

【ケーススタディ・第18回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

人工肘関節感染の治療中に敗血症徴候を来した慢性関節リウマチの62歳女性

発表者：金丸 良徳¹⁾・高倉 俊二¹⁾コメンテーター：宇野 健司²⁾司 会：笠原 敬²⁾¹⁾ 京都大学医学部附属病院感染制御部*²⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

(平成23年6月23日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：62歳，女性。

主訴：発熱，右肘痛，頸部痛。

現病歴：10年以上前より慢性関節リウマチにて通院治療中であった。5年前までに両膝関節，右股関節人工関節置換術を受けており，3年前には左肘，1年前には右肘関節の人工関節置換術を受けた。入院の前日より右肘関節（人工関節）部の疼痛，腫脹が出現し，人工関節感染疑いにて加療目的で入院した。

既往歴：53歳時より糖尿病合併（内服治療）。58歳時に左，60歳時に右の人工肘関節置換術。

内服：プレドニン10mg分1，ランソプラゾール30mg分1，メトホルミン750mg分3，セレコキシブ200mg分2。

家族歴：母 高血圧症。父 肺癌にて70歳台で死亡。

社会歴：職業 無職。

その他：飲酒 なし。喫煙 なし。アレルギー なし。

入院時身体所見：身長157.1cm，体重51.0kg。意識清明，体温36.1℃，心拍数80bpm（整），血圧138/74mmHg，呼吸回数16回/分，SpO₂97%（室内気）。

胸部：呼吸音正常。心尖部に最強点のある収縮期雑音あり（Levine II/VI）。

腹部：異常所見なし。

四肢：皮疹なし。右肘関節部に圧痛・極軽度の腫脹。

神経学的所見：異常を認めず。

検査所見：Table 1を参照。

胸腹部X線写真：側弯あり。他異常なし。

肘関節X線写真：右肘関節は，橈骨に挿入された人工関節の軽度腫脹を認める。骨髄透亮像は認めない（Fig. 1a, b）。

入院後の経過：右肘人工関節感染の疑いにて，同部の切開洗浄・搔爬術を施行した。人工関節液は軽度膿性の混濁した浸出液で，浸出液および組織グラム染色所見はWBC 2+，菌体は認めなかった。培養では *Staphylococcus*

epidermidis を少数認め，薬剤感受性試験の結果は Table 2のとおりであった。

初期治療開始4日後，発熱・倦怠感が出現した。

その日の身体所見：意識清明。体温38.2℃，Pulse 100（整），BP 140/70，RR 18，SpO₂97%（室内気），収縮期心雑音は入院時と不変。腹部症状・所見なし。CVA 叩打痛/恥骨上圧痛なし。右肘創部はわずかに浸出液あり。

血液検査所見では，WBC 15,200/μL（Neutrophil 90.2%，Lymphocyte 8.3%），CRP 10.6 mg/dL，ESR 96 mm/h，尿：pH 7.0，蛋白±，細菌±，糖/潜血/白血球-。

胸部 Xp：所見なし。

尿・血培提出後，末梢血管留置カテーテルを抜去した。

II. 質問と解答，解説

Question 1：診断および原因微生物は何か。

解答 1 および解説：

人工関節留置部である右肘関節周囲に炎症所見を認めているため，人工関節感染か否かが鑑別の第一のポイントとなる。それ以外では部位が偶然人工関節に近いだけの皮膚・軟部組織のみの感染症（蜂窩織炎），局所の炎症反応を伴う非感染症（骨折，血腫）が挙がる。

鑑別診断：

- ・人工関節感染
- ・蜂窩織炎
- ・骨折
- ・関節内または関節周囲の出血

感染症とした場合の原因微生物の決定には鑑別診断に挙げられる人工関節感染と蜂窩織炎の原因微生物として何が典型的・高頻度であるかという知識も検出されている *S. epidermidis* は皮膚の常在菌のコンタミネーションの可能性のある菌種であるが，一方で人工関節感染の主要な原因微生物でもある。したがって，この両者を鑑別診断に挙げておく必要がある。コンタミネーションだと仮定した場合，さらに①真の原因微生物が検出されていない人工関節感染と，②感染症ではない炎症（骨折，関

Table 1. 入院時検査所見

CBC :		血清生化学 :		尿検査 :	
WBC	8,800/ μ L	AST	32 IU/L	pH	5.0
Neut.	85%	ALT	27 IU/L	蛋白	(\pm)
Lymph.	11.3%	LDH	258 IU/L	糖	(-)
Mono.	2.8%	ALP	335 IU/L	潜血	(-)
Eosino.	1%	γ -GTP	51 IU/L	白血球	(-)
RBC	3.85×10^6 / μ L	T-Bil	0.8 mg/dL	細菌	(-)
Hb	11.2 g/dL	TP	7.6 g/dL		
Hct	32.5%	ALB	3 g/dL		
Plt	27.1×10^4 / μ L	BUN	16 mg/dL		
		CRE	0.6 mg/dL		
		CK	44 IU/L		
		Na	140 mEq/L		
		K	3 mEq/L		
		血糖	158 mg/dL		
		HbA1c	6.2%		
		CRP	0.8 mg/dL		
		ESR	32 mm/h		

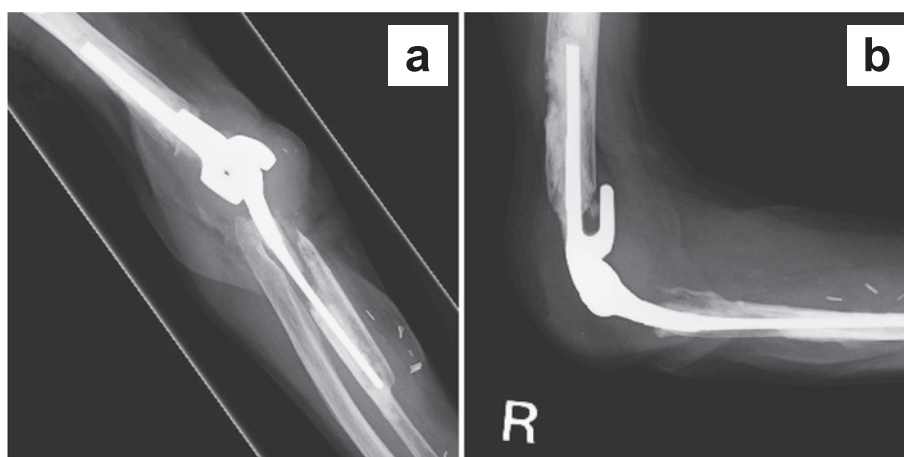


Fig. 1. 肘関節 X線写真

Table 2. 検出された菌の抗菌薬感受性試験の結果*

薬剤	判定	MIC
ABPC	R	2
MPIPC	R	≥ 16
CEZ	R	≤ 1
IPM	R	≤ 0.5
CLDM	S	≤ 0.25
EM	S	0.5
GM	R	16
VCM	S	1
TEIC	S	1
ST	S	≤ 5
LVFX	I	4
MINO	R	≥ 16
LZD	S	≤ 2

*微量液体希釈法

節内または関節周囲の出血)がありうる。特に嫌気性菌や抗酸菌、真菌の場合、通常の培養検査では検出困難であるため、その後の経過によってはこれらを積極的に検索していかなければならない。抗菌薬の前投与があるとさらに感受性の菌が培養検出不能になりやすいため、検体採取の前の抗菌薬投与は可能な限り避けなければならない。感受性菌による感染症と元から培養検出されにくい微生物の感染症と感染症以外の炎症病態との鑑別が不可能となり診断はますます迷宮に入っていくからである。

本症例では手術所見として人工関節内に好中球主体の炎症性浸出液が出現しており、蜂窩織炎や骨折、出血を示す所見は認めなかった。原因微生物が *S. epidermidis* であるか否かは断定できないが、人工関節感染という病態上、最も頻度の高い原因微生物がコアグラウゼ陰性ブドウ球菌であることから、暫定的に *S. epidermidis* による人工関節感染と診断して治療開始することが最も妥当と

判断した。

治療は人工関節を抜去するか否かが最も大きなポイントとなる。つまり①抜去・再置換術+抗菌薬療法、②抜去せずにデブリドマンと洗浄+抗菌薬療法、の2者を検討した。人工関節留置からは1年間経過していたが、症状出現から数日しか経っていないこと、皮下膿瘍や瘻孔形成はなく、原因菌として *S. epidermidis* と推定されたこと、および患者の希望をすべて考慮した結果、人工関節の抜去はせず、抗菌薬治療先行させることにした。バンコマイシン (VCM) 1g 12hごと+リファンピシン (RFP) 450mg分1による治療を開始した。

Question 2：初期治療開始から4日後の段階で何が起きていると考えるか？

解答2 および解説：

人工関節感染に対して抗菌薬治療中の敗血症の状態と考えた。ステロイド長期投与患者であること、掻爬洗浄術+抗菌薬治療開始後であることから、右肘人工関節感染の悪化とそれ以外の日和見感染症の併発の両者について鑑別診断を挙げて対応することとした。

この時点での鑑別診断：

- ・右肘人工関節感染の悪化
 - S. epidermidis* による悪化
 - S. epidermidis* 以外の原因微生物による悪化 (*Staphylococcus aureus*, 溶連菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌, 非結核性抗酸菌 他)
- ・他の日和見感染症
 - アスペルギルス症, 結核, ニューモシスチス肺炎, *Clostridium difficile* 感染症 他
- ・それ以外の原因
 - 薬剤熱, 原疾患の増悪

そこで、血液培養、尿検査と尿培養を採取し、右肘人工関節の再切開洗浄を実施し再度細菌検査検体を採取するとともに、胸腹部CTを撮像し、血液検査にてアスペルギルス抗原、クオンティフェロン、 β -D グルカンを提出した。そして培養で検出されにくい偏性嫌気性菌の可能性をわずかではあるが考えてVCM+RFPにABPC/SBT 1.5g 6hごとを追加した。しかし、これら検査はすべて培養陰性(抗酸菌含む)または有意所見なしであり、患者の発熱は改善傾向を認めなかった。他の日和見感染症の疑いはまだ続いていたが、呼吸状態を含め全身状態には著変を認めないため、薬剤熱または原疾患(慢性関節リウマチ)の増悪の可能性について検討したところ、RFP開始に伴ってプレドニンの投与量を10mg/日から変更していなかったことに気づいた。

Question 3：その後は治療薬をどう変更すべきか？

解答3 および解説：

RFP投与によるプレドニンのクリアランスの上昇から、ステロイド血中濃度低下によって関節リウマチが再燃したものと考えた。症状を改めて確認したところ、プ

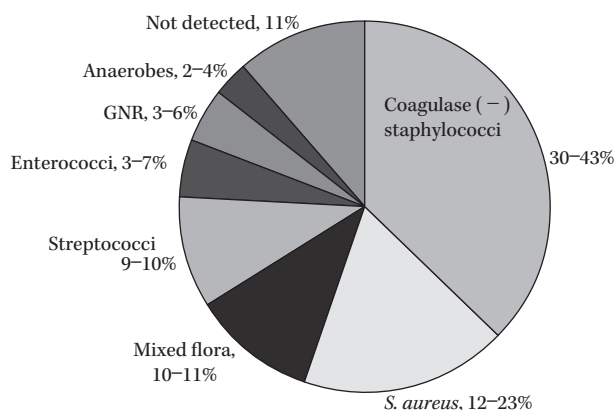


Fig. 2. 人工関節感染の原因微生物^{1,2)}

レドニンを20mg/日に増量したところ、その3日後より解熱を認めた。右肘人工関節部の所見は消失し、創部の浸出液も徐々に減少し、約2週間で消失し、結局VCM+RFP 6週間投与の後、RFP+ST合剤にて3カ月間治療した。治療終了から4カ月後まで再増悪は認めていない。

III. 最終診断

- #1 右肘人工関節感染 (*S. epidermidis* による)
- #2 RFPによるプレドニン血中濃度低下に伴う慢性関節リウマチの増悪

IV. 考察

人工関節感染は体内留置異物感染であることから、必然的に骨髓炎の要素を含むことの多いことから治療方針の決定が複雑である。抜去術を行うか否か、抗菌薬の投与期間をどうするかという判断を迫られる。起因菌の内訳をFig. 2に示す。人工関節の抜去は必要な場合が多く、治療効果もより確実であるため第一に考慮すべきであるが、下に示すいくつかの条件を満たす場合は抜去せずに保存的治療にて治癒できることがある^{2,3)}。

- ・挿入術から早期(3カ月以内)の発症、または血行性の感染
- ・発症から外科処置までの期間が短い
- ・人工関節の動揺がない
- ・原因菌が耐性菌や黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌ではなく薬剤感受性が良好
- ・瘻孔や皮下膿瘍の形成がない

本症例は挿入から1年が経過していたが、それ以外の条件をすべて満たしており、VCM, RFP, ST合剤などコアグラゼ陰性ブドウ球菌による人工関節感染時に用いられる薬剤への感受性は良好であったため、まず抗菌薬治療を優先することとし、反応不良の場合は抜去を再度検討することとした。治療開始前に切開掻爬洗浄術が行われて培養検体が採取されていたことからコンタミネーションと区別のつきにくい原因菌である *S. epidermidis* が正しく同定されていたことも治療選択のうえで重要な

点であった。

RFPは主として結核に対する治療に用いられる薬剤であるが、その他に人工弁の感染性心内膜炎や本症例のような人工関節感染、埋め込みペースメーカー感染などの留置異物感染にもバイオフィーム内への到達性と殺菌性という薬理学的特性と臨床経験による有用性が広く認識され、用いられることがある。ただし、以下の点は注意を要する。

- ・尿・汗・涙液の着色について患者への説明を要する(無害である)
- ・副作用として、肝機能障害、血球減少、腎機能障害がある
- ・必ず併用治療とする
- ・薬剤相互作用が多い

RFP耐性は作用点であるRNAポリメラーゼをコードする *rpoB* の点変異によって起こり、単剤治療では治療中に耐性化する。結核の治療において多剤併用療法が行われるのも同じ理由である。いかなる感染症においてもRFP単剤治療は決して行ってはならない。この症例で *S. epidermidis* 感染症に対してVCM+RFPで治療すれば単剤治療ではないが、万一この患者が活動性結核を発症していたとすると、抗結核治療としては単剤治療となってしまう。このことはきわめて危険の大きなことであり、RFPを結核治療以外に用いる場合、開始前に活動性結核を否定することは必須である。

RFPのもう一つの注意点は、薬物相互作用の多い薬剤であるということである。RFPは強力なCYP誘導作用をもつため併用によって多くの併用薬のクリアランスが増加し、併用薬側の増量を要する(β 遮断薬、ワーファリン、ジゴキシン、シクロスポリン、タクロリムス、フェニトインなど)。血中濃度がほぼ消失するために併用禁忌となっている薬剤も多い(ポリコナゾール、いくつかの抗HIV薬)。サンフォードガイドなどを参照すれば一目瞭然であり、プレドニンの増量を行うことはRFP開始前に気づくべきであった。なおプレドニゾロンのAUCはリファンピシン併用により60%程度減少することが知られており^{4,5)}、原疾患のコントロール状況に注意しながら1.5~2倍に増量することが一般的である。

V. ま と め

本症例は *S. epidermidis* による人工関節感染に対し、併用療法としてRFPを使用したことによって薬物相互作用にてステロイドの濃度が低下し、関節リウマチの増悪

またはマスクされていた敗血症徴候の一時的増悪を来した例であった。感染症診療において、治療開始後に改善が得られない場合にはいくつかの原因があるが、治療薬よりむしろ感染症の診断にその原因があることが多い。この症例のように、症状、徴候、所見すべてが人工関節感染を示しているにもかかわらず、治療に反応不良というよりむしろ治療してもなお増悪している、という状況は、*S. epidermidis* に対する治療薬を見直すというより、他に見逃している大きなものがあると考えたほうがよい。RFPは有意な相互作用が多い薬剤であり、開始時には予想される薬効の変化を確認すべきである。

本症例で、RFPによるステロイドのクリアランス上昇による敗血症様徴候の出現との診断でその他の抗菌薬治療を終了できたのは他でもなく、早期の外科的治療介入によるものである。“To heel, use steel”という言葉があるが、感染症診療において外科的な介入の必要な場合は実に多い。フォーカス診断の第一の目的は「外科的介入は本当に必要ないのか」を探ることといっても過言ではない。

本症例は人工関節感染を疑った場合の検査と治療の進め方、RFPを投与する場合に確認しなければならない注意、という2つが大きなポイントであった。前者では感染症医と整形外科医、後者ではさらに薬剤師の間での情報交換が円滑に進む体制を常時保っておくことができればより適切に診療を進めることができたのではないかという反省も残った。

文 献

- 1) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P E: Prosthetic joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-54
- 2) Marculescu C E, Berbari E F, Hanssen A D, Steckelberg J M, Harmsen S W, Mandrekar J N, et al: Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 471-8
- 3) Del Pozo J L, Patel R: Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009; 361: 787-94
- 4) McAllister W A, Thompson P J, Al-Habet S M, Rogers H J: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 923-5
- 5) Carrie F, Roblot P, Bouquet S, Delon A, Roblot F, Becq-Giraudon B: Rifampin-induced nonresponsiveness of giant cell arteritis to prednisone treatment. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1521-4