

原 著

## 糖尿病性壊疽による四肢切断症例での 患部検出菌と抗菌薬の感受性

<sup>1)</sup>昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科

<sup>2)</sup>昭和大学横浜市北部病院感染管理室

<sup>3)</sup>昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査室

<sup>4)</sup>昭和大学横浜市北部病院整形外科

<sup>5)</sup>昭和大学横浜市北部病院内科

山口 勇人<sup>1,2,3)</sup> 福岡 清二<sup>2,3)</sup> 中村 正則<sup>4)</sup>

荏原 徹<sup>5)</sup> 木村 聡<sup>\*1,2,3)</sup>

抄録：糖尿病患者は年々増加の一途をたどり、それに伴い合併症である壊疽も増加している。壊疽部からは耐性株も検出され、予後に影響を与える。このため当院にて糖尿病性壊疽で下肢切断に至った症例をもとに検出菌の種類と抗菌薬感受性を集計し、予後との関連を追跡した。24名の患者から57菌株が検出され、内訳はグラム陽性球菌62%（35株）、グラム陰性桿菌33%（19株）、グラム陽性桿菌5%（3株）で、複数菌検出症例は15名であった。MSSA（Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*）をはじめとする皮膚常在のグラム陽性球菌が多く認められ、MRSA（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）は1名のみであった。患者の術後経過をみると7割（17名）の症例が経過良好で退院、3割（7名）が再手術となり8%（2名）が手術以外の原因で死亡した。使用された抗菌薬はCEZ（Cefazolin）が8名と最も多く、次いでPIPC（Piperacillin）5名、IPM/CS（Imipenem/cilastatin）4名、VCM（Vancomycin）4名、MEPM（Meropenem）2名などが使われていた。術後経過不良例では当初CEZを使用した例が多く認められた。複数菌が検出された15名のうち再手術となった症例は5名であり、菌種が多いほど予後は不良であることが示唆された。CEZ耐性の菌株が検出された症例は全体の約6割に上り、とくに透析やASO（Arteriosclerosis obliterans）合併例に多く術後経過不良であったため、周術期の抗菌薬選択には注意が必要と思われた。

キーワード：糖尿病、糖尿病性足壊疽、細菌感染、薬剤感受性、抗菌薬

糖尿病患者の数は年々増加をたどり、合併症である壊疽症例も増加している。糖尿病性壊疽に対しては保存的加療のほか切断や抗菌薬による治療が行われているが、創部感染で難治する例もあり耐性株も検出されている<sup>1)</sup>。糖尿病患者は健常人に比べ一般に免疫能が低下しており<sup>1)</sup>、手術の際には糖尿病が危険因子となり得る<sup>2,3)</sup>。したがって糖尿病性壊疽による院内感染や術後合併症を防ぐには、起炎菌と抗菌薬感受性の動向を把握し、それに適合した加療が必要と考えられる。当院は689床を有する地域基幹病院であり、糖尿病専門の外來と各種合併症に対する治療が広く行われている。そこで当院の糖尿病

性壊疽症例に着目し、検出菌の種類と抗菌薬感受性を集計した。

### 研究方法

2002年から2012年の10年間において、当院の糖尿病患者で足壊疽にて受診した48名のうち、切断に至った24名を対象とした。患者は40歳～81歳で平均年齢67.0歳、男女比15対9、平均入院期間は81.6日であった。電子カルテおよび主治医からの聴取をもとに臨床経過を追跡し、集計を行った。なお本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行われ、昭和大学横浜市北部病院倫理委員会の承認（受

\*責任著者

付番号 1011-05) を得て行われた。

患者のうち 10 年以上の糖尿病歴を有する症例は 15 名存在し、入院決定時に HbA1c (JDS) が 8.0 % (NGSP で 8.4 %) を超えていたのは 8 名であった。透析患者は 11 名、Arteriosclerosis obliterans (ASO) 合併は 10 名存在した。また対象患者全員が 2 型糖尿病の患者で、1 型糖尿病の患者はいなかった。インスリン治療は 33.3 % の患者で導入されていたほか、33.3 % の患者で喫煙歴が、狭心症や心筋梗塞の既往が 37.5 % の患者に認められた。糖尿病性腎症 (第 3 期) 以上が 62.5 % の患者に認められ、70.8 % の患者で何らかの糖尿病性網膜症を認めた。糖尿病に伴う末梢神経障害については、12.5 % の患者で心電図 R-R 間隔変動係数の異常を認めた。ASO を含めた四肢虚血は 54.1 % の患者で認められた。脳卒中の既往のある患者は 37.5 % であった。皮膚潰瘍の既往が 33.3 % の患者に認められ、培養実施時点で下肢切断の既往者も 25.0 % に認められた。培養検体は手術の前後 7 日以内に採取され、当院の細菌検査室で分離同定された。

#### 検討した薬剤

Arbekacin (ABK), Ampicillin (ABPC), Ampicillin/sulbactam (ABPC/SBT), Amikacin (AMK), Aztreonam (AZT), Clavulanic acid/amoxicillin (C/A), Ceftazidime (CAZ), Cefaclor (CCL), Cefazolin (CEZ), Cefdinir (CFDN), Cefepime (CFPM), Clindamycin (CLDM), Cefmetazole (CMZ), Cefpirome (CPR), Cefotiam (CTM), Cefotaxime (CTX), Erythromycin (EM), Flomoxef (FMOX), Fosfomycin (FOM), Gentamicin (GM), Imipenem/cilastatin (IPM/CS), Levofloxacin (LVFX), Linezolid (LZD), Meropenem (MEPM), Minocycline (MINO), Oxacillin (MIPIC), Penicillin G (PCG), Piperacillin (PIPC), Sulbactam/cefoperazone (S/C), Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), Teicoplanin (TEIC), Vancomycin (VCM)。

#### 結 果

##### 1. 検出菌の種類と抗菌薬感受性

24 名の患者のうち患部から培養が行われたのは 23 名 (95.8 %) で、のべ 57 菌株が検出された。なおここでは、同一患者で複数菌が検出された場合は、それぞれ 1 株とし、同一患者で同じ株が複数回

検出された場合は合わせて 1 株として算出した。内訳はグラム陽性球菌 61.4 % (35 株)、グラム陰性桿菌 33.3 % (19 株)、グラム陽性桿菌 5.3 % (3 株) であった (Fig. 1)。

検出頻度がもっとも高かったグラム陽性球菌の中では Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が最も多く 10 株、次いで *Peptostreptococcus* が 7 株、*Streptococcus agalactiae* 4 株、*Enterococcus faecalis* 4 株で、臨床上とくに問題となる Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 検出は 1 株のみだった。

グラム陰性桿菌では、*Escherichia coli* の分離頻度が最も高く 4 株、次いで *Bacteroides* 3 株、*Prevotella* 3 株と嫌気性菌が多く、腸内細菌が多数を占めた。

上位を占めた検出菌の薬剤感受性を見ると、MSSA は PCG や ABPC の感受性がやや低下していたが、周術期の感染予防や MSSA の加療に頻用される CEZ に対しては良好な感受性を示していた (Fig. 2)。

*Enterococcus* は 6 患者から 6 株が検出され、うち 4 株が *Enterococcus faecalis*、残り 2 株は *Enterococcus* spp. であった。本菌は Cephalosporin 自然耐性株であるが我々の検出菌ではいずれも ABPC の感受性は良好で、EM の感受性はかなり低下していた。 (Fig. 3)

また、*Streptococcus agalactiae* は 4 株ともペニシリン系に感性であった。

*Escherichia coli* では、ペニシリン系への感受性低下がみとめられた。セフェム系には感性株が 100 % であったが、ニューキノロンに対しては感性株が 25.0 % と低下が特に顕著であった (Fig. 4)。

$\alpha$ -*Streptococcus* (4 株) は EM 感性の株が 75.0 % であったが、 $\beta$ ラクタム、マクロライド、ニューキノロン系いずれの抗菌薬でも感性を示した。

*Peptostreptococcus* は LVFX で耐性化が認められ、66.7 % が耐性であった。そのほかの ABPC/SBT, CMZ, FMOX, MEPM, CLDM, VCM といった抗菌薬に関して感受性は良好だった。

##### 2. 使用された抗菌薬と効果

手術の前日から 7 日後の間に使用された抗菌薬は CEZ が最も多く 8 名に、次いで PIPC (5 名)、IPM/CS (4 名)、VCM (4 名)、MEPM (2 名)

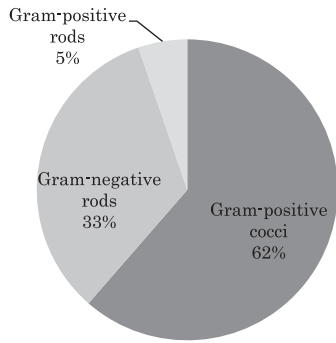


Fig. 1 Bacterial species detected from 24 diabetic patients' wound who had limb amputation due to foot gangrene (N = 57).

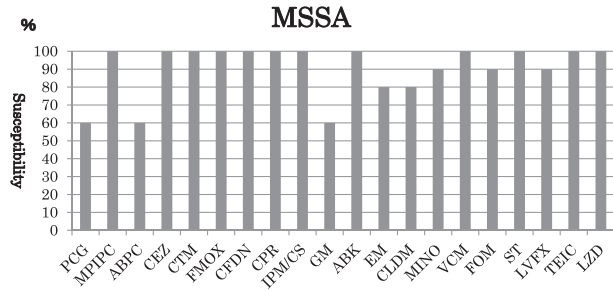


Fig. 2 Antimicrobial susceptibility of MSSA cultured from foot gangrene before amputation (N = 10).

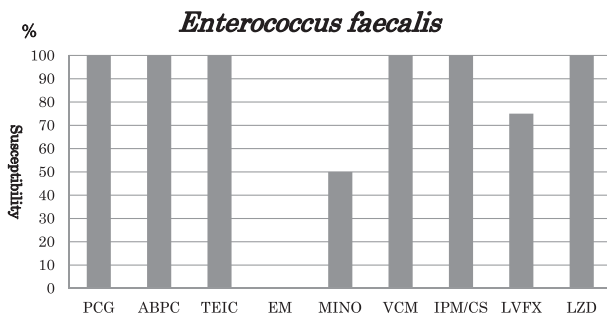


Fig. 3 Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* detected from foot gangrene before amputation (N = 4).

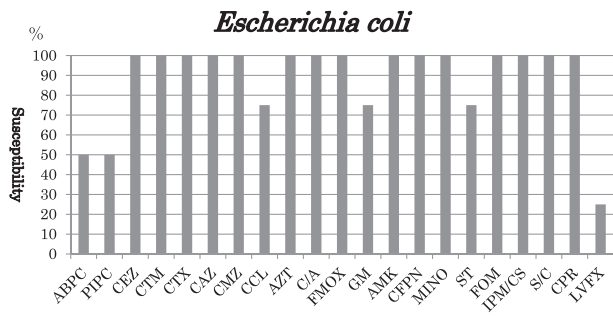


Fig. 4 Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* cultured from foot gangrene before amputation (N = 4).

等が使用されていた。複数菌が検出された患者は15名であったが、培養結果が得られる前から経験的にCEZを使用していた結果、治癒が遅延した患者も認められた。

術後経過をみると70% (17名)の患者が経過良好で退院となった。一方30% (7名)が再手術となり、うち2名が消化管出血や循環血漿量減少性ショックなど感染症以外の原因で死亡した。

再手術となった7名の特徴を解析すると、培養陰性は1名のみ、単一菌検出例も1名(MSSA)のみであり、残り5名は複数菌が検出されていた。検出菌は *Peptostreptococcus* spp. や *Bacteroides fragilis* など周術期の予防投与で第一選択となりやすいCEZの効きにくい嫌気性菌が多く、 $\alpha$ -*Streptococcus* など口内常在菌も認められた。患者の合併症を見ると7名中5名は透析患者であり、うち2名はASOも合併していた。これらに対し周術期に使用された抗菌薬をみると、CEZのみが使用されて

いたのは7名中4名であった。

### 考 察

われわれの集計では、培養実施症例の91.3%で細菌が検出され、MSSAをはじめとする皮膚常在のグラム陽性球菌が高頻度で認められた。他施設<sup>4-6)</sup>と比較すると (Table 1), 当施設ではブドウ球菌が少なく嫌気性菌の検出率が多く、MRSAなどの耐性菌の検出頻度は低いという傾向がみられた。

CEZ使用下で再手術となった4名のうち3名から検出された細菌は、CEZ耐性菌を含む感染であったため、細菌スクリーニング検査はとりわけ術前に励行すべきと思われた。我々の施設では、手術前後での予防的抗菌薬投与の種類や期間が診療科や術式別に定められ、感染対策マニュアルにも収載されている。しかし、近年増加している糖尿病患者に対する周術期の抗菌薬選択については詳細な取り決めが集計の時点では存在していなかった。

Table 1 Previous reports on bacterial species detected from patients with diabetic foot gangrene.

	Frequency (%)			
	This paper	Lesene, <i>et al</i> <sup>4)</sup>	Aragon-Sanche <i>et al</i> <sup>5)</sup>	Senneville, <i>et al</i> <sup>6)</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	21.7	47	57.2	52
<i>S.aureus</i>	18.3	33	46.5	26.4
MRSA	1.7	19	17	9.6
CNS	3.3	14	10.7	25.6
<i>Streptococcus</i> spp.	6.7	9	3	12
<i>Enterococcus</i> spp.	10	12	0.9	8
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	4	–	2.4
GNR	31.7	20	29	18.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.3	8	7.3	2.4
Anaerobes	21.7	4	–	4.8

細菌の薬剤耐性には医療機関ごとに差がみられるため、当院でもアンチバイオグラムを作成し電子カルテに掲載、主治医が容易に検索できるシステムを構築し、定期的な更新も行っている。今回の研究結果によれば、糖尿病性壊疽患者の周術期には、CEZではなく嫌気性菌により強い抗菌力をもつとされる第2世代以降のセフェム系抗菌薬の推奨が示唆される。結論に至るにはさらなる症例の積み重ねが必要であるが、少なくとも術前の培養励行など、より個々の患者の実態に即した周術期の抗菌薬選択が必要であり、現在検討が行なわれている。

糖尿病性壊疽のため足切断に至った24症例の約6割で、嫌気性菌などCEZ無効の菌が同時に検出されていた。とりわけ術後経過不良の症例では、糖尿病性腎症やASOを合併した患者の感染事例が多いため、適切な抗菌薬選択が重要である。周術期抗菌薬には、基礎疾患のない患者で経験的に投与される薬剤を盲目的に選ぶことなく、可能な限り事前に培養を実施し、検出菌に合わせた抗菌薬選択が肝要と思われた。

謝辞 本稿をまとめるにあたりご指導いただいた昭和大学保健医療学部福地邦彦教授、データ解析にご協力いただいた昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査室の石井規子、岡清二、仲間恵美子、千葉真由美臨床検査技師に謝意を表します。

#### 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) 吉澤祥子, 田嶋尚子. 糖尿病患者の易感染性と予防・治療. 総合臨. 1998;47:1918-1925.
- 2) Balasoiu D, van kessel KC, van Kats-Renaud HJ, *et al*. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care*. 1997;20:392-395.
- 3) Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1980;3:187-197.
- 4) Lesens O, Desbiez F, Vidal M, *et al*. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:285-291.
- 5) Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, *et al*. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008;51:1962-1970.
- 6) Senneville E, Melliez H, Beltrand E, *et al*. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42:57-62.

BACTERIAL SPECIES AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF WOUND  
CULTURE OBTAINED FROM DIABETIC GANGRENE PATIENTS  
WHO UNDERWENT LIMB AMPUTATION AT  
A JAPANESE UNIVERSITY HOSPITAL

Hayato YAMAGUCHI<sup>1, 2, 3)</sup>, Seiji FUKUOKA<sup>2, 3)</sup>, Masanori NAKAMURA<sup>4)</sup>,  
Tetsu EBARA<sup>5)</sup> and Satoshi KIMURA<sup>1, 2, 3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Laboratory Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital

<sup>2)</sup>Infection Control Unit, Showa University Northern Yokohama Hospital

<sup>3)</sup>Central Clinical Laboratory, Showa University Northern Yokohama Hospital

<sup>4)</sup>Department of Orthopedics, Showa University Northern Yokohama Hospital

<sup>5)</sup>Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital

**Abstract** — The number of patients with diabetic gangrene is increasing. Antimicrobial treatment is commonly used, however, limb amputation is unavoidable in the severe cases. For prophylaxis at operation, basic antimicrobial agents such as cefazolin are often administered, however, severe infection could occur if resistant strains were cultured especially in immunosuppressive patients such as in those with diabetes. The purpose of this study was to clarify bacterial species and their susceptibility to antimicrobial agents for patients with diabetic foot gangrene. Twenty-four patients (nine females) who underwent amputation of their legs for the treatment of diabetic gangrene were enrolled from year 2002 to 2012. Among them, fifteen patients had diabetic history for over ten years, and eleven patients had repetitive hemodialysis. The patients were age from 40–81 (mean 67), with an average hospitalization period of 81.6 days. As a result, fifty-seven strains were isolated. Among them, 62 % strains were Gram-positive cocci, 33 % were Gram-negative rods, 5 % were Gram-positive rods. Two or more strains were detected in fifteen patients. Indigenous bacteria of skin such as MSSA were most commonly cultured (n = 10). MRSA was found in only one patient. Regarding resistance, 67 % of Peptostreptococci (n = 7), and 75 % of E.coli (n = 4) were resistant to new quinolones. All Enterococci (n = 6) were susceptible to penicillin. As a result, 70% of the operated patients had no complications and were discharged normally. Others underwent re-operation, including two cases who died due to heart disease. The most commonly used antimicrobial agent for prophylaxis was cefazolin (n = 8). However, 60 % of all operated cases had a resistant bacterial strain against cefazolin. We conclude that in order to avoid inappropriate antimicrobial therapy, it is important to confirm antimicrobial susceptibility with bacterial culture before operation.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic foot gangrene, bacterial infection, antimicrobial therapy, antimicrobial susceptibility

[受付：6月5日，受理：10月8日，2014]