

## 成人の細菌性化膿性関節炎 (Seminar: Bacterial septic arthritis in adults),

The Lancet, vol375, March 6, 2010

H24.4 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正

著者:

Catherine Mathews MRCP, Gerald Coakley, FRCP

クイーンエリザベス病院、ロンドン

Vivienne C Weston FRCP, Adrian Jones DM

ノッチンガム大学病院

Max Field

リウマチ疾患センター、グラスゴー

The Lancet の 2010 年 3 月 6 日号に「成人の細菌性化膿性関節炎」のセミナーがありました。以前、読んだのですが、小生の場合、まとめないと約 1 カ月でほぼ 100% 内容を忘れてしまうので、再度読んでまとめてみました。

著者は英国のドクター達です。

このドクター達の肩書が MRCP とか FRCP と書いてあるのですが、MRCP って膵胆管の検査でもなさそうだし、何だろうと調べてみました。

MRCP は Member of Royal College of Physicians (英国王立医師協会のメンバー)、FRCP は Fellow of Royal College of Physicians (英国王立医師協会のフェロー) のことでした。

フェローって、「あの野郎」とか「あいつ」みたいな意味だから下っ端かと思いましたが、意外にもメンバー (普通会员) よりフェロー (評議員、特別会員) の方が偉いのだそうです。

そういえば、英国王立園芸協会ってのがあり、何かすごいセレブの人たちかと思ってましたが調べてみたところ会費を払えば誰でも入れるらしく、小生も入会している「サカタのタネ」会員と同じであることがわかりました。

しかし、ノータイトルの小生としては、是非、これに入会して、「英国王立園芸協会会員」を名刺に印刷して「どや顔」をしてやろうと思いました。

<http://www.rhs-japan.org/>

(英国王立園芸協会日本支部)

そういえば、以前から、リアルマドリッド (Real Madrid) の real って何だろうと思っていましたが、スペイン語の real は英語の royal でした。次男が 3 月にスペインを旅行してマドリッドのスタジオ・サンチャゴ・ベルナベウでリアルマドリッド対チェスカモスクワの試合を前から 3 列目で見てきました。3 万円だったそうです。曰く、「半端 (はんぱ) ねえ！」

また競技場内を見学する観光コースがあり、選手の控室、記者会見場、監督が座るピッチ等に座れます。合成写真で次男とラウルとが肩を組んだ写真を1200円で買ってきました。

化膿性関節炎の死亡率は何と11%にもなるのだそうで、そんなに死亡率が高いとは知りませんでした。これが多関節になると死亡率は50%にもなるそうです。これだけ致死率の高い疾患なので、化膿性関節炎は必ず入院させるとのことです。

関節穿刺による化膿性関節炎の発症は1万回に4例位だそうです。

小生は穿刺する時は、アルコールで皮膚の汚れを拭き取ってからイソジンで2回消毒しています。一方、関節鏡による化膿性関節炎は1万回に14例です。関節鏡の方がリスクが高いというのは意外でした。関節鏡は水をたくさん使うからリスクが低いと思っていました。

化膿性関節炎の局所症状は発赤、疼痛、可動域制限です。

発熱34%、発汗15%、悪寒6%で、発熱は化膿性関節炎の必要条件ではありません。また白血球、CRP、ESRが必ず上昇するとは限りません。Procalcitoninは細菌感染の鑑別に感度、特異度とも不十分なので勧めていません。

検査では特にMRIを勧めています。

MRIにより化膿性関節炎に合併する骨髄炎の存在も判るし、また周囲への膿の流出も判るからです。

関節液穿刺は化膿性関節炎診断の鍵であり必ず行います。

関節液の白血球数は議論はありますが5万/ $\mu$ l以上で化膿性関節炎を疑います。小生は「白血球がごまん(5万)といったら感染だ!」と覚えております。

結晶を鏡見する時は、冷蔵すると人工結晶ができてしまうので、常温で検体を保存せよとのことでした。

関節液G染により、50%で起因菌が特定でき、更に関節液培養すると67%で起因菌同定可能だそうです。

ただし人工関節感染の場合の関節穿刺は、必ず手術室で厳重な滅菌操作の上で行え、とのことでした。

また抗菌剤開始前には必ず血培を行います。

関節液で細菌陰性でも血培は11%で陽性になるそうです。

化膿性関節炎のリスクが高くなるのは、80歳以上、DM、RA、OA、関節手術、ステロイド関節注入、透析、皮膚感染、酒、静注乱用などです。

化膿性関節炎は基本的に老人と小児の病気です。

化膿性関節炎では必ず穿刺排膿が必要です。

針穿刺が良いのか、関節鏡による洗浄が良いのかは、比較スタディがありません。

最大の起因菌は S aureus と Streptococcus ですので、抗菌剤はこの二つは必ずカバーする必要があります。

英国では、ラクタマーゼ耐性ペニシリンの flucloxacillin、cloxacillin を勧めています。日本にはこれはないので、セファメジンということになりましょう。

青木眞先生の「レジデントのための感染症診療マニュアル」では、グラム陽性球菌が関節液に認められる場合、セファメジン 2g8 時間毎投与とのことです。

抗菌剤投与期間はコントロールスタディがないのですが(まっ、そりゃそうだろう)6 週位が妥当とのことです。最初の2週は静注で投与し、軽快してくれば、以後は経口薬に替えてもよいだろうとのことです。しかし症状が軽減し、CRP、ESR が正常に近づくまでは治療を中止してはなりません。

なお半減期の長いロセフィン、タゴシッドなどで外来治療するのを OPAT というそうです。OPAT とは outpatient parenteral antimicrobial treatment のことです。過去 10 年で OPAT が行われるようになったそうです。

また最近 CA(communitary associated)-MRSA が増えており、CA-MRSA が 10% 以上いる地域では、バンコマイシンを併用せよとのことです。

MRSA ではバンコマイシン + 第 2、第 3 世代セファロスポリンを勧めています。

PVL (Panton-Valentine leucocidin) サイトキシン陽性の MRSA は何と好中球の中で生存できるのだそうです。PVL 陽性 MRSA だと関節炎が劇症になります。バレンタイン (Valentine) と言えば、小生毎年、義理チョコばかり十数個もらうのですが、家でこっそり食べようと隠しておいたら家内にいつのまにか食べられていました。

やっかいなことに最近バンコマイシン (glycopeptide) 耐性の MRSA が出始め、これを GISA (glycopeptide-intermediate S aureus) というそうです。

GISA はバンコに対し low-level intermediate resistance なのだそうです。

ギザと言えば、小生、昔エジプトのカイロに行った時、「ピラミッド」への行き方を聞いたのですが、驚いたことにピラミッドが全く通じません。ギザのピラミッドだと言ったらやっと通じました。ギザでは、「ピラミッドとラクダ」という景色は確かにあるのですが、後ろを振り返ると土産物屋がズラッと並んでいました。

GISA の出現によりグラム陽性感染でバンコに替わり新薬の daptomycin (キュビシン) と linezolid (ザイボックス) も使われるようになりましたが、骨関節感染では、キュビシンとザイボックスのランダムスタディはまだ行われていないそうです。

またザイボックスは骨髄抑制、末梢神経障害、視神経症などやっかいな副作用がありますし、キュビシンは筋肉障害があります。

老人の化膿性関節炎では、尿路感染や皮膚潰瘍が基礎にあったりするのでグラム陰性菌が多くなります。老人ではグラム陰性を念頭に置かなければなりません。グラム陰性菌も最近ではESBLが増えてきておりメロペンが必要になることがあります。

青木眞先生の本では、グラム陰性桿菌の場合、ゲンタマイシン 4-5 mg/kgを1日1回静注、あるいはペントシリン 2-3gを4時間毎とのことです。

また緑膿菌ではマキシピーム 2g12時間毎か、モダシン 2g8時間毎です。

この総説では人工関節感染ではバンコにRFPやフシジン酸を併用せよとのことです。RFPは人工関節上のバイオフィルムに浸透する能力が高いからのようです。

バンコは関節、骨への浸透が不良ですが、クリンダマイシンは骨、関節への浸透が良好だそうです。

たまげたのは、小児で抗菌剤にデキサメサゾン併用することにより関節破壊を減らすことができたそうです。

丁度、髄膜炎に抗菌剤とステロイド、重症肺炎に抗菌剤とステロイドを使うようなものです。

また、マウス実験の段階ですが、ビスフォスフォネートを併用すると破骨細胞が抑制されて関節破壊が軽減したとのことです。

The Lancet 「成人の細菌性化膿性関節炎」要点は以下の54点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....  
The Lancet 「成人の細菌性化膿性関節炎」要点

1. 化膿性関節炎の死亡率は11%である！
2. 多関節の化膿性関節炎の死亡率は50%である。
3. 化膿性関節炎の定義は次の4つのうち1つが一致。
4. 関節に細菌(+)、血培(+)、典型症状+混濁関節液、病理所見
5. 化膿性関節炎は小児と高齢者の疾患
  
6. もともと関節疾患があると敗血症を起こしやすい。
7. リスク因子は80歳以上、DM、RA、OA、関節手術、ステロイド関節注入。
8. その他リスク因子に透析、皮膚感染、酒、静注。
9. 関節穿刺による化膿性関節炎発症は1万回に4例。

10. 関節鏡による化膿性関節炎発症は1万回に14例。
11. 最大の起因菌はS aureusとStreptococcus。
12. HIVより静注乱用者が化膿性関節炎起こしやすい。
13. 高齢者の化膿性関節炎はグラム陰性が多い。
14. 淋菌関節炎は欧米では稀。
15. TNF、IL1、IL10欠損で関節炎はひどくなる。
16. IL4欠損で関節炎は軽くなる。
17. PVL陽性S aureusは好中球内で生存できる。
18. 化膿性関節炎の局所症状は発赤、疼痛、可動域制限。
19. 化膿性関節炎は発熱34%、発汗15%、悪寒6%。
20. 発熱は化膿性関節炎の必要条件ではない！
21. 抗菌剤開始前に必ず血培やれ！
22. 関節液で細菌陰性でも血培は11%で陽性になる。
23. 関節液で細菌陽性例の24%で血培陽性。
24. 9%で血培のみが陽性。
25. 血沈、CRP、白血球が上昇しないこともある。
26. Procalcitoninは細菌感染鑑別に感度、特異度も不十分。
27. 関節液穿刺は化膿性関節炎診断の鍵である。
28. 関節液G染で50%で起因菌同定可能。
29. 関節液培養で67%で起因菌同定可能。
30. 人工関節感染の穿刺はOP室で厳重な無菌操作下に。
31. 偏光顕微鏡は検体の冷蔵で人工結晶できるので冷蔵するな。
32. 関節液白血球数は5万/μlが化膿性関節炎の閾値。
33. MRIは関節炎だけでなく骨髄炎、周囲への膿流出もわかる。
34. 関節炎は必ず排膿せよ！
35. 抗菌剤は必ずS aureusとStreptococcusはカバーせよ。
36. ラクタマーゼ耐性ペニシリン(flucloxacillin,cloxacillin)、セフェムが適当。
37. CA-MRSAが10%以上いる地域はバンコマイシンを併用せよ。
38. 人工関節感染ではVCMにRFPやフシジン酸を併用せよ。
39. バンコは関節、骨への浸透が不良である。
40. クリンダマイシンは骨、関節への浸透が良好。

41. 経験的治療は flucloxacillin 2g 4 回/日 ± fusidic acid 500mg 3 回/日 経口
42. ペニシリンアレルギーは クリンダマイシン 450 から 600 mg 4 回/日
43. グラム陰性疑いは第 2、第 3 世代セファロスポリン。
44. MRSA 疑いはバンコ + 第 2、第 3 世代セファロスポリン。
45. 淋菌、髄膜炎菌はロセフィン。
46. バンコ耐性 MRSA を GISA (glycopeptides-intermediate S aureus) という。
47. GISA に対し キュビシン、ザイボックスは骨関節感染のスタディがない。
48. グラム陰性菌は ESBL が出現しメロペンが使われる。
49. 抗菌剤投与期間は 6 週、最初の 2 週は静注、以後経口も可。
50. 症状軽減し ESR、CRP 正常になるまで抗菌剤中止するな。
51. 半減期長いロセフィン、タゴシッドで外来治療するのを OPAT という。
52. 排膿に針穿刺、関節鏡のどちらがよいかはエビデンスがない。
53. 小児で抗菌剤にデキサメサゾン併用すると関節破壊が軽減する。
54. マウスで抗菌剤に bisphosphonate 併用すると関節破壊軽減する。

.....

成人の細菌性化膿性関節炎 (Seminar: Bacterial septic arthritis in adults),  
 The Lancet, vol375, March 6, 2010  
 H24.4 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正

著者:  
 Catherine Mathews MRCP, Gerald Coakley, FRCP  
 クイーンエリザベス病院、ロンドン  
 Vivienne C Weston FRCP, Adrian Jones DM  
 ノッチングラム大学病院  
 Max Field  
 リウマチ疾患センター、グラスゴー

化膿性関節炎は重大な救急疾患でありその罹患率、死亡率は高い。  
 本稿では成人の化膿性関節炎の変化しつつある疫学、その増加する頻度、抗菌剤に対する耐性などについて俯瞰する。  
 また化膿性関節炎進展のリスク因子を検討しマウスモデルから、重要な決定因子であることがわかった宿主因子 (TNF、IL1、IL10)、細菌蛋白、トキシン、酵素について言及する。診断は検査、専門医の意見により臨床的に行われる。

治療は何より診断的関節穿刺による適切な抗菌剤選択、補助療法など、タイムリーな内科的、外科的介入が重要である。

耐性菌出現や、免疫抑制患者が増え治療は複雑化している。

臨床所見や動物モデルにより病態生理が解明されてきており、ステロイドの全身投与、サイトカイン、抗サイトカイン、ビスフォスフォネートなど新たな治療の可能性も出てきた。

## 1. Introduction

単関節あるいは複数関節が腫脹はよくある救急疾患である。

その鑑別疾患は多彩であるが最も重篤な疾患は化膿性関節炎であり、その罹患率、死亡率は高い。

その診断は、筋骨格系疾患の専門医であっても難しいことが多い。患者はしばしばクリニックや救急室に来院することが多く、医師が対応に慣れていないこともしばしばである。

診断が遅れたり治療が不適切だと不可逆的な関節破壊を起こし、専門医が治療しても死亡率は11%である。多関節の場合は死亡率は50%近くまで増加する。従来の抗菌剤に対する抵抗性の増加も治療を難しくしている。

## 2. 疫学

化膿性関節炎の疫学についての正確な情報は限られる。まず疾患が少ないことから前向き研究が難しく、後ろ向きコホート研究に限られるからだ。

第2に研究症例は微生物学的に細菌が同定されたものに限られる。

これは疾病分類学的には意味があるが実際には制限を伴う。

臨床的に化膿性関節炎が強く疑われても細菌を証明できるとは限らず、疾病分類を難しくしている。

通常、化膿性関節炎の定義は、Newmanのmodified criteriaで行い、次の4つの一つが一致すればよい。

- . 関節から細菌を同定
- . 化膿性関節炎が疑われ、他の場所(血液など)から細菌を同定。
- . 抗菌薬治療が行われ症状が典型的で濁った関節液がある。
- . 化膿性関節炎を疑う病理的または死後変化。

ただし除外クライテリアがあり、整形的感染、淋菌感染、結核感染、小児感染である。

以上を考慮した上で、疫学についていくつか知見が得られた。

西ヨーロッパで、化膿性関節炎の罹患率は4-10/10万患者年/年である。  
この罹患率は、北ヨーロッパ、オーストラリアの後進地では高くなる。  
オーストラリアのアボリジニでは、10万人あたり29例、一方、オーストラリア北部の白人では6.6例である。

化膿性関節炎の頻度は上昇しつつある。これは整形外科関連感染、老人の増加、より侵襲的手技の増加、免疫抑制治療の増加による。

化膿性関節炎は全年齢層に起こりうるが、ふつう高齢者と小児の疾患である。  
もともと関節疾患(関節リウマチ、変形性関節症、結晶誘起性関節炎、その他の関節炎)があると敗血症を起こしやすくなる。この定量化は難しいが、関節リウマチの方が変形性関節症よりもリスクは高い。

アムステルダムでの7000名の患者でのprospective studyでは37例の敗血症の発症があったが、リスク因子となるのは80歳以上、糖尿病、関節リウマチ、最近の関節手術などであった。  
透析患者も化膿性関節炎の罹患率は高く透析患者10万人に対し500人であった。しかしこの群においてもリウマチ疾患があるとリスクは高い。

皮膚感染は化膿性関節炎の重要なリスク因子である。関節内へのステロイド注入は化膿性関節炎の重大なリスク因子であるが稀である。1万回の関節注入当たり4例程度であろう。関節鏡後の化膿性関節炎は1万回当たり14例(0.14%)である。

DMARDsはRA患者で化膿性関節炎のリスクを高くするが、TNF阻害剤では現在までのところリスクは高くなっていない。

化膿性関節炎のリスク因子には次のようなものがある。

- ・RAまたはOA
- ・人工関節
- ・社会経済的に低い状態
- ・静脈注射常用者
- ・アルコール多飲
- ・糖尿病
- ・関節内ステロイド注入の既往
- ・皮膚潰瘍

全年齢と全リスクグループで最も多い起病菌はStaphylococcus aureusとStreptococciである。特殊なリスクグループでは他の起病菌もあるが、それでもなお一番多いのは、Staphylococcus aureusとStreptococcusである。



憂慮されるのは MRSA の増加であり、特に静注薬乱用者 (intravenous drug abusers), 高齢者、整形外科的手術後患者である。

さらに MRSA でも、一般社会で見られる CA-MRSA (community acquired MRSA) が出現し米国では大きな問題になっておりヨーロッパ、英国でも見られ始めている。静注薬乱用者での CA-MRSA は病院での MRSA とは抗菌剤感受性が異なる。

静注薬乱用者では特に混合性細菌感染、真菌感染などを起こしやすい。

免疫抑制は細菌性関節炎の原因となることが示唆されているがその明確なリスクは不明である。

HIV 感染よりも静注薬乱用の方が細菌性関節炎を起こしやすい。

高齢者ではグラム陰性菌による細菌性関節炎の頻度が多い。これは高齢者では、尿路感染や皮膚潰瘍などが増加することによる。侵襲的な *Haemophilus* 感染も軽度増加している。

特に若年成人では淋菌感染が細菌性関節炎の原因として伝統的に強調されてきたが、ヨーロッパや北アメリカでは、いわゆる dermatitis-arthritis syndrome の原因としては稀である。実際、dermatitis-arthritis syndrome の原因で圧倒的に多いのは *Neisseria meningitidis* である。

*Neisseria gonorrhoeae* はオーストラリアのアボリジニやルワンダでは、まだ蔓延している。この変化は接触者の追求や、予防策策定に考慮が必要である。

### 3. 病原論 (Pathogenesis)

関節の感染は血行性あるいは直接の関節内侵入により、外傷あるいは医原性に起こる。敗血症は免疫抑制者や入院患者で、侵襲的手技を受けた患者、血管内デバイス、尿路カテーテルなどで起こる。免疫抑制者や関節破壊が有る場合、感染が起こり易い。

伝統的リスク因子に加え、化膿性関節炎の病因は、動物実験で大きく理解が進んだ。Tarkowski らは *S aureus* による化膿性関節炎のマウスモデルを開発した。*S aureus* は静注により血行性で播種され、24 時間以内に化膿性関節炎が起こりヒトの細菌性関節炎と同様のひどい骨 erosion が見られた。

このモデルが、関節感染確立に至る宿主と病原菌のファクターの研究に用いられた。

#### a. 宿主の因子

動物モデルでの遺伝子操作により *S aureus* に対する宿主の反応の因子が調べられた。マクロファージ由来のサイトカイン (lymphotoxin、TNF、IL1 受容体) の遺伝子的欠損により *S aureus* 敗血症に対する宿主防御は減少し罹患率、死亡率が増加した。同様に、抗炎症サイトカインの IL10 欠損したノックアウトマウスでは細菌の排除ができずブドウ球菌による破壊が増幅された。

一方、IL4 ノックアウトマウスでは罹患率、死亡率は減少した。これは IL4 が細菌の成長を助長し関節からの排除を阻害することを意味する。

ヒトの化膿性関節炎で同じことが言えるかはまだ研究の余地があるが、マウス実験からは、TNF、IL1、IL10 は、S aureus に対する免疫に重要な役割を果たしている。またこれらサイトカイン発現の違いにより化膿性関節炎に対する感受性が異なると思われる。また IL4 発現が多いと化膿性関節炎の感受性が高くなる。

#### b. 細菌側の因子

S aureus は細胞外毒素、酵素等の多くの毒素を産生する。Tarkowski のマウスモデルでこれらの因子を遺伝子的に欠損させて調べられた。

化膿性関節炎でびらん性骨変化を起こすにある種の細胞外毒性因子が重要な働きをすることがわかった。例えば protein A が欠損した S aureus ではマウスでの毒性は減少した。

S aureus 内 DNA の特殊な oligonucleotide 配列(sequence)も化膿性関節炎の炎症を増強させる。この配列の合成アナログは関節炎を惹起し、無菌性あるいは細菌性関節炎に一部関わっている可能性がある。

細菌の分子の毒性についても、精製した分子を接種することにより研究された。この方法により S aureus 感染を助長する細菌の adhesins が明らかになった。Adhesins によるワクチン接種(recombinant collagen adhesin あるいは fibrinogen-binding adhesion-clumping factorA 投与)により S aureus 静注投与した場合の防御能が高まった。

同様に Tissi らが開発したマウスモデルにより group B streptococcus 感染についても調べられた。これらのデータから、多様な宿主因子に加え、多様な細菌側の因子も存在し、なぜある個体の感染は軽くて self-limiting なのに、他の個体は重症、致死的となるのかが説明できる。

有る種の S aureus は PVL(Panton-Valentine leucocidin) サイトキシンが陽性で、これにより好中球内で S aureus が生存できるようになる。これは劇症感染を起こし PVL 陰性株に比べ高い合併症を引き起こす。

米国のある地域では PVL 陽性 MRSA が増加したことにより関節炎の頻度が増加した。

## 4. 診断

### a. 症状

化膿性関節炎の診断は理想的には滑液から細菌を検出することである。

しかし大方、診断は病歴、検査などから臨床的に行われる。

多くの研究は病院で行われたものであり滑液培養が陰性で臨床的に関節炎が疑われた症例が含まれる。

化膿性関節炎の症状は典型的には 1、2 週間の関節の発赤、疼痛、可動域制限である。真菌、mycobacteria 感染など毒性の低い菌の場合は症状発現が遅れることがある。

もともと関節炎がある場合、化膿性関節炎が加わると、症状の程度が従来関節炎よりも激しい。一般に下肢の大関節が侵される。

20%位は複数の化膿性関節炎を起こす。

全身感染による症状は想像するよりも少ない。

関節液から細菌が培養された症例での prospective study では、発熱が 34%。発汗 15%、悪寒 (rigors) はわずか 6%であった。

37.5 度以上の発熱は 60%でしか見られず、発熱は予想に反し、化膿性関節炎の必要条件ではない。

## b. 臨床検査

起因菌確定の為、抗菌剤開始前に必ず血培は行うべきである。

関節液で細菌が確認された症例の 24%で血培が陽性であった。

更に、9%では血培のみが陽性であった。

血液生化学検査では、血沈、CRP、白血球が大抵上昇する。しかしこれらが正常値のこともあり、急性反応相物質が陰性だからと言って化膿性関節炎を除外できない。

しかし血沈、CRP、白血球により化膿性関節炎と他の関節炎を鑑別することはできない。Procalcitonin は感染か否かの鑑別に最近、提唱されているが、現在までのところ、臨床で用いるには感度も特異度も十分ではない。

しかし、血沈、CRP、白血球は治療に対する反応を見るには有用であるので検査すべきである。化膿性関節炎で腎機能、肝機能悪化は予後不良因子であり抗菌剤選択に影響するので、最初の時点で評価しておく。

患者の病歴から、適応があれば、抗菌剤開始前に皮膚潰瘍、尿、咽頭、生殖器の培養を行っておく。

関節液穿刺は、化膿性関節炎診断の鍵となるものである。

関節液のグラム染色により 50%の症例で起因菌が同定でき、さらに培養を行えば 67%に上昇する。

検体は必ず抗菌剤治療前に採取しなければならない。

関節液を寒天培地でなく直接、血液培養のボトルに入れれば診断率が上がるか否かは論争が続いているがこれにはエビデンスがない。

内科では関節穿刺は他の手技に比べ過小評価されており、ジュニアレジデントは ER で関節穿刺をしたがらない。

しかし、腰椎穿刺が髄膜炎診断に欠かせないのと同様に、関節穿刺は、化膿性関節炎診断に欠かせない(vital step)。

関節が発赤、腫脹していて sepsis が疑われる場合、ただちに穿刺すべきである。唯一の例外は、人工関節の感染が疑われる時であり、穿刺には手術室での厳重な無菌操作が必要である。

結晶性関節炎の診断には、偏光顕微鏡(できれば compensated polarizing microscopy)で十分な標準化と quality control の上で行う。冷蔵すると人工的結晶ができることがあるので検体は直ちに鏡見するか、室温保存とする。

関節液の白血球数が診断に役立つか否かは議論が多い。

50000/  $\mu$ l が閾値であるが、この値では結晶性関節炎と区別できないとする説もある。

関節液の procalcitonin が化膿性関節炎で上昇しているという報告もあるが、これにより感染とそれ以外を鑑別できるかどうかははっきりしない。

### c. 画像診断

化膿性関節炎の診断に X 線、テクネシウム骨シンチ、CT、MRI などの有用性が調べられた。これらの検査で、炎症の存在と波及、破壊、組織反応は判るが、感染とその他の炎症性関節炎とを鑑別することはできなかった。

しかし MRI は関節炎のみでなく骨髄炎の合併も判り整形外科的介入の必要性がわかる。また敗血症で筋骨格系の痛みを訴える患者で、股関節や仙腸関節などの深部関節の感染がわかる。また膿が周囲組織に波及しているかもわかる。

### d. 確定診断か疑い診断か

関節液から細菌が証明されれば化膿性関節炎の診断は確定する。

しかし、グラム染色や培養で細菌が証明されない場合、化膿性関節炎の可能性は低くなるが除外はできず、リウマチ科専門医のコンサルトが必要である。

グラム染色や培養が偽陰性のこともあるし、培養条件が難しい(fastidious)細菌もある。また培養前に抗菌剤を開始した場合も陰性になる。

細菌が確認できた場合と、出来なかった場合の患者の比較はどうであろうか。

患者の病歴、関節破壊分布、検査、急性相反応物質などにはあまり違いはなかった。また、罹患しやすい因子、基礎疾患、合併症率、必要追加処置、また早期あるいは晩期死亡率にも余り差はなかった。

重要なのは、関節液から細菌が分離されなくても血液培養で 11%、その他から 7%で細菌が確定されており培養を行うことの重要性がわかる。

## 5. 診断

化膿性関節炎の死亡率はスタディにより異なるが、単関節炎では大体 11%前後である。ある研究では、機能的アウトカム不良例が 24%、骨髓炎が 8%で初期診断と現在の治療の改善の重要性がわかる。

## 6. 治療

化膿性関節炎の死亡率は 11%もあることから速やかな入院と評価、抗菌剤の静注、関節内の膿穿刺が重要である。

敗血症性ショック、臓器障害の恐れがあるときは ICU 入院が必要である。

### a. 抗菌剤治療

抗菌剤の選択と投与期間についてのエビデンスは乏しく、ランダムトライアルはない。大規模メタアナライシスでも、ある抗菌剤治療が他より優れか否かは示されなかった。

コンセンサスのあるのは、直ちに膿を穿刺することと適当な抗菌剤治療である。

全リスクグループで、可能性のある起因菌は S aureus と streptococcus なので、エンピリカル治療にはこれらをカバーすることが必要である。

適しているのはペニシリナーゼ耐性ペニシリンの flucloxacillin や cloxacillin、あるいはセファロスポリンである。

MRSA のリスクが高いような時、例えばナーシングホーム居住者、最近の入院患者、CA (community-associated)-MRSA が 10%以上存在する地域では、Glycopeptides(バンコマイシン)を含める。

人工関節感染などの難しい症例では、バンコマイシンにリファンピシンや fusidic acid (フシジン酸)を併用する。バンコマイシンは関節や骨への浸透が不良だからである。Clindamycin は骨や関節への浸透が良好であり、macrolide 感受性のある菌株では選択肢のひとつとなる。

英国のガイドラインは以下の通りである。このガイドラインは英国のみのものである。国によって起因菌、耐性パターンが異なるからである。またグラム染色、培養の結果により変更する。

非定型的な起因菌 (atypical organism) のリスクがない場合

Flucloxacillin(ペニシリナーゼ耐性ペニシリン)2g を 4 回/日

地域によっては fusidic acid(フシジン酸)500 mg 3 回/日経口投与を追加

ペニシリンアレルギーの場合 clindamycin 450 から 600 mg 4 回/日

または第 2、あるいは第 3 世代セファロスポリン使用

グラム陰性菌のリスクが高い場合

(老人、反復性尿路感染、最近の腹部手術)

第 2 または第 3 世代セファロスポリン

(オラセフ 1.5g3 回/日 : 日本は経口薬のみ)

地域によっては flucloxacillin 追加。

MRSA のリスクがある場合

(MRSA 既往、入院患者、ナーシングホーム居住者、下肢潰瘍、尿路カテ)

バンコマイシン + 第 2 または第 3 世代セファロスポリン

淋菌、髄膜球菌のとき

Ceftriaxone(ロセフィン)

静注薬乱用者、ICU 患者

感染症専門医とコンサルト

## b. 新しい抗菌剤

特に深部感染にバンコマイシンを長期間投与した場合、glycopeptides(バンコマイシン)耐性の MRSA が出現しつつある。

Low-level intermediate resistance であり、GISA (glycopeptide-intermediate S aureus) という。GISA の出現によりグラム陽性の骨関節感染で新薬が使われるようになった。

Daptomycin(キュビシン)と linezolid(ザイボックス)は二つの新しいクラスから作られたグラム陽性菌用抗菌剤であり皮膚、軟部組織感染のスタディをベースにして承認された。骨関節感染で、この二つの抗菌剤と、従来の治療法との間でランダムトライアルはない。

Linezolid(ザイボックス)は oxazolidinone でグラム陽性菌に静菌的に働く。

Bioavailability(吸収率)が 100%なので経口で投与する。

2 週間以上投与すると、可逆性骨髄抑制、末梢神経障害や、少ないがやっかいな視神経症を起こすことがある。

Daptomycin は lipopeptide でグラム陽性菌に殺菌性に働き、皮膚、軟部組織感染、右心系心内膜炎に対して承認された。静注で投与し、0.4 から 2.5%で筋肉障害を起こす。骨関節感染にはスタディがなく、長期間投与で耐性菌が出現する。

グラム陰性腸内細菌による関節炎は、おもに老人や免疫抑制患者で見られる。E.coli がもっとも多いが多剤耐性菌(ESBL:extended spectrum beta lactamase)の出現が問題であり第 3 世代セファロスポリンにも耐性がある。

ESBL はコミュニティでも院内でも見られるようになり関節炎でも見られ始めている。ESBL の出現はエンピリカル治療を難しくしておりカルバペネム(メロペン)などの必要性が高くなってきた。

N gonorrhoeae や Haemophilus influenza type b に対するエンピリカル治療は地域の疫学による。西ヨーロッパでは、これらによる化膿性関節炎は稀であるので、これらをルーチンに含める必要はない。

国に依り、起因菌や感受性が異なるので、エンピリカル治療やガイドラインは地域に合わせて作るべきであり、また定期的にアップデートするべきである。

### c. 抗菌剤の投与期間

化膿性関節炎に対する抗菌剤の投与期間について質の高いデータはほとんどない。唯一の例外は N gonorrhea で、第 3 世代セファロスポリンの 1 週間投与が勧められている。

化膿性関節炎に対しては抗菌剤は普通 6 週間まで投与するが、最初の 2 週間は経静脈的に、その後は、経口薬が存在して症状、炎症マーカーが改善していれば経口薬にスイッチしてもよい。経口薬は最低 4 週継続するが症状、サインが改善し ESR や CRP が正常に近づくまで中止してはならない。

過去 10 年で、半減期の長い ceftriaxone(ロセフィン)や teicoplanin(タゴシッド)を用いて外来で経静脈投与を行う OPAT(outpatient parenteral antimicrobial treatment)が行われるようになった。

OPAT により、患者の症状が良ければ早期退院して外来で経静脈投与を継続することができる。OPAT はとくに適切な経口薬がない時に有用である。しかし OPAT は専門チームにより十分な監視と患者のフォローアップの上で行われるべきである。

#### d. 針穿刺と外科的介入

抗菌薬投与のみでなく急性化膿性関節炎治療の成功には関節内の膿の穿刺吸引が必要である。どのような吸引が適切かのエビデンスはほとんどない。

選択肢としては閉鎖的針吸引(closed needle aspiration)、関節鏡による外科的吸引があるが、どちらがよいかのエビデンスはない。

針吸引も関節鏡洗浄もどちらもアウトカムは良好であり、専門家の意見としては、膿がなくなるまで吸引は続けるべきである。

#### e. 将来展望

抗菌剤投与がタイムリー、適切におこなわれても関節の永続的破壊や重症敗血症を予防できるとは限らない。従って新たな治療オプションが必要である。

実験動物モデルの開発により病態の理解は大きく進歩した。

実験動物により病態のメカニズムや、化膿性関節炎の免疫療法のターゲットも明らかになってきた。

マウスモデルの罹患しやすさは、T 細胞が関与する免疫システムに依る。

常識に反して、化膿性関節炎の免疫系は生存に欠かせないと同時に、関節破壊も起こしうる。

#### a. corticosteroids

S aureus による化膿性関節炎では、抗菌剤単独使用よりも corticosteroids により過剰免疫を抑制することは効果的である。

Tarkowski らによるとマウスで腹腔内に cloxacillin と corticosteroid の両方を投与すると、cloxacillin 単独よりも、罹患率、重症度、死亡率いずれも有意に改善した。

血行性化膿性関節炎の 123 名の小児で、dexamethasone の効果をダブルブラインド、ランダム、プラセボコントロールのトライアルを行った。

Dexamethasone 0.2mg/kg を 8 時間から 12 時間ごとの短期間投与を抗菌剤と併用で行った。抗菌剤単独使用に比べ疾病期間は短縮し、関節破壊も少なく、機能異常も少なくてすんだ。

成人ではまだこのようなスタディは行われていないが有用かもしれない。

しかしステロイド使用により抗菌剤効果が減退する可能性もある。



## b. cytokines と bisphosphonates

Tarkowski のマウスモデルから化膿性関節炎の免疫治療ターゲットも示された。例えば細菌の毒性因子を減ずることにより関節炎の重症度も減る。

同様に、TNF 拮抗剤や recombinant IL10 を抗菌剤と併用することもできるかもしれない。

実験動物では、腹腔内に corticosteroid と抗菌剤に加え bisphosphonate を追加することにより破骨細胞の活動性が減り骨破壊が減少した。

Tissi のモデルマウスでも、IL10 や IL12 により疾患予後が改善した。

しかし、現在、これら cytokine, anticytokine, bisphosphonate、いずれもヒトではまだ研究されていない。

## The Lancet 「成人の細菌性化膿性関節炎」要点

1. 化膿性関節炎の死亡率は 11% である！
2. 多関節の化膿性関節炎の死亡率は 50% である。
3. 化膿性関節炎の定義は次の 4 つのうち 1 つが一致。
4. 関節に細菌 (+)、血培 (+)、典型症状 + 混濁関節液、病理所見
5. 化膿性関節炎は小児と高齢者の疾患
  
6. もともと関節疾患があると敗血症を起こしやすい。
7. リスク因子は 80 歳以上、DM、RA、OA、関節手術、ステロイド関節注入。
8. その他リスク因子に透析、皮膚感染、酒、静注。
9. 関節穿刺による化膿性関節炎発症は 1 万回に 4 例。
10. 関節鏡による化膿性関節炎発症は 1 万回に 14 例。
  
11. 最大の起因菌は S aureus と Streptococcus。
12. HIV より静注乱用者が化膿性関節炎起こしやすい。
13. 高齢者の化膿性関節炎はグラム陰性が多い。
14. 淋菌関節炎は欧米では稀。
15. TNF、IL1、IL10 欠損で関節炎はひどくなる。
  
16. IL4 欠損で関節炎は軽くなる。
17. PVL 陽性 S aureus は好中球内で生存できる。
18. 化膿性関節炎の局所症状は発赤、疼痛、可動域制限。
19. 化膿性関節炎は発熱 34%、発汗 15%、悪寒 6%。
20. 発熱は化膿性関節炎の必要条件ではない！

21. 抗菌剤開始前に必ず血培やれ！
22. 関節液で細菌陰性でも血培は 11% で陽性になる。
23. 関節液で細菌陽性例の 24% で血培陽性。
24. 9% で血培のみが陽性。
25. 血沈、CRP、白血球が上昇しないこともある。
  
26. Procalcitonin は細菌感染鑑別に感度、特異度も不十分。
27. 関節液穿刺は化膿性関節炎診断の鍵である。
28. 関節液 G 染で 50% で起因菌同定可能。
29. 関節液培養で 67% で起因菌同定可能。
30. 人工関節感染の穿刺は OP 室で厳重な無菌操作下に。
  
31. 偏光顕微鏡は検体の冷蔵で人工結晶できるので冷蔵するな。
32. 関節液白血球数は 5 万/μl が化膿性関節炎の閾値。
33. MRI は関節炎だけでなく骨髄炎、周囲への膿流出もわかる。
34. 関節炎は必ず排膿せよ！
35. 抗菌剤は必ず S aureus と Streptococcus はカバーせよ。
  
36. ラクタマーゼ耐性ペニシリン (flucloxacillin, cloxacillin)、セフェムが適当。
37. CA-MRSA が 10% 以上いる地域はバンコマイシンを併用せよ。
38. 人工関節感染では VCM に RFP やフシジン酸を併用せよ。
39. バンコは関節、骨への浸透が不良である。
40. クリンダマイシンは骨、関節への浸透が良好。
  
41. 経験的治療は flucloxacillin 2g 4 回/日 ± fusidic acid 500mg 3 回/日経口
42. ペニシリンアレルギーはクリンダマイシン 450 から 600 mg 4 回/日
43. グラム陰性疑いは第 2、第 3 世代セファロスポリン。
44. MRSA 疑いはバンコ + 第 2、第 3 世代セファロスポリン。
45. 淋菌、髄膜炎菌はロセフィン。
  
46. バンコ耐性 MRSA を GISA (glycopeptides-intermediate S aureus) という。
47. GISA に対しキュピシン、ザイボックスは骨関節感染のスタディがない。
48. グラム陰性菌は ESBL が出現しメロペンが使われる。
49. 抗菌剤投与期間は 6 週、最初の 2 週は静注、以後経口も可。
50. 症状軽減し ESR、CRP 正常になるまで抗菌剤中止するな。
51. 半減期長いロセフィン、タゴシッドで外来治療するのが OPAT という。
52. 排膿に針穿刺、関節鏡のどちらがよいかはエビデンスがない。
53. 小児で抗菌剤にデキサメサゾン併用すると関節破壊が軽減する。
54. マウスで抗菌剤に bisphosphonate 併用すると関節破壊軽減する。