



2014年7月30日放送

「救急・集中治療と耐性菌」

慶應義塾大学 客員准教授
田熊 清継

はじめに

2009年9月、30歳代の主婦が、発熱と意識障害を主訴に救急搬送されてきました。3日前から悪寒、発熱、四肢の痛みがあり、近くの総合病院を受診した患者でした。2009年は新型インフルエンザが世界的に流行した年で、本症例でもタミフルのみが、処方されていました。救急搬送される数時間前である前日の深夜から、もうろうとし、呼びかけに応じなくなっていました。来院時は意識レベル JCS 1、脈拍 132、血圧 94/38 とショック所見を示し、呼吸数は 40 回、酸素飽和度は酸素 6L 下で 96%、体温 39.5℃でした。血液ガス所見は、 $\text{pH} 6.9$ と著明なアシドーシスを示していました。インフルエンザ迅速検査は A、B 共にマイナスでした。白血球は 4800 と正常でしたが、CRP は 12.0 と上昇していました。主な生化学検査の異常所見は、BUN 36、Cr 2.7、GOT 176、GPT 46、LDH 1760、CK 7620 でした。胸腹部の単純レントゲンでは異常陰影は認めませんでした。ER では、気道確保の上、急速輸液、ノルアドレナリンを投与しましたが、治療効果はなく、アシドーシスが進行し、病院到着後 3 時間で心肺停止となりました。

剖検では、胸腹部には関連する異常はありませんでした。左下腿が僅かに紫色を呈していたため切開したところ、腓腹筋の融解壊死と漿液性の浸出液を認めました。家族の話によると、何年も前に皮膚科で、皮膚洞静脈瘻と診断された部位とのことでした。細菌のグラム染色では、グラム陽性球菌を認め、後に細菌培養検査で、A 群溶血菌が検出されました。すなわち、A 群溶血菌による下腿の微小動静脈瘻をフォーカスとした激症型 A 群レンサ球菌感染症、Toxic shock-like syndrome であることがわかりました。医療が進んだ現代においても、抗菌薬が適正に投与されなかった場合など、時に細菌による敗血症、すなわちセプシスを発症し、健康な人の命を数日で奪うことがあります。

surviving sepsis campaign/JAAM Sepsis Registry

さて、2002年に発行された surviving sepsis campaign ガイドラインは2012年に新たなエビデンスに基づき改訂されましたが、2010年、我が国でも、日本救急医学会すなわち JAAM を中心に SSC に参加するとともに、独自の重症セプシス登録システムを作成しました。登録データベースは、次の二つを作成し施行されました。一つは、国際的な SSC 入力項目に適合したデータベースです。これを JAAM SR Basic と呼びます。そして、もう一つは、セプシス診療に関連する新たな項目を設け登録しました。これを JAAM SR Advanced と呼びます。我が国の重症セプシス診療の実態、特徴と予後などを明らかにするためです。JAAM の SR 特別委員が所属する 24 施設が参加致しました。

今回は集計した結果のうち、細菌や抗菌薬など、感染に関する項目についてお伝えしたいと思います。この研究の目的は、我が国における重症セプシス患者からの検出菌の状況を明らかにすることです。対象は、JAAM SR advanced のデータベースを用いて、登録された 624 例としました。2010年6月から1年間、症例の登録をおこないました。

全血液分離菌の検出概要

全血液分離菌の検出概要ですが、血液検体の陽性率は 39.9% でした。624 例の全ての患者の血液からは計 314 株が検出されました (図 1)。検出菌は大腸菌が最も多く、全体の 14.0% を占め、次に黄色ブドウ球菌 9.9% でうち MRSA は 3.5% でした。次に多く検出された微生物は肺炎桿菌で 8.6%。肺炎球菌 4.5%、

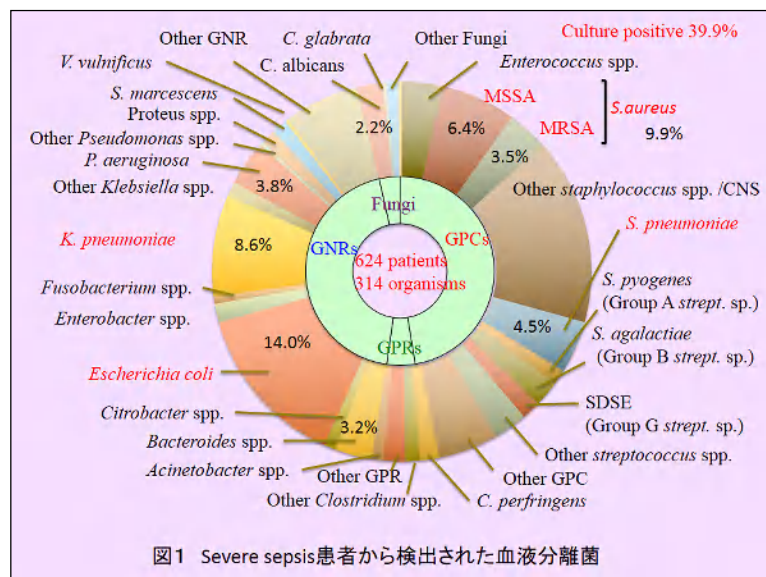


図1 Severe sepsis患者から検出された血液分離菌

緑膿菌 3.8%、バクテロイデス 3.2%の順でした。また、A群・B群・G群レンサ球菌が1.3~2.2%分離されました。真菌は全体の3.5%に検出され、カンジダ・アルビカンスが7株2.2%と、真菌では最も多く検出されました。報告の多くはICU入院患者を対象としたものであり、ERで採取した初回の血液培養を対象としたものはほとんどありません。本研究の重症セプシス患者の背景の特徴は、ER経由入院患者数が624例中283例、呼吸器感染患者が212例と多い特徴がありました。これらの重症セプシス患者の背景に影響されていると考え、結果を判断する必要があります。

検出菌と死亡率

血液検出菌と死亡率をみると、G群レンサ球菌が検出されている患者の28日死亡率は5例中4例死亡の80%と高く、尿路感染の患者以外では全例死亡していました(表1)。G群レンサ球菌は、壊死性筋膜炎を含めた高齢者、基礎疾患のある患者における致死的原因菌として、近年増加傾向にあり、創感染以外でも、呼吸器感染や尿路感染についても死亡例があり注意する必要があります。

表1 Severe sepsis患者から検出された主な血液分離菌と28日死亡率

	Microorganisms from blood	Number of Patients	Main sources of infection and the number	Day 28 Mortality
1	<i>V. vulnificus</i>	1/1	Wound 1	100%
2	SDSE, Group G <i>streptococcus</i> sp.	4/5	Wound 1, Respiratory 1, Urinary 1, Others 2	80%
3	Other <i>Clostridium</i> spp.	2/4	Intra-abdominal, Wound, Others	50%
4	<i>P. aeruginosa</i>	5/12	Wound 4, Urinary 2, Respiratory 2, Intra-abdominal 1, Bloodstream/Catheter 1, Others 2	41.7%
5	<i>K. pneumoniae</i>	11/27	Urinary 11, Intra-abdominal 8, Respiratory 6, Wound 1, Others 4	40.7%
6	Other <i>streptococcus</i> spp.	2/5	Wound 1, Respiratory 1, Urinary 1, Intra-abdominal 1, Others 1	40.0%
7	<i>S. pneumoniae</i>	5/14	Respiratory 8, Wound 1, Others 5	35.7%
8	<i>Bacteroides</i> spp.	3/10	Wound 3, Intra-abdominal 3, Respiratory 2, Urinary 1, Others 1	30%
9	<i>C. albicans</i>	2/7	Respiratory 2, Urinary 2, Intra-abdominal 2, Wound 1	28.6%
10	<i>Enterococcus</i> spp.	3/11	Intra-abdominal 4, Wound 3, Respiratory 2, Urinary 1, Others 1	27.3%
	Cultures positive	65/245		28.5%
	Not detected/unknown	79/375		21.1%

また緑膿菌が血液から検出された患者の死亡率は41.7%でG群レンサ球菌より、やや低い傾向にありますが、患者数が比較的多いことから重要です。ガイドラインの推奨では、感染菌が同定されていない、初療時から抗緑膿菌薬を用いるべきであるとされています。

肺炎桿菌が血液から検出された患者の死亡率は、緑膿菌とほぼ同じ40.7%ですが、患者数は27例と最も多く、こちらもエンピリック療法の標的として考えるべきでしょう。特に尿路感染患者の血液からの肺炎桿菌の分離菌数は11例と多く、他にも腹腔内、呼吸器から6例ずつ検出されていることから、初療時にペニシリン系など無効な薬剤を選択しないように注意が必要です。

肺炎球菌ですが、血液から検出された患者の死亡率は35.7%と高く、感染源は呼吸器が8例で、比較的多く認めました。呼吸器感染では、肺炎球菌も初診時から考慮すべきです。

C・アルビカンスでは、血液から分離された患者の死亡率は28.6%ではありますが、ほとんどが単独検出例であることから、混合感染ではなく真菌による侵襲である可能性があります。呼吸器疾患患者の呼吸器から分離された真菌のほとんどはC・アルビカンスですが、死亡率は50%と高い傾向にあります。なお、ガイドラインでは、抗真菌薬の早期投与がgrade 1Bで推奨されています。

また同様に、呼吸器感染患者の気管分泌物から、緑膿菌が検出された例では、血液からも検出されると、死亡率は50%であることから、呼吸器が感染源となっている重症セプシス例では、抗緑膿菌薬の選択は必要でしょう。

創・軟部組織感染では、血液からMRSAが分離された患者を4例認めましたが、死亡例

はありませんでした。全症例でも MRSA 検出例での死亡率は低い傾向にありましたが、死亡率が低い理由は toxic shock を起こす株を除き MRSA の病原性は低く、急激に進行するものではないからであると考えられました。

一方、レンサ球菌に関しては、一般に病原性が高いと言われていますが、G 群レンサ球菌を除き、A 群レンサ球菌および B 群レンサ球菌では死亡例はありませんでした。G 群レンサ球菌による激症型軟部組織感染症については、近年、特に高齢者において増加傾向にあり問題になっています。また、創・軟部組織感染患者において、緑膿菌および腸球菌が、血液から検出された患者の死亡率は緑膿菌で 75%、腸球菌で 66.6% と極めて高い傾向を示しました。すなわち初療時、感染菌として、緑膿菌や腸球菌などの耐性菌を含む菌株を考慮していないため、有効な抗菌薬が投与されていなかったと考えられます。

尿路感染では、血液からプロテウスが検出された患者の死亡率は 50% (2 例)、肺炎桿菌は 36.4% (11 例) と高く、初療時の対策を考慮すべき菌株と考えます。但し、尿路感染の患者では、局所と血液からの分離菌の種類が必ずしも一致していませんでした。このことからウロセプシスでは、尿のグラム染色が抗菌薬選択の指標にはならない可能性があります。

腹腔内からの分離菌では、バクテロイデスが血液から検出された患者 (3 例) の死亡率は 33.3% でした。カンジダは腹腔内からの分離菌の 16% に検出されており、血液から分離された患者は 2 例ですが、死亡率は 50% でした。腹腔内感染に伴うセプシスでは、バクテロイデスとカンジダが問題であると考えられます。

血液分離菌毎にショックの有無と死亡率を調べました (図 3)。グラム陰性桿菌以外でもショックを示しており、ショックの有無により感染菌を推測することは困難であると思われます。一方、ショックを呈した患者からの A 群・G 群溶連菌、肺炎球菌、肺炎桿菌、大腸菌、緑膿菌、セラチア・マルセセンス、バクテロイデス、そして真菌などの血液分離菌では死亡率は高い傾向にありました。また、ショックが無くても、腸球菌、A 群・G 群溶連菌、肺炎桿菌、緑膿菌、クロストリジウムなどが血液から分離菌された患者では高い死亡率でした。

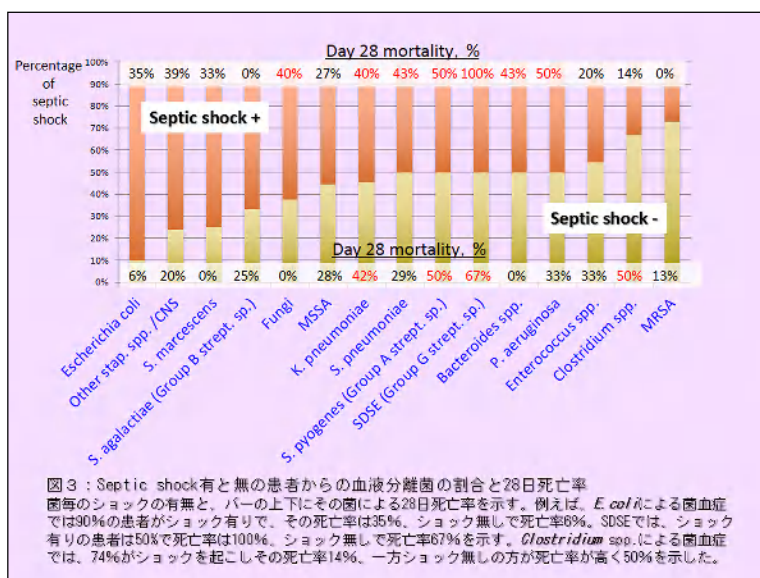


図 3 : Septic shock 有と無の患者からの血液分離菌の割合と 28 日死亡率
 菌毎のショックの有無と、バーの上下にその菌による 28 日死亡率を示す。例えば、*E. coli* による菌血症では 90% の患者がショック有り、その死亡率は 35%。ショック無しで死亡率 6%。SDSE では、ショック有りの患者は 50% で死亡率は 100%。ショック無しで死亡率 67% を示す。*Clostridium* spp. による菌血症では、74% がショックを起こしその死亡率 14%。一方ショック無しの方が死亡率が高く 50% を示した。

ER 以外を経由して入院した重症セプシス患者や、ICU に入院中に重症セプシスを発

症した患者では、A群・B群・G群の溶連菌、肺炎球菌の検出がないのも、特徴でした（図4）。また、ER以外を経由して入院した場合は、バクテロイデス、クロストリジウムも未検出でした。一方、ERを経由して入院した重症セプシス患者でもMRSAや緑膿菌などの耐性菌や真菌も認められました。既に抗菌薬が投与されているため、感受性がある菌が減少したものと考えられます。重症例では初療時からエンピリック療法として、抗MRSA薬、抗緑膿菌薬、あるいは抗真菌薬の併用を考慮すべきでしょう。

初療時に、確定診断前に抗菌薬を投与した重症セプシス疑い患者の死亡率は、ショック患者で有意に低く出ました。可能な限り抗菌薬を早く投与することで、予後が改善できるものと考えられます（表2）。

尚、この結果は、抗菌薬が無効であった例も含まれています。有効な抗菌薬が初療時から投与されていた症例に限定すれば、初療時の確定診断前に抗菌薬を投与した場合は、死亡率はさらに改善しているものと考えられます。

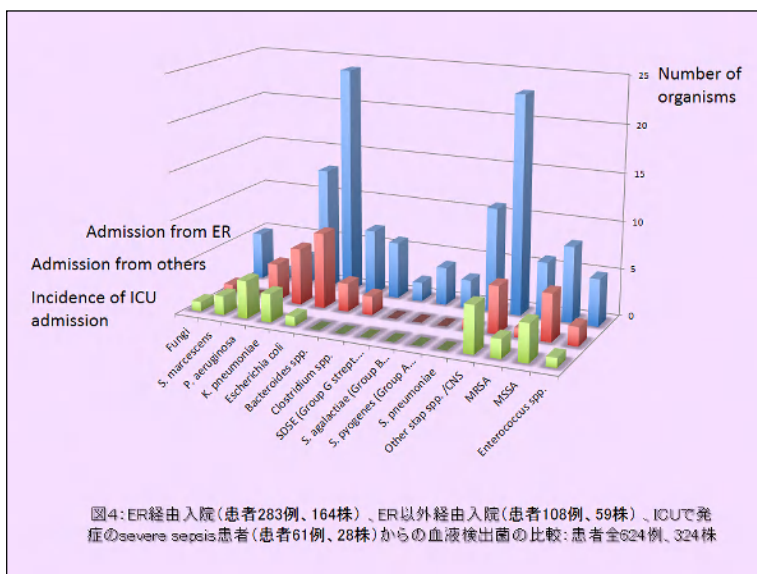


表2 ER経由入院severe sepsis患者における抗菌薬の1時間以内投与・診断前投与の有無と28日死亡率

1) 抗菌薬の1時間以内投与の有無と28日死亡率

Severe Sepsis patients	Day 28 Mortality, %		Number of patients	P value
	Begin IV antibiotics within the first hour of the diagnosis	Begin IV antibiotics after the first hour of the diagnosis		
Shock (-)	15.8 (12/76)	22.9 (11/48)	124	8.63
Shock (+)	29.1 (16/55)	31.1 (14/45)	100	0.125
Total	21.4 (28/131)	26.9 (25/93)	224	

2) 抗菌薬の診断前投与の有無と28日死亡率

Severe Sepsis patients	Day 28 Mortality, %		Number of patients	P value
	Begin IV antibiotics before the diagnosis	Begin IV antibiotics after the diagnosis		
Shock (-)	14.0 (8/57)	22.4 (15/67)	124	0.06
Shock (+)	23.8 (10/42)	34.5 (20/58)	100	<0.05
Total	18.2 (18/99)	25 (35/125)	224	