

## 〈症例報告〉

高用量メロペネム投与により治療し得た  
B群溶血性レンサ球菌による成人髄膜炎の1例

山岸由佳・三嶋廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

(2011年7月22日受付)

高用量メロペネム投与により治療し得たB群溶血性レンサ球菌III型による成人髄膜炎の1例を報告する。67歳、男性。腰痛、発熱、嘔吐、けいれんを主訴に受診。40歳時に脊髄腫瘍摘出術施行の既往歴があった。現在、デイサービスを受けている。受診時、体温37.0°C、意識レベルはGlasgow Coma Scaleは5 (E1, V1, M3)で、項部硬直を認めた。臨床検査では、白血球が14600/ $\mu$ L、CRP 4.39 mg/dL、髄液細胞数の上昇を認めた。経験的初期治療としてメロペネム1日6gと、バンコマイシンが血中濃度モニタリングに基づいて開始された。入院4日目になっても体温37.8°C、白血球が17300/ $\mu$ L、CRP 18.03 mg/dLと改善傾向を認めなかったため、バンコマイシンをリネゾリド1日1200 mgに変更、メロペネムは継続にて治療したところ、次第に解熱し、炎症所見も改善した。髄液からはB群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*) が検出され、血清型はIII型であった。また、現在、日本では、髄膜炎に対するメロペネムの投与量は1日3gまでしか承認されていないが、各種ガイドライン等では、1日6gの高用量が推奨されている。メロペネム6gなどの高用量使用例の文献的報告もわずかであり、実臨床における臨床データの集積ならびに臨床試験の実施が期待される。

抗菌化学療法が進歩した現在でも、細菌性髄膜炎は、致死率、後遺症のリスクが高い病態の一つである<sup>1,2)</sup>。細菌性髄膜炎の抗菌化学療法については各種ガイドラインが存在し、培養検査前の経験的治療、グラム染色結果が判明した時点での経験的治療、菌種が判明した時点での標的治療、さらに薬剤感受性が判明した時点での標的治療などのレジメンが推奨されている<sup>3~6)</sup>。しかし、細菌性髄膜炎の治療ではいずれの場合においても、可能な限り殺菌的で、髄液移行性の良好な薬剤を使

用することが治療成功への一つのポイントといえる。我々は、市中感染型のB群溶血性レンサ球菌 (group B *Streptococcus*: GBS) III型による細菌性髄膜炎の成人例に対し、ガイドライン等で推奨されているものの日本では文献的報告が少ないメロペネム (MEPM) 1日6g投与で治療し得た症例を経験したので報告する。

Table 1. Laboratory findings of the patient with meningitis on admission.

WBC	14,600	/ $\mu$ L	AST	27	IU/L
RBC	470 x10 <sup>4</sup>	/ $\mu$ L	ALT	15	IU/L
Hb	15.6	g/dL	LDH	348	IU/L
Plt	16.9 x10 <sup>4</sup>	/ $\mu$ L	Amy	115	IU/L
TP	8.3	mg/dL	Na	144	mmol/L
ALB	3.9	mg/dL	K	3.5	mmol/L
T-Bil	2.1	mg/dL	Cl	106	mmol/L
BUN	13.5	mg/dL	CRP	4.39	mg/dL
Cre	0.71	mg/dL	BS	158	mg/dL

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, TP: total protein, ALB: albumin, T-Bil: total bilirubin, BUN: blood urea nitrogen, Cre: creatinine, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, Amy: amylase, Na: natrium (sodium), K: kalium (potassium), Cl: chlorine, CRP: C-reactive protein, BS: blood sugar

## 症例

**患者:** 67歳, 男性。

**主訴:** 腰痛, 嘔吐, 発熱, 意識障害

**既往歴:** 1983年: 脊髄腫瘍 (L3) のため腫瘍摘出術。

1999年: 腰椎圧迫骨折

2003年: 腰椎圧迫骨折 (その後より排尿障害あり自己導尿中)

2009年: 腸ポリープ切除術。

**家族歴:** 特記すべきことなし。

**生活歴・嗜好歴:** 独居, デイサービス2日/週, 家の中では杖歩行, 外出は車いす利用。喫煙歴不明, 飲酒歴不明

**現病歴:** 2010年7月上旬, 早朝から腰痛が出現し近医A病院受診した。整形外科で腰椎圧迫骨折と診断されたが, 嘔吐, 発熱がみられたため内科を受診。髄膜炎が疑われたため髄液検査が施行され, 細胞数 6000/ $\mu$ L (多核球 5477, 単核球 523) を認め, 細菌性髄膜炎の疑いで当院に転院となっ

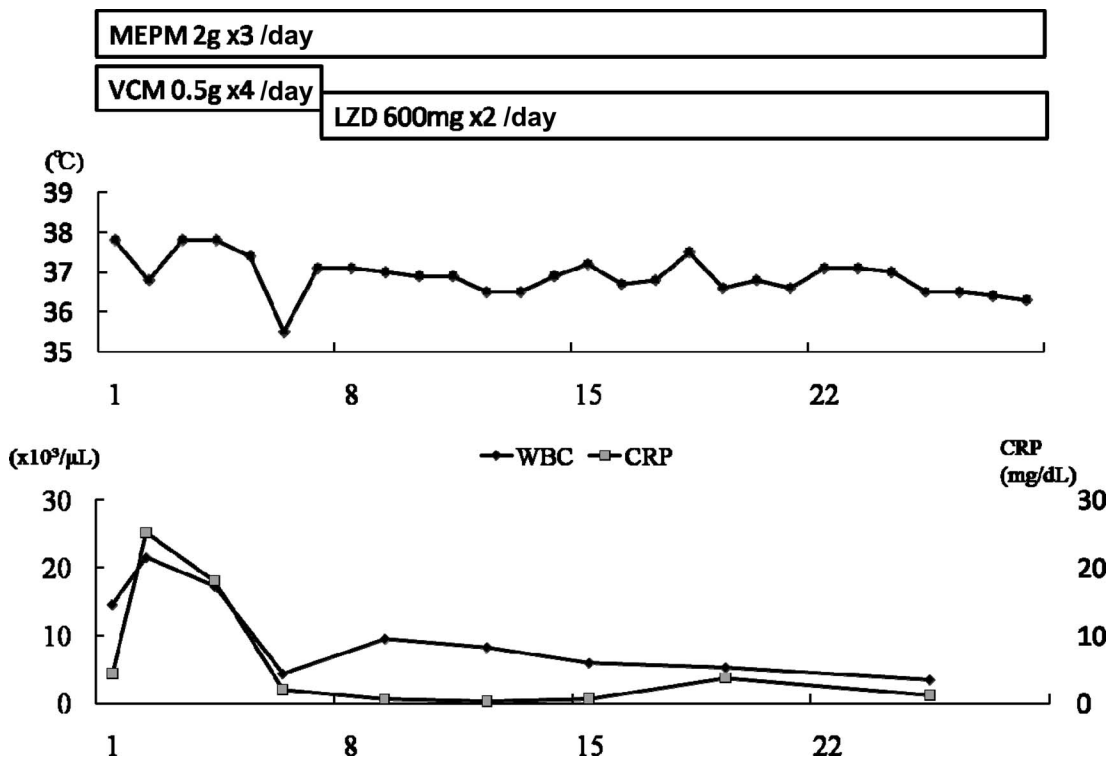
た。次第に意識レベルが低下し髄膜炎疑いで当院に紹介された。救急車で到着直後入室までの間に, 左右対称性の全身硬直性痙攣を2分間認めた。

**受診時現症:** 身長 175 cm, 体重 75 kg。体温 37.0°C, 脈拍 141 回/分・整, 血圧 239/109 mmHg, 呼吸回数 29 回/分。経皮的酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 99% (酸素 10 リットル吸入下), 意識レベルは Glasgow Coma scale (GCS) 5 (E1, V1, M3), Japan Coma Scale (JCS): III-200, 項部硬直あり, 表在リンパ節は触知しなかった。胸部所見は心音整, 呼吸音清, 腹部所見は平坦・軟であった。

**受診時検査所見 (Table 1):** 白血球 14600/ $\mu$ L (白血球分画データなし), CRP (C-reactive protein) 4.39 mg/dL であった。尿中レジオネラ抗原, 尿中肺炎球菌抗原はいずれも陰性であった。胸部レントゲンでは異常陰影を認めなかった。なお, 血液培養および心臓超音波検査は実施されなかった。

**入院後経過 (Fig. 1):** 前医での髄液検査における細胞数増加などの所見から細菌性髄膜炎を強く疑い, MEPM1 回 2 g, 1日3回およびバンコマイシン (VCM) 1回 0.5 g, 1日4回の投与が開始され

Fig. 1. Clinical course of the patient with meningitis.



MEPM: meropenem, VCM: vancomycin, LZD: linezolid, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein

た。翌日には呼びかけに対して開眼可能，名前，年齢も言うことができるようになり離握手も可能となった。当院で実施した髄液の細菌培養検査の結果，GBSが検出された。検出されたGBSの薬剤感受性試験（微量液体希釈法）の結果をTable 3に示した。治療開始4日目の血中濃度モニタリングではVCMのトラフ値が15.2 μg/mLと良好であったが，体温は37.8°Cと横ばい，白血球17300/μL，CRP 18.03 mg/dLと炎症反応の悪化を認め，髄液検査では，細胞数1900/μL（多核球1729/単核球171）（Table 2）であったため，VCMを髄液移行性が良好なりネゾリド（LZD）に変更し，MEPMは同量で継続した。その結果，体温は漸減し，炎症反応も改善した。右中大脳動脈領域の血管炎から軽度のくも膜下出血と脳梗塞を認め，一時的に構音障害，軽度の左不全麻痺が出現

した。また，右前頭葉のくも膜炎が合併し，軽度の構音障害となったが，髄液細胞数は改善傾向にあり，入院28日目に抗菌化学療法は終了した。

### 考察

GBS (*Streptococcus agalactiae*) は，ヒトの呼吸器系，消化器系，尿道系および腔の常在菌の一部として存在するが，重篤な周産期感染症および新生児感染症である髄膜炎や敗血症の原因菌ともなり，非妊婦では，糖尿病，慢性肝疾患，慢性腎疾患，悪性新生物，その他の免疫不全状態を有する成人や高齢者において，関節炎，心内膜炎，肺化膿症，皮膚軟部組織炎など多彩な病像の原因となる<sup>7)</sup>。GBSは，莢膜多糖体の抗原性によりIa型，Ib型，II型，III型，そしてIV~VIIIまでの9

Table 2. Cerebrospinal fluid findings and blood sugar.

	normal value	Day from admission				
		1	4	8	14	21
White blood cell	(/μL)	6000	1900	158	72	78
Neutrophil	(/μL)	5477	1729	152	62	72
Lymphocyte	(/μL)	523	171	6	10	6
Red blood cell	(/μL)	7202	2280	160	164	105
Protein	(10 - 40 mg/dL)	1650	1423	769	343	753
Glucose	(50 - 75 mg/dL)	42	42	50	65	63
Cl	(120 - 125 mEq/L)	116	119	114	116	120
Blood sugar	(70 - 109 mg/dL)	158	134	98	81	84

Table 3. Susceptibility of group B *Streptococcus* isolated from cerebrospinal fluid to various antimicrobial agents.

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)
PCG	≦0.063
ABPC	≦0.25
CVA/AMPC	≦1/0.5
CTX	≦0.5
CFPM	≦0.5
CTRX	≦0.5
IPM	≦0.125
LVFX	≦1
EM	≦0.125
MINO	≦2
ST	≦0.15/4.75

MIC: minimal inhibitory concentration, PCG: benzylpenicillin (penicillin G), ABPC: ampicillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CTX: cefotaxime, CFPM: cefepime, CTRX: ceftriaxone, IPM: imipenem, LVFX: levofloxacin, EM: erythromycin, MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

種類の血清型に分類されるが、日本の妊婦から検出されるGBSは、VI, VIII型が多く<sup>8,9)</sup>、非妊婦では、小児と成人では血清型の分離状況が異なっている。新生児はIII型が最多であるが<sup>9,10)</sup>、成人(非妊婦)についてHOSHINAらは123株の解析でIb型が最多で、次いでV型であったと報告<sup>10)</sup>しており、また、DARBARらは成人ではIa型が最多で、次いでIII, V型と報告している<sup>11)</sup>。このように、成人(非妊婦)におけるGBS感染症から分離される血清型は報告に違いはあるが、日本での侵襲性GBS感染症は増加傾向にあり、成人例では特に皮膚軟部組織感染症で2.3倍の増加があると報告されている<sup>12)</sup>。

今回、各種検査所見より来院時に既に細菌性髄膜炎が強く疑われたため、培養結果を待たずにMEPMおよびVCMによるempiric治療を開始し、その後、GBSが原因菌であることが判明した。本邦における細菌性髄膜炎の診療ガイドラインでは、GBSが原因菌である場合には、ベンジルペニシリン(PCG)やアンピシリン(ABPC)、第三世代セフェム系薬を第一選択薬として推奨している。今回の培養結果でも、PCGおよびABPC、第三世代セフェム系薬に対する感受性は良好であったが、

MEPMにより明らかな改善傾向が認められていたため、これら薬剤への de-escalation は行わず MEPM による治療を継続した。なお、GBS の薬剤感受性については、近年、ペニシリンやセフェム系薬に対する感受性が低下した GBS 株 (penicillin-resistant GBS: PRGBS) と、キノロン系薬の耐性株の出現が注目されており注意が必要である<sup>13)</sup>。一方で、カルバペネム系薬の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration : MIC) がペニシリン系薬、セフェム系薬、アミノグリコシド系薬と比し低値であったと報告もあることから<sup>9)</sup>、今後は、カルバペネム系薬が GBS 感染症に対する治療薬として選択可能かについての検証も実施すべきかもしれない。

細菌性髄膜炎の治療抗菌薬を選択する場合に重要な因子は、原因菌に対し殺菌性が強いこと、髄液移行性が良好なこと、蛋白結合率が低いことなどがあげられる。実際に殺菌性の観点からは、抗菌薬の髄液中濃度が最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration: MBC) の 10 倍以上が必要とされている。日本の細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>6)</sup>では、原因菌が判明しないときの経験的治療薬として 50 歳未満では MEPM またはパニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP) のカルバペネム系薬または第 3 世代セフェム系薬と VCM の併用が、50 歳以上では第 3 世代セフェム系薬と ABPC、VCM の 3 剤併用が推奨されている。2004 年～2007 年、日本の 108 医療機関から報告された 464 例の細菌性髄膜炎の調査によると、初期治療薬として選択された抗菌薬は、成人 71 例中、単剤使用 28 例 (39.4%) で、内訳はカルバペネム系薬 22 例 (78.6%) が最多で、そのうち MEPM が 16 例 (72.7%) と最多であった<sup>14)</sup>。また、2 剤併用 41 例 (57.7%) では、セファロスポリン系薬＋ペニシリン系薬が 15 例 (36.6%) と最多で、次いでカルバペネム系薬＋ペニシリン系薬 9 例 (22.0%)、カルバペネム系薬＋VCM 7 例 (17.1%)、

カルバペネム系薬＋セファロスポリン系薬が 4 例 (9.8%) などの順であった。カルバペネム系薬は、セフォタキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX) と比較すると特に髄液移行性が優れており<sup>15)</sup>、臨床効果や安全性が高い<sup>16-18)</sup>ことが理由の一つとして考えられる。しかしながら、抗菌薬の投与量を見ると、過去の細菌性髄膜炎診療実態調査<sup>19)</sup>では、髄膜炎の診療ガイドライン<sup>6)</sup>に推奨されている投与量からみると、MEPM 投与例の 69.7%、CTX 投与例の 52.9%、PAPM/BP 投与例の 45.5%、CTRX 投与例の 33.3% が不適量で、特に、MEPM または PAPM/BP が投与されていた 42 例では 1 回 2 g 以下で 1 日 2 回投与されていた例が 27 例 (64.2%) にも及んでいたことは特筆すべきことである。髄膜炎の診療ガイドライン<sup>6)</sup>では、MEPM の投与量は、1 回 2 g、1 日 3 回で 1 日 6 g となっており、保険適用の上限である 1 日 3 g を上回っていることから、1 日 6 g の投与量が躊躇されるのかもしれない。MEPM は、他のカルバペネム系薬と比較して安全性が高いことから<sup>20-22)</sup>、中枢神経系感染症においてカルバペネム系薬を使用する場合は頻用される。また、MEPM の薬物動態をみると、1 回 0.5 g、1 日 3 回投与では、髄液中の  $AUC_{0-\infty}$  は  $7.33 \pm 1.44$  ( $5.40 \sim 9.59$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、血中の  $AUC_{0-\infty}$  は  $71.9 \pm 10.8$  ( $53.7 \sim 86.3$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、髄液/血漿中の  $AUC_{0-\infty}$  比は  $0.10 \pm 0.04$  ( $0.09 \sim 0.11$ ) であり、 $T_{\text{max}}$  は、血漿中に比べ髄液中では 2.3 から 3.0 時間遅延する<sup>23)</sup>。モンテカルロ・シミュレーションを用いた髄液中濃度から算出した 100%  $T > \text{MIC}$  ターゲットの場合の MIC は、MEPM の用量を、1 回 0.5 g・1 日 3 回、1 回 1 g・1 日 3 回、1 回 1.5 g・1 日 3 回、1 回 2 g・1 日 3 回でみるとすべて、0.125、0.25、0.5、0.5  $\mu\text{g/mL}$  であった。菌種別では、*Streptococcus pneumoniae*、*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus influenzae*、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa* に行ったポピュレーション解析では、

いずれも *P. aeruginosa* 以外で、1回 0.5 g、1日 3回投与で、50% T>MICは92%以上、100% T>MICは87%以上、1回 1 g、1日 3回投与で、50% T>MICは96%以上、100% T>MICは94%以上であった。*P. aeruginosa* では、1回 2 gを3回でも、50% T>MIC 75.5%、100% T>MIC 71.0%であった<sup>23)</sup>。なお、Tsumuraらの検討ではGBSを対象にした解析は行っていないが、同じグラム陽性菌である肺炎球菌のデータを見る限り、GBSについても1日 3 gで良好な治療効果が得られる可能性がある。ただし、Tsumuraらの検討に用いられた症例数が6例と限られていること、抗菌薬の髄液移行性についてはもともと患者個々でばらつきが認められること、ステロイド投与などにより血液脳関門の炎症の程度が異なり抗菌薬移行性にばらつきが認められること、抗菌薬の治療の大前提は「高用量、短期間投与」であること、本邦の細菌性髄膜炎診療ガイドラインにおいてMEPMでは1日 6 g投与を推奨していることを考慮すると、保険適応外ながら現状では1日 6 g投与を用いた治療が必要と考える。

細菌性髄膜炎の診療ガイドラインではMEPM 1回 2 g、1日 3回投与が推奨されているが、その臨床効果や、PK-PDに関するデータは非常に少ないのが現状である。今後、細菌性髄膜炎におけるMEPM使用に関するさらなるデータ蓄積が望まれる。

## 文献

- 1) DURAND, M. L.; S. B. CALDERWOOD, D. J. WEBER, *et al.*: Acute bacterial meningitis in adults, a review of 493 episodes. *N. Engl. J. Med.* 328: 21~28, 1993
- 2) THIGPEN, M. C.; C. G. WHITNEY, N. E. MESSONNIER, *et al.*: Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N. Engl. J. Med.* 364: 2016~2025, 2011
- 3) TUNKEL, A. R.; B. J. HARTMAN, S. L. KAPLAN, *et al.*: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 39: 1267~1284, 2004
- 4) GILBERT, D. N.; R. C. MOELLERING Jr., G. M. ELIPOULOS, *et al.*: The SANFORD GUIDE to antimicrobial therapy 2011 (41st edition), 6~9, 2011
- 5) CHAUDHURI, A.; P. MARTINEZ-MARTIN, P. G. KENNEDY, *et al.*: FENS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur. J. Neurol.* 15: 649~659, 2008
- 6) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会(編): 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 医学書院, pp. 33~65, 東京, 2007
- 7) EDWARDS, M. S. & C. J. BAKER: *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*). MANDRELL, G. L.; J. E. BENNETT, R. DOLIN: Mandrell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition. Elsevier, Philadelphia, 2655~2666, 2010
- 8) MIKAMO, H.; Y. SATO, Y. HAYASAKI, *et al.*: Preventive procedures against GBS infection by means of antibody measurement. *JARMAN* 11: 33~37, 2000
- 9) 坂田 宏: 小児におけるB群溶連菌感染症の臨床的検討。感染症学雑誌 82: 633~637, 2008
- 10) HOSHINA, K.; Y. SUZUKI, H. NISHIDA, *et al.*: Trend of neonatal group B streptococcal infection during the last 15 years. *Pediatr. Int.* 44: 641~646, 2002
- 11) DARBAR, A. A. & G. L. GILBERT: Phenotypical and genotypical characteristics of invasive group B *Streptococcus* isolates in Western Sydney 2000-2005. *Pathology* 39: 589~593, 2007
- 12) MATSUBARA, K. & G. YAMAMOTO: Invasive group B streptococcal infections in a tertiary care hospital between 1998 and 2007 in Japan. *Int. J. Infect. Dis.* 13: 679~684, 2009
- 13) KIMURA, K.; S. SUZUKI, J. WACHINO, *et al.*: First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin suscepti-

- bility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2890~2897, 2008
- 14) SAKATA, H.; Y. SATO, M. NONOYAMA, *et al.*: Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J. Infect. Chemother.* 16: 396~406, 2010
- 15) 春田恒和, 大倉完悦, 仁紙宏之, 他: 家兎 *Staphylococcus aureus* 髄膜炎における Meropenem の髄液中移行。 *Jpn. J. Antibiotics* 45: 809~813, 1992
- 16) ODIO, C. M.; J. R. PUIF, J. M. FERIS, *et al.*: Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 581~590, 1999
- 17) KLUGMAN, K. P. & R. DAGAN: The meropenem meningitis study group: Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for the treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 1140~1146, 1995
- 18) SCHMUTZHARD, E.; K. J. WILLIAMS, G. VUKMIROVITIS, *et al.*: A randomized comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J. Antimicro. Chemother.* 36: Supple. A85~A97, 1995
- 19) 坂田 宏, 砂川慶介, 野々山勝人, 他: 成人の細菌性髄膜炎における抗菌薬治療と予後。 *日本化学療法学会雑誌* 59: 158~162, 2011
- 20) MARTIN-CANAL, G.; A. SAAVEDRA, J. M. ASENSI, *et al.*: Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscess. *Internat. J. Antimicro. Agents* 35: 301~304, 2010
- 21) NORRBY, S. R.: Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences of their use in bacterial meningitis. *J. Antimicro. Chemother.* 45: 5~7, 2000
- 22) LINDEN, P.: Safety profile of meropenem. An updated review of over 6000 patients treated with meropenem. *Drug Safety* 30: 657~668, 2007
- 23) TSUMURA, R.; K. IKAWA, N. MORIKAWA, *et al.*: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. *J. Chemother.* 20: 615~621, 2008
-

## A case of meningitis caused by group B *Streptococcus* treated with high dose of meropenem

YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO

Department of Infection Control and Prevention,  
Aichi Medical University Graduate School of Medicine

We reported a case of meningitis caused by group B *Streptococcus* treated with high dose of meropenem (MEPM). A 67-year-old male was suffering from lumbago, fever up, vomiting and convulsion. He had received tumor resection of spinal cord at 40 years old. At the first consultation to our hospital, he had felt strong neck stiffness with Glasgow Coma Scale 5 (E1, V1, M3), and his body temperature was 37.0°C. His laboratory findings were as follows; white blood cell count 14600/ $\mu$ L, C-reactive protein 4.39 mg/dL, and marked elevation of the cell count in the cerebrospinal fluid. We had administered high dose of meropenem, 6 g/day, and also vancomycin (VCM) on therapeutic drug monitoring. Since his clinical symptoms and laboratory findings had not shown adequate response after 4 days later, we had changed VCM to linezolid 1200 mg/day, and had also continued MEPM, which had resulted in prompt resolution of the clinical symptoms and laboratory findings. Microbiological examination for cerebrospinal fluid has yielded a growth of serotype III group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*). Since there have been few data on 6 g/day MEPM against meningitis in spite of recommendation in several guidelines, further studies would be necessary including pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis.