

【ケーススタディ・第36回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

臀部、下肢の痛みで来院した肝硬変患者の1例

発 表 者：岡田 信長¹⁾・志馬 伸朗^{1,2)}
 コメンテーター：青木 洋介³⁾・志馬 伸朗^{1,2)}・松元 一明⁴⁾
 古土井春吾⁵⁾
 司 会：笠原 敬⁶⁾

¹⁾ 国立病院機構京都医療センター救命救急科*

²⁾ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急医学

³⁾ 佐賀大学医学部国際医療学講座国際医療・臨床感染症学分野

⁴⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

⁵⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野

⁶⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

(平成27年10月15日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：61歳、男性。

主訴：臀部痛、下肢痛。

現病歴：受診7日前に両臀部から大腿の重だるさ、痛みを誘因なく自覚し、鎮痛剤で経過を観察していた。受診3日前、症状増悪、疼痛による歩行困難感訴え、食欲も減退、全身倦怠感を認めた。受診当日、自力歩行で救急外来受診し、初診担当医より原因不明の下肢痛と血圧低下、腎機能障害を認めたとの理由で救急救命科コンサルトとなった。抗菌薬内服歴はなし。生もの摂取歴なし。

既往歴：C型慢性肝炎・肝硬変（Child-Pugh score：8〔gradeB〕）、胃食道静脈瘤破裂、高血圧。

内服歴：ネキシウム、バルサルタン、スピロノラクトン、ラシックス、プロマック、シロスタゾール、リーバクト配合顆粒、ポルトラック原末、タウリン散。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：アルコールは焼酎1合/日（数年前に禁酒）、喫煙歴は30本/日を35年（1年前に禁煙）、発熱を呈する人との接触なし。不特定多数との性交渉なし。海外渡航なし。動物接触なし。

システムレビュー：陽性所見：食欲低下、びまん性下肢痛。陰性所見：発熱、悪寒戦慄、頭痛、上気道症状、腹痛、腰痛、排尿時痛・残尿感、関節痛。

身体所見（コンサルト時）：体重83kg、身長185cm、BMI24.3、意識清明、呼吸数21回/分、体温：36.6℃、脈拍90回/分、血圧81/65mmHg、SpO₂100%（空気呼吸下）。

眼球結膜：軽度黄染、出血なし。耳、口腔内、頸部、表在リンパ、胸部；特記事項なし。腹部：軽度膨満、軟、

圧痛なし、腹膜刺激症状なし。皮膚：四肢体幹に茶色素沈着の散在あり。紫斑なし。背部正中；5mm径の癬様の小潰瘍あり。上肢；圧痛なし。関節の運動障害、腫脹発赤なし。

下肢；大腿内側に圧痛あり（色素沈着に一致、不一致両方あり）、右脛骨前面に圧痛あり、関節；腫脹変形発赤なし、臀部-両大腿の後面；びまん性の触診で増悪する自発痛あり。神経学的所見は麻痺含め明らかなものは認めず。

検査所見（コンサルト時）：WBC13,100/ μ L、Hb10.3g/dL、Ht30.1%、Plt33 \times 10⁴/ μ L、Alb2.1g/dL、BUN57mg/dL、Cre2.30mg/dL、eGFR24.8mL/min/1.73m²、Na132mmol/L、K4.6mmol/L、Cl102mmol/L、AST111U/L、ALT67U/L、 γ -GTP167U/L、T.Bil3.8mg/dL、CRP10.08mg/dL、PCT2.11ng/mL、Glu90mg/dL、APTT49.4秒、PT-INR1.92、Fib229mg/dL、ATIII18%、D-dimer21.8 μ g/mL。

尿所見：蛋白±、潜血2+、目視沈査WBC1未満/H、RBC1~4/H、細菌+。

動脈血液ガス所見：pH7.408、PaCO₂24.9mmHg、PaO₂80.8mmHg、HCO₃⁻15.4mmol、AG8.6mmol、Lac6.6mmol/L。

胸部単純レントゲン写真：明らかな異常所見なし。

II. 質問と解答、解説

Question 1：鑑別診断と追加検査は？

解答 1 および解説：

低血圧、下半身の疼痛、血液検査上の異常などを指摘しうる。加えて、一般的に肝硬変患者に起こりうる疾患についても考慮しなければならない。肝硬変患者は易感

Table 1. *S. aureus* 感受性判定

| | 感受性 | MIC | | 感受性 | MIC |
|----------|-----|-----|------|-----|--------|
| ABPC | R | >=2 | CLDM | S | <=0.5 |
| PCG | R | >=2 | EM | S | <=0.25 |
| CEZ | R | <=2 | MINO | S | <=1 |
| CTM | R | 4 | TEIC | S | <=0.5 |
| IPM | R | <=2 | VCM | S | 1 |
| SBT/ABPC | R | <8 | ST | S | <=1 |
| ABK | S | <=1 | LZD | S | 2 |
| AMK | S | <=8 | LVFX | S | <=1 |
| GM | S | <=2 | | | |

S: 感性, R: 耐性, MIC ($\mu\text{g/mL}$)

染性を有するが、感染巣や発生頻度の疫学は基礎疾患のない患者と異なる。Garcia-Tsao ら¹⁾によると、肝硬変患者の細菌感染症は特発性細菌性腹膜炎が25%、尿路感染症は約20%、肺炎15%、菌血症12%の発生頻度である。特発性細菌性腹膜炎は、半数近くの症例で発熱や腹痛を伴わないため注意が必要である²⁾。皮膚所見や下肢症状がある場合は、病歴も合わせて *Vibrio vulnificus* 感染症を含む皮膚・軟部組織感染症や骨髄炎も考慮する。一方、症状からは動脈解離や閉塞性動脈硬化などの血管病変、転移性を含めた腫瘍病変、脊髄病変など非感染症を忘れない。以上より菌血症、特発性細菌性腹膜炎、皮膚・軟部組織感染症等が鑑別に上がり、身体所見としては非典型的ではあるが骨髄炎、脊髄病変も除外を必要とした。菌血症に伴う循環不全の可能性を考慮し抗菌薬投与前にグラム染色を含めた各種細菌培養検査(血液、尿、皮膚潰瘍浸出液)を施行し、感染巣同定のため体幹部から下肢の造影CTも考慮されたが、腎機能低下を認めていることより、まず超音波検査・単純CTでの評価を施行した。尿のグラム染色でグラム陽性球菌塊状形成(GPC cluster) 1+と白血球2+を、創部浸出液からはGPC cluster 3+とWBC 3+を認めた。CT検査で腹腔動脈周囲の反応性リンパ節腫大と少量腹水貯留、胆嚢結石は認めしたが、明らかな皮膚軟部組織異常、膿瘍形成は指摘できず、経胸壁心臓超音波検査でも明らかな心臓弁の疣贅は指摘できなかった。腹水貯留は少量であり、穿刺による検体採取は困難と判断した。

Question 2: 感染症を想定した場合、推定微生物と、経験的抗菌治療薬の選択は?

解答 2 および解説:

特発性細菌性腹膜炎の原因菌は60%がグラム陰性桿菌(*Escherichia coli*, *Klebsiella* 属)、約25%程度がグラム陽性球菌(*Streptococcus* 属[特に *Pneumococci*], *Enterococci*)とされている^{3,4)}。したがって経験的抗菌薬選択に関しては cefotaxime や他の第3世代 cephalosporine 等での治療が望ましい^{2,5)}。下肢痛から骨髄炎の可能性は否定できないため、一般的な急性骨髄炎の原因菌である *Staphylococcus aureus* の考慮も必要である⁶⁻⁸⁾。慢性骨髄

炎では *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *E. coli* などが考慮される。さらに、皮膚・軟部組織感染症の原因菌である *S. aureus*, Group A *Streptococcus* などのカバーも念頭に、腎機能障害を考慮し、初療医は ceftriaxone 2g 単剤 24時間ごと静注を選択した。一方で、骨髄炎の原因菌が *S. aureus* であった場合3分の1がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)であるとの報告もあり¹⁰⁾、患者の易感性、市中型MRSAの増加¹¹⁾を考慮して抗MRSAの併用が考慮されても良かったであろう。

集中治療室に入室後、抗菌薬、輸液負荷や血管収縮薬による循環管理を施行したが、低血圧、高乳酸血症など、ショック徴候は持続した。12時間後の血液培養検査で、GPC cluster が検出され、penicillin-binding protein 2' 陽性および後の感受性検査にて、尿、血液、小潰瘍創部の *S. aureus* はMRSAと特定された。病歴および抗菌薬感受性パターンより市中型MRSAと評価された(Table 1)。最終的にはMRSA菌血症、侵入門戸は背部の小潰瘍の疑いと診断された。

Question 3: 標的抗菌薬治療の選択は?

解答 3 および解説:

本邦で使用可能な抗MRSA薬はバンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)、アルベカシン(ABK)、リネゾリド(LZD)、ダプトマイシン(DAP)である。MRSA感染症の治療ガイドライン¹²⁾には、「非複雑性の成人菌血症患者については、DAP 6 mg/kg 1日1回又はVCMを第一選択薬とし、最低2週間投与する。」との記載がある。市中型MRSA感染症で、軽度の皮膚感染症や小皮下化膿など軽症例では、感受性があればクリンダマイシンと β -ラクタム系薬の併用や排膿のみの治療も考慮される。

本症例のような腎・肝機能異常では、薬剤選択や投与设计において注意が必要である。菌血症の場合、VCMでのトラフ値を15~20 $\mu\text{g/mL}$ レベルに維持すべきであるが、トラフ値20 $\mu\text{g/mL}$ 以上で腎毒性は増加し、これは造影剤、アミノグリコシド系、アムホテリシンBなどとの併用により顕著となりえる。

本症例では腎機能障害の悪化を危惧し、DAPを選択したが、抗菌薬開始4日目の血液培養からもMRSAが分離された。菌血症が持続する複雑性MRSA菌血症患者に対してDAPを使用する場合、耐性を抑止し、有効性を高める方法として高用量(8~10 mg/kg)投与が報告されている。間欠的血液透析時には透析直後に通常量を投与し(週3回投与、間隔は48時間-48時間-72時間)、持続的血液透析時では8 mg/kgを隔日投与する¹³⁾。本邦での血流量、透析液流量は海外より少ないが、近年の日本での報告によると、持続的血液透析時に6 mg/kg隔日投与とした場合、目標のAUC/MICに達し、最小血中濃度は安全域範囲であったとの報告もある¹⁴⁾。

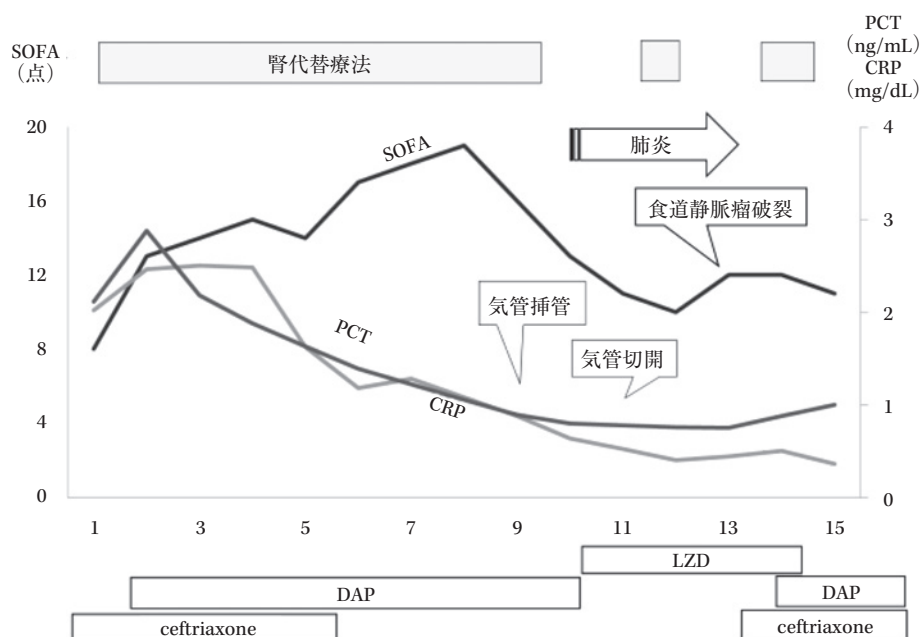
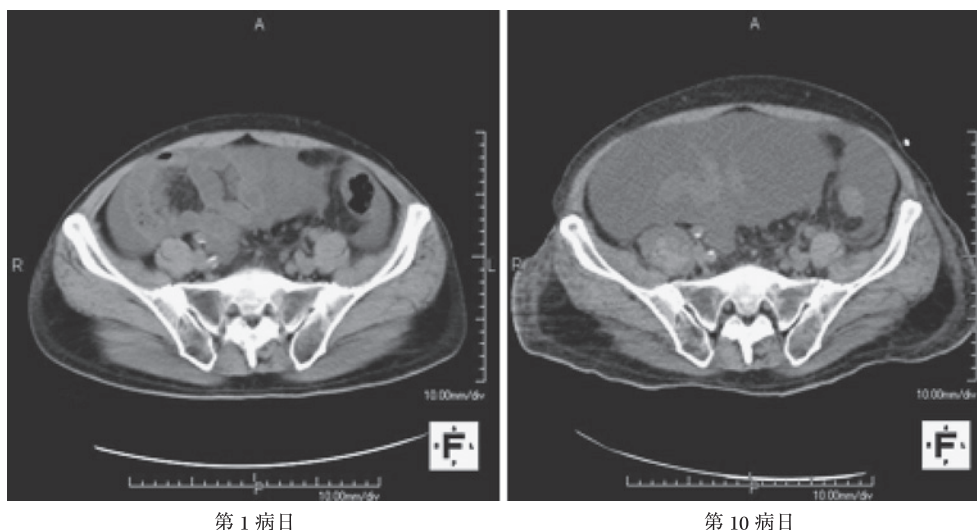


Fig. 1. 入院経過（第1～10病日）
SOFA：sequential organ failure assessment score



第1病日

第10病日

Fig. 2. 腹部単純CT検査（第1, 10病日）

経過と最終診断：MRSA 菌血症としてDAPにて治療を開始したが、肝機能障害が遷延増悪し、食道静脈瘤からの出血により入院15日目に死亡された(Figs. 1, 2)。剖検による肉眼所見にて腸腰筋周囲に膿瘍形成を認めた。複雑性MRSA 菌血症（腸腰筋膿瘍）と最終診断された。

III. 最終診断

複雑性MRSA 菌血症（腸腰筋膿瘍）

IV. 考察

・複雑性MRSA 菌血症の診断治療

S. aureus 菌血症は、死亡率が15～60%に及ぶ重要な疾

患であり¹⁵⁾、起炎菌がMRSAであることが予後不良と関連している。*S. aureus* 菌血症は、遠隔感染を来しやすく、骨髓炎・椎体炎・硬膜外膿瘍を示唆する骨、関節の所見や腹痛（腎/脾梗塞）、背部痛（腸腰筋膿瘍）、意識障害（頭蓋内病変）などの症状と、感染性心内膜炎を示唆する所見の観察が重要となる。

血液培養でグラム陽性球菌を認めた場合、患者リスクや地域、施設での耐性菌検出率を考慮し、MRSAも念頭においた経験的治療としてVCMやDAPが選択される。MSSAであった場合、VCMよりもcefazolinを含めたβ-ラクタム系薬の効果が優れていたとの報告もあ

り¹⁶⁾, β -ラクタム系抗生物質の併用も考慮すべきである。抗菌薬感受性結果に基づき, MRSA であれば VCM あるいは DAP の単独治療に de-escalation する。菌血症における VCM と DAP の効果を評価した直接比較試験では, 同等の治療効果が示されている¹⁸⁾。実際の抗菌薬選択にあたっては, 腎機能や組織移行性も加味して判断される。

初回の血液培養陽性から治療開始後 2~4 日以降に施行された血液培養で菌体が分離されたり, 適正な治療開始後 72 時間以内に解熱などの感染パラメータの改善がなされない場合に持続菌血症や複雑性菌血症と定義される¹²⁾。この場合, ①菌の供給源としての感染巣が存在する可能性, ②抗菌薬の血中濃度や組織移行が不十分である可能性, ③原因菌が抗菌薬に耐性である可能性などを再考しなければならない。感染巣を同定したうえで, 除去やドレナージが不可欠である。このためには画像検査が用いられるが, 骨髄炎での PET 検査の感度特異度は 90% を超えるものの, 周囲の軟部に炎症の波及がある場合, 骨シンチグラフィーを併用しなければ皮膚軟部組織感染症との鑑別が難しい。CT, MRI の感度/特異度はそれぞれ 67%/50%, 61~84%/60~68% と十分でないうえ, 検査所要時間の問題がある³⁾。

感染性心内膜炎の検索は, 経食道心臓超音波検査を行うべきである。ただし, 心臓内デバイス, 持続菌血症, 非透析患者での臨床所見, 他の遠隔感染巣のいずれもが否定的な場合, 経胸壁心臓超音波検査での代用で経食道心臓超音波検査は見送ることも考慮してもよいという報告¹⁷⁾もあり, 侵襲性も加味した適応が考慮される。本症例のように食道静脈瘤破裂のリスクの高い患者などでは, 経胸壁心臓超音波検査を繰り返すことも選択される。

V. ま と め

本症例は肝硬変患者に発症した MRSA 菌血症および腸筋筋膿瘍の 1 例である。肝硬変患者における免疫能の低下は cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome (CAIDS) と呼ばれ, 補体の減少やオプソニン作用の低下, さらには好中球や単球, マクロファージの機能異常などがみられ, 液性・細胞性免疫の両方が低下する¹⁹⁾。肝硬変患者においては特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) は頻度・重症度の両面から見逃してはならない重要な感染症であり, 診断には特に抗菌薬投与前の腹水採取が必須である。実際には本症例のように, SBP のワークアップを進めながら, 他の感染症の有無も評価しなければならないことが多い。

MRSA 菌血症は本セミナーにおいても過去にたびたび紹介されている重症かつ難治性の感染症である。MRSA 菌血症の持続時間と合併症の発生率には明確な相関があり, 早期の診断および適切な抗菌薬の開始と, 適切な合併症の評価およびそのマネジメントが治療を成功に導く鍵である²⁰⁾。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) Garcia-Tsao G: Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl): S85-92
- 2) Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed A A: Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1042-9
- 3) Căruntu F A, Benea L: Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 51-6
- 4) Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-54
- 5) Runyon B A: AASLD Practice Guidelines Committee: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-107
- 6) Lazzarini L, Mader J T, Calhoun J H: Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2305-18
- 7) Hatzenbuehler J, Pulling T J: Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1027-33
- 8) Kaplan S L: Osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 787-97
- 9) Bross M H, Soch K, Morales R, Mitchell R B: *Vibrio vulnificus* infection: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 76: 539-44
- 10) Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez J L, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero M J, García-Morales E, Cabrera-Galván J J, et al: Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med* 2009; 26: 552-5
- 11) Chen L F, Chastain C, Anderson D J: Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections: Management and Prevention. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 442-50
- 12) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編: MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—, 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 東京, 2014
- 13) Preiswerk B, Rudiger A, Fehr J, Corti N: Experience with daptomycin daily dosing in ICU patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Infection* 2013; 41: 553-7
- 14) 井手 岳, 西 信一, 竹末芳生, 猪川和朗, 森川則文: 持続血液濾過透析施行患者におけるダプトマイシンの薬物動態に基づいた適正投与法。第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2015
- 15) Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, Schwaber M J, Karchmer A W, Carmeli Y: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9
- 16) McDanel J S, Perencevich E N, Diekema D J, Herwaldt L A, Smith T C, Chrischilles E A, et al: Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 361-7

- 17) Holland T L, Arnold C, Fowler V G Jr: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014; 312: 1330-41
- 18) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65
- 19) Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos P L, Papp M: Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2564-77
- 20) Khatib R, Johnson L B, Fakhri M G, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse Tabriz M, et al: Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 7-14