

< Symposium 06-1 > 神経感染症における日本からの新たな発信

細菌性髄膜炎の診療ガイドラインの改訂

石川 晴美¹⁾ 亀井 聡¹⁾

要旨：細菌性髄膜炎診療における最重要課題は転帰改善である。その改善を目的として2007年に作成された細菌性髄膜炎診療ガイドラインの改訂作業がおこなわれた。初期診療では、患者の年齢や背景、その地域の起炎菌耐性化率に適した十分量の抗菌薬を迅速に開始する必要がある。改訂ガイドラインでは、本邦の年齢階層別主要起炎菌分布と耐性菌頻度、患者のリスク因子に適した抗菌薬が推奨されている。細菌性髄膜炎は、初期診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（medical emergency）であり、早期診断と最適な治療こそが転帰改善のために重要である。細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014について解説をおこなう。

（臨床神経 2014;54:1021-1023）

Key words：細菌性髄膜炎，ガイドライン

はじめに

今回の診療ガイドラインの改訂にあたり、「数時間で意識清明から昏睡になり死亡する場合があります。本症の治療においてはその緊急性と病態を理解して臨む必要があること」、「初期治療では、本邦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、抗菌薬選択をおこなうこと」の2点を基本的認識とした。実際に、欧米の本症診療ガイドラインは、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ことなっている。「日本発」の「日本における」診療ガイドラインの構築をおこなうために、現時点の日本における細菌性髄膜炎（BM）の疫学的検討をおこない、さらに、欧米のガイドラインで未検討であったメロペネムの用量設定を目的とした多施設共同研究による臨床治験を実施した。高いエビデンスレベルで推奨できる事項は少ないが、重要なエビデンス構築に寄与できたと考える。

初期診療

BMでは迅速な抗菌薬開始が転帰を改善することが知られている一方で、神経放射線・髄液検査をおこなうために多くの時間が費やされ、治療開始が遅れることはしばしば生じている。したがって、脳ヘルニア徴候がみられるばあい、頭部CTがすみやかに実施できないばあい、転院が必要なばあいには、直ちに初期治療を開始する。

検査

痙攣発作、免疫不全患者、神経巣症状、60歳以上、意識障

害をみとめるばあいは、頭部CTにて頭蓋内占拠性病変の有無を確認し、髄液検査の可否を判断する。また、これらの臨床所見がないばあいでも、すみやかに撮影が可能であるなら、頭部CTは推奨される。

ランダム化比較試験は存在しないが、BMの診断にもっとも重要なのは髄液所見である。初圧・細胞数と分画、髄液糖、髄液蛋白量、グラム染色と検鏡は必須項目である。可能であればおこなわれるべき検査としては、髄液 Multiplex real-time PCR、ラテックス凝集法による細菌抗原検査、髄液イムノクロマトグラム法による肺炎球菌抗原検査（Binax NOW[®]）が推奨されている。また、ウイルス性髄膜炎との鑑別を要するばあいに参考となる検査は、血中プロカルシトニン、髄液のC反応性蛋白（CRP）、髄液乳酸値である。

治療

可能なかぎり早期に適切な抗菌薬を静脈内投与することが転帰改善につながるため、迅速に頭部CTが施行できないばあいには、まず抗菌薬の投与を開始することが重要である。起炎菌確定、未確定時共に炎症反応、髄液所見が正常化した1～2週間後に抗菌薬投与を終了する。増悪時には再投与が必要である。

A 起炎菌未確定の初期選択薬

①免疫正常な16歳～50歳未満

背景：市中感染の起炎菌は約60%が肺炎球菌、約10%がインフルエンザ菌である。本邦では、肺炎球菌性髄膜炎成人例の8割がペニシリン非感性菌である。

治療：カルバペネム系抗菌薬であるパニペネム・ベタミロン（PAPM/BP：1.0g・6時間毎の静脈内投与）またはメロ

¹⁾ 日本大学医学部内科学系神経内科学分野〔〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1〕

（受付日：2014年5月21日）

ペネム (MEPM : 2.0 g · 8 時間毎の静脈内投与) で初期治療を開始し, 効果がえられないばあい, バンコマイシン (VCM : 30~60 mg/kg/日 8~12 時間毎投与) を追加する.

② 50 歳以上の免疫正常例

背景 : 50 歳以上では, 起炎菌として肺炎球菌がもっとも頻度が高く, かつ耐性化しているばあいが多く, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) をふくむブドウ球菌やリステリア菌もありうる. また, 本邦でも腸内細菌科の *E. coli*, *Klebsiella* などの中で ESBLs (extended-spectrum β -lactamases) 産生株が増加しており, ESBLs 産生株検出歴のある患者, ESBLs が多く分離されている施設では MEPM の使用も考慮する.

治療 : 第 3 世代セフェム系抗菌薬 (CTX : 2.0 g · 4~6 時間毎または CTRX : 2.0 g · 12 時間毎) と VCM とアンピシリン (ABPC : 2.0~3.0 g · 4 時間毎) の併用, または MEPM と VCM の併用の 2 者が推奨される.

③ 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する成人

背景 : 本邦における慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例の起炎菌は肺炎球菌をふくむレンサ球菌が約 40%, ブドウ球菌約 25% であり, 耐性化率は高い. 緑膿菌についても考慮する.

治療 : VCM と ABPC とセフトジジム (CAZ : 150 mg/kg/日 (9 g/日) · 8 時間毎の静脈内投与) の併用または, ESBLs 産生株が想定されるばあいには VCM と MEPM の併用が推奨される.

④ 免疫能が正常と考えられる頭部外傷や外科的侵襲処置 (脳室内ドレナージやシャントなど) 後例

背景 : 起炎菌は, ブドウ球菌が約半数強, グラム陽性桿菌, グラム陰性桿菌がそれぞれ約 10% と続き, 連鎖球菌は 2.6% とわけて少ない. ブドウ球菌属では 85.0% が耐性化している.

治療 : カルバペネム系抗菌薬と VCM の併用療法をおこなう.

⑤ 慢性消耗性疾患や免疫不全を有する外科的侵襲処置後例

背景 : ブドウ球菌属が 44.6% (MRSA は全体の 11.1%), レンサ球菌属が 19.5% (ペニシリン耐性肺炎球菌 ; PRSP は全体の 11.1%), 緑膿菌も 8.3% でみられる.

治療 : MEPM と VCM または CAZ と VCM の併用療法をおこなう.

* なお, すべてのばあいにおいて, バンコマイシン耐性やその副作用により使用できないばあいにはリネゾリド (LZD : 600 mg · 12 時間毎の静脈内投与) を使用する.

B 起炎菌確定時

病原微生物が判明したばあいには適した抗菌薬に変更する.

C 副腎皮質ステロイド薬 (ST) の併用

背景 : BM では, サイトカインカスケードによって生じる強い炎症がその本態であり, 抗菌薬により髄腔が無菌化された後も神経の損傷は進行する. ST, とくにデキサメサゾン, は, 炎症誘発性サイトカインの過剰な生産を減らし, この病態カスケードを止め, 予後を改善するといわれている. ただし, 頭部外傷や外科的侵襲に併発した BM では, ST の併用はおこなわない.

治療 : 抗菌薬投与直前からデキサメサゾン 0.15 mg/kg · 6 時間毎を 4 日間静脈内投与する.

おわりに

米国から遅れること 25 年, 2008 年にヘモフィルス b 型インフルエンザ菌ワクチン, 2009 年に 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入され, その前後の 5 歳未満における罹患率は, 肺炎球菌性髄膜炎で 71%, インフルエンザ菌性髄膜炎で 92% 減少した (厚生労働省研究班庵原・神谷班). 2013 年 11 月より 7 価から 13 価への導入・切りかえが実施されているが, PCV7 · 13, 23 価肺炎球菌ワクチンのカバー率は年々減少しており, 更なる発症動向の変化が予想される.

BM ではすみやかな治療開始が転帰改善につながるが, そのためにもっとも重要なのは, 初期診療にあたる臨床医の判断であろう.

* 本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) 日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会, 監修, 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014. 東京: 南江堂 (印刷中)

Abstract**Revised Japanese guidelines for the clinical management of bacterial meningitis**

Harumi Ishikawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Satoshi Kamei, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Improvement of outcomes represents the most important problem in the treatment of bacterial meningitis. To achieve such improvement, revision of the guidelines for the clinical management of bacterial meningitis in Japan has been carried out, and these revised Japanese guidelines will soon be published. The choice of specific antimicrobial agents for initial treatment in bacterial meningitis is influenced by a number of factors, including patient age, systemic symptoms, and local patterns of bacterial resistance. In the revised Japanese guidelines, antimicrobial agents based on current knowledge of the epidemiology in Japan are recommended. Bacterial meningitis is a medical emergency, and patients with this disease require immediate medical assessment and appropriate treatment. Rapid diagnosis and treatment of bacterial meningitis reduces mortality and neurological sequelae. We describe the revised Japanese guidelines for the clinical management of bacterial meningitis 2014, with a focus on adults.

(Clin Neurol 2014;54:1021-1023)

Key words: bacterial meningitis, guidelines
