

令和元年第4回感染症薬剤師・微生物検査技師連携セミナー
～2019年11月29日（金）JR札幌病院 講堂～

グラム染色から考えるケースカンファレンス ～薬剤師から検査技師へ、検査技師から薬剤師へ～

JR札幌病院 薬剤科 宮崎 浩光
臨床検査室 小池 祐史

目的・狙い・諸々

- ◆ 感染症診療は様々な情報（病歴，身体所見，検査所見など）を適切に読み取った上で診断していく。
- ◆ 提示された情報から診断に至る流れを感じて欲しい…!!
- ◆ 症例を通じて，薬剤師，臨床検査技師の情報をどのように活用すれば良いのか…!!
- ◆ **New!** 薬剤師から微生物検査技師へ
薬ってこんなふう考えていますよ！
- ◆ **New!** 微生物検査技師から薬剤師へ
こうやって菌を推定してます！

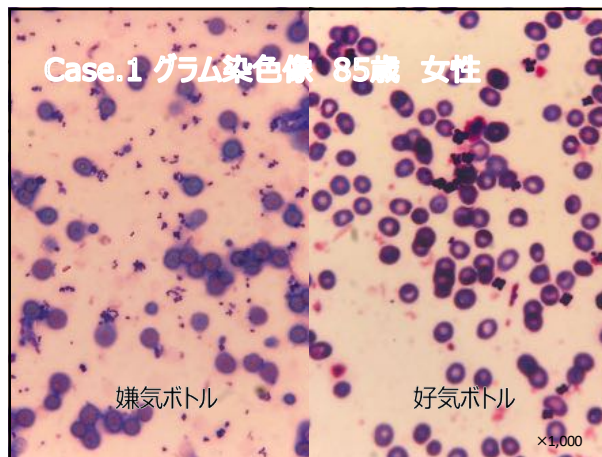


Case.1

血 培



Case.1 グラム染色像 85歳 女性



Case.2

①菌は何？

グラム陽性球菌？
クラスター形成？
フィブリン形成？

→*S. aureus*?



Case.2

②感染症か？

2セット4本 血液培養陽性

菌血症？敗血症？



Case.1

③抗菌薬どーする？

CEZ
±
抗MRSA薬

Case.1

- ◆ 患者：85歳 女性 体重45kg
- ◆ 主訴：仙骨部の潰瘍
- ◆ 既往歴：高尿酸血症，認知症，甲状腺機能低下症
- ◆ 現病歴：両側臀部蜂窩織炎，仙骨部褥瘡
- ◆ 生活歴：長期療養型施設入所
- ◆ 来院時所見：黒色壊死 35x25 mm
紅斑 80x52 mm
- ◆ 抗菌薬：TAZ/PIPC 4.5g x2

Case.1

◆ Labo Data :

WBC	NE%	Ly%	RBC	Hb	AST	ALT	LD	ALP	Γ-GTP
8100 /μL	79.8%	14.1%	4.69 ×10 ⁶ /μL	14.0 g/dL	49 IU/L	28 IU/L	214 IU/L	216 IU/L	22 IU/L
T-BIL	ChE	BUN	CRE	UA	Na	K	Cl	eGFR	CRP
0.6 mg/dL	232 IU/L	3.9 mg/dL	0.64 mg/dL	1.3 mg/dL	144 mEq/L	2.3 mEq/L	108 mEq/L	65.27 mL/min /1.73m ²	0.455 mg/dL

Case.1

◆ 微生物学的検査：

9/11 褥瘡部位・血液培養提出

9/13 褥瘡部位・血液培養 両方からMRSA検出

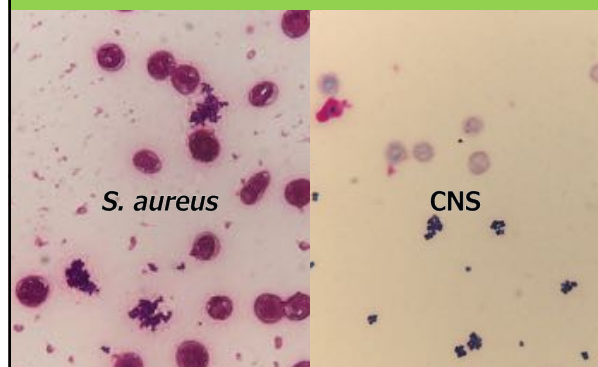
◆ 薬剤感受性：

PCG	ABPC	ABPC /SBT	CEZ	IPM	GM	ABK	MINO	EM
>8	>2	≤8	16	2	≤2	≤1	≤2	>4
R	R	R	R	R	S	S	S	R
CLDM	LVFX	VCM	TEIC	DAP	LZD	FOM	ST	RFP
≤0.5	>4	1	≤2	≤0.25	2	≤4	≤1	≤0.5
R	R	S	S	S	S	S	S	S

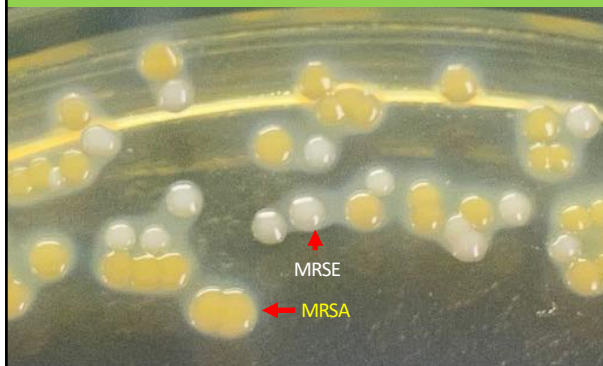
Case.1

- ◆ 検査データからは，
褥瘡由来での菌血症（敗血症までは至っていない）

Case.1



Case.1



Case.1 CA-MRSAとHA-MRSA

市中MRSA : CA-MRSA (community-associated MRSA)
医療関連MRSA : HA-MRSA (healthcare-associated MRSA)

CA-MRSA

- ・外来から分離、入院後48h以内
- ・由来患者にMRSA歴がない
- ・由来患者に1年間で施設歴、透析歴、手術歴がない
- ・由来患者にカテーテルなどの貫通がない

	CA-MRSA	HA-MRSA
SCCmec遺伝子	IV・V	I・II・III
PVL遺伝子	高頻度	低頻度
感染者	小児・若年	患者・医療職員
感受性	βラクタム系以外は感受性	多剤耐性



JR Sapporo Hosp.

Case.1

8/27 転院. TAZ/PIPC 4.5 g x2継続
9/2 TAZ/PIPC 投与終了
9/11 紅斑・熱感, 黄色壊死
褥瘡部位, 血液培養提出
TAZ/PIPC 4.5 g x2再開
9/13 血培・褥瘡部位よりMRSA検出
整形外科受診, 骨髓炎の診断



JR Sapporo Hosp.

Case.1

③抗菌薬選択・投与量は?

CCr 40.13 mL/min

VCM 初日 1000 mg x2
2日目以降 800 mg x1
+
MEPM 1 g x2



JR Sapporo Hosp.

Case.1

薬 疹

9/26 上肢に淡い紅斑出現



JR Sapporo Hosp.

Case.1

③抗菌薬選択・投与量は?

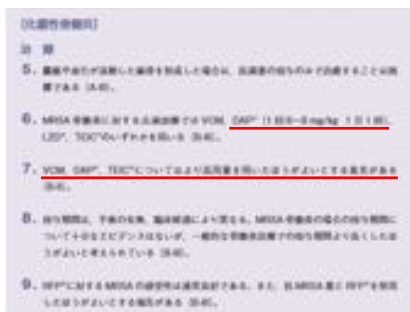
CCr 38.14 mL/min

DAP 250 mg/body x1
(6 mg/kg/day)



JR Sapporo Hosp.

Case.1 DAPの投与方法



MRSA感染症の治療ガイドライン 改訂版2019より

JR Sapporo Hosp.

Case.1 DAPの投与方法

人工物周囲感染を含めた骨髄炎治療

< 6 mg/kg/dayで約75%

> 6 mg/kg/dayで60~96%

用量依存性に治療効果が高くなる可能性が報告されている。

ただし、10 mg/kg/day投与の有効性は十分に示されておらず、高用量投与はCK上昇リスクが高くなるため、より慎重に経過を観察する必要がある。

MRSA感染症の治療ガイドライン 改訂版2019より

JR Sapporo Hosp.

Case.1

9/27 DAP 250 mg/body開始

JR Sapporo Hosp.

Case.1

9/30 NPWT(陰圧閉鎖療法)開始

JR Sapporo Hosp.

Case.1

また
薬疹

10/1 背部に紅斑出現

前部にはないので汗疹の疑い
アンテベート軟膏®で改善傾向

10/3 前胸部、腹部、四肢にも拡大

JR Sapporo Hosp.

Case.1

③抗菌薬選択・投与量は?

CCr 28.33 mL/min

LZD 600 mg/body x1

JR Sapporo Hosp.

LZDの投与方法 Case.1 (血小板減少の予測因子)

◆ Ccr < 60 mL/min BUN > 23 mg/dL

Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Sigemi A, Yaji K, et al: Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. Int J Antimicrob Agents 2009;33:98-9

◆ (mg/kg/day)の上昇 SCrの上昇

小児患者と同様に, LZDの1日量は成人も体重で調整する

B. Natsumoto, K. Yokota, F. Omata, K. Furukawa: Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. Infection 2014;42:1007-1012

JR Sapporo Hosp.

Case.1

10/4 LZD 600 mg/body 開始

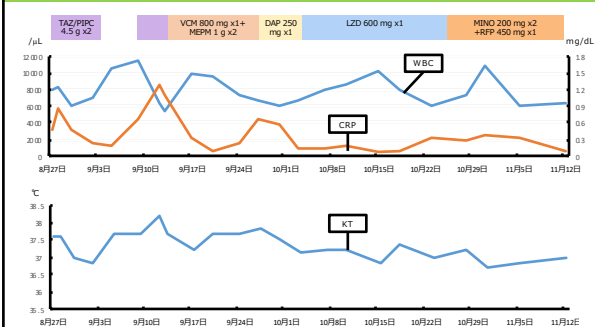
10/9 紅斑改善

10/26 MINO 200 mg 2x+
RFP 450 mg x1へ変更

JR Sapporo Hosp.

JR Sapporo Hosp.

Case.1



JR Sapporo Hosp.

腎機能低下患者は？

慢性腎臓病(CKD)	1300万人
治療対象CKD	500万人
受診したCKD患者	30万人/年
透析患者	33.4万人

JR Sapporo Hosp.

JR Sapporo Hosp.

腎機能の評価

- ◆ 血清クレアチン(mg/dL)
- ◆ 日本人向け標準化eGFRcreat (mL/min/1.73m²)
- ◆ 日本人向け個別eGFRcreat(mL/min)
- ◆ CG式(Cockcroft-Gault)による推算CCr(mL/min)
- ◆ シスタチンCを用いたeGFRcys(mL/min)

JR Sapporo Hosp.

CKD評価基準としての
標準化eGFR(mL/min/1.73m²)
と
薬剤投与と設計のための
個別eGFR(mL/min)

JR Sapporo Hosp.

JR Sapporo Hosp.

腎排泄性の抗菌薬

◆ β -ラクタム薬などの抗菌薬

- 腎障害を起こす場合は、たいていはアレルギー性の間質性腎炎である。
- 投与量に対応して腎機能が悪化するわけではない。
- 対応法は薬の減量ではなく中止である（アレルギー性だから）

◆ アミノグリコシド系、グリコペプチド系

- 腎排泄性の抗菌薬で用量依存性である中毒性腎症である
- 両者を全身に使用する場合（バソの経口などは別）、必ず血中濃度を測らなければならない。

薬剤性腎障害



近年高齢化やCKD患者の増加などの要因もあり、抗菌薬投与による腎障害が重要な問題になりつつある。特に、アミノグリコシド系抗菌薬、グリコペプチド系薬（バンコマイシン塩酸塩）による腎障害が重要である。CKD患者への抗菌薬投与時には、腎機能に応じて投与量の減量または投与間隔の延長による調節を行う。アミノグリコシド系抗菌薬やバンコマイシン塩酸塩による腎障害は「用量依存性」と考えられ、トラフ値との関連性が指摘されている。腎機能に応じた投与法の設定が求められており、アミノグリコシド系抗菌薬、グリコペプチド系薬を投与する場合は治療薬モニタリング（TDM）によるトラフ値測定を行うことが望ましい。

薬剤性腎障害診療ガイドライン2016より

VCMの投与方法

VCM

PK/PD

1. 臨床および薬理学的効果を予測する指標として、Area under the plasma concentration time curve (AUC)/最小殺菌濃度 (MIC) が報告されているが、実臨床ではトラフ値をAUCの代替指標とする (B-4)。

2. 副作用の指標としてトラフ値がある (B-4)。

TDMの方法

3. 腎機能正常で1日2回投与の場合、定常状態に達していると考えられる4~5回投与後（3日目）に最初のTDMを行う (B-4)。

4. トラフ値測定に際しては投与前30分以内に採血を実施する。

TDMの目標値 (表15)

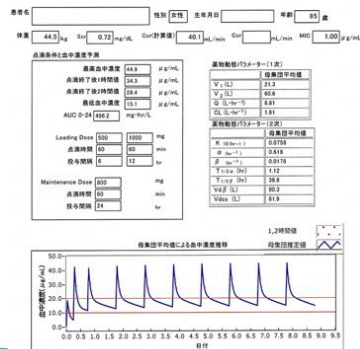
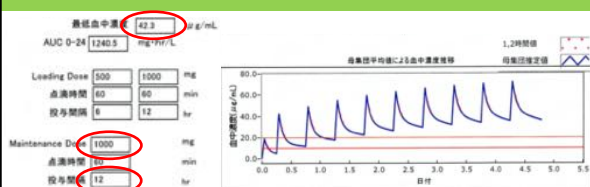
5. 初回目標トラフ値は10~15 $\mu\text{g/mL}$ に設定する (B-4)。

6. 効果不良例や毒性性感染症で、TDM目標値に比べて15~20 $\mu\text{g/mL}$ を目標とした投与設計を行う (B-4)。

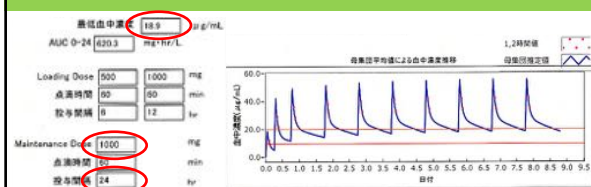
7. トラフ値20 $\mu\text{g/mL}$ 以上の場合は、腎毒性の発症が濃厚となる (B-4)。

MRSA感染症の治療ガイドライン 改訂版2019より

Case.1 VCMの投与方法

Case.1 VCMの投与方法
(一般的な投与量)

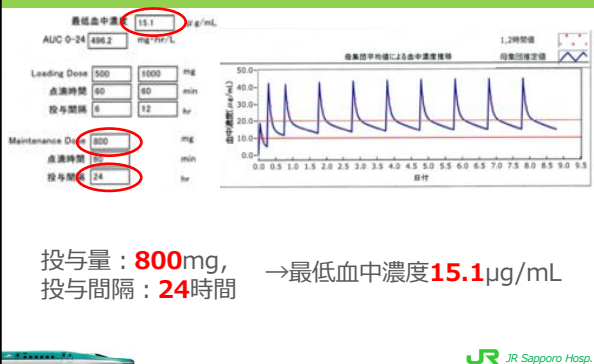
投与量：1000mg, 投与前30分 → 最低血中濃度42.3 $\mu\text{g/mL}$
投与間隔：12時間

Case.1 VCMの投与方法
(攻めた投与量・理想?)

投与量：1000mg, 投与前30分 → 最低血中濃度18.9 $\mu\text{g/mL}$
投与間隔：24時間

VCMの投与方法 (今回の場合)

Case.1



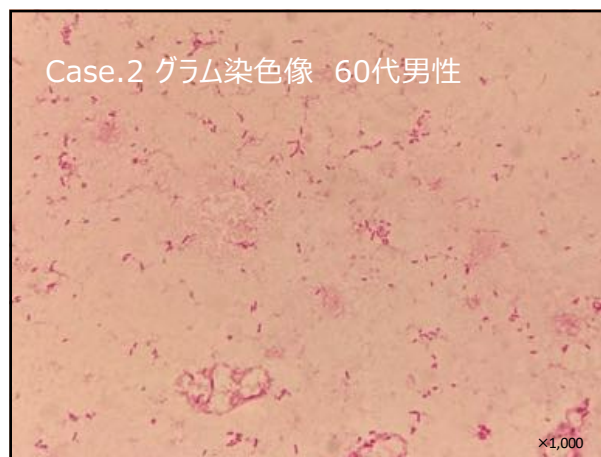
まとめ

- eGFR(mL/min/1.73m²)は薬剤の投与設計には使用しない
- 腎機能の推算式を使用する場合には、**肥満**、**サルコペニア**症例に注意
- VCMは必ずTDMを行う

Case.2

胆汁

Case.2 グラム染色像 60代男性



Case.2

①菌は何?

胆汁培養だし…

腸内細菌科細菌?
非発酵グラム陰性桿菌?

Case.2

②感染症か?

胆汁培養だし…

胆管炎?
胆嚢炎?

Case.2

③抗菌薬どーする？

腸内細菌科細菌 →

E. coli ?*Klebsiella* sp ?非発酵グラム陰性桿菌 → *P. aeruginosa* ?

JR Sapporo Hosp.

Case.2

③抗菌薬どーする？

腸内細菌科細菌？
グラム陰性(球?)桿菌？
非発酵グラム陰性桿菌？

市中：PEK

*P. mirabilis**E. coli**K. pneumoniae*

院内：SPACE

*S. marcescens**P. aeruginosa**Acinetobacter* sp*Citrobacter* sp*Enterobacter* sp

JR Sapporo Hosp.

Case.2

③抗菌薬どーする？

市中：PEK

*P. mirabilis**E. coli**K. pneumoniae*

院内：SPACE

*S. marcescens**P. aeruginosa**Acinetobacter* sp*Citrobacter* sp*Enterobacter* sp

CEZ, CMZ, MEPM

CZOP, MEPM, TAZ /PIPC

JR Sapporo Hosp.

Case.2

- ◆ 患者：60歳代男性
- ◆ 主訴：発熱，上腹部痛
- ◆ 既往歴：糖尿病，高血圧
- ◆ 現病歴：1ヶ月前に胆嚢炎保存治療，胆嚢摘出目的で当院受診
- ◆ 生活歴：特記事項なし
- ◆ 来院時所見：X-P NP，呼吸機能 正常範囲，
- ◆ 抗菌薬：LVFX500mg内服

JR Sapporo Hosp.

Case.2

- ◆ 画像所見：胆嚢肥大および胆嚢壁肥圧が見られ胆嚢炎と考えられる。また胆嚢内に結石が認められる。

◆ Labo Data：7月11日

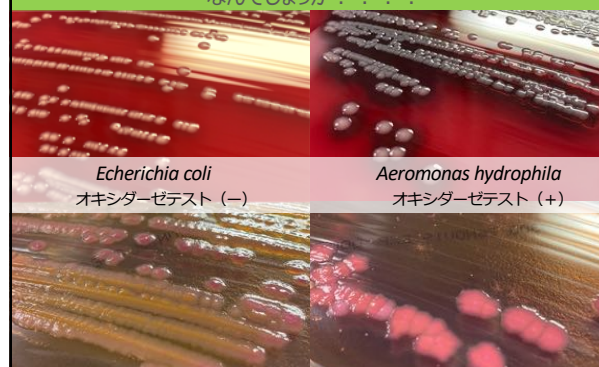
WBC	NE%	Ly%	RBC	Hb	AST	ALT	LD	ALP	Γ-GTP
11,900 /μL	81.4%	14.5%	4.22 ×10 ⁶ / μL	12.3 g/dL	1109 IU/L	932 IU/L	1390 IU/L	331 IU/L	112 IU/L
T-BIL	ChE	BUN	CRE	UA	Na	K	CL	eGFR	CRP
1.7 mg/dL	210 IU/L	8.3 mg/dL	0.63 mg/dL	3.6 mg/dL	144 mEq/L	2.7 mEq/L	109 mEq/L	72.37 mL/min/ 1.73m ²	6.303 mg/dL

JR Sapporo Hosp.

Case.2

さて，コロニー画像です。

なんでしょう？？？



Case.2

- ◆ 微生物学的検査 : *Aeromonas hydrophila*
- ◆ 薬剤感受性 :

ABCP	PIPC	ABCP/ SBT	TAZ/ PIPC	CEZ	CTM	CCL	CFPN
>16 —	≤8 —	16 I	16 S	16 I	≤8 —	>16 —	≤0.25 —
CTX	CTRX	CAZ	CFPM	CMZ	FMOX	IPM	MEPM
≤1 S	≤1 S	≤4 S	≤2 S	≤8 —	≤8 —	≤1 —	≤1 —
AZT	AMK	GM	MINO	LVFX	SBT/ CPZ	FOM	ST
≤4 S	8 S	4 S	≤2 —	≤0.5 S	≤16 —	≤4 —	≤2 S



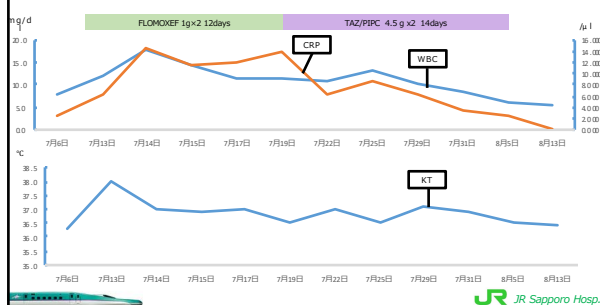
Case.2

- ③抗菌薬どうする？
- 術後感染予防抗菌薬にFMOXを使用
→微生物検査結果から・・・
- FMOXを継続使用
CRP上昇
AmpCを考慮してTAZ/PIPCへ変更



Case.2

經過：7月12日腹腔鏡下膽囊摘出手術



Case.2

- ◆ 術後予防抗菌薬：Flomoxef
- ◆ 培養：Aeromonas hydrophila
- ◆ 薬剤感受性結果：FMOX MIC ≤8（判定なし）
- ◆ 経過観察で良さそうだけど（同定当初）、アンチバイオグラムは確認しようかな・・・



Case.2

アンチバイオグ

Escherichia coli	Parvitas (Enteric) agglutinans
Pseudomonas aeruginosa	Proteus mirabilis (ESLs)
Klebsiella pneumoniae	Providencia rettgeri
Escherichia coli (ESL)	Acinetobacter (woffii)
Enterobacter cloacae	Citrobacter amalonatus
Streptococcus mitis	Enterobacter species
Klebsiella oxytoca	Enterobacter horagae
Citrobacter freundii	Cronobacter sakazaki
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes	Shigella dysenteriae (ESL)
Acinetobacter baumannii/haemolyticus	Proteus species
Proteus vulgaris	Vibrio furnissii
Citrobacter koseri	Acinetobacter species
Pseudomonas fluorescens/putida	Alcaligenes species
Serratia marcescens	Deinobacterium indologenes
Burkholderia cepacia	Shigella flexneri
Citrobacter species	Enterobacter aerogenes (GRE)
Citrobacter murliniae	Shigella sonnei

入院)

全然エロモナス
検出されてないな・・・



Case.2

アンチバイオグラム

(2018年 腹腔内検体 腸内細菌科細菌 n=22)

ABCP	PIPC	ABCP/ SBT	TAZ/ PIPC	CEZ	CTM	CCL	CFPN
36.4	72.7	54.5	95.5	50	59.1	54.5	89.5
CTX	CTRX	CAZ	CFPM	CMZ	FMOX	IPM	MEPM
77.3	72.7	77.3	90.9	72.7	72.7	100	100
AZT	AMK	GM	MINO	LVFX	SBT/ CPZ	FOM	ST
77.3	100	95.5	86.4	86.4	90.9	50	95.5



Case.2 *Aeromonas hydrophila*

微生物学

- ◆ 通性嫌気性グラム陰性桿菌，オキシダーゼ陽性，ブドウ糖を発酵，血液寒天培地でβ溶血，発育は0-42℃で可能。
- ◆ 形態 1.0~3.5×0.3~1.0μm
(大腸菌は2~6×1.1~1.5μm)
- ◆ 主に淡水，衛生状態の悪い河川部や海水に広く常在。
- ◆ 恒温動物・変温動物（魚，爬虫類，両生類，ヒト）に様々な症状を呈する。

Case.2 *Aeromonas hydrophila*

病原性

- ◆ 菌血症または敗血症，壊死性筋膜炎，眼感染症，骨髓炎，髄膜炎，溺水後の肺炎，骨盤内膿瘍，中耳炎，膀胱炎，心内膜炎，腹膜炎，胆管炎，関節感染症の報告がある。
- ◆ 創部感染では*A. hydrophila*，*A. veronii*，*A. schubertii*，膀胱炎は*A. caviae*，脾膿瘍と肝硬変患者の敗血症性ショックでは*A. trota*が重要である。

Case.2 *Aeromonas hydrophila*

治療

- ◆ 染色体上にAmpC遺伝子を持つ。
- ◆ 一般的にペニシリン，アンピシリンに耐性で，ST，フルオキノロン，第二・第三世代セファロスポリン，アミノグリコシド，カルバペネム，テトラサイクリンに感受性がある。

Case.2 *Aeromonas hydrophila*

臨床

- ◆ 下痢症は自制内で改善するが，重症例や免疫不全者の下痢の場合に抗菌薬が有効な場合がある。
- ◆ 創部感染症や菌血症の場合には抗菌薬治療が適応。
- ◆ 菌種名・感受性がわかるまでの抗菌薬は，フルオキノロン，第三世代セファロスポリン，ST合剤が有効。アンピシリンや第一世代セファロスポリンは不適切である。一般的に下痢は3日，創部感染は7-10日，菌血症では2週間（確立されてはいない）。



Case.2 胆道感染症

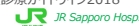
- ◆ 胆汁は通常無菌だが，非胆道手術患者の16%，急性胆嚢炎患者の72%，慢性胆嚢炎患者の44%，胆道閉塞患者の50%で胆汁培養が陽性となる。また，黄疸を伴う総胆管結石患者の90%で胆汁から菌が検出される。
- ◆ 胆道感染症患者では，胆汁と血液からの微生物分離頻度が同様な傾向を示す。



Case.2 胆道感染症の原因菌

胆汁	菌名	血液（市中感染）	血液（医療関連感染）
31~34%	<i>E. coli</i>	35~62%	23%
9~20%	<i>Klebsiella spp.</i>	12~28%	16%
0.5~19%	<i>Pseudomonas spp.</i>	4~14%	17%
5~9%	<i>Enterobacter spp.</i>	2~7%	7%
N D	<i>Acinetobacter spp.</i>	3%	7%
N D	<i>Citrobacter spp.</i>	2~6%	5%
3~34%	<i>Enterococcus spp.</i>	10~23%	20%
2~10%	<i>Streptococcus spp.</i>	6~9%	5%
0~3.6%	<i>Staphylococcus spp.</i>	2%	4%
4~20%	嫌気性菌	1%	2%
N D	その他	17%	11%

急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018



Case.2 急性胆管炎重症度判定

急性胆管炎重症度判定基準
重症急性胆管炎 (Grade III)
急性胆管炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は「重症」である。
・意識障害 (ドーパミン $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ 、もしくはノルアドレナリンの使用)
・中枢神経障害 (重篤障害)
・呼吸機能障害 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ≤ 300)
・腎機能障害 (正尿、もしくは $\text{Cr} > 2.0 \text{ mg/dL}$)
・肝機能障害 ($\text{PT-INR} > 1.5$)
・血液凝固異常 (血小板 $< 10 \text{ 万/mm}^3$)
中等症急性胆管炎 (Grade II)
初診時に、以下の項目のうち2つ該当するものがある場合は「中等症」とする。
・WBC $> 12,000$ 、or $< 4,000/\text{mm}^3$
・発熱 (体温 $\geq 39^\circ\text{C}$)
・黄疸 (75 歳以上)
・薬物 (総ビリルビン $\geq 5 \text{ mg/dL}$)
・アルブミン ($< \text{健康値下限} \times 0.73 \text{ g/dL}$)
上記の項目に該当しないが、初期治療に反応しなかった急性胆管炎も「中等症」とする。
軽症急性胆管炎 (Grade I)
急性胆管炎のうち、「中等症」「重症」の基準を満たさないものを「軽症」とする。

注1) 肝臓病、慢性腎不全、抗凝固療法中の患者については別途参照。
 注2) 急性胆管炎と診断後、診断から24時間以内、および24～48時間のいずれかの時間内で、重症度判定基準を伴って重症化を繰り返す場合は「重症」とする。

JR Sapporo Hosp.

Case.2 抗菌薬の選択

- ◆ 市中発症の重症胆管炎および急性胆管炎、医療関連急性胆管炎および胆管炎では、抗緑膿菌作用薬を初期治療として使用する事が推奨される。
- ◆ 市中発症の重症胆管炎および急性胆管炎の起炎菌として、腸球菌は重要な微生物である。培養・同定・薬剤感受性の結果が判明するまでは、国内においてはバンコマイシンの併用が推奨される。

JR Sapporo Hosp.

Case.2 抗菌薬の選択

- ◆ *Bacteroides* spp.や*Clostridium* spp.等の嫌気性菌に対して効果を有するMNZの静脈注射が推奨薬としてあげられている。一方、CLDMは耐性率上昇が問題となり、推奨薬にはなっていない。初期治療における抗菌薬選択は各施設や地域のアンチバイオグラムを把握しておくことが望ましい。

JR Sapporo Hosp.

Case.2 まとめ

- *Aeromonas hydrophila*による胆管炎
- 表現型にAmpCは確認できないが、染色体上にAmpC保有を考慮した抗菌薬の投与
- まれ菌または検出が少ない菌に対応できるアンチバイオグラムの工夫

JR Sapporo Hosp.