

症 例

α-defensin 測定が有用であった両側人工膝関節周囲感染後再置換の 1 例

加藤 健一, 小泉 泰彦, 高橋 寛, 山本 真一

横浜労災病院整形外科

(平成 30 年 4 月 19 日受付・特急掲載)

要旨：人工関節周囲感染 (periprosthetic joint infection, 以下 PJI) には確実な検査方法がなく, その診断は必ずしも容易ではない. 感染鎮静化の判断に, α-defensin 測定が有用であった両側人工膝関節周囲感染後再置換の 1 例を経験したので報告する. 【症例】73 歳, 女性. 両側人工膝関節全置換術から 1 年後に, 両膝痛を主訴に当科を受診した. 関節水腫があり, WBC 6,400/μl, CRP 7.19 mg/dl で, 関節穿刺にてグラム陽性球菌が検出された. インプラントは温存した上で, デブリードマンとインサート交換を行うも感染鎮静せず, 2 週間後にインプラントを抜去し, バンコマイシン含有セメントスペーサーを留置した. 4 週間後に CRP が陰性化したため, 抗生物質投与を終了した. さらに 3 週間後に, Synovasure[®]を用いて両側膝関節液内の α-defensin 陰性を確認したうえで, 両側人工膝関節再置換術を行った. 術後 6 週時点で CRP は陰性化し, 両膝関節屈曲 100° 伸展 0° で疼痛もなく, T 字杖歩行で退院となった. 【考察】PJI において人工関節抜去後, 抗生物質含有セメントモールド留置, 抗生物質投与と治療を進めていく上で, 鎮静化の判断や再置換時期に関しては一定の見解がない. 今回, 局所の理学所見で感染徴候がなく, 血液生化学検査の炎症反応と関節液培養検査の陰性化の確認に加え, α-defensin の測定を行うことで再置換手術の時期を決定した. 【まとめ】PJI 鎮静化と適切な再置換手術時期の判断に α-defensin 測定が有用であった.

(日職災医誌, 66 : 308—314, 2018)

—キーワード—

α-defensin, 人工関節周囲感染, 人工関節再置換

はじめに

人工関節周囲感染(periprosthetic joint infection, 以下 PJI) は, 初回人工関節置換術での発生頻度が 0.2~3.4% 前後と報告されており¹⁾, 人工関節置換術における重篤な合併症である. その診断は必ずしも容易ではなく, 発熱や局所所見, 採血結果, 関節液の性状と培養結果から総合的に判断する. 治療については, 米国感染症学会から「人工関節感染の診断と治療: 米国感染症学会による実践的臨床ガイドライン」²⁾が発表されている. 早期感染で瘻孔がなく, インプラントに弛みがないものに関しては, インプラントを温存して洗浄・デブリードマンを行う. 遅発性感染で弛みを伴う場合はインプラントを抜去し, 十分な洗浄・デブリードマンを行った後に一期的に再置換を行う場合と, 抗生剤含有セメントモールドを挿入して感染の鎮静化を待ち, 二期的に再置換術を行う方法がある.

今回, 感染の鎮静化が「いつ」なのか, すなわち再置

換の適切な時期の判断に α-defensin の測定が有用であった両側人工膝関節周囲感染後再置換の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

症 例 : 73 歳, 女性

当科にて両側変形性膝関節症に対して左人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty, 以下 TKA) を行い, その 2 カ月後に右 TKA を行った. 右 TKA 後 8 カ月頃から両膝痛が出現し, 術後 1 年に当科を受診した. 局所の熱感とは明らかではないものの関節水腫があり, 血液検査では WBC 6,400/μl であったが, CRP 7.19mg/dl と上昇していた. 糖尿病や関節リウマチ (以下 RA) など compromised host となる既往はなかった. 単純 X 線では, 明らかなインプラント周辺の弛みはなかった (図 1). 両膝関節穿刺を行うと, ともに黄褐色粘稠液が 20ml 引け, 各々グラム染色は陰性であったが, 2 週後に関節液細菌培養にていずれもグラム陽性球菌陽性となった. 感染症

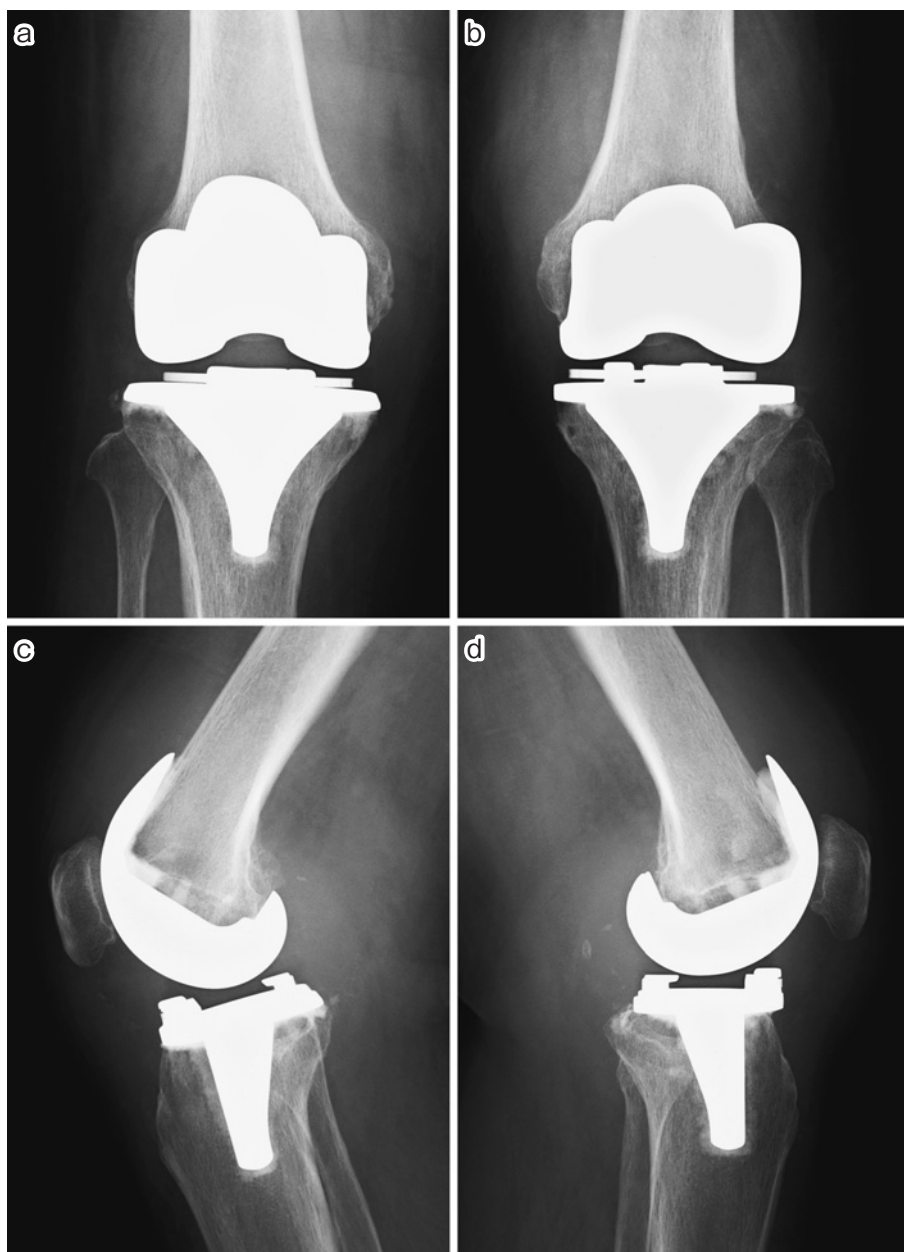


図1 当科受診時の両膝関節単純X線
a. 右正面 b. 左正面 c. 右側面 d. 左側面

状出現から早期であり、インプラントの弛みもないため、両膝関節内の洗浄・デブリードマンとインサート交換のみを行い、インプラントは温存した。術中所見として、関節液は両側とも膿性であり、炎症性滑膜の増生に加えインプラント周囲に debris が付着していた。術中関節液培養で、原因菌は *Streptococcus agalactiae* と判明した。術後の抗生物質は、初回の洗浄・デブリードマン手術から関節液培養が確定するまでは、テイコプラニン、リファンピシン、ST 合剤の 3 剤を使用し、*Streptococcus agalactiae* 確定後には、ペニシリン G、クリンダマイシンと ST 合剤の 3 剤を投与した。また、高圧酸素療法も併せて行った。

2 週後に再び 38℃ 台の発熱があり、CRP も 8.52mg/dl

と再上昇し、単純 X 線上で radiolucent line が出現したため (図 2)、インプラントを抜去し、感受性のあるバンコマイシン含有セメントスペーサーを留置して、術前からの抗生物質は投与を継続した。4 週間後に CRP が陰性化したために、抗生物質投与を一旦終了した。終了後 3 週には、理学所見上の感染徴候再燃や血液検査での炎症反応上昇もなかった。この時点で両膝関節穿刺を行い、培養陰性の確認に加え、 α -defensin 測定キット (Synovasure[®]) を用いて陰性であることを確認した。人工膝関節抜去から合計 7 週間の待機期間を経て、両側同時人工膝関節再置換術を行った (図 3)。術後 6 週には感染徴候の再燃はなく、CRP も陰性化し、両膝関節屈曲 100° 伸展 0° で疼痛もないため、T 字杖歩行にて自宅退院となった。

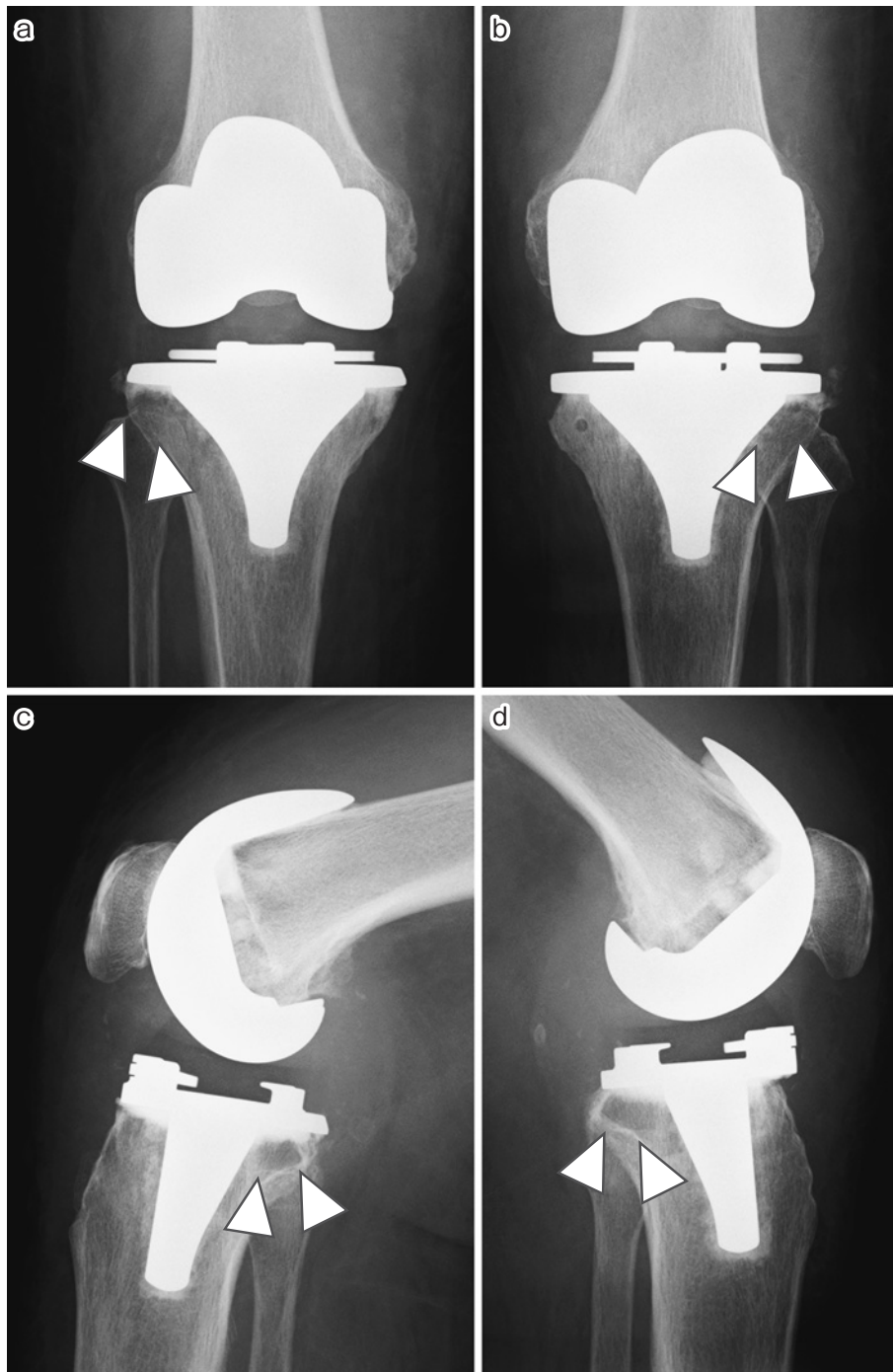


図2 インプラント抜去前の単純X線（白矢頭：radiolucent line）
a. 右正面 b. 左正面 c. 右側面 d. 左側面

再置換術後6カ月の現在，感染徴候の再燃はなく，外来通院継続中である。

考 察

PJIは，その頻度は決して高くはないが，一度罹患すると治療に難渋することが多い。その治療法は，人工関節の温存と抜去に大別される。温存可能な場合は，主に感染発症早期であることが重要とされ，Tumuraらは感染発症から3週間以内にデブリードマンと持続洗浄を行う

ことによる温存率は80%と報告している³⁾。また，石井らは感染発症2週以降に治療開始して人工関節を温存できた例はなかったと報告しているため⁴⁾，早期に確実にPJIを診断することが重要と考えられている。

Musculoskeletal infection society (MSIS)にてPJI診断基準が作成され⁵⁾，理学所見，血液生化学検査，関節液から総合的に判断し診断をすることが必要とされているが（表1，2），その診断は必ずしも容易ではない。血液生化学検査でのCRP（感度87%，特異度77%），白血球数（感



図3 再置換術後の単純X線
a. 右正面 b. 左正面 c. 右側面 d. 左側面

度 89%, 特異度 92%) はピロリン酸カルシウム結晶沈着症でも上昇がみられ, 関節液培養 (感度 64%, 特異度 97%) は感度が低い⁶⁾. 一方, α -defensin は好中球から放出される抗菌ペプチドであり, あらゆる病原菌に同等に発現し自然免疫として機能しており, PJI のバイオマーカーとして用いられている⁷⁾. PJI に対して感度 97%, 特異度 96% といずれも高く, 従来の方法に加えて併用すると, より早期の診断や感染の鎮静化の判断の助けとなる^{7)~9)}. また, 病原菌によらず α -defensin は検出され, 抗生物質の影響も受けないうえに, RA など全身性炎症状態でも病原菌がなければ α -defensin は検出されないし,

先行の抗生物質治療が行われていても, 関節液培養陰性であっても病原菌がいれば α -defensin は検出される¹⁰⁾. 欧州では α -defensin 測定キット (Synovasure[®]) を用いた PJI 治療のプロトコールも既に発表されている (表 3)¹¹⁾. 同プロトコールでは α -defensin が陽性なら感染として治療し, 陰性なら非感染として治療するとされており, α -defensin の感度と特異度の高さが伺える.

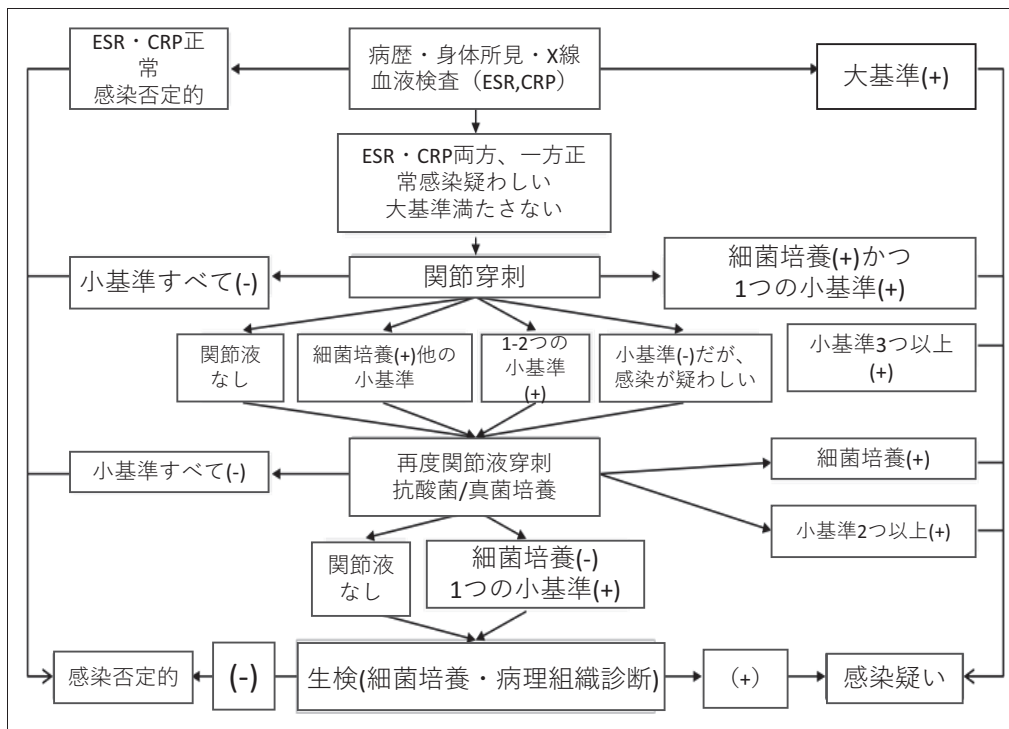
本症例では, 受診早期には関節液培養は陰性であり, PJI の診断に至るまで時間を要したため, 外科的介入が遅れた可能性がある. 実際, 一旦インプラント温存を試みたが, 最終的には抜去せざるを得なかった. 仮に初診

表1 Musculoskeletal infection society (MSIS) 診断基準

<p>基準 以下の大基準のいずれかを満たす場合、 または小基準の内少なくとも3項目以上を満たす場合を PJI と診断する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大基準 <ul style="list-style-type: none"> ・2検体以上から同一菌種の細菌培養陽性 ・関節に到達する瘦孔の形成 ・小基準 <ul style="list-style-type: none"> ・血清 CRP 値及び ESR の上昇 ・関節液中白血球数の上昇または白血球エステラーゼ（白血球試験）陽性+ ・関節液中好中球分画（%）の上昇 ・人工関節周囲組織の病理組織学的評価陽性（好中球浸潤） ・1検体のみの細菌培養陽性
--

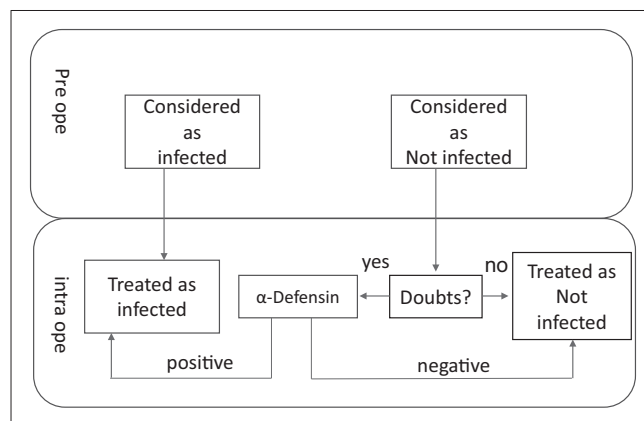
(参考文献5より改変引用)

表2 Musculoskeletal infection society (MSIS) 診断フローチャート



(参考文献5より改変引用)

表3 α-defensin 測定キット (Synovasure®) を用いた PJI 治療プロトコル



(参考文献11より改変引用)

時に α -defensin 測定キットを使用し、PJI の早期発見ができていれば、より早期に手術を行いインプラントが温存できた可能性がある。現在、人工関節抜去後の感染鎮静や再置換時期の判断に関しては、gold standard は存在しないため、理学所見、血液生化学検査、関節液培養から総合的に判断する必要がある。本症例では、インプラント抜去後にバンコマイシン含有セメントスペーサーを留置し、抗生物質投与を継続して、局所の感染徴候改善、血液検査での炎症反応鎮静化、関節液培養陰性化を確認した時点で α -defensin 測定を行い、両側陰性であった。そして、 α -defensin 陰性をもって感染の鎮静化と判断して両側再置換術を行い、術後6カ月と短期間ではあるが感染の再燃はない。今後さらなる経過観察が必要であるが、感染の鎮静化、再置換術の時期の判断に α -defensin は有用であったと思われる。 α -defensin 測定キットは現在まだ高価であり、PJI が疑わしい症例全てに行うことは医療経済上難しいが、今後の普及に伴い PJI の早期発見から早期外科的介入、インプラント温存率の上昇につながることに期待したい。

まとめ

α -defensin 測定が有用であった両側人工膝関節周囲感染後再置換の1例を経験した。PJI に対する α -defensin 測定は感度・特異度ともに高く、信頼性の高い検査であり、再置換術実施前に検査することで、これまで以上に適切に感染鎮静化と再置換時期を判断する一助になると考えられた。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文献

- 1) 人工関節学会人工関節登録制度事務局：TKA/UKA/PFA レジストリー統計. 2017-03-31. <http://jsra.info/pdf/TKA20170331.pdf> (参照 2018-4-5).
- 2) 久保健児：人工関節感染の診断と治療. 米国感染症学会による実践的臨床ガイドライン. 2014-09-25. https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/20140925%E3%80%80%E2%98%85PJI%20IDSA%20the%20final%20file%20including%20figures%20and%20tables.pdf (参照 2018-4-5).
- 3) Tumura H, Ikeda S, Ono T, et al: Synovectomy, debride-

ment, and continuous irrigation for infected total knee arthroplasty. *Int Orthop* 29 (2): 113—116, 2005.

- 4) 石井隆雄, 斎藤 修, 森 聖, 他：当科における TKA 後感染例に対する治療成績. *日本関節病学会誌* 30 (2) : 101—107, 2011.
- 5) Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al: New definition for periprosthetic joint infection: From the workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 469 (11): 2992—2994, 2011.
- 6) Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, et al: Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol* 50 (11): 3501—3508, 2012.
- 7) Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al: Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 96 (17): 1439—1445, 2014.
- 8) Saleh A, Ramanathan D, Siqueira M, et al: The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg* 25 (11): 763—772, 2017.
- 9) Lee Y, Koo K, Kim H, et al: Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 99 (24): 2077—2084, 2017.
- 10) Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, et al: The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. *Clin Orthop Relat Res* 474 (7): 1610—1615, 2016.
- 11) Borens O, Corona PS, Frommelt L, et al: Algorithm to Diagnose Delayed and Late PJI: Role of Joint Aspiration. *A Modern Approach to Biofilm-related Orthopaedic Implant Infections*, *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health* Volume 5. Drago L, editor. Springer International Publishing, 2017, pp 101—111.

別刷請求先 〒222-0036 神奈川県横浜市港北区小机町
3211
横浜労災病院整形外科
加藤 健一

Reprint request:

Kenichi Kato
Department of Orthopaedic Surgery, Yokohama Rosai Hospital, 3211, Kozukue-cho, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa Pref., 222-0036, Japan

The α -defensin Assay was Useful in Revision Reconstruction of Infected Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Case Report

Kenichi Kato, Yasuhiko Koizumi, Hiroshi Takahashi and Shinichi Yamamoto
Department of Orthopaedic Surgery, Yokohama Rosai Hospital

There is no reliable test to rule out periprosthetic joint infection (PJI), therefore it is not always easy to diagnose PJI. We report a case of revision reconstruction of infected bilateral total knee arthroplasty (TKA), where the α -defensin assay was useful to judge infectious remission. Case: A 73-year-old female visited our hospital one year after bilateral TKA. She complained both knee pain with joint effusion. Laboratory data showed white blood cells 6,400/ μ l and C-reactive protein (CRP) 7.19 mg/dl. Arthrocentesis detected gram-positive bacteria in both synovial fluids. Then, we initially tried to save the implants with debridement of infectious synovium and exchanging inserts. Two weeks after administration of antibiotics however, because of persistence of infection, we removed the prosthesis and placed the vancomycin impregnated cement spacer. Four weeks later, CRP became negative, then we ceased antibiotics. After 3 weeks, we confirmed α -defensin as negative in bilateral synovial fluid using Synovasure[®] kit, and performed bilateral revision reconstruction. Six weeks after surgery, CRP was negative again, and she was able to walk with a cane and complained no pain at 100° in knee flexion and 0° in extension. Discussion: Currently, in the treatment of PIJ, there is no gold standard to judge infectious remission and optimal stage of revision surgery. In this case, the α -defensin assay, in addition to her physical examination, blood tests of inflammatory markers and synovial fluid cultures, was useful to decide the optimal timing of revision arthroplasty.

(JJOMT, 66: 308—314, 2018)

—Key words—

α -defensin, periprosthetic joint infection, revision arthroplasty