

【ケーススタディ・第26回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

Serratia marcescens による人工呼吸器関連肺炎の1例

発表者：福盛 達也¹⁾・笠原 敬¹⁾コメンテーター：館田 一博³⁾・三嶋 廣繁⁴⁾・笠原 敬¹⁾古川 恵⁵⁾司 会：大曲 貴夫²⁾¹⁾ 奈良県立医科大学感染症センター*²⁾ 国立国際医療研究センター感染症内科³⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座⁴⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学⁵⁾ 聖路加国際病院内科感染症科

(平成25年6月4日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：74歳、男性。

主訴：発熱。

現病歴：他院で弓部大動脈瘤を指摘され、精査・治療目的で当院に紹介入院となった。入院第2病日にステントグラフト手術を施行し、術後はICUに入室していた。周術期は中心静脈カテーテル、動脈ラインなどを挿入のうえ、カテコラミン、濃厚赤血球、新鮮凍結血漿、セファゾリンを投与されていた。術後抜管困難となっていたが、第7病日に発熱および呼吸状態の悪化を認めた。

既往歴：脳梗塞、高血圧、肺気腫。

内服：近医よりバルプロ酸、アムロジピン、バイアスピリン。

身体所見：鎮静・人工呼吸器管理中、血圧142/88 mmHg、心拍数118回毎分・整、体温38.8℃、両側肺野に湿性ラ音を聴取。

血液検査所見：WBC 14,800/ μ L(分葉好中球80%、桿状好中球8%、リンパ球8%、単球4%)、Hb 11.2 g/dL、Plt 76,000/ μ L、CRP 8.5 mg/dL、BUN 43 mg/dL、Cr 1.2 mg/dL

胸部単純レントゲン検査：右下肺野に網状、すりガラス状の陰影を認める(図1)。

吸引痰グラム染色：白血球を多数認め、グラム陰性桿菌および一部長い連鎖を形成するグラム陽性球菌を認める。

喀痰培養検査：Serratia marcescens 3+、Streptococcus viridans group 2+

感受性結果：表1参照

II. 質問と解答、解説

Question 1：本症例の診断は何か？

解答1 および解説：

Fàbregasらの報告では胸部異常陰影に加え、38.3℃を超える発熱、12,000/ μ Lを超える白血球上昇、膿性の気道分泌物のすべてを認めた場合、人工呼吸器関連肺炎の診断に対する感度が23%、特異度が92%とされている¹⁾。本症例では上記のすべてを満たしており、人工呼吸器関連肺炎と診断した。

Question 2：経験的治療薬は何を選択するか？

解答2 および解説：

米国胸部学会および米国感染症学会の院内肺炎・人工

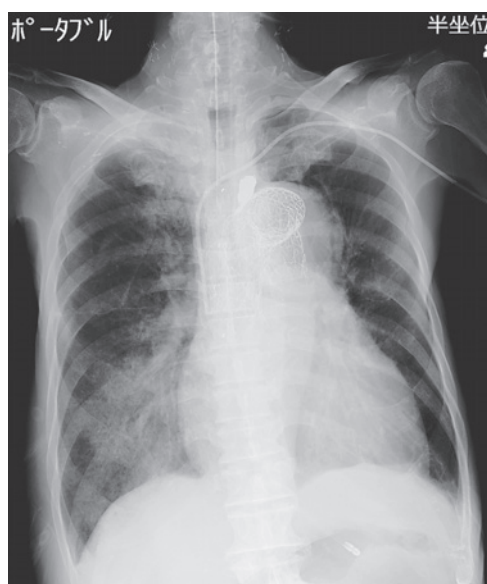


図1. 胸部X線写真

表1. 検出された微生物と薬剤感受性結果

<i>S. viridans</i> group 2+		<i>S. marcescens</i> 3+	
薬剤	判定	薬剤	判定
PIPC	S	ABPC	S
SBT/ABPC	S	PIPC	S
CEZ	S	CVA/AMPC	I
CTM	S	CEZ	R
CAZ	S	CMZ	S
CTRX	S	CTX	S
FMOX	S	CAZ	S
CPR	S	CFPM	S
CZOP	S	MEPM	S
MINO	S	FOM	S
ABK	R	ST	S
CLDM	S	CPFX	S
CPFX	S	GM	S
LVFX	S		
FOM	S		
VCM	S		
IPM/CS	S		

呼吸器関連肺炎に関するガイドラインでは入院後4日以内に発症 (early-onset) する肺炎の原因微生物として *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) や腸内細菌群などを挙げ、入院後5日以降に発症 (late-onset) する肺炎ではこれらに加えて、 *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* species, *Legionella* species, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 等も考慮すべきであるとしている²⁾。同ガイドラインでは初期治療として抗緑膿菌作用を有するセファロスポリン系薬 (CFPM, CAZ), カルバペネム系薬 (IPM/CS, MEPM) もしくは β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬 (TAZ/PIPC) に加え、キノロン系薬 (CPFX, LVFX) もしくはアミノグリコシド系薬 (AMK, GM, TOB) を併用して、*P. aeruginosa* のカバーを2剤で行い、さらに MRSA を考慮し抗 MRSA 薬を追加することを提唱している。

Question 3: この感受性結果 (表1) にはどのような問題があるか?

解答3 および解説:

感受性結果を解釈するにあたり、以下のような点が重要となる。①検出した微生物に合った適当な種類の抗菌薬の感受性が検査されていること。②内因性耐性が考慮されていること。③どのようなブレイクポイントが使用されているかを知っていること。④ブレイクポイントの前提となる用法・用量について周知できていること。

まず①については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が出している M100-S23 マニュアルの

table 1A に、菌の種別ごとに感受性検査を行う抗菌薬の推奨が記載されている³⁾。同マニュアルでは *S. viridans* group についてはペニシリン G やアンピシリンについての感受性検査が Group A (primary test and report) として推奨されているが、本症例ではそれらの感受性検査はなされておらず、逆に推奨されていない多くの薬剤に対し感受性検査が行われている。*S. marcescens* についても同様に不要と思われる薬剤について感受性検査が行われている。②内因性耐性とは実際に行った感受性結果にかかわらず、特定の抗菌薬に対し原則的に耐性を示すことである。先の CLSI マニュアルの appendix B には、内因性耐性の一覧表が掲載されており、*S. marcescens* については今回の感受性結果でアンピシリンやセフメタゾールが S となっているが、それらの薬剤に対しては内因性耐性であるため R と返すか、そもそも感受性結果を返さないことが望ましいと考えられる。③ブレイクポイントは適時基準が改定されており、M100-S23 は 2013 年 1 月に改訂されたもので、CTX は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ が S, $2 \mu\text{g/mL}$ が I, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ が R, 同様に MEPM は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ が S, $2 \mu\text{g/mL}$ が I, $4 \mu\text{g/mL}$ が R と大幅にブレイクポイントが引き下げられており、この2剤については以前のブレイクポイントを用いた場合には S と判定されていても M100-S23 の基準を用いると I または R となる可能性があるため、どのようなブレイクポイントに基づいて感受性判定がなされているかを知ることが重要である。④ブレイクポイントには前提となる用法・用量がある。例えば M100-S23 ではメロペネムは 1g を 8 時間ごとに投与というように記載があり、それを下回る用量や、異なる投与方法で投与した場合には該当するブレイクポイントをそのまま当てはめるのは危険である。

Question 4: De-escalation はどうするか?

解答4 および解説:

以上の議論をふまえて培養・感受性結果を見直したい。まず、培養結果では *S. viridans* group が検出されているが、そもそもこれは口腔内の常在菌であり、本菌が本当に肺炎の原因微生物として治療の対象となるかどうか、慎重に判断しなければならない。

S. marcescens のような ampC 型 β -ラクタマーゼ産生菌に対しては第4世代セフェム系薬などが有効である。カルバペネム系薬も有効であるが、本症例ではバルプロ酸ナトリウムを内服しており、併用禁忌となるため投与できない。

III. 最終診断

S. marcescens による人工呼吸器関連肺炎

IV. 考察

普段何気なく受け取っている微生物検査には、斯くも数多くのピットフォールが潜んでいる。そしてこの問題は、臨床現場で十分に議論されているとはいえない。CLSI の M100-S23 マニュアルでは、「検査および報告を

行う抗菌薬の選択にあたって」として、次のように記載している。

「検査および報告を行う抗菌薬の選択は、おのおのの臨床微生物検査室が、薬剤師または感染症専門医、あるいは感染対策委員会の医療スタッフなどと相談のうえで決定することが理想である」

今回の内容をとおして、それぞれの医療施設で、しっかりと議論を行い、それぞれの方針・決定を行うことが望まれる。またそのうえで出てくる問題点・疑問点については、学会などでの議論が必要になるであろう。

V. ま と め

本症例は *S. marcescens* による人工呼吸器関連肺炎の 1 例である。人工呼吸器関連肺炎は死亡率が高く、適切な抗菌薬の選択がきわめて重要である。よってその疫学的な特徴をふまえて慎重にエンピリックセラピーを選択すべきである。また、微生物学的検査の解釈特に感受性試験結果の解釈は適切な治療選択のために重要な位置を占めるが、すでに筆者らが指摘しているようにその解釈に

は誤りやすい点があるので留意しておく。適切な感染症診療を行うには、微生物学的検査結果が適切に報告されなおかつ利用されるべきである。臨床医側と検査室側とでは、この観点から常日頃より協議をしておくべきである。

文 献

- 1) Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa J P, et al: Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-73
- 2) 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
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. Philadelphia; 2012