

Title	Levofloxacin 耐性大腸菌により経直腸的前立腺生検後に敗血症ショックに陥った1例
Author(s)	加藤, 廉平; 鈴木, 泰; 松浦, 朋彦; 佐藤, 健介; 島谷, 蘭子; 藤島, 洋介; 常盤, 傑; 小原, 航
Citation	泌尿器科紀要 (2010), 56(8): 453-456
Issue Date	2010-08
URL	http://hdl.handle.net/2433/123563
Right	許諾条件により本文は2011-09-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Levofloxacin 耐性大腸菌により経直腸的前立腺生検後に 敗血症ショックに陥った1例

加藤 廉平¹, 鈴木 泰², 松浦 朋彦¹, 佐藤 健介¹
 島谷 蘭子¹, 藤島 洋介¹, 常盤 傑¹, 小原 航¹
¹岩手医科大学泌尿器科, ²同救急科

SEPTIC SHOCK DUE TO FLUOROQUINOLONE-RESISTANT ESCHERICHIA COLI AFTER TRANS-RECTAL PROSTATE NEEDLE BIOPSY

Renpei KATO¹, Yasushi SUZUKI², Tomohiko MATSUURA¹, Kensuke SATO¹,
 Ranko SHIMAYA¹, Yousuke FUJISHIMA¹, Suguru TOKIWA¹ and Wataru OBARA¹

¹The Department of Urology, Iwate Medical University, School of Medicine

²The Department of critical care medicine, Iwate Medical University, School of Medicine

A 64-year-old man took levofloxacin 100 mg three times a day from the day before trans-rectal prostate needle biopsy. He suddenly fell into septic shock about 12 hours after the biopsy. We performed polymyxin B-immobilized fiber-direct hemoperfusion treatment at our intensive care unit. The circle dynamics was stable after five days of observation, and he was discharged seven days after the event. Levofloxacin-resistant *Escherichia coli* (*E. coli*) was detected by blood and urine culture.

(Hinyokika Kiyo 56 : 453-456, 2010)

Key words : Septic shock, Levofloxacin-resistant *Escherichia coli*

緒 言

本邦での前立腺生検後の合併症のうち発熱の頻度は1.10%ほどで、敗血症に至る例は0.07%とされ、敗血症性ショックに陥る症例はさらに少ないとされる¹⁾。今回、Levofloxacin 耐性大腸菌により経直腸的前立腺針生検の約12時間後に急速に敗血症性ショックに陥った症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 64歳, 男性
 既往歴 : 20歳, 虫垂炎にて手術
 主訴 : 健診で PSA 高値を指摘
 現病歴 : 2009年5月の健診で PSA 高値 (8.07 ng/ml) を指摘され, 当科外来を受診した。経直腸的前立腺生検目的に同年7月入院となった。問診上, 最近の抗菌薬の使用はなかった。

現症 : 血圧 105/72 mmHg, 脈拍61回/分, 体温36.3度。胸腹部理学所見に異常は認めなかった。直腸診では前立腺は胡桃大, 弾性軟, 中心溝触知, 表面平滑であった。IPSS 3点, QOL 1点

検査所見 : 末梢血液検査, 生化学, 凝固検査で異常所見はみとめなかった。検尿で血尿, 膿尿はみられなかった (赤血球 1~2 個/数視野, 白血球 1~2 個/数視野)。

経過 : 予防抗菌薬として LVFX 100 mg を検査前日朝から毎食後内服とした (300 mg/day)。便秘の既往もなく生検前の腸管処置は行わなかった。

15時, 経直腸的前立腺針生検施行。経直腸エコー所見では明らかな低エコー像は認めなかった。前立腺体積は推定 43.9 cc であった。6カ所生検を行いバイタルに変化は認めず検査終了, 入院となった。

翌朝4時ころ悪寒戦慄が出現した。5時過ぎから39度台の発熱を認めた。この時点で血圧 105/54 mmHg, 脈拍95回/分, 嘔気と下腹部の違和感も訴えたが意識は清明であった。直腸診で前立腺の熱感を認めた。7時の採血データで WBC 950/ μ l, Plt 9.5×10^3 / μ l と著明な白血球減少, 血小板減少を認めた。再検を行ったが, WBC 1,710/ μ l, Plt 7.3×10^3 / μ l と低値のままであった。8時の時点で血圧 80/54 mmHg, 脈拍96回/分, 体温38.9度, 頻呼吸も認めため, 急性前立腺炎による敗血症と診断し初期治療を開始した。乳酸加リンゲル液による補液と酸素投与, カテコラミン (ドパミン, ノルアドレナリン), 抗菌薬点滴 (ceftazidime : CAZ 4 g/day), 播種性血管内凝固症候群の予防としてメシル酸ガベキサート投与を開始した。

12時過ぎからさらに血圧低下 (収縮期血圧 60~70 mmHg 台) を認め, 再び悪寒戦慄が出現した。コロイド液, 乳酸加リンゲル液の急速輸液, カテコラミンを増量したが反応不良であり, 敗血症性ショックと診断し, ICU 管理としエンドトキシン吸着療法 (PMX-

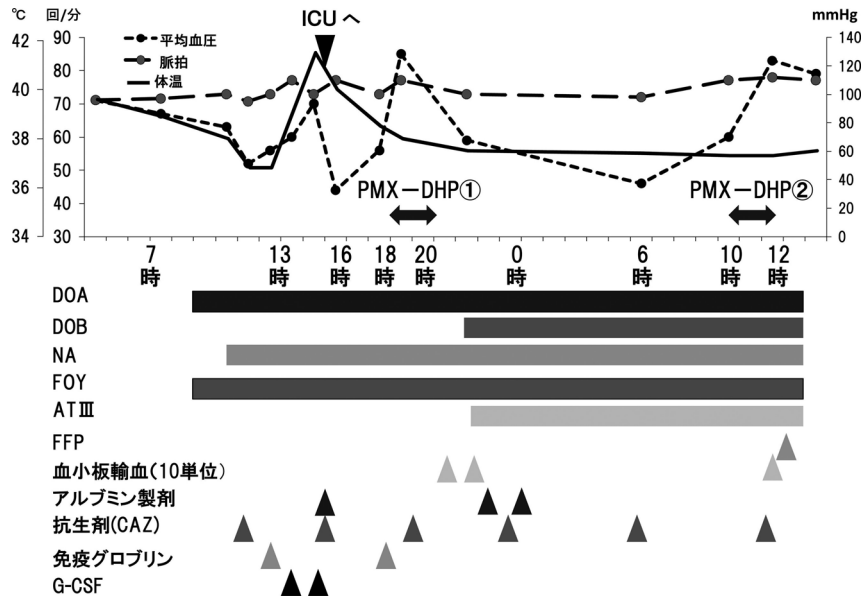


Fig. 1. 経過：敗血症発症～ショック～PMX 終了まで。

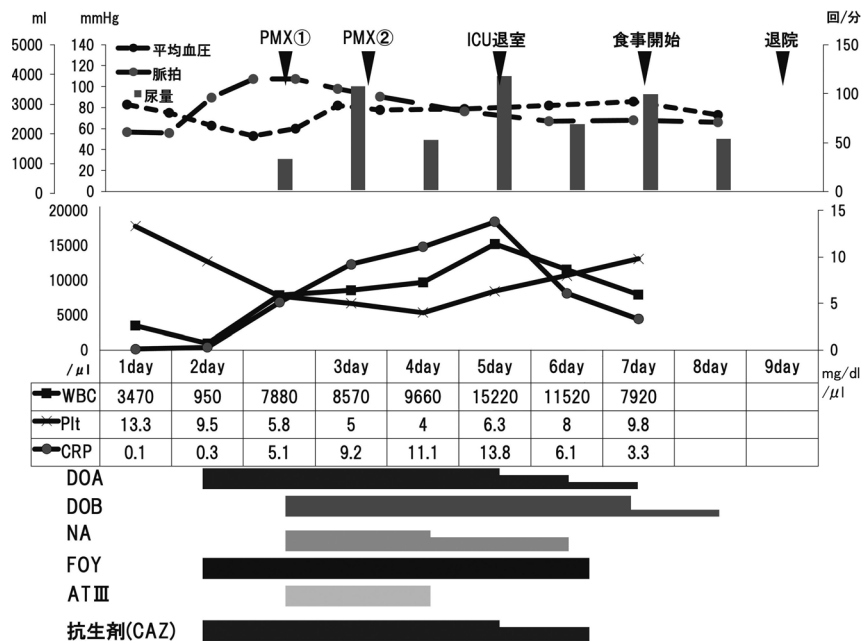


Fig. 2. 経過：入院～退院まで

direct hemoperfusion: PMX-DHP) を開始した. エンドトキシン吸着開始約30分後から収縮期血圧は 110 mmHg 台と上昇した. 2日間のエンドトキシン吸着療法 (2時間/日) により循環動態は安定した (Fig. 1). バイタル安定し感染兆候も落ち着いたため検査 5 日後にカテコラミンと抗菌薬を中止し, 検査 7 日後に退院となった (Fig. 2). 血液培養 (判定日: 検査 3 日後) で *Escherichia coli* (ampicillin: ABPC 耐性, levofloxacin: LVFX 耐性), 尿培養 (判定日: 検査 4 日後) でも *Escherichia coli* (ABPC 耐性, LVFX 耐性) が検出された. エンドトキシンは 50.1 pg/ml と著明高値であった. なお, 使用した抗菌薬 CAZ に対する起

因菌の感受性は血液培養, 尿培養ともに minimum inhibitory concentration: MIC <1 と良好であった. 生検病理組織では悪性所見, 炎症所見は認めなかった.

考 察

「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」において経直腸の前立腺針生検の際, 予防抗菌薬投与は必須とされている⁴⁾. 感染を来す危険の高い high risk 群として, ①前立腺体積 75 cc 以上, ②糖尿病, ③ステロイド投与中, ④高度排尿障害 (IPSS 20 以上, Qmax 12 ml/min 以下, 残尿 100 ml 以上), ⑤免疫不全患者を挙げている⁴⁾. 今回の症例は基礎疾患

がなく, 排尿障害の訴えもない low risk 群にあてはまる。

ガイドラインにおける推奨処方として low risk 群では検査直前からニューキノロン系薬高用量 1 日投与, high risk 群では検査直前からニューキノロン系薬高用量 1 日投与し翌日から常用量を 2~4 日追加するとしている⁴⁾。当科では, 経直腸的前立腺針生検後は入院のうえ 1 日経過観察を行う方針としており, 予防抗菌薬として生検前日より LVFX 内服を行っていた (100 mg×3 回/日)。

本症例が敗血症性ショックに陥った原因として考えられるのが, 培養で検出された LVFX 耐性大腸菌である。問診では明らかなニューキノロン系抗菌薬の使用歴はなかったが, 比較的広域スペクトラムで副作用の少ない内服薬という特徴から汎用薬であり, 実際には暴露されていた可能性も否定できない。本邦報告例の 8 例について, リスク分類をすると, 5 例が low risk 群にあてはまり⁵⁻⁸⁾, いずれの症例も予防抗菌薬に対する耐性菌が検出されている。

キノロン耐性のメカニズムは徐々に明らかになっている。キノロン耐性は標的酵素である DNA ジャイレース, トポイソメラーゼ IV の変異による薬剤親和性の低下, グラム陰性菌の外膜のリポポリサッカライドや物質透過孔であるポーリン蛋白質の変異による透過性障壁および排出蛋白質による汲み出し機能亢進などのメカニズムにより菌体内のキノロン濃度を低下させることが知られてきている⁷⁾。DNA ジャイレースのサブユニット A 遺伝子 (gyrA) と DNA トポイソメラーゼ IV のサブユニット A 遺伝子 (parC) がキノロン耐性に関与し, gyrA 変異と parC 変異の両方によりキノロン高度耐性を惹起することが知られている⁷⁾。当科でも 2009 年 11 月から LVFX は従来の 100 mg×3 回/日から海外と同様 500 mg×1 回/日を使用することとし, 現在, 当科における予防抗菌薬投与は検査当日の朝, 500 mg 1T 内服としている。キノロン系抗菌薬耐性化の抑制には最高血中濃度と MIC の比が相関するといわれており⁸⁾ 1 日投与量を複数回投与するよりは, 1 回投与量を増量するほうが耐性化の抑制化につながると考えられる。軽度耐性株では高用量単回投与で治療効果が得られるが, parC と gyrA の二重変異を有する菌株では, 1 回投与量を増量しても治療効果は認められなかったとの報告もあり⁸⁾, キノロン高用量投与による耐性菌抑制が期待される一方で高度キノロン耐性菌による敗血症の危険は依然存在するといえる。

抗菌薬の予防投与が行われる以前は経直腸的前立腺針生検を受けた患者の 48~69% に菌血症や発熱性疾患がみられたという報告もあり⁹⁾, 以前に比べれば検査方法や機器が進歩しているとはいえ耐性菌をもち予防

的抗菌薬の効果が乏しい患者に対する経直腸的生検はリスクが高いといえる。一方, 本邦において経会陰的生検による敗血症の頻度は経直腸的生検と比較して有意に少ないとされている¹⁾。経会陰式では直腸経由でない点から感染のリスクは低いといえるが, 尿道穿刺や膀胱穿刺の合併症があることを考慮すると予防抗菌薬の投与が望ましいと考える。また, 耐性菌による生検後の敗血症のリスクを減らすために, 抗菌薬の使用歴のある患者に対しては予防薬剤を変更する必要があるかもしれない¹⁰⁾。例えば, ニューキノロン系薬使用の既往があり耐性菌を保有している可能性がある場合には, 前立腺生検の high risk 群に準じて注射用セフェム系薬や β ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬を検査直前と検査後に 2 回追加投与への変更を検討する必要があるかもしれない²⁾。しかし, 耐性菌の感受性はおのおの大きく異なっていることが多くすべての症例を予防するのは困難である⁶⁾。こうした現状を踏まえると, 今回の症例のように low risk 群の患者が敗血症性ショックに陥る現場に直面する可能性はありえる。当然ではあるが, 重症尿路感染症や敗血症に対する治療法を習得し, 緊急時に実践できる体制を整備しておくこと, また, 抗菌作用機序や耐性機序の知識を深め適切な抗菌薬を適切な期間投与し耐性菌を抑制していくことが肝要である。

文 献

- 1) Kakehi Y, Naito S and the Japanese Urological Association: Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol* **15**: 319-321, 2008
- 2) 松本哲朗, 村谷哲郎, 山田陽司, ほか: 泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン. IV. 前立腺生検. *日泌尿会誌* **97**: 18-20, 2006
- 3) Miura T, Tanaka K, Shigemura K, et al.: Levofloxacin resistant *Escherichia coli* sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: report of four cases and review of the literature. *Int J Urol* **15**: 457-459, 2008
- 4) 星 昭夫, 新田正広, 本郷祥子, ほか: 経直腸的前立腺生検後に敗血症を発症した 2 例. *泌尿器要* **52**: 645-649, 2006
- 5) 加藤久美子, 鈴木弘一, 佐井紹徳, ほか: 経直腸的前立腺生検後の敗血症性ショックおよび播種性血管内凝固症候群の 1 例. *日泌尿会誌* **92**: 706-709, 2001
- 6) 遠藤雅也, 木内利明, 垣本健一, ほか: 経直腸的前立腺生検後に発症した敗血症. *臨泌* **58**: 229-231, 2004
- 7) 山岸淳一, 清水當尚: キノロン系薬耐性の分子遺伝学. *日化療会誌* **49**: 469-484, 2001
- 8) 菊池正彦: 日中コラボレーションによる臨床試験展開—耐性化抑制を企図した levofloxacin の用

- 法・用量変更の事例を踏まえて一. 臨と微生物
35 : 51-56, 2008
- 9) Ramey JR, Halpern EJ and Gomella LG : Risk and complications of prostate biopsy, post-biopsy infections. In: Campbell-Walsh Urology. Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. vol 3, chapt 92, pp 2889-2892, 2009
- 10) Young JL, Liss MA and Szabo RJ : sepsis due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* after trans-rectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Urology* **74** : 332-339, 2009.

(Received on December 14, 2009)
(Accepted on April 1, 2010)