

【ケーススタディ・第30回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

発熱，右足の発赤・腫脹を主訴とする70歳代男性

発表者：梶田 明裕¹⁾・笠原 敬¹⁾
 コメンテーター：青木 洋介²⁾・三嶋 廣繁³⁾・笠原 敬¹⁾
 高倉 俊二⁴⁾
 司 会：矢野 晴美⁵⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学感染症センター*

²⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部

³⁾ 愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

⁴⁾ 京都大学医学部附属病院感染制御部

⁵⁾ 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院グローバルヘルスセンター感染症科

(平成26年6月18日発表)

I. 主訴，現病歴，臨床検査，臨床経過

症例：70歳代男性。

主訴：発熱，右大腿～下腿部の発赤と腫脹。

現病歴：再発性多発性軟骨炎に対して免疫抑制剤を投与されていたが，減量に伴い再燃を繰り返していた。今回は耳介部痛や喉のつかえ感などのために入院し，内服薬の調整を行っていた。入院第20病日から右大腿部の発赤と腫脹を認めたため，蜂窩織炎と診断されセファゾリン(1回1gを8時間ごと)を開始されたが5日間投与しても改善せず，発赤・腫脹が下腿まで拡大し，38°C台の発熱が出現したため，感染症科に紹介となった。

既往歴：約1年半前に再発性多発性軟骨炎と診断され，ステロイド(プレドニン換算で20mg前後)を投与されていた。

内服：メチルプレドニゾロン14mg，メトトレキサート4mg/週，トラマドール/アセトアミノフェン75mg/650mg，ロキソプロフェン60mg，ワルファリン1mg，ラベプラゾール10mg，ボグリボース0.9mg，アレンドロン酸ナトリウム水和物35mg/週。

家族歴：特記事項なし。

渡航歴：特記事項なし。

嗜好歴：飲酒・喫煙なし。

趣味：家庭菜園。

身体所見：意識清明，体温38°C，血圧102/50mmHg，脈拍85回毎分・整，呼吸数16回毎分，SpO₂97% (室内気)。頭頸部：眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。胸部：呼吸音清・副雑音なし，心音純，心雑音・過剰心音なし。腹部：平坦で軟・圧痛なし。肝・脾・腎を触知せず。四肢：右大腿から足背にかけて発赤・腫脹あり。両下腿に軽度浮腫あり。

血液検査所見：WBC 10,200/ μ L (Stab 27%，Seg 68%，Lym 5%)，RBC 268 \times 10⁴/ μ L，Hb 9.5 g/dL，Hct 27.9，MCV 105.1 fL，MCH 35.1 pg，Plt 15.0 \times 10⁴/ μ L，CRP 15.0 mg/dL，AST 51 IU/L，ALT 67 IU/L，ALP 570 IU/L，LDH 320 IU/L，T-bil 0.7 mg/dL，BUN 18 mg/dL，Cre 0.46 mg/dL，Na 137 mEq/mL，K 3.8 mEq/mL

II. 質問と解答，解説

Question 1：本症例において想定すべき鑑別診断を挙げてください。

解答1 および解説：

免疫抑制剤を投与中の自己免疫性疾患を有する高齢者に生じたセファゾリンに不応性の下肢の発赤・腫脹および発熱の鑑別である。感染症としては蜂窩織炎や壊死性筋膜炎などのいわゆる皮膚・軟部組織感染症を第一に考える。また非感染症としては深部静脈血栓や自己免疫性疾患(血管炎，SLE，サルコイドーシス，成人スチル病など)や薬疹なども鑑別診断にあがる。

Question 2：本症例において想定すべき原因微生物を挙げてください。

解答2 および解説：

免疫不全患者の感染症では，生じている免疫不全のタイプによって，想定すべき原因微生物がある程度異なる。好中球減少症・好中球機能不全患者では緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌やカンジダ属・アスペルギルス属などの真菌に注意する。また脾摘患者など液性免疫不全患者では肺炎球菌やインフルエンザ菌の侵襲性感染症や髄膜炎菌感染症に注意が必要である。本症例のようにステロイド剤が使用されている患者やHIV患者では細胞性免疫不全状態にあり，ノカルジア属や抗酸菌，真菌，ウイルス(CMV，HSV，VZVなど)を想定しなければならない。

*奈良県橿原市四条町 840

本症例ではまず血液培養を2セット採取し、ついで下肢造影CT検査を行ったところ、右大腿部に膿瘍腔の形成を認めた。エコーガイド下で切開ドレナージを施行したところ、膿汁のグラム染色ではグラム陽性菌を認め (Fig. 1)、培養検査で *Nocardia farcinica* と同定された。そこで *N. farcinica* による播種性感染症を考え、経験的治療としてイミペネム (1回 500 mg を6時間ごとに点滴静注) を開始した。

その2日後、血液培養が陽性になったと報告があった。グラム染色では一部にグラム陽性菌を認め、またピント

をずらすと透明に透ける微小構造物を数多く認めたため抗酸菌を疑い、チールニールセン染色を行うと、多数の抗酸菌が確認された (Fig. 2)。培養検査で *Mycobacterium abscessus* と同定され、さらに皮膚・軟部組織の膿汁および喀痰からも *M. abscessus* が検出された。そこで *M. abscessus* による播種性感染症および *N. farcinica* による皮膚・軟部組織感染症と診断し、クラリスロマイシン (1回 400 mg, 1日2回)、イミペネム (1回 500 mg, 6時間

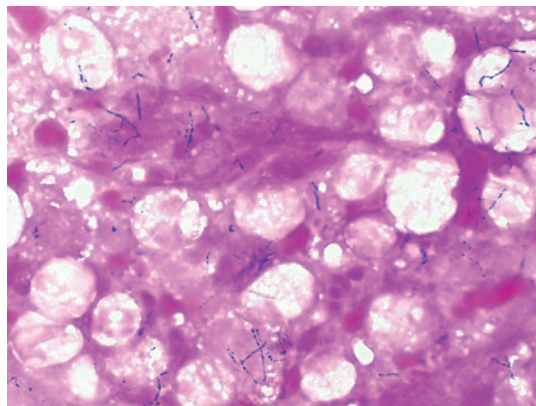


Fig. 1. 大腿部膿汁グラム染色

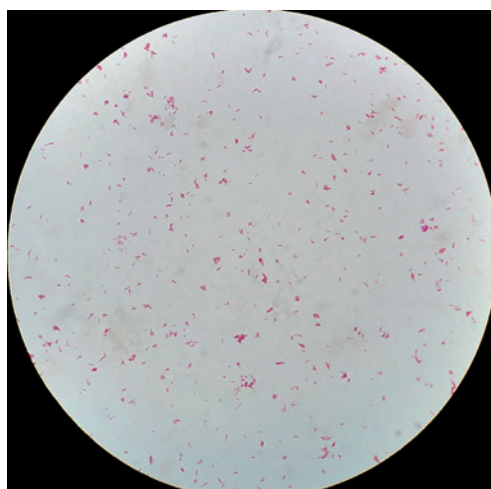


Fig. 2. 血液培養のチールニールセン染色

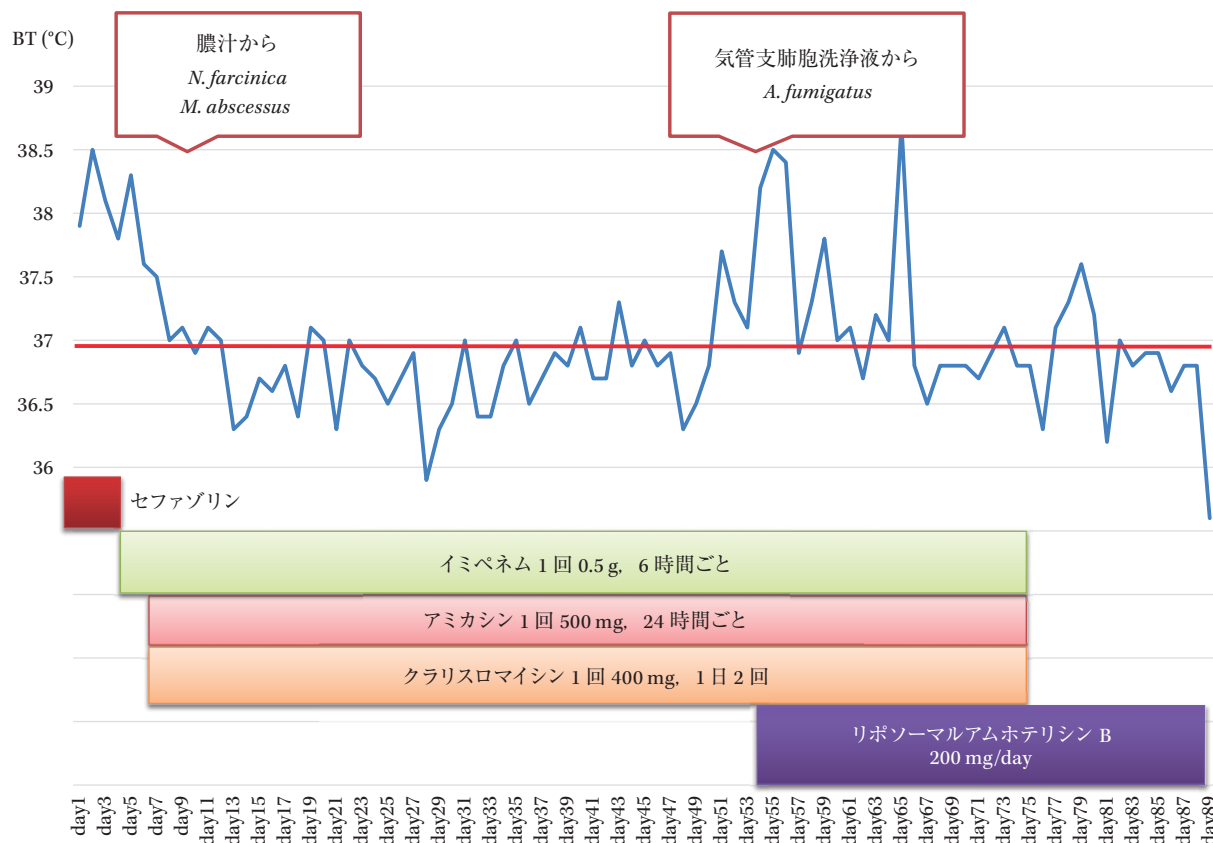


Fig. 3. 経過表

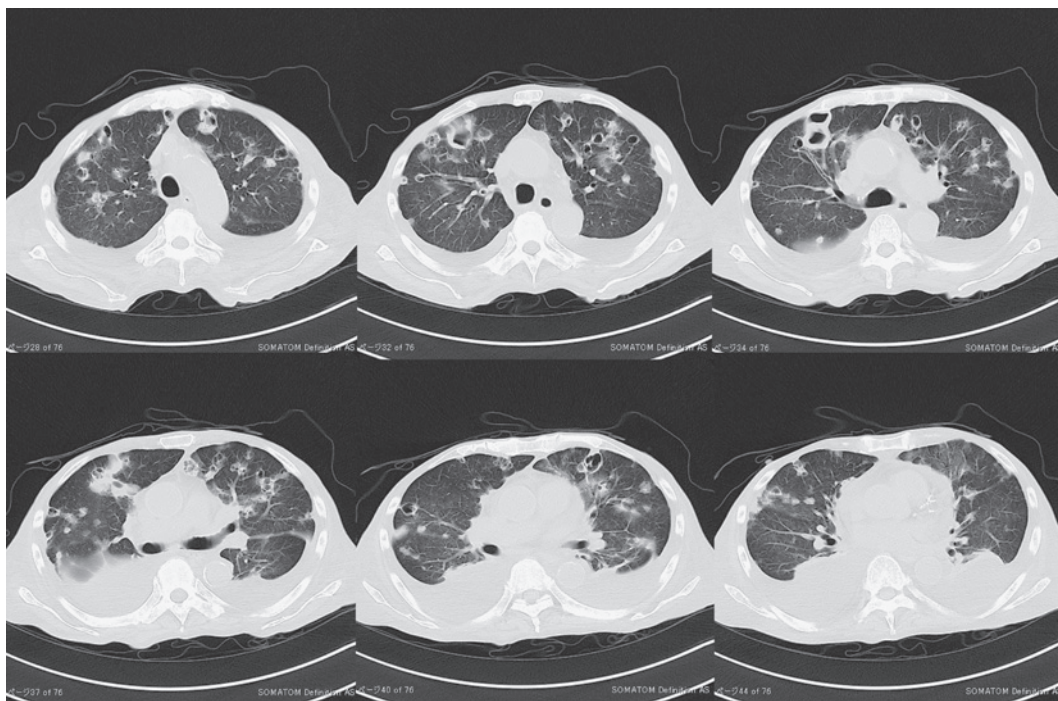


Fig. 4. 胸部単純CT

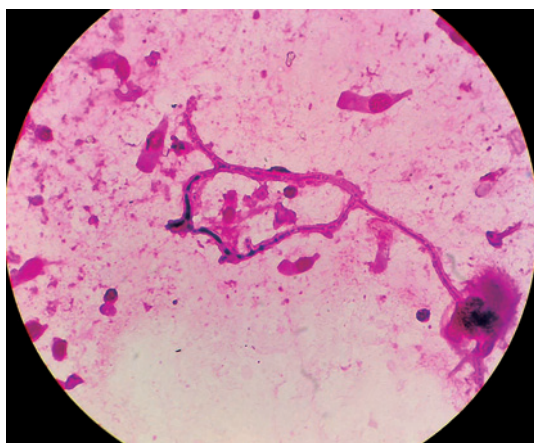


Fig. 5. 気管支肺胞洗浄液（グラム染色）

ごと), アミカシン〔1回 500 mg (12 mg/kg), 24 時間ごと〕を投与した。下腿の発赤は改善を認め、発熱も改善した。しかし、治療開始後 50 日目に再度発熱と呼吸状態の悪化を認めた (Fig. 3)。胸部レントゲン検査では肺野に散在性の結節影を認め、胸部 CT では両肺野に多数の空洞性病変を認めた (Fig. 4)。

Question 3 : 鑑別診断と行うべき検査を挙げてください。

解答 3 および解説 :

臨床経過と画像所見より侵襲性肺アスペルギルス症 (Invasive pulmonary aspergillosis, IPA) を疑い、気管支肺胞洗浄を施行した。気管支肺胞洗浄液のグラム染色

では糸状菌を認め (Fig. 5), 培養で *Aspergillus fumigatus* と同定された。また血清アスペルギルス抗原は 2.3 と上昇を認めており, IPA と診断した。リボソーマルアムホテリシン B を開始し, 同時に免疫抑制剤の減量を行った。

リボソーマルアムホテリシン B の投与後, 徐々に発熱・呼吸状態の改善を認め, 胸部 XP, 胸部 CT 上の結節影・空洞陰影に関しても改善を認めていたが, 全身状態は徐々に悪化し, 入院 89 日目に死亡退院となった。

III. 最終診断

1. 再発性多発性軟骨炎
2. *N. farcinica* による皮膚・軟部組織感染症
3. 播種性 *M. abscessus* 感染症
4. 侵襲性アスペルギルス症

IV. 考察

ヒトに病原性を示す放線菌のうち, 嫌気性のものにアクチノマイセス属, 好気性のものにノカルジア属がある。ノカルジア属のなかでは, *N. farcinica*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia nova* などがヒトに感染症を起こすことが知られており, そのなかでも *N. farcinica* は一般的に薬剤感受性が不良で, 病原性が高いとされている¹⁾。*N. farcinica* 感染症には, 軽症の場合は ST 合剤やミノサイクリンが推奨され, 重症 (播種性・中枢神経病変を有する場合) では ST 合剤やイミペネム, アミカシンなどを適宜併用する¹⁾。

M. abscessus は通常の培地で 7 日以内に発育する迅速発育性抗酸菌 (Rapidly Growing Mycobacteria, RGM) の

一種である。RGMには他に *Mycobacterium chelonae* や *Mycobacterium fortuitum* などがある。従来 *M. abscessus* とされていた菌種は、近年、予後不良の *M. abscessus subsp. abscessus* と、予後の比較的良好な *M. abscessus subsp. bolletii* の2つに細分類されている²⁾。

M. abscessus はバイオフィルムを形成し、血管内カテーテル関連感染症の原因微生物となり、血流感染症の場合、Bactec[®]や BacT/Alert[®]などの血液培養システムで陽性が確認できる。クラリスロマイシン+イミペネム/シラスタチン+アミカシンの3剤併用での3~6カ月の治療が標準治療であり、肺病変に関しては外科切除も考慮する²⁻⁴⁾。

本症例では *N. farcinica* による皮膚軟部組織感染症と *M. abscessus* による播種性感染症に加えて IPA を発症した。IPA の危険因子として、ステロイド大量長期間投与や生物学的製剤投与、臓器移植後などが報告されている^{5,6)}。本症例でも、長期間ステロイドや免疫抑制剤が投与されていた。IPA の治療には、ポリコナゾールやリポソーマルアムホテリシン B が第一選択薬として選択される。本症例ではリポソーマルアムホテリシン B を開始し、同時に免疫抑制剤の減量を行ったところいったん改善傾向を認めたが、その後全身状態の悪化のため死亡退院となった。

V. ま と め

本症例は、複数の免疫抑制剤を使用中の患者に発症した複数の日和見感染の症例である。

一般に、免疫不全患者といっても非常に多様である。免疫抑制剤に関する病歴は、どの薬剤を、どのくらいの用量で、どのくらいの期間、使用しているのかが重要である。患者ごとの詳細な情報により、免疫不全の程度を専門家により判断することが必要となる場合が多い。現疾患の病勢も重要な場合が多い。それは、現疾患との兼ね合いで、免疫抑制剤の用量が決まるからである。本症例も現疾患のコントロールが不良となり、免疫抑制剤の用量の調整中に起こった日和見感染であった。急激な免

疫の抑制により、複数の微生物による全身播種を伴う重篤な感染症を発症することがある。

臨床上のポイントとしては、免疫抑制剤の性質をよく理解し、どの免疫不全が起こるのかを想定すること、そしてその免疫不全に対して発症しうる感染症を、常に網羅的に認識しておくことである。検査については、鑑別診断に挙げた感染症を体系的に検査し、specific に〔例：真菌培養、病理、抗酸菌培養や Polymerase chain reaction (PCR) など〕鑑別していくことである。

最後に、Take home message として、免疫不全患者では、感染症が1つとは限らず、同時に複数の感染症を発症しうることに留意する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Brown-Elliott B A, Brown J M, Conville P S, Wallace R J Jr: Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 259-82
- 2) Koh W J, Jeon K, Lee N Y, Kim B J, Kook Y H, Lee S H, et al: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 405-10
- 3) Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell J D, Daley C L: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. Clin Infect Dis 2011; 52: 565-71
- 4) Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliott B A, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416
- 5) Segal B H, Walsh T J: Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 707-17
- 6) Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyiannis D P, Marr K A, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60