

## 松山赤十字病院における 12 年間の腸管外 *Aeromonas* 感染症の動向

高橋 諭\*      福永真紗美      谷松 智子  
西山 政孝      横田 英介

### 要 旨

われわれは、松山赤十字病院における腸管外から分離した *Aeromonas* spp について 1998 年から 2009 年の期間を対象に検討し、以下の結論を得た。腸管外から *Aeromonas* spp を分離した患者は 2003 年以降増加傾向にあり、2009 年には 14 名に達した。*Aeromonas* spp 分離患者のうち 60 歳以上の高齢者が約 80% を占めた。腸管外 *Aeromonas* 感染症の基礎疾患は悪性腫瘍、血液疾患、糖尿病、腎疾患などであった。肺や肝臓・胆嚢・脾臓への感染経路は、経口感染によるものと考えられた。抗菌薬は 90% の患者に使用されており、その内訳は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合薬が最も多く、次いで第 3・4 世代セフェム、カルバペネム系薬であった。薬剤感受性はペニシリン系薬、第 1 世代セフェム薬に耐性化を示した。一方、カルバペネム系薬、アミノグリコシド系、キノロン系、テトラサイクリン系には良好な感受性を示した。

### はじめに

*Aeromonas* spp は河川、土壌など自然界に広く存在するグラム陰性通性嫌気性桿菌で、1980 年代に急性胃腸炎や下痢症などの腸管疾患の起炎菌として認識された<sup>1)</sup>。一方、腸管外 *Aeromonas* 感染症には軟部組織感染症、髄膜炎、腹膜炎、敗血症などが報告され、感染後数

時間で死に至る壊死性軟部組織感染症は医療現場で問題になっている<sup>2)</sup>。

今回われわれは、松山赤十字病院における腸管外 *Aeromonas* 感染症の病態を把握する目的で年次推移、患者背景、分離株の薬剤感受性について検討したので報告する。

### 対象と方法

1998 年から 2009 年の 12 年間に *Aeromonas* spp による腸管外感染症を起こした患者 57 例 (57 株) を対象に、年次推移、患者背景 (患者の年齢、基礎疾患別分離材料等)、分離株の薬剤感受性を検討した。なお、薬剤感受性試験は MicroScan Neg Combo 6.11J パネル (SIEMENS 社) を用いて微量液体希釈法にて、Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIPC), Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefotaxime (CTX), Ceftazidime (CAZ), Cefpirome (CPR), Cefaclor (CCL), Cefcapene (CFPN), Cefmetazole (CMZ), Flomoxef (FMOX), Imipenem (IPM), Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ), Gentamicin (GM), Minocycline (MINO), Levofloxacin (LVFX) の MIC を測定した。感受性 (S), 中間 (I), 耐性 (R) の判定は CLSI の腸内細菌群の判定基準に従った。

### 結 果

#### 1. 分離患者数の年次別推移 (Fig. 1)

1998 年の 1 例から 2001 年には 4 例と増加し、

\*松山赤十字病院 検査部

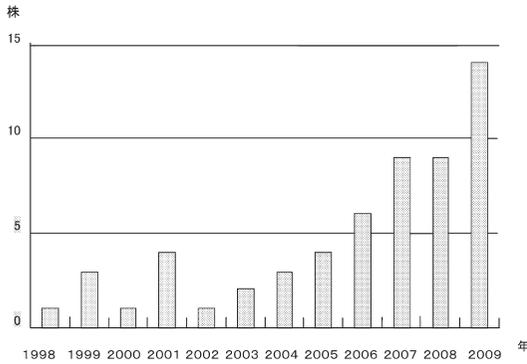


Fig. 1 Aeromonas spp. の年次別分離株数

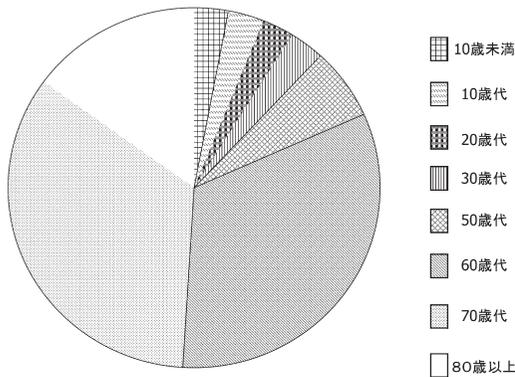


Fig. 2 分離患者の年齢

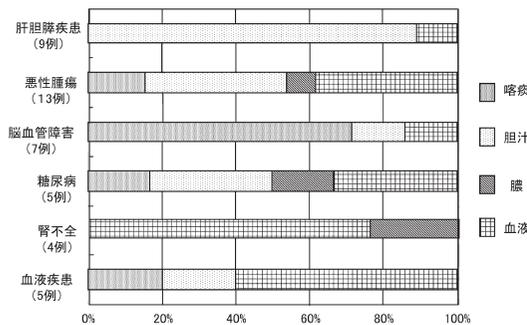


Fig. 3 基礎疾患と分離材料

2002年には1例と減少したが、2003年以降は増加に転じ2009年には14例と著増した。

2. 分離患者の年齢 (Fig. 2)

60歳代が18例、70歳代が19例、80歳以上が9例で、60歳以上の高齢者が約80% (57例中46例)を占めていた。

3. 基礎疾患と分離材料 (Fig. 3)

基礎疾患は57例中悪性腫瘍が13例と最も多く、次いで肝胆膵疾患が9例、脳血管障害が7例、糖尿病と血液疾患が各々5例、腎不全が4例であった。分離材料は喀痰が57例中15例、胆汁が13例、膿が13例、血液が9例であった。また、基礎疾患別にみた分離材料は悪性腫瘍では胆汁と血液が各々5例、脳血管障害では喀痰が5例、糖尿病では胆汁と血液が各々2例、血液疾患では血液が3例、腎不全では血液が3例と多かった。

4. 壊死性軟部組織感染症例

腸管外 Aeromonas 感染症患者57例中2例に壊死性軟部組織感染症を認めた。1例は再生不良性貧血を有する72歳の男性で、免疫抑制療法 (サイモグロブリン) 開始4日目に血液培養にて Aeromonas spp. を分離し、白血球数は120/μlと著しい減少を認めていた。抗菌薬には Cefepime (CFPM) と Cefazolin (CZOP) が使用されたが、開始8日目に死亡した。解剖所見で結腸に虚血部位と穿孔を認めた。

もう1例は腎不全を有する79歳の女性で、転倒による後頭部打撲で入院した。白血球数は2,300/μlと減少しており、抗菌薬には Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC) が使用された。下肢色調悪化、表皮が剥離され、壊死性筋膜炎で入院3日目に死亡した。剥離表皮から Aeromonas spp. を分離した。

5. 薬剤感受性 (Fig. 4)

感受性率は ABPC が12%、PIPC が54%とペニシリン系抗菌薬の耐性傾向が強かった。セフェム系では CCL が39%、CEZ が35%と第1世代セフェムの耐性傾向が強く、CTM は68%、CTX は70%、CAZ は84%、CPR は84%、CFPN は60%、CMZ は70%、SBT/CPZ は81%、FMOX は70%であった。カルバペネム系では IPM が81%で、GM、MINO、LVFX は100%と良好な感受性を示した。

6. 使用薬剤 (Fig. 5)

Aeromonas spp 分離患者57例中51例 (約90%)に抗菌薬が使用されていた。抗菌薬の内訳はβ-ラクタマーゼ阻害剤配合薬が24%と最も多く肝胆膵疾患患者で多く使用されていた。次いで、第3・4

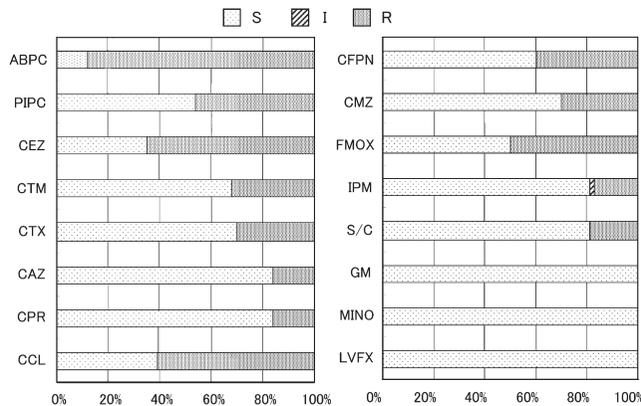


Fig. 4 薬剤感受性 (57 株)

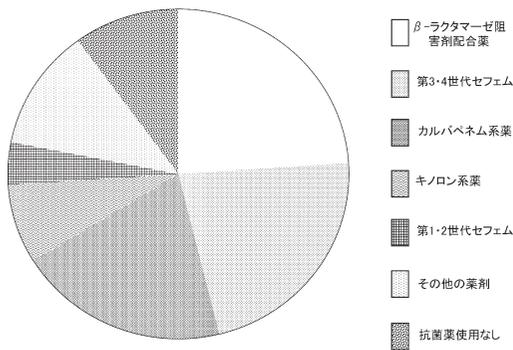


Fig. 5 使用薬剤

世代セフェム系薬が22%、カルバペネム系薬が20%、キノロン系薬が8%の順で、これらは悪性腫瘍、血液疾患、腎不全患者に使用されていた。

### 考 察

*Aeromonas* spp の病原因子には溶血毒 (Aerolysin, HlyA)、腸管毒の易熱性エンテロトキシン、リパーゼ、生体防御能を破るプロテアーゼ、定着・侵入因子が知られる。壊死性軟部組織感染症ではこれらの病原因子に加えて宿主側の因子が関与しあい、多臓器不全をきたして短期間で死に至る。壊死性軟部組織感染症の起炎菌には *Aeromonas* spp のほかに *Vibrio vulnificus* も知られるが、肝硬変患者での予後は *Aeromonas* spp の方が極めて悪いとされる<sup>3),4)</sup>。今回われわれは、1998年から2009年の

12年間の松山赤十字病院における腸管外 *Aeromonas* 感染症患者の患者背景・病態を検討した。分離患者数の年次推移は Fig. 1 に示したように、1998年から2002年の5年間は増減を繰り返していたが、2003年以降は増加傾向を示し2009年には14株と激増した。分離患者の年齢は Fig. 2 に示したように、60歳以上の高齢者が多数を占めていた。さらに、腸管外 *Aeromonas* 感染症の基礎疾患には悪性腫瘍、肝胆膵疾患、脳血管障害、糖尿病、血液疾患、腎不全を多く認めたことから、高齢者や免疫機能低下状態は腸管外 *Aeromonas* 感染症のリスク因子であると考えられた。

*Aeromonas* spp の腸管外感染症の感染経路は外傷感染と経口感染が知られ<sup>5),6)</sup>、基礎疾患と分離材料の関係から、脳血管障害と肝胆膵疾患患者の感染経路を考察する。Fig. 3 に示したように脳血管障害(脳梗塞や脳出血)患者では、喀痰からの分離が多く、患者背景は介護施設や自宅で誤嚥を繰り返すといった状況であった。*Aeromonas* spp は皮膚や粘膜に接着する傾向が強く<sup>6)</sup>、水道水、淡水魚、海水魚、肉などの食料品からも広く分離されていることから<sup>3)</sup>、誤嚥性肺炎患者の多くは経口摂取した菌が口腔・食道粘膜などに定着し、嘔吐や誤嚥によって肺内へ侵入、やがて喀痰から分離されたものと考えられる。また、肝胆膵疾患(胆嚢切除術後、胆嚢炎、胆管結石)患者で胆汁から多く分離された理由には経口摂取された菌が腸管内で増殖後、回盲部から血

中に侵入，胆嚢内へと移行したと考えられた。

*Aeromonas* spp の劇症型感染症は免疫能の低下した患者に発症し，致命率も高く29~73%と報告され<sup>5)</sup>，われわれも2例を確認した。榊屋ら<sup>3)</sup>は血液疾患患者で白血球数100/ $\mu$ l以下と激減した壊死性軟部組織感染症を報告し，立山ら<sup>4)</sup>は白血球数が低下した症例ほど重症化するとしている。われわれが経験した1例も再生不良性貧血患者で，免疫抑制療法開始4日目に発症，8日目に死亡し，白血球数は120/ $\mu$ lと著しく減少していた。また，もう1例も腎不全患者で入院後3日目に死亡するといった劇的な経過を辿った。これらのことから，血液疾患患者の免疫抑制療法後や腎不全といった極端に免疫力低下を招く基礎疾患の存在が，壊死性軟部組織感染症を起こす要因であると考えられた。

淡水に棲息する *Aeromonas* spp が環境中に流れ出した抗菌薬にさらされることで耐性化を獲得するとともに，セファロスポリナーゼ，ペニシリナーゼ，メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼといった耐性遺伝子の貯蔵庫の役割を果たすのではないかと懸念されている。薬剤感受性をみたところ Fig. 4 に示したように，ペニシリン系と第1世代セフェム系には耐性化を示しており，これは染色体上のペニシリナーゼ，セファロスポリナーゼによるものと考えられた。感受性率80%以上の薬剤は第3，4世代セフェム系，カルバペネムであり，中でもアミノ配糖体，テトラサイクリン，ニューキノロンでは100%と良好であった。使用抗菌薬の検討では Fig. 5 に示したように，90%の患者に抗菌薬の使用を認め，その内訳は， $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合薬が24%と最も多く，次いで第3・4世代セフェム系薬が22%，カルバペネム系薬が20%の順であり，ペニシリン系，第1世代セフェム系抗菌薬の使用を認めていないことから *Aeromonas* 感染症の適切な治療が行われているものと考えられる。また，壊死性軟部組織感染症をみると，当院の1例は SBT/ABPC の使用による死亡例であった。文献検索では CEZ，IPM による治療において死亡例が多く<sup>7)~10)</sup>，Amikacin と Ciprofloxacin の併用での救命例<sup>3)</sup>を確認した。薬剤感受性からもアミノ配糖体，ニューキノロンの感受性は良好

で，軟部組織移行性も  $\beta$ -ラクタム薬よりも優れており，壊死性軟部組織感染症を疑う際にはこれらの薬剤の使用を助言する必要性を認識した。

免疫力低下をきたす基礎疾患を有する患者では *Aeromonas* 感染症を発症する可能性があり，敗血症から壊死性軟部組織感染症へと進行することが容易に想像できる。われわれ臨床検査技師は *Aeromonas* spp を分離した際は，血液検査成績（白血球数，CRP，CK 等）を参考に重症度を推定し，基礎疾患等を確認した上で臨床と使用抗菌薬についてディスカッションすることが重要であると考えられる。

## 結 語

今回われわれは，1998年から2009年の12年間に当院で腸管外から分離した *Aeromonas* spp についての感染経路，患者背景，病態を調査し検討をおこない，次の結論を得た。

1. 腸管外から分離した *Aeromonas* spp は2003年以降増加傾向にあり，2009年には14株と激増した。
2. 60歳以上の高齢者からの分離が約80%と多くを占めていた。
3. 腸管外 *Aeromonas* 感染症の基礎疾患は，悪性腫瘍，血液疾患，糖尿病，腎疾患などであった。
4. 誤嚥性肺炎の喀痰や肝胆膵疾患の胆汁から分離した *Aeromonas* spp の感染経路は，経口感染が多かった。
5. 抗菌薬は90%の使用を認め，内訳は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合薬が最も多く，次いで第3・4世代セフェム，カルバペネム系薬であった。
6. ペニシリン系，第1世代セフェム系に耐性化を示した。一方，カルバペネム系薬，アミノグリコシド系，キノロン系，テトラサイクリン系には良好な感受性を示した。

## 文 献

- 1) 小早川義貴ほか：リアルタイム PCR を用いた *Aeromonas*

*hydrophila* 壊死性軟部組織感染症の迅速診断. 感染症学雑誌 **83**: 673-678, 2009.

- 2) 立山 直ほか: *Aeromonas* 壊死性軟部組織感染症—本症重篤化機序についての一考察—. 日本皮膚科学会雑誌 **110**: 815-829, 2000.
- 3) 榎屋 愛ほか: 悪性リンパ腫治療中好中球減少時に合併した *Aeromonas veronii* biotype *sobria* による壊死性軟部組織感染症の1救命例. 感染症学雑誌 **77**: 991-994, 2003.
- 4) 立山 直ほか: *Aeromonas* 壊死性軟部組織感染症. 臨床皮膚科 **56**: 20-25, 2002.
- 5) 徳永俊照ほか: 腹腔鏡下胆嚢摘出術および総胆管切石術後, 敗血症を併発して死亡した一例—*Aeromonas hydrophila* 感染により電撃的な経過をとった一例—. 環境感染 **18**: 223-226, 2003.
- 6) 浅川 豊ほか: 食中毒Ⅱ—新たに認定された食中毒菌—. 坂崎利一, 東京, 69-123, 1983.
- 7) 長田裕典ほか: 電撃的な経過をたどった残胃癌術後の *Aeromonas sobria* 敗血症の1例. 日本消化器外科学会雑誌 **28**: 1726-1729, 1995.
- 8) 佐伯 仁ほか: 急激な経過をたどった *Aeromonas hydrophila* 敗血症の1症例. 麻酔 **51**: 193-195, 2002.
- 9) 酒田和也ほか: *Aeromonas hydrophila* 感染症にて胃癌術後に電撃的な経過をたどった1例. 日本消化器外科学会雑誌 **36**: 470-475, 2003.
- 10) 長谷川健司ほか: 胃悪性リンパ腫術後に発症した劇症 *Aeromonas hydrophila* 敗血症の1症例. 日本消化器外科学会雑誌 **34**: 1727-1731, 2001.

## Trends of extraenteric *Aeromonas* infection for 12 years at Matsuyama Red Cross Hospital

Satoshi TAKAHASHI\*, Masami FUKUNAGA, Satoko TANIMATSU,  
Masataka NISHIYAMA and Eisuke YOKOTA

\*Department of Medical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

We examined cases of extraenteric *Aeromonas* infection at Matsuyama Red Cross Hospital from 1998–2009. The isolated of *Aeromonas* spp. from extraenteric organs was found to have increased after 2003, reaching as many as 14 cases in 2009. About 80% of the patients who isolated *Aeromonas* spp. were over 60 years old. Underlying diseases of the patients with extraenteric *Aeromonas* infection involved malignant tumor, hematologic diseases, diabetes mellitus and kidney disease. The infection route of *Aeromonas* spp to the lung, liver, gallbladder and pancreas is thought to have been oral transmission. Antibiotics were used for 90% of the patients.  $\beta$ -lactamase inhibitor combination antibiotics were most frequently used, though carbapenem and 3<sup>rd</sup>–4<sup>th</sup>-generation cepfem antibiotics were also used. Although these cases of *Aeromonas* spp. showed a tendency of resistance to penicillin and 1<sup>st</sup>-generation cepfem antibiotics, we found there was good antimicrobial susceptibility to carbapenem, aminoglycoside, fluoroquinolone and tetracycline antibiotics.