

【ケーススタディ・第34回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

Antimicrobial Stewardship を意識した抗菌薬選択

—発熱・頭痛を主訴に受診した65歳男性—

発表者：宇野 俊介¹⁾
 コメンテーター：笠原 敬²⁾・細川 直登¹⁾・三嶋 廣繁³⁾
 矢野 晴美⁴⁾
 司 会：青木 洋介⁵⁾

¹⁾ 亀田総合病院感染症科*²⁾ 奈良県立医科大学感染症センター³⁾ 愛知医科大学臨床感染症学⁴⁾ 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院感染症科⁵⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部

(平成27年6月4日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：65歳男性。

主訴：発熱・頭痛・腰痛。

現病歴：入院4日前までは普段とかわりない生活をしてきた。3日前の昼頃から悪寒戦慄と38.7℃の発熱あり。近医を受診して、解熱剤のみ処方されて帰宅した。症状に改善がなかったため、入院1日前に近医を再診し、アジスロマイシンが処方された。帰宅後一度自宅で嘔吐した。その日の夜から、耳の聞こえが悪いと言いつつ出た。また頭痛がひどく、腰と太ももの痛みを訴えていた。症状に改善がなく、当院を受診した。

既往歴：なし。

家族歴：父 大腸癌, 母 子宮癌。

生活歴：喫煙 30本/日×45年, 飲酒 日本酒3合毎晩, 職業 農業。

Sick contact：同敷地内に住んでいる孫(1歳半)に鼻汁あり, 孫は肺炎球菌ワクチン接種済。

アレルギー：なし。

定期内服薬：なし。

身体所見：血圧148/82 mmHg, 脈拍92/分, 体温37.2℃, 呼吸数24/分, SpO₂97%(室内気), 意識 傾眠, 眼瞼結膜貧血なし・点状出血なし, 口蓋の点状出血なし, 齶歯あり, 扁桃腫大なし, 咽頭後壁発赤なし, 鼓膜 両側正常, 頸部リンパ節触れず, 肺野 清, 心音 整・雑音なし, 腹部 平坦軟, 圧痛なし, 蠕動音正常, 肝脾触れず, 季肋部叩打痛なし, 肋骨脊柱角叩打痛なし, 脊椎叩打痛なし, 四肢関節腫脹なし, 塞栓症状なし, 下腿浮腫なし, jolt accentuation(+), 項部硬直あり, 音叉両側聴取可, Weber 試験 正中, Rinne 試験 両側 気導>骨

導。

検査所見：

血液検査：WBC 13,900/ μ L, Hb 16.3 g/dL, Ht 46.0%, Plt 10.5万/ μ L, TP 7.1 g/dL, Alb 3.1 g/dL, AST 36 IU/L, ALT 47 IU/L, LDH 276 IU/L, ALP 190 IU/L, γ GT 48 IU/L, T-Bil 0.6 mg/dL, CK 59 IU/L, BUN 23.0 mg/dL, Cre 0.61 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 97 mEq/L, Glu 245 mg/dL, HbA1c 6.2%, CRP 25.74 mg/dL, PT-INR 1.07, APTT 23.2秒。

尿検査：蛋白(1+), 糖(4+), RBC 5~9/HPF, WBC 1~4/HPF。

髄液検査：比重1.007, 細胞数794/ μ L (poly 84%, mono 16%), Glu 1 mg/dL, 蛋白357 mg/dL, Cl 113 mEq/L。

髄液塗抹 Gram 染色：多核白血球と Gram 陽性球菌を認める (Fig. 1)。

II. 質問と解答, 解説

Question 1：初期治療として用いるべき抗菌薬は何か。

解答 1 および解説：

本症例は症状, 臨床経過および検査所見より「細菌性髄膜炎」と診断された。一般に50歳以上の患者における市中発症の髄膜炎の起因菌として *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* が挙げられる。髄液塗抹 Gram 染色の所見が得られない場合には, これらの起因菌を想定して, セフトリアキソン, パンコマイシンおよびアンピシリンで初期治療を開始することが米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) のガイドライン¹⁾で推奨されている。本

*千葉県鴨川市東町 929

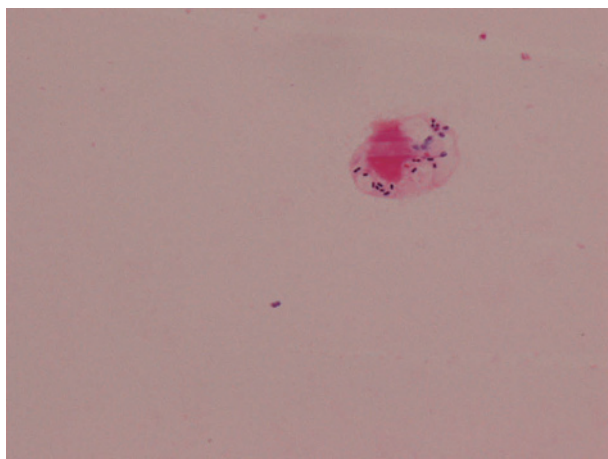


Fig. 1. 髄液塗抹 Gram 染色

Table 1. 検出された菌の MIC

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
penicillin G	0.25
cefotaxime	0.25
meropenem	≤ 0.12
vancomycin	0.5
clindamycin	≤ 0.12
cefditoren-pivoxil	≤ 0.12
erythromycin	0.5
levofloxacin	1

症例では髄液の塗抹 Gram 染色で Gram 陽性球菌を認め、*S. pneumoniae* が起因菌と推定された。そのため、*L. monocytogenes* のために使用されるアンピシリンは今回は不要であり、初期治療の抗菌薬はセフトリアキソンおよびバンコマイシンを選択するのがよいと考えられる。

Question 2: 培養および薬剤感受性試験の結果が判明した時点でどのような抗菌薬に変更すべきか。

解答 2 および解説:

本症例では、髄液および血液培養より *S. pneumoniae* が検出された。測定した MIC を Table 1 に示す。ペニシリン G に対する MIC が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったので、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準 (Table 2) を用いて判定すると、髄膜炎の基準に基づきペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) と判断される。IDSA の髄膜炎治療ガイドライン¹⁾では、ペニシリン G の MIC が $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ である場合には第三代セファロスポリンでの治療が推奨されている。そのため、培養および薬剤感受性試験の結果が判明した時点ではセフトリアキソン単剤へ変更するのがよいと考えられる。

本症例は、入院時よりバンコマイシンとセフトリアキソン、デキサメサゾンの投与を開始され、速やかに解熱して、第 4 病日には髄液・血液培養の陰性化を確認された。意識状態や難聴も改善し、髄膜炎の治療経過は良好

Table 2. CLSI M100-S24 で定義された *Streptococcus pneumoniae* のブレイクポイント¹⁶⁾

	ペニシリンの MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) とブレイクポイント		
	S	I	R
髄膜炎基準	≤ 0.06	—	≥ 0.12
非髄膜炎基準	≤ 2	4	≥ 8



Fig. 2. 腰椎 MRI 画像 (左: T2 強調画像, 右: ガドリニウム造影サブトラクション)

と考えられた。入院時より腰背部痛を認めていたが、意識の改善に伴って第 5 病日頃から腰背部痛が顕在化してきた。第 16 病日に撮影した腰椎の造影 MRI (Fig. 2) で L5/S1 の化膿性椎体炎・椎間板炎と診断された。髄膜炎と化膿性椎体炎・椎間板炎は合併することが過去に報告されており^{2,3)}、本症例も初診時から髄膜炎と化膿性椎体炎・椎間板炎が合併していたものと考えられた。

Question 3: 経過中に化膿性椎体炎・椎間板炎が判明した。髄膜炎として 2 週間の治療が終了した後に、どの抗菌薬で治療を継続するのが望ましいか。

解答 3 および解説:

髄膜炎としての治療は 2 週間で終了したが、化膿性椎体炎・椎間板炎として治療をさらに継続する必要がある。この場合ペニシリン G に対する MIC が $0.25 \mu\text{g}/\text{dL}$ であるので、CLSI の基準 (Table 2) を用いて判定した場合、非髄膜炎の基準に基づきペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*) と判断される。そのため最も狭域なスペクトラムをもつペニシリン G へ変更することが望ましい。

Question 4: 化膿性椎体炎・椎間板炎を静注で治療したのち、内服抗菌薬を継続する場合にどの抗菌薬を用いるべきか。

解答 4 および解説:

化膿性椎体炎・椎間板炎の最適な治療期間を検討した

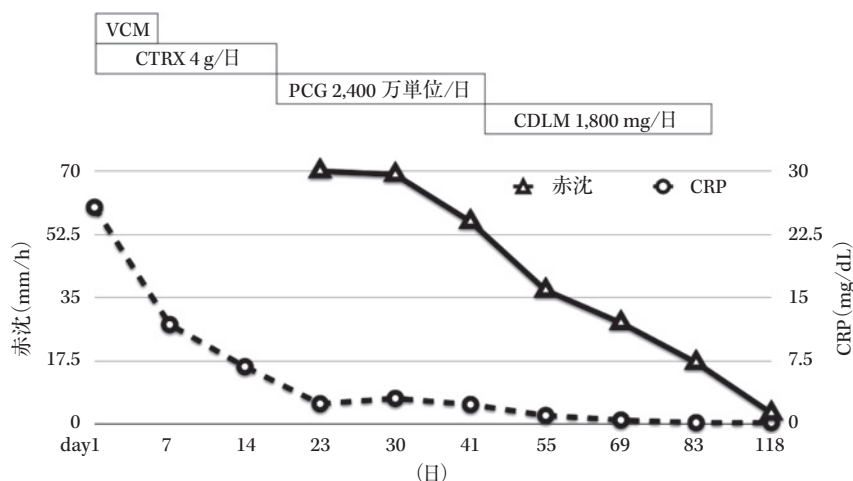


Fig. 3. CRP・赤沈の推移

VCM: vancomycin, CTRX: ceftriaxone, PCG: penicillin G, CLDM: clindamycin

研究は乏しく、一般に提唱される治療期間は4~6週から3カ月と幅が広い⁴⁾。本症例では、退院前に末梢挿入型中心静脈カテーテル (Peripherally Inserted Central Catheter: PICC) を挿入し、インフュージョンポンプを用いた外来静注抗菌薬療法 (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy: OPAT)⁵⁾ を行い、計6週間静注で治療した。CRP・赤沈の推移を Fig. 3 に示す。6週間の治療を終えた時点で、まだ赤沈が高かったため、さらに内服抗菌薬で治療を継続した。

内服抗菌薬を処方する場合には、用量と bioavailability を考慮して選択する必要がある。われわれはクリンダマイシン 1,800 mg/日を用いてさらに6週間の治療を続け、計12週間の治療を行い、その後再燃の所見を認めなかった。β-ラクタム系薬は一般に bioavailability が低く、特に第3世代セフェムの内服薬は1日あたりに投与できる用量も少ないため、一般に椎体炎の治療として推奨されていない⁴⁾。クリンダマイシンは腸管からの吸収率が約90%と高い抗菌薬であるが、殺菌的効果はもたないとされており⁶⁾、椎体炎の治療において静注薬の代替として急性期に使用した研究はない。静注での治療期間が終了した後に、クリンダマイシンの内服を追加して治療した、肺炎球菌による椎体炎の症例がいくつか報告されており⁷⁻⁹⁾、急性期治療の後の追加治療としてよい選択肢であると考えられる。OPAT ができない場合に経口抗菌薬に変更して退院する場合には、bioavailability がよく殺菌的効果をもつフルオロキノロン、特に肺炎球菌に対して活性が高いとされるレボフロキサシンに変更するのが適切だろう⁴⁾。

III. 最終診断

肺炎球菌性髄膜炎とそれに伴う化膿性椎体炎

IV. 考察

肺炎球菌は、肺炎、髄膜炎を引き起こすことが多いが、

まれに化膿性椎体炎・椎間板炎を引き起こす。Rueda らは侵襲性肺炎球菌感染症の136例のうち、椎体炎があったのは1例であったと報告している¹⁰⁾。しかし Siddiq らによれば椎体炎を発症した50例のうち11例が髄膜炎を生じていたと報告しており³⁾、椎体炎自体の頻度は低いが髄膜炎と椎体炎は比較的良好に合併すると考えられる。

髄膜炎であれば10~14日間の治療が推奨されているが¹⁾、椎体炎があればより長期の治療が必要である。今回は肺炎球菌という比較的良好に遭遇する病原微生物が引き起こした、髄膜炎という重症疾患と、椎体炎という長期の治療が必要になる疾患に対して、Antimicrobial Stewardship の観点から最適な抗菌薬治療について検討した。

近年、薬剤耐性菌は世界的に問題となっており、新しい抗菌薬の開発は滞っている¹¹⁾。病原体の伝播の抑制と効果的な感染対策を行うと同時に、広域抗菌薬を温存することは、今後抗菌薬治療が不可能な病原微生物が出現しないようにするために非常に重要である¹²⁾。Antimicrobial Stewardship とは、おのおのの医師が的確な検査や診断を行い適正な抗菌薬の処方を行えるように促すことで、患者のアウトカムを最善にしながら、最終的に耐性菌の出現を抑制することを目的としている¹²⁾。

本症例においては、まず髄液塗抹の Gram 染色で肺炎球菌が推定されたことから、バンコマイシンとセフトリアキソンで初期治療を開始した。髄液の塗抹検体の Gram 染色の感度は60~90%、特異度は $\geq 97\%$ とガイドライン¹⁾には記載があるが、Wu らの髄膜炎患者における髄液塗抹 Gram 染色の検討では、感度は98.2%、特異度は98.7%と報告されている¹³⁾。髄膜炎という疾患の重篤性を考えると、どんなに感度が高かったとしても塗抹検体で病原微生物を認めなかった場合に髄膜炎を否定するこ

とは難しいが、病原微生物を認めた場合には信頼に足る所見であると考えられる。Gram染色が利用可能な施設では、その所見を利用することで抗菌薬のスペクトラムを絞ることが可能となる。

起病菌が同定され感受性結果が得られたら、なるべく狭域抗菌薬へ変更することが重要である。その際、中枢神経系には脊髄脳関門がありきわめて抗菌薬の移行が悪い部位であるので、肺炎球菌は髄膜炎の場合だけペニシリンGのブレイクポイントが異なることに注意しなければいけない。本症例においては髄膜炎の治療にセフトリアキソンが必要であったものの、髄膜炎として14日間の治療期間が終われば、非髄膜炎としてペニシリンGでの治療が可能である。

本症例は、治療経過中にインフュージョンポンプを利用したOPATを行って退院している。OPATにより、病床の有効利用効果、医療費削減効果が得られることが示唆されており⁵⁾、海外では積極的に活用されている^{14,15)}。執筆時点では抗菌薬を投与するためのインフュージョンポンプの使用が保険適応となっていないため、どこかの施設でも利用できるわけではない。もしOPATを行わずに退院する場合には、外来に毎日通院し1日1回の投与で治療が可能なセフトリアキソンに変更するか、経口で十分なbioavailabilityと殺菌的作用をもつフルオロキノロンに変更する方法が考えられるが、Antimicrobial Stewardshipの観点から好ましくない。今後本邦においてもインフュージョンポンプを利用した持続静注OPATが保険適応となれば、外来にて狭域抗菌薬で静注治療を継続できるため、Antimicrobial Stewardshipを行ううえで有力な手段となりえるだろう。

今回は肺炎球菌性髄膜炎に化膿性椎体炎を合併した症例をとおして、Antimicrobial Stewardshipの観点から、どのような抗菌薬選択が適切であるか検討した。今後、それぞれの施設において、ひとつひとつの抗菌薬の適正性が吟味され、Antimicrobial Stewardshipが推進されることが望ましい。

V. ま と め

肺炎球菌性髄膜炎という、重症市中感染症の代表的事例を提示していただいた。臨床像と髄液グラム染色所見に基づき、ガイドラインどおりにCTR+VCMの投与が開始された。診療のこの時点まではdiscussionの割れ様がない臨床プラクティスであると考えられる。細胞性免疫能の低下を来すような基礎疾患があれば、念のためにリステリアも考慮し培養結果判明まではアンピシリンも併用する、という意見があるかも知れない。

髄膜炎の治療が効果的に終了し、その後、合併が判明した化膿性椎体炎の継続治療に関するdiscussionにおいては、肺炎球菌に独自の、臓器固有のペニシリン感受性の解釈に関連し、セミナー時には薬剤切り替えの可否に関してフロアからも多様な意見が聞かれた。また、

PICCの利便性あるいは留意点の双方を勘案する意見も聞かれた。

今回のdiscussionを通じ、細菌感染症は重症急性期に比べ、患者病態が徐々に安定してくる治療継続期において、薬剤選択や治療のmodalityに関する考え方がより多様性を帯びてくる様子であることを実感することができたように思う。

患者病態改善と、抗菌薬耐性回避の双方をより確かなものにするためにも、超急性期以降、治療継続期の抗菌化学療法のある方について吟味することが、より良いASP実践の一環として有用であると思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84
- 2) Brouwer M C, de Gans J, Heckenberg S G, Kuiper H, van Lieshout H B, van de Beek D: Vertebral osteomyelitis complicating pneumococcal meningitis. *Neurology* 2008; 71: 612-3
- 3) Siddiq D M, Musher D M, Darouiche R O: Spinal and paraspinal pneumococcal infections—a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 517-27
- 4) Zimmerli W: Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1022-9
- 5) 馳 亮太, 細川直登, 宇野俊介, 鈴木大介, 三河貴裕, 上叢義典, 他: 本邦初の持続静注投与方法を用いた外来静注抗菌薬療法(OPAT: Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy)に関する報告. *感染症誌* 2014; 88: 269-74
- 6) Kluytmans J, Murk J L: Lincomycin and clindamycin. *In* Grayson M L, Crowe S M, McCarthy J S, Mills J, Mouton R W, Norrby S R, et al (eds.), *Kucers' the use of antibiotics*, 6th ed., Hodder Arnold, London, 2010; 987-1007
- 7) Heard S R, Pickney J, Tunstall-Pedoe D S: Pneumococcal endocarditis and disseminated infection. *J Clin Pathol* 1992; 45: 1034-5
- 8) Kutas L M, Duggan J M, Kauffman C A: Pneumococcal vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 286-90
- 9) Englert C, Aebert H, Lenhart M, Solleder A, Nerlich M, Neumann C: Thoracic spondylitis from a mycotic (*Streptococcus pneumoniae*) aortic aneurysm: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: E373-5
- 10) Rueda A M, Serpa J A, Matloobi M, Mushtaq M, Musher D M: The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 331-6
- 11) Boucher H W, Talbot G H, Bradley J S, Edwards J E, Gilbert D, Rice L B, et al: Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12
- 12) Charani E, Castro-Sanchez E, Holmes A: The role of behavior change in antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 169-75

- 13) Wu H M, Cordeiro S M, Harcourt B H, Carvalho M, Azevedo J, Oliveira T Q, et al: Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. BMC Infect Dis 2013; 13: 26
- 14) Fisher D A, Kurup A, Lye D, Tambyah P A, Sulaiman Z, Poon E Y, et al: Outpatient parenteral antibiotic therapy in Singapore. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 545-50
- 15) Seetoh T, Lye D C, Cook A R, Archuleta S, Chan M, Sulaiman Z, et al: An outcomes analysis of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in a large Asian cohort. Int J Antimicrob Agents 2013; 41: 569-73
- 16) (CLSI) CaLSI: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. M100-S24. CLSI, Wayne, 2014