

肺炎球菌性肺炎に併発し、抗菌薬を比較的早期に静脈投与から経口投与に切り替え治癒し得た化膿性脊椎炎の1例

¹⁾ 板橋中央総合病院呼吸器内科, ²⁾ 東京警察病院呼吸器内科, ³⁾ NTT 東日本関東病院呼吸器内科

大成 裕亮¹⁾²⁾ 林 智宏¹⁾ 渡部 晃平¹⁾ 谷口 友理¹⁾³⁾
 長澤千奈美¹⁾ 榎本 優¹⁾ 伊藝 博士¹⁾ 四竈 純¹⁾
 埴平 孝夫¹⁾ 高尾 匡¹⁾

(平成 29 年 10 月 25 日受付)

(平成 30 年 3 月 27 日受理)

Key words: pneumococcal disease, vertebral osteomyelitis, oral antibiotic therapy

序 文

肺炎球菌は市中肺炎の起病菌として一般的な細菌であるが、菌血症や細菌性髄膜炎を合併することが知られている。このように血液や髄液など、本来無菌である部位への肺炎球菌の感染を指して侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease ; IPD) という。肺炎球菌性肺炎に肺炎球菌による化膿性脊椎炎を発症したと考えられ、抗菌薬の静脈投与が比較的短期間で経口投与に切り替えられ治癒が得られた症例を経験したため報告する。

症 例

患者：74 歳，男性。

主訴：発熱，湿性咳嗽，食思不振，意識障害。

既往歴：50 歳 胃癌（胃部分切除後）。

喫煙歴：20 本/日を 20 歳から 54 年間。

肺炎球菌ワクチン：接種歴なし。

常用薬：なし。

現病歴：入院 1 週間前から発熱と湿性咳嗽，食事摂取量の低下が出現した。1 週間様子を見ていたが改善が得られず，入院前日の夜間から立位保持困難となり，入院当日の朝からは意思疎通も困難となったため家族が救急要請し当院救急外来を受診した。胸部 X 線撮影で両下肺野に浸潤影を認め，肺炎球菌尿中抗原が陽性であったことから肺炎球菌性肺炎と診断され，同日当院呼吸器内科に入院した。

初診時現症：JCS I-3，体温 39.4℃，血圧 152/84 mmHg，脈拍 110/min，SpO₂ 94%（大気下），呼吸数 20 回/分。聴診にて右背側下部に coarse crackles を

聴取した。心音は正常。腹部触診では異常所見を認めず。

初診時検査所見（Table 1）：CRP の上昇，BUN と CR の軽度上昇を認めた。尿中肺炎球菌抗原陽性。

胸部 X 線撮影：右下肺野に浸潤影を認めた（Fig. 1）。

胸部 CT：上肺野を中心とした両肺野に気腫性変化を認めた。右肺中葉，下葉および左肺下葉に浸潤影を認めた（Fig. 1）。

経過：肺炎球菌性肺炎と診断し，アンピシリン/スルバクタム（ampicillin/sulbactam : ABPC/SBT）3g/回，12 時間毎の投与を開始した。意識障害については発熱に伴う症状と判断し経過観察を行ったが，入院第 2 病日に解熱が得られたにも関わらず意識障害が遷延し，項部硬直が陽性であったことから，髄膜炎の合併を疑い腰椎穿刺を施行した。髄液糖は 0mg/dL と低下しており，髄液の gram 染色でグラム陽性双球菌を認めたことから肺炎球菌による細菌性髄膜炎と診断した。細菌性脳炎の合併を疑い頭部 MRI を施行したが，右半卵円を中心に拡散強調像で高信号となる多発梗塞巣を認め，脳炎は否定的であり敗血症性塞栓症と診断した。デキサメタゾン（dexamethasone : DEX）とトロンボモデュリン製剤の投与を開始し，抗菌薬を ABPC/SBT からメロペネム（meropenem : MEPM）2g/回，8 時間毎とバンコマイシン（vancomycin : VCM）1g/回，24 時間毎に変更，その後発熱や炎症反応，胸部画像所見は改善が得られた。その後喀痰培養検査と血液培養検査，髄液培養検査で各々 *Streptococcus pneumoniae* が検出され（Table 2），肺炎球菌性肺炎および敗血症，髄膜炎と確定診断が得られた。入

Table 1 Laboratory data on admission

Blood-cell count		Biochemical analysis		Coagulation	
WBC	7,700 / μ L	Tp	6.3 g/dL	PT-INR	0.99 INR
NeutST	6.1 %	Alb	3.9 g/dL	APTT	39.8 sec
NeutSE	90.5 %	BUN	32 mg/dL	D-dimer	14.7 μ g/mL
Lymp	2.5 %	Cr	1.09 mg/dL		
Mono	0.9 %	T-Bil	0.8 mg/dL	Urinary antigen	
Eos	0 %	GOT	29 U/L	<i>S. pneumoniae</i>	(+)
Baso	0 %	GPT	19 U/L		
RBC	426×10^4 / μ L	LDH	350 U/L	Cerebrospinal fluid examination	
Hb	12.5 g/dL	ALP	238 U/L	Cell count	155 / μ L
Plt	14.2 / μ L	γ -GTP	19 U/L	Mononuclear cells/polymorphonuclear cells ratio	1:7
		Na	138 mEq/L	Total protein	593 mg/dL
		K	3.8 mEq/L	Glucose	0 mg/dL
		Cl	103 mEq/L		
		CRP	24.94 mg/dL		
		Glu	109 mg/dL		
		PCT	25.07 ng/mL		
		BNP	94.5 pg/mL		

Fig. 1 Chest radiographic examination: (a) Chest X-ray and (b) computed tomography of the chest showed a consolidation in the right lower lobe.

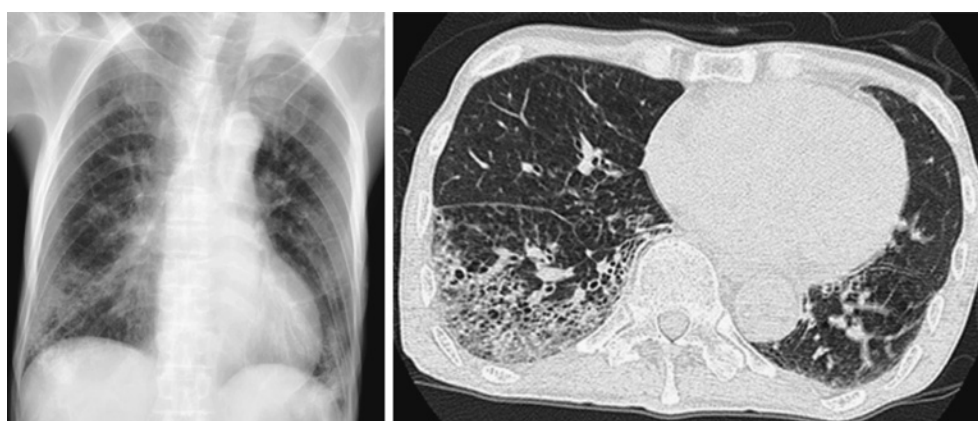


Table 2 Results of susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae*: PCG, penicillin G; MINO, minocycline; EM, erythromycin; CTM, cefotiam; CTRX, ceftriaxone; CFPM, cefepime; CLDM, clindamycin; LVFX, levofloxacin; MEPM, meropenem; S, susceptible

Antibiotics	MIC	Susceptibility
PCG	<0.06	S
MINO	<2	S
EM	<0.25	S
CTM	<0.5	S
CTRX	<0.5	S
CFPM	<0.5	S
CLDM	<0.25	S
LVFX	<2	S
MEPM	<0.06	S

院第5病日からは抗菌薬をセフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) 2g/回, 12時間毎に変更した. 入院第6病日に心臓エコーを行い, 疣贅などの感染性心内膜炎を疑わせる所見がないことを確認した. その後血中酸素濃度や体温, 胸部画像所見, 意識レベルなどは改善が得られ, 肺炎および髄膜炎, 敗血症の治癒が得られたと判断し入院第16病日に投与を終了した. DEX とトロンボモデュリン製剤については入院第6病日までで投与を終了とした. 抗菌薬投与終了後は上記感染症の再燃は認めなかったものの, 入院第22病日に発熱が出現した. 尿中白血球数の上昇から尿路感染症を疑い, 入院第22病日から ABPC/SBT 3g/回, 12時間毎を7日間投与したところ解熱が得られた. 入院第28病日より腰痛が出現した. 長期臥床による腰痛と考え入院第29病日よりロキソプロフェンナトリウムの外用を, 入院第36病日よりセレコキシブの内服

Fig. 2 Spinal MRI image: Spinal short tau inversion recovery (STIR) MRI image obtained 42 days after admission showed high signal intensity at the level of L4-5 suggestive of a disk space infection and spondylitis.



をそれぞれ開始した。入院第35病日に再度発熱を認めた。尿培養検査で基質特異性拡張型βラクタマーゼ (extended spectrum beta lactamase : ESBL) の産生を伴う *Escherichia coli* が検出され、同菌による尿路感染症再燃と診断し、入院第36病日から MEPM 0.5 g/回、12時間毎の投与を再開した。抗菌薬投与中は解熱が得られたものの投与終了後は微熱が再発し腰痛も改善が得られなかった。入院第42病日に腰椎MRIを施行したところ (Fig. 2)、L4/5の椎間板の平低化と、STIR撮像法でL4腰椎尾側およびL5腰椎頭側の信号上昇を認めた。病歴と特徴的な画像所見から、肺炎球菌による化膿性脊椎炎と診断した。ベンジルペニシリンカリウム (benzylpenicillin potassium : PCG) の静脈投与を検討したが患者本人よりそれ以上の点滴加療継続に対する拒否があり、入院第43病日よりアモキシシリン (amoxicillin : AMPC) 250mg/回、1日3回の内服に変更した。その後緩徐に解熱と炎症反応の改善が得られ、全身状態も落ち着いた。AMPC内服継続のうで入院第53病日に退院となった。第84病日にAMPCを終了した。その後も発熱や腰痛の再発やCRPの上昇は認めなかった (Fig. 3)。

考 察

肺炎球菌性肺炎から敗血症、細菌性髄膜炎、化膿性脊椎炎を合併したと考えられた症例を経験した。IPDにおいて化膿性椎体炎・椎間板炎を合併した報告は多くなく、2010年の厚生労働省の報告によると、成人のIPDのうち化膿性関節炎の頻度は0.7%と報告され

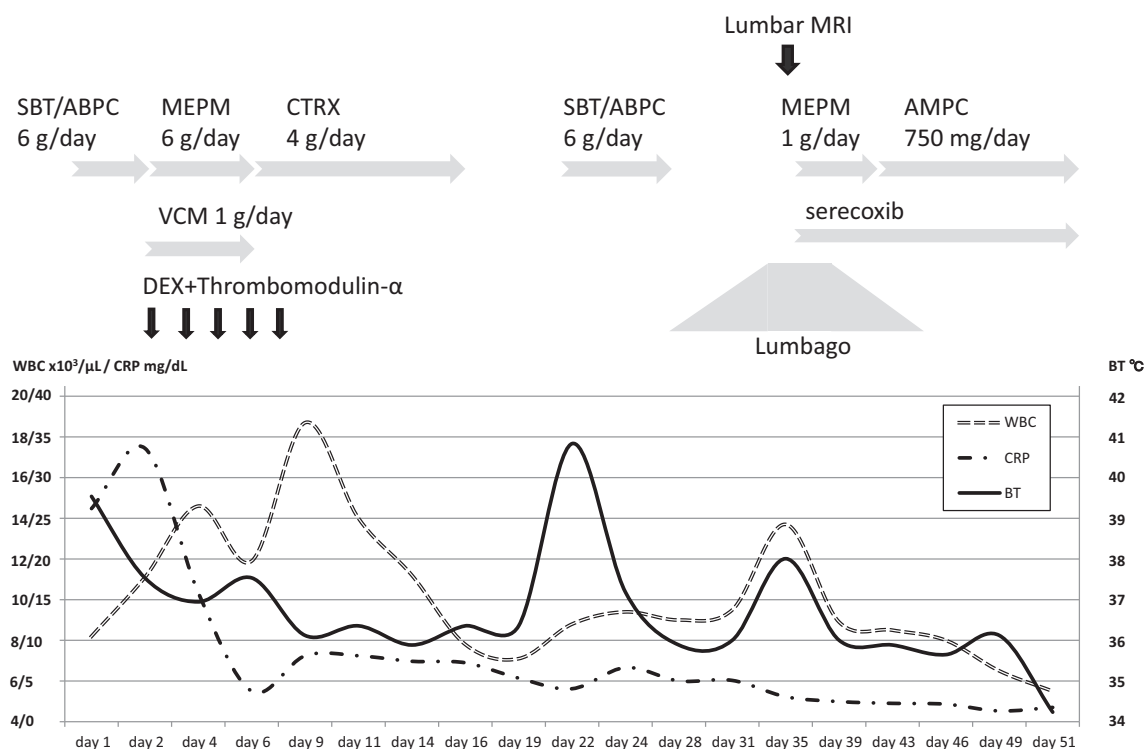
ている¹⁾。またRuedaらよるとIPDの136例のうち、椎体炎を合併した症例は1例のみであったと報告されている²⁾。化膿性脊椎炎の起原菌に関して、塚本らは化膿性脊椎炎24症例のうち起原菌が同定された14症例において、起原菌はMRSAが4例、MSSAが3例、*Citrobacter koseri*が2例、大腸菌、肺炎球菌、表皮ブドウ球菌、非定型抗酸菌、真菌がそれぞれ1例であったと報告している³⁾。

化膿性脊椎炎の感染経路としては血行性感染の可能性が考えられる。椎間板自体は無血管組織であり、腰椎分節動脈の分子が椎骨終板に至り、拡散により酸素や栄養が供給され、老廃物はBatson静脈叢より排出されている。Batson静脈叢は弁構造を持たず血流は遅いため逆流を来たしやすく、また肺や肝などのフィルターを介さずに直接骨組織に到達するため、骨組織への細菌感染や悪性腫瘍椎体転移の原因になり得ると考えられる。また加齢により椎間板への血行動態に変化が生じ、化膿性脊椎炎の一因となり得ることも報告されている。安間らは剖検所見より、通常は血管構造を有しない椎間板内に、加齢により線維輪の弾性が低下することで断裂を生じ、その隙間に周囲の血管が入り込むことで椎間板炎を発症しやすくなる可能性がある⁴⁾と考察している。

診断はCTガイド下の針生検などによる培養および組織診が望ましいとされているが、実際にはそれらの手技が困難であった症例も多く報告されており、MRIによる画像診断が頻用されている。単純X線像やCT、骨シンチグラフィでは症状発現から画像所見が得られるまでに時間がかかるのに対し、MRIでは2週間から3週間で90%の症例において脊椎炎の診断が可能あるいは推定しうるとされている⁵⁾。T1強調像で低信号、T2強調像で高信号となる画像変化が炎症部の椎間板を挟んで上下の椎体に及ぶ特徴的な所見を呈する。本症例においてもMRIと椎体炎症部の叩打痛、血液培養で起原菌の確定した敗血症などの臨床経過により、肺炎球菌による化膿性脊椎炎と診断した。

化膿性脊椎炎に対する治療は抗菌薬療法が中心であり、薬物療法抵抗例や神経障害を来している症例、脊椎が不安定な症例などに関しては手術適応が考慮され、さまざまなアプローチが報告されている。本症例においては症状は微熱と腰痛のみであったことから、薬物療法を行った。化膿性脊椎炎に対する最適な抗菌薬の投与期間については様々な報告があるがいずれも科学的根拠には乏しい。多くは6週間から12週間の治療を要するとされており、6週間の治療期間は12週間の治療期間と比較し非劣性であったとの報告もある⁶⁾⁷⁾。起原菌が同定されていない状況での経験的治療として、米国のガイドラインではVCMに第三世代あ

Fig. 3 Clinical course of the patient



るいは第四世代のセフェム系抗菌薬の併用投与が推奨されている⁷⁾。内服抗菌薬は起因菌の感受性と生物学的利用能、骨組織への移行性を考慮し決定される。経口フルオロキノロンや metronidazole, linezolid などが起因菌や感受性に依りて推奨されているほか、リファンピシン、アミノペニシリンなどが多く選択されているという報告もある⁶⁾⁷⁾。抗菌薬の静脈投与を継続すべき期間については明確にされておらず、McHenryらによれば最低でも4週間から6週間の非経口的な抗菌薬投与が必要であると報告されているもの⁸⁾、Louisらの報告によれば1週間以上の抗菌薬の静脈投与を受けた患者群と1週間以内の投与群では治療失敗の割合に差はなかったとされている⁶⁾。経口フルオロキノロンと静脈投与の抗菌薬では、治療効果に差がなかったとの報告もある⁹⁾。起因菌が肺炎球菌と確定した場合の内服抗菌薬の選択については報告が少ないものの、十分な抗菌薬の静脈投与を行ったうえでのクリンダマイシン内服や、肺炎球菌に対する活性が高いレボフロキサシン内服が推奨されている。第3世代セフェム系経口薬は bioavailability が低く、1日あたりに投与できる量も少ないことから、一般に椎体炎の治療には推奨されない。インフュージョンポンプを用いた外来静注抗菌薬療法が効果的であったとの報告もある¹⁰⁾。本症例の起因菌は血液培養よりペニシリン感受性肺炎球菌と同定され、MEPMなどの静脈投与後にAMPCの内服療法を行い、約6週間の投与継続によ

り再発を認めず治癒に至った。

本症例では肺炎球菌性肺炎に合併して化膿性脊椎炎を発症し、抗菌薬の静脈投与を行い、比較的早期に経口内服に切り替えたが経過良好で治癒が得られた。IPD症例において炎症所見が遷延する場合、化膿性脊椎炎を考慮する必要がある。抗菌薬の早期の経口投与切り替えについて、知見の蓄積の重要性を鑑みてここに報告した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ, 重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究 (http://strep.umin.jp/pneumococcus/case_study.html).
- 2) Rueda AM, Serpa JA, Matloobi M, Mushtaq M, Musher DM: The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine* 2010; 89 (5): 331-6.
- 3) 塚本正紹, 古市 格, 村田雅和, 森口 昇, 田浦智之, 島内誠一郎, 他: 当院における化膿性脊椎炎の検討. *整形外科と災害外科* 2011; 60 (4): 671-4.
- 4) 安間嗣朗, 木原一成, 洪 定男: 血行性脊椎炎—剖検所見からの組織発生的考察—. *整形外科と災害外科* 1987; 30: 1643-52.
- 5) 中村歩希, 田中克之, 宮北康二, 古屋 優, 井出路子, 池田律子, 他: CTガイド下生検が有効

- であったMRSA敗血症による化膿性脊椎炎の1例. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2003; 31: 139—44.
- 6) Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, *et al.*: Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomized, controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 875—82.
- 7) Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, *et al.*: 2015 Infection Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (6): 24—46.
- 8) Mchenry MC, Easley KA, Locker GA: Vertebral osteomyelitis: long-term outcomes for 253 patients from 7 Cleveland area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (10): 1342—50.
- 9) Zimmerli W: Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1022—9.
- 10) 宇野俊介: Antimicrobial Stewardshipを意識した抗菌薬選択. *日化療会誌* 2015; 63 (5): 494—8.

Vertebral Osteomyelitis Complicated by Pneumococcal Pneumonia Cured by Early Oral Antimicrobial Therapy

Yusuke OHNARI¹⁾²⁾, Tomohiro HAYASHI¹⁾, Kouhei WATANABE¹⁾, Yuri TANIGUCHI¹⁾³⁾, Chinami NAGASAWA¹⁾, Yu ENOMOTO¹⁾, Hiroshi IGETI¹⁾, Jun SHIKAMA¹⁾, Takao HANEHIRA¹⁾ & Tadashi TAKAO¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Itabashi Chuo Medical Center,

²⁾Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Police Hospital,

³⁾Department of Respiratory Medicine, NTT Medical Center Tokyo

A previously healthy 74-year-old male presented with anorexia, fever, wet cough, and altered consciousness. He was admitted to Itabashi Chuo Medical Center and diagnosed as having pneumococcal pneumonia complicated by sepsis and bacterial meningitis. His symptoms initially improved with antibiotic and anticoagulant therapy. However, the fever reappeared and a new symptom of lumbago surfaced after he had completed the full course of treatment. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine revealed a high-intensity lesion between L4 and L5, indicating a diagnosis of pyogenic spondylitis. Blood cultures indicated that *Streptococcus pneumoniae* had in fact caused the spondylitis. After seven days, the patient requested a switch from intravenous to oral antibiotic treatment, and this improved the symptoms of fever and lumbago. Symptoms did not recur after a six-week course of oral antibiotics. Symptoms of spondylitis are important to consider in patients with pneumococcal pneumonia, and short-term intravenous antibiotic treatment with follow-up oral therapy for pneumococcal pyogenic spondylitis may enable early discharge.

[*J.J.A. Inf. D.* 92: 542~546, 2018]