

## 【ケーススタディ・第21回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

## 医療関連肺炎

発表者：永田 正喜<sup>1)</sup>コメンテーター：青木 洋介<sup>1)</sup>・大曲 貴夫<sup>2)</sup>・森田 邦彦<sup>3)</sup>司会：笠原 敬<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 佐賀大学医学部附属病院感染制御部\*<sup>2)</sup> 国立国際医療研究センター 国際疾病センター/感染症内科<sup>3)</sup> 同志社女子大学薬学部医療薬学科臨床薬剤学研究室<sup>4)</sup> 奈良県立医科大学感染症センター

(平成23年11月24日発表)

## I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：49歳, 男性。

主訴：発熱, 咳嗽。

現病歴：1979年クローン病を発症し1990年, 1992年, 1999年に3回の回腸結腸吻合術を施行されている。2001年1月在宅IVH導入(点滴は自分で1日2回交換, ルートは近医で週1回交換), 食事は自分で工夫して少量摂取していた。2002年9月よりレミケード® (infliximab) 導入(1回350 mg, 2010年8月19日まで50回投与)され, 普段は時折軽い下血, 腹痛, 肛門痛を認める程度で安静にて改善を認めていた。2007年肛門痛, 排膿が増悪したため入院し, levofloxacin (LVFX)内服で症状改善した。2010年8月中旬より時折38度台の発熱を認めLVFX内服にて改善を認めず, 咳嗽および軽労作時の息切れを認めたため, 精査目的に2010年10月初旬入院(クローン病活動指数CDAI: 415.4ポイント), 肺炎様所見を認めたためceftriaxone投与が開始されたが改善を認めない。

内服：メサラジン(250) 6T 3× ビオスリー 1T 1×  
メトクロピラミド(5) 3T 3× アセトアミノフェン 1.5 g 3×

既往歴：クローン病以外に特記事項なし。

家族歴：姉・クローン病。

嗜好歴：飲酒・喫煙なし。

アレルギー歴：なし。

ペット飼育歴：なし。

職業：公務員(事務)。

入院時身体所見：身長171.5 cm, 体重68.1 kg, 体温36.0°C, 血圧116/60 mmHg, 脈拍80/分, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)/トイレまでの歩行で88%に低下。意識清明。頭頸部：眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄染なし, リンパ節腫大なし。胸部：左前胸部にIVHポート留置(擦過によ

ると思われる軽度の発赤以外異常なし)。心音：III・IV (-) 心雑音 (-)。呼吸音：正常。腹部：正中に手術痕あり, 平坦軟, 蠕動正常, 自発痛・圧痛・反跳痛なし。四肢：浮腫 (-)。皮膚：皮疹 (-)。

神経学的所見：異常所見なし。

入院時検査所見：WBC 8,700/μL (Ne 72.8%, Ly 18.2%, Mo 8.0%, Eo 0.8%, Ba 0.2%), RBC 220×10<sup>4</sup>/mL, Hb 6.8 g/dL, Ht 21.1%, Plt 5.3×10<sup>4</sup>/mL, TP 7.4 g/dL, Alb 2.2 g/dL, T-Bil 1.5 mg/dL, AST 40 IU/L, ALT 29 IU/L, LDH 240 IU/L, ALP 743 IU/L, γ-GTP 82 IU/L, BUN 41.4 mg/dL, Cr 3.68 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Ca 10.2 mEq/L, Glu 117 mg/dL, CRP 17.36 mg/dL



Fig. 1. 胸部レントゲン(入院時)  
両上中肺野と左下肺野に結節影を, 右下肺野にすりガラス状陰影を認める。

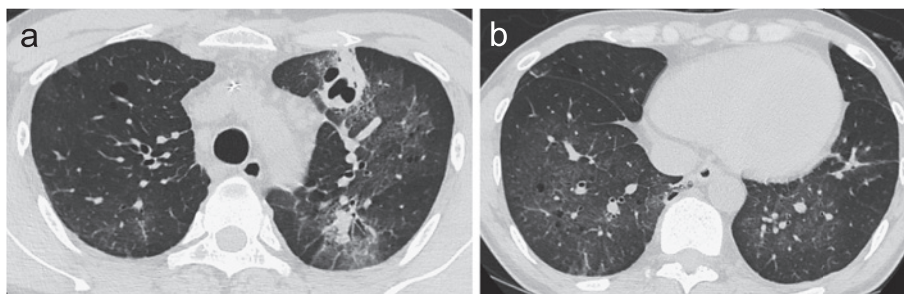
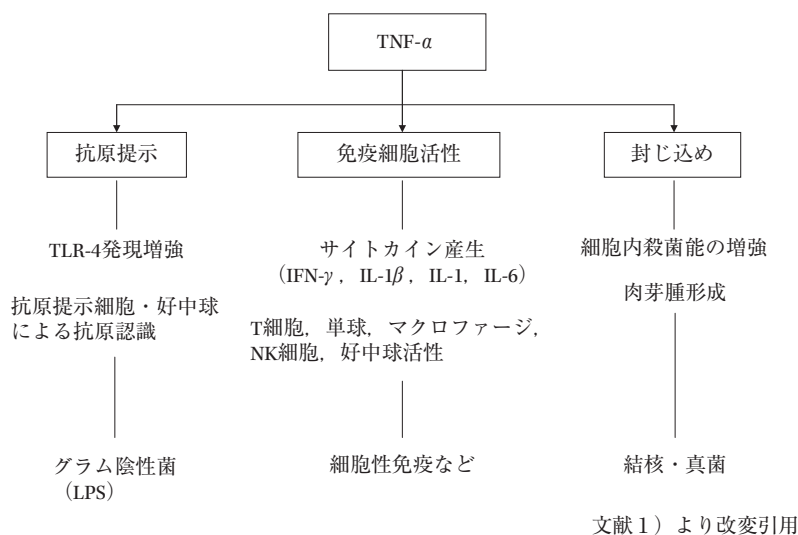


Fig. 2. 胸部CT (入院時)

a: 左上葉に空洞性病変と、その背側には周囲にすりガラス状陰影を伴う結節影を認める。  
b: 両下肺野優位に末梢側がスベアされたすりガラス状陰影を認めた。

Fig. 3. TNF- $\alpha$ と感染免疫

血液ガス分析(室内気): pH 7.462, PaCO<sub>2</sub> 37.4 mmHg, PaO<sub>2</sub> 64.6 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 27.5 mEq/L, BE 2.8 mEq/L  
便潜血: 陰性。

## II. 質問と解答, 解説

**Question 1:** クロウン病に対して **infiximab** を使用されている患者ではどのような免疫能の異常が認められるか?

**解答 1** および解説:

TNF- $\alpha$  は感染免疫において抗原提示, 免疫細胞の活性化, 原因微生物の封じ込めなどで重要な役割を担っている。マクロファージ, 好中球などの抗原提示細胞に対してはグラム陰性桿菌の LPS (lipopolysaccharide) を認識する TLR (Toll like receptor) 4 の発現を増強させ, 抗原提示を活性化させる。また T 細胞性リンパ球, マクロファージ, 好中球などに対しては IFN (interferon)- $\gamma$ ・IL (interleukin)-1 $\beta$ ・IL-1・IL-6 などのサイトカインの産生を促し免疫細胞(特に細胞性免疫細胞)を活性化させ, 結核・真菌に対しては細胞内殺菌能を増強させ, 肉芽腫形成を促すと考えられている (Fig. 3)。TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体である **infiximab** を使用されているこの

患者では好中球減少(機能低下), 細胞性免疫能低下, 食細胞機能低下などが存在する可能性が考えられる。このような免疫能障害から, 慢性関節リウマチの患者 5,000 人を対象とした市販後調査(観察期間 200 日)では 2.2% に細菌性肺炎, 0.4% にニューモシスチス肺炎, 0.3% に結核の発症を認め, 副腎皮質ステロイド(glucocorticoid)と異なり導入後比較的早期からこれらの感染症が発症することが報告されている<sup>2)</sup>。

**Question 2:** 肺病変の原因としてどのような原因微生物が考えられるか?

**解答 2** および解説:

胸部レントゲン (Fig. 1) では両上中肺野, 左下肺野に結節影を認め, 特に左上肺野の結節はポートの陰影と重なりはっきりしないが空洞形成も疑われる。また右下肺野には広範なすりガラス影を認めた。胸部 CT (Fig. 2) では左上葉・右下葉に空洞性病変, 左上・下葉に結節影を認め, 同時に両下葉を中心に末梢側がスベアされたすりガラス影や気管支周囲に分布するすりガラス影を認め, 一部には胸膜肥厚も疑われた。感染性肺空洞性病変の原因となりえる微生物を Table 1 に示す。一般細菌に加え,

Table 1. 肺空洞性病変の鑑別診断（感染性）

一般細菌	通常	口腔内嫌気性菌
	稀	黄色ブドウ球菌 レンサ球菌（A群・アンギノサスグループ） 腸内細菌群（クレブシエラなど） バスマリヤ・マルトシダ 緑膿菌/バークホルデリア インフルエンザ菌（タイプb・c） ノカルジア/アクチノミセス/ロドコッカス コリネバクテリウム レジオネラ
抗酸菌		結核 非結核性抗酸菌
真菌		アスペルギルス クリプトコッカス ニューモシスチス
寄生虫		ウェステルマン肺吸虫 赤痢アメーバ
感染性肺塞栓症		黄色ブドウ球菌, その他（三尖弁感染性心内膜炎） フソバクテリウム（経静脈感染性血栓）

文献3)より改変引用

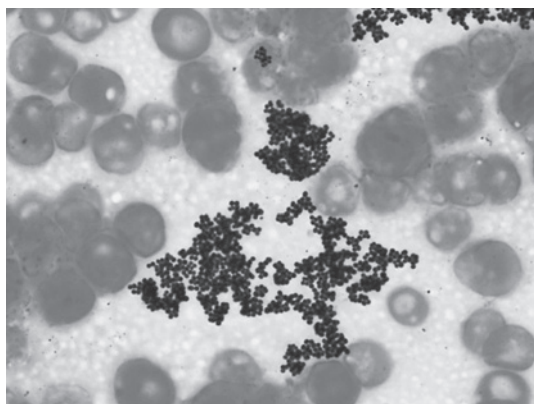


Fig. 4. 血液培養（グラム染色）  
グラム陽性球菌を認める。

抗酸菌，真菌，寄生虫などが原因として挙げられ，特に本症例では好中球減少（機能低下），細胞性免疫障害が存在している可能性が高くブドウ球菌，緑膿菌などの細菌をはじめ結核菌，ノカルジア，レジオネラなどの絶対病原菌の気道感染や播種，アスペルギルスなどの真菌感染が疑われる。また黄色ブドウ球菌などによる敗血症性肺塞栓症も鑑別に挙げられる。

すりガラス影についてはニューモシスチス肺炎，サイトメガロウイルス肺炎などが原因として挙げられるが，薬剤性肺炎，肺胞出血や肺水腫などの非感染性の原因も考えられる。

入院後経過：入院翌日に39℃の発熱を認めた時点で血液培養2セット採取され，その2日後，4本中1本からグラム陽性球菌（Fig. 4）が検出され介入となった。ブド

ウ球菌が推定され，侵入門戸としてポート・カテーテル血流感染が疑われたが，診察上ポート植え込み部は軽度の発赤を認めるのみで熱感や圧痛はなく，胸部CTでも感染兆候は認められなかった。また（経胸壁）心エコー検査でも疣贅は認められなかった。

細菌学的検査結果：一般細菌（喀痰）；塗抹・培養（-），抗酸菌（喀痰）；塗抹・培養（-），MTC（結核菌）-PCR（-），QFT-3G（-），アスペルギルス抗原0.3（-），クリプトコッカス抗原（-），β-Dグルカン≤1.2 pg/mL，ニューモシスチスPCR（-），CMV；C7-HRP（-），レジオネラ尿中抗原（-），肺炎球菌尿中抗原（-）

Question 3：どのような原因微生物が考えられるか？

解答3 および解説：

細菌学的検査および血清学的検査では原因微生物を特定できる所見は得られなかったものの，血液培養では他の2本（計3/4本）からも同様のグラム陽性球菌が検出され（翌日 *Staphylococcus epidermidis* と同定），ポート・カテーテル留置中であり肺空洞性病変と合わせて感染性肺塞栓症が最も疑われた。Cookら<sup>4)</sup>は14例のseptic embolismを解析し，device関連肺塞栓が7例であり，6例はブドウ球菌による感染であり，このうち3例がcoagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)が原因菌であったことを報告している（Table 2）。

本症例でも抜去したポート・カテーテル先端の培養でグラム陽性球菌を認め，同定結果は血液培養と同じ *Staphylococcus epidermidis* であった。

ブドウ球菌による感染性肺塞栓症に対して vancomycin (VCM) で治療を開始し，また低酸素血症と胸部CTでは広範なすりガラス影を認めていたためニューモシス

Table 2. 敗血症性肺塞栓症 14 例の検討

Case No.	Age/Sex	Cause	Pathogens	Culture Source
1	18/F	Lemierre syndrome	<i>Fusobacterium</i> <i>Arcanobacterium</i>	Blood
2	21/M	Lemierre syndrome	<i>Fusobacterium</i>	Blood, pleural effusion
3	18/F	Lemierre syndrome	<i>Fusobacterium</i>	Blood
4	19/M	Lemierre syndrome	<i>Fusobacterium</i> Coagulase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> Gram-negative anaerobe	Blood, maxillary sinus aspirate
5	49/M	Infected central venous catheter	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Blood
6	40/F	Infected central venous catheter	Oxacillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Blood, pleural effusion, lung biopsy
7	53/M	Infected central venous catheter	<i>Corynebacterium</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	Blood, central intravenous catheter
8	35/F	Prosthetic pulmonary valve endocarditis	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood
9	14/M	Prosthetic pulmonary valve endocarditis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Blood
10	81/M	Infected pacemaker	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	Blood
11	51/M	Infected pacemaker lead wires	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	Blood, pacemaker leads
12	65/M	Dental abscess	Not isolated	NA
13	64/F	Perinephric abscess	Ampicillin-resistant <i>Escherichia coli</i> <i>Lactobacillus</i>	Blood, perinephric fluid
14	22/M	IV drug abuse	Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Blood

文献 4) より改変引用

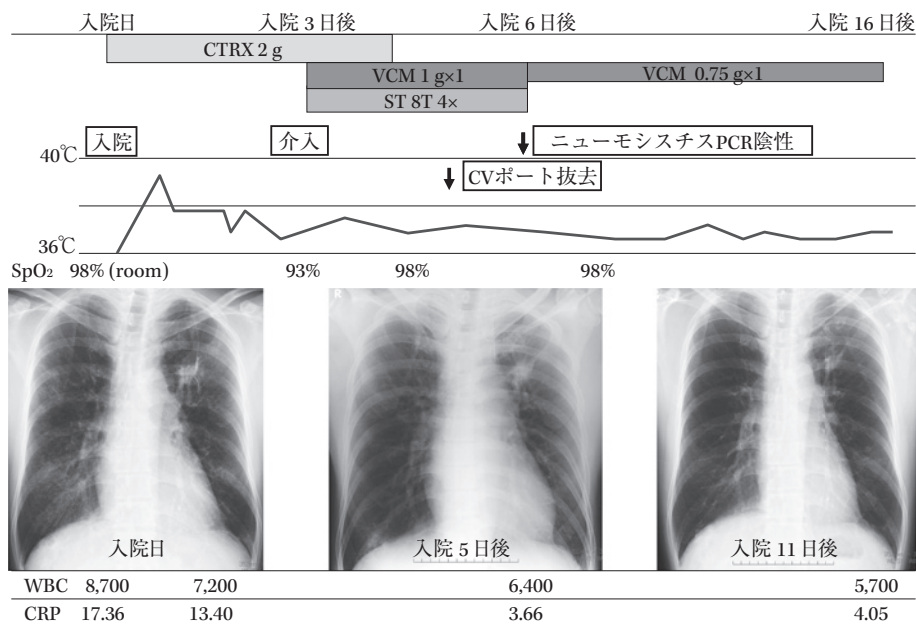


Fig. 5. 入院後経過

チス肺炎の可能性も考慮し ST 合剤を併用した。数日後には喀痰のニューモシチス PCR 陰性が判明し、以降は VCM 単剤にて治療を継続，すりガラス影は速やかに消失し，11 月上旬には多発結節・空洞影も消失した (Fig. 5)。

### III. 最終診断

*S. epidermidis* によるカテーテル関連血流感染，敗血症性肺塞栓症

### IV. 考察

TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体である infliximab での治療中に，空洞を伴う多発浸潤影を認めたため細胞性免疫不全患者に特異的な絶対病原菌による肺炎が疑われた。特に血液培養で陽性となった *S. epidermidis* は皮膚常在菌であり真の菌血症なのか，汚染なのか判断に苦慮する機会が多い。*S. epidermidis* の病原因子は metalloprotease, serine protease や lipase, fatty acid modifying

enzymes (FAME) などであり, *Staphylococcus aureus* や CNS のなかでも *Staphylococcus lugdunensis* や *Staphylococcus schleiferi* などと違い clumping factor や DNase を分泌しないため一般に病原性は低いとされている<sup>7)</sup>。そのため本症例のように敗血症性肺塞栓症も疑われるような場合, *S. epidermidis* の敗血症性肺塞栓症の起炎性については, さらに判断が難しくなる。また TNF- $\alpha$  はグラム陰性桿菌の場合には抗原提示細胞, 好中球に対して LPS を認識する TLR4 の発現を増強し感染免疫に関与するとされるが, グラム陽性球菌の場合にはその役割ははっきりしていない<sup>1)</sup>。

そこで TNF- $\alpha$  とグラム陽性球菌との関連について検討してみると *S. aureus*  $10^7$  CFU を経静脈的に投与したマウスでの実験では脾臓・腎臓で TNF- $\alpha$  が発現することが示されており, また同時に TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体を加えると, 生存率が 100% から 40% へ低下したと報告されている<sup>5)</sup>。他の報告でも TNF- $\alpha$  はグラム陽性球菌のペプチドグリカン を認識する TLR2 の発現を促すことで, 感染免疫で重要な役割を果たしていることが示されており<sup>6)</sup>, 本症例でも *S. epidermidis* によるカテーテル関連血流感染, 敗血症性肺塞栓症の発症に infliximab が何らかの影響を与えた可能性が示唆された。今日 infliximab 使用に伴う結核, 真菌感染の増加が懸念されているものの, 同様に一般細菌感染, 特にグラム陽性球菌などに対しても慎重な診断アプローチが必要と考えられた。

## V. ま と め

インフリキシマブは, ヒト TNF- $\alpha$  に対するマウス由来のモノクローナル抗体の抗原結合部位と, ヒト免疫グロブリン IgG の本体部分を遺伝子組み換え技術によって結合して合成されたいわゆる「生物学的製剤」の一つである。同薬剤の開始にあたって結核の既往のある患者などでは抗結核薬の予防投与が推奨されるが, 結核だけでなく, 肺炎球菌やリステリアなどの細菌感染症や, 地域によっては Histoplasma や Coccidioidomycosis など, ささまざまな感染症のリスクが上昇する。

本症例で最も教育的な点は, 空洞影やすりガラス影など, 「結核」や「*Pneumocystis jirovecii*」などを想起する所見がみられていながら, それだけにとらわれることなく

「血液培養」という感染症診療上最も基本的かつ有用な検査を確実にを行い, *S. epidermidis* による敗血症を診断しえたということにつくる。

免疫抑制患者の感染症ではしばしば「非典型的」な経過・症状がみられることがある。好中球減少患者では, 肺炎でも顕著な胸部陰影がみられない, あるいは髄膜炎でも髄液中の好中球の上昇がみられない, といったことが観察されうる。本症例の *S. epidermidis* による敗血症にしてはいささか「非典型的」な経過や画像所見も, そのような修飾が原因である可能性もある。生物学的製剤は上市されて 10 年前後の臨床経験しかなく, その有効性に期待する一方で, 副作用や合併症にも引き続き知見の集積が必要である。

## 文 献

- 1) Tsiodras S, Samonis G, Boumpas D T, Kontoyiannis D P: Fungal infections complicating tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181-94
- 2) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-94
- 3) Bennett L: Lung abscess. In Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (ed), *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 6<sup>th</sup> ed., vol.1. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 853-7
- 4) Cook R J, Ashton R W, Aughenbaugh G L, Ryu J H: Septic pulmonary embolism: presenting features and clinical course of 14 patients. *Chest* 2005; 128: 162-6
- 5) Nakane A, Okamoto M, Asano M, Kohanawa M, Minagawa T: Endogenous gamma interferon, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Infect Immun* 1995; 63: 1165-72
- 6) Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999; 11: 443-51
- 7) Piette A, Verschraegen G: Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. *Vet Microbiol* 2009; 134: 45-54