



2022年7月25日放送

「整形外科領域の感染症」

聖マリアンナ医科大学 感染症学教授 國島 広之

はじめに

今回、糖尿病性足病変、次に化膿性脊椎炎、最後に術後感染症について、先生方に情報を提供したいと思います。

糖尿病性足病変

既に、糖尿病の患者と申しますと、国内に 1000 万人以上おられるという中で、足病変を、診療の対象にされることが多いかと思えます。

糖尿病足ですけれども、糖尿病患者では末梢性の運動、感覚、自律神経障害、神経性骨関節症による変形動脈硬化、閉塞、高血糖、視力障害などがリスクになると言われています。実際、糖尿病患者は、健常者と比較して、骨髄炎での受診入院リスクが、Odds Ratioで 4.39 と多く見られますし、その評価では、潰瘍の大きさが 2センチ以上の場合には陽性尤度比 7.2、陰性尤度比 0.48 と言われています。

まず第一には、骨髄炎の確認ということになりますが、Probe-to-bone test (先端が鈍なプローブを潰瘍に挿入して骨が触れれば陽性) では、感度 38 から 98%、特異度 78%から 91%とされています。

原因菌は黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌、複数菌感染なども多く見られ



糖尿病足の骨髄炎
末梢性の運動、感覚、自律神経障害。神経性骨関節症による変形、動脈硬化、閉塞。高血糖。視力障害などがリスクとなる。
糖尿病患者は健常者と比較して、骨髄炎での受診・入院リスクが多くみられる (OR 4.39 95% CI 3.80-5.06)。 <small>(Bajju R Shah, et al. Diabetes Care. 2003 Feb;26(2):510-3)</small>
糖尿病足の骨髄炎の評価では潰瘍の大きさが2cm ² 以上の場合、陽性尤度比 7.2(95%CI 1.1-49)、陰性尤度比0.48(0.31-0.76)であった。 <small>(L G Newman, et al. JAMA. 1991 Sep 4;266(9):1246-51)</small>
足部骨髄炎の確認は、Probe-to-bone test (先端が鈍なプローブを潰瘍に挿入して骨が触れれば陽性) では感度38~98%、特異度78~91%。 <small>(Morales Lozano R, et al. Diabetes Care. 2010 Oct;33(10):2140-5)</small>

ますし、スワブの培養が簡便ですけれども、骨生検とはちょっと検査結果が一致しないということが、多く報告されています。

最初に確認をしたときから、少し時間がたたないとレントゲン所見がないこともあり、やはりMRIのほうが、感度、特異度ともに高いと報告されています。

原因菌に応じて、治療薬を選択するわけですが、ここで少しちょっと効きが弱いともし思われるときがあるとするれば、糖尿病患者では薬の移行性がほかの患者とは異なるということも報告がございませう。

例えば、βラクタム系薬では、リネゾリド、ダプトマイシンなども含めて移行性は良好と言われておりますけれども、キノロン系薬は少しちょっと低下をして、バンコマイシンは大きく低下をするという報告もあります。通常ですと、いずれも活性がある薬剤を選択すれば良いわけですが、ちょっと効果が弱いなと思われたときには、少しそのような点を頭の隅に置いておいていただいても良いかもしれません。

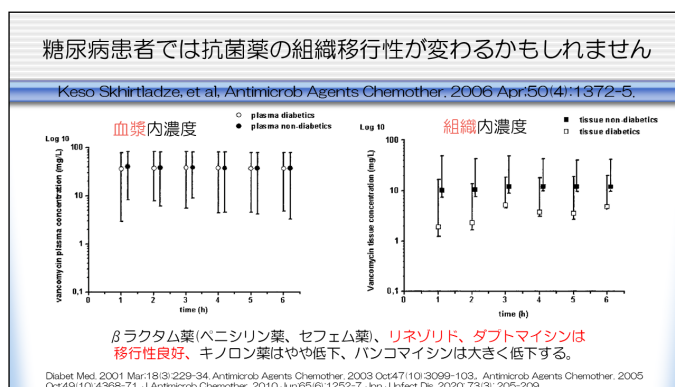
どうしても、抗菌薬は長期間に及びますので、従来、このリネゾリドのような薬剤を使うと、血小板減少が課題になっていたわけですが、最近では、デジゾリドのような新薬も使うことができます。細胞内移行性が良好な薬剤ですし、最近の報告でも、治療終了時の臨床反応や治療後評価に優れていたとされています。また、副作用による治療の中止は差がないのでしようが、やはりこのような安全な薬剤を活用していくということも、大事なのかもしれません。

糖尿病足の検査と診断

原因菌は黄色ブドウ球菌/グラム陰性桿菌/嫌気性菌、複数菌感染が多くみられる。**骨生検とスワブの培養では検査結果が一致しないことが多い。**
(Senneville E, et al. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42(1):57-62)

骨溶解または骨量減少は骨の30~60%が破壊されるまで明らかにならないため、早期の単純X線写真では所見が現れず、**2週間程度は確認できないことがある。**
(James L Harmer, et al. Foot (Edinb). 2011 Sep;21(3):149-53)

糖尿病足の骨髄炎の画像に関するメタアナリシスでは、単純レントゲン写真の感度0.54、特異度は0.68であった。MRIでは感度0.90、特異度0.79であった。
(Marie T Dinh, et al. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4):519-27)



テジゾリドという選択肢もあります

THP-1細胞において、リネゾリドは添加1時間後に細胞内外濃度はほぼ同等であったのに対して、テジゾリドは15分後には細胞内に15-20倍の移行がみられた。
(S Lemaire, et al. J Antimicrob Chemother. 2009 Nov;64(5):1035-43)

MRSAによる皮膚軟部組織感染症に関するネットワークメタアナリシスでは、テジゾリドはバンコマイシンと比較して、治療終了時の臨床反応 (EOT)、治療後評価 (PTE) に優れていた。副作用による治療の中止は差が見られなかった。
(McCool R, et al. BMC Infect Dis. 2017 Jan 7;17(1):39. doi: 10.1186/s12879-016-2100-3)

6日以上のテジゾリド(TZD)治療の安全性と耐受性に関する多施設後向き研究では、81例中22例(27%)がリネゾリドによる毒性のためTZDを選択したものの、TZDの副作用発現は2/22例であった。
(Vendrell MM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2020 Jun 23; 64(7):e00356-20)

化膿性脊椎炎

我が国では、年間当たり 10 万人で 7.4 人発生をして、やはり加齢により増加傾向が
ございます。

院内死亡率は 6 %、並びに、場合によっては、感染性心内膜炎を併存することあつ
たり、死亡リスクとの関連が見ら
れるという報告もございます。

血行性感染で、近接した感染巣
からの直達浸潤、術後感染などが
要因でございます。原因菌は黄色
ブドウ球菌が最も多く、連鎖球菌、
腸内細菌目細菌、まれに結核や非
結核性抗酸菌症といった病原微
生物もあります。

化膿性脊椎炎
わが国では7.4/10万人/年間(2010年)発生し、加齢により増加傾向 である。院内死亡率は6%。透析、糖尿病、肝硬変、悪性腫瘍、感染 性心内膜炎の併存は死亡リスクとの関連がみられた。 <small>(Akiyama T, et al. BMJ Open. 2013 Mar 25;3(3):e002412)</small>
血行性感染、近接した感染巣からの直達浸潤、術後感染などが要因。 原因菌は黄色ブドウ球菌が多く、連鎖球菌、腸内細菌目細菌、結核、 非結核性抗酸菌症、真菌、フルセウ症やサルモネラ症などがみられる。
化膿性脊椎炎の原因菌同定例は、治療に伴う有害事象が少ない (OR 0.36 95%CI 0.13-0.99)。 <small>(Brian S W Chong, et al. Open Forum Infect Dis. 2018 Mar 10;5(3):ofy037. doi: 10.1093/ofid/ofy037)</small>

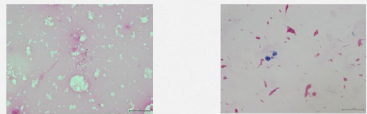
1 つは、エンピリカルに治療することも多いとは思いますが、化膿性脊椎炎の原因菌
同定例というのは、やっぱり長期間、抗微生物薬投与がかかかりますので、きちんと同定
をすることで、治療に伴う有害事象が少ないという報告がございませう。

近年での病原微生物では、まれなものとしては、クチバクテリウム、従来、プロピオ
ニンバクテリウムと言われましたけれども、クチバクテリウム アクネスという嫌気性
菌も報告があります。特に人工関節感染症では、肩が最も頻繁な部位という報告がござ
いますし、嫌気性菌なんですけれども、メトロニダゾールが耐性という微生物でござい
ます。

第一選択薬はペニシリン G も
しくはセフトリアキソン、場合
によってはリファンピシンの併用
投与というのも、再発抑制に、
H a z a r d R a t i o で 0.5、
有意差はありませんけれども、場
合によっては併用投与も検討さ
れるかもしれません。

<i>Cutibacterium (Propionibacterium) acnes</i>
皮膚、口腔、消化管、生殖器の常在菌叢、通性嫌気性の親油性グラム陽性桿菌 <i>C. acnes</i> による人工関節感染症では、肩は最も頻繁な部位。 <small>(Zeller V, et al. J Infect 2007; 55: 119-124. Levy PY, et al. Clin Infect Dis 2006; 46: 1884-1886)</small>
培養期間は、血液(嫌気6.4日、好気6.1日)、組織培養では10~14日必要。 β-ラクタム系、チゲサイクリン、RFPが抗菌活性。メトロニダゾールは耐性 IDSAガイドラインでは人工関節感染の第一選択薬はPCG or CTRX <small>(Osmon DR, et al. Clin Infect Dis 2013; 56(11): 1-10)</small>
RFPの併用投与による再発抑制はaHR 0.5 (P=0.07)で有意差なし。 <small>(Brian S W Chong, et al. Open Forum Infect Dis. 2018 Mar 10;5(3):ofy037. doi: 10.1093/ofid/ofy037)</small>

病原微生物に検出されないということは
よくあると思いますが、例えば、自験例で
は、60 歳代の男性で、グラム染色であまり
見えないようなもの。しかし、やはりこれ
を確認をしていくとマイコバクテリウムア
ブセッサス(非結核性菌抗酸菌症)なんて
いうのも、時にございます。

60代 男性、6年前より脊椎狭窄症、半年前から症状増 悪。微熱あり。血液培養陰性。化膿性脊椎炎・腸腰筋 膿瘍にてCTガイド下ドレナージ施行。グラム染色 は好中球少数のみ、菌は見え、抗酸菌染色も陰性。
1週間後、培養陽性: <i>Mycobacterium abscessus</i>

聖マリアンナ医科大学病院

もちろん、70代の男性で、左膝関節痛が
ございます。もともとは原因疾患として、
リウマチがあったわけですが、寒天培地で
培養してみると、結核菌が検出されました。

そのほか、60歳代の男性で、左肘の腫脹、
発熱があったような方を、炭酸ガス培養を

してみると、7日目にマイコプラズマ ホミ
ニスという病原微生物が見られました。こ
ちらはテトラサイクリンや、クリンダマイ
シン、フロノキロンで治療することがあ
るかと思います。

また、左股関節痛でお越しになった 20代

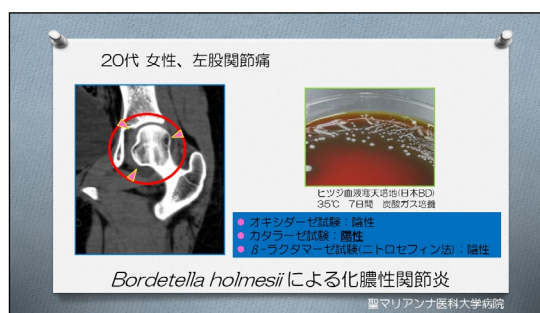
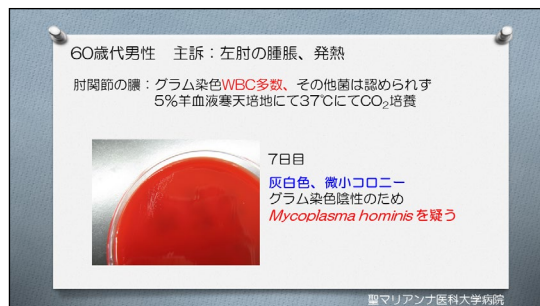
の女性は、ボルデテラホルメシイという百
日咳の原因病原体でもあるんですが、こ
ういうものもございます。培養が大事です
ので、よく細菌検査、微生物検査室と連携を
して診断をすることが大事だと思います。

術後感染症

術後感染症は、そんなに多く見ら
れるものではありませんが、我が国
における清潔手術野における発生率
は、表層SSIと深部SSIを含め、
0.1 から 17.3%程度あると報告がご
ざいます。

人工関節置換術では 1.36%、脊椎
では3.73%程度発生すると言われて
おり、これも時期が早いもの、並び
に、少し長く、1年以上かけて出る
ような、或いは24か月以上のような
晩期もあるということが言われてい
ます。

原因菌はMRSA、MSSAなど
が見られるわけですが、やはりこれ
も、菌血症としてもあるということ



術後感染症

わが国における整形外科領域の清潔手術野におけるSSI発生率は表層SSIと深部SSIを含め、0.1%~17.3%程度である
(Osmon DR, et al. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(1):1-10)

人工関節置換術では1.36%、脊椎 instrumentation 術では3.73%の手術部位感染症が発生している。

術後感染症は術後3ヶ月以内(早期)が多いとともに3~24ヶ月の遅発性、24ヶ月以降の晩期もみられる。(Lamagni T. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep;69 Suppl 1:35-10)

原因菌はMRSAが最も多く、MSSAや表皮ブドウ球菌もみられる。
(松下和恵ら, 日本化学療法学会雑誌, 2012, 60(3): 319-326)

術後感染症における菌血症

米国IDSAのPJIガイドラインでは血液培養採取が推奨されている。
(Osmon DR, et al. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(1):1-10)

PJIにおける特に術後24ヶ月以降の晩期感染症は、他の尿路感染症や感染性心内膜炎などの臓器感染症に伴う二次性感染症としてみられることがある。

予後は菌血症の有無の何れにおいても予後は同様と報告されている。
(Pääkkönen M P, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 Jun;4(2):174-7)

PJIにおける菌血症の存在は、より複数部位のPJI発生のリスクにもなる。
(Abblitt WF, et al. J Arthroplasty. 2018 Mar;33(3):840-843)

になりまして、やはり血液培養というのもぜひ取っていただきたいと思います。もちろん、予後はあまり変わらないという場合もありますが、菌血症でございますと、より複数部位の発生のリスクにもなっていることがございますので、そのようなところも見ていただければと思います。

もちろん、一般的には活性がある薬剤を長期間投与するというのが基本なわけです。ただ、やはり長期間入院をしていますと、患者はもう早く帰りたいよというふうになると思います。

もちろん、静注用抗菌薬をきちっとした期間を使うのが基本なんですが、最近ではやはり経口抗菌薬にスイッチをしていこうという話題も多くあります。例えば、メタアナリシスでは、経口投与薬と経静脈投与では非劣性であったり、英国における骨・関節感染症、ただ黄色ブドウ球菌はやはり少し厳しいですけれども、それ以外では治療失敗率は同等であるという報告や、経静脈投与2週間並びに経静脈投与2週間と経口4週間、経静脈投与2週間プラス経口投与では、いずれもきちんと治療効果は確認できたという報告もございます。

したがって、どのような抗菌薬、経口薬も含めて、選択をしていくのかということも、患者のために、医療費ということももちろんありますけれども、そのようなところからも、今後検討が進んでいくんだろう考えています。

本日は、整形外科の領域の感染症として、3つの話題について、先生方に御提供申し上げました。

経口抗菌薬の投与が考慮される

8報282症例の慢性骨髓炎のメタアナリシスでは、経口投与群と経静脈投与群では非劣性であった。
(Lucieni O Conterno, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 6;19:CD004439)

英国における骨・関節感染症(*S. aureus*の菌血症は除く)の多施設共同試験では、6週間の経口投与群と経静脈投与群では、治療失敗率は同等であった。
(Li HK, et al. N Engl J Med. 2019 Jan 31; 380(5): 425-36)

経静脈投与2週間、経静脈投与2週間+経口投与4週間、経静脈投与2週間+経口投与+RFP4週間では再発が16.4%(148/902)あり、それぞれでは17.9%、10.1%、10.5%で有意差はみられなかった。
(Xiaohua Wang, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2020 Apr 7;21(1):215)

整形外科領域の感染症



地域における情報の共有と
ヒューマンネットワーク
の構築が必要不可欠。