

クロラムフェニコールが著効した硬膜下膿瘍合併 インフルエンザ菌髄膜炎の1例

曾木千純, 鈴木力生, 水城直人
高柳勝, 高橋怜, 齋藤秀憲
楠本耕平, 佐藤亮, 鈴木大
近岡秀二, 北村太郎, 西尾利之
大浦敏博, 大竹正俊, 箕浦貴則*
柳田紀之*, 田澤雄作*

はじめに

化膿性髄膜炎は小児重症細菌感染症の代表的疾患であり, 抗菌薬治療が進歩した今日においても重篤な後遺症合併例や致死性の症例が存在する感染症である。患者年齢により起因菌の違いがあり, 4カ月未満の乳児における主要起因菌は大腸菌 (*Escherichia coli*) と B 群溶血性連鎖球菌 (*Streptococcus agalactiae*) であり, 3カ月~6歳までの乳幼児ではインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) と肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) が主要起因菌である¹⁾。

インフルエンザ菌による化膿性髄膜炎の合併症として硬膜下膿瘍を認めることがあるが, この硬膜下膿瘍に対する抗菌薬の選択および使用期間や外科的治療の適応などは確立されていない。今回, インフルエンザ菌髄膜炎に対する第一選択薬である, セフトリアキソン (CTRX), メロペネム (MEPM) およびセフォタキシム (CTX) が無効で, クロラムフェニコール (CP) が著効した硬膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌髄膜炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患児: 7カ月, 男児

主訴: 発熱, 傾眠傾向

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 当科入院17日前(第1病日)に39°Cの発熱が出現し近医内科小児科を受診した。左急性中耳炎の診断でアモキシシリン (AMPC) が処方されたが, 高熱持続のため第3病日に近医耳鼻科を受診した。急性中耳炎として鼓膜切開術が施行され AMPC の投与が継続されたが改善せず, 次第に傾眠傾向となり第4病日に近医小児科を受診した。身体所見で大泉門の膨隆と項部硬直を認め, 迅速検査にて白血球増多と CRP 値著増が認められたため, 化膿性髄膜炎疑いとして A 病院に紹介され入院となった。A 病院入院時, 白血球数は 15,100/ μ l, CRP 値は 22.7 mg/dl であり, 髄液細胞数は 788/3 μ l, 髄液糖は 12 mg/dl および髄液蛋白は 90 mg/dl の結果から化膿性髄膜炎と診断された。CTRX, MEPM, デキサメサゾン, 免疫グロブリン製剤投与による治療が開始され, 入院3日目(第6病日)より解熱が得られたが, 同日に施行した2回目の髄液検査における髄液細胞数は 1,084/3 μ l に増加がみられた。入院4日目に血液および髄液培養よりインフルエンザ菌 (β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR) が検出され,

仙台市立病院小児科

*仙台医療センター小児科

表 1. 入院時検査所見

WBC	9,200/ μ l	AST	25 IU/l	IgG	1,050 mg/dl
Band	9%	ALT	12 IU/l	IgA	<25 mg/dl
Seg	48%	LDH	210 IU/l	IgM	125 mg/dl
E	1%	TP	6.2 g/dl	C3c	127.4 mg/dl
Mo	8%	Alb	3.0 g/dl	C4	24.5 mg/dl
Ly	33%	BUN	3 mg/dl	CH50	49.4 U/ml
RBC	339×10^4 / μ l	Cre	0.1 mg/dl	Fe	90 μ g/dl
Hb	8.4 g/dl	UA	3.0 mg/dl	TIBC	272 μ g/dl
Ht	25.9%	Na	137 mEq/l	Ferritin	73 ng/ml
Plt	49.4×10^4 / μ l	K	4.8 mEq/l	sIL-2R	1,270 U/ml
CRP	4.33 mg/dl	Cl	102 mEq/l	CSF	
PT	91.7%	Ca	9.3 mg/dl	Cell	266/3 μ l
APTT	34.5 sec	IP	3.9 mg/dl	Prot	44 mg/dl
Fibg	380 mg/dl	T-Cho	129 mg/dl	Glu	47 mg/dl
AT III	112%	TG	72 mg/dl	Culture	
FDP	3.9 μ g/ml	LDL-Cho	69 mg/dl	Blood	(-)
D-dimer	0.77 μ g/ml	CK	21 IU/l	CSF	(-)

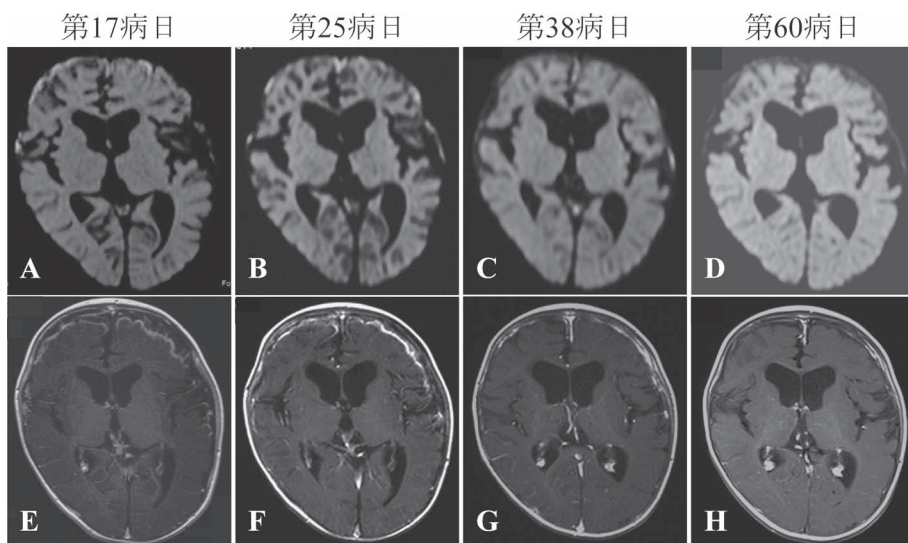


図 1. 脳 MRI 画像

- A : 拡散強調画像 (第 17 病日) : 硬膜下腔は高信号を示しており, 膿瘍を疑わせる。
 B : 拡散強調画像 (第 25 病日) : 前頭葉から頭頂部の脳溝と硬膜下腔に高信号域が拡大しており, 膿の貯留が考えられる。
 C : 拡散強調画像 (第 38 病日) : 拡張した硬膜下腔の高信号は認められなくなっている。
 D : 拡散強調画像 (第 60 病日) : 硬膜下腔の高信号は認められない。
 E : Gd 造影 T1 強調画像 (第 17 病日) : 両側大脳半球の前頭葉, 半球列間, 前頭葉底部, 左側頭葉周囲において脳表に沿った造影剤増強効果が見られる。ブリッジする造影剤増強効果が認められ, 拡張した静脈を見ているものと考えられる。
 F : Gd 造影 T1 強調画像 (第 25 病日) : 両側大脳半球の脳表に沿って造影剤増強効果が見られる。
 G : Gd 造影 T1 強調画像 (第 38 病日) : 髄膜の造影剤増強効果は消失している部分も認められる。
 H : Gd 造影 T1 強調画像 (第 60 病日) : 髄膜の病的な造影剤増強効果はほぼ消失している。

CTRX および MEPM ともに感受性であったことから MEPM の単独投与として治療が継続された。同日（第7病日）の CRP 値は 3.1 mg/dl まで低下したが、脳 MRI T1 および T2 強調画像において両側前頭葉周囲のくも膜下腔の拡大と中等度の信号を示す構造物と、拡散強調画像での同部位の信号上昇が認められた。これらの所見は当初、くも膜下膿瘍と考えられたが、その後の画像所見の経過から硬膜下膿瘍と最終診断された。第8病日に発熱が再現し白血球数は 45,100/ μ l, CRP 値は 4.5 mg/dl に上昇したため CTX が追加された。しかし第11病日に3回目の髄液検査が施行され、髄液細胞数は 2,030/3 μ l とさらなる増加が認められた。MEPM は無効と判断され CP の投与が開始された。37°C 台の微熱となり CRP 値は 2.7 mg/dl まで低下したが、その後再上昇し第17病日の脳 MRI 拡散強調画像において硬膜下膿瘍の改善が得られず、第18病日に当院紹介入院となった。なお、A 病院における第2および第3回目の髄液培養は陰性の結果であった。

入院時身体所見：体重 8.0 kg, 体温 36.7°C, 脈拍数 138/分, 血圧 86/54 mmHg, 意識は清明で顔面やや蒼白の他、神経学的異常所見は認められず、胸腹部にも異常はみられなかった。

入院時検査所見（表1）：検血一般では白血球数および血小板数に異常はみられなかったが、Hb 値は A 病院入院時の 9.7 g/dl より 8.4 g/dl に低下が認められた。血清鉄は 90 μ g/dl, 総鉄結合能は 272 μ g/dl およびフェリチン値は 73 ng/ml であり鉄の利用障害が考えられた。CRP 値は 4.33 mg/dl と軽度の上昇を認めたが、血液凝固検査、血液生化学検査および免疫学的検査に異常はみられず、髄液細胞数は 266/3 μ l と軽度の上昇を認めた。なお、当院入院時の静脈血および髄液培養は陰性であった。

当科入院前日（第17病日）に A 病院で施行された脳 MRI 画像では、拡散強調画像において硬膜下腔の拡大と高信号を呈し膿瘍を疑わせる所見が認められた（図1-A）。またガドリニウム（Gd）造影 T1 強調画像では両側大脳半球の前頭葉、半

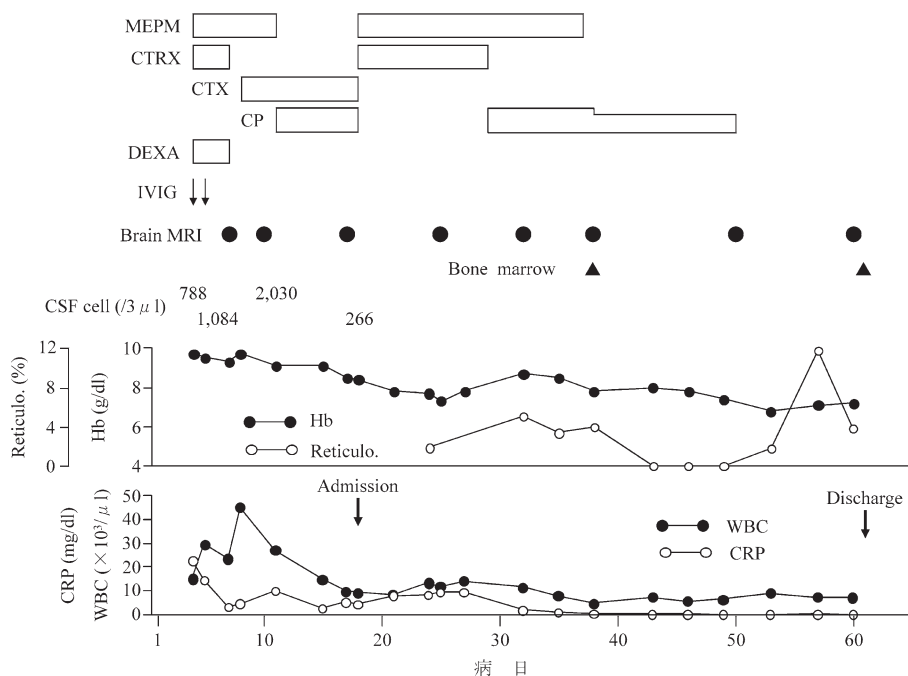


図2. 臨床経過

MEPM: meropenem, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, CP: chloramphenicol, DEXA: dexamethasone, IVIG: intravenous immunoglobulin

球列間，前頭葉底部，左側頭葉周囲において脳表に沿った造影剤増強効果が認められ，ブリッジする造影剤増強効果も認められた（図 1-E）。

入院後経過（図 2）：穿刺ドレナージなどの外科的治療について当院脳外科医に相談したが，脳浮腫や水頭症を来しておらず神経学的な異常所見も認めないため，外科的治療の適応ではないと判断された。前病院において CP が投与されていたが副作用出現のリスクを考え，MEPM と CTRX で治療を開始した。当科入院後の CRP 値は徐々に上昇し，第 25 病日に施行した脳 MRI 画像でも拡散強調画像で膿瘍の改善が得られず（図 1-B），Gd 造影 T1 強調画像においても造影効果の増強が認められた（図 1-F）。

以上より MEPM と CTRX による治療は無効と考え，第 29 病日に重篤な有害事象である薬剤性再生不良性貧血について家族に説明し，同意を得た上で CP を 100 mg/kg/day の投与量で MEPM との併用療法を開始した。第 31 病日より解熱が得られ CRP 値も漸減した。Hb 値は当科入院後に漸減し第 25 病日には 7.3 g/dl まで低下したが，その後，網赤血球比率の増加とともに第 32 病日には 8.7 g/dl まで改善した。しかし CP の再開とともに Hb 値の低下傾向がみられたため，第 37 病日（CP 再開後 9 日目）に骨髓検査を施行した。有核細胞数は 23.8 万/ μ l であり，赤芽球系細胞比率は 3.2%，M/E 比率は 18.75 と赤芽球系細胞の著減が認められた（表 2）。CP 投与 10 日目の第 38 病日に CRP 値は陰性化し，脳 MRI 拡散強調画像においても膿瘍の減少を認め，Gd 造影 T1 強調画像における造影剤増強効果も減少した。（図

1-C, G）。骨髓所見より貧血の進行および再生不良性貧血への進展が危惧されたため，第 38 病日から CP の投与量を髄膜炎治療時の最少量である 75 mg/kg/day に減量した。網赤血球比率は第 43 病日以後 0.1% 未満が持続した。CP は第 49 病日まで 3 週間投与して終了とし，その後は無投薬で経過観察したが発熱や炎症反応の上昇は来たさず，第 60 病日の脳 MRI 画像でも拡散強調画像で膿瘍はほぼ消失し，Gd 造影 T1 強調画像での病的な造影剤増強効果はほぼ消失した（図 1-D, H）。

一方，CP 投与終了後から網赤血球比率は増加し，第 57 病日には 11.7% まで上昇した。第 60 病日に施行した骨髓検査では有核細胞数は 42.4 万/ μ l，赤芽球系細胞比率は 26.8%，M/E 比率は 1.01 と赤芽球系細胞の増生が認められた。Hb 値は第 53 病日の 6.8 g/dl を最低値として以後漸増し，退院後の第 99 病日における Hb 値は 12.3 g/dl と正常化した。

患児は退院時の脳波に異常なく，退院後の経過観察にても後遺症なく経過している。

考 察

小児の細菌性髄膜炎の起因为として，インフルエンザ菌や肺炎球菌のワクチンがまだ一般的ではない本邦では，インフルエンザ菌および肺炎球菌の検出頻度が高い¹⁾。2003～2004 年の全国調査では，小児例 233 人中インフルエンザ菌は 59.7% と増加傾向にあり，2003 年では 70.4% がアンピシリン耐性を示し，耐性菌の増加も著しい²⁾。

抗菌薬の選択では，耐性菌の出現に伴い第 3 世

表 2. CP 投与中および投与後における骨髓所見

	第 37 病日 (CP 再投与 9 日目)	第 60 病日 (CP 投与終了 10 日後)
有核細胞数 ($\times 10^4/\mu$ l)	23.8	42.4
巨核球数 (μ l)	125.0	162.5
M/E 比	18.75	1.01
赤芽球系細胞比率 (%)	3.2	26.8
顆粒球系細胞比率 (%)	60.0	27.2
リンパ球系細胞比率 (%)	34.4	45.6
網内系細胞比率 (%)	2.4	0.4

代セフェム系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬が標準的治療として初期から使用されるようになっていく。初期治療が無効の場合や膿瘍を形成した場合には、CPの使用が考慮され¹⁾、これにより外科的治療を回避できる可能性があり、これを支持する報告も散見される^{3,4)}。CPは脂溶性であり、炎症のない血液脳関門を通過し髄液への移行が良好であることが特徴で、炎症の程度に関わらない高い髄液移行性を得ることができる。

CPは1947年に製造された当時は、その抗菌力と高い髄液移行性から頻用された抗菌薬であったが、1950年代になって骨髄抑制による重篤な血液障害や新生児におけるGray baby症候群が発症し、その予後が重篤であったことから、その後はほとんど使用されなくなっている。CPによる骨髄抑制には用量依存性の骨髄抑制と用量非依存性の再生不良性貧血がある。用量依存性の骨髄抑制は、主に赤芽球系が中心に抑制され、投与1週間頃より網赤血球比率が減少するが、投与中止により可逆的に回復する。用量非依存性の再生不良性貧血は、25,000～40,000例に1例の頻度で発生し、クロラムフェニコールの投与終了後12カ月頃まで起こる可能性がある。本症例においては臨床経過から用量依存性骨髄抑制と考えられる。

ま と め

インフルエンザ菌による硬膜下膿瘍を合併した化膿性髄膜炎で、CPが著効し外科的治療を回避

し得た1例を経験した。同菌による化膿性髄膜炎において、通常の抗菌薬治療が無効の場合や膿瘍を形成した場合、CPの投与を考慮する必要がある。本症例ではCPによる用量依存性の骨髄抑制を来したが、投与中止により速やかに回復が得られた。副作用には、用量非依存性の再生不良性貧血もあり、その使用適応には十分注意が必要である。

稿を終えるにあたり、脳MRI像所見につきご教示いただきました当院放射線科、石井 清先生に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は第210回日本小児科学会宮城地方会（2010年11月、仙台市）において報告した。

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) 砂川慶介 他：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向（2003～2004）。感染症誌 **80**：27-38, 2006
- 3) 山下哲史 他：クロラムフェニコールが著効した硬膜下膿瘍合併化膿性髄膜炎の1例。日児誌 **113**：727-729, 2009
- 4) 平岩（祖父江）文子 他：硬膜下膿瘍を合併したインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎にクロラムフェニコールが奏功した4例。日児誌 **113**：1219-1227, 2009