

【ケーススタディ・第38回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

術後感染症

発表者：小林美奈子¹⁾
 コメンテーター：飯沼 由嗣²⁾・小林美奈子¹⁾・高倉 俊二³⁾
 三嶋 廣繁⁴⁾・矢野 晴美⁵⁾
 司 会：青木 洋介⁶⁾

¹⁾ 三重大学大学院医学系研究科先端的外科技術開発学*

²⁾ 金沢医科大学臨床感染症学講座

³⁾ 京都大学医学部附属病院感染制御部

⁴⁾ 愛知医科大学臨床感染症学

⁵⁾ 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

⁶⁾ 佐賀大学医学部国際医療学講座・臨床感染症学分野

(平成28年6月9日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：70歳、男性。

主訴：術後の発熱。

現病歴：○年10月、排便異常にて近医受診。下部消化管内視鏡検査を行ったところ、直腸Raに半周性の腫瘍が認められた。生検で高～中分化腺癌の結果であったため、手術目的で当科紹介となった。直腸癌Ra, 41mm, 1/2周, tub1>tub2, cT4a, cN1, cH0, cP0, cM0, cStage IIIaと診断、12月より術前化学放射線療法を行った(sLV5FU2, 45 Gy/25 Fr)。この間、Grade 2の白血球減少を認めた。

●年3月、根治手術目的で入院となった。手術は腹腔鏡下直腸切除+J型結腸囊肛門管吻合+回腸人工肛門造設術を行った(手術時間7時間12分、出血量310mL, Ra, type 3, 35×25mm, PM0, DM0, tub1>tub2, ypT3, sci, INFc, ly2, v1, EX(-), PN1a, ypN0, cM0, fStage II)。手術時の予防抗菌薬はセフメタゾール(CMZ) 1g/1回(術前、術中追加投与2回、術後2回の計5回投与)、腸管前処置は術前日に機械的腸管前処置としてpolyethylene glycol electrolyte solution(ニフレック) 2,000mLと経口抗菌薬のカナマイシン(KM) 500mg×3回/日+メトロニダゾール(MNZ) 500mg×3回/日のfull preparationを施行した。術後経過は良好でPOD3の夕より食事開始、POD6にマレコカテーテル(経肛門カテーテル)を抜去した。POD9の夕に37.4度の発熱が出現した。

既往歴：27歳時、十二指腸潰瘍で内服治療、十数年前より花粉症にてロラタジン服用中。

家族歴：叔母 乳癌。

生活歴：喫煙 20本/日(20歳から、診断後中止)、飲酒 ビール 350mL/日。

身体所見：意識清明、血圧126/86mmHg、脈拍86/分、体温37.4度、呼吸数17回/分。

頭頸部：異常なし。胸部：右鎖骨下静脈よりポート留置。心雑音：なし。呼吸音：正常。腹部：手術創あり、発赤等認められない。下腹部に圧痛あり。肛門部痛あり。食事：6~7割摂取。ストマ排液：泥状800~1,200mL/日。悪心・嘔吐：なし。

検査所見(POD9の発熱時)：WBC 7,140/ μ L, RBC 335×10⁶/ μ L, Hb 9.4 g/dL, Ht 30.0%, Plat 39.8万/ μ L, 好中球 83.2%, リンパ球 9.2%, 単球 5.5%, 好酸球 2.0%, 好塩基球 0.1%, TP 6.3 g/dL, Alb 3.5 g/dL, BUN 25 mg/dL, Cr 1.2 mg/dL, eGFR 46.9, Na 135 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 105 mmol/L, Ca 9.1 mg/dL, AST 12 U/L, ALT 17 U/L, LDH 183 U/L, γ -GTP 35 U/L, T-Bil 0.3 mg/dL, Glu 87 mg/dL, CPK 38 U/L, Amy 78 U/L, CRP 4.57 U/L

術後透視：吻合部より右前方に造影剤の漏れあり(Fig. 1a, b)。

CT：直腸腹側に少量の液貯留と気腫像が認められる(Fig. 2)。

II. 質問と解答、解説

Question 1：術後の縫合不全に対して、経験的治療として使用すべきでない抗菌薬はどれか(複数回答有)。

A) カルバペネム系薬

B) TAZ/PIPC (タゾバクタム/ピペラシリン)

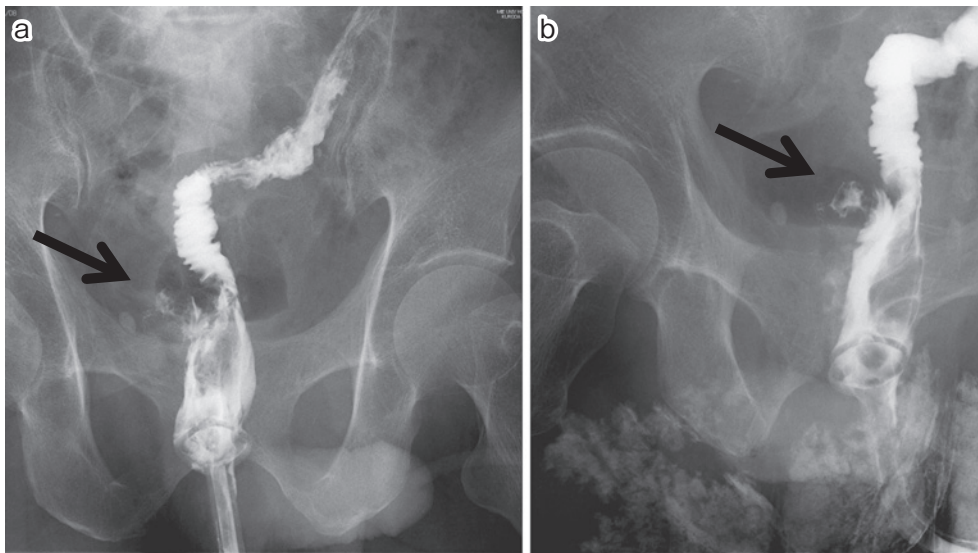


Fig. 1. 術後透視検査

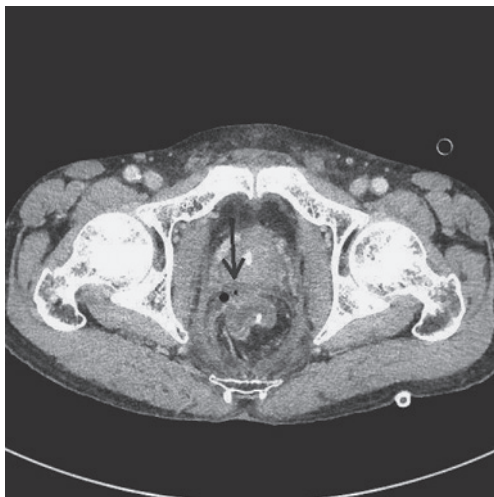


Fig. 2. 術後CT

- C) CFPM+MNZ (セフェピム+メトロニダゾール)
 D) SBT/ABPC (スルバクタム/アンピシリン)
 E) PZFX+CLDM (パズフロキサシン+クリンダマイシン)

解答 1 および解説：

縫合不全は二次性腹膜炎の院内発症例で、手術時に surgical site infection の予防目的に抗菌薬が投与されているため、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌と *Bacteroides* 属を含む嫌気性菌のカバーが経験的治療としては必要である。一方、腸球菌やカンジダ、MRSA に関しては経験的治療としてのカバーは必要ないとされており、日本化学療法学会と日本感染症学会が発表した JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 において、TAZ/PIPC もしくは CFPM+MNZ, カルバペネム系薬, β -ラクタム系薬のアレルギーの場合にはシプロフロキサシン

(CPFX) + MNZ もしくはアズトレオナム (AZT) + MNZ が推奨されている¹⁾。

2010 年に IDSA (Infectious Diseases Society of America) と SIS (Surgical Infection Society) が合同で発表した複雑性腹腔内感染症のガイドラインにおいても、日本のガイドライン同様に *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌と嫌気性菌がカバーできる、カルバペネム系薬, TAZ/PIPC, 併用療法であれば CPFX もしくはレボフロキサシン (LVFX) と MNZ の投与が推奨されている²⁾。

よって、A) カルバペネム系薬, B) TAZ/PIPC, C) CFPM+MNZ は縫合不全による腹膜炎の経験的治療として適応であるが、D) SBT/ABPC, E) PZFX+CLDM は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌と嫌気性菌が十分カバーできていないため、経験的治療として使用するべきではない抗菌薬と考えられる。

本症例では、カルバペネム系薬であるドリペネム (DRPM) 0.5 g \times 3/日の投与を開始し、局所は経肛門的ドレナージを施行した。ドレナージされた排液の検査所見を示す。

グラム染色鏡検結果：GPC 2+, GNR 4+, 多核白血球 4+。

培養結果：*E. coli* (ESBL) 3+, *E. faecalis* 1+, 薬剤感受性検査結果は Table 1 に示す。

Question 2：培養と薬剤感受性試験の結果をふまえて、今後の標的治療としての抗菌薬選択はどれが良いか。

- A) DRPM の継続 (ドリペネム)
 B) DRPM+ABPC (ドリペネム+アンピシリン)
 C) DRPM+VCM (ドリペネム+バンコマイシン)
 D) TAZ/PIPC (タゾバクタム/ピペラシリン)
 E) CMZ (セフメタゾール)

Table 1. 薬剤感受性検査結果

薬剤名	<i>E. coli</i>		<i>E. faecalis</i>		薬剤名	<i>E. coli</i>		<i>E. faecalis</i>	
PCG			S	2.0	FMOX	S	<=2.0		>16.0
ABPC	R	>16.0	S	2.0	IPM/CS	S	<=0.5	S	<=1.0
PIPC	R	>64.0			MEPM	S	<=0.5	S	2.0
TAZ/PIPC	S	<=8.0			AZT	R	>8.0		
CVA/AMPC	I	16.0		<=2.0	GM	R	>8.0		
CEZ	R	>16.0			AMK	S	16.0		
CTM	R	>16.0			MINO	R	>8.0	R	>8.0
CTX	R	>4.0			FOM	S	<=4.0		
CAZ	R	>8.0			CPFX	R	>2.0		
CTRX	R	>4.0			LVFX	R	>4.0	S	2.0
CPR	R	>16.0			ST	S	<=40.0		
CZOP	R	>16.0			VCM			S	1.0
SBT/CPZ	S	8.0			TEIC			S	<=2.0
CMZ	S	<=4.0			LZD			S	2.0

解答 2 および解説：

本症例はESBL（基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ）産生の *Escherichia coli* と *Enterococcus faecalis* が検出され、これらに対する抗菌薬療法が必要となる。ESBL産生菌はペニシリンだけでなく、第3世代・第4世代セファロスポリン系薬を分解する能力を獲得しているため、セフトキシム(CTX)、セフトリアキソン(CTRX)、AZT、セフトジジム(CAZ)、CFPMなどに耐性を示す。よって治療としての第1選択薬はカルバペネム系薬となる。しかし、近年本邦におけるESBL産生菌の検出頻度は高く、病院における分離率は3.6~25.0%と報告されており³⁾、ESBL産生菌症例すべてにカルバペネム系薬を投与する必要はなく、軽症から中等症に対しては感受性のある薬剤での治療も可能な場合があると考えられている。セファマイシン系薬は感受性試験の結果ESBL産生菌の多くがsusceptibleと判定される。ESBL産生菌による尿路感染症に対するセファマイシン系薬はカルバペネム系薬と同等の治療効果であるとした報告がある⁴⁾一方、菌血症においてはカルバペネム系薬に比較し治療効果は低いことが報告されている⁵⁾。そして本症例のような腹腔内感染症に対して比較検討された報告はない。またTAZ/PIPCにおいてもsusceptibleと判定され、カルバペネム系薬と比較し治療効果が変わらないとする報告⁶⁾はあるが、ESBL産生菌の菌量が多い場合や重症例では、治療効果が落ちることが報告されており⁷⁾、腹腔内感染症において比較検討された報告はない。

腸球菌に関しては、経験的治療でのカバーは必要ないとされているが、培養検査で腸球菌が検出された際には標的治療とすることがIDSA/SISのガイドラインでB-IIIで推奨されている²⁾。ただ、腸球菌の分離頻度は高いものの、その病原性については判断に悩むことが多いのが現状である。

本症例では嫌気性菌は検出されていないが、腹腔内感染、特に下部消化管が原因の場合、*Bacteroides* 属を含む嫌

気性菌のカバーは重要である。抗嫌気性菌薬剤として、セファマイシン系薬とCLDMがあるが、*Bacteroides* 属の耐性化が進行している。*Bacteroides fragilis* そのものの耐性率は決して高くないが、*Bacteroides thetaiotaomicron* などのnon-*fragilis* groupの耐性化が進んでおり⁸⁾、CLDMや、セファマイシン系薬での治療は難しく、カルバペネム系薬、TAZ/PIPCもしくはMNZが選択される。

よって、ESBL産生 *E. coli* に対してはDRPMを投与し、*E. faecalis* に対してはABPCを投与するのがそれぞれの標準薬での治療ということになり、B) DRPM+ABPCが正解となるが、ダブルでのβ-ラクタム薬の投与に関しては賛否両論がある。

本症例では、ドレナージが有効であったこと、DRPMの経験的治療による投与で臨床症状の改善が認められたこと、検出された *E. faecalis* の菌量が1+と少なかったことよりDRPM単剤の投与継続を行った。

Question 3：治療的抗菌薬の投与期間はどのくらい必要か？

解答 3 および解説：

腹腔内感染症の治療期間は明確には定まっていないのが現状である。Sawyerらの報告⁹⁾では、適切なドレナージが可能であった複雑性腹腔内感染症518例を対象に、抗菌薬投与を4日間投与の短期投与群と発熱や白血球数が改善してから2日後まで投与する長期投与群の2群に割り付けを行い比較検討した結果、創感染の発生、腹腔内感染の再発、30日以内の死亡率において差がなかったため、適切な感染巣のコントロールができた症例においては、治療抗菌薬投与は4日間でも治療効果に影響がないことを報告している。この報告で重要なのは「適切な感染巣のコントロールができた」という条件であり、ドレナージ術もしくはドレーン挿入を施行した症例ではなく、そのドレナージが効いていることが重要である。術後の腹腔内膿瘍は多房性であったり複数個所に膿瘍が形成されたりする症例も多く、1度のドレナージですべて

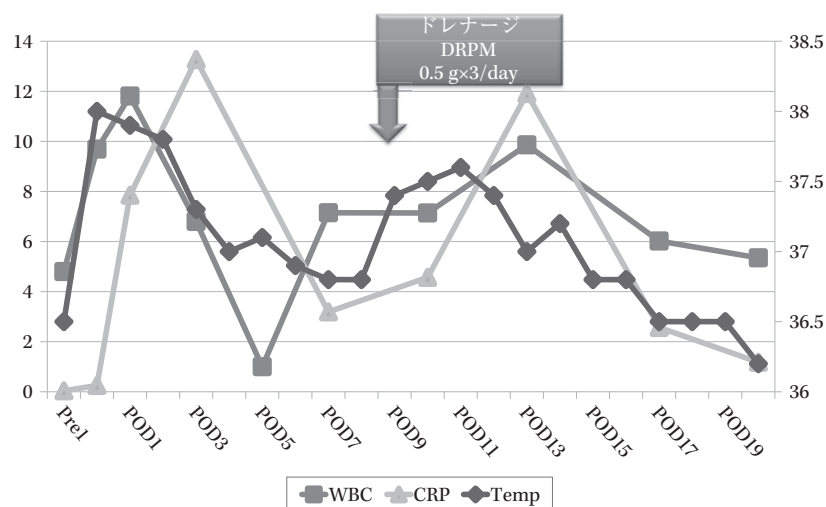


Fig. 3. 術後経過

が適切にドレナージできない症例も多く経験する。

本症例は術後の画像検査でわかるように、1カ所に限局した単房性の膿瘍であり、経肛門的なドレナージが有効であったため、4日間程度の投与でも結果は変わらなかったとは思われるが、発熱が落ち着くまでの投与を行い結果的に6日間投与となっている。

本症例の経過を示す (Fig. 3)。

III. 最終診断

直腸癌術後の縫合不全による腹腔内 (骨盤内) 膿瘍

IV. 考察

腹腔内感染症である腹膜炎には一次性、二次性、三次性がある。临床上よく遭遇するのは二次性腹膜炎で、その原因は消化管穿孔などにより腹腔内に細菌などの病原微生物が漏れることによって発症する。市中発症の場合には *E. coli* などの腸内細菌科、*Bacteroides* を含む嫌気性菌感染が問題となるため、これらを経験的治療としてカバーする抗菌薬選択が必要となる。*Enterococcus* 属は経験的治療としてのカバーは必要なく、培養で検出されたとしても標的治療として全例でカバーする必要はない。*Candida* や MRSA に関しても同様である。よって市中発症の二次性腹膜炎に対しての経験的治療としては、軽症～中等症であれば CMZ, SBT/ABPC, CTRX + MNZ が、重症であれば TAZ/PIPC, セフォゾプラン (CZOP) + MNZ, カルバペネム系薬が推奨される。

一方、縫合不全等の院内発症の場合には、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌と *Bacteroides* を含む嫌気性菌感染が問題になるため、経験的治療としてはこれらをかばうため、TAZ/PIPC, CZOP + MNZ, カルバペネム系薬が推奨される。

本症例は手術後の縫合不全症例ということで、院内発症の二次性腹膜炎であるため、経験的治療として、カルバペネム系薬である DRPM を選択し、ESBL 産生の *E. coli* と *E. faecalis* が検出され、標的治療に変更する際薬剤

感受性試験結果からは、両菌種をかばう TAZ/PIPC へ変更することも考えたが、本症例は術前化学放射線療法を行っており、通常症例よりも易感染宿主であると判断し、ESBL 産生 *E. coli* に対してはカルバペネム系薬を選択した。*E. faecalis* に対しては術後など院内発症の腹膜炎に対しては標的治療としてカバーすることが IDSA/SIS のガイドライン B-III で推奨されているが、菌量が少なかったこと、DRPM 単剤の投与で臨床所見の改善が認められていたことより、経過観察を十分に行うことであってペニシリン系薬の追加投与は行わなかった。

投与期間に関しては、発熱等の症状の改善から6日間の投与を行ったが、ドレナージが十分できていたためもう少し早期に投与中止できたと思われる。

本症例のようなケースは外科で多く経験する症例で、外科医的に治療に困っているわけではないため、感染症を専門としている先生方が診ることは少ないケースと思われる。今回の教育セミナーは「頻度の高い院内・医療関連感染症」がテーマであったため、いつものような応用症例ではないものの、外科医以外の先生方にはまれな症例と思われるため症例を提示した。

V. まとめ

直腸癌術後9日目に判明した腹腔・骨盤腔内膿瘍に対する抗菌化学療法の要点となる question を提示していただいた。詳細は本文に記載されているとおりである。

ESBL 産生菌の Source control (腹腔内ドレナージ) が機能している状況で DRPM の6日間投与で十分な治療効果が得られた本事例の臨床経過を、セミナー参加者のみでなく、本事例報告をお読みになる方々もぜひ共有していただきたい。また ESBL 産生菌による種々の感染症について、カルバペネム系薬以外の抗菌薬の有効性についても触れていただいた。

腸球菌は“ヒトが体内に最も多量に保有する日和見病原菌”と解釈されるように (The Enterococci : Patho-

genesis, Molecular Biology, Antibiotic Resistance, and Infection Control. ASM Press, 2002), ESBL 産生菌と一緒に腸球菌が分離された場合の抗菌薬カバーの要否について、意見が分かれる部分もある。しかし、菌量や患者の病態次第で“要”であったり、“否”であったりすることが実臨床を反映する姿ではないとも考えられる。

今回、上記のポイントを抑え、非常に丁寧な解説をしていただいた小林美奈子先生に感謝申し上げたい（事例提示司会：青木洋介）。

利益相反自己申告：発表者 小林美奈子は伊賀市立上野総合病院と玉城病院による寄付講座の所属である。

文 献

- 1) IX 腹膜炎・肝胆道系感染症。JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 第1版, 日本感染症学会/日本化学療法学会, 東京, 2014; 175-82
- 2) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64
- 3) 小野寺直人, 鈴木啓二期, 高橋雅輝, 櫻井 滋, 諏訪部章: 岩手県盛岡二次医療圏内の病院とその関連介護保険施設における基質特異的拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の実態調査と要因分析。感染症誌 2016; 90: 105-12
- 4) Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T: The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e159-63
- 5) Lee C H, Su L H, Chen F J, Tang Y F, Li C C, Chien C C, et al: Comparative effectiveness of flomoxef versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* with emphasis on minimum inhibitory concentration of flomoxef: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 610-5
- 6) Ng T M, Khong W X, Harris P N, De P P, Chow A, Tambyah P A, et al: Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PLoS One* 2016; 11: e0153696
- 7) López-Cerero L, Picón E, Morillo C, Hernández J R, Docobo F, Pachón J, et al: Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 132-6
- 8) 日本化学療法学会/日本嫌気性菌感染症研究会 編: 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007, 第1版, 協和企画, 東京, 2007
- 9) Sawyer R G, Claridge J A, Nathens A B, Rotstein O D, Duane T M, Evans H L, et al: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1996-2005