

【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】

右下腹部痛を認めた発熱性好中球減少症の1例

発表者：河村 一郎¹⁾・伊藤 健太¹⁾・羽田野義郎¹⁾
 鈴木 純¹⁾・倉井 華子¹⁾・大曲 貴夫²⁾
 コメンテーター：青木 洋介³⁾・大曲 貴夫²⁾・森田 邦彦⁴⁾
 司 会：笠原 敬⁵⁾

¹⁾ 静岡県立静岡がんセンター感染症内科*

²⁾ 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

³⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部

⁴⁾ 同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

⁵⁾ 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：40歳代, 女性。

主訴：発熱, 腹痛, 下痢。

現病歴：外陰がん術後, 肺転移にて抗がん剤治療を継続して施行中である。今回は cisplatin と tegafur/gimeracil/oteracil の併用療法を入院下に施行し, 2日後に退院した。その後, 人工肛門内の便が水様に変化し量が増加した。同時に食欲低下と間欠的な腹痛を認めるようになり, 退院6日後に救急搬送された。抗がん剤治療に伴う下痢症による脱水症が疑われ, 補液目的の入院となった。

入院後, 尿量は回復したが, 下痢は持続し右腹部の間欠的な痛みは間隔が短くなった。第4病日より発熱し, 同日の採血にて好中球数の低下を認めたため, 感染症内科に発熱性好中球減少症の診療についてコンサルトとなった。

既往歴：特記事項なし, アレルギーなし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙5年前まで1日20本, 機会飲酒, 入院前の肉・魚・卵の摂取なし, 発熱または下痢を呈する人との接触なし。

システムレビュー：陽性所見：発熱, 腹痛, 下痢(水様)。陰性所見：悪寒戦慄, 頭痛, 鼻汁, 咳・痰, 息切れ, 嘔気・嘔吐, 排尿時痛・残尿感, 関節痛。

身体所見(コンサルト時)：バイタルサイン：意識清明, 体温39.2℃, 脈拍83/分, 血圧123/70 mmHg, 呼吸数18/分。頭頸部：口角および口腔内粘膜にびらん。腹部：打診および触診にて右側腹部から右下腹部にかけて圧痛。胸部・背部・四肢：特記事項なし。

検査所見(コンサルト時)：WBC 650/ μ L (neu 43.1%), Hgb 11.9 g/dL, Plt 7.8 万/ μ L, Na 135 mEq/L,

K 3.9 mEq/L, Cl 100 mEq/L, BUN 30.7 mg/dL, Cr 1.51 mg/dL, AST 18 IU/L, ALT 13 IU/L, LDH 153 IU/L, ALP 262 IU/L, γ -GTP 10 IU/L, TP 4.7 g/dL, Alb 2.5 g/dL

胸部単純レントゲン写真：両肺野に多発結節影(2週間前と変わりなし)。

II. 質問と解答, 解説

Question 1：発熱性好中球減少症の状態では, 水様性下痢と右側腹部から右下腹部にかけて圧痛を認めた。鑑別診断を挙げよ。

解答1 および解説：

患者背景に「発熱性好中球減少症」があるため, 水様性下痢および右下腹部痛を来す一般的な鑑別疾患に加えて, 発熱性好中球減少症中に起こりうる病態を挙げる必要がある。米国感染症学会(IDSA)のガイドライン¹⁾では, 発熱性好中球減少症時の右下腹部痛は, 好中球減少性腸炎の可能性を示唆することが述べられている。また de Brito ら²⁾は, 化学療法中に発熱, 下痢, 右下腹部痛を来した場合の疾患リストとして好中球減少性腸炎, *Clostridium difficile* 腸炎, 急性虫垂炎, 腸間膜リンパ節炎, 限局性腸炎, 虚血性腸炎, 腸閉塞, herpes zoster, オギルビー症候群, サイトメガロウイルス腸炎, 抗がん剤治療に伴う粘膜炎を挙げている。

以上よりわれわれが実際に挙げた鑑別疾患は, 好中球減少性腸炎, *C. difficile* 腸炎, 急性虫垂炎, 感染性下痢症(*Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*)であった。

Question 2：想定した鑑別疾患をもとに診断学的アプローチについて述べよ。

解答2 および解説：

右下腹部痛の原因臓器を特定するには画像検査が必要

*静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

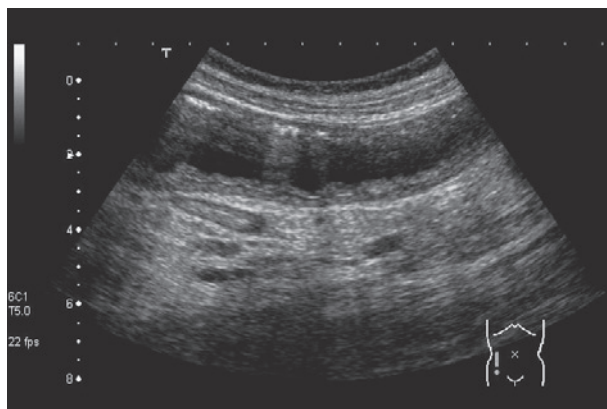


Fig. 1. 腹部超音波（第4病日）

である。超音波とCTは好中球減少性腸炎、*C. difficile* 腸炎、急性虫垂炎、虫垂膿瘍を鑑別するのに有用である²⁾。特に好中球減少性腸炎と急性虫垂炎は臨床症状と所見のみでは鑑別が容易ではない。両者の治療は異なるため、区別しておく必要がある³⁾。バリウム造影と下部内視鏡検査は、好中球減少性腸炎においては穿孔の危険性が高いため避けられる傾向にある⁴⁾。

また、想定した鑑別診断には感染症が多く、原因菌の同定は確定治療の選択に欠かせないことから微生物検査も必要である。血液培養2セットと問題となる臓器からの培養（この場合は便培養）が奨められる¹⁾。

今回の症例では、画像検索については主担当医師と相談し、腹部造影CTが望ましいが、血清Cr値上昇を認めていることより、まず腹部超音波スクリーニングを実施する方針となった。また、培養検査については、入院時に下痢スクリーニング (*Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Vibrio*, *C. difficile*) と *C. difficile* トキシンの検査が実施されていた。しかし、コンサルトの時点で感染性下痢症の原因菌は培養されていなかった。*C. difficile* トキシンは陰性であった。血液培養2セットは第4病日の発熱時にすでに採取されていた。

超音波の結果 (Fig. 1) は、回盲部から上行結腸において壁が広範囲に肥厚し (最大壁厚6 mm)、内腔は液体貯留で軽度拡張していた。盲腸を中心とした腸管壁の肥厚は好中球減少性腸炎の特徴である。以上より鑑別リストのなかで好中球減少性腸炎の可能性が最も高いと考えた。

Question 3: ここまでの情報をもとに、どの微生物が問題になるかを推定したうえでエンピリック治療としての抗菌薬を選択せよ。

解答 3 および解説:

発熱性好中球減少症においては患者の救命率を上げるため、*Pseudomonas aeruginosa* を含む好気性グラム陰性桿菌をカバーする¹⁾。治療のガイドラインが普及し適切な治療が行われる機会が多くなった現在でも、グラム陰性桿

Table 1. 院内アンチバイオグラム (2010年度版より抜粋)

	PIPC	CAZ	CFPM
<i>Escherichia coli</i>	75	92	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	70	98	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	81	81	94
<i>Citrobacter freundii</i>	81	84	99
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	93	92	91
<i>Acinetobacter baumannii</i>	90	93	88

菌血症における死亡率は高い。2007年の報告⁵⁾では、グラム陰性桿菌とグラム陽性球菌の菌血症の死亡率はおのおの18%と5%、グラム陰性桿菌血症においては、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* の死亡率はおのおの18%、10%、31%である。

また、好中球減少性腸炎においては多くの場合、好気性グラム陰性桿菌と偏性嫌気性菌が原因菌となる¹⁾。好中球減少症が持続し真菌を考慮する場合もあるが、Gorschlüterら⁶⁾によると、860例の集積した症例報告中、真菌による好中球減少性腸炎は6.2%、代表的な研究に限れば3.4%である。

当症例では、コンサルト時には発熱性好中球減少症として血液培養2セット採取後よりcefepime 1回2 g 12時間毎静注が開始されていた。そして症例の評価において好中球減少性腸炎の可能性が高かったため、偏性嫌気性菌のカバーまで必要と判断し、clindamycin 1回600 mg 8時間毎静注を併用とした。

グラム陰性桿菌の感受性予測は自施設の抗菌薬感受性データを参照して選択されるべきである。当院の2010年度臨床分離株から作成したアンチバイオグラム (Table 1) を参照すると緑膿菌を含む好気性グラム陰性桿菌に対してはcefepimeが88%以上の感受性を有しており、当院では発熱性好中球減少症時の第一選択肢となっている。

抗菌薬開始後、翌日から下痢および腹痛症状は軽快あり、第8病日に解熱を認めた (Fig. 2)。解熱、腹痛の消失、白血球数の回復および食事摂取が可能となった第14病日をもって抗菌薬終了、第18病日に退院となった。便培養は有意な菌検出認めず、第4病日と第7病日に採取した血液培養はいずれも陰性であったため、原因菌は判明しなかった。

III. 最終診断

好中球減少性腸炎

1970年、小児の急性白血病患者における報告⁷⁾があり、以後、成人も含め、化学療法に伴う好中球減少症中に生じる疾患として知られている⁴⁾。

化学療法による粘膜障害が腸管の好気性菌または嫌気性菌による感染を促す⁸⁾。本症例では、口内炎の所見を認めており、腸管においても粘膜炎を来していた可能性が高い。病理学的な特徴は、腸管壁の著明な肥厚と浮腫で

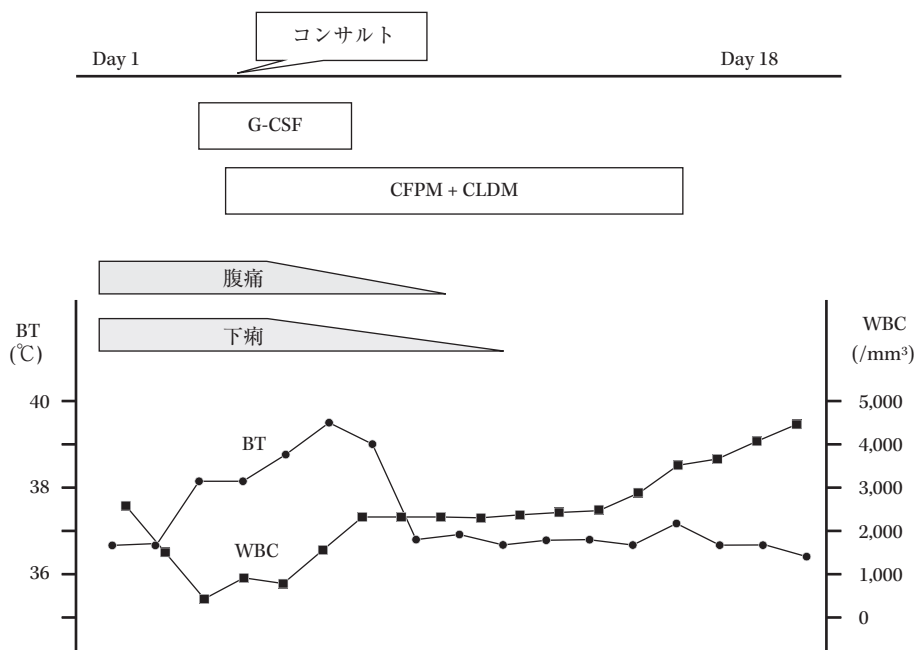


Fig. 2. 入院経過 (第1～18病日)

ある。多くの場合に盲腸に病変をもち、上行結腸または回腸末端に（あるいは両者ともに）病変を伴うこともある⁹⁾。盲腸に好発する理由は、他の消化管と比較して膨張性が不良であることと血流に乏しいことの2点が原因と考えられている。

典型的な症状は発熱と腹痛（右下腹部痛であることが多い）であり、腹部膨満、嘔気・嘔吐、下痢（時に血便）を伴うこともある⁴⁾。ただし、コルチコステロイド投与中は腹痛症状が出現しにくいことがあり注意が必要である⁹⁾。また、細胞傷害性抗がん薬開始10～14日目の時に症状が出やすい¹⁰⁾。

超音波またはCTにおいて液体貯留を伴う、拡張した盲腸があるなどの特徴的な所見を見つけることが有用である⁴⁾。超音波とCTにおける偽陰性率はおよそ23%と15%であり、CTのほうが好まれる¹¹⁾。超音波では、腸管壁の厚さが5 mm以上であることが診断に有用と考えられ⁴⁾、同時にその肥厚の程度は重症度の推定にも役立つ。Cartoniら¹²⁾によると、腸管壁肥厚10 mm以上の患者では死亡率が60%、10 mm以下では4%であった。

菌血症は14～44%の症例に認め、*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides fragilis*, *viridans streptococci*, *Candida* spp.などを検出する¹³⁾。*Clostridium septicum* 菌血症では重篤になりやすい。

過去には早期の外科的介入が奨められていたが、最近の報告では内科的マネジメントでも死亡率は20%を超さない¹³⁾。ただし、腹膜炎、穿孔、重篤な出血を伴っている場合はその限りでない。抗菌薬は緑膿菌を含む好気性グラム陰性桿菌および偏性嫌気性菌に活性をもつものを選択する。最も効果的なレジメンは現時点では不明で

ある¹⁾。抗菌薬の投与期間については、解熱、白血球数および腸管機能の回復を含む臨床症状・所見が改善するまでは治療することが提案されている⁴⁾。

IV. 考 察

発熱性好中球減少症時には一般的に緑膿菌への抗菌力を有するβ-ラクタム系薬が治療に用いられる。これらの抗菌薬のなかには、β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤やカルバペネム系薬など偏性嫌気性菌に対する抗菌力を有する薬剤も含まれている。しかし、発熱性好中球減少症時に偏性嫌気性菌への抗菌力を有する薬剤を使用すべきかどうかについては、これまで十分に検討されていない。結果として必要性が吟味されないままβ-ラクタマーゼ阻害薬配合剤やカルバペネム系薬が使用されているのが現状である。そこで、われわれは今回の症例をとおして、発熱性好中球減少症を来したがん患者において偏性嫌気性菌のカバーを必要とする状況について考察した。

発熱性好中球減少症時の菌血症における偏性嫌気性菌の分離頻度については報告がある。Klasterskyら⁵⁾は、発熱性好中球減少症時に菌血症を認めた499人を分析し、18人(3.6%)において偏性嫌気性菌を検出した。別の報告¹⁴⁾では、発熱性好中球減少症時に菌血症を認めた35エピソードにおいて偏性嫌気性菌は全分離株の4.4%に認めた。

それでは、がん患者の臨床においてどのような場合に偏性嫌気性菌を標的とする必要があるのか。Noriegaら¹⁵⁾は、がんセンターにおける偏性嫌気性菌菌血症を来した75エピソードを解析している。基礎疾患となるがんは、消化器がん(22.7%)、造血器がん(22.7%)、婦人科がん(18.6%)の順で多かった。感染臓器は、消化管

Table 2. 発熱性好中球減少症において偏性嫌気性菌までスペクトラムを広げる状況

<ul style="list-style-type: none"> ・腹腔内感染症 (腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 好中球減少性腸炎) ・女性生殖器感染症 (子宮留膿腫, 骨盤内膿瘍) ・皮膚軟部組織感染症 (蜂窩織炎, 壊死性筋膜炎, 肛門周囲膿瘍) ・頭頸部感染症 (頸部膿瘍, 降下性壊死性縦隔炎) ・下気道感染症 (閉塞性肺炎, 肺膿瘍, 膿胸) ・フォーカス不明で発熱持続する患者において血行動態が不安定な場合
--

(40%), 女性生殖器 (17.3%), 皮膚軟部組織 (14.6%), 口腔咽頭 (12%), 下気道 (6.7%) であり, 残りの 9.3% については同定困難であった。Fainstein ら¹⁶⁾も同様の検討を行っており, がん患者において偏性嫌気性菌菌血症のエントリーとして頻度の高い部位は, 腹腔内膿瘍, 皮膚軟部組織, 口腔咽頭であった。つまり, 発熱性好中球減少症の評価を行った際にこれらの臓器に感染が存在する可能性がある場合は偏性嫌気性菌の関与が疑われる。なお, 発熱性好中球減少症という特殊な状況下で上記以外に注意すべきシチュエーションとして, 診療ガイドライン¹⁾には「好中球減少性腸炎」と, 「フォーカス不明で発熱持続する患者において血行動態が不安定な場合」の 2 者が記載されている。すなわち, 発熱性好中球減少症において偏性嫌気性菌までスペクトラムを広げる状況は, 腹腔内感染症(腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 好中球減少性腸炎), 女性生殖器感染症(子宮留膿腫, 骨盤内膿瘍), 皮膚軟部組織感染症(蜂窩織炎, 壊死性筋膜炎, 肛門周囲膿瘍), 頭頸部感染症(頸部膿瘍, 降下性縦隔炎), 下気道感染症(閉塞性肺炎, 肺膿瘍, 膿胸), フォーカス不明で発熱持続する患者において血行動態が不安定な場合である (Table 2)。

このように発熱性好中球減少症において偏性嫌気性菌を治療対象とする状況は限られる。そのため, 必要な時に偏性嫌気性菌への抗菌力を有する抗菌薬を選択すべきである。特にカルバペネム系薬は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して薬剤耐性を獲得しやすく安易な使用は避けるべきである^{17,18)}。また偏性嫌気性菌までスペクトラムを広げる場合でも, β -ラクタマーゼ阻害薬配合剤やカルバペネム系薬以外に, 抗緑膿菌作用を有するセファロスポリン系薬と clindamycin や metronidazole の併用療法も選択肢となる。

V. ま と め

「重症だから」「基礎疾患があるから」というのは, 「より広域」な抗微生物薬を投与する根拠としてしばしば用いられる理由である。しかし「より広域」とは具体的に何を意味するのだろうか? MRSA を考えてバンコマイ

シンを使用することなのだろうか? それとも ESBL 産生菌の可能性を考えてカルバペネム系薬を使用することなのだろうか? あるいはカンジダ感染症を考え抗真菌薬を使用することなのだろうか?

微生物の名前を個々に考えることは感染症診療の原則であり, その原則を無視することは思考の停止につながる。嫌気性菌の関与が疑われるか? その嫌気性菌は *Fusobacterium* か, *Prevotella* か, *Bacteroides* か? ややもすると「面倒」「些末」と思われるかもしれないこういった地道なアセスメントが, 実は感染症診療の本質だということを本症例はあらためて教示している。

文 献

- 1) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen K A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-93
- 2) de Brito D, Barton E, Spears K L, Cranmer H H, Karp S J, Anglin D, et al: Acute right lower quadrant pain in a patient with leukemia. Ann Emerg Med 1998; 32: 98-101
- 3) Wallace J, Schwaitzberg S, Miller K: Sometimes it really is appendicitis: case of a CML patient with acute appendicitis. Ann Hematol 1998; 77: 61-4
- 4) Davila M L: Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. Curr Infect Dis Rep 2007; 9: 116-20
- 5) Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al: Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2007; 30(Suppl 1): S51-9
- 6) Gorschlütter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, et al: Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. BMC Infect Dis 2006; 6: 35
- 7) Wagner M L, Rosenberg H S, Fernbach D J, Singleton E B: Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970; 109: 341-50

- 8) Rolston K V, Bodey G P, Safdar A: Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 228-33
- 9) Katz J A, Wagner M L, Gresik M V, Mahoney D H Jr, Fernbach D J: Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65: 1041-7
- 10) Schnoll-Sussman F, Kurtz R C: Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 270-83
- 11) Sloas M M, Flynn P M, Kaste S C, Patrick C C: Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 484-90
- 12) Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al: Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001; 19: 756-61
- 13) Mandell G L: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010
- 14) Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B: A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19: 267-72
- 15) Noriega L M, Van der Auwera P, Phan M, Daneau D, Meunier F, Gerain J, et al: Anaerobic bacteremia in a cancer center. *Support Care Cancer* 1993; 1: 250-5
- 16) Fainstein V, Elting L S, Bodey G P: Bacteremia caused by non-sporulating anaerobes in cancer patients. A 12-year experience. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 151-62
- 17) Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos G M, Samore M H: Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-82
- 18) Owens R C Jr: An overview of harms associated with beta-lactam antimicrobials: where do the carbapenems fit in? *Crit Care* 2008; 12(Suppl 4): S3