

Key words
肺炎球菌
ペニシリン
MIC
CLSI
感受性
PISP
PRSP

綜 説

小児における肺炎球菌 感染症の将来

ペニシリン感受性基準の変更による治療への影響と 乳幼児に対する新しいワクチン

さいとう あきひこ
齋藤 昭彦*

要旨 小児感染症領域において、肺炎球菌はその重要な起因菌の一つである。その治療において、肺炎球菌に対する薬剤耐性はきわめて大きな問題であるが、2008年1月に、肺炎球菌のペニシリンに対する新しいMICのbreakpointsが改定され、MIC値が大きく引き上げられ、より多くの肺炎球菌疾患（髄膜炎を除く）がペニシリンで治療できることを提示した。一方、2010年2月には、乳幼児に対する結合型肺炎球菌ワクチンの国内での販売が開始された。海外ではすでに広く接種されているこのワクチンは、重症肺炎球菌感染症を予防するという観点からきわめて重要であり、今後国内での普及が期待される。

はじめに

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、小児感染症疾患の重要な起因菌の一つであり、頻度の高い急性中耳炎、副鼻腔炎などの主な起因菌であると同時に、菌血症、肺炎、髄膜炎、骨髄炎、関節炎などの重症感染症を引き起こす。国内では、インフルエンザ菌b型と並び、細菌性髄膜炎の重要な起因菌の一つである。肺炎球菌は、ペニシリンに対する耐性を獲得し、その後、マクロライド耐性、セファロスポリン耐性、キノロン耐性など、新しい抗菌薬に対して次々と耐性を獲得してきた。

抗菌薬の各細菌に対する感受性は、抗菌薬の薬理動態と薬理力学、また、患者の治療に対する反応と最低阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC)、すなわち、血中、組織内

にどれだけの濃度の抗菌薬があれば、その感染症をコントロールできるかという指標との関係によって決定される。このMICの基準は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) とよばれる米国の公的機関で決定されるが、CLSIは2008年1月に、過去の膨大なデータを基に、肺炎球菌のペニシリンに対する新しいbreakpointsを発表した¹⁾。この変更は、今後の肺炎球菌に対する治療戦略を考える上できわめて重要であり、ここで紹介し、その臨床的意味合い、とくに治療への影響を述べたいと思う。一方、2010年2月に乳幼児に対する結合型肺炎球菌ワクチンの国内での販売が開始された。海外ではすでに広く接種されているこのワクチンは、肺炎球菌感染症を予防するという観点からきわめて重要であるので、ここで解説を加えたい。

* 国立成育医療センター第1専門診療部感染症科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

表 肺炎球菌に対するペニシリン MIC の breakpoints の変更

基準	ペニシリンに対する MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	感受性あり	中等度の感受性あり	耐性
過去の分類	≤ 0.06	0.12~1	≥ 2
新しい分類			
髄膜炎 ペニシリン静注	≤ 0.06	—*	≥ 0.12
髄膜炎以外 ペニシリン静注	≤ 2	4	≥ 8
髄膜炎以外 ペニシリン経口	≤ 0.06	0.12~1	≥ 2

*：新しい分類では、髄膜炎に対しての中等度の基準はなし。

I 肺炎球菌のペニシリンに対する breakpoints とは

過去のペニシリンに対する肺炎球菌の breakpoints は、1970年代後半に作られたもので、当時の目的は、重症感染症の代表である肺炎球菌性髄膜炎の治療を成功させるためのものであった。その後、肺炎球菌のペニシリンに対する MIC が徐々に増加し、より多くの肺炎球菌が耐性を獲得するようになってきたため、多くの臨床家が、ペニシリンの使用を避け、より新しく、広域で、高価な抗菌薬を使うようになった²⁾。それらの処方の変化が、同時に薬剤への耐性を誘導する原因となった訳である。

その基準は、感受性あり（治療可能）、中等度の感受性あり（高用量で治療可能）、耐性（治療不可能）の3つに分類されるが、以前の分類、ならびに新しく発表された肺炎球菌のペニシリンに対する MIC の breakpoints を表に示した。過去の分類では、各疾患、各投与方法一律の基準であり、 $\text{MIC} \leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ が感受性あり、 $\text{MIC} 0.12 \sim 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ が中等度感受性あり、そして、 $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ が耐性とされてきた。

しかしながら、今回の新しい分類では、疾患（髄膜炎、髄膜炎以外）と投与方法（静注、経口投与）に分けて breakpoints が異なる。まず、髄膜炎では、静注薬以外の治療のオプションはないので（経口薬は、髄膜炎の治療には使えない）、静注薬だけの分類となる。ここでは、過去にあった中等度の耐性という分類がなくなり、

感受性あり ($\text{MIC} \leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$) か、耐性 ($\text{MIC} \geq 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$) の2つの分類に分けられている。一方で、髄膜炎でない肺炎球菌感染症を治療する際は、投与方法でその MIC 値が異なる。経口薬での治療に関しては、その基準は過去のものとは変わらない。しかしながら、静注薬で治療する場合、感受性あり、中等度の感受性あり、耐性の breakpoints が、それぞれ < 0.06 , $0.12 \sim 1$, $> 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ から < 2 , 4 , $> 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ と高い値に変更されている。これが今回の変更のポイントである。

II 新しい breakpoint が設定された理由とは

それでは、なぜこのような変更がなされたのか。実際の臨床の現場では、肺炎球菌感染症を疑い、empiric therapy としてペニシリン系薬剤を高用量で開始、臨床的に改善しているにもかかわらず、培養の結果は、ペニシリンに対して中等度耐性 (penicillin intermediate *Streptococcus pneumoniae*: PISP)、あるいは耐性 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP) であることがある。このような場合に、薬剤の変更が必要か、院内の医師に質問を受けるが、臨床に効果があると考えれば、例えばそれが PISP, PRSP であってもその変更の必要はない。このような実際の臨床の現場では、肺炎球菌の breakpoints に対しての疑問の声が多く上がっていた訳であるが、今回は、それらの声と過去のデータの見直しから、新しい

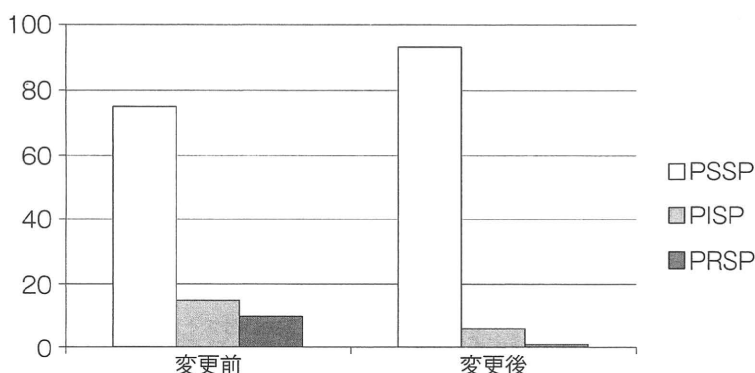


図1 肺炎球菌のペニシリンに対する breakpoint 変更前後の感受性の変化 (CDC, 2008⁸⁾)

breakpoints を設定するに至ったわけである。

Ⅲ 過去のデータの検証

過去の髄膜炎を除く肺炎球菌感染症患者において、MIC \leq 2 μ g/mL の症例を検討した結果、ペニシリン系薬剤のみで治療した症例で、最初の48時間での死亡率には影響がないことが、大人の後方視的調査³⁾、ならびに前方視的調査⁴⁾、そして小児の調査⁵⁾で明らかとなり、ペニシリンに対する breakpoints は、過小評価されていたと判断されていたことがわかった。その後、さらなる患者数の多い研究が行われその結果を後押しすることとなった⁶⁾⁷⁾。すなわち、今まで、ペニシリン耐性と考えられていた肺炎球菌感染症例でも、実は、ペニシリンで治療可能であったことが証明されたわけである。以下、より細かい細菌学的、薬理的、そして臨床データの3つの面から分析を示す。

Ⅳ 細菌学的分析

この変更の影響を調査するために、CDCは、重症肺炎球菌感染症（髄膜炎を除く）を起こした患者の保存された肺炎球菌を調査した⁸⁾。それによると、感受性あり、中等度の感受性あり、耐性のそれぞれの割合は、75%、15%、10%か

ら、新しい分類で93%、6%、1%と変化し、ペニシリンに対しての感受性のある菌がきわめて多いことを証明した(図1)。また、他の薬剤との交叉感受性、交叉耐性を確認したところ、以前まではかなり両者に大きな差があったものが、新しい分類でそれと矛盾しないことが示された。

V 薬理的な分析

ペニシリンは時間依存性に細菌を破壊するので、MIC以上の薬剤濃度を感染部位で保つことによってその効果が現れる。その際、投与間隔の25%以上がMICであれば、その効果があるといわれている⁹⁾。ペニシリンは髄液内には移行が悪いので、MICの低い肺炎球菌だけが抑制される。一方で、髄液外ではペニシリンはより高濃度に組織に移行するので、MICの高い肺炎球菌も抑制することができると予測される。

この状況を反映するシュミレーションにおいて、ペニシリンを200万単位4時間おき、あるいは400万単位を6時間おきに投与すると、髄膜炎以外のMIC \leq 2 μ g/mLの肺炎球菌を治療できる。また、200万単位を4時間おきに使用した場合、MIC 2 μ g/mLであれば99%の確率で25%以上のMICを保てるが、MIC 4 μ g/mLであれば81%の確率となる²⁾。薬理的にみて

も、髄膜炎以外の肺炎球菌感染症は、 $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$ であれば確実に治療できることが証明されたわけである。一方で、小児の薬物動態は大人のそれと異なるが、高用量では大人のそれと同等の血中濃度が得られることは以前より知られていることであり、同等の効果が期待できると考えられる。

Ⅵ 臨床データからの分析—とくに小児科領域でのデータを中心—

ペニシリン耐性肺炎球菌による感染症の臨床的意義は、最近のメタアナリシスにおいて、その差がないことが明らかとなった¹⁰⁾。小児においても、肺炎球菌による肺炎の入院症例では、ペニシリン耐性の影響は治療に対する反応に影響を与えないことが報告されており、ここでは代表的な研究を3つ紹介したいと思う^{11)~13)}。

Cardosoらは、南米諸国の240例の5歳以下の小児の肺炎球菌感染症患者をペニシリンG (200,000 IU/kg/日)、またはアンピシリン (150 mg/kg/日)を6時間おきに投与し、ペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin sensitive *Streptococcus pneumoniae*: PSSP)、PISP、PRSPに分けてその治療効果をみたが、治療に対する反応は、それぞれ78%、77%、82%と3群間に大きな差がないことを証明し、 $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$ の肺炎球菌感染症に対しては、ペニシリン、アンピシリンが第1選択薬であると結論づけている¹¹⁾。Choiらは、72例の髄膜炎を除く重症肺炎球菌感染症を後方視的に調査し、治療72時間後の良好な反応がPSSP、PISP、PRSPのそれぞれで83%、86%、61%、死亡率がそれぞれ3%、7%、11%であったが統計的有意差はなく、むしろ、来院時の状態がその反応、死亡率に大きく関係していることを証明した¹²⁾。Deeksらは、274名の重症肺炎球菌感染症の小児から46名のPISP、53名のPRSPの症例を見つけ、これらをPSSPの患者と比較した。髄膜炎を除い

た患者においては、病気の進行度、臨床的結果に差がないことがわかった¹³⁾。

このように、小児においても、その過去のデータは、 $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$ の肺炎球菌感染症に対してはペニシリン系薬剤での治療が可能であることを証明した。

Ⅶ 当センターでの感受性の変化

当センターで同定された肺炎球菌 (髄膜炎を除く) のペニシリンに対する感受性を2006年から2008年まで、breakpointsの変更前と変更後で比較した (図2)。2008年においては、感受性あり、中等度の感受性あり、耐性のそれぞれの割合は、38%、36%、27%であった。これは、米国のデータに比べ感受性のある菌が全体の40%弱であり、耐性菌の率が国内できわめて高いことを示している。しかしながら、新しい分類では89%、9%、2%と、感受性のある菌は9割弱にのぼることが明らかとなり、成人のデータと同様に感受性のある菌がきわめて多いことを証明した。このデータからわかるように、このbreakpointsの変更は、耐性菌の率の多い国内では、より大きなインパクトをもつことがおわかりいただけると思う。

Ⅷ 肺炎球菌感染症の予防に重要なワクチン

肺炎球菌の治療に関しては、ペニシリン系薬剤の重要性がこの変更からおわかりいただけるかと思うが、一方で、肺炎球菌感染症予防の立場からは、現在欧米各国、ならびにWHOも接種を推奨している結合型 (conjugated) 肺炎球菌ワクチンの国内での早期導入が望まれる。このワクチンには、小児において重症感染症を引き起こし、さらには、ペニシリンに対して感受性の低い7つの血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) が含まれており、生後6週以降に初回投与し、以後4週以上開けて計3回、その後

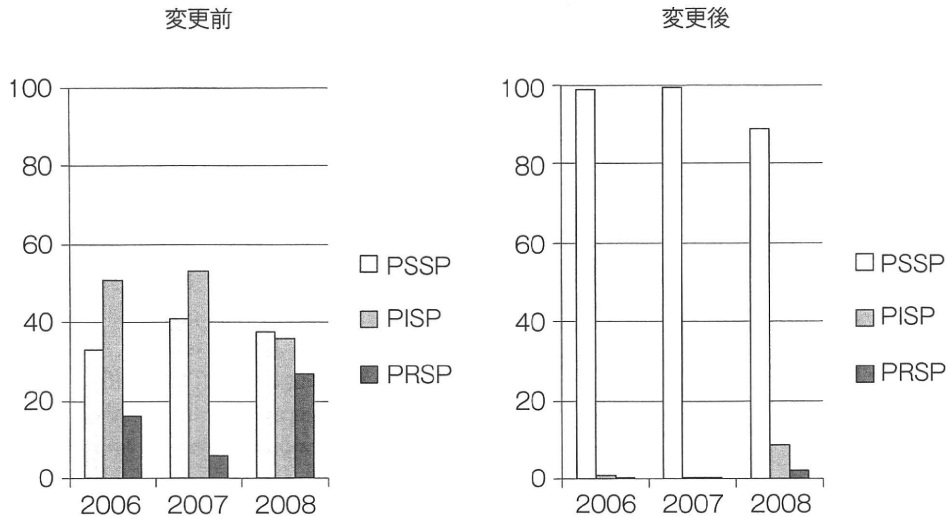


図2 当センターにおける肺炎球菌のペニシリンに対する breakpoint 変更前後の感受性の変化

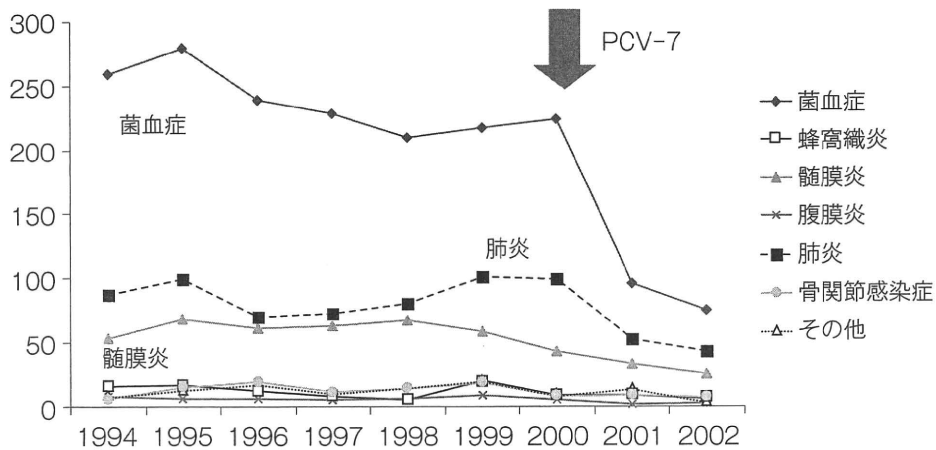


図3 米国における結合型肺炎球菌ワクチン導入後の重症肺炎球菌感染症の減少 (2003 US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group のデータによる)

1~2歳で追加接種が推奨されている¹⁴⁾。世界70カ国以上ですでに接種が始まっており、日本でも2009年10月ようやく承認され、2010年2月末には販売が開始され、その接種の普及が期待される。

米国ではPCV7(7価の結合型肺炎球菌ワクチン)の定期小児予防接種への導入により、小児における重症な肺炎球菌感染症疾患の発生率が大きく低下した¹⁵⁾。その変化を以前筆者が勤

務していたサンディエゴ小児病院が所属する米国肺炎球菌サーベイランスグループのデータで示した(図3)。菌血症、肺炎、髄膜炎などの重要感染症の頻度が接種後に大きく減少していることがわかりかと思う。一方で、髄膜炎においては、ワクチン接種による集団免疫の効果によって、社会での肺炎球菌が減少し、小児での発生率の低下はもちろんのこと、成人(65歳以上)でも減少していることが確認された¹⁶⁾。一

方で、PCV7に含まれていない19Aなどの血清型株による感染の拡大も報告されており¹⁷⁾、それらの血清型を含んだ10価、13価のワクチンの開発が進んでいる。

WHOは、肺炎球菌感染症による疾病負担が大きいこと、またPCV7の有効性が証明されていることから、各国の小児期予防接種プログラムにPCV7を優先的に組み込むことを全世界の国々に対して推奨している¹¹⁾。

おわりに

抗菌スペクトラムの狭いペニシリン系薬剤を使うことは、耐性菌の拡大を防ぐ上で非常に重要である。今回の肺炎球菌に対するペニシリン breakpoints の変更は、抗菌薬を処方する医師に、髄膜炎以外の肺炎球菌感染症に対して抗菌スペクトラムの広い抗菌薬を使うのではなく、ペニシリン系薬剤の使用を促す重要なメッセージとなったことに間違いない。今後、統計上、ペニシリン耐性肺炎球菌が減少することになるが、その理由は breakpoints 変更によることであることを十分認識しておく必要がある。同時に、肺炎球菌感染症を予防するという観点から、結合型肺炎球菌ワクチンの乳幼児への接種が強く勧められる。

当センターにおける肺炎球菌のMICデータを提供して下さった国立成育医療センター検査部細菌検査室、渡辺靖技師長に厚く御礼を申し上げたい。

文献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
- 2) Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN : Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae* : coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1596-1600
- 3) Pallares R et al : Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 18-22
- 4) Pallares R et al : Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 474-480
- 5) Friedland IR, Klugman KP : Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992 ; 146 : 920-923
- 6) Yu VL et al : An international prospective study of pneumococcal bacteremia : correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 230-237
- 7) Song JH et al : Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in asian countries : a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1570-1578
- 8) CDC : Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008 ; 57 (50) : 1353-1355
- 9) Craig WA : Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003 ; 17 : 479-501
- 10) Tleyjeh IM et al : The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 788-797
- 11) Cardoso MR et al : Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child* 2008 ; 93 : 221-225
- 12) Choi EH, Lee HJ : Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 1346-1354
- 13) Deeks SL et al : Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 409-413
- 14) American Academy of Pediatrics : Committee on Infectious Diseases. Report of the Committee on Infectious Diseases. In ; Evanston, Ill, American

- Academy of Pediatrics, 1970
- 15) CDC : Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008 ; 57(6) : 144-148
- 16) Tsai CJ et al : Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1664-1672
- 17) Hsu HE et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 244-256



新型インフルエンザ

新型インフルエンザへの対策

— 国立成育医療研究センターでの対応

齋藤昭彦

2009年の新型インフルエンザの流行とその特徴

- 2009年に世界的に流行した新型インフルエンザ A (H1N1) は、4月にメキシコ、米国で最初の流行が伝えられ^{1,2)}、5月に日本国内最初の感染者が確認された。感染はその後拡大の一途をたどり、2009年6月には、世界保健機関 (WHO) が警戒水準をフェーズ6に引き上げ、国内外で感染者数はさらに増加し、医療現場に大きな混乱をもたらした。
- 一方で、国内では、2009年10月から新型インフルエンザに対するワクチン接種が開始されたが、対象者、優先順位の決定、接種ワクチンの確保など、その対応に追われた。国内においては、2009年11月に感染のピークを迎え、2009年12月から2010年1月には終息傾向を迎えた。
- 今回の新型インフルエンザの大きな特徴は、小児の感染者が、全患者の約70%を占めたことである³⁾。高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) 感染症に対しての対策を立てていた国立成育医療研究センターにおいて、死亡率が低く軽症なインフルエンザ感染症であったにもかかわらず、その対応には想定外のことが多く、困難を極めた。
- 本項では、それぞれの時期において行った対策について簡潔に述べ、そこから浮かび上がる問題点について考察を加え、今後、発生が懸念されるインフルエンザ感染症、ならびに他の新興感染症に対しての課題を浮き彫りにしたい。

第1段階 (海外発生期)

患者・家族への正確な情報の伝達

- 報道で、海外での新型インフルエンザの発生が伝えられるなか、国内での発生例が出るのは時間の問題であった。国内発生例が出るまでのあいだ、当センターに通院する患者とその家族に対して正確な情報の伝達をまず行った。
- 病院のホームページ、ならびに患者・家族が出入りする3つの病院入り口に大きなたて看板を置いて、日本語と英語で、感染地域に渡航歴があり、症状のある小児は保健所にまず連絡をし、当センターの発熱外来^{*1}を受診すること、同様の渡航歴があり、症状のある成人の院内への入場・面会禁止、そして保健所の連絡先を示した。
- 渡航先の国名が徐々に増加するなかで、初期の時点では随時それらを更新したが、海外での発生状況と厚生労働省が発表した地域に徐々に解離がみ

*1 発熱外来

渡航歴があり、新型インフルエンザ感染症を想定しなくてはいけない患者が最初に訪れる外来。保健所に連絡を行い、指定された病院でインフルエンザの迅速検査が陽性かその疑いが強い場合、PCR検査を行って確定診断を行った。

られるようになり*2, それ以降は更新を行わず, 有症状の患者をすべてその対象とした。

当センターでの受け入れ患者の決定とその実状

- 当センターは, 新型インフルエンザ感染症に対して, 東京都の感染症協力医療機関*3 に選定されているが, 同時に全国から基礎疾患をもつ児が多く通院・入院している。また, 妊婦も通院・入院しているため, 2009年5月の時点で新型インフルエンザ患者の入院が想定される場合, どこまでその患者を受け入れるのか, 患者の受け入れ場所を別につくるか, 予定手術に制限をかけるかなど, さまざまな議論がなされた。その時点では, 当センターの機能を維持するためにも, 当センターでフォローしている患者が罹患した場合, ならびに集中治療が必要な患者のみを受け付けるという方針で対応すると決定した。
- しかし, そのルールは守られることなく, とくに感染が蔓延した11月には, 国内の小児重症患者の最後の“砦”として, すべての患者を受け付ける以外にはその選択肢がなかったというのが実状であった。

第2段階 (国内発生早期)

救急室での対応 (発熱外来)

- 特定の国からの渡航歴のある患者が来院, あるいは保健所の発熱センターを経由して来院した際, 他の患者への接触をできるだけ避けるために, 院内に入る際はマスクをさせ, 救急室の隔離室にすみやかに収容した。患者の移動の動線をいかに短く簡素にするかが最も重要であり, その対応には細心の注意を払った。
- この時期には, 患者の咽頭PCR検査を行うために保健所の職員が来院し, その結果が判明するまでに5~6時間を要していたので, 患者の移動, 待機場所の設定が大きな懸案事項であった*4。また, そのような児と家族を隔離するスペースとして, 病院の救急室付近に都から無償で提供されたテントを設営したが, 人員が確保できず, 使用できないままであった。

第3段階 (感染拡大期, 蔓延期)

救急室における対応

迅速検査, 抗インフルエンザ薬の適応

- 蔓延期においては, どの医療機関においても, 多数の患者が来院し, その対応に追われた。当センターにおいては, 救急室では, 週末にもなると1日に300人以上の救急外来患者が押し寄せ, その対応に苦慮した。
- そのなかでも, インフルエンザ迅速検査の適応, 抗インフルエンザ薬の処方に関しては, 各部門からさまざまな意見が寄せられたが, 救急室スタッフとの早急な話し合いのなかで, その適応を蔓延期に入る前の7月に決定

*2
メキシコ, 米国から, ヨーロッパ, 米国ハワイ州に感染が拡大している報告があるにもかかわらず, メキシコ, 米国からの帰国者のみが検査の対象であった。

*3
東京都には, 感染症指定医療機関と感染症協力医療機関がある。指定医療機関では, 発熱外来, ならびに感染患者の収容を行い, 感染患者の隔離を行う責務がある。協力機関では, 発熱外来を設置し, 保健所からの依頼のあった患者の診療を行った。

*4
最終的には, 自宅に待機させて検査結果を知らせるようにしてからはその対応には苦慮しなかった。しかしながら, 本当に発熱外来が必要であったのか, 感染性のある児をどこまで周囲と隔離するのか, 社会に蔓延することが明らかであったことを考えると, 今後, 考え直さなくてはならない。

*5
http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htmを参照。

*6
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdfを参照。

*7
限られた医療資源を有効に使うという意味では、今回の試みは重要であったと考えている。

PICU : pediatric intensive care unit

*8
他院から、あるいは当センター救急室から、重症と診断され、人工呼吸器管理が必要とされた患者、脳症を合併した患者などがPICUに入院し、全体の入院の約15%であった。

*9
ここでは、実際の入院患者数でレベルを決めるのではなく、PICUのスタッフに患者数、重症度によってそのレベルを毎日決定してもらった。患者が増え、redレベル以上の状況になった場合の病院内の対応をどうするかについて多くの協議を行ったが、幸いにも、yellowレベルまでが最大のレベルで、定時手術を中止することはなかった。この対応は、病院内のPICUにどれだけの新型インフルエンザ患者が入院しているか、あるいは、病院内で新型インフルエンザの患者を入院させることができるかを病院内の職員に周知することに大きく役立った。一方で、高いレベルに達した際の病院の対応に関しては、十分な具体的な対応案が出されないままだったため、今後、最悪のシナリオに突入した場合により具体的な対応の検討が必要である。

*10
N95マスクの装着方法は、高病原性鳥インフルエンザ対策で、各部門で定期的な装着の練習を行っていたため、その装着に関して大きな問題とはならなかった。また、院内での医療従事者への明確な感染は起こらなかった。

したことは、その後の対応を一貫できたことにつながった。

- 抗インフルエンザ薬に関しては、国内で抗ウイルス薬が多用されている現状をふまえて、米国CDC^{*5}のガイドライン、WHOのガイドライン^{*6}を参考にしながら一部修正し、原則、学童以上で、重症感のない患児においては、抗ウイルス薬を使わないで様子を見るオプションをもって対応した^{*7}。
- 迅速検査においては、その感受性が低いことが指摘されているが⁴⁾、とくに発熱した初期では陽性になることが少ないので、発熱後12時間以内に来院した児においては、迅速検査を原則行わないこととした^{*7}。

医療スタッフの確保

- 蔓延期の救急室での対応は、困難を極めた。とくに週末には、多くの患者が来院し、救急室の受付に長い列ができ、事務部門の増員、また救急室の医師の増員も行われ、指導医レベルの内科系医師が月に最低1回の数時間のシフトを担当した。

病棟における対応

PICU（小児集中治療室）の現状と受け入れ態勢の把握

- 感染が蔓延してきた2009年9月には、国内でも重症患者の報告、死亡例の報告がみられるようになり、同時に、小児のPICUへの入院症例がみられるようになってきた^{*8}。
- 当PICUにおいては、3床の個室と4人部屋の1室、計7床を新型インフルエンザ用の病床として割り当て、個室には重症患者を、4人部屋には急性期を過ぎ、病棟への移動を考慮する患者を割り当てた。
- 2009年10月には、患者数が常に数名に達しPICUにおける新型インフルエンザ患者数と重症度に応じてPICUの状況が院内にわかるように、病院内のホームページの最初のページに毎日更新を行った^{(1)*9}。

入院患者に対する感染対策

- インフルエンザは主に飛沫感染するが、小児、とくに乳幼児では、自らの飛沫をコントロールできず、また唾液、鼻汁などを医療従事者に付着させる可能性があり、通常の飛沫感染予防に接触感染予防を併用する。
- 今回の新型インフルエンザ感染症においては、初期の時点では空気感染をも考慮したN95マスク、ガウン、ゴーグルなどの完全装備をしていたが、その後のデータからその必要性がないことが判明した^{*10}。

① PICUにおけるインフルエンザ入院患者状況のレベル化とその対応

レベル	対応
green	インフルエンザ入院患者なし
yellow	インフルエンザ患者入院あり、さらにインフルエンザ患者の入院可能、しかし、そのうち入院制限が出現する可能性あり
red	入院制限あり、ICU入室を前提とする定時手術を基本的にとめる
black	ICU閉鎖、院内急変のみ対応（院内発生の際緊急手術には必要に応じて対応）、救急患者も受け付けない

医療資源について

防護具の確保

- 蔓延期において、サージカルマスク、ガウンなどの防護具は、過去に備蓄されたものなどを含め、その数の把握を随時行った。
- それぞれの供給が足りなくなることはなかったが、他部門との連携を行いながら、現状を早めに把握し、それに対しての対応を考えることが重要であった。

抗インフルエンザ薬

予防投与

- 家族内で新型インフルエンザ感染症が発生し、児に免疫不全、心疾患、肺疾患、糖尿病などの基礎疾患がある場合、または免疫抑制薬を服用している場合、抗インフルエンザ薬の予防投与をインフルエンザ流行当初から行った。
- 基礎疾患のない児に対しては、その効果が季節性インフルエンザでは明らかでないことから、行わない方針とした。
- その投与期間は10日間であったが、家族内でさらなる感染者が出た場合、その治療をどこまで継続するかが大きな問題となった。
- 最終的に2009年9月末にWHOからの予防内服中止の勧告があった後、予防投与をすべての患者において中止した。

適正使用

- 限られた抗インフルエンザ薬を必要な患児に使用するため、抗インフルエンザ薬の院内処方に対して処方制限を行った^{*11}。このため、処方された児のデータはすべて薬剤部に残り、その投与量の推移、適正使用を監視することができた。一方で、処方制限を解除するための手間、それを受ける薬剤部の人的不足などが問題となり、2009年11月、12月の週末には、その制限を解除し、その代わりに適切な患者に処方を行うことを院内に周知した。
- 抗インフルエンザ薬に対する耐性ウイルスの報告があり⁵⁾、使用頻度と耐性発生率との間に明らかな相関関係は認められないものの、有効な医療資源を活用するためにも薬剤の適正使用が必要である。

新型インフルエンザワクチン

職員に対するワクチン接種

- 2009年10月末から供給された新型インフルエンザワクチンの接種に関しては、大きな混乱をきたした。まずは、初回に配布されたワクチンが全職員の約20%分しかなかったことから、その優先順位をどうするかで、各部門からの希望、要請もあり、その決定に苦慮した^{*12}。
- 最終的には、患者に最も接する可能性の高い部門である救急室、集中治療室などのスタッフから接種を開始し、その後、病棟、外来のスタッフへと移行した。それ以降、随時配布されたワクチンによって、2009年12月末にはすべての職員のワクチン接種が完了した。

^{*11} 職員医師が自らや家族のために、必要のない抗インフルエンザ薬を処方することを防止するための対応。

^{*12} 新型インフルエンザは小児に感染者が多いことが明確となっていたが、小児専門医療施設に特別に多くのワクチンの数が初期に配布されることはなかった。その疾患の疫学に応じた臨機応変な対応が必要である。

② 新型インフルエンザワクチン優先順位

CATEGORY 1

呼吸器系の基礎疾患をもつ児（気管支喘息を含む）
 [理由：当院入院例の約半数に気管支喘息の既往の児が含まれている]
 神経筋疾患をもつ児 [理由：海外の報告で、小児の死亡例の基礎疾患の9割を占める]
 血行動態に影響のある心疾患をもつ児

CATEGORY 2

妊婦 [理由：海外の報告で、入院例、重症化例が多い]

CATEGORY 3

免疫不全患者（先天性、後天性、化学療法後など）
 内分泌疾患をもつ児（糖尿病など）
 肝臓疾患をもつ児（肝不全など）

（当院の疾患別優先順位）

*13

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000s2wz-att/2r9852000000s307.pdf>

患者に対するワクチン接種

- 2009年12月になり、患者へのワクチン接種が可能となり、患者にも同様に優先順位をつけ（②）、新型インフルエンザワクチン外来を設け、接種を開始した。
- とくに感染すると重症となると推定されていた免疫不全、呼吸器疾患、循環器疾患患者、妊婦には、優先的に接種を行ったが、その初期には接種数に限りがあり、数時間でワクチンがなくなり、接種希望者に十分なワクチンが行き渡らない状況が続いた。しかしながら、近医での接種が可能となり、また2010年1月になると大量のワクチンが接種可能となり、流行のピークが過ぎていったことも相まって、新型インフルエンザワクチン外来への患者は激減し、2010年1月末には閉鎖した。

今後の課題

厚生労働省の新型インフルエンザ対策総括会議の報告書から

- 今後の課題に関しては、厚生労働省の新型インフルエンザ対策総括会議の報告書が発表されており^{*13}、この報告書の中での全般的事項として、次の5点が指摘されている。
 - ① 病原性等に応じた柔軟な対応（感染力だけでなく致死率などを総合的に考慮したうえでの対策の選択）
 - ② 迅速・合理的な意思決定システム（国における意思決定プロセスと責任主体を明確化するとともに、医療現場や地方自治体などの現場の実情や専門家の意見を的確に把握し、迅速かつ合理的に意思決定のでき、かつ透明性のあるシステムづくり）
 - ③ 地方との関係と事前準備（関係者間で対処方針の検討や実践的な訓練を重ねるなどの準備、また、地方の役割分担の事前の確認が必要）
 - ④ 感染症危機管理に関わる体制の強化（国、地方における感染症対策に関わる危機管理を専門に担う組織や人人体制の大幅な強化、人材の育成、関係機関のあり方や相互の役割分担、関係の明確化等が必要）
 - ⑤ 法整備（感染症法や予防接種法などを含めた、感染症対策全般のあり方の見直しなど）
- 一方、各論として、① サーベイランスの充実、② 広報、リスクコミュニケーションの改善、③ 水際対策のあり方の再検討（空港での検疫をどこまで行うか）、④ 公衆衛生対策（学級、学校閉鎖のあり方など）、⑤ 医療体制のあり方（発熱外来、発熱相談センターなどの存在意義）、⑥ ワクチン制度の見直し、運用上の問題点などがあげられている。

抗インフルエンザ薬の適正使用

- 日本での新型インフルエンザ感染症による死亡率は100万人あたり0.2人であり、他の国々と比較しても非常に低い率であった（米国3.3、英国2.2、オーストラリア8.6）⁶⁾。今回の新型インフルエンザ感染症では、国内で多



アドバイス

- 今後流行が懸念される高病原性鳥インフルエンザ (H5N1), あるいは他のインフルエンザ感染症のアウトブレイクに対しては, 今回の新型インフルエンザ対応の教訓を生かした対応が必要である.
- 貴重な医療資源である抗インフルエンザ薬の適正使用について, 今後検討が必要である.
- 今後流行が懸念されるインフルエンザ感染症に対するワクチン接種に関しては, その政策を国策として考える専門委員会の設置が必要である.

くの患者に抗インフルエンザ薬が処方されたが, それが死亡率の低かった一つの理由となっていることは確かであろう. 抗インフルエンザ薬を発症後 48 時間以内に投与すると発熱期間が 1.5~2 日短縮することが知られている^{7)*14} が, インフルエンザは基本的に自然治癒する疾患である.


- 今回は, 季節性インフルエンザとは別の過去に経験のないインフルエンザ感染症であるということで, 抗インフルエンザ薬が多用された. 限られた医療資源を有効に使うためにも, また今後起こりうる抗インフルエンザ薬に対する耐性獲得も考慮して, 日本での抗インフルエンザ薬投与の効果について再度検討する余地があると思われる.

予防接種政策を検討する専門委員会の必要性

- ワクチン接種においては, 米国では 8 月末にすでに ACIP が新型インフルエンザのワクチンの供給体制, 接種対象者などを発表していたのに対して⁸⁾, 日本国内では, その対応で混乱していた. このような臨時の体制に対応するためにも, 常時ワクチン政策を国策として検討する専門委員会を常設し, 継続的に方針を立てていかななくてはならない^{*15}.

文献

- 1) Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection : Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 ; 58 : 467-70.
- 2) Up to date : swine influenza A (H1N1) infections — California and Texas, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 ; 58 : 435-7.
- 3) Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. PLoS Curr Influenza 2009 : RRN1139.
- 4) Uyeki TM, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. Clin Infect Dis 2009 ; 48 : e89-92.
- 5) Up to date on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus : January 2010. Wkly Epidemiol Rec 2009 ; 85 : 37-40.
- 6) WHO Weekly Surveillance. November, 2009.
- 7) Piedra PA, et al. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. Pediatrics 2009 ; 124 : 170-8.
- 8) Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2009. MMWR Recomm Rep 2009 ; 58 (RR-10) : 1-8.

*14  インフルエンザの合併症の予防を支持するデータは存在しない.

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practice

*15 わが国にも, インフルエンザワクチンのみならず他のワクチンに対しても ACIP のような専門家の政策集団が必要で, 今後その設立と積極的な活動が望まれる.

◎ 症例別 ブロードからナローへ

重症感染症における抗菌薬治療のモデルケース

2) 細菌性髄膜炎

上山伸也・齋藤昭彦

国立成育医療センター 第1専門診療部感染症科

Summary

- 新生児では感染兆候は発熱だけではない。
- 小児での経験が豊富で、データの蓄積のある抗菌薬を使用する。
- 腰椎穿刺の前に頭部 CT が必要な患者は、中枢神経病変の既往がある、乳頭浮腫がある、Focal sign を伴う神経学的所見がある、免疫不全がある、の4つである。
- 細菌性髄膜炎の治療経過を「発熱、白血球、CRP」だけで判断してはならない。必ず臓器特異的なマーカーを追いかける。

Key words 細菌性髄膜炎, 新生児敗血症

はじめに

小児において、細菌性髄膜炎はその重症度、神経学的な予後の悪さから、絶対に見逃せない疾患である。ここでは我々が経験した症例を検討しながら、適切な細菌性髄膜炎の診断、治療、経過観察の仕方、合併症の見方について言及する。

1 症例呈示

【症例】日齢 25 男児

【主訴】呼吸困難

【現病歴】入院 6 時間前までは元気だった。入院 3 時間前にミルクを飲ませようと起こしたときに、ボーッとしたり様子があり、吸啜をせず、呼吸が荒く、顔色不良を認めたため救急車を要請した。入院 10 時間前、6 時間前にはミルクを 80 mL (通常量) ずつ哺乳し

ていた。

【Review of system】鼻汁なし、鼻閉なし、咳漱なし、下痢なし、嘔吐なし

【既往歴】34 週 6 日、2,500 g, Apgar score 8 (1 分)/8 (5 分)、骨盤位、低置胎盤のため緊急帝王切開で出生。新生児一過性多呼吸のため日齢 2 まで酸素投与を行われていた。日齢 11 でパリビズマブ接種。

【身体所見】Vital signs : 体温 37.6℃, HR 196/min, RR 60/min, SpO₂ 100% (酸素マスク 10 L), BP 85/-, General appearance : 時に啼泣があり、自発開眼あるも、すぐにぐったりしてしまう、顔色不良、呻吟あり、陥没呼吸あり、大泉門 : 2×2 cm, やや陥没、眼球結膜黄染あり、咽頭発赤なし、頸部リンパ節腫脹なし、肺 : 清、心 : 心雑音なし、整、腹部 : 軟、腫瘤なし、四肢 : 末梢冷感あり、

Capillary refill time < 2 秒, 皮膚: 皮疹なし
 日齢 25 の男児が呼吸の問題で救急外来へ搬送されてきたケースである。見た目にはぐったりしていて全身状態は不良であり, 頻拍があり呼吸回数は 60 回と多呼吸を認め, 陥没呼吸, 呻吟を認めた。黄疸もあったが, 明らかな発熱は認めなかった。

通常感染症であれば発熱があるものと理解されているが, 新生児の感染症では必ずしも発熱を認めないことがある。小児では「ぐったりしている」という状態は, 感染兆候として有名だが, それ以外の症状も知っておきたい。本症例のように呼吸窮迫症状や無呼吸なども髄膜炎, 敗血症のサインの一つであり, 呼吸の問題があっても実は呼吸とは無関係の全身感染症であったりすることも決してまれではない。逆に新生児の細菌性髄膜炎では項部硬直は 13%, 大泉門膨隆も 25% 程度しかみられず¹⁾, これらの所見がないことは, 髄膜炎の除外には役に立たない。熱以外の重要な感染兆候も知っておきたい (表 1)。

② 細菌性髄膜炎の初期治療

本症例では, まず重症細菌感染症を疑い, 血液培養を小児用好気ボトルで 2 本 (2 カ所

から採血), 一般検尿, 尿培養, 髄液検査, 髄液培養を速やかに行い, 結果が出る前に抗菌薬の投与が必要である。

細菌性髄膜炎が疑われた場合の治療は暗記しておきたい。救急外来で行うべきは以下の二つである。

① デキサメサゾン 0.15 mg/kg/dose の投与

② 抗菌薬による初期治療

① デキサメサゾンについて

成人では, 特に肺炎球菌性髄膜炎において, 抗菌薬投与前にデキサメサゾンを使用すると, 神経学的後遺症と生存率が改善されるといわれているが²⁾, 小児においては生存率は改善されないというデータがある³⁾。また, 抗菌薬投与後にデキサメサゾンの投与で予後が改善されたという報告はない。また新生児でも有効性は確立しておらず, 投与は行わない。乳幼児, 小児の場合は抗菌薬投与前に, デキサメサゾン 0.15 mg/kg を 6 時間毎, 2 日間投与する。インフルエンザ菌 b 型による髄膜炎ではデキサメサゾンの有効性が確認されているが⁴⁾, 肺炎球菌による髄膜炎ではデキサメサゾンの有効性は議論されているところであり, はっきりとした結論は出ていない⁵⁾。

② 抗菌薬による経験的治療 (あるいは empiric therapy) について

各種培養を提出後, 速やかに抗菌薬を投与する。小児の細菌性髄膜炎では年齢ごとに起炎菌が異なり, それに伴って経験的治療も異なる。まず年齢ごとの起炎菌を理解しなければならない。具体的には表 2 のような起炎菌を想定し, 抗菌薬を選択する。日本ではパニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP; カルベニン[®]) やメロペネム (MEPM; メロペン[®]) などが経験的治療として選択されている。しかしながら世界的標準治療としては, バンコマイシン (VCM; 塩酸バンコマイシン[®]) + 3 世

表 1 新生児の細菌性髄膜炎の臨床症状

体温不安定 (発熱, 低体温)	60%
Irritability (易刺激性)	60%
哺乳不良/嘔吐	48%
痙攣	42%
呼吸窮迫	33%
無呼吸	31%
黄疸	28%
大泉門膨隆	25%
下痢	20%
項部硬直	13%

(文献 1 より)

表2 年齢別の起炎菌と推奨される初期治療

年齢	起炎菌	抗菌薬
<1 ヶ月	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogens</i> 他のグラム陰性桿菌	アンピシリン+セフトキシム
1～23 ヶ月	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b* <i>E. coli</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	バンコマイシン+3 世代セファロスポリン (セフトキシム, セフトリアキソン)
2 歳以上	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b* <i>Neisseria meningitidis</i>	バンコマイシン+3 世代セファロスポリン (セフトキシム, セフトリアキソン)

※文献5には *Haemophilus influenzae* は起炎菌として記載されていないが、日本では Hib ワクチンの導入の遅れによって 2010 年現在でも同菌による細菌性髄膜炎が発症しており、今なお起炎菌として重要である。

(文献5より)

代セファロスポリンが最も用いられている抗菌薬である。

3 臨床経過と解説

【検査所見】

血算：WBC 1,980/ μ L (Band 15%, Seg 20%, Lymph 58%, Mono 5%, Baso 1%, Eosino 1%), Hgb 11.7 g/dL, Plt 587,000/ μ L

生化学：T-bil 7.7 mg/dL, AST 22 IU/L, ALT 13 IU/L, LDH 244 IU/L, Na 133 mEq/L, K 5.0 mEq/L, Cl 103 mEq/L, BUN 9.4 mg/dL, Cre 0.3 mg/dL

尿一般検査：WBC 反応(-), 亜硝酸塩陰性, 白血球<1/HPF

髄液検査：細胞数 216/ μ L (多核球 97%, 単核球 3%), タンパク 592 mg/dL, 糖<1 mg/dL

髄液グラム染色：グラム陽性双球菌が散見される。

本症例では重症細菌感染症が疑われたため、血液培養 2 セット, 尿培養, 髄液培養

施行後, すみやかにアンピシリン (ABPC; ビクシリン®, ペントレックス®他) とセフトキシム (CTX; クラフォラン®, セフトタックス®) が投与された。その後胸部 X 線検査, 頭部 CT (いずれも異常所見なし) が施行され, ICU へ入室となった。

髄液検査の前に頭部 CT をとるべきか否か, がよく議論となるが, 成人では頭部 CT の適応が報告されているが⁶⁾, 小児では明確な適応は不明である。IDSA の細菌性髄膜炎のガイドラインでは以下の四つのいずれかを満たせば, 腰椎穿刺の前に頭部 CT が推奨されている。

1. 中枢神経病変の既往がある (CSF シャント, 水頭症, 頭部外傷, 脳神経外科術後, 脳占拠性病変の存在)
2. Focal sign を伴う神経学的所見 (脳局在症状): 外転神経 (VI), 顔面神経 (VII) 麻痺の場合は腰椎穿刺を遅らせてはいけない
3. 免疫不全がある
4. 乳頭浮腫がある

本症例では、いずれも満たさなかったので、先に腰椎穿刺がなされた。検査後1時間が経過して、髄液検査結果が明らかとなり、髄液細胞数、タンパクの増加と糖の著明な低下があり、髄液グラム染色でグラム陽性双球菌が散見されたため、肺炎球菌もしくはB群溶連菌による細菌性髄膜炎が強く疑われたため、抗菌薬はバンコマイシンとセフトキシムに変更された。

細菌性髄膜炎の典型的な髄液所見として、

■髄液中 WBC > 1,000/μL, 好中球優位

■髄液中蛋白 > 150 mg/dL (未熟児),
> 100 mg/dL (成熟児)

■髄液中糖低下 < 20 mg/dL (未熟児),
< 30 mg/dL (成熟児)

などが挙げられる。ただしこのような所見がなくても細菌性髄膜炎が否定できないことも多々ある。血糖と髄液糖の比率もその鑑別に用いられることがある。原則としては、

■新生児：髄液中糖/血糖 ≤ 0.6

■2ヵ月以降の小児：髄液中糖/血糖 ≤ 0.4
となることが多い。

ただし、感染によるストレスで血糖が上昇しやすいことから、新生児髄膜炎の急性期にはあまり役に立たないといわれている。新生児においては、このように小児の細菌性髄膜炎の診断は時に困難であり、24~48時間後に髄液検査を再検して初めて、細菌性髄膜炎と診断できることもある。したがって、全身状態が悪いときは1回の髄液検査で髄膜炎を否定せず、再検することも重要である。

またしばしば“traumatic tap”になってしまい、髄液の解釈が難しくなることがある。この場合白血球数/赤血球数の比が白血球数1に対して赤血球数が約500以上の場合、髄液中の細胞数増加があるという目安になる。また、1:100以下であると髄膜炎の可能性が低くなる⁷⁾。しかしながら、血中の白

血球、赤血球数の値の影響を受けやすく、その値だけで判断をするのは危険である。もし traumatic tap があって、解釈に困った場合は、髄液培養が陰性という結果がでるまで、髄膜炎として治療するべきである。

またラテックス凝集試験も診断の補助になる。特に抗菌薬の先行投与があった場合や、緊急で腰椎穿刺をする前に抗菌薬を投与せざるを得なかった場合などに役に立つ。ラテックス凝集試験には *H. influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis* などを判定するものがあるが、あくまでも補助的なものであり、特異的なものではないので注意が必要である。

第2病日に血液培養と髄液培養の結果が判明し、*Streptococcus bovis* (ペニシリンに感受性あり)と判明し、アンピシリンに de-escalation した。第4病日に 38.5℃の発熱を認めたため、再度髄液検査を施行したところ、細胞数 570 (多核球 25%, 単核球 75%), タンパク 293 mg/dL, 糖 21 mg/dL であり、髄液グラム染色では菌は認めず、培養も陰性であった。細胞数の上昇があり、炎症は持続していると思われたが、タンパク、糖の改善と細菌学的検査の改善を認めたため、細菌性髄膜炎の治療は有効と考え、治療を継続した。第7病日に 39.0℃まで発熱したため、硬膜下水腫、硬膜下膿瘍、脳膿瘍などの除外のために再度頭部造影 CT を施行した。異常所見を認めなかったために、そのまま治療は継続した。最終的には14日間の治療を完遂し、退院時の ABR で異常を認めず、神経学的後遺症を残さずに退院した (図1)。

細菌性髄膜炎の治療が順調かどうかを見極めるポイントはいくつかあるが、最も大切なのは「初診時に髄膜炎と診断した所見」とベッドサイドでの診察で分かる所見 (意識状態、

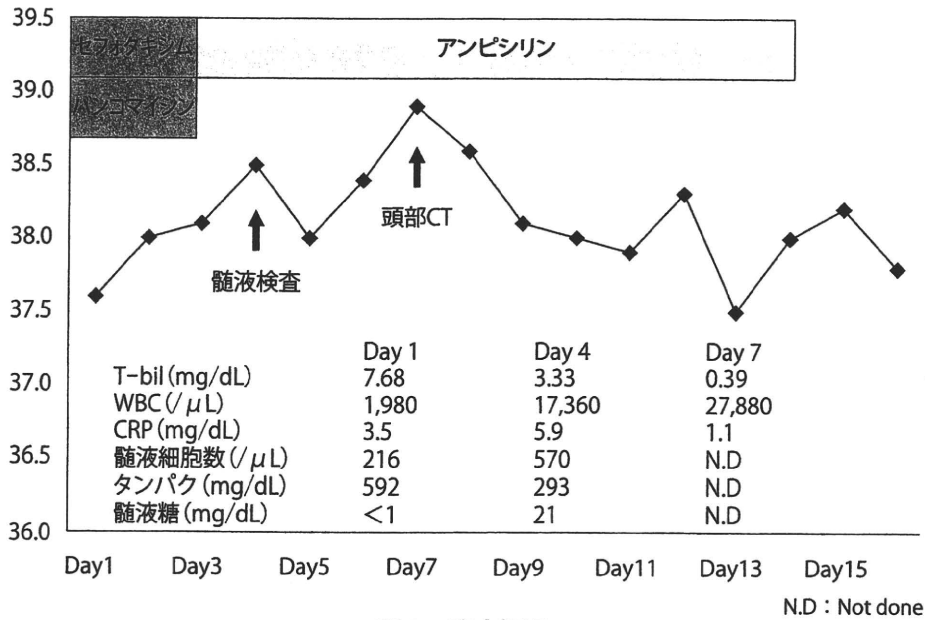


図1 臨床経過

バイタルサインなど)を追いかけることである。髄膜炎と診断した最も根拠のある所見は「髄液所見, 髄液培養・グラム染色」のはずである。第4病日で発熱をした際に安易に細菌性髄膜炎の治療の失敗と考える必要はない。髄膜炎に特異的なパラメータ(この場合は髄液所見)を確認し, さらにベッドサイドで得られる診察所見を確認することが重要である。本症例では意識状態は改善しており, 体温以外のバイタルサインは正常であった。髄液所見と細菌学的検査においても抗菌薬は有効と考えることができたので, 発熱にとらわれず, アンピシリンでの治療を継続した。

第7病日で再度発熱を認めた。起炎菌が同定され, 感受性があり, かつ経験的に治療成功率の高いアンピシリンを髄膜炎量で治療していたため, 髄膜炎の治療失敗とは考えず, 合併症の検索を行った。具体的には硬膜下水腫, 硬膜下膿瘍などの髄膜炎の合併症, あるいは菌血症に伴う関節炎・骨髄炎, 院内感染としての肺炎, カテーテル関連感染, 尿路感染症, ウイルス感染症などである。他には薬

剤熱や初期治療にデキサメサゾンを使用していれば, 中止に伴う発熱なども考える必要があるだろう。本症例では身体所見は明らかな所見はなく, また頭部CTでも異常所見を認めなかったため, 上記の鑑別疾患のうち治療介入が必要なものはないと考え, アンピシリンによる治療を継続した。

本症例のように細菌性髄膜炎の診断がつかなくても, 経過中に再発熱をきたす症例は決してまれではない。発熱, 白血球やCRPという髄膜炎の経過観察において「間接的な」マーカーを頼りに, 抗菌薬を次々と変更されてい

表3 起炎菌毎の細菌性髄膜炎の推奨治療期間

起炎菌	治療期間
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10~14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14~21
好気性グラム陰性桿菌*	21
<i>Listeria monocytogens</i>	21日以上

*新生児の場合は髄液培養が陰性化して2週間もしくは総治療期間3週間以上(治療期間はより長くなる方を採用する)

くプラクティスを見たことがあるが、臓器特異的なマーカーをしっかりと追いかけることが肝要である。各菌において適切な治療期間(表3)⁵⁾が設定されており、治療終了の指標にCRPを用いてはならない。白血球の値の

推移は病状と相関がない。白血球の異常高値や発熱をもとに、抗菌薬を考えると迷走するのである。「患者を治療するのであって、検査所見を治療することはあってはならない」のである。

参考文献

- 1) Pong A, Bradley JS : Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 13 : 711-733, 1999
- 2) de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study I : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347 : 1549-1556, 2002
- 3) Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS : Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. *JAMA* 299 : 2048-2055, 2008
- 4) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al : Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 278 : 925-931, 1997
- 5) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39 : 1267-1284, 2004
- 6) Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ : Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345 : 1727-1733, 2001
- 7) Mazon SS et al : Interpretation of traumatic lumbar punctures : who can Go Home? *Pediatrics* 111 : 525-528, 2003



齋藤昭彦 氏



城野洋一郎 氏



柏木征三郎 氏



永井英明 氏

座談会

DISCUSSION

インフルエンザ ワクチンの効果

(2010年2月17日(水) 於・東京)

〈出席者〉

柏木征三郎

独立行政法人国立病院機構
九州医療センター名誉院長

城野洋一郎

(財)化学及血清療法研究所
第二研究部部長

齋藤昭彦

国立成育医療研究センター病院
内科系専門診療部感染症科医長

永井英明

独立行政法人国立病院機構
東京病院外来診療部長

(発言順)

柏木(司会) 新型インフルエンザ H1N1 がついに 2009 年に発生いたしました。診断、治療、流行拡大の対策などはかなり進んでおりますが、予防法としてのワクチン接種が大きな問題となりました。

わが国のインフルエンザワクチンは、従来から不活化スプリットワクチンでアジュバントは加えられていません。しかし、今回はアジュバントワクチンも使用可能となりました。このような観点から、特にアジュバントワクチンの使用のご経験のあるお二人の先生方、国立病院機構東京病院の永井英明先生、国立成育医療研究センター病院の齋藤昭彦先生にお越しいただきました。また、ワ

クチン製造の専門家である化学及血清療法研究所の城野洋一郎先生にもご出席いただいて種々お話をお聞きしたいと思います。

インフルエンザワクチンの種類と接種量

柏木 従来からアジュバントの加えられていないワクチンには、全粒子やスプリット、サブユニットなどといわれているものがありますが、城野先生、これを少し解説していただけますでしょうか。

城野 全粒子ワクチンは、ウイルス粒子を精製