

日本神経学会
治療ガイドライン

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン

監修 日本神経学会
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作成委員会



はじめに

新たな抗菌薬や検査手法の開発にもかかわらず，世界的にみても細菌性髄膜炎の死亡率は依然として10～30%と高く，また重篤な後遺症の割合も高いままである。

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

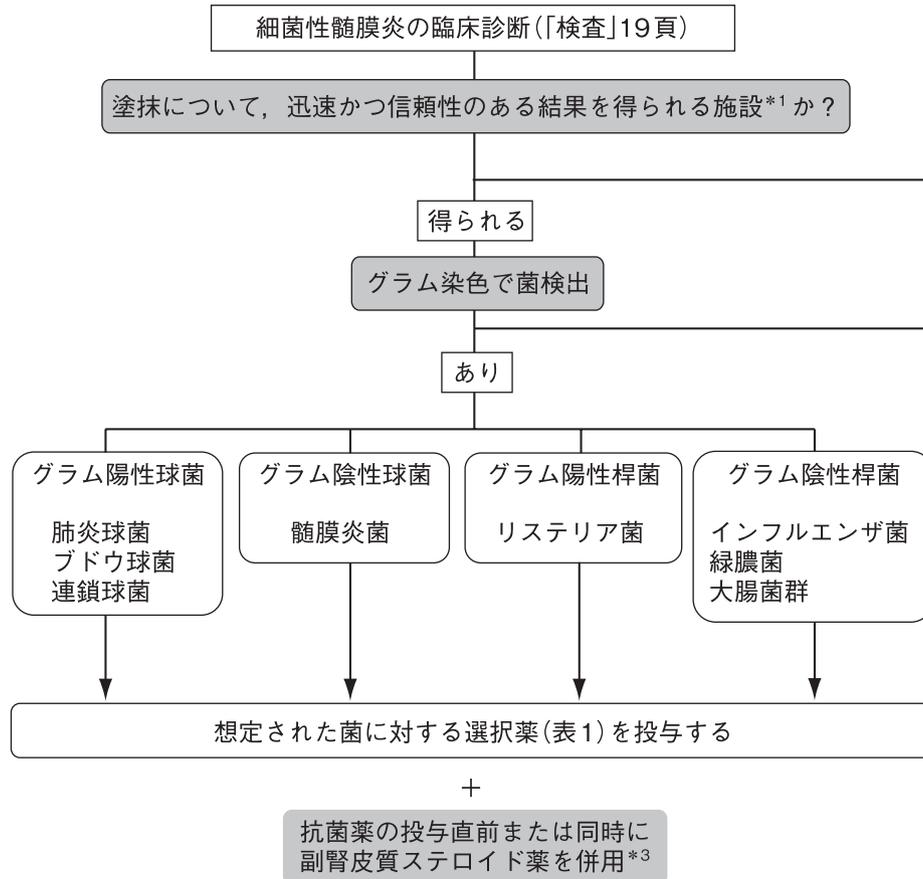
これらの問題を解決するために，わかりやすい実用的な細菌性髄膜炎の診断と治療ガイドラインの作成が本邦で長い間求められてきた。このたび，日本神経治療学会，日本神経学会，および日本神経感染症学会の三学会合同によるガイドライン作成の要望がありガイドラインの作成となった。

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

2006年11月

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会
糸山泰人

巻頭フローチャート ◆ 細菌性髄膜炎における初期治療の標準的選択



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

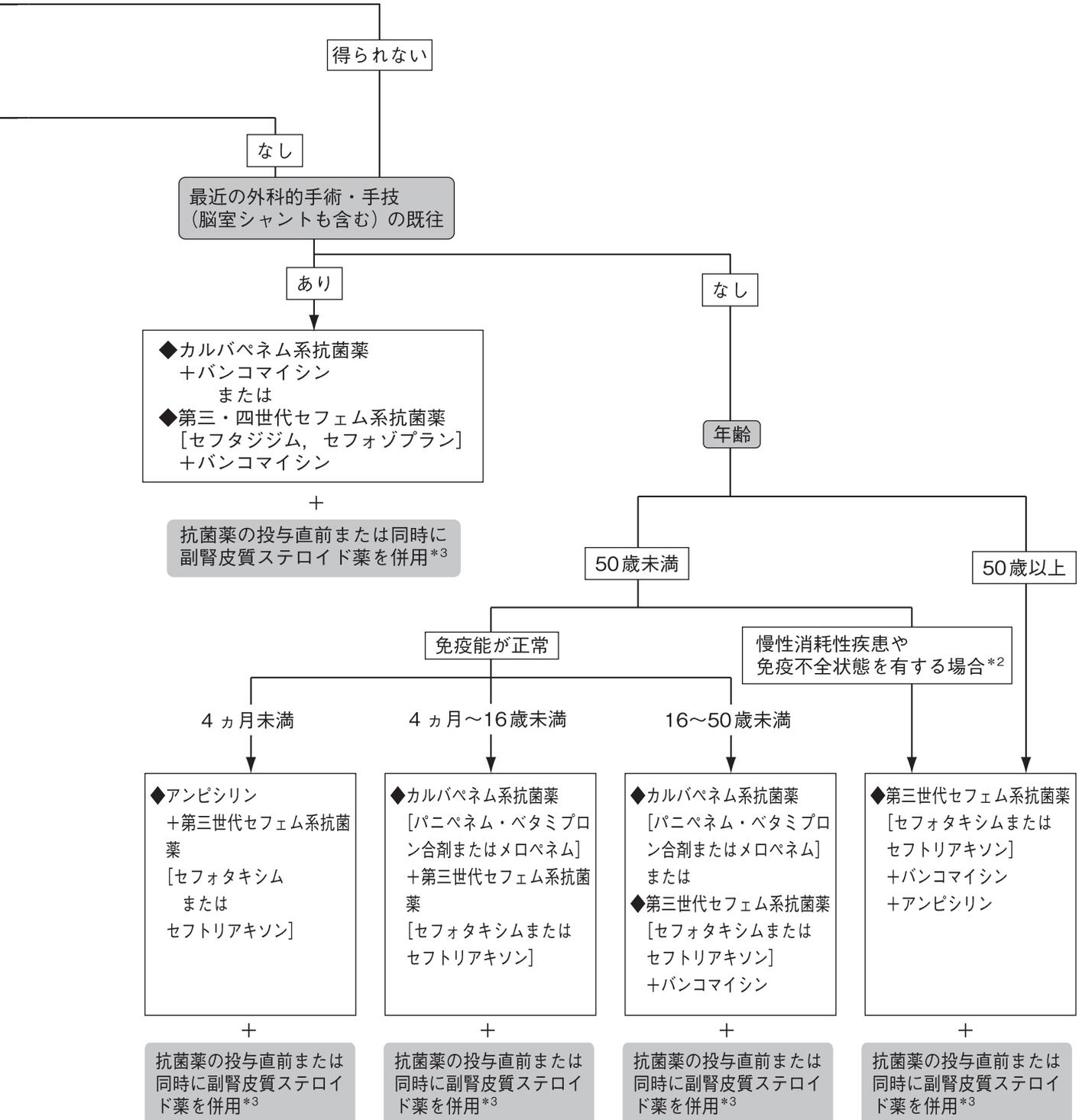
* 2 : 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者：糖尿病、アルコール依存症、摘脾後、悪性腫瘍術後、担癌状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗癌剤や免疫抑制剤の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者

* 3 : 副腎皮質ステロイド薬の併用の投与方法

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

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

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



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

●治療の原則

- ・細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死的であるため、菌の培養結果を待たずに、上記の経験的治療を早急に開始すべきである。この初期の抗菌薬投与は、起炎菌が同定され抗菌薬の感受性結果が得られた場合、その結果に基づき変更する。なお、この治療指針は、現時点での本邦における髄膜炎の起炎菌の出現頻度および抗菌薬に対する非感受性〔中間型と耐性〕菌の検出頻度を踏まえ作成されている。したがって、今後の耐性菌の頻度や抗菌薬のMICの変化によって、選択薬が変化する場合もありうる。
- ・起炎菌が同定され、抗菌薬の感受性結果が得られたら、直ちにその結果を基に抗菌薬の選択を変更する。ただし、抗菌薬に対し中間型との結果が得られた場合は、耐性菌として治療を選択する。一方、感受性結果から、投与が不要な抗菌薬は直ちに中止する。特にバンコマイシンでは、バンコマイシン耐性菌(腸球菌や肺炎球菌)の出現が懸念されるので、不要の場合は直ちに投与を中止する。
- ・細菌性髄膜炎成人例の起炎菌として、インフルエンザ菌の頻度はまれである。しかし、乳幼児では最も多い起炎菌であり、学童～若年成人でも起炎菌となりうる可能性は残る。髄液の培養にてインフルエンザ菌が同定された場合、βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性(BLNAR株)、βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性(BLPAR株)、βラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性(BLPACR株)に対しても感受性の良好な、第三世代セフェム系抗菌薬(セフォタキシムまたはセフトリアキソン)またはメロペネム、あるいはその両者の併用に変更することが望ましい。

●投与量と投与方法

抗菌薬単独使用時と両者併用時において、投与量の変更はしない。

【成人例】

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

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

【小児例】

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

●投与期間

投与期間は検出菌や感染源(中耳炎や副鼻腔炎, 手術創など)の状況により異なる。2~3週間の投与で治癒する場合もあるが、長期に用いる場合(感染源からの持続排菌など)も多い。また、前医で抗菌薬がすでに投与された、部分的治療を受けた患者では、起炎菌が検出されない場合もある。このような場合も含めて、上記治療を継続し、臨床症状が改善し、全身の炎症所見の正常化、髄液所見の正常化を確認後、さらに約1週間の投与継続の後に終了とする。臨床症状が改善したとしても、抗菌薬の投与続行が不可能な状況にない限り(副作用の出現など)、途中での投与量の減量や中止は慎む(「投与期間」の項: 成人40頁, 小児58頁参照)。

●薬剤アレルギーなどによる薬剤選択の変更

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

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

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

表1 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の標準的選択

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

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

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

執筆者一覧 (五十音順)

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 委員長

糸山 泰人 東北大学教授・神経内科

編集委員

亀井 聡 日本大学助教授・神経内科
細矢 光亮 福島県立医科大学講師・小児科
志賀 裕正 東北大学講師・神経内科
佐藤 滋 広南病院神経内科医長

執筆者一覧

石川 晴美 日本大学神経内科
市山 高志 山口大学講師・小児科
糸山 泰人 東北大学教授・神経内科
岩田 敏 国立病院機構東京医療センター小児科医長
生方 公子 北里大学北里生命科学研究所教授・感染情報学
賀来 満夫 東北大学教授・感染制御・検査診断学
亀井 聡 日本大学助教授・神経内科
岸田 修二 東京都立駒込病院神経内科部長
楠原 浩一 九州大学助教授・小児科
佐藤 滋 広南病院神経内科医長
佐藤 吉壮 富士重工業健康保険組合総合太田病院副院長
志賀 裕正 東北大学講師・神経内科
砂川 慶介 北里大学教授・感染症学
高野 真 神戸市立中央市民病院神経内科医長
辻 省次 東京大学教授・神経内科
春田 恒和 神戸市立中央市民病院感染症科部長
細矢 光亮 福島県立医科大学講師・小児科
三木 健司 日本大学医学部附属練馬光が丘病院神経内科医長
山本 知孝 東京大学神経内科
渡邊 治雄 国立感染症研究所副所長

外部評価委員

倉田 毅 富山県衛生研究所所長
高須 俊明 前 日本大学教授

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン

目 次

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

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