

トピックス

III. 臓器感染症の特性と抗菌化学療法

3. 髄膜炎

渡邊 浩 土橋 佳子

要 旨

髄膜炎は細菌感染による細菌性髄膜炎とウイルス感染が主体である無菌性髄膜炎に分けられるが、細菌性髄膜炎について概説した。わが国における細菌性髄膜炎の原因菌としては、*Haemophilus influenzae*、*Streptococcus pneumoniae*の頻度が高いが、いずれも耐性菌の増加が問題となっており、そのため抗菌化学療法は耐性菌にも対応したものへと変化しつつある。既に海外でその効果が確立された*H. influenzae* type bに対する蛋白結合ワクチンなど髄膜炎予防に有効なワクチンの導入が望まれる。

〔日内会誌 95：2232～2237, 2006〕

Key words：髄膜炎，細菌性髄膜炎，ワクチン

はじめに

髄膜炎は細菌感染による細菌性髄膜炎と細菌感染以外の原因による無菌性髄膜炎に分けられる。無菌性髄膜炎はウイルス、リケッチア、肺炎マイコプラズマ、真菌、原虫などの感染および自己免疫反応などの非感染性のものであるが、大部分はウイルス感染によるものである。本稿では抗菌化学療法の観点より、細菌性髄膜炎について概説した。細菌性髄膜炎は新生児、乳幼児および小児での報告が多いが、成人、高齢者でも時にみられる感染症であり、免疫不全状態や脳室シャント後の患者に起こりやすいことも忘れてはならない。細菌性髄膜炎に対する抗菌化学療法は、主要な原因菌である*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌) や *Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌) の薬剤耐性化の問題により様変わりしつつあり、最近の治療の動向について

も述べたい。

1. 病原体の現状

細菌性髄膜炎は年齢によって好発する原因菌が異なり、最近報告されたわが国の全国調査¹⁾でも新生児を含めた低年齢では *Streptococcus agalactiae* (B群レンサ球菌) や *Escherichia coli* (大腸菌) などの頻度が高く、乳幼児期以降の小児では *H. influenzae* が最も多く、次いで *S. pneumoniae* が多かったが、*H. influenzae* が5歳までにしかみられないのに対し、*S. pneumoniae* は6歳以上の年長児にもみられた。成人では *S. pneumoniae* が最も多く、高齢者では *S. pneumoniae* とグラム陰性桿菌によるものが多くみられる。また、新生児、高齢者、免疫不全者では *Listeria* (リステリア) も原因菌となる。*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) や *Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌) による髄膜炎は比較的まれであるが、あらゆる年齢層で発症し、脳脊髄液シャントなどからの由来のものが多く、特に院内発症の髄膜炎の場合

わたなべ ひろし、つちはし よしこ：長崎大学医学部・歯学部附属病院感染症内科（熱研内科）

には考慮する必要がある。以前はわが国において細菌性髄膜炎の主要な原因菌であった *Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌) は激減し、近年は年間10名程度の届出数にとどまっている。また現在の細菌性髄膜炎の主要な原因菌である *H. influenzae* には従来より存在する β -lactamase産生菌に加え、近年わが国においては β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR) などの薬剤耐性菌の出現、増加が問題となり²⁾、*S. pneumoniae* においても penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の増加、多剤耐性化が世界的に問題となっている³⁾。最近報告されたわが国の全国調査¹⁾でも小児細菌性髄膜炎患者から分離された *H. influenzae*、*S. pneumoniae* はいずれも半数以上が耐性株であり、そのことが抗菌化学療法の変化につながってきている。

2. 疫学

わが国では戦後、小児の細菌性髄膜炎の発症数は激減した。近年の小児の全国調査においても年間小児科入院1,000人あたりの細菌性髄膜炎症例数は、2003~2004年が1.13~1.6で、1997~2000年の1.1~1.7とはほぼ同様であったものの、1979~1984年の3.1~4.0に比べて減少の傾向にあった¹⁾。海外では、現在でも先進諸国を含めて髄膜炎菌髄膜炎の流行をみるが、特に途上国での大流行が国際的問題となる。アフリカ西海岸、中央部、エチオピアにかけて African meningitis belt と呼ばれる多発地帯がある。但し、AIDSの流行後、髄膜炎の発生数は8倍増加したが、その起炎菌は以前主流であった *N. meningitidis* よりも *Cryptococcus neoformans* や *S. pneumoniae* が主になっているという報告もある⁴⁾。

3. 臨床症状

多くは発熱、頭痛、嘔吐などを示し、進行すると意識障害、痙攣などがみられる。またその

ような経過を明瞭に示さずに、むしろ敗血症症状が前面にでる場合があるし、急速に悪化する電撃型をとることもある。また年齢が低いほど症状は非特異的であり、新生児や乳幼児では発熱以外の症状として不機嫌、食欲(哺乳力)の低下などが目立つこともある。髄膜刺激症状として項部硬直、Kernig徴候などがあるが、新生児や乳幼児では必ずしも明瞭ではない。感染経路は多くの場合飛沫感染であり、原因菌が上気道や呼吸器感染病巣を經由して侵入し、血行性に髄膜に到達する。新生児のB群レンサ球菌感染症の場合は産道感染も考えられているが、皮膚や粘膜に付着している *S. aureus* や *S. epidermidis* がカテーテルを介して血行性に髄膜に到達することもある。また副鼻腔由来の髄膜炎も忘れてはならない。当科では最近副鼻腔炎より波及し、髄膜炎、脳膿瘍に至ったと考えられ、かつ急速に病態が悪化し、死に至った1症例を経験したので以下に呈示する。

4. 症例

症例：29歳、男性

主訴：意識障害、発熱

現病歴：生来健康。これまで副鼻腔炎などの指摘を受けたことはなかった。2005年10月上旬頃より鼻汁などの上気道症状あり、咳嗽、膿性痰が数日続き、中旬に39.7度の高熱と悪寒、戦慄および下痢、嘔吐を認め前医入院。急性腸炎と診断され、抗菌薬投与と絶飲食で症状一旦改善し退院となった。しかし、退院後も食欲低下や全身倦怠感は継続していた。入院22日目より再び高熱出現。23日目に近医受診しファロペナム(FRPM)を処方されたが、症状改善せず頭重感、頸部痛など出現し近医再受診。意識レベル低下、項部硬直もあり髄膜脳炎の疑いにて24日目当科紹介入院となった。

入院時所見：身長180cm、体重60kg、意識JCS II-10、体温38℃、血圧138/70mmHg、脈拍72/

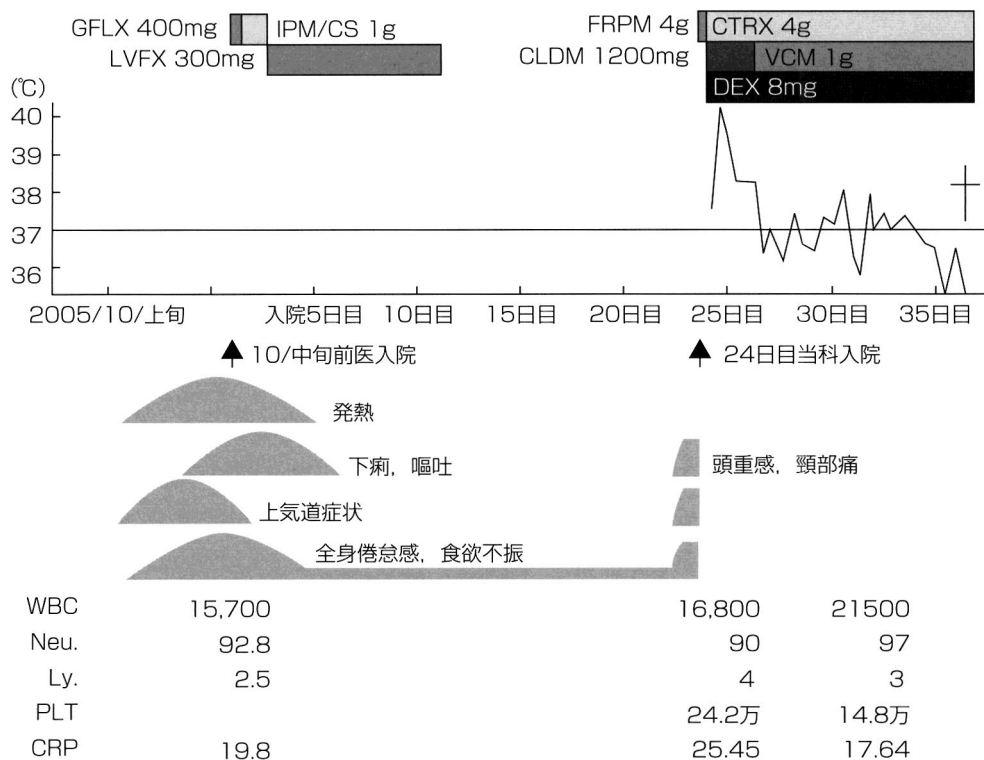


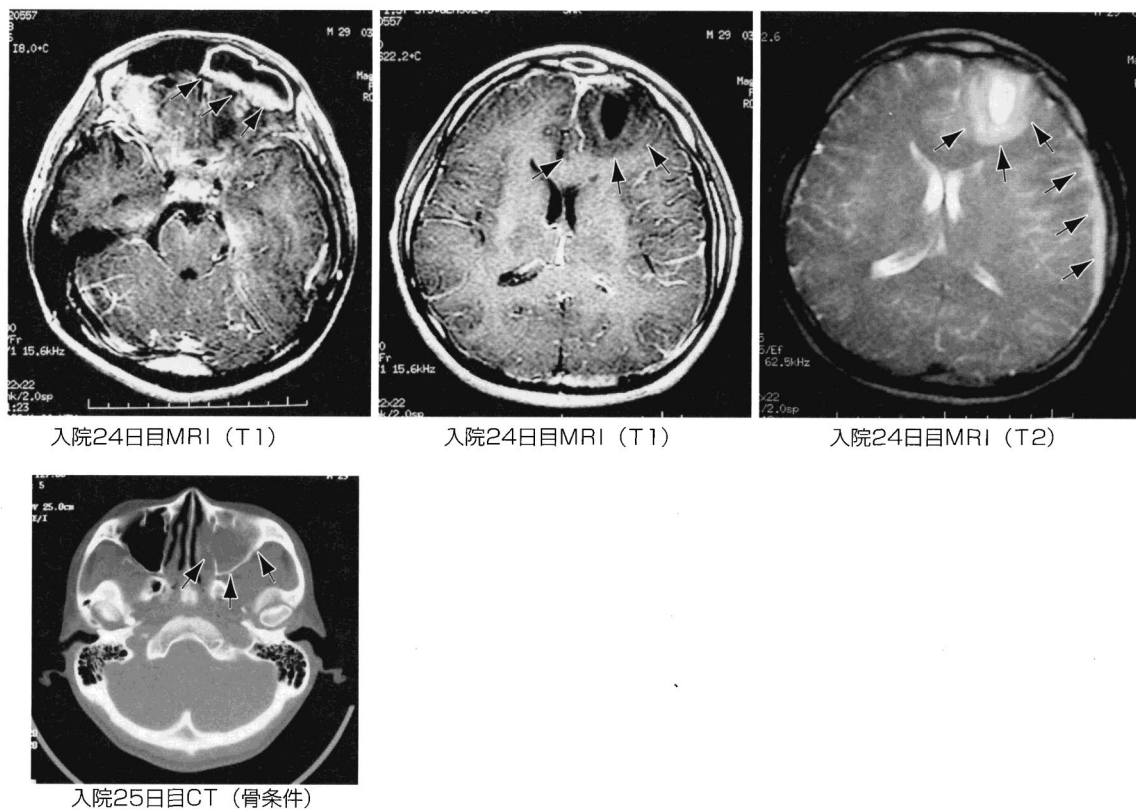
図 1. 脳膿瘍 (29 歳, 男性) 臨床経過

GFLX: ガチフロキサシン, IPM/CS: イミペネム/シラスタチン, LVFX: レボフロキサシン, FRPM: ファロベネム, CTRX: セフトリアキソン, CLDM: クリンダマイシン, VCM: パンコマイシン, DEX: デキサメサゾン

min整, SaO₂ 97%, 眼瞼結膜: 貧血なし, 眼球結膜: 黄疸なし, 口腔内: 咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 表在リンパ節触知せず, 胸部: 呼吸音異常なし, 心音: 心雑音なし, 腹部: 平坦軟, 圧痛なし, 肝脾腫: 触知せず, 下肢: 浮腫なし
 神経学的所見: 対光反射: prompt, 瞳孔: 正円 3mm大, 左右同大, 項部硬直(++), Kernig sign(±), 四肢筋力: 筋力低下なし, 左右差なし, 深部腱反射: 異常認めず

臨床経過: 本症例では, 入院後直ちに脳外科的手術を検討したものの, 急速に意識障害が進行し, 入院 8 時間後には脳ヘルニアに陥り, その時点で手術適応がないと判断された. 図 1 に示すような抗菌化学療法を行ったが, 37 日目, 死に至った. 25 日目の頭部CT写真では左鼻腔内

の液体貯留を認め, 24 日目の頭部MRI写真では左前頭洞内に液体貯留を認め, 左前頭葉の脳実質内に長径 2.5cm 大の膿瘍を認め周囲に浮腫を認めた(図 2). 剖検所見においても前頭洞と頭蓋内間に交通を認め, 硬膜表面に膿の一部が流出したことより(図 3), 本症例は副鼻腔炎が前頭洞より頭蓋内へ波及したために髄膜炎, 脳膿瘍に陥った症例と考えられた. 本症例は急激に発症し, 重篤な転帰をたどった脳膿瘍, 硬膜下膿瘍の一例であったが, 副鼻腔炎の存在があり, 病変が前頭洞より頭蓋内へ波及したと考えられた. 本症例では副鼻腔炎症状に乏しく, 診断の遅れにつながったが, 耳鼻科的, 脳外科的なアプローチをタイミングを逸しないようにする必要があったと考えられた.



入院24日目MRI (T1)

入院24日目MRI (T1)

入院24日目MRI (T2)

入院25日目CT (骨条件)

図2. 頭部MRIおよびCT写真所見

入院24日目のMRIにて左前頭洞内に液体貯留を認め、粘膜の造影後の増強を認める。左前頭葉の脳実質内に長径2.5cm大の膿瘍を認め周囲に浮腫を認める。左側に硬膜下膿瘍を認める。入院25日目のCTにて骨条件にて副鼻腔内の液体貯留を認める。

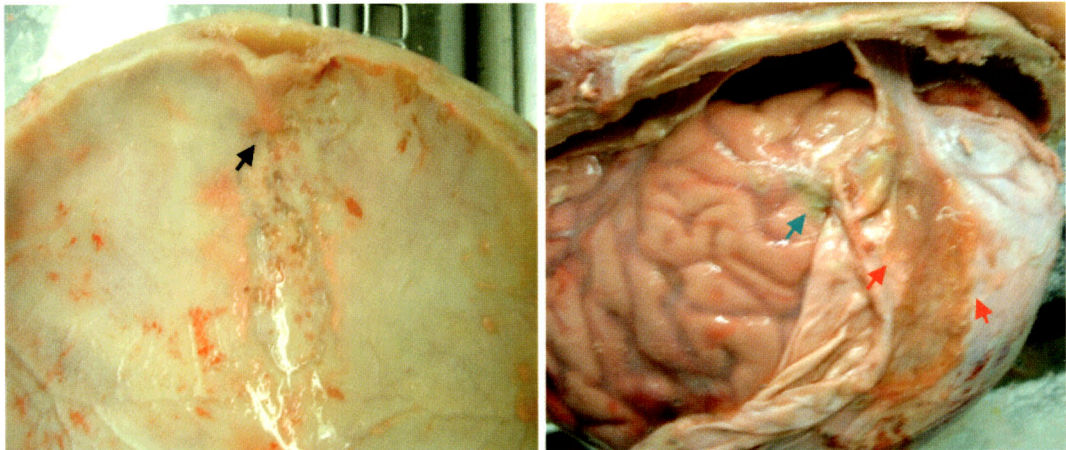
5. 検査所見および診断

髄膜炎を疑った場合は直ちに髄液検査を試行し、髄液沈渣の塗抹標本をつくりグラム染色を行う。非細菌性が疑われれば抗酸菌染色、墨汁染色なども行い、早期の病原体推定を試みる。また、この際に細胞成分の分析が診断上重要である。髄液培養は沈渣の染色所見を参考にして細菌、真菌、結核など疑わしい病原体について全て行う。髄液検査での髄液圧上昇、蛋白増加、糖減少、染色で好中球増加を認めれば細菌性髄膜炎が強く疑われ、グラム染色で起炎菌を推定できることも多い。但し、前医で適切な抗菌化

学療法を受けてきた場合にはその証明が困難になる可能性があり、それ故現在実施されている *H. influenzae* type b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae* に対するラテックス凝集法による抗原検出も迅速診断として重要である。血液生化学検査では、白血球増加と核左方移動、CRP 上昇、血沈亢進などの炎症所見がみられるが、重症型では出血傾向、肝・腎障害にも注意する。診断は臨床症状と検査結果を合わせて総合的に行う。

6. 治療

第1選択薬となるのは広域抗菌剤で抗菌力も



前頭洞と頭蓋内間に交通認める (↑)。
硬膜表面に膿の一部が流出しており (↑), 矢印↑の部位に脳膿瘍を認める。
矢印↑より膿を採取し細菌学的検査を施行。

入院37日目 膿瘍部培養結果
Propionibacterium acnes (+)
Bacteroides stercoris (+)

図3. 解剖所見 (2005年11月下旬)

強く十分量の髄液移行が期待できるものでなければならぬ。*H. influenzae* (ほとんどtype b) では先進国, 途上国を問わず, 広域ペニシリン系アンピシリン (ABPC) 耐性, クロラムフェニコール (CP) 耐性株が増加しており, 今日抗菌力が最も優れているのは第3世代セフェム系注射剤である。また*S. pneumoniae*ではPRSPの増加, 多剤耐性化の進行は既に世界的な問題となっており, 最早ペニシリン感受性菌と確認できない肺炎球菌性髄膜炎にペニシリンを用いることは危険である。*S. pneumoniae*は今日ペニシリンのみならず, セフェム, テトラサイクリン, マクロライド, ST合剤さらにはCPにも耐性化が進んでおり, PRSPに対して強い抗菌力を維持しているのはカルバペネム系などに限られている。細菌性髄膜炎が疑われれば, 直ちに抗菌化学療法を開始すべきであるが, 原因菌推定ができていない場合, 患者の年齢と重症度から病原体を推測す

る。これまでは広域スペクトラムで抗菌力が強く, かつ髄液移行も良好な第3世代セフェム系注射剤〔セフトキシム (CTX), セフトリアキソン (CTRX) など〕が推奨され, 3カ月以内の乳児, 高齢者, 免疫低下が予想される基礎疾患を有する患者では*S. agalactiae*, *Listeria*感染も考慮してABPCを併用していた。しかし, 近年PRSPの増加に伴い, このABPC+CTX or CTRXでは治療に失敗する例も増加し深刻な問題となっている。最近のわが国の小児の全国調査でも, ABPC+CTX or CTRXによる併用治療は減少傾向にあり, カルバペネム系+β-lactam剤による併用治療が増加傾向であったと報告されている。現在のPRSPやBLNARなどの耐性菌の増加を考慮すると, 今後はカルバペネム系+CTX or CTRXの併用療法がempiric therapyとしては最も適切なものかもしれない。

7. 予後

診断，治療開始の遅れは直ちに予後不良，神経学的重度の後遺症につながる。最近のわが国の小児の全国調査では小児細菌性髄膜炎の死亡率は3%であったと報告されている¹⁾。また後遺症の内容は難聴のみの例が最も多いが，てんかん，脳性麻痺などの重篤な例が少なくなく，特に新生児，乳児に発症した例では脳性麻痺，発達障害など重篤な例が多い。また起炎菌によっても予後が異なり，*S. pneumoniae*による髄膜炎は*H. influenzae*によるものよりも予後不良であるとの報告もある。

8. 予防

既に*H. influenzae* type b (Hib) に対する蛋白結合ワクチンは欧米での小児Hib髄膜炎やHib保菌者を激減させ，その有効性は確立されているが⁵⁾，残念ながら現時点でわが国では導入されていない。その他肺炎球菌多糖体23価ワクチン，肺炎球菌蛋白結合ワクチンおよび髄膜炎菌ワクチンなどが臨床応用されているが，わが国で用いることができるのは肺炎球菌多糖体23価ワクチンのみである。しかし，現実に肺炎球菌多糖体23価ワクチンがこの菌による髄膜炎をどの程度予防できるかどうかについては，わが国でのデータはなく今後の検討が望まれる。耐性菌の増加が臨床上問題となっているわが国の現状では，Hibワクチンなどの髄膜炎予防に有効なワクチンの導入が望まれる。

文 献

- 1) 砂川慶介，他：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向（2003～2004）。感染症学雑誌 80：27-38，2006。
- 2) Ubukata K, et al: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β -lactam resistance in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 45: 1693-1699, 2001.
- 3) Qin L, et al: Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F pneumococci in Japan. Epidemiol Infect 2: 1-7, 2006.
- 4) Gordon SB, et al: Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. Clin Infect Dis 31: 53-57, 2000.
- 5) Peltola, H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13: 302-317, 2000.