

小泉 祐介 先生「事例検討：理詰めで考える」について

1) **hbKp** の特徴についてよく理解ができました。抗菌薬選択において、病原性が高いからとやや広めの抗菌薬を選択するべきでしょうか。感受性があれば、**3rd Cephem** や **2nd Cephem** でも通常の **Klebsiella** と同様に対応可能なのでしょうか。

回答：

Inoculum effect の問題もあり、どの薬剤がベストかといった結論めいたことは申し上げられませんが、感受性の良い **K.pneumoniae** 単独の感染症であったならば、カルバペネムでなくとも治療は可能です。少なくとも第 3 世代セフェムは使用して問題ないと思います。

2) **hvkp** に対して **RFP** の追加に対するご見解をお聞かせください。

回答：

専門家によって意見の分かれるところですが、私個人は **In vitro** のデータがあり（例：Int J Antimicrob Agents 2019; 54: 167-175）、安全性に問題がなければ **In vivo** のデータがなくとも積極的に推奨してよいと考えます。本例は件の **IJAA** 誌の研究が学会で発表された以前のもので併用していませんが、特に中枢神経系感染症など予後不良であれば出来る治療はする、というのが個人的見解です。当然ながら適応外使用に対する各施設の問題をクリアする必要があります。

3) **string test** を行う基準はいかがでしょうか？クラブシエラ検出時は全例で行うべきでしょうか？

回答：

難しい作業でもなく、発表の施設では全例施行していましたが、ルーチン業務で行われている施設も多いと聞いています。

4) クレブシエラ **string** 陽性株が血液培養より検出された場合、初期の段階でどこまで画像による評価が必要と考えられますでしょうか？

回答：

菌血症のみで膿瘍を呈していない **Primary bacteremia** 症例も案外ありますが、菌血症であれば胸腹部 CT くらいはルーチンで撮影しても良いかと思います。

5) メロペネムの中枢神経系感染をねらった投与量への増量を考慮する場合、今回の症例では神経症状の出現後に増量されておりましたが、臨床症状以外で増量を考慮すべき兆候やタイミングなどは何かございますでしょうか。教えて頂きたいと存じます。

回答：

髄膜炎や脳膿瘍などの中枢神経病変を除き（仮にショックであっても）**MEPM** が **1g×3** が有効でないことはあまりないと思います。前者は通常、臨床症状があるはずで。また後者は画像

で引っ掛かります。そのいずれでもない病態の場合に増量の必要はないと考えます。

- 6) 細菌性肝膿瘍の治療においていわゆる **Inoculum effect** を考慮し、**CEZ** ではなく **CTRX** を選択するケースなどございますでしょうか。

回答：

感染部位とドレナージ具合によっては考えます。個人的には単純性尿路感染症やドレナージの出来た胆管炎は第 1, 2 世代セフェムを使用しますが、ドレナージできない膿瘍性病変や **Critical** な部位の感染症に対しては第 3 世代を使用することもあります。

- 7) 高病原性クレブシエラの肝膿瘍に対して、ペニシリン系あるいはセフェム系にキノロン系を併用するという処方当院では使用されることがありますが、ご見解をお聞かせください。

回答：

肝膿瘍症例への併用は必須ではないと思いますが、脳膿瘍・髄膜炎など重篤な場合、続発症・後遺症が許されない場合には考慮しています。

- 8) 肺クリプトコッカス症で中枢神経症状がない場合、髄液検査の適応はどう判断すれば良いでしょうか？

回答：

免疫不全患者であれば無症状で抗原陽性の事が少なからずありますので全例ルーバーはしています。一方で基礎疾患のない孤発性の肺結節の場合は施行しません。免疫能次第です。

- 9) 皮疹が出た際に **L-AMB** を減量しての継続は選択肢として良くないでしょうか？

回答：

Amphotericin B に対する真のアナフィラキシーは少ないと言われていています。本例のように **L-AMB** をどうしても外せない場合は再投与せざるを得ませんし、減量で対応せざるを得ないこともあります。

- 10) **L-AMB** は投与量に幅があると思いますが、投与量の設定は何が基準になるのでしょうか

回答：

Cryptococcus 髄膜炎の場合、**AIDS** 患者においては **3mg/kg** と **6mg/kg** でアウトカムに差がなかったというデータがありますが (**CID 2010;51:225-32**)、非 **AIDS** 症例では定説がなく、あまり投与量について議論されていない印象を受けます。ガイドライン通りに投与される先生が多いかもしれませんが、私個人はこれまで難渋する例が多かった経験から、非 **AIDS** 症例では副作用のない限り最大量の投与を心掛けています。

- 11) **L-AMB** の投与量を **5mg/kg** に設定した理由は？ また、**L-AMB** の再投与時に皮疹の出現はなかったのでしょうか？

回答：

髄液圧が高くコントロールに難渋すると予測されたためです。

L-AMBは副作用の許す限り最大量が望ましいと考えています。

添付文書上は6mg/kgまで保険適用がありますので必要であれば私はそこまで増量します。

再投与時には皮疹はありませんでした。

12) 髄液のクリプトコックス抗原は治療反応性を反映するのでしょうか？

回答：

初回診断や、治療終了後の再発の方針決定に関して有用であることは間違いないですが、治療中の経過観察としては解釈が難しいです。治療に反応して下がる症例、治療効果良好でも下がらない症例など、症例によって(Host-immune relationshipが異なり、それに伴い反応性も)異なるためです。免疫再構築症候群では更に複雑になります。このため、治療経過中の解釈としては、髄液抗原価は、細胞数、糖、圧などと並び治療効果判定のいくつかのマーカーの一つと捉え、総合的に判断されることをお勧めします。

13) ステロイド服用中=免疫不全であり、すぐにそれに関連した疾患を考えてしまうが、投与量や投与期間によりどこまで想定するかはそれぞれと思う。本症例は比較的典型的な所見があって分かりやすいが、所見に乏しい時にステロイドの影響をどこまで考慮すべきでしょうか？

回答：

ステロイドが何mgであれば日和見を疑うか、という質問でしょうか？

ステロイドの影響と、ベースラインの免疫能のいずれも個々人で異なりますので、世間でよく言う「20mg/日」などの線引きが正しいとは言い切れません。個人的には0mgでなければ(投与がある限り)免疫不全の可能性は0%ではない、と考えます。

吉田耕一郎 先生「各論：カンジダ血症の治療を考える」について

1) β -D-グルカン高値が持続する症例を私も経験したのですが、これは真菌が死滅していても β -D-グルカンがしばらく体内に残るのか、それとも真菌以外の非特異的な要因で高値となっているのか、どのように考えるのがよろしいかをご教授願えればと存じます。

回答：

β -D-グルカン高値が遷延する原因ご質問です。

β -D-グルカン値はカンジダ血流感染症などの侵襲性真菌症の場合に、早期から上昇し、治療経過を反映して低下してくる症例が多い半面、ご指摘のように、臨床経過が良好で他の炎症反応などが改善していても β -D-グルカン値のみ高値が持続する症例に遭遇することもあります。この原因については、まだ明らかになっていないのが現状だと思います。

β -D-グルカンの半減期に関する報告もあるようで、セルロース膜で人工透析を受けている患者の検討では、20時間程度とされています。しかし、セルロース膜由来の β -D-グルカンとカンジダ由来の β -D-グルカンが同じか否か、不明です。

また、20時間の半減期であれば、感染症制圧後は速やかに低下すると思われます。

様々な測定妨害因子も知られておりますし、カンジダ由来以外の β -D-グルカンによる持続的な汚染の可能性もあるかもしれません。これらの要件がかさなった症例で β -D-グルカン高値持続がみられるのではないかと考えています。一方、抗真菌薬を終了しても病態の悪化がみられる

ことは経験しておりませんので、微小な感染巣が残っているのではないかと、ということは考えておりません。しかし、推測の域を出ていないのが事実です。

その他のご質問について—青木 洋介委員長

1) 抗菌剤投与前に培養が実施されず、治療に難渋する例において、抗菌剤開始後でも培養を提案することもあります。意味がないと断られます。

抗菌剤投与中の培養でも治療に活かされているという統計的データはなにかありますか？

また、抗菌剤開始後でも培養をとって頂いても、起因为菌が出なかったときの培養結果の解釈として、臨床的効果によらず現在投与中の抗菌剤に効果があると解釈してよいのでしょうか？

回答：

抗菌薬投与を一時中止できる病態であれば、半減期の4倍程度の時間経過の後（血中濃度はほぼゼロになると推測されます）に培養を提出するのは一案かと思えます。

そのタイミングであっても、新たに採取した培養が陰性で、かつ、病態が安定している場合は、抗菌薬投与を終了する意思決定にも繋がりますので、培養を採取することは、どのようなタイミングであれ、意義があると考えます。ずっと培養が陰性であれば、抗菌薬の効果がある、という考察とは別に、感染症ではないのではないかと、という可能性も示唆してくれます。

2) 主治医科で誤嚥性肺炎を疑い抗菌薬開始を確認した症例で、一定数喀痰培養のみの提出症例を経験します。血培採取の採取を提案すると必要性を主治医より問われることがあります。こういった医師への介入は持続的に行われていますでしょうか。

回答：

肺炎像があり、喀痰から原因菌らしいものが検出されていれば、血液培養は必要ないのではないかと、との考えも理解できます。しかし、肺炎もあるが、血管内ルートが留置されている患者さんでは、ブ菌やカンジダが検出され、肺炎以外に血流感染症の存在が明らかになる、というようなことが稀ながらあります。「自分はこの患者さんの病状を全て把握できている訳ではない」との慎重な考え方が、血液培養を採取する、ということに繋がると思えます。

一方で、肺炎以外に感染巣らしきものが無さそう、と主治医が判断する状況では、「感染症（疑）なのだから必ず血液培養を採取してください」と言い続けることも、負の効果があるかも知れません。

3) 当院で化膿性椎間板炎の患者様がいて血液培養や他の培養各種で起因为菌が判明しなく穿刺等も行えなかった場合に CEZ で 6 週間治療を行いました。この場合はグラム陽性球菌以外も治療対象に入れた方が良いでしょう？患者様は、バイタル異常はなく痛みの訴えのみでした。

回答：

市中の化膿性椎体炎の原因菌は黄色ブドウ球菌が多いので、原因菌不明の場合は、この疫学情報を頼りに CEZ で治療する、という方針が良いと思えます。

椎体は静脈叢により周囲臓器と血流のネットワークがありますので、尿路感染症あるいは骨盤臓器の感染症が椎体に波及し、グラム陰性菌による椎体炎を惹起することは稀ながらあり得ます。また、大腸菌による椎体炎でも CEZ で改善しますので、この点には留意が必要かも知れません。

「MSSA を想定して CEZ 治療を推奨し、その治療で改善したから MSSA だった」と言い切ることもできないと考えます。

- 4) 実臨床の場合、迅速な内科的ドレナージ(膿汁培養提出)ができないこともあるかと思われませんが、そのような場合は血液培養提出の上で抗生剤投与をせざるをえないと考えてよろしいでしょうか。

回答：

はい、そう思います。病状が差し迫っていなければ、血液培養を3セット程度採取してから抗菌薬を開始する方が良いのではないのでしょうか。膿瘍が惹起する間欠的菌血症をつかまえる必要がありますので、3セット程度採取しても良いと思います。

- 5) 抗菌薬投与中に中枢神経障害症状が発現した場合、抗菌薬の種類にもよるかと思存しますが、抗菌薬関連脳症の可能性はどこまで考慮すべきでしょうか。

回答：

まず、中枢神経症状を呈する疾患や病態(脳血管障害、代謝性意識変調、脳炎、脳脊髄膜炎、電解質異常、など)を鑑別にあげ、それらが否定された後に抗菌薬による中枢神経症状の可能性を想起しても良いと思います。

- 6) デエスカレーションについて、例えば感受性の良い E.coli が同定された場合、CEZ に狭域化すると考えておりましたが、CEZ は MSSA のような GPC に温存しておくべきだとの見解を示されているご講演を拝聴したことがあります。このようなご意見につきまして先生方のご意見を賜りたくご質問させていただきました。

回答：

このご質問については、本審議委員会で検討してみましたが、「CEZ を MSSA のような GPC に温存する」という考えにコンセンサスはございません。CEZ の流通が滞っている場合の考え方としてはあるかも知れない、との意見は聞かれました。

その他にもご質問を頂きましたが、セミナー当日の事例検討を聴講しながら、その場でなければ意味が理解しにくいようなご質問や、「考え方についてお聞かせください」、「・・・については、どのような勉強をすれば良いでしょうか」というようなご質問には紙面上では回答しにくい部分がありますので、割愛させていただきました。

何卒ご了承ください。