

【ケーススタディ・第28回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

抗菌薬選択に難渋した *Listeria monocytogenes* 髄膜炎の1例

発表者：鶴沼直穂子¹⁾・矢野 晴美¹⁾
 コメンテーター：三嶋 廣繁²⁾・大曲 貴夫³⁾・木村 利美⁴⁾
 司 会：細川 直登⁵⁾

¹⁾ 自治医科大学臨床感染症センター・感染症科*

²⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

³⁾ 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

⁴⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部

⁵⁾ 亀田総合病院総合診療・感染症科

(平成25年10月30日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：68歳，女性。

主訴：発熱，意識障害。

現病歴：入院前日，独居の患者が自宅で倒れているのを毎日訪問している長女が発見した。この時は意識障害を認めずそのまま自宅で静養していた。入院当日に再度長女が訪問すると患者は，便失禁の状態であらており，呼びかけに反応が悪かったために，当院へ救急搬送となった。

既往歴：2経妊2経産。入院の約10年前に診断された2型糖尿病にてインスリン投与中(腎症 IIIA 期)。入院の約2年前に子宮頸癌と診断され(扁平上皮癌，stage IIIA 期)，抗癌剤と放射線療法が行われたが，進行性多発肝転移を認め，効果が得られないとして現在は経過観察中。その他に肥満症と脂質異常症がある。

生活歴：患者は一人で生活しており，毎日仕事帰りに長女が患者宅を訪問している。喫煙歴；25～50歳まで15本/日，飲酒歴；なし。

アレルギー；ペニシリン系薬にて皮疹が出現したことがある(重篤でない)。

入院時内服薬：インスリンゲラルギン，リナグリプチン，酸化マグネシウム。

身体所見(入院時)：血圧135/90 mmHg，脈拍112回/分，呼吸回数27/分，酸素飽和度95%(room air)，体温38.2℃。

意識：Glasgo Coma Scale E3V4M5，general appearance 朦朧としている。身長160 cm，体重83 kg，Body mass index 32.4。

頭頸部：瞳孔は正円左右対称，対光反射は両側やや遅延，項部硬直あり。胸部；呼吸音は正常，左右差・ラ音なし。心音；脈・リズムは正常で，1音2音正常，心雑

音・過剰心音なし。腹部；膨隆・軟，腸蠕動音は正常，圧痛なし，肝脾腫の評価は本人の協力を得られず評価不能。四肢；浮腫なし。皮膚；皮疹なし。神経所見；明らかな麻痺や反射異常なし。

検査所見：血算 WBC 12,200/ μ L (Band form 5.0%)，Hb 7.0 g/dL (MCV 88 f/L)，Hct 23.1%，Plat 361 K/ μ L，生化学 Na 131/K 4.5/Cl 99 mEq/L，BUN 36/Cre 0.65 mg/dL，Glu 517 mg/dL，AST 97/ALT 49 U/L，ALP 1,747/GTP 1,521 U/L，LDH 785 U/L，CK 165 U/L，HbA1c 6.4%，TP 6.8/Alb 2.5 g/dL，T. Bil 2.33 mg/dL

尿検査；比重 1.020，pH 6.0，U-pro +，U-blo +，U-glu 4+，Ketone 2+，Nitrites -，Esterase -，WBC <1 cells/HPF，RBC <1 cells/HPF

動脈血液ガス；pH 7.041，PCO₂ 31.0 mmHg，PaO₂ 87.2 mmHg，HCO₃⁻ 18.8 mmol/L，BE -5.3，AG 19.0，Lactate 3.1 mmol/L，PaO₂ 96.3%

髄液所見：初圧 17 cmH₂O，細胞数 485 個/mm³ (多核球 92%；単核球 8%)，蛋白 250 mg/dL，糖 70 mg/dL (随時血糖 213 mg/dL)，遠心分離後のグラム染色；グラム陽性桿菌を散見する。墨汁染色；陰性。

血液培養：2セット結果待ち。

II. 質問と解答，解説

Question 1：入院時に採取された髄液のグラム染色(図1)から想定される起因菌は何か。

解答 1 および解説：

グラム陽性桿菌が散見される。髄液所見とこのグラム染色の所見から *Listeria monocytogenes* による髄膜炎と推測される。*L. monocytogenes* 感染症は，高齢者(特に65歳以上)，妊婦，新生児，免疫不全患者(特に細胞免疫の低下)で特に起こりやすいことが知られている。オランダで2006年から2012年に集められた *Listeria* 髄膜炎

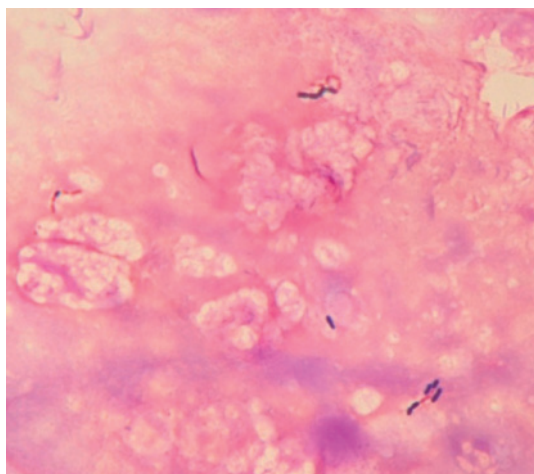


図1. 髄液のグラム染色

62症例の検討¹⁾では、平均年齢は69歳で(ただし症例集団は16歳を超えた患者)、また71%に何らかの免疫不全の要素があったという(脾臓摘出後、糖尿病、癌、アルコール多飲、免疫抑制剤使用、HIV感染)。したがって、この患者の背景(68歳、糖尿病、悪性腫瘍の末期)とグラム染色像から、髄膜炎の起因为菌は*L. monocytogenes*である可能性が非常に高いと推測できる。ただし、グラム染色だけで*L. monocytogenes*と決めつけるのはリスクがある。グラム陽性球菌である肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* も髄膜炎を起こす代表的な菌種であるが、グラム染色上 *L. monocytogenes* とよく似ていることが知られており、また脳室シャントなどのデバイスが挿入されている患者の髄膜炎ではグラム陽性桿菌の *Corynebacterium* spp.が起因为菌の場合もある。また、まれではあるが髄液採取の際の皮膚常在菌のコンタミの可能性もある。したがってグラム染色で推測をしながら、初期治療は想定される菌種を網羅的にカバーする抗菌薬レジメンが推奨される。

Question 2: 上記をふまえ、初期治療に選択されるべき抗菌薬の組み合わせを述べよ。

解答2 および解説:

頭部外傷歴・頭部手術歴がなく、市中で発症した髄膜炎であり、想定されるべき起因为菌はまず肺炎球菌 *S. pneumoniae*、髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* の2菌種である。これらに対しては、まずバンコマイシンと第3世代セフェム系薬の併用が推奨される。バンコマイシンを使用する理由は、ペニシリン耐性肺炎球菌(ペニシリンのMIC 0.12 mcg/mL以上)の治療のためである。2008年に肺炎球菌のペニシリンに対するブレイクポイントの改定が発表され²⁾、非髄膜炎では肺炎球菌に対するペニシリンのMICは2 mcg/mL以下でS:感受性あり、4 mcg/mLがI:中間、8 mcg/mL以上はR:耐性となり、髄膜炎では0.06 mcg/mL以下がS:感受性あり、0.12 mcg/mL

以上はR:耐性と区別されるようになった(中間がない)。また髄膜炎菌 *N. meningitidis* による髄膜炎は日本では海外に比べて報告症例は頻度が低い(報告バイアスの可能性もあり)、髄膜炎菌の第一選択薬であるペニシリンやアンピシリンに耐性傾向の株も少数ながら存在するため³⁾、初期治療では第3世代セフェム系薬が推奨される。感受性のある肺炎球菌も第3世代セフェムで治療することができる。そしてQuestion 1の解説のとおり、年齢、免疫不全という背景から *L. monocytogenes* のカバーも必須である。第一選択薬はアンピシリン、代替薬はサルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤である。セフェム系薬に感受性はないので注意が必要である。

また、原因不明の髄膜炎で致死的疾患の一つであり、治療薬がある単純ヘルペスウイルスについても考慮が必要であり、この症例では初期治療にアシクロビルも投与した。髄膜炎は緊急性のきわめて高い疾患であるため、まず血液培養を2セット以上採取したのちただちに初期抗菌薬治療を開始することが望ましく、髄液採取、画像検査はその後に施行する。そのため現場では初期治療開始時点で原因微生物が細菌性かウイルス性かなどの判断はつかないことが多い。市中の中枢神経感染症で治療できる微生物は限られていることから、診断がついていない状況では初期治療に抗ウイルス薬を併用することが望ましい⁴⁾。

また細菌性髄膜炎におけるステロイドの併用は、Gansら⁵⁾が2002年に17歳以上の細菌性髄膜炎患者に抗菌薬投与前にデキサメサゾン併用することで、特に肺炎球菌における死亡率が半分以下に下がるというデータを発表した。それを受けて2004年の米国感染症学会 IDSA の細菌性髄膜炎治療ガイドライン⁶⁾でも成人における肺炎球菌性細菌性髄膜炎が想定される場合にはデキサメサゾンを抗菌薬開始前もしくは同時に投与せよという推奨がなされた。しかし、*L. monocytogenes* による髄膜炎の場合にはデキサメサゾンの併用によって逆に予後を悪化させるというデータが出ており¹⁾、*L. monocytogenes* による髄膜炎が強く疑われる状況、あるいはデキサメサゾンを髄膜炎の初期治療に併用していたが途中で起因为菌が *L. monocytogenes* と判明した場合には投与中止する。

Question 3: 上記初期治療抗菌薬の、各原因微生物による髄膜炎における用法・用量を答えよ。

解答3 および解説:

血液脳関門 blood-brain barrier があるために、 β -ラクタム系やグリコペプチド系薬の髄液移行性は血中濃度と比較して一般的に悪いのが特徴である。血液脳関門は、脳内の毛細血管の内皮細胞がタイトジャンクションと呼ばれる強固な結合を形成しており、さらに血管の表面はグリア細胞の突起によって囲まれているため、水や二酸化炭素、分子量の小さな脂溶性物質(400~600 Da未満)以外は、簡単には通過できない仕組みとなっている。表

表1. 髄液移行性のある代表的な抗菌薬と髄液移行性^{7,8)}

髄液移行性がある代表的な抗菌薬	髄膜に炎症がある場合の血中に対する髄液中の移行割合	髄膜炎での推奨投与量
ペニシリン	5～10%	400万単位 4時間ごと
アンピシリン	13～14%	2g 4時間ごと
セフトリアキソン	1.5～9%	2g 12時間ごと
セフェピム	10%	2g 8時間ごと
メロペネム	39%	2g 8時間ごと
バンコマイシン	30%	トラフ値が15～20 µg/mLとなるように用量調節
リネゾリド	80～100%	600mg 12時間ごと

1に髄膜炎治療に用いられる主な抗菌薬と、髄膜に炎症があった際のそれぞれの抗菌薬の移行性を血中濃度に対する割合で示したものを提示した^{7,8)}。ほとんどの抗菌薬が髄膜に炎症があっても10%前後と低い移行率であることがわかる。このため、髄膜炎では使用最大量を使用することが重要である。髄膜炎が軽快するにつれて移行性はさらに低下するため、治療期間中は投与量を減量してはならない(腎障害などで用量調節する場合を除く)。

この症例では、入院1日目よりバンコマイシン、セフトリアキソン、アンピシリン、アシクロビルを投与することにした。入院時の体重は体重83kg、クレアチニン値0.65 mg/dL、eGFR 68.4 mL/minであった。セフトリアキソンは1回2g、12時間ごと、アンピシリンは1回2g、4時間ごと、アシクロビルは10 mg/kg、8時間ごととした。

細菌性髄膜炎におけるバンコマイシンのトラフ目標値は15～20 µg/mLとされており⁶⁾、重症例や、肥満・体格の良い若年者で濃度が上がりにくいと想定される場合に、以下のような投与設計をすることができる。

- ・初回投与 Loading dose : 25～30 mg/kg
- ・その後 : 15～20 mg/kg, 8～12時間ごと

したがってこの症例での処方例は

- ・初回投与 Loading dose : 2g (24 mg/kg)
- ・その後 : 1回1.25g (15 mg/kg) 12時間ごと

とすることができるが、実際は保険用量(1日2gまで)を考慮して初回1.5g (=18 mg/kg)、2回目以降1回1g (=12 mg/kg) 12時間ごととした。入院2日目にバンコマイシンのトラフ値を測定したところ(4回目直前)11.2 µg/mLと目標トラフ値には入っていなかった。同時に測定したクレアチニン値は0.71 mg/dL(入院時0.68 mg/dL)であった。バンコマイシン濃度が目標トラフ値よりも低い場合に、増量する方法としては以下の2つの方法がある。

- ・1回投与量を増やす(ただし1回投与量は2gを超えないこと)。
- ・投与回数を増やす(または持続投与 continuous infusion)。

例 : 15 mg/kg 6時間ごと
20 mg/kg 8時間ごと

60 mg/kg/日で持続投与など。

したがって、体重83kgのこの症例の場合、増量する場合

- ・1回1.25g (=15 mg/kg) 6時間ごと
- ・1回1.5g (=18 mg/kg) 8時間ごと

とすることができるが、この症例のように高齢者や基礎疾患に糖尿病がある場合、抗癌剤などの腎障害を起こす薬剤投与歴がある場合などは、上記のとおり増量すると濃度が急激に上昇するリスクがあるため注意が必要である。

入院3日目には入院時の髄液と血液培養より *L. monocytogenes* が検出され、感受性はアンピシリン、トリメトプリム・スルファメトキサゾールいずれにも感受性という報告であった。この場合は、初期治療薬をアンピシリン単剤へと変更するのが望ましいが、症例では同日より体幹部に掻痒感を伴う斑状紅斑(ペニシリン系薬で皮疹の既往歴あり)が出現し、さらに低Na血症(血清Na値125 mEq/L)が進行していたため、アンピシリンもST合剤も使用困難と判断され、バンコマイシン単剤へ de-escalation することになった。*L. monocytogenes* に対して標準治療薬であるアンピシリン・ST合剤が使用できない場合、標準治療薬ではないが文献的にバンコマイシンまたはメロペネムが使用されることがある⁹⁻¹¹⁾。

バンコマイシン単剤の投与を継続していたところ、入院7日目にクレアチニン値が0.6から1.5 mg/dL台(estimated glomerular filtration rate 27 mL/min)へと悪化してきたため、バンコマイシンによる薬剤性腎障害を疑い、抗菌薬をメロペネム単剤へと変更することにした。腎機能が正常であれば髄膜炎の場合1回2g8時間ごと(1日総量6g)が基本である(メロペネムの保険用量はこのたび1日総量6gまで承認された)。この症例では、腎機能が悪化していたため1回2g12時間ごとの投与とした。入院3日目に採取したフォローの血液培養は陰性と判明し、意識障害もいったんは改善をみせ、上記治療薬にて髄膜炎そのものはコントロールできたと思われるが、採血データは徐々に悪化、最終的には多臓器不全のデータで腫瘍崩壊症候群に矛盾しない所見となった。入院18日目に永眠された。

経過のまとめ :

Day 1-2 : 初期治療 4剤

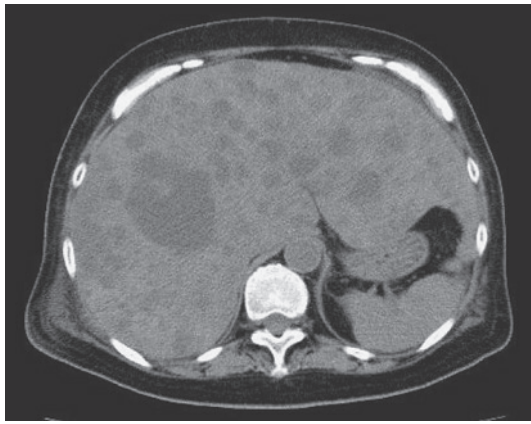


図2. 子宮頸癌による多発肝転移

Day 3: 入院時の髄液, 血液培養から *L. monocytogenes* 検出, 同日フォローの血液培養を採取→後日陰性と判明

Day 3-6: 皮疹と低Na血症のためバンコマイシン単剤へ

(目標トラフ値 15~20 $\mu\text{g/mL}$)

Day 7-18: 腎機能障害のためメロペネム 1回 2g 12時間ごとに変更

(eGFR 26~50 mL/min に合わせた腎機能調整用量)

Day 18: 腫瘍崩壊症候群のため死亡

III. 最終診断

Listeria monocytogenes による髄膜炎, 敗血症
糖尿病性ケトアシドーシス
腫瘍崩壊症候群

IV. 考察

Ramaswamy らによれば¹⁰⁾, *L. monocytogenes* は広く環境中(水, 土壌)に存在し, 動物は無症候性に保菌しているため, あらゆる食品加工の工程で簡単に表面が汚染されるという。人間がリステリア菌を保菌する場合はほとんどが食品由来とされ, 健常者の腸管から最大5%の割合で検出されるというが, ヒト-ヒト感染は起こらないとされている。一般細菌と異なり-18°C から10°C でよく増殖するため, 冷凍・冷蔵保存された食品中でも増殖できるのが他の食中毒を起こす菌と大きく異なる点である。汚染源となる食品は肉, 魚, 貝, 野菜, 冷凍食品, ソフトチーズ, 乳製品, アイスクリューム, コールスローサラダ, 燻製食品など多岐にわたり, 特に生の食品や低温殺菌されていない乳製品はリスクが高く, 妊婦などリスクが高い集団ではソフトチーズなどの摂取を避け, 食品は十分に加熱して食べることが推奨されている(電子レンジでの加熱では不十分なことがある)。無症候性の保菌者がいる一方で, 摂取した菌量が多い場合, 病原性が高い株であった場合, 胃酸が低下している場合, 鉄過剰状態, 細胞性免疫が低下している場合(リンパ腫, AIDS, ステロイドなどの免疫抑制剤, 妊婦など)では菌が小腸の粘膜に侵入し, 消化管症状を起こしたり, 一部が血管

に侵入して臓器へ運ばれ, 最終的にリステリア菌に親和性の高い中枢神経や胎盤が侵されるような侵襲性のリステリア症が起こる。この症例では明らかな食品歴は確認できなかったが, リステリア菌で汚染された食品を何らかの形で摂取し腸管に保菌したあと, 細胞性免疫が低下していたことから血流, 中枢神経に播種したと推測される。

今回の症例が救命できなかった理由は髄膜炎の治療不良ではなく, 腫瘍崩壊症候群のためと考えられる。抗菌薬は入院後十分量投与され, 血液培養にて陰性化も確認されている。血液腫瘍と比べて, 固形臓器腫瘍は腫瘍崩壊症候群が起こりにくいとされるが, 腫瘍のサイズが大きい場合にはリスクが高いとされている¹²⁾。実際この症例では子宮頸癌が肝臓のほぼ全領域を埋め尽くすように転移しており, 著明な肝腫大を認めていた(図2)。

腫瘍崩壊症候群の治療において最も大切なことは腎機能の保護であり, 十分な輸液や電解質の調節がマネジメントの鍵となり, 場合によっては血液透析を行うこともある。腎機能障害, 乏尿, 輸液不足, 低血圧, 酸性尿の存在は, 腫瘍崩壊症候群のリスクとされ, 腎毒性を起こすような薬剤投与(バンコマイシンやアミノグリコシド系薬など)の使用もリスクとなるといわれている¹²⁾。そのため今回の症例でバンコマイシンを投与し腎機能を悪化させたことが, 症例において腫瘍崩壊症候群を進行させた一つの要因となった可能性はある。既往歴に広範かつ多発肝臓転移巣をもった終末期の癌患者であり, 腫瘍崩壊症候群が少しずつ進行し, それが悪化する過程で *L. monocytogenes* 感染症を起こしたと推測される。

V. まとめ

本症例は, 菌血症と髄膜炎を来した侵襲性 *L. monocytogenes* の症例であったが, 以下の点が今回の症例から学ぶポイントと考えられる。汚染された食品からの感染が多いことより, 特に妊婦においてはリスクの高い食品の摂取を避ける必要があること。実際に感染症を起こした場合はアンピシリンが第一選択薬であり, 代替薬はST合剤であること。それらが使用できない場合に文献的にはバンコマイシン, メロペネムが使用された報告があること。一般に髄膜炎における治療薬の投与は, 髄液への移行性を考慮し十分量投与すべきであり, 改善がみられても減量してはいけないこと。バンコマイシンの用量調節は, TDMを用いて腎機能に注意しつつ十分量を確保する必要があること。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文献

- 1) Koopmans M M, Brouwer M C, Bijlsma M W, Bovenkerk S, Keijzers W, van der Ende A, et al: *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 247-53
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute: Per-

- formance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. CLSI document M100-S18. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2008
- 3) Watanabe Y, Takahashi C, Ohya H, Okazaki N, Onoue Y: [Antibiotic susceptibility of *Neisseria meningitidis* from healthy and diseased persons in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi* 2007; 81: 669-74
 - 4) Tunkel A R, Glaser C A, Bloch K C, Sejvar J J, Marra C M, Roos K L, et al: The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-27
 - 5) de Gans J, van de Beek D; Investigators EDiABMS: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-56
 - 6) Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84
 - 7) Lutsar I, McCracken G H, Friedland I R: Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1117-27, quiz 28-9
 - 8) Nau R, Sorgel F, Eiffert H: Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid / blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858-83
 - 9) Manfredi R, Sabbatani S, Marinacci G, Salizzoni E, Chiodo F: *Listeria monocytogenes* meningitis and multiple brain abscesses in an immunocompetent host. Favorable response to combination linezolid-meropenem treatment. *J Chemother* 2006; 18: 331-3
 - 10) Ramaswamy V, Cresence V M, Rejitha J S, Lekshmi M U, Dharsana K S, Prasad S P, et al: *Listeria*—review of epidemiology and pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 4-13
 - 11) Lorber B: *Listeria monocytogenes*. In Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds.), *Principles and practice of infectious diseases*. vol.2. 7th ed., Natasha Andjelkovic, Philadelphia, 2010; 2707-14
 - 12) Howard S C, Jones D P, Pui C H: The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844-54