

[症例報告]

良好な経過をたどった IMP-6 metallo- β -lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* による 化膿性血栓性静脈炎の 1 例

市川佳保里¹⁾・井口光孝²⁾・三谷有生¹⁾・高石洋子¹⁾・青木隆恵¹⁾・八木哲也²⁾

¹⁾ 名古屋掖済会病院中央検査部

²⁾ 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

(令和元年 8 月 9 日受付, 令和元年 10 月 28 日受理)

患者は 70 歳男性。リハビリテーション目的で前医入院中に発熱・血圧低下が出現し搬送された。右鼠径部には発赤を伴う痂皮と中枢側に伸びる索状物を触れた。造影 CT で右大腿静脈内の造影欠損と血管周囲の炎症像を認め化膿性血栓性静脈炎と診断, meropenem が開始された。血液培養より IMP-6 metallo- β -lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* を検出。aztreonam, amikacin, tigecycline による 4 週間の治療後 sitafloxacin を 2 週間投与し治療を終了した。

化膿性血栓性静脈炎は静脈壁に化膿性炎症を起こし血栓を形成する疾患で, 持続性菌血症を呈し難治化しやすい。また, カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) による感染は治療薬の選択肢が限られ難治化のリスクとされている。本例ではカルバペネマーゼ産生を適切に検出し迅速に薬剤感受性検査結果を報告することで, 適切な薬剤が選択され良好な転帰に繋がった。

Key words: カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌, metallo- β -lactamase, IMP-6, 化膿性血栓性静脈炎, sitafloxacin

序 文

近年, カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; CPE) は世界的に広がっており, 主に NDM 型, KPC 型, OXA-48-like 型などが報告されている¹⁾。本邦では幸い検出頻度は低いものの, 海外では比較的稀な IMP 型の報告例が多い²⁾。CPE に有効な抗菌薬は限られており, 治療ガイドラインも確立していないため感染症治療および感染対策において脅威となっている。化膿性血栓性静脈炎は血栓を形成し静脈に感染に伴う炎症を起こす疾患であり, 持続性菌血症を呈しやすく難治化しやすい³⁾。今回, IMP-6 metallo- β -lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* による化膿性血栓性静脈炎の治療成功例を報告する。

症 例

患者: 70 歳, 男性。

主訴: 発熱, 血圧低下。

既往歴: アルツハイマー型認知症, 誤嚥性肺炎 (3ヶ月前)。

現病歴: 2ヶ月前よりリハビリテーション目的で前医入院。一時的に右鼠径部から中心静脈カテーテルが留置された時期

があったが詳細は不明であった。当院入院前日に発熱と酸素化の悪化が出現。肺炎の診断で ceftriaxone (CTRX) が開始されたが, 翌日血圧が低下したため当院へ転院搬送された。

入院時身体診察所見: 体温 38.8°C, 血圧 71/44 mmHg, 心拍数 99 回/min, 呼吸数 26 回/min, 経皮的動脈血酸素飽和度 94% (4 L/min O₂ 経鼻), 意識 Glasgow Coma Scale E3V1M6。右下肢全体には軽度の浮腫, 右鼠径部には痂皮とその近位側につながる発赤をそれぞれ認め, 発赤部の皮下に索状物を触れた。

入院時検査所見: 血液検査では高度の炎症と低栄養を認めた (Table 1)。造影 CT 検査では右大腿静脈の周囲に炎症反応を認め, 同血管内から頭側に伸びる血栓が認められた (Figure 1)。

経過 (Figure 2): 化膿性血栓性静脈炎が疑われ, 血液培養 2 セット採取後 meropenem (MEPM) 1 g \times 3/day が開始された。翌日血液培養が陽性化し *K. pneumoniae* が検出された。治療を継続したが, 入院第 5 病日に再度実施した血液培養でも陰性化しなかった。感受性検査結果 (Table 2) より CPE の可能性を考慮し第 11 病日より aztreonam (AZT) 2 g \times 3/day + amikacin (AMK) 700 mg \times 1/day に, 第 14 病日には tigecycline (TGC) 100 mg \times 1/day + AMK 800 mg \times 1/day に変更し, 第 17 病日の血液培養検査で陰性化を確認した。第 25 病日の造影 CT では右大腿静脈の血栓は縮小傾向を認め, 抗凝固療法を継続した。第 32 病日に急性腎障害 (Cre: 1.02 mg/dL) が出現し AMK を中止。第 39 病日から sitafloxacin (STFX) 1 回 100 mg 1 日 2 回を 2 週間投与し治療終了。経過中の経胸壁心臓超音波検査では明らかな疣腫は認められず, 入院第 54 病日に転院となった。

著者連絡先: (〒454-8502) 愛知県名古屋市中川区松年町 4 丁目 66 番地
名古屋掖済会病院中央検査部
市川佳保里
TEL: 052-652-7711 (内線 2013)
FAX: 052-652-7783
E-mail: ichikawaka@ekisai.or.jp

Table 1. Laboratory findings on admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Serology>	
WBC	13,100 / μ L	AST	34 IU/L	CRP	6.11 mg/dL
Myelo	1 %	ALT	13 IU/L	<Urinalysis>	
Metamyelo	14 %	LDH	211 IU/L	pH	5.5
Stab	25 %	ALP	179 IU/L	occult blood	2+
Seg	54 %	T-Bil	0.4 mg/dL	protein	2+
Lymph	3 %	CK	660 IU/L	glucose	3+
Mono	3 %	TP	4.1 g/dL	leukocytes	+ -
Hgb	10.4 g/dL	Alb	2.0 g/dL	nitrites	-
Ht	29.7 %	BUN	11.1 mg/dL		
Plt	73,000 / μ L	Cre	0.78 mg/dL		
		Na	129 mEq/L		
PT-INR	2.0	K	3.8 mEq/L		
APTT	>120.0 sec	Cl	98 mEq/L		
Fib	195 mg/dL	Ca	7.6 mg/dL		
FDP	9.6 μ g/mL	Glu	123 mg/dL		

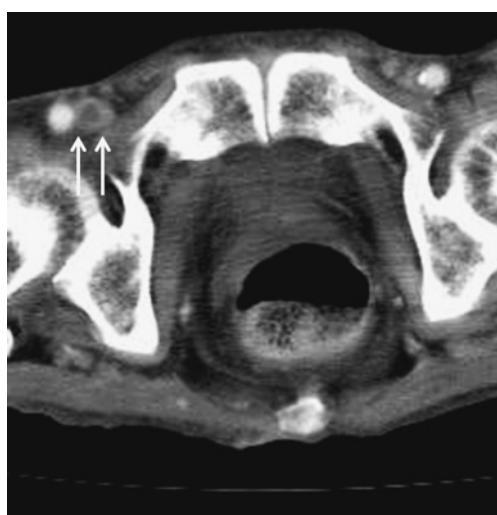


Figure 1. Contrast-enhanced CT findings on admission
A thrombus was found in the right femoral vein. (the arrow)

微生物学的検査

血液培養検査：BACT/ALERT 3D（バイオメリュー・ジャパン）にてFN Plus 培養ボトルとFA Plus 培養ボトル（バイオメリュー・ジャパン）を使用し行い、入院時の血液培養検査は培養約6時間で2セット、好気ボトル及び嫌気ボトルすべて陽転化した。入院5日目の血液培養検査は培養約6時間で2セット中1セット、好気ボトルのみ陽転化した。

同定検査：VITEK2 XL（バイオメリュー・ジャパン）にてVITEK2 GN 同定カード（バイオメリュー・ジャパン）を用いて分離菌は *K. pneumoniae* と同定され、string test は陰性であった。

薬剤感受性検査：VITEK2 XLにてVITEK2 AST-N269（バイオメリュー・ジャパン）を用いて行った。TGCの薬剤感受性検査はEtest（バイオメリュー・ジャパン）で実施し、STFXの薬剤感受性検査は三菱化学メディエンスへ依頼し微量液体希釈法にて行った。

薬剤耐性検査：シカベータテスト（関東化学）で metallo- β -lactamase 産生が疑われた。Modified carbapenem inactivation method (mCIM) およびメルカプト酢酸ナトリウム (SMA) ディスク（栄研化学）を用いた SMA 試験は共に陽性を示しCPEと確定。遺伝子解析⁴⁾⁵⁾の結果IMP-6 carbapenemaseを確認した。

考 察

CPE 遺伝子型の世界的分布には地域特異性が認められ、インド及び東南アジアではNDM型、北米ではKPC型、欧州ではOXA-48-like型が主に報告されている。本邦では、検出頻度は低いものの海外では比較的稀なIMP型の報告例が多く¹⁾、全国的にIMP-1が主に検出されている一方、IMP-6が検出されているのは東海・北陸、近畿、中国・四国からのみと報告されている⁶⁾。愛知県において高頻度に検出されている遺伝子型はIMP-1であるものの、県西部ではIMP-6も検出されており⁷⁾、当院が県西部に位置することもIMP-6 CPEを検出した要因の1つと考えられた。

国内IMP型CPE感染症の症例報告は血流感染、肺炎、尿路感染、腹腔内感染などが報告されている。医学中央雑誌およびPubMedで「carbapenem-resistant Enterobacteriaceae」または「carbapenemase-producing Enterobacteriaceae」、[suppurative septic thrombophlebitis]の日本語および英語表記をそれぞれ検索語として2019年6月までの範囲で検索したが、IMP-6 metallo- β -lactamase 産生 *K. pneumoniae* による化膿性血栓性静脈炎例の報告はなかった。化膿性血栓性静脈炎は先行感染による局所の炎症により凝固が亢進し血栓を形成する場合と、もともと形成されていた血栓に感染症を合併する場合とがあるが³⁾、一般には前者の機序で発症するLemierre症候群が知られており、*Fusobacterium necrophorum* などによる先行する咽喉頭感染が頸動脈鞘に波及し、内頸静脈内に血栓性静脈炎を引き起こす⁸⁾。一方、本例では、右鼠径部から中心静脈カテーテルが留置されていたことで形成された右大腿静脈内血栓に、菌血症を呈していたIMP-6 metallo- β -lactamase 産生 *K. pneumoniae* が定着し化膿性血

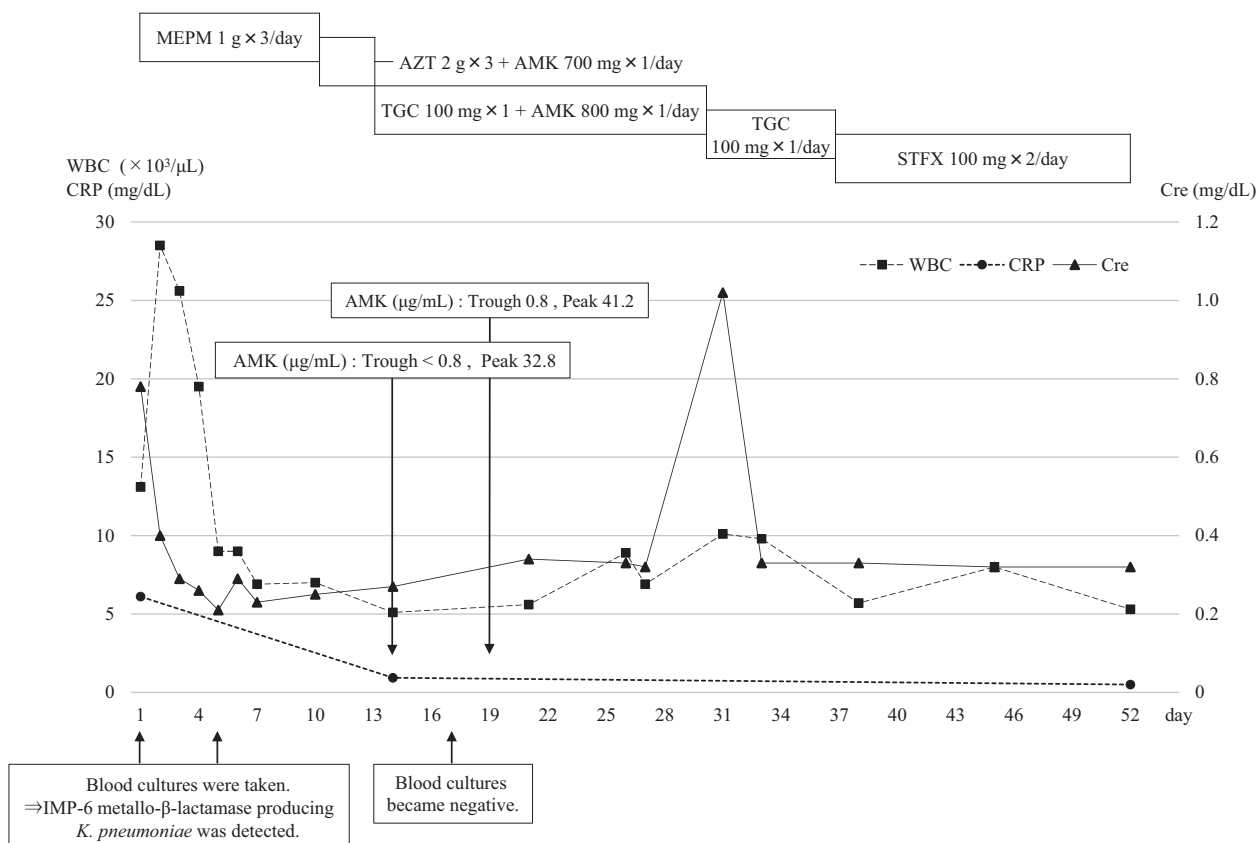


Figure 2. Clinical course
MEPM: meropenem, AZT: aztreonam, AMK: amikacin, TGC: tigecycline, STFX: sitafloxacin

Table 2. Result of antimicrobial susceptibility test against *Klebsiella pneumoniae* isolated strain from blood cultures

Antimicrobial agents	on admission		5 days after admission	
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Interpretive categories	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Interpretive categories
ampicillin	≥ 32	R	≥ 32	R
sulbactam/ampicillin	4	S	8	S
piperacillin	≥ 128	R	≥ 128	R
cefazolin	≥ 64	R	≥ 64	R
cefmetazole	≥ 64	R	≥ 64	R
flomoxef	8	S	8	S
cefotaxime	≥ 64	R	≥ 64	R
ceftazidime	≥ 64	R	≥ 64	R
cefepime	≤ 1	S	≤ 1	S
aztreonam	2	S	4	S
imipenem	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S
meropenem	1	S	≥ 16	R
gentamicin	4	S	4	S
amikacin	≤ 2	S	≤ 2	S
minocycline	8	I	≥ 16	R
tigecycline (Etest)			0.5	S
levofloxacin	4	I	4	I
ciprofloxacin	2	I	2	I
sitafloxacin			0.5	

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant
According to CLSI document: M100-S22

Table 3. Case reports of IMP type CPE in Japan

Pathogens	Number of cases	infectious disease	Antimicrobial agents	Antimicrobial therapy	References
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 cases	Bacteremia	meropenem	Monotherapy	12
<i>Enterobacter cloacae</i> (+ <i>Bacteroides</i> spp.)	1 case	Bacteremia	levofloxacin + sulbactam/ ampicillin	Combination therapy	13
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	3 cases	Bacteremia	levofloxacin	Monotherapy	14
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 case	Pneumonia	tazobactam/piperacillin	Monotherapy	} 15
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 cases	Peritonitis	levofloxacin	Monotherapy	
<i>Providencia rettgeri</i>	3 cases	Urinary tract infection	tazobactam/piperacillin	Monotherapy	

栓性静脈炎に至る後者の機序が考えられた。*K. pneumoniae* 菌血症の原因疾患としては尿路感染症、中心静脈カテーテル関連血流感染症などが疑われたが、血液培養以外の培養検査が実施されておらず特定できなかった。

現在 CPE による感染症の治療に推奨されている薬剤としては、主に colistin (CL), TGC, aminoglycoside, carbapenem 高用量が挙げられ、これらのうち 2 薬剤もしくは 3 薬剤を用いた併用療法が行われており⁹⁾、MEPM の MIC 値が $\leq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合には MEPM との併用療法を行うほうが良好な治療成績が得られるとの報告もある¹⁰⁾。しかし、これらの治療法は CPE の中で世界的に最も多く報告されている KPC 型 CPE に関する研究に基づくもので、本邦で主に検出されている IMP 型 CPE は耐性傾向が異なることが既に知られており¹¹⁾、医学中央雑誌にて「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌」または「カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌」, 「メタロ- β -ラクタマーゼ」を検索語として 2019 年 6 月までの範囲で検索したところ、IMP 型 CPE 感染症の国内治療成功例の中には MEPM 単剤や levofloxacin (LVFX) 単剤による治療例の報告も認められた (Table 3)^{12)~15)}。本例では TGC + AMK で治療する方針としたが TGC の在庫が院内になく、納品されるまでの期間、従来 IMP 型 metallo- β -lactamase 単独産生株で MIC 値が低いことが報告されている¹⁶⁾ AZT が代わりに用いられ血液培養の陰性化が得られた。後は当院 Antimicrobial Stewardship Team にて治療方針を検討し、経口投与による身体的負担の軽減を目的として 3 週間の経静脈的治療を行った後、STFX を 2 週間投与した。STFX は Clinical and Laboratory Standards Institute による breakpoint が設定されていないものの、ciprofloxacin や LVFX と比較すると *in vitro* での MIC 値は低値を示すことが報告されており¹⁷⁾、本菌株でも 2-3 管低い値を示した。しかし、1 回 100 mg 1 日 2 回投与における STFX の area under the time-concentration curve ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) は、インタビューフォーム¹⁸⁾から $25.84 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ と推定され、本菌株に対する $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ は 51.7 とグラム陰性菌への有効性を判断する目安の 100¹⁹⁾を下回っていた。血液培養陰性化確認後で患者の病態が非常に落ち着いていたこともあり、再燃は来たさなかつたものの、今後の使用には十分な検討が必要と考えられた。

難治化のリスクが高い CPE 感染症は適切な治療が行われなければ予後不良となるため²⁰⁾、微生物検査技師がカルバペネマーゼを適切に検出し、正確な薬剤感受性検査結果を迅速に報告することが重要である。本例では薬剤感受性検査結果より第 3 世代 cephalosporin と cefmetazole の MIC 値の上昇

および MEPM の MIC 値の軽度上昇を認めたことから CPE を疑い mCIM と SMA 試験を実施し迅速に結果報告することができた。本例では本来耐性である MEPM の使用が遷延したことや、急性腎障害の出現によりやむを得ず AMK を中止するなど抗菌薬選択に難渋したが治療経過は良好であった。さらに CL や TGC 以外にも薬剤感受性検査結果に基づいて選択すれば従来の抗菌薬も選択肢となり得ることが示唆された。IMP 型 CPE 感染症治療に対する治療法確立のため今後の更なる治療経験の集積が望まれ、本例がその一助となると考えられる。

本論文の要旨については第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会において発表した。

利益相反：申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Nordmann, P., T. Nass, L. Poirel. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 17 (10): 1791-1798.
- 2) 荒川宜親. 2015. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 等 新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点. *日化療会誌* 63 (2): 187-197.
- 3) Fowler, V.J., W.M. Scheld, A.S. Bayer. 2015. 82 Endocarditis and Intravascular. p. 1020-1023. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. (J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser, ed.), Saunders, Philadelphia.
- 4) 鈴木里和, 松井真理. 2016. 病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/lab-manual.html#class5> 2019 年 7 月 30 日現在.
- 5) Bogaerts, P., R.R. de Castro, R. de Mendonca, et al. 2013. Validation of carbapenemase and extended-spectrum β -lactamase multiplex endpoint PCR assays according to ISO 15189. *J Antimicrob Chemother* 68: 1576-1582.
- 6) 国立感染症研究所. 2018. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: CRE) 病原体サーベイランス. 2017. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/dr-m/dr-b-iasrd/8332-463d02.html> IASR 39 (9): 162-163. 2019 年 7 月 30 日現在.
- 7) 坂梨大輔, 山岸由佳, 川本柚香, 他. 2018. 愛知県で臨床分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌と meropenem 最小発育阻止濃度によるスクリーニングの検討. *医*

- 学検査 67 (3): 294-298.
- 8) Lemierre, A. 1936. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet* 227: 701-703.
 - 9) 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 日本環境感染学会, 他. 四学会連携提案. カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題 (2017) —カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性—. www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakkai2017_b.pdf 2019年7月30日現在.
 - 10) Tumbarello, M., E.M. Trecarichi, F.G. De Rosa, et al. 2015. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 70: 2133-2143.
 - 11) Nordmann, P., L. Dortet, L. Poirel. 2012. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends Mol Med* 18: 263-272.
 - 12) 香月耕多, 永沢善三, 村谷哲郎. 2011. 新生児集中治療室の複数の患者より分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* に関する検討. *日臨微誌* 21 (3): 185-192.
 - 13) 大曲貴夫, 早川佳代子, 目崎和久. 2014. 国立感染症研究所. 本邦におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の臨床像. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2302-related-articles/related-articles-418/5204-dj4182.html> IASR 35 (12): 284-285. 2019年7月30日現在.
 - 14) 香川成人, 森 伸晃, 青木弘太郎, 他. 2017. 救命救急センターで分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Enterobacter hormaechei*/*Enterobacter xiangfangensis* 4株の分子疫学のおよび患者背景の解析. *日臨微誌* 27 (2): 81-87.
 - 15) 山岸由佳, 坂梨大輔, 萩原真生, 他. 2017. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に対する抗菌化学療法の現状. *日外感染症会誌* 14 (3): 195-201.
 - 16) Walsh, T.R., M.A. Toleman, L. Poirel, et al. 2005. Metallo-β-Lactamases: the Quiet before the Storm? *Clin Microbiol Rev* 18 (2): 306-325.
 - 17) Huang, Y.S., J.T. Wang, W.H. Sheng, et al. 2015. Comparative in vitro activity of sitafloxacin against bacteremic isolates of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* complex. *J microbiol Immunol infect* 48: 545-551.
 - 18) 第一三共株式会社医薬品インタビューフォーム http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_6241018C1020_1_G15_1F.pdf 2019年7月30日現在.
 - 19) Wright, D.H., G.H. Brown, M.L. Perterson, et al. 2000. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 46 (5): 669-683.
 - 20) Zilberberg, M.D., B.H. Nathanson, K. Sulham, et al. 2017. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with *Enterobacteriaceae* urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis* 17: 279.

A case of suppurative septic thrombophlebitis due to IMP-6 metallo-β-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* with good treatment outcome

Kaori Ichikawa¹⁾, Mitsutaka Iguchi²⁾, Yuki Mitani¹⁾, Yoko Takaishi¹⁾, Takae Aoki¹⁾, Tetsuya Yagi²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Nagoya Ekisaikai Hospital

²⁾Department of Central Infectious diseases, Nagoya University Hospital

We report the case of suppurative septic thrombophlebitis with IMP-6 metallo-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. A 70-year-old man was admitted to our hospital with fever and blood pressure lowering. His right inguinal area showed a reddish-brown scab and an umbilical cord extending to the center. Contrast-enhanced CT showed a defect in the right femoral vein and perivascular inflammation and was diagnosed as suppurative septic thrombophlebitis. Antimicrobial agent therapy with meropenem was initiated after taken two sets of blood cultures. IMP-6 metallo-β-lactamase producing *K. pneumoniae* was detected from all two sets of blood cultures. Treatment with aztreonam, amikacin and tigecycline was initiated for 4 weeks. Thereafter the administration of sitafloxacin was initiated for two weeks, he was discharged. Suppurative septic thrombophlebitis causes thrombus formation and persistent bacteremia due to pyogenic inflammation of the vein wall and is intractable. In addition, infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) have fewer antimicrobial treatment options and are intractable. In this case, even if intractable risk is very high, detecting CPE appropriately and selecting the antimicrobial agents based on the results of antimicrobial susceptibility test provided a good treatment outcome.