

19

難治てんかん：West 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，脳炎後てんかん

高橋幸利，久保田裕子，大谷英之，山崎悦子，池田浩子，江川 潔
(国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター)

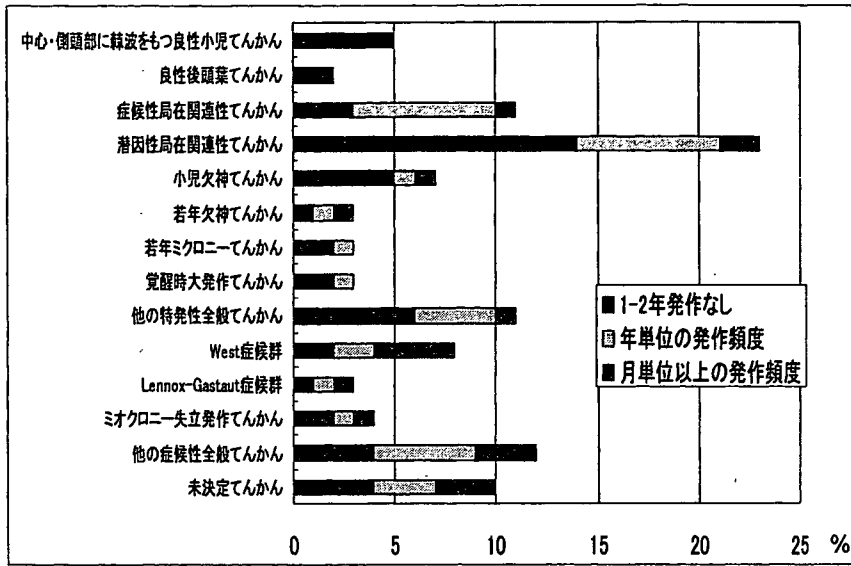
てんかんにはさまざまな原因・病態の疾患が存在し，20～30%の症例が薬物療法で寛解に至らない難治てんかんと考えられる。てんかんの多くは小児期に発病する。小児期のてんかん症例で発作コントロールの程度をてんかん分類の面から見てみると，West 症候群，Lennox-Gastaut 症候群で特に悪く，症候性局在関連性てんかん，他の症候性全般てんかん，未決定てんかんが次にコントロール不良となっている (図 1)¹⁾。未決定てんかんには乳児重症ミオクロニーてんかん，新生児発作などが含まれる。これらのてんかん分類の症例が，成人期に至っても難治な発作に苦しんでいる。一方，てんかんの原因の面から検討すると，静岡てんかん・神経医療センター小児病棟入院難治症例 383 例のうち 41 例 (10.7%) は頭蓋内感染症によるもので，次に脳形成不全 39 例が続いた。脳炎などの頭蓋内感染症は難治てんかんの主要な成因となっていることがわかる²⁾。難治てんかんの代表的疾患である，West 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，脳炎後てんかんについて診断・治療・福祉面での留意事項を述べる。

A. West 症候群

West 症候群は，通常何らかの脳障害 (出生前，周産期，出生後) を基盤として，年齢依存性に乳児期の中盤に発病することが多い (表 1)³⁾。てんかん発作を来たすのみならず発達にも影響し，てんかん脳症と考えられている。基礎疾患としては，結節性硬化症，Aicardi 症候群，胎児感染症などがある。

診断のポイントは，頭部を通常は前屈し，四肢を屈曲させるスパズムと呼ばれる発作現象を，数秒から十数秒ごとに繰り返す (シリーズ形成と呼ばれる) 特徴的な発作の存在である。発作は主として起き抜け (睡眠から目が覚めるとき) に起こる特徴がある。発作の 1 回の持続時間はさまざまで，数秒間から 30 分程度のもので存在する。発作が始まったら，患児を座位に保持すると特徴的な頭部前屈が観察しやすい (臥位のままでと頭部の動きが捉えにくい)。

発作間歇時脳波は，有名なヒプスアリスミアを示すことが多く，発作時脳波には低振幅



K. J. Eriksson and M. J. Koivikko, *Epilepsia*, 38 (12): 1275-1282, 1997.

図1 小児てんかんの発作予後図¹⁾

表1 West症候群の特徴³⁾

- ・発病年齢は3歳未満、男児(60%)が多い。
- ・発病前から精神運動発達に遅れが出る場合がある。
(視線が合わない、首が据わらなくなる、他)
- ・発作は、果発のスパスムで始まり、トーン・クランプ形成を示すようになる。
- ・発作頻度はトーン・クランプ形成性のスパスムは数回〜十回/日見られることが多い。
- ・特発性の割合良好群が6〜10%存在する。
- ・発作間歇時脳波はhypsarhythmia(ヒプスアリズム)。
- ・発作時脳波はさまさま所見を示す。
- ・画像は基底核病に準じるまでである。
- ・発作の自然寛解(6〜15%)もあり得る。
- ・発作事後=50〜60%の症例で残存
- ・知的予後=71〜81%の症例で知的発達障害

速波が見られたり、徐波が対応したり、対応する変化がない場合もあり、さまざまである(図2)⁴⁾。

治療効果について確実なエビデンスのある承認薬剤(ACTHを含めて)が日本にはない。そのため、施設ごとに使用薬剤・使用

量・薬剤選択順序などがまちまちであるが、通常はビタミンB₆大量療法が第一選択で、次にバルプロ酸(VPA)、合成ACTHが用いられることが多い⁵⁾。最近ではゾニサミド(ZNS)も有効であることがわかってきた⁶⁾。小児期の症例では、ビタミンB₆は10

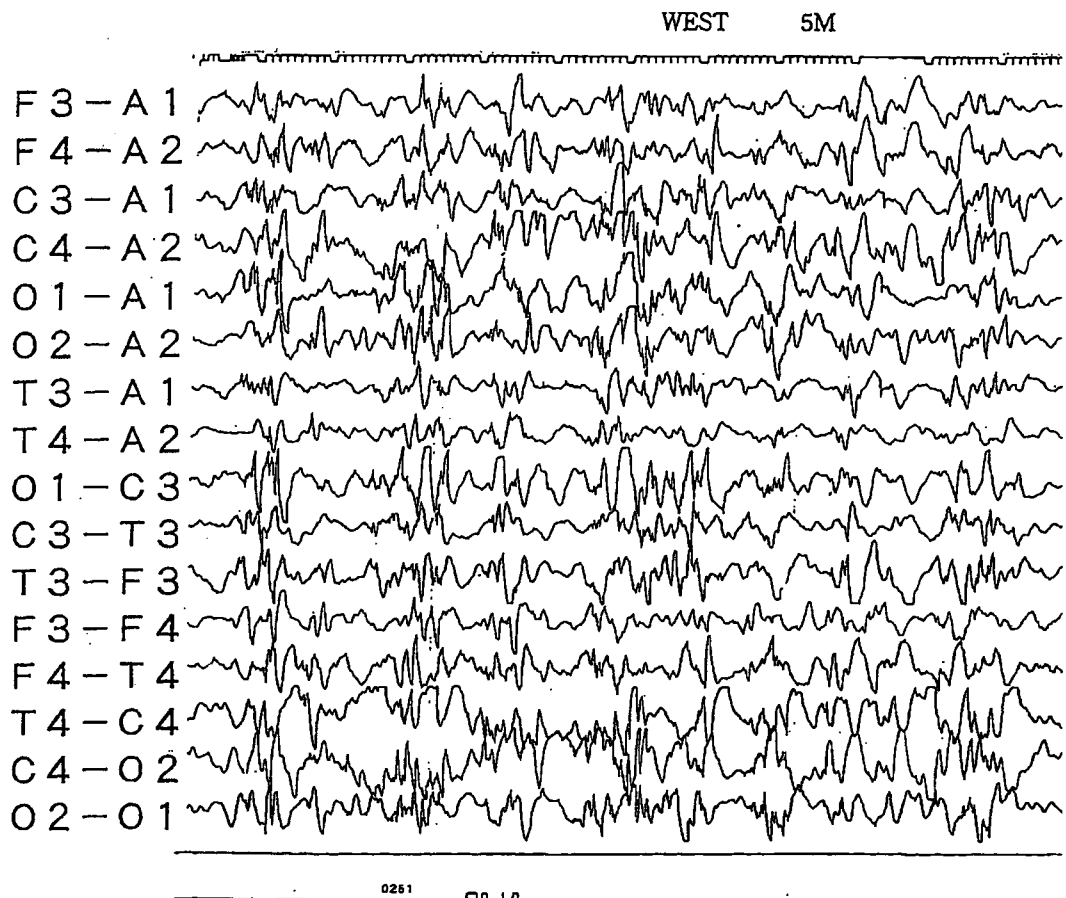


図2 West 症候群の発作間歇時脳波（ヒプスアリスミア）

4) 大谷英之，高橋幸利，West 症候群，監修：藤原建樹，編集：高橋幸利，小児てんかん診療マニュアル，診断と治療社，pp. 170-177.

mg~50 mg/kg（体重）の投与量が一般的で漸増投与する。VPA は 10 mg~50 mg/kg（体重）の投与量が一般的で，漸増投与する。ACTH は 0.005~0.02 mg/kg（体重）の範囲で一般的には筋注で用いられ，漸減中止する。

発作予後は，特発性と思われる症例と一部の潜因性の症例を除き，不良の場合が多いとされている。スパズムがコントロールできても，その後非定型欠伸発作・強直発作・ミ

オクロニー発作などが出現し，Lennox-Gastaut 症候群に変容したり，局在病変を有する症例を中心に部分発作が出現し，局在関連性てんかんに変容する症例がある。知能予後も不良の場合が多い。

福祉面では，小児慢性特定疾患に指定されており，保健所にて申請すると医療費補助などのサービスを受けることができる。

表2 乳児重症ミオクロニーてんかんの特徴⁷⁾

発病年齢—1歳～6ヵ月
発病前の発達—正常
てんかん—熱性痙攣の家族歴が25%ほど見られる
SCN1A>SCN2A>GABRG2などの遺伝子異常が見つかると
発病時の発作は、発熱時に発症する全般性あるいは側性の間代痙攣発作であることが多い
全般発作(強直間代発作、非定型欠伸、ソノローゼ発作)と加えて部分発作(部分性発作、局灶性発作)を呈し、未決定発作が頻りに分類される
発作間歇時脳波はてんかん入性の脳波異常を呈さない
一過性に光感受性を示す時期がある
画像は正常が多い
知的障害(10歳頃以降)、失調(60%)、痙性(20%)などを合併する
発作は折るとんが薬のコントロール困難

B. 乳児重症ミオクロニーてんかん

乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy) は、1978年 Dravet により初めて報告されたてんかん症候群である (表2)⁷⁾。頻度は4万人に1人とまれな疾患であるが、乳児期から成人期まで痙攣性の発作を主体に難治に経過することで知られている。最近、電位依存性ナトリウムチャンネル $\alpha 1$ サブユニット (SCN1A) の遺伝子異常が発見され、多くは de novo によるチャネロパチーと考えられている^{8,9)}。

初期の臨床診断のポイントは、乳児期に痙攣性発作で発病し、発熱時あるいは入浴時に

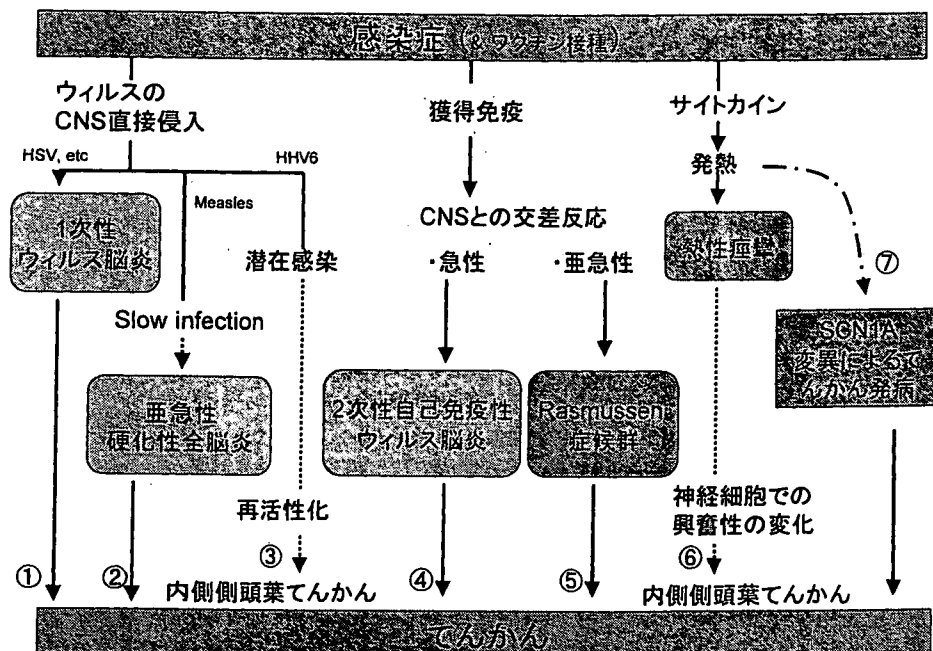
痙攣性発作が誘発され、重積に陥ることが多い点である。1歳頃になると光感受性が出現し、光刺激脳波で光突発脳波反応が観察される。1歳を過ぎるとチアノーゼと動作停止を主体とした発作症状の部分発作が一過性に出現するようになる。一部の症例では非定型欠伸が加わる場合もある。その後は痙攣発作が主体となり、朝方に主に出現するようになるが、熱過敏性の特徴は成人期まで持続する。痙攣性発作の特徴は、通常的全般性強直間代発作と異なり、ミオクロニー発作様のびくつきから発作が始まって強直痙攣、間代痙攣へと進展する点である。

発作間歇時脳波は全経過を通して、脳波異常が乏しく。MRIなどの画像検査でも正常のことが多い。遺伝子検査が診断に役立つことが多い¹⁰⁾。

治療はVPA、フェノバルビタール (PB)、クロバザム (CLB) などが用いられてきたが、ほとんどすべての抗てんかん薬が無効で、学童期以降も週単位から月単位の発作が見られる¹¹⁾。最近欧州で使われ始めたステイリペントールは、使用した患者の71%で50%以上の発作減少が見られ、43%の患者では1ヵ月以上発作消失が得られたとされている¹²⁾。一方、VPAとトピラメート (日本で製造販売承認申請中) の組み合わせも有効とされている¹³⁾。今後、これらの新薬が有望な治療薬となりそうである。

発作予後は不良で、痙攣性の発作が成人期まで持続し、神経学的にも失調・痙性を示す症例があり、知的障害も強く作業所等にて過ごす患者が多い。

福祉面では、小児慢性特定疾患に指定されており、保健所にて申請すると医療費補助や

図3 感染症からてんかん発病へのメカニズム¹⁴⁾

熱を籠らせないためのクールベスト支給などのサービスを受けることができる。

C. 脳炎後てんかん

感染症からてんかんが発病するメカニズムはさまざまな経路が考えられる (図3)¹⁴⁾。その中で重篤な経過をとり重要なのは、①1次性ウイルス脳炎によるものと、④2次性自己免疫性ウイルス脳炎による急性脳炎の形をとるものであろう。

急性脳炎後のてんかんの75%は脳炎後1ヵ月以内に発症し、症候性局在関連性てんかん(75%)に分類される症例が多い。発作症状や発作間歇時脳波では、多焦点性あるいは多葉性の複雑な特徴を示すことが多い²⁾。

よって通常のとんかんにおける臨床脳波特徴を当てはめて診断することが困難な症例が多いことが特徴である。治療においても薬剤抵抗性の難治症例が多い。多剤治療にならないように薬剤を慎重に選択していく必要がある。

われわれは国立病院機構の政策医療ネットワーク研究I-急性脳炎脳症後遺症における自己免疫機序の解明(主任研究者:高橋幸利)において2005年度に199症例の脳炎脳症症例の後遺症を検討した。2005年1月~12月の入院・外来症例199例(男=105例,女=94例)で,脳炎脳症発病年齢は 9.3 ± 12.4 歳,現在の年齢は 26.3 ± 16.4 歳,脳炎後の罹病期間は 17.3 ± 16.0 年である(図4-5)。ADLの評価指標であるBathel scoreは小児期発病例で,特に乳幼児期発病

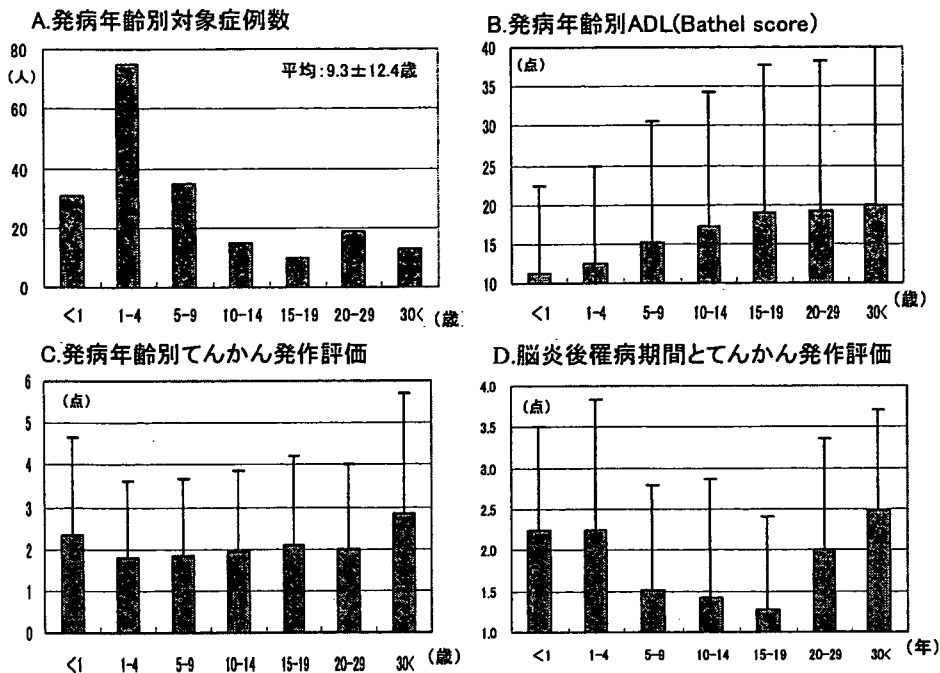


図4 発病年齢・罹病期間と脳炎後遺症

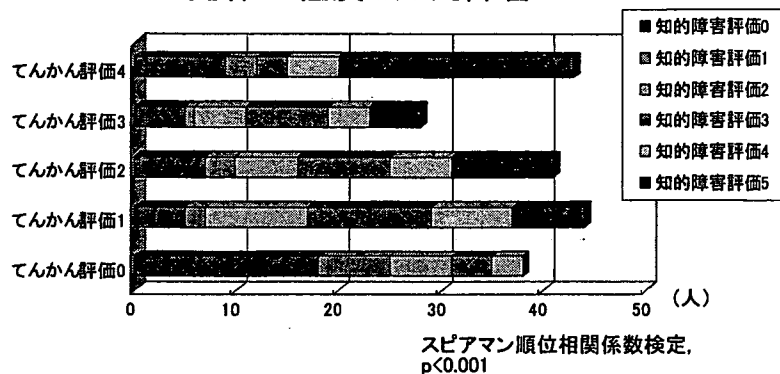
- A: 対象症例の脳炎脳症発病年齢別に見た症例数を示す。発病年齢の平均は9.3±12.4歳である。
- B: 発病年齢とADLの後遺障害を示すBathel scoreの関係を示す。Bathel scoreは最低が0点で20点が満点で、数字が大きいくほど障害が少ないことを示す。
- C: 発病年齢別に見たてんかん発作の評価スコアの平均を示す。てんかん発作の程度は0-4に分類し、0は日単位の発作があることを示し、1が週単位、2が月単位、3が年単位、4が発作はないことを示す。
- D: 脳炎後の罹病期間ごとに見たてんかん発作の評価スコアの平均を示す。

国立病院機構脳炎研究班（静岡てんかん・神経医療センター：高橋幸利，西札幌病院：長尾雅悦，青森病院：小出信雄，山形病院：宇留野勝久，西新潟中央病院：遠山潤，名古屋医療センター：岡田久，長良医療センター：渡辺宏雄，宇多野病院：樋口嘉久，南岡山医療センター：高田裕，香川小児病院：夫敬憲，長崎医療センター：馬場啓至，呉医療センター：村木幸太郎，三重中央医療センター：田中滋己，精神・神経センター武蔵病院：須貝研司，精神・神経センター国府台病院：湯浅龍彦）

例で不良であることが分かる。成人期の症例ではADL障害は軽度のことが多いが、かなりばらつきがある（図4B）。一方、てんかん発作の程度は発病年齢と有意な関係はなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的には障害として残っていることがわかった（図4C）。横断的解析ではあるが、発

病後てんかん発作は徐々に悪化し、発病後5~20年は週単位の発作頻度に近くなることがわかった（図4D）。発作が発作をさらに起こりやすくする“キンドリング”現象に似た病態と思われ、脳炎後遺症期におけるてんかん診療の重要性が示唆される。てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が強いことが

A. てんかん発作の程度と知的障害



B. てんかん発作の程度と運動障害

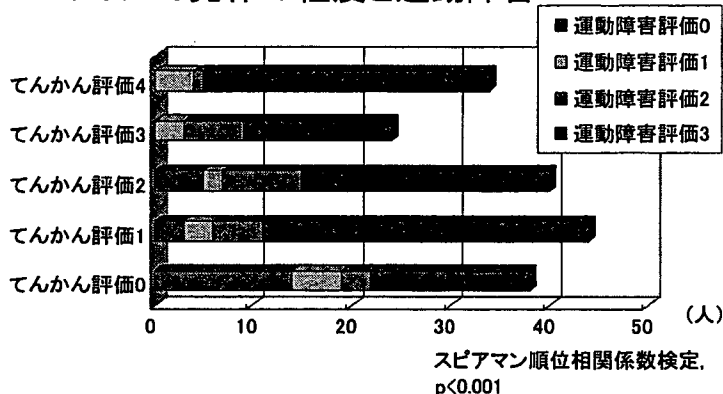


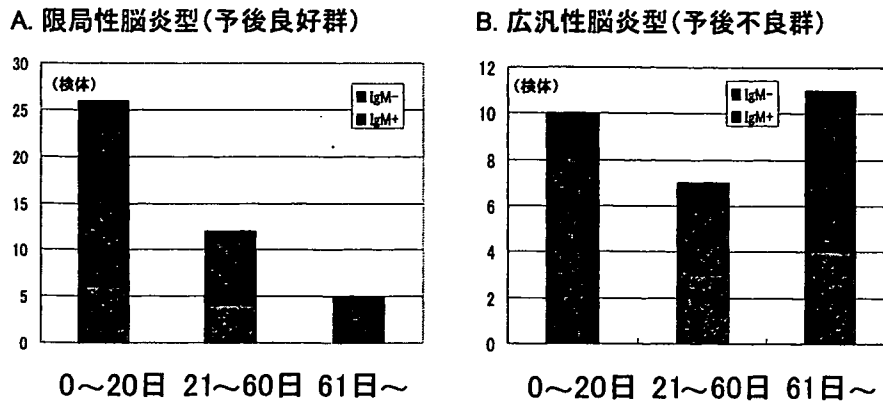
図5 てんかん発作の程度と知的障害・運動障害

- A：てんかん発作の程度と知的障害の程度との関係を示す，てんかん発作の評価スコアの平均を示す。てんかん発作の程度は0-4に分類し，0は日単位の発作があることを示し，1が週単位，2が月単位，3が年単位，4が発作がないことを示す。知的障害の程度は，0-5に分類し，0が最重度（IQ/DQが19以下），1が重度（IQ/DQが34～20），2が中等度（IQ/DQが49～35），3が軽度（IQ/DQが69～50），4が境界（IQ/DQが79～70），5が正常（IQ/DQ≥80）を示す。
- B：てんかん発作の程度と運動障害の程度との関係を示す。運動障害の程度は0～3に分類し，0は四肢麻痺，1は障害があるが自力移動可能（はいはい・伝い歩きなど）なレベル，2は支えなく歩行できるが走れないレベル，3は運動障害がないことを示す。

示唆され（図5A）（スピアマン順位相関係数検定， $p < 0.001$ ），また運動障害の程度も強いことがわかった（図5B）（スピアマン順位相関係数検定， $p > 0.001$ ）。てんかん発作頻度が高い症例では知的障害・運動障害な

どの障害を重複して有することが多いことがわかり，脳炎急性期・慢性期の病態の解明と治療法の改善が望まれる。

われわれは，急性脳炎の自己免疫的病態を解明するためにグルタミン酸受容体自己免疫



Y Takahashi, Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurology, 2006; 1, No. 3, : 291-302.

図6 急性脳炎症例の髄液 IgM-GluR ϵ 2 抗体出現病日

- A: 限局性脳炎型のうち予後良好群の症例の髄液 IgM-GluR ϵ 2 抗体陽性率を急性期(0-20日)・回復期(21-60日)・慢性期(61日以降)に分けて示す。複数回測定例では、急性期中途陽転1例、急性期中途陰転2例、慢性期陰転1例、回復期陰転1例を含む。
- B: 広汎性脳炎型予後不良群のデータを示す。複数回測定例では、慢性期陰転1例、慢性期陽転2例、回復期陽転1例を含む。

の研究を行ってきた^{15,16)}。急性脳炎の発病初期の臨床症状から、限局性脳炎型(Localized)と広汎性脳炎型(Whole spread)に分類した。限局性脳炎型は、神経症状初発時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などで発症する症例で辺縁系脳炎が代表例である。広汎性脳炎型は、神経症状初発直後より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。限局性脳炎型は、若年成人に多く、経過中に約3分の1の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。血清中のGluR ϵ 2抗体は約75%に見られるが、予後との関連は見られなかった¹⁴⁻¹⁷⁾。髄液中のGluR ϵ 2抗体は急性期から回復期に出現、慢性期にはIgM抗体が消

失する(図6A)。広汎性脳炎型は、乳幼児に多く、経過中、痙攣重積が約80%の症例に出現し、てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られる。血清中のGluR ϵ 2抗体は約75%の症例に出現し、予後との関連はなかった。髄液中のGluR ϵ 2抗体は、回復期から慢性期に形成される(図6B)。後遺障害の中では、知的障害($p=0.03$, Mann-Whitney's U test)、てんかん($p>0.01$, フィッシャー直接確率)の出現と抗GluR ϵ 2抗体に有意な関連があり、運動障害とは関連が見られなかった。広汎性脳炎型での髄液GluR ϵ 2抗体の形成に関連する因子としては、入院治療開始後の痙攣重積が有意であった($p=0.023$, フィッシャー直接確率)。抗GluR ϵ 2抗体は、広汎性脳炎では後遺障害に関与している可能性が

ある¹⁴⁻¹⁷⁾。自己抗体等の関与の解明を進め、脳炎後遺症の予後を改善したいと考えている。

福祉面では、てんかんは自立支援医療（精神通院医療）に指定されており、市区町村精神保健福祉担当課にて申請すると外来医療費補助を受けることができる場合がある。重複障害として身障手帳・療育手帳等を有する場合はさらなるサービスが受けられる。

参考文献

- 1) K. J. Eriksson, M. J. Koivikko, : Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children, *Epilepsia* 38 : 1275-1282, 1997
- 2) 藤原建樹, 重松秀夫, 鳥辺泰久, 他 : 難治てんかんの成因に関する研究—小児例を中心に—, 厚生省精神・神経疾患研究委託費 (7 指-1) 難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究, 平成 9 年度研究報告書, pp. 113-118
- 3) O. Dulac, : I. Tuxhorn, Infantile spasms and west syndrome. In : J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf (eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3rd Edition, pp.47-63. Eastleigh, John Libbey.
- 4) 大谷英之, 高橋幸利, West 症候群, 監修 : 藤原建樹, 編集 : 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp. 170-177
- 5) 大塚頌子, 小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン : 年齢依存性てんかん性脳症を中心に, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 13 指-1 てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究総括研究報告書, 2004 : pp. 115-124
- 6) Y Suzuki, et al. : Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spms, *Epilpesia* 38 : 1035-1038, 1997
- 7) C. Dravet, M. Bureau, H. Oguni, et al. : In : J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf (eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 4th Edition, pp. 89-113. Montrouge, John Libbey.
- 8) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. : De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001 ; 68(6) : 1327-1332
- 9) Sugawara, T., Tsurubuchi Y, Fujiwara T, et al. : 2003. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res.* 2003 ; 54 : 201-207
- 10) 高橋幸利 : てんかんの血液検査, 監修 : 藤原建樹, 編集 : 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp. 72-75
- 11) 四家達彦, 藤原建樹 : 乳児重症ミオクロニーてんかん, 監修 : 藤原建樹, 編集 : 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp. 189-194
- 12) Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. : Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000 Nov 11 ; 356(9242) : 1638-1642
- 13) Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al : Severe myoclonic epilepsy in infancy : towards an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004 ; 19 : 516-521
- 14) Yukitoshi Takahashi : Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006 ; 1, No. 3, : 291-302
- 15) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61 : 891-896
- 16) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他 : てんかんの研究と治療 : 最近の話題, てんかんと自己免疫, 最新精神医学, 2006 ; 11 : 349-354
- 17) 高橋幸利 : 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究 (H17-こころ-017) 総括研究報告書, p. 1-15, 2006 年 3 月発行

VI 治療

1. 成人

A. 基本的初期治療

成人例の細菌性髄膜炎患者における起炎菌未確定時の初期治療における抗菌薬の選択については、以下に挙げる3項の認識が重要である。

(1) 細菌性髄膜炎患者の初期治療は、髄膜炎の症状・症候を早期に認識し、迅速検査を施行し、適切な抗菌薬と補助療法を導入することにかかっている。

(2) 他の臓器の細菌感染症と異なり、細菌性髄膜炎に対する抗菌薬の選択は、前向き・無作為二重盲検比較臨床試験が少なく、その結果を基盤として構築することが難しい。

(3) 細菌性髄膜炎患者の初期治療選択は、基本的に経験的治療であるが、各年齢における主要起炎菌の疫学的知識と本邦における抗菌薬に対する耐性菌の頻度・パターンを基盤に考えられるべきものである(「巻頭フローチャート」のv頁を参照)。

1 主要起炎菌と耐性菌の現況

a. 本邦の主要起炎菌

この実態について本邦で公表されている報告は、小児例ではいくつかあるが、成人例では極めて少ない。感染症サーベイランス事業における定点医療機関からのデータは、全体での起炎菌の結果は公表されているが、年齢階層別の詳細な報告はない。成人の細菌性髄膜炎の起炎菌のデータとしては、本ガイドラインの「Ⅶ. 資料」に記載された①化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班(全国サーベイランス)(1999～2004年)のデータが多数例での唯一の報告である。その他の報告としては、②厚生労働省の感染症サーベイランス(厚生省サーベイランス)にて、1995～2001年に髄膜炎が疑われた患者の髄液または血液から検出された病原菌の年齢階層別の報告¹⁾と③1983～2004年までの成人40例の細菌性髄膜炎の起炎菌についての病院ベースの報告(病院ベース報告)²⁾がある。以下、これらの結果を基にして説明する。

全国サーベイランスによると市中感染による細菌性髄膜炎において、免疫学的にほぼ成人に近い状態となる6～49歳の患者では60～65%が肺炎球菌であり、インフルエン

ザ菌は5～10%である。次いで髄膜炎菌，その他の連鎖球菌による例が散見される。50歳以上・アルコール依存症または他の衰弱性疾患合併や細胞性免疫不全を伴う場合には，通常の起炎菌に加え，大腸菌・腸内細菌・黄色ブドウ球菌・クレブシエラ属・緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌・リステリア菌など，新生児・幼児期にみられる起炎菌が再び増加する。最近の外科的手術・手技の既往がある患者では，黄色ブドウ球菌〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)も含め〕，コアグラゼ陰性ブドウ球菌，緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌などがみられるとしている。

一方，市中感染と院内感染を併せた報告として厚労省サーベイランス，病院ベース報告がある。厚労省サーベイランスの報告では，20歳以上の細菌性髄膜炎39例において，起炎菌は肺炎球菌が46%(18例)と最も多く，黄色ブドウ球菌が10%(4例)で続いている。また病院ベース報告では1983～1999年において肺炎球菌が27.2%で最も多く，黄色ブドウ球菌が18.1%で続いていたが，2000～2004年では肺炎球菌が44.4%，ブドウ球菌が33.3%と両者の占める割合が最近の5年間で増加している。

以上より本邦において，市中感染で最も頻度の高いのは肺炎球菌で，院内感染ではブドウ球菌が多いといえる。なお全国サーベイランスの結果から本邦成人例での髄膜炎菌の検出頻度は欧米より少ない。

頻度は少ないが初期抗菌薬の選択の観点から，留意すべき起炎菌としてインフルエンザ菌とリステリア菌が挙げられる。

16歳以上の成人例ではインフルエンザ菌の頻度は少ない。確かに病院ベース報告でも，8%(3例)がインフルエンザ菌で，うち1例がβラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR株)であり，いずれも若年成人例である。

リステリア菌は，新生児の髄膜炎の主要起炎菌の1つであるが，健常成人では少ない。しかし，高齢者および慢性消耗性疾患や免疫不全状態を有する患者では主要起炎菌の1つとして考慮すべきである。米国におけるリステリア菌の頻度は，髄膜炎全体の8%，新生児例では約20%を占める。19～59歳の成人では約5%と低いが，60歳以上になると約20%と増加している³⁾。リステリア菌による髄膜炎は免疫能が正常である50歳未満の成人例では可能性が低いと記載している米国のガイドライン⁴⁾もある。本邦におけるリステリア菌の頻度は，厚労省サーベイランスで，60歳以上の成人で6.7%¹⁾，病院ベース報告でも5%と報告²⁾されている。

これらの菌の頻度は少ないものの初期抗菌薬の選択からは重要である。

b. 本邦の耐性菌

耐性菌については，本邦の1999～2002年の肺炎球菌による細菌性髄膜炎からの219分離株の検討で，ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の頻度が小児で45.2%，成人で27.4%であったと報告⁵⁾されている。一方，厚労省サーベイランス²⁾では，耐性菌の検出頻度は，1983～1999年の27.3%に対し，最近5年間では66.7%と有意に増加していたとしている。その耐性菌の内訳として，PRSP，MRSA，BLNARが挙げられているが，特にPRSPの増加が目立っている。PRSPの臨床上的問題点はペニシリン結合蛋白遺伝子の変異により単にペニシリンだけでなく，セフェム系にも耐性を併せ有する場合があ

ることである。諸外国では米国において、分離された肺炎球菌のペニシリン非感受性(中間型と耐性の合計)の頻度は、1993～1994年の17.3%に対し、1999～2000年では34.1%と急激な増加を呈している状況が報告^{6,7)}されている。また、米国でのPRSPにおけるセフトリアキソンに対する非感受性の頻度は17.1%であったと報告⁷⁾されている。一方、英国ではペニシリン非感受性の肺炎球菌の頻度はまだ15.7%と低く⁸⁾、最近のオランダにおける成人696例の細菌性髄膜炎の検討結果⁹⁾でも、抗菌薬に対し耐性および中間型を併せた非感受性の頻度は、肺炎球菌で0.6%、髄膜炎菌で1.6%と依然低値である。

以上、本邦における細菌性髄膜炎の起炎菌の状況は、米国における耐性菌の増加している状況とほぼ同様であり、耐性菌の検出頻度は英国やオランダよりはるかに高率である。

2 起炎菌未確定時の抗菌薬の選択(「巻頭フローチャート」v頁を参照)

a. 基本方針

細菌性髄膜炎の臨床診断が得られた場合、経験的な抗菌薬による治療(empirical therapy)を直ちに開始すべきである。その際、年齢、基礎疾患、発症状況などから起炎菌を想定し、それに合った抗菌薬を経静脈的に投与する。また、抗菌薬の選択にあたっては、耐性菌の本邦における動向や自施設での動向なども考慮する。

菌未確定時の抗菌薬の基準としては、スペクトラムの広い抗菌薬であること、髄液移行性がよいこと、髄液濃度を十分に上げる必要があること、感染病原体に対する本質的な殺菌能が高いことが挙げられる。

b. 実際の市中感染による細菌性髄膜炎における抗菌薬の選択

本症における従来の標準的治療は、“アンピシリン+第三世代セフェム系抗菌薬[セフトキサシムまたはセフトリアキソン]”であった。しかし、PRSPを主体とする耐性菌の検出頻度の増加に伴い、本邦においても、米国と同様に、従来の標準的治療では対応できなくなってきた。本邦での細菌性髄膜炎の髄液から分離されたPRSPにおける90%最小発育阻止濃度(MIC₉₀)の検討結果⁵⁾では、パニペネム・ベタミプロン合剤が感受性が高くMICが最も低値(0.125 μg/mL)で、メロペネムとバンコマイシンがそれに続き(0.5 μg/mL)、以下、セフトキサシムおよびセフトリアキソン(1 μg/mL)、アンピシリン(4 μg/mL)であった。本ガイドラインでは、免疫能が正常な16～50歳の成人例の選択薬として、MICが低く耐性菌に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“カルバペネム系抗菌薬[パニペネム・ベタミプロン合剤^{V-G}]またはメロペネム^{III-3}”あるいは、“第三世代セフェム系抗菌薬[セフトキサシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン^{V-G1}”を並列して推奨した。カルバペネム系のイミペネムについては、痙攣を誘発する副作用(小児の細菌性髄膜炎において33%(7/21例)の出現率)¹⁰⁾が知られており、また、現時点で細菌性髄膜炎に対して保険収載されていない。

一方で、カルバペネム系抗菌薬については、実際に細菌性髄膜炎を対象としたメロペ

ネムとセフォタキシムの二重盲検において、両者の効果は同等であったとの報告¹¹⁾や、いまだ十分な臨床データに乏しいとの指摘¹²⁾もある。事実、菌未確定時の抗菌薬の選択として、“第三世代セフェム系抗菌薬(セフォタキシムまたはセフトリアキソン)+バンコマイシン”による初期治療は、抗菌薬のスペクトラムとしては十分である。しかしながら、バンコマイシンの使用頻度が増加した場合、バンコマイシン耐性菌の出現頻度が上昇することが予測され、この状況をできる限り抑制したいとの考えに立脚し、カルバペネム系抗菌薬を併記した。バンコマイシンが広く使用されている米国では、バンコマイシン耐性腸球菌やバンコマイシン耐性肺炎球菌による髄膜炎が、近年すでに報告^{13,14)}されている。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinaseの低下によりバンコマイシンに耐性化し、同時に他の薬剤に対しても耐性化する¹⁵⁾ので、バンコマイシン耐性肺炎球菌の増加は危惧される。本邦ではバンコマイシン耐性菌による髄膜炎の報告は現時点でないが、その動向には留意が必要である。一方、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、今後その分離株のMICが上昇し、耐性化してくることも十分想定される。今後この点についてもその動向には留意が必要である。

c. 諸外国の治療指針

諸外国の細菌性髄膜炎の診断・治療ガイドラインにおいても、米国では耐性菌、特にPRSPの増加をふまえて、2004年に米国感染症学会から、菌未確定時の初期治療として、2~50歳までは肺炎球菌、髄膜炎菌を主要起炎菌として“第三世代セフェム系抗菌薬[セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン”が第一選択薬として推奨されている¹⁶⁾。さらに2005年のSanford guide⁴⁾では、この米国感染症学会の推奨ガイドライン¹⁶⁾をふまえて修正を行い、免疫能が正常な1カ月~50歳例では“第三世代セフェム系抗菌薬[セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+バンコマイシン”を第一選択薬とし、第二選択薬としてメロペネムを挙げている。一方、1999年に英国感染症学会から提唱された本症の診断・治療ガイドライン¹⁷⁾および2003年の修正¹⁸⁾では、先に述べたごとく英国での耐性菌の出現頻度がそれほど多くないこともあり“第三世代セフェム系抗菌薬[セフォタキシムまたはセフトリアキソン]”で開始し、高齢者ではリステリア菌に対する抗菌活性も念頭に置いてアンピシリンを初期治療に入れるとしている。さらに、症状の増悪や耐性菌である可能性が考慮された場合に、適時バンコマイシンを追加するとしている^{17,18)}。

d. 50歳以上の成人例および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例の治療

耐性菌の増加やリステリア菌の可能性を念頭に置いて、“第三世代セフェム系抗菌薬[セフォタキシムまたはセフトリアキソン]+アンピシリン+バンコマイシン^{VECM}”を推奨とした。なお、慢性消耗性疾患や免疫不全状態の内容として糖尿病、アルコール依存症、摘脾後、悪性腫瘍術後、担癌状態、慢性腎不全、重篤な肝障害、心血管疾患、抗癌剤や免疫抑制薬の服用中、放射線療法中、先天性および後天性免疫不全症候群の患者が具体例として挙げられる。この慢性消耗性疾患や免疫不全状態の各疾患や病態については、細菌性髄膜炎成人例の転帰影響要因の検討結果^{9,19,20)}に挙げられている疾患や病態に準拠して記載した。

なお、現時点では本邦においてバンコマイシン耐性菌による髄膜炎の報告はないが、バンコマイシンが耐性以外にも薬剤アレルギーなどにより使用できない状況は想定される。現在、英国感染症学会のガイドラインでは、バンコマイシンが使用できない状況では、リファンピシンの静脈内投与が推奨されている¹⁷⁾。しかし本邦ではリファンピシンは経口薬のみしかない。したがって、現時点の対応としては、リファンピシン経口薬の追加も考慮されるかもしれない。**V-G1**

e. 院内感染として外科的手術・手技の既往のある患者の治療

この場合は、各種耐性菌による髄膜炎を想定した治療が必要となるため、“バンコマイシン+第三・四世代セフェム系抗菌薬”または“バンコマイシン+カルバペネム系抗菌薬”を推奨した。**V-G1** 例えば、脳室内シャントに伴う髄膜炎では、その起炎菌としてグラム陽性球菌である表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌が約半数以上と最も多い²¹⁾が、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が起炎菌である可能性もあり、グラム陰性桿菌まで念頭に置いて抗菌薬を選択する必要がある。

以上、菌未確定時の細菌性髄膜炎の抗菌薬選択の推奨について述べたが、この抗菌薬の選択は現時点でのものであり、今後の状況により変化しうるものであると考える。また、抗菌薬に対する感受性結果に基づき、最適な抗菌薬への変更が極めて重要と考える。

3 起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の選択

グラム染色や細菌抗原にて菌が想定された場合、それに合わせた抗菌薬の選択が可能となる。グラム染色などにより起炎菌が想定された場合の抗菌薬の選択を表VI-1に示す。グラム染色は迅速に起炎菌を想定しうる可能性も高く、可能な限り施行すべきである。

グラム染色は市中感染による髄膜炎の60~90%の症例で起炎菌を想定でき、その検出結果の特異度は97%以上であるとの指摘¹⁶⁾もある。しかし、このデータは抗菌薬の使用頻度が本邦よりはるかに少ない米国の報告である。本邦では感冒にもしばしば経口の抗菌薬が使用されている。このような状況の場合、細菌性髄膜炎の症例の多くがすでに部分的に治療されており、このような高い頻度になりえない。また、グラム染色の結果は、基本的にそれを判定する者の経験や手技的な要因、さらに検体の取り扱い状況に大きく依存する。したがって、グラム染色の結果が迅速かつ十分な信頼性が得られない場合には、菌未確定時の薬剤選択に準拠し治療開始するのが望ましい。一方、グラム染色の結果に基づいて治療を開始し、臨床症状および髄液所見から効果が不十分と判断された場合には、「巻頭フローチャート」(v頁)の「得られない」を選択し直し、治療を変更する(培養および感受性結果が得られるまで)ことが必要と考える。

グラム染色では起炎菌の想定は可能だが、抗菌薬に対する薬剤感受性が判明するわけではない。本邦の本症成人例でのPISPやPRSPなど非感受性菌の検出頻度が約半数となった現況、さらに急性期に副腎皮質ステロイドの併用を行うことを考えると、やはり抗菌薬の選択は非感受性菌まで念頭に置いて選択すべきと考える。このような考え方を

表VI-1 グラム染色で起炎菌が想定・検出された場合の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISP や PRSP 含む)	カルバペネム系抗菌薬〔バニペネム・ベタミプロン合剤 V-C1 〕またはメロペネム V-C1 〕 または第三世代セフェム系抗菌薬〔セフォタキシムまたはセフトリアキソン〕+バンコマイシン V-C1 〕
	B 群連鎖球菌	第三世代セフェム系抗菌薬〔セフォタキシムまたはセフトリアキソン〕またはアンピシリン V-C1 〕
	ブドウ球菌 (MRSA 含む)	バンコマイシンまたは第三・四世代セフェム系抗菌薬〔セフトリアキソン、セフォゾプラン〕またはカルバペネム系抗菌薬 V-C1 〕 ただし、MRSA が想定される状況の場合には、バンコマイシンを選択し、感受性結果が確定したら、それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第三世代セフェム系抗菌薬〔セフォタキシムまたはセフトリアキソン〕 V-C1 〕
グラム陽性桿菌	リステリア菌	アンピシリン V-C1 〕
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌 (BLNAR, BLPAR, BLPACR を含む)	第三世代セフェム系抗菌薬〔セフォタキシムまたはセフトリアキソン〕またはメロペネムまたは両者の併用 V-C1 〕
	緑膿菌*	第三・四世代セフェム系抗菌薬〔セフトリアキソン、セフォゾプラン〕 V-C1 〕またはカルバペネム系抗菌薬〔バニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム〕 V-C1 〕
	大腸菌群*	第三・四世代セフェム系抗菌薬〔セフォタキシム、セフトリアキソン、セフトラジジム、セフォゾプラン〕またはカルバペネム系抗菌薬 V-C1 〕

註) PISP: ペニシリン中間型肺炎球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, BLNAR: βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPAR: βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPACR: βラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌

*: 耐性菌もあり、必ず抗菌薬の感受性結果を確認後、最適な薬剤に変更することが重要である。

ふまえて、起炎菌が想定された場合の抗菌薬の選択(表VI-1)を行った。

なお、欧米の成人例の治療指針では、緑膿菌の場合はセファプリムとセフトラジジムが推奨されているが、セファプリムは本邦において現時点で細菌性髄膜炎に対し保険収載されていない。一方、本邦における最近の緑膿菌の抗菌薬に対する非感受性率(中間型と耐性の合計の比率)は、セフォゾプランではいまだ10%以下と低い²¹⁾。セフォゾプランは本邦で開発された薬剤であるので、欧米での評価はないが、本邦での各種抗菌薬に耐性化している緑膿菌に対する選択として考慮されてもよいと考える。セフォゾプランが用量依存性の薬剤であること²²⁾などを併せて考えると、用量として2g/回・6~8時間ごと(保険適用は4.0g/日)の静注を推奨した。 **V-C1**

一方、本邦における最近の大腸菌群ではMICや感受性結果²⁰⁾から第三・四世代セフェム系抗菌薬またはカルバペネム系抗菌薬(メロペネム)を推奨した。 **V-C1**

ただし、緑膿菌や大腸菌群では耐性菌も多く、必ず抗菌薬の感受性結果に基づいて最適な抗菌薬を選択することが重要である。

以上、グラム染色などから想定起炎菌が検出された場合の治療について述べたが、これら推奨薬も現時点での対応であり、今後、その抗菌薬の使用頻度の増加などにより、耐性化する場合も考えられ、今後の状況で変化しうると考える。

なお、病原菌が髄液より分離され、抗菌薬の感受性試験の結果が得られたら、その結果に基づいて最適な抗菌薬に変更すべきであることはいうまでもない。

4 実際の抗菌薬の投与量と投与方法

投与量や投与方法については、抗菌薬の薬物動態学的指標(pharmacokinetics: PK)と薬物濃度変化と抗菌作用の関係を示す薬力学的指標(pharmacodynamics: PD)をふまえたPK/PDパラメーターで評価することが重要²⁵⁾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。一方、バンコマイシンは濃度依存性の薬剤であるため1日投与量が重要である。

細菌性髄膜炎の治療では、薬剤を十分な髄液濃度に急速に上げて維持することが必要である²⁶⁾。肺炎球菌による家兎髄膜炎の実験で、抗菌薬の髄液濃度のピークが少なくとも最小殺菌濃度(MBC)の10倍以上必要とする報告^{27,28)}や、βラクタム系抗菌薬による治療では、MBC以上の髄液濃度が維持される時間が投与中の一日の95~100%を占めた場合に、最大の殺菌効果が得られるとの意見²⁹⁾がある。したがって、肺炎などの細菌感染症よりも多く投与する必要がある。

メロペネムについては、2.0 g・8時間ごとの静脈内投与が推奨される(保険適用は2.0 g/日)^{4,16)}。一方、パニペネム・ベタミプロン合剤については、本邦で開発され、欧米では未発売のこともあり、成人の細菌性髄膜炎での十分な臨床データがない。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、前述のような理由により、肺炎などの細菌感染症よりも多く投与が必要である。セフェム系抗菌薬やメロペネムでの本症における至適用量が、肺炎などの最大用量の約2~3倍であることを鑑み、1.0 g・6時間ごとの静注(保険適用は2.0 g/日)を推奨した。

バンコマイシンは髄液移行性が低いこともあり、1日の最大投与量を2.0~3.0 gとし、体重当たりでは30~45 mg/kgを目安に、500~750 mg・6時間ごとに静注する(保険適用は2.0 g/日)^{4,16)}が、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)を維持することが望ましい¹⁶⁾。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、バンコマイシンは第三世代セフェム系と併用すべきであり、バンコマイシンの単独使用はすべきでない³⁰⁾。これは耐性菌による肺炎球菌性髄膜炎の動物実験において、バンコマイシン単独治療よりバンコマイシンと第三世代セフェム系抗菌薬との併用療法のほうが、相乗作用により、より有効であることが知られていることによる³⁰⁾。セフトキシムは、2.0 g・4~6時間ごとに静注(保険適用は4.0 g/日)^{4,16)}。セフトリアキソンは、2.0 g・12時間ごとに静注(保険適用は4.0 g/日)する^{4,16)}。また、アンピシリンを用いる場合は2.0 g・4時間ごとに静注する^{4,16)}。

この初期の抗菌薬投与は、起炎菌が同定され抗菌薬の感受性結果が得られた場合、その結果に基づき変更する。

5 投与期間

投与期間は検出菌や感染源(中耳炎や副鼻腔炎、手術創など)の背景により異なる。2～3週間の投与で治癒する場合もあるが、長期に用いる場合(感染源からの持続排菌など)も多い。また、前医で抗菌薬がすでに投与された、部分的治療を受けた患者では、起炎菌が検出されない場合もある。このような場合も含め、抗菌薬の投与期間は、上記治療を継続し、臨床症状が改善し、全身の炎症所見の正常化、髄液所見の正常化を確認後、さらに約1週間の投与継続の後に終了とする。臨床症状が改善したとしても、抗菌薬の投与続行が不可能な状況にない限り(副作用の出現など)、途中での投与量の減量や中止は慎む。

なお、保険収載病名において髄膜炎の適応を有する前述の推奨薬以外の薬剤もある。しかし、現時点で、本症に対する臨床的検討が、前述の推奨薬では比較的多く存在し、エビデンスのうえからも、これら推奨薬の中で考察して行った。

6 副腎皮質ステロイド薬の導入

a. 有用性の機序

副腎皮質ステロイド薬には抗炎症作用があり、各種の炎症性サイトカインの放出を抑制することが知られている。細菌性髄膜炎の抗菌薬による治療において、殺菌的抗菌薬はエンドトキシン、タイコ酸、ペプチドグリカンなどの細菌の壁産物の放出を導く³¹⁾。これら産物は、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)- α 、インターロイキン(interleukin: IL)-1、血小板活性化因子(platelet activating factor: PAF)といった炎症性メディエーターの産生を惹起し、その放出は疾患の増悪と転帰不良に関連する。抗菌薬の投与直前に副腎皮質ステロイド薬を導入すると、TNF- α やIL-1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、結果として血管原性脳浮腫を減少し、誘導される酸化窒素の産生を抑えるとされている³²⁻³⁴⁾。この髄膜炎における本薬による炎症反応の抑制は、最終的には、神経障害、ひいては転帰不良を軽減させる可能性がある。

b. 細菌性髄膜炎成人例における導入の実際

細菌性髄膜炎成人例における副腎皮質ステロイド薬の導入は、肺炎球菌による髄膜炎では、死亡率および後遺症率を有意に軽減することから、その有用性が確立している³⁵⁻³⁸⁾。NIA その投与方法について、2004年の米国感染症学会のガイドライン¹⁶⁾では、抗菌薬の初回投与の10～20分前にデキサメタゾンを0.15 mg/kg・6時間ごとで2～4日間の投与NIAが推奨され、さらに2005年のSanford guide⁹⁾でもこのガイドラインを踏襲し、同様の投与方法が推奨されている。一方、英国感染症学会から1999年に提唱された本症の診断・治療ガイドライン¹⁷⁾および2003年の修正¹⁸⁾が報告されているが、

この英国のガイドラインでは、抗菌薬の初回投与の直前または同時にデキサメタゾンを0.15 mg/kg・6時間ごとで4日間の投与を推奨している。このデキサメタゾンの投与量は体重60 kgであると9 mg・6時間ごと、つまり1日量だと36 mgと大量である。基本的にこれら推奨投与量は、すべて2002年の多数例による前向き二重盲検による報告³⁹⁾に準拠している。しかし一方で、本邦における病院ベースの本症成人例39例のretrospective study³⁹⁾ではあるが、やはり副腎皮質ステロイド投与群は非投与群より有意に死亡率が改善したとの報告がある。その報告の投与量は、39例中3例を除きデキサメタゾンで8~12 mg/日であったとしている。つまり、副腎皮質ステロイド薬投与は有効ではあるが、0.15 mg/kg・6時間ごとの投与量が本当に必要なのか否か、今後、投与量については更なる検討が必要と考える。

起炎菌別では、肺炎球菌による細菌性髄膜炎についてはその導入について、異論のないところであるが、それ以外の菌による細菌性髄膜炎については、適応の有用性が確立していないこともあり、先の米国感染症学会のガイドライン¹⁶⁾では「その有用性が確立していないことから推奨できない」とまず述べて、その後に、「しかし、初診時には起炎菌が必ずしも確定できるとは限らず、成人例の髄膜炎全例に用いてもよいとの意見もある」としている。一方、英国のガイドライン、オランダ・本邦からの論評^{17, 18, 40, 41)}では、対象症例数が肺炎球菌より少ないことから有意差はついていないが、副腎皮質ステロイド薬導入群の死亡率・後遺症率は、未導入群より低値を示しており、副腎皮質ステロイド薬を使用してもよいとしている。~~IVCGI~~ 以上の状況をふまえ、本ガイドラインでは、現時点では成人例の細菌性髄膜炎に対して副腎皮質ステロイド薬の導入を推奨した。

c. 副腎皮質ステロイド薬導入の可否について留意すべき事項

① 重篤な敗血症を基盤に発症してきている髄膜炎、②すでに抗菌薬が開始されている症例、および③適切な抗菌薬が投与されていない細菌性髄膜炎の3項が挙げられる。①は敗血症において高用量の副腎皮質ステロイド薬は死亡率を増加させるとの報告⁴²⁾に基づき、重篤な敗血症の症候を有する場合にはその使用は控えるべきであるとの意見⁴³⁾もある。実際、英国感染症学会のガイドライン¹⁷⁾でも、髄膜炎菌による敗血症が主体をなす場合には、副腎皮質ステロイド薬は推奨されていない。以上より、重篤な敗血症の症候を有する場合には副腎皮質ステロイド薬の導入について、十分なコンセンサスはいまだ得られていないといえる。②は先に述べたごとく本症における副腎皮質ステロイド薬の有用性の機序が、抗菌薬による細菌の死滅に伴う、サイトカインなどの炎症性メディエーターの放出抑制に基づいているので、すでに抗菌薬が開始されている症例では副腎皮質ステロイド薬投与が転帰によいと判明したその投与基準から逸脱してしまうことに由来している。米国および英国のガイドライン^{16, 17)}いずれも、すでに抗菌薬が開始されている症例での副腎皮質ステロイド薬投与は推奨されていない。さらに、③は耐性菌の場合、選択された抗菌薬が有効でなく、副腎皮質ステロイド薬投与はかえって患者の転帰を悪化させる可能性についての危惧である。しかし、本ガイドラインの菌未確定時の抗菌薬は、本邦の現況をふまえ、耐性菌の存在を念頭に選択されており、現

時点では問題になることは少ないと考える。一方、動物実験結果だが、ペニシリンかつ第三世代セフェム系抗菌薬に耐性の PRSP による髄膜炎では、バンコマイシンの使用に対し、デキサメタゾンの使用による炎症抑制が髄液中へのバンコマイシンの透過性を減弱し、結果として髄液所見の改善が遅れるとの結果が報告^{44,45)}されている。しかし、小児の少数例での検討ではあるが、髄液中へのバンコマイシンの透過性は減少しなかったとの報告⁴⁶⁾もあり、この点については今後の検討課題と考える。なお、PRSP の問題よりさらに注意すべき事項として、バンコマイシンを含む多剤耐性菌による髄膜炎が挙げられる。この場合、本ガイドラインの初期選択の抗菌薬では対応がとれず、副腎皮質ステロイド薬導入が有害に作用する可能性が残る。ただし、現時点では、バンコマイシンを含む多剤耐性菌による髄膜炎の報告は本邦ではいまだなく、今後その動向には十分な留意が必要といえる。

【文献】

- 1) Infectious Agents Surveillance Report : 細菌性髄膜炎 2001 年現在 . 病原微生物検出情報 2002 ; 23 : 31-38.
- 2) 石川晴美, 亀井 聡, 塩田宏嗣, 他 : 細菌性髄膜炎 40 成人例の転帰についての継続的変化. Neuroinfection 2004 ; 9 : 57.
- 3) 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.
- 4) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sande MA : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2005. 35th ed. Hyde Park ; Antimicrobial Therapy Inc : 2005, pp3-6.
- 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 ; 48d : 1488-1494.
- 6) Spach DH, Jackson LA : Bacterial meningitis. Neurol Clin 1999 ; 17 : 711-735.
- 7) Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al : Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States : results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. Clin Infect Dis 2002 ; 34(Suppl)1 : S4-S16.
- 8) Colman G, Cooke EM, Cookson BD, et al : Pneumococci causing invasive disease in Britain 1982-1990. J Med Microbiol 1998 ; 47 : 17-27.
- 9) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al : Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1849-1859.
- 10) 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.
- 11) Odio CM, Puig JR, Feris JM, et al : Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J 1999 ; 18 : 581-590.
- 12) Moller K, Skinhoj P : Guidelines for managing acute bacterial meningitis. BMJ 2000 ; 320 : 1290.
- 13) McCullers JA, English BK, Novak R : Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence 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) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-1284.
 - 17) Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al : Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect 1999 ; 39 : 1-15.
 - 18) Cohen J : Management of bacterial meningitis in adults. BMJ 2003 ; 326 : 996-997.
 - 19) Kastenbauer S, Pfister HW : Pneumococcal meningitis in adults : spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003 ; 126 : 1015-1025.
 - 20) Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al : Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002 ; 21 : 864-868.
 - 21) Kaufman BA, Tunkel AR, Pryor JC, et al : Meningitis in the neurosurgical patient. Infect Dis Clin North Am 1990 ; 4 : 677-701.
 - 22) 日暮芳己, 岩井友美, 奥住捷子, 他 : 血液由来の *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化. 日化療会誌 2003 ; 51 : 127-131.
 - 23) 谷 論, 池内 聡, 小川武希, 他 : くも膜下出血時の塩酸セフトゾプランの髄液移行に関する検討. 新薬と臨床 1999 ; 48 : 183-186.
 - 24) 松本佳巳, 横田好子, 若杉昌宏, 他 : Cefoselis を含む各種注射用 β -ラクタム系薬に対する 2000 年度臨床分離菌の感受性. Pharma Medica 2002 ; 20 : 168-193.
 - 25) 戸塚恭一 : PK/PD の概念を導入した抗菌薬化学療法. 日内会誌 2003 ; 92 : 2187-2191.
 - 26) 亀井 聡, 塩田宏嗣, 高須俊明 : エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略. 細菌性髄膜炎. 内科 1997 ; 79 : 1436-1441.
 - 27) Tauber MG, Zak O, Scheld WM, et al : The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. J Infect Dis 1984 ; 149 : 575-583.
 - 28) Tauber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al : Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1984 ; 149 : 568-574.
 - 29) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR : Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 1117-1127.
 - 30) Kaplan SL, Mason EO Jr : Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Rev 1998 ; 11 : 628-644.
 - 31) El Bashir H, Laundry M, Booy R : Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003 ; 88 : 615-620.
 - 32) Kato K, Yokoi T, Takano N, et al : Detection by *in situ* hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood. J Immunol 1990 ; 144 : 1317-1322.
 - 33) Fishman RA : Steroids in the treatment of brain edema. N Engl J Med 1982 ; 306 : 359-360.
 - 34) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991 ; 43 : 109-142.
 - 35) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1549-1556.
 - 36) Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, et al : Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. Pediatr Infect Dis J 1989 ; 8 : 848-851.
 - 37) Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, et al : Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult Meningitis Steroid Group. Intensive Care Med 1999 ; 25 : 475-480.
 - 38) Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, et al : Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults : a double blind placebo control study. Neurol India 2002 ; 50 : 63-67.
 - 39) 石川晴美, 三木健司, 塩田宏嗣, 他 : 細菌性髄膜炎に対する抗生剤使用下での副腎皮質ステロイド併用の有用性. 第 46 回日本神経学会総会. プログラム・抄録 ; 2005, pp249.
 - 40) van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al : Steroids in adults with acute bacterial meningitis : a systematic review. Lancet Infect Dis 2004 ; 4 : 139-143.
 - 41) 亀井 聡, 高須俊明 : 神経疾患治療の進歩. 感染症. 神経治療 2000 ; 17 : 309-312.