

【ケーススタディ・第24回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

持続的血液濾過透析およびステロイド治療中に二次性腹膜炎を発症した

Henoch-Schonlein 紫斑病の1例

発表者：佐藤 公俊¹⁾・笠原 敬¹⁾・三笠 桂一¹⁾
 コメンテーター：松本 哲哉²⁾・細川 直登³⁾・三嶋 廣繁⁴⁾
 木村 利美⁵⁾・笠原 敬¹⁾
 司 会：大曲 貴夫⁶⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学感染症センター*

²⁾ 東京医科大学微生物学講座

³⁾ 亀田総合病院総合診療・感染症科

⁴⁾ 愛知医科大学感染制御学

⁵⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部

⁶⁾ 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

(平成24年10月10日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：73歳, 男性。

主訴：腹痛。

現病歴：X年7月11日から腹痛, 嘔吐, 紫斑, 腎障害のためA病院へ入院し, 紫斑の生検, 腎生検からHenoch-Schonlein 紫斑病と診断された。

プレドニゾロンにて加療されるも腎障害進行を認めたため, 7月23日集中治療管理目的に当院へ転院した。転院後, CHDF, メチルプレドニゾロンパルス療法(1g 3日間)が開始されたが, 7月26日再度強い腹痛が出現して急性腹症が疑われ原因検索を行うこととなった。

既往歴：43歳 胃潰瘍のため幽門側胃切除術, 73歳 心房細動, 脳梗塞, 症候性てんかん。

内服歴・静注歴：リバロキサバン(イグザレルト[®]) 10 mg, レベチラセタム(イーケプラ[®]) 500 mg, エソメプラゾール(ネキシウム[®]) 20 mg, スルバクタム・セフォペラゾン(SBT/CPZ) 1 g/日(7月14日~23日), プレドニゾロン 30 mg(7月19日~23日)。

喫煙歴：3年前に禁煙(20本/日を50年)。

飲酒歴：なし。

アレルギー歴：なし。

身体所見：顔貌は苦悶様で重症感あり。右頸部に透析用カテーテルあり。左前腕に動脈圧測定ラインあり。膀胱留置カテーテル挿入中。身長164 cm, 体重60 kg。JCS-2R, GCS E4V4M6, 体温37.5℃, 血圧134/64 mmHg, 心拍数120~140/分・不整, 呼吸数28/分, SpO₂ 94%(room air)。眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし, 口腔粘膜に発赤, 発疹なし, 甲状腺腫大なし, 頸静脈怒張なし,

心音は純, 雑音なし, 呼吸音は清, 腹部は板状硬, 腸蠕動音は減弱, 直腸診にて血便付着, 全方向で圧痛あり, 前立腺の特異的な圧痛なし, 肋骨脊柱角叩打痛なし, 四肢に浮腫なし, リンパ節は頸部, 鎖骨上, 腋窩, 肘部, 鼠径部に触知せず。

検査所見：WBC 10,600/ μ L (stab 6%, seg 83%, lym 4%), RBC 379 万/ μ L, Hb 11.0 g/dL, Ht 32.3%, MCV 85.2%, Plt 24.1 万/ μ L, TP 5.3 g/dL, Alb 2.4 g/dL, AMY 75 IU/L, T-Bil 2.4 mg/dL, AST 36 IU/L, ALT 25 IU/L, LDH 376 IU/L, ALP 421 IU/L, γ -GTP 96 IU/L, Glu 144 mg/dL, HbA1c (NGSP) 6.4%, UA 8.5 mg/dL, BUN 100 mg/dL, CRE 5.29 mg/dL, Na 137 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Ca 6.3 mg/dL, IP 3.7 mg/dL, CRP 2.0 mg/dL, 動脈血液ガス分析(呼吸数28回/分, room air)：pH 7.49, pCO₂ 26 mmHg, pO₂ 72.7 mmHg, HCO₃ 19.3 mmol/L, BE -3.0 mmol/L, Lac 4.1 mmol/L

腹部単純レントゲン(臥位・AP)：小腸ガス認め, 腸管の中央化を認める。

臨床経過：腹部所見から急性腹症が疑われ, 外科的治療を念頭に原因検索のためベッドサイドで施行した腹部エコー検査にて, 多量の腹水貯留を認めたため同時に腹水試験穿刺を行ったところ, 黄色混濁した腹水が得られ, 後のグラム染色にて多数の白血球, 多種のグラム陰性桿菌が認められた(Fig. 1)。細菌性腹膜炎と考えられた。原因疾患の鑑別のため実施された腹部造影CTにてS状結腸粘膜の浮腫(Fig. 2a)と腹腔内遊離ガス(Fig. 2b)を認め, 腸管穿孔による二次性腹膜炎と診断した。

*奈良県橿原市四条町 840

II. 質問と解答, 解説

Question 1 : この患者に対する初期マネージメントを述べよ。

解答 1 および解説 :

本例をまとめると、低アルブミン、耐糖能異常、ステロイド投与という易感染性を基礎にもつ CHDF 使用中の高齢男性で、抗菌薬使用歴 (SBT/CPZ) があり、入院中に発症した腸管穿孔による二次性腹膜炎の症例である。

感染症の基本的なアプローチとして、感染部位の特定、感染微生物の推定、感染巣コントロールや抗微生物薬投与などの治療を考える必要がある。また同時に、その感染が重症敗血症や敗血症性ショックへ進展しているかどうかを評価していくことも治療方針の決定に重要となる。本例では、腹膜という感染部位が特定されている状況であるため、感染微生物の推定のための適切な検体採取、培養などの検査と、穿孔部位に対する外科的アプローチによる感染巣コントロールと、腎機能や肝機能、薬剤アレルギーなどの患者特性を考慮した抗微生物薬の選択、投与量の決定が必要となってくる。

本例では、SIRS の診断基準¹⁾のうち、頻脈、頻呼吸を満たしており敗血症が疑われるが、残りの体温、白血球数

の項目については本例のようにステロイド投与などで容易に修飾されうるため、個々の症例に応じて適切に判断していく必要がある。また本例は血圧 134/64 mmHg と一見正常と思えるが、平常の収縮期血圧は 180 以上と高血圧であり、平時の血圧から 40 mmHg を超える低下を認めるため shock を示唆し、また乳酸値や意識障害の出現から組織低灌流を伴うと考えられ、severe sepsis 以上の重症病態と判断しなければならない²⁾。したがって Surviving Sepsis Campaign Guideline に基づいたアプローチも穿孔性腹膜炎の治療と併せて行っていく必要がある。

SIS/IDSA の複雑性腹腔内感染症のガイドライン³⁾によれば、微生物検体の採取について、感染局所の培養は第 1 選択薬に対する耐性率が 10~20% を超えるなどのローカルファクターがある場合や、予後不良因子、抗菌薬使用歴を有する例ではルーチンでの採取が推奨され、血液培養は市中発症例ではルーチンでの採取は推奨されていないものの治療期間の決定には有用であるとされている。また、グラム染色については観察された菌以外にも多種の菌が原因菌となりえるため起炎菌の確定には不十分だが、酵母様真菌の有無によって初期治療に抗真菌薬を追加するかどうかの参考になるとされている。さらに初期の経験的治療の開始については、市中発症例では腸球菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、カンジダのカバーは必要なく、回腸や結腸が関連する穿孔性腹膜炎では大腸菌など腸内細菌科や *Bacteroides fragilis* をカバーすることが推奨されているが、本例のように医療関連発症例では施設ごとのアンチバイオグラム等のローカルの微生物感受性に基づいて初期治療を決定することが重要となる。

本例では、重症敗血症であり腹水だけでなく血液培養を採取した。腹水グラム染色では、多種の GNR が観察されるものの酵母様真菌や GPC は確認されなかったが (Fig. 1)、抗菌薬使用歴、易感染性から ESBL 産生菌および MRSA をカバーするためバンコマイシン (VCM) とメロペネム (MEPM) を併用して初期治療を行いつつ、穿

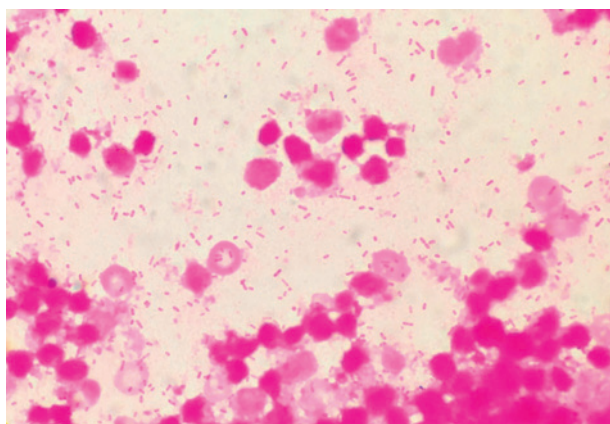


Fig. 1

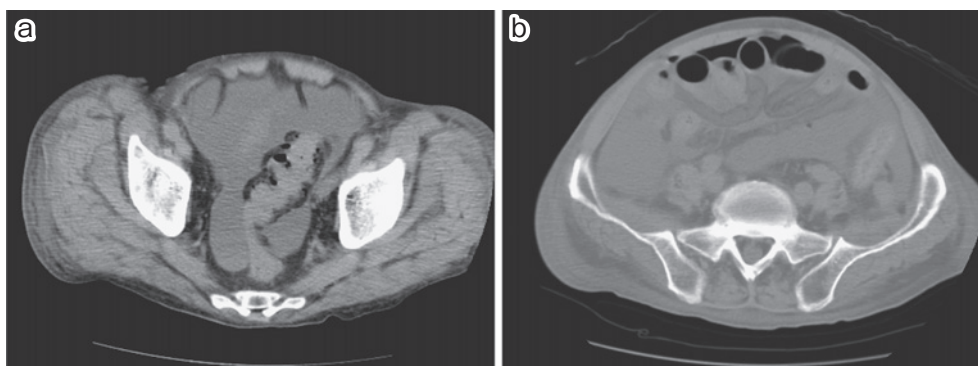


Fig. 2. 腹部単純 CT

Table 1. 腹水培養から検出された細菌の薬剤感受性検査結果

	<i>E. coli</i>		<i>B. fragilis</i>		MRSA		<i>E. faecium</i>	
ABPC	≥32	R	≥2	R			≥32	R
PIPC	≥128	R						
CVA/AMPC	16	I	≤2	S				
PIPC/TAZ			≤16	S				
CEZ	≥64	R						
CMZ	4	S	≥64	R				
CTX	≥64	R						
CAZ	≤1	R						
CFPM	4	R						
AZT	4	R						
IPM/CS	≤1	S	≤0.25	S			≥64	R
MEPM	≤0.25	S	≤0.25	S				
CLDM			≥8	R				
MINO	8	I			1	S		
GM	≥16	R			≤0.5	S		
AMK	≤2	S			4	S		
CPFX	≥4	R						
LVFX	≥8	R			≥8	R		
FOM	≤16	S			≥128	R		
ST	≤20	S			≤10	S		
VCM					≤0.5	S	1	S

孔部位修復のため緊急開腹手術となった。

Question 2：持続的血液濾過透析中の投与量設定を述べよ。

解答 2 および解説：

感染症が合併した場合の腎不全に対しては、血行動態が不安定なために通常の間歇的な血液透析は、施行困難なことが多い。そのため、持続的に血液浄化を行う continuous hemodiafiltration (CHDF) が施行されることが多い。腎排泄の抗菌薬については、クレアチニンクリアランス (Ccr) を参考にして投与量を決定することが一般的であるが、CHDF 施行中の場合、透析膜の性能や血液流量、透析液流量、濾過量など多くの要因が加わり、また患者自身の残存腎機能も影響をあたえるため一概に投与量を決定することは困難である。初回投与量については腎機能正常者と同量を投与 (loading dose) するが、2 回目以降は Sanford Guide⁴⁾ や Johns Hopkins ABX Guide⁵⁾ などを参考に重症度など個々の症例に応じて投与量を判断することが実際的と思われる。

MEPM については、Sanford Guide を参考に、1 回 1 g を 12 時間ごとの投与を開始した。患者の重症度を考慮して 1 回 1 g を 8 時間ごとでの投与も選択肢の一つと考えられるが、イミペネム・シラスタチンよりも頻度は少ないものの過量投与で痙攣、昏睡などの神経系の副作用を起こしうるため副作用出現の有無の観察を怠ってはならない。

VCM については、今後、開腹手術が決定していることも考慮すると、通常よりも速やかに血中濃度を治療域に到達するほうが望ましいと考え、loading dose として 25 mg/kg の点滴静注を行い、その後、24 時間ごとに 0.5 g

の追加投与を行った。VCM では血中濃度 15~20 μg/mL、AUC/MIC>400 を維持することで、毒性のリスクを抑え、十分な治療効果を見込めるため薬剤部と連携して投与量を決定していく方針とした。

Question 3：培養結果をふまえての抗菌薬の選択はどのようにすべきか。

解答 3 および解説：

開腹手術にて S 状結腸穿孔が確認され、穿孔部を含めた腸切除、腹腔内洗浄、ストマ造設が行われ ICU へ帰室した。長期ステロイド使用例であったため、ステロイド離脱症候群の防止と相対的副腎不全の合併の懸念からハイドロコルチゾン 300 mg/日 を併用した。術後は徐々にバイタルサインも安定し、全身状態は改善傾向であった。

術後 3 日目に、腹水培養から ESBL 産生大腸菌 3+、*B. fragilis* 2+、MRSA 小数、*Enterococcus faecium* 少数が検出され、血液培養は陰性であった。Table 1 に感受性結果を示す。

初期治療で選択した MEPM、VCM の併用で検出された菌をすべてカバーできているが、可能であれば、より狭域な definitive therapy へ変更することが望ましい。

ESBL 産生大腸菌について、セフメタゾール (CMZ) の有効性を示唆する専門家の意見もあるが、その逆の意見もあり、その有効性については定まっていない。本例では、その点に加えて *B. fragilis* が CMZ 耐性を示すため変更困難と考えられた。アモキシシリン/クラバン酸 (CVA/AMPC) やピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) についても、その有効性は定まっておらず^{6,7)}、患者の全身状態と基礎疾患を考えると、ESBL 産生菌に対して最も信頼できるカルバペネム系薬を継続することが

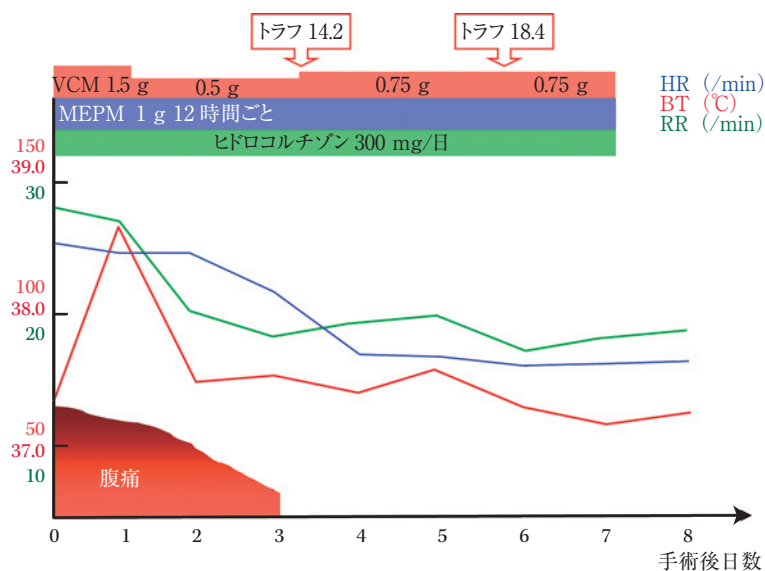


Fig. 3. 臨床経過

妥当と考えられた。また、少数のみ検出されている MRSA や *E. faecium* についても、医療関連発症例では治療対象と考えられるため、初期治療を継続することとした。

投与3日目のVCMトラフは14.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったため、TDM結果から1回投与量を0.75gへ増量して継続し、投与6日目のトラフ18.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好であった。全身状態が安定したため、抗菌薬投与は7日間で終了とし、引き続きICUでの全身管理を継続した (Fig. 3)。

III. 最終診断

S状結腸穿孔による汎発性腹膜炎

IV. 考察

本例は、ステロイド投与など種々の易感染性と抗菌薬使用歴を有するCHDF管理中の高齢者に発症したS状結腸穿孔による汎発性腹膜炎の1例である。

穿孔性腹膜炎では、人工呼吸器やCHDFなどを含めた集中治療を要することも少なくない。治療として、外科的治療などsource controlが重要であることは言うまでもないが、本例のようにCHDF使用例での抗菌薬の選択、投与量の決定に難渋することが多い。患者自身の状態と透析のさまざまな条件によって抗菌薬のクリアランスの変動を正確に把握することは難しく、個々の症例の重症度などに応じて判断していくことが必要となる。またTDM可能な薬剤については、有効な治療を行うためにも実施すべきだろう。

腹腔内感染症では腸管内の菌が起炎菌となることが多いが、本例ではESBL産生菌に加えMRSAが検出されており、これは以前に投与されていたSBT/CPZによって耐性菌が選択された結果と考えられる。幸いにも初期治療からこれらの菌を推定して抗菌薬の選択を行うことができたのは、前医での治療内容や病歴、患者背景を把

握できていたからである。このように抗菌薬投与歴を含めた使用薬剤、基礎疾患などの患者背景や病歴の詳細な聴取は、起炎菌の推定に必要不可欠であり、感染部位の特定、治療方針の決定についても同様である。それを怠った場合には、外科的治療を要する病態の見逃しやアレルギー歴のある抗菌薬投与などの不幸な結果を招きかねない。検査技術の発達した現代医療では軽視される傾向にある、患者背景の把握と病歴聴取の重要性を再度強調しておきたい。

また、疾患の重症度についても、発熱、白血球数、CRPだけで判断してはならない。本例のようにステロイド投与など他の要因によって容易に修飾されうるためである。より重要なことは、適切なバイタルサインの評価と丁寧な身体診察によって得られる所見、意識障害や尿量低下など臓器障害の有無を把握することである。それらを経時的に評価することは、患者の病態を正しく把握し、また適切な抗菌薬使用につながると考えられる。

V. まとめ

本例は、empiric therapyの選択の重要性とその実際を示している。

抗菌薬治療の選択は、診断とそれに対する治療薬が一对一対応で決まるわけではない。例えばempiric therapyの選択では、患者の背景・患者の重症度・想定される微生物のすべてを考慮する必要がある。

例えば患者の重症度によって治療の選択は変わってくる。重症の場合には、患者の救命のためにはempiric therapyが適切であることがきわめて重要である。よって可能性が低い・まれな原因微生物についても、患者背景からその関与を考慮すべき場合には、あえて治療を行う。その結果として本例のように広域抗菌薬が使われることはある。

見かけ上は重症患者に広域抗菌薬が使用されることが多いため、「重症患者の診療では広域抗菌薬を用いる」と安楽的に理解されることが多い。しかしここで原因微生物の推測なしに広域抗菌薬を使用するようであれば、結果的に empiric therapy が不適切になることは十分にあり得る。よって empiric therapy 選択の条件として原因微生物の推測はきわめて重要である。

文 献

- 1) Levy M M, Fink M P, Marshall J C, Abraham E, Angus D, Cook D, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6
- 2) Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, Bion J, Parker M M, Jaeschke R, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
- 3) 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
- 4) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012, 42nd ed. Antimicrobial Therapy, 2012
- 5) Johns Hopkins ABX Guide, Jones & Bartlett Learning, 2011
- 6) Rodríguez-Baño J, Navarro M D, Retamar P, Picón E, Pascual Á: β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 167-74
- 7) Perez F, Bonomo R A: Can we really use β -lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria? *Clin Infect Dis* 2012; 54: 175-7