

シリーズ 原因微生物の推定・同定のための検査法 8

骨関節感染症領域について

よし ざわ さだ こ
吉 澤 定 子
Sadako YOSHIKAWA

はじめに

骨・関節領域の感染症としては、大きく骨髓炎と関節炎に分けられる。骨髓炎は、治療に難渋する感染症の1つであり、進行性の骨破壊と腐骨の形成がその病態を形成するが、その成り立ちから血行性に播種されたもの、隣接する皮膚軟部組織から波及したものの、外傷や手術などに伴い直接的に感染したものに大別され、また経過から急性と慢性に分類される。関節炎は、異物を伴わない化膿性関節炎と、人工関節置換術後にみられる人工関節周囲感染に大別される。本稿では、骨髓炎の病態と骨関節感染症に関する検査法を中心に概説する。

I. 骨髓炎の病態と診断へのアプローチ

骨髓炎の疑いは、病歴、身体所見、および補助的な所見としての臨床検査結果に基づいて判断される。特に画像検査は、診断、病期分類、経過観察に重要であるが、初期の骨髓炎では所見に乏しく、変化がみられるまでに少なくとも10～14日

要す。進行するにつれて骨膜反応など非特異的な所見を認め、さらに進行すると骨透亮像などがみられるようになる。CTやMRIは、早期または病態が不明瞭な場合に有用である¹⁾。化膿性椎体炎が疑われる場合は、傍脊椎または硬膜外膿瘍や椎間板炎の診断も含めて造影MRIが推奨される。また、椎体炎の30～50%に感染性心内膜炎の合併がみられるため、血液培養と心エコーの実施も推奨される。MRIが実施できない場合は、骨シンチやCT、PET-CTを考慮する。骨髓炎の分類と頻度の高い原因微生物を表1、表2に、診断へのアプローチを図1に示す²⁻⁴⁾。骨髓炎の治療期間はしばしば6週間以上を要するため、可能な限り原因微生物を特定することが重要である。抗菌薬投与実施前に、血液培養および骨生検を実施する。以下に、病態別特徴について示す。

1. 血行性の骨髓炎

思春期前の小児に発症することが多いが、高齢者にみられることもある。小児に発症する場合は、骨の成長に伴って血流が豊富な長管骨の骨端部に

表1 骨髓炎の分類

	血行性	直接性
急性の経過をとるもの	小児の多くの骨髓炎、成人の化膿性椎体炎	外傷後や術後骨髓炎など
慢性の経過をとるもの	Brodie 骨膿瘍など	褥創、糖尿病性足壊疽やASOなどによるもの

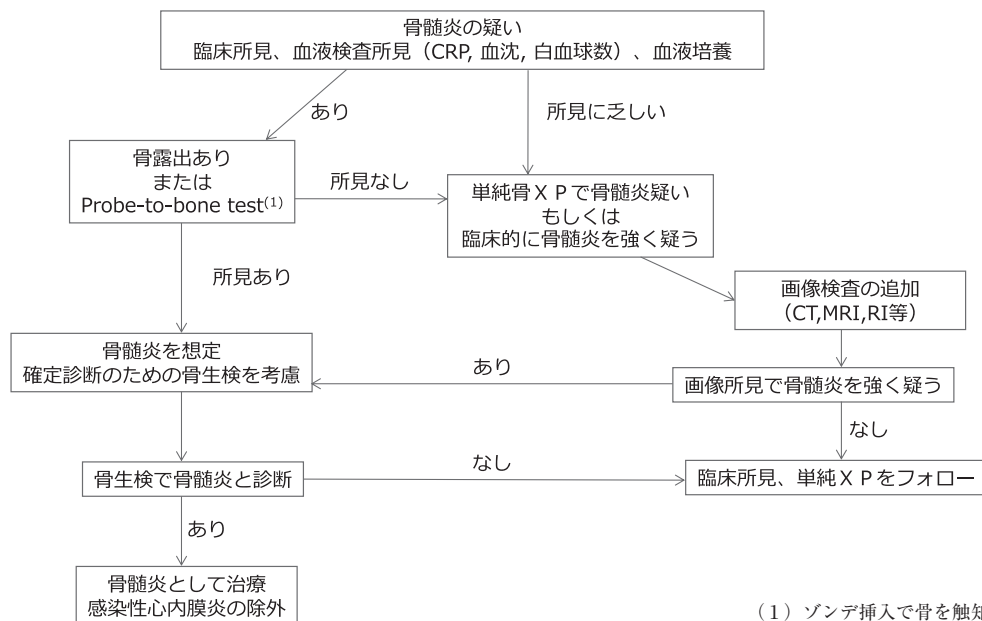
ASO: Arteriosclerosis Obliterans (閉塞性動脈硬化症)

表2 骨髄炎の原因微生物

まれ (<5%)	しばしばみられる (>25%)	高頻度 (>50%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> complex などの非結核性抗酸菌 <i>Candida</i> spp. など	Streptococci Enterococci <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Serratia</i> spp. Anaerobes (<i>Bacteroides fragilis</i> group など)	<u><i>Staphylococcus aureus</i></u> <u>CNS</u>

※下線は特に外傷後の骨髄炎で頻度が高いとされる。

CNS: コアグラウゼ陰性ブドウ球菌



(1) зонデ挿入で骨を触知

図1 骨髄炎の診療アルゴリズム

著者より作成

発症することが多く、部位としては大腿骨、脛骨、上腕骨などの長管骨が多い。一方、成人に発症する場合は骨端線が閉じているため椎体炎として発症することが多い。

1) 小児における急性化膿性骨髄炎

原因菌は年齢によって異なるが、一般的に黄色ブドウ球菌による頻度が高く、その他、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型などが原因菌となりやすい。症状としては、発熱、悪寒、倦怠感、患部の疼痛・腫脹などがみられる。診断は、臨床症状、画像所見、そして血液培養陽性結果により行われることが多く、血液培養を必ず採取する。また、患部（骨）の培養を採取し、原因菌の同定を行うことも重要である。

2) 化膿性椎体炎

皮膚軟部組織感染症や尿路感染、感染性心内膜炎、カテーテル関連血流感染、静脈薬物乱用、呼吸器感染症などを感染巣として血行性に波及し形成される事が多く、しばしば硬膜外膿瘍や腸腰筋膿瘍を伴うことがある。症状としては、腰痛が90%の症例で認められるが、発熱は半分以下の症例でみられるにすぎないので注意が必要である。また、脊髄や神経根の圧迫による運動・感覚障害の出現は、15%程度に認められるのみである。椎体の叩打痛が最も簡便で有用な診察所見である。

原因菌は表2に示すものが主なものであるが、結核性脊椎炎も時にみられることがあるため、特にハイリスク者（長期ステロイド使用中、糖尿病



患者、抗 TNF- α 抗体使用中など) では念頭に置く必要がある。適確な治療を行うためには、原因菌検索を行い、感染の広がりを把握することが重要である。血沈 (ESR) は 90% 以上の症例で亢進しているが、白血球は半分以下の症例で上昇しているに過ぎないとされる。血液培養が陽性となることがあるが、その際は前述のように、感染性心内膜炎の存在に留意する。画像診断は、レントゲン写真は簡便だが感度が低く、MRI がゴールドスタンダードである。ガリウムシンチは患部詳細の描出は困難であるが、病変の概要をとらえるには有用である。CT ガイド下の経皮的生検の感度は 50% とされるが、ターゲット療法を遂行するために可能な限り原因菌検索に努める²⁾。

治療の目標は、感染を鎮静化し、疼痛を緩和し、神経機能を温存し、脊椎の安定性を保つことである。感染した椎体の骨融合がみられるには 12 ~ 24 か月を要すとされ^{5, 6)}、抗菌薬療法は少なくとも 4 ~ 6 週間投与する。排膿できない膿瘍などが併存する場合などでは、さらに長期間投与されることがある。抗菌薬療法が適切であった場合には、50% 以上の症例において血沈が治療開始 1 か月で速やかに低下するとされるが、血沈は種々の病態で亢進することがあるので判断に注意する。経過が良好である場合、定期的な MRI のフォローアップは推奨されず、炎症反応の持続高値、疼痛の持続、新たな神経所見の出現などがみられた際などに、MRI で評価することが推奨される³⁾。

2. 隣接する皮膚軟部組織から波及した骨髄炎

このタイプの骨髄炎として最もよくみられる病態は、糖尿病性骨髄炎である。先進国の糖尿病患者の足潰瘍の年間発生率は約 2% で、糖尿病患者の約 1% が下肢切断に至るとされる⁷⁾。その発症機序は神経障害や血流不全、高血糖などの病態が複合的に相関することによる。足潰瘍はしばしば骨髄炎に進展するが、進行は緩徐で、慢性骨髄炎の病態を形成することが多い。深い潰瘍や大きな潰瘍を認め、骨が露出しているような場合には常に骨髄炎を考慮する必要がある。

具体的な診断法としては、2cm² 以上の潰瘍病変

や、ろう孔に挿入したゾンデが骨に到達するような病変 (probe to bone test 陽性) があれば骨髄炎の合併を考慮する^{4, 8)}。白血球の上昇や血沈の亢進 (しばしば >70mm/h) など、各種炎症反応の上昇が認められるが、軽微な上昇に留まることもある。単純レントゲン検査、MRI 検査や造影 CT を診断の補助とする。核医学検査が早期骨髄炎の診断に有効なことがある。可能な限り抗菌薬投与前に生検による組織培養、深部からの穿刺吸引検体の培養を行い、原因菌検索に努める。*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* 属菌 (β 溶血性レンサ球菌) が原因菌としての頻度が高いが、病態が進行するにつれ Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) や緑膿菌、腸内細菌目細菌、嫌気性菌、その他のブドウ糖非発酵菌など複数菌が病態を形成するようになる。全身状態不良で外科的ドレナージが行われない場合には、慢性骨髄炎として長期投与 (しばしば >3 か月) が行われることもあり、表層の汚染菌の影響を受けないように深部組織から原因菌を同定することは重要である。

3. 直接的な感染に伴う骨髄炎

外傷後や術後には、患部への直接的な感染により骨髄炎の発症がみられることがあるが、インプラントに関連した感染であることが多い。

1) 外傷後骨髄炎

外傷後骨髄炎は骨髄炎の中では頻度が高く、開放骨折に伴う骨髄炎は、骨折部位やタイプ、汚染度にもよるが、発症頻度は 3 ~ 25% とされている。症状としては局所の発赤や発熱、創部離開などがみられるが、症状が乏しいこともあり、骨折部位の骨化遅延や創傷治癒遅延がみられた際に開放骨折後の骨髄炎を疑う。白血球の上昇や血沈の亢進など、各種炎症反応の上昇が認められるが、軽微な上昇に留まることもある。画像診断では、単純 X 線や MRI などの各種画像診断により、病巣の局在性、骨破壊や腐骨の存在を確認するが、単なる外傷後変化を反映している可能性や、異物による影響があることなどを考慮して総合的に判断する必要がある。原因菌としては、創部に付着した正常皮膚常在菌、汚染された土壌中の微生物、ある

いは骨折などへの複数回の手術を通じて獲得された院内由来の菌が含まれる。比較的多い原因菌としては、ブドウ球菌属およびグラム陰性桿菌が挙げられるが、腸球菌、真菌、および非結核性抗酸菌といった、比較的多様な微生物が原因となる場合も報告されているため、可能な限り抗菌薬投与前に深部骨病巣より検体採取し、原因菌検索に努める^{2, 9)}。

2) 術後骨髄炎

術後骨髄炎はインプラント感染として発症することが多い。症状としては、早期に発症する場合は発熱や創部の疼痛・離開などを伴うが、慢性的な経過や病原性の乏しい原因菌ではこのような症状を伴わないことが多い。診断は、血液培養、創部の深部からの培養、骨の培養等により確定する。原因菌としては、早期術後感染では黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌、連鎖球菌、グラム陰性菌、腸球菌によるが、慢性的な感染では表皮ブドウ球菌や *Cutibacterium acnes* などの皮膚常在菌が多い¹⁰⁾。インプラントが除去できない場合では、12週間以上の治療が必要であることもあり、可能な限り原因菌を突き止めることが求められる。

II. 骨関節感染症の原因菌検査

1. 微生物検査

培養検査は、骨関節感染症の診断におけるゴールドスタンダードとされている。しかし、培養法は感度が十分でないことがあり、外傷後骨髄炎の約10%は培養陰性との報告もある^{11, 12)}。検体採取・搬送・処理・培養法・結果解釈にいたるすべての過程が、正確な培養検査結果に影響をおよぼす。スワブ（綿棒）培養は、組織培養と比べて感度が低く、汚染リスクが高いことが知られており、清潔に採取した組織培養が推奨される^{13, 14)}。組織検体の培養感度を高めるためには、採取検体は少なくとも2か所以上、可能であれば5か所以上から個別に採取することが推奨されている^{12, 15, 16)}。特異度を高めるためには、可能であれば抗菌薬を採取前2週間は投与せず、検体は手術の最初に採取し、抗菌薬は検体採取後に速やかに開始することが推奨されている¹⁵⁾。外傷性骨

髄炎の確定診断としては、少なくとも2つの異なる検体から同一の菌が検出されることとされており¹⁷⁾、採取時の交差汚染を防ぐことが重要である。採取後の検体は、迅速に検査室へ搬送すべきであり、搬送遅延による菌の死滅が培養陰性の一因と考えられている¹⁸⁾。これらの点に留意して検体採取から検査までの工程を標準化し、実践することにより、骨関節感染症診断における培養陽性率が向上することが示されている¹⁹⁾。

2. 遺伝子検査

人工関節感染症（PJI）においては、培養感度を高めるためにさまざまな研究が試みられているが、依然として約15%に至る症例が培養陰性とされる²⁰⁾。一方で、培養陰性の滑液検体の90%以上から細菌の核酸が検出されたとの報告があり²¹⁾、検査室診断の感度を向上させる手段として、分子診断技術の活用が検討されている²²⁾。これまでは主に一般的な原因菌を対象としたPCR法が用いられてきたが²³⁾、実施可能な施設は限られる現状があった。

近年、複数の原因菌および薬剤耐性マーカーを同時検出するようなマルチプレックスパネルが商業的に利用可能になってきている^{24, 25)}。日本でも2024年2月にBioFire[®]関節感染症パネルが承認され、1パネルで黄色ブドウ球菌をはじめとする29項目の細菌、カンジダ属菌、および8項目の薬剤耐性遺伝子（CTX-M、IMP、KPC、*mecA/C* and MREJ（MRSA）、NDM、OXA-48-like、*vanA/B* 及びVIM）の計39項目を同時に約1時間で検出することが可能となった（表3）²⁶⁾。大規模研究の結果も示されてきており、米国で行われた関節液1,544検体を対象とした研究では感度90.5%、特異度99.6%であったと報告されている。一方、パネルに含まれていないコアグラゼ陰性ブドウ球菌（CNS）や *C. acnes* は、培養法でのみ検出されていた²⁷⁾。欧州34拠点から回収された関節液1,527検体の研究成果でも、培養結果と比較して異物のない化膿性関節炎では感度88.4%、人工関節感染では85%であった。この研究では、黄色ブドウ球菌やレンサ球菌以外にも、*Kingella kingae* や *Neisseria*



表3 BioFire® 関節感染症パネルにおいて検出可能な項目

一般菌	グラム陽性菌	<i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Cutibacterium avidum/granulosum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Fingoldia magna</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Peptoniphilus</i> spp., <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , 及び <i>Streptococcus</i> spp.
	グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter cloacae</i> complex, <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Kingella kingae</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> group, <i>Morganella morganii</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella</i> spp. 及び <i>Serratia marcescens</i>
真菌	<i>Candida</i> spp.	
薬剤耐性遺伝子	CTX-M, IMP, KPC, <i>mecA/C</i> and MREJ (MRSA), NDM, OXA-48-like, <i>vanA/B</i> 及び VIM	

文献 26) を基に著者より作成

gonorrhoeae といったまれな菌についても培養法より良好な同定結果を示した²⁸⁾。

このような結果から、CNSや*C. acnes*などのように同定パネルに含まれていないような菌種が原因となっている可能性や、常在細菌叢や環境由来菌による汚染の可能性には留意して、結果は慎重に解釈する必要がある。また、遺伝子は死菌からも検出されるため、検出された菌が生菌か死菌か判断することは困難である。さらに、耐性遺伝子は把握できるものの、実際の薬剤感受性については不明であり、検査費用も高価であるため、遺伝子検査法はその特性を十分に理解した上で、従来の培養法の補助として用いられることが望ましい。

おわりに

骨髄炎をはじめとする骨関節感染症では、4～6週間以上にわたる長期抗菌薬治療が必要とされる。そのため、原因菌を正確に同定し、適切な標的治療を行うことが、患者予後の改善につながる。骨関節感染症の病態や原因微生物を理解し、臨床所見を踏まえたうえで、正確な検体採取、適切な検査法の選択、結果の的確な解釈を行うことが求められる。培養検査は、依然として診断の基本であるが、感度には限界がある。

近年では、マルチプレックスパネルを用いた高感度な遺伝子検査の導入が進み、より迅速かつ包括的な病原体検出が可能となっている。一方で、パネルに含まれていない菌が原因である場合や、検出感度

の向上に伴い検体採取の厳密さや、結果の慎重な解釈がこれまで以上に重要となった。薬剤感受性検査の結果は長期にわたる治療方針の決定に不可欠であり、遺伝子検査は培養検査の補完的手段として適切に活用することで、より質の高い骨関節感染症診療の実現につながると考えられる。

文 献

- 1) Glaudemans AWJM, Jutte PC, Cataldo MA, et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(4):957–970.
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会. 2023;11.
- 3) Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 infectious 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):e26-46.
- 4) Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Oct 2; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad527>
- 5) Zhang T, Hu J, Wu J, Liu J, et al. One-stage posterior debridement and fusion combined with irrigation and drainage for the treatment of postoperative lumbar spondylodiscitis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018 July; 52(4):277–282.
- 6) Hamed M, Brandecker S, Lampmann T, et al. Early fusion outcome after surgical treatment of single-level and multi-level pyogenic spondylodiscitis: experience at a level 1

- center for spinal surgery-a single center cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2023 Feb 15; **18**(1):107.
- 7) 一般社団法人日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂; 2024.
 - 8) Butalia S, Palda V, Sargeant R, et al. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA.* 2008 Feb 20; **299**(7):806–813.
 - 9) Kindsfater K, Jonassen EA. Osteomyelitis in grade II and III open tibia fractures with late debridement. *J Orthop Trauma.* 1995 Apr; **9**(2):121–127.
 - 10) Tai DBG, Patel R, Lovecchio F, et al. State-of-the-art review: Diagnosis and management of spinal implant infections. *Clin Infect Dis.* 2024 Dec 17; **79**(6):e65–71.
 - 11) Gitajn IL, Heng M, Weaver MJ, et al. Culture-negative infection after operative fixation of fractures. *J Orthop Trauma.* 2016 Oct; **30**(10):538–544.
 - 12) Stevenson MC, Slater JC, Sagi HC, et al. Diagnosing fracture-related infections: Where are we now? *J Clin Microbiol.* 2022 Feb 16; **60**(2):e0280720.
 - 13) Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, et al. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Oct; **471**(10):3196–3203.
 - 14) Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, et al. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2002 May 16; **2**(1):8.
 - 15) Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, et al. Diagnosing fracture-related infection: Current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma.* 2020 Jan; **34**(1):8–17.
 - 16) Peel TN, Spelman T, Dylla BL, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2017 Jan; **55**(1):234–243.
 - 17) Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury.* 2017 Aug 24; **49**(3):505–510.
 - 18) Parikh MS, Antony S. A comprehensive review of the diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. *J Infect Public Health.* 2016 Sept; **9**(5):545–556.
 - 19) Hellebrekers P, Rentenaar RJ, McNally MA, et al. Getting it right first time: The importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. *Injury.* 2019 Oct; **50**(10):1649–1655.
 - 20) Palan J, Nolan C, Sarantos K, et al. Culture-negative periprosthetic joint infections. *EFORT Open Rev.* 2019 Oct 7; **4**(10):585–594.
 - 21) Bereza P, Ekiel A, Auguściak-Duma A, et al. Comparison of cultures and 16S rRNA sequencing for identification of bacteria in two-stage revision arthroplasties: preliminary report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Mar 25; **17**(1):138.
 - 22) Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr; **27**(2):302–345.
 - 23) Yang F, Choe H, Kobayashi N, et al. An automated real-time PCR assay for synovial fluid improves the preoperative etiological diagnosis of periprosthetic joint infection and septic arthritis. *J Orthop Res.* 2021 Feb; **39**(2):348–355.
 - 24) Lee RA. Clinical performance evaluation of the BioFire Joint Infection Panel. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology;* 2024 Nov 13; **62**(11):e0102224.
 - 25) Lafeuille E, Jauréguiberry S, Devriese F, et al. First evaluation of the automated-multiplex-PCR Unyvero ITI G2 cartridge for rapid diagnosis of osteo-articular infections. *Infect Dis Now.* 2021 Mar; **51**(2):179–186.
 - 26) ビオメリュージャパン株式会社. BioFire 関節感染症パネル 添付文書. 2025年2月.
 - 27) Pascual S, Noble B, Ahmad-Saeed N, et al. Potential value of a rapid syndromic multiplex PCR for the diagnosis of native and prosthetic joint infections: a real-world evidence study. *J Bone Jt Infect.* 2024 Feb 28; **9**(1):87–97.
 - 28) Esteban J, Salar-Vidal L, Schmitt BH, et al. Multicenter evaluation of the BIOFIRE Joint Infection Panel for the detection of bacteria, yeast, and AMR genes in synovial fluid samples. *J Clin Microbiol.* 2023 Nov 21; **61**(11):e0035723.