経験的抗菌薬療法 (empirical therapy) が奏効した肺炎球菌による重症髄膜炎の1例

瀧波 慶和*¹ 吉田 一彦*²*¹ 公立丹南病院救急科麻酔科, *² 同 脳神経外科
(〒916-8515 福井県鯖江市三六町1-2-31)Key words: bacterial meningitis, ②empirical therapy, ③*Streptococcus pneumoniae*

はじめに

細菌性髄膜炎は、頭蓋内化膿性感染症の中でも最も頻度が高く、1年間に10万人につき2.5人の発症率である。また抗菌薬の発達した今日でも死亡率は15~30%、後遺症率も10~30%といずれも高く、重症感染症として極めて重要な疾患の一つであり、早期診断と適切な治療がその予後に大きく影響することが知られている^{1)~3)}。今回我々は、外傷や手術歴および明らかな基礎疾患を指摘されていない健康成人に発症した、肺炎球菌による重症な急性細菌性髄膜炎に対し、早期の経験的抗菌薬療法 (empirical therapy) が奏効したと思われる1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 57歳, 女性。

主訴: 不穏状態 (意識障害), 発熱。

既往歴: 53歳時に第1, 3腰椎圧迫骨折。

現病歴: 10日程前から風邪気味であったが、前日の夕食まで普段通りの生活であった。受診当日朝37℃台の発熱と頭痛のため、当院内科を独歩受診した。待合室で急に不穏状態となり、救急外来に搬送された。

搬送時現症: 血圧170/90 mmHg, 体温 37.9℃, Japan coma scale (JCS) 100, Glasgow coma scale 7 (E1V2M4), 項部硬直中等度, 瞳孔正円で右/左 = 2.5/2.5 mm, 対光反射両側迅速, 眼球正中固定, Babinski徴候左陽性であった。

救急外来における経過: 直ちに頭部CTを施行した。脳の腫脹と左前頭洞および右上顎洞に副鼻腔炎の所見を認めた (Fig. 1)。細菌性髄膜炎を強く疑い、直ちにセフトリアキソン2 gを静脈内投与した (救急外来搬送20分後)。その後プロポフォール鎮静下に腰椎穿刺を行った。髄液所見は、圧50 cmH₂O, 黄白色に混濁しており、アミカシン50 mgをくも膜下腔内に投与した。細胞数3,029/3 (好中球2,965, リンパ球64), 蛋白697 mg・dL⁻¹, 糖0 mg・dL⁻¹であり、迅速顕微鏡検査にて肺炎球菌を認めた。血液検査では白血球数20,000 mm⁻³, CRP 15.7 mg・dL⁻¹と強い炎症反応を認めた。

入院後経過: ICU入室後は、第1病日よりセフトリアキソン1回2 gの静注を12時間毎 (4 g・day⁻¹) で開始し14日間、バンコマイシン1回1 gを生理的食塩水100 mLに溶解し30分間で静脈内投与を12時間毎 (2 g・day⁻¹) で開始し7日間、各々連日投与した (Fig. 2)。第2病日の髄液所見は、圧24 cmH₂O, 黄白色で前日より著明に混濁してお

り、アミカシン100 mgをくも膜下腔内に再び投与した。この時の髄液の細胞数12,448/3 (好中球10,112, リンパ球2,336), 蛋白330 mg・dL⁻¹, 糖31 mg・dL⁻¹であり、鏡検および培養で細菌は検出されなかった。血液検査では白血球数26,700 mm⁻³, CRP 30.8 mg・dL⁻¹であった。第8病日から全身に薬疹が出現したが、抗痙攣薬を中止したところ5日間で改善した (Fig. 2)。第10病日には意識清明となり、食事摂取可能となった。第17病日の髄液所見はほぼ正常化した。麻痺はないが四肢の脱力感を訴えたため、リハビリテーションを開始した。2ヶ月経った現在、脳波は正常で、治療による合併症はなく、軽度の右手の握力低下以外の神経学的後遺症もなく、経過良好である。

考 察

細菌性髄膜炎は、内科的緊急疾患であり、救急外来に到着して60分以内に治療を開始することを目標とすべきとされる²⁾³⁾。頭痛、発熱、項部硬直や意識障害などの臨床症状を呈してこの疾患を疑う時は、脳脊髄液のグラム染色や細菌培養の結果が判明する前に、患者の年齢や基礎疾患などから予想される原因菌に対して高用量の非経口的抗菌薬療法を、時期を逸しないように直ちに行うべきである²⁾³⁾。腰椎穿刺の数時間前ならば、先に抗菌薬を投与しても脳脊髄液中の白血球数、グルコース濃度は変化せず、グラム染色での起炎菌同定にも支障はない⁴⁾。

本症例は、前日まで比較的健康であった中年女性が急激な意識低下と不穏状態を呈し、眼球の正中固定から脳幹障害を疑った。頭部CT

Fig. 1 Precontrast CT showing paranasal sinusitis both in the right maxillary sinus (a) and in the left frontal sinus (b)

A case of serious pneumococcal meningitis successfully treated by empirical therapy

Yoshikazu Takinami*¹, Kazuhiko Yoshida*²*¹ Department of Anesthesiology and Emergency Medicine, *² Department of Neurosurgery, Tannan Regional Hospital (1-2-31 Sanroku-cho, Sabae, Fukui 916-8515, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2010;17:351~352.

Fig. 2 Clinical course and treatment
AMK, amikacin; BT, body temperature; CTRX, ceftriaxone;
JCS, Japan coma scale; VCM, vancomycin.

では脳の腫脹を認め、髄膜炎の先行感染を疑わせる左前頭洞および右上顎洞の副鼻腔炎が描出された。2007年にまとめられた「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」によると、本邦の成人における主要な原因菌は肺炎球菌であり、50歳以上で80%、6~50歳未満で60~65%を占めている¹⁾。さらに5%前後を占めるインフルエンザ菌や50歳以上で5%を占める黄色ブドウ球菌、6~50歳未満で5%ほどの髄膜炎菌などの可能性も考慮し、本症例では直ちにempirical therapyとして髄液移行性の良いセフトリアキソンを静脈内投与した。続く腰椎穿刺時には、緑膿菌や大腸菌などのグラム陰性菌も考慮し、髄液移行性の不良なアミノグリコシド系抗菌薬であるアミカシンをくも膜下腔内に直接投与した。

50歳以上では、原因菌判明まではリステリア菌も考慮に入れ、セフトリアキソンとともにアンピシリンの投与が推奨されている¹⁾。本症例では迅速鏡検で肺炎球菌が検出され、最初に投与した抗菌薬は適切であったが、最初に得られた髄液は蛋白697 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、糖0 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ といずれも著しく異常であり、予後不良のサインとされる^{2),3)}。第2病日の腰椎穿刺でも髄液は著しく混濁し、さらに細胞数が増加していたので、ペニシリンとセファロスポリン耐性の肺炎球菌も考慮してバンコマイシンを併せて投与した。髄液より培養された肺炎球菌に対する最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) は、ペニシリン0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、バンコマイシン0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、セフトリアキソン、セフォタキシム0.06 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以下といずれも感受性良好であった。従って本症例ではempirical therapyが奏効したと考えられる。本症例では治療薬物モニタリングを行えなかったが、特にバンコマイシンは安全域および有効治療域が狭いため、慎重投与が求められる。過去の経験より、今回のバンコマイシンの血中濃度は投与3日目まで10~25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、脳脊髄液中濃度は1.5~4.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ と予想される。またpharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論では、セフェム系抗菌薬は時間依存性に殺菌作用を有し、time above MICが長い程有効であり、分割投与が重要である。しかし、セフトリアキソンはセフェム系抗菌薬では最も半減期が長く、本症例における添付文書通りの投与量・法で十分に髄液濃度は維持できたものと考えられる。

一般に髄膜炎の急性期は、抗菌薬の血液脳関門の透過性は比較的良好だが、髄膜炎が改善すると透過性は悪くなるため、症状が改善しても抗菌薬を十分に続ける必要がある⁵⁾。本症例でも症状や炎症反応の改善が得られた後も抗菌薬を14日間連続投与した^{2),3)}。デキサメサゾンでは髄液の炎症を抑制し、脳脊髄液流出抵抗を下げた血液脳関門を安定させるなどの作用を有し、インフルエンザ桿菌や肺炎球菌による小児の髄膜炎には有効であるとの報告がある。成人の肺炎球菌による髄膜炎ではデキサメサゾン投与を推奨する文献も見られるものの、同剤はバンコマイシンの脳脊髄液への移行を低下させる可能性があるため、抗菌薬治療の補助療法としてステロイドを投与しなかった⁴⁾。

今回我々は、「細菌性髄膜炎の診断ガイドライン」にはない、アミカシンのくも膜下腔内投与を行った。抗菌薬のくも膜下腔内投与は、通常の全身投与に比べて少量で有効なMICや最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration, MBC) を得て維持できる利点を持ち、かつては特に多剤耐性のグラム陰性菌が起炎菌であるときはこの投与方法が選ばれてきた。しかし、くも膜下腔内に薬剤を直接注入するため、重篤な副作用である意識障害、脳幹障害、第8脳神経障害、痙攣、脊髄神経根炎などが生じやすいとされる。1978年、若井らは、髄膜炎に対して本邦において初めてゲンタマイシンのくも膜下腔内投与方法による治療効果を報告したが、24例中17例を同剤の単独投与のみで治癒させ、副作用は1例のみで聴力低下と平衡感覚障害および視力障害であった⁶⁾。Wirtらは、グラム陰性菌が起炎菌で他剤が無効であった難治性の髄膜炎や脳室炎の4例の小児患者に対し、各々の24時間髄液産生量1 mLに対して0.1 mgに相当するアミカシンの脳室内投与を14日間連続して行い副作用なく治癒させ、このアミカシンの量が髄液中のMICやMBCを十分に維持できると報告した⁷⁾。山嶋らは、難治性の術後の髄膜炎に対して、1回投与量50~100 mgのアミカシンを、症状が軽快するまで最大8回までもくも膜下腔内へ投与し、その後漸減ないし中止する方法を主張したが、彼らの報告では高音域の聴力低下や嘔吐、髄液のリンパ球の増加などの副作用が見られた⁸⁾。最近では、メチシリン耐性ブドウ球菌による髄膜炎に対してバンコマイシンのくも膜下腔内投与⁹⁾や同投与方法による硫酸アルベカシンの奏効例¹⁰⁾が報告されている。現時点では、抗菌薬のくも膜下腔内投与は安全性や投与量の点から、必ずしも確立された治療法ではないが、数多くの有効例が報告されており、アミノグリコシド系抗菌薬のように髄液移行性の不良なものや、バンコマイシンなど移行性が中等度のもの、点滴静注では効果が不十分なものに対して同投与法は1つの治療法と考える。特に重篤な髄膜炎症例には考慮されても良いと思われる。本症例でも、アミカシンを過去の報告通り投与した結果、有効な髄液濃度が維持され、セフトリアキソン、バンコマイシンと併用することでその治療効果が期待できた。

現在我が国では、高齢者や糖尿病などの慢性疾患をもつ人に23価肺炎球菌ワクチンの接種が奨励されているが、欧米に比較すると広くは行われていない。本症例のように、既往歴のない中年例もあり、また多剤耐性肺炎球菌が増加してきているので、ワクチン接種の普及が急務であると考えられる。

今回我々は、健康成人に発症した、肺炎球菌による重症な細菌性髄膜炎を経験した。救命には、早期の診断・empirical therapyが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 亀井 聡. 成人細菌性髄膜炎の診断・治療. 日集中医誌 2009;16:7-10.
- 2) Braunwald F, Wilson I, Kasper M, et al. Bacterial meningitis, brain abscess, and other suppurative intracranial infections. In: Scheld WM, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2419-26.
- 3) McPhee SJ, Papadakis MA. Bacterial & chlamydial infections. In: Schwartz BS, Chamber HF, editors. Current Medical Diagnosis & Treatment, 48th Edition. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 1260-1.
- 4) Root KL, Tyler KL. Meningitis, encephalitis, brain abscess, and empyema. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2621-7.
- 5) 古川恵一. 中枢神経感染症のマネージメント. Brain Med 2007;19:201-10.
- 6) 若井 進, 水谷 弘, 青木信彦, 他. ゲンタマイシンの髄腔内投与による髄膜炎の治療. 脳と神経 1978;30:1227-32.
- 7) Wirt TC, McGee ZA, Oldfield EH, et al. Intraventricular administration of amikacin for complicated Gram-negative meningitis and ventriculitis. J Neurosurg 1979;50:95-9.
- 8) 山嶋哲盛, 正印克夫, 染矢 滋, 他. 術後の難治性髄膜炎に対する Amikacin の髄腔内投与. Jpn J Antibiot 1983;36:522-8.
- 9) 中根 実, 菅沼明彦, 根岸昌功, 他. バンコマイシンの髄腔内投与が有効であったmethicillin耐性ブドウ球菌 (MRS) 髄膜炎の1例. 感染症誌 2005;79: 767-8.
- 10) 面田 恵, 小濱邦彦, 船越幸代, 他. 硫酸アルベカシンの髄腔内投与が奏効したMethicillin Resistant *Staphylococcus Epidermidis*による髄膜炎の1症例. 日化療会誌 2008;5(Suppl.A):139.

受付日2009年5月1日
採択日2009年9月28日