

基礎疾患を有する成人細菌性髄膜炎連続例の  
起炎菌と転帰に関する疫学的研究

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

高橋 恵子

申請年 2018 年

指導教員 亀井 聡

## 目次

ア)	概要	1
イ)	緒言	4
ウ)	対象と方法	10
エ)	結果	12
オ)	考察	15
カ)	まとめ	18
キ)	謝辞	20
ク)	略語一覧	21
ケ)	表 (Table)	22
コ)	図 (Figure)	25
サ)	図説 (Figure Legends)	32
シ)	引用文献	37
ス)	研究業績	40

## ア) 概要

細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis, BM) は、細菌による脳・脊髄周囲のくも膜・軟膜およびその両者に囲まれたくも膜下腔の急性化膿性炎症である。BM は緊急治療を要する疾患 (neurological emergency) であり、初期治療における抗菌薬の不適切な選択が転帰不良の主因となりうる。2006 年に本邦初の BM の診療ガイドラインが日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の 3 学会合同で公表された<sup>1)</sup>。初期治療の標準的選択が患者背景に基づいてフローチャート化されているが、患者の危険因子に基づく起炎菌および転帰についての記載はない。今回、自施設の基礎疾患を有する成人 BM 連続例に基づき、起炎菌と転帰を後方視的に検討した。

1984年10月から2013年7月の期間に、日本大学医学部附属板橋病院または駿河台日本大学病院に入院歴のあるBMと診断された成人連続131例を対象とした。選定した成人BM群を、基礎疾患を有する群と有さない市中感染の群に分類した。さらに、基礎疾患を有する群を3グループに区分し、後方視的に解析を行った。Group 1は3か月以内に侵襲的処置または頭部外傷の既往のある群、Group 2は慢性消耗性疾患または免疫不全状態にある群、Group 3はGroup 1・2の両条件を満たす群に分類した。転帰は、Glasgow Outcome Scale (GOS) でscore 1~3を不良、4・5を良好と定義した。

対象期間にBMと診断された成人患者は131例であり、103例が基礎疾患を有し、28例が有さない市中感染であった。基礎疾患を有するBMの内訳として、Group 1に35例、

Group 2に37例、Group 3に31例が分類された。

基礎疾患を有する BM 全体において、高頻度に検出された起炎菌は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) がそれぞれ 12.4%であった。その内訳として、Group 1 は *S. epidermidis* が 23.7%、Group 2 は penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (PISP) が 12.8%、Group 3 は *S. epidermidis* が 13.9%と最も多く検出された。これに対し、基礎疾患を有さない市中感染の BM における起炎菌は、penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) と penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) がそれぞれ 20.7%であった。耐性菌の割合は、基礎疾患を有する BM 全体では 68.9%、Group 1 では 70.6%、Group 2 では 55.6%、Group 3 では 80.6%、基礎疾患を有さない市中感染の BM では 51.9%であった。

死亡率と転帰不良群の割合は、基礎疾患を有する BM 全体でそれぞれ 28.2%と 48.5%であり、特に Group 2 で最も高く、それぞれ 56.8%と 70.3%であった。一方、基礎疾患を有さない市中感染の BM ではそれぞれ 3.6%と 17.9%と最も低かった。

基礎疾患の種類・重症度により、起炎菌の分布に大きな相違がみられた。さらに、基礎疾患を有する BM は 3 グループのいずれも、有さない市中感染の BM に比して起炎菌は *Staphylococcus species* (spp.) が多く、その耐性菌の割合が高かった。基礎疾患の存在は、BM 患者の転帰を悪化させうる。特に慢性消耗性疾患または免疫不全状態を背景に発症した BM 患者 (Group 2) の転帰は、極めて不良であった。発症時の年齢が高い

こと、意識障害、痙攣、敗血症の合併は転帰不良に寄与しうる因子であるが、起炎菌の薬剤耐性化は転帰に影響を及ぼしていない可能性がある。また、侵襲的処置後または頭部外傷後に発症した BM では、発症前の抗菌薬投与が転帰を改善させている可能性が示された。

## イ) 緒言

BM は、細菌によるくも膜下腔の急性化膿性炎症であり、初期治療における抗菌薬の不適切な選択が転帰不良の主因となりうる。成人 BM の治療は、その地域における年齢階層別主要起炎菌の分布、耐性菌の割合、患者背景に基づいて、抗菌薬が選択されるべきである。しかし、本邦では、患者背景と起炎菌の関連は未解明であった。本研究では、自施設の基礎疾患を有する成人 BM 連続例に基づき、起炎菌と転帰について後方視的に検討した。

### ① BM の定義・疫学

BM は、細菌による脳・脊髄周囲のくも膜・軟膜およびその両者に囲まれたくも膜下腔の急性化膿性炎症と定義される。急性の経過で発症し、頭痛、発熱、悪心・嘔吐、意識障害が好発する。さらに、局所神経症状、痙攣発作は、炎症が脳実質に及び髄膜脳炎へ進行したことを示唆する症候である。

本邦における BM の発症頻度は年間約 1500 例で、成人発症は年間 400～500 例と推定されている<sup>3)</sup>。本邦では、2008 年 12 月に *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ワクチン、2010 年 2 月に沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine, PCV7) が接種可能となった。両ワクチンは 2010 年 11 月に 5 歳未満の小児に対して公費助成の対象になり、2013 年 4 月には定期接種ワクチン (A 類疾病) に指定された。2013 年 11 月から PCV7 は沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に切り替えられ

た。定期接種化により小児の両ワクチン接種率は90%以上に向上し、ワクチンに含まれる型の *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* による小児 BM の発症は激減した<sup>4)</sup>。一方、成人では2014年10月以降、65歳以上の者、60歳以上65歳未満で心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能障害を有する者を対象として、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23) が定期接種ワクチン (B類疾病) に指定されている。国立感染症研究所の成人侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) サーベイランス<sup>5)</sup>では、65歳以上における PPSV23 の接種率は約40%、そのワクチン効果は39%と報告された。IPDのうち髄膜炎は15%であるが、それに対するワクチン効果についての言及はない<sup>5)</sup>。また、*Streptococcus pneumoniae* は高頻度に遺伝子組み換えが起こるため、ワクチン導入後はIPDにおけるPCV7・13およびPPSV23のカバー率が低下している<sup>5)</sup>。今後も小児および成人の血清型置換について、継続的に監視する必要がある。

## ② BM の診断

急性発症の発熱、頭痛で、髄膜刺激徴候を呈する場合には髄膜炎が疑われる。脳脊髄液検査で、初圧の上昇、多形核球優位の細胞数増多、蛋白濃度の上昇、糖濃度の低下 (髄液糖/血糖比 $\leq 0.4$ ) がBMに特徴的である。脳脊髄液検査の塗抹・培養で起炎菌が同定されることにより、BMの確定診断が得られる。起炎菌の検出感度は、抗菌薬投与前が75~90%、投与後が40~60%である<sup>6)</sup>。同検査で起炎菌が検出されない場合には、血液

の塗抹・培養の結果に基づき同定する。抗菌薬投与後の脳脊髄液でもラテックス凝集法は有効な検査であり、15分程度で起炎菌が同定できる。本邦では、bioMérieux社製のスライデックス メニンギートキット (*Haemophilus influenzae* type b、*Streptococcus pneumoniae*、*Neisseria meningitidis*) と Bio-Rad社製の PASTOREX メニンギエイティス (*Haemophilus influenzae* type b、*Streptococcus pneumoniae*、Group B *Streptococcus*、*Neisseria meningitidis*、K1 antigen in *Escherichia coli*) があるが、前者は2007年に発売が中止された。ポリメラーゼ連鎖反応法 (polymerase chain reaction, PCR) では、8種類の起炎菌 (*Streptococcus pneumoniae*、*Escherichia coli*、Group B *Streptococcus*、*Haemophilus influenzae*、*Neisseria meningitidis*、*Listeria monocytogenes*、*Staphylococcus aureus*、*Mycoplasma pneumoniae*) について同定が可能であるが、市販化はされていない。

### ③BMの病因

本邦における市中感染のBMの年齢階層別の主要起炎菌<sup>2)</sup>は、生後1か月未満ではGroup B *Streptococcus* (GBS) と *Escherichia coli*、生後1～3か月ではGBSが多い。生後4か月～5歳はBM発症率が最も高い年齢層であるが、*Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* はそれぞれ Hib ワクチンと PCV7・13 の定期接種化に伴い減少している。その他、*Listeria monocytogenes*、*Neisseria meningitidis*、GBS を含む *Streptococcus* spp. が挙げられる。6～49歳では *Streptococcus pneumoniae* が60～70%、*Haemophilus influenzae* が約10%を占める。50歳以上では *Streptococcus pneumoniae* が約80%を占める



が、感染防御能の低下に伴う GBS や *Haemophilus influenzae* などの起炎菌にも留意する必要がある。

*Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性の割合は、2012年には成人で PRSP が 21%、PISP が 50~60%となっている<sup>2)</sup>。BM では転帰の観点から PISP を高度耐性菌として治療する必要がある。ゆえに、*Streptococcus pneumoniae* に起因する BM のうち高度耐性菌が 70~80%を占めることを踏まえて、抗菌薬を選択するべきである。また、*Haemophilus influenzae* による BM は、Hib ワクチンの定期接種化後は減少している。しかし、2010 年以降は *Haemophilus influenzae* による BM の 60%以上が  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* であることに注意を要する<sup>7)</sup>。

### ③ BM の病態生理

BM の感染経路には、①菌血症からの血行性、②中耳炎や副鼻腔炎など頭蓋内の近傍感染巣からの直達性がある。宿主の免疫防御機構が機能しない髄腔内で、細菌は急激に増殖する。中枢神経系への細菌の直接的侵襲による障害の他に、細菌が誘発する炎症反応が BM の病態として重要である。宿主の免疫応答を介したサイトカイン・カスケードで惹起された炎症が、BM の神経症状や合併症を引き起こす。髄膜へ播種した細菌が増殖し、細胞壁成分のタイコ酸、ペプチドグリカン、エンドトキシンなどが髄液内へ遊離される。さらに、抗菌薬の投与で細菌が融解すると、これらの細胞壁成分の遊離が急増する。この結果、腫瘍壊死因子、インターロイキン (interleukin, IL)  $-1\beta$ 、IL-6、血小板

活性化因子、酸化窒素、プロスタグランジンなど炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生が惹起される。これらの産生物質は、脳血管内皮細胞の破綻・白血球吸着促進受容体の活性により、血液脳関門の透過性を亢進させ血管原性脳浮腫、プロテアーゼやラジカル放出による細胞障害性脳浮腫を引き起こす。一方、脳脊髄液中の蛋白濃度の上昇や細胞数増多により、その粘稠度が高くなる。その結果、脳脊髄液循環障害から間質性脳浮腫が引き起こされ、頭蓋内圧亢進を呈する。頭蓋内圧亢進は、脳脊髄液循環障害や脳虚血の増悪、脳の代謝・血流に変化をきたし、脳障害・アポトーシスが進行する。また、血管拡張作用のあるメディエーターを介し、炎症亢進による血管炎の併発からも脳虚血を呈する。さらに、菌血症に起因する血液凝固能の亢進により、脳を含めた多臓器の障害が起こりうる。

#### ④BM の治療

BM は、地域により推奨される治療が相違する。米国<sup>8)</sup>では、2～50 歳には第 3 世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシン（vancomycin, VCM）の併用が推奨されている。欧州<sup>9)</sup>では、成人の市中感染の BM には第 3 世代セフェム系抗菌薬で治療を開始し、耐性菌と判明した場合や効果が不十分の場合には VCM を追加投与する。

本邦では、免疫能が正常と考えられる 6～49 歳の BM の起炎菌として、*Streptococcus pneumoniae* が約 60～70%、*Haemophilus influenzae* が約 10%で、*Streptococcus pneumoniae* はペニシリン耐性の割合が高い。そのため、カルバペネム系抗菌薬の「パニペネム・ベ

タミブロンまたはメロペネム（meropenem, MEPM）」が推奨されている。効果が得られない場合、適時 VCM を追加投与する。VCM への耐性が判明した場合は、リネゾリドを用いる<sup>2)</sup>。また、免疫能が正常と考えられる 50 歳以上の BM の起炎菌で最も多い *Streptococcus pneumoniae* も、ペニシリン耐性の割合が高い。そのため、MRSA を含む *Staphylococcus spp.* や *Listeria monocytogenes* の可能性も考慮し、「アンピシリン+VCM+第 3 世代セフェム系抗菌薬」または「MEPM+VCM」が推奨されている<sup>2)</sup>。

抗菌薬投与開始直前の副腎皮質ステロイド薬の投与は、*Streptococcus pneumoniae* による BM において転帰改善に寄与しうるが<sup>10)</sup>、外科的侵襲後または頭部外傷後に発症した成人 BM には推奨されていない<sup>2)</sup>。

## ⑤研究の目的

基礎疾患を有する成人 BM の起炎菌と転帰について、本邦で詳細に解析された既報告はない。本研究では、自施設の成人 BM 連続例を解析し、基礎疾患に基づく BM の起炎菌およびその耐性菌の割合を示し、転帰との関連を検討することを目的とした。

## ウ) 対象と方法

### 対象

1984年10月から2013年7月の期間に、日本大学医学部附属板橋病院または駿河台日本大学病院に入院歴のあるBMと診断された成人連続131例を対象とした。脳脊髄液において、塗抹・培養、ラテックス凝集法、PCR法のいずれかで起炎菌が同定された患者を対象に選定した<sup>11)</sup>。また、BMの典型的な臨床症状を呈しつつ、血液の塗抹または培養で起炎菌が同定された症例は、脳脊髄液の塗抹・培養が陰性であっても対象に含めた<sup>12, 13)</sup>。BMの初発時とは異なる起炎菌またはBMの初発時と同一の起炎菌でも治療完了後3週間を超えて発症した場合は、再発症例とした<sup>14)</sup>。

### 方法

選定した成人BM群を、基礎疾患を有する群と有さない市中感染の群に分類した。さらに、基礎疾患を有する群を3グループに区分し、後方視的に解析を行った。Group 1は3か月以内に侵襲的処置（開頭手術、脳室カテーテルの留置、腰椎穿刺、薬物の髄腔内注入または脊椎麻酔）または頭部外傷の既往のある群、Group 2は慢性消耗性疾患または免疫不全状態（アルコール依存症、寛解期にない悪性腫瘍、糖尿病、免疫抑制療法、慢性腎不全、重度の肝障害、覚醒剤使用歴、脾臓摘出術歴、胸腺切除術歴、栄養失調<sup>1, 11)</sup>にある群、Group 3はGroup 1・2の両条件を満たす群に分類した。

各群において、起炎菌およびその出現頻度、*Staphylococcus* spp.および*Streptococcus* spp.

の比率、耐性菌の割合（薬剤感受性不明は除く）、*Staphylococcus aureus*の中のMRSA、*Streptococcus pneumoniae*の中のPRSPとPISPの割合を調査した。さらに、調査期間を①1984年10月～2003年7月の18年10か月間、②2003年8月～2013年7月の10年間に二分した。①と②の期間での主な耐性菌であるMRSA・PRSP・PISPの出現割合の変化についても、検討を行った。

治療結果はGOSを用いて、score 1は死亡、2は植物状態、3は重度の障害、4は中等度の障害、5は良好な回復と分類し、1～3を転帰不良、4・5を転帰良好とした<sup>15,16</sup>。各群での死亡率と転帰不良群の割合を調査し、基礎疾患を有する各グループについては、転帰良好群と不良群に分類し、患者の特徴・起炎菌から転帰影響要因についても検討した。

統計解析には、SPSS for Windows version 22 software (SPSS, Chicago, IL) を用いた。基礎疾患を有するBM全体を含む各グループと基礎疾患を有さない市中感染のBMの間でFisherの正確検定を用いた。複数の比較（7つの組み合わせ）のために、統計的有意性の閾値は $p < 0.007$  ( $0.05/7$ ) に補正した。

本研究は、日本大学医学部の臨床研究審査委員会（RK-121109-10）で承認を受け、オプトアウトの機会を設けた。

Table 1～2、Figure 1～6 は、John Wiley and Sons に転載許可を得て、一部改変して使用した。

## エ) 結果

対象期間に BM と診断された成人患者は 131 例であり、103 例が基礎疾患を有し、28 例が有さない市中感染であった。基礎疾患を有する BM の内訳として、Group 1 に 35 例、Group 2 に 37 例、Group 3 に 31 例が分類された。基礎疾患を有する BM 8 例 (Group 1 に 3 例、Group 2 に 1 例、Group 3 に 4 例) と有さない市中感染の BM 1 例で、脳脊髄液中に複数の起炎菌が検出された。同定された起炎菌の総数は 142 菌であり、Group 1 で 38 菌、Group 2 で 39 菌、Group 3 で 36 菌、および基礎疾患を有さない市中感染の BM で 29 菌であった。3 例が再発例の条件に該当した。

各群における起炎菌の種類およびその出現頻度、耐性菌の割合の結果を Figure (Fig.) 1~5 に示した。基礎疾患を有する BM 全体の起炎菌は、MRSA (12.4%, 14/113) 、*S. epidermidis* (12.4%, 14/113) が最多であり、次いで PRSP (7.1%, 8/113) が多かった (Fig. 1-A) 。各群で多く検出された起炎菌は、Group 1 では *S. epidermidis* (23.7%, 9/38) 、MRSA (15.8%, 6/38) (Fig. 2-A) 、Group 2 では PISP (12.8%, 5/39) 、PRSP (10.3%, 4/39) 、MRSA (10.3%, 4/39) 、*Klebsiella pneumoniae* (10.3%, 4/39) (Fig. 3-A) 、Group 3 では *S. epidermidis* (13.9%, 5/36) 、MRSA (11.1%, 4/36) 、PRSP (11.1%, 4/36) (Fig. 4-A) であった。これに対し、基礎疾患を有さない市中感染の BM では、PRSP (20.7%, 6/29) と PSSP (20.7%, 6/29) が最も多く検出された (Fig. 5-A) 。

*Staphylococcus spp.* と *Streptococcus spp.* 以外で高頻度に検出された起炎菌は、グラム陰

性桿菌 (gram-negative rod, GNR) であり、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli* が特に多くみられた。GNR については、基礎疾患を有する BM 全体では 23.9% (27/113) (Fig. 1-A)、Group 1 では 18.4% (7/38) (Fig. 2-A)、Group 2 では 28.2% (11/39) (Fig. 3-A)、Group 3 では 25.0% (9/36) (Fig. 4-A)、基礎疾患を有さない市中感染の BM では 13.8% (4/29) (Fig. 5-A) を占めた。

*Staphylococcus spp.* と *Streptococcus spp.* の比率は、基礎疾患を有する BM 全体では 41.6% (47/113) と 21.2% (24/113) (Fig. 1-A)、Group 1 では 55.3% (21/38) と 2.6% (1/38) (Fig. 2-A)、Group 2 では 25.6% (10/39) と 41.0% (16/39) (Fig. 3-A)、Group 3 では 44.4% (16/36) と 19.4% (7/36) (Fig. 4-A) であった。一方、基礎疾患を有さない市中感染の BM では 10.3% (3/29) と 72.4% (21/29) (Fig. 5-A) に検出された。基礎疾患を有さない市中感染の BM の *Staphylococcus spp.* と *Streptococcus spp.* の比率は、有する BM 全体 ( $p=0.002$  と  $p<0.0001$ )、Group 1 ( $p=0.0002$  と  $p<0.0001$ )、Group 3 ( $p=0.003$  と  $p<0.0001$ ) と有意差を認めた。Group 2 で *Streptococcus spp.* の割合は Group 1 と有意差が確認された ( $p<0.0001$ )。

主な起炎菌とその耐性菌の割合については、基礎疾患を有する BM 全体を Fig. 1-B、その内訳の各グループを Fig. 2-B・3-B・4-B、基礎疾患を有さない市中感染の BM を Fig. 5-B に示した。耐性菌は、BM 全体で 65.4% (87/133)、基礎疾患を有する BM 全体で 68.9% (73/106)、Group 1 で 70.6% (24/34)、Group 2 で 55.6% (20/36)、Group 3 で 80.6% (29/36)、基礎疾患を有さない市中感染の BM で 51.9% (14/27) の割合を占めた。これらの結果に

有意差はなかった。さらに、BM全体の耐性菌は①1984年10月～2003年7月の期間では60.4% (32/53)、②2003年8月～2013年7月の10年間では68.8% (55/80) であり、①と②の期間で耐性菌の割合に有意差はなかった ( $p=0.3551$ )。全調査期間の主要な耐性菌の割合は、*Staphylococcus aureus*の中でMRSAが50.0% (14/28)、*Streptococcus pneumoniae*の中でPRSPが45.2% (14/31)、PISPが25.8% (8/31) であった。①の期間では*Staphylococcus aureus*の中でMRSAが46.7% (7/15)、*Streptococcus pneumoniae*の中でPRSPが61.5% (8/13) であり、PISPは検出されなかった (0/13)。②の期間では、*Staphylococcus aureus*の中でMRSAが53.8% (7/13)、*Streptococcus pneumoniae*の中でPRSPが33.3% (6/18)、PISPが44.4% (8/18) を占めた。ペニシリン耐性のある*Streptococcus pneumoniae* (PRSPとPISP) の割合は①の期間では61.5% (8/13) であり、②の期間では77.8% (14/18) であった。

死亡率と転帰不良群の割合の比較を Fig. 6、対象患者の特徴を Table 1-A、基礎疾患を有する群での転帰良好群と不良群の患者の特徴・起炎菌の比較を Table 1-B および Fig. 7 に示した。死亡率と転帰不良群の割合は、基礎疾患を有する BM 全体では 28.2% (29/103) と 48.5% (50/103)、Group 1 では 5.7% (2/35) と 34.3% (12/35)、Group 2 では 56.8% (21/37) と 70.3% (26/37)、Group 3 では 19.4% (6/31) と 38.7% (12/31)、基礎疾患を有さない市中感染の BM では 3.6% (1/28) と 17.9% (5/28) であった。いずれも Group 2 で Group 1 ( $p<0.0001$  と  $p=0.004$ )、Group 3 ( $p=0.003$  と  $p=0.014$ )、基礎疾患を有さない市中感染の BM ( $p<0.0001$  と  $p<0.0001$ ) と比べて有意に高かった。



## オ) 考察

脳神経外科的処置後または頭部外傷後に発症した成人 BM の起炎菌について、50 例以上を対象とした既報告<sup>12, 17-20)</sup>と本研究の結果を比較した (Table 2)。本研究の脳神経外科的処置後または頭部外傷後においては、免疫能の低下がない Group 1 単独群と免疫能の低下した患者を含む Group 1・3 を合わせた群の両者を示した (Table 2)。Group 1 単独群と Group 1・3 を合わせた群のいずれも各菌の頻度はほぼ同様であった。Group 3 は起炎菌の分布や患者の特徴などから、免疫能の低下よりも侵襲的処置後または頭部外傷後という背景因子が BM 発症に強く関与していると考えられた。

脳神経外科的処置後に発症する BM の起炎菌は GNR、CNS および *S. aureus* が多く<sup>12, 17-20)</sup>、本研究も同様の傾向を示した (Table 2)。しかし、地域によりその頻度には相違がみられた。本研究では GNR の頻度が 4 つの既報告<sup>12, 17, 18, 20)</sup>よりも比較的低かった (Table 2)。台湾の報告<sup>17, 18)</sup>を除いて、CNS や *S. aureus* などの皮膚常在菌が約 50% の割合で検出されており、本研究も同様の傾向であった<sup>12, 19, 20)</sup>。GNR の内訳は、台湾<sup>17, 18)</sup>では *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli*、韓国<sup>20)</sup>では *Acinetobacter* spp.が多かった。本研究では、GNR は *Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli* が多く検出され、台湾の報告<sup>17, 18)</sup>と同様の分布であった。

慢性消耗性疾患または免疫不全状態などの基礎疾患を有する BM (Group 2) と基礎疾患を有さない市中感染の BM を比較すると、Group 2 で平均年齢・意識障害・耐性菌の

割合がやや高く、敗血症の合併頻度が著明に高かった (Table 1-A)。また、起炎菌については、基礎疾患を有さない市中感染の BM に比し、Group 2 で *Staphylococcus spp.* とその耐性菌の割合や GNR の割合が高くなっていた (Fig. 3・5)。

死亡率と転帰不良群の割合は Group 2 で最も高く、基礎疾患を有さない市中感染の BM で最も低かった (Fig. 6)。基礎疾患を有する 3 グループで比較すると、Group 2、3、1 の順で転帰は不良であった。Group 1 で特に死亡率が低かった要因として、発症時の年齢が低い患者が多いこと、意識障害を呈した患者の割合が低く、敗血症合併の頻度が低いことが挙げられる (Table 1-A)。さらに、BM 発症前の抗菌薬投与率は Group 1 で 68.8% (22/32)、Group 2 で 51.4% (19/37)、Group 3 で 61.3% (19/31) であり、Group 1 における死亡率および転帰不良群の割合を低下させた可能性がある。

Group 2 では敗血症の合併率が最も高く、Group 3 と比べて免疫抑制療法の頻度も高かったため、Group 2 で最も転帰が不良となった可能性が高い (Table 1-A)。耐性菌の割合は、Group 1 および 3 の方が Group 2 に比べて高い傾向にあったが、転帰不良群の割合は 3 グループの中で Group 2 が著明に高かった (Table 1-A)。近年では耐性菌の可能性を踏まえて抗菌薬の選択が行われている。そのため、耐性菌の割合が転帰に影響を及ぼしていない可能性がある。

基礎疾患を有する群での転帰良好群と不良群では、3 グループ全てで不良群の方が、平均年齢が高く、意識障害を呈した患者の割合が高く、敗血症や瘻管の合併頻度が高か

った (Table 1-B、Fig. 7)。BM における痙攣の合併は髄膜脳炎への進行を示し、転帰を悪化させる。しかし、Group 1 で 3 例、Group 2 で 2 例、Group 3 で 4 例に抗痙攣薬の予防的な投与が行われていた。ゆえに、これらの症例では、髄膜脳炎に進行していても痙攣が起こらなかった可能性がある。

BM 発症前の抗菌薬投与率が高かったのは、Group 1 では転帰良好群、Group 2 および 3 では不良群であった (Table 1-B、Fig. 7)。侵襲的処置後または頭部外傷後では、抗菌薬の予防投与が転帰を改善させる可能性が示された。また、耐性菌の割合が高かったのは、転帰不良群の割合が最も多い Group 2 では良好群、Group 1 および 3 では不良群であることから、耐性菌の割合は転帰に影響を及ぼさない可能性が示された (Table 1-B、Fig. 7)。

主な起炎菌 (*Staphylococcus* spp.・*Streptococcus* spp.・GNR) については、転帰良好群と不良群で出現頻度に明らかな差異はみられなかった (Table 1-B)。起炎菌の種類よりも患者の背景因子や臨床症状が転帰に大きく関与している可能性がある。

## カ) まとめ

### 研究の限界と今後の課題

本研究では、調査期間を①1984年10月～2003年7月の18年10か月と②2003年8月～2013年7月の直近の10年間に分け、最近の起炎菌の動向と耐性菌の割合の変化を検討した。しかし、BMに対する標準的な治療が普及していない時期の症例も含まれているため、厳密な比較検討には限界があった。

今回は、2006年のBMの診療ガイドライン<sup>1)</sup>と既報告<sup>11)</sup>に基づき、慢性消耗疾患および免疫不全状態を定義した。しかし、各症例の免疫不全状態の程度について、詳細な評価は行えていない。重篤な免疫不全状態の患者の割合が、死亡率と転帰不良群の割合の上昇に影響した可能性がある。今後は、免疫不全状態を呈する基礎疾患毎に細分化した上で、BMの起炎菌・耐性菌・転帰についての検討が望まれる。

今回の検討では、脳神経外科的手術後または頭部外傷後のBMにおいて、抗菌薬の予防投与が転帰を改善させている可能性が示された。しかし、手術前後の抗菌薬の選択およびその投与期間は各症例により異なっていた。予防的な抗菌薬の適切な選択および投与期間については、今後の研究課題といえる。さらに、脳神経外科的な手術後にBMが発症するリスク要因についても解明が望まれる。

## 結論

本研究は、基礎疾患を有する成人 BM における起炎菌の分布と転帰に関する本邦初の報告である。基礎疾患の種類・重症度により、起炎菌の分布に大きな相違がみられた。さらに、基礎疾患を有する BM は、有さない市中感染の BM に比して *Staphylococcus* spp. が多く、その耐性菌の割合が高かった。基礎疾患の存在は、BM 患者の転帰を悪化させる。特に慢性消耗性疾患または免疫不全状態を背景に発症した BM 患者の転帰は、極めて不良であった。発症時の年齢が高いこと、意識障害、痙攣、敗血症の合併は転帰不良に寄与する因子であるが、起炎菌の薬剤耐性化は転帰に影響を及ぼしていない可能性がある。また、侵襲的処置後または頭部外傷後に発症した BM では、発症前の抗菌薬投与が転帰を改善させている可能性が示された。

## 謝辞

本研究において、懇切なご指導を賜りました日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
亀井 聡教授、小川 克彦准教授、石川 晴美臨床准教授、森田 昭彦准教授、津田 浩昌  
臨床准教授に深く感謝いたします。

また、本研究において御協力、御理解を賜りました日本大学医学部内科学系神経内科学分野の諸先生方にも深く感謝いたします。

## 略語一覽

- BM: bacterial meningitis
- CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*
- *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*
- *E. coli*: *Escherichia coli*
- GBS: Group B *Streptococcus*
- GNC: gram-negative coccus
- GNR: gram-negative rod
- GOS: Glasgow Outcome Scale
- GPC: gram-positive coccus
- GPR: gram-positive rod
- Hib: *Haemophilus influenzae* type b
- *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*
- MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- PCR: polymerase chain reaction
- PCV: pneumococcal conjugate vaccine
- PISP: penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*
- PR *S. aureus*: penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
- PSSP: penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*
- *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*
- *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*
- *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*
- spp.: species

**Table 1-A** 対象患者の特徴

	全体	基礎疾患を有する群			基礎疾患を有さない群 市中感染	
		Group 1	Group 2	Group 3		
		侵襲的処置後 頭部外傷後	慢性消耗性疾患 免疫不全状態	Group 1・2の 両条件を満たす		
症例数 (菌数)	103 (113)	35 (38)	37 (39)	31 (36)	28 (29)	
年齢 [歳]	範囲	17-80	19-74	24-80	17-79	16-86
	平均 (SD)	55.93 (15.37)	48.80 (16.13)	59.95 (12.70)	59.19 (15.01)	52.25 (21.12)
男性 [%]		60.2 (62/103)	62.9 (22/35)	56.8 (21/37)	61.3 (19/31)	57.1 (16/28)
意識障害 [%]		86.3 (88/102)	79.4 (27/34)	91.9 (34/37)	87.1 (27/31)	78.6 (22/28)
頭痛 [%]		40.2 (41/102)	35.3 (12/34)	43.2 (16/37)	41.9 (13/31)	64.3 (18/28)
敗血症 [%]		43.7 (45/103)	14.3 (5/35)	81.1 (30/37)	32.3 (10/31)	35.7 (10/28)
耐性菌の割合 [%]		68.9 (73/106)	70.6 (24/34)	55.6 (20/36)	80.6 (29/36)	51.9 (14/27)
<b>侵襲的処置または頭部外傷 [症例数]</b>						
頭蓋底骨折	1	1	-	0	-	
穿通性頭部外傷	3	3	-	0	-	
脳神経外科手術後	45	23	-	22	-	
シャント手術または 脳室ドレナージ	27	20	-	7	-	
腰椎および硬膜外神経 ブロックまたは硬膜外 カテーテル留置	3	2	-	1	-	
脳神経外科以外の手術	10	3	-	7	-	
<b>慢性消耗性疾患または免疫不全状態 [症例数]</b>						
糖尿病	29	-	17	12	-	
慢性腎不全	9	-	6	3	-	
重度の肝障害	11	-	5	6	-	
免疫抑制療法	14	-	11	3	-	
血液疾患	10	-	8	2	-	
脳および血液以外の 悪性腫瘍	17	-	4	13	-	
脾臓摘出後	2	-	2	0	-	
アルコール依存症	3	-	3	0	-	
その他	2	-	2	1	-	

1 症例に複数の基礎疾患を有する場合がある。

SD: standard deviation



**Table 1-B** 基礎疾患を有する群での転帰良好群と不良群の患者の特徴・起炎菌

	Group 1 侵襲的処置後 頭部外傷後	Group 2 慢性消耗性疾患 免疫不全状態	Group 3 Group 1・2 の両条 件を満たす
<b>転帰良好群</b>			
症例数 (菌数)	23 (26)	11 (11)	19 (22)
年齢[歳] 範囲	19-70	24-73	17-79
平均 (SD)	46.00 (17.02)	53.45 (16.18)	57.58 (16.68)
男性[%]	65.2 (15/23)	54.5 (6/11)	63.2 (12/19)
意識障害 [%]	69.6 (16/23)	81.8 (9/11)	78.9 (15/19)
敗血症 [%]	4.3 (1/23)	45.5 (5/11)	21.1 (4/19)
痙攣 [%]	13.0 (3/23)	18.2 (2/11)	0 (0/19)
発症前の抗菌薬投与率 [%]	73.9 (17/23)	45.5 (5/11)	57.9 (11/19)
耐性菌の割合 [%]	59.1 (13/22)	63.6 (7/11)	77.3 (17/22)
<i>Staphylococcus</i> spp. [%]	46.2 (12/26)	27.3 (3/11)	50.0 (11/22)
<i>Streptococcus</i> spp. [%]	3.8 (1/26)	36.4 (4/11)	27.3 (6/22)
GNR [%]	19.2 (5/26)	27.3 (3/11)	9.1 (2/22)
<b>転帰不良群</b>			
症例数 (菌数)	12 (12)	26 (28)	12 (14)
年齢[歳] 範囲	27-74	37-80	35-77
平均 (SD)	54.17 (13.29)	62.69 (10.05)	61.75 (12.13)
男性[%]	58.3 (7/12)	57.7 (15/26)	58.3 (7/12)
意識障害 [%]	100 (11/11)	96.2 (25/26)	100 (12/12)
敗血症 [%]	33.3 (4/12)	96.2 (25/26)	50.0 (6/12)
痙攣 [%]	54.5 (6/11)	34.6 (9/26)	25.0 (3/12)
発症前の抗菌薬投与率 [%]	55.6 (5/9)	53.8 (14/26)	66.7 (8/12)
耐性菌の割合 [%]	91.7 (11/12)	52.0 (13/25)	85.7 (12/14)
<i>Staphylococcus</i> spp. [%]	75.0 (9/12)	25.0 (7/28)	28.6 (4/14)
<i>Streptococcus</i> spp. [%]	0 (0/12)	42.9 (12/28)	7.1 (1/14)
GNR [%]	16.7 (2/12)	28.6 (8/28)	35.7 (5/14)

SD: standard deviation

*Staphylococcus* spp.: *Staphylococcus* species*Streptococcus* spp.: *Streptococcus* species

GNR: gram-negative rod

**Table 2** 侵襲的処置後または頭部外傷後に発症した成人細菌性髄膜炎の既報告

著者 年/国	起炎菌の頻度 (%)			引用文献
	GNR	<i>Staphylococcus aureus</i>	CNS	
Lu 2000/台湾 <i>n</i> =81	28	10	9	17
Wang 2005/台湾 <i>n</i> =62	39	21	11	18
Conen 2008/スイス <i>n</i> =78	17	18	37	19
Erdem 2008/トルコ <i>n</i> =56	53	38	9	12
Kim 2012/韓国 <i>n</i> =83	36	12	41	20
本研究 (Group 1) 日本 <i>n</i> =38	18	24	29	-
本研究 (Group 1・3) 日本 <i>n</i> =74	22	22	24	-

*Staphylococcus aureus* は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* と penicillin-resistant *Staphylococcus aureus* を含む。

CNS (coagulase negative *Staphylococcus*) は *Staphylococcus epidermidis* と methicillin-resistant CNS を含む。

GNR: gram-negative rod

*n*: numbers of pathogens

Figure 1-A

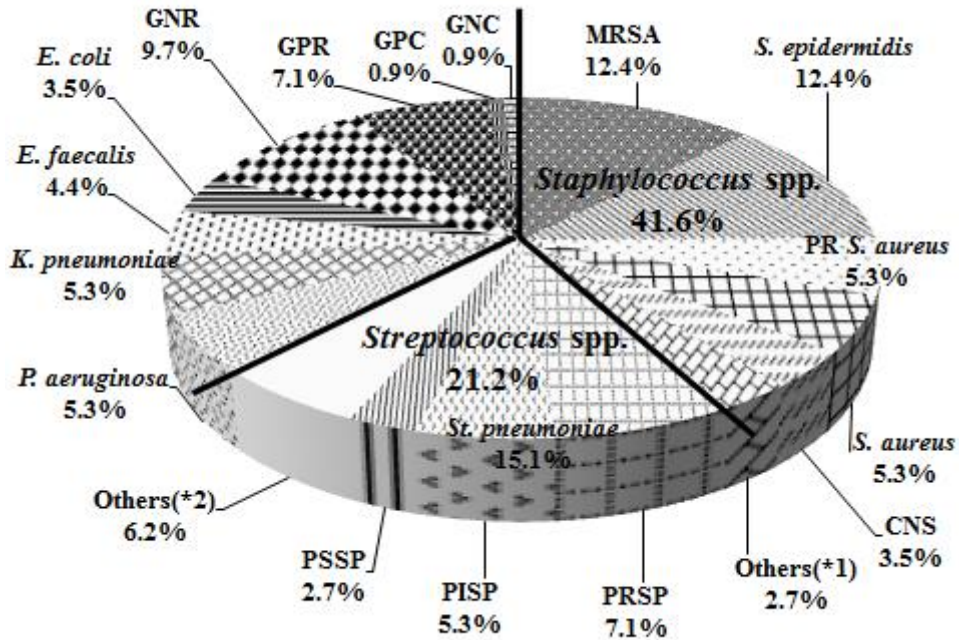


Figure 1-B

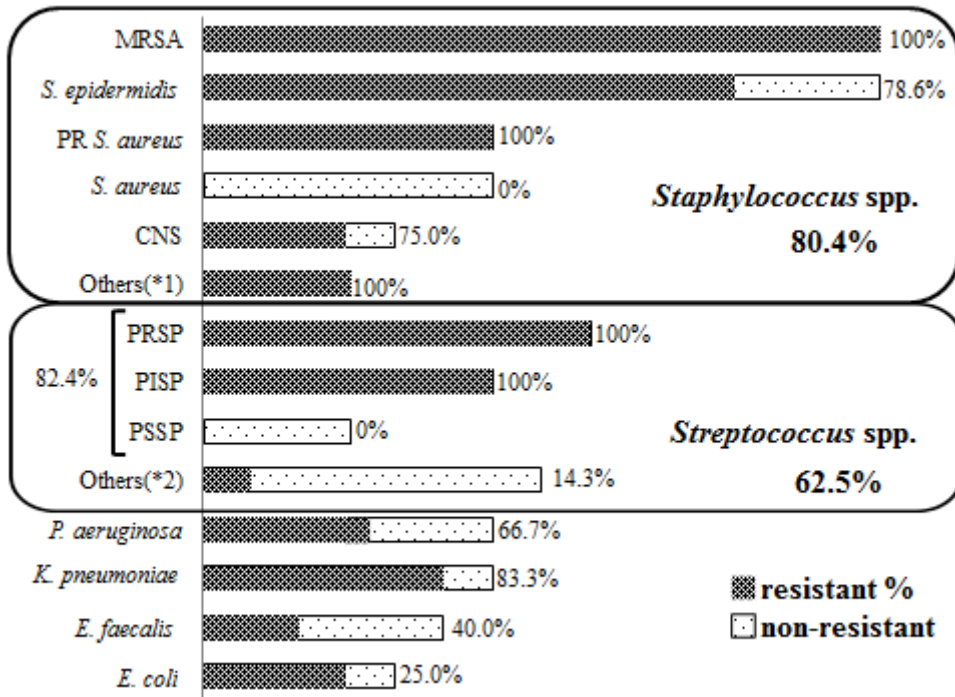


Figure 2-A

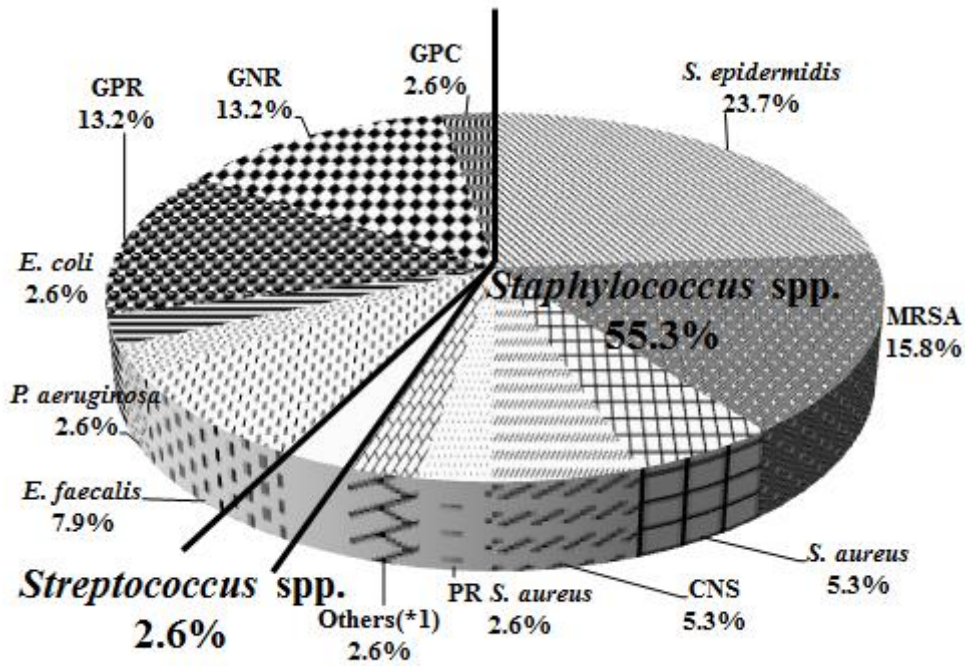


Figure 2-B

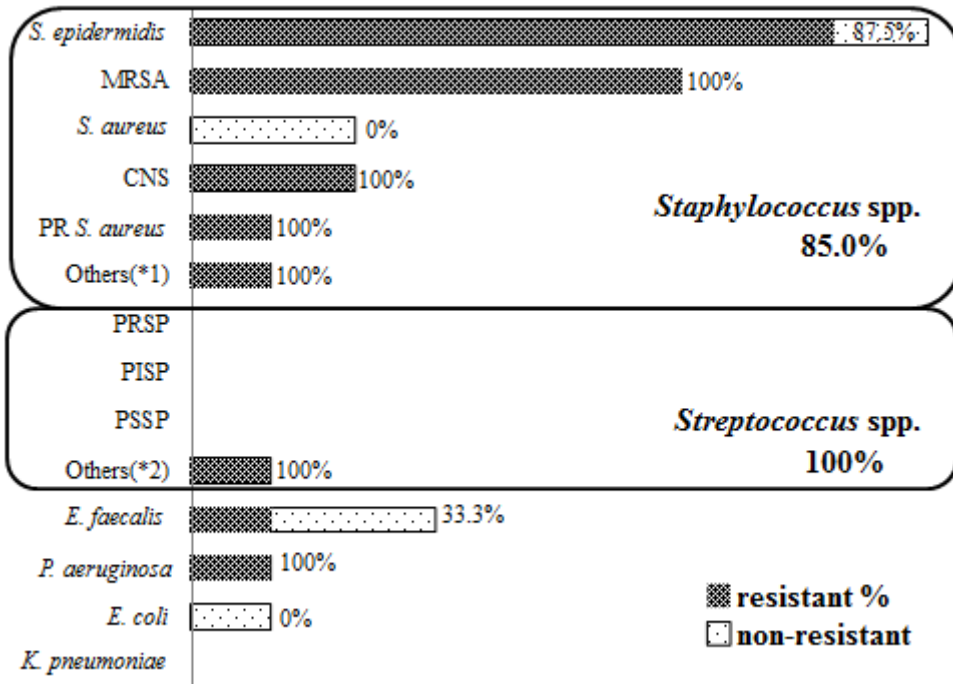


Figure 3-A

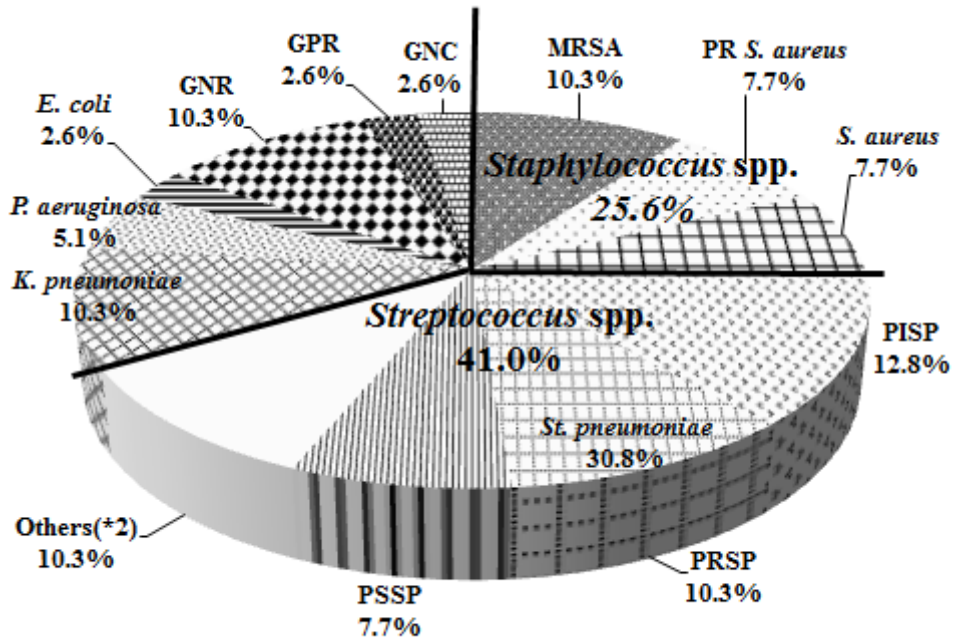


Figure 3-B

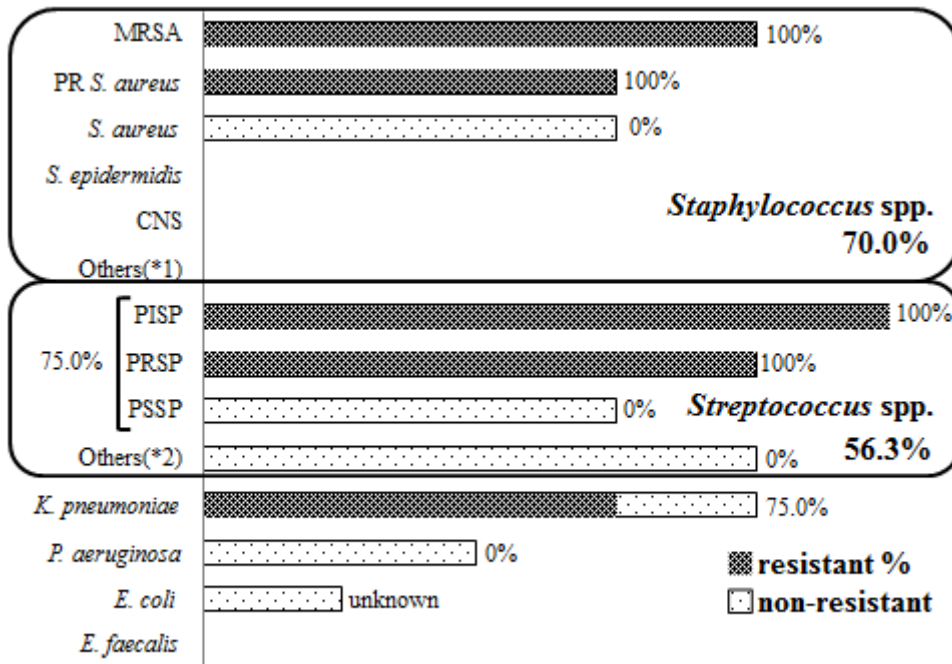


Figure 4-A

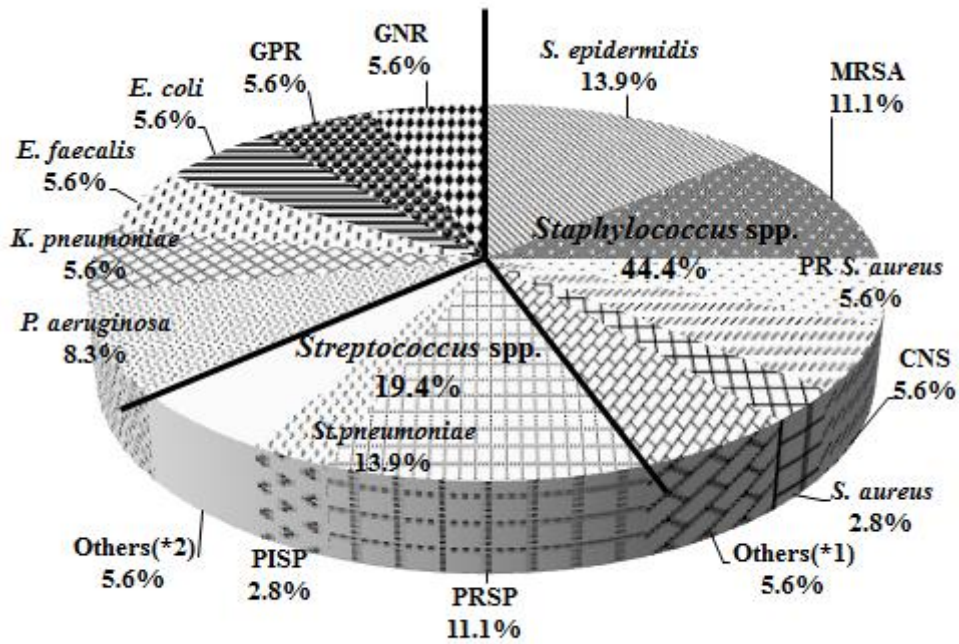


Figure 4-B

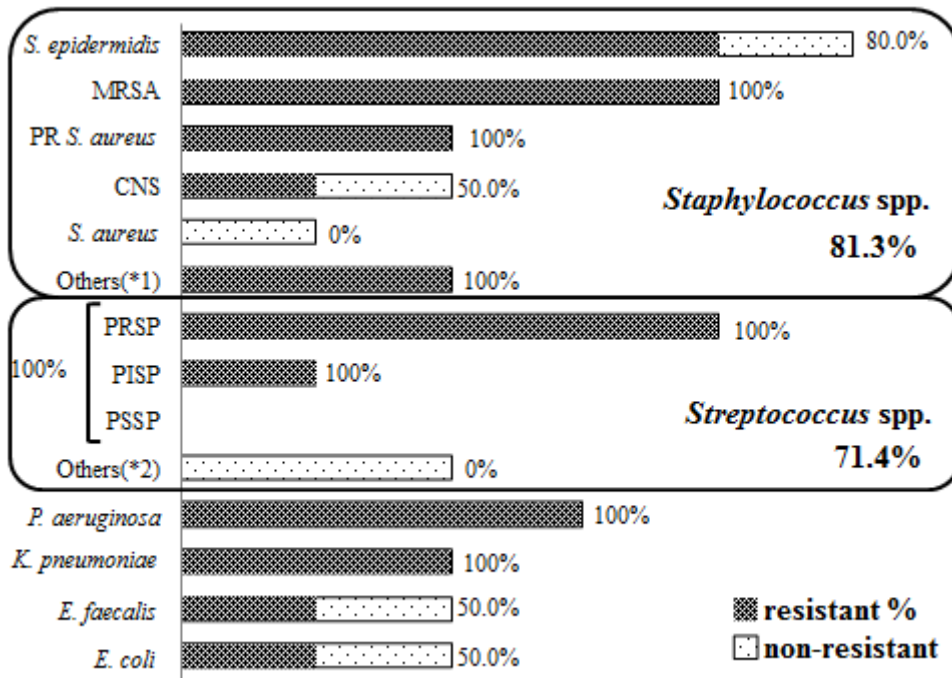


Figure 5-A

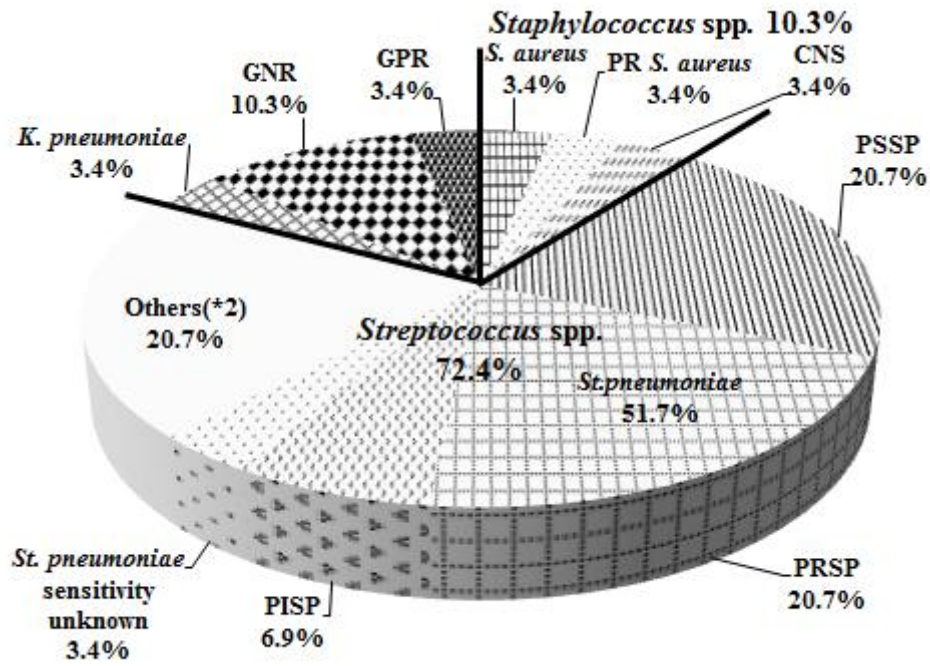


Figure 5-B

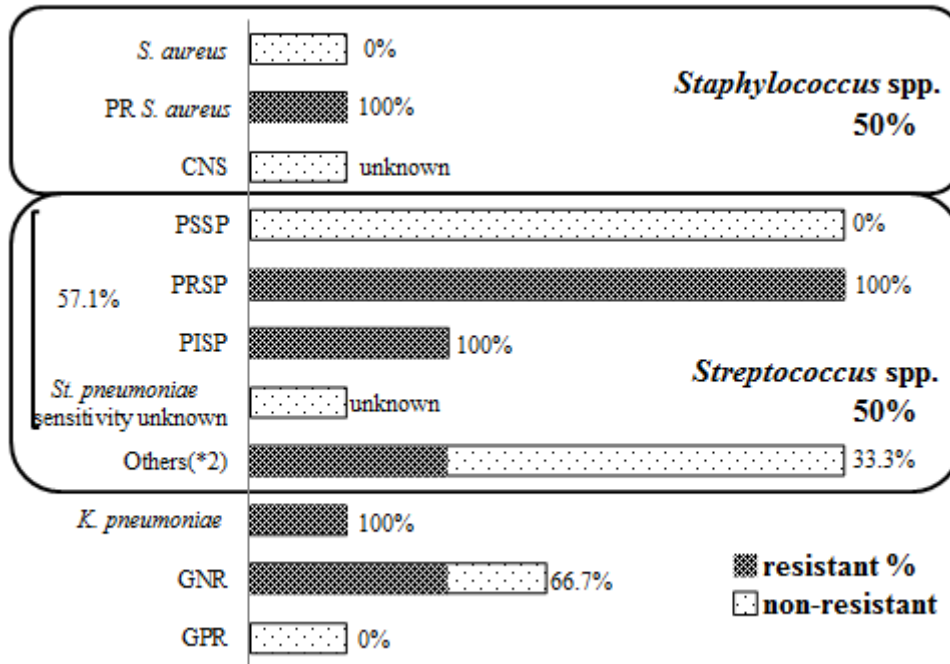


Figure 6

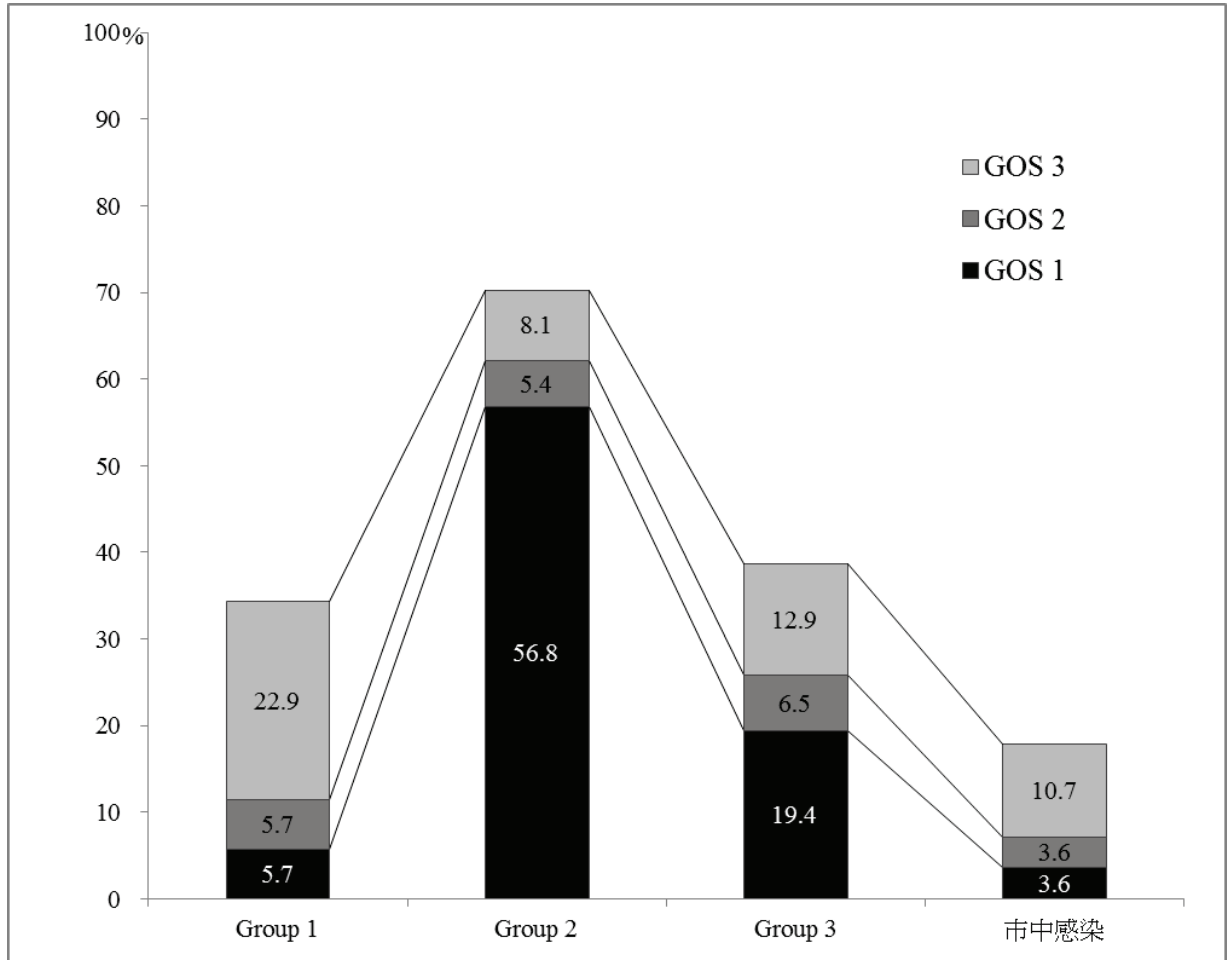




Figure 7-A

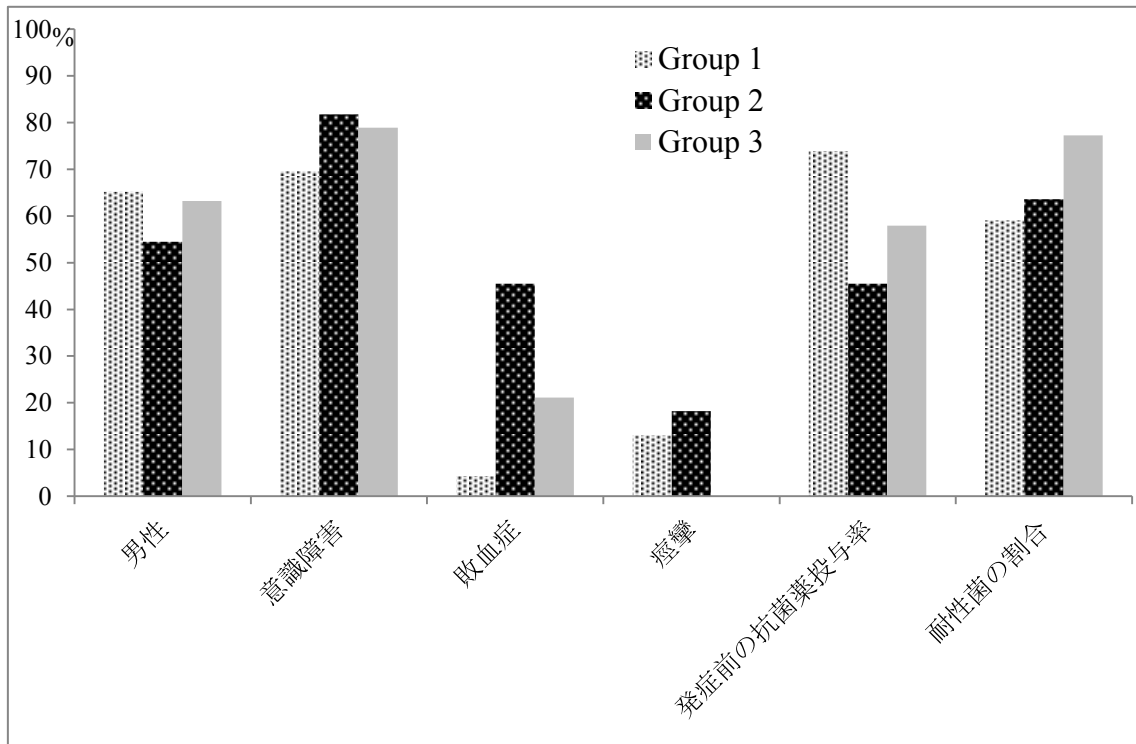
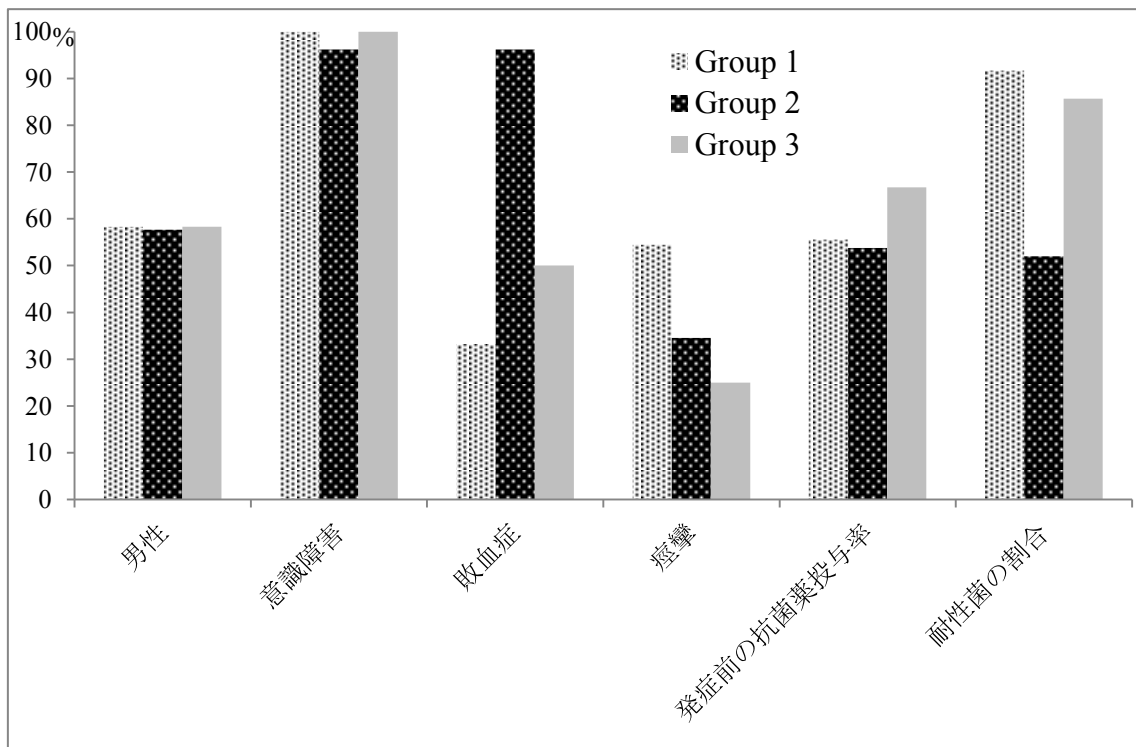


Figure 7-B



## 図説 (Figure legends)

**Figure 1-A)** 基礎疾患を有する細菌性髄膜炎全体の起炎菌分布 (103例、113菌)

**Figure1-B)** 基礎疾患を有する細菌性髄膜炎全体の主な起炎菌とその耐性菌の割合 (各起炎菌の検出数は棒グラフ、耐性菌の割合は網掛けで示す)

*Staphylococcus* spp., *Staphylococcus* species; *Streptococcus* spp., *Streptococcus* species; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PR *S. aureus*, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; *St. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; GNC, gram-negative coccus; GPR, gram-positive rod.

GNR (gram-negative rod) は*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*E. coli*を除くGNRを示す。

GPC (gram-positive coccus) は*E. faecalis*を除くGPCを示す。

Others (\*1) は*S. aureus*、PR *S. aureus*、MRSA、*S. epidermidis*、CNSを除く*Staphylococcus* spp.を示す。

Others (\*2) はPSSP、PISP、PRSPを除く*Streptococcus* spp.を示す。

**Figure 2-A)** Group 1 (侵襲的処置後または頭部外傷後) の起炎菌分布 (35例、38菌)

**Figure 2-B)** Group 1の主な起炎菌とその耐性菌の割合 (各起炎菌の検出数は棒グラフ、耐性菌の割合は網掛けで示す)

*Staphylococcus* spp., *Staphylococcus* species; *Streptococcus* spp., *Streptococcus* species; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PR *S. aureus*, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; *St. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; GPR, gram-positive rod.

GNR (gram-negative rod) は*P. aeruginosa*、*E. coli*を除くGNRを示す。

GPC (gram-positive coccus) は*E. faecalis*を除くGPCを示す。

Others (\*1) は*S. aureus*、PR *S. aureus*、MRSA、*S. epidermidis*、CNSを除く*Staphylococcus* spp.を示す。

Others (\*2) はPSSP、PISP、PRSPを除く*Streptococcus* spp.を示す。

**Figure 3-A)** Group 2 (慢性消耗性疾患または免疫不全状態) の起炎菌分布 (37例、39菌)

**Figure 3-B)** Group 2の主な起炎菌とその耐性菌の割合 (各起炎菌の検出数は棒グラフ、耐性菌の割合は網掛けで示す)

*Staphylococcus* spp., *Staphylococcus* species; *Streptococcus* spp., *Streptococcus* species; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PR *S. aureus*, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; *St. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; GPR, gram-positive rod; GNC, gram-negative coccus.

GNR (gram-negative rod) は *K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*E. coli*を除く GNRを示す。

Others (\*1) は *S. aureus*、PR *S. aureus*、MRSA、*S. epidermidis*、CNSを除く *Staphylococcus* spp.を示す。

Others (\*2) は PSSP、PISP、PRSPを除く *Streptococcus* spp.を示す。

**Figure 4-A)** Group 3 (侵襲的処置後または頭部外傷後および慢性消耗性疾患または免疫不全状態の両条件を満たす) の起炎菌分布 (31例、36菌)

**Figure 4-B)** Group 3の主な起炎菌とその耐性菌の割合 (各起炎菌の検出数は棒グラフ、耐性菌の割合は網掛けで示す)

*Staphylococcus* spp., *Staphylococcus* species; *Streptococcus* spp., *Streptococcus* species; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PR *S. aureus*, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; *St. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; GPR, gram-positive rod.

GNR (gram-negative rod) は*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*E. coli*を除くGNRを示す。

GPC (gram-positive coccus) は*E. faecalis*を除くGPCを示す。

Others (\*1) は*S. aureus*、PR *S. aureus*、MRSA、*S. epidermidis*、CNSを除く*Staphylococcus* spp.を示す。

Others (\*2) はPSSP、PISP、PRSPを除く*Streptococcus* spp.を示す。

**Figure 5-A)** 基礎疾患を有さない市中感染の細菌性髄膜炎の起炎菌 (28例、29菌)

**Figure 5-B)** 基礎疾患を有さない市中感染の細菌性髄膜炎の主な起炎菌とその耐性菌の割合 (各起炎菌の検出数は棒グラフ、耐性菌の割合は網掛けで示す)

*Staphylococcus* spp., *Staphylococcus* species; *Streptococcus* spp., *Streptococcus* species; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; PR *S. aureus*, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; PSSP, penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; *St. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; GPR, gram-positive rod.

GNR (gram-negative rod) は*K. pneumoniae*を除くGNRを示す。

Others (\*2) はPSSP、PISP、PRSP、薬剤感受性不明の*St. pneumoniae*を除く*Streptococcus* spp.を示す。

**Figure 6)** 死亡率と転帰不良群の割合の比較

死亡 : Glasgow Outcome Scale (GOS)のscore 1

転帰不良群 : GOSのscore 1~3

**Figure 7-A)** 基礎疾患を有する群での転帰良好群の患者の特徴

**Figure 7-B)** 基礎疾患を有する群での転帰不良群の患者の特徴

## 引用文献

1. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン.  
医学書院, 東京, 2007, pp. 1-103.
2. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 作成委員会. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン  
2014. 南江堂, 東京, 2014, pp.1-123.
3. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other  
neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med. 2000; **39 (11)**: 894-900.
4. 岡田 賢司, 菅 秀, 庵原 俊昭, ほか. 小児の細菌性髄膜炎に対するワクチンの効果.  
日化療会誌. 2016; **64 (4)**: 652-655.
5. 国立感染症研究所. 肺炎球菌感染症 2017 年. IASR. 2018; **39 (7)**: 107-108.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pneumococcal-m/1372-idsc/iasr-topic/8163-461t.html>
6. Thomson RB, Jr., Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections.  
Infect Dis Clin North Am. 2001; **15 (4)**: 1047-1071.
7. Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, *et al.* Longitudinal surveillance of *Haemophilus*  
*influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. J  
Infect Chemother. 2013; **19 (1)**: 34-41.
8. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of  
bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; **39 (9)**: 1267-1284.

9. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, *et al.* EFNS 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.* 2008; **15 (7)**: 649-659.
10. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; **347 (20)**: 1549-1556.
11. Ishihara M, Kamei S, Taira N, *et al.* Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Intern Med.* 2009; **48 (5)**: 295-300.
12. Erdem I, Hakan T, Ceran N, *et al.* Clinical features, laboratory data, management and the risk factors that affect the mortality in patients with postoperative meningitis. *Neurol India.* 2008; **56 (4)**: 433-437.
13. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, *et al.* CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control.* 1992; **20 (5)**: 271-274.
14. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, *et al.* Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993; **328 (1)**: 21-28.



15. Huang CR, Chen SF, Lu CH, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic outcomes of nosocomial super-infection in adult bacterial meningitis. *BMC Infect Dis.* 2011; **11**: 133.  
Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/133>.
16. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975; **1** (7905): 480-484.
17. Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adult bacterial meningitis in Southern Taiwan: epidemiologic trend and prognostic factors. *J Neurol Sci.* 2000; **182** (1): 36-44.
18. Wang KW, Chang WN, Huang CR, *et al.* Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci.* 2005; **12** (6): 647-650.
19. Conen A, Walti LN, Merlo A, *et al.* Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008; **47** (1): 73-82.
20. Kim HI, Kim SW, Park GY, *et al.* The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med.* 2012; **27** (2): 171-179.
21. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, *et al.* Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; **351** (18): 1849-1859.

## 研究業績

高橋 恵子

- I 発表 ①一般発表 39  
②特別発表 なし
- II 論文 ①原著論文 3 (共 3)  
②症例報告 6 (単 0 / 共 6)  
③総説 なし
- III 著書 なし

以上

## I 発表

### ①一般発表

1. 高橋 恵子, 市原 和明, 森田 昭彦, 亀井 聡, 石川 弘: 中脳水道周囲灰白質に主病巣を認めた midbrain ptosis の 68 歳女性例, 第 199 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2011 年 11 月
2. 高野 智圭, 熊澤 文雄, 野田 彰浩, 野村 舟三, 高橋 恵子, 菅谷 健一, 小山 大輔, 新谷 榮崇, 鈴木 紘子, 古川 誠, 大木 隆史, 阿部 雅紀, 林 伸一, 小林 朋子, 岡田 和義, 高橋 典明, 木下 浩作, 相馬 正義, 丹上 勝久, 橋本 修: ステロイドパルス療法、エンドトキシン吸着療法およびシクロスポリン A が著効した急性間質性肺炎の一例, 第 513 回日本大学医学会例会, 東京, 2012 年 10 月
3. 寺本 紘子, 森田 昭彦, 原 誠, 市原 和明, 平良 直人, 南 正之, 山口 舞, 高橋 恵子, 亀井 聡: 急性髄膜炎におけるカルバペネム系抗菌薬の安全性, 第 30 回日本神経治療学会総会, 北九州, 2012 年 11 月
4. 高橋 恵子, 山口 舞, 森田 昭彦, 塩田 宏嗣, 亀井 聡, 相馬 正義: 運動誘発性腎不全に続発した Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) の 1 例, 第 30 回日本神経治療学会総会, 北九州, 2012 年 11 月
5. 松田 恵, 菅野 陽, 長沼 朋佳, 石川 晴美, 三木 健司, 江橋 桃子, 高橋 恵子, 荒木 俊彦, 亀井 聡: クリプトコッカス髄膜炎経過中に特発性 CD4 陽性 T リンパ球減少症を診断しえた 1 例, 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 2012 年 10 月
6. 高見 祥子, 菅野 陽, 長沼 朋佳, 石川 晴美, 三木 健司, 江橋 桃子, 高橋 恵子, 荒木 俊彦: 大量  $\gamma$  グロブリン静注が著効した重症筋無力症の 1 例, 第 592 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2012 年 11 月
7. 二村 真琴, 菅野 陽, 長沼 朋佳, 荒木 俊彦, 江橋 桃子, 高橋 恵子, 石川 晴美, 三木 健司, 亀井 聡: パクリタキセル単独投与中の乳がん患者に reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) を認めた 1 例, 第 594 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2013 年 2 月

8. 高橋 恵子, 石川 晴美, 森田 昭彦, 原 誠, 寺本 紘子, 亀井 聡 : 院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因, 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013 年 5 月
9. 荒木 俊彦, 菅野 陽, 長沼 朋佳, 江橋 桃子, 高橋 恵子, 石川 晴美, 三木 健司, 亀井 聡 : 当科における 50 歳以下の若年性脳梗塞の臨床的特徴について, 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013 年 5 月
10. 渡邊 隆大, 高橋 恵子, 江橋 桃子, 石川 晴美, 菅野 陽, 鈴木 裕, 大石 実, 亀井 聡 : ALS の経過中、痰がらみを契機にたこつぼ心筋症を発症した 2 例, 第 205 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2013 年 6 月
11. 菅野 陽, 荒木 俊彦, 長沼 朋佳, 秋本 高義, 生沼 利倫, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 石川 晴美, 三木 健司, 亀井 聡 : 肺炎球菌髄膜炎の治療経過中に急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を併発した 1 剖検例, 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013 年 10 月
12. 土佐 素史, 原 誠, 森田 昭彦, 二宮 智子, 塩原 恵慈, 齋藤 磨理, 江橋 桃子, 高橋 恵子, 寺本 紘子, 石川 晴美, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡 : 当院で経験した無疱性帯状疱疹 (zoster sine herpette) による髄膜炎の 2 症例, 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013 年 10 月
13. 江橋 桃子, 石川 晴美, 塩原 恵慈, 齋藤 磨理, 二宮 智子, 高橋 恵子, 寺本 紘子, 土佐 素史, 原 誠, 森田 昭彦, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡 : 幻視を呈し、水痘・帯状疱疹ウイルスが原因と考えられた髄膜脳炎の 2 例, 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013 年 10 月
14. 石川 晴美, 高橋 恵子, 齋藤 磨理, 江橋 桃子, 塩原 恵慈, 南 正之, 大石 實, 亀井 聡, 砂川 恵伸, 武井 正美, 中道 一生, 高橋 健太, 鈴木 忠樹, 片野 晴隆, 長谷川 秀樹 : 抗 AQP4 抗体陽性を示したヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例, 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013 年 10 月

15. 齋藤 磨理, 石川 晴美, 塩原 恵慈, 江橋 桃子, 二宮 智子, 高橋 恵子, 寺本 紘子, 土佐 素史, 原 誠, 森田 昭彦, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡, 新見 康成: 結核性髄膜炎との鑑別が困難であった脊髄硬膜動静脈瘻の一例, 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013 年 10 月
16. 二宮 智子, 森田 昭彦, 平良 直人, 原 誠, 土佐 素史, 塩原 恵慈, 江橋 桃子, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 寺本 紘子, 石川 晴美, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡: 抗 NMDA 受容体脳炎の再発と鑑別を要した 38 歳女性例, 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013 年 10 月
17. 二宮 智子, 塩原 恵慈, 江橋 桃子, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 寺本 紘子, 土佐 素史, 原 誠, 森田 昭彦, 石川 晴美, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡: 脳腫瘍との鑑別を要した tumefactive multiple sclerosis の一例, 第 520 回日本大学医学会例会, 東京, 2013 年 10 月
18. 荒木 俊彦, 菅野 陽, 長沼 朋佳, 秋本 高義, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 石川 晴美, 三木 健司, 亀井 聡: 心原性脳塞栓症の新たな凝固薬登場による治療の現状について, 第 31 回日本神経治療学会総会, 東京, 2013 年 11 月
19. 塩原 恵慈, 石川 晴美, 高橋 恵子, 齋藤 磨理, 亀井 聡: 薬剤性パーキンソンズムを契機に診断され IgG4 との関連が疑われた肥厚性硬膜炎の 1 例, 第 208 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2014 年 3 月
20. 高橋 恵子, 石川 晴美, 菅野 陽, 長沼 朋佳, 三木 健司, 荒木 俊彦, 中山 智祥, 亀井 聡: 基礎疾患を背景とした細菌性髄膜炎成人例の起炎菌と転帰影響要因, 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月
21. 齋藤 磨理, 原 誠, 秋本 高義, 塩原 恵慈, 高橋 恵子, 森田 昭彦, 石川 晴美, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡: extreme delta brush を呈するも積極的な免疫療法が奏功した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月
22. 秋本 高義, 石川 晴美, 森田 昭彦, 原 誠, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 南 正之, 荒木 俊彦, 三木 健司, 古市 眞, 亀井 聡: 当院および関連施設における結核性髄膜炎 28 例の検討, 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015 年 5 月

23. 中山 育徳, 大橋 明, 佐野 太一, 大木 隆史, 蓮見 禎行, 高橋 恵子, 小川 克彦, 辻野 一郎, 須崎 愛, 鈴木 裕, 相馬 正義, 亀井 聡, 荻野 暁義, 谷地 一成, 平山 貢基, 大淵 敏樹, 加藤 智一, 松崎 肅統, 平山 晃康: 急性の体幹失調で発症し、吃逆と著明な嚥下障害を呈するに至った延髄外側症候群の 66 歳男性例, 第 532 回日本大学医学会例会, 東京, 2015 年 7 月
24. 稲垣 喜則, 蓮見 禎行, 佐野 太一, 大木 隆史, 高橋 恵子, 小川 克彦, 鈴木 裕, 相馬 正義, 亀井 聡: 迅速な治療で良好な転帰を得た超高齢者脳炎の 1 例, 第 616 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2015 年 7 月
25. 池島 碧, 藤城 緑, 江頭 富士子, 久志本 優, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 小川 克彦, 鈴木 裕, 相馬 正義, 石原 寿光: 低血糖に伴う意識障害の原因として髄膜腫による症候性てんかんが疑われた挙児希望 1 型糖尿病女性, 第 618 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2015 年 10 月
26. 山川 祐司, 高橋 恵子, 石原 正樹, 津田 浩昌: Isolated body lateropulsion を呈した延髄外側梗塞, 第 622 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2016 年 3 月
27. 八木 宏平, 高橋 恵子, 津田 浩昌, 吉田 顕子, 熊谷 廣太郎: 肩に限局した運動・感覚障害を呈した大脳皮質梗塞, 第 622 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2016 年 3 月
28. 八木 宏平, 高橋 恵子, 津田 浩昌: 構音障害のみを呈した小脳梗塞. 第 622 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2016 年 3 月
29. 小川 克彦, 鈴木 裕, 高橋 恵子, 亀井 聡, 志方 えりさ, 二村 明徳, 河村 満: 右脳梁膨大部梗塞により半側相貌変形視を呈した 73 歳女性例, 第 41 回日本脳卒中学会総会, 札幌, 2016 年 4 月
30. 小川 克彦, 秋本 高義, 高橋 恵子, 鈴木 裕, 亀井 聡, 相馬 正義: 前下小脳動脈領域梗塞 7 例の検討, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016 年 5 月
31. 小川 克彦, 鈴木 裕, 高橋 恵子, 池島 碧, 久志本 優, 蓮見 禎行, 藤城 緑, 辻野 一郎, 須崎 愛, 相馬 正義, 亀井 聡, 志方 えりさ, 二村 明徳, 河村 満: 右脳梁膨大部梗塞により右顔面相貌変形視を呈した 73 歳女性例, 第 537 回日本大学医学会例会, 東京, 2016 年 7 月

32. 秋本 高義, 森田 昭彦, 塩原 恵慈, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 原 誠, 亀井 聡: イソニアジド髄注とステロイドパルス療法によって良好な転機を得た結核性髄膜炎の1例, 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016年10月
33. 大坂 晃由, 高橋 恵子, 津田 浩昌, 小笠原 浩気, 中島 英樹: 失立症のみを呈した suprachiasmatic white matter 梗塞, 第627回日本内科学会関東地方会, 東京, 2016年10月
34. 津田 浩昌, 高橋 恵子, 浅野 由希, 高木 麻理子, 小高 ふみ, 山田 陽介: 眼痛を伴う動眼神経単独麻痺を呈した前立腺癌, 第54回日本神経眼科学会総会, 宮崎, 2016年11月
35. 津田 浩昌, 高橋 恵子: ゴルピデムにより眼瞼攣縮・下肢静止不能症候群が同時に誘発された一例, 第54回日本神経眼科学会総会, 宮崎, 2016年11月
36. 佐野 太一, 蓮見 貞行, 稲垣 喜則, 池島 碧, 高橋 恵子, 大木 隆史, 小川 克彦, 辻野 一郎, 須崎 愛, 鈴木 裕, 矢吹 美奈子, 上野 高浩, 相馬 正義: 抗凝固療法中に発症したアレルギー性紫斑病の一例, 第539回日本大学医学会例会, 東京, 2016年11月
37. 相澤 有輝, 高橋 恵子, 津田 浩昌: 一側ケーブ様分布の感覚障害のみを呈した中心後回梗塞, 第631回日本内科学会関東地方会, 東京, 2017年3月
38. 松本 恵, 高橋 恵子, 津田 浩昌, 中島 英樹: 発症初期に前庭症状のみを呈した延髄内側梗塞のMRI所見, 第634回日本内科学会関東地方会, 東京, 2017年7月
39. 高橋 恵子, 津田 浩昌, 田中 こずえ: 延髄外側梗塞による同側下肢単麻痺-錐体交叉における下肢支配線維の局在, 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018年5月

## II 論文

### ①原著論文

1. Katsuhiko Ogawa, Yutaka Suzuki, Keiko Takahashi, Satoshi Kamei, Hiroshi Ishikawa: Clinical study of eleven patients with midbrain infarction-induced oculomotor nerve palsy, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25 (7)**: 1631-1638, 2016.
2. Katsuhiko Ogawa, Yutaka Suzuki, Keiko Takahashi, Takayoshi Akimoto, Satoshi Kamei, Masayoshi Soma: Clinical study of seven patients with infarction in territories of the anterior inferior cerebellar artery, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26 (3)**: 574-581, 2017.
3. Keiko Takahashi, Katsuhiko Ogawa, Harumi Ishikawa, Akihiko Morita, Makoto Hara, Masayuki Minami, Hiroshi Shiota, Yutaka Suzuki, Hiroko Teramoto, Momoko Ebashi, Mari Saito, Satoko Ninomiya, Takayoshi Akimoto, Keiji Shiobara, Kazutaka Mitsuke, Satoshi Kamei: Hospital-based study of the distribution of pathogens in adult bacterial meningitis with underlying disease in Tokyo, Japan, *Neurology and Clinical Neuroscience*, **5 (1)**: 8-17, 2017.



## ②症例報告

1. 秋本 高義, 原 誠, 齋藤 磨理, 高橋 恵子, 亀井 聡: 片側の椎骨動脈解離により生じた両側延髄内側梗塞の1例, 臨床神経学, **55 (10)**: 748-752, 2015.
2. Yuki Asano, Keiko Takahashi, Hiromasa Tsuda, Mariko Takagi, Fumi Kodaka, Yosuke Yamada: Isolated oculomotor nerve palsy due to metastasis of prostatic cancer to the cavernous sinus, Neuro-Ophthalmology, **40 (2)**: 90-92, 2016.
3. Keiko Takahashi, Akiyoshi Osaka, Hiromasa Tsuda, Hiroki Ogasawara: Isolated astasia caused by a localized infarction in the supratthalamic white matter, Journal of General and Family Medicine, **18 (5)**: 275-278, 2017.
4. Keiko Takahashi, Kohei Yagi, Hiromasa Tsuda: Motor weakness and sensory disturbance of the shoulder due to a cortical infarction, Journal of General and Family Medicine, **18 (5)**: 303-304, 2017.
5. Keiko Takahashi, Yuki Aizawa, Masaki Ishihara, Hiromasa Tsuda: Isolated hemicaepe-like sensory disturbance caused by a cortical infarction, Journal of General and Family Medicine, **18 (6)**: 448-449, 2017.
6. 高橋 恵子, 松本 恵, 津田 浩昌: 発症初期に前庭症状のみを呈した延髄内側梗塞, 内科, **121 (2)**: 340, 2018.