



2020年2月24日放送

「感染性関節炎と非感染性関節炎」

がん研有明病院 感染症科副医長 武田 孝一

「関節痛」なのか「関節炎」なのか

感染性関節炎、非感染性関節炎いずれにおいても、「関節が痛い」という主訴から、それがただの“関節痛”なのか、それとも、診断的意義のある“関節炎”なのかを見極めることが最も重要な第1ステップです。“関節炎”すなわち、ただ痛いだけではなく、その関節に「赤み、腫れ、熱感」といった炎症の徴候があるか否かを判断する上では、関節の診察が重要になります。

関節の診察が上達するためには、一般的な関節のどこに“関節裂隙”つまり“骨と骨の間の隙間”があるのかを熟知し、一般的な関節を素早くスクリーニングできるよう、自分なりの型・ルーチンができるまで繰り返し繰り返し反復し続ける必要があります。私自身は、手の指から始め、手首、肘、肩と一旦あがっていった上で、今度は股関節、膝、足首、足の趾といった順で下がっていきながら診察していきます。本だけではなかなかイメージが湧かないと思うので、DVDやYouTubeで動画を見るのも役立つでしょうし、なんととっても上手な先生の診察に同席したり、そういった先生に自分の診察法を確認してもらうことが一番の近道だと思います。

このような診察スキルが獲得できていない場合、まずは患者さんが「痛い」といっている関節を、(例えば右手首だったら左手首、右膝だったら左膝のように)対側の関節とよく比較してみてください。対側よりも明らかに赤かったり、熱感があったり、皮膚の皺が目立たなくなるような腫れがあったり、曲げ伸ばしができなくなっていたら、、、それは“関節炎”を示唆する

痛み + α (発赤, 腫脹, 熱感) はある!?
いずれか一つでもOK

関節痛なのか、**関節炎**なのか、それが問題だ

関節診察上達法

関節裂隙を意識しながら素早くスクリーニングできるよう、自分なりの診察の型(ルーチン)をつくる。

※上手な先生の診察に同席する。
※書籍よりも、DVDやYouTubeの動画がおすすめ。

診察だけで判断が困難な場合(股関節, 肩, 仙腸関節など)は...



エコー, CT, MRIを適宜利用する
単純レントゲンの有用性は限定的

重要なサインです。このように診察は大事なのですが、股関節、肩関節、仙腸関節など、診察だけでは判断が難しい場合があるのもまた事実であり、そのような場合にはエコー、MRI、CTなどの画像診断を適宜撮影する必要があります。なお、関節炎の急性期診断にレントゲンが果たす役割は限定的であり、撮影する場合にはベースラインの評価という意味合いの方が大きいですが、偽痛風の補助診断として役立つこともあります。

関節炎、急性なのか慢性なのか

ひとたび「関節炎」と認識した場合、次のステップは、それが2週間以内に出現した「急性の関節炎」なのか、1ヶ月以上持続しているような「慢性の関節炎」なのかを区別することと、炎症を起こしている関節が、「単関節」なのか「多関節」なのかを区別することです。このようにしてまず「急性単」、「急性多」、「慢性単」、「慢性多」という大きく4つの枠組みに分け、この枠組みを土台として、年齢・性別、関節炎の分布、対称性か否か、多関節炎といっても2-4関節に留まる少数関節炎なのか、関節症状以外の随伴症状は、性交渉歴・海外渡航歴などの曝露歴は、などの情報をフルに活用して鑑別診断をふるいにかけて、順位づけをしていきます。

発症様式と罹患関節数から鑑別診断を絞り込む！

	急性 (2週間以内)	慢性 (4週間以上)
単	<p>多くは少数 (2-4関節)</p> <p>化膿性関節炎 痛風 偽痛風 播種性淋菌症 (化膿性関節炎型)</p>	<p>関節炎にもなりうる</p> <p>真菌, 抗酸菌 梅毒 ノカルジア ライム病 Whipple病 ブルセラ症</p>
多	<p>ウイルス性 (パルボB19, チクングニア, 風疹, HBV, HCVなど) 播種性淋菌症 (関節炎-皮膚炎型) 化膿性関節炎の一部 (5-20%)</p>	<p>リウマチ性疾患 (亜急性-慢性) ウイルス性疾患の一部が移行 (パルボB19, チクングニア)</p>

診断エラーを防ぐために

診断エラーを防ぐためには、「細菌性関節炎と臨床像が似ているリウマチ性疾患」、「リウマチ性疾患と似ている感染性関節炎」「感染症と関連が深いリウマチ性疾患」といった枠組みで疾患を整理しておくことも有用です。個人的な経験をもとに具体例を挙げると、痛風・偽痛風に代表される結晶性関節炎が単関節にとどまらず、多関節炎として発症した場合や、膝などの大関節に発症した場合は、発熱や採血での炎症反応上昇が目立つために細菌性関節炎と似通った臨床像を呈するという印象をもっています。また、パルボウイルス B19 感染症の患者が、「SLE 疑い」としてリウマチ・膠原病科に紹介されてきたケースにも何度か遭遇しています。感染症と関連が深いリウマチ性疾患としては、A 群溶連菌感染後、クラミジア感染後、稀なも

<p>細菌性関節炎-likeなリウマチ性疾患</p> <p>➔痛風, 偽痛風</p>
<p>リウマチ性疾患-likeな感染性関節炎</p> <p>急性-慢性多関節炎 (関節リウマチ, SLE, 成人Still病様) ➔ウイルス性関節炎 (特にパルボB19, チクングニア) 片側の仙腸関節炎 (脊椎関節炎様) ➔ブルセラ症 腱鞘炎 (脊椎関節炎様) ➔播種性淋菌症</p>
<p>感染症と関連が深いリウマチ性疾患</p> <p>➔反応性関節炎 A群溶連菌 クラミジア, サルモネラ, カンピロバクター, エルシニア, BCG感染後など</p>

のでは BCG 膀胱内注入後の反応性関節炎なども経験しました。

感染性関節炎

このような鑑別診断のプロセスを経て、感染性関節炎が鑑別の上位に挙がる場合には「関節液を採取できないか」すなわち「関節穿刺ができないか」を真っ先に考える必要があります。膝などはブラインドで刺すのが一般的ですが、股関節では CT ガイド下で刺すこともあるように、腫脹している関節の部位・程度次第でアプローチが変わってきますので、勤務している施設の状況に応じて、穿刺するのが自分なのか、整形外科医、リウマチ科医、放射線科医なのか、最適な選択をしていきます。

関節液が採取できたなら、白血球数、白血球分画、結晶の評価と、グラム染色、一般細菌培養が最低限の必須検査で、鑑別診断に応じて真菌培養、抗酸菌塗抹/培養/PCR、淋菌関連の検査を追加したり、のちに特殊な検査を行うことに備え、検体の一部を保存しておくこともあります。感染性関節炎の 25-70%で血液培養が陽性になるとされており¹、治療開始前に必ず血液培養も 2 セット採取します。

感染性関節炎を疑う場合は、関節穿刺!!

必須提出項目	白血球 白血球分画 結晶評価 グラム染色、細菌培養 <small>※ 粘稠度、タンパク、LD、糖などは有用性低い ※ <i>Cutibacterium ances</i>疑っていたら2週間は培養する</small>
---------------	---

状況に応じて追加

- ・感染性関節炎? ⇒ **血培も必須** (25-70%で陽性)
- ・免疫不全者、亜急性/慢性/再発性の経過、穿通性外傷?
⇒ **真菌培養、抗酸菌塗抹/培養/PCR**
- ・播種性淋菌症?
⇒ **子宮頸部/腔分泌物(女性)、早朝初尿(男性)のPCR + 直腸、咽頭培養**
- ・診断困難が予想される?
⇒ **検体保存**

関節液の分類

関節穿刺ができたなら、早ければ当日中に白血球数、白血球分画、結晶の有無、グラム染色までの結果が出ます。白血球数によってその関節液が「正常、非炎症性、炎症性、感染性」などにおおまかに分類されますので、適宜鑑別診断を修正する必要がありますが、この分類はあくまで“目安”であり、絶対的なものではないことにご注意ください。

関節液の分類

	正常	非炎症性	炎症性	感染性
外観	無色・透明	黄色・透明	黄色・混濁	黄色・白濁
白血球数 μ /L	< 200	200-2,000	2,000-50,000	> 50,000
白血球分画	< 25%	< 25%	> 50%	> 75%

「白血球がごまん (5万) といったら感染性」という有名な覚え方もあるが、上記分類はあくまで目安。絶対的なものではない!!

感染性関節炎を疑っているときには、なんとしてでも関節液を採取したいところですが、痛風や偽痛風を鑑別の上位に挙げている状況下で、何らかの理由で関節穿刺が行えない場合もあるかと思えます。こんなとき、今までは偽痛風を念頭においたレントゲンの撮影や、臨床診断を下して NSAIDs を開始するという方法くらいしかありませんでしたが、関節エコーや Dual-energy CT など、非侵襲的な検査の有用性に関するエビデ

ンスがだいぶ蓄積されてきましたので²⁻⁴、今後はこれらをうまく使っていく場面も増えてくるでしょう。

感染性関節炎の治療

感染性関節炎の治療に関しては、臨床的に最も遭遇する頻度が高い、非淋菌性の細菌性関節炎に焦点を絞って話をしていきたいと思います。

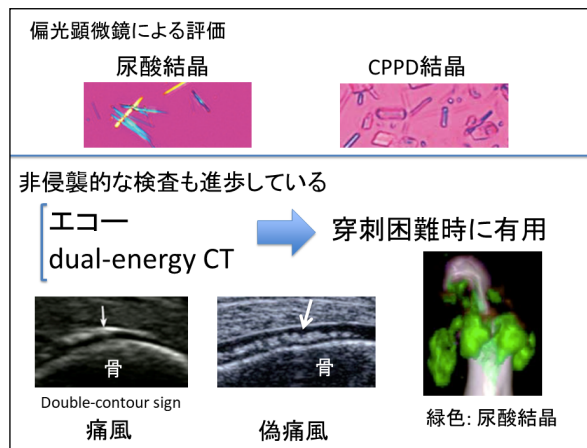
治療のキモとなるのは、①適切なドレナージと②抗菌薬の2本柱です。抗菌薬だけではない点にくれぐれもご注意ください。ドレナージの方法としては、関節穿刺を繰り返す方法、関節鏡を用いる方法、関節を開放してドレナージを行う方法などがあります。関節炎を起こしている部位や、施設のセッティングに応じて個々の患者ごとに選択する必要があるため、整形外科医などと相談して決めていくことになります。

細菌性関節炎の起病因菌は、その大半が黄色ブドウ球菌やレンサ球菌などのグラム陽性球菌ですが、5-20%はグラム陰性桿菌とも報告されており¹、初期治療薬はなるべく関節穿刺液のグラム染色像をもとに決めたいところです。

グラム陽性球菌が見えた場合は、MRSA まで考慮してバンコマイシンを開始することが一般的です。ただ、MSSA に対する最適な治療ではないので⁵、培養結果が判明するまではバンコマイシンとセファゾリンを併用するというプラクティスをおこなうこともあります。

グラム陰性桿菌が見えた場合にはもう少し複雑です。グラム染色像の形態、抗菌薬使用歴、3ヶ月以内の入院歴、耐性菌保菌歴、重症度などを全て参考にしながら、緑膿菌やESBL産生菌をカバーすべきか否かなどを意識しながら、セフトリアキソン、セフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、メロペネムなどから選択していくことになります。

グラム染色で何も見えなかったときの判断は、個々の症例によって選択肢に大きな幅があると思います。一ついえることは、たとえ菌が見えなくても培養で発育してくることはあるので、目の前の患者さんの具合がかなり悪ければ、バンコマイシン + メロペネム、場合によってはグラム陰性菌カバー目的にさらにもう1剤追加するなど、かなりブロードな抗菌



治療の二本柱は
関節のドレナージと適切な抗菌薬

グラム染色	抗菌薬
GPC	VCM ± CEZ ※注1
GNR 塗抹の形態、抗菌薬使用歴、 直近の入院歴、耐性菌保菌歴、 重症度などをもとに選択	CTR (緑膿菌, ESBLカバーなし)
	CFPM (ESBLカバーなし)
	PIPC/TAZ, MEPM
陰性	重症なら VCM ※注2 + 上記GNRカバー薬いずれか

※注1: MSSA菌血症に対して、VCMはβラクタム薬に効果が劣る
Clin. Infect. Dis 2015; 61:361

※注2: VCM + PIPC/TAZの併用では腎障害に注意
Int Urol Nephrol 2018; 50:2019

薬を初期治療で選択することもあるということです。逆にいえば、全身状態が良く、感染性関節炎よりも結晶性関節炎の方を可能性としてより高く見積もっているならば、抗菌薬は開始せずに NSAIDs だけをはじめて慎重にフォローするという選択肢もまたありだと思えます。

治療期間に関しては、リネゾリドやフルオロキノロンなど、バイオアベイラビリティが高い経口抗菌薬を選択しない限り、2-4 週間の点滴治療がおこなわれるのが従来の常識でしたが^{1,6}、ドレナージが成功していれば①「治療期間が短縮できる」、②「より早期に経口薬にスイッチできる」、といった報告が近年相次いで報告されており⁷⁻⁹、今後の動向に注目していく必要があります。

非淋菌性細菌性関節炎の治療期間

伝統的には...

2-4週間のDIV治療

- 起因菌が *S. aureus* (MRSA含む), GNR場合は4週間
- フルオロキノロンやリネゾリド使用時は, 早期の経口スイッチ可

↓

将来的には短縮化しうる

- ドレナージ成功例では, DIV期間が①7日, ②8-21日, ③22日以上で成績変わらず
Int J Infect Dis. 2013;17:e199
- 手指, 手首の関節炎では, 手術で適切なデブリが行われれば14日間でOK
Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx058
- 手術で適切なデブリが行われれば, 1-2日のDIV後に経口スイッチして計14日間でOK
※対象患者の多くは手指, 手首の関節炎
Ann Rheum Dis 2019;78:1114

参考文献

1. Mandell, Douglas, And Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2019.
2. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis 2020;79:31.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis 2011;70:563.
4. Wu Y, Chen K, Terkeltaub R. Systematic review and quality analysis of emerging diagnostic measures for calcium pyrophosphate crystal deposition disease. RMD Open 2016;2:e000339.
5. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals. Clinical Infectious Diseases 2015;61:361.
6. Sharff KA, Richards EP, Townes JM. Clinical Management of Septic Arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2013;15:332.
7. Uçkay I, Tovmirzaeva L, Garbino J, et al. Short parenteral antibiotic treatment for adult septic arthritis after successful drainage. International Journal of Infectious Diseases 2013;17:e199.

8. Meier R, Wirth T, Hahn F, Vögelin E, Sendi P. Pyogenic Arthritis of the Fingers and the Wrist: Can We Shorten Antimicrobial Treatment Duration? Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx058
9. Gjika E, Beaulieu J-Y, Vakalopoulos K, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 2019;78:1114.