

臨床懇話会

第 376 回東京医科大学臨床懇話会

肝赤痢アメーバの下大静脈、右房内血栓の症例

A case of the thrombosis to a right atrium from inferior vena cava
for a liver abscess of the amoebic dysentery

日 時: 平成 19 年 12 月 12 日 (水) 18:00~19:10

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当番講座: 東京医科大学外科学第三講座

関連講座: 東京医科大学外科学第二講座

東京医科大学放射線医学講座

東京医科大学病院感染制御部

司会者: 小澤 隆 (外科学第三講座講師)

発言者: 粕谷 和彦 (外科学第三講座講師)

池田 隆久 (外科学第三講座)

小泉 信達 (外科学第二講座)

齋藤 和博 (放射線医学講座講師)

腰原 公人 (感染制御部)

小澤 (司会): これから第 376 回東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。今回のテーマは、「肝赤痢アメーバの下大静脈、右房内血栓の症例」です。

アメーバ赤痢は、感染症法では 5 類の全数把握疾患です。経口感染で、口から嚢子が入ると小腸で脱嚢し大腸で繁殖します。下痢やしぶり腹などを起こす腸管アメーバ症と門脈経由で肝臓に膿瘍をつくる場合や皮膚、脳に膿瘍をつくる腸管外アメーバ症に分けられます。大腸で繁殖した栄養型は、そのまま糞便中に嚢子を出し、糞便を介して他の人に感染します。

日本感染症発生動向調査によると、2006 年には腸管アメーバ症の約 20% に肝膿瘍などの腸管外アメーバ症が発生したと報告されています。また、2000 年には 377 人、2006 年には 747 人とアメーバ赤痢の報告例は増加しています。男女別では男性に多い疾患です。

感染経路は、糞便を介するため衛生状態の悪い海外からの感染が考えられやすいようですが、1999 年～2002 年間の 4 年間と、その後の 4 年間 (2003 年～2006 年) を比較すると、国外感染も増えていますが、最近是国内感染の方が増加しています。その原因

は性的接触で、なかでも、同性間、特に男性間の接触によって感染する機会が多いと言われています。それでは、外科学第三講座の粕谷先生に症例を呈示していただきます。

症例提示 (前半)

粕谷 (外科学第三講座): それでは、症例を呈示します。この症例は熱海の病院からの紹介ですので、最初に前医での経過を報告します。

症例は 60 歳の男性、主訴は心窩部痛、背部痛、発熱でした。現病歴は、平成 16 年 8 月 日より背部痛が出現し、38~39°C 台の発熱が持続したため、前医を受診しました。受診時の白血球が 17,500/ μ l、CRP 12.8 mg/dl、腹部 CT で肝膿瘍と診断され入院となりました。喫煙が 1 日 40 本、飲酒が 1 日 5~6 合、既往歴は特になく、10 年以上前に渡航歴がありました。

治療は、中心静脈カテーテルを挿入後、セファム系薬剤を 1 日 2~4 g、8 日間投与していました。

前医での入院時の腹部 CT と MRI を示します。造影 CT では、腫瘍は肝内側区域から尾状葉にかけてほ

ぼ円形の造影効果を受けない低吸収域として存在しています(図1a)。MRIでもT₁強調像で、肥厚した被膜と内部に水と同様な高信号を示す部分と、肝と同様の低信号を示す浮遊する実質のような像が描出されています(図1b)。これらの画像から肝膿瘍と診断したようです。

前医では入院8日目までセフェム系抗菌薬の投与を行い、入院11日目に経皮経肝的に膿瘍ドレナージを施行(7Frのピッグテールカテーテル)し、暗赤色の粘調な内容物を700ml吸引しました。異臭もあり赤

痢アメーバを疑いました。しかし、同内溶液の細菌培養からは細菌は検出されませんでした。なお、入院時に採血した赤痢アメーバ抗体は1,600倍(基準値は100倍未満)と高値を示しました。内溶液のPAS染色は、著明な炎症性細胞浸潤と壊死物質を背景として、PAS陽性の構造物を認め、細胞診はClass IIでした。また、ドレナージ後は、膿瘍のサイズは僅かに縮小しました。

前医での血液生化学検査の経過を示します(図2)。入院11日目のドレナージチューブ留置後はフラジール

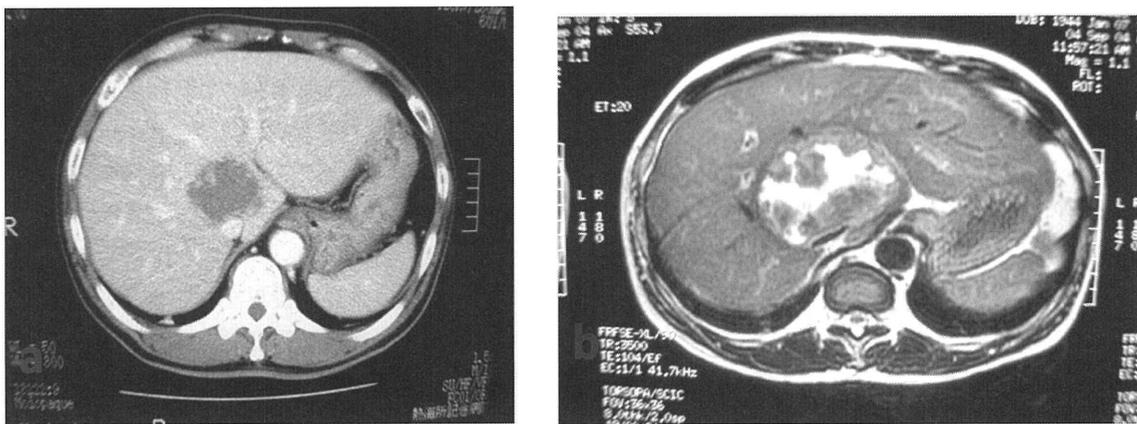


図1 a; 前医入院時腹部CT b; 前医入院時腹部MRI (T₁強調像)

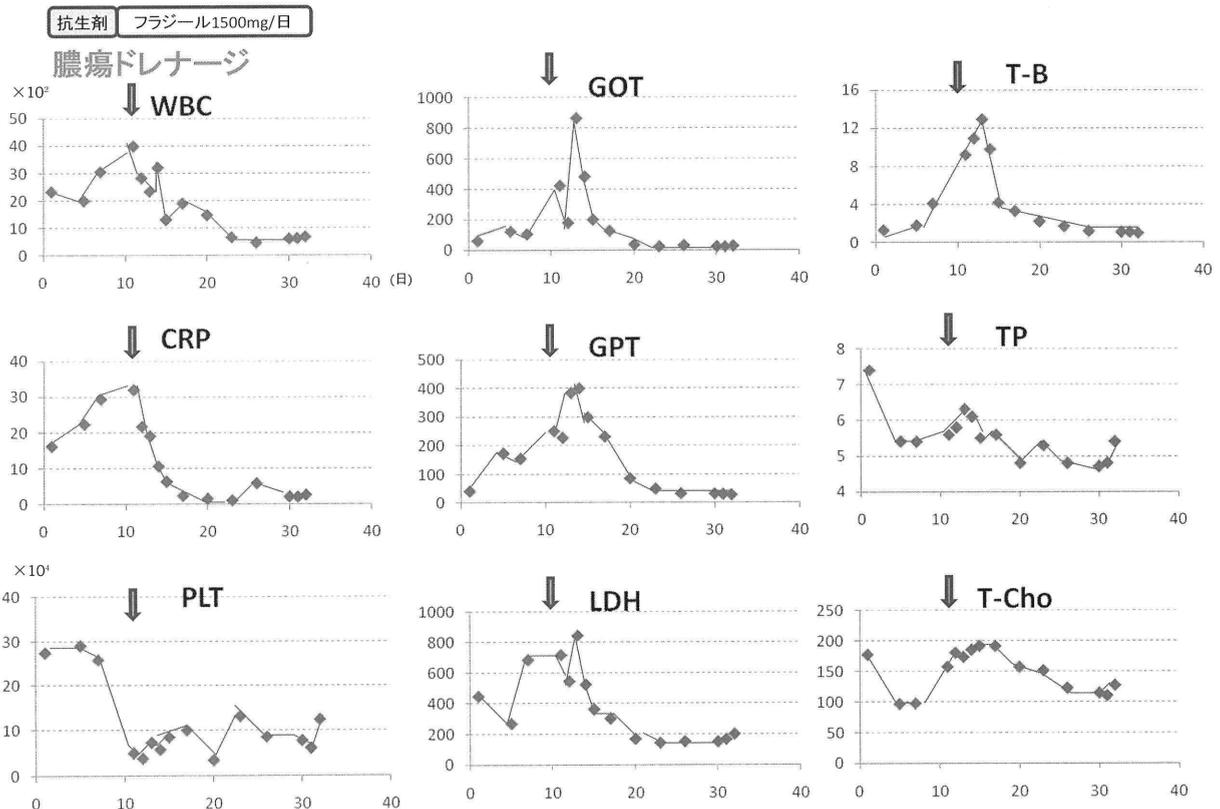


図2 前医入院後の血液生化学検査経過

ル 1,500 mg/日を継続投与しました。そのため、チューブ挿入後は 30,000/ μ l を超えていた白血球数 (WBC) も CRP も低下し、基準値近くまで改善しました。GOT、GPT (肝のトランスアミナーゼ) は、ドレナージ後も膿瘍造影のため一時的に GOT 800 U/l、GPT 400 U/l と上昇しましたがその後は速やかに低下し、総ビリルビン値も GOT、GPT と同様な変化を示していました。また、総タンパク値は徐々に低下し、総コレステロール値も少しずつ低下しました。

血小板 (PLT) は最初 30 万/ μ l あったものが、穿刺後は 10 万/ μ l 以下に低下し、最低は 2 万/ μ l 程度になりました。血小板の低値と 38°C 台のスパイク熱が継続したため、前医では敗血症を疑い 10 月 ■ に当院に転院になりました。

転院時の身体所見は、右側胸部より 10Fr のドレナージチューブが挿入されており、腹痛、背部痛、黄疸等は認められませんでした。

血液生化学所見では、白血球は 6,900/ μ l と正常範囲内で、赤血球が 354 万/ μ l、Hb 11.0 g/dl と軽度貧血を認めました。血小板は、転院時には 16 万/ μ l まで改善しましたが、TP (総蛋白値) が 5.7 g/dl、ALB (アルブミン) も 2.2 g/dl と低値でした。GOT 17 U/l、GPT 20 U/l、LDH 386 U/l と正常範囲でした。T-Bil は 0.89 mg/dl、D-Bil 0.67 mg/dl、Amy 87 U/l、CRP 2.4 mg/dl と改善していました。APTT は 31.2/27.9C とやや延長、PT は 13.5/13.5C で、凝固系の延長も認めなかったため、DIC という診断にはなりませんでした。なお、 β -D-グルカン 57.1 pg/ml で真菌感染を疑いました。

転院時の胸部 CT では、肝の腫大による横隔膜の挙上と若干の胸水を認めました。腹部 CT では肝膿瘍は下大静脈を取り囲むように尾状葉まで拡がっており、前医の画像診断と比較すると、膿瘍の大きさ等はほぼ変わっていませんでした。

しかし、38°C 以上の発熱が持続しており、1日に1回から2回の NSAID (非ステロイド系消炎鎮痛剤) の座薬を使わないとコントロールできないような状態でした。なお、腹痛、下痢等はありませんでした。また、前医の検査で MRSA が検出されているということで、タゴシット 400 mg/day とファンガード 100 mg/day、フラジールを 1,500 mg/day で投与しました。

その間も、白血球は転院時の 6,000/ μ l 程度の値をほぼ保ち、CRP も低下していました。血小板も特に低下することなく、15 万から 25 万/ μ l の間を維持していました。TP もほぼ同じです。ALB やコレステロールは改善しました。T-Bil は少し上昇して、肝トランスアミナーゼは低下しています。

10 月 ■ の胸腹部 CT にて肝膿瘍から下大静脈経由で右房内に血栓を認めました (図 3a, b, c)。同日より抗凝固療法を開始して、10 月 ■ ~ ■ の2日間は、ヘパリン 2 ml/hr で持続静注しながらワーファリン 5 mg/day を内服し、10 月 ■ からはヘパリン 2 ml/hr の単独持続静注投与を行いました。抗凝固療法中は、心エコーにて連日心房内血栓のサイズを測定しましたが不変でした。そのため、CT に描出されたものは血栓だけではなく、膿瘍内容や血栓にかなりの量の菌塊が加わった状態を疑い、発熱も持続したため、菌塊の除去が望ましいと判断し外科的な摘出の方針となりました。この間の血液培養結果は、陰性で増殖する細菌はありませんでした。

小澤：ここまでのところで解からないところや質問などありますか。アメーバ性肝膿瘍の診断で一般的な治療をしてもなかなか改善せず下大静脈から右房に血栓をつくってしまった。それでは、肝膿瘍がどのような疾患なのかを外科学第三講座の池田先生に説明していただきます。

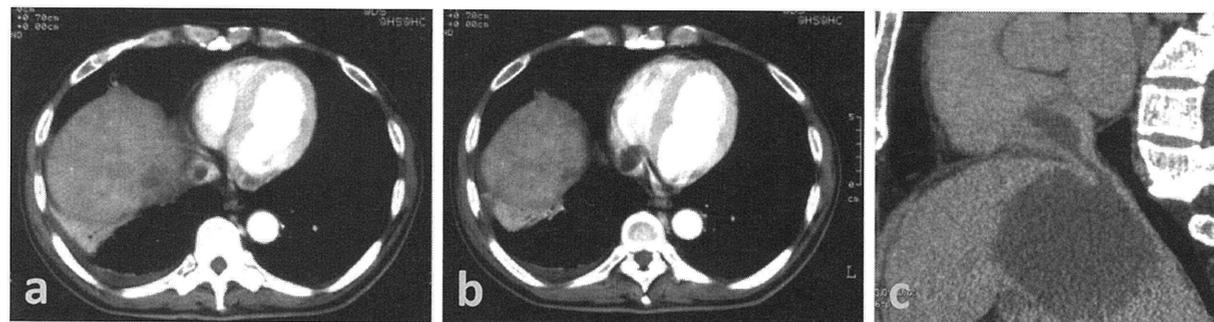


図3 a; 下大静脈内血栓 (胸腹部造影 CT)
b; 右房内血栓 (胸腹部造影 CT)
c; 肝膿瘍から下大静脈-右房内へ続く血栓 (MPR)

肝膿瘍の概念

池田 (外科学第三講座): 肝膿瘍の基本的な事項についてお話をさせていただきます。

肝膿瘍は、英語で Liver abscess と言います。厳密には2つではないのですが、大きく分けて化膿性とアメーバ性の2つに分けられます。化膿性肝膿瘍を感染経路別に分類すると、最も多いのが胆管炎に続発する経胆道性です。次に多いのが経門脈性で門脈に流入する肛門周囲膿瘍や虫垂炎などの菌が原因となって、門脈に流れて肝臓に行くものです。もう一つは経動脈性で、原因は不明ですが敗血症になった後に起こるといわれています。原病巣及び感染経路が同定できない例が2分の1から3分の1はあると言われています。原因菌としてグラム陰性桿菌が多いようですが、ほとんどが複合感染です。

一方、赤痢アメーバ症は、法定伝染病の1つです。1970年代では年間10例程度の届出数でしたが、1980年頃から増加傾向となり、現在、年間100例を超す発症を認めています。

性行為関連疾患としても注目されており、海外渡航歴のない例、都市生活者の割合がそれぞれ増加しています。肝膿瘍の合併は、我が国の報告では30~40%と考えられています。症状は、原因を問わず高熱が主症状です。化膿性肝膿瘍の場合は、膿瘍の増大による肝腫大で右上腹部痛を訴えたり、それにより胆道の圧排を認め黄疸を生じたりします。

アメーバ性の場合、高熱で発症して、数日以内に腹腔内や胸腔内に穿破してしまうような急性型と、全身倦怠感、下痢、弛張熱を繰り返す慢性型に分けられます。ともに白血球数の増加、CRPの陽性といった炎症所見の上昇が初発の所見です。

診断についてですが、発病初期は発熱のみという場合が多いので、熱源を検索せずに、感冒やインフルエンザとされてしまうことが多いようです。数日の経過を得て上腹部痛が出現した時に改めて画像診断を行うと、肝臓に膿瘍が発見されることが多いとされています。

なお、アメーバ性肝膿瘍の50%は、下痢や粘血便などの腸管症状を伴わず、臨床的には原発性肝膿瘍として発症します。すなわち、腸管症状を欠如することは赤痢アメーバ病変であるということを否定する根拠とはなりません。

画像診断は、やはりエコーかCTです。原虫の直接

証明は、膿瘍内容を針で穿刺して、それを採取して原虫を証明するのですが、光学顕微鏡による検出率は50%ほどなので、侵襲が高いためあまり良いとは言えませんが、刺した時の内容物の色によって診断がつくという意味では非常に有用です。また、赤痢アメーバ性肝膿瘍の場合は、血清アメーバ抗体の陽性率が95%以上なので、血清抗体は極めて有用な診断法だと思われれます。

化膿性肝膿瘍の腹部造影CTを示します(図4)。肝臓の後区域を中心とした low density な area を認めます。同症例のエコー像です(図5)。内腔に僅かに高エコーの部分を確認します。これは融解壊死によって中が液状変性しているものと考えられます。

赤痢アメーバの腹部エコーを示します(図6)。エコー上の所見では、明らかに膿瘍というよりは液状成分とそれとは違うパターンの構成成分を確認しますが、これを穿刺したところ、いわゆるチョコレートペーストとか、アンチョビペーストと言われているような、特徴のある液体が出ます。

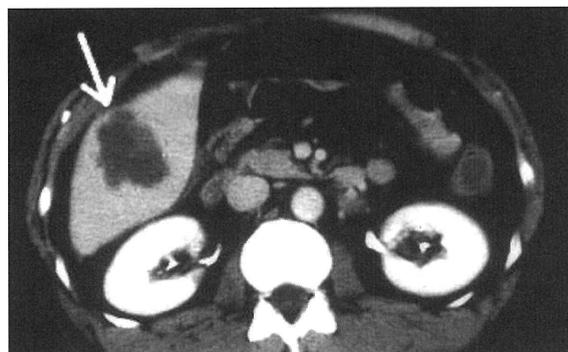


図4 腹部造影CT (化膿性肝膿瘍)
(東芝病院ホームページより転載)

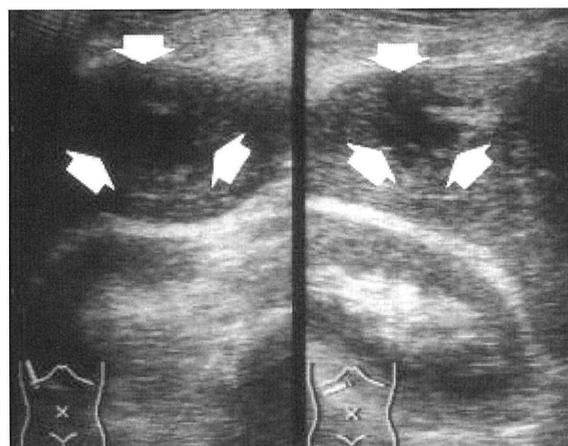


図5 腹部エコー (化膿性肝膿瘍)
(東芝病院ホームページより転載)

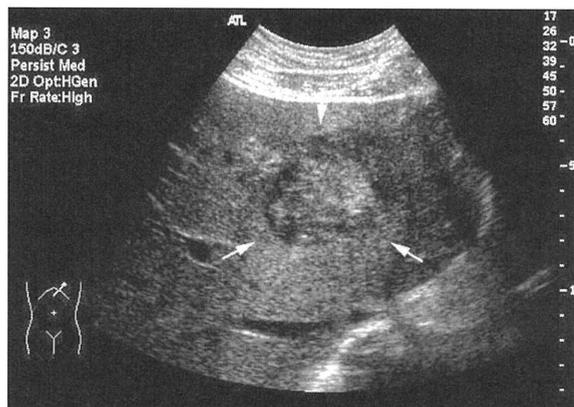


図6 腹部エコー (アメーバ性肝膿瘍)
(医療法人つくばセントラル病院ホームページより転載)

赤痢アメーバ症例では、右葉を占拠する単発の大きな膿瘍を持つことが多いとされています。全てにドレナージを行わなくてもよいのは、メトロニダゾールが著効するからです。

放置すると、敗血症性ショックなどで致死的な状態に陥りますので、確実に治療を進めていかなければなりません。化膿性肝膿瘍の場合には、E-coli や Klebsiella などのグラム陰性桿菌が多いのですが、最近では複合感染も多いので、まずは全身的な抗菌薬投与を行ったうえで、大きさによって経皮的な肝膿瘍ドレナージを行います。

アメーバ性肝膿瘍の場合は、メトロニダゾールが著効するために、早期の血清抗体の検出から診断をつけて、メトロニダゾールの投与を開始するのがいいでしょう。治療効果をみたくて、経皮的に膿瘍ドレナージを行います。複数回入れ替えることによって感染も起きますし、長期留置によってまた複合感染を起こしますので、なるべく早期に判断して、手数の少ない手順でドレナージするのが肝要かと思われま

小澤：ありがとうございました。肝膿瘍の原因、診断と治療に関してお話いただきました。それでは、症例提示の続きに戻りたいと思います。症例は、一般的な肝膿瘍の治療を行ったが、下大静脈、右房内の血栓を合併してしまいました。その後の経過について外科学第二講座の小泉先生をお願いします。

症例提示 (後半)

小泉 (外科学第二講座)：それでは、この症例の治療に関してお話ししたいと思います。

本症例では、下大静脈から右房内に腫瘤が進展しており、鑑別診断としては、右房内にアメーバの組織が

そのまま進展したもの、感染を起こした疣贅の菌塊が右房内に進展したもの、あるいは何らかの腫瘍が右房内に伸展したものが考えられます。

こういった腫瘤が右房内にあると、その腫瘤が遊離して、肺塞栓症を起こすことがあります。また、右房内アメーバが遊離すれば、肺にアメーバの膿瘍を合併したり、血栓が遊離すると急性肺動脈塞栓症になります。右房内疣贅が塞栓を起こせば細菌性肺膿瘍を引き起こし、腫瘍だとすると肺転移をきたすこととなります。

治療法の選択としては、アメーバの場合は、先ほどから呈示されているメトロニダゾールの治療、血栓であれば血栓溶解療法と抗凝固療法、疣贅であれば感染ですから抗生剤の投与、右房内腫瘍であれば手術、化学療法などが考えられます。

この症例の場合は、先ほどからアメーバ肝膿瘍ということで治療されていましたので、メトロニダゾールと血栓溶解療法、実際には、血栓溶解剤は使っていないのですが、ヘパリンなどの抗凝固療法を行って、自己の線溶系の力を借りて血栓を溶かそうという治療法を行っていました。それに加えて、二次的な感染症も考えられましたので、抗生剤の投与を行っていましたが腫瘤が縮小しないということで、この症例では、外科的手術で人工心肺を用いて右房の中にある腫瘤を取り除く手術を選択しました。

手術の方法を説明します。まず上行大動脈に人工心肺の送血管を挿入し、脱血管は上大静脈に直接挿入して、これで上半身の血液を脱血します。下半身の血液に関しては下大静脈から右房にかけて腫瘤が進展していましたので、右の大腿静脈から入れた脱血管で脱血しています。右心房を切開すると右房内に腫瘤が露出しますので、腫瘤を切除し心房を縫合します。その後は心臓の拍動と血圧を確認しながら、人工心肺の血流を少しずつ下げていって、自分の心臓だけで循環動態が維持できるようになったのを確認して人工心肺を離脱します。

アメーバ肝膿瘍の症例は、硬い腫瘤ではなくて、血栓組織の比較的柔らかいものが取れました。さらに、下大静脈の中にも進展していましたので、それを手動的に検索して取ってきています。

その後、脱血管を抜いて、これで人工心肺は回っていない状態です。そして、上行大動脈に入れた送血管を抜いて、手術が終わりました。

摘出した腫瘤を術中の迅速病理に提出し確認した

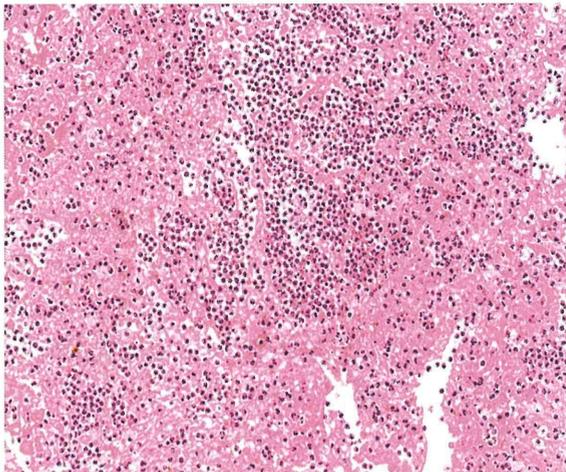


図7 摘出物の病理所見
(HE染色 ×200)

ところ、腫瘍成分は血栓で、グラム陽性球菌を認めました。

術中摘出組織の病理では(図7)、好中球が血栓の中に多数見られて、感染を起こしている血栓の状態と診断されました。

小澤：ありがとうございます。何か質問等ございますか。

齋藤(放射線医学講座)：摘出された腫瘍の細菌は、グラム陽性球菌ということですが、アメーバがそのまま関与したというより二次感染によると解釈してよろしいですか。

小泉：術中の診断ではそのように判断しています。おそらく下大静脈が圧排されて、その内側に血栓が形成され、そこに感染をしたのではないかと考えています。

肝膿瘍の画像診断

それでは、今までの症例を振り返って、肝膿瘍に関してレントゲン等を呈示して説明していただきたいと思います。放射線科の齋藤先生にお願いいたします。

齋藤(放射線医学講座)：それでは、肝膿瘍の画像診断全般的なこととお話しした後に、今回の画像を振り返ってお話ししたいと思います。

肝膿瘍は、大きく分けて3つに分かれます。まず化膿性のもの、そしてアメーバ性、カンジダ性の膿瘍があります。頻度的に見ますと、化膿性のものが88%で、肝膿瘍といえば化膿性のものがほとんどであるということです。次いでアメーバ性、真菌性となります。

まず化膿性肝膿瘍についてお話ししたいと思います。

す。主な原因としては、憩室炎、上行性胆管炎、梗塞への感染が挙げられています。憩室炎は、経門脈性に肝臓へ着床するという形で感染します。上行性胆管炎は、例えば胆石、胆管炎などが経胆管性に肝臓に波及して感染を起こすものです。梗塞への感染は、日常我々が遭遇する例としては、例えば肝細胞癌などにTAEをした際に肝梗塞を起こして、そこに感染を起こし、肝膿瘍を形成するといったものが挙げられます。

化膿性肝膿瘍のCT所見ですが、どのようなものが特徴的な所見であるかといいますと、まず境界明瞭な円形の低吸収域として描出されます。そして、最も特徴的な所見として挙げられているのはCluster signと呼ばれているもので、小さな膿瘍が癒合して、一つの大きなCavityを形成する。そして、隔壁を有するというものです。場合によっては、内部にガスが認められることもありますし、被膜に造影効果を認めることもあります。また、治療すると一部scarを残して、ほぼ消失します。

今回の本題となるアメーバ肝膿瘍ですが、どのような画像的な特徴があるかといいますと、まず辺縁に存在すること、そして境界が明瞭、円形の低吸収域で造影される厚い被膜が特徴です。感染経路としては、大腸から経門脈的に感染を起こすと言われています。

発生場所としては肝臓の右葉が72%です。85%が単発として発生してきます。先ほどの化膿性肝膿瘍は、発生場所としては肝臓の中央寄りに近く、多発する傾向があると言われています。アメーバ肝膿瘍に関しては、ガスを含むことは少ないと言われています。そして、膿瘍周囲の造影される部分、そして中に浮腫を伴うことが非常に多いのが、画像所見の特徴です。そして、肝外への進展が比較的良好に認められることが知られています。どこに行くかということ、胸壁、心膜、隣接臓器に浸潤性に発育していく傾向があります。副所見としてよく見られるのが、肝臓の辺縁部に存在することが多いので、炎症は肝臓の被膜を伝って波及し、右下葉の無気肺、胸水がよく見られます。

先ほども肉眼写真が出てきましたが、膿瘍腔内に出血すると、チョコレート色のペースト状のもので満たされてきます。いわゆるアンチョビペースト様の膿汁が見られます。肝臓の辺縁部にできるので、炎症が肝被膜を超えて波及しますので、無気肺や胸水がよく見られます。

最後に真菌性の肝膿瘍ですが、これは先ほどの化膿

性、アメーバ性とは形態的に明らかに違います。発生する患者さんも免疫能の低下患者で、日和見感染症の一つとして起きることが多いです。原因菌としてはカンジダが多くて、次いで *Cryptococcus* などでも起こります。CT 所見としては多数の micro abscess、すなわち 1 cm 以下のものが多発するという状態で発生することが多いので、先ほどの 2 者とは明らかに鑑別がつかないと思います。

単純 CT では多数の低吸収域として描出されて、造影効果は基本的に認められないとされていますが、このようにリング状の濃染を示すこともありますので、転移性腫瘍などと鑑別が難しい場合もあります。そして、中心部に菌糸に相当する点状の陰影も見られることがあります。

超音波で見ると、膿瘍部の中に、治りかけの状態がよく見られると言われていますが、点状の構造が幾つ見られます。これは Bull's eye appearance と言われて、真菌性肝膿瘍に非常に特徴的な所見と言われています。

以上のものを踏まえて今回の症例を見直してみると、まず 9 月 (図 1a) の写真では、肝臓の S1 のところに腫瘍性病変があります。この状態では、アメーバ性肝膿瘍なのか化膿性肝膿瘍なのかの区別はつかないと思います。ただ、形態的に境界も不明瞭ですので、通常の転移性腫瘍とか、そういった悪性腫瘍ではないということが、臨床経過からもあわせて言えると思います。その後は、腫瘍の辺縁にも肥厚した被膜様の構造が見られますし、一部は被膜が破壊して、境界が不明瞭な低吸収域も出現しています。さらには、よく見ると胸水も出てきているので、この時点でこの画像を見ると、比較的アメーバ肝膿瘍に典型的な写真ではないかとは思いますが。

MRI を見る (図 1b) と、ここに腫瘍性病変がありますが、内部をよく見ると、白い部分が T1 強調像で見

えます。そこが T2 でも白いということで、この白い部分は出血を見ているということになります。ですから、膿瘍腔内に一部出血を来しているということで、先ほど示したアンチョビペースト状の膿汁ということになるのではないかと思います。

小澤：ありがとうございます。ここまでのところで、何か質問等ありますか。それでは、この後の経過に関して粕谷先生からお話をいただきます。

粕谷：この症例は自宅に帰られた後、最初紹介になった病院から転院になったので細かいフォローアップはできていません。先日、電話でお話したところ、再燃したということはないようでした。

参考症例

今回、赤痢アメーバと同時に肝膿瘍を形成した、先ほどの症例と同じような症例を経験しました。こちらは保存的治療にて軽快しましたので、それを供覧します。

赤痢アメーバ腸炎・肝膿瘍・静脈門脈血栓を保存的に治療した症例です。症例は 44 歳の男性、現病歴は平成 19 年 6 月、肝膿瘍の診断にて他院に入院。膿瘍ドレナージを施行し、抗生剤の投与を行ったが軽快せず、同年 6 月に当院に紹介入院となりました。

症状は 38°C 以上の発熱と持続する水溶性の下痢です。入院時の白血球は 22,800/ μ l と高値、赤血球数 433 万/ μ l、Hb 13.7 g/dl で軽度貧血、血小板は 17.9 万/ μ l で軽度低下です。GOT 67 U/l、GPT 70 U/l と軽度上昇し、総蛋白 (TP) の低下がありました。そのほかには CRP が 22.8 mg/dl と炎症性蛋白は高値を示しました。

入院時の CT (図 8a) ですが、他院で入れられた膿瘍ドレナージチューブが側胸部から挿入されています。門脈の右枝のところの造影効果が低下していますので、血流の低下もしくは右の門脈の塞栓が疑われま

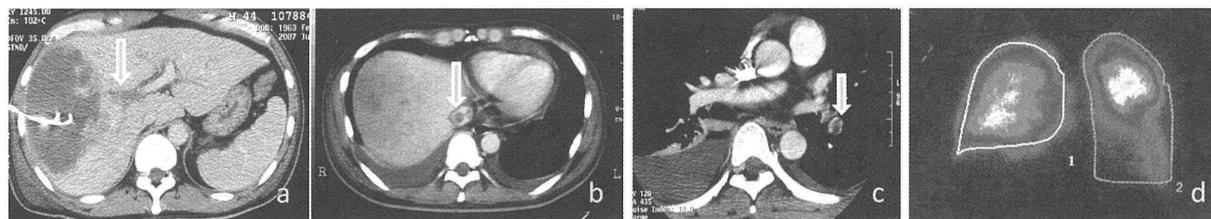


図 8 a; 門脈右枝の閉塞 (腹部造影 CT)
b; 下大静脈内血栓 (胸腹部造影 CT)
c; 左肺動脈内血栓 (胸部造影 CT)
d; 肺血流シンチグラム (99mTc-MAA)

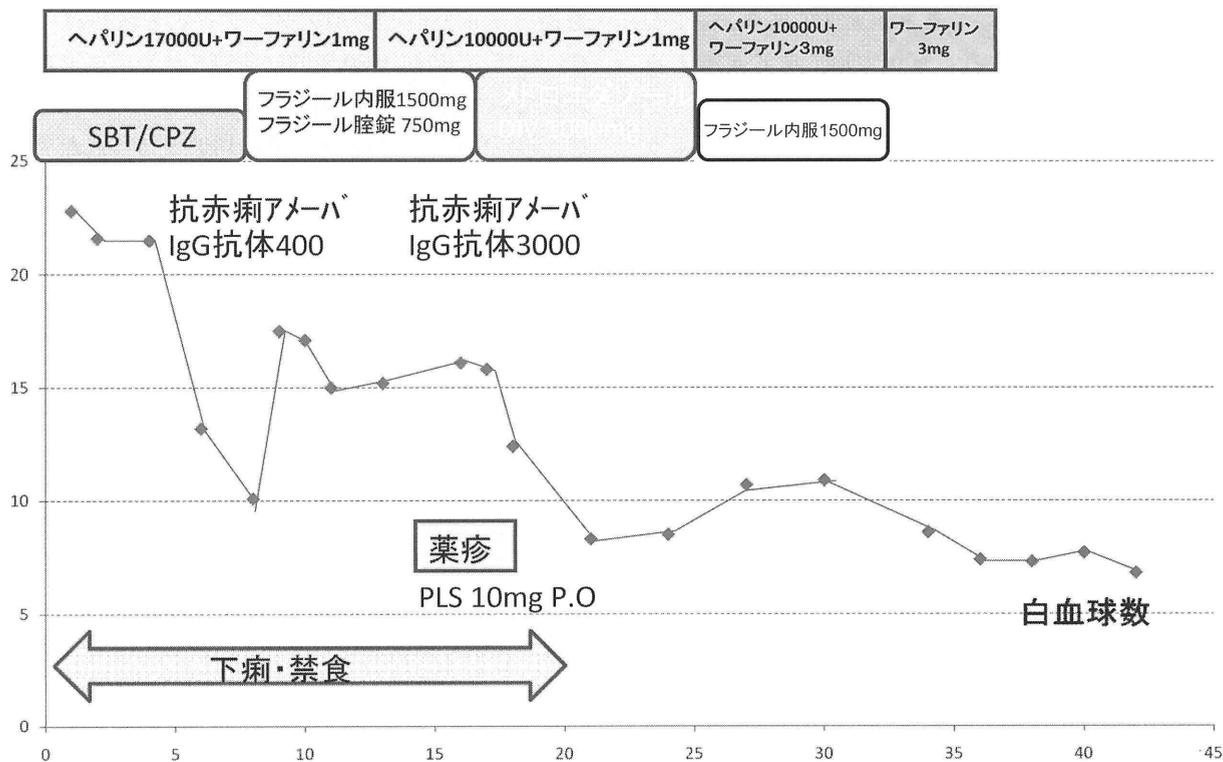


図9 治療経過

した。下大静脈は先ほどの状況と酷似していて、下大静脈の中にも陰影欠損像がありますので、下大静脈の塞栓か血栓を疑いました(図8b)。右の肺動脈も塞栓が認められており(図8c)、同部位の肺血流シンチで舌区と下葉の血流の低下を認めました(図8d)。これらの画像所見より、肝膿瘍に伴う下大静脈塞栓、右肺動脈塞栓の診断となりました。

入院後の経過を示します(図9)。横軸は日数、縦軸は白血球の数を表しています。入院後、直ちに肝膿瘍の排液と便の培養検査を行いました。1日10~20回の水溶性の下痢が3週間程持続して、ほとんど禁食状態でした。入院当初はすぐにバクフォーゼ(SBT/CPZ)を使い、同時にヘパリン17,000単位とワーファリン1mg/dayの服用という抗凝固療法を行っています。投与後白血球の低下を認めました。この頃に抗赤痢アメーバ抗体が400倍だということが分かり、フラジール内服1,500mg/日とフラジール膣錠を経肛門的に1日750mg投与しました。この時点で一度薬疹が出たので、プレドニゾロン10mgの経口投与を行っています。2回目のIgG抗体は3,000倍、ここで腰原先生から静注薬投与の提案があり、メトロニダゾールDIVを1,000mg/日を静注しました。

その間も抗凝固療法を継続して、白血球は順調に下がり、症状も軽快しています。38°Cを超える発熱は継

続し、衰弱が激しかったためNSAID(非ステロイド鎮痛解熱剤)を併用しながら解熱をしていきました。フラジールの内服量を減らして、ヘパリン、ワーファリンの量はPTの値からワーファリンを一時的に増やしましたが、最終的にヘパリン中止しています。

入院後の血液生化学検査ですが、白血球、CRPは入院後に急激に低下して、ほぼ正常化しています。GOT、GPTは入院20日目上昇していますが、その後は下降しています。症状の改善とともに肝機能の回復とコレステロールの合成が進み、コリンエステラーゼも上昇し、血中総蛋白量も上昇し、臨床症状の著しい改善を認めて退院となります。

その後外来にて、ワーファリンを服用し経過観察しました。退院3カ月目は膿瘍の被膜がかなり厚く、限局性の膿瘍という感じで発熱はありません。下大静脈と肺動脈の血栓は消失しました。

まとめると、発熱の全身炎症性浮腫、強度の下痢症状を伴った赤痢アメーバによる肝膿瘍、腸炎の症例を経験し、メトロニダゾールの内服と注射薬及び経肛門的治療を使用し、軽快しました。初診時CTで既に下大静脈血栓を認めましたが、6日間の抗凝固療法を開始したため、比較的速やかに血栓を融解することができました。肝膿瘍の場合、膿瘍の発生部位、大きさにより容易に静脈血栓を生じる可能性があり、初診時ま

たは治療中に十分観察することが大切であり、速やかに抗凝固療法を併用することが大事であると考えられました。

小澤：ありがとうございました。もう一例似たような症例があったため呈示していただきました。何か質問等ございますか。

それでは最後に、赤痢アメーバの治療に関して、感染制御部の腰原先生からお話をいただきます。

赤痢アメーバの治療

腰原 (感染制御部)：赤痢アメーバ症の治療ということで、私のほうから説明をさせていただきます。

まず赤痢アメーバ症の生物学ということで、復習したいと思います。赤痢アメーバ症は真核生物で、ミトコンドリアを持ちません。そのためにエネルギー代謝を解糖経路と発酵及びフェレドキシンを中心とした嫌気電子伝達経路で依存しているところが特徴です。腸管腔内に寄生して微生物を貪食し、ファゴゾーム内で分解し栄養素を取り込んでいます。

抗アメーバ薬は大きく2種類に分けることができます。低吸収性の薬剤 (管腔薬剤) と組織に移行しやすい低吸収性の薬剤、先ほどから出ているメトロニダゾールは吸収性薬剤になります。組織に移行する吸収性薬剤の中でも、腸管壁のみに移行するものは、テトラサイクリンとかエリスロマイシンがあります。すべての組織に移行しやすいものとしてメトロニダゾールとチニダゾール、この辺の薬剤は日本で入手することが可能です。

あと、管腔薬剤のうち吸収はされないで腸管内だけに働くものとしてパロモマイシン、フロ酸ジロキサニドといったものがあります。ヨードキノールは日本ではなかなか手に入らなくなってきました。メトロニダゾールとフロ酸ジロキサニドの合剤もありますが、簡単に手に入るものではありません。

無症候性シストの排泄者の治療は、テトラサイクリン10日間投与後にヨードキノールを20日間使うやり方、それから、パロモマイシンを5日から10日間、場合によってはメトロニダゾールでも10日間しっかり使えば、治療効果としては90%あると言われています。

アメーバ性腸炎の治療として、教科書的にはメトロニダゾールを使って、栄養体をたたいた後、先ほど出てきているシストが残ってしまうと感染を起こすのではないかとということで、低吸収性のパロモマイシン

を投与するというのがスタンダードと言われていています。ただ、これが1990年頃に研究されたデータから使われていて、その当時再感染を確認できなかったために、再感染したものをその人の再燃ととられたデータから、今でもこれがスタンダードで残っているのが実情のようです。あとは、テトラサイクリンとクロロキノンをかぶせたり、チニダゾールを使う方法もあると言われていています。

アメーバ性肝膿瘍の治療も腸炎と変わりません。アメーバ性肝膿瘍の治療としては、パロモマイシンをかぶせなくても、メトロニダゾールを500 mg、1日3回、7日間とか、場合によっては1,000 mgを1回 loading doseで投与して、あと6時間ごとに500 mg投与 (静注) し、経口内服できるようになったら内服に切り替える。メトロニダゾールの場合、内服さえうまくできれば、非常に吸収がいいので、静注と内服で効果に差がないと言われています。

Journal of Clinical Microbiologyに2003年発表されたデータですが、43名の無症候性シストの排泄者を1年間フォローしたものです。2003年という最近のものなので遺伝子学的に調べているのですが、53%が同一原虫を排泄して、12%が最初と異なる原虫を排泄しています。35%シストが陰性化し、観察期間中に感染症が発症したものがなかったということなので、再燃したケースはこの1年間追いかけたところではなかったとのこと。これはベトナムでやったケースなので、観察期間中に他人からもらった感染はあるけれども、その人が再燃することはあまりないとも結論づけています。以前より再燃するのは1割ぐらいと言われていましたが、最近こういった再燃は少ないのではないかと報告も見られるようになってきました。

無症候性シストの消失の半減期も調べていますが、12.9カ月ぐらいかかります。シストを持っていても再燃はしにくいのですが、非常に長い間排泄をしていることが問題です。

メトロニダゾールはメトロニダゾール系の薬剤で、嫌気的条件下において赤痢アメーバ内のフェレドキシン並びにフェレドキシン-ニトロ還元酵素に作用します。そのため細胞内の還元力を失わせて、酸素を産生し細胞障害を起こすという形で働くと言われていています。

メトロニダゾールは、赤痢アメーバに限定して薬理作用を持つのではなく、嫌気性菌に対しても効果がありますし、フロストリジウムにも海外では使用する薬

剤です。赤痢アメーバに関しても、残念ながら日本では保険適用は通っていません。組織移行性は非常に良い薬です。

メトロニダゾールの副作用としては、吐き気とか味覚異常がわりと多いと言われていています。あとは、時々めまいとか下痢があります。ジスルフィラム様作用があって、血中にアセトアルデヒドが蓄積してしまうので、投与中および投薬終了後1週間はアルコールをやめましょうということになります。

重大な副作用として知られているのは、末梢神経障害です。ごくまれに小脳失調などの中枢神経障害の報告もあります。

集団で生活をしていて、便で遊んだり、食べたりするような知的障害者のところでは、集団感染が問題になります。国立感染研究所の報告ですが、便弄癖のある知的障害施設のアメーバ性腸炎の治療において、治療前とメトロニダゾール単独での治療後、それからメトロニダゾールとフロ酸ジロキサニドという低吸収性の腸管腔に働く薬を併用（合剤）した期間で、赤痢アメーバ血清抗体価の動きを調べています。メトロニダゾール単独では血清抗体価が下がりにくかったのですが、合剤を使うことで血清抗体価が下がりました。血清抗体価のみで評価するのも限界はあります。ただし、知的障害施設入所者に関してはお互いに赤痢アメーバをやりとりし合う、それから自分の便をまた食べることによって、再度新鮮なシストを口の中に入れて、栄養体で感染を起こすということを繰り返すと言われていています。そのため、腸管腔内に働く低吸収性の薬剤を使うことに意義があると報告され言います。

メトロニダゾール静注薬とかパロモマイシン（内服薬）は、保険が通っていませんし、入手が困難です。

国際交流が活発化してきて、熱帯病が増えてきているのですが、もうけにならないので国内の企業は積極的ではありません。そのため国内において研究班が立ち上がっており、そこで提供してくれます。研究班において治験薬として使用して、そのデータを集積することで国内承認に至っている薬剤が幾つかあります。

さらに研究班の活動としては、寄生虫の治療の手引きなども発行しています。ホームページでこの手引きはダウンロードすることができます。研究班から薬剤を入手するために、まず治験開始に当たって、研究班に連絡をとって、患者さまの承諾書、使用登録書を取り、それを送ります。そして、薬剤を郵送でいただいて、最後に治療報告書、そして何か重大な有害事象があった場合は、報告することになります。先ほど柏谷先生からご紹介いただいたメトロニダゾール静注薬に関しては、この経路で使って、治療したということになります。

小澤：ありがとうございました。今回は、男性同性愛者などの増加により、今後更に診療機会が増えると思われるアメーバ赤痢の症例を呈示させていただきました。本症例のように、下大静脈から右房内へ血栓の併発などの重大な合併症を招かないようアメーバ赤痢の治療に精通し、早期に確実な診断をし、初期から有効な治療に心がける必要があります。肝膿瘍は、膿瘍の発生部位、大きさにより容易に静脈血栓を生じる可能性があり、初診時または治療中に十分観察することが大切であり、必要な場合は速やかに抗凝固療法を併用することも重要であると考えさせられました。

時間ですので、これで終わらせていただきます。

（森安史典 編集委員査読）