

dentally removed from the recurrent tumor during the craniotomy, but there was no adherent tumor tissue, including calcification. The cannula might have detached from the tumor capsule containing minute calcifications even though they were adjacent to each other in the preoperative radiological findings.

When did the ectopic recurrence begin, before or after the second operation in which the Ommaya reservoir cannula was inserted? Our hypothesis is that ectopic recurrence initiated before the second operation and became more obvious. A trail of enhancement along the initial surgical tract in MR images, 4 months after the initial surgery, could be considered the response to tumor recurrence, and supports our hypothesis. The intraoperative findings at the second surgery could not support ectopic

recurrence along the tract of the initial surgical route, and CT on the day after the second surgery demonstrated no remarkable calcification. However, the possibility of missing minute calcification is quite high. A few areas of calcification had to exist in the surgical tract for ectopic recurrence. It is therefore possible that the Ommaya reservoir cannula, which was placed within the same surgical route, might have played a role in this ectopic recurrence because of the very short time to seeding and the findings on CT and MR images.

The careful handling of tumor fragments during surgical procedures and irrigation of the surgical site are important operative steps to prevent this rare complication.

## References

- Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS: Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings, ed 3. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 700-709.
- Petito CK, DeGirolami U, Earle KM: Craniopharyngiomas. A clinical and pathological review. *Cancer* 1976;37:1944-1952.
- Russell DS, Rubinstein LJ: Pathology of Tumors of the Nervous System, ed 5. Baltimore, Williams and Wilkins, 1989, pp 695-702.
- Barloon TJ, Yuh WT, Sato Y, Sickels WJ: Frontal lobe implantation of craniopharyngioma by repeated needle aspiration. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:406-407.
- Freitag SK, Miller NR, Brem H: Recurrent ectopic craniopharyngioma. *Br J Neurosurg* 2001;15:511-513.
- Gupta K, Kuhn MJ, Shevlin DW, Wacaser LE: Metastatic craniopharyngioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1059-1060.
- Israel ZH, Pomerantz S: Intracranial craniopharyngioma seeding following radical resection. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:210-213.
- Ito M, Jamshidi J, Yamanaka K: Does craniopharyngioma metastasize? Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2001;48:933-935.
- Lee DK, Jung H, Kim DG, Paek SH, Gwak H, Choe G: Postoperative spinal seeding of craniopharyngioma. Case report. *J Neurosurg* 2001;94:617-620.
- Lee JH, Kim CY, Kim DG, Jung H: Postoperative ectopic seeding of craniopharyngioma. Case illustration. *J Neurosurg* 1999;90:796.
- Liu JM, Garonzik IM, Eberhart CG, Sampath P, Brem H: Ectopic recurrence of craniopharyngioma after an interhemispheric transcalsal approach. Case report. *Neurosurgery* 2002;50:639-645.
- Malik JM, Cosgrove GR, VandenBerg SR: Remote recurrence of craniopharyngioma in the epidural space. Case report. *J Neurosurg* 1992;77:804-807.
- Nomura H, Kurimoto M, Nagai S, Hayashi N, Hirashima Y, Tsukamoto E, Endo S: Multiple intracranial seeding of craniopharyngioma after repeated surgery. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002;42:268-271.
- Ragoowansi AT, Piepgras DG: Postoperative ectopic craniopharyngioma. Case report. *J Neurosurg* 1991;74:653-655.
- Tomita S, Mendoza ND, Symon L: Recurrent craniopharyngioma in the posterior fossa. *Br J Neurosurg* 1992;6:587-590.
- Bleyer WA, Pizzo PA, Spence AM, Platt WD, Benjamin DR, Kolins J, Poplack DG: The Ommaya reservoir. Newly recognized complications and recommendations for insertion and use. *Cancer* 1978;41:2431-2437.

小児医療

地方大学附属病院における小児救急医療体制の問題点

大分大学医学部脳神経機能統御講座小児科学<sup>1)</sup>, 大分こども病院小児科<sup>2)</sup>,  
大分市医師会立アルメイダ病院小児科<sup>3)</sup>

末延 聡一<sup>1)</sup> 前田 知己<sup>1)</sup> 是松 聖悟<sup>1)</sup> 今井 一秀<sup>1)</sup>  
秋吉 健介<sup>1)</sup> 高橋 瑞穂<sup>1)</sup> 曾根 律子<sup>1)</sup> 石原 高信<sup>1)2)</sup>  
福島 直喜<sup>1)3)</sup> 古城 昌展<sup>1)</sup> 泉 達郎<sup>1)</sup>

要 旨

大学附属病院における最近5年間の時間外診療における, 小児救急受診状況を調査した。時間外外来受診者数は小児科が常に最多で, 内科3科合計, 外科3科合計よりも多数であった。しかし救急講座は心臓血管外科医が中心で, 小児科出身のスタッフはいない。同時に時間外を含む一次診療を担当する総合診療部も同様に内科医が中心で小児科医はいない。これらの診療科は最近新設されたものであるが, 大学附属病院における小児科学講座教官定員の削減とともに, 小児科医対内科・外科医の比率は減少しており, 小児科医志望の学生の減少, 小児科医不足の一因となっていると考えた。大学附属病院の救急外来や総合診療部はそれぞれ外科医と内科医が中心で, 小児科医はいない事は患者数の比率からも不相当であり, これらの科にも小児科出身の専任医が必要である。そうすることにより大学附属病院救急外来の充実につながり, ひいては多くの若い小児科医たちを増やすことが出来ると考える。

キーワード: 小児時間外救急, 小児科医師不足, 小児医療の充実

はじめに

少子高齢化, 不採算ゆえの病院小児科の閉鎖, 小児時間外救急体制の不備等が指摘されて久しい<sup>1)2)</sup>。安心して子どもを生み, 育てる環境すなわち小児の救急医療の充実こそが21世紀の基礎であると考え, この問題点を明確にするため大分医科大学(2003年10月1日より大分大学)附属病院における小児科の時間外救急対応状況を, 他科と比較し分析した。

小児救急医療における時間外診療体制の最大の問題点は小児科医不足であるという指摘は随所でなされている。まず, 小児科医を希望する学生が増加するためには教育・研修を担う大学附属病院小児科が, 活動的で, 臨床・研究ともに将来性があり, 継続的に貢献するに値しうる魅力的な科であるかを検討するために, 我々小児科医や大学附属病院が担っている現状を検討した。

対象と方法

1998年4月から2003年3月までの間に, 平日8:30

(平成16年1月19日受付)(平成16年5月13日受理)

別刷請求先: (〒879-5593) 大分郡挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部脳神経機能統御講座小児科学

末延 聡一

から17:00以外の時間に大分医科大学附属病院の救急部を受診(以下, 時間外救急)した外来患者, 計26284名を対象とした。これらの患者の内訳を診療科別に分け, 時間外救急患者総数, 救急車を利用した時間外救急患者数, 時間外救急患者の入院数を検討した。

結 果

当院は大分市と大分郡の中間に位置している。診療科は21あり, 内訳は, 小児科, 内科(1), 内科(2), 内科(3), 外科(1), 外科(2), 心臓血管外科, 産婦人科, 眼科, 耳鼻咽喉科, 精神科神経科, 脳神経外科, 整形外科, 皮膚科, 泌尿器科, 放射線科, 麻酔科, 臨床薬理, 歯科口腔外科, 総合診療部および救急医学講座である。

2002年4月から2003年3月の1年間における21診療科の平均在院日数は22.0日, 病床稼働率は85.8%だった。小児科単科では平均在院日数は20.1日, 病床稼働率は99.9%だった。

1. 2002年度時間外救急患者数(図1)

2002年度診療科別時間外救急患者数を示す。小児科の時間外救急患者数は1,184名で, 内科3科の総計962名, 心臓血管外科を含む外科3科の総計809名よりも多数であった。全21診療科中小児科受診が最多, 続いて眼科, 産婦人科, 耳鼻咽喉科であった。過去4年間

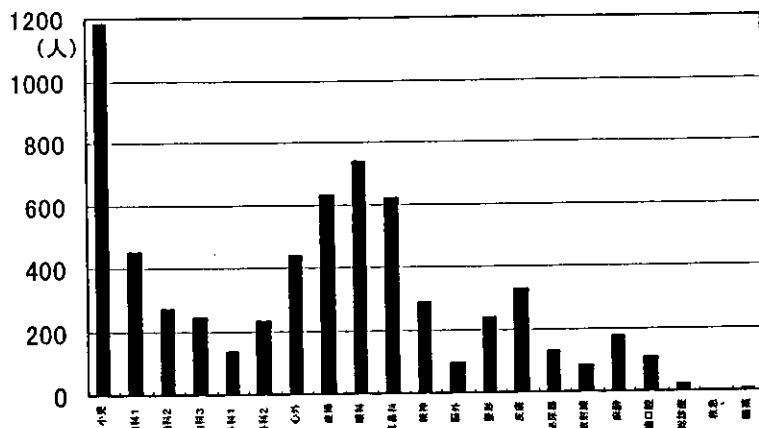


図1 2002年度時間外救急患者数

2002年度診療科別時間外救急患者数を示す。小児科の時間外救急患者数は1,184名で、内科3科の総計962名、心臓血管外科を含む外科3科の総計809名よりも多数であった。全21診療科中小児科受診が最多、続いて眼科、産婦人科、耳鼻咽喉科であった。過去4年間いずれもこの4科が1~4位だったので、以後の検討はこの4診療科と内科3科、外科3科を加えた6部門にて行った。

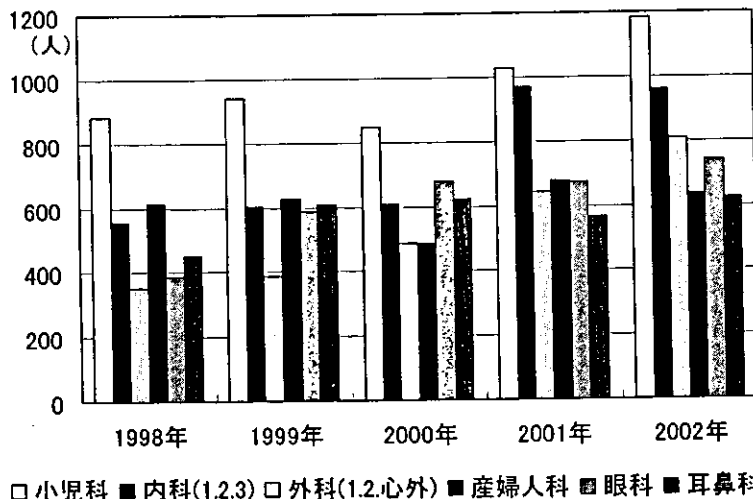


図2 小児科、内科、外科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科の時間外救急患者数の推移(1998~2002年度)  
6部門の過去5年間の時間外救急患者数を示す。2位以下は年度別の変動があったが、小児科の患者数は4年間常に最多で、年平均976名だった。

いずれもこの4科が1~4位だったので、以後の検討はこの4診療科と内科3科、外科3科を加えた6部門にて行った。

2. 小児科、内科、外科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科の時間外救急患者数の推移 (図2)

6部門の過去5年間の時間外救急患者数を示す。2位以下は年度別の変動があったが、小児科の患者数は4年間常に最多で、年平均976名だった。

3. 小児科、内科、外科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科の救急車を利用した時間外救急患者数の推移 (図3)

6部門の過去4年間の救急車を利用した受診者数の推移を示す。小児科は3位で、年平均63件だった。

4. 小児科、内科、外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科の時間外救急患者の入院数の推移 (図4)

6部門の過去5年間の時間外救急からの入院数の推移を示す。小児科入院数は年間104~184名(年平均128名)で、内科、外科、産婦人科と同等であった。なお、時間外救急患者の入院数には、新生児の緊急入院および救急部を経由しない、病棟への直接入院は含まない。

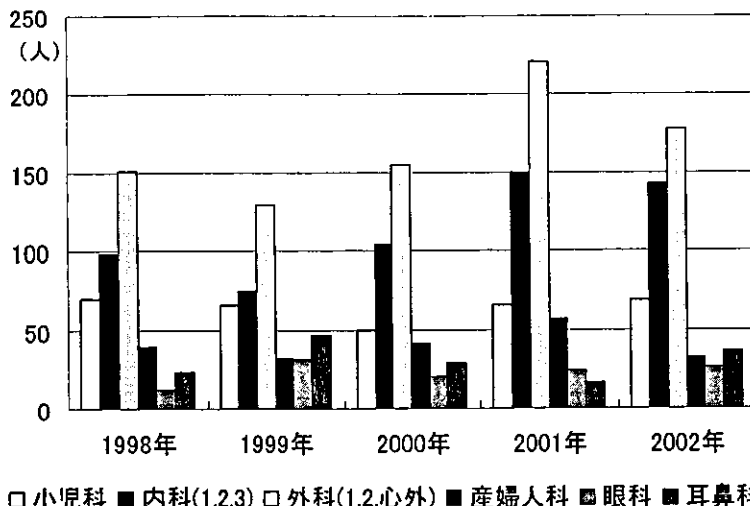


図3 小児科, 内科, 外科, 産婦人科, 眼科, 耳鼻咽喉科の救急車を利用した時間外救急患者数の推移 (1998~2002年度)  
6部門の過去4年間の救急車を利用した受診者数の推移を示す。小児科3位で、年平均63件だった。

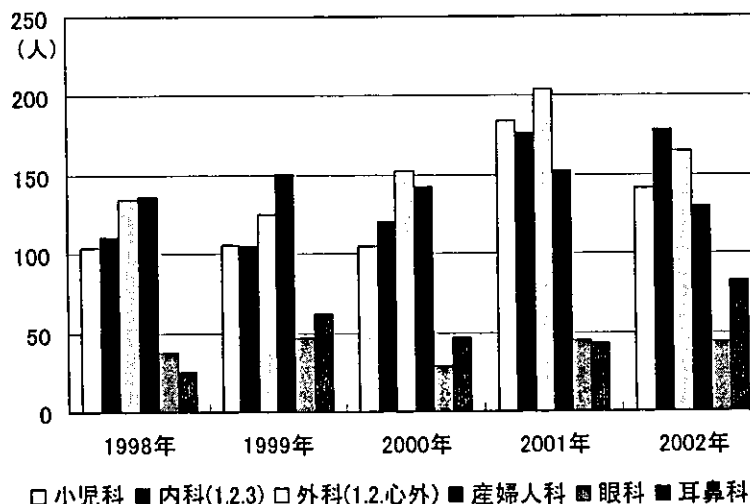


図4 小児科, 内科, 外科, 産婦人科, 耳鼻科, 眼科の時間外救急患者の入院数の推移 (1998~2002年度)  
6部門の過去5年間の時間外救急からの入院数の推移を示す。小児科入院数は年間104~184名(年平均128名)で、内科, 外科, 産婦人科と同等であった。なお、時間外救急患者の入院数には、新生児の緊急入院および救急部を経由しない、病棟への直接入院は含まない。

考 察

小児救急医療には痙攣重積症や溺水, 急性脳炎・脳症など真の救急集中治療を要するものと、女性, 母親の社会進出, 核家族化などの社会情勢の変化に伴う小児時間外診療がある。大部分が後者であるがゆえに小児科医による対応が必要であり、慢性的な少子高齢過疎化を呈す市町村においても、安心して子どもを産み、育てられる環境の構築には小児医療の充実は必須であ

る。小児科医を志望する学生を教育し、若い小児科医を研修育成する立場にある当院における小児救急医療体制に関する問題点を示す。

小児救急医療の重要性が広く指摘されている中で、当大学のような、いわゆる新設医科大学では、限られた教官数のなかで、新しい講座や診療科の増設がなされているが、最近新設された救急医学講座と総合診療部の教官は、小児科をはじめとする各科よりの定員削減・供出から成り、それぞれ心臓血管外科医と内科医

を中心としている。小児科出身の医員・教官は不在であり、小児科教官の減少となっている。図1に示したように、救急受診患者の中で小児科受診患者数が最多であるにもかかわらず、当院においては救急医学講座に小児科医の専任教官はいない。総合診療部も同様である。大学附属病院を救急医、総合医、家庭医の教育育成を目的とするならば、小児科医もその一端を担うべきであり、内科医・外科医も将来、救急医や総合医を目指すのであれば、尚更小児救急研修の指導は小児科医が責を負うべきであろう。

当院小児科病棟では難治性てんかん等の神経疾患や血液腫瘍性疾患、新生児集中治療室(NICU)への入院などが主体を占める。常時、多数の人工呼吸器稼働している重症で多忙な病棟やそれらの当直業務のなかで、更に救急患者の対応をする必要があるという二重構造は大学附属病院における小児救急の大きな問題点である。時間外受診した小児を総合診療医すなわち家庭医、または小児科専門医として適確に診療し、教育研修するためには小児科医の教官や医員数の確保が必要であるが、その絶対数は不足している。これを裏付ける資料として、全国的に、附属病院内にある救急医学、救急科、およびそれに類する診療単位の教官の出身診療科を主な研究領域から類推した。小児科出身者は全74名の教授の中でわずか3名(4%)、助教授に至っては63名中1名だった<sup>3)</sup>。

次に、保険診療費の廉価である。2002年度の診療報酬改正では、地域の小児科医の参加する小児夜間・休日診療体制の評価や、小児入院医療管理料の加算項目追加など、小児科に有利な改正も行われたが、薬剤の投与量が少なく、急性疾患が主体の小児救急医療に限らず、小児医療全体の問題としていまだ薬価や小児科医としての手技料や技術料は算定に考慮されてはいるが、過少である。小児科専門医としての優遇措置も考慮されるべきである。

さらに、内科医と小児科医の認識の相違が挙げられる。内科医がどこまで小児疾患に関わることができるかについては個々の医師の資質にもよる。現在、救急告示病院において小児の救急患者を受け入れている病院は53.7%のみという報告があり<sup>4)</sup>、救急告示病院ですら、小児救急診療の不備は明らかである。米国のように、救急部には小児科診療の研修を受けた救急医や総合診療医が常駐し、小児患者の診察を拒否すると違法行為になるようなシステムもわが国には無く<sup>5)</sup>、必然的に夜間診療の小児科医への負担は大きくなる。当院では、本来、救急部や総合診療部の専任医師が一次診療をすべき時間外小児患者を、小児科当直医がオンコール体制の下で最初に診察している。この不備を解決するには最終的には小児科医の数的充足が不可欠で

あり<sup>6)</sup>、教官数の増多が望まれる。また、そのためには小児を診療する行為そのものに対する公費負担制度つまり小児科専門医に対する診療報酬の底上げは必須である。これらは本邦における大学附属病院全体に共通する課題であろう。

さて、当大分県では主たる診療科目を小児科とする「小児科医」は132名いるが、その大部分は都市部、大分(63名)、別府(28名)、中津下毛(12名)の各2次医療圏(保健医療圏)に偏在している。竹田直入(0名)、東国東(1名)の保健医療圏をはじめとする小児科過疎地域は少子、高齢、過疎化の急速な促進がみられる。これらの地域における小児医療への貢献の重要性は地域住民だけでなく、行政、当小児科医局全体の一致した認識であり、少子、高齢、過疎化の急速な促進ゆえに小児科過疎となる地域への貢献もまた地方大学病院の使命の一部である。

## 結 語

1. 大分大学医学部附属病院における救急診療の状況について調査した。時間外救急患者総数は小児科が最多で、これは内科3科の総外来数より多かった。
2. 小児救急医療体制に関する問題点としては救急医学講座、総合診療部における小児科の教官、小児科医師の不足、保険診療費の廉価などが挙げられる。
3. 我々小児科医としては、今後多忙な小児救急体制を改善すべく、社会に働きかける必要がある。また、我々小児科医も意識改革の必要がある。
4. 諸外国のような大学附属小児病院とまではいかなくとも、本邦におけるこどもの医療環境、家庭・社会環境の改善には、小児科医療スタッフ、教官の増員が必要である。

本稿の要旨は、第105回日本小児科学会学術集会(2002年4月、名古屋市)において報告した。

## 文 献

- 1) 市川光太郎. 小児救急の原点. 小児科診療 2001; 11: 1647-1657.
- 2) 田中哲郎. 小児救急における理想像. 小児科診療 2001; 11: 1652-1657.
- 3) 葛西文明. 医育機関名簿 2001-2002. 東京. 羊土社, 2001.
- 4) 田中哲郎. 21世紀の小児救急医療. 日児誌 2002; 106: 721-729.
- 5) 大矢幸弘, 広瀬輝夫, 飯倉洋治, 他. プライマリケア, 救急医療, 専門医の3役を欧米の半分以下でこなす日本の小児科医. 日児誌 2002; 106: 2-7.
- 6) 田中哲郎, 市川光太郎, 山田至康. 小児救急医療における小児科医不足—医学部学生の小児科に対する考え方—. 日本医事新報 2001; 4017: 37-43.

7) 柳澤正義, 前川喜平, 天野 曄. 小児救急医療体制に関する要望. 2001; 小児救急医療に関する要望

書. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局長宛, 厚生労働省医政局宛.

The Pediatric Emergency Clinic ; Its Evaluations and the Proposals for the Improvement at  
Oita Medical University Hospital, Department of Pediatrics

Souichi Suenobu<sup>1)</sup>, Tomoki Maeda<sup>1)</sup>, Seigo Korematsu<sup>1)</sup>, Kazuhide Imai<sup>1)</sup>,  
Kensuke Akiyoshi<sup>1)</sup>, Mizuho Takahashi<sup>1)</sup>, Ritsuko Sone<sup>1)</sup>, Takanobu Ishihara<sup>1)2)</sup>,  
Naoki Fukushima<sup>1)3)</sup>, Masanobu Kojo<sup>1)</sup> and Tatsuro Izumi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Brain and Nerve Science, Department of Pediatrics, Oita University Faculty of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Oita Children's Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Almeida Hospital

Here we evaluated the real state of pediatric emergency clinic at Oita Medical University Hospital for these five years. In our University hospital, we pediatricians has been called most frequent and busy in the extra-time emergency clinic than the other doctors of the physician, surgeon, cardiologist, neurosurgeon et al.

Nevertheless, in the Departments of Emergency Medicine and General Medicine, which were recently established for the emergency clinic and primary care, these departments' staffs were occupied by the surgeons and physicians without any staff of pediatrician. For both of the improvement of pediatric emergency clinic and the increasement of young pediatricians, it might be essential to install and increase the pediatric staffs in Departments of Emergency Medicine, General Medicine, and also Pediatrics including NICU of the University Hospital.

---

特集：感染症—最新的话题—  
抗微生物薬の選び方、使い方

# 髄膜炎

Meningitis

金子堅一郎 Ken-ichirou Kaneko

順天堂大学浦安病院小児科 ☎ 279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1

## 要旨

中枢神経感染症の代表的疾患である髄膜炎に対する抗微生物薬治療は、早期診断のもとに可能な限り早く行うことが重要である。

細菌性では、発症年齢別原因菌頻度を熟知のうえ、抗菌力が強く髄液移行のよい抗生剤を、empirical therapy の立場から初期治療として直ちに開始し、起因菌同定後は最適の抗生剤で続ける。一方、無菌性では、細菌性が否定されるまでは抗生剤の初期治療を行う。ウイルス性と判断された場合、ヘルペス属ウイルスでは抗ウイルス薬の投与が可能である。

## はじめに

中枢神経感染症のなかで、髄膜炎は発生頻度や重症化・後遺症発現が少なくなく、早期治療が重要な疾患である。とくに細菌性（化膿性）髄膜炎は、早期診断・早期治療が必要であり、その治療は抗菌薬治療が主体となる。一方、初期診断時に無菌性髄膜炎とされたもののほとんどがウイルス性であるが、まれに結核性や真菌性あるいはマイコプラズマなど通常の髄液培養では検出困難な起因病原体によることがありうる。

本稿では、今回の特集の趣旨に沿って主に細菌性（化膿性）髄膜炎の抗微生物薬による治療法の実際を述べる。無菌性については、一部のウイルス性髄膜炎の抗ウイルス療法に触れるが、結核性あるいは真菌性に関しては本特集の

各々の項目での治療法を参照されたい。

## 細菌性（化膿性）髄膜炎

細菌性（化膿性）髄膜炎の診療上、もっとも重要なことは、できる限り早期に本疾患を疑い、診断を確実にし、治療に入るかである。近年では、抗菌薬治療のほか、抗炎症療法としてのステロイドホルモン投与や種々の補助療法の併用で到命率や神経後遺症合併率が著しく減少してきた。しかし、本疾患治療の主体は起因菌に対する抗菌薬療法であることには間違いない。

### 1) 小児期にみられる原因菌とその予測

早期治療の必要性から髄液検査の採取髄液での塗抹・培養あるいは血液培養で原因菌が判明する前や原因菌不明の場合は、経験的な年齢別

表1 小児期細菌性髄膜炎の初診時に予測される原因菌とその初期治療薬

	主な原因菌	初期治療の抗生剤
年齢別 新生児～生後3カ月	B群レンサ球菌, 大腸菌 ブドウ球菌, リステリア	CTX+ABPC
乳幼児	肺炎球菌, インフルエンザ菌	CTRX+PAPM/BP
学童	インフルエンザ菌, 肺炎球菌 髄膜炎菌(現在はまれ)	CTRX+ABPC, CTRX+PAPM/BP
免疫不全状態	ブドウ球菌(MRSA) 緑膿菌, リステリア	PAPM/BP+CTRX, (VCM+ABPC)

発生原因菌頻度や患児の危険因子を参考にし起  
因菌を予測する。表1に現在のところ年齢別お  
よび免疫不全状態で易感染性のある場合に予想  
される原因菌を示す。

原因菌の迅速診断として、髄液塗抹鏡検で不  
明の場合、主要病原菌種についてラテックス凝  
集法を用いた迅速診断キットが使用できる。現  
在、これに該当する菌種は大腸菌、肺炎球菌、  
インフルエンザ菌、髄膜炎菌がある。

これらを踏まえて、抗菌力が強く髄液移行の  
よい抗菌薬を初期治療薬として選択し、可能な  
限り早期から投与を開始することが重要である。

## 2) 予測される原因菌に対する初期治療 (empirical therapy) の抗菌薬

1) により予測される原因菌(群)に対する  
初期治療として使用する抗菌薬を表1に併せ  
記載するが、原則として2剤併用で複数の菌種  
に対応する。

新生児～生後3カ月では、B群レンサ球菌、  
大腸菌、ブドウ球菌、リステリアが予測される  
ため、ブドウ球菌が多剤耐性のMRSAでないと  
仮定し、新生児期でも使用経験の多い cefo-  
taxime (CTX)-を選択するが、リステリアには  
無効であることから、リステリアにも有効な  
ampicillin (ABPC) を併用し開始する。

乳幼児期は肺炎球菌とインフルエンザ菌が

2大起因菌となる。近年の薬剤耐性の状況から  
両者ともβ-ラクタム剤に耐性菌が増加してい  
ることから、ceftriaxone (CTRX) と panipenem  
(PAPM/BP) を初期治療として併用する。

学童では、乳幼児期の主要起因菌である肺炎  
球菌、インフルエンザ菌と本邦では頻度は少な  
いが髄膜炎菌が予想され、CTRX に髄膜炎菌の  
第1選択薬であるABPCとの併用か、乳幼児と  
同様にCTRXとPAPM/BPの併用で開始する。

免疫不全状態で易感染性のある場合は、  
MRSA、緑膿菌の感染によるもの、あるいは新  
生児・幼若乳児ではない場合でも、リステリア  
によるものも原因として予想されるため van-  
comycin (VCM) と ABPC を併用することにな  
るが、本邦では保険適応の関係からMRSAが同  
定されない段階ではVCMの使用が困難であり、  
まずはリステリアにも有効なPAPM/BPと  
CTRXの併用で開始するのが妥当であろう。

## 3) 原因菌同定後の抗菌薬の選択と投与方法

髄液、血液培養で分離された細菌の抗菌薬感  
受性に従い、初期治療薬の継続あるいは変更を  
行う。治療開始72時間以内の髄液検査で細菌  
が消失していれば初期治療の2剤併用薬のう  
ち1剤は中止しうる。表2に原因菌別に選択す  
る抗菌薬を示す。

B群レンサ球菌は新生児期の起因菌であり、  
新生児にも使用経験の多いABPCあるいは



表2 細菌性髄膜炎の主な原因菌別抗生剤選択

原因菌	選択される抗生剤
B群レンサ球菌	ABPC, CTX
大腸菌	CTX, CTRX
リステリア	ABPC, (PAPM/BP)
肺炎球菌	PAPM/BP, CTRX
インフルエンザ菌	PAPM/BP, CTRX
髄膜炎菌	ABPC, (PAPM/BP)
ブドウ球菌 (MSSA)	ABPC, CTX
(MRSA)	VCM
緑膿菌	CAZ

CTXを用いる。大腸菌も新生児期ではCTXを用い、乳児期以降はCTRXでもよい。リステリア、髄膜炎菌の第1選択薬はABPCであるが、薬剤アレルギーなど使用困難な場合はPAPM/BPが用いられる。インフルエンザ菌、肺炎球菌は近年β-ラクタマーゼ産生やペニシリン結合蛋白(PBP)変異によるペニシリン耐性菌が急増して各々約半数が耐性であるとの指摘があり、さらに肺炎球菌はディスク法でペニシリン感受性であってもPCR法で検索するとPBPの遺伝子変異が60%以上存在するともいわれている。またペニシリン高度耐性の場合、CTXにも耐性と考えられるため、肺炎球菌、インフルエンザ菌ではPAPM/BPあるいはCTRXが第1選択になる。MRSAにはVCMを使用せざるを得ず、緑膿菌では初期治療薬で効果がなければceftazidime (CAZ)が使用される。

各々の抗生剤を細菌性髄膜炎に用いる場合の投与量および投与方法を表3に示す。初期治療として2剤併用する場合の各々の投与方法も同じである。

#### 4) 抗菌薬治療の変更および終了の目安

抗菌薬治療の効果判定の目安は、投与開始翌日の髄液検査で菌が消失し、2日以内に解熱していれば著効と考えられる。治療開始後3日経っても解熱せず、臨床症状の改善がなく、72時間以内に髄液中原因菌の消失がみられなければ抗菌薬の追加、変更を行う必要がある。さらに、この時期までには原因菌の抗菌薬に対する感受性テストの結果がわかるのでこれらを参考に抗菌薬を再選択する。

たとえば、肺炎球菌の場合、前述のごとく耐性菌の頻度が高く、CTRXやPAPM/BPで効果がみられなければ保険適応外ではあるがVCMの投与を考慮する。すでにアメリカでは肺炎球菌性髄膜炎の初期治療としてもVCMがあげられている。

また、経過中に再発熱する場合がある。これには、抗菌薬との併用療法としてデキサメサゾン療法を行ったときに、その投与終了の数日後に2~3日間発熱する場合があります。髄液所見が改善しており、血液検査の炎症所見も軽快していればこの可能性を考慮し、抗菌薬の変更はせずに経過をみる。しかし、治療開始後10日以上経っても発熱が持続あるいは再発熱が続く場

表3 細菌性髄膜炎に用いる主な抗生剤と投与量・投与方法

抗生剤	1回投与量×1日回数	投与方法
CTX	50 mg/kg/回×4回/日(新生児2回/日)	1回静注 または 30分以内の点滴静注
CTRX	50 mg/kg/回×2回/日	
ABPC	50~100 mg/kg/回×4回/日(新生児2回/日)	
PAPM/BP (耐性肺炎球菌に対して)	25~30 mg/kg/回×4回/日(新生児2回/日) ※上限2,000 mg/日まで	30分以上かけて点滴静注
VCM (MRSAに対して)	10~15 mg/kg/回×4回/日(新生児2回/日)	60分以上かけて点滴静注
CAZ	50 mg/kg/回×3回/日	30分以上かけて点滴静注

合は、髄膜炎の再燃はもとより、合併症の検索を行う必要がある。

合併症としては、硬膜下膿瘍、脳膿瘍、脳室炎などの髄膜炎から波及した病巣の存在やまれではあるが敗血症から発生する心膜炎、関節炎などに注意する。これらの合併症には、再び抗菌薬の複数併用や外科的治療を検討する。一方、このような細菌感染合併や髄膜炎再燃が認められずに、発熱や炎症反応の持続がみられることがときに経験される。その原因として、細菌性髄膜炎の脳障害を起こすとされる非感染性炎症、すなわち血管内皮細胞の活性化などによる炎症性サイトカインが関与する機序の炎症が存続している場合があり、抗菌薬の変更にも反応しない。

抗菌薬治療が奏効した場合、その終了の目安は、臨床症状の消失、血清 CRP 陰性化、髄液細胞数の著明減（細胞数  $100/3/\mu\text{l}$  以下あるいは多核球  $40/3/\mu\text{l}$  以下）を確認することであるが、通常 10～14 日は抗菌薬の静脈内投与を継続する。とくに肺炎球菌、リステリア、腸内細菌は長めに投与することが推奨されている。終了時に投与抗生剤を漸減しつつやめることや経口抗生剤へ変更して続ける必要はない。

## ウイルス性髄膜炎

髄膜炎症候があり、髄液検査で通常認められる細菌が存在しなければ無菌性髄膜炎と判断され、そのほとんどがウイルス性である。

### 1) ウイルス性髄膜炎の起因ウイルスとその予測

小児期にみられるウイルス性髄膜炎の起因ウイルスを表 4 に列挙する。もっとも頻度が高いのはエンテロウイルス属のウイルスであり、次いでムンプスウイルスが多くみられ、これらがほとんどを占める。エンテロウイルス、ムンプスウイルスによるものでは臨床的に髄膜炎と診

表 4 小児にみられるウイルス性髄膜炎の起因ウイルス

エンテロウイルス (エコー・コクサッキー・エンテロウイルス)
ムンプスウイルス
単純ヘルペスウイルス
水痘帯状疱疹ウイルス
アデノウイルス
インフルエンザウイルス
麻疹ウイルス
風疹ウイルス

断できるが、一部に髄膜脳炎としたほうが的確な場合がある。この両者以外の起因ウイルスは頻度は少ないが、さらに脳炎との判別が困難になる。

起因ウイルスの同定は髄液中のウイルス分離がなされれば確定するが、分離頻度は必ずしも高くない。近年は各々のウイルスの遺伝子診断技術の進歩で髄液からの PCR 法により起因ウイルスの検索が可能になったが、ウイルスそのものの検出ではないため断定することにはならない場合がある。いずれにしろ検査結果が出るまでには一定期間を要するが、先にあげた起因ウイルスは各々のウイルスに特徴的な全身症状や診察所見を呈するため、その予測は細菌性に比べわかりやすい。

一方、ウイルス性髄膜炎では、とくに幼児になるほど髄膜炎症候を呈しない場合が多く、乳児期のエンテロウイルス髄膜炎では発熱以外の臨床症候を示さないことは周知の事実である。したがって、夏季で、手足口病などのいわゆる夏カゼの流行期に原因の不明確な 3 日以上の発熱を呈している乳幼児は、ウイルス性髄膜炎を疑って診療する必要がある。

### 2) ウイルス性髄膜炎の抗微生物薬治療

初期治療：対症療法とともに、細菌性髄膜炎が否定されるまでは抗生剤による初期治療を行い、細菌性が否定されれば速やかに中止する。とくに、ウイルス性髄膜炎でも発症 2 日以内で

—小児科—

は髄液細胞が多核球優位であり、先に抗生剤が使用されていた場合などはさらに細菌性との鑑別が困難なことがある。

初期治療としての抗生剤の使用は、臨床症状や血液検査の炎症反応の程度を参考に、細菌性髄膜炎の初期治療をそのまま導入するか、単剤の抗生剤だけで経過をみるかなどを決定する。

**抗ウイルス療法：**単純ヘルペスウイルス感染症や水痘の臨床症状に伴い発症した場合は、ヘルペス脳炎に準じてアシクロビルによる抗ウイルス療法を行うことが可能である。しかし、髄膜脳炎の所見を認めない場合は、臨床症状の消

失を目安に脳炎治療より短期間（1週間程度）で中止できる。

アシクロビルの使用方法は、5～10 mg/kg/回を1回1時間かけて1日3回の点滴静注で行う。

文 献

- 1) 山下直哉, 竹田周吾: 化膿性髄膜炎 (細菌性髄膜炎). 小児科診療 62 (増刊号): 101-103, 1999
- 2) 金子堅一郎: 髄膜炎, 急性脳炎. 小児科診療 65 (増刊号): 564-566, 2002
- 3) 久保政勝: 細菌性髄膜炎. 今日の小児治療指針 第13版, 医学書院, p254-256, 2003

# 近

年、PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) という略語が小児神経・精神領域の論文・著書に現れてきている。「小児自己免疫性溶連菌感染関連性精神神経障害」と訳されるが、その名の通り、小児期の溶連菌感染に伴って発症する精神神経障害である。

小児期のA群溶連菌(以後、溶連菌と略す)感染後に自己免疫疾患であるリウマチ熱が発症するのは周知のことであるが、近年、その頻度は激減している。しかし、リウマチ熱の一症状でもある小舞踏病は今でも時に存在し、その原因検査で溶連菌感染が証明されることがあり、リウマチ熱と同様の自己免疫機序が脳内に発現するためと想定される。

一方、小児のチック(障害)は、以前は心因性障害と考えられていたが、治療上の精神薬理学的作用効果からドーパミン等の脳内神経伝達物質がその発症に関与していることが

判明してきた。すなわち、チックでは大脳基底核のドーパミン作動性神経の受容体が過剰に反応しているとみられ、実際にドーパミン受容体を阻害する薬剤が有効である。脳内のこのような病態は、チック同様の不随意運動である小舞踏病の発現と類似性がある。チックと溶連菌感染の関連については、一九七〇年代にすでに溶連菌感染後にチックが発症し、ステロイドホルモン治療で消失したとの報告がある。また、二〇〇一年に発表されたイタリヤでの広範囲の調査では、チックの小児に高率に溶連菌感染が証明されている。

他方、溶連菌感染と精神障害の関連では、obsessive-compulsive disorder (OCD) とされる強迫症状を主体とする精神障害の中には、溶連菌感染後に発症あるいは急激に増悪するものがあることが知られてきた。さらに、この場合チックの併発が認められることがある。その発症機序として、OCDやチックの患者の血清中に尾状核、被核等、脳内成分に対

する抗体が検出されたとの報告や、溶連菌成分に対する抗体が基底核の神経組織に対して交叉反応することから一部で確かめられていることから、溶連菌感染による自己免疫機序も考えられる。

さて、小児期に小舞踏病、チック、OCD等を併発し、加えて溶連菌感染が証明される一群が存在し、これらは溶連菌感染による自己免疫機序が脳内組織を障害するという共通の基盤があると考えられ、PANDASの概念が提唱された。米国のNational Institute of Mental HealthによるPANDASの診断基準には、次の五項目が挙げられている。①OCD(強迫性障害)あるいはチック障害の存在、②発症は三歳から思春期の初めまで、③急激な劇的な症状・症候の発現、④発症の時点でのA群溶連菌感染の関連性、⑤書字障害、舞踏病運動等の神経学的異常。

PANDASの治療については、チックに用いられているハロペリドール等の薬物に反応しない場合があ

り、溶連菌に対する抗生物質や自己免疫機序に対するステロイドホルモン、免疫グロブリン製剤、血漿交換等が行われているが、いずれも確立したものではない。

いずれにしろ、従来は心理的精神的障害が主体と思われていたチックや強迫性障害等が、小舞踏病のような自己免疫機序による脳内病変により発症すると考えられるのであれば、そして溶連菌感染が引き金になっていたのであれば、PANDASに限らず、小児期に頻度の高いチックや小児でも時に認められるOCDの根本的治療が再検討されることになる。

ただし、咽頭に溶連菌が検出されたり、血中に抗溶連菌抗体が陽性となる小児は調べてみると少なからず存在し、溶連菌感染と精神神経障害の関連を特定することはこれらの検査法では困難である。したがって今後、溶連菌感染に起因する脳内成分に対する自己免疫抗体の簡便な検査法の開発が望まれるところである。

## 一週一話 ● 小児期の溶連菌感染と精神神経障害

順天堂大浦安病院小児科教授

金子堅一郎

<炎症に関する最近の知見>

## 神経系の炎症の病態生理—細菌感染症

井上成彰<sup>\*,\*\*</sup>  
Shigeaki Inoue

金子堅一郎<sup>\*</sup>  
Kenichiro Kaneko

### はじめに

近年になり感染、熱傷、外傷などを契機に炎症性サイトカインが大量に産生され、全身性に炎症反応が生じる状態を全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) として包括するようになった。一方、細菌性髄膜炎においては、病初期より適切な抗生物質を十分量投与すれば髄液の細菌培養は陰性化し、細菌は速やかに消失したと思われても、必ずしもそれと並行して臨床症状の改善がみられないことをしばしば経験する。また、血行性に神経系に侵入した細菌は脳軟膜を通過できないが、髄膜炎の炎症であるはずの細菌性髄膜炎で精神錯乱、混迷、昏睡やけいれんなど典型的な脳症状を認めることはよくある。これらの理由は本症の脳障害が細菌の直接侵襲によるもの以外に、主体は各種サイトカインを介する宿主の炎症反応であるため、その病態の基本は SIRS と同様と考えられる。すなわち、血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) を構成する血管内皮細胞と脳内のマクロファージ系細胞であるグリア細胞および活性化好中球が中心的役割を果たすと考えられる。これらの機序から脳障害を防ぐため、すでにステロイド薬の併用が実施されている。

本稿は、細菌性髄膜炎の最近の知見を中心に細菌感染による神経系の炎症の病態生理について概説する。

### 1. 細菌が神経系に侵入するまでの過程

はじめに細菌が神経系へ侵入するまでの概略を述べる。神経感染症は病原微生物が血行性や、隣接器官からの炎症の波及あるいは外傷や骨折による外的防御の破綻などから脳内へ侵入して発症する。細菌感染症の場合は、病原細菌が鼻咽頭粘膜へ付着し、上皮へ侵入後、菌血症を経て血行性に神経系に到達するのが大部分である。細菌性髄膜炎の主要起炎菌であるインフルエンザ菌や髄膜炎菌は、非繊毛細胞に付着後、粘膜細胞に pinocytosis されるか、もしくは粘膜細胞間隙を開かせながら粘膜下層に達し、その後に毛細血管内に取り込まれて髄膜に達する。また、肺炎球菌は、pneumococcal surface adhesin A, pneumococcal surface protein A, pneumolysin などの表面蛋白が上皮側の血小板活性化因子 (platelet activating factor: PAF) レセプターを介して粘膜上皮へ付着し、その後に毛細血管内皮細胞の PAF レセプターを介して血中で増殖し髄膜に達する。これに対して生体は、粘膜の繊毛運動や粘液中のムコ多糖および分泌型 IgA 抗体により細菌の粘膜への付着を阻止し、菌血症の段階では食細胞による貪食作用と特異抗体を必要としない補体の副経路が重要な役割を果たす。しかし、髄膜炎や敗血症など細菌が組織に侵入する感染症を発症させる細菌は IgA プロテアーゼや莢膜のポリサッカライドを有することで、分泌型 IgA 抗体を分解し、好中球、マクロファージ、肝臓のクッパー細胞、脾臓の大食細胞など食細胞の貪食作用を抑制し、補体の静菌作用にも抵抗性を示す。

\* 順天堂大学浦安病院小児科

\*\* 井上こどもクリニック

{〒279-0043 浦安市富士見 2-9-1}

TEL 047-350-8787 FAX 047-350-8788

このように、宿主の防御機構を逃れた病原菌は標的臓器である神経系に到達し、BBBを横断して髄腔内に侵入する。

## II. 細菌感染に伴う神経系の炎症の病態生理

脳の血管系のうち BBB が存在するのは毛細血管の部分である。内皮細胞ならびにそれに外接する基底膜と、その外側に位置し、脳実質との境界を形成するグリアリミタンス（アストロサイトの足突起とミクログリアの細胞突起からなる）との間に髄液で満たされる Virchow-Robin 腔が存在する。BBB のバリア機能の本体は内皮細胞で、解剖学的には内皮細胞相互間での連続する tight junction 構造がそれに相当する。また、脳の毛細血管内皮細胞は、物質の細胞内輸送を担う pinocytotic vesicle の数が非常に少なく、通常細菌は BBB を通過することはできない。しかし、ラットの脳槽にインフルエンザ菌、肺炎球菌、大腸菌を接種すると、数時間後より tight junction が開離し、pinocytotic vesicle の数も増加しており、形態学的に BBB の破綻あるいは透過性亢進がみられる。また、細菌のリポ多糖体 (lipopolysaccharide: LPS) は BBB の透過性亢進を惹起させることが実験的に確認されている。

一方、神経系内はリンパ組織が欠落しており、髄液中の免疫グロブリンや補体活性は欠如しているかあっても非常に少ない。血中の特異抗体や免疫グロブリンは通常ほとんど BBB を通過せず、髄液中の IgG 濃度は血中の約 1/800 程度と低く、髄膜炎で髄液中の免疫グロブリン濃度が上昇するといっても血清中に比べればごくわずかで、少なくとも病初期に上昇はみられない。また、補体も通常は BBB を通過できず、神経系内での産生量は少なく、髄液中のクリアランスも速い。そのため、ひとたび細菌が神経系に侵入すると、感染が成立する可能性が高く、細菌は急速に分裂増加をくり返し、それに伴い細胞壁や細胞表面構成成分が大量に遊離し、BBB の透過性を亢進させ髄腔内へ侵入すると考えられる。

近年、自然免疫系において、侵入した病原微生物

物を抗原として認識する機構が明らかになった。すなわち、自然免疫担当細胞は、病原微生物の表面上に共通して存在する分子を、その受容体である Toll-like receptor (TLR) で異物と認識し、TLR を介した細胞内シグナル伝達によって核内転写因子である NF- $\kappa$ B が活性化され、各種サイトカインの遺伝子発現が高まり感染防御反応が誘導される。

神経系においては血管内皮細胞およびグリア細胞が、グラム陰性菌の LPS やグラム陽性菌のテイコ酸を TLR を介して認識し、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインや IL-8、MIP-1 (macrophage inflammatory protein-1) などのケモカインが産生されると考えられる。TNF- $\alpha$  および IL-1 は、フォスホリパーゼ A<sub>2</sub> を活性化して PAF やアラキドン酸代謝産物 (プロスタグランジン: PG, トロンボキサン: TX, ロイコトリエン: LT) などの脂質メディエーターの合成および活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) や一酸化窒素 (NO) の産生・放出を誘導し、これらのメディエーターは細胞傷害因子として作用する。たとえば、PGE<sub>2</sub> や PAF は血管内皮細胞を傷害し、PGE<sub>2</sub> は BBB の血管透過性を亢進させ脳浮腫をひき起こし、PAF は凝固系を活性化して血栓を形成し血管障害を惹起する。

### 1. 活性化好中球による血管内皮細胞障害

活性化したグリア細胞および血管内皮細胞から産生される IL-8 や MIP-1 は、好中球を局所に遊走させ、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  は血管内皮細胞に作用して E-セレクトチンを発現させる。さらに TNF- $\alpha$  により好中球表面の L-セレクトチンと血管内皮細胞表面の L-セレクトチンレセプターとの親和性が増強し、セレクトチンを介した好中球の血管内皮細胞への接着が起こる。次に、血管内皮で産生される IL-8 は、セレクトチンによる好中球の接着を断ち切り、同時に好中球に LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) などの  $\beta$  インテグリンの発現を促し、血管内皮細胞の ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) を介した結合に置き換え血管壁に強く結合する。この強固な結合は好中球に細胞伸展と運動性亢進をもたらし、内皮細胞

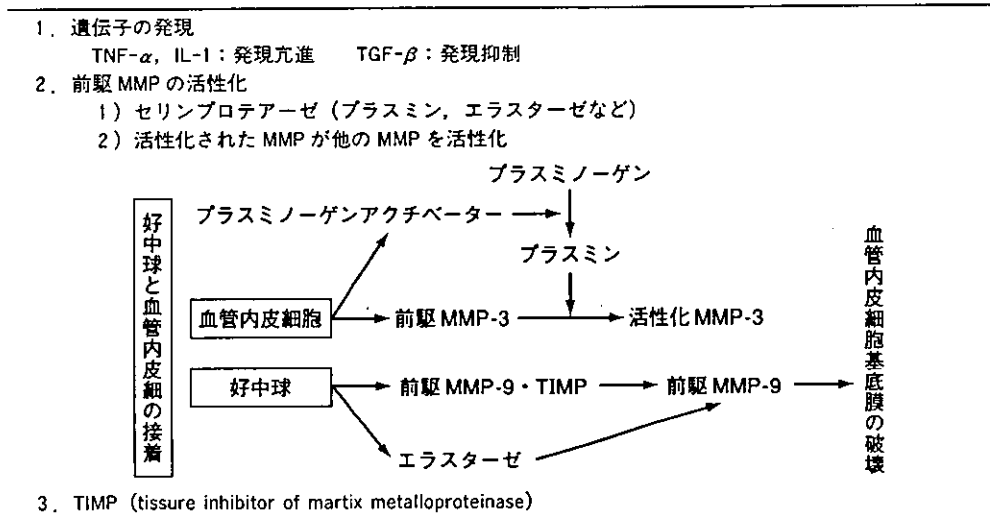
間の接合部位に発現している PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) と好中球のインテグリンが結合することで好中球は血管外へ遊出する。

最近、多発性硬化症で BBB の破壊とその後の細胞浸潤に MMP (matrix metalloproteinase), とくに MMP-9 の関与が注目されている。また、T 細胞はいったん BBB への浸潤が起こると、その接着分子である VLA-4 (very late antigen-4) は急速に発現低下し、替わって MMP の up-regulation が起こり、MMP を強く発現した T 細胞は、細胞外マトリックスを破壊し、脳実質への浸潤を果たすことが報告されている。MMP とは細胞外マトリックスを特異的に分解する酵素で、そのドメイン構造と対応する基質特異性によって 20 数種類に分類される。このうち MMP-9 は血管内皮基底膜の主構成蛋白である IV 型コラーゲンを分解する酵素で、主に活性化した好中球やマクロファージなどにより産生される。生体内での活性は、遺伝子レベルでの発現調節、前駆 MMP-9 の活性化および内因性の MMP 阻害物質である TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) による活性阻害によって厳密に制御されており、その産生亢進に関与する物質としては LPS や IL-1, TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカイン、エラスターゼやプラスミンなどのセリンプロテアーゼが重要である。

一方、産生を抑制する物質としては TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) がある。好中球が血管内皮細胞と接触すると脳の血管内皮細胞に豊富に存在する組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が活性化されプラスミンの産生が高まる。プラスミンは血管内皮細胞の前駆 MMP-3 を活性化し、活性化 MMP-3 は好中球に作用して、TIMP と結合して存在する前駆 MMP-9 から TIMP を分離し MMP-9 を活性化する。また、好中球自身の産生するエラスターゼも MMP-9 を活性化し、活性化 MMP-9 は血管内皮細胞の基底膜を破壊し、好中球は BBB から神経系内へ浸潤すると考えられる (表)。

炎症性サイトカインによって活性化した好中球は、エラスターゼやカテプシン G などのプロテアーゼおよび ROS を細胞外に放出するが、通常、これらはそれぞれ  $\alpha_1$  プロテアーゼインヒビター、 $\alpha_2$  マクログロブリンなどのプロテアーゼインヒビターや SOD (superoxide dismutase) などの ROS スカベンジャーによって速やかに不活化される。しかし、活性化好中球と内皮細胞との接着によって形成される両細胞間の微小空間では血液が排除されるため、蛋白性のインヒビターや ROS スカベンジャーは侵入できず、これら組織傷害因子は不活化されることなく血管内皮細胞を傷害する。

表 MMP (matrix metalloproteinase) の活性調節機構



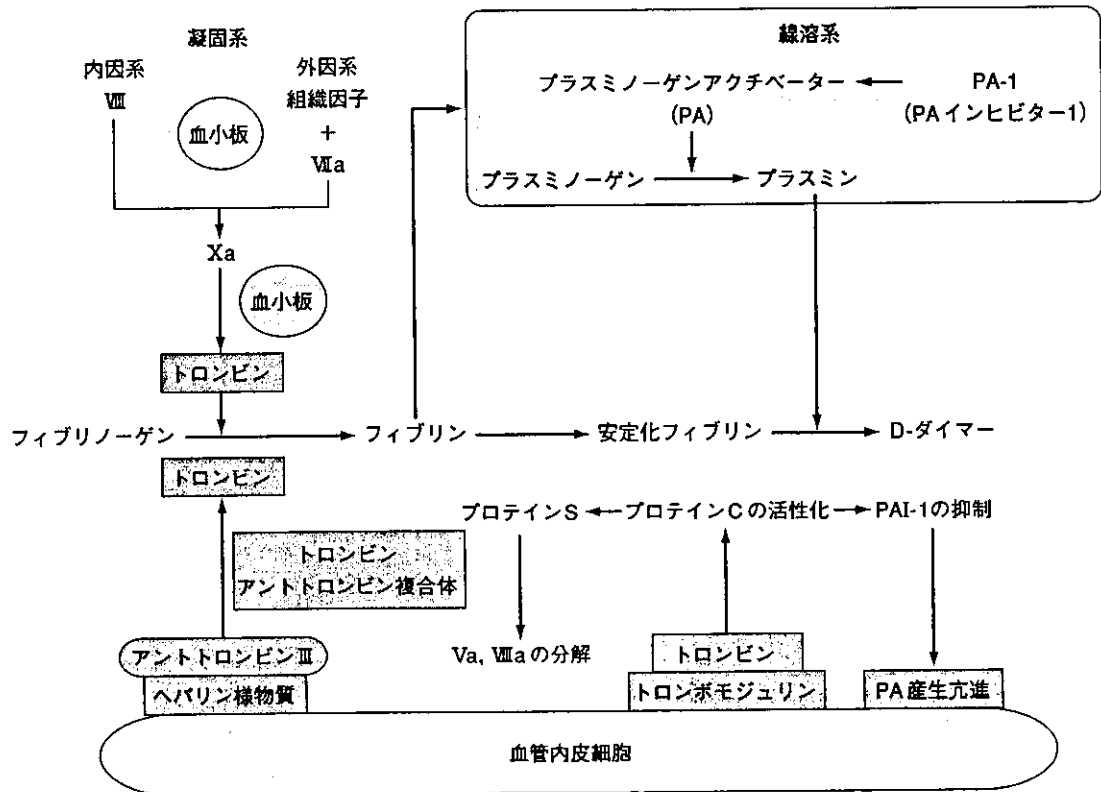


図1 単純化した血液凝固・線溶機序（上）と血管内皮細胞での抗凝固作用（下）

## 2. 血管内皮細胞の活性化と凝固線溶系

本来、血管内皮細胞は、 $PGI_2$ やNOの合成・放出による血小板の凝集抑制および血管拡張，トロンボモジュリン（TM）によるトロンピン阻害，ヘパリン様分子とそれに結合したアンチトロンピンIII（AT III）による活性型凝固因子の阻害，t-PAの産生・放出による線溶系の賦活化，などの複合的な機序を介して血管内を抗凝固状態に維持している。図1に、単純化した血液凝固・線溶機序と血管内皮細胞での抗凝固作用を示す。一方、脳の血管内皮細胞にはTMが乏しく、TNF- $\alpha$ 、IL-1によって活性化した血管内皮細胞ではTM、ヘパリン様分子、t-PAやNOの産生が減少し、逆にプラスミノゲンアクチベーターインヒビター（PAI-1）やPAF、TXA $_2$ の産生が亢進する。好中球プロテアーゼは血管内皮細胞の細胞内Ca濃度の上昇を抑制し、 $PGI_2$ の産生を低下させる。 $PGI_2$ /TXA $_2$ インバランスやNO産生低下およびPAFの産生亢進により血小板凝集や血管の収縮が生じる。また、

TNF- $\alpha$ や活性化好中球のプロテアーゼやROSにより傷害を受けた血管内皮細胞では、組織因子が発現し、外因系凝固経路が活性化されトロンピンの産生が高まる。トロンピンは、フィブリノーゲンのフィブリンへの転換を促し、これに対して線溶系が作動するが、前述のとおり活性化した内皮細胞ではt-PAの産生が低下し、PAI-1の産生が亢進しておりやがて線溶系は機能しなくなる。さらに、TMやAT IIIの処理能を上回る大量のトロンピンが産生されると、トロンピンはその受容体を有する血管内皮細胞や血小板に作用する。その結果、血管内皮細胞は再び活性化し、血小板からはTXA $_2$ やセロトニンが産生され血管収縮や血小板凝集が促進し、LTB $_1$ は好中球の走化性を亢進させる。これらの結果、血管内は抗凝固から向凝固へと変化し、微小血栓の形成および血管透過性亢進による微小循環不全が生じる。



### 3. NO および TNF- $\alpha$ の組織障害

神経系の細菌感染において最終的に脳障害を惹起させるメディエーターのひとつがNOである。NOはアルギニンと酸素を基質としてNO合成酵素(nitric acid synthetase: NOS)によって産生される。NOSには3つのアイソフォームがあり、NOS-1は、ニューロン間の神経伝達物質として中枢神経では高次神経機能、末梢神経では血管・消化管平滑筋の神経調節に関与している。NOS-3は、血管内皮細胞に作用して血管平滑筋を弛緩させ局所の血流を調節したり、血小板凝集阻止やセレクチン、ICAM-1などの接着分子の発現を抑制し白血球の内皮細胞への接着を阻害し、血管トーン調節、抗血栓や抗血管肥厚の恒常性を維持する。一方、NOS-2は、iNOS(inducible NO synthase)とよばれ、脳内ではTNF- $\alpha$ やIL-1などの炎症性サイトカインによりミクログリア、アストロサイトで発現が増強し、NOを産生する。

NOの組織障害は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸との関連が重要である。通常、グルタミン酸は、グルタミン酸受容体(glutamate receptor: GluR)を介してシナプス後細胞に作用し、シナプス間隙の余剰なグルタミン酸はトランスポーターEAAT(excitatory amino acid transporter)を介してアストロサイトに取り込まれる。しかし、感染を契機に活性酸素生成系が消去系に対して優位に立つと、生体は酸化障害(酸化ストレス)を受けることになり、酸化ストレス下ではEAATによる輸送能が低下し、グルタミン酸は細胞外へ逆行輸送される。過剰な細胞外グルタミン酸は、GluRを刺激することで細胞質のNOSを活性化しNOが発生する。NOは、スーパーオキシドと反応して強力な神経毒であるペリオキシ亜硝酸(ONOO<sup>-</sup>)を生成し、GluRを発現している神経細胞やオリゴデンドロサイトに対してミトコンドリア電子伝達系障害を介した不可逆的な障害を与える。また、NOはシクロオキシゲナーゼの作用を増強し、アラキドン酸から炎症性エイコサノイドの産生も促進させる。

また、TNF- $\alpha$ も組織障害をひき起こす重要なエフェクター因子である。TNF- $\alpha$ とその受容体によるシグナル伝達は、細胞の活性化と細胞死という

相反する細胞状態を誘導する。すなわち、TNF- $\alpha$ がその受容体と結合しシグナルが導入されると、3つのシグナル伝達経路が活性化し、ひとつは転写因子NF- $\kappa$ B活性化による亢炎症性あるいは抗アポトーシス遺伝子を介した細胞活性化・生存経路、ほかはカスパーゼ活性化による細胞死経路およびASK-1(apoptosis signal regulating kinase 1)活性化による転写因子AP-1の活性化とアポトーシス関連遺伝子発現誘導によるアポトーシスの補助経路である。感染防御に対するTNF- $\alpha$ の第一義的な役割は、感染部位へのマクロファージや白血球の供給と接着分子の発現誘導であるが、一方、過剰なシグナル伝達誘導と制御の逸脱は病態発生につながる。TNF- $\alpha$ の神経系でのエフェクター作用は、ミクログリア、アストロサイトのNO産生の誘導、神経細胞へのアポトーシスの誘導と神経細胞の変性・脱落への関与、オリゴデンドロサイトの障害などがある。

このように、神経系に侵入した細菌およびその菌体成分の刺激により血管内皮細胞やグリア細胞から産生されたTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-8などのサイトカインは、好中球を活性化し、血管内皮細胞との接着や神経系への流入を誘導し、両者は相互に複雑に関連し合っただけで炎症が進展していく(endothelium-leukocyte interaction)。図2に、前述した複雑な過程で起こる細菌性髄膜炎の髄腔内における炎症の進展過程を簡略化して示す。

一方、TGF- $\beta$ やIL-10は、endothelium-leukocyte interactionを調節するサイトカインで、実験的な肺炎球菌性髄膜炎において感染初期の脳血流の変化や脳圧亢進および脳水分保有量の増加を抑制し、ROSやNOの産生を阻害することが報告されている。また、細菌性髄膜炎で髄液中のIL-10は、TNF- $\alpha$ 、IL-1やIL-8が感染初期より上昇するのに比して、遅れて出現することより、IL-10はこれら炎症性サイトカインの産生を抑制し炎症過程を緩和していると考えられている。TGF- $\beta$ やIL-10のほかにも炎症を抑制するサイトカインとしてsoluble TNF receptor, IL-1 $\beta$  receptor antagonistなどが細菌性髄膜炎の髄液で上昇し、炎症の進展に抑制的に働く可能性が示唆されている。また、活性化したミクログリアは炎症性サイ

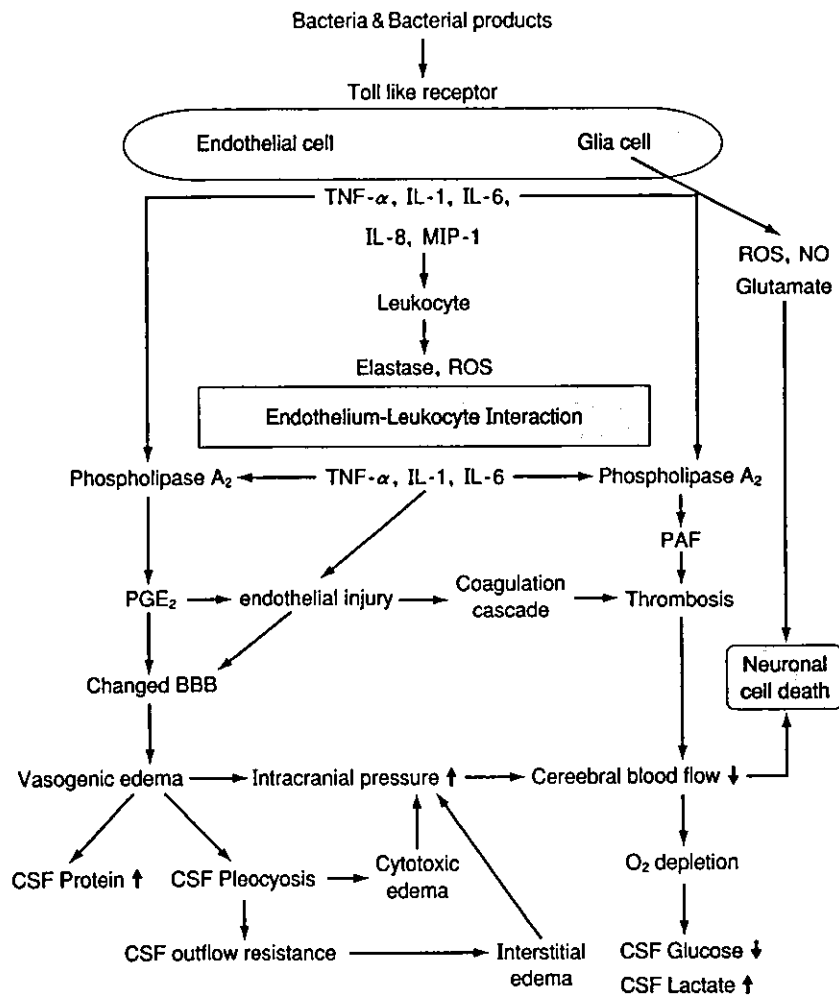


図 2 細菌性髄膜炎の髄腔内における炎症の進展過程

トカインや NO などの細胞障害因子のほかに、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF), 脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor: BDNF), ニューロトロフィン 3, 4, IL-3, TGF-β などの神経栄養活性因子を産生する。そのためミクログリアが障害因子を産生すれば周囲の細胞 (ニューロン, グリア) は傷害や変性死を起こす可能性があり、神経栄養因子の産生を行えばニューロンの生存, 成長, 機能維持が図られることになる。

以上、細菌感染による神経系の炎症の病態生理について概説した。今後も細菌性神経感染症の病

態解明が進展し、より有効な治療法が確立されることを期待する。

文 献

- 1) Abhijit C: Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet Neurol 3: 54-64, 2004
- 2) 大原義朗: 感染症における免疫学的機序. 吉田孝人編: 免疫学からみた神経系と神経疾患, 日本医学館, 東京, pp 183-190, 1999
- 3) Fontana A, Constam D, Frei K, et al: Cytokines and defense against CNS infection. Ransohoff RM, Cytokines and the CNS, CBC Press, Boca Raton, pp 187-197, 1996

## 小児の臨床薬理学

## 神経疾患薬

## 抗てんかん薬

Antiepileptic drugs

須 賀 研 司

国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

## おもな抗てんかん薬と処方に必要な薬理特性 (表1)

用量 (初期量, 維持量), 治療域の血中濃度, 半減期, ピーク時間, そしてこれらの年齢による変化を念頭において, 投与量や時間, 回数を決める。その際, 薬理動態に注意する。

抗てんかん薬の代謝は, 年齢により変化する (表2)。薬の代謝は幼児期がもっとも早く, 成人の3~4倍にもなり, 新生児期を除くと, 年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な体重1kg当たりの投与量は多く, 半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降はほぼ成人と同様になる。小学生以降は薬の代謝が徐々に遅くなるため, 体重が増えて体重1kg当たりの薬の量は減少しても血中濃度はあまり下がらず, 体重増加に応じた薬の増量は必要ないことが多い。

## 臨床で重要な抗てんかん薬の薬理動態

治療効果を高め, 副作用を防ぐために重要な項目をまとめた (表3)。多剤併用時には, 各抗けいれん薬間の相互作用に注意し (表4)。また抗てんかん薬以外の薬と併用するときは, ほかの薬が抗てんかん薬に及ぼす影響 (表5) と, 抗てんかん薬が, ほかの薬に及ぼす影響 (表6) を考慮する。

## 注意すべき抗てんかん薬 (表7)

臨床的に問題となるのは, 開始・増量時のCBZとベンゾジアゼピン系薬剤の副作用とけいれん増悪, 減量・断薬時のベンゾジアゼピン系薬剤とAZAのけいれん増悪 (離脱発作), 長期使用時のベンゾジアゼピン系薬剤とAZAの耐性, およびCBZ, PHTの非直線的な血中濃度の変動である。

## 蛋白結合率 (表8)

PHTなどは遊離型が抗けいれん作用を発揮するので, 低蛋白血症では効果と副作用が増強する。血中濃度は通常は蛋白結合型を測定するので, 遊離型が多くなれば血中濃度が高くなくてもけいれんが抑制され, あるいは副作用が出うる。また, 蛋白結合率は, 母の抗てんかん薬の母乳への移行にもっとも大きく影響する。

## 作用機序

作用機序は四つ大別され, AZAはさらに異なる (表8)。作用機序は類似しているものが多く, また, 二つの機作用機序をもつものが多いが, 合理的な多剤併用療法では, なるべく作用機序の異なる薬を組み合わせることが重要とされているので, これを理解しておくことは重要である。ESM, AZAは, 作用機序がほかの抗てんかん薬とまったく異なる。

表1 おもな抗てんかん薬の薬物動態

一般名(略号)	維持量*1 (mg/kg)	治療域 血中濃度*2 ( $\mu\text{g/ml}$ )	半減期*3 (hr)		ピーク時間 (hr)		おもな商品名
			成人	小児	成人	小児	
フェノバルビタール (PB)	2~5	15~25	79~117	25~75	5~15	2~4	フェノバル®、ルミナール®
プリミドン (PRM)	10~30	5~10	9~22	4~11	2~6	1~3	マイソリン®, プリミドン®
カルバマゼピン (CBZ)	10~25	5~10	10~26	8~20	4~8	3~6	テグレート®, テレスミン®
フェニトイン c (PHT)*4	3~12	7~20	L: 7~42 H: 20~70	L: 2~16 H: 8~30	4~8	2~6	アレピアチン®, ヒダントール®
ゾニサミド (ZNS)	4~12	10~30	50~63	16~36	2~5	1~3	エクセگران®
バルプロ酸 (VPA)	15~50	50~100	10~19	6~15	1~4	1~3	デバケン®, ハイセレニン®
バルプロ酸徐放剤 (VPA-R)			12~26		6~12	3~8	デバケン®, セレニカ®
エトサクシミド (ESM)	15~40	50~100	40~60	24~41	1~7	1~4	ザロンチン®, エピレオプチマル®
クロナゼバム (CZP)	0.025~0.2	0.02~0.07	26~49	22~33	1~4	1~3	リボトリール®, ランドセン®
ニトラゼバム (NZP)	0.2~0.5	0.02~0.1	24~31		0.6~4		ベンザリン®, ネルボン®
ジアゼバム (DZP)	0.1~0.5	0.2~0.5	32~41	8~20	0.5~1.5	0.25~0.5	セルシン®, ホリゾン®
クロバザム (CLB)	0.3~1.0	未確定	10~30 36~46*5		0.5~3 30~48*5		マイスタン®
クロラゼパム (CLZ)	0.5~3.0	0.5~1.9*6	40~83*6		0.5~2*6		メンドン®
アセタゾラミド (AZA)	10~30	10~14	10~15		2~4		ダイアモックス®
臭化カリウム (KBr)	30~80	750~1,250	10~13日				臭化カリウム®

なるべくてんかん患者、経口摂取、単剤投与の報告から作成。それがないものは健康成人ボランティアへの単回投与報告から作成

\*1: 開始時に最少維持量でも副作用が出やすい薬剤 (PRM, CBZ, CZP, NZP, CLZ) は、最少維持量の 1/2 くらいで開始

\*2: 有効なら血中濃度は低くてもよく、副作用がなければ治療域を越えて高くしてもよい

\*3: フェニトインは L: 少量 (血中濃度 5  $\mu\text{g/ml}$  前後), H: 多量 (血中濃度 10  $\mu\text{g/ml}$  以上) により半減期が異なる

\*4: ピーク濃度から半減する時間 (elimination half-life)。投与後血中濃度が半減するまでの時間は、ピーク時間+半減期

半減期は、多剤併用の場合は、相互作用 (表4) で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、血中濃度が上昇する組み合わせでは延長

\*5: clobazam の代謝物 N-desmethyl clobazam (N-DMCLB) の場合、N-DMCLB も CLB の約 1/10 の抗けいれん作用をもつ

\*6: clorazepate の薬理動態は代謝物である N-desmethyl diazepam で示される

\*7: 新生児期を除くと年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な使用量は多く、半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降は成人と同様になる

表2 抗てんかん薬代謝の年齢による変化 (成人と比較して)

	新生児期	乳幼児~小児期	思春期
吸収	↓	↑	→
血漿蛋白結合率	↓	↓	↓→
代謝	↓	↑	↑→
排泄	↓	→	→

①ナトリウムチャンネルの阻害: 軸索における活動電位の活性化には、ナトリウムがナトリウムチャンネルから軸索に入ることが必要だが、ナトリウムチャンネルを不活化し、ナトリウムの軸索内への流入を妨げ、活動電位の伝達を阻害する。

②GABAのGABA<sub>A</sub>受容体へ結合促進作用: 抑制性伝達物質であるGABAがGABA<sub>A</sub>受容体に結合することにより、クロライドチャンネルを介したクロライドの流入が促進され、静止膜電位がより陰性になり、脱分極しにくくなる