

第 40 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

細菌性髄膜炎

細 矢 光 亮*

はじめに

細菌性髄膜炎の初期治療で重要なことは、早期診断、副腎皮質ステロイド剤投与、適切な抗菌薬選択の3点である。細菌性髄膜炎の診断がつき次第、菌の培養結果を待たずに、副腎皮質ステロイド剤投与と適切な抗菌薬投与を開始する。起炎菌は、発症時の年齢、基礎疾患の有無、髄液グラム染色結果、ラテックス凝集検査結果などから推定する。推定される菌のその地域における薬剤耐性化状況、抗菌薬の髄液移行性や蛋白結合率などにに基づき抗菌薬を経験的に選択し、その十分量を投与する。

I. 細菌性髄膜炎治療の概略

細菌性髄膜炎の組織障害には、細菌感染による組織の直接的な破壊だけでなく、細菌の壁成分に対する生体の過剰な免疫反応による障害が関与する。このような炎症が脳実質や血管に及び、脳浮腫、脳血栓、脳梗塞、脳虚血などの脳実質障害をきたした場合には不可逆的になる。したがって、細菌性髄膜炎の初期治療で重要なことは、早期に診断し、副腎皮質ステロイド剤と適切な抗菌薬を早急に投与することである¹⁾。

細菌感染症治療の基本は、起炎菌を同定し、薬剤感受性試験結果から抗菌薬を選択することであるが、細菌性髄膜炎の場合は、その診断がつき次第、菌の培養結果を待たずに抗菌薬による治療を

開始する。使用抗菌薬は、年齢からみた起炎菌の頻度と薬剤耐性化の状況、さらには髄液移行性や蛋白結合率などを基に経験的に選択する。同時に、塗抹染色やラテックス凝集法などにより起炎菌を推定する努力も必要である。起炎菌が同定され、その薬剤感受性が判明したら、それに合わせて抗菌薬を整理あるいは変更し、抗菌薬の臨床的効果を注意深く観察する。

II. 年齢別にみた起炎菌の頻度

細菌性髄膜炎の原因としては、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群レンサ球菌、大腸菌が4大起炎菌であり、その他にリステリア菌、髄膜炎菌、ブドウ球菌、緑膿菌、クレブシエラ、セラチア、カンピロバクター、クリプトコッカス、結核菌などがある。これを年齢別にみると、生後3カ月までは大腸菌を中心とする腸内細菌とB群を中心とするレンサ球菌が多く、6カ月以降6歳未満ではインフルエンザ菌と肺炎球菌が多い。3~6カ月にかけてはこれらの菌が混在する。6歳以降にはインフルエンザ菌が減少し、成人(50歳未満)では肺炎球菌が主になる。リステリア菌は、頻度は少ないが新生児期・乳児期と高齢者にみられる。わが国においては髄膜炎菌の頻度は比較的少ないが、新生児期を除く全年齢層で散見される。50歳以上・アルコール依存症・衰弱性疾患や細胞性免疫不全を伴う場合は、通常の起炎菌に加え、大腸菌、黄色ブドウ球菌、クレブシエラ、緑膿菌、リステリ

Key words : 副腎皮質ステロイド, 経験的治療, 年齢別起炎菌, 薬剤耐性菌

* 福島県立医科大学小児科 Mitsuki Hosoya
〔〒960-1295 福島市光が丘1〕

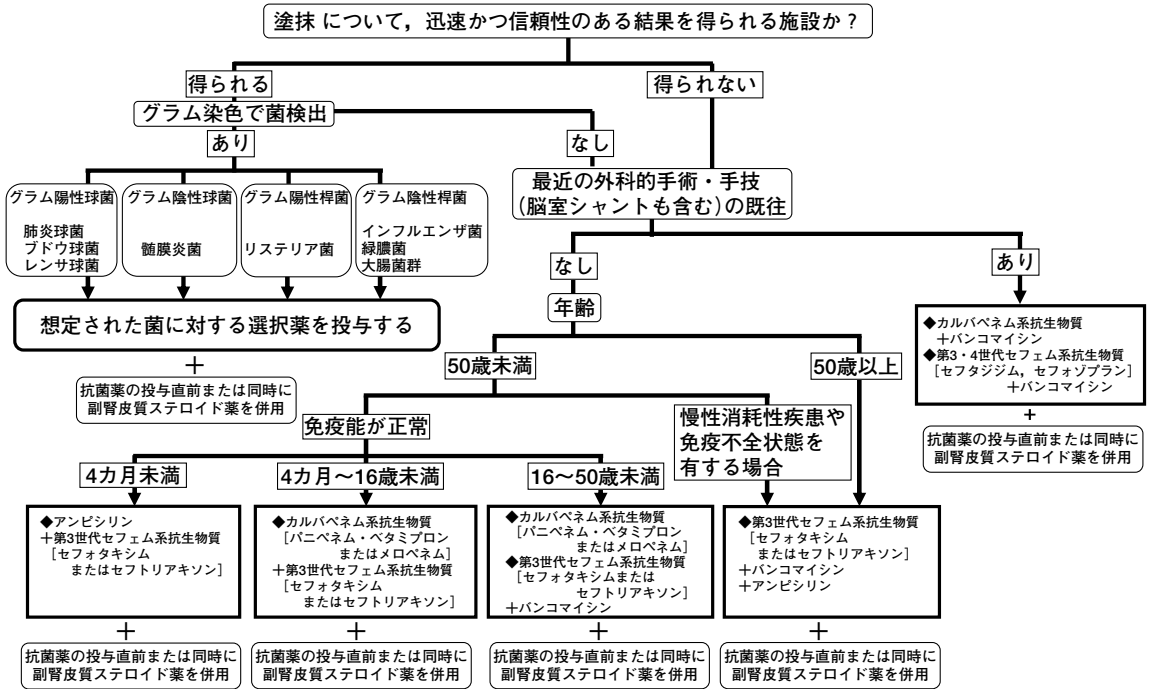


図 1 細菌性髄膜炎における初期治療の標準的選択

ア菌などの頻度が増加する。VP シャント術や外傷後の髄膜炎は黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌によるものが多い。

III. 起因菌の薬剤感受性

近年、黄色ブドウ球菌に加えてインフルエンザ菌と肺炎球菌の薬剤耐性化が細菌性髄膜炎治療上の大きな問題になっている。インフルエンザ菌では、PBP 変異により耐性化したβ-lactamase 非産生 ABPC 耐性菌 (BLNAR) が増加傾向にあり、2003年の時点において髄膜炎由来のインフルエンザ菌の30%を占めている。肺炎球菌では、薬剤耐性化がさらに進んでおり、細菌性髄膜炎から分離された菌の約50%はペニシリン耐性菌 (PRSP)、約35%は中等度耐性菌 (PISP) で、感受性菌 (PSSP) は全体の約15%にすぎない²⁾。

IV. 起因菌の推定

髄液塗抹標本の染色にはグラム染色を用いる。年齢とグラム染色性で、起因菌の推定がある程度可能である。新生児期にグラム陽性球菌が検出さ

れば B 群レンサ球菌かブドウ球菌が疑われ、グラム陰性桿菌が検出されれば大腸菌などの腸内細菌、グラム陽性桿菌が検出されればリステリア菌が疑われる。6カ月以降では、グラム陽性球菌が検出されれば肺炎球菌、グラム陰性桿菌が検出されればインフルエンザ菌、グラム陰性球菌であれば髄膜炎菌が疑われる。基礎疾患を有する場合や脳室シャント術後の場合、グラム陽性球菌が検出されれば MRSA を含む黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌が検出されれば緑膿菌が疑われる。結核菌を疑った場合には Ziehl-Neelsen 染色などの抗酸菌染色を行う。

V. 年齢別にみた抗菌薬の選択

細菌性髄膜炎診療ガイドライン¹⁾の推奨する「細菌性髄膜炎における初期治療の標準的選択」を図 1 に示した。

1. 6カ月～15歳

頻度としてはインフルエンザ菌と肺炎球菌が多い。ただし、髄膜炎菌やリステリア菌も無視できない。最も分離頻度の高いインフルエンザ菌は、

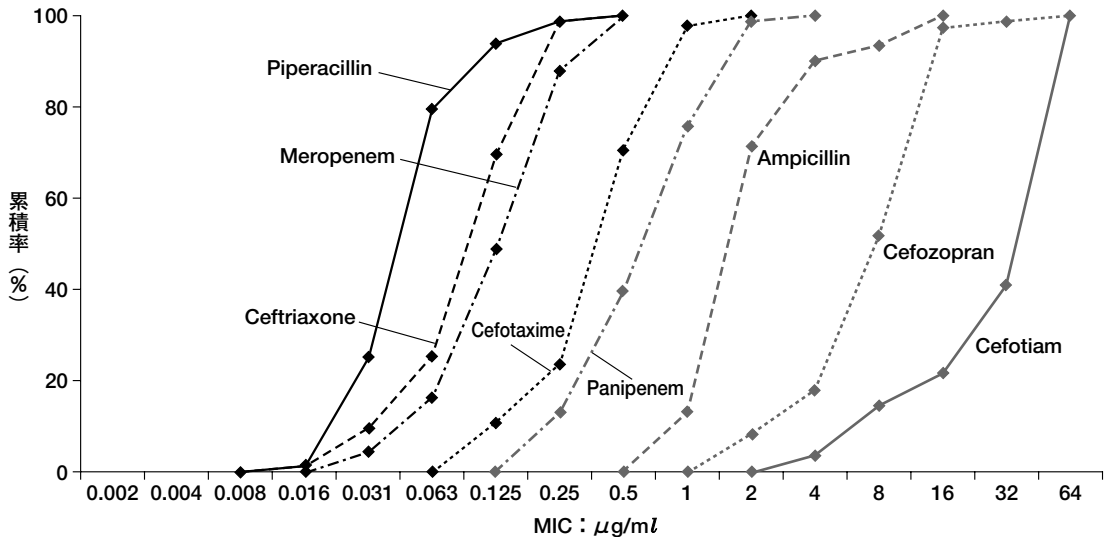


図 2 BLNAR の注射用β-ラクタム系薬に対する感受性

耐性菌である BLNAR が増加傾向にある。BLNAR に対する抗菌薬の感受性をみると (図 2), PIPC, CTRX, MEPM, CTX, PAMP が優れ, ABPC, CZOP, CTM は劣る²⁾。PIPC は体内動態が短い。CTRX は蛋白結合率が高い点に若干問題があり, MIC 上はそれらよりも劣る MEPM や CTX に, CTRX と同等の効果が期待できる。したがって, 耐性化の状況を考えると, MEPM, CTX, CTRX のうちの 1 剤は, 初期治療薬に加える必要がある。次に分離頻度の高い肺炎球菌では, 薬剤耐性化がさらに進んでいる。PRSP に対する注射抗菌薬の抗菌力をみると, PAMP, VCM, MEPM が優れ, CTX, CTRX は劣る (図 3)¹⁾。CTX は, PAMP に比較すると殺菌作用もやや劣るため, カルバペネムか VCM を初期治療薬に選択する。髄膜炎は, β-lactamase 薬耐性は認められていないので ABPC でよい。リステリア菌には CTX (CTRX) は無効で, ABPC と PAMP が有効である。

したがって, 6 カ月以降で起因菌が全く不明の場合には, 耐性インフルエンザ菌と耐性肺炎球菌を考慮して, 第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CTX あるいは CTRX) + カルバペネム (PAMP あるいは MEPM) で治療を開始する。4~6 カ月では, インフルエンザ菌, 肺炎球菌に加え, 大腸菌, B 群レンサ球菌もみられるが, 薬剤としては 6 カ月以降

と同様, 第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CTX あるいは CTRX) + カルバペネム (PAMP あるいは MEPM) を選択する。

塗抹染色やラテックス凝集法でインフルエンザ菌が疑われる場合には第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CTX あるいは CTRX) ± MEPM で, 肺炎球菌が疑われる場合にはカルバペネム (PAMP あるいは MEPM), または第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CTX または CTRX) + バンコマイシンで治療を開始し, 薬剤感受性試験の結果に合わせて変更する。

2. 新生児~3 カ月

大腸菌をはじめとする腸内細菌と B 群レンサ球菌が多く, 他にブドウ球菌, リステリア菌, 緑膿菌などもある。腸内細菌はβ-lactamase 産生菌が多いので, 髄液移行性を考慮して第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CTX または CTRX) を選択する。B 群レンサ球菌にはβ-ラクタム薬に対する耐性は認められず, ABPC を投与する。ABPC はリステリア菌にも有効である。ブドウ球菌は, その多くが MRSA であるため, VCA の投与が必要になる。緑膿菌には第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CAZ または CZOP) あるいはカルバペネム (PAMP あるいは MEPM) を選択する。

基礎疾患のない新生児の髄膜炎では大腸菌か B 群レンサ球菌が多いので, 第 3 世代セフェム系抗

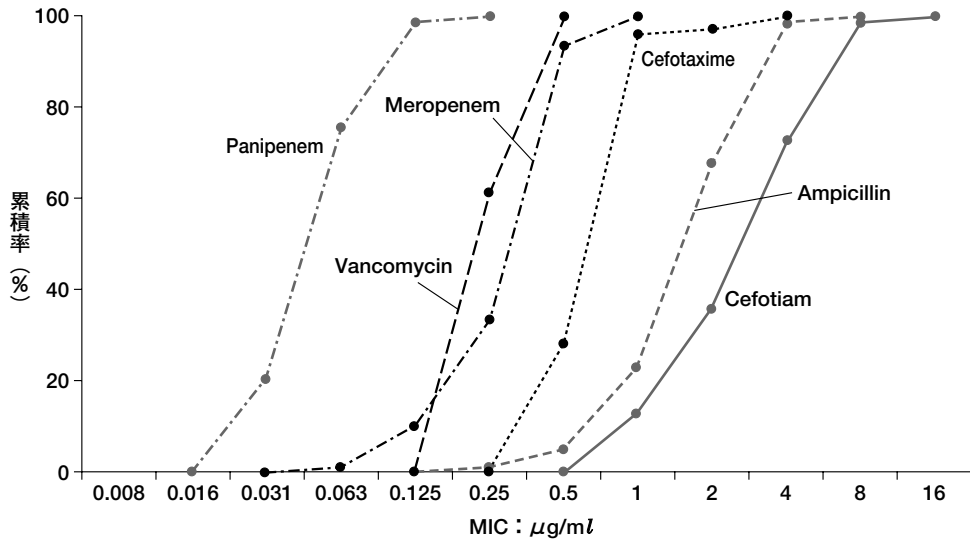


図 3 PRSP の注射用β-ラクタム系薬に対する感受性

表 主な抗菌薬の投与量と投与回数

抗菌薬	1日投与量, 投与回数			投与方法
	新生児 (mg/kg)	小児 (mg/kg)	成人 (g)	
ABPC	150~200 分3	200~400 分4	8~12 分4~6	静注または30分以内の点滴静注
CTX	100~200 分2~3	150~300 分3~4	4~8 分2~4	静注または30分以内の点滴静注
CTRX	50~80 分2	120 分2	4 分2	静注または30分以内の点滴静注
PAPM/BP		100 分3~4	2 分2	30分以上かけて点滴静注
MEPM		120 分3	2 分2~3	30分以上かけて点滴静注
VCM	20~45 分2~3	40~60 分2~4	2 分2~4	60分以上かけて点滴静注

菌薬 (CTX または CTRX) + ABPC で開始し、分離および感受性試験の結果で変更する。

3. 16 ~ 49 歳

分離頻度の高い肺炎球菌は薬剤耐性化が進んでおり、耐性菌に抗菌効果のある VCM, PAPM, MEPM のいずれかを使用する。すなわち、カルバペネム (PAPM あるいは MEPM)、または第3世代セフェム系抗菌薬 (CTX または CTRX) + バン

コマイシンで治療を開始する。

4. 50 歳以上あるいは慢性消耗性疾患や免疫不全を伴う場合

通常の肺炎球菌や髄膜炎菌に加え、大腸菌、黄色ブドウ球菌、クレブシエラ、緑膿菌、リステリア菌、クリプトコッカス、結核菌などを考慮する。第3世代セフェム系抗菌薬 (CTX または CTRX) + バンコマイシン + アンピシリンで治療を開始する。

5. その他

VP シヤントや外傷における髄膜炎、反復感染ではブドウ球菌や緑膿菌の頻度が高くなるので、起因菌に合わせた薬剤選択が必要になる。カルバペネム (PAPM あるいは MEPM) + バンコマイシン、または第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CAZ または CZOP) + バンコマイシンで治療を開始する。

VI. 効果判定と抗菌薬の投与量および投与期間

抗菌薬の効果は髄液所見で判断する。抗菌薬投与翌日 (24 時間) に菌が消失し、4 日以内に髄液糖が正常化していれば著効である。これに対し、治療開始後 48 時間に菌が消失しなければ抗菌薬の変更が必要である。

投与量は、薬剤の髄液濃度を急速に上げ、それを維持することが重要であり、髄液への移行や抗菌薬の蛋白との結合などの問題もあることから、最大用量とする。細菌性髄膜炎診療ガイドライン¹⁾の推奨投与量を表に示した。

抗菌薬の投与期間の目安は、髄膜炎菌とインフルエンザ菌では 7 日、肺炎球菌では 10~14 日、B 群レンサ球菌では 14~21 日、腸内細菌群では 21 日、リステリア菌では 21 日以上とされている。基本的には、全身状態の改善、髄液糖の正常化、炎症反応の陰性化を確認し、その後 1 週間程度継

続する。

おわりに

化学療法が発達し、適切な抗菌薬を選択することにより、髄液中の細菌を急速に殺菌できるようになった。しかし、現在においても死亡率が 5%、後遺症率が 20% 程度であり、細菌性髄膜炎の予後は依然として満足できる状況ではない。細菌性髄膜炎の早期診断と早期治療は重要であるが、その効果にも限界がある。インフルエンザ菌と肺炎球菌に対するワクチンを普及させた欧米諸国では小児の細菌性髄膜炎が激減した事実から、細菌性髄膜炎は予防する疾患であることをわれわれは学ぶべきであり、早急にワクチンを導入して細菌性髄膜炎の発症そのものを減少させなければならない。

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，医学書院，東京，2007
- 2) 生方公子：細菌性化膿性髄膜炎全国サーベイランス 5 年間のまとめ—インフルエンザ菌と肺炎球菌による発症例について—。第 36 回日本小児感染症学会ランチョンセミナー，2004

* * *