原　著

小児の細菌性髄膜炎における抗菌薬治療と予後

[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
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]

（平成 22 年 10 月 29 日受付）
（平成 22 年 12 月 7 日受理）

Key words: bacterial meningitis, meropenem, ceftriaxone, panipenem/betamipron

要　旨

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中から，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小児例 339 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，難聴，てんかんなどの後遺症を有していた例とし，43 例（12.7%）が該当した．年齢や原因菌によって有意差はなかった．発症から治療までの期間が 4 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．予後不良率は panipenem/betamipron（PAPM/BP）と ceftriaxone（CTRX）併用が 64 例中 4 例（6.4%），MEPM と cefotaxime（CTX）併用が 57 例中 6 例（10.5%），meropenem（MEPM）と CTRX 併用が 50 例中 7 例（14.0%），CTRX 単剤は 23 例中 0 例であった．MEPM は 42 例中 11 例（26.2%）で予後不良率が高く，PAPM/BP と CTRX 併用，MEPM と CTX 併用，CTRX 単剤の治療方法とそれぞれ有意差を認めた（$p<0.05$）．MEPM の単独での初期治療は単独投与より併用療法を行うことが望ましいと考えられた．

〔感染症誌　85：150～154，2011〕

はじめに

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する．小児の細菌性髄膜炎の empiric therapy は，原因菌として *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* が多いことから，両方の菌に対して抗菌力を有する第 3 世代 cephem 薬と ampicillin（ABPC）の併用が推奨されてきた．1990 年代からこれらの菌の中に cephem 薬と ABPC に耐性を有する菌が増加するようになり，現在は主に耐性菌にも感受性がある carbapenem 薬と第 3 世代 cephem 薬の併用が行われることが多い．しかし，本邦において empiric に使用される抗菌薬の有効性を評価した報告は極めて少なく[1)2)]，あっても小規模な集団における報告なため，大規模な有効性の評価が必要とされる．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[3)]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．

別刷請求先：（〒078-8211）旭川市 1 条通り 24―111―3
旭川厚生病院小児科　　坂田　宏

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[3)]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 例の中で，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 15 歳以下の 360 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 18 例と転院などで予後が追跡できなかった

Table 1　Prognosis by age

Age (years)	Good	Poor	%
0	133	26	16.4
1	65	10	13.3
2	36	2	5.3
3	28	2	6.7
4	15	2	11.8
5	6	0	0.0
≥6	13	1	7.1
計	296	43	12.7

Table 2　Prognosis by causative organism

Organism	Good	Poor	%
Hemophilus influenzae	193	23	10.6
Streptococcus pneumoniae	41	11	21.2
Streptococcus agalactiae	18	5	21.7
Escherichia coli	8	1	11.1
Proteus mirabilis	0	1	100
Other	18	0	0
Unknown	18	2	10.0

Table 3　Prognosis by period between onset and initial therapy

Days between onset and initial therapy	Good	Poor	%
0	95	12	11.2
1	119	16	11.9
2	38	5	11.6
3	26	2	7.1
≥4	18	8	30.8

$p<0.05$: 0 and ≥4, 1 and ≥4, 2 and ≥4, 3 and ≥4

2例を除外した．さらに，ショック状態で入院して翌日に死亡した1例は抗菌薬の有効性は困難と考えて除外し，339例について初期治療と予後を評価した．なお，この調査における患者の年齢構成，原因菌，予後などの詳細については既報[3]を参照していただきたい．

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くないため，初期治療薬を以下のように定義した．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．但し，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．

予後は抗菌薬治療終了時，3カ月後，1年後の3点で評価を行ったが，今回は3カ月後の調査で，四肢麻痺・てんかん・難聴などの神経学的後遺症が確認された例と細菌性髄膜炎による死亡例を予後不良群とし，硬膜下水腫など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．

成　績

Table 1に年齢別，Table 2に原因菌別，Table 3に発症から治療開始まで期間別の予後不良例の比率を示した．全体では339例中43例（12.7%）が予後不良と判定された．年齢別でみると，1歳未満の症例159例26例（16.4%）が予後不良であり，他の年齢群より頻度が高かったが，有意差は認めなかった．新生児でも19例中4例（21.1%）が予後不良であったが，有意差は認めなかった．

原因菌別では*S. pneumoniae*が52例中11例(21.2%)，*Streptococcus agalactiae*が23例中5例（21.7%）と予後不良率が20%以上と高かったが，他の原因菌の群との間で差を認めなかった．発症から治療開始までの期間では4日以上経過した26例中8例（30.8%）が予後不良で，発症当日，1日後，2日後，3日後に治療を開始した群と比較すると，予後不良率が有意に高かった（$p<0.05$）．

10例以上の患者に使用した治療法における予後不良率をTable 4に示した．最も多く使用されていた治療薬はpanipenem/betamipron（PAPM/BP）とceftriaxone（CTRX）併用の64例であった．ついで，meropenem（MEPM）とcefotaxime（CTX）併用の57例，MEPMとCTRX併用の50例が多い治療法であった．単剤による治療で多かったのはMEPMで42例，ついでCTRXが23例であった．

予後不良例率は最も投与例が多かったPAPM/BPとCTRX併用で64例中4例(6.3%)であった．MEPMとCTRX併用が50例中7例(14.0%)，MEPMとCTX併用が57例中6例（10.5%）であった．CTRXは23例すべて予後良好であった．予後不良率が最も高かったのはMEPMで，42例中11例（26.2%）であった．

平成23年3月20日

Table 4 Prognosis by initial therapy

Therapy	Good	Poor	%
PAPM/BP＋CTRX	60	4	6.3
MEPM＋CTX	51	6	10.5
MEPM＋CTRX	43	7	14.0
MEPM	31	11	26.2
PAPM/BP＋CTX	29	3	9.4
CTRX	23	0	0.0
CTX＋ABPC	13	1	7.4
PAPM/BP	10	1	7.1
CTX	4	1	20.0
PAPM/BP＋ABPC	4	1	20.0

p＜0.05: MEPM and PAPM/BP＋CTRX, MEPM and MEPM ＋CTX, MEPM and CTRX
ABPC: ampicillin, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, MEPM: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron

Table 5 *Haemophilus influenzae* meningitis prognosis by initial therapy

Therapy	Good	Poor	%
PAPM/BP＋CTRX	39	1	2.5
MEPM＋CTX	39	6	13.3
MEPM＋CTRX	35	4	10.3
MEPM	18	5	21.7
PAPM/BP＋CTX	19	2	9.5
CTRX	23	0	0.0
CTX	5	1	16.7

p＜0.05: MEPM and PAPM/BP, MEPM and CTRX
CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, MEPM: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron

これは，PAPM/BP と CTRX 併用，MEPM と CTX 併用，CTRX とそれぞれ有意差を認めた（p＜0.05）．

Table 5に *H. influenzae*，Table 6に *S. pneumoniae* における予後の成績を示した．*H. influenzae* では MEPM は 23 例中 5 例（21.7%）と予後不良率が高く，PAPM/BP と CTRX 併用の 40 例中 1 例（2.5%），CTRX 単剤の 23 例中 0 例とは有意差を認めた（p＜0.05）．*S. pneumoniae* では MEPM は 12 例中 5 例（41.7%）と予後不良率が高く，PAPM/BP と CTRX 併用の 13 例中 1 例（7.7%）とは有意差を認めた（p＜0.05）．

dexamethasone については，投与した 272 例中 31 例（11.4%），投与しなかった 67 例中 12 例（17.9%）が予後不良と判定されたが，有意差は認めなかった．dexamethasone 投与群の月齢は 23.7±28.1 カ月，発症から治療までの日数 1.4±1.9 日，投与しなかった群はそれぞれ 14.6±18.7 カ月，1.3±1.7 日であり，月齢で有意差を認めた（p＜0.05）．

考　案

適切な診断と治療の普及を目的として，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[2]（以下，髄膜炎ガイドライン）が 2007 年に公表されている[4]．それによると原因菌が不明な時に，生後 4 カ月未満では Ampicillin（ABPC）と第 3 世代 cephem 薬（CTRX か CTX）の併用，4 カ月以上 16 歳未満では carbapenem 薬（PAPM/BP か MEPM）と第 3 世代 cephem 薬（CTRX か CTX）の併用が推奨されている．今回の検討は，このガイドラインが公表される直前であったため，推奨されている方法以外にも多岐にわたる治療方法が集積されたと思われる．しかし，投与症例が多かった治療方法は髄膜炎ガイドラインで推奨する治療内容と一致していた．したがって，今回の成績は，現在の本邦における小児の細菌性髄膜炎に対する empiric な治療の実態と効果を反映していると考えられる．ただし，髄液の迅速診断やグラム染色で原因菌を確定した上で治療を選択した症例が含まれている可能性はあるが，調査内容にそのような症例を除外する項目がないため，empiric 治療と同様な扱いをしている．

Table 6 *Streptococcus pneumoniae* meningiti prognosis by initial therapy

Therapy	Good	Poor	%
PAPM/BP＋CTRX	12	1	7.7
MEPM＋CTX	5	0	0.0
MEPM＋CTRX	3	1	25.0
MEPM	7	5	41.7
PAPM/BP＋CTX	5	0	0.0
PAPM/BP	7	1	12.5

p＜0.05: MEPM and PAPM/BP＋CTRX
CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, MEPM: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron

予後不良例で投与量が適正であったかどうかについては，髄膜炎ガイドライン[4]に記載されている体重あたりの投与量の 90% に達していない場合を不充分な量として考えると，予後不良 43 例のうち PAPM/BP と VCM 併用例の PAPM/BP が 83.3mg/kg/日，MEPM 単独投与例の 84.3mg/kg/日の 2 例のみが不充分であった．したがって，予後不良例であっても十分な治療量が投与されていたと考えられる．

今回の検討では，PAPM/BP と CTRX，MEPM と CTX などの carbapenem 薬と第 3 世代 cephem 系の併用が多く認められた．ただ，生後 4 カ月未満に限ると患者数が 54 例と少なく，有効性を評価ができるほどの例数にならないため，効果の検討はされていないが，最も多い治療内容は CTX と ABPC 併用で 12 例，ついで MEPM と CTRX 併用，PAPM/BP と CTRX 併用で 6 例ずつであった．その他の組合せを含めると生後 4 カ月未満でも carbapenem 薬と第 3 世代

cephem 薬併用は 19 例で，髄膜炎ガイドライン[4]が推奨する ABPC と第 3 世代 cephem 薬併用の 16 例より多かった．

MEPM 単剤による治療は，MEPM と CTRX 併用，MEPM と CTX 併用，CTRX 単剤による治療より有意に予後不良率が高かった．*H. influenzae* に限ると，PAPM/BP と CTRX 併用，および CTRX との比較で有意差を認めた．さらに，*S. pneumoniae* では 12 例中 5 例（41.7%）と予後不良率は極めて高く，PAPM/BP と CTRX 併用と有意差を認めた．CTRX による治療は全例で予後良好であったが，すべて *H.influenzae* が原因である例であった．おそらく，迅速検査やグラム染色などにより，原因菌が *H. influenzae* と確定した上で選択された治療法と思われる．したがって，*H. influenzae* による髄膜炎に対して CTRX は適切な薬剤と思われる．*S. pneumoniae* による髄膜炎では PAPM/BP 単剤が 8 例中 1 例（12.5%），CTRX か CTX との併用では 18 例中 1 例（5.6%）に予後不良例を認めたが，*S. pneumoniae* 全体では 52 例中 11 例（21.2%）なので，PAPM/BP は *S. pneumoniae* 髄膜炎には有用な抗菌薬と思われる．

細菌性髄膜炎における予後に及ぼす因子は抗菌薬だけではなく，様々な因子が関係する．患者に関する因子としては年齢，免疫機能，発症から治療までの期間，治療開始時の中枢神経系傷害の程度などが重要である．原因菌に関する因子としては，感染した菌量，増殖速度，生体を侵襲する毒素や蛋白の産生能，薬剤耐性，抗菌薬に関する因子としては抗菌力，髄液移行性，蛋白結合率などがある．

抗菌薬感受性であるが，今回の調査では各施設によって菌の感受性検査や判定方法が異なっている可能性から，原因菌が耐性菌であったかどうかの解析は行っていない．最近の本邦における髄膜炎の原因菌として多い菌についての感受性試験の成績[5)~8)]から，*H. influenzae* における薬剤感受性を比較すると，CTRX＜MEPM＜CTX＜PAPM，同様に *S. pneumoniae* と *S. agalactiae* で は PAPM＜MEPM＜CTX＝CTRX で ある．従って，原因菌や菌の感受性がある程度判明しているなら，*H. influenzae* に対する CTRX,*S. pneumoniae* に対する PAPM/BP のように単剤治療でも可能と思われるが，菌が判明していない empiric therapy としては PAPM と CTRX か CTX の併用が妥当と思われる．

既報[3]では，抗菌薬の効果を髄液や血液の所見の変化から寛解，部分寛解，無効と判定し，320 例中 13 例（4.1%）が部分寛解と無効と評価された．しかし，予後からみると 339 例中 43 例（12.7%）が不良であり，乖離していた．この理由を推測すると，1）抗菌薬を投与する以前に脳実質に傷害をうけていた，2)抗菌薬の効果判定は投与開始 2～3 日後に行われるため，判定時には髄液所見の改善が認められても，それまでに脳実質に損傷を与えた，3）菌を死滅させた時に生じる酵素や蛋白が生体にサイトカインの異常産生，いわゆるサイトカインストームを誘導した，などが考えられるが，具体的に証明することは難しい．

dexamethasone は投与群と投与しなかった群の間に有意差は認められなかった．髄膜炎ガイドライン[4]で推奨されている投与量は 0.15mg/kg を 6 時間毎に 2～4 日間となっているが，この投与方法に準じていたと考えられる投与は 272 例中 228 例（83.8%）で，5 日間以上投与していた例が少なくなかった．この 228 例の中では予後不良例は 29 例（12.7%）であった．また，投与しなかった群は投与した群に比較して有意に月齢が少なかった．これは，投与しなかった群の約 60% は 1 歳未満の児であり，乳児への dexamethasone 投与に慎重な担当医が少なくないことを推測させた．

今回の成績から小児の細菌性髄膜炎の empiric therapy には単剤での治療より carbapenem 薬と CTRX か CTX の併用で行われるべきである．ただし，適正な抗菌薬が投与しても，発症後に 4 日以上経過していれば予後は不良となるので，早期に細菌性髄膜炎と診断することも，予後を改善する上で重要である．

文　献

1) 平林靖高，梶村いちげ，田中伸幸，永井琢人，野田映子，横地真樹，他：最近の細菌性髄膜炎の治療　自験例からの考察．小児感染免疫　2004；16：251―60.
2) 星野顕宏，三川武志，阿部祥英，校條愛子，齋藤多賀子，大戸秀恭，他：小児細菌性髄膜炎に対する初期抗菌薬治療の有効性に関する臨床的検討．日本小児救急医学会雑誌　2009；8：21―5.
3) 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.
4) 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.
5) Sakata H, Toyonaga Y, Sato Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, *et al.*：Nationwide survey of the development of drug-resistance in the pediatric field：drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. J Infect Chemother 2009；15：402―9.
6) Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, Sunakawa K：Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in

平成23年 3 月20日

the pediatric field : drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. J Infect Chemother 2009；15：396―401.
7）坂田　宏：小児におけるＢ群溶連菌感染症の臨床的検討．感染症誌　2008；82：633―7.
8）坂田　宏：小児臨床分離 *Haemophilus influenzae* の静注用抗菌薬に対する薬剤感受性．日化療会誌　2009；57：434―7.

Pediatric Bacterial Meningitis Prognosis and Antibiotic Treatment

Hiroshi SAKATA[1], Keisuke SUNAKAWA[2], Masato NONOYAMA[3], Yoshitake SATO[4], Tsunekazu HARUTA[5], Kazunobu OUCHI[6] & Satoru YAMAGUCHI[7]
[1]Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital,
[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

An evaluation committee studied the relationship between initial treatment drug and prognosis in 339 of 466 subjects with bacterial meningitis treated at 108 institutions between April 2004 and January 2007, after excluding those with uncertain diagnosis or non-assessable records. Prognosis was considered unfavorable if meningitis sequelae such as quadriplegia, deafness, or epilepsy were present in 3－month follow-up; Based on this definition, 43 (12.7%) had a poor prognosis. No significant relationship was seen between unfavorable prognosis and age or causative pathogen. More had an unfavorable prognosis if treatment was initiated 4 days or later after onset. The percentage with an unfavorable prognosis was 6.4% (4/64) in the group administered combined panipenem/betamipron (PAPM/BP) plus ceftriaxone (CTRX), 10.5% (6/57) administered MEPM plus cefotaxime (CTX), 14.0% (7/50) administered meropenem (MEPM) plus CTRX, and none of the 23 administered CTRX alone. The percentage with an unfavorable prognosis was 26.2% (11/42) in those administered MEPM, significantly higher than that in those administered PAPM/BP plus CTRX, MEPM plus CTX, or CTRX alone ($p < 0.05$). We concluded that in initial treatment, it would be more desirable to use MEPM combined with another drug than alone.