

血液培養陽性／菌種・感受性判明以前の 抗菌薬投与について

青木 洋介*

Refinement of Presumptive Antimicrobial Therapy Based on Initial Microbiological Information on Positive Blood Culture

*Yosuke AOKI**

Positive blood culture represents either true bacteremia or contaminants of the normal skin flora. The number of positive bottles, rapidity with which blood culture turns positive, and appropriate interpretation of Gram-stain findings usually assist physicians or technologists in deciding whether it reflects true-positive results or contamination.

In the case of true bacteremia, two aspects of the Gram-stain findings, Gram-positive or -negative, cocci or rod, are important initial findings that safely guide physicians to select appropriate antimicrobial agents. Gram-positive cocci in clusters strongly suggest Staphylococci, and “in-chains” indicates Streptococci or Enterococci. Although distinction between the latter two organisms is occasionally difficult, glycopeptide should be the first choice, especially in critically ill patients. Gram-positive rods, when first reported, also require the empiric administration of glycopeptides, and sometimes their false Gram-negative staining could result in errors of pathogen identification, resulting in the inappropriate choice of antibiotics. The detection of gas production by Gram-negative rods, which indicates *Enterobacteriaceae*, is helpful initial information to start cephalosporin antibiotics, whereas the absence of gas would suggest nonfermentative rod bacteremia, for which the administration of anti-pseudomonal agents is strongly warranted. Gram-negative cocci, such as *Moraxella* or *Acinetobacter* sp., may initially be reported as Gram-positive, so empiric antimicrobial drugs should be carefully selected taking into account these pitfalls and patients’ conditions, and the situation regarding the development of diseases (community-acquired vs. nosocomial).

The rapid and appropriate treatment of bacteremia thus requires careful interpretation of Gram-stain findings as described above, and should always be integrated with pathognomonic features of individual patients.

[*Rinsho Byori* 58 : 498~507, 2010]

Corresponding author: *Yosuke AOKI*, Department of Clinical Laboratory, Saga University, School of Medicine, Saga 849-8501, Japan. E-mail: aokiy3@cc.saga-u.ac.jp

【Key Words】 bacteremia (菌血症), initial information of positive blood culture (血液培養陽性の初期情報), Gram variability (Gram 染色性の多様性), presumptive antimicrobial therapy (初期抗菌薬治療)

*佐賀大学医学部臨床検査医学講座, 同 附属病院感染制御部(〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1)

想定される一次感染臓器を問わず、血液培養は感染症の起炎菌診断として必須の検査である。血培陽性の感度は感染臓器あるいは患者重症度により様々であるが、病原微生物が検出された場合の特異度は高い。特に、臨床像から想定される起炎微生物に合致する微生物が検出されれば、検査後起炎性確定率は極めて高い。末梢血や血液生化学検査など、通常の採血手技に比較すると血液培養検体血採取には若干の手間がかかるが、起炎菌が確定できた後の抗菌化学療法の中度を考えれば、感染症診療においては欠かすことができない。本稿では、菌種同定・感受性判明以前の、血液培養陽性検体に関する初期情報を、抗菌薬治療にいかにつまやく適切に反映させることができるかについて述べる。

I. 基本的考え方

適切な抗菌薬治療の有無により、病原菌は生体内で常に増殖、あるいは減少していると考えれば、菌量に反映される患者病態が一定 (stable) という事はない。つまり、的確な抗菌薬が投与されない状況において感染症は常時進行 (増悪) していると考えべきである。敗血症性ショックを発症した患者では、抗菌薬治療開始が1時間遅れるごとに、患者生存率は7.6%ずつ減少するとの報告¹⁾があるように、感染症、特に菌血症 - bacteremia - は救急疾患として迅速な抗菌薬治療を要する。

血流感染の存在が疑われる時点での診療的対応は、1) 血液培養を採取し、2) 病態に照合した起炎菌推定に基づき適正な抗菌薬を直ちに開始し (本稿では presumptive therapy と記載する)、3) 血液培養陽性の初期情報に基づき presumptive therapy を必要に応じて修正し、4) 菌種確定/感受性判明時の最終報告により標的治療 (target therapy) を行う、という流れをたどる。日常診療では、2) presumptive therapy を開始し、4) 細菌学的検査の最終報告に準じて target therapy に切り替える、と言う二段階の抗菌薬治療として考えられがちであるが、上記3)の、血液培養初期情報を参照し target therapy に移行する前に、presumptive therapy を最適に修正する (refinement) ステップが重要である。

II. 臨床的に重要な初期情報

A. グラム染色性と菌形態

血液培養陽性検体が、グラム陽性球菌 (GPC; Gram-

positive coccus)、グラム陽性桿菌 (GPR; Gram-positive rod)、グラム陰性桿菌 (GNR; Gram-negative rod)、およびグラム陰性球菌 (GNC; Gram-negative coccus) のいずれの染色形態かを知ること、臨床像に即した起炎菌グループの絞込みが十分に可能となる (Table 1)。

B. 検体採取から陽性までの時間

一般に、この時間が短いほど真の菌血症である可能性は高い。BacT/Alert system を用いた血液培養では肺炎球菌による重症感染症の多くは10~15時間で陽性になることが報告されている²⁾³⁾。臨床的に明らかに汚染菌 (contamination) と考える事例においても採取24時間以内に陽性となる事例も少なくない。しかし、陽性までに日数を要し、複数セットのうち1本のボトルから検出された GPC in cluster (*Staphylococcus* を示唆) は、汚染菌あるいは定着菌 (カテーテル表面など) であることが多い。*Candida* などの真菌は細菌に比べて陽性となるまでの時間が若干長く、3~4日を要する。一定菌量の標準菌株を用いた *in vitro* の実験でも、一般細菌の多くが20時間以内に BacT/ALERT 判定で陽性を示すのに対し、*Candida* 属は40時間程度を要している⁴⁾。したがって、陽性報告までの時間が長くとも汚染菌と即断できない。感染性心内膜炎起炎菌としての HACEK group (*Hemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella* 属) などは培養法によっては検体血採取後長時間を経て陽性となる場合もあるが、心内膜炎を疑う臨床像においては起炎菌と考えるべきである。しかし、最近の持続 monitoring system を使用している施設では長期間の培養は必要ないと考えられている⁵⁾。

C. ガス産生の有無

陽性反応を示したボトルから Gram 染色用に検体を採取する際、穿刺した注射用シリンジ内筒が押し戻されることがある。腸内細菌科はブドウ糖を発酵し、酸とガス (CO₂, H₂) を産生するため⁶⁾、培養ボトル内でも同様の現象が起きる。我々の施設では、血培陽性報告を受ける際には、必ずガス産生の有無を確認し、ガス産生 (+) GNR の場合は大腸菌、シトロバクター、クレブシエラなどを積極的に疑う。

D. 陽性ボトルの数、セット内あるいはセット間陽性

2セット (好気ボトルと嫌気ボトル、各2本=4本) のうち何本が陽性となっているかは重要なポイントである。1/4本でブドウ球菌が認められる場合、

Table 1 Predominant bacteremic pathogens characterized by Gram-stain findings

		Gram-positive	Gram-negative
		Staphylococci †	<i>Moraxella catarrhalis</i> ¶
		<i>S. aureus</i> ‡	<i>Neserria</i> sp. ¶
		Coagulase (–) <i>Staphylococcus</i> ‡	<i>Acinetobacter</i> sp. ¶
Cocci	Streptococci †	<i>Streptococcus pneumoniae</i> †	<i>Enterobacteriaceae</i> † ‡ <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Citrobacter</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. ‡ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ‡ <i>Burkholderia cepacia</i> ‡
		Non-pneumococcus †	
		Enterococci †	
	<i>E. faecalis</i> ‡		
	<i>E. faecium</i> ‡		
	Rods	<i>Bacillus</i> sp. † ¶	
		<i>Corynebacterium</i> sp. †	
		<i>Clostridium</i> sp. † ¶	
		<i>Listeria monocytogenes</i> †	
			<i>Bacteroides</i> sp.
			<i>Fusobacterium</i> sp.
			<i>Prevotell</i> sp.

†) Predictable by initial Gram-stain information (varying degree)

‡) Needs biophenotypical tests for species determination

¶) Gram “variable” (positive ⇔ negative)

汚染菌の可能性は高い。2/4 本陽性の場合、セット間陽性はセット内陽性に比べて真の菌血症である可能性は十分に高い。しかし、1/4 本のみ陽性が、腸内細菌属など通常は検体血が採取される皮膚(ソ徑部を除く)に常在しない Gram 陰性菌である場合には真の菌血症を疑う。3/4 本、4/4 本陽性は持続的菌血症と考え、特に感染性心内膜炎など primary bacteremia を強く疑う。なお、最初に 1/4 本陽性と報告を受けても、数時間内に複数のボトルが陽性になり結果的に真の菌血症だった、ということは少なからず経験されることである。

E. 嫌気ボトル陽性時の留意点

「嫌気ボトル陽性」という結果を受け、嫌気性菌(偏性)を想定して CLDM(クリンダマイシン)などを投与される場合があるが、腸内細菌科に代表される通性嫌気性菌は菌量によっては嫌気ボトル 1 本のみが陽性となる事も少なくない。このような場合、例えば、起炎菌は腸内細菌であるのに抗菌活性を有しない CLDM が単独で投与されるという事が無いように留意すべきである。臨床的に偏性嫌気性菌感染

症が疑われる場合は、“嫌気ボトルのみ陽性”が当然意味を持って来る。

A.~E.に記載した血液培養陽性の初期情報を参照して感染症医が考察すべきことは、①真の起炎菌か、汚染菌(検体血採取時の混入菌)か、②想定していた菌種か(その臓器を好んで冒す代表的な菌か)、あるいは想定外の菌種か、③現行の抗菌薬を変更する必要があるか、④感受性想定のため他の微生物学的検査として何ができるか、等である。

診断推論的には、想定していた菌種を示唆する初期情報であれば、たとえ 1/4 本陽性でも真の菌血症=起炎菌である可能性は高くなる。これは臨床推論プロセスの一つである causal connection または cause-and-effect relation が確認できたことと同じであり、実際に①、②は同時に考察、結論付けされることが多い。以下、上記③、④を含み Gram 染色所見を含む血培初期情報の臨床的解釈について述べる。

III. 初期情報としての Gram 染色所見の 解釈と抗菌薬治療への反映

陽性検体の Gram 染色所見で菌種が推定できることは有用であるが、検出菌の病原性の意義、病態解釈、選択すべき抗菌薬等については臨床的 context の中で考察されなければならない。ここで重要なことは、感染症の側面から患者臨床像を的確に把握しておくことである (Fig. 1)。

多くの感染症において市中感染と院内感染症では起炎菌の種類や頻度の順位が異なる。糖尿病患者では感染症の臨床像がマスクされ易い(軽症に映る)ことに加え、健常人と異なり血培陽性菌と感染症の臨床が解離する印象を受けることも少なくない。肝硬変患者では、腸内細菌の血流への translocation を来し易く、また、感染症自体は軽症でも基礎疾患としての肝硬変が急速に肝不全へと進行することも珍しくない。透析中の末期腎不全患者では *Staphylococ-*

cus による血流感染のリスクが大きいことが一つの特徴である。白血病やリンパ腫などの抗がん化学療法に伴う好中球減少時の菌血症には、*Pseudomonas* に代表されるブドウ糖非発酵 GNR が関与することが多いが、一方では、同じ血液腫瘍性疾患でも多発性骨髄腫など液性免疫の異常を来す患者では、*S. pneumoniae* や *Hemophilus influenzae* など夾膜抗原を有する病原菌に留意した Gram 染色所見の解釈が必要である。既に抗菌薬が投与されているにも拘らず菌血症を発症した場合は、先行抗菌薬の抗菌スペクトル外の病原菌を想定する必要があるが、スペクトル範囲内でも膿瘍に起因するような間歇的菌血症として菌血症を繰り返すことがあることを銘記すべきである⁷⁾。

A. Gram 陽性球菌(GPC)

GPC がブドウ球菌様の集塊 (in clusters) あるいはレンサ形成 (in chains) のいずれを成すかが第一に重要な情報である。ブドウ球菌が起炎菌となる可能性

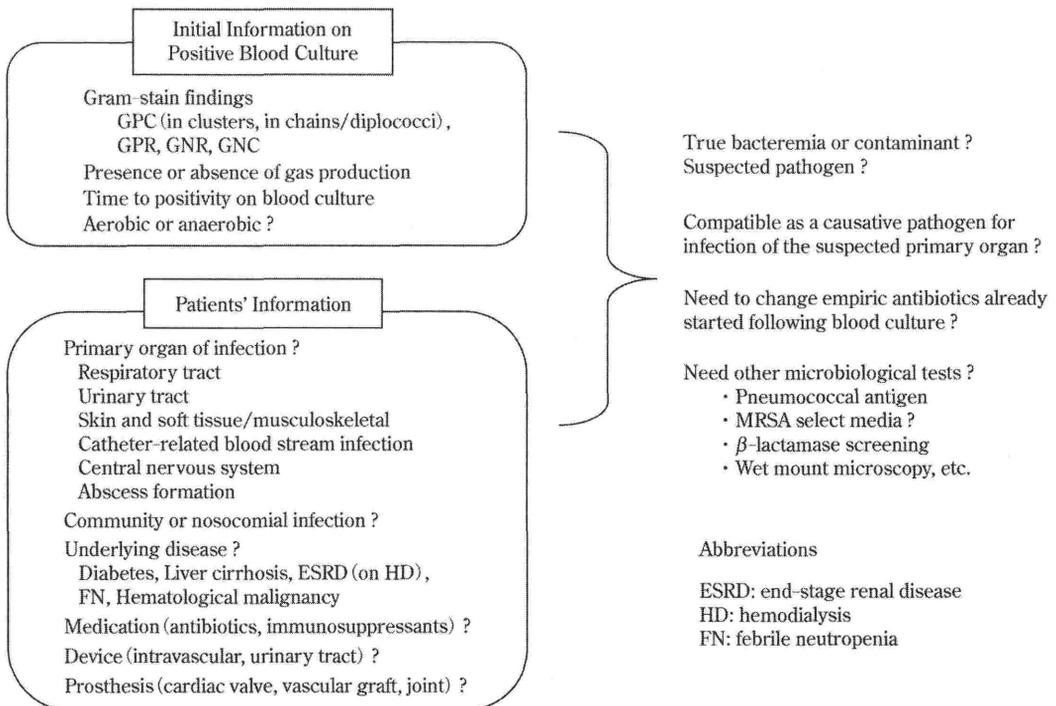


Figure 1 Function of microbiological data and clinical variables for assessment of the pathophysiological behavior of the pathogen and refinement of antimicrobial treatment.

Two sets of data should be integrated to narrow down the differential list of possible pathogens; then, further microbiological tests can be added to predict the causative organism to the species level prior to species identification and clarification of the antimicrobial sensitivity.

Table 2 Prediction of pathogens and suggested antimicrobial agents based on Gram-stain findings of positive blood culture

Pathogens	No. of correct Gram-stain evaluations/total ^{a)}		Antimicrobial agents of choice (cell wall active) ^{b)}	Questions to be asked ^{c)}
Cocci				
Gram-positive in clusters	2101/2129	98.6%	SBT/ABPC, CEZ, VCM/TEIC	Methicillin-resistant ?
Gram-positive in chains/ diplococci	707/818	86.4%	PC, ABPC, CTRX, VCM/TEIC	Pneumococcus or <i>Enterococcus</i> ?
Gram-negative ^{d)}	36/37	94.5%	SBT/ABPC, CTRX, others (<i>S. maltophilia</i>)	<i>Stenotrophomonas</i> ? ^{e)} β -lactamase producer ? ^{f)}
Rods				
Gram-positive ^{d)}	566/584	96.9%	VCM/TEIC, PC, ABPC	Anaerobe ?
Gram-negative	2175/2217	98.1%	Cephalosporins, BLI/BL, or Carbapenem ^{g)}	Enterobacteria ? Anaerobe ?
Yeasts	90/92	97.8%	Antifungal agents	<i>Candida</i> or <i>Cryptococcus</i> ?

a) Data from Ref. 2 (J Clin Microbiol 2007; 45: 1113.)

b) Cell wall active agents include β -lactam and glycopeptide

c) Determined by biochemical characteristics

d) Gram variable, or mixed Gram stain

e) Some strains are sensitive to SBT/ABPC (local sensitivity)

f) Many strains of *Moraxella catarrhalis* produce β -lactamase

g) ESBL (+) strain is sensitive to Carbapenem and BLI/BL

Abbreviations

PC: penicillin, ABPC: ampicillin,

SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin,

BLI/BL: β -lactamase inhibitor/ β -lactam,

CEZ: cefazolin, CTRX: ceftriaxone,

VCM: vancomycin, TEIC: teichoplanin

が高い感染症、あるいはレンサ球菌が主因となる感染症は、それぞれ代表的な病態もあるが、感染性心内膜炎や蜂窩織炎のように両菌種が等しく起炎菌となる感染症では、血培陽性時の初期情報としてのブドウ球菌とレンサ球菌の判別は抗菌薬選択において重要である。糖尿病を合併する皮膚軟部組織感染症では非合併例に比べ黄色ブドウ球菌の関与が高いため、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)まで考慮してVCM(バンコマイシン)あるいはTEIC(テイコプラニン)等のグリコペプチド系薬の使用を考慮(あるいは確認)する必要があるであろうし、レンサ球菌と考えられるin chainの場合は、ペニシリン耐性は少ないためtarget therapyの確定まで患者病態をフォローしながらペニシリン系薬を投与する、という意思決定が可能になる。夾膜を有する双球菌であれば肺炎球菌の可能性が高いが、腸球菌も双球菌の形態を呈するため、時に鑑別が難しい。Table 2でin clustersに比べin chainsの場合の菌種予見率が明らかに低い(98.6% vs 86.4%)のはこの事に起因するかも知れない。ペニシリン耐性肺炎球菌であればCTRX(セフトリアキソン)あるいはglycopeptideが推奨されるが、CTRXは腸球菌には無効であることが両者の鑑別が必要な一つの理由である。一般に、

腸球菌は肺炎球菌のように劇症型市中敗血症を惹起することはないが、入院患者の尿路感染症などでは本菌が関与する菌血症の頻度が高いため、患者の臨床像を中心に菌種を想定することが可能である。両菌種鑑別の一助として肺炎球菌尿中抗原が陽性であればpneumococcal sepsisの可能性は高いが、本抗原は過去1~2ヵ月の肺炎球菌感染症を反映し得るため、抗原陽性=菌種確定ではない(症例2, 後述)。

Staphylococcus 様の菌体を認めた場合、それがメチシリン感受性あるいは耐性のどちらであるかをGram染色所見では勿論判断できない。このため、報告を受けると同時にMRSA選択培地へ検体を接種し翌日にはメチシリン耐性の有無を確定することも、初期情報から派生する検査戦略となる(Fig. 1)。メチシリン感受性判明以前であればVCMを使用しておけば良い、との考えがあるかも知れない。しかし、メチシリン感受性ブドウ球菌(MSSA)による菌血症では、VCMは第一世代セフェム系薬のCEZ(セファゾリン)よりも治療成績が劣るとの報告があるように⁸⁾、MSSAであった場合に漫然とVCMで治療を継続することはmaximizeされた抗菌化学療法ではないことを認識しておくべきである。

B. Gram 陽性桿菌 (GPR)

“血培 GPR 陽性”との報告を受けた際に、入院患者において頻度の高い菌は *Bacillus* と *Corynebacterium* である。Gram 染色所見では、前者は長桿菌、後者は短桿菌が柵状に集合した形態を示すため、検査室スタッフから、いずれの菌種である可能性が高いことを同時に報告されることが多い。両菌種ともに、species の多くは皮膚あるいは粘膜の常在菌であるため、検体血採取時の汚染菌として混入している事例は多い。しかし、カテーテル関連血流感染の起炎菌となるため、GPR 陽性の報告を受けたら必ずベッドサイドで血管内ルートの感染兆候を確認することが重要である。我々は *C. jeikeium* による感染性心内膜炎に起因する血行播種性多発脳梗塞の到死例を報告したが⁹⁾、*Corynebacterium* は時に重篤な血流感染へと進展するので安易に汚染菌と想定してはならない。*Clostridium* 属は偏性嫌気性であるため、嫌気培養から box-car と称される大型の陽性桿菌が検出された場合は、まず本菌を疑う。菌血症を伴う場合には、本菌による重症皮膚軟部組織感染症、neutropenic enterocolitis (typhilitis)、直腸周囲膿瘍など、臨床的に顕性かつ重篤な感染症を示すことが多い。*Listeria* は Gram 陽性小桿菌の形態を呈し、細胞性免疫が障害された患者や高齢者の髄膜炎、妊婦の敗血症においては第一に想定すべき GPR であるため、これらの病態の有無を確認すべきである。意識障害と脱水で救急入院となり、画像診断で誤嚥性肺炎と胆嚢炎を疑われた 86 歳の患者について、「血培ボトル 1/4 本のみ GPR 陽性」と検査室から電話報告を受け、汚染菌であろうと短絡的に考えた事例が実はリステリア髄膜炎であった、という個人的経験がある (ABPC による治療で改善) (Fig. 2a)。超高齢者は問診や身体所症状 (所見) の確認も困難であることが多いため、“発熱+意識混濁”の臨床像でも、例えば routine に施行される胸腹部 CT 検査所見により誤嚥性肺炎、あるいは胆嚢炎 (胆嚢腫大のみでも) と診断される可能性があり、臨床的 pitfall となる。感受性判明前の抗菌薬としては、*Bacillus* および *Corynebacterium* を疑う場合は VCM を、*Clostridium* を疑う場合はペニシリン系薬を、*Listeria* を疑う場合はアンピシリン (ABPC) を治療薬に含んでいることを確認するべきである (Table 2)。

C. Gram 陰性桿菌 (GNR)

尿路系あるいは腸管・胆道系を侵入門戸とする

Gram-negative sepsis は頻繁に経験される菌血症である。先述したように、“ガス産生 (+) GNR” と血培陽性報告を受けた場合には、腸内細菌科を想定した抗菌薬治療の確認が必要である。この場合、SBT/ABPC (スルバクタム/アンピシリン)、TAZ/PIPC (タゾバクタムタム/ピペラシリン) など、 β -lactamase 阻害剤配合ペニシリンでも良いが、GNR 単独感染症であれば、やはり Gram 陰性菌への第一選択であるセフェム系抗菌薬を投与しておく事が望まれる。SBT や TAZ などの β -lactamase への耐性を獲得した腸内細菌株は少なくないことがその理由である。患者診察時に既に CEZ (セファゾリン) が投与されており、病態も安定しているような場合には感受性判明まで CEZ を続行して良い。基本的感受性を保った腸内細菌は我々の施設でも決して稀ではない。“ガス産生 (-) GNR” との初期報告ではブドウ糖非発酵菌、特に *Pseudomonas* を必ず想定すべきである。抗ガン化学療法後の好中球減少を伴う発熱患者においては本菌グループをカバーする抗緑膿菌活性を有する第 3 世代以上のセフェム系薬 (CAZ: セフトジジム、CFPM: セフェピム、など) の投与確認が必要である。我々の限られた経験からは、ガス産生 (+) と報告を受けた菌が最終的に非発酵菌と同定された事例は無い¹⁰⁾。しかし、ガス (-) と報告を受け、結果的に *Enterobacter* であった、というような事例は少ないため、セフェム系を投与するのであれば、患者病態に応じて resistant GNR と称されるこれらの菌 (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* など) をカバーする 3 世代以上のセフェム系薬の投与が必要な場合も多い。このように、ガス産生の有無を腸内細菌の想定手段として利用するには未だ検討の余地が多い。Søgaard らは、血培陽性検体の wet mount microscopy で菌の運動性 (motility) を確認することを腸内細菌の予見法として試みているが、正中度は低いと報告している¹¹⁾。なお、ガス産生 (-) GNR には気道・耳鼻咽喉領域を冒す *H. influenzae* も含まれるため、摘脾後など液性免疫に障害のある患者において留意すべきである。

近年、extended-spectrum β -lactamase (ESBL) を産生する腸内細菌が増加傾向にあるため、本耐性菌が血液以外の臨床検体から既に分離されている重症患者では、MEPM (メロペネム) あるいは IPM/CS (イミペネム/シラスタチン) 等のカルバペネム系薬を投与せざるを得ない場合もある。Gram-negative sepsis

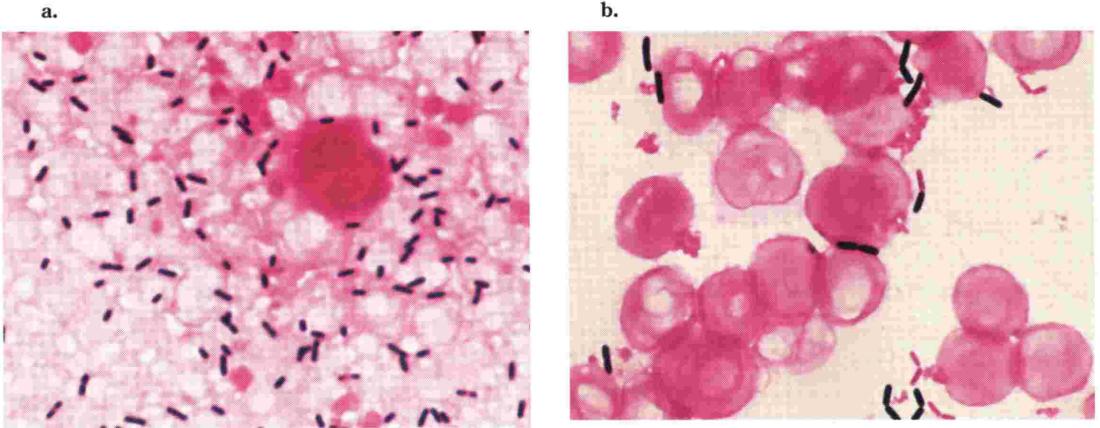


Figure 2

- a. Gram-positive rods yielded in one aerobic bottle of 2 sets of blood culture (2 aerobic and 2 anaerobic bottles) from an 86-year-old man who presented to the emergency unit because of disturbed consciousness and fever, with a long history of malignant lymphoma (Meningitis caused by *Listeria monocytogenes*). Gram stain and culture of his cerebrospinal fluid were negative.
- b. Mixture of Gram-positive and Gram-negative rods in the blood culture of a 37-year-old man with severe skin and soft tissue infection and diabetic ketoacidosis (Necrotizing fasciitis caused by *Bacillus cereus*) (Ref. 15).

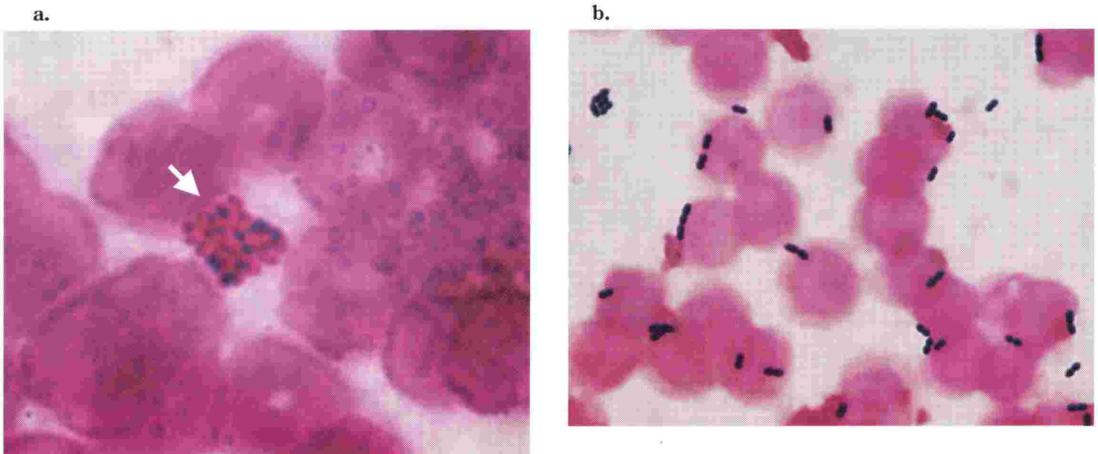


Figure 3

- a: Blood culture from a 52-year-old man presenting with leukocytosis, hypothermia, and hypotension: Gram-stain findings were initially interpreted as showing a Gram-positive coccus (arrow). He developed hemoptysis on the 3rd hospital day, when CT scan of the chest revealed findings suggestive of an infected thoracic aortic graft implanted 5 years earlier (Community-onset bacteremia caused by *Moraxella catarrhalis*).
- b: Blood culture from a 72-year-old man presenting with fever, epigastralgia, and the elevation of liver/cholangiogenic enzymes, all of which indicated acute bacterial cholangitis: Gram stain was initially interpreted as Gram-positive diplococci suggestive of *Streptococcus pneumoniae*, the reporting of which was seemingly influenced by pneumococcal antigen which tested “positive” in his serum. He had been treated with oral levofloxacin for otitis media for 1 week prior to admission. Blood culture subsequently identified *Enterococcus casseliflavus*. Positive pneumococcal antigen could be due to possible *S. pneumoniae* infection of the middle ear (Community-onset bacteremic cholangitis caused by *E. casseliflavus*).

を疑う患者で、ショック、播種性血管内凝固症候群、臓器不全兆候を伴うような場合は、血培採取後直ちにカルバペネム系薬を投与することもあるが、最終的な感受性結果により適正に抗菌スペクトルを狭域化することが望まれる。しかし、初期情報のみでESBL産生の有無を推定することはできない。今日、ESBL産生腸内細菌による市中菌血症の頻度は低いものの、全大腸菌血症の7.3%を占めるとの最近の報告があり、特に、医療関連感染、尿道カテーテル留置、先行抗菌薬投与のある者においては本耐性菌による市中感染症の可能性も考慮すべきであると提唱されている¹²⁾。

D. Gram 陰性球菌 (GNC)

この Gram 染色形態を呈する病原細菌は比較的限られている。市中感染症としては、*Moraxella catarrhalis* が重要である。本菌は気道感染症の起炎菌であり、菌体中心部が Gram 陽性に染まって見えることがあるため GPC と解釈されることがある。*M. catarrhalis* が菌血症を呈する事例は稀と思われるが、市中呼吸器感染症を契機とする菌血症においては留意する必要があるかも知れない。

院内菌血症で GNC を認めた場合は、*Acinetobacter* による菌血症を疑う。この菌も GPR と同様に Gram variable と称されており、Gram 陽性に染色される事があるため GPC として報告される可能性がある。術後の腹腔内感染症で血液培養から検出された場合、その染色性と形態、および腸管常在菌としての解釈から腸球菌 (*Enterococcus*) と誤認され得る¹³⁾。*Acinetobacter* は本来 SBT/ABPC に感受性を示すため、*Enterococcus* と考えられ腹腔感染症治療薬として使用された SBT/ABPC が結果的に臨床的改善に至る事例もあり得ると思われる。別の表現をすれば、腸球菌様を疑う GPC (偽) なのに「VCM 耐性、SBT/ABPC 感受性」という通常の腸球菌ではあり得ない感受性パターンを見た場合には *Acinetobacter* を疑うべきである。

IV. 初期情報の misinterpretation が及ぼす影響

Gram 染色所見の解釈において、Gram variability という概念を認識しておく必要がある。*Bacillus* および *Clostridium* は増殖期においては Gram 陽性に染まる桿菌であるが、増殖後の定状状態 (分裂時間が長い状態) では peptidoglycan layer、およびその外層の S layer の菲薄化により ethanol decolorization に抗

することができず Gram 陰性に染まり、初期に GNR と解釈することがある¹¹⁾¹⁴⁾。我々が経験した菌血症を伴う *Bacillus* による壊死性筋膜炎¹⁵⁾ の Gram variability の所見を Fig. 2b に示す。

Acinetobacter は Gram 陰性球菌の形態を呈するが、ethanol による crystal violet の脱色に抵抗性を示し (under-decolorization)、Gram 陽性に染色されることが知られている¹³⁾¹⁶⁾。本菌による髄膜炎が初期に Gram 陽性双球菌として報告されたことで肺炎球菌性髄膜炎が想定された事例もあり¹⁷⁾、注意を要する。この詳細な機序は不明であるが、同様の現象は *Moraxella* および *Neisseria* についても言われている¹⁷⁾¹⁸⁾。Gram stain reporting に関する過去の報告をみても、Gram variability または mixed Gram stain が問題となるのは *Bacillus* および *Acinetobacter* によるものが多いが¹³⁾¹⁹⁾、非溶血性レンサ球菌が GNR, GPR, GPC in clusters として報告された記載もある¹¹⁾。しかし、最終的な菌種同定と付き合わせた Gram 染色 reporting error の頻度は、*Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* を含む主要病原菌を広く対象とした解析でも 2% 前後であり¹¹⁾、Gram 染色の interpretation error が患者予後に与える影響は小さいと報告されている¹³⁾。

V. 事例紹介

A. 症例 1

気管支炎喘息を有する 52 歳男性が、発熱、低体温、ショック状態で入院となった。喀痰はなく、肺炎像も認めなかった。ただちに血液培養が施行された後、市中敗血症に対して CTRX (セフトリアキソン) が開始された。入院翌日に血液培養が陽性となり、“GPC かも知れない”と報告されたが、同定結果は *Moraxella catarrhalis* (Fig. 3a) であり、喘息を有することより血流への *M. catarrhalis* の侵入門戸は気道であると推定された。先述のように、本菌は Gram 染色の ethanol 脱色に抵抗性を有するため“GPC 様”と考えられたものと思われる。本患者は入院 3 日目に血痰を認め、画像検査により、既往として有する大動脈 graft 部に感染を来し肺に穿破したと考えられる所見を認めた。

B. 症例 2

肺気腫および胆嚢切除の既往を有する 72 歳男性が上腹部痛と発熱で入院し、肝胆道系酵素の上昇を

認めた。本患者は入院前に急性中耳炎(起炎菌不明)のため近畿耳鼻科でLVFX(レボフロキサシン)500mg/日を1週間投与されていた。急性胆道感染症が疑われSBT/CPZ(スルバクタム/セフォペラゾン)の投与が開始されたが、入院時の血液培養2セット全てが陽性となり、Gram-positive coccusで一部双球菌様、と報告を受けた(Fig. 3b)。肺炎球菌に特徴的は夾膜形成を認めないため、確認検査として検体血上清について肺炎球菌抗原(尿中抗原キット)を検査したところ陽性であった。しかし、入院前までLVFXを内服していたこと、臨床像は胆道感染症であることより、肺炎球菌よりは腸球菌を疑い、ペニシリン耐性菌もカバーする目的でVCMに変更した。入院3日目に本菌は*Enterococcus casseliflavus*と同定され、感受性結果に基づき抗菌薬をABPC(アンピシリン)に変更した。本事例の“肺炎球菌抗原陽性”が、中耳炎起炎菌として想定される肺炎球菌を反映していると仮定すれば、「GPDC様の菌体+抗原陽性」でも血培初期報告の希釈には臨床的考察が重要である、という示唆に富む症例であった。

VI. 結 語

Bacteremic sepsisは迅速な対応と適切な抗菌薬治療がなされない場合には極めて予後が不良であるが²⁰⁾、微生物検査室と感染症医の連携により予後を大きく改善することが可能である²¹⁾。本稿で述べたGPCの菌体の集簇形態、GNRのボトル内ガス産生の有無の確認、およびGram染色所見のinterpretation errorを来す要因を認識した上で、きめ細かい抗菌薬化学療法を実践することが必要と思われる。

文 献

- 1) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
- 2) Neuman MI, Harper MB. Time to positivity of blood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1324-8.
- 3) Peralta G, Rodriguez-Lera MJ, Garrido JC. Time to positivity in blood cultures of adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *BMC infectious diseases* 2006; 6: 79. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/79>)

- 4) 小林寅喆, 山本真理子, 長谷川美幸, 他. 血液培養ボトルの自動培養装置への装填遅延が判定結果へ及ぼす影響. *感染症誌* 2004; 78: 959-66.
- 5) 松本哲也, 満田年宏, 訳. CUMITECH 血液培養検査ガイドライン(Cumitech 1C Blood Cultures IV). 東京: 医歯薬出版株式会社; 2007.
- 6) 吉田真一, 藤井 潤. 腸内細菌科の細菌. 編集 吉田真一, 他. 戸田新細菌学. 改訂 33 版. 東京: 南山堂: 2007. p.531-62.
- 7) Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of blood-stream infections. *Clin Infect Dis* 2009; 48: S238-45.
- 8) Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, et al. Use of Vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 190-6.
- 9) 岡田倫明, 福岡麻美, 佐野直人, 他. *Corynebacterium jeikeium* による感染性心内膜炎の1例. 第79回日本感染症学会西日本地方会総会. プログラム・抄録集. p.113.
- 10) 曲淵裕樹, 永田正喜, 福岡麻美, 他. 当院での血液培養陽性症例の解析. 第79回日本感染症学会西日本地方会総会. プログラム・抄録集. p.97.
- 11) Sogaard M, Nogaard M, Schønheyder HC. First notification of positive blood cultures and the high accuracy of the Gram stain report. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1113-7.
- 12) Rodríguez-Bañño J, Piçon E, Gijón E, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 40-8.
- 13) Rand KH, Tillan M. Errors in interpretation of Gram stain from positive blood cultures. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 686-90.
- 14) Beveridge TJ. Mechanism of Gram variability in select bacteria. *J Bacteriol* 1990; 172: 1609-20.
- 15) Sada A, Misago N, Okawa T, et al. Necrotizing fasciitis and myonecrosis “synergistic necrotizing cellulitis” caused by *Bacillus cereus*. *J Dermatol* 2009; 36: 423-6.
- 16) Bergogne-Bérézin E, Tower KJ. *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-65.

- 17) Harrington BJ, Plenzer M. Misleading Gram stain findings on a smear from a cerebrospinal fluid specimen. *Lab Med* 2004; 35: 475-8.
- 18) Das K, Shah S, Levi MH. Misleading Gram stain from a patient with *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* bacteremia. *Clin Microbiol Newsl* 1997; 19: 85-8.
- 19) Uehara Y, Yagosi M, Tanimachi Y, et al. Impact of reporting Gram stain results from blood culture bottles on the selection of antimicrobial agents. *J Lab Clin Pathol* 2009; 132: 18-25.
- 20) Aoki Y, Fukuoka M, Kusaba K, et al. Current practice of management of bacteremic sepsis: A study in a tertiary care teaching hospital in Japan. *Inter Med* 2000; 39: 901-9.
- 21) 青木洋介, 福岡麻美, 永沢善三, 他. 微生物検査室との連携による Bacteremic Sepsis の横断的診療. 第 53 回日本化学療法学会西日本支部総会. *日化療会誌* 2005; 45: 45.