

# 整形外科領域感染症に対するセパトレンの効果

川島 真人 田村 裕昭

## はじめに

整形外科が対象としている骨・関節は、人間の組織の中でも最も感染に弱い部分であり、数多くの抗生物質の登場にもかかわらず、いったん発症した感染症は治療に困難をきわめているのが現状である。特に骨髄炎は、初期の治療を誤ると思わぬ難治性疾患となり、頻回の手術にもかかわらず再発を繰り返し、患者の社会復帰を遅らせ精神的肉体的にも苦痛をよぎなくさせてしまうことがある。本稿では、整形外科領域の感染症の現状と近年使用したセパトレンの効果について述べてみる。

## I. 整形外科領域における感染症

1) 急性血行性骨髄炎：かつては骨髄炎の大半を占めていたが近年、減少しつつある。幼小児期に好発する。Winter (1960年)によれば、66例の急性血行性骨髄炎中15歳以下の小児が61例(92.4%)という。

2) 慢性血行性骨髄炎：急性期から移行するものが多いが、中には最初から慢性の経過をたどるものがある。再発をくりかえし、難治性の瘻孔から排膿をみることがある。長年にわたるものは時に瘻孔癌となることもある。初発年齢は15歳以下が多い。

3) 外傷性骨髄炎：近年、交通事故や労災事故

が原因となって発症するものが多い。開放骨折の初期治療の不適切さによることが多い。20～40代の社会的活動性の高い時期に発症する。創の治療、骨折の治療、骨髄炎の治療と三要素を考慮しながら治療する必要があるため困難をきわめることがしばしばある。最近では骨髄炎の過半数以上が外傷性や術後の感染症である。

4) 化膿性関節炎：従来血行性や骨髄炎が関節に波及してくる伝播性感染が多かったが、近年はステロイドの関節内注入に合併する例が増加している。このため、変形性関節症を有する高齢者に感染例が多くなっている。

5) 乳児化膿性股関節炎：未熟児、新生児に好発し、敗血症に続発することが多い。本症の発症も抗生物質の発達により少なくなったが、未熟児の長期カテーテル留置に伴う医原性感染が近年、問題になっている。

6) 化膿性脊椎炎：脊椎外科の普及に伴って術後感染として発症することも多くみられるが、血行性感染も時にみられることがある。激烈な疼痛と発熱に特色がある。

7) 瘰癧：日常、臨床上しばしばみられる。ブドウ球菌によるものが多い。

8) 骨・関節結核：結核総数の減少に伴い、減少傾向にあるが忘れてはならない感染症である。近年、高齢化の傾向がみられている。部位として

(医療法人玄真堂 川島整形外科病院)

は結核性脊椎炎が多い。関節では股、膝結核が多い。

9) ガス壊疽：四肢の外傷に続発するものが多く、最も恐るべき創感染症の一つである。*Cl. perfringens* を主とする嫌気性グラム陽性菌によるものが多いが、*Clostridium* 以外の菌でも発症する。高気圧酸素治療が有効である。

10) 破傷風：グラム陽性嫌気性桿菌である *Clostridium tetani* の産生する外毒素による中毒性感染である。ワクチンの普及により発症は減少している。

11) 壊疽性筋膜炎：軽微な外傷を誘因として、皮膚に急激な壊疽性病変を生じるもので稀にみられる。

12) 骨・関節真菌症：高齢者に多くみられる。膝関節周辺に多い。

13) 術後感染症：近年、implant の普及に伴い増加している。特に人工関節置換術後感染は治療に困難が伴うことが多い。生体内に異物を挿入する整形外科の手術は最も感染が発症しやすいことを銘記すべきである。

## II. 骨髄炎の起炎菌と治療

1970 年よりグラム陽性球菌感染症が減少しグラム陰性桿菌が増加してきたのが一般的傾向である。近年、セラチア、エンテロバクター、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌等の菌種が分離されるようになった。このことは、広範囲スペクトルをもつ Penicillin 剤や Cephem 剤の普及と大きな関係がある。近年、本来は病原性がないかあってもきわめて弱い細菌による感染が Opportunistic infection (日和見感染) として注目さ

【表 1 1970 年～1982 年の期間、骨・関節感染症患者から術中に検出された細菌

細菌名	血行性	外傷性	計
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (61.4%)	34 (39.5%)	61 (46.8%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (6.8%)	5 (5.8%)	8 (6.2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (13.6%)	37 (43.0%)	43 (33.1%)
<i>Escherichia coli</i>	0	7 (8.1%)	7 (5.4%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5 (11.4%)	0	5 (3.8%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (6.8%)	0	3 (2.3%)
<i>Diplopneumoniae</i>	0	1 (1.2%)	1 (0.8%)
<i>Serratia</i>	0	1 (1.2%)	1 (0.8%)
<i>Enterococcus</i>	0	1 (1.2%)	1 (0.8%)
計	44	86	130

表 2 1981 年～1985 年の期間、骨髄炎患者から検出された細菌

細菌名	血行性	外傷性	計
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	6	14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6	10
<i>Serratia</i>	0	1	1
<i>Tuberculosis</i>	4	0	4
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0	1
<i>Bacteroides</i> sp.	0	1	1
<i>Klebsiela</i> sp.	0	1	1
不明	13	7	20
陰性	6	9	15
計	37	33	70

れている。これらの弱毒菌は、従来の抗生剤には耐性であるものが多く、このためセパトレンのような広範囲な菌種に有効な抗生剤の開発が望まれる。

1970 年から 1982 年の期間、九州労災病院および川崎整形外科病院で治療を行った骨・関節感染症の症例、男性 190 名、女性 42 名、計 232 名の術中病巣より検出された 130 例中の細菌は、表 1 に示すごとくである。

血行性では *Staphylococcus aureus* (61.4%)、次いで *Pseudomonas aeruginosa* (13.6%) の順で、外傷性では、*Pseudomonas aeruginosa* (43.0%)、*Staphylococcus aureus* (39.5%) の順であ

る。*Pseudomonas aeruginosa* は年ごとに増加の傾向にあり、特に外傷性の難治例や血行性で長期の瘻孔を有する症例によくみられる。このため Cephem 系抗生剤でも緑膿菌に有効に働く、セパトレンのようなものの開発が望まれる。

1981年～1985年の期間、川島整形外科病院で治療された骨髄炎患者の術中病巣より検出された細菌は表2に示すごとく、*Staphylococcus aureus* 14例、*Pseudomonas aeruginosa* 10例と、近年にいたっても両者が重要な起炎菌であることが予想される。

近年、骨髄炎の治療法も種々の改良がすすみ、われわれは、局所持続洗浄療法を基本にしてきわめて良好な成績を得ている。1970年から1982年の期間、われわれの行った256例の局所持続洗浄療法の治療成績は、表3に示すごとく、再発率は9.0%と良好な成績を得ている。

1968年、Hambleton は、ラットの実験的骨髄炎に対して2～3気圧の高気圧酸素治療（以下 HBO : Hyperbaric Oxygen Therapy）が有効であったことを報告して以来、骨髄炎に対しても HBO 治療が世界的に行われるようになった。Ninikoski (1972) は、ウサギの実験的骨髄炎で、炎症部の酸素分圧が著明に低いこと、酸素分圧を上昇させると炎症が抑制される可能性を示唆した。Mader (1978) は、HBO が白血球の貪食能を亢進させ、細菌を殺菌する効果があると述べている。

骨髄炎の本態が長びく炎症のための虚血性病変であることは、Axhausen (1928) が既に指摘しているように、虚血に伴う酸素欠乏状態を改善することが炎症の鎮静に有効であることは当然、考えられてよい。1981年から1985年の期間、われわれは70例の骨髄炎患者に対して高気圧酸素治療を行ってみた（図1）。

治療成績は、高気圧酸素治療のみで治療した34例では良23例（67.6%）、可7例（20.6%）、不可4例（11.8%）であった（表4）。高気圧酸素治療と局所持続洗浄療法との併用群では36例の全例に良の結果を得た（表5）。今後、両者の併用が、現在、考えられる最も優れた治療法であると考えられる。

表3 局所持続洗浄療法の治療成績 (1970年～1982年)

成績	血行性	外傷性	計
良	81 (91.0%)	145 (86.8%)	226 (88.3%)
可	2 (2.3%)	5 (3.0%)	7 (2.7%)
不可	6 (6.7%)	17 (10.2%)	23 (9.0%)
計	89	167	256

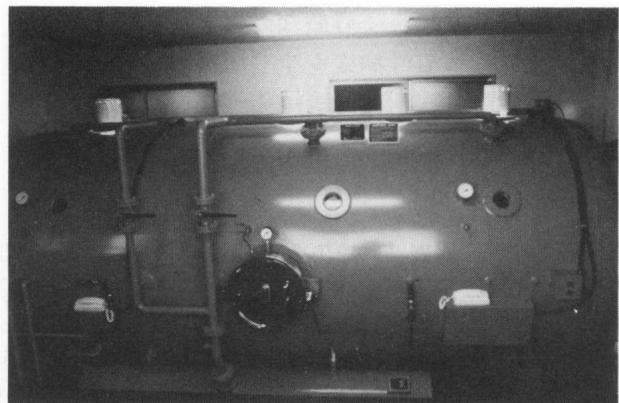


図1 当院の大型高気圧酸素治療装置

表4 高気圧酸素治療のみの骨髄炎に対する治療成績

成績	血行性	外傷性	計
良	15 (88.2%)	8 (47.1%)	23 (67.6%)
可	1 (5.9%)	6 (35.3%)	7 (20.6%)
不可	1 (5.9%)	3 (17.6%)	4 (11.8%)
計	17	17	34

表5 高気圧酸素治療と局所持続洗浄療法を併用した骨髄炎に対する治療成績

成績	血行性	外傷性	計
良	21 (100%)	15 (100%)	36 (100%)
可	0	0	0
不可	0	0	0
計	21	15	36

### III. 骨髄炎に対するセパトレンの効果

セパトレン (Cefpiramide) は本邦で開発された cephem 系抗生剤で、従来の cephem 系抗生剤よりスペクトラムにおいても幅が広く、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌の多くに抗菌力を示す。抗菌力も従来のものより一段と優れ、*in vivo* における感染防禦効果もすぐれている。

また、血中持続時間が長く、半減期は 1g 1 回静注で 5 時間程度である。また、血中濃度も高く、1g 60 分点滴静注終了時に 166  $\mu\text{g/ml}$  であり、連続投与によっても蓄積がみられない。

われわれは、18 例の骨髄炎患者にセパトレンを局所または、全身に投与してその臨床効果を検討した。局所投与は原則として川島式局所持続洗浄チューブ (コーサンメディカル製 TEL 0977-21-3398) による持続洗浄療法にて行った (図 2, 3, 4)。投与量は生食水 1,000 ml に対してセパトレン 1g を溶解し、1日 3,000 ml を持続的に局所に滴下した。全身投与はセパトレン 1g を lactate ringer 500 ml に溶解し、1日 2 回点滴静注した (表 6)。

臨床症状と細菌学のおよびその他の検査成績の推移を考慮して、治療成績を判定した結果、表 6



図 2 腹膜ボタンを利用した洗浄チューブの皮膚への固定

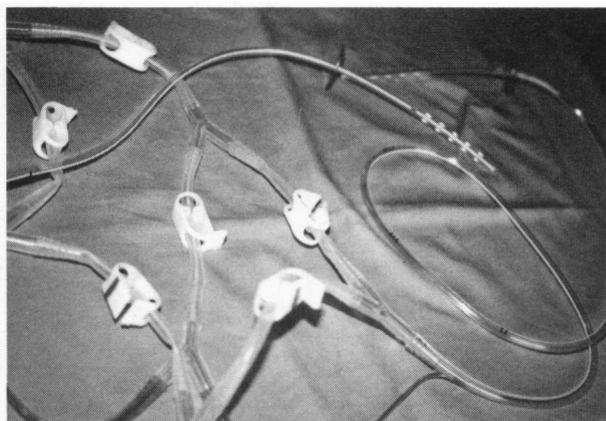


図 3 閉塞防止回路のついた川島式局所持続洗浄チューブセット (二重セイラムチューブを利用している)

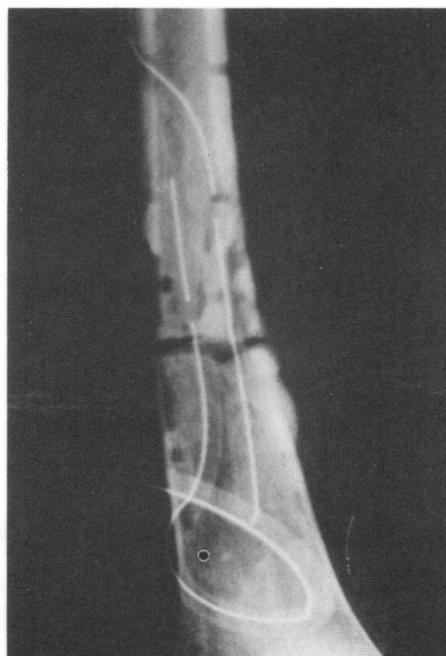


図 4 大腿骨骨髄内に留置されたチューブは放射線マーカーがあり、留置部位を確認できる

のように 18 例中 14 例 (77.8%) に有効例を認めた。副作用は特に認められなかった。創部からの検出菌別に効果をみると、*Staphylococcus aureus* 以外に *Pseudomonans aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にも良好な効果が多く認められ、従来の cephem 系では得られなかった臨床効果を得ることができた。

無効例を検討してみると、症例 1 は術後の病理

表 6 セパトレンによって治療した骨髄炎症例一覧

症例 No.	氏名	年齢	性別	診断名	局所投与量 (持続洗浄) (g)(回)(日数)	全身投与量 (g)(回)(日数)	検出菌	効果	副作用
1	S. S.	79	女	左距骨骨髄炎		1.0×2×28	陰性	無効	(-)
2	M. T.	50	男	右脛骨骨髄炎		1.0×2×28	不明	有効	(-)
3	N. S.	26	男	右大腿骨骨髄炎	1.0×3×21		陰性	有効	(-)
4	K. T.	55	男	右脛骨骨髄炎	1.0×3×21		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	有効	(-)
5	T. K.	70	男	右脛骨骨髄炎		1.0×2×65	<i>Acinetbact.</i>	無効	(-)
6	K. K.	47	男	左橈骨骨髄炎	1.0×3×14		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	有効	(-)
7	Y. O.	61	女	左大腿骨骨髄炎		1.0×2×92	不明	有効	(-)
8	K. E.	33	男	右大腿骨・脛骨 骨髄炎		1.0×2×15	<i>Staphylococcus aureus</i>	有効	(-)
9	M. I.	74	男	右脛骨骨髄炎	1.0×3×15		陰性	有効	(-)
10	S. E.	80	女	右大腿骨骨髄炎	1.0×3×7		不明	有効	(-)
11	M. O.	29	女	左脛骨骨髄炎	1.0×3×26 (動脈内注入)		陰性	無効	(-)
12	T. M.	53	女	右脛骨骨髄炎	1.0×3×14		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	有効	(-)
13	S. Y.	54	女	骨盤骨髄炎		1.0×2×18	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	有効	(-)
14	M. K.	60	女	左膝蓋骨髄炎	1.0×2×10		陰性	有効	(-)
15	I. K.	54	男	顎骨骨髄炎		1.0×2×23	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無効	(-)
16	K. S.	73	男	右脛骨骨髄炎		1.0×2×17	<i>Staphylococcus aureus</i> および <i>Bacteroides</i>	有効	(-)
17	H. W.	62	男	右脛骨骨髄炎	1.0×3×21		<i>Staphylococcus aureus</i>	有効	(-)
18	T. K.	89	男	右大腿骨骨髄炎	1.0×3×18		<i>Proteus mirabilis</i>	有効	(-)

組織検査で骨結核と診断され、症例5は、瘻孔癌の発生をみた。症例11は、キューンチャー釘を留置したまま動脈注入を試みた。症例15は顎骨にプレートが留置されたままであった等の理由が考えられ、本来、セパトレンの投与の適応外かもしれないが、厳しすぎる条件下の骨髄炎であった。

### まとめ

骨・関節感染症領域でも従来のグラム陽性球菌優位の時代から、グラム陰性桿菌優位の時代が訪れている。従来のcephem系では考えられなかった抗菌力をセパトレンはグラム陰性桿菌に対しても有している。骨髄炎症例に対して、セパトレンを局所または全身に投与して77.8%の有効率を認めた。

セパトレンは今後、骨・関節感染症領域の抗生

剤としても有用性が高いものと推察される。

### 参考文献

- 1) 林 浩一郎：整形外科領域における抗生物質の使用法，薬の知識，38：12～16，1987.
- 2) 樋口富士男ほか：Cefpiramideの股関節領域における組織移行性の検討，J. Antibiotics，40：743～748，1987.
- 3) 栗若良臣，森 重信：セフェム系抗生物質の膝関節移行について，薬の知識，38：3～7，1987.
- 4) 林 泉，阿部達也：グラム陽性菌による呼吸器感染症に対するCefpiramideの使用経験，Chemotherapy，31：233～238，1983.
- 5) Mahito Kawashima *et al.*: The treatment of pyogenic bone and joint infec-

- tions by closed irrigation-suction, *Clinical Orthop. Related Research*, 148 : 240~244, 1980.
- 6) 川島真人ほか：骨髓炎に対する閉鎖式持続洗淨療法, *整形外科 Mook*, 21 : 130~147, 1982.
- 7) 川島真人ほか：骨髓炎に対する高圧酸素療法について, *整形・災害外科*, 27 : 85~89, 1984.