

症例報告

Exophiala dermatitidis による血流感染に 抗菌薬適正使用支援チームが介入し軽快した1症例

多根総合病院 感染制御部 抗菌薬適正使用支援チーム

(薬剤部¹, 看護部², 医療技術部 中央検査部門 細菌検査室³, 感染症内科⁴)森 本 明 美¹ 松 浦 大 輔¹ 村 崎 清 伽¹ 宮 崎 悠²
松 下 早 苗³ 高 宮 みさき⁴

要 旨

抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: 以下, AST) とは, 医師・看護師・薬剤師・臨床検査技師で構成されており, 患者への適正な抗菌薬使用を支援し, 感染症の治療効果を高めるとともに, 耐性菌の発生を抑制することを目的としたチームである。AST の活動の一つとして, 血液培養が陽性となった症例において必要に応じて介入し, 主治医へフィードバックを行っている。当院では, 質量分析法導入後, 初めて同定報告される細菌や真菌も存在する。今回初めて黒色真菌である *Exophiala dermatitidis* (以下, *E. dermatitidis*) が血液培養から検出された症例を経験した。*E. dermatitidis* は土壌や腐食植物などの環境中に広く存在している黒色真菌である¹⁾。*E. dermatitidis* については, ガイドライン^{2, 3)} に治療薬の記載がなく, 実臨床に即した報告も少ない。*E. dermatitidis* による血流感染の治療について, 医師・薬剤師・看護師・臨床検査技師がそれぞれの専門の情報を集めて検討を行い, 治療薬の選定について, 主治医にフィードバックを行いながら介入を行い軽快した症例を経験したため報告する。

Key words : *Exophiala dermatitidis* ; 血流感染 ; AST

は じ め に

症例は74歳の女性である。入院当初, 極度の脱水状態をきたしており, 急性腎障害を認めていた。尿路感染症も併発し, 全身管理が行われた。尿路感染症が落ち着いた頃に, 胆のう炎疑いにて治療を行い, 徐々に改善傾向であった。第37病日 (以下, 入院初日を第1病日とし表記) 39.5℃の発熱を認め, 同日に提出した血液培養より *E. dermatitidis* が検出された。当院では, 2013年3月に質量分析法が導入⁴⁾されたことで詳細な菌種名が報告される症例が増えており, 標準的な治療が報告されていない菌が検出される症例もみられる。AST 担当薬剤師が薬剤の特徴を考慮し, *E. dermatitidis* に関する情報収集を含め治療に介入

し, 軽快した症例を経験したため報告する。

症 例

患者: 74歳, 女性, 体重 52.9 kg.

主訴: 意識障害, 衰弱。

併存症: 双極性障害, 両膝人工関節術後, 髄膜腫, 高血圧, 高脂血症。

アレルギー歴: 食物なし, 薬剤なし。

現病歴: 入院10日程前より食欲不振を認めていた。救急搬送される5日程前までは歩行可能であったが, 意識レベルの低下により救急搬送された。

臨床経過: 入院時, 極度の脱水状態であり, それに伴う急性腎障害, 電解質異常にて全身管理を行っていた。入院時に提出された血液培養, 尿培養の結果はと



もに陰性であった。

第1病日には頸部中心静脈カテーテル・尿道カテーテル・経鼻胃管が挿入された。第2病日に提出された尿検査にて膿尿を認めた。血液検査にて白血球数（以下、WBC） $17.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、C反応性タンパク（以下、CRP）5.77 mg/dl と上昇を認めた。尿路感染症治療として経験的にセフトリアキソン（ceftriaxone sodium hydrate：以下、CTRX） $2 \text{ g} \times 1/\text{日}$ が開始された。第6病日には 38°C 台の発熱とCRP 30.35 mg/dl と顕著な上昇を認めた。発熱の継続とCRPの上昇によりCTRXは効果不十分と考えられ、原因精査目的に血液、カテーテル尿、喀痰の培養を提出後、抗菌薬はメロペネム（meropenem hydrate：以下、MEPM） $0.5 \text{ g} \times 1/\text{日}$ に変更された。腎機能はクレアチニン（以下、Cre）4.76 mg/dl と高値であり、抗菌薬の投与量の調整を必要とした。第9病日には頸部中心静脈カテーテルは抜去され、末梢静脈カテーテルへと変更された。頸部中心静脈カテーテル抜去時、先端の培養が提出され、第13病日には陰性が確認された。第16病日には尿路感染症の治療は終了時期であったが、第10病日に感染巣検索の目的で行われた腹部CTにて、胆のう腫大を認め、胆のう炎疑いと診断され、保存的治療方針からMEPM $0.5 \text{ g} \times 1/\text{日}$ での治療継続となった。第17病日に再度 38°C 台の発熱を認めた。第18病日ではCre 0.75 mg/dl と腎機能の改善を認めたことから、AST担当薬剤師は抗菌薬の投与量について主治医と協議し、MEPM $0.5 \text{ g} \times 2/\text{日}$ への増量の提案を行い変更となった。第19病日に抗菌薬の投与は終了となったが、末梢静脈カテーテルでの電解質の点滴と経腸栄養剤の投与は継続された。

第23病日に左腓骨部外側に表皮剥離が確認され、褥瘡の診断となった。第27病日には褥瘡の一部はすでに壊死に移行していることが確認された。第32病日に、皮膚科コンサルトにて左腓骨外側の黒色壊死組織のデブリードマンが施行された。

第37病日に 39°C の発熱を認め、感染巣の検索のため、血液、尿、喀痰が提出された。抗菌薬はこの時点では投与されなかった。第38病日に褥瘡部に悪臭、滲出液が確認され、創部培養が提出された。その後、褥瘡は、形成外科にて治療継続となった。第39病日には1回目の尿道カテーテルの交換が実施された。

第40病日に、第37病日に提出された尿培養より *Candida glabrata*、血液培養より中間報告として *Candida species* が検出された。血液培養から真菌が検出されたため、真の感染症であると考え、抗真菌薬治療方針について主治医と協議した。尿から *Candida*

glabrata が検出されたことを考慮した上で、ミカフアンギン（micafungin sodium：以下、MCFG） $150 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ の投与を提案し、開始となった⁵⁾。第38病日に提出された褥瘡の創部培養よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、*Corynebacterium sp.* 嫌気性菌が検出されたが、真菌は検出されなかった。血液検査ではWBC $5.60 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、CRP 7.76 mg/dl と上昇を認めた。第40病日に β -Dグルカンも提出され、116.4 pg/ml と高値を認めた。AST担当看護師より真菌の侵入リスクのあるルートや褥瘡の創部などの管理において状況確認を行ったが、大きな問題はみられなかった。

第47病日、AST担当臨床検査技師より第37病日に提出された血液培養から検出された真菌について、カラーカンジダ培地でコロニーの色が通常と違っていたことから、*Candida* 属ではなく、黒色真菌の可能性があると報告された。患者の状態はMCFG投与にて改善傾向であったため、主治医と協議し、MCFG $150 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ の継続となった。第46病日にはMCFGの投与開始から7日経過しており、効果判定のため血液培養が提出された。第51病日にAST担当臨床検査技師より、第37病日に提出された血液培養から、黒色真菌である *E. dermatitidis* が同定されたと報告があった。感受性検査は黒色真菌の判定基準がないため実施できなかった。第52病日に、第46病日に提出した血液培養より再度、*E. dermatitidis* が検出された。抗真菌薬選定について主治医と協議し、薬理作用と腎機能障害を考慮の上、フルコナゾール（fluconazole：以下、FLCZ） $400 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を提案し、変更された。第58病日に、FLCZ投与後1回目の血液培養が提出された。第60病日に、 38°C 台の発熱を認め、尿培養提出後、尿路感染症の合併の診断にて経験的にCTRX $2 \text{ g} \times 1/\text{日}$ が開始となった。第61病日に尿培養よりESBL産生大腸菌が検出され、薬剤感受性試験結果を確認した上でセフメタゾール（cefmetazole sodium：CMZ） $2 \text{ g} \times 2/\text{日}$ に変更された。第60病日に提出された β -Dグルカンは56.0 pg/ml と低下傾向を認めた。

第65病日には、第58病日に提出された血液培養からESBL産生大腸菌が検出されたが、真菌は検出されなかった。また、2回目の尿道カテーテルの交換が実施された。

第68病日には、陰性化の確認のため再度血液培養が提出された。第71病日には抗真菌薬投与終了となった。第73病日には2回目の血液培養も陰性と確認され、その後、血流感染の発症は認めず、第128病

日に転院された。

考 察

入院当初より感染症に対し治療は行われていたが、入院時には血流感染は認めなかった。第37病日に提出された血液培養から真菌が検出されたため、主治医へ報告し、経験的な抗真菌薬の治療を開始するとともに、真菌の感染経路についてルートや褥瘡からの侵入を考えたが、確定できなかった。

第40病日に尿培養から *Candida glabrata*、血液培養から *Candida species* (中間報告) を検出した。この時点では、尿路感染症からの血流感染も考えられた。*Candida glabrata* への経験的治療で使用されやすい MCFG を選択した⁵⁾ が、初期治療の効果は乏しかった。血液培養から検出された真菌が、質量分析法にて *E. dermatitidis* と同定されたが、感受性検査は黒色真菌の判定基準がないため実施できなかったことから、抗真菌薬治療を行う上で、薬理作用を考慮することが有力な選択肢であると考えた。速やかに主治医と抗真菌薬の治療方針について協議することができ、MCFG と薬理作用が異なる FLCZ へ変更となり、血液培養の陰性化も得られ、32日間での抗真菌薬治療を完遂できた。

E. dermatitidis について、AST 担当医師よりガイドラインに掲載されている菌種ではなく、症例報告が散見される程度であり、Itraconazole (以下、ITCZ)、Voriconazole (VRCZ)、Amphotericin B (AMPH-B)、Flucytosine (5-FC) 等の効果があったという報告があるとの情報提供があった⁶⁻⁸⁾。AST 担当薬剤師として、当院採用の抗真菌薬である MCFG と FLCZ、ITCZ から検討を行うこととした。通常は有力な情報となる薬剤感受性試験が黒色真菌での判定基準がないため実施できなかったことから、薬理作用や組織移行性を考慮して選択せざるを得なかった。AST 担当薬剤師としては ITCZ は内服薬であり、相互作用も多く、併用薬による ITCZ の吸収低下による作用低下が考えられること、また下痢も認めていたことから腸管からの吸収は期待できないと考えた。残る選択肢として、点滴製剤である MCFG と FLCZ の薬理作用を検討した。MCFG は、真菌に特異的な細胞壁の主要構成成分である 1,3- β -D-glucan の生合成を阻害することにより、カンジダ属に対する作用は殺菌的であり、アスペルギルス属に対しては発芽抑制および菌糸先端部を破裂させることにより菌糸の伸長抑制作用を示すとされている³⁾。FLCZ は真菌の細胞を構成するエルゴステロールの合成を阻害することで細胞膜の機

能を障害し、真菌の成長が阻害されるとされている³⁾。それぞれの薬理作用を踏まえた上で、MCFG は13日間の投与後も血液培養から *E. dermatitidis* が再度検出されており、抗真菌薬の変更が必要であると考えた。*E. dermatitidis* が培養初期は酵母様細胞が主であったとの報告もあり⁸⁾、FLCZ は酵母様真菌に対して抗菌活性を有しているとされているため、効果が期待できると考えた⁷⁾。主治医には、血液培養の陽性判明時から確定までの抗真菌薬の選定や投与量などの治療提案を適宜行った。その結果、必要な培養検査のタイミングなども速やかに協議・実行できた。血流感染においてガイドライン^{2,5)} に則り、血液培養陰性化確認後14日間の投与を行うことができ、FLCZ へ変更後20日間という比較的短期間で抗真菌薬治療が終了できた。

お わ り に

治療の指針となるガイドラインにも記載されていない真菌による感染症の治療において、AST である医師・看護師・臨床検査技師・薬剤師がそれぞれの情報を用いて早期に主治医と連携し、治療の支援にあたれることを経験した1例であった。今後も、感染症治療において、検査結果に基づき、抗菌薬・抗真菌薬選択に関わる支援に取り組み続けることのできる環境を整えていきたい。

文 献

- 1) 太田敏子, 岡崎充宏, 金森政人, 他編: メディカルサイエンス微生物検査学, 第2版, 近代出版, 東京, 171-172, 2016
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編: JAID/JSC 感染症治療ガイド, 日本感染症学会, 東京, 2-21, 183-201, 2019
- 3) 滝 久司, 坂野昌志, 望月敬浩編: 抗菌薬コンサルトブック, 南江堂, 東京, 293-338, 2015
- 4) 松下早苗, 安井孝輔, 川住 勇, 他: 質量分析法を用いた細菌同定の有用性. 多根病医誌, 3 (1): 25-30, 2014
- 5) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン, 協和企画, 東京, 84-85, 116-142, 2014
- 6) 鈴木貴大, 山中崇之, 相澤悠太, 他: *Exophiala dermatitidis* によるカテーテル関連血流感染症の2歳女児例. 小児感染免疫, 30 (1): 33-37, 2018
- 7) 新谷亮多, 萩原恵里, 山川英晃, 他: *Exophiala dermatitidis* による肺黒色真菌症の1例. 感染症

誌, 91 (5) : 785-789, 2017

の検討. 医学検査, 70 (1) : 99-105, 2021

- 8) 安井孝輔, 佐子 肇, 高橋秀一: 黒色真菌症
(*Exophiala* 属) の簡易検査法と薬剤感受性試験

Editorial Comment

2015年5月の世界保健総会では, 薬剤耐性 (Antimicrobial resistance: 以下, AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択され, 加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することを求められた. これを受け, 厚生労働省において, 薬剤耐性対策に関する包括的な取り組みについて議論され, 2016年4月5日, 我が国として初めてのアクションプランが決定された. 各医療機関においても動向調査・監視のデータを連携し, 抗菌薬の適正使用を進めることで薬剤耐性率を引き下げる目標値が設定された.

その中で抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: 以下, AST) は, 抗菌薬の不適切な使用や長期間の投与が, AMR 微生物を発生ある

いは蔓延させる原因となりうるため, その AMR 対策として患者さんの抗菌薬の使用を適切に管理・支援するための実働部隊である. AST は感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックなどを活動内容とする.

本論文は AST の介入によって稀な感染症に対して良好な結果を示したものである. 特に標準治療が確立していない微生物による血流感染症に関しては薬剤選択に迷うところであるが, 薬剤の特徴や微生物に対する情報収集など AST 活動の役割が重要であることが示されている. 今後の活躍にも期待される.

外科
細田洋平