

抄読会

精神異常、菌血症、急性肝不全を伴った 65 歳女性

自己免疫性肝炎、急性肝不全の 65 歳女性が肝移植の評価のために転院してきた。

6 年前他院で肝機能異常を受け入院する時まで健康だった。

抗核抗体の上昇を指摘された。

セルロプラスミン、 $\alpha$ 1 アンチトリプシン、抗ミトコンドリア抗体は正常、トランスグルタミナーゼ抗体、ウイルスは陰性

肝硬変を伴った自己免疫性肝炎と疑われた。グルココルチコイド治療が望まれたが、自然治癒した。

入院 7 週間前、不快感、疲労感、黄疸が出現。ALT1844、AST1451 T.Bil7.9 抗核抗体 640 倍、抗平滑筋抗体 (+)、IgG2584

エコーで肝に結節を認めた。

プレドニゾン開始。状態改善、4 週間でプレドニゾンを漸減していき、アザチオプリンへの移行が検討されたが、患者の希望でアザチオプリン治療はされずサプリメントの服用のみとなった。

その 2 週間後、(入院 1 週間前) 患者の娘さんが黄疸に気づいた。入院 4 日前床に倒れ意識がもうろうとしていた。他医に入院した。

39.5°C Alb2.4 T.Bil 15.4 ALT 1040 AST 738 NH3 66 PT-INR 5.2 Cr 0.57

Lactate 89mg/dl (5-20mg/dl) 血小板 111000

腹部エコーで右葉に境界不明瞭な領域があり、これは 3 か月前には指摘されなかった。

水腎症なし

メチルプレドニゾン経口、ビタミン K、リファキシミン (難吸収性抗菌薬) i.v. がはじまった。

乏尿性の AKI がすすみ、Cr3.6 だった。尿沈渣は異常なし

Alb 投与開始したが尿量、Cr 改善なし。腎障害は肝腎症候群に関連していると思われる。

ミドドリン ( $\alpha$ 1 刺激) とオクトレオチド (ソマトスタチン様ホルモン) が始まった。

発熱と WBC27000 と白血球増多が進行していた。血培が採取された。

培養 56 時間後に好気性の血培ボトルかららせん状のグラム陰性桿菌が検出された。

エンピリカルにバンコマイシンとセフトリアキソンが投与された。セフトリアキソンは 1 回で終了、ピペラシントゾバクタムが始まり、当院転院となった。

他医入院前に嘔気嘔吐腹痛血便を伴わない下痢があったことがわかった。

血痰もあった。しかし吐血下血ほかの出血はなかった。

大酒家。卵管結紮術後。

他医に入院するまで服用薬なし。Milk Thistle(オオアザミエキス)、バックソーン。

NSAIDs 服用歴なし。コデインで嘔気嘔吐の既往あり。

となりの州の町出身で一人暮らし。医療分野で働く成人した娘は健康。

数年間、一週間に蒸留酒 3 ~ 5 半ガロン (1.9L) 飲酒。

6年前自己免疫性肝炎の診断されてからは断酒した。

Past smoker、薬物歴なし

屋內猫を飼っているが、その他動物接触なし。旅行歴なし。肝疾患の家族歴なし

37.1℃、HR 65bpm、BP:126/60mmHg RR:18 SpO2:94%(R.A.)

表情：疲労困憊

人、場所、時間は分かる。記憶障害なし

黄疸あり、皮膚黄染なし

クモ状血管腫、斑状出血、両肺底部にラ音聴取

軽度膨満軟圧痛なし、波動(+)、肝脾触知せず 下肢から仙骨にかけて著明な浮腫

アステレキシス(-)

検尿所見特記事項なし

HAIgM抗体、HBs抗体、HBc抗体、HBs抗原、HCV抗体なし

その他所見はTable1

胸部 Xp: 多巣性空洞病変、両側性胸水

胸腹部、骨盤単純 CT: 上肺野優位にびまん性スリガラス様陰影、肺葉間隔壁肥厚、肝輪郭の結節が認められた。

多数の門脈拡張と肝周囲リンパ節、少量腹水。

ゾシンとドキシサイクリン、ST合剤投与。ラクツロース、リファキシミン、アルブミン、ミドドリン、オクトレオチドは継続投与。

他院の血培に対しグラム染色されているが、当院でも施行した。

### *Differential Diagnosis*

(論文にはまとめが書かれている) 数日前からという急性発症、ショックがある。

乳酸、凝固障害、白血球増加があり、INRはビタミンK投与でも改善せず。急性肝不全による合成障害が示唆される。急性腎不全は入院後急速に進んだ。このことから予後は不良の印象を受ける。

### *肝硬変患者における生理的な代償不全*

もし以前の状態だったら暫定診断(確定診断でない)である自己免疫性肝炎に注目するだろう。

しかし今はショックと急性肝不全のトリガーに重きを置くべきである。

免疫抑制療法を受けた肝硬変患者の突然の悪化には原因がいくつかある。

熱とショックがあれば感染が強く考えられる。

しかし血培結果がでるまでは毒物、血管系、炎症などの原因を考慮、除外すべき。

なぜなら急性肝不全をおこすサプリメントもあるため今回はサプリメントのリストを作ることは必要不可欠である。

血液検査から急性ウイルス性肝炎は可能性としてさがり、腹部画像から Budd-Chiari 症候群もさがる。

### *以前のデータを分析する*

いちど菌血症がみつかり、肝代償不全の原因は絞れる。病歴をとり血液検査からウイルス性肝炎を除外することも大事だが菌血症の発見で血行動態の悪化とせん妄の原因を説明でき急速治療を要することがわかる。

グラム染色が通常と違う像を呈していることで既知の病原の中では限られた数のものに絞れる。しかしそういうときほど一つの血培だけで診断を狭めるのは危険である。

今回の症例ではらせん状のグラム陰性菌という記述が目立つ。一般に、臨床微生物学研究所は、明らかに異常で

ない限り、そのような珍しい記述用語を使用しない。つまり、臨床医は、自分で結果を吟味せねばならない。臨床微生物に精通した学者とともにグラム染色を見直すことが理想である。

今回、他医からグラム染色標本を取り寄せることは必要不可欠だったと考える。

見返すと、さまざまな種類の長いらせん形の菌体があった。(検査室の結果と同じだった)

カモメの羽のような形の菌体、まがった桿菌もあった。グラム染色については、コンタミするような典型的なものではなく、珍しいが、真の病原体と一致すると考えるのが大事だ。患者の現在の臨床状態の評価には、この菌血症の説明が必須である。

### らせん形グラム陰性菌

らせん状の外観は珍しいですし、2.5日以内に血培がはえたのも珍しい。

問題の病原体は、らせん形態をとり、普通の血液培養で増殖し、肝硬変患者の急性代償不全を引き起こすことになる。つまりこういった特徴で鑑別診断を単一の病原体に絞り込むことができ、エンピリック治療をすることができる。同定および感受性試験のための非定型菌の培養・評価には、非標準的な方法や生育条件が必要で、時間がかかるので、入手可能な情報に基づいて微生物学的鑑別診断を狭めることが重要である。

ヒト病原体の中では8つの属がらせん形をとる。診断に有用な特徴である。

トレポネーマおよびボレリアは、すぐ除外できる。

#### ▶ *Treponema* 種、すなわち *Treponema pallidum*

今回の急性代償不全は非典型的。グラム染色で見ると薄すぎ、通常の培地で培養できない。

#### ▶ ライム病および再発性発熱などのボレリア種

この場合に見られる臨床的症候群を引き起こす可能性は低い。特定のボレリア種は未培養血液の末梢血塗抹標本上まれに検出することができるが、一般的な培養では分離できない。

#### ▶ 鼠咬熱(そこう)

臨床症状に合致。

##### ① *Spirillum minus* (鼠毒)

アジアで主に発生する。患者は渡航歴(一)

通常の血液培養で増殖する病原体であるとは考えられていない。

##### ② *Streptobacillus moniliformis*

米国北東部でみられる。通常の培養で増殖。棒状の細菌でありらせん状でない。

#### ▶ レプトスピラ

健康人において重度の急性疾患を引き起こす

肝不全、腎不全および肺出血(Weil症候群)を伴う発熱を引き起こすこともある。

端がフック型の螺旋状の細菌で、トレポネーマ種に類似。

グラム染色で見るとは一般に薄すぎ、暗視野顕微鏡法でみられる。通常培地や37°Cのインキュベーションで増殖しない。

#### ▶ 残りの属

すべて標準的な培地で増殖可能。

形状および臨床的特徴に基づいて区別可能。

#### ▶ ビブリオ

淡水中に見られる湾曲したグラム陰性桿菌

胃腸管または皮膚軟部組織の感染を引き起こす。

*Vibrio vulnificus*は、肝疾患患者に重度の疾患を引き起こす。トランスフェリン結合性が強く、肝硬変のような鉄過剰の状態によく関係する。

*V. vulnificus* の感染率は、肝疾患を有する成人は健常者に比べ80倍という研究もある。

しかし湾曲またはコマ型であるため、可能性は低い。

➤ *Anaerobiospirillum succiniciproducens*

さまざまならせんを形成する運動性グラム陰性菌。報告はわずか数十例

肝臓病、アルコール使用、または糖尿病の患者に感染。

通常、発熱、白血球増加症、胃痛を特徴とする非特異的症状をとる。*A. succiniciproducens* 感染の臨床転帰は、寛解から進行、死亡までさまざま。好気性ボトルのみ増殖するのはとても非典型的。好気性の生育はわずか1例で報告されている<sup>18</sup> 嫌気性ボトルの成長を伴わずにはない。

➤ カンピロバクター種、特に *Campylobacter jejuni*

世界中の家畜（特に家禽、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、イヌ、およびネコ）では常在菌で、処理中の糞便汚染は頻繁にある。スーパーマーケット内の生ごみの大部分は汚染されている。

臨床症状は胃腸炎、時に血便を伴う。菌血症は下痢疾患を有する患者の1%未満で発症。

肝硬変およびプレドニゾンの使用のために、今回リスクは高い。

他の主要なカンピロバクター種の感染 (*C. fetus* など) は、*C. jejuni* より珍しいが、腸管外感染症や菌血症につながる可能性はより高い。

*C. fetus* は *C. jejuni* より病気を引き起こす可能性ははるかに低いが、2つの種は菌血症を引き起こす可能性はほぼ同じであることが示されている。

カンピロバクターは、文字通り「湾曲した棒」を意味するが、*C. jejuni* および *fetus* は、短期間のインキュベーション後に螺旋形態をとる。らせん形とカモメ型、湾曲した棒は、カンピロバクターの古典的な形態学的特徴と一致している。

➤ *Helicobacter cinaedi* および *H. fennelliae*

以前はカンピロバクター種として分類されていたが、稀ではあるが、湾曲または螺旋状のグラム陰性桿菌で菌血症を引き起こすことも報告され、蜂巣炎または胃腸炎が随伴することがある。免疫不全患者ではよく起こるが健常人も例外ではない。

カンピロバクター種または腸肝ヘリコバクター種のいずれかに起因する菌血症

このケースの3つの主要な特徴と一致

①免疫抑制療法を受けた肝硬変患者のショックおよび関連急性肝不全

②通常の培地で培養できる

③グラム陰性らせん形の存在

*Helicobacter* 種は、臨床的根拠に基づいて除外することはできないが、カンピロバクター種がより一般的な菌血症の原因である可能性が最も高い。

この場合、*C. jejuni* と *C. fetus* を区別することは困難であり、最終的な微生物学的診断は、質量分析、標準的な生化学アッセイの結果によって決定される。適切な治療を受けるとカンピロバクター菌血症患者の死亡率は比較的低いが、免疫不全状態では宿主の死亡率が高い。残念ながら、ショックおよびせん妄はすぐ改善したが、多臓器不全があり予後不良だろう。

*Coromilas* 医師: カンピロバクター種は、これらの生物の両方が菌血症を引き起こす可能性があるため、私たちの鑑別診断で最も高かったです。しかし、*C. jejuni* は胃腸炎のより一般的な原因であり、免疫不全宿主で菌血症を引き起こす可能性が最も高いと考えました。

## 臨床診断

カンピロバクタージェジュニ菌血症

## ROBY P. BHATTACHARYYA 先生の診断

自己免疫性肝炎と推定される肝硬変患者におけるカンピロバクター菌血症および敗血症。

## 病理学的考察と管理

マルワン・M・アザール: 血培を血液およびチョコレート寒天プレート上に植え付けた。グラム染色に基づき 35°C~42°C の好気性条件でインキュベーションして、カンピロバクターおよびヘリコバクター種の培養をしやすい。固体培地で 24 時間のインキュベーション後に、小さい灰色の湿った非溶血性コロニーが検出された。グラム染色ではカモメ型のグラム陰性菌が明らかになった。

表現型試験により、カタラーゼ産生およびオキシダーゼ活性が示され、カンピロバクター種に特異的ではないことが示唆された。MALDI-TOF (マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型) 質量分析法により、分離株を *C. jejuni* として同定した。追加の血液培養物は陰性だった。

エンピリカルに抗菌レジメンが選択された。

レジメン: 危篤状態の患者におけるグラム陰性桿菌に対して広い活性を有するメロベネム。フルオロキノロン及びマクロライドに耐性の *C. fetus* に対してメロベネム、腸肝ヘリコバクター種に対してアジスロマイシン; ビブリオ種に対してシプロフロキサシン; レプトスピラおよびボレリア種にはドキシサイクリン  
カンピロバクター種はさまざまな感受性をもつ。

*C. jejuni* フルオロキノロン耐性 2014 年に 25%、マクロライド耐性 2014 年<5%

抗生物質レジメンは、アジスロマイシンおよびメロベネムに狭めた

イブシロメータ試験を用いた抗菌剤感受性試験は、分離した 48 時間後に行われた。

最小阻害濃度: エリスロマイシン 1  $\mu\text{g/ml}$ 、シプロフロキサシン 0.12  $\mu\text{g/ml}$ 、ドキシサイクリン 0.06  $\mu\text{g/ml}$ 。感受性あり

コロミラス先生: 入院直後に、腎代替療法、低血圧に対し昇圧薬の投与、および呼吸不全に対し人工換気の開始しなければならなかった。少し改善した後、9 病日に抜管されたが、進行性の低酸素血症のために 11 日目に再挿管された。臨床的悪化によって緩和的に治療されており 12 日目に死亡した。

## 最終診断

自己免疫性肝炎疑い患者におけるカンピロバクター菌血症。