原 著

脳神経外科領域の術後髄膜炎に対する治療

長 島 梧 郎 鈴 木 龍 太 藤 本 司 宇 賀 神 和 久^{*1}
田 澤 節 子^{*1} 浅 井 潤 一 郎 糸 川 博 高 橋 愛 樹^{*2}

Treatment against Post-operative Meningitis in the Neurosurgical Field

by

Goro Nagashima, M.D., Ryuta Suzuki, M.D., Tsukasa Fujimoto, M.D., Kazuhisa Ugajin^{*1},
Setsuko Tazawa^{*1}, Jun-ichiro Asai, M.D., Hiroshi Itokawa, M.D., and Yoshiki Takahashi, M.D.^{*2}

from

Department of Neurosurgery,

^{*1}Division of Central Clinical Laboratory, and

^{*2}Department of Critical Care and Emergency Medicine, Fujigaoka Hospital, Showa University

Appropriate use of antimicrobials is strongly recommended in many fields, to prevent antimicrobial resistant strains. In the surgical field, it becomes important to reduce SSI (surgical site infection), from the view point of infection control, and also from the view point of a DRG-directed medical system. In this study, we focused on post-operative meningitis as neurosurgical SSI, and investigated the type of detected strains, antimicrobial susceptibility results, and treatment against the meningitis. In 39 cases of meningitis treated at our hospital between January 2001 and April 2004, 19 cases were meningitis occurring after neurosurgical interventions. Over 70% of these postoperative meningitis cases were caused by multi-drug resistant *Staphylococcus* strains such as coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and susceptibility test revealed that more than 40% of the CNS strains detected in the neurosurgical department were gentamycin (GM) resistant strains. Contrary to this, from the susceptibility test against CNS detected in other departments, the rate of resistant strains was much lower than that found in the neurosurgical department. Infectious complications also become more important in neurosurgical field, and post-operative meningitis as SSI was caused mainly by low-toxic multi-drug resistant strains such as CNS and MRSA. Lack of blood brain barrier (BBB) disruption in such cases indicates the difficulty of treating them only by intravenous administration of antimicrobials. Taken together, intrathecal vancomycin (VCM) administration must be considered as first choice treatment against post-operative meningitis in neurosurgical fields, and a Japanese guideline must be developed for the treatment against post-operative infectious complications such as meningitis.

(Received August 26, 2004; accepted October 12, 2004)

Key words : SSI, meningitis, neurosurgery, vancomycin

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 14 : 331-335, 2005

はじめに

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA),

extended spectrum β -lactamase producing strains (ESBL),
 β -lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR), vancomycin-resistant *Enterococ-*

昭和大学藤が丘病院脳神経外科／〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30 (連絡先：長島梧郎)

Address reprint requests to : Goro Nagashima, M.D., Department of Neurosurgery, Fujigaoka Hospital, Showa University, 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8501, Japan

^{*1}同中央臨床検査部 ^{*2}同救急医学科

Fig. 1

Chronological changes of the total amount of antimicrobials are shown. Total amount of antimicrobial usage steadily decreases, and the rate of first generation cefem utilization increases.

Table 1 Annual SSI rate

Year	annual surgery (cases)	SSI (cases)	SSI rate (%)
2001	169	5	3.0
2002	168	7	4.2
2003	150	3	2.0
2004	43	4	

cus (VRE), multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) など, さまざまな耐性菌が出現している現在, 多くの領域で抗生物質適正使用の重要性が指摘されている。しかしこうした動きは, いまだ脳神経外科領域では注目されていない。外科領域では SSI (surgical site infection) の頻度をいかに減らすかが, 包括医療を含めた今後の感染対策の方向性として大きな意味を持つようになっており, SSI サーベイランスの重要性が指摘されている⁸⁾。今回は, 脳神経外科領域の SSI としての術後髄膜炎に焦点を当て, 起因菌の種類, 薬剤感受性などを含め, その治療方法などについて検討した。

対象および方法

対象は 2001 年 1 月～2004 年 4 月までに当院脳神経外科に入院し, 外科的処置を受けた 530 例であり, このうち 3.6% にあたる 19 例が SSI としての髄膜炎を併発して

いた。そして, 同時期の脳神経外科以外の部門での髄膜炎症例は合計 20 例であった。今回は, 脳神経外科および脳神経外科以外の部門で髄膜炎と診断された 39 例について, 起因菌および薬剤感受性動向について検討した。

結 果

当院では抗生物質の適正使用に向けたさまざまなアプローチを行い, 2001 年以降確実に脳神経外科領域での抗生物質の使用量は減少している。そして使用された抗生物質の種類も, 第 3, 第 4 世代セフェム系やカルバペネム系, 抗 MRSA 薬などの使用は着実に減少し, 第 1 世代セフェムやペニシリン系の使用が増加している (Fig. 1)。さらに SSI としての術後髄膜炎の発症率は, Table 1 に示すとおり, 2001 年が 3.0%, 2002 年が 4.2%, 2003 年が 2.0% と, 全体的な抗生物質の使用量減少にもかかわらず大きな変化はみられていない。

対象とした 19 例の脳神経外科部門髄膜炎例の平均年齢は 46.7 歳 (0～71 歳), それ以外の部門での 20 例の髄膜炎例の平均年齢は 21.6 歳 (0～79 歳) であり, 男女比はそれぞれ 11/8, および 13/7 (男性/女性) であった。疾患分類は脳神経外科部門での術後髄膜炎では脳血管障害 9 例, 頭部外傷 3 例, 脳腫瘍 3 例, 先天奇形 3 例であった。脳神経外科部門以外では急性リンパ性白血病が 3 例あった以外は, すべて髄膜炎もしくは脳炎での入院例であった。

Fig. 2

Culture results from CSF are shown. In the neurosurgical department, over 70% of detected strains were multi-drug resistant *Staphylococcus*. In other departments, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were the major cause of infections.

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Fig. 3

Antimicrobial susceptibility test indicates that over 40% of CNS detected in the neurosurgical department were gentamycin resistant strains, and antimicrobials which were effective to all strains, were only anti-MRSA drugs. Contrary to this, CNS detected in other departments, exhibited sensitivity against many more antimicrobials than that in the neurosurgical department.

		P	A	M	C	F	C	C	I	L	C	E	C	G	V	A	T	M
		C	B	P	E	M	T	P	P	V	F	P	M	L	M	C	B	E
		G	P	I	Z	O	M	R	M	F	F	D	D	M	M	K	I	N
		C	P			X				X	X			M			C	O
Neurosurgical unit	CNS	R	R	R	R	R	R		R	I	R	R	R	S	S	S		S
		R	R	R	R	R	R		R	R		R	R	R	S	S	S	S
		R	R	R	R	R	R		R	S		R	S	S				S
		R	R	R	R	R	R	R	R	S		R	S	R	S			S
		R	R	S	S	S			S	S		S	S	S				S
		R	R	R	R	R	R		R	R		R	R	R				S
		R	R	R	R	R	R		R	I		I	S	S	S			S
		R	R	R	R	R	R		R	S		I	S	S				S
		R	R	R	R	R	R		R	R		R	R	R				S
	MRSA	R	R	R	R	R	R		R	R		R	R	S	S	S	S	S
Other units	CNS	R	R	R	R	R	R		R	R		S	S	S				S
		R	R	R	R	R	R		R	R		I	S	S				S
		R	R	R	R	R	R		R	I		S	S	S				S
		R	R	S	S	S	S		S	S		S	S	S				S
		R	R	R	R	R	R		R	R		S	S	S				S
		S	S	S	S	S	S		S	S		S	S	S				S
		R	R	S	S	S	S		S	S		S	S	S				S
		R	R	S	S	S	S		S	S		S	S	S				S
	MRSA	R	R	R	R	R	R		R	R		R	R	S				S

術後髄膜炎の起因菌と、脳神経外科以外の部門での髄膜炎起因菌の相違を Fig. 2 に示すが、脳神経外科以外の部門では表皮ブドウ球菌とともに肺炎球菌やインフルエンザ桿菌が大部分を占める。しかし脳神経外科領域では、すでに報告されているとおり 70% 以上が coagulase-negative *Streptococcus* (CNS) や MRSA という耐性ブドウ球菌であった¹⁾。

Fig. 3 に CNS および MRSA に対しての当院での薬剤感受性を示す。静菌的な治療効果しか持たない minocycline (MINO) を除くと、脳神経外科領域での術後髄膜炎としての CNS 感染症においては、gentamycin (GM) 耐性 CNS が 40% 以上を占めている。これは術後髄膜炎に対して盲目的に GM を使用することは避けるべきで

あることを示している。そして唯一すべての CNS に耐性を持たないものは vancomycin (VCM) や arbekacin (ABK) などの抗 MRSA 薬であった。

一方、脳神経外科以外の領域での CNS 髄膜炎は、脳神経外科領域と異なり耐性化率は明らかに低く、GM のみならず、セフェム系抗生物質や clindamycin (CLDM), erythromycin (EM) でさえ有効な感受性を有していることがわかる。これは、脳神経外科領域の髄膜炎は術後髄膜炎としての SSI として発症することが多く、すでに多くの強い抗生物質が使用されていることに一因がある。つまり、脳神経外科領域の術後感染症としての CNS 髄膜炎と、脳神経外科以外の分野での CNS 髄膜炎の治療は、まったく別のものとして捉える必要がある。

また、当施設ではこうした脳神経外科領域での術後髄膜炎に対して、総量 100 mg を超えない範囲での GM もしくは VCM の髄腔内投与を、2 週間を超えない範囲で行っている。こうした治療で全例治癒しており、聴力障害をはじめとした明らかな副作用の発現は捉えられていない。

考 察

外傷に対する低体温療法に合併する重症肺炎など、脳神経外科領域においても感染症の治療は非常に重要である。そして起因菌としての耐性菌の出現も大きな問題となりつつある。すでにさまざまな分野で感染症を起こさないための方法、感染症に対する適切な抗生物質使用についてのガイドライン作成などが進められているが、残念ながら本邦では脳神経外科領域での抗生物質使用ガイドラインは存在しない。

CNS は弱毒菌であり、髄膜炎の起因菌となっても致死的な感染症には至らないことが多い。発熱や感染徴候などもそれほど強くないことが多く、感染症状が遷延してから認識されることも少なくない。しかし今回呈示したとおり、脳神経外科領域での SSI としての髄膜炎の起因菌は、脳神経外科以外の部門での髄膜炎と異なり、そのほとんどが多剤耐性のブドウ球菌である¹⁾。そして薬剤感受性も脳神経外科以外の部門と異なり、唯一予測的治療として使用できる薬剤は GM ではなく抗 MRSA 薬である。これはすでに述べてきたとおり、脳神経外科での術後髄膜炎は抗生物質投与を含めたさまざまな初期治療後に発生するため、当初は常在菌として存在していた細菌が最終的に多剤耐性を獲得することが一因と考えられる。また Fig. 3 に呈示した症例で VCM 感受性試験が行われていない症例があるが、こうした症例も多剤耐性 CNS であれば VCM の投与を行い、臨床的には効果が得られている。

投与方法に関しては、Sanford などの米国のガイドラインでは髄腔内投与は推奨されていない²⁾¹⁰⁾。本邦でも厚生労働省により髄腔内投与が認可されている抗生物質はすでに販売されていない。しかし英国のガイドラインでは、脳脊髄液のシャント術を行う場合には第 1 世代もしくは第 2 世代セフェムの使用とともに、術中の VCM および GM の脳室内投与を推奨しており、術後髄膜炎に対してはその起因菌や薬剤感受性の結果次第で GM や VCM の髄腔内投与が推奨されている⁴⁾¹⁰⁾¹³⁾。

すでに述べてきたとおり、脳神経外科領域での術後感染症は CNS や MRSA などの多剤耐性菌によるものがほ

とんどであり、弱毒菌であるがゆえに blood brain barrier (BBB) の破綻も少なく、静脈内投与した場合の髄液への移行は期待できない⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。静脈内投与で効果がみられない場合には、躊躇せずに髄腔内投与を勧めるものもある³⁾。そして今回呈示した脳神経外科術後感染症としての髄膜炎では、すべての症例で GM もしくは VCM の髄腔内投与が行われているが、髄腔内投与による明らかな副作用は認めていない。VCM の髄腔内投与により聴力障害をきたした報告はあるが、一般的には GM に比較し神経系の副作用が少ないといわれている⁵⁾⁶⁾。

感染症の治療においては、盲目的な広域スペクトラムの抗生物質の使用は耐性菌を発生させる大きな因子となる。盲目的な広域スペクトラムの抗生物質の使用は厳に避けるべきであり、有効で適切な抗生物質を、適切な投与経路を用いて必要最小限の期間使用するのが原則である。脳神経外科では腰椎穿刺を繰り返すことなく、脳室穿刺によるリザーバ設置などの手技により安全に抗生物質の髄腔内投与が可能である。脳神経外科領域での術後髄膜炎に際しては、VCM の髄腔内投与が第一選択の治療として考慮されるべきであり、髄膜炎を含めた術後の合併症としての感染症に対して、脳神経外科でのガイドライン作成が強く望まれる。

文 献

- 1) 福田充宏, 熊田恵介, 平野一宏: 脳神経外科感染症におけるガイドライン (2), 日本におけるガイドライン. 化学療法の領域 18 (Suppl-1): 44-54, 2002.
- 2) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA (eds): *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2003, 33rd ed, Hyde Park, Antimicrobial Therapy, 2003, pp.16-18.
- 3) Gump DW: Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 3 (Suppl): S289-S292, 1981.
- 4) Infection in neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg* 14: 7-12, 2000.
- 5) Kawamoto H, Inagawa T, Ikawa F, Sakamoto S, Urabe S: Intrathecal administration of vancomycin for coagulase-negative *staphylococcal* meningitis in a patient with blunt head injury: Case report. *J Trauma* 53: 1010-1012, 2002.
- 6) Klibanov OM, Filicko JE, DeSimone JA Jr, Tice DS: Sensorineural hearing loss associated with intrathecal vancomycin. *Ann Pharmacother* 37: 61-65, 2003.
- 7) Luer MS, Hatton J: Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: A review. *Ann Pharmacother* 27: 912-921, 1993.
- 8) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 250-278, 1999.

- 9) McGee SM, Kaplan SL, Mason EO Jr: Ventricular fluid concentrations of vancomycin in children after intravenous and intraventricular administration. *Pediatr Infect Dis* 9: 138-139, 1990.
- 10) 岡田保誠, 稲川博司, 寺田泰蔵, 町田道郎, 坂本哲也: 脳神経外科感染症におけるガイドライン (3), 諸外国におけるガイドライン. 化学療法の領域 18 (Suppl 1): 56-60, 2002.
- 11) Pfauster B, Haring HP, Kampfl A, Wissel J, Schober M, Schmutzhard E: Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. *Clin Infect Dis* 25: 733-735, 1997.
- 12) Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ: Infections in neurologic surgery: The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am* 3: 343-354, 1992.
- 13) Working Party on the Use of Antibiotics in Neurosurgery of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Treatment of infections associated with shunting for hydrocephalus. *Br J Hosp Med* 53: 368-373, 1995.

要 旨

脳神経外科領域の術後髄膜炎に対する治療

長島 悟郎 鈴木 龍太 藤本 司 宇賀神和久
田澤 節子 浅井潤一郎 糸川 博 高橋 愛樹

脳神経外科領域の術後髄膜炎は, 起因菌の 70%以上を coagulase-negative *staphylococcus* (CNS) や methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) などが占め, 他部門では表皮ブドウ球菌とともに肺炎球菌やインフルエンザ桿菌が大部分を占めていた. また術後髄膜炎としての CNS 感染症では gentamycin (GM) 耐性 CNS が 40%以上を占め, 唯一すべての CNS に耐性を持たない薬剤は vancomycin (VCM) や arbekacin (ABK) などの抗 MRSA 薬であった. 脳神経外科領域での SSI としての術後髄膜炎では VCM の髄腔内投与が第一選択として考慮されるべきと考えられた.

—脳外誌 14: 331-335, 2005—