〈症例報告〉

上部消化管の内科的処置後に環境菌由来グラム陰性桿菌による 菌血症を認めた2症例

濱田 洋平¹⁾・草場 耕二²⁾・曲渕 裕樹¹⁾・金子ゆかり¹⁾
永田 正喜¹⁾・福岡 麻美³⁾・永沢 善三²⁾・青木 洋介¹⁾

Two Cases of Nosocomial Gram-Negative Bacteremia Following Upper Gastrointestinal Procedures

Yohei HAMADA¹⁾, Koji KUSABA²⁾, Hiroki MAGARIFUCHI¹⁾, Yukari KANEKO¹⁾,
Masaki NAGATA¹⁾, Mami FUKUOKA³⁾, Zenzo NAGASAWA²⁾ and Yosuke AOKI¹⁾

¹⁾ Division of Infectious Disease and Hospital Epidemiology, ²⁾ Department of Clinical Laboratory, Saga University Hospital,
³⁾ Division of Infection Control and Prevention, Saga Prefectural Hospital Koseikan

(2012年9月12日 受付・2012年11月28日 受理)

要 旨

上部消化管の内科的処置後に環境菌由来グラム陰性桿菌による菌血症を認めた2症例を経験した。症例1は頸部食道癌患者で胃管の挿入手技後に *Enterobacter cloacae* による菌血症を認めた。症例2は食道静脈瘤に対して内視鏡的静脈瘤結紮術および内視鏡的硬化療法の施行後に、それぞれ *E. cloacae*, *Asaia lannensis* による菌血症の2エピソードを認めた。上部消化管の内科的処置後に発熱や悪寒戦慄、血圧低下といった患者状態を認めたとき、真の菌血症を疑い血液培養を確実に採取した上で、抗菌薬の投与を検討する必要があると考えられた。

Key words : グラム陰性桿菌, 菌血症, 免疫抑制, 上部消化管内視鏡検査

はじめに

菌血症は一過性、間欠性、持続性の菌血症に分類されるが、上部消化管内視鏡検査においては常在菌の生息する粘膜表面への物理的圧力による一過性の菌血症が生じるとされている¹⁾。今回、上部消化管の内科的処置後に環境菌由来グラム陰性菌による菌血症を認めた2症例(3エピソード)を経験した。臨床で施行される頻度の高い上部消化管内視鏡検査で感染予防薬を全例に投与する必要はないが、患者状態に応じた抗菌薬投与の必要性および投与する場合の抗菌薬について、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：55歳、女性

既往歴：2005年胸部食道癌(Ut-Mt, T3, N3, M0,

StageIII), 病変が左心房、大動脈、左主気管支に接しており手術療法は周囲臓器損傷の恐れがあったため、化学放射線療法を施行されたところCRが得られ、以降経過観察となっていた。

内服薬：ランソプラゾール、塩酸グラニセトロン

現病歴：2011年7月に咽頭痛と嚥下障害を主訴に当院消化器外科を受診した。上部消化管内視鏡検査で頸部食道に潰瘍性病変を指摘され、頸部食道癌(T2, N0, M0, StageIIA, 新規原発巣)と診断されたが、手術に対する拒否が強く化学放射線療法目的に入院となった。

入院後経過：腫瘍による狭窄が高度であったため、治療に先立ち入院10日目より経鼻経管栄養が開始された。第18病日より放射線療法(外照射, 2 Gy/day, 計60 Gy), 第22病日より化学療法(fluorouracil (70 mg/m²), Day1-4, 29-32, cisplatin (700 mg/m²), Day1, 4)が開始されたが、第33病日に経鼻胃管の閉塞を認め、ガイドワイヤーによる開通や透視下の再挿入を試みるも通過することはできなかった。その翌日に悪寒戦慄を伴

佐賀大学医学部附属病院 ¹⁾感染制御部, ²⁾検査部, ³⁾佐賀県立病院好生館感染制御部

う発熱と血圧低下を認め、主治医にて ampicillin/sulbactam (ABPC/STB) 1.5 g × 2 の投与が開始された。その際採取された血液培養からグラム陰性桿菌(図 1)が検出された。 tobramycin (TOB) 120 mg × 1 の投与へ変更し、速やかな臨床的改善を認めた。グラム陰性桿菌は *Enterobacter cloacae* と同定されたため、ceftriaxone (CTRX) 2 g × 1 に変更し合計 14 日間の治療で軽快を認めた。

症例 2 : 64 歳, 男性

既往歴 : 肝内結石症(胆嚢摘出術・肝部分切除術後), C 型肝硬変, 食道静脈瘤

図 1 血液培養グラム染色所見(症例 1 ; グラム陰性桿菌)

内服薬 : ファモチジン, スピロノラクトン

現病歴 : 2003 年に食道静脈瘤に対して内視鏡的静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation: EVL), 内視鏡的硬化療法(endoscopic injection sclerotherapy: EIS)による治療歴あり。2006 年 6 月の上部消化管内視鏡検査にて食道静脈瘤の再発(Lm, F2, Cb, RC3(RWM))を指摘されたため, EVL, EIS 目的に入院となった。

入院後経過(図 2) : 食道静脈瘤に対して第 4 病日に EVL を施行された。術当日および翌日には主治医により ABPC/STB 1.5 g × 2 が投与された。第 6 病日に悪寒戦慄を伴う発熱を認め、その際採取された血液培養からグラム陰性桿菌が検出され, ceftazidime (CZOP) 1 g × 3 の投与で速やかな解熱を認めた。このグラム陰性桿菌は *E. cloacae* と同定され, CZOP は第 13 病日まで投与が行われた。第 14 病日に食道静脈瘤の残存病変に対して EIS が施行された。EVL の時と同様に術当日および翌日には ABPC/STB 1.5 g × 2 の投与が行われた。第 16 病日より 37℃ 台の発熱を認め、主治医にて CZOP 1 g × 3 の投与が再開されたが、この時点での血液培養は陰性であった。その後も発熱が持続したため、第 18 病日に再度血液培養を施行されたところグラム陰性桿菌(図 3)が検出されたが、Vitek 2(シスメックス・バイオメリユー社)による phenotype 解析では菌種の同定には至らなかった。薬剤感受性試験の結果に基づき imipenem/cilastatin (IPM/CS) 0.5 g × 4 + TOB 180 mg × 1 を 14 日

図 2 臨床経過(症例 2)

内視鏡的静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation: EVL), 内視鏡的硬化療法(endoscopic injection sclerotherapy: EIS)
 ABPC/STB: ampicillin/sulbactam, CZOP: ceftazidime, IPM/CS: imipenem/cilastatin, TOB: tobramycin.
 MIC 値は微量液体希釈法により測定した。

図3 血液培養グラム染色所見(症例2, 2回目の血液培養陽性; グラム陰性桿菌)

間投与し軽快を認めた。

今回 2011 年 11 月に本保存株について, 16S rRNA 遺伝子の 8UA と 1485B をプライマーとして用い PCR による菌種同定を施行した²⁾。塩基配列の pairwise nucleotide similarity^{3,4)} を解析したところ, 本菌株は *Asaia lannensis* の type strain BCC15733⁵⁾ と 100% の一致を認めた。

考 察

常在菌叢の存在する粘膜への物理的圧力により一過性の菌血症が生じることが知られているが¹⁾, 上部消化管内視鏡検査における様々な手技によっても一過性の菌血症が生じるとされており, その頻度は上部消化管内視鏡検査で 0~8%⁶⁾, 内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR), 内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD), EVL, EIS, 内視鏡的逆行性膵胆管造影法(endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP)ではそれぞれ 5.3%, 2~4.3%, 0~52%, 1~25%, 6.4~18%とされ^{6~9)}, 血液培養で最も頻繁に検出される微生物は Viridans streptococci である⁶⁾。

一方で, 日常生活における歯磨き, 爪楊枝の使用, 食物の咀嚼においても一過性の菌血症が生じるとされており, これらの菌血症の発症率はそれぞれ 20~68%, 20~40%, 7~51%と上記内視鏡検査に伴う菌血症の発症率よりも高い⁶⁾。このため, 上部消化管内視鏡検査における予防的抗菌薬の投与は一般化されていない。

しかし, 今回の 2 症例はいずれも上部消化管の内科的処置を契機としてグラム陰性菌による菌血症を来したと考えられる。*E. cloacae* は腸内細菌科に属する菌であるが, 入院患者の臨床検体から分離されても定着菌である場合が多いと言われている^{10,11)}。しかしながら, 本菌は院内環境に生息する菌であり, 過去に血液透析ユニ

ットの汚染を介した血流感染や¹¹⁾, 加湿器内蒸留水あるいは熱傷ユニット環境を汚染源とする血流感染の outbreak も報告されている^{12,13)}。

症例 1 はプロトンポンプ阻害剤内服により胃内 pH が上昇していたことが考えられるが, これは上部消化管における腸内細菌の定着因子となることや, 化学放射線療法による食道粘膜障害や細胞性免疫障害を考慮すると¹⁴⁾, 食道に定着していた *Enterobacter* がガイドワイヤーを用いた手技により食道粘膜から血中に流入した可能性が十分に考えられる。症例 2 の発症背景には症例 1 と同様にヒスタミン H2 阻害剤を内服していたことによる胃酸濃度の低下に加えて, 肝硬変による免疫障害があると考えられた。肝硬変患者においては細胞性免疫, 液性免疫両者の障害が生じると同時に網内系機能低下, 補体 C3 産生低下のため細菌の排除機能が障害される。加えて, グラム陰性桿菌に対する IgM 抗体を介した殺菌能が低下することも知られており¹⁵⁾, 菌血症の発症リスクであったと考えられる。いずれの症例も誤嚥による肺炎など他にグラム陰性桿菌の感染巣を示唆する所見は認めず, 消化管粘膜を侵入門戸とした菌血症が最も疑われた。

Asaia 属は山田らによって熱帯植物から初めて分離され¹⁶⁾, 他にもユリ科の植物や蚊の消化管, 発酵させた餅米などからの分離例が報告されている¹⁷⁾。ヒトでは院内における血流感染の報告例があり, 院内環境にも生息していることが示唆されているが, これまでその汚染源が特定されたものはない^{17,18)}。症例 2 の *Asaia* 菌血症が, 内視鏡施行中に検査環境から伝播されたものか, あるいは患者の口腔咽頭に本菌が定着していたかは不明である。しかし, 当院では全ての消化器内視鏡の洗浄・消毒は資格認定を受けた内視鏡検査技師により一元管理されており, ICT ラウンドによる内視鏡汚染調査でも, チャンネル内を含め病原菌が検出されたことはないため, 消化器内視鏡というデバイスを介して血流感染に至った可能性は低いと考えている。なお, 症例 2 の二回目の菌血症の原因菌が 16S rRNA 解析により *A. lannensis* と同定されたのは実際の診療時期から 5 年を経過した時点であるため, 今回は本菌を対象とした内視鏡環境の遺伝子学的細菌検査は施行していない。

検査後に発熱や悪寒戦慄, 血圧低下といった患者状態を認めたとき, これらの症状は急性消化管出血や術後侵襲に伴うものとして説明しうる場合もあるが, この 2 症例のように上部消化管の内科的処置を契機として真の菌血症を来すことがあるため十分な注意が必要である。重要なことは菌血症に対する診断アプローチとして血液培養を確実に採取した上で, 抗菌薬の投与を検討することである。その場合, まず最も頻度が高いとされる *Streptococcus* 属菌や大腸菌, クレブシエラを抗菌スペク

トルに含む抗菌薬が推奨されるが、患者状態が重症である場合や最近の抗菌薬投与歴がある場合は環境に生息するブドウ糖非発酵菌を抗菌スペクトルに含む必要があると考えられた。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 1) Seifert H: The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of blood-stream infections. Clin Infect Dis 2009; 48: S238-45.
- 2) 大楠清文, 江崎孝行: 感染症診断における遺伝子解析技術の適応. 日臨徴誌 2008; 18(3): 163-76.
- 3) Chun J, Lee JH, Jung Y, Kim M, Kim S, Kim BK, *et al.*: EzTaxon: a web-based tool for the identification of prokaryotes based on 16S ribosomal RNA sequences. Int J Syst Evol Microbiol 2007; 57: 2259-61.
- 4) EzTaxon server 2.1 [Internet]. Jongsik Chun; c2007-10. Available from: <http://147.47.212.35:8080/index.jsp>
- 5) Malimas T, Yukphan P, Takahashi M, Kaneyasu M, Potacharoen W, Tanasupawat S, *et al.*: *Asaia lannaensis* sp. nov., a new acetic acid bacterium in the *Alphaproteobacteria*. Biosci Biotechnol Biochem 2008; 72(3): 666-71.
- 6) ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, Banerjee S, Shen B, Baron TH, Nelson DB, Anderson MA, *et al.*: Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. Gastrointest Endosc 2008; 67(6): 791-8.
- 7) Itaba S, Iboshi Y, Nakamura K, Ogino H, Sumida Y, Aso A, *et al.*: Low-frequency of bacteremia after endoscopic submucosal dissection of the stomach. Dig Endosc 2011; 23: 69-72.
- 8) Kato M, Kaise M, Obata T, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, *et al.*: Bacteremia and endotoxemia after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasma: pilot study. Gastric Cancer 2012; 15(1): 15-20.
- 9) Lee TH, Hsueh PR, Yeh WC, Wang HP, Wang TH, Lin JT: Low frequency of bacteremia after endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc 2000; 52(2): 223-5.
- 10) 吉田真一: 腸内細菌科の細菌. 吉田真一, 柳 雄介, 吉開泰信編, 戸田新細菌学第 33 版, 南山堂, 東京, 2007, p. 531-62.
- 11) Cunha BA, Theodoris AC, Yannelli B: *Enterobacter cloacae* graft infection/bacteremia in a hemodialysis patient. Am J Infect Control 2000; 28: 181-3.
- 12) Wang CC, Chu ML, Ho LJ, Hwang RC: Analysis of plasmid pattern in pediatric intensive care unit outbreaks of nosocomial infection due to *Enterobacter cloacae*. J Hosp Infect 1991; 19: 33-40.
- 13) Mayhall CG, Lamb VA, Gayle WE, Haynes BW Jr.: *Enterobacter cloacae* septicemia in a burn center: epidemiology and control of an outbreak. J Infect Dis 1979; 139: 166-71.
- 14) Black SR, Bonten MM, Weinstein RA: *Enterobacteriaceae*. In: Mayhall CG, ed. Hospital Epidemiology and Infection Control. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004, p. 545-74.
- 15) Johnson DH, Cunha BA: Infections in cirrhosis. Infect Dis Clin North Am 2001; 15(2): 363-71.
- 16) Yamada Y, Katsura K, Kawasaki H, Widyastuti Y, Saono S, Seki T, *et al.*: *Asaia bogorensis* gen. nov., sp. nov., an unusual acetic acid bacterium in the *Alpha-Proteobacteria*. Int J Syst Evol Microbiol 2000; 50: 823-9.
- 17) Juretschko S, Bervers-May TK, Stovall SH: Nosocomial infection with *Asaia lannaensis* in two paediatric patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Med Microbiol 2010; 59: 848-52.
- 18) Abdel-Haq N, Savaşan S, Davis M, Asmar BI, Painter T, Salimnia H: *Asaia lannaensis* bloodstream infection in a child with cancer and bone marrow transplantation. J Med Microbiol 2009; 58: 974-6.

〔連絡先〕〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1
佐賀大学医学部附属病院感染制御部 濱田洋平
E-mail: sh2440@cc.saga-u.ac.jp

Two Cases of Nosocomial Gram-Negative Bacteremia Following Upper Gastrointestinal Procedures

Yohei HAMADA¹⁾, Koji KUSABA²⁾, Hiroki MAGARIFUCHI¹⁾, Yukari KANEKO¹⁾,
Masaki NAGATA¹⁾, Mami FUKUOKA³⁾, Zenzo NAGASAWA²⁾ and Yosuke AOKI¹⁾

¹⁾*Division of Infectious Disease and Hospital Epidemiology, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Saga University Hospital,*

³⁾*Division of Infection Control and Prevention, Saga Prefectural Hospital Koseikan*

Abstract

Two cases of nosocomial Gram-negative bacteremia occurred following upper gastrointestinal procedures.

Case1: a 55-year-old woman with esophageal cancer had undergone wire-guided intraluminal dilation of the esophageal stricture the day before the blood culture. Positive blood culture isolated *Enterobacter cloacae*.

Case 2: a 64-year-old man with liver cirrhosis complicating esophageal varices developed laboratory-confirmed Gram-negative bacteremia twice, each episode being preceded by invasive endoscopic procedure as a treatment for esophageal varices. Positive blood culture isolated *E. cloacae* and *Asaia lannensis*, respectively.

Routine antimicrobial prophylaxis is not warranted in upper GI-tract instrumentation procedures, but development of post-endoscopy nosocomial bacteremia should always be considered in immunocompromised patients.

Key words : gram-negative rods, bacteremia, immunosuppression, gastrointestinal endoscopy