

監修 日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会

編集「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014」作成委員会

委員長

亀井 聡 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 主任教授

副委員長

細矢 光亮 福島県立医科大学 小児科学講座 主任教授

委員

辻 省次 東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻 神経内科学分野 教授

生方 公子 北里生命科学研究所 感染制御・免疫学部門 感染情報学研究室 感染制御科学 前教授

慶應義塾大学医学部 感染症学教室 非常勤講師

水口 雅 東京大学医学系研究科・発達医科学（小児科） 教授

斎藤 昭彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児科学分野 教授

岩田 敏 慶應義塾大学 医学部 感染症学教室 教授

中嶋 秀人 大阪医科大学 内科学Ⅰ 神経内科 講師

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

三木 健司 川口市立医療センター 神経内科 前副部長

長岡西病院 神経内科 リハビリセンター長

石川 晴美 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 助教

委員・事務担当

森田 昭彦 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 助教

評価・調整委員

糸山 泰人 国際医療福祉大学 副学長

高須 俊明 日本大学 医学部 名誉教授

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

原 寿郎 九州大学医学系研究院 成長発達医学（小児科） 主任教授

作成協力者

山本 知孝 東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻 神経内科学分野 助教

謝辞

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

荒木 俊彦 川口市立医療センター 神経内科

市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター 小児科

吉田 一人 旭川赤十字病院 神経内科

河端 聡 旭川赤十字病院 神経内科

黒田 宙 国立大学法人 東北大学 東北大学病院 神経内科

鈴木 靖士 独立行政法人 国立病院機構 仙台医療センター 神経内科

佐藤 晶論 福島県立医科大学 小児科学講座

荒木 信夫 埼玉医科大学病院 神経内科・脳卒中内科

岩崎 泰雄 東邦大学医療センター 大森病院 内科学講座 神経内科

小林 麗 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 神経内科

林 直毅 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 神経内科

平山 哲之	独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 神経内科
落合 淳	名古屋掖済会病院 神経内科
上田 美紀	名古屋掖済会病院 神経内科
山岸 由佳	愛知医科大学病院 感染制御部
丹羽 淳一	愛知医科大学病院 神経内科
進藤 克郎	財団法人 倉敷中央病院 神経内科
福寫 由尚	社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 救命救急センター
田北 智裕	独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター 神経内科
佐藤 滋	財団法人広南会広南病院 神経内科
三嶋 廣繁	愛知医科大学 大学院医学研究科 感染制御学
片山 容一	日本大学医学部 脳神経外科学系 神経外科学分野
吉野 篤緒	日本大学医学部 脳神経外科学系 神経外科学分野
麦島 秀雄	日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野
高橋 昌里	日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野
藤田 之彦	日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野
中山 智祥	日本大学医学部 病態病理学系 臨床検査医学分野
南 正之	日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野
高橋 恵子	日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野

序

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014 作成委員会
委員長 亀井 聡

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

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

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

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

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

しかしながら実際に、これらの実施は極めて困難な作業であり、他疾患のガイドラインで用いている高いエビデンスレベルに基づいたデータ構築の点からは十分なものとは言えないかもしれない。しかし、「日本の」「日本による」「日本のための」ガイドライン構築という基本認識にご理解を賜り、限られた時間の中で非常に困難な作業を実施して頂いた作成委員・作成協力者および前述の疫学調査や臨床治験の実施に際し、多大な御尽力を賜った諸先生には、この場をおかりして心より感謝するものである。

なお、作成作業中の 2013 年 4 月からのワクチンの小児における公費負担（定期接種化）が実施され、接種率が 90%以上に急激に上昇し、現時点で、少なくとも小児におけるインフルエンザ菌性髄膜炎の発症は大きく減少してきており、これらの動向把握にも時間を要した。この動向を踏まえた

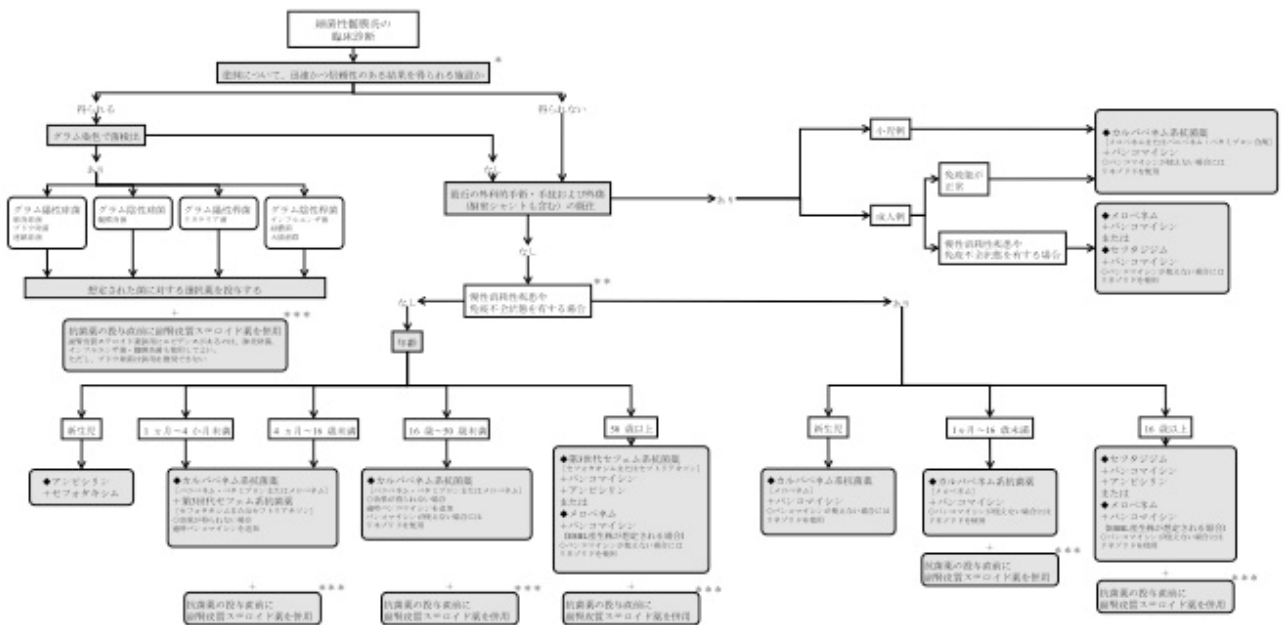
上で、限られた時間の中で治療指針の作成を各委員には行って頂いた。

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

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

2014 年 8 月

巻頭フローチャート



註)

- * グラム染色の結果は、それを判定する者の経験や手技的な要因および検体の取り扱い状況に大きく依存する。つまり、迅速かつ信頼性のある結果が十分に確立できない場合には、フローチャートの「得られない」を選択して治療を開始する。なお、グラム染色の結果に基づいて治療を開始し、臨床症状および髄液所見から効果不十分と判断された場合には、フローチャートの「得られない」を選択し直し、治療を変更する（培養および感受性結果が得られるまで）。
- ** 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者：糖尿病、アルコール中毒、摘脾後、悪性腫瘍術後、担癌状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗がん剤や免疫抑制薬の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者
- *** 副腎皮質ステロイド薬の併用の投与方法
 新生児を除く乳幼児・学童および成人の副腎皮質ステロイドの併用を推奨する。基本的には、抗菌薬の投与の10～20分前に、デキサメサゾン $0.15\text{ mg/kg} \cdot 6\text{ 時間毎}$ （体重 60 kg の場合、デキサメサゾン 36 mg/日 ）、小児では2～4日間、成人では4日間投与する。但し、新生児および頭部外傷や外科的侵襲に併発した細菌性髄膜炎では、副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない（第7章の副腎皮質ステロイド薬の項を参照）。

◆ 治療の原則

- 細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死性であるため、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細菌性髄膜炎の起炎菌の出現頻度および抗菌薬に対する非感受性（中間型と耐性）菌の検出頻度を踏まえ作成されている。従って、今後の耐性菌の検出頻度や抗菌薬に対する感受性の変化によって、選択薬が代わる場合もある。
- 起炎菌が同定され、薬剤感受性結果が得られたら、直ちにその結果を基に抗菌薬を変更する。一方、感受性結果から、投与が不要な抗菌薬は直ちに中止する。特に、バンコマイシンは、バンコマイシン非感受性（中間型と耐性）菌（腸球菌や肺炎球菌）の出現が懸念されるので、不要の場合は直ちに投与を中止する。
- 主要な抗菌薬の標準的な投与量と投与方法
 【成人例】（1日最大投与量）
 (1) パニペネム・ベタミブロン「カルベニン」： $1.0\text{ g} \cdot 6\text{ 時間ごと}$ に静注（ 4 g/日 ）【保険適応は 2 g/日 】
 (2) メロペネム「メロペン」： $2.0\text{ g} \cdot 8\text{ 時間ごと}$ に静注（ 6 g/日 ）
 (3) セフトラキシム「セフトラックス・クラフォラン」： $2.0\text{ g} \cdot 4\sim6\text{ 時間ごと}$ に静注（ 12 g/日 ）【保険適応は 4 g/日 】

- (4) セフトリアキソン「ロセフィン」：2.0 g・12 時間ごとに静注（4 g/日）
- (5) バンコマイシン「塩酸バンコマイシン」：500～750 mg・6 時間ごとに静注（3 g/日）【保険適応は 2 g/日】
- (6) アンピシリン「ピクシリン」：2.0 g・4 時間ごとに静注（12 g/日）【保険適応は 4 g/日】
- (7) セフトラジウム「モダシン」：2.0 g・8 時間ごとに静注（6 g/日）【保険適応は 4 g/日】
- (8) リネゾリド「ザイボックス」：600 mg・12 時間ごとに静注（1200 mg/日）【保険適応は 1200 mg/日】

【小児例】

- (1) パニペネム・ベタミブロン「カルベニン」：100-160mg/kg/day 分 3～4 静注
- (2) メロペネム「メロペン」：120mg/kg/day 分 3 静注
- (3) セフトラキウム「セフトラックス・クラフォラン」：200-300mg/kg/day 分 3～4 静注
(新生児：日齢で 0-7 日は 100-150mg/kg/day 分 2～3、8-28 日は 150-200mg/kg/day 分 3～4)
- (4) セフトリアキソン「ロセフィン」：80-120mg/kg/day 分 1～2 静注
- (5) バンコマイシン「塩酸バンコマイシン」：60mg/kg/day 分 3～4 静注
(新生児：日齢で 0-7 日は 20-30mg/kg/day 分 2～3、8-28 日は 30-45mg/kg/day 分 3～4)
- (6) アンピシリン「ピクシリン」：300-400mg/kg/day 分 3～4 静注
(新生児：日齢で 0-7 日は 150mg/kg/day 分 3、8-28 日は 200 mg/kg/day 分 3～4)
- (7) リネゾリド「ザイボックス」：1200mg/day 分 2 静注（12 歳未満 30mg/kg/day 分 3 で、1 回量は 600mg を超えないこと）

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

● 投与期間

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

表 1. 標準的な投与期間

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

表 2. 起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択（成人）*

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

病原微生物	標準治療薬	第 2 選択薬
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	バンコマイシン＋第 3 世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン
ペニシリン G の MIC		
≤ 0.06 µg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン	第 3 世代セフェム
≥ 0.12 µg/mL		
セフトリアキソンまたはセフォタキシムの MIC		
< 1.0 µg/mL	第 3 世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン
≥ 1.0 µg/mL	バンコマイシン＋第 3 世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン
<i>Haemophilus influenzae</i>		
アンピシリン感性	アンピシリン	セフトリアキソン
BLNAR	セフトリアキソン	メロペネム
BLPACR	セフトリアキソン	メロペネム
<i>Neisseria meningitidis</i>		
ペニシリン G の MIC		
< 0.1µg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン	第 3 世代セフェム
≥ 0.1µg/mL	第 3 世代セフェム アンピシリンまたはペニシリン G	メロペネム ST 合剤
<i>Listeria monocytogenes</i>	アンピシリンまたはペニシリン G	第 3 世代セフェム
<i>Streptococcus agalactiae</i>	アンピシリンまたはペニシリン G	第 3 世代セフェム
<i>Escherichia coli</i> およびその他の腸内細菌科	第 3 世代セフェム	メロペネム アズトレオナム ST 合剤 アンピシリン
ESBL 産生株	メロペネム	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	セフトアジジム (セフェピム：髄膜炎の保険適応はない)	メロペネム アズトレオナム シプロフロキサシン
<i>Staphylococcus aureus</i>		
メチシリン感性（MSSA）		セフェピム メロペネム バンコマイシン
メチシリン耐性（MRSA）	バンコマイシン	ST 合剤 リネゾリド
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	バンコマイシン	リネゾリド
<i>Enterococcus</i> 属		
アンピシリン感性	アンピシリン＋ゲンタマイシン	
アンピシリン耐性	バンコマイシン＋ゲンタマイシン	
アンピシリン・バンコマイシン耐性	リネゾリド	

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

表 3. 起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択（小児）*

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

起炎菌	標準治療薬	第 2 選択薬
B 群溶血性連鎖球菌	アンピシリン	第 3 世代セフェム
肺炎球菌		
PCG の MIC		
<0.1 µg/mL	アンピシリン	第 3 世代セフェム
≥0.1 µg/mL	パニペネム・ベタミプロン	左記+バンコマイシン
薬剤耐性遺伝子		
gPSSP	アンピシリン	第 3 世代セフェム
gPISP(pbp2x)	アンピシリン	第 3 世代セフェム
gPISP(pbp2b, 1a+2x, 2x+2b)	パニペネム・ベタミプロン	パニペネム・ベタミプロン +バンコマイシン
gPRSP(pbp1a+2x+2b)	パニペネム・ベタミプロン	パニペネム・ベタミプロン +バンコマイシン
ブドウ球菌属		
MRSA・MRSE	バンコマイシン +第 3 世代セフェム	リネゾリド
MSSA	パニペネム・ベタミプロン またはメロペネム	セフトゾプララン
腸球菌属		
ABPC 感性	アンピシリン+ゲンタマイシン	
ABPC 耐性	バンコマイシン+ゲンタマイシン	リネゾリド
リステリア菌	アンピシリン	アンピシリン+ゲンタマイシン
髄膜炎菌		
ABPC の MIC		
<0.1 µg/mL	アンピシリン	
≥0.1 µg/mL	セフトリアキソン	メロペネム
インフルエンザ菌		
ABPC の MIC		
<1.0 µg/mL	アンピシリン	
≥1.0 µg/mL	メロペネム	セフトリアキソン
薬剤耐性遺伝子		
gBLNAS	アンピシリン	
gBLPAR	セフトキサシム	セフトリアキソン
gBLNAR・gBLPACR	メロペネム	セフトリアキソン
緑膿菌	メロペネムまたは パニペネム・ベタミプロン	セフトジジムまたはアズトレオナム
大腸菌	セフトキサシム	メロペネム または パニペネム・ベタミプロン
ESBL 産生株大腸菌	メロペネム または パニペネム・ベタミプロン	

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

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014 について

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014 作成委員会

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

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

細菌性髄膜炎ガイドライン 2014 作成委員会では、当該疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準で、各委員から過去 1 年間の利益相反状況の申告を得た。

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

COI で申告された企業を以下に示す。

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

II. 作成手順と組織

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

本ガイドラインの作成手順は、最近の診療ガイドラインにおける世界的な作成基準を踏まえ、日本医療機能評価機構の運営する Minds によってまとめられた「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」を参照し、①Clinical question: CQ の形式を用いる、②文献検索の方法の統一と公開、③作成案の公開（public comment）、④ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反についての開示、⑤外部評価（評価・調整委員）の実施、⑥推奨と推奨グレード、文献のエビデンスレベルを明確に示すこと、⑦推奨の決定については、担当作成委員が原案を作成し、NIH consensus development conferences 形式に基づき実施、⑧本症が Neurological emergency であり、患者を前にした場合の利便性を考え、診療フローチャートを巻頭に掲載とした。

III. エビデンスレベルおよび推奨度について

“序”に述べられているとおり、細菌性髄膜炎はタイミングよく適切な治療が行われないと、極めて予後が悪い疾患であり、その医療水準の向上のためには、初期対応の改善が不可欠である。専門医以外の一般の実地臨床家にとって、分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、わが国では、日本医療機能評価機構の運営する Minds によってまとめられた「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007（以下、Minds 2007 と略記）」が、現時点で最も標準的と考えられ、本ガイドラインでは Minds 2007 で示されているエビデンスレベルを採用した。

<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/glg/glg.pdf>

エビデンス・レベルの分類

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

推奨度の分類に関しては、急性細菌性髄膜炎の臨床的特殊性を考慮に入れ、また一般医家にとっての分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）
C	行うよう勧められる（レベル IV 以上のエビデンスがないが、一定の医学的根拠*がある）
D	科学的根拠がないので勧められない
E	行わないように勧められる

推奨度の決定に当たっては、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、臨床的有効性の大きさや適用性などを含めて総合的に判断することで、迅速な意思決定と対応が要求される第一線の診療現場での実用性に配慮した。

いうまでもなく、ランダム化比較試験（RCT）は、医療行為の科学的妥当性を検証するための理想的な方法論の 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、変化しつづ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、その不足を補い的確な臨床的判断を行いやすいよう、専門家のノウハウ（**Clinical Expertise**）を加味して、各推奨度は設定されている。一線の臨床医へのわかりやすく実用的な診療指針（拘束ではなく支援）を提供することを強く意識したものであり、この点についてよくご理解を頂きたい。

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

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

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

2014 年 8 月

目次

第 1 章 細菌性髄膜炎の疫学的現況

- CQ-1 細菌性髄膜炎は日本でどれくらいの患者が発症するのですか
- CQ-2 日本における年齢層別の主要起炎菌はどのようになっていますか
- CQ-3 起炎菌を特定する上での注意点は何かあげられますか。
各起炎菌の特徴としてどのようなことが挙げられますか。
- CQ-4 抗菌薬に対する耐性化の状況はどうなっていますか
- CQ-5 日本における本症患者の有するリスク別の起炎菌（成人）はどのようになっていますか
- CQ-6 成人例の院内感染例ではどのような菌が見られるのですか
- CQ-7 小児例の院内感染例ではどのような菌が見られるのですか

第 2 章 細菌性髄膜炎の転帰・後遺症

- CQ-8 成人例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっていますか
- CQ-9 小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっていますか

第 3 章 細菌性髄膜炎の症状・症候

- CQ-10 成人の症状や発症経過はどのようになっていますか
- CQ-11 小児の症状や発症経過はどのようになっていますか

第 4 章 細菌性髄膜炎の検査

- CQ-12 細菌性髄膜炎を疑った場合の検査はどうするのですか
- CQ-13 どのような場合に頭部 CT を実施したほうがよいですか
- CQ-14 どのような場合に腰椎穿刺をおこなってはいけないのですか

第 5 章 細菌性髄膜炎における起炎菌の遺伝子診断

- CQ-15 起炎菌の遺伝子診断はどのようにおこなうのですか
 - Knowledge gaps（今後の課題）
起炎菌の遺伝子診断の現況と今後どのように発展しますか

第 6 章 細菌性髄膜炎の鑑別診断

- CQ-16 細菌性髄膜炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患がありますか
- CQ-17 細菌性髄膜炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患がありますか

第 7 章 細菌性髄膜炎の治療

1. 抗菌薬の選択

- CQ-18 成人の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいですか
また、どのような点に注意すべきですか
- CQ-19 成人の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのですか
- CQ-20 小児の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいですか
また、どのような点に注意すべきですか
- CQ-21 小児の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのですか

2. 副腎皮質ステロイド薬の併用

- CQ-22 成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用はおこなった方がよいですか
- CQ-23 小児の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用はおこなった方がよいですか

第 8 章 細菌性髄膜炎の発症予防

- CQ-24 日本で受けられるワクチンはどのようなものがありますか

細菌性髄膜炎の予防のためのワクチンのメリットとデメリットとして、どのようなものがありますか

今後、行政にワクチン接種について望むものとして何がありますか

CQ-1

細菌性髄膜炎は日本でどれくらいの患者が発生するのですか

総括

本邦の細菌性髄膜炎は、診断信頼性の高い調査にて年間約 1500 人の発生と推定されていた。しかし、本症に対するワクチンの定期接種化後、少なくとも小児を中心にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型性髄膜炎および肺炎球菌性髄膜炎の発症数は減少している。しかし、現時点での診断信頼性の高い本症発生数の報告はない。

目的

本邦の細菌性髄膜炎の発生頻度を検討する。

解説・エビデンス

本邦の細菌性髄膜炎は、診断信頼性の高い全国調査において年間約 1500 人の発生と推定される¹⁾。従来は小児例が 7 割を占め、成人例は年間約 400～500 人と推定されていた¹⁾。本邦では、2008 年にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチン、2009 年 7 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が導入された。Hib ワクチン接種率 8 割以上の国では、インフルエンザ菌性細菌性髄膜炎が 80～95% 激減し²⁾、PCV7 を導入し接種率が高い米国では、2 歳以下および 65 歳以上の肺炎球菌性細菌性髄膜炎が各々 64% と 54% 減少した³⁾。しかし、本邦では、これらワクチンは当初、任意接種であったため、接種率は低い値に留まり、その効果は不十分であった。しかし、2013 年 4 月からようやく、これらワクチンの小児への定期接種化（公費負担）が開始され、接種率が急速に向上し 90% 以上に達した。さらに、2013 年 11 月から PCV7 がより広い血清型をカバーする PCV13 に置き換えられた。それにより、現在、この 2013 年の夏以後において、本邦でも少なくともインフルエンザ菌性髄膜炎の発症数は小児を中心に大きく減少を呈している状況にある。現在、このように小児を中心に発症者数は大きく減少してきている。現時点の診断信頼性の高い発生数の報告はないが、国立感染症研究所からの定点観測⁴⁾の 2011 年までのデータに 2012 年、2013 年の全国週別発症者数から割り出した数値を集計してみると、導入後小児においてヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型性髄膜炎は約 90%、肺炎球菌性髄膜炎は約 70% 減少したが、細菌性髄膜炎の全体数に大きな変化はない。また、2014 年 10 月からは 65 歳以上と、60 歳以上 65 歳未満の心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害を有する患者に対し 23 価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)が定期接種化された。2012 年 6 月、米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は、19 歳以上の成人で免疫不全、無脾（解剖的または機能的）、髄液漏、または人工内耳の者に対しては、従前より勧告されていた PPSV23 に加え、PCV13 がルーチンに使われるよう勧告した。本邦でも PCV13 の成人に対する薬事承認された。

米国では、小児への PCV7 の導入後に小児のみならず成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) も減少し、さらに、成人 IPD の血清型置換が報告されている。本邦では、2013 年度成人 IPD 研究班と感染症流行予測事業において、2006～2007 年と比較し、PCV7 含有血清型 (4, 6B, 14, 19F, 23F) 頻度の減少と PCV7 非含有血清型 (3, 19A, 22F, 6C, 15A) 頻度の増加が報告されている。集団免

疫効果による 65 歳以上の細菌性髄膜炎罹患率の減少については言及されていないが、血清型の置換は集団免疫効果に起因することが推察される。

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

●文献

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

CQ-2

日本における年齢層別の主要起炎菌はどのようになっていますか

総括

1 か月未満	B 群溶血性レンサ球菌と大腸菌が多い。
1 か月 ～ 3 か月	B 群溶血性レンサ球菌が多い。
4 か月 ～ 5 歳	ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型性髄膜炎は減少している。 その他には、リステリア菌、髄膜炎菌、レンサ球菌もみられる。
6 歳 ～ 49 歳	約 60～70%は肺炎球菌、残りの 10%はインフルエンザ菌。
50 歳以上	肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、 B 群溶血性レンサ球菌や腸内細菌、緑膿菌もみられる。

目的

本邦の細菌性髄膜炎における年齢階層別の主要起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

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

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

年齢区分は、主要な原因菌の頻度と年齢との関係、そして免疫学的成熟度を考慮して、1) 1 か月未満、2) 1 か月～3 か月、3) 4 か月から 5 歳、4) 6 歳から 49 歳、5) 50 歳以上の 5 区分とした。

1) 1 か月未満

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

GBS 感染症は生直後 6 日以内にみられる早発型感染（early onset disease: EOD）と、7 日以降 3 ヶ月までの遅発型感染（late onset disease: LOD）に分けられるが、本感染症は、妊婦が腸管や膣に GBS を保菌することと深く関連している。近年、我が国においても、妊娠後期（33～37 週）例に対する GBS 検査陽性例に対する抗菌薬予防投与についてのガイドライン⁴⁾の普及によって EOD 例は減少している。それに対し、LOD 例は期待したほどには必ずしも減少しておらず、EOD と LOD の割合が 1 対 4～5 となっているのが特徴である⁵⁾。

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

その他、低出生体重児において入院中の生後 2 か月以内に発症する細菌性髄膜炎では、上記の菌種の他に **MRSA** を含む黄色ブドウ球菌の場合もありうる（院内感染による発症例の項参照）。極めて稀ではあるが、出産時にトラブルを認めなかったにも関わらず、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、あるいは緑膿菌等が原因菌と考えられる場合には、皮膚洞を通じての感染が考えられる。念のために、その有無をよく調べることも重要である。

また、本来は 4 ヶ月以上の年齢で最も発症頻度の高い肺炎球菌やインフルエンザ菌例も稀ではあるが認められる場合もある。

2) 1 か月 ～ 3 か月

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

3) 4 か月 ～ 5 歳

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

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

4) 6 歳 ～ 49 歳

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

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

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

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

5) 50 歳以上

この年齢層は、感染防御能が次第に低下してくる年代である。つまりは先祖返りともいえる。依然として肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、新生児期にみられた GBS や腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌も起炎菌として再び留意しなければならない。その他、

GBS 以外の溶血性レンサ球菌例も認められる。この年齢層においては、発症直前に抗菌薬投与の前歴があるか否かも起炎菌を推定する上で大切となる。

* 慢性消耗性疾患を有する患者および免疫不全宿主

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

表1. 細菌性髄膜炎における原因菌（推定される頻度）

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

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

・小児においてはHibならびに肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7, PCV13)の定期接種化、高齢者あるいは基礎疾患を有するヒトに対する肺炎球菌ワクチン(PPV23)の普及に伴い、今後原因菌の種類とその割合は大きく変化するであろうことが予測される。表に示す割合は2011年時点の推定であることに注意されたい。

a: その他にはクリプトコッカスを含む。

b: 産道感染症による*Mycoplasma hominis* 等による場合がごく稀にみられる。

c: 成人由来のインフルエンザ菌はその2/3が無莢膜型である。

●文献

1. 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, 他 8 名: 本邦における 1997 年 7 月以降 3 年間の小児化膿性髄膜炎の動向。感染症学雑誌, 75: 931-939, 2001
2. 新庄正宜, 岩田敏, 佐藤吉壮, 他 2 名: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009-2010)。感染症学雑誌, 86: 582-591, 2012
3. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al: Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother. 15: 92-98, 2009
4. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン, 産科編 2011。公益社団法人日本産科婦人科学会/公益社団法人日本産婦人科医会編集, 2011
5. Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, et al: Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive

- infections. *Epid Infect.* 142:812-819, 2014
6. Ubukata K, Chiba N, Morozumi M et al: Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. *J Infect Chemother.* 19:34-41, 2013
 7. 厚生労働科学研究費補助金, 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(H22-新興-一般-013): 重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究(研究代表 生方), 2012, 新日本印刷(株)
 8. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al: Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 364:2016-2025, 2011

CQ-3

起炎菌を特定する上での注意点は何かあげられますか。各起炎菌の特徴としてどのようなことが挙げられますか。

総括

起炎菌を特定する上での注意点

- 抗菌薬が投与されていると、起炎菌の判明率は低下する。
- 菌量が少ない場合には、鏡顕でみいだせない場合がある。

各起炎菌の特徴

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

目的

起炎菌を特定する上での注意点および各起炎菌の特徴を明らかにする。

解説・エビデンス

1) 起炎菌を特定する上での注意点

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

下する¹⁾。

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

2) 主な起炎菌のグラム染色像

a. B 群溶血性連鎖球菌 (GBS) (図 1-a)

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

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

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

本菌の耐性化状況は次項に記す。

b. 大腸菌 (図 1-b)

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

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

c. 肺炎球菌 (図 1-c)

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

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

本菌の耐性化状況や莢膜型の成績については、次項に記す。

d. インフルエンザ菌（図 1-d）

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

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

本菌においても薬剤耐性化が急速に進行しているが、それについては後述する。

e. リステリア菌（図 1-e）

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

f. 黄色ブドウ球菌、腸球菌（図 1-f）

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

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

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

g. クリプトコッカス（図 1-g）

クリプトコッカス・ネオフォルマンズ（*Cryptococcus neoformans*）は、真菌性髄膜炎の代表的なものである。図は墨汁染色を施した髄液所見であるが、墨汁に染まらない厚い莢膜を有し、大きな菌として観察される。本菌による感染は、主として免疫能の低下した成人が空気中の本菌を吸い込むことによって発症する。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 1-h）

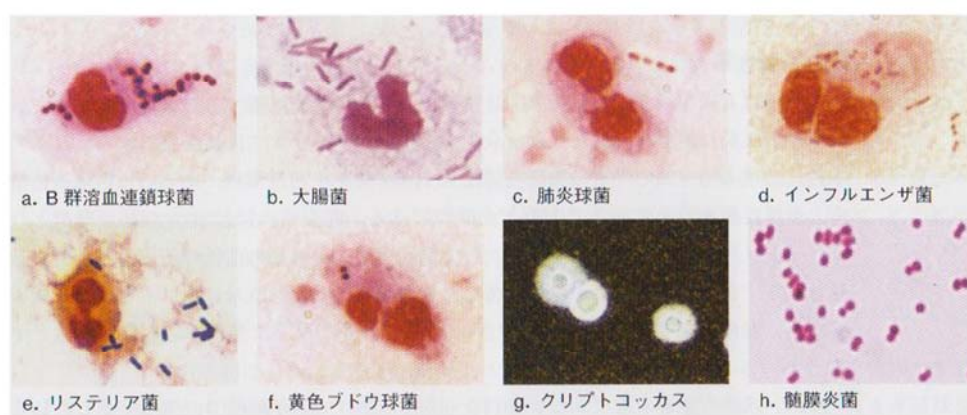
髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）による髄膜炎は、各年齢層において稀にみられる。本菌はブド

ウ球菌に似た形態を呈するが、グラム陰性の球菌でブドウ球菌よりもやや大きい球菌であることが特徴である。図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例においては稀にみられる。このような発症例の大部分は、免疫能低下に関連する基礎疾患を有している。

図1. 細菌性髄膜炎における主な原因菌



●文献

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

CQ-4

抗菌薬に対する耐性化の状況はどうなっていますか

総括

- **B 群溶血性連鎖球菌（GBS）**

注射薬剤として抗菌力が最も優れているのはパニペナム/ベタミプロン（PAPM/BP）、次いでメロペナム（MEPM）とセフォタキシム（CTX）、ペニシリン G（PCG）である。ペニシリン軽度耐性 GBS（penicillin-resistant GBS: PRGBS）が出現している。これらの株では β -ラクタム系薬の作用標的である隔壁合成酵素をコードする *pbp2x* 遺伝子に変異しているため、感性菌に較べ薬剤感受性は約 10 倍低下している。治療には十分な薬剤濃度が必要となる。

- **大腸菌を含む腸内細菌属**

これらの菌種による髄膜炎例の多くは、何らかの抗菌薬投与を頻回に受けていることが多い。 β -ラクタマーゼ産生性の多剤耐性菌である可能性が高く、感受性検査は必須である。

- **肺炎球菌**

小児由来株での遺伝子変異に基づくペニシリン耐性菌（PRSP）の割合は、PCV7 の普及の影響で、2012 年には 26%と半減している。成人由来株でも影響が認められ、PRSP は 21%の割合となっている。ペニシリン感性菌（PSSP）は少なく、50-60%はペニシリン軽度耐性菌（PISP）である。PRSP に対しては PAPM/BP が最も優れ、次いで MEPM とバンコマイシン（VCM）である。

- **インフルエンザ菌**

現在、 β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌（ β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR）の頻度は 60%を超える。さらに、 β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant（BLPACR）株も 10%前後分離されている。

目的

本邦における抗菌薬に対する耐性化の状況を検討する。

解説・エビデンス

1) B 群溶血性連鎖球菌（GBS）

表 1 に、GBS による細菌性髄膜炎の治療に使用される主な注射用ペニシリン系薬と第三世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、およびバンコマイシンの感受性成績を示す。本菌はマクロライド系薬やニューキノロン系薬等、経口抗菌薬に対しても耐性化しつつある。

抗菌力が最も優れているのはパニペナム/ベタミプロン（PAPM/BP）、次いでメロペナム（MEPM）とセフォタキシム（CTX）、ペニシリン G である。第一、第二世代セフェム系薬に属する注射薬の抗菌力は劣る。またバンコマイシンの抗菌力もそれほど優れてはいない。

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

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

2) 大腸菌を含む腸内細菌属

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

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

表2. GBSの β -ラクタム系薬とバンコマイシン感受性

抗菌薬	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
penicillinG	0.016 - 0.125	0.063	0.063
ampicillin	0.031 - 0.25	0.125	0.125
cefazolin	0.063 - 0.5	0.125	0.25
cefotiam	0.125 - 2	0.5	0.5
cefotaxime	0.016 - 0.125	0.031	0.063
panipenem	0.008 - 0.031	0.016	0.031
meropenem	0.031 - 0.125	0.063	0.063
vancomycin	0.25 - 0.5	0.5	0.5

軽度耐性株

1) 太字でMIC値を示した株は、既に β -ラクタム系薬の作用標的である *pbp2x* 遺伝子に変異が生じている。そのため、 β -ラクタム系薬に対する感受性が低下している。

2) 軽度耐性株は、現在成人由来株に認められている。

3.) 軽度耐性株の莢膜型は、III, Ia, Ib, V型等である。

3) 肺炎球菌

図 1 には、過去 12 年間にわたる肺炎球菌性髄膜炎例の年齢分布を示す。すべて全国の医療機関から送付を受けた菌株である。小児では 1 歳以下が 70.6% と多く、5 歳～19 歳の例は少ない。5 歳以

上の症例は基礎疾患を有していることが多い。

一方、成人例ではそのうちの 60%に基礎疾患が認められている。そのことを反映し、成人発症例における死亡例の割合は 17.7%、重篤な後遺症を残した例が 23.8%と、小児のそれぞれ 5.3%と 17.2%に比して有意に高いことが注目される。

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

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

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

表 2 には肺炎球菌性髄膜炎に使用される可能性のある注射用抗菌薬の感受性成績を示す。併せて CLSI の BP も記してあるが、青字で示した部分は感性ではないとみなした対応が必要であることを表している。また、同じ MIC であるなら、カルバペネム系薬の殺菌性が明らかに優れている ⁶⁾。

図2. 肺炎球菌性化膿性髄膜炎 (2000～2011年)

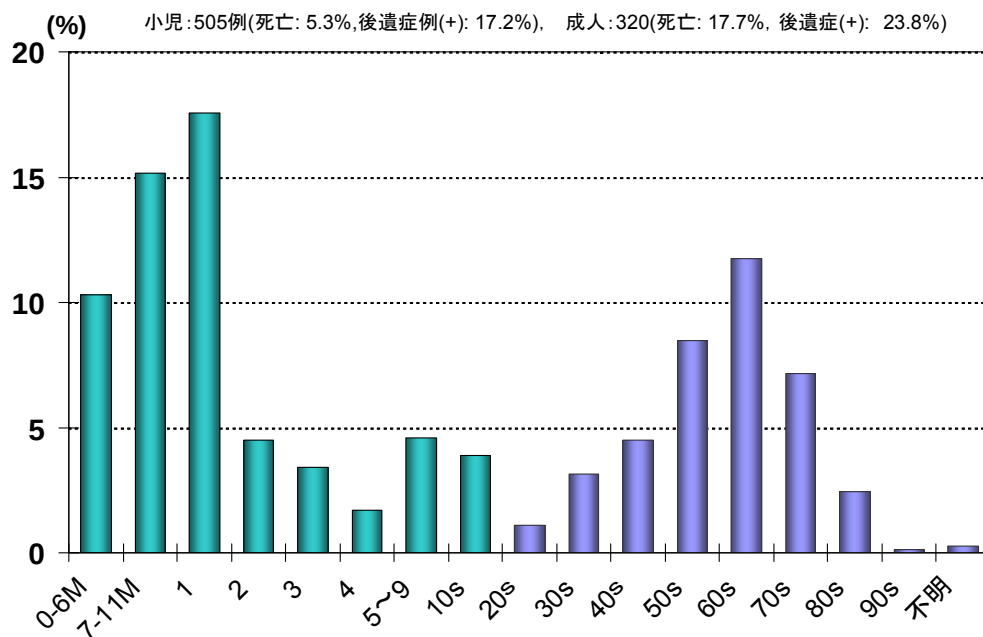
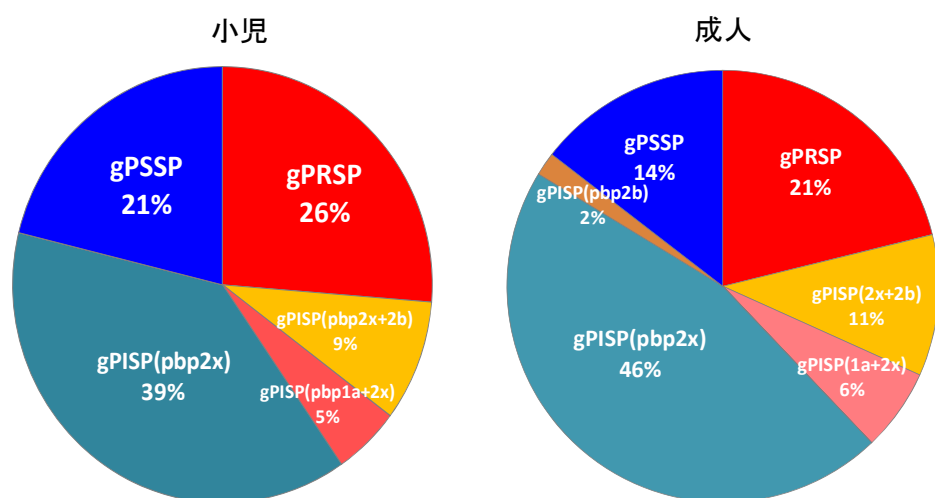


図-2. 耐性遺伝子解析に基づくβ-ラクタム系薬耐性化の状況:2012年分離株



注：小児への肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7, PCV13)の定期接種化に伴い、起炎菌が劇的に変化した。化膿性髄膜炎は半減し、耐性菌も同時に半減した。

注：小児へのPCV7, PCV13の定期接種化による起炎菌の変化の影響を受け、耐性菌がやや減少している。

図-4. 肺炎球菌のペニシリンG感受性 (n = 633)

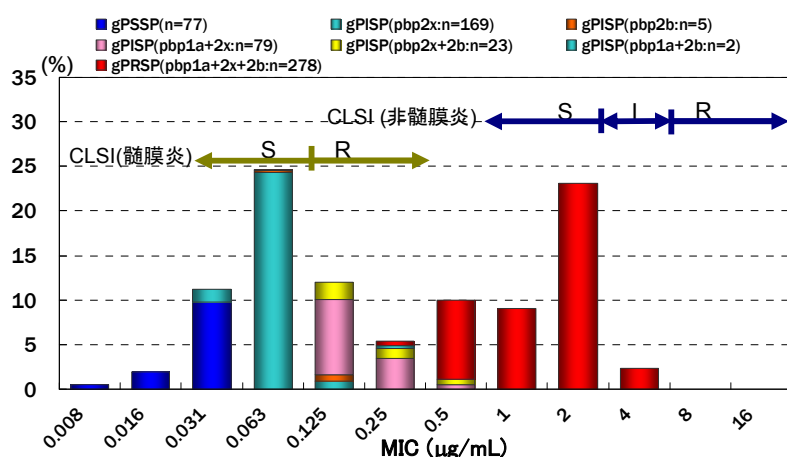


表3. 肺炎球菌に対する主な注射用抗菌薬のMIC₉₀とMIC range

耐性遺伝子型 (genotype)	n	MIC ₉₀ (μg/mL) & MIC range						
		PenicillinG	Ampicillin	Cefotaxime	Ceftriaxone	Meropenem	Panipenem	Dripenem
gPSSP	67	0.016 (0.016-0.031) ^{a)}	0.016 (0.016-0.031)	0.016 (0.016-0.125)	0.031 (0.016-0.125)	0.016 (0.008-0.016)	0.004 (0.002-0.004)	0.008 (0.004-0.008)
gPISP (pbp2b)	22	0.125 (0.063-0.125)	0.031 (0.016-0.031)	0.063 (0.063)	0.063 (0.031-0.125)	0.031 (0.031)	0.008 (0.008)	0.016 (0.016)
gPISP (pbp2x)	76	0.063 (0.031-0.063)	0.063 (0.031-0.063)	0.25 (0.125-0.25)	0.25 (0.125-0.5)	0.016 (0.016-0.031)	0.004 (0.002-0.008)	0.016 (0.008-0.031)
gPISP (pbp1a+2x)	34	0.25 (0.125-0.5)	0.25 (0.063-0.5)	1 (0.25-2)	1 (0.5-1)	0.063 (0.031-0.125)	0.016 (0.008-0.031)	0.063 (0.016-0.125)
gPISP (pbp2x+2b)	14	0.25 (0.063-0.5)	0.25 (0.063-0.5)	0.25 (0.125-0.5)	0.25 (0.125-0.5)	0.063 (0.031-0.125)	0.016 (0.008-0.031)	0.031 (0.031-0.125)
gPRSP (pbp1a+pbp2x+2b)	87	2 (0.5-2)	2 (0.5-2)	1 (0.5-2)	2 (0.5-4)	0.5 (0.125-0.5)	0.063 (0.031-0.125)	0.5 (0.063-0.5)
CLSIのBP		S≤0.063	S≤0.063	S≤0.5	S≤0.5	S≤0.25	MEPMに順ずる	MEPMに順ずる

注: 青字はCLSIの髄膜炎に対する報告に従うと感受性ではないことになり, 耐性とみなした対応が必要である。

4) インフルエンザ菌

図4には、肺炎球菌と同様に過去6年間にわたって全国各地から収集され、解析されたインフルエンザ菌性髄膜炎例の年齢分布と遺伝子変異からみた耐性化の状況を示す。6年間で592例が集積されたが、β-ラクタム系薬の作用標的である細胞壁合成酵素 (PBP3) をコードする *ftsI* 遺伝子上の変異によるアミノ酸置換を有する β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant インフルエンザ菌 (gBLNAR) の割合が高く、2010年以降は60%を超えている⁷⁾。その他に、β-ラクタマーゼ (TEM

型酵素) 産生能と PBP3 変異を同時に有する β -lactamase-producing amoxicillin/clavlanic acid-resistant インフルエンザ菌 (gBLPACR) も近年増加傾向がみられる。

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

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

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

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

図4.インフルエンザ菌による髄膜炎例(2006～2011年)

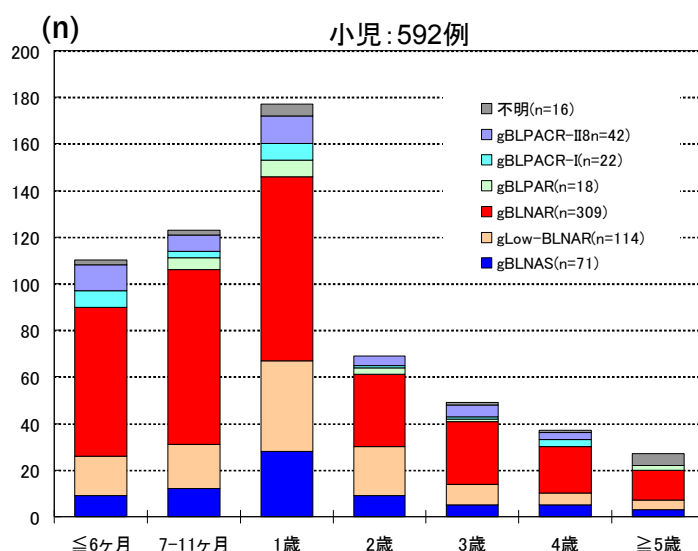


図5. インフルエンザ菌のアンピシリン感受性とPBP3遺伝子(*ftsI*)変異との関係 (n=191)

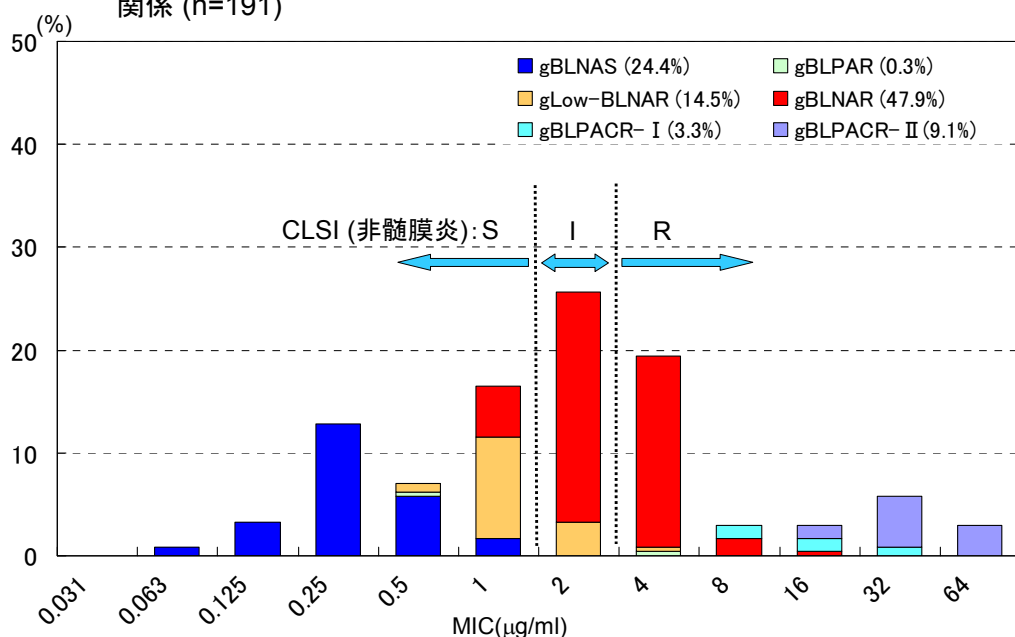


表4.インフルエンザ菌に対する主な注射用抗菌薬のMIC₉₀とMIC range

耐性型 (genotype)	菌株数 (n)	MIC ₉₀ (μg/mL) & MIC range					
		Ampicillin	Cefotaxime	Ceftriaxone	Meropenem	Panipenem	Dripenem
感性菌 (gBLNAS)	34	0.5 (0.125 - 1)	0.031 (0.004 - 0.063)	0.008 (0.002 - 0.016)	0.063 (0.031 - 0.25)	0.5 (0.25 - 1)	0.125 (0.063 - 0.25)
軽度耐性菌 (gLow-BLNAR ^a)	44	1 (1 - 2)	0.125 (0.031 - 0.25)	0.031 (0.008 - 0.125)	0.25 (0.125 - 0.5)	1 (0.5 - 1)	1 (0.25 - 1)
耐性菌 (gBLNAR ^b)	90	4 (1 - 8)	1 (0.125 - 2)	0.25 (0.031 - 0.25)	0.5 (0.125 - 0.5)	1 (0.25 - 2)	1 (0.25 - 4)
β-ラクタマーゼ産生菌 (gBLPAR ^c)	7	32 (8 - >64)	0.016 (0.004 - 0.063)	0.004 (0.002 - 0.016)	0.125 (0.063 - 0.125)	0.25 (0.125 - 0.25)	0.125 (0.063 - 0.125)
β-lac(+)+gLow-BLNAR (gBLPACR I ^d)	7	64 (8 - >64)	0.063 (0.031 - 0.125)	0.016 (0.016 - 0.016)	0.25 (0.125 - 0.25)	0.5 (0.25 - 1)	0.5 (0.25 - 0.5)
β-lac(+)+gBLNAR (gBLPACR-II ^e)	24	32 (16 - >64)	0.5 (0.125 - 2)	0.25 (0.125 - 0.25)	0.25 (0.125 - 0.5)	1 (0.5 - 2)	1 (0.125 - 4)

^a: 526番目のアスパラギンがリジンに置換した軽度耐性菌

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

^c: β-ラクタマーゼ産生菌

^d: β-ラクタマーゼ産生のgLow-BLNAR株

^e: β-ラクタマーゼ産生のgBLNAR株

◎細菌性髄膜炎の発症率と原因菌の急激な変化

近年、行政施策は重症感染症の予防へと大きくシフトし、2010年に「ワクチン接種緊急促進事業」が開始され、2013年度からは小児に対するHibとPCV7の定期接種化が開始された。2012年にはワクチン接種対象年齢の乳幼児の90%が両ワクチンの接種を受けたと推定されている。庵原ら¹⁰⁾の

10 県を対象とした発症率推移では、5 歳未満児における Hib 髄膜炎例は 2008 年の対 10 万人あたり 8.3 人から 2011 年には 3.3 人へと激減、肺炎球菌においても 2008 年の 10 万人あたり 3.1 人から 2011 年には 2.1 人へと減少傾向にあることが報告されている。しかし、肺炎球菌においては 2011 年の後半から PCV7 ではカバーできない莢膜型の肺炎球菌による発症例が増えつつある¹⁰⁾。今後、肺炎球菌においては莢膜型の変化と発症例の動向に注視する必要がある。

●文献

1. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al: First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 2890-2897, 2008.
2. Clinical and Laboratory Standard institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first informational supplement M100-S21, 2011
3. Täuber MG, Zak O, Scheld WM, et al: The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis.* 149:575-583, 1984.
4. Täuber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al: Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 149:568-574, 1984.
5. Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR: Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 27:1117-1127, 1998.
6. 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子他: 肺炎球菌に対するカルバペネム系薬抗菌薬の抗菌作用の比較。日本化学療法学会雑誌, 50:161-169, 2002
7. Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, et al: Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. *J Infect Chemother.* 19:34-41, 2013
8. Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al: High prevalence of type b β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother.* 57:1077-1082, 2006
9. Fujimoto K, Kanazawa K, Takemoto K, et al: Therapeutic effect of meropenem on an experimental guinea pig model of meningitis with type b β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *J Infect Chemother.* 19:593-598, 2013.
10. 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊他: インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *IASR.* 33 : 71-72, 2012.
11. Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al: Changes in capsule and drug Resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010–2013. *Emerg Infect Dis.* DOI: 10.3201/eid2007.131485, 2014.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

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

#2 Search Search "Japan"[Mesh] 90155

#3 Search #1 and #2 492

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

CQ-5

日本における本症患者の有するリスク別の起炎菌（成人）はどのようなになっていますか

総括

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

目的

本邦の細菌性髄膜炎成人例における宿主の有するリスク別の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

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

この結果によれば、本邦の現況は、脳室ドレナージや脳室シャントなど外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が 55.3%と多く、緑膿菌は 2.6%と限られている。そして、このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA（全体の 15.8%）を含み 85%と高率である。一方、慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 25.7%、連鎖球菌属が 41.4%と多く、前者では MRSA 10.3%を含み、ブドウ球菌属全体の 70%が耐性化している。後者では PRSP 10.3%、PISP 12.8%が含まれ、連鎖球菌属全体の 56.3%が耐性化している。また、緑膿菌も 5.1%でみられた。さらに、3 カ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 44.6%、連鎖球菌が 19.5%と多く、緑膿菌は 8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で 81.3%、連鎖球菌族で 71.4%と高率であった。



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

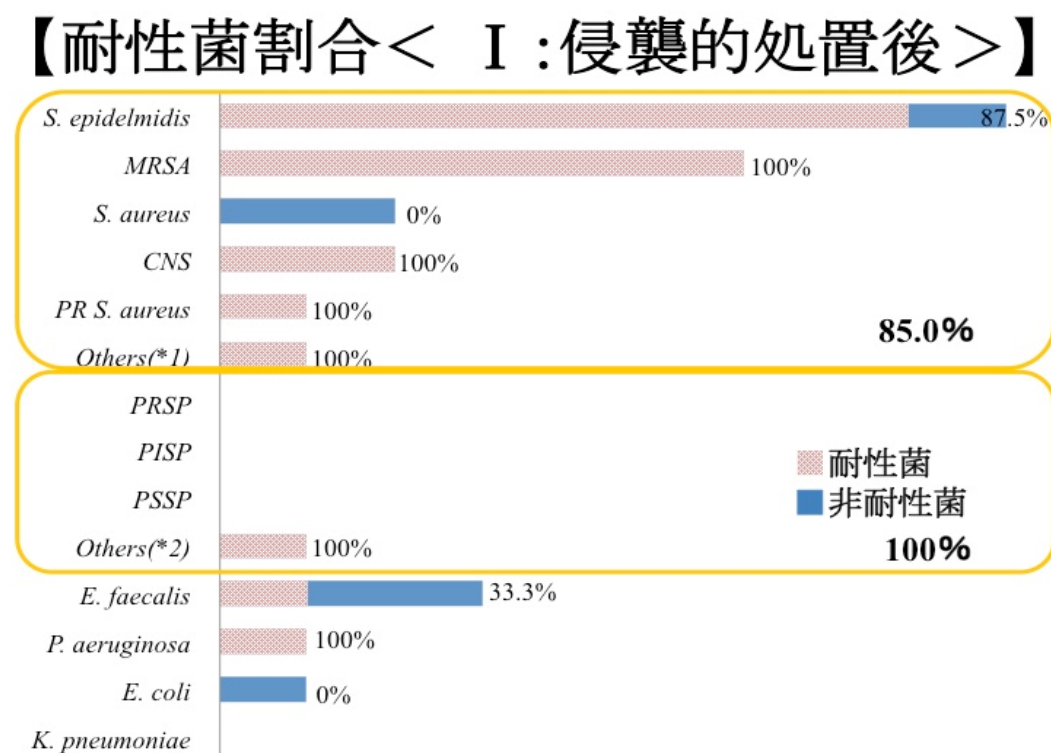


図 1-2. 外科的処置後に伴った細菌性髄膜炎の起炎菌の耐性化率の割合

註：横軸は症例数の長さ。

【起炎菌割合＜Ⅱ：慢性消耗性疾患＞】

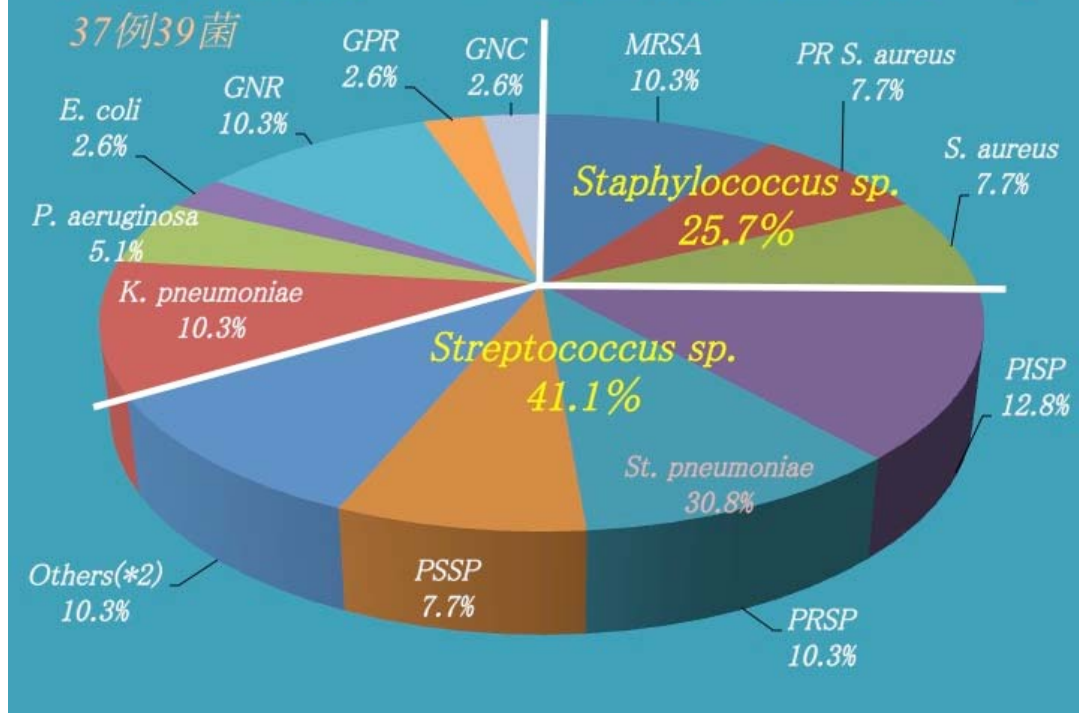


図 2-1. 本邦における慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌

【耐性菌割合＜Ⅱ：慢性消耗性疾患＞】

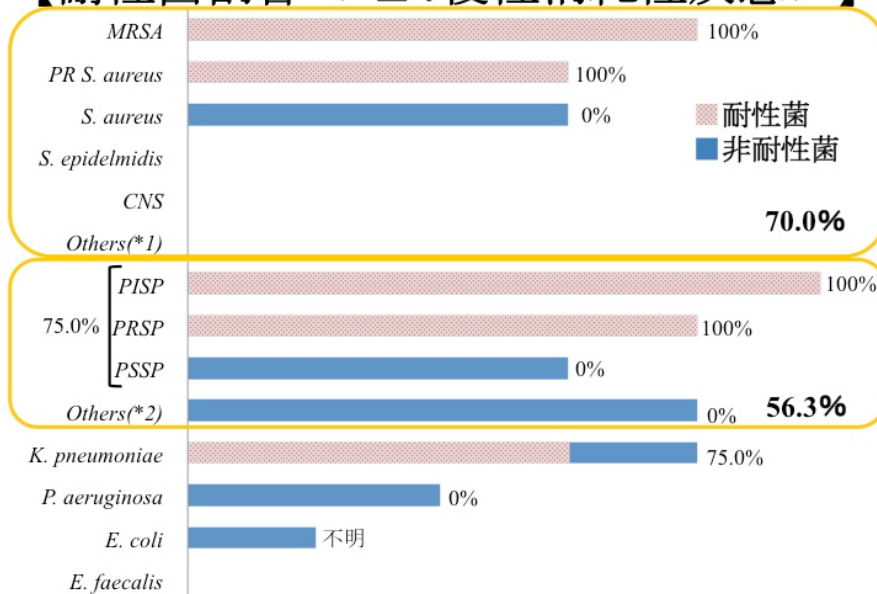


図 2-2. 慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者における細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の耐性化率の割合

註：横軸は症例数の長さ。

【起炎菌割合＜Ⅲ：処置後+消耗疾患＞】

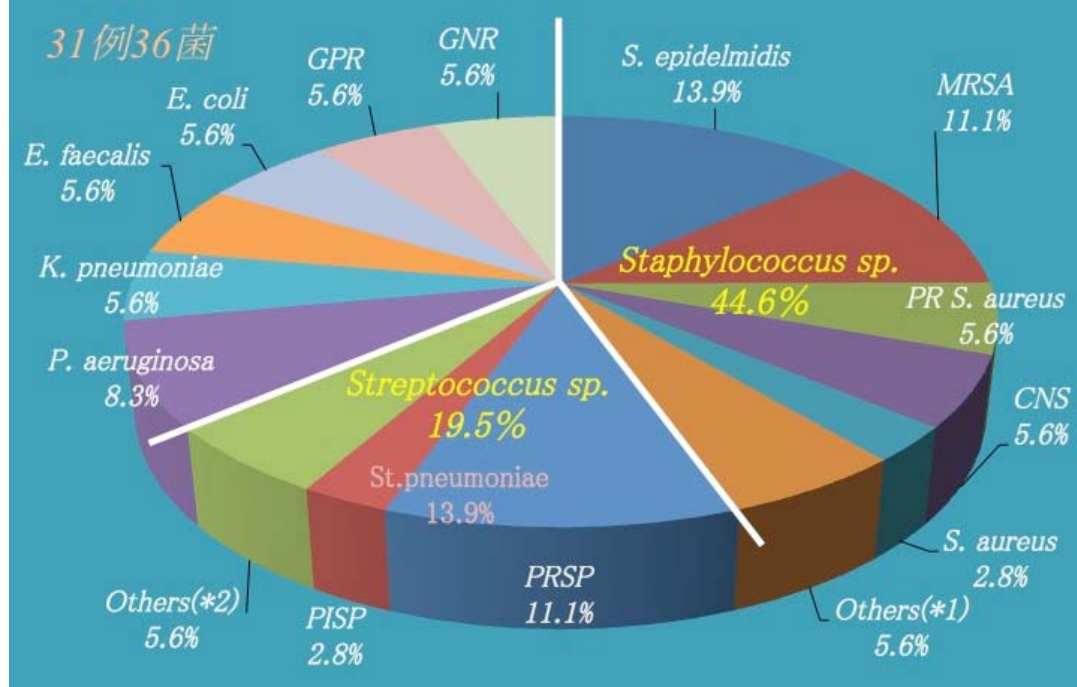


図 3-1. 本邦における 3 カ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の割合

【耐性菌割合＜Ⅲ：処置後+消耗疾患＞】

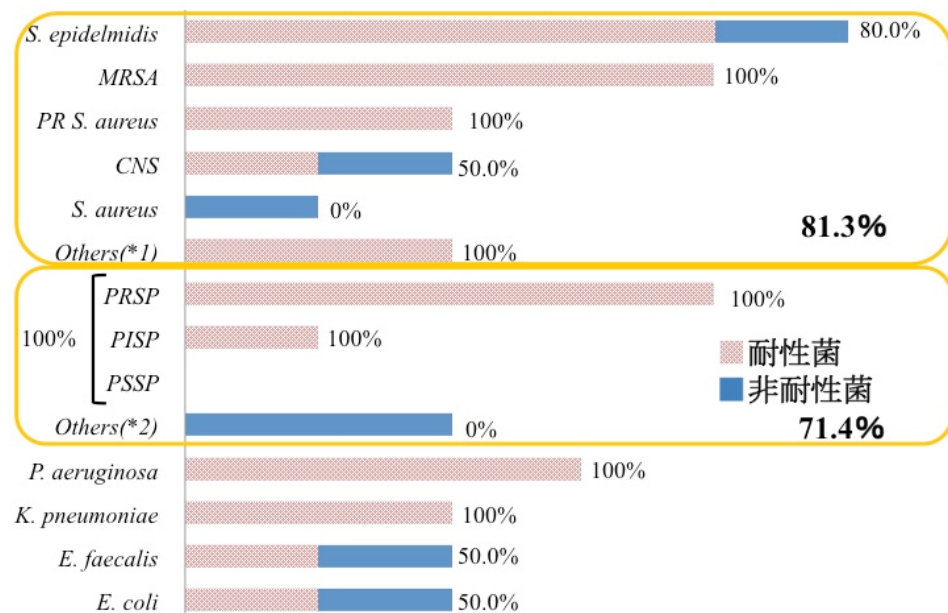


図 3-2. 本邦における 3 カ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の耐性化率の割合

註：横軸は症例数の長さ。

図 1～図 3 に用いられている略語を以下にまとめて記載する。

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

●文献

1. 高橋恵子他: 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起炎菌と転帰影響要因. 53, 1461, 2013(会).

CQ-6

成人例の院内感染例ではどのような菌が見られるのですか

推奨

院内感染の髄膜炎は、多くは侵襲的な手技や、複雑性の頭部外傷、まれには院内発症の菌血症に伴い発症する。脳外科術後、開放性の外傷後に長期入院している場合、または頭蓋底骨折はブドウ球菌または好気性グラム陰性桿菌が関与する。脳室内ドレーンなどの異物が関与する場合はコアグラゼ陰性ブドウ球菌や皮膚の常在菌が原因となる。

本邦の成人例では、ドレナージやシャントなど脳外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が 55.3% と多い。このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA（全体の 15.8%）を含み 85% と高率である。

（グレードなし）

背景・目的

細菌性髄膜炎成人例における院内感染例の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

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

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

1993 年の報告ではあるが、院内発症髄膜炎の病原微生物の割合が報告されている。それによるとグラム陰性桿菌が 38% を占めており、*Streptococci*, *Staphylococcus aureus* と *Coagulase negative Staphylococci* がそれぞれ、9% を占めていた。市中感染で最も多い *Streptococcus pneumoniae* は 5% で、*Listeria monocytogenes* は 3%、*Neisseria meningitidis* は 1% であった¹¹⁾。

日本における院内感染の髄膜炎をまとめた報告は従来なかった。院内感染の定義として、米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) から「入院後 48 時間以後の発症」との規定がある¹²⁾。しかしながら、細菌性髄膜炎についてこの規定を考えた場合、実際に米国および欧州を

含む公表されている全ての診療ガイドラインのフローチャートや推奨されている薬剤選択の条件として、この「48 時間以後」に準拠し作成されているものはない。確かに、市中と院内感染を区分する「48 時間以後」という規定はそれなりには理解はできる。しかし、細菌性髄膜炎において 47 時間は市中感染で、48 時間は院内感染とする時間のカットオフ値設定による市中と院内発症の区別には理論的な根拠は乏しく、実地臨床での対応の点からは受け入れにくい。事実、この「入院 48 時間以後」に準拠した院内感染例の細菌性髄膜炎の報告（韓国）では、その対象例のほとんどは、前述の脳室内シャントの外科的手技に併発した細菌性髄膜炎であった。従って、欧米の現在の診療ガイドラインは、いずれも患者の年齢やその有するリスクに準じて、その薬剤選択が規定されているのが現況であるといえる。

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

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

一方、慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 25.7%、連鎖球菌属が 41.4%と多く、前者では MRSA10.3%を含み、ブドウ球菌属全体の 70%が耐性化している¹³⁾（エビデンスレベルⅣb）。後者では PRSP10.3%、PISP12.8%が含まれ、連鎖球菌属全体の 56.3%が耐性化している。さらに、3 カ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 44.6%、連鎖球菌が 19.5%と多く、緑膿菌は 8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で 81.3%、連鎖球菌属で 71.4%と高率であった。

●文献

1. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. The New England journal of medicine. 2010 Jan 14;362(2):146-54. PubMed PMID: 20071704.
2. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. Neurosurgery. 2006 Jul;59(1):126-33; discussion -33. PubMed PMID: 16823308.
3. McClelland S, 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007 Jul 1;45(1):55-9. PubMed PMID: 17554701.
4. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment

outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008 Jul 1;47(1):73-82. PubMed PMID: 18484878.

5. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2006 Jul;22(7):692-7. PubMed PMID: 16534646.
6. Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, Vogas V, Fylaktakis M, Kondodimou A. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery*. 1994 Sep;35(3):422-6; discussion 6-7. PubMed PMID: 7800133.
7. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3 Suppl):S56-60; discussion Si-iv. PubMed PMID: 16540744.
8. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993 Nov;17(5):843-9. PubMed PMID: 8286623.
9. Yemisen M, Mete B, Tunali Y, Yentur E, Ozturk R. A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2008 Nov;12(6):e125-7. PubMed PMID: 18579427.
10. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, Urban C, Rahal JJ, Jr. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999 May;28(5):1134-8. PubMed PMID: 10452648.
11. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *The New England journal of medicine*. 1993 Jan 7;328(1):21-8. PubMed PMID: 8416268.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed.: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 1996: pp. A1-A20.
13. 高橋恵子,ほか: 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起炎菌と転帰影響要因. *臨床神経* 53, 1461, 2013(会).

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 30 日)

#1 Cross infection 44024 件

#2 Drug resistance, Bacterial 97544 件

#3 #1 and #2 8932 件

#4 #3 and adult 2429 件

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

Guideline; Humans 1505 件

#6 #5 and meningitis 9 件

医中誌(検索 2012 年 3 月 30 日)ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ-7

小児例の院内感染例ではどのような菌が見られるのですか

総括

小児の院内発症例は、成人例と同様に頭部外傷や脳外科手術、あるいは髄液穿刺などの機械的損傷では直接的に、免疫能の低下した患者では血行性に、微生物が中枢神経系に侵入して発症する。

原因となる微生物としては、コアグラージェ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌、大腸菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が多く、新生児では B 群溶血性レンサ球菌、大腸菌が多い。抗菌薬長期投与例や、低栄養状態などでは、真菌も考慮する必要がある。

目的

細菌性髄膜炎小児例における院内感染例の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

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

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

本邦における 2011～2012 年の全国アンケート調査⁸⁾の集計では、原因菌の判明した 344 例中院内発症は 33 例 (6%) であり、その内訳は、B 群溶血性レンサ球菌 13 例 (39.4%)、肺炎球菌およびコアグラージェ陰性ブドウ球菌が各 4 例 (12.1%)、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、緑膿菌が各 3 例 (9.1%)、腸球菌属 2 例 (6.1%)、大腸菌 1 例 (3.0%) であった (エビデンスレベル IVb)。黄色ブド

ウ球菌 3 株中 1 株がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 4 株はいずれもメチシリン耐性株であった。

●文献

1. Krcméry V, Paradisi F. Pediatric Nosocomial Meningitis Study Group: Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children; an eight year national survey reporting 101 cases. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000; 15: 143–147.
2. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, Barakat SS, Hassan IA.: One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. *J Trop Pediatr*. 2006 Jun;52(3):185-91.
3. Lin PC, Chiu NC, Li WC, Chi H, Hsu CH, Hung HY, Kao HA, Huang FY.: Characteristics of nosocomial bacterial meningitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004 Feb;37(1):35-8.
4. Rudinsky B, Ondrusova A, Bauer F, Benca J, Huttova M.: Nosocomial meningitis in neonates caused by *Streptococcus agalactiae*. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Jun;28 Suppl 2:30-1.
5. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, Memo L, Pedna MF, Venturelli C, Perrone E, Ciccio M, Tridapalli E, Piepoli M, Contiero R, Ferrari F; GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna.: Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e361-8.
6. Ondrusova A, Kalavsky E, Rudinsky B, Freybergh FP, Bauer F, Miklosko J, Huttova M, Kisac P, Cauda R. *Pseudomonas aeruginosa* causing nosocomial meningitis in neonates and children: overview of 15 cases within 10 years. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Jun;28 Suppl 2:20-1.
7. Ozdemir H, Kendirli T, Ergün H, Ciftçi E, Tapisiz A, Güriz H, Aysev D, Ince E, Doğru U.: Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2011 May-Jun;53(3):255-60.
8. Shinjoh M, Iwata S, Yagihashi T, Sato Y, Akita H, Takahashi T, Sunakawa K: Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan - A country where *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines have just been introduced. *J Infect Chemother*. 2014 May 21. pii: S1341-321X(14)00173-1. doi: 10.1016/j.jiac.2014.04.007. [Epub ahead of print]
9. 新庄 正宜, 岩田 敏, 佐藤 吉壮, 秋田 博伸, 砂川 慶介: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009～2010). *感染症学雑誌* 86(5): 582-591, 2012
10. Morooka T, Takeo H, Yasumoto S, Mimatsu T, Yukitake K, Oda T: Nosocomial meningitis due to *Campylobacter fetus* subspecies fetus in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Jpn*. 1992 Oct;34(5):530-3.

CQ-8

成人例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっていますか

総括

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

背景・目的

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

解説・エビデンス

成人の細菌性髄膜炎の致死率は20%前後とされるが、起炎菌別では肺炎球菌が20～37%、インフルエンザ菌6～14%、髄膜炎菌4～7%、リステリア菌で17～27%と報告されている¹⁾（エビデンスレベルⅣ）。成人における細菌性髄膜炎の予後を検討した前向き研究において、高齢者、中耳炎・副鼻腔炎の存在、発疹の欠如、入院時の意識障害が高度なこと、120/分以上の頻脈、起炎菌の血液培養陽性、赤沈亢進、血小板数減少、髄液細胞数1000/mm³以下が予後不良因子と報告されている²⁾（エビデンスレベルⅣa）。また、肺炎球菌による髄膜炎の致死率は30%と髄膜炎菌の致死率7%に比較して高く、起炎菌としての肺炎球菌は予後不良因子である²⁾。これらの検討を踏まえて、入院1時間後に転帰を予測するための臨床所見から構成される6項目のリスクスコアも提唱されている。6項目とは年齢、120/分以上の頻脈、Glasgow coma scale score、脳神経麻痺、髄液細胞数1000/mm³以下、髄液グラム陽性球菌検出である³⁾。日本国内での成人細菌性髄膜炎の予後に関する後ろ向き研究では、致死率は23%で、入院時の意識障害と血小板数減少が予後不良因子として報告されている⁴⁾（エビデンスレベルⅣb）。

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

●文献

1. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):467-492.
2. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351(18):1849-1859.
3. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. A risk score for unfavorable outcome in

adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol*. 2008;63(1):90-97.

4. Ishihara M, Kamei S, Taira N, Morita A, Miki K, Naganuma T, Minami M, Shiota H, Hara M, Mizutani T. Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Intern Med*. 2009;48(5):295-300.
5. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354(1):44-53.
6. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2010;61(2):114-124.
7. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, Nau R. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain*. 2006;129:333-345.
8. van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis*. 2002;186(7):1047-1052.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 prognosis 921749 件

#3 sequela or sequelae or aftereffect 49128 件

#4 #2 or #3 964953 件

#5 #1 and #4 1767 件

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

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

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

検索結果 121 件

CQ-9

小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっていますか

総括

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

目的

小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症を検討する。

解説・エビデンス

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

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

日本における小児細菌性髄膜炎の動向は、1966 年以降 2000 年代まで繰り返し調査されてきた。2000 年代に行われた 3 つの調査によると、致死率は 0.3～4.1%であった⁷⁻⁹⁾（グレード IVb）。起炎菌別では溶連菌と B 群溶連菌で致死率が高く、インフルエンザ菌で低かった。年齢別では新生児（28 日以下）＞乳児（12 月未満）＞幼児以上（1 歳以上）だった。時代別では 1979～1984 年に比較して 2003～2006 年には多くの起炎菌、すべての年齢層において致死率が有意に減少した⁸⁾。日本の症例では後遺症として硬膜下水腫、脳膿瘍、水頭症、けいれん、難聴、運動麻痺、知的障害が多く見られた。ただし施設間でフォローアップ期間に差があり、統計をとるのは困難であった⁷⁾。2004～2007 年の多施設調査では、治療終了時における後遺症の率は 18.8%であった⁹⁾。

●文献

1. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(5):389-394.
2. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361(9375):2139-2148.

3. Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkäranta A, Bernardino L, Peltola H. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1107-1110.
4. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, Jennekens-Schinkel A, van der Lei HD, Kraak MA, van Furth AM. Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2004;93(10):1378-1385.
5. Chandran A, Herbert H, Misurski D, Santosham M. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1):3-6.
6. de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis.* 2010 Aug 5;10:232.
7. 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, 岩田敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮, 生方公子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子. 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003～2004). *感染症学雑誌* 2006; 80(1): 27-38.
8. 砂川慶介, 生方公子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 野々山勝人, 岩田敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005～2006). *感染症学雑誌* 2008; 82(3): 187-197.
9. Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, Sunakawa K. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* 2010 Dec;16(6):396-406.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 prognosis 921749 件

#3 sequela or sequelae or aftereffect 49128 件

#4 #2 or #3 964953 件

#5 #1 and #4 1767 件

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

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((((((髄膜炎-細菌性/MTH)) and (SH=合併症,転移性,予後)) or ((髄膜炎-細菌性/MTH) and (("致命的転帰"/TH) or (予後/TH) or (後遺症/TH)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) and (CK=胎児,新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18)))= 1 3 5 件

CQ-10

成人の症状や発症経過はどのようになっていますか

総括

頭痛 85.9～87%、項部硬直 82～84.3%、発熱 77～97%、意識障害 66～95.3%、成人で三徴を呈する典型例は 44～51%である。

発症経過は、①数時間のうちに急速に進行する急性劇症型と②数日かけ進行性に悪化する場合があります。

背景・目的

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

細菌性髄膜炎成人例の症状および発症経過について検討する。

解説・エビデンス

発症経過

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

細菌性髄膜炎はサイトカイン・カスケードによって起こる強い炎症がその本態である。病態の進行経過は以下のとおりである。髄腔内では宿主の免疫防御機構が機能しないため、血行性または直達性に髄腔内に達した細菌は急速に増殖することができる。増殖した細菌自体は直接的な組織障害を引き起こすことはなく、細菌の溶解と細胞壁成分のくも膜下腔への放出により炎症性サイトカインやケモカインが産生・分泌される。加えて菌血症や炎症性サイトカインにより、興奮性アミノ酸、活性酸素、活性窒素など神経細胞死を誘導するメディエーターが産生されるようになる。結果として、抗菌薬により髄腔が無菌化された後も神経の損傷は進行しうる。また、これらの物質は血液脳関門の透過性を高めて、血管原性浮腫と血清蛋白の漏出を生じる。くも膜下腔に浸出した蛋白や白血球は、脳脊髄液の流れを妨げ、硬膜静脈洞のくも膜顆粒からの吸収も低下させるため、閉塞性水頭症、交通性水頭症、間質性浮腫を引き起こす。水頭症や浮腫は頭蓋内圧を上昇させ脳灌流が減少、脳血流量を増加させるために脳血管拡張が生じた結果、さらに頭蓋内圧が上昇、やがては自動調節能が消失する。また、くも膜下腔の化膿性浸出物や動脈壁への炎症細胞浸潤により血管炎を引き起こし、動脈、静脈洞、脳皮質静脈に血栓性病変を生じ脳虚血や梗塞に陥る。

症状

成人および高齢者細菌性髄膜炎の臨床症状¹⁾とその発現頻度²⁻⁴⁾を表に示す。

表 1. 成人および高齢者における細菌性髄膜炎の臨床症状

成人例	発熱 頭痛 羞明 項部硬直 傾眠・錯乱・昏睡 痙攣 局所脳巣症状 悪心・嘔吐
高齢者例	発熱 頭痛 項部硬直 錯乱または昏睡 痙攣

(文献 1 を改変)

表 2. 細菌性髄膜炎でみられる臨床症候の発現頻度

	英国 ²⁾ (n=132)	スペイン ³⁾ (n=64)	オランダ ⁴⁾ (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%		
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%

古典的三徴は発熱、項部硬直、意識障害であり、それに頭痛を加えたものを四徴という。英国²⁾、スペイン³⁾、オランダ⁴⁾からの報告によると、それぞれの症状の頻度は、頭痛 85.9～87%、項部硬直 82～84.3%、発熱 77～97%、意識障害 66～95.3%であった。しかしながら成人で三徴を呈する典型例は 44～51%とけっして多くはない。また、Begg N ら英国からの報告では、四徴のうちの少なくとも 2 つの症状を認める割合は 95%と高率であるものの、四徴のうち一つしか認めない患者が 4%、一つも症状がないものも 1%存在するとも報告している (エビデンスレベル IV)。

従って、三または四徴が揃っていなかったとしても、それらのうちの 2 つがある場合には細菌性

髄膜炎を疑うことは当然で、2つの症状がなかったとしても、高齢者や免疫能の低下した患者では臨床症候が乏しい（微熱、傾眠など）ことがあるので、禁忌事由がない限り積極的に髄液検査を行い、鑑別することが重要である。高齢発症者では、慢性副鼻腔炎、中耳炎、慢性肺疾患・心疾患、慢性尿路感染症、慢性消耗性疾患（アルコール依存症、糖尿病、血液疾患、悪性腫瘍）のような因子が50%で存在する^{6,7}ことも手がかりになるであろう。

なお、転帰は別の章で扱われるが、耐性菌が多い本邦からの71例の症例を多変量解析した報告⁸では、治療開始時の意識障害の程度と血小板数の減少が有意な転帰影響要因とされている（エビデンスレベルIV）。

以下に主な徴候を挙げる。

1) 頭痛

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

Jolt accentuation of headache は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。検討した報告は1件⁹のみであり、症例数も少ないが、髄膜炎診断における感度97%、特異度60%と高いとの結果が示されている。今後、再検証すべきと考える。しかし、陽性である場合には髄液検査を検討すべきである。

2) 髄膜刺激徴候

項部硬直（nuchal rigidity、neck stiffness）では感度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%、細胞数1000 / μ l以上の髄膜炎のみで検討すると項部硬直の陰性的中度は100%であったとの報告¹⁰（エビデンスレベルIV）がある。

3) 頭蓋内圧亢進

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

4) 痙攣

約20～40%の患者でみられ（エビデンスレベルIV）、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⁴。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、二次性全般化や発熱、低Na血症、脳圧亢進に伴う脳灌流の低下による酸素欠乏症、頻度は低いが高用量ペニシリンなどの抗菌薬の毒性作用などによっておこる。

5) 神経局所徴候および脳神経麻痺

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の麻痺のいずれかのためである。

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、頭蓋内圧亢進のために生じる。ちなみに、結核性髄膜炎でも頭蓋底部の炎症が強く、脳神経麻痺の合併が生じる。

6) 聴覚障害

細菌性髄膜炎の経過中に生じた感覚神経性聴力損失は後遺症となることが多い¹¹⁾。原因は、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¹²⁻¹⁴⁾やくも膜神経鞘における炎症性浸出液により二次的に引き起こされた蝸牛神経炎、内聴覚動脈の血管閉塞、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が考えられる。以前は聴神経や脳幹への炎症の直接的な波及により生じるといわれていたが、近年では主に蝸牛障害によるとされている^{12,15)}。MRI 3D FIESTA で内耳付近を撮影すると、蝸牛の石灰化が認められることがある。このような例では人工内耳を植え込むこともある。前庭神経と蝸牛神経双方が障害された場合には感覚神経性聴力損失だけではなく失調症をも起こす。

7) 皮疹

起炎菌として髄膜炎菌の場合が多い。髄膜炎菌血症の皮疹はびまん性の紅斑として始まり、急速に点状出血となる。また、急激に皮膚の壊死性紫斑が進行し、最終的に乾性壊死を来すものを電撃性紫斑という。いずれの皮疹もインフルエンザ菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌感染症などでも生じることから、現在では髄膜炎菌感染症に特異的ではなく、重症感染症に一般的に起こり得るものであるとの認識である。髄膜炎菌血症の皮疹に類似した皮疹を呈する感染症として、インフルエンザ菌・肺炎球菌・エンテロウイルスによる髄膜炎、薬剤性発熱を伴った部分的治療された髄膜炎、淋菌やエコーウイルス 9 型による敗血症やウイルス血症、黄色ブドウ球菌性心内膜炎、ロッキー山紅斑熱、西ナイルウイルス脳炎、レプトスピラ、ライム病、AIDS、結核、サルコイドーシスが挙げられる¹⁶⁾。

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

● 肺炎球菌性髄膜炎

典型的な臨床症状は上気道の感染であり、成人の 25-50% に肺炎が存在する。また、高齢者で肺炎や中耳炎に合併した髄膜炎は、肺炎球菌が起炎菌であることが多い。

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¹⁷⁾。

● グラム陰性桿菌

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

● リステリア菌

失調症、脳神経麻痺、眼振などの急性脳幹症状を呈することもある^{18,19)}。

● 髄膜炎菌

呼吸器分泌物からの飛沫あるいは直接感染である。ほとんどは直ちに消失するか保菌者となり、髄膜炎を発症するのはごく一部である。近年、日本では極めて稀な疾患となっているが、2011 年に宮崎県の高校の寮で成人を含み集団発生、高校生 1 名が死亡している。集団生活²⁰⁾と発症前 2 週間から 1 カ月に先行する上気道症状²¹⁾がキーワードである。

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

● Waterhouse-Friderichsen syndrome

1911 年に Waterhouse²²⁾ と Friderichsen²³⁾ は劇症型髄膜炎菌感染症に合併し、急性副腎機能不全によるショックと全身性紫斑を来す症候群を報告し、その後、Waterhouse-Friderichsen syndrome と呼ばれるようになった²²⁾。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症でも生じることから、現在では重症感染症に併発する場合でも言う。髄膜炎を併発している場合、突然発症し、強い頭痛、高熱、けいれん、意識障害を呈し、多くは 12～48 時間以内に DIC（播種性血管内凝固症候群）、ショックに陥って死にいたる。

細菌性髄膜炎の合併症とその起炎菌あるいは合併症²⁴⁾を表 3 に示す。

表 3.

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> <i>S. pneumoniae</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 24 を改変)

●文献

1. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis in children and adults. In: Scheld WM, Whitely RJ, Durack DT (eds): Infection of the Central Nervous System, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers:1997, PP335-401.
2. 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.
3. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, et al: Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. Intensive Care Med. 2003 ;29:1967-73.
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;351:1849-59.
5. Tunkel AR, Sceld WM: Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and practice of infectious disease, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone;2005,pp1083-1126.
6. Choi C.: Bacterial meningitis in aging adults. Clin Infect Dis. 2001;33:1380-5.
7. de O Papaiordanou PM, Cadogan SM, Ribeiro Resende M, et al: Bacterial Meningitis in the Elderly: An

- 8-Year Review of Cases in a University Hospital. *Braz J Infect Dis*. 1999;3:111-117.
8. Ishihara M, Kamei S, Taira N, et al: Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Intern Med*. 2009;48:295-300.
 9. Uchihara T, Tsukagoshi H.: Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache*. 1991;31:167-71.
 10. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ.: The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:46-52.
 11. Kastenbauer S, Pfister HW. : Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126:1015-25.
 12. Tarlow MJ, Comis SD, Osborne MP.: Endotoxin induced damage to the cochlea in guinea pigs. *Arch Dis Child*. 1991;66:181-4.
 13. Kay R. : The site of the lesion causing hearing loss in bacterial meningitis: a study of experimental streptococcal meningitis in guinea-pigs. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1991;17:485-93.
 14. Nadol JB Jr.: Hearing loss as a sequela of meningitis. *Laryngoscope*. 1978;88:739-55.
 15. Richardson MP, Reid A, Tarlow MJ, Rudd PT.: Hearing loss during bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 1997;76:134-8.
 16. 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.
 17. Kastenbauer S, Pfister HW.: Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126:1015-25.
 18. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB.: Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998 ;77:313-36.
 19. Lorber B.: *Listeria monositogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds): *Principles and practice of infectious disease*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, pp2478-2483
 20. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM.: Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-88.
 21. Tully J, Viner RM, Coen PG, et al: Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. 2006;332:445-50.
 22. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1911;1:577-8.
 23. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderh* 1918;87:109-125
 24. Cunha BA: The diagnosis and therapy of acute bacterial meningitis. In: David Schlossberg (ed): *Infection of the Nervous System*. New York, Springer-Verlag, 1990, pp3-24.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 19161 件

#2 signs and symptoms 1448 件

#3 #1 and #2 2142 件

#4 meningitis, bacterial/complications 1919

#5 #3 and #4 3502

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

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

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

CQ-11

小児の症状や発症経過はどのようになっていますか

総括

小児の細菌性髄膜炎の症状は、年齢が低いほど軽微で、かつ典型的な症状や徴候が出現しにくい。このため、小児では、非特異的な症状や徴候の組み合わせから細菌性髄膜炎を疑う必要がある。

小児の細菌性髄膜炎の発症経過は、①非特異的な症状（発熱、不活発、易刺激性など）が数日間先行する場合、②1日程度で特異的な症状が出現する場合、③電撃的な経過をとり発症後急速に状態が悪化する場合がある。

背景・目的

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

解説・エビデンス

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

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

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

発症経過

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

(1)	髄膜炎と診断されるまでに数日間、発熱、不活発、易刺激性、嘔吐などの非特異的な症状が先行する型
(2)	電撃的な経過をとり、発症後急速に症状が悪化する型
(3)	電撃的とは言えないが、1日程度で髄膜炎の特異的な症状が出現する型

(1)の型が最も多く、(2)に相当する症例は、入院前後に痙攣や昏睡をきたす頻度が高いとされている⁷⁾。

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・神経細胞傷害によるもの、脳圧亢進によるもの、脳神経麻痺、脳血管障害によるもの、硬膜下液貯留によるもの、全身症状に伴うものなどに分けられる。

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

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

表 1. 小児細菌性髄膜炎患者の入院時の症状と徴候

報告者	Kilpi, et al	Kornelisse, et al	Andersen, et al
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カ月～15歳)	平均8カ月 (3生日～12.3歳)	0～14歳
発熱	85%(>38℃)	記載なし*	99%(>37.5℃)
意識障害	7% (unconscious)	12% (comatose)	0% (coma)
嘔吐	59%	18%	54%
易刺激性	65%	34% (alert or irritable)	記載なし
項部硬直	78%	67%	96%
局在性神経徴候	7%	記載なし	記載なし
痙攣	19%	30%	11%

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

1) 発熱

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

2) 意識状態の変化

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

3. 痙攣

10～30%の症例において、入院前から入院 2 日以内に痙攣を認める^{14,15)}（エビデンスレベル IV）。部分発作、部分発作の二次性全般化、全身発作の何れもが発現し得る。部分痙攣は予後不良因子である¹⁵⁾（エビデンスレベル VI）。

細菌性髄膜炎における痙攣は通常発熱を伴うため、小児においては熱性痙攣との鑑別が問題にな

る。小児の痙攣の管理に関するガイドライン¹⁶⁾では、発熱と痙攣を呈した小児に以下の何れかがみられる場合には、除外診断がなされるまで髄膜炎として扱うべきであると記載されている。

● 痙攣前の傾眠傾向	● 項部硬直	● 出血性発疹	● 大泉門膨隆
● けいれん後 1 時間以上経過した時点における意識レベルの低下（改訂グラスゴー昏睡尺度で 15 未満）			

4. 髄膜刺激徴候

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

5. 頭痛、嘔吐

頭痛は、髄膜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出来ない。嘔吐は患児の 50-70%でみられる^{7,9,10)}。本邦での報告によれば、嘔吐は細菌性髄膜炎の初期症状として重要である¹⁷⁾が、特異的症状とは言えず、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出来ない。

6. 大泉門膨隆

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

7. 局所神経症状

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

8. 非特異的徴候

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

9. 皮膚所見

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

10. 全身状態の悪化

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

●文献

1. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 785-814.
2. El Bashir H, Laundry M, Booy R: Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88(7): 615-620.
3. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, et al: Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010; 126(5): 952-960.
4. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361 : 2139-2148.
5. Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 795-810.
6. Radetsky M: Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and implications of delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*; 11: 694-701.
7. Kilpi T, Anttila, Kallio MJ, et al: Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991; 338: 406-409.
8. Kaplan SL: Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(3): 579-594.
9. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al: Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390-1397.
10. Anderson J, Backer V, Voldsgaard P, et al: Acute meningococcal meningitis in children: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect* 1997; 34: 227-235.
11. Bonadio WA, Mannenbach M, Krippendorf R: Bacterial meningitis in older children. *Am J Dis Child* 1990; 144: 465.
12. Levy M, Wong E, Fried D: Diseases that mimic meningitis. Analysis of 650 lumbar puncture. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29: 254-255, 258-261.
13. Dagbjartsson A, Ludvigsson P: Bacterial meningitis: diagnosis and initial antibiotic therapy. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 219-230.
14. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, et al: Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102: 1087-1097.
15. Oliver LG, Harwood-Nuss AL: Bacterial meningitis in infants and children: a review. *J Emerg Med* 1993; 11(5): 555-564.
16. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al: An evidence and consensus based guideline for the management of a child after seizure. *Emerg Med J* 2003; 20: 13-20.
17. 武内一, 深澤満 : インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性. *日児誌* 2006;110:1401-1408.
18. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 623-644.
19. Stutman HR, Marks MI: Bacterial meningitis in children: diagnosis and therapy. A review of recent

developments. Clin Pediatr (Phila) 1987; 26: 431-438.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 19161 件

#2 Signs and Symptoms 1448 件

#3 #1 AND #2 2142 件

#4 Meningitis, Bacterial/complications 1919 件

#5 #3 or #4 3502 件

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

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

医中誌(検索 2012 年 3 月 25 日)

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

167 件

CQ-12

細菌性髄膜炎を疑った場合の検査はどのようにするのですか

推奨

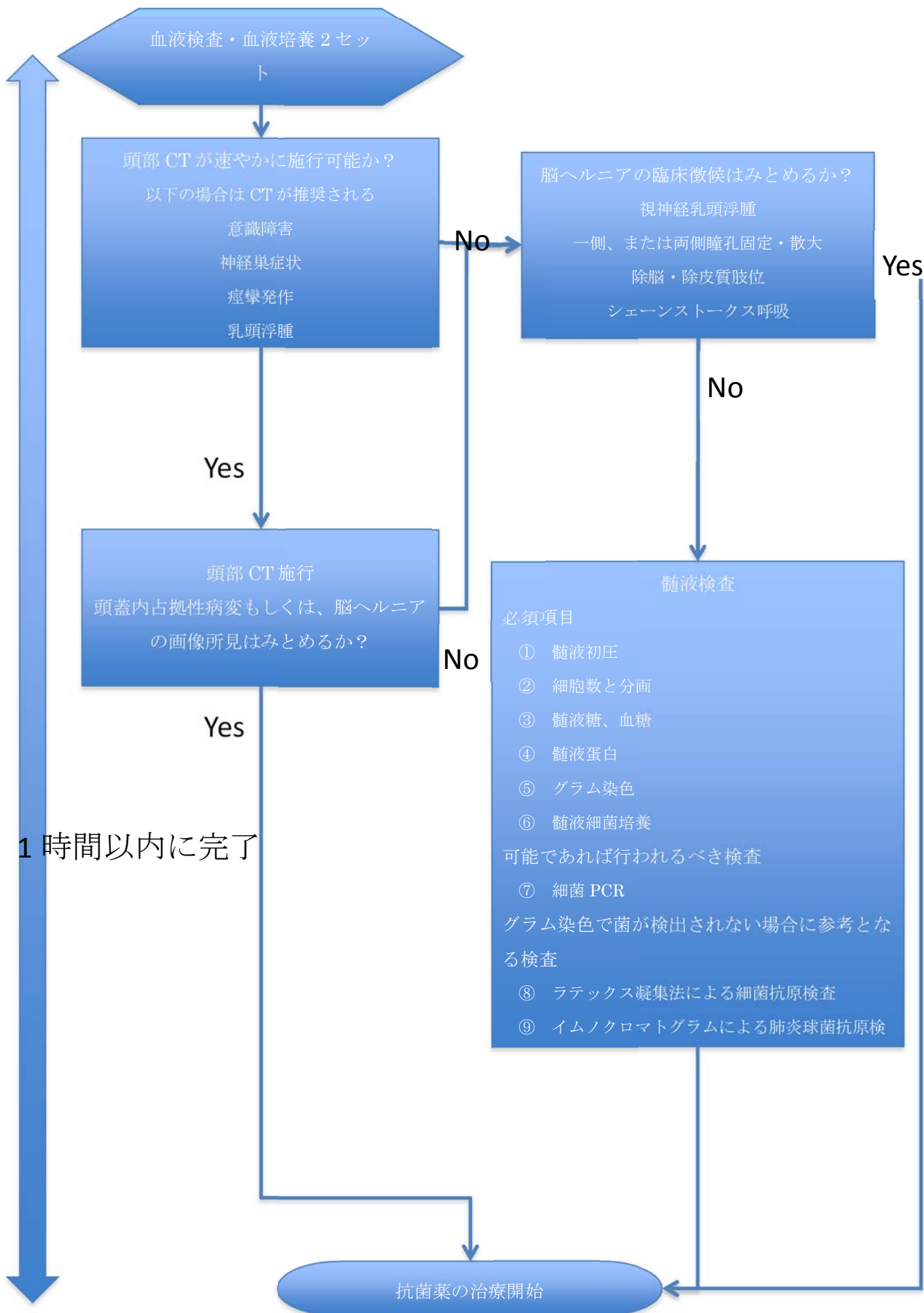
頭部 CT や臨床所見より脳ヘルニアが疑われず、かつ髄液検査の禁忌でない限り、腰椎穿刺による髄液検査（髄液細胞数・髄液糖濃度・血清糖・髄液蛋白量・グラム染色）をすみやかに行う。ただし、検査を行うことで治療開始が 1 時間以上遅れる場合にはこの限りではない。

（グレード B）

臨床症状より細菌性髄膜炎が疑われた場合の検査手順をフローチャートに示す。

（グレード B）

臨床症状より細菌性髄膜炎が疑われた場合の検査手順



背景・目的

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

解説・エビデンス

髄液検査

細菌性髄膜炎の確定診断は、腰椎穿刺による髄液検査のみで可能であり、ランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）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^{1,2)}（エビデンスレベル III）。

髄液検査では、髄液初圧、細胞数と分画、髄液糖、髄液蛋白量、グラム染色と鏡検は行われるべきである。髄液初圧上昇、髄液多形核球優位の細胞増加、髄液糖の低下（髄液糖／血糖比 ≤ 0.4 ）、蛋白濃度の増加は細菌性髄膜炎を疑う所見である。注意すべき点として、新生児細菌性髄膜炎の髄液検査でしばしば典型的な細胞増多、蛋白高値、髄液糖濃度低値を示さない症例に遭遇する。B 群溶血性レンサ球菌（GBS）による髄膜炎ではその 30%が髄液細胞数増多を示さないことが知られている³⁾（エビデンスレベル IVb）。

1) 髄液初圧

細菌性髄膜炎の髄液初圧は 200～500 mm CSF を示す事が多いが⁴⁾、小児ではこれより低くなる。初圧が 200 mmCSF を超える場合は髄液圧測定を中止し、速やかに髄液採取を行うと同時にグリセオール点滴を行うのが望ましい。

2) 髄液細胞数

正常範囲は年齢とともに変化する。満期出産新生児の髄液細胞数正常上限は 22 / mm³ で、生後 0～8 週の乳児では 30 / mm³、生後 8 週以上では 5 / mm³ である。細菌性髄膜炎の髄液多形核球数は 1000～5000 / mm³ を示すことが多い（表 1 参照）⁵⁾。

3) 髄液糖/血糖比

同時血糖の 0.6 以下が異常値で、0.4 以下の場合は細菌性髄膜炎が強く疑われる。生後 2 ヶ月の細菌性髄膜炎では、髄液糖／血糖比が 0.4 以下の場合、感度 80%、特異度 98%との報告がある^{6,7)}（エビデンスレベル IVb）。

4) 髄液蛋白量

成人では 40 mg / dl 以下で、新生児では 150 mg / dl 以下である。髄液蛋白量の上昇は細菌性髄膜炎でも上昇するが、非特異的所見である⁸⁾。

5) グラム染色、鏡検

グラム染色は簡易で速やかに結果が得られる検査であり、髄膜炎を疑うすべての患者に推奨される。感度 50～90%、特異度 60～90%、最小検出感度は 10⁵ colony forming units (cfu) / ml と報告されている^{9,10)}（エビデンスレベル IVb）。また、菌ごとにグラム染色の検出感度は異なり、肺炎球菌では 90%、インフルエンザ菌では 86%、髄膜炎菌では 75%、リステリア菌では 50%以下と報告されている¹¹⁾（エビデンスレベル IVb）。採取された髄液は速やかに検査室に送るべきである。髄液を遠心分離器にかける事で検出感度が大きく改善されることが知られている¹²⁾（エビデンスレベル

IVb)。抗菌薬使用前の髄液では 75～90%の検出感度だが、髄液検査前に抗菌薬が使用された場合には 40～60%に低下したと報告されている¹³⁾ (エビデンスレベル IVb)。

6) 髄液細菌培養・血液細菌培養

細菌性髄膜炎に対して、血液培養・髄液培養の有用性を確認した RCT はない。細菌が髄膜炎に至るには、敗血症を発症し側脳室の脈絡叢を通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。従って、細菌性髄膜炎を疑った場合には、血液培養を行う事が強く推奨される。特に、頭蓋内圧亢進などにより髄液検査が施行不可能な場合は血液培養の結果が起炎菌同定に重要となる。髄液培養の陽性率は、未治療では 70～80%だが、抗菌薬治療群では 50%以下といわれている。細菌性髄膜炎において、髄液培養の陽性率は、その採取量が多いほど、また遠心 (1500～2500×g、15 分) を行うほど検出率は高くなる¹⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。培養には 3～4 ml が必要で最終判断には 48 時間ほどかかる。

可能であれば行われるべき検査として、下記の項目が挙げられる。

7) 細菌 PCR

第 5 章を参照。

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

8) ラテックス凝集法による細菌抗原検査

結果が 15 分ほどで得られ、髄液検査前に抗菌薬投与が行われていた場合でも陽性に検出が可能な点がラテックス凝集法による細菌抗原検査の利点である。ただし、対象菌が限られ、耐性菌の判別が不可能な点と偽陽性が出る点が欠点としてあげられる^{15, 16)}。細菌ごとの検出率は異なるが、*H. influenzae* type b で 78～100%、*S. pneumoniae* で 67～100%、*N. meningitidis* で 50～93%と報告されており、いずれも良好といえる¹⁷⁾ (エビデンスレベル II)。

しかしながら近年、米国感染症学会ガイドライン及び米国診療ガイドライン委員会では、細菌抗原テストをルーチンで行うことが疑問視されている。これは、ルーチンで行うことで時折不必要な治療や長期入院が起こり得るためとされている。根拠としては、髄膜炎 901 例の検討では陽性例 26 例のうち、細菌抗原テスト結果により治療が変更になったのは 4 例のみであったとの報告を理由として挙げている¹⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)。

細菌抗原検査は、髄液検査前に抗菌薬投与が行われていた場合やグラム染色陰性例に行うことが勧められる。(ただし、2014 年 5 月現在、本邦ではバイオメリュー社製スライデックス メニンギートキットとバイオラット製 PASTREX メニンジャイスはともに発売中止になっており、本邦での検査キットの新たな入手は不可能となっている。)

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

Binax NOW®肺炎球菌は、迅速イムノクロマト膜アッセイにより患者の尿から肺炎球菌抗原を検出し、感度 64～86%、特異度 95%と報告されている^{19, 20)} (エビデンスレベル III)。本法は肺炎球菌細胞膜に存在する C 多糖類を検出することによって、すべての肺炎球菌サブタイプを検出可能としている²¹⁾。本邦での保険適応は尿中の肺炎球菌検出に対してのみであるが、米国では患者髄液にも使用されており、髄液を直接キットにアプライすることで検出され、その感度・特異度ともに高いことが報告されている²²⁾。ラテックス凝集法による細菌抗原検査と同様の理由で髄液検査前に抗菌

薬投与が行われていた場合やグラム染色陰性例に行うことが勧められる。

ウイルス性髄膜炎との鑑別を要する場合に参考となる検査

10) 血中プロカルシトニン

プロカルシトニンは甲状腺 C 細胞で合成され末梢血白血球より放出される物質で、重症感染症時に高度に上昇する物質である。プロカルシトニンは重症炎症のマーカーであり、細菌・真菌感染で上昇し、ウイルス感染では軽度の上昇に留まることより、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用であると報告されている²³⁻²⁶⁾ (エビデンスレベルⅡ)。細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎の鑑別が困難な場合に、その測定が有用であると考えられる。ただし、検査前に抗菌薬投与例や免疫不全例ではプロカルシトニンの上昇が軽度で鑑別に有用でない場合がある。

髄液中のプロカルシトニンは脳炎や髄膜炎患者だけではなくアルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症でも上昇することが知られている²⁷⁾。

11) 髄液の C 反応性蛋白 (CRP)

多くの前向き研究や対象研究で、髄液 CRP はウイルス性髄膜炎に比べて細菌性髄膜炎で有意に上昇すると報告されている^{28, 29)} (エビデンスレベルⅣ)。髄液 CRP が 100ng / mL を超える場合、感度 87%で細菌性髄膜炎を示すとの報告もある³⁰⁾。

12) 髄液乳酸値

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³¹⁻³⁴⁾ (エビデンスレベルⅢ)。カットオフ値は 35～40 mg /dl で、鑑別に有効と述べられている。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。ただし、抗菌薬の治療をすでに受けていた場合には、有用でない可能性がある。

13) 髄液サイトカイン (TNF, IL-1)

TNF や IL-1 などの炎症性サイトカインは血管内皮と好中球の接着分子の形成を促進する。髄液 TNF が増加後 75 時間で髄液細胞増多がみられ、細菌性髄膜炎の 82%で TNF 濃度の上昇を認めるのに対して、非細菌性髄膜炎では 6.4%にしか TNF 濃度の上昇を認めなかった^{35, 36)} (エビデンスレベルⅣ)。髄液の TNF や IL-1 の測定は、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用である可能性がある^{37, 38)}。

表 1. 髄液の正常値と各種髄膜炎の髄液所見

項目	正常値		細菌性髄膜炎	ウイルス性髄膜炎	結核性髄膜炎
	小児・成人	乳児			
髄液初圧 (mmCSF)	50～180	100	>180	<180	>180
細胞数 (/ mm ³)	≤5	≤8	1000～5000	100～1000	25～500
多形核球比率 (%)	0	60	≥80	0	< 50
髄液蛋白 (mg / dl)	≤45	20～170	100～500	50～100	> 50
髄液糖 (mg / dl)	45～80	34～119	≤40	正常域	≤40
髄液糖/血糖比	0.6	0.81	<0.4	>0.6	<0.5

Handbook of Clinical Neurology, Vol. 96 (3rd series)

K.L. Roos and A.R. Tunkel, Editors

CQ-12 の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ-14 の項目に併せ記載した。

CQ-13

どのような場合に頭部 CT を実施したほうがよいですか

推奨

必ずしも全例で行う必要は無い。意識障害、神経巣症状、痙攣発作、乳頭浮腫、免疫不全患者、60歳以上の患者では、頭部 CT が推奨される。ただし、頭部 CT の為に治療開始が1時間以上遅れるような場合にはこの限りではない。

(グレード B)

目的

細菌性髄膜炎患者における頭部 CT の実施要件を検討する。

解説・エビデンス

確立されたランダム化比較試験 (RCT : Randomized Controlled Trial) は存在しない。多くの Retrospective study は、細菌性髄膜炎が疑われた患者の腰椎穿刺前にルーチンで頭部 CT を行う必要はない事を示唆している³⁹⁻⁴²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

2001 年に行われた成人を対象とした 301 例の前向き研究において頭部 CT で異常が検出されたのは、年齢 60 歳以上、免疫不全患者、1 週間以内の痙攣発作、中枢神経疾患の既往であった⁴³⁾ (エビデンスレベル IVa)。

意識障害、神経巣症状、痙攣発作、乳頭浮腫、免疫不全患者、60 歳以上の患者では頭部 CT にて異常所見が検出される可能性は高くなり、行う意義が認められる⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (エビデンスレベル IVa, IVb)。

一方、腰椎穿刺前の頭部 CT の結果から脳ヘルニアの発生を予測することについては、困難とする Retrospective study が多い⁴⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。腰椎穿刺と脳ヘルニアの因果関係についても意見が分かれているが、一部の Retrospective study で小児の場合には、腰椎穿刺と脳ヘルニアとの間に有意な関係があるとする報告もある⁴⁸⁾。

CQ-13 の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ-14 の項目に併せ記載した。

CQ-14

どのような場合に腰椎穿刺をおこなってはいけないのですか

推奨

視神経乳頭浮腫、一側・または両眼の瞳孔固定または散大、除脳・除皮質肢位、Cheyne-Stokes 呼吸、固定した眼球偏位は脳ヘルニアの兆候であり腰椎穿刺は禁忌となる。
(グレード B)

目的

細菌性髄膜炎患者における腰椎穿刺の禁忌について検討する。

解説・エビデンス

細菌性髄膜炎による脳ヘルニアの危険率は 6～8%であるが、成人の場合腰椎穿刺と脳ヘルニアの因果関係ははっきりしない。英国および米国で行われた **Retrospective study** では、腰椎穿刺による脳ヘルニアの発生頻度は成人、小児ともに 1%との報告がある^{49, 50)}。また、髄液検査後に脳ヘルニアを起こした 1053 例の内 418 例は視神経乳頭浮腫を伴っていたと報告されている⁵¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。

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⁵²⁾。発熱・項部硬直などにより細菌性髄膜炎が疑われ、一側または両眼の瞳孔固定や散大、除脳・除皮質肢位、Cheyne-Stokes 呼吸、固定した眼球偏位を呈し、脳ヘルニアが起きていると疑われた場合には、腰椎穿刺は行わずに速やかに抗菌薬治療を開始すべきである^{53, 54)}。

CQ-12～CQ-14 の文献と検索式

●文献

1. Tunkel AR., Bacterial meningitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
2. Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Jun;11(6):423-31.
3. Saez-Llorens X., MacCracken G.H. Jr.: Perinatal bacterial diseases. "Textbook of Pediatric Infectious Diseases" Feigin R.D., Cherry J.D. ed. 4th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia (1998), p892-926
4. Tunkel AR., Bacterial meningitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
5. Conly JM, Ronald AR., Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Amer J Med* 1983;75(1B):102-016
6. Bonadio WA., The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:423-32
7. Donald P, Malan C, van der Walt A. Simultaneous determination of cerebrospinal fluid glucose concentrations in the diagnosis of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1983; 103:413-15
8. Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis: cerebrospinal fluid evaluation.
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. Feldman WE : Concentration of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis., *J Pediatr* 1976;88 (4Pt.1):549-552
11. Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In: WM Scheld, RJ Whitley, DT Durack (Eds.), *Infections of the Central Nervous System* (2nd edn.). Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 899–922.
12. Cherian T, Lalitha MK, Manoharan A, et al. PCRenzyme immunoassay for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in cerebrospinal fluid samples from patients with culture-negative meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36: 3605–3608.
13. Thomson RB, Jr, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15: 1047–1071.
14. Larry D.G., Daniel P.F., Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis., *Clin Microbiol Rev* 1992;5:130-45
15. 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 Dec;47(12):1116-7.
16. 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 Aug 1;33(3):406-8. Epub 2001 Jun 21.
17. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5:130–45.
18. Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr* 1994; 125:235–8.
19. Henney JE (1999). Quick test for pneumonia. *JAMA* 282:1218.
20. Genne D, Siegrist HH, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW). *Int J Infect Dis* 2006;10: 124–128.
21. Marcos MA, Martinez E, Almela M, et al. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357: 1499–1500.
22. Marcos MA, Martinez E, Almela M, et al. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357: 1499–1500.
23. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39: 1267–1284.
24. Ray P, Badarou-Acosi G, Viallon A, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gramstained smear. *Am J Emerg Med* 2007;25: 179–184.
25. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al.. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999. 28:1313–1316.
26. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24: 1240–1242.
27. Ernst A, Morgenthaler NG, Buerger K, et al. Procalcitonin is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with dementia and acute neuroinflammation. *J Neuroimmunol* 2007;189: 169–174.
28. 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 Apr;95(2):87-94.
29. 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 Oct;43(2):269-78.

30. Stearman M, Southgate HJ., The use of cytokine and C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid during acute infective meningitis., *Ann Clin Biochem.* 1994 May;31 (Pt 3):255-61.
31. Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990; 16:196–200.
32. Lauwers S., Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis., *Lancet* 1978;ii:163
33. 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; 137:384-90
34. Mandall BK, Dunbar EM, Hooper, et al., How useful is cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis?, *J Infect* 1983;6:231-7
35. Glimaker M, Kraghsbjerg 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;167:882-9
36. 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;162:139-47
37. Stearman M, Southgate HJ., The use of cytokine and C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid during acute infective meningitis., *Ann Clin Biochem.* 1994 May;31 (Pt 3):255-61.
38. 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 Oct;43(2):269-78.
39. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al., Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
40. 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 Dec 13;345(24):1727-33.
41. Archer BD., Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993;148:961-5.
42. 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.
43. 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 Dec 13;345(24):1727-33.
44. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al., Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
45. 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 Dec 13;345(24):1727-33.
46. Archer BD., Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993;148:961-5.
47. 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 Dec 13;345(24):1727-33.
48. Rennick G, Shann F, De Campo J, Cerebral herniation during bacterial meningitis in children, *BMJ*, 1993; 306(6883):953-5

49. Wylie PA, Stevens D, Drake W III, Stuart J, Cartwright K. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *BMJ* 1997; 315: 774–79.
50. 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.
51. Korein J, Cravioto H, Leicach M. Reevaluation of lumbar puncture. *Neurology* 1959;9: 290–297.
52. Rennick G, Shann F, De Campo J, Cerebral herniation during bacterial meningitis in children, *BMJ*, 1993; 306(6883):953-5
53. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 1267–1284.
54. 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 Nov;108(5):1169-74.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial/diagnosis 5258 件

#2 X-Ray Computed Tomography and head 19860 件

#3 lumbar puncture 9174 件

#4 encephalocele 3390 件

#5 #2 or #3 or #4 32093 件

#6 #1 and #5 386 件

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

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

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

CQ-15

起炎菌の遺伝子診断はどのようにおこなうのですか

総括

従来の PCR 法（conventional PCR）に替わり、蛍光色素を結合させたプローブを用いる real-time PCR 法が臨床に応用されはじめている。細菌性髄膜炎の起炎菌を効率的に検索するため選択すべき菌種として、i) 大腸菌、ii) B 群溶血性レンサ球菌(GBS)、iii) 肺炎球菌、iv) インフルエンザ菌、v) 髄膜炎菌、vi) リステリア菌、vii) 黄色ブドウ球菌、viii) 肺炎マイコプラズマの 8 菌種が挙げられる。抗菌薬投与のない症例における起炎菌の検出率は、培養法で 70%、PCR 法で 90%近くであり、PCR 法の方が検出感度に優れている。

目的

細菌性髄膜炎における起炎菌の遺伝子診断を検討し、実際の具体的方法を示す。

解説・エビデンス

1. 検索菌種

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

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

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

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

表1. 8菌種検索用primerと蛍光標識 probe

Tube (Paired)	Species, primer, and probe	Primer or probe ^a sequence	Target gene	Amplicon size (bp)
A	<i>S. pneumoniae</i>			
	Sense primer	5'-CAACCGTACAGAATGAAGCGG-3'	<i>lytA</i>	319
	Reverse primer	5'-TTATTCTGTGCAATACTCGTGCG-3'		
	Probe	HEX-CGCGATCAGGTCTCAGCATTCACACCGCCGATCGCG-BHQ1		
A	<i>H. influenzae</i>			
	Sense primer	5'-TTGACATCCTAAGAAGAGCTC-3'	16S rRNA	167
	Reverse primer	5'-TCTCCTTTGAGTTCCCGACCG-3'		
	Probe	FAM-CGCGATCCTGACGACAGCCATGCAGCACGATCGCG-BHQ1		
B	<i>E. coli</i>			
	Sense primer	5'-GGGAGTAAAGTTAATACCTTTGC-3'	16S rRNA	204
	Reverse primer	5'-CTCAAGCTTGCCAGTATCAG-3'		
	Probe	HEX-CGCGATCACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGATCGCG-BHQ1		
B	<i>S. agalactiae</i>			
	Sense primer	5'-AGGAATACCAGGCGATGAAC-3'	<i>dltS</i>	331
	Reverse primer	5'-AGGCCCTACGATAAATCGAG-3'		
	Probe	FAM-CGCGATCATTGGCTAGTTATGAAGTCCCTTATGCATCGCG-BHQ1		
C	<i>N. meningitidis</i>			
	Sense primer	5'-CATATCGGAACGTACCGAGT-3'	16S rRNA	356
	Reverse primer	5'-GCCGCTGATATTAGCAACAG-3'		
	Probe	HEX-CGCGATCCTATTGAGCGGCCGATATCGATCGCG-BHQ1		
C	<i>L. monocytogenes</i>			
	Sense primer	5'-CGCTTTTGAAGATGGTTTCG-3'	16S rRNA	457
	Reverse primer	5'-CTCCAGTTTCCAATGACCC-3'		
	Probe	FAM-CGCGATCGCGGCGTTGCTCCGTGAGACTTGATCGCG-BHQ1		
D	<i>M. pneumoniae</i>			
	Sense primer	5'-GTAATACTTTAGAGGCGAACG-3'	16S rRNA	225
	Reverse primer	5'-TACTTCTCAGCATAGCTACAC-3'		
	Probe	HEX-CGCGATACCAACTAGCTGATATGGCGCAATCGCG-BHQ1		
D	<i>S. aureus</i>			
	Sense primer	5'-TACATGTCGTTAAACCTGGTG-3'	<i>spa</i>	224
	Reverse primer	5'-TACAGTTGTACCGATGAATGG-3'		
	Probe	FAM-CGCGATCCAAGAACTTGTTGTTGATAAGAAGCAACCGATCGCG-BHQ1		

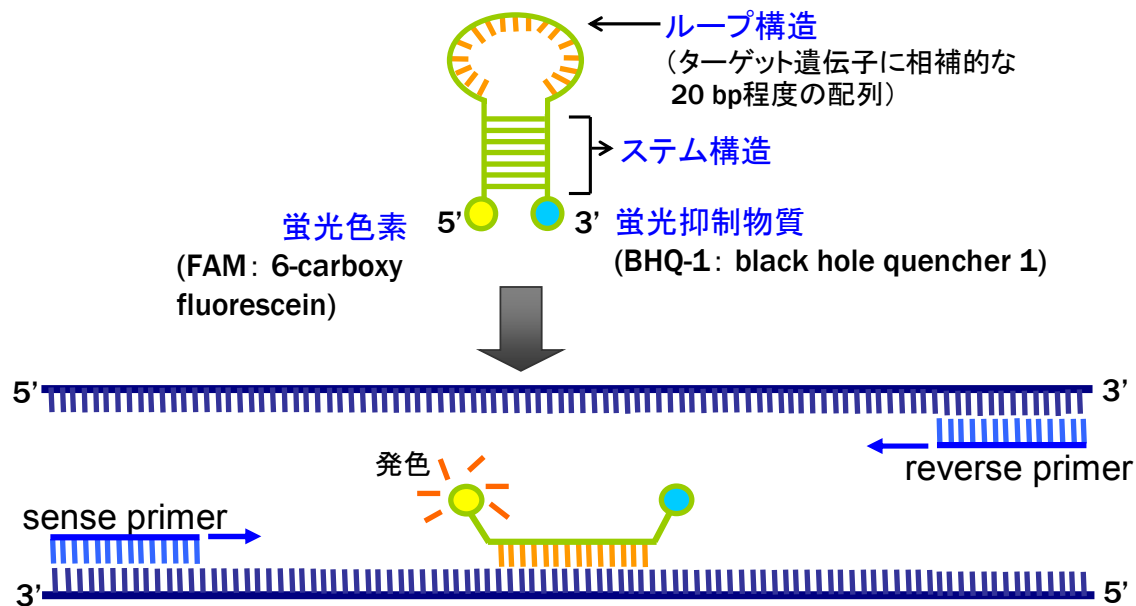
a) Stem oligonucleotides are underlined

2. Real-time PCR 法の原理

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

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

図1. Real-time PCR法の原理: Molecular Beacon (MB) probeの場合



3. Real-time PCR の髄液に対するプロトコール

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

MB プローブを使用する real-time PCR 反応液 (50 μ l) の組成は、i) 25 μ l の iQ Multiplex powermix (バイオラッドラボラトリーズ株)、ii) 0.3 μ M の各 primer、iii) 0.3 μ M の各 MB probe とする。これらの反応液はあらかじめチューブ (200 μ l 用) へ分注し、要時まで-30℃に保存できる。なお、TaqMan®プローブ検出系には *Premix Ex Taq*™、サイクリングプローブ検出系には CycleavePCR® Reaction Mix が推奨されており、推奨された試薬を用いないと感度に影響する。

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

なお、real-time PCR 用の機器として、Thermal Cycler Dice® (タカラバイオ株)、LightCycler® (ロシュアプライドサイエンス)、Stratagene Mx3000P™ (アジレントテクノロジー株)、Applied

Biosystems リアルタイム PCR システム (アプライドバイオシステムズ社) などが発売されている。購入に際してはそれぞれの機器の特徴を把握することが重要である。

4. Real-time PCR の感度と特異度

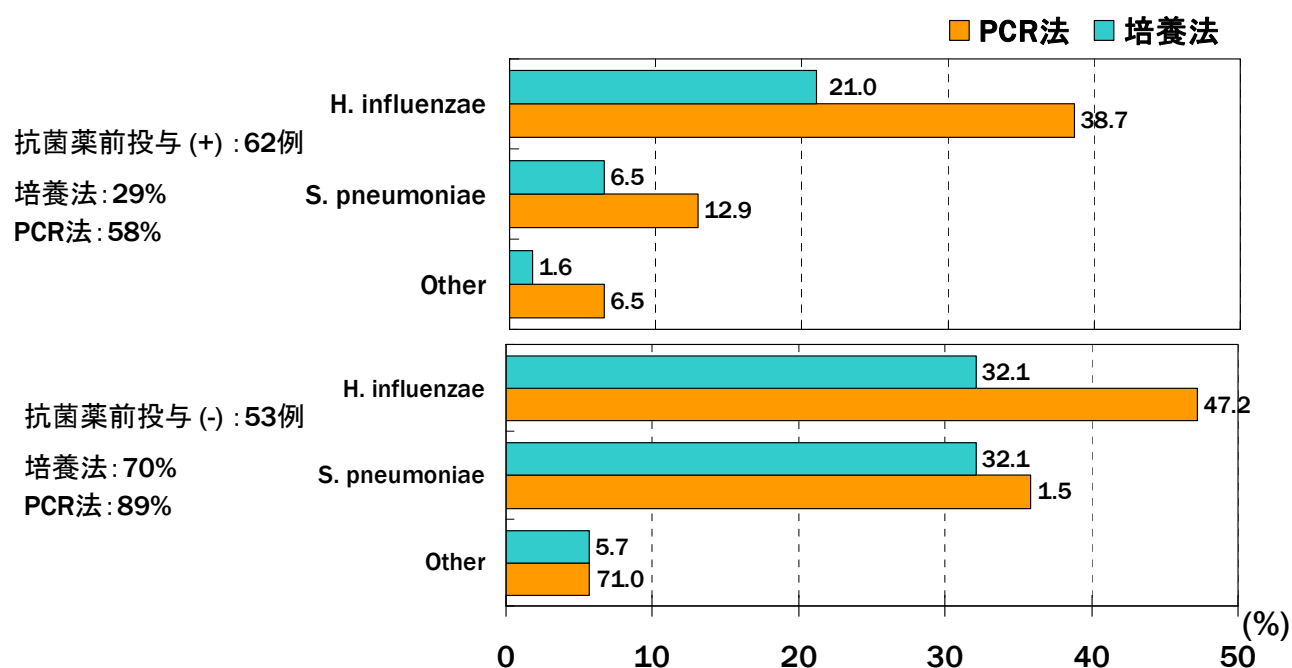
MB プローブを用いた目的菌の検出限界 (感度) は、 $1.3 \times 10^0 \sim 6.5 \times 10^1$ CFU / チューブで、非特異の陽性反応は認められていない¹⁾。ただし、陽性反応を示すサイクル数 (Ct 値) が 30 サイクル以上では、チューブあたりの菌数が検出限界に近い場合、必ず電気泳動で目的の DNA 断片が増幅されているのか否か確認する必要がある。特異度は 100% である。ただし、検査材料直接のサンプルであるため、サイクル数を 40 サイクル以上とすると偽陽性出現の可能性が高まる。理論的に PCR 法で陽性と判定できるのは 35 サイクルまでである。それ以上のサイクル数で陽性反応がみられた際には、検査値と照らし合わせた慎重な判断が要求される。

5. Real-time PCR の有用性

送付を受けた髄液サンプルに対して実行された real-time PCR と、同時に実施した培養による起炎菌判明率の比較を図 3 に示す。判明率に最も影響するのは抗菌薬の前投与の有無で、特に注射用抗菌薬が投与されていた場合の培養での菌判明率 30% 程度である。髄液中の菌量が少なく、かつ抗菌薬が使用されていた際には、培養法ではほとんど菌を証明できていない。このような場合、無菌的に採取された髄液が残っていれば、real-time PCR にて約半数例に菌を証明することができる。

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

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



6. まれな菌種が疑われる場合

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

16S rRNA 遺伝子 DNA 増幅のためのセンス側プライマーは AGAGTTTGATCMTGGCTCAG、リバープライマー ① は AAGGAGGTGWTCCARCC、リバープライマー ② は CTAGCGATTCCGACTTCA である。1500bp 前後を増幅したのち、塩基解析する。

●文献

1. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K: Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother, 15:92-98, 2009.
2. van Haeften R, Palladino S, Kay I, Keil T, Heath C, Waterer GW. A quantitative LightCycler PCR to detect Streptococcus pneumoniae in blood and CSF. Diagn Microbiol Infect Dis, 47: 407-14, 2003.
3. Bryant PA, Li HY, Zaia A, Griffith J, Hogg G, Curtis N, Carapetis JR.: Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. J Clin Microbiol, 42: 2919-25, 2004.

4. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarek EB.: Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 39: 1553-8, 2001.
5. Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt KA, Carvalhanas TR, Ribeiro AF, Kemp B, Gorla MCO, Albernaz RK, Marques EGL, Cruciano A, Waldman EA, Brandileone MCC, Harrison LH, São Paulo RT-PCR Surveillance Project Team: Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE*, 6: e20675, 2011.
6. Reyes SM, Torres T JP, Prado JV, Vidal AR.: Multiplex PCR assay in spinal fluid to identify simultaneously bacterial pathogens associated to acute bacterial meningitis in Chilean children. *Rev Med Chil*, 136:338-346, 2008.
7. Favaro M, Savini V, Favalli C, Fontana C.: A Multi-Target Real-Time PCR Assay for Rapid Identification of Meningitis-Associated Microorganisms. *Mol Biotechnol*, 2012. [Epub ahead of print]
8. Wang X, Theodore MJ, Mair R, Trujillo-Lopez E, du Plessis M, Wolter N, Baughman AL, Hatcher C, Vuong J, Lott L, von Gottberg A, Sacchi C, McDonald JM, Messonnier ME, Mayera LW.: Clinical validation of multiplex real-time PCR assays for detection of bacterial meningitis pathogens. *J Clin Microbiol*, 50: 702–708, 2012.

●Knowledge gaps（今後の課題）

近年開発されつつある起炎菌の遺伝子診断には、どのようなものがありますか

総括

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

背景・目的

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

一方、**PCR** による遺伝子検査は、検出感度が高いこと、数時間という短時間で結果が得られるという大きな利点があるが、**PCR** に用いる **primer** を選択する上で、対象となる起炎菌をあらかじめ設定する必要があり、さまざまな種類の病原菌を可能性の一つとして考慮する必要のある日常診療においては、**PCR** による検査法には一定の限界があることも留意すべきである。

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

以上の背景を踏まえ、細菌性髄膜炎の起炎菌の遺伝子診断について検討する。

解説・エビデンス

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

現在では、**PCR** による病原微生物の検出が日常診療において頻用されるようになってきている。例えば東京大学の神経内科では、結核菌の迅速診断が必要であると考え、1990 年に、**PCR** を用いた結核菌の検出法を報告した¹⁾。結核菌に関しては、鏡検による検出率が 10～20%程度、培養による結核菌の同定には、8 週間もの期間を要すること、培養により結核菌同定ができるのは 50%以下であることを考えると、画期的な方法であった。**PCR** による結核菌の検出の感度を高めるために、

nested PCR 法などの改良がなされてきており、検出感度はさらに高くなってきている^{2,3)}。また、一回の PCR で複数の病原体の検出を行う multiplex PCR 法なども開発されてきている。

2. ゲノム配列解析を応用した、病原微生物の同定方法

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

A) 16S rRNA 遺伝子解析による病原菌の同定 (broad-range PCR 法)

細菌の 16S rRNA (リボソーム RNA) をコードする遺伝子は、機能に関連すると考えられる保存性の高い領域に変異領域が混在する構造を取っている。変異領域には、9 個の高頻度変異領域

(hypervariable region) が含まれている。この高頻度変異領域は、50-100 塩基の長さで、この配列を調べることで、菌種の同定が可能である。すなわち、保存性の高い領域に PCR プライマーを設定すれば、いずれの細菌の 16S rRNA 遺伝子であっても増幅することができ、得られた PCR 産物について、直接塩基配列解析により高頻度変異領域の塩基配列を決定すれば菌種の同定が可能である⁴⁾。

東京大学神経内科では、起因菌の同定が困難で、empiric therapy を継続するも、病状の悪化がみられた脳膿瘍の症例について、脳膿瘍の穿刺液を用いて、16S rRNA 遺伝子の PCR 増幅、塩基配列解析を行い、*Streptococcus intermedius* が起因菌であることを同定することができた事例もある⁵⁾。また、肺炎球菌性髄膜炎の症例で、経過中に両側腸腰筋膿瘍を合併した。腸腰筋膿瘍の穿刺生検を施行し、培養により起因菌の同定を試みたが no growth であった。その後、抗菌剤投与にもかかわらず、膿瘍は増大した。CT ガイド下右腸腰筋膿瘍ドレナージ術を施行した。ドレナージ液の培養では起炎菌は同定されなかったが、16S rRNA 遺伝子解析を施行したところ、肺炎球菌

(Hungary19A-6 株) と直ちに同定でき、髄膜炎と同一の起因菌と考えられた。このように、培養では起因菌の同定ができない場合であっても、16S rRNA 遺伝子解析により速やかに起因菌の同定できたことは、診療上、特に、抗菌薬の選択において大変有用であった。

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

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

れるところである。

B) メタゲノム解析による微生物の同定

16S rRNA 遺伝子解析は、細菌の 16S rRNA をターゲットにした解析方法であるが、未知の病原微生物を幅広く検索する上では、限界もある。これに対して、微生物のゲノムについて、丸ごと塩基配列解析をして、そこに存在する微生物を網羅的に同定しようという方法がメタゲノム解析

(metagenomics) と呼ばれる。従来のシーケンサーでこのような解析をすることは困難であったが、スループットがきわめて大きい次世代シーケンサーと呼ばれる新型高速シーケンサーが実用化されたことにより、メタゲノム解析が可能になってきている。

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

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

●文献

1. Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, Tsuji S. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction (PCR). *Neurology*. 1990, 40(10):1617-8.
2. Takahashi T, Nakayama T, Tamura M, Ogawa K, Tsuda H, Morita A, et al. Nested polymerase chain reaction for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *Neurology*. 2005, 24;64(10):1789-93.
3. Takahashi T, Tamura M, Takahashi SN, Matsumoto K, Sawada S, Yokoyama E, et al. Quantitative nested real-time PCR assay for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *J. Neurol. Sci.* 2007, 15;255(1-2):69-76.
4. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin. Chem.* 2009, 55(5):856-66.
5. Saito N, Hida A, Koide Y, Ooka T, Ichikawa Y, Shimizu J, et al. Culture-negative Brain Abscess with *Streptococcus intermedius* Infection with Diagnosis Established by Direct Nucleotide Sequence Analysis of the 16S Ribosomal RNA Gene. *Intern Med.* 2012, 51(2):211-6.
6. Blomstrom AL, Widen F, Hammer AS, Belak S, Berg M. Detection of a novel astrovirus in brain tissue of mink suffering from shaking mink syndrome by use of viral metagenomics. *I. Clin. Microbiol.* 2010, 48(12):4392-6.
7. Nakamura S, Maeda N, Miron IM, Yoh M, Izutsu K, Kataoka C, et al. Metagenomic diagnosis of bacterial

infections. *Emerging infectious diseases*. 2008 Nov;14(11):1784-6.

8. Kawai T, Sekizuka T, Yahata Y, Kuroda M, Kumeda Y, Iijima Y, et al. Identification of *Kudoa septempunctata* as the Causative Agent of Novel Food Poisoning Outbreaks in Japan by Consumption of *Paralichthys olivaceus* in Raw Fish. *Clin. Inf. Dis.* 2012 Jan 26.

CQ-16.

細菌性髄膜炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患がありますか

推奨

細菌性髄膜炎成人例の鑑別疾患を表に示す¹⁻⁴⁾。

表. 鑑別疾患¹⁻⁴⁾

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

(グレード C)

背景・目的

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

解説・エビデンス

細菌性髄膜炎は敗血症から細菌が血行性に中枢神経に到達するか、副鼻腔炎や中耳炎から直接的に侵入することが原因で生じる。成人では細菌性髄膜炎の 4 徴 (頭痛、発熱、項部硬直、意識障害) を示すのは 44%、古典的 3 徴 (発熱、項部硬直、意識障害) を示すのは全体の 2/3 以下とされ、髄液検査は細菌性髄膜炎の診断、また、他の病原体による髄膜炎の鑑別に重要である。細菌性髄膜炎の起炎菌を決定し適切な治療法を選択するためには、髄液のグラム染色、髄液培養検査、髄液細菌抗原検査、髄液 PCR 検査が必要であり、敗血症を伴っていることが多いので、血液培養を行うことも強く推奨される。

1. 髄液検査

髄液初圧の上昇、髄液多形核白血球数の増加、髄液糖の低下（髄液/血清糖比 ≤ 0.4 ）、髄液蛋白の上昇（ ≥ 50 mg/dL）は細菌性髄膜炎を示唆する所見である。コホート研究によると、細菌性髄膜炎の40%の症例で髄液初圧が400 mmCSF以上に上昇するとし、意識レベル低下との関連を指摘している。また、88%の症例が髄液糖34 mg/dL以下、髄液糖/血糖比0.23以下、髄液蛋白220 mg/dL以上、髄液細胞数2000 /mm³以上の4項目中1項目以上を有していたと指摘している⁵⁾（エビデンスレベルⅣ）。

2. ウイルス性髄膜炎

ウイルス性髄膜炎では、原因となるウイルスが同定されることは少ないが、85%はエンテロウイルスが原因であり、エンテロウイルスとしてエコーウイルスとコクサッキーウイルスB群が多く、複数の血清型が病原体となり毎年夏季に多発する。近年のウイルス分離状況では、ある程度の周期性を示しており、流行の規模は年ごとに異なる。エンテロウイルス以外には小児ではムンプス、成人ではヘルペスウイルスが知られている。ヘルペスウイルスでは単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr（EB）ウイルス、サイトメガロウイルスのいずれのウイルスも原因となるが、基礎疾患のない成人では単純ヘルペスウイルスと帯状疱疹ウイルスが多く、サイトメガロウイルスの感染はHIV感染者など免疫不全宿主に多い。髄液所見では蛋白の上昇、糖は正常を示し、髄液細胞数は50～1,000/mm³のことが多く、髄液細胞分画は単核球優位となるが、エンテロウイルス髄膜炎では、その病初期では、しばしば多形核球となり、その後単核球優位に移行する。

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

3. 結核性髄膜炎⁹⁾

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

4. 真菌性髄膜炎¹⁰⁾

成人の場合、真菌性髄膜炎の90%はクリプトコッカス髄膜炎であり *Cryptococcus neoformans* によっておこる。結核性髄膜炎と同様にHIV感染、腎疾患、膠原病、悪性腫瘍、ステロイド投与、糖尿病を有している患者など免疫不全患者がハイリスク群となり、その中でもHIV感染は最も大きな

危険因子である。亜急性から慢性の経過をとることが多く、頭痛、発熱のほか、無気力、昏睡、人格変化、記憶障害などが徐々に進行することが多い。髄液検査所見は通常、単核球優位の細胞増多、蛋白の上昇、糖の減少を認めるが、HIV 陽性患者の場合は細胞数や生化学所見が正常であることがある。診断に特異的な墨汁染色は墨汁に染まらない厚い莢膜を有した大きな細胞が観察されるもので、HIV 陰性患者の 50%、陽性患者の 75～88%で陽性であると言われている。また、クリプトコッカス抗原検査は非常に鋭敏で、血清と髄液での検査が診断に有用である。

5. 単純ヘルペス脳炎³⁾

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

6. 急性脳炎・脳症

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

7. 頸椎疾患

環軸関節偽痛風である crowned dense syndrome あるいは頸椎骨髄炎・化膿性椎体炎では、高度の頸部痛、発熱、炎症反応、頸部の可動域制限を示す。Crowned dens syndrome は高齢者に多く、頸椎環軸十字靱帯に沈着したピロリン酸カルシウムが原因であり、CT で歯突起周囲を取り巻く冠状の石灰化沈着が認められる。

8. 自己免疫疾患

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

●文献

1. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療学 24 : 71-132,2007.
2. Mace SE. Acute bacterial meningitis. Emerg Med Clin North Am. 2008;26(2):281-317.
3. 日本神経感染症学会. ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection 2005;10(1):78-87
4. 濱田潤一. 髄膜炎の診断・鑑別を中心に. 神経内科 2001;55(5):415-422.
5. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351(18):1849-1859.
6. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. J Infect. 2011;62(4):255-262.
7. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med. 2000;28(6):1828-1832.
8. Knudsen TB, Larsen K, Kristiansen TB, Møller HJ, Tvede M, Eugen-Olsen J, Kronborg G. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin. Scand J Infect Dis. 2007;39(6-7):542-553.
9. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect 59:167-187,2009
10. 深在性真菌症の診療ガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診療ガイドライン 2007. 協和企画, 2007.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 differential diagnosis 352672 件

#3 #1 and #2 850 件

#4 meningitis, bacterial/diagnosis 2975 件

#5 #3 or #4 3231 件

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

#7 #6 Filters: Adult 191 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

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

CQ-17

細菌性髄膜炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患がありますか

総括

幼児期以降においては、発熱に加え何らかの髄膜刺激症状や中枢神経症状がある場合には細菌性髄膜炎を疑い、ウイルス性髄膜炎、熱性痙攣、熱せん妄、急性脳炎、急性脳症等と鑑別する。

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

表. 鑑別疾患

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

背景・目的

細菌性髄膜炎は緊急性が高く **neurological emergency** ともいわれ、診断と初期治療の遅れが転帰に影響をおよぼす。小児においては、特異的症状がない場合であっても細菌性髄膜炎を疑うことが

大切であり、禁忌事項がない限り積極的に髄液検査を施行して、他の疾患から細菌性髄膜炎を鑑別する必要がある。細菌性髄膜炎小児例と鑑別を要する疾患を検討する。

解説・エビデンス

臨床症状からの鑑別

幼児期以降では、発熱に加え頭痛、嘔吐、項部硬直、背部痛、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候などの髄膜刺激症状/徴候を呈し得る。新生児～乳児では、病初期に特徴的な髄膜刺激症状/徴候を呈することはむしろ少なく、発熱と「何となく元気がない」、「ぐったりしている」、「飲みがわるい」等の非特異的症状を示す場合が多い。脳圧の亢進や周囲への炎症の波及に伴い、大泉門膨隆、易刺激性、痙攣、譫妄、意識障害、無呼吸、脳神経麻痺、局所神経症状等を呈するようになる。

したがって、幼児期以降においては、発熱に加え何らかの髄膜刺激症状や中枢神経症状がある場合には細菌性髄膜炎を疑い、ウイルス性髄膜炎、熱性けいれん、熱せん妄、急性脳炎、急性脳症等と鑑別する。新生児～乳児においては、発熱や活気不良が主な症状であり、積極的に髄膜炎を示唆する症状がない場合であっても、他に明らかな原因が見当たらない場合は、細菌性髄膜炎を鑑別疾患に加える。

検査所見による鑑別

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

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

鑑別を要する主な疾患

1. ウイルス性髄膜炎

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

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

2. 結核性髄膜炎

髄液所見が細菌性髄膜炎に類似しており、鑑別の対象となる。5 か月～5 歳に好発する。発症の経過は細菌性髄膜炎より緩徐であり、初期には発熱、不機嫌、食欲不振などの非特異的症状が多いが、次第に痙攣や意識障害などの中枢神経症状を呈するようになる。BCG 未接種、結核患者との接触が診断のポイントである。結核菌の培養には長時間を要するので、迅速診断にはPCR 法などを用いる。

結核性髄膜炎を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測するとしている⁴⁾ (エビデンスレベル IV)。

3. 真菌性髄膜炎

髄液所見が細菌性髄膜炎に類似しており、鑑別の対象となる。ただし、単核球優位の細胞増多である。免疫不全状態での発症がほとんどであり、小児では稀な疾患である⁵⁾ (エビデンスレベル IV)。発熱以外に症状を認めないことが多く、頭痛や嘔吐などの髄膜刺激症状よりも、意識障害、痙攣、異常行動、眼球運動異常等の中枢神経症状を呈しやすい。小児においてはカンジダが原因のことが多い。免疫抑制状態にある児における不明熱では、本症を疑って積極的に検索する。

4. 熱性痙攣

中枢神経系の感染症がないことが熱性痙攣の診断条件である。特に、痙攣や意識障害が遷延する場合は、細菌性髄膜炎を鑑別する必要がある。熱性痙攣は乳児期後半から幼児期の有熱性痙攣の大半を占める。多くは発熱後 24 時間以内に起こる。痙攣直前の状態は比較的良好であることが多い。熱性痙攣の既往歴や家族歴も参考になる。全身性左右対称性の短時間の強直間代痙攣で、受診時に意識清明で、麻痺がなく、全身状態が良好であれば、いわゆる単純型熱性痙攣である可能性が高い。

Akpeda ら⁶⁾は、ナイジェリアにおける発熱に痙攣を伴った1 か月～6 歳の小児 522 例の観察から、熱性痙攣に比較して細菌性髄膜炎に多くみられる項目として、年齢が 6 か月未満、局所の痙攣あるいは繰り返す痙攣、熱性痙攣の家族歴がない、昏睡状態の遷延、頭蓋外の感染巣の存在を挙げている。すなわち、熱性痙攣としては非典型的な場合、細菌性髄膜炎との鑑別に注意を必要とする。単純型熱性痙攣の臨床像を呈した者の中に細菌性髄膜炎はないが、複雑型熱性痙攣の臨床像を呈した者の 1.5%は細菌性髄膜炎だったとの報告がある^{7,8)} (エビデンスレベル IV)。

5. 急性脳症

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

突発性発疹（ヒトヘルペスウイルス 6 型感染症）に伴う急性脳症では、初期の痙攣重積状態から一旦回復後、数日して痙攣群発をきたし、脳機能障害を残す二相性の神経症状を呈する急性脳症の割合が多い。

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

6. 急性脳炎

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

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

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

●文献

1. Sato M, Hosoya M, Honzumi K, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics*. 2003; 112: 1103-1107.
2. Cherry JD, Nielsen KA. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004, pp497-505.
3. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007; 297(1): 52-60.
4. Kumar R, Singh SN, Kohli N: A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 81(3): 221-224.
5. Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM Jr.: Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 128-133.
6. Akpede GO, Sykes RM, Abiodun PO. Identifications for lumbar puncture in children presentation with convulsions and fever of acute onset: experience in the Children's Emergency Room of the University of Benin Teaching Hospital, Nigeria. *Ann Trop Periatr* 1992; 12: 385-389.
7. Hom J, Medwid K. The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures. *Acad Emerg Med* 2011; 18(11): 1114-1120.
8. Seltz LB, Cohen E, Weinstein M. Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25(8): 494-497.
9. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512-517.
10. Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999; 341: 936-942.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 differential diagnosis 352672 件

#3 #1 and #2 850 件

#4 meningitis, bacterial/diagnosis 2975 件

#5 #3 or #4 3231 件

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

#7 #6 Filters: Child: 132 件

医中誌(検索 2012 年 3 月 25 日)

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

CQ-18

成人の起炎菌未確定の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいですか
また、どのような点に注意すべきですか

推奨

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

①免疫能が正常と考えられる 16 歳～50 歳未満

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

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

（グレード B）

②免疫能が正常と考えられる 50 歳以上の成人例

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

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

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

（グレード B）

③慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例

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

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

（グレード C）

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

起炎菌は、ブドウ球菌 55.3%であり、グラム陽性桿菌 13.2%、グラム陰性桿菌 13.2%と

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

以上より、「MEPMとVCMの併用」を推奨する。
(グレードC)

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

従って、「MEPMとVCMの併用」または「セフトアジジム(CAZ)とVCMの併用」を推奨する。
(グレードC)

◆注意すべき点

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

に注意する。

(グレードB)

背景・目的

成人例における起炎菌未確定の初期選択薬を検討する。

解説・エビデンス

1. 免疫能正常な16～50歳未満

50歳未満の成人例の起炎菌は、現在、肺炎球菌が最も多く、インフルエンザ菌が続いている。髄膜炎菌の頻度は欧米に比較し低い。細菌性髄膜炎から検出される肺炎球菌は、最近耐性化が一段と進み、成人例におけるペニシリン結合蛋白(PBP)遺伝子の解析では、2010年以後ペニシリン高度耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)の頻度は30%、中等度耐性(Penicillin-intermediate *S. pneumoniae*: PISP)は40%を占めており、ペニシリン感受性(Penicillin-susceptible *S. pneumoniae*: PSSP)は20%に低下している(エビデンスレベルIVb)。細菌性髄膜炎は肺炎と異なり、PISPは高度耐性菌として治療することが必要で、肺炎球菌性髄膜炎成人例の8割が高度耐性菌としての治療が必要といえる^{1,2)}。これ故に、本邦の肺炎球菌性髄膜炎における成人例の死亡率は17.7%、重篤な後遺症率が23.8%と、小児の5.3%と17.2%に比し転帰不良を示している(疫学の項目参照)。

一方、本邦ではワクチン導入が遅れたことにより、欧米と異なりインフルエンザ菌性髄膜炎の割合が小児を中心に増加した。米国よりも約20年も遅れて、2008年12月にヘモフィルスb型インフ

ルエンザ菌 (Hib) ワクチン、約 10 年遅れて 2009 年 10 月に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) がようやく本邦において導入された。しかし、当初は任意接種であったため接種率は低く、30～50% に留まっていた。しかし、2013 年 4 月より、これらワクチンが定期接種となり、接種率は 90% と急速に向上し、現在、小児のインフルエンザ菌性髄膜炎の発症数は減少してきている。しかし、いま暫くは若年成人例でもインフルエンザ菌性髄膜炎に留意が必要である。

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

細菌性髄膜炎の病原体に対する最適の抗菌薬選択は、主として 2 つの要因により規定される。一つは、その地域 (今回であれば日本) における疫学的現況を基に、想定された病原体に対する抗菌薬の抗菌活性、具体的には 90% 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を考慮することが必要である。そして、もう一つは、薬剤移送、つまり髄液移行を考慮する必要がある²⁾。この血液脳関門の透過性は、炎症による血液脳関門の破綻の程度、薬剤の分子量、脂溶性、蛋白結合能、および抗菌薬の代謝排出能などが関連する。例えば、 β -ラクタム系抗菌薬の成人の髄液移行性のデータは極めて乏しい。最近、メロペネム (MEPM) の高用量に於ける成人例の細菌性髄膜炎での検討が本邦においてなされ、投与後 3 時間以後において全例髄液濃度は MIC を超えることが確認され、髄液移行性が良好であったという結果であった⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。カルバペネム系抗菌薬は PK/PD パラメーターに則れば、頻回に高用量の投与をおこなうことにより、有効な髄液濃度に達し、高い抗菌活性を示し、しかも副作用は少ない。

本邦細菌性髄膜炎から分離された PRSP の MIC 90⁵⁾ は、パニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP) が最も低値で、2 管差でメロペネム (MEPM) とバンコマイシン (VCM) が続いている。一方、本邦インフルエンザ菌の β -lactamase Non-producing Ampicillin Resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) 株の MIC 90 は CTRX が最も低く、1 管差で MEPM、さらに 1 管差で PAPM/BP や CTX が続いている (エビデンスレベル IVa)。以上より、MIC が低く、耐性菌までスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好であるカルバペネム系抗菌薬である PAPM/BP または MEPM を推奨した。なお、イミペネムについては、痙攣を誘発する副作用⁶⁾ が知られており、髄膜炎における使用は避けるべきである。この治療で効果が得られない場合、適時 VCM を追加とする。なお、起炎菌が VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用で使えない場合にはリネゾリド (LZD) が第二選択として推奨される⁷⁻⁹⁾ (エビデンスレベル IV)。LZD は、オキサゾリジノン骨格を有する合成抗菌薬でグラム陽性菌に効果がある。本薬の髄液移行性は高く、高い治癒率も報告⁷⁻⁹⁾ されている (エビデンスレベル IVb)。しかし、標準的投与量 (1200 mg/日: 12 時間毎 600 mg) では約半数の患者で髄液濃度が十分な濃度に至らなかったとの報告¹⁰⁾ もあり、より高用量での投与が細菌性髄膜炎では必要である可能性もあり、今後留意が必要である。

米国感染症学会ガイドラインでは、2 歳～50 歳未満の第一選択として、「第 3 世代セフェム抗菌薬 (CTX または CTRX) + VCM」が推奨されている¹¹⁾。この初期選択は、抗菌薬のスペクトラムとしては十分である。しかし、米国のように VCM が生後 1 ヶ月以後の全年齢で推奨され、その使用が広く増加した場合、VCM 耐性菌の出現頻度が上昇することが予測され、この状況をできる限り抑制

したいとの考えに立脚し、今回はカルバペネム系抗菌薬を第一選択として推奨した。実際に、VCM が広く使用されている米国では、VCM 耐性腸球菌や VCM 耐性肺炎球菌による髄膜炎が報告^{12, 13)} されている（エビデンスレベル V）。肺炎球菌は、*Vnc S* histidine kinase の低下により VCM に耐性化するが、同時に菌体構造を変化させてしまうので他の薬剤に対しても耐性化する¹⁴⁾。現時点で本邦では、本症における VCM 耐性菌による髄膜炎の報告はない。このような背景を基に、今回は日本の疫学的現況を踏まえ、VCM は温存し、カルバペネム系抗菌薬（PAPM/BP または MEPM）を推奨した。但し、このカルバペネム系抗菌薬についても、その使用頻度の増加に併せ、その分離株の MIC が上昇し、耐性化することも今後十分に想定される。さらに、最近米国 CDC や国立感染症研究所から、カルバペネム耐性腸内細菌 Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) に対する注意喚起がなされており^{15, 16)}、不必要なカルバペネム系抗菌薬の使用は避けるべきである。従って、この点についても、今後その動向に十分な留意が必要である。

抗菌薬の投与量や投与方法は、PK/PD パラメーターが重要である。カルバペネム系、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬はいずれも、時間依存性殺菌作用を有し、持続効果が短いため、分割投与が重要である^{11, 17, 18)}。MEPM については、2.0 g・8 時間ごとの静脈内投与が推奨される。一方、PAPM/BP は本邦で開発され、欧米では発売されていないこともあり、十分な臨床および基礎データに乏しい。成人例における高用量での髄液移行性についての十分なデータはない。従って、本症成人例での至適投与量は未だ明らかでない。しかしながら、セフェム系抗菌薬や MEPM での至適用量が、肺炎などの最大用量の約 2～3 倍であることを鑑み、1.0 g・6 時間毎の静注を推奨した。

【投与例】

PAPM/BP : 1.0 g・6 時間毎の静脈内投与

または

MEPM : 2.0 g・8 時間毎の静脈内投与

なお、この治療で効果が得られない場合、適時 VCM を追加する。

VCM : 30～60 mg/kg/日（8～12 時間毎投与）

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

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

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

LZD : 600 mg・12 時間毎の静脈内投与

2. 免疫能正常な 50 歳以上の成人例

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

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

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

抗菌薬の投与量や投与方法については、VCM は濃度依存性薬剤であるため、1 日投与量が重要である。VCM は髄液移行性が低いこともあり、一日の投与量を 2.0~3.0 g とし、体重あたりでは 30~60 mg/kg/day・8~12 時間毎に静注する^{2, 11, 18)}が、血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 µg/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持することが望ましい¹¹⁾。なお、ペニシリン・セフェム系抗菌薬に高度耐性の場合でも、VCM は第 3 世代セフェム系と併用すべきであり、VCM の単独使用はすべきでない。セフトキシム (CTX) は、2.0 g・4~6 時間ごとに静注し^{2, 11, 18)}、セフトリアキソン (CTRX) は、2.0 g・12 時間おきに静注する^{2, 11, 18)}。また、ABPC は 2.0-3.0 g・4 時間ごとに静注する^{2, 11, 18)}。

なお、前述のように VCM が副作用などで使用できない場合や上記 VCM 含む治療に奏効しない場合 (VCM 耐性菌の場合) には、VCM に替わり、リネゾリド (LZD) が第二選択として考慮される。

【投与例】

VCM : 30~60 mg/kg/日 (8~12 時間毎投与)

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

+

ABPC : 2.0-3.0 g・4 時間毎

+

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

または

VCM : 30~60 mg/kg/日 (8~12 時間毎投与)

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

+

MEPM : 2.0 g・8 時間毎の静脈内投与

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

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

LZD : 600 mg・12 時間毎の静脈内投与

3. 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する成人例

本邦における慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例の場合は肺炎球菌を含む連鎖球菌 41.1%、ブドウ球菌 25.7%であり、各々耐性化率は 56.3%、70%であり、高率である。しかも、緑膿菌が 5.1%でみられている。従って、この場合には緑膿菌までカバーする治療が望まれる。

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

【投与例】

VCM : 30~60 mg/kg/日 (8~12 時間毎投与)

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

+

ABPC : 2.0~3.0 g・4 時間毎

+

セフトジジム (CAZ) : 150 mg/kg/日 (9 g/日)・8 時間毎の静脈内投与

または

VCM : 30~60 mg/kg/日 (8~12 時間毎投与)

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

+

MEPM : 2.0 g・8 時間毎の静脈内投与

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

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

LZD : 600 mg・12 時間毎の静脈内投与

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

日本での成人多数例の疫学的検討は従来なかった。このガイドラインの疫学 (CQ-5 参照) にて示したデータが始めてのデータである¹⁹⁾ (エビデンスレベルIVb)。従来、院内感染例の髄膜炎の多くが外科的処置後の患者であり、台湾・韓国・スイスから各々報告²⁰⁻²²⁾がなされているが、いずれも今回の我々の報告と同様に、順位に相違はあるものの、グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・コアグラエ陰性ブドウ球菌が上位を占めている。今回の本邦成人例のデータでは、免疫能が正常な患者の外科的侵襲後の髄膜炎では、肺炎球菌や緑膿菌は比較的少なく、ブドウ球菌が多く、55.3%と半数以上を占め、グラム陽性桿菌 13.2%、グラム陰性桿菌 13.2%と続いていた。連鎖球菌は 2.6%と極めて少ない。ブドウ球菌属では表皮ブドウ球菌が 23.7%、MRSA が 15.8%と続いていた。つまり、ブドウ球菌属の 1/4 が MRSA であり、しかもブドウ球菌属全体でも 85.0%が耐性化している。一方、グラ

ム陰性桿菌の存在を考えた場合、第3世代セフェムの併用では限界がある¹⁹⁾（エビデンスレベルIVb）。この点を踏まえ、「MEPMとVCMの併用」を推奨する。

【投与例】

VCM : 30～60 mg/kg/日（8～12 時間毎投与）

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

+

MEPM : 2.0 g・8 時間毎の静脈内投与

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

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

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

【投与例】

VCM : 30～60 mg/kg/日（8～12 時間毎投与）

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

+

MEPM : 2.0 g・8 時間毎の静脈内投与

または

VCM : 30～60 mg/kg/日（8～12 時間毎投与）

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

+

セフトジジム（CAZ） : 150 mg/kg/日（9 g/日）・8 時間毎の静脈内投与

注意すべき点

細菌性髄膜炎は検査所見から病因を迅速に推定して治療し、病因診断で確定する。病院到着から適切な抗菌薬投与までの時間は平均で 4 時間といわれ²³⁾（エビデンスレベルIVb）、これが 6 時間以上になると、有意に死亡率が高くなる²⁴⁾（エビデンスレベルIVb）。そして、この 2 時間超過の主因は、腰椎穿刺する前の神経放射線検査の実施にある。従って、頭部 CT・MRI が直ちにできない場合は、まず抗菌薬を開始することが必要である。また、確定診断は髄液からの起炎菌の同定である。塗抹・培養は診断信頼性が高いが、塗抹の最小検出感度は 10^5 colony forming units (cfu) / ml で、毎視野に菌を検出するには 10^7 cfu / ml 以上必要である。しかし、リステリア菌は通常 10^3 cfu / ml 以下であり、塗抹の検出率は低い。肺炎球菌は通常グラム陽性の球菌として同定されるが、非常に自己融解しやすく、グラム陰性を呈したり、膨化・変形して桿菌として報告されることもある。従って、肺炎球菌が多い成人例の塗抹結果は留意を要する。一方、抗菌薬が前投与された症例やリステ

リア菌性髄膜炎の 1/3 の症例では髄液において単核球優位の細胞増多を示す。従って、地域の流行性ウイルス性髄膜炎の情報を持ち、核左方移動を示した白血球増加や血清 CRP の著明な高値 (CRP 値 > 2.0 mg/dl が目安)、髄液糖濃度の低値、意識障害を呈した急性髄膜炎では、本症を疑い抗菌薬を直ちに開始することが必要である。

●文献

1. Spach DH, Jackson LA. Bacterial Meningitis. *Neurol Clin.* 1999;17(4):711-735.
2. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380(9854):1693-702.
3. Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al: High prevalence of type b beta-lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57:1077-1082.
4. Morita A, Kamei S, Minami M, et al. Open-Label Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety of Meropenem for Adult Bacterial Meningitis in Japan. *J Infect Chemother* (in press)
5. Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48:1488-1494.
6. Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, et al: Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:122-5.
7. Myrianthefts P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(12):3971-3976,
8. Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, et al. Effect of linezolid against postneurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother* 2008;14(2):147-150.
9. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis* 2011;43(10):757-764.
10. Yogev R, Damle B, Levy G, et al. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 827-830.
11. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
12. 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.
13. Perez Mato S, Robinson S, Begue RE: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:483-484.
14. Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al: Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1999;399:590-593.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cre/>, 2013.
16. 荒川宜親, 柴山恵吾. 米国 CDC が警告を発したカルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) に関する Q&A. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-m/3306-carbapenem-qa.html>, 2013.

17. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al: The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012, 42th edition. Antimicrobial Therapy Inc., Sperryville, 2012, pp.8-9.
18. Kim KS: Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10:32-42,
19. 高橋恵子,ほか: 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起炎菌と転帰影響要因. *臨床神経* 2013;53, 1461. (会).
20. Wang KW, Chang WN, Huang CR, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci* 2005;12(6):647-650.
21. Kim HI, Kim SW, Park GY, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med* 2012;27(2):171-179.
22. Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):73-82.
23. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354(1):44-53.
24. Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98(4):291-298.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

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

#6 Search #4 Filters: Adult: 51 件

医中誌(検索 2012 年 3 月 25 日)

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

CQ-19

成人の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのですか

推奨

◆細菌性髄膜炎成人例において、起炎菌が判明した場合には、感受性検査の結果に従い、適切な抗菌薬に変更する必要がある。

◆初期治療で投与されていた抗菌薬が、複数の菌を対象としていた場合は、原則的に検出された菌のみを対象にした抗菌薬処方に変更する。

同定された病原微生物別に推奨される抗菌薬を表 1 に示す。

推奨される抗菌薬の投与量を表 2、投与期間を表 3 に示す。

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

(グレード C)

表 1. 病原微生物が判明した場合の推奨される抗菌薬【V-C】

* 薬剤選択指針：塗抹染色や培養検査で菌が判明したが、薬剤感受性が不明の場合は、その菌の耐性菌を考慮して薬剤を選択する。

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

病原微生物	標準治療薬	第 2 選択薬
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	バンコマイシン＋第 3 世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミプロン
ペニシリン G の MIC		
≤ 0.06 µg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン	第 3 世代セフェム
≥ 0.12 µg/mL		
セフトリアキソンまたはセフォタキシムの MIC		
< 1.0 µg/mL	第 3 世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミプロン
≥ 1.0 µg/mL	バンコマイシン＋第 3 世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミプロン
<i>Haemophilus influenzae</i>		
アンピシリン感性	アンピシリン	セフトリアキソン
BLNAR	セフトリアキソン	メロペネム
BLPACR	セフトリアキソン	メロペネム
<i>Neisseria meningitidis</i>		
ペニシリン G の MIC		
< 0.1 µg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン	第 3 世代セフェム
≥ 0.1 µg/mL	第 3 世代セフェム	メロペネム
<i>Listeria monocytogenes</i>	アンピシリンまたはペニシリン G	ST 合剤

病原微生物	標準治療薬	第2選択薬
<i>Streptococcus agalactiae</i>	アンピシリンまたはペニシリン G	第3世代セフェム
<i>Escherichia coli</i> およびその他の腸内細菌科	第3世代セフェム	メロペネム アズトレオナム ST 合剤 アンピシリン
ESBL 産生株	メロペネム	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	セフトジジム (セフェピム：髄膜炎の保険適応はない)	メロペネム アズトレオナム シプロフロキサシン
<i>Staphylococcus aureus</i>		
メチシリン感性 (MSSA)		セフェピム メロペネム バンコマイシン
メチシリン耐性 (MRSA)	バンコマイシン	ST 合剤 リネゾリド
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	バンコマイシン	リネゾリド
<i>Enterococcus</i> 属		
アンピシリン感性	アンピシリン+ゲンタマイシン	
アンピシリン耐性	バンコマイシン+ゲンタマイシン	
アンピシリン・バンコマイシン 耐性	リネゾリド	
註) MRSA=メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、BLNAR=βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌、 BLPACR=βラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌、ESBL=基質特異性 βラクタ マーゼ産生株		

表 2. 推奨される投与量（1 回あたりの投薬量、1 日の投薬間隔）

薬剤	投与量	
Ampicillin	2 g	4 時間毎
Aztreonam	2 g	6～8 時間毎
Cefepime	2 g	8 時間毎
Cefotaxime	2 g	4～6 時間毎
Ceftazidime	2 g	8 時間毎
Ceftriaxone	2 g	12 時間毎
Ciprofloxacin	400 mg	8～12 時間毎
Gentamicin	1.7 mg/kg	8 時間毎

Meropenem	2 g	8 時間毎
Penicillin G	400 万単位	4 時間毎
Rifampin	600 mg	24 時間毎
Sulfamethoxazole- Trimethoprim ¹⁾	5 mg/kg	6～12 時間毎
Vancomycin ²⁾	15～20 mg/kg	8～12 時間毎

1) トリメトプリム量換算

2) 一回投与量が 2g を超えないこと。一日投与量が 60mg/kg を超えないこと。血清トラフ値を 15～20μg/mL に調節する。

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

表 3. 投与期間

微生物	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
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14～21
好気性グラム陰性桿菌	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥21

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

背景・目的

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

解説・エビデンス

表 1 に示した抗菌薬については倫理的な問題から、偽薬を対象とした個別の抗菌薬についての研究はなく、治療薬の推奨は in vitro の感受性検査結果と臨床経験の集積によって行われる。基本的には従来から治療に使用されてきた標準的な薬剤を使用することが重要であり、感受性があるということのみを理由に標準的でない薬剤を使用することは科学的および経験的な検証をへていないというリスクが伴うと考えられる。可能な限り標準的な治療薬を使用することが望ましい。しかし、病原微生物の耐性化が進行するなど、抗菌薬選択に関わる状況は将来にわたり変化する可能性があり、新たなエビデンスがえられた場合は、エビデンスに基づいた抗菌薬選択を行うことが望ましい。

病原微生物別の抗菌薬選択は髄液のグラム染色で菌が明らかになった場合と、培養・感受性検査が

明らかになった場合に分けられる。すでに経験的治療として抗菌薬投与が開始されている場合も、培養・感受性結果が判明した場合はあらためて抗菌薬を適切なものに変更する。

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

肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*

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

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

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

しかしながら、現在では世界的なペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加により感受性検査の結果ペニシリン G に感性があると判明するまでは使用できない。本邦で最も良く使われている感受性判定基準である米国の CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) による基準では 2008 年から髄膜炎においてはペニシリン G が感性と判断される MIC は 0.06 µg/mL 以下で、0.12 µg/mL 以上は耐性と判断される。中等度耐性 (PISP) と判断される基準は無くなった (表 4)。

年齢層別の起炎菌の項目から、ペニシリン G の MIC が ≤ 0.06 µg/mL となるものは約 39%であった。*pbp* 遺伝子による解析では *gPSSP* (耐性となる遺伝子変異を持たないもの) と *gPISP(2x)* がペニシリン G の MIC が ≤ 0.06 µg/mL に入るとされ、これらの遺伝子を持つ株は成人に限ると 43.8%となる。従って本邦では約 40%程度の株がペニシリン G に感性と判断され、その場合はペニシリン G が治療薬として使用可能である。投与量は 400 万単位を 4 時間毎、一日 6 回点滴静注する (エビデンスレベル V)。また、第 3 世代セフェム系抗菌薬の使用も合理的である。セフトリアキソン 2g を 12 時間毎、一日 2 回または、セフォタキシム 2g を 4~6 時間毎、一日 4~6 回を点滴静注する (エビデンスレベル V)。

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

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

バンコマイシンの投与は一回 2 g または 1 日量で、60 mg/kg を超えない範囲で使用し、トラフ値

は 15～20 µg/mL の間に保つように測定しながら調節する⁴⁾ (エビデンスレベル V)。

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

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

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

表 1. 肺炎球菌における感受性判断のためのブレイクポイント

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant
Penicillin G (parenteral)			
Meningitis	≤0.06 mcg/mL	--	≥0.12 mcg/mL
Cefotaxime, Ceftriaxone			
Meningitis	≤0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥2 mcg/mL

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

インフルエンザ菌 *Haemophils influenzae*

小児と異なり成人ではインフルエンザ菌による髄膜炎は比較的まれである。米国などインフルエ

ンザ菌ワクチンの接種率が 8 割以上の国では、インフルエンザ菌性髄膜炎の激減が報告されている³⁾。本邦でもようやく 2008 年 12 月にヘモフィルス b 型インフルエンザ菌 (Hib) ワクチンが導入された。2013 年からは定期接種化され接種率も上昇し、今後、インフルエンザ菌髄膜炎は本邦でも激減することが予想される。本ガイドラインの年齢層別の原因菌の項に記載されている砂川らの「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では、6～49 歳の年齢層では 5～10%、50 歳以上の年齢層では 5%とされている。

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

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

髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis*

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

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

リステリア *Listeria monocytogenes*

リステリアは成人では高齢者²⁰⁾、妊婦²¹⁾、細胞性免疫不全²²⁾を合併している場合にリスクが高いとされるが、本邦の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では 6～49 歳の年齢層で<5%、50 歳以上の年齢層で<2%であり、欧米と比較して頻度は少ない。リステリアは基本的にすべてのセファロスポリンに耐性であり、ペニシリン系に感受性がある。直接比較した臨床試験はないが一般

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

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

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

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

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

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

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter* 属など

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

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

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

Acinetobacter baumannii はしばしばセフトジジム、セフェピムに耐性で、2000株以上を集めたスタディではセフトジジンは47.7%、セフェピムには44.6%が感性であったと報告されている⁴⁶⁾。従って、これらの抗菌薬は*Acinetobacter baumannii* が疑われるときは初期治療として使用しにくい。IDSAのガイドラインにしたがって処方しても薬物動態学的にこれらの薬剤は*Acinetobacter baumannii* の髄膜炎には十分な効果が得られないことが予想され、感性があると判断されても不適切な選択となる可能性がある⁴²⁾。

Acinetobacter baumannii は一般にはカルバペネムが第1選択薬とされるが、イミペネムは痙攣を誘発するリスクが相対的に高く実際にイミペネムで治療された*Acinetobacter baumannii* 髄膜炎の15例中3例が痙攣を発症している⁴²⁾。メロペネムは痙攣のリスクが低いと考えられており、メロペネムが標準的治療薬としてあげられる^{12, 42)} (エビデンスレベルV)。しかし、カルバペネムを投与中に耐性が出た報告もある⁴⁷⁻⁴⁹⁾。*Pseudomonas aeruginosa* の髄膜炎に対して薬剤の滴下時間を延長して投与するとカルバペネム耐性の発生率が低いとの報告があり、これに準じて滴下時間を延長(3~4時間かけて)して投与することを勧める意見もある⁴²⁾。フルオロキノロンの臨床データは限られているが、シプロフロキサシンであれば、400mgまたはそれ以上を8時間毎、レボフロキサシンであれば750mgを24時間ごとに投与することが勧められている⁴²⁾ (エビデンスレベルV)。コリスチンまたはポリミキシンBがカルバペネムを含む多剤耐性のグラム陰性菌に対してin vitroあるいはin vivoの感受性を示すので、この様な場合に使用される^{12, 50)} (エビデンスレベルV)。コリスチンメタンサルホン酸2.5~5 mg/kg (コリスチン換算) /日を2~4回に分けて投与、またはポリミキシンB 1.5~2.5 mg/kg/日を2回に分けて投与する⁴²⁾。静注のみでは不十分な可能性が指摘されており⁴²⁾、コリスチンの髄注、脳室内投与の報告が集積されて来ている。51例の術後*A. baumannii* 髄膜炎の8例に対して静注との併用し死亡例、神経毒性の発現はなかったとの報告がある⁴¹⁾。IDSAのガイドラインではポリミキシンBの脳室内投与は成人で5 mg、コリスチンまたはコリスチンメタンサルホン酸は10 mg/日が推奨されている⁴⁾。しかし本邦では現時点で未発売である。

黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*

黄色ブドウ球菌は主に脳外科術後または髄液シャントの設置に伴い発症する。メチシリン感受性*S. aureus* (MSSA) の標準的治療薬は、世界的には抗ブドウ球菌ペニシリン(ナフシリン、オキサシリンなど)であるが、日本にはこれらの抗ブドウ球菌ペニシリン製剤が単剤では存在しない。これは大きな問題で、中枢神経系の感染症以外は第1世代セフェムのセファゾリンが日本での標準治療薬となっているが、第1世代セフェムは髄液への移行性が悪く中枢神経系感染症には使用できない。従って、MSSAの髄膜炎に第一選択となる薬剤が存在しない。現状では代替薬として様々な薬剤が使用されているが、どれも治療に関するエビデンスは乏しく、第一選択薬とはなり得ない。ま

とまった臨床スタディはなく経験も乏しいが、第 3 世代セフェム (CTRX)、第 4 世代セフェム (CFPM)、メロペネムなどが使われる (エビデンスレベル VI)。第 3 世代セフェムは中枢神経系への移行は良好であるが、MSSA に対する抗菌力はおとる。第 4 世代セフェムは第 3 世代よりも MSSA への抗菌力が高いと考えられているが、直接比較した報告はない。メロペネムも同様である。抗ブドウ球菌ペニシリンであるクロキサシリンとアンピシリンの 1:1 の合剤が入手可能であり、これを用いてクロキサシリンの投与量をもとに、投与する方法もあるが、アンピシリンが同時に投与されてしまい、ベータラクタム薬としての投与量が多くなってしまう欠点がある。この方法もとまった臨床試験の報告はない。

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

投与期間

投与期間については病原微生物と重症度と抗菌薬により幅があると考えられる。髄膜炎菌の治療においては WHO がアフリカでの流行時に行った検討⁵⁵⁾とメタアナリシスが存在し、4~7 日の短期間治療が 7~14 日間の治療と比較して違いがなかったとの報告がある⁵⁶⁾。しかし途上国以外の場合には一般にインフルエンザ菌と髄膜炎菌は 7 日間、肺炎球菌は 10~14 日間の治療が受け入れられている^{4, 57)}。

●文献

1. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. The New England journal of medicine. 2011 May 26;364(21):2016-25. PubMed PMID: 21612470.
2. Sunakawa K, Nonoyama M, Takayama Y, Yamaguchi Y, Oishi T, Iwata S, et al. [The trend of childhood bacterial meningitis in Japan (1997.7-2000.6)]. Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases. 2001 Nov;75(11):931-9. PubMed PMID: 11768357.
3. Shinjoh M, Iwata S, Sato Y, Akita H, Sunakawa K. [Childhood bacterial meningitis trends in Japan from 2009 to 2010]. Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases. 2012 Sep;86(5):582-91. PubMed PMID: 23198578.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004 Nov 1;39(9):1267-84. PubMed PMID: 15494903.
5. Tan TQ, Schutze GE, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to Streptococcus pneumoniae considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1994 May;38(5):918-23. PubMed PMID: 8067771. Pubmed Central PMCID: 188127.

6. Kaplan SL, Mason EO, Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical microbiology reviews*. 1998 Oct;11(4):628-44. PubMed PMID: 9767060. Pubmed Central PMCID: 88901.
7. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995 Sep;39(9):1988-92. PubMed PMID: 8540704. Pubmed Central PMCID: 162869.
8. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH, Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994 Jun;38(6):1320-4. PubMed PMID: 8092832. Pubmed Central PMCID: 188205.
9. Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernandez A, Viladrich PF, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995 Sep;39(9):2158-60. PubMed PMID: 8540738. Pubmed Central PMCID: 162903.
10. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007 Jan 15;44(2):250-5. PubMed PMID: 17173226.
11. Suzuki H, Tokuda Y, Shichi D, Hitomi S, Ishikawa H, Maeno T, et al. A retrospective cohort study of panipenem/betamipron for adult pneumococcal bacteremia at three teaching hospitals in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2013 Aug;19(4):607-14. PubMed PMID: 23203218.
12. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1693-702. PubMed PMID: 23141618.
13. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, Pfenninger J, Auckenthaler R, Bernath O, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *The New England journal of medicine*. 1990 Jan 18;322(3):141-7. PubMed PMID: 2403654.
14. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet*. 1989 Jun 10;1(8650):1281-7. PubMed PMID: 2566824.
15. Lebel MH, Hoyt MJ, McCracken GH, Jr. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *The Journal of pediatrics*. 1989 Jun;114(6):1049-54. PubMed PMID: 2656960.
16. Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K, et al. [Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with meningitis during 1999 to 2003]. *Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2004 Sep;78(9):835-45. PubMed PMID: 15508718.
17. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2010 Jan 14;362(2):146-54. PubMed PMID: 20071704.
18. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier

- for treatment of central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*. 2010 Oct;23(4):858-83. PubMed PMID: 20930076. Pubmed Central PMCID: 2952976.
19. 黒木真理子, 吉野修司, 河野喜美子, 堀田剛, 深江弘恵, 山田亨, et al. 高校生の髄膜炎菌集団感染事例 "Neisseria meningitidis の細菌学的検討". original article. 2012.
 20. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *The New England journal of medicine*. 1997 Oct 2;337(14):970-6. PubMed PMID: 9395430.
 21. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine*. 2002 Jul;81(4):260-9. PubMed PMID: 12169881.
 22. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, Renkonen OV, Paavonen J, Ahonen J, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992 Apr;14(4):815-21. PubMed PMID: 1341415.
 23. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Current infectious disease reports*. 2008 Jul;10(4):300-6. PubMed PMID: 18765103.
 24. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Reviews of infectious diseases*. 1991 Nov-Dec;13(6):1108-14. PubMed PMID: 1775844.
 25. Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Reviews of infectious diseases*. 1986 May-Jun;8(3):427-30. PubMed PMID: 3523699.
 26. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2707.
 27. Manfredi R, Sabbatani S, Marinacci G, Salizzoni E, Chiodo F. *Listeria monocytogenes* meningitis and multiple brain abscesses in an immunocompetent host. Favorable response to combination linezolid-meropenem treatment. *Journal of chemotherapy*. 2006 Jun;18(3):331-3. PubMed PMID: 17129848.
 28. Stepanovic S, Lazarevic G, Jesic M, Kos R. Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004 Jun;23(6):484-6. PubMed PMID: 15141335.
 29. Lee PY, Chang WN, Lu CH, Lin MW, Cheng BC, Chien CC, et al. Clinical features and in vitro antimicrobial susceptibilities of community-acquired *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003 Apr;51(4):957-62. PubMed PMID: 12654767.
 30. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *The American journal of medicine*. 1981 Oct;71(4):693-703. PubMed PMID: 6269429.
 31. Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *The Pediatric infectious disease journal*. 1990 Nov;9(11):810-4. PubMed PMID: 2263430.
 32. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., et al. Acute bacterial

- meningitis in adults. A review of 493 episodes. The New England journal of medicine. 1993 Jan 7;328(1):21-8. PubMed PMID: 8416268.
33. Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. Reviews of infectious diseases. 1985 Sep-Oct;7(5):604-12. PubMed PMID: 3903939.
 34. Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, Feris J, Puig JR, Akram S. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. The Pediatric infectious disease journal. 1990 Feb;9(2):83-7. PubMed PMID: 2179845.
 35. Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995 Apr;39(4):937-40. PubMed PMID: 7785999. Pubmed Central PMCID: 162657.
 36. Rousseau JM, Soullie B, Villevielle T, Koeck JL. Efficiency of cefepime in postoperative meningitis attributable to *Enterobacter aerogenes*. The Journal of trauma. 2001 May;50(5):971. PubMed PMID: 11379596.
 37. Saez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. The Pediatric infectious disease journal. 2001 Mar;20(3):356-61. PubMed PMID: 11303850.
 38. Tsai YH, Bies M, Leitner F, Kessler RE. Therapeutic studies of cefepime (BMY 28142) in murine meningitis and pharmacokinetics in neonatal rats. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1990 May;34(5):733-8. PubMed PMID: 2360814. Pubmed Central PMCID: 171682.
 39. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1993 Nov;32 Suppl B:87-94. PubMed PMID: 8150771.
 40. Motohiro T, Handa S, Yamada S, Sasaki H, Oki S, Yoshinaga Y, et al. [Pharmacokinetic, bacteriological and clinical studies on cefozopran in the pediatric field]. The Japanese journal of antibiotics. 1994 Nov;47(11):1589-611. PubMed PMID: 7853690.
 41. Rodriguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, Perez F, Rial JC, Pintado V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008 Apr;61(4):908-13. PubMed PMID: 18281693.
 42. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. The Lancet infectious diseases. 2009 Apr;9(4):245-55. PubMed PMID: 19324297. Pubmed Central PMCID: 2760093.
 43. Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adult bacterial meningitis in Southern Taiwan: epidemiologic trend and prognostic factors. Journal of the neurological sciences. 2000 Dec 15;182(1):36-44. PubMed PMID: 11102637.
 44. Sacar S, Turgut H, Toprak S, Cirak B, Coskun E, Yilmaz O, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. BMC infectious diseases. 2006;6:43. PubMed PMID: 16524475. Pubmed Central PMCID: 1421408.
 45. Metan G, Alp E, Aygen B, Sumerkan B. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post-neurosurgical meningitis. International journal of antimicrobial agents.

2007 Jan;29(1):112-3. PubMed PMID: 17134880.

46. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006 Apr;12(4):315-21. PubMed PMID: 16524407.
47. Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, Kanawati L, Shoham S. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *The Journal of infection*. 2005 Dec;51(5):e249-51. PubMed PMID: 15913780.
48. Kendirli T, Aydin HI, Hacıhamdioglu D, Gulgun M, Unay B, Akin R, et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *The Journal of hospital infection*. 2004 Apr;56(4):328. PubMed PMID: 15066747.
49. Nunez ML, Martinez-Toldos MC, Bru M, Simarro E, Segovia M, Ruiz J. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1998;30(4):421-3. PubMed PMID: 9817528.
50. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Katsouda E, Ioannidis I, Andreou A, et al. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series. *International journal of antimicrobial agents*. 2013 May;41(5):480-3. PubMed PMID: 23566531.
51. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010 May 1;375(9725):1557-68. PubMed PMID: 20206987. Pubmed Central PMCID: 3511788.
52. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008 Aug 15;47(4):588-90. PubMed PMID: 18636964.
53. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007 Feb;41(2):296-308. PubMed PMID: 17284501.
54. Yogev R, Damle B, Levy G, Nachman S. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010 Sep;29(9):827-30. PubMed PMID: 20442688.
55. WHO. Standardized treatment of bacterial meningitis in Africa in epidemic and non-epidemic situations. Geneva: World Health Organization, 2007.
56. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Archives of disease in childhood*. 2009 Aug;94(8):607-14. PubMed PMID: 19628879.
57. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *The New England journal of medicine*. 2006 Jan 5;354(1):44-53. PubMed PMID: 16394301.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

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

#6 Search #4 Filters: Adult: 51 件

医中誌(検索 2012 年 3 月 25 日)

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

CQ-20

小児の起炎菌未確定の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいですか
また、どのような点に注意すべきですか

推奨

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

①新生児

起炎菌では B 群連鎖球菌と大腸菌の頻度が高く、さらに稀ではあるがリステリア菌がみられる。

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

②生後 1 ヶ月から 4 か月未満

起炎菌では、B 群連鎖球菌や大腸菌に加え、インフルエンザ菌や肺炎球菌による例がある。

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

③生後 4 ヶ月～16 歳未満

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

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

④頭部外傷、脳神経外科的処置後、シャント留置を受けた小児に併発した例

これらの場合、グラム陽性菌および陰性菌のいずれも起炎菌となる。

①頭蓋底骨折を伴う外傷例

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

②貫通性の外傷やシャント留置例

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

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

⑤免疫不全を有する小児

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

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

※①～⑤についての留意点

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

◆注意すべき点

①抗菌薬投与前

早期治療開始が重要である。抗菌薬投与前に可能な限り腰椎穿刺を行い、髄液のグラム染色の結果や年齢などから起炎菌を推定し、経験的抗菌薬治療を開始する（empiric therapy）。また、同時に血液培養を行う。起炎菌の分離後は薬剤感受性に応じて狭域の抗菌薬への変更を行う（de-escalation）。

②抗菌薬投与後

治療開始後 48 時間以内に、髄液の無菌化が図られないと神経学的後遺症を残すリスクが高くなる。特に、薬剤耐性肺炎球菌が起炎菌と考えられる場合や治療に対する反応が十分でないと判断される場合、新生児などでは、治療開始後 48 時間から 72 時間に再度髄液検査を行う。

（グレード B）

背景・目的

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

解説・エビデンス

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

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

治療開始前に採取した髄液を用いてグラム染色を実施し、グラム陽性菌と陰性菌、球菌と桿菌とを鑑別することで、起炎菌をおおよそ推定することが可能である。また、市販されているラテックス凝集反応を利用した抗原検出キットを利用することで、短時間でインフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、GBS、大腸菌の検出を行うことも可能である。これらの検査が適切に実施できない場合は、患者の年齢等より起炎菌を推測する。想定された菌の、その地域における薬剤感性等を考慮して投与する抗菌薬を選択する。

2005 年から 2006 年¹⁾、2007 年から 2008 年²⁾にわが国で行われた小児細菌性髄膜炎の調査によ

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

1. 新生児

起炎菌として GBS と大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌、リステリア菌を想定し、ABPC と第三世代セフェムとの併用療法が推奨される。セフトリアキソンは、高ビリルビン血症の未熟児・新生児には投与しないこととされており、またカルシウムを含有する注射剤と同時に投与した場合に死亡に至った症例が報告されていることから、新生児に使用する第三世代セフェムにはセフォタキシムを選択する。

【投与例】

アンピシリン : 150~200 mg/kg/day 分 3~4 (CQ-21・表 2 参照)
+
セフォタキシム : 100~200mg/kg/day 分 2~4

2. 生後 1 ヶ月~4 ヶ月未満

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

【投与例】

パニペネム・ベタミプロン : 100~160 mg/kg/day 分 3~4
または
メロペネム : 120 mg/kg/day 分 3
+
セフトリアキソン : 80~120 mg/kg/day 分 1~2

または
セフトキシム：200～300mg/kg/day 分 3～4

* この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加
バンコマイシン：60mg/kg/day 分 3～4 （新生児期は CQ-21・表 2 参照）

3. 生後 4 ヶ月～16 歳未満

わが国では、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン (PCV) の普及により、インフルエンザ菌と肺炎球菌の検出数は減少しつつあるものの、依然としてインフルエンザ菌と肺炎球菌の検出割合が高い。インフルエンザ菌と肺炎球菌の薬剤耐性については、臨床検体から分離される薬剤耐性株の割合は一時期より減少傾向にあるものの、近年においても分離株の 50% 以上が薬剤耐性株であることを考慮する必要がある。アンピシリン耐性インフルエンザ菌（主に β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌 (BLNAR)）に対して有効な抗菌薬は、第三世代セフェムのセフトリアキソンやセフトキシム、カルバペネム系のメロペネムが挙げられる。一方、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に対してはパニペネム・ベタミプロン、次いでメロペネムが優れている (エビデンスレベル IVb)。また、バンコマイシンにも良好な抗菌作用が期待できる。これらのことから、インフルエンザ菌と肺炎球菌が起炎菌の大半を占める生後 4 ヶ月以降で、起炎菌が同定されていない場合の empiric therapy としては、「パニペネム・ベタミプロンまたはメロペネム」と「セフトリアキソンまたはセフトキシム」の組み合わせによる併用療法が推奨される。この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加する。

【投与例】

パニペネム・ベタミプロン：100～160 mg/kg/day 分 3～4

または

メロペネム：120 mg/kg/day 分 3

+

セフトリアキソン：80～120 mg/kg/day 分 1～2

または

セフトキシム：200～300 mg/kg/day 分 3～4

* この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加
バンコマイシン：60 mg/kg/day 分 3～4 （新生児期は CQ-21・表 2 参照）

4. 頭部外傷、脳神経外科的処置後、シャント留置

病院内で発症した細菌性髄膜炎の起炎菌を検討した結果では、新生児期・早期乳児期に発症する GBS 以外に、メチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) や MRSA を含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、緑膿菌、大腸菌を含むグラム陰性桿菌、肺炎球菌、およびインフルエンザ菌が検出されている。すなわちグラム陽性菌および陰性菌のいずれも起炎菌となる。基礎疾

患別には、頭蓋底骨折を伴う外傷では、起炎菌としては鼻腔内保有菌が多く、肺炎球菌とインフルエンザ菌、MRSA を含むブドウ球菌などを想定して「メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン」とバンコマイシンとの併用療法を選択する³⁾。貫通性の外傷やシャント留置例では、黄色ブドウ球菌やコアグラゼ陰性ブドウ球菌および緑膿菌が起炎菌となることが多く、これらの薬剤耐性化を考慮して、同様に「メロペネム またはパニペネム・ベタミプロン」とバンコマイシンとの併用を選択する³⁾ (エビデンスレベル V)。VP シャント留置例ではまれにバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が原因となることもあり、この場合はリネゾリド (LZD) 投与が必要になる。

【投与例】

メロペネム : 120 mg/kg/day 分 3 または パニペネム・ベタミプロン : 100~160 mg/kg/day 分 3~4 + バンコマイシン : 60 mg/kg/day 分 3~4 (新生児期は CQ-21・表 2 参照)
--

5. 免疫不全を有する小児

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

【投与例】

バンコマイシン : 60 mg/kg/day 分 3~4 (新生児期は表 2 参照) + メロペネム : 120 mg/kg/day 分 3
--

注意すべき点

① 抗菌薬投与前

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

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

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

② 抗菌薬投与後

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

CQ-20 の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ-21 の項目に併せ記載した。

CQ-21

小児の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのですか

推奨

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

◆主要起炎菌別の推奨

- インフルエンザ菌に対しては、薬剤耐性化が進んでいるため、メロペネム、セフトリアキソン、または両者の併用を推奨する。
- 肺炎球菌に対しては、薬剤耐性化が進んでいるため、パニペネム・ベタミプロン単剤またはバンコマイシンとの併用を推奨する。
- ブドウ球菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、バンコマイシンと第3世代セフェムとの併用を推奨する。
- 腸球菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、バンコマイシンと ゲンタマイシンとの併用を推奨する。
- 大腸菌に対しては、第三世代セフェム（セフォタキシム）またはカルバペネム系抗菌薬（メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン）を推奨する。
- 緑膿菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、カルバペネム系抗菌薬（メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン）を推奨する。
- 髄膜炎菌に対しては、アンピシリンを推奨する。
- GBS に対しては、アンピシリンを推奨する。
- リステリア菌に対しては、アンピシリンを推奨する。

（グレード B・C）

◆菌の薬剤感受性が判明すれば、それに応じて抗菌薬を変更する。

（グレード B）

背景・目的

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

解説・エビデンス

起炎菌別抗菌薬の選択

細菌性髄膜炎では、起炎菌が判明していない場合は年齢等により起炎菌を推定し、経験に基づく抗菌薬治療を開始する（empiric therapy）。起炎菌が判明すれば、その菌の地域における薬剤感受性を考慮して抗菌薬を選択する。分離菌の薬剤感受性が判明すれば、それに応じて抗菌薬を変更する

(de-escalation)。

1. グラム陽性球菌：B 群溶血性連鎖球菌、肺炎球菌、ブドウ球菌、腸球菌

B 群溶血性連鎖球菌 (*S. agalactiae*) (GBS)

細菌性髄膜炎の原因となった GBS の β ラクタム剤に対する耐性化は現時点では問題となっていないため、アンピシリンが第一選択である。しかし、1995 年から 2005 年に国内で喀痰から分離された GBS14 株について、ペニシリンのみならずセフェピム (CFPM)、セフトリアキソンに対して低感受性であったことが報告されている⁵⁾ (エビデンスレベル V)。また、米国では同様のペニシリン低感受性菌が、血液培養からも同定されていることから、今後、ペニシリン低感受性 GBS が髄膜炎の起炎菌となる可能性があるため、分離菌の薬剤感受性を監視する必要がある。

B 群溶血性連鎖球菌に対する抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第 2 選択薬
B 群溶血性連鎖球菌	アンピシリン	第 3 世代セフェム

【投与例】

アンピシリン：300～400 mg/kg/day 分 3～4 (新生児期は表 2 参照)

(グレード C)

肺炎球菌

肺炎球菌は、細菌性髄膜炎の起炎菌としてインフルエンザ菌に続き第二位であった^{1,2)}。欧米では、肺炎球菌ワクチンが導入された以降、肺炎球菌による髄膜炎の頻度が減少している⁶⁾ (エビデンスレベル IVa)。わが国でも 2010 年に 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入され、2011 年より公費助成が、2013 年より定期接種化がなされ、接種率が向上するとともに肺炎球菌による髄膜炎症例が減少しつつある。しかし、米国では PCV7 導入後、PCV7 に含まれない血清型 (特に 19A) による肺炎球菌性髄膜炎の割合が増加しており、またその重症度も PCV7 に含まれる血清型による髄膜炎と同様であった⁶⁾。このため、2010 年に PCV7 からより広い血清型をカバーする 13 価肺炎球菌ワクチン (PCV13) に変更された。わが国においても、2013 年 11 月に PCV7 から PCV13 に切り替わった。今後非ワクチン血清型肺炎球菌による髄膜炎症例数の推移に注意を払う必要がある。

肺炎球菌が髄膜炎の起炎菌である場合、薬剤感受性について検討する必要がある。小児の髄膜炎において、薬剤耐性肺炎球菌の割合は減少傾向にあるものの、依然として分離株の約 6 割が薬剤耐性である。2006 年以前に小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の薬剤感受性結果をみると、ペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP) に対してはアンピシリンが、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) や PRSP に対してはパニペネム・ベタミプロン、メロペネム、バンコマイシンが同等に有効であった。しかし、2007 年以降に小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の薬剤感受性の結果ではパニペネム・ベタミプロンに対する感性は依然として良好であるが、メロペネムに対しては非感性株 (MIC が 0.5 μg/mL 以上) の割合は 3.5%に過ぎないものの、MIC が 0.25 μg/mL を低感性とすると、分離された肺炎球菌全体の 1/4 がメロペネムに対して感受性が低下していた⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。なお、米国では肺炎球菌に対しては、メロペネムやバンコマイシンが推奨されているが、

これは米国ではパニペネム・ベタミプロンの使用経験がないためである。髄膜炎に対するパニペネム・ベタミプロンと他薬剤のランダム化比較試験は行われていないが、肺炎球菌の薬剤感受性、薬剤の髄液移行性、およびメロペネムへの感性低下に対する懸念から、薬剤感受性の不明な肺炎球菌に対しては、薬剤耐性を想定し、パニペネム・ベタミプロンが第一選択となる。パニペネム・ベタミプロンの効果が十分でないと判断されたときには、バンコマイシンを追加する。

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

肺炎球菌の薬剤感受性に基づく抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第 2 選択薬
PCG の MIC		
<0.06 µg/mL	アンピシリン	第 3 世代セフェム
≥0.12 µg/mL	パニペネム・ベタミプロン	パニペネム・ベタミプロン +バンコマイシン
薬剤耐性遺伝子		
gPSSP	アンピシリン	第 3 世代セフェム
gPISP (pbp2x)	アンピシリン	第 3 世代セフェム
gPISP (pbp2b, 1a+2x, 2x+2b)	パニペネム・ベタミプロン	パニペネム・ベタミプロン +バンコマイシン
gPRSP (pbp1a+2x+2b)	パニペネム・ベタミプロン	パニペネム・ベタミプロン +バンコマイシン

【投与例】

薬剤感受性が不明な場合

薬剤耐性菌を想定する

パニペネム・ベタミプロン：100～160 mg/kg/day 分 3～4

(グレード B)

上記で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

バンコマイシン：60 mg/kg/day 分 3～4 (新生児期は表 2 参照)

(グレード C)

ペニシリン感性肺炎球菌の場合

アンピシリン：300～400 mg/kg/day 分 3～4 (新生児期は表 2 参照)

(グレード B)

ブドウ球菌

2007 年から 2008 年に行われた小児細菌性髄膜炎における調査によると[2]、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) と表皮ブドウ球菌 (*S. epidermidis*) が原因となった髄膜炎は各々、全体の 5.7%と 0.3%

に過ぎない。しかし、いずれも薬剤耐性化が問題となっているため、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）が疑われるときには、速やかに VCM を投与する。

Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD) の観点から、血清中バンコマイシンのトラフ値は 15～20μg/mL に維持するように血中濃度のモニタリングを行う。VCM は髄腔への移行率が比較的低く、炎症が治まるとさらに髄液移行性が低下することより、バンコマイシン単独での治療が失敗に終わることがあるため³⁾、第 3 世代セフェムや髄液移行性のよいリファンピシン（RFP）を併用する³⁾（エビデンスレベル V）。また、バンコマイシンの MIC が 2 μg/mL 以上を示す場合、有効な抗菌力を期待するためにはバンコマイシンのトラフ値を腎障害発現のリスクが高まる 20 μg/mL 以上に維持する必要があるため⁹⁾、リネゾリド（LZD）へ変更する（エビデンスレベル V）。テイコプラニン（TEIC）は髄液移行率が低く、一般に髄膜炎に対する適応はないが、MRSA による髄膜炎において有効であったとする症例が報告されている¹⁰⁾（エビデンスレベル V）。

メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）に対して、欧米ではオキサシリンが使用されているが、本邦では使用できない。MSSA であっても第 3 世代セフェムのセフォタキシムやセフトラジジムは抗菌力が劣るので¹¹⁾、カルバペネム系抗菌薬や第 4 世代セフェムのセフォゾプラン（CZOP）を選択する（エビデンスレベル V）。

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

黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第 2 選択薬
MRSA・MRSE	バンコマイシン＋第 3 世代セフェム	リネゾリド
MSSA	パニペネム・ベタミプロン またはメロペネム	セフォゾプラン

【投与例】

薬剤感受性が不明な場合

薬剤耐性菌を想定する

バンコマイシン：60 mg/kg/day 分 3～4（新生児期は表 2 参照）
+
セフォタキシム：200～300 mg/kg/day 分 3～4（新生児期は表 2 参照） または セフトリアキソン：80～120 mg/kg/day 分 1～2

（グレード C）

メチシリン感受性ブドウ球菌（MSSA）の場合

パニペネム・ベタミプロン：100～160 mg/kg/day 分3～4

または

セフォゾプラン：200 mg/kg/day 分3～4（新生児期は表2参照）

（グレードC）

腸球菌（*Enterococcus*）

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

薬剤感受性が不明の場合はアンピシリン耐性を想定し、バンコマイシンとゲンタマイシンの併用を選択する。薬剤感受性試験の結果が判明した後は、それに基づいて薬剤を選択する。なお、ゲンタマイシンは投与開始2～4日目の点滴開始1時間後に採血して薬物血中濃度（C peak値）を確認する。2回目以降は安全性（腎・耳毒性発現）の評価のため、トラフ値、つまり、投与前30分以内に採血し血中濃度を測定する。ゲンタマイシンのC peak値は20 µg/mLを目標にし、トラフ値は< 1 µg/mLにする。

腸球菌に対する抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第2選択薬
アンピシリン感性	アンピシリン＋ゲンタマイシン	
アンピシリン耐性	バンコマイシン＋ゲンタマイシン	リネゾリド

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

薬剤耐性菌を想定する

バンコマイシン：60 mg/kg/day 分3～4（新生児期は表1参照）

＋

ゲンタマイシン：7.5 mg/kg/day 分3（日齢7以下では5 mg/kg/day 分3）

（グレードC）

アンピシリン感性の場合

アンピシリン：300～400 mg/kg/day 分3～4（新生児期は表2参照）

＋

ゲンタマイシン：7.5 mg/kg/day 分3（日齢7以下では5 mg/kg/day 分3）

（グレードC）

2. グラム陽性桿菌：リステリア菌

リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)

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

リステリア菌に対する抗菌薬の標準的選択

リステリア菌	標準治療薬	第2選択薬
	アンピシリン	アンピシリン+ゲンタマイシン

【投与例】

リステリア菌にはアンピシリンを選択する

アンピシリン：300～400 mg/kg/day 分3～4 (新生児期は表2参照)

(グレード C)

アンピシリンに不応の場合

パニペネム・ベタミプロン：100～160 mg/kg/day 分3～4

または

メロペネム：120 mg/kg/day 分3

(グレード B)

3. グラム陰性球菌：髄膜炎菌

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)

本邦において髄膜炎菌が原因となる髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)} (エビデンスレベル IVb)。現時点において、一般にペニシリン G (PCG) に対する感性は良好であるが、ペニシリン G とアンピシリンの双方に中等度耐性を示す株も検出されている¹⁴⁾ (エビデンスレベル V)。第3世代セフェムではセフトリアキソンが、カルバペネム系ではメロペネムが良好な MIC を示す。薬剤感受性試験の結果から、ペニシリンに対する MIC が 0.1 µg/mL 未満であればペニシリン G またはアンピシリンを選択し、0.1 µg/mL 以上であればセフトリアキソンまたはメロペネムを選択する³⁾。

髄膜炎菌に対する抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第2選択薬
ペニシリンの MIC		
<0.1 µg/mL	アンピシリン	
≥0.1 µg/mL	セフトリアキソン	メロペネム

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

アンピシリン：300～400mg/kg/day 分 3～4（新生児期は表 2 参照）

（グレード C）

ペニシリン耐性の場合

セフトリアキソン：80～120 mg/kg/day 分 1～2

または

メロペネム：120 mg/kg/day 分 3

（グレード B）

4. グラム陰性桿菌：インフルエンザ菌、緑膿菌、大腸菌

インフルエンザ菌（*H.influenzae*）

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

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

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

インフルエンザ菌の薬剤感受性に基づく抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第 2 選択薬
アンピシリンの MIC		
<1.0 µg/mL	アンピシリン	
≥1.0 µg/mL	メロペネム	セフトリアキソン
薬剤耐性遺伝子		
gBLNAS	アンピシリン	
gBLPAR	セフォタキシム	セフトリアキソン
gBLNAR・gBLPACR	メロペネム	セフトリアキソン

【投与例】

薬剤感受性の不明な場合

メロペネム：120 mg/kg/day 分 3
または
セフトリアキソン：80～120 mg/kg/day 分 1～2

(グレード B)

アンピシリン感受性菌の場合

アンピシリン：300～400 mg/kg/day 分 3～4（新生児期は表 2 参照）

(グレード B)

緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）

緑膿菌による細菌性髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)}（エビデンスレベル IVb）。薬剤感受性であれば、カルバペネム系のメロペネム やパニペネム・ベタミプロン、第3世代セフェムのセフトラジジムやアズトレオナムを用いる³⁾。薬剤への感受性が低下している時には、これら薬剤とアミノグリコシド系抗菌薬との併用療法が効果的であるとされている^{3,16,17)}（エビデンスレベル V）。近年、緑膿菌の薬剤感受性低下がみられるため¹⁸⁾、分離された緑膿菌は必ず薬剤感受性をモニタリングし、適切な抗菌薬を選択する。

緑膿菌に対する抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第2選択薬
緑膿菌	メロペネム	セフトラジジム
	または	または
	パニペネム・ベタミプロン	アズトレオナム

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

メロペネム：120 mg/kg/day 分 3
または
セフトラジジム：150 mg/kg/day 分 3（新生児期は表 2 参照）
または
アズトレオナム：150 mg/kg/day 分 3～4（新生児期は表 2 参照）

(グレード C)

薬剤感受性が低下している場合

パニペネム・ベタミプロン：100～160 mg/kg/day 分 3～4
+
アミカシン：20～30 mg/kg/day 分 3

(グレード C)

大腸菌

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

大腸菌に対する抗菌薬の標準的選択

	標準治療薬	第 2 選択薬
大腸菌	セフォタキシム	メロペネム または パニペネム・ベタミプロン
ESBL 産生株大腸菌	メロペネム または パニペネム・ベタミプロン	

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

セフォタキシム : 200～300 mg/kg/day 分 3～4 (新生児期は表 2 参照)

(グレード C)

ESBL 産生大腸菌の場合

メロペネム : 120 mg/kg/day 分 3

または

パニペネム・ベタミプロン : 100～160 mg/kg/day 分 1～2

(グレード C)

注意すべき点

抗菌薬の髄液への移行率はもともと低いため、細菌性髄膜炎では常用量よりも多い投与量となる。具体的な投与量については表 2 に示す^{3, 20)}。

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

PK/PD により、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などの β ラクタム系抗菌薬は、投与後 24 時間経過するまでの血中濃度が MIC 以上である時間の割合 (% time above MIC: % T > MIC)

を高く保つ必要があり、40%～50%の% T > MIC で有効な殺菌力が期待できる²¹⁾。βラクタム系抗菌薬のうちセフトリアキソンなどの一部の抗菌薬を除くと、ほとんどのβラクタム系抗菌薬の半減期は短いため、投与間隔を調節し1日あたりの投与回数を増やすことが必要となる。さらに、細菌性髄膜炎では、髄液移行性を考慮すると1回量についても増量する必要がある。

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

グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンのPK/PDパラメーターはAUC/MICで、AUC/MIC≥400を保つことが臨床効果と相関がある。そのため、髄膜炎では定常状態（VCM投与3～4日目）でのトラフ値を15～20 μg/mLに維持するように投与方法を設定する^{3, 9)}。抗菌薬の投与日数については、解熱後7日～10日間は継続投与することが望ましい⁴⁾とされている（エビデンスレベルV）。一般に、表3のような投与日数が推奨されている³⁾。しかし、これらはあくまで目安であって個々の症例における臨床経過によって投与日数を決定すべきである。

表 1. 小児における起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択

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

起炎菌	標準治療薬	第2選択薬
B群溶血性連鎖球菌	アンピシリン	第3世代セフェム
肺炎球菌		
PCGのMIC		
<0.1 μg/mL	アンピシリン	第3世代セフェム
≥0.1 μg/mL	パニペネム・ベタミプロン	左記+バンコマイシン
薬剤耐性遺伝子		
gPSSP	アンピシリン	第3世代セフェム
gPISP(pbp2x)	アンピシリン	第3世代セフェム
gPISP(pbp2b, 1a+2x, 2x+2b)	パニペネム・ベタミプロン	左記+バンコマイシン
gPRSP(pbp1a+2x+2b)	パニペネム・ベタミプロン	左記+バンコマイシン
ブドウ球菌属		
MRSA・MRSE	バンコマイシン	リネゾリド
	+第3世代セフェム	
MSSA	パニペネム・ベタミプロン	セフォゾプラン
	またはメロペネム	
腸球菌属		
ABPC 感性	アンピシリン+ゲンタマイシン	
ABPC 耐性	バンコマイシン+ゲンタマイシン	リネゾリド
リステリア菌	アンピシリン	左記+ゲンタマイシン

髄膜炎菌

ABPC の MIC

<0.1 µg/mL

アンピシリン

≥0.1 µg/mL

セフトリアキソン

メロペネム

インフルエンザ菌

ABPC の MIC

<1.0 µg/mL

アンピシリン

≥1.0 µg/mL

メロペネム

セフトリアキソン

薬剤耐性遺伝子

gBLNAS

アンピシリン

gBLPAR

セフォタキシム

セフトリアキソン

gBLNAR・gBLPACR

メロペネム

セフトリアキソン

緑膿菌

メロペネム

セフトタジジム

または

または

パニペネム・ベタミプロン

アズトレオナム

大腸菌

セフォタキシム

メロペネム

または

パニペネム・ベタミプロン

ESBL 産生株大腸菌

メロペネム

または

パニペネム・ベタミプロン

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

表 2. 小児における抗菌薬の投与量

小児における抗菌薬の投与量は、成人における 1 日最大用量を超えないこと。

1 日あたりの投与量（投与間隔（時間））

抗菌薬	1 日あたりの投与量（投与間隔（時間））		
	新生児期（日齢）		乳幼児期以降
	0～7 日	8～28 日	
アンピシリン	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6-8)	300～400 mg/kg (6-8)
セフォタキシム	100～150 mg/kg (8-12)	150～200 mg/kg (6-8)	200～300 mg/kg (6-8)
セフトリアキソン	・・・	・・・	80～120 mg/kg (12)
セフォゾプラン	80～120 mg/kg	120～160 mg/kg	160～200 mg/kg (6-8)
セフトタジジム	150 mg/kg (6-12)	150 mg/kg (6-12)	150 mg/kg (6-12)
アズトレオナム	40 mg/kg (12)	40～60 mg/kg (8-12)	150 mg/kg (6-8)
ゲンタマイシン	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)
パニペネム・ベタミ プロン	・・・	・・・	100～160 mg/kg (6-8) *
メロペネム	・・・	・・・	120 mg/kg (8)

バンコマイシン	20～30 mg/kg (12)	30～45 mg/kg (8)	40～60 mg/kg (6-8) **
リネゾリド	・・・	・・・	1200 mg (12) ***

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

*添付文書上の最高用量は 100 mg/kg/日

**添付文書上の最高用量は 40 mg/kg/日

***12 歳未満は 30 mg/kg/日 (分 3)、ただし 1 回最高 600 mg

表 3. 抗菌薬の投与期間

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 群連鎖球菌	14～21
好気性グラム陰性菌	21
リステリア菌	≥21

●文献

1. 砂川慶介, 生方公子, 千葉菜穂子, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005～2006) 感染症誌 2008;82:187-197。
2. 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2007～2008) 感染症誌 2010;84:33-41。
3. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267-1284.
4. Feigin RD, Cutrer: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In:Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, et al (eds):Textbook of pediatric infectious diseases, 6th ed. Philadelphia;Saunders:2009, pp439-471
5. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2008 ;52:2890-2897.
6. Thigpen MT, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011;364:2016-2025.
7. 和田昭仁。【多剤耐性菌-多剤耐性菌の最新動向-】 多剤耐性菌の現状と対策 肺炎球菌。日本臨床 2012;70:221-225。
8. Prasad K, Kumar A, Singhal T, et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD001832.
9. 高田徹。【系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方】グリコペプチド系薬。感染と抗菌薬 2012;15:173-179。
10. Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, et al. Meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): review of 10 cases. Int J Antimicrob Agents. 2005 ;25:414-8.

11. 宮良高維。【系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方】 系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方 セフェム系薬。感染と抗菌薬 2012 ; 15 : 130-136。
12. Haslam DB: Enterococcus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (eds) : Nelson textbook of pediatrics, 18 ed. Philadelphia : Saunders : 2007;1151-1153.
13. 多胡久美子、友野順章、松島卓也ら。当院で経験したリステリア髄膜炎の 3 例。これまでの報告例との比較。小児感染免疫 2008;20:8-14。
14. 渡辺祐子、高橋智恵子、大屋日登美ら。髄膜炎菌の薬剤感受性。感染症誌。2007;81:669-674。
15. 生方公子。【多剤耐性菌-多剤耐性菌の最新動向-】 多剤耐性菌の現状と対策 インフルエンザ菌。日本臨床 2012;70:247-250。
16. 松本哲也。【今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011】 耐性菌 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 。小児科診療 2011;74:1301-1306。
17. Baltimore RS: Pseudomonas aeruginosa. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (eds) : Nelson textbook of pediatrics, 18 ed. Philadelphia : Saunders : 2007;1208-1210.
18. Nudelman Y and Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. Drugs. 2009;69:2577-2596.
19. 石井良和。【今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011】 耐性菌 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL) 産生腸内細菌科細菌。小児科診療 2011;74:1295-1300。
20. 番場正博。【小児重症感染症の治療と対策-抗菌薬を使うポイント】 小児重症感染症に使う抗菌薬 治療薬としての現状と臨床上の課題。感染と抗菌薬 2005;8:15-22。
21. Abdel-Rahman SM, Kerrns GL: The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: Determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, et al (eds): Textbook of pediatric infectious diseases, 6th ed. Philadelphia;Saunders:2009, pp3156-3178.
22. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics. 2004 ;114:e111-8.
23. Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD005091.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

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

#6 Search #4 Filters: Child: 97 件

医中誌(検索 2012 年 3 月 25 日)

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

5),小児(6～12),青年期(13～18)))

78 件

CQ-22

成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用はおこなった方がよいですか

推奨

日本における成人の細菌性髄膜炎では副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨されます。

（グレード：肺炎球菌性髄膜炎に対して A、その他の起炎菌に対して C）

但し、頭部外傷や外科的侵襲に併発した細菌性髄膜炎には、副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない。

背景・目的

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

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

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

解説・エビデンス

成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用については、2002 年に細菌性髄膜炎成人例 301 例を対象に dexamethasone 群と placebo 群の前向き二重盲検において、dexamethasone 投与は(1)転帰不良の軽減(投与群 15% vs 未投与群 25%; 相対リスク 0.59, 95%信頼区間 0.37–0.94, P=0.03)、(2)死亡率の減少(投与群 7% vs 未投与群 15%, 相対リスク 0.48, 95%信頼区間 0.24–0.96, p=0.04)に寄与していたと報告¹⁾され（エビデンスレベル II）、有用性が確立したと評価された。この二重盲検における dexamethasone 投与は、10 mg・6 時間毎を抗菌薬投与 10～20 分前に開始し、4 日間投与であった。しかし、この報告の起炎菌の多くが肺炎球菌であり、菌種別のサブ解析にて、肺炎球菌性髄膜炎では投与により死亡率が 34%から 14%に有意に低下していたが、他の菌種では有

意差はなかった。この点から、肺炎球菌以外による細菌性髄膜炎と判明したら副腎皮質ステロイド薬は中止すべきとの意見もあった²⁾ (エビデンスレベル VI)。しかし、細菌性髄膜炎成人例の副腎皮質ステロイド薬の併用についての過去の 5 試験の定量評価³⁾が報告された (エビデンスレベル I)。その結果、肺炎球菌は有意に有効性が示されたが、その他の菌では有意差はなかった。しかしながら、髄膜炎菌の相対リスクは 0.87 [95%信頼区間 0.23-3.27]、インフルエンザ菌では 0.86 [95%信頼区間 0.49-1.51] を示しており、確かに症例数に限りもあり、いずれの菌も有意でないが相対リスクは 1 より低値であった。つまり、肺炎球菌以外に副腎皮質ステロイド薬を使用しても、少なくとも悪化するとのエビデンスがあるわけではない。しかし、その後、副腎皮質ステロイド薬併用が有効性を示さなかった二重盲検が報告された^{4,5)}。一つは、成人 465 例を対象にした報告⁴⁾ (エビデンスレベル II) であるが、その実施地域はタンザニアの Malawi であり、対象例の 90%は HIV 陽性例で、しかも副腎皮質ステロイド薬の導入時間が入院後平均 72 時間と前述のオランダにおいて有効性を示した研究の 24 時間に比較し極めて遅く、副腎皮質ステロイド薬の機序が前述のようにサイトカイン・カスケードの抑制という点から考えれば、投与開始が遅すぎると考えられる。さらに、用いている抗菌薬や患者の救急搬送体制、および頭部 CT や MRI などの補助診断の実施にも限りがあると考えられる。つまり、resource-poor な状況下での結果と言える。もう一つは、ベトナムからの成人例の報告⁵⁾ (エビデンスレベル II) で、細菌性髄膜炎を疑った患者 435 例の二重盲検において、1 ヶ月後の死亡率と 6 ヶ月後の転帰不良率において副腎皮質ステロイド薬の併用群が有用との有意な差を認めなかった。しかしながら、細菌性髄膜炎が確定した 300 例に限れば、1 ヶ月後の死亡率 (相対リスク 0.43 [95%信頼区間 0.20-0.94]) および 6 ヶ月後の転帰不良率 (odds 比 0.56 [95%信頼区間 0.32-0.98]) において、副腎皮質ステロイド薬の併用群が低かったと報告されている。この疑い例全体で有意差を認めなかった理由としては、その中に結核性髄膜炎が含まれており、抗結核薬の未投与にて副腎皮質ステロイド薬が投与され、これによる修飾が大きかった為と考えられる。実際、本症の後遺症についての最近のメタ解析によれば、アフリカ (推定リスク 25.1% [95%信頼区間 18.9-32.0]) や東南アジア (21.6% [95%信頼区間 13.1-31.5]) は欧州 (9.4% [95%信頼区間 7.0-12.3]) に比較し、後遺症の推定頻度は約 2 倍と有意に高い ($p<0.0001$)⁶⁾ (エビデンスレベル I)。

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

なお、外科的侵襲後の細菌性髄膜炎に関する副腎皮質ステロイド薬の併用については、成人・小児ともに信頼に足る報告がなく、現時点としては不明である。さらに、今回、本ガイドラインの疫学において提示した本邦の外科的侵襲後の細菌性髄膜炎における起炎菌の分布において、グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・コアグラエゼ陰性ブドウ球菌が多くを占めている。つまり、本邦のデータではブドウ球菌が多く、しかも 80%が耐性菌であり、MRSA が多い。このブドウ球菌属に対する副腎皮質ステロイド薬の併用について評価した報告はなく、本ガイドラインにおいて推奨する根拠は現時点ではないと判断した。今後の検討課題と考える。

【投与例】

デキサメサゾン：0.15 mg/kg・6 時間毎の静脈内投与
抗菌薬投与 10～20 分前に開始し、4 日間投与

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

●文献

1. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-56.
2. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995;346(8991-8992):1675-1680.
3. van de Beek D, et al: Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254-263.
4. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357(24):2441-2450.
5. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. *N Engl J Med* 2007;357(24):2431-2440.
6. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(5):317-328.
7. Borchorst S1, Møller K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis - a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(10):1210-1221.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2012 年 3 月 10 日）

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

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 437 件

#4 #3 Filters: Humans; 215 件

#5 #4 ; Adult: 131 件

医中誌（検索 2012 年 3 月 10 日）

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

CQ-23

小児の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用はおこなった方がよいですか

推奨

乳児期以降の小児の細菌性髄膜炎では副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨される。

（グレード：インフルエンザ菌髄膜炎に対して A、乳幼児～学童に対して B、新生児に対して C）

背景・目的

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

解説・エビデンス

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

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

アメリカ小児科学会が 2003 年に出した勧告⁵⁾によると、デキサメサゾンを用いた補助療法はインフルエンザ菌髄膜炎の乳幼児および小児に対して推奨される、また肺炎球菌髄膜炎の乳幼児および小児（6 週齢以上）に対しては有効性と危険性を比較検討したうえで考慮されるとしている。日本では 2012 年現在、インフルエンザ菌髄膜炎の頻度が減少しつつあるものの、いまだ無視出来ない状況にあり、その可能性が考えられる年齢層（乳幼児期）においてはデキサメサゾン併用が推奨される。しかし今後の起炎菌の動向によっては、推奨度の再検討を要する可能性がある。

感音性難聴の病態は髄膜炎の早期に進行することが示されており、副腎皮質ステロイド薬が十分な効果を発揮するためには、早期診断に基づく早期治療が望ましい。デキサメサゾン静注は抗菌薬の投与前または投与開始と同時に行うべきである。

●文献

1. MacIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as

- adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA. 1997 Sep 17; 278(11): 925-931.
2. Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Obeidat A, Mahafza T. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. Eur J Pediatr. 1999 Mar; 158(3): 230-233.
 3. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, Bwanaisa L, Njobvu A, Rogerson S, Malenga G. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Jul 20; 360(9328): 211-218.
 4. Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. JAMA. 2008 May 7; 299(17): 2048-2055.
 5. McIntyre PB MacIntyre CR, Gilmour R, Wang H. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. Arch Dis Child. 2005 Apr; 90(4): 391-396.
 6. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.

●検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 10 日)

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

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 437 件

#4 #3 Filters: Humans; 215 件

#5 #4 ; Child 128 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 10 日)

(((((髄膜炎-細菌性/TH) and (((副腎皮質ホルモン/TH)) and (SH=治療的利用)))) and (CK=ヒト))) and (CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23 ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)))= 1 2 7 件

CQ-24

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

総括

- ◆ 日本で使用できる細菌性髄膜炎予防ワクチンには、2013 年 11 月現在、インフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチンと結合型 13 価肺炎球菌ワクチン（PCV13）がある。
- ◆ メリットとして、適切な接種を行うことで、細菌性髄膜炎を予防することが可能である。Hib ワクチンはインフルエンザ菌 b 型による髄膜炎を、PCV ワクチンは肺炎球菌による髄膜炎を予防することができる。デメリットとして、接種後の接種部位の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応、および発熱があげられるが、一時的なものである。2011 年 3 月に Hib ワクチンと結合型 7 価肺炎球菌ワクチン（PCV7）を含むワクチンの同時接種後に 7 名の死亡例が報告されたが、ワクチンとの直接の因果関係はないとして、2011 年 4 月より接種勧奨が再開された。その後、これらのワクチン接種との直接的な因果関係が疑われる死亡例は報告されていない。
- ◆ 予防接種を国策として考え、科学的事実をもとに予防接種施策が議論され、それが実施されることを期待する。

背景・目的

日本における細菌性髄膜炎の発症予防の為のワクチン接種について検討する。

解説・エビデンス

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

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

メリットとして、適切な接種を行うことで、細菌性髄膜炎を予防することが可能である。Hib ワクチンはヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型による髄膜炎を¹⁾（エビデンスレベル IVb）、PCV は肺炎球菌による髄膜炎を予防することができる²⁾（エビデンスレベル IVb）。適切な予防を行うためには、両ワクチンとも、乳児早期（生後 2 ヶ月）からの接種開始と、生後 1 歳での追加接種が必要である。髄膜炎以外にも、この 2 つの細菌による重症感染症である肺炎、菌血症、骨髄炎、関節炎などを予防することが報告されている^{1, 2)}（エビデンスレベル IVb）。日本でもこれらのワクチンの導入と接種率の向上により、髄膜炎を含む侵襲性感染症の発生率が低下してきている³⁾（エビデンスレベル IVb）。

デメリットとして、接種後の接種部位の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応、発熱があげられるが、

一時的なものである。その他に、接種後の全身性反応が報告されているが、稀であり、特異的な副反応は知られていない。

結合型 7 価肺炎球菌ワクチンの接種が普及している諸外国では、7 価以外の血清型（特に 19A）による重症感染症の患者数が増加している^{4, 5)}（エビデンスレベル IVb）。そのため、それらの国では、より多くの血清型を含むワクチンに切り替えが進んでいる。日本でも、2013 年 11 月より、13 価肺炎球菌ワクチンに切り替えられた。

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

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

●文献

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

索引

- 13 価結合型肺炎球菌ワクチン 135
- 16S rRNA 遺伝子解析 75, 78
- 23 価肺炎球菌ワクチン 14
- 7 価結合型肺炎球菌ワクチン 14, 135
- Acinetobacter baumannii***
- 成人・治療 103
- β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant インフルエンザ菌 (BLPACR) 30
- β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant インフルエンザ菌 (BLNAR) 30
- Binax NOW®肺炎球菌 63
- Brudzinski 徴候
- 小児 58
- 成人 49, 51
- B 群溶血性連鎖球菌** 21
- 小児・治療 117
- 耐性化の状況 25
- CNS ループス 84
- crowned dense syndrome 83
- CRP
- C 反応性蛋白 64
- Cushing 反射
- 成人 51
- Enterobacter* 属**
- 成人・治療 102, 103
- GBS 21
- Jolt accentuation of headache
- 成人 51
- Kernig 徴候
- 小児 58
- 成人 49, 51
- Klebsiella* 属**
- 成人・治療 102
- neck stiffness 51
- not doing well
- 小児 58
- nuchal rigidity 51
- PASTREX メニンジャイス 63
- PBP 遺伝子 27
- PCR 法 63, 71
- broad-range PCR 法 75, 78
- real-time PCR 法 71
- PCV13 14, 135
- PCV7 14, 135
- PISP 27
- PPSV23 14
- PRSP 27
- PSSP 27
- Waterhouse-Friderichsen syndrome
- 成人 53
- 意識障害
- 小児 57
- 成人 50
- イムノクロマトグラム法 63
- インフルエンザ菌 22
- 小児・治療 122
- 耐性化の状況 29
- インフルエンザ脳症
- 小児・鑑別 86
- 成人・鑑別 83
- ウイルス性髄膜炎
- 小児・鑑別 86
- 成人・鑑別 82
- エビデンスレベルの分類 10
- 黄色ブドウ球菌** 22
- 小児・治療 118
- 成人・治療 104
- 嘔吐
- 小児 58
- 成人 51
- 悪心
- 成人 51
- 起炎菌
- 市中感染 16

小児・院内感染.....	43	クリプトコッカス髄膜炎.....	22
成人・院内感染.....	39	頚椎疾患	
成人・外科的処置後.....	34	成人・鑑別.....	83
成人・慢性消耗性疾患および免疫不全状態.....	34	痙攣	
起炎菌未確定・新生児		小児.....	57
小児・治療.....	112	成人.....	51
起炎菌未確定・生後1ヶ月～4ヶ月未満		血液細菌培養.....	62
小児・治療.....	112	結核性髄膜炎	
起炎菌未確定・生後4ヶ月～16歳未満		小児・鑑別.....	86
小児・治療.....	113	成人・鑑別.....	82
起炎菌未確定・頭部外傷、脳神経外科的処置後、 シャント留置		結合型肺炎球菌ワクチン（PCV）.....	135
小児・治療.....	113	抗NMDA受容体脳炎.....	83
起炎菌未確定・慢性消耗性疾患や免疫不全状態 を有する		抗VGKC複合体抗体関連脳炎.....	83
成人・治療.....	91	後遺症	
起炎菌未確定・慢性消耗性疾患や免疫不全を有 しかつ外科的侵襲後		小児.....	47
成人・治療.....	92	成人.....	45
起炎菌未確定・免疫能が正常と考えられる宿主、 頭部外傷や外科的侵襲後		項部硬直	
成人・治療.....	91	小児.....	58
起炎菌未確定・免疫能正常な16～50歳未満		成人.....	49, 51
成人・治療.....	87	サイトカイン.....	64
起炎菌未確定・免疫能正常な50歳以上		三徴	
成人・治療.....	90	成人.....	50
起炎菌未確定・免疫不全を有する		自己免疫疾患	
小児・治療.....	114	成人・鑑別.....	84
急性脳炎		羞明	
小児・鑑別.....	86	成人.....	50
成人・鑑別.....	83	真菌性髄膜炎	
急性脳症		小児・鑑別.....	86
小児・鑑別.....	86	成人・鑑別.....	82
成人・鑑別.....	83	神経局所徴候	
鏡検.....	62	成人.....	52
局所神経症状		神経ベーチェット病.....	84
小児.....	58	髄液	
グラム染色.....	62	正常値.....	64
		髄液細菌培養.....	62
		髄液細胞数.....	62
		髄液初圧.....	62
		髄液蛋白量.....	62
		髄液糖/血糖比.....	62

推奨度の分類.....	10
髄膜炎菌	23
小児・治療.....	121
成人・治療.....	101
髄膜刺激徴候	
小児.....	58
成人.....	49, 51
頭蓋内圧亢進	
成人.....	51
頭痛	
小児.....	58
成人.....	49, 51
スライデックスメニンギートキット.....	63
大泉門膨隆	
小児.....	58
大腸菌	21
小児・治療.....	124
成人・治療.....	102
耐性化の状況.....	26
単純ヘルペスウイルス脳炎	
小児・鑑別.....	86
単純ヘルペス脳炎	
成人・鑑別.....	83
致死率	
小児.....	47
成人.....	45
聴覚障害	
小児.....	58
成人.....	52
腸球菌	22
小児・治療.....	120
手足口病に伴う急性脳炎.....	86
頭部 CT.....	66
突発性発疹に伴う急性脳症.....	86
乳酸.....	64
熱性痙攣	
小児・鑑別.....	86
脳ヘルニア	
成人.....	51

インフルエンザ菌	
成人・治療.....	101
肺炎球菌	21
成人・治療.....	99
耐性化の状況.....	26
肺炎球菌	
小児・治療.....	117
橋本脳症.....	83
発症経過	
小児.....	56
成人.....	49
発生頻度.....	14
発熱	
小児.....	57
成人.....	49
皮疹	
小児.....	58
成人.....	52
表皮ブドウ球菌	
小児・治療.....	119
副腎皮質ステロイド薬の併用	
小児・治療.....	133
成人・治療.....	130
プロカルシトニン.....	64
ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワ	
クチン.....	14, 135
メタゲノム解析.....	79
腰椎穿刺.....	61
禁忌.....	67
予後	
小児.....	47
成人.....	45
四徴	
成人.....	50
ラテックス凝集法.....	63
リステリア	22
小児・治療.....	121
成人・治療.....	102
緑膿菌	

小児・治療.....123

成人・治療 103