

本邦における小児細菌性髄膜炎の動向（2005～2006）

¹⁾ 北里大学生命科学研究所・大学院感染制御科学府, ²⁾ 海老名総合病院小児科,³⁾ 独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科, ⁴⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科,⁵⁾ 富士重工業健保組合総合太田病院小児科砂川 慶介¹⁾ 生方 公子¹⁾ 千葉菜穂子¹⁾ 長谷川恵子¹⁾
野々山勝人²⁾ 岩田 敏³⁾ 秋田 博伸⁴⁾ 佐藤 吉壮⁵⁾

(平成 19 年 10 月 2 日受付)

(平成 20 年 2 月 28 日受理)

Key words: bacterial meningitis, children, epidemiology, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*

要 旨

2005 年 1 月から 2006 年 12 月迄の 2 年間に 96 施設から小児細菌性髄膜炎 246 症例（男児 138, 女児 108）が報告された。

年齢別では 28 日以下が 25 例, 1 カ月～12 カ月が 114 例, 1 歳以上は 107 例であった。原因菌は *H. influenzae* が 136 例と最も多く, 次いで *S. pneumoniae* 48 例, *Streptococcus agalactiae* (GBS) 19 例, *Escherichia coli* 6 例の順で, GBS, *E. coli* は低年齢での発症が多く, *H. influenzae* は多くは 4 カ月～5 歳に分布していた。*S. pneumoniae* は 3 カ月～12 歳に分布していた。*H. influenzae*, *S. pneumoniae* ともに耐性化が進み, *H. influenzae* は 2003 年に 70.4%, *S. pneumoniae* は 2004 年に 83.0% と耐性株が高い割合を占めていたが, 今回の調査では, *H. influenzae* は 2005 年 65.2%, 2006 年 59.3%, *S. pneumoniae* は 2005 年 71%, 2006 年 69.3% と若干減少の方向を示した。

細菌性髄膜炎の初期治療に使用した抗菌薬の種類は, 4 カ月未満では, 従来の標準的治療法とされている Ampicillin+セフェムならびにカルバペネム+ β -lactam の 2 剤を併用した症例が多く, *H. influenzae* や *S. pneumoniae* が原因細菌として多くなる 4 カ月以降に関しては, 耐性菌を考慮したカルバペネム+セフェムの併用が増加し, ampicillin+セフェムをはるかに上回る使用頻度であった。

〔感染症誌 82: 187～197, 2008〕

序 文

抗菌薬の発達とともに, 我が国における小児細菌性髄膜炎の死亡率は減少したものの, 後遺症を伴う症例は未だ多い。また, 抗菌薬の髄液移行の問題に加え, 主要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* の抗菌薬耐性化の問題から, 初期治療抗菌薬の選択, 用法・用量の確認など検討すべき事項も多く, 化学療法の発達した今日においても, なお小児の重症感染症として極めて重要な位置を占めている。

主要原因菌の薬剤耐性化に伴い, 従来小児科領域では細菌性髄膜炎の治療法として確立されていた am-

picillin (ABPC) + cefotaxime (CTX) 又は ceftriaxone (CTRX) では治療に失敗する症例も増加しつつあり深刻な問題となっている。

小児化膿性髄膜炎の全国調査については, 1966 年以降小林¹⁾, 藤井^{2)～5)}, 岩田⁶⁾, 砂川^{7)～9)} と継続的に実施されてきた。この他に上原¹⁰⁾ の報告も見られる。今回は 2005 年 1 月以降の 2 年間に, 我が国で発症した小児細菌性髄膜炎症例に関しての全国アンケート調査を実施し, 成績が集計出来たので報告する。

対象と方法

前回調査を依頼した 204 施設のうち, 小児科または小児入院施設を閉鎖した 29 施設を除き, 新たに 8 施設を追加した全国 183 の小児科施設にアンケート用紙を送付し, 2005 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日迄の 2 年間の年間小児科入院患者数, 小児細菌性髄膜炎入院症例数, 症例の性, 年齢, 基礎疾患ならびに合併

別刷請求先: (〒108-8641) 港区白金 5 丁目 9-1

北里大学生命科学研究所・大学院感染制御科学府
砂川 慶介

アンケート調査協力施設（回答時の施設名で記載）

所在地	病院名
<北海道>	旭川医科大学 旭川厚生病院 岩見沢市立病院 市立札幌病院 札幌社会保険総合病院 北海道社会保険病院
<秋田県>	秋田大学医学部
<青森県>	青森県立中央病院 青森市民病院
<岩手県>	岩手医科大学
<宮城県>	東北労災病院
<福島県>	福島県立会津総合病院
<山形県>	山形大学医学部 山形県立中央病院
<長野県>	国立長野病院
<新潟県>	新潟大学医学部
<栃木県>	国立栃木病院 大田原赤十字病院 芳賀赤十字病院 小山市立病院
<群馬県>	国立高崎病院 国立沼田病院 前橋赤十字病院 総合太田病院
<千葉県>	千葉大学医学部 東京歯科大学市川総合病院 国立佐倉病院 千葉市立病院
<埼玉県>	埼玉医科大学 さいたま市立病院 埼玉社会保険病院 済生会川口総合病院
<東京都>	慶應義塾大学医学部 東京慈恵会医科大学 順天堂大学医学部 東京女子医科大学第二 国際医療センター 国立病院東京医療センター 都立墨東病院 都立大塚病院 都立清瀬小児病院 聖路加国際病院 済生会中央病院 東京電力病院 北里研究所付属病院 公立福生病院 JA 府中総合病院
<神奈川県>	北里大学医学部 聖マリアンナ医科大学 昭和大学藤が丘病院 横浜労災病院 大和市立病院 伊勢原協同病院 平塚市民病院 平塚共済病院 海老名総合病院 済生会神奈川県病院 横浜南共済病院 横須賀市立上町病院 戸塚共立第一病院 横須賀共済病院
<山梨県>	山梨医科大学
<静岡県>	国立東静岡病院 静岡市立静岡病院
<愛知県>	名古屋大学医学部 名古屋市立大学医学部 藤田保健衛生大学 名鉄病院 あいち小児保健医療総合センター
<三重県>	三重大学医学部 市立伊勢総合病院
<岐阜県>	岐阜大学医学部 高山赤十字病院
<福井県>	福井赤十字病院
<京都府>	京都大学医学部 京都府立病院 国立舞鶴病院
<奈良県>	大和高田市立病院
<和歌山県>	公立那賀病院
<大阪府>	関西医科大学 和泉市立病院 大阪労災病院 大阪警察病院 NTT 西日本大阪病院 住友病院 田附興風会北野病院
<兵庫県>	国立姫路病院 神戸市立中央市民病院 明石市立市民病院 公立八鹿病院
<岡山県>	川崎医科大学 国立病院岡山医療センター
<鳥取県>	鳥取大学医学部
<広島県>	広島大学医学部 広島市立舟入病院 広島市民病院 庄原赤十字病院 マツダ病院 尾道総合病院 JA 吉田総合病院
<山口県>	山口県立中央病院
<島根県>	国立浜田病院 島根県立中央病院
<香川県>	香川県立中央病院
<高知県>	高知医科大学 国立高知病院 高知県立中央病院
<福岡県>	福岡大学医学部 久留米大学医学部 産業医科大学 国立小倉病院 九州医療センター 福岡市立こども病院感染症センター 済生会福岡総合病院
<佐賀県>	佐賀医科大学 国立佐賀病院 国立嬉野病院
<大分県>	国立別府病院 中津市民病院
<熊本県>	熊本大学医学部
<長崎県>	長崎大学医学部
<鹿児島県>	鹿児島大学医学部
<沖縄県>	沖縄県立中央病院 沖縄県立那覇病院 沖縄赤十字病院

症の有無，分離菌種，分離菌の薬剤感受性，治療に使用した抗菌薬の種類と用法・用量，ステロイド薬併用の有無，転帰，予後について回答を求め，結果について分析を行い，種々の因子との関係を見た．更に今回の成績を，過去に報告された小児細菌性髄膜炎の成績^{1)~9)}と比較することとし，検定には，原因菌別死亡率の推移，年齢別死亡率の推移，初期治療抗菌薬の推移には傾向性に関する CHM 検定（属項目はなし）を，その他については χ^2 検定を用いた．

成 績

96 施設から回答があり（回答率 52.5%），246 例の症例が報告された．

1. 症例数 (Fig. 1)

症例数は 2005 年 124 例，2006 年 122 例であった．

年間小児科入院患者数が記載された施設の小児科入院 1,000 人あたりの細菌性髄膜炎症例数は，2005 年 1.72 人，2006 年 1.70 人であり，1997~2000 年の調査の 1.1~1.7 人，2000~2002 年の 1.26~1.76 人，2003~2004 年の 1.13~1.6 人とほぼ同数であったが，1979~1984 年の藤井²⁾による調査の 3.1~4.0 に比べて明らかに減少していた．

男女比は男児 138 例，女児 108 例（1.28:1）で過去の報告と同様に^{7)~9)}，若干男児に多く，死亡は男児 4 例（2.9%），女児 2 例（1.8%）であり，死亡率に男

Fig. 1 Number of pediatric bacterial meningitis cases by age

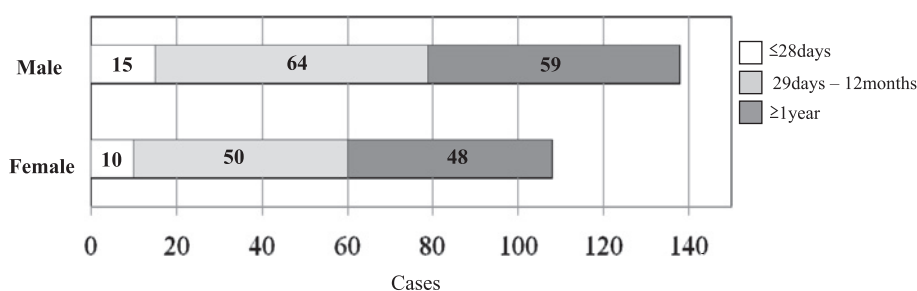
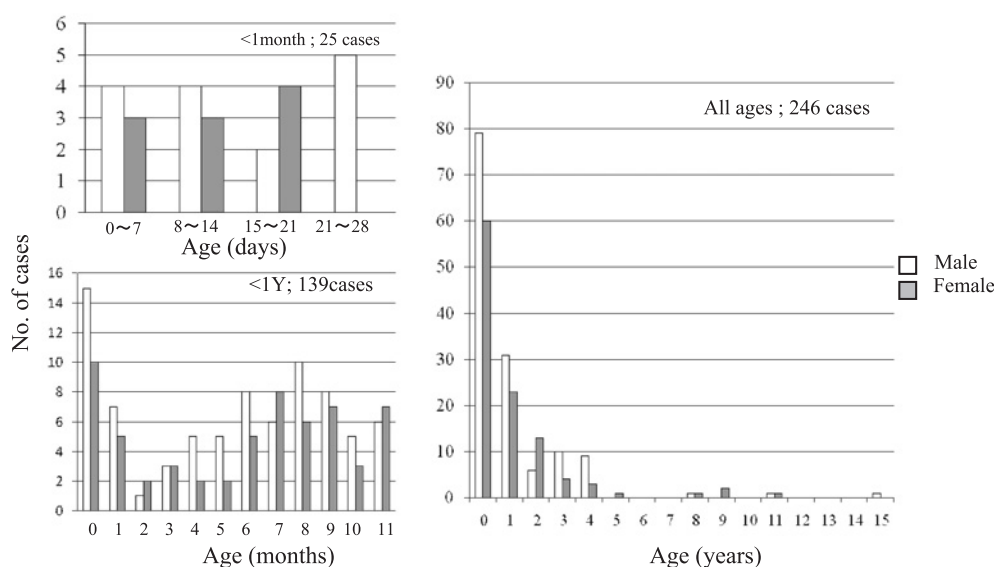


Fig. 2 Pediatric age distribution of bacterial meningitis case



女差は見られなかった。

2. 年齢分布 (Fig. 2)

年齢分布は、男女ともに1歳未満と1歳以上がほぼ同数であり、1歳以上では年齢とともに発生数は減少した。1歳未満の139例については28日以下が25例、1カ月～12カ月が114例、1歳以上が107例であり、過去の報告^{7)～9)}と同様であった。

3. 原因菌の種類 (Fig. 3)

原因菌としては *H. influenzae* が136例 (55%) と最も多く、次いで *S. pneumoniae* が48例 (19.5%)、*Streptococcus agalactiae* (GBS) は19例 (7.7%)、*Escherichia coli* 6例 (2.5%) の順であった。その他の20例の中に *Listeria* 1例、*Neisseria meningitidis* 1例、*Staphylococcus epidermidis* 3例、*Staphylococcus aureus* 2例 (うち MRSA 1例) が含まれていた。原因菌が不明であった症例は17例であった。この割合は1997年に調査を開始して以来大きな差は認めなかった。

4. 原因菌別年齢分布 (Fig. 4)

上位4菌種の年齢分布は、GBSは19株が分離されていたが、6カ月の1例を除き3カ月以下の小児であった。*E. coli* は6株で全例1カ月以下の乳児であり、

これらの2菌種は従来の報告と同様に低年齢での発症が多かった。

H. influenzae は最も分離が多く136株で、3カ月未満が4例と低年齢での発症も見られるが、多くは4カ月～5歳に分布し、2歳未満に多いとの結果であった。一方、*S. pneumoniae* は48株で3カ月未満の症例は無く3カ月～12歳に分布しており、*H. influenzae* と異なり、6歳以上の年長児にも4例の報告があった。

5. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* の薬剤感受性 (Fig. 5)

薬剤感受性は、各施設で実施した *H. influenzae* は ampicillin : ABPC に対する感受性、*S. pneumoniae* はペニシリンに対する感受性で分類した。*H. influenzae* は1986年から耐性菌が出現し、2001年に耐性菌の占める割合が半数を越え、2003年には70.4%と高い値を示したが、その後耐性率は2004年65.0、2005年65.2、2006年59.3%と若干減少の傾向が見られている。*S. pneumoniae* は1988年から耐性菌が出現し、2000年に耐性の割合が既に半数を越え、2004年に83.0%と最悪の事態となったが、2005年は71%、2006年は69.3%と *H. influenzae* 同様減少の傾向が見られてい

Fig. 3 Cases of causative organisms (%)

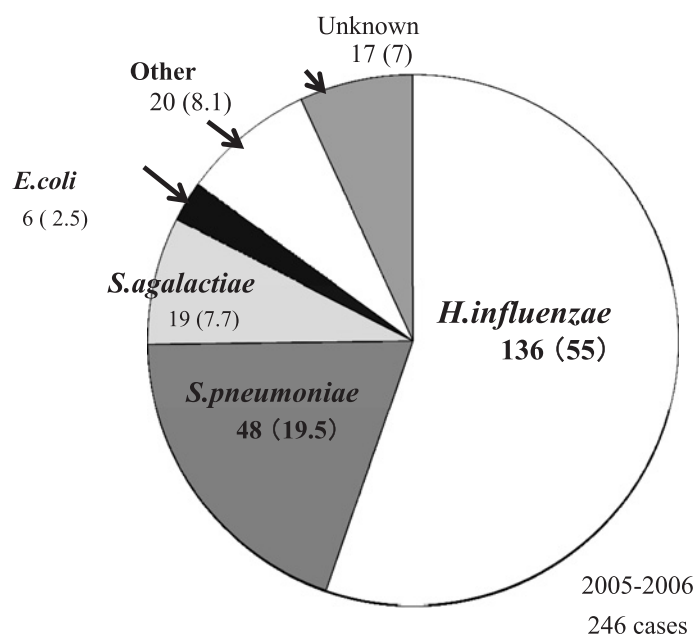
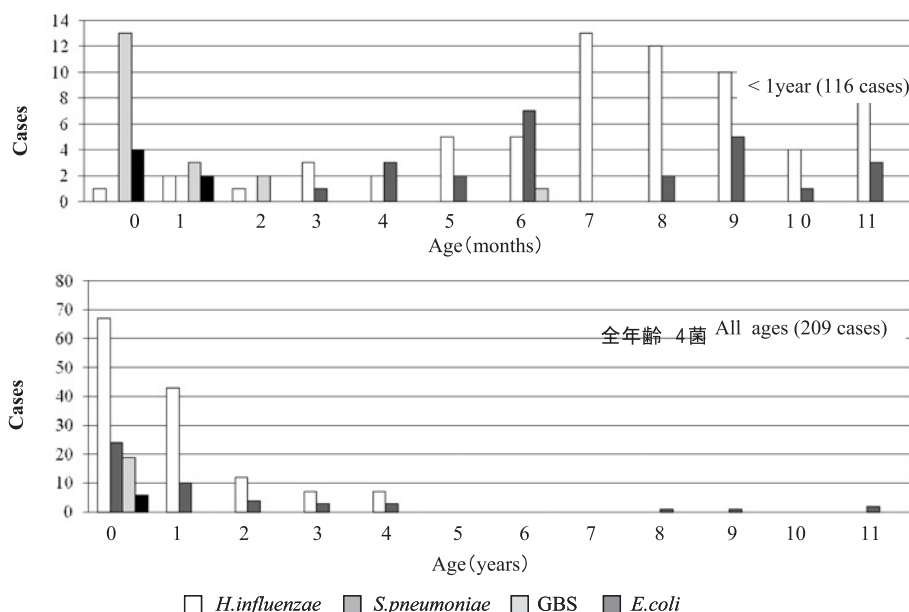


Fig. 4 Major causative organisms by age.



る。

6. 死亡例及び菌種別の予後 (Table 1, Fig. 6)

死亡は6例(4.1%)で、年齢、性別、原因菌はTable 1に示した通りであった。死亡例の原因菌としては *H. influenzae* 2例(いずれも耐性菌)、GBS 1例、*S. epidermidis* 1例、*Streptococcus* sp. 1例であった。

菌種別に死亡、後遺症あり、後遺症なしにわけて解析を行ったが、後遺症については長期間観察している施設と入院期間だけの記載の施設があり、菌種別の死亡率のみを記した。全体の死亡率は2.5%であり、*H.*

influenzae は1.5%、*S. pneumoniae*、*E. coli* は今回死亡例は見られなかったが、GBSは前回同様に予後不良であり10.5%であった。

原因菌別死亡率は、1979～1984年の調査では、*H. influenzae* 以外はいずれも10%を越えていたが、その後GBSを除き年々減少の方向にあった。死亡率が低下している *H. influenzae* による死亡例はいずれも耐性菌の感染である。*S. pneumoniae* は13%から減少し、2003-2004年に3例のPRSPによる死亡が報告され7.9%と再び増加したが、今回死亡例は認められなかつ

Fig. 5 Annual ratio of resistant strains

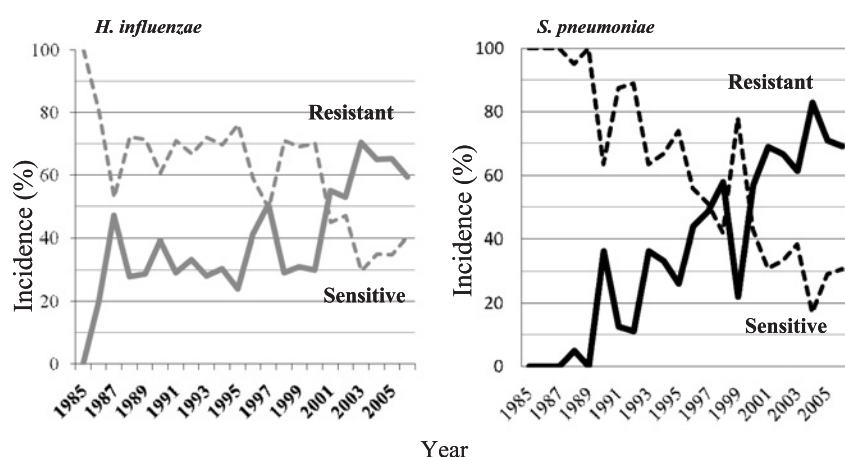


Table 1 Details on bacterial meningitis mortality

Age	Sex	Causative organism
13days	Male	<i>S.Epidermidis</i>
18days	Female	GBS
2months	Female	GBS
7months	Male	<i>H.influenzae</i> (resistant)
8months	Male	<i>Streptococcus</i> sp.
1year7months	Male	<i>H.influenzae</i> (resistant)

た. GBS は 20% から減少して 1997~2000 年に 0 となったが, 再び増加し 2001 年以降は 5~10% で最も死亡率の高い原因菌の位置を占めていた. *E. coli* による死亡率は順調に減少し, 2001 年以降に死亡例は報告されていない. 経時的な死亡率の減少の検定では *H. influenzae* $p=0.0012$, *S. pneumoniae* 0.0013, *E. coli* は 0.0110 で, GBS ($p=0.0587$) を除き有意な傾向が見られた (Fig. 7).

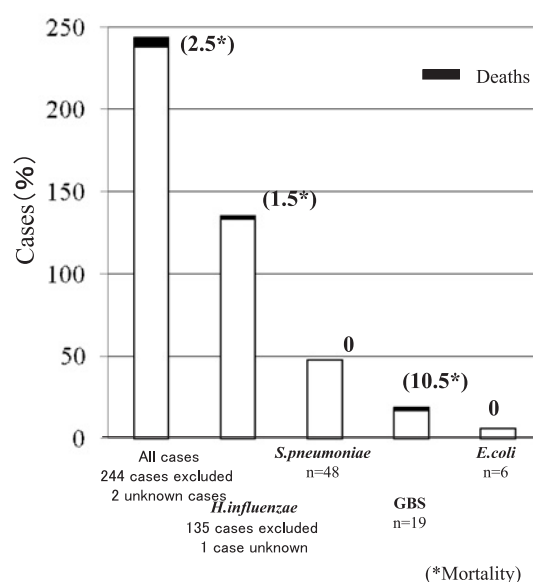
死亡率の推移を年齢群別に見ると, 1 歳未満の死亡率は 1979~1984 年に比べて 1997~2000 年に GBS の死亡例が無かったこともあり, 22.1% から 2.1% に激減したが, GBS による死亡が再び報告され, 現在は 5~10% を推移している. その他の年齢では 1979~1984 年に比べて減少し, 今回の調査では 29 日~12 カ月で 2.7%, 1 歳以上で 0.9% であった. 各年齢群について, 経時的に死亡率が減少しているかについての検定では, 28 日以下 $p=0.0002$, 29 日から 12 カ月 $p<0.0001$, 1 歳以上 $p=0.0004$ であり, いずれの年齢群においても有意であった (Fig. 8).

7. 初期治療抗菌薬の種類 (Fig. 9)

初期治療に使用した抗菌薬の種類は, 原因菌の頻度を考慮して 4 カ月未満と 4 カ月以上の年齢で分けて集計した.

初期治療の薬剤の選択にあたっては, 髄液の塗抹・染色やメニンギートキット (日本ビオメリュー) などの原因抗原検出のための迅速診断キットを用いて原因

Fig. 6 Bacterial meningitis prognosis by causative bacteria.



菌を推定して治療を開始する施設と, 複数の抗菌薬を組み合わせる施設とに対応する施設が見られた. 原因菌として GBS, *E. coli* が多い 4 カ月未満では, 従来の標準的治療法とされている ABPC+セフェム (cefotaxime : CTX : ceftriaxone : CTRX) を組み合わせた使用が 24/46 (52%) と半数を占め, 続いてカルバペネム+ β -lactam の併用が 17/46 (37%) であった. ABPC+aminoglycoside は 1 例であった. *H. influenzae* や *S. pneumoniae* が原因として多くなる 4 カ月以降に関しては, PRSP を考慮したカルバペネム+ β -lactam の併用が 146/200 (73%) と過去に比べ増加し, 標準的治療とされてきた ABPC+セフェムの併用は 15/200 (7.5%) と減少した. セフェム単独は 15/170 (8.8%) と半減し, *S. pneumoniae* に効果が優れているカルバペネム単独は 15/200 (7.5%) であった. 使用された薬剤について, 4 カ月未満では, ABPC 25 例, CTRX

Fig. 7 Annual pediatric bacterial meningitis mortality by causative organism

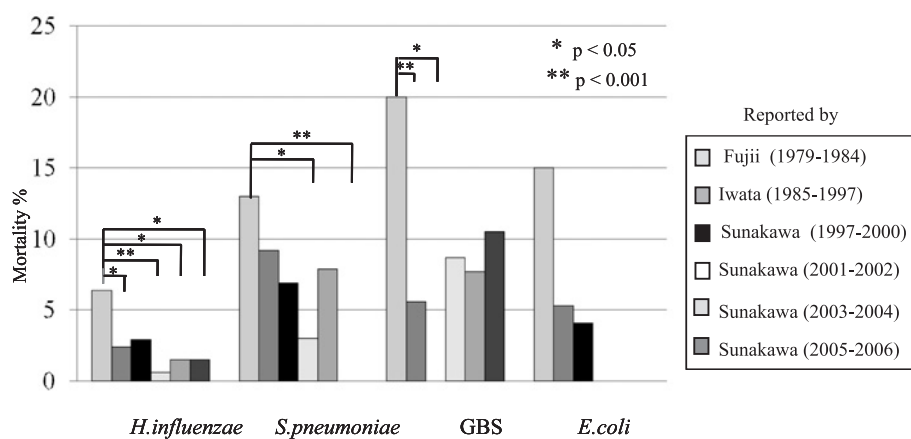


Fig. 8 Annual pediatric bacterial meningitis mortality by age group

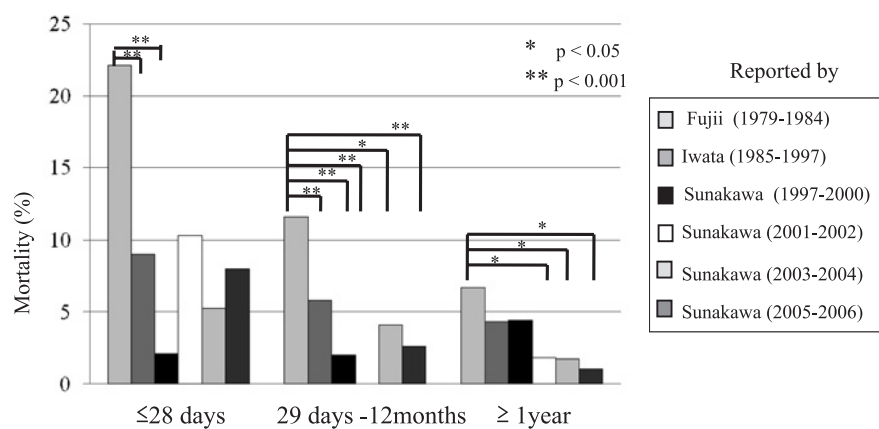
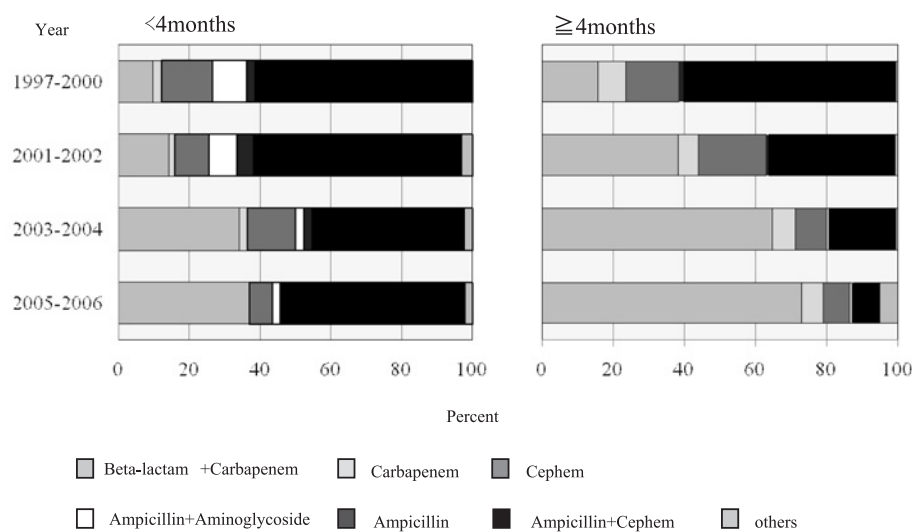


Fig. 9 Initial antibiotic pediatric treatment by phase -1997-2006-

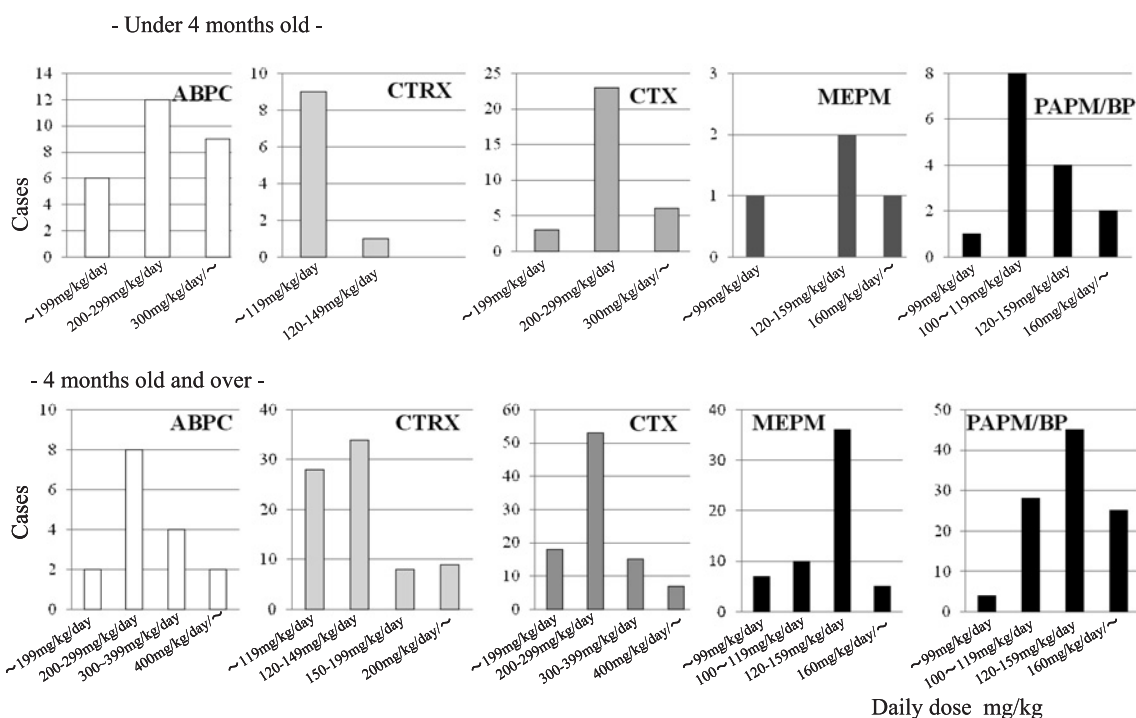


10 例, CTX 32 例, PAPM 13 例, MEPM 4 例, 4 カ月以降では ABPC 16 例, CTRX 79 例, CTX 94 例, PAPM 103 例, MEPM 58 例であった。

8. 抗菌薬の1日投与量 (Fig. 10)

全年齢で集計すると, ABPC では 200mg/kg/day が, CTRX は 100 と 120mg/kg/day を中心に, 同じ

Fig. 10 Daily antibiotic dose in bacterial meningitis in Japan



セフェムでも CTX は倍にあたる 200~300mg/kg/day が投与されていた。カルバペネムでは MEPM は 120mg/kg/day が中心であり、経験の長い PAPM は若干投与量が増し 100, 120, 160mg/kg/day の 3 群に分かれた。年齢による体内動態の差及び、カルバペネムや β -lactam に感受性の GBS や *E. coli* が多く分離される 4 カ月未満と耐性菌の増加している *H. influenzae* や *S. pneumoniae* が多く分離される 4 カ月以上に分けて、各抗菌薬の 1 日体重あたりの投与量を調査したが、年齢間に差は見られなかった。

原因菌と薬剤の種類および投与量と死亡・予後について検討を加えたが、今回の調査では薬剤の種類や投与量によって死亡や予後の差は見られなかった。

考 察

今回 246 例の症例が集積された。小児細菌性髄膜炎の発生頻度について、上原は千葉県で 5 歳未満人口 10 万対の *H. influenzae* 髄膜炎罹患率を 1985 年 1.2, 1993 年 6.3, 1994 年 7.6 と報告している¹⁰⁾。我々の調査では、人口あたりの発生数は不明であるが、年間の小児科入院症例数 1,000 に対する細菌性髄膜炎の占める割合は、2005 年 1.72, 2006 年 1.7 人で、1997 年以降増減は見られないが、約 20 年前の藤井の報告³⁾の 3.1~4.0 に比べ明らかに減少した ($p < 0.001$)。細菌性髄膜炎の定点報告数も、過去 9 年間定点あたり 0.01~0.02 を前後し、増減が見られていない¹¹⁾。男女比は 1.28 : 1 であり、小林¹⁾、藤井^{2)~5)}、岩田⁶⁾、砂川^{7)~9)}の報告と大きな違いはみられないが、年齢分布については 1 カ

月未満の占める割合が、2004 年までは 27.4, 24.8, 13.0, 11.0, 9.2, 8.2, 10.1% と経年的に減少し、妊娠 35~37 週での妊婦の GBS 保菌検査の実施や、陽性者への抗菌薬投与、抗菌薬の発達、新生児医療の発展が大いに寄与していると考えられた (Fig. 11)。

原因菌については、過去の報告と同様に生後 3 カ月までは GBS, *E. coli* が多く、その後 *H. influenzae*, *S. pneumoniae* が主要原因菌となっていた。

我が国の小児細菌性髄膜炎の原因菌の変遷を見ると (Fig. 12)、小林の調査¹⁾の初期には *H. influenzae* の占める割合が極めて低い数字であり、1970 年代に入り増加に転じ、その後年々比率が増し^{1)~9)}、現在では約 2/3 を占めている。抗菌薬の消費量から検討すると¹²⁾、わが国では骨髄抑制の問題から 1975 年に髄液移行が良好かつ *H. influenzae* に優れた抗菌活性を示すクロラムフェニコールの消費が激減し、代わって新たに登場したセフェム系抗菌薬の使用が急速に増加した時期に一致しており興味深い。*S. pneumoniae* は 1966 年に最も頻度が高く約 50% であったが、翌年以降 20~30% を維持し、2000 年から若干減少傾向が見られる。GBS は検査が一般化した 1979 年以降から報告が見られ、1992 年の 19.1% が最高で、その後は 5~9% を推移していた。*E. coli* は 1966 年より 20% 前後を維持したが、90 年代以降は 10% 以下の数値であった。

Hib ワクチンの導入以降の海外では、原因菌として頻度の少なくなった *H. influenzae* は、ワクチンの未承認であった我が国では 2005~2006 年の調査で全体の

Fig. 11 Annual pediatric bacterial meningitis incidence by age.

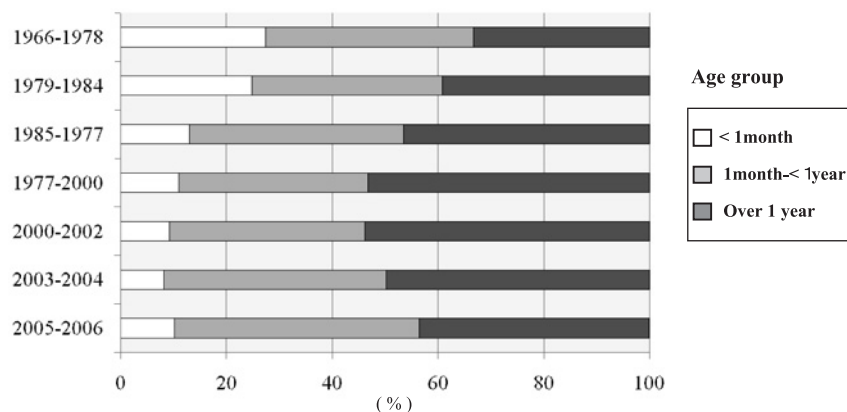
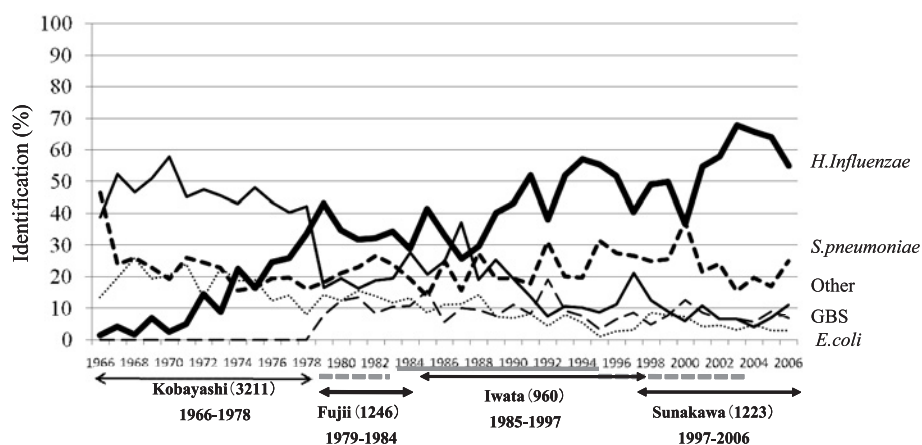


Fig. 12 Frequency of causative organism by year.



55% を占め、相変わらず第一位であった。その上 BLNAR などの耐性菌が増加している点¹³⁾からも、2007 年承認された Hib ワクチンのリスクの高い乳幼児に対する早期の普及が望まれる。

原因菌別の年齢分布については、過去の報告^{7)~9)}と同様に GBS, *E. coli* は 4 カ月未満に、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* は 4 カ月以降に多いが、*H. influenzae* は 3 カ月未満にも 4 例認められており、今後注目していく必要があると考えられた。年長児については、*H. influenzae* は 5 歳以上で症例が認められなかったのに対して *S. pneumoniae* は 6 歳以上にも 4 例見られたことが特徴と言える。これらの菌種に対する乳幼児の抗体保有状況をはじめとする宿主の免疫機能や上気道の常在細菌叢の検討が今後必要と考えられる。

薬剤耐性化が問題^{13)~15)}となっている *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の各施設で実施した薬剤感受性は、ABPC 耐性の *H. influenzae* は 2005 年 65.2%, 2006 年 59.3% で、最も高かった 2003 年の 70.4% に比べ減少の方向にあった。一方ペニシリン耐性の *S. pneumoniae* も 2005 年 71%, 2006 年 69.3% であり、*H. influenzae* と同様に 2004 年の 83% に比べ減少の方向にあっ

た。この理由について十分な解析は出来なかったが、2000 年代に入り抗菌薬使用に関する各種ガイドラインが出版され、耐性菌発現防止を考慮した適正使用が浸透しつつあることも一因ではないかと考えている。現在我々が実施している、全国の小児由来 *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の薬剤感受性サーベイランスでも耐性菌の割合が減少する傾向にあり、今後抗菌薬の適正使用と耐性菌の出現についての検討を行ってきたい。

髄膜炎から分離された *H. influenzae*, *S. pneumoniae* の遺伝子解析は詳細に報告されている^{12)~14)}。有効な抗菌薬が少ない BLNAR や beta-lactamase non-producing ampicillin clavulanic acid resistant (BLPACR) に分類される *H. influenzae*, ならびに遺伝子変異を 3 カ所有する *S. pneumoniae* (PRSP) の増加が著しくなり、抗菌薬の選択にあたっては耐性菌を念頭に置いた慎重な抗菌薬の選択が望まれる。

治療に関して、抗菌力の面からは耐性菌を含めて *H. influenzae* に対してはセフェム系の CTRX または CTX が、*S. pneumoniae* に対してはカルバペネム系で髄膜炎に適応を有する panipenem/betamipron

(PAPM/BP) と meropenem (MEP) が最も優れていた¹³⁾¹⁴⁾。

主要原因菌別に死亡率の推移を見ると、広域ペニシリンやセフェム系薬の発達に伴い、1979～1984年に比べて死亡率は減少の方向にある。*H. influenzae*は優れた抗菌力を有する第三世代セフェムが各種発売された時期に一致して減少したが、新たな耐性菌であるBLNARの登場で、今回も2例の死亡例が見られた。*S. pneumoniae*はABPC+セフェムの使用で1979～1984年の調査に比べ減少の方向にあったが、この組み合わせでカバー出来ないPRSPの小児での流行で2003～2004年に再び死亡率が増加したが、細菌性髄膜炎の治療薬としてカルバペネムの使用が一般化された今回死亡例は見られなかった。GBSは20%から減少して1997～2000年に0となったが、再び増加し2001年以降は5～10%と現在では最も死亡率の高い原因菌の位置を占めており、生存した17例中5例(29%)に後遺症(発育障害;2 言語発達遅延;1 てんかん+発達障害;1 てんかん+片まひ;1)が見られた。今回生後72時間以内に発症する早発型は1例で、残り18例は遅発型で2週以降に発生した症例は15例(79%)であった。GBS保菌妊婦に対する治療が一般化した現在では、更なる低下が期待されるが、発生頻度に変化が見られないことは、母子感染以外の感染経路についても今後検討する必要がある。*E. coli*による死亡率はβラクタム薬の発達とともに順調に減少し、例数は少ないものの2001年以降に死亡例は報告されていない。

年齢群別の死亡率は、1997～2000年に主要な原因菌であるGBSの死亡例が無かったこともあり、1歳未満の死亡率は22.1%から2.1%に激減したが、その後GBSによる死亡が再び報告され、他の年齢群に比べて現在でも5～10%を推移しており、早期診断・早期治療による死亡率の改善が望まれる。その他の年齢群では1979～1984年に比べて耐性菌の増加にも関わらず順調に減少し、選択される抗菌薬がABPC+セフェム薬から耐性菌を考慮したカルバペネム薬+セフェム薬にスイッチされたことがこの成績となったと推察された。

1997年～2000年の調査では初期治療については1997年～2000年各年齢群ともに標準的治療とされていたABPC+CTX or CTRXが最も好んで使用されていた。PRSPやBLNARなどの耐性菌の蔓延が小児科医の間で広く認識されて以来、原因菌として*H. influenzae*や*S. pneumoniae*の多い4カ月以上の小児に対しては、これら耐性菌を念頭に置いたカルバペネム+セフェムの組み合わせが年々増加している。PRSPに優れた抗菌力を有するカルバペネムについては、2004

年4月までは小児細菌性髄膜炎に適応を有するのはPAPM/BP一剤であり、本剤が*H. influenzae*に対して抗菌力が若干劣るためにカルバペネム単独使用の症例は少なく、*H. influenzae*をカバーする目的でセフェムとの併用が多くなされていた。経年的に抗菌薬の組み合わせに変化があるかについての検討では0～3カ月($p=0.0010$)、4カ月以上の小児($p<0.0001$)ともに有意であった。迅速診断検査の結果に従い抗菌薬を選択している施設もあり、empiric therapyとしてこれらの薬剤の単剤、併用の頻度の把握は出来なかったが、耐性菌の増加を考慮すると今後はカルバペネム+セフェムの組み合わせが初期治療として最も適切と考えられる。

治療の第二の問題点として投与量の問題がある。病巣への移行(髄液移行)を考慮すると、通常用量よりも多い薬剤の投与が必要となるが、髄膜炎に対する用量が確立されていない薬剤もある。ABPC+CTX or CTRXの組み合わせは、細菌性髄膜炎に対して長期間にわたり広く使用された結果、体重あたりの1日投与量についても常用量を超えてABPCならびにCTXは200mg/kg、CTRXは100又は120mg/kgが主流となっており、施設間に大きな差はみられなかった(Fig. 10)。海外では既に認められた用量であるが、我が国に於いては承認用量をはるかに超えている現状を考えると、今後は投与量の検討が必要と考えられる。カルバペネム系の使用量は現在施設間差が大きくPAPM/BPは100, 120, 160 mg/kg、MEPMは100, 120mg/kgに分かれており、細菌性髄膜炎に対するカルバペネム系薬の投与量についてはコンセンサスが得られていないのが現状である。今後、小児科領域に於いて原因菌の感受性サーベイランスならびに髄液移行の検討を含めたPK/PDの検討を早急を実施し、小児細菌性髄膜炎に対する適切な用法・用量を決定する必要がある。従来広く使用されてきたABPC+CTX or CTRXはGBSや*E. coli*に対しては今でも抗菌力があり、3カ月未満では依然第一選択薬と考えられるが、GBSの死亡率に改善が見られなかったこと、CTX低感受性のGBSの報告¹⁶⁾が見られることから今後注目していく必要がある。

今後は*H. influenzae*や*S. pneumoniae*に対してより有効な薬剤の開発が望まれるとともに、我々自身が耐性菌発現防止に注意をはらう必要性を痛感した。更に、これら耐性菌の伝播が保育園を介して行われていること、細菌性髄膜炎の発症年齢を考慮すると、我が国においても、既に海外で感染予防効果が十分に確認されている*H. influenzae*, *S. pneumoniae*のワクチン^{17)～19)}による予防法が早期に確立されるべく努力していく必要がある。

文 献

- 1) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 藤原 徹: 本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向. 127施設におけるアンケート調査成績. Jap J Antibiotics 1979; 2: 795—805.
- 2) 藤井良知, 平岩幹男, 野中千鶴, 小林 裕: 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向. 第1報 起炎菌について. 感染症誌 1986; 60: 592—601.
- 3) 藤井良知, 平岩幹男, 小林 裕: 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向. 第2報 予後について. 感染症誌 1987; 61: 849—57.
- 4) 藤井良知, 平岩幹男, 小林 裕: 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向. 第3報 抗生剤の単独または併用療法と予後について. Jap J Antibiotics 1987; 40: 284—94.
- 5) 藤井良知, 平岩幹男, 小林 裕: 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向. 第4報 原因菌別抗菌剤療法と予後. Jap J Antibiotics 1987; 40: 812—22.
- 6) 岩田 敏: ペニシリン耐性 *S. pneumoniae*—臨床の立場から. 小児感染免疫 1987; 10: 139—46.
- 7) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, 山口禎夫, 大石智洋, 岩田 敏, 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 2001; 78: 931—8.
- 8) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, 岩田 敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2000—2002). 感染症誌 2004; 78: 879—90.
- 9) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, 岩田 敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003—2004). 感染症誌 2006; 80: 27—38.
- 10) 上原すゝ子, 神谷 齊, 富樫武弘, 加藤達夫, 白木和夫, 森島恒雄: わが国の小児 *H. influenzae* 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 1998; 102: 656—65.
- 11) 国立感染症研究所 IDWR (感染症発生動向調査週報) <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/weekly-graph/16bacmen.html>.
- 12) 藤井良知: 抗生剤の開発状況. 藤井良知, 西村忠史, 砂川慶介編, 小児の化学療法. 金原出版, 東京, 1991; p. 3—9.
- 13) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, Ono A, Chiba N, Morozumi M, *et al.*: High prevalence of type β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenza* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1077—82.
- 14) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K, *et al.*: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob. Agents Chemother 2004; 48: 1488—94.
- 15) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, Asahi Y, Konno M: Identification of penicillin and other β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. J Infect Chemotherapy 1997; 3: 190—7.
- 16) 笠井正志, 森川嘉郎: Cefotaxime 耐性 *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus: GBS) の検出. 感染症誌 2003; 77: 743—4.
- 17) Olowokure B, Spencer NJ, Hawker JI, Blair I, Smith RL: Invasive *Haemophilus influenzae* disease: an ecological study of sociodemographic risk factors before and after the introduction of Hib conjugate vaccine. Eur J Epidemiol 2003; 18: 363—7.
- 18) Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, *et al.*: Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2006; 295: 1668—74.
- 19) Black S, France EK, Isaacman D, Bracken L, Lewis E, Hansen J, *et al.*: Surveillance for Invasive Pneumococcal Disease During 2000–2005 in a Population of Children Who Received 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 771—7.

Childhood Bacterial Meningitis Trends in Japan from 2005 to 2006

Keisuke SUNAKAWA¹⁾, Kimiko UBUKATA¹⁾, Nahoko CHIBA¹⁾, Keiko HASEGAWA¹⁾,
Masato NONOYAMA²⁾, Satoshi IWATA³⁾, Hironobu AKITA⁴⁾ & Yoshitake SATO⁵⁾

¹⁾Kitasato Institute for Life Science & Graduate School of Infection Control Science, Kitasato University,

²⁾Department of Pediatrics, Ebina General Hospital,

³⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center,

⁴⁾Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital,

⁵⁾Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries LTD. Health Insurance Society General Ota Hospital

We surveyed pediatric bacterial meningitis epidemiology from January 2005 to December 2006 in Japan, with the following results. Bacterial meningitis cases numbered 246 -138 boys and 108 girls-, equivalent to 1.7-1.72 children of 1,000 hospitalized in pediatrics per year. The age distribution for infection was highest in those under 1 year of age and decreased with increasing age. *Haemophilus influenzae* was the most common infection causing the pathogen, followed by *Streptococcus pneumoniae*, group B streptococcus, and *Escherichia coli*. The relationship between causative pathogens and age distribution was as follows: group B streptococcus and *E. coli* were major pathogens in patients under 4 months old and *H. influenzae* and *S. pneumoniae* in those over 4 months old. Susceptibility tests at individual facilities showed 59.3% of *H. influenzae* isolates and 69.3% of *S. pneumoniae* isolates in 2004 to be drug-resistant.

Ampicillin and cephem antibiotics are effective against GBS, *E. coli*, and Listeria, so combined of ampicillin and cephem antibiotics are used as first-line antibiotics in many facilities in patients under 4 month old and combined of carbapenem antibiotics effective against PRSP and cephem effective against *H. influenzae* were the first choice against childhood bacterial meningitis in patients over 4 month old.