液の培養にてインフルエンザ菌が同定された場合、βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性(BLNAR株)、βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性(BLPAR株)、βラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性(BLPACR株)に対しても感受性の良好な、第三世代セフェム系抗菌薬(セフォタキシムまたはセフトリアキソン)またはメロペネム、あるいはその両者の併用に変更することが望ましい。

### ●投与量と投与方法

抗菌薬単独使用時と両者併用時において、投与量の変更はしない。

#### 【成人例】

- ① パニペネム・ベタミブロン合剤(カルベニン)：1.0g/回 6時間ごとに静注
- ② メロペネム(メロベン)：2.0g/回 8時間ごとに静注
- ③ セフォタキシム(セフォタックス、クラフォラン)：2.0g/回 4～6時間ごとに静注
- ④ セフトリアキソン(ロセフィン)：2.0g/回 12時間ごとに静注
- ⑤ バンコマイシン(塩酸バンコマイシン)：500～750mg/回 6時間ごとに静注

- ⑥ アンピシリン(ピクシリン)：2.0g/回 4時間ごとに静注
- ⑦ セフトジジム(モダシン)：2.0g/回 8時間ごとに静注
- ⑧ セフォゾプララン(ファーストシン)：2.0g/回 6～8時間ごとに静注

#### 【小児例】

- ① パニペネム・ベタミブロン合剤(カルベニン)：100～160mg/kg/day 分3～4 静注
- ② メロペネム(メロベン)：100～140mg/kg/day 分3～4 静注
- ③ セフォタキシム(セフォタックス、クラフォラン)：200～300mg/kg/day 分3～4 静注
- ④ セフトリアキソン(ロセフィン)：100～120mg/kg/day 分2 静注
- ⑤ バンコマイシン(塩酸バンコマイシン)：45mg/kg/day 分3 (生後1週までは30mg/kg/day 分2) 静注
- ⑥ アンピシリン(ピクシリン)：200～300mg/kg/day 分3～4 静注

### ●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。2～3週間の投与で治療する場合もあるが、長期に用いる場合(感染源からの持続排菌など)も多い。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。このような場合も含めて、上記治療を継続し、臨床症状が改善し、全身の炎症所見の正常化、髄液所見の正常化を確認後、さらに約1週間の投与継続の後に終了とする。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中止は慎む(「投与期間」の項：成人40頁、小児58頁参照)。

### ●薬剤アレルギーなどによる薬剤選択の変更

推奨薬剤に対しショックを含め薬剤アレルギーの既往がある場合は、他剤を考慮しなければならない。また、推奨薬剤を用いて経過中薬疹など薬剤アレルギーが出現する場合も他剤を考慮しなければならない。薬剤アレルギーにて使用継続できない場合には、推奨薬剤に「または」と記載してある別の推奨薬剤に変える。しかし、50歳以上や慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者には、第三世代セフェム系抗菌薬(セフォタキシムまたはセフトリアキソン)+バンコマイシン+アンピシリ

ンのみを推奨してある。この場合、第三世代セフェム系抗菌薬やアンピシリンが使用できない場合には、メロペネム+バンコマイシンに変える。**VI-C1** また、グラム染色で起炎菌が想定された場合における、グラム陰性球菌（髄膜炎菌）にて第三世代セフェム系抗菌薬が使用できない場合には、アンピシリンまたはメロペネムの投与が考慮される。**VI-C1** さらに、グラム陽性桿菌（リステリア菌）で、アンピシリンが使用できない場合はメ

ロペネム+ST合剤の投与やゲンタマイシンの投与が考慮される。**VI-C1** 一方、バンコマイシンが薬剤アレルギーや耐性により使用継続できない場合には、英国感染症学会のガイドラインではリファンピシンの静脈内投与が推奨されている。しかし、本邦ではリファンピシンの経口薬しかない。したがって、現時点ではバンコマイシンが使用できない場合には、リファンピシンの経口投与の追加も考慮されてもよいかもしれない。**VI-C1**

表1 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISPやPRSP含む)	カルバペネム系抗菌薬 [パニベネム・ベタミプロン合剤 <b>V-C1</b> またはメロペネム <b>IV-B</b> ] または 第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+ バンコマイシン <b>V-C1</b>
	B群連鎖球菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] またはアンピシリン <b>V-C1</b>
	ブドウ球菌 (MRSA含む)	バンコマイシン または 第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフトラジジム, セフォゾプラン] または カルバペネム系抗菌薬 <b>V-C1</b> ただし、MRSAが想定される状況の場合には、バンコマイシンを選択し、 感受性結果が確定したら、それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] <b>V-C1</b>
グラム陽性桿菌	リステリア菌	アンピシリン <b>V-C1</b>
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌 (BLNAR, BLPAR, BLPACRを含む)	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] または メロペネム または 両者の併用 <b>V-C1</b>
	緑膿菌*	第三・四世代セフェム系抗菌薬[セフトラジジム, セフォゾプラン] <b>V-C1</b> または カルバペネム系抗菌薬 [パニベネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム] <b>V-C1</b>
	大腸菌群*	第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシム, セフトリアキソン, セ フトラジジム, セフォゾプラン] または カルバペネム系抗菌薬 <b>V-C1</b>

註) PISP: ペニシリン中間型肺炎球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, BLNAR:  $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPAR:  $\beta$ ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPACR:  $\beta$ 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

\*: 耐性菌もあり、必ず抗菌薬の感受性結果を確認後、最適な薬剤に変更することが重要である。

## 執筆者一覧 (五十音順)

### 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 委員長

糸山 泰人 東北大学教授・神経内科

### 編集委員

亀井 聡 日本大学助教授・神経内科

細矢 光亮 福島県立医科大学講師・小児科

志賀 裕正 東北大学講師・神経内科

佐藤 滋 広南病院神経内科医長

### 執筆者一覧

石川 晴美 日本大学神経内科

市山 高志 山口大学講師・小児科

糸山 泰人 東北大学教授・神経内科

岩田 敏 国立病院機構東京医療センター小児科医長

生方 公子 北里大学北里生命科学研究所教授・感知情報学

賀来 満夫 東北大学教授・感染制御・検査診断学

亀井 聡 日本大学助教授・神経内科

岸田 修二 東京都立駒込病院神経内科医長

楠原 浩一 九州大学助教授・小児科

佐藤 滋 広南病院神経内科医長

佐藤 吉壮 富士重工工業健康保険組合総合太田病院副院長

志賀 裕正 東北大学講師・神経内科

砂川 慶介 北里大学教授・感染症学

高野 真 神戸市立中央市民病院神経内科医長

辻 省次 東京大学教授・神経内科

春田 恒和 神戸市立中央市民病院感染症科部長

細矢 光亮 福島県立医科大学講師・小児科

三木 健司 日本大学医学部附属練馬光が丘病院神経内科医長

山本 知孝 東京大学神経内科

渡邊 治雄 国立感染症研究所副所長

### 外部評価委員

倉田 毅 富山県衛生研究所所長

高須 俊明 前 日本大学教授

# 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン

## 目 次

はじめに .....	i
巻頭フローチャート ◆ 細菌性髄膜炎における初期治療の標準的選択 .....	ii
I. 概念（疫学，動向，病態など） .....	1
II. エビデンスレベルおよび推奨度について .....	3
III. 症状 .....	5
1. 成人 .....	5
1) 発熱 .....	6
2) 頭痛 .....	6
3) 髄膜刺激徴候 .....	6
4) 皮疹 .....	7
5) 頭蓋内圧亢進と乳頭浮腫 .....	8
6) 脳神経麻痺および神経局所徴候 .....	9
7) 意識・精神状態 .....	9
8) 痙攣 .....	9
9) その他 .....	9
2. 小児 .....	13
1) 症状の経過 .....	13
2) 代表的な症状/徴候 .....	13
3) 結核性髄膜炎でみられる症候の特徴 .....	16
IV. 検査 .....	19
A. 血液検査・血液培養 .....	20
B. 髄液検査と脳ヘルニア .....	20
C. 頭部CT .....	20
D. 髄液検査 .....	21
1) 必須項目 .....	21
2) 可能であれば行われるべき検査 .....	22
3) 施行が考慮されるべき検査 .....	23
V. 鑑別診断 .....	27
A. 細菌性髄膜炎を疑う臨床所見 .....	27
1) 臨床症状 .....	27
2) 検査所見 .....	27
B. 鑑別を要する主な疾患 .....	28
1) 髄膜炎 .....	28
2) 脳炎・脳症，その他 .....	30
VI. 治療 .....	33
1. 成人 .....	33
A. 基本的初期治療 .....	33
1) 主要起炎菌と耐性菌の現況 .....	33
2) 起炎菌未確定時の抗菌薬の選択 .....	35

3)	起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の選択	37
4)	実際の抗菌薬の投与量と投与方法	39
5)	投与期間	40
6)	副腎皮質ステロイド薬の導入	40
B.	薬剤耐性菌に対する対応	44
1)	ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)	44
2)	耐性インフルエンザ菌	45
3)	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	46
4)	バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)	46
5)	基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌	47
C.	フォローアップ治療	49
1)	主な後遺症	49
2)	治療法	49
3)	基礎疾患に対する治療	51
2.	小児	52
A.	基本的初期治療	52
1)	小児の細菌性髄膜炎の主要起炎菌とその薬剤耐性化の現況	52
2)	起炎菌の想定ならびに検出	53
3)	抗菌薬の選択	54
4)	抗菌薬の投与量	58
5)	投与期間 (増減・中止・変更)	58
6)	副腎皮質ステロイド薬の導入	60
B.	薬剤耐性菌に対する対応	61
1)	耐性菌分離の現状	61
2)	インフルエンザ菌に対する注射用抗菌薬の抗菌力	62
3)	肺炎球菌に対する注射用抗菌薬の抗菌力	63
4)	耐性菌に対する抗菌薬の選択	63
C.	フォローアップ治療	63
1)	続発症, 後遺症に対する治療	63
2)	基礎疾患に対する治療	64
VII.	資料	67
1.	細菌の分類	67
A.	年齢層別にみた起炎菌の特徴	67
1)	生直後~4ヵ月未満	68
2)	4ヵ月~5歳	68
3)	6~49歳	69
4)	50歳以上	69
5)	immunocompromised host	69
B.	起炎菌を特定するための注意点	69
C.	起炎菌としての特徴	70
D.	主要細菌の耐性化傾向	72
2.	抗菌薬の分類	76

## I. 概念（疫学、動向、病態など）

細菌性髄膜炎は化膿性の中枢神経系感染症で最も多いものであり、米国での年間発生率は10万人対2.5を超えるといわれている。起炎菌としては市中髄膜炎の中では肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (~50%) が最も多く、それに次いで髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) (~25%)、B群連鎖球菌 (group B streptococci) (~15%)、そしてリステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) (~10%) とされている。しかし、本邦では *N. meningitidis* による髄膜炎が少ない特徴がある。また、患者年齢により起炎菌の違いがあり、4~5ヵ月未満の乳児での髄膜炎では大腸菌 (*Escherichia coli*) とB群連鎖球菌 (*Streptococcus agalactiae*) が主体であり、3ヵ月~6歳までの乳幼児ではインフルエンザ桿菌 (*Haemophilus influenzae*) と *S. pneumoniae* が多く、成人ではその多くが *S. pneumoniae* とブドウ球菌 (*Staphylococcus*) である。しかし、米国においては髄膜炎の予防として *H. influenzae* type B のワクチンが導入されて以来、*H. influenzae* による髄膜炎が激減している。

本邦や米国においては小児のみならず成人の髄膜炎の起炎菌の耐性化が進み、約半数の患者からは耐性菌が検出され、治療上の大きな問題となっている。特にペニシリン耐性の肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) の頻度の増加が著しい。この状況をふまえて米国では2~50歳の菌未定時の初期治療としては第三世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシン

が第一選択薬として推奨されている。本邦においても *H. influenzae* や *S. pneumoniae* が起炎菌として多くなる4ヵ月以降の幼児の髄膜炎の初期治療の状況が変わりつつある。すなわち治療にはPRSPを考慮して第三世代セフェム系にカルバペネム系を加えた初期治療の割合が、従来の標準的治療とされてきた第三世代セフェム系にアンピシリンを加えた併用療法の割合を超えてきているのが現状である。その一方、米国ではすでにバンコマイシン耐性肺炎球菌による髄膜炎の症例報告があり、バンコマイシン耐性化の問題も指摘され始めている。

細菌性髄膜炎の発熱や頭痛および様々な中枢神経症状の病態には、髄腔内に侵入した起炎菌による直接傷害に加えて起炎菌に対する免疫反応に伴う傷害、なかでもインターロイキン-1 (interleukin-1 : IL-1) や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) といったサイトカインなどが病態に大きく関与していると考えられている。これらのサイトカインは髄膜炎が生じて数時間以内に放出されると考えられており、理論的には極めて早期の副腎皮質ステロイド薬の投与が有用と考えられている。今まで小児の *H. influenzae* の髄膜炎に対しては副腎皮質ステロイド薬の投与による髄膜炎後遺症の軽減作用は認められていたが、最近になり成人の *S. pneumoniae* 髄膜炎にデキサメタゾンの抗菌薬投与前、または同時投与で有効性が示され、髄膜炎の副腎皮質ステロイド薬を使った補助療法の重要性が示されてきている。

## II. エビデンスレベルおよび推奨度について

“はじめに”で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、混乱を避けるために他のガイドラインとの整合性が重要と考えられる。そこで、現在本邦で最も標準的と考えられる、「診療ガイドラインの作成の手順 (GLGL) Version 4.3」(福井, 丹後, 2001年) (<http://www.niph.go.jp/ggl-4.3rev.htm>) に準じた。

### エビデンスレベルの分類

- I システマティック・レビューメタアナリシスによる
- II 1つ以上のランダム化比較試験 (RCT) による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究) による
- V 記述研究 (症例報告やケースシリーズ) による
- 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による

推奨度の分類に関しては、細菌性髄膜炎の臨床的特殊性を考え、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。

### 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)
- C1 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)
- C2 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
- 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

推奨度の決定に当たっては、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、臨床の有効性

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1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、例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ふ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、その不足を補完的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治療指針 (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頂きたい。特に推奨度C1については、現時点でのエビデンスは十分でなくとも、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ふ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、引用論文の1つひとつ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。

### 【記載例】

**V-C1** ⇒エビデンスレベル：V、推奨度：C1

### III. 症 状

#### 1. 成 人

成人および高齢者細菌性髄膜炎の臨床症状<sup>1)</sup>を表III-1に、それらの頻度を表III-2に示す<sup>2-5)</sup>。

典型的な症状と徴候は、発熱、頭痛、嘔吐、羞明、項部硬直、傾眠、錯乱、昏睡である。発熱、項部硬直、意識障害を髄膜炎の三徴というが、これら三徴がすべてそろるのは髄膜炎患者全体の2/3以下とされている<sup>6)</sup>。髄膜炎の診断における臨床所見の有用性に関する検討では、95%の髄膜炎患者に三徴のうち2つ以上を認め、また99~100%の患者に三徴のうち少なくとも1つを認めている<sup>7)</sup>。また、成人では病歴聴取時によく聞き出すと、上気道感染がしばしば髄膜炎症状に先行している。高齢者の髄膜炎では、発熱(≥38℃)と錯乱や昏迷、昏睡など意識障害からなることが多く、頭痛、項部硬直は半

数で欠如する<sup>8,9)</sup>。免疫学的障害を示す患者では、炎症反応が減弱しているために頭痛、髄膜刺激徴候、発熱など中枢神経症状が軽微なことがある<sup>10)</sup>。また急速に悪化する劇症型をとることもある。抗菌薬をすでに投与されている場合には症状が典型的でない場合がある。

臨床経過としては、細菌性髄膜炎は急激に発症することが多いが、例えば高齢者のリステリア髄膜炎では亜急性性の経過で発症するし、髄膜炎菌性髄膜炎では電撃的経過を示し、超急性的に発症することもある。

##### 1) 発熱

炎症性疾患であるので、発熱を伴うのが原則で、細菌性髄膜炎ではしばしば高熱を示す。ただし、高齢者では発熱(≥38℃)が認められない場合もある<sup>8,9)</sup>。

##### 2) 頭痛

自覚的な髄膜刺激徴候として最も早期に出現し、頻度

表III-1 成人および高齢者細菌性髄膜炎の臨床症状<sup>1)</sup>

成 人	高 齢 者
発熱	発熱
頭痛	頭痛
羞明	項部硬直
項部硬直	錯乱あるいは昏睡
傾眠、錯乱、昏睡	痙攣
痙攣	
局所脳症状	
悪心、嘔吐	

表III-2 成人細菌性髄膜炎の臨床症候とその発現頻度

	英国 <sup>2)</sup> (n = 132)	スペイン <sup>3)</sup> (n = 64)	オランダ <sup>4)</sup> (n = 696)
発熱 (≥38℃ : 入院時)	97%	95.3%	77%
頭痛		85.9%	87%
項部硬直	82%	84.3%	83%
精神状態の変化	66%	95.3%	} 69%
錯乱ないし嗜眠	45%		
痛覚にのみ反応	8%		
痛覚にも反応なし	11%		14%
発熱、項部硬直、意識障害の三徴	51%		44%
痙攣	10%	12.5%	5%
皮疹、点状出血斑、紫斑/斑状出血 ないし斑状丘疹	52%	16.9%	26%

も高い。頭痛は後頭部や前頭部に限局することもあるが、多くは頭全体で、持続性である。「ガンガンする」、「割れるように痛い」と訴えたり、あるいは拍動性の場合のこともある。頭を振ったり、下を向いたり、体動によって頭痛は増強する。頭痛は髄膜炎の軽快とともに消失する。

Jolt accentuation of headacheとは、患者に1秒間に2~3回の早さで頭部を水平方向に回旋させたときに頭痛の増悪がみられる現象である。髄膜炎診断における感度は97%、特異度は60%と高く、髄膜炎の疑いのある患者でこの徴候を認めない場合には、髄膜炎を除外できるといわれている。検討した報告が1件のみ<sup>11)</sup>であり、症例数も少ないので感受性・特異性に関してさらなる検討が必要であるが、髄膜炎の危険性が高い患者で本検査が陽性的の場合、脳脊髄液検査を施行すべきである。

### 3) 髄膜刺激徴候

髄膜刺激症状に特異的な徴候である。

(1) 項部硬直 (nuchal rigidity, stiff neck) : 検査者は仰臥位にある患者の後頭部に一側ないし両側の手を当て、被動的に頭部を挙上して頸部を屈曲するようにしたときに項部の抵抗が増して、患者は痛みを訴え、首を硬くして頭部が固定する。

髄膜炎など髄膜刺激症状として他覚的にみられる最も重要な徴候である。高齢者では、時に項部硬直は見極めがたいことがある。高齢者では、首を被動的に動かしたときの抵抗は、髄膜炎、頸椎疾患、Parkinson (パーキンソン) 症候群、パラトニー (抵抗症) などで認められる。項部硬直が髄膜炎に由来するときは、首は屈曲には抵抗性であるが、左右への受動的回旋ではスムーズである。頸椎疾患、Parkinson 症候群、パラトニーによる項部硬直では、左右回旋、伸展、屈曲に抵抗が認められる。項部硬直は約30%の患者で欠落しており、認められなくても、髄膜炎は否定できない。

(2) Kernig (ケルニッヒ) 徴候 : 検査者は仰臥位の患者の股関節を屈曲、次いで膝関節を屈曲させた位置から徐々に被動的に伸展させる。この場合、膝関節が曲がったままで伸展ができない場合を陽性とする。膝関節伸展制限とともに、苦痛の表情が現れることがある。意識障害がある場合でも顔をしかめるなどの表情の変化から疼痛の存在を推定できる。本徴候は大腿屈筋の攣縮のために生じるものである。本徴候は項部硬直ほど多くみられない。通常両側性である。Lasègue (ラセーグ) 徴候と異なり、痛みのために膝関節が伸展できないのではない。Lasègue 徴候では、下肢を伸展させたまま持ち上げた場合に、坐骨神経の走行に沿って痛みが生じ、通常一側性である。

(3) Brudzinski (ブルジンスキー) 徴候 : 検査者は仰臥位の患者の頭の下に一方の手を置き、他方の手で身体が持ち上がらないように胸部を圧迫しながら、頭を被動的に前屈させたときに、股関節と膝関節が自動的に屈曲する場合を陽性とする (nape of the neck sign)。Kernig 徴候に比べると、観察される頻度は少ない。首の前屈により馬尾神経根が伸展されることにより生じ、この伸展を減じようとして下肢を屈曲しようとする。

これらの髄膜刺激徴候は、くも膜下腔の炎症によって生ずるセロトニンやキニンなどにより、くも膜下腔の血管周囲にある痛覚受容性の神経末端が刺激され、疼痛受容閾値が低下している状態で、これらの神経末端に刺激を与えるような伸展が加わったとき、この刺激に対する防御反応として生ずる現象と考えられている。髄膜刺激徴候が高度な場合には、後弓反張 (opisthotonus) を来すが、患者はしばしば腹臥位をとり、頸部の過伸展を保つ傾向がある。

なお項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候の感度、特異度、陽性的中度 (positive predictive value)、陰性的中度 (negative predictive value) について297名の髄膜炎の疑われた患者を前向きに検討した報告<sup>12)</sup>では、項部硬直で感度30%、特異度68%、陽性的中度26%、陰性的中度73%、Kernig 徴候と Brudzinski 徴候はほとんど同一で、感度5%、特異度95%、陽性的中度27%、陰性的中度72%であった。細胞数1,000 $\mu$ l以上の高度の髄膜炎のみで検討すると、項部硬直の感度および陰性的中度は100%であったものの、これら3つの古典的髄膜刺激徴候のいずれもが、髄膜炎の診断に有用とはいえない結果がある。

### 4) 皮疹

視診による皮疹の検出は病原菌を推定するうえで有益な情報を与える。起炎菌として髄膜炎菌の場合が多いが、肺炎球菌、ブドウ球菌などによる髄膜炎でもみられる。

髄膜炎菌血症の皮疹は、ウイルス性の発疹に類似したびまん性の紅斑性斑状丘疹として始まり、急速に点状出血斑となる。点状出血斑は、体幹や下肢、粘膜や結膜、時に手掌や足底部にみられる (図III-1)。

点状出血斑あるいは紫斑は髄膜炎菌性髄膜炎を強く示唆するが、インフルエンザ菌や肺炎球菌、ブドウ球菌による髄膜炎ではまれにしかみられない。皮疹は30歳以上成人に比べ小児や30歳未満の若年成人に多い。髄膜炎菌血症の皮疹に類似した点状出血斑や紫斑、紅斑性斑状丘疹などを呈する感染症を表III-3に示す。

Waterhouse-Friderichsen (ウォーターハウス-フリ



図III-1 髄膜炎菌血症の皮疹—体幹と四肢とくに下肢の点状出血斑は髄膜炎菌血症を示唆する

表III-3 髄膜炎菌血症の皮疹に類似した皮疹を呈する感染症<sup>13)</sup>

・髄膜炎菌血症	・エコーウイルス9型ウイルス血症
・インフルエンザ菌性髄膜炎	・レプトスピラ
・肺炎球菌性髄膜炎	・薬剤性発熱を伴った一部治療された髄膜炎
・淋菌性敗血症	・ライム病
・黄色ブドウ球菌性心内膜炎	・後天性免疫不全症候群
・エンテロウイルス髄膜炎	・結核症
・ロッキー山紅斑熱	・サルコイドーシス
・西ナイルウイルス脳炎	

ーデリクセン) 症候群とは劇症型髄膜炎菌性髄膜炎で、出血傾向を来し、ショック、および急性副腎不全などを呈するものをいう。激しい頭痛、高熱、痙攣、意識障害を呈し、全身皮下出血、チアノーゼ、血圧低下、昏睡を伴い、多くは1~2日以内に播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)、多臓器不全などで死亡する。このような状態は必ずしも髄膜炎菌に限らずインフルエンザ菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌感染でも起こる。

##### 5) 頭蓋内圧亢進と乳頭浮腫

乳頭浮腫は頭蓋内圧亢進の証拠となる。頭蓋内圧亢進では、意識レベルの変化、Cushing (クッシング) 反射(遅脈、高血圧、呼吸不整)、散瞳と対光反射の消失、片側性または両側性の外転神経麻痺、乳頭浮腫、しゃっくり、嘔吐、除脳硬直などの徴候が現れる。急性髄膜炎における脳ヘルニアの危険率は約6~8%である。最も考えられる原因は局所的あるいは広範な大脳浮腫であるが、水頭症、硬膜静脈洞あるいは皮質静脈血栓も原因となる<sup>14)</sup>。

##### 6) 脳神経麻痺および神経局所徴候<sup>4,6,15)</sup>

最も多い神経局所徴候は、片麻痺や注視障害、脳神経障害などである。片麻痺は、脳梗塞、脳浮腫、硬膜下膿瘍、部分痙攣発作後のTodd (トッド) 麻痺のいずれかのためである。

脳神経麻痺では第III、VI、VII、VIII脳神経が侵される可能性がある。脳神経麻痺は、神経周囲のくも膜における化膿性浸出液の存在、海綿静脈洞血栓、あるいは頭蓋内圧亢進のために生じる。

細菌性髄膜炎の経過中に発生した脳神経障害は、第VIII脳神経性聴覚障害を小児同様に後遺症とすることが多い<sup>16)</sup>。髄膜炎菌あるいはインフルエンザ菌による髄膜炎よりも肺炎球菌性髄膜炎で高頻度起こる。

細菌性髄膜炎の経過中に起こる感覚神経性聴力損失の原因は、

- ① 蝸牛管を通して蝸牛に細菌が直接浸潤することによる蝸牛の機能障害
- ② くも膜神経鞘における炎症性浸出液によって二次的に引き起こされた蝸牛神経炎

③内聴動脈の血管閉塞

④アミノグリコシド系あるいはバンコマイシンなどの抗菌薬による蝸牛あるいは聴神経毒性

などによる。前庭神経と蝸牛神経双方が傷害された場合には、失調症と感覚神経性聴力損失を起こす。

#### 7) 意識・精神状態

興奮、せん妄などの精神症状や軽度の意識障害から昏睡に至るまで、様々な程度の意識障害がみられる。髄膜炎の炎症の進展により生じた脳浮腫・頭蓋内圧亢進が意識障害の主要原因である<sup>5-14)</sup>。

#### 8) 痙攣

約20~40%の患者でみられ、特に肺炎球菌性髄膜炎で多い。焦点性あるいは全般性であり、しばしば入院の24時間以内に出現する<sup>4)</sup>。焦点性発作は、局所の動脈虚血あるいは梗塞、出血を伴う皮質静脈血栓、局所浮腫などが原因となる。全般性発作と痙攣重積状態は発熱、低ナトリウム血症、脳圧亢進に伴う脳灌流の低下による酸素欠乏症、焦点性から全般性硬直・間代性痙攣への広がり、抗菌薬などが原因となる。

#### 9) その他

(1) 皮膚の感覚閾値が低下しており、軽く皮膚に触っただけでも痛みとして感じることもある。羞明、聴覚過敏など感覚刺激に対する過敏性を示すことが多い。眼球圧痛、項部から背部にかけて痛みの放散、時には腰痛、坐骨神経痛を伴うことがある。髄膜病変が脳・脊髓実質に及ぶと種々の神経症状を示す。前頭葉障害による精神症状、大脳皮質運動野障害による運動麻痺や痙攣発作、脳幹障害による眼球運動障害・めまい・聴覚障害・血圧変動・呼吸障害など障害部位に応じた神経症状が出現する。

(2) 肺炎球菌性髄膜炎の典型的な臨床症状は上気道の感染症状であり、その間に髄膜炎症状が出現する。肺炎は、入院時に肺炎球菌性髄膜炎に罹患した成人の25~50%に存在する。

(3) 肺炎球菌性髄膜炎はびまん性脳浮腫、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との報告<sup>16)</sup>がある。

(4) 高齢者の細菌性髄膜炎では、慢性副鼻腔炎や中耳炎、慢性の肺疾患や心疾患、慢性尿路感染症や慢性消耗状態（アルコール依存症、糖尿病、血液疾患や悪性腫瘍など）のような促進因子が50%で存在する<sup>8,9)</sup>。肺炎と局所神経症状や痙攣などとの共存や合併は若年成人（15~49歳）よりも高齢者に頻度が高い。

高齢者の細菌性髄膜炎における局所神経症状の最も多い原因は、脳虚血や脳梗塞である。

細菌性髄膜炎を有する高齢者では、肺炎や中耳炎に合

併したもので、肺炎球菌が起炎菌である可能性が高く、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したときにはグラム陰性桿菌が起炎菌である可能性が高い。

(5) シヤント感染の臨床症状は感染の病因、細菌の毒力、シヤントの型に応じて多彩であるが、最も多い症候は頭痛、嘔気・嘔吐や傾眠状態などであり、発熱は必ずしも伴わないことがある<sup>17,18)</sup>。

(6) リステリア髄膜炎はほとんどの症例で、意識障害を伴う有熱性疾患として発症する。リステリア髄膜炎では感染早期に痙攣、局所神経症状を併発する頻度が高い。また、失調症、脳神経麻痺、眼振など急性脳幹疾患すなわち脳幹脳炎を示唆する臨床像を呈するかもしれない<sup>19,20)</sup>。

(7) 成人の*H. influenzae*髄膜炎は、中耳炎、副鼻腔炎、乳様突起炎など傍髄膜感染症、咽頭炎、肺炎、髄液漏出を伴った頭部外傷、低γグロブリン血症など免疫不全症の存在を考慮すべきである。

(8) 成人の*H. influenzae*髄膜炎の臨床症状は細菌性髄膜炎に特徴的で、頭痛、発熱、意識・精神症状の変化、項部硬直である。

(9) 白血球減少症患者の細菌性髄膜炎の臨床症状は軽微で、微熱、傾眠、頭痛パターンの変化などであり、項部硬直も軽微である。

(10) 液性免疫不全の患者ではしばしば数時間で死に至る劇症型の経過をとる。

(11) 細菌性髄膜炎診断における神経症候、理学所見の感度を表III-4に示す。

(12) 細菌性髄膜炎に伴う合併症を表III-5に示す。

#### ◆推奨事項<sup>1,2,10,21)</sup>

- ① 乳頭浮腫や局所神経徴候がみられる場合には脳膿瘍など頭蓋内占拠性病変が疑われるので至急に脳CTあるいはMRIを実施すべきである。
- ② 詳細な検査を待っている間に、適切な抗菌薬の投与を遅らせてはならない。
- ③ 免疫能の低下した患者の症状は、宿主の炎症反応が減弱しているために軽度であったり欠如していることがあるので、臨床症候学的に中枢神経感染の可能性が低いように思われても、腰椎穿刺を施行すべきである。

#### 文 献

- 1) Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM : Acute bacterial meningitis in children and adults. In : Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds) : Infections of the

表III-4 細菌性髄膜炎診断時の神経所見,理学所見の感度

神経症候	感度 (%)
頭痛	50
嘔気・嘔吐	30
発熱	85
項部硬直	70
意識障害	67
発熱・項部硬直・意識障害	46
局所神経徴候	23
皮疹	22

(文献7より引用改変)

表III-5 細菌性髄膜炎の合併症とその起炎菌あるいは合併症状

状態	よくみられる起炎菌/状態
聴力障害	<i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>
痙攣	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> B群 streptococci 皮質静脈炎/血栓
硬膜下水腫	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>
敗血症性関節炎	<i>N. meningitidis</i> <i>S. aureus</i>
片麻痺	<i>S. pneumoniae</i>
皮質静脈血栓症	<i>H. influenzae</i> (ジャクソン型痙攣を伴う)
水頭症	<i>H. influenzae</i> B群 streptococci
脳神経麻痺	<i>N. meningitidis</i> (第VI, VII, VIII)
口唇ヘルペス	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>
全眼炎	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
紫斑, 点状出血, ショック	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Listeria</i>

(文献13より引用改変)

Central Nervous System, 2nd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers ; 1997, pp335-401.

- 2) Beggs N, Cartwright KAV, Cohen J, et al : Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment, and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infect* 1999 ; 39 : 1-15.
- 3) Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Ricon-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) Tunkel AR, Scheld WM : Acute meningitis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) : Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Philadelphia ; Elsevier Churchill Livingstone ; 2005, pp1083-1126.
  - 6) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al : Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 21-28.
  - 7) Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG : The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999 ; 282 : 175-181.
  - 8) Choi C : Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1380-1385.
  - 9) de O Papaiordanou PM, Cadogan SM, Ribeiro Resende M, Oliveira Campos E, Teixeira Garcia M, Moretti Branchini ML : Bacterial meningitis in the elderly : An 8-year review of cases in a university hospital. *Braz J Infect Dis* 1999 ; 3 : 111-117.
  - 10) Pruitt AA : Nervous system infections in patients with cancer. *Neurol Clin* 2003 ; 21 : 193-219.
  - 11) Uchihara T, Tsukagoshi H : Jolt accentuation of headache : the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991 ; 31 : 167-171.
  - 12) Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ : The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's signs and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 46-52.
  - 13) Cunha BA : The diagnosis and therapy of acute bacterial meningitis. In : David Schlossberg (ed) : *Infections of the Nervous System*. New York : Springer-Verlag ; 1990, pp3-24.
  - 14) Roos KL : Acute bacterial meningitis. *Seminars in Neurology* 2000 ; 20 : 293-306.
  - 15) Roos KL : *Meningitis 100 Maxims*. Edward Arnold (Publishers) Limited, 1996.
  - 16) 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.
  - 17) Anonymous : The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Infection in neurosurgery working party of the british society for antimicrobial chemotherapy*. *Br J Neurosurg* 2000 ; 14 : 7-12.
  - 18) Tunkel AR, Kaufman BA : Cerebrospinal fluid shunt infections. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) : Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone ; 2005, pp1126-1132.
  - 19) Mylonakis E, Hohman 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* 1998 ; 77 : 313-336.
  - 20) Lorber B : Listeria monocytogenes. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) : Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone ; 2005, pp2478-2483.
  - 21) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 1267-1284.

## 2. 小児

小児の細菌性髄膜炎の症状と徴候は多様であり、年齢、発症からの時間、菌血症敗血症の合併の有無などに影響される<sup>1)</sup>。特に年齢に依存するところが大きく、一般に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<sup>1)</sup>。また、細菌性髄膜炎には単独で特異的と言える症状や徴候はなく<sup>2)</sup>、それらの組み合わせが診断に重要であるが、成人と異なり、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小児では少ない<sup>3)</sup>。小児特に乳幼児や新生児では細菌性髄膜炎のリスクが高い一方で、特異的な症状や徴候が現れにくいことを常に念頭において、早期診断に努めることが肝要である。

### 1) 症状の経過

Radetskyは、22の文献のデータに基づいて小児の細菌性髄膜炎の診断に至る経過を以下の3つのパターンに分けている<sup>4)</sup>。

(1) 髄膜炎と診断されるまでの数日間(3~5日以内)、発熱、不活発、易刺激性、嘔吐などの非特異的な症状が先行するタイプ。このタイプが最も多い。

(2) 電撃的な経過をとるもので、発症後に急速に状態が悪化するタイプ。

(3) 電撃的とはいえないが1日程度の短い経過で髄膜炎の特異的な症状が出現するタイプ。

(2)に相当するような、病歴が12時間未満と短い症例は、症状が始まってから診断までに48時間以上経過した症例と比較して、入院前および入院後の昏睡や痙攣の頻度が高いとされている<sup>5)</sup>。

### 2) 代表的な症状/徴候

細菌性髄膜炎の症状徴候は、髄膜炎の炎症によるもの、脳浮腫・脳細胞障害によるもの、脳圧亢進によるもの、脳神経麻痺、血栓や血管炎などの脳血管障害によるもの、硬膜下液貯留によるもの、全身感染に伴うもの、などに分けられる。

髄膜炎の炎症による症状徴候には、嘔気、嘔吐、易刺激性、食欲不振、頭痛、背部痛、髄膜刺激徴候など、脳浮腫・脳細胞障害による症状徴候には、意識状態の変化、痙攣、局在性神経徴候など、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。

表III-6は、Kaplan<sup>6)</sup>が細菌性髄膜炎小児の入院時の症状、徴候に関する報告<sup>5,7,8)</sup>をまとめたものである。

#### a. 発熱

細菌性髄膜炎における発熱の出現頻度は高く、表III-6では85~99%である<sup>5,8)</sup>。しかし、年長児症例の44%で診断時に無熱であったとの報告もあり<sup>9)</sup>、発熱

がないことは髄膜炎を否定する根拠にはならない。また、逆に、発熱が唯一の症状である場合もありうる<sup>3,7)</sup>。

#### b. 頭痛、嘔吐

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。嘔吐は約50~70%の患児でみられる<sup>5,7,8,10)</sup>。本邦での報告によれば、嘔吐は発病初日に57%の症例でみられ細菌性髄膜炎の初期症状として重要であるが<sup>11)</sup>、特異的な症状とは言えず、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困難である。

#### c. 髄膜刺激徴候

髄膜刺激徴候は、炎症による知覚神経の刺激によって特定の筋肉が反射的に屈曲することにより生じ、項部硬直、Kernig徴候、Brudzinski徴候の3つがある。知覚過敏や差明を伴うこともある。一般に小児では他の徴候より遅れて明らかになることが多い<sup>1)</sup>。インフルエンザ菌b型(Hib)および肺炎球菌による細菌性髄膜炎での項部硬直の出現頻度は60~80%である<sup>5,7)</sup>。新生児でみられることはまれである<sup>1)</sup>。症状として、抱き上げると背中を痛がるように泣くという訴えがみられることもある。髄膜刺激徴候は必発の所見ではないので、これがみられなくても細菌性髄膜炎を否定できないことに留意すべきである<sup>6)</sup>。

#### d. 大泉門膨隆

大泉門が開存している乳幼児では、頭蓋内圧の上昇を示す重要な所見である。しかし、感度、特異度とも高いとは言えず、ウイルス性を含めた髄膜炎患児の20%でみられた一方で、髄膜炎以外のウイルス感染症で髄液所見が正常の患児でも13%でみられたとの報告もある<sup>10)</sup>。また、病状がかなり進行するまでみられないことも多い<sup>1)</sup>。

#### e. 痙攣

診断前および入院後2日以内の痙攣の頻度は10~30%であり、インフルエンザ菌b型と肺炎球菌によるものでは髄膜炎菌によるものよりも痙攣の頻度が高い<sup>5,7,8)</sup>。発作のタイプとしては、部分発作や、特定部分に強い全身発作、部分発作の二次性全般化が多い<sup>12)</sup>。

細菌性髄膜炎における痙攣は、通常発熱を伴うため、熱性痙攣との鑑別が問題となる。小児の痙攣の管理に関するガイドライン<sup>13)</sup>では、2つの文献<sup>14,15)</sup>のデータに基づいて、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は髄膜炎として取り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

表III-6 小児細菌性髄膜炎患者の入院時の症状と徴候

報告者	Kilpi, et al <sup>6)</sup>	Kornelisse, et al <sup>7)</sup>	Andersen, et al <sup>8)</sup>
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%

(Kaplan<sup>6)</sup> より一部改変)

\* 41名 (49%) に発熱+項部硬直+意識状態の変化

表III-7 乳児および小児に対する改訂Glasgow Coma Scale

判定基準	乳 児	小 児	スコア*
開眼	自発的に	自発的に	4
	言葉をかけることによって	言葉をかけることによって	3
	痛みによってのみ	痛みによってのみ	2
	反応なし	反応なし	1
言語反応	のどを鳴らしたり片言を話したりする	見当識があり、適切	5
	怒って泣き叫ぶ	混乱した会話	4
	痛みに対して泣き叫ぶ	不適切な言葉	3
	痛みに対してうめき声を上げる	理解できない言葉または言葉にならない声	2
	反応なし	反応なし	1
運動反応†	自発的に目的をもって動く	命令に従う	6
	触ると手足を引っ込める	疼痛刺激の位置がわかる	5
	痛みに対して手足を引っ込める	痛みに対して手足を引っ込める	4
	痛みに対して除皮質肢位 (異常屈曲) を示す	痛みに対して屈曲を示す	3
	痛みに対して除脳肢位 (異常伸展) を示す	痛みに対して伸展を示す	2
	反応なし	反応なし	1

\* スコアが12以下なら高度の頭部外傷が示唆される。スコアが8未満なら挿管と人工呼吸が必要である。スコアが6未満なら頭蓋内圧のモニタリングが必要と考えられる。

† 患者が挿管されているか、無意識であるか、または言語習得前であれば、この尺度の最も重要な部分は運動反応である。この項を注意深く評価すべきである。

(Davis J, et al : Head and spinal cord injury. In : Rogers MC (ed) : Textbook of Pediatric Intensive Care. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1987, James H, Anas N, Perkin RM : Brain Insult in Infants and Children. New York : Grune & Stratton ; 1985およびMurray JP, et al : Coma scale for use in brain-injured children. Crit Care Med 1984 : 1018, より転載)

(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が改訂Glasgow Coma Scale (グラスゴー昏睡尺度) (表III-7)<sup>17)</sup> で15未満

#### f. 意識状態の変化

意識状態の変化の程度は、易刺激性から、不活発、せ

ん妄、傾眠傾向、昏睡、深昏睡まで様々であるが、小児患者の多くは易刺激性や傾眠傾向を呈し、約10%が入院時に昏睡状態にある<sup>6)</sup>。一方、入院時に約20%の患児は意識レベルが正常であったとの報告もある<sup>10)</sup>。

#### g. 局在性神経徴候

片麻痺、四肢麻痺、顔面神経麻痺、視野障害などの局

在性神経徴候は、頭蓋内圧亢進や血流障害（血栓による梗塞など）が原因とされ、入院時に約10%<sup>7)</sup>、全経過中に約15%の症例でみられる<sup>6)</sup>。外転神経麻痺は、頭蓋内圧亢進の徴候として表れる。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<sup>6)</sup>。失調症は、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<sup>6)</sup>。

#### h. 合併する局所所見

菌血症を伴っている場合には、蜂窩織炎、化膿性関節炎、肺炎などを伴うことがある<sup>2)</sup>。

#### i. 皮膚所見

髄膜炎菌によるものでは、約25%に紫斑を伴う斑状丘疹がみられるが<sup>6)</sup>、同様の皮疹はインフルエンザ菌b型や肺炎球菌でもみられることがある<sup>17)</sup>。

#### j. 非特異的症候

哺乳不良、食欲低下、活気低下、易刺激性などは、乳幼児や新生児でよくみられる非特異的症候であり、これらを含めて「何となく元気がない、何となくおかしい」状態“not doing well”は、細菌性髄膜炎を診断するうえで重要な所見である。以上に加えて、体温の変動（高体温、低体温）、呼吸窮迫、傾眠傾向、無呼吸、腹部膨隆、黄疸、嘔吐、下痢、痙攣、筋緊張低下などは、細菌性髄膜炎敗血症を含む新生児の重症細菌感染症でみられる非特異的症候である<sup>18)</sup>。

#### k. 全身状態の悪化

重症の細菌性髄膜炎や菌血症を伴っている場合には、ショック、無呼吸などの全身状態悪化の所見がみられることがある。特に新生児の細菌性髄膜炎では、多くの場合敗血症を伴っており、逆に新生児の敗血症の約4分の1が細菌性髄膜炎を伴っていること<sup>18)</sup>を銘記しておく必要がある。出血性の皮疹を伴うショック状態は、DICを伴う髄膜炎菌血症/髄膜炎に特徴的な所見である（Waterhouse-Friderichsen 症候群）。

#### 3) 結核性髄膜炎でみられる症候の特徴

結核性髄膜炎でみられる症候は、一般細菌による髄膜炎のそれと共通する部分が多いが、下記のような特徴がある。

(1) 発熱、易刺激性、性格変化などの非特異的症候のみがみられる第1期、傾眠傾向、項部硬直、脳神経麻痺、嘔吐、痙攣などの、頭蓋内圧亢進や脳実質障害の症候がみられる第2期、昏睡、呼吸循環不安定などの高度の中樞神経徴候が出現する第3期の3つの病期に分けられ、第1期が1～3週間と長く続く<sup>19)</sup>。

(2) 水頭症を来しやすいため（約80%に合併<sup>20,21)</sup>）、急速に意識障害などの中樞神経徴候が進行することがある。

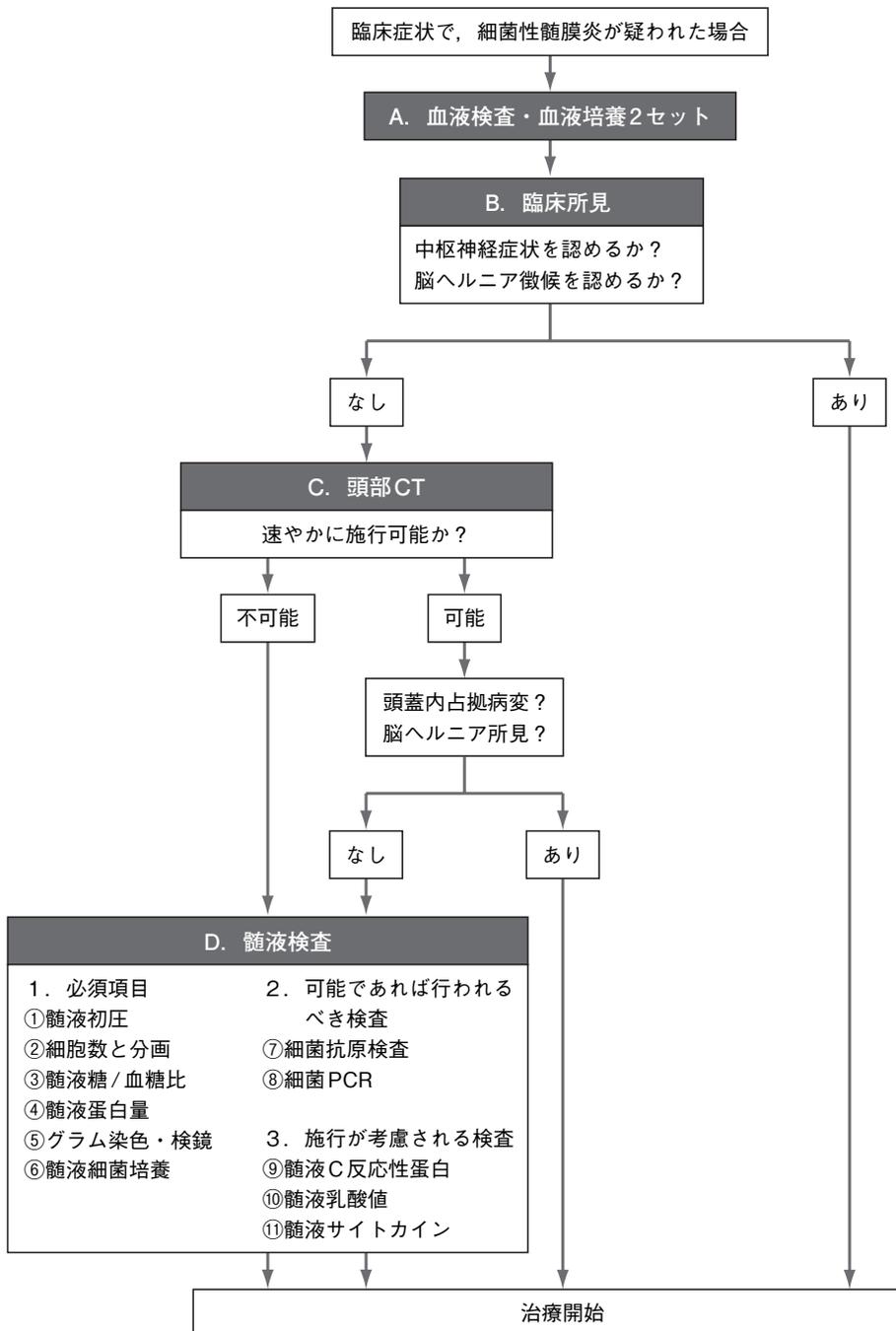
(3) 脳底部の炎症が強いため、脳神経麻痺が比較的出現しやすい（20～30%に合併<sup>21,22)</sup>）。

#### 【文 献】

- 1) Saez-Llorens X, McCracken GH Jr : Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003 ; 361 (9375) : 2139-2148.
- 2) Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO : Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 785-814.
- 3) Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr : Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005 ; 52 : 795-810.
- 4) Radetsky M : Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis : an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 694-701.
- 5) Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, et al : Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991 ; 338 (8764) : 406-409.
- 6) Kaplan SL : Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999 ; 13 : 579-594.
- 7) Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al : Pneumococcal meningitis in children : prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 1390-1397.
- 8) Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, et al : Acute meningococcal meningitis : analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect* 1997 ; 34 : 227-235.
- 9) Bonadio WA, Mannenbach M, Krippendorf R : Bacterial meningitis in older children. *Am J Dis Child* 1990 ; 144 : 463-465.
- 10) Levy M, Wong E, Fried D : Diseases that mimic meningitis. Analysis of 650 lumbar punctures. *Clin Pediatr (Phila)* 1990 ; 29 : 254-255, 258-261.
- 11) 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. *日児誌* 2006 ; 110 : 1401-1408.
- 12) Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, et al : Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1651-1657.
- 13) Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al : An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J* 2003 ; 20 : 13-20.

- 14) Joffe A, McCormick M, DeAngelis C : Which children with febrile seizures need lumbar puncture? A decision analysis approach. *Am J Dis Child* 1983 ; 137 : 1153-1156.
- 15) Offringa M, Beishuizen A, Derksen-Lubsen G, et al : Seizures and fever : can we rule out meningitis on clinical grounds alone? *Clin Pediatr (Phila)* 1992 ; 31 : 514-522.
- 16) Beers MH, Berkow R (eds) : *メルクマニユアル日本語版* (原著第17版). 日経BP社, 東京, 1999, p2267.
- 17) Stutman HR, Marks MI : Bacterial meningitis in children : diagnosis and therapy. A review of recent developments. *Clin Pediatr (Phila)* 1987 ; 26 : 431-438.
- 18) Saez-Llorens X, McCracken GH Jr : Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990 ; 4 : 623-644.
- 19) Lincoln EM, Sordillo VR, Davies PA : Tuberculous meningitis in children. A review of 167 untreated and 74 treated patients with special reference to early diagnosis. *J Pediatr* 1960 ; 57 : 807-823.
- 20) Waecker NJ, Connor JD : Central nervous system tuberculosis in children : a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990 ; 9 : 539-553.
- 21) Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, et al : Central nervous system tuberculosis in children : a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998 ; 102 : E49.
- 22) Tahernia AC : Tuberculous meningitis. Modern diagnosis, treatment and prognosis, as exemplified in 38 cases in southern Iran. *Clin Pediatr (Phila)* 1967 ; 6 : 173-177.

## IV. 検査



## A. 血液検査・血液培養

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

【解説】細菌性髄膜炎に特有の血液一般検査の異常はない。

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

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

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

血液培養の陽性度は、採取回数が多いほど上昇する。

検出度を上げ、コンタミネーション判別のためにも血液培養は最低2セット行う。

## B. 髄液検査と脳ヘルニア

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

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

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

表IV-1 髄膜炎が疑われ、頭部CTが行われた成人235例の結果

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

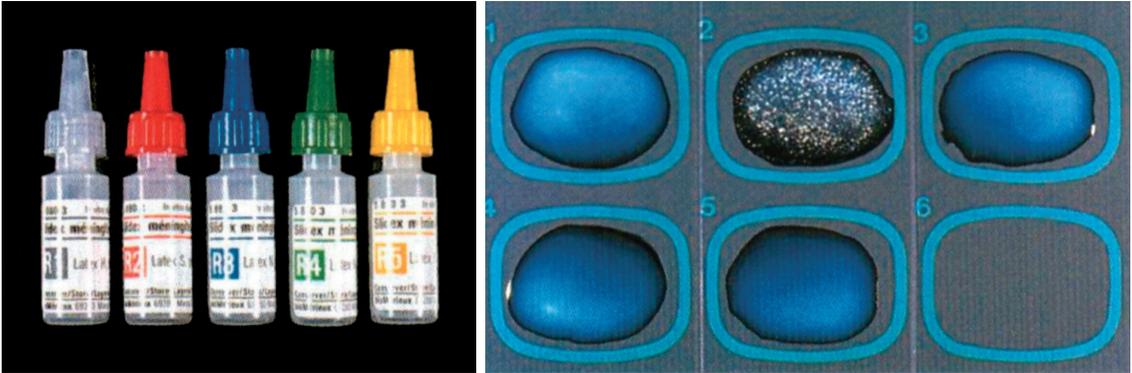
非局所病変は、軟膜下出血、髄膜の造影像、水頭症を含む。局所病変は、脳梗塞、腫瘍性病変、白質病変を含む。(Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, et al : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1727-1733)

## C. 頭部CT

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

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

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



図IV-1 スライドックスメニンギート-5キットと凝集反応

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

## D. 髄液検査

### 1) 必須項目

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

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

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

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

②髄液細胞数の正常範囲は年齢とともに変化する。満期出産新生児の髄液細胞数正常上限は22mm<sup>3</sup>で、生後0～8週の乳児では30mm<sup>3</sup>、生後8週以上では5mm<sup>3</sup>である。細菌性髄膜炎の髄液多形核白血球数は1,000～5,000mm<sup>3</sup>を示すことが多い<sup>16)</sup>。

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

%・特異度98%との報告がある<sup>17,18)</sup>。

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

⑤グラム染色の最小検出感度は10<sup>6</sup> colony forming units(cfu)/mlと報告されている<sup>20)</sup>。

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

### 2) 可能であれば行われるべき検査

#### a. 細菌抗原検査

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

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

#### b. 細菌の遺伝子検査 (PCR)

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

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

できない可能性がある。 **IV-B**

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

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

### 3) 施行が考慮される検査

#### a. 髄液のC反応性蛋白 (CRP)

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

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

#### b. 髄液乳酸値

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

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

#### c. 髄液サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1)

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

【解説】 RCTはない。炎症性サイトカインIL-1、TNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ が増加後75時間で髄液細胞増多がみられる。TNF- $\alpha$ 濃度の上昇は細菌性髄膜炎の82%で認められ、一方非細菌性髄膜炎では6.4%にしかみられなかった<sup>38, 39)</sup>。炎症性サイトカインIL-1、TNF- $\alpha$ の上昇は、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用な可能性がある<sup>40, 41)</sup>。

## 【文 献】

- 1) Sáez-Llorens X, MacCracken GH Jr : Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003 ; 361 : 2139-2148.
- 2) Tunkel AR : Bacterial meningitis. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001.
- 3) Bonadio WA. The cerebrospinal fluid : physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 423-431.
- 4) Rennick G, Shann F, De Campo J : Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 1993 ; 306 (6883) : 953-955.
- 5) Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS : Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis : defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 1169-1174.
- 6) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al : Acute bacterial meningitis in adults : a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 21-28.
- 7) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1727-1733.
- 8) Archer BD : Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993 ; 148 : 961-965.
- 9) Baker ND, Kharazi H, Laurent L, et al : The efficacy of routine head computed tomography (CT scan) prior to lumbar puncture in the emergency department. *J Emerg Med* 1994 ; 12 : 597-601.
- 10) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al : Acute bacterial meningitis in adults : a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 21-28.
- 11) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1727-1733.
- 12) Archer BD : Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993 ; 148 : 961-965.
- 13) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1727-1733.
- 14) Rennick G, Shann F, De Campo J, Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 1993 ; 306 (6883) : 953-955.
- 15) Sáez-Llorens X, MacCracken GH Jr : Perinatal bacterial diseases. In : Feigin RD, Cherry JD (eds) : *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed.

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

## V. 鑑別診断

### A. 細菌性髄膜炎を疑う臨床所見

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

#### 1) 臨床症状

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

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

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

#### 2) 検査所見

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

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

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

### B. 鑑別を要する主な疾患

#### 1) 髄膜炎

表V-1に鑑別疾患を挙げる<sup>4-6)</sup>。以下、主な鑑別疾患について概説する。

##### a. ウイルス性髄膜炎

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

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

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

表V-1 鑑別疾患<sup>4-6)</sup>

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

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

#### b. 結核性髄膜炎

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

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

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

#### c. 真菌性髄膜炎

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

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

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

#### d. 統計モデルによる細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎の鑑別

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

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

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

## 2) 脳炎・脳症、その他

### a. 急性脳炎・脳症

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

### b. 単純ヘルペス脳炎<sup>3)</sup>

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

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

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

### d. 熱性痙攣（小児）

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

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

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

### 【文 献】

- 1) Feigin RD, Pearlman E : Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp443-474.
- 2) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003 ; 88 : 615-620.
- 3) Sato M, Hosoya M, Honzumi K, et al : Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. Pediatrics 2003 ; 112 : 1103-1107.
- 4) 濱田潤一 : 髄膜炎の診断—鑑別を中心に—, 神経内科 2001 ; 55 : 415-422.
- 5) Roos KL : Meningitis 100 Maxims (100 Maxims in Neurology, 4), Edward Arnold, London, 1996.
- 6) 日本神経感染症学会 : ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection 神経感染症 2005 ; 78-87.
- 7) Cherry JD, Nielsen KA : Aseptic meningitis and viral meningitis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp497-505.
- 8) Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R : Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-haemophilus influenzae Era. Pediatrics 2002 ; 110 : 712-719.
- 9) Roine I, Banfi A, Bosch P, et al : Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources : a Chilean experience. Pediatr Infect Dis J 1991 ; 10 : 923-928.
- 10) Starke JR, Smith KC : Tuberculosis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp1337-1379.
- 11) Yaramis A, Gurkan F, Eleveli M, et al : Central nervous system tuberculosis in children : a review of 214 cases. Pediatrics 1998 ; 102 : E49.
- 12) Kumar R, Singh SN, Kohli N : A diagnostic rule for tuberculous meningitis. Arch Dis Child 1999 ; 81 : 221-224.
- 13) Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM Jr : Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. Pediatr Infect Dis J 1994 ; 13 : 128-133.
- 14) Cross JT Jr, Jacobs RF : Fungal meningitis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia : Saunders ; 2004, pp484-493.
- 15) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編 : 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版, 医歯薬出版, 東京, 2003.
- 16) Spanos A, Harrell, FE Jr, Durack DT : Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989 ; 262 : 2700-2707, 1989.
- 17) Hoen B, Viel JF, Paquot C, et al : Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1955 ; 14 : 267-274.
- 18) Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al : Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002 ; 360 : 1287-1292.
- 19) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al : Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 2002 ; 35 : 512-517.
- 20) Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al : Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med 1999 ; 341 : 936-942.
- 21) Takei S, Maeno N, Shigemori M, et al : Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus : results of 1980-1994 survey. Acta Paediatr Jpn 1997 ; 39 : 250-256.
- 22) Akpede GO, Sykes RM, Abiodun PO : Indications for lumbar puncture in children presenting with convulsions and fever of acute onset : experience in the Children's Emergency Room of the University of Benin Teaching Hospital, Nigeria. Ann Trop Paediatr 1992 ; 12 : 385-389.

## VI. 治療

### 1. 成人

#### A. 基本的初期治療

成人例の細菌性髄膜炎患者における起炎菌未確定時の初期治療における抗菌薬の選択については、以下に挙げる3項の認識が重要である。

(1) 細菌性髄膜炎患者の初期治療は、髄膜炎の症状・症候を早期に認識し、迅速検査を施行し、適切な抗菌薬と補助療法を導入することにかかっている。

(2) 他の臓器の細菌感染症と異なり、細菌性髄膜炎に対する抗菌薬の選択は、前向き・無作為二重盲検比較臨床試験が少なく、その結果を基盤として構築することが難しい。

(3) 細菌性髄膜炎患者の初期治療選択は、基本的に経験的治療であるが、各年齢における主要起炎菌の疫学的知識と本邦における抗菌薬に対する耐性菌の頻度・パターンを基盤に考えられるべきものである（「巻頭フローチャート」のv頁を参照）。

##### 1) 主要起炎菌と耐性菌の現況

###### a. 本邦の主要起炎菌

この実態について本邦で公表されている報告は、小児例ではいくつかあるが、成人例では極めて少ない。感染症サーベイランス事業における定点医療機関からのデータは、全体での起炎菌の結果は公表されているが、年齢階層別の詳細な報告はない。成人の細菌性髄膜炎の起炎菌のデータとしては、本ガイドラインの「VII. 資料」に記載された①化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班（全国サーベイランス）（1999～2004年）のデータが多数例での唯一の報告である。その他の報告としては、②厚生労働省の感染症サーベイランス（厚労省サーベイランス）にて、1995～2001年に髄膜炎が疑われた患者の髄液または血液から検出された病原菌の年齢階層別の報告<sup>1)</sup>と③1983～2004年までの成人40例の細菌性髄膜炎の起炎菌についての病院ベースの報告（病院ベース報告）<sup>2)</sup>がある。以下、これらの結果を基にして説明する。

全国サーベイランスによると市中感染による細菌性髄膜炎において、免疫学的にはほぼ成人に近い状態となる6～49歳の患者では60～65%が肺炎球菌であり、インフルエンザ菌は5～10%である。次いで髄膜炎菌、その他の連鎖球菌による例が散見される。50歳以上・アルコール依存症または他の衰弱性疾患合併や細胞性免疫不全

を伴う場合には、通常の起炎菌に加え、大腸菌・腸内細菌・黄色ブドウ球菌・クレブシエラ属・緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌・リステリア菌など、新生児・幼児期にみられる起炎菌が再び増加する。最近の外科の手術・手技の既往がある患者では、黄色ブドウ球菌〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）も含め〕、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌などがみられるとしている。

一方、市中感染と院内感染を併せた報告として厚労省サーベイランス、病院ベース報告がある。厚労省サーベイランスの報告では、20歳以上の細菌性髄膜炎39例において、起炎菌は肺炎球菌が46%（18例）と最も多く、黄色ブドウ球菌が10%（4例）で続いている。また病院ベース報告では1983～1999年において肺炎球菌が27.2%で最も多く、黄色ブドウ球菌が18.1%で続いていたが、2000～2004年では肺炎球菌が44.4%、ブドウ球菌が33.3%と両者の占める割合が最近の5年間で増加している。

以上より本邦において、市中感染で最も頻度の高いのは肺炎球菌で、院内感染ではブドウ球菌が多いといえる。なお全国サーベイランスの結果から本邦成人例での髄膜炎菌の検出頻度は欧米より少ない。

頻度は少ないが初期抗菌薬の選択の観点から、留意すべき起炎菌としてインフルエンザ菌とリステリア菌が挙げられる。

16歳以上の成人例ではインフルエンザ菌の頻度は少ない。確かに病院ベース報告でも、8%（3例）がインフルエンザ菌で、うち1例が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（BLNAR株）であり、いずれも若年成人例である。

リステリア菌は、新生児の髄膜炎の主要起炎菌の1つであるが、健常成人では少ない。しかし、高齢者および慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者では主要起炎菌の1つとして考慮すべきである。米国におけるリステリア菌の頻度は、髄膜炎全体の8%、新生児例では約20%を占める。19～59歳の成人では約5%と低いが、60歳以上になると約20%と増加している<sup>3)</sup>。リステリア菌による髄膜炎は免疫能が正常である50歳未満の成人例では可能性が低いと記載している米国のガイドライン<sup>4)</sup>もある。本邦におけるリステリア菌の頻度は、厚労省サーベイランスで、60歳以上の成人で6.7%<sup>1)</sup>、病院ベース報告でも5%と報告<sup>2)</sup>されている。

これらの菌の頻度は少ないものの初期抗菌薬の選択か

らは重要である。

## b. 本邦の耐性菌

耐性菌については、本邦の1999～2002年の肺炎球菌による細菌性髄膜炎からの219分離株の検討で、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）の頻度が小児で45.2%、成人で27.4%であったと報告<sup>5)</sup>されている。一方、厚労省サーベイランス<sup>2)</sup>では、耐性菌の検出頻度は、1983～1999年の27.3%に対し、最近5年間では66.7%と有意に増加していたとしている。その耐性菌の内訳として、PRSP、MRSA、BLNARが挙げられているが、特にPRSPの増加が目立っている。PRSPの臨床上的の問題点はペニシリン結合蛋白遺伝子の変異により単にペニシリンだけでなく、セフェム系にも耐性を併せ有する場合があることである。諸外国では米国において、分離された肺炎球菌のペニシリン非感受性（中間型と耐性の合計）の頻度は、1993～1994年の17.3%に対し、1999～2000年では34.1%と急激な増加を呈している状況が報告<sup>6,7)</sup>されている。また、米国でのPRSPにおけるセフトリアキソンに対する非感受性の頻度は17.1%であったと報告<sup>7)</sup>されている。一方、英国ではペニシリン非感受性の肺炎球菌の頻度はまだ15.7%と低く<sup>8)</sup>、最近のオランダにおける成人696例の細菌性髄膜炎の検討結果<sup>9)</sup>でも、抗菌薬に対し耐性および中間型を併せた非感受性の頻度は、肺炎球菌で0.6%、髄膜炎菌で1.6%と依然低値である。

以上、本邦における細菌性髄膜炎の起炎菌の状況は、米国における耐性菌の増加している状況とほぼ同様であり、耐性菌の検出頻度は英国やオランダよりはるかに高率である。

## 2) 起炎菌未確定時の抗菌薬の選択（「巻頭フローチャート」v頁を参照）

### a. 基本方針

細菌性髄膜炎の臨床診断が得られた場合、経験的な抗菌薬による治療（empirical therapy）を直ちに開始すべきである。その際、年齢、基礎疾患、発症状況などから起炎菌を想定し、それに合った抗菌薬を経静脈的に投与する。また、抗菌薬の選択にあたっては、耐性菌の本邦における動向や自施設での動向なども考慮する。

菌未確定時の抗菌薬の基準としては、スペクトラムの広い抗菌薬であること、髄液移行性がよいこと、髄液濃度を十分に上げる必要があること、感染病原体に対する本質的な殺菌能が高いことが挙げられる。

### b. 実際の市中感染による細菌性髄膜炎における抗菌薬の選択

本症における従来の標準的治療は、“アンピシリン＋第三世代セフェム系抗菌薬〔セフトキサシムまたはセフ

トリアキソン〕”であった。しかし、PRSPを主体とする耐性菌の検出頻度の増加に伴い、本邦においても、米国と同様に、従来の標準的治療では対応できなくなっている。本邦での細菌性髄膜炎の髄液から分離されたPRSPにおける90%最小発育阻止濃度（MIC<sub>90</sub>）の検討結果<sup>5)</sup>では、パニベネム・ベタミプロン合剤が感受性が高くMICが最も低値（0.125μg/ml）で、メロベネムとバンコマイシンがそれに続き（0.5μg/ml）、以下、セフトキサシムおよびセフトリアキソン（1μg/ml）、アンピシリン（4μg/ml）であった。本ガイドラインでは、免疫能が正常な16～50歳の成人例の選択薬として、MICが低く耐性菌に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“カルバベネム系抗菌薬〔パニベネム・ベタミプロン合剤 **V-C1** またはメロベネム **III-B**〕”あるいは、“第三世代セフェム系抗菌薬〔セフトキサシムまたはセフトリアキソン〕＋バンコマイシン **V-C1**”を並列して推奨した。カルバベネム系のイミベネムについては、痙攣を誘発する副作用〔小児の細菌性髄膜炎において33%（7/21例）の出現率<sup>10)</sup>〕が知られており、また、現時点で細菌性髄膜炎に対して保険収載されていない。

一方で、カルバベネム系抗菌薬については、実際に細菌性髄膜炎を対象としたメロベネムとセフトキサシムの二重盲検において、両者の効果は同等であったとの報告<sup>11)</sup>やいまだ十分な臨床データに乏しいとの指摘<sup>12)</sup>もある。事実、菌未確定時の抗菌薬の選択として、“第三世代セフェム系抗菌薬（セフトキサシムまたはセフトリアキソン）＋バンコマイシン”による初期治療は、抗菌薬のスペクトラムとしては十分である。しかしながら、バンコマイシンの使用頻度が増加した場合、バンコマイシン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、カルバベネム系抗菌薬を併記した。バンコマイシンが広く使用されている米国では、バンコマイシン耐性腸球菌やバンコマイシン耐性肺炎球菌による髄膜炎が、近年すでに報告<sup>13,14)</sup>されている。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinaseの低下によりバンコマイシンに耐性化し、同時に他の薬剤に対しても耐性化する<sup>15)</sup>ので、バンコマイシン耐性肺炎球菌の増加は危惧される。本邦ではバンコマイシン耐性菌による髄膜炎の報告は現時点でないが、その動向には留意が必要である。一方、カルバベネム系抗菌薬についても、その使用頻度の増加に併せ、今後その分離株のMICが上昇し、耐性化してくることも十分想定される。今後この点についてもその動向には留意が必要である。

### c. 諸外国の治療指針

諸外国の細菌性髄膜炎の診断・治療ガイドラインにおいても、米国では耐性菌、特にPRSPの増加をふまえて、2004年に米国感染症学会から、菌未確定時の初期治療として、2～50歳までは肺炎球菌、髄膜炎菌を主要起炎菌として“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン”が第一選択薬として推奨されている<sup>16)</sup>。さらに2005年のSanford guide<sup>4)</sup>では、この米国感染症学会の推奨ガイドライン<sup>16)</sup>をふまえて修正を行い、免疫能が正常な1ヵ月～50歳例では“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン”を第一選択薬とし、第二選択薬としてメロペネムを挙げている。一方、1999年に英国感染症学会から提唱された本症の診断・治療ガイドライン<sup>17)</sup>および2003年の修正<sup>18)</sup>では、先に述べたごとく英国での耐性菌の出現頻度がそれほど多くないこともあり“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン]”を開始し、高齢者ではリステリア菌に対する抗菌活性も念頭に置いてアンピシリンを初期治療に入れるとしている。さらに、症状の増悪や耐性菌である可能性が考慮された場合に、適時バンコマイシンを追加するとしている<sup>17, 18)</sup>。

### d. 50歳以上の成人例および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例の治療

耐性菌の増加やリステリア菌の可能性を念頭に置いて、“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン]+アンピシリン+バンコマイシン **V-C1**”を推奨とした。なお、慢性消耗性疾患や免疫不全状態の内容として糖尿病、アルコール依存症、摘脾後、悪性腫瘍術後、担癌状態、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が具体例として挙げられる。この慢性消耗性疾患や免疫不全状態の各疾患や病態については、細菌性髄膜炎成人例の転帰影響要因の検討結果<sup>9, 19, 20)</sup>に挙げられている疾患や病態に準拠して記載した。

なお、現時点では本邦においてバンコマイシン耐性菌による髄膜炎の報告はないが、バンコマイシンが耐性以外にも薬剤アレルギーなどにより使用できない状況は想定される。現在、英国感染症学会のガイドラインでは、バンコマイシンが使用できない状況では、リファンピシンの静脈内投与が推奨されている<sup>17)</sup>。しかし本邦ではリファンピシンは経口薬のみしかない。したがって、現時点の対応としては、リファンピシン経口薬の追加も考慮されるかもしれない。 **V-C1**

### e. 院内感染として外科的手術・手技の既往のある患者の治療

この場合は、各種耐性菌による髄膜炎を想定した治療が必要となるため、“バンコマイシン+第三・四世代セフェム系抗菌薬”または“バンコマイシン+カルバペネム系抗菌薬”を推奨した。 **V-C1**

例えば、脳室内シャントに伴う髄膜炎では、その起炎菌としてグラム陽性球菌である表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌が約半数以上と最も多い<sup>21)</sup>が、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が起炎菌である可能性もあり、グラム陰性桿菌まで念頭に置いて抗菌薬を選択する必要がある。

以上、菌未確定時の細菌性髄膜炎の抗菌薬選択の推奨について述べたが、この抗菌薬の選択は現時点でのものであり、今後の状況により変化しうるものであると考える。また、抗菌薬に対する感受性結果に基づき、最適な抗菌薬への変更が極めて重要と考える。

### 3) 起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の選択

グラム染色や細菌抗原にて菌が想定された場合、それに合わせた抗菌薬の選択が可能となる。グラム染色などにより起炎菌が想定された場合の抗菌薬の選択を表VI-1に示す。グラム染色は迅速に起炎菌を想定しうる可能性も高く、可能な限り施行すべきである。

グラム染色は市中感染による髄膜炎の60～90%の症例で起炎菌を想定でき、その検出結果の特異度は97%以上であるとの指摘<sup>16)</sup>もある。しかし、このデータは抗菌薬の使用頻度が本邦よりはるかに少ない米国の報告である。本邦では感冒にもしばしば経口の抗菌薬が使用されている。このような状況の場合、細菌性髄膜炎の症例の多くがすでに部分的に治療されており、このような高い頻度になりえない。また、グラム染色の結果は、基本的にそれを判定する者の経験や手技的な要因、さらに検体の取り扱い状況に大きく依存する。したがって、グラム染色の結果が迅速かつ十分な信頼性が得られない場合には、菌未確定時の薬剤選択に準拠し治療開始するのが望ましい。一方、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が不十分と判断された場合には、「巻頭フローチャート」(v頁)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)が必要と考える。

グラム染色では起炎菌の想定は可能だが、抗菌薬に対する薬剤感受性が判明するわけではない。本邦の本症成人例でのPISPやPRSPなど非感受性菌の検出頻度が約半数となった現況、さらに急性期に副腎皮質ステロイドの併用を行うことを考えると、やはり抗菌薬の選択は非感受性菌まで念頭に置いて選択すべきと考える。このような考え方をふまえて、起炎菌が想定された場合の抗菌

表VI-1 グラム染色で起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISPやPRSP含む)	カルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミプロン合剤 <b>V-C1</b> またはメロペネム <b>IV-B</b> ] または第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン <b>V-C1</b>
	B群連鎖球菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン] またはアンピシリン <b>V-C1</b>
	ブドウ球菌 (MRSA含む)	バンコマイシンまたは第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフトジジム, セフトゾプラン] またはカルバペネム系抗菌薬 <b>V-C1</b> ただし, MRSAが想定される状況の場合には, バンコマイシンを選択し, 感受性結果が確定したら, それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン] <b>V-C1</b>
グラム陽性桿菌	リステリア菌	アンピシリン <b>V-C1</b>
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌 (BLNAR, BLPAR, BLPACRを含む)	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシムまたはセフトリアキソン] またはメロペネムまたは両者の併用 <b>V-C1</b>
	緑膿菌*	第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフトジジム, セフトゾプラン] <b>V-C1</b> またはカルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム] <b>V-C1</b>
	大腸菌群*	第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフトキシム, セフトリアキソン, セフトジジム, セフトゾプラン] またはカルバペネム系抗菌薬 <b>V-C1</b>

註) PISP: ペニシリン中間型肺炎球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, BLNAR:  $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPAR:  $\beta$ ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPACR:  $\beta$ 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

\*: 耐性菌もあり, 必ず抗菌薬の感受性結果を確認後, 最適な薬剤に変更することが重要である。

薬の選択 (表VI-1) を行った。

なお, 欧米の成人例の治療指針では, 緑膿菌の場合はセファリムとセフトジジムが推奨されているが, セファリムは本邦において現時点で細菌性髄膜炎に対し保険収載されていない。一方, 本邦における最近の緑膿菌の抗菌薬に対する非感受性率 (中間型と耐性の合計の比率) は, セフトゾプランではいまだ10%以下と低い<sup>22)</sup>。セフトゾプランは本邦で開発された薬剤であるので, 欧米での評価はないが, 本邦での各種抗菌薬に耐性化している緑膿菌に対する選択として考慮されてもよいと考える。セフトゾプランが用量依存性の薬剤であること<sup>23)</sup>などを併せて考えると, 用量として2g/回・6~8時間ごと (保険適用は4.0g/日) の静注を推奨した。 **V-C1**

一方, 本邦における最近の大腸菌群ではMICや感受性結果<sup>24)</sup>から第三・四世代セフェム系抗菌薬またはカルバペネム系抗菌薬 (メロペネム) を推奨した。 **V-C1**

ただし, 緑膿菌や大腸菌群では耐性菌も多く, 必ず抗菌薬の感受性結果に基づいて最適な抗菌薬を選択するこ

とが重要である。

以上, グラム染色などから想定起炎菌が検出された場合の治療について述べたが, これら推奨薬も現時点での対応であり, 今後, その抗菌薬の使用頻度の増加などにより, 耐性化する場合も考えられ, 今後の状況で変化しようとする。

なお, 病原菌が髄液より分離され, 抗菌薬の感受性試験の結果が得られたら, その結果に基づいて最適な抗菌薬に変更すべきであることはいうまでもない。

#### 4) 実際の抗菌薬の投与量と投与方法

投与量や投与方法については, 抗菌薬の薬物動態学的指標 (pharmacokinetics: PK) と薬物濃度変化と抗菌作用の関係を示す薬力学的指標 (pharmacodynamics: PD) をふまえたPK/PDパラメーターで評価することが重要<sup>25)</sup>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。一方, バンコマイシンは濃度依存性の薬剤であるため1日投与量が重

要である。

細菌性髄膜炎の治療では、薬剤を十分な髄液濃度に急速に上げて維持することが必要である<sup>26)</sup>。肺炎球菌による家兎髄膜炎の実験で、抗菌薬の髄液濃度のピークが少なくとも最小殺菌濃度 (MBC) の10倍以上必要とする報告<sup>27, 28)</sup>や、βラクタム系抗菌薬による治療では、MBC以上の髄液濃度が維持される時間が投与中の一日の95~100%を占めた場合に、最大の殺菌効果が得られるとの意見<sup>29)</sup>がある。したがって、肺炎などの細菌感染症よりも多く投与する必要がある。

メロペネムについては、2.0g・8時間ごとの静脈内投与が推奨される (保険適用は2.0g/日)<sup>4, 16)</sup>。 **III-B**

一方、パニペネム・ベタミプロン合剤については、本邦で開発され、欧米では未発売のこともあり、成人の細菌性髄膜炎での十分な臨床データがない。したがって、本症成人例での至適投与量ははまだ明らかでない。しかし、前述のような理由により、肺炎などの細菌感染症よりも多く投与が必要である。セフェム系抗菌薬やメロペネムでの本症における至適用量が、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時間ごとの静注 (保険適用は2.0g/日) を推奨した。 **IV-C1**

バンコマイシンは髄液移行性が低いこともあり、1日の最大投与量を2.0~3.0gとし、体重当たりでは30~45mg/kgを目安に、500~750mg・6時間ごとに静注する (保険適用は2.0g/日)<sup>4, 16)</sup>。 **V-C1** が、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) を維持することが望ましい<sup>16)</sup>。 **V-C1** 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、バンコマイシンは第三世代セフェム系と併用すべきであり、バンコマイシンの単独使用はすべきでない<sup>30)</sup>。 **V-C1** これは耐性菌による肺炎球菌性髄膜炎の動物実験において、バンコマイシン単独治療よりバンコマイシンと第三世代セフェム系抗菌薬との併用療法のほうが、相乗作用により、より有効であることが知られていることによる<sup>30)</sup>。セフォタキシムは、2.0g・4~6時間ごとに静注 (保険適用は4.0g/日) し<sup>4, 16)</sup>。 **V-C1** セフトリアキソンは、2.0g・12時間ごとに静注 (保険適用は4.0g/日) する<sup>4, 16)</sup>。 **V-C1** また、アンピシリンを用いる場合は2.0g・4時間ごとに静注する<sup>4, 16)</sup>。 **V-C1**

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。

### 5) 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) の背景により異なる。2~3週間の投与で治癒

する場合もあるが、長期に用いる場合 (感染源からの持続排菌など) も多い。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。このような場合も含め、抗菌薬の投与期間は、上記治療を継続し、臨床症状が改善し、全身の炎症所見の正常化、髄液所見の正常化を確認後、さらに約1週間の投与継続の後に終了とする。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中止は慎む。

なお、保険収載病名において髄膜炎の適応を有する前述の推奨薬以外の薬剤もある。しかし、現時点で、本症に対する臨床的検討が、前述の推奨薬では比較的多く存在し、エビデンスのうえからも、これら推奨薬の中で考察して行った。

## 6) 副腎皮質ステロイド薬の導入

### a. 有用性の機序

副腎皮質ステロイド薬には抗炎症作用があり、各種の炎症性サイトカインの放出を抑制することが知られている。細菌性髄膜炎の抗菌薬による治療において、殺菌的抗菌薬はエンドトキシン、タイコ酸、ペプチドグリカンなどの細菌の壁産物の放出を導く<sup>31)</sup>。これら産物は、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)-α、インターロイキン (interleukin : IL)-1、血小板活性化因子 (platelet activating factor : PAF) といった炎症性メディエーターの産生を惹起し、その放出は疾患の増悪と転帰不良に関連する。抗菌薬の投与直前に副腎皮質ステロイド薬を導入すると、TNF-αやIL-1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、結果として血管原性脳浮腫を減少し、誘導される酸化窒素の産生を抑えるとされている<sup>32-34)</sup>。この髄膜炎における本薬による炎症反応の抑制は、最終的には、神経障害、ひいては転帰不良を軽減させる可能性がある。

### b. 細菌性髄膜炎成人例における導入の実際

細菌性髄膜炎成人例における副腎皮質ステロイド薬の導入は、肺炎球菌による髄膜炎では、死亡率および後遺症率を有意に軽減することから、その有用性が確立している<sup>35-38)</sup>。 **I-A** その投与方法について、2004年の米国感染症学会のガイドライン<sup>16)</sup>では、抗菌薬の初回投与の10~20分前にデキサメタゾンを0.15mg/kg・6時間ごとで2~4日間の投与 **I-A** が推奨され、さらに2005年のSanford guide<sup>4)</sup>でもこのガイドラインを踏襲し、同様の投与方法が推奨されている。一方、英国感染症学会から1999年に提唱された本症の診断・治療ガイドライン<sup>17)</sup>および2003年の修正<sup>18)</sup>が報告されているが、

この英国のガイドラインでは、抗菌薬の初回投与の直前または同時にデキサメタゾンを0.15mg/kg・6時間ごとで4日間の投与を推奨するとしている。このデキサメタゾンの投与量は体重60kgであると9mg・6時間ごと、つまり1日量だと36mgと大量である。基本的にこれら推奨投与量は、すべて2002年の多数例による前向き二重盲検による報告<sup>35)</sup>に準拠している。しかし一方で、本邦における病院ベースの本症成人例39例のretrospective study<sup>39)</sup>ではあるが、やはり副腎皮質ステロイド投与群は非投与群より有意に死亡率が改善したとの報告がある。その報告の投与量は、39例中3例を除きデキサメタゾンで8~12mg/日であったとしている。つまり、副腎皮質ステロイド薬投与は有効ではあるが、0.15mg/kg・6時間ごとの投与量が本当に必要なか否か、今後、投与量については更なる検討が必要と考えらる。

起炎菌別では、肺炎球菌による細菌性髄膜炎についてはその導入について、異論のないところであるが、それ以外の菌による細菌性髄膜炎については、適応の有用性が確立していないこともあり、先の米国感染症学会のガイドライン<sup>16)</sup>では「その有用性が確立していないことから推奨できない」とまず述べて、その後、「しかし、初診時には起炎菌が必ずしも確定できるとは限らず、成人例の髄膜炎全例に用いてもよいとの意見もある」としている。一方、英国のガイドライン、オランダ・本邦からの論評<sup>17, 18, 40, 41)</sup>では、対象症例数が肺炎球菌より少ないことから有意差はついていないが、副腎皮質ステロイド薬導入群の死亡率・後遺症率は、未導入群より低値を示しており、副腎皮質ステロイド薬を使用してもよいとしている。IV-C1 以上の状況をふまえ、本ガイドラインでは、現時点では成人例の細菌性髄膜炎に対して副腎皮質ステロイド薬の導入を推奨した。

#### c. 副腎皮質ステロイド薬導入の可否について留意すべき事項

①重篤な敗血症を基盤に発症してきている髄膜炎、②すでに抗菌薬が開始されている症例、および③適切な抗菌薬が投与されていない細菌性髄膜炎の3項が挙げられる。①は敗血症において高用量の副腎皮質ステロイド薬は死亡率を増加させるとの報告<sup>42)</sup>に基づき、重篤な敗血症の症候を有する場合にはその使用は控えるべきであるとの意見<sup>43)</sup>もある。実際、英国感染症学会のガイドライン<sup>17)</sup>でも、髄膜炎による敗血症が主体をなす場合には、副腎皮質ステロイド薬は推奨されていない。以上より、重篤な敗血症の症候を有する場合には副腎皮質ステロイド薬の導入について、十分なコンセンサスはいまだ得られていないといえる。②は先に述べたごとく

本症における副腎皮質ステロイド薬の有用性の機序が、抗菌薬による細菌の死滅に伴う、サイトカインなどの炎症性メディエーターの放出抑制に基づいているので、すでに抗菌薬が開始されている症例では副腎皮質ステロイド薬投与が転帰によいと判明したその投与基準から逸脱してしまうことに由来している。米国および英国のガイドライン<sup>16, 17)</sup>いずれも、すでに抗菌薬が開始されている症例での副腎皮質ステロイド薬投与は推奨されていない。さらに、③は耐性菌の場合、選択された抗菌薬が有効でなく、副腎皮質ステロイド薬投与はかえって患者の転帰を悪化させる可能性についての危惧である。しかし、本ガイドラインの菌未確定時の抗菌薬は、本邦の現況をふまえ、耐性菌の存在を念頭に選択されており、現時点では問題になることは少ないと考える。一方、動物実験結果だが、ペニシリンかつ第三世代セフェム系抗菌薬に耐性のPRSPによる髄膜炎では、バンコマイシンの使用に対し、デキサメタゾンの使用による炎症抑制が髄液中へのバンコマイシンの透過性を減弱し、結果として髄液所見の改善が遅れるとの結果が報告<sup>44, 45)</sup>されている。しかし、小児の少数例での検討ではあるが、髄液中へのバンコマイシンの透過性は減少しなかったとの報告<sup>46)</sup>もあり、この点については今後の検討課題と考える。なお、PRSPの問題よりさらに注意すべき事項として、バンコマイシンを含む多剤耐性菌による髄膜炎が挙げられる。この場合、本ガイドラインの初期選択の抗菌薬では対応がとれず、副腎皮質ステロイド薬導入が有害に作用する可能性が残る。ただし、現時点では、バンコマイシンを含む多剤耐性菌による髄膜炎の報告は本邦ではいまだなく、今後その動向には十分な留意が必要といえる。

#### 【文 献】

- 1) Infectious Agents Surveillance Report : 細菌性髄膜炎2001年現在。病原微生物検出情報2002 ; 23 : 31-38.
- 2) 石川晴美, 亀井 聡, 塩田宏嗣, 他 : 細菌性髄膜炎40成人例の転帰についての継時的変化。Neuroinfection 2004 ; 9 : 57.
- 3) 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.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sande MA : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2005. 35th ed. Hyde Park ; Antimicrobial Therapy Inc : 2005, pp3-6.
- 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 ; 48d : 1488-1494.
- 6) Spach DH, Jackson LA : Bacterial meningitis. *Neurol Clin* 1999 ; 17 : 711-735.
  - 7) Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al : Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States : results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 (Suppl) 1 : S4-S16.
  - 8) Colman G, Cooke EM, Cookson BD, et al : Pneumococci causing invasive disease in Britain 1982-1990. *J Med Microbiol* 1998 ; 47 : 17-27.
  - 9) 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.
  - 10) Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, et al : Imipenemcilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991 ; 10 : 122-125.
  - 11) Odio CM, Puig JR, Feris JM, et al : Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 581-590.
  - 12) Moller K, Skinhoj P : Guidelines for managing acute bacterial meningitis. *BMJ* 2000 ; 320 : 1290.
  - 13) McCullers JA, English BK, Novak R : Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence 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) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 1267-1284.
  - 17) Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al : Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *British Infection Society Working Party. J Infect* 1999 ; 39 : 1-15.
  - 18) Cohen J : Management of bacterial meningitis in adults. *BMJ* 2003 ; 326 : 996-997.
  - 19) 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.
  - 20) Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al : Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 ; 21 : 864-868.
  - 21) Kaufman BA, Tunkel AR, Pryor JC, et al : Meningitis in the neurosurgical patient. *Infect Dis Clin North Am* 1990 ; 4 : 677-701.
  - 22) 日暮芳己, 岩井友美, 奥住捷子, 他 : 血液由来の *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化. *日化療会誌* 2003 ; 51 : 127-131.
  - 23) 谷 論, 池内 聡, 小川武希, 他 : くも膜下出血時の塩酸セフォゾプランの髄液移行に関する検討. *新薬と臨床* 1999 ; 48 : 183-186.
  - 24) 松本佳己, 横田好子, 若杉昌宏, 他 : Cefoselisを含む各種注射用β-ラクタム系薬に対する2000年度臨床分離菌の感受性. *Pharma Medica* 2002 ; 20 : 168-193.
  - 25) 戸塚恭一 : PKPDの概念を導入した抗菌薬化学療法. *日内会誌* 2003 ; 92 : 2187-2191.
  - 26) 亀井 聡, 塩田宏嗣, 高須俊明 : エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略. *細菌性髄膜炎. 内科* 1997 ; 79 : 1436-1441.
  - 27) Tauber 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.
  - 28) Tauber 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.
  - 29) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR : Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1117-1127.
  - 30) Kaplan SL, Mason EO Jr : Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 628-644.
  - 31) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 615-620.
  - 32) Kato K, Yokoi T, Takano N, et al : Detection by *in situ* hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood. *J Immunol* 1990 ; 144 : 1317-

1322.

- 33) Fishman RA : Steroids in the treatment of brain edema. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 359-360.
- 34) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; 43 : 109-142.
- 35) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1549-1556.
- 36) Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, et al : Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 848-851.
- 37) Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, et al : Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. *Adult Meningitis Steroid Group. Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 475-480.
- 38) Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, et al : Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults : a double blind placebo control study. *Neuro India* 2002 ; 50 : 63-67.
- 39) 石川晴美, 三木健司, 塩田宏嗣, 他 : 細菌性髄膜炎に対する抗生剤使用下での副腎皮質ステロイド併用の有用性. 第46回日本神経学会総会. プログラム・抄録 ; 2005, pp249.
- 40) van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al : Steroids in adults with acute bacterial meningitis : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 139-143.
- 41) 亀井 聡, 高須俊明 : 神経疾患治療の進歩. 感染症. *神経治療* 2000 ; 17 : 309-312.
- 42) Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al : Corticosteroid treatment for sepsis : a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1430-1439.
- 43) Suh KN : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *CMAJ* 2003 ; 168 : 740.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.

## B. 薬剤耐性菌に対する対応

重篤な感染症である細菌性髄膜炎において、薬剤耐性菌は重大な問題である。ペニシリンが臨床応用される前であった1940年に、すでにペニシリン耐性菌の存在が報告された事実を見ても、新たな抗菌薬の開発とそれに耐性を獲得して生き延びようとする細菌との戦いには終わりが無いと思われる。

薬剤耐性菌による細菌性髄膜炎の治療に関して、無作為化比較対照試験 (RCT) は行われておらず、その治療法について、科学的根拠は得られていない。また、抗菌薬の乱用が薬剤耐性菌の出現を招くと、よく言われていることであるが、では、どのような抗菌薬をどのように使用すれば、耐性菌の出現を予防できるかについては不明である。したがって、以下に記載する薬剤耐性菌とその対応については、「十分な科学的根拠はないが、推奨する」というレベルにとどまる。

細菌培養により起炎菌が判明すれば、その薬剤感受性試験の結果に基づいて抗菌薬を選択することは当然である。しかしながら、薬剤耐性菌では、*in vitro* の試験では感受性ありとの結果が得られていても、臨床的には無効なこともあり、十分な注意が必要である。

### 1) ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)

米国臨床検査標準委員会 (CLSI, 旧NCCLS) は、微小希釈法によるペニシリン G (PCG) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が、 $0.06\mu\text{g/ml}$  以下の株をペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP)、 $0.1\sim 1.0\mu\text{g/ml}$  をペニシリン中間型肺炎球菌 (PISP)、 $2.0\mu\text{g/ml}$  以上をペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と提唱している<sup>1)</sup>。肺炎球菌のペニシリン耐性化の頻度は、欧州では比較的少ないという報告もあるが、米国および本邦では、急速に増加している。

本邦の疫学調査では、1998~2000年の収集株で、全臨床分離株の50%がPRSP、25%がPISPとなっている<sup>2)</sup>。1999~2002年の肺炎球菌による髄膜炎219分離株においても小児で45%、成人で27%がPRSPと報告されている<sup>3)</sup>。肺炎球菌の耐性化は、細菌の細胞質膜にあるペニシリン結合蛋白 (PBP) 遺伝子の変異により、PBPに対する抗菌薬の親和性が低下することが原因である。ディスク法などの薬剤感受性試験では、PSSPという結果が得られた半分以上の株において、PBP遺伝子の変異が認められるとも言われており<sup>3)</sup>、薬剤耐性の広がり大きい。

PRSPでは、ペニシリンだけではなく、セフェム系薬剤に対する感受性も低下していることがあり<sup>2,3)</sup>、従来のアンピシリンと第三世代セフェム系薬との併用での治

療では不十分である。PRSPに対しては、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬およびバンコマイシンが有効である。これまでのところ、本邦では、バンコマイシン耐性の肺炎球菌が検出されたという報告はないが、米国ではバンコマイシン耐性肺炎球菌による髄膜炎が報告されている。なお、バンコマイシンについては、第三世代以降のセフェム系薬剤と併用し、単独使用は避けることが推奨されている<sup>4)</sup>。

バンコマイシンは、髄液の移行性が悪く、腎障害に加え、聴力障害の副作用も報告されている。細菌性髄膜炎は後遺症として聴力障害を残すことがあり、注意を要する。また、耐性菌の出現を考慮して、バンコマイシンの使用頻度を抑えたいという考えもあり、カルバペネム系薬に対して十分に感受性のあるPRSPの場合、カルバペネム系薬を選択することを考慮してもよいと考える。PRSPに対するMICはパニペネム・ベタミプロン合剤がメロペネムよりも低値であるが<sup>3)</sup>、欧米において使用経験が多く、推奨されているのはメロペネムである<sup>5)</sup>。

#### 【処方例】

- 1) セフトキシムまたはセフトリアキソンに感受性のある (MIC $\leq$ 0.5 $\mu$ g/ml) PISP  
セフトキシム：2~3g/回，1日4回，  
または，セフトリアキソン：2~3g/回，1日2回
- 2) セフトキシムおよびセフトリアキソンに感受性のない (MIC $\geq$ 1.0 $\mu$ g/ml) PISPおよびPRSP
  - ① バンコマイシン：0.5~0.75g/回，6時間ごと + セフトリアキソン：2g/回，12時間ごと
  - ② パニペネム・ベタミプロン合剤：1g/回，6時間ごと，  
あるいは，メロペネム：2g/回，8時間ごと

#### 2) 耐性インフルエンザ菌

小児とは異なり、成人ではインフルエンザ菌による細菌性髄膜炎は比較的まれである。しかしながら、本邦では、欧米に比べ、 $\beta$ ラクタマーゼ陰性の耐性インフルエンザ菌が高頻度に認められる。

1970年代半ばに、 $\beta$ ラクタマーゼを産生し、アンピシリンに耐性を示すインフルエンザ菌、 $\beta$ ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLPAR) が報告された。1980年代に入り、ペニシリン結合蛋白質 (PBP) の変異によりアンピシリン耐性を獲得した、 $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) が出現した。BLNARは欧米では比較的まれとされているが、本邦における1999~2003年の調査では、軽度耐性型BLNARを含めるとインフルエンザ菌髄膜炎の48%を占めるといわれている<sup>6)</sup>。また、1990年

代半ばに $\beta$ ラクタマーゼを産生し、アモキシシリンと $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬のクラブラン酸との合剤に耐性を示す株が報告され、 $\beta$ ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性インフルエンザ菌 (BLPACR) と呼ばれている。BLPACRは、 $\beta$ ラクタマーゼを産生し、かつ、PBPにも変異を有している。BLPACRは本邦のインフルエンザ菌髄膜炎の11%を占めている<sup>6)</sup>。

BLPARに対しては、セフトキシム、セフトリアキソンが有効であるが、BLNARでは、近年、セフトキシムに対するMICが上昇した株が増加している<sup>6)</sup>。したがって、BLNARの治療にはセフトリアキソンを用いるのがよいと考える。カルバペネム系抗菌薬も有効であるが、パニペネム・ベタミプロン合剤はメロペネムに比べインフルエンザ菌に対する抗菌力はやや劣る。BLPACRに対しては、セフトリアキソン、メロペネムが有効である。

以上のことより、BLPAR、BLNAR、BLPACRに対しては第一選択薬としてセフトリアキソンを、セフトリアキソンに対するMICが1 $\mu$ g/ml以上のときは、メロペネムを用いるのがよいと考えられる。

#### 【処方例】

- 1) セフトリアキソン：2.0g/回，12時間ごと  
または
- 2) メロペネム：2.0g/回，8時間ごと

#### 3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

MRSAに対しては、バンコマイシンを用いる。薬物血中濃度測定に基づく治療管理 (therapeutic drug monitoring : TDM) を行い、投与量、投与間隔を決定することが重要である。一般のMRSA感染ではバンコマイシン血清トラフ値が10 $\mu$ g/dlを超えないように設定することとされているが、バンコマイシンの髄液移行性は不良であり、MRSA髄膜炎では、トラフ値を15~20 $\mu$ g/dlにするのがよいと言われている<sup>7)</sup>。

#### 【処方例】

バンコマイシン：30~45mg/kg/日，6~12時間ごと

#### 4) バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

欧米ではVREによる髄膜炎が報告されている。VREによる髄膜炎に対する確立した治療法はない。バンコマイシンは細胞壁の構成成分であるムレインモノマー末端のD-アラニン-D-アラニンに結合して、細胞壁の合成を阻害するが、VREではこの構造がD-アラニン-D-乳酸やD-アラニン-D-セリンに変化しており、バンコマイシンに耐性を示す。この変異はvanA、vanB、vanCなどのプラスミド上の遺伝子によっている。一方、肺炎球菌の

表VI-2 βラクタマーゼのクラス分類

クラス	βラクタマーゼの名称	基質	クラブラン酸での阻害
A	ペニシリナーゼ	ペニシリン	あり
	ESBL	ペニシリン, セファロスポリン	あり
B	メタロ-βラクタマーゼ (カルバペネマーゼ)	すべてのβラクタム薬	なし
C	Ampc-βラクタマーゼ (セファロスポリナーゼ)	ペニシリン, セファロスポリン	弱い
D	オキサシリナーゼ	オキサシリンを含むペニシリン	あり

バンコマイシンに対する耐性化は、自己溶菌化に関与する *vanS* の変異によると言われており、すべての抗菌薬の効果が減弱する可能性がある。

VREでアンピシリンに感受性のあるものでは、アンピシリンとゲンタマイシンの併用が有効である。アンピシリンに耐性を示す場合は、近年、リネゾリドまたは、キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤が推奨されている。少数例の報告ではあるが、リネゾリドは、髄液移行性が良好で、VREによる細菌性髄膜炎に有効であったとされている<sup>8,9)</sup>。

**【処方例】**

- 1) アンピシリンに感受性のあるVRE  
アンピシリン：2g/回、4時間ごと+ゲンタマイシン：60~80mg/回、8時間ごと
- 2) アンピシリンに感受性のないVRE  
リネゾリド：600mg/回、12時間ごと

**5) 基質特異性拡張型βラクタマーゼ (extended spectrum β lactamase : ESBL) 産生菌**

βラクタマーゼはβラクタム環を加水分解する酵素である。この働きにより、βラクタム系抗菌薬はPBPへの結合力がなくなり、抗菌力を失う。βラクタマーゼはクラスAからクラスDに分類されている(表VI-2)<sup>10)</sup>。クラスAに属する従来型のβラクタマーゼ(ペニシリナーゼ)は基質特異性が狭く、第二・三代セフェム系薬を分解することはなかった。近年、点変異により、基質の種類を拡大した基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)を産生する菌が出現し、第三代セフェム系薬に耐性を示すようになった。ESBL産生菌の大部分はクレブシエラと大腸菌であり、そのスクリーニングにはCLSIが提唱している方法が有用であるが<sup>11)</sup>、特定のESBL産生菌以外の菌を検出するのが難しい場合もあり、注意を要する。また、ESBL産生菌は*in vitro*の感受性試験において、セファマイシンを除くセフェム系に

耐性を示すとされている。また、アミノグリコシド系、ニューキノロン系の薬剤に対しても、耐性を示す場合が多い。一般に、カルバペネム系薬に対しては感受性があり、ESBLの治療には、パニペネム・ベタミブロン合剤かメロペネムを用いる。

**【処方例】**

- 1) パニペネム・ベタミブロン合剤：1g/回、6時間ごと、  
または、
- 2) メロペネム：2g/回、1日3回、8時間ごと

クラスBに分類されるメタロ-βラクタマーゼはセフェム系だけでなくカルバペネム系薬も分解し、現在使用されているβラクタマーゼ阻害薬も効果を示さない。したがって、すべてのβラクタム薬が無効ということになる。メタロ-βラクタマーゼを産生する菌としては、セラチア菌、緑膿菌などが知られている。その治療に対しては確立した方法はないが、薬剤感受性試験の結果を参照して抗菌薬を決定する。

**【文 献】**

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 3rd ed. approved standard M7-A3. 1993.
- 2) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他 : 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学的解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. 日治療会誌2003;51:60-70.
- 3) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al : Antibiotics 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.

- 4) Kaplan SL, Mason EO Jr : Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Rev 1998 ; 11 : 628-644.
- 5) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM et al : The Sanford guide antimicrobial therapy 2005. 35th ed. Hyde Park : Antimicrobial Therapy Inc ; 2005, pp3-6.
- 6) 長谷川恵子, 千葉葉穂子, 小林玲子, 他 : 化膿性髄膜炎から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学解析—1999年から2003年の分離株について—. 感染症誌 2004 ; 78 : 835-845.
- 7) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-1284.
- 8) Shaikh ZHA, Peloquin CA, Ericsson CD : Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid : case report and literature review. Scand J Infect Dis 2001 ; 33 : 375-379.
- 9) Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, et al : Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. Antimicrob Agents Chemother 2002 ; 46 : 936-937.
- 10) Ambler RP : The structure of  $\beta$ -lactamase. Philos Trans R Society Lond (Biol) 1980 ; 289 : 321-331.
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 12th Informational Supplement, approved standard M100-S13. 2003.

## C. フォローアップ治療

この項では急性期治療後の患者に残存した後遺症に対する治療を主に記載する。

### 1) 主な後遺症

細菌性髄膜炎の致死率は現在でも20~30%と高い。生き延びた患者に後遺症が永続する割合は正確な統計としては出ていないが、肺炎球菌による場合には30%に後遺症が永続するとの報告がある。後遺症の主なものは神経系に生じ、水頭症、てんかん、聾・盲・眼球運動障害などの脳神経麻痺、知的障害が挙げられる。片麻痺、失語、小脳失調などの脳実質障害はまれである<sup>1)</sup>。

### 2) 治療法

#### a. 水頭症

軟膜・くも膜の炎症の進展によりこれらは肥厚し、互いに癒着する。特に脳底部での軟膜・くも膜の癒着は第4脳室からの髄液の流出を妨げ水頭症となる。治療法と

しては脳外科的に脳室・腹腔シャントが有効である。

## V-C1

これまで炎症反応の進展には細菌毒素が主に関与すると考えられていたが、貪食細胞や活性化した免疫関連細胞から放出されるサイトカイン、特にインターロイキン-1 (IL-1) や腫瘍壊死因子 (TNF) が関与することがわかってきた。ステロイドはこれらのサイトカインの放出を抑制することによって抗炎症作用を発揮する<sup>1)</sup>。

### b. てんかん

Wangらは117例の細菌性髄膜炎を12年間観察し、31例(26%)にてんかんが出現したと報告している。出現時期は細菌性髄膜炎発症1~21日(平均4日)後で、27例は発症2週間以内に、27例中25例(93%)は発症24時間以内に出現している。発作型は22例が全般性強直間代発作、4例が部分発作からの二次性全般化、5例が部分発作であった。発作頻度は18例が1度、3例が2度、10例が重積発作になったとしている。治療成績は19例が急性期に細菌性髄膜炎のために死亡し、10例は完全に発作を抑制することができ、2例が慢性てんかんとなった。急性期に発作のなかった症例で遅発性に発作が出現した症例は1例もなかった、と記載している<sup>2)</sup>。しかしAnnegersらの20年間の観察では急性期に発作のなかった細菌性髄膜炎患者の2.4%に遅発性発作が出現したと報告している<sup>3)</sup>。急性期に発作がなくても遅発性発作が出現する可能性は残る<sup>3)</sup>。

てんかんに対しては抗てんかん薬による治療を行う。

## V-C1

### c. 脳神経麻痺

聾・盲・眼球運動障害などの脳神経麻痺は、髄膜炎の炎症反応や線維化が脳神経根に沿って進展することや神経栄養動脈の血栓形成によって起こると考えられている。脳神経麻痺は出現すると通常は永続してしまう。

聴力障害にはまず補聴器をためす。難聴の程度に応じて必要なときに装着するように指導する。デジタル補聴器では高度難聴(一般に平均聴力レベル70dB以上で、普通の会話では2,3割以下しか聞き取れない)でも効果が期待できる。補聴器で効果がない場合には人工内耳埋め込み手術の適応を考慮する。日本耳鼻咽喉科学会の人工内耳ガイドラインでは①両側90dB以上の難聴で補聴器での聴取が不十分、②画像診断にて蝸牛に電極を埋め込むスペースがある、③本人の意欲および家族の協力、④小児の場合は聴能訓練を受ける施設の確保、を適応条件として挙げている<sup>4)</sup>。 **VI-C1**

### d. 知的機能障害

細菌性髄膜炎の後遺症として認知機能障害などの知的機能障害は重要である。皮質下性認知機能障害に類似し

た認知機能障害が70%以上の患者に後遺症として生じるとの報告もある<sup>5)</sup>。検査時の注意持続の問題、改善後の状態の変化と関連した「うつ」などの心因反応の問題もあり、正確な頻度ははっきりしていない。肺炎球菌による細菌性髄膜炎では特に知的機能障害が後遺症として問題あるとの報告もあるが<sup>6)</sup>、肺炎球菌による細菌性髄膜炎ではアルコール依存症を基礎疾患に持つ場合も多く、病前状態も含めた検討はなされていない。

Schmidtらはアルコール依存症などの知的機能障害の原因となる既往を持つ患者、注意障害による検査への影響、うつなどの心因反応を完全に除外し、年齢、男女比、教育歴を合わせたウイルス性髄膜炎罹患患者59例、細菌性髄膜炎罹患患者59例、健常者30例の知的機能を検討した。検査値ではウイルス性髄膜炎罹患患者、細菌性髄膜炎罹患患者ともに健常者よりも劣っていた。ウイルス性髄膜炎罹患患者に比較して細菌性髄膜炎罹患患者のほうがより重篤な傾向があった。細菌性髄膜炎罹患患者では、起炎菌による差異はなかった。Glasgow Outcome Scaleで4以上であった59例中4例で退職に追い込まれたり、独力での生活持続困難などの重篤な社会的な生活障害の原因となっていた。知的機能障害の中でexecutive function, short-term and working memoryの障害が目立っていた<sup>7)</sup>。

このような患者には社会生活を支援するよう、積極的に医療機関、行政機関も含めた医療資源の活用を導入する必要がある。 **VI-C1**。

#### e. 脳実質障害

細菌性髄膜炎急性期には髄膜炎の炎症の血管系への波及により、ウイルスリングなどの大きな動脈では血管攣縮を、小細動脈では動脈炎の結果として梗塞や出血などの血管障害を誘発する。動脈系ばかりでなく静脈系でも静脈炎による静脈性血管障害を引き起こし局所性脳実質障害となる。これらは細菌性髄膜炎の死亡原因でもあるが、急性期を脱した後は後遺症として大きな問題となる。一般の脳血管障害と同様に理学療法や言語療法などのリハビリテーションを行うが、かなりの後遺症となり医療資源の活用を含めた療養環境の整備が重要となる。

#### VI-C1

脳実質障害が実際に大きな問題となる頻度は少ないが<sup>1)</sup>、Riesらが22名の細菌性髄膜炎患者を対象に、急性期中大脳動脈の脳血流を経頭蓋ドプラ法により測定したところ、22例中18例で脳血流速度の亢進（血管狭窄を反映）し、そのうち7例では210cm/s以上と著明に亢進していた。細菌性髄膜炎急性期には頭蓋内大血管狭窄はかなりの頻度で起こっていることを示している<sup>8)</sup>。細菌性髄膜炎急性期において、感染症への治療のみならず、

脳血流量保護を目的とした治療の必要性も示唆している。

#### 3) 基礎疾患に対する治療

細菌性髄膜炎を繰り返す場合には原因検索を行い、原因治療を行う必要がある。

##### a. 局所感染症

成人においても中耳炎、副鼻腔炎などから細菌性髄膜炎へ波及する場合は珍しくない。髄膜炎治療後にこれら感染症が見つかった場合にはこれらへの治療が必要となる。 **V-C1**

##### b. 髄液漏

髄液漏が細菌性髄膜炎の原因となることもしばしばである。髄液漏が認められる場合には外科的に治療が必要である。 **V-C1**

##### c. 全身性疾患

糖尿病、慢性腎不全、後天性免疫不全症（AIDS）などでは免疫能が低下し、細菌性髄膜炎を起こしやすい。これらの原疾患がある場合には、原疾患への対処も必要となる。 **V-C1**

免疫抑制剤が細菌性髄膜炎の原因となることがあるが、H<sub>2</sub>ブロッカーが誘因と考えられるリステリア髄膜炎も報告されており<sup>9)</sup>、服用薬の検討も重要である。

#### V-C1

#### 【文 献】

- 1) Jubert B : Bacterial infection. In : Rowland LP (ed) : Merritt's Neurology, 11th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005, pp139-166.
- 2) Wang KW, Chang WN, Chang HW, et al : The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. *Seizure* 2005 ; 14 : 586-592.
- 3) Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, et al : The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988 ; 38 : 1407-1410.
- 4) 河野 淳 : 高度難聴（人工内耳、補聴器）。山口徹、北原光夫（編）：今日の治療指針47版、医学書院：東京、2005、p1045.
- 5) Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, et al : Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand* 2000 ; 102 : 118-123.
- 6) 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.
- 7) Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al : Neuropsychological sequelae of bacterial and viral men-

ingitis. *Brain* 2005 ; accelerated publication, <http://brain.oxfordjournals.org/cgi/reprint/awh711v1>  
8) Ries S, Schminke U, Fassbender K, et al : Cerebrovascular involvement in the acute phase of bacte-

rial meningitis. *J Neurol* 1997 ; 244 : 51-55.  
9) 中島敏晶, 小平 誠, 増田義重, 他 : Listeriosis の 5 症例. *感染症学雑誌* 1990 ; 64 : 1468-1473.

## 2. 小児

### A. 基本的初期治療

#### 1) 小児の細菌性髄膜炎の主要起炎菌とその薬剤耐性化の現況

1966年以降の本邦における小児の細菌性髄膜炎の起炎菌の調査をみると、インフルエンザ菌、肺炎球菌のワクチンが一般的でない本邦では、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌、大腸菌の検出頻度が高い(図VI-1)。2003～2004年に発生した小児細菌性髄膜炎の全国調査の結果では<sup>1)</sup>、116施設から報告された233症例中、インフルエンザ菌が139例と最も多く、次いで肺炎球菌が38例、B群連鎖球菌が13例、大腸菌が9例であった。その他には、リステリア菌が1例、MRSAが1例、髄膜炎菌が1例で、その他8例、不明23例であった。

また起炎菌と年齢には深い関係があり、B群連鎖球菌は新生児期～生後5ヵ月未満、大腸菌は新生児期～生後4ヵ月未満、インフルエンザ菌は生後から5歳未満、肺炎球菌は生後3ヵ月以降の小児期全年齢層を通じ検出されている(図VI-2)。

頭蓋骨骨折後の細菌性髄膜炎の場合には、小児の上咽頭の常在菌でもあるA群連鎖球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌が起炎菌として多く、脳外科手術後やシャント感染の場合には黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、グラム陰性桿菌(緑膿菌を含む)が多い。

細菌性髄膜炎より分離された起炎菌の薬剤感受性をみ

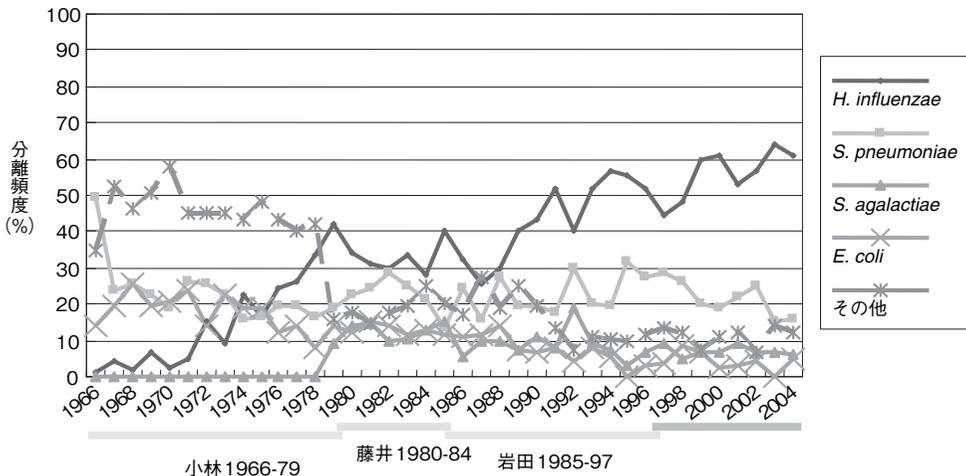
ると、インフルエンザ菌では1997年以降耐性菌が増加傾向にあり、2001年に耐性菌の占める割合のほうが多くなった。肺炎球菌では98年以降に耐性菌が増加傾向にあり、2000年以降は耐性菌が占める割合のほうが多い。2002年でみると、インフルエンザ菌の53.7%がアンピシリン耐性で、肺炎球菌の67.7%がペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)と判定されている<sup>1)</sup>(「薬剤耐性菌に対する対応」の項、50頁参照)。

#### 2) 起炎菌の想定ならびに検出

細菌性髄膜炎の治療の原則は有効な抗菌薬を投与することであるので、起炎菌を想定または検出し、投与する薬剤を決定する。

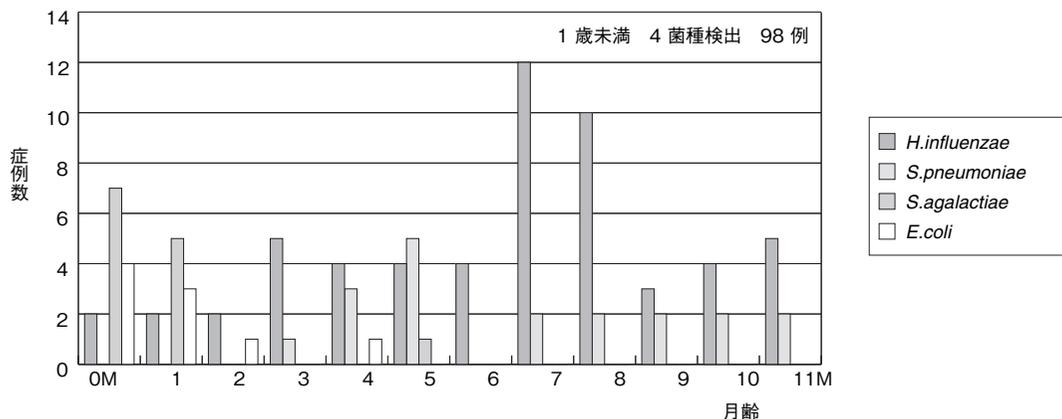
##### a. グラム染色による起炎菌の想定

細菌学的検査の詳細については「IV. 検査」(23頁)にゆずるが、細菌性髄膜炎を疑ったら直ちに抗菌薬を投与しなくてはならないので、細菌検査には迅速性が要求される。そこで髄液のグラム染色を実施して、原因細菌が球菌か桿菌か、グラム陽性か陰性かを鑑別する。グラム染色の結果と年齢により、起炎菌の想定が可能であり、抗菌薬の選択に大いに役立つ。すなわち、4ヵ月未満でグラム陽性球菌が検出された場合はB群連鎖球菌の可能性が高く、グラム陰性桿菌が検出されたら大腸菌の可能性が高い。また、頻度は低いがグラム陽性桿菌が検出されたら、リステリア菌を疑う。4ヵ月以降では、グラム陽性球菌が検出された場合は肺炎球菌の可能性が高く、グラム陰性桿菌が検出されたらインフルエンザ菌の可能性が高い。頻度は低いがグラム陰性球菌が検出されたら髄膜炎菌を疑う。ただし、頭蓋骨骨折や脳外科手術後の

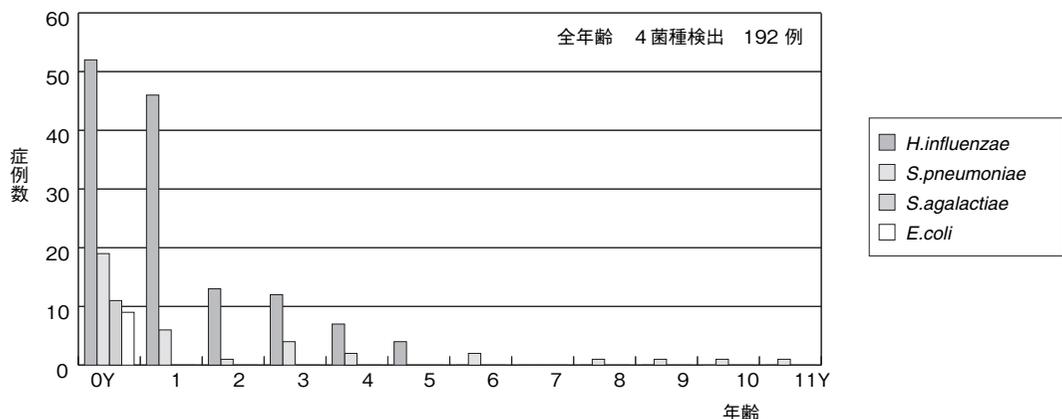


図VI-1 小児の細菌性髄膜炎起炎菌の年次推移

### 1. 1歳未満



### 2. 全年齢



図VI-2 小児細菌性髄膜炎起炎菌と年齢 (全国アンケート調査結果2003~2004年)

髄膜炎ではA群連鎖球菌, 黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 緑膿菌などの場合があるので注意が必要である。

#### b. 迅速診断キットによる検出

細菌を抗原としたラテックス凝集反応を利用して, インフルエンザ菌, 肺炎球菌, 髄膜炎菌を検出するキット [スライデックスメニンゴートキット-5; 日本バイオメリユー (25頁), パストレックス メニンジャイティス; 和光純薬], B群連鎖球菌を検出するキット (BストレプトA [生研]; デンカ生研, スライデックスストレプトB-2; 日本バイオメリユー) が発売され, 短時間で起炎菌として頻度の高い4菌種の鑑別が可能になっている [IV. 検査の項 (23頁) 参照].

#### 3) 抗菌薬の選択

小児の細菌性髄膜炎の標準的治療としてアンピシリン + (セフォタキシムまたはセフトリアキソン) が広く使用されてきた. この組み合わせは検出頻度として高いB群連鎖球菌にはアンピシリンとセフェム系が, 大腸菌に対してはセフェム系が, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, および髄膜炎菌にはアンピシリンとセフェム系が, 頻度は少ないが重要なリスチア菌にはアンピシリンが有効であることから, この2剤の組み合わせが多くの起炎菌をカバーすると考えられてきた. しかし前述のごとく1990年頃からペニシリン耐性肺炎球菌やβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌が増加し始め, 髄膜炎の原因となった肺炎球菌, インフルエンザ菌

の耐性化率は現在50%を超してしまっている。

2000～2001年に全国の小児科より送付されたインフルエンザ菌429株、肺炎球菌316株について、薬剤感受性(MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>)と耐性遺伝子の有無を検討した結果(「薬剤耐性菌に対する対応」の項、50頁参照)をみると、薬剤耐性インフルエンザ菌(BLNAR, BLPAR, BLPACR)を含むすべてのインフルエンザ菌に対して抗菌力が期待できる薬剤としては、セフェム系のセフォタキシム、セフトリアキソン、カルバペネム系のうちメロベネムが挙げられる。一方、肺炎球菌ではPRSPに効果が期待できるのはカルバペネム系のパニペネム・ベタミプロン合剤とメロベネム、および新たに効能が追加された抗MRSA薬のバンコマイシンだけであり、アンピシリンやセフェムは髄液移行を考慮すると十分な抗菌力とは言いがたい。

#### a. 起炎菌が不明な場合の抗菌薬の選択

[新生児期～4ヵ月未満での選択]

起炎菌としては大腸菌、B群連鎖球菌の頻度が高いことから第三世代セフェム系を選択し、リステリア菌の抗菌力を目的に広域ペニシリンを併用する。

#### 【処方例】

第三世代セフェム系：

セフォタキシム 200～300mg/kg/日、分3～4

または

セフトリアキソン 100～120mg/kg/日、分1～2

および

広域ペニシリン：

アンピシリン 200～300mg/kg/日、分3～4

[4ヵ月以降における選択]

インフルエンザ菌のワクチンが承認されていない本邦では、起炎菌としてはインフルエンザ菌が最も多く、次いで肺炎球菌が多い。この時期の細菌性髄膜炎起炎菌はほとんどこの2菌種で占められる。インフルエンザ菌ではBLNAR、肺炎球菌はPRSPが増加しており、耐性菌を考慮した選択となる。PRSPにはカルバペネム系が、BLNARには第三世代セフェム系あるいはカルバペネム系のうちメロベネムが有効である。したがって、第三世代セフェム系およびカルバペネム系を併用する。

#### 【処方例】

第三世代セフェム系：

セフォタキシム 200～300mg/kg/日、分3～4

または

セフトリアキソン 100～120mg/kg/日、分2

および

#### 【処方例】

カルバペネム系：

パニペネム・ベタミプロン合剤 100～160mg/kg/日、分3～4

または

メロベネム 100～140mg/kg/日、分3～4

[頭部骨骨折]

起炎菌としてA群連鎖球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌が多いことから次頁bを参照されたい。

[外傷・脳外科処置後]

グラム陽性菌、陰性菌のいずれの菌種も可能性がある。陽性菌のなかで多いブドウ球菌はMRSA、MRSE(メチシリン耐性表皮ブドウ球菌、methicillin resistant *S. epidermidis*)などの耐性菌の可能性があるので、薬剤感受性検査結果が判明するまでの期間は耐性菌に有効なバンコマイシンあるいはテイコプラニンを使用する。グラム陰性菌に対しては、緑膿菌を考慮し、各施設における抗菌薬感受性に基つきカルバペネム系あるいは第三・四世代セフェム系を選択する。したがって原因が不明な場合は、バンコマイシンあるいはテイコプラニンとカルバペネム系あるいは第三・四世代セフェム系を併用する。

#### 【処方例】

抗MRSA薬：

バンコマイシン 1回 15mg/kg、1日3回

(生後1週までは1日2回)、点滴静注

または

テイコプラニン 初期治療10mg/kg、12時間ごと、3回

以後10mg/kg 24時間ごと 点滴静注

および

#### 【処方例】

カルバペネム系：

パニペネム・ベタミプロン合剤 100～160mg/kg/日、分3～4

または

メロベネム 100～140mg/kg/日、分3～4

または

第三・四世代セフェム系：

セフトラジジム 100～150mg/kg/日、分3～4

または

セフォゾプラン 80～160mg/kg/日、分3～4

表VI-3 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISPやPRSP含む)	カルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミプロン合剤 <b>V-C1</b> またはメロペネム <b>IV-B</b> ] または第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン <b>V-C1</b>
	B群連鎖球菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] またはアンピシリン <b>V-C1</b>
	ブドウ球菌 (MRSA含む)	バンコマイシンまたは第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフトラジジム, セフォゾプラン] またはカルバペネム系抗菌薬 <b>V-C1</b> ただし, MRSAが想定される状況の場合には, バンコマイシンを選択し, 感受性結果が確定したら, それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] <b>V-C1</b>
グラム陽性桿菌	リステリア菌	アンピシリン <b>V-C1</b>
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌 (BLNAR, BLPAR, BLPACRを含む)	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] またはメロペネムまたは両者の併用 <b>V-C1</b>
	緑膿菌*	第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフトラジジム, セフォゾプラン] <b>V-C1</b> またはカルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム] <b>V-C1</b>
	大腸菌群*	第三・四世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシム, セフトリアキソン, セフトラジジム, セフォゾプラン] またはカルバペネム系抗菌薬 <b>V-C1</b>

註) PISP: ペニシリン中間型肺炎球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, BLNAR:  $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPAR:  $\beta$ ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPACR:  $\beta$ 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

\*: 耐性菌もあり, 必ず抗菌薬の感受性結果を確認後, 最適な薬剤に変更することが重要である。

### b. 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の選択

起炎菌が想定された段階ではまだ薬剤感受性が判明しているわけではないので, 耐性菌である可能性を考慮して抗菌薬を選択する。薬剤耐性インフルエンザ菌を含むすべてのインフルエンザ菌に対して抗菌力が期待できる薬剤としては, セフェム系のセフォタキシム, セフトリアキソン, カルバペネム系のうちメロペネムが挙げられる。したがって, インフルエンザ菌に対しては ①セフォタキシムあるいはセフトリアキソン, ②メロペネム, ③[セフォタキシムあるいはセフトリアキソン]+メロペネムのいずれかを選択する。薬剤耐性肺炎球菌を含むすべての肺炎球菌に効果が期待できるのはカルバペネム系のパニペネム・ベタミプロン合剤とメロペネム, および新たに効能が追加された抗MRSA薬のバンコマイシンだけである。したがって, 肺炎球菌には ①パニペネム・ベタミプロン合剤あるいはメロペネム, ②[セフォタキシムあるいはセフトリアキソン]+バンコマイシンのいずれかを選択する。

その他の起炎菌が想定された場合は, 表IV-3を参照されたい。緑膿菌や大腸菌群では耐性菌が多く, 必ず感受性結果に基づいて, 最適な抗菌薬を選択することが重要である。

### 4) 抗菌薬の投与量

抗菌薬の効果は髄液移行に左右される。小児の細菌性髄膜炎症例の髄液移行の検討ではパニペネムは44mg/kg, 25mg/kgの投与で1.8 $\mu$ g/ml, 3 $\mu$ g/mlの髄液濃度が得られる。またメロペネムは40mg/kgで0.33~2.7 $\mu$ g/mlの濃度が得られている。一般に炎症が治まると移行率は低下するので, その点を考慮する。

細菌性髄膜炎の治療では, 薬剤の髄液濃度を急速に上げ, それを維持することが肝要である。また, 抗菌薬の髄液への移行率や抗菌薬と蛋白との結合などの問題もあるので, 肺炎などの他の細菌感染症に比較して投与量を多くする必要がある。抗菌薬の常用量は, セフォタキシムは50~100mg/kg/日 (最大150mg/kg/日), セフトリアキソンは20~60mg/kg/日 (最大120mg/kg/日), パニ

ペネム・ベタミブロン合剤は30～60mg/kg/日（最大100mg/kg/日）、メロペネムは30～60mg/kg/日（最大120mg/kg/日）である。アンピシリンについては静注の用法・用量は定められていない。各医療施設における細菌性髄膜炎に対する投与量をみると<sup>1)</sup>、アンピシリンは200mg/kg/日、セフォタキシムは200mg/kg/日、セフトリアキソンは100mg/kg/日を投与している施設が多い。使用経験の浅いパニペネム・ベタミブロン合剤やメロペネムでは、使用量は一定していない。小児の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬の至適投与量については十分なエビデンスはないが、各種のガイドライン<sup>3,9)</sup>が推奨する投与量が、アンピシリンは300～400mg/kg/日、セフォタキシムは200～300mg/kg/日、セフトリアキソンは80～100mg/kg/日であることを合わせ、本ガイドラインの推奨投与量を以下のように設定した。

パニペネム・ベタミブロン合剤：100～160mg/kg/日  
分3～4 静注

メロペネム：100～140mg/kg/日 分3～4 静注

セフォタキシム：200～300mg/kg/日 分3～4 静注

セフトリアキソン：100～120mg/kg/日 分2 静注

バンコマイシン：45mg/kg/日 分3 静注

（生後1週までは30mg/kg/日 分2 静注）

アンピシリン：200～300mg/kg/日 分3～4 静注

### 5) 投与期間（増減・中止・変更）

細菌性髄膜炎の初期治療は、髄液のグラム染色およびラテックス凝集反応を用いた迅速診断キットの成績を基に起炎菌を推測し、感受性を考慮して抗菌薬を選択する。基本的には細菌性髄膜炎の治療には髄液移行性を考慮して通常の投与量に比較して増量する必要がある。炎症の存在下では抗菌薬の髄液移行は良好であるが、炎症が改善されると移行率は低下するため、経過中に治療薬の減量は行わないのが原則である。 **IV-B**

経験に基づく治療（empirical therapy）として抗菌薬を選択した場合には、薬剤感受性が判明した時点でその感受性を参考に継続あるいは変更する。 **IV-B** 本邦の全国調査の成績では、4ヵ月未満の年齢では起炎菌が判明した場合にはβラクタム薬の単独投与に変更される場合も少なくはない<sup>1)</sup>。髄液の無菌化は治療開始後24～48時間でなされるべきであり、臨床的に改善が認められない場合には再度髄液検査が必要となる<sup>2)</sup>。 **IV-B**

細菌性髄膜炎の治療薬として広く使用されているアンピシリン+セフォタキシム、あるいはアンピシリン+セフトリアキソンはB群連鎖球菌や大腸菌には有効であり、またリステリア菌にはアンピシリンが有効であるため、3ヵ月未満では第一選択薬として有効であると考えられる。しかし、B群連鎖球菌においてはセフォタキシムに

対して軽度耐性化した株も報告されており注意を要する。また、アンピシリン+セフォタキシム、アンピシリン+セフトリアキソンはインフルエンザ菌、肺炎球菌の頻度が高い年齢においては再考する必要がある。

肺炎球菌が疑われる症例ではパニペネム・ベタミブロン合剤が第一選択薬となりうる。また、バンコマイシンも2004年10月にPRSPに対して適応追加になっており有効と考えられる。特にPRSPが起炎菌と判明した症例に対しては、その髄腔への移行、抗菌力を考慮して、パニペネム・ベタミブロン合剤を早期に選択することが必要となる。 **IV-B** パニペネム・ベタミブロン合剤が無効の場合には、バンコマイシンと、セフォタキシム、セフトリアキソン、リファンピシン、あるいはクロラムフェニコールとの併用を行うことが必要とされる。 **IV-B**

インフルエンザ菌が疑われる症例ではセフトリアキソンあるいはメロペネムを早期から選択することを考慮しなければならない。 *In vitro*において、セフトリアキソンはメロペネムに比較してMICは低値を示すことが多いが、セフトリアキソンは蛋白結合率が高いことなどから治療に難渋する症例もあるため、そのような症例ではメロペネムの早期導入が必要となる。 **IV-B** アンピシリン感受性菌であれば、アンピシリン単独でも治療は可能と考える。しかし本邦においてアンピシリン感受性株は20～30%と報告されており、注意を要する。βラクタマーゼ産生株であれば、セフォタキシム、セフトリアキソン、メロペネムが推奨される。 **IV-B** BLNARの場合にもセフォタキシム、セフトリアキソン、メロペネムが推奨される。 **IV-B**

PRSPに対してはパニペネム・ベタミブロン合剤、メロペネムのMICは一管程度の差でパニペネム・ベタミブロン合剤が優れているが、BLNARに対するMICではメロペネムのほうが優れており、パニペネム・ベタミブロン合剤は無効であることに注意する必要がある。

投与期間については米国ではIDSAガイドライン<sup>3)</sup>（表VI-4）が推奨されているが、あくまで臨床症状の改善が前提であり、本邦では髄液所見の正常化、CRPの陰性化、CRP陰性化後1週間などを目安とする意見が多い。 **IV-C1** 米国においては、病院感染防止、患児の環境の面、費用の面から、入院治療から外来治療に継続する方法も一部では行われているが<sup>4)</sup>、本邦では一般的ではない。

### 6) 副腎皮質ステロイド薬の導入

髄膜炎は、くも膜と脳軟膜に囲まれたくも膜下腔に炎症が生じたものである。動物実験によると<sup>5)</sup>、細菌成分のエンドトキシン、タイコ酸、ペプチドグリカンなどが、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）-αや

表VI-4 細菌性髄膜炎の起炎菌別抗菌薬投与期間

起炎菌	投与期間 (日)
髄膜炎菌	7
インフルエンザ菌	7
肺炎球菌	10~14
B群溶連菌	14~21
好気性グラム陰性桿菌	21
リステリア菌	≥21

注) 新生児の場合には髄液無菌化から2週間あるいは3週間以上 (文献3より引用)

インターロイキン (interleukin : IL)-1などの炎症性サイトカインを誘導し、これがIL-6や血小板活性化因子 (platelet activating factor : PAF)などを活性化し、サイトカインカスケードやアラキドン酸カスケードを介して、白血球の活性化、血管内皮細胞の障害、凝固系の活性化をもたらす。このような炎症が脳実質や脳血管に波及すると、脳浮腫、頭蓋内圧亢進、脳血流障害、脳血管炎、神経細胞障害などを引き起こし、それが後遺障害や死亡といった転帰不良につながるようになる。この炎症過程を抑制することにより、細菌性髄膜炎による後遺症が減少すると考えられる。副腎皮質ステロイドは、炎症性サイトカイン、プロスタグランジン、PAFなどの産生を抑制するため、後遺障害を軽減させることが期待される。このような理論を基に、細菌性髄膜炎におけるデキサメタゾン療法の有効性を評価する数多くの臨床試験がなされた。これまで海外でなされた信頼性のあるランダム化比較試験の報告には、デキサメタゾン療法は、死亡、難聴、長期的な神経学的後遺症を減少させるとするものと、そのような効果はみられないとするものの両者がある。わが国においては、ランダム化比較試験はなされておらず、信頼に足る研究報告はない。

#### a. 新生児期の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の有効性

新生児期の細菌性髄膜炎において、デキサメタゾンの効果を評価したランダム化比較試験は1報しかない<sup>6)</sup>。この報告では、抗菌薬投与10~15分前にデキサメタゾンを投与した群とコントロール群において、死亡率と神経学的後遺症の発生率に有意な差はなかったとしているが、研究規模が小さく、評価は困難である。現時点では、新生児期の細菌性髄膜炎において、デキサメタゾン療法を積極的に推奨するデータはない。

#### b. 乳幼児期~学童期の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の有効性

乳幼児期~学童期の細菌性髄膜炎に対するデキサメタ

ゾン療法に関する公表された論文は15報である。そのうち3報は後方視的検討であり、残りの12報は前方視的検討でランダム化比較試験である。1988~1996年のランダム化比較試験11報のメタ解析により<sup>7)</sup>、インフルエンザ菌b型による髄膜炎に対するデキサメタゾン療法の有効性が証明され、抗菌薬投与前にデキサメタゾン治療が開始された肺炎球菌による髄膜炎に対する効果が示唆されている。また、投与期間に関しては、2日間投与と4日間投与の間に差はみられていない。これに対し、最近Malawiにおいてなされたプラセボを用いたランダム化比較試験の報告では<sup>8)</sup>、デキサメタゾン治療群とプラセボ投与群において、死亡率と後遺症率に差がみられなかった。しかしながら、登録された症例には低栄養とHIV感染が多いこと、治療開始時には進行例が多く死亡率が高いことなど、先進諸国とは異なる背景がある。

#### c. 推奨される副腎皮質ステロイド薬投与方法

個々の報告の研究デザイン (対象の置き方、患者の重症度、使用抗菌薬の種類、デキサメタゾンの投与開始時期など) は多様であり、有効性に関する評価も様々であるが、それらを包括的に判断し、現時点における小児の細菌性髄膜炎に対するデキサメタゾン療法の推奨は、以下の通りである<sup>3,9)</sup>。

1) 乳幼児期~小児期におけるインフルエンザ菌b型による髄膜炎には、投与が推奨される。I-A ただし、デキサメタゾン療法 (0.15mg/kg, 6時間ごと, 2日あるいは4日間) は、初回の抗菌薬投与10~20分前に、あるいは遅くとも同時に開始する。

2) 乳幼児期~小児期における肺炎球菌による髄膜炎については、デキサメタゾン療法の有効性を証明する十分な根拠がないが、使用を考慮する。II-C1

3) すでに抗菌薬の投与が開始されている場合には、デキサメタゾン療法が予後を改善する根拠はない。

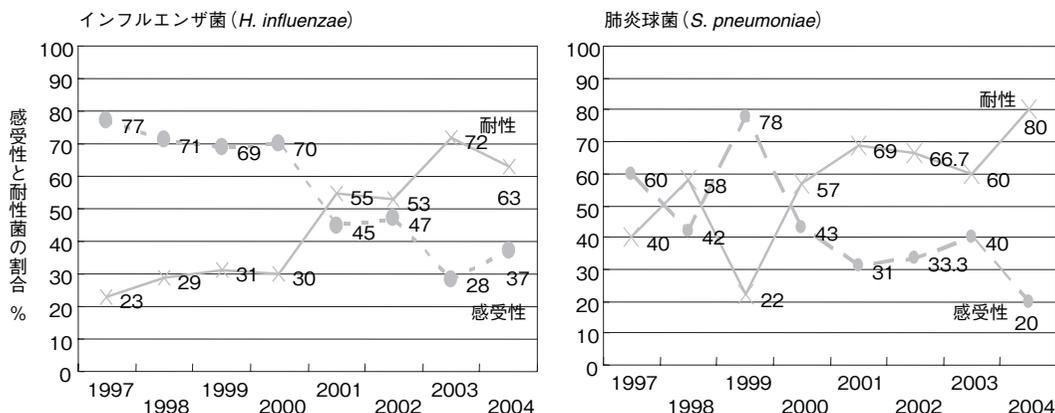
#### IV-C2

4) 新生児期の細菌性髄膜炎については、デキサメタゾン療法を積極的に推奨する根拠はないが、使用を考慮する。II-C1

## B. 薬剤耐性菌に対する対応

### 1) 耐性菌分離の現状 (図VI-3)

小児細菌性髄膜炎の起炎菌としてはインフルエンザ菌、肺炎球菌が多いが、2000年以降、耐性菌の占める割合が増加している。各施設で実施した薬剤感受性検査の結果、インフルエンザ菌では1997年以降増加の傾向にあり、2001年に耐性菌の占める割合のほうが多くなった。肺炎球菌は1999年の成績が逆転しているが、1998年以降耐性菌の占める割合が高い<sup>1)</sup>。



図VI-3 小児の細菌性髄膜炎における耐性菌の割合の年次推移

表VI-5 注射薬に対する感受性（インフルエンザ菌）

	MIC <sub>50/90</sub> (μg/ml)					
	BLNAS	Low-BLNAR	BLNAR	BLPAR	BLPACR-I	BLPACR-II
ABPC	0.25/0.5	1/2	2/4	16/32	16/64	16/32
CTRX	0.02/0.02	0.02/0.03	0.125/0.25	0.02/0.03	0.02/0.02	0.02/0.063
CTX	0.02/0.063	0.063/0.063	0.5/0.5	0.03/0.063	0.03/0.125	0.03/0.125
PAPM	0.5/4	4/32	8/32	0.5/4	4/32	1/2
MEPM	0.063/0.063	0.125/0.25	0.25/0.5	0.05/0.125	0.063/0.125	0.063/0.125

(北里大学医学部感染症学2003) n = 429

全国の小児科27施設より送付された小児から分離されたインフルエンザ菌429株を、従来の感受性菌Beta-lactamase non producing Ampicillin sensitive (BLNAS) 株, Beta-lactamase non producing Ampicillin Resistant (BLNAR; βラクタマーゼは産生しないが、遺伝子変異によりアンピシリンに耐性) 株, Beta-lactamase producing Ampicillin Resistant (BLPAR) 株, Beta-lactamase producing Ampicillin/Clavulanic acid Resistant (BLPACR; βラクタマーゼ産生かつβラクタマーゼ産生阻害薬にも抵抗性) 株に分けて薬剤感受性 (MIC<sub>50</sub>ならびにMIC<sub>90</sub>) を測定した結果は、ABPC感受性菌を除きアンピシリンとパニペネム・ベタミブロン合剤の抗菌力が劣る。

## 2) インフルエンザ菌に対する注射用抗菌薬の抗菌力 (表VI-5)

全国の小児科より送付された、小児由来のインフルエンザ菌429株の薬剤感受性について検討し、MIC<sub>50/90</sub>を求めた。最も耐性度の高いBLNARのMIC<sub>90</sub>は、アンピシリン (ABPC); 4, セフトリアキソン (CTRX); 0.25, セフォタキシム (CTX); 0.5, パニペネム (PAPM); 32, メロペネム (MEPM); 0.5で、第三世代セフェム系と一部カルバペネム系が有効であるが、常用量では十分な髄液濃度が得られないという成績であった。

## 3) 肺炎球菌に対する注射用抗菌薬の抗菌力(表VI-6)

同様に全国の小児科より送付された、小児由来の肺炎球菌316株の薬剤感受性について検討し、MIC<sub>50/90</sub>を求めた。最も耐性度の高い3遺伝子変異 (1a, 2b, 2x) のあるPRSPのMIC<sub>90</sub>はアンピシリン; 4, セフトリアキソン; 2, セフォタキシム; 1, パニペネム; 0.25, メロペネム; 0.5, バンコマイシン (VCM); 0.25で、カルバペネム系薬とバンコマイシンが有効であった。

## 4) 耐性菌に対する抗菌薬の選択

薬剤感受性検査の結果、初期治療薬に抗菌活性があると判明し、かつ臨床ならびに検査所見の改善が認められ

表VI-6 注射薬に対する感受性（肺炎球菌）

	MIC <sub>50/90</sub> (μg/ml)					
	PSSP	PISP(1a + 2x)	PISP(2x + 2b)	PISP(2bx)	PISP(+ 2x)	PRSP
ABPC	0.03/0.063	0.25/0.5	0.25/0.5	0.063/0.25	0.063/0.063	2/4
CTRX	0.03/0.063	0.5/1	0.25/0.	≤0.02/0.063	0.25/0.5	1/2
CTX	≤0.02/0.125	0.25/0.5	0.125/1	≤0.02/≤0.02	0.125/0.25	0.5/1
PAPM	≤0.02/≤0.02	≤0.02/≤0.02	≤0.02/≤0.25	≤0.02/0.03	≤0.02/≤0.02	0.125/0.25
MEPM	≤0.02/≤0.02	≤0.02/0.063	0.063/0.125	≤0.02/0.03	≤0.02/≤0.02	0.25/0.5
VCM	0.125/0.25	0.03/0.25	0.25/0.25	0.125/0.125	0.125/0.25	0.25/0.25

(北里大学医学部感染症学2003) n = 429

同様に肺炎球菌316株について、Penicillin Susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 株、Penicillin Intermediate *S. pneumoniae* (PISP : カッコ内は遺伝子の変異部位) 株、Penicillin Resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 株に分けて薬剤感受性MIC<sub>50</sub>ならびにMIC<sub>90</sub>を測定した結果は、ペニシリン感受性菌に対してはペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系いずれも抗菌力があるが、最も耐性とされているPRSPに対してはカルバペネム系とバンコマイシンだけが効果が期待できる。

た場合には、その薬剤を継続する。分離菌が薬剤耐性と判明した場合や、臨床経過や検査所見に改善が認められない場合には薬剤の変更を考える。

インフルエンザ菌に対しては第三世代セフェム系のセフォタキシムあるいはセフトリアキソンと、メロベネムを選択する。これらの薬剤が無効または脳膿瘍を併発した場合にはクロラムフェニコールの使用を考慮する。この場合には骨髄抑制などの副反応に注意する。

肺炎球菌に対してはカルバペネム系薬のパニペネムまたはメロベネムを選択する。イミペネムは痙攣の副作用の問題から、ピアベネムは小児の用法・用量未確立や髄膜炎の適応未承認から使用を控える。このほか抗MRSA薬のバンコマイシンもPRSPに対する適応が承認され、効果が期待されている。

MRSAに対しては抗MRSA薬のバンコマイシン、テイコプラニン（アミノグリコシド系のアルベカシンは髄液移行が不良）を用いる。最近使用される機会が少なく耐性菌が少ないクロラムフェニコールは髄液移行が極めて良好で有効な場合がある。

### C. フォローアップ治療

急性期の合併症とそれに対する治療ではなく、細菌性髄膜炎の治療後における亜急性・慢性的な続発症および後遺症に対する治療、および基礎疾患に対する治療について述べる。

#### 1) 続発症、後遺症に対する治療

##### a. 水頭症

外科的治療の適応を考慮しなければならない続発症である。中枢神経系内の炎症により、髄液の吸収障害によ

る交通性水頭症と髄液の通過障害による非交通性水頭症の両者が起こりうる。髄膜炎の急性期で病状が急速に進行する場合は脳室ドレナージを考慮するが、髄膜炎の治療後に緩徐に進行する場合は、脳室-腹腔シャントを考慮する<sup>10)</sup>。早期診断のため、頭囲拡大や嘔吐などの症状に注意する。疑いがあれば画像検査（大泉門が閉鎖していない乳児では頭部エコー検査が簡便）を行う。水頭症と診断した場合、脳神経外科医と相談のうえ、治療方針を決定する。

##### b. てんかん

急性期に合併する痙攣を除き、髄膜炎治療後、2~7%に局在性の症候性てんかんが発症する<sup>11,12)</sup>。急性期に痙攣を合併しなかった患児に対しても退院前には脳波検査を行い、発作波を認める場合、注意深く経過を観察する。てんかん発作が出現した際には、適切な抗てんかん薬による薬物療法を開始する。急性期からの抗てんかん薬の継続投与によるてんかん発症予防の効果についてはエビデンスがない。

##### c. 難聴

細菌性髄膜炎は後天性感音性難聴の原因として最も重要であり、9~13%に伴う<sup>11,13)</sup>。病初期より認められることが多く、蝸牛管の炎症や聴神経障害による<sup>13)</sup>。乳幼児では、臨床的に難聴の診断が困難であり、退院前にスクリーニングとして聴性脳幹反応を行うことが望ましい。

##### d. 発達障害

2~5%に片麻痺、不随意運動などの運動障害、3~6%に知的障害を残す<sup>11)</sup>。詳細な知能検査を行うと知的障害の頻度は2倍以上に増す<sup>14)</sup>。必要に応じ、理学療法、

作業療法，言語療法などリハビリテーションや対症的な薬物療法を行う。

## 2) 基礎疾患に対する治療

免疫不全症には先天性と後天性がある。先天性免疫不全症の鑑別のため，免疫グロブリン分画，補体，リンパ球サブセットをルーチン検査として行うこともある。髄液漏などの先天異常がある場合，可能な限り，細菌性髄膜炎再発予防として根治術が推奨される<sup>15)</sup>。慢性副鼻腔炎や中耳炎から細菌性髄膜炎に発展した症例では，髄膜炎治療後に，これらが完治しているかを確認し，完治していなければ，適切な治療を行う。特に細菌性髄膜炎を反復した場合は，基礎疾患の存在を疑い，精査することが望ましい。

## 【文 献】

- 1) 砂川慶介，野々山勝人，大石智洋，他：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向（2003～2004）．感染症学誌2006；80：27-38.
- 2) Prober CG：Central Nervous System Infection. In：Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds)：Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia；WB Saunders：2004, pp2038-2044.
- 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, Pearlman E：Bacterial Meningitis Beyond the Neonatal Period. In：Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds)：Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia；Saunders：2004, pp443-474.
- 5) Tunkel AR：Bacterial meningitis. Philadelphia；Lippincott Williams & Wilkins：2001.
- 6) Daoud AS, Baticha A, Al-Sheyab M, et al：Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. Eur J Pediatr 1999；158：230-233.
- 7) McIntyre 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.
- 8) Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al：Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi：a randomized controlled trial. Lancet 2002；360：211-218.
- 9) El Bashir H, Laundry M, Booy R：Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003；88：615-620.
- 10) Nida TY, Haines SJ：Multiloculated hydrocephalus：craniotomy and fenestration of intraventricular septations. J Neurosurg 1993；78：70-76.
- 11) Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL：Outcomes of bacterial meningitis in children：a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1993；12：389-394.
- 12) Lancman ME, Morris HH III：Epilepsy after central nervous system infection：clinical characteristics and outcome after epilepsy surgery. Epilepsy Res 1996；25：285-290.
- 13) Snyder RD：Bacterial infection of the nervous system. In：Swaiman KE, Ashwal S (eds)：Pediatric neurology, 3rd ed. St. Louis；Mosby：1999, pp981-1000.
- 14) Feigin RD, Pearlman E：Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In：Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds)：Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia；WB Saunders：2004, pp443-474.
- 15) Ohlms LA, Edwards MS, Mason EO, et al：Recurrent meningitis and Mondini dysplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990；116：608-612.

## VII. 資料

### 1. 細菌の分類

#### A. 年齢層別にみた起炎菌の特徴

本邦においては、小児から成人までの細菌性髄膜炎の症例より分離された細菌そのものを、経年的に大規模に収集し、その解析を行った成績はほとんど見当たらない。表VII-1に示した成績は、「細菌性髄膜炎全国サーベイランス研究班（1999～2004年）」によって、全国275医療施設から送付を受けた1,000例を超える菌株データを基に、年齢別にみた起炎菌の分離頻度を示したものである。表作成時の年齢区分は、起炎菌の菌種別頻度に免疫学的な点を加え、①生直後～4ヵ月未満、②4ヵ月～5歳、③6～49歳、④50歳以上、そして⑤immunocompromised hostの5つとした。なお、起炎菌に関するデータのうち、病院内において開頭手術後などにお

いて発症した症例の起炎菌は本質的に異なるが、正確なデータはほとんどないのが実情である。したがって⑤の起炎菌は細菌学的見地からの推定とした。

##### 1) 生直後～4ヵ月未満<sup>1,2)</sup>

この時期にみられる細菌性髄膜炎は、出産時の垂直感染、あるいはそれを遠因とする場合が圧倒的に多い、特に生後2ヵ月までにみられる本症の80%はB群溶血連鎖球菌 (*Streptococcus agalactiae*) と大腸菌 (*Escherichia coli*) によるものである。3ヵ月以降になるとこれらの頻度は急速に低下する。

分娩時に何らかのトラブルがあり、妊婦に対し抗菌薬が投与されたようなケースにおける新生児の起炎菌には、大腸菌以外のクレブシエラ属 (*Klebsiella pneumoniae* など)、エンテロバクター属 (*Enterobacter* sp)、セラチア属 (*Serratia* sp) など抗菌薬に耐性を示す腸内細菌による場合もある。

表VII-1 細菌性髄膜炎例における起炎菌

	<4ヵ月		4ヵ月～5歳		6～49歳		≥50歳		immunocompromised host <sup>*2</sup>
	◎								
①B群溶血連鎖球菌 ( <i>S. agalactiae</i> )	◎	45～50%		<1%		<1%		<1%	△
②大腸菌 ( <i>E. coli</i> )	◎	20～25%		<1%		<1%		<5%	△
③クレブシエラ属 (エンテロバクター属, セラチア属などを含む)	○	5～10%		<1%		<1%		<2%	○
④リステリア菌 ( <i>L. monocytogenes</i> )		1～2%		<2%		<1%		<1%	△
⑤その他連鎖球菌		1～3%		<1%		<2%		<3%	○
⑥緑膿菌 (その他のブドウ糖非発酵菌を含む)		<5%		<1%		<1%		<5%	○
⑦黄色ブドウ球菌 ( <i>S. aureus</i> )		<5%		<1%		<2%		5%	○
⑧肺炎球菌 ( <i>S. pneumoniae</i> )	○	5～10%	◎	20～25%	◎	60～65%	◎	80%	△
⑨インフルエンザ菌 ( <i>H. influenzae</i> )	◎	15～20%	◎	70～72%	○	5～10%		<5%	△
⑩髄膜炎菌 ( <i>N. meningitidis</i> )		1～2%		1～2%		<5%			△
⑪その他の細菌, 真菌 <sup>*1</sup>		<5%		<5%		<5%	○	10%	○

\*1: その他の菌の中ではクリプトコッカスに注意する。この菌の特徴については菌種の特徴の項を参照されたい。

\*2: 正確なサーベイランスの成績がないので、起炎菌として比較的考えられるものを○、頻度は低い起炎菌となりうるものを△とした。注: 学童期までの起炎菌の割合についてはいくつかのサーベイランス研究から推定した成績である。成人例についての成績は主に市中において発症した症例における割合を示す。immunocompromised hostに発症した起炎菌に関する大規模な疫学調査の成績は、本邦においては見当たらない。病院内発症例の起炎菌については各菌種の項目を参照されたい。

一方、低出生体重児において、生後2ヵ月以内に発症する細菌性髄膜炎では、症例数は少ないものの、上記の細菌に加えて黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、特に院内感染菌としてのMRSAもある。

また、極めてまれにはあるが、出産時にトラブルを認めなかった症例において、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、あるいは緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) が起炎菌として認められた場合には、皮膚洞を通じての感染が考えられる。念のためその有無をよく調べることも必要である。

## 2) 4ヵ月～5歳<sup>1,2)</sup>

免疫学的に最も未熟な時期に相当するため、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、その大多数が莢膜血清型 type b のインフルエンザ菌 (インフルエンザ菌 b 型 *Haemophilus influenzae* : Hib)、あるいは肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) である。疫学的にはインフルエンザ菌 b 型と肺炎球菌の割合はおおよそ 3 : 1 である。これらのなかに、急速に耐性菌が増加しており、最初に選択される抗菌薬の髄液移行性とその殺菌性の良否が児の予後を大きく左右することになる (耐性菌の現況については後述)。

その他には、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、連鎖球菌による髄膜炎もまれにみられる。基礎疾患を有している児の場合には、その他の細菌が起炎菌となる場合も散見される。

## 3) 6～49歳<sup>3)</sup>

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、この年齢以降では細菌性髄膜炎は極めてまれとなる。全国規模のサーベイランス成績を集計すると、この年齢における発症例の半数は基礎疾患として無脾症や生活習慣病、あるいは抗癌剤治療中、慢性疾患を有していることなどが特徴である。起炎菌のほぼ80%が肺炎球菌となり、インフルエンザ菌は激減する。次いで髄膜炎菌、その他の連鎖球菌属による例が散見される。日本においては、髄膜炎菌による発症例の頻度は欧米に比べると著しく低率である。腸内細菌やブドウ糖非発酵菌による発症例はさらにまれである点を特徴とする。

なお、基礎疾患を有していない20代～40代にかけての年齢層で、突然発症した肺炎球菌性髄膜炎では、特に乳幼児からの家族内感染の可能性が高く、起炎菌検索の際にもその点を念頭に置く。

## 4) 50歳以上

この年齢は、感染防御能が再び低下してくる年代である。つまりは先祖返りともいえる。したがって、起炎菌も新生児期にみられた大腸菌やクレブシエラなどの腸内

細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌も起炎菌となる例がみられることになる。その他には、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、腸球菌 (*Enterococcus faecalis* や *Enterococcus faecium* など)、そして口腔内連鎖球菌による発症例も認められる。この年齢層においては、発症直前に抗菌薬投与前の履歴があるか否かが起炎菌を推定するうえで大切である。

## 5) immunocompromised host

このような条件下にある症例では、どのような菌によっても髄膜炎を発症する場合のあることを念頭に置く。起炎菌を推定するうえで重要なのは、髄液所見で優位に観察される細胞が多形核白血球なのか、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に比してどうかということである。培養はそれらの検査所見に基づいて可能性の高いものから実施することになる。

## B. 起炎菌を特定するための注意点

各年齢層に共通することは、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し、グラム染色によって菌の有無を確認することが最も重要である。

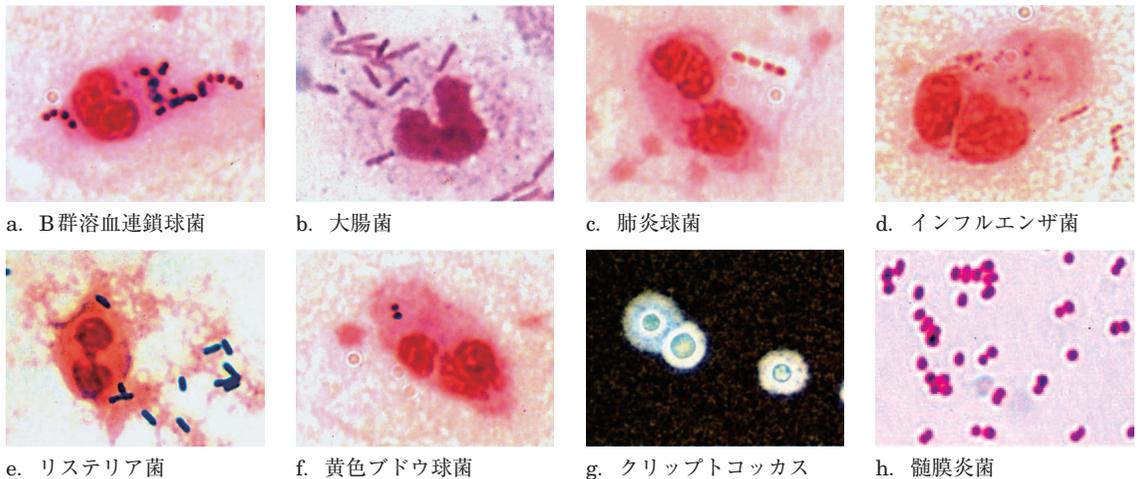
髄液の観察に際しては、髄液が混濁していれば、その5μlを直接プレパラートに広げてグラム染色を行い光学顕微鏡 (1,000倍) で観察する。混濁が明瞭でない場合には、5,000rpm、10分の遠心操作を行い、その沈渣部分の5μlをプレパラートに広げてグラム染色し注意深く観察する。一般的に、10<sup>7</sup>/ml以上の菌が存在すれば、顕微鏡下に見つけられるはずである。それ以下の菌数の場合には、検鏡で見つけるのは困難な場合が多い。ただし、同時に染色される細胞が好中球優位であれば、細菌性が強く疑われる (結核菌、真菌性髄膜炎などの場合は単核球優位である)。

観察に当たって注意すべきことは、インフルエンザ菌は特に球桿菌状の小さい菌であるため、観察に慣れないと識別が難しい。また、肺炎球菌の場合には、通常はグラム陽性球菌であるが、脱色が強いとグラム陰性球菌にみえることがあるので注意を要する。主な菌のグラム染色像については図VII-1を参照されたい。

## C. 起炎菌としての特徴

### a. B群溶血連鎖球菌 (図VII-1a)

本菌は生直後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。本菌の病原性は菌の保有するfimbriaが強く関与するとされており、生直後1週間以内にみられる発症をearly onset、それ以降にみられる場合をlate onsetと呼び区別してい



図VII-1 主な起炎菌のグラム染色体

る。

本菌は高齢者の尿、あるいは数%の成人女性の陰内から分離されるが、通常ほとんどが常在菌であり、病原性を発揮していない。

図に示すように、グラム染色で陽性に染まる4~5個の連鎖した球菌が観察される際には本菌が疑われる。βラクタム系薬耐性菌はほとんど認められていない。

#### b. 大腸菌 (図VII-1b)

生直後の発症例の髄液で、グラム染色で陰性に染まる比較的明瞭な桿菌が認められた場合には、大腸菌 (*E. coli*) 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が原因菌となっている場合もあるが、それらを光学顕微鏡下で正確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。成人例でグラム陰性桿菌が認められた場合には、むしろ大腸菌ではない腸内細菌の確率が高いと考えたほうがよい。また、グラム陰性ではあるがやや細くて長い菌は緑膿菌の可能性も念頭に置く。特に入院例においては注意を要する。使用抗菌薬はβラクタマーゼ産生菌か否かも考慮して選択する。

#### c. 肺炎球菌 (図VII-1c)

本菌が起炎菌の際には、菌量が多ければ紅く染まった好中球とともにグラム陽性に染まった双球菌が見えるはずである。ただし、非常に自己融解しやすい菌なので、しばしばグラム陰性に染色されること、またしばしば2個あるいは4個と偶数で存在している点に注意する。また、βラクタム系薬が前投与されている場合には、菌がやや膨化し、楕円形にやや伸びている場合もある。

本菌は菌の最外層に多糖体から成る莢膜を有している

ため、グラム染色で菌体周囲にハローとして間隙層がみられることが特徴である。また、まれに菌が多量に観察されるにもかかわらず、好中球がほとんど見えない場合がある。このような症例においては、劇症型の臨床経過をとりやすい。

本菌の耐性化の状況や血清型については次項に記す。

#### d. インフルエンザ菌 (図VII-1d)

市中で発症した乳幼児期 (6ヵ月~5歳) における細菌性髄膜炎例の60~65%は莢膜b型のインフルエンザ菌 (Hib) が起炎菌である。図にみられるように、本菌はグラム陰性桿菌であるが、大腸菌と比較すると菌は小さく、また球桿菌状の多形性を呈し、グラム染色でも染色性の悪いことが特徴である。本例の場合にもまれに劇症型の経過をとる例が認められる。

また、本菌においても急速に薬剤耐性化が進行しているが、それについては後述する。

#### e. リステリア菌 (図VII-1e)

リステリア菌 (*L. monocytogenes*) はグラム陽性桿菌で、桿菌がハ状に観察されれば本菌を疑う。症例数は1%前後と低い。乳幼児期に本菌によるものがみられる。本菌は、貪食された細胞内では典型的な形態をとらない場合があるので、薬剤に触れて形態変化したB群溶血連鎖球菌や肺炎球菌との識別が必要である。

#### f. 黄色ブドウ球菌、腸球菌 (図VII-1f)

MRSAを含む黄色ブドウ球菌やそれ以外のブドウ球菌、あるいは腸球菌属 (*E. faecalis*, *E. faecium* など) は図VII-1fのように観察される。グラム陽性の球菌で一般的に菌の周囲に、ハロー間隙は観察されず、菌を貪食した多形核白血球がみられるはずである。

これらが起炎菌となるのは、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た本症の場合にみられる。

なお、図VII-1fではわかりにくいですが、黄色ブドウ球菌は通常クラスター状（ブドウの房状）の塊を示す。一方、腸球菌は連鎖球菌の形態をとり、B群溶血連鎖球菌や肺炎球菌と類似する。

#### g. クリプトコッカス（図VII-1g）

細菌ではないが、クリプトコッカス（*Cryptococcus neoformans*）は真菌性髄膜炎の代表的なものである。図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た大きな細胞が観察されることが特徴である。本菌による感染は主に免疫学的な問題を有する成人が空気中の菌を吸い込むことによって発症する。髄液の細胞所見は一般細菌とは異なり、単核球優位である。

#### h. 髄膜炎菌（図VII-1h）

髄膜炎菌性髄膜炎は、各年齢層において時にみられる。本菌はブドウ球菌に似た形態であるが、グラム陰性球菌であることを特徴とする。図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。

#### i. 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症例においてまれに散見される。さらには、入院症例で、かつ抗菌薬療法が施された免疫不全例においては、真菌を含む微生物によって発症する場合もあることに注意を要する。

### D. 主要細菌の耐性化傾向

#### a. 肺炎球菌

図VII-2に肺炎球菌による細菌性髄膜炎例の年齢分布と耐性化状況を示す。肺炎球菌のβラクタム系薬（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系を含む）耐性化には、主に細胞壁合成酵素の3種の遺伝子変異が関わっている。それらの組み合わせによってペニシリン系薬の感受性が低下する場合と、セフェム系薬の感受性が低下する場合とがある。カルバペネム系薬も遺伝子変異の影響を受けるが、ペニシリン系やセフェム系ほどの影響は受けにくいことが特徴である。ここでは、それらの遺伝子変異を持たない菌を感性菌（ペニシリン感性肺炎球菌：PSSP）、1～2個の遺伝子変異を持つ株を軽度耐性菌（ペニシリン軽度耐性菌：PISP）、そして3遺伝子とも変異した株を耐性菌（ペニシリン耐性菌：PRSP）として区別している。生物学的薬剤感受性測定では、PSSPは基準薬であるペニシリンGを含むペニシリン、

セフェム系薬に対し0.06μg/ml以下のMICを示し、PISPはペニシリンやセフェム系薬には0.125～0.5μg/mlのMICを示す。PRSPに対するそれらのMICは、0.5～4μg/mlに分布する。MICのピークの2μg/ml程度である。米国CLISI（Clinical and Laboratory Standard Institute）の勧告に従うと、MICが1μg/ml以下の菌株はPISPということにされているが、髄膜炎の治療にあたっては髄液中への薬剤の移行濃度を考慮し、PISPといえどもPRSPとみなして対応するように勧告されている。

また、図VII-2にみられるように、成人例由来の肺炎球菌においても耐性菌が増加している。遺伝子変異をもたない真のPSSPは2割程度である。これら分離株中に占めるPRSPの割合は39.8%、PISPは38.9%となっている。起炎菌が肺炎球菌と推測された場合、あるいは肺炎球菌と判明した時点で、殺菌性の優れた抗菌薬に切り替えたほうがよい。

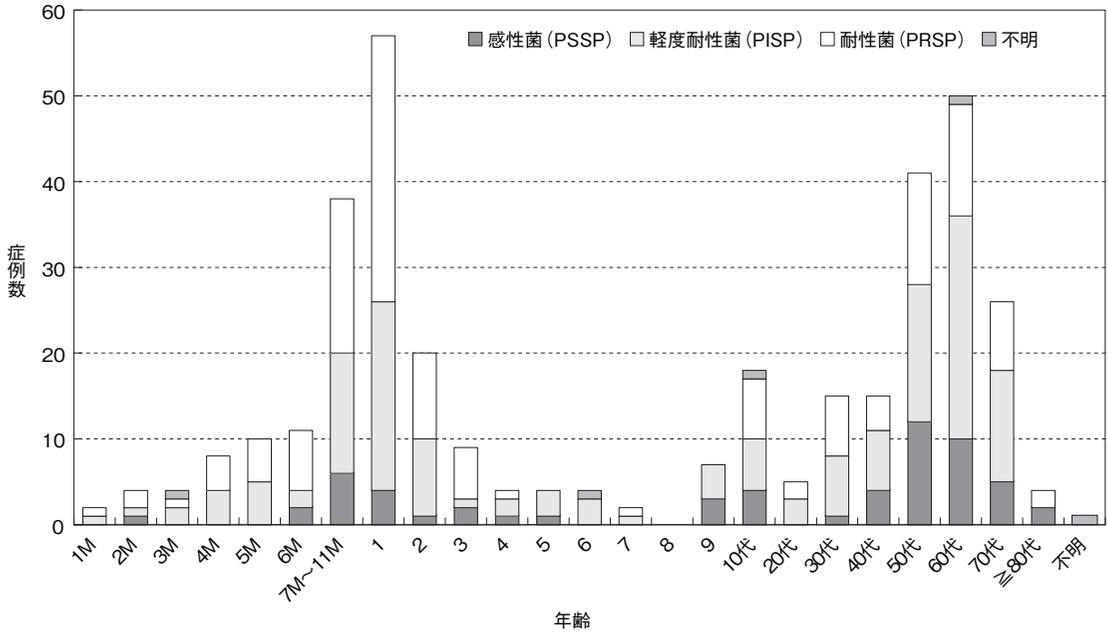
図VII-3には参考資料として分離された肺炎球菌を17歳以下の小児と18歳以上の成人とに分け、病原性と関連を有する菌の莢膜タイプに関する成績を示す。小児では6A型と6B型が圧倒的に多く35%を占めていることが特徴である。その他には中耳炎の起炎菌として頻度の高い19F型や23F型、次いで肺炎を惹起する14型である。一方、成人由来株ではさまざまなタイプが認められ、小児の起炎菌とは菌のタイプが異なることが明らかである<sup>4)</sup>。

#### b. インフルエンザ菌

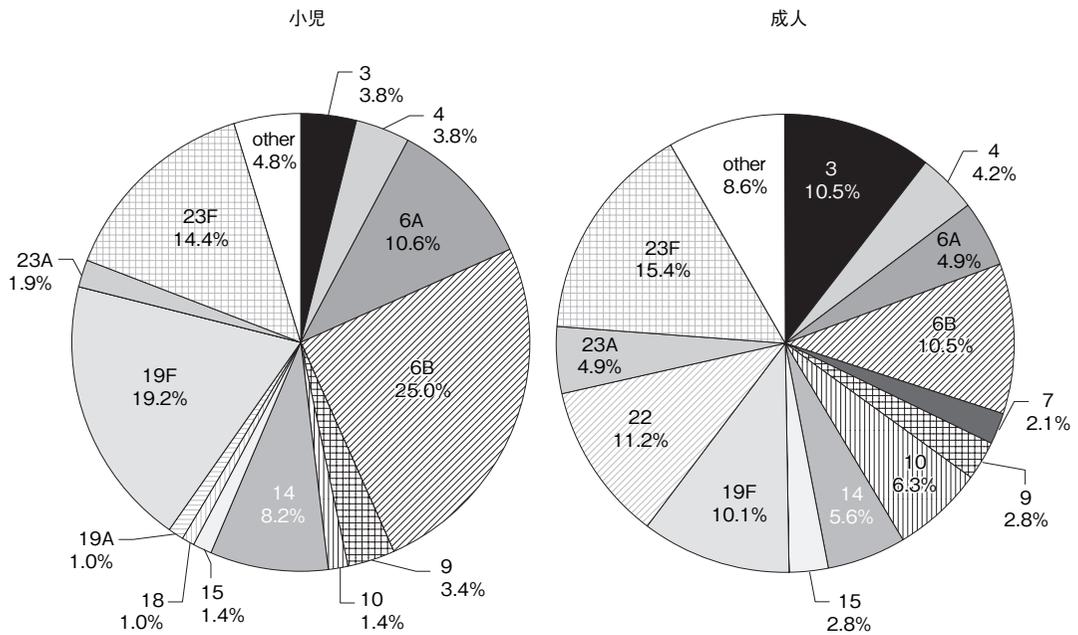
図VII-4にはインフルエンザ菌による細菌性髄膜炎例の年齢分布と薬剤耐性化状況を示す。小児例が圧倒的多数を占め、本菌による成人例は極めてまれである。これらのうち、4株を除いてすべて莢膜血清型bであった。生後1ヵ月例の発症もみられ、3ヵ月以降急速に症例数の増加することが示されている。一方、5歳を過ぎると発症例はほとんどみられなくなることが肺炎球菌例と根本的に異なる。

欧米では10年前からインフルエンザ菌b型コンジュゲートワクチンが実施され、すでにインフルエンザ菌b型髄膜炎は過去の疾患とまでいわれている。本邦でもインフルエンザ菌b型ワクチンの実施によって発症の防御を期待したい。

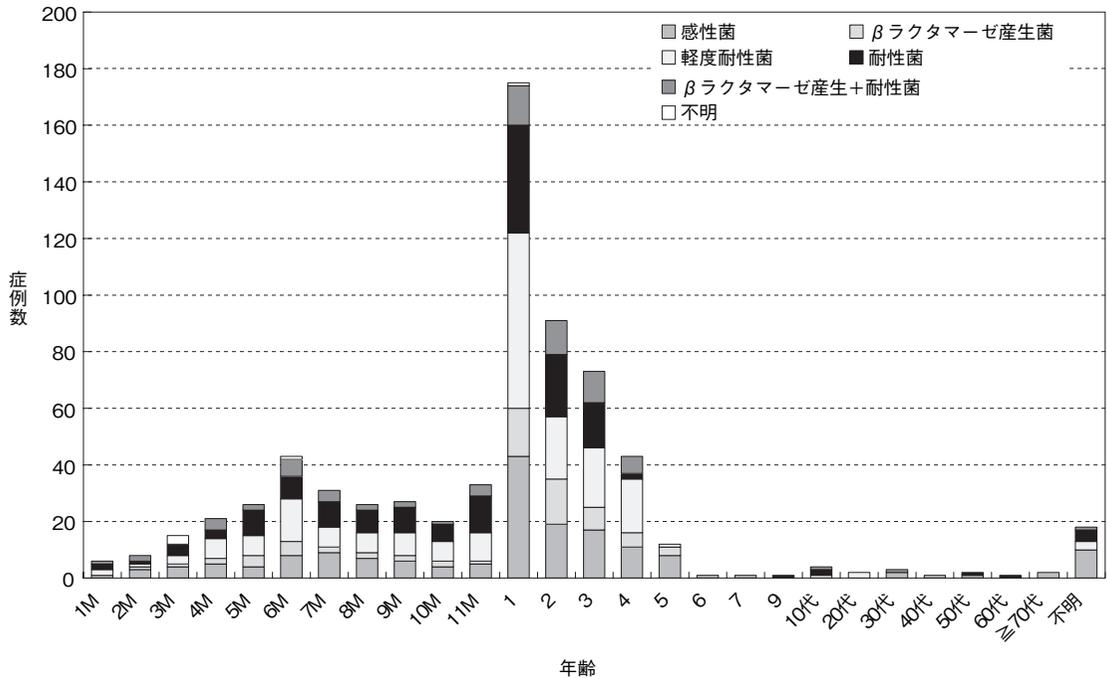
一方、これらの分離菌のなかに見いだされるβラクタム系薬耐性菌は、菌の細胞壁合成酵素PBP3をコードする遺伝子上に何箇所か変異が挿入されていることが明らかにされている<sup>5,6)</sup>。分離菌は、遺伝子変異と抗菌薬感受性の関係から①軽度耐性菌（1ヵ所の遺伝子変異）、②耐性菌（2ヵ所の遺伝子変異）、③βラクタマーゼ産生



図VII-2 肺炎球菌性髄膜炎例の年齢分布と遺伝子レベルでみた感性/耐性の識別  
 「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」によって収集された菌株について耐性遺伝子の有無を検索し、PSSP、PISP、PRSPに3区分している。



図VII-3 肺炎球菌の莢膜血清型 小児と成人の比較  
 病原性と関連する莢膜血清型は、デンマークのStatens Seruminstitutから抗血清を購入し、莢膜膨化試験によって判定する。



図VII-4 インフルエンザ菌性髄膜炎例の年齢分布と遺伝子レベルでみた感性/耐性の識別  
 「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」によって収集された菌株について耐性遺伝子の有無を調べ、区別している。

+耐性菌 (PBP3 遺伝子変異とβラクタマーゼ産生), そして ④βラクタマーゼ産生菌とに区別される。全分離株中には、軽度耐性菌が29.9%, 耐性菌が23.2%, βラクタマーゼ産生+耐性菌が10.8%の割合で認められるが、近年耐性菌の割合のみが急上昇している。

【文 献】

- 1) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious disease; Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997; 99: 289-299.
- 2) Wubbel L, McCracken GH Jr: Management of bacterial meningitis. Pediatric Rev 1998; 19: 78-124.
- 3) Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al: Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute meningitis in immuno-

competent adults. British Infection Society Working Party. J Infect 1999; 39: 1-15.

- 4) Ubukata K, Hasegawa K, Chiba N, et al: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae strains responsible for meningitis in Japan, 1999-2002. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1488-1494.
- 5) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al: Rapidly increasing prevalence of βlactamase-nonproducing, ampicillin-resistant Haemophilus influenzae type b in meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1509-1514.
- 6) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 細菌性髄膜炎例から分離されたHaemophilus influenzaeの疫学解析—1999年から2003年の分離株について. 感染症学雑誌2004; 78: 835-845.

## 2. 抗菌薬の分類

【編注】以下に示す適応菌種と適応症は医薬品添付文書による。しかし、本ガイドラインに述べてあるよう

に、それぞれの抗菌薬の適応菌種と適応症は時々刻々と変わりつつあるため、すでにいくつかの点で記載に不適切な点が出てきている。本ガイドラインのそれぞれの項目を参考にして適切な情報を得ていただきたい。

医薬品名	略号	商品名 (販売会社名)	(医薬品添付文書における) 適応菌種	(医薬品添付文書における) 適応症
セフェム系薬 (セファロsporin系第三世代)				
セフトキシムナトリウム	CTX	クラフォラン (サノフィ・アベンティス)、セフトックス (中外)	レンサ球菌属、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎、敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、急性気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺膿瘍、膿胸、胆管炎、胆のう炎、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎
セフトリアキソンナトリウム	CTRX	ロセフィン (中外)、セフキソン (シオノ)、セロニード (沢井)、リアソフィン (ケミックス)、セフィローム (マルコ)、ロセメルク (メルク)、ロゼクラート (大洋)、セフトリアキソンナトリウム (ニプロ)	ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎、敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺膿瘍、膿胸、胆管炎、胆のう炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、腎盂腎炎、膀胱炎、副睾丸炎、尿道炎、子宮頸管炎、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤内炎症性疾患、直腸炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎炎、顎周囲の蜂巣炎
セフトジジム	CAZ	モダシン (グラクソスミスクライン)、モベンゾジン (ケミファ、大洋)	ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、シュードモナス属、緑膿菌、パークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎、敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷・手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器疾患の二次感染、膿胸、胆管炎、胆のう炎、肝膿瘍、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、中耳炎、副鼻腔炎

医薬品名	略号	商品名 (販売会社名)	(医薬品添付文書における) 適応菌種	(医薬品添付文書における) 適応症
硫酸セフピロム	CPR	プロアクト (塩野義), ケイテン (アステラス)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, エンテロкокカス・ フェッカーリス, ペプトストレブ トкокカス属, モラクセラ・カ タラーリス, 大腸菌, シトロバ クター属, クレブシエラ属, エ ンテロバクター属, セラチア 属, プロテウス属, モルガネ ラ・モルガニー, プロビデンシ ア属, 緑膿菌, パークホルデリ ア・セバシア, インフルエンザ 菌, アシネトバクター属, バク テロイデス属のうち本剤感受性 菌	細菌性髄膜炎, 敗血症, 感染性 心内膜炎, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 外傷・ 熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲 膿瘍), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器疾患の二次 感染, 膿胸, 胆管炎, 胆のう 炎, 肝膿瘍, 腹膜炎, 腹腔内膿 瘍, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺 炎, 子宮付属器炎, バルトリン 腺炎, 子宮内感染, 子宮旁結合 織炎
塩酸セフォゾ プラン	CZOP	ファーストシン (武 田)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌, ペプトスト レプトкокカス属, モラクセラ ・カタラーリス, 大腸菌, シ トロバクター属, クレブシエラ 属, エンテロバクター属, セラ チア属, プロテウス属, モルガ ネラ・モルガニー, プロビデン シア属, シュードモナス属, 緑 膿菌, パークホルデリア・セバ シア, ステノトロホモナス・マ ルトフィリア, インフルエンザ 菌, アシネトバクター属, バク テロイデス属, プレボテラ属の うち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎, 敗血症, 外傷・ 熱傷及び手術創等の二次感染, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周 囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器疾患の二次感染, 膿 胸, 胆管炎, 胆のう炎, 肝膿 瘍, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 腎盂 腎炎, 複雑性膀胱炎, 前立腺 炎, 子宮付属器炎, 子宮内感 染, 子宮旁結合織炎, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼窩感染, 眼内炎 (全眼球炎を含む), 中 耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺 炎
<b>ペニシリン系薬</b>				
ベンジルペニ シリン	PCG	ペニシリンGカリウム (明治製菓)	ベンジルペニシリン感性ブドウ 球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球 菌, 腸球菌属, 淋菌, 髄膜炎 菌, ジフテリア菌, 炭疽菌, 放 線菌, 破傷風菌, ガス壊疽菌 群, 回帰熱ボレリア, ワイル病 レプトスピラ, 鼠咬症スピリル ム	細菌性髄膜炎, 敗血症, 感染性 心内膜炎, 表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, 乳腺炎, リ ンパ管・リンパ節炎, 扁桃炎, 咽頭・喉頭炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸 器疾患の二次感染, 淋菌感染 症, ジフテリア (抗毒素併用), 猩紅熱, 中耳炎, 副鼻腔炎, 放 線菌症, ガス壊疽 (抗毒素併 用), 破傷風 (抗毒素併用), 回 帰熱, ワイル病, 鼠咬症

医薬品名	略号	商品名 (販売会社名)	(医薬品添付文書における) 適応菌種	(医薬品添付文書における) 適応症
アンピシリン	ABPC	ビクシリン (明治製菓)	アンピシリン感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 淋菌, 髄膜炎菌, 炭疽菌, 放線菌, 大腸菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌	細菌性髄膜炎, 敗血症, 感染性心内膜炎, 表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, 乳腺炎, リンパ管・リンパ節炎, 骨髄炎, 扁桃炎, 咽頭・喉頭炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器疾患の二次感染, 腹膜炎, 肝膿瘍, 感染性腸炎, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 子宮内感染, 淋菌感染症, 猩紅熱, 眼瞼膿瘍, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 中耳炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 抜歯創・口腔手術創の二次感染, 顎炎, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 放線菌症, 炭疽
<b>カルバペネム系</b>				
イミベネム/ シラスタチン ナトリウム	IPM/CS	チエナム (萬有), インダスト (大洋)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, ペプトストレプトコッカス属, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンスシア属, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セバシア, インフルエンザ菌, アシネトバクター属, バクテロイデス属, プレボテラ属のうち本剤感受性菌	敗血症, 感染性心内膜炎, 骨髄炎, 関節炎, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器疾患の二次感染, 膿胸, 胆管炎, 胆のう炎, 肝膿瘍, 腹膜炎, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺炎, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 眼内炎 (全眼球炎を含む), 角膜炎 (角膜潰瘍を含む)
パニベネム/ ベタミプロン	PAPM/ BP	カルベニン (第一三共)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, プロビデンスシア属, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セバシア, インフルエンザ菌, バクテロイデス属, プレボテラ属のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎, 敗血症, 感染性心内膜炎, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 肛門周囲膿瘍, 外傷・熱傷・手術創等の二次感染, 骨髄炎, 関節炎, 咽喉頭炎, 急性気管支炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器疾患の二次感染, 膿胸, 胆管炎, 胆のう炎, 肝膿瘍, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺炎, 副睾丸炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 眼窩感染, 眼内炎 (全眼球炎を含む), 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎, 顎炎, 顎骨周辺の蜂巣炎

医薬品名	略号	商品名 (販売会社名)	(医薬品添付文書における) 適応菌種	(医薬品添付文書における) 適応症
メロベネム	MEPM	メロペン (大日本住友)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 髄膜炎菌, モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, プロビデンシア属, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セバシア, インフルエンザ菌, バクテロイデス属, プレボテラ属のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎, 敗血症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 肛門周囲膿瘍, 外傷・熱傷・手術創等の二次感染, 骨髄炎, 関節炎, 扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器疾患の二次感染, 膿胸, 胆管炎, 胆のう炎, 肝膿瘍, 腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎, 腹膜炎, 子宮付属器炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 眼内炎 (全眼球炎を含む), 中耳炎, 副鼻腔炎, 顎炎, 顎骨周辺の蜂巣炎
ピアベネム	BIPM	オメガシン (明治製菓)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く), モラクセラ属, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, 緑膿菌, インフルエンザ菌, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属, フゾバクテリウム属のうち本剤感受性菌	敗血症, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 腹膜炎, 子宮旁結合織炎
<b>βラクタマーゼ阻害薬配合薬</b>				
スルバクタム ナトリウム/ アンピシリン ナトリウム	SBT/ ABPC	ユナシンS (ファイザー)	ブドウ球菌属, 大腸菌, プロテウス属, インフルエンザ菌のうち本剤感受性菌	肺炎, 肺膿瘍, 膀胱炎, 腹膜炎
<b>アミノグリコシド系薬</b>				
硫酸ゲンタマイシン	GM	ゲンタシン (日本シエーリング), エルタシン (富士), ルイネシン (日医工)	セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, 緑膿菌, ブドウ球菌属, 大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属のうち本剤感受性菌	敗血症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肺炎, 腹膜炎, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 中耳炎

医薬品名	略号	商品名 (販売会社名)	(医薬品添付文書における) 適応菌種	(医薬品添付文書における) 適応症
<b>グリコペプチド系薬</b>				
塩酸バンコマイシン	VCM	塩酸バンコマイシン(塩野義), バンコマイシン「MEEK」(小林化工, 明治製菓), バンコマイシン(日医工), 塩酸バンコマイシン(メルク), ソルレイン(東和)	メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌, ペニシリン耐性肺炎球菌のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎, 敗血症, 感染性心内膜炎, 骨髄炎, 関節炎, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 腹膜炎
テイコプラニン	TEIC	タゴシッド(アステラス)	メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌のうち本剤感受性菌	敗血症, 深在性皮膚感染症, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肺炎, 膿胸, 慢性呼吸器疾患の二次感染
<b>クロラムフェニコール系</b>				
クロラムフェニコール	CP	クロロマイセチンサクシネート(第一三共)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 淋菌, インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, サルモネラ属, チフス菌, パラチフス菌, クレブシエラ属, 大腸菌, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, 軟性下疳菌, 百日咳菌, 野兎病菌, ガス壊疽菌, リケッチャ属, トラコーマクラミジア(クラミジアトラコマトリス)のうち本剤感受性菌	細菌性髄膜炎, 腸チフス, パラチフス, 感染性腸炎, 発疹チフス, 発疹熱, ツツガムシ病,(ソケイ)リンパ肉芽腫, 表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, 扁桃炎, 咽頭炎, 喉頭炎, 急性気管支炎, 肺炎, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 乳腺炎, リンパ節炎, 骨髄炎, 腹膜炎, 敗血症, 猩紅熱, 胆嚢胆管炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 淋菌感染症, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 尿道炎, 子宮付属器炎, 子宮内感染, 軟性下疳, 性病性付属器炎, ガス壊疽, 野兎病, 角膜炎, 涙のう炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 百日咳
<b>その他(化学療法薬)</b>				
リファンピシン	RFP	リファジン(第一三共), リマクタン(ノバルティス), アプテシン(科研), リモベロン(辰巳), リファンピシン(沢井, ニプロ, ヘキサル), セオピシン(長生堂)	本剤に感受性の結核菌, らい菌	肺結核およびその他の結核症, ハンセン病
リネゾリド	LZD	ザイボックス(ファイザー)	本剤に感受性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	各種感染症