

1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況

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

回答

- 日本の細菌性髄膜炎は、診断信頼性の高い調査にて年間約 1,500 人の発生と推定されていた。しかし、本症に対するワクチンの定期接種化後、少なくとも小児を中心にインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) b 型髄膜炎および肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎の発症数は減少している。しかし、現時点での診断信頼性の高い本症発生数の報告はない。

背景・目的

日本の細菌性髄膜炎の発生頻度を検討する。

解説・エビデンス

日本の細菌性髄膜炎は、診断信頼性の高い全国調査において年間約 1,500 人の発生と推定される¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。従来は小児例が 7 割を占め、成人例は年間約 400~500 人と推定されていた¹⁾。日本では、2008 年にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン、2009 年 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入された。Hib ワクチン接種率 8 割以上の国では、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 細菌性髄膜炎が 80~95% 激減し²⁾ (エビデンスレベル IVb)、PCV7 を導入し接種率が高い米国では、2 歳以下および 65 歳以上の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎がおのおの 64% と 54% 減少した³⁾ (エビデンスレベル IVb)。しかし、日本では、これらワクチンは当初、任意接種であったため、接種率は低い値にとどまり、その効果は不十分であった。しかし、2013 年 4 月からようやく、これらワクチンの小児への定期接種化 (公費負担) が開始され、接種率が急速に向上し 90% 以上に達した。さらに、2013 年 11 月から PCV7 がより広い血清型をカバーする PCV13 に置き換えられた。それにより、現在、この 2013 年の夏以後において、日本でも少なくともインフルエンザ菌 b 型髄膜炎の発症数は小児を中心に大きく減少を呈している状況にある。現在、このように小児を中心に発症者数は大きく減少してきている。現時点の診断信頼性の高い発生数の報告はないが、国立感染症研究所からの定点観測⁴⁾ の 2011 年までのデータに 2012 年、2013 年の全国週別発症者数から割り出した数値を集計してみると、導入後小児においてインフルエンザ菌 b 型髄膜炎は約 90%、肺炎球菌髄膜炎は約 70% 減少したが、細菌性髄膜炎の全体数に大きな変化はない。また、2014 年 10 月からは 65 歳以上と、60 歳以上 65 歳未満の心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害を有する患者に対し 23 価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) が定期接種化された。2012 年 6 月、米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は、19 歳以上の成人で免疫不全、無脾 (解剖的または機能的)、髄液漏、または人工内耳の者に対しては、従前より勧告されてい

たPPSV23に加え、PCV13がルーチンに用いられるよう勧告した。さらに、2014年8月にはACIPから65歳以上の成人に対するPCV13が肺炎球菌性感染症の予防の点から推奨され、日本でも成人に対してPCV13が薬事承認された。

米国では、小児へのPCV7の導入後に小児のみならず成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)も減少し、さらに、成人IPDの血清型置換が報告されている。日本では、2013年度成人IPD研究班と感染症流行予測事業において、2006～2007年と比較し、PCV7含有血清型(4, 6B, 14, 19F, 23F)頻度の減少とPCV7非含有血清型(3, 19A, 22F, 6C, 15A)頻度の増加が報告されている。集団免疫効果による65歳以上の細菌性髄膜炎罹患率の減少については言及されていないが、血清型の置換は集団免疫効果に起因することが推察される。

しかしながら、ワクチン導入後、IPDにおけるPCV7・PCV13・PPSV23のワクチンカバー率は低下しており、今後、ワクチンを導入した諸外国と同様にPCV7非含有、PCV13含有血清型の変化と非ワクチンタイプの血清型を持つ肺炎球菌髄膜炎の増加が予想され、診断信頼性の高い新たな疫学的調査が望まれる。

文献

- 1) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; **39**: 894–900.
- 2) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997; **337**: 970–976.
- 3) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; **360**: 244–256.
- 4) 国立感染症研究所. IDWR 2012年第16号<速報>細菌性髄膜炎. 2006～2011年.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-idwrs/2113-idwrs-1216.html>

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012年3月25日)

#1 Search Meningitis, Bacterial [MeSH Terms] 19162件

#2 Search Incidence [MeSH Terms] 151022件

#3 Search #1 and #2 736件

#4 Search ("Meningitis, Bacterial/epidemiology" [MeSH] OR "Meningitis, Bacterial/ethnology" [MeSH]) 3514件

#5 Search #3 and #4 3559件

#6 Search japan [MeSH Terms] 90155件

#7 #5 and #6 Filters: Humans 35件

医中誌 (検索 2012年3月25日)

(((((髄膜炎-細菌性/TH) and (発生率/TH))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) 42件

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

回答

- 1 ヶ月未満：B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) と大腸菌が多い。
- 1～3 ヶ月：GBS が多い。
- 4 ヶ月～5 歳：インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) b 型性髄膜炎は減少している。肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) もワクチンの導入により減少している。その他には、リステリア菌、髄膜炎菌、レンサ球菌もみられる。
- 6～49 歳：約 60～70% は肺炎球菌、残りの 10% はインフルエンザ菌。
- 50 歳以上：肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、GBS や腸内細菌、緑膿菌もみられる。

背景・目的

日本の細菌性髄膜炎における年齢階層別の主要起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

小児細菌性髄膜炎の起炎菌については、砂川ら^{1,2)}が小児科病棟を有する 100 を超える医療機関に対し、長年にわたってアンケート方式による疫学調査を行ってきた成績が全国規模での唯一の成績である。

表 1 には、砂川ら、ならびに生方らが組織した「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」において解析した成績³⁾を併せ、年齢別に推定される起炎菌の割合を示す。

年齢区分は、主要な起炎菌の頻度と年齢との関係、そして免疫学的成熟度を考慮して、①1 ヶ月未満、②1～3 ヶ月、③4 ヶ月～5 歳、④6～49 歳、⑤50 歳以上の 5 区分とした。

1) 1 ヶ月未満

この時期にみられる細菌性髄膜炎は、出産時における母親からの垂直感染、あるいはそれを遠因とする例が圧倒的に多い。なかでも、B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) と大腸菌による例が多くを占める。

GBS 感染症は生直後 6 日以内にみられる早発型感染 (early onset disease : EOD) と、7 日以降 3 ヶ月までの遅発型感染 (late onset disease : LOD) に分けられるが、本感染症は、妊婦が腸管や腔に GBS を保菌することと深く関連している。近年、日本においても、妊娠後期 (33～37 週) 例に対する GBS 検査陽性例に対する抗菌薬予防投与についてのガイドライン⁴⁾の普及によって EOD 例は減少している。それに対し、LOD 例は期待したほどには必ずしも減少しておらず、

表 1 細菌性髄膜炎例における起炎菌（推定される頻度）

菌種	1カ月未満	1～3カ月	4カ月～5歳	6～49歳	≥50歳
1. B群レンサ球菌（GBS）	◎50～60	◎40～50	<1	<1	○5～10
2. 大腸菌	◎20～30	◎5～10	<1	<1	<5
3. クレブシエラ属、エンテロバクター属など腸内細菌	○10	○5	<1	<1	<5
4. リステリア菌	<5	1～2	<1	<5	<2
5. その他レンサ球菌	<5	1～2	<1	5	5
6. 緑膿菌、その他のブドウ糖非発酵菌	<5	<5	<1	<5	<5
7. 黄色ブドウ球菌	<5	<5	<1	<1	<5
8. 肺炎球菌	<5	○5～10	◎>60	◎60～65	80
9. インフルエンザ菌	○5	◎10～20	◎20～30	○5～10 ^c	5
10. 髄膜炎菌	不明	1～2	1～2	<5	不明
11. その他の細菌、真菌 ^a	<5 ^b	<5	<5	<5	10

○これらの成績は、著者らによって実施されてきた全国規模の化膿性髄膜炎サーベイランス研究（2000～2011年）の成績、あるいは砂川らの継続的サーベイランスの成績に基づく。

○小児においては Hib ならびに肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、PCV13）の定期接種化、高齢者あるいは基礎疾患を有するヒトに対する肺炎球菌ワクチン（PPSV23）の普及に伴い、今後、起炎菌の種類とその割合は大きく変化するであろうことが予測される。表に示す割合は 2011 年時点の推定であることに注意されたい。

a：その他にはクリプトコッカスを含む。

b：産道感染症による *Mycoplasma hominis* などによる場合がごくまれにみられる。

c：成人由来のインフルエンザ菌はその 2/3 が無莢膜型である。

EOD と LOD の割合が 1：4～5 となっているのが特徴である⁵⁾。

一方、分娩時のトラブルなどにより妊婦に抗菌薬が投与されたような例では、大腸菌やクレブシエラ属、エンテロバクター属、サイトロバクター属、あるいはセラチア属など抗菌薬に耐性を示す腸内細菌も起炎菌となりうる。

その他、低出生体重児において入院中の生後 2 ヶ月以内に発症する細菌性髄膜炎では、上記の菌種のほかに MRSA を含む黄色ブドウ球菌の場合もありうる（「院内感染による発症例」の項参照）。

極めてまれではあるが、出産時にトラブルを認めなかったにもかかわらず、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、あるいは緑膿菌などが起炎菌と考えられる場合には、皮膚洞を通じての感染が考えられる。念のために、その有無をよく調べることも重要である。

また、本来は 4 ヶ月以上の年齢で最も発症頻度の高い肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) やインフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 例もまれではあるが認められる場合もある。

2) 1～3カ月

GBS による LOD 例が最も多い。その 80% の株が病原因子のひとつである莢膜Ⅲ型菌で、残りは Ia と Ib 型であり、その他の型は少ない⁵⁾。大腸菌による発症例もわずかに認められる。この頃になると、児の置かれた環境からの感染によるインフルエンザ菌や肺炎球菌による発症例が散見され始める。そのほかにはリステリア菌や髄膜炎菌例も極めてまれにはあるが経験されることがある。

3) 4ヵ月～5歳

免疫学的に最も未熟な時期に相当し、細菌性髄膜炎の発症率が最も高い年齢層である。この時期の起炎菌は、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)・肺炎球菌ワクチンの普及により2011年以降その割合が急激に変化してきている。特に、インフルエンザ菌b型例は激減している⁶⁾。2013年度から両ワクチンが定期接種化され、起炎菌の割合が変化している。エンピリックに選択される初期治療抗菌薬も、それに伴って変更される必要がある(耐性菌の現況については後述)。

その他には、リステリア菌、髄膜炎菌、GBSを含むレンサ球菌による髄膜炎もまれにみられ、さらに基礎疾患を有している児ではその他の細菌も起炎菌となりうる。

4) 6～49歳

小児では6歳を過ぎると免疫学的にほぼ成人に近い状態に近づき、この年齢以降での細菌性髄膜炎は極めてまれとなる。前述の全国規模の「化膿性髄膜炎サーベイランス研究班」の成績によると、この年齢層における発症例の半数は様々な基礎疾患を有している。

起炎菌の約60～70%は肺炎球菌、残りの10%はインフルエンザ菌である。インフルエンザ菌による発症例の2/3は無莢膜菌(non-typeable: NTHi)によるもので、この点が乳幼児例と異なる。まれに髄膜炎菌、その他A群溶血性レンサ球菌(GAS)やその他のレンサ球菌による発症例もみられる⁷⁾。

留意すべきは、日本では髄膜炎菌やリステリア菌による発症頻度は欧米⁸⁾に比して著しく低いことである。また、腸内細菌やブドウ糖非発酵菌による発症例もまれである。

明らかな基礎疾患を有しない20歳代から40歳代にかけての年齢層にみられる肺炎球菌髄膜炎は、保菌する乳幼児からの家族内感染の可能性もありうることを考慮する。

5) 50歳以上

この年齢層は、感染防御能が次第に低下してくる年代である。つまりは先祖返りともいえる。依然として肺炎球菌が最も多いが、無莢膜型のインフルエンザ菌に加え、新生児期にみられたGBSや腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌も起炎菌として再び留意しなければならない。その他、GBS以外の溶血性レンサ球菌例も認められる。この年齢層においては、発症直前に抗菌薬投与前歴があるか否かも起炎菌を推定するうえで大切となる。

【慢性消耗性疾患を有する患者および免疫不全宿主】

このような状態にある症例では、どのような細菌によっても髄膜炎を発症する可能性があることを念頭に置く。起炎菌を推定するうえでは、髄液所見で優位に観察される細胞が多形核球なのかあるいは単核球なのか、さらには蛋白濃度と糖濃度が細菌性髄膜炎を示唆するデータなのか否かということが重要である。培養は検査所見に基づいて可能性の高い細菌から実施する(CQ 1-5を参照)。

文献

- 1) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, ほか. 本邦における1997年7月以降3年間の小児化膿性髄膜炎の動向. 感染症学雑誌. 2001; 75: 931-939.

- 2) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009–2010). 感染症学雑誌. 2012; **86**: 582–591.
- 3) Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother. 2009; **15**: 92–98.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編): 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, 日本産科婦人科学会, 東京, 2011.
- 5) Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, et al. Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive infections. Epid Infect. 2014; **142**: 812–819.
- 6) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, et al. Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000–2011. J Infect Chemother. 2013; **19**: 34–41.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金, 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(H22-新興-一般-013). 重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究(研究代表 生方), 新日本印刷, 2012.
- 8) Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. N Engl J Med. 2011; **364**: 2016–2025.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 Search "pathogenic bacterium" or "pathogenic bacteria" 7793 件

#2 Search japan [MeSH Terms] 90155 件

#3 Search #1 and #2 32 件

#4 Search #3 Filters: Humans; English; Japanese 18 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((起炎菌/AL or 病原菌/AL or 原因菌/AL or 起因菌/AL or 病原性細菌/AL) and ((年齢階層/AL) or (年齢別/AL) or ((年齢分布/TH or 年齢分布/AL)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) 93 件

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

回答

【起炎菌を特定するうえでの注意点】

- 抗菌薬が投与されていると、髄液培養検査の陽性率は低下する。
- 菌量が少ない場合には、鏡顕で見い出せない場合がある。

【各起炎菌の特徴】

- B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) : グラム陽性レンサ球菌。新生児の細菌性髄膜炎や敗血症の起炎菌として最も分離頻度の高い菌。髄膜炎の原因としては莢膜型Ⅲ型、敗血症ではⅠa, Ⅰb, Ⅲ型が多い。最近、ペニシリン系薬に軽度耐性を示す菌が分離され始めている。新生児由来のⅢ型菌には耐性菌は認められていないが、今後注意を要する。
- 大腸菌 : グラム陰性桿菌。新生児の細菌性髄膜炎でグラム陰性桿菌をみたら考慮する。
- 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) : 通常グラム陽性のやや細長い球菌として観察される。非常に自己融解しやすく、グラム陰性を呈したり、膨化・変形して桿菌として報告されることもある。起炎菌として肺炎球菌の頻度が高い成人例の塗抹結果は、医師自身がこの点を留意して判断する。
- インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) : グラム陰性短桿菌。Hib ワクチンの定期接種化に伴い Hib 発症例は激減している。今後 type b 以外の莢膜型株に留意が必要。
- リステリア菌 : グラム陽性桿菌。発症例は1%前後と低いが、新生児・乳幼児期および高齢者で留意。
- 黄色ブドウ球菌、腸球菌 : グラム陽性球菌。基礎疾患を有している場合、成人ではそれに加えて開頭術、脳室シャントの設置後に生じやすい。
- 髄膜炎菌 : グラム陰性球菌。本菌による症例は、日本ではまれである。

背景・目的

起炎菌を特定するうえでの注意点および各起炎菌の特徴を明らかにする。

解説・エビデンス

1) 起炎菌を特定するうえでの注意点

細菌性髄膜炎が疑われる際には、抗菌薬投与前に無菌操作を厳重に行いつつ髄液を採取する。迅速診断の項で述べるように、すでに注射用抗菌薬が投与されていると、起炎菌の判明率は明

らかに低下する¹⁾。

まず、髄液はグラム染色を施して観察するが、髄液が混濁していればその5 μ Lをプレパラートに直接広げてグラム染色を行い、光学顕微鏡($\times 1,000$ 倍)で観察する。混濁が明瞭でない場合には、5,000rpm、10分の遠心操作を行い、その沈渣部分の5 μ Lをプレパラートに広げてグラム染色を行い注意深く鏡検する。一般的に、 10^3 /mL以上の菌が存在すれば、5 μ L中には5個の菌が存在する計算になるので、顕微鏡下に見い出せるはずである。それ以下の菌量の場合には、鏡検で見つけるのは困難な場合が多く、PCRなどの高感度の検査法が必要となる。なお、同時に染色される細胞が多形核球優位であれば、細菌性が強く疑われる(結核菌、真菌性髄膜炎などの場合は単核球優位)。

2) 主な起炎菌のグラム染色像

①B群レンサ球菌(GBS)(図1a)

B群レンサ球菌(*Streptococcus agalactiae*: GBS)は生直後の新生児に発症する細菌性髄膜炎、あるいは敗血症の起炎菌として最も分離頻度の高い細菌である。図1aに示すように、グラム陽性に染まる4~5個の連鎖した球菌が観察された際にはGBSがまず疑われる。本菌の病原因子としていくつか知られているが、菌体表層の莢膜が重要である。莢膜型は現在Ia, Ib, II, III, IV~IXと10タイプが知られている。髄膜炎の原因としてはIII型が約80%を占め、そのほかはIa型とIb型である²⁾。基礎疾患を有している場合を除き、小児ではそれ以外の莢膜型菌ではめったに発症しない。

本菌はまた、高齢者の尿や成人女性の膣からも15~20%の割合で分離されるが、通常ほとんどは常在菌である。しかし、高齢化社会の到来とともに、70歳代をピークとしてGBSによる侵襲性感染症が増加しており、それらのなかに5%前後の髄膜炎例が認められる³⁾。成人発症例の70%は基礎疾患保持例で、起炎菌の莢膜型は多様である。

GBSにおいては、最近、ペニシリン系薬に軽度耐性を示す菌が分離され始めている⁴⁾。新生児由来のIII型菌には耐性菌は認められていないが、今後その動向には注意が必要である。

本菌の耐性化状況は次項に記す。

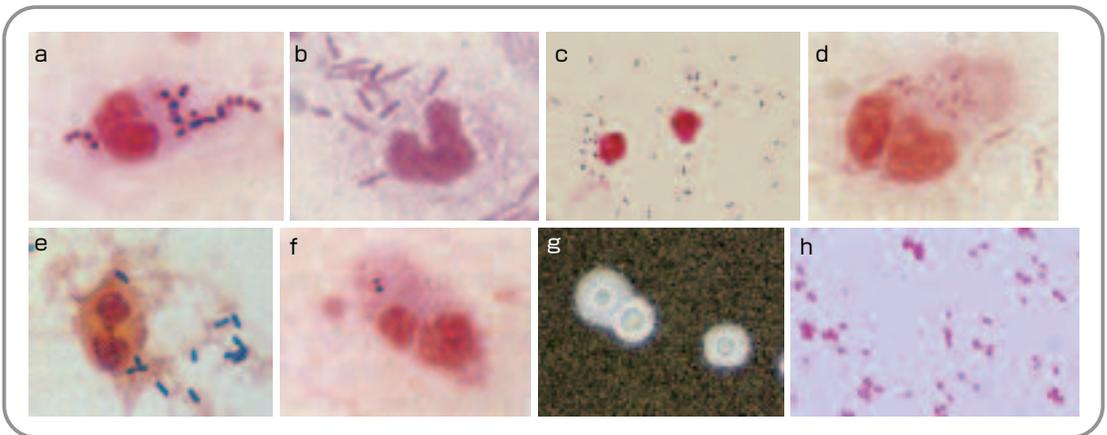


図1 細菌性髄膜炎における主な起炎菌

a: B群レンサ球菌, b: 大腸菌, c: 肺炎球菌, d: インフルエンザ菌, e: リステリア菌, f: ブドウ球菌, g: クリプトコッカス, h: 髄膜炎菌

②大腸菌 (図 1b)

生直後の発症例における髄液検査にてグラム陰性に染まる比較的明瞭な桿菌が認められた際には、大腸菌が最も疑われる。次いで、クレブシエラ属やエンテロバクター属なども疑われるが、それらを光学顕微鏡下に区別することは不可能で、培養の結果を待たねばならない。

成人例の髄液中にグラム陰性桿菌が認められた場合には、むしろ大腸菌以外の腸内細菌の確率が高い。グラム陰性桿菌に対する使用抗菌薬は、症例の基礎疾患の有無、そして菌側のβ-ラクタマーゼ産生性の有無も考慮する。

③肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (図 1c)

肺炎球菌が起炎菌の場合には、菌量が多ければ赤く染まった好中球とともに、グラム陽性に染まる双球菌が観察される。ただし、容易に自己融解を起こしやすい菌なので、しばしばグラム陰性に染色されて観察される。菌の大きさは病原性にかかわる莢膜型の違いで多少異なり、2個あるいは4個と偶数でレンサ状にみえる場合もある。β-ラクタム系薬がすでに投与されていると、薬剤の影響によって菌が膨化し、変形して観察されることがある。

注意深く鏡検すると、莢膜は菌体周囲にハローのように認められる。まれに、菌が多数観察されるにもかかわらず、好中球がほとんどみえない例があるが、このような症例は劇症型の臨床経過をとりやすい。

本菌の耐性化状況や莢膜型の成績については、次項に記す。

④インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) (図 1d)

従来、インフルエンザ菌は、乳幼児期の細菌性髄膜炎で最も頻度の高い起炎菌であったが、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 結合型ワクチンが普及するに伴い、Hib 発症例は激減、ワクチン未接種あるいは接種が完了していない1歳未満児の発症例がまれにみられる程度となった。今後は type b 以外の type a, c, d, e, f などによる発症例の動向に注意を要する。

本菌は図 1d にみられるようにグラム陰性の小桿菌で、しばしば球桿菌状の多形性を示す。グラム染色でも染色性の劣ることが特徴である。

本菌においても薬剤耐性化が急速に進行しているが、それについては後述する。

⑤リステリア菌 (図 1e)

リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*) 菌はグラム陽性桿菌である。「ハ」状の陽性桿菌が観察された際には本菌を疑う。発症例は1%前後と低いが、新生児・乳幼児期から高齢者まで幅広い年齢層にみられる。本菌は、貪食された細胞内で典型的な形態をとらない場合があるので、薬剤に触れて形が変化した GBS や肺炎球菌との鑑別が重要である。

⑥黄色ブドウ球菌、腸球菌 (図 1f)

黄色ブドウ球菌やそれ以外のブドウ球菌属、あるいは腸球菌属は、図 1f のようにグラム陽性の球菌として観察される。菌塊や菌を貪食した多形核球が認められれば、これらの菌を起炎菌として疑う。

ブドウ球菌による髄膜炎は、何らかの基礎疾患を有している場合、成人ではそれに加えて開頭術、脳室シャントの設置後に生じやすい(後述の日本成人例における宿主の有するリスクによる起炎菌の割合を参照)。

なお、黄色ブドウ球菌はクラスター状(ブドウの房状)を呈するのに対し、腸球菌は短いレンサ状を呈するため、GBS や肺炎球菌と類似していて間違われやすい。

⑦クリプトコッカス (図 1g)

クリプトコッカス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*) は、真菌性髄膜炎の代表的な

ものである。図 1g は墨汁染色を施した髄液所見であるが、墨汁に染まらない厚い莢膜を有し、大きな菌として観察される。本菌による感染は、主として免疫能の低下した成人が空気中の本菌を吸い込むことによって発症する。脳圧亢進が著明で、髄液の細胞所見は単核球優位である。

⑧髄膜炎菌 (図 1h)

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による髄膜炎は、各年齢層においてまれにみられる。本菌はブドウ球菌に似た形態を呈するが、グラム陰性の球菌でブドウ球菌よりもやや大きい球菌であることが特徴である。図 1h は髄液から分離した菌にグラム染色を施したものである。

⑨その他

その他には、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌、多剤耐性のセラチア菌なども、新生児や高齢者の長期入院例においてはまれにみられる。このような発症例の大部分は、免疫能低下に関連する基礎疾患を有している。

文献

- 1) Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother.* 2009; **15**: 92-98.
- 2) Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, et al. Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive infections. *Epid Infect.* 2014; **142**: 812-819.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金。新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (H22-新興一般-013)。重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析。その診断・治療に関する研究 (研究代表 生方)。新日本印刷。2012。
- 4) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; **52**: 2890-2897.

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

回答

- B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS) : 薬剤感受性試験上, 注射薬剤として抗菌力が優れているのはパニペネム/ベタミブロン, メロペネム, セフォタキシム, ペニシリン G, アンピシリンであり, 第 1, 第 2 世代セフェム系薬に属する注射薬の抗菌力は劣る. ペニシリン軽度耐性 GBS (penicillin-resistant GBS : PRGBS) が出現している. これらの株では β -ラクタム系薬の作用標的である隔壁合成酵素をコードする *pbp2x* 遺伝子の変異しているため, 感性菌に比べ薬剤感受性は約 10 倍低下している. 治療には十分な薬剤濃度が必要となる.
- 大腸菌を含む腸内細菌属 : 新生児を除き, これらの菌種による髄膜炎例の多くは, 何らかの抗菌薬投与を頻回に受けていることが多い. β -ラクタマーゼ産生性の多剤耐性菌である可能性が高く, 感受性検査は必須である.
- 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) : 小児由来株での遺伝子変異に基づくペニシリン耐性菌 (PRSP) の割合は, PCV7 の普及の影響で, 2012 年には 26% と半減している. 成人由来株でも影響が認められ, PRSP は 21% の割合となっている. ペニシリン感性菌 (PSSP) は少なく, 50~60% はペニシリン軽度耐性菌 (PISP) である. MIC の値からは, PRSP に対しては PAMP/BP が最も優れ, 次いで MEPM とバンコマイシン (VCM) である.
- インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) : 現在, β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌 (β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* : BLNAR) の頻度は 60% を超える. さらに, β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant (BLPACR) 株も 10% 前後分離されている.

背景・目的

日本における抗菌薬に対する耐性化の状況を検討する。

解説・エビデンス

1) B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS)

表 1 に GBS による細菌性髄膜炎の治療に使用される主な注射用ペニシリン系薬と第 3 世代セフェム系薬, カルバペネム系薬, およびバンコマイシンの感受性成績を示す. 本菌はマクロライド系薬やニューキノロン系薬など, 経口抗菌薬に対しても耐性化しつつある.

MIC の値からは, 注射薬剤として抗菌力が優れているのはパニペネム/ベタミブロン, メロ

表1 GBSのβ-ラクタム系薬とバンコマイシン感受性

抗菌薬	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ペニシリン G	0.016~0.125	0.063	0.063
アンピシリン	0.031~ 0.25	0.125	0.125
セファゾリン	0.063~0.5	0.125	0.25
セフォチアム	0.125~ 2	0.5	0.5
セフォタキシム	0.016~ 0.125	0.031	0.063
パニペネム	0.008~0.031	0.016	0.031
メロベネム	0.031~0.125	0.063	0.063
バンコマイシン	0.25~0.5	0.5	0.5

軽度耐性株

- 1) 太字で MIC 値を示した株は、すでにβ-ラクタム系薬の作用標的である *pbp2x* 遺伝子に変異が生じている。そのため、β-ラクタム系薬に対する感受性が低下している。
- 2) 軽度耐性株は、現在成人由来株に認められている。
- 3) 軽度耐性株の莢膜型は、Ⅲ、Ia、Ib、V型などである。

ペネム、セフォタキシム、ペニシリン G、アンピシリンであり、第1、第2世代セフェム系薬に属する注射薬の抗菌力は劣る。またバンコマイシンの抗菌力もそれほど優れてはいない。

注目すべきことは、すでに木村ら¹⁾によって報告されているように、ペニシリン系薬やセフェム系薬に対する感受性が低下したペニシリン軽度耐性 GBS (penicillin-resistant GBS: PRGBS) が出現していることである。これらの株ではβ-ラクタム系薬の作用標的である隔壁合成酵素 (PBP2X) をコードする *pbp2x* 遺伝子に変異している。そのため、PRGBS の感受性は感性菌のそれに比べ約 10 倍前後低下している。何よりも菌が殺菌されにくいいため、MIC が 0.25 μg/mL 程度であっても治療には十分な薬剤濃度が必要となる。

現在、PRGBS は喀痰由来株中にも認められるが、髄膜炎の原因となる莢膜Ⅲ型を示す株にもすでに耐性菌が確認されているため、新生児に PRGBS による感染が生じないよう妊婦の保菌検査に対しても細心の注意が必要である。

2) 大腸菌を含む腸内細菌属

これらの細菌による発症例は極めて限られており、起炎菌の耐性化状況を把握するのは難しい。しかし、このような菌種での髄膜炎例の多くは基礎疾患を有し、また何らかの抗菌薬投与を頻回に受けていることが多いことから、β-ラクタマーゼ産生能を持つ多剤耐性菌である可能性が高い。発症例の背景因子をよく調べると同時に、感受性測定を迅速に実施し、結果を参考にする。

それぞれの菌種の耐性化状況は、各医療機関において集計されている血液培養分離菌の耐性化状況とほぼ同じと考えて差し支えない。

3) 肺炎球菌

図 1 には、過去 12 年間にわたる肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎例の年齢分布を示す。すべて全国の医療機関から送付を受けた菌株である。小児では 1 歳以下が 70.6% と多く、5~19 歳の例は少ない。5 歳以上の症例は基礎疾患を有していることが多い。

一方、成人例ではそのうちの 60% に基礎疾患が認められている。そのことを反映し、成人発症例における死亡例の割合は 17.7%、重篤な後遺症を残した例が 23.8% と、小児のそれぞれ

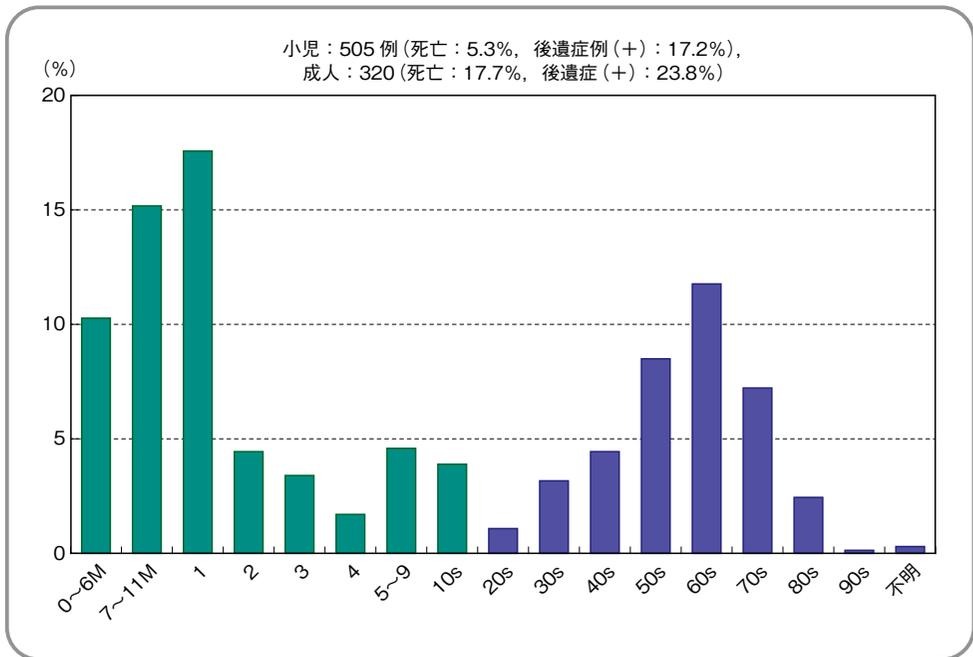


図 1 肺炎球菌性化膿性髄膜炎（2000～2011 年）

5.3%と17.2%に比して有意に高いことが注目される。

図 2 には肺炎球菌の耐性化状況について、 β -ラクタム系薬の作用標的である PBP 遺伝子の解析結果に基づく成績を示す。3 種類の PBP 遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*) 変異を有する場合は genotype (g) に基づく gPRSP ($1a+2x+2b$)、1~2 遺伝子に変異を有する場合は gPISP とするが、図中では gPISP ($1a+2x$) のように遺伝子名を記してある。

小児由来株での遺伝子変異に基づく PRSP の割合は、PCV7 普及の影響を受け、2012 年には 26%と半減した。成人由来株にもその影響が認められ、PRSP は 21%である。PSSP は少なく、50~60%は PISP である。PRSP に対する注射用抗菌薬の MIC₉₀ [90%の分離株の発育を阻止する濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC)] は PAMP/BP が最も優れ、次いで MEPM とバンコマイシン (VCM) である。

生物学的感受性測定法による MIC と遺伝子変異との関係、あるいは米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のブレイクポイント (BP)²⁾ との関係は図 3 に示す。肺炎球菌髄膜炎に対する CLSI の BP は 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が感性 (S)、0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は感性菌ではない (R) と考えて治療するよう記載されている。MIC と遺伝子解析の結果を併せると、gPSSP の MIC は 0.031 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、gPISP ($2x$) は 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、このレベルまでが感性とみなして治療抗菌薬が選択できることになる。MIC が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌は、感性菌ではないと判断する。髄液への薬剤移行濃度と殺菌性の強弱が治療効果に影響するためであり、治療には少なくとも最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration : MBC) の 20~30 倍近い髄液濃度が必要^{3,4)} で、MBC 以上の濃度の維持時間が 95~100%を占めた場合に最大効果が得られると報告されている⁵⁾ (治療の項参照)。

表 2 には肺炎球菌髄膜炎に使用される可能性のある注射用抗菌薬の感受性成績を示す。併せ

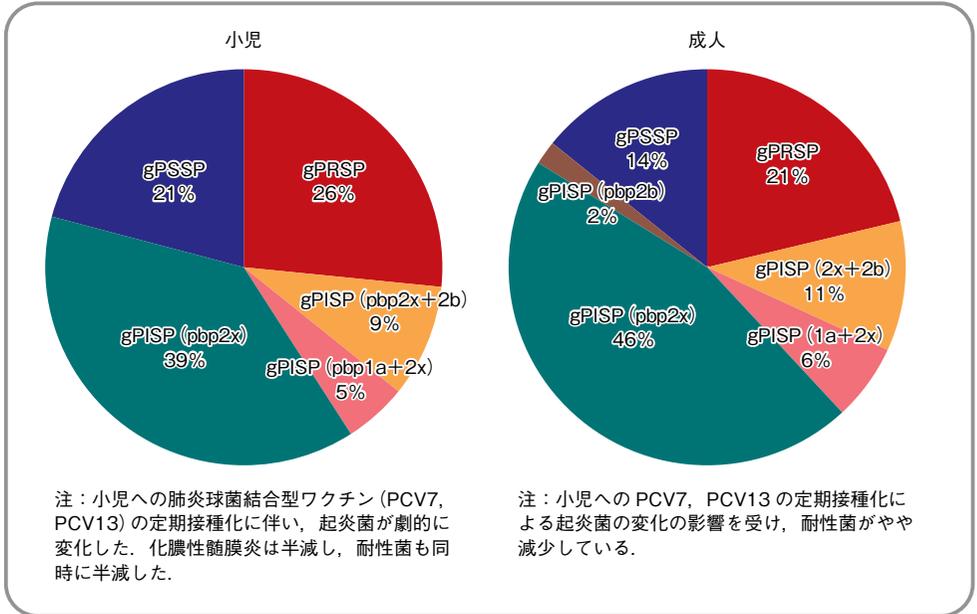


図 2 耐性遺伝子解析に基づく β -ラクタム系薬耐性化の状況：2012 年分離株

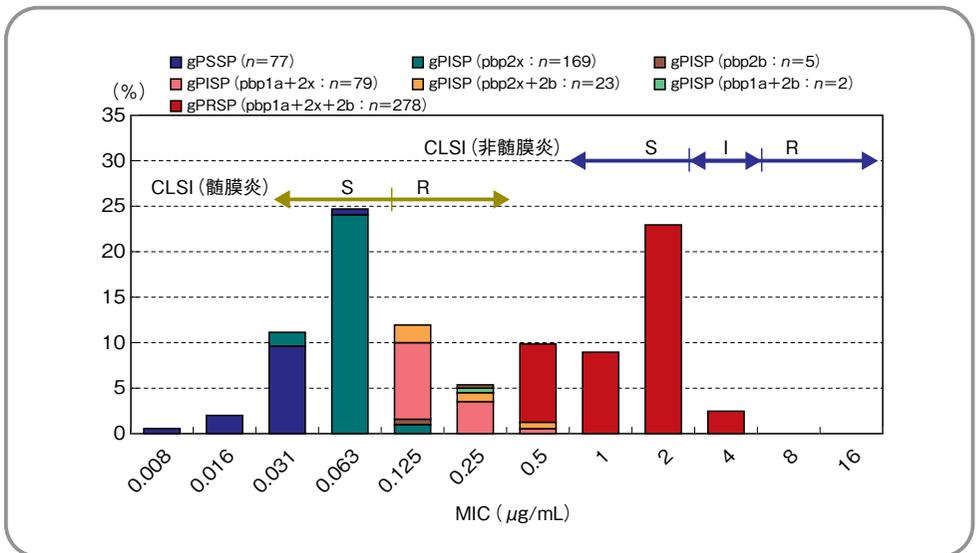


図 3 肺炎球菌のペニシリン G 感受性 (n=633)

て CLSI の BP も記してある。また、同じ MIC であるなら、カルバペネム系薬の殺菌性が明らかに優れている⁶⁾。

4) インフルエンザ菌

図 4 には、肺炎球菌と同様に過去 6 年間にわたって全国各地から収集され、解析されたインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 髄膜炎例の年齢分布と遺伝子変異からみた耐性化の状況を

表 2 肺炎球菌に対する主な注射用抗菌薬の MIC₉₀ と MIC range

耐性遺伝子型 (genotype)	n	MIC ₉₀ (μg/mL) & MIC range						
		ペニシリン G	アンピシリン	セフトキシム	セフトリアキソン	メロペネム	パニペネム	ドリペネム
gPSSP	67	0.016 (0.016~0.031) [†]	0.016 (0.016~0.031)	0.016 (0.016~0.125)	0.031 (0.016~0.125)	0.016 (0.008~0.016)	0.004 (0.002~0.004)	0.008 (0.004~0.008)
gPISP (<i>pbp2b</i>)	22	0.125 (0.063~0.125)	0.031 (0.016~0.031)	0.063 (0.063)	0.063 (0.031~0.125)	0.031 (0.031)	0.008 (0.008)	0.016 (0.016)
gPISP (<i>pbp2x</i>)	76	0.063 (0.031~0.063)	0.063 (0.031~0.063)	0.25 (0.125~0.25)	0.25 (0.125~0.5)	0.016 (0.016~0.031)	0.004 (0.002~0.008)	0.016 (0.008~0.031)
gPISP (<i>pbp1a</i> + 2 <i>x</i>)	34	0.25 (0.125~0.5)	0.25 (0.063~0.5)	1 (0.25~2)	1 (0.5~1)	0.063 (0.031~0.125)	0.016 (0.008~0.031)	0.063 (0.016~0.125)
gPISP (<i>pbp2x</i> + 2 <i>b</i>)	14	0.25 (0.063~0.5)	0.25 (0.063~0.5)	0.25 (0.125~0.5)	0.25 (0.125~0.5)	0.063 (0.031~0.125)	0.016 (0.008~0.031)	0.031 (0.031~0.125)
gPRSP (<i>pbp1a</i> + <i>pbp2x</i> + 2 <i>b</i>)	87	2 (0.5~2)	2 (0.5~2)	1 (0.5~2)	2 (0.5~4)	0.5 (0.125~0.5)	0.063 (0.031~0.125)	0.5 (0.063~0.5)
CLSI の BP		S: ≤0.063	S: ≤0.063	S: ≤0.5	S: ≤0.5	S: ≤0.25	MEPM に順ずる	MEPM に順ずる

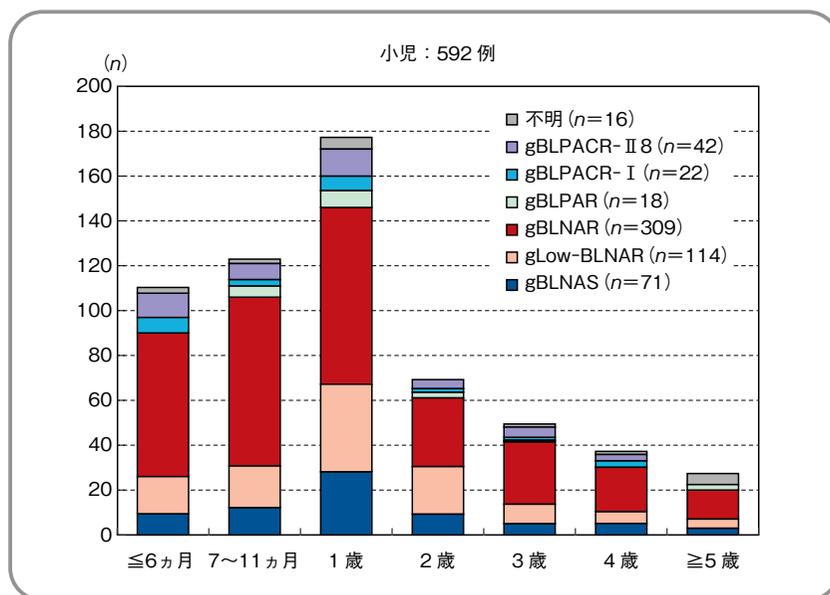


図 4 インフルエンザ菌による髄膜炎例 (2006~2011年)

示す。6年間で592例が集積されたが、β-ラクタム系薬の作用標的である細胞壁合成酵素 (PBP3) をコードする *ftsI* 遺伝子上の変異によるアミノ酸置換を有する β-lactamase non-producing ampicillin-resistant インフルエンザ菌 (gBLNAR) の割合が高く、2010年以降は60%を超えている⁷⁾。その他に、β-ラクタマーゼ (TEM型酵素) 産生能と PBP3 変異を同時に有する β-lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant インフルエンザ菌 (gBLPACR) も近年増加傾向がみられる。

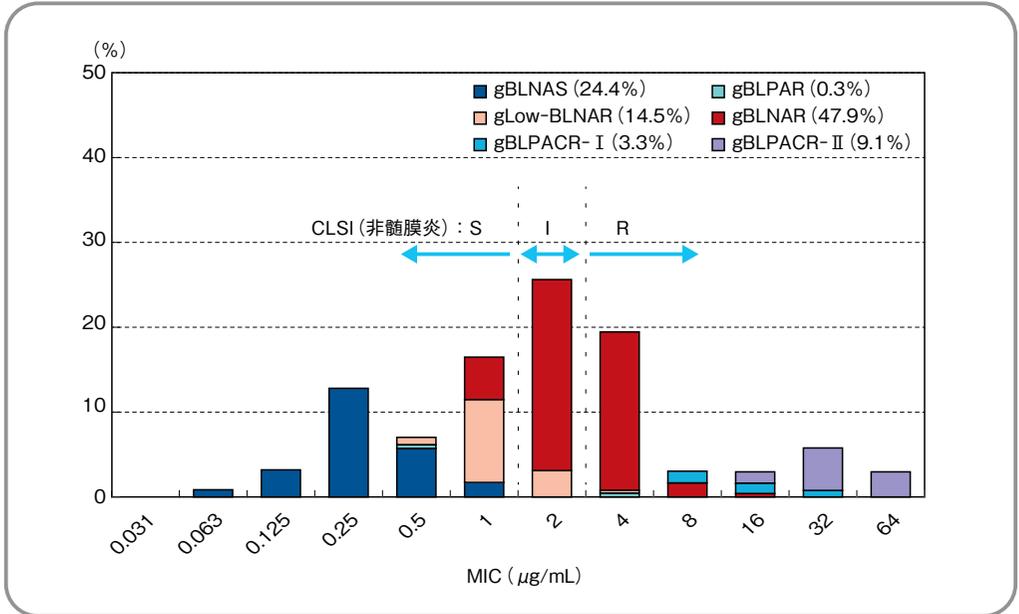


図5 インフルエンザ菌のアンピシリン感受性とPBP3遺伝子(*ftsI*)変異との関係 (n=191)

髄膜炎由来のインフルエンザ菌では莢膜型が重要であるが、乳幼児に対するHibワクチンの定期接種化に伴い、インフルエンザ菌b型(Hib)髄膜炎の発症例は激減している。

このように髄膜炎由来のHibにおけるgBLNARの高い割合は日本における特異的な現象⁸⁾で、1990年代にはすでにHibワクチン接種が施行された米国やEUでは問題とならない耐性菌であった。このため、CLSIが勧告²⁾するインフルエンザ菌に対するアンピシリンのBPは、非髄膜炎を想定した値であるので、日本の髄膜炎例に対する治療用抗菌薬にこのBPをあてはめることはできない。あくまでも参考程度にとどめたい。

図5は、髄液から分離されたHib株のアンピシリン感受性と遺伝子変異の関係である。そもそも、インフルエンザ菌に対するアンピシリンの感受性は優れているわけではなく、本薬のgBLNARに対するMICは2mg/mL以上である。CLSIの肺炎などに対するBPでも感性(S)ではないという成績になる。また、インフルエンザ菌に対するβ-ラクタム系薬の感受性は、接種菌量の影響を非常に受けやすく、結果のバラツキが大きいことにも留意が必要である。

インフルエンザ菌髄膜炎に対して用いられるアンピシリン、CTX、セフトリアキソン(CTRX)、MEPM、PAPM/BP、およびドリペネムのそれぞれのMIC₉₀とMIC rangeを遺伝子変異別に表3に示した。これらの成績をみると、一見CTRXあるいはMEPMの単独治療でも治療効果は十分に得られる印象を受けるが、セフェム系薬作用後にみられる隔壁合成のみが阻害され伸長化したインフルエンザ菌は、死滅しているわけではないので、両者の併用が望ましい。薬剤が消失すると容易にもとの桿菌へとregrowthすることができる。また、gBLNARに対する一定時間内での殺菌性はgBLNASに対する作用と比べると明らかに低下している。動物実験の成績であるが、MICが優れるMEPMでの治療に際しては、投与回数を多くし、MICを上まわる髄液中濃度をほぼ100%になるように設定した場合に、最も殺菌作用が優れていたと報告されている⁹⁾

表3 インフルエンザ菌に対する主な注射用抗菌薬のMIC₉₀とMIC range

耐性型 (genotype)	菌株数 (n)	MIC ₉₀ (μg/mL) & MIC range					
		アンピシリン	セフトキシム	セフトリアキソン	メロペネム	パニペネム	ドリペネム
感性菌 (gBLNAS)	34	0.5 (0.125~1)	0.031 (0.004~0.063)	0.008 (0.002~0.016)	0.063 (0.031~0.25)	0.5 (0.25~1)	0.125 (0.063~0.25)
軽度耐性菌 (gLow-BLNAR ^a)	44	1 (1~2)	0.125 (0.031~0.25)	0.031 (0.008~0.125)	0.25 (0.125~0.5)	1 (0.5~1)	1 (0.25~1)
耐性菌 (gBLNAR ^b)	90	4 (1~8)	1 (0.125~2)	0.25 (0.031~0.25)	0.5 (0.125~0.5)	1 (0.25~2)	1 (0.25~4)
β-ラクタマーゼ産 生菌 (gBLPAR ^c)	7	32 (8~>64)	0.016 (0.004~0.063)	0.004 (0.002~0.016)	0.125 (0.063~0.125)	0.25 (0.125~0.25)	0.125 (0.063~0.125)
β-lac (+) + gLow-BLNAR (gBLPACR-I ^d)	7	64 (8~>64)	0.063 (0.031~0.125)	0.016 0.016	0.25 (0.125~0.25)	0.5 (0.25~1)	0.5 (0.25~0.5)
β-lac (+) + gBLNAR (gBLPACR-II ^e)	24	32 (16~>64)	0.5 (0.125~2)	0.25 (0.125~0.25)	0.25 (0.125~0.5)	1 (0.5~2)	1 (0.125~4)

^a: 526 番目のアスパラギンがリジンに置換した軽度耐性菌

^b: 526 番目のアスパラギンがリジン, 385 番目のセリンがトレオニンへ置換した耐性菌

^c: β-ラクタマーゼ産生菌

^d: β-ラクタマーゼ産生の gLow-BLNAR 株

^e: β-ラクタマーゼ産生の gBLNAR 株

(治療の項参照).

〔細菌性髄膜炎の発症率と起炎菌の急激な変化〕

近年, 行政施策は重症感染症の予防へと大きくシフトし, 2010 年に「ワクチン接種緊急促進事業」が開始され, 2013 年度からは小児に対するインフルエンザ菌 b 型 (Hib) と PCV7 の定期接種化が開始された. 2012 年にはワクチン接種対象年齢の乳幼児の 90% が両ワクチンの接種を受けたと推定されている. 庵原ら¹⁰⁾ の 10 県を対象とした発症率推移では, 5 歳未満児におけるインフルエンザ菌 b 型髄膜炎例は 2008 年の対 10 万人あたり 8.3 人から 2011 年には 3.3 人へと激減, 肺炎球菌においても 2008 年の 10 万人あたり 3.1 人から 2011 年には 2.1 人へと減少傾向にあることが報告されている. しかし, 肺炎球菌においては 2011 年の後半から PCV7 ではカバーできない莢膜型の肺炎球菌による発症例が増えつつある¹¹⁾. 今後, 肺炎球菌においては莢膜型の変化と発症例の動向に注視する必要があるだろう.

文献

- 1) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; **52**: 2890-2897.
- 2) Clinical and Laboratory Standard institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational supplement M100-S21, 2011
- 3) Täuber MG, Zak O, Scheld WM, et al. The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis.* 1984; **149**: 575-583.

- 4) Täuber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al. Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1984; **149**: 568–574.
- 5) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 1998; **27**: 1117–1127.
- 6) 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子, ほか. 肺炎球菌に対するカルバペネム系薬抗菌薬の抗菌作用の比較. *日本化学療法学会雑誌*. 2002; **50**: 161–169.
- 7) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, et al. Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000–2011. *J Infect Chemother*. 2013; **19**: 34–41.
- 8) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al. High prevalence of type b β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother*. 2006; **57**: 1077–1082.
- 9) Fujimoto K, Kanazawa K, Takemoto K, et al. Therapeutic effect of meropenem on an experimental guinea pig model of meningitis with type b β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *J Infect Chemother*. 2013; **19**: 593–598.
- 10) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊, ほか. インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *IASR*. 2012; **33**: 71–72.
- 11) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al. Changes in capsule and drug Resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010–2013. *Emerg Infect Dis*. 2014; **20**: 1132–1139.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 Search Drug Resistance, Microbial [MeSH Major Topic] 41824 件

#2 Search Search "Japan" [MeSH] 90155 件

#3 Search #1 and #2 492 件

#4 Search #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Review; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; English; Japanese 46 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((耐性菌/AL) or (細菌薬剤耐性/TH))) and (日本/TH))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) 238 件

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

回答

- 3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置（脳室ドレナージや脳室シャントなど）後に発症した細菌性髄膜炎の起炎菌（①）は、ブドウ球菌属が半数以上と多く、このブドウ球菌の耐性化率は、MRSA を含み 85% と高率である。緑膿菌は 2.6% である。
- 慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎の起炎菌（②）は、ブドウ球菌属が 25.7%、レンサ球菌属が 41.4% と多い。緑膿菌も 5.1% で認められる。ブドウ球菌属全体の 70%、レンサ球菌属全体の 56.3% が耐性化している。
- 3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎の起炎菌（①+②）は、ブドウ球菌属が 44.6%、レンサ球菌が 19.5% と多く、緑膿菌は 8.3% であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で 81.3%、レンサ球菌属で 71.4% と高率であった。

背景・目的

日本の細菌性髄膜炎成人例における宿主の有するリスク別の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

今回のガイドライン作成において、従来報告がなかった日本成人例における宿主の有するリスクによる起炎菌の割合を調査した¹⁾（エビデンスレベル IVb）。今回、患者の有するリスクとして、「3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置」または「慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者」およびその両者を有する患者を条件として、細菌性髄膜炎成人例の起炎菌とその耐性化率を、1984～2012 年に日本大学板橋病院および駿河台日大病院に入院した成人 103 症例の 113 菌をもとに調査を行った。つまり、このなかには宿主にリスクを有しない市中感染の細菌性髄膜炎成人例は含まれていない。その結果の概略を下の図に記載する（図 1～3）。

この結果によれば、日本の現況は、脳室ドレナージや脳室シャントなど外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が 55.3% と多く、緑膿菌は 2.6% と限られている。そして、このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA（全体の 15.8%）を含み 85% と高率である。一方、慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 25.7%、レンサ球菌属が 41.4% と多く、前者では MRSA 10.3% を含み、ブドウ球菌属全体の 70% が耐性化している。後者では PRSP 10.3%、PISP 12.8% が含まれ、レンサ球菌属全体の 56.3% が耐性化している。また、緑膿菌も 5.1% でみられた。さらに、3 ヶ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 44.6%、レンサ球菌が 19.5% と多く、緑膿菌

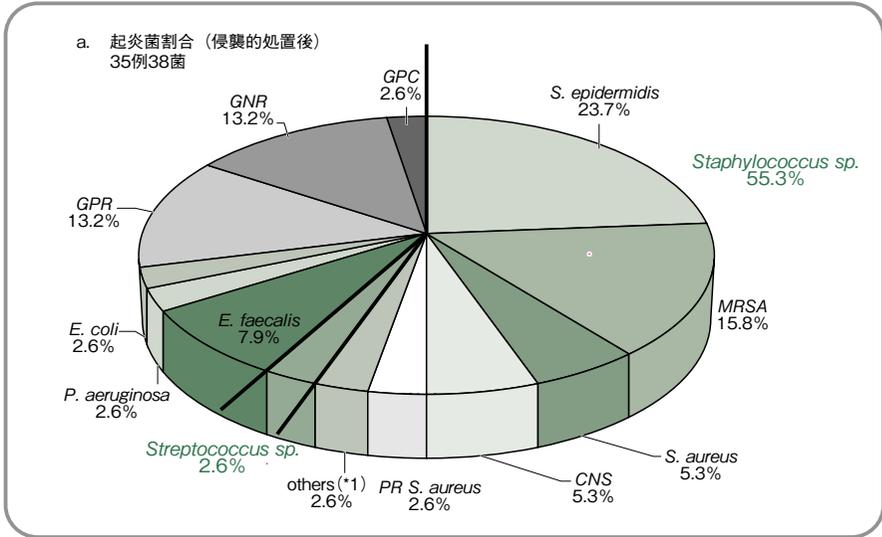


図 1a 日本における3ヵ月以内の外科的侵襲的処置後に伴った細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の割合

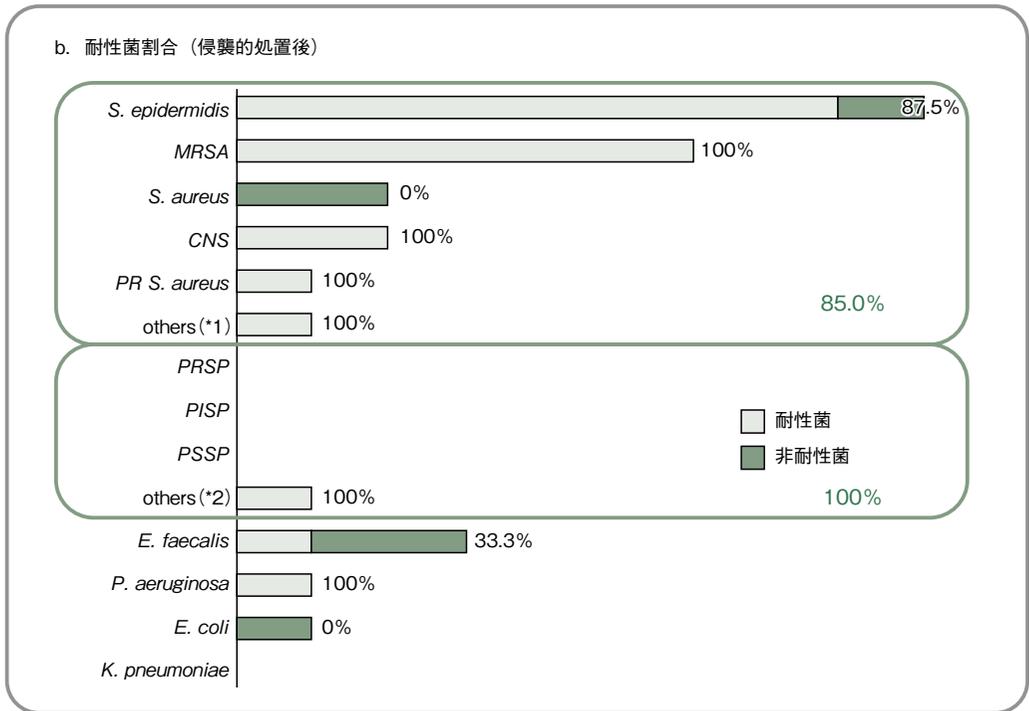


図 1b 外科的処置後に伴った細菌性髄膜炎の起炎菌の耐性化率の割合 (横軸は症例数の長さ)

S.; *Staphylococcus sp.*; *Staphylococcus species*, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, PRS. *aureus*; penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CNS; coagulase negative *Staphylococcus*, Str.; *Streptococcus sp.*; *Streptococcus species*, PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*, PISP, penicillin-intermediate sensitive *Streptococcus pneumoniae*, PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, CNS; coagulase negative *Staphylococcus*, Others (1); その他の *Staphylococcus sp.*, Others (2); その他の *Streptococcus sp.*, *K. pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*; *Pseudomonas aeruginosa*, *E. faecalis*; *Enterococcus faecalis*, *E. coli*; *Escherichia coli*, GPC; gram-positive coccus, GPR; gram-positive rod, GNC; gram-negative coccus, GNR; gram-negative rod

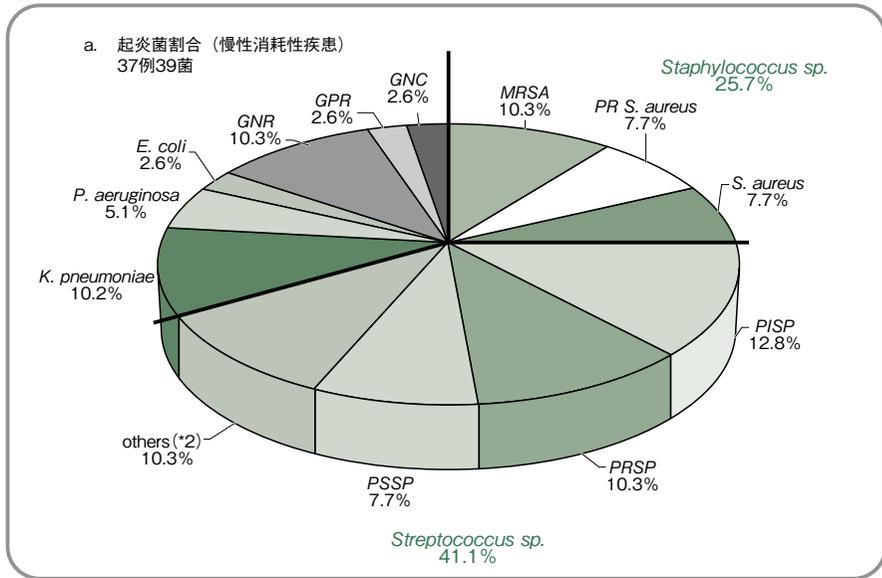


図 2a 日本における慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌

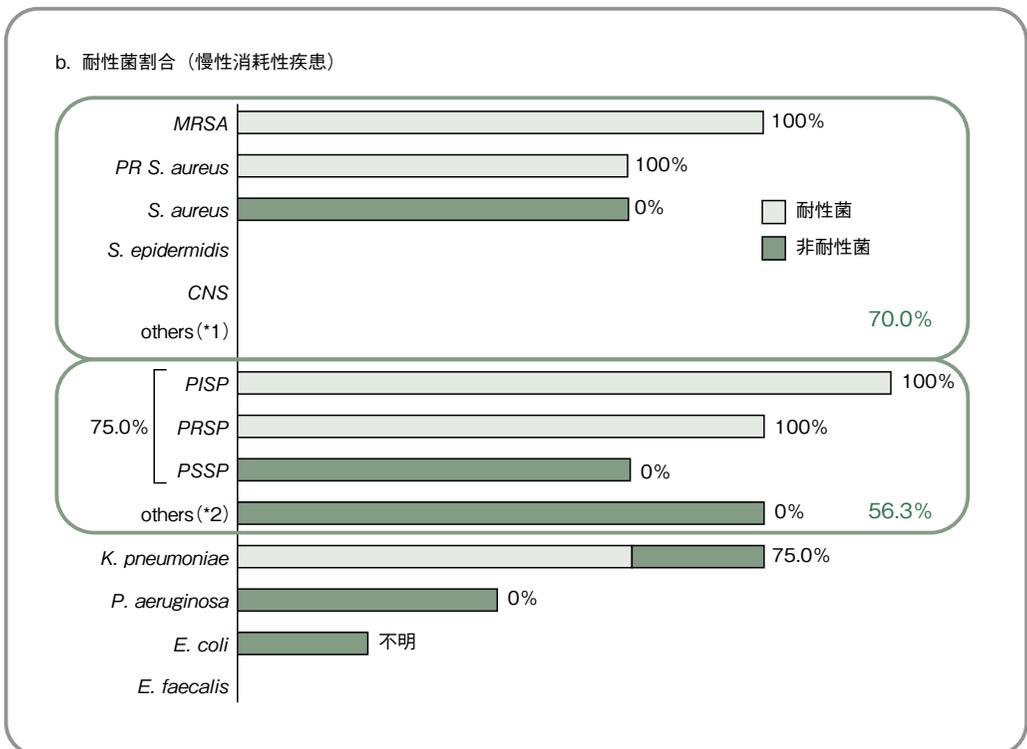


図 2b 慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者における細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の耐性化率の割合 (横軸は症例数の長さ)

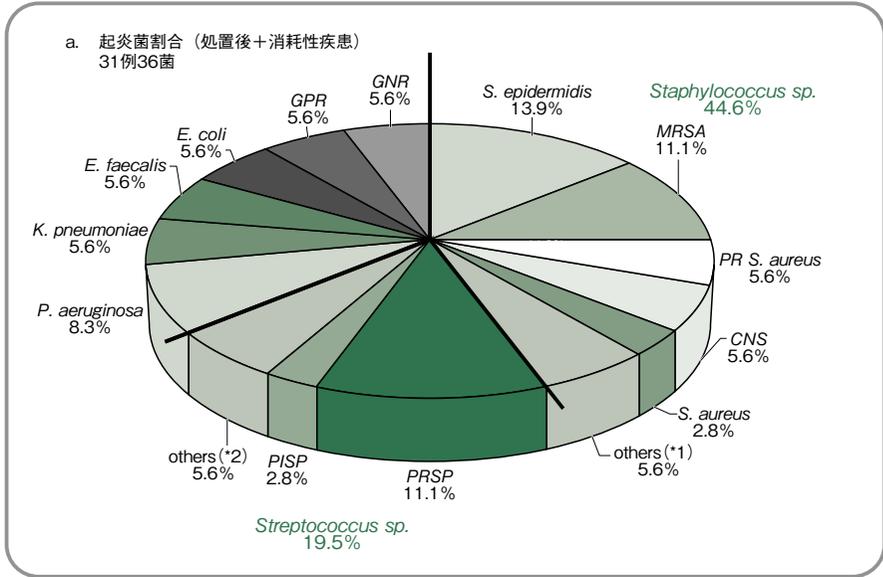


図 3a 日本における3ヵ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の割合

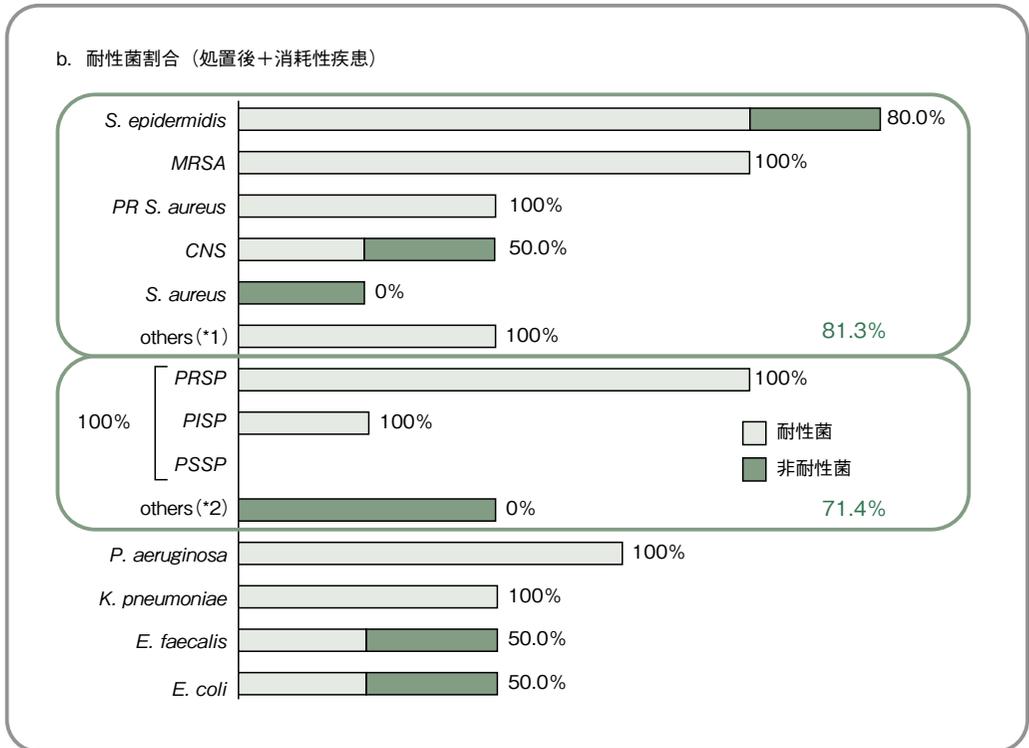


図 3b 日本における3ヵ月以内の外科的侵襲的処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者であった患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌の耐性化率の割合（横軸は症例数の長さ）

は8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で81.3%，レンサ球菌属で71.4%と高率であった。

文献

- 1) 高橋恵子, 石川晴美, 森田昭彦, ほか. 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因. 臨床神経学. 2013; 53: 1461.

Clinical Question 1-6

1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況

成人例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか

回答

- 院内感染の髄膜炎は、多くは侵襲的な手技や、複雑性の頭部外傷、まれには院内発症の菌血症に伴い発症する。脳外科術後、開放性の外傷後に長期入院している場合、または頭蓋底骨折はブドウ球菌または好気性グラム陰性桿菌が関与する。脳室内ドレーンなどの異物が関与する場合はコアグラージェ陰性ブドウ球菌や皮膚の常在菌が原因となる。
- 日本の成人例では、ドレナージやシャントなど脳外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が55.3%と多い。このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA(全体の15.8%)を含み85%と高率である。

背景・目的

細菌性髄膜炎成人例における院内感染例の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

院内感染の髄膜炎は、多くは侵襲的な手技や、複雑性の頭部外傷、まれには院内発症の菌血症に伴い発症する¹⁾。脳外科領域の術後の感染症は、通常の細菌性髄膜炎とは発症の仕方、病原微生物、臨床経過が異なる。脳外術後の髄膜炎については、2つの症例数の多い報告があり、発生率は、それぞれ0.8%、1.5%と報告されている^{2,3)}(エビデンスレベルIVb)。脳室内カテーテル感染は4~17%に発症するとされる^{4,5)}(エビデンスレベルIVb)。その他に脳室外カテーテル、腰椎カテーテルなどがリスクファクターとしてあげられる。頭部外傷では閉鎖的な外傷の場合は頭蓋底骨折に伴うものが大部分を占め、クモ膜下腔と副鼻腔が交通することにより髄膜炎を起こす。感染率は25%に及ぶ⁶⁾(エビデンスレベルIVb)⁷⁾(エビデンスレベルIII)。

特定の病原微生物はそれぞれのリスクファクターと強い関連がある。脳外科術後、開放性の外傷後に長期入院している場合、および頭蓋底骨折はブドウ球菌または好気性グラム陰性桿菌が関与する。脳室内ドレーンなどの異物が関与する場合は、コアグラージェ陰性ブドウ球菌や *Propionibacterium acnes* のような皮膚の常在菌が原因となる。頭蓋底骨折や早期の耳鼻科手術後では、鼻咽腔の細菌叢、特に *Streptococcus pneumoniae* が関与する¹⁾。それぞれの菌についての耐性率に関する調査はないが、耐性菌の症例報告として *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, セフトジジム耐性 *Klebsiella pneumoniae* によるものが報告されている^{8~10)}(エビデンスレベルV)。

1993年の報告ではあるが、院内発症髄膜炎の病原微生物の割合が報告されている。それによるとグラム陰性桿菌が38%を占めており、*Streptococci*, *Staphylococcus aureus* と Coagulase nega-

tive *Staphylococci* がそれぞれ、9%を占めていた。市中感染で最も多い *Streptococcus pneumoniae* は5%で、*Listeria monocytogenes* は3%、*Neisseria meningitidis* は1%であった¹¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。

日本における院内感染の髄膜炎をまとめた報告は従来なかった。院内感染の定義として、米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) から「入院後 48 時間以後の発症」との規定がある¹²⁾。しかしながら、細菌性髄膜炎についてこの規定を考えた場合、実際に米国および欧州を含む公表されているすべての診療ガイドラインのフローチャートや推奨されている薬剤選択の条件として、この「48 時間以後」に準拠し作成されているものはない。確かに、市中と院内感染を区分する「48 時間以後」という規定はそれなりに理解はできる。しかし、細菌性髄膜炎において 47 時間は市中感染で、48 時間は院内感染とする時間のカットオフ値設定による市中と院内発症の区別には理論的な根拠は乏しく、実地臨床での対応の点からは受け入れにくい。事実、この「入院 48 時間以後」に準拠した院内感染例の細菌性髄膜炎の報告(韓国)では、その対象例のほとんどは、前述の脳室内シャントの外科的手技に併発した細菌性髄膜炎であった。したがって、欧米の現在の診療ガイドラインは、いずれも患者の年齢やその有するリスクに準じて、その薬剤選択が規定されているのが現況であるといえる。

一方、近年日本における担癌患者においてその化学療法は、化学療法室などの活用により、外来での実施が可能となり、必ずしも入院での治療とは限らない。また、多くの診療科の治療において、免疫抑制薬の使用が増加している現状がある。以上のことを踏まえれば、この「入院後 48 時間以後」という設定による「院内感染」の規定よりも、患者の有するリスクで区分して薬剤選択を行うほうが、現場の実地臨床には即していると考える。

以上を踏まえ、今回は、「3 ヶ月以内の外科的侵襲の処置および頭部外傷」または「慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者」およびその両者を有する患者の条件にて、細菌性髄膜炎成人例の起炎菌とその耐性化率を、1984~2012 年に日本大学板橋病院および駿河台日大病院に入院した成人 103 症例の 113 菌をもとに調査を行った¹³⁾ (エビデンスレベル IVb)。つまり、このなかには宿主にリスクを有しない市中感染の細菌性髄膜炎成人例は含まれていない。その結果の概略は疫学の CQ 1-5 に記載した。この結果によれば、日本の成人例の現況は、ドレナージやシャントなど脳外科的処置後に発症した細菌性髄膜炎ではブドウ球菌属が 55.3%と多く、緑膿菌は 2.6%と限られている。そして、このブドウ球菌における耐性化率は、MRSA (全体の 15.8%) を含み 85%と高率であった。

一方、慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に発症した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 25.7%、レンサ球菌属が 41.4%と多く、前者では MRSA 10.3%を含み、ブドウ球菌属全体の 70%が耐性化している¹³⁾。後者では PRSP 10.3%、PISP 12.8%が含まれ、レンサ球菌属全体の 56.3%が耐性化している。さらに、3 ヶ月以内の外科的侵襲の処置後で、かつ慢性消耗性疾患および免疫不全状態の患者に随伴した細菌性髄膜炎成人例の起炎菌では、ブドウ球菌属が 44.6%、レンサ球菌が 19.5%と多く、緑膿菌は 8.3%であった。耐性化率は、ブドウ球菌属で 81.3%、レンサ球菌属で 71.4%と高率であった。

文献

- 1) van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 146-154.
- 2) Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy;

- role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006; **59**: 126–133; discussion –133.
- 3) McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2007; **45**: 55–59.
 - 4) Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008; **47**: 73–82.
 - 5) Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2006; **22**: 692–697.
 - 6) Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, et al. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery*. 1994; **35**: 422–426; discussion 6–7.
 - 7) Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006; **58** (3 Suppl): S56–S60; discussion Si–iv.
 - 8) Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, et al. Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1993; **17**: 843–849.
 - 9) Yemisen M, Mete B, Tunalı Y, et al. A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2008; **12**: e125–e127.
 - 10) Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999; **28**: 1134–1138.
 - 11) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993; **328**: 21–28.
 - 12) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. In: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology, Principles and Practice*, Olmsted RN (ed), Mosby, St. Louis, 1996: pA1–A20.
 - 13) 高橋恵子, 石川晴美, 森田昭彦, ほか. 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因. *臨床神経学*. 2013; **53**: 1461.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 30 日)

#1 Cross infection 44024 件

#2 Drug resistance, Bacterial 97544 件

#3 #1 and #2 8932 件

#4 #3 and adult 2429 件

#5 #4 and review; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Practice Guideline; Humans 1505 件

#6 #5 and meningitis 9 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 30 日)

エビデンスとなる文献は見つからなかった。

小児例の院内感染例ではどのような菌がみられるのか

回答

- 小児の院内発症例は、成人例と同様に頭部外傷や脳外科手術、あるいは髄液穿刺などの機械的損傷では直接的に、免疫能の低下した患者では血行性に、微生物が中枢神経系に侵入して発症する。
- 原因となる微生物としては、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) などのグラム陽性球菌、大腸菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が多く、新生児では B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*: GBS)、大腸菌が多い。抗菌薬長期投与例や、低栄養状態などでは、真菌も考慮する必要がある。

背景・目的

細菌性髄膜炎小児例における院内感染例の起炎菌を検討する。

解説・エビデンス

成人と同様に、小児の院内発症の髄膜炎の多くは、頭部外傷や脳外科手術などの侵襲性処置、あるいは髄液穿刺などの機械的損傷では直接的に、新生児や免疫能の低下した患者では血行性に、微生物が中枢神経系に侵入して発症する¹⁻⁵⁾。頭部外傷や脳外科手術などの侵襲性処置後の場合はコアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) などのグラム陽性球菌が多く、時に腸内細菌科のグラム陰性桿菌や、緑膿菌、アシネトバクターなどのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も原因となる^{1-3,6,7)}。新生児期の場合は、B 群レンサ球菌 (GBS) や大腸菌が多く、時に緑膿菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も原因となる^{4-6,8,9)}。また新生児では、*Campylobacter fetus* による髄膜炎の院内感染例の報告もある¹⁰⁾。免疫能の低下した患者、抗菌薬長期投与例、低栄養状態などでは、血行性に侵入した真菌も考慮する必要がある^{1,2)}。

院内発症の小児の細菌性および真菌性髄膜炎 101 例について検討した Krcméry らの報告によれば、院内発症髄膜炎の主な危険因子は、脳外科手術、脳室内シャント、広域抗菌薬の前投与、中心静脈へのカテーテル挿入、超低出生体重の早期産児、中心静脈栄養であり、起炎菌の分離頻度は、グラム陽性球菌が 76 例 (75.1%)、グラム陰性桿菌が 29 例 (28.7%)、真菌が 10 例 (9.9%) とされている¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。グラム陽性球菌では、コアグラゼ陰性ブドウ球菌が 49 例 (48.1%) と最も多く、以下黄色ブドウ球菌 12 例 (11.8%)、腸球菌 7 例 (7.9%)、B 群レンサ球菌 (GBS) 5 例 (4.9%)、緑色レンサ球菌 2 例 (1.9%) となっている。またグラム陰性菌では、腸内細菌科のグラム陰性桿菌が 13 例 (12.9%) と最も多く、以下、緑膿菌 7 例 (6.9%)、アシネトバクター属 6 例 (5.9%) となっている。真菌のなかでは *Candida albicans* が 7 例 (6.9%)

と最も多かった。

日本における2011～2012年の全国アンケート調査の集計では、起炎菌の判明した344例中院内発症は33例(6%)であり、その内訳は、GBS 13例(39.4%)、肺炎球菌およびコアグラージェ陰性ブドウ球菌が各4例(12.1%)、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、緑膿菌が各3例(9.1%)、腸球菌属2例(6.1%)、大腸菌1例(3.0%)であった⁸⁾(エビデンスレベルIVb)。黄色ブドウ球菌3株中1株がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、コアグラージェ陰性ブドウ球菌4株はいずれもメチシリン耐性株であった。

文献

- 1) Krcméry V, Paradisi F; Pediatric Nosocomial Meningitis Study Group. Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children; an eight year national survey reporting 101 cases. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; **15**: 143-147.
- 2) El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, et al. One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. *J Trop Pediatr*. 2006; **52**: 185-191.
- 3) Lin PC, Chiu NC, Li WC, et al. Characteristics of nosocomial bacterial meningitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; **37**: 35-38.
- 4) Rudinsky B, Ondrusova A, Bauer F, et al. Nosocomial meningitis in neonates caused by *Streptococcus agalactiae*. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; **28** (Suppl 2): 30-31.
- 5) Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al; GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013; **131**: e361-e368.
- 6) Ondrusova A, Kalavsky E, Rudinsky B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* causing nosocomial meningitis in neonates and children: overview of 15 cases within 10 years. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; **28** (Suppl 2): 20-21.
- 7) Ozdemir H, Kendirli T, Ergün H, et al. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2011; **53**: 255-260.
- 8) Shinjoh M, Iwata S, Yagihashi T, et al. Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan: a country where *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines have just been introduced. *J Infect Chemother*. 2014; **20**: 477-483.
- 9) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009～2010). *感染症学雑誌*. 2012; **86**: 582-591.
- 10) Morooka T, Takeo H, Yasumoto S, et al. Nosocomial meningitis due to *Campylobacter fetus* subspecies fetus in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Jpn*. 1992; **34**: 530-533.