濾胞性リンパ腫治療中に発症した *Achromobacter xylosoxidans* 菌血症に対しtigecyclineを使用し 凝固障害を来たした1例

牧田 英恵 永春 圭規 寺本 麻菜美 別所 裕二 山口 貴則 伊藤 竜吾 川上 恵基

要 旨

88歳、女性。後腹膜の濾胞性リンパ腫による水腎症のため、両側尿管ステント留置され、治療目的に当院転院された。入院中、発熱を認め、尿/血液培養にて*Achromobacter xylosoxidans*を検出した。感受性結果からtigecycline (TGC) を選択した。臨床所見は改善傾向にあったが、TGC投与開始14日目に凝固障害を認めた。経過と凝固検査からTGCによる凝固障害を考え、TGC中止のみで凝固異常は改善した。TGC使用時には凝固系のモニタリングが必要と考えられる。

〔日内会誌 106 : 1626~1631, 2017〕

ポイント

- TGCは広いスペクトラムをもち、多剤耐性菌に対して使用される。
- 肝障害/腎障害患者を中心にTGCによる凝固障害が報告されている。
- TGC関連凝固障害は低fibrinogen血症を来すことが多いが、発症メカニズムは不明である。

Key words tigecycline, *Achromobacter xylosoxidans*, coagulopathy

はじめに

Tigecycline (TGC) はグリシルサイクリン系抗菌薬に属する広いスペクトラムの抗菌活性を示す抗菌薬で、多剤耐性菌を中心に使用される。海外では腎不全あるいは肝不全患者においてTGCにより凝固障害を来たした症例が報告されているが、邦人における凝固障害の詳細は明らかでない。今回、我々はTGC投与により重篤な凝固障害を来たした症例を経験したので報告

する。

症例

患者：88歳、女性。主訴：発熱。現病歴：20XX年9月、左大腿骨転子部骨折を来し、A病院へ入院した。後腹膜腫瘍と尿管圧迫による水腎症を指摘されたため、両側尿管ステントが留置され、後腹膜腫瘍の精査加療目的にB病院へ転院となった。後腹膜腫瘍に対するCTガイド

〔第229回東海地方会（2016/06/26）推薦〕〔受稿2017/01/23、採用2017/04/17〕

厚生連鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科

Case Report : Severe coagulopathy associated with tigecycline for the *Achromobacter xylosoxydans* bacteremia in a patient with follicular lymphoma.

Hanae Makita, Keiki Nagaharu, Manami Teramoto, Yuji Bessho, Takanori Yamaguchi, Ryugo Ito and Keiki Kawakami : Hematology and Oncology, Suzuka General Hospital, Japan.

図1 腹部造影CT
既知の後腹膜腫瘍（矢頭）ならびに両側水腎症（矢印）を認める。

下生検の結果から濾胞性リンパ腫と診断され、R-CVP療法（リツキサン500 mg・シクロホスファミド500 mg・ビンクリスチン1.0 mg・プレドニゾロン30 mg）が1コース実施された。B病院入院中に発熱を認め、尿路感染症の診断でlevofloxacin (LVFX) が処方されていた。引き続き化学療法およびリハビリ目的に当科へ入院となった。

当院入院時、腎/肝機能の障害は認めず、軽度の炎症所見の上昇と細菌尿を認めたが、解熱傾向ではあったため、前医処方のLVFXを継続した。当院入院14日目に39度の熱発と炎症反応高値を認めた。

既往歴：高血圧症。内服薬：LVFX 250 mg, アムロジピンベシル酸塩2.5 mg, アゾセミド30 mg。

身体所見：身長150 cm, 体重39.8 kg, 体温39.0℃。脈拍89/分, 整。血圧148/71 mmHg。呼吸数24/分。SpO₂ 98%（室内気）。感染を示唆する所見は認めず、CVA叩打痛は陰性であった。血液検査所見：赤血球355万/μl, Hb 10.2 g/dl, 白血球14,600/μl, 血小板16万/μl, PT-INR

0.99, APTT 45.2秒, フィブリノゲン432 mg/dl, FDP 7.6 μg/ml, TP 5.3 g/dl, Alb 3.4 g/dl, BUN 34.4 mg/dl, Cr 0.55 mg/dl, 総ビリルビン0.6 mg/dl, AST 18 U/l, ALT 6 U/l, LD 196 U/l, ALP 176 U/l, Na 133 mEq/l, K 4.8 mEq/l, Cl 100 mEq/l, CRP14.66 mg/dl。感染症検査：HIV抗体陰性, β-Dグルカン10 pg/ml, アスペルギルス抗原陰性。尿検査所見：尿比重1.013, 赤血球>100/1視野, 白血球>100/1視野, 細菌2+, 真菌2+, 尿混濁2+。腹部造影CT：腹部大動脈, 左副腎周囲の後腹膜にリンパ腫病変を認めた。両腎に造影不領域と脂肪組織濃度の上昇と右水腎症を認めた（図1）。

臨床経過（図2）

尿所見とCTから腎盂腎炎を考え、尿グラム染色を実施したところ、グラム陰性桿菌を認めた。入院時に採取した尿培養から*A. xylosoxidans*が検出された。前医にて同菌の院内感染の発症があり、当院入院時にすでに同菌による細菌尿を認めたことから前医にて感染が成立して

図2 入院後経過

表 感受性試験

Achromobacter Xylosoxidans												
【入院日】					➡	【入院+10日】						
PIPC	<8,	S⇒R※	MEPM	>8,		R	PIPC	<8,	R	MEPM	>8,	R
P/T	<8,	S⇒R※	TOB	>8,		R	P/T	<8,	R	TOB	>8,	R
CAZ	>16,	R	AMK	>32,		R	CAZ	>16,	R	AMK	>32,	R
C/S	>32,	R	GM	>8,		R	C/S	>32,	R	GM	>8,	R
AZT	>16,	R	LVFX	>4,		R	AZT	>16,	R	LVFX	>4,	R
CZOP	>16,	R	CPFX	>2,		R	CZOP	>16,	R	CPFX	>2,	R
CFPM	>16,	R	MINO	4,		S	CFPM	>16,	R	MINO	8,	I
IPM/CS	8,	I	FOM	>16			IPM/CS	8,	R	FOM	>16	
			ST	>38/2,		R				ST	>38/2,	R

*メタロβラクタマーゼ産出株であったため無効とした。

いたと考えた。

入院時に検出された*A. xylosoxidans*の細菌学的感受性試験ではpiperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) ならびにminocycline (MINO) に対する感受性；S判定と報告されていたため、PIPC/TAZとMINOの併用にて治療を開始した。しかし、同菌がIPM (imipenem)-1型メタロβラクタマーゼ産生株であることが判明した。その後の発熱時に採取した尿・血液培養からも同菌が検出され、感受性結果は最終的にPIPC/TAZ；R, MINO；I判定となった(表)。

院内ICTとの連携のうえ、当院の過去治療歴も鑑み、TGC (50 mg 12時間ごと) の治療を開始した。開始後解熱し、炎症所見の改善を認めた。投与2日目の採血では凝固機能に異常は認めなかったが、経時的にフィブリノゲンは減少していき、投与14日目にAPTT延長(66秒)を認めた。同日の血液検査では、血小板数14万/ μ l, PT 50%, フィブリノゲン85 mg/dl (正常値200~400 mg/dl), thrombin-antithrombin complex (TAT) 2.3 ng/ml (正常値<4 ng/ml), anti-thrombin III活性28% (正常値70%以上),

protein S活性17% (正常値65~135%), protein C活性39% (正常値65~135%)と広範囲な凝固因子および抗凝固因子の低下がみられた。臨床経過ならびに凝固以外の血液検査結果からは感染は改善傾向であり、TAT陰性から播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は否定的と考えられた。発熱時より点滴によるvitamin Kの補充も実施しており、TGC投与後10日目のPIVKA IIは陰性であることから、vitamin K欠乏による凝固異常も否定的であった。

以上からTGC投与による凝固機能障害と考え、TGC投与を中止し、新鮮凍結血漿2単位を投与した。抗菌薬は当初の感受性結果を参考しMINOに変更した。その後は出血の合併症も認めず、全身状態は安定しており、尿路感染も再燃を認めなかった。TGC中止後8日目には凝固機能も改善した。

考察

A. xylosoxidansはブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌で湿潤環境に存在し、しばしば院内感染や日和見感染の原因菌となる。同菌は通常PIPC、PIPC/TAZあるいはcarbapenemに感受性があり¹⁾、第一選択として推奨されるが、高度耐性の報告例が多く実際には個々の感受性結果に基づいた判断が必要である。本例はPCR検査にてIMP-1型メタロβラクタマーゼが確認された。前医における他患者からの同菌の検出があり、同一性解析は実施していないが、経過からは前医においてすでに感染が成立していたと推測された。当院では接触予防策の実施にて、他患者の発症は確認されなかった。本例のようなIMP-1型メタロβラクタマーゼ産生A. xylosoxydansに対する標準治療は確立されていないが、colistinやTGCが有効と推定され、ICTとの協議の上で過去に使用経験のあったTGCを使用した。

TGCの半減期は約56時間と長く、主に未変化

体のまま胆汁排泄される。末期腎不全においても投与量の調節は不要²⁾であるが、重度肝障害例 (Child-Pugh C) においては50%の減量が推奨されている³⁾。一般的な有害事象は悪心・嘔吐・肝障害と報告されており⁴⁾、過去にTGC関連凝固障害を呈した症例として我々の調べる範囲では4例の症例報告がある^{5~8)}。本症例とは異なり、いずれの症例も重度肝障害あるいは透析患者における使用であった。感染症症例における凝固異常を呈する要因はvitamin Kの不足やDICなど複数の要因があるが、本症例では否定的であった。Christinaらは肝障害のないICU (intensive care unit) 患者で、TGCを通常量より多く使用した45名を対象に、フィブリノゲン、PT、APTTの変化を調査した結果を報告している⁹⁾。同報告では、フィブリノゲンは10日より低下をはじめ、治療開始前より有意に低下したと報告している。本症例はPT低下、APTT延長、フィブリノゲンの低下に加え、抗凝固因子であるAT-III、protein S/Cいずれも低下を認めた。これら凝固障害を来たす機序は不明であるが、TGCの凝固障害には特定の凝固因子の欠乏にとどまらず、凝固因子全般の欠乏に及ぶ機序が存在することを示唆する所見であり、本剤に伴う凝固異常症においては出血症状のみならず、血栓症をも発症し得る可能性が示唆された。

本症例は腎不全の合併なく重度の凝固異常を呈しており、幸いなことに出血による副作用は軽微な皮下出血程度であったが、重大な副作用と考えられた。今後のさらなる症例の蓄積と凝固異常のメカニズムについて解明が期待される。

最終診断

→ TGC投与に起因する血液凝固障害

おわりに

TGC投与によって凝固障害を来した1例を

経験した。TGC投与中にはフィブリノゲンをはじめとした凝固機能のモニタリングが必要と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Almuzara M, et al : In vitro susceptibility of *Achromobacter* spp. isolates : comparison of disk diffusion, Etest and agar dilution methods. *Int J Antimicrob Agents* 35 (1) : 68–71, 2010.
- 2) Korth-Bradley JM, et al : Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 52 : 1379–1387, 2012.
- 3) Korth-Bradley JM, et al : Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 51 : 93–101, 2011.
- 4) 松本哲哉：チゲサイクリン。呼吸 32 : 546–549, 2013.
- 5) Sabanis N, et al : Hypofibrinogenemia induced by tigecycline : a potentially life-threatening coagulation disorder. *Infect Dis* 47 : 743–746, 2015.
- 6) Pieringer H, et al : Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline. *Ann Hematol* 89 : 1063–1064, 2010.
- 7) Rossitto G, et al : Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26 : 681–684, 2014.
- 8) Jeong YJ, et al : Rapid-onset of severe tigecycline-induced coagulopathy in drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease* 4 : 74–78, 2016.
- 9) Routsis C, et al : High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections. *Int J Antimicrob Agents* 45 : 90–93, 2015.

症例掲載施設紹介

鈴鹿中央総合病院 血液・腫瘍内科

鈴鹿中央総合病院 血液・腫瘍内科は7床の簡易無菌治療室、2床の完全無菌治療室を有する化学療法専用病棟を完備し、血液疾患全般、血液がんや乳癌を中心とした固形癌の化学療法および自己末梢血造血幹細胞移植を行っています。また、同種造血幹細胞移植については、大学病院ならびに三重県内の移植施設と連携し、治療にあたっています。

【病院概要】

鈴鹿市の地域基幹病院であり、平成21年には、地域がん診療拠点病院に認定されています。病床数は460床で急性期治療から緩和ケアまで幅広く診療をしています。

【病棟】

病床数 49床

血液・腫瘍内科専属スタッフ4名

【対象疾患】

年間ベースの新規入院患者数として、およそ

急性白血病20名、悪性リンパ腫50例、多発性骨髄腫12例、骨髄異形成症候群15例、特発性血小板減少性紫斑病等10例、造血幹細胞移植例10例、乳癌などの固形癌30例程度です。

【研修制度】

初期研修医はカンファランスへの参加に加えて、一般内科全体にわたる知識習熟を目指し、個々の担当症例ならびに個々人の興味に合わせて研修内容を計画しています。

【外来診療】

血液内科初診は月・火・木曜日に実施、外来化学療法も積極的に実施しています。

ホームページ

http://www.miekosei.or.jp/2_sch/

文責：鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科

永春 圭規，川上 恵基