

本邦での蜂窩織炎の起因菌，および適切な抗菌薬選択の検討

総合病院土浦協同病院皮膚科

盛山 吉弘 岩本 和真 片桐 正博 結束 怜子

(平成 29 年 6 月 29 日受付)

(平成 29 年 11 月 14 日受理)

Key words: cellulitis, erysipelas, β -hemolytic *Streptococcus*,
community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, antimicrobial therapy

要 旨

皮膚軟部組織感染症 (skin and soft tissue infection: SSTI) は単一の疾患ではなく，多種の異なる疾患が含まれている。膿性の浸出液や膿瘍腔がみられない蜂窩織炎は，血液培養，穿刺等による局所培養のいずれも検出率は低く，直接的に起因菌を同定できないことが多い。蜂窩織炎の主な起因菌は， β 溶血性連鎖球菌 (β -hemolytic *Streptococcus*: BHS) と考えられているが，これは血清学的検査および抗菌薬への反応性による。一方，膿性の浸出液や膿瘍腔がみられる SSTI (purulent SSTI) では，近年，市中獲得型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: CA-MRSA) が最も多く検出されると報告されている。

Purulent SSTI と蜂窩織炎は別の疾患であり，米国のガイドラインには重症例を除く蜂窩織炎の初期治療に CA-MRSA を対象とする必要はないことが記載されている。しかし，蜂窩織炎の起因菌が不確実であるという医療者の不安から，実際には抗 MRSA 薬を含めた広域の抗菌薬が，蜂窩織炎に対しても乱用され，問題となっている。

これらの検討は主に米国でなされてきたが，我が国ではどうであろうか。今回自施設の症例を，前向きに集積して検討を行った。101 症例のうち，BHS の関与は 60 例 (59.4%) で確認された。また，101 症例全例で，CA-MRSA に対する抗菌薬は不要であった。

〔感染症誌 92:115~119, 2018〕

序 文

皮膚軟部組織感染症 (skin and soft tissue infection: SSTI) は単一の疾患ではなく，多種の異なる疾患が含まれている。病態，治療を考える上で，膿性の浸出液や膿瘍腔を形成する疾患群 (purulent SSTI) と，それらがなく局所培養が困難な疾患群 (nonpurulent SSTI) に区分することが重要とされている。前者は主に黄色ブドウ球菌，後者は主に β 溶血性連鎖球菌 (β -hemolytic *Streptococcus*: BHS) が関与する¹⁾。

Purulent SSTI の起因菌は局所培養により，容易に起因菌を確認することができる。一方で，nonpurulent SSTI では，血液培養，穿刺吸引等による局所培養ともに検出率は低く，起因菌を確認することができず，いくらかの不安をかかえたまま，経験的な治療が行われているのが実情である。

2000 年頃までは，市中で発生した SSTI で，薬剤耐性菌が問題となることはほとんどなかった。しかし，市中獲得型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: CA-MRSA) の登場により状況が変わってきている。2006 年には Moran らにより，purulent SSTI の起因菌として CA-MRSA が最も多く検出されることが報告された²⁾。

その後，CA-MRSA が増えた現在においても，nonpurulent SSTI では BHS が主な起因菌であり³⁾，重症例を除いては CA-MRSA に対する初期治療は不要という報告⁴⁾が続いている。しかし，現実には，起因菌がよくわからないという医療者側の不安から，nonpurulent SSTI に対しても抗 MRSA 薬を含めた広域の抗菌薬が乱用され，問題となっている⁵⁾。

これらの検討は主に米国でなされてきたが，我が国ではどうであろうか。これまでに我が国には大規模の

別刷請求先: (〒300-0028) 茨城県土浦市おつ野 4-1-1
総合病院土浦協同病院皮膚科 盛山 吉弘

Table 1 Culture result of incised cases
We excluded necrotizing soft tissue infection by exploratory incision. All cases had infection of the lower extremities.

	Age	Sex	Local culture	Blood culture	ASL or ASK elevation
1	80	male	negative	negative	-
2 ⁷⁾	50	male	negative	not tested	+
3 ⁷⁾	78	male	<i>Pseudomonas putida</i> etc.	<i>Pseudomonas putida</i>	-
4	51	male	negative	negative	+
5	76	female	negative	negative	+

統計はなく、今回自施設での症例を、前向きに集積して検討を行った。

なお、nonpurulent SSTI に区分される疾患は、丹毒、蜂窩織炎の2疾患に代表される。本邦では一般に、丹毒、蜂窩織炎の鑑別は、境界が明瞭か不明瞭かという臨床像からなされている。しかし、時に両者の鑑別は困難であり、また世界的には起因菌はどちらも BHS が主体とされている¹⁾。そこで、本論文では特に断りの無い限り、統一して蜂窩織炎の用語を使用する。

本論文では、主要評価項目として、自施設での蜂窩織炎における BHS の関与の割合を検討する。また、副次評価項目として、βラクタム薬への治療反応性をみることにより、CA-MRSA が起因菌となっている可能性について検討する。

対象と方法

1. 対象症例

2014年4月～2017年3月の期間に、皮膚科医が蜂窩織炎の診断を行い、入院加療を行った患者を前向きに調査した。既存の皮膚損傷からの2次感染の症例、入院時すでに皮下膿瘍を形成していた症例、壊死性軟部組織感染症、発症から30日以内にSSTIの加療を行っていた症例、15歳以下の小児、上気道炎症状を合併している症例は除外した。

また、入院後に膿瘍を形成した症例、診断を変更した症例、入院中早期(2週間以内)に死亡した症例は除外した。

2. 起因菌の検索

起因菌の検索のため、以下を行った。

血液培養：初療担当医が必要と考えた症例では、入院前に血液培養を2セット採取した。血液培養の判定は、検出された菌種、複数セットからの検出か否か、患者の免疫状態等を総合的に検討し、真の起因菌であるかを検討した⁶⁾。検出された BHS は、Lancefield 分類により、A 群 (group A Streptococcus : GAS), B 群 (GBS), C 群 (GCS), G 群 (GGS) に分類した。

創部培養：壊死性軟部組織感染症 (necrotizing soft tissue infection : NSTI) を否定する目的で、試験切開を行った症例のみ創部培養を提出した。通常無菌で

ある筋膜上から採取したため、検出菌はすべて有意とした。

血清学的検査：入院時と2～3週後のペア血清を採取し、抗ストリプトリジン O 抗体 (anti-streptolysin O : ASL), 抗ストレプトキナーゼ抗体 (anti-streptokinase : ASK) の測定を行った。ASL は、試薬 N-アッセイ LA・ASO (日東紡績) を使用しラテックス凝集免疫法により測定した。基準値は 166IU/mL 以下とした。ASK は、試薬セロディア ASK (富士レビオ) を使用しゼラチン粒子凝集反応法により測定した。基準値は 2,560 倍未満とした。

ASL 陽性の判定は、Jeng らの方法に順じ³⁾、①急性期、回復期の値を常用対数に変換し、0.2 以上の上昇がみられ、かつ回復期が 167IU/mL 以上の場合、②急性期、回復期ともに 167IU/mL 以上の場合とした。ASK 陽性の判定は、①4 倍以上の上昇、かつ回復期が 2,560 倍以上の場合、②急性期、回復期ともに 2,560 倍以上の場合とした。

3. BHS の関与率に影響を与える因子の検討

以下の項目について検討した。年齢 (65 歳未満・以上)、罹患部位 (下肢、その他)、プロカルシトニン値 (2ng/mL 未満・以上)、入院時診断 (丹毒、蜂窩織炎)、入院前の抗菌薬の使用、糖尿病の合併、先行する浮腫、罹患部位の感染既往。

4. 抗菌薬への反応

救急外来等で1度のみ使用した薬剤を除き、初期治療で用いた抗菌薬、退院前に最終的に使用した経静脈抗菌薬を調査した。経口抗菌薬は含めなかった。

結 果

調査期間中に SSTI 入院症例は、のべ 192 例あった。入院時診断が蜂窩織炎であった症例は 111 例であった。このうち、入院時に NSTI の鑑別目的で試験切開を行い蜂窩織炎の診断を確定した症例が 5 例あった (Table 1)。

入院後に化膿巣を形成し排膿した 4 例、治療途中で診断を変更した 4 例 (NSTI 2 例^{7,8)}、滑液包炎 1 例、化膿性腱鞘炎 1 例)、合併症で入院早期に死亡した 2 例を除き、101 症例を最終解析対象とした (Fig. 1)。

Fig. 1 Flow chart of patients enrollment and evaluation for β-hemolytic Streptococcal etiology

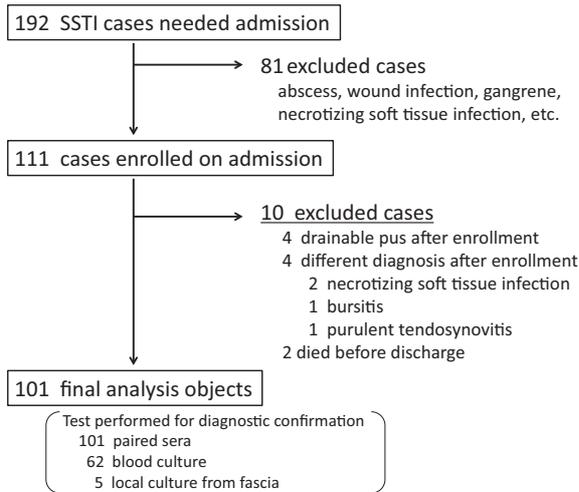


Table 2 Patient characteristics and prevalence of BHS

Age	
<65	65.1% (28/43)
≥65	55.2% (32/58)
Affected site	
Lower extremities	60.3% (47/78)
Others	56.5% (13/23)
Procalcitonin (n=99)	
<2 ng/mL	55.1% (38/69)
≥2 ng/mL	70.0% (21/30)
Diagnosis on admission	
Erysipelas	65.0% (13/20)
Cellulitis	58.0% (47/81)
Antibiotic use before admission	
(+)	59.1% (26/44)
(-)	59.6% (34/57)
Diabetes mellitus	
(+)	52.0% (13/25)
(-)	61.8% (47/76)
Previous edema in affected site	
(+)	58.8% (20/34)
(-)	59.7% (40/67)
Previous SSTI at the same site	
(+)	58.6% (17/29)
(-)	59.7% (43/72)

最終解析対象の年齢分布は23~97歳, 中央値は72歳であった。男女比は62:39であった。罹患部位は, 下肢78例, 上肢11例, 体幹2例, 頭頸部10例であった。入院時のCRPは0.05~37.39mg/dL (中央値13.19), 白血球数3,290~40,300/μL (中央値11,310), プロカルシトニン0.1未満~75.97ng/mL (中央値0.39), 入院期間は4~106日 (中央値14日)であった。

血液培養結果: 62例 (61.4%) で採取し, 9例で有

Table 3 Antibiotics used for empiric and specific therapy

	Empiric therapy	Specific therapy
ampicillin	29	45
cefazolin	59	45
ampicillin /sulbactam	4	6
cefmetazole	1	1
piperacillin/tazobactam	2	0
meropenem doripenem	4	2

意な細菌が検出された。血液培養の陽性率は14.5%であった。検出された菌は, GGS 6例, GBS 2例, *Pseudomonas putida* 1例であった。*P. putida* の症例は, 血液培養2セット, 試験切開時の創部培養から全て同菌を検出しており, 合併症である膜性腎症に対して, プレドニゾロン25mg/day, シクロスポリン100mg/dayを投与中であった⁷⁾。

創部培養結果 (Table 1): NSTIを否定する目的で試験切開を行った5例で採取した。5例中4例で, 創部培養は陰性であった。

血清学的検査: 101例全例で調査した。ASL陽性は58例, ASK陽性33例であった。ASK陽性例はすべてASL陽性であった。また, 血液培養でGGSを検出した6例はすべて血清学的検査も陽性であった。

以上より, 血清学的検査で陽性となった58例に, 血液培養でGBSを検出した2例を加え60例 (59.4%) でBHSの関与を確認した。BHSの関与率に影響を与える因子についてTable 2にまとめた。いずれの項目においても統計学的有意差はなかった (直接確率計算, 両側検定, 有意水準5%)。

抗菌薬への反応: 101例中99例 (98.0%) で, βラクタム薬のみで治癒に至り, CA-MRSAをターゲットとした抗菌薬は使用しなかった。99例の初期治療で用いた抗菌薬, 最終的に使用した抗菌薬をTable 3にまとめた。

βラクタム薬以外を併用した症例は101例中2例あった。1例は, 肝硬変・肝細胞癌患者で敗血症, DICの状態入院した症例である。入院時ASL50IU/mLと上昇しており, 初期治療としてアンピシリン, クリンドマイシンを併用, 入院時の血液培養からグラム陽性球菌が検出され, 感受性が判明するまでバンコマイシンも併用した。後に, GGSが起因菌であることが判明し, 最終的にはアンピシリンのみで加療した。もう1例は, 重度虚血肢の患者の下腿蜂窩織炎で抗菌薬の反応不良のため, クリンドマイシンを追加した。血液培養は陰性であったが, 回復期のASLは有意に上昇しており, BHSが起因菌と考えた。

結果として, 101例すべてでCA-MRSAの関与は

疑われなかった。

考 察

1. BHSの関与について

蜂窩織炎の血液培養に関する研究をまとめたシステムティック・レビューでは検出率は6.5%、検出菌の内訳はBHS 61%、黄色ブドウ球菌15%と報告されている⁹⁾。一方、穿刺培養等による局所培養のシステムティック・レビューでは、検出率は10%台、検出菌の内訳は黄色ブドウ球菌が50%台、BHSが20%台であると報告されている¹⁰⁾。検出率はいずれも低い。さらに、起因菌に関しては相反する結果となっている。このような起因菌情報の不確実性が、広域抗菌薬の乱用のもとになっている。

蜂窩織炎の起因菌が多くはBHSであろうという推測は、血清学的検査に寄るところが大きい。2010年Jengらは、局所培養の困難な蜂窩織炎179例で、GAS、GCS、GGSが関与する感染症で上昇することのあるASLと、GASのみが関与するADB (anti-DNAase-B antibody) の2項目を、急性期と回復期のペア血清を用いて検討した³⁾。ASL、ADBともに陽性が63例、ASLのみ陽性が26例、ADBのみ陽性が37例あり、計126例で血清学的検査陽性であった。さらに、血液培養でASL、ADBともに上昇しないGBSが検出された5例を加え、計131例(73.2%)でBHSの関与があったとした。

今回の検討では、BHSの関与は59.4%という結果であった。Jengらの報告との差異には、様々な要因が関与していると考えられるが、その要因の一つとして、ADBの測定の有無があげられる。今後、本邦でも商業ベースで測定可能となることが望まれる。また、今回測定したASKについては、ASK陽性例は全例ASL陽性であり、有用性は乏しかった。

ASL、ADBの上昇は、発症数日で上昇し始め、2~3週でピークとなり、3~6カ月持続するとされている²⁾。高齢者などでは、過去の軽症感染症のエピソードや、現在の感染症がいつ発症したかを明確に問診できないことも多い。入院時に抗体価が上昇していたとしても、今回の感染症による上昇なのか、過去6カ月以内のBHS感染の結果であるのか厳密な判断ができないこともある。さらに、抗体価の陽性判定には、基準値は重要でなく、基準値以内であってもペア血清比較による上昇判定の方が有意義であるという報告もあり¹¹⁾、今後も検討が必要である。

現時点で抗体価による起因菌の同定は、世界的にもGAS、GCS/GGSに対する抗体のみが実用化されている状況であり、黄色ブドウ球菌やGBSに対する有用な検査はない。特に蜂窩織炎においては、黄色ブドウ球菌のco-infectionの可能性が否定できないなど問題

が残されている。

2. 適切な抗菌薬の選択について

蜂窩織炎の起因菌が明確にできないことに加え、CA-MRSAの登場が広域抗菌薬の乱用に拍車をかけている。各種検査で起因菌が明確となり得ない以上、抗菌薬の選択については実際に抗菌薬の効果をみる臨床研究が重要となってくる。

2013年にPallinらは、蜂窩織炎の外来治療において、セファレキシ単剤投与群と、CA-MRSAに感受性があるST合剤を加えた群で、二重盲検ランダム化比較研究を行った⁴⁾。2群間での有意差は出ず、結果として重症例を除く蜂窩織炎ではCA-MRSAを初期治療のターゲットにする必要はないと結論づけている。

今回の検討では、実際に使用した抗菌薬の反応性を確認した。最終診断が蜂窩織炎であった最終解析症例101例では、結果としてすべての症例でCA-MRSAを含めたMRSAに対する抗菌薬は不要であった。

しかし、入院時診断が蜂窩織炎であり、入院後に解析から除外した10例の中ではβラクタム薬の耐性菌が検出された。入院後に排膿した4例の創部培養からは1例でMRSAが検出された。入院後に診断変更した症例では、滑液包炎と診断修正した1症例でMRSAが検出された。適切な抗菌薬の選択には、まず正確な臨床診断が重要であるが、入院後も臨床像の変化に注意して診断を見直していく必要がある。

3. 蜂窩織炎の病態研究における今後の課題

理論的には、菌数が比較的少数でも、抗菌薬使用後の死菌状態でも検出される16S rRNA 遺伝子解析の手法を用いても、炎症を起こしている部位からの起因菌の検出率は上がらないということが、近年報告されてきている¹²⁾¹³⁾。今後、蜂窩織炎の病態、治療を考えていく上で非常に重要な事実である。

かつてから蜂窩織炎の多くの症例では、局所からは菌が検出されたとしても少量で、菌量はあまり重要ではなく、リンパ流障害などの患者側要因や、菌自体が産生する毒素が病態に大きく関与するのではないかということが指摘されている^{12)~14)}。

蜂窩織炎の病態は、いまだ完全には把握できていない。しかし、治療を行う際に現時点で言えることは、蜂窩織炎の大多数はCA-MRSAをターゲットにする必要がないことであり、抗菌薬の乱用は慎みたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, *et al.* : Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update

- by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014 ; 59 (2) : e10—52.
- 2) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, *et al.* : Methicillin-Resistant *S. aureus* infections among Patients in the Emergency Department. N Engl J Med 2006 ; 355 : 664—74.
 - 3) Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R : The Role of β -Hemolytic Streptococci in Causing Diffuse, Nonculturable Cellulitis. Medicine 2010 ; 892 : 17—226.
 - 4) Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, *et al.* : Clinical Trial : Comparative Effectiveness of Cephalexin Plus Trimetoprim-Sulfamethoxazole Versus Cephalexin Alone for Treatment of Uncomplicated Cellulitis : A Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis 2013 ; 56 (12) : 1754—62.
 - 5) Gunderson CG : Overtreatment of Nonpurulent Cellulitis. J Hosp Med 2016 ; 11 (8) : 587—90.
 - 6) 大曲貴夫 : 感染症診療における血液培養の臨床的意義と評価. 臨床検査 2012 ; 56 (4) : 363—9.
 - 7) 盛山吉弘 : 壊死性筋膜炎の早期診断. 皮膚病診療 2016 ; 38 (1) : 12—9.
 - 8) 盛山吉弘, 高橋道央, 石川貴裕, 赤須雅文, 平井俊行, 山田 均 : 肺炎桿菌単独による壊死性軟部組織感染症の1例. 皮膚科の臨床 2015 ; 57 (9) : 1385—9.
 - 9) Gunderson CG, Martinello RA : A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. J Infect 2012 ; 64 : 148—55.
 - 10) Chira S, Miller LG : *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis : a systematic review. Epidemiol Infect 2010 ; 138 : 313—7.
 - 11) Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan E : The Human Immune Response to Streptococcal Extracellular Antigens : Clinical, Diagnostic, and Potential Pathogenic Implications. Clin Infect Dis 2010 ; 50 : 481—90.
 - 12) Johnson KE, Kitatkin DE, An AT, Riedel S, Melendez J, Zenilman JM : PCR offers no advantage over culture for microbiologic diagnosis in cellulitis. Infection 2012 ; 40 : 537—41.
 - 13) Crisp JG, Takhar SS, Moran GJ, Kirshnadasan A, Dowd SE, Finegold SM, *et al.* : Inability of Polymerase Chain Reaction, Pyrosequencing, and Culture of Infected and Uninfected Site Skin Biopsy Specimens to Identify the Cause of Cellulitis. Clin Infect Dis 2015 ; 61 (11) : 1679—87.
 - 14) Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P : Quantitative Cultures of Biopsy Specimens From Cutaneous Cellulitis. Arch Intern Med 1989 ; 149 : 293—6.

Causative Bacteria and Proper Antibiotics Selection : a Prospective Investigation of
101 Patients with Cellulitis

Yoshihiro MORIYAMA, Kazuma IWAMOTO, Masahiro KATAGIRI & Reiko KESSOKU
Department of Dermatology, Tsuchiura Kyodo General Hospital

Skin and soft infections (SSTIs) comprise a diverse group of bacterial infections. In many patients with nonpurulent SSTIs, bacterial pathogens tends to remain unknown because direct detection of the organism by blood and puncture culture is difficult. Although β -hemolytic *Streptococcus* (BHS) is believed to be the primary cause of cellulitis, this has been proved only by serological investigation and therapeutic response. On the other hand, community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) is most widely detected by bacteriological investigation in purulent SSTIs in recent years.

Cellulitis is distinct from purulent SSTIs, and guidelines by the Infectious Diseases Society of America do not recommend CA-MRSA coverage for cellulitis as initial management, except for severe cases. Despite this, broad-spectrum antibiotics including anti-MRSA drugs are haphazardly prescribed due to physicians' concerns over the uncertainty of the established pathogen of cellulitis, which has led to the ominous emergence of bacterial resistance.

The aim of this prospective investigation was to evaluate the contribution of BHS to the etiology of cellulitis in our hospital, and we considered the necessity of antibiotics targeting CA-MRSA. BHS was considered as the pathogen in 59.4% (60 cases) of 101 patients. There was no need for MRSA-covering antibiotics in all 101 cases.