

症例報告

急性骨髄性白血病治療中に急激な経過をたどった
マルトフィリア肺炎, 敗血症の1例

下埜 城嗣 大東 寛幸 堤 豊

A case of pneumonia and sepsis due to *Stenotrophomonas maltophilia* followed aggressive course in acute myeloid leukemia during treatment

Joji SHIMONO, Hiroyuki OOHIGASHI, Yutaka TSUTSUMI

Key words : *Stenotrophomonas maltophilia* — sepsis — pneumoniae

要約；*Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) は院内感染を引き起こす重要な多剤耐性菌であり治療に難渋する場合が多い。本例は76歳男性。急性骨髄性白血病に対して化学療法を施行するも末梢血に芽球を認め再発の診断で入院となった。入院後 gemtuzumab ozogamicin (GO) を含む化学療法を行い芽球の消失を認めたが骨髄抑制期に咯血を伴う肺炎・敗血症を認めた。集学的治療を行うも肺炎・敗血症の発症から3日で死亡した。死後、喀痰・血液培養から *S. maltophilia* が検出された。好中球減少期のマルトフィリア敗血症は非常に予後不良であり早期診断, 早期治療, 好中球減少からの早期離脱が必要な感染症であると考えられた。

はじめに

Stenotrophomonas maltophilia (*S. maltophilia*) は院内感染を引き起こす重要な多剤耐性菌であり治療に難渋する場合が多い。免疫抑制患者, 広域抗生剤の使用, 長期入院, カテーテル留置などがマルトフィリア感染の危険因子であり近年増加傾向にあるとされている^{1)~3)}。今回我々は好中球減少期に急激な経過をたどったマルトフィリア肺炎・敗血症の1例を経験したので報告する。

症 例

76歳男性

現病歴；検診にて白血球数が高値であったため2013年7月4日に当科を受診し骨髄検査にて急性骨髄性白血病M5aの診断となった。7月5日より寛解導入療法

(idarubicin 12mg/日 3日間, cytarabine 100mg/日 7日間), 8月21日より地固め療法1コース (mitoxantrone 8mg/日 3日間, cytarabine 230mg/日 5日間) を行い完全寛解となった。これらの治療での骨髄抑制期ともに敗血症を認めたことから骨髄抑制の強い治療をすることは難しいと考えた。10月21日から azacitidine (100mg/日 7日間) 治療を行った。しかし12月9日血液検査で末梢血に芽球を認めたため追加治療目的に入院となった。

既往歴；平成18年虫垂炎

入院時身体所見；特記すべきことなし

入院時検査所見 (Table 1)；末梢血中に芽球5%認めた。生化学所見に異常なく, 感染症ではHTLV-1陽性でありキャリアーであった。

入院後経過 (Fig. 1)；12月10日骨髄検査にて繊細なクロマチン, 好塩基性の胞体を持ちN/C比は大から中の芽球様細胞を32.6%認め急性骨髄性白血病の再発と診断した。このため12月13日から gemtuzumab ozogamicin

Table 1 入院時の血液検査所見

<末梢血>		<生化学>		<凝固系>	
WBC	5100/ μ l	TP	6.4g/dl	PT	13.3秒
stab	64.0%	ALB	4.1g/dl	APTT	41.9秒
mono	2.0%	T-Bil	0.2mg/dl	Fib	324mg/dl
lym	28.0%	AST	14IU/l	D-Dimer	4.0 μ g/ml
Eos	1.0%	ALT	4IU/l		
blast	5.0%	LDH	170IU/l	<感染症>	
RBC	269 $\times 10^4$ / μ l	BUN	12.5mg/dl	HBs抗原	(-)
Hb	9.3g/dl	Cr	0.76mg/dl	HBs抗体	(-)
Ht	26.7%	Na	138mEq/l	HCV抗体	(-)
MCV	99.3fl	K	4.3mEq/l	HTLV-1	(+)
PLT	11.7 $\times 10^4$ / μ l	Cl	103mEq/l		
		CRP	0.19mg/dl		

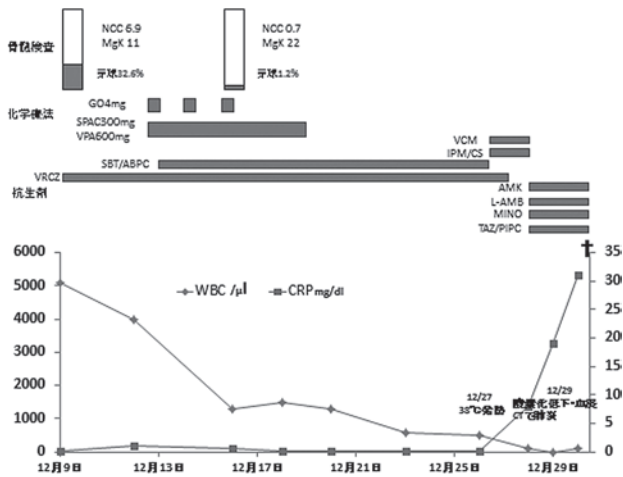


Fig. 1 臨床経過

化学療法 (GO, SPAC, VPA) を施行し芽球は減少したものの好中球減少期に発熱をきたし、各種抗生剤の変更を行ったが炎症反応の増悪と肺炎、敗血症を認め改善することなく永眠された。

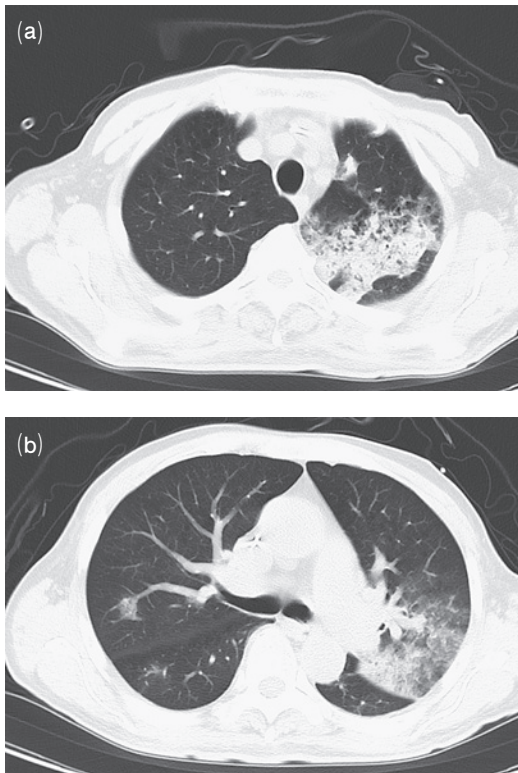


Fig. 2

- (a)左肺野にコンソリデーションを認めた
- (b)左肺野に浸潤影と右肺気管支周囲に浸潤影，すりガラス陰影を認めた

(GO) 4 mg/日 3日間, cytarabine ocfosfate (SPAC) 300 mg/日 7日間内服, バルプロ酸 (VPA) 600mg/日 7日間内服を投与した。敗血症を繰り返した経緯があり sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の点滴, voriconazole (VRCZ) の内服を開始した。化学療法開始後、末梢血において芽球の消失を認めたことから12月18日に骨髓検

Table 2 *Stenotrophomonas maltophilia* の抗菌薬に対する感受性試験

	MIC	判定
PIPC	>128	R
SBT/ABPC	>32	R
CEZ	>32	R
CTM	>32	R
CMZ	>64	R
CPR	>32	R
FMOX	>32	R
SBT/CPZ	8	R
CZOP	>32	R
CFPM	32	R
IPM/CS	>16	R
MEPM	>16	R
LVFX	1	S
AMK	>64	R
MINO	<=0.5	S
FOM	>32	R

*PIPC ピペラシリン, SBT/ABPC スルバクタム / アンピシリン, CEZ セファゾリン, CTM セフォチアム, CPR セフピロム, FMOX フロモキシセフ, SBT/CPZ スルバクタム / セフォペラゾン, CZOP セフォゾプラシ, CFPM セフェピム, IPM/CS イミペネム, MEPM メロベネム, LVFX レボフロキサシン, AMK アミカシン, MINO ミノサイクリン, FOM フォスミシン

査を行い芽球1.2%と減少していた。12月27日に骨髓抑制の進行のため38℃台の発熱を認め発熱性好中球減少症の診断で imipenem/cilastatin (IPM/CS), vancomycin (VCM) に抗生剤を変更した。しかし翌日になっても解熱せず12月29日 (発熱 2日後) 血圧低下, 急激な呼吸状態の悪化, 血痰が出現した。CT (Fig. 2) では両側肺炎を認めた。そのため多剤耐性菌による敗血症, 肺炎と考え抗生剤を tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), minocycline (MINO), liposomal amphotericin B (L-AMB), amikacin (AMK) に変更し, 発熱と呼吸状態の改善を期待してステロイドパルス療法を併用したが呼吸状態は改善せず12月31日死亡した。死亡後の血液培養・喀痰培養から *S.maltophilia* が検出された。感受性試験 (Table 2) では MINO と levofloxacin (LVFX) のみ感受性を認め, マルトフィリア肺炎・敗血症の診断となった。

考 察

S.maltophilia は非発酵性グラム陰性桿菌であり院内感染を引き起こす重要な菌である。環境菌であり土壌・水回りや植物から検出されやすい。

またカルバペネムなど多くの広域抗生剤に対して自然耐性を示しており多剤排出ポンプと外膜の透過性が低いことが耐性機序と考えられている。また感受性のある薬剤を使用しているにもかかわらず治療薬剤に対して新たに耐性を獲得する傾向があるとされている⁴⁾。

マルトフィリア感染症は一般に肺炎が最も多く次に菌血症が多いとされている。

マルトフィリア感染症における菌血症での死亡率は14

−62%^{5)−6)}とされており菌血症は死亡率が高く適正な抗生剤の選択が重要である。免疫抑制患者、広域抗生剤の使用、長期入院、カテーテル留置などがマロトフィリア感染のリスクファクターであり近年増加傾向にあるとされている^{1)−3)}。

骨髄移植患者におけるマロトフィリア感染症10例の検討⁷⁾ではニューキノロン系抗生剤投与にも関わらず28日以内の死亡率は100%であり適正な抗生剤を投与していたにも関わらず好中球減少により急激な経過で死亡した。また肺炎の発症に関しては上気道の監視培養で*S. maltophilia*が検出されることが感染の予測に重要であるとしている。血液悪性腫瘍患者における出血性肺炎を合併したマロトフィリア感染症は現在までに10例報告されている^{8)−13)}。臨床経過は10例全例が死亡しており好中球減少期での発症であった。発症から死亡までの経過が1−2日以内と急激な経過をたどることが多く、剖検ではびまん性肺胞出血の所見を認め、同時に敗血症を合併している症例が多かった。

本症例では便の監視培養で3度*S. maltophilia*が検出されており腸管からの感染が考えられた。以前にも化学療法時の好中球減少期に腸球菌の敗血症を起こしていたことを考えると好中球減少期における腸管粘膜バリアーの破綻があったものと考えられた。消化管に*S. maltophilia*を保菌している患者において抗生剤使用による菌交代現象のためマロトフィリア感染を発症したという報告があり¹⁴⁾本例も同様の機序であったと推測される。そのため監視培養での菌の把握は早期の治療介入に重要であり、監視培養が陽性で好中球減少が予測される患者において*S. maltophilia*に対して感受性のある抗生剤を早期に使用する必要があると考えられた。

マロトフィリア感染症の治療については抗生剤の単剤・併用療法などさまざまな報告があるが一定の見解は得られていない。一般的にST合剤、ニューキノロン、テトラサイクリン、ポリミキシンは比較的感受性は良好であるとされている。

マロトフィリア感染症に対してST合剤とニューキノロン系抗生剤それぞれ単剤での比較では死亡率・治療効果は同等であったとされている¹⁵⁾。しかし現在のところST合剤の至適用量は一定しておらず一方、ニューキノロン系抗生剤の投与は高率に耐性を獲得することが報告されている。好中球減少が遷延している患者、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生剤投与を推奨している報告⁷⁾もある。

本症例において培養から検出された*S. maltophilia*の感受性試験ではMINOは感受性良好であったが症状の改善を認めなかった。原因として病勢が進行していた時期での投与であったことと好中球減少の遷延が考えられた。

マロトフィリア感染症に対してテトラサイクリン系抗生剤であるtigecyclin (TGC)による治療報告¹⁶⁾はあるが本例のように好中球減少期のマロトフィリア感染症に対してMINOを使用した報告はなく効果に関しては不明である。ただし、MINOに関しては白血球減少期(好中球減少期)での使用は静菌的な作用機序を示すことから効果が少ないとされている。

好中球減少期のマロトフィリア肺炎2例において治療薬として感受性を認めたST合剤の高用量を使用した⁹⁾にも関わらず死亡した。これは感受性良好な薬剤を投与しても好中球減少期は十分な効果が得られないことを反映しているものと考えられる。広域抗生剤の使用によりマロトフィリアの定着や感染が多いとされており本例では感染予防として入院時より広域抗生剤(SBT/ABPC)の投与を行っていたこともマロトフィリア感染を発症させる誘因となったと考えられた。

ま と め

急激な経過をたどったマロトフィリア敗血症、肺炎の1例を経験した。好中球減少期におけるマロトフィリア感染症は致死率が高い感染症である。対策として監視培養でのマロトフィリア保菌の有無の確認や十分な根拠はないが抗生剤(LVFX, ST合剤)の予防投与や早期診断、感受性のある抗生剤の併用療法なども含めた早期治療、G-CSF製剤などを用いた早期の好中球回復が必要と考えられた。

文 献

- 1) Aposarntanarak A, Mayfield JL, Garison T, et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003; 24: 269-74.
- 2) Lai CH, Wong WW, Chin C, et al. Central venous catheter-related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology patients. *Clin Microbiol Infect*, 2006; 12: 986-91.
- 3) Metan G, Hayran M, Hascelik G, et al. Which patient is a candidate for empirical therapy against *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia? An analysis of associated risk factors in a tertiary care hospital. *Scand J infect Dis*, 2006; 38: 527-31.
- 4) Looney WJ, Narita M, Muhlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*, 2009; 9: 312-23.

- 5) Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital : patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e37375.
- 6) Wang WS, Liu CP, Lee CM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adults : four years' experience in a medical center in northern Taiwan. *J. Microbiol. Immunol*, 2004 ; 37 : 359-65.
- 7) Araoka H, Fujii T, Izutsu K, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transplant Infectious Dis*, 2012 ; 14 : 355-63.
- 8) Elsner HA, Duhrsen U, Hollwitz B, et al. Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol*, 1997 ; 74 : 155-61.
- 9) Abbas AA, Fryer CJ, Felimban SK, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infection related mortality during induction in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 2003 ; 41 : 93-4.
- 10) Rousseau A, Morcos M, Amrouche L, et al. Lethal pulmonary hemorrhage caused by a fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* respiratory infection in an acute myeloid leukemia patient. *Leuk Lymphoma*, 2004 ; 45 : 1293-6.
- 11) Ortin X, Jean-Martinez J, Rodriguez-Luaces M, et al. Fatal pulmonary hemorrhage in a patient with myelodysplastic syndrome and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infecton*, 2007 ; 35 : 201-2.
- 12) Takahashi N, Yoshioka T, Kameoka Y, et al. Fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *J Infect Chemother*, 2011 ; 17 : 858-62.
- 13) Mori M, Kitagawa T, Sasaki Y, et al. Lethal pulmonary hemorrhage caused by *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in a patient with acute myeloid leukemia. *Kansenshogaku Zasshi*, 2012 ; 86 : 300-5.
- 14) Kerr KG, Corps CM, Hawkey PM, et al. Infections due to *Xanthomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancy. *Rev Infect Dis*, 1991 ; 13 : 762.
- 15) Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, et al. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014 ; 58 : 176.
- 16) Belvisi V, Fabietti P, Del Borgo C, et al. Successful treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection with tigecycline : a case report. *J Chemother*, 2009 ; 21 : 367-8.