

原著

メロペネムとバンコマイシン併用療法後に再燃し
パニペネムで完治した PRSP 髄膜炎の一例*木村 光明¹⁾

要旨 ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 髄膜炎をメロペネムとバンコマイシンの併用で治療するも再燃し、パニペネム/ベータミプロンで完治した症例を経験した。パニペネム/ベータミプロンは、現在においても PRSP 髄膜炎の治療には不可欠の抗菌薬である。

はじめに

肺炎球菌は小児の髄膜炎の起炎菌として重要である。もともとは抗菌薬に対する感受性は良好であったが、最近ではペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の頻度が増えている。PRSP に対して最も抗菌活性が強い抗菌薬はパニペネム/ベータミプロン (以下、パニペネム) であり、日本国内ではこれが PRSP 髄膜炎の第一選択とされている^{1,2)}。

しかし、すべての医療施設でパニペネムを使用できるわけではない。パニペネムを使用できない場合は、メロペネムやバンコマイシンが推奨されている¹⁻⁴⁾。

今回われわれは、メロペネムとバンコマイシン併用による治療を行うも、完治させることができなかった PRSP 髄膜炎を経験した。幸いこの症例は、その後、パニペネムにより後遺症なく治癒させることができたが、PRSP 髄膜炎を治療するうえで示唆に富む症例と思われるのでここに報告する。

I. 症 例

〔患 児〕 6カ月の男児

主訴：難治性化膿性髄膜炎の治療希望。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：生来健康で、易感染性は認めず。

現病歴：前医入院の2日前より発熱し (第1病日)、第3病日に前医入院したときは、体温 40°C、WBC 38,400/ μ l、CRP 9.39 mg/dl であり、髄液所見 (細胞数 2,321/3/ μ l、糖 81 mg/dl、蛋白 43 mg/dl) から細菌性髄膜炎と診断された (図 1)。セフトキシムとメロペネム、デキサメサゾンで治療したところ、CRP や白血球数は速やかに低下し始めた。第12病日には解熱し、第13病日には CRP は 0.3 mg/dl まで低下、髄液所見も改善した (細胞数 288/3/ μ l)。機嫌も良好のため、第13病日に一旦前医を退院した。抗菌薬は第13病日まで11日間使用し、ステロイドは3日間使用した。入院時の髄液培養からは PRSP が検出され、セフトキシムとメロペネムに対する感受性は中間であった (表 1)。

* A case of PRSP meningitis refractory to combined therapy with meropenem and vancomycin

Key words : PRSP, 化膿性髄膜炎, パニペネム/ベータミプロン, メロペネム, バンコマイシン

1) 静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科 Mitsuki Kimura
(〒420-8660 静岡市葵区漆山 860)

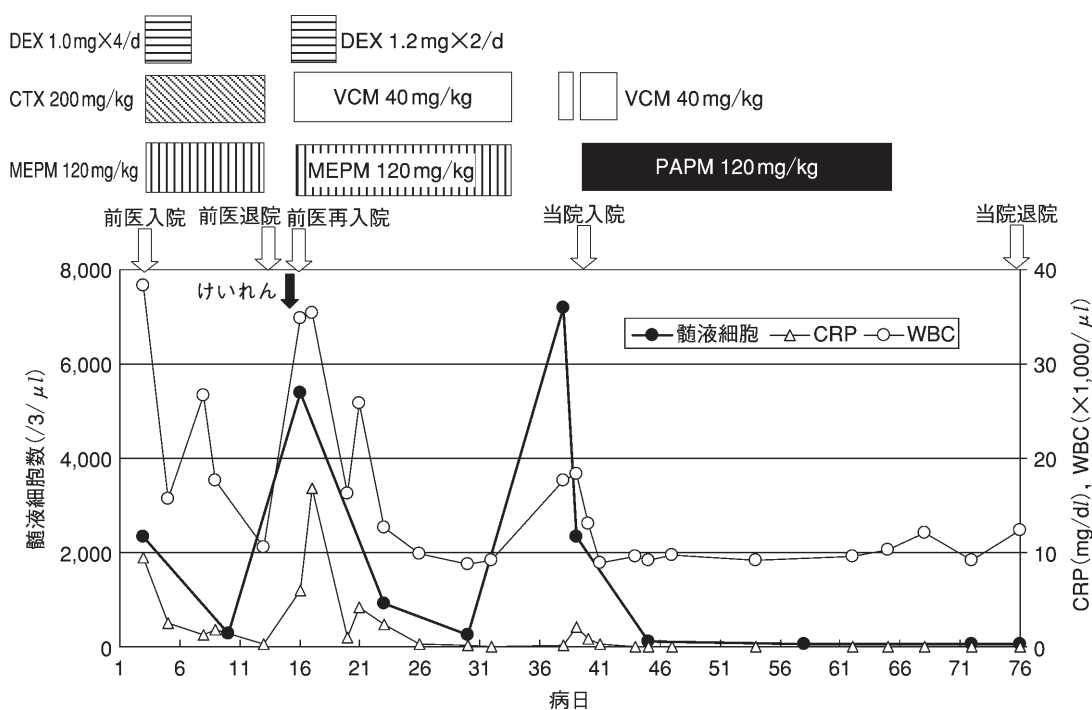


図 1 臨床経過

症例の臨床経過を示す。時間経過は病日で示している。折れ線グラフは髄液細胞数(●)、白血球数(○)およびCRP(△)を表す。

DEX: デキサメサゾン, CTX: セフトキシム, MEPM: メロペネム, VCM: バンコマイシン, PAM: パニペネム/ペータミプロン

表 1 肺炎球菌の薬剤感受性

抗菌薬	第3病日		第16病日	
	MIC	判定	MIC	判定
ABPC	2	耐性	2	耐性
PCG	2	耐性	2	耐性
CP	<=4	感受性	<=4	感受性
VCM	0.5	感受性	0.5	感受性
CTX	1	中間	1	中間
MEPM	0.5	中間	0.5	中間

前医で第3病日および第16病日に髄液培養より分離同定された肺炎球菌の薬剤感受性。

MIC: 最低発育阻止濃度(μ g/ml), ABPC: アンピシリン, PCG: ペニシリンG, CP: クロラムフェニコール, VCM: バンコマイシン, CTX: セフトキシム, MEPM: メロペネム

第15病日に再度40°Cの発熱がみられ、翌第16病日には2分ほどの全身性間代けいれんが1回みられたため、前医に再入院した。WBC 35,400/ μ l,

CRP 5.95 mg/dl, 髄液は細胞数が5,376/3/ μ lと増加しており、糖0 mg/dl, 蛋白169 mg/dlであった。化膿性髄膜炎再燃と診断された。

初回入院時の髄液培養の感受性結果から、感受性のあるバンコマイシンを選択し、メロペネムとの組合せで治療を開始した。デキサメサゾンも3日間投与した。パニペネムは前医の施設では使用できなかった。再入院時の髄液培養からもPRSPが分離され、感受性は初回のものと同じであった(表1)。

治療開始後速やかに全身状態および検査所見は改善し始めた。第30病日にはCRPが陰性化し、髄液細胞数も243/3/ μ lと低下した。第23病日のMRI検査で左前側頭部に硬膜下水腫が出現したが、1週間後の再検査ではさらなる拡大はみられなかった。

抗菌薬は第33病日までの18日間投与された。抗菌薬終了後、症状および検査所見とも再燃の兆

表 2 当院入院時の検査データ

項目	データ	単位	項目	データ	単位
WBC	18,400	/ μ l	BUN	4	mg/dl
seg	0	%	Cre	3.1	mg/dl
band	78.5	%	Na	136	mEq/l
RBC	434	$\times 10^4$ / μ l	K	4.3	mEq/l
Hb	11.1	g/dl	Cl	105	mEq/l
HCT	32.5	%	髄液		
PLT	61.4	$\times 10^4$ / μ l	細胞数	2,336	/3/ μ l
CRP	2.1	mg/dl	単核	1,040	/3/ μ l
TP	7.3	g/dl	多核	1,296	/3/ μ l
Alb	4.6	g/dl	蛋白	41	mg/dl
AST	25	IU/l	糖	71	mg/dl
ALT	35	IU/l	髄液培養	陰性	
LDH	293	IU/l			

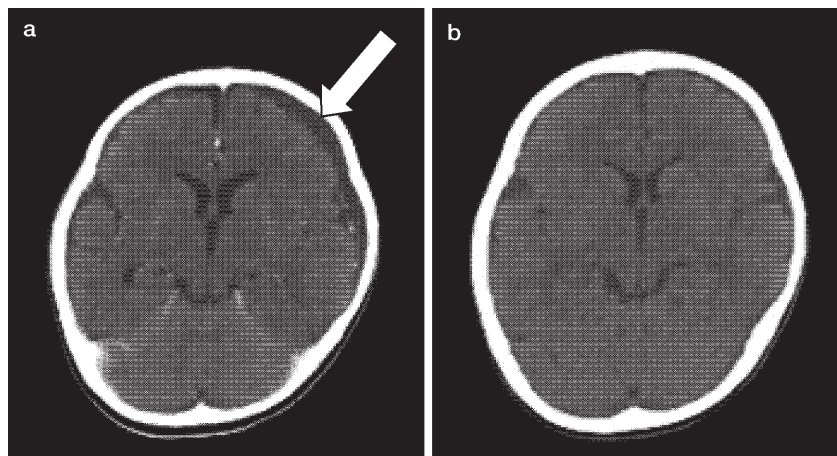


図 2 硬膜下水腫

当科入院時 (a) と退院後 4 カ月時 (b) の頭部 CT 所見を示す。a は造影 CT, b は単純 CT である。入院時認められた硬膜下水腫 (図 a 中の矢印) は退院 4 カ月後には消失していた。

しはなく、第 38 病日に前医を退院した。しかし、その日の夜、また 38°C の発熱がみられ、髄液細胞数が 7,200/3/ μ l と増加し、2 回目の再燃と判断された。難治性髄膜炎でクロラムフェニコール投与や、脳外科的処置も必要との判断から当科へ紹介され、第 39 病日に転院した。転院までの間、前医でバンコマイシンが投与された。

当院入院時現症：体温は 37.1°C、項部硬直があり、不機嫌であったが、けいれんや意識障害は認めなかった。髄液細胞が 2,336/3/ μ l と増加して

おり、髄膜炎再燃と判断された (表 2)。入院時の造影 CT 検査で左前側頭部の硬膜下水腫が認められたが、前医での所見と同程度であった (図 2 a)。

当院入院後の経過：前医で PRSP が検出されていたのでパニペネムで治療を開始した。当初は相加作用を期待してバンコマイシンを併用したが、症状や検査所見が改善し始めたのを確認して 3 日間で終了した。以後はパニペネム単独とし、第 66 病日に終了した。この間、髄液細胞数は順調に低下し、CT 検査でも硬膜下水腫の拡大はみられ

なかった。治療終了後も症状の再燃や検査所見の悪化を認めず、第76病日に退院した。

退院後4カ月の診察では神経学的後遺症はなく、CT検査では硬膜下水腫は消失していた。

II. 考 察

現在、日本国内ではPRSP髄膜炎の治療にはパニペネムが第一選択薬とされている^{1,2)}。しかし、本症例では前医の施設の方針により、パニペネムを使用できなかった。メロペネムとバンコマイシンで治療されたが完治させることができず、転院後、パニペネム投与により明らかな後遺症なく治癒した。メロペネムとバンコマイシンの併用は治療ガイドラインにも記載されており、合理的な治療法として通用するものである¹⁻⁴⁾。しかし、今回の症例は、それがPRSP髄膜炎の最善の治療法ではないことを示している。

本症例の初期治療は、起炎菌不明の場合に推奨される抗菌薬が選択されている。しかし、投与期間が11日間と化膿性髄膜炎の治療としてはやや短く、再燃に影響を与えた可能性がある。2回目の治療は抗菌薬の感受性の結果をもとに、バンコマイシンとメロペネムを選択している。投与期間も18日間であり、治療内容に大きな瑕疵はないと思われる。1回目および2回目の治療を合わせると、メロペネムは2日間の中断をはさみ29日間投与されている。

現在まで、バンコマイシンに耐性のPRSPは知られておらず、MICは $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下である⁵⁾。15 mg/kg程度のバンコマイシンが投与されれば、多くの場合、到達可能な髄液濃度である⁵⁾。しかし、実際にはバンコマイシンの髄液移行は個人差が大きく、期待どおりの効果が得られないことがある⁶⁾。そのため、サンフォード感染症治療ガイドにおいても、バンコマイシン単独での髄膜炎治療は勧められていない⁴⁾。

メロペネムは、緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌に対する抗菌活性が強いのが特徴である⁷⁾。同時に、肺炎球菌に対しても強い抗菌活性をもっており、PRSPに対しても相当強い抗菌活性を発揮する⁵⁾。しかし、髄膜炎患者から分離された肺炎球菌についての最近の研究で、メロペネムに対し

て $1 \mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す菌が存在することが明らかにされた⁸⁾。メロペネムの髄液中濃度が $1 \mu\text{g/ml}$ 以上となるのは一部の症例であり、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のこともまれではない⁹⁾。髄液移行の悪い症例にMIC値の高いPRSP髄膜炎が発生した場合、メロペネムでは治療困難となる。

パニペネムのPRSPに対するMIC値はメロペネムより明らかに低く、MIC値が $0.25 \mu\text{g/ml}$ を超える菌株はない⁹⁾。脳脊髄腔のように抗菌薬の移行が制限される組織の感染症では、4倍のMIC値の差はかなり大きい。さらにパニペネムの髄液移行はメロペネムより優れており¹⁰⁾、25 mg/kg以上の量が投与されればほぼ確実に髄液中濃度は $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以上となる¹¹⁾。このように、PRSP髄膜炎の治療においては、メロペネムとパニペネムの間に看過できない明らかな差がある。

現在、成人領域の感染症の主要な標的の一つが緑膿菌である。医療施設全体としてみれば、緑膿菌に対する抗菌活性が強いメロペネムへの需要のほうが大きい。メロペネムはグラム陽性菌に対する抗菌活性も強く、髄膜炎のような抗菌薬の移行し難い組織の感染症を除けば、パニペネムとの差はさほど問題にならない。そのため、メロペネムを常備医薬品リストに加える代わりに、パニペネムが削除されることがある(京都市立病院 清水恒弘博士、私信)。前医の所属する施設もそのような施設の一つであった。

本症例は、このような傾向に警鐘をならすものである。メロペネムはPRSP髄膜炎治療におけるパニペネムの役割を完全には代替できない。小児科を設置する医療施設ではパニペネムを常備するか、少なくとも必要時には速やかに使用できるような対策を講じておくべきと思われる。

文 献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編：治療—小児。細菌性髄膜炎の診療ガイドライン。医学書院，東京，2007，52-65
- 2) 春田恒和：髄膜炎—小児。抗菌薬使用のガイドライン(日本感染症学会，日本化学療法学会編)。協和企画，東京，2005，94-96
- 3) 金子堅一郎：髄膜炎。小児科(増刊)45:620-

- 624, 2004
- 4) Gilbert DN, 他編：サンフォード感染症治療ガイド 2006. ライフサイエンス出版, 東京, 2006, 16-20
 - 5) 藤村亨滋, 他：各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. 日化療会誌 54：330-354, 2006
 - 6) Amina A：A critical evaluation of vancomycin for the treatment of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 16：895-903, 1997
 - 7) 吉田 勇, 他：各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. 日化療会誌 54：355-377, 2006
 - 8) 生方公子：呼吸器感染症原因微生物の質的变化における薬剤耐性化. 日化療会誌 54：69-94, 2006
 - 9) 豊永義清, 他：小児科領域感染症における meropenem の臨床的検討. 日化療会誌 51：762-781, 2003
 - 10) 春田恒和：抗菌薬の髄液移行と治療戦略. *化学療法の領域* 17：1238-1243, 2001
 - 11) 岩田 敏：抗生物質(カルバペネム系). *小児科臨床* 57：555-563, 2004

(受付：2007 年 4 月 5 日, 受理：2007 年 7 月 2 日)

* * *