

●症 例

緑膿菌肺化膿症に対しセフトロザン/タゾバクタムの
長期継続で治療効果を得られた1例池田 早織^a 鳥山 和俊^a 渡邊 景明^a
関谷 紀貴^b 細見 幸生^a

要旨：非小細胞肺癌 Stage III Bに対して同時化学放射線療法施行中の66歳男性。菌血症を伴う緑膿菌による肺化膿症を発症した。臨床経過が不良のため採取した喀痰培養から治療に用いたピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin/tazobactam : PIPC/TAZ) とメロペネム (meropenem : MEPM) が耐性であることが順次判明したため、セフトロザン/タゾバクタム (ceftolozan/tazobactam : CTLZ/TAZ) に変更、その後は自覚症状の改善が得られた。同剤を5週間継続し、計8週間治療後にレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 内服に移行した。長期治療が必要で耐性緑膿菌が問題となる状況では、セフトロザン/タゾバクタムは効果的な治療オプションとなり得る。

キーワード：緑膿菌, セフトロザン/タゾバクタム, 肺化膿症, 薬剤耐性

Pseudomonas aeruginosa, Ceftolozane/tazobactam, Lung abscess, Drug resistance

緒 言

肺化膿症は適切な診断と治療により完治を目指せる疾患であるが、治療が長期にわたることは必至である。なかでも偏性好気性菌にあたる緑膿菌による肺化膿症は予後不良例の代表として挙げられ¹⁾、治療に難渋した症例報告も散見される²⁾。これまで緑膿菌肺化膿症の治療報告例は複数あるが、セフトロザン/タゾバクタム (ceftolozane/tazobactam : CTLZ/TAZ) の使用が効果的なマネジメントにつながったわが国での症例報告はない。そこで今回、治療下の使用薬剤に耐性獲得した緑膿菌による肺化膿症に対して、CTLZ/TAZの使用により治療経過の安定が得られた症例を経験したため報告する。

症 例

患者：66歳，男性。

生活歴：喫煙歴15本/日×20～63歳，以降禁煙。飲酒歴ビール350mL/日，1ヶ月前に禁酒。

職歴：大学病院病理科の臨床検査技師。

粉塵曝露歴：なし。

結核曝露歴：なし。

アレルギー：なし。

抗菌薬曝露歴：なし。

現病歴：右非小細胞肺癌 (cT4N2M0 Stage III B) のため同時化学放射線療法 [60Gy/30Fr, シスプラチン (cisplatin), S-1] を実施されていた。治療開始から約4週間後にあたるY-2日時点で好中球数が1,090/ μ Lと減少しており，2日後のY日に発熱した。血液培養を採取され，翌日緑膿菌が陽性となった。侵入門戸の検索目的で撮影したCTで右肺上葉に多発すりガラス陰影が新規に出現しており，同菌による菌血症を伴う肺炎が疑われた。

診察所見 (Y日)：体温38.4℃，脈拍123回/分・整，血圧141/85mmHg，SpO₂ 95% (室内気)，呼吸数16回/分，貧血・黄疸なし，表在リンパ節触知せず。右上肺野にcrackle聴取。心音純，雑音聴取せず。腹部平坦・軟，圧痛なし。下肢浮腫なし。皮疹なし。

発症後経過 (Fig. 1)：病変部位は放射線照射領域でもあり，放射線肺臓炎に感染を合併した可能性が示唆された (Fig. 2)。感受性のあるピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin/tazobactam : PIPC/TAZ) 4.5g 1日4回で投与開始し，4日後の監視血液培養では陰性を確認した (Table 1A) が，発熱は遷延しており，Y+12日の胸部単純X線写真で3日前に確認できなかった新規の右胸水貯留と右上肺野における透過性低下を認めた。病態把握目的でCTを撮影し，前回撮影時に右上葉前方の肺炎像

連絡先：池田 早織

〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22

^a 東京都立駒込病院呼吸器内科

^b 同 感染制御科

(E-mail: confiseries.berry3@gmail.com)

(Received 14 Sep 2023/Accepted 5 Oct 2023)

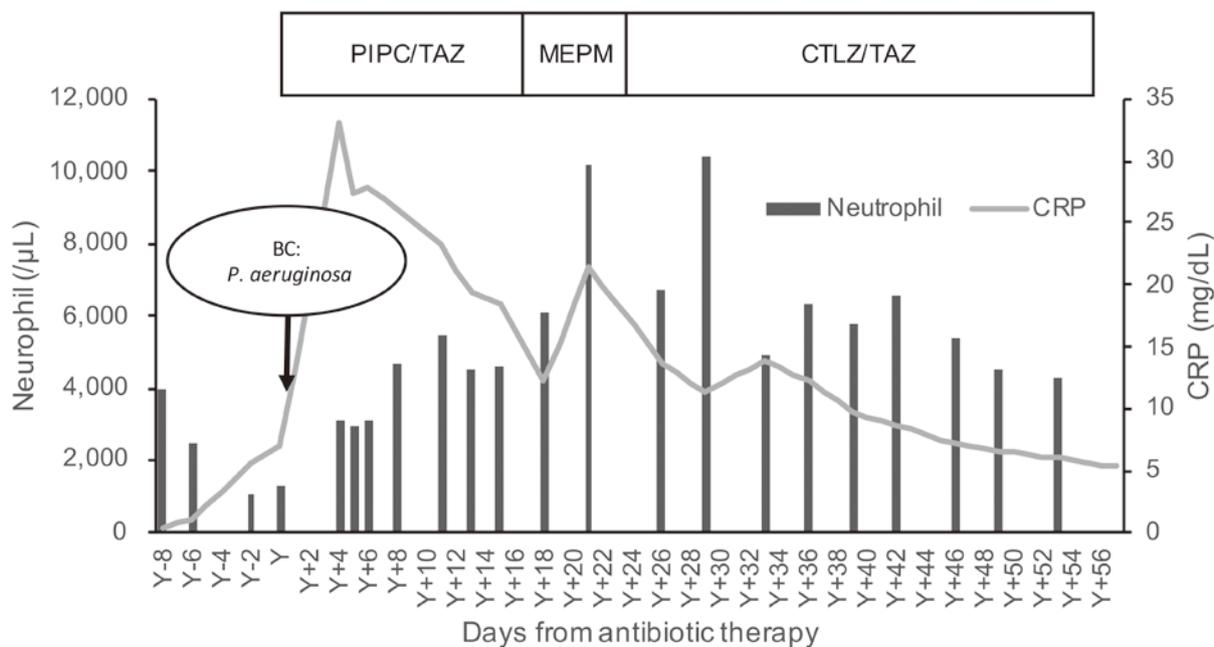


Fig. 1 The clinical course after the antibiotic therapy. BC: blood culture, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, CRP: C-reactive protein.

The pathogen acquired resistance to PIPC/TAZ after 12 days, requiring a switch to meropenem (MEPM). However, the organism was found to have become resistant to MEPM five days after the change in therapy. Treatment with ceftolozane/tazobactam (CTLZ/TAZ) was therefore begun, leading to a gradual improvement in the clinical course. CTLZ/TAZ therapy was continued for five weeks. Thereafter the patient was discharged and switched to levofloxacin orally for the following four weeks.



Fig. 2 Computed tomography findings of the lung abscess in the right upper lobe. (Left, day Y) In the right lung, multifocal ground-glass opacities (GGOs) were seen. (Center, day Y+12) There was a mass with a cavity and consolidation around it and pleural effusion was also newly seen. (Right, day Y+42) Both the lung abscess and the carcinoma have maintained a partial response. Due to radiation pneumonitis, the expansion of the right lung is inadequate.

を認めた部位に空洞を伴う腫瘤影を指摘された (Fig. 2)。同日の喀痰培養結果も踏まえ緑膿菌による肺化膿症として矛盾なかった (Table 1A)。胸水貯留に対しては胸腔穿刺を行い滲出性胸水かつ pH 7.2 であり、貯留量も片側肺の 1/2 を占め労作時呼吸困難も自覚しており短期的なドレーナージも実施した³⁾。なお、胸水から悪性細胞の検出はなかった。しかし、改善経過不良で Y+12 日に採取した喀痰培養で発育した緑膿菌は PIPC/TAZ 耐性であり

(Table 1B), Y+16 日にメロペネム (meropenem : MEPM) 1g 1日3回に変更した。Y+21 日に再度喀痰の増加を自覚し、血液検査で炎症反応の再上昇も認めため各種培養を再検した。CT で肺癌含む非感染病態や、MEPM でカバーが不十分な新規感染症の存在も否定的であり、緑膿菌が MEPM に耐性化したことによる肺化膿症増悪が相対的に鑑別最上位となった。アミカシン (amikacin : AMK) は膿瘍移行性が不良なこと、フルオロキノロン系

Table 1A Results of the culture

	Day Y	Day Y+4	Day Y+12	Day Y+21	Day Y+30	Day Y+49
Blood	<i>P. aeruginosa</i>	negative	negative	negative		
Sputum (M & J, smear)			P3 GNR few	P2 GNR (-)	P2 GNR (-)	M2 GNR (-)
Sputum (Culture)			<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i> MRS <i>C. albicans</i>	<i>P. aeruginosa</i> MRS	<i>P. aeruginosa</i>
Pleural effusion			negative			

M & J: Miller and Jones, GNR: gram negative rods. *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, MRS: Methicillin-resistant *Staphylococcus*, *C. albicans*: *Candida albicans*.

Table 1B Drug sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* isolated by blood culture (on day Y), and sputum culture (on day Y+12, Y+21, Y+30, and Y+49)

	Day Y	Day Y+12	Day Y+21	Day Y+30	Day Y+49
PIPC	S	R	R	R	R
PIPC/TAZ	S (MIC <8)	R	R	R	R
CAZ	S	R	R	R	R
CFPM	S (MIC 4)	I	I	R	R
IPM	S	I	R	R	I
MEPM	S	S	R	R	I
AMK	S	S	S	S	S
CTLZ/TAZ			S (MIC 4, <2)		S (MIC 4)
CPFX	S	S	S	S	S
LVFX	S	S	S	S	S
TOB					S

PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, AMK: amikacin, CTLZ: ceftolozane, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, TOB: tobramycin. S: susceptible, I: intermediate, R: resistant. MIC: minimum inhibitory concentration.

"Breakpoints of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" was used as a reference for MIC.

薬は抗緑膿菌作用を有する唯一の内服薬であるため温存しておくことを考慮し、翌々日次治療として新規薬剤であるCTLZ/TAZ 3g 1日3回に変更した。Y+21日の喀痰培養はMEPM耐性緑膿菌が発育した (Table 1A, B)。変更後は徐々に自覚症状の改善が得られ、Y+42日時点のCTでも膿瘍は縮小しており肺腫も部分奏効を維持していた (Fig. 2)。CTLZ/TAZをY+56日まで継続し、翌日退院した。その後4週間は感受性のあるレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 500mg 1日1回に内服移行のうえ外来通院し、再燃なく合計12週間の治療を完遂した。

考 察

本例は非小細胞肺癌に対し化学放射線療法中であり、Y-2日時点で好中球減少がみられていた。それに加え放射線肺臓炎による肺構造破壊や組織脆弱性を背景に有しており、肺化膿症の発症に寄与したと考えられる。これまで前立腺肥大症以外に目立った既往・併存症なく、入院歴もなく、特記すべき抗菌薬曝露はなかった。これまで採取された培養検体としても、本例発症から1ヶ月半

前の喀痰と気管支洗浄液からは口腔内常在菌のみの検出にとどまり、緑膿菌の検出はなかった。ただし、職業柄病理検体処理に携わっており、一定の耐性菌保菌リスクは想定される状況であった。

緑膿菌感染症の治療中は、時には数日以内での薬剤耐性化がみられる⁴⁾⁵⁾。内因性の耐性機構として、外膜透過孔の発現低下、排出ポンプの発現亢進、キノロン系薬剤標的部位の変異、染色体性のAmpC β-ラクタマーゼの過剰産生や遺伝子変異が挙がる⁶⁾。また、外因性の耐性遺伝子獲得はカルバペネマーゼの一種であるメタロβ-ラクタマーゼ (metallo β-lactamase : MBL) 産生菌が代表的であり、β-ラクタム系抗菌薬に耐性を付与する⁷⁾。カルバペネム耐性緑膿菌を含む耐性傾向の緑膿菌治療薬は限定されるが、わが国では2019年よりCTLZ/TAZが新規薬剤として使用可能となっている⁸⁾。CTLZ/TAZはカルバペネマーゼ非産生株に対する治療選択肢となり得るが、CTLZ/TAZ使用中の耐性獲得は多剤耐性緑膿菌感染症では14~16.7%で耐性株の出現が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。耐性獲得までの投与期間を検討した報告では、最短期間が

8日目であり、感染巣は肺炎であった¹⁰⁾。一方、同報告における治療開始から90日間の耐性獲得は14% (3/21例)の頻度であり、残り18例中4例ではCTLZ/TAZを4週間以上継続されていた。また、*in vitro*ではMEPMなどその他のβ-ラクタム系抗菌薬、シプロフロキサシン (ciprofloxacin: CPMX) に比して耐性を獲得しにくいという報告もあり⁵⁾、本例のように長期間治療が必要な緑膿菌感染症で早期から耐性株が問題となった際、CTLZ/TAZはさらなる耐性獲得なく治療継続可能な変更選択肢の一つとなり得る。本例も臨床経過は良好で目立った有害事象もなく5週間継続でき、使用開始から4週間以上経過した時点でも感受性を維持していたことから (Table 1B)、耐性傾向の緑膿菌感染症においてCTLZ/TAZは長期使用可能な選択肢であると推察される。今後の実臨床でのさらなる症例蓄積が期待される。

肺癌治療については本エピソードを契機に中断したという経緯から早期の再開を目指していた。本例では、単独では感染をきたしにくい免疫チェックポイント阻害薬による治療効果が期待されたため細胞障害性抗癌剤の使用は当面避ける方針としたが、CTLZ/TAZが他剤と比較し耐性を獲得されにくく治療成功率も高いことが数々の検討で証明されれば、細胞障害性抗癌剤の使用閾値も下げられるかもしれない。

また本例では、自覚症状に加えCT所見や血液検査での炎症反応を参考に、これらが下がり止まって小康状態となるまでの8週間は静脈注射による治療を実施し、肺化膿症の再燃リスクを低下させる目的で内服薬による治療を継続した。内服期間については、開始から4週間経過した時点で継続の可否を判断することとしていた。その後も内服継続することで再燃リスクをどれほど低下させることができるかといった点に加え、再燃時の選択肢を温存しておくことを考慮のうえ、最終的に4週間で内服終了とし、以降は注意深い経過観察の方針とした。

一方、CTLZ/TAZは、頻用される抗緑膿菌作用を有する他剤と比較し高価であり、広域抗菌薬がゆえに長期使用による薬剤耐性化リスクもあるため⁸⁾、目の前の感染症が本剤の適応であるかを見極め必要以上の使用は控えるべきである。具体的には、従来の抗緑膿菌作用を有する薬剤に複数耐性を獲得している、MBL産生菌でない緑膿菌感染症に対する使用から適応が検討される¹¹⁾¹²⁾。また本剤に対する*in vitro*での感受性が確認されている場合には併用療法はルーチンには実施せず単剤での治療が推奨されている¹¹⁾。

今回、治療下において複数の使用薬剤に耐性獲得した緑膿菌による肺化膿症に対して、CTLZ/TAZを使用し臨床経過の安定を見込めた症例を経験した。高価かつ広域抗菌薬であり不要な曝露は控えることを念頭に置きつつ、

MBL産生菌ではない耐性傾向の緑膿菌感染症においてはさらなる耐性を獲得しにくいことが想定されるため、長期使用可能な候補の一つとなり得ることが示唆された。

謝辞：診療に携わった医療スタッフおよび本報告に際し同意いただきました患者様に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：細見 幸生；原稿料 (アストラゼネカ)、渡邊 景明；原稿料 (アストラゼネカ)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Hagan JL, et al. Lung abscess revisited. A survey of 184 cases. *Ann Surg* 1983; 197: 755-62.
- 2) 藤田崇宏, 他. 固形腫瘍患者の菌血症を伴う緑膿菌肺炎の2症例. *感染症誌* 2010; 84: 588-91.
- 3) Colice GL, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158-71.
- 4) 小笠原康雄, 他. Meropenem投与患者における緑膿菌耐性化因子の検討. *日環境感染会誌* 2012; 27: 419-24.
- 5) Cabot G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3091-9.
- 6) Lister PD, et al. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 582-610.
- 7) Castanheira M, et al. Mutation-driven β-lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6844-50.
- 8) MSD株式会社. ザバクサ®配合点滴静注用 添付文書 第1版.
- 9) Bassetti M, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 408-15.
- 10) Haidar G, et al. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: clinical effectiveness and evolution of resistance. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 110-20.
- 11) Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023; 18: ciad428.

- 12) Alexander L, et al. IDSA guidance and ESCMID care standard for MDR gram-negative infections. guidelines: complementary approaches toward a Clin Microbiol Infect 2022; 28: 465–9.

Abstract

A case of lung abscess caused by *Pseudomonas aeruginosa* treated with long-term ceftolozane/tazobactam therapy

Saori Ikeda^a, Kazutoshi Toriyama^a, Kageaki Watanabe^a,
Noritaka Sekiya^b and Yukio Hosomi^a

^aDepartment of Respiriology, Tokyo Metropolitan Cancer and
Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

^bDepartment of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and
Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

We report a case of a 66-year-old male patient who presented with a lung abscess caused by *Pseudomonas aeruginosa* and concomitant bacteremia. The patient had been receiving chemoradiotherapy for lung cancer for four weeks before a fever suddenly developed. A blood culture returned positive for *P. aeruginosa* and computed tomography newly demonstrated a mass in the right lung, prompting the initiation of piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) therapy. The pathogen acquired resistance to PIPC/TAZ after 12 days, requiring a switch to meropenem (MEPM). However, the organism was found to have become resistant to MEPM five days after the change in therapy. Treatment with ceftolozane/tazobactam (CTLZ/TAZ), a novel agent, was therefore begun, leading to a gradual improvement in the clinical course. CTLZ/TAZ therapy was continued for five weeks. Thereafter the patient was discharged and completed the 12-week therapy by taking levofloxacin orally for the following four weeks.

P. aeruginosa can rapidly acquire resistance to many kinds of antimicrobial agent. However, the present case demonstrated that *P. aeruginosa* may be less able to acquire resistance to CTLZ/TAZ even during long-term continuous therapy. CTLZ/TAZ can thus help improve the clinical course of an infection.