

clinical question 2015年8月10日
J Hospitalist Network

壊死性軟部組織感染症の マネジメント

市立福知山市民病院 総合内科 生方 綾史
監修 総合内科 川島 篤志

分野 感染症
領域 診断・治療

症例

patient profile)

生来健康なADL fullの47歳女性

主訴)

右下肢痛

現病歴)

来院前日の夜から右下腿の疼痛を自覚した

疼痛が徐々に増強し、悪寒も出現するようになった

翌日の午後に家人に連れられ救急外来を受診

既往歴)

糖尿病や肝疾患なし

生活歴)

喫煙なし 飲酒なし

常用薬)

なし

アレルギー)

なし

その他)

海水や淡水の暴露なし

最近の外傷歴なし

来院時の所見

General appearance)

苦悶様の表情

Vital signs)

JCS I -0 GCS E4V5M6

BP 90/56 mmHg

HR 135 bpm

RR 30 回/分

SpO2 97%

BT 37.5°C

来院時の所見

四肢末梢 温かい 冷感なし 冷汗なし

眼瞼結膜 蒼白なし

頸静脈 虚脱(臥位で)

頸部リンパ節 触知せず

肺 cracklesなし

心 S1→,S2→ 雑音なし

腹部平坦:平坦 軟 圧痛なし

下肢 浮腫なし

右下腿に軽度の発赤と強い圧痛あり 圧痛や腫脹は発赤の範囲を超えて大腿部にも存在

水疱・紫斑・握雪感はなし

下肢に傷や白癬はなし

clinical question

壊死性軟部組織感染症の・・

Q1 診断

- * 起炎菌は？
- * 特徴的な臨床所見は？
- * 診断の方法は？

Q2 治療

- * 抗菌薬の選択は？
- * 抗菌薬以外の治療は？

壊死性軟部組織感染症とは？

- 表層の筋膜を主座とする事が多いため壊死性筋膜炎と呼ばれるが、実際は皮膚から筋肉までの軟部組織の壊死性感染症全般を指す

Dennis L. Stevens et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of SSTI: IDSA 2014

- それらを包括的に理解し、正しく共通のマネジメントを行うために、最近では壊死性軟部組織感染症 (Necrotizing soft-tissue infection: 以下NSTI) の呼称が推奨されている

Daniel A. Anaya et al: Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. Clin Infect Dis 2007

NSTIの背景

- 連鎖球菌によるNSTIは、小さい傷、手術後、糖尿病、末梢動脈疾患などがリスクで、他に肝硬変やステロイドも含まれる

Mandell et al: Principles and practice of infectious diseases: 8th edition. Necrotizing Fasciitis.

- 違法薬物の静脈注射、糖尿病、免疫抑制状態、肥満などが典型的だが、例外もある

Daniel A. Anaya et al: Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. Clin Infect Dis 2007

- A群連鎖球菌によるNSTIは、あらゆる年齢、**健常者でも起こる**

Wong CH et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone Joint Surg Am 2003

→いくつかリスクはあるが、健常者や外傷歴がない者にも起こり得ることに注意！

起炎菌は？

分類	特徴	起炎菌
I 型	・嫌気性菌を代表とした混合感染が主 ・糖尿病、末梢動脈疾患、免疫不全、手術歴などがリスク ・好発部位は腹壁、会陰部、鼠径部など	(嫌気性菌) ・ <i>Bacteroides</i> species ・ <i>peptostreptococcus</i> species ・ <i>Clostridium</i> species (腸内細菌) ・ <i>E.coli</i> ・ <i>Klebsiella</i> species ・ <i>Enterobacter</i> species ・ <i>Proteus</i> species (その他) ・ <i>P.aeruginosa</i> (稀)
II 型	・A群溶血性連鎖球菌が主 ・健常者にも起こる ・好発部位は下肢	・Group A <i>streptococci</i> ・ <i>Staphylococcus aureus</i>

- ・ A群溶連菌以外のB,C,G群連鎖球菌でも起こり得る
- ・ 肝硬変患者に起こる*vibrio vulnificus*によるNSTIをⅢ型と分類する事もある
- ・ 免疫不全患者ではMRSAを含めた*S.aureus*も単一でNSTIの原因となる

Up to date .Necrotizing soft tissue infections

Mandell et al:Principles and practice of infectious diseases:8th edition.Necrotizing Fasciitis.

様々な起炎菌

Table 3. Microbiology of necrotizing soft tissue infection (NSTI): 162 organisms recovered from 73 patients.

Organism	No. of cases
<i>Streptococcus</i> species ^a	31
<i>Staphylococcus aureus</i>	26
<i>Klebsiella</i> species	17
<i>Enterococci</i>	14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13
<i>Eschericia coli</i>	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Enterobacter</i> species	6
<i>Proteus</i> species	6
<i>Bacteroides</i> species	6
Fungi (<i>Candida</i> species)	5
<i>Peptostreptococcus</i> species	4
<i>Clostridium</i> species	2
Other ^b	10

NOTE. Data are adapted from [16].

^a *Streptococcus pyogenes* (14 cases), group B *Streptococcus* (13), group G *Streptococcus* (3), and *Streptococcus milleri* (1).

^b Includes *Chryseobacterium* species (1 case), *Meningosepticum* species (1), *Propionibacterium* species (2), *Morganella morganii* (1), *Veillonella* species (1), *Bacillus* species (1), *Aeromonas* species (1), *Burkholderia pseudomallei* (1), and *Vibrio vulnificus* (1).

Daniel A. Anaya et al: Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management.Clin Infect Dis 2007

→起炎菌は多種多様

Fournier's Gangreneとは？

- 男性の生殖器や会陰部に起こるNSTIの事で、フルニエ壊疽と呼ばれる
- 典型的には陰囊から始まり、陰茎、会陰部、腹壁に急速に拡大していく
- リスクとして糖尿病、外傷、嵌頓包茎、尿道周囲への尿溢流、直腸や肛門周囲感染など
- 起炎菌は腸内細菌や嫌気性菌による混合感染が多く、黄色ブドウ球菌やA群溶連菌もありえる

Up to date .Necrotizing soft tissue infections.

Mandell et al:Principles and practice of infectious diseases:8th edition.Necrotizing Fasciitis.

NSTIの臨床的な特徴

- 臨床所見と解離した強い痛み
- 抗菌薬への反応が乏しい
- 皮膚所見の範囲を超えて固い皮下組織を触れる
- 重症感があり、ときに意識障害
- 紅斑の範囲を越えて浮腫や圧痛が存在
- 触診で握雪感(ガスを示唆)
- 水疱性病変 皮膚壊死、斑状出血

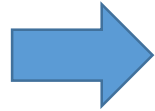
Dennis L. Stevens et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of SSTI: IDSA 2014

- ✓ 皮膚所見がない、または軽いのにすごく痛がっている
 - ✓ 皮膚所見のある部位を超えて痛みや圧痛、腫脹がある
- であれば、積極的にNSTIを疑う

NSTIの病期

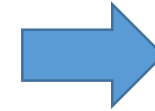
Stage1 (早期)

- 圧痛
- 紅斑
- 腫脹
- 熱感



Stage2 (中期)

- 水疱
- 皮膚の波動
- 皮膚の硬結



Stage3 (後期)

- 血清水疱
- 皮膚の知覚鈍麻
- 握雪感
- 皮膚壊死

Wong and Wang. The diagnosis of necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 2005

→所見のそろっていない早期の段階でNSTIを想起できるかが重要

LRINEC scoreの限界

- LRINEC scoreとは、CRP,WBC,Hb,Na,Cr,血糖を点数化してNSTIの診断に用いるツールの事
- 13点中6点以上であれば陽性予測値92%、陰性予測値96%でNSTIの予測が可能としている

Chin-Ho Wong et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis)score:
A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other softtissue infections. Crit Care Med 2004 Vol.
32

- 当然だが、病初期では採血結果に変化が出ないことも多く、早期のNSTIの診断や除外には限界がある
- 実際、LRINECスコアが「0」であった壊死性筋膜炎の報告もある

Wilson MP et al.A case of necrotizing fasciitis with a LRINEC score of zero.J Emerg Med 2013

診断

- NSTIは典型的には筋膜を主座として広がっていくが、その理由は筋肉と比べて筋膜の血流が少ないためである
- そのため、初期にはその表層の組織（皮膚や皮下組織）には所見が出ず、見た目だけでは分からない
- 外科的な試験切開は、NSTIを診断するための「唯一の方法」であり、さらに他の皮膚軟部組織感染症との鑑別、適切な培養検体の採取、さらには治療（デブリードマン）にもつながる

Up to date .Necrotizing soft tissue infections

疾患を疑えば外科あるいは整形外科、皮膚科、形成外科等に積極的にコンサルトし、試験切開を行う事が診断への一番の近道である

画像検査

- NSTIにおけるCT検査やMRI検査は、液体貯留や筋膜肥厚などの所見が診断に有用な場合があるが、その感度や特異度の評価は一定していない

Dennis L. Stevens et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of SSTI: IDSA 2014

- 組織のガスの存在は主に複数菌感染やクロストリジウム属のガス壊疽で認められ、あれば診断に有用な情報だが、その感度は低いいためガスがなくてもNSTIは否定できない
- NSTIは進行が非常に速いため、画像検査を行う事で**外科的な切開やデブリードマンの施行が遅れてはならない**

Up to date .Necrotizing soft tissue infections.

Mandell et al: Principles and practice of infectious diseases: 8th edition. Necrotizing Fasciitis.

NSTIを疑う(試験)切開部位の所見

- 肉眼的に灰色で、壊死した筋膜(や他の軟部組織)
- 出血が少ない: 局所の血栓形成の影響
- dish water: 食器を洗った際にみられるような白色で濁ったさらさらとした液体
※「膿」が出る事はまれである
- 収縮しない筋肉
- finger test陽性: 指を入れると組織が簡単に剥がれる

Daniel A. Anaya et al: Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management.Clin Infect Dis 2007

→これらの所見があればNSTIの可能性が高く、可及的速やかに外科的なデブリードマンを行う

グラム染色と培養検査

- NSTIでは血液培養の陽性率が高く、特にA群溶連菌による壊死性筋膜炎ではおよそ60%に達する
- misleadingを避けるため、創部表面からではなく、必ず**深部の感染組織**を培養に提出する

DennisL.Stevens et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of SSTI: IDSA 2014

- 壊死組織のグラム染色によって、複数菌による感染か、単一菌による感染かの区別がつくことが多い

Mandell et al:Principles and practice of infectious diseases:8th edition.Necrotizing Fasciitis.

※ただしグラム染色の結果のみで、初期に狭域な抗菌薬を使用する事は避け、培養の途中経過や薬剤感受性結果に基づいて最適な抗菌薬を選択する

抗菌薬 -複数菌-

Table 4. Treatment of Necrotizing Infections of the Skin, Fascia, and Muscle

※次ページに続く

Type of Infection	First-line Antimicrobial Agent	Adult Dosage	Pediatric Dosage Beyond the Neonatal Period
Mixed infections	Piperacillin-tazobactam plus vancomycin	3.37 g every 6–8 h IV 30 mg/kg/d in 2 divided doses	60–75 mg/kg/dose of the piperacillin component every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV
	Imipenem-cilastatin	1 g every 6–8 h IV	N/A
	Meropenem	1 g every 8 h IV	20 mg/kg/dose every 8 h IV
	Ertapenem	1 g daily IV	15 mg/kg/dose every 12 h IV for children 3 mo–12 y
	Cefotaxime plus metronidazole or clindamycin	2 g every 6 h IV 500 mg every 6 h IV 600–900 mg every 8 h IV	50 mg/kg/dose every 6 h IV 7.5 mg/kg/dose every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV

Dennis L. Stevens et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of SSTI: IDSA 2014

- 初期治療はカルバペネムorピペラシリン・タゾバクタム＋クリンダマイシン±バンコマイシン等を選択し、とにかく「外さない」ように広域かつ数種類の抗菌薬を組み合わせる
- 培養結果を参考に、可能であれば最適治療にde-escalationしていく

抗菌薬 -単一菌-

※前ページの続き

<i>Streptococcus</i>	Penicillin plus clindamycin	2–4 million units every 4–6 h IV (adult) 600–900 mg every 8 h IV	60 000–100 000 units/kg/dose every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafcillin Oxacillin Cefazolin Vancomycin (for resistant strains) Clindamycin	1–2 g every 4 h IV 1–2 g every 4 h IV 1 g every 8 h IV 30 mg/kg/d in 2 divided doses IV 600–900 mg every 8 h IV	50 mg/kg/dose every 6 h IV 50 mg/kg/dose every 6 h IV 33 mg/kg/dose every 8 h IV 15 mg/kg/dose every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV
<i>Clostridium</i> species	Clindamycin plus penicillin	600–900 mg every 8 h IV 2–4 million units every 4–6 h IV (adult)	10–13 mg/kg/dose every 8 h IV 60 000–100 000 units/kg/dose every 6 h IV
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Doxycycline plus ciprofloxacin or ceftriaxone	100 mg every 12 h IV 500 mg every 12 h IV 1 to 2 g every 24 h IV	Not recommended for children but may need to use in life-threatening situations
<i>Vibrio vulnificus</i>	Doxycycline plus ceftriaxone or cefotaxime	100 mg every 12 h IV 1 g qid IV 2 g tid IV	Not recommended for children but may need to use in life-threatening situations

(連鎖球菌)

ペニシリンG+クリンダマイシン

(黄色ブドウ球菌)

MSSA: セファゾリン

MRSA: バンコマイシン

(クロストリジウム属)

クリンダマイシン+ペニシリン

(*Aeromonas hydrophila*)

ドキシサイクリン+

シプロフロキサシンorセフトリアキソン

(*Vibrio vulnificus*)

ドキシサイクリン+

セフトリアキソンorセフォタキシム

クリンダマイシンに関して

- A群溶連菌は毒素を産生することで組織の壊死を進行させる
- そのため蛋白(毒素)合成阻害薬であるクリンダマイシンを追加する事が推奨されている
- またA群溶連菌のNSTIにおいて、 β ラクタム系抗菌薬よりもクリンダマイシンはより有効である事が示されている

Zimbelman J, et al. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment

for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1096–100.

治療 デブリードマン

- デブリードマンなしではNSTIの治療は見込めないため、可能な限り早期にかつ確実にデブリードマンを行う事が生存率の上昇につながる

Daniel A. Anaya et al: Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management.Clin Infect Dis 2007

- ある報告では、24時間以上の手術の遅れが、唯一死亡率上昇に関連していた($p < 0.05$, relative risk=9.4)

Wong et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality.

J Bone Joint Surg Am 2003

デブリードマンの実際

- 「生きている」組織に到達するまで、積極的に全ての壊死組織を除去することが目標である
- 創部は閉創せず、24時間前後に創部の再評価を行い、再び壊死組織が存在していれば同様に除去を行う
- 完全に壊死組織を除去したのちに閉創を行う

Up to date .Necrotizing soft tissue infections.

Mandell et al:Principles and practice of infectious diseases:8th edition.Necrotizing Fasciitis.

治療 免疫グロブリン(IVIG)は有効か？

- A群溶連菌による壊死性筋膜炎(毒素性ショック症候群)において、非投与群に比して、高用量のIVIG投与群では若干死亡率を下げたが、統計学的な有意差は認めなかった

**Darenberg et al. Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome:
A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis 2007**

- A群溶連菌によるNSTIでは使用を考慮してもよいかもしれない
- しかし、本邦で一般的に使用されるIVIGの用量と比べて、この文献では高用量(0.5-1.0g/kg)を使用している事に注意

本症例の経過①

- NSTIを疑い、晶質液の急速投与、ノルアドレナリンの持続静注、血液培養を2セット採取した上で、MEPM1g+CLDM600mg+VCM1gの投与を行った
- 皮膚科にコンサルトしつつ、到着までの間にCTを施行し、下腿～大腿に筋膜肥厚と筋腫大を認めた
- 救急外来で皮膚科医師にて試験切開、dish waterを認め、finger test陽性であった 深部の組織を培養に提出 ＊グラム染色でGPC-chainが単一で(＋)
- 同日、皮膚科と整形外科医師にて緊急手術
下腿、大腿の筋膜を中心に広範囲に壊死組織を認め、デブリードマン施行

本症例の経過②

- day2: 手術室で創部の確認を行い、一部にデブリードマンを再施行
血液培養、組織培養よりGPC-chain(溶血+)が陽性
- day3: 培養途中経過でA群β溶連菌が強く疑われた
MEPM+CLDM+VCM→ABPC(* 当院はPCG採用なし)+CLDMにde-escalation
- day7: 血培2セットと組織培養よりA群β溶連菌(*Streptococcus pyogenes*)を
同定した そのままABPC+CLDMを継続した
- 全身状態安定し、デブリードマンも不要となり、抗菌薬を計2週間投与し終了した
- 入院6週間後に独歩で退院となった

各科との連携・協力

- 上述のように、NSTIの重症度や高い致死率を考えると、複数の科が連携し、かつ迅速な対応が求められる
- そのため、私見であるが、この疾患が目の前に現れた際にこういったアプローチをするかを各医療機関の中で普段から共有しておく事が重要と考えている
- 当院では総合内科が初期対応や全身管理を行いつつ、皮膚科や整形外科が協力して外科的な対応するというコンセンサスがある
- 人事異動で人が変わっても同様の対応ができるように、毎年院内勉強会等で情報を共有、対応の方法を確認している
 - * 2016年度以降も継続して確認を行う予定

Take Home Message

- ✓ 壊死性軟部組織感染(NSTI)は、免疫不全がない健常者にも起こり得る
- ✓ 感染部位の試験切開が、NSTIにおける唯一の確定診断の方法であり、外科医との密接な連携が必要
- ✓ 画像検査に時間を消費し、外科医へのコンサルトが遅れてはならない
- ✓ 救命のためには、速やかな壊死組織のデブリードマンが必須
- ✓ 初期治療ではbroad-spectrumな抗菌薬を選択し、培養結果を鑑みて最適治療への変更を検討する