

7. 細菌性髄膜炎の治療

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

日本における細菌性髄膜炎の疫学的現況を踏まえ、成人例においては下記の初期選択薬を推奨する。

①免疫能が正常と考えられる 16～50 歳未満

市中感染の起炎菌は 60～65%が肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、5～10%がインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) である。日本における肺炎球菌における耐性化率は高く、肺炎球菌性髄膜炎成人例の 8 割がペニシリン非感受性菌である。

以上より、「カルバペネム系抗菌薬であるパニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM)」を推奨する。この治療で効果が得られない場合、適時バンコマイシンを追加とする。なお、バンコマイシン耐性やその副作用により使用できない場合にはリネゾリド (LZD) の使用を推奨する (グレード B)。

②免疫能が正常と考えられる 50 歳以上の成人例

50 歳以上では、起炎菌として肺炎球菌が最も頻度が高いこと、しかも耐性化している場合が多く、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) を含むブドウ球菌やリステリア菌もあらうことを念頭に置かなければならない。

なお、日本でも腸内細菌科の *E. coli* や *Klebsiella* などのなかで基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株が増加している。これらが予想される状況、すなわち以前に ESBL 産生株が検出された患者、院内で ESBL が多く分離されている施設においてはカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の併用も考慮する。

以上より、宿主にリスクのない 50 歳以上の成人例の初期治療として「アンピシリン (ABPC)、バンコマイシン (VCM)、および第 3 世代セフェムの 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する (グレード B)。

③慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例

日本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含むレンサ球菌 41.1%、ブドウ球菌 25.7%であり、おのおの耐性化率は 56.3%、70%であり、高率である。しかも、緑膿菌が 5.1%でみられている。したがって、この場合には緑膿菌までカバーする治療が望まれる。一方、ESBL 産生株が予想される状況ではカルバペネム系抗菌薬の併用が考慮される。

以上より、「セフトジジム (CAZ) と VCM と ABPC の 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する (グレード C)。

④免疫能が正常と考えられる宿主に頭部外傷や外科的侵襲 (脳室内ドレナージやシャン

トなど)を受けた患者に併発した成人例

起炎菌は、ブドウ球菌 55.3%であり、グラム陽性桿菌 13.2%、グラム陰性桿菌 13.2%と続く。レンサ球菌は 2.6%と極めて少ない。ブドウ球菌属では表皮ブドウ球菌が 23.7%、MRSA が 15.8%と続いている。つまり、ブドウ球菌属の 1/4 が MRSA であり、ブドウ球菌属全体でも 85.0%が耐性化している。一方、グラム陰性桿菌の存在を考えた場合、第 3 世代セフェムの併用では限界がある。

以上より、「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の併用」を推奨する (グレード C)。

- ⑤慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者で、かつ外科的侵襲を受けた場合の成人例
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% (PRSP は全体の 11.1%)、緑膿菌も 8.3%でみられる。
したがって、「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の併用」または「セフトジジム (CAZ) と VCM の併用」を推奨する (グレード C)。

[注意すべき点]

- ①できるだけ早期に適切な抗菌薬を静脈内投与すること。
- ②迅速に神経放射線学的検査が施行できない場合および転院の場合には、まず抗菌薬の投与を開始すること。
- ③肺炎球菌はグラム陽性球菌だが、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。したがって、肺炎球菌が多い成人例の塗抹結果は留意すること。
- ④抗菌薬が前投与された症例やリステリア菌性髄膜炎では髄液において単核球優位の細胞増多を示す場合があること。

に注意する。

(グレード B)

背景・目的

成人例における起炎菌未確定の初期選択薬を検討する。

解説・エビデンス

1) 免疫能正常な 16~50 歳未満

50 歳未満の成人例の起炎菌は、現在、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) が最も多く、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) が続いている。髄膜炎菌の頻度は欧米に比較し低い。細菌性髄膜炎から検出される肺炎球菌は、最近耐性化が一段と進み、成人例におけるペニシリン結合蛋白 (PBP) 遺伝子の解析では、2010 年以後ペニシリン高度耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP) の頻度は 30%、中等度耐性 (penicillin-intermediate *S. pneumoniae*: PISP) は 40%を占めており、ペニシリン感受性 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*:

PSSP)は20%に低下している。細菌性髄膜炎は肺炎と異なり、PISPは高度耐性菌として治療することが必要で、肺炎球菌性髄膜炎成人例の8割が高度耐性菌としての治療が必要といえる^{1,2)}。これゆえに、日本の肺炎球菌性髄膜炎における成人例の死亡率は17.7%、重篤な後遺症率が23.8%と、小児の5.3%と17.2%に比し転帰不良を示している(疫学の項目参照)。

一方、日本ではワクチン導入が遅れたことにより、欧米と異なりインフルエンザ菌髄膜炎の割合が小児を中心に増加した。米国よりも約20年も遅れて、2008年12月にヘモフィルスb型インフルエンザ菌(Hib)ワクチン、約10年遅れて2009年10月に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)がようやく日本において導入された。しかし、当初は任意接種であったため接種率は低く、30~50%にとどまっていた。しかし、2013年4月より、これらワクチンが定期接種となり、接種率は90%と急速に向上し、現在、小児のインフルエンザ菌髄膜炎の発症数は減少してきている。しかし、いましばらくは若年成人例でもインフルエンザ菌髄膜炎に留意が必要である。

日本では欧米と異なり、多剤耐性インフルエンザ菌である β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株(β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR)の頻度は、2000年の5.8%から2004年34.5%へ増加し、現在BLNAR株の割合は60%を超えており、さらに β -lactamase-producing amoxicillin/clavlanic acid-resistant (BLPACR)株も分離されてきている³⁾(エビデンスレベルIVb)。

細菌性髄膜炎の病原体に対する最適の抗菌薬選択は、主として2つの要因により規定される。ひとつは、その地域(今回であれば日本)における疫学的現況をもとに、想定された病原体に対する抗菌薬の抗菌活性、具体的には90%最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)を考慮することが必要である。そして、もうひとつは、薬剤移送、つまり髄液移行を考慮する必要がある²⁾。この血液脳関門の透過性は、炎症による血液脳関門の破綻の程度、薬剤の分子量、脂溶性、蛋白結合能、および抗菌薬の代謝排出能などが関連する。たとえば、 β -ラクタム系抗菌薬の成人の髄液移行性のデータは極めて乏しい。最近、メロペネム(MEPM)の高用量における成人例の細菌性髄膜炎での検討が日本においてなされ、投与後3時間以後において全例髄液濃度はMICを超えることが確認され、髄液移行性が良好であったという結果であった⁴⁾(エビデンスレベルV)。カルバペネム系抗菌薬はPK/PDパラメーターに則れば、頻回に高用量の投与を行うことにより、有効な髄液濃度に達し、高い抗菌活性を示し、しかも副作用は少ない。

日本の細菌性髄膜炎患者から分離されたPRSPのMIC₉₀は、パニペネム・ベタミプロン(PAPM/BP)が最も低値で、2管差でメロペネム(MEPM)とバンコマイシン(VCM)が続いている⁵⁾(エビデンスレベルIVb)。一方、日本におけるインフルエンザ菌のBLNAR株のMIC₉₀はCTXが最も低く、1管差でMEPM、さらに1管差でPAPM/BPやCTXが続いている⁶⁾(エビデンスレベルIVb)。以上より、MICが低く、耐性菌までスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好的であるカルバペネム系抗菌薬であるPAPM/BPまたはMEPMを推奨した。なお、ドリベネム(DRPM)は、確かに小児において本症に対して高用量での保険適用があり、MICは比較的良好的であるが、成人の細菌性髄膜炎例における髄液移行のデータがなく、現時点では今後の課題と考える。一方、イミペネムについては、痙攣を誘発する副作用⁷⁾(エビデンスレベルV)が知られており、髄膜炎における使用は避けるべきである。この治療で効果が得られない場合、適時VCMを追加とする。なお、起炎菌がVCM耐性および中間型の場合やVCMが副作用で使えない場合にはリネゾリド(LZD)が第2選択として推奨される⁸⁻¹⁰⁾(エビデンスレベルV)。LZDは、オキサゾリジノン骨格を有する合成抗菌薬でグラム陽性菌に効果がある。本薬の髄液

移行性は高く、高い治癒率も報告⁸⁻¹⁰⁾されている。しかし、標準的投与量(1,200mg/日：12時間毎 600mg)では約半数の患者で髄液濃度が十分な濃度に至らなかったとの報告¹¹⁾(エビデンスレベル V)もあり、より高用量での投与が細菌性髄膜炎では必要である可能性もあり、今後留意が必要である。

米国感染症学会ガイドラインでは、2～50歳未満の第1選択として、「第3世代セフェム抗菌薬 (CTX または CTRX) + VCM」が推奨されている¹²⁾。この初期選択は、抗菌薬のスペクトラムとしては十分である。しかし、米国のように VCM が生後1ヵ月以後の全年齢で推奨され、その使用が広く増加した場合、VCM 耐性菌の出現頻度が上昇することが予測され、この状況を進める限り抑制したいとの考えに立脚し、今回はカルバペネム系抗菌薬を第1選択として推奨した。実際に、VCM が広く使用されている米国では、VCM 耐性腸球菌や VCM 耐性肺炎球菌による髄膜炎が報告されている^{13,14)}(エビデンスレベル V)。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinase の低下により VCM に耐性化するが、同時に菌体構造を変化させてしまうのではかの薬剤に対しても耐性化する¹⁵⁾。現時点で日本では、本症における VCM 耐性菌による髄膜炎の報告はない。このような背景をもとに、今回は日本の疫学的現況を踏まえ、VCM は温存し、カルバペネム系抗菌薬(PAPM/BP または MEPM)を推奨した。ただし、このカルバペネム系抗菌薬についても、その使用頻度の増加に併せ、その分離株の MIC が上昇し、耐性化することも今後十分に想定される。さらに、最近米国 CDC や国立感染症研究所から、カルバペネム耐性腸内細菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE)に対する注意喚起がなされており^{16,17)}、不必要なカルバペネム系抗菌薬の使用は避けるべきである。したがって、この点についても、今後その動向に十分な留意が必要である。

抗菌薬の投与量や投与方法は、PK/PD パラメーターが重要である。カルバペネム系、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬はいずれも、時間依存性殺菌作用を有し、持続効果が短いため、分割投与が重要である^{12,18,19)}。MEPM については、2.0g・8時間毎の静脈内投与が推奨される。一方、PAPM/BP は日本で開発され、欧米では発売されていないこともあり、十分な臨床および基礎データに乏しい。成人例における高用量での髄液移行性についての十分なデータはない。したがって、本症成人例での至適投与量はいまだ明らかでない。しかしながら、セフェム系抗菌薬や MEPM での至適用量が、肺炎などの最大用量の約2～3倍であることを鑑み、1.0g・6時間毎の静注を推奨した。

【投与例】

○PAPM/BP：1.0g・6時間毎の静脈内投与

または

○MEPM：2.0g・8時間毎の静脈内投与

なお、この治療で効果が得られない場合、適時 VCM を追加する。

○VCM：30～60mg/kg/日(8～12時間毎投与)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20μg/mL(トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]

※VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用にて使えない場合、VCM の代わりにリネゾリド(LZD)を追加する。

※VCM 増量しても、血中濃度がトラフ値に十分に達しない場合がある。このような場合には、腎機能に対する問題もあり、単に VCM を増量せずに LZD への変更を考慮する。

○LZD：600mg・12時間毎の静脈内投与

2) 免疫能正常な 50 歳以上の成人例

起炎菌として肺炎球菌の頻度が高いこと、しかも耐性化していることが多いこと、その他として MRSA を含むブドウ球菌やリステリア菌もありうることを念頭に置かなければならない。MRSA を念頭に置いた抗菌薬選択となると、やはり VCM を中心に選択せざるを得ない。

なお、日本でも腸内細菌科の *E. coli* や *Klebsiella* などのなかで ESBL 産生株が増加している。これらが予想される状況、すなわち以前に ESBL 産生株が検出された患者、院内で ESBL が多く分離されている施設においてはカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の併用も考慮する。

以上より、宿主にリスクのない 50 歳以上の成人例の初期治療として「アンピシリン (ABPC)、バンコマイシン (VCM)、および第 3 世代セフェムの 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する。

抗菌薬の投与量や投与方法については、VCM は濃度依存性薬剤であるため、1 日投与量が重要である。VCM は髄液移行性が低いこともあり、1 日投与量を 2.0~3.0g とし、体重あたりでは 30~60mg/kg/日・8~12 時間毎に静注する^{2,12,19)}が、血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持することが望ましい¹²⁾。なお、ペニシリン・セフェム系抗菌薬に高度耐性の場合でも、VCM は第 3 世代セフェム系と併用すべきであり、VCM の単独使用はすべきでない。セフトキシム (CTX) は、2.0g・4~6 時間毎に静注し^{2,12,19)}、セフトリアキソン (CTRX) は、2.0g・12 時間おきに静注する^{2,12,19)}。また、ABPC は 2.0~3.0g・4 時間毎に静注する^{2,12,19)}。

なお、前述のように VCM が副作用などで使用できない場合や上記 VCM 含む治療に奏効しない場合 (VCM 耐性菌の場合) には、VCM に替わり、リネゾリド (LZD) が第 2 選択として考慮される。

【投与例】

○VCM：30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○ABPC：2.0~3.0g・4 時間毎

+

○CTX：2.0g・4~6 時間毎、または CTRX：2.0g・12 時間毎 または

○VCM：30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値：薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○MEPM：2.0g・8 時間毎の静脈内投与

※VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用にて使えない場合、VCM の代わりにリネゾリド (LZD) を追加する。

※VCM 増量しても、血中濃度がトラフ値に十分に達しない場合がある。このような場合には、腎機能に対する問題もあり、単に VCM を増量せずに LZD への変更を考慮する。

○LZD：600mg・12 時間毎の静脈内投与

3) 慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する成人例

日本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場合は肺炎球菌を含むレンサ球菌 41.1%, ブドウ球菌 25.7%であり, おのおの耐性化率は 56.3%, 70%であり, 高率である。しかも, 緑膿菌が 5.1%でみられている²⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)。したがって, この場合には緑膿菌までカバーする治療が望まれる。

以上より, 「セフトジジム (CAZ) と VCM と ABPC の 3 剤併用」または「カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) と VCM の 2 剤併用」の両者を推奨する。一方, ESBL 産生株の可能性が想定される状況では, セフェム系は有効でなく後者が推奨される。

【投与例】

○VCM : 30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後, 次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○ABPC : 2.0~3.0g・4 時間毎

+

○セフトジジム (CAZ) : 2.0g・8 時間毎の静注または点滴静注 または

○VCM : 30~60mg/kg/日・8~12 時間毎投与

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 μ g/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後, 次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○MEPM : 2.0g・8 時間毎の静脈内投与

※VCM 耐性および中間型の場合や VCM が副作用にて使えない場合, VCM の代わりにリネゾリド (LZD) を追加する。

※VCM 増量しても, 血中濃度がトラフ値に十分に達しない場合がある。このような場合には, 腎機能に対する問題もあり, 単に VCM を増量せずに LZD への変更を考慮する。

○LZD : 600mg・12 時間毎の静脈内投与

4) 免疫能が正常と考えられる宿主に頭部外傷や外科的侵襲 (脳室内ドレナージやシャントなど) 後に併発した成人例

日本での成人多数例の疫学的検討は従来なかった。このガイドラインの疫学 (CQ 1-5 参照) にて示したデータがはじめてのデータである²⁰⁾。従来, 院内感染例の髄膜炎の多くが外科的処置後の患者であり, 台湾・韓国・スイスからおのおの報告^{21~23)} (エビデンスレベル IVb) がなされているが, いずれも今回のわれわれの報告と同様に, 順位に相違はあるものの, グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・コアグラージェ陰性ブドウ球菌が上位を占めている。今回の日本成人例のデータでは, 免疫能が正常な患者の外科的侵襲後の髄膜炎では, 肺炎球菌や緑膿菌は比較的少なく, ブドウ球菌が多く, 55.3%と半数以上を占め, グラム陽性桿菌 13.2%, グラム陰性桿菌 13.2%と続いていた。レンサ球菌は 2.6%と極めて少ない。ブドウ球菌属では表皮ブドウ球菌が 23.7%, MRSA が 15.8%と続いていた。つまり, ブドウ球菌属の 1/4 が MRSA であり, しかもブドウ球菌属全体でも 85.0%が耐性化している。一方, グラム陰性桿菌の存在を考えた場合, 第 3 世代セフェムの併用では限界がある²⁰⁾。この点を踏まえ, 「MEPM と VCM の併用」を推奨する。

【投与例】

○VCM：30～60mg/kg/日・8～12時間毎投与（3g/日）

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL（トラフ値：薬剤静注開始後，次回投与直前の血中濃度）を維持]

+

○MEPM：2.0g・8時間毎の静脈内投与

5) 慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者で，かつ外科的侵襲を受けた場合の成人例

欧米も含め従来の報告はなかったが，今回は慢性消耗性疾患や免疫不全を有する患者における外科的処置後の場合についても検討した．その結果，この場合には，前者と異なり，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%（PRSPは全体の11.1%），緑膿菌も8.3%でみられる²⁰⁾．

したがって，以上より，緑膿菌に対するカバーも考慮し「MEPMとVCMの併用」または「セフトジジム（CAZ）とVCMの併用」を推奨する．

【投与例】

○VCM：30～60mg/kg/日・8～12時間毎投与（3g/日）

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL（トラフ値：薬剤静注開始後，次回投与直前の血中濃度）を維持]

+

○MEPM：2.0g・8時間毎の静脈内投与 または

○VCM：30～60mg/kg/日・8～12時間毎投与（3g/日）

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL（トラフ値：薬剤静注開始後，次回投与直前の血中濃度）を維持]

+

○セフトジジム（CAZ）：2.0g・8時間毎の静注または点滴静注

【注意すべき点】

細菌性髄膜炎は検査所見から病因を迅速に推定して治療し，病因診断で確定する．病院到着から適切な抗菌薬投与までの時間は平均で4時間といわれ²⁴⁾，これが6時間以上になると，有意に死亡率が高くなる²⁵⁾（エビデンスレベルIVb）．そして，この2時間超過の主因は，腰椎穿刺する前の神経放射線検査の実施にある．したがって，頭部CT・MRIが直ちにできない場合は，まず抗菌薬を開始することが必要である．また，確定診断は髄液からの起炎菌の同定である．塗抹・培養は診断信頼性が高いが，塗抹の最小検出感度は 10^5 colony forming units (cfu)/mLで，毎視野に菌を検出するには 10^7 cfu/mL以上必要である．しかし，リステリア菌は通常 10^3 cfu/mL以下であり，塗抹の検出率は低い．肺炎球菌は通常グラム陽性の球菌として同定されるが，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．したがって，肺炎球菌が多い成人例の塗抹結果は留意を要する．一方，抗菌薬が前投与された症例やリステリア菌髄膜炎の1/3の症例では髄液において単核球優位の細胞増多を示す．したがって，地域の流行性ウイルス性髄膜炎の情報を持ち，核左方移動を示した白血球増加や血清CRPの著明な高値（CRP値 >2.0 mg/dLが目安）（エビデンスレベルVI），髄液糖濃度の低値，意識障害を呈した急性髄膜炎では，本症を疑い抗菌薬を直ちに開始すること

が必要である。

文献

- 1) Spach DH, Jackson LA. Bacterial meningitis. *Neurol Clin.* 1999; **17**: 711–735.
- 2) van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; **380** (9854): 1693–1702.
- 3) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al. High prevalence of type b beta-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.
- 4) Morita A, Kamei S, Minami M, et al. Open-label study to evaluate the pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of meropenem for adult bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* 2014; **20**: 535–540.
- 5) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; **48**: 1488–1494.
- 6) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. [Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with meningitis during 1999 to 2003]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2004; **78**: 835–845.
- 7) Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, et al. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; **10**: 122–125.
- 8) Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; **50**: 3971–3976.
- 9) Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, et al. Effect of linezolid against postneurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother.* 2008; **14**: 147–150.
- 10) Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.* 2011; **43**: 757–764.
- 11) Yogev R, Damle B, Levy G, et al. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; **29**: 827–830.
- 12) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; **39**: 1267–1284.
- 13) McCullers JA, English BK, Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescing meningitis. *J Infect Dis.* 2000; **181**: 369–373.
- 14) Perez Mato S, Robinson S, Begue RE. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; **18**: 483–484.
- 15) Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature.* 1999; **399**: 590–593.
- 16) Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2013. <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cre/>
- 17) 荒川宜親, 柴山恵吾. 米国 CDC が警告を発したカルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) に関する Q&A, 2013. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-m/3306-carbapenem-qa.html>
- 18) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012, 42th Ed, Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, 2012: p8–9.
- 19) Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010; **10**: 32–42.
- 20) 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.
- 21) Wang KW, Chang WN, Huang CR, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci.* 2005; **12**: 647–650.
- 22) Kim HI, Kim SW, Park GY, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med.* 2012; **27**: 171–179.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality.

ty from adult acute bacterial meningitis. QJM. 2005; 98: 291–298.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

#4 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 168 件

#6 Search #4 Filters: Adult: 51 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 ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト)))) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 75 件

Clinical Question 7-1-2

7. 細菌性髄膜炎の治療
7-1. 抗菌薬の選択

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

- ①細菌性髄膜炎成人例において、起炎菌が判明した場合には、感受性検査の結果に従い、適切な抗菌薬に変更する必要がある(グレードC)。
- ②初期治療で投与されていた抗菌薬が、複数の菌を対象としていた場合は、原則的に検出された菌のみを対象にした抗菌薬処方に変更する(グレードC)。
同定された病原微生物別に推奨される抗菌薬は巻頭表2(p.xv)を参照。
推奨される抗菌薬の投与量を表1に示す。投与期間は巻頭表1(p.xiv)を参照。
なお、治療期間は臨床試験に基づいて決められたものではなく、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。

表1 推奨される投与量(1回あたりの投薬量, 1日の投薬間隔)

薬剤	投与量	
アンピシリン	2g	4 時間毎
アズトレオナム	2g	6~8 時間毎
セフェピム	2g	8 時間毎
セフォタキシム	2g	4~6 時間毎
セフトジジム	2g	8 時間毎
セフトリアキソン	2g	12 時間毎
シプロフロキサシン	400mg	8~12 時間毎
ゲンタマイシン	1.7mg/kg	8 時間毎
メロペネム	2g	8 時間毎
ペニシリン G	400 万単位	4 時間毎
リファンピシン	600mg	24 時間毎
スルファメトキサゾール/トリメトプリム ¹⁾	5mg/kg	6~12 時間毎
バンコマイシン ²⁾	15~20mg/kg	8~12 時間毎

¹⁾: トリメトプリム量換算

²⁾: 1回投与量が2gを超えないこと。1日投与量が60mg/kgを超えないこと。血清トラフ値を15~20 μg/mLに調節する。

(Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267. より引用改変)

推奨

7
治
療

背景・目的

neurological emergency である細菌性髄膜炎成人例において、起炎菌が判明した場合の抗菌薬選択について検討する。

解説・エビデンス

巻頭表 2 に示した抗菌薬については倫理的な問題から、偽薬を対象とした個別の抗菌薬についての研究はなく、治療薬の推奨は *in vitro* の感受性検査結果と臨床経験の集積によって行われる。基本的には従来から治療に使用されてきた標準的な薬剤を使用することが重要であり、感受性があるということのみを理由に標準的でない薬剤を使用することは科学のおよび経験的な検証を経ていないというリスクが伴うと考えられる。可能な限り標準的な治療薬を使用することが望ましい。しかし、病原微生物の耐性化が進行するなど、抗菌薬選択にかかわる状況は将来にわたり変化する可能性があり、新たなエビデンスが得られた場合は、エビデンスに基づいた抗菌薬選択を行うことが望ましい。

病原微生物別の抗菌薬選択は髄液のグラム染色で菌が明らかになった場合と、培養・感受性検査が明らかになった場合に分けられる。すでに経験的治療として抗菌薬投与が開始されている場合も、培養・感受性結果が判明した場合はあらためて抗菌薬を適切なものに変更する。

治療の期間は臨床試験に基づいて決められたものではなく、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。

1) 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

肺炎球菌は成人の細菌性髄膜炎で最も一般的にみられるものである。米国において 2000 年に 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入されてからの調査では、肺炎球菌の割合は減少しているが、成人症例では依然として最も多い病原微生物となっている¹⁾。

日本では髄膜炎の全数把握が正確になされていないが、砂川らのアンケート方式による全国調査では 6~49 歳と 50 歳以上の年齢層において、それぞれ 60~65%、80% と最も多くなっており^{2,3)}、成人においては最も多い病原微生物であることが予想される。

日本では 2010 年に PCV7 が導入され、接種率が向上するに従って、米国と同様にワクチン型肺炎球菌感染症例数は減少すると推測される。ペニシリン感性の株がほとんどを占めていた時代は、ペニシリン G 単剤で 2 週間治療、というのが標準的な治療であった。また、第 3 世代セフェムのセフトリアキソンまたはセフォタキシムの投与も良好な結果が得られていた⁴⁾。

しかしながら、現在では世界的なペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加により感受性検査の結果ペニシリン G に感性があると判明するまでは使用できない。日本で最もよく使われている感受性判定基準である米国の CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) による基準では 2008 年から髄膜炎においてはペニシリン G が感性と判断される MIC は 0.06 µg/mL 以下で、0.12 µg/mL 以上は耐性と判断される。中等度耐性 (PISP) と判断される基準はなくなった (表 2)。

表 2 肺炎球菌における感受性判断のためのブレイクポイント

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant
ペニシリン G (parenteral)			
Meningitis	≤ 0.06 mcg/mL	--	≥ 0.12 mcg/mL
セフォタキシム, セフトリアキソン			
Meningitis	≤ 0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥ 2 mcg/mL

(Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) . Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087, USA, 2009. より引用改変)

年齢層別の起炎菌の項目から、ペニシリン G の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ となるものは約 39% であった。 *pbp* 遺伝子による解析では gPSSP (耐性となる遺伝子変異を持たないもの) と gPISP (2x) がペニシリン G の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ に入るとされ、これらの遺伝子を持つ株は成人に限ると 43.8% となる。したがって、日本では約 40% 程度の株がペニシリン G に感性と判断され、その場合はペニシリン G が治療薬として使用可能である。投与量は 400 万単位を 4 時間毎、1 日 6 回点滴静注する^{4,12)}(エビデンスレベル V)。また、第 3 世代セフェム系抗菌薬の使用も合理的である。セフトリアキソン 2g を 12 時間毎、1 日 2 回または、セフォタキシム 2g を 4~6 時間毎、1 日 4~6 回を点滴静注する^{4,12)}。

ペニシリン G に耐性と判断された場合は、第 3 世代セフェム系抗菌薬の MIC が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で感性的であれば、セフトリアキソンまたはセフォタキシムの使用が推奨される^{4~6)}(エビデンスレベル V)。

ペニシリン耐性で、かつ第 3 世代セフェム系抗菌薬の MIC が $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ より高い場合は、バンコマイシンと第 3 世代セフェム系抗菌薬を併用が推奨されている¹²⁾(エビデンスレベル V)。第 3 世代セフェム系抗菌薬に耐性でもバンコマイシンに併用する理由は動物実験において、バンコマイシン単独治療よりも第 3 世代セフェム系抗菌薬との併用のほうが相乗効果によりより有効であるとされることによる⁶⁾。また、バンコマイシンの髄液移行性は不安定であり、単剤での使用は避けることが推奨されている⁷⁾。

バンコマイシンの投与は 1 回 2g または 1 日量で、 $60 \text{mg}/\text{kg}$ を超えない範囲で使用し、トラフ値は $15\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ の間に保つように測定しながら調節する⁴⁾。

デキサメタゾンと投与されている患者はバンコマイシンの髄液への移行性が低下し、予後が悪化する可能性がある^{8,9)}。しかし、適切な投与量でバンコマイシン血中濃度を確保すれば、髄液中の濃度を確保することができるとの報告があり、血清濃度を測定しながら投与量を調節する¹⁰⁾(エビデンスレベル V)。

ペニシリンと第 3 世代セフェム系抗菌薬に耐性の株に対して、バンコマイシンと第 3 世代セフェム系抗菌薬の代替薬としてカルバペネム系薬があげられる。メロペネムとパニペネム/ベタミプロンが日本では髄膜炎に対する適用が認められているが、標準的な治療であるバンコマイシンと第 3 世代セフェム系抗菌薬による治療とメロペネムまたはパニペネム/ベタミプロンによる治療成績を直接比較した検討はない。成人の髄膜炎由来肺炎球菌株の感受性に関するまとまったデータはないが、小児においてはカルバペネムを含む各抗菌薬と遺伝子変異の関係が示されており(CQ 1-4 参照)、gPRSP に分類されるものについてはメロペネムの MIC が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ となり非感性的の領域に入っている。パニペネム/ベタミプロンについては $0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$ と感性的領域にあり、*in vitro* ではパニペネムの抗菌効果が勝っている。MIC が低く、耐性菌までスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好であるメロペネムとパニペネム/ベタミプロンは代替薬として使用を考慮できる。パニペネム/ベタミプロンに関する成人における肺炎球菌菌血症に関する後方視的研究では、ほかのカルバペネムに対して死亡率が低かったとの報告があるが¹¹⁾、パニペネム/ベタミプロンの有用性に関しては、前向き無作為コントロール試験で確認する必要があり、未解決の問題である。

フルオロキノロンについては肺炎球菌に対して *in vitro* での抗菌力を強化したものが開発されたが、副作用の問題で市場から取り除かれており¹²⁾。現在入手可能なものはモキシフロキサシン(moxifloxacin)だけである。しかしこれも経口製剤しかなく、髄膜炎の治療には使用できず、推奨できる抗菌薬は存在しない。

2) インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)

小児と異なり成人ではインフルエンザ菌による髄膜炎は比較的まれである。米国などインフルエンザ菌ワクチンの接種率が8割以上の国では、インフルエンザ菌髄膜炎の激減が報告されている¹⁾。日本でもようやく2008年12月にヘモフィルスb型インフルエンザ菌(Hib)ワクチンが導入された。2013年からは定期接種化され接種率も上昇し、今後、インフルエンザ菌髄膜炎は日本でも激減することが予想される。本ガイドラインの年齢層別の起炎菌の項(CQ 1-2)に記載されている砂川らの「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では、6~49歳の年齢層では5~10%、50歳以上の年齢層では5%とされている。

欧米と異なりペニシリン結合蛋白(PBP)に変異を持つ耐性菌である β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) インフルエンザ菌が60%を超えており(CQ 1-4 参照)、また β -ラクタマーゼ産生能とPBP3変異を同時に有する β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant (BLPACR) インフルエンザ菌も分離されるため、今しばらくは耐性インフルエンザ菌を念頭に治療が必要である。

第3世代セフェム系抗菌薬は過去に多くの臨床試験で有用性が確認されており標準的な治療薬として確立している¹³⁾(エビデンスレベルⅡ)^{14,15)}(エビデンスレベルⅤ)。in vitroではBLNAR, BLPACRに対してセフトキサシムと比較しセフトリアキソンはMICが低いので、セフトリアキソンを優先して用いる¹⁶⁾(エビデンスレベルⅤ)。カルバペネム系薬についてはインフルエンザ菌に対してセフトリアキソンと直接比較したスタディはないが、第3世代セフェムと同等の有効性と安全性があるとの報告がある^{17,18)}。in vitroではセフトリアキソンと同様にBLNAR, BLPACRに対して抗菌力があり使用可能と考えられる¹²⁾(エビデンスレベルⅤ)。どちらが有用かについては未解決の問題であるが、不必要なカルバペネム使用を抑制するためにはセフトリアキソンで治療可能な場合はそちらを使用することが抗菌薬選択の原則にかなっていると考える。しかし、MICだけで決定されるわけではなく、臨床的いずれの単剤のみでは治療反応性が十分望めない場合もあり、両者の併用も考慮される。

3) 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)

髄膜炎菌は成人では若年成人でリスクが高いとされるが、日本では欧米に比べて頻度が極めて低い。本ガイドラインの年齢層別の起炎菌の項(CQ 1-2)に記載されている砂川らの「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では6歳から49歳の年齢層では5%未満、50歳以上では頻度不明となっている。しかし日本でも2011年に宮崎県で高校生のアウトブレイク事例が報告されており¹⁹⁾、注意が必要である。

感受性検査が判明するまでは第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソンまたはセフトキサシムが標準的な治療薬である⁴⁾。感受性検査でペニシリンGが感受性(MIC<0.1 μ g/mL)であればペニシリンGに変更して治療を継続することが可能である⁴⁾。ペニシリンGに対するMICが0.1 μ g/mL以上の場合は第3世代セフェム系抗菌薬を継続する⁴⁾。

4) リステリア (*Listeria monocytogenes*)

リステリアは成人では高齢者²⁰⁾、妊婦²¹⁾、細胞性免疫不全²²⁾を合併している場合にリスクが高いとされるが、日本の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の調査では6~49歳の年齢層で<5%、50歳以上の年齢層で<2%であり、欧米と比較して頻度は少ない。リステリアは基本的にすべてのセファロスポリンに耐性であり、ペニシリン系に感受性がある。直接比較した臨

床試験はないが一般にペニシリン G よりもアンピシリンが優先して使用される²³⁾。したがって、リステリアの場合はアンピシリンが標準的な治療薬である⁴⁾。アンピシリンで治療する際にはゲンタマイシンの併用を考慮する²⁴⁾ (エビデンスレベル V)。ゲンタマイシンは相乗効果を目的として髄液への移行は悪いにもかかわらず併用することが推奨されている。ペニシリン系薬にアレルギーがある場合は ST 合剤が代替薬として用いられる²⁵⁾ (エビデンスレベル V)。イミペネムとメロペネムも *in vitro* ではリステリアに対して強い抗菌力がある。メロペネムを治療に用いてよい結果が得られたという報告^{26,27)} と、臨床的に無効であった²⁸⁾ という両方の報告がある。メロペネムが有用かどうかはさらなる知見が必要であり未解決の問題である。

5) 好気性グラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*) (大腸菌), *Klebsiella pneumoniae* ほか

成人ではまれであるが日本の調査では大腸菌が6~49歳では<1%, 50歳以上では<5%, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属などの腸内細菌科がそれぞれ<1%, <5%であった。市中感染の起炎菌としてはまれであるが、東アジアでは *Klebsiella pneumoniae* の強毒株による髄膜炎が報告されている²⁹⁾。医療関連感染髄膜炎の原因としてはまれではなく、多くは脳外科術後の髄膜炎の起因菌である¹⁷⁾。

標準的な治療薬は第3世代セフェム系抗菌薬でセフトリアキソンかセフォタキシムが用いられる^{30,31)} (エビデンスレベル V)。セフトアジジムは抗緑膿菌活性があるため、緑膿菌を対象にするとき以外は使用しないことが望ましい。第4世代セフェムも抗緑膿菌活性を有するため、緑膿菌を対象にする場合以外は基本的には使用を控えたほうがよいが、どの抗菌薬を使用するかは感受性検査の結果により決定する⁴⁾。代替薬としてはアズトレオナム、フルオロキノロン、メロペネム、ST 合剤、アンピシリンがあげられるが、いずれも感受性検査の結果をもとに選択する必要はある。

なお、日本でも腸内細菌科の *E. coli* や *Klebsiella* などのなかで ESBL 産生株が増加している。これらが予想される状況、すなわち以前に ESBL 産生株が検出された患者、院内で ESBL が多く分離されている施設においてはカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の併用も考慮する。

グラム陰性菌の髄膜炎では治療が有効であるかを判断するために、治療開始後2~3日の時点で髄液検査の再検を行う^{17,32)}。

6) 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), *Enterobacter* 属など

緑膿菌に対しては抗緑膿菌活性のある第3世代セフェム系抗菌薬としてセフトアジジム、または、第4世代セフェム系抗菌薬のセフェピムが標準的な治療薬である^{33,34)} (エビデンスレベル V)。セフェピムに関しては、日本において細菌性髄膜炎の保険適用がないが、小児の髄膜炎においてセフォタキシムとの比較において同等の効果を有するという報告があり³⁵⁾、*Enterobacter* の髄膜炎に有用であったという報告があるが^{36,37)}、緑膿菌の髄膜炎に対する効果を直接評価した報告はない。しかし、*in vitro* での *Enterobacter* や緑膿菌に対する抗菌力が第3世代セフェム系抗菌薬に対して優れているため^{38,39)}、これらの病原微生物に対する抗菌薬として推奨されている⁴⁾。セフォゾプランについては欧米で使用されていないため、日本のデータのみになるが、小児科領域についての緑膿菌に対する抗菌力と髄液中の濃度が検討されている⁴⁰⁾。セフェピムと同じ第4世代セフェム系抗菌薬として抗緑膿菌活性を持つ薬剤としてエビデンスは乏しいが使用を考慮してもよいと考える。

7) その他のグラム陰性耐性菌 (*Acinetobacter baumannii*)

Acinetobacter baumannii は近年、医療関連感染の起炎菌として重要性が増加しており、多剤耐性株の増加も問題となっている^{41,42)}。4つのスタディによる281例のレビューでは院内発症髄膜炎の3.6%を占めており、小児の院内発症髄膜炎の報告では11.2%であった⁴²⁾。米国と台湾の報告では院内発症髄膜炎の5番目に多い起炎菌であり^{32,43)}、さらに近年のトルコからの報告では、脳外科的術後の髄膜炎起炎菌のうちグラム陰性桿菌のなかでは最も多い菌種であった^{44,45)}。

Acinetobacter baumannii はしばしばセフトジジム、セフェピムに耐性で、2,000株以上を集めたスタディではセフトジジンは47.7%、セフェピムには44.6%が感性であったと報告されている⁴⁶⁾。したがって、これらの抗菌薬は*Acinetobacter baumannii* が疑われるときは初期治療として使用しにくい。IDSAのガイドラインに従って処方しても薬物動態学的にこれらの薬剤は*Acinetobacter baumannii* の髄膜炎には十分な効果が得られないことが予想され、感性があると判断されても不適切な選択となる可能性がある⁴²⁾。

Acinetobacter baumannii は一般にはカルバペネムが第1選択薬とされるが、イミペネムは痙攣を誘発するリスクが相対的に高く実際にイミペネムで治療された*Acinetobacter baumannii* 髄膜炎の15例中3例が痙攣を発症している⁴²⁾。メロペネムは痙攣のリスクが低いと考えられており、メロペネムが標準的治療薬としてあげられる^{12,42)} (エビデンスレベルV)。しかし、カルバペネムを投与中に耐性が出現した報告もある⁴⁷⁻⁴⁹⁾。*Pseudomonas aeruginosa* の髄膜炎に対して薬剤の滴下時間を延長して投与するとカルバペネム耐性の発生率が低いとの報告があり、これに準じて滴下時間を延長(3~4時間かけて)して投与することを勧める意見もある⁴²⁾。フルオロキノロンの臨床データは限られているが、シプロフロキサシンであれば、400mgまたはそれ以上を8時間毎、レボフロキサシンであれば750mgを24時間毎に投与することが勧められている⁴²⁾ (エビデンスレベルV)。コリスチンまたはポリミキシンBがカルバペネムを含む多剤耐性のグラム陰性菌に対して*in vitro*あるいは*in vivo*の感受性を示すので、このような場合に使用される^{12,50)} (エビデンスレベルV)。コリスチンメタンスルホン酸2.5~5mg/kg(コリスチン換算)/日を2~4回に分けて投与、またはポリミキシンB1.5~2.5mg/kg/日を2回に分けて投与する⁴²⁾。静注のみでは不十分な可能性が指摘されており⁴²⁾、コリスチンの髄注、脳室内投与の報告が集積されて来ている。51例の術後*A. baumannii* 髄膜炎の8例に対して静注と併用し、死亡例、神経毒性の発現はなかったとの報告がある⁴¹⁾。IDSAのガイドラインではポリミキシンBの脳室内投与は成人で5mg、コリスチンまたはコリスチンメタンスルホン酸は10mg/日が推奨されている⁴⁾。しかし日本では現時点で未発売である。

8) 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

黄色ブドウ球菌は主に脳外科術後または髄液シャントの設置に伴い発症する。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)の標準的治療薬は、世界的には抗ブドウ球菌ペニシリン(ナフシリン、オキサシリンなど)であるが、日本にはこれらの抗ブドウ球菌ペニシリン製剤が単剤では存在しない。これは大きな問題で、中枢神経系の感染症以外は第1世代セフェムのセファゾリンが日本での標準治療薬となっているが、第1世代セフェムは髄液への移行性が悪く中枢神経系感染症には使用できない。したがって、MSSAの髄膜炎に第1選択となる薬剤が存在しない。現状では代替薬として様々な薬剤が使用されているが、どれも治療に関するエビデンスは乏しく、第1選択薬とはなり得ない。まとまった臨床スタディはなく経験も乏しいが、第3世代セフェム(CTRX)、第4世代セフェム(CFPM)、メロペネムなどが使われる。第3世代セフェムは

中枢神経系への移行は良好であるが、MSSA に対する抗菌力は劣る。第4世代セフェムは第3世代よりも MSSA への抗菌力が高いと考えられているが、直接比較した報告はない。メロペネムも同様である。抗ブドウ球菌ペニシリンであるクロキサシリンとアンピシリンの1:1の合剤が入手可能であり、これを用いてクロキサシリンの投与量をもとに、投与する方法もあるが、アンピシリンが同時に投与されてしまい、 β -ラクタム薬としての投与量が多くなってしまふ欠点がある。この方法もまとまった臨床試験の報告はない。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の割合は、病院のローカルファクターにより異なるが、感受性検査結果が判明するまでの間、バンコマイシンをエンピリカルに投与することは許容される⁵¹⁾ (エビデンスレベル V)。ダプトマイシンは CSF への移行性は悪いが、殺菌性であり限られたデータではあるが治療に成功したという症例報告もある⁵²⁾。リネゾリドは静菌性の抗菌薬で本来髄膜炎には向かないが、コントロールスタディと症例報告が存在する⁵³⁾。CSF への移行性は様々で通常量では50%の患者が治療域に達しないと考えられている⁵⁴⁾。使用する場合は高用量の使用が必要かもしれない。

【投与期間】

投与期間については病原微生物と重症度と抗菌薬により幅があると考えられる。メタアナリシスが存在し、4~7日の短期間治療が7~14日間の治療と比較して違いがなかったとの報告がある⁵⁵⁾。一般にインフルエンザ菌と髄膜炎菌は7日間、肺炎球菌は10~14日間の治療が受け入れられている^{4,56)}。

文献

- 1) Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011; **364**: 2016–2025.
- 2) Sunakawa K, Nonoyama M, Takayama Y, et al. [The trend of childhood bacterial meningitis in Japan (1997.7–2000.6)]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2001; **75**: 931–939.
- 3) Shinjoh M, Iwata S, Sato Y, et al. [Childhood bacterial meningitis trends in Japan from 2009 to 2010]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2012; **86**: 582–591.
- 4) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis: *Clin Infect Dis.* 2004; **39**: 1267–1284.
- 5) Tan TQ, Schutze GE, Mason EO Jr et al. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; **38**: 918–923.
- 6) Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 1998; **11**: 628–644.
- 7) Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; **39**: 1988–1992.
- 8) Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; **38**: 1320–1324.
- 9) Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; **39**: 2158–2160.
- 10) Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2007; **44**: 250–255.
- 11) Suzuki H, Tokuda Y, Shichi D, et al. A retrospective cohort study of panipenem/betamipron for adult pneumococcal bacteremia at three teaching hospitals in Japan. *J Infect Chemother.* 2013; **19**: 607–614.

- 12) van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012; **380** (9854): 1693–1702.
- 13) Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*. 1990; **322**: 141–147.
- 14) Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis: Finnish Study Group. *Lancet*. 1989; **1** (8650): 1281–1287.
- 15) Lebel MH, Hoyt MJ, McCracken GH Jr. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *J Pediatrics*. 1989; **114**: 1049–1054.
- 16) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. [Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with meningitis during 1999 to 2003]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004; **78**: 835–845.
- 17) van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 146–154.
- 18) Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; **23**: 858–883.
- 19) 黒木真理子, 吉野修司, 河野喜美子, ほか. 高校生の髄膜炎菌集団感染事例"Neisseria meningitidis の細菌学的検討". 宮崎県衛生環境研究所年報. 2012; (**23**): 77-81.
- 20) 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.
- 21) Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine*. 2002; **81**: 260–269.
- 22) Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis*. 1992; **14**: 815–821.
- 23) Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008; **10**: 300–306.
- 24) Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, et al. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis*. 1991; **13**: 1108–1114.
- 25) Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986; **8**: 427–430.
- 26) Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010: p2707.
- 27) Manfredi R, Sabbatani S, Marinacci G, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis and multiple brain abscesses in an immunocompetent host: favorable response to combination linezolid-meropenem treatment. *J Chemother*. 2006; **18**: 331–333.
- 28) Stepanovic S, Lazarevic G, Jesic M, et al. Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; **23**: 484–486.
- 29) Lee PY, Chang WN, Lu CH, et al. Clinical features and in vitro antimicrobial susceptibilities of community-acquired *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2003; **51**: 957–962.
- 30) Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, et al. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis: emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med*. 1981; **71**: 693–703.
- 31) Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; **9**: 810–814.
- 32) 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.
- 33) Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis*. 1985; **7**: 604–612.
- 34) Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, et al. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; **9**: 83–87.
- 35) Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; **39**: 937–940.
- 36) Rousseau JM, Soullie B, Villevielle T, et al. Efficiency of cefepime in postoperative meningitis attributable to *Enterobacter aerogenes*. *J Trauma*. 2001; **50**: 971.
- 37) Saez-Llorens X, O’Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; **20**: 356–361.
- 38) Tsai YH, Bies M, Leitner F, et al. Therapeutic studies of cefepime (BMY 28142) in murine meningitis and pharmacokinetics in neonatal rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; **34**: 733–738.
- 39) Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 1993; **32** (Suppl B): 87–94.
- 40) Motohiro T, Handa S, Yamada S, et al. [Pharmacokinetic, bacteriological and clinical studies on ceftazopran

- in the pediatric field]. *Jpn J Antibiot.* 1994; **47**: 1589–1611.
- 41) Rodriguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2008; **61**: 908–913.
 - 42) Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis.* 2009; **9**: 245–255.
 - 43) Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adult bacterial meningitis in Southern Taiwan: epidemiologic trend and prognostic factors. *J Neurologic Sci.* 2000; **182**: 36–44.
 - 44) Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis.* 2006; **6**: 43.
 - 45) Metan G, Alp E, Aygen B, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post-neurosurgical meningitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; **29**: 112–113.
 - 46) Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect.* 2006; **12**: 315–321.
 - 47) Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, et al. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect.* 2005; **51**: e249–e251.
 - 48) Kendirli T, Aydın H, Hacıhamdioglu D, et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect.* 2004; **56**: 328.
 - 49) Núñez ML, Martínez-Toldos MC, et al. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis.* 1998; **30**: 421–423.
 - 50) Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, et al. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; **41**: 480–483.
 - 51) DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2010; **375** (9725): 1557–1568.
 - 52) Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 2008; **47**: 588–590.
 - 53) Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother.* 2007; **41**: 296–308.
 - 54) Yogev R, Damle B, Levy G, et al. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; **29**: 827–830.
 - 55) Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child.* 2009; **94**: 607–614.
 - 56) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

#4 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 168 件

#6 Search #4 Filters: Adult: 51 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 ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト)))) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 75 件

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

日本における細菌性髄膜炎の疫学的現況を踏まえ、菌の薬剤感受性と薬剤の髄液移行を考慮して抗菌薬を選択する。小児例においては下記の初期選択薬を推奨する。

① 新生児

起炎菌では B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*: GBS) と大腸菌の頻度が高く、さらにまれではあるがリステリア菌がみられる。

以上より、アンピシリン (ABPC) とセフォタキシム (CTX) との併用を推奨する (グレード C)。

② 生後 1 ヶ月から 4 ヶ月未満

起炎菌では、GBS や大腸菌に加え、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) や肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による例がある。

以上より、耐性菌を考慮して、「パニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM)」と「セフトリアキソン (CTRX) またはセフォタキシム (CTX)」との併用を推奨する。効果が得られない場合はバンコマイシン (VCM) を追加する (グレード B)。

③ 生後 4 ヶ月～16 歳未満

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン (PCV) の普及に伴い、インフルエンザ菌と肺炎球菌の検出数は減少してきているが、検出割合は依然として高く、両者のペニシリン耐性割合も高い。

以上より、耐性菌を考慮して、「パニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP) またはメロペネム (MEPM)」と「セフトリアキソン (CTRX) またはセフォタキシム (CTX)」との併用を推奨する。効果が得られない場合はバンコマイシン (VCM) を追加する (グレード B)。

④ 頭部外傷、脳神経外科的処置後、シャント留置を受けた小児に併発した例

これらの場合、グラム陽性菌および陰性菌のいずれも起炎菌となる。

① 頭蓋底骨折を伴う外傷例

起炎菌としては鼻腔内保有菌が多く、肺炎球菌とインフルエンザ菌、MRSA を含むブドウ球菌などを想定する。

② 貫通性の外傷やシャント留置例

起炎菌として、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌および緑膿菌をはじめとしたグラム陰性桿菌が起炎菌となることが多く、また、これらの菌については薬剤耐性化を考慮する必要がある。

以上より①、②ともに、バンコマイシン (VCM) と「メロペネム (MEPM) またはパニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP)」との併用を推奨する (グレード C)。

⑤免疫不全を有する小児

起炎菌としてあらゆる菌種を想定する必要がある。特に、薬剤耐性のブドウ球菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌、緑膿菌などを念頭に置く。

以上より、バンコマイシン (VCM) とメロペネム (MEPM) との併用を推奨する (グレード C)。

[①～⑤] についての留意点]

起炎菌未確定の初期治療を単剤で行うと無菌化に失敗する例、後遺症を残す例があることから、初期は適切な抗菌薬の組み合わせによる併用療法を行う。可能な限り抗菌薬投与前に血液培養、髄液培養を行い、起炎菌の分離・同定を試み、起炎菌とその薬剤感受性が判明したあとは、その結果により抗菌薬を変更する。

[注意すべき点]

- ①抗菌薬投与前：早期治療開始が重要である。抗菌薬投与前に可能な限り腰椎穿刺を行い、髄液のグラム染色の結果や年齢などから起炎菌を推定し、経験的抗菌薬治療を開始する (empiric therapy)。また、同時に血液培養を行う。起炎菌の分離後は薬剤感受性に応じて狭域の抗菌薬への変更を行う (de-escalation) (グレード B)。
- ②抗菌薬投与後：治療開始後 48 時間以内に、髄液の無菌化が図られないと神経学的後遺症を残すリスクが高くなる。特に、薬剤耐性肺炎球菌が起炎菌と考えられる場合や治療に対する反応が十分でないと判断される場合、新生児などでは、治療開始後 48 時間から 72 時間に再度髄液検査を行う (グレード B)。

背景・目的

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) である。その治療では、日本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が有するリスクを考慮して、抗菌薬の選択を行う必要がある。小児例における起炎菌未確定時の初期選択薬を検討する。

解説・エビデンス

細菌性髄膜炎は、小児の重症感染症のなかでも最も重篤な疾患であり、抗菌薬による治療法が発達した現在においても、治療に難渋し後遺症を残す症例や不幸にして死に至る症例もある。予後の改善には、早期に診断し、早期から適切な抗菌薬を投与することが重要である。

細菌の分離・同定および薬剤感受性試験の結果が得られるまでには時間を要するため、起炎菌が未確定時の初期治療では、起炎菌を想定して投与する抗菌薬を選択する。

治療開始前に採取した髄液を用いてグラム染色を実施し、グラム陽性菌と陰性菌、球菌と桿菌とを鑑別することで、起炎菌をおおよそ推定することが可能である。また、市販されているラテックス凝集反応を利用した抗原検出キットを利用することで、短時間でインフルエンザ菌、

肺炎球菌、髄膜炎菌、GBS、大腸菌の検出を行うことも可能である。これらの検査が適切に実施できない場合は、患者の年齢などより起炎菌を推測する。想定された菌の、その地域における薬剤感性などを考慮して投与する抗菌薬を選択する。

2005年から2006年¹⁾、2007年から2008年²⁾に日本で行われた小児細菌性髄膜炎の調査によると、起炎菌としてはインフルエンザ菌が全体の約55%を占め、次いで肺炎球菌、GBS、大腸菌(*E. coli*)が続き、これら4菌種で全体の90%前後を占める(エピデンスレベルⅣb)。欧米で重要な起炎菌として知られる髄膜炎菌(*N. meningitidis*)については、日本では上述の調査において各1例の報告があるのみである。年齢別に見た各菌種の検出頻度はそれ以前に行われていた全国調査とほぼ同様である。新生児期は、GBSと大腸菌がほとんどであり、リステリア菌、クレブシエラ属やエンテロバクター属などの腸内細菌、GBS以外のレンサ球菌、黄色ブドウ球菌を含むブドウ球菌、緑膿菌やその他のブドウ糖非発酵菌などがわずかに検出される。生後4ヵ月以降では、インフルエンザ菌と肺炎球菌が主な起炎菌となり、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る。生後1ヵ月から3ヵ月にかけては、これらいずれの菌も起炎菌となる。2011年以降、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の普及に伴い、インフルエンザ菌の検出数は著減し、肺炎球菌の検出数は減少しつつある。

1) 新生児

起炎菌としてGBSと大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌、リステリア菌を想定し、ABPCと第3世代セフェムとの併用療法が推奨される。セフトリアキソンは、高ビリルビン血症の未熟児・新生児には投与しないこととされており、またカルシウムを含有する注射剤と同時に投与した場合に死亡に至った症例が報告されていることから、新生児に使用する第3世代セフェムにはセフォタキシムを選択する。

【投与例】

- アンピシリン：150～200mg/kg/日・分3～4(CQ7-1-4・表1参照)
- +
- セフォタキシム：100～200mg/kg/日・分2～4(CQ7-1-4・表1参照)

2) 生後1～4ヵ月未満

この時期の細菌性髄膜炎起炎菌は、従来、GBSと大腸菌が大半を占めたが、近年は4ヵ月以上の年齢で発症頻度の高いインフルエンザ菌や肺炎球菌による髄膜炎例もみられており、耐性菌を想定して薬剤を選択する必要がある。したがって、GBS、大腸菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌、リステリア菌に効果が期待できる「パニペネム・ベタミプロンまたはメロペネム」と「セフトリアキソンまたはセフォタキシム」の併用療法が推奨される。この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加する。

【投与例】

- パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4 または
- メロペネム：120mg/kg/日・分3
- +
- セフトリアキソン：80～120mg/kg/日・分1～2 または
- セフォタキシム：200～300mg/kg/日・分3～4

※この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

○バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後,次回投与直前の血中濃度)を維持]

3) 生後4ヵ月～16歳未満

日本では、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の普及により、インフルエンザ菌と肺炎球菌の検出数は減少しつつあるものの、依然としてインフルエンザ菌と肺炎球菌の検出割合が高い。インフルエンザ菌と肺炎球菌の薬剤耐性については、臨床検体から分離される薬剤耐性株の割合は一時期より減少傾向にあるものの、近年においても分離株の50%以上が薬剤耐性株であることを考慮する必要がある。アンピシリン耐性インフルエンザ菌[主に β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(BLNAR)]に対して有効な抗菌薬は、第3世代セフェムのセフトリアキソンやセフォタキシム、カルバペネム系のメロペネムがあげられる。一方、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)に対してはパニペネム・ベタミプロン、次いでメロペネムが優れている。また、バンコマイシンにも良好な抗菌作用が期待できる。これらのことから、インフルエンザ菌と肺炎球菌が起炎菌の大半を占める生後4ヵ月以降で、起炎菌が同定されていない場合の empiric therapy としては、「パニペネム・ベタミプロンまたはメロペネム」と「セフトリアキソンまたはセフォタキシム」の組み合わせによる併用療法が推奨される。この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加する。

【投与例】

○パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4 または

○メロペネム：120mg/kg/日・分3

+

○セフトリアキソン：80～120mg/kg/日・分1～2 または

○セフォタキシム：200～300mg/kg/日・分3～4

※この治療で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

○バンコマイシン：60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後,次回投与直前の血中濃度)を維持]

4) 頭部外傷, 脳神経外科的処置後, シャント留置

病院内で発症した細菌性髄膜炎の起炎菌を検討した結果では、新生児期・早期乳児期に発症するGBS以外に、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌(MRCNS)やMRSAを含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、緑膿菌、大腸菌を含むグラム陰性桿菌、肺炎球菌、およびインフルエンザ菌が検出されている。すなわちグラム陽性菌および陰性菌のいずれも起炎菌となる。基礎疾患別には、頭蓋底骨折を伴う外傷では、起炎菌としては鼻腔内保有菌が多く、肺炎球菌とインフルエンザ菌、MRSAを含むブドウ球菌などを想定して「メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン」とバンコマイシンとの併用療法を選択する³⁾。貫通性の外傷やシャント留置例では、黄色ブドウ球菌やコアグラエゼ陰性ブドウ球菌および緑膿菌が起炎菌となることが多く、これらの薬剤耐性を考慮して、同様に「メロペネムまたはパニペネム・ベタミプロン」とバンコマイシンとの併用を選択する³⁾(エビデンスレベルIVb)。VPシャント留置例で

はまれにバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が原因となることもあり、この場合はリネゾリド (LZD) 投与が必要になる。

【投与例】

- メロペネム：120mg/kg/日・分3 または
- パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4
- +
- バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)
[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]

5) 免疫不全を有する小児

起炎菌としてインフルエンザ菌や肺炎球菌の頻度が高いが、それ以外にも MRSA を含むブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌やリステリア菌など、あらゆる菌種が原因となりうる。特に、MRSA を念頭に置く必要があり、バンコマイシンを中心とした選択になる。バンコマイシンは薬剤耐性肺炎球菌や腸球菌にも有効である。薬剤耐性インフルエンザ菌を想定しメロペネムを加える。メロペネムは薬剤耐性大腸菌、髄膜炎菌、リステリア菌に対しても効果が期待できる。バンコマイシンが副作用などで使用できない場合や無効な場合は、リネゾリド (LZD) 投与が必要になる。

【投与例】

- バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期はCQ7-1-4・表1参照)
[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 μ g/mL(トラフ値:薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]
- +
- メロペネム：120mg/kg/日・分3

【注意すべき点】

①抗菌薬投与前

可能な限り抗菌薬投与前に髄液を採取しグラム染色による起炎菌の同定を試み、細菌の分離・培養と薬剤感受性試験を行う。また、小児では菌血症を起こしていることが多いため同時に血液培養(2点培養)も行う³⁾。抗菌薬投与前に髄液採取が困難な場合は、血液培養が必須である³⁾。

市販されているラテックス凝集反応を利用した抗原検出キットを利用することで、短時間でインフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、GBS、大腸菌の検出を行うことも可能である。

細菌性髄膜炎では早期治療が求められるため、起炎菌が同定されない場合は、年齢などにより起炎菌を想定して、経験に基づく抗菌薬治療を開始する(empiric therapy)。起炎菌の分離後は薬剤感受性に応じて狭域の抗菌薬への変更を行う(de-escalation)。

②抗菌薬投与後

抗菌薬投与による治療開始後48時間以内に、髄液の無菌化が図られないと神経学的に後遺症をきたすリスクが高くなる³⁾。特に薬剤耐性肺炎球菌でその傾向が強い。薬剤耐性肺炎球菌が起炎菌と考えられる場合や治療に対する反応が十分でないと判断される場合、新生児などでは、治療開始後48時間から72時間に再度髄液検査を行う⁴⁾(エビデンスレベルⅣb)。

CQ7-1-3の文献と検索式、参考にした二次資料は、CQ7-1-4の項目に併せ記載した。

Clinical Question 7-1-4

7. 細菌性髄膜炎の治療
7-1. 抗菌薬の選択

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

細菌性髄膜炎では、如何に病初期に適切な抗菌薬を選択し、菌を消滅させられるかが治療のポイントになる。起炎菌が判明したが、薬剤感受性が不明な場合においては、その菌の耐性を考慮して、以下の抗菌薬を推奨する。

①主要起炎菌別の推奨

- GBS に対しては、アンピシリンを推奨する(グレードC)。
- 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) に対しては、薬剤耐性化が進んでいるため、パニペナム・ベタミプロン単剤(グレードB)またはバンコマイシンとの併用(グレードC)を推奨する。
- ブドウ球菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、バンコマイシンを推奨する(グレードC)。
- 腸球菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、バンコマイシンと ゲンタマイシンとの併用を推奨する(グレードC)。
- リステリア菌に対しては、アンピシリン単剤またはアンピシリンとゲンタマイシンの併用を推奨する(グレードC)。
- 髄膜炎菌に対しては、アンピシリンを推奨する(グレードC)。
- インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) に対しては、薬剤耐性化が進んでいるため、メロペナム、セフトリアキソン、または両者の併用を推奨する(グレードB)。
- 緑膿菌に対しては、薬剤耐性を考慮して、メロペナムを推奨する(グレードC)。
- 大腸菌に対しては、第3世代セフェム(セフォタキシム)またはカルバペナム系抗菌薬(メロペナムまたはパニペナム・ベタミプロン)を推奨する(グレードC)。

②菌の薬剤感受性が判明すれば、それに応じて抗菌薬を変更する(グレードB)。

推奨

7
治
療

背景・目的

neurological emergency である細菌性髄膜炎小児例において、起炎菌が判明した場合の抗菌薬選択について検討する。

解説・エビデンス

[起炎菌別抗菌薬の選択 (巻頭表 3 (p.xvi) 参照)]

細菌性髄膜炎では、起炎菌が判明していない場合は年齢などにより起炎菌を推定し、経験に基づく抗菌薬治療を開始する(empiric therapy)。起炎菌が判明すれば、その菌の地域における薬

剤感受性を考慮して抗菌薬を選択する。分離菌の薬剤感受性が判明すれば、それに応じて抗菌薬を変更する (de-escalation)。

1) グラム陽性球菌：B群レンサ球菌，肺炎球菌，ブドウ球菌，腸球菌

①B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* : GBS, *S. agalactiae*)

細菌性髄膜炎の原因となったB群レンサ球菌 (GBS) の β -ラクタム薬に対する耐性化は現時点では問題となっていないため、アンピシリンが第1選択である。しかし、1995年から2005年に国内で喀痰から分離されたGBS 14株について、ペニシリンのみならずセフェム (CFPM)、セフトリアキソンに対して低感受性であったことが報告されている⁵⁾ (エビデンスレベル V)。また、米国では同様のペニシリン低感受性菌が、血液培養からも同定されていることから、今後、ペニシリン低感受性GBSが髄膜炎の起炎菌となる可能性があるため、分離菌の薬剤感受性を監視する必要がある。

【投与例】

○アンピシリン：300~400mg/kg/日・分3~4 (新生児期は表1参照) (グレードC)

②肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

肺炎球菌は、細菌性髄膜炎の起炎菌としてインフルエンザ菌に続き第2位であった^{1,2)}。欧米では、肺炎球菌ワクチンが導入された以降、肺炎球菌による髄膜炎の頻度が減少している⁶⁾ (エビデンスレベル IVa)。日本でも2010年に7価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が導入され、2011年より公費助成が、2013年より定期接種化がなされ、接種率が向上するとともに肺炎球菌による髄膜炎症例が減少しつつある。しかし、米国ではPCV7導入後、PCV7に含まれない血清型 (特に19A) による肺炎球菌髄膜炎の割合が増加しており、またその重症度もPCV7に含まれる血清型による髄膜炎と同様であった⁶⁾。このため、2010年にPCV7からより広い血清型をカバーする13価肺炎球菌ワクチン (PCV13) に変更された。日本においても、2013年11月にPCV7からPCV13に切り替わった。今後非ワクチン血清型肺炎球菌による髄膜炎症例数の推移に注意を払う必要がある。

肺炎球菌が髄膜炎の起炎菌である場合、薬剤感受性について検討する必要がある。小児の髄膜炎において、薬剤耐性肺炎球菌の割合は減少傾向にあるものの、依然として分離株の約6割が薬剤耐性である。2006年以前に小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の薬剤感受性結果をみると、ペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP) に対してはアンピシリンが、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) や PRSP に対してはパニペネム・ベタミプロン、メロペネム、バンコマイシンが同等に有効であった。しかし、2007年以降に小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の薬剤感受性の結果ではパニペネム・ベタミプロンに対する感性は依然として良好であるが、メロペネムに対しては非感性株 (MIC が 0.5 μ g/mL 以上) の割合は3.5%に過ぎないものの、MIC が 0.25 μ g/mL を低感性とすると、分離された肺炎球菌全体の1/4がメロペネムに対して感受性が低下していた⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。細菌性髄膜炎の適応が追加されたドリベネムは、薬剤感性試験上の抗菌力がメロペネムとほぼ同等であり、また細菌性髄膜炎での使用経験が少ない。なお、米国では肺炎球菌に対しては、メロペネムやバンコマイシンが推奨されているが、これは米国ではパニペネム・ベタミプロンの使用経験がないためである。髄膜炎に対するパニペネム・ベタミプロンと他薬剤のランダム化比較試験は行われていないが、肺炎球菌の薬剤感受性、薬剤の髄液移行性、およびメロペネムへの感性低下に対する懸念から、薬剤感受性の不

表 1 小児における抗菌薬の投与量

小児における抗菌薬の投与量は、成人における 1 日最大用量を超えないこと。

抗菌薬	1 日あたりの投与量 (投与間隔 (時間))		
	新生児期 (日齢)		乳幼児期以降
	0~7 日	8~28 日	
アンピシリン	150mg/kg (8)	200mg/kg (6~8)	300~400mg/kg (6~8)
セフォタキシム	100~150mg/kg (8~12)	150~200mg/kg (6~8)	200~300mg/kg (6~8)
セフトリアキソン	80~120mg/kg (12)
セフォゾプラン	80~120mg/kg	120~160mg/kg	160~200mg/kg (6~8)
セフトジジム	150mg/kg (6~12)	150mg/kg (6~12)	150mg/kg (6~12)
アストレオナム	40mg/kg (12)	40~60mg/kg (8~12)	150mg/kg (6~8)
ゲンタマイシン	5mg/kg (12)	7.5mg/kg (8)	7.5mg/kg (8)
パニペネム・ベタミプロン	100~160mg/kg (6~8) *
メロペネム	120mg/kg (8)
ドリベネム	120mg/kg (8)
バンコマイシン	20~30mg/kg (12)	30~45mg/kg (8)	40~60mg/kg (6~8) **
リネゾリド	1,200mg (12) ***

ABPC: アンピシリン, CTX: セフォタキシム, CTRX: セフトリアキソン, CZOP: セフォゾプラン, CAZ: セフトジジム, AZT: アストレオナム, GM: ゲンタマイシン, PAMP/BP: パニペネム・ベタミプロン, MEPM: メロペネム, DRPM: ドリベネム, VCA: バンコマイシン, LZD: リネゾリド

*: 添付文書上の最高用量は 100mg/kg/日

** : 血清トラフ値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持する

*** : 12 歳未満は 30mg/kg/日・分 3, ただし 1 回最高 600mg

明な肺炎球菌に対しては、薬剤耐性を想定し、パニペネム・ベタミプロンが第 1 選択となる。パニペネム・ベタミプロンの効果が十分でないとは判断されたときには、バンコマイシンを追加する。バンコマイシンは髄腔への移行率が比較的低く、炎症が治まるとさらに髄液移行性が低下することより、バンコマイシン単独での治療は失敗に終わることがあるため³⁾、第 3 世代セフェムや髄液移行性のよいリファンピシン (RFP) を併用する³⁾ (エビデンスレベル V)。

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。

【投与例】

薬剤感受性が不明な場合→薬剤耐性菌を想定する

○パニペネム・ベタミプロン: 100~160mg/kg/日・分 3~4 (グレード B)

上記で効果が十分でない場合はバンコマイシンを追加

○バンコマイシン: 40~60mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) (グレード C)

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (トラフ値: 薬剤静注開始後, 次回投与直前の血中濃度) を維持]

ペニシリン感性肺炎球菌の場合

○アンピシリン: 300~400mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) (グレード B)

③ブドウ球菌

2007 年から 2008 年に行われた小児細菌性髄膜炎における調査によると²⁾、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) と表皮ブドウ球菌 (*S. epidermidis*) が原因となった髄膜炎はおのこの全体の 5.7% と 0.3% に過ぎない。しかし、いずれも薬剤耐性化が問題となっているため、メチシリン耐性黄色ブド

ウ球菌 (MRSA) やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) が疑われるときには、速やかにバンコマイシンを投与する。

pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD) の観点から、血清中バンコマイシンのトラフ値は 15~20 µg/mL に維持するように血中濃度のモニタリングを行う。また、バンコマイシンの MIC が 2 µg/mL 以上を示す場合、有効な抗菌力を期待するためにはバンコマイシンのトラフ値を腎障害発現のリスクが高まる 20 µg/mL 以上に維持する必要があるため⁹⁾、リネゾリド (LZD) へ変更する (エビデンスレベル V)。テイコプラニン (TEIC) は髄液移行率が低く、一般に髄膜炎に対する適応はないが、MRSA による髄膜炎において有効であったとする症例が報告されている¹⁰⁾ (エビデンスレベル V)。

メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対して、欧米ではオキサシリンが使用されているが、日本では使用できない。したがって、日本には MSSA の髄膜炎に第 1 選択となる薬剤が存在しない。MSSA であっても第 3 世代セフェムのセフォタキシムやセフトジジムは抗菌力が劣るので¹¹⁾、カルバペネム系抗菌薬や第 4 世代セフェムのセフォゾプラン (CZOP) を選択する (エビデンスレベル V)。

薬剤感受性の不明なブドウ球菌に対しては、薬剤耐性を想定し、バンコマイシンと第 3 世代セフェムとの併用を選択する。薬剤感受性試験結果が判明したあとは、それに基づいて薬剤を選択する。

【投与例】

薬剤感受性が不明な場合→薬剤耐性菌を想定する

○バンコマイシン：40~60 mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて 15~20 µg/mL (トラフ値: 薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度) を維持]

+

○セフォタキシム：200~300 mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) または

○セフトリアキソン：80~120 mg/kg/日・分 1~2 (グレード C)

メチシリン感受性ブドウ球菌 (MSSA) の場合

○パニペネム・ベタミピロン：100~160 mg/kg/日・分 3~4 または

○セフォゾプラン：160~200 mg/kg/日・分 3~4 (新生児期は表 1 参照) (グレード C)

④腸球菌 (*Enterococcus*)

臨床検体から検出される腸球菌のうち、その 80% が *E. faecalis* であり、それ以外のほとんどが *E. faecium* である。腸球菌は元来 β-ラクタム系 (主にセフェム系)、アミノグリコシド系、ST 合剤、キノロン系の抗菌薬に自然耐性を示し、さらに耐性を獲得しやすい性質を持っている。したがって、重症感染症には併用療法が推奨されており、感性を有しているならば、アンピシリンとアミノグリコシド系抗菌薬との併用が選択され、アンピシリン耐性ならばバンコマイシンを選択し、アミノグリコシド系抗菌薬を併用する¹²⁾ (エビデンスレベル V)。アンピシリンおよびバンコマイシンの両薬剤に耐性を示す際には、リネゾリドを選択する³⁾ (エビデンスレベル IVb)。

薬剤感受性が不明の場合はアンピシリン耐性を想定し、バンコマイシンとゲンタマイシンの併用を選択する。薬剤感受性試験の結果が判明した後は、それに基づいて薬剤を選択する。なお、ゲンタマイシンは投与開始 2~4 日目の点滴開始 1 時間後に採血して薬物血中濃度 (C peak

値)を確認する。2回目以降は安全性(腎・耳毒性発現)の評価のため、トラフ値、つまり、投与前30分以内に採血し血中濃度を測定する。ゲンタマイシンのC peak値は20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標にし、トラフ値は $<1\mu\text{g}/\text{mL}$ にする。

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合→薬剤耐性菌を想定する

○バンコマイシン：40～60mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)

[血中濃度のモニタリングにおいて15～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (トラフ値:薬剤静注開始後、次回投与直前の血中濃度)を維持]

+

○ゲンタマイシン：7.5mg/kg/日・分3(日齢7以下では5mg/kg/日・分2)(グレードC)

アンピシリン感性的の場合

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)

+

○ゲンタマイシン：7.5mg/kg/日・分3(日齢7以下では5mg/kg/日・分2)(グレードC)

2) グラム陽性桿菌：リステリア菌

①リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)

日本ではリステリア菌による髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)}。リステリア菌はセフェム系抗菌薬に耐性で、アンピシリンに感性を有しているため、アンピシリン単独、またはアンピシリンとアミノグリコシドとの併用を選択する³⁾(エビデンスレベルIVb)。特に新生児においては、アンピシリンとアミノグリコシドの併用が推奨される。しかし、臨床的にはアンピシリン不応例もあることから¹³⁾、アンピシリンが無効と考えられる場合にはパニペネム・ベタミプロンやメロペネムなどのカルバペネム系抗菌薬の選択を考慮する^{3,13)}(エビデンスレベルIVb)。

【投与例】

リステリア菌にはアンピシリン単独、またはアンピシリンとアミノグリコシドとの併用を選択する

○アンピシリン：300～400mg/kg/日・分3～4(新生児期は表1参照)

±

○ゲンタマイシン：7.5mg/kg/日・分3(日齢7以下では5mg/kg/日・分2)(グレードC)

アンピシリンに不応の場合

○パニペネム・ベタミプロン：100～160mg/kg/日・分3～4 または

○メロペネム：120mg/kg/日・分3(グレードB)

3) グラム陰性球菌：髄膜炎菌

①髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)

日本において髄膜炎菌が原因となる髄膜炎の割合は1%未満である^{1,2)}(エビデンスレベルIVb)。現時点において、一般にペニシリンG(PCG)に対する感性は良好であるが、ペニシリンGとアンピシリンの双方に中等度耐性を示す株も検出されている¹⁴⁾(エビデンスレベルV)。第

であれば、カルバペネム系のメロペネム、第3世代セフェムのセフトラジジムやアズトレオナムを用いる³⁾。薬剤への感受性が低下している時には、これら薬剤とアミノグリコシド系抗菌薬との併用療法が効果的であるとされている³⁾ (エビデンスレベル IVb)^{16,17)} (エビデンスレベル V)。近年、緑膿菌の薬剤感受性低下がみられるため¹⁸⁾ (エビデンスレベル V)、分離された緑膿菌は必ず薬剤感受性をモニタリングし、適切な抗菌薬を選択する。

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

- メロペネム：120mg/kg/日・分3 または
- セフトラジジム：150mg/kg/日・分3 (新生児期は表1参照) または
- アズトレオナム：150mg/kg/日・分3~4 (新生児期は表1参照) (グレードC)

薬剤感受性が低下している場合

- メロペネム：120mg/kg/日・分3
- +
- アミカシン：15~30mg/kg/日・分3 (グレードC)

③大腸菌

大腸菌による細菌性髄膜炎の割合は2~3%である^{1,2)} (エビデンスレベル IVb)。大腸菌髄膜炎は新生児期に多いので、治療には第3世代セフェムのセフトキサシムを選択する。セフトキサシムに対する薬剤感性によっては、カルバペネム系抗菌薬に変更する^{3,17)}。基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の場合、セフェム系抗菌薬は無効なので、カルバペネム系抗菌薬を選択する¹⁹⁾ (エビデンスレベル V)。

【投与例】

薬剤感受性が不明の場合

- セフトキサシム：200~300mg/kg/日・分3~4 (新生児期は表1参照) (グレードC)

ESBL 産生大腸菌の場合

- メロペネム：120mg/kg/日・分3 または
- パニペネム・ベタミプロン：100~160mg/kg/日・分3~4 (グレードC)

【注意すべき点】

抗菌薬の髄液への移行率はもともと低いため、細菌性髄膜炎では常用量よりも多い投与量となる。具体的な投与量については表1に示す^{3,20)}。

細菌性髄膜炎の初期には炎症部位への抗菌薬の移行性は比較的保たれているが、炎症が治まると移行性が低下するため、臨床所見に改善がみられても抗菌薬は減量してはならぬ。特に、デキサメタゾン療法を併用する場合には、炎症が早期に鎮静化されるため注意が必要である³⁾。

PK/PDにより、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などのβ-ラクタム系抗菌薬は、投与後24時間経過するまでの血中濃度がMIC以上である時間の割合(% time above MIC: %T>MIC)を高く保つ必要があり、40~50%のT>MICで有効な殺菌力が期待できる²¹⁾。β-ラクタム系抗菌薬のうちセフトリアキソンなどの一部の抗菌薬を除くと、ほとんどのβ-ラクタム系抗菌薬の半減期は短いため、投与間隔を調節し1日あたりの投与回数を増やすことが必要となる。さらに、細菌性髄膜炎では、髄液移行性を考慮すると1回量についても増量する必要がある。

アミノグリコシド系抗菌薬は血中最高濃度(Cmax)とMICの比(Cmax/MIC)、または血中濃

度時間曲線下面積 (AUC) と MIC の比 (AUC/MIC) が殺菌作用を表す指標とされている²¹⁾。また、アミノグリコシド抗菌薬は、薬剤の濃度が MIC 以下になっても細菌の増殖を抑制する効果 (post antibiotic effect : PAE) が期待できるため、Cmax を十分に高くする目的で 1 回投与量を増量しても投与間隔をあけることで腎障害などの副作用を回避できる。欧米では小児でも 1 日 1 回投与による効果が確認されているが^{22,23)}、日本ではまだ一般的ではない。

グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンの PK/PD パラメーターは AUC/MIC で、AUC/MIC \geq 400 を保つことが臨床効果と相関がある。そのため、髄膜炎では定常状態 (VCM 投与 3~4 日目) でのトラフ値を 15~20 μ g/mL に維持するように投与方法を設定する^{3,9)}。

抗菌薬の投与回数については、解熱後 7~10 日間は継続投与することが望ましい⁴⁾とされている (エビデンスレベル V)。一般に、巻頭表 1 (p.xiv) のような投与日数が推奨されている³⁾。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。

文献

- 1) 砂川慶介, 生方公子, 千葉穂子, 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.
- 2) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 感染症学雑誌. 2010; **84**: 33-41.
- 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; **39**: 1267-1284.
- 4) Feigin RD, Cutrer: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2009: p439-471.
- 5) 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.
- 6) Thigpen MT, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. 2011; **364**: 2016-2025.
- 7) 和田昭仁. 多剤耐性菌—多剤耐性菌の最新動向—多剤耐性菌の現状と対策—肺炎球菌—. 日本臨床. 2012; **70**: 221-225.
- 8) Prasad K, Kumar A, Singhal T, et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD001832.
- 9) 高田 徹. 系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方—グリコペプチド系薬—. 感染と抗菌薬. 2012; **15**: 173-179.
- 10) Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, et al. Meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): review of 10 cases. Int J Antimicrob Agents. 2005; **25**: 414-418.
- 11) 宮良高維. 系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方—系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方—セフェム系薬—. 感染と抗菌薬. 2012; **15**: 130-136.
- 12) Haslam DB. Enterococcus. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2007: p1151-1153.
- 13) 多胡久美子, 友野順章, 松島卓也, ほか. 当院で経験したリステリア髄膜炎の 3 例—これまでの報告例との比較—. 小児感染免疫. 2008; **20**: 8-14.
- 14) 渡辺祐子, 高橋智恵子, 大屋日登美, ほか. 髄膜炎の薬剤感受性. 感染症学雑誌. 2007; **81**: 669-674.
- 15) 生方公子. 多剤耐性菌—多剤耐性菌の最新動向—多剤耐性菌の現状と対策—インフルエンザ菌—. 日本臨床. 2012; **70**: 247-250.
- 16) 松本哲也. 今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011—耐性菌—多剤耐性緑膿菌 (MDRP) —. 小児科診療. 2011; **74**: 1301-1306.
- 17) Baltimore RS. Pseudomonas aeruginosa. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2007: p1208-1210.
- 18) Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. Drugs. 2009; **69**: 2577-2596.

- 19) 石井良和. 今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011—耐性菌—基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科細菌—. 小児科診療. 2011; **74**: 1295-1300.
- 20) 番場正博. 小児重症感染症の治療と対策—抗菌薬を使うポイント—小児重症感染症に使う抗菌薬—治療薬としての現状と臨床上の課題—. 感染と抗菌薬. 2005; **8**: 15-22.
- 21) Abdel-Rahman SM, Kerns GL. The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, et al (eds), Saunders, Philadelphia, 2009: p3156-3178.
- 22) Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics. 2004; **114**: e111-e118.
- 23) Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (11): CD005091.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 25 日)

#1 anti-bacterial agents/therapeutic use 63368 件

#2 meningitis, bacterial 19158 件

#3 #1 and #2 835 件

#4 #3 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; 168 件

#6 Search #4 Filters: Child: 97 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 ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) 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))) 78 件

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

推奨

- ①日本における成人の細菌性髄膜炎では副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨される(肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎に対してグレードA, その他の起炎菌に対してグレードC).
- ②ただし、頭部外傷や外科的侵襲に併発した細菌性髄膜炎には、副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない。

背景・目的

本症の病態は、細菌の直接的侵襲による障害だけでなく、細菌の微小構造物(たとえば、細菌の壁産物など)や産生物質(たとえば、エンドトキシン)による宿主の免疫応答を介した炎症過程の亢進が、大きく関与する。したがって、治療上、これら宿主免疫応答を基盤とした病態に対する治療も重要である。

細菌が髄膜へ播種し増殖をすると、細菌の細胞壁や膜関連産物であるタイコ酸、ペプチドグリカン、エンドトキシンなどが髄液内へ遊離する。抗菌薬投与により菌が融解すると壁産物放出が増強する。これら産物は、tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, platelet activating factor (PAF), 酸化窒素, プロスタグランジンなど炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生を惹起する。この産生は、脳血管内皮細胞の破綻・白血球吸着促進受容体の活性により、血液脳関門の透過性亢進で血管原性脳浮腫・プロテアーゼやラジカル放出による細胞障害性脳浮腫を惹起する。一方、蛋白濃度や細胞増多で髄液粘稠度は上昇し、髄液循環障害を起し間質性脳浮腫が出現する。つまり、頭蓋内圧亢進を呈する。頭蓋内圧亢進は、髄液循環障害や脳内虚血の増悪、脳の代謝・血流に変化をきたし、脳障害・アポトーシスが進行する。一方、血管拡張作用のあるメディエーターを介し炎症亢進による血管炎の併発からも脳内虚血を呈する。なお、抗菌薬に副腎皮質ステロイド薬を併用すると、TNF- α や IL-1 β の mRNA 転写およびプロスタグランジンや PAF の産生を抑制し、脳浮腫が軽減し酸化窒素産生が抑えられ、脳障害が軽減されることが考えられる。

日本における細菌性髄膜炎成人例における、副腎皮質ステロイド薬の併用について検討する。

解説・エビデンス

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については、2002年に細菌性髄膜炎成人例301例を対象にデキサメタゾン群とプラセボ群の前向き二重盲検において、デキサメタゾン投与は、①転帰不良の軽減(投与群15% vs. 未投与群25%, 相対リスク0.59, 95%信頼区間0.37~0.94, $p=0.03$), ②死亡率の減少(投与群7% vs. 未投与群15%, 相対リスク0.48,

95%信頼区間 0.24~0.96, $p=0.04$)に寄与していたと報告され¹⁾(エビデンスレベル II), 有用性が確立したと評価された. この二重盲験におけるデキサメタゾン投与は, 10mg・6時間毎を抗菌薬投与 10~20 分前に開始し, 4 日間投与であった. しかし, この報告の起炎菌の多くが肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) であり, 菌種別のサブ解析にて, 肺炎球菌髄膜炎では投与により死亡率が 34% から 14% に有意に低下していたが, ほかの菌種では有意差はなかった. この点から, 肺炎球菌以外による細菌性髄膜炎と判明したら副腎皮質ステロイド薬は中止すべきとの意見もあった²⁾(エビデンスレベル VI). しかし, 細菌性髄膜炎成人例の副腎皮質ステロイド薬の併用についての過去の 5 試験の定量評価が報告された³⁾(エビデンスレベル I). その結果, 肺炎球菌は有意に有効性が示されたが, その他の菌では有意差はなかった. しかしながら, 髄膜炎の相対リスクは 0.87 [95%信頼区間 0.23~3.27], インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) では 0.86 [95%信頼区間 0.49~1.51] を示しており, 確かに症例数に限りもあり, いずれの菌も有意でないが相対リスクは 1 より低値であった. つまり, 肺炎球菌以外に副腎皮質ステロイド薬を使用しても, 少なくとも悪化するとのエビデンスがあるわけではない. しかし, その後, 副腎皮質ステロイド薬併用が有効性を示さなかった二重盲験が報告された^{4,5)}. ひとつは, 成人 465 例を対象にした報告⁴⁾(エビデンスレベル II)であるが, その実施地域はタンザニアの Malawi であり, 対象例の 90% は HIV 陽性例で, しかも副腎皮質ステロイド薬の導入時間が入院後平均 72 時間と前述のオランダにおいて有効性を示した研究の 24 時間に比較し極めて遅く, 副腎皮質ステロイド薬の機序が前述のようにサイトカイン・カスケードの抑制という点から考えれば, 投与開始が遅すぎると考えられる. さらに, 用いている抗菌薬や患者の救急搬送体制, および頭部 CT や MRI などの補助診断の実施にも限りがあると考えられる. つまり, resource-poor な状況下での結果といえる. もうひとつは, ベトナムからの成人例の報告⁵⁾(エビデンスレベル II)で, 細菌性髄膜炎を疑った患者 435 例の二重盲験において, 1 ヶ月後の死亡率と 6 ヶ月後の転帰不良率において副腎皮質ステロイド薬の併用群が有用との有意な差を認めなかった. しかしながら, 細菌性髄膜炎が確定した 300 例に限れば, 1 ヶ月後の死亡率(相対リスク 0.43 [95%信頼区間 0.20~0.94])および 6 ヶ月後の転帰不良率(オッズ比 0.56 [95%信頼区間 0.32~0.98])において, 副腎皮質ステロイド薬の併用群が低かったと報告されている. この疑い例全体で有意差を認めなかった理由としては, そのなかに結核性髄膜炎が含まれており, 抗結核薬の未投与にて副腎皮質ステロイド薬が投与され, これによる修飾が大きかったためと考えられる. 実際, 本症の後遺症についての最近のメタアナリシスによれば, アフリカ(推定リスク 25.1% [95%信頼区間 18.9~32.0])や東南アジア(21.6% [95%信頼区間 13.1~31.5])は欧州(9.4% [95%信頼区間 7.0~12.3])に比較し, 後遺症の推定頻度は約 2 倍と有意に高い($p<0.0001$)⁶⁾(エビデンスレベル I).

したがって, 上記の 2 報告は発展途上国の報告であり, 日本も含め先進国では副腎皮質ステロイド薬の併用は導入すべきであると考え. 最近の先進国においての本症成人例の投与は, 肺炎球菌髄膜炎についてはエビデンスが確立している⁷⁾(エビデンスレベル I). 市中感染による細菌性髄膜炎については, 抗菌薬投与直前にデキサメタゾン 0.15mg/kg・6 時間毎の静脈内投与が推奨されている⁷⁾.

なお, 外科的侵襲後の細菌性髄膜炎に関する副腎皮質ステロイド薬の併用については, 成人・小児ともに信頼に足る報告がなく, 現時点としては不明である. さらに, 今回, 本ガイドラインの疫学において提示した日本の外科的侵襲後の細菌性髄膜炎における起炎菌の分布において, グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・コアグラゼ陰性ブドウ球菌が多くを占めている. つ

まり、日本のデータではブドウ球菌が多く、しかも80%が耐性菌であり、MRSAが多い。このブドウ球菌属に対する副腎皮質ステロイド薬の併用について評価した報告はなく、本ガイドラインにおいて推奨する根拠は現時点ではないと判断した。今後の検討課題と考える。

なお、今回述べた副腎皮質ステロイド薬の短期併用は、あくまで炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生を抑制するための治療であり、血管炎を抑制するには不十分と考える。したがって、本症に併発する血管炎を基盤とした脳梗塞が存在したり、脳梗塞がその後に出現してきた場合には、下記の短期併用と異なり、血小板凝集抑制薬と副腎皮質ステロイド薬を併用する。しかし、その使用期間は結核性髄膜炎の副腎皮質ステロイド薬の併用に準拠し比較的ゆっくりと漸減して使用することが考慮される。

【投与例】

○デキサメタゾン：0.15mg/kg・6時間毎の静脈内投与

抗菌薬投与10～20分前に開始し、4日間投与

※ただし、外科的侵襲後の細菌性髄膜炎に関する副腎皮質ステロイド薬の併用は推奨しない。

文献

- 1) de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; **347**: 1549–1556.
- 2) Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet.* 1995; **346** (8991–8992): 1675–1680.
- 3) van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010; **9**: 254–263.
- 4) Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 2441–2450.
- 5) Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 2431–2440.
- 6) Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; **10**: 317–328.
- 7) Borchorst S, Møller K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; **56**: 1210–1221.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2012年3月10日）

#1 "corticosteroid/administration and dosage" or "corticosteroid/adverse effects or "corticosteroid/therapeutic use" 76168件

#2 meningitis, bacterial 19158件

#3 #1 and #2 437件

#4 #3 Filters: Humans; 215件

#5 #4; Adult: 131件

医中誌（検索2012年3月10日）

((((髄膜炎-細菌性/TH) and ((副腎皮質ホルモン/TH)) and (SH=治療の利用)))) and (CK=ヒト)) and (CK=成人(19～44),中年(45～64),高齢者(65～),高齢者(80～)) and ((((((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 ((抗感染剤/TH or 抗菌薬/AL)) and ((髄膜炎-細菌性/TH or 細菌性髄膜炎/AL))) and (CK=ヒト)))) and (CK=成人(19～44),中年(45～64),高齢者(65～),高齢者(80～)) 208件

Clinical Question 7-2-2

7. 細菌性髄膜炎の治療
7-2. 副腎皮質ステロイド薬の併用

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

推奨

- ①乳児期以降の小児の細菌性髄膜炎では副腎皮質ステロイド薬の併用が推奨される（インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 髄膜炎に対してグレード A, 乳幼児～学童に対してグレード B, 新生児に対してグレード C).

7
治
療

背景・目的

日本における細菌性髄膜炎小児例における、副腎皮質ステロイド薬の併用について検討する。

解説・エビデンス

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については1980年代から多くの研究が行われてきたが、その臨床的有益性については見解が分かれた。

1988～1996年に刊行された複数のRCT研究論文のレビューによるメタアナリシスでは、デキサメタゾン併用がインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 髄膜炎による後遺症のうち高度難聴の頻度を有意に下げることが認められた。肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 髄膜炎における有益性は明確でなかったが、発症後早期に使用した場合に有用である可能性が示唆された。ほかの神経学的後遺症に関しては、有意な効果はなかった¹⁾ (エビデンスレベル I)。多くの研究は対象 (先進国か発展途上国か、成人か小児か、起炎菌の種類など) や方法 (デザイン、アウトカムなど) が異なり、結果や結論も著しく異なった。概してインフルエンザ菌以外の起炎菌¹⁾、新生児²⁾、発展途上国 (とりわけ HIV 罹患率の高いアフリカなど)³⁾ では、デキサメタゾンの有益性はないとする報告が多い (エビデンスレベル IVb)。ただし先進国の小児を対象とした後方視的研究で、肺炎球菌髄膜炎に対する副腎皮質ステロイドの早期使用が死亡と後遺症を減らしたとの報告もある⁴⁾ (エビデンスレベル IV)。近年、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの普及した国ではインフルエンザ菌髄膜炎が著減しており、そのような地域で行われた調査では、デキサメタゾン併用の有無による致死率や入院期間に有意差はみられなかった⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

米國小児科学会が2003年に出した勧告⁶⁾によると、デキサメタゾンを用いた補助療法はインフルエンザ菌髄膜炎の乳幼児および小児に対して推奨される。また肺炎球菌髄膜炎の乳幼児および小児 (6 週齢以上) に対しては有効性と危険性を比較検討したうえで考慮されるとしている。日本では2012年現在、インフルエンザ菌髄膜炎の頻度が減少しつつあるものの、いまだ無視できない状況にあり、その可能性が考えられる年齢層 (乳幼児期) においてはデキサメタゾン併用が推奨される。しかし今後の起炎菌の動向によっては、推奨度の再検討を要する可能性がある。

感音性難聴の病態は髄膜炎の早期に進行することが示されており、副腎皮質ステロイド薬が

十分な効果を発揮するためには、早期診断に基づく早期治療が望ましい。デキサメタゾン静注は抗菌薬の投与前または投与開始と同時に行うべきである。

文献

- 1) MacIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997; **278**: 925–931.
- 2) Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, et al. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr*. 1999; **158**: 230–233.
- 3) Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; **360** (9328): 211–218.
- 4) Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, et al. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. *JAMA*. 2008; **299**: 2048–2055.
- 5) McIntyre PB, MacIntyre CR, Gilmour R, et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child*. 2005; **90**: 391–396.
- 6) American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th Ed, Pickering LK, (ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, 2009.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 10 日)

#1 "corticosteroid/administration and dosage" or "corticosteroid/adverse effects or "corticosteroid/therapeutic use" 76168 件
#2 meningitis, bacterial 19158 件
#3 #1 and #2 437 件
#4 #3 Filters: Humans; 215 件
#5 #4; Child 128 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 10 日)

(((((髄膜炎-細菌性/TH) and (((副腎皮質ホルモン/TH) and (SH=治療の利用)))) 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))) 127 件