

# *Stenotrophomonas maltophilia*

## 菌血症の治療

天理よろづ相談所病院 総合内科  
作成者 シニアレジデント 勝島将夫  
監修者 総合内科副部長 石丸裕康

分野：感染症  
テーマ：診断／治療

## 【症例】 73歳女性

既往に糖尿病あり。数日前からの発熱、腰痛で入院し、血液・尿培養で*E.coli*を検出した。腎盂腎炎としてCTRで加療するも改善なく、入院10日目にCTで肝膿瘍(単発)を認めた。膿瘍ドレーン・PICCを留置し、CMZに変更した。

血液培養は陰性化するも脳梗塞を発症し、経食道エコーで僧房弁輪に高輝度疣贅を認め、心内膜炎が疑われた。またCT・MRIで心外膜炎、椎体炎(胸椎/腰椎)も認めた。

抗菌薬を三剤併用(CTR+VCM+MNZ)に切り替えたところ、感染コントロール良好となり、各病巣も縮小傾向となった。

## 【症例】 73歳女性

入院36日目より、喘鳴発作を起こし数時間で自然軽快することが1週間に3度あった。入院46日目、4度目の喘鳴発作とショックバイタル・発熱を呈し、ICU入室となった。

その後、発作日が膿瘍ドレーン洗浄日に一致すると判明し、膿瘍ドレーンを侵入門戸とする敗血症性ショックを疑い、血液培養採取後に抗菌薬をMEPM+VCMに変更した。

入院47日目にショックバイタルを脱し小康状態にあったが、入院49日目に血液培養より *Stenotrophomonas maltophilia* を検出した。

# Clinical Question

## *Stenotrophomonas maltophilia* 菌血症

A. *S.maltophilia* とは？

- ① 菌の特徴    ② 感染リスク    ③ 感染フォーカス

B. 菌血症の治療初期に懸念されることは？

- ① 混合感染    ② エンピリック治療    ③ デバイス管理

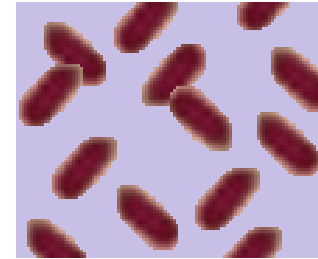
C. *S.maltophilia* に対する治療選択は？

- ① ST合剤(TMP/SMX)    ② 代替薬    ③ 併用療法

A. *S.maltophilia* とは？

## A-① *S.maltophilia* の特徴

⇒ 水まわりに潜む多剤耐性菌



*Steno-/tropho-/monas*      *malto-/philia*

わずかな / 栄養で生きる / 種

麦芽に / 親和性

- 低栄養要求性、ブドウ糖非発酵性のGNR
- バイオフィルムを形成、複数機序で多剤耐性を呈する
- 水まわりに多いほか、医療機器・消毒薬などを介して院内で outbreak / pseudo-outbreak を引き起こす

# *S. maltophilia*菌血症は死亡率20%以上

緑膿菌／アシネトバクター菌血症との比較:

- 全死亡率33%、関連死亡率22%
- ICU症例、デバイス留置例が多い(単変量解析)

**Table 1.** Clinical characteristics of *S. maltophilia* bacteraemic patients compared to *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* species bacteraemic patients: univariate analysis.

Clinical backgrounds	SM (N = 54)	PA (N = 167)	AC (N = 69)	SM vs. PA	SM vs. AC
	no. (%)	no. (%)	no. (%)	p-value	p-value
ICU admission	19 (35.2)	16 (9.6)	7 (10.1)	<0.001	0.001
Mechanical ventilation	22 (40.7)	25 (15.0)	7 (10.1)	<0.001	<0.001
Urethral catheter	34 (63.0)	64 (38.3)	25 (36.2)	0.002	0.003
Central venous catheter	36 (66.7)	81 (48.5)	29 (42.0)	0.020	0.005
Drainage tube	31 (57.4)	52 (31.1)	26 (37.7)	0.001	0.029
All-cause mortality	18 (33.3)	36 (21.6)	12 (17.4)	0.080	0.041
Attributable mortality	12 (22.2)	27 (16.2)	7 (10.1)	0.310	0.066
Inappropriate empiric therapy	17 (31.5)	9 (5.4)	4 (5.8)	<0.001	<0.001

## A-② *S.maltophilia* の感染リスク

⇒ 医原性の二大要因 (抗菌薬暴露、デバイス)

- 抗菌薬暴露

*S.maltophilia*菌血症の96.5%で1ヶ月以内に抗菌薬使用あり

(Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31):e4375.)

- デバイス留置

各デバイス (中心静脈カテーテル、人工呼吸、PTBDチューブ) が  
各臓器感染 (カテーテル関連、呼吸器、胆道) に対応

(Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31):e4375.)

- その他: ICU入室、好中球減少、悪性腫瘍、HIV、嚢胞線維症など

(Up To Date, Dec 2016.)



# 直近の広域抗菌薬使用、菌分離は菌血症リスク

*S. maltophilia*菌血症のリスク:

(緑膿菌／アシネトバクター菌血症との比較)

- ・ 14日以内のカルバペネム、抗緑膿菌セフェム使用
- ・ 30日以内の*S. maltophilia*分離

**Table 2.** Risk factors of *S. maltophilia* bacteraemia compared to the bacteremias due to *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* species: multivariate analysis.

Clinical backgrounds	SM vs. PA		SM vs. AC	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Use of carbapenems	2.8 (1.1–6.8)	<0.001	3.0 (1.0–9.0)	0.047
Use of antipseudomonal cephalosporins	4.0 (1.8–9.0)	0.001	4.1 (1.5–11.2)	0.005
Isolation of SM within 30 days	16.4 (6.7–39.6)	0.019	12.0 (3.5–40.3)	<0.001

SM, *S. maltophilia*; PA, *P. aeruginosa*; AC, *Acinetobacter* species; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

## A-③ *S.maltophilia* の感染フォーカス

⇒ デバイスに依存する傾向

- 人工呼吸器関連肺炎、カテーテル感染が二大フォーカス

- 菌血症のフォーカス(142例)・・・

呼吸器 33.8%      カテーテル 24.6%      胆道 22.5%

フォーカス不明 13.4%      腹腔内 4.2%      尿路 1.4%

※ うち胆道感染全例がPTBDチューブ留置、24%が挿管管理、  
67%が中心静脈カテーテル(CVC)留置

(Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31):e4375.)

- CVC留置中に発症した菌血症の場合、  
69～78%がカテーテル関連／フォーカス不明

(Cancer. 2006 May 1;106(9):1967-73.), (J Hosp Infect. 2012 Jun;81(2):114-8.)

B. 菌血症の治療初期に懸念されることは？

## B-① *S.maltophilia*菌血症では混合感染に注意

- *S.maltophilia*菌血症の20～33%が混合感染

(Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(1):581-3.)

(Infection. 2014 Jun;42(3):553-8.)

- 混合感染(38例)の起炎菌:

*enterococi*(32%)、*CNS*(16%)、*Acinetobacter*(16%)、  
*Serratia*(11%)、*Pseudomonas*(8%)、*Candida*(8%)

(Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31):e4375)

- CRBSI確診例では二次性菌血症と比較して混合感染が多い  
(66% vs. 32% OR 7.6,  $p=0.03$ )

(Cancer. 2006 May 1;106(9):1967-73.)

## B-② *S.maltophilia*菌血症の初期治療:

エンピリック治療の誤りは死亡率を高めるか？

- 適正治療の遅れが死亡リスク因子と報告する一方、

(Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3980–1.)

(J Infect2002;45:47–53.)

- *S.maltophilia*菌血症に対してエンピリック治療が不適切であったことは、予後に相関しないとの報告も

(PLoS One. 2014 Nov 6;9(11):e112208.)

(Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31))

(Intern Med. 2017;56(2):137-142.)

いずれも小規模後ろ向き研究であり、患者背景も均質でなく、  
現段階では明確なエビデンスは無い

## B-② *S.maltophilia*菌血症の初期治療:

エンピリックに*S.maltophilia*をカバーすべきか？

- *S.maltophilia*分離歴が無い場合、敗血症／肺炎のエンピリック治療で*S.maltophilia*は通常カバーしない

(Up To Date, Dec 2016.)

- *S.maltophilia*定着がある場合、感染か定着かの判断が難しければ、カバーして48－72時間で治療効果を判定

(Up To Date, Dec 2016.)

現実には、血液培養陽性で感染が発覚し治療することが大半  
エンピリック治療と予後の相関が明確でない現状では、  
培養陽性ならすぐ治療開始、という対応も許容され得る

## B-③ *S.maltophilia*菌血症のデバイス管理： デバイスの早期抜去が治療に影響

- ・ 血液培養陽性から5日以内の中心静脈カテーテル(CVC)抜去が低死亡率に相関 (OR 0.330,  $p=0.049$ )

(Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31):e4375)

- ・ CRBSI確診例は抗菌薬+CVC抜去で高率に治癒(95%)

(Cancer. 2006 May 1;106(9):1967-73.)

CVC以外のデバイス(挿管チューブ、膿瘍ドレーン等)も、主要な感染フォーカスであり、文献的根拠に乏しいものの、可及的早期の抜去が望まれる

C. 抗菌薬の選択は？



## C-① ST合剤(TMP/SMX)

⇒ *S.maltophilia*菌血症に対する**第一選択**

- サーベイランスでは各国で感受性良好(**約95%**)

(Front Microbiol. 2015 Sep 2;6:893.)

- PcP治療に準じた**高用量(15mg/kg/日)**を推奨

(Lancet Infect Dis. 2009;9:312–23.)

※ TMP/SMX高用量が副作用で継続困難な場合

⇒ **TMP/SMXの減量／脱感作**を検討

(Up To Date, Dec 2016.)

# 低用量TMP/SMXでも治療できる可能性あり

## *S.maltophilia*菌血症27例の治療に関する後ろ向き研究

▪ 低用量で開始: 69%

▪ 平均量: 6.6mg/kg/日

▪ 30日死亡率: 11%

(既報では20~70%)

Table 3 Details about TMP/SMX monotherapy in 16 patients diagnosed with *S. maltophilia* bacteraemia

Median number of days of treatment with TMP/SMX (IQR)	13 (8–14.5)
Median daily dose of trimethoprim (in mg/kg) at the end of the treatment period (IQR)	6.6 (4.2–13.2)
Number of patients to whom TMP/SMX was being administered at a lower than recommended high dose (<5 mg TMP/kg; TID) [1] at the start of the treatment period (patients 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 17, 18, 22 and 26 in Table 2)	11 (69 %)

(Infection (2014) 42:553–558)

⇒ 低用量TMP/SMXで治療を完遂しうることの傍証

低死亡率はTMP/SMX減量による副作用低減に関連？

# TMP/SMXの過敏反応に**急速脱感作**が有効なことあり

- TMP/SMXで**IgE関連過敏反応**があり、  
かつ**代替薬を使いつらい**場合  
(TMP/SMX感受性で他剤耐性の場合など)

⇒ **急速脱感作**を考慮

(Up To Date, Dec 2016.)

- **急速脱感作の例:**
  - 6-step法** (2万分の1錠で開始、1時間毎に10倍)
  - 14-step法** (5千分の1錠で開始、15分毎に2倍)

(Clin Infect Dis. 1995 Apr;20(4):849-53.)

(J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 Jan-Feb;2(1):52-8.)

## C-② 代替薬

- フルオロキノロン(LVFX)

感受性77-99%、代替薬として頻用

TMP/SMXに非劣性、副作用は少ない(後ろ向き研究)

耐性菌選択に注意(感受性82%⇒29%に低下との報告も)

(Front Microbiol. 2015 Sep 2;6:893.)

(Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(1):176-82.)

- テトラサイクリン(MINO、TGC)

in vitroで高感受性(>97%)、TMP/SMX耐性菌に有効なこともある

TMP/SMXに非劣性との報告もあるが臨床経験は乏しい

チゲサイクリン(TGC)は菌血症治療に不向き

(Up To Date, Dec 2016.)

(Front Microbiol. 2015 Sep 2;6:893.)

## C-③ 併用療法

- **臨床効果に関するエビデンスは限定的である**  
in vitro研究でのsynergy効果に基づいて選択される

TMP/SMX +CAZ、TMP/SMX +LVFX、CAZ +LVFX、  
TMP/SMX +TGC、TMP/SMX +CL、TGC +CL etc...

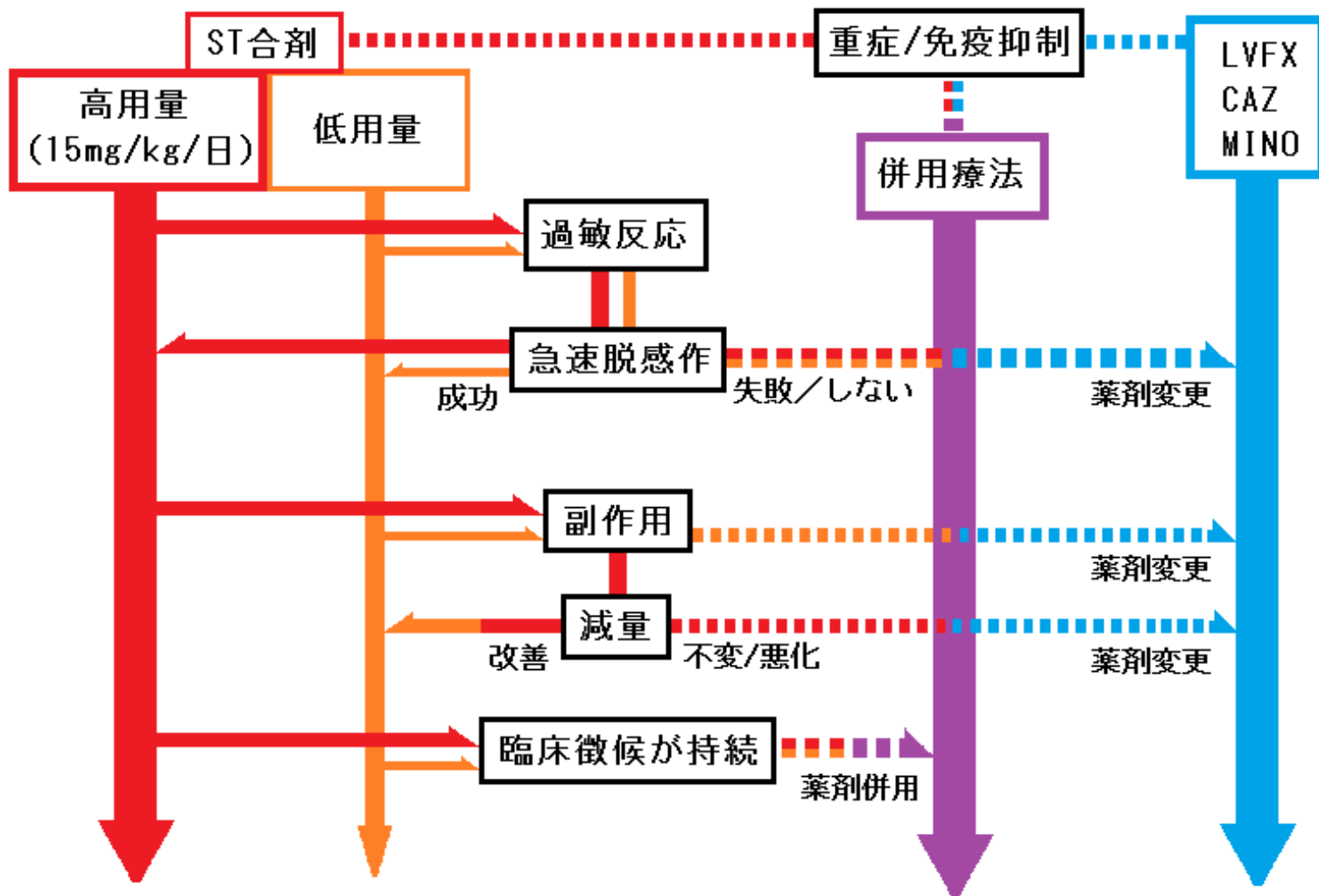
(CAZ:Ceftazidime、LVFX:Levofloxacin、TGC:Tigecycline、CL:Colistin)

(Front Microbiol. 2015 Sep 2;6:893.)

- **重症、免疫抑制、TMP-SMX開始後も臨床徴候が持続**  
⇒ **TMP/SMX + (LVFX or CAZ)** による併用療法を考慮

(Up To Date, Dec 2016.)

# *S.maltophilia*菌血症の治療選択まとめ



治療期間：約14日間、または臨床的改善が得られるまで

# 今回の症例

血液培養・膿瘍ドレーン先端より *S.maltophilia* を検出した。  
肝膿瘍自体は縮小傾向でドレーン排液もほとんどなく、  
ドレーン洗浄手技が侵入門戸と考えられた。

エンピリック治療(MEPM+VCM)は外れていたが、  
ショック状態は脱していた。混合感染も明らかでなかった。

膿瘍ドレーン、PICCは必須でないと考え抜去し、  
高用量TMP/SMX(12錠/日)で治療を開始した。

5日後の採血検査で胆道系酵素上昇を認め、  
TMP/SMXの副作用を疑い4錠/日に減量した。  
治療反応は良好であり、2週間で抗菌薬を終了した。

# Take Home Message

- *S.maltophilia* は多剤耐性で他菌との混合感染も多く、適切な抗菌薬選択と早期のデバイス抜去が肝要である。
- 菌血症治療は高用量TMP/SMXが第一選択であるが、臨床判断に応じて低用量TMP/SMX、ニューキノロン、テトラサイクリン、併用療法も考慮されうる。