

【原著・臨床】

化膿性髄膜炎における髄液中抗菌薬力価の測定とその臨床的意義

森川 嘉郎

淀川キリスト教病院小児科*

(平成8年9月13日受付・平成8年11月11日受理)

近年、耐性肺炎球菌、耐性インフルエンザ菌が増加傾向にあり、これら耐性菌による化膿性髄膜炎の報告がみられるようになった。化膿性髄膜炎の治療においては抗菌薬の髄液中濃度が起炎菌を殺菌する濃度に達することが必要であるが、市中病院では随時、抗菌薬の髄液中濃度と起炎菌の感受性を測定することは困難である。本研究では両者を同時に測定したのと同じ意味を持つ髄液中抗菌薬力価を測定したので、その臨床的意義について報告する。髄液中抗菌薬力価は抗菌薬投与後1時間の髄液を2倍希釈し、起炎菌の発育を阻止する最大希釈率で示した。髄液中抗菌薬力価が8倍以上あれば抗菌薬は有効と考えられた。Ampicillinとcefotaxime、ampicillinとlatamoxefの併用では力価の上昇は見られず、相加、相乗効果はなかった。抗菌域を拡大するための併用には意味があるが、副作用を減ずるためにも感受性のある単剤で治療することが肝要と思われた。髄液中抗菌薬力価は一般の臨床細菌検査室でも測定可能で、臨床上有用な検査法と考えられた。

Key words: 化膿性髄膜炎、髄液中抗菌薬力価、併用療法、髄液中移行

化膿性髄膜炎は新しい抗菌薬が使用できるようになった現在でも、重篤な細菌感染症の1つである。本症の治療においては使用抗菌薬の髄液中濃度が殺菌濃度に達することが第一の条件となるが、抗菌薬は血液髄液関門によって髄液中への移行が制限され、投与量を増やすにしても限界があり、常に高い髄液中濃度を得ることは困難である。また、起炎菌についても近年、肺炎球菌¹⁾、インフルエンザ菌²⁻⁴⁾に耐性菌が増加し、ある程度の髄液中濃度が得られても殺菌に十分な濃度に達しない可能性もあり、本症の治療に際しては常に髄液中濃度と起炎菌の薬剤感受性を考慮する必要がある。しかし、市中病院では髄液中濃度と起炎菌のMICを随時測定することは困難で、その両方を測定したと同様の意味を持ち、比較的簡便に測定できる髄液中抗菌薬力価について検討したので、その臨床的意義を報告する。

I. 材料と方法

症例は1992年から1996年3月までの4年3か月間に本院で経験した化膿性髄膜炎10例である。

髄液中抗菌薬力価測定は、抗菌薬投与後1時間に採取した髄液を検体とした。この髄液0.1mlを第1管とし、髄液0.1mlに蒸留水0.1mlを加えたものを第2管(2倍希釈)とする。第2管から0.1mlを採り蒸留水0.1mlを加え第3管(4倍希釈)とする。以下同様に12管(2,048倍)までの2倍希釈系列を作成する。各チューブに2倍濃度に調整したBroth 0.1mlを加え全量を0.2mlとする。第1管は髄液を2倍希釈濃度を含む常用使用濃度のBrothになる。

起炎菌のコロニーから Prompt Inoculation System-D (Baxter Diagnostics Inc.) により 10⁶ CFU/ml の菌浮遊液を作る。InocuLoop™ (Evergreen Inc.) で菌液 0.01 ml を採り、各チューブ (broth 0.2 ml) に接種 (最終接種菌量は 10⁵ CFU/ml) し、overnight 培養後、Broth の混濁から最大希釈倍率を読みとり静菌力価とした。混濁のみられない Broth から 0.01 ml を採り、再び Broth に接種し、菌の発育のみられない最大希釈率を殺菌力価とした。

1994年3月までは起炎菌によって使用Brothを変更していたが (Table 1)、それ以降は大阪府立病院考案⁵⁾のBroth (Table 3) を使用した。

髄液中抗菌薬濃度は高速液体クロマトグラフィで測定した。また起炎菌のMICは日本化学療法学会標準法により液体希釈法で測定した。

II. 結果

症例の年齢は37歳の成人が1例、生後14日から7歳の小児が9例で、男性6例、女性4例であった。起炎菌は *Streptococcus agalactiae* が1例、*Streptococcus pneumoniae* が2例、*Haemophilus influenzae* が6例、*Neisseria meningitidis* が1例であった (Table 1)。

Table 2 に髄液中抗菌薬静菌力価、抗菌薬濃度、起炎菌感受性を示した。発症後治療開始までの時間は8時間から最長5日間で平均は2.4日であった。

Cefotaxime (CTX) 単独使用時の治療開始1日目の

Table 1. List of purulent meningitis and causative organisms

| Case no. | Yr | Age | Sex | Causative organism | Broth |
|----------|------|---------|-----|------------------------|--|
| 1 | 1992 | 6 m | M | <i>S. pneumoniae</i> | Todd Hewitt Broth, Rabbit erythrocyte |
| 2 | 1992 | 7 m | F | <i>H. influenzae</i> | Todd Hewitt Broth, Supplement (Oxoid) |
| 3 | 1993 | 2 y 2 m | M | <i>H. influenzae</i> | Todd Hewitt Broth, Supplement (Nissui) |
| 4 | 1993 | 37 y | M | <i>H. influenzae</i> | Todd Hewitt Broth, Supplement (Nissui) |
| 5 | 1993 | 7 y | M | <i>N. meningitidis</i> | Todd Hewitt Broth, Rabbit erythrocyte |
| 6 | 1994 | 2 y 6 m | F | <i>H. influenzae</i> | Todd Hewitt Broth, Fildes enrichment |
| 7 | 1994 | 9 m | M | <i>S. pneumoniae</i> | Broth of Osaka prefectural hospital |
| 8 | 1994 | 2 y 9 m | M | <i>H. influenzae</i> | Broth of Osaka prefectural hospital |
| 9 | 1996 | 2 y 8 m | F | <i>H. influenzae</i> | Broth of Osaka prefectural hospital |
| 10 | 1996 | 14 d | F | <i>S. agalactiae</i> | Broth of Osaka prefectural hospital |

髄液中力価は症例 1, 2, 3, 6, 8, でそれぞれ 512 倍, 128 倍, 512 倍, 256 倍, 256 倍であった。同じ投与量でも治療開始後の日数が 10 日をすぎると力価は低くなる傾向がみられた (症例 1, 3, 4)。

治療開始時に ampicillin (ABPC) と CTX を併用し, その後, CTX 単独治療に変更した症例 5, 7, 10 では, 併用時と CTX 単独時の髄液中力価は 1,024 倍から 1,024 倍 (症例 5), 32 倍から 256 倍 (症例 7), 2,048 倍から 1,024 倍 (症例 10) と併用による相加効果はなくかえって単独の方が力価が高くなる例も見られた。ABPC と latamoxef (LMOX) 各 1 g 併用時の力価は 8 倍で 2 日後 CTX 1 g 単独で 256 倍 (症例 4) と CTX 単独使用の方が髄液中移行が良好であった。

症例 1 において軽度の片麻痺が残ったが他の症例の予後は良好であった。

III. 考 察

本邦の化膿性髄膜炎の主要起炎菌は生後 3 か月までは *Escherichia coli*, と *S. agalactiae*, 6 か月から 6 歳未満は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* で, 3 から 6 か月未満は 4 者が混在し, 6 歳以上は圧倒的に *S. pneumoniae* が多い^{6,7)}。今回報告した 10 例の起炎菌もほぼ同様の傾向を示した。我が国では一般的にこれら主要菌種に対して奏功すると考えられる CTX と, CTX が感受性をもたない *Listeria monocytogenes* をカバーするため ABPC 併用を第一次選択剤とし, 起炎菌の種類, 感受性が判明してから抗菌薬を変更する治療法がとられる⁸⁾。ところが近年, *S. pneumoniae* に CTX 耐性菌が分離され, CTX 無効髄膜炎例が見られるようになった⁹⁾。

本研究では選択した抗菌薬の適否を早く知る 1 つの手段として髄液中抗菌薬力価測定を行い, その臨床的意義について検討した。

McCracken らは家兎の実験的髄膜炎において髄液中抗菌薬力価を測定し, 抗菌薬が有効であるためには 8 倍以上の力価が必要であると述べている¹⁰⁾。臨床例では penicillin (PC) 耐性肺炎球菌髄膜炎で PC の髄液中力価が 2 倍の無効例¹¹⁾, 同じく PC 耐性肺炎球菌髄膜炎で chloramphenicol (CP) の髄液中力価が 4 倍でいったん軽快したものの再発し, ceftriaxone (CTRX) に変更, 髄液中力価 64 倍で治療した症例が報告されている¹²⁾。

今回の症例では耐性菌による髄膜炎がなく, 髄液中力価はすべて 8 倍以上で, 他の報告と同じように 8 倍以上の力価があれば使用抗菌薬は有効と思われた。症例 1 は肺炎球菌による髄膜炎で発症後 4 日経過し, 意識障害と痙攣が 3 日間続く状態であったが, 髄液中力価が 512 倍と十分高かったので CTX で治療可能と考え, 神経症状に対する治療を行い, 抗菌薬を変更, あるいは他の抗菌薬を併用することなく治療することができた。後遺症として片麻痺がみられたがこれは発症から治療までの時間が長すぎたため, 抗菌薬の選択の誤りではないと考える。

抗菌薬を併用した例 (症例 4, 5, 7, 9, 10) では抗菌薬の相加作用はなく, むしろ単独使用の方が移行が良好な例もみられた (症例 4, 7)。抗菌薬併用時の髄液中移行について小林らは家兎実験的髄膜炎において, CTX と ABPC の併用では相互の髄液中移行に影響はないが LMOX は ABPC の髄液中移行を有意に抑制すると述べている¹³⁾。症例 4 では LMOX と ABPC 併用時の髄液中力価が 8 倍で 2 日後 CTX 単独で 256 倍になった。また, 症例 7 で CTX と ABPC 併用時 32 倍, 1 日後 CTX 単独で 256 倍になった, これらは人体には家兎と違った髄液中薬動力学がある可能性を示唆するのかも知れない。いずれにしても CTX と ABPC, LMOX

Table 2. Back-titrations and antibiotic concentrations in cerebrospinal fluid in purulent meningitis

| Case no. | Days after onset | Days after treatment | Antibiotics per one dose | Back-titration (Conc $\mu\text{g/ml}$) | Outcome | MIC ($\mu\text{g/ml}$) |
|----------|------------------|----------------------|-------------------------------|---|------------|--------------------------|
| 1 | 4 | 1 | CTX 50 mg/kg | $\times 512$ | hemiplegia | |
| | | 8 | CTX 50 mg/kg | $\times 128$ | | |
| | | 12 | CTX 50 mg/kg | $\times 8$ | | |
| | | 16 | CTX 50 mg/kg | $\times 8$ | | |
| 2 | 5 | 1 | CTX 50 mg/kg | $\times 128$ (1.53) | good | |
| | | 2 | CTX 50 mg/kg | $\times 512$ (4.68) | | |
| 3 | 3 | 2 | CTX 62 mg/kg | $\times 512$ (4.82) | good | |
| | | 10 | CTX 62 mg/kg | $\times 64$ (2.13) | | |
| 4 | 4 | 1 | ABPC 1 g LMOX 1 g | $\times 8$ | good | ABPC 0.2 CTX 0.025 |
| | | 3 | CTX 1 g | $\times 256$ (4.44) | | |
| | | 6 | CTX 2 g | $\times 128$ (1.11) | | |
| | | 14 | CTX 2 g | (2.89) | | |
| | | 19 | CTX 2 g | (<1.0) | | |
| 5 | 1 | 1 | ABPC 50 mg/kg CTX 50 mg/kg | $\times 1,024$ | good | |
| | | 2 | ABPC 50 mg/kg CTX 50 mg/kg | $\times 512$ | | |
| | | 3 | CTX 50 mg/kg | $\times 1,024$ | | |
| 6 | 1 | 1 | CTX 50 mg/kg | $\times 256$ | good | |
| | | 10 | CTX 50 mg/kg | $\times 512$ | | |
| 7 | 3 | 1 | ABPC 70 mg/kg CTX 70 mg/kg | $\times 32$ | good | ABPC 0.025 CTX 0.025 |
| | | 2 | CTX 70 mg/kg | $\times 256$ (1.46) | | |
| | | 8 | CTX 70 mg/kg | $\times 128$ (2.43) | | |
| 8 | 1 | 1 | CTX 50 mg/kg | $\times 256$ | good | ABPC 0.39 CTX 0.025 |
| | | 2 | CTX 50 mg/kg | $\times 256$ | | |
| 9 | 2 | 1 | ABPC 50 mg/kg CTX 50 mg/kg | $\times 512$ | good | ABPC 0.39 CTX 0.025 |
| | | 7 | CTX 50 mg/kg | $\times 64$ | | |
| 10 | 8 h | 1 | ABPC 50 mg/kg CTX 50 mg/kg | $\times 2,048$ | good | ABPC 0.05 CTX 0.013 |
| | | 2 | CTX 50 mg/kg | $\times 1,024$ | | |
| | | 7 | CTX 50 mg/kg | $\times 512$ | | |

ABPC: ampicillin, CTX: cefotaxime, LMOX: latamoxef

と ABPC の併用は抗菌域の拡大には有用であるが、相加、相乗効果はなく、かえって腸内細菌叢の破綻など副作用を増大させる恐れがあり、起炎菌が CTX に感受性があると判明すれば CTX 単独治療が望ましい。

臨床では可能な限り早く抗菌薬の適否を知る必要があり、髄液中力価測定も簡便に行えることが肝要である。本実験においては静菌力価と殺菌力価の差は 1 管程度で殆ど同じ値と考えられたので、結果が早く判明する静菌力価を採用した。1994 年 3 月までは起炎菌によって培地を変更していたが、常に試薬を準備してお

くことが困難であり、また、透明液体培地でないため *H. influenzae* の発育判定が困難であった。大阪府立病院の培地は透明で、主要 4 菌種の発育が明瞭に判別でき、凍結保存が可能であるので、現在では髄膜炎症例があればすぐに溶解し力価測定をしている。抗菌薬濃度、MIC 測定には抗菌薬原末、化学天秤などの物品が必要であるが髄液中力価測定はこれらが不要で一般臨床細菌検査室で測定可能であり、臨床上有効な検査手段と考えられた。

なお本論文の要旨は第 44 回日本化学療法学会総会で

Table 3. Formula of Supplemented-Mueller Hinton Broth designed by Osaka prefectural hospital

| | |
|---|-----------|
| Mueller Hinton Broth | 21.0 g/L |
| 8.36 % MgCl ₂ · 6 H ₂ O | 2.5 ml/L |
| 3.6 % CaCl ₂ · 2 H ₂ O | 5.0 ml/L |
| NAD | 15.0 mg/L |
| Supplement | 50.0 ml/L |

Defibrinated horse blood and 3 a fold volume of saline were mixed and heated at 80 °C for 10 min. The solution was centrifuged at 10,000 rpm for 20 min, and the supernatant was sterilized with a membrane filter (0.22 μm). The filtrate was used for supplementation.

発表し、編集委員会より学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、論文の御校閲を賜りました神戸市立看護短期大学小林裕名誉教授に厚く感謝いたします。

文 献

- 1) Ubukata K, Asahi Y, Okuzumi K, Konno M, Working Group for Penicillin-Resistant *S. pneumoniae*: Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993-1995. *J Infect Chemother* 1 (3): 177~184, 1996
- 2) 上原すゝ子, 中村 明, 鈴木 宏: インフルエンザ菌感染症。小児内科 20: 494~496, 1988
- 3) 宍田紀夫, 吉岡靖史, 豊嶋眞里子, 森川嘉郎: β-Lactamase 陰性 ampicillin 耐性化膿性髄膜炎の 1

例。第 25 回小児感染症学会, 1993

- 4) Powell M, Yeo S F, Seymour A, Yuan M, William J D, Fah Y S: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* from England and Scotland in 1991. *J Antimicrob Chemother* 29: 547~554, 1992
- 5) 松岡喜美子, 他 (5 施設): 微量液体希釈法における感受性測定用培地 4 種の比較検討。第 42 回化学療法学会総会 (福岡), 1994
- 6) 小林裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 藤原 徹: 本邦における 1966 年以降 13 年間の小児化膿性髄膜炎の動向。127 施設におけるアンケート調査成績。 *Jap J Antibiot* 32: 795~803, 1979
- 7) 藤井良知, 平岩幹男, 野中千鶴, 小林 裕: 本邦における 1979 年以降 6 年間の小児化膿性髄膜炎の動向。第 1 報 起炎菌について。 *感染症誌* 60: 592~601, 1986
- 8) 春田恒和: 化膿性髄膜炎の治療。 *小児内科* 28(7): 900~905, 1996
- 9) Viladrich P F, Gudiol F, Linares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R: Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 84: 839 ~ 846, 1988
- 10) McCracken G H, Sakata Y: Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 27 (2): 141 ~ 145, 1985
- 11) Harvey G, Gould I M: Penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 340: 49~50, 1992
- 12) Friedland I R, Klugman K P: Recurrent penicillin-resistant pneumococcal meningitis after chloramphenicol therapy. *Ped Infect* 10(9): 705~707, 1991
- 13) 小林 裕, 春田恒和, 大倉完悦, 山本初実, 黒木茂一: 化膿性髄膜炎の第一次選択剤に関する考察。 *抗酸菌病研究所雑誌* 37(3-4): 354~375, 1985

Clinical significance of back-titrations of cerebrospinal fluid antibiotics in the treatment of bacterial meningitis

Yoshiro Morikawa

Yodogawa Christian Hospital Department of Pediatrics, 2-9-26 Awaji, Higashi-yodogawa, Osaka, Japan

Several recent reports on the decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to some antibiotics have called attention to clinical failures caused by resistant organisms in patients with meningitis. Though it is necessary to obtain high concentrations of antibiotics in cerebrospinal fluid (CSF) to kill causative bacteria, the determinations of both MIC and antibiotic levels in CSF are not always possible in many hospitals in Japan. This study was designed to clarify the clinical significance of CSF back-titrations determined in patients with bacterial meningitis, instead of measuring the MIC of causative bacteria and antibiotic levels in CSF. Bacteriostatic back-titers in CSF against each strain causing meningitis were determined by a microtiter technique, in which serial two-fold dilutions of CSF in supplemented Mueller-Hinton broth were used. A bacteriostatic back-titer in CSF of $\geq 1:8$ was necessary to achieve a clinical effect. The combination in clinical cases utilizing either ampicillin and cefotaxime or ampicillin and latamoxef did not reveal higher CSF back-titers than cefotaxime alone. Determination of CSF back-titers is a useful examination method for evaluating the efficacy of antibiotics in the treatment of bacterial meningitis.