

臨床懇話会

第 456 回東京医科大学臨床懇話会

赤芽球癆合併維持透析患者に発症した A 群 β 溶血性連鎖球菌による重症肺炎

Severe pneumonia by group A β -hemolytic streptococcus, which occurred in hemodialysis patient with pure red cell aplasia

日 時：平成 28 年 2 月 17 日（水）17 時～18 時
会 場：東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）3 階 大教室
当 番 分 野：東京医科大学病院腎臓内科
関連診療科：東京医科大学病院血液内科
東京医科大学病院感染症科
司 会：長岡 由女（腎臓内科 講師）
発 言 者：辻本 隆史（腎臓内科）
赤羽 大悟（血液内科）
中村 造（感染症科 講師）
赤石 雄（総合診療科）
権藤 麻子（腎臓内科）
菅野 義彦（腎臓内科 主任教授）

長岡（司会）：これから第 456 回東京医科大学臨床懇話会を開催いたします。

本日は、「赤芽球癆合併維持透析患者に発症した A 群 β 溶血性連鎖球菌による重症肺炎」という題名で、症例提示を腎臓内科から、関連診療科として感染症科と血液内科の先生方からコメントをいただくことになっております。

では最初に、症例提示を腎臓内科の辻本先生からお願いいたします。

【臨床経過 1】

辻本（腎臓内科）：症例は 76 歳の男性。既往歴は高血圧、右鼠径ヘルニア、前立腺肥大、大腸ポリープです。

現病歴です。慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため平成 25 年 1 月に血液透析を導入しました。以

降外来で維持透析を行っており、腎性貧血に対してはエリスロポエチン製剤を定期的に投与しておりました。経過中にエリスロポエチン製剤を投与しても貧血の進行があり、頻回の赤血球輸血が必要となりました。

貧血の経過です。腎性貧血に対しダルベポエチンアルファというエリスロポエチン製剤を投与しておりました。通常 1 ヶ月に 240 μg が上限量なのですが、それ以上の量を使用してもヘモグロビンは低下し、網赤血球も反応を示さなくなりました。赤血球輸血は 7 月頃より行いはじめ、9 月以降頻回に投与が必要となりました（図 1）。

貧血の鑑別です。貧血は MCV の値によって小球性、正球性、大球性に分類され、その分類により鑑別する疾患が分けられます。本症例は、経過の中で正球性から大球性貧血を呈していたため、下の段の

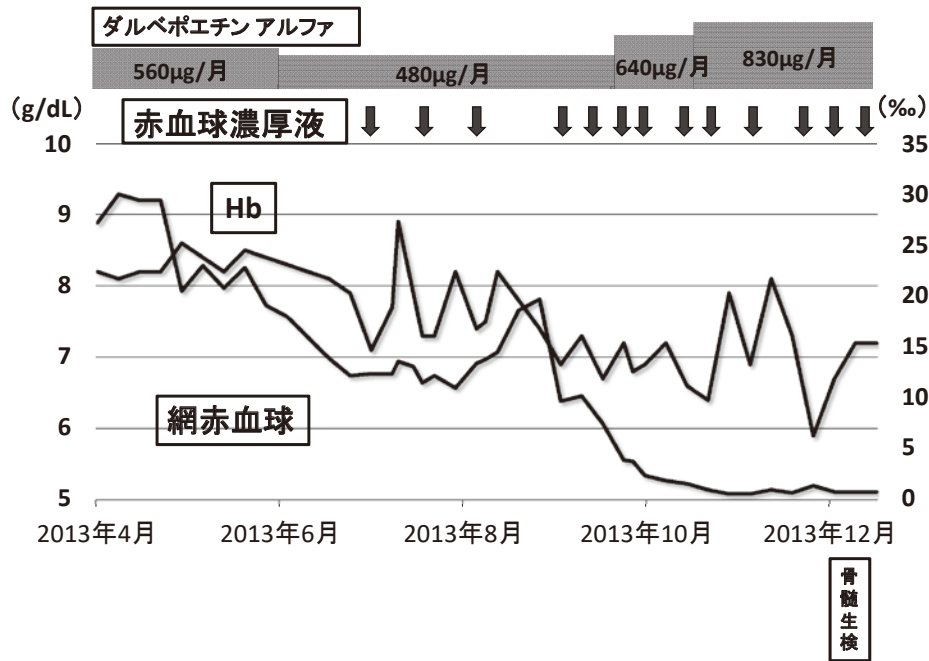


図1 貧血の経過

疾患を検索していきました (図2)。

まず腎性貧血ですが、腎機能の低下により腎臓からのエリスロポエチンの産生が低下し相対的にエリスロポエチンが欠乏した状態で、ほかの貧血を否定したうえで診断されます。治療としてはエリスロポエチン製剤にてホルモンの補充が必要となります。

今回の症例は末期腎不全患者であり、腎からのエリスロポエチン産生は低下していると考えられますが、ホルモンの補充により血中のエリスロポエチン濃度は上昇しているため、腎性貧血だけでなくほかの疾患の可能性が示唆されました。

血清鉄やフェリチンの低下を認めないことから鉄

小球性: <80fl			
血清鉄			
低値	正常値	高値	
鉄欠乏性貧血 二次性貧血 無トランスフェリン血症	サラセミア ヘモグロビン異常症	鉄芽球性貧血	
正球性: <80~100fl		大球性: >100fl	
網状赤血球		骨髄像	
低下あるいは正常	増加	巨赤芽球	非巨赤芽球
腎性貧血 再生不良貧血 赤芽球癆 骨髄異形成症候群 白血病 骨髄腫 骨髄線維症	溶血性貧血 出血後の貧血	ビタミンB ₁₂ 欠乏症 葉酸欠乏症 胃摘出後の貧血 Crohn病 吸収不良症候群	甲状腺機能低下症 アルコール中毒 肝疾患

朝倉『内科学』P1604

図2 貧血の鑑別

欠乏は否定的でした。また溶血性貧血の場合は赤血球が破壊されて起きるため、LDH、AST、間接ビリルビンの上昇やハプトグロビンの低下、網赤血球高値などの所見がみられますが、本症例ではそういった所見はみられませんでした。ビタミンB₁₂や葉酸の欠乏ありませんでした。便潜血陰性でタール便もなく、甲状腺機能低下症ありませんでした。また、エリスロポエチンに対する抗体も検出されませんでした。免疫電気泳動は陰性であるため骨髄腫は否定的でしたが、網赤血球が低下していることからそのほかの血液疾患が疑われました。

血液内科にコンサルトし骨髄検査が施行されました。検査の結果赤芽球癆の診断となり、平成25年12月よりシクロスポリンの内服が開始となりました。

長岡：ありがとうございます。慢性腎不全で透析をされている方の貧血が進行し、赤芽球癆と診断されました。

それでは、血液内科の先生より赤芽球癆について説明をしていただきたいと思います。よろしく願います。

【赤芽球癆について】

赤羽（血液内科）：今日は赤芽球癆についてお話をさせていただきます。

一般的に有名な再生不良性貧血の有病率は100万人に対して数人という程度ですが、この赤芽球癆はさらにその10分の1と言われていています。したがってめったにない病気で、恐らく血液内科の外来に新しい赤芽球癆の人が来る頻度というのは年1人いるかどうか、そのぐらい珍しい病気です。

この病気は、PRCA（pure red cell aplasia）と通常呼んでいます。再生不良性貧血はaplastic anemiaといいますが、純粋な赤血球の無形成というのがこの病気の名前です。

定義としては、正球性正色素性貧血があつて、網赤血球がとんでもなく減るといのが特徴です。通常の網赤血球をはかるカウントで0.1%くらいですね。ほぼ網赤血球がないというのがまず診断の上でとても大事で、網赤血球が全くない貧血、赤血球単独の血球減少を見たときに思い出してほしい病気です。実際、骨髄検査をしたときに全く赤芽球がないということが診断の上でとても大事です。これは少ないどころじゃなくてほぼ見つけられないくらいに

なるのですね。1%、2%という範囲で赤芽球がカウントできたらちょっと違うと思うぐらい全く赤芽球がなくなることが特徴で、さっき辻本先生に紹介していただいた骨髄穿刺のタイミングより2カ月前ぐらいにも依頼があつてそこでも検査をしているのですが、そのときは赤芽球があつたので赤芽球癆とは言えず、骨髄異形成症候群のクライテリアにも入らず、そのようなよくわからないカテゴリーの貧血というのは、透析をしていると腎性貧血という病名に入れられることが多いですから、自分もそうかなと思っていました（図3）。

赤芽球癆の分類です。まず教科書にはDiamond-blackfanと書いてあります。これは全く経験したことがないのですが、先天性の赤芽球癆、遺伝性の疾患です。それに対して通常我々が赤芽球癆と呼ぶのは後天性の赤芽球癆のことです。

赤芽球癆では、二次性のキーワードとして幾つか有名なものがあります。まずはパルボウイルスB19に伴う赤芽球癆です。この赤芽球癆は、成人がリンゴ病の子どもに接触してパルボウイルスに感染したときに、一時期、貧血になるという程度の重症度のものです。先ほど赤芽球癆の有病率について非常にまれだということをお話したのですが、このパルボウイルス感染に合併して貧血になるぐらいの赤芽球癆は、ほとんどの場合血液内科に受診することなく一過性の経過観察によりよくなってしまふものなので、恐らく有病率の中のカウントには入っていないと思います。総合診療科の先生からも時々紹介を受けますが、ヘモグロビンで7や8など治療が必要な程度の貧血になる人はむしろまれで、軽い貧血でおさまるものです。

胸腺腫合併の赤芽球癆、これも大事ですね。当院

赤芽球ろう (PRCA : pure red cell aplasia)

定義

- ◆正球性正色素性貧血
- ◆網赤血球の著減
- ◆骨髄赤芽球の著減
- ◆鑑別……再生不良性貧血、MDS

図3 赤芽球ろうの定義

では呼吸器外科でかなり縦隔腫瘍を診療されていますので、胸腺腫に合併した赤芽球癆という症例が紹介になることが多いです。胸腺の摘出が治療と言われているのですが、症例が少ないのでエビデンスレベルで言える治療の有効率などははっきりしておりません。胸腺腫合併赤芽球癆の胸腺摘出術についても、効果は曖昧なものです。

大顆粒リンパ球性白血病、LGLと我々が言っている特殊な白血病の中には、免疫異常を引き起こして赤芽球癆になるものもあります。

あとは薬剤性です。高頻度に赤芽球癆を起こすような薬剤はあまりなくて、さきほど話にあったエリスロポエチンを投与されている人の赤芽球癆も昔から言われているもののめったにありません。抗エリスロポエチン抗体をつくるような赤芽球癆というのも昔はあったそうなのですが、まず基本的にはおきないというぐらいの有病率です。

赤芽球癆のガイドラインに掲載されている病因の分類には、慢性腎不全があります。慢性腎不全の人には赤芽球癆が多いのかもしれないのですが、自分たちの中でもこの人しか経験はありません（図4）。

診断のフローチャートとしては、正色素性であること、疑わしい薬剤があれば薬剤性貧血を考えて中止する、パルボウイルスをはかる、胸腺腫をチェックする、そういうことで鑑別していきます。

ただ本症例については、結果的には赤芽球癆だったのですが、エリスロポエチン抵抗性の腎性貧血なのか、血液疾患なのか、非常に鑑別が難しいところでした。実際、この方は繰り返し骨髓検査を行って病像がはっきりしてきたというような経緯がありま

す。

腎性貧血とは慢性腎不全があってエリスロポエチンの産生が低下している人たちの非常に幅の広い原因を含んだ貧血の概念なので、やはり我々も腎不全があるとりあえず腎不全貧血でいいのかなという目線では見るので、すこし診断がしてくれることは確かにあります。

実際骨髓検査において、1回目は赤芽球が少ない程度だったものが、2回目には全く赤芽球がなくなっていて、やはり赤芽球癆だという診断になっています。

輸血をしながら骨髓検査を繰り返し、診断まで随分時間がかかっているのですが、実際に赤芽球癆の診断にはかなり時間が必要なのです。

この方も何回も腎臓内科の先生にご連絡いただいていた感じもしますが、時間経過で貧血が改善しないということが診断には大事で、特に免疫抑制療法をする上ではパルボウイルス感染、薬剤性、一過性で改善するものを否定した症例に対して免疫抑制療法をするというのが大切です。

この方は定期的な輸血が必要で、後で感染症のエピソードの時期に免疫抑制剤を中止していたところ再発しており、非常に重症度が高い、最も重いステージの赤芽球癆です。

赤芽球癆の治療でシクロスポリンを投与したことは既に紹介していただきましたが、当初どういう治療をするか決定することは非常に難しい判断でした。というのは、維持透析している症例でシクロスポリンを投与するということがそもそも多くはないと思うので、シクロスポリン以外の選択肢としてステロイドを検討しました。ステロイドは透析していても問題なく投与できると思いますが、結局合併症として重症感染を起こしているように、ステロイドを投与している慢性腎不全患者では感染症が心配だと思いました。シクロフォスファミドは抗がん剤であり免疫抑制剤ですが、やはり腎不全症例への投与というのはよけい難しいだろうと考えました。結局シクロスポリンで治療した透析下赤芽球癆というのは症例報告で散見する程度なのですが、今回チャレンジしてみたということです。

シクロスポリンは非常によく効くのですが、効くまでの期間がとにかく長く、全然効かないと思いつめかけたころようやく効いてくる人も多いぐらい気長なもので、この方は診断までも時間がかかって

赤芽球癆の病因の分類

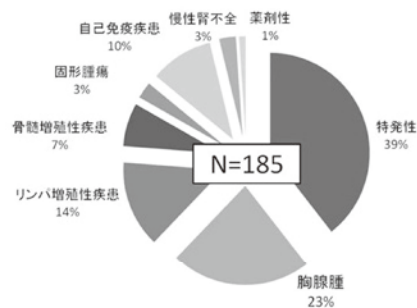


図1. 日本における後天性慢性赤芽球癆の病因
特発性造血障害調査研究班(小峰班・小澤班)による全国調査 (文献4を改変)

図4 赤芽球癆の病因分類

いますし、効くまでもすごく時間がかかっているの
で、かなりの量の輸血をしていることになります。

シクロスポリンは、腎毒性がある薬剤であるとい
うことは有名です。肝代謝ですが腎毒性があります。

「シクロスポリンは透析により除去されない」と
いうことになっていますので通常量での投与可能と
言われているのですが、あまり経験がないので少量
から増量して投与しました。シクロスポリン投与に
伴う合併症というのは、今回の感染症についてはの
ちに検討するとして、それ以外はあまり大きな合併
症はありませんでした。

治療としてシクロスポリンを投与して輸血依存か
らは離脱しヘモグロビンも11ぐらいを維持できる
ようになっています。

今回この方が溶連菌劇症感染症を起こしたことに
シクロスポリンがどの程度関与していたかという
と、関与はしているとは思いますが、通常我々が診
療しているなかで血液疾患にシクロスポリン単独投
与ではそこまで重症感染症を起こさないと思うの
で、やはり恐らく腎不全とシクロスポリン両者の影
響による免疫不全であろうと思います。

その後の話ですが、感染症を起こしてシクロスポ
リンを投与できなくなってしまい、長期にわたり中
止していたところすぐ赤芽球癆が再発して輸血依存
になってしまいました。

その後問題になったのは、輸血をずっと続けている
と鉄過剰症になります。ヘモクロマトーシスです
ね。この方は診断までの過程でヘモクロマトーシス
になっていますし、感染症を起こしてシクロスポ
リンが投与できなくなってまた輸血依存になって、か
なり重度の鉄過剰症になっていました。

鉄過剰症で腎不全ではない方に関しては、最近
は非常に良い経口の除鉄剤が出ていますので、仮に輸
血依存でヘモクロマトーシスになっても問題ありま
せん。

けれども、透析しているために除鉄もできない状
況で輸血をしているためかなり厳しい病状になりま
したので、その時点でもう一回骨髓検査をして再度
赤芽球癆であることを確認して、シクロスポリンを
再開しています。今は落ちついているところです。

長岡：ありがとうございました。

それでは、次は感染症の経過を説明していただき
ます。

【臨床経過2】

辻本：では、経過の続きを発表させていただきます。

赤芽球癆に対しシクロスポリン内服が開始され、
輸血の回数は徐々に減少していきました。

平成26年2月、早朝より発熱を認め、徒歩にて
当科外来を受診しました。血液検査で炎症反応の軽
度上昇と、胸部X写真と胸部CTにて右肺中葉に肺
炎像を認めました。検査結果を待っている間に呼吸
状態が急激に悪化したため、気管内挿管、人工呼吸
器管理となりICUへ入院となりました。

入院時現症です。意識はJCSI-1。体温は39.4°C、
血圧145/50 mmHg、脈拍100回/分、整、酸素12 L/
min リザーバマスクでサチレーションは90%。眼
瞼結膜蒼白あり、呼吸音は両側減弱していました。

検査所見です（表1）。

末梢血では、白血球が4,800と上昇は見られませ
んでしたが、白血球分画では好中球が87.9%と増
加していました。ヘモグロビンは7.7と低値、貧血
の状態でした。

生化学検査では、LDHがやや高値、BUNが
46.3、クレアチニン8.29と高値を示しており腎不全
の所見を呈していました。電解質異常はありません
でした。

凝固系ですが、D dimerとFDPが高値、アンチ
トロンビンIIIが低値を示しており、凝固系の亢進が
示唆されました。

免疫生化学検査では、CRPは1.43と軽度上昇す
るのみでしたが、プロカルシトニンが22.5と著明
に上昇しており、高度の細菌感染が疑われる所見で
した。β-D-グルカンとエンドトキシンは上昇して
いませんでした。ASLOは190と高値であり、溶連
菌感染を疑わせる所見でした。免疫グロブリンや補
体価は正常で、結核菌インターフェロンγも陰性で
した。

血液ガス分析では、酸素投与12 L/min リザーバ
マスク下でPaO₂ 56.8と低酸素血症を認めました。

培養結果は翌日以降に判明したのですが、喀痰
と咽頭培養からA群溶連菌が検出されました。血
液培養は陰性でした。

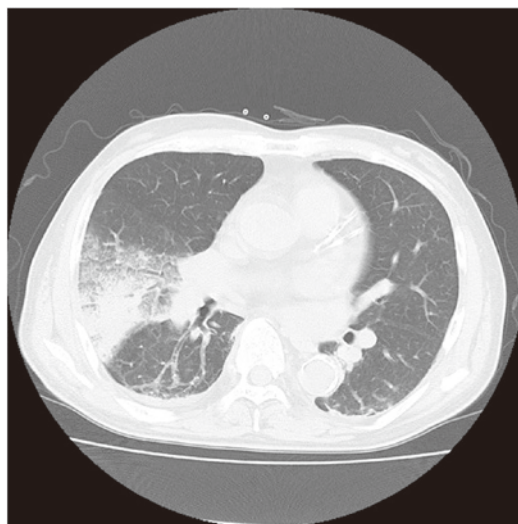
画像所見です。胸部X線写真では、右下肺に透
過性の低下を認め、胸部CTにて右肺中葉に浸潤影
を認めました（図5）。

表1 入院時検査所見

末梢血			T-chol	206	mg/dl	免疫生化学的検査			血液ガス分析 (動脈血)			
WBC	4,800	/ μ l	TG	59	md/dl	CRP	1.43	mg/dl	pH	7.456		
Hb	7.7	g/dl	UA	7	mg/dl	β -D-グルカン	< 6.0	pg/ml	PO2	56.8	mmHg	
MCV	99.2	fL	BUN	46.3	mg/dl	プロカルシトニン	22.5	ng/ml	PCO2	33.4	mmHg	
好中球	87.9	%	Cr	8.29	mg/dl	エンドトキシン	< 3.5	pg/mL	HCO ₃ ⁻	23	mmol/l	
好酸球	0.0	%	Na	141	mEq/l	ASLO	190	IU/ml	BE	-0.7		
好塩基球	0.4	%	K	4.3	mEq/l	IgG	958	mg/dl	喀痰培養			
リンパ球	1.7	%	Cl	102	mEq/l	IgA	176	mg/dl	Streptococcus pyogenes (Group A) 3+			
単球	10.0	%	CPK	67	U/l	IgM	130	mg/dl	咽頭粘液培養			
Plt	17.7	/ μ l	BS	150	mg/dl	C3	65	mg/dl	Streptococcus pyogenes (Group A) 1+			
Ret	23.6	‰	Ca	8.7	mg/dl	C4	29	mg/dl	血液培養			
生化学			P	2.7	mg/dl	CH50	31	U/ml	陰性			
TP	6.4	g/dl	凝固系検査			結核菌 INF- γ	(-)		インフルエンザ迅速検査			
Alb	3.7	g/dl	PT-INR	1.07					陰性			
AST	21	U/l	APTT-pt	33.7	sec							
ALT	6	U/l	APTT-cont	30.9	sec							
LDH	595	U/l	D dimer	38.58	μ g/ml							
T-bil	0.57	mg/dl	FDP	72.8	μ g/ml							
AMY	78	U/l	AT III	77.9	%							



胸部X線写真:
右下肺野透過性低下あり



胸部単純CT:
右肺中葉に浸潤影あり

図5 入院時画像所見

以上の検査結果から、急性呼吸不全を伴った重症肺炎と診断しました。また翌日の培養結果から、A群β溶連菌による肺炎と診断いたしました。

長岡：病院に受診したあとみるみるうちに呼吸不全が進行して、ICUに入院したという経過でした。

では、感染症科の中村先生からA群β溶血性連鎖球菌感染症について説明していただきます。

【A群β溶血性連鎖球菌について】

中村（感染症科）：連鎖球菌の肺炎ということでまとめてまいりました。まず、大きくStreptococcus属というのが分類になりますが、この中から細かく分かれていって、A群溶連菌（またはStreptococcus pyogenes）というものになっていきます。Streptococcus ○○ですね。後ろは色々な名前がつけます。

このStreptococcusについては、分類2パターンあります。溶血性のα、β、γで分ける分け方と、血清型のA、B、Cで分ける分け方の2通りです。菌により両方つけたり、片方だけだったりとなっていますのでちょっと菌名の認識がややこしい部分になります。

溶血性は、α、β、γと言われていますが、病原性の強さで並べ直すと、β、α、γとなります。溶血が強いものがβで、溶血しないものがγになります。

αは若干溶血するという感じです。

血液寒天培地、培地に赤血球が含まれているわけですが、コロニーの周りにβの溶血毒素が出ていると完全に溶血しますので、後ろが見えるぐらい完全溶血になります。かなり炎症を強く起こすことができ病原性が強いということになります。

α溶血は、若干緑がかっている感じがあり不完全溶血です。γ溶血だと全く溶血しないので培地の変化はなく、コロニーは形成されますが後ろの培地は赤いままということになります。

溶血が強ければ強いほど、血を溶かしてしまうぐらいの病原性になりますので、かなり組織侵襲性が強いということになります。

それとは別に、血液型みたいなものが血清型です。Aという試薬、Bという試薬、Cという試薬がそれぞれあるのですが、その試薬とコロニーをまぜてみて凝集するとA群と言ったりB群と言ったりC群と言ったりします。これは古典的な分け方で、現在はAからGまで存在するものになります。今回はA群で、かつβ溶血のものが話題になっています(図6)。

A群溶連菌の多くは、咽頭炎や扁桃腺炎、喉が真っ赤になって白苔形成し化膿性咽頭炎を起こします。A群溶連菌の感染症の中でも全身状態がかなり悪く

連鎖球菌属 Streptococcus spp.

✓連鎖球菌属の病原性で分類する方法

溶血性: α, β, γ

病原性の強さ: β > α > γ (溶血の強さ)

※α溶血にも関わらず病原性が強いのが肺炎球菌

✓連鎖球菌属の血清型で分類する方法

A群、B群、C群、D群、F群、G群

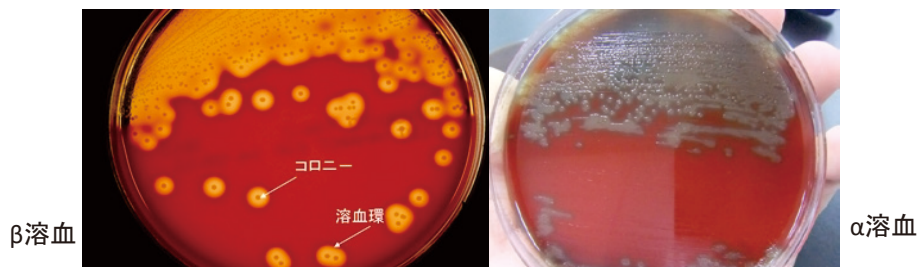


図6 連鎖球菌属

なるものもあって、そういったものを劇症型溶血性連鎖球菌感染症といいます。A群β溶連菌の感染症の8割ぐらいは咽頭炎ですね。1、2割が蜂窩織炎、丹毒で、それ以外のものはほとんど見ないというのがこれまでの状況でした。

劇症型というものの定義がなかなか明確でないのですが、循環不全や臓器不全を伴うようなもの、またはそれが今後起きるであろうと思われるような病態のものが大体劇症型になって、診断としては血液の中に菌が入り得る、入りそうだ、または入っている、そういったような状況の感染症になります。病名としては壊死性筋膜炎が一番典型的だと思います。一方で、肺炎で劇症型の病型をとるとするのは極めてまれと言えらると思います。大部分は壊死性筋膜炎のときに劇症型A群β溶連菌感染症の範疇に入るとというのが実際です。

ここ数年溶連菌感染症がふえていると言われていいます。咽頭炎が多いのですが、今年特に問題になっているのは劇症型が増加しているというところです。もう一つ注意点としては、50歳以上の中老年の方、70歳、80歳の方もいますけれども、年齢が比較的上の方で致死的な経過をたどることが

報告されて注意喚起されています。

主要な肺炎の起病菌は6大起病菌と言われていて、定型肺炎、つまりグラム染色に染まるような肺炎の3大起病菌は、*Streptococcus pneumoniae*——これは連鎖球菌属ですが、A群β溶連菌とは全く異なる病原性で、肺に特に感染症を起こしやすい連鎖球菌です。その他に*Haemophilus influenzae*（インフルエンザ桿菌）、あとはモラクセラ・カタラーリスです。

非定型病原体としては、グラム染色に染まらない病原体があげられ、マイコプラズマ、クラミドフィラ（クラミジアは肺のときはクラミドフィラと呼ぶ）、あとレジオネラ、これらが6大起病菌になります（表2）。

それぞれリスクごとに肺炎の起病菌が先ほどの6大起病菌と少しずつ違っており特色があるものが挙げられます。*Klebsiella pneumoniae*は大酒飲みがリスクと言われていますが、時々経験しますね。HIV感染症があれば*Pneumocystis pneumonia*です（表3）。

このA群β溶連菌感染症は、実はそのリスクというのがわからない、ないと言っていると思います。教科書にもないですし、論文のレベルでもリスク因子として挙げられているものはないと思います。A

表2 主要な細菌性肺炎（6大起病菌）

定型肺炎 (グラム染色性あり = βラクタム有効)	非定型肺炎 (グラム染色性なし = βラクタム無効)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 肺炎球菌	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> マイコプラズマ
<i>Haemophilus influenzae</i> インフルエンザ桿菌	<i>Chlamydia pneumoniae</i> クラミドフィラ
<i>Moraxella catarrhalis</i> モラクセラ・カタラーリス	<i>Legionella pneumophila</i> レジオネラ

表3 特殊な基礎疾患をリスクとする細菌性肺炎

リスク	起病微生物
大酒飲み	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 肺炎桿菌
インフルエンザ後	<i>Staphylococcus aureus</i> 黄色ブドウ球菌
HIV / AIDS	<i>Pneumocystis pneumonia</i>
新生児・高齢	<i>Streptococcus agalactiae</i> B群β溶連菌
不明	<i>Streptococcus pyogenes</i> A群β溶連菌

β溶血連鎖球菌の中でもA群は肺炎を起こしにくい

群β溶連菌は肺炎の起病菌にはほぼならず、数えるぐらいしかないと考えます。

長岡：ありがとうございます。

近年溶連菌感染症が増えているのは、なぜなのでしょう。

中村：それがみんな知りたいというところで、感染症系の学会に行ってもそこが議論になるのですが、答えはわからないというのが正直なところ。

長岡：ありがとうございます。

ほかに質問をお願いします。

赤石（総合診療科）：関連した話なのですが、A群β溶連菌自体の診断の感度の問題で、かなり認知されたからみんなが見つけて今まで氷山の一角だったものが出たという可能性もあるのですか。

中村：なかなか難しいですね。培養のしやすさという意味ではA群β溶連菌は、本当にただ検体をその培地に植えておけば勝手に生えてくるぐらい栄養要求度の低いものです。温度に必要な条件はなく、血液寒天培地に植えておけば勝手に生えてきますし、培地のコロニーは溶血するので誰が見ても菌がいるとわかるぐらい派手です。今まで見落としていたということはあまりないのではないかと思います。培養関連検体の提出頻度は全国的に上がってきているので、もしかしたらそういう要素があるかもしれないです。

長岡：ありがとうございます。では、続きをお

願いいたします。

【臨床経過 3】

辻本：入院後経過です。まず抗菌薬です。ICU入院後、まだ起病菌不明であったため広域に菌をカバーするためメロペネムの投与を開始しました。また免疫抑制薬を内服していたこともあり、ニューモシスチス肺炎も考慮に入れST合剤も併用しました。

第2病日目に喀痰培養からA群β溶連菌が検出されました。同日より血圧が低下し敗血症性ショックの状態となり、また血小板の低下も認め急性期DICスコアの基準を満たしDICと診断しました(図7)。

劇症型A群溶連菌感染症の診断基準では、A群溶連菌の検出と臨床症状から診断します。本症例では、咽頭・喀痰培養から菌を検出し、またショック状態、DIC、経過の中で肝機能障害を呈していました。この結果から劇症型の疑いであり、確定診断には至っていませんが劇症型感染症の治療に準じて治療を行いました。

第2病日より溶連菌の毒素産生予防目的にクリンダマイシンの投与を開始しました。また敗血症性ショックに対しカテコラミンの投与、DICの治療としてアンチトロンビンIII製剤の投与も開始しました。

第5病日目にA群β溶連菌の感受性が検出され

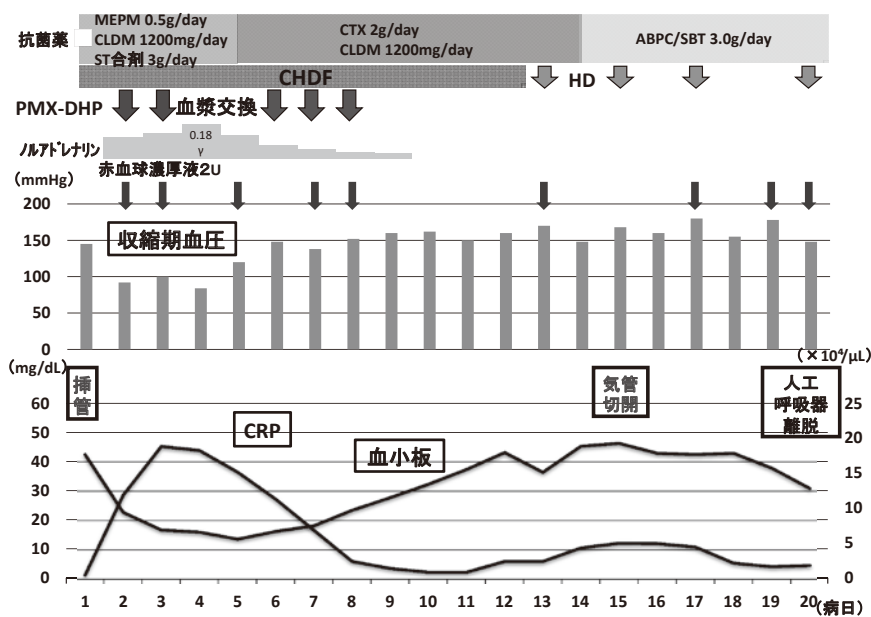


図7 臨床経過

たためメロペネムからセフォタキシムに変更し、またニューモシスチス肺炎の可能性も低いと判断しST合剤は中止しました。

また血液浄化ですが、末期腎不全に対する溶質除去及び体液管理目的にCHDF（持続緩徐式血液透析濾過療法）を開始し、ショック状態から改善した第13病日目より血液透析に移行しました。

血液浄化療法について説明します。

血液透析とは、腎不全のために体内に蓄積した尿毒症物質を透析液に拡散することで移行させて除去する治療方法です。週3回、1回4時間行うのが一般的です。

それと比較してCHDFは、24時間以上かけて連日持続的に血液透析濾過を行う方法です。血液透析と比較として長時間かけて透析を行うことと、透析器膜面積が血液透析では1.5~2.5 m²、CHDFでは0.8 m²と小さく体外循環量が少なくなるので、血行動態が不安定な患者でも血圧の安定化を図って治療を安全に行うことができます。

また敗血症性ショックの状態を呈していたため、第2病日よりPMX-DHP（ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液還流法）を施行しました。しかしその後も炎症反応が遷延しショック状態が持続していたことから、第6病日より3日間血漿交換を施行しました。

PMX-DHPというのは、ポリミキシンB固定化カラムというものによる直接血液灌流法で、抗菌物質のポリミキシンBというものにエンドトキシンを吸着して血液から除去します。

血漿交換とは、血液を血球と血漿成分に分離して血漿成分を廃棄して同量の新鮮凍結血漿またはアルブミン液を補充する治療法で、血漿に含まれる病因物質や増悪因子を血中から除去します。

本症例ではA群β溶連菌による劇症型感染症であり、抗菌薬に加えPMX-DHPおよび血漿交換を施行しました。PMX-DHPはエンドトキシンだけでなく、敗血症により上昇するその他さまざまな炎症性メディエーターを吸着することによりグラム陽性菌敗血症に対しても循環動態を改善させるとの報告があります。また血漿交換は、サイトカインを除去することにより、敗血症に対して有効性を示したという報告があります。以上のことからこれらの特殊血液浄化療法を行いました。

その後、治療の継続により循環動態及び炎症反応

が改善しDICの状態も脱しましたが、体液コントロールの不良と肺炎に伴う胸水の遷延により酸素化不良の状態が持続したため、第15病日に気管切開を実施、血液透析による除水とともに呼吸状態は改善し第20病日に人工呼吸器を離脱、第26病日に一般病棟に転床となりました。

胸部X線所見では、入院時は右下肺に透過性低下を認めており、気管切開時には胸水貯留を認めていましたが透析により除水を図り、退院時には肺全体の透過性は改善しました。

長岡：重症の敗血症性ショックを伴った肺炎の治療、腎不全のため体液コントロールも含めて非常に難渋した経過でした。

最後に、透析患者さんの感染症について権藤先生から説明していただきます。

【血液透析と感染症について】

権藤（腎臓内科）：透析患者の感染症に関して解説させていただきます。

毎年、全国の透析施設で統計調査が行われています。2014年末の調査で死因分類において感染症は20.9%を占めており、感染症は常に透析患者の死亡原因の上位を占めています。これらの結果は、透析患者が一般に感染症に弱いということを示す証拠になっています。

では、なぜ透析患者は感染症に弱いのでしょうか。

まずその原因として、透析患者の持つ特殊性というものがあります。

内シャントや人工血管、透析用カテーテルなどのバスキュラーアクセスは透析患者に特有のものとなります。それらは常に病原体の体内への侵入口となっています。内シャントや人工血管の場合、治療の際に針を必ず刺さなければなりません。穿刺は1回の治療で少なくとも2回行われ、採血で使用される21Gと比べてずっと太い16から17G針が留置されます。通常透析は1週間に3回施行しますので、毎週6カ所針を刺すことになります。

また透析患者の免疫能は低下していたり、尿毒症による食欲不振や食事制限により栄養障害を来しやすく、栄養障害と慢性炎症、動脈硬化が相互にサイトカインを介して悪循環を起こす、MIA症候群というものが感染症のかかりやすさに関連すると言われています。

透析患者の免疫学的な特徴についてです。透析患

者の免疫能は主に細胞性免疫能が低下しており、リンパ球数の減少や単球やマクロファージの異常が報告されています。

また、一部のワクチンでは打っても抗体ができづらいなど、液性免疫障害というのも報告されています。インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンに関しましては、有効性が示されています。

次に、感染症にかかりやすい要因として、透析患者を取り囲む環境の特殊性というものがあります。一般に透析室ではたくさんの患者さんが同時に同一の大部屋で透析の治療を受けています。また、近距離で空間を共有しながら透析時間を過ごします。誰かが感染源を持ち込むと別の人に感染したり、針を刺すときに血液が飛び散って周囲の環境を汚染することから感染を広げたり、スタッフが同時に何人も患者に対応することから、スタッフから患者に感染源を伝播させてしまう危険もあります。週3回4時間の透析治療を受けている患者では、合計すると年間にして600時間を透析室で過ごすことになります。

透析患者に特徴的な感染症の各論になります。

敗血症・菌血症は透析患者の死因として最も多く、死亡率も高率です。原因としては透析用カテーテルや内シャント、人工血管などのバスキュラーアクセス感染に伴うものが多いです。

カテーテル関連血流感染症の起因为としては、約6割をグラム陽性菌が占めておりその中では黄色ブドウ球菌が最も頻度が高く、次にグラム陰性桿菌の頻度が高く、複数菌が原因になることもあります。

肺炎は、敗血症の次に多い感染症です。我が国で報告されている透析患者における肺炎の原因としては、細菌感染が約4割を占めています。グラム陽性菌ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が最も多く、グラム陰性菌では緑膿菌が最多であったと報告されています。細菌性肺炎以外には誤嚥性肺炎やウイルス性肺炎もありますが、約3割は原因がわかりません。

バスキュラーアクセスの影響で感染性心内膜炎も発症リスクが高く死亡率も高い感染症です。本邦では、血液透析患者における起因为として黄色ブドウ球菌が最多と報告されています。典型的な症状が認められず不明熱の原因になることもあります。発熱や炎症反応上昇を認めたときは、それ以外に有意な理学的所見や画像所見がなくても感染性心内膜炎を疑

うことが重要で、血液培養を2セット施行するようにしてください。

今年の国家試験でも透析患者のカテーテル留置をきっかけに発症した感染性心内膜炎を病歴から診断し、それに対して行う検査を選択する問題も出題されています。

透析患者では結核感染症の感染リスクが高いのですが、細胞性免疫能低下によりツベルクリン反応の診断能が低いことで、診断に難渋することがあります。QuantiFERONやTスポットが診断に有用です。

不明熱の原因となりやすいものとして、症状が非特異的である感染性心内膜炎と結核、この2つが挙げられています。

透析患者は、インフルエンザウイルス感染のハイリスク群ですが、ワクチン接種にて予防が期待できます。

ウイルス肝炎については、B型肝炎ウイルスもC型肝炎ウイルスも陽性者が多いので、院内感染の予防対策が重要です。

まとめです。

透析患者は、その特殊性からさまざまな感染症にかかりやすい集団であり、常に注意が必要です。

透析患者の感染症は、症状が典型的ではなく、原因を特定できないこともあります。

感染源がはっきりしなくても熱や炎症反応上昇を認めるときには、血液培養を行うことが感染症診断のために有用となります。

本症例のようにA群β溶連菌感染症による肺炎はまれであり、透析療法や免疫抑制剤を使用していたこととこの感染症発症リスクとの因果関係は定かではありませんが、今後も症例の蓄積と検討が必要と考えられます。

以上です。

長岡：ありがとうございます。

辻本：本症例のまとめです。赤芽球癆合併の血液透析患者に発症した劇症型A群β溶血性連鎖球菌性肺炎というまれな疾患を経験しました。人工呼吸器管理や抗菌薬投与、特殊血液浄化療法など、集学的な治療を行い救命することができました。

以上です。

長岡：ありがとうございます。最後に菅野教授、コメントをよろしくお願いします。

菅野（腎臓内科）：皆さん、ご苦労さまでした。

中村先生と赤羽先生、どうもありがとうございます。

した。非常にクリアにポイントをまとめていただいたと思います。

今日は珍しい症例を提示しましたが、腎臓内科としてこの症例で皆さんに学んでほしいメッセージは2つあります。

1つは、4種類の血液浄化をやったということです。血液浄化療法にはいろいろな種類があります。見た目は針を2本刺して血液を体外に出してきれいにする、しかしその方法や使う器具や条件は全く違います。それによって適応の病気が全く違います。いずれにしてもとても侵襲の高い治療ですし、非常に高額です。ですから間違えてはいけない、非常に慎重に適応を判断して行わなければなりません。今回出てきました4つの治療、その特殊な血液浄化法を覚えていただければと思います。

もう1つは、本症例は腎臓内科の患者ですが内容は感染症と血液の話でした。学生の皆さんはBSL

を経験しおわかりだと思いますが、腎臓内科の教授回診を見ていると腎臓について言うことはすごく少ないですね。腎臓の患者さん、透析の患者さんの頭痛や肺炎、そのようなことについて私から若い先生が指導されていたのが印象に残っているのではないかと思います。腎臓病の患者さんが内科的な病気を起こす、そういうようなものが腎臓内科の臨床の実際です。国家試験などでも今後そのようなものが問われてきます。腎臓領域の問題かどうかわからないような問題が出てくると思います。4月からの診療参加型臨床実習で1カ月腎臓内科を選択する学生さんには、内科の知識をしっかりと身につけてもらいたいと思います。

その2つのメッセージを持って帰ってください。

長岡：ありがとうございました。これで第456回臨床懇話会を終了いたします。

(大屋敷一馬編集委員査読)