原著

脳神経外科領域の難治性感染症における pH4 処理酸性ヒト免疫グロブリン併用療法

工藤千秋^{*1*2} 池上容^{*1*3} 杉浦和朗^{*1}

Combined Treatment of pH4 Treated Acidic Human Normal Immunoglobulin and Antibiotics for Severe Infections in Neurosurgical Patients

by

Chiaki Kudoh, M.D.^{*1*2}, Yoh Ikegami, M.D.^{*1*3}, and Kazuaki Sugiura, M.D.^{*1}

from

^{*1}Department of Neurosurgery, Tokyo Rohsai Hospital,

^{*2}Department of Neurosurgery, University of Birmingham, U. K., and

^{*3}Department of Neurosurgery, University of Occupational and Environmental Health

The effect of combined intravenous injections of pH4 treated acidic human normal immunoglobulin and antibiotics on severe infections was examined in 14 postoperative (4 meningitis, 7 pneumonia, 3 subcutaneous abscess) and 6 non-operative patients. One case of postoperative meningitis received the additional intrathecal immunoglobulin. In total, 19 (95%) and 15 (75%) patients improved symptomatically and microbiologically, respectively.

No side effects were observed. This combined therapy may be valuable in both severe non-operative and postoperative infections.

(Received February 27, 1995 ; accepted June 6, 1995)

Key words : perioperative infection, opportunistic infections, intravenous immunoglobulin, intrathecal injection

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 4 : 533-537, 1995

はじめに

近年の抗生物質の発達は感染症治療に大きな進歩をもたらしたが、その反面、菌交代現象や耐性菌の出現により治療が困難となる重症感染症の頻度は増加している。脳神経外科領域においても、外科的治療の進歩による手術適応の拡大や、長時間の手術侵襲、術後使用される大量のステロイド・ホルモン、術後の意識障害による栄養不全状態などに起因する生体防御機能の低下が、術後のいわゆる日和見感染症の発生を助長している。

免疫グロブリン (Ig) は製剤の改良により静注が可能

となり、現在抗生物質との併用下で重症感染症の治療に用いられている。pH4 処理酸性ヒト免疫グロブリン (以下、PG4) は比較的最近開発された静注用免疫グロブリン製剤であり、脳神経外科領域の重症感染症に対する投与効果に関する報告は渉猟し得た範囲ではみられない。今回われわれは、脳神経外科領域の難治性感染症に PG4 を使用する機会を得たので、その臨床成績を呈示するとともに、PG4 の作用機序について若干の考察を加えて報告する。

^{*1}東京労災病院脳神経外科／〒143 大田区大森南 4-13-21 [連絡先：工藤千秋]

Address reprint requests to : Chiaki Kudoh, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Rohsai Hospital, 4-13-21 Omori-minami, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

^{*2}バーミンガム大学脳神経外科 ^{*3}産業医科大学脳神経外科

Table 1 List of Cases

No.	Name	Sex	Age	Name of infection	Causative organism (bacteria, virus)	Primary disease	Dosage (i. v./day)
1	Y. I.	M	61	Postoperative meningitis Postoperative intraperitoneal abscess	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus</i>	Acute subdural hematoma Brain contusion	15 g
2	S. Y.	M	30	Postoperative meningitis	Unknown	Cerebral aneurysm	15 g 0.15 g*
3	K. F.	M	56	〃	〃	Subarachnoid hemorrhage	15 g
4	Y. Y.	M	61	〃	〃	Intracerebral hematoma	15 g
5	S. Y.	M	30	Postoperative pneumonia	<i>Staphylococcus</i>	Cerebral aneurysm	15 g
6	H. A.	M	64	〃	〃	Brain tumor	15 g
7	T. U.	F	74	〃	〃	Subarachnoid hemorrhage	15 g
8	T. S.	M	51	〃	<i>Streptococcus</i>	Cerebral arteriovenous malformation	15 g
9	S. A.	M	52	〃	<i>Streptococcus</i> MRSA	Intracerebral hematoma	15 g
10	F. T.	F	65	〃	<i>Pseudomonas</i>	Brain tumor	15 g
11	E. I.	M	78	〃	MRSA	〃	15 g
12	T. K.	M	43	Postoperative subcutaneous abscess	<i>Serratia</i> <i>Staphylococcus</i>	Cerebral arteriovenous malformation	15 g
13	M. O.	F	68	〃	Unknown	Subarachnoid hemorrhage	15 g
14	E. I.	M	78	〃	MRSA	Brain tumor	15 g
15	M. M.	F	24	Meningitis	Unknown	None	15 g
16	K. H.	M	52	〃	〃	〃	15 g
17	K. H.	M	54	〃	〃	〃	15 g
18	H. M.	M	37	Encephalitis, myelitis	<i>Herpes simplex virus</i>	〃	15 g
19	T. I.	F	55	Chronic intracerebral granuloma	Unknown	Chronic intracerebral granuloma	15 g
20	K. F.	M	63	Urinary infection	<i>E. coli</i> MRSA	Cerebral infarction	15 g

*intrathecal injection

対象および方法

PG4 を投与した対象は、東京労災病院脳神経外科にて 1992 年 4 月～1993 年 3 月までに入院し治療した患者中の 20 例で (Table 1), 内訳は脳外科術後の重症感染症 (髄膜炎, 肺炎, 皮下膿瘍) 14 例, 非手術重症感染症 (髄膜炎, 脳・脊髄炎など) 6 例である。いずれの症例も症状発現後, 抗生物質の単独投与に抵抗し, 遷延化したために PG4 を投与した。投与方法は, 全症例とも抗生物質との併用のもとに, 1 日 1 回 5 g を 3 日間連続 (合計 15 g) 点滴静注した。抗生物質の投与は, 原因として同定された細菌に感受性のある薬剤を原則とし, 原因菌が同定されなかった髄膜炎では, 髄液移行が比較的良好とされる薬剤を第一選択とした。*Serratia* 感染による術後皮下膿瘍 (症例 12), *Herpes simplex virus* による脳・脊髄炎 (症例 18) には, それぞれの感受性陽性の CBPC, Aciclovir を併用投与した。また症例 2 の術後髄膜炎では, 抗生物質と PG4 の併用による点滴静注にても症状が緩解しなかったため, さらに PG4 の髄腔内注入 (50 mg

[1 ml]/回/日, 連続 3 日間, 合計 150 mg) を行った。全例とも臨床症状, ならびに血液, 髄液, 喀痰, 尿所見の推移により総合的にその有効性を判定した。

治療成績

臨床的に著効を示した症例は 5 例, 有効であった症例が 14 例, やや有効が 1 例であり, 全例において臨床の有効性が認められた (Table 1)。すなわち, 7 例の髄膜炎症例中 1 例 (症例 15) では, PG4 の投与後 3～4 日以内に発熱が 37℃前後に低下し, 髄液細胞数も 100/3 以下となり (著効), 他の 6 例では 1 週間以内に発熱および髄液細胞数が回復した (有効)。髄腔内投与を行った脳・脊髄炎の症例 2 (症例呈示) は, 髄注後速やかに軽快治癒した。術後の肺炎・尿路感染・皮下膿瘍などの 11 症例では, PG4 の投与後発熱, 血液・尿中の白血球数や胸部 X 線所見が, 3～4 日以内 (著効), 1 週間以内 (有効) および 1～2 週間 (やや有効) で正常所見に回復した症例が, それぞれ 3 例, 7 例, 1 例あった。細菌学的には, 細菌消失例

Clinical response	Bacterial count	Side effects
Good	Decreased	None
〃	Not examined	〃
〃	〃	〃
〃	〃	〃
〃	Decreased	〃
〃	〃	〃
Very good	〃	〃
Moderate	〃	〃
Good	〃	〃
〃	Absent	〃
Very good	〃	〃
Good	Decreased	〃
〃	Not examined	〃
〃	Absent	〃
Very good	Not examined	〃
Good	〃	〃
〃	〃	〃
Very good	Absent	〃
Good	Not examined	〃
Very good	Absent	〃

が5例, 減少例が10例であり, 残りの5例は原因菌が同定できず不明であった。なお, 副作用は全例において認められなかった。

症例呈示

【症例 2】

患者: S. Y., 30歳, 男性, 前交通動脈瘤

1992年8月17日, くも膜下出血で入院。脳血管撮影にて前交通動脈瘤が認められ, 同日クリッピング術が施行された。手術日よりCAZ (4g/日) の点滴静注を5日間行い, 術後良好な経過を辿っていたが, 10月21日より発熱がみられ, 10月24日には髄膜刺激症状が出現してきたため髄液検査を行ったところ, 細菌検査は陰性であったが, 細胞数は1,200/3, N:Lは4:1, 蛋白量 184 mg/dl, 糖 42 mg/dl と細菌性髄膜炎の可能性が示唆された。そこで PIPC 3g/日, FMOX 4g/日の点滴静注を開始するとともに, 腰椎髄腔内に CET と AMK (各 100 mg/日) の注入を行ったが解熱せず, 39°C前後の発熱が続

き, 10月27日には髄液検査の結果, 細胞数が5,400/3, N:Lは2:1, 蛋白量 121 mg/dl, 糖 22 mg/dl と悪化した。そのため PG4 (5g/回/日, 3日間) と, 髄液移行が良好といわれる LMOX (4g/日) の点滴静注を追加した。しかし臨床症状はさらに悪化し, 10月30日の髄液総合細胞数は6,760/3, N:Lは4:1, 蛋白量 89 mg/dl, 糖 21 mg/dl, 末梢血の WBC も 16,600 に至り, 患者は不穏状態となった。髄液細菌検査は依然として陰性であった。そこで PG4 の髄腔内注入 (50 mg [1 ml]/回/日) を行ったところ, 発熱および髄膜所見とも急速に緩解傾向を示し, PG4 の髄注開始より3日目の11月3日には, 髄液細胞数は302/3で, N:Lは1:2, 蛋白量 190 mg/dl, 糖 37 mg/dl にまで回復した。患者はその後, 再燃することなく順調に回復し, 髄膜炎は治癒した。

考 察

静注用免疫グロブリンは, 従来の筋注用製剤を静注した際にみられる副作用 (アナフィラキシー様反応) を回避するために開発された製剤である。このアナフィラキシー様反応は, 製剤中のヒト免疫グロブリン (IgG) の凝集物により補体が IgG の Fc 部を介して非特異的に活性化されるために生ずると考えられている。このアナフィラキシー様反応を防止するためには, Fc 部分に酵素処理や化学修飾 (スルホ化) を施し補体活性を低下させたり, イオン交換樹脂などを用いて引き金となる IgG の凝集物そのものを除去したり, また凝集 IgG を化学的に解離するなどの手段がある。PG4 は pH4 にて IgG を処理して凝集物を解離後精製したために, 98%以上が IgG モノマーによって占められる純度の高い静注用ヒト免疫グロブリン製剤である。

感染治癒における IgG の作用機序は, Fc 部分に由来するオプソニン効果, 補体の活性化, さらにウイルス毒素の中和にあると考えられている⁸⁾。現在市販されている静注用免疫グロブリン製剤の中では, PG4 はオプソニン効果に優れており²⁾, さらにそのグロブリン蛋白 (7SIgG) は細菌抗原と直接結合して細胞膜を破壊することが形態学的にも証明されている⁴⁾。そのため細菌が抗生物質に対して耐性を獲得した後や, 蛋白合成阻害系の抗生物質との併用においても, 抗生物質が細菌内に侵入できるために, 抗生物質との併用療法は効果的である。特に MRSA 感染症では, 細菌がすでにいくつかの抗生物質に耐性を獲得しているために難治性であるが, われわれの MRSA 感染症例も PG4 投与後に治癒しており, これはオプソニン効果によるマクロファージなどの貪食

作用の賦活化と、7SIgG による直接的な細胞膜破壊が MRSA 撃退に有効に作用したと推測される。

脳外科手術の術後には生体防御機構が低下し、特に感染を起こしやすい状態にある。今回の症例にみられた *Serratia* による皮下膿瘍（症例 12）や *Herpes simplex virus* による脳・脊髄炎（症例 18）は、まさにこのような状態で生じたいわゆる“日和見感染”であったと考えられる。PG4 の投与によりこれらが速やかに緩解・治癒した理由には、オプソニン効果などのほかに、グラム陽性・陰性細菌やウイルスにまで及ぶ広範囲な PG4 の抗体スペクトル³⁾と、比較的高い抗体価が考えられた。すなわち PG4 の大腸菌、髄膜炎菌および緑膿菌に対する抗体価は、それぞれ 293 倍、1,280 倍、5,056 倍と高い（バイエル薬品社内資料）。

術後髄膜炎は、臨床症状や髄液所見により容易に診断されるが、頻回な細菌検査にもかかわらず、症例 2, 3, 4 のように原因菌が同定できないことがあり、抗生物質の感受性の決定ができず、これによりますます感染は遷延化する。また脳には血液脳関門・血液髄液関門が存在し、全身投与された抗生物質が十分に髄腔内に到達できないことが多く、比較的髄液移行の良好な抗生物質を選択したとしても、抗生物質のみによる治療には限界があるといえる。症例 2（症例呈示）は、抗生物質の全身投与によっても発熱などの臨床症状がなかなか回復できなかった術後髄膜炎であり、窮余の治療手段として用いられた PG4 髄注が功を奏したと考えられた。

免疫グロブリン製剤の髄腔内投与についての報告は少ないが、その有効性を示唆した文献は散見される^{1)7)~11)}。われわれの調べ得た範囲では、PG4 の髄注による効果が示されたのはこの症例 2 が初例である。PG4 は静脈内投与しても血液脳関門を通過してある程度脳内に移行することが確認されているが⁵⁾⁶⁾、直接の髄腔内投与ほど抗体価上昇は望めない。今回の PG4 投与量は、1 回 50 mg（1 ml/回、合計 150 mg）と、他の静注用免疫グロブリン製剤の髄注量（乾燥スルホ化処理ヒト免疫グロブリン製剤で 500 mg/回⁹⁾、乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン製剤で 150 mg/回¹⁰⁾、乾燥プラスミン処理ヒト免疫グロブリン製剤で 500 mg/回⁷⁾）に比して比較的少量であった。これは PG4 の pH4 という化学的性状による脳・脊髄への影響を考慮しての投与量であったが、抗生物質の髄注の際に稀に生ずる対麻痺や麻痺性イレウスなどの副作用は認められなかった。少量の投与ながら有効であった機序には、前述のような PG4 の作用に加えて、比較的長い半減期（ 28.6 ± 2.8 日）が考えられた。非手術髄膜炎（症例 15~17）でも原

因菌は同定されず、最初の抗生物質の単独投与に抵抗し遷延化した点では術後髄膜炎の経緯と類似しており、この場合における PG4 の作用機序も術後髄膜炎とほぼ同様と考えられる。

従来より特に難治性髄膜炎の治療に際しては、PG4 以外の静注用グロブリン製剤と抗生物質の全身投与が行われてきたが^{1)7)~11)}、グロブリン製剤の投与量や併用抗生物質の種類・量ともまちまちであるため、PG4 による今回の結果と一概に比較することはむずかしい。また、肺炎・尿路感染症・皮下膿瘍などの脳外科術後感染症に対する他のグロブリン製剤の全身投与による有効性の報告も、渉猟し得た範囲では比較データはみられないが、われわれの結果より PG4 と抗生物質の併用療法は、髄膜炎を含め少なくとも脳外科の術後の難治性感染症に対して有効である可能性が示唆された。

今回経験したいずれの症例も、抗生物質単独投与のみでは緩解できず、治療に難渋した後に、PG4 と抗生物質の併用により特記すべき副作用もなく治癒しており、これは生体防御機能の低下と免疫グロブリン投与による速やかな回復を意味していると思われる。特に PG4 はグロブリン分子が分解されず、完全分子型を保持しているためにオプソニン効果が発揮されやすく、宿主免疫機能低下時には、抗生物質と PG4 による受動免疫療法を併用することは理想的であると考えられた。PG4 の髄腔内投与法に関しては、より有効な投与量、投与期間の検討、髄注による副作用発現に対する注意深い臨床的観察が必要であると思われる。

文 献

- 1) Etzioni A, Benderly A, Pollack S : Immunoglobulin administration into cerebral subarachnoid space in a child with hypogammaglobulinemia and aseptic meningoencephalitis. *Acta Paediatr Scand* 77 : 914-915, 1988.
- 2) Fischer GW, Cieslak TJ, Wilson SR, Weisman LE, Hemming VG : Opsonic antibodies to *Staphylococcus epidermidis* : *in vitro* and *in vivo* studies using human intravenous immune globulin. *J Infect Dis* 169 : 324-329, 1994.
- 3) Hiemstra PS, Brands-Tajouiti J, van Furth R : Comparison of antibody activity against various microorganisms in intravenous immunoglobulin preparations determined by ELISA and opsonic assay. *J Lab Clin Med* 123 : 241-246, 1994.
- 4) 勝沼英字 : 試験管内における免疫グロブリン単独及び抗生物質併用による抗菌効果に関する研究. *感染症学雑誌* 58 : 230-238, 1984.
- 5) Kobayashi Y, Kobayashi N, Minaga T, Ogawa M, Shigematsu A : The metabolism and kinetics of ¹²⁵I-labeled intravenous human IgG preparation (C-425)

- in rats and rabbits. II. Excretion into bile, tissue distribution and placental permeability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 14: 43-56, 1989.
- 6) 前畑幸彦, 直井孝二, 松田ひろし, 勝沼英字: Polyglobin-N および PIPC の胸腔内投与が著効した脳器質性精神病に合併した嫌気性菌膿胸の1例. *Geriatr Med* 32: 83-91, 1994.
 - 7) 西澤英二, 山本弘之, 河野拓司, 鎌田健一: 髄膜炎に対する免疫グロブリン製剤の髄腔内投与に関する臨床的検討. *治療* 70: 996-1002, 1988.
 - 8) 砂川慶介: 小児科領域感染症とその治療. *感染症学雑誌* 63: 898-899, 1989.
 - 9) 時任純孝, 大山 満, 本木下崇, 山下秀隆: 脳神経外科領域における Venilon[®] の髄腔内投与の経験. *診療と新薬* 18: 1143-1148, 1981.
 - 10) 渡辺 博, 長谷川毅, 宮沢隆仁: 髄膜炎に対するヴェノグロブリン髄腔内投与の経験. *Medical Postgraduates* 18: 361-365, 1980.
 - 11) 渡辺 博, 長谷川毅, 斎藤民也: 髄膜炎に対する Venoglobulin-I の髄注・静注併用療法. *新薬と臨床* 33: 579-582, 1984.

要 旨

脳神経外科領域の難治性感染症における pH 4 処理酸性ヒト免疫グロブリン併用療法

工藤 千秋 池上 容 杉浦 和朗

脳外科重症感染症に対する pH 4 処理酸性ヒト免疫グロブリン (PG 4) と抗生物質の併用療法による臨床的・細菌学的効果を検索した. 抗生物質の単独投与に抵抗した, 脳外科術後重症感染症 14 例(髄膜炎, 肺炎, 皮下膿瘍)と非手術患者の重症感染症 6 例に PG 4 (5 g/回/日, 3日間)を点滴静注した. 遷延化した重症術後髄膜炎の1例には PG 4 の髄注 (50 mg [1 m³]/回/日, 3日間)を行った. 結果は 19 例 (95%) の症例で臨床的に高い有効性が認められ, 細菌学的には 5 例 (25%) で細菌が消失し, 10 例 (50%) で細菌が減少した. 髄腔内投与をした髄膜炎症例も速やかに軽快治癒した. 全例において副作用は認められなかった. PG 4 は完全分子型を保持しているためオプソニン効果を発揮しやすく, 宿主免疫低下時には抗生物質との併用による受動免疫療法の有効性が示唆された.

脳外誌 4: 533-537, 1995