

好中球減少患者の多剤耐性緑膿菌敗血症に対し 薬剤併用療法が奏功した1例

¹⁾ 虎の門病院臨床感染症部, ²⁾ 同 血液科

荒岡 秀樹¹⁾ 馬場 勝¹⁾ 辰島 啓太²⁾ 高木 伸介²⁾
松野 直史²⁾ 和氣 敦²⁾ 谷口 修一²⁾ 米山 彰子¹⁾

(平成 20 年 3 月 24 日受付)

(平成 20 年 6 月 24 日受理)

Key words: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, sepsis, combination therapy

序 文

免疫不全患者の多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 感染症は治療に難渋し, しばしば予後不良の転帰をとる. 現在, 日本においては静注用コリスチンが保険認可されておらず, MDRP 感染症に対する治療法の確立は急務である. 今回我々は, 好中球減少時に発症した MDRP 敗血症に薬剤併用療法が奏功し, 救命しえた1例を経験した. 敗血症に先立って, 監視培養で便から分離されていた MDRP について, Break-point Checkerboard Plate (BC プレート)¹⁾を用いて薬剤併用効果を予測しており, 感染症の早期から適切な抗菌薬治療を行ったことが有用であったと考え, 報告する.

症 例

患者: 54 歳, 男性.

主訴: 肛門痛, 発熱.

既往歴: 小児喘息.

家族歴: 特記事項なし.

生活歴: 飲酒・喫煙なし.

現病歴: 2007 年 3 月, 肛門痛を主訴として受診し, 直腸原発の悪性リンパ腫と診断された. 骨盤内臓器に浸潤していた腫瘍は急速に増大し, 化学療法と放射線療法を併用して治療された. その後, 化学療法を繰り返し施行されていたが, 病勢のコントロールは不十分な状態であった. 2007 年 5 月 24 日より化学療法 R-HyperCVAD/MA の後半にあたる R-HD-MTX/ara-C (rituximab, high dose-methotrexate, cytarabine, methylprednisolone) が投与され, day 9 にあたる 6 月 1 日に好中球数 $176/\mu\text{L}$ の状態で 39.2°C の発熱が出現した.

現症: 身長 176cm, 体重 48kg, 意識清明, 体温 39.2°C , 脈拍 120/分, 血圧 104/82mmHg, 呼吸数 18/分, SpO_2 98% (室内気). 頭頸部: 眼瞼結膜貧血あり, 口腔内・咽頭に MTX の副作用と考えられる強い発赤, 粘膜障害あり, 頸部リンパ節腫脹認めず, 胸部: 心音整, 雑音なし, 呼吸音; ラ音聴取せず, 腹部: 平坦, 軟, 圧痛なし, 会陰部: 陰嚢腫大, 陰嚢から陰茎にかけて粘膜障害, 一部潰瘍形成あり, 肛門部発赤あり, 四肢: 浮腫なし.

血液検査所見 (Table 1): 化学療法の副作用による高度の汎血球減少を認め, 好中球数は $176/\mu\text{L}$ であった. さらに低タンパク血症, 軽度の肝機能障害, 炎症反応高値が認められた.

臨床経過 (Fig. 1): 2007 年 6 月 1 日より好中球減少時の発熱に対し ceftazidime (CAZ) を投与した. そ

Table 1 Laboratory findings

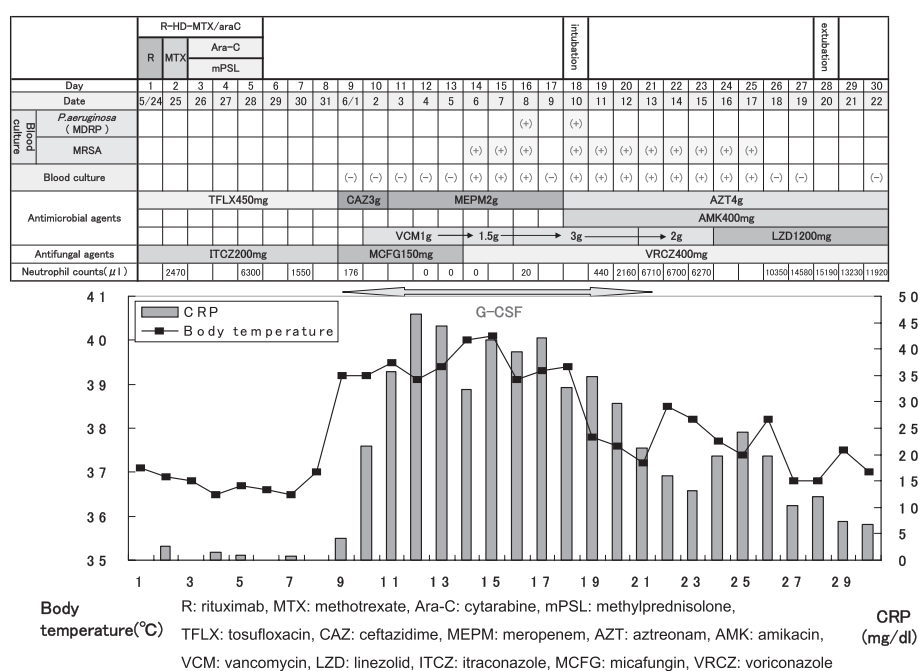
Hematology		Biochemistry	
WBC	$0.2 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (25counts)	TP	5.2 g/dL
		Alb	2.7 g/dL
Stab	0.0 %	LDH	249 IU/L
Seg	88.0 %	AST	47 IU/L
Eos	0.0 %	ALT	116 IU/L
Bas	0.0 %	T. Bil	0.7 mg/dL
Mono	0.0 %	BUN	24 mg/dL
Lym	12.0 %	Cre	0.5 mg/dL
Blast	0.0 %	Na	137 mEq/L
RBC	$248 \times 10^4 /\mu\text{L}$	K	3.8 mEq/L
Hb	7.3 g/dL	Cl	104 mEq/L
Ht	22.1 %	UA	3.3 mg/dL
Plt	$4.5 \times 10^4 /\mu\text{L}$	CRP	4.2 mg/dL
Ret	0.2 %		

別刷請求先: (〒105-8470) 東京都港区虎ノ門 2-2-2

虎の門病院臨床感染症部

荒岡 秀樹

Fig. 1 Clinical course

Table 2 Antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates

Culture specimen	Date isolated	MIC (μg/mL)												PL-B	CL
		PIPC	CAZ	AZT	MEPM	TOB	AMK	ABK	CPFX	RFP	FOM	PL-B	CL		
Stool	Apr. 12, 2007	> 128 : R	> 128 : R	16 : I	> 128 : R	> 128 : R	128 : R	8	32 : R	32	> 128	1	2		
Blood	Jun. 10, 2007	> 128 : R	> 128 : R	32 : R	> 128 : R	> 128 : R	> 128 : R	64	64 : R	32	> 128	1	1		

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, ABK: arbekacin
CPFX: ciprofloxacin, RFP: rifampin, FOM: fosfomycin, PL-B: polymyxin B, CL: colistin

の後粘膜障害が高度であったためグラム陽性菌の関与を想定し vancomycin (VCM) を追加, CAZ を meropenem (MEPM) へ変更するも発熱は持続し, 好中球数が $0/\mu\text{L}$ となった day14 に血液培養から MRSA が検出された. day16, 18 には MDRP が血液培養から検出され, 急性呼吸促進症候群により呼吸状態が悪化し day18 に気管内挿管, 人工呼吸器管理となった.

患者は 2007 年 4 月に, 便, 尿に MDRP の保菌状態が指摘された. その後の監視培養では, 便の MDRP については polymyxin B (PL-B) の内服で分離されなくなったが, 尿の MDRP は継続的に検出されていた. 複数回施行された尿培養での MDRP の菌量は 10^3 ないし 10^4CFU/mL であり, かつ尿路感染症を示唆する臨床症状がなかったことよりひきつづき保菌状態であると考えられた.

便から分離された MDRP について BC プレートで aztreonam (AZT) と amikacin (AMK) の併用効果が確認されていたため, 結果を参考にして day18 からこの 2 剤を投与し, day19 以降は血液培養陰性となった.

MRSA に対しては VCM をトラフが $15\mu\text{g/mL}$ を超えるように厳密に用量調節して投与し, day24 からは linezolid (LZD) へ変更し day26 以降は血液培養陰性となった. 血液培養が陰性化した後, 呼吸状態が改善し day28 に抜管した.

MDRP に対する *in vitro* 薬剤併用効果: 4 月にはじめて便から検出された MDRP について, あらかじめ薬剤感受性を検討していた結果を示す (Table 2). 単剤の MIC は, AZT が $16\mu\text{g/mL}$ で I を示しているほかは PL-B, colistin (CL) 以外有効な抗菌薬がなく多剤耐性の状態であった.

BC プレートの結果では, piperacillin (PIPC)/AMK, AZT/AMK, CL/RFP, AMK/CL に併用効果が認められた (Fig. 2). 臨床的に使用可能なのは PIPC+AMK, AZT+AMK であったが, 本株は AZT が単剤で I を示しており, AZT+AMK を選択した.

AZT+AMK で治療開始後, 実際血液培養で検出された MDRP についても改めて検討した. 単剤の MIC では AZT は $32\mu\text{g/mL}$ であり I から R に耐性化して

Fig. 2 MDRP BC-plate results in stool isolated on April 12, 2007. Black circles indicate that bacteria did not grow. Black arrows indicate that synergistic effects were found.

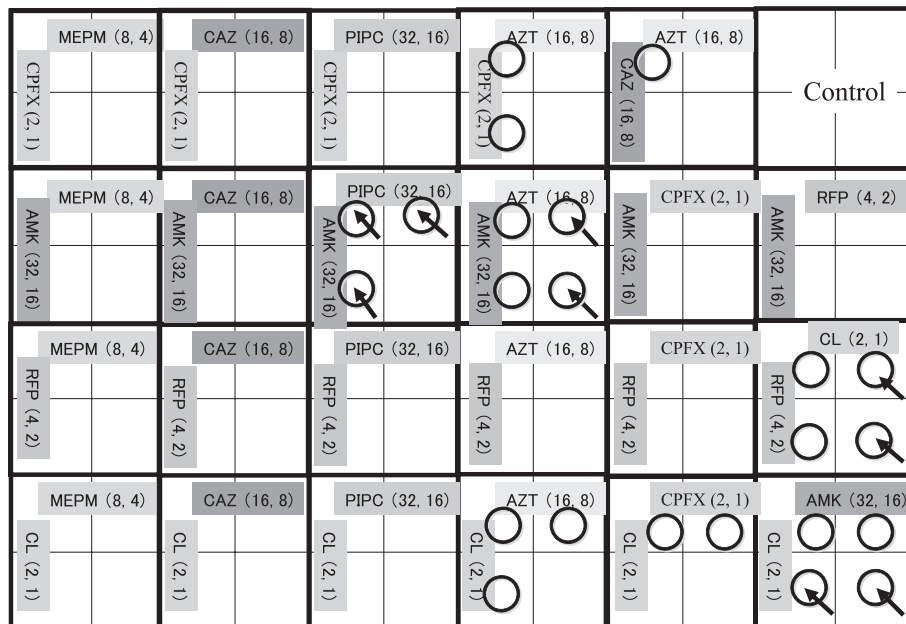
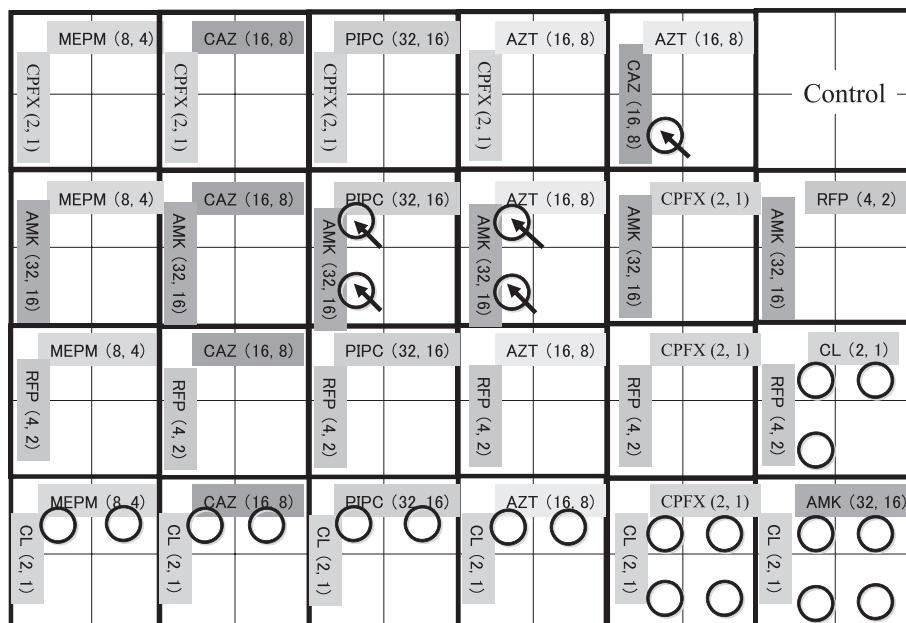


Fig. 3 MDRP BC-plate results in blood isolated on June 10, 2007. Black circles indicate that bacteria did not grow. Black arrows indicate that synergistic effects were found.



いた (Table 2). BC プレートの結果では, PIPC/AMK, AZT/AMK に併用効果を認めた (Fig. 3). AZT 単剤の MIC は R になっていたにもかかわらず, AZT + AMK は併用効果を認める結果であった.

考 察

緑膿菌の多剤耐性化のメカニズムは, ①不活化酵素の産生, ②抗菌薬標的部位の変異, ③標的部位への抗菌薬の到達阻害 (外膜透過性の減少, 薬剤排出システ

ム) に大きく分けられ, これらのメカニズムの重複した獲得によって MDRP が出現する. 緑膿菌の高度耐性には, 従来 β -ラクタマーゼに比較的安定とされてきた第三・四世代セファロsporin系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬をも分解するメタロ β -ラクタマーゼの産生が関与していることが多いとされている. 我が国では伝達性のプラスミド上の *bla*_{IMP} 遺伝子にコードされたメタロ β -ラクタマーゼ IMP-1 の報告が多い²³⁾.

本症例においても、敗血症に先立って4月にはじめて便から検出されたMDRPはメタロβラクタマーゼ保有株であることが確認された（メタロβラクタマーゼ SMA ‘栄研’）。

MDRPの学術的な定義は未だなされていないが、アミノグリコシド、カルバペネム、フルオロキノロンの3系統の抗菌薬に耐性を示す緑膿菌がMDRPとされ、感染症法においては薬剤耐性緑膿菌感染症として5類感染症に分類されている。

MDRPの治療薬として海外で用いられる静注用コリスチンは日本では認可されていないため、MDRP感染症は治療が困難な場合が多い。一部では静注用コリスチンを輸入して使用した症例もみられるが、少数である⁴⁾。そこで相乗効果を期待した薬剤併用療法が模索されており^{5)~8)}、当院ではBCプレートでの検査を行って併用薬剤選択の参考にしていく。BCプレートは、臨床効果との相関から設定されたbreakpoint濃度の組み合わせで併用効果を評価するものであり、臨床的に重要な8薬剤の抗菌薬併用効果を1枚のプレートで同時に検討することが可能である¹⁾。

メタロβラクタマーゼ産生株の場合モノバクタム系抗菌薬に感受性を残していることが多く^{9)~11)}、治療の中心になりうると考えられ、これに相乗効果を期待してもう1剤の併用が治療の選択枝として考えられる。本症例では、AZTを治療の中心にし、併用薬剤としてBCプレートの結果に従ってAMKを選択し、臨床上也有効であった。今後、AMK以外のアミノグリコシド系抗菌薬についての検討も含め、データの蓄積が必要であると考えられる。

本症例において、菌の血中への侵入門戸について断定はできないが、好中球数がほぼ0の状態であり、また直腸原発悪性リンパ腫のコントロールも不良であったことから、MDRPが消失しているように見えていたものの、腸管からのbacterial translocationを最も疑った。また経過中、周囲の環境や患者からMDRPの検出はされず、接触感染予防策も強化しており菌血症は内因性が強く示唆された。

本症例においてMDRP敗血症にはAZTとAMKの併用が奏功した。MDRP感染症に対して、薬剤併用療法により治療できる可能性が示された1例であった。特に免疫不全患者に生じたMDRP感染症は、急速に病勢が進行し予後不良であることが多いため、保

菌状態が確認されたMDRPの*in vitro*薬剤併用効果を検討し、適切なエンピリックセラピーを行うための用意をしておく必要があると考えられた。

本論文の要旨は第56回日本感染症学会東日本地方学会術集会（2007年、東京）において発表した。

文 献

- 1) Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K: ‘Break-point Checkerboard Plate’ for screening of appropriate antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Scand J Infect Dis 2006; 38: 262—72.
- 2) Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P: Metallo-β-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005; 18: 306—25.
- 3) Nishio H, Komatsu M, Shibata N, Shimakawa K, Sueyoshi N, Ura T, *et al.*: Metallo-β-lactamase-producing gram-negative bacilli: laboratory-based surveillance in cooperation with 13 clinical laboratories in the Kinki region of Japan. J Clin Microbiol 2004; 42: 5256—63.
- 4) 遠藤理香, 石黒信久, 菊田英明: 多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の増悪に静注用コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例. 感染症誌 2005; 79: 945—50.
- 5) 前崎繁文, 山口敏行, 佐々木一雅, 橋北義一, 渋谷俊介, 渡邊正治, 他: 臨床分離薬剤耐性緑膿菌における各種抗菌薬の併用効果の検討. Jpn J Antibiot 2006; 59: 11—20.
- 6) 岡 陽子: 多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬の併用効果. 日化療会誌 2005; 53: 476—82.
- 7) 福島奈央, 棚町千代子, 橋本好司, 堀田吏乃, 中田一徳, 佐川公嬌: 久留米大学病院で検出された多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬の併用効果. 日本臨床微生物学雑誌 2006; 16: 127—33.
- 8) 館田一博: MDRPに対する抗菌薬併用療法感受性検査. 臨床と微生物 2007; 34: 89—93.
- 9) Anton YP, Clare F, Jan MB, Denis WS: Dissemination of metallo-β-lactamase gene *blaIMP-4* among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. Clin Infect Dis 2005; 41: 1549—56.
- 10) Bellais S, Mimoz O, Leotard S, Jacolot A, Petitjean O, Nordmann P: Efficacy of β-lactams for treating experimentally induced pneumonia due to a carbapenem-hydrolyzing metallo-β-lactamase-producing strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2032—4.
- 11) 野口 薫, 後藤直正: 緑膿菌の多剤耐性化の機序. 日本臨牀 2007; 65 (増刊号2): 457—62.

A Case of Sepsis Caused by Multidrug-resistant Neutropenic-phase *Pseudomonas aeruginosa* Treated Successfully with Antibiotic Combination Therapy

Hideki ARAOKA¹⁾, Masaru BABA¹⁾, Keita TATSUSHIMA²⁾, Shinsuke TAKAGI²⁾, Naofumi MATSUNO²⁾,
Atsushi WAKE²⁾, Shuichi TANIGUCHI²⁾ & Akiko YONEYAMA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Disease, Toranomon hospital, ²⁾Department of Hematology, Toranomon Hospital

Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP), defined as *Pseudomonas aeruginosa* resistant to aminoglycosides, carbapenems, and fluoroquinolones, has emerged as an increasingly problematic cause of hospital-acquired infection. With parenteral colistin unavailable in Japan, effective antimicrobial options are severely limited. We report a case of MDRP bacteremia successfully treated with antibiotic combination therapy screened by a 'Break-point Checkerboard Plate'.

A 54-year-old man with malignant lymphoma who became febrile 9 days after a recent course of chemotherapy had a neutrophil count of 176/ μ L. Treatment with meropenem and vancomycin was ineffective and high fever persisted. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and MDRP were isolated from blood culture and combination therapy with aztreonam and amikacin was selected for MDRP based on 'Break-point Checkerboard Plate' results. Linezolid was used for MRSA. The patient recovered successfully from MDRP and MRSA sepsis.

[J.J.A. Inf. D. 82 : 466~470, 2008]