

原著

硬膜下膿瘍を合併した B 群溶血性レンサ球菌性髄膜炎に対しリネゾリドが有効であった 1 例

金井 瑞恵¹⁾ 津留 智彦¹⁾ 石和田 稔彦²⁾

要旨 感受性のある抗菌薬で治療中に硬膜下膿瘍を合併した、B 群溶血性レンサ球菌による髄膜炎の 2 カ月女児例を経験した。リネゾリドを使用したところ奏効し、外科的治療は行わずに治癒し得た。リネゾリドによる副作用は認めなかった。難治性のグラム陽性球菌性髄膜炎に対して、リネゾリドは適応を十分検討したうえで使用を考慮してもよい抗菌薬である。

はじめに

B 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*: GBS) は、大腸菌と並び生後 2 カ月までの細菌性髄膜炎の主要な起炎菌である。2009~2010 年の全国調査では小児細菌性髄膜炎病原体のおよそ 8% を占めており、後遺症・死亡の割合は 37.5% に及ぶ重篤な感染症である¹⁾。GBS による髄膜炎の主体は新生児、乳児期早期のため、有効な抗菌薬を使用しても治療に難渋することが多い。今回、感受性のある抗菌薬で治療中に硬膜下膿瘍を合併した難治性の GBS 髄膜炎に対して、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) を含めたグラム陽性球菌に対して強い抗菌活性を示し、組織移行性のよい薬剤であるリネゾリド (LZD) を投与したところ、臨床的に有効であった乳児例を経験したため報告する。

1. 症 例

症例：日齢 66，女児。

主訴：発熱，嘔吐，意識レベル低下。

周産期歴：在胎 32 週 3 日，出生体重 2,055 g。切迫早産，胎児徐脈のため緊急帝王切開術で出生した。母体 GBS 陰性。NICU 入院中の培養結果はすべて陰性で，感染徴候なく経過した。予防的にアンピシリン (ABPC) 7 日間投与歴あり。NICU 内で院内感染対策を要する感染症はなかった。経過問題なく，日齢 49 に NICU を退院。

現病歴：入院 2 日前の朝から発熱と咳嗽鼻汁が出現し，入院前日に近医を受診した。全身状態良好で，血液検査で WBC 6,000/ μ l，CRP 0.8 mg/dl であり帰宅した。入院当日未明から呻吟，嘔吐，哺乳低下，意識レベル低下を認め，朝 7 時頃に近医を再診し，敗血症の疑いで当院へ搬送された。呼吸不全，代償性ショックのため気管挿管し ICU での集中治療を開始した。

入院時現症：体重 4.0 kg，体温 39.5°C，心拍数 195 回/分，血圧 92/72 mmHg，呼吸数 35 回/分。意識は痛みに反応するレベル。顔色不良，呻吟著明，大泉門平坦，胸腹部に異常所見を認めず，毛

Key words：B 群溶血性レンサ球菌，髄膜炎，硬膜下膿瘍，リネゾリド

1) 国保松戸市立病院小児医療センター小児科

〔〒 271-8511 松戸市上本郷 4005〕

2) 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

表 1 入院時検査所見

[血算]		[生化学]		[尿検査]	
WBC	1,500/ μ l	AST	23 IU/l	白血球	3-6/HPF
(Seg 7%, Band 19%, Lym 59%)		ALT	15 IU/l	細菌	(-)
Hb	8.9 g/dl	LDH	283 IU/l	[髄液検査]	
Plt	28.7×10^4 / μ l	BUN	10.7 mg/dl	初圧	16 cmH ₂ O
[血液ガス (静脈)]		Cre	0.18 mg/dl	終圧	14 cmH ₂ O
pH	7.209	Na	138 mEq/l	細胞数	193/ μ l
pCO ₂	56.7 mmHg	Cl	104 mEq/l	(分葉核 97%)	
HCO ₃	22.1 mmHg	K	4.6 mEq/l	蛋白	216 mg/dl
BE	-6.5 mEq/l	TP	4.5 g/dl	糖	<5 mg/dl
Lac	5.0 mmol/l	Alb	3.4 g/dl	Cl	113 mEq/l
[凝固]		BS	81 mg/dl	髄液塗抹：グラム陽性球菌	
PT	17.9 sec	CRP	9.25 mg/dl	[培養結果]	
APTT	71.5 sec	IgG	151 mg/dl	咽頭・血液・髄液培養	
FDP	13.6 μ g/ml			<i>Streptococcus agalactiae</i>	
D-dimer	5.6 μ g/ml				

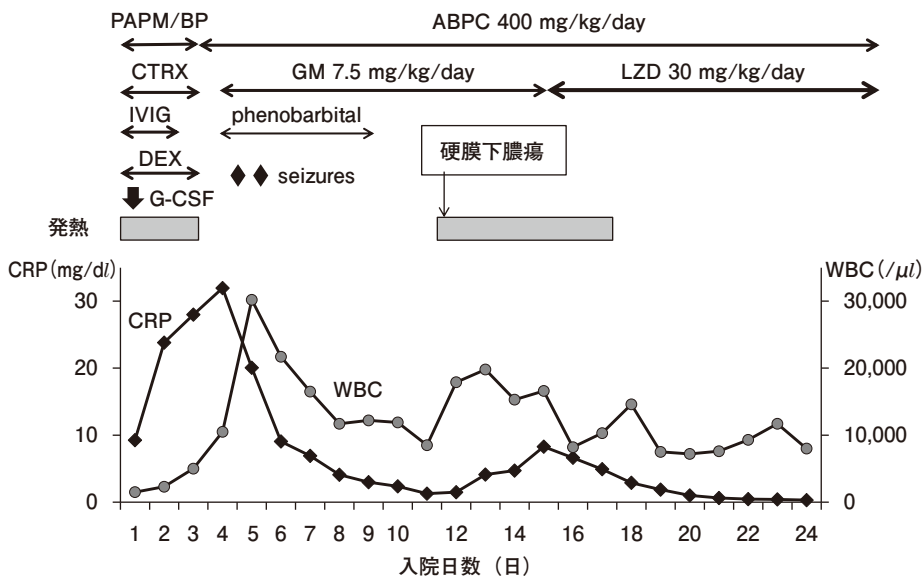


図 1 臨床経過

PAM/BP : panipenem/betamipron, CTRX : ceftriaxone, ABPC : ampicillin,
GM : gentamicin, IVIG : intravenous immunoglobulin, DEX : dexamethasone, LZD : linezolid

細血管再充満時間は 2 秒であった。

入院時検査所見(表 1) : 血液検査で WBC 1,500/ μ l, CRP 9.25 mg/dl と白血球減少と CRP 高値を示した。髄液検査で細胞数 193/ μ l(分葉核 97%), 蛋白 216 mg/dl, 糖 <5 mg/dl と髄液細胞数増多, 蛋白上昇, 糖低下を示した。髄液塗抹検査でグラム陽性球菌を認めた。入院時の頭部単純 CT 検査

では明らかな異常所見を認めなかった。

入院後経過(図 1) : 細菌性髄膜炎と診断し, セフトリアキソン 120 mg/kg/day, パニペネム・ベタミプロン 120 mg/kg/day 投与を開始し, 入院 2 日目に解熱した。入院 3 日目に髄液培養と血液培養 2 検体, 咽頭培養のすべてから GBS が検出され, GBS による髄膜炎と診断した。抗菌薬を

表 2 *Streptococcus agalactiae* の薬剤感受性結果 (微量液体希釈法)

薬剤名	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	感受性
penicillin G	<0.03	S
ampicillin	<0.06	S
Sulbactam/ampicillin	<0.25	S
cefotaxime	<0.06	S
ceftriaxone	<0.12	S
cefepime	<0.5	S
erythromycin	0.5	I
clarithromycin	0.25	S
clindamycin	<0.21	S
tetracycline	>4	R
chloramphenicol	<4	S
vancomycin	0.5	S
levofloxacin	0.5	S
linezolid	≤ 2	S

MIC : minimum inhibitory concentration

ABPC 400 mg/kg/day, ゲンタマイシン (GM) 7.5 mg/kg/day に変更した。薬剤感受性結果 (表 2) では、同菌は ABPC に対して感受性良好であった。入院 5 日目にかけて炎症反応は CRP 31.95 mg/dl といった上昇したが、以後順調に低下した。髄液検査所見は、入院 3 日目に細胞数 2,010/ μl (分葉核 91%), 蛋白 174 mg/dl, 糖 42 mg/dl, 入院 5 日目に細胞数 969/ μl (分葉核 61%), 蛋白 34 mg/dl, 糖 46 mg/dl と推移した。いずれも髄液培養は陰性であった。入院 5 日目に施行した頭部 CT 検査では、前頭部の髄液腔の拡大とびまん性のクモ膜下腔の造影効果増強を認め、滲出液貯留を疑う所見を認めたが、順調な経過であったため髄膜炎に伴う所見と判断し治療継続とした。入院 12 日目より再度 38°C 台の発熱を認めた。そのため入院 12 日目に頭部 MRI 検査 (図 2) を施行したところ、ガドリニウム (Ga) 造影 T1 強調画像にて、前頭部・頭頂部の髄液腔の拡大と、同部位に造影効果のある被膜を認めた。拡散強調画像 (DWI) で前頭部・頭頂部の脳表に沿った高信号を認めた。FLAIR 画像で髄液腔内の一部は髄液と等信号の部位だが、一部は造影効果のある高信号の部位も混在していた。髄液腔の拡大は入院 5 日目に施行した CT 所見と変化はなかった。これ

らから、両側前頭葉脳表の硬膜下膿瘍と診断した。髄液培養は陰性であり、抗菌薬治療を継続したが 38°C 台の発熱が持続し、CRP 値が 8.28 mg/dl まで再上昇した。硬膜下膿瘍に対する外科的治療適応について当院脳外科と検討し、抗菌薬変更による内科的治療継続の方針とし、家族の同意を得て入院 15 日目より LZD 30 mg/kg/day を ABPC と併用し開始した。LZD 開始後、臨床的に改善傾向が認められ、入院 19 日目に解熱し、入院 24 日目に CRP 値が陰性化した。LZD は計 14 日間使用したが、血小板減少などの副作用は認めなかった。ABPC は計 22 日間、GM は計 12 日間使用した。入院 27 日目の頭部 MRI 検査 (図 3) で硬膜下膿瘍の縮小を認めた。入院 13 日目より尿量が増加し、入院 15 日目に中枢性塩類喪失症候群と診断、加療を要したが、入院 34 日目に軽快し、入院 39 日目に退院した。退院後 2 カ月で行った頭部 MRI 検査 (図 3) では硬膜下膿瘍は消失し、両側前頭葉萎縮を認めた。1 歳 1 カ月 (修正 11 カ月) 時点で明らかな精神運動発達遅滞は認めていない。

II. 考 察

本症例は、感受性のある抗菌薬を使用中に硬膜下膿瘍を合併し、治療に難渋した。細菌性髄膜炎ではしばしば硬膜下膿瘍を合併するが、本症例において硬膜下膿瘍を合併した要因としては、早産児であり免疫機能が未熟であること²⁾、入院時の検査で DIC や強い炎症をきたしており、クモ膜が破綻し硬膜下への菌の侵入や滲出液の漏出をきたしやすい状況にあったこと³⁾などが考えられた。

硬膜下膿瘍の治療は、内科的治療と外科的治療の組合せが必要となる。特に膿瘍による圧排が著明な例、局所の巣症状を認める例、速やかに内科的治療に反応しない例などは手術が必要とされている⁴⁾。一方で、クロラムフェニコール (CP) などの中枢神経への移行に優れる抗菌薬の使用、早期の内科的治療介入により外科的処置が回避された症例^{5,6)}も報告されている。本症例は Ga 造影 MRI 検査所見により硬膜下膿瘍と診断したが、膿瘍による圧排所見を認めず、明らかな神経所見も認めなかったことから、抗菌薬変更による内科的治療を継続する方針とした。抗菌薬選択に関して

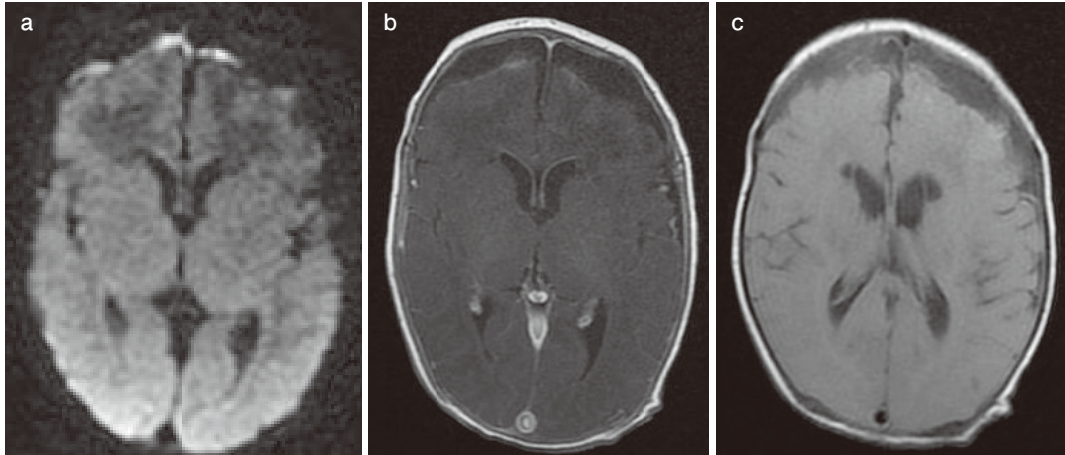


図 2 頭部造影 MRI (入院 12 日目)

a : 拡散強調画像 b : Ga 造影 T1 強調画像 c : FLAIR 画像

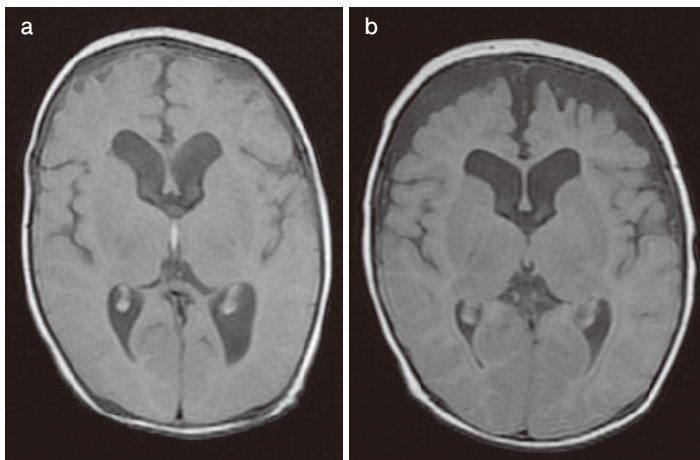


図 3 頭部 MRI 経過 (入院 27 日目, 退院後 2 カ月)

a : 入院 27 日目, FLAIR 画像
b : 退院 2 カ月後, FLAIR 画像

は、修正月齢で新生児例であったため、CP による Gray 症候群や不可逆性造血障害などの重篤な副作用を懸念し、難治性グラム陽性球菌感染症に対して有効で髄液移行性がよい薬剤である LZD を選択した。本症例では早期の外科的治療を選択せず、内科的治療が奏効したが、このような症例においても外科的処置を要するタイミングを逸しないよう慎重な経過観察が必要である。

LZD はオキサゾリジノン系の抗菌薬であり、MRSA, VRE を含めたグラム陽性球菌に対して強い抗菌活性を示す薬剤である。髄液のみならず肺、骨髄などへの組織移行性が優れており⁷⁾、特

に髄液移行性は炎症がなくても良好であると報告されている⁸⁾。新生児および小児のグラム陽性球菌性髄膜炎に対して LZD が有効であったとする報告は複数ある^{7,9,10)}。小児における副作用出現の頻度は 18.8~25.6% であり¹¹⁾、頻度の高いものとして消化器症状、2 週間以上の使用で血球減少(特に血小板数)、4 週間以上の使用で末梢神経障害・視神経障害などがある⁵⁾。わが国においても、深沢ら¹²⁾、Shinjoh ら¹³⁾が新生児および小児における LZD 使用例について報告しており、その有効性と安全性が示されている。投与量は、日齢 7 日未満では 10 mg/kg を 12 時間ごと 1 日 2 回、生後

7日以上11歳未満では10 mg/kgを8時間ごと1日3回, 12歳以上と成人では600 mgを12時間ごと1日2回とされている⁷⁾. その他, LZDは生体内利用率が約100%であり静脈投与から経口投与への変更も可能であること, 肝腎機能障害患者でも投与量の変更なく使用できること, 血中濃度モニタリングの必要がないことなどの利点がある⁷⁾. また, LZDには何らかの早期抗炎症作用を有する可能性が示唆されており, 優れた抗菌活性に加えて高サイトカイン血症に伴う炎症反応を軽減する効果も期待されている¹⁴⁾. なお, わが国でLZDは, 2012年に小児においても公知申請により適応が追加されており, 本症例では家族に同意を得たうえで使用した.

本症例におけるLZDの使用期間に関しては, 臨床症状の改善, CRP陰性化, 画像所見の改善を指標とし, また副作用の出現にも配慮し, 計14日間使用した. LZD使用に伴う副作用は認めなかった. 本症例で合併した中枢性塩類喪失症候群は, 尿量増加の症状がLZD使用前から生じていたことからLZDの副作用として生じたとは考えにくく, 原病に合併したものと考えた.

小児の硬膜下膿瘍に対するLZD使用例は検索し得た範囲で3例あった. 1例目は15歳児, 原因菌 *Streptococcus constellatus* に対して36日間使用¹⁵⁾, 2例目は6カ月児, 原因菌 coagulase-negative *Staphylococci* に対して14日間使用¹⁶⁾, 3例目は4歳児, 原因菌 MRSA に対して6週間使用した例である¹⁷⁾. いずれも有効であった. 記載のない3例目を除き, 2例では副作用を認めなかったと報告されている. GBSによる中枢神経感染症に対するLZDの使用報告に関して検索した結果, 髄膜炎, 硬膜下膿瘍を含め認めなかった.

本症例での使用経験やこれまでの報告から, LZDは難治性グラム陽性球菌性髄膜炎の新生児・乳児例において, 14日間以内の使用で比較的 safely 使用できる薬剤であり, 適応を十分に検討したうえで使用を考慮してもよい薬剤であると思われる.

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) 新庄正宜, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2009~2010). 感染症誌 86: 582-591, 2012
- 2) Moylett EH, et al: A 5-year review of recurrent group B Streptococcal Disease: Lessons from twin infants. Clin Infect Dis 30: 282-287, 2000
- 3) 安西有紀, 他: 化膿性髄膜炎における急性期難治例の問題点について. 日小児会誌 109: 492-498, 2005
- 4) 平岩 (祖父江) 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
- 5) 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
- 6) 須賀健一, 他: 保存的治療により治癒した硬膜下膿瘍の1例. 小児臨 57: 2235-2238, 2004
- 7) Velissariou IM: Linezolid in children: Recent patents and advances. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc 2: 73-77, 2007
- 8) Yogeve R, et al: Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J 29: 827-830, 2010
- 9) Garazzino S, et al: Clinical experience with linezolid in infants and children. J Antimicrob Chemother 66: iv23-41, 2011
- 10) Dotis J, et al: Use of linezolid in pediatrics: a critical review. Int J Infect Dis 14: e638-648, 2010
- 11) Garazzino S, et al: Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. J Antimicrob Chemother 66: 2293-2397, 2011
- 12) 深沢千絵, 他: 小児における linezolid 静注薬使用例 37 件の検討. 日化療会誌 61: 504-509, 2013
- 13) Shinjoh M, et al: Safety and efficacy of linezolid in 16 infants and children in Japan. J Infect Chemother 18: 591-596, 2012
- 14) Yoshizawa S, et al: Virulence-suppressing effects of Linezolid on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Possible contribution to early defervescence. Antimicrob Agents Che-

- mother 56 : 1744-1748, 2012
- 15) Lefebvre L, et al : Linezolid for treatment of subdural empyema due to *Streptococcus* : case reports. Surg Neurol 71 : 89-91, 2009
- 16) Dinleyici EC, et al : Successful treatment with Linezolid of meningitis complicated with subdural empyema in a 6-month-old boy. J Trop Pediatr 53 : 431-433, 2007
- 17) Gallagher RM, et al : Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus* subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. J Infect 57 : 410-413, 2008

The case of subdural empyema caused by *Streptococcus agalactiae* meningitis : effective treatment with linezolid

Mizue KANAI¹⁾, Tomohiko TSURU¹⁾, Naruhiko ISHIWADA²⁾

1) *Department of Pediatrics, Matsudo City Hospital*

2) *Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital*

This study reports the case of a two-month-old girl with meningitis caused by *Streptococcus agalactiae*. Subdural empyema complications occurred while under antibiotic treatment using ampicillin and gentamicin, which both had enough susceptibility to *Streptococcus agalactiae*. The patient was treated successfully with linezolid without surgical drainage. No drug-related adverse events occurred throughout the clinical course. In prolonged cases of meningitis caused by gram-positive coccus, linezolid can be an appropriate choice for treatment after careful discussion regarding the indication.

(受付 : 2014 年 4 月 18 日, 受理 : 2014 年 11 月 17 日)

* * *