

## 【ケーススタディ・第40回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

## 後頸部痛・両下肢脱力・歩行困難を主訴に来院した38歳男性

発表者：松尾 貴公<sup>1)</sup>・櫻井 亜樹<sup>1)</sup>・森 信好<sup>1)</sup>  
古川 恵一<sup>1)</sup>

コメンテーター：石和田稔彦<sup>3)</sup>・高橋 聡<sup>4)</sup>・古川 恵一<sup>1)</sup>

司 会：矢野 晴美<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 聖路加国際病院感染症内科\*

<sup>2)</sup> 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院グローバルヘルスセンター・感染症科

<sup>3)</sup> 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

<sup>4)</sup> 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

(平成28年10月26日発表)

## I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

**症例**：38歳男性，会社員。

**主訴**：後頸部痛・両下肢脱力・歩行困難。

**現病歴**：来院7日前に左後頸部の疼痛を自覚した。

来院5日前から3日間，整骨院で鍼治療を受けた。

来院3日前から鎮痛薬を約4時間ごとに内服した。

来院前日から歩行時ふらつきが出現した。

来院当日，会社から帰宅途中にコンビニで仰向けに転倒し当院に救急搬送された。

**既往歴**：小児期からアトピー性皮膚炎（ステロイド外用薬），気管支喘息（コントロール良好で加療終了）。

**アレルギー歴**：なし。

**生活歴**：喫煙なし，飲酒 機会飲酒。

**内服歴**：なし。

**薬物使用歴**：特記事項なし。

**海外渡航歴**：特記事項なし。

**動物接触歴**：特記事項なし。

**Sick contact**：特記事項なし。

**Review of Systems**：

[+] 両下肢脱力，後頸部痛。

[-] 悪寒，嘔吐，排尿時痛，下痢，胸痛，腹痛，発熱（入院前は測定せず不明）。

**初診時身体所見**：

【全身】身長172.0 cm，体重52.6 kg。

【バイタルサイン】意識清明，体温36.3℃，血圧110/58 mmHg，脈拍84回/分・整，呼吸数18回/分，酸素飽和度97%（室内気）。

【頭頸部】眼瞼結膜 蒼白・点状出血なし，眼球結膜黄染なし，副鼻腔叩打痛なし，頸部リンパ節腫脹・圧痛なし，咽頭発赤なし，後頸部から上背部（C7-Th4 椎体領域）

に圧痛・叩打痛あり。

【胸部】心音 整，心雑音なし，呼吸音 清。

【腹部】平坦・軟，圧痛なし，腸管雑音正常，肝・脾臓触知せず。

【皮膚】四肢・体幹にアトピー性皮膚炎・色素沈着あり，Janeway 病変なし，爪下線状出血なし，Osler 結節なし。

【神経学的所見】MMT 左右上肢 5/5，左右下肢 3/3，深部腱反射亢進・低下なし，病的反射なし。

**初診時血液検査**：WBC 16,500/1  $\mu$ L，Hb 14.0 g/dL，Cre 0.63 mg/dL，AST 30 IU/L，ALT 84 IU/L，CRP 8.85 mg/dL，HbA1c[N] 5.8%，HIV 抗体(-)。

**胸部単純写真**：明らかな異常を認めない。

**頸椎・胸椎造影 CT**：後頸部皮下組織・筋肉内に広範に膿瘍あり，膿瘍は頸椎脊柱管内に連続性あり。

**頸椎・胸椎造影 MRI**：後頸部皮下組織と椎体周囲の筋肉内に膿瘍あり，C6-T6 レベルに広範に硬膜外膿瘍あり，C6，C7 の椎体骨に炎症所見あり。

**心臓エコー（経胸壁）**：明らかな疣贅なし，心収縮率53%。

## II. 質問と解答，解説

**Question 1**：どのような起因菌を考えて初期抗菌薬治療を決定するか（複数選択可能）。

- A. セファゾリン
- B. セフトリアキソン
- C. バンコマイシン
- D. メロペネム
- E. クロキサシリン/アンピシリン

**解答 1 および解説**：B, C, E

入院後，頸椎骨髄炎，硬膜外膿瘍，後頸部軟部組織膿

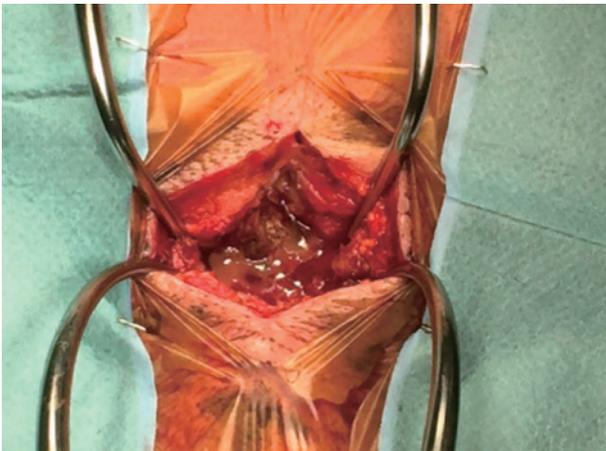


図1. 第1病日に筋肉内膿瘍ドレナージ, C7椎弓切除術, 硬膜外膿瘍ドレナージを施行した。

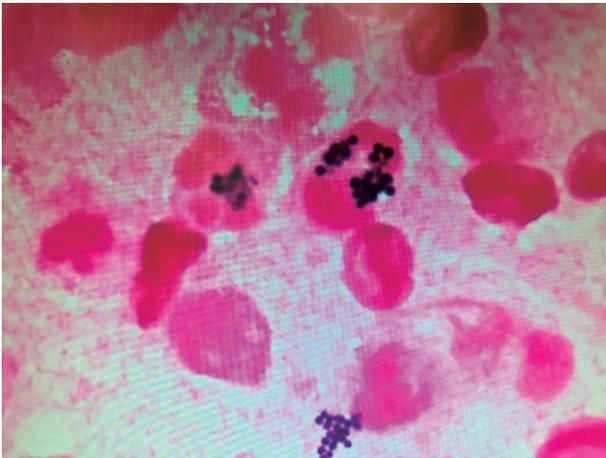


図2. 術中に得られた閉鎖膿のグラム染色

瘍と診断した。患者にはアトピー性皮膚炎があり、黄色ブドウ球菌感染のリスクが高い。また脊椎骨髄炎と膿瘍形成の起因为として頻度の高い黄色ブドウ球菌、特にMSSAを第一に起因为として想定した。初期抗菌薬治療としては、重症感染であり、最もMSSAに抗菌力が強く、組織透過性も良好である抗ブドウ球菌ペニシリンのクロキサシリンを選択し日本で唯一使用可能なクロキサシリン/アンピシリン合剤の大量投与を開始した。また近年日本において市中型MRSAが増加していることを考慮してバンコマイシンを併用した。また起因为として連鎖球菌やSalmonellaや腸内細菌科グラム陰性桿菌の可能性も考慮して、セフトリアキソンを併用した。

入院6時間後、初診時にみられなかった38.5℃の発熱が出現し、MRIを撮影する直前に排尿障害が出現した。MRI検査から帰宅後に脊髄圧迫による脊髄麻痺症状、両下肢の麻痺が出現した。

**Question 2:** 次に行うべき事項は？

A. 内科的治療を継続して1~2日反応を見てから再度

表1. 入院時血液培養結果

薬剤	MIC (μg/mL)	
CEZ	≤8	S
VCM	1	S
EM	≤0.25	S
CLDM	≤0.5	S
PCG	≤0.03	S
MPIPC	≤0.25	S
LVFX	≤0.5	S
ABPC/SBT	≤8	S

整形外科や脳神経外科などの手術が可能な医師と相談する

**B. すぐに外科的ドレナージ術を依頼する**

**解答2 および解説: B**

硬膜外膿瘍により脊髄圧迫・麻痺症状を来した症例に対してはできるだけ速やかに減圧・ドレナージ手術を行うことが必要である。この患者に対しては、すぐに脳神経外科に依頼し、麻痺症状出現後2時間後には、軟部組織膿瘍ドレナージ、C7椎弓切除術、硬膜外膿瘍ドレナージ手術を施行できた(図1)。手術後には比較的速やかに脊髄麻痺症状が回復に向かった。

なお自施設ですぐに外科的治療が不可能な場合にはすぐに手術可能な病院へ転院することも考慮すべきである。

外科的ドレナージ術で得られた閉鎖膿のグラム染色でブドウ球菌様のグラム陽性球菌と貪食像が確認された(図2)。

また、入院3日目に入院時に提出した血液培養と術中の膿瘍培養から感受性良好の黄色ブドウ球菌(MSSA)が検出された(表1)。

【血液培養】*Staphylococcus aureus* (MSSA) 陽性(4/4)。

【膿瘍培養】*Staphylococcus aureus* (MSSA) 陽性。

**Question 3:** MSSA菌血症、椎体炎、硬膜外膿瘍に対してその後の抗菌薬治療をどうするか(複数選択可能)。

A. セファゾリン 2g 8時間ごと

B. メロペネム 1g 8時間ごと

C. セフトリアキソン 2g 24時間ごと

D. クロキサシリン 2g/アンピシリン 2g 4時間ごと

E. クリンダマイシン 600mg 8時間ごと

**解答3 および解説: D, E**

上記同様に黄色ブドウ球菌に対して最も抗菌力があり、骨や髄液などの組織透過性の良いクロキサシリンを選択した。本邦ではクロキサシリン単剤での使用は不可能であるためにクロキサシリン/アンピシリン合剤を選択した。また、クリンダマイシンはMSSAに抗菌力があり、骨や膿瘍への移行性がβ-ラクタム剤よりも良好であるので併用した。

なおセファゾリンはセフェム系のなかではMSSAに

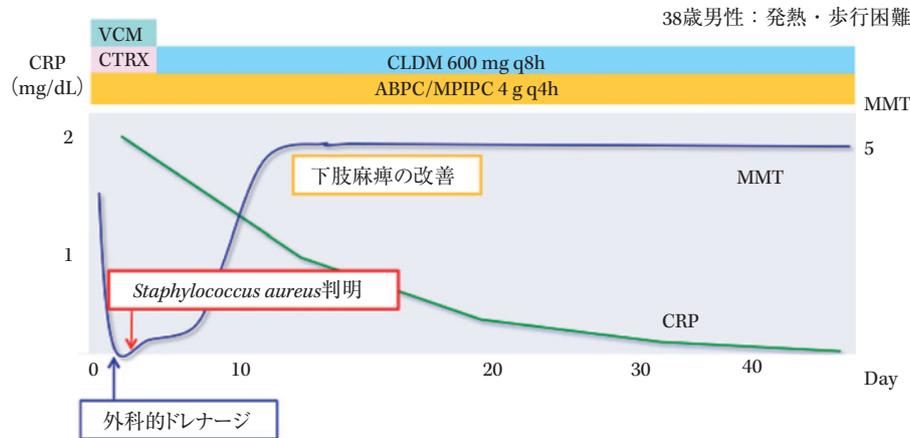


図3. 入院後経過

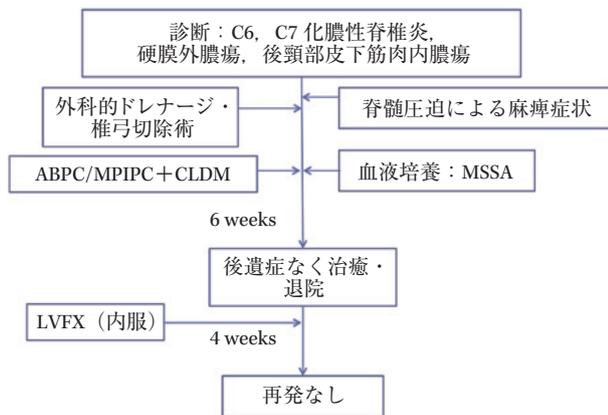


図4. 経過のまとめ

対して抗菌力が最も優れており、骨・軟部組織感染に対して選択薬になりうる。セファゾリンは髄液への透過性は不良である。メロペネムはMSSAに抗菌力が優れており、髄液移行性もよい。しかし本症例ではより狭域スペクトラムのクロキサシリンやセファゾリンを選択すべきである。セフトリアキソンもMSSAに有効であるが、本症例のような重症感染に対してはMSSAに対して抗菌力がより強いクロキサシリンやセファゾリンが適応になると考える。

本症例は外科的減圧ドレナージ手術後、比較的速やかに両下肢筋力の回復を認めた。入院12日目には両下肢筋力は両側MMT 5/5と完全に改善し、炎症反応も改善した。合計6週間の上記2剤の静注を継続し、第42病日以後、レボフロキサシン500 mg/日内服に変更し、後遺症なく退院とした。レボフロキサシンを合計4週間投与し、MRIで膿瘍の消失を確認し治療終了とした(図3)。その後経過良好であり、再発なく経過している。

### III. 最終診断

化膿性脊椎炎 (C6, C7)  
硬膜外膿瘍 (C6-Th6)

後頸部皮下筋肉内膿瘍  
黄色ブドウ球菌敗血症

### IV. 考察

脊椎骨髄炎(椎体炎)の発生頻度は寿命の延長や慢性疾患罹患率の増加、さらには診断技術の向上により年々増加傾向にある<sup>1)</sup>。急性、亜急性、慢性などさまざまな経過を辿るが、本稿では急性化膿性椎体炎に関して述べる。原因としては血行性が最も多く、他の感染病巣、例えば感染性心内膜炎や血管内カテーテル感染や急性腎盂腎炎などに続発することがある。その他に脊椎手術に伴う直接波及や軟部組織感染症からの波及などが挙げられるが、明らかな原因がわからないことも多い<sup>2)</sup>。感染部位に関しては腰椎が最も多く、頸椎、胸椎と続く<sup>3)</sup>。本症例は頸椎病変であった。

起因菌は、黄色ブドウ球菌(MSSA, MRSA)が最も頻度が高く、次にβ溶血性連鎖球菌、α連鎖球菌、*Escherichia coli*, *Klebsiella*など腸内細菌科グラム陰性桿菌などが続く。脊椎手術後、特にデバイス関連の感染の場合は上記に加えてコアグラゼ陰性ブドウ球菌、*Propionibacterium acnes*なども起因菌として挙げられる。一般に化膿性脊椎炎のリスクとしては基礎疾患として糖尿病や透析患者や薬物静注者などが知られている<sup>3,4)</sup>。本症例のようにアトピー性皮膚炎がある人は黄色ブドウ球菌(MSSA)感染のリスクがあることが知られており、本症例でも難治性アトピー性皮膚炎があり、副腎皮質ステロイド剤外用薬を使用していた。この患者においても、入院当初からMSSA感染の可能性が高いと推定した。また近年、市中発症型MRSAによる皮膚軟部組織感染症や脊椎骨髄炎を含む骨関節感染症も欧米を中心に増加している。市中型MRSAは比較的病原性が強く、重症感染例がしばしば報告されており、今後本邦でも注意が必要である。

本症例の初発症状の発熱・後頸部痛・神経学的異常は頸椎骨髄炎・硬膜外膿瘍として典型的である。一般的に

は脊椎骨髄炎の部位別頻度は腰椎骨髄炎が最も多いために、脊椎骨髄炎全体の症状としては腰痛が最も多く、86%という報告がある。また発熱の頻度は鎮痛薬使用により影響され、35~60%と報告されている<sup>3,5)</sup>。本症例でみられた両下肢筋力低下を含め、知覚低下や神経根症状などの神経学的異常は全体の約1/3にみられるとの報告がある。治療の観点から神経麻痺症状の有無は重要である<sup>5,6)</sup>。

脊椎骨髄炎は感染の直接波及により傍脊柱筋膿瘍、硬膜外膿瘍などを合併することがあり、それぞれ26%、17%との報告がある<sup>2)</sup>。硬膜外膿瘍に関しては脊椎骨髄炎と病態や臨床症状、起病菌は類似している。硬膜外膿瘍例は疼痛の程度が強く、神経麻痺症状を合併しうる。本症例も頸椎骨髄炎に硬膜外膿瘍を合併し、後頸部に皮下・筋肉膿瘍も合併していた。本症例の感染の経路としては、アトピー性皮膚炎が背景にあるために皮膚炎の病巣から血行性に脊椎骨髄炎が起こり、そこから硬膜外と脊椎周囲の筋肉へ膿瘍を形成した経路が最も考えられた。また皮膚炎から皮下筋肉深部に進展し、さらに骨髄炎、硬膜外膿瘍へ進展した可能性も否定できない。

脊椎骨髄炎および硬膜外膿瘍の治療に関しては、抗菌薬による内科的治療単独あるいはドレナージ手術を含めた外科的治療の併用があるが、どちらが優れるかについてのランダム化比較試験はない。本症例のように脊髄神経麻痺症状が出現した場合は、可及的速やかに減圧・ドレナージ手術を行う適応である。一方、脊髄麻痺症状のない脊椎骨髄炎や硬膜外膿瘍に対しては内科的抗菌薬治療のみで治癒する例も多く存在する。

MSSAによる脊椎骨髄炎に対する抗菌薬治療に関しては2015年に改訂されたInfectious Diseases Society of America (IDSA)ガイドラインによると第一選択としてはオキサシリン（クロキサシリンと同等）IV 1.5~2.0 g 1日4~6回、セファゾリン IV 1~2 g 1日3回、セフトリアキソン IV 2 g 1日1回であり、代替治療薬としてバンコマイシンやダプトマイシン、リネゾリド、レボフロキサシン（内服）+リファンピシン、クリンダマイシンなどの推奨がある<sup>7)</sup>。

本邦での問題としてクロキサシリン単剤を使用できないことがあり、今回われわれはアンピシリンとの合剤であるクロキサシリン/アンピシリンを使用した。クロキサシリンはβ-ラクタマーゼ抵抗性抗黄色ブドウ球菌ペニシリンの一つで、その他にナフシリンやオキサシリンなどがあるが、現在世界的には黄色ブドウ球菌(MSSA)感染に対しては第一選択薬である。クロキサシリンはMSSAに対する抗菌力が最も優れ、髄液を含めた組織移行性に優れており、重症の感染性心内膜炎、髄膜炎や脳膿瘍など中枢神経系感染に対しては良い適応である。抗黄色ブドウ球菌ペニシリンはアレルギー反応、肝障害、間質性腎炎などの副作用の報告もある<sup>11)</sup>。われわれは本

症例ではMSSAに対して第一選択である抗黄色ブドウ球菌ペニシリンを含むクロキサシリン/アンピシリン合剤を投与し、副作用もなく治療することができた。

セファゾリンは代替治療薬として位置づけられている。セファゾリンの抗黄色ブドウ球菌ペニシリンに対する非劣性が近年報告されているものの<sup>11~13)</sup>、セファゾリンはinoculum effectを受けやすいことが知られており、特に感染性心内膜炎や膿瘍など菌量が多い場合に治療失敗例の報告がみられる<sup>8~10)</sup>。

脊椎骨髄炎に対する治療期間は、少なくとも6週間の抗菌薬治療が必要である<sup>7)</sup>。MRSA、透析患者、ドレナージされていない膿瘍がある場合には少なくとも8週間を要する<sup>14)</sup>。硬膜外膿瘍に関してはMRIでの画像検索で膿瘍が消失するまで抗菌薬の継続が推奨されている。本症例では6週間の静注抗菌薬治療後にレボフロキサシン内服を4週間投与し、MRIで膿瘍の消失を確認した後に治療を終了とした。レボフロキサシンはMSSAに対する抗菌力も良好で、骨や膿瘍への移行性に優れており<sup>15)</sup>、2015年IDSAガイドラインでも代替治療薬として推奨されている<sup>7)</sup>。

内服での抗菌薬選択に関しては静注と同様に内服の抗黄色ブドウ球菌ペニシリンが本邦において使用できない現状があるため、今後、本邦でも静注・内服とともに使用可能となることを期待する。代替内服薬としてセファレキシリンやクリンダマイシンなどの選択肢があるが、臨床データが少ないために今後のさらなる検討が望まれる。

結語：脊髄骨髄炎・硬膜外膿瘍があり、脊髄圧迫による麻痺を発症した場合はできる限り早期の減圧・ドレナージ手術が必要である。また重症のMSSA感染に対して本邦において抗黄色ブドウ球菌ペニシリン（クロキサシリンなど）を単剤で使用できない現時点では、アンピシリン/クロキサシリン合剤は一つの選択薬になりうると思われる。

## V. ま と め

本症例は、感染症診療のなかでも最も緊急を要する症例であり、夜間休日における臨床上の対応の実例をご紹介いただき大変参考になるものであった。本症例は各診療科での迅速な連携、迅速なドレナージが患者アウトカムに大きく影響するものであり、国内施設が参考にできる実症例の共有の機会となった。また、MSSA標準薬であるペニシリン耐性ペニシリンの早期導入に向けて、患者のアウトカムの観点から貴重な症例提示であった。

最後に、MSSAの血流感染、頸部膿瘍、骨髄炎の治療でクリンダマイシンが併用されたが、併用の有無はエキスパートオピニオンによるところである。一般論では、頸部硬膜外膿瘍の治療においては、十分なドレナージおよび標準薬であるセファゾリンの使用（中枢神経系に病

変が及んでいない場合)も選択肢の一つである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Gouliouris T, Aliyu S, Brown N: Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (suppl 3): iii11-24
- 2) 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
- 3) Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A: Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 10-7
- 4) Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W: The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 512-9
- 5) Priest D H, Peacock J E Jr: Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J* 2005; 98: 854-62
- 6) Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, et al: Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005; 118: 1287
- 7) Berbari E F, Kanj S S, Kowalski T J, Darouiche R O, Widmer A F, Schmitt S K, et al: Infectious Diseases Society of America: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61: e26-46
- 8) Nannini E C, Singh K V, Murray B E: Relapse of type A beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* native valve endocarditis during cefazolin therapy: revisiting the issue. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1194-8
- 9) Nannini E C, Stryjewski M E, Singh K V, Bourgogne A, Rude T H, Corey G R, et al: Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3437-41
- 10) Lee S, Kwon K T, Kim H I, Chang H H, Lee J M, Choe P G, et al: Clinical implications of cefazolin inoculum effect and  $\beta$ -lactamase type on methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microb Drug Resist* 2014; 20: 568-74
- 11) Li J, Echevarria K L, Hughes D W, Cadena J A, Bowling J E, Lewis J S: Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5117-24
- 12) Lee S, Choe P G, Song K H, Park S W, Kim H B, Kim N J, et al: Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5122-6
- 13) Rao S N, Rhodes N J, Lee B J, Scheetz M H, Hanson A P, Segreti J, et al: Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5232-8
- 14) Park K H, Cho O H, Lee J H, Park J S, Ryu K N, Park S Y, et al: Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1262-9
- 15) Spellberg B, Lipsky B A: Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 393-407