

VI. 治療

1. 成人

A. 基本的初期治療

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

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

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

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

1) 主要起炎菌と耐性菌の現況

a. 本邦の主要起炎菌

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

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

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

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

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

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

16歳以上の成人例ではインフルエンザ菌の頻度は少ない。確かに病院ベース報告でも、8%（3例）がインフルエンザ菌で、うち1例がβラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR株）であり、いずれも若年成人例である。

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

これらの菌の頻度は少ないものの初期抗菌薬の選択か

らは重要である。

b. 本邦の耐性菌

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

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

2) 起炎菌未確定時の抗菌薬の選択（「巻頭フローチャート」v頁を参照）

a. 基本方針

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

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

b. 実際の市中感染による細菌性髄膜炎における抗菌薬の選択

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

トリアキソン〕”であった。しかし、PRSPを主体とする耐性菌の検出頻度の増加に伴い、本邦においても、米国と同様に、従来の標準的治療では対応できなくなっている。本邦での細菌性髄膜炎の髄液から分離されたPRSPにおける90%最小発育阻止濃度（MIC₉₀）の検討結果⁵⁾では、パニペネム・ベタミプロン合剤が感受性が高くMICが最も低値（0.125μg/ml）で、メロペネムとバンコマイシンがそれに続き（0.5μg/ml）、以下、セフトキサシムおよびセフトリアキソン（1μg/ml）、アンピシリン（4μg/ml）であった。本ガイドラインでは、免疫能が正常な16～50歳の成人例の選択薬として、MICが低く耐性菌にまでスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好である“カルバペネム系抗菌薬〔パニペネム・ベタミプロン合剤 **V-C1** またはメロペネム **III-B**〕”あるいは、“第三世代セフェム系抗菌薬〔セフトキサシムまたはセフトリアキソン〕＋バンコマイシン **V-C1**”を並列して推奨した。カルバペネム系のイミペネムについては、痙攣を誘発する副作用〔小児の細菌性髄膜炎において33%（7/21例）の出現率¹⁰⁾〕が知られており、また、現時点で細菌性髄膜炎に対して保険収載されていない。

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

c. 諸外国の治療指針

諸外国の細菌性髄膜炎の診断・治療ガイドラインにおいても、米国では耐性菌、特にPRSPの増加をふまえて、2004年に米国感染症学会から、菌未確定時の初期治療として、2~50歳までは肺炎球菌、髄膜炎菌を主要起炎菌として“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン”が第一選択薬として推奨されている¹⁶⁾。さらに2005年のSanford guide⁴⁾では、この米国感染症学会の推奨ガイドライン¹⁶⁾をふまえて修正を行い、免疫能が正常な1ヵ月~50歳例では“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン”を第一選択薬とし、第二選択薬としてメロペネムを挙げている。一方、1999年に英国感染症学会から提唱された本症の診断・治療ガイドライン¹⁷⁾および2003年の修正¹⁸⁾では、先に述べたごとく英国での耐性菌の出現頻度がそれほど多くないこともあり“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]”で開始し、高齢者ではリステリア菌に対する抗菌活性も念頭に置いてアンピシリンを初期治療に入れるとしている。さらに、症状の増悪や耐性菌である可能性が考慮された場合に、適時バンコマイシンを追加するとしている^{17, 18)}。

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

耐性菌の増加やリステリア菌の可能性を念頭に置いて、“第三世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+アンピシリン+バンコマイシン **V-C1**”を推奨とした。なお、慢性消耗性疾患や免疫不全状態の内容として糖尿病、アルコール依存症、摘脾後、悪性腫瘍術後、担癌状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗癌剤や免疫抑制薬の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者が具体例として挙げられる。この慢性消耗性疾患や免疫不全状態の各疾患や病態については、細菌性髄膜炎成人例の転帰影響要因の検討結果^{9, 19, 20)}に挙げられている疾患や病態に準拠して記載した。

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

e. 院内感染として外科的手術・手技の既往のある患者の治療

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

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

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

3) 起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の選択

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

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

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

表VI-1 グラム染色で起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISPやPRSP含む)	カルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミブロン合剤 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 [セフトキサシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン V-C1
	B群連鎖球菌	第三世代セフェム系抗菌薬 [セフトキサシムまたはセフトリアキソン] 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 [セフトジジム, セフトゾプラン] 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 [セフトキサ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 [セフトキサ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 [セフトジジム, セフトゾプラン] 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 [セフトキサシム, セフトリアキソン, セフトジジム, セフトゾプラン] またはカルバペネム系抗菌薬 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/クラバン酸耐性インフルエンザ菌

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

薬の選択(表VI-1)を行った。

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

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

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

とが重要である。

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

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

4) 実際の抗菌薬の投与量と投与方法

投与量や投与方法については, 抗菌薬の薬物動態学的指標(pharmacokinetics: PK)と薬物濃度変化と抗菌作用の関係を示す薬力学的指標(pharmacodynamics: PD)をふまえたPK/PDパラメーターで評価することが重要²⁵⁾である。カルバペネム系, ペニシリン系, セフェム系抗菌薬はいずれも時間依存性殺菌作用を有し, 持続効果が短いため分割投与が重要である。一方, バンコマイシンは濃度依存性の薬剤であるため1日投与量が重

要である。

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

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

一方、パニペネム・ベタミプロン合剤については、本邦で開発され、欧米では未発売のこともあり、成人の細菌性髄膜炎での十分な臨床データがない。したがって、本症成人例での至適投与量はいまだ明らかでない。しかし、前述のような理由により、肺炎などの細菌感染症よりも多く投与が必要である。セフェム系抗菌薬やメロペネムでの本症における至適用量が、肺炎などの最大用量の約2~3倍であることを鑑み、1.0g・6時間ごとの静注 (保険適用は2.0g/日) を推奨した。 **IV-C1**

バンコマイシンは髄液移行性が低いこともあり、1日の最大投与量を2.0~3.0gとし、体重当たりでは30~45mg/kgを目安に、500~750mg・6時間ごとに静注する (保険適用は2.0g/日)^{4, 16)}。 **V-C1** が、血中濃度のモニタリングにおいて15~20 μ g/ml (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持することが望ましい¹⁶⁾。 **V-C1** なお、ペニシリン・セフェム系抗菌薬に高度耐性の場合でも、バンコマイシンは第三代セフェム系と併用すべきであり、バンコマイシンの単独使用はすべきでない³⁰⁾。 **V-C1** これは耐性菌による肺炎球菌性髄膜炎の動物実験において、バンコマイシン単独治療よりバンコマイシンと第三代セフェム系抗菌薬との併用療法のほうが、相乗作用により、より有効であることが知られていることによる³⁰⁾。セフォタキシムは、2.0g・4~6時間ごとに静注 (保険適用は4.0g/日) し^{4, 16)}。 **V-C1** セフトリアキソンは、2.0g・12時間ごとに静注 (保険適用は4.0g/日) する^{4, 16)}。 **V-C1** また、アンピシリンを用いる場合は2.0g・4時間ごとに静注する^{4, 16)}。 **V-C1**

この初期の抗菌薬投与は、起炎菌が同定され抗菌薬の感受性結果が得られた場合、その結果に基づき変更する。

5) 投与期間

投与期間は検出菌や感染源 (中耳炎や副鼻腔炎、手術創など) の背景により異なる。2~3週間の投与で治癒

する場合もあるが、長期に用いる場合 (感染源からの持続排菌など) も多い。また、前医で抗菌薬がすでに投与された、部分的治療を受けた患者では、起炎菌が検出されない場合もある。このような場合も含め、抗菌薬の投与期間は、上記治療を継続し、臨床症状が改善し、全身の炎症所見の正常化、髄液所見の正常化を確認後、さらに約1週間の投与継続の後に終了とする。臨床症状が改善したとしても、抗菌薬の投与続行が不可能な状況にない限り (副作用の出現など)、途中での投与量の減量や中止は慎む。

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

6) 副腎皮質ステロイド薬の導入

a. 有用性の機序

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

b. 細菌性髄膜炎成人例における導入の実際

細菌性髄膜炎成人例における副腎皮質ステロイド薬の導入は、肺炎球菌による髄膜炎では、死亡率および後遺症率を有意に軽減することから、その有用性が確立している³⁵⁻³⁸⁾。 **I-A** その投与方法について、2004年の米国感染症学会のガイドライン¹⁶⁾では、抗菌薬の初回投与の10~20分前にデキサメタゾン0.15mg/kg・6時間ごとで2~4日間の投与 **I-A** が推奨され、さらに2005年のSanford guide⁴⁾でもこのガイドラインを踏襲し、同様の投与方法が推奨されている。一方、英国感染症学会から1999年に提唱された本症の診断・治療ガイドライン¹⁷⁾および2003年の修正¹⁸⁾が報告されているが、

この英国のガイドラインでは、抗菌薬の初回投与の直前または同時にデキサメタゾンを0.15mg/kg・6時間ごとで4日間の投与を推奨している。このデキサメタゾンの投与量は体重60kgであると9mg・6時間ごと、つまり1日量だと36mgと大量である。基本的にこれら推奨投与量は、すべて2002年の多数例による前向き二重盲検による報告³⁵⁾に準拠している。しかし一方で、本邦における病院ベースの本症成人例39例のretrospective study³⁹⁾ではあるが、やはり副腎皮質ステロイド投与群は非投与群より有意に死亡率が改善したとの報告がある。その報告の投与量は、39例中3例を除きデキサメタゾンで8~12mg/日であったとしている。つまり、副腎皮質ステロイド薬投与は有効ではあるが、0.15mg/kg・6時間ごとの投与量が本当に必要なのか否か、今後、投与量については更なる検討が必要と考える。

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

c. 副腎皮質ステロイド薬導入の可否について留意すべき事項

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

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

【文 献】

- 1) Infectious Agents Surveillance Report : 細菌性髄膜炎2001年現在. 病原微生物検出情報2002 ; 23 : 31-38.
- 2) 石川晴美, 亀井 聡, 塩田宏嗣, 他 : 細菌性髄膜炎40成人例の転帰についての継時的変化. Neuroinfection 2004 ; 9 : 57.
- 3) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al : Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N Engl J Med 1997 ; 337 : 970-976.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sande MA : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2005. 35th ed. Hyde Park ; Antimicrobial Therapy Inc : 2005, pp3-6.
- 5) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al : Antibiotic

- susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; 48d : 1488-1494.
- 6) Spach DH, Jackson LA : Bacterial meningitis. Neurol Clin 1999 ; 17 : 711-735.
 - 7) Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al : Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States : results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. Clin Infect Dis 2002 ; 34 (Suppl) 1 : S4-S16.
 - 8) Colman G, Cooke EM, Cookson BD, et al : Pneumococci causing invasive disease in Britain 1982-1990. J Med Microbiol 1998 ; 47 : 17-27.
 - 9) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al : Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1849-1859.
 - 10) Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, et al : Imipenem-cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 1991 ; 10 : 122-125.
 - 11) Odio CM, Puig JR, Feris JM, et al : Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J 1999 ; 18 : 581-590.
 - 12) Moller K, Skinhoj P : Guidelines for managing acute bacterial meningitis. BMJ 2000 ; 320 : 1290.
 - 13) McCullers JA, English BK, Novak R : Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis. J Infect Dis 2000 ; 181 : 369-373.
 - 14) Perez Mato S, Robinson S, Begue RE : Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. Pediatr Infect Dis J 1999 ; 18 : 483-484.
 - 15) Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al : Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. Nature 1999 ; 399 : 590-593.
 - 16) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-1284.
 - 17) Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al : Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect 1999 ; 39 : 1-15.
 - 18) Cohen J : Management of bacterial meningitis in adults. BMJ 2003 ; 326 : 996-997.
 - 19) Kastenbauer S, Pfister HW : Pneumococcal meningitis in adults : spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003 ; 126 : 1015-1025.
 - 20) Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al : Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002 ; 21 : 864-868.
 - 21) Kaufman BA, Tunkel AR, Pryor JC, et al : Meningitis in the neurosurgical patient. Infect Dis Clin North Am 1990 ; 4 : 677-701.
 - 22) 日暮芳己, 岩井友美, 奥住捷子, 他 : 血液由来の *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化. 日化療会誌 2003 ; 51 : 127-131.
 - 23) 谷 論, 池内 聡, 小川武希, 他 : くも膜下出血時の塩酸セフトゾプランの髄液移行に関する検討. 新薬と臨床 1999 ; 48 : 183-186.
 - 24) 松本佳巳, 横田好子, 若杉昌宏, 他 : Cefoselis を含む各種注射用β-ラクタム系薬に対する2000年度臨床分離菌の感受性. Pharma Medica 2002 ; 20 : 168-193.
 - 25) 戸塚恭一 : PKPD の概念を導入した抗菌薬化学療法. 日内会誌 2003 ; 92 : 2187-2191.
 - 26) 亀井 聡, 塩田宏嗣, 高須俊明 : エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略. 細菌性髄膜炎. 内科 1997 ; 79 : 1436-1441.
 - 27) Tauber MG, Zak O, Scheld WM, et al : The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. J Infect Dis 1984 ; 149 : 575-583.
 - 28) Tauber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al : Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1984 ; 149 : 568-574.
 - 29) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR : Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 1117-1127.
 - 30) Kaplan SL, Mason EO Jr : Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Rev 1998 ; 11 : 628-644.
 - 31) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003 ; 88 : 615-620.
 - 32) Kato K, Yokoi T, Takano N, et al : Detection by *in situ* hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood. J Immunol 1990 ; 144 : 1317-

- 1322.
- 33) Fishman RA : Steroids in the treatment of brain edema. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 359-360.
- 34) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; 43 : 109-142.
- 35) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1549-1556.
- 36) Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, et al : Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 848-851.
- 37) Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, et al : Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. *Adult Meningitis Steroid Group. Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 475-480.
- 38) Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, et al : Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults : a double blind placebo control study. *Neurol India* 2002 ; 50 : 63-67.
- 39) 石川晴美, 三木健司, 塩田宏嗣, 他 : 細菌性髄膜炎に対する抗生剤使用下での副腎皮質ステロイド併用の有用性. 第46回日本神経学会総会. プログラム・抄録 ; 2005, pp249.
- 40) van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al : Steroids in adults with acute bacterial meningitis : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 139-143.
- 41) 亀井 聡, 高須俊明 : 神経疾患治療の進歩. 感染症. *神経治療* 2000 ; 17 : 309-312.
- 42) Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al : Corticosteroid treatment for sepsis : a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1430-1439.
- 43) Suh KN : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *CMAJ* 2003 ; 168 : 740.
- 44) Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, et al : Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 1320-1324.
- 45) Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, et al : Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 2158-2160.
- 46) Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS : Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 1988-1992.

B. 薬剤耐性菌に対する対応

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

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

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

1) ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)

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

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

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

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

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

【処方例】

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

2) 耐性インフルエンザ菌

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

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

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

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

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

【処方例】

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

3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

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

【処方例】

バンコマイシン：30~45mg/kg/日，6~12時間ごと

4) バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

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

表VI-2 β ラクタマーゼのクラス分類

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

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

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

【処方例】

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

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

β ラクタマーゼは β ラクタム環を加水分解する酵素である。この働きにより、 β ラクタム系抗菌薬はPBPへの結合力がなくなり、抗菌力を失う。 β ラクタマーゼはクラスAからクラスDに分類されている(表VI-2)¹⁰⁾。クラスAに属する従来型の β ラクタマーゼ(ペニシリナーゼ)は基質特異性が狭く、第二・三代セフェム系薬を分解することはなかった。近年、点変異により、基質の種類を拡大した基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(ESBL)を産生する菌が出現し、第三世代セフェム系薬に耐性を示すようになった。ESBL産生菌の大部分はクレブシエラと大腸菌であり、そのスクリーニングにはCLSIが提唱している方法が有用であるが¹¹⁾、特定のESBL産生菌以外の菌を検出するのが難しい場合もあり、注意を要する。また、ESBL産生菌は*in vitro*の感受性試験において、セファマイシンを除くセフェム系に

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

【処方例】

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

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

【文 献】

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 3rd ed. approved standard M7-A3. 1993.
- 2) 生方公子, 小林玲子, 千葉葉穂子, 他 : 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学的解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. 日化療会誌2003 ; 51 : 60-70.
- 3) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al : Antibiotics susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents

- Chemother 2004 ; 48 : 1488-1494.
- 4) Kaplan SL, Mason EO Jr : Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Rev 1998 ; 11 : 628-644.
 - 5) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM et al : The Sanford guide antimicrobial therapy 2005. 35th ed. Hyde Park : Antimicrobial Therapy Inc ; 2005, pp3-6.
 - 6) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他 : 化膿性髄膜炎から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学解析—1999年から2003年の分離株について—. 感染症誌 2004 ; 78 : 835-845.
 - 7) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-1284.
 - 8) Shaikh ZHA, Peloquin CA, Ericsson CD : Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid : case report and literature review. Scand J Infect Dis 2001 ; 33 : 375-379.
 - 9) Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, et al : Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. Antimicrob Agents Chemother 2002 ; 46 : 936-937.
 - 10) Ambler RP : The structure of β -lactamase. Philos Trans R Society Lond (Biol) 1980 ; 289 : 321-331.
 - 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 12th Informational Supplement, approved standard M100-S13. 2003.

C. フォローアップ治療

この項では急性期治療後の患者に残存した後遺症に対する治療を主に記載する。

1) 主な後遺症

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

2) 治療法

a. 水頭症

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

しては脳外科的に脳室・腹腔シャントが有効である。

V-C1

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

b. てんかん

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

てんかんに対しては抗てんかん薬による治療を行う。

V-C1

c. 脳神経麻痺

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

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

VI-C1

d. 知的機能障害

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

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

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

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

e. 脳実質障害

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

VI-C1

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

ず、脳血流量保護を目的とした治療の必要性も示唆している。

3) 基礎疾患に対する治療

細菌性髄膜炎を繰り返す場合には原因検索を行い、原因治療を行う必要がある。

a. 局所感染症

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

b. 髄液漏

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

c. 全身性疾病

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

免疫抑制剤が細菌性髄膜炎の原因となることがあるが、H₂ブロッカーが誘因と考えられるリステリア髄膜炎も報告されており⁹⁾、服用薬の検討も重要である。

V-C1

【文 献】

- 1) Jubert B : Bacterial infection. In : Rowland LP (ed) : Merritt's Neurology, 11th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005, pp139-166.
- 2) Wang KW, Chang WN, Chang HW, et al : The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. *Seizure* 2005 ; 14 : 586-592.
- 3) Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, et al : The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988 ; 38 : 1407-1410.
- 4) 河野 淳 : 高度難聴（人工内耳，補聴器）. 山口徹，北原光夫（編）：今日の治療指針47版，医学書院：東京，2005，p1045.
- 5) Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, et al : Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand* 2000 ; 102 : 118-123.
- 6) van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al : Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 1047-1052.
- 7) Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al : Neuropsychological sequelae of bacterial and viral men-

- ingitis. Brain 2005 ; accelerated publication, <http://brain.oxfordjournals.org/cgi/reprint/awh711v1>
- 8) Ries S, Schminke U, Fassbender K, et al : Cerebrovascular involvement in the acute phase of bacterial meningitis. J Neurol 1997 ; 244 : 51-55.
- 9) 中島敏晶, 小平 誠, 増田義重, 他 : Listeriosis の 5 症例. 感染症学雑誌 1990 ; 64 : 1468-1473.

2. 小児

A. 基本的初期治療

1) 小児の細菌性髄膜炎の主要起炎菌とその薬剤耐性の現況

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

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

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

細菌性髄膜炎より分離された起炎菌の薬剤感受性をみ

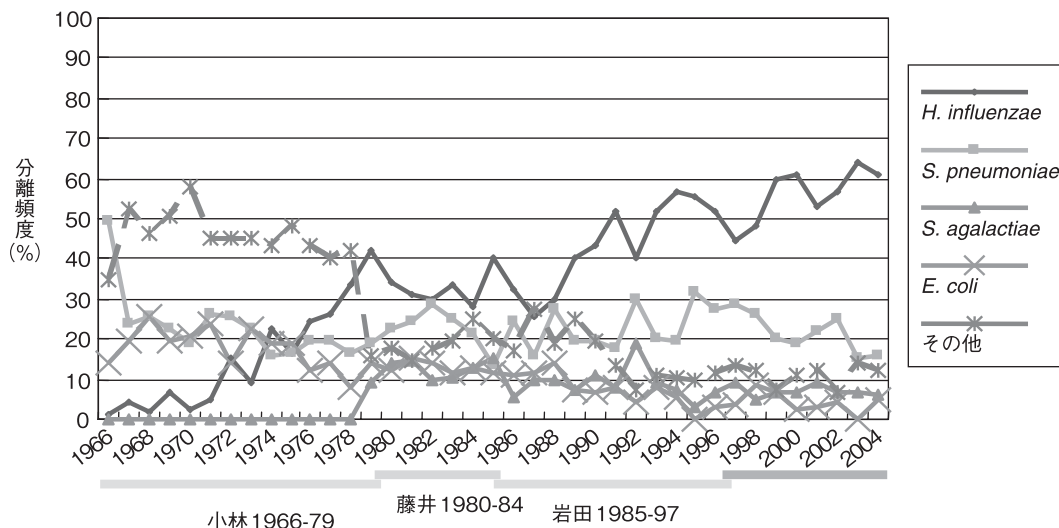
ると、インフルエンザ菌では1997年以降耐性菌が増加傾向にあり、2001年に耐性菌の占める割合のほうが多くなった。肺炎球菌では98年以降に耐性菌が増加傾向にあり、2000年以降は耐性菌が占める割合のほうが多い。2002年でみると、インフルエンザ菌の53.7%がアンピシリン耐性で、肺炎球菌の67.7%がペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）と判定されている¹⁾（「薬剤耐性菌に対する対応」の項、50頁参照）。

2) 起炎菌の想定ならびに検出

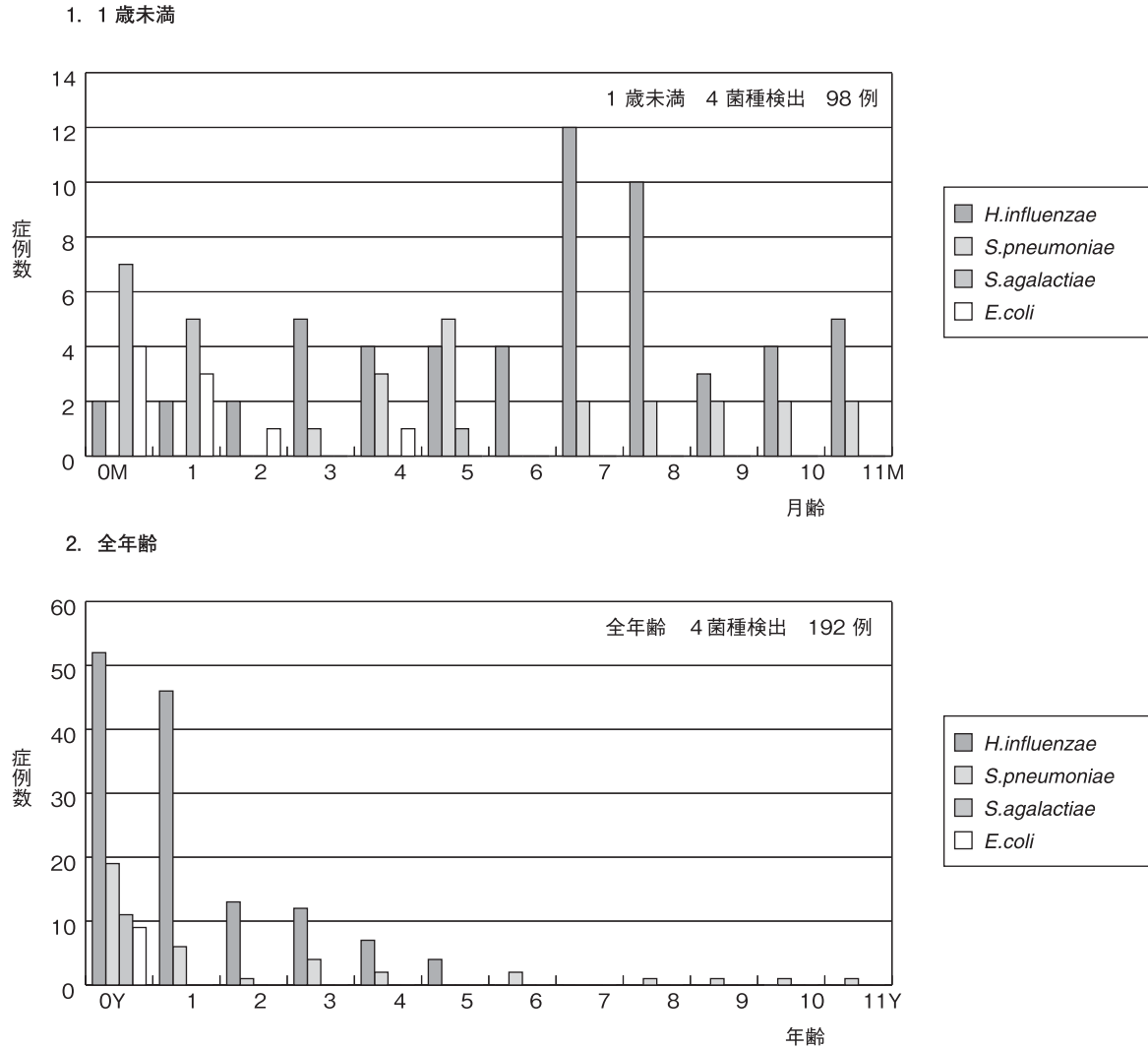
細菌性髄膜炎の治療の原則は有効な抗菌薬を投与することであるので、起炎菌を想定または検出し、投与する薬剤を決定する。

a. グラム染色による起炎菌の想定

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



図VI-1 小児の細菌性髄膜炎起炎菌の年次推移



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

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

b. 迅速診断キットによる検出

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

3) 抗菌薬の選択

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

の耐性化率は現在50%を超してしまっている。

2000～2001年に全国の小児科より送付されたインフルエンザ菌429株、肺炎球菌316株について、薬剤感受性（MIC₅₀/MIC₉₀）と耐性遺伝子の有無を検討した結果（「薬剤耐性菌に対する対応」の項、50頁参照）をみると、薬剤耐性インフルエンザ菌（BLNAR, BLPAR, BLPACR）を含むすべてのインフルエンザ菌に対して抗菌力が期待できる薬剤としては、セフェム系のセフォタキシム、セフトリアキソン、カルバペネム系のうちメロペネムが挙げられる。一方、肺炎球菌ではPRSPに効果が期待できるのはカルバペネム系のパニペネム・ベタミプロン合剤とメロペネム、および新たに効能が追加された抗MRSA薬のバンコマイシンだけであり、アンピシリンやセフェムは髄液移行を考慮すると十分な抗菌力とは言いがたい。

a. 起炎菌が不明な場合の抗菌薬の選択

[新生児期～4ヵ月未満での選択]

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

【処方例】

第三世代セフェム系：

セフォタキシム 200～300mg/kg/日、分3～4

または

セフトリアキソン 100～120mg/kg/日、分1～2

および

広域ペニシリン：

アンピシリン 200～300mg/kg/日、分3～4

[4ヵ月以降における選択]

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

【処方例】

第三世代セフェム系：

セフォタキシム 200～300mg/kg/日、分3～4

または

セフトリアキソン 100～120mg/kg/日、分2

および

【処方例】

カルバペネム系：

パニペネム・ベタミプロン合剤 100～160mg/kg/日、分3～4

または

メロペネム 100～140mg/kg/日、分3～4

[頭部骨骨折]

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

[外傷・脳外科処置後]

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

【処方例】

抗MRSA薬：

バンコマイシン 1回 15mg/kg、1日3回

（生後1週までは1日2回）、点滴静注

または

テイコプラニン 初期治療10mg/kg、12時間ごと、3回

以後10mg/kg 24時間ごと 点滴静注

および

【処方例】

カルバペネム系：

パニペネム・ベタミプロン合剤 100～160mg/kg/日、分3～4

または

メロペネム 100～140mg/kg/日、分3～4

または

第三・四世代セフェム系：

セフトラジジム 100～150mg/kg/日、分3～4

または

セフォゾプラン 80～160mg/kg/日、分3～4

表VI-3 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISPやPRSP含む)	カルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミプロン合剤 V-C1 またはメロペネム 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] またはメロペ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・ベタミプロン合剤またはメロペネム] 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/クラバン酸耐性インフルエンザ菌

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

b. 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の選択

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

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

4) 抗菌薬の投与量

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

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

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

パニペネム・ベタミプロン合剤：100~160mg/kg/日

分3~4 静注

メロペネム：100~140mg/kg/日 分3~4 静注

セフォタキシム：200~300mg/kg/日 分3~4 静注

セフトリアキソン：100~120mg/kg/日 分2 静注

バンコマイシン：45mg/kg/日 分3 静注

（生後1週までは30mg/kg/日 分2 静注）

アンピシリン：200~300mg/kg/日 分3~4 静注

5) 投与期間（増減・中止・変更）

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

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

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

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

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

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

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

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

6) 副腎皮質ステロイド薬の導入

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

表VI-4 細菌性髄膜炎の起炎菌別抗菌薬投与期間

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

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

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

a. 新生児期の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の有効性

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

b. 乳幼児期~学童期の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の有効性

乳幼児期~学童期の細菌性髄膜炎に対するデキサメタ

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

c. 推奨される副腎皮質ステロイド薬投与方法

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

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

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

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

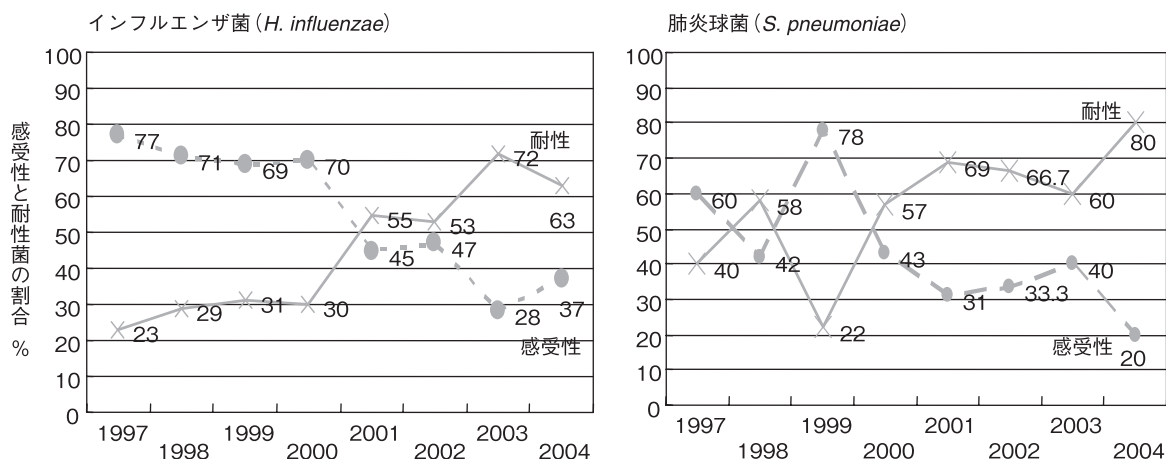
IV-C2

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

B. 薬剤耐性菌に対する対応

1) 耐性菌分離の現状 (図VI-3)

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



図VI-3 小児の細菌性髄膜炎における耐性菌の割合の年次推移

表VI-5 注射薬に対する感受性 (インフルエンザ菌)

	MIC _{50/90} ($\mu\text{g/ml}$)					
	BLNAS	Low-BLNAR	BLNAR	BLPAR	BLPACR-I	BLPACR-II
ABPC	0.25/0.5	1/2	2/4	16/32	16/64	16/32
CTRX	0.02/0.02	0.02/0.03	0.125/0.25	0.02/0.03	0.02/0.02	0.02/0.063
CTX	0.02/0.063	0.063/0.063	0.5/0.5	0.03/0.063	0.03/0.125	0.03/0.125
PAPM	0.5/4	4/32	8/32	0.5/4	4/32	1/2
MEPM	0.063/0.063	0.125/0.25	0.25/0.5	0.05/0.125	0.063/0.125	0.063/0.125

(北里大学医学部感染症学2003) n = 429

全国の小児科27施設より送付された小児から分離されたインフルエンザ菌429株を、従来の感受性菌Beta-lactamase non producing Ampicillin sensitive (BLNAS) 株, Beta-lactamase non producing Ampicillin Resistant (BLNAR; β ラクタマーゼは産生しないが、遺伝子変異によりアンピシリンに耐性) 株, Beta-lactamase producing Ampicillin Resistant (BLPAR) 株, Beta-lactamase producing Ampicillin/Clavulanic acid Resistant (BLPACR; β ラクタマーゼ産生かつ β ラクタマーゼ産生阻害薬にも抵抗性) 株に分けて薬剤感受性 (MIC₅₀ならびにMIC₉₀) を測定した結果は、ABPC感受性菌を除きアンピシリンとパニペナム・ベタミブロン合剤の抗菌力が劣る。

2) インフルエンザ菌に対する注射用抗菌薬の抗菌力 (表VI-5)

全国の小児科より送付された、小児由来のインフルエンザ菌429株の薬剤感受性について検討し、MIC_{50/90}を求めた。最も耐性度の高いBLNARのMIC₉₀は、アンピシリン (ABPC); 4, セフトリアキソン (CTRX); 0.25, セフォタキシム (CTX); 0.5, パニペナム (PAPM); 32, メロペネム (MEPM); 0.5で、第三世代セフェム系と一部カルバペネム系が有効であるが、常用量では十分な髄液濃度が得られないという成績であった。

3) 肺炎球菌に対する注射用抗菌薬の抗菌力 (表VI-6)

同様に全国の小児科より送付された、小児由来の肺炎球菌316株の薬剤感受性について検討し、MIC_{50/90}を求めた。最も耐性度の高い3遺伝子変異 (1a, 2b, 2x) のあるPRSPのMIC₉₀はアンピシリン; 4, セフトリアキソン; 2, セフォタキシム; 1, パニペナム; 0.25, メロペネム; 0.5, バンコマイシン (VCM); 0.25で、カルバペネム系薬とバンコマイシンが有効であった。

4) 耐性菌に対する抗菌薬の選択

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

表VI-6 注射薬に対する感受性 (肺炎球菌)

	MIC _{50/90} ($\mu\text{g/ml}$)					
	PSSP	PISP (1a + 2x)	PISP (2x + 2b)	PISP (2bx)	PISP (+ 2x)	PRSP
ABPC	0.03/0.063	0.25/0.5	0.25/0.5	0.063/0.25	0.063/0.063	2/4
CTRX	0.03/0.063	0.5/1	0.25/0.	$\leq 0.02/0.063$	0.25/0.5	1/2
CTX	$\leq 0.02/0.125$	0.25/0.5	0.125/1	$\leq 0.02/\leq 0.02$	0.125/0.25	0.5/1
PAPM	$\leq 0.02/\leq 0.02$	$\leq 0.02/\leq 0.02$	$\leq 0.02/\leq 0.25$	$\leq 0.02/0.03$	$\leq 0.02/\leq 0.02$	0.125/0.25
MEPM	$\leq 0.02/\leq 0.02$	$\leq 0.02/0.063$	0.063/0.125	$\leq 0.02/0.03$	$\leq 0.02/\leq 0.02$	0.25/0.5
VCM	0.125/0.25	0.03/0.25	0.25/0.25	0.125/0.125	0.125/0.25	0.25/0.25

(北里大学医学部感染症学2003) n = 429

同様に肺炎球菌316株について、Penicillin Susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 株、Penicillin Intermediate *S. pneumoniae* (PISP ; カッコ内は遺伝子の変異部位) 株、Penicillin Resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 株に分けて薬剤感受性MIC₅₀ならびにMIC₉₀を測定した結果は、ペニシリン感受性菌に対してはペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系いずれも抗菌力があるが、最も耐性とされているPRSPに対してはカルバペネム系とバンコマイシンだけが効果が期待できる。

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

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

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

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

C. フォローアップ治療

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

1) 続発症、後遺症に対する治療

a. 水頭症

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

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

b. てんかん

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

c. 難聴

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

d. 発達障害

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

作業療法、言語療法などリハビリテーションや対症的な薬物療法を行う。

2) 基礎疾患に対する治療

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

【文 献】

- 1) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, 他 : 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2003~2004). 感染症学誌 2006 ; 80 : 27-38.
- 2) Prober CG : Central Nervous System Infection. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) : Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia ; WB Saunders : 2004, pp2038-2044.
- 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-1284.
- 4) Feigin RD, Pearlman E : Bacterial Meningitis Beyond the Neonatal Period. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds) : Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia ; Saunders : 2004, pp443-474.
- 5) Tunkel AR : Bacterial meningitis. Philadelphia ; Lippincott Williams & Wilkins : 2001.
- 6) Daoud AS, Baticha A, Al-Sheyyab M, et al : Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. Eur J Pediatr 1999 ; 158 : 230-233.
- 7) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al : Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis : a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997 ; 278 : 925-931.
- 8) Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al : Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi : a randomized controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 211-218.
- 9) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003 ; 88 : 615-620.
- 10) Nida TY, Haines SJ : Multiloculated hydrocephalus : craniotomy and fenestration of intraventricular septations. J Neurosurg 1993 ; 78 : 70-76.
- 11) Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL : Outcomes of bacterial meningitis in children : a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1993 ; 12 : 389-394.
- 12) Lancman ME, Morris HH III : Epilepsy after central nervous system infection : clinical characteristics and outcome after epilepsy surgery. Epilepsy Res 1996 ; 25 : 285-290.
- 13) Snyder RD : Bacterial infection of the nervous system. In : Swaiman KE, Ashwal S (eds) : Pediatric neurology, 3rd ed. St. Louis ; Mosby : 1999, pp981-1000.
- 14) Feigin RD, Pearlman E : Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds) : Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia ; WB Saunders : 2004, pp443-474.
- 15) Ohlms LA, Edwards MS, Mason EO, et al : Recurrent meningitis and Mondini dysplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990 ; 116 : 608-612.