

化膿性脊椎炎 (Clinical Practice) NEJM, March 18,,2010

NEJM、March17,2010 の Clinical Practice が化膿性脊椎炎 (Vertebral Osteomyelitis) でした。著者はスイスのバーゼル大学教授です。

たまたま今、小生 E.coli による L4/5 化膿性脊椎炎の 98 歳女性を治療中です。

98 歳と言っても頭脳明晰、ひどく元気なおばあさんで入院 2 日前までゲートボールをしていた方です。

老人は毎日が日曜日ですから、この辺りではゲートボールも毎日数時間、月月火水木金金、まるで中学か高校の部活です。

県大会、全国大会ともなれば甲子園並みに恐ろしくハイレベルなんだろうなと思います。

さすがにこの婆さん、これで寝たきりになるだろうと確信していたのですが、6 週間セファメジンを使ったところ、なんと不死鳥のように蘇り今や病棟内を元気で歩き回っています。

息子さんも「あのばばあは、死なんよ」と悪態をついてます。

90 過ぎて元気な老人は本当に「人間のエリート」なんだなあと思いました。

今まで 90 歳過ぎて 30 歳代なみに頭脳明晰な老人を何人か見てきましたが次のような方々でした。

- ・子供さんが知的障害の方。
- ・毎月クロスワードパズルの雑誌を取って解いている方。
- ・俳句をやっている方。
- ・梱包用プラスチックテープでいつも背負い籠を作っている方。
- ・脳卒中になった住職の代わりに寺を切り盛りしている方。
- ・呉服屋の店番をしている方。

要するに、いつも不安を抱えている方、高度に頭を使っている方、高度に手先を動かしている方達でした。

プラスチックテープで籠を作っていた方は 106 歳で亡くなりましたが 1890 年代に生まれ 2000 年代に亡くなりましたから 3 世紀に亘って生きたことになります。

呉服屋の店番をしている方は 96 歳ですが、計算もなんと暗算で行うのです。しかし沼津の労働基準局から「96 歳の老人を働かせてはいけない」と勧告が来たそうです。「私は生き甲斐でやっているのに」とこぼして大笑いでした。まっ、常識的に考えれば労基局の言うことももつともですなあ。

化膿性脊椎炎は老人の病気で、DM、冠動脈疾患、透析、癌、免疫不全などのことが多いとのこと。

初発症状は8割以上で腰痛が見られますが熱はないことも多いそうです。
熱のない腰痛となると鑑別がずいぶん難しくなります。
打痛のあるのは何とたった2割程度だそうです。
神経症状は4割で見られまた麻痺も多いようです。

診断はMRIの精度が一番高い(90%)だそうです。
MRIを撮る時は、特に硬膜外膿瘍、傍脊椎膿瘍、椎間板膿瘍を探せとのことです。

激痛のある時は硬膜外膿瘍を考えるのだそうです。
MRIで化膿性脊椎炎と鑑別が難しいのはerosive osteochondrosisです。
これは椎間板髓核が変性して周囲椎体変化を起こすもので確かにMRI上は区別が難しいですが炎症はおこしません。

検査の感度は赤沈(98%)とCRP(100%)が最も良いとのこと。
また治療のフォローアップもCRPが一番よいそうです。

起因菌の第1位はStaphylococcus aureus、第2位がE.coliです。
昔、学生の時、お茶の水大と合コンをやったとき、小生、ブータンからの留学生ということにしようということで「Escherichia coli」と名乗ったのを思い出しました。
E.coliと言えば小生、馬鹿の一つ覚えでセファメジンとなります。

この総説の症例では、ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) producing E.coli が起因菌となっていますが、ESBLって何だろうと調べたところ岩田健太郎先生の「抗菌薬の考え方、使い方 ver2」のp177からp181に詳しく書いてありました。

特に腸内細菌群(E.coli)やKlebsiella pneumoniae(肺炎桿菌)などがたくさんのベータラクタムを阻害する能力を持ってしまふことがありこれをESBLというのだそうです。

ESBLはピペラシリン(ペントシリン)や、新世代のセファロスポリン(モダシン、ロセフィン、クラフォラン)、モノバクタム(アザクタム、アマスリン)が全く効かないのだそうです。ただセファマイシン(セフメタゾン)は効くことがあるそうです。

ESBL治療に最も信頼されているのはカルバペネム(チエナム、カルベニン、メロペン、オメガシン、フィニバックス)とのこと。
日本はカルバペネムを使いすぎで、本当はESBLの為にしておくべきだそうです。

この NEJM 総説の症例ではカルバペネムのチエナム (imipenam) を使用しています。

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第 2 版」によると (p130)、もし *Klebsiella* や *E.coli* がペントシリン、モダシン、ロセフィンなどに耐性 (R) か中間 (I) を示した場合、これは ESBL と判断し、例え「感受性」と書いてあっても上記すべての抗生剤に耐性と判断せよとのことです。カルバペネムを使うのです。

NEJM に戻りますが、化膿性脊椎炎では「血培は必須であり培養出るまで抗生剤は投与するな (危機的でない限り) !」とのこと。血培陰性なら CT ガイド下で生検です。

抗生剤投与期間はランダムスタディがなく (まあ、そりゃそうだろう) 観察研究 (observational study) しかないので良くわからないのですが、4 週から 6 週が妥当だろうとのことです。小生の 98 歳のお婆さんは 6 週間 CEZ を使いました。

ブドウ球菌の場合、MSSA なら第 1 選択はセファメジン、MRSA ならバンコマイシンですが、第 2 選択として MSSA でも MRSA でも何と経口でクラビットとリファンピシン併用で静注と同程度に有効だそうです。こりゃあ良いことを聞いたと思いました。その他の細菌の場合の抗生剤選択は以下の本文をご覧ください。

脊椎手術後の化膿性脊椎炎で implant がある場合、抜去は必須です。脊椎手術で特に instrumentation が使われた場合の起因菌はほとんど常に coagulase-negative staphylococci と *Propionibacterium acnes* だそうです。コアグララーゼ陰性の *Staphylococcus* は *Staph.aureus* (コアグララーゼ陽性) と違って弱毒菌です。

Propionibacterium acnes という舌を咬みそうな名の細菌は初めて聞きました。Mandell の「Principles and Practice of Infectious Diseases 第 6 版 2005」によると (p2851) この菌はニキビの炎症を起こす菌だそうです。「anaerobic gram-positive nonsporulating bacilli」に分類される弱毒菌でとくに体内の人工物の感染を起こすようです。

NEJM、「化膿性脊椎炎 (Clinical Practice)」の要点は以下の 17 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....
「化膿性脊椎炎」要点

1. 化膿性脊椎炎は高齢者が多い。
2. 起因菌 1 位は Staph.aureus、第 2 位は E.coli。
3. 脊椎 instrumentation で coagulase-negative staphylococci と Propionibacterium acnes.
4. MRI で硬膜外膿瘍、傍脊椎膿瘍、椎間板膿瘍に注意。
5. 8 割で腰痛。4 割で神経症状。熱はないことも。

6. 打痛の存在は 2 割。
7. 頸椎で麻痺多い。
8. 激痛は硬膜外膿瘍考えよ！
9. 感度は赤沈(98%)と CRP(100%)が高い。
10. 血培は必須。培養出るまで抗生剤投与するな(危機的でない限り)！

11. 血培陰性なら生検(CT ガイド下または open)。
12. 診断はまず MRI(精度 90%)。
13. 化膿性脊椎炎と MRI 上鑑別困難なのは erosive osteochondrosis.
14. 抗生剤投与期間は 4 週から 6 週。
15. ブドウ球菌(MSSA、MRSA)に経口でクラビット+リファンピシンも可。

16. 脊椎手術後で implant がある時は抜去必要。
17. フォローアップは症状(疼痛、発熱)と CRP(3.0 以下か?)。

.....
化膿性脊椎炎 (Clinical Practice: Vertebral Osteomyelitis)

NEJM, March 18, 2010 西伊豆早朝カンファランス H22.3 仲田

著者: Werner Zimmerli, M.D., バーゼル大学、スイス

【症例】

57 歳男性、PSA 高値の為、前立腺生検を行った 2 週間後よりの発熱、悪寒、腰痛。体温 39.7 度、前立腺は腫脹し圧痛あり、腰椎に圧痛。

WBC9100、CRP34.3 mg/dl。

尿培、血培で ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) producing E.coli が検出され Imipenam(チエナム)感受性であった。

この患者の評価、治療をあなたならどうするか？

1. The Clinical Problem

化膿性脊椎炎は急性(数日から数週で発症)のことも、亜急性、慢性(抗生剤投与前に数週から数カ月経過)のこともあるが、本稿では急性化膿性脊椎炎について説明する。

化膿性脊椎炎の罹患率は10万人あたり2.4人、20歳未満では0.3人だが70歳以上では6.5人と年齢とともに上昇する。

血行性が多いが脊椎手術時の直接播種、隣接軟部組織からの感染のこともある。

Staphylococcus aureus(aureusはcoagulase陽性)が最も多く次いでE.coliである。

脊椎手術で特にinstrumentationが使われた場合の起病菌はほとんど常にcoagulase-negative staphylococciとPropionibacterium acnesである。

ペースメーカー感染などで長期のbacteremiaが続いた場合、低毒性のcoagulase-negative staphylococciによる脊椎炎も報告がある。

化膿性脊椎炎253例中、感染の1次病巣が確認されたのは51%で、尿路、皮膚、軟部組織(点滴部位、心内膜炎、滑液包炎、化膿性関節炎)であった。

血行性化膿性脊椎炎を起こした患者の多くは、基礎に糖尿病、冠動脈疾患、免疫不全、癌、透析、非合法薬剤使用などがある。

化膿性脊椎炎は17%で硬膜外膿瘍、26%で傍脊椎膿瘍、5%で椎間板膿瘍を伴っていた。

4分の1で不全麻痺や完全麻痺を伴い特に頸椎の場合に多い。

化膿性脊椎炎の38%で神経症状を伴う。

14例の分析で8%で再発、6%で死亡した。

2. Strategies and Evidence

a. 臨床像

腰痛は最も多い初期症状(14例中86%)である。発熱はNSAID内服している為か、常にあるとは限らず35%から60%である。

脊椎のうち、腰椎58%、胸椎30%、頸椎30%である。

三分の一で神経症状(知覚低下、筋力低下、神経根症状)がある。

打痛(tenderness of the spine on percussion)は五分の一である。
刺すような激痛は硬膜外膿瘍(epidural abscess)を意味する。
硬膜外膿瘍の合併率は頸椎で28%、胸椎22%、腰椎12%である。

化膿性脊椎炎の三分の一までで心内膜炎が見られる。
熱のない腰痛の場合、その鑑別は多様であるから診断に至るまでかなりの
時間がかかることが多い(5つのスタディで42日から59日の間)。

b. 検査

白血球増加や多核球増加(80%以上)の感度は高くはない。
ブドウ球菌による化膿性脊椎炎で白血球増加があったのは64%、多核球増加
は39%であった。

一方、赤沈とCRPの感度は高く、それぞれ98%、100%であった。
赤沈よりもCRPの方が治療結果をよりよく反映する。

血培は必須(crucial)である。
血培が陽性ならそれ以上の侵襲的検査はいらない。しかし血培陽性率は58%(
30から78%の間)程度である。

画像診断で化膿性脊椎炎が疑われ血培が陰性なら生検を行うべきである。
腹腔内由来の敗血症で多数菌種(polymicrobial)による脊椎炎が疑われる
時は、血培陽性であっても生検を行う。

もし傍脊椎膿瘍、硬膜外膿瘍、腸腰筋膿瘍がある場合はCTガイド下に
ドレナージを行えば骨生検は不要である。

生検組織の培養は血培よりも診断がより確実である(陽性率77%:47%
から100%の間)。

骨組織は、好気性だけでなく嫌気性、真菌培養も提出する。
地域によってはmycobacteriaやブルセラの培養も必要である。

生検組織の病理検査も有用である。もし白血球が多ければ感染を
contaminationと区別できるからである。

CTガイド下生検で陰性であっても化膿性脊椎炎の可能性が高ければ
open biopsyを考慮する。既に抗生剤が使用されている場合は
偽陰性のことがある。

患者の状態が極めて重症でなければ、抗生剤投与は血培か生検で起原菌が
確認されてからにせよ。

抗生剤治療を始めたにも関わらず患者の状態が変化なければ生検は、最後の抗生剤投与後、最低 48 時間おいてから行った方が陽性率が高い。陽性率を上げるには抗生剤を 1, 2 週中止してからのほうが良いが安全性の面から推奨できない。

c. 画像診断

最初のステップとして単純 X 線も有用であるが感度は良くない。神経症状のある患者ではまず MRI を撮って硬膜外膿瘍とヘルニアを鑑別すべきである。

MRI は化膿性脊椎炎診断の精度 (accuracy) は 90% と高い。椎間板が狭小化し椎間板内が T2 で高信号である。椎体終板は急速に破壊され骨髄内の信号が高い。典型的には椎間板と隣接椎体が侵される。脊椎炎診断には CT より MRI の方が感度が高い。だから CT は MRI が撮れない場合や生検時に使用する。

CT も MRI も特異度は 100% ではない。鑑別が最も難しいのは化膿性脊椎炎と erosive osteochondrosis との区別である。両者とも似たような画像だからだ。

3-phase Tc-99m シンチは発症後数日で陽性になるが所見は非特異的である。化膿性脊椎炎診断の精度 (accuracy) は 67% である。Ga-67 シンチと SPECT 併用の精度は 92% で Tc シンチより高く MRI と同程度である。しかし硬膜外膿瘍はよくわからない。

Indium-111-labeled leukocyte シンチと antigranulocyte scintigraphy の特異度はより高いが感度は低い (<20%)。従って、これらによる診断は MRI に替りつつある。F-fluorodeoxyglucose による PET の精度は MRI に近く、体内金属のため MRI が撮れないときの選択によい。

d. 治療

抗生剤治療は出来得る限り細菌を同定してから投与すべきである。生検前に抗生剤が投与されてなければこれは可能である。化膿性脊椎炎の抗生剤治療のランダム試験はないので治癒率などは観察研究 (observational study) による。

120 例の化膿性脊椎炎で抗生剤平均 31 日間投与で 6 カ月での治癒率は 91%であった。

253 例で、最低 4 週以上の抗生剤投与で 1 年時点での治癒率は 88%であった。

心内膜炎を合併している 28 例と、合併していない 63 例の観察研究では死亡率に差はなかった(7.1%対 12.7%)。

しかし脊椎炎の再発率には差があった(8%対 1.9%)。

グラム陰性菌による脊椎炎ではフルオロキノロンはいまだに第 1 選択であるが、急速に耐性菌が出ており Staphylococcus aureus に対し単剤投与は問題がある。

グラム陽性菌に対しては経静脈投与が標準治療である。

しかしフルオロキノロン等は経口で優れた効果があるので早期に経口投与に変更することもできる。

例えば staphylococcus であればフルオロキノロンとリファンピシンを経口投与する。

35 例の骨関節感染で経口フルオロキノロンとリファンピシン投与で治癒率は抗生剤の経静脈投与と遜色のないものであった。

クリンダマイシンは bioavailability(生物学的利用能)は優れているが staphylococci に対しては静菌的作用であるので慢性の S.aureus の骨髄炎での投与によい。

クリンダマイシンの急性期の S.aureus 治療にはデータがない。

抗生剤の投与期間もコントロールトリアルがない。

推奨期間は 4 週から 6 週、あるいは 3 カ月である。

観察研究では 6 週未満の 36 例と、6 週以上の 84 例では治癒結果に差がなかった。膿瘍がある場合、脊椎に implant がある場合はより長期投与の方がよいだろう。

e. 推奨抗生剤治療

• Staphylococcus aureus(MSSA)

第 1 選択: ナフシリンかオキサシリン(日本にない) 2g を 6 時間毎
またはセファメジン 1、2g を 8 時間毎

第 2 選択: クラビット(LVFX) 750mg 1 日 1 回 + リファンピシン 600 mg 分 2

• MRSA

第 1 選択: バンコマイシン 1g を 12 時間毎

第 2 選択: リファンピシン 600 mg 分 2 + クラビット 750 mg 1 日 1 回

- 連鎖球菌類

- 第1選択:PCG500万単位を6時間毎

- 第2選択:ロセフィン(CTRX)2g1日1回

- 腸内細菌群(enterobacteriaceae:キノロン感受性がある場合)

- 第1選択:シプロキサシ経口750mg12時間毎

- 第2選択:ロセフィン(CTRX)2g1日1回

- 腸内細菌群(キノロン耐性の時、ESBL-E.coliを含む)

- 第1選択:チエナム(imipenem)500mg6時間毎静注

- 緑膿菌

- 第1選択:マキシピーム(cefepime)かモダシン(ceftazidime)2gを8時間毎

- その後シプロキサシ750mg12時間毎

- 第2選択:ゾシシ(piperacillin-tazobactam)4.5g6時間毎、2週から4週

- 次いでシプロキサシ経口750mg12時間毎

- 嫌気性菌

- 第1選択:ダラシシ(Clindamycin)300から600mgを6時間か8時間毎静注

- 第2選択:グラム陽性嫌気性菌(Propionibacterium acnes)に対し

- PCG500万単位6時間毎静注、またはロセフィン2g1日1回

- グラム陰性嫌気性菌(バクテロイド群)に対し

- フラジール(metronidazole)500mg経口8時間毎

3. 外科的治療

急性血行性骨髄炎は普通、抗生剤のみで治療は成功する。

手術は主として open biopsy 目的に行われるが大抵、CTガイド下のドレナージで十分である。

しかし脊椎手術後で implant が入っている場合は常にデブリドマンが必要である。

脊椎手術後30日以上経つての発症の場合は、常に implant 除去が必要である。

4. 治療中のフォローアップ

抗生剤治療4週後の評価が有用である。

症状(発熱、疼痛)の軽快がない場合や、CRPが3.0mg/dl以上の場合は治療失敗である。

MRI は、臨床経過と MRI 所見があまり相関しないのでフォローアップには余り有用でない。

MRI で改善している患者は臨床的にも改善しているが、4 週から 8 週経って MRI が変化ないか悪化していても 85%は臨床的には改善していた。

4 週経過して症状の改善がない場合や CRP 改善がない時、硬膜外膿瘍が疑われる時(腰痛の悪化、新たな神経症状出現)は MRI の適応である。また大きな膿瘍が存在する時も MRI 再検の適応である。

5. まだよくわからないこと

血培、組織培養で細菌が検出できない時は、broad-range polymerase-chain-reaction(PCR)を考えてもよい。これにより確認が困難な細菌が同定できることがある。例えば *Kingella kingae*, 嫌気性菌、連鎖球菌類、*bartonella* 類、*brucella* 類、*Tropheryma whippelli* などである。

しかしながら broad-range PCR は contamination の為、感度、特異度があまりよくない。

化膿性脊椎炎のガイドラインは現在米国にはない。

6. 結語

さて冒頭症例に対して

【症例】

57 歳男性、PSA 高値の為、前立腺生検を行った 2 週間後よりの発熱、悪寒、腰痛。体温 39.7 度、前立腺は腫脹し圧痛あり、腰椎に圧痛。

WBC9100、CRP34.3 mg/dl。

尿培、血培で ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) producing *E.coli* が検出され Imipenam(チエナム)感受性であった。

この患者の評価、治療をあなたならどうするか？

この患者に対してはまず MRI を行う。

治療は培養結果により開始する。患者の状態がクリティカルでない限り起病菌を確認せずに治療を開始すべきでない。

血培が陰性なら CT ガイド下生検か open biopsy を行う。

この患者では血培陽性なので生検は不要である。

この患者ではフルオロキノロン耐性 (ESBL producing E.coli) なので
経口フルオロキノロンは使えない。
私ならこの患者は imipenam(チエナム)で開始し 6 週間継続する。

.....

「化膿性脊椎炎」要点

1. 化膿性脊椎炎は高齢者が多い。
2. 起因菌 1 位は Staph.aureus、第 2 位は E.coli。
3. 脊椎 instrumentation で coagulase-negative staphylococci
と Propionibacterium acnes.
4. MRI で硬膜外膿瘍、傍脊椎膿瘍、椎間板膿瘍に注意。
5. 8 割で腰痛。4 割で神経症状。熱はないことも。

6. 打痛の存在は 2 割。
7. 頸椎で麻痺多い。
8. 激痛は硬膜外膿瘍考えよ！
9. 感度は赤沈(98%)と CRP(100%)が高い。
10. 血培は必須。培養出るまで抗生剤投与するな(危機的でない限り)！

11. 血培陰性なら生検(CT ガイド下または open)。
12. 診断はまず MRI(精度 90%)。
13. 化膿性脊椎炎と MRI 上鑑別困難なのは erosive osteochondrosis。
14. 抗生剤投与期間は 4 週から 6 週。
15. ブドウ球菌(MSSA、MRSA)に経口でクラビット+リファンピシンも可。

16. 脊椎手術後で implant がある時は抜去必要。
17. フォローアップは症状(疼痛、発熱)と CRP(3.0 以下か?)。