

新生児緑膿菌髄膜炎の1例

木村 武司, 渡邊 浩司, 櫻田 尚子
井上 若葉, 梅原 直, 日下 奈都子
阿部 裕, 森谷 邦彦, 角田 文彦
松木 茂伸, 北村 太郎, 近岡 秀二
高柳 勝, 山本 克哉, 大竹 正俊
村田 祐二*

はじめに

細菌性髄膜炎の起炎菌は発症年齢により特徴付けられている。出生直後から生後2ヶ月までに見られる本症の80%はB群連鎖球菌(GBS)と大腸菌によるものとされ、新生児期におけるその他の起炎菌としてはクレブシエラ属、エンテロバクター属およびセラチア属などの腸内細菌や黄色ブドウ球菌が挙げられている¹⁾。これらの起炎菌の特徴から、新生児期から4ヶ月未満における起炎菌が不明の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬選択はセフトキシム(CTX)またはセフトリアキソン(CTRX)と、リステリア菌の可能性を考慮してアンピシリン(ABPC)の併用が勧められている¹⁾。

一方、緑膿菌は免疫不全状態における日和見感染症の起炎菌として重要であり、新生児も危険因子となるが緑膿菌髄膜炎の報告は稀である。当科では高柳ら²⁾により18年間に経験した109例の小児細菌性髄膜炎の報告がなされているが、緑膿菌が起炎菌である症例は見られていなかった。

今回、私たちは周産期に異常の見られなかった新生児において、緑膿菌髄膜炎を発症し重篤な神経学的後遺症を残した1例を経験したので報告する。

症 例

患児：生後7日，男児

主訴：発熱

家族歴：特記事項なし

周産期歴：母体感染症なし

現病歴：近医産婦人科にて在胎37週，出生時体重3,326g，自然分娩で出生した。出生後特に問題なく日齢6日に体重3,030gで退院した。日齢7日，朝より38.8°Cの発熱と哺乳力低下を認め近医

表1. 入院時検査所見

WBC	19,100/ μ l	AST	15 IU/l	IgG	768 mg/dl
RBC	498 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	8 IU/l	IgA	<25 mg/dl
Hb	17.6 g/dl	ALP	814 IU/l	IgM	30 mg/dl
Ht	52.3%	LDH	266 IU/l	C3	85.6 mg/dl
Plt	46.7 \times 10 ⁴ / μ l	T-Bil	17.6 mg/dl	C4	16.9 mg/dl
		TP	5.3 g/dl	CH50	51.8 U/ml
CRP	0.25 mg/dl	Alb	3.0 g/dl	T cell	93%
		BUN	8 mg/dl	B cell	4%
PT	63.0%	Cre	0.5 mg/dl	CD 4/8	3.91
APTT	55.7 sec	Na	137 mEq/l	CSF	
Fibg	577 mg/dl	K	4.5 mEq/l	cell	41,000/ μ l
AT III	61%	Cl	104 mEq/l	protein	580 mg/dl
FDP	5.0 μ g/ml	BS	83 mg/dl	glucose	<10 mg/dl
		Ferritin	499 ng/ml	細菌抗原検査	(-)

Culture: CSF, blood, nasopharynx, urine より *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。

仙台市立病院小児科

*同 救命救急センター

を受診し、当科を紹介され入院した。

入院時現症：体重 3,030 g, 体温 38.9°C, 脈拍数 126/分, SpO₂ 99%, わずかな刺激で激しく啼泣し, 易刺激性を認めた。皮膚洞などの明らかな体表奇形はなく, 大泉門は平坦で胸部腹部に異常所見は見られなかった。

入院時検査所見 (表 1)：白血球数は 19,100/ μ l と増加していたが, CRP は陰性であった。血液生化学検査では高ビリルビン血症およびフェリチン高値以外の異常は認められなかった。髄液細胞数は 41,000/ μ l と著増し髄液糖は低下していた。髄液細菌抗原検査 (スライデックスメニングオートキット-5) は陰性であり, 髄液グラム染色は検体

量が少なく施行できなかった。頭部 CT では左側側脳室後角の拡大が認められた (図 1-A)。

入院後経過 (図 2)：起炎菌不明の細菌性髄膜炎として ABPC 200 mg/kg/日および CTX 150 mg/kg/日にて治療を開始したが高熱が持続し, CRP 値は漸増した。入院 3 日目に髄液, 血液, 鼻咽頭およびカテーテル尿より緑膿菌が検出された。薬剤感受性試験の結果 (表 2) では血液培養から検出された菌についてはピペラシリン (PIPC), イミペネム (IPM/CS), メロペネム (MEPM) の他はアミノグリコシド系およびニューキノロン系抗菌薬に感受性が認められた。この結果から抗菌薬を小児細菌性髄膜炎に保険適応のある MEPM

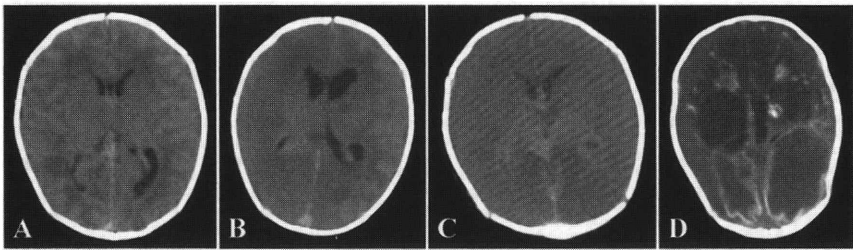


図 1. A: 入院時頭部 CT 左側側脳室後角の拡大が認められた。
 B: 入院 5 日目頭部 CT 大脳全領域に及ぶ低吸収域が出現した。
 C: 入院 6 日目頭部 CT 基底核を含む両側大脳半球全体に低吸収域が拡大した。
 D: 入院 34 日目頭部 CT 著明な脳萎縮と脳室拡大を認めた。

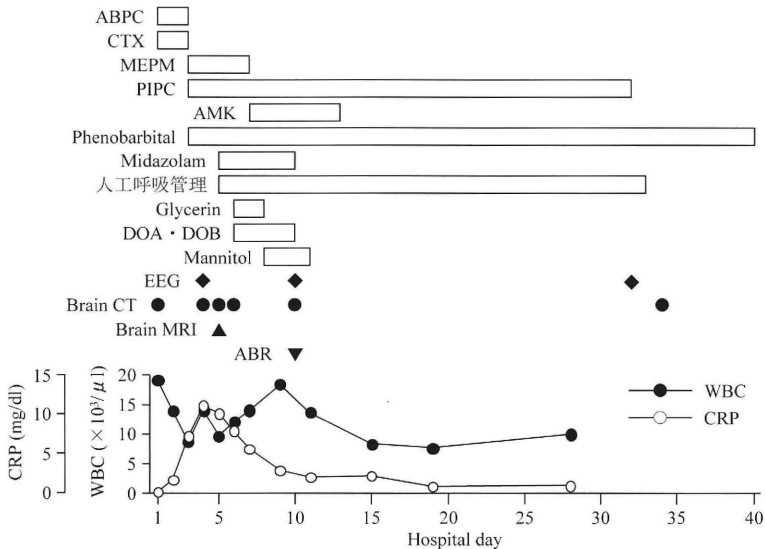


図 2. 入院経過

表2. 検出された緑膿菌の薬剤感受性結果

抗菌薬	CSF		Blood		Nasopharynx	
	MIC 値 ($\mu\text{g/ml}$)	判定	MIC 値 ($\mu\text{g/ml}$)	判定	MIC 値 ($\mu\text{g/ml}$)	判定
ABPC	≥ 32	R	≥ 32	R	≥ 32	R
PIPC	≤ 4	S	16	S	≤ 4	S
CEZ	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 64	R
GM	2	S	4	S	2	S
AMK	8	S	4	S	8	S
MINO	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 16	R
CPFX	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S
IPM/CS	2	S	2	S	2	S
AZT	8	S	32	R	4	S
CTX	32	R	≥ 64	R	32	R
ST	80	R	80	R	80	R
SBT/ABPC	≥ 32	R	≥ 32	R	≥ 32	R
CTR	—	R	—	R	—	R
CAZ	4	S	32	R	4	S
ISP	8	S	8	S	8	S
LVFX	1	S	1	S	1	S
MEPM	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S
CFX	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 64	R
CPDX-DR	≥ 8	R	≥ 8	R	≥ 8	R
CVA/AMPC	≥ 32	R	≥ 32	R	≥ 32	R
CFPM	2	S	≥ 64	R	2	S
PAPM/BP	—	R	—	R	—	R

100 mg/kg/日および PIPC 267 mg/kg/日に変更した。同日より啼泣と無呼吸発作を繰り返すようになり、けいれん発作と考慮してフェノバルビタール (PB) を開始した。入院 4 日目には解熱傾向が得られたが、CRP 値は 11.16 mg/dl まで上昇し、頭部 CT では左側脳室後角の拡大の進行が見られた。脳波では平坦化がみられ、脳障害を示唆した。入院 5 日目、朝より刺激しても覚醒せず昏睡状態となった。頭部 CT では大脳全領域に及ぶ低吸収域が出現 (図 1-B)、脳 MRI では拡散強調像で皮質～皮質下に著明な高信号域を認め、細胞障害性浮腫と考えられた。同日夕よりけいれん重積状態となり、ICU に入室し人工呼吸管理下に midazolam (MDZ) の持続静注を開始した。

入院 6 日目の頭部 CT では基底核を含む両側大脳半球全体に低吸収域が拡大しており (図 1-C)、脳浮腫の進行が見られたため glycerin の投与を開始した。また循環不全もあり dopamine (DOA) および dobutamine (DOB) の投与も併用した。同日の血清 K 値が 6.5 mEq/l まで上昇したため、ポ

リスチレンスルホン酸カルシウム (カリメート®) およびグルコン酸カルシウムの投与を行ったが改善は得られなかった。MEPM の副作用に 0.1～5% 未満の頻度で血清カリウム上昇が出現するとの記載があったため、MEPM を硫酸アミカシン (AMK) に変更し、翌日には血清 K 値の正常化が得られた。その後けいれんはなくバイタルサインも安定したため、入院 9 日目に MDZ、DOA および DOB を中止した。入院 10 日目の頭部 CT では両側大脳半球の低吸収域がさらに視床と両側小脳半球の外側部にも拡大した。同日の脳波は平坦化していたが、聴性脳幹反応 (ABR) では I～V 波を左右差なく検出でき、脳幹機能は保たれていると考えられた。CRP 値は漸減し、入院 19 日目には 0.94 mg/dl まで低下したが陰性化は得られなかった。

入院 31 日目で抗生剤は中止とし、自発呼吸は保たれていたため入院 32 日目に人工呼吸管理を中止とした。同日の脳波では有意な電気活動を認められなかったが、バイタルサインは安定し刺激に対する啼泣、体動などの反応もみられた。入院 34 日目の頭部 CT では著明な脳萎縮および脳室拡大を認めた (図 1-D)。入院 40 日目頃より再燃と思われる高熱持続および CRP 上昇 (20.81 mg/dl) が見られたが、抗菌薬の投与により改善が得られた。その後は保存的に経過観察中であり、入院 120 日目現在、経管栄養が確立し在宅に向けて家族に対する指導を行っている。

考 察

細菌性髄膜炎は細菌感染の中では最も重篤な疾患であるが、一般に低年齢であるほど発熱以外の症状に乏しく診断が困難である。城ら³⁾の新生児細菌性髄膜炎 255 例の検討によれば、臨床症状として最も頻度が高いのは 38°C 以上の発熱 (61%) であり、哺乳不良または嘔吐 (49%)、呼吸窮迫 (47%)、けいれん (40%)、と続いている。いずれも非特異的な症状であり、「何となく様子がおかしい、何となく元気がない」状態である “not doing well” であれば細菌性髄膜炎を念頭に置いて診療に当たることが重要である⁴⁾。

本症例においても発熱、哺乳力不良および易刺激性が主要症状で、白血球増加は見られたがCRP値は陰性であり、積極的な検査の施行により敗血症および細菌性髄膜炎の診断が得られた。CTXとABPCによるempirical therapyが無効で入院3日目に緑膿菌敗血症・髄膜炎と診断され抗菌薬を変更したが、重篤な神経学的後遺症を残した。緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)は水周りなど生活環境に広く常在するグラム陰性桿菌であり、ヒトの皮膚、鼻腔、咽頭、消化管などの正常細菌叢にもみられる。通常は病原性を示さないが、免疫不全症、白血病、悪性腫瘍、熱傷、さらには先天奇形などの特殊条件下では日和見感染の起因菌として問題となる⁵⁾。新生児期における緑膿菌敗血症は生後72時間以降の遅発型をとり⁶⁾、その原因としては汚染されたミルク温槽⁶⁾や、浴槽⁷⁾などの環境因子の問題が指摘されている。本報告例では確認はできなかったが、分娩後に何らかの経路で緑膿菌が児に水平伝播したと考えられる。

緑膿菌髄膜炎に対する抗菌薬の選択としてセフトラジジム(CAZ)ないしセフォゾプラン(CZOP)などのセフェム系抗菌薬かパニペネム・ベタミプロン(PAPM/BP)ないしMEPMのカルバペネム系抗菌薬が推奨されている¹⁾。本報告例における緑膿菌の薬剤感受性ではCAZ, PAPM/BPには耐性でMEPMに感受性を示した。なお、CZOPに対する感受性検査は施行されず、この結果によりMEPMとPIPCを選択した。しかしMEPMの副作用と考えられる高K血症を来とし、髄液移行性で劣るAMKに変更したため不十分な治療しかできなかった。MEPMは生後3ヶ月以上の細菌性髄膜炎に対して特にインフルエンザ菌に有用とされその安全性も確認されている⁸⁾が、新生児に対してはまだ経験が少ない抗菌薬である。De Cuntoら⁹⁾は早産児26例の重症感染症に対して第2選択薬としてMEPMを使用し、その有効性および安全性を報告している。

本報告例において髄膜炎の起炎菌としての緑膿菌感染はまったくの想定外であったが、empirical therapyが効果なく重篤な後遺症を残したことからこの時期のempirical therapyの見直しが必要

と思われた。高柳²⁾らは緑膿菌以外の観点で、耐性GBSの報告と生後3ヶ月未満でも肺炎球菌髄膜炎が見られることから、グラム染色でリステリア感染が否定された場合はCTXあるいはCTRXにPAPM/BPを組み合わせて初期選択薬とすることも必要と報告している。緑膿菌を含むグラム陰性菌に対する効果はPAPM/BPよりMEPMの方が優れており¹⁰⁾、グラム染色や髄液細菌抗原検査を参考にカルバペネム系抗菌薬を使い分けることも必要だと考えられる。本報告例における高K血症発現の機序は不明であるが、初期治療からカルバペネム系薬剤を使用していれば予後の改善につながったかも知れない。

以上より新生児細菌性髄膜炎でのカルバペネム系薬剤のempirical therapyへの追加について今後のさらなる知見が待たれる。

結 語

- 1) 生後7日で発症した緑膿菌髄膜炎の1例を経験した。細菌性髄膜炎を強く疑う臨床症状や血液データは認められずsepsis work upにて診断することができた。
- 2) 新生児細菌性髄膜炎に対するempirical therapyが無効であり、感受性のある抗菌薬に変更したが重篤な後遺症を残した。
- 3) 緑膿菌髄膜炎はまれではあるが、治療の遅れは死亡ないし重篤な後遺症にもつながるため、3ヶ月未満のempirical therapyにもカルバペネム系抗菌薬の追加を検討する必要があると思われた。

文 献

- 1) 日本神経治療学会治療指針作成委員会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン。神経治療 **24**: 1-64, 2007
- 2) 高柳 勝 他：18年間に経験した小児細菌性髄膜炎の臨床的検討。日児誌 **109**: 499-504, 2005
- 3) 城 裕之：感染症の検査。周産期医学 **30**: 678-684, 2000
- 4) 大田千春：生後3ヶ月未満児の発熱にどう対処するか。救急医学 **12**: 1663-1667, 2005
- 5) 杉田久美子 他：緑膿菌。日常診療に役立つ小児

- 感染症マニュアル 2007, 日本小児感染症学会編, 改訂第2版, 東京医学社, 東京, pp 87-95, 2006
- 6) 数川久恵 他: 当院 NICU における新生児敗血症の検討—B 群溶連菌, 緑膿菌を中心に—小児感染免疫 **19**: 3-8, 2007
 - 7) Wareham DW et al: Sepsis in a newborn due to *Pseudomonas aeruginosa* from a contaminated tub bath. *N Engl J Med* **345**: 1644-1645, 2001
 - 8) Feigin RD et al: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: *Textbook of Pediatric Infectious Disease*, 5th ed. Feigin RD et al eds. Philadelphia ; Saunders: pp 443-474, 2004
 - 9) De Cunto A et al: Use of meropenem in preterm newborns. Survey of the literature and case series [in Italian]. *Minerva Pediatr* **59**: 755-760, 2007
 - 10) 賀来満夫 他: 感染症治療におけるカルバペネム系抗菌薬の特性に応じた使い分け. *Jpn. J. Antibiotics* **57**: 1-10, 2004