



2021年1月4日放送

## 「細菌性髄膜炎への対応」

鹿児島市医師会病院 脳神経内科部長待遇 能勢 裕久

本日は、細菌性髄膜炎の概要、疫学、原因微生物とその治療。鑑別疾患とそのポイントについて、お話ししたいと思います。

### 診断の想起

細菌性髄膜炎は、一般の内科医が遭遇することは、稀ですが、内科的な緊急疾患であり、迅速な治療開始が必要な疾患です。可能ならば、診断や治療開始の目標は、来院から1時間以内と言われます。脳神経内科医や脳外科医はもちろんですが、救急医、一般内科で発熱を診る先生方は、常に意識をしておく事が大事です。重篤感のある急性発症の発熱では、常に細菌性髄膜炎を鑑別の中に入れておきましょう。小児、高齢者、免疫不全者や頭部外傷や脳外科術後の患者では発熱を認めないこともあるので注意を要します。

発熱、項部硬直、意識障害が、細菌性髄膜炎の三徴が古典的三徴として有名です。発熱に加え、頭痛、意識障害、項部硬直などのいずれか1つでも認めれば、細菌性髄膜炎を想起することが大事です。逆に、細菌性髄膜炎の患者のうち44%にしか古典的な3徴すべては揃わず、また95%の患者で、項部硬直、意識障害、頭痛のうち少なくとも2つを認めるので、発熱、項部硬直、意識障害、頭痛のうち陽性所見を少なくとも2つ認めないときには、細菌性髄膜炎の可能性は低いと考えて良いでしょう。診断除外に使えます。

### 診断

CTがどの先進国よりも豊富にある日本で、頭部CTが撮影できない状況はそう多くないと思いますが、意識障害、免疫不全の既往、うっ血乳頭など頭蓋内圧亢進が疑われる

場合、神経巣症状がある場合、1週間以内のけいれんがある場合は、腰椎穿刺に先んじて、頭部CTを撮影しておく必要があります。

救急の現場で腰椎穿刺前に頭部CT撮影することは望ましいですが、必須ではなく、逆に言えば、若い患者さん、概ね50歳未満で、先に話した意識障害、免疫不全の既往、神経巣症状や、1週間以内のけいれんがなく、頭蓋内圧亢進が疑われない状況では、頭部の画像検査は行わずに腰椎穿刺を行うことはよくあります。

腰椎穿刺で、髄液を採取し、髄液の性状や細胞数、細胞分画、髄液タンパク、髄液糖、グラム染色、髄液培養などを行い、その性状を確認することは、非常に重要です。無菌性髄膜炎の原因となりうるので、血清梅毒検査、髄液HSV-PCR定性の追加。クリプトコッカスが疑われる場合は、髄液クリプトコッカス抗原や墨汁染色の追加。結核性髄膜炎も疑われる場合は、抗酸菌染色や抗酸菌培養、髄液の結核菌PCR検査なども行います。免疫不全が疑われる状況であれば、まずは血清HIV検査を追加します。このように状況に応じて、様々な診断アプローチが必要になります。無菌性髄膜炎では、SLEや関節リウマチ、混合性結合組織病、ベーチェット病やサルコイドーシスなどの感染症以外の自己免疫性疾患の鑑別も多く挙げられますし、ワクチン後などであれば、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)なども考慮する必要があります。

私は、救急以外でも必ず行っていますが、髄液糖と血糖値を必ず比べるようにしています。基本的に髄液糖は、血糖値の半分から6~7割程度です。血糖値が100なら、髄液糖は低く見積もっても50以上はあり、60~70程度が正常です。髄液糖の正常値を40~75mg/dLと規定している教科書もありますが、それは正常な血糖値の場合という前提であって、基本的に髄液糖は、血糖値の50~70%、六割前後と考えると良いと思います。

例えば、細菌性髄膜炎などの重篤な感染症にかかりやすいコモンな病気として糖尿病があります。感染が加わると耐糖能異常が加速し、血糖値が上昇します。髄液糖が100と高値だったとしても、血糖値が500なら、髄液糖割る血糖値の割合は二割、20%になりますので、明らかに異常です。同時血糖を測定しておくことは常に大事と心がけてください。

髄液細胞数や細胞分画などもあわせ考慮しますが、髄液糖と血糖値の比で見えてきますと、五割前後の場合は、ウイルス性などの無菌性髄膜炎で、三割前後は、結核性髄膜炎やクリプトコッカスなどの真菌性髄膜炎を想定します。髄液糖がゼロとか一桁の場合は、ほとんど細菌性髄膜炎で、髄液糖と血糖値の比ですと一割前後になります。癌性髄膜炎はどの値も取り得ます。それ故に、悪性度や侵襲度が高い癌による髄膜炎・癌性髄膜炎の場合も、異常に髄液糖が下がりますので、髄膜炎の診断がついた場合、一度は、髄液細胞診を提出することをお勧めします。

髄液細胞数が三桁特に500以上で、多核球優位ですと、典型的な細菌性髄膜炎と言えますが、単核球優位でも、細菌性を否定は出来ません。リステリアなどは、当初から単

核球優位であることもありますし、内服だったとしても抗菌薬などの治療介入が入っていると、多核球優位から単核球優位に変化しますので、解釈には注意が必要です。

## 治療

細菌性髄膜炎の治療を語る上で、二点大きな特徴があります。年齢や患者さんの状況によって、起炎菌が異なることから、経験的に行われる治療(エンピリック・セラピー)で選択される抗菌薬が異なるという点と、いわゆる「髄膜炎量」と言われるように、髄液移行性の問題もあり、使用される抗菌薬の量が大雑把に言うと倍量で、かなり多めに使用されるという点の二点です。

抗菌薬の治療量に関しては、成書やガイドラインに譲りますが、それらを参考にして、十分な量を適切な回数で、使用することが大事です。

1ヶ月未満の新生児。1ヶ月から2歳まで。2歳から50歳まで。50歳以上と免疫不全者。頭部外傷やシャントなどの脳外科術後は、起炎菌の傾向が異なるという疫学から、経験的治療が異なります。

1ヶ月未満の新生児ではB群レンサ球菌(GBS)が最多となり、大腸菌などの腸内細菌科細菌の関与が大きいこととリステリアが比較的多いことが特徴で、第3世代セファロスポリンにアンピシリン、もしくは、ゲンタマイシンなどのアミノグリコシドにアンピシリンが勧められます。最近日本でも、大腸菌などでESBL産生菌の頻度が多い病院や環境では、カルバペネム系にアンピシリンという選択肢もあり得ます。

1ヶ月から2歳まででは、第3世代セファロスポリンとバンコマイシンの併用をお勧めします。3カ月ごろまでは起炎菌としてB群レンサ球菌(GBS)が最多であり、大腸菌も原因となり得ます。生後3カ月を過ぎるとインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が圧倒的に多くなることから、肺炎球菌やB群レンサ球菌をターゲットとして第3世代セファロスポリン系抗菌薬を用い、ペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)の可能性を考慮してバンコマイシンを併用します。日本のガイドラインでは、カルバペネム系と第3世代セファロスポリンの併用が推奨されていますが、カルバペネム系抗菌薬の細菌性髄膜炎の治療データは乏しく、サーベイランス上の感受性率から、ESBL産生腸内細菌科細菌の関与を考えるような患者背景がない限り、積極的な推奨根拠は乏しいと言えます。

免疫不全のない2歳から50歳までの小児、成人の髄膜炎の原因微生物としては、圧倒的に肺炎球菌が最も疑われます。肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、髄膜炎菌の三つが御三家だったのですが、日本では、元々、髄膜炎菌は諸外国に比べて非常に少なく、インフルエンザ桿菌に対するヒブワクチン接種が開始され、インフルエンザ桿菌の頻度は低くなっています。もしも、ヒブワクチン接種を受けていない小児の場合は、インフルエンザ桿菌の可能性もあがってきます。よって、免疫不全のない2歳から50歳までの

小児、成人に対しても、第3世代セファロスポリンとバンコマイシンの併用が勧められます。

50歳以上では、細胞内寄生菌であるリステリアの頻度が増えるというデータもあり、免疫不全者と50歳以上では、原因微生物として肺炎球菌、髄膜炎菌に加えてリステリアやB群連鎖球菌を考慮する必要があります。リステリアにはバンコマイシン、第3世代セファロスポリンは無効なため、バンコマイシンと第3世代セファロスポリンに加えて、リステリアに有効なアンピシリンを加える治療が推奨されています。

頭部外傷やシャントなどの脳外科術後では、原因微生物として黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌などのグラム陽性球菌や緑膿菌をはじめとする院内感染などで起き得るグラム陰性桿菌が多く報告されることから、バンコマイシンと抗緑膿菌活性のあるセフトジジム、セフェピム、メロペネムのいずれかの併用治療が推奨されています。シャントなど人工物の感染の場合や、ブドウ球菌が原因の場合や第3世代セファロスポリンのMICが高い肺炎球菌の場合に、リファンピシン併用を考慮してもよいと考えます。

ステロイド、デキサメタゾンの併用は、賛否両論ありますが、肺炎球菌が原因の場合は、積極的に行われる傾向があり、可能ならば、抗菌薬投与前、もしくは同時投与が理想とされます。抗菌薬投与により、細菌が壊れ、その生体側の反応として、過剰なサイトカインストームが起こるのを抑えることを想定しているための処置です。私は、髄液検査に先んじて、血液培養などの採血と共に、尿道カテーテル留置の際に検尿や尿培養と共に尿中肺炎球菌抗原を提出し、それが陽性で、細菌性髄膜炎が疑われる場合は、デキサメタゾン投与を検討します。ステロイド投与により自己免疫疾患がマスクされる恐れもあるので、初期血清をストックできるように多めの採血をしています。

救急の現場に血液ガス分析装置があり、髄液検体に余裕がある場合は、血液ガス分析装置で、髄液糖の低下がないか？髄液乳酸値上昇がないか？で、細菌性髄膜炎らしさを評価したりします。よりやりやすいのは、ほぼ何処にでもある血糖測定器で、髄液もチェックするのは、早めの判断には役立ちます。

離島や僻地などで、搬送に1時間以上かかりそうな場合で、腰椎穿刺を緊急で行うことが困難な場合は、血液培養2セット採取した上で、抗菌薬治療を開始することは、許容されます。具体的に考えると、髄液移行性と外来セッティングでの汎用性を考えると、多くの診療所でも使われているセフトリアキソンを2gを点滴しながらの搬送が最も行いやすいと思います。

細菌性髄膜炎の死亡率は5~40%であり、10%に神経後遺症を生じる予後不良な疾患であることから、常に鑑別疾患として挙げることを忘れないでほしいです。