

症例報告

## 新生児重症 *Streptococcus bovis* 感染症の 2 例

仙台赤十字病院 総合周産期母子医療センター NICU

竹澤 祐介      新妻 創      渡邊 浩司  
今井 香織      三条 雅敏      高橋 立子  
山田 雅明

### Neonatal Severe Infection of *Streptococcus Bovis* : Report of Two Cases and Review of the Literature

Department of Neonatal Intensive Care Unit, Perinatal Medical Center, Japanese Red Cross Sendai Hospital

Yusuke TAKEZAWA, Soh NIITSUMA, Hiroshi WATANABE, Kaori IMAI,  
Masatoshi SANJO, Ritsuko TAKAHASHI and Masaaki YAMADA

#### 要 旨

*Streptococcus bovis* は健常人の腸内細菌叢に存在するグラム陽性レンサ球菌である。本菌による新生児、乳児での重症感染症（敗血症、髄膜炎）が報告されているが、その頻度は比較的まれであり、その適切な治療期間や予後については不明な点が多い。症例 1 は敗血症を呈し、約 10 日の抗菌薬投与を行った。症例 2 は髄膜炎、菌血症を呈し、循環作動薬や人工呼吸などの集中治療管理を 5 日間程度必要とした。またその後の経過は良好にもかかわらず髄液所見の異常が遷延し、計 100 日の抗菌薬投与を行った。2 症例とも明らかな合併症を呈していない。

**Key words :** *Streptococcus bovis*, meningitis, bacteremia, neonate

#### はじめに

*Streptococcus bovis* (*S. bovis*) は、Lancefield 分類の D 群に属するグラム陽性レンサ球菌であり、健常人の腸内細菌叢に存在する<sup>1)</sup>。 *S. bovis* による感染症は、成人では消化管の悪性腫瘍を基礎疾患に持つ患者で、髄膜炎、敗血症、感染性心内膜炎や骨関節感染などが報告されている<sup>2)</sup>。また新生児、乳児においても敗血症、髄膜炎の症例報告が散見される<sup>3-7)</sup>。しかしその頻度は比較的まれであり、経過や予後には不明

な点が多い。我々は、重症感染を呈した新生児症例を 2 例経験したのでここに報告する。

#### 症 例

症例 1：日齢 38，男児。

主訴：哺乳時の酸素化不良，呻吟，活気不良  
既往歴：母体は 35 歳，1 妊 1 産，今回は排卵誘発剤（hMG）を使用し妊娠した。2 絨毛膜 2 羊膜双胎の第 II 児であり，切迫早産，前回帝王切開の既往のため緊急帝王切開を行った。在

胎 31 週 0 日，体重 1,428 g で出生した。Apgar score は 1 分 9 点，5 分 10 点であった。母体の感染兆候はなかった。

現病歴：出生後，呼吸窮迫症候群のため，気管挿管，人工サーファクタント補充療法を行い日齢 1 に抜管した。その後の経過は良好で日齢 30 に保育器から新生児用ベッドに移し経口哺乳を開始し，体重増加を待って退院する予定であった。日齢 38 に哺乳時の SpO<sub>2</sub> 低下が目立つようになり，その後呻吟，活気不良などを呈したため，保育器に収容し，nasal CPAP での呼吸管理を開始した。

治療開始時現症：体重 2,042 g，体温 36.2°C，心拍数 140 回/分，呼吸数 52 回/分，血圧 56/39 mmHg，SpO<sub>2</sub> 80%，活気乏しく，四肢末梢冷感を認めた。心音，呼吸音は異常なく，大泉門膨隆や項部硬直を認めなかった。外表上および脳・心・腹部エコー上の奇形はなかった。

入院時検査所見（表 1）：血液検査では CRP の軽度上昇と白血球分画の桿状核球の増多を認めた。

治療開始後経過：炎症反応は軽度であった

表 1. 症例 1 検査所見

	第 1 病日	第 2 病日	
白血球数	6.40	16.7	×10 <sup>3</sup> /μl
Stab	21.0	15.0	%
Seg	30.0	35.0	%
Mono	9.0	8.0	%
Lym	39.0	42.0	%
血色素量	10.5	9.3	g/dl
血小板数	51.3	53.4	×10 <sup>4</sup> /μl
CRP	1.0	12.0	mg/dl
静脈血液ガス			
pH	7.18	7.47	
PCO <sub>2</sub>	84.7	42.3	Torr
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	30.7	29.7	mmol/l
髄液所見			
細胞数		3	/μl
蛋白		70	mg/dl
糖		46	mg/dl

が，全身状態が急速に悪化し呼吸性アシドーシスも認められたため，重症感染症を疑い血液培養を行った後 piperacillin (PIPC) 150 mg/kg/day，amikacin (AMK) 20 mg/kg/day および免疫グロブリン 300 mg/day 投与にて治療を開始した。しかし，治療開始 2 時間後には心拍数の低下 (100/分)，体温の低下 (35.5°C) を来し，活気不良も持続するため，過去の咽頭・便の監視培養結果の感受性を参考に PIPC を sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 90 mg/kg/day 投与に変更した。治療開始後 8 時間程度でバイタルサインも含めた諸症状は経時的に改善した。しかし，翌日の血液検査で白血球数の上昇と CRP の著明な上昇を認められたため，髄液検査を施行したが異常は認めなかった (表 1)。経過良好のため 10 日間で治療を終了し，その後の再発を認めなかった。治療終了当日に血液培養から *S. bovis* が検出されたこと，また感受性は使用した 3 剤いずれも良好であることが確認された。極低出生体重児であったため退院時に頭部 MRI，脳波検査，聴力検査 (automated ABR) を施行したが異常は認めず，その後 2 年間外来経過観察を継続しているが，発達も年齢相当であり明らかな後遺症を認めていない。

症例 2：日齢 3，男児。

主訴：発熱，無呼吸発作。

妊娠・分娩歴：母体臍培養で Group B Streptococcus (GBS) 陰性。出産当日母体に発熱があったが，抗菌薬の投与歴は不明である。在胎 37 週 2 日，経膈分娩，体重 2,472 g にて出生した。Apgar Score は 1 分 9 点，5 分 9 点で全身状態は良好であった。

現病歴：日齢 2 より 37.5°C 前後と体温が高めで，哺乳力が少し不良であった。日齢 3 に無呼吸発作が出現したため，当院へ紹介，転院となった。

入院時現症：体重 2,346 g，体温 38.2°C，心拍数 160 回/分，呼吸数 60 回/分，血圧 51/32 mmHg，皮膚色は不良で，Capillary refilling time は 3 秒程度であった。心音・呼吸音は異常なく，大泉門は軽度膨隆していたが項部硬直

表 2. 症例 2 入院時検査所見

白血球数	4.69 ×10 <sup>3</sup> /μl	PT-INR	1.77
Stab	21.0%	APTT	49.8 秒
Seg	12.0%	Fib	476 mg/dl
Mono	13.0%	D ダイマー	3.97 μg/ml
Lym	51.0%	静脈血液ガス	
血色素量	11.3 g/dl	pH	7.12 mmol/l
血小板数	13.6 ×10 <sup>4</sup> /μl	PCO <sub>2</sub>	42.4 Torr
血清 IgG	848 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	18.7 mmHg
血清 IgM	6 mg/dl	乳酸	9.6 mmol/l
血清 IgA	0 mg/dl	髄液所見	
CRP	11.5 mg/dl	細胞数	5,600 /μl
		好中球	90.5%
		リンパ	9.5%
		蛋白	809 mg/dl
		糖	0 mg/dl

は認めなかった。間欠的な四肢の振戦と眼球の左方偏視を認めた。明らかな外表上の奇形は認めなかった。

入院時検査所見 (表 2) : 血液検査で桿状核球割合の増多, CRP の著明な上昇, 代謝性アシドーシス, 高乳酸血症, D ダイマーおよび PT-INR の軽度上昇が認められた。髄液検査では著明な細胞数増多および糖の低値, 蛋白の高値を認めた。

入院後経過 (図 1) : 血液培養施行後, 重症感染症として主に GBS, *Escherichia coli* (*E. coli*) を始めとした腸内細菌および *Listeria* 属を考慮し ampicillin (ABPC) 150 mg/kg/day, AMK 15 mg/kg/day にて抗菌薬投与を開始した。髄液検査にて細菌性髄膜炎が疑われ, 髄液グラム染色ではグラム陽性レンサ球菌が多数認められた。GBS あるいは肺炎球菌を起炎菌と想定し, さらにペニシリン耐性肺炎球菌も考慮し AMK を cefotaxime (CTX) 150 mg/kg/day に変更した。治療開始後も低血圧, 発熱, 末梢冷感持続し, 多呼吸も出現してきた。経胸壁心エコーでは EF 50%, 僧帽弁逆流を認めたが, 明らかな心奇形や疣贅は認めなかった。腹部エコー・脳エコーでも明らかな異常を認めなかった。髄膜炎に伴う敗血症性ショックと判断し,

気管挿管して人工呼吸器管理とし, ドパミン, ドブタミン, 生理食塩水, 炭酸水素ナトリウム, メシル酸ナファモスタット, 免疫グロブリン製剤 500 mg/kg/day, フェノバルビタール 20 mg/kg/day, ラニチジン, ヒドロコルチゾン 10 mg/kg/day などの投与を行い, 集中治療を開始した。第 2 病日には血圧は 72/44 mmHg と上昇し, 他の大きなバイタルサインの変動はなく経過したが, 貧血の進行, 血小板数の減少および高乳酸血症・代謝性アシドーシスの増悪があり循環作動薬をミルリノンに変更し, 濃厚赤血球輸血および濃厚血小板輸血を施行した。第 3 病日も高乳酸血症・代謝性アシドーシスが遷延したため循環動態の安定を目的として濃厚赤血球輸血を行い, また血圧は 80/44 mmHg と高めであったためミルリノンをニトログリセリンに変更した。第 4 病日には解熱し, 他のバイタルサインや検査所見での各種異常値も改善傾向を認めた。第 5 病日に抜管し, また抗菌薬以外の各種薬剤を第 5 病日から第 8 病日にかけて漸減中止した。

第 5 病日に血液培養・髄液培養から検出されていたグラム陽性球菌が *S. bovis* と同定され, その感受性が ABPC に対して良好であったため, CTX を中止し, ABPC 300 mg/kg/day 単剤

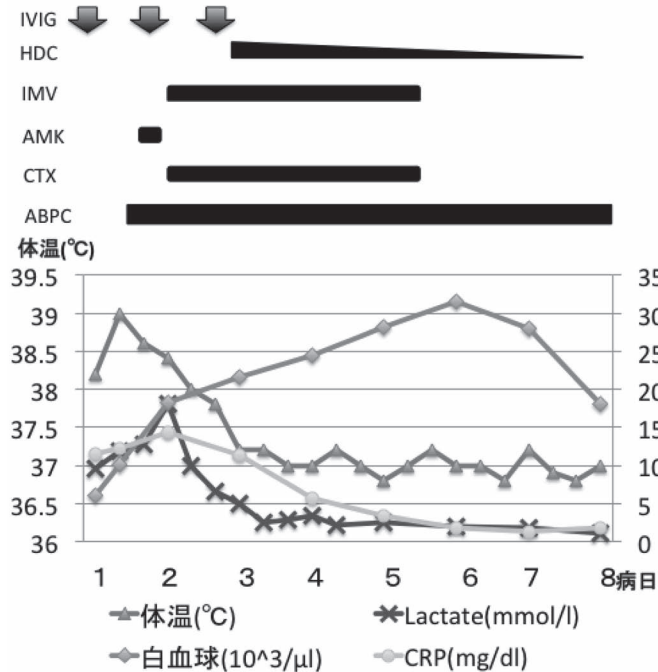


図1. 入院後経過 (症例2)

での治療に変更した。第7病日に行った2回目の髄液検査ではグラム染色および培養で菌は検出されず、検査所見も改善したものの髄液検査の異常値は遷延していた(細胞数 1,540/μl, 多核球 65.2%, 糖 16 mg/dl, 蛋白 152 mg/dl)。同日施行した脳エコーでは明らかな局所病変、脳室拡大などは認められなかった。血液検査では白血球 38,000/μl (Stab 8%, Seg 43%, Lym 37%), CRP 1.3 mg/dl と白血球増多は認めるもののCRPは低下していた。また経胸壁心エコーではEFは70%台に改善し、僧帽弁逆流も消失していた。*S. bovis*に特異的な治療期間は文献上明らかでなかったためIDSAガイドライン<sup>8)</sup>による新生児髄膜炎の治療期間を参考とし、その治療終了日である第21病日に3回目の髄液検査を行い、また同日に血液検査も施行した。血液検査では白血球 10,800/μl (Stab 4%, Seg 38%, Lym 42%), CRP 0.1 mg/dl とほぼ正常値まで改善していたが、髄液異常の改善は軽度(細

胞数 520/μl, 多核球 23.8%, 糖 24 mg/dl, 蛋白 272 mg/dl)にとどまったため、抗菌薬投与を継続した。膿瘍検索目的に第28病日に頭部単純MRIを施行した。右被殻外側にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示す径5 mm以下の信号異常を認めた。第35病日の髄液検査では細胞数の改善を認めず(細胞数 548/μl, 多核球 24.1%, 糖 29 mg/dl, 蛋白 241 mg/dl)。脊髓周囲の膿瘍を検索する目的で第42病日に全脊髄MRIを行ったが異常所見を認めなかった。その後も髄液所見は緩やかな改善を示すものの正常化には至らず(図2)、第61病日には頭部造影MRIも行い初回MRIの所見のフォローを行ったが造影効果を示す病変はなく、初回異常信号域もわずかな縮小を示すのみであった。その後も髄液細胞数の低下を期待してABPCによる治療を継続したが髄液所見は緩やかな改善を示しながらもその髄液異常値は遷延した。第105病日になっても髄液所見は正

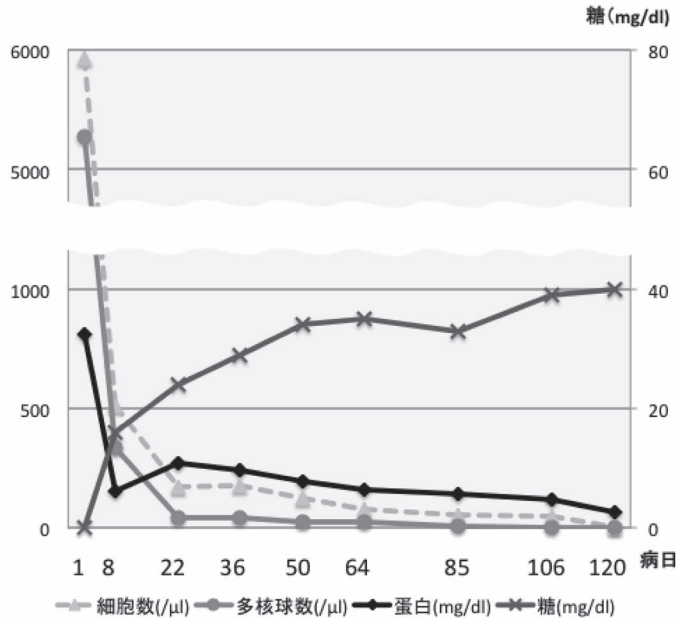


図2. 髄液検査値の推移

常化しないため、Connolly<sup>9)</sup>による報告を考慮し、ご家族の了承を得た上で治療を同日で終了した。第115病日の頭部MRIでは右被殻外側の異常信号は消失しており、第120病日の髄液所見はほぼ正常化していた(細胞数4/μl, 多核球0%, 糖40 mg/dl, 蛋白65 mg/dl)ため、第125病日に退院した。また日齢30に行った聴力検査(automated ABR)では正常範囲内であった。退院前日にインフルエンザ桿菌ワクチン、13価肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチンを接種した。今後外来で経過観察する予定である。

### 考 察

*S. bovis* は幾つかの sub group に分類されるが<sup>1)</sup>、本症例では遺伝子解析での同定はしていないため、分離された起炎菌が sub group の中どの菌種であったかは特定できていない。*S. bovis* の属する Group D Streptococci の中では Enterococcus 属が新生児の菌血症および髄膜炎の原因としてよく認識されており、*S. bovis* は

比較的希であるとされている<sup>5)</sup>。しかしながら *S. bovis* は以前には Enterococcus 属や *S. viridans* と誤認識されていた可能性があり実数は認識されているよりも多い可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。また国内でも正期産・早産のどちらにおいても複数例 *S. bovis* 感染が報告されている。海外の報告では *S. bovis* は GBS 感染と似た臨床症状・経過を示すとされ、しかしその予後は GBS 髄膜炎/敗血症と比較し良好とであるとされている。Gavin らの報告<sup>6)</sup>によると25症例中18例(72%)が菌血症、5例(20%)が髄膜炎、2例(8%)が尿路感染であった。菌血症18例のうち15例(78%)が生後5日以内に敗血症もしくは呼吸窮迫の症状で発症していた。また髄膜炎5例のうち4例(80%)は遅発型(平均28日、9-49日)であった。転帰の記されている18例のうち14例は予後良好であった。本報告は *S. bovis* による正常新生児の早発性細菌性髄膜炎と早産低出生体重児の遅発性菌血症の2例報告であり、現時点での予後は良好で前述の報告と矛盾しない。

本報告の初期治療は症例1ではPIPCとAMK、症例2ではABPCとAMKであった。新生児の重症感染症に対する empiric therapy としてはまず敗血症の場合、早発型（生後7日以内）ではABPCとgentamicin (GM)の併用、また遅発型の院内感染ではvancomycin (VCM)とGMの併用が勧められている。また髄膜炎と判明すれば早発型ではABPC、CTX、GMの3剤併用、遅発型ではABPC、CTX、GMもしくはAMKの3剤併用が勧められている<sup>10)</sup>。これは早発型の敗血症の起炎菌としてはGBS、*E. coli*などの腸内細菌類、*Listeria*属などが想定され、遅発型の敗血症起炎菌としてはそれらに加えて*S. aureus*、Coagulase-negative Streptococci (CNS)、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)などが想定されており、また髄膜炎では外傷や脳外科手術歴のない児では*S. aureus*やCNSによる髄膜炎の頻度は低いためである。本報告に関しては症例1については全身状態が悪化していると判断された際に、PIPCからSBT/CPZに変更している。その時点で少なくとも髄膜炎を考慮し、その有無と起炎菌検索を行っておけばその後の診療での抗菌薬選択および用量の選択に有用であった<sup>15)</sup>ことが予測される。また、過去の監視培養のうち、Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)、*Enterobacter cloacae*、*E. coli*に感受性があるため同抗菌薬を選択したのだが、同様に検出されていたMRSA、CNS、Enterococcus属には感受性はなかった。一般に同抗菌薬はPIPCに比べ、抗菌スペクトラムはGBS、肺炎球菌もカバーしており、腸内嫌気性菌もカバーしているが、主に緑膿菌および腸球菌以外を起炎菌とした胆嚢炎・胆管炎をターゲットとする抗菌薬であり、新生児の敗血症に対して推奨している文献は筆者の検索した範囲では認めず、またリステリア属、Enterococcus属へのカバーがなく、*S. aureus*の感受性も他のセフェム系抗菌薬と比べて良好とはいえないこと、腸内細菌叢へ与える影響も大きいこと<sup>16)</sup>を考慮すると新生児の重症感染症に対する抗菌薬として少なくとも第一選択にはならないと考

えられた。成人の観察研究<sup>17)</sup>ではあるが、MRSAによる菌血症に対する治療でVCM、linezolid、teicoplanin以外の初期治療を行った場合死亡率が7倍になったという報告もある。全身状態次第ではあるが、起炎菌の感受性が決まるまでは、ABPC、GMもしくはAMKの2剤併用あるいはそれに加えてEnterococcus属やCNS、MRSAなどの可能性を考慮したVCMを加えた3剤併用が望ましかったと考えられる。

症例2はまず早発型の菌血症としてABPCとAMKを使用し、髄膜炎と判明してからは髄液グラム染色の結果が連鎖様のグラム陽性球菌であったことから肺炎球菌も想定し髄液移行性が良好なCTXを加え、髄膜移行性の不良なAMKを中止している。結果としては十分な治療であったが発症時の全身状態が不良であったこと、グラム染色でchainとclusterを見分けることがしばしば困難であることを考慮するとEnterococcus属、*S. viridans*、*S. aureus*などのアミノペニシリンやセファロスポロン系抗菌薬に耐性を持つ可能性のある菌種やペニシリン耐性肺炎球菌も想定しVCMの追加を検討すべきであったと考えられる。また、*Enterococcus faecalis*やGBS、*P. aeruginosa*などの敗血症、心内膜炎の治療においては、Post antibiotic effectやシナジー効果を期待してペニシリン系、セフェム系、VCMなどと共にGMなどのアミノグリコシド系を併用する治療<sup>11-13)</sup>が行われている。症例2についても選択肢の1つにはなるが、腎毒性・耳毒性のリスクや、*S. bovis*による感染症そのものに対する治療のエビデンスはないこと、また観察研究ではあるがABPCとCTXの併用療法がABPCとGMの併用療法と同等であったという報告<sup>14)</sup>もあり、症例2についてGMの併用を行うかどうかは議論のあるところであろう。

この症例2では治療経過が良好にもかかわらず髄液の細胞数、糖、蛋白の異常値が遷延し、そのため治療期間が長期にわたることとなった。本邦での細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>18)</sup>では、小児の髄膜炎の治療期間において、

IDSAの基準<sup>8)</sup>を引用しながらも髄液所見の正常化やCRPの陰性化などを目安にする国内の意見を記載しているが、Connollyの報告<sup>9)</sup>によると細菌性髄膜炎での治療反応良好例においてはその治療終了時の髄液検査は髄液細胞数上昇や髄液糖低下の遷延を発見することができるが、それに対して治療期間を延長することは予後改善に寄与しないため、治療終了時の髄液検査そのものを行う必要がないとしている。また筆者の検索した範囲では細胞数増多の遷延が再発につながったという文献は認められなかった。症例2においては、髄液の無菌化の確認に加え画像検査を数回施行し脳膿瘍・硬膜外膿瘍などの合併症がないこと、信号異常の拡大がないことを確認し、また治療終了2週間後にも再検を行うことで抗菌薬投与を終了して問題がないかどうかの確認を行った。しかし合併症のない細菌性髄膜炎に対しての治療期間は約100日におよび、また細胞数などの髄液所見異常が抗菌薬投与終了によってむしろ早期に改善したことと前述の報告を考慮すると、治療を継続するメリットよりも、治療を継続することによる、抗菌薬の副作用の危険性の増加、静脈路確保・腰椎穿刺に伴う患児の侵襲の増大、ライン感染のリスクの増加、入院期間の延長による養育環境の悪化および保護者の負担、コストの増大などのデメリットが上回ったと考えられる。IDSAガイドラインを原則とした治療期間の設定を行い、まず治療開始後数日で髄液の無菌化を確認し、可能であればMRIなどの画像検査を行った上で治療終了時の髄液検査再検は不要とする選択肢もあったと考えられた。

#### おわりに

*S. bovis*による重症感染症を呈した新生児髄膜炎と敗血症の2症例を経験した。新生児の感染報告は散見されるが、症例数は少なく不明な点も多い。正常新生児、早産児、早発発症、遅発発症のいずれも認められ、また初期の段階ではGBSや*S. aureus*、Enterococcus属などの重

症もしくは耐性菌を考慮するグラム陽性菌感染症と区別をつけることが難しい。そのため初期治療および治療期間を含めたフォローアップには議論の余地があり、今後の症例の集積が必要と考えられた。

#### 引用文献

- 1) 河村好章：ブドウ球菌とレンサ球菌の分類・この10年の変遷。モダンメディア **51**：313-327, 2005.
- 2) Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar F: The association of *Streptococcus bovis/galloyticus* with colorectal tumors: The nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res* **30**: 11, 2011.
- 3) 佐藤琢史, 中川 剛, 佐治くみ子, 他: *Streptococcus bovis*による新生児遅発性敗血症を認めた低出生体重児の3例。日児誌 **116**: 760-761, 2012.
- 4) 友田 彩, 増田公美, 三宅史人, 他: 当院で経験した *Streptococcus bovis*による新生児重症感染症の2例。日周産期・新生児会誌 **49**: 711, 2013.
- 5) 長井健祐, 後藤憲志, 廣瀧慎太郎, 他: 初回髄液検査に異常を認めなかった *Streptococcus bovis*による乳児細菌性髄膜炎の1例。感染症誌 **82**: 26-29, 2008.
- 6) Gavin PJ, Thomson RB, Jr, Horng SJ, et al: Neonatal sepsis caused by *Streptococcus bovis* variant (bio-type II/2): report of a case and review. *J Clin Microbiol* **41**: 3433-3435, 2003.
- 7) Grant RJ, Whitehead TR, Orr JE: *Streptococcus bovis* meningitis in an infant. *J Clin Microbiol* **38**: 462-463, 2000.
- 8) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **39**: 1267-1284, 2004.
- 9) Connolly KD: Lumbar punctures, meningitis, and persisting pleocytosis. *Arch Dis Child* **54**: 792-793, 1979.
- 10) Morven SE, Carol JB: Bacterial infections in the neonate. Sarah SL, Larry KP, and Charles GP eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. 7. Saunders, 2012.
- 11) Baker CN, Thornsberrry C, Facklam RR: Synergism, killing kinetics, and antimicrobial susceptibility of

- group A and B streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* **19** : 716-725, 1981.
- 12) Isaksson B, Hanberger H, Maller R, et al : Synergic post-antibiotic effect of amikacin in combination with beta-lactam antibiotics on gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* **28** : 25-34, 1991.
- 13) Isaksson B, Hanberger H, Maller R, et al : Synergistic post-antibiotic effect of amikacin and beta-lactam antibiotics on *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* **27** Suppl C : 9-14, 1991.
- 14) Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, et al : Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis* **56** : 1261-1268, 2013.
- 15) Malbon K, Mohan R, Nicholl R : Should a neonate with possible late onset infection always have a lumbar puncture? *Arch Dis Child* **91** : 75-76, 2006.
- 16) 神吉耕三, 宮地良和, 岡野裕二, 他 : 小児におけるセフォペラゾンの腸内細菌叢へ及ぼす影響と下痢発症頻度. *感染症誌* **61** : 1257-1263, 1987.
- 17) Gomez J, Garcia-Vazquez E, Banos R, et al : Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia : the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **26** : 239-245, 2007.
- 18) 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. *神経治療* **24** : 3-64, 2007.

(No. 416 2014.3.3 受理)