

【ケーススタディ・第40回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

脳脊髄液シャント術後に発熱を認めた生後4カ月児の1例

発表者：深沢 千絵¹⁾・石和田稔彦²⁾コメンテーター：高橋 聡³⁾・古川 恵一⁴⁾司 会：矢野 晴美⁵⁾¹⁾ 千葉県こども病院感染症科*²⁾ 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野³⁾ 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座⁴⁾ 聖路加国際病院内科感染症科⁵⁾ 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院感染症科

(平成28年10月26日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：0歳4カ月, 女児。

主訴：発熱, 不機嫌。

周産期歴・既往歴：胎児期のMRIにて頭蓋内嚢胞性病変, 脳梁欠損を指摘されていた(Fig.1)。在胎37週1日, 体重2,470g, 逆位のため帝王切開にて出生し, Apgar scoreは8点(1分値)/9点(5分値)であった。出生後, 頭蓋内頭頂部嚢胞, 脳梁欠損, 軟口蓋裂と診断され, 頭蓋内奇形は当院脳神経外科にてフォローされていた。

家族歴：特記事項なし, 血族婚なし。

現病歴：生後より右頭頂部嚢胞周囲の髄液腔拡大傾向を認め, 某月1日(生後3カ月), 当院脳神経外科にて, 全身麻酔下に頭頂骨小開頭・嚢胞被膜切除術を施行され, 開放したクモ膜下腔に髄液リザーバカテーテルを挿入された(Fig.2)。

その後も, 左側脳室, 第4脳室も含めた髄液腔の拡大が進行したため, 某月6日, 全身麻酔下に右嚢胞-腹腔シャント術を施行された。

某月12日(術後6日)より38℃台の発熱を認め, 翌日(術後7日)当科へ相談された。

診察所見：体重4.9kg, 体温38.4℃, 心拍158/分, 呼吸34/分, 収縮期血圧80mmHg, 気道症状なし, 下痢・嘔吐なし, 機嫌やや不良だが哺乳可能で全身状態比較的良好, 右頭頂部および右耳介後部・右上腹部に術創あり, 創部汚染なし, シャントチューブ挿入部皮膚に発赤なし, 大泉門平坦, 咽頭発赤なし, 胸部聴診 呼吸音清・心雑音なし, 腹部 平坦・軟・圧痛はつきりせず。

血液検査：WBC 21,600/ μ L, RBC 328万/ μ L, Hb 8.0g/dL, Plt 76.0万/ μ L, TP 6.0g/dL, Alb 3.4g/dL, AST 15IU/L, ALT 9IU/L, LDH 335IU/L, BUN 4.9mg/dL,

Cre 0.16mg/dL, Na 135mmol/L, K 5.1mmol/L, Cl 102mmol/L, CRP 18.56mg/dL, SAA 2,125mg/dL。

尿検査：比重1.010, 白血球(-), 亜硝酸塩(-), 蛋白(-), 潜血(-), 沈渣 白血球1~4/F, 赤血球<1/F。

髄液検査(シャントバルブ穿刺による採取)：細胞数60/3 μ L(好中球6%, リンパ球55%, 単球様28%, 好酸球1%), 蛋白88mg/dL, 糖59mg/dL, Cl 114mmol/L。

細菌学的検査：尿塗抹グラム染色：菌(-), 髄液塗抹グラム染色：菌(-)。

画像検査：胸部レントゲン；心拡大なし, 胸水なし,

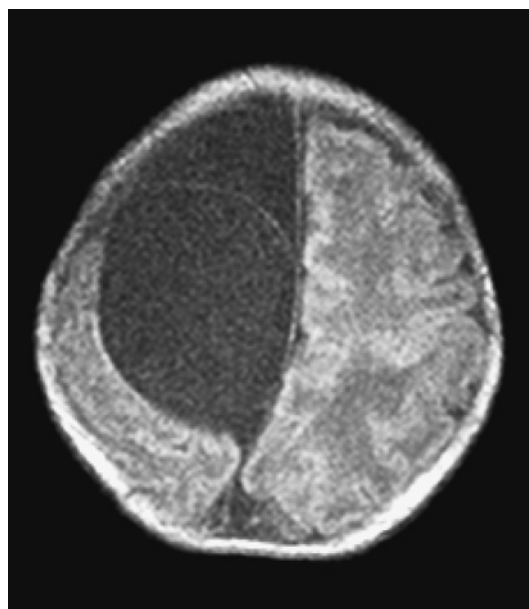


Fig. 1. 胎児期MRI
脳梁欠損および頭蓋内右頭頂部に嚢胞性病変を認める。

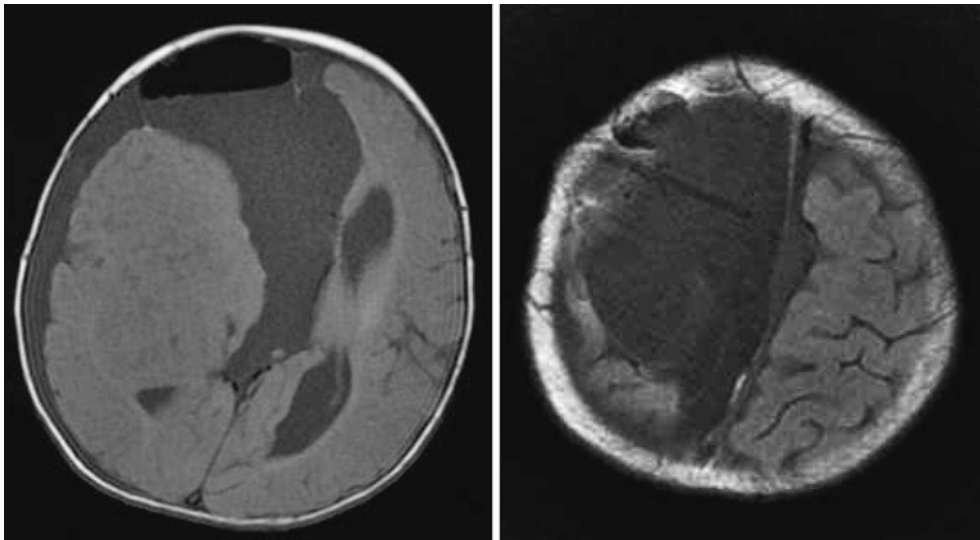


Fig. 2. 頭部MRI (某月6日:T1強調画像)

頭頂骨小開頭・嚢胞被膜切除術施行後5日。開放されたクモ膜下腔に髄液リザーバークテーテルが挿入されているが、髄液腔の拡大が進行している。

肺野に異常陰影なし、頭部単純CT：髄液腔拡大に変化なし、その他著変なし。

症例の Problem List：#生後4カ月児，#脳脊髄液シャント術後6日での発熱，#炎症反応高値，#特異的な診察所見・検査所見なし。

これらの所見から、手術部位感染症が鑑別診断の筆頭に挙がるが、診断の根拠となる所見はみられなかった。

II. 質問と解答，解説

Question 1：この時点でほかに行うべき検査を挙げてください。

解答 1 および解説：

まず、原因不明の発熱、炎症反応を認めているため、血液培養は必須である。また、発熱以外に特異的な症状を認めない場合、小児では尿路感染症の頻度は高く、尿培養も重要である。また、本症例は脳脊髄液シャント術後の発熱であるため、髄液培養も必要である。脳脊髄液シャントの挿入されている児においては、シャントチューブに設置されているバルブのリザーバーを穿刺することで容易に髄液を採取することができる。本症例においてもバルブ穿刺により採取した髄液の培養検査を行った。しかし、これらの培養検査では、いずれも菌の発育はみられなかった。シャント感染症を疑った場合に、バルブ穿刺のほかに腰椎穿刺によっても髄液採取を行うという選択肢も挙げられるが、シャント挿入児のなかには、二分脊椎やキアリ奇形のように腰椎穿刺が禁忌となる症例もあるため、注意が必要である。本症例は禁忌症例ではないが、髄液腔-腹腔シャント挿入児の場合、髄液の流れは、脊髄→頭部→シャントとなっており、腰椎穿刺で得られる髄液はバルブ穿刺よりも上流であるため、シャント感染を疑った場合、腰椎穿刺のほうが、検出率

が上がるということはない。腰椎穿刺は侵襲の強い検査でもあり、本症例での必要性は低いと考えられる。

手術部位感染症を念頭においた原因検索において、画像検査としては、頭部CTのほかには、シャントチューブの挿入部位である腹部の精査を行う必要がある。本症例では、腹部単純レントゲンと腹部単純CTを行った(Fig. 3a, b)。シャントチューブ周囲の嚢胞形成、シャントチューブの癒着、腹膜炎所見の有無等が確認できれば、シャント感染症の傍証と考えることができるが、本症例ではこれらの所見はみられず、シャント感染を積極的に示唆する所見は得られなかった。その他の画像検査として、頭部MRIについては、乳幼児では深い沈静をかける必要があることから容易には行えない検査であり、本症例では必要性が低いと考え、施行しなかった。

Question 2：この時点でまずどのような治療を行いますか？

解答 2 および解説：

この時点では発熱・炎症反応高値の原因は不明だが、術後6日での発症であり、暫定診断として脳脊髄液シャント感染症を考え、治療を選択した。

シャント感染症の原因菌を Table 1 に示す。coagulase negative staphylococci (CNS) が最も多く、*Staphylococcus aureus* が次ぐが、CNS はメチシリン耐性株(MRCNS)の頻度が高く、当院ではCNSの88%がメチシリン耐性であった。大半がグラム陽性球菌だが、腸内細菌や緑膿菌も少数ながら原因菌となる。

シャント感染症の初期抗菌薬治療について、米国の成書¹⁾では、第一選択としてバンコマイシン(VCM)が推奨されている。また、全身状態不良の場合には、セフトキシム(CTX)を併用するとされている。さらに、腹部

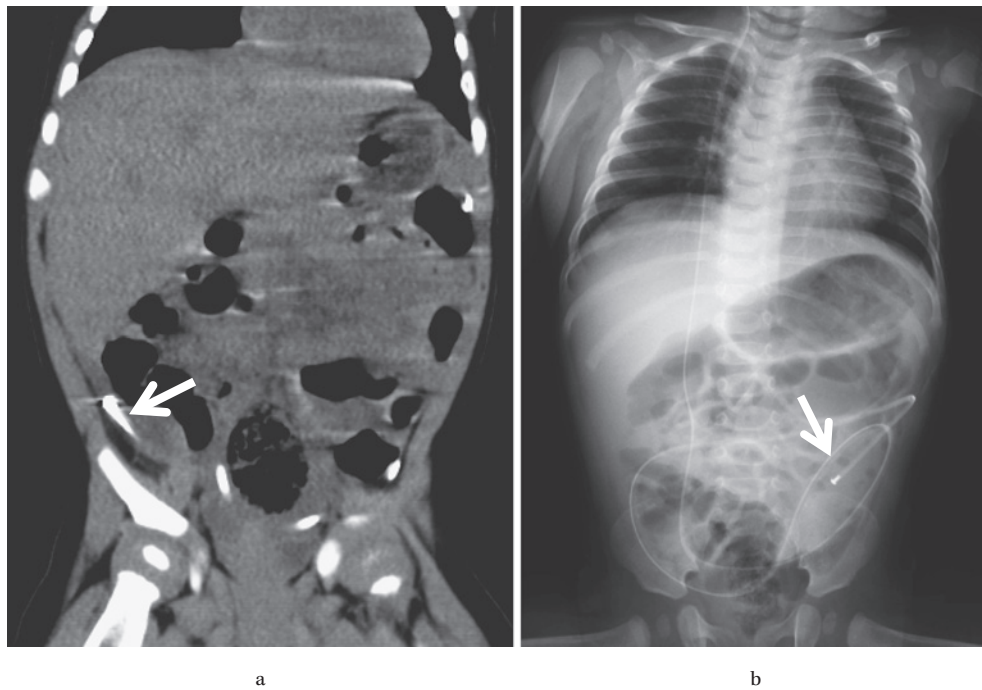


Fig. 3. 腹部画像検査

- a) 腹部単純 CT: シャントチューブ先端付近に嚢胞を認めず, 腹膜炎を示唆する所見もみられない。
 b) 腹部単純レントゲン: 前日の CT と比較し シャントチューブ先端の位置が移動しており, シャントチューブ先端の癒着所見はみられない。

Table 1. 脳脊髄液シャント感染症の主な原因菌

原因菌	頻度 (%)		
	既報 ¹⁾ (review)	当院 ⁵⁾ (n = 28)	
グラム陽性菌	coagulase negative staphylococci (CNS) (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. lugdunensis</i> etc.)	25 ~ 70	57
	<i>S. aureus</i>	10 ~ 40	14
	Streptococci (GAS, GBS, GCS, <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i> etc.)	3 ~ 7	0
	<i>Propionibacterium acnes</i>	rare	11
	<i>Corynebacterium</i> spp.	1 ~ 2	7
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i>	5 ~ 25	4
	<i>Klebsiella</i> spp.	5 ~ 10	0
	<i>Proteus</i> spp.	2 ~ 6	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 ~ 4	7

成書に記載されている既報¹⁾と, 当院でのシャント感染 28 件の検討⁵⁾による割合を示す。

症状が明らかな場合には, クリンダマイシン (CLDM) + CTX が推奨薬として記載されている。これに対し, 本邦の細菌性髄膜炎診療ガイドライン²⁾では, シャント留置中の小児細菌性髄膜炎についての記載があり, メロペネム (MEPM) またはパニペネム・ベタミブロン (PAPM/BP) に VCM を併用することが推奨されている。一方, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) をターゲットとした場合の推奨薬として, MRSA 感染症の治療ガイドライン³⁾には, 第一選択は VCM と記載されている。しかし,

髄液移行性が不良であるため, リファンピシン (RFP) やスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤との併用も選択肢として記載されている。代替薬としては, 髄液移行性良好なリネゾリド (LZD) が推奨されている。ほかの選択薬としては, 半減期の長いテイコプラニン (TEIC) が挙げられているが, 一般的に髄液移行性は低いとされている。また, VCM の髄注について, 安全性・有効性の報告があるとの記載がされている。

このようなシャント感染の原因菌疫学, 治療薬の指針

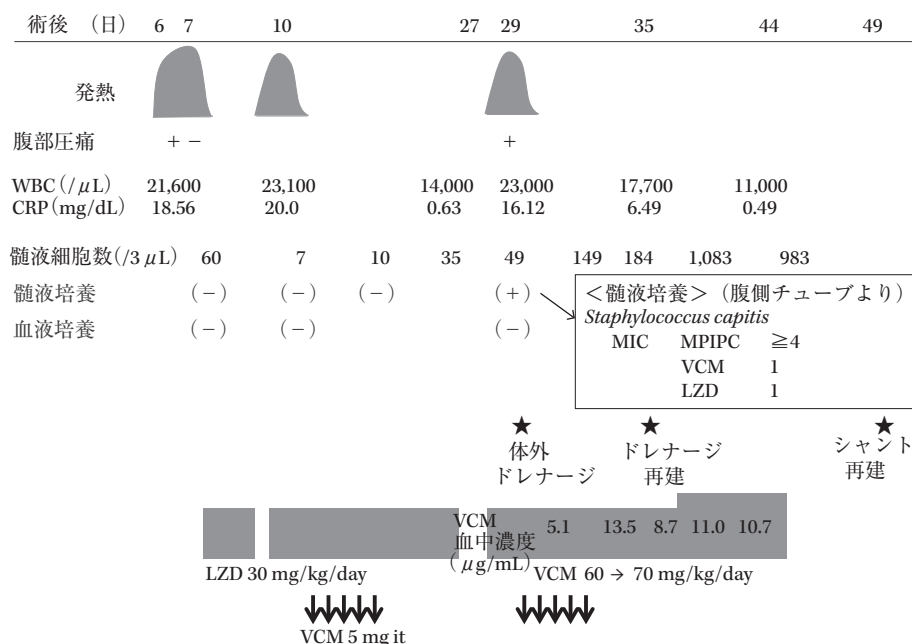


Fig. 4. 臨床経過

をふまえ、本症例における抗菌薬の選択を考えた。シャント感染症ではブドウ球菌を中心としたグラム陽性球菌が主なターゲットとなるが、MRCNS、MRSAの頻度が高いため、抗MRSA薬は必須であり、髄液移行性を考慮して抗菌薬を選択する必要がある。初期治療として、全身状態が不良の場合には、広いスペクトラムの抗菌薬による初期治療を選択すべきであり、グラム陰性菌を含むブドウ球菌以外の菌もカバーするため、セフトリアキソン(CTR)、セフトジジム(CAZ)、MEPMなどと抗MRSA薬の併用が推奨される。しかし本症例では、明らかな髄液異常を認めず、全身状態も比較的良好であったことから、診断的治療の意味合いも含め抗MRSA薬単剤により治療を開始した。

治療開始後の経過 (Fig. 4) : シャント感染症疑いとして、髄液移行性の良好であるLZDを選択し治療を開始した。LZDを開始後すみやかに解熱し、炎症反応も改善傾向となったが、術後10日で再発熱がみられた。再発熱の鑑別診断として、①シャント感染症、②カテーテル関連血流感染症、③尿路感染症、④ウイルス感染症、⑤薬剤熱などを念頭におき、血液培養、髄液一般検査・培養、尿一般検査・培養、胸腹部単純レントゲンを施行したが、これらの検査で有意な検査所見はなかった。しかし、休日夜間に末梢静脈路の漏れがあり、静脈路確保困難のためにLZDの投与が2回行われていなかったことが判明したため、治療の中断による再燃の可能性を考え、LZDの投与継続とVCMの髄腔内投与を追加する方針とした。治療の再開によりすみやかに解熱し、経過良好に炎症反応も陰性化したため、LZDは3週間投与し終了した。しかし、治療終了後2日で再発熱しCRP 16.12 mg/

dLと炎症反応も再上昇した。この時点での再診察では、発症時にははっきりしなかった腹部圧痛所見が明らかとなっていた。これらの経過と腹部所見より、シャント感染症の可能性がきわめて高いと考えられ、内科的治療のみでは治療困難と判断し、脳神経外科と相談のうえ、腹部シャントチューブを前胸部より体外へ出しドレナージとした。この体外ドレナージとした腹部シャントチューブより採取した髄液の培養にて*Staphylococcus capitis*が検出され、本菌によるシャント感染症の確定診断にいたった。本菌の最小発育阻止濃度(MIC)は、VCM、LZDともに1 μg/mLであったが、LZDをすでに3週間使用しており、血球減少などの副作用は認めていなかったものの、長期投与による耐性化の報告もある⁴⁾ことから、静注薬はVCMに変更し、髄腔内投与も併用して治療を再開した。髄液培養の陰性化を確認後、体外ドレナージ中の頭側チューブの再建術を行い、抗菌薬治療をさらに約10日間行って終了した。その後再燃のないことを確認してシャント再建術を行い、軽快退院となった。

III. 最終診断

*S. capitis*による囊胞腹腔シャント感染症

IV. 考察

脳脊髄液シャント術は、水頭症に対する一般的な治療で、髄液の流出路をつくる方法である。シャントの場所により、脳室腹腔シャント(VPシャント)、囊胞腹腔シャント(CPシャント)、脳室心房シャント(VAシャント)、腰椎腹腔シャント(LPシャント)などがあるが、最も一般的で頻度の高いものはVPシャントである。VPシャントの一般的な構造は、近位(頭側)チューブと遠位(腹側)チューブの間に、圧によって髄液の流量を調節する

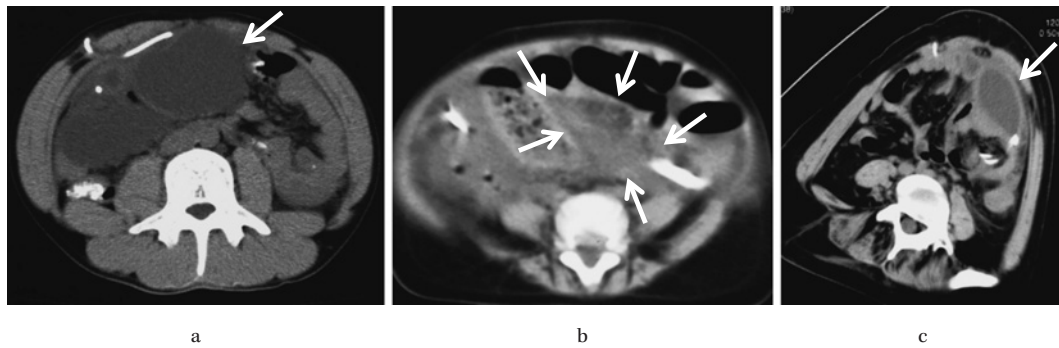


Fig. 5. 腹部単純CTが診断の契機となった症例（文献5より）

a) シヤントチューブ先端周囲に嚢胞を認める（↓）。b) シヤントチューブ周辺の腸管ガス像が消失し、腸管の炎症が示唆される（↓で囲まれた部分）。c) シヤントチューブ先端周囲に嚢胞を認める（↓）。

バルブがあり、近位（頭側）から遠位（腹側）への一方通行となっている。バルブ部分に、穿刺して髄液を採取できるレザバーが付属していることが多い。シヤント感染症の頻度は、報告により差が大きいですが、近年の報告の多くは5～10%程度となっており、シヤント機能不全に次いで多い合併症である。しかし、シヤント感染症の診断は、本症例のように難しいことが少なくない。

当院で経験した脳脊髄液シヤント感染症28例⁵⁾において、診断までにみられた臨床症状・診察所見としては、発熱に次いで腹部所見が多くみられており、腹部所見は診断の契機となりうるが、本症例のように年少の児や神経学的発達障害を伴うような児では所見がはっきりしないことも多い。また、髄液細胞数の増多を伴わなかったり、シヤントバルブ穿刺により採取された髄液では培養陰性であったりすることもある⁵⁾ため、バルブ穿刺髄液の培養が陰性でもシヤント感染症は否定できない。本症例では、腹部画像検査で診断につながる所見は得られなかったが、当院で経験したシヤント感染症症例のなかには、腹部CTが診断の契機となった症例もあり、Fig.5に示すようにシヤントチューブ先端周囲に嚢胞を認めたり、炎症を示唆する所見がみられたりすることもある。

シヤント感染症の治療法としては、①抗菌薬治療のみ [a. 全身投与 (iv), b. 全身投与 (iv) + 髄注 (it)], ②抗菌薬治療 + シヤントシステム抜去 [a. 全抜去, b. 一部抜去 (外ドレナージ)] があり、それぞれの治療法を比較した検討は多数あるが、現時点ではこれらのうち推奨治療を示す十分な根拠はないとされており⁶⁾、施設や症例により一定したものはない。当院での検討⁵⁾では、内科的治療のみ (抗菌薬全身投与 + 髄注) で治療した7例のうち、4例で再燃を認めているが、一方、内科的治療のみで良好な経過をとった症例もある。シヤント抜去・再建によるリスクや負担も考え、症例ごとに脳神経外科医とともに治療方針を検討して決定していく必要がある。当院では、シヤントシステムを抜去し再建する場合、新しいシヤントシステムへの感染を防ぐため、培養陰性を複数回確認

後、抗菌薬治療中に近位チューブを入れ替え、外ドレナージの再建を行ったうえで、抗菌薬中止後も培養陰性を確認し、シヤントを再建するという二次的な方法を行っている。

本症例では、発症当初よりシヤント感染症が鑑別診断の筆頭に挙がっていたが、シヤントシステムの抜去・再建は、このように患者にとっての負担も大きいいため、シヤント感染症の確定診断が得られていない段階でのシヤントチューブ抜去の決断は難しかった。検討データには挙がってこないが、シヤント感染症症例のなかには、確定診断が得られないまま、抗菌薬治療のみで軽快している例もあると考えられる。シヤント感染症では、診断が難しいことから、原因菌不明のまま長期抗菌薬投与を要する可能性を考え、本症では初期抗菌薬選択時に診断的な意図をもって抗MRSA薬単剤で治療を開始した。

MRCNS, MRSAによるシヤント感染症に対する抗菌薬の選択については、一般にVCMが第一選択薬とされているが、代替選択薬としてLZDが挙げられている³⁾。LZDは、エビデンスの蓄積はまだ少ないものの、髄液移行が非常に良好で髄膜炎治療の選択薬の一つとして期待されている薬剤であり、われわれの経験上もシヤント感染症に対して有効性が良好であった⁷⁾ことから、今回はLZDを選択した。結果的に、本症例では3週間のLZDの投与のみですぐに再燃を認め、シヤントシステムの抜去が必要であった。

このように、脳脊髄液シヤント感染症の診療においては、診断・治療ともに苦慮することが多いが、シヤントの挿入されている患者ではつねにシヤント感染症の可能性も念頭においた診療が大切である。

V. ま と め

今回の症例では、脳脊髄液シヤントが挿入された小児患者の術後の発熱の鑑別診断を中心に議論した。脳脊髄液シヤント挿入中の患者では、人工物である脳脊髄液シヤントの感染症の鑑別はきわめて重要である。入院中の発熱のため、体系的に、感染症と非感染症に分類した

鑑別診断を挙げて、感染症の有無を培養を中心とした検査で確定または除外していくことが重要である。本症例では、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌である *Staphylococcus capitis* が髄液から検出され、診断にいたった。治療については、髄液移行性を考慮してバンコマイシンやリネゾリドが標準薬である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Yogev R, Tan T Q: Infections related to prosthetic or artificial devices. In Cherry J D, Harrison G J, Kaplan S L, Steinbach W J, Hotez P J (eds.), Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Saunders, Philadelphia, 2014; 1015-43
- 2) 日本神経治療学会, 日本神経学会, 日本神経感染症学会 監修: 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014, 南江堂, 東京, 2014
- 3) MRSA 感染症の治療ガイドライン—2014年改訂版, 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 東京, 2014
- 4) Ishiwada N, Takaya A, Kimura A, Watanabe M, Hino M, Ochiai H, et al: Linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with long-term, repeated linezolid use in a pediatric patient. J Infect Chemother 2016; 22: 187-90
- 5) 深沢千絵, 星野 直: 脳脊髄液シャント感染症 28 例の検討。日児誌 2013; 117: 1247-53
- 6) Tamber M S, Klimo P Jr, Mazzola C A, Flannery A M: Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. J Neurosurg Pediatr 2014; 14 (Suppl 1): 60-71
- 7) 深沢千絵, 朽名 悟, 星野 直: 小児における linezolid 静注薬使用例 37 例の検討。日化療会誌 2013; 61: 504-9