

## 2. 細菌性髄膜炎の転帰・後遺症

## 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

## 回答

- 成人の細菌性髄膜炎の致死率は20%前後であり、高齢者、入院時の意識障害、髄液細胞数低値、起炎菌として肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は予後不良因子となる。生存者の約30%に後遺症を認め、症状は感音性難聴などの脳神経障害、認知機能障害、片麻痺などがある。

## 背景・目的

新たな抗菌薬や検査手法の開発にもかかわらず、世界的にみても細菌性髄膜炎の死亡率は依然として高く、また重篤な後遺症の割合も高いままである。成人の細菌性髄膜炎の予後に影響を及ぼす因子について検討する。

## 解説・エビデンス

成人の細菌性髄膜炎の致死率は20%前後とされるが、起炎菌別では肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) が20~37%、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 6~14%、髄膜炎菌4~7%、リステリア菌で17~27%と報告されている<sup>1)</sup> (エビデンスレベル IVa)。成人における細菌性髄膜炎の予後を検討した前向き研究において、高齢者、中耳炎・副鼻腔炎の存在、発疹の欠如、入院時の意識障害が高度なこと、120/分以上の頻脈、起炎菌の血液培養陽性、赤沈亢進、血小板数減少、髄液細胞数1,000/mm<sup>3</sup>以下が予後不良因子と報告されている<sup>2)</sup> (エビデンスレベル IVa)。また、肺炎球菌による髄膜炎の致死率は30%と髄膜炎菌の致死率7%に比較して高く、起炎菌としての肺炎球菌は予後不良因子である<sup>2)</sup>。これらの検討を踏まえて、入院1時間後に転帰を予測するための臨床所見から構成される6項目のリスクスコアも提唱されている。6項目とは年齢、120/分以上の頻脈、Glasgow coma scale score、脳神経麻痺、髄液細胞数1,000/mm<sup>3</sup>以下、髄液グラム陽性球菌検出である<sup>3)</sup> (エビデンスレベル IVa)。日本国内での成人細菌性髄膜炎の予後に関する後ろ向き研究では、致死率は23%で、入院時の意識障害と血小板数減少が予後不良因子として報告されている<sup>4)</sup> (エビデンスレベル IVb)。

細菌性髄膜炎の後遺症として感音性難聴が14%と多い<sup>5)</sup> (エビデンスレベル IVa)。肺炎球菌による髄膜炎の後遺症を検討したメタアナリシスでは、後遺症の発生率は31%と高く、内訳は難聴20.9%、痙攣6.5%、水頭症6.8%、痙攣性麻痺8.7%、脳神経麻痺12.2%、視覚障害2.4%であった<sup>6)</sup> (エビデンスレベル I)。また、細菌性髄膜炎回復後に認知機能障害が高頻度にみられることが指摘されており<sup>5,7)</sup> (エビデンスレベル IVa)、肺炎球菌による髄膜炎の回復患者の27%に認知機能低下がみられたと報告されている<sup>8)</sup> (エビデンスレベル IVa)。

## 文献

- 1) Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; **23**: 467–492.
- 2) van de Beek D, de Gans J, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; **351**: 1849–1859.
- 3) Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al. A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol.* 2008; **63**: 90–97.
- 4) Ishihara M, Kamei S, Taira N, et al. Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Intern Med.* 2009; **48**: 295–300.
- 5) van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 44–53.
- 6) Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2010; **61**: 114–124.
- 7) Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain.* 2006; **129**: 333–345.
- 8) van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis.* 2002; **186**: 1047–1052.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 prognosis 921749 件

#3 sequela or sequelae or aftereffect 49128 件

#4 #2 or #3 964953 件

#5 #1 and #4 1767 件

#6 #5 filters Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; English; Japanese; Adult 178 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((髄膜炎-細菌性/MTH)) and (SH=合併症,転移性,予後)) or ((髄膜炎-細菌性/MTH) and ("致命的転帰"/TH) or (予後/TH) or (後遺症/TH)))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト)) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 140 件

## 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

## 回答

- 近年(2000年代)の致死率は5%かそれ以下、後遺症の率は15%前後であり、いずれも過去四半世紀で低下してきた。

## 背景・目的

小児例の細菌性髄膜炎の予後と後遺症を検討する。

## 解説・エビデンス

小児の細菌性髄膜炎の予後に関する統計は時代とともに変化してきており、国や地域、起炎菌の種類によっても異なる。世界的に先進諸国ではおおむね致死率が5%、長期的有病率(主に神経学的後遺症)が15%とされる<sup>1,2)</sup>(エビデンスレベル I)。開発途上国では死亡、後遺症ともに高率である<sup>3)</sup>。後遺症としてしばしば認められるものとして感音性難聴、てんかん発作、水頭症、知的障害が<sup>1)</sup>、また長期にわたる、または注意深いフォローアップにより認識される高次機能障害、行動異常もある<sup>4,5)</sup>。

予後に影響する因子については多くの研究とそのレビューがある。1つ以上の良質な論文で有意とされた予後不良因子として、入院前48時間以上にわたる症状の存在、昏睡ないし意識障害、長時間持続する痙攣(入院後12時間以上)、遷延する発熱(7日以上)、ショック、末梢循環不全、重症呼吸障害、紫斑の不存在、起炎菌[肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)]、低年齢(2歳未満)、性(男児)、脳脊髄液所見(細胞数低値、ブドウ糖低値、蛋白高値)、血液所見(白血球減少)がある。これらの因子の多くは入院時における疾患の重篤さを反映している。また、入院前の有症時間は治療開始の遅れに関連すると解釈できる。低年齢については、乳児の免疫系の脆弱性のためと説明される。紫斑の不存在は起炎菌との関連、すなわち致死率の低い髄膜炎菌で紫斑出現率が高く、致死率の高い肺炎球菌で紫斑出現率が低いためと考えられる。男女差に関しては説明がつかない<sup>6)</sup>(エビデンスレベル I)。

日本における小児細菌性髄膜炎の動向は、1966年以降2000年代まで繰り返し調査されてきた。2000年代に行われた3つの調査によると、致死率は0.3~4.1%であった<sup>7-9)</sup>(エビデンスレベル IVb)。起炎菌別ではB群レンサ菌を含む溶連菌で致死率が高く、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)で低かった。年齢別では新生児(28日以下)>乳児(12月未満)>幼児以上(1歳以上)だった。時代別では1979~1984年に比較して2003~2006年には多くの起炎菌、すべての年齢層において致死率が有意に減少した<sup>8)</sup>。日本の症例では後遺症として、硬膜下水腫、脳膿瘍、水頭症、痙攣、難聴、運動麻痺、知的障害が多くみられた。ただし施設間でフォローアップ期間に差があり、統計をとるのは困難であった<sup>7)</sup>。2004~2007年の多施設調査では、

治療終了時における後遺症の率は18.8%であった<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; **12**: 389-394.
- 2) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003; **361** (9375): 2139-2148.
- 3) Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2009; **48**: 1107-1110.
- 4) Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, et al. Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2004; **93**: 1378-1385.
- 5) Chandran A, Herbert H, Misurski D, et al. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; **30**: 3-6.
- 6) de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis.* 2010; **10**: 232.
- 7) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, ほか. 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003~2004). *感染症学雑誌.* 2006; **80**: 27-38.
- 8) 砂川慶介, 生方公子, 千葉菜穂子, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005~2006). *感染症学雑誌.* 2008; **82**: 187-197.
- 9) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, et al. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* 2010; **16**: 396-406.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 meningitis, bacterial 15360 件

#2 prognosis 921749 件

#3 sequela or sequelae or aftereffect 49128 件

#4 #2 or #3 964953 件

#5 #1 and #4 1767 件

6 #5 filters Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; English; Japanese; Child 219 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 25 日)

(((((髄膜炎-細菌性/MTH) and (SH=合併症,転移性,予後)) or ((髄膜炎-細菌性/MTH) and ("致命的転帰"/TH or (予後/TH) or (後遺症/TH)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト)) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))) 135 件