

【ケーススタディ・第17回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

SBT/ABPC投与中に呼吸状態が悪化し、挿管・人工呼吸器管理が必要となった1例

発表者：曲渕 裕樹¹⁾・青木 洋介¹⁾コメンテーター：青木 洋介¹⁾・笠原 敬²⁾司 会：高倉 俊二³⁾¹⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部*²⁾ 奈良県立医科大学感染症センター³⁾ 京都大学医学部附属病院感染制御部

(平成22年11月24日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：75歳, 男性。

主訴：急速な呼吸状態の悪化。

現病歴：呼吸苦を主訴に当院救急搬送となった。精査の結果、急性心筋梗塞、心原性脳梗塞(左MCA領域)の診断で入院、保存的加療開始となった。入院時低酸素血症があり、非侵襲性陽圧換気療法を開始した。その際、膿性喀痰を認め、誤嚥性肺炎疑いでsulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 1.5g×3を投与開始した。

第5病日夜間、呼吸状態が急速に悪化し、挿管、人工呼吸器管理となった。

既往歴：高血圧症、糖尿病(HbA1c 9.2%)、糖尿病性腎症。

身体所見：JCS II-20, 体温36.6℃, 心拍数150/分, 血圧164/100 mmHg, 呼吸回数44/分, SpO₂ 69% (アンビューバック加圧), 眼球結膜黄染なし, 眼瞼結膜貧血なし。頸部リンパ節触知せず, 呼吸音は右下肺で低下し, 中枢気道領域にrattlingを聴取する。心雑音なし, 腹部は平坦・軟で蠕動音低下, 肝腫大・脾腫大なし, 四肢は浮腫なし, 関節異常なし, 皮疹なし, 末梢ルート刺入部皮膚異常なし。

検査所見：WBC 10,700/μL (Ne 73.0%), Hb 12.0 g/dL, Ht 36.9%, Plt 281,000/μL, BUN 45.5 mg/dL, Cr 1.09 mg/dL, AST 27 IU/L, ALT 32 IU/L, LDH 402 IU/L, ALP 507 IU/L, γ-GTP 79 IU/L, CK 213 IU/L, Na 141 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L, CRP 6.52 mg/dL

血液ガス(人工呼吸器管理直後, FiO₂ 1.0)：pH 7.106, PCO₂ 49.5 mmHg, PO₂ 59.5 mmHg, HCO₃⁻ 14.9 mM/L, BE -14.8 mM/L

画像所見：入院後からの胸部レントゲン写真の時系列を示す(Fig. 1)。第1病日は右上肺野に浸潤影を認め、第4病日にその浸潤影はいったん改善を認めている。第5

病日に新たに、右上中肺野の浸潤影と右下肺野の無気肺を認める。

II. 質問と解答, 解説

Question 1：SBT/ABPC投与中の入院第5病日に発症した院内肺炎に想定される原因微生物は何か？

解答 1 および解説：

院内肺炎の原因微生物として、入院後早期(入院4日未満程度)では、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*などの市中肺炎と同様の菌が原因微生物となる。入院5日目以上経過した場合には、*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, SPACEと呼ばれるグラム陰性桿菌(*Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*など), MRSAなどが問題となる¹⁻³⁾。これらの菌のなかでもSBT/ABPC投与中ということを含めると、さらに原因微生物を絞ることができる。βラクタム系薬に本来耐性であるMRSAなどを除き、SBT/ABPCの抗菌スペクトラムでカバーできない菌を考えた場合、*Serratia*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Enterobacter*などが挙げられる⁴⁾。

Question 2：第5病日に採取された喀痰グラム染色所見をFig. 2に示す。どのような菌が想定されるか？

解答 2 および解説：

細長い形態のグラム陰性桿菌であり、Question 1の解説事項を考慮すると*Pseudomonas aeruginosa*などのブドウ糖非発酵菌の可能性を考える。

急速な呼吸状態の悪化、喀痰の増加、レントゲン上新たな浸潤影を認めており、喀痰グラム染色でも多数の好中球とブドウ糖非発酵菌を疑わせるグラム陰性桿菌を認めており、この時点でブドウ糖非発酵菌による人工呼吸器関連肺炎を考えた。

*佐賀県佐賀市鍋島5-1-1

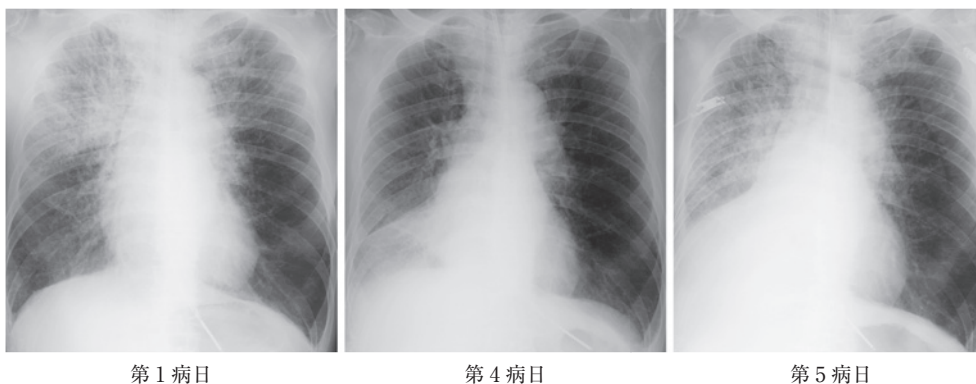


Fig. 1. 胸部レントゲン写真

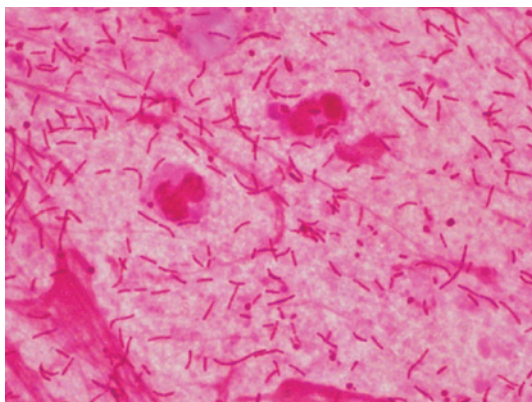


Fig. 2. 喀痰グラム染色所見（第5病日）

Question 3：本症例の肺炎にこの時点で抗菌薬は何を選択すべきか？

解答 3 および解説：

初期治療では、抗緑膿菌作用のある抗菌薬を選択する必要がある。抗緑膿菌作用があり、肺炎の治療として推奨されている薬剤には、piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), meropenem (MEPM), ciprofloxacin (CPFX), tobramycin (TOB) などが挙げられる⁵⁾。これらを施設の local factor (施設内感受性) をふまえて選択する。

本症例では第7病日より CAZ 2g×2 投与開始となった。Fig. 3 に入院後経過を示す。CAZ 開始3日目より再度発熱、呼吸回数の増加を認め、血液検査所見でも WBC の上昇を認めた。

Question 4：肺炎治療の経過中に発熱、WBC 上昇を認めた場合、鑑別すべき病態は？

解答 4 および解説：

院内感染症は、院内肺炎、尿路感染症、カテーテル関連血流感染症、手術部位感染症・皮膚軟部組織感染症が頻度として多く、抗菌薬投与中であればクロストリジウム関連腸炎も考慮する必要がある。院内感染症の除外目的に、これらの部位の入念な診察と検査が必要である。

本例ではこの時点で、上記のような肺炎以外の感染症を疑う所見は認められなかった。

第9病日の時点で発熱、WBC 上昇が持続しており、主治医にて clindamycin (CLDM) 600 mg×2 の追加投与が行われた。しかし、その後も発熱、WBC 上昇は持続したため、第11病日感染症コンサルテーションとなった。

Question 5：肺炎の治療効果判定として何を指標とすべきか？

解答 5 および解説：

肺炎治療の効果判定パラメータには、呼吸器特異的なパラメータと非特異的なパラメータがある。呼吸器特異的なパラメータには、呼吸苦、呼吸数、喀痰量、酸素投与量、血液ガス所見、喀痰のグラム染色（菌量、白血球数）、胸部レントゲン写真などがあり、非特異的なパラメータには体温、白血球数、CRP などがある^{1,2)}。非特異的なパラメータは肺炎以外の全身の炎症反応も反映するため、複数の病態が絡んでいる可能性がある場合の肺炎の治療効果判定には、呼吸器特異的なパラメータが重要である。

第9病日、第11病日に喀痰グラム染色を行い喀痰中の細菌の消失を確認でき、抗菌薬自体の治療は効果があると判断した。

院内肺炎以外の感染症の除外目的に、第9病日、第11病日に血液培養2セット採取、尿定性を行ったがすべて陰性であった。*Clostridium difficile* 感染症を疑う下痢などの消化器症状も認めず、身体診察を行ったがその他明らかな感染を示唆する部位を認めなかった。

Question 6：第5病日の喀痰培養結果を Table 1 に示す。抗菌薬の De-escalation をどうすべきか？

解答 6 および解説：

誤嚥や菌性感染に伴う肺炎の原因微生物として、口腔内の偏性嫌気性菌がある。したがって、*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* などの関与も完全には否定できないが、これらの偏性嫌気性菌が単独で院内肺炎を惹起する頻度は低い⁶⁾。本症例では、CAZ 投与後・CLDM 投与前の第9病日の喀痰塗抹所見にて喀痰中のグラム陰性桿

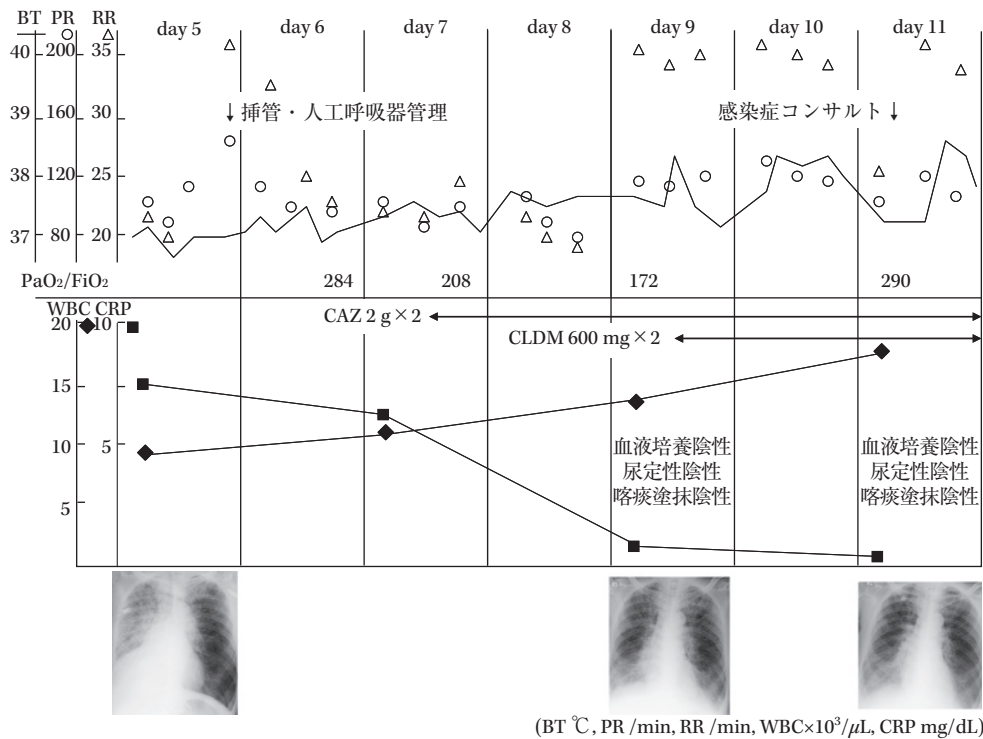


Fig. 3. 入院後経過 (第5～11病日)

Table 1. 喀痰培養結果 (第5病日)

<i>P. aeruginosa</i> 4×10 ⁹ CFU/mL								
薬剤名	MIC 値	判定	薬剤名	MIC 値	判定	薬剤名	MIC 値	判定
PIPC	8.0	S	PIPC/TAZ	8.0	S	CAZ	2.0	S
CFPM	4.0	S	IPM/CS	1.0	S	MEPM	2.0	S
BIPM	≤0.5	*	AZT	4.0	S	TOB	2.0	S
AMK	8.0	S	MINO	>32.0	R	CPFX	4.0	R
ST	>8.0	*	DRPM	≤0.5	*	STFX	1.0	*
<i>K. pneumoniae</i> 2×10 ⁴ CFU/mL								
薬剤名	MIC 値	判定	薬剤名	MIC 値	判定	薬剤名	MIC 値	判定
ABPC	>32.0	R	PIPC	64.0	I	PIPC/TAZ	≤2.0	S
ABPC/SBT	4.0	S	CEZ	2.0	S	CTM	≤0.5	*
CAZ	≤1.0	S	CTRX	≤1.0	S	CFPM	≤1.0	S
CPZ/SBT	≤1.0	*	CMZ	≤2.0	S	MEPM	≤0.5	S
TOB	≤1.0	S	LVFX	≤0.5	S	ST	≤0.25	S

菌の消失を認めていたことより嫌気性菌を対象とした CLDM の併用は不要と判断した。

第5病日の喀痰培養結果にて *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* が同定され、この時点でこれらによる人工呼吸器肺炎であったと診断した。ともに感受性が良好の薬剤で、最も狭域の抗菌薬は CAZ であり、CAZ は投与継続とした。

第11病日からは、肺炎に対しては CAZ 単剤で治療を行い、発熱、WBC 上昇の原因に関しては明らかな他の感染症は否定できていたため、このままで経過観察とした。その後は徐々に解熱し、WBC 値も改善傾向となった (Fig. 4)。

III. 最終診断

緑膿菌、クレブシエラによる人工呼吸器関連肺炎

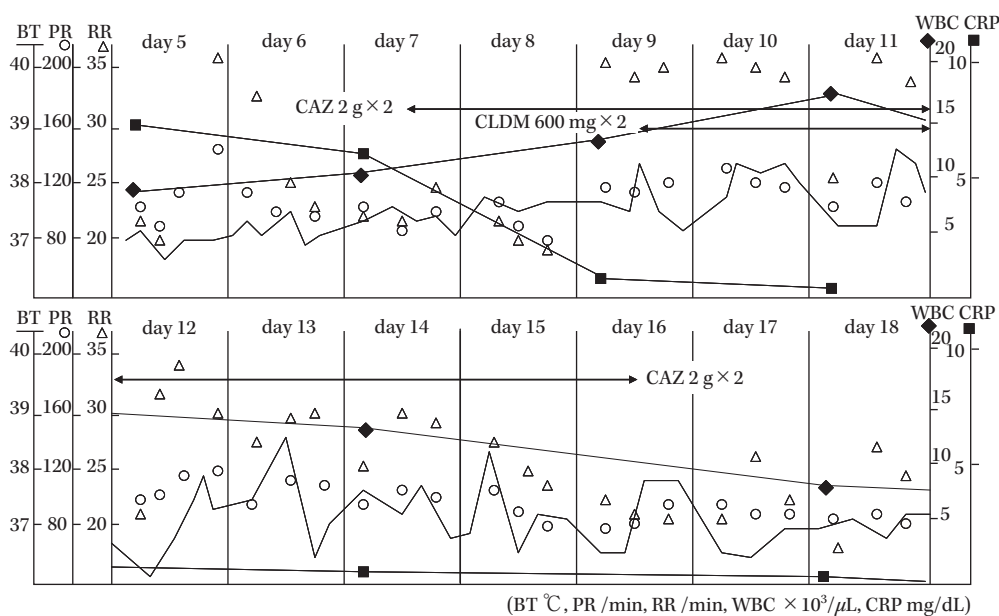


Fig. 4. 入院後経過 (第5～18病日)

IV. 考 察

誤嚥性肺炎と考えられる病態に対して SBT/ABPC の投与 5 日目に新たに人工呼吸器関連肺炎を発症し、吸引痰からは *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (おのおの 4×10^9 , 2×10^4 CFU/mL) が分離された。非侵襲性陽圧換気療法を受けていた患者であったため、環境中に存在する緑膿菌、および腸内細菌であるクレブシエラが陽圧換気により気道、肺胞内に押し込まれ、患者は十分な喀出ができず肺炎が成立したことが推察される。菌量の観点からは、緑膿菌が主たる病原微生物であった可能性が高い。しかし *K. pneumoniae* は緑膿菌と同様に元来院内肺炎の common pathogen であるため⁶⁾、本事例では菌量が少なくとも緑膿菌と並んで治療対象とすべきと考えた。なお、*K. pneumoniae* は投与中の SBT/ABPC に感受性 (MIC = 4) を示す株であったが、本例のような肺炎では消化管フローラである本菌が断続的に下気道に吸引されている可能性も否定できない。

肺炎再燃後は、両菌株に抗菌活性を有する CAZ (+ CLDM) を投与したが、その後も発熱および白血球数が一次増悪した。しかし、吸引痰グラム染色では CAZ 投与 3 日目に菌体は消失しており、CAZ 単独の継続治療で最終的に解熱し、炎症所見も改善した。この発熱、WBC 上昇の原因は不明であったが、入院患者における発熱の原因として、無気肺、脱水、静脈炎、消化管出血、中枢熱 (central fever) など、多様な非感染性の、白血球増加を伴うこともまれではない病態も含まれるため⁷⁾、抗菌化学療法の途中で発熱や WBC 上昇があった場合に闇雲に抗菌薬を追加するのではなく、丁寧な身体診察による炎症巣の探査が必要である。なお、CLDM を β ラクトム系薬に併用するレジメンが繁用される傾向もあるが、院内

肺炎において偏性嫌気性菌 (特に好気性菌と混合する non-Bacteroides group) が関与する頻度は市中肺炎に比べて少ないとする考えもある⁶⁾。CLDM は *C. difficile* 腸炎を惹起する頻度が最も高い抗菌薬の一つであるため⁷⁾、院内肺炎における本薬剤の投与にあたっては偏性嫌気性菌の関与について慎重に吟味することが重要であると思われる。

今回提示した患者の診療をとおして、抗菌薬治療効果の特異的指標 (本症例では吸引痰グラム染色所見) を定めた経過観察、および病態のアセスメントが的確にできれば、慎重な経過観察を行うことで抗菌薬適正使用の観点からも十分な院内肺炎の患者マネージメントを行うことが可能であることが実証された。

V. ま と め

院内肺炎の診療においては、入院期間や呼吸器 device 装着の有無、前投与抗菌薬などを考慮した起炎菌の推定が必要である。抗菌薬治療を適正化するには、良質な気道検体を採取し、細菌培養を施行すべきである。

抗菌薬治療開始後は、肺炎に特異的な治療効果指標を定めることが必要である。これらの適切な指標に改善傾向がある場合には、抗菌治療は奏効していると考えられることができる。発熱や炎症反応の増悪により抗菌薬を追加・変更しようとする場合には、肺炎以外の感染症や非感染性の炎症巣の有無について確認すべきである。

文 献

- 1) 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人院内肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，2008
- 2) 青木 眞：レジデントのための感染症診療マニュアル，第2版，医学書院，東京，2008
- 3) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of

- adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 4) Chastre J: Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 727-37
 - 5) 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：抗菌薬適正使用生涯教育テキスト，日本化学療法学会，2008
 - 6) Cunha B A: Nosocomial pneumonia. *In* Cunha B A (ed.), *Pneumonia essentials*, 3rd ed. Physicians' Press, A division of Jones and Bartlett publishers, MA. 2010; p. 111-23
 - 7) Cunha B A: Nosocomial fever of unknown origin. *In* Cunha B A (ed.), *Fever of unknown origin*, Informa Healthcare, NY. 2007; p. 101-8