

【ケーススタディ・第33回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

入院患者の発熱に対してどのようにアプローチするか

発表者：三河 貴裕¹⁾
 コメンテーター：館田 一博²⁾・古川 恵一³⁾・古土井春吾⁴⁾
 矢野 晴美⁵⁾
 司会：細川 直登¹⁾

¹⁾ 亀田総合病院感染症科*

²⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

³⁾ 聖路加国際病院内科感染症科

⁴⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野

⁵⁾ 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院感染症科

(平成26年10月29日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：88歳, 男性。

主訴：発熱。

現病歴：うっ血性心不全の加療目的に入院し, フロセミドを投与されていた。入院7日目に悪寒を伴う38.6℃の発熱を呈した。担当医は診察を行ったが明らかな熱源を指摘しえず, 翌日まで経過観察した。入院8日目朝に心窩部痛を訴えたため, 腹部単純CTを撮影したところ胆嚢が腫大していた。よって胆嚢炎と判断され血液培養採取のうえ, ピペラシリン/タゾバクタムの投与が開始された。しかし入院9日目に行われた腹部エコー検査では, 胆嚢炎に特徴的な所見が認められず, sonographic Murphy signも陰性であった。熱源検索目的に感染症科コンサルトとなった。

既往歴：高血圧症, 不眠症, 慢性腎障害(CKD), 完全房室ブロック(埋め込み型ペースメーカー挿入後)。

アレルギー歴：特になし。

内服歴：オルメサルタン, ビソプロロール, ニフェジピン, 酸化マグネシウム, ゴルピデム。

身体所見：全身状態比較的良好, 意識清明, 血圧140/60 mmHg, 脈拍数60回/分, 呼吸数17回/分, 体温38.5℃。

頭頸部：眼球結膜, 眼瞼結膜に異常所見なし, 口腔内乾燥, 咽頭発赤なし, 頸部リンパ節触知せず。胸部：呼吸音は左下肺野吸気終末に湿性ラ音を聴取, 右下肺野に呼吸音の減弱を認める。心雑音なし。腹部：平坦, 軟, 腸蠕動音異常なし, 右季肋部圧痛なし, 肝腫大なし, 恥骨上部圧痛なし。背部：褥瘡なし, 椎体叩打痛なし, 肋骨脊柱角叩打痛なし。陰部：前立腺圧痛なし, 精巣上部圧痛なし。四肢：明らかな皮疹なし, 両足背に軽度の

浮腫を認める, 左膝に明らかな熱感・腫脹・発赤を認める, 左膝関節腔に圧痛あり, 右膝には異常なし, 点滴刺入部に明らかな異常なし。

検査所見：

血液検査：WBC 13,800/ μ L, Hb 11.4 g/dL, Plt 13.6万/ μ L, Na 150 mEq/L, K 3.0 mEq/L, Cl 115 mEq/L, BUN 90 mg/dL, Cr 2.32 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 19 IU/L, ALP 218 IU/L, γ -GTP 48 IU/L, CRP 21.88 mg/dL。

尿定性：尿蛋白3+, 尿沈渣；RBC 20~29/HPF, WBC 5~9/HPF。

胸部X線検査：右肋骨横隔膜角dull, 心拡大あり, 胸腹部CT：肺野に明らかな浸潤影なし, 胆嚢腫大を認めるが明らかな壁肥厚なし, 総胆管の拡張なし。

II. 質問と解答, 解説

Question 1：入院患者の発熱に対応する際, 特別に注意を払う3つの要素を挙げてください。

解答 1 および解説：

1. 治療中の原疾患および基礎疾患

入院患者には現在治療中の疾患がある。その疾患の治療および経過を詳細に確認することは, 発熱原因の鑑別診断を挙げるうえで重要である。例えばAMLの治療中で好中球が減少している患者の発熱では, まずfebrile neutropeniaを念頭に挙げる。人工股関節置換術後の患者が発熱した場合は, 周術期感染症および深部静脈血栓症を鑑別に挙げる。また高齢者は複数の基礎疾患を抱えていることがあり, 発熱と関連する場合がある。例としては脳梗塞後遺症で嚥下障害がある患者の誤嚥や, 長期臥床患者の褥瘡などが挙げられる。

表1. 医療行為と発熱

医療行為	リスクがあがる発熱の原因
血管カテーテル留置	カテーテル関連血流感染症
膀胱カテーテル留置	カテーテル関連尿路感染症
NG tube 留置	副鼻腔炎
人工呼吸器	人工呼吸器関連肺炎
手術	手術部位感染症
抗菌薬	クロストリジウム腸炎 (CDI)
各種薬剤	薬剤熱

表2. 確認すべき病歴

- ・治療中の現疾患と、その治療経過
- ・既往歴 (基礎疾患)
- ・入院中実施された処置
- ・現在の留置物 (ライン, カテーテル, 人工物)
- ・使用中, 使用されていた薬剤
- ・使用された抗菌薬の種類, 期間, 投与量
- ・過去の培養, 感受性結果
- ・免疫状態

2. 医療行為

入院患者に行われている医療行為が発熱と関連する場合がある。医療行為と、関連する感染症について表1にまとめる。医療行為による非感染性発熱の原因として、輸血や生物学的製剤による発熱、薬剤熱がある。

3. 病院特有の環境

入院中の患者は抗菌薬耐性病原体の定着リスクが高い¹⁾。その代表としてはMRSAやAmpC過剰産生グラム陰性桿菌、ESBLs産生グラム陰性桿菌が挙がる。また多数の人が密接にかかわっている医療現場では、水痘帯状疱疹ウイルスや結核菌の空気感染、インフルエンザウイルスの飛沫感染、*Clostridium difficile*の接触感染といった、患者や医療者からの病原体院内伝播にも留意する必要がある。

Question 2 : 本症例について、追加で確認すべき病歴を述べてください。

解答 2 および解説 :

Question 1で述べた3項目を、確認すべき病歴としてとらえると、表2のようになる。

本症例において治療中の原疾患および基礎疾患としては、うっ血性心不全が挙げられる。また、既往歴としてCKDがあり、完全房室ブロックが挙げられる。また、明らかな免疫抑制状態はないと判断された。

医療行為としては、医療用デバイスの使用については、発熱前日まで膀胱留置カテーテルが挿入されており、発熱時には右前腕抹消静脈に末梢静脈カテーテルが挿入されており、左鎖骨下には埋め込み型ペースメーカーが観察された。治療行為については、うっ血性心不全の治療薬剤として、オルメサルタン、ピソプロロール、ニフェジピンの定期内服のほかにフロセミド20mgが静注さ

表3. 入院患者の発熱 鑑別診断

感染症	非感染症
肺炎	薬剤熱
尿路感染症 (腎盂腎炎, 前立腺炎)	偽痛風
カテーテル関連血流感染症	深部静脈血栓症
蜂窩織炎	輸血/血液製剤
褥瘡感染	急性脾炎
胆嚢炎/胆管炎	甲状腺クリーゼ
クロストリジウム腸炎	副腎不全
感染性心内膜炎	化学性肺臓炎
SSI (手術部位感染)	血腫吸収熱
人工物感染	腫瘍熱
好中球減少性発熱	中枢性発熱

参考 : N Engl J Med 2014 ; 370 : 1198-208.

れており、経過は良好であった。発熱時からはピペラシリン/タゾバクタム2.25gが6時間おきで投与されており、下痢はみられなかった。

病院特有の環境については、薬剤耐性病天体の定着に関しては今までの経過中に耐性菌検出歴はなく、周囲のほかの患者や医療者からの感染を示唆するいわゆるsick contactはなかった。

Question 3 : 「入院患者の発熱」の鑑別診断を挙げてください。

解答 3 および解説 :

入院患者の発熱の鑑別診断を表3に示す。これらの鑑別診断から、病歴、身体所見、検査所見を元に絞り込んでいく。本症例では病歴から前日まで膀胱留置カテーテルが挿入されていたこと、末梢静脈カテーテルが挿入されていること、ペースメーカーが埋め込まれていること、フロセミドが投与されていること、前日からピペラシリン/タゾバクタムが投与されていたことに注目する。それぞれ、尿路感染症、カテーテル関連血流感染症、手術部位・人工物感染症のリスクをもっていることがわかる。また薬剤投与による薬剤熱、抗菌薬投与によるクロストリジウム腸炎 (投与期間が短い)、入院に伴うADL低下に伴う深部静脈血栓症、偽痛風のリスクが存在することにも注意する。

身体所見からは、尿路感染症の所見は得られなかったが、特に高齢者の場合それだけでは完全に否定はできない。カテーテル関連感染症も穿刺部位に明らかな感染徴候はみられなかったが、所見があれば診断を肯定するのに役立つが、所見がなくても否定には役立たないことが知られている²⁾。

聴診所見から左下肺野の肺炎、右胸水貯留は鑑別に挙げられる。腹部所見からは感染巣を示唆する所見は得られなかったが、胆管炎は身体所見でとらえられないことが多いので、検査所見と合わせて判断する必要がある。胆嚢炎はsonographic Murphy signもなく、可能性は低いと考えられる。蜂窩織炎や褥瘡感染、SSI、好中球減少性発熱、輸血や化学性肺臓炎などは除外して良いと考え

表4. 膝関節液所見

左膝関節液	
細胞数	4,550 個/ μ L
細胞種類	N : 85%
外観	淡黄色
ピロリン酸結晶	+

た。

検査所見では血液検査では白血球は増加しているが、肝逸脱酵素、胆道系酵素の著明な上昇はなく、胆嚢炎/胆管炎は可能性が低いと考えられた。尿検査では膿尿がなく、尿路感染の可能性は低いと考えられ、画像検査からは肺炎、胆嚢炎・胆管炎は否定的であると考えられた。診断確定のための検査を追加した。

以上を総合すると、カテーテル関連血流感染症、薬剤熱、深部静脈血栓症、偽痛風が鑑別として残ると考えられた。

Question 4 : 本症例において追加すべき検査、治療を挙げてください。

解答 4 および解説 :

発熱原因である可能性が高いと考えた偽痛風に対して、膝関節穿刺を行い、関節液を採取し一般検査および塗抹培養検査に提出したうえで、ステロイド剤を局注した。CKDがあったためNSAIDsは使用しなかった。除外すべき発熱原因である抹消ラインカテーテル血流感染症、感染性心内膜炎に対して、血液培養2セットを追加した。さらに可能性の低い鑑別診断である副腎機能不全についてはランダムコルチゾール測定、深部静脈血栓症についてはPretest probabilityは5%以下³⁾であり追加検査は必要ないと考えた。

III. 最終診断

膝関節穿刺では、一般検査で表4のとおりであった。好中球優位の細胞数増加がみられたが、細胞数は4,550個/ μ Lであり、一般に化膿性関節炎の場合は5万個/ μ L以上になることが多いことから化膿性関節炎の可能性は低いと考えられた。グラム染色では細菌はみられず、円柱状の結晶(矢印)が白血球に貪食されている像がみられた(図1)。このことから結晶性関節炎、特に結晶の形態でピロリン酸結晶と考えられたことから偽痛風による関節炎と考えた。しかし、偽痛風のある関節に二次的に細菌感染が起こることもあり細菌培養の結果を確認したところ、細菌培養検査は陰性であった。また追加で採取した血液培養も陰性であった。以上から左膝偽痛風と診断した。抗菌薬は投与せず、ステロイドの局注にて翌日には解熱が得られた。

IV. 考察

院内発熱に関する論文は少ない。Kaulらが行ったSys-

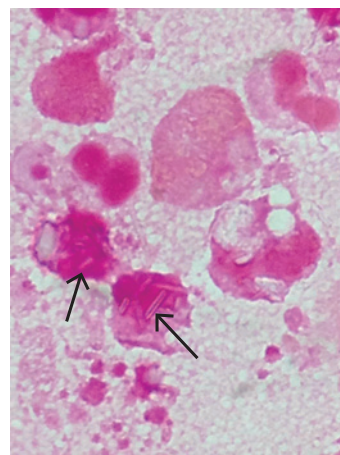


図1

tematic Reviewでは7つの論文が組み入れられているが⁴⁾、院内発熱の罹患率は2~17%、そのうち感染症は37~74%で尿路感染症、肺炎、副鼻腔炎、血流感染症が多かった。非感染性の熱源としては処置に関するもの(輸血など)、悪性腫瘍、虚血病変が多かった。組み入れられた論文はそれぞれに院内発熱の定義が異なることに注意が必要である。院内発熱の原因疾患は、その患者がもつリスク因子に関連していることが多いと思われる。

本症例の確定診断は偽痛風であった。偽痛風は、CPPD (Calcium PyroPhosphate Dihydrate) 結晶沈着症の一つに位置づけられている。EULAR (A European League Against Rheumatism) では「急性CPP結晶関節炎」という呼び名を提唱している。本稿では一般的に呼称されている偽痛風の名称を用いる。偽痛風発症のリスク因子は年齢、外傷歴、変形性関節症、ヘモクロマトーシス、低Mg血症、高Ca血症、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、ループ利尿薬である^{5,6)}。発症部位は膝関節が最も多い。本症例は高齢で、ループ利尿薬を使用されていたことが発症につながったと考えられる。

診断には関節穿刺が最も有用で、関節穿刺液検査にて好中球優位の細胞数増加がみられ、ピロリン酸結晶が検出される。本症例のようにグラム染色でも結晶が見えることがある。たとえピロリン酸結晶がみられても、化膿性関節炎を合併していることもあるので、必ず培養検査を提出し、結果を確認することが重要である⁷⁾。

V. まとめ

本症例は入院中の88歳の高齢者に起こった発熱の鑑別をテーマに、主にその診断の過程を、入院患者の発熱に対するアプローチの方法論を用いて解説したものである。入院患者の発熱はいずれの施設でも頻繁に起こるいわばcommon problemであるが、必ずしも丁寧な鑑別診断に基づいた適切な治療がなされているとは言えない。発熱の原因が感染症なのか、非感染症なのか、感染症であればどの臓器がターゲットとなっているのか、さらに

どの微生物が感染症の原因となっているのか、を検討して初めて適切な抗菌薬の選択ができる。単純に発熱に対して、あるいは WBC や CRP などの炎症マーカーの上昇に対して原因を追及せずに抗菌薬を投与するようなことは 2 つの意味で不適切なプラクティスである。1 つは非感染症に対する不用な抗菌薬の投与につながる事、もう 1 つは感染症に対しても不必要に広域の抗菌薬を投与することにつながり、抗菌薬の不適正な使用に直結するからである。

院内で発症する感染症は耐性傾向の強い菌が原因となることもあるため、微生物検査を提出したうえで抗菌薬治療を開始することが必須である。初期治療に使用する耐性傾向の強い菌を目的とした抗菌薬治療を、微生物を特定しその感受性に従って適切な抗菌薬に de-escalation することが抗菌薬の適正使用につながる。

正しい診断と微生物検査が、治療の成功と抗菌薬適正使用を両立させるためには必須であることを意識して、入院患者の発熱にアプローチすることが重要であると考ええる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Struelens M J: The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ* 1998; 317: 652-4
- 2) Safdar N, Maki D G: Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 2002; 30: 2632-5
- 3) Well P S, Hirsh J, Anderson D R, Lensing A W, Foster G, Kearon C, et al: Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 346: 1326-30
- 4) Kaul D R, Flanders S A, Beck J M, Saint S: Brief report: incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever: a systematic, evidence-based review. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1184-7
- 5) Jones A C, Chuck A J, Arie E A, Green D J, Doherty M: Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 188-202
- 6) Rho Y H, Zhu Y, Zhang Y, Reginato A M, Choi H K: Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2070-4
- 7) Shah K, Spear J, Nathanson L A, McCauley J, Edlow J A: Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? *J Emerg Med* 2007; 32: 23-6