

エリスロマイシンの髄腔内使用経験

岡山大学陣内外科

西 本 詮

(原稿受付 昭和37年9月18日)

ADMINISTRATION OF ERYTHROMYCIN INTO SUBARACHNOID SPACE FOR TREATMENT OF POSTOPERATIVE MENINGITIS

by

AKIRA NISHIMOTO

Dept. of Neurological Surgery
Okayama University Medical School

Erythromycin (Ilotycin) was injected intrathecally, intracisternally and intraventricularly in two cases repeatedly for the treatment of postoperative suppurative meningitis, with a dosis of 12.5 mg to 25 mg in 10 cc of physiologic saline solution for one injection. Low back pain was temporarily noted at the time of intrathecal injection by lumbar puncture, but otherwise, no side-effects were observed. One case, who was given approximately 400 mg of Ilotycin by these methods, has been working in full activity without any disorder for two years. The other died from the original disease, whose autopsy findings, however, revealed no reactive signs in the ependyma, choroidal plexus or arachnoid membrane secondary due to the administration of Ilotycin.

Therefore, it would be concluded that Ilotycin can be effectively used intrathecally and intraventricularly, if its dosage, concentration and speed of injection are carefully considered.

まえがき

化膿性髄膜炎は化学療法の進歩とともに次第に減少してきているが、その反面、一旦発生した髄膜炎の治療は、起炎菌の耐性が強いために、かなり困難な場合が多くなつたように思われる。とくに術後髄膜炎は、手術前後に抗生剤を用いることが多いため、その治療は一層困難である。現在抗生剤は種々優秀なものが生産されているが、内服や注射のみでは、髄液内有効濃度に達するものが一つもないため、髄膜炎に対しては、結局直接髄腔内に投与する以外には有効な治療法はない。

ところが薬剤によつては、髄腔内投与は、その刺激

のため激しい疼痛をきたしたり、あるいは癒着性蜘蛛膜炎を惹起し、さらに神経組織の変性壊死をきたす場合もあつて、その使用にあつては、薬剤の選択・使用量・濃度・注入部位などについて、慎重な考慮が必要であることは論をまたない。

著者は最近術後髄膜炎の2例を経験し、菌耐性検査の結果により、エリスロマイシンの髄腔内投与を試み、2,3の知見をえたので報告する。

症 例

症例1：藤○忠○ 22才 男

昭和35年6月27日、副鼻腔炎手術を受け、楔状洞清掃中に突然大出血をきたし、ガーゼタンポンを充填し

たまま手術を終了した。翌日 39.6°Cに発熱し、頭痛及び2回の嘔吐があり、毎日アクロマイシン、クロロマイセチン、ララマイシン、マイシリン等の投与を受け、体温は37.4°C位までに下降していた。7月4日ガーゼタンポンを抜去したところ、再び38.8°Cまで発熱し、翌日より頭痛増強し、嘔吐2回あり、項部強直・Kernig 症状陽性となり、定型的な髄膜炎症状をきたし、大学病院に入院した。

体格・栄養は中等度であるが、憔悴し、意識は嗜眠状である。反射は一般にやや亢進しているが、髄膜炎症状以外には、神経学的に異常所見を認めない。血液所見は、赤血球数375万、白血球数6300、Hb 80%。髄液瘻があり、体位変換に際して右鼻腔より約10cc位の髄液の排出をみ、それと同時に激しい頭痛を訴えるようである。7月7日腰椎穿刺を行うに、ほとんど純血性の髄液約6ccを吸引し、さらに大槽穿刺を行つたところ、やはり血性の髄液約4ccをえた。そこでとりあえず、水性ペニシリン1万単位を大槽内に注入した。髄液を培養したところ、肺炎菌と思われるグラム陽性の双球菌を認め、耐性検査では、エリスロマイシン卅、ロイコマイシン卅、サルファ剤卅の感受性があり、それ以外にはすべて耐性が認められた。

その後毎日ペニシリン2万単位あるいは10%ホモスルファミン2ccを腰髄腔あるいは大槽内に投与し、同時に生理食塩液による洗滌を併せ行つたが効果なく、瞳孔左右不同(右<左)なども認められるようになり、7月11日の髄液内白血球数は5360/3であつたので、12日よりエリスロマイシン(静注用アイロタイシン)12.5mgを生理食塩液10ccに溶解して、腰髄腔あるいは大槽内に緩徐に注入した。腰髄腔内注入の際、腰背痛を訴えたが一時的であり、大槽内注入ではとくに頭痛などの副作用は認められなかつた。注入は隔日に行い、18日には細胞数896/3、23日には468/3となり、症状は次第に軽快し、意識明瞭となり髄液瘻も閉鎖したので、26日からはホモスルファミン注入にきりかえた。ところが28日には再び頭痛を訴え、細胞数は4800/3となり、悪化する傾向が見えたので、エリスロマイシンの注入を再開した。その後8月22日まで、1回の注入量は12.5mgより25mgまで、隔日あるいは毎日行つたのであるが、7月31日より次第に食欲が出はじめ、8月9日より下熱しはじめ、症状は非常に好転した。8月22日細胞数はなお110/3であつたが、一般状態が正常となつたので、その後注入を中止し、9月8日なんらの神経学的症状を残さず、元気に歩行退院した。その

後患者は旧職に復し、2年後の今日も全く健康に働いている。

症例2：平○国○ 14才 男

10才頃より両下肢の倦怠感があり、次第に視力障害、歩行障害ならびに肥胖を訴えるようになり、昭和35年5月25日入院した。

身長139.5cm、骨格は普通であるが、体重44kgでDystrophia adiposo-genitalis 様肥胖を示し、頭部は水頭症様に増大し、頭囲59cm。泉門は既に閉鎖し、縫合離開も認められないが、頭蓋単純レ線像にてかなりの指圧痕がみられ、とくにトルコ鞍は著明に拡大している。しかし限局性の骨萎縮や石灰沈着は認められない。視力は右0.1、左0.01で、視野は非常に狭くてほとんど測定不能であり、両側炎性視束萎縮を認め、詳細に病歴を問えば、以前両耳側半盲の時期があつたと思われる。尿量は1日770cc、比重1020で、その他の異常はない。視力障害のため、歩行不自由であるが、失調症や麻痺は認められず、その他の神経学的所見も陰性である。

腰椎穿刺では、臥位にて初圧350mmH₂O、5cc排出して、290mmH₂O、血液所見は、赤血球350万、白血球5000、Hb76%、血清Na140mEq/l、K4.5mEq/l、Cl100mg/dl、空腹時血糖80mg/dl。

右総頸動脈より施行した脳血管撮影では、前大脳動脈が弧状となり、著明な内脳水腫を思わせるが、それ以外には、トルコ鞍部などに特別の異常を認めない。

6月17日右前頭部開頭を行う。前頭葉下面を經由して視束交叉部に達すると、両側視束は白濁せる蜘蛛網膜に蔽われ、これを摂子にて除去すれば、淡黄色の髄液の流出を認めた。視束は両側とも白く扁平に萎縮していたので、この交叉部蜘蛛網膜を出来る限り除去した。第3脳室の前壁が膨隆しているのを、これを正中線上で破つたところ、髄液の流出を認めた。この前壁は紙のように薄くなつて居り、第3脳室造瘻術の意味で、この部に径約1cmの開口部を作つた。トルコ鞍内には、腫瘍その他の異常を認めないので、そのまま閉頭した。

術後数日間は経過順調で、自覚的に視力がやや改善されたように思われたが、その後次第に脳圧亢進症状があらわれ、頭痛・嘔吐がひどく、意識が次第に濁濁してきたので、6月26日左前角より脳室ドレナージを施行、減圧をはかつた。ところが数日後、この部より感染し、髄液に白濁を認め、挫滅脳組織が混するに到つた。培養の結果、グラム陰性及び陽性の双球菌を認

め、耐性検査では、エリスロマイシンH、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、ストレプトマイシンの感受性があり、他は耐性である。そこで7月1日より6日間、エリスロマイシン（静注用アイロタイシン）25mgずつ1日2回、6日間連続脳室内にドレナージ管を通じて注入した。すなわち毎回脳室内髄液約10ccを吸引して、これに薬液を稀釈し、徐々に注入したが、頭痛その他の副作用は全く認められなかった。7月7日の検査では、髄液はほぼ淡黄色透明になり、細胞数は187/3、蛋白129mg/dl、Nonne, Pandy共に陽性であり、耐性検査は前回同様であった。

7月20日 Myodil 注入による脳室造影を行ったところ、第3脳室の中央部に停滞し、それ以下には下降しないが、その辺縁はむしろ平滑で、腫瘍像のようには思われない。一般状態の回復を待つて、Torkildsen 手術などの髄液誘導術を行うつもりであったが、全身状態の好転がみられず、諸種の事情もあつて荏苒日を送るうちに次第に意識濁し、高熱をきたし、9月5日死亡した。

剖検所見：右前頭葉（開頭部）は軟化壊死に陥つて居るが、著明なことは、両側大脳半球に多数の嚢胞が認められることである。その大きなものは直径2～3cmあり、小さなものは鏡検で証明しうる程度であるが、いずれもその内面は平滑で、鏡検により明らかに脳室上皮を有し、先天性の脳孔症と考えられる。両側側脳室、脈絡叢の上皮および蜘蛛膜は平滑でほとんど異常を認めず、鏡検によつても、一部フィブリンを附着せる以外に炎症性変化はほとんど認められなかった。これに反し、脳実質内右視床部に鏡検により数ヶの小さな化膿巣が認められた。

総括ならびに考按

症例1は副鼻腔炎手術後の髄液瘻感染による化膿性髄膜炎であり、耐性検査でエリスロマイシン感受性を認め、腰椎穿刺ならびに大槽穿刺により、エリスロマイシンの注入を長期にわたつて繰返して行い、髄液瘻の閉鎖後、順調に治癒し、2年後の今日全く障害を残さず元気に働いている例である。また症例2は開頭術後、脳室ドレナージより感染した化膿性髄膜炎であり、耐性検査で、やはりエリスロマイシン感受性を認め、脳室内に直接エリスロマイシンの注入を繰返し、一応効果を認めたものの、ついに不幸の転帰をとつた例であり、剖検により、瀰漫性の脳孔症と、一部化膿性脳炎が認められた。この例においては脳室内及び蜘蛛

網膜にほとんど変化がみられず、また髄液所見などからも、エリスロマイシンの脳室内注入により、髄膜炎が消褪したことが考えられる。

最近抗生剤の進歩により術後の化膿性髄膜炎の発生はほとんどみられなくなつたが、それだけに一旦発生すれば、起炎菌の耐性のため、その治療は非常に困難である。しかも現在の抗生剤では、内服または注射によつては、髄液内有効濃度はえられず¹⁾、髄腔内に直接投与する以外には、化膿性髄膜炎の的確な治療法はないと思われる。髄腔内使用で最も問題になるのは、髄膜及び神経組織に対する刺激作用であるが、金野教授の家兎を用いての実験では、抗生物質はいずれも刺激性があり、エリスロマイシンが最も強く、次いでクロラムフェニコール、オーレオマイシン、ストレプトマイシン、ペニシリン、テラマイシンの順序で、最後の2者を除けば、刺激は24時間後にもなお残存していたと云う²⁾。刺激性は濃度・使用量・注入速度・注入部位などにより左右されると考えられるが、著者の経験では、エリスロマイシン（静注用アイロタイシン）12.5mgないし25mgを10ccあるいはそれ以上の生理食塩液に溶解し、徐々に注入すれば、腰髄腔内投与の際に、注入時一時的腰痛を訴える以外には、ほとんど副作用はないものと思われる。著者は腰髄腔・大槽・脳室内に連続して繰返し投与を試み、とくに第1例には長期にわたり投与を行つたのであるが、2年後の今日元気に勤務しており、なんら後障害を残さなかつたのである。また死亡せる第2例では、蜘蛛膜や脳室上皮を検索したところ、とくに薬剤の作用と思われるような変化を認めえなかつた。著者のペニシリンやサルファ剤の髄腔内投与経験からみれば、エリスロマイシンは投与時の疼痛がたしかに強いように思うが、上述の如く他の副作用が認められないので、髄腔内に充分使用しうる薬剤であると考え、とくに最近の起炎菌の耐性検査では、刺激が少く副作用の点で安全なサルファ剤やペニシリンに対しては、ほとんどの場合耐性が認められ、効果の点でどうしても他の抗生剤を用いなければならない場合が多い。エリスロマイシンは耐性検査では、諸種抗生剤中、感受性が非常に強い場合が多く、前記2例も検査の結果使用したのであるが、量と濃度および注入速度に注意さえすれば、充分髄腔内使用が可能であり、しかも著明な効果を期待できると信ずる。

む す び

術後化膿性髄膜炎2例に対し、エリスロマイシンの髄腔内投与を試みた。投与は腰髄腔、大槽および脳室内に1回12.5mgないし25mgを10ccないしそれ以上の生理食塩液に溶解して、徐々に繰返し注入したが、腰髄腔内注入時に一時的な腰背痛を訴えた以外には認むべき副作用はなく、1例は何等障害を残さず2年後元気に勤務しており、1例は死亡したが、剖検所見では、薬液の副作用と考えられるものは認めえなかつた。す

なわち注入量・濃度・注入速度に留意すれば、エリスロマイシンの髄腔内投与は安全かつ有効であると考え

文 献

- 1) Anderson, R. C. et al. : The toxicity and distribution of "Ilotycin" J. amer. pharm. Ass. **16**, 555-558, 1952.
- 2) 金野 巖 : 髄膜・髄液の諸問題, 日本医事新報 **1576**, 2830-2839, 1954.