

## 【ケーススタディ・第29回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

## MSSAによる敗血症の治療1カ月後に菌血症として再燃した1例

発表者：山口 浩樹<sup>1)</sup>・青木 洋介<sup>1)</sup>コメンテーター：高倉 俊二<sup>2)</sup>・小林美奈子<sup>3)</sup>・青木 洋介<sup>1)</sup>司 会：笠原 敬<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 佐賀大学医学部附属病院感染制御部\*<sup>2)</sup> 京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>3)</sup> 三重大学大学院医学系研究科先端の外科技術開発学<sup>4)</sup> 奈良県立医科大学感染症センター

(平成25年11月6日発表)

## I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：58歳, 女性。

主訴：発熱, 悪寒戦慄。

現病歴：腓頭部腫瘍に対して亜全胃温存腓頭十二指腸切除, 門脈合併切除術を施行された。術後1週間後に38℃台の発熱, 右内頸静脈CV刺入部に感染徴候を認めた。カテーテル関連血流感染症 (CRBSI) が疑われ, CVカテーテル抜きしカテーテル先端培養のみ提出しアンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT) が開始された。カテーテル先端培養からは methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が検出されたが, 8日間で ABPC/SBT の投与は終了された。その後も37℃台の発熱を認めたが対症療法で解熱していた。この間, 静脈カテーテル留置もなかった。

術後42日目に悪寒戦慄を伴う39℃台の発熱を認めたため, 血液培養を採取しセフトリアキソン (CTRX) が開始された。術後43日目に血液培養が2セット陽性となり当科コンサルトになった。

既往歴：糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

術後診断：腫瘍形成性膀胱炎。

身体所見 (コンサルト時)：身長146.5 cm, 体重48.2 kg, 意識清明, 体温38.0℃, 脈拍111回/分, 血圧110/70 mmHg, 呼吸数16回/分。眼瞼結膜軽度蒼白, 点状出血なし。眼球結膜黄染なし。項部硬直なし。口腔内齲歯なし。呼吸音正常。胸骨左縁第2-4肋間に Levine II/VI の収縮期雑音を聴取する。腹部：平坦, 軟, 腹部全体に圧痛を認める。術後から挿入されている腓断端部ドレーン刺入部に発赤腫脹なし。第4/5腰椎に軽度叩打痛と圧痛を認める。Osler 結節なし。Janeway 病変を示唆する所見なし。

検査所見 (コンサルト時)：WBC 6,000/ $\mu$ L (Neu

78.9%), RBC  $266 \times 10^6/\mu$ L, Hb 8.3 g/dL, Hct 24.5%, Plt  $19.2 \times 10^4/\mu$ L, TP 7.4 g/dL, Alb 2.5 g/dL, BUN 8.2 mg/dL, Cr 0.44 mg/dL, CRP 4.32 mg/dL, T-Bil 0.6 mg/dL, D-Bil 0.1 mg/dL, AST 14 U/L, ALT 5 U/L, LDH 201 U/L, ALP 232 U/L,  $\gamma$ -GTP 17 U/L, Amy 67 U/L, Na 134 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 98 mEq/L, 血糖 131 mg/dL, HbA1c (NGSP) 6.5%

尿所見 (コンサルト時)：pH 6.5, 比重 1.038, 糖 (-), 蛋白 ( $\pm$ ), 潜血 (-), 亜硝酸 (-), 白血球 (-)

血液培養グラム染色所見 (Fig. 1)

## II. 質問と解答, 解説

Question 1：血液培養グラム染色所見から想定される原因微生物は？

解答 1 および解説：

ブドウの房状のグラム陽性球菌であり, *S. aureus* や coagulase-negative staphylococci (CNS) が想定される。

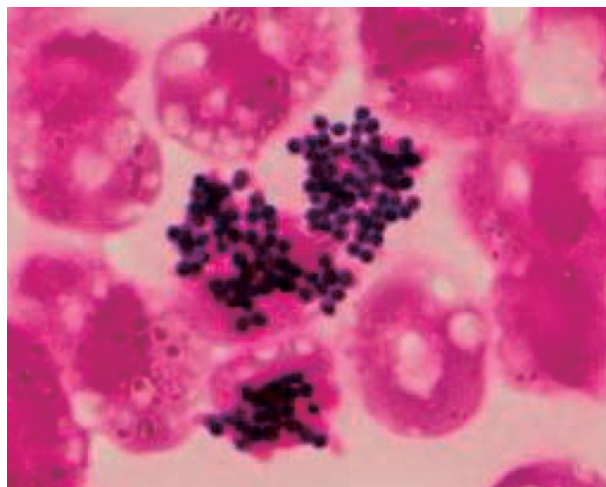


Fig. 1. 血液培養グラム染色所見

\*佐賀県佐賀市鍋島5-1-1

CNSの血流感染の原因として血管内留置カテーテルが多い<sup>1)</sup>が、血液培養採取時はカテーテルの血管内留置なく、CRBSIが疑われた際のカテーテル先端培養からMSSAが検出されていた経過から*S. aureus*がより想定される。

#### Question 2：想定される鑑別診断は？

解答 2 および解説：

*S. aureus* 菌血症は感染性心内膜炎や化膿性脊椎炎など播種性病変を生じることが多く<sup>2)</sup>、合併症の鑑別が重要である。合併症として感染性心内膜炎、化膿性関節炎、深部膿瘍、化膿性脊椎炎、硬膜外膿瘍、化膿性血栓性静脈炎、腸腰筋膿瘍、細菌性髄膜炎などが挙げられる<sup>2)</sup>。特に本症例では身体所見から、感染性心内膜炎（胸骨左縁第

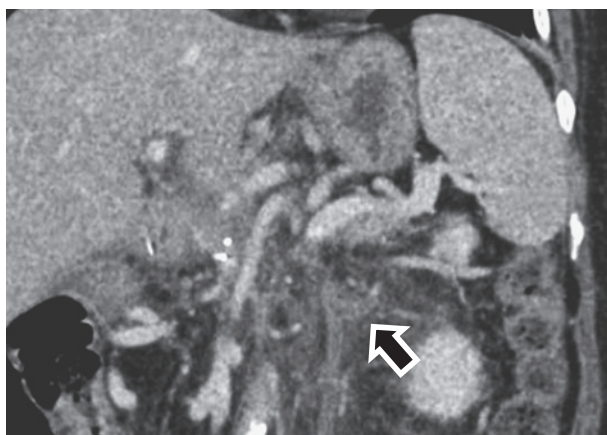


Fig. 2. 腹部造影 CT 所見  
下腸間膜静脈内に造影不良域と周囲脂肪織の濃度上昇を認める。

2-4 肋間の収縮期雑音を聴取)、深部膿瘍・化膿性血栓性静脈炎(腹部全体の圧痛を認める)、化膿性脊椎炎・硬膜外膿瘍・腸腰筋膿瘍(第4/5腰椎の叩打痛、圧痛を認める)の鑑別が必要である。

#### Question 3：初期治療で選択する抗菌薬は？

解答 3 および解説：

*S. aureus* はメチシリンに対する感受性の有無からMSSAとMRSAに区別される。MSSAの治療薬はセファゾリン(CEZ)が第一選択である。MRSAが考慮される場合はバンコマイシン(VCM)やダプトマイシン(DAP)などの抗MRSA薬が選択される。特にDAPは速やかな殺菌性<sup>3)</sup>とバイオフィーム中のMRSAに対して優れた効果を示す<sup>4)</sup>とされ、速やかな殺菌を要するような重症の菌血症やカテーテルを抜去できないCRBSIなどの疾患で第一選択となる。また、VCMでMSSA菌血症の治療を継続するとβ-ラクタム系薬と比較して菌血症関連死が多く<sup>5)</sup>VCMはMSSAに対してβ-ラクタム系薬より治療効果が劣ると考えられる。

本症例ではMSSA菌血症に対してABPC/SBTで8日間と不十分な治療期間で抗菌薬治療が終了された経過があり、MSSA菌血症の再燃が強く疑われたためCEZを選択した。一方で約40日の入院期間がありMRSAの関与も否定できなかったため、バイタルサインや全身状態は安定していたが初期治療としてVCMを併用した。

#### Question 4：合併症除外のために追加する検査は？

解答 4 および解説：

上記のとおり、感染性心内膜炎、深部膿瘍・化膿性血栓性静脈炎、化膿性脊椎炎・硬膜外膿瘍・腸腰筋膿瘍の鑑別が必要であり経胸壁心エコー、経食道心エコー、腹

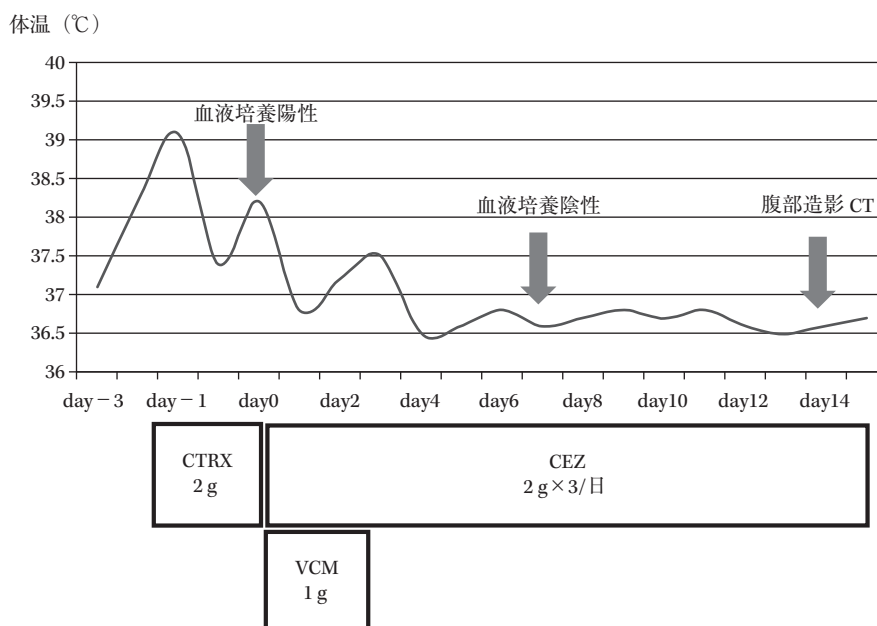


Fig. 3. 臨床経過

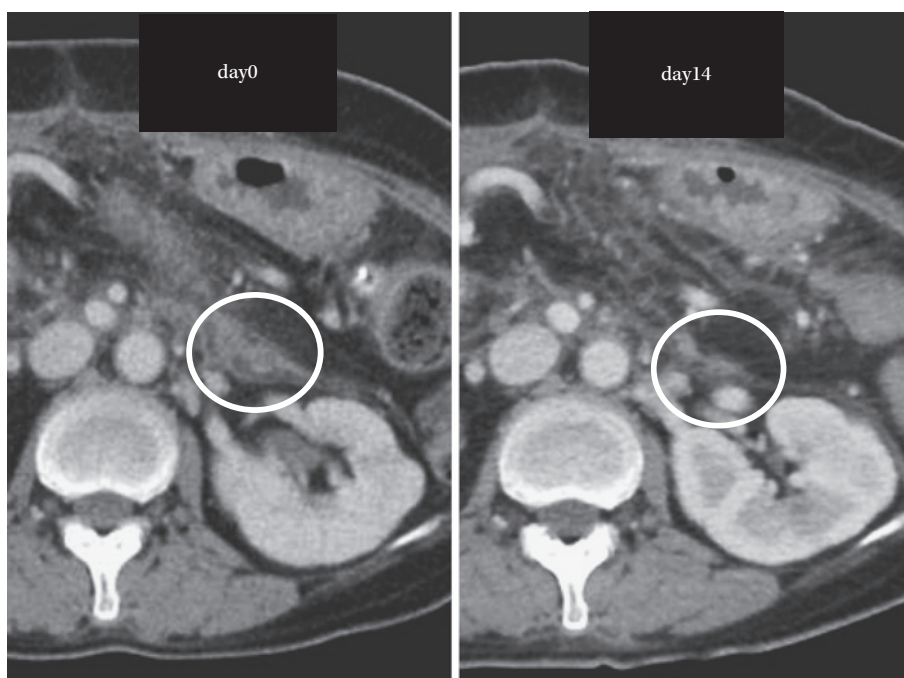


Fig. 4. 腹部造影 CT 所見 (左:血液培養陽性時 (day0), 右:治療開始 14 日後 (day14))  
下腸間膜静脈内の血栓の縮小化と周囲脂肪織の濃度上昇の軽減を認める。

部造影 CT (Fig. 2), 腰部造影 MRI 検査が必要である。経胸壁心エコー, 経食道心エコーでは明らかな疣贅を認めず感染性心内膜炎は否定的だった。腹部造影 CT, 腰部造影 MRI では腹腔内膿瘍や硬膜外膿瘍・腸腰筋膿瘍・化膿性椎体炎の所見は認めなかった。一方で, 腹部造影 CT, 腰部造影 MRI にて周囲脂肪織の濃度上昇を伴う下腸間膜静脈内血栓を認め, 血液培養陽性所見と併せて下腸間膜静脈の血栓性静脈炎 (門脈炎) と診断した。

門脈炎と診断した後, CEZ と VCM で治療を開始した。血液培養陽性翌日に血液寒天培地にて  $\beta$  溶血を呈する約 1 mm 大の黄白色のコロニーの発育を認め, MRSA の選択培地である MDRS 培地にはコロニーの発育を認めなかった。血液培養グラム染色所見をふまえると, 起炎菌は MSSA と推定できるため VCM を中止し CEZ のみ継続した。抗菌薬治療開始後速やかに解熱し (Fig. 3), 最終同定の結果も MSSA であり CEZ での治療を継続した。治療開始後 7 日目に採取した血液培養は陰性化しており, 治療開始後 14 日目に採取した腹部造影 CT (Fig. 4) では血栓の縮小化と血管周囲脂肪織の濃度上昇の軽減を認めた。

**Question 5:** 化膿性血栓性静脈炎の治療期間は?

**解答 5** および解説:

化膿性血栓性静脈炎の治療期間は明確には定まっていない。Raad ら<sup>6)</sup>の報告では, 化膿性血栓性静脈炎に対する抗菌薬治療が 2 週間未満では治療終了 3 カ月以内に 3 症例中 2 症例で菌血症の再燃を認め, 抗菌薬治療を 2 週間以上 (中央値 4 週間) 行った 11 症例では菌血症の再燃

は認めなかった。この結果から化膿性血栓性静脈炎の治療期間として最低 4 週間の抗菌薬治療が必要であることが推奨された。その他の報告<sup>7~10)</sup>でも 4 週間の抗菌薬治療が推奨され, 特に脾膿瘍など合併症を伴う場合は 6 週間の投与が推奨されている。

本症例では, 血液培養の陰性化と画像上の血栓の縮小化を認め膿瘍などの合併症を伴わなかったため 4 週間の抗菌薬投与を推奨した。経過良好であり, 計 4 週間 CEZ 投与を継続する方針とし治療開始後 15 日目に転院となった。

### III. 最終診断

MSSA による化膿性血栓性静脈炎 (門脈炎): 潜在する深部播種性化膿性病変の菌血症としての再燃疑い

### IV. 考察

本症例は MSSA による CRBSI に対する抗菌薬治療期間が不十分であることが主因となり, 化膿性血栓性静脈炎から菌血症が再燃したと考えられる事例である。

CRBSI の診断には血液培養が必須であるが, 本症例ではカテーテル先端培養のみ提出され血液培養は採取されず抗菌薬治療が行われていた。また, 熱型の改善と炎症反応の改善のみを参考に計 8 日の抗菌薬投与で治療終了となっていた。CRBSI は原因菌により治療期間が異なり, 特に *S. aureus* が原因菌である場合は抗菌薬投与期間が 14 日以下では菌血症の再燃が多いとされる<sup>11)</sup>。CRBSI の診断確定度が不十分であったため, 結果的に抗菌薬治療期間が推奨される期間よりも短期間で終了されたことが, 本症例における MSSA 菌血症の再燃と化膿性血栓性

静脈炎という合併症発症の要因であると考えられる。特に本事例のように好中球機能が障害される糖尿病を基礎に有する患者ではこのような合併症を発症するリスクが高い<sup>12)</sup>。

当院では血液培養陽性症例に対して全例当科スタッフが診療支援を行っている。本症例はCRBSI発症時に血液培養を採取し、当科スタッフが介入し適切な診断のもと原因菌に応じた適切な抗菌薬で十分な期間治療が行われていれば菌血症の再燃や合併症の発症を防止できた可能性が高い。特に *S. aureus* 菌血症のように播種性の合併症を来す感染症では、菌血症の再燃や合併症予防のため感染症医による診療の中央化が望ましい。

また、CRBSIは院内で高頻度に認める感染症であり初期対応は非感染症医である主治医が行うことが多い。CRBSIの診断には血液培養が必須であること、原因菌に応じた適切な抗菌薬選択と適切な期間抗菌薬治療を行うことが必要であることを主治医へフィードバックすることが、感染症医としての責務であると考えられる。

#### V. ま と め

本症例では血液培養の重要性や十分な治療期間の重要性を学習した。また血液培養のグラム染色で「ブドウ球菌属」であることしかわからない時点での経験的治療薬の選択についても議論された。

結果的に本症例ではMSSAによる菌血症の治療が十分に行われなかったために化膿性門脈炎を発症するにいたったと考えられた。一般的に血流感染症の合併症は血流が不良であるなど解剖学的に問題のある部位に発症することが多い。本症例は臍頭十二指腸切除+門脈合併切除術を行っており、その素因となった可能性が高い。

血流感染症のなかで黄色ブドウ球菌によるものは最も頻度が高く、臨床医はその初期対応については習熟していることが望ましい。一方で、ダプトマイシンやリネゾリドなどの新たな抗菌薬の位置づけは定まっていない。本稿で指摘されているように、このような感染症の専門医による診療の中央化と、非専門医の教育をバランス良く行っていく必要があると考える。

#### 文 献

1) von Eiff C, Peters G, Heilmann C: Pathogenesis of in-

fections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 677-85

- 2) Fowler V G Jr, Osler M K, Corey G R, Woods C W, Cabell C H, Reller L B, et al: Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2066-72
- 3) Silverman J A, Perlmutter N G, Shapiro H M: Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2538-44
- 4) Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al: Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1656-60
- 5) Kim S H, Kim K H, Kim H B, Kim N J, Kim E C, Oh M D, et al: Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 192-7
- 6) Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey G P: Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 675-82
- 7) Andes D R, Urban A W, Acher C W, Maki D G: Septic thrombosis of the basilic, axillary, and subclavian veins caused by a peripherally inserted central venous catheter. *Am J Med* 1998; 105: 446-50
- 8) Raad I I, Sabbagh M F: Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 75-82
- 9) Ehni W F, Reller L B: Short-course therapy for catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 533-6
- 10) Mylotte J M, McDermott C: *Staphylococcus aureus* bacteremia caused by infected intravenous catheters. *Am J Infect Control* 1987; 15: 1-6
- 11) Cosgrove S E, Fowler V G Jr: Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 386-93
- 12) Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N: Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 617-38