

保存的治療が有用であった MRSA による 複数の人工関節感染症の 1 例

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学総合診療内科, ²⁾ 同 救急医学

根本 隆章¹⁾ 山崎 行敬¹⁾ 鳥飼 圭人¹⁾
石井 修¹⁾ 藤谷 茂樹²⁾ 松田 隆秀¹⁾

(平成 24 年 1 月 19 日受付)

(平成 24 年 4 月 2 日受理)

Key words: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, chronic suppressive therapy, artificial joint infection

序 文

人工関節感染症の治療は、外科的治療を含めた長期の抗菌薬療法が基本となる。今回、人工関節感染症に対して外科的治療を行わず、整形外科で保存的に治療したため、全身に感染が波及し、頸椎椎体炎まで合併した症例を経験した。保存的治療しか行えない場合の治療方法について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：64 歳，女性。

主訴：発熱，頸部痛。

既往歴：45 歳；関節リウマチ，55 歳；下腿潰瘍，悪性関節リウマチ，58 歳；環軸椎亜脱臼，62 歳；右大腿骨頸部骨折。

個人歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし，薬剤アレルギー歴なし。

現病歴：悪性関節リウマチに対して 1991 年頃よりプレドニゾロン，シクロスポリンで加療されていたが，シクロスポリンは 2007 年に中断された。2003 年，環軸椎亜脱臼固定術，2006 年，両側人工膝関節置換術，2007 年 9 月，右大腿骨頭置換術が施行された。2007 年 10 月，右下腿潰瘍，2008 年 1 月，6 月 MRSA による右膝人工関節感染症を発症し，関節洗浄及び 2~4 週間の抗菌薬投与後，一時状態改善を認めた。同年 6 月，MRSA による左下腿皮下膿瘍，股関節炎を発症し人工骨頭置換術，関節洗浄，セメントビーズ挿入が施行された。2009 年 1 月，頸部痛が出現し，感染性頸椎椎体炎の診断で 1 月 8 日に再入院。入院時の血液培養（1 セット）で MRSA が検出され，1 月 11 日よ

りバンコマイシン 2g/日の投与開始後，状態改善が不十分とのことで 1 月 23 日に当科へ依頼。

依頼時現症：バイタルサイン正常。全身状態良好。眼瞼結膜蒼白あり。眼球結膜黄染なし。心雑音なし。両側背部に捻髪音あり。後頸部正中に圧痛あり。右上肢挙上不可。両上肢の感覚障害なし。両下肢圧痕性浮腫著明。両側下腿に圧痛，熱感，発赤あり。右股関節に可動痛あり，両側膝関節に腫脹，圧痛，熱感あり。両手指に尺側偏位あり。肩，肘，第 2，3 指中手指節関節に圧痛あり。脳神経所見異常なし。

検査所見：白血球数 6,800/ μ L（分葉核球 83.4%，リンパ球 10.2%，単核球 4.8%，好酸球 1.2%，好塩基球 0.4%），赤血球数 323×10^4 / μ L，Hgb 8.4g/dL，Hct 26.2%，血小板数 479×10^3 / μ L。総蛋白 5.5g/dL，アルブミン 2.8mg/dL，CRP7.88mg/dL，ESR97mm/hr。肝機能，腎機能，電解質に異常なし。微生物学的検査を Table 1 に示す。

当科へ依頼後における入院後経過（Fig. 1）：感染巣である複数の人工関節及び頸椎に対しての手術は不可能であること，左股関節に関しては出血リスクが高いことから外科的治療は困難であり，抗菌薬投与を継続することとした。すでに投与中のバンコマイシンを継続し，血液培養陰性を確認後，リファンピシン 450 mg/日併用投与を開始。バンコマイシンのトラフ値は 15~20 μ g/mL を目標とした。以後，経過良好であり，2 月 10 日後頸部痛が，2 月 20 日両側下腿圧痛が消失。頸椎造影 MRI でも改善が認められた（Fig. 2）。微生物学的検査では，すべての検体で培養陰性であった（Table 1）。全身麻酔施行可能となった 4 月 14 日左股関節部のセメントビーズを抜去，洗浄し，5 月 30 日に退院。退院後，ST 合剤 160mg/日経口投与（Chronic

別刷請求先：(〒216-8511) 川崎市宮前区菅生 2-16-1

聖マリアンナ医科大学総合診療内科

根本 隆章

Table 1 History of microbiological test

Date	Sample	Result
1/2008	Right knee joint puncture liquid	MRSA
1/2008	Blood (1set)	MRSA
2/2008	Right knee joint puncture liquid	MRSA
3/2008	Right knee joint puncture liquid	MRSA
5/2008	Right knee joint puncture liquid	MRSA
6/2008	Left hip joint puncture liquid	MRSA
6/2008	Left leg skin abscess	MRSA
7/2008	Right knee joint puncture liquid	MRSA
8/2008	Left femur condyle	MRSA
10/2008	Right knee joint puncture liquid	MRSA
7/1/2009	Blood (1set)	MRSA
30/1/2009	Blood (2sets)	Negative
3/2009	Right knee joint puncture liquid	Negative
3/2009	Left hip joint puncture liquid	Negative
4/2009	Left hip joint cement bead	Negative

※Antibiogram (7/1/2009, blood culture: MRSA) MIC: µg/mL.

Drug	MIC	Drug	MIC	Drug	MIC	Drug	MIC	Drug	MIC
PCG	>8	MEPM	>8	GM	<2	MINO	8	ST	<2
MPIPC	>2	A/C	>4	CAM	>4	VCM	1	LVFX	>4
CEZ	>16	ABK	<2	CLDM	>2	TEIC	<4	LZD	2

※All inspection showed the same susceptibility pattern.

antibiotic suppressive therapy) 下, 整形外科外来へ継続通院加療の方針となった。

考 察

本例は右下腿膿瘍, 皮膚潰瘍, 右人工関節穿刺液, 左大腿内側皮下膿瘍, 左股関節穿刺液, 骨組織など様々な部位より MRSA が検出された。右膝人工関節や左股関節などの MRSA 感染症の治療が不十分であった事に起因して頸椎椎体炎, 椎間板炎, 両下肢蜂窩織炎を併発したものと推測された。

MRSA 感染症の治療が不十分となった理由として, 人工異物を取り除かなかつた事, 静注での抗菌薬の投与期間が短期であった事が考えられた。また人工物の感染に対してリファンピシンを併用しなかつた事が影響している可能性も考慮した。

人工関節感染症の治療方法として, 標準的な治療は現状では確立していない, 感染した人工関節を除去し周囲のセメントなどを除去して, 長期間, 約 6~8 週間の抗菌薬の投与を行い, その後に人工関節を置換するという 2 段階法を行う方法が一般的である¹⁾。すなわち根治を目指すのであれば, 人工関節の抜去及び長期の抗菌薬の投与が重要である。

しかし, 本例のように様々な理由により手術療法を行えないことがあり, 保存的治療のみで治療せざるを得ない場合が現実的には存在する。スイスの *Trampuza* らによると, 保存的治療のみを行う場合は, 人工股関節感染症の場合は 3 カ月, 人工膝関節感染症の場合は 6 カ月の抗菌薬投与を行い, 初めの 2~4 週間は経静

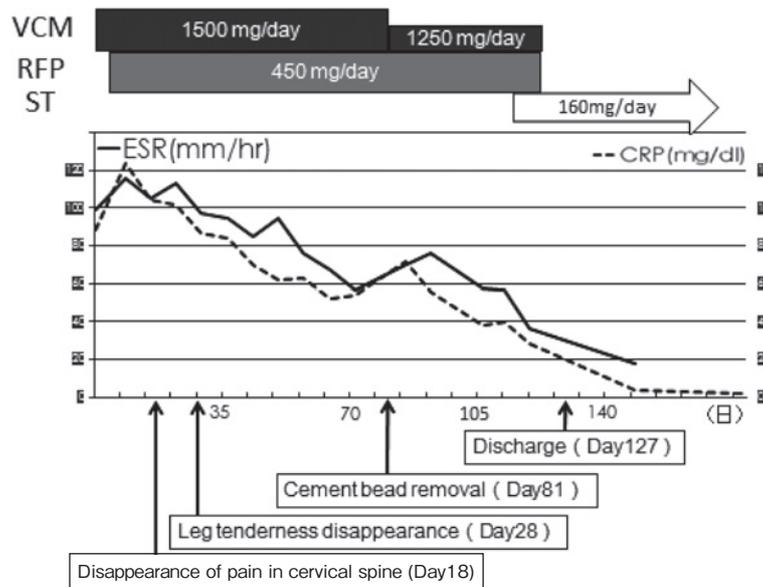
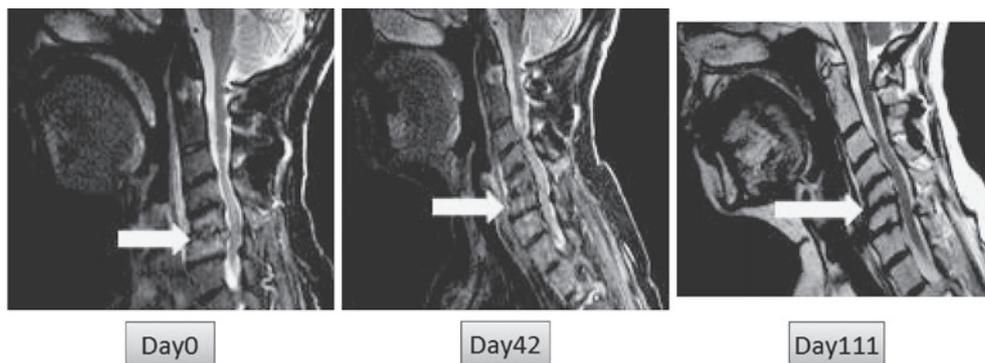
脈的投与を行うように提唱されている²⁾。

本例では複数部位に感染を有するため, 一般的に推奨されている方法での治療は困難であり, 長期の保存的治療を行う事とした。検出されている MRSA の感受性を参照すると, アルベカシン, バンコマイシン, テイコプラニン, ST 合剤, リネゾリド, リファンピシンのみに感受性を示していた。移行性の観点からアルベカシンは不適切であり, 長期使用が予想される本例では副作用の観点を勘案し, リネゾリドも初期治療薬としては適していないと考えた。静注療法で治療を行う場合, バンコマイシンやテイコプラニンが推奨されており¹⁾, 本例では使用経験の多いバンコマイシンを選択した。また人工異物の存在する MRSA 感染症であったので, リファンピシンの併用療法を選択した³⁾。リファンピシンは耐性化しやすい薬剤であり, 単剤では使用が勧められていない⁴⁾。よって, 本症例では他剤と併用する事と, 血液培養が陰性化して菌量が少なくなった時点で併用を開始することで耐性化のリスク減少を図った。これらの治療により, 良い結果が得られた。

標準的に設定された治療期間は存在しないため, 本症例では, 炎症反応としては一番反応が遅いといわれている赤沈値が下がりきるまでと設定し, 左股関節のセメントビーズ抜去後までの合計 17 週間となった。

人工関節に感染していながら, 手術療法を行っていないため, 再発を懸念した。再発防止のために, さらに Chronic antibiotic suppressive therapy を行った。

Fig. 1 Clinical course

Fig. 2 Fat-suppressed, gadolinium-enhanced, T₂-weighted MRI scan of the cervical spine

High intensity is seen in C5, C6 at Day 0.

The high signal intensity improved following medical treatment.

この治療法は、治癒を目的とするわけではなく、人工物に感染している細菌の発育を抑制することが目的である⁵⁾。治療薬の選択、投与量、投与期間に標準的な方法は存在していない。人工関節感染症に対するST合剤によるChronic antibiotic suppressive therapyに関する研究はわれわれの知る範囲で検索できなかったが、ST合剤によるChronic antibiotic suppressive therapyで成功例が1例存在している⁶⁾。本例の場合、原因菌であるMRSAがST合剤に対して感受性を有していたこと、ST合剤はBioavailabilityが良好であること⁷⁾、MRSAに対して殺菌性であること⁸⁾からST合剤(160mg/日)による治療が最適であると判断して、ST合剤の長期投与を行う方針とした。本例では他に経口薬で使用可能な薬剤はリネゾリドしか存在せ

ず、リネゾリドは副作用の観点から長期投与に向かないこと、静菌的な抗菌薬である点からST合剤の方がより適切であると判断した。退院後経過は良好で、有用な選択であったと考える。

人工関節感染症に伴う全身性MRSA感染症を保存的に治療し、退院後8カ月後の時点でも再発が認められず、経過が良好であった。

しかし本症例の様に、人工関節感染症に対して外科的治療を行っていない場合において、1, 2年以上経過してからの再燃も十分に考えられ、今後も注意深く経過観察を行っていく必要があると考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE :

- Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1645—54.
- 2) Trampuza A, Zimmerli W : Prosthetic joint infections update in diagnosis and treatment. *SWISS MED WKLY* 2005 ; 135 : 243—51.
 - 3) Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE : Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998 ; 279 : 1537—41.
 - 4) Kadurugamuwa JL, Sin LV, Yu J, Francis KP, Purchio TF, Contag PR : Noninvasive optical imaging method to evaluate postantibiotic effects on biofilm infection in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 2283—7.
 - 5) Segreti J, Jeffrey A, Nelson and Gordon M : Trenholme. Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 711—3.
 - 6) Venugopalan V, Craig A : Selecting Anti-infective Agents for the Treatment of Bone Infections : New Anti-infective Agents and Chronic Suppressive Therapy. *Orthopedics* 2007 ; 30 : 832.
 - 7) Chin T W, Vandenbroucke A, Fong IW : Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 28—33.
 - 8) Hmouda H, Salem C, Bouraoui K, Jemni L : Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 58 : 1307—8.

A Case of MRSA Infection in Multiple Artificial Joints Successfully Treated
with Conservative Medical Treatment

Takaaki NEMOTO¹⁾, Yukitaka YAMASAKI¹⁾, Keito TORIKAI¹⁾, Osamu ISHII¹⁾,
Shigeki FUJITANI²⁾ & Takahide MATSUDA¹⁾

¹⁾Division of General Internal Medicine and ²⁾Department of Emergency Medicine,
Ut St. Marianna University School of Medicine Hospital

We report herein on a case with multiple MRSA prosthetic arthritis and osteomyelitis successfully treated medically. Our patient was a 64-year-old Japanese woman with a previous medical history of malignant rheumatoid arthritis and multiple surgical interventions with an atlantoaxial fixation in 2003, artificial joint replacement of both knee joints in 2006, and of the right hip joint in September, 2007. She was initially hospitalized due to MRSA arthritis in the right hip in October, 2007. Thereafter, multiple joint infections occurred sequentially in the right knee joint in January 2008 and the left hip joint in June 2008. More recently, the patient was re-admitted in January 2009 due to cervical osteomyelitis with MRSA infection. The patient had been treated with a combination of vancomycin and rifampin for 17 weeks and followed by Sulfamethoxazole/Trimetoprim in the out-patient setting up to the present. Although the complete resolution of multiple deep MRSA infections with prosthetic arthritis and osteomyelitis is not expected without removing the infectious sources, our patient was successfully treated with chronic antibiotic suppressive therapy. Therefore, we report on our case with a literature review.

〔J.J.A. Inf. D. 86 : 411~414, 2012〕