

原著

Kingella kingae による化膿性関節炎の 1 例熊谷雄介¹⁾ 外川正生¹⁾

要旨 1歳男児。持続する発熱と歩行障害で受診。血液培養でグラム陰性桿菌を検出、MRI 所見と合わせ、右足関節の化膿性関節炎と診断した。末梢白血球数と CRP は軽度上昇のみで、血沈は亢進していた。計 3 週間の抗菌薬治療で後遺症なく治癒した。血液より分離された菌株と培養陰性であった関節液について broad-range PCR を行い、*Kingella kingae* と同定した。小児の化膿性関節炎では培養陰性でも *K. kingae* 感染症を念頭に置き、検査・治療すべきである。

はじめに

Kingella kingae は乳幼児の中咽頭に常在するグラム陰性短桿菌で、骨関節炎、骨髄炎、菌血症や心内膜炎をきたすことが知られている。しかし通常は培養が困難で、小児の関節炎の原因病原体としての報告はわが国ではまれである。一方、国外では PCR での同定により、小児における最も多い骨関節炎の原因病原体であると報告されている¹⁾。血液培養と関節液 broad-range PCR で診断した *K. kingae* による化膿性関節炎の小児例について報告する。

1. 症 例

症例：1歳男児。

主訴：持続する発熱，歩行障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：入院 1 週前（第 1 病日）より 38℃の

発熱があった。次第に手足の浮腫様腫脹と径 1 mm 大の小丘疹を数個伴うようになり、左足を動かさなくなった。第 3 病日に前医を受診、足関節単純 X 線写真にて異常を認めず、その後も症状が改善しないため、第 5 病日に当院を紹介受診。血液検査にて白血球数 27,350/ μ l (Lymph 66.9%)、CRP 0.63 mg/dl と、リンパ球優位の白血球増多および炎症反応軽度高値を認めたが確定診断に至らず、血液培養採取のうえ、無投薬で経過観察した。その後第 5 病日の血液培養からグラム陰性桿菌を認めたことから、第 8 病日に精査加療目的で入院となった。

入院時現症：体温 37.7℃，心拍数 133 回/分，呼吸数 28 回/分，血圧 111/55 mmHg。

全身状態良好，眼球結膜充血なし，頸部・腋窩および鼠径リンパ節腫脹なし，咽頭軽度発赤，呼吸音・心音に特記所見なし，腹部に特記所見なし，BCG 痕発赤なし。

両四肢の遠位端に小丘疹あり。左足関節に熱感

Key words：*Kingella kingae*，化膿性関節炎，小児，broad-range PCR

1) 大阪市立総合医療センター小児救急科

〔〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22〕

と圧痛が軽度あり，つかまり立ちができなかった（第5病日と比較して増悪なし）。

検査所見：白血球数は $6,490/\text{mm}^3$ (Neut 69.5%) と低下し，CRP は 0.63 mg/dl と上昇していなかったが，ESR 64 mm/1 hr と著明に亢進していた（表 1）。MRI では，T2 強調画像にて左足関節腔に関節液貯留を認め，脂肪抑制像でその周囲の脂肪組織内や筋層に高信号域を認めたが，骨髄には異常信号はなかった（図 1）。心臓超音波検査は異常所見を認めなかった。

細菌学的検査：第5病日に血液培養を施行。血液培養ボトルは BD BACTEC Ped Plus/F® を使用した。約 32 時間後に陽性となり，短連鎖状のグラム陰性桿菌（図 2）を認めた。さらに血液寒天培地，MacConkey 寒天培地にて分離培養したところ，血液寒天培地では明瞭な β 溶血を示し，oxidase 陽性のコロニー発育を認め，コロニーを直接グラム染色すると，やはり短連鎖状のグラム陰性桿菌が確認された。一方，MacConkey 寒天培地に

はコロニー発育を認めなかった。以上より，*Kingella* 属を想定して，迅速同定キット ID テスト・HN-20 ラピッド® と VITEK2+NH 同定カード® を用いて同定試験を実施した。ラピッド® にて *K. kingae* >86%，VITEK2® にて >93% となり，*K. kingae* が疑われた。

また，第8病日（入院時）に採取した関節液は液体培養法にて5日間で細菌発育を認めなかった。

臨床経過（図 3）：血液培養陽性から時間が経過しての治療となったが，全身状態は良好であった。血液培養由来株のグラム染色塗抹所見より，緑膿菌の可能性も否定できなかったため，Tazobactam/piperacilin (TAZ/PIPC 337.5 mg/kg/day) を経静脈的に投与した。また，MRI にて左足関節腔への液貯留を認めたため，同部位の穿刺を行い，混濁した淡黄色の関節液を 4 ml 採取した。しかし，

表 1 入院時検査所見（第8病日）

WBC	$6,490/\mu\text{l}$	LDH	426 IU/l
Neut	69.5%	ALP	780 IU/l
Lymp	10.9%	CRP	0.63 mg/dl
Mono	14.2%	procalcitonin	0.07 ng/ml
Eosi	0.0%	ESR	64 mm/1 hr
Baso	5.4%		99 mm/2 hr
RBC	$453 \times 10^4/\mu\text{l}$	PT INR	1.10
Hb	11.8 g/dl	APTT	34.8 sec
Ht	36.1%	Fib	265 mg/dl
Plt	$24.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	FDP	3.3 $\mu\text{g/dl}$



図 2 血液培養より検出された *K. kingae*

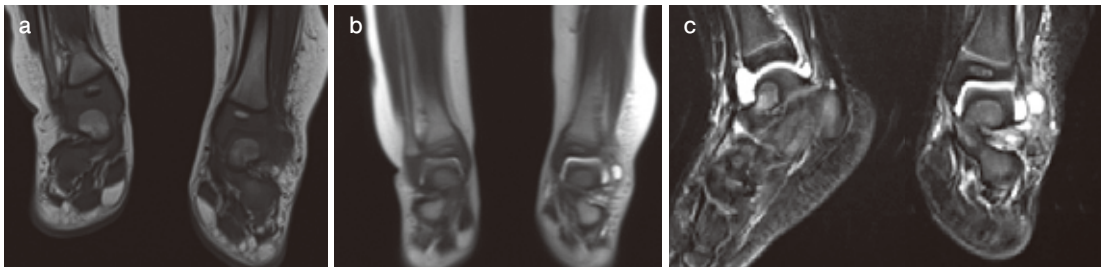


図 1 MRI 所見

a : T1 強調像 b : T2 強調像 c : 脂肪抑制像

T2 強調画像にて左足関節腔に関節液貯留を認め，脂肪抑制像でその周囲の脂肪組織内や筋層に高信号域を認めた。

グラム染色陰性で、培養検査にて発育を認めなかった。

第9病日には解熱し、前述の細菌学的検査により菌血症の起炎菌は *K. kingae* と考えられた。第12病日には関節腫脹が軽減、歩行可能となり、血液検査では CRP が陰転化、臨床経過は順調であった。TAZ/PIPC を10日間投与した後、cefcapene pivoxil (CFPN-PI 9 mg/kg/day) 内服へ変更し、第19病日に軽快退院した。外来通院にて計3週間の抗菌薬投与を行い、発症後10カ月を経過しているが、後遺症は認めていない。

後日、培養陰性であった関節液について、broad-range PCR を行った。得られた約400塩基対の遺伝子配列について、National Center for Biotechnology Information の BLAST を用いて相同性検索したところ、塩基配列は標準株と99%一致し、*K. kingae* と同定した。さらに血液培養から得られた菌株においても同様の結果が得られたことから、*K. kingae* による菌血症、化膿性関節炎と診断した。

II. 考 察

わが国では骨感染症の原因菌として *Staphylo-*

coccus aureus の報告が多い一方で、起炎菌が不明な状態で経験的に治療することも多い。中村らの報告²⁾では化膿性関節炎と診断された16例中4例、太田らの報告³⁾では25例中8例で起炎菌の同定に至っていない。起炎菌の検索のためにPCRを施行した Ilharreborde らの報告¹⁾によると、1~14歳(平均45カ月)の化膿性関節炎が疑われた89例の関節液において、培養陽性であったのは36例で、*S. aureus* は19例、*K. kingae* は7例であった。さらに培養陰性であった53例の関節液についてPCRを行うと、24例で *K. kingae* が同定され、培養結果と合わせると *K. kingae* が最も多い起炎菌であった。このことから、わが国における起炎菌不明の化膿性関節炎においても、*K. kingae* によるものが含まれると推測される。

わが国における小児の化膿性関節炎に対する初期抗菌薬治療は、起炎菌としてグラム陽性菌が最多であることから、起炎菌が同定されるまでは、グラム陽性菌に感受性のある抗菌薬を選択すべきとされている⁴⁾。起炎菌が *K. kingae* の場合、セファゾリン、アンピシリンやセフトリアキソンの投与が推奨されており⁵⁾、前述の初期抗菌薬治療が有効と考えられる。しかし、バンコマイシンは

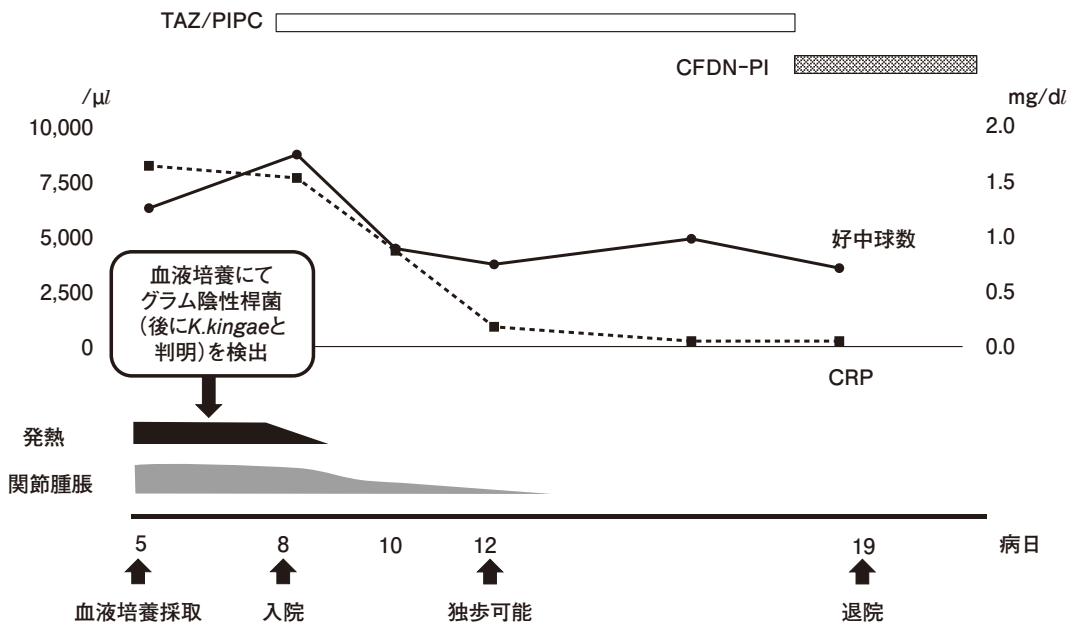


図3 入院後経過

表 2 抗菌薬感受性試験結果(ディスク拡散法)

	MIC		MIC
ABPC	≤0.12	CTX	≤0.25
PIPC	≤0.5	CZOP	≤0.25
SBT/ABPC	≤0.25	MEMP	≤0.12
CCL	≤2	MINO	≤0.5
CDTR	≤0.25	CAM	≤0.5
CPDX	≤0.25	CP	≤0.5
CTM	≤0.25	ST	≤0.5
CTRX	≤0.25	LVFX	≤0.5

(μg/ml)

耐性を示す⁶⁾ため、注意が必要である。今回、*K. kingae* について治療経験が乏しかったため、経過中に有効であった TAZ/PIPC と CFPN-PI により治療したが、抗菌薬感受性試験の結果(表 2)からは de-escalation も可能だったと考えられる。

K. kingae はヒトの中咽頭に常在しており、主に化膿性関節炎や髄膜炎を起こす。他にも感染性心内膜炎、菌血症や肺炎の原因となり⁶⁾、特に HACEK グループに分類される培養困難な心内膜炎の起炎菌として知られている。本症例のように血液培養が陽性となった症例では、心臓超音波検査による検索も必要と考えられるが、本症例では異常所見は認めなかった。また、アメリカにおける保育園での *K. kingae* による骨関節炎のアウトブレイク例の報告⁷⁾があり、周囲の流行歴について確認すべきである。本症例では周囲に罹患者はなく、同胞について咽頭培養を施行したが陰性で、感染経路は不明であった。

K. kingae 感染症の臨床的特徴として、Dubnov-Raz らによる 322 例の後方視的検討⁸⁾では、罹患者の 96%が 3 歳未満の小児で、0~4 歳児における頻度は 9.4/10 万人とされている。大半は健康な児に発症するが、基礎疾患のある児では罹患年齢がやや高い傾向にあり、62%の症例では上気道炎、扁桃炎、消化器症状など先行症状があった。高熱はなく、白血球数や CRP は低値を示すことも多い。本症例では、基礎疾患のない 1 歳の男児で、白血球数や CRP は高値を示さなかったことは Dubnov-Raz らの報告と一致するが、手足の浮

腫様腫脹や小丘疹について *K. kingae* との関連は不明である。感染部位は骨関節炎が 52.6%、菌血症が 43.6%、心内膜炎が 2.5%、肺炎 1.2%となっている。化膿性関節炎の部位は膝関節、股関節、足関節の順に多くなっている。また、関節液のグラム染色陰性の症例も多いが、関節液中の白血球数 >50,000/mm³であれば、細菌性関節炎の可能性が示唆されると述べられており、*K. kingae* 感染症を疑う根拠の一つとなるかもしれない。さらに、Yagupsy らの報告⁹⁾以降、血液培養ボトルを使用した関節液培養により *K. kingae* が同定される報告が増え、American Academy of Pediatrics では *K. kingae* による骨関節炎を疑う症例において、関節液や骨髓穿刺液を血液培養ボトルに接種し、少なくとも 7 日間は観察するべきと推奨している⁶⁾。わが国における培養の手順として、血液培養検査ガイド¹⁰⁾では全自動血液培養装置を用いた血液培養ボトルの培養期間は 5 日間を推奨しており、*K. kingae* 感染症を疑った場合には、あらかじめ培養期間を長めに設定しておく必要がある。今回、関節液中の白血球数測定や関節液培養への血液培養ボトルの使用を行っておらず、今後広めていくべき手段であると考えられる。

本症例では培養陰性であった関節液培養について broad-range PCR を施行し、関節液中の *K. kingae* を同定した。治療開始後 6 日以内の関節液であれば PCR 法で高確率に陽性となり¹⁾、野澤らの報告¹¹⁾のように冷蔵保存した検体での検索も可能である。特に broad-range PCR は、関節液のような無菌的な検体における病原診断に有用で、培養困難な病原体を数時間でユニバーサルに検出することができるのが利点である¹²⁾。

関節液の血液培養ボトルを用いた培養法、関節液中の白血球数測定や PCR 法を組み合わせることで、*K. kingae* 感染症が診断される機会が増え、わが国における疫学的背景の解析が進むことが期待される。

謝辞：本症例の細菌学的検査および broad-range PCR を実施していただいた当院中央臨床検査部、加藤勝先生、藤川康則先生、玉川信吉先生、治療にご協力いただいた当院小児整形外科、北野利夫先生、

斧出絵麻先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 45 回日本小児感染症学会（札幌）において報告した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Ilharreborde B, et al : New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection : application to samples collected from 89 children with acute arthritis. J Clin Microbiol 47 : 1837-1841, 2009
- 2) 中村恒一, 他 : 小児の化膿性関節炎の検討. 小児臨 59 : 115-120, 2006
- 3) 太田栄治, 他 : 当院における過去 10 年間の小児化膿性関節炎の検討. 日児誌 112 : 396, 2008
- 4) 北野利夫 : 小児運動器の炎症性疾患. 小児臨 64 : 1621-1626, 2011
- 5) 齋藤昭彦 : ネルソン小児感染症治療ガイド原著 第 19 版, pp62-63, 2013
- 6) 岡部信彦 : 最新感染症ガイド R-Book 2012, p460, 2013
- 7) Kiang MK, et al : Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. Pediatrics 116 : 206-213, 2005
- 8) Dubnov-Raz, et al : Invasive pediatric *Kingella kingae* infections : a nationwide collaborative study. Pediatr Infect Dis J 29 : 639-643, 2010
- 9) Yagopsy P, et al : High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BAC-TEC blood culture system. J Clin Microbiol 30 : 1278-1281, 1992
- 10) 血液培養検査ガイド. 日臨微誌 23 : 34-44, 2013
- 11) 野澤正寛, 他 : PCR 法で診断できた *Kingella kingae* による化膿性関節炎の 1 例. 日児誌 117 : 1620-1624, 2013
- 12) 大楠清文, 他 : 遺伝子解析技術を応用した感染症診断の実践. 小児感染免疫 25 : 55-62, 2008

A case of purulent arthritis due to *Kingella kingae*

Yusuke KUMAGAI, Masao TOGAWA

Department of Pediatric Emergency Medicine, Osaka City General Hospital

A 12 month old boy was admitted to hospital presenting with persistent fever and gait disturbance. Physical examination showed a slight swelling in his left ankle. Laboratory tests revealed that his erythrocyte sedimentation rate had increased, but with only mild elevation of C-reactive protein level and peripheral leukocytosis. Gram negative rod was isolated from his blood culture. A magnetic resonance imaging scan of the left podarthrum showed significant joint fluid. Therefore, purulent arthritis in the left ankle was diagnosed. The patient was treated successfully with three weeks antibiotic therapy. Broad-range Polymerase Chain Reaction analyses detected *Kingella kingae* in both synovial fluid, with a negative culture, and the strain isolated from the blood culture. It is essential that *Kingella kingae* infection becomes a suspect, especially in childhood purulent arthritis in spite of a negative synovial fluid culture.

(受付 : 2014 年 1 月 6 日, 受理 : 2014 年 3 月 19 日)

* * *