

## 穿刺排膿と imipenem/cilastatin sodium 投与により治癒した脳膿瘍の1例

黒木 春 郎・中 村 明

千葉県こども病院感染症科\*

(平成元年12月15日受付・平成2年1月17日受理)

無脾症を合併したチアノーゼ型複雑心奇形の6歳、女兒の脳膿瘍を経験した。膿瘍の部位は右側頭部で、開頭穿刺排膿と imipenem/cilastatin sodium 100 mg/kg/day の5週間投与により順調に治癒した。手術時の膿より分離された原因菌は微好気性連鎖球菌であり、微量液体希釈法による抗菌力では imipenem/cilastatin sodium が MIC 0.01  $\mu$ g/ml と最も優れていた。

連鎖球菌属の中で penicillin G に対する感受性の低下した菌株の増加が懸念される今日、中枢神経系感染症に際しての imipenem/cilastatin sodium の使用は検討に値すると思われた。また、脳膿瘍の治療指針に関して若干の文献的考察を加えて報告した。

**Key words** : Brain abscess, Imipenem/cilastatin sodium, Surgical drainage, Brain CT

脳膿瘍は、CT スキャンによる精査や経過観察がルーチン化した現在、その死亡率は減少したとはいえ依然として難治性の疾患である。我々は開頭穿刺排膿術と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 投与により短期間に治癒した脳膿瘍の1例を経験した。IPM/CS 投与による脳膿瘍の治療例は報告がほとんど認められず、貴重な1例と考えられるので報告する。

### I. 症 例

6歳、女兒、主訴は発熱および頭痛。

既往歴：無脾症を伴い肺動脈閉鎖症を合併した完全型心内膜床欠損症の診断で生後9か月時に Waterson 手術を受けている。

現病歴：1989年3月8日に発熱し、同11日より頭痛が加わった。13日より顔面の非対称に気づかれ、同日 A 病院にて頭部 CT により脳膿瘍と診断された。

A 病院で撮影された頭部 CT では、右被蓋を中心に ring enhancement を伴う巨大な嚢胞状腫瘤を認め、浮腫も著明であった (Fig. 1)。A 病院において同日より piperacillin (PIPC) 200 mg/kg/day + cefotaxime (CTX) 200 mg/kg/day の経静脈投与により治療を開始した。CRP は改善し、解熱はしたものの頭蓋内圧亢進症状が持続し、脳外科的処置の必要性も考慮されて17日当院へ転入院した。

入院時所見：軽度の嘔気と頭痛があるものの、意識は清明で左上下肢に不全片麻痺を認めた。眼球運動は正常で、項部硬直も認めなかった。バチ指趾を認め、全身に軽度から中等度のチアノーゼを認めた。胸骨左



Fig. 1. CT scan (Mar. 13) demonstrates a large cystic tumor with a ring-enhancing lesion surrounded by a low-density area in right putamen region

縁で Levine 3° の連続性心雑音を聴取した。

入院時検査所見では、白血球数 11,000/cmm, 赤血球数 493 万/cmm, Hb 14.2 g/dl, Hct 45.1%, 血小板数 58.9 万/cmm, CRP 0.45 mg/dl であり、血液生化学では特に異常を認めず、血液培養は陰性であった。入院時の頭部 CT 検査においても、A 病院での CT と同様の所見であった。

入院時の治療は、chloramphenicol (CP) 100 mg/

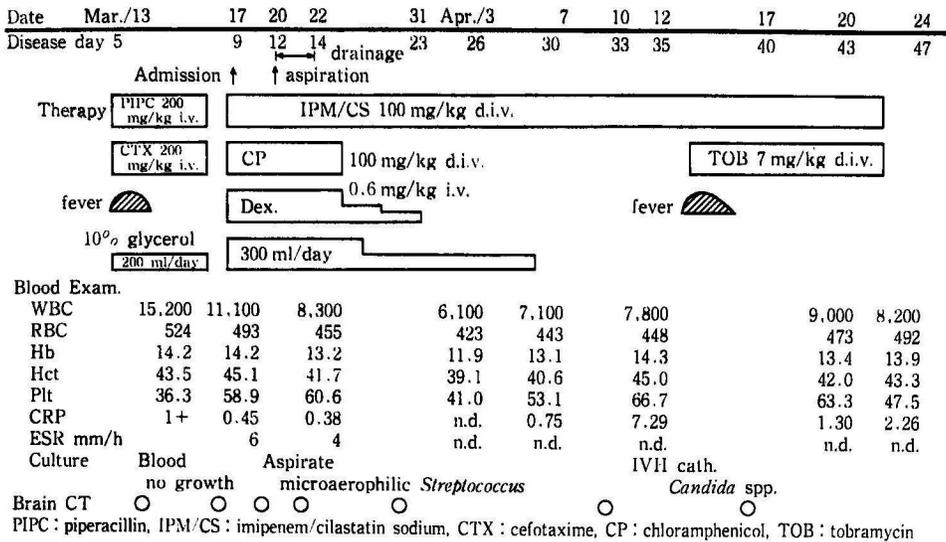


Fig. 2. Clinical course

Table 1. MICs of the isolated microaerophilic *Streptococcus* by MIC 2000 system

PCG	0.06 $\mu\text{g/ml}$	IPM/CS	0.01 $\mu\text{g/ml}$
ABPC	0.06	CP	2
CET	0.13	MINO	0.06
CZX	0.13	CLDM	0.5

PCG : penicillin G, ABPC : ampicillin,  
 CET : cephalotin, CZX : ceftizoxime,  
 IPM/CS : imipenem cilastatin sodium,  
 CP : chloramphenicol, MINO : minocycline,  
 CLDM : clindamycin

kg/day+IPM/CS 100 mg/kg/day の経静脈投与で開始し、グリセオール 50 ml×6/day, dexamethasone 0.6 mg/kg/day を併用した。抗生剤の投与方法は、CP は bolus 分 4 で、IPM/CS は 1 時間点滴静注分 4 で実施した。3 月 20 日、当院脳神経外科にて開頭穿刺排膿術を施行。頭頂部やや右寄りに小切開を加え、4×4 cm の骨片をはずし開頭し、エコーガイド下に穿刺・排膿した。淡黄色無臭性の膿約 16 ml を吸引排膿し、持続排膿ドレーンを留置した。穿刺時の膿のグラム染色において、グラム陽性連鎖球菌が検出された。2 日後に培養によって微好気性連鎖球菌が分離され、4 日後に抗生剤感受性測定結果が得られた。

本症例の臨床経過を Fig. 2 に示す。

主な抗生剤の分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、IPM/CS 0.01  $\mu\text{g/ml}$ , penicillin G (PCG) 0.06  $\mu\text{g/ml}$ , ampicillin (ABPC) 0.06  $\mu\text{g/ml}$ ,

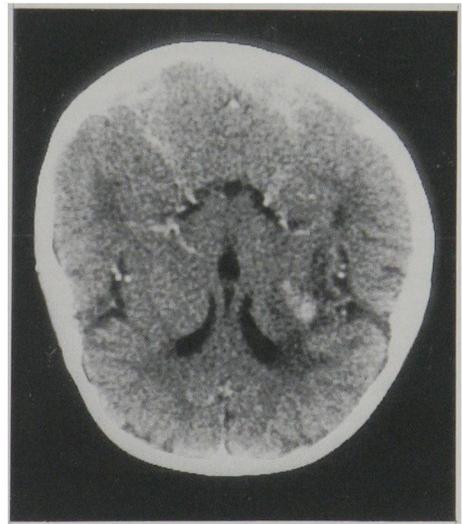


Fig. 3. Five weeks later (Apr. 17), CT no longer shows ring-enhancement, but remarkable resolution of edema and marked diminution in size of the lesion

ceftizoxime (CZX) 0.13  $\mu\text{g/ml}$ , そして CP 2  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 1)。

以上の結果が判明した後は IPM/CS 単剤の経静脈投与 (IPM 量として 100 mg/kg/day) を 4 週間行った。その後も発熱はなく、頭部 CT 上も膿瘍の再燃はなく順調に経過していた。4 月 12 日に発熱がみられ、血液培養は陰性であったが同日に抜去した中心静脈カテーテル先から *Candida* 属が検出された。CRP

Table 2. The criteria for medical treatment of brain abscess<sup>7)</sup>

(1)	poor surgical candidates
(2)	multiple abscesses
(3)	concomitant meningitis
(4)	abscess size ; less than 4 cm
(5)	being in the cerebritis stage

7.29 mg/kgであったが、結果的に抗真菌剤は使用せず中心静脈カテーテルを抜去することで治癒した。4月17日の頭部CTでは、ring enhancementは消失し、造影される腫瘍の著明な縮小と周囲浮腫の著明な改善を確認した (Fig. 3)。

IPMの血中濃度は、4月11日(投与開始26日目)の数値で1時間点滴投与終了後2時間目で6.05 µg/ml, 6時間目で0.27 µg/mlであった。

## II. 考 案

CTスキンの導入以降その致命率は低下したとはいえず<sup>1)</sup>、脳膿瘍は依然として難治性の疾患である。

脳膿瘍の治療は従来全摘出が原則であった<sup>2)</sup>。CTの登場により早期発見、早期治療が可能になり、また容易に脳膿瘍の経過を追うことができるようになったことから、現在では穿刺・排膿により好成績を挙げている報告も見られる<sup>3)</sup>。一方、内科的治療のみで治癒した報告例も多くみられるようになり<sup>4-6)</sup>、内科的治療の適用基準もいくつか提唱されている<sup>7-10)</sup>。

BRITTらは、犬を使った動物実験で脳膿瘍を大脳炎cerebritisから膿瘍形成まで4期に分けた。彼らはまた、同じ実験で以下の興味深い造影CT所見を報告している<sup>11)</sup>。

従来、造影CTでみられるring enhancementはすでに被膜を形成した膿瘍の所見であるとされていた。そして、cerebritisの時期では病変部はCT上low densityとして認められ、enhancementはされないといわれていた。しかし彼らは被膜形成以前のcerebritisの時期にもring enhancementが認められる事実を確認し、これは血管周辺への炎症細胞の浸潤によるとしている。また彼らは、cerebritisの時期に、造影剤注入30分後のdelayed scanで、病変の中心壊死部への造影剤の拡散が見られると報告している。

Cerebritisの時期と被膜形成が完成した時期とは異なった治療方法が必要であり、彼らは上記のdelayed scanでcerebritisと判定されれば、脳膿瘍の大きさ(4 cm以下)と患者の状態を考慮した上で、内科的治療のみを続けることが可能としている<sup>11)</sup>。

SAEZ-LLORENSらも内科的治療の適応としてはほぼ同様の基準をあげている (Table 2)<sup>7)</sup>。これらの点から、単独内科的治療の適応は、病変部位と患者の状態が手術の適応外である場合と、治療開始時に病変部がcerebritisの時期であって被膜形成や頭蓋内圧亢進症状の無いあるいはあっても極めて軽度な場合の2つであると考えられる。

脳膿瘍に対する抗生剤の選択は、先天性心疾患に伴う場合は、PCGとCPの併用が原則である<sup>7)</sup>。我々の今回の症例では、嫌気性菌と連鎖球菌を主たる標的として、さらにブドウ球菌の可能性も考慮してIPM/CSとCPを併用した。

IPM/CSはその副作用の一つに痙攣があり、中枢神経系感染症に対する適用に関しては慎重な意見がある<sup>12)</sup>。しかしながら、CARTONらは他剤が無効であった多発性脳膿瘍のIPM/CSによる治療成功例を報告しており、同剤の中枢神経系感染症への有効性を示唆している。彼らはまた髄液への移行が良好なこともあわせて報告している<sup>13)</sup>。

我々も今回の経験から、他剤が無効かつ重篤な中枢神経系感染症に際してはIPM/CSの使用は充分検討に値すると考える。

近年、肺炎球菌、腸球菌そしてα溶血性連鎖球菌の一部の菌種など従来PC系に良好な感受性を有していた連鎖球菌のPCGやABPCに対する感受性の低下が問題となっている<sup>14-16)</sup>。中枢神経系以外の部位の感染症であれば投与量の変更などで対応可能であっても、元来抗生剤の移行が悪い中枢神経系の感染症では、感受性の低下が治療の失敗を招き、致命的となる可能性もある。さらに、連鎖球菌、腸球菌において、感受性があるにもかかわらず除菌困難といったPC toleranceが問題とされている<sup>17)</sup>。また、脳室-腹腔シャントの感染、耳鼻科的感染症、髄膜炎などに続発する脳膿瘍の場合にはPCG+CPでは起炎菌をカバーできない可能性がある<sup>7)</sup>。このような症例においてはIPM/CSの使用も考慮されるべきと考える。

IPM/CSの副作用には悪心、嘔吐、発疹、痙攣などが報告されており、長期、大量の使用に際しては、投与量や投与時間などに充分留意する必要がある。これらの薬理作用としての直接の副作用の他に、広域抗生剤に共通する事項であるが、菌交代症の誘発という間接的副作用がある。

本症例ではIPM/CS使用後4週間で発熱し、中心静脈カテーテル先からCandidaが検出された。いわゆる第3世代セフェム剤やIPM/CSのような強力な広域抗生剤を、特に中心静脈管理の患児に長期にわ

たつて投与する際には、カンジタ血症のような菌交代症には十分な注意を払うべきと考える。

### III. 結 語

IPM/CS 投与により治癒した脳膿瘍の1例を報告した。

近年のPC系抗生剤に対する連鎖球菌の感受性低下傾向を考慮すると、今後、中枢神経系感染症に対してIPM/CSを投与する機会も増加するものと考えられる。

稿を終えるに当たり貴重な1例を提供して頂いた当院循環器科、丹羽公一郎先生、青塚裕之先生、同脳神経外科、伊達裕昭先生、伊藤千秋先生に深謝致します。

なお本論文の要旨は第38日本感染症学会東日本地方会総会(1989年10月、新潟市)において発表した。

### 文 献

- ROSENBLUM M L, HOFF J T, NORMAN D, WEINSTEIN P R, PITTS L: Decreased mortality from brain abscesses since advent of computerized tomography. *J Neurosurg* 49: 658 ~ 668, 1978
- 川淵純一, 宮崎瑞穂: 脳膿瘍. 新小児科医学体系32B, 小児脳神経外科学II (桑原武夫, 中村紀夫編) 143 ~ 156頁, 中山書店, 東京, 1983
- KAGAWA M, TAKESHITA M, VATO S, KITAMURA K: Brain abscess in congenital heart disease. *J Neurosurg* 58: 913 ~ 917, 1983
- KAMIN M, BIDDLE D: Conservative management of focal intracerebral infection. *Neurology* 31: 103 ~ 106, 1981
- BOOM W H, TUAZON C U: Successful treatment of multiple brain abscesses with antibiotics alone. *Rev Infect Dis* 7: 189 ~ 199, 1983
- WEISBERG L A: Nonsurgical management of focal intracranial infection. *Neurology* 31: 575 ~ 580, 1981
- SAEZ-LLORENS X J, UMANA M A, ODIO C M, McCrackene Jr J H, NELSON J D: Brain abscess in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 8: 499 ~ 458, 1989
- RENNELS M B, WOODWARD C L, ROBINSON W L, GUMBINAS M T, BRENNER J L: Medical cure of apparent brain abscesses. *Pediatr* 72: 220 ~ 224, 1983
- ROSENBLUM M L, HOFF J T, NORMAN D, EDWARDS M S, BERG B O: Nonoperative treatment of brain abscesses in selected high-risk patients. *J Neurosurg* 52: 217 ~ 225, 1980
- JADAVJI T, HUMPHREYS R P, PROBER C G: Brain abscesses in infants and children. *Pediatr Infect Dis*. 4: 394 ~ 398, 1985
- BRITT R H, ENZMANN D R, VERGER A S: Neuro-pathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. *J Neurosurg* 55: 590 ~ 603, 1981
- 春田恒和, 大倉宗悦, 黒木茂一, 山本初美, 山岡幸司, 久保圭子, 小林 裕: 小児科領域におけるImipenem/Cilastatin sodiumの基礎的, 臨床的検討. *Jpn J Antibiot*. 39 (7): 1879 ~ 1887, 1986
- CARTON J A, PEREZ F, MARADONA J A, MENDEZ F J: Successful treatment of recurrent cerebral empyema and brain abscess with Imipenem. *Eur J Clin Microbiol*. 6 (5): 578 ~ 580, 1987
- 目黒英典: レンサ球菌の薬剤感受性と耐性. *小児内科* 21: 817 ~ 829, 1989
- FARBER B F, ELIPOPOULOS G M, WARD J I, RUOFF K L, SYLIPOPOULOU V, MOELLERLING Jr R C: Multiple Resistant Viridans Streptococci: Susceptibility to  $\beta$ -lactam Antibiotics and Comparison of Penicillin-Binding Protein Patterns. *Antimicrob Agents Chemother*. 24: 702 ~ 705, 1983
- WARD J: Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae and Epidemiologic Aspects. *Rev Infect Dis* 3: 254 ~ 266, 1981
- KIM K S: Clinical perspectives on penicillin tolerance. *J Pediatr*. 112: 509 ~ 514, 1988

## BRAIN ABSCESS SUCCESSFULLY TREATED WITH SURGICAL DRAINAGE AND IMPENEM/CILASTATIN SODIUM ADMINISTRATION

HARUO KUROKI and AKIRA NAKAMURA

Division of Infections Diseases, Chiba Children's Hospital,  
579-1 Heta-chou, Chiba 280-02, Japan

A six year-old girl with complicated cyanotic heart disease and asplenia was affected by a brain abscess of the right temporal lobe. She was successfully treated with surgical aspiration followed by drainage and intravenous administration of imipenem/cilastatin sodium for five weeks.

The offending pathogen isolated from the abscess was microaerophilic *Streptococcus*, for which the MIC of imipenem was 0.01  $\mu\text{g/ml}$ .

We think it worthwhile to give imipenem/cilastatin sodium in the treatment of the central nervous system infections, including brain abscesses.