保存療法で治癒した脳膿瘍の1例；

Streptococcus intermedius に対する大量 penicillin G 療法

旭川医科大学小児科学教室¹⁾，国立感染症研究所村山分室ウイルス1部²⁾，札幌市衛生研究所³⁾

西條 政幸¹⁾²⁾ 室野 晃一¹⁾ 平野 至規¹⁾ 藤田 晃三¹⁾³⁾

(平成9年11月21日受付)

(平成9年12月18日受理)

Key words: *Streptococcus intermedius*, penicillin G, brain abscess, ventriculitis

序 文

抗生物質の長期投与による保存的治療で治癒した脳膿瘍症例が報告されているが^{1)~5)}，ほとんどの脳膿瘍患者の治療にはドレナージや外科的摘出などの外科的治療を要する⁶⁾．本邦における保存的治療により脳膿瘍が治癒した症例の報告は少ない^{3)~5)}．一方，*S. milleri* group による中枢神経感染症は稀であるが最近各種感染症における *S. milleri* group の役割，重要性が注目されている^{7)~9)}．

私たちは *Streptococcus milleri* (*S. milleri*) group に属する *Streptococcus intermedius* (*S. intermedius*) による脳膿瘍の2歳男児を経験し，penicillin G (PcG) 大量投与による保存的治療を行った．分離株の PcG に対する感受性，髄液中 PcG 濃度の測定結果を含め本患者の臨床経過を報告する．

症 例

患者は生来健康な2歳男児で，1994年9月5日から発熱，嘔吐が出現，9月7日枝幸町国保病院小児科に入院した．臨床症状および髄液検査を含む諸検査から化膿性髄膜炎と診断され，ampicillin (ABPC) と cefotaxime (CTX) による治療が開始された．しかし症状は軽快せず，9月19日旭川医科大学小児科に転院した．入院時理学所見で

は，項部硬直および深部腱反射の亢進を認めた．しかし，中耳炎や副鼻腔炎を示唆する所見はなかった．入院時検査所見では，末梢血で白血球増多 (31,540/mm³，Seg 76%，Stab 1%，Lymph 19%，mono 2%，Eos 2%) を認めたが，貧血，血小板減少は認めなかった．生化学的検査では異常はなく，CRP 4.34mg/dl，赤血球沈降速度反応 40mm/hr と炎症反応が亢進していた．髄液所見は，髄液圧310mmH₂O，細胞数1,860/mm³ (好中球95%，単核球5%)，蛋白濃度43mg/dl，糖濃度51mg/dl であった．髄液培養で *S. intermedius* が分離された．

入院してから髄液培養の結果が出るまでの3日間は ABPC (400mg/kg/日，分4静注) と CTX (200mg/kg/日，分4静注) を投与した．起因菌が *S. intermedius* であることが判明した入院3日目から，PcG (20万 U/kg/回，1日6回60分点滴静注投与) に変更した．9月19日の頭部造影 CT 検査にて，側脳室前角部に周囲がエンハンスされる直径約2cmの空洞状の space occupying lesion (SOL) と両側脳室周囲のエンハンス像が認められた (Fig. 上)．入院20日目 (PcG 療法開始後18日後) の10月9日には解熱し，食欲および機嫌は回復した．10月18日の頭部 CT 検査では，SOL と側脳室周囲のエンハンス像は消失した．しかし，左側脳室の拡大像が認められ (Fig. 下)，10月19日，脳室一腹腔シャント術が施行された．シャント術後は，側脳室の縮小を認め，また，髄液所見も正

別刷請求先：(〒208-0011) 東京都武蔵村山市学園4
-7-1

国立感染症研究所村山分室ウイルス1部
西條 政幸

Fig. Enhanced brain CT scan finding on Sep 18, 1994 (upper) and plain brain CT scan finding on Oct 18, 1994 (lower).

Space occupying lesion with positive enhancement effect at right frontal lobe is noted and the walls of bilateral ventricles have positive enhancement effect (upper).

One month later, the brain abscess disappeared, but hydrocephalus developed (lower).

点滴静注終了1時間後の髄液を採取した。髄液中PcG濃度は、9月30日の髄液で $4.13\mu\text{g/ml}$ 、10月5日の髄液で $5.63\mu\text{g/ml}$ であった。

考 察

Whiley ら⁸⁾によると、中枢神経系感染症患者から分離された *S. milleri* group 21株のうち18株が *S. intermedius* であり、*S. intermedius* は脳膿瘍の起因为として重要である。*S. milleri* group はCO₂要求性であり、また、増殖が遅い。脳膿瘍の起因为菌の分離には、*S. milleri* group も念頭において、嫌気性培養や炭酸ガス培養を行う必要がある。

Chun らの脳膿瘍45例をまとめた報告⁷⁾では、41例が治療され、その内31例が外科的治療と抗生物質投与で、10例が抗生物質の投与のみで治療されている。その10例の内4例が死亡し、4例が後遺症なく、2例が神経学的後遺症を残して回復した。多くの脳膿瘍の治療には脳神経外科的治療（ドレナージや膿瘍の摘出）を要している⁹⁾。このような状況で、保存的治療で治癒した症例報告の積み重ねは重要と考える。

前述のように脳膿瘍の起因为菌における *S. intermedius* の占める割合を考慮すると、脳膿瘍患者に対してPcGは必須の抗生物質と考えられる。de Louvois ら¹²⁾は、成人の脳膿瘍患者にPcGを2,400万U以上/日の投与を行った場合、脳膿瘍部位でPcGが検出されると報告している。成人における2,400万U/日の投与量を体重あたりに換算して本患者における投与量と比較すると、本患者では3倍多い（成人体重を60kgとして40万U/kg/日に対して、本患者では120万U/kg/日）。Fujita ら¹⁰⁾は、PcGの5~10万U/kg、4回/日投与時の投与1~3時間後の髄液中濃度は、 $0.57 \pm 0.32\mu\text{g/ml}$ と報告している。本患者ではPcG20万U/kg/回、1日6回の投与を行った。この投与量での髄液中濃度は、一般的に髄膜炎の治療に推奨されている5~10万U/kg/回、4~6回/日投与時における髄液中濃度の約10倍であった。PcGの髄液中濃度の高低が、脳膿瘍部位でのPcG濃度を反映するか否かは不明であるが、de Louvois らの報告¹²⁾を考慮すると、本患者の脳膿瘍部位でのPcG濃度は、分離株に対するPcGのMICよりか

常化したため、10月31日にPcG投与を中止した。

現時点（5歳）での精神身体的発育は異常ない。シャントのトラブルはなく、それは装着されたままである。

PcG, ABPC, imipenem (IPM), chloramphenicol (CP) の分離株に対する最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration; MIC) を micro broth dilution 法により測定した¹⁰⁾。PcGの分離株に対するMICは $0.008\mu\text{g/ml}$ であった。ABPC, IMP, CPのMICは、それぞれ0.13, 0.06, $4\mu\text{g/ml}$ であった。

髄液中PcG濃度をFujii ら¹⁰⁾¹¹⁾の方法により測定した。20万U/kgを1時間かけて点滴静注し、

なり高かったものと推測される。本患者では特に副作用も認めず、*S. intermedius* 脳膿瘍には、PcG 20万 U/kg、6回/日の治療も考慮すべきと考える。

ほとんどの *S. milleri* group は PcG を含む多くの抗生物質に感受性であるが、PcG 結合蛋白の変異による耐性 *S. intermedius* や *S. mitis* による重症感染症が報告されている¹³⁾。抗生物質の起因菌に対する MIC を調べ、その結果により抗生物質の選択と投与量を決定することが、治療効果を上げ、不要な耐性菌の出現を抑制するうえで重要なことと考えられる。

本症例は脳膿瘍が右側脳室に破裂し、両側脳室炎を合併した。視床下部の脳膿瘍が脳室に破裂し、脳室炎、片側性水頭症が合併した例が報告されている¹⁴⁾。Chun らの報告⁷⁾でも、15%の脳膿瘍患者で水頭症を合併すると報告されている。脳室炎を合併した脳膿瘍患者、特に脳室への破裂による脳室炎を合併した患者では、水頭症は重要な合併症のひとつとして注意する必要がある。水頭症の合併を防ぐためにも、脳膿瘍の早期診断が大切である。

謝辞 稿を終えるにあたり、本患者のシャント術施行と貴重な助言をして戴きました旭川医科大学脳神経外科佐古和廣、滝沢克巳先生に深謝致します。また、本患者を御紹介下さった枝幸町国保病院小児科石井拓磨先生に感謝致します。

文 献

- 1) Rosenblum ML, Mampalam TJ, Pons BG: Contraversies in the management of brain abscess. Clin Neurosurg 1986; 33: 603.
- 2) Weiberg LA: Non-surgical treatment of focal intracranial infection. Neurosurgery (Ny) 1981; 31: 575-580.
- 3) 真崎宏則, 御手洗聡, 深堀愛子, 他: 咽頭癌患者に発症した *Enterococcus faecalis* による脳膿瘍の1例. 感染症誌 1991; 65: 744-748.
- 4) 高松健次, 三木文雄, 河野雅和, 別府敬三: 内科的治療のみに治療に成功した感染性心内膜炎に伴う脳膿瘍の2例. 感染症誌 1983; 57: 441-447.
- 5) 増本英男, 前崎繁文, 荒木 潤, 他: 腸球菌による感染性心内膜炎に合併した脳膿瘍の1治験例. 感染症誌 1994; 68: 254-258.
- 6) Wispelwey B, Schield M: Brain abscess. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone Inc., New York, 1995; 887-900.
- 7) Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ: Brain abscess. Medicine 1986; 65: 415-431.
- 8) Whiley RA, Beighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Dardie HM: *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (The *Streptococcus milleri* group): Association with different body sites and clinical infections. J Clin Microbiol 1992; 30: 243-244.
- 9) Piscitelli SC, Shwed J, Schreckenberger P, Danziger LH: *Streptococcus milleri* group: Renewed interest in an elusive pathogen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 491-498.
- 10) Fujita K, Zhang D, Sakata H, Muroso K, Kakehashi H, Yoshika H: Antibiotic susceptibility of type b *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, and antibiotic concentration in cerebrospinal fluid. Acta Paediatr Jpn 1990; 32: 132-138.
- 11) Fujii R, Grossman M, Ticknor W: Micro-method for determination of concentration of antibiotics in serum for application in clinical pediatrics. Pediatrics 1961; 28: 662-669.
- 12) de Louvois J, Gortvai P, Hurley R: Antibiotic treatment of abscess of the central nervous system. Br Med J 1977; 2: 985-987.
- 13) Quinn JP, DiVincenzo CA, Lucks DA, Luskin RL, Shatzer KL, Lerner SA: Serious infections due to penicillin-resistant strains of viridans streptococci with altered penicillin-binding proteins. J Infect Dis 1988; 157: 764-769.
- 14) Black PM, Levine BW, Picard EH, Nirmel K: Asymmetrical hydrocephalus following ventriculitis form rupture of a thalamic abscess. Surg Neurol 1983; 19: 524-527.

A Patient with *Streptococcus intermedius* Brain Abscess Treated with
High Dose Penicillin G —Susceptibility of the Isolate to
Penicillin G and the Concentration of Penicillin G
in Cerebrospinal Fluid—

Masayuki SAIJO, Koichi MURONO, Yoshiki HIRANO & Kozo FUJITA
Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

We report here a 2-year-old boy with a *Streptococcus intermedius* brain abscess and bilateral ventriculitis successfully treated with a high dose penicillin G (200,000 U/kg/dose, 6 times a day, 1 hour continuous infusion). Although hydrocephalus residued, the high dose penicillin G therapy cured his brain abscess and bilateral ventriculitis. The minimal inhibitory concentration of penicillin G to the isolate was 0.008 $\mu\text{g/ml}$. The penicillin G concentration in the cerebrospinal fluid after 2 hours from the infusion was about 5 $\mu\text{g/ml}$. *S. intermedius* must be considered as one of the causative agents for brain abscess. High dose penicillin G therapy is one choice of treatment for brain abscess due to penicillin-susceptible streptococci.