

症例報告

Stenotrophomonas maltophilia による 中心静脈カテーテル関連血流感染症をきたした 神経性食思不振症患者の1例

鈴木健太¹⁾ 柳沼和史¹⁾ 浅野裕一朗¹⁾
渡部真裕¹⁾ 佐藤晶論¹⁾ 細矢光亮¹⁾

要旨 *Stenotrophomonas maltophilia* は、カルバペネム系抗菌薬など多くの抗菌薬に自然耐性を有しており、免疫不全患者に対して病原性を示し、重症化することが知られている。今回、神経性食思不振症 (anorexia nervosa ; AN) の経過中に *S. maltophilia* による中心静脈カテーテル関連血流感染症 (central line-associated bloodstream infection ; CLABSI) を発症した症例を経験した。症例は11歳の女児、ANと診断され、当院で中心静脈栄養管理を2か月間行ったが、発熱、悪寒、活気不良を呈したため、CLABSIを疑いカテーテルを抜去して抗菌薬治療を開始した。同日採取した血液培養から *S. maltophilia* が検出され、感受性のある抗菌薬へ変更して治療を継続し、重症化することなく経過した。AN患者は、長期にわたる低栄養により易感染状態にあることを念頭に入れ、中心静脈栄養管理中に発熱をきたす場合にはCLABSIを疑い可及的速やかにカテーテルを抜去し、適切な抗菌薬治療を開始することが肝要である。

はじめに

Stenotrophomonas maltophilia は、主に水中や土壌に生息している偏性好気性ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である¹⁾。一般に、健康なヒトに対しては病原性を示さないものの、易感染患者においては肺炎や菌血症、胆道感染症、尿路感染症、骨髄炎、眼感染症、心内膜炎、髄膜炎などの原因となり、その場合の致命率は14~69%と高い¹⁾。また、*S. maltophilia* はカルバペネム系薬など多くの抗菌薬に対して自然耐性を有しているため、適切な抗菌薬治療が遅れると重症化する場合があ

る¹⁾。一方で、神経性食思不振症 (anorexia nervosa ; AN) 患者は重度の低栄養により易感染状態となり、細菌感染により予後不良となることが報告されている²⁾が、*S. maltophilia* による中心静脈カテーテル関連血流感染症 (central line-associated bloodstream infection ; CLABSI) を合併した報告はない。今回、われわれは、中心静脈カテーテルによる栄養管理中にCLABSIを発症した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

Key words : 神経性食思不振症, *Stenotrophomonas maltophilia*, 中心静脈カテーテル関連血流感染症

1) 福島県立医科大学小児科学講座

連絡先: 鈴木健太 〒960-1295 福島市光が丘1 福島県立医科大学小児科学講座

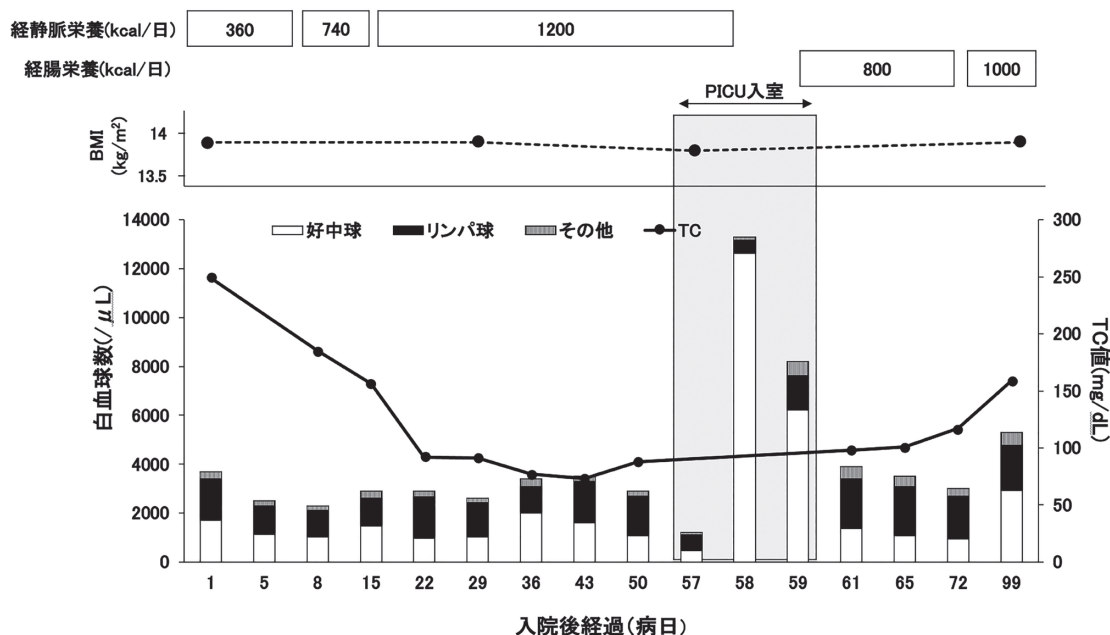


図1 入院後経過

BMI: body mass index, PICU: pediatric intensive care unit (小児集中治療室), TC: total cholesterol (総コレステロール)

I. 症 例

症例: 11歳, 女児

主訴: 発熱

家族歴: 特になし

既往歴: 特になし

月経歴: 初経はまだ発来していない。

現病歴: X年Y月より食事摂取量が減少し始めた。この時点では、体重30kg (BMI 16.8kg/m²)であった。Y+2月、食事はほぼ摂取しておらず、家族が患児のるいそうに気づき、A病院小児科を受診した。同院受診時、身長133.5cm、体重27kg (BMI 15.1kg/m²)、脈拍数48/分、血圧90/52mmHgであった。血液検査では軽度の肝腎機能障害を認めた。同院初診からの約2週間後に再受診した際の体重は24.7kg (BMI 13.9kg/m²)とさらなる体重減少を認め、また、やせ願望が強く、病識も欠如していることからANが疑われたため、以後の全身管理目的に同院に入院した。しかし、同院で、600kcal/日の経口摂取を試みるも困難であり、以降は小児心身症専門施設での治療

が必要であると判断されたため、同院初診約3週間後に当院に転院した。当院入院時(第1病日)の体重は24.9kgで、血液検査では白血球数は3,700/μL、そのうち好中球数は1,702/μL、リンパ球数は1,702/μLであった。生化学検査でIgG値は782mg/dLであり、総コレステロール(TC)値は249mg/dLであった(図1)。当院入院後も経口摂取が困難であったため、第5病日に末梢挿入中心静脈カテーテル(peripherally inserted central venous catheter; PICC)を挿入して中心静脈栄養を開始し、再栄養症候群に注意しながら投与カロリーを徐々に増量し、第15病日以降は1,200kcal/日で管理した(図1)。しかし、筋力トレーニングなどの過活動が顕在化してきたため、体重増加は得られなかった。第36病日の血液検査では血清アルブミン値4.4g/dL、リンパ球数1,088/μL、TC値77mg/dLで、Controlling Nutritional Status³⁾に基づく栄養状態評価は5点と中等度の低栄養状態であった。第57病日、38°C台の発熱、悪寒、戦慄、活気不良がみられた。カテーテル挿入部周囲の皮膚を含め熱源となる明らかな身体所

表1 PICU入室時検査所見

【血算】		【生化学】				【凝固】	
WBC	1,200/ μ L	TP	7g/dL	AST	101 U/L	PT	63.3%
Neut	43%	Alb	4.9g/dL	ALT	111 U/L	APTT	31.4sec
Lymp	53%	蛋白分画		LDH	257 U/L	FBG	130mg/dL
Mono	3%	Alb	66.4%	Na	139mEq/L	D-dimer	1.2 μ g/mL
Eos	1%	α 1-globulin	3.5%	K	4.0mEq/L		
RBC	382×10^4 / μ L	α 2-globulin	8.4%	Cl	105mEq/L	【培養】	
Hb	11.8g/dL	β 1-globulin	5.6%	BUN	16mg/dL	カテーテル採取血	<i>S. maltophilia</i>
Ht	34%	β 2-globulin	3.3%	Cre	0.47mg/dL	末梢静脈血	<i>S. maltophilia</i>
Plt	11.3×10^4 / μ L	γ -globulin	12.8%	CRP	0.06mg/dL	カテーテル先端	陰性
				プロカルシトニン	14.05ng/mL	(半定量)	
				IgG	695mg/dL		

S. maltophilia: *Stenotrophomonas maltophilia*

見がないことから菌血症を考え、PICCから逆流にて採取した血液と末梢静脈から直接穿刺採取した血液を培養に提出し、さらにPICCを抜去してカテーテル先端も培養に提出した。以後の全身管理目的に小児集中治療室 (pediatric intensive care unit; PICU) に転棟して絶食管理のうえで抗菌薬治療を開始した。

PICU入室時現症: 身長133.5cm, 体重24.7kg, 体温40.8°C, 血圧113/59mmHg, 末梢冷感を認めたものの毛細血管再充満圧時間は2秒以下であった。脈拍数は120/分と頻脈を認めた。呼吸数は24/分で、呼吸音は清で努力性呼吸は認めなかった。意識レベルはGlasgow coma scaleでE4/V5/M6, 瞳孔径は左右とも3mmで対光反射は迅速であった。血液検査所見 (表1) では、好中球数とリンパ球数の減少を伴う白血球数減少を認めた。CRP値は0.06mg/dLで炎症反応の明らかな上昇はなかったが、プロカルシトニンは14.05ng/mLと高値であった。胸部エックス線写真上、心胸郭比は41%で、両側肺野の透過性低下はなく、肋横隔膜角は鋭で胸水貯留を示唆する所見を認めなかった。

PICU入室時 (第57病日), 40°Cの発熱と著明な白血球数減少を呈していたことから、患児は小児全身性炎症反応症候群基準⁴⁾のうち2項目を満たしており、敗血症の状態にあると判断した。しかし、心血管系機能障害や急性呼吸窮迫症候群、

2つ以上の臓器障害はなく重症敗血症までには至っていないと判断した。

ベンチリマーマスクによる酸素投与 (FiO₂ 0.4, 流量10L/分) を開始し、CLABSIを想定してメロペネム (MEPM) 60mg/kg/日とバンコマイシン (VCM) 40mg/kg/日の2剤を併用した抗菌薬治療を開始した。PICU入室後2日目 (第58病日) には、37°C台まで解熱し、血圧、脈拍も保たれていたが、好中球数 (12,635/ μ L) やCRP値 (10.82mg/dL), プロカルシトニン値 (78.55ng/mL) の上昇を認めた。カテーテル先端培養 (半定量) は陰性であったが、PICCから逆流採取した血液と直接穿刺採取した末梢静脈血の双方から*S. maltophilia*が検出された。JAID/JSC感染症治療ガイドライン2017⁵⁾を参考に、前者の方が後者よりも2時間以上早く検出されたこと、また、別の部位に感染巣もみられなかったことから、同菌によるCLABSIと診断した。抗菌薬は、同菌に感受性があるスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST合剤) 13mg/kg/日とミノサイクリン (MINO) 4mg/kg/日の点滴静注に変更した (表2)。しかし、ST合剤を投与してまもなく全身に発赤疹が出現したため、同薬剤による薬疹の可能性を考慮して投与を中止し、MINO単剤での治療を継続した。入室3日目 (第59病日) には体温は36°C台に解熱し、CRP値 (5.46mg/dL) とプロカルシトニン値 (50.7ng/mL) は低下傾向を示した (図2)。全

身状態も安定して経過したため、同日 PICU を退室した。退室後より経腸栄養を 800kcal/日の投与カロリーで開始した。PICU 入室 2 日目 (第 58 病日) に採取した血液培養検査では培養陰性であることを確認し、MINO の投与期間は 2 週間として、

抗菌薬治療開始後 15 日目 (第 71 病日) に MINO 投与を終了した。治療終了後も炎症反応の再上昇はなく、全身状態も安定し、投与カロリーは経腸栄養で 1,000kcal/日に増量することができた。その後、患児は AN に対して認知行動療法を目的として当院心身医療科に転科した。

表 2 分離された *Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤感受性結果

薬剤名	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (判定)
セフトラジム	≤ 2 (S)
セフェピム	> 16 (R)
セファゾラン	> 16 (R)
メロペネム	> 8 (R)
アズトレオナム	> 16 (R)
ゲンタマイシン	> 8 (R)
アミカシン	> 32 (R)
ミノサイクリン	≤ 2 (S)
レボフロキサシン	< 0.5 (S)
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	≤ 2 (S)

MIC : minimal inhibitory concentration (最小発育阻止濃度), S : sensitive (感性), R : resistance (耐性)

II. 考 察

日本環境感染学会の医療器具関連感染サーベイランス事業のデータによれば、2009～2018年の期間において集中治療部門の医療器具関連感染症の発生率は、人工呼吸器関連肺炎 2.2/1,000 ventilator-days とともに高く、次いで CLABSI が 1.6/1,000 central line-days となっている⁶⁾。

CLABSI の発症に際しては、患者の免疫力、カテーテルの挿入位置、カテーテルの留置期間、腎臓病、広域抗菌薬やグリコペプチド系薬の投与、人工呼吸器の使用期間、医療従事者の不十分な手指衛生、ICU の滞在期間などが関連している⁷⁾。

CLABSI の代表的な原因菌としては、*Staphylococcus epidermiditis* や *Staphylococcus aureus*、腸球菌、カンジダ属菌、およびグラム陰性桿菌など

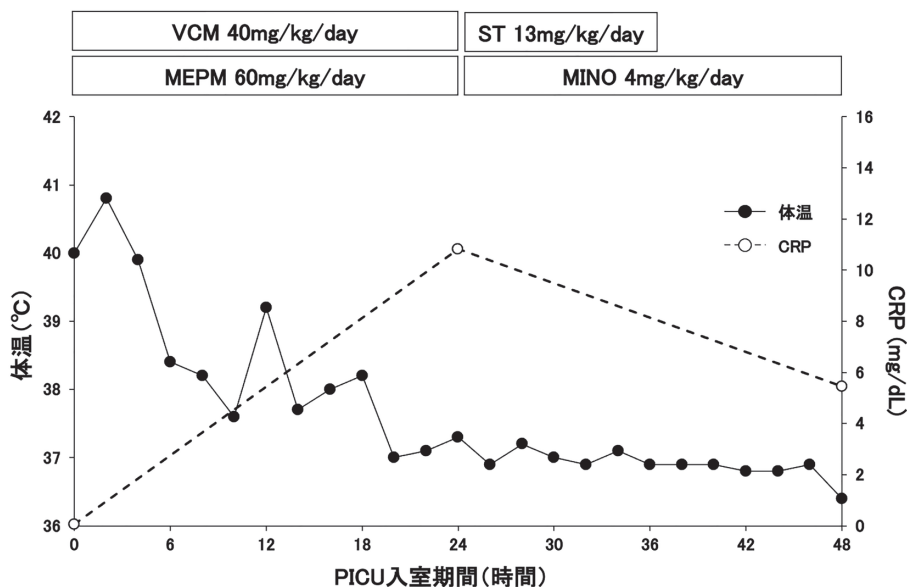


図 2 PICU 入室後経過

PICU : pediatric intensive care unit (小児集中治療室), VCM : バンコマイシン, MEPM : メロペネム, ST : スルファメトキサゾール, MINO : ミノマイシン, CRP : C-reactive protein (C 反応性蛋白)

があげられるが⁸⁾, *S. maltophilia*を原因菌とするCLABSIの発生率について, 米国では1993年は0.45/1,000 central line-daysであったが, 2002年には0.57/1,000 central line-daysと増加傾向にある⁹⁾.

*S. maltophilia*による感染症のリスク因子として担癌患者, 長期入院, 広域抗菌薬治療の既往や免疫不全宿主などが報告されている¹⁾. AN患者では, 骨髄の膠様変化を認め, 貧血, 好中球数の減少だけでなく, リンパ球, 単球と全系統にわたる白血球の減少, 血小板減少が報告されている¹⁰⁾. さらに, CD4/CD8比の変化, T細胞活性化の減弱とB細胞との協調阻害ならびに炎症性サイトカインの変動が報告されている²⁾. 栄養状態を示す血液検査項目としては, アルブミン値やTC値, 末梢血リンパ球数値があり, 低栄養ではこれらの値が低下することが知られている³⁾. 本症例では, リンパ球のCD4/CD8比, T細胞活性化およびB細胞数など詳細な免疫能については検討していないが, TC値が低下傾向で低栄養であることが考えられ, 好中球数およびリンパ球数が1,500/ μ L以下が続き, IgG値も低値であり, 易感染状態にあったと考えられる. CLABSI発症予防対策として, 血管内留置カテーテル由来感染のための米国ガイドライン2011¹¹⁾に準拠して無菌的操作でケアを行っていたが, カテーテルの留置期間が約2か月間と長期にわたっており, CLABSIを発生するリスクは高かったと思われる. したがって, 易感染状態にあることは医師や看護スタッフの間で情報共有されており, 常に感染徴候には注意を払いながらANに対する治療にあたっていた. これにより, 発熱後速やかにCLABSIを疑いPICCを抜去し, 血液培養で*S. maltophilia*の同定後は感受性のある抗菌薬治療を継続することで, 敗血症性ショックに至らず軽快した.

なお, *S. maltophilia*はペニシリン系, セフェム系, アミノ配糖体系, カルバペネム系薬に対し自然耐性を有している¹⁾. その一方で, キノロン系やテトラサイクリン系薬およびST合剤への感受性は良好であるとされている¹⁾. *in vitro*ではシプロフロキサシンやセフトジジム, トブラマイシンのいずれかとST合剤を組み合わせた方が, ST合剤単剤よりも*S. maltophilia*分離株に対して高い

殺菌力を示す報告があるが, 単剤療法と併用療法による治療効果の優劣に関しては一定の見解は得られていない¹⁾. 好中球減少が遷延している患者や免疫抑制状態の患者は, 経過が急激であることから多剤併用の抗菌薬投与を推奨している報告もある¹⁾. 本症例では, 血液培養から*S. maltophilia*が同定された後に感受性のあるST合剤とMINOの併用療法に変更したものの, ST合剤によると思われる薬疹を認めたため, MINO単剤で治療を継続したが, 予後良好に経過したことから, *S. maltophilia*菌血症に対しては, 多剤併用療法で治療を開始後, 軽快傾向にあれば感受性のある抗菌薬単剤へデ・エスカレーションすることも可能と思われる.

結 論

栄養管理のため長期間PICCを挿入されたAN患者において*S. maltophilia*によるCLABSIを発症した1例を報告した. ANは長期にわたる低栄養を素地として免疫能が低下しており, 易感染状態にあることに注意しなければならない. そのうえで, 中心静脈栄養中に発熱を認めた場合にはCLABSIを疑い, 速やかにカテーテルを抜去し抗菌薬を投与する必要がある. さらに, *S. maltophilia*は多くの抗菌薬に自然耐性を有することから, 感受性に留意し抗菌薬を選択することが重要である.

本症例の論文投稿について当院の倫理委員会の審査は必要としなかったが, 保護者の同意は得ている.

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません.

謝辞

患児の主治医であった当講座の鈴木雄一先生, 患児の集中治療を担当した当講座の齋藤康先生に深謝します.

文 献

- 1) Brooke JS : *Stenotrophomonas maltophilia* : an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 25 : 2-41, 2008
- 2) Brown RF, et al : Immunological disturbance and infectious disease in anorexia nervosa : a review. Acta Neuropsychiatrica 20 : 117-128, 2008
- 3) 浅桐公男, 他 : やせ・栄養不良の生化学的評価 (nutritional assessment), 小児内科 41 : 1264-1267, 2009
- 4) Goldstein B, et al : International pediatric sepsis conference : Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 6 : 2-8, 2005
- 5) 荒川創一, 他 : JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017—敗血症およびカテーテル関連血流感染症—, 日本化学療法学会雑誌 66 : 82-117, 2018
- 6) 藤田 烈, 他 : 【医療器具 (デバイス) 関連感染サーベイランスとその活用】 医療器具関連感染サーベイランスとは, 日本外科感染症学会雑誌 16 : 622-630, 2019
- 7) Yoshida J, et al : Risk factors for central venous catheter-related bloodstream infection : a 1073-patient study. J Infect Chemother 14 : 399-403, 2008
- 8) Sievert DM, et al : Antimicrobial-resistant pathogens associated infections : summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 34 : 1-14, 2013
- 9) Pakyz AL, et al : Rates of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection in relation to antibiotic cycling protocols. Epidemiol Infect 137 : 1679-1683, 2009
- 10) Liberman RB, et al : Hematologic Abnormalities Simulating Anorexia Nervosa in an Obligatory Athlete. Am J Med 76 : 950-952, 1984
- 11) O'Grady NP, et al : Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 52 : e162-193, 2011

A case of anorexia nervosa with central line-associated bloodstream infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*

Kenta SUZUKI¹⁾, Kazufumi YAGINUMA¹⁾, Yuichirou ASANO¹⁾
Masahiro WATANABE¹⁾, Masatoki SATO¹⁾, Mitsuaki HOSOYA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Fukushima Medical University*

Stenotrophomonas maltophilia (*S. maltophilia*) exhibits natural resistance against many antimicrobial agents, including carbapenems. This bacterium does not show pathogenicity in an immunocompetent patient, but often causes severe disease in an immunocompromised one. This report presents the case of anorexia nervosa (AN) in an 11-year-old girl, who developed a central line-associated bloodstream infection (CLABSI) caused by *S. maltophilia* during her treatment. She was hospitalized in this hospital, due to rapid weight loss with poor food intake, and diagnosed with AN. A peripherally inserted central venous catheter (PICC) was required for central venous nutrition, focusing on refeeding syndrome development. Two months after initiation of central venous nutrition, she presented sudden fever, chills and poor vitality. She was transferred to the pediatric intensive care unit for further treatment due to suspected CLABSI development. The PICC was removed promptly and the patient was given vancomycin and meropenem intravenously. Her blood sample was collected and *S. maltophilia* isolated from it on the following day. Subsequently, the susceptible antibacterial agents, trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline, were administered intravenously. Her condition improved on the next day of treatment by using these agents. Thus, AN patients must be immunocompromised due to long-term malnutrition. CLABSI should be suspected when these patients present with sudden fever during central venous nutrition, and the central catheter should be removed and appropriate microbial agents administered as soon as possible.

Key words : anorexia nervosa, *Stenotrophomonas maltophilia*, central venous catheter-related bloodstream infections

(受付 : 2021 年 4 月 2 日, 受理 : 2021 年 9 月 22 日, 受付 No. 977)

* * *