

原著

クモ膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌髄膜炎に
ST 合剤が奏効した 1 例森下雄大¹⁾ 水野恵介¹⁾
田口智英^{2,3)} 木村光明²⁾

要旨 クモ膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌髄膜炎に、ST 合剤が奏効した 1 例を経験したので報告する。症例は 4 カ月女児。CTRX, MEPM, CP など抗菌薬治療を行うも効果が不十分であった。次の抗菌薬の選択に苦慮したが、薬剤感受性があり、髄液移行が良好な ST 合剤を併用したところ著効が得られた。インフルエンザ菌髄膜炎の治療においてクモ膜下膿瘍を合併するような難治例では、ST 合剤も有用な選択肢の一つと思われた。

はじめに

わが国においては、*Haemophilus influenzae* は、現在においても最も重要な小児細菌性髄膜炎の起炎菌であり、2007～2008 年の全国調査で小児細菌性髄膜炎全体の 57% を占めている¹⁾。有効な抗菌薬が複数存在するが、薬剤耐性の問題や、膿瘍などの合併症のため治療に難渋することが少なくない。

今回われわれは、セフトリアキソン (CTRX) やメロペネム (MEPM)、クロラムフェニコール (CP) などの抗菌薬の効果が不十分で、クモ膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌髄膜炎に対し、ST 合剤を投与したところ奏効した症例を経験した。ST 合剤の成分である Sulfamethoxazole (SMX) と Trimethoprim (TMP) はいずれも血液脳関門の移行率が高く、内服でも高い髄液中濃度が期待で

きる²⁾。膿瘍を合併するような重篤な症例で、他の抗菌薬の効果が不十分な場合には、ST 合剤も選択肢の一つとして検討すべきと考えられる。

I. 症 例

症例：4 カ月，女児。

主訴：発熱，けいれん。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

予防接種：すべて未施行。

現病歴：入院の前日より発熱，嘔吐あり。入院当日の朝，左半身優位のけいれんが出現し，当院救急外来へ搬送された。来院時，右上肢屈曲と右偏視があり，ジアゼパムを静注しけいれんはすぐに頓挫した。経過と所見から細菌性髄膜炎が疑われ，入院となった。

入院時現症：体重 8.5 kg，体温 36.2°C，心拍 200 回/分，血圧 106/69 mmHg，呼吸 32 回/分，意識

Key words：クモ膜下膿瘍，インフルエンザ菌髄膜炎，ST 合剤

1) 静岡済生会総合病院小児科

〔〒 422-8527 静岡市駿河区小鹿 1-1-1〕

2) 静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科

3) 現 浜松医科大学小児科

表 入院時検査所見

| | | | | | |
|-----|---|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| WBC | 5,420/ μ l | PT | 16.3 s | <髄液検査> | |
| Hb | 10.6 g/dl | APTT | 42.1 s | 細胞数 | 5,424/3 μ l |
| Plt | 12.6 \times 10 ⁴ / μ l | Fib | 430 mg/dl | N:L | 10:1 |
| AST | 71 IU/l | FDP | 24.2 μ g/ml | 蛋白 | 228 mg/dl |
| ALT | 78 IU/l | ATIII | 67.9% | 糖 | 43 mg/dl |
| LDH | 559 IU/l | <血液培養> | | <髄液培養> | |
| CK | 147 IU/l | <i>H. influenzae</i> 2+ | | <i>H. influenzae</i> 2+ | |
| BUN | 13 mg/dl | MIC | 判定 | MIC | 判定 |
| Cre | 0.2 mg/dl | ABPC | 2 S | ABPC | 1 S |
| TP | 5.4 g/dl | CTX | 0.5 S | CTX | 0.5 S |
| Alb | 3.0 g/dl | CTRX | \leq 0.12 S | CTRX | \leq 0.12 S |
| Na | 129 mEq/l | MEPM | \leq 0.12 S | MEPM | \leq 0.12 S |
| K | 3.5 mEq/l | ST | \leq 4.75 S | ST | \leq 4.75 S |
| Cl | 94 mEq/l | CP | \leq 0.5 S | CP | \leq 0.5 S |
| Glu | 160 mg/dl | β -ラクタマーゼ | 陰性 | β -ラクタマーゼ | 陰性 |
| CRP | 28.1 mg/dl | | | | |

状態 JCSIII-100. 大泉門は平坦で、項部硬直は認めず。咽頭発赤なし、呼吸音清明、心雑音なし、腹部にも異常所見を認めなかった。

入院時検査所見 (表)：白血球数は 5,420/ μ l と正常範囲であったが、血小板は 12.6 万/ μ l と減少していた。CRP は 28.1 mg/dl と著明に上昇していた。PT, APTT が延長し、その後血小板数がさらに低下したため、DIC の合併が推測された。

髄液検査では、細胞数は 5,424/3 μ l (多核球：単核球比 10:1)、蛋白は 228 mg/dl と上昇しており、糖は 43 mg/dl と低下していた。血液培養と髄液培養より *H. influenzae* が検出され、 β ラクタマーゼ陰性 ABPC 感受性インフルエンザ菌 (BLNAS： β -lactamase-negative ampicillin-susceptible) と判明した。

入院時に行った頭部 CT 検査 (図 1 a)、頭部 MRI 検査 (図 1 b, c) にて前頭部硬膜下腔に左右差を認めたが、膿瘍のような強い炎症性疾患は否定的であった。

入院後経過 (図 2)：CTRX 120 mg/kg/日、MEPM 120 mg/kg/日の併用により治療を開始した。デキサメサゾン 0.6 mg/kg/日 2 日間およびマンニトール、ATIII 製剤、フェノバルビタールの投与も開始した。

治療開始後いったん解熱したが、デキサメサゾン終了後 39°C の発熱が再出現した。

第 6 病日に行った頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で、左右前頭部の実質外腔に不整な高信号域を認め、硬膜下膿瘍が示唆された (図 1 d)。発熱は、デキサメサゾン終了後のリバウンドと考え経過観察したが解熱せず、CRP が再上昇してきたため、抗菌薬の変更、あるいは外科的処置が必要と判断し、第 8 病日、3 次医療機関に転院となった。

転院後、BLNASであることを考慮し PIPC の高い髄液中濃度を期待できる³⁾タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) 400 mg/kg/日を MEPM に変えて開始した。

第 9 病日に行った頭部 MRI 検査にて、前頭部実質外腔内に脈管構造がみられ、脳表とクモ膜をつなぐ隔壁様構造もみられるため、病変がクモ膜下腔に存在することが示唆された。また、ガドリニウム (Gd) 造影 T1 強調画像でこれらの血管、隔壁が良好に造影される (矢印で示す) 他、脳表に沿った凸凹した線状濃染も認められるため、クモ膜下腔内に膿状の液体貯留が疑われた (図 1 f)。DWI では、右前頭部の実質外腔に多結節状の高信号域を認めた (図 1 g)。以上より、クモ膜下膿瘍と診断した。

脳外科的治療についても検討したが、クモ膜下膿瘍では外科的治療による合併症や後遺症のリスクが高く、明らかな脳障害の所見がみられない状

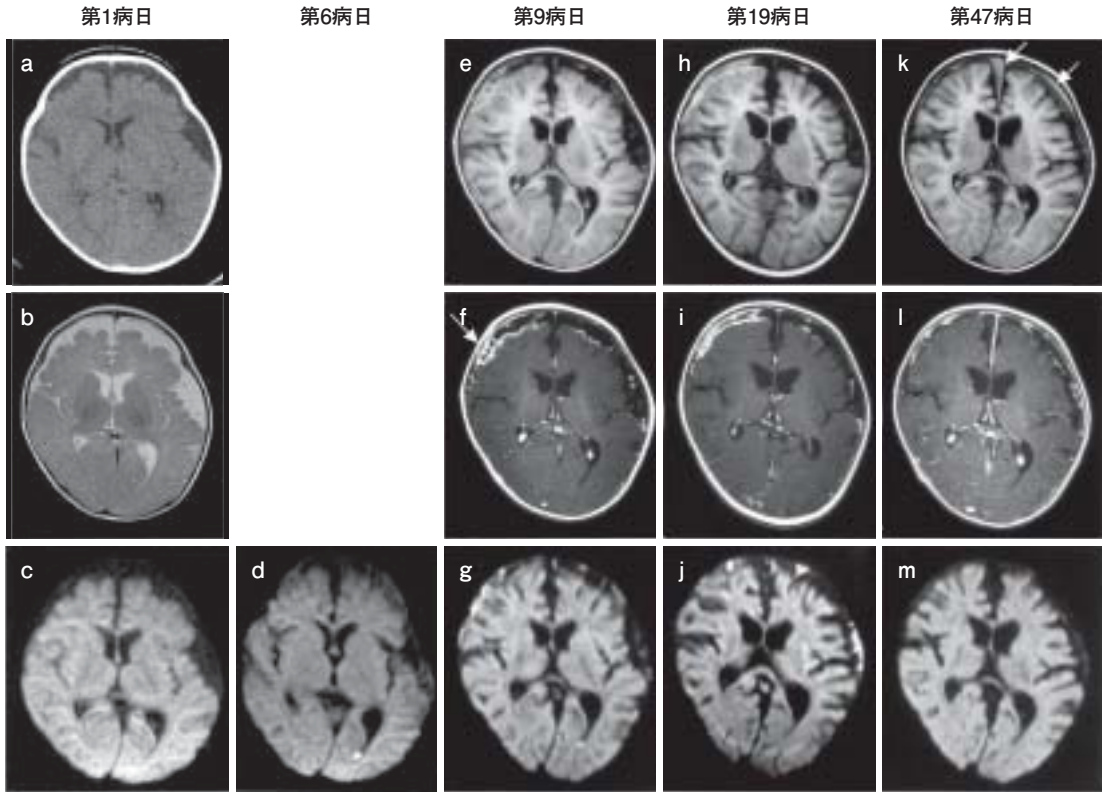


図 1 頭部画像検査

a: CT b: MRI T2 c: MRI DWI d: MRI DWI e: MRI FLAIR f: MRI Gd 造影 T1 g: MRI DWI h: MRI FLAIR i: MRI Gd 造影 T1 j: MRI DWI k: MRI FLAIR l: MRI Gd 造影 T1 m: MRI DWI

況では内科的治療を優先するほうが適切と判断された。

TAZ/PIPC 投与後も症状や所見に改善の兆しがみられないため、これを髄液移行性の高い CP 100 mg/kg/日に変更した。いったんは解熱したが、CRP は低下せず、第 18 病日より再び発熱し、CRP も 11.0 mg/dl まで再上昇した。第 19 病日に行った頭部 MRI 検査でも右側の腔を囲むような被膜様濃染が持続しており、明らかな改善がみられなかった (図 1 i)。

薬剤感受性があるにもかかわらず抗菌薬の効果がみられないのは、膿瘍内への抗菌薬移行が不十分なためと考えられた。そこで、薬剤感受性があり、髄液移行が非常に良好な ST 合剤 0.25 g/kg/日/分 4 を追加した。ST 合剤の投与開始後、速やかに解熱し、CRP も急速に低下し始めた。

第 27 病日に WBC 4,400/ μ l, Hb 8.8 g/dl, Plt

20.2 万/ μ l と低下し、CP の副作用による汎血球減少が疑われたため、CP を中止した (14 日間投与)。

第 47 病日に行った頭部 MRI 検査では脳表の造影効果が乏しく、DWI では前頭部炎症性変化は消失していた (図 1 l, m)。新たに硬膜下に液体の貯留が認められた (図 1 k, 矢印で示す)。

第 44 病日、CRP が 0.3 mg/dl まで低下し、CTRX を中止した (44 日間投与)。第 53 病日、CRP が 0.08 mg/dl まで低下し、ST 合剤も中止した (35 日間投与)。経過中、ST 合剤による副作用はみられなかった。脳波検査、聴力検査に異常を認めないことを確認後、第 56 病日に退院となった。フェノバルビタールは減量し、退院後 1 週間で中止した。退院後 1 カ月で行った頭部 CT 検査では、硬膜下に貯留した液体は消失していた。1 歳現在、精神発達遅滞など、明らかな神経学的後

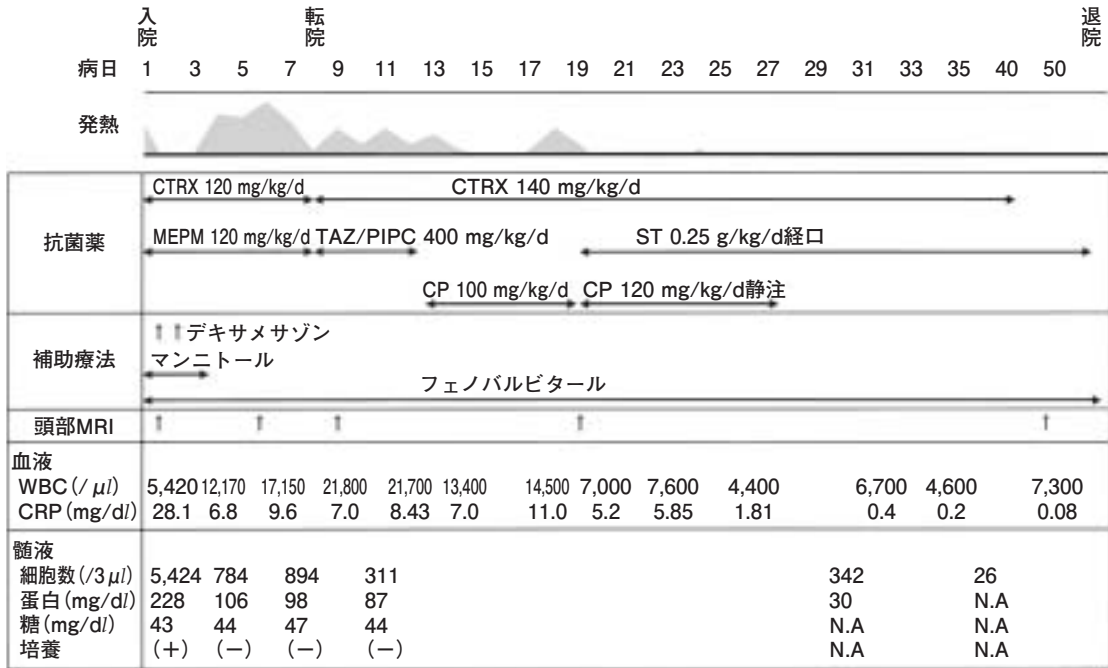


図 2 入院後経過

遺症は認められない。

II. 考 察

細菌性髄膜炎に合併した硬膜下病変の出現率は39%とされているが⁴⁾、われわれの調べた限りでは、クモ膜下病変の頻度についての報告はみられなかった。細菌性髄膜炎に合併したクモ膜下膿瘍の症例報告も、わが国では西澤らの2例しかみつけることができなかった⁵⁾。

硬膜下膿瘍は、三日月状あるいはレンズ状の病変を形成し、造影MRI検査にて周囲が造影され、被膜構造が確認できるとされている。硬膜下膿瘍の脳表側の被膜は硬膜であるため滑らかに造影されるが、クモ膜下膿瘍では脳表の凹凸に沿って造影されるため、形態的に両者を区別することができる。

インフルエンザ菌による髄膜炎で、第3世代セフェム系やメロペネムが無効または脳膿瘍を合併した場合、日本神経感染症学会の細菌性髄膜炎ガイドラインではCPの投与を考慮する、と記載されている⁶⁾。CPの硬膜下膿瘍における有効性は、近年わが国において多数報告されており⁷⁻⁹⁾、い

ずれの報告でも膿瘍を合併するような重篤な状態では、副作用に注意しながらCPを使用することを勧めている。CPの副作用には、骨髄抑制や再生不良性貧血など、重大なものが含まれている。本症例もCPの副作用が懸念され、TAZ/PIPCへの変更が先行した。CPは一定の効果があったと思われるが、治療中に汎血球減少症を疑わせる所見が出現したため、投与を中止せざるを得なかった。このような事情を考慮すると、CPに代わる薬剤についても検討しておく必要があると思われる。

ST合剤は、1960年代よりインフルエンザ菌の治療に使用されていたが、髄膜炎に関して十分な臨床試験が行われなかった。その理由として、Salterは、当時ST合剤の注射製剤の入手が困難であり、一部の施設のみで使用可能であったためと指摘している¹⁰⁾。1976年Sabelは、他の抗菌薬が無効であった生後8日~10カ月の髄膜炎患者9例に、ST合剤を12時間ごとに静注したところ、9例中8例が治癒し、先天性水頭症を合併した1例のみ3週間後に死亡したと報告した¹¹⁾。その起炎菌は*E. coli*が4例、*Proteus*属が1例、*H. influen-*

zae が 1 例であった。わが国においては、1982 年、陳らが髄膜炎患者 10 例に ST 合剤 2 錠 (SMX 800 mg+TMP 160 mg 含有) を 12 時間ごとに平均 10 日間投与し、重篤な肺炎を合併した 1 例を除き 9 例が治癒したと報告した²⁾。菌培養は 3 例で陽性であり、*Acinetobacter calcoaceticus* が 2 例、*Pseudomonas aeruginosa* が 1 例で検出された。いずれの報告も、グラム陰性桿菌による髄膜炎の治療に ST 合剤が極めて有効であると結論している。陳らはさらに、持続脳室ドレナージ施行中の非髄膜炎患者 5 例に、上記量の ST 合剤を経口的に投与し、経時的に脳室内髄液を採取して、SMX および TMP 濃度を測定した。その結果、ピーク時の SMX の髄液血清比百分率は 15%、TMP は 40% であり、正常な血液脳関門でも効率的に通過することがわかった。

しかし、ST 合剤の有効性については、肯定的な報告ばかりではない。Kim は、新生仔ラットで ABPC 耐性 Hib による敗血症および髄膜炎モデルを作製し、ABPC、CP、ST 合剤とセフトリアキソン (CTRX) の有効性を比較した¹²⁾。その結果、CTRX では血中および髄液中の菌は根絶され、再発もみられなかったが、ST 合剤は最も除菌率が低かったと報告している。ST 合剤の使用にあたっては、患者の状態と起炎菌の薬剤感受性も考慮し、総合的に判断する必要がある。

本症例において CP に代わる薬剤の選択には非常に難渋したが、起炎菌の薬剤感受性と髄液移行性の高さより ST 合剤を選択した。投与量は、カリニ肺炎の治療量を参考とし、検査結果および画像所見の改善を確認し、治療を中止した。使用にあたり家族に十分な説明を行ったが、用法、用量、効果と安全性の確認のため、さらなる症例の蓄積が必要と思われる。

おわりに

われわれは、CTRX に MEPM、TAZ/PIPC、CP を併用しても改善しなかったクモ膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌髄膜炎に対し、ST 合剤を内服投与したところ、著効を奏した 1 例を経験した。インフルエンザ菌髄膜炎治療は、第 3 世代セフェム系あるいはカルバペネム系、あるいは両者

の併用が推奨されているが^{1,6)}、膿瘍を合併するような重篤な場合には、起炎菌の ST 合剤に対する薬剤感受性を確認したうえで、CP と併用あるいは単剤投与を考慮する価値がある。また、脳膿瘍のような重篤な合併症の予防のために、ヒブワクチンのさらなる普及が望まれる。

謝辞：頭部 MRI 検査の読影をしていただいた静岡県立こども病院放射線科 小山雅司先生に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 砂川慶介, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 感染症雑誌 84 : 33-41, 2010
- 2) 陳 茂楠, 他: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の髄液内移行についての研究. 感染症学雑誌 57 : 148-154, 1982
- 3) Gilbert D, et al : Antimicrobial Therapy. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2006. Sperryville, Virginia, 2010, 59
- 4) Snedeker JD, et al : Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy : a prospective study. Pediatrics 86 : 163-170, 1990
- 5) Nishizawa S, et al : Subarachnoidal abscess associated with bacterial meningitis in infants—two case reports. Neurol Med Chir (Tokyo) 34 : 616-619, 1994
- 6) 日本神経感染症学会治療方針作成委員会: 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療 24 : 52, 2007
- 7) 平岩文子, 他: 硬膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎にクロラムフェニコールが奏功した 4 例. 日小児会誌 113 : 1219-1227, 2009
- 8) 山下哲史, 他: クロラムフェニコールが著効した硬膜下膿瘍合併化膿性髄膜炎の 1 例. 日小児会誌 113 : 727-729, 2009
- 9) 大原信一郎, 他: クロラムフェニコールにて硬膜下病変が消失したインフルエンザ菌性髄膜炎の 1 乳児例. 小児臨床 63 : 1941-1947, 2010
- 10) Salter AJ : Trimethoprim-sulfamethoxazole in

- treatment of severe infections. *Rev Infet Dis* 4 : 338-350, 1982
- 11) Sabel KG : The treatment of meningitis in infants with co-trimoxazole administered parenterally. *Scand J Infect Dis Suppl* 86 : 86-90, 1976
- 12) Kim KS : Therapeutic efficacy of chloramphenicol, co-trimoxazole (trimethoprim/sulphamethoxazole), cefmenoxime and ceftriaxone in experimental bacteraemia and meningitis caused by ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b. *J Antimicrob Chemother* 22 : 697-706, 1988

Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim in the treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis complicated with subarachnoid abscess

Takehiro MORISHITA¹⁾, Keisuke MIZUNO¹⁾, Tomohide TAGUCHI^{2,3)}, Mitsuki KIMURA²⁾

1) *Department of Pediatrics, Shizuoka Saiseikai General Hospital*

2) *Department of Allergy and Clinical Immunology, Shizuoka Children's Hospital*

3) *Presently, Department of Pediatrics Hamamatsu University School of Medicine*

Case report of a four-month-old infant female with *Haemophilus influenzae* meningitis complicated with subarachnoid abscess that was treated effectively with sulfamethoxazole-trimethoprim. Treatment with ceftriaxone, meropenem, chloramphenicol and others was ineffective in relieving this infant's symptoms. Finally, treatment with sulfamethoxazole-trimethoprim (S-T) was started because of its excellent ability to penetrate the blood-brain barrier. Following treatment, the condition of the patient including laboratory findings rapidly improved, and she was discharged without any apparent neurological sequelae. S-T should be considered as a treatment option when *Haemophilus influenzae* meningitis is complicated with subarachnoid abscess.

(受付：2012年6月15日，受理：2012年10月30日)

* * *