6. 成人の細菌性髄膜炎の診断と治療—日本のガイドラインから

岸田 修二

Key words : 細菌性髄膜炎, ガイドライン, 初期治療の流れ, 経験的治療

はじめに

細菌性髄膜炎は緊急性の高い疾患である。細菌性髄膜炎は治療しないと 100% 死亡する。我が国の細菌性髄膜炎は亀井らの全国調査によると、年間 1,500 名前後で、約 7 割が小児、成人は 400~500 名と推定されている¹⁾。本症は抗生物質や検査手法の発達した現代にも関わらず死亡率は 15~30%, また重篤な後遺症の割合も 10~30% にみられ、ここ数十年明らかな改善は見られていない^{2,3)}。このことは肺炎など他の臓器の感染症が、抗菌薬の発達に伴い転帰が改善している現状と大きく異なる点である。原因菌や年齢、宿主の状態などにもよるが、診断の遅れによる抗菌薬投与の遅れ、原因菌同定までの経験的な抗菌薬選択の不適切さ、抗菌薬投与量や投与回数など治療対応の不適切さなども大きな原因⁴⁾となり、対応如何によっては時に訴訟の対象となる疾患である。欧米でも細菌性髄膜炎の診断と治療水準の向上のため実用的なガイドラインが作成されているが、我が国でも 2007 年、日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症

学会の 3 学会合同により細菌性髄膜炎の診療ガイドラインが作成された⁵⁾。このガイドラインは、①細菌性髄膜炎の初期治療はまず症状・症候を早期に認識し、迅速診断の上に適切な抗菌薬と補助療法の導入を行う、②抗菌薬の選択は、他の臓器感染症と異なり、前向き・無作為二重盲検比較試験が少なく、その結果に立脚して構築することができない、③初期治療は基本的には経験的治療にならざるを得ないが、我が国における各年齢における主要原因菌と抗菌薬に対する耐性菌の疫学的現況を踏まえ考えるという基本認識の下に作成されている。今回主としてこのガイドラインに沿って成人の細菌性髄膜炎の診断から初期治療について述べる。

1. 疫学

1999 年~2004 年に行われた化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班の成績では、本邦の細菌性髄膜炎の原因菌は、6 歳から 49 歳までは肺炎球菌が多く、インフルエンザ菌が続く。50 歳以上ではこれらのほかにブドウ球菌、緑膿菌、リステリア菌などが加わる(図 1)。市中感染と院

がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科

Programs for Continuing Medical Education : B session ; 6. Treatment of acute bacterial meningitis in adults based on Japanese guideline for the management of bacterial meningitis.

Shuji Kishida : Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center-Komagome Hospital, Japan.

図 1. 本邦における成人細菌性髄膜炎の原因菌

A. B: (化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班 1999～2004 年による表 (文献 5) を改変)
C. (文献 4 より引用改変)

内感染を含めた厚生労働省サーベイランスならびに病院ベース報告でも肺炎球菌が最も多く、それに続き黄色ブドウ球菌が多く見られている。2004 年～2007 年に 108 施設を対象とした髄膜炎の原因菌の調査でも、成人では肺炎球菌、ついでブドウ球菌、リステリア菌が続いているが、インフルエンザ菌はほとんど見られていない(図 1)。すなわち、本邦では市中感染で最も多いのは肺炎球菌であり、院内感染ではブドウ球菌が多い。欧米に比べ髄膜炎菌の検出頻度が少ない。近年、多剤耐性肺炎球菌、 β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌など抗菌薬耐性菌が増加している。

2. 診断

髄膜炎を疑う場合、発熱、意識障害、項部硬直の 3 徴候が強調されるが、3 徴候が認められるのは半数にすぎない(表 1)。しかし頭痛を含めた 4 徴候のうち二つは 95% の患者に認められるし、99% の患者で一つは必ず見られるので、これらの徴候を認める場合には、まず本症を疑うことが重要である。

3. 診断のための検査

神経学的診察、一般血液検査・血液培養 2 セット、画像検査、髄液検査を速やかに行う(図 2)。血液培養は抗菌薬投与前に必ず行う。細菌性髄

表 1. 成人細菌性髄膜炎の臨床症状とその発現頻度（文献 5 より）

	英国 n=132	スペイン n=64	オランダ n=696
発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ：入院時）	97（%）	95.3（%）	77（%）
頭痛		85.9	87
項部硬直	82		
精神状態の変化	66	95.3	
錯乱ないし嗜眠	45		} 69
痛覚にのみ反応	8		
痛覚にも反応無し	11		
発熱・項部硬直・意識障害の三徴候	51		44
痙攣	10	12.5	5
皮疹・点状出血斑など	52	16.9	26

図 2. 検査の流れ（文献 5 より引用改変）

PCR：polymerase chain reaction

膜炎の確定診断は腰椎穿刺による髄液検査である。髄液検査は禁忌でない限り必ず行うべきであるが、脳ヘルニアなどの臨床症状が認められる場合には腰椎穿刺を行うことなく即座に治療を開始する。原則的には腰椎穿刺前に頭部CT (computed tomography) を行うが、脳CTで脳ヘルニアを起こす所見が見られるのは2%程度であり、意識障害、局所神経徴候、けいれん発作、乳糖浮腫、免疫不全を認めない場合や、60歳以上でない場合には、CT検査は必ずしも必要はない。しかし我が国ではCTが普及しているのでCT検査を腰椎穿刺前に先行させた方がよい。髄液検査では沈渣のグラム染色を行い、原因菌を迅速に推定することが重要である。

4. 初期治療

細菌性髄膜炎を疑ったら即経験的治療を開始する。髄液のグラム染色結果と年齢、宿主因子により原因菌の推定が可能であり、抗菌薬の選択に大いに役立つ。グラム染色は市中感染による髄膜炎の60~90%の症例で原因菌を推定でき、その検出によりほぼ100%の特異度で細菌性髄膜炎と診断できるとの指摘がある⁶⁾。しかしそれは抗菌薬の使用頻度が少ない米国での報告であり、容易に抗菌薬投与が行われる我が国ではこのような高い頻度ではあり得ない。またグラム染色の結果は、判定する者の経験や手技的な要因、さらに検体の取り扱い状況に大きく左右される傾向がある。抗菌薬は原因菌に対して有効な薬剤で、髄液移行性のよいものを選択し、殺菌能を最大限発揮できるように薬物動態と薬物力学に基づいて投与回数と投与量を設定する。ガイドライン (図3) ではグラム染色結果が得られる施設かどうか、グラム染色で菌が検出されるかどうか、年齢、基礎疾患の有無により推奨される抗菌薬を示している。実際の市中感染による細菌性髄膜炎の際の抗菌薬選択は、グラム染色の結果が迅速に診断できない場合に則って

行う場合が多い。本邦における成人細菌性髄膜炎の原因菌は肺炎球菌が多く、その半数はペニシリン耐性菌であり、同時にセファロsporin耐性であることを考慮すると、従来の初期治療薬でのアンピシリンと第3セフェム系抗菌薬の併用では対応できない。それに代わり、菌未確定時の初期抗菌薬は、免疫能が正常な50歳未満ではカルバパネム系抗菌薬パニペネム・ベタミブロン合剤 (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM) または第3世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシンの併用が並列して推奨されている。米国では第3セフェム系抗菌薬とバンコマイシンを推奨し、さらにサンフォードガイドでは現在のところ第一選択薬として第3セフェム系抗菌薬とバンコマイシンを、第二選択薬としてMEPMとバンコマイシンの併用をあげている⁷⁾。しかし本邦で分離されたペニシリン耐性球菌では、PAPM/BPが最も感受性が高く、最小発育阻止濃度 (MIC) が0.125 μ /mlと最も低値で、次いでMEPMとバンコマイシンが0.5 μ /mlであったこと、さらにカルバペネム系抗菌薬は髄液移行性も優れていることが考慮された結果である。米国のガイドラインのように第3セフェムとバンコマイシンの併用で十分細菌性髄膜炎の主要原因菌をカバーできるかもしれないが、バンコマイシンが広く使用されている米国ではバンコマイシン耐性菌による髄膜炎の報告もあり、我が国で耐性菌の出現・増加を抑制したいために、カルバペネム系抗菌剤が第一選択薬に加えられた。実際本邦で分離されたペニシリン耐性肺炎球菌を用いたマウス化膿性髄膜炎モデルでは、セフトリアキソンやセフトキシムで治療された群に比べ、MEPMやPAPM/BPで治療した群で明らかに高い生存率を示しており⁸⁾、この実験結果からもカルバペネム系抗菌薬が第一選択薬として推奨される。さらに50歳以上または免疫不全者では肺炎球菌、それも耐性化肺炎球菌が最も多いが、多剤耐性黄色ブドウ球菌、リステリア菌など原因菌が多様となるために第3世代

図 3. 成人細菌性髄膜炎の初期治療の流れ（文献 5 より引用改変）

セフェム系抗菌薬と、バンコマイシン、アンピシリンの併用を行う。さらに抗菌薬投与直前または同時に副腎皮質ステロイドの併用を行う。グラム染色で原因菌が推定される場合には想定された菌に対する選択薬を投与する（表 2, 3）。この場合も副腎ステロイドの併用を行う。

問題点として、①抗菌薬の推奨投与量が保険適応量を越えた設定である点と、②肺炎球菌に対してエビデンスが高いステロイドの使用を全ての髄膜炎の初期治療に適応してよいかという点がある。細菌性髄膜炎の治療では、薬剤を十分な髄液濃度に急速にあげて維持することが必要であるといわれている。肺炎球菌による家兎髄膜炎の実験では、抗菌薬の髄液濃度が最小殺

菌濃度の 10 倍以上必要とするとの報告や、βラクタム系抗菌薬による治療では、最小殺菌濃度以上の髄液濃度が維持される時間が投与中の 1 日の 95～100% を占めた場合に最大の殺菌濃度が得られるとの報告があり、従って一般感染症の最大投与量の 2～3 倍は必要と考えられ、投与量を設定された。またバンコマイシンも髄液移行性が低いため、1 日最大投与量を 2～3 g、血中濃度のモニタリングで 15～20 μg/ml のトラフ値を維持するのが望ましいとされている。副腎ステロイドの併用に関しては、抗菌薬による細菌の死滅に反応して発生する炎症性メディエーターの髄腔内放出を抑制しその結果、炎症と血管性浮腫を軽減させ、神経障害すなわち転機不良を

表 2. 成人細菌性髄膜炎の原因菌が推定された場合の抗菌薬の推奨抗菌薬（文献 5 より引用改変）

想定される原因菌	治療
肺炎球菌 (PISP, PRSP含む)	カルバペネム系抗菌薬 [パニペネム・ベタミブロン合剤またはメロペネム] または 第 3 世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] +バンコマイシン
インフルエンザ菌 (BLNAR, BLPAR, BLPACR含む)	第 3 世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン] または メロペネム または両者の併用
髄膜炎菌	第 3 世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシムまたはセフトリアキソン]
ブドウ球菌 (MRSA含む)	バンコマイシン または 第 4 世代セフェム系抗菌薬 [セフォゾプラン] または カルバペネム系抗菌薬 ただし, MRSAが想定される場合はバンコマイシンを選択
リステリア菌	アンピシリン
緑膿菌	第 3・4 世代セフェム系抗菌薬 [セフトジジム, セフォゾプラン] または カルバペネム系抗菌薬 [メロペネム]
大腸菌群	第 3・4 世代セフェム系抗菌薬 [セフォタキシム, セフトリアキソン, セフトジジム, セフォゾプラン] または カルバペネム系抗菌薬

PISP：ペニシリン低感受性、中等度耐性肺炎球菌，PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌，MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，BLNAR：βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌，BLPAR：βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌，BLPACR：βラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌

表 3. 成人細菌性髄膜炎治療に頻用される抗菌薬の投与量と投与法（文献 5 より）

抗菌薬	投与量	投与法
パニペネム・ベタミブロン合剤（カルペニン）	1 g/回	6 時間毎，点滴静注
メロペネム（メロペン）	2 g/回	8 時間毎，点滴静注
セフォタキシム（セフォタックス，クラフォラン）	2 g/回	4～6 時間毎，点滴静注
セフトリアキソン（ロセフィン）	2 g/回	12 時間毎，点滴静注
バンコマイシン（塩酸バンコマイシン）	500～750 mg/回	6 時間毎，点滴静注
アンピシリン（ピクシリン）	2 g/回	4 時間毎，点滴静注
セフトジジム（モダシン）	2 g/回	8 時間毎，点滴静注
セフォゾプラン（ファーストシン）	2 g/回	6～8 時間毎，点滴静注

軽減させる可能性がある。実際欧州デキサメタゾンスタディーで、デキサメタゾンを導入することにより死亡率、後遺症ともに減少を認めている。その結果を受け、欧米のガイドラインでもデキサメタゾン 0.15 mg/kgを抗菌薬の初回投

与時の 10～30 分前か同時投与、その後 6 時間毎に 2～4 日間投与を推奨しているが、しかし有用性が証明されているのは肺炎球菌のみである⁹⁾。本邦のガイドライン⁵⁾でも重篤な敗血症を基盤とした髄膜炎、すでに抗菌薬が投与されている髄

膜炎以外であればすべての髄膜炎にステロイドの初期投与を推奨している。初期治療において肺炎球菌以外でも有用かどうか現在でもコントラバーシャルで、2010年のCochraneレビューではステロイド併用のメタ解析から、神経学的後遺症の頻度はステロイド併用群で有意に低かったが、死亡率はプラセボと変わりがないと結論している¹⁰⁾。その後も初期治療に併用すべきかどうかは結論が出ていないので、結論がでるまで控えるべきだとの意見もあるが、投与法を間違えなければ転機を悪化させる訳ではないので、市中細菌性髄膜炎では肺炎球菌が多い現状では菌確定までの初期治療にガイドライン通り0.15 mg/kg、6時間ごと2～4日投与しても問題ないし、結果として肺炎球菌以外の原因菌であればその時点で中止すれば問題ないと考える。ステロイドの有用性に関しては今後も検討課題である。

5. 原因菌の特定された後の治療ならびに抗菌薬治療効果と投与期間

原因菌が判明し抗菌薬の感受性結果が得られれば、その結果に基づき適宜変更する。髄液移行性のよい殺菌性抗菌薬を最大量投与し、治療終了まで投与量を減量してはならない。

抗菌薬の治療効果は、抗菌薬投与後48時間以内に臨床症状の改善が得られない場合には治療失敗と考える。また治療開始2～3日後に髄液検査を再検し、細胞数、髄液糖の改善傾向、塗抹・培養の陰転化が確認できれば、抗菌薬が妥当として現行の抗菌薬を続行する。

投与期間はあくまでも目安ではあるが、肺炎球菌、インフルエンザ菌は10～14日間、髄膜炎菌は7～10日、大腸菌や他の腸内細菌、リステリア菌は3～4週間である。

臨床症状が改善し、全身の炎症所見の正常化、髄液所見の正常化、画像での膿瘍形成の有無を確認後、さらに1週間同等量を継続投与し、終

了とする。

6. 細菌性髄膜炎の診断と初期治療におけるキーポイント

①原因不明の発熱、頭痛を呈する場合、髄膜炎の可能性を常に考慮する。

②髄膜炎を疑ったら、速やかに髄膜炎の検査を行う。髄膜炎の検査・治療が困難な施設の場合には、検査・治療のできる医療機関に速やかに転院させる。

③細菌性髄膜炎の治療は、菌の培養結果を待たずに、年齢や合併症から原因菌を推定し、原因菌をカバーする初期の経験的治療を速やかに開始する。

④細菌性髄膜炎の経験的治療開始に際し、抗菌薬投与前ないし同時にステロイドの大量投与を併用してもよい。

⑤原因菌が同定され薬剤感受性結果が得られた時点で、その結果に基づき抗菌薬を変更する。

⑥抗菌薬の選択は、髄液移行性のよい殺菌性抗菌薬を最大量投与し、治療終了まで投与量を減量してはならない。

おわりに

細菌性髄膜炎は患者の生命にかかわる神経内科学的緊急事態の疾患である。予後を考えると、本症を疑い、早期治療を開始するといった過度な処置も決して間違いではない。迅速な診断・治療の一般化と治療成績向上のためガイドラインの普及が望まれ、またガイドラインの有用性に関する前向き調査と、細菌の疫学調査と抗菌薬の開発に伴う時期を得た見直しが今後必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Kamei S, et al : Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 39 : 894–900, 2000.
 - 2) van de Beek D, et al : Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 354 : 44–53, 2006.
 - 3) Thigpen MC, et al : Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 364 : 2016–2025, 2011.
 - 4) Sakata H, et al : Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 16 : 396–406, 2010.
 - 5) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 : 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 日本神経治療学会, 他監修. 医学書院, 東京, 2007.
 - 6) Fitch MT, et al : Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 7 : 191–200, 2007.
 - 7) Gilbert DN : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011, 41th edition, Antimicrobial therapy, 2011, 7–9.
 - 8) 江里口義朗, 他 : マウスを用いたPRSP髄膜炎モデルに対するメロペネムの治療効果. *臨床と微生物* 32 : 193–199, 2005.
 - 9) Brouwer MC, et al : Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology* 75 : 1533–1539, 2010.
 - 10) Brouwer MC, et al : Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 8 : CD004405
-