

【原著・臨床】

成人の細菌性髄膜炎における抗菌薬治療と予後

坂田 宏¹⁾・砂川 慶介²⁾・野々山勝人³⁾・佐藤 吉壮⁴⁾
春田 恒和⁵⁾・尾内 一信⁶⁾・山口 覚⁷⁾

¹⁾ 旭川厚生病院小児科*

²⁾ 北里大学北里生命科学研究所

³⁾ 海老名総合病院小児科

⁴⁾ 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

⁵⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院小児科

⁶⁾ 川崎医科大学小児科学講座

⁷⁾ 伊都こどもクリニック

(平成 22 年 10 月 26 日受付・平成 22 年 11 月 15 日受理)

2004 年 4 月から 2007 年 1 月までに 108 の調査協力施設で診療した 466 例の細菌性髄膜炎のなかから、検討委員会において診断が不確実な例、評価不能な例などを除外した成人 66 例について、初期治療薬と予後の関係を検討した。予後不良は発症後約 3 カ月の調査で四肢麻痺、てんかんなどの後遺症を有していた例と髄膜炎が直接死因であった例とし、23 例(34.8%)が該当した。原因菌や初期症状による予後の差は認めなかった。予後不良群の年齢が 65.9 ± 10.1 歳、予後良好群が 55.7 ± 16.7 歳で有意差を認めた ($p < 0.01$)。発症から治療までの期間が 3 日を越えるとそれ以前に治療開始した例に比べて有意に予後不良例が多かった ($p < 0.05$)。臨床症状では予後良好群と不良群の間で有意差を認めたものはなかったが、検査所見では予後不良群が予後良好群より有意に CRP 値が高い ($p < 0.05$)、髄液細胞数が少ない ($p < 0.01$)、髄液 glucose が低い ($p < 0.05$)、髄液 protein が高かった ($p < 0.05$)。初期治療薬の効果では meropenem は 16 例中 3 例(18.8%)、cefotaxime と ampicillin 併用は 11 例中 4 例(36.4%)が予後不良であった。多くの例で細菌性髄膜炎の治療量には達していないと思われる投与量で治療が行われていた。有意差は認めなかったが、原因菌が *Streptococcus pneumoniae* に限ると髄膜炎治療量では 14 例中 5 例(35.7%)、不適量では 4 例中 3 例(75.0%)が予後不良であった。

Key words: bacterial meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial chemotherapy

細菌性髄膜炎の治療は、原因菌に対して有効な抗菌薬を投与することが原則であるが、細菌性髄膜炎と診断が確定しても、原因菌まで同定できる例は少ないため、初期治療には empiric therapy として抗菌薬を投与しなければならない。2007 年に日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症学会の合同で細菌性髄膜炎のガイドライン¹⁾(以下、髄膜炎ガイドライン)が刊行され、そのなかで empiric therapy を含めて適正な抗菌薬の使用方法について記載されている。しかし、本邦において成人における細菌性髄膜炎に対する抗菌薬の有効性を評価した報告はきわめてまれである。著者らは以前に全国の主要な医療機関に患者の登録と調査票への治療と臨床経過の記載を依頼し、その調査票をもとに本邦における髄膜炎患者の概要をまとめて報告²⁾したが、今回、その調査票から、初期治療薬と予後について検討したので報告する。

I. 対象と方法

2004 年 4 月 23 日から 2007 年 1 月 31 日までに調査協力施設で治療した細菌性髄膜炎の全例が 2005 年 2 月 1 日から 2007 年 1 月 31 日までに登録された。さらに、登録された患者の予後を 1 年間追跡した。それぞれの施設における治験審査委員会で承認が得られた全国の 108 施設でこの調査²⁾は実施された。

登録期間中に 466 例が登録され、調査票は 464 例が回収された。464 例のなかで、評価不能 1 例、治療開始時期が登録対象期間外 4 例、重複 4 例を除外した 455 例のうち 16 歳以上の 95 例を、共著者 7 名による検討委員会において評価が可能かを検討した。

検討委員会で細菌性髄膜炎の診断根拠が不十分と判定された 24 例と転院などで予後が追跡できなかった 5 例を除外した 66 例について、基礎疾患の有無、年齢、臨床

*北海道旭川市 1 条通 24 丁目

症状、初期治療に使用した薬剤と予後の関連について評価した。なお、この調査における患者の年齢構成、原因菌などについては既報²⁾を参照していただきたい。

初期治療薬の定義は、細菌性髄膜炎の抗菌薬治療は複数の薬剤を併用し、さらに短期間で抗菌薬を変更することが少ないため、以下のように行った。診断日以降の初期治療開始日(0日目)の翌日までに開始され、最大量で2日間以上投与された注射用抗菌薬を原則とした。ただし、菌の消長を1日目で評価できる場合は、最大量で2日間投与されていなくても、2日間にわたり投与されていれば初期治療薬とした。また、2日目以前に抗菌薬が変更された場合で、変更前の薬剤が初期治療薬に該当しない場合は変更後の薬剤を初期治療薬とした。抗菌薬は、Table 1に示した髄膜炎ガイドライン¹⁾で推奨してい

Table 1. Dosage of major antibiotics used for treatment in Japanese guideline for meningitis

| | Dose (g/day) | Times (/day) |
|----------------------|--------------|--------------|
| ampicillin | 12 | 6 |
| cefotaxime | 8 or 12 | 4 |
| ceftriaxone | 4 | 2 |
| meropenem | 6 | 3 |
| panipenem/betamipron | 4 | 4 |

る投与量を適量、少ない投与量を不適量として解析した。2薬剤以上を併用している場合にはすべてが推奨投与量より少ない例を不適量とした。

予後の分類は治療終了3カ月後の調査で、四肢麻痺・てんかん・難聴などの後遺症が確認された例と細菌性髄膜炎が直接死因である死亡例を予後不良群とし、硬膜下水腫などの画像上の異常所見は残存するが臨床症状がない例は予後良好群に含めた。

有意差の検定はStatMateIII for Macintosh (アトムス)によりカイ二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

患者の年齢は18歳から89歳までで、70歳以上が19例(28.8%)であった。性別は男性が44例、女性が22例で男性に多かった。髄膜炎の発症に關与する可能性がある基礎疾患は26例で認められ、その内訳は悪性腫瘍11例、循環器疾患5例、脳外科手術後4例、肝疾患3例、脳血管障害2例、頭部外傷1例、糖尿病1例、血小板減少性紫斑病1例、産褥熱1例であった。

66例のうち予後不良例は髄膜炎により死亡した5例を含めて23例に認められ、予後不良率は34.8%であった。52例で原因菌が同定され、原因菌は*Streptococcus pneumoniae*が30例で最も多く、そのうち死亡例1例を含めて12例(40.0%)が予後不良であった。*Staphylococ-*

Table 2. Bacterial meningitis prognosis factors

| Factors | | Good | Poor | Statistical analysis |
|------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| subjects | | 43 | 23 | |
| age (years) | | 55.7 ± 16.7 | 65.9 ± 10.1 | $p < 0.01$ |
| ≥ 3 days from onset to therapy (%) | | 18.7 | 43.5 | $p < 0.05$ |
| from onset to therapy (days) | | 1.9 ± 2.7 | 2.1 ± 2.0 | n.s. |
| clinical symptoms (%) | fever | 100.0 | 100.0 | n.s. |
| | vomiting | 20.9 | 21.7 | n.s. |
| | headache | 55.8 | 34.8 | n.s. |
| | seizure | 18.6 | 21.7 | n.s. |
| | consciousness disturbance | 74.4 | 91.3 | n.s. |
| | meningeal irritation | 79.1 | 82.6 | n.s. |
| WBC (/μL) | subjects | 42 | 23 | |
| | mean ± SD | 15,305 ± 7,188 | 15,727 ± 7,248 | n.s. |
| CRP (mg/dL) | subjects | 42 | 22 | |
| | mean ± SD | 14.0 ± 11.9 | 20.7 ± 10.2 | $p < 0.05$ |
| CSF cell count (/μL) | subjects | 42 | 23 | |
| | mean ± SD | 5,122 ± 6,835 | 1,580 ± 1,505 | $p < 0.01$ |
| CSF glucose (mg/dL) | subjects | 42 | 21 | |
| | mean ± SD | 33.5 ± 39.7 | 12.7 ± 23.7 | $p < 0.05$ |
| CSF protein (mg/dL) | subjects | 38 | 20 | |
| | mean ± SD | 449.4 ± 290.5 | 673.4 ± 506.9 | $p < 0.05$ |

n.s.: no significant difference

Table 3. Initial prognosis

| Initial therapy | Total patients with bacterial meningitis (%) | Patients caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> (%) | Patients caused by Others bacteria (%) |
|-----------------|--|--|--|
| MEPM | 3*/16 (18.8) | 1*/5 (20.0) | 2*/11 (18.2) |
| CTX + ABPC | 4/11 (36.4) | 3/6 (50.0) | 1/5 (20.0) |
| MEPM + SBT/ABPC | 1/5 (20.0) | 1/4 (25.0) | 0/1 |
| MEPM + VCM | 1/4 (25.0) | 1/2 (50.0) | 0/2 |
| CTX + VCM | 2/4 (50.0) | 1/3 (33.3) | 1/1 (100) |
| PAPM/BP | 3/4 (75.0) | 2/2 (100) | 1/2 (50.0) |

p<0.05: MEPM and PAPM/BP in all subjects

* : number of patients with poor prognosis

ABPC: ampicillin, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, MEPM: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, VCM: vancomycin

Table 4. Prognosis by adequate and inadequate agent dosage

| | Total subjects with bacterial patients | | | | Subjects caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | | |
|------------|--|------|------------|------|--|------|------------|------|
| | Adequate | | Inadequate | | Adequate | | Inadequate | |
| | good | poor | good | poor | good | poor | good | poor |
| MEPM | 4 | 2 | 9 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| CTX + ABPC | 6 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 |
| MEPM + VCM | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| CTX + VCM | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| PAPM/BP | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 16 | 7 | 10 | 6 | 9 | 5 | 1 | 3 |

ABPC: ampicillin, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, MEPM: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron, VCM: vancomycin

cus aureus は 5 例中 2 例 (40.0%) が予後不良で、1 例は死亡した。他の原因菌は 3 例以下であったため省略するが、原因菌による予後に有意な差は認められなかった。

基礎疾患を認めなかった 40 例中、3 例の死亡例を含めて 16 例 (40.0%)、基礎疾患を認めた 26 例中、2 例の死亡例を含めて 7 例 (26.9%) が予後不良であった。 *S. pneumoniae* に限ると、基礎疾患を認めなかった 14 例中 6 例 (42.9%)、基礎疾患を認めた 16 例中 6 例 (37.5%) が予後不良であり、いずれも有意差はなかった。

Table 2 に予後良好群と予後不良群の背景因子、初期症状、入院時検査所見を比較した結果を示した。患者の平均年齢は予後良好群が 55.7 ± 16.7 歳、予後不良群が 65.9 ± 10.1 歳で、有意に予後不良群の年齢が高かった (p<0.01)。発症から治療開始までの期間については、平均値では有意差を認めなかったが、発症後 3 日未満の例と 3 日以上例で比較すると、予後良好群では 3 日以上例が 43 例中 8 例 (18.7%) であったのに対し、予後不良群では 23 例中 10 例 (43.5%) であり、発症後 3 日以上経過して治療開始した患者の予後は有意に不良であった (p<0.05)。臨床症状では両群に差を認めなかったが、検査所見の予後不良群では、予後良好群より有意に CRP

値が高く (p<0.05)、髄液細胞数が少なく (p<0.05)、髄液 glucose は低値であった (p<0.05)。

4 例以上の患者に使用されていた抗菌薬治療の内容を Table 3 に示した。最も使用されていたのは、meropenem (MEPM) 単剤で、16 例に投与して 3 例 (18.8%) が予後不良であった。次いで cefotaxime (CTX) と ampicillin (ABPC) の併用で 11 例中 4 例 (36.4%) が予後不良であった。panipenem/betamipron (PAPM/BP) 単剤投与の 4 例中 3 例が予後不良で、MEPM 単剤投与とは有意差が認められた (p<0.05)。

髄膜炎ガイドライン¹⁾で推奨している投与量を適量、それより少ない投与量を不適量として解析した成績を Table 4 に示した。適量で投与した 23 例のうち 17 例 (73.9%)、不適量を用いた 16 例のうち 10 例 (62.5%) が予後良好で、両者に有意差は認めなかった。原因菌が *S. pneumoniae* に限ると適量で 14 例中 5 例 (35.7%)、不適量で 4 例中 3 例 (75.0%) が予後不良となっており、有意差は得られなかったが不適量で予後不良率が高い傾向が認められた。PAPM/BP 単剤投与例では適量の 1 例は予後良好であったが、不適量の 3 例が予後不良であった。MEPM 単剤投与例では不適量でも 10 例中 9 例が予後良

好であったが、*S. pneumoniae*に限ると不適量で予後良好であったのは1例であった。

III. 考 察

今回の成績は2005～2007年に発症した症例をまとめたものであり、髄膜炎ガイドライン¹⁾は2007年に刊行されているので、ガイドライン¹⁾が公表される直前における本邦での抗菌薬治療の実態を反映していると考えられる。

成人の細菌性髄膜炎の予後に影響を与える背景因子として、今回の成績では患者の年齢が高いことと治療開始までに3日以上経過することがあげられた。基礎疾患の有無は差が認められなかったが、これは調査票の内容から基礎疾患の重症度や罹病期間などの評価が十分にできなかったことによると思われる。予後に影響する症状は認めなかったが、諸家の報告³⁻⁵⁾では意識障害の重症度をGlasgow Coma Scaleを用いて点数化して評価すると、意識障害が重症なほど予後が有意に不良であるという成績であった。

入院時の検査所見では予後不良群が予後良好群より、CRP値が高く、髄液細胞数が少なく、髄液glucoseが低値、髄液proteinが高値であった。CRP高値は炎症反応が強いこと、髄液glucose低値は髄液中の菌量が多いことを髄液protein高値は血液脳関門の傷害を反映していると思われる。髄液細胞数が少ないことは細菌に対する生体の防御能が機能していないことを推測させられた。従来³⁻⁶⁾でも同様な傾向は認めるが、実際にはこれらの所見のいくつかが有意差を示したとするものが多い。

髄膜炎ガイドライン¹⁾では、成人の原因菌が判明しない時のempiric therapyとして50歳未満ではMEPMかPAPM/BPのcarbapenem薬または第3世代cephem薬とvancomycin (VCM)の併用、50歳以上はCTXかceftriaxone (CTR)とといった第3世代cephem薬にVCM、ABPCの3薬剤併用を推奨している。その投与量はTable 1に示したとおりである。今回の調査では治療に用いられた抗菌薬はMEPM単剤が最も多く、ついでCTXとABPCの併用が多かった²⁾。年齢を考慮すると、50歳未満の患者16例のうち、髄膜炎ガイドライン¹⁾の記載にあるMEPMかPAPM/BPのcarbapenem薬を単剤で使用していたのは3例にすぎず、第3世代cephem薬とVCMを併用した例はなかった。50歳以上の患者50例のうち、carbapenem薬単独が18例と多かったが、VCMをcarbapenem薬か第3世代cephem薬と併用する例は7例であり、髄膜炎ガイドラインの記載にある第3世代cephem薬にVCM、ABPCの3薬剤を併用した例はなかった。Table 1に示した髄膜炎ガイドライン¹⁾で推奨している投与量から見ると、MEPM投与例の69.7%、CTX投与例の52.9%、PAPM/BP投与例の45.5%、CTR投与例の33.3%が不適量であった。PAPM/BP

またはMEPMを投与した42例では、1回2g以下で1日2回投与していた例が27例(64.2%)に達していた。CTXを投与した17例では、1回2g以下で1日2～3回投与していた例が7例(41.2%)に認められた。

小児の*S. pneumoniae*による髄膜炎ではPAPM/BPが推奨されているにもかかわらず、今回の成人の成績ではPAPM/BP単剤投与をした4例中3例で予後不良で、MEPM単剤より有意に有効性が低いという成績であったため、投与量についての検討を行った。有意差は認めなかったが、*S. pneumoniae*による髄膜炎では抗菌薬を適量で投与した場合14例中5例(35.7%)、不適量では4例中3例(75.0%)が予後不良であった。特にPAPM/BP単剤投与した4例のすべてが不適量で、3例が予後不良であった。前述のPAPM/BPがMEPM単剤治療より有意に予後不良率が高かった大きな原因はこのような不適な投与量によると思われる。MEPM単剤投与した10例のうち9例は不適量であったが、予後は良好という矛盾した成績であった。この原因として、9例の年齢が80歳代の1例を除けば、31～68歳で比較的高齢者が少なかったこと、基礎疾患のある患者が2例であったなど予後不良となる因子が少なかったこと、原因菌不明例が6例あり、臨床的にMEPMにきわめて感受性が良い菌であった可能性があることが考えられる。MEPMを適量で投与しても予後不良例が認められており、不適量で治療した例が多いことからMEPMの投与量を少なめに使用することは危険と思われる。

髄膜炎ガイドライン¹⁾が公表される直前の実態として、ガイドラインが推奨しているempiric therapyに用いる抗菌薬の選択および投与量と今回の成績には乖離が認められた。細菌性髄膜炎の予後に影響を与える因子には年齢、治療開始までの期間などがあるが、適切な抗菌薬療法は特に大きな要因と考えられる。今後、髄膜炎ガイドライン¹⁾に準拠した抗菌薬療法が普及することにより、適切な抗菌薬の選択と適量投与が行われ、予後不良率が改善されることが期待される。ただし、髄膜炎ガイドライン¹⁾で推奨された治療方法が最良であることが検証されているわけではない。今後、推奨された抗菌薬療法が本当に適切かどうかを判定するシステムを構築する必要がある。

文 献

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン、医学書院、東京、2007
- 2) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, et al: Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. J Infect Chemother 2010; 16: 396-406
- 3) Kastenbauer S, Pfister H W: Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003; 126: 1015-25
- 4) Ishihara M, Kamei S, Taira N, Morita A, Miki K, Na-

- ganuma T, et al: Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Intern Med* 2009; 48: 295-300
- 5) 下畑享良, 柳川香織, 田中恵子, 西澤正豊: 予後不良であった細菌性髄膜炎の臨床像の検討。臨床神経学 2010; 50: 137-40
- 6) van de Beek D, de Gans J, Tunkel A R, Wijdicks E F: Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 44-53

Prognosis and antibiotic treatment of bacterial meningitis in adults

Hiroshi Sakata¹⁾, Keisuke Sunakawa²⁾, Masato Nonoyama³⁾, Yoshitake Sato⁴⁾,
Tsunekazu Haruta⁵⁾, Kazunobu Ouchi⁶⁾ and Satoru Yamaguchi⁷⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, Hokkaido, Japan

²⁾ Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Science, Kitasato University

³⁾ Department of Pediatrics, Japan Medical Alliance, Ebina General Hospital

⁴⁾ Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Ltd, Health Insurance Society Ota General Hospital

⁵⁾ Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center General Hospital

⁶⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

⁷⁾ Ito Child Clinic

Of 466 subjects with bacterial meningitis treated at 108 institutions between April 2004 and January 2007, the Assessment Committee studied the relationship between the initial treatment drug and prognosis in 66 adults, after excluding those with an uncertain diagnosis or nonassessable records. Prognosis was considered unfavorable if meningitis sequelae, such as quadriplegia, deafness, or epilepsy were present at 3-month follow-up or if meningitis directly caused death. Based on this definition, 23 adults (34.8%) had a poor prognosis. No difference was seen in prognosis related to the causative pathogen or initial symptoms. The mean age of those with an unfavorable prognosis was 65.9 ± 10.1 years, and that of those with a favorable prognosis was 55.7 ± 16.7 years a significant difference between groups ($p < 0.01$). Unfavorable prognosis was significantly higher in those whose treatment was initiated at 3 days or later after disease onset than in those whose treatment was initiated earlier stage ($p < 0.05$). Although no significant differences in clinical symptoms were seen between favorable and unfavorable prognosis, laboratory findings showed significantly higher serum CRP ($p < 0.05$), lower cerebrospinal fluid cell count ($p < 0.01$), lower cerebrospinal glucose ($p < 0.05$), and higher cerebrospinal fluid protein in those with an unfavorable prognosis group. As to the effect of the initial treatment drug, an unfavorable prognosis was noted in 3/16 subjects (18.8%) treated with meropenem and 4/11 (36.4%) treated with cefotaxime plus ampicillin. In many subjects, drugs were used at doses not sufficient to bacterial meningitis. Among those with meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*, prognosis was unfavorable in 5/14 subjects (35.7%) given sufficient antibiotics and in 3/4 (75.0%) whose doses were insufficient.