

## 【ケーススタディ・第34回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

## 発熱，多関節痛，下肢脱力を主訴に来院した50歳代男性

発表者：平田 一記<sup>1)</sup>・笠原 敬<sup>1)</sup>  
 コメンテーター：細川 直登<sup>2)</sup>・三嶋 廣繁<sup>3)</sup>・矢野 晴美<sup>4)</sup>  
 笠原 敬<sup>1)</sup>  
 司 会：青木 洋介<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学感染症センター\*

<sup>2)</sup> 亀田総合病院総合診療・感染症科

<sup>3)</sup> 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

<sup>4)</sup> 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院感染症科

<sup>5)</sup> 佐賀大学医学部附属病院感染制御部

(平成27年6月4日発表)

## I. 主訴，現病歴，臨床検査，臨床経過

**症例**：50歳代男性。

**主訴**：発熱，見当識障害，多関節痛（両手，両肘，両膝，両足関節），下肢脱力。

**現病歴**：10年前に腰部脊柱管狭窄症，腰椎すべり症に対して近医で後方固定術，椎骨弓切除術が行われた。その後は腰痛もなく通常の生活を過ごしていた。当院転院1カ月前頃より重い物を持ちたりしているうちに腰痛が出現した。転院5日前に下肢の脱力，歩行困難が出現し，家人によると言動も普段と異なる様子であったという。転院4日前には発熱，悪寒，排尿困難が出現し，転院3日前に家人が帰宅時に倒れている患者を発見し，近医に救急搬送され入院となった。転院1日前から両肘・膝関節の発赤と疼痛が出現し，さらに見当識障害の増悪と項部硬直を認めたため，髄液検査を施行したところ髄液中の蛋白および細胞数の増加，糖の低下を認め，髄膜炎が疑われたため当院に転院となった。

**既往歴**：13年前高血圧，10年前腰部脊柱管狭窄症・腰椎すべり症（腰椎後方固定術後）。

**アレルギー歴**：なし。

**内服薬**：atenolol 25 mg 1日1回，famotidine 20 mg 1日1回。

**嗜好歴**：飲酒 焼酎水割り1日約1L，喫煙 1日20～30本，20～40歳。

**旅行歴**：1年以内の海外渡航歴なし。

**職業**：事務員（7年前に退職）。

**身体所見**（当院転院時）：外見：ベッドに横臥し，きつそうな表情で唸っている。身長170 cm，体重70 kg，意識レベルJCS II-10，体温37.8℃，血圧117/98 mmHg，心拍数92回/分，整，呼吸数16回/分，SpO<sub>2</sub> 96%（室内気）。

頭部：瞳孔正円同大，対光反射は両側で迅速・正常，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，項部硬直あり。胸部：呼吸音清，副雑音を聴取せず。心音純，過剰心音聴取せず。腹部：平坦，軟，圧痛なし。皮膚：腰部正中に手術痕あり，周辺に波動を伴う膨隆あり。両手関節，両肘関節，両膝関節に発赤，熱感，腫脹あり。両側大腿前面から側腹部にかけて複数の膿痂疹あり。点状出血や出血斑なし。神経：疼痛のため筋力の評価は困難であるが，全体的に低下。上腕二頭筋腱反射，上腕三頭筋腱反射は正常，腱膝蓋腱反射およびアキレス腱反射は消失。両側psoas sign陽性，両下腿の触覚，痛覚は消失。人工物：腰椎後方固定術のための金属製のロッド，スクリューおよびチタン製の椎間板スペーサーが挿入されている。

**血液検査所見**（当院転院時）：WBC 10,900/ $\mu$ L（Stab 18%，Seg 76%，Lym 5%），RBC 392×10<sup>4</sup>/ $\mu$ L，Hb 11.4 g/dL，Plt 11.4×10<sup>4</sup>/ $\mu$ L，CRP 38.0 mg/dL，Alb 2.2 g/dL，AST 35 U/L，ALT 19 U/L，LDH 335 U/L，ALP 391 U/L，Glu 108 mg/dL，BUN 45 mg/dL，Cre 1.46 mg/dL，Na 149 mEq/L，K 3.5 mEq/L

**尿検査**（当院転院時）：比重1.020，pH 6.0，蛋白30 mg/dL，ブドウ糖(-)，潜血(3+)，亜硝酸塩(+)，白血球反応(2+)

**髄液検査**（転院前日）：蛋白708 mg/dL，糖18 mg/dL，細胞数280/3 mm<sup>3</sup>

**微生物検査**：腰部を切開排膿し，得られた膿汁をグラム染色したところグラム陽性でclusterを形成する球菌を多数認めた。膿汁培養，血液培養および髄液培養からmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出され，すべて同一の薬剤感受性を示した。薬剤感受性を表1に示す。

\*奈良県橿原市四条町 840

画像所見：胸部レントゲンは異常なし。腰部のMRIでは、T2強調画像にてL3/4の椎間板炎および硬膜外膿瘍が疑われる。

## II. 質問と解答、解説

**Question 1**：本症例の問題点のうち、最も迅速に対処しなければならないものは何か。

解答 1 および解説：

本症例のプロブレムリストを表2に示す。このうち最も重要なことは、下肢の脱力、膝蓋腱反射およびアキレス腱反射の消失、膀胱直腸障害を疑わせる排尿困難である。腰部MRIでは椎間板および硬膜外膿瘍が疑われており、同部位における膿瘍による神経圧迫が生じていることが考えられる。神経学的予後改善のためには可能な限り速やかに外科的処置（ドレナージ術など）により除圧を行う必要があり、この状況はneurological emergency（神経学的緊急事態）と言える。本症例では全身状態が不良であり、速やかな外科的処置を行うことができなかった。

**Question 2**：抗菌薬は何を選択するか。

解答 2 および解説：

腰部を切開排膿した際に得られた膿汁、血液培養、髄液培養よりMRSAが検出されたことから、MRSAによる硬膜外膿瘍・椎体炎、菌血症、髄膜炎と診断された。非複雑性の成人MRSA菌血症患者に対してはdaptomycin (DAP) またはvancomycin (VCM) が推奨される<sup>1,2)</sup>。また髄膜炎などの中枢神経感染症に関しては第一選択薬としてVCMが推奨され、rifampicin (RFP) やsulfamethoxazole/trimethoprim (ST) の併用を考慮する。MRSA髄膜炎におけるVCMの代替薬としてはlinezolid (LZD) が推奨される<sup>1,2)</sup>。硬膜外膿瘍や化膿性骨髄

炎に対してはVCM, teicoplanin (TEIC), LZD, DAPが推奨され、RFPやminocycline (MINO), clindamycin (CLDM) の併用を考慮する<sup>1,2)</sup>。本症例はMRSAによる菌血症に加え、髄膜炎、骨髄炎、硬膜外膿瘍を合併しており、VCMを選択した。肝機能障害を認めていたことからRFPは併用しなかった<sup>1-3)</sup>。感染巣のコントロールのために第11病日に腰椎の抜釘術、両側膝、肩、肩鎖関節の関節穿刺ドレナージ術および腸腰筋膿瘍に対するドレナージ術が行われた。

**Question 3**：第17病日より上肢の筋力が徐々に低下しており、第23病日には喀痰の急激な増加と呼吸状態の悪化、腎機能障害の増悪を認めた。この時点で行うべきことは何か。

解答 3 および解説：

入院後経過を図1に示す。両上肢の筋力低下から頸椎病変を疑い頸椎MRIを施行したところ、C3/4およびC5/6での椎間腔の狭小化、上下椎体の異常信号、脊柱管内の硬膜外腔の軟部組織像を認め、頸椎椎体炎および硬膜外膿瘍が疑われた。同病変は入院時の画像検査では認めず、治療中に出現したと考えられた。また同時期より喀痰の増加と呼吸状態の悪化を認めた。吸引痰のグラム染色ではグラム陽性球菌や陰性桿菌など複数の細菌の貪食像（いわゆるpolymicrobial pattern）を認め、誤嚥性肺炎が疑われた。これには頸椎病変を原因とする呼吸筋力の低下が関与していると考えられ、気管内挿管および人工呼吸器管理が行われた。VCM使用中にもかかわらず頸椎病変が出現したことから、感染性心内膜炎を疑い心臓超音波検査を行ったが疣贅や弁破壊を示唆する所見はなく、また血液培養を複数回再検査したがいずれも陰性であった。

誤嚥性肺炎に対して緑膿菌の関与を想定してmeropenem (MEPM)を開始し、さらにVCMの血中濃度が上昇し、腎機能障害を認めたためLZDへ変更した。腎機能障害は一時期血液透析を要したがその後改善し、透析を離脱した。呼吸筋力低下および四肢麻痺は残存し、治療を継続した。

## III. 最終診断

1. 菌血症 (MRSA)
2. 髄膜炎 (MRSA)
3. 頸椎および腰椎硬膜外膿瘍 (MRSA)

表1. 分離されたMRSAの薬剤感受性

薬剤	感受性
CEZ	R
EM	R
CLDM	R
MINO	S
VCM	S (MIC 1 µg/mL)
TEIC	S
ST	S

表2. 本症例のプロブレムリスト

1. 5日前からの下肢の脱力と歩行困難、普段と異なる言動
2. 4日前からの悪寒・発熱、排尿困難
3. 1日前からの肘・膝関節の発赤と見当識障害の増悪と項部硬直
4. 腰部の波動を触れる腫瘍、筋力低下、膝蓋腱反射・アキレス腱反射消失、両下腿触痛覚消失
5. 髄液検査異常（1日前）
6. 排尿困難、尿亜硝酸塩陽性、尿白血球反応陽性
7. 腎機能障害（Cre 1.46 mg/dL）
8. 腰部MRIでL3/4の椎間板炎の疑い

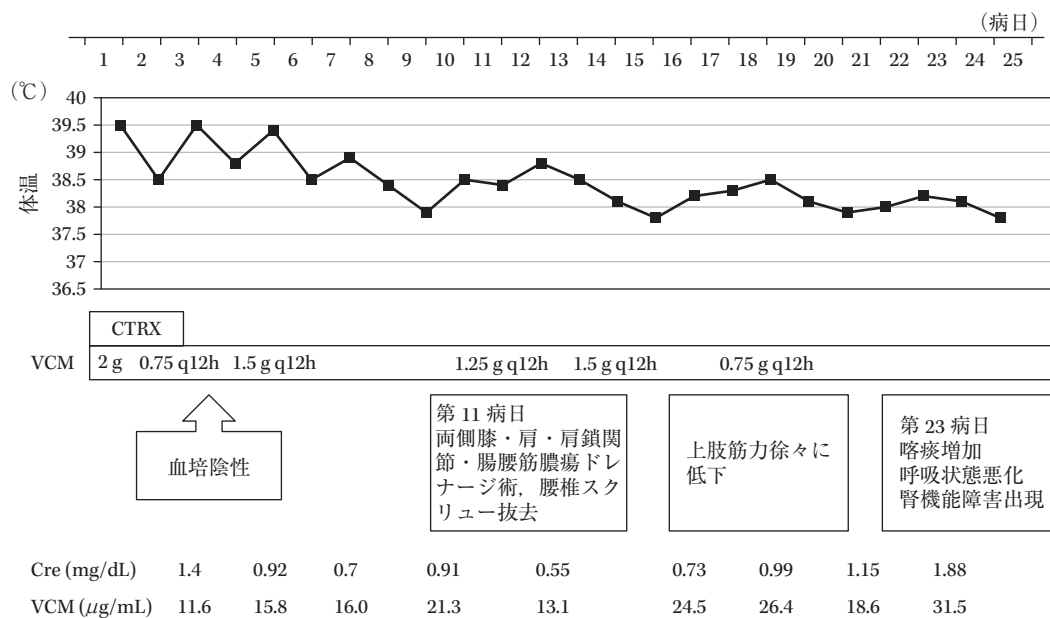


図1. 入院後経過

4. 頸椎椎体炎, 腰椎椎体炎, 椎間板炎, 腰部人工物感染 (MRSA)
5. 両側腸腰筋膿瘍 (MRSA)
6. 化膿性多関節炎(両肩関節, 両肩鎖関節, 両肘関節, 両膝関節) (MRSA)

#### IV. 考 察

黄色ブドウ球菌はヒトや動物の皮膚や消化管に存在し, 皮膚軟部組織感染症や菌血症, 髄膜炎や食中毒などさまざまな感染症の起因菌となる。黄色ブドウ球菌菌血症では感染源の検索が重要であり, 治療開始後48~96時間後の血液培養陽性持続や, 若年発症であること, 市中発症であること, 治療開始後72時間以上発熱が持続することなどは感染性心内膜炎や椎体炎などの合併症を疑う重要な所見である<sup>4)</sup>。また黄色ブドウ球菌の血液培養陽性持続時間が長くなるほど感染性心内膜炎や硬膜外膿瘍, 椎体炎などの合併症発症率は高くなる<sup>5)</sup>。本症例ではMRSAによる腰椎の椎体炎, 人工物感染症, 硬膜外膿瘍から菌血症および髄膜炎を合併したと考えられる。

黄色ブドウ球菌による椎体炎は腰椎に好発し(58%), 頸椎に生じる頻度は少ない(11%)が, 頸椎の椎体炎の28%で硬膜外膿瘍が合併する<sup>6)</sup>。硬膜外膿瘍のリスクファクターとしては糖尿病や免疫抑制剤の使用, 腎不全, アルコール多飲, HIV感染などが挙げられる<sup>7)</sup>。本症例では腰椎すべり症, 腰部脊柱管狭窄症に対して手術歴があり, 人工物が挿入されていたことがリスクファクターであったと考えられた。硬膜外膿瘍の原因微生物としては黄色ブドウ球菌が全体の63%を占め最も多く, 次いでグラム陰性菌, レンサ球菌属と続く<sup>8)</sup>。脊髄硬膜外膿瘍の症状は①背部痛, ②神経根痛, ③運動, 感覚障害などの脊髄神経障害, ④麻痺の4段階に分類される<sup>9)</sup>。硬膜外膿瘍

の診断にはMRIが有用であり, 膿瘍がまだ小さく, 神経症状が出現していない段階で発見できる。

脊髄硬膜外膿瘍の治療としては膿瘍をドレナージすることによる除圧と迅速に適切な抗菌薬を投与することが重要である。Empiric therapyとしてはVCMやcefotaxime (CTX), metronidazole (MNZ)などの併用療法が推奨されている。本症例のように原因菌がMRSAと特定できれば, 速やかにVCMによる治療に切り替える。人工物感染症にはRFPの併用が推奨されている<sup>3,10)</sup>。脊髄硬膜外膿瘍の患者のうち, 4~22%の患者に不可逆的な麻痺が生じ, 死亡率は5%にのぼる<sup>7)</sup>。麻痺などの神経症状が出現しても, 症状出現から24時間以内に除圧できれば神経学的予後は良好であることが多いが, 24時間以上経過すると, 神経学的予後は段階的に悪化する<sup>11)</sup>。感染兆候のある患者で, 運動, 感覚障害を認める場合には, 脊髄硬膜外膿瘍の可能性を考慮し画像評価を行い, 可能な限り速やかに外科的処置および適切な抗菌薬投与を行うことが重要であると考えられた。

#### V. ま と め

本事例は重症の黄色ブドウ球菌感染症に特徴的な病態を示していると考えられる。即ち, 人工物が介在する菌血症を伴う感染症を契機として, 血流播種による多発侵襲性病変(本事例では頸椎椎体炎, 硬膜外膿瘍および髄膜炎の合併)を形成していることである。臨床経過を振り返ると, ①外科的ドレナージによるsource controlが試みられたタイミングと, ②VCM単剤治療による抗菌化学療法の継続, の2点が, hindsight biasであるかも知れないことは重々承知のうえでdiscussionの焦点となるかも知れない。

外科的ドレナージが入院後11日目に施行されている

が、もう少し早期にこの source control を実施することを働きかけることができていたかも知れない。しかし、本患者のように感染症による全身状態が重篤である、あるいは悪化の一途をたどっている場合には、外科的侵襲を加えることが躊躇される場合があり、これが実臨床の意思決定の困難さを物語っている。本事例のような場合においては、強力な抗菌化学療法をただちに開始すると同時に、外科的ドレナージを遅滞なく実施するためにも、全身状態の把握の下に重症感染症患者の治療に主体的にかかわる感染症医が、治療チームに加わる可能性のあるすべての診療科に、当該患者について治療初期から紹介しておくことが、Antimicrobial stewardship program (ASP) の実践の一環としての患者マネジメントにおいて重要である。

本患者は VCM 投与により菌血症が陰性化したことが確認されているが、黄色ブドウ球菌血症では血液培養で菌が分離された時点ですでに血行性に全身播種している場合が少なくない。したがって、菌血症が陰性化しているにもかかわらず臨床病態に改善傾向が認められない場合には、仮に画像検査が陰性（深部播種病変らしきものが描出されない）であっても、画像検出感度以下の微小な病変がある可能性を疑うことが必要である。本事例の抗菌化学療法は TDM を行いながら一貫して VCM による治療が継続された。しかし、硬膜外膿瘍を示唆する画像所見に加え、上肢筋力が徐々に低下する、意識状態の変調が持続するなど、感染症によると思われる神経症状の増悪が VCM 治療継続中に認められたことを考えると、TEIC、DAP、LZD、ST 合剤、RFP 等、VCM よりも組織移行性に優れた薬剤に変更する、あるいは追加するという選択肢もあったと考えられる。

VCM は MRSA による菌血症のみならず、皮膚軟部組織感染症や髄膜炎にも治療効果が期待できる薬剤であるが、各 MRSA 治療薬の強みを活かした薬剤選択を積極的に行うことも推奨される。

本事例は上述した考察の誘因となる臨床的示唆に富んだ病態を呈し、case study での実際の discussion では、フロアからのグループ解答も交え、重症 MRSA 感染症の集学的治療について省察する貴重な意見が多く述べられ

た。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会：MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2014, 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 2014
- 2) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55
- 3) von Specht M, Gardella N, Tagliaferri P, Gutkind G, Mollerach M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 267-9
- 4) Keynan Y, Rubinstein E: *Staphylococcus aureus* bacteremia, risk factors, complications, and management. Crit Care Clin 2013; 29: 547-62
- 5) Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri M G, Johnson L B: Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 181-5
- 6) McHenry M C, Easley K A, Locker G A: Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 2002; 34: 1342-50
- 7) Darouiche R O: Spinal epidural abscess. N Engl J Med 2006; 355: 2012-20
- 8) Danner R L, Hartman B J: Update on spinal epidural abscess: 35 cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1987; 9: 265-74
- 9) Darouiche R O, Hamill R J, Greenberg S B, Weathers S W, Musher D M: Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 369-85
- 10) Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer A S, Miller L G: Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2008; 168: 805-19
- 11) Davis D P, Wold R M, Patel R J, Tran A J, Tokhi R N, Chan T C, et al: The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess. J Emerg Med 2004; 26: 285-91