

化膿性骨髄炎に対する局所持続洗浄療法

抗生物質の局所投与と全身への移行

川 島 真 人

九州労災病院整形外科

(昭和 49 年 9 月 5 日受付)

I. 緒 言

化膿性骨髄炎は、化学療法法の導入により病態、治療、予後に大きな影響を受けていることは周知の事実である。血行性骨髄炎の死亡率は、ペニシリン登場以前は10~20%という高率のものであったが、抗生物質の出現によって死亡率は著しく減少し、現在では殆んど零に近いほどになっている。しかし、いつたん発症した骨髄炎は、初期に適切な治療が行なわれなかつた場合は思わぬ難治性のものとなり、度々再発をくり返して長期の入院を強い、四肢の変形や関節の機能障害を残して患者に多大の精神的、肉体的苦痛を与えている。

さらに最近、骨折の治療として骨接合の金属材料が進歩し、安易に骨接合術が行なわれる傾向があり、それに伴う感染や、交通事故、労災事故による開放骨折に伴う感染による骨髄炎が増加し、その治療を著しく複雑かつ困難なものとしている。

われわれは、骨の感染症の特色として、局所の骨壊死をきたすため、いくら抗生物質を全身に投与しても局所の病巣濃度が十分に上昇しないことに注目して、局所に抗生物質を投与することによって良好な成績を得ることができたのでその具体的方法と成績について報告する。

II. 骨髄炎の治療

骨髄炎は原始人の骨にも見出されるように古い歴史をもっており、その治療法は、ローマ時代に GALEN が病巣ドレナージをしたのにはじまり、PARÉ の Hot Oil 療法、BAER のうじ虫療法等を経て、ORR (1927) の搔爬開放療法によって今日の基本的治療法が確立した。

CARREL (1915) は、感染創に対して殺菌剤である Dakin 液による持続洗浄を行なつて良好な結果を得たことを発表、SMITH-PETERSEN はガラスやバイタリウムのカニューレを病巣に固定して局所をペニシリン溶液で洗浄、GRACE & BRYSON (1945) も 0.1% Sodium Tetracycl Sulfate とペニシリンの溶液を局所投与した。

その後、MITRA (1956)、GOLDMANN (1960)、MC ELRENNY (1961) は、ビニールチューブを留置して病巣を抗生物質を含んだ溶液で持続洗浄し、今日のわれわれの方法の基礎を築いた。COMPÈRE (1952) は洗浄液にア

レベールを追加することにより壊死物の溶解、洗浄効果が上ることを報告、CRAWSON (1965)、DOMBROWSKI (1966)、DILMAGHANI (1969)、WEST (1970)、ANDERSON (1970)、JOSEPH (1971) の報告が続いている。

わが国では、渡辺 (1965)、三好 (1966)、服部 (1967)、宮城 (1968)、川島 (1971) の報告が主なものであり、いずれも好い結果を得ている。局所持続洗浄が従来の方法に比較して優れている点は、(1) 搔爬したあと病巣を持続的に洗浄することにより病的産物を洗い出してしまう、(2) 抗生物質を高濃度のまま局所に注入できる、(3) 創治癒が速く、入院治療期間が短縮できる、(4) 再発率が低い、という点である。短所としては、(1) 後出血が時に多いことがある、(2) チューブの閉塞や液漏れ等管理に手間がかかる、(3) 洗浄期間中は患者がベッドから離れられない、等が上げられる。われわれは以上の短所を克服するため、独自の装置をつくり難治性の骨髄炎の治療を行なつてきた。

Fig. 1 Schema of continuous local washing therapy

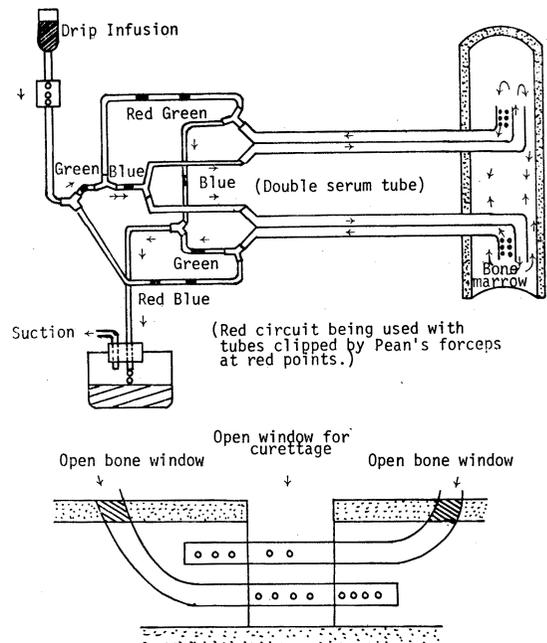


Table 1 Composition and quantities of the washing solution

A) Per 500 ml of physiological saline	(1) Antibiotics	Most effective against causative microorganisms 500~1,000 mg (ABPC, SM, CP, etc.) Millions of units (PC, CL, etc.)
	(2) Alevoire®	60 ml
	(3) Urokinase®	1,000 units
B) Total quantities used	Day of operation	5,000~6,000 ml
	1st day	5,000 ml
	2nd day	4,000 ml
	3rd day and after	3,000 ml

Table 2 Microorganisms detected during continuous washing and their sensitivity (excluding presumably causative microorganisms)

Micro- organism Anti- biotic	<i>Pseudo- monas aeruginosa</i>	<i>Alcali- genes faecalis</i>	<i>Staphylo- coccus epidermidis</i>	<i>Citro- bacter</i>	<i>Escherichia coli</i>
CP	—	—	+++	++	++
SM	—	—	+++	—	++
TC	—	+++	+++	+	++
KM	++	—	+++	—	++
ABPC	—	—	+++	++	+++
GM	+++	+++	+++	+++	+++
CER	—	—	+++	—	++
CET	—	—	+++	—	++
CEX	—	—	+++	—	++
CEZ	—	—	+++	—	++
NA	—	+	—	+	+
CL	+++	+++	—	+++	+++
ft	—	—	—	—	—
PC	—	—	+++	—	—
EM	—	—	+++	—	—
OM	—	—	+++	—	—

III. 局所持続洗浄療法の実際

本療法の適用は、急性血行性骨髄炎で保存的に抗生物質の全身投与、局所の安静を行なつても炎症症状が 48 時間以内に改善しないか、または増悪するもの、原因の如何を問わず慢性骨髄炎に対して行なつてゐる。

手術に先立つて断層撮影、瘻孔造影を行なつてあらかじめ病巣の範囲を予測しておく。術前 3 時間前から、抗生物質を全身投与して局所搔爬による病巣の拡大、菌血症を予防する。瘻孔から稀釈したメチレンブルーを注入し、着色した不良肉芽を切除し、電気鋸を使用して骨に開窓、腐骨除去、骨髄搔爬を行なう。留置するチューブは 2 重管セーラムチューブ 18 号 (アーガイル) を 2 本、骨の開窓部の近くに ϕ 6 mm のドリルでななめに穿孔し、そこから骨髄腔に挿入し中で交叉させる。チューブ

は、創から 5 cm 以上離れた健康皮膚部に引き出し、腹膜ボタンで皮膚に固定する。これにより、漏れが防止できるようになり、2 次感染や患者の不快感を減少させることができた。この装置を維持する上で最も難点は凝血や壊死物によるチューブの閉塞であり、Fig. 1 に示すような閉塞防止回路で、赤、青、緑のテープ部をペアンではさむことにより注入排液の方向を逆にしたり、赤→青→緑と回路を変更することによつて洗浄の持続をはかることができた。

排液用チューブの先端は低圧持続吸引器に注入用チューブは抗生物質をいれたヴァイアルに結合し、持続的に注入排液を行なつてゐる。

洗浄液の組成は、生食水 500 ml に対して抗生物質を 0.5~1.0 g, アレバール 60 ml, ウロキナーゼ 1,000

Fig. 2 Causes of infection

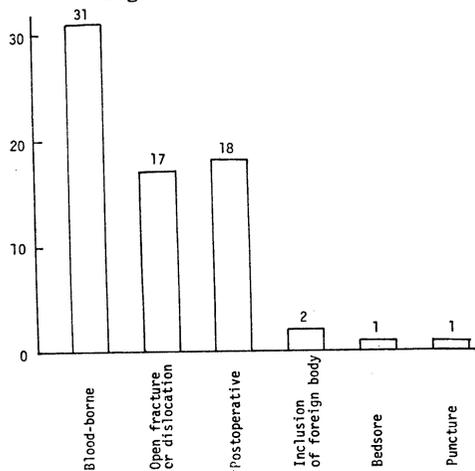


Fig. 3 Affected site

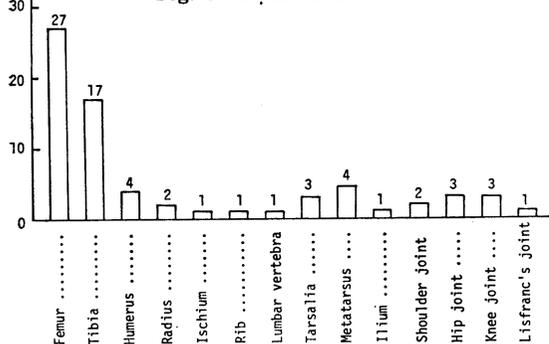


Fig. 4 Period from onset of disease to onset of washing therapy

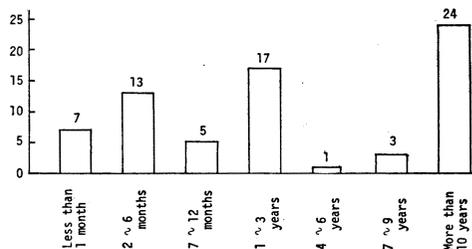
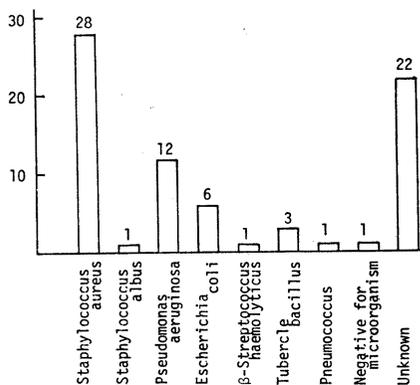


Fig. 5 Causative organisms



単位からなり、術当日 5,000~6,000 ml, 第1日 5,000 ml, 第2日 4,000 ml, 第3日以降 3,000 ml 持続的に流している (Table 1)。

抗生物質は起炎菌が判明しておればそれに最も感受性の高いものを使用し、不明の時は TPG, SBPC, CBPC, GM や ABPC+MCIPC 等、抗菌スペクトルの比較的広いものを使用することを原則としている。アレバールは、膿汁、壊死物を溶解して洗浄効果を高め、抗生物質が細菌に到達し易くする目的で用い、ワロキナーゼは線維素を溶解することによつて同様の効果と血栓形成によるチューブの閉塞を防止する目的で用いている。

術後は、少なくとも1週間は毎日 Hb, Ht を測定し、出血による貧血を観察する。血沈は週2回行なっている。排液の培養は3日目から行ない生食水 500 ml で洗浄後5分間ブルーさせ、出てくる排液を採取して行なっている。だいたい1週間で陰性になるが、その後から2次感染菌が検出されることがあり、感受性を調べて適宜抗生物質の変更を行なう (Table 2)。

チューブ抜去の時期は、排液培養が3日以上陰性に行なっていること、排液 pH の下降、排液沈渣中の蛋白量、

白血球数の減少を指標として局所症状、全身症状を観察の上、決定しているが、最低 14 日間を行なつたほうがよい。

洗浄中は、抗生物質の全身投与を行ない、術後3カ月は経口投与を連続して行ない、その後7カ月は月に1週間だけ投薬して再発を予防している。

IV. 症例の検討

Table 3 Rates of resistant strains of *Staphylococcus aureus*

	%
PC	29
SM	7
CP	0
TC	7
KM	7
EM	43
GM	0
CER	0
CBPC	0

1970 年来、本療法を施行し術後1年以上を経たものは 70 例であり、再発は 5 例 (7%) である。これは従来の方法で当院で治療した症例 158 名のうち再発率 22% (里村-加茂) と比較すると約 3 分の 1 以下になっている。文献的にみると持続洗浄を行なつた再発率は DOMBROWSKI 23%, COMPERE 28%, ANDERSON 10% と決して悪い成績ではない。

感染原因としては、血行性 31 例と最も多く、次いで術後感染 18 例、開放骨折または脱臼 17

例, 異物刺入2例, 褥創1例, 穿刺1例である。術後感染の比率は最近上昇しており, 医原病とも考えられ, これらは初期治療を整形外科以外のところで受けたものに圧倒的に多いことは社会的問題である (Fig. 2)。

発症部位は大腿骨 27 例と最も多く, 次いで脛骨 17 例, 上腕骨 4 例, 中足骨 4 例の順である。荷重肢に発症が多いことは患者の社会復帰に重要な関係があり, 治療が長期間にわたった場合の精神的, 肉体的, 経済的苦痛を充分くみとつて治療を行ない, 治療に協力してもらう

ようケースワーカーとも相談する必要がある (Fig. 3)。

発症から洗浄施行までの期間は 10 年以上が 24 例もあり, 次いで 1~3 年 17 例, 2~6 カ月 13 例, 1 カ月未満 7 例, 7~12 カ月 5 例, 7~9 年 3 例, 4~6 年 1 例である。10 年以上もの症例が 34% もあることはこの疾患の難治性を物語るものであり, これらの人々の中には何回もの手術と再発に治療をあきらめ自宅で漫然とガーゼ交換していたもの, 病院を転々と換え何十回もの手術をうけていたもの等, 最も働き盛りを虚しく費してし

Table 4 Blood levels of topically administered antibiotics

Postoperative days	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)						
	Upper column : 9-hour blood				Lower column : 16-hour blood		
	ABPC	CET	CBPC	SBPC	TPG	TPG	TPG
1	0.028 0.016	1.38 1.10	0.9 8.0	0 0	0 0	— —	0 0
2	0.150 0.017	2.05 1.38	3.9 0	0 0	0.3 0.3	— 11.7	4.0 0
3	0.245 0	1.20 1.47	0 4.8	0 —	1.0 0	1.5 0.2	0 0
4	0 0	0.90 0.72	0.7 0	— —	0.3 0	0 0	0 0
5	0.062 0.815	0.68 0.73	0 0	0 14.6	0.6 0.3	— —	0 —
6	0.017 1.270	0.10 0	0 0	0 13.6	0.3 —	0 0	— —
7	2.700 1.350	0 0	0 0.6	0 31.9	— —	0 0	0 3.9
8	0 0	0 0	4.3 10.2	0 3.8	0.5 0	0 2.2	0.4 0
9	0 0	0 0	0.6 1.0	0 0	0.3 0	0 0	0 1.8
10	0 0	0 0	0 0	0 —	1.6 1.0	0 0	0.4 —
11	0 0	0 0	0 0	— —	0.6 0.5	0.9 —	1.1 —
12	0 0	0 0	0 0	0 4.1	0.3 4.7	— —	1.4 —
13	0 0	0 0	0 0	0 0	2.3 —	0 0	— —
14	0 0	0 0	0 0	0 3.3	0.6 —	0 —	2.8 —

まつたものも多い (Fig. 4)。

起炎菌としては黄色ブドウ球菌が 28 例, 緑膿菌 12 例, 大腸菌 6 例の順であり, 中には結核菌と黄色ブドウ球菌との混合感染もあつた。最近の特色として以前大半を占めていた黄色ブドウ球菌の比率が 40% しかなくグラム陰性桿菌である緑膿菌, 大腸菌が増大していることである (Fig 5)。

黄色ブドウ球菌の抗生物質に対する耐性率を栄研 3 濃度ディスク法で調べると EM には 43%, PC 29% と

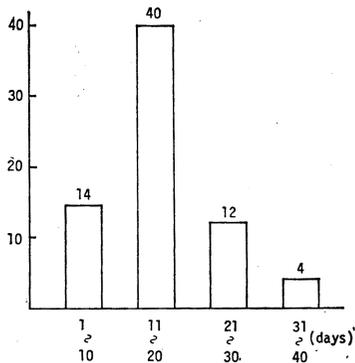
耐性率が高く, 次いで SM 7%, TC 7%, KM 7% であり, CP, GM, CER, CBPC には耐性菌が存在しなかつた (Table 3)。

洗浄期間は最低 5 日, 最長 40 日であり, 11~20 日が 40 例と最も多く, 1~10 日が 14 例, 21~30 日は 12 例, 31~40 日 4 例となつている。最近では局所の洗浄を徹底化するため最低 14 日間を行なつている。ウログラフィンを洗浄剤に加えてレントゲンにて局所の観察を行なつたところ, 14 日を過ぎるとプーリングスペースが

Table 5 TPG Concentrations in used washing solution

Postoperative days	TPG Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	Case I	Case II	Case III
.1	1091.9 —	110.0 75.7	— —
2	— 1565.0	110.0 41.7	1298.0 —
3	1584.1 1433.3	371.3 —	1350.0 —
4	1603.1 1469.7	— —	— —
5	1069.3 1518.2	117.3 269.0	1345.0 643.0
6	1495.7 —	— —	1253.0 1070.0
7	— —	— —	1325.0 775.0
8	1469.7 1171.6	261.3 —	— 928.0
9	1001.7 1443.7	— —	1353.0 1030.0
10	1487.0 1670.7	— —	— —
11	1260.0 1104.0	— —	— —
12	1428.1 1565.0	— —	— —
13	1447.2 —	— —	1298.0 —
14	1577.2 —	— —	— —

Fig. 6 Washing periods



次第に小さくなっていくのがみられ、余り長期に行なつても意味がないと思われる。だいたい2週間から4週間で充分である (Fig. 6)。

V. 局所投与した抗生物質の全身への移行

従来、新しい化学療法剤が登場しても骨髄中への移行を調べたものは少なく、いわんや骨髄中に局所投与した化学療法剤が全身へどれくらい移行したかを調査した報告は極めて少ない。

われわれは、ABPC, CET, TPG, SBPC を局所洗浄剤として使用し、全身への移行を9時、16時の血中濃度を測定することによって調査してみた。この期間中、抗生物質の全身投与は全く行なわず、局所の抗生物質投与量は、第1日10g、第2日8g、第3日以降6gになるように洗浄液量を調節した。

その結果は最高血中濃度は ABPC で $2.7 \mu\text{g/ml}$ 、CET で $2.05 \mu\text{g/ml}$ 、CBPC で $10.2 \mu\text{g/ml}$ 、SBPC で $31.9 \mu\text{g/ml}$ 、TPG で $11.7 \mu\text{g/ml}$ と1g筋注量ほどにも達しないことが判明した。すなわち、本療法では、局所からの抗生物質の吸収はごくわずかであり、全身へは移行し難いことが判明した。この点は、たんに局所注入するだけでなく、低圧持続吸器で排出するためであろうと考えられ、本療法では全身に投与すれば副作用の強い抗生物質も安全に投与できることがよく理解されるであろう (Table 4)。

局所の病巣内濃度はこれに反して、ひじょうに高くなることが考えられ、理論的には洗浄溶液内の抗生物質濃度になるはずであるが、実際には局所の滲出液や血液によつて希釈されることが考えられる。そこで TPG を使用して排液中濃度を測定してみた。それによると排液中の TPG 濃度は、最低 $41.7 \mu\text{g/ml}$ 、最高 $1,603.1 \mu\text{g/ml}$ と、そうとうの高濃度であり、これくらいの濃度であれば十分に細菌に打撃を与えることができるであろうことが理解される (Table 5)。

VI. 結 語

(1) 難治性の骨髄炎に対して局所持続洗浄を行ない、術後1年以上を経過した70例を検討し、65例に好結果を得た。

(2) 感染原因としては血行性が最も多いが、次いで術後感染が18例もあり、初期治療の重要性を痛感、安易な観血出術をいましめる必要がある。

(3) 発症から洗浄施行までの期間は10年以上が24例もあり、骨髄炎の難治性を再認識し、本療法が難治性克服の基本的な治療となることを結果が示している。

(4) 起炎菌として黄色ブドウ球菌が28例あり、緑膿菌、大腸菌が占める比重が大きくなっていることも注目すべきである。

(5) 黄色ブドウ球菌の耐性率は EM 43%、PC 29% と高く、SM 7%、TC 7%、KM 7% であり、CP、GM、CER、CBPC には耐性株が存在しなかつた。

(6) 洗浄液組成には、生食水 500 ml に対して抗生物質 0.5~1.0g、アレペール 60 ml、ウロキナーゼ 1,000 単位を用い、術当日 5,000~6,000 ml、次第に減量して術後3日以上は 3,000 ml を持続的に流している。

(7) 洗浄期間は2週間から4週間行ない、排液中の細菌の有無、pH、蛋白量、白血球数を指標として洗浄効果を判定し中止している。

(8) 局所投与した抗生物質の血中への移行濃度を測定した結果、1.0g筋注量ほどは移行しておらず、逆に排液中の濃度は極めて高濃度であることが判明し、これによつて本療法では全身投与すれば副作用の強い抗生物質も有効に安全に投与できることが証明された。われわれの症例でもみろべき副作用は経験していない。

(稿をおわるにあたり、本研究の御指導をいただいた天見民和 九州大学名誉教授、九州労災病院院長と、抗生物質濃度の測定に御協力をしていただいたエーザイの本田哲朗氏に深謝いたします。本稿の要旨は第22回化学療法学会で発表した)。

参 考 文 献

- 1) 天見, 編: 神中整形外科学, 233, 南山堂, 1972
- 2) 川島: 化膿性骨髄炎, 関節炎に対する閉鎖的局所持続洗浄療法について。関東整災 3: 31, 1972
- 3) 川島: 化膿性骨髄炎に対する局所持続洗浄療法。薬物療法 6: 177, 1973
- 4) 川島: 化膿性骨髄炎, 関節炎に対する閉鎖式局所持続洗浄療法について。臨整外 8: 43, 1973
- 5) 川島: 化膿性骨髄炎に対する局所持続洗浄療法。臨床と研究 50: 255, 1973
- 6) 川島: 化膿性骨髄炎, 関節炎に対する局所持続洗浄療法について。中部整災 16: 656: 1973
- 7) 川島: 化膿性骨髄炎, 関節炎に対する局所持続洗浄療法について。日災学会誌 22: 242, 1974

- 8) 川島：線維素溶解酵素剤の使用経験。臨床外科 29 : 563, 1974
- 9) 川島：化膿性骨髄炎，関節炎に対する局所持続洗浄療法について。整形外科 25 : 1, 1974
- 10) 河野：骨髄炎の治療。整形外科 12 : 88, 1961
- 11) COMPERE, E.L.: The treatment of pyogenic bone and joint infections by closed irrigation. J. Bone Joint Surg. 49-A : 614, 1967
- 12) DOMBROWSKI, E.E.: Treatment of osteomyelitis by debridement and closed wound irrigation suction. Clin. Orthop. 43 : 215, 1965

TREATMENT OF OSTEOMYELITIS BY CLOSED IRRIGATION

MAHITO KAWASHIMA

Department of Orthopedic Surgery, Kyushu Rosai Hospital

In 1962, E.L. COMPERE reported on the successful use of topical treatment in a few cases of osteomyelitis and postoperative pyogenic bone and joint infections. We have continued to use this method, and most of the 70 cases of osteomyelitis so treated have healed. We began to use Alevoire and Urokinase in the antibiotic solutions instilled for the treatment of osteomyelitis or postoperative infections by the closed irrigation technique. Seventy patients were treated by this technique, and 65 patients did not show recurrences one year or more after treatment. Thirty-one of 70 infections were caused by hematogenous infection, and 18 of 70 infections were postoperative. Twenty-eight infections were caused by *Staphylococcus aureus*, 12 infections were caused by *Pseudomonas aeruginosa* and 6 infections were caused by *Escherichia coli*. Duration of infection prior to closed irrigation was from 5 days to 50 years, and 24 cases were 10 years or more. Duration of irrigation was from 5 days to 40 days. Most of them were from 11 days to 30 days. We made a special circulation system using double tube to keep the irrigation from obstruction of the tube. We call it 4 channel method. Since then we have not worried obstruction of the tube or leak of the solution.

We examined blood concentration of ABPC, CBPC, SBPC, CET and TPG during closed irrigation. But the blood concentration of these antibiotics were very low, from zero to 31.9 $\mu\text{g/ml}$. On the contrary, however, we found high concentration of antibiotics in the egress fluids, from 75.7 $\mu\text{g/ml}$ to 1,577.2 $\mu\text{g/ml}$.