髄膜炎菌感染症リスク管理の手引き

アレクシオンファーマ合同会社

# 目次

はじめに	5
推奨事項	頁4
第1章	髄膜炎菌感染症のリスクについて5
1.	なぜ患者さん自身によるリスク管理が必要なのか5
2.	本邦におけるソリリス®投与患者における髄膜炎菌感染症の報告率6
3.	緊急対応の事例(代表例)6
第2章	患者指導のポイントと留意事項7
1.	予防の重要性について(感染予防対策)
2.	髄膜炎菌感染症が疑われる症状(初期症状)8
3.	髄膜炎菌感染症が疑われる症状が出た場合に患者さんが取るべき行動9
4.	救急外来を受診する際の注意点10
5.	患者安全性カードの記載確認11
6.	ご家族への協力依頼について11
7.	遠隔地の患者さんへの指導11
8.	継続的な患者指導の重要性11
第3章	髄膜炎菌感染症のリスクマネジメント12
1.	ワクチン接種について12
2.	時間外対応について
3.	遠隔地居住の患者さんへの対応について14
第4章	髄膜炎菌感染症への対応(治療)15
1.	血液培養の実施15
2.	抗菌薬の静脈内投与

## 監修(五十音順)

伊藤 秀一 先生(横浜市立大学大学院 医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授)

川口 辰哉 先生(熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科教授)

中嶋 秀人 先生(日本大学医学部内科学系神経内科学分野主任教授)

中野 貴司 先生 (川崎医科大学 小児科学教室 特任教授)

中原 仁 先生(慶應義塾大学医学部神経内科教授)

西村 純一 先生 (大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 招へい教授)

松村 由美 先生(京都大学医学部附属病院 医療安全管理部 教授)

## はじめに

ソリリス®・ユルトミリス®等の抗補体薬の最も注意すべき感染症として髄膜炎菌感染症があります。髄膜炎菌感染症は、数時間で急激に重症化し、24 時間以内に死亡に至ることがあり、注意が必要です。適切な治療を早期に開始することで重症化リスクを軽減させるとされています。

当手引きは、医療従事者の皆さんに対し、髄膜炎菌感染症による死亡例や重篤な合併症に至らないようにすることを目的とし、髄膜炎菌感染症に対する患者さんの心構えと、患者さんと医療従事者による対処法について参考となるように作成いたしましたので、ご活用いただければ幸いです。

なお、抗補体薬の使用にあたっては、最新の電子添文及びRMP資材(適正使用ガイド等)をご参照いただきますようお願いいたします。

## 推奨事項

髄膜炎菌感染症が疑われる場合または否定できない場合、当該感染症による死亡や重 篤な合併症に至らないよう、以下の対応が推奨されます。

#### 【患者さんが取るべき行動】

直ちに医療機関を受診し、患者安全性カードを提示するとともに、抗菌薬\*の静注/点 滴静注を受けなければならないことを医師に伝える。

### 【医療機関の対応】

直ちに血液培養(2 セット)を実施し、抗菌薬\*の静注/点滴静注を開始する。 その後、起炎菌が判明した段階で、適切な抗菌薬に変更する。

\* 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 では、第3世代セフェム系抗菌薬(例:セフォタキシム、セフトリアキソン等)などの抗菌薬療法が推奨されています(15ページ参照)。

## 第1章 髄膜炎菌感染症のリスクについて

## 1. なぜ患者さん自身によるリスク管理が必要なのか

ソリリス®・ユルトミリス®等の抗補体薬は免疫系の一部を阻害するため、重篤な感染症、特に髄膜炎菌への感染リスクが増加します。髄膜炎菌感染症は、発症の予測ができず、髄膜炎又は敗血症を発症し、数時間で急激に重症化し、24 時間以内に死亡に至ることがあります。一方で、その対処方法は明確であり、重症化リスクを軽減させるため、患者さん自身が主体的に医療機関を受診し、緊急対応(直ちに抗菌薬の静注/点滴静注)を求めることが極めて重要です。それを実現するために患者さん自身がリスク管理の重要性を理解することが非常に大切です。

医師は、髄膜炎菌感染症のリスクについて患者さんに説明し、当該感染症の初期症状 (8 ページ参照)を確実に理解してもらい、発熱等の髄膜炎菌感染症が疑われる初期症状を自覚した場合には、直ちに担当医師(患者安全性カードに記載された医師をいう)に連絡するとともに医療機関を受診し、担当医師から緊急対応(直ちに抗菌薬の静注/点滴静注)を受けるよう言われていることを医師・看護師に伝えるようご指導ください。

また、患者さんは受診時に保険証とともに**患者安全性カードを提示**し、**直ちに抗菌薬の静注/点滴静注が必要であることを伝え**、医療機関に緊急性を理解させる必要があります。患者安全性カードは常に保険証、診察券等とともに携帯するようご指導ください。

患者安全性カードは、治療期間中のみならず、治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後も(ユルトミリス®の場合)最低8ヵ月間、(ソリリス®の場合)最低3ヵ月間は患者安全性カードを携帯するようご指導ください。

## 2. 本邦におけるソリリス®投与患者における髄膜炎菌感染症の報告率

本邦におけるソリリス®投与患者における髄膜炎菌感染症の報告率(2022 年 10 月 1 日 時点\*)は、100 人年あたり 0.097 と海外の 0.24 と比較して半分以下ではあるものの、 2 名の患者さんが亡くなっています。また、発症早期に受診し、患者安全性カードを 提示し、抗菌薬静注投与を受けた患者さんは血液から髄膜炎菌が培養されたにもかか わらず、良好な経過をたどりました(下記「緊急対応の事例」参照)。これらの事実 を鑑み、髄膜炎菌感染症の可能性は低くとも、髄膜炎菌感染症が疑われる症状(8 ページ参照)を自覚した場合は、直ちに緊急対応を求めることが患者さん自身を守るために非常に重要であることをご説明ください。

\*:最新情報は、最新のソリリス®・ユルトミリス®適正使用ガイド等をご参照ください。

## 3. 緊急対応の事例(代表例)

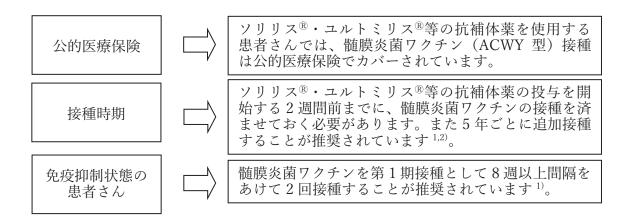
髄膜炎菌感染症で死亡した 2 名の患者さんは、発熱後に救急外来を受診したにもかかわらず、患者安全性カードを提示していませんでした。1 例目の患者さんは出産後であり、救急外来での初診は産婦人科で、その後、血液内科に引き継がれました。解熱剤服用にて一旦解熱するも発熱から 12 時間経過後にショック状態となりその半日後に死亡しました。2 例目の患者さんは、救急外来でインフルエンザを疑われて帰宅し、その約 6 時間後に再び救急外来を受診し患者安全性カードを提示しましたが、状態が悪化し約半日後に死亡しました。他方で 3 例目の患者さんは、40 度台の発熱があり救急外来を受診。電子カルテにより発熱時対応の指示があり、血液培養と抗菌薬投与により良好に経過しました。救急外来での血液培養により髄膜炎菌(血清型 Y)が検出されました。4 例目の患者さんは、数日間の排尿痛と膿尿に続き 39 度台の発熱を認めました。患者安全性カードに従い救急搬送後に担当医師との連携により血液培養及び抗菌薬投与が開始されました。血液培養から淋菌が検出されましたが良好な経過で退院しました。

これらの例のように、救急外来を受診されても患者安全性カードを提示されない場合や、受診対応の数時間の遅れが予後に重大な影響を与えることがあります。また、患者安全性カードを活用することで救急車利用や担当医師との連携が促進されると考えられます。

## 第2章 患者指導のポイントと留意事項

## 1. 予防の重要性について(感染予防対策)

髄膜炎菌感染症のリスクをできる限り低下させるために、髄膜炎菌ワクチンの接種が必要です。また、ワクチンを接種しても髄膜炎菌感染症を完全に予防できるわけではない、ということを患者さん自身のみならず、医療関係者も理解することが重要です。



1)医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline\_03-5.pdf (2024 年 9 月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Altered Immunocompetence, p.123-148. https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf (2024年9月アクセス)

(ソリリス®・ユルトミリス®適正使用ガイド、患者向け冊子より一部改変)

## 2. 髄膜炎菌感染症が疑われる症状 (初期症状)

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別がつきにくい 場合がありますが、患者さん自身が髄膜炎菌感染症を念頭に患者安全性カードを提示 することが重要です。

### 髄膜炎菌感染症を疑う初期症状

- 発熱
- ■頭痛
- ■吐き気
- ■嘔吐
- ■筋肉の痛み

髄膜炎菌感染症をより積極的に疑う症状には以下のようなものがあります。

#### 髄膜炎菌感染症をより積極的に疑う症状

- ■錯乱(混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない)
- うなじのこわばり(首の後ろが硬直しあごを傾けられない)
- 発疹、出血性皮疹(赤や紫色の斑点状の発疹)
- ●光に対する過剰な感覚(光が異様にギラギラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

また、乳幼児においては、上記以外に以下の症状にもご注意ください。

#### 乳幼児において注意すべき症状

- ■手足が冷たい
- ■顔色が悪い
- 眠気、低緊張、無反応、目覚めにくい
- ■触られるのを嫌がる
- 異常な泣き方、うめき、怒りっぽい
- ■抑えられない震え
- 授乳・食事を嫌がる
- ■呼吸促拍(呼吸が速い)、呼吸困難
- ■頭部のこわばり/膨らみ(通常軟らかい部分)

(ソリリス®・ユルトミリス®適正使用ガイド、患者向け冊子より引用)

## 3. 髄膜炎菌感染症が疑われる症状が出た場合に患者さんが取るべき行動

髄膜炎菌感染症と新型コロナウイルスやインフルエンザを含む他の一般的なウイルス 感染症の初期症状は、共に発熱であるなど、両者を見分けるのは非常に困難です。発 熱など前出の 2. 「髄膜炎菌感染症が疑われる症状」のいずれかの初期症状が認められ た場合は、**直ちに担当医師又は緊急時に受診可能な医療機関に連絡**し、**受診**してもら ってください。

発熱時にはためらわずに医療機関を受診し、患者安全性カードの内容(直ちに抗菌薬の静注/点滴静注)を医療機関に理解してもらうといった、患者さん自身が主体的に行動することの重要性を患者さんに徹底して理解してもらってください。

#### ■ 担当医師又は緊急時に受診可能な医療機関と連絡がとれない場合

速やかに抗菌薬の静注/点滴静注が受けられるよう医療機関を受診し、患者安全性カードを提示するとともに緊急対応を求めるようご指導ください。なお、救急車を呼び、患者安全性カードを救急隊員及び救急外来等の医療従事者に提示することも手段の一つであるとご説明ください。

#### ■ステロイド、免疫抑制剤、解熱剤・抗炎症剤を投与されている患者さん

発熱等の髄膜炎菌感染症が疑われる症状がマスクされる可能性があるため、注意が 必要です。

(患者向け冊子より引用、一部改変、追加)

#### 4. 救急外来を受診する際の注意点

患者さんに主体的に行動してもらうために患者さんに伝えるべき内容は以下のとおりです。いずれの場合も患者さん自身で抗菌薬の静注/点滴静注を受ける必要性と緊急性を説明することが重要で、そのためには患者安全性カードの活用と「担当医師からそのように伝えるように言われている」ことを明確に医療関係者に伝えることが有効です。

## ■担当医師への連絡

発熱がある場合、「患者安全性カード」に記載した連絡先の担当医師に連絡する。

### ■救急車の利用

担当医師に連絡がとれない場合には、すぐに救急車を呼び「患者安全性カード」を 医療スタッフに提示し、速やかに抗菌薬の静注/点滴静注を受ける必要があることを 伝える。

#### ■ 近隣病院の救急外来の受診

「患者安全性カード」に記載した『緊急時受診可能医療機関』の『連絡先医師』に 連絡した上で当該施設を受診し、「患者安全性カード」を医療スタッフに提示し、 速やかに抗菌薬の静注/点滴静注を受ける必要があることを伝える。

### ■ 抗補体薬を処方している病院の救急外来の受診

担当医師とは別の施設にてソリリス®・ユルトミリス®等の抗補体薬の投与を受けている場合、担当医師からの指示に基づき、投与施設の救急外来を受診する場合も「患者安全性カード」を医療スタッフに提示し、速やかに抗菌薬の静注/点滴静注を受ける必要があることを伝える。

#### ■ 旅行等の一時的な対応

事前に訪問先が判明しており、近隣に抗補体薬治療に精通する施設がある場合は、 当該施設へのアクセスを考慮してください。それ以外については、上述の流れに従 い行動してもらってください。なお、普段から緊急時の対応手順(担当医師に連絡 の上、指定された医療機関に救急車で向かう等)を確認しておくことも有効です。

## 5. 患者安全性カードの記載確認

以下の項目について記載されているかを患者さんに確認してください。

#### ■ かかりつけ病院、担当医師名など

かかりつけの病院名、担当医師名、連絡先といった必要事項が記載されているかを 患者さんに確認してください。担当医師が代わったら、新たな患者安全性カードを 配布し、記載内容を変更するように患者さんに依頼してください。

#### ■ 緊急時受診可能医療機関

緊急時には患者安全性カードに記載した担当医師に連絡できる体制になっているのかを患者さんに確認してください。なお、平日日中の窓口(外来)と夜間休日窓口の電話番号を記載してもらい、いつでも連絡できるようにすることも考慮してください。

(患者資材より引用)

#### 6. ご家族への協力依頼について

小児の場合や意識障害等で患者さん自身が「患者安全性カード」の提示や説明ができない状況を想定し、普段からご家族へ協力依頼をしておくことも考慮してください。

### 7. 遠隔地の患者さんへの指導

緊急時受診可能医療機関から離れたところに居住している場合、又は遠隔地に旅行する等の可能性を考慮し、緊急時の対応手順(担当医師に連絡の上、指定された医療機関に救急車で向かう等)を患者さんと確認しておくことが有効です。

#### 8. 継続的な患者指導の重要性

治療期間が長くなるにつれ、安全対策に対する意識が薄れることがありますので、投与開始時だけではなく、投与中は定期的に上記の注意点の確認を患者さんに行うことも有効です(例えば、必要事項が記載された「患者安全性カード」を常に携帯しているかの確認等)。

## 第3章 髄膜炎菌感染症のリスクマネジメント

#### 1. ワクチン接種について

原則、患者さんにソリリス®・ユルトミリス®を投与する前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要があることを説明してください。また、必要に応じてワクチンの追加接種について説明してください。

- ① 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、ソリリス®又はユルトミリス®投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要があることから、投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチン接種が必要です。
- ② ソリリス®・ユルトミリス®の臨床試験では、ワクチン接種前又は接種後 2 週間以内にソリリス®・ユルトミリス®を使用する必要がある場合、ワクチン接種後 2 週間が経過するまでは抗菌薬(例:セフトリアキソン、セフォタキシム等)を投与することを規定していました。
- ③ A、C、W 及び Y 型に対するワクチン及び B 型 (入手可能な場合) に対するワクチンが推奨されます。なお、髄膜炎菌ワクチンは、本邦では A、C、W 及び Y 型に対するワクチン (メンクアッドフィ®筋注) が承認されています。また、欧米ではB型に対するワクチンも承認されています。なお、厚生労働省検疫所 (FORTH)の WEB サイト\*1にて B 型ワクチン接種可能施設をご確認いただけます (保険適用外)。
- ④ ワクチン接種又は再接種により補体が活性化され、PNH、aHUS、gMG 及び NMOSD 等の補体介在性疾患の症状が悪化する可能性があります。
- ⑤ 髄膜炎菌ワクチンは 5 年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています 1.2 (免疫抑制剤を使用している患者さんには、8 も参照)。
- ⑥ ソリリス®又はユルトミリス®の投与患者さんにおいて、髄膜炎菌ワクチンを接種 しているにもかかわらず、W及びY型に感染した例も報告されています。
- ⑦ 髄膜炎菌感染を予防するために必要な抗体価については諸説あり、現時点では確立されていません。また、国際共同第Ⅲ相試験においても抗体価を測定しておりません。
- ⑧ 多くの患者さんで免疫抑制作用を有する薬剤\*²が使用されていると考えられます。 免疫抑制状態の患者さん(2歳以上)に対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型) を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種すること、また5年ごとに追 加接種することが推奨されています<sup>1,2)</sup>。免疫抑制状態にある場合、髄膜炎菌ワク

チンを接種しても適切に免疫を獲得できるかは不明であることから、髄膜炎菌感 染症のリスクが高くなる可能性があります。

- \*1 https://www.forth.go.jp/moreinfo/vaccination.html(2024年9月アクセス)
- \*2 リツキシマブ、イネビリズマブ、ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤等
- 1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline\_03-5.pdf (2024 年 9 月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Altered Immunocompetence, p.123-148.

https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf(2024 年 9 月アクセス)

(ソリリス®・ユルトミリス®適正使用ガイドより引用)

### 2. 時間外対応について

担当医師と連絡がつかないような時間外の対策が非常に重要です。担当医師への連絡と並行して治療が開始できる体制として以下の事例を考慮してください。

#### 【事例①】電子カルテを介した患者情報の院内共有

ソリリス®・ユルトミリス®等の抗補体薬を投与している医療機関においては、電子カルテの端末で警告が表示されるようにするなど、ソリリス®・ユルトミリス®等の抗補体薬投与中であることを周知する手段を講じておくことが大切です。

#### 【電子カルテ等での注意喚起の文書の例】

『ソリリス®使用中の患者です。髄膜炎菌、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌など、莢膜を有する細菌への易感染性を示します。発熱、頭痛、嘔気/嘔吐など体調不良を訴えて来院された場合には、髄膜炎菌感染症(髄膜炎様の症状が全くなく、発熱のみのことも多い)を考え、以下を実施してください。

- 1. 血液培養 2 セット
- 2. CTRX (セフトリアキソン) の速やかな開始
- 3. 髄膜炎を疑う場合は、髄液検査で定性・一般細菌培養提出
- 4. サージカルマスクなどによる飛沫感染対策
- ◎特に1と2はできるかぎり迅速にお願いいたします。』

(日本血液学会「ソリリス®使用時の注意・対応事項」2018 年 4 月 24 日 http://www.jshem.or.jp/uploads/files/medical/20180424%20Soliris.pdf(2024 年 9 月アクセス)) 【事例②】院内における定期的な髄膜炎菌感染症リスク管理啓発(セミナー等の実施)時間外、主治医不在時でも適切な対応を可能とするため、定期的に医局会や院内会議等でリスク管理の啓発を行い、どのような対応が必要なのかを診療科の他の先生、時間外を担当される先生方を含めて共有してください。

なお、院内のみではなく、患者さんが他の医療機関を受診する場合は、その連携医療 機関をあらかじめ定めて対応の啓発を行うなど、連携体制の確保も非常に重要です。

## 3. 遠隔地居住の患者さんへの対応について

緊急時に担当医師施設へのアクセスが難しい患者さんに対しては、治療開始前に緊急 時受診可能医療機関を設定しておくことが重要です。

緊急時に十分な対応が可能な医療施設及び医師を治療開始前に設定し、連携を取って ください。

なお、関連学会よりソリリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDAホームページにも掲載されています 1-3)。

- 1) 日本血液学会「ソリリス®使用時の注意·対応事項」2018年4月24日(2024年9月閲覧): キノロン系抗菌薬を手持ちとして、早期の受診が困難な場合は、軽度の発熱でもまず内服してもらい、その後に必ず受診していただく。
- 2) 日本腎臓学会「eculizumab 使用に関する注意喚起」2018 年 4 月(2024 年 9 月閲覧): キノロン系抗菌薬を手持ちとして、早期の受診が困難な場合は、軽度の発熱でもまず内服してもらい、そ の後に必ず受診していただく。
- 3) 日本神経学会「全身型重症筋無力症に保険適用のあるソリリス®使用時の注意対応事項について」2018 年4月25日 (2024年9月閲覧) :

重症筋無力症では、MG 症状を増悪させる可能性のある薬剤があり、キノロン系抗菌薬は「慎重投与」となっていることから、患者に内服薬を手持ちとさせる場合には第 3 世代セフェム系抗菌薬(経口)など他の抗菌薬を考慮してください。

## 第4章 髄膜炎菌感染症への対応(治療)

髄膜炎菌感染症は、数時間で急激に重症化し、24 時間以内に死亡に至ることがあるため、通常とは異なる対応が求められます。適切な治療を早期に開始することで重症化リスクを軽減させるとされています。

初期症状(発熱、頭痛、項部硬直等)を確認した際は、**直ちに血液培養を実施**すると ともに**菌の培養結果を待たずに、抗菌薬の投与**等の適切な処置を行ってください。

なお、ステロイド、免疫抑制剤、解熱剤・抗炎症剤を投与されている患者さんでは、 発熱等の髄膜炎菌感染症が疑われる症状がマスクされる可能性があるため、注意が必 要です。

## 1. 血液培養の実施

直ちに血液培養を実施してください。

#### 2. 抗菌薬の静脈内投与

血液培養実施後、原因菌の判明を待たずに髄膜炎菌を標的とした抗菌薬 <sup>1,2)</sup>による治療を開始し、原因菌が判明した後に適切な抗菌薬に変更してください。

\* 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 では、第3世代セフェム系抗菌薬(例:セフォタキシム、セフトリアキソン等)などの抗菌薬療法が推奨されています。

#### 【成人】

セフォタキシム:2.0 g・ $4\sim6$  時間毎に静注または点滴静注(12 g/日)[保険適用は 4 g/日] セフトリアキソン:2.0 g・12 時間毎に静注または点滴静注(4 g/日)

#### 【小児】

セフォタキシム: $200\sim300~mg/kg/日$ ・分  $3\sim4$ ・静注または点滴静注(新生児:日齢で  $0\sim7~$ 日は  $100\sim150~mg/kg/日$ ・分  $2\sim3$ 、 $8\sim28~$ 日は  $150\sim200~mg/kg/$ 日・分  $3\sim4$ )

セフトリアキソン:80~120 mg/kg/日・分 1~2・静注または点滴静注

用法及び用量については最新の電子添文をご参照ください。

1) 関連学会よりソリリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDA ホームページにも掲載されています。

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html (2024年9月アクセス)

2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf(2024 年 9 月アクセス)

#### 髄膜炎菌感染症患者さん受け入れ時の感染リスク

抗補体薬使用の有無にかかわらず、感染を疑う患者さんを受け入れた際には、医療従事者の皆さんにも感染のリスクがありますのでサージカルマスク等の着用による飛沫感染対策を適切に行ってください。なお、対応に際しては、「侵襲性髄膜炎菌感染症発生時対応ガイドライン[第一版]3」をご参照ください。

3) https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-megingitis-m/735-idsc/11109-imd-guideline-220331.html (2024年9月アクセス)

MEMO				

MEMO				

MEMO				

