

報 告

気管切開下人工呼吸器使用患者の 呼吸器感染症時のグラム染色活用法

白石 一 浩

〔論文要旨〕

グラム染色を活用して、狭いスペクトラムの抗菌薬を選択する取り組みを報告した。神経筋疾患病棟に長期入院中で、気管切開、人工呼吸器使用、寝たきりという4つの条件を持つ患者の呼吸器感染時に、吸引物のグラム染色で、肺炎球菌が原因微生物と推測された場合に、amoxicillin (AMPC) の内服で治療を開始した。14回の肺炎球菌呼吸器感染症のうち、13回はAMPC内服のみで軽快した。上記4条件を併せ持つ患者の呼吸器感染症であっても、適切な気管吸引物を用いてグラム染色にて原因微生物の推測を行い、感受性のある抗菌薬を早期から投与すれば、AMPC内服のみで軽快に至ることを示すことができた。

Key words : 長期入院, 人工呼吸器, グラム染色, 呼吸器感染症, 肺炎球菌

I. はじめに

重症心身障害児者（以下、重症児者）や神経筋疾患患者の中には、生後早期から気管切開を受け、呼吸器を使用し、寝たきりの状態で施設や病院に長期入院している患者がいる。このような患者を対象とした呼吸器感染症のガイドラインはないのが現状である。

また、このような患者は身体の変形がみられ、健常児の呼吸器感染症の評価には有用な胸部X線写真での評価が困難である場合も多い。

そのため、このような患者に呼吸器感染症が疑われると、医療者は不十分な情報の中、重症化する可能性が高いと考え、また他のガイドラインを参照して、早期から広域抗菌薬を使用することが多いと考えられる。しかし、抗菌薬耐性菌の発生を抑えるという面からは、なるべく狭いスペクトラムの抗菌薬で治療したいと考えられている。両者の考えの狭間で日々悩んでいるのが現状だと推測される^{1,2)}。

日本感染症学会と日本化学療法学会が2014年に出し

たガイドライン（JAID/JSD 感染症ガイドライン）では³⁾、院内肺炎においては喀痰のグラム染色を行い、原因微生物の推定をすることが推奨されている。

当科では、上記ガイドラインに従って長期入院中で、気管切開し呼吸器を使用している寝たきり状態の患者に呼吸器感染が疑われる場合、気管切開部からの吸引物のグラム染色を行い、原因微生物の推定を行い、肺炎球菌が原因微生物と疑われる場合には amoxicillin (AMPC) の内服で治療を開始している。肺炎球菌を対象とした理由は、グラム染色にて推定が容易であることと、他の菌では耐性化が進む中、内服薬のAMPCでも治療が可能であり、ガイドラインにも推奨されているからである。今回その取り組みを後方視的に検討したので、報告する。

II. 対 象

対象は当科で入院中の患者で、気管切開、人工呼吸器使用、寝たきり、長期入院（2年以上）の4条件を満たす11名（男性8、女性3）であった。基礎疾患は

Gram Stain-based Selection of Narrow-spectrum Antimicrobials for Respiratory Infection
in Patients with a Tracheostomy Under Respiratory Management

Kazuhiro SHIRAIISHI

宇多野病院小児科（医師 / 小児科医）

[2886]

受付 16.11.17

採用 17. 3. 4

Duchenne 型筋ジストロフィーが4名, 福山型筋ジストロフィーが2名, 先天性ミオパチーが2名, 脊髄性筋萎縮症が1名, 亜急性硬化性全脳炎が1名, 脊椎損傷が1名であった。体重23~47kg (平均31kg), 年齢11~40歳 (平均33歳), 入院期間2~30年 (平均16年), 人工呼吸器は全例24時間装着であった。気管切開歴6~28年 (平均14年), 気管切開は全例が単純気管切開であった。胃瘻造設者は5名(胃瘻使用期間6~14年, 平均8.6年), 経鼻胃管使用者2名(使用期間12年と30年), 経口で食事をとっている者は4名(18~40歳, 平均33歳)であった。

意思疎通のできる患者には, 直接本人に病状を説明し治療内容の同意, 個人が同定されない形での発表の同意を口頭で得た。未成年, 意思疎通ができない患者の場合には, 保護者に病状を説明し, 同様の同意を口頭で得た。「V. 症例報告」の本人からは文書で同意を得た。

これら対象患者は非呼吸器感染症時, もしくは呼吸器感染症の改善時の気管吸引物のグラム染色では1,000倍の検鏡にて, 1視野にグラム陽性細菌数が5個以下である。

期間は2010~2015年の6年間。対象者に38度以上の発熱および, 気管吸引回数の増加が観察され, 心拍数, 呼吸数の増加もみられ, 臨床的に感染症が疑われた場合に, 24時間以内の気管吸引による痰をグラム染色した。原則気管吸引は筆者が行い, 痰を肉眼的に確認しグラム染色を行った。

一般に感染症治療において, 重症で抗菌薬の効果が得られなければ, 即生命予後に関わるという状況では, エスカレーション療法(最初に狭域抗菌薬を使用し, 効果が不十分な場合に広域抗菌薬に変更すること)を行う余裕はなく, 最初から広域な抗菌薬療法を実施し, 原因微生物が同定されれば, デ・エスカレーション(同定された菌に感受性のある狭域抗菌薬に変更すること)が必要になる。そのため, 以下のような除外基準を設けた。①経口, 経管で栄養がとれない, ②普段に比べ酸素飽和度の低下がみられる, ③発熱, 痰の増加に気づき, 治療的介入までに24時間以上が経過している, のいずれかがある場合は除外とした。

このような除外基準を設けた具体的な理由は, 以下の2点である。発熱や痰の増加に気づいた時点で, 栄養をとると, 気道分泌物が増えるような状態では, 内服治療継続が困難で, 効果が期待できない可能性が高

いこと。また, 普段よりも酸素飽和度が下がっているような状態や, 治療的介入が遅れた場合では, AMPCにて効果がみられない場合に, 抗菌薬の変更する余裕がない可能性があるからである。

III. 方 法

グラム染色: 吸引物を滅菌シャーレに移し, 滅菌生理食塩水3~5mLにて軽く洗浄し, 膿性部分を別容器にとり, 10 μ Lの白金耳を用いてスライドグラス上に薄く塗布した。その後乾燥させメタノールで固定後, クリスタルバイオレット溶液を30秒満載後水洗いし, ヨウ素溶液を30秒満載後水洗いした。次にアセトンエタノールで脱色し, ただちに水洗いし, パイフェル溶液を30秒満載後水洗いした。その後, ろ紙で水分を取り, 乾燥させて観察した。

培養法: 膿性部分に痰溶解剤を等量から3倍量加え, 10秒攪拌した後, 37度で約30分加温し均質化させる。その後, 羊血液寒天培地とチョコレート寒天培地で培養を行い, コロニーを観察した。疑われる菌によって適宜培地は追加した。

グラム染色で肺炎球菌が原因微生物であると推定する基準は, まず100倍の検鏡で, 白血球が1視野に25個以上, 上皮細胞が5個以下の部分を選び(Geckler分類のグループ5にあたる)⁴⁾, その部分をさらに1,000倍で観察し, グラム陽性双球菌が1視野で10個以上認められる場合に, 肺炎球菌感染症と定義した。グラム染色の観察は筆者と熟練した技師の2人で行い判断した。

AMPCの投与量は体重30kg以上には1日1,000mg(21~33mg/kg), 体重30kg未満では1日750mg(33mg/kg)を4回に分けて投与した。

翌日(おおよそ24時間後)の吸引物のグラム染色を観察し, グラム陽性双球菌の減少を確認でき, 臨床的にも悪化傾向にない場合にはそのまま内服治療を継続した。

投与期間は気管吸引回数が普段通りになることを目標とし, 7~10日間投与した。

IV. 結 果

2010~2015年の6年間に, 38度以上の発熱および気管吸引回数の増加のエピソードは, 対象者11名に対し, 延べ合計50回であった。そのうち除外基準の①, ②に当てはまり除外したエピソードは2回であった。休日等に発熱し, 治療的介入が遅れ除外基準③のため除外

したエピソードは5回であった。これらを除いた43回を検討した。

グラム染色で肺炎球菌が原因微生物と判断したのは43回のうち14回(33%)であった。この14回でAMPC内服を開始し、AMPC内服のみで軽快したのは14回中13回。1回は注射用抗菌薬に変更した。この症例の経過を、「V. 症例報告」で記載する。

上記の肺炎球菌が原因微生物と判断した14の吸引物で培養検査を行った。14回の検査すべてで、有意な細菌発育を認めた。肺炎球菌は14回のうち5回(36%)で検出された。その最小発育阻止濃度はすべての株でペニシリンGに対して2 µg/mL以下であり、2008年の最も新しい臨床検査標準協会の基準に照らすと、ペニシリン感受性肺炎球菌と判定された。5回のうち2回は肺炎球菌のみが検出され、残り3回はそれぞれ、緑膿菌、セラチア属(*Serratia marcescens*, 霊菌)アシネトバクター属(*Acinetobacter baumannii*)が肺炎球菌と共に検出された。肺炎球菌以外に検出された菌は、緑膿菌9回、霊菌6回、アシネトバクター属2回、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌がそれぞれ1回であった。緑膿菌、霊菌、アシネトバクター属、肺炎桿菌に関しては、Ampicillin (ABPC) への感受性はなかった。

V. AMPC内服で治療開始し、途中で点滴抗菌薬に変更した症例報告

31歳女性。先天性ミオパチーのため、4歳時に気管切開、人工呼吸器使用となった。現在呼吸器は24時間使用、寝たきり、食事は経口、簡単な日常会話は可能である。

X日、38度の発熱、気管吸引回数の増加があり、肺炎球菌感染と診断した。血液検査ではCRP5.5mg/dL、白血球4,500/µL、好中球分画は77.5%であった。体重は30kg、1日あたりAMPC1,000mgの内服で治療を開始した。翌日の吸引物のグラム染色で、グラム陽性の双球菌は減っており、内服治療を継続した。臨床症状は改善がみられなかった。X+3日の血液検査でCRP5.3mg/dL、白血球5,100/µL、好中球75.2%。吸引回数はまだ多く、吸引物のグラム染色ではグラム陽性双球菌は認めないが、グラム陰性の双球菌を多数認め、モラクセラカタラリスと推定し、Ampicillin + sulbactamの点滴に変更した。X+7日にはCRP0.85 mg/dL、白血球3,600/µL、好中球65%と改

善し、喀痰吸引の回数も普段通りに戻り点滴を中止した。AMPC投与前の痰培養からは、肺炎球菌が検出されたが、X+3日の痰からはモラクセラカタラリスが検出された。

VI. 考 察

1. 本研究における痰の品質、原因微生物の推定、除外基準、AMPCの選択に関して

呼吸器感染症において喀痰のグラム染色を活用することで、診断の精度が上がることは、JAID/JSC感染症治療ガイドライン³⁾、2007年の米国胸部疾患学会、感染症学会合同のガイドライン⁵⁾にも述べられている。痰には口腔、気管内の定着菌が付着している可能性があり、痰の質の評価が必須となる。今回用いた吸引物の条件は、広く臨床で使われている、Geckler分類のグループ5にあたるもので、検体としては良質な材料と言える⁴⁾。

グラム染色にて、肺炎球菌を推定するのに用いた定義に関しては、強拡大で1視野に10個以上のグラム陽性双球菌がみられれば、90%以上の確率で肺炎球菌であると言われており⁶⁾妥当なものと考えられる。

今回の研究においては除外基準として、臨床現場で判断しやすいように、①経口、経管で栄養がとれない、②普段に比べ酸素飽和度の低下がみられる、③発熱、痰の増加に気づき、治療的介入までに24時間以上が経過している、のいずれかがある場合としたが、この除外基準によって選ばれた対象者の臨床症状を、肺炎の重症度判定によく用いられるCURB-65(表)⁷⁾において評価すると、全例が0~1点と評価され(1点となる対象者は3名。いずれも低血圧の項目での加点であるが、普段の収縮期血圧/拡張期血圧が90台/50台mmHgで、今回のエピソード時に血圧が下がったのではない)外来診療が可能と判定されるレベルであった。

肺炎球菌が原因微生物であれば、第一選択の内服抗菌薬としてAMPCは教科書にも推奨されて

表 CURB-65

C-Confusion (混迷)	意識レベルの異常 1点
U-Urea	尿素窒素20mg/dL以上 1点
R-Restiratory Rate	呼吸数30以上/分 1点
B-Blood pressure	収縮期血圧90mmHg以下 もしくは拡張期血圧60mmHg未滿 1点
A-Age	年齢65歳以上 1点

5項目について評価する。0~1点:外来診療可能、2点以上:入院。文献⁸⁾の日本語訳より。

いる^{6,8)}。JAID/JSC 感染症治療ガイドライン³⁾でも市中肺炎での内服治療としては第一選択に挙げられている。JAID/JSC 感染症治療ガイドライン³⁾の院内肺炎では AMPC と同系統のアミノペニシリンである ABPC の点滴静注が推奨されているが、今回の対象者は前述したように臨床的には外来治療が可能と判断され、入院はしているが病院は生活の場でもあり、感染症状に気づかれる前日までは普段と同様の生活を送っていた。また、医療スタッフが注意深く観察を行い、早期から治療を開始でき、エスカレーションが可能な体制で治療を開始しており、入院中の呼吸器感染症ではあるが、AMPC を選択することは妥当であると考えられる。

2. 広域抗菌薬使用の根拠とその問題点

気管切開、人工呼吸器使用、寝たきり、長期入院の患者の呼吸器感染症時には、広域抗菌薬で治療を開始される場合もあると思われる。その根拠としては、よく似た病態の患者を対象としたガイドラインを参照にしている場合が多いのではないだろうか。例えば、長期入院という類似点から、医療・介護関連肺炎診療ガイドラインを参照すると、今回対象とした患者の多くが経管栄養を使用しているが、この使用は耐性菌が原因微生物となるリスクとして挙げられている⁹⁾。しかし、このガイドラインの主な対象者は高齢者である。また、誤嚥が多いという観点から JAID/JSC 感染症治療ガイドラインの誤嚥性肺炎の項目を参照すると、院内発症の場合、緑膿菌も含めたグラム陰性桿菌まで想定するべきであると述べられている³⁾。しかし、このガイドラインが想定している主な対象者は高齢者で脳血管障害による嚥下機能障害を背景に持つ患者である。人工呼吸器を使用しているという観点から、JAID/JSC 感染症治療ガイドラインの人工呼吸器関連肺炎の項目を参照すると、原因微生物を当初からカバーできていなければ患者の死亡率が高くなると言われている³⁾。しかし、このガイドラインが想定している主な対象者は、ICU に入院が必要な重篤な患者である。

このように、既存のガイドラインが対象としている患者は高齢者や、ICU 入院中の状態がきわめて悪い患者が多く含まれており、神経筋疾患病棟や重症児者病棟に入院している今回の対象患者とは背景が異なっている。

広域抗菌薬使用のもう一つの根拠としては、長期入院中、寝たきりといった重症児者の肺炎時の喀痰培養から、緑膿菌をはじめ耐性菌が多く検出されることが挙げられる^{10,11)}。しかし、この喀痰培養においては、喀痰の質の検討はほとんどなされておらず、口腔、気管内に定着しているだけの菌が培養された結果かもしれない、必ずしも原因微生物とは言えない。この問題点はガイドライン等でも指摘されている^{3,9,12)}。

3. 培養の結果が必ずしも原因微生物であるとはいえないこと

前述したような問題意識から、痰の質をグラム染色で評価したうえで培養検査を行い、臨床経過と合わせて原因微生物を推測した報告がなされている^{13~15)}。それらによると、重症児者の呼吸器感染の原因微生物としては市中肺炎の原因微生物と同様に、肺炎球菌、モラクセラカタラリス、インフルエンザ菌が大半を占め、緑膿菌は数%であったと報告されている。

今回の検討でも、緑膿菌は14回のうち9回で検出されているが、グラム染色でグラム陰性桿菌の増加は観察されなかったこと、ABPC への感受性がないことから、AMPC への感受性も低いと推測されるが、それでも改善したことを考え合わせると、培養検査で検出された緑膿菌やその他の菌は気管内の定着菌であり、今回の原因微生物ではなかったと推測される。

このように、グラム染色を活用することで、培養結果の菌が、原因微生物であるのか定着菌であるのかの判断も可能になり、その面からもグラム染色は推奨されている^{5,6,8)}。

4. 今回の方法の問題点

グラム染色による呼吸器感染症の診断は感度は高いが特異度が低いと言われている¹⁶⁾。つまりグラム染色で今回の定義に沿って、肺炎球菌による呼吸器感染症とした場合、実際には呼吸器感染症ではない場合が含まれることになる。今回の検討でも、肺炎球菌感染症と判断したが、培養で肺炎球菌が検出されなかった症例の中には、呼吸器感染症でなかった場合も含まれていた可能性がある。臨床的に、感染症の可能性が低い場合には、早めに抗菌薬を中止することを考慮する。

もう一点は、「V. 症例報告」で記載したように、グラム染色の検鏡ではグラム陽性菌が目立つので、他の陰性菌による感染症を見逃す可能性がある。しかし、

今回用いた基準で対象を選び、翌日以降の吸引物のグラム染色において、白血球の数、形、菌の数を観察し、臨床症状の経過と総合的に考慮し、他の菌が原因微生物と疑われる場合には、すぐに抗菌薬を変更すれば十分対応可能であると考ええる。

5. 今 後

最近、重症児、神経筋疾患患児が呼吸器等の医療的ケアが必要な状態で在宅生活を送ることが増えてきている。そのような症例では今後、抗菌薬を必要とする機会が多いと思われるが、適切に抗菌薬が使用されているか疑問である。

今回の検討と良質な痰を用いての報告^{13~15)}からは、気管切開を受け、呼吸器を長期に使用している患者であっても、その呼吸器感染症の原因微生物は、市中肺炎と同様である可能性が示唆された。

気管切開している患児であれば、気管吸引物の採取は容易であり、グラム染色を活用することで、原因微生物を推測し、なるべくスペクトラムの狭い抗菌薬で治療することは可能である。またグラム染色の観察をもとに培養結果を解釈することで、より正確な原因微生物の同定も可能となる。

今後、在宅生活を長く続け、耐性菌による難治な呼吸器感染症を防ぐために、気管切開している患児については、積極的にグラム染色を行うことを考慮する必要があると考ええる。

VII. 結 語

気管切開で長期入院の患者であっても、適切な痰を用いてグラム染色を行って肺炎球菌が原因微生物と推測されれば、AMPC内服にて治療が可能である。

謝 辞

日々の診療における宇多野病院細菌検査室の技師の方々との実り多い議論は今回の研究において大変役に立ちました。感謝いたします。

この研究は国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費(26-6)によって行われた。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 赤池洋人, 中川栄二, 小牧宏文, 他. 重症心身障害児(者)病棟における呼吸器感染症治療の推移と検出菌の変化. 日重障誌 2008; 33: 87-92.
- 2) 湯浅正太, 中川栄二, 竹下絵里, 他. 重症児者病棟および筋疾患病棟, 一般病棟における抗菌薬耐性についての検討. 日重障誌 2014; 39: 427-433.
- 3) 三笠桂一, 青木信樹, 青木洋介, 他. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン(呼吸器感染症). 日本化学療法学会雑誌 2014; 62: 1-109.
- 4) Geckler RW, Gremillion DH, McAllister CK, et al. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. J Clin Microbiol 1977; 6: 396-399.
- 5) Lionel AM, Richard GW, Antonio A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44: S27-72.
- 6) 藤本卓司. 感染症レジデントマニュアル. 第2版. 東京: 医学書院, 2014: 302-308.
- 7) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58: 377-382.
- 8) 青木 眞. レジデントのための感染症診療マニュアル. 第3版. 東京: 医学書院, 2015: 525-533.
- 9) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎診療ガイドライン作成委員会. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 東京: 社団法人日本呼吸器学会, 2012: 21-26.
- 10) 荒井康裕, 田中彩子, 岩崎裕治, 他. 当センターにおける最近培養検査の実地状況と抗菌薬使用について. 日重障誌 2015; 40: 298.
- 11) 久保田雅紀, 石島亜純, 渡辺美夏, 他. 当施設における臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性. 日重障誌 2016; 40: 298.
- 12) Brito V, Niderman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2009; 22: 316-325.
- 13) 徳永 修, 宮野前 健, 竹内元浩, 他. 重症心身障害児(者)に発生する下気道感染症に関する多施設共同観察研究. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2012; 23. supplement: 108.
- 14) 徳永 修, 木村祐次郎, 宮野前 健. 当院長期入院

中の重症心身障害児（者）に発症した下気道感染症における喀痰培養検出菌に関する検討. 日重障誌 2015 ; 40 : 298.

- 15) 米衛ちひろ, 中川栄一, 竹下絵里, 他. 重症心身障害児（者）病棟における下気道感染症の起炎菌の検討. 日重障誌 2016 ; 41 : 209.
- 16) Blot F, Raynard B, Chachty E, et al. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1731-1737.

[Summary]

This paper reports the outcomes of narrow-spectrum antimicrobial use based on sputum gram stain results to treat respiratory infection in inpatients admitted to neuromuscular disease wards, meeting 4 criteria :

tracheostomy, respiratory management, a bed-ridden condition, and long-term hospitalization. Treatment was initiated with oral amoxicillin hydrate (AMPC) administration when pneumococcus was considered the bacterium responsible for infection based on gram stain results. Among the 14 episodes of respiratory infection, 13 were alleviated only by oral AMPC administration, demonstrating that it is possible to manage respiratory infection even in patients meeting the 4 above-mentioned criteria only with oral AMPC by determining the bacteria responsible for it based on the results of gram stains using appropriate sputum specimens and administering antimicrobials with sensitivity in the early stages.

[Key words]

long-term hospitalization, respirator, gram stain, respiratory infection, streptococcus pneumoniae