

【原著・基礎】

細菌性髄膜炎の初期治療における臨床細菌学的検討

会沢 治朗¹⁾・石和田稔彦¹⁾・黒木 春郎¹⁾・満田 年宏²⁾
相原 雄幸³⁾・菅野 治重⁴⁾・河野 陽一¹⁾

¹⁾千葉大学大学院医学研究院小児病態学*

²⁾横浜市立大学医学部臨床検査部

³⁾同 附属市民病院総合医療センター小児科

⁴⁾千葉大学医学部附属病院検査部

(平成 15 年 1 月 17 日受付・平成 15 年 2 月 12 日受理)

細菌性髄膜炎は小児科領域において代表的な重症感染症でありその初期治療は重要である。起炎菌不明時の同疾患の初期治療に際し、主要起炎菌である *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* の薬剤感受性の傾向を把握するために 1993 年 1 月から 2000 年 1 月の間に発症した細菌性髄膜炎症例由来の両菌の抗菌薬感受性を測定した。*H. influenzae* に対する MIC₉₀ は ceftriaxone (CTRX) が最良であり *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は panipenem (PAPM) および biapenem が最良であった。これまでは ampicillin と cefotaxime の併用が初期治療として一般的に行われていたが、薬剤感受性の結果からは、現時点では CTRX と PAPM などのカルバペネム系薬剤の併用が起炎菌不明時の髄膜炎初期治療薬として選択し得ると思われる。また、両剤の併用にあって拮抗作用の有無を確認する必要があるが、fractional inhibitory concentration index (FIC index) を用いて評価を行ったところ拮抗作用は認めなかった。

Key words: 細菌性髄膜炎, fractional inhibitory concentration index, ceftriaxone, panipenem

細菌性髄膜炎は小児科領域において代表的な重症感染症でありその初期治療は重要である。同疾患の主な起炎菌としては *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* が挙げられる^{1,2)}。したがって起炎菌不明時の同疾患初期治療においては両菌の薬剤感受性の傾向を把握した上での抗菌薬の選択が必要となる。米国では vancomycin (VCM) と第 3 世代 cephem 薬の併用が推奨されている³⁾が、本邦では VCM の保険適応の問題もありこれまで ampicillin (ABPC) と cefotaxime (CTX) の併用が起炎菌不明時の初期治療として一般的に行われていた。しかし 1990 年代に入り両菌の β -lactam 系薬に対する耐性化が進行し治療に難渋する例も報告されている⁴⁻⁶⁾。

今回過去 8 年間に髄膜炎症例より分離された上記 2 菌種の薬剤感受性を測定し、新しい髄膜炎の初期治療について検討を行った。

I. 材料および方法

H. influenzae は 1993 年 1 月から 2000 年 12 月に髄膜炎症例より分離された 70 株であり、分離部位の内訳は血液由来 17 株、髄液由来 53 株であった。

H. influenzae の分離は blood agar を基礎培地とする 7% 無菌馬脱繊維血液加チョコレート寒天培地を使用し、5% CO₂ 下で培養した。*H. influenzae* の同定は、グラム染色所見、チョコレート寒天培地上のコロニー外観、

X および V 因子要求性にて行った。

抗菌薬感受性測定は日本化学療法学会標準法 (1981 年改訂)⁷⁾に準拠して行った。すなわち Muller-Hinton 寒天培地 (Difco) を基礎培地とし、これに 5% の Fildes enrichment (Difco) を添加したものを培地として用い、5% CO₂ 下で 37°C、18 時間培養した。使用した抗菌薬原末は ABPC (ファイザー)、CTX (日本ルセル)、ceftriaxone (CTRX) (日本ロシュ)、panipenem (PAPM) (三共)、meropenem (MEPM) (住友)、biapenem (BIPM) (明治製菓) である。

S. pneumoniae は 1996 年 1 月から 2001 年 6 月に髄膜炎症例より分離された 14 株であり、分離部位の内訳は血液由来 5 株、髄液由来 9 株であった。*S. pneumoniae* 培養は blood agar を基礎培地とする 7% 無菌綿羊脱繊維血液加血液寒天培地を使用し、5% CO₂ 下で培養した。*S. pneumoniae* の同定は、グラム染色所見、血液寒天培地上のコロニー外観、オプトヒン感受性テストにて行った。

抗菌薬感受性測定は日本化学療法学会標準法 (1981 年改訂) に準拠して行った。すなわち Muller-Hinton 寒天培地 (Difco) を基礎培地とし、これに 7% の無菌綿羊脱繊維血液を添加したものを培地として用い、5% CO₂ 下で 37°C、18 時間培養した。使用した抗菌薬原末

*千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

は *H. influenzae* と同様である。

また, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対する PAMP および CTRX の併用効果を検討する目的で, Checker Board 法を用い各菌の抗菌薬感受性を測定した上で fractional inhibitory concentration index (以下, FIC index) を Table 3 に示す計算式にて算出し, 評価を行った⁹⁾。今回は *H. influenzae* 39 株, *S. pneumoniae* 11 株に対して検討を行った。

II. 結 果

各抗菌薬における両菌の薬剤感受性を最小発育阻止濃度 (以下, MIC) にて示す (Table 1)。

H. influenzae における CTX の MIC₉₀ は 0.05 µg/mL であったが MIC 1.56 µg/mL の株が 1 株 (1%) 存在した。CTR_X の MIC₉₀ は ≤0.025 µg/mL であり, CTX よりも優れていた。

S. pneumoniae における ABPC の MIC₉₀ は 1.56 µg/mL, CTX の MIC₉₀ は 1.56 µg/mL であった。PAMP の *S. pneumoniae* における MIC₉₀ は 0.2 µg/mL であった。

MEPM の *H. influenzae* における MIC₉₀ は 0.2 µg/mL, *S. pneumoniae* における MIC₉₀ は 0.4 µg/mL であった。BIPM の *H. influenzae* における MIC₉₀ は 1.56 µg/mL, *S. pneumoniae* における MIC₉₀ は 0.2 µg/mL であった。

H. influenzae と *S. pneumoniae* に関して 6 薬剤の MIC 累積百分率を示す (Figs. 1, 2)。 *H. influenzae* に対しては CTR_X が最良で, 以下 CTX, MEPM, PAMP と BIPM が同程度, ABPC の順となった。 *S. pneumoniae* に対しては PAMP の感受性が最良で, 以下同程度で BIPM と MEPM, CTR_X と CTX, ABPC の順であった。

また, 1993~1998 年 および 1999~2000 年の *H. influenzae* に関して 6 薬剤の MIC 分布を示す (Table 2)。 *H. influenzae* において β-lactamase 非産生で ABPC の MIC 値が 1.56 µg/mL 以上の株は, 1993 年から 1998 年の間では 52 株中 3 株 (6%), 1999 年から 2000 年の間では 18 株中 3 株 (17%) 認められた。1999 年以降 CTX の MIC が 0.4 µg/mL 以上の株が 3 株,

Table 1. MIC of antibiotics against clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*

<i>H. influenzae</i> (n=70)			<i>S. pneumoniae</i> (n=14)		
	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)		MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
ABPC	0.8	>12.5	ABPC	0.4	1.56
CTX	≤0.025	0.05	CTX	0.2	1.56
CTR _X	≤0.025	≤0.025	CTR _X	0.2	0.8
PAMP	0.2	0.8	PAMP	≤0.025	0.2
MEPM	0.05	0.2	MEPM	0.2	0.4
BIPM	0.2	1.56	BIPM	0.05	0.2

ABPC: ampicillin, CTX: cefotaxime, CTR_X: ceftriaxone, PAMP: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem

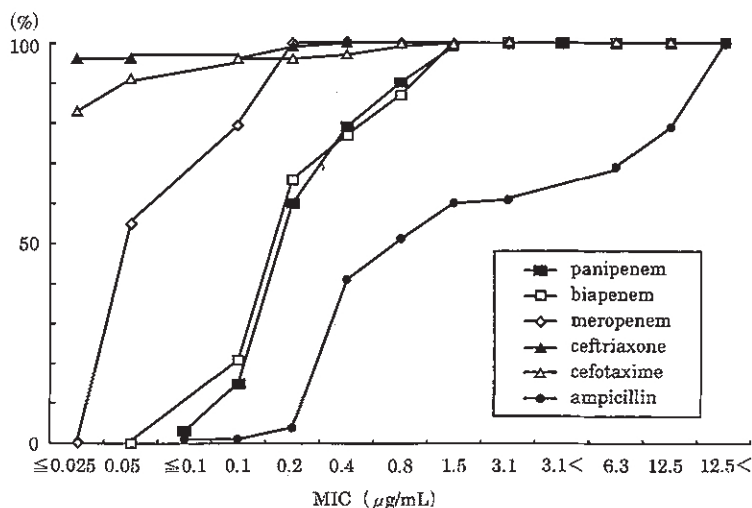
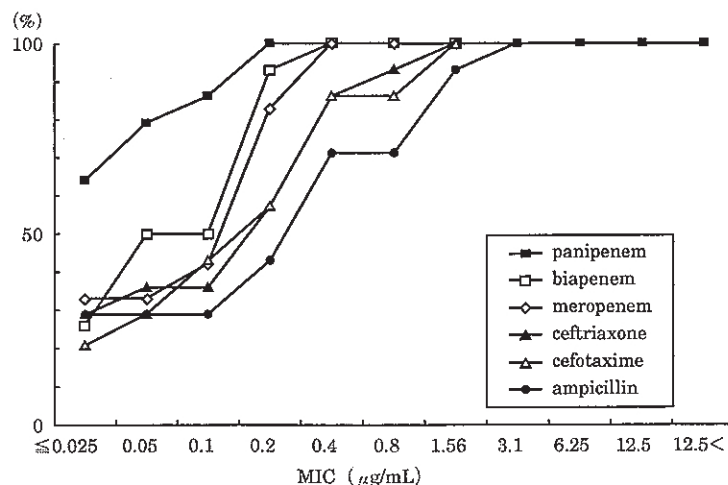


Fig. 1. Accumulation of MIC against *Haemophilus influenzae* (1993-2000).

Fig. 2. Accumulation of MIC against *Streptococcus pneumoniae* (1996-2000).Table 2. Distribution of MIC against *Haemophilus influenzae*

ABs	Period	Strains (n)	MIC (μg/mL)												
			≤0.025	0.05	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.5	3.1	3.1≤	6.3	12.5	12.5≤
ABPC	1993–1998	52(20)			1	0	2	23	3	3	1(1)		5(5)	7(7)	7(7)
	1999–2000	18(8)			0	0	0	3	4	3	0		0	0	8(8)
CTX	1993–1998	52(20)	47(19)	4(1)		1	0	0	0	0	0		0	0	0
	1999–2000	18(8)	11 (5)	2		2	0	1(1)	1(1)	1(1)	0		0	0	0
CTR _X	1993–1998	52(20)	52(20)	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0
	1999–2000	18(8)	15 (5)	0		0	2(2)	1(1)	0	0	0		0	0	0
PAPM	1993–1998	49			2	4	27	7	3	6		0			
	1999–2000	18			0	4	3	6	4	0		1			
MEPM	1998	11	0	9		1	1	0	0	0	0		0	0	0
	1999–2000	18	0	7		6	5	0	0	0	0		0	0	0
BIPM	1995–1998	30	0	0		5	17	4	0	4	0		0	0	0
	1999–2000	18	0	0		5	4	2	5	2	0		0	0	0

ABPC: ampicillin, CTX: cefotaxime, CTR: ceftriaxone, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem

() number of β-lactamase positive strains

CTRのMICが0.4μg/mLの株が1株出現している。これらはいずれもβ-lactamase産生株であった。

Table 3に上記2菌種に対するPAPMとCTR併用におけるFIC indexを示す。*H. influenzae* 39株においてFIC indexが2以上の拮抗作用は全株に対して認めなかった。*S. pneumoniae* 11株においてもFIC indexが2以上の拮抗作用は全株に対して認めなかった。

III. 考 察

小児の細菌性髄膜炎の起炎菌としては生後3か月未満では*Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*が多く、6か月以上では*H. influenzae*, *S. pneumoniae*が多いとされ、生後3〜5か月では上記4菌種が混在して見られる。また、上記4菌種よりも分離頻度は低いが*Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*なども起炎菌として挙げられる^{1,2,9)}。このうち*H. influenzae*と*S. pneumoniae*は他菌種に比較して頻度が高く、初期治療においては両菌を常に念頭に置く必要がある。ま

た、両菌は抗菌薬に対する耐性化が進行している現状がある。すなわち*H. influenzae*におけるβ-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)株増加と*S. pneumoniae*におけるpenicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)株の増加である^{2,10)}。従来*H. influenzae*のABPC耐性はβ-lactamase産生に起因していたが、近年penicillin binding proteins (PBPs)の変化に由来するβ-lactam剤耐性機構を備えたBLNAR株が増加し、細菌性髄膜炎の起炎菌としても出現している⁴⁾。長谷川らは細菌性髄膜炎由来*H. influenzae*株のなかで、注射用セフェム系薬に明らかな耐性を示すBLNAR株の急増を報告しており¹¹⁾、今回のわれわれの検討期間でも、1998年以前と1999年以降を比較したところ増加を認めた。PRSPにおいてもその抗菌薬耐性機構はPBPsの変化に由来するものであり、penicillin系薬のみならずcephem系薬にも耐性を有する。これらの新たな耐性菌が髄膜炎の起炎菌であった場合、従来の

Table 3. FIC index in combination of ceftriaxone and panipenem against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*

<i>H. influenzae</i> (n=39)		<i>S. pneumoniae</i> (n=11)	
FIC index	Number of strains (%)	FIC index	Number of strains (%)
2 $\leq$	0 (0)	2 $\leq$	0 (0)
1	0 (0)	1	3 (27.3)
0.75	2 (5.1)	0.75	2 (18.2)
0.63	8 (20.5)	0.56	1 (9.1)
0.56	6 (15.4)	0.52	1 (9.1)
0.53	1 (2.8)	0.5	3 (27.3)
0.5	6 (15.4)	0.38	1 (9.1)
0.38	8 (20.5)		
0.31	1 (2.6)		
0.28	1 (2.6)		
0.25	6 (15.4)		

FIC index: fractional inhibitory concentration index, CTRX: ceftriaxone, PAPM: panipenem

FIC index = (MIC of drug A in combination use/MIC of drug A in use alone) + (MIC of drug B in combination use/MIC of drug B in use alone)

FIC index ≤ 0.5 : potentiation, $0.5 < \text{FIC index} < 2$: additive effect, FIC index = 2: no correlation, $2 < \text{FIC index}$: antagonism

ABPC と CTX の併用では治療に難渋する可能性がある。そのため、起炎菌不明時の本疾患の初期治療にあたっては近年の両菌の抗菌薬感受性の傾向を把握しておく必要があり、今回その目的で両菌の髄膜炎由来株の抗菌薬感受性を測定した。検討の結果、*H. influenzae* に対しては CTRX が、*S. pneumoniae* に対しては PAPM の感受性をもっとも優れていた。上記 2 菌種の頻度が高い年齢の児の初期治療には、従来行われていた ABPC と CTX の併用よりも PAPM と CTRX の併用の方がよいと思われる。砂川からも全国調査の結果、同様の見解を述べている²⁾。また、起炎菌が他菌種であった場合でも PAPM と CTRX の併用療法は抗菌力を有する。すなわち *L. monocytogenes* に対しては PAPM が有効であり、*N. meningitidis* には PAPM、CTRX 共に有効である。

一方、抗菌薬の併用療法においては併用薬剤間での拮抗作用の有無を確認しておく必要がある。これまで、*H. influenzae* および *S. pneumoniae* に対する PAPM と CTRX の併用効果に関する報告はなく、今回われわれは FIC index を用いて検討を行った。その結果、検討した *H. influenzae* 39 株および *S. pneumoniae* 11 株の全株において上記 2 剤の拮抗作用は認められず、現時点で CTRX と PAPM の併用は起炎菌不明時の髄膜炎初期治療薬として選択し得ると思われる。なお、拮抗作用については今後株数を増やしての検討も必要であろう。

また、今回新しいカルバペネム系薬である MEPM と BIPM についても MIC を測定した。MEPM はカルバペネム系薬のなかで副作用としての痙攣が少ない、腎へ

の負担が少ない、髄液移行も良好などの特徴があり、欧米ではすでに小児の細菌性髄膜炎治療に使用されている。同薬は両菌に対して優れた MIC 値を示しており、痙攣誘発作用が少ないことから細菌性髄膜炎の治療薬として期待され、本邦での小児への保険適用承認が待たれる¹⁰⁾。BIPM に関しては *H. influenzae* に対しては CTRX よりも劣り、また、MIC 1.56 $\mu\text{g/mL}$ の株も存在するため治療に注意を要するが、*S. pneumoniae* に対しては PAPM に次いで良好な MIC を示した。MEPM 同様選択肢のひとつとして検討され得ると思われた。

最後に、現在の各菌の薬剤耐性化の進行状況を考えて今後も年次的に薬剤感受性の傾向を把握し、初期投与と抗菌薬について見直しを行っていく必要があろう。一方、細菌性髄膜炎の治療に際し将来的に抗菌薬開発と薬剤耐性菌出現の反復にならぬよう日常からの抗菌薬の適正使用を心がけると共にワクチンの開発、導入を期待したい。

謝 辞

今回、以下の諸施設の先生方より貴重な菌株をご提供いただきました。深謝致します (順不同)。

豊橋市民病院、国保君津中央病院、横須賀共済病院、川崎製鉄千葉病院、松戸市立病院小児医療センター、葛南病院、千葉労災病院、成田赤十字病院、帝京大学附属市原病院、横浜市立港湾病院、順天堂大学浦安病院、船橋市立医療センター、警友病院、谷津保健病院、千葉県立佐原病院、国立千葉病院、横浜南共済病院、東京歯大市川総合病院、日本赤十字社医療センター、県西部浜松医療センター、千葉西総合病院、埼玉医科大学、国立習

志野病院, 東海大学, 船橋二和病院, 国保旭中央病院,
中部徳洲会病院, 小田原市立病院, 市立砺波病院

文 献

- 1) 上原すゞ子, 神谷 齊, 富樫武弘, 他: わが国のインフルエンザ菌の髄膜炎の疫学調査成績 (1994 年) — 細菌性髄膜炎との対比ならびに罹患率 —。日児誌 102: 656~665, 1994
- 2) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, 他: 本邦における 1997 年 7 月以降 3 年間の小児化膿性髄膜炎の動向。感染症誌 75 (11): 931~939, 2001
- 3) Richard E B, Robert M K, Hal B J: Central Nervous System Infections. In NELSON TEXTBOOK of PEDATRICS 16 TH EDITION. p. 751~757, W. B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, 2000
- 4) 秋葉 香, 荒井崇彦, 太田智子, 他: β -lactamase 陰性, ampicillin 耐性インフルエンザ菌 b 型による化膿性髄膜炎の 1 幼児例。小児科臨床 53: 1485~1488, 2000
- 5) 西奈津子, 太田光博, 稲田成安, 他: β -ラクタマーゼ陰性 ampicillin 耐性インフルエンザ菌 type b による化膿性髄膜炎を来した 1 乳児例。小児科臨床 53: 1485~1488, 2000
- 6) 田中 文, 吉原 康, 鈴木 潤, 他: 脊髄硬膜外膿瘍を合併したペニシリン耐性肺炎球菌による化膿性髄膜炎の 1 例。日児誌 103 (11): 1139~1142, 1999
- 7) 五島瑳智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 他: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 後藤 元, 島田 馨: 抗菌剤併用の実際と問題点 併用の概論。臨床と微生物 20 (3): 256~260, 1993
- 9) 森川嘉郎: 化膿性髄膜炎最近の治療。小児感染免疫 13 (2): 177~186, 2001
- 10) 岩田 敏: 各種感染症, 病態に対する最適な抗菌薬療法 細菌性髄膜炎。臨床と微生物 28 (5): 505~510, 2001
- 11) 長谷川恵子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 化膿性髄膜炎由来・耐性インフルエンザ菌の遺伝子解析 — BLNAR と BLPACR-II の *f*_{ts} I 遺伝子について —。第 51 回日本感染症学会東日本地方会総会/第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム講演抄録集 90, 2002
- 12) 黒木春郎: 主要分離菌とカルバペネム系抗菌薬 — 耐性菌の感受性も含めて 3) インフルエンザ菌。感染と抗菌薬 3 (1): 25~29, 2000

Evaluation of antimicrobial susceptibility for initial treatment of bacterial meningitis

Jiro Aizawa¹⁾, Naruhiko Ishiwada¹⁾, Haruo Kuroki¹⁾, Toshihiro Mitsuda²⁾,
Yukoh Aihara³⁾, Harushige Kanno⁴⁾ and Yoichi Kohno¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics Graduate School of Medicine, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, Chiba 260-8670, Japan

²⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Yokohama City University Medicine

³⁾Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center

⁴⁾Department of Laboratory Medicine, Chiba University Medicine

Bacterial meningitis is a serious infectious pediatric disease whose common pathogens are *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. Trends in antimicrobial susceptibility of both strains must be known for initial treatment of bacterial meningitis. We measured minimum inhibitory concentration of these 2 strains. Ceftriaxone (CTRX) is most susceptible for *H. influenzae* and panipenem (PAPM) for *S. pneumoniae*. We measured the fractional inhibitory concentration index (FIC index) to evaluate the antagonism of CTRX and PAPM in combination. We did not find antagonism in the FIC index. Based on this data, we consider that the combination of CTRX and PAPM is better for initial treatment of bacterial meningitis than the combination of ABPC and CTX.