

【ケーススタディ・第32回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

脳腫瘍開頭摘出術後に発熱を認めた1例

発表者：今北菜津子¹⁾・笠原 敬¹⁾コメンテーター：竹末 芳生²⁾・森田 邦彦³⁾・柳原 克紀⁴⁾笠原 敬¹⁾司 会：青木 洋介⁵⁾¹⁾ 奈良県立医科大学感染症センター*²⁾ 兵庫県立医科大学感染制御学³⁾ 同志社女子大学薬学部臨床薬剤学⁴⁾ 長崎大学病院検査部⁵⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部

(平成26年10月23日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：20歳代, 女性。

主訴：頭痛。

現病歴：当院入院1カ月前から頭痛があった。入院3日前から頭痛・嘔気が増悪し、A病院を受診したところ水頭症を伴う脳腫瘍が疑われ、当院脳神経外科に救急搬送・緊急入院となった。入院同日に緊急両側側脳室ドレナージ術を施行し、第6病日に開頭腫瘍摘出術を施行した。病理組織検査結果は中枢性神経細胞腫であった。抗菌薬は第1病日～第8病日はcefazolin (CEZ) (1回1g 12時間ごと点滴静注)が投与され、第9病日からcefcape-pivoxil (300mg分3内服)に変更された。術後鎮静が浅くなってきた第10病日頃より頭痛の訴えがあり、NSAIDsを定期服用していたにもかかわらず、第11病日に38.9℃の発熱を認めた。

第12病日に左脳室ドレーンが閉塞したために抜去し、髄膜炎が疑われて、ceftriaxone (CTRX) (1回2g 12時間ごと点滴静注)を開始した。さらに第14病日には右脳室ドレーンも閉塞のため抜去した。第26病日には解熱傾向となり、CTRX点滴静注を終了し、第27病日(開頭術後22日)に水頭症治療のためVPシャントを留置したが、術中に採取した髄液検査で細胞数の増多を認め、その後発熱を認めたため第29病日に当科紹介となった。なおVPシャント留置時はCEZ (1回1g 12時間ごと点滴静注)が投与されていた。

既往歴：特記事項なし、アレルギー歴なし。

常用薬：サプリメント含めなし。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙 数本/日×1年, 飲酒 機会飲酒。

職業歴：保育士。

身体所見(当科紹介時)：身長163cm, 体重49kg。意識レベルJCS I-1, 体温37.0℃, 血圧104/64mmHg, 脈拍84/分, 整, SpO₂ 100% (room air), 呼吸数16/分。瞳孔3.5/3.5mm, 対光反射 直接および間接ともに+/+, 項部硬直なし, 両側離握手左右差なし。

頭部：開頭術後の手術痕あるが明らかな発赤なし, 眼球結膜黄染なし, 眼瞼結膜貧血なし, 出血斑なし。胸部：右前胸部に手術痕, 呼吸音清, 心雑音なし。腹部：右腹部に手術痕, 平坦で軟, 腸蠕動音聴取可, 圧痛なし。皮膚：手指・手掌・足趾・足背に出血斑なし, その他部位に明らかな皮疹なし。デバイス：左前腕に末梢ライン, VPシャント。

検査所見(当科紹介時)：WBC 10,700/μL (neu 85.0%), Hb 9.1g/dL, Plt 33.2万/μL, AST 13IU/L, ALT 10IU/L, ALP 178IU/L, LDH 162IU/L, CPK 72U/L, TP 5.5g/dL, Alb 3.3g/dL, BUN 12mg/dL, Cr 0.46mg/dL, Na 134mmol/L, K 4.4mmol/L, Cl 95mmol/L, Glu 81mg/dL, CRP 1.7mg/dL。髄液：淡黄色, 多核球352/3μL, 単核球576/3μL, 蛋白179mg/dL, Glu 50mg/dL。髄液微生物検査で, 塗抹検鏡では菌見えず。

II. 質問と解答, 解説

Question 1：当科紹介時点での発熱の鑑別診断と施行すべき検査を挙げよ。また, 感染症だとすれば原因微生物は何が想定されるか。

解答1 および解説：

発熱時の鑑別診断としてまず感染症と非感染症に分けて考える。感染症としては開頭術後であることから髄膜炎, 脳炎, 脳膿瘍, 創部感染が挙げられ, 他に尿路感染, 肺炎, 血管内カテーテル関連血流感染症も考えられる。抗菌薬の先行投与もあることから *Clostridium difficile* 感

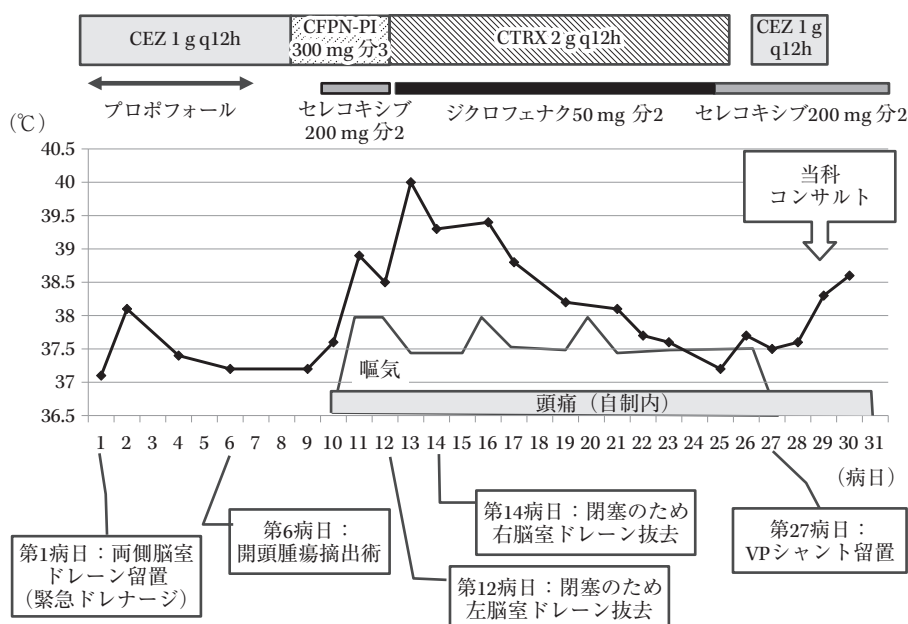


図1. 当科紹介までの入院後経過

染症も挙げられる。

また、非感染症としては頭部術後であり体温調節中枢の障害、術後安静臥床状態である期間も数日あったため深部静脈血栓症や、複数の薬剤を使用していることから薬剤熱も考えられた。また、本症例は若年女性であることから可能性としては低いが痛風・偽痛風も鑑別としては考えておくべき疾患と思われる。その一方、術後の発熱として輸血を行った場合は輸血後反応も鑑別として挙げられる。

上記の疾患の鑑別に必要な検査としては頭部画像検査、髄液培養、創部穿刺培養や膿汁培養、尿検査および尿培養、胸部画像検査・喀痰培養、血液培養、*C. difficile* 毒素検査、下肢静脈超音波検査、造影CT、Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)などが挙げられる。

本症例では頭部CTにて脳実質内に異常濃度域なく、血液培養陰性で経胸壁心臓超音波検査にて疣贅を疑う像を認めず、清潔に採取された髄液培養にて細菌(後述)が検出され、髄膜炎と診断した。

想定される微生物としては感染部位によって異なるが、今回の発熱前に投与されていた抗菌薬であるCEZやCTRXのみではコントロールできなかったことを考慮すると、第1～第3世代セファロスポリン系薬が無効な微生物の関与が考えられる。また、院内発症の感染症の起炎菌としての観点からはグラム陰性菌では*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., S.P.A.C.E. (*Serratia* sp., *Pseudomonas* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp.), グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* (特にMRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* sp.などが考えられる。本症例では髄液のグラム染色では陰性であったものの、培養検査

で *Enterococcus faecalis* が検出され、腸球菌性髄膜炎と診断された。

Question 2: 腸球菌性髄膜炎に対して抗菌薬は何をどう投与するか。VPシャントはどうするか。治療期間はどのくらい必要か。

解答 2 および解説:

腸球菌性感染症において単剤療法と併用療法とは直接の比較試験はないものの心内膜炎や髄膜炎、菌血症のような重症感染症においては併用療法の有用性が指摘されている¹⁻³⁾。β-ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬の併用、ampicillin (ABPC) あるいは penicillin G (PCG) (アレルギーのある例では vancomycin) と gentamicin (GM) あるいは streptomycin (SM) の併用が推奨されている⁴⁾。また、ABPCとPCGを比較した場合、腸球菌に対する活性がPCGよりもABPCのほうが高いとする報告⁵⁾もあることから本症例ではABPCを選択した。また、アミノグリコシド系薬としてはGMに高度耐性でないことを確認したうえでGMを選択した。一方、GM高度耐性の場合や何らかの理由でアミノグリコシド系薬が使用できない場合、ABPC+CTRXの併用投与の有効性が感染性心内膜炎において報告されており、ABPC+GMの併用と比較して同等の有効性を示すうえ、腎機能障害の危険性も低いとされている⁶⁻⁸⁾。本症例ではABPC+GMの併用投与の開始から15日目に難聴が出現し、GM継続使用が困難となったためCTRXに変更とした。

局所投与(脳室内投与)はその有用性を示すランダム化比較試験はなく、全身投与で効果不良の場合や高度耐性菌で髄液移行が悪い抗菌薬しか感受性がない場合、またはデバイスが除去できない場合などに考慮する^{5,9)}。本

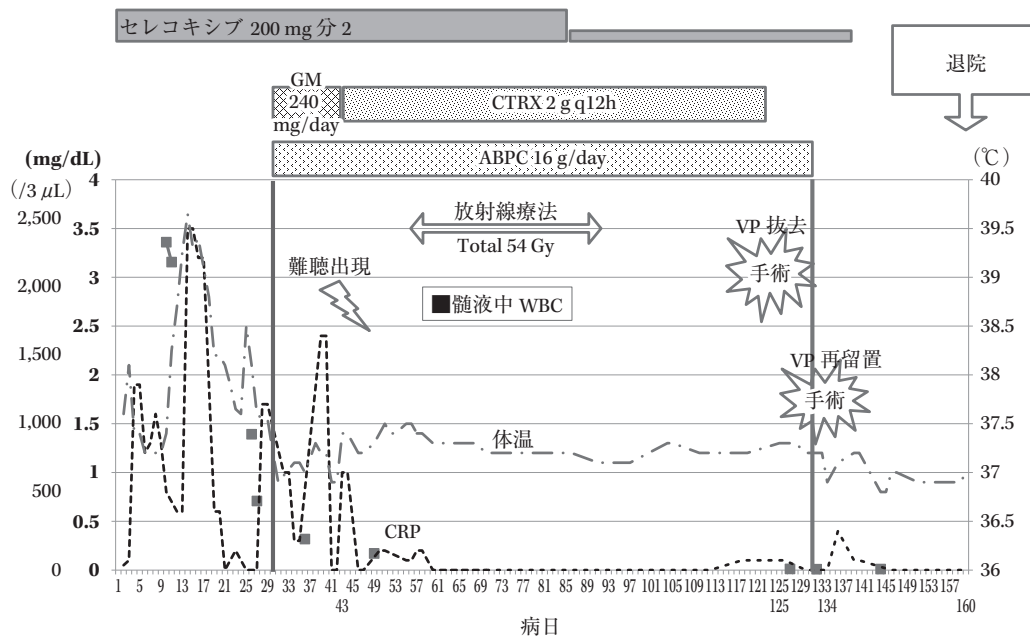


図2. 当科介入以降の経過

症例では水頭症のコントロールができず VP シャントが抜去できない状況であったが、中枢性神経細胞腫の残存病変に対する放射線療法にて水頭症がコントロール可能となることが期待できたため局所投与は行わなかった。

VP シャントについては中枢神経系シャント感染におけるデバイス除去の必要性を調べた報告を参照するとシャント除去が望ましいとされている¹⁰⁾。しかし、本症例では非交通性水頭症があることから何らかのデバイスは必要な状態であり、かつ若年女性で精神面からも手術の反復が困難であったことから VP シャントを残したまま抗菌薬治療を行う方針となった。中枢神経系シャント感染に対する治療期間としてはデバイスの除去の可否によって異なるとされており、本症例のようにデバイスが除去できない場合は脳脊髄液が無菌となつてから少なくとも 7~10 日間の抗菌薬投与が必要との意見もあるが明確に示されたものはない。本症例では放射線療法によって水頭症がコントロール可能となり、VP シャント抜去した後 5 日間抗菌薬を投与したうえで抗菌薬治療を終了とした。その後水頭症が増悪したため抗菌薬終了後 5 日目に VP シャント再留置となったが、感染の再燃なく経過した。

III. 最終診断

1. 腸球菌性髄膜炎
2. 非交通性水頭症, VP シャント留置状態
3. 中枢神経細胞腫開頭摘出術後 (中枢性神経細胞腫)

IV. 考察

腸球菌は主にヒトを含む哺乳類の腸管内に存在する常在菌である。院内発症の感染症の起炎菌の一つであり、特にセファロスポリン系薬が無効の場合に想定すべき菌

の一つである。

腸球菌性髄膜炎は報告によって頻度は異なるものの全細菌性髄膜炎の 0.3~4% とまれ^{3,11)}で、*E. faecalis* によるものが最多であり、次に *E. faecium* が続き、それら以外の *E. gallinarum*, *E. avium*, *E. casseliflavus* はごくまれであるとされている^{3,4)}。

腸球菌性髄膜炎は市中発症の特発例と院内発症例に大きく分けられ、特発例では糖尿病、慢性腎不全、肺疾患、心血管疾患、ステロイド服用や HIV などの免疫抑制状態、悪性腫瘍、移植後、脾摘後などの基礎疾患をもつ者に発症する。

院内発症例は頭部外傷後や本症例のような神経系外科手術後、脳室内あるいは頭蓋内カテーテル留置状態、中枢神経系の解剖学的問題の存在があるとされている。それ以外はまれではあるが感染源不明の健常者での発症例、高度菌血症の合併症としての発症例^{1,4)}、新生児敗血症や播種性糞線虫症との合併例としての発症例も報告されている¹⁰⁾。本症例は開頭術後に種々のセファロスポリン系薬が長期間使用され、さらに脳室内ドレナージチューブが留置された状態で発症した。

腸球菌性髄膜炎に対する治療は感染性心内膜炎や菌血症の際と同様に β-ラクタム系薬 (PCG あるいは ABPC) とアミノグリコシド系薬 (GM あるいは SM) の併用が推奨されており、β-ラクタム系薬は感染性心内膜炎での推奨量と比較して高用量が推奨されている。本症例も ABPC は 1 回 4 g 6 時間ごと (16 g/日) で投与した。

アミノグリコシド系薬については高度耐性の有無を確認することが重要で、高度耐性である場合は併用しない。他薬剤での候補としては先述のごとく CTRX が感染性

心内膜炎において有用とされている。もともと腸球菌はセフェム系薬剤の細胞内取り込みが低く自然耐性とされているが、ABPCがペニシリン結合蛋白4と5に作用し、CTRXがペニシリン結合蛋白2と3に作用することで併用における相乗効果が期待できるとの動物実験報告があり¹²⁾、腸球菌による感染性心内膜炎の治療における併用の根拠となっている。しかし髄膜炎においてはまだエビデンスはないため今後の症例蓄積が望まれる。

VPシャントについては本来ならばシャント除去が望ましいとされている。しかし、本症例では非交通性水頭症があることから何らかのデバイスは必要な状態であり、かつ若年女性で精神面からも手術の反復が困難であったことからVPシャントを残したまま抗菌薬治療を行う方針となった。

中枢神経系シャント感染に対する治療期間はデバイスの除去の可否によって異なるとされており、本症例のようにデバイスが除去できない場合の治療期間を明確に提示したものはない。しかし、実臨床ではデバイスを除去できない場合もあると考えられ、症例蓄積にて治療期間の検討がされることが望まれる。

V. ま と め

本事例の臨床経過より、「術後の外シャント留置期間中にCTRX感性の環境生息菌、例えば *Serratia* sp., *Enterobacter* sp. などによる髄膜炎を発症し(第12, 14病日にそれぞれ左右の脳室ドレーンが閉塞したことは感染の存在を示唆する徴候かも知れない)、その後、菌交代現象として腸球菌(*E. faecalis*)が新たな感染を惹起した」と推論することは、脳外科手術後の外シャント留置に付随して発症する細菌性髄膜炎の病原菌疫学と、CTRXの抗菌スペクトルの双方のlogicに基づいている。

非交通性水頭症のためVPシャントを抜去できない本事例は抗菌化学療法をmaximizingする必要性がより高かった。このためABPC(4g, q6h)との相乗作用を期待してGM(5mg/kg, QD)が併用された訳であるが、結果的に第VIII脳神経障害が生じ中止を余儀なくされた。アミノグリコシドはCSFへの移行が不良であるため併用する意義はあったのか?と後方視的に問うことはできるが、抗菌薬治療をmaximizeする必要があったこと、および炎症(髄膜炎)の急性期には平常時以上の薬剤移行が期待できることを考慮すると、当初のGM使用を批判的にのみ吟味することは所謂hindsight biasに相当する。

GM中止後、継続投与するABPCに加え、再度CTRXが併用された。この理論的根拠は考察に述べられているとおりであるが、当初、腸球菌性髄膜炎の発症に加担した可能性があるCTRXを、今度はその治療のために再投与されていることは興味深い。もしCTRXの併用がGM中止後の抗菌薬治療において奏功したと考えると、疾病の時期や併用薬の有無により、薬剤は多面的影響・効果

を及ぼすと解釈することもできる。腸球菌性髄膜炎に対するABPCとCTRXの併用効果の検証が望まれる。

腸球菌が本来“intrinsically antibiotic resistant”と呼ばれる細菌であることを考えると、本事例は抗菌化学療法の良し悪しが患者の生命予後を大きく左右する感染症であったと考えられる。そのような厳しい状況において、感染症医による、一貫したABPCの大量・長期投与が本感染症の治療に大きく貢献したと考えることができる。“アンピシリンは感受性 *E. faecalis* による重症感染症のみ真の適用がある(Cunha BA: Antibiotic Essentials 2013)”とする考えを最後に紹介したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Stevenson K B, Murray E W, Sarubbi F A: Enterococcal meningitis: report of four cases and review. Clin Infect Dis 1994; 18: 233-9
- 2) Bayer A S, Seidel J S, Yoshikawa T T, Anthony B F, Guze L B: Group D enterococcal meningitis. Clinical and therapeutic considerations with report of three cases and review of the literature. Arch Intern Med 1976; 136: 883-6
- 3) Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer M A, Ayats J, Viladrich P F: Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. Medicine 2003; 82: 346-64
- 4) Dolin R, Mandell L G, Bennett E J: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009
- 5) Grayson M L, Kucers A: Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, 6th ed. Hodder Arnold, London, 2010
- 6) Gavalda J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevilla J A, et al: Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 639-46
- 7) Gavalda J, Len O, Miró J M, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al: Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med 2007; 146: 574-9
- 8) Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al: Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. Clin Infect Dis 2013; 56: 1261-8
- 9) James H E, Walsh J W, Wilson H D, Connor J D: The management of cerebrospinal fluid shunt infections: a clinical experience. Acta Neurochir (Wien) 1981; 59: 157-66
- 10) 尾田琢也, 中村権一, 鶴野広介, 能田寛子, 矢野桂子, 小鶴三男, 他: HTLV-1 キャリアーに発症した腸球菌髄膜炎を伴う播種性糞線虫症の1例. 日内会誌 2009; 98: 1711-4
- 11) Gilbert D N, Chambers H F, Eliopoulos G M, Saag M

- S: Sanford guide to antimicrobial therapy 2014, 44th ed. Library edition
- 12) Mainardi J L, Gutmann L, Acar J F, Goldstein F W: Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1984-7