

細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014

Practical Guideline for Bacterial Meningitis 2014

© Societas Neurologica Japonica, Japanese Society of Neurological Therapeutics,
Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, 2014

Published by Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2014

細菌性髄膜炎 診療ガイドライン 2014

監修 日本神経学会，日本神経治療学会，日本神経感染症学会
編集 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会

南江堂

監修

日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会

編集

「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会

委員長

亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授

副委員長

細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学講座 主任教授

委員

石川 晴美 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

岩田 敏 慶應義塾大学医学部感染症学教室 教授

生方 公子 北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室 前教授

慶應義塾大学医学部感染症学教室 非常勤講師

齋藤 昭彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 教授

辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学分野 教授

中嶋 秀人 大阪医科大学内科学 I 神経内科 講師

細川 直登 亀田メディカルセンター(亀田総合病院) 感染症科/臨床検査科 部長

三木 健司 川口市立医療センター神経内科 前副部長

長岡西病院神経内科 リハビリセンター長

水口 雅 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医学分野 教授

委員・事務担当

森田 昭彦 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

評価・調整委員

糸山 泰人 国際医療福祉大学 副学長

倉田 毅 国際医療福祉大学(国際医療福祉大学塩谷病院)(中央検査部長) 教授

高須 俊明 日本大学医学部 名誉教授

原 寿郎 九州大学大学院医学系研究院成長発達医学(小児科) 主任教授

作成協力者

山本 知孝 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学分野 助教

謝 辞

「日本発」の「日本における」診療ガイドラインの構築が極めて重要との認識に格別のご理解を賜り、「日本発」のエビデンス構築のための臨床治験および「日本における」疫学的現況についての実態調査にご尽力賜りました諸先生、さらに本ガイドライン作成にあたり多大なご助言およびご尽力を賜りました諸先生に感謝申し上げます。ここにお名前とご所属を掲載させていただき、心より御礼申し上げます。

荒木 俊彦	川口市立医療センター神経内科
荒木 信夫	埼玉医科大学病院神経内科・脳卒中内科
市山 高志	鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科
岩崎 泰雄	東邦大学医療センター大森病院内科学講座神経内科
上田 美紀	名古屋掖済会病院神経内科
落合 淳	名古屋掖済会病院神経内科
片山 容一	日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野
河端 聡	旭川赤十字病院神経内科
黒田 宙	東北大学病院神経内科
小林 麗	国立病院機構名古屋医療センター神経内科
佐藤 滋	広南会広南病院神経内科
佐藤 晶論	福島県立医科大学小児科学講座
進藤 克郎	倉敷中央病院神経内科
鈴木 靖士	国立病院機構仙台医療センター神経内科
田北 智裕	国立病院機構熊本医療センター神経内科
高橋 恵子	日本大学医学部内科学系神経内科学分野
高橋 昌里	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
中山 智祥	日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
丹羽 淳一	愛知医科大学病院神経内科
林 直毅	国立病院機構名古屋医療センター神経内科
平山 哲之	国立病院機構名古屋医療センター神経内科
福嶌 由尚	雪の聖母会聖マリア病院救命救急センター
藤田 之彦	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
三嶋 廣繁	愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学
南 正之	日本大学医学部内科学系神経内科学分野
麦島 秀雄	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
山岸 由佳	愛知医科大学病院感染制御部
吉田 一人	旭川赤十字病院神経内科
吉野 篤緒	日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

神経疾患診療ガイドラインの発行について

日本神経学会では、2001年に当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症」、「痴呆性疾患」、「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会（葛原茂樹前代表理事）で改訂を行うことを決定し、「治療ガイドライン2010」では、「慢性頭痛」、「認知症」（2010年発行）、「てんかん」（2010年発行）、「多発性硬化症」（2010年発行）、「パーキンソン病」（2011年発行）、「脳血管障害」の6疾患の治療ガイドライン作成委員会、および「遺伝子診断」（2009年発行）のガイドライン作成委員会が発足しました。

「治療ガイドライン2010」の作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある作成委員会構成を行いました。利益相反に関して、このガイドライン作成に携わる作成委員会委員は、「日本神経学会利益相反自己申告書」を代表理事に提出し、日本神経学会による「利益相反状態についての承認」を得ました。また、代表理事のもとに統括委員会を置き、その下に各治療ガイドライン作成委員会を設置しました。この改訂治療ガイドラインでは、パーキンソン病を除く全疾患について、他学会との合同委員会で作成されました。

2009年から2011年にかけて発行された治療ガイドラインは、代表的な神経疾患に関するものでしたが、その他の神経疾患でも治療ガイドラインの必要性が高まり、2011年の理事会で新たに6神経疾患の診療ガイドライン（ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症）を2013年に発行することが決定されました。また、ガイドラインでは、診断や検査も重要であるため、今回のガイドライン作成では「診療ガイドライン2013」という名称を用いることになりました。各診療ガイドライン作成委員会委員長は代表理事が指名し、各委員長が委員、研究協力者、評価・調整委員の候補者を推薦して、候補者は利益相反自己申告書を提出し、利益相反審査委員会の審査と勧告に従って各委員長と調整した上で、理事会で承認するという手順を取っています。また、今回も他学会との合同委員会で作成されました。快く合同委員会での作成に賛同いただいた各学会には深謝いたします。

「診療ガイドライン2013」は、2002年版、2010年版と同じく evidence-based medicine (EBM) の考え方に基づいて作成され、Q & A（質問と回答）方式で記述されていますので、2010年版と同様に読みやすい構成になっています。回答内容は、引用文献のエビデンスを精査し、エビデンスレベルに基づく推奨のグレードを示しています。しかしながら、疾患や症状によっては、エビデンスが十分でない領域もあり、薬物治療や脳神経外科治療法が確立されているものから、薬物療法に限界があるために非薬物的介入や介護が重要なものまで、治療内容は疾患ごとに様々であり、EBMの評価段階も多様です。さらに、治療目標が症状消失や寛解にある疾患と、症状の改善は難しくQOLの改善にとどまる疾患とでは、治療の目的も異なります。

そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示しています。

診療ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにも留意下さい。同一疾患であっても、最も適切な治療は患者さんごとに異なり、医師の経験や考え方によっても治療内容は異なるかもしれません。診療ガイドライン 2013 は、あくまで、治療法を決定する医師がベストの治療法を決定する上での参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに提示したものです。

診療ガイドライン 2013 が、診療現場で活躍する学会員の皆様の診療に有用なものとなることを願っております。神経疾患の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。日本神経学会監修の診療ガイドライン 2013 を学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はより良いものになっていきます。診療ガイドライン 2013 が、学会員の皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2014年12月

日本神経学会

前代表理事 水澤 英洋

代表理事 高橋 良輔

前ガイドライン統括委員長 辻 貞俊

ガイドライン統括委員長 祖父江 元

追補

当初計画では6神経疾患の診療ガイドライン(ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症)を2013年内に発行する予定でしたが、作成に時間を要したため、重症筋無力症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、細菌性髄膜炎については2014年の発行となりました。上記では、「診療ガイドライン2013」との表記を用いていますが、これら3神経疾患も同様の位置付けのものをご理解ください。

序

細菌性髄膜炎は、初期治療が患者の転帰に大きく影響するため、緊急対応を要する疾患 (Neurological emergency) として位置づけられている。新たな抗菌薬や検査方法の進歩した現在でも、世界的にみてもいまだ十分に満足しうる治療成績とはいえない。その大きな要因として、本症における適切な抗菌薬の投与の遅れが指摘されていた。この問題解決には、第一線の一般医が本症を早期に疑うことの重要性を理解することについての周知の必要性和、本症の初期診断の難しさに対する一定の基準作成および不適切な治療に対する改善の必要性の理解が重要と考えられていた。このような背景をもとに、2006年11月に日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の3学会合同による本症の診療ガイドラインが公表された。この作成では、一般医が読んでわかりやすいガイドラインの記載にすることと、救急現場において直ちにこのガイドラインを参考にして治療できるように、最初の見開きにフローチャートを示し、このガイドラインが上記3学会ホームページから学会員以外のすべての人が閲覧できるような体制を構築した。このガイドライン作成により、これら上記の諸問題に対する改善には、少なからず寄与できたのではないかと考えている。

しかしながら、この診療ガイドライン作成からすでに時間が経過しており、さらにその後導入されたワクチンの対応なども含めて、その改訂が強く求められてきた。

今回、本症の診療ガイドラインの改訂にあたり、作成委員が共有した基本的認識について、ここでまず触れておく。

本症の治療は、基本的に肺炎などのほかの感染症と異なり、数時間で意識清明から昏睡になり死亡する場合もあり、その緊急性と病態を理解して臨む必要がある。基本的に本症の治療は、その地域における年齢階層別主要起炎菌の分布、耐性菌の頻度および宿主のリスクを考慮し、抗菌薬選択を行うことが必要である。実際に、海外における本症の診療ガイドラインにおける治療選択は、その国の疫学的現況を背景に作成されており、国により推奨されている治療が異なっている現状がある。

このような現状を踏まえ、今回の診療ガイドラインの全面改訂に際し、われわれはできる限り、現時点の日本における細菌性髄膜炎の疫学的現況を把握することから始め、この現況を踏まえて診療ガイドラインを構築することを試みた。つまり、単に欧米の診療ガイドラインを参考にして作成するのではなく、本症についての「日本発」の「日本における」診療ガイドラインの構築が極めて重要との認識に立脚し作成作業を行った。さらに、従来の欧米のガイドラインで未検討であった点についても、「日本発」のエビデンス構築の点から、今回、臨床治験を実施し、その検討を行った。

しかしながら実際に、これらの実施は極めて困難な作業であり、他疾患のガイドラインで用いている高いエビデンスレベルに基づいたデータ構築の点からは十分なものとはいえないかもしれない。しかし、「日本の」「日本による」「日本のための」ガイドライン構築という基本認識

にご理解を賜り、限られた時間のなかで非常に困難な作業を実施していただいた作成委員・作成協力者および前述の疫学調査や臨床治験の実施に際し、多大な御尽力を賜った諸先生には、この場をおかりして心より感謝するものである。

なお、作成作業中の2013年4月からワクチンの小児における公費負担(定期接種化)が実施され、接種率が90%以上に急激に上昇し、現時点で、少なくとも小児におけるインフルエンザ菌性髄膜炎の発症は大きく減少してきており、これらの動向把握にも時間を要した。この動向を踏まえたうえで、限られた時間のなかで治療指針の作成を各委員には行っていただいた。

2013年11月より現在の7価の結合型肺炎球菌ワクチンから、13価のワクチンへの導入・切り替えが実施されており、これによりさらなる発症動向の変化が予想されている。以上のことを踏まえていうならば、このガイドラインの診療指針は、あくまで現時点における推奨であり、今後想定される本症の発症動向の変化や各種抗菌薬に対する耐性化の変化などにより、この推奨が変更される可能性も残されている。

したがって、この診療ガイドラインは現時点の日本における細菌性髄膜炎の診断と治療水準の向上を目的として作成しており、臨床現場において刻々と変わる個々の患者の病態に合わせた臨床家の治療についての裁量権や今後の疫学的変化に対応した治療について規定するものではないことを、ここにお断りしておく。

2014年12月

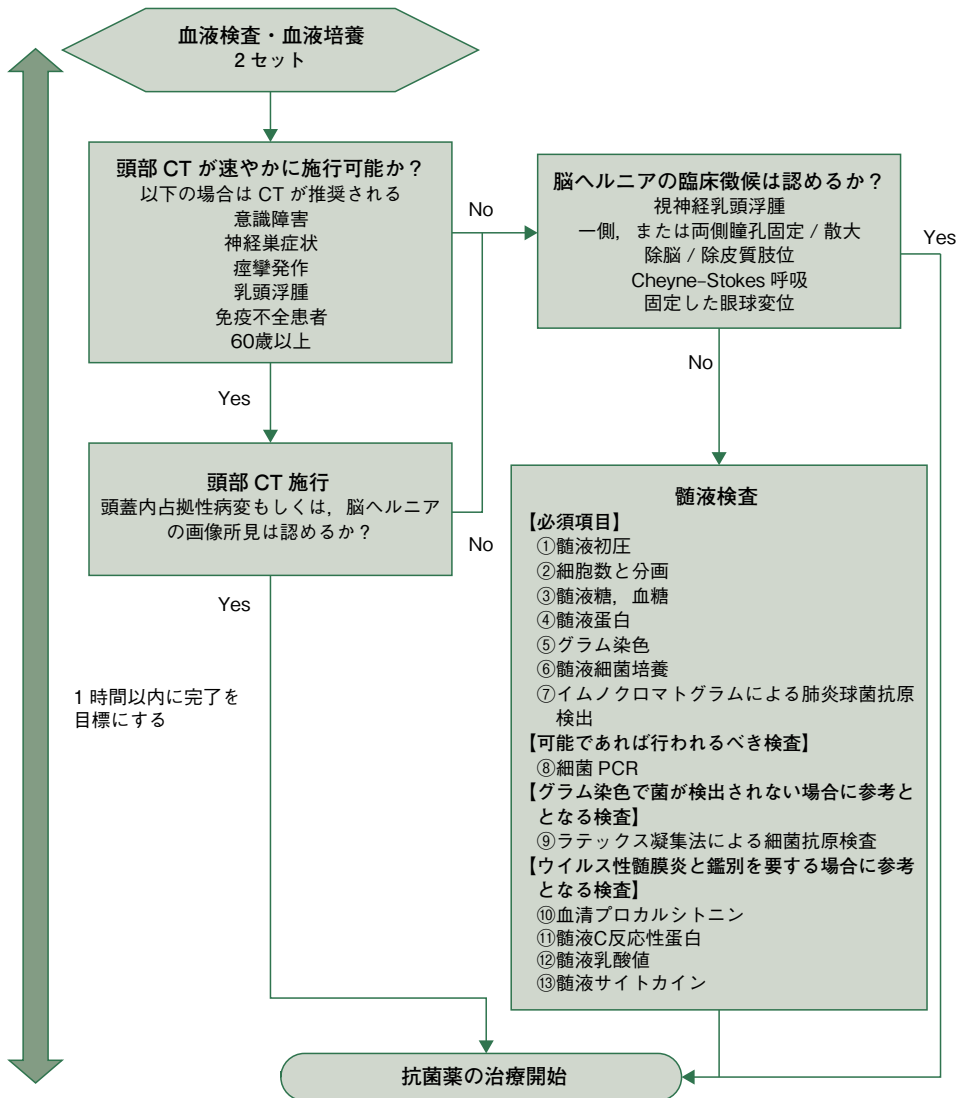
「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会 委員長

亀井 聡

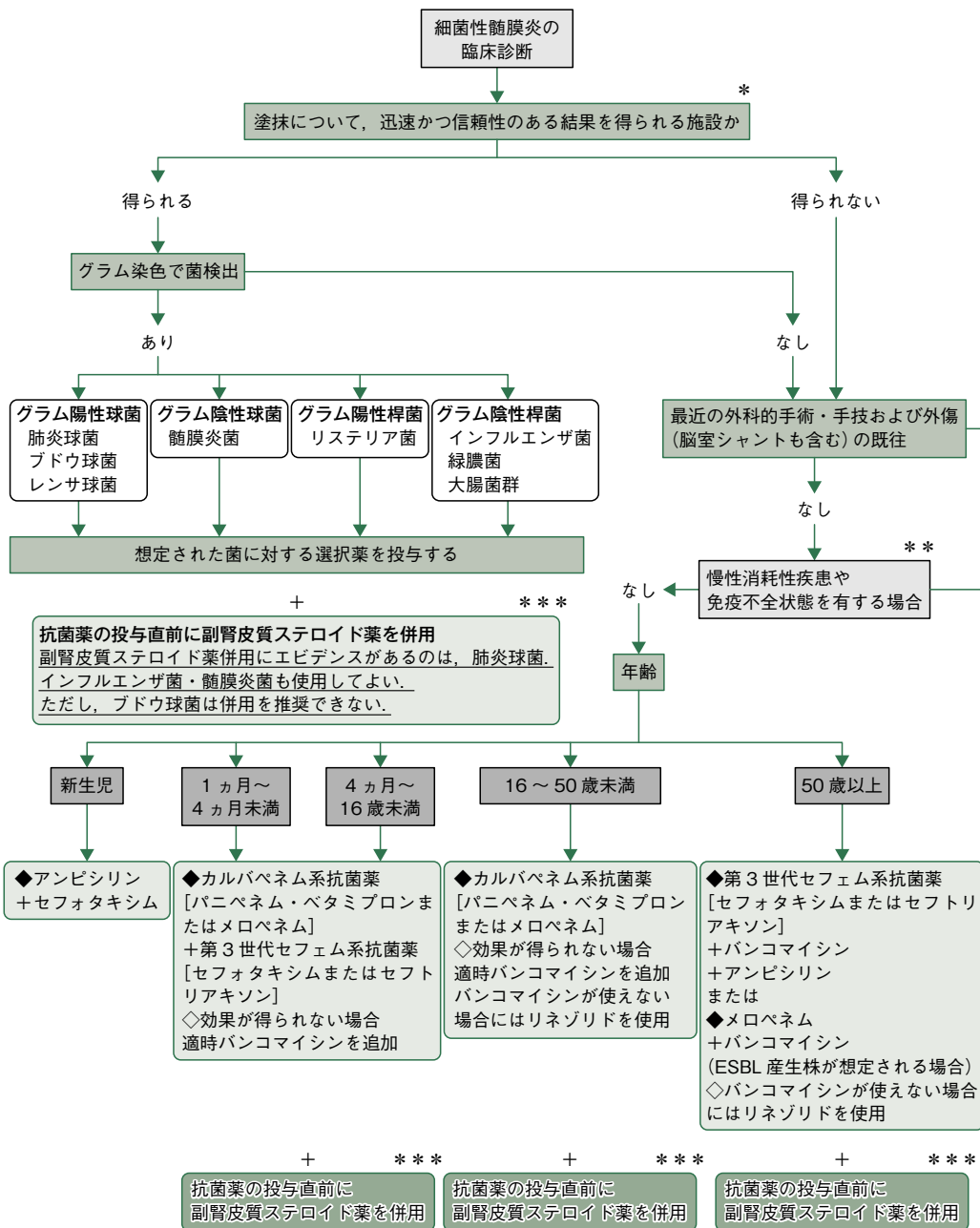
フローチャート・巻頭表

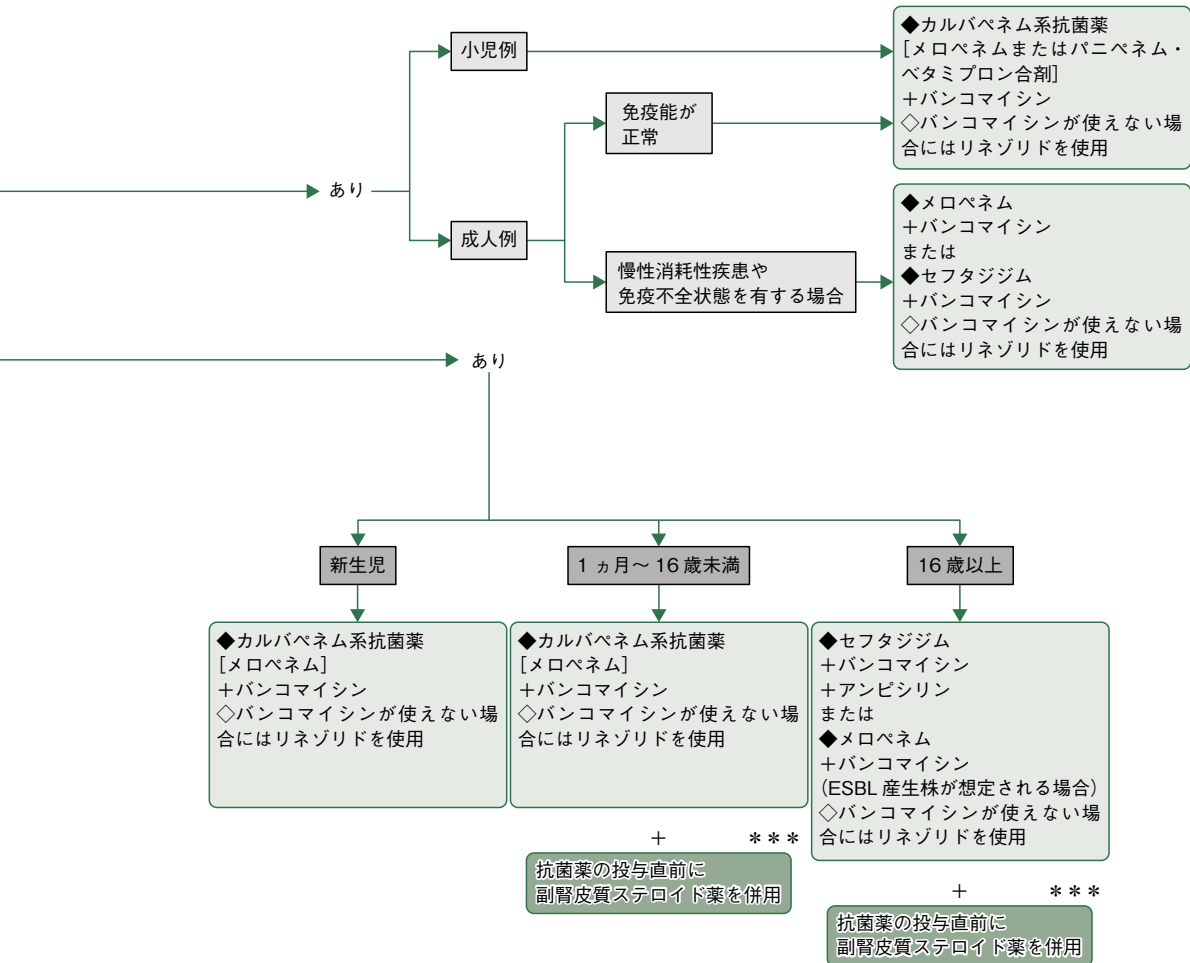
【巻頭フローチャート：検査手順】

臨床症状より細菌性髄膜炎が疑われた場合の検査手順



【巻頭フローチャート：治療】





* : グラム染色の結果は、それを判定する者の経験や手技的な要因および検体の取り扱い状況に大きく依存する。つまり、迅速かつ信頼性のある結果が十分に確立できない場合には、フローチャートの「得られない」を選択して治療を開始する。なお、グラム染色の結果に基づいて治療を開始し、臨床症状および髄液所見から効果不十分と判断された場合には、フローチャートの「得られない」を選択し直し、治療を変更する（培養および感受性結果が得られるまで）。

** : 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者：糖尿病、アルコール中毒、摘脾後、悪性腫瘍術後、癌状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗癌剤や免疫抑制薬の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者。

*** : 副腎皮質ステロイド薬の併用の投与方法：新生児を除く乳幼児・学童および成人の副腎皮質ステロイド薬の併用を推奨する。基本的には、抗菌薬の投与の10～20分前に、デキサメタゾンを0.15mg/kg・6時間毎（体重60kgの場合、デキサメタゾン36mg/日）、小児では2～4日間、成人では4日間投与する。ただし、新生児および頭部外傷や外科的侵襲に併発した細菌性髄膜炎では、副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない（第7章-2「副腎皮質ステロイド薬の併用」の項を参照）。

【治療の原則】

- 細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死的であるため、菌の培養結果を待たずに、前述の経験的治療を早急に開始すべきである。この初期の抗菌薬投与は、起炎菌が同定され抗菌薬の感受性結果が得られた場合、その結果に基づき変更する。なお、この治療指針は、現時点での日本における細菌性髄膜炎の起炎菌の出現頻度および抗菌薬に対する非感性（中間型と耐性）菌の検出頻度を踏まえ作成されている。したがって、今後の耐性菌の検出頻度や抗菌薬に対する感性の変化によって、選択薬が代わる場合もありうる。
- 起炎菌が同定され、薬剤感受性結果が得られたら、直ちにその結果をもとに抗菌薬を変更する。一方、感受性結果から、投与が不要な抗菌薬は直ちに中止する。特にバンコマイシンは、バンコマイシン非感性（中間型と耐性）菌（腸球菌や肺炎球菌）の出現が懸念されるので、不要の場合は直ちに投与を中止する。
- 主要な抗菌薬の標準的な投与量と投与方法

【成人例】（1日最大投与量）

- (1) パニペナム・ベタミプロン（カルベニン[®]）：1.0g・6時間毎に点滴静注（4g/日）【保険適用は2g/日】
- (2) メロペナム（メロペン[®]）：2.0g・8時間毎に点滴静注（6g/日）
- (3) セフォタキシム（セフォタックス[®]・クラフォラン[®]）：2.0g・4～6時間毎に静注または点滴静注（12g/日）【保険適用は4g/日】
- (4) セフトリアキソン（ロセフィン[®]）：2.0g・12時間毎に静注または点滴静注（4g/日）
- (5) バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）：30～60mg/kg/日・8～12時間毎に点滴静注（3g/日）【保険適用は2g/日】
- (6) アンピシリン（ビクシリン[®]）：2.0g・4時間毎に静注または点滴静注（12g/日）【保険適用は4g/日】
- (7) セフトジジム（モダシン[®]）：2.0g・8時間毎に静注または点滴静注（6g/日）【保険適用は4g/日】
- (8) リネゾリド（ザイボックス[®]）：600mg・12時間毎に点滴静注（1,200mg/日）【保険適用は1,200mg/日】

【小児例】

- (1) パニペナム・ベタミプロン（カルベニン[®]）：100～160mg/kg/日・分3～4・点滴静注
- (2) メロペナム（メロペン[®]）：120mg/kg/日・分3・点滴静注
- (3) ドリペナム（フィニボックス[®]）：120mg/kg/日・分3・点滴静注
- (4) セフォタキシム（セフォタックス・クラフォラン[®]）：200～300mg/kg/日・分3～4・静注または点滴静注（新生児：日齢で0～7日は100～150mg/kg/日・分2～3、8～28日は150～200mg/kg/日・分3～4）
- (5) セフトリアキソン（ロセフィン[®]）：80～120mg/kg/日・分1～2・静注または点滴静注
- (6) バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）：40～60mg/kg/日・分3～4・点滴静注（新生児：日齢で0～7日は20～30mg/kg/日・分2～3、8～28日は30～45mg/kg/日・分3～4）【血清トラフ値を15～20μg/mLに維持する】
- (7) アンピシリン（ビクシリン[®]）：300～400mg/kg/日・分3～4・静注または点滴静注（新生児：日齢で0～7日は150mg/kg/日・分3、8～28日は200mg/kg/日・分3～4）
- (8) リネゾリド（ザイボックス[®]）：1,200mg/日・分2・点滴静注（12歳未満30mg/kg/日・分3で、1回量は600mgを超えないこと）

注）ただし、上記（1）～（7）の小児における1日投与量は、いずれも成人における1日最大用量を超えないこと。

【投与期間】

投与期間は検出菌や感染源（中耳炎や副鼻腔炎、手術創など）の状況により異なる。一般に解熱し、症状が改善した後7～10日間は抗菌薬の継続投与が望ましい。表1のような投与日数が推奨されている。しかし、これらはあくまで目安であって個々の症例における臨床経過によって投与日数を決定すべきである。抗菌薬の投与期間は複雑な症例や改善が遅い場合は長めのほうが安全と考えられている。また、前医で抗菌薬がすでに投与された、部分的治療を受けた患者では、起炎菌が検出されない場合もある。臨床症状が改善したとしても、抗菌薬の投与続行が不可能な状況にない限り（副作用の出現など）、途中での投与量の減量や推奨投与期間前の中止は慎む。

表頭表 1 標準的な投与期間

起炎菌	投与期間（日）
髄膜炎菌	7
インフルエンザ菌 (<i>H. influenzae</i>)	7
肺炎球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	10～14
B群レンサ球菌 (GBS)	14～21
好気性グラム陰性菌	21
リステリア菌	≥ 21

巻頭表 2 起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択（成人）*

*薬剤選択指針：塗抹染色や培養検査で菌が判明したが、薬剤感受性が不明の場合は、その菌の耐性菌を考慮して薬剤を選択する。薬剤感受性試験による MIC あるいは PCR 法による薬剤耐性遺伝子が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

病原微生物	標準治療薬	第2選択薬
肺炎球菌	バンコマイシン+第3世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン
ペニシリン G の MIC ≤ 0.06 μg/mL ≥ 0.12 μg/mL セフトリアキソンまたはセフォタキシムの MIC < 1.0 μg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン	第3世代セフェム
≥ 1.0 μg/mL	第3世代セフェム バンコマイシン+第3世代セフェム	メロペネム パニペネム・ベタミブロン メロペネム パニペネム・ベタミブロン
インフルエンザ菌		
アンピシリン感性 BLNAR BLPACR	アンピシリン セフトリアキソン セフトリアキソン	セフトリアキソン メロペネム メロペネム
髄膜炎菌		
ペニシリン G の MIC < 0.1 μg/mL ≥ 0.1 μg/mL	ペニシリン G またはアンピシリン 第3世代セフェム	第3世代セフェム メロペネム
リステリア菌	アンピシリンまたはペニシリン G	ST 合剤
B 群レンサ球菌 (GBS)	アンピシリンまたはペニシリン G	第3世代セフェム
大腸菌およびその他の腸内細菌科	第3世代セフェム	メロペネム アズトレオナム ST 合剤 アンピシリン
ESBL 産生株	メロペネム	
緑膿菌球	セフトアジジム (セフェピム：髄膜炎の保険適用はない)	メロペネム アズトレオナム シプロフロキサシン
黄色ブドウ球菌		
メチシリン感性 (MSSA)		セフェピム メロペネム バンコマイシン
メチシリン耐性 (MRSA)	バンコマイシン	ST 合剤 リネゾリド
表皮ブドウ球菌	バンコマイシン	リネゾリド
腸球菌属		
アンピシリン感性 アンピシリン耐性 アンピシリン・バンコマイシン耐性	アンピシリン+ゲンタマイシン バンコマイシン+ゲンタマイシン リネゾリド	

註) BLNAR：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、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、ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生株、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

巻頭表 3 起炎菌が判明した場合の抗菌薬の標準的選択（小児）*

*薬剤選択指針：塗抹染色や培養検査で菌が判明したが、薬剤感受性が不明の場合は、その菌の耐性菌を考慮して薬剤を選択する。薬剤感受性試験による MIC あるいは PCR 法による薬剤耐性遺伝子が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

起炎菌	標準治療薬	第2選択薬
B群レンサ球菌（GBS）	アンピシリン	第3世代セフェム
肺炎球菌	パニペネム・ベタミブロン	パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン
ペニシリン G の MIC < 0.1 μg/mL ≥ 0.1 μg/mL	アンピシリン パニペネム・ベタミブロン	第3世代セフェム パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン
薬剤耐性遺伝子 gPSSP gPISP (pbp2x) gPISP (pbp2b, 1a+2x, 2x+2b) gPRSP (pbp1a+2x+2b)	アンピシリン アンピシリン パニペネム・ベタミブロン パニペネム・ベタミブロン	第3世代セフェム 第3世代セフェム パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン パニペネム・ベタミブロン+バンコマイシン
ブドウ球菌属	バンコマイシン	
MRSA・MRSE MSSA	バンコマイシン	リネゾリド パニペネム・ベタミブロン またはメロペネムまたはセフォゾラン
腸球菌属	アンピシリン+ゲンタマイシン	
アンピシリン感性 アンピシリン耐性	アンピシリン+ゲンタマイシン バンコマイシン+ゲンタマイシン	リネゾリド
リステリア菌	アンピシリン±ゲンタマイシン	
髄膜炎菌	アンピシリン	
アンピシリンの MIC < 0.1 μg/mL ≥ 0.1 μg/mL	アンピシリン セフトリアキソン	メロペネム
インフルエンザ菌	メロペネムまたはセフトリアキソン	メロペネム+セフトリアキソン
アンピシリンの MIC < 1.0 μg/mL ≥ 1.0 μg/mL	アンピシリン メロペネムまたはセフトリアキソン	メロペネム+セフトリアキソン
薬剤耐性遺伝子 gBLNAS gBLPAR gBLNAR・gBLPACR	アンピシリン セフォタキシムまたはセフトリアキソン メロペネムまたはセフトリアキソン	メロペネムまたはパニペネム・ベタミブロン またはドリベネム メロペネム+セフトリアキソン
緑膿菌	メロペネム	セフトラジジムまたはアズトレオナム
大腸菌	セフォタキシム	メロペネムまたはパニペネム・ベタミブロン
ESBL 産生株大腸菌	メロペネムまたは パニペネム・ベタミブロン	

註) ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生株大腸菌，MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，MRSE：メチシリン耐性表皮ブドウ球菌，MSSA：メチシリン感性黄色ブドウ球菌

細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 について

1. ガイドライン作成の資金源および利益相反 (conflict of interest : COI) について

このガイドラインは、日本神経学会の経費負担により作成された。このガイドラインは、日本神経学会および日本神経治療学会などの COI 運用規程に基づき、適切な COI マネージメントのもとに作成された。このガイドライン作成に携わる委員長、副委員長、委員、作成協力者、および評価・調整委員は各学会の理事会および日本神経学会ガイドライン統括委員会・日本神経治療学会治療指針作成委員会の承認を得ている。

「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会では、当該疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準で、各委員から過去 1 年間の利益相反状況の申告を得た。

役人報酬など(100 万円以上)、株式など(100 万円以上もしくは全株式の 5 パーセント以上保有)、特許権使用料(100 万円以上)、講演料など(50 万円以上)、原稿料など(50 万円以上)、研究費・助成金など(200 万円以上)、旅費・贈答品など(5 万円以上)、奨学(奨励)寄付金など(200 万円以上)、寄付講座への所属。

COI で申告された企業を以下に示す。

- ・ヤンセンファーマ株式会社
- ・株式会社ニコン
- ・MSD 株式会社
- ・アステラス製薬株式会社
- ・エーザイ株式会社
- ・ファイザー株式会社
- ・塩野義製薬株式会社
- ・大日本住友製薬株式会社
- ・田辺三菱製薬株式会社

2. 作成手順と組織

このガイドラインは、一般医家を対象とし、主に髄膜炎を診療する神経内科・小児科・救急救命センター・内科の第一線の現場の医師の利用を想定して作成された。このガイドラインは、日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の監修のもとに、3 学会に所属する神経内科、小児科、および疫学の専門家により作成委員会が構成されている。

本ガイドラインの作成手順は、最近の診療ガイドラインにおける世界的な作成基準を踏まえ、日本医療機能評価機構の運営する Minds によってまとめられた「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」(以下、Minds 2007 と略記)を参照し、①Clinical question : CQ の形式を用いる、②文献検索の方法の統一と公開、③作成案の公開 (public comment)、④ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反についての開示、⑤外部評価 (評価・調整委員) の実施、⑥推奨と推奨グレード、文献のエビデンスレベルを明確に示すこと、⑦推奨の決定については、担当作成委

員が原案を作成し、NIH consensus development conferences 形式に基づき実施、⑧本症が neurological emergency であり、患者を前にした場合の利便性を考え、診療フローチャートを巻頭に掲載とした。

3. エビデンスレベルおよび推奨度について

「序」に述べられているとおり、細菌性髄膜炎はタイミングよく適切な治療が行われないと、極めて予後が悪い疾患であり、その医療水準の向上のためには、初期対応の改善が不可欠である。専門医以外の一般の実地臨床家にとって、わかりやすく実用的なガイドラインとするために、特に以下の点に配慮してエビデンスレベルの分類と推奨度の決定を行った。

エビデンスレベルの分類は、エビデンスの科学的妥当性の指標となるものであり、日本では Minds 2007 が、現時点で最も標準的と考えられ、本ガイドラインでは Minds 2007 で示されているエビデンスレベルを採用した(表 1)。 <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/glg1/glg1.pdf>

表 1 本ガイドラインで用いたエビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007, 医学書院, 東京, p15, 2007 より転載)

推奨度の分類に関しては、急性細菌性髄膜炎の臨床的特殊性を考慮に入れ、また一般医家にとってのわかりやすさにも配慮して、本ガイドラインで独自のものを作成した(表 2)。

表 2 推奨度の分類

A	行うよう強く勧められる (少なくともレベル II 以上のエビデンスがある)
B	行うよう強く勧められる (少なくともレベル IV 以上のエビデンスがある)
C	行うよう勧められる (レベル IV 以上のエビデンスがないが, 一定の医学的根拠がある)
D	科学的根拠がないので勧められない
E	行わないように勧められる

推奨度の決定にあたっては、エビデンスレベルの高さを重視しつつも、現状での少ないエビデンス (Best Available Evidence) を最大限に生かし、臨床的有効性の大きさや適用性などを含めて総合的に判断することで、迅速な意思決定と対応が要求される第一線の診療現場での実用性に配慮した。

いうまでもなく、ランダム化比較試験 (RCT) は、医療行為の科学的妥当性を検証するための理想的な方法論のひとつであるが、起炎菌の違い、耐性菌の頻度、ワクチン接種の状況など、地域や時代により対象集団の背景が異なると、研究結果をそのまま適用することはできない。さらに、感染症においては RCT を実施しにくい事情もあり、エビデンスレベルの高い研究は実際のところ極めて限られているというのが実情である。

しかしながら、現時点でエビデンスレベルが十分でない治療法でも、臨床の現場では必要なものが多いというのも事実である。

特に初期治療の現場では、変化し続ける薬剤耐性菌の種類や頻度をも考慮に入れた迅速な対応が要求される。一般的なエビデンスレベルの尺度では、治療効果を直接評価する臨床研究の結論を重視するために、たとえば起炎菌の頻度とその薬剤感受性に関する疫学的データはエビデンスの質としては低く評価される。しかし、これらは感染症の治療上、薬剤選択の重要な科学的根拠となる。

このような意味での「科学的根拠」については、そのニュアンスの違いを強調する意味で、推奨度分類では「医学的根拠」という表現を用いている。疾患の特殊性と臨床現場の実情を踏まえた独自の推奨度分類であり、エビデンスに基づきながらも、その不足を補いつつ確かな臨床的判断を行いやすいよう、専門家のノウハウ (Clinical Expertise) を加味して、各推奨度は設定されている。一線の臨床医へのわかりやすく実用的な診療指針 (拘束ではなく支援) を提供することを強く意識したものであり、この点についてよくご理解をいただきたい。

これまでの細菌性髄膜炎のガイドラインでは、感染症分野で標準的なエビデンスが少ない実情を考慮して、A, B, C1, C2, D, E と細かく設定したが、C2 とされたものが数のうえで非常に少なかったこともあり、今回の改訂版では、よりわかりやすいものにするということを考慮して、A, B, C, D, E の5段階とした。推奨度Cは、これまでのC1に相当し、現時点でのエビデンスが十分でなくとも、これを行わない場合には、それが予後に悪影響を与えるリスクについても十分な注意を払う必要があるという点で、臨床的には重要である。

当然のことであるが、実地臨床では、さらに患者の背景など様々な要素を踏まえた総合的な治療の意思決定がなされることが期待される。

なお、本書に記載したエビデンスレベルと推奨度は引用論文に対する評価ではなく、当該の記載文に対する評価である。

2014年12月

細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会

目 次

1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況	
CQ 1-1 細菌性髄膜炎は日本でどれくらいの患者が発症するのか	2
CQ 1-2 日本における年齢層別の主要起炎菌はどのようになっているのか	4
CQ 1-3 起炎菌を特定するうえでの注意点は何かあげられるのか 各起炎菌の特徴としてどのようなことがあげられるのか	8
CQ 1-4 抗菌薬に対する耐性化の状況はどのようになっているのか	12
CQ 1-5 日本における本症患者の有するリスク別の起炎菌(成人)はどのようになっているのか	20
CQ 1-6 成人例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか	25
CQ 1-7 小児例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか	28
2. 細菌性髄膜炎の転帰・後遺症	
CQ 2-1 成人例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっているのか	32
CQ 2-2 小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症はどのようになっているのか	34
3. 細菌性髄膜炎の症状・症候	
CQ 3-1 成人の症状や発症経過はどのようになっているのか	38
CQ 3-2 小児の症状や発症経過はどのようになっているのか	44
4. 細菌性髄膜炎の検査	
CQ 4-1 細菌性髄膜炎を疑った場合の検査はどうするのか	50
CQ 4-2 どのような場合に頭部 CT を実施したほうがよいのか	54
CQ 4-3 どのような場合に腰椎穿刺を行ってはいけないのか	55
5. 細菌性髄膜炎における起炎菌の遺伝子診断	
CQ 5-1 起炎菌の遺伝子診断はどのように行うのか	60
Knowledge gaps (今後の課題) 近年開発されつつある起炎菌の遺伝子診断にはどのようなものがあるのか	65
6. 細菌性髄膜炎の鑑別診断	
CQ 6-1 細菌性髄膜炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか	70
CQ 6-2 細菌性髄膜炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか	74

7. 細菌性髄膜炎の治療

7-1. 抗菌薬の選択

- CQ 7-1-1 成人の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいのか
また、どのような点に注意すべきなのか80
- CQ 7-1-2 成人の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのか89
- CQ 7-1-3 小児の起炎菌未確定時の初期選択薬はどのような抗菌薬がよいのか
また、どのような点に注意すべきなのか98
- CQ 7-1-4 小児の起炎菌が判明した場合、どのような抗菌薬を使用するのか103

7-2. 副腎皮質ステロイド薬の併用

- CQ 7-2-1 成人の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか
.....112
- CQ 7-2-2 小児の細菌性髄膜炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか
.....115

8. 細菌性髄膜炎の発症予防

- CQ 8-1 日本で受けられる細菌性髄膜炎の予防のためのワクチンにはどのようなものがあるのか
細菌性髄膜炎予防ワクチンのメリットとデメリットにはどのようなものがあるのか
今後、予防接種について行政に望むものとしては何があるのか118

付 録120

索 引121