

- multifocal leukoencephalopathy, PML)
- c. HIV 脳炎 (エイズ脳症)
 - d. 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)
 - e. 急性脳炎 (ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く)
4. 無菌性髄膜炎
 - a. 麻疹髄膜炎
 - b. ムンプス髄膜炎
 - c. その他のウイルスによる髄膜炎: エコーウイルスなど
 5. HTLV-I 関連脊髄症 (HTLV-I-associated myelopathy, HAM)
 6. 急性脊髄前角灰白質炎 (ポリオ、小児麻痺)
 7. 狂犬病

2 細菌性髄膜炎総論

□ 髄膜炎とは?

髄膜炎とは、髄膜に炎症が生じた状態。脳脊髄液 (髄液) の所見が、診断や原因菌を推定する上で重要となる。

感染性髄膜炎としては、**細菌性髄膜炎** (化膿性髄膜炎とも)、結核性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、原虫性髄膜炎などがある。化膿性髄膜炎については、各論で詳述する。

□ 髄膜とは?

脳および脊髄は、外側から順に、**硬膜、クモ膜、軟膜**の3層の髄膜で覆われており、クモ膜の下に髄液で満たされた**クモ膜下腔**がある。髄液検査では、クモ膜下腔の髄液を、多くの場合、腰椎穿刺によって採取する。腰椎穿刺の目安は、**ヤコビー線 (Jacoby line)** と呼ばれる左右の腸骨稜の最高点を結んだ線である。L4・L5 椎間に相当し、脊髄の下端よりも下方で、**馬尾神経**となっているため、安全に穿刺することが可能で

ある。

□ 髄液とは?

クモ膜下腔にある正常では無色透明の液である。髄膜炎の診断において、基本となるのは、髄液圧 (特に初圧)、細胞数 (Cell)、蛋白 (proteiN)、糖 (Sugar, glucose) である。他に、LDH や ADA など所見として重要。

□ 髄液の正常所見

- 外観 無色透明
- 圧 70~180mmH₂O*
- 細胞数 5/mm³以下 (全て単核球)
- 蛋白 15~45mg/dl
- 糖 50~80mg/dl (髄液糖/血糖=0.6~0.8) 同時に採取した血糖の約2/3が目安。
- LDH
- ADA

初圧の上昇では、髄膜炎などの異常を疑い、細胞数の増加で、好中球等の多核球の増加では、化膿性髄膜炎を、リンパ球や単球などの単核球の増加では、ウイルス、結核、真菌による髄膜炎を疑う。蛋白も炎症によって上昇するが、糖は、ウイルスでは不変、細菌、結核、真菌などでは、菌が糖を消費するために低下することが多い。

*髄液の初圧は、穿刺部位からの液面上昇によって判定する。したがって、mmH₂O や cmH₂O で表される (Hg や Torr でないことに注意)。感覚的な正常の目安は、手を広げた時の親指の先から小指の先くらい (約15cm) である。

□ 細菌性髄膜炎の原因菌

*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus agalactiae (GBS) *
*Staphylococcus aureus**
*Neisseria meningitidis**
Listeria monocytogenes
Haemophilus influenzae: 特に Hib*
Escherichia coli: 特に K1*
Pseudomonas aeruginosa

る。大腸菌の莢膜 K1 は基本的に B 型髄膜炎菌の莢膜と同様の構造をしている。GBS と大腸菌で、新生児の髄膜炎の 80% を占める。

■ *S. aureus*

莢膜は薄く、貪食細胞に対する抵抗性は明確ではないが、敗血症分離株の莢膜保有率は高いことが知られている。

■ *Listeria monocytogenes*

莢膜を持たない。鞭毛を持つ。リステリオリシン O (LLO) 等の病原因子によって、貪食された後、速やかにファゴソームから細胞質内へ逃避することで殺菌を免れている。人獣共通感染症で、家畜、家禽やペットなどからの感染が疑われていたが、現在では保菌者や食品を介しての感染がより重要視されてきている。低温発育性であり、冷蔵庫での保管には注意。チーズなどで数%、食肉・加工肉などで 10~40% 程度が汚染されており、新生児、妊婦、高齢者、免疫不全者では注意が必要。妊娠第三期に周産期リステリア症を発症する事があり、妊婦は軽い発熱程度で軽快することがあるが、胎盤を通じて胎児へ感染し、敗血症から流産・死産となることもある。また、本菌が定着している母親の子宮や産道を介して、垂直感染すると考えられているが、妊婦の泌尿器系における保菌実態は明らかでない。また、高齢者や免疫機能の低下した患者への感染源、感染経路も不明であり、保菌者と食品の低温流通過程における汚染状況の把握が、感染防御と汚染防止に重要と考えられる。セフェム系には一次耐性を示す。原則として、ペニシリン耐性はないと考えられているが、ペニシリン耐性にはカルバペネムの有用性が示されている。

■ *N. meningitidis* (髄膜炎菌)

通称名として meningococcus とも呼ばれ

る。形態は淋菌に酷似した双球菌で、線毛と莢膜を持つ。乾燥、温熱、光線、薬剤に弱く、55°C、5 分で死滅し、培地上でも室温なら 2~3 日で死滅する (自己融解性) ため、検体の保存には注意が必要。髄液中の菌はしばしば貪食されている。髄膜炎菌性髄膜炎は、流行性髄膜炎とも呼ばれる。髄膜炎菌性菌血症はしばしば重症化する*。ヒトの鼻咽腔に生息 (ヒト以外からは分離されない)。ヨーロッパの健常者の保菌率は 5~30% と高いが、日本は低いと考えられている。しかし、流行時の保菌率は 70~80% に達し、保菌状態は数週間続く。非感受性の宿主では発症せず、健康保菌者となり、重要な感染源となる。主な感染経路は飛沫感染である。集団生活の場所はリスク高い。髄膜炎菌は大流行を起こすことのある細菌の一種で、13 種類の血清型に分類され、うち 6 種類 (A、B、C、W135、X、Y) が流行を起こす。保菌者の呼吸器から出る飛沫や咽頭分泌物を介して人から人に感染する。寮などの共同宿舎での生活など、緊密かつ長期にわたる保菌者との接触により伝播する。平均潜伏期間は 4 日 (2 日から 10 日)。

*Waterhouse-Friederichsen syndrome : 菌血症に伴う急性副腎不全によるショック。

血清型別

莢膜多糖体の抗原性の違いにより分類され (表 4)、A 型は大流行 (アフリカ他、アジア (ベトナム、ネパール、モンゴル)、ブラジル)、B 型は小流行することが知られている。日本では B 型が多い。B 型の莢膜多糖はシアル酸を含むので、免疫原性は弱い。シアル酸は哺乳類のムチンなどに多く含まれるため、免疫から認識されにくくなっている。このように免疫から逃れるために、宿主の分子を真似ることを分子擬態という。B 型の莢膜多糖体は、免疫を賦活しにくいいため、莢膜多糖体を用いたワクチンはないが、B 型に対する莢膜

多糖以外のワクチン（C4MenB）も開発され、一部の国で承認されている。

表 4 莢膜多糖体の抗原性の違いによる分類

	A	B	C	D	X	Y	Z	29E	W-135
髄膜炎	○	○	○			○			○
日本		○				○			

○は髄膜炎を起こしやすい型

治療

ペニシリン。β-ラクタマーゼ産生菌には cefotaxime (CTX) または ceftriaxone (CTRX)。

学校保健安全法

侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) は第二種感染症

感染症法

平成 25 年 3 月 31 日までは、髄膜炎菌性髄膜炎で、平成 25 年 4 月 1 日からは、侵襲性髄膜炎菌感染症として、全数報告の対象となっている。

ワクチン

日本未承認。多糖体ワクチンと結合型ワクチンがある。

- 多糖体ワクチン (Meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV4) : A、C、Y、W-135 群の莢膜多糖体を凍結乾燥した製剤
- 結合型ワクチン (Meningococcal conjugate vaccine, MCV4) : A、C、Y、W-135 群の莢膜多糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤。B は免疫原性が低いのでワクチンが難しい。

髄膜炎菌ワクチンの適応

- 流行地域渡航者
髄膜炎ベルト*への渡航、サウジアラビアのメッカでの巡礼
- 侵襲性髄膜炎菌感染症のハイリスク者
無脾症、脾臓、補体欠損症 (特に C3、C5-

C9 の欠損)、発作性夜間血色素尿症の治療薬である抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤 エクリズマブ開始前、免疫抑制患者や HIV 感染者など。

*髄膜炎ベルト地帯 (African meningitis belt) : アフリカのサハラ砂漠以南

髄膜炎集団発生例

2011 年 5 月、宮崎県の高校の寮で 4 名感染うち 1 名死亡。B 群による症例であった。

■ *H. influenzae*

グラム陰性短桿菌。小型、莢膜。通性嫌気性。V 因子 (NAD)、X 因子 (ヘミン) 要求性 (チョコレート寒天培地での培養)。

血清型別

莢膜の血清型血清型で a~f に分類される。臨床的に侵襲性感染症を起こしやすいのは type b (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) である (インフルエンザ菌による侵襲性感染症の 95% が Hib による)。また、無莢膜型を血清型で分類できないという意味で、nontypeable という。無莢膜型は気道感染症、特に肺炎の主たる原因菌であり、市中肺炎では、肺炎球菌について多い。

b 型の莢膜多糖は、polyribosylribitol phosphate (PRP) という構造からなり、リボースという五単糖 (ペントース) を持つが、その他の型は六単糖 (ヘキソース) である。侵襲性感染症 (特に小児) を予防するためのワクチンとして、Hib ワクチン (ヒブワ

クチン)がある。破傷風トキソイドとの結合型ワクチンである (PRP-T)。小児に対して、肺炎球菌ワクチン (特に PCV13) と同時に接種されることが多い。PRP は、大腸菌の抗原と交差抗原性を示すため、成人では PRP に対する抗体を持っていることが多く、成人は Hib に罹患しにくいと考えられている。また、多糖体に対する抗体は IgG₂ 分画に属しており、母親から児に移行するが、IgG₁ のように 1.6 倍濃縮して移行するのではなく、移行する量は成人の 60% であり、また、生後 3 ヶ月程度で消失する。また、IgG₂ 分画の抗体産生能は 4~5 歳まで未発達である。したがって、新生児よりも、生後 2 ヶ月以上から 4~5 歳の幼児がもっとも Hib の罹患率が高い。

耐性

ペニシリン系に対する耐性機序 (β -ラクタマーゼの産生と PBP の変異の組み合わせ) によって、4 つに BLNAS、BLPAR、BLNAR、BLPACR に分類される。Hib の 94% は、ヘモシンというバクテリオリシンを産生し、他の莢膜型や無莢膜型、腸内細菌科の多くは感受性を示す。DNA 合成阻害作用を持つと考えられている。また、Hib の全ての株が、IgA1 プロテアーゼを産生する。分離時に莢膜を有していた株が継代を繰り返すうちに莢膜が脱落することがある (S \rightarrow R 変異)。通常の血清型別では、無莢膜型と判定されてしまうが、DNA ハイブリダイゼーションや PCR を用いることで、正確に莢膜型を決定することが可能である。

インフルエンザ菌は、10~30% 程度で β -ラクタマーゼを産生することが知られている。BLPAR や BLPACR が持つ β -ラクタマーゼとしては TEM-1 型と ROB-1 型 (クラス A のペニシリンアーゼ) が知られ、ほとんどは TEM-1 型である。ペニシリンと第 1 世代セフェムを分解するが、第 2~4 世代セフェム及びカルバペネム系抗菌薬は分解せず感受性を示す。クラブラン酸で阻害されるため、AMPC/CVA が有効

である。

インフルエンザ菌の PBP は PBP1A、1B、2、3A、3B、4、5 がある。PBP3A、3B は隔壁合成に必要な細胞壁合成酵素で、PBP3 は *ftsI* 遺伝子にコードされている。BLNAR および BLPACR は、*ftsI* の変異により、アンピシリンに耐性化することが知られている。

ワクチン

日本では、2008 年に Hib ワクチンの任意接種が開始され、2013 年 4 月の予防接種法改正により、Hib ワクチンは定期接種化され、同時に、侵襲性インフルエンザ菌感染症が 5 類感染症全数把握対象疾患に指定されている。Hib ワクチンの普及により、Hib による髄膜炎は激減したが NTHi や Hif による髄膜炎が報告されている。海外では、Hia、Hie、Hif なども報告されている。

また、vaccine failure の原因として、抗 PRP IgG の avidity の低下が考えられている。

■ *Cryptococcus*

酵母様真菌 (担子菌) で、健常者に発症する真菌の代表例。細胞壁は β -1,3-グルカンよりも β -1,6-グルカンを多く含み、 β -1,3-グルカン合成酵素に作用するキャンディンには一次耐性を示す。莢膜は、宿主免疫からの回避に関与しており、また、血清診断の抗原ともなっている。

菌種

クリプトコックス症の大半は、*Cryptococcus neoformans* が原因である。*C. neoformans* には 2 つの変種が知られており、*C. neoformans* var. *neoformans* と *C. neoformans* var. *gattii* と呼ばれていたが、現在では独立した菌種として *C. gattii* とされるようになってきた*1。本菌は、A、B、C、D の 4 つのセロタイプに型別され、他に A と D の混合型である AD がある*2。A、D および

ADは *C. neoformans*、BおよびCは *C. gattii* に一致する。鳥類、特にハトやニワトリの糞で汚染された土壤に多く存在している*3。

感染経路と病型

本菌は、経気道的に体内に侵入し、ほとんどは一次病巣として肺病変で発症（肺クリプトコックス症）するが、脳への親和性が高く、脳髄膜炎を発症することがある。HIV患者においては罹患率が高く、また、明らかな肺病変を示すことなく脳髄膜炎を発症することがあるので、特に注意が必要である。カンジダ属やアスペルギルス属と比較して病原性は強く、健常人にも病気を起こしうるが、健常者の場合には、半数以上が不顕性感染で、検診の胸部レントゲンなどで発見されることが多い。また、発生頻度も、カンジダ症やアスペルギルス症に比べると低く、100万人当たり10人以下である。

診断

確定診断には、顕微鏡で菌を認めるか、菌の培養が必要であるが、血清診断（グルクロノキシロマンナン抗原）が極めて有用で、血清診断（血液・髄液）のみ陽性的の場合（臨床診断例）でも、治療上は確定診断例と同等に扱い、標的治療を行う。

治療

肺クリプトコックス症では、中枢神経病変と基礎疾患の有無を確認し、これらが無い場合には、FLCZまたはITCZで、3ヶ月を目安に治療を行う。FLCZやITCZによる治療に抵抗性を示す場合には、5-FCを併用するか、VRCZやAMPH-Bで治療を行う。脳髄膜炎に対しては、初期治療として2週間以上のAMPH-BまたはL-AMBと5-FCとの併用が推奨される。AMPH-Bは副作用のために長期の治療が困難である場合が多く、F-FLCZまたはFLCZにスイッチして治療を10週間以上継続する。CSFの圧亢進がみられる場

合、初圧が20cmH₂O程度になるまで繰り返しドレナージが勧められる。治療は、症状と髄液所見を指標に行い、抗原陽性的のみ場合が継続する場合でも治療を終了し、注意深い経過観察への移行が可能である。しかし、細胞性免疫不全のある症例では治療が長期にわたる場合が多く、基礎疾患の管理状況などを加味して終了時期を考慮する必要がある。

*1 *Cryptococcus gattii* の高病原性株が近年問題となってきている。

*2 Aは *C. neoformans* var. *grubii*、Dは *C. neoformans* var. *neoformans* と呼ばれ、日本での発症のほとんどがAによるものであり、DとADが少数ある。

*3 鳥の体内には存在しない。鳥の体温は42℃と高く、*C. neoformans* の発育には適さない。

4 髄膜炎以外の重要な中枢神経感染症

概要のみ示す。

■ 単純ヘルペス脳炎

herpes simplex virus 1 (HSV1) により生じる脳炎。多くの場合三叉神経節内に潜伏後、脳内に入り、脳炎を起こす。治療薬は、アシクロビル。

■ 水痘・帯状疱疹ウイルス脳炎

水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) による脳炎。主に神経節内に潜伏し、免疫力の低下に伴い、帯状疱疹や脳炎を起こす。AIDS患者に合併する脳炎が問題になっている。

■ サイトメガロウイルス脳炎

cytomegalovirus (CMV) による脳炎。多くは小児期に不顕性感染し、骨髄組織などに潜伏後、免疫力の低下に伴い、肺炎や脳炎を起こす。特にAIDSは重要な基礎疾患。

■ 急性脊髄前角灰白質炎（ポリオ、小児麻痺）

poliovirus による感染症。野生株によるポリオの発生は、近年では見られなくなった

が、生ワクチンによるワクチンポリオが問題となり、現在では、不活化ワクチンが定期接種となっている。

■ HIV 脳炎 (エイズ脳症)

レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) による感染症。HIV は AIDS の原因ウイルスである。亜急性～慢性の経過をたどる脳炎で、様々な程度の意識障害や認知症の症状に加えて種々の運動障害を呈する。AIDS による日和見感染症による脳炎・脳症との鑑別は困難。

■ HTLV-I 関連脊髄症 (HTLV-I-associated myelopathy, HAM)

レトロウイルスの一種である human T lymphotropic virus-I (HTLV-I) による感染症。HTLV-1 は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスでもある。HAM もしくは ATL の発症率は 1% 以下。

■ 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)

麻疹ウイルス による稀な脳炎。感染後、数年～数十年の経過で脳炎を発症する slow virus infection の一つである。

■ PML

JC virus により惹き起こされる。多くが不顕性感染しているが、免疫能の低下に伴い、再活性化し、増殖を開始して重篤な脳炎を起こす。AIDS に合併することが多い

<参考：髄膜炎の徴候について>

- 項部硬直
- Kernich (ケルニッヒ) 徴候
- Bruzinski (ブルジンスキ) 徴候

仰臥位で、両下肢を進展させた状態で、体幹が挙がらないように頭部をゆっくり前屈さ

せた時に、両下肢の股関節と膝関節が屈曲した場合、陽性と判断する。

● Jolt-accentuation

仰臥位で、頭を左右に素早く回すと頭痛が強くなる。

感度と特異度¹

- 感度 : jolt accentuation 21%、Kernig 2%、Bruzinski 2%、項部硬直 13%
- 特異度 : jolt accentuation 82%、Kernig 97%、Bruzinski 98%、項部硬直 80%。

1 Nakao JH, Jafri FN, Shah K, Newman DH. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. Am J Emerg Med. 2014.

復習ミニテスト

問題 1

髄膜炎の好発年齢別の原因菌を以下の表に示す。1～5に入る適切な原因菌を記せ（学名のみ）。ただし、1,3,5 はグラム陽性菌とする。

	小児		成人		
	2ヶ月未満	2ヶ月以上	50歳未満	50歳以上	免疫不全
1	◎	△			
2 <i>Escherichia coli</i>	◎	△			
3	○	◎	○	○	○
4	○	◎	△	△	
5	○			○	○
6			○		○
7 <i>Staphylococcus aureus</i>					◎外傷など
8 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>					◎外傷など
9 <i>Cryptococcus neoformans</i>					◎

問題 2 問題 1 の表に関して、以下の問いに答えよ。

- 1) ワクチンにより予防可能な病原体を 3 つ選べ。
- 2) 莢膜を持つ病原体を 7 つ選べ。
- 3) グラム陽性桿菌はどれか?
- 4) セフェムが無効で、ペニシリンが有効な病原体はどれか?

問題 1 の答え

- 1 *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus* でも可)
- 3 *Streptococcus pneumoniae*
- 4 *Haemophilus influenzae* type b (Hib、または *Haemophilus influenzae* のみでも可)
- 5 *Listeria monocytogenes*
- 6 *Neisseria meningitidis*

2015 年 1 月 20 日 初版 ver1.00

2020 年 3 月 26 日 最終改訂 ver2.01