

【ケーススタディ・第39回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

抗菌薬治療中に再度感染増悪兆候を認めた79歳男性

発表者：濱田 洋平¹⁾・青木 洋介^{1,2)}コメンテーター：大曲 貴夫³⁾・笠原 敬⁴⁾・細川 直登⁵⁾北原 隆志⁶⁾・吉澤 定子⁷⁾司 会：柳原 克紀⁸⁾¹⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部*²⁾ 佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野³⁾ 国立国際医療研究センター病院国際疾病センター/感染症内科⁴⁾ 奈良県立医科大学感染症センター⁵⁾ 亀田総合病院総合診療・感染症科⁶⁾ 長崎大学病院薬剤部⁷⁾ 医薬品医療機器総合機構新薬審査第4部⁸⁾ 長崎大学検査部

(平成28年8月27日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：79歳, 男性。

主訴：発熱, 右季肋部痛。

現病歴：2016年1月23日腹痛がみられ, 腸炎の診断で近医にて入院となった。1月23日, 24日にはsulfamethoxazole-trimethoprim (ST) を通常どおり内服した。1月28日症状が軽快したため退院となっていたが, 1月29日38℃台の発熱と右季肋部痛がみられたため, 当院へ救急搬送となった。

既往歴：慢性心不全, 2007年非ホジキンリンパ腫に対して化学療法後, 完全寛解。2015年7月胸部大動脈瘤, 腹部大動脈瘤に対して, それぞれステントグラフト内挿術(thoracic endovascular aortic repair; TEVAR), 人工血管置換術。

内服薬：ST(土日のみ, trimethoprim量で160mg/日), ニフェジピン20mg/日, アムロジピン5mg/日, バイアスピリン100mg/日。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本/日(70歳まで), 飲酒 日本酒2合/日(70歳まで)。

アレルギー：特記事項なし。

身体所見：身長156cm, 体重46kg, 体温37.9℃, 脈拍97/分, 血圧177/98mmHg, 呼吸数18/分, SpO₂98%(O₂2Lカニューラ)。意識清明。頭頸部 眼瞼結膜蒼白。点状出血なし。眼球結膜黄染なし。胸部 心音・呼吸音異常なし。腹部 平坦・軟, 右季肋部に圧痛あり。Murphy

徴候陰性。腹部正中創部に感染徴候なし。背部 肋骨脊柱角叩打痛なし。四肢 両下腿・足背に圧痕性浮腫あり。皮疹なし。Osler 結節なし。爪下線状出血なし。表在リンパ節触知せず。

血液検査所見：WBC 5,800/ μ L (Neu 86.0%), RBC 188万/ μ L, Hb 6.6 g/dL, Ht 20.5%, Plt 5.4万/ μ L(元々貧血, 血小板減少あり), TP 4.7 g/dL, Alb 2.6 g/dL, BUN 41.8 mg/dL, Cr 2.68 mg/dL, T-Bil 0.8 mg/dL, AST 104 U/L, ALT 123 U/L, LDH 314 U/L, ALP 1,197 U/L, γ -GTP 305 U/L, AMY 65 U/L, Na 137 mEq/L, K 4.7 mEq/L, Cl 104 mEq/L, CRP 11.9 mg/dL。

血液ガス所見(O₂2Lカニューラ)：pH 7.38, pCO₂ 36.2 mmHg, pO₂ 103.0 mmHg, HCO₃⁻ 21.0 mM/L, BE -3.2 mM/L。

インフルエンザ迅速検査：A型陰性, B型陰性。

胸部単純レントゲン写真：心拡大あり。胸水貯留なし。肺野に異常陰影なし。

腹部エコー：胆嚢壁肥厚および胆嚢内部に少量の胆泥貯留を認める。肝内胆管に一部拡張あり。

経胸壁心エコー：左室全体の壁肥厚, 壁運動低下あり(EF=45%)。ごく軽度の大動脈弁狭窄症あり。

腹部単純CT (Fig. 1)：胆嚢腫大および胆嚢壁肥厚あり。総胆管拡張あり。胆石, 総胆管結石はみられない。少量の腹水あり。

以上の腹部症状および血液・画像検査所見より, 胆嚢炎・胆管炎と診断した。

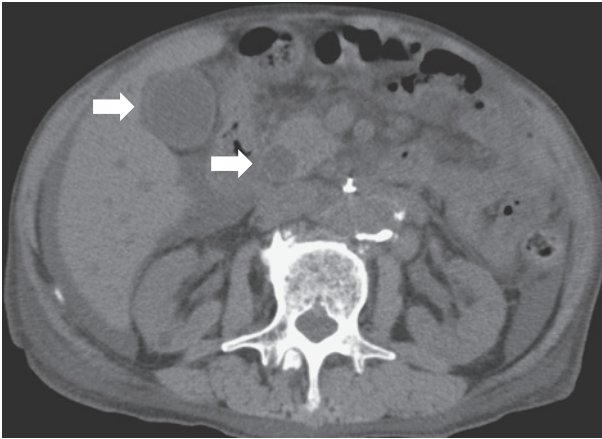


Fig. 1. 腹部単純 CT
胆嚢腫大, 全周性の胆嚢壁肥厚および総胆管の拡張を認める。

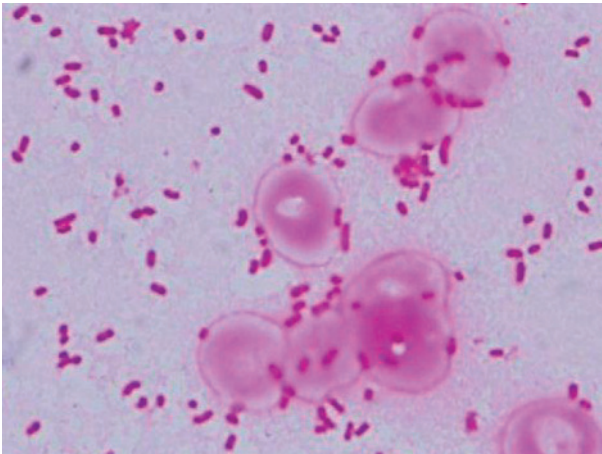


Fig. 2. 血液培養グラム染色所見 (×1,000 倍)

II. 質問と解答, 解説

Question 1: この時点で, どのような原因菌を想定し, どの抗菌薬を選択しますか?

解答 1 および解説:

発熱, 右季肋部痛および, ALP や γ -GTP といった胆道系酵素優位の上昇, 胆嚢腫大・壁肥厚および総胆管拡張といった画像所見より胆嚢炎・胆管炎と診断した。

胆道感染症では, 主に腸内細菌 [*Escherichia coli* (大腸菌), *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Enterobacter* 属など], *Bacteroides* 属や *Clostridium* 属といった偏性嫌気性菌のほか, 総胆管が十二指腸乳頭部に開口するため, 上部消化管由来の α 溶血性連鎖球菌が原因菌となる^{1,2)}。また, 上部消化管の侵襲的処置や外科手術後など医療関連感染として発症した胆道感染症では, 緑膿菌や基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended spectrum β -lactamase; ESBL) 産生菌なども原因菌となることがある。近年では市中発症例でも保菌に伴って ESBL 産生菌が原因菌となりうるため注意を要する³⁾。

Table 1. 胆道感染症の分離菌の頻度 (文献 1 より作成)

腸内細菌属	
<i>Escherichia coli</i>	31 ~ 44%
<i>Klebsiella</i> spp.	9 ~ 20%
<i>Enterobacter</i> spp.	5 ~ 9%
<i>Pseudomonas</i> spp.	0.5 ~ 19%
<i>Streptococcus</i> spp.	2 ~ 10%
<i>Enterococcus</i> spp.	3 ~ 34%
偏性嫌気性菌	4 ~ 20%

Enterococcus 属も原因菌として一定頻度の報告があるが, 比較的弱毒菌とされているため重症例や血液培養で検出された症例を除いては, 治療対象としなくてよい場合がある⁴⁾。Table 1 に胆道感染症における分離菌の頻度を示す。

胆道感染症の初期抗菌薬治療は上記の微生物を対象とするが, 患者重症度のほか, 耐性菌分離の可能性について医療機関接触や抗菌薬投与歴を考慮して検討する。

軽症例では, 腸内細菌および偏性嫌気性菌, α 連鎖球菌を対象に, cefazolin (CEZ) + metronidazole (MNZ), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), cefmetazole (CMZ) などでの治療開始が可能である¹⁾。中等症から重症例や耐性菌分離が予想される場合は, 腸内細菌に対するスペクトルのより広い ceftriaxone (CTRX) + MNZ, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) や緑膿菌をカバーする場合は tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), 超重症例など ESBL 産生菌まで想定すればカルバペネム系薬が選択肢となる。腸球菌を考慮する場合は, ペニシリン系薬を選択, あるいは vancomycin (VCM) の併用が必要となる。

初期抗菌薬治療にはこの他にも多数の選択肢がある。患者背景などから原因微生物を想定し, 地域や施設での感受性パターン (antibiogram) を考慮したうえで実際の抗菌薬選択を行うことが必要である。

なお, いずれの胆道感染症においても, source control として閉塞機転の解除がきわめて重要であり, 内視鏡的, 経皮経肝的, 外科的ドレナージの適応について検討する¹⁾。

本症例では当院入院後, 絶食・輸液管理とともに, 抗菌薬としては主治医によって SBT/CPZ (1 回 2 g, 1 日 2 回, 点滴静注) の投与が開始された。第 2 病日に, 入院時に採取された血液培養 4 本からガス産生を伴うグラム陰性桿菌が検出された (Fig. 2)。この時点で CRP は高値で持続していたが, 発熱および腹部症状は軽快しており, 肝・胆道系酵素も低下傾向にあった。そのため, source control としての内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) は見送られ, 保存的加療のみの方針となっていたが, おそらく胆泥もしくは胆石による胆道閉塞が自然に解除さ

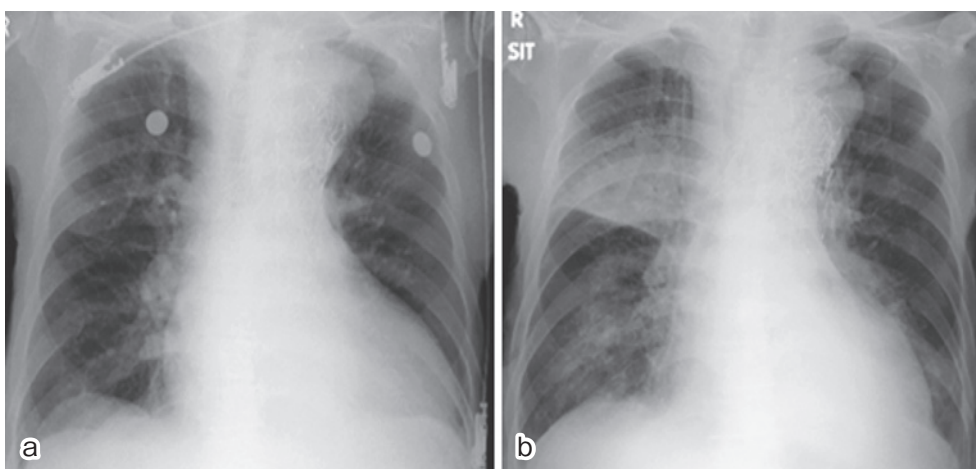


Fig. 3. 胸部単純写真の経過 [a:入院時, b:第6病日(呼吸状態増悪時)]
心拡大あり。第6病日には右上肺野, 左肺門部中心に浸潤影を認める。

れたものと考えられた。

Question 2: 血液培養陽性が判明した時点で、どのような助言・介入を行いますか？

解答 2 および解説：

Cefoperazone (CPZ) は腸内細菌や緑膿菌を含む多くのグラム陰性菌に対してスペクトルを有する第3世代セフェム系薬である^{5,6)}。SBT/CPZは、セフェム系で唯一β-ラクタマーゼ阻害薬を配合した薬剤で、β-ラクタマーゼ産生の嫌気性菌を加えたグラム陰性菌に抗菌活性が期待できる。ただし、ceftazidime (CAZ) に比べると緑膿菌活性が低いとされていることや、グラム陽性菌およびESBL産生菌に対しては第一選択薬とはならないことに注意を要する^{5,6)}。

本症例では医療機関接触や抗菌薬投与歴があることから原因菌として緑膿菌やESBL産生菌も原因菌として想定されるが、血液培養でボトル内ガス産生を伴っていることと塗抹所見からは腸内細菌属が想定され、緑膿菌の可能性は低いと判断できる。熱型、バイタルサインや肝・胆道系酵素などは改善しており、患者の重症度を加味すれば、薬剤感受性結果判明まで待つことは可能と判断し、この時点でESBL産生菌に対するスペクトル拡大(escalation)は行わなかった。

なお、SBT/CPZは添付文書上1回1~2g、1日2回(最大4g/日)の投与とされているが、β-ラクタム系薬は殺菌力がtime above MICに依存する時間依存性抗菌薬である⁵⁻⁷⁾。また、SBT/CPZは腎機能障害時の減量は不要とされており^{5,6)}、本症例ではSBT/CPZ(1回1g、1日4回、点滴静注)の頻回投与への変更を提案した。

第3病日に血液培養から分離された菌がESBL産生大腸菌と判明したため、抗菌薬をカルバペネム系薬であるdoripenem (DRPM)へ変更した(1回1g、1日2回、点滴静注)。

以降もバイタルサインや肝・胆道系酵素は改善傾向を

示したが、第6病日に再度39℃台の発熱と呼吸状態の悪化(SpO₂ 90%, O₂ 10Lリザーバマスク)を認めた。この時の胸部単純写真をFig. 3に示す。

Question 3: 新たな発熱・呼吸状態悪化の原因として何が考えられますか？

解答 3 および解説：

心疾患を有する入院患者の呼吸状態悪化の鑑別としては、感染症を契機とした慢性心不全の急性増悪、肺水腫や急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome; ARDS)、院内肺炎の併発、特にグラム陽性菌による菌血症患者であれば続発する感染性心内膜炎のほか、冬季の入院患者はインフルエンザ(肺炎)なども鑑別となる。これらの評価のために、胸部単純写真や心エコー検査、喀痰塗抹・培養、血液培養、インフルエンザ迅速検査などを検討する必要がある。

本症例では、胸部単純写真で心拡大および両側浸潤影を認めたこと、体重増加(46kg→50kg)を認めたこと、元々心機能低下があったことより、感染症を契機とした慢性心不全の急性増悪・肺水腫をまず疑い、第6病日よりカルペリチドの投与を開始した。その後、尿量増加が得られ体重は47kgまで低下したものの、呼吸状態および胸部単純写真所見には改善がみられず、第8病日にインフルエンザ迅速検査を行ったところA型陽性となりインフルエンザ感染症と診断した。peramivir 100mg/日、3日間の投与にて呼吸状態、胸部単純写真所見は改善した。なお、第6病日に採取した血液培養および喀痰塗抹・培養検査は陰性であった。ESBL産生*E. coli*による胆嚢炎・胆管炎および菌血症に対する抗菌薬加療は、DRPMへ変更後10日間行い終了とした(Fig. 4)。

III. 最終診断

ESBL産生*E. coli*による胆嚢炎・胆管炎および菌血症
インフルエンザ感染症
慢性心不全の急性増悪

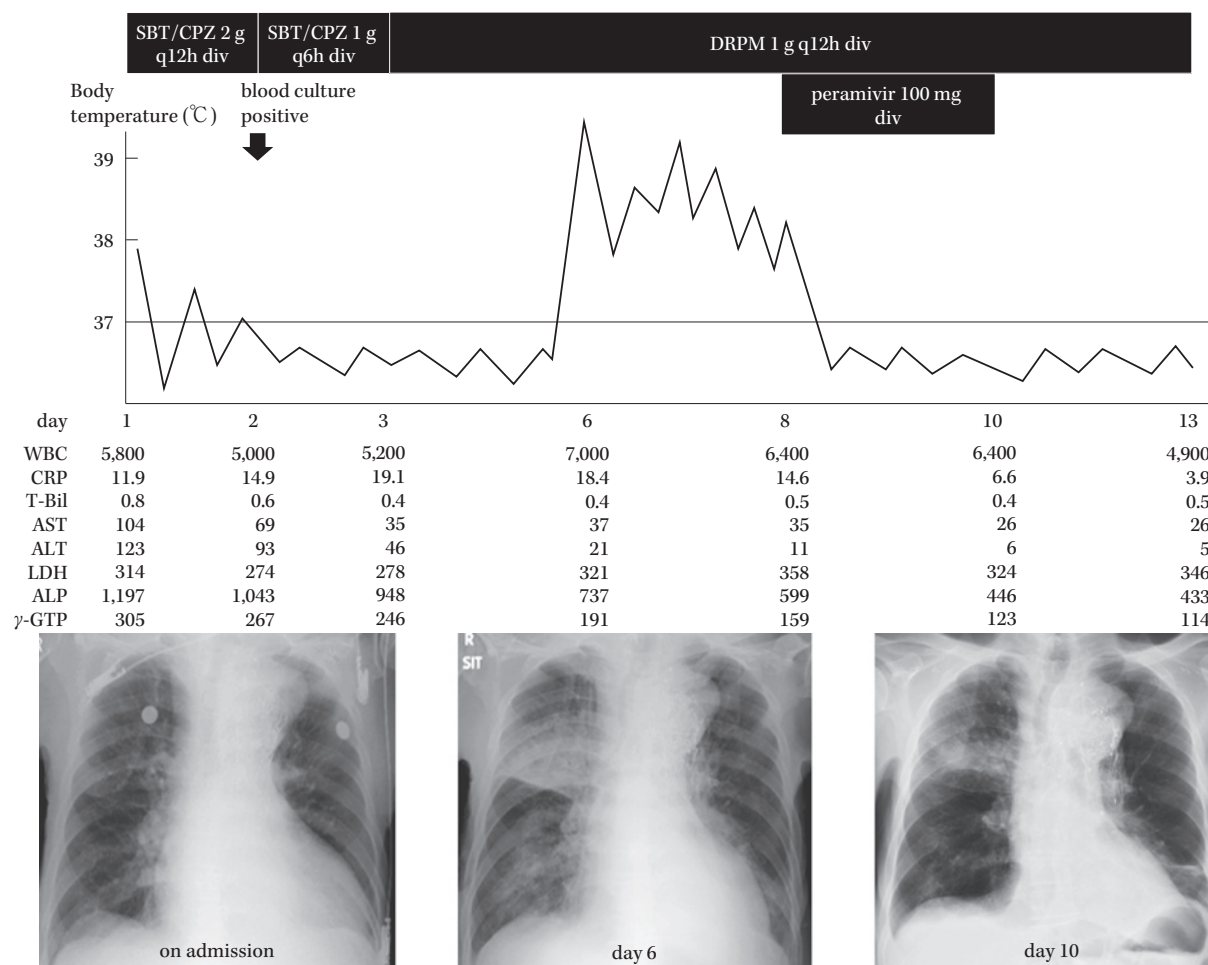


Fig. 4. 経過表

IV. 考 察

胆道感染症は肝内胆管や総胆管、胆嚢などの胆道系に細菌感染を来した病態で、その大半は胆汁うっ滞によって生じるが、炎症部位によって胆嚢炎と胆管炎に大別される^{1,2)}。

胆嚢炎は原因の90%以上が胆嚢結石である⁸⁾。結石嵌頓による胆嚢管閉塞と胆嚢内胆汁うっ滞に引き続き、胆嚢内圧上昇による血流・リンパ流障害によって組織壊死と炎症が引き起こされる⁹⁾。このように、特に発症早期は感染が胆嚢炎の根本原因ではないが、その多くで時間経過とともに細菌感染の関与が増加するとされている。その感染経路としては腸管からの上行性感染が最多であり、そのほかに門脈性、血行性、リンパ行性などが挙げられる。

胆管炎も胆道閉塞・胆汁うっ滞に細菌感染が加わることで発症する^{1,2)}。胆道閉塞の原因の多くは総胆管結石によるものだが、そのほかにも腫瘍性病変や消化器手術による胆道吻合部狭窄、非手術的胆道操作なども原因となりうる。

胆道感染症の原因菌は前述のとおりだが、腸内細菌に

占めるESBL産生菌の割合は増加傾向にあるとされている³⁾。市中発症例でも患者状態が重篤であれば初期治療にESBL産生菌をスペクトルに含む抗菌薬選択を考慮する。

本症例は入院後にインフルエンザを発症し、初期には心不全・肺水腫との鑑別が困難であった。特に僧房弁閉鎖不全症を有する心不全患者では、肺水腫が右上葉に局限し肺炎像と混同されることがある¹⁰⁾。本症例では心エコー上僧房弁閉鎖不全症を認めず、肺浸潤影は肺水腫およびインフルエンザ感染症の両者が原因であったものと考えられた。なお、本症例の感染源については不明であるが、入院後の感染伝播であった可能性も示唆される。

インフルエンザ迅速検査 (rapid influenza diagnostic test: RIDT) はインフルエンザ診断に有用であるが、感度60~80%、特異度90%程度であることから¹¹⁾、検査陰性でもインフルエンザを完全に否定することができない。また、RIDTを含め検査陰性の場合に同じ検査が繰り返し行われることが臨床現場では頻繁に見受けられる。感度・特異度が100%でない検査を反復することは、陽性的中率 (positive predictive value, 検査陽性のうち真

の陽性である割合)を低下させていくことから、再検査の際には可能であれば異なる検査方法を検討することが推奨される¹²⁾。

高齢患者においては感染症を契機として基礎疾患(心不全、糖尿病、腎不全など)の急性増悪を来すことは決してまれではないことを認識したい¹³⁾。そのような臨床像を示す冬季の患者では、インフルエンザの先行や合併を鑑別として考慮し、検査が陰性であっても個々の患者病像を勘案したうえで、ノイラミニダーゼ阻害薬による治療の意思決定を行う必要がある¹⁴⁾。入院中の患者であっても、入院時診断名にかかわらず、初診時に立ち戻って市中感染症を含め鑑別を挙げることが重要である。

V. ま と め

ESBL産生 *E. coli* による胆嚢炎・胆管炎および菌血症の治療中に、インフルエンザ罹患により容態が急変した症例を提示していただいた。臨床的にしばしば遭遇する症例で、大変教育的であった。症状や検査データから、胆嚢炎・胆管炎の診断は容易である。腸内細菌に加え、*Bacteroides* 属や *Clostridium* 属といった偏性嫌気性菌が主な原因菌になることは即座に想定できる。最近では、ESBL産生菌が増えていることも重要な情報になる。血液培養陽性が判明した時点での、助言・介入を行う際は、検査部門と連携しながら実施することが望ましい。グラム陰性菌のみの報告であっても、担当臨床検査技師に問い合わせることでより詳細な情報が得られる。また、SBT/CPZ 2g×2から1g×4への変更は、PK/PD理論どおりである。このような介入は Antimicrobial stewardship を推進するうえでも大切である。

ESBL産生大腸菌と判明したため、抗菌薬をカルバペネム系に変更し、臨床症状や検査成績は改善傾向を示したが、第6病日に再度39℃台の発熱と呼吸状態の悪化を認めた。このような場合は、原疾患の再燃、薬剤熱、他の感染症の併発等を考え、丁寧に鑑別診断を進める必要がある。本症例は、インフルエンザに感染し、心不全の急性増悪を来していたが、流行期はインフルエンザの関与を常に考えたい。遺伝子検査と比較した場合、RIDTは7割程度しか診断できないことも知っておくべきである¹⁵⁾。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会 編：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013, 医学図書出版, 東京, 2013
- 2) Sifri C D, Madoff L C: Infections of the liver and biliary system. *In* Mandell G L, Bennett J E, Dolin R

- (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7th ed., Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, 2009; 1035-44
- 3) Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, et al: Community spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1038-43
 - 4) 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
 - 5) 青木洋介：セフェム系抗菌薬の使い方。日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編, 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト(改訂版), 日本化学療法学会, 東京, 2013; 63-84
 - 6) Andes D R, Craig W A: Cephalosporins. *In* Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7th ed., Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, 2009; 323-39
 - 7) 木村利美：科学的な抗菌薬の使用法。日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編, 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト(改訂版), 日本化学療法学会, 東京, 2013; 28-41
 - 8) Gouma D J, Obertop H: Acute calculous cholecystitis. What is new in diagnosis and therapy? *HPB Surg* 1992; 6: 69-78
 - 9) Indar A A, Beckingham I J: Acute cholecystitis. *BMJ* 2002; 325: 639-43
 - 10) Gurney J W, Goodman L R: Pulmonary edema localized in the right upper lobe accompanying mitral regurgitation. *Radiology* 1989; 171: 397-9
 - 11) Chartrand C, Leeftang M M, Minion J, Brewer T, Pai M: Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 500-11
 - 12) Peterson L R, Robicsek A: Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med* 2009; 151: 176-9
 - 13) Liang S Y, Mackowiak P A: Infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 441-56
 - 14) Shenoy E S, Lai P S, Shepard J A, Kradin R L: Case records of the Massachusetts general hospital. Case 39-2015. a 22-year-old man with hypoxemia and shock. *N Engl J Med* 2015; 373: 2456-66
 - 15) Tsushima Y, Uno N, Sasaki D, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K: Quantitative RT-PCR evaluation of a rapid influenza antigen test for efficient diagnosis of influenza virus infection. *J Virol Methods* 2015; 212: 76-9