

【ケーススタディ・第36回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

菌性感染症から頸部腫脹，嚥下痛，開口障害，呼吸苦，全身倦怠感を生じた1例

発表者：楠元 順哉¹⁾・古土井春吾¹⁾コメンテーター：青木 洋介²⁾・志馬 伸朗³⁾・松元 一明⁴⁾司 会：笠原 敬⁵⁾¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野*²⁾ 佐賀大学医学部国際医療学講座国際医療・臨床感染症学分野³⁾ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急医学⁴⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座⁵⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

(平成27年10月15日発表)

I. 主訴，現病歴，臨床検査，臨床経過

症例：60歳代，女性。

主訴：頸部腫脹，嚥下痛，開口障害，呼吸苦，全身倦怠感。

現病歴：約1カ月前に右顎下部からオトガイ部にかけて腫脹を自覚したため，近医歯科を受診したところ，右下顎臼歯部に膿瘍形成を認めた。腫脹の原因と考えられたため切開排膿処置を受け，さらに3日間のcefcapene pivoxil (CFPN-PI)の投薬により軽快した。原因菌はアレンドロン酸Na内服中のため，抜歯されなかった。3日前に両頸部から鎖骨上部にかけて発赤と腫脹を認め，さらに嚥下痛ならびに開口障害も出現した。初診当日朝に呼吸苦と全身倦怠感が出現し，嚥下痛ならびに開口障害はさらに増悪するとともに，水分摂取も十分にできない状態となったため，当科初診した。

既往歴：高血圧，脂質異常症，甲状腺腫(22年前甲状腺左葉摘出)，皮膚筋炎，間質性肺炎(在宅酸素療法)，骨粗鬆症，白内障(3カ月前に入院のうえ手術)。

内服薬：プレドニゾロン15 mg/day(18年間，増減あり)，アレンドロン酸Na35 mg/week(9年間)，レボチロキシジンNa50 μg/day，メナテトレノン45 mg/day，ファモチジン20 mg/day，トコフェロール酢酸エステル600 mg/day，アムロジピン2.5 mg/day，アトルバスタチン10 mg/day。

アレルギー：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

初診時身体所見：体格；身長154 cm，体重61 kg，BMI 25.7。バイタルサイン：意識清明，見当識障害なし，体温35.2℃，血圧73/62 mmHg，脈拍120回/分，呼吸数20回/分，SpO₂96% (room air)。全身所見；眼瞼・眼球結

膜異常なし，咽頭・扁桃異常なし，頸部発赤ならびに腫脹，胸部心雑音なし，呼吸音fine crackle，腹部異常なし，四肢浮腫なし，出血斑頸部のみ。外傷歴や動物による咬傷歴は認めなかった (Fig. 1)。

初診時血液検査所見：血液一般；WBC 24,100/μL (neu 96%，lym 2%，mono 2%)，RBC 467×10⁴/μL，Hb 13.1 g/dL，Ht 38.4%，Plt 25×10⁴/μL。生化学；TP 6.1 g/dL，Alb 1.9 g/dL，Cre 2.6 mg/dL，BUN 62 mg/dL，eGFR 15 mL/min/1.73 m²，Na 135 mmol/L，Cl 106 mmol/L，K 3.6 mmol/L，CK 58 U/L，AST 31 U/L，ALT 20 U/L，γ-GTP 14 U/L，T.Bil 0.5 mg/dL，CRP 36 mg/dL，PCT 6.71 ng/mL，Glu 122 mg/dL，HbA1c(NGSP) 6.5%。内分泌系；TSH 0.79 μIU/mL，Free T3 0.11 pg/mL，Free T4 1.0 ng/dL。凝固系；APTT 38.7 sec，PT 50.3%，PT-INR 1.25，Fibrinogen 677 mg/dL，FDP 11.5 μg/mL，AT-III 59%，D-dimer 2.6 μg/mL，TAT 6.7。

胸部単純レントゲン写真：心拡大なし，両肺野にすりガラス陰影ならびに浸潤影を認めたが，発症2カ月前と比較して著変なし。

パノラマレントゲン写真：口腔内感染源スクリーニングのため撮影したところ，右下顎第二大臼歯部に著明な骨吸収を認めた。明らかな骨髓炎所見や唾石は認めなかった (Fig. 2)。

単純CT画像所見：腎機能障害を認めたため，造影CTではなく単純CTを撮影した。気道閉塞は認めず，明らかな膿瘍形成，ガス産生像も認めなかった。顔面部から頸部にかけて脂肪組織の肥厚と濃度上昇を認めた。炎症はいくつかの組織間隙に進展していたが，縦隔への波及は認めなかった (Fig. 3)。

臨床経過：頸部に著明な発赤とびまん性の腫脹，ならびに一部斑状出血を認めたが，握雪感は認めなかった。



Fig. 1. 初診時所見

嘔声は認めず、呼吸苦はあるものの酸素化の悪化は認めなかった。頸部に自潰による創があり、同部より腐敗臭を伴う排膿を認めた。これをグラム染色したところ、多数の白血球を伴い、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌など polymicrobial な所見が得られた (Fig. 4)。また、強い開口障害 (約1横指) を認めたため口腔内の精査は困難であったが、口腔内は唾液に混じった膿が認められた。血液培養を2セット採取したが、いずれも no growth であった。

II. 質問と解答、解説

Question 1 : 初期診断は？

解答 1 および解説：

核の左方移動を伴う白血球の異常高値、頻脈、低体温を認め、ショック状態ならびに腎機能障害も認めたことから、重症敗血症の状態である。感染巣としては、臨床経過ならびに頸部に発赤、腫脹を伴うことから、まず深頸部感染症が挙げられる。さらに、握雪感は認めなかったものの、斑状出血を認め、自潰した部位から悪臭のある膿を認めたことから、壊死性軟部組織感染症を念頭に入れる必要がある¹⁾。その他、頻度は少ないながらも顎下腺に発症した流行性耳下腺炎も頸部に発赤、腫脹を呈することがあるが²⁾、画像所見、臨床経過から除外できる。また、嚥下痛や呼吸苦の症状から細菌性急性喉頭蓋炎も鑑別診断に挙げられるが、嘔声を認めなかったこと、画像所見、ならびに内視鏡検査からも否定される。

上記より、菌性感染症からの深頸部感染症 (壊死性軟部組織感染症) が考えられた。

Question 2 : 想定すべき起因为は？

解答 2 および解説：

菌性感染症由来であることから、まず口腔内常在菌を考慮する。閉塞膿瘍からの検出菌として頻度が高いものは、*Streptococcus* 属、*Prevotella* 属、*Peptostreptococcus* 属などが挙げられる³⁾。また、菌性感染症由来の深頸部感染症の起因为菌として、*Streptococcus* 属、*Klebsiella* 属、*Pseudo-*

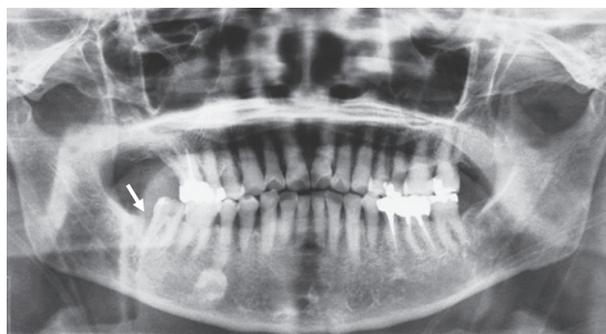


Fig. 2. パノラマレントゲン写真 (矢印；著明な骨吸収)

monas 属、*Prevotella* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Fusobacterium* 属が主な検出菌として挙げられており、概ね菌性感染症の起因为菌と同様である⁴⁻⁸⁾。

今回グラム染色の結果から多数のグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌が認められ、口腔内常在菌 (*Streptococcus* 属と偏性嫌気性菌との混合感染) が考えられた。さらに、ステロイドを長期内服していることから易感染状態であり、*Pseudomonas aeruginosa* も考慮に入れる必要があると思われた。しかし、クラスターを形成したグラム陽性球菌は認めなかったことから、*Staphylococcus* 属 (MRSA) の関与は低いと考えられた。

Question 3 : 経験的抗菌薬はどのように選択すべきか？

解答 3 および解説：

菌性感染症による蜂巣炎に対しては ceftriaxone や sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) が第一選択であるが⁹⁾、本症例においては致死性の疾患であること、また長期ステロイド内服により *P. aeruginosa* の関与も念頭に入れる必要があると考えられたため、meropenem (MEPM) を選択した。敗血症による腎機能障害を認めたため、1回1g 12時間ごとの投与から開始した (発症前 Cre : 1.0 mg/dL 程度、eGFR : 40 mL/min/1.73 m² 程度)。

さらに、組織 (膿瘍) 移行性が良好な点、ならびに頸部の著明な発赤など A 群 β 溶血性レンサ球菌の関与も完全には否定しきれなかったため、毒素産生抑制目的で clindamycin (CLDM) 1回 600 mg 6時間ごとを併用した¹⁰⁾。

入院後の臨床経過：初診当日に緊急入院となり、細胞外液による輸液療法が開始され、昇圧剤は使用することなく血圧は改善した。また、ステロイド長期内服のためステロイドカバーを行い、耐糖能異常に対しては持続インスリン静注を開始した。そのうえで、全身麻酔下で緊急手術 (気管切開、頸部デブリードマン) を施行した。

術中所見として、頸部の浅層筋膜は壊死していたが、筋組織の壊死は確認できなかった。CT 画像で炎症が波及していると考えられた組織間隙 (顎下間隙、咀嚼間隙、耳下腺間隙、前頸間隙) を開放し、可及的に壊死組織を

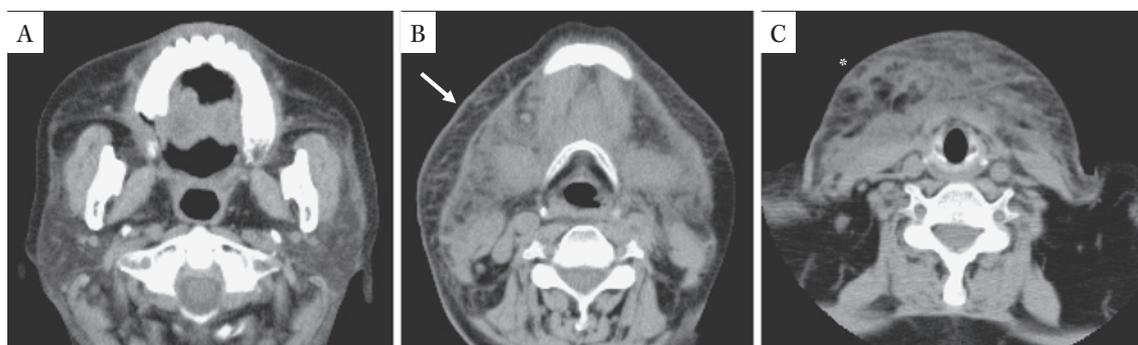


Fig. 3. CT 画像所見 (A: 上～中咽頭レベル, B: 舌骨レベル (矢印; 脂肪組織の肥厚と濃度上昇), C: 甲状腺レベル (*: 自潰部相当部))

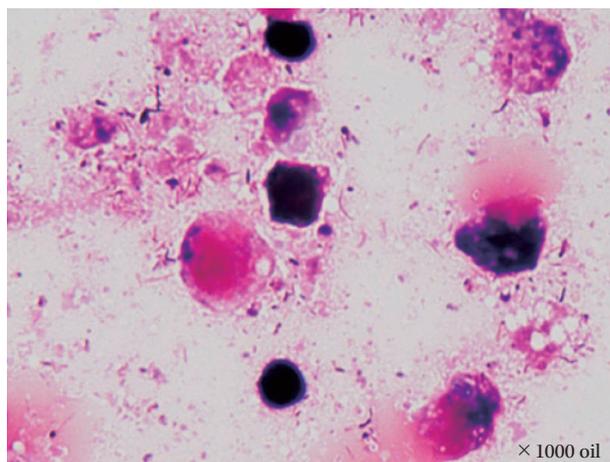


Fig. 4. グラム染色所見

除去した。創部は開放としたままで、ペンローズドレーンを数本留置し手術終了した(Fig. 5)。切除組織は病理組織学的検査に提出し、壊死性筋膜炎の診断を得た (Fig. 6)。また、術中採取した膿を細菌検査に提出した。

第2病日には、循環動態も改善し、経管栄養を開始した。第4病日にはCLDMは中止し、また腎機能も改善したことから、MEPMを1回1g8時間ごとの静注に変更した。しかし、第5病日から38℃台の発熱ならびに白血球数上昇を認め、同時に水様便が出現した。全身状態、呼吸状態の悪化は認めなかった(Fig. 7)。下肢静脈エコー検査から深部静脈血栓症(DVT)は除外され、頸胸部造影CT画像を撮影したが、明らかな膿瘍形成や血栓形成は認めなかった。呼吸状態は安定していたことから間質性肺炎の増悪も否定的であった。水様便を認めたため便からCD toxinを数回検索したところすべて陰性であったが、最終的に、第10病日に*Clostridium difficile* 感染症(CDI)と診断し、metronidazole (MNZ) 1回500mg分3の投与を開始した。MNZを開始してからは、解熱し症状も改善した (Fig. 8)。

また、第10病日には術中採取した膿から*Fusobacterium necrophorum*が培養同定された。頸胸部造影CT画

像で内頸静脈の血栓形成や肺膿瘍などを認めなかったことから、本症例ではLemierre症候群は否定的であった。第15病日には薬剤感受性検査結果も考慮し、SBT/ABPC 1回3g6時間ごとの静注にde-escalationを行った。

頸部は、毎日ベッドサイドでデブリードマンと洗浄を繰り返し、良好な肉芽組織が認められたため、第30病日で分層植皮術を施行し、第63病日で軽快退院した。なお、原因菌である右下顎第二大臼歯は、アレンドロン酸Naを休薬のうえ、退院後に抜歯した。

III. 最終診断

1. 菌性感染症による重症敗血症を伴う頸部壊死性筋膜炎 (type I)
2. *Clostridium difficile* 感染症

IV. 考察

1. 深頸部感染症について

深頸部感染症は、頸部組織間隙内に生じた感染症の総称である。感染部位から細菌が侵入しひとたび感染が組織間隙に及ぶと、隣接する間隙に容易に波及し重症化する¹¹⁾。頸部の間隙は、舌骨上の間隙、舌骨下の間隙、舌骨上下に及ぶ間隙の3つの群に大別できる。舌骨上の間隙には傍咽頭間隙、咀嚼筋間隙、耳下腺間隙、顎下間隙、咽頭粘膜間隙があり、舌骨下の間隙には内臓間隙、前頸間隙がある。舌骨の上下に及ぶ間隙には頸動脈間隙、咽頭後間隙、危険間隙、椎前間隙、後頸間隙がある¹²⁾。これらの間隙間には交通があり、この交通路が深頸部感染症の進展経路となる。特に傍咽頭間隙は、画像診断、外科治療の要点となり、傍咽頭間隙の感染は、縦隔炎、脳膿瘍、敗血症、DICなどを生じ、生命予後に影響を及ぼすために早期の診断、治療が必要である¹³⁾。

深頸部感染症の原因は、抗菌薬が導入される以前には70%が咽頭、扁桃、20%が菌性であったが、導入後は咽頭、扁桃が32%、菌性が34%と報告され¹⁴⁾、現在は菌性感染症の頻度が高いとされている。菌性感染症が原因の場合、感染は顎下間隙、咀嚼筋間隙などを経由して、傍咽頭間隙に波及し、さらに舌骨より下方の間隙に進展す

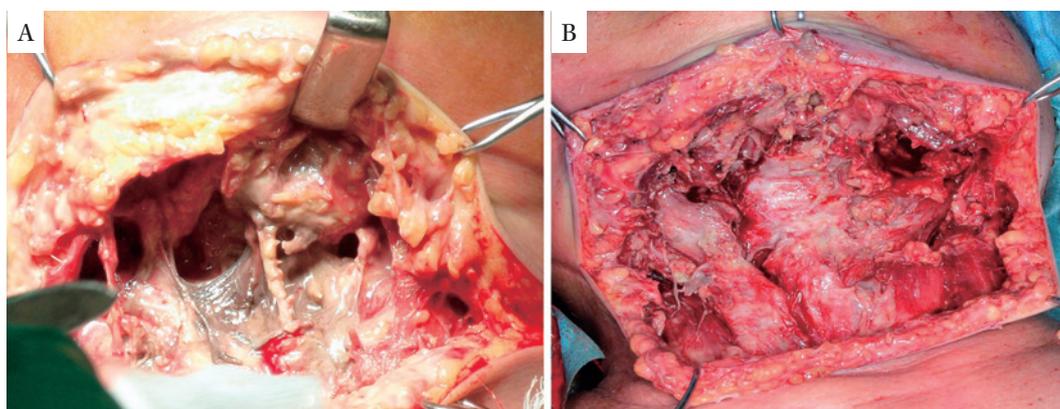


Fig. 5. 術中所見 (A: デブリードマン中, B: デブリードマン後)

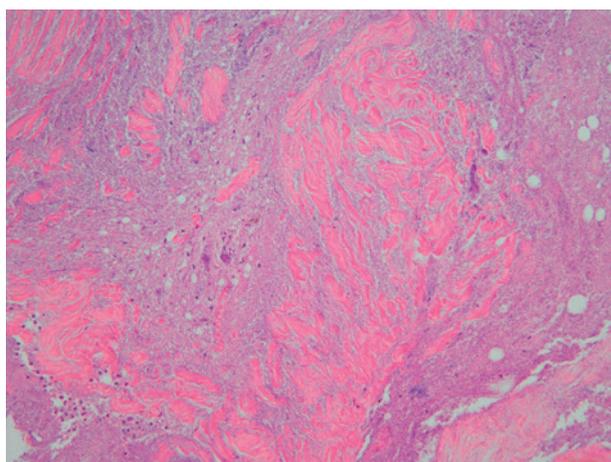


Fig. 6. 病理組織学的所見

る経路をとる。

本症例では、菌性感染症（右下顎第二大臼歯の重度歯周炎）から咀嚼筋間隙に感染が波及したことにより開口障害や嚥下痛が出現し、同時に顎下間隙に波及したことにより Ludwig's angina の病態を呈し、呼吸苦が出現したと考えられた。さらに、傍咽頭間隙に感染が進展したことで、開口障害や嚥下痛の増悪を来すとともに、舌骨下の間隙に進展して頸部壊死性筋膜炎に進行したと考えられた (Fig. 9)。

2. 壊死性軟部組織感染症について

壊死組織を伴う軟部組織感染症は、外科的デブリードマンが必要であるという点で治療に大きな差異はなく、壊死性軟部組織感染症という概念にまとめられる¹⁵⁾。ガス産生の有無により大きくガス壊疽と壊死性筋膜炎に分類され、ガス壊疽は *Clostridium* 属に起因する *Clostridium* 性ガス壊疽と、それ以外のものによる非 *Clostridium* 性ガス壊疽に分類される。一方、壊死性筋膜炎は感染の深達度による病態で、感染の主座は浅層筋膜である。偏性嫌気性菌を含む混合感染である type I と、A 群 β 溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) による type II に分類さ

れる¹³⁾。壊死性筋膜炎の多くは type I であり、感染は筋膜に沿って広がり、筋組織には及ばないことが特徴である。

頭頸部領域における壊死性筋膜炎は、全壊死性筋膜炎の 3~4% と非常にまれであるが¹⁶⁾、死亡率は高く、特に壊死が縦隔まで進行すると下降性壊死性縦隔炎を発症し、より致命的な状態となる。原因疾患は菌性感染症が 53%、咽頭、扁桃などにおける感染症が 31% であるとされる¹⁷⁾。起因菌は、偏性嫌気性菌が 62%、*Streptococcus milleri* が 54% と検出頻度が高く、*S. pyogenes* は 9% という報告がある¹⁸⁾。このことから頭頸部領域では type I が多いと考えられる。

本症例においては、ガス産生像を認めなかったことから壊死性筋膜炎と考え、さらに培養同定されたのは *F. necrophorum* のみであったが、混合感染と考えられたため type I と診断した。

3. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) について

BRONJ は、2003 年に提唱された概念で、ビスフォスフォネート (BP) 製剤を投与されているがん患者ならびに骨粗鬆症患者が、拔牙などの侵襲的歯科治療を受けた後に発症する難治性の顎骨壊死である。発生のリスクファクターとして、BP 注射製剤、3 年以上の BP 製剤内服期間、骨への侵襲的歯科治療、ステロイド内服や糖尿病などの易感染状態などが挙げられている。拔牙などの侵襲的歯科治療が必要な際は、発生リスクの高い患者には 3 カ月以上の BP 製剤の休薬が望ましいとされている¹⁹⁾。また、最近ではデノスマブなどの分子標的薬投与患者でも顎骨壊死の発症が報告されており、骨吸収抑制薬あるいは血管新生阻害薬による顎骨壊死を総じて薬剤関連性顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ) という概念が提唱されている²⁰⁾。

本症例では、BRONJ の発生リスクが高く、拔牙の際には 3 カ月以上の休薬が必要であった。後方視的に見た場合、発症 1 カ月前の時点で原因歯の拔牙ができていれば、

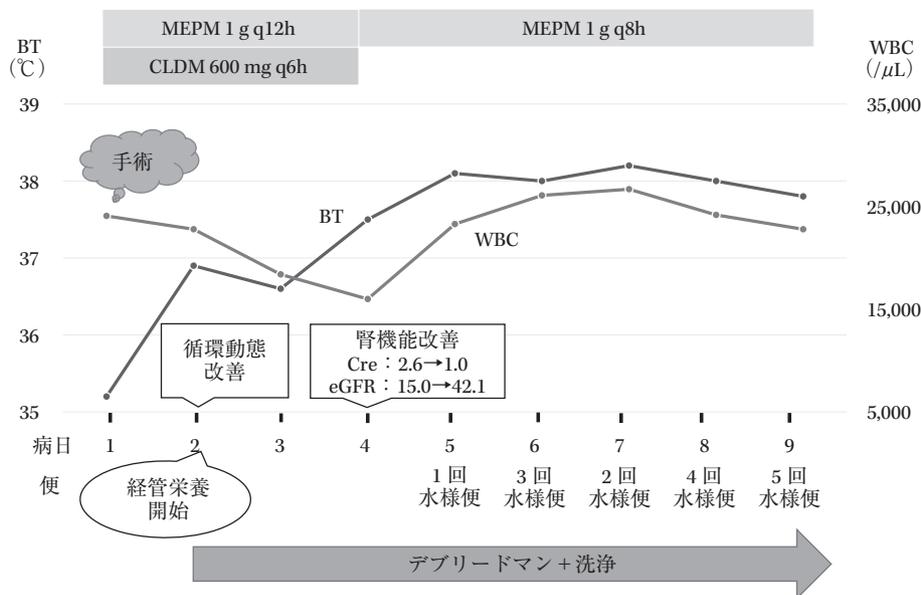


Fig. 7. 入院後経過 (第1～第9病日)

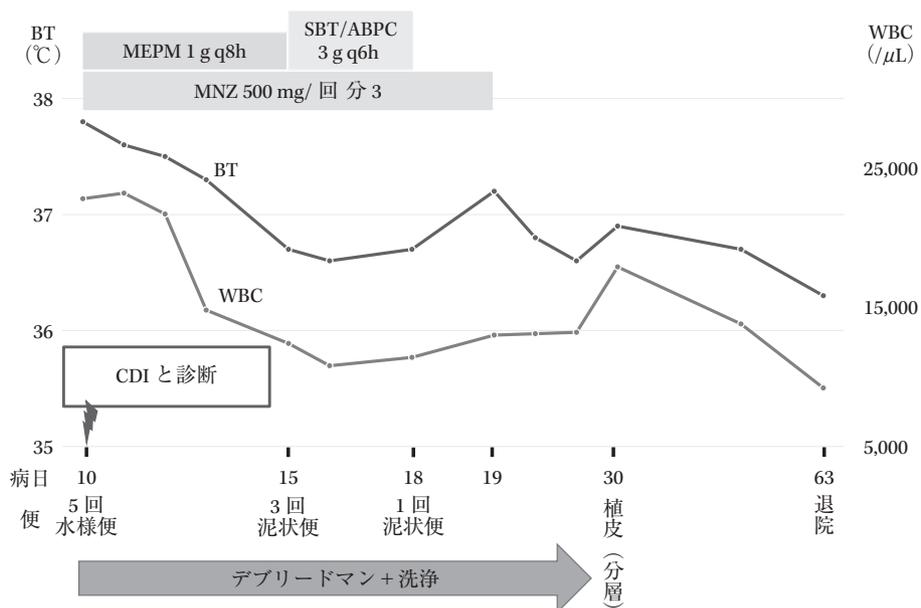


Fig. 8. 入院後経過 (第10病日～退院)

このような事態にはいたらなかった可能性があり、BP製剤投与患者さらにはある種の分子標的薬投与患者に対しては、より厳密な口腔管理が必要であると考えられた。

4. 細菌培養結果について

本症例では、培養同定された菌は *F. necrophorum* のみであった。*Streptococcus* 属をはじめとする口腔内常在菌も培養されたと思われるが、細菌検査部との連携、情報共有が不十分であったことにより、*Streptococcus* 属などの口腔内常在菌はコンタミネーションと捉えられ、*F. necrophorum* のみ同定、感受性試験が実施されたと考えられた。この点は大きな反省点であり、今後は口腔内常在

菌の存在が起因菌なのかコンタミネーションなのかなど、細菌検査部とより密に情報共有することが重要と考えられた。

V. ま と め

本症例は60歳代のステロイド内服中の易感染性患者に生じた壊死性筋膜炎の1例である。特に口腔外科領域を侵入門戸とする重症皮膚軟部組織感染症では、口腔外科による局所のマネジメントに加え、縦隔炎に波及している場合は呼吸器外科、敗血症や感染性心内膜炎を合併している場合は感染症科や循環器内科、また血流あるいは直接波及による脳膿瘍を合併している場合は脳神経外

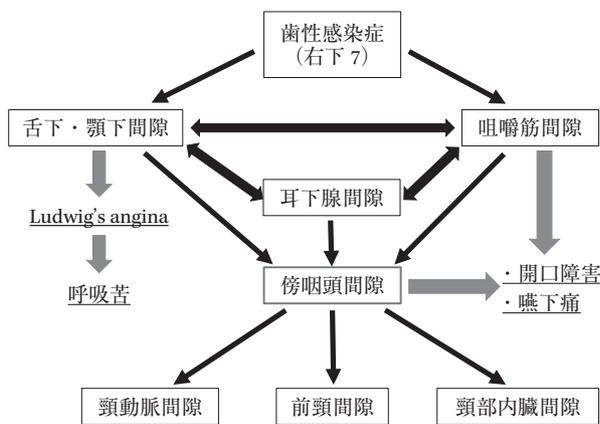


Fig. 9. 本症例の炎症の進展経路

科など、複数の診療科による協力が重要となる。

原因微生物の診断という点でも本症例は重要な示唆を与えてくれる。通常口腔外科領域の検体では口腔内の常在菌が検出されることが多いため、病態や必要性を臨床医から検査室に丁寧に説明しなければ「常在菌叢」として処理される可能性が高い。各施設でこのような微生物検査のルールを今一度見直すと良いだろう。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Everett E D, Dellinger P, Goldstein E J, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406
- 2) Linder T E, Breatel R, Schlegel C: Mumps virus infection: case report of an unusual head and neck manifestation. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 420-3
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬適正使用生涯教育テキスト、改訂版、日本化学療法学会、2008
- 4) Rega A J, Aziz S R, Ziccardi V B: Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1377-80
- 5) Kinzer S, Pfeiffer J, Becker S, Ridder G J: Severe deep neck space infections and mediastinitis of odontogenic origin: clinical relevance and implications for diagnosis and treatment. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 62-70
- 6) Al-Qamachi L H, Aga H, MacMahon J, Leanord A, Hammersley N: Microbiology of odontogenic infections in deep neck spaces: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48: 37-9
- 7) Poeschl P W, Spusta L, Russmueller G, Seemann R, Hirschl A, Poeschl E, et al: Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 151-6
- 8) Walia I S, Borle R M, Mehendiratta D, Yadav A O: Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Maxillofac Oral Surg* 2014; 13: 16-21
- 9) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版, 2014
- 10) Stevens D L: Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 69-78
- 11) Chow A W: Life-threatening infections of the head and neck. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 991-1002
- 12) 市村恵一：頭頸部の間隙。加我君孝, 市村恵一, 新見成二 編, 新臨床耳鼻咽喉科学 1. 基礎編, 中外医学社, 東京, 2001; 291-8
- 13) 日本化学療法学会日本嫌気性菌感染症研究会：嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007, 協和企画, 2007
- 14) Levitt G W: The surgical treatment of deep neck infections. *Laryngoscope* 1971; 81: 403-11
- 15) Anaya D A, Dellinger E P: Necrotizing soft-tissue infections: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 705-10
- 16) Lazow S K: Orofacial infections in the 21st century. *N Y State Dent J* 2005; 71: 36-41
- 17) Huang T T, Liu T C, Chen P R, Tseng F Y, Yeh T H, Chen Y S: Deep neck infection: analysis of 185 cases. *Head Neck* 2004; 26: 854-60
- 18) Petitpas F, Blancal J P, Mateo J, Farhat I, Naija W, Porcher R, et al: Factors associated with the mediastinal spread of cervical necrotizing fasciitis. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 234-8
- 19) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 他：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー, 改訂追補 2012 年版 <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/bronjpositionpaper2012.pdf>
- 20) Ruggiero S L, Dodson T B, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-56