

細菌性髄膜炎治療の進歩 The Lancet, Nov.10,2012 (Series)

Bacterial Meningitis、Advances in Treatment of Bacterial Meningitis

医療法人健育会西伊豆病院 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正 H25. 4

著者：

Diederik van de Beek 教授、Matthijs C Brouwer MD,

アムステルダム感染免疫センター神経科、アムステルダム大学、オランダ

Guy E Thwaites,

臨床感染研究センター感染症科、ロンドンキングス大学、英国

Allan R Tunkel MD,

モンマウス医学センター内科、ニュージャージー州、米国

The Lancet、Nov.10,2012 に「細菌性髄膜炎治療の進歩」がありました。

小生、自分で髄膜炎を治療することはありませんが内科救急の必須疾患ですのでまとめてみました。

細菌性髄膜炎は後進国では大変多いのだそうで、たまげたのはアフリカのアンゴラで細菌性髄膜炎の小児 723 例に対し cefotaxime (クラフォラン、セフトックス) を最初の 24 時間、持続点滴と bolus にランダムに割り振ったスタディで 272 例 (38%) が死亡し、投与方法により退院時死亡あるいは不具率に差はなかったというものです。

「こんなスタディができてしまうくらい多いんかい！」と驚きました。

細菌性髄膜炎患者の 5 分の 1 は死亡か不具になるのだそうです。

即座の抗菌薬投与で予後は改善し抗菌薬投与開始が 3 時間遅れると 3 カ月死亡率が増加するそうです。

青木眞先生の「レジデントのための感染症診療マニュアル」では「来院後 30 分以内に抗菌薬を開始せよ！」とのことでした。

先日、青木眞先生が当院に見え、ミーハーな小生は、医局でツーショット写真をお願いしてしまいました。当院にとっては天皇陛下が来られたようなものです。医局でも大騒ぎでした。

驚いたのはバンコマイシンは大変高価な為、後進国ではめったに手に入らないのだそうです。バンコマイシンは国内では 0.5g 2899 円、ロセフィン (CTRX) は 1g 1258 円です。後進国では VCM に代えて moxifloxacin (アベロックス) か rifampicin が使えるかもしれないとこの the Lancet では提案していました。

アフリカの髄膜炎菌の流行ではなんと CTRX (ロセフィン) か CP (クロランフェニコール) 筋注を 1 回だけやるのだそうです。

なおこの総説では、インフルエンザ菌と髄膜炎菌髄膜炎は普通、最低 7 日治療。

肺炎球菌髄膜炎は 10 日から 14 日治療せよとのことでした。

なんと我々は贅沢な国に住んでいるんだらうと反省させられました。

そう言えば、友人が中国を旅行して風邪を引いたので病院にかかったところ「高いけどとてもいい薬があるから注射しようか？」というので薬の名を聞いたらなんとゲンタマイシンでした。風邪に対しこういう抗菌薬の使われ方をしているのかと呆れました。

西安（昔の長安）を家族旅行した時、ガイドの張さんが「あの建物は人民解放軍の軍医を栽培する学校」と言っていました。まあ、意味は判るので訂正しないでおきました。朝、ホテルの1階へ降りていたらトイレで張さんがドアを開放してこちらを向いてウンコをしていて、私と小学校3年の次男に向かって「やあっ！」と明るく手を挙げて挨拶してくれました。2人で目が点でした。中国ではトイレ使用中はドアを開け、閉まっているときは空いているのです。

子供らには横山光輝の漫画の「三国志」や「項羽と劉邦」、「史記」を読ませておいたので大興奮でした。特に「鴻門の会」の鴻門には小さな博物館があり人形が置かれていて子供らが「あっ、項羽！ 樊噲（はんかい）！ 范增！」と大騒ぎで張さんが「何で知ってるんだ？」と不思議がっていました。

張さんに秦の始皇帝の咸陽城かその近くの阿房宮を見たいと言ったらげげんな顔をされました。中国では王朝が替わると宮殿は徹底的に破壊されてしまうので何も残っていないのです。それでも阿房宮の天文台跡とかいうところに連れて行ってくれました。ただの小山があるだけでしたが深く感動しました。

このあたりこそ史記の「刺客列伝」に出てくる荊軻（けいか）が始皇帝暗殺を図った場所なのです。荊軻は始皇帝に何とか面会する為、秦から指名手配されていた樊（はん）將軍に会い「あなたの首があれば始皇帝に会うことができる」と持ちかけます。樊將軍は喜んで自ら我が首を刎ねます。

荊軻は樊將軍の首と、献上する燕の国の地図の巻物を持ち、中に短剣を忍ばせます。人々は白の喪服を着て易水まで見送り荊軻は「風簫簫（しょうしょう）として易水寒く壮士一たび去りて復た還らず」と歌を詠んで秦へと出発します。

長安の咸陽城で荊軻は始皇帝に会い地図を捧げます。

「秦王、図をひらく。図窮まりて匕首（ひしゅ、短剣）あらわる。因りて左手もて秦王の袖をとり而して右手に匕首を持ちてこれを刺す。未だ身に至らず。

秦王驚き自ら引き起つ。袖、絶つ。剣を抜かんとす。剣長し。」

荊軻は短剣で始皇帝を刺そうとし、始皇帝は自分の剣を抜こうとするのですが剣が長くて抜けません。

家臣たちは驚きますが、秦では殿上に上がる時、武器をもつことは許されずまた秦の法は厳格でした。家臣たちはおろおろと下で見守るばかりです。

家臣は「王、剣を負え！」と叫び、始皇帝は剣を背中に負って剣を抜き、荊軻を撃ちます。

「遂に抜きて以て荊軻を撃ち其の左股を絶つ。荊軻廢（たお）る。即ちその匕首を引き以て秦王になげうつ。中（あ）たらず。桐柱に中（あ）たる。軻八創を被る。」

この「刺客列伝」の短文で畳みかけるテンポのよさ、手に汗握る描写力、まさにしびれるような名文です。

髄液をグラム染色したら経験治療は次のように行います。

- ・ 対の GPC（肺炎球菌狙い）：VCM+ceftriaxone または cefotaxime
- ・ 対の GNC（髄膜炎菌狙い）：ceftriaxone または cefotaxime
- ・ GPR（リステリア狙い）：ampicillin または PCG±aminoglycosid
- ・ GNR（E coli 狙い）：ceftriaxone または cefotaxime

要するに GNC（髄膜炎菌）と GNR(E coli) は第 3 世代セフェム（ceftriaxone: ロセフィンか cefotaxime: クラフォラン、セフトアックス）を投与します。

GPC（肺炎球菌）だったら第 3 世代セフェムに更に VCM を追加するのです。

一方、GPR(リステリア)は ampicillin か PCG±aminoglycoside です。

リステリアはセフェム耐性菌なのでセフェムは使えず ampicillin を使わなければなりません。

リステリア (*Listeria monocytogenes*) を考慮しなければならぬのは 1 歳未満児と 50 歳以上、要するに免疫不全がありそうな時です。

我々が一番遭遇する 2 歳から 50 歳までの感染性髄膜炎で多いのは肺炎球菌 (*S pneumoniae*) と髄膜炎菌 (*N meningitidis*) です。日本では Hib が最近まで接種されてなかったのがインフルエンザ菌 (*H influenza*) も考えないといけないようです。

N meningitidis はなぜ meningitis でなく meningitidis なんだろうと不思議に思い調べたところ meningitis はラテン語第 3 変化名詞ですが、不規則活用で属格（・・・の）が meningitidis になるのだそうです。

テルマエ ロマエ (*thermae romae*) は最初の *thermae* が複数主格、*romae* は女性第 1 変化名詞属格（・・・の）です。だからテルマエ ロマエは「ローマの浴場」です。

2 歳未満児の髄膜炎の原因菌として *Streptococcus agalactiae* がありますが、これは男性第 2 変化名詞単数主格＋女性第 1 変化名詞属格です。

昔、小林多喜二の母校、小樽商科大学（元小樽高等商業学校）を見学したことがありましたが図書館の外壁にでかでかと「ARS LONGA VITA（ウィタ）BREVIS（芸術は長く人生は短し）」と大書されていて感動しました。

ハリーポッターは、魔法の呪文がラテン語になっていますが、ハリーが「*eternum inflamare!*（永遠に燃えよ、副詞＋動詞命令形）」と叫ぶと突然炎が燃え上がりだしました。

以前、ローマから電車でナポリに行く途中、「Latina」という小さな駅があり感動しました。車窓から写真を撮ろうとカメラを取り出しているうち発車してしまい撮ることができませんでした。ラテン語はもともとこのあたりのラティウム地方の方言です。

年齢別の起因菌は以下の通りです。

- ・ 1 カ月未満児起因菌は *Str.agalactiae*, *E.coli*, *Listeria monocytogenes*
- ・ 1 カ月-23 ヶ月児起因菌 : *S agalactiae*, *E coli*, *S pneumoniae* ,*N meningitidis*
- ・ 2 歳から 50 歳起因菌は *S pneumoniae*、*N meningitidis*.
- ・ 50 歳以上起因菌は *S pneumonia*, *N meningitidis*, *Listeria*, *GNR*

要するに覚え方は、まず 2 歳から 50 歳までの *S pneumoniae* と *N meningitidis* を覚え、乳児はこれに *Str agalactiae*、*E coli* が加わります。

1 カ月未満と 50 歳以上は *Listeria* が加わると覚えればよさそうです。

大変興味深かったのは、髄膜炎を起こしたとき抗菌剤がどの程度髄液に透過していくのかの一覧表があったことです。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性（髄液中抗菌剤／血漿中抗菌剤）は次の通りです。

【抗菌剤の髄液透過性（髄液中抗菌剤／血漿中抗菌剤）】

Benzympenicillin	0.1
Amoxicillin/Ampicillin	0.05
Cefotaxime	0.2
Ceftriaxone	0.1
Meropenem	0.3
Gentamicin	0.1
Amikacin	0.1
Vancomycin	0.2
Teicoplanin	0.1
Ciprofloxacin	0.4
Moxifloxacin	0.8
Levofloxacin	0.8
Chloramphenicol	0.7
Rifampicin	0.3

ロセフィン（ceftriaxone）と言えども透過性 0.1 で、10 投与して 1 しか髄液に入らないのだなあ  
と驚きです。

成人で ceftriaxone 4g/日(12h 毎), cefotaxime 8-12g/日(4-6h 毎< FONT face=Century>)と大量投

与が必要なのも領けます。

アンピシリンなんて透過性わずか 0.05 で成人投与量はやけっぱちの ampicilline 12g/日(4h 毎)です。

成人 VCM は 30-60mg/kg/日(8-12h)でトラフ値 15-20  $\mu$ g/ml とするそうです。

aminoglycoside, glycopeptides, polymixin は静脈投与で毒性が強く何と硬膜内投与することもあるそうですが硬膜内、脳室内投与の安全性、効果のデータはないそうです。以前、患者さんのアナムネを取っていたら、昔、ご家族が開業医で髄液に抗菌剤を注入されたらその直後に死亡したという方がいました。

Acinetobacter は meropenem  $\pm$  gentamicin/amikacin を使いますが MEPM 耐性なら colistin か polymyxinB 静注/硬膜内するのだそうです。

なお髄膜炎でカルバペネム使う時はメロペネムとせよとのこと。

しかしメロペネムは痙攣の閾値を下げるので注意が必要です。

デキサメサゾン先進国で肺炎球菌と H influenzae で死亡率と難聴が減少するのだそうで使用が勧められています。

不思議なことに先進国のスタディではデキサ使用にエビデンスが認められたのですが後進国（マラウイ、ベトナム、南ア）のスタディでは有効性が認められなかったそうです。ですからデキサの使用は先進国に限っています。

そう言えば、当院に青年海外協力隊でマラウイにいたというナースがいます。

「人の為に役に立ちたい」との事でこの 6 月に南相馬に転勤します。

気持ちはとてもよく解りますので引き留めることができません。

小生も昔、青年海外協力隊に行きたくて英語を一生懸命勉強しました。

髄膜炎が細菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌でなければデキサは中止すべきという専門家もいるのですが、オランダでは髄膜炎菌でもデキサを使用して有用だったとのこと。デキサ使用を肺炎球菌とインフルエンザ菌のみに限るべきかどうかまだはっきりしないようです。デキサは敗血症であってもリスクより利点が多いそうなので日本でも投与すべきでしょう。

デキサ使用量は小児 0.6 mg/kg/日静注、成人 10 mg/回 6 時間毎 4 日間投与です。

髄膜炎で daptomycin、linezolid、tigecycline などの新しい抗菌剤は十分なデータがまだありません。チゲサイクリンなんてチゲ鍋みたいで何だかおいしそう。

ちょっと驚いたのは、髄膜炎でグリセロールの効果は不明なのだそうです。

またアセトアミノフェンによる解熱の効果も不明だそうで、「髄膜炎で解熱させる意義はないんかい！！」とびっくりです。

すこしわくわくするのは補体 C5 特異性モノクローナル抗体で髄膜炎症状改善するかもしれないとのこと。

また、髄膜炎で低体温療法が効果があるかもしれないそうでスタディが進行中だそうです。

The Lancet 「細菌性髄膜炎治療の進歩」の要点は以下の 51 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

The Lancet 「細菌性髄膜炎治療の進歩」要点

1. 細菌性髄膜炎患者の 5 分の 1 は死亡か不具となる。
2. デキサメサゾンの効果は後進国ではっきりしない。
3. 即座の抗菌薬投与で予後改善する。
4. 髄液グラム染色による経験治療は以下の通り。
5. 対の GPC (肺炎球菌) : VCM+ceftriaxone または cefotaxime
  
6. 対の GNC (髄膜炎菌) : ceftriaxone または cefotaxime
7. GPR (リステリア) : ampicillin または PCG±aminoglycosid
8. GNR (E coli) : ceftriaxone または cefotaxime
9. 抗菌薬投与開始が 3 時間遅れると 3 カ月死亡率が増加する。
10. VCM は高価で後進国で使えない。
  
11. セファロスポリン耐性肺炎球菌多い地域は第 3 世代セフェムに VCM 併用
12. 髄膜炎菌はペニシリン耐性多く経験治療は第 3 世代セフェム使うべき。
13. 後進国では VCM に代えて moxifloxacin か rifampicin 使えるかも。
14. Listeria はセフェム耐性なので ampicillin を使う。
15. Listeria 疑ったら ampicillin 追加。
  
16. Listeria でペニシリンアレルギーならバクタ使用。
17. 1 カ月未満児起因菌は Str.agalactiae, E.coli, Listeria monocytogenes
18. 1 カ月未満児の経験的抗菌薬は ampicillin+cefotaxime
19. 1 カ月-23 ヶ月児起因菌 : S agalactiae, E coli, S pneumoniae ,N meningitides
  
20. 1 カ月から 23 カ月児は VCM+cefotaxime/ceftriaxone
21. 2 歳から 50 歳起因菌は S pneumoniae、N meningitidis.
22. 2 歳から 50 歳の経験治療は VCM+cefotaxime/ceftriaxone
23. 成人 VCM は 30-60mg/kg/日(8-12h)でトラフ値 15-20  $\mu$  g/ml
24. 成人で ceftriaxone4g/日(12h), cefotaxime8-12g/日(4-6h)
25. 成人で ampicilline 12g/日(4h 毎) 、PC-G 2400 万/日(4h 毎)

26. 50 歳以上起因菌は S pneumonia, N meningitidis, Listeria, GNR
27. 経験治療は VCM+ampicillin+cefotaxime/ceftriaxone
28. 免疫不全は VCM+ampicillin+cefepime/meropenem
29. 髄液透過性は ampicillin0.05, ceftriaxone0.1, meropenem0.3, GM0.1、
30. VCM0.2, Levofloxacin0.8, Rifampicin0.3
  
31. imipenam はてんかんの閾値を下げる。
32. aminoglycoside, glycopeptides, polymixin は毒性強く硬膜内投与することも
33. 硬膜内、脳室内投与の安全性、効果のデータはない。
34. 肺炎球菌髄膜炎は 10 日から 14 日治療。
35. インフルエンザ菌と髄膜炎菌髄膜炎は最低 7 日治療。
  
36. アフリカの髄膜炎菌流行では CTRX か CP 筋注 1 回、流行でなければ 5 日。
37. H influenzae は第 3 世代セフェム使うが日本は BLNAR 多く使えない。
38. 髄膜炎で CLSI の肺炎球菌 PC 感受性 break point が変更になった。
39. 感受性ありは MIC < 0.06  $\mu$  g/ml、耐性は 0.12  $\mu$  g/ml 以上。
40. 髄膜炎でカルバペネム使う場合はメロペネムにせよ。
  
41. Acinetobacter は meropenem  $\pm$  gentamicin/amikacin
42. Acinetobacter が MEPM 耐性なら colistin か polymyxinB 静注/硬膜内
43. 髄膜炎で daptomycin、linezolid、tigecycline は十分なデータがない。
44. 肺炎球菌髄膜炎で抗菌薬投与前/同時 dexamethasone 投与は予後改善。
45. デキサは小児 0.6 mg/kg/日静注、成人 10 mg/回 6 時間毎 4 日間投与。
  
46. デキサは先進国で肺炎球菌と H influenzae で死亡率、難聴減少し有用。
47. デキサは後進国（マラウイ、ベトナム、南ア）でエビデンスがない。
48. 髄膜炎が細菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌でなければデキサは中止？
49. デキサは抗菌薬投与後でも有効。
50. デキサは敗血症であってもリスクより利点大きい。
  
51. 髄膜炎でグリセロールの効果は不明。
52. 髄膜炎でアセトアミノフェンによる解熱の効果も不明。
53. 補体 C5 特異性モノクローナル抗体で髄膜炎症状改善するかも。
54. 髄膜炎で低体温療法が効果があるかも。

.....

細菌性髄膜炎治療の進歩 The Lancet, Nov.10,2012 (Series)  
Bacterial Meningitis、Advances in Treatment of Bacterial Meningitis

著者：

Diederik van de Beek 教授、Matthijs C Brouwer MD,  
アムステルダム感染免疫センター神経科、アムステルダム大学、オランダ  
Guy E Thwaites,  
臨床感染研究センター感染症科、ロンドンキングス大学、英国  
Allan R Tunkel MD,  
モンマウス医学センター内科、ニュージャージー州、米国

細菌性髄膜炎ではその5分の1の患者が死亡するか不具となる。  
初期からの抗菌剤使用で改善されるが、現在広く使用されている抗菌剤の効果は多剤耐性菌の出現により脅かされている。フルオロキノロンのような新しい抗菌剤がこのような場合役割を果たすかも知れぬが、それを支持する臨床データは少ない。

更に、デキサメサゾンのような補助的抗炎症治療がアウトカムを改善するか否かも議論が多い。細菌性髄膜炎が最も多い後進国ではデキサメサゾンは有効ではない。

その他の補助的治療、例えばグリセロール、paracetamol（旧大英帝国圏でアセトアミノフェンの事）、低体温療法などがテストされている。  
細菌性髄膜炎は重大かつ変化しつつある臨床の難題である。  
本稿ではこの難題（challenge）を、薬剤耐性菌が増加しつつある中、抗菌剤の最適化に焦点を当てて俯瞰し、現在、そして将来の補助的治療を検討する。

## 1. Introduction

急性細菌性髄膜炎は生命の危険のある感染症であり、その疫学は結合ワクチン(conjugate vaccine)使用によりかなり変化してきた。しかし髄膜炎罹患の代償は先進国であっても未だに大きく死亡率(mortality)、不具率(moribidity)は高い。

初期の抗菌剤投与により救命できるが多剤耐性菌の世界的出現により安価で広く使われている抗菌剤の効果が脅かされている。  
補助的な抗炎症治療（デキサメサゾンなど）の効果は後進国でははっきりしない。以上の理由から細菌性髄膜炎はますます臨床上の難題となってきた。  
本稿では、現在の様々な治療戦略を検討し、抗菌剤の進歩、補助治療に注目したい。



## 2. 初期の経験的抗菌剤投与 (Initial empirical antibiotics)

市中髄膜炎の髄液グラム染色によるエンピリカル治療は以下の通り

- ・ GPC in pairs (対になったグラム陽性球菌)

バンコマイシン+cefotaxime(クラフォラン、セフォタックス)か ceftriaxone(ロセフィン)

- ・ GNC in pairs (対になったグラム陰性球菌)

Cefotaxime(クラフォラン、セフォタックス)か ceftriaxone(ロセフィン)

- ・ GPR (グラム陽性桿菌)

Amoxicillin/ampicillin または PCG

アミノグリコシド追加も考える。

- ・ GPC in chains (鎖状のグラム陽性球菌)

Amoxicillin/ampicillin または PCG

アミノグリコシド追加も考える。

- ・ GNR (グラム陰性桿菌)

Cefotaxime (クラフォラン、セフォタックス)か ceftriaxone(ロセフィン)

細菌性髄膜炎は迅速に疑うことと即座の抗菌剤投与が生存率を増やし不具率を減少させるに重要である。ICU 入院の 156 名の肺炎球菌患者の前向き研究では抗菌剤投与開始が 3 時間をこえると 3 カ月後死亡率が増加した。

経験的抗菌剤投与はローカルファクター、年齢、合併症、リスク因子などに基づいて行う。

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) がペニシリンやセファロスポリンに耐性の地域では、1 カ月齢以上の市中細菌性髄膜炎患者はバンコマイシン+第 3 世代セファロスポリン (cefotaxime: クラフォラン、セフォタックス, ceftriaxone: ロセフィン) を投与すべきである。

バンコマイシン投与するか否かは第 3 世代セファロスポリン耐性の程度による。

セファロスポリン耐性の肺炎球菌が少ない地域 (<1%) では、第 3 世代セファロスポリン単独 (cefotaxime: クラフォラン、セフォタックス, ceftriaxone: ロセフィン) で普通は十分である。

またバンコマイシンは高価で後進国ではめったに使えない。

このような場合、肺炎球菌に有効なフルオロキノロン (moxifloxacin: アベロックス) やリファンピシンなどが使えるかもしれぬがその使用を支える臨床データは少ない。リファンピシンは安価で広く使われており髄液への移行も比較的好く、ceftriaxone (ロセフィン)耐性の肺炎球菌にも in-vitro で活性がある。

*Listeria monocytogenes* はセファロスポリンに耐性があるので注意が必要である。*Listeria* 属には amoxicillin (サワシリン) や ampicillin (ビクシリン) が有効であり免疫不全患者の細菌性髄膜炎 (妊婦、50 歳以上を含む) には投与すべきである。

### 3. 経験的抗菌剤投与

以下の抗菌剤の用量は腎、肝機能が正常の場合である。

腎機能が悪い場合、初期量は細胞外液量に基づいて決め腎機能減少していても減らさない。以後の維持量、投与間隔は腎機能によって調節する。

#### A. 市中獲得髄膜炎 (community-acquired meningitis)

##### a. 月齢 1 カ月未満児

起因菌：

*Streptococcus agalactiae*、*Escherichia coli*、*Listeria monocytogenes*

経験的抗菌剤：

- Amoxicillin(サワシリン)または ampicillin(ビクシリン)+cefotaxime(クラフォラン、セフォタックス)
- Amoxicillin(サワシリン)または ampicillin(ビクシリン)+aminoglycoside

用量

1 週未満児：

ampicillin150mg/kg/day(8h), cefotaxime100-150mg/kg/day(8-12h),  
gentamicin5mg/kg/day(12h)

1 週-4 週児

ampicillin200mg/kg/day(6-8h),  
gentamicin7.5mg/kg/day(8h),  
Tobramycin7.5mg/kg/day(8h),  
amikacin 30mg/kg/day(8h),  
cefotaxime150-200mg/kg/day(6-8h)

##### b. 月齢 1-23 ヶ月児

起因菌

*S. agalactiae*, *E.coli*, *S.pneumoniae*, *Neisseria meningitides*

## 経験的抗菌剤

- Vancomycin+第3世代 cephalosporine(cefotaxime か ceftriaxone)  
Cefotaxime: クラフォラン、セフトアックス  
Ceftriaxone: ロセフィン
- L monocytogenes を疑った場合は amoxicillin か ampicillin を追加。

## 用量

Vancomycin60mg/kg/day(6h)でトラフ値 15-20  $\mu$  g/ml

Cefotaxime225-300mg/kg/day(6-8h)

Ceftriaxone 80-100mg/kg/day(12-24h)

## c. 2歳から50歳

起因菌： S pneumoniae, N meningitidis

## 経験的治療

- Vancomycin+第3世代 cephalosporine (cefotaxime か ceftriaxone)  
Cefotaxime: クラフォラン、セフトアックス  
Ceftriaxone: ロセフィン
- L monocytogenes を疑った場合は amoxicillin か ampicillin を追加。

## 用量

小児は月齢1-23ヶ月児と同じ

成人は vancomycin30-60mg/kg/day(8-12h)でトラフ値 15-20  $\mu$  g/ml

ceftriaxone4g/day(12h),

cefotaxime8-12g/day(4-6h),

cefepime6g/day(8h)

ceftazidime6g/day(8h),

amoxicillin または ampicillin12g/day(4h),

penicillin2400万単位/日 (4h)、

meropenem6g/day(8h)

## d. 50歳以上

## 起因菌

S pneumonia, N meningitidis,

L monocytogenes, aerobic Gram-negative bacilli

## 経験的治療

Vancomycin+ampicillin+第3世代 cephalosporin (cefotaxime か ceftriaxone)

Ampicillin: ビクシリン、cefotaxime:クラフォラン、セフトアックス

Ceftriaxone: ロセフィン

e. 免疫不全状態

起因菌

S pneumonia, N meningitides, N monocytogenes, Staphylococcus aureus, Salmonella spp, aerobic Gram-negative bacilli(緑膿菌を含む)

経験的治療

Vancomycin+ampicillin+cefepime(マキシピーム)または meropenem(メロペン)

用量 : c の「2 歳から 50 歳」と同じ

f. 再発性細菌性髄膜炎

起因菌

S pneumoniae, N meningitidis, Haemophilus influenzae

経験的治療

Vancomycin+第 3 世代 cephalosporin (cefotaxime か ceftriaxone)

B. 医療関連髄膜炎 (health-care-associated meningitis)

a. 頭蓋底骨折

起因菌

S pneumoniae, H influenzae, group A  $\beta$  haemolytic streptococci

経験的治療

Vancomycin+第 3 世代 cephalosporin (cefotaxime か ceftriaxone)

b. 頭部外傷、脳神経外科手術後

起因菌

Staphylococci (S aureus, coagulase negative staphylococci)

Aerobic Gram-negative bacilli (緑膿菌を含む)

3. 細菌性髄膜炎での抗菌剤の髄液への透過性

a.  $\beta$  ラクタム系

CSF 透過性は不良であるが高用量使用により細菌の MIC を十分越える CSF 濃度を達成できる。

蛋白結合は cefotaxime (クラフォラン、セフトックス)で 40%

Ceftriaxone (ロセフィン)で90%である。持続点滴で殺菌が向上するかも。  
Imipenam (メロペン、チエナム) はてんかんの閾値を下げるので使うな。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性 (髄液中抗菌剤/血漿中抗菌剤)

Benzympenicillin	0.1
Amoxicillin/Ampicillin	0.05
Cefotaxime	0.2
Ceftriaxone	0.1
Meropenem	0.3

#### b. アミノグリコシド系

CSF 透過性は不良。毒性の為に全身投与も限界がある。必要なら脳室内、硬膜内投与を考慮。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性 (髄液中抗菌剤/血漿中抗菌剤)

Gentamicin	0.1
Amikacin	0.1

#### c. グリコペプチド系

CSF 透過性不良。毒性の為に、全身投与に限界あり。持続点滴が殺菌効果を上げるかも。脳室内、硬膜内投与にはデータ不足。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性 (髄液中抗菌剤/血漿中抗菌剤)

Vancomycin	0.2
Teicoplanin	0.1

#### d. Fluoroquinolones

CSF 透過性良好。Moxifloxacin (アベロックス) はペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の代替になる。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性 (髄液中抗菌剤/血漿中抗菌剤)

Ciprofloxacin	0.4
Moxifloxacin	0.8
Levofloxacin	0.8

#### e. その他 (クロランフェニコールとリファンピシン)

CSF 透過性良好。毒性があるので限界がある。80%は蛋白と結合。

MIC は感受性細菌を大きく上回る。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性（髄液中抗菌剤／血漿中抗菌剤）

Chloramphenicol 0.7

Rifampicin 0.3

#### f. 新しい薬剤

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性（髄液中抗菌剤／血漿中抗菌剤）

Cefepime(マキシピーム)はペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎に有効。

Linezolid（ザイボックス）は肺炎球菌、ブドウ球菌、腸球菌の髄膜炎に有効だったという症例報告があるが髄液薬物動態に個人差があり濃度計測が必要。

Daptomycin（キュビシン）の髄液透過性は不良だが髄液濃度は感受性菌のMICを凌ぐ。症例報告ではブドウ球菌、腸球菌髄膜炎に有効。

Tigecycline の髄液透過性は良好だが、現在の薬用量では殺菌に不十分。

髄膜炎を起こした時の抗菌剤髄液透過性（髄液中抗菌剤／血漿中抗菌剤）

Cefepime 0.2

Linezolid 0.7

Daptomycin 0.05

Tigecycline 0.5

#### 4. 抗菌剤投与の最適化と効果

抗菌剤投与と効果の最適化は細菌性髄膜炎で二つの重要な難題（challenge）である。脳血液関門透過性は治療成功に重要な重要であり、バリア（関門）の破壊程度、サイズ、電荷、好脂肪性、蛋白結合、抗菌剤排出（efflux）ポンプとの反応などによる。

また臨床的効果は髄液中の抗菌剤濃度、殺菌性効果にもよる。

例えばβラクタム系はCSF透過性は不良だが頻回、高用量投与で効果的な殺菌濃度を得られ許容できるものである。

毒性の為、投与困難なのはアミノグリコシド、グリコペプチド、ポリミキシンである。従ってこれらの製剤では髄液内の必要濃度を保つため、硬膜内あるいは脳室内投与が行われることがあるが、その安全性、効果を支えるデータはほとんどない。

グラム陰性髄膜炎の小児でアミノグリコシド硬膜内投与で高い濃度を達成できるが、117例の硬膜内対静脈投与のコントロール、非ランダムトリアルでは臨床的利益は見られなかった。

更に、ゲンタマイシンの脳室内対静脈投与のコントロールランダムトリアルでは脳室内投与の死亡率が有意に高かった（43%対13%）。

髄液濃度と抗菌剤の効果の理解により臨床効果を改善できる。

60年も前、Eagleらはペニシリンを bolus で入れるより持続点滴で入れた方がより殺菌効果は高かったことを報告している。

治療効果を予測する最善の予測因子は「MIC濃度を越えている時間」である。

細菌性髄膜炎に対し抗菌剤持続投与が効果があるかどうかいくつかのスタディがある。

アフリカ（アンゴラ）で細菌性髄膜炎の小児 723 例に対し cefotaxime（クラフォラン、セフォタックス）を最初の 24 時間、持続点滴と bolus にランダムに割り振ったスタディによると 272 例（38%）が死亡したが投与方法により、退院時死亡あるいは不具率に差はなかった。

しかしサブグループ解析では、肺炎球菌髄膜炎の場合、cefotaxime 持続投与は bolus 群に比べ有意に死亡率が改善した。

## 5. 細菌別抗菌剤

細菌性髄膜炎患者の 5 分の 1 は死亡か不具となる。

### a. 肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）

ペニシリン耐性肺炎球菌の出現により肺炎球菌髄膜炎の治療は変容した。

米国ではペニシリン耐性菌は 25 から 50% に達しそれより高い国もある。

ペニシリン耐性は、その他の抗菌剤に対する耐性率の指標（marker）であり肺炎球菌髄膜炎の治療失敗につながる。

セファロsporin耐性の地域では肺炎球菌髄膜炎の経験的治療は、感受性検査の結果によりバンコマイシンに加え cefotaxime（クラフォラン、セフォタックス）か ceftriaxone（ロセフィン）を使うべきである。

肺炎球菌髄膜炎は肺炎球菌ワクチンの普及により減少はしてきたが、ワクチンでカバーされない serotype や耐性菌が増加してきた。

ワクチンに含まれない serotype は serotype19A を除き、ワクチンに含まれるタイプより抗菌剤がより有効である。

バンコマイシンは十分な髄液濃度を達成するため適切な量の投与が重要である。

というのもデキサメサゾンを補助的に同時投与するとバンコマイシンの髄液への浸透性が低下するからである。

14 例の補助的デキサメサゾン投与を受けている細菌性髄膜炎患者で、バンコマイシン静注を 15 mg/kg 初期量、次いで持続点滴で 60 mg/kg 日投与により十分な髄液濃度（平均 7.9  $\mu$ g/ml）を達成できた。

肺炎球菌性髄膜炎でリファンピシンのデータはほとんどないが、ペニシリンやセファロスポリンに高度耐性の場合、第3世代セファロスポリン±バンコマイシンに加えて、リファンピシンを追加する施設もある。

一旦、ペニシリンや第3世代セファロスポリンのMICが判明したら治療はそれに従って変える。CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) は髄膜炎患者から分離した肺炎球菌の感受性ブレイクポイントを、感受性ありがペニシリンに対しMICが $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以下、耐性をMICが $0.12 \mu\text{g/ml}$ 以上に再度定義しなおした。

ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の治療は第3世代セファロスポリンに対する耐性により決まる。

## b. *Neisseria meningitidis*

髄膜炎菌による髄膜炎に対する推奨治療は、ペニシリン G、amoxicillin, ampicillin である。しかしペニシリン耐性株 (reduced susceptibility to penicillin) が多くの国々で見られるようになった。スペインではペニシリン耐性髄膜炎菌は、1986年には9.1%であったが1997年には71.4%であった。

一方、ペニシリン中間耐性株 (intermediate susceptibility to penicillin : MIC $>0.1 \mu\text{g/ml}$ ) は、米国で分離された髄膜炎菌の3から4%、サハラ以南で2%である。

ある研究では髄膜炎菌髄膜炎の児でペニシリン耐性と死亡、神経障害リスクには相関が見られた。従って、髄膜炎菌髄膜炎は感受性が出るまで第3世代セファロスポリン (cefotaxime か ceftriaxone) で治療すべきである。

クロランフェニコール高度耐性 (MIC $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ ) も報告されているがその発生率はどの国でも低い。

ciprofloxacin 耐性株も米国のある地域で報告され予防治療に影響を及ぼしている。髄膜炎菌が流行する後進国では long-acting chloramphenicol の1回筋注で十分であるし ceftriaxone でもよい。

## c. *Listeria monocytogenes*

リステリアによる髄膜炎の治療は amoxicillin、ampicillin あるいは penicillin G である。アミノグリコシドは in-vitro の動物実験ではシナジー効果が見られ併用を勧める施設もある。

Amoxicillin または ampicillin 単独使用と、amoxicillin または ampicillin に gentamicin 併用とを比較したスタディはないが、後ろ向き研究では gentamicin 追加で死亡率の低下が見られた。

一方、リステリア症 (listeriosis) の118例のコホート研究では aminoglycoside 使用で腎障害、死亡率の増加が見られた。



バクタ (Trimethoprim-sulfamethoxazole) はペニシリンアレルギー患者で代用として使える。後ろ向き研究では Trimethoprim-sulfamethoxazole に ampicillin を併用すると、ampicillin + aminoglycoside 群よりも失敗率 (antibiotic failure) が低く神経障害も少なかった。

#### d. Streptococcus agalactiae

Group B streptococci による髄膜炎治療の標準的アプローチは amoxicillin または ampicillin または penicillin G に aminoglycoside

代替として Vancomycin と第 3 世代セファロスポリンがある。

Group B streptococci はペニシリン耐性 (MIC 0.12-1.0  $\mu$ g/ml) のことがありこの場合の最適治療ははっきりせず第 3 世代セファロスポリンの効果も確立していない。

#### e. Haemophilus influenza

$\beta$ ラクタマーゼ産生、クロランフェニコール耐性の H influenzae 出現以来、第 3 世代セファロスポリンが標準治療になってきた。

H influenza type b 髄膜炎がクロランフェニコール感受性であっても、第 2 世代セファロスポリン (cefuroxime: オラセフ) + クロランフェニコールよりも第 3 世代セファロスポリンの方がより有効である。

$\beta$ ラクタマーゼ産生株の分離率は国により異なる。英国で 15%、米国で 26%、フランスで 31%、スペインで 42% であり、タイプ分けできない株 (non-typeable strain) は米国で 42% である。

日本では BLNAR (  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant H influenzae) による髄膜炎は、2000 年に 6% であったが 2004 年には 35% に増加しておりこれらの株の多くは ceftriaxone (ロセフィン) に耐性である。

#### f. Aerobic Gram-negative bacilli

多剤耐性グラム陰性菌の出現は医療関連細菌性髄膜炎では悩ましい。

第 3 世代、第 4 世代セファロスポリン、カルバペネムにも耐性の場合、抗菌剤選択のオプションが狭まる。

ESBL (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生の大腸菌による髄膜炎の新生児病棟のアウトブレイクはコントロール困難である。

Acinetobacter baumannii による髄膜炎は最も広くエンピリカルに使う抗菌剤はメロペネム (メ

ロペン) ±gentamicin または amikacin で脳室内あるいは硬膜内投与される。もしメロペン耐性ならば colistin (colistimethate sodium: コリマイシン)か polymyxin B を静注あるいは硬膜内、脳室内投与する。

51 例の Acinetobacter 髄膜炎の後ろ向き研究では、colistin (コリマイシン)の静脈内+硬膜内投与により救命できた。

#### g. Staphylococcus aureus

S aureus 髄膜炎は脳手術後、あるいは CSF シヤント後に主に起こる。

治療は MRSA 罹患率によるが、抗ブドウ球菌ペニシリンは重症 S aureus 感染に対しバンコマイシンよりも有効であるが感受性テストがはっきりするまでバンコマイシンを使用してもよい。

#### 6. 抗菌剤の使用期間

抗菌剤は細菌全ての殺菌と再発防止に十分な時間が必要であるがこのタイムスケールは細菌の種類、重症度、使用抗菌剤により大きく異なる。

合併症のない髄膜炎菌髄膜炎の場合、1 回のセフトリアキソンか油性クロランフェニコールの筋注で効果的に治療でき、アフリカの髄膜炎菌髄膜炎の流行では WHO により推奨されている。

流行でない場合、24 ヶ月以下の児、或いは発熱、昏睡、痙攣が 24 時間以上続く時は、WHO は最低 5 日間の治療を推奨している。

4 日から 7 日の短期治療と、7 日から 14 日の長期治療との 5 つのコントロールトライアルのメタアナライシスでは、アウトカムに差がなかった。

バングラデシュ、エジプト、マラウイ、パキスタン、ベトナムでの、起因菌が S pneumoniae, H influenzae, N meningitidis による 1027 例の髄膜炎コントロールトライアルでは、ceftriaxone 5 日と 10 日の間に治療失敗、再発に差はなかった。

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) は髄膜炎患者から分離した肺炎球菌の感受性ブレイクポイントを、感受性ありがペニシリンに対し MIC が  $0.06 \mu\text{g/ml}$  以下、耐性を MIC が  $0.12 \mu\text{g/ml}$  以上に再度定義しなおした。

しかし、先進国では専門家たちは、haemophilus と meningococcus 髄膜炎では最低 7 日間の治療を、pneumococcus 髄膜炎では 10 日から 14 日の治療を推奨している。

## 7. 髄膜炎に対する新しい抗菌剤

耐性菌による髄膜炎の増加により新たな抗菌剤が使用されるようになったが、その効果は動物実験と症例報告から推定 (extrapolate) されているに過ぎない。

ここでは細菌性髄膜炎に使用されてきた薬剤に限定する。

### a. Cefepime (マキシピーム、第4世代セフェム)

Cefepime は第4世代セフェムで広域かつβラクタマーゼに安定で前世代の ceftriaxone (ロセフィン) や cefotaxime (クラフォラン、セフォタックス) よりも *pseudomonas aeruginosa* を含めてβラクタマーゼに対しより安定している。

髄膜炎の実験モデルやいくつかのヒトでのスタディでも、cefepime (マキシピーム) は ceftriaxone (ロセフィン) に比べペニシリン耐性 *S pneumoniae* を含めてより髄液活性が良好である。しかし細菌性髄膜炎の345例の小児での二つのコントロールトリアルでは cefepime の効果は cefotaxime、ceftriaxone と同様であった。

IDSA (Infectious Diseases Society of America) のガイドラインでは、*H influenzae* 髄膜炎の第2選択薬として cefepime を推奨している。

脳外科手術後髄膜炎のエンピリカルな第一選択としては cefepime (マキシピーム) か ceftazidime (モダシン) が推奨されている。

### b. Carbapenem

βラクタム系の内、カルバペネムは in-vitro ではグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し最も広域である。ヒトでのスタディでは meropenem (メロペン) は imipenem (チエナム) や doripenem (フィニバックス) よりも髄液への浸透性が優れる。448例の小児、58例の成人での4つのコントロールトリアルでは meropenem (メロペン) は cefotaxime (クラフォラン、セフォタックス)、ceftriaxone (ロセフィン) と効果、安全性は同等であり細菌性髄膜炎でカルバペネムを使用する場合、meropenem を選択すべきである。

カルバペネムを直接水溶する (carbapenem-hydrolysing activity) 新たなβラクタマーゼ出現によりカルバペネム耐性腸内細菌 (enterobacteriaceae) が増加しつつある。

### c. Fluoroquinolones

フルオロキノロンの gatifloxacin (ガチフロ) と moxifloxacin (ベガモックス)の髄液透過性はよく ciprofloxacin (シプロキササン)よりも in-vitro でのグラム陽性菌に対する活性は優れる。実験的髄膜炎では S pneumoniae 髄膜炎ではペニシリン耐性、セファロスポリン耐性株を含めて有用であった。

ひとつのコントロールトリアルでフルオロキノロンの trovafloxacin mesilate (国内未承認)は小児細菌性髄膜炎に対し vancomycin 追加の有無に関わらず ceftriaxone と同等の効果があった。しかし gatifloxacin (ガチフロ)と moxifloxacin (ベガモックス)のヒトの細菌性髄膜炎に対するクリニカルトリアルは存在しない。Trovfloxacin は重症肝障害、gatifloxacin は血糖代謝異常を起こすことがあり市場から撤退した。

IDSA ガイドラインではペニシリンと第 3 世代セファロスポリンに耐性の S pneumoniae に対する第 3 世代セファロスポリン+バンコマイシンの代替として moxifloxacin (ベガモックス)を推奨した。しかし専門科によっては、moxifloxacin は臨床データがないことから、単独で使うべきでなくバンコマイシンや第 3 世代セファロスポリンと併用すべきだとの意見もある。

### d. Daptomycin

ダプトマイシンはグラム陽性菌のみに有効な cyclic lipopeptide である。CSF 透過性は良くないが実験モデルでは大抵の感受性菌に対し髄液の殺菌濃度を維持することができβラクタム耐性菌に対するバンコマイシンよりも殺菌能は高かった。

ヒトでのデータは症例報告に限られるが MRSA とバンコマイシン耐性腸球菌による髄膜炎に対しダプトマイシン (6-12mg/kg, 一日一回) +リファンピシンが有効であった。

### e. Linezolid

リネゾリドはグラム陽性菌のみに有効な oxazolidinone である。細菌性髄膜炎に対するコントロールトリアルはないが症例報告がある。リネゾリドの髄液への透過性は良好で治癒率は約 90%である。臨床試験では髄液透過性は様々で、通常用量 (600mg を 12h ごと) では治療髄液濃度を達成できない。細菌性髄膜炎のリネゾリド使用に当たっては高用量の使用と髄液濃度測定が必要である。

## f. Tigecycline

チゲサイクリンは多くのグラム陽性菌とグラム陰性菌に有効な glycycline 抗菌薬である。細菌性髄膜炎に対する使用では症例報告に限られ、多剤耐性の acinetobacter による髄膜炎での使用である。

そのいくつかの報告では、チゲサイクリン通常用量では十分な髄液濃度を達成できない。

## 8. 補助的デキサメサゾン治療

動物実験モデルでは、細菌性髄膜炎のアウトカムはクモ膜下の炎症の重症度と相関しデキサメサゾン等で炎症反応を抑えることにより改善する可能性がある。

初期のトライアルではデキサメサゾンは H influenza type b 小児髄膜炎での難聴リスク減少が知られている。

また S pneumoniae 髄膜炎でデキサメサゾンを抗菌剤初期量と同時あるいはその前に投与することにより利益があった。

しかしマラウイと南アメリカの小児でのランダムコントロールトライアルでは、デキサメサゾンに効果はなかった。

2010年コクランのメタアナリシスでは、デキサメサゾンは細菌性髄膜炎の小児死亡率を改善しなかったが小児の難聴を20%から15%に減少させた (Risk Ratio 0.74, 95%CI 0.62-0.89)。このスタディでは1カ月未満児(新生児)は含んでいない。新生児でのランダム、しかしプラセボのない一つのトライアルではデキサメサゾンは効果がなかった。

成人の市中細菌性髄膜炎ではヨーロッパのコントロールトライアルでデキサメサゾンの抗菌剤初回投与前、あるいは同時投与で予後不良症状 (unfavourable outcome) が減少し (15%対25%; RR0.59, 95%CI 0.37-0.94)、死亡率も減少した (7%対15%、RR0.48, 95%CI 0.24-0.96)。

特に成人の肺炎球菌髄膜炎で効果が著しく死亡率は34%から14%に減少した。

しかしマラウイとベトナムのランダムコントロールトライアルでは成人でのデキサメサゾン投与に利益はなかった。しかし、ベトナムのトライアルでデキサメサゾンは、微生物学的に確定した細菌性髄膜炎において生存率が増加した。

研究者達はそれぞれのトライアルの違いを説明する為、2000年以来のトライアルのメタアナリシスを行った。全年齢層、5つのトライアルで2029例の分析では細菌性髄膜炎のデキサメサゾン補助療法で死亡率、神経学的損傷、難聴に明らかな差は見られなかった。サブグループのどれにも差は見られなかった

事後分析 (post-hoc analysis) ではデキサメサゾン補助療法で生存者の難聴率の減少が見られた (Odds Ratio0.77, 95%CI0.60-0.99; p=0.04)。

デキサメサゾンにより副作用の増加は見られなかった。

ガイドラインでは市中細菌性髄膜炎が疑わしい或いは確定した場合デキサメサゾン投与を推奨しているが先進国に限っている。

デキサメサゾンは抗菌薬投与前或いは同時に投与し小児では 0.6 mg/kg/日 静注、成人では 10 mg/回 6 時間おきに 4 日間投与する。

細菌性髄膜炎の小児 118 例のコントロールスタディでデキサメサゾンの 2 日と 4 日投与が比較されたが同様の結果だった。しかしこのスタディは例数不足 (underpowered) であるが、神経損傷あるいは難聴が 2 日群では 1.8%、4 日群では 3.8%に見られた。

もし患者が細菌性髄膜炎でない、或いは起因菌が *H influenzae*、*S pneumoniae* でない場合はデキサメサゾンは中止すべきである。

しかし起因菌に関わらず使用すべきだとする専門家もいる。

オランダでは髄膜炎菌にも広くデキサメサゾンが投与されており特に害はないとのことである。

肺炎球菌髄膜炎に対しデキサメサゾンが大々的に使用されている地域もある。オランダの国家規模の観察コホート研究では、2006 年から 2009 年にかけて髄膜炎患者の 92%にデキサメサゾンが投与された。この観察研究の結果はデキサメサゾンにより死亡率は 30%から 20%に低下した (absolute risk difference 10%, 95%CI 4-17;p=0.07)。

認知能低下 (cognitive deficits) が細菌性髄膜炎後によく見られ動物実験ではステロイドは学習能力を低下させる。成人でのヨーロッパの研究ではデキサメサゾン投与した群としなかった群との間に認知能の差はなかった。

肺炎球菌髄膜炎でデキサメサゾンの稀な合併症としての遅延性脳血栓 (delayed cerebral thrombosis) があるがこの合併症とデキサメサゾンとの関連の証明は困難である。入院後、髄膜炎の良好な回復後 7 日から 19 日して遅延性脳血栓が起こることがある。

これまでの研究では、二つの重要な問いに答えが出ていない。

一つは「デキサメサゾンは抗菌剤投与後の投与でも有効なのか？」

もう一つは「肺血性ショック患者でもデキサメサゾンは有効なのか？」

である。

肺炎球菌髄膜炎の動物実験モデルでは細菌による炎症反応は、デキサメサゾンの開始時間よりも治療開始時の髄液中の細菌濃度とより相関する。

個々の患者データのメタアナリシスではデキサメサゾンは抗菌剤投与前、後に関わらず難聴を改善する。

細菌性髄膜炎で敗血症あるいは敗血症性ショックの場合、肺炎球菌性髄膜炎でデキサメサゾンを投与することによる生存利益は、高用量ステロイドのリスクを凌駕するものである。

## 9. その他の補助治療

グリセロールは高浸透圧剤で脳圧低下に使用される。

髄膜炎の実験モデルでは利点はなかったが、フィンランドのランダム臨床試験ではグリセロールは小児細菌性髄膜炎で後遺症を減らすことが示唆された。

南アメリカ数カ国の小児 654 例のランダムコントロール試験では後遺症は有意に減少した。

しかしマラウイの成人 265 例のランダムコントロール試験ではグリセロールは有害かつ死亡率増加が見られた。

小児ではグリセロールのルーチン使用にはエビデンスが不十分であるが、マラウイでランダム試験が進行中である (NCT00619203)

脳圧のモニターと脳圧減少の有用性にはいくつかの報告があるが、いつ、いかにそれを行うかははっきりしない。脳圧減少のランダム試験は行われていない。

しかし、脳ヘルニアが差し迫っている場合は脳圧低下の為、浸透圧性利尿剤使用が考慮されるがこのような危機的な患者ではアウトカムは一般に不良である。

解熱剤は危機的な患者にはよく投与されるがそのアウトカムは不明である。

ルアンダ、アンゴラで 723 例の小児髄膜炎患者のコントロールトリアルでは最初の 48 時間で paracetamol (アセトアミノフェンのこと)使用は生存率を改善しなかった。

動物の肺炎球菌性髄膜炎で能動的冷却による低体温は利益があった。

重症細菌性髄膜炎患者での中等度低体温のランダム臨床試験の結果が熱望される (NCT00774631)。

細菌性髄膜炎患者は注意深くモニターすべきである。

痙攣はよくみられ高い死亡率と相関するので抗痙攣薬使用の閾値は低くすべきである。

血糖のモニターも必要であり正常値を保つべきである。

体液管理は normovolemic を保つべきである。

重症の低ナトリウム血症であっても輸液制限よりも体液を維持すべきである。

腎機能のモニターもとりわけ敗血症性ショックの患者や、もともと腎機能の低下した患者で重要である。

CSF 再検は適切な抗菌薬を 48 時間使用しても臨床的に改善しない時のみに限るべきである。

## 10. 新しい治療法

髄膜炎で活性酸素や、炎症を仲介する caspase 阻害、凝固・補体カスケードのメディエーターより損傷が改善するかどうか動物実験が行われている。

溶菌性の抗菌薬は細菌成分放出を一時的に増加させるので、非溶菌性の抗菌剤が研究されている。

髄膜炎と遺伝子との関連では、補体の C5 遺伝子の common nonsynonymous single nucleotide polymorphism の存在は髄膜炎を悪化させる。

このヒトでの結果と符合して C5a 受容体欠損マウスの肺炎球菌性髄膜炎では、脳損傷が少なく C5 特異性 monoclonal antibody による補助治療ですべての野生型マウスの肺炎球菌性髄膜炎で死亡を予防できた。

## 1 1. 結論と将来へのチャレンジ

細菌性髄膜炎のアウトカム改善には二つの戦略がある。一つは、抗菌薬投与の最適化、もう一つは補助的デキサメサゾンによるクモ膜下の炎症反応の減少化である。

抗菌薬の最適化は感染初期、起因菌と感受性が判明する前に開始することにかかっている。

耐性菌が増え続けていることから抗菌薬の決定はますます難しくなっている。

細菌性髄膜炎に対する新しい抗菌薬の臨床データは耐性の増加に追いついておらずこれらの薬剤のコントロールトリアルが早急に必要である。

細菌性髄膜炎の補助治療で容認されているのはデキサメサゾンのみであるが、その効果が示されているのは先進国 (high-income countries) だけである。

デキサメサゾンがなぜ有る患者で有効で、他の患者で無効なのか、病因、病態生理のさらなる理解が必要である。

近い将来、低体温療法、脳圧降下治療、特殊モノクローナル抗体などのコントロールトリアルが必要である。

しかしながら細菌性髄膜炎の最も効果的な予防は広範なワクチンの実施であろう。

### まとめ (最重要点)

- ・細菌性髄膜炎患者の 5 分の 1 は死亡か不具となる。
- ・デキサメサゾンの効果は後進国ではっきりしない。
- ・即座の抗菌薬投与で予後改善する。
- ・髄液グラム染色による経験治療は以下の通り。
- ・対の GPC : VCM+ceftriaxone または cefotaxime
  
- ・対の GNC : ceftriaxone または cefotaxime
- ・GPR : ampicillin または PCG±aminoglycosid
- ・GNR : ceftriaxone または cefotaxime
- ・抗菌薬投与開始が 3 時間遅れると 3 カ月死亡率が増加する。
- ・VCM は高価で後進国で使えない。



- ・セファロスポリン耐性肺炎球菌多い地域は第3世代セフェムに VCM 併用。
  - ・髄膜炎菌はペニシリン耐性多く経験治療は第3世代セフェム使うべき。
  - ・後進国では VCM に代えて moxifloxacin か rifampicin 使えるかも。
  - ・Listeria はセフェム耐性なので ampicillin を使う。
  - ・Listeria 疑ったら ampicillin 追加。
- 
- ・Listeria でペニシリンアレルギーならバクタ使用。
  - ・1カ月未満児起因菌は Str.agalactiae, E.coli, Listeria
  - ・1カ月未満児の経験的抗菌薬は ampicillin+cefotaxime
  - ・1カ月-23ヶ月児起因菌：S agalactiae, E coli, S pneumoniae ,N meningitidis
  - ・1カ月から 23カ月児は VCM+cefotaxime/ceftriaxone
- 
- ・2歳から 50歳起因菌は S pneumoniae、N meningitidis.
  - ・2歳から 50歳の経験治療は VCM+cefotaxime/ceftriaxone
  - ・成人 VCM は 30-60mg/kg/日(8-12h)でトラフ値 15-20  $\mu$  g/ml
  - ・成人で ceftriaxone4g/日(12h), cefotaxime8-12g/日(4-6h)
  - ・50歳以上起因菌は S pneumonia, N meningitidis, Listeria, GNR
- 
- ・経験治療は VCM+ampicillin+cefotaxime/ceftriaxone
  - ・免疫不全は VCM+ampicillin+cefepime/meropenem
  - ・髄液透過性は ampicillin0.05, ceftriaxone0.1, meropenem0.3, GM0.1、
  - ・VCM0.2, Levofloxacin0.8, Rifampicin0.3
  - ・imipenam はてんかんの閾値を下げる。
- 
- ・aminoglycoside, glycopeptides, polymixin は毒性強く硬膜内投与することも。
  - ・硬膜内、脳室内投与の安全性、効果のデータはない。
  - ・肺炎球菌髄膜炎は 10日から 14日治療。
  - ・インフルエンザ菌と髄膜炎菌髄膜炎は最低 7日治療。
  - ・アフリカの髄膜炎菌流行では CTRX か CP 筋注 1回、流行でなければ 5日。
- 
- ・H influenzae は第3世代セフェム使うが日本は BLNAR 多く使えない。
  - ・髄膜炎で CLSI の肺炎球菌 PC 感受性 break point が変更になった。
  - ・感受性ありは MIC < 0.06  $\mu$  g/ml、耐性は 0.12  $\mu$  g/ml 以上。
  - ・髄膜炎でカルバペネム使う場合はメロペネムにせよ。
  - ・Acinetobacter は meropenem  $\pm$  gentamicin/amikacin
- 
- ・Acinetobacter が MEPM 耐性なら colistin か polymyxinB 静注/硬膜内
  - ・髄膜炎で daptomycin、linezolid、tigecycline は十分なデータがない。
  - ・肺炎球菌髄膜炎で抗菌薬投与前/同時 dexamethasone 投与は予後改善。

- デキサは小児 0.6 mg/kg/日静注、成人 10 mg/回 6 時間毎 4 日間投与。
  - デキサは先進国で肺炎球菌と H influenzae で死亡率、難聴減少し有用。
  - デキサは後進国（マラウイ、ベトナム、南ア）でエビデンスがない。
- 
- 髄膜炎が細菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌でなければデキサは中止？
  - デキサは抗菌薬投与後でも有効。
  - デキサは敗血症であってもリスクより利点大きい。
  - 髄膜炎でグリセロールの効果は不明。
  - 髄膜炎でアセトアミノフェンによる解熱の効果も不明。
  - 補体 C5 特異性モノクローナル抗体で髄膜炎症状改善するかも。
  - 髄膜炎で低体温療法が効果があるかも。