

【ケーススタディ・第22回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

独歩入院3時間後に敗血症性ショックを来した1例

発表者：濱田 洋平¹⁾・青木 洋介¹⁾コメンテーター：館田 一博²⁾・矢野 晴美³⁾・古川 恵一⁴⁾森田 邦彦⁵⁾司 会：笠原 敬⁶⁾¹⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部*²⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座³⁾ 自治医科大学附属病院感染症科⁴⁾ 聖路加国際病院内科感染症科⁵⁾ 同志社女子大学薬学部臨床薬理学⁶⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

(平成24年4月26日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：75歳，女性。

主訴：発熱，悪寒，意識障害。

現病歴：重度三尖弁閉鎖不全症の評価および手術目的に当院心臓血管外科へ独歩入院となった。入院時には著変なかったが，入院3時間後に悪寒を伴う40℃台の発熱と意識レベルの低下，嘔気，便失禁を認めたため，新型インフルエンザウイルス感染症の除外を兼ね，当科に感染症コンサルトとなった。

既往歴：慢性C型肝炎，下肢静脈瘤，下肢うっ滞性皮膚炎。

内服薬：バイアスピリン100mg/日，ウルソデオキシコール酸100mg/日，フロセミド40mg/日，スピロラクトン25mg/日。

嗜好歴：飲酒・喫煙なし。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー歴：なし。

身体所見：身長151cm，体重51kg，体温40.3℃，血圧160/90mmHg，脈拍130/分(VT頻発)，呼吸数40/分，SpO₂90% (酸素7L)。傾眠傾向。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節触知せず。項部硬直なし。心尖部にLevine III/VIの収縮期雑音を聴取する。呼吸音正常。腹部は軽度膨満・軟で，蠕動音低下。自発痛・圧痛なし，反跳痛・筋性防御なし。肋骨脊柱角叩打痛なし。両側下腿に浮腫と色素沈着あり，左下腿には一部びらん面を認める (Fig. 1)。

検査所見：WBC 8,100/ μ L (Ne 91.2%)，RBC 3.56 \times 10⁶/ μ L，Hb 13.0/dL，Ht 38.4%，Plt 6.0 \times 10⁴/ μ L，TP 7.5 g/dL，Alb 3.7 g/dL，T-Bil 2.2 mg/dL，AST 78 IU/L，

ALT 41 IU/L，LDH 317 IU/L，ALP 329 IU/L， γ -GTP 28 IU/L，BUN 16.9 mg/dL，Cr 0.46 mg/dL，Na 137 mEq/L，K 4.1 mEq/L，Cl 106 mEq/L，Glu 93 mg/dL，NH₃ 151 μ g/dL，CRP 0.79 mg/dL

血液ガス (酸素7L)：pH 7.390，PaCO₂ 25.4 mmHg，PaO₂ 81.4 mmHg，HCO₃⁻ 15.0 mM/L，BE -8.1 mM/L
尿所見：比重 1.025，蛋白(2+)，糖(-)，ビリルビン(3+)，ウロビリノーゲン(2+)，潜血(3+)，白血球(-)，亜硝酸塩(-)

インフルエンザ迅速検査：A(-)，B(-)

胸部レントゲン写真 (Fig. 2)：著明な心拡大と両側の肺うっ血像を認める。明らかな浸潤影は認めない。

経胸壁心エコー：三尖弁閉鎖不全III度，明らかな疣贅は認めない。

左下腿びらん面塗抹所見 (Fig. 3)：WBC(-)，GPC(2+)，GPR(2+)，扁平上皮(2+)

(後日培養でMSSAおよび*Corynebacterium* sp. が同定された。)

この後，著明な血圧低下と急速な呼吸状態の悪化を認め，ICU入室，挿管，人工呼吸器管理となった。

II. 質問と解答，解説

Question 1：鑑別すべき病態，および想定される原因微生物は？

解答 1 および解説：

独歩入院3時間後に悪寒を伴う発熱とショック，意識障害，代謝性アシドーシスを認めている。急激に進行する敗血症性ショックの状態であるが，ここまでの臨床所見からは感染菌の同定が困難である。好中球減少がない患者の感染源不明の敗血症においては原発性菌血症，腹



Fig. 1. 下腿皮膚所見

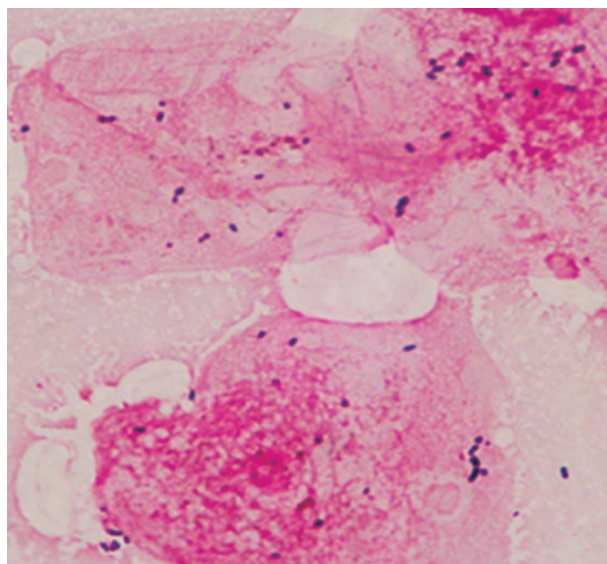


Fig. 3. 左下腿びらん面グラム染色所見

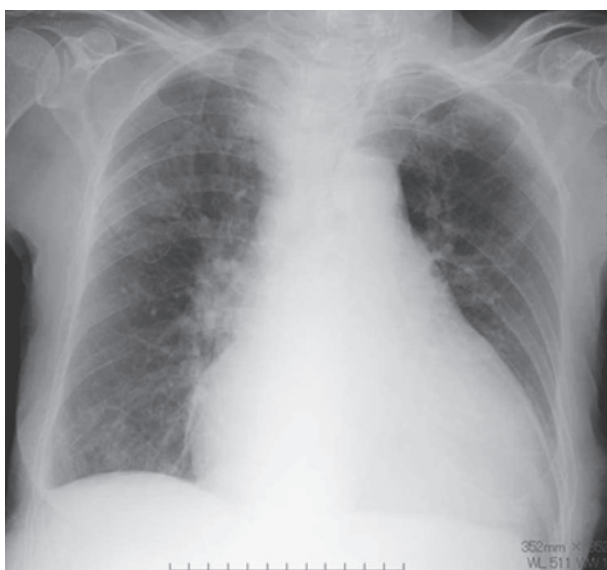


Fig. 2. 胸部レントゲン写真（第1病日）

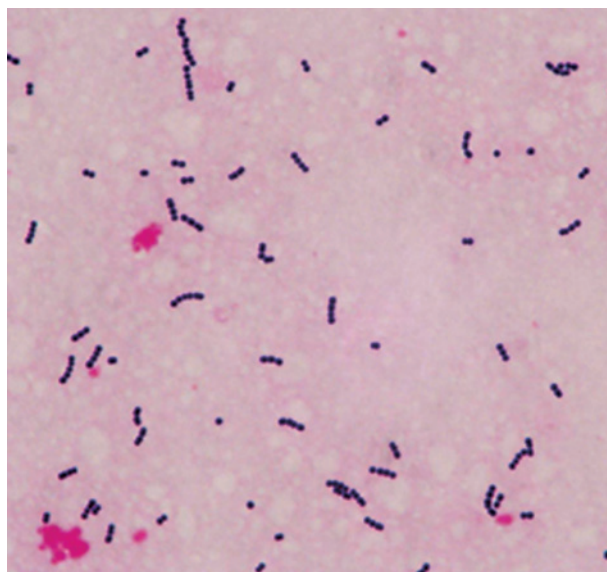


Fig. 4. 血液培養グラム染色所見

腔内，皮膚の感染源を考える必要があるとされ，その鑑別診断および原因微生物としては連鎖球菌性毒素性ショック様症候群（Streptococcal toxic shock-like syndrome, TSLS），黄色ブドウ球菌性毒素性ショック症候群（Staphylococcal toxic shock syndrome），*Streptococcus pneumoniae*，*Neisseria meningitidis*，*Haemophilus influenzae*，*Capnocytophaga* 感染症や，地域性および肝炎の既往から *Vibrio vulnificus* が挙げられる¹⁾。

Question 2：Empiric therapy としての抗菌薬の選択は？

解答 2 および解説：

本事例のような感染源不明の重症敗血症における empiric therapy としては，先に挙げた原因微生物を広くカバーする抗菌薬の投与が推奨される。広域 β -ラクタム

系薬であるセフトリアキソン (CTRX)，セフォタキシム (CTX)，セフェピム (CFPM)，タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)，イミペネム/シラスタチン (IPM/CS) やメロペネム (MEPM) などに，バンコマイシン (VCM) やダプトマイシン (DAP) などの抗 MRSA 薬を併用することを検討する¹⁾。

本症例では，血液培養 4 セットの採取後に MEPM 0.5 g \times 4 および VCM 1 g \times 2 の投与を開始した。

第 2 病日に血液培養 8/8 本よりグラム陽性連鎖球菌 (Fig.4) が検出され，この時点の血液検査にて，WBC 16,100/ μ L (Ne 93.2%)，AST 206 IU/L，ALT 79 IU/L，LDH 457 IU/L，BUN 28.1 mg/dL，Cr 1.69 mg/dL，CRP 2.11 mg/dL と，炎症反応と肝逸脱酵素の上昇，腎機能障

Table 1. 血液培養感受性結果

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
PCG	≤ 0.06
ABPC	≤ 0.5
CTM	≤ 0.5
CFPM	≤ 0.5
PAPM/BP	≤ 0.5
MEPM	≤ 0.5
GM	> 16
CAM	≤ 0.25
AZM	≤ 1.0
CLDM	≤ 0.25
VCM	≤ 1.0
LVFX	1.0
STFX	≤ 0.12

Table 2. 連鎖球菌性毒素性ショック症候群 診断基準案

1. A 群 β 溶血連鎖球菌の分離
 - A. 無菌部位からの分離
 - B. 非無菌部位からの分離
2. 臨床所見
 - A. 低血圧
 - B. 以下の所見から少なくとも2つ
 - ①腎機能障害
 - ②凝固異常
 - ③肝機能障害
 - ④急性呼吸窮迫症候群
 - ⑤広範囲の軟部組織壊死
 - ⑥全身の紅斑様皮疹

Definite = 1A + 2 (A + B)

Probable = 1A + 2 (A + B)

文献4) より改変引用

害を認めていた。

Question 3: 血液培養陽性の時点で抗菌薬を変更するか？

解答3 および解説:

血液培養ではグラム陽性連鎖球菌が認められ、形態からは連鎖球菌、もしくは腸球菌を考える。

しかし、急激な敗血症性ショックの経過からは一般的に病原性が低いとされる腸球菌²⁾よりも、連鎖球菌、特に強毒菌である β 溶血連鎖球菌がより疑われる。 β 溶血性連鎖球菌のなかでB群 β 溶血連鎖球菌においては本邦でも一部で耐性株が報告されているもの³⁾、日常臨床においては多くの抗菌薬に感性和と考えてよく、ペニシリン系薬が第一選択となる。

本症例においては重篤な全身状態からMEPMおよびVCMによる治療を継続としたが、上記の理由からは血液培養陽性のグラム染色確認時点でペニシリンG(PCG)を暫定的に主治療薬として追加するべきであったと考えられる。

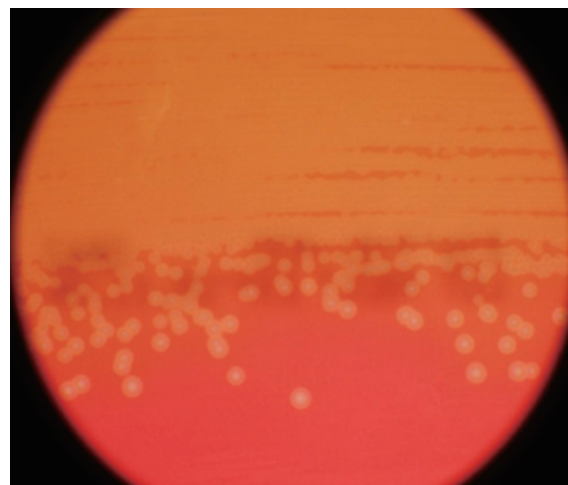


Fig. 5. 血液培養陽性翌日の血液寒天培地所見

Question 4: 血液培養はB群 β 溶血性連鎖球菌(GBS, *Streptococcus agalactiae*)と同定された。感受性をTable 1に示す。診断とdefinitive therapyとしての抗菌薬の選択は？

解答4 および解説:

血液培養よりGBSが検出されたことに加え、血圧低下および肝腎機能障害よりTSLsと診断した。CDCの提唱するTSLsの診断基準案(Table 2)では、A群連鎖球菌の分離が必要とされるが、近年B群、C群、G群の β 溶血性連鎖球菌も同様にTSLsの原因となることが報告されている⁵⁾。

TSLsの治療もペニシリンの大量投与が第一選択とされているが、最近ではクリンダマイシン(CLDM)の併用が推奨されている。これは、組織内で菌が大量に増殖した状態では、菌の分裂・増殖が抑制されると同時に β -ラクタム系薬の結合部位であるPBPの発現も低下するため、その抗菌活性が発揮されにくい⁶⁾ことに対して、蛋白合成阻害剤であるCLDMは定常状態にある菌にも抗菌活性を発揮すること⁷⁾、また好中球の貪食を促進すること⁸⁾、さらに菌体外毒素やMタンパク、TNF- α の産生抑制効果を有すること^{9,10)}、 β -ラクタム系薬に比べ長いpost antibiotic effectを有すること⁶⁾などがその理由に挙げられる。ペニシリンとCLDMの併用療法はこれまで主にA群連鎖球菌においてその有用性が報告されており、B群連鎖球菌の治療においては未だ十分なエビデンスが確立されていないものの、同様の理由で十分推奨できるものと考えられ¹¹⁾、本症例でも2剤の併用療法を選択した。

なお、実際の診療では血液培養陽性翌日(第3病日)に血液寒天培地にて β 溶血を呈する約1mm大の白いコロニーを確認した(Fig. 5)。グラム染色所見と併せて考えると、起炎菌は β 溶血性連鎖球菌と推定できるため、培養同定・感受性判明以前ではあったが第3病日の時点

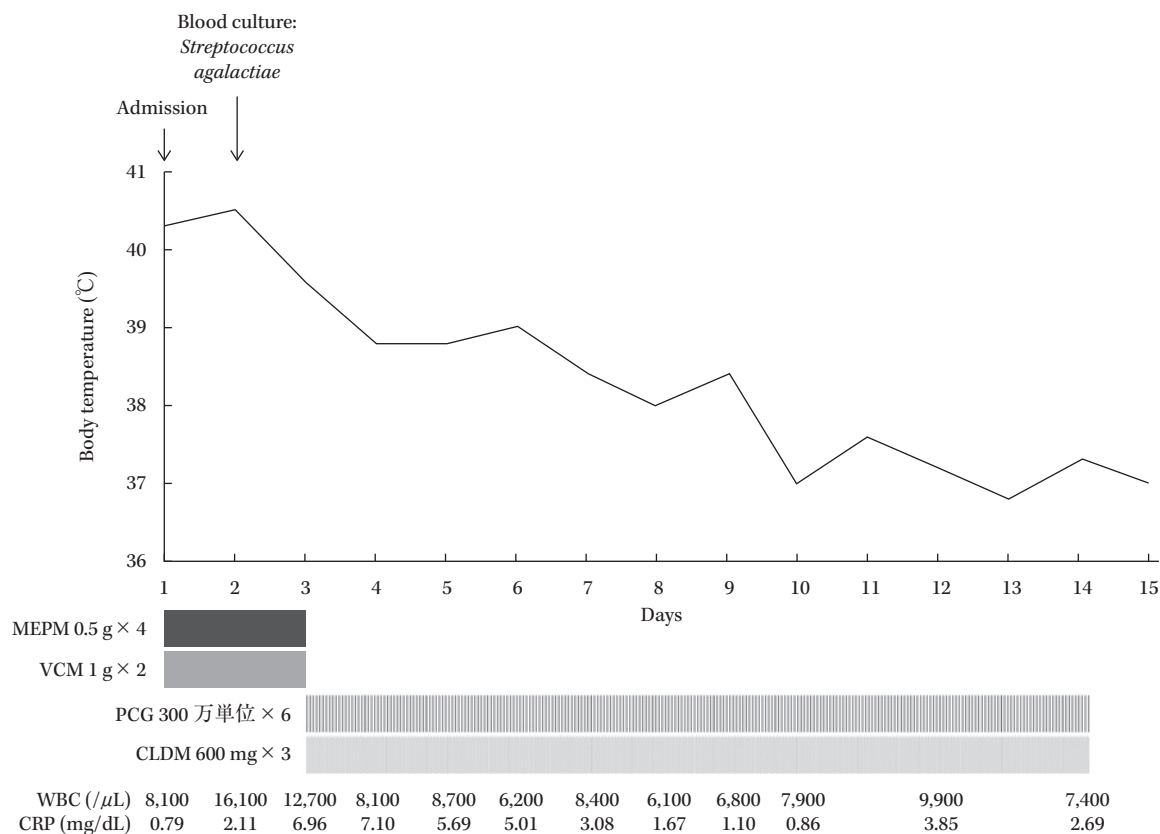


Fig. 6. 入院後経過

でPCGとCLDMの併用療法へ変更した。細菌検査室を有する医療施設においてはこのように血液寒天培地の β 溶血を確認できれば、 β 溶血性連鎖球菌による劇症型感染症を強く疑いPCG(+CLDM)の開始を検討する必要があると言えるだろう。

合計2週間の抗菌薬治療を行い中止としたが、症状の再燃はみられなかった(Fig.6)。

この後改めて心臓カテーテル検査を行った結果、三尖弁閉鎖不全症は経過観察可能との判断で第45病日に退院となった。

III. 最終診断

GBSによる毒素性ショック様症候群

IV. 考察

本症例はB群 β 溶血性連鎖球菌による毒素性ショック様症候群の1例である。

B群連鎖球菌は泌尿生殖器系や腸管、上気道に常在するグラム陽性球菌で、妊婦や新生児に侵襲性感染症を来することが知られている。一方で、成人においても皮膚軟部組織感染症や菌血症をはじめ、肺炎、髄膜炎、心内膜炎などさまざまな感染症の起炎菌となりうる。連鎖球菌血症は侵入門戸が明らかな感染徴候のない軽微な皮膚病変であることや、不明であることも多いとされており⁶⁾、

本症例では下腿のうっ滞性皮膚炎およびびらん面には感染徴候や培養での連鎖球菌検出は認められなかったものの、侵入門戸として十分可能性があると考えられた。

また、B群連鎖球菌はA群連鎖球菌に比べるとその病原性がやや低いため、基礎疾患の存在を背景に感染症を発症することが多いとされる。危険因子としては、高齢者、糖尿病、HIV感染症、悪性腫瘍、肝硬変、慢性腎不全、脳血管障害、心機能障害などである。本症例においても心機能障害や慢性肝炎が危険因子であったことが推定される¹²⁾。

今回提示した症例で診断の根拠となったのは血液培養である。皮膚表面の培養で連鎖球菌が検出されなかったことから、血液培養の診断的価値を再確認できた症例でもある。

V. まとめ

本症例は、重症心疾患の評価・手術目的で入院直後に、偶然にもGBSによるTSLsを発症した症例である。新型インフルエンザが流行しているさなかに「突然の発熱」で発症したが、「新型インフルエンザの可能性」という「目くらまし」に惑わされることなく、基本的に忠実に複数セットの血液培養を採取した。その結果、初期治療薬はMEPM+VCMという非常に広域なカバーを行わざ

るをえなかったが、最終的に PCG+CLDM へと適切に de-escalation を行うことができた。

本症例のような高齢者や糖尿病，悪性腫瘍などの基礎疾患を有する患者における侵襲性 GBS 感染症の報告は増加傾向で，血液培養検査を含む適切な初期対応が非常に重要である。GBS の侵入門戸は不明のことも多いが，皮膚・軟部組織や尿路，上気道などが侵入門戸となることが多いが，入念に問診と身体所見をとる必要がある。

また，欧米では妊婦や高齢者を対象とした GBS ワクチンも開発中であり，今後の研究成果が待たれるところである。

文 献

- 1) Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Chambers H F, Saag M S: The Sanford guide to antimicrobial therapy, 41st ed. Antimicrobial Therapy, Sperryville, 2011
- 2) Gilmore M S: The Enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance. ASM Press, Washington, 2002
- 3) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, et al: First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2890-7
- 4) The working group on severe streptococcal infection: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 1993; 269: 390-1
- 5) Ekelund K, Skinhoj P, Madsen J, Konradsen H B: Invasive group A, B, C, and G streptococcal infections in Denmark 1992–2002: epidemiological and clinical aspects. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 569-76
- 6) Stevens D L: Streptococcal infections: clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis. Oxford University Press, New York, 2000
- 7) Stevens D L, Yan S, Bryant A E: Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. J Infect Dis 1993; 167: 1401-5
- 8) Gemmel C G, Peterson P K, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, et al: Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. J Clin Invest 1981; 67: 1249-56
- 9) Stevens D L, Maier K A, Mitten J E: Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 213-8
- 10) Stevens D L, Bryant A E, Hackett S P: Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production and host response. Clin Infect Dis 1995; 20: S154-7
- 11) Gardam M A, Low D E, Saginur R, Miller M A: Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock-like syndrome in adults. Arch Intern Med 1998; 158: 1704-8
- 12) 青木 眞：レジデントのための感染症診療マニュアル，第2版，医学書院，東京，2008