

第53回福岡感染症懇話会

下野, 信行
九州大学病院グローバル感染症センター

田中, 正利
福岡大学病院泌尿器科

<https://doi.org/10.15017/1546776>

出版情報：福岡醫學雑誌. 106 (10), pp.285-291, 2015-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

集 会 報 告

第 53 回 福岡感染症懇話会

日時：平成 26 年 12 月 1 日

会場：ホテルセントラザ博多 3 階「花筐の間」

はじめに

九州大学病院 グローバル感染症センター 下野 信行
福岡大学病院 泌尿器科 田中 正利

薬剤耐性菌の出現，高度医療の発展に伴う易感染宿主の増加，真菌感染症の増加などは，最近の感染症治療を難しくしている要因となってきている。

第 53 回福岡感染症懇話会では，一般講演として「難治性感染症・耐性菌」を取り上げ，臨床の場でご活躍の二人の先生に症例を提示いただいた。内田勇二郎先生には，「診断に時間を要した皮膚クリプトコックス感染症の一例」を提示いただいた。易感染宿主に発症した真菌感染症ということで，診断および治療の難しさを示す症例であった。もう一題は，長崎洋司先生に「難治性ブドウ球菌感染症」を発表いただいた。提示いただきたいいずれの症例においてもブドウ球菌感染症の治療の難しさ，外科的処置の必要性を示す教訓的な症例であった。これらの症例提示が我々の今後の臨床に役立つと考える。

特別講演は，慶應義塾大学医学部 感染症学教室の岩田敏教授に「小児領域における耐性菌感染症への対応」についてご講演いただいた。世界中において，耐性菌の増加に警鐘が鳴らされている中で，本邦でも感染症学会の岩田理事長を中心に，耐性菌対策の取り組みがなされてきており，とてもタイムリーであった。耐性菌による感染症では，その治療はどうしても難治性となるが，小児においては体内動態が異なり，使用可能な薬剤が絞られるなどその治療はさらに難しくなる。また耐性菌の伝播を防ぐことやワクチン接種を行うことなどが重要であることもご教示いただいた。ご講演を通して，我々一人一人がしっかりと対応を行うことが重要と痛感させられた。

プログラム

学術情報提供

「イナビルの有用性について」 第一三共株式会社

一般講演

座長 九州大学病院グローバル感染症センター センター長 下野 信行 先生
テーマ：『難治性感染症・耐性菌』

一般演題

- ・「診断に時間を要した皮膚クリプトコックス感染症の一例」
国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 感染症内科 内田勇二郎 先生
- ・「難治性ブドウ球菌感染症」
済生会福岡総合病院 感染症内科 長崎 洋司 先生

特別講演

座長 福岡歯科大学医科歯科総合病院 岡田 賢司 先生
「小児領域における耐性菌感染症への対応」
慶應義塾大学医学部 感染症学教室 教授 岩田 敏 先生

|| 一般講演 ||

診断に時間を要した皮膚クリプトコックス感染症の一例

国家公務員共済組合連合会 浜の町病院
感染症内科/総合診療科

内 田 勇 二 郎

はじめに

クリプトコックスは、莢膜を有する酵母様真菌で、ヒトへの罹患部位としては肺が最も多い。感染の危険因子としては、HIV 感染症、リンパ増殖性疾患、ステロイド治療、臓器移植などが挙げられるが、免疫不全者となると播種性に全身に拡がり、髄膜、皮膚、骨などへの感染症となる。また、皮膚クリプトコックス症の場合、膿胞、丘疹、皮下結節、蜂窩織炎など多彩な形態をとるとされている。

今回、診断まで時間を要した皮膚クリプトコックス感染症を経験したため、報告する。

症例

【症例】77 歳男性

【主訴】上下肢の軽度発赤、腫脹

【現病歴】幼少時より気管支喘息を発症し、ステロイドを慢性的に使用していた。2004 年 8 月、続発性副腎機能不全と診断され、ヒドロコルチゾン₃₀ mg/日で使用開始。喘息に対しては吸入ステロイド薬と発作時にプレドニゾン₁₅~₂₀ mg/日使用していた。2010 年に左肘関節部皮下に液体貯留を認めたが、疼痛などの症状がなかったために、そのまま経過観察とされていた。2014 年 4 月上旬、全身倦怠感、下腿浮腫を認めたため、心不全として、当院循環器内科入院。皮膚症状に対しては皮膚科受診し、蜂窩織炎として各種抗菌薬を変更しながら治療するも改善しなかった。6 月下旬、当科にコンサルトとなった。

【転科後の治療経過】腫脹部は皮下膿瘍となっていたが、皮膚の発赤、熱感、圧痛は極軽度であったため、真菌、放線菌、抗酸菌を中心に疑い、膿培養検査、血清学的検査を施行した。結果がでるまでは、放線菌感染症を考慮し、ミノサイクリンを投与した。血清診断よりクリプトコックス抗原陽性、皮下膿瘍培養検

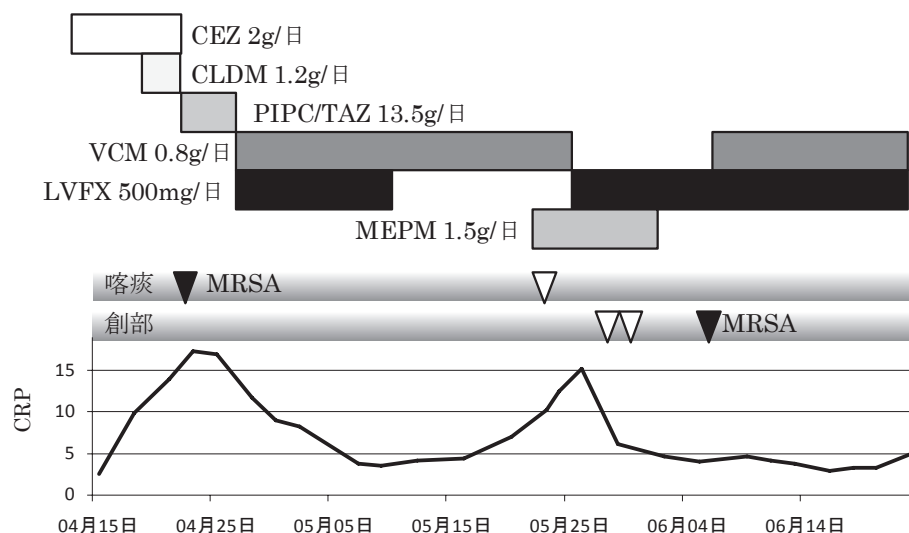


図1 入院から転科までの経過

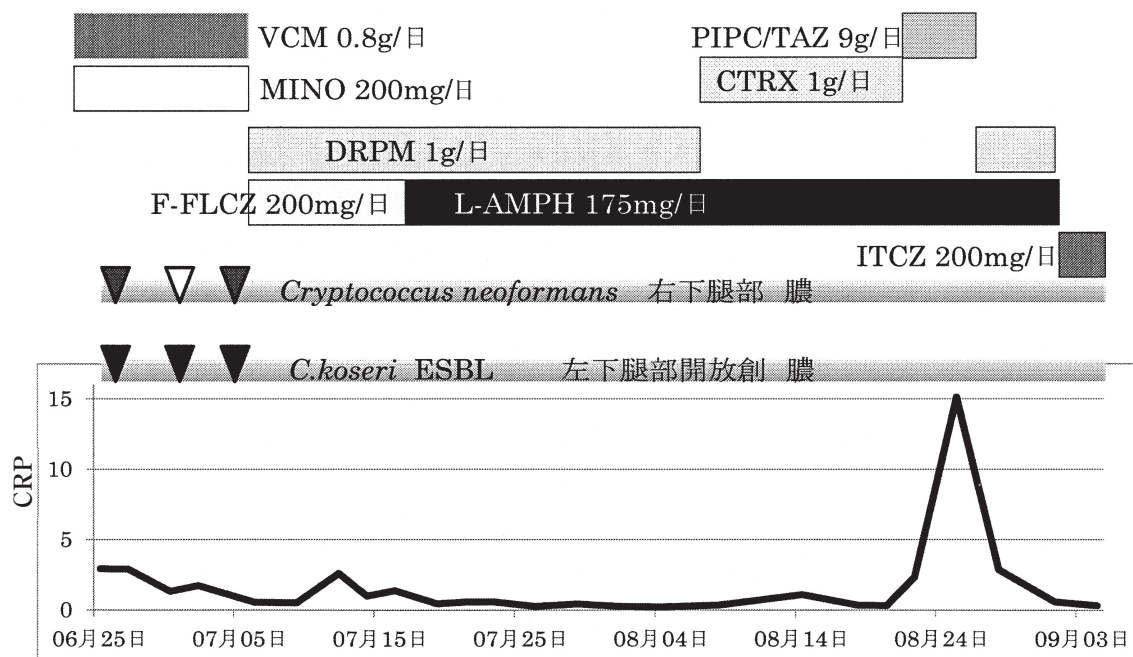


図2 転科後の経過

査よりクリプトコックス陽性となった。5月下旬の蜂窩織炎部生検検査を再検したところ、PAS染色、Grocott染色で陽性になる菌体を認め、病理学的にもクリプトコックス感染症と考えられた。臨床病態としては、①皮膚クリプトコックス症（上下肢）、②二次感染を起こした皮膚潰瘍（MRSA、後に *Citrobacter koseri* ESBL）、③繰り返す誤嚥性肺炎（時々出現しているCRPのピーク時）を発症していると考えられたため、それぞれに対して治療を行った。皮膚クリプトコックス症についてはフルコナゾールにて治療開始したが、症状の改善があまり認められなかったこと、薬剤感受性検査で、MIC値がフルコナゾール 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アムホテリシン B 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イトラコナゾール 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ボリコナゾール 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったことより、リポソーマルアムホテリシン Bへ変更したところ、著明に改善した。約6週間投与後、イトラコナゾール内服に変更し、悪化、副作用発現がないことを確認して、退院外来治療とした。治療期間としては、免疫不全状態であることより、気管支喘息に対してステロイドを極力使用しないようにしながら、少なくとも半年以上を予定している。

考察

炎症反応が少ない膿瘍を診断する際は、真菌、放線菌、抗酸菌などの菌も疑い、検査部と連絡を密にとって検査を進めることが重要と考えられた。抗真菌薬の投与期間が今後の問題となるが、髄膜炎以外のクリプトコックス感染症は8週から半年投与する必要があるため、本症例ではステロイド使用による免疫不全状態も考慮し、少なくとも半年は抗真菌薬治療を行い、その後は画像や血液データを参考に治療期間を考えていく予定である。

難治性ブドウ球菌感染症

済生会福岡総合病院 感染症内科

長 崎 洋 司

はじめに

難治性感染症はその名の通り、『治し難い』感染症である。すなわち、①治療方法がない、あるいは確立していない、②時間がかかる、③抗菌薬が届きにくい（膿瘍や異物留置）、などが考えられる。また、宿主側の因子としては糖尿病、肝硬変、慢性腎不全（透析）、人工物留置、担癌患者、化学療法を受けている、免疫抑制剤を内服している、HIVなどの問題がある。菌側では細菌ならばブドウ球菌、*Clostridium difficile*、緑膿菌、抗酸菌など、真菌では *Aspergillus* 属や *Cryptococcus* 属、ウイルス感染ではEBウイルスやヘルペスなどが難治性の感染症を引き起こす。その中で最も身近でありながら常に問題となっているブドウ球菌感染症に関して数例の症例呈示を行う。

症例

症例1（47歳，男性）

もともと2型糖尿病、アトピー性皮膚炎のある方が食欲不振、全身倦怠感、左臀部痛を主訴に来院された。入院時は糖尿病性ケトアシドーシスの状態で、左仙腸関節周囲膿瘍を認め、血液培養より黄色ブドウ球菌を検出した。速やかに抗菌薬加療を開始し菌血症は改善されるも膿瘍病変は拡大してきたため、整形外科や形成外科に依頼し計3回の外科的ドレナージ術を施行し改善した。本症例も含め当院で経験した仙腸関節周囲膿瘍3症例はいずれも抗菌薬加療のみでは改善せず、全症例で膿瘍ドレナージ術が必要であった。

症例2（33歳，男性）

アトピー性皮膚炎を幼少期から患っていた。10日間持続する発熱と体動困難を主訴に来院された。初診時、全身の疼痛、眼瞼結膜の点状出血、両手指や足底部にJaneway lesionを認めた。血液培養からは黄色ブドウ球菌が検出され、経胸壁心臓エコー検査ではM弁に10mm大の疣腫を認め、全身検索目的のCTでは左頭頂葉、両腎、脾臓に塞栓病巣を認めた。メロペネム、リネゾリドの投与を行うも、入院第4病日、第6病日に皮質下出血を認め、脳外科にて緊急で開頭血腫除去術をそれぞれ施行されたが、第9病日にびまん性脳腫脹を認め臨床的脳死状態と判断、第53病日に永眠された。剖検施行され、いずれの病巣も感染性心内膜炎に伴うものであった。

症例3（38歳，男性）

35歳時に解離性動脈瘤に対して人工血管挿入術（大動脈弓部、腹部～下肢）を施行された。来院1ヶ月前より発熱を認めたため、かかりつけ医を受診し、血液培養より黄色ブドウ球菌が検出されていたが、6日間外来加療を受け自己中断していた。その後再び発熱と両示指の疼痛が出現したため、当科を受診した。来院時両示指にOsler結節を認めた。血液培養より再び黄色ブドウ球菌が検出されたが、画像検査では感染性心内膜炎や人工血管感染などは否定的であった。頭部CTでは右側頭葉および頭頂葉に小さな出血像を認めた。持続する菌血症を考えると人工血管感染の可能性が十分に考えられた。パニペネムを用いた加療を開始したが、第6病日に意識障害をきたし、右共同偏視、左上下肢麻痺を認め、右脳内出血を発症した。緊急で脳外科にて開頭血腫除去術および感染性動脈瘤摘出術が施行された。左上下肢の麻痺は残存す

るも、なんとか救命することができた。4週間パニペナムの点滴を施行し、以降はST合剤の内服加療とした。

症例4 (60歳, 男性)

もともと大酒家であったが、特に既往歴はない方。来院10日前に右肩痛が出現、改善ないため近医整形外科を受診しブロック注射が施行された。その後、症状は増悪し、発熱も認めため近医脳神経外科を受診した。画像にて脊髄脳膜外膿瘍が疑われ当院脳外科に入院した。入院時のMRではC5~L4レベルに硬膜外膿瘍と右後腹膜膿瘍を認めた。速やかに脳外科にて硬膜外膿瘍ドレナージ術が施行された。セファゾリンおよびリファンピシンを用いた加療を行った。経過は良好であったが、第24病日に施行したCTにて右後腹膜膿瘍の拡大を認めため、CTガイド下ドレナージ術を施行した。その後は経過よく、麻痺もなく退院した。

まとめ

黄色ブドウ球菌が原因の敗血症では基礎疾患などにもよるが死亡率は20%と高く、感染性心内膜炎を含め合併症が多い感染症である。今回呈示した症例のうち3症例はアトピー性皮膚炎に罹患しており、基礎疾患に皮膚疾患がある患者に多いのも特徴的である。治療に関しては全症例で外科的治療介入が行われており、抗菌薬のみでは治療効果が乏しい。また、治療期間に関しても短期間の治療では再燃の危険性も考えられ、4週以上は必要と考える。

|| 特別講演 ||

小児領域における耐性菌感染症への対応

慶應義塾大学医学部 感染症学教室/感染制御センター

岩 田 敏

市中感染、院内感染のいずれに於いても、耐性菌感染症は大きな問題となっており、適切な対策が求められている。小児領域においても、薬剤耐性菌による感染症が増加し、疾患の難治化や重症化の要因となっている。市中感染では、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) およびマクロライド耐性肺炎マイコプラズマが問題となっているほか、第3、第4セフェム系薬を含む各種 β -ラクタム系薬を分解する基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) を産生する腸内細菌も近年増加しつつある。また院内感染においても、MRSA、メチシリン耐性コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) が問題となるほか、メタロ β -ラクタマーゼを産生するなどしてカルバペネム系薬に耐性を示すカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) なども問題となっている。多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) などの耐性菌に関しては、海外とは異なり、国内での分離頻度は必ずしも高くはないが、今後の問題として注意していく必要がある。

これらの耐性菌が原因となった感染症においては、既存の治療法で十分な効果が得られない場合があるので注意が必要である。実際には、PK-PD を考慮した抗菌薬の投与、耐性菌に有効な抗菌薬の開発、抗菌薬適正使用による耐性菌出現の抑制、手指衛生を中心とした標準予防策や状況に応じた感染源隔離による感染拡大の防止、ワクチンによる感染予防などの方策がとられているが、まだまだ今後の課題も多いのが現状である。特に小児科領域の感染症治療においては、小児の生理学的特性も考慮しなければならない。例えば、小児、特に新生児や乳児では細胞外液量が多く、分布容積が大きいこと、吸収速度が遅く、肝・腎機能が未熟なため代謝・排泄速度も遅いことから薬剤の体内動態は成人と異なったパターンをとることが知られているが、PK-PD 理論に基づく研究から適切な用法・用量を導き出す際には、このような薬物動態に関する特殊性や、耐性菌が多くを占める原因菌に対する薬力学の特殊性を考慮し、十分な有効性と安全性が確保される範囲内で、用法・用量を決定する必要がある。経口薬の場合は、製剤の服用回数・期間および味覚・香り・剤型が、服薬コンプライアンスの問題から治療効果に大きく影響する可能性もある。

実際に小児の感染症を治療する上では、様々なガイドラインが参考になる。例えば呼吸器感染症についていえば、日本小児呼吸器学会と日本小児感染症学会が作成した小児呼吸器感染症診療ガイドラインや日本感染症学会と日本化学療法学会が作成した感染症治療ガイドがある。それらの中で、小児市中肺炎に対する初期治療は、年齢によって頻度の高い原因菌が異なるという小児市中肺炎の特徴、原因菌として頻度の高い肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマにおいて耐性菌の割合が多くなってきている点を考慮して、重症度別の推奨が示されている。すなわち、軽症・中等症の場合、5歳以下では肺炎球菌、インフルエンザ菌の関与、6歳以上では肺炎マイコプラズマの関与の可能性を考え、5歳以下では広域ペニシリン系薬もしくはセフェム系薬の投与が、6歳以上ではマクロライド系薬、テトラサイクリン系薬の単独投与もしくは広域ペニシリン系薬、セフェム系薬との併用投与が推奨されている。ICU 管理が必要な重症例の場合はカルバペネム系薬もしくはタゾバクタム/ピペラシリンが推奨されている。また肺炎球菌、インフルエンザ菌の耐性菌リスクが高い場合には、広域ペニシリン系薬、セフェム系薬の増量投与、経口カルバペネム系薬であるテビペネムやキノロン系薬のトスフロキサシンが推奨されている。またマクロライド系薬が無効のマイコプラズマ肺炎では、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの関与を考慮し、テトラサイクリン系薬、トスフロキサシンの投与が推奨されているが、8歳未満の小児に対しては、着色菌など副

作用が認められることから、テトラサイクリン系薬は原則として禁忌となっている。

小児領域における耐性菌感染症への対応として重要なことは、標準予防策（場合により接触感染予防策）により耐性菌の伝搬を防止するとともに、感染症における耐性菌の関与と PK-PD の概念を念頭に置いて、ガイドラインに従って抗菌薬を適正使用することである。抗菌薬の使用にあたっては、抗菌活性の強い抗菌薬を十分な量でなるべく短期間使用するように心がけることが重要である。また、肺炎球菌結合型ワクチンの導入により PRSP が減少するなど、ワクチン接種が耐性菌対策になり得るということも知っておく必要がある。