症例報告

脾臓低形成に Invasive pneumococcal bacteremia をきたした 1 例

塩津 弥生^{*1} 八田 告^{*1} 丹田 修司^{*1} 立川 弘孝^{*2}
 榎 系^{*2} 澤田 克徳^{*1}
 近江八幡市立総合医療センター腎臓内科^{*1} 同循環器内科^{*2}

key words: 脾臓低形成, 肺炎球菌敗血症, 集中血液浄化療法

〈要旨〉

症例は 65 歳, 男性, 既往は特になし, 肺炎球菌敗血症を発症, 急速に播種性血管内凝固症候群(DIC), 多臓器不全に至った。明らかな感染巣は認めず, CT 上脾臓のサイズが小さく, 末梢血にて Howell-Jolly 小体を認めたため, 急激な敗血症発症に脾臓低形成の関与が疑われた。敗血症, 急性腎不全に対して持続的血液濾過透析(CHDF), ポリミキシン B 固定化カラムを使用したエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)を施行, さらに肝不全に対して血漿交換などの集中的血液浄化を行ったが第 14 病日に死亡した。脾臓は血液中に含まれる微小異物に対する最初のフィルターとなっており, また肺炎球菌莢膜多糖体抗体を産生している。脾機能が低下した症例では莢膜を有する肺炎球菌感染が重症化しやすく, 本邦でも脾摘後重症感染症の報告は散見される。しかし成人の脾臓低形成における報告はほとんど認めず, 稀少な症例と考え報告する。

A case of pneumococcal bacteremia complicated with hyposplenism

Yayoi Shiotsu^{*1}, Tsuguru Hatta^{*1}, Syuji Tanda^{*1}, Hirotaka Tatsukawa^{*2}, Kei Maki^{*2}, Katsunori Sawada^{*1}

Department of Nephrology^{*1}, and Cardiovascular Department^{*2}, Omihachiman Community Medical Center

A 65-year-old man with no previous medical history was admitted to our hospital with sudden onset of pneumococcal bacteremia. Disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction developed rapidly. There was no apparent site of infection. An abdominal computed tomography scan showed a very small spleen and Howell-Jolly bodies were present in the blood smear. Therefore, we suspected that hyposplenism was involved with pneumococcal bacteremia. Despite intensive treatment with continuous hemodiafiltration, endotoxin adsorption and plasma exchange, he died on the 14th hospital day. In general, the spleen plays an important role in immunological function as a filter for bacteria, and produces immunological antibodies specific for a polysaccharide capsule of Gram-positive bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*. Splenic dysfunction has been recognized as a major risk factor for severe overwhelming infections of *Streptococcus pneumoniae*. There have been some reports describing overwhelming postsplenectomy sepsis (OPSI), but there are few previous reports describing pneumococcal bacteremia in patients with adult hyposplenism. We report here a rare case of pneumococcal bacteremia complicated by adult hyposplenism.

緒 言

脾臓は, 血液中に含まれる微小異物に対する最初のフィルターとなっており液性免疫の中心を担っている。また, 肺炎球菌莢膜多糖体抗体を産生している。

今回われわれは急激に発症した劇症型肺炎球菌敗血症に脾臓低形成の関与が疑われた症例を経験した。脾機能低下症例では感染症が重症化しやすく, 脾摘後重症感染症の報告は散見されるが, 成人期での脾臓低形成における報告は稀少であると考えられたので報告する。

塩津 弥生 近江八幡市立総合医療センター腎臓内科 〒523-0082 滋賀県近江八幡市土田町 1379

Yayoi Shiotsu Tel: 0748-33-3151 Fax: 0748-33-4877 E-mail: yayoi_h0307@hotmail.co.jp

〔受付日: 2007 年 1 月 23 日, 受理日: 2007 年 8 月 18 日〕

I. 症 例

症例：65 歳，男性。

主訴：意識レベル低下。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成 18 年 4 月 27 日昼頃より悪寒，下痢，嘔吐を認めていた。28 日朝から意識レベルが低下したため救急搬送。血液検査にて WBC 4,200/mm³，CRP 19.7 mg/dL，Plt 70,000/mm³であり，肝・腎機能の異常や凝固能異常を認めた。さらに血液培養にてグラム陽性球菌を認め，敗血症による DIC，MOF(多臓器不全)と診断。精査加療目的に入院となった。

入院時現症：血圧 112/67 mmHg，脈拍 114 回，体温 39.7°C，SpO₂ 97% (O₂ 2 L)，意識レベル JCSIII-200。顔面に紫斑を認めた。心雑音は聴取せず。呼吸音は正常。腹部は平坦軟で腸蠕動音はやや低下。末梢にチア

ノーゼを認めた。

入院時検査所見(表 1)：入院時 CRP 19.7 mg/dL，AST 179 IU/L，ALT 68 IU/L，T-Bil 7.5 mg/dL，BUN 29.3 mg/dL，Cr 2.63 mg/dL と上昇を認めた。Plt の減少と PT，APTT の延長を認めた。CH50 の低下は cold activation によるものが疑われた。尿中肺炎球菌夾膜抗原迅速検査で陽性であり，血液培養にて *Streptococcus pneumoniae* (3+) であった。動脈血ガスにて代謝性アシドーシスを認め，さらに乳酸が高値であった。

臨床経過(図 1)：入院時，胸腹部 CT や髄液検査を施行したが，明らかな感染源は認めなかった。しかし腹部 CT 上脾臓が非常に小さかった(図 2)。感染源の不明な肺炎球菌敗血症による DIC，MOF と診断。急激な敗血症の発症に脾臓低形成が関与していることが疑われた。抗菌薬はメロペネム(2 g/日のちに 1 g/日)，パズフロキサシン(500 mg/日)，バンコマイシン(2 g/

表 1 入院時検査所見

a.			
WBC	4,200/ μ L	CRP	19.7 mg/dL
Neut.	81.0%	TP	6.2 g/dL
Lymph.	14.0%	Alb	3.7 g/dL
Mono.	1.0%	AST	179 IU/L
Myelo.	4.0%	ALT	68 IU/L
RBC	503 $\times 10^4$ / μ L	γ -GTP	198 IU/L
Hb	16.4g/dL	ALP	326 IU/L
Ht	48.4%	T-Bil	7.5 mg/dL
Plt	7.0 $\times 10^4$ / μ L	CK	148 IU/L
PT	21.4 Sec	BUN	29.3 mg/dL
	49.0%	Cr	2.63 mg/dL
PT-INR	1.61	Na	140 mEq/L
APTT	58.3 Sec	K	2.6 mEq/L
Fib	295.1 mg/dL	Cl	98 mEq/L
D-ダイマー	12.6 μ g/mL	BS	72 mg/dL
FDP	68.1 μ g/mL		
AT-III	59%		
b.			
IgA	250 mg/dL	<尿検査>	
IgM	109 mg/dL	蛋白	(3+)
IgG	1,038 mg/dL	ビリルビン	(+)
C3	96 mg/dL	潜血	(3+)
C4	18 mg/dL	RBC	20-30/HPF 均一赤血球
CH50	12.0/mL 以下	WBC	3-5/HPF
PR3-ANCA	10 EU 未満	細菌	(2+)
MPO-ANCA	10 EU 未満	<FENa>	0.3%
エンドトキシン	2.1 以下	<血液ガス (O ₂ マスク 5 L)>	
β -D-グルカン	4.0 以下	pH	7.442
尿中肺炎球菌夾膜抗原迅速検査：陽性		pCO ₂	23.2 mmHg
血液培養		pO ₂	69.3 mmHg
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 3+		HCO ₃	15.6 mmol/L
尿培養：陰性	便培養：陰性	BE	-7.8 mmol/L
		SpO ₂	94.5%
		Lac	74 mg/dL
		<髄液>	
		細胞数	29/3
		(単核球 72.4%，多核球 27.6%)

図1 入院後経過

図2 入院時腹部CT像。
菲薄化した脾臓を認める。

日のちに1g/日)など多剤を併用した。また血中IgG自体の低下はみられなかったが、免疫不全に対して免疫グロブリン製剤を使用した。メシル酸ガベキサートも併用した。

来院時よりほぼ無尿であり、CHDFを施行。膜面積1.0 m²のPolysulphone膜を使用して血流量50 mL/min, 透析液流量600 mL/H, 補液流量400 mL/H, 除水0 mL/Hで開始した。さらにPMX-DHPも直列で併用した。第2病日にはAST 674 IU/L, ALT 134 IU/L, T-Bil 8.7 mg/dLまで上昇, PT 40.6秒と著明に延長し、急性肝不全と診断。それに対して血漿交換を計5回施行した。血漿分離器は膜面積0.5 m²のplasmafloを使用し、血流量50~100 mL/min, 置換液として新鮮凍結血漿35単位を500~1,000 mL/Hで補充

した。

入院当日、呼吸状態が徐々に悪化し人工呼吸器管理とした。胸部X線上肺うっ血を認め、血圧や呼吸状態を観察しながらCHDFで50~180 mL/Hの除水を行った。徐々にCRPは低下、呼吸状態も改善し第8病日抜管。しかし数時間後浅呼吸となりCO₂も貯留したため再挿管となった。その際に一時心肺停止となったが直ちに蘇生した。Acute infectious purpura fluminant¹⁾と呼ばれ、末梢循環不全による四肢先端や口唇の壊死を認めたが、血液検査上DICは改善に向かっていた。血圧も上昇し、昇圧剤も徐々に減量できていた。しかし一旦低下したCRPが再上昇し、二次感染なども疑っていた。第11病日に突然自発呼吸が停止、頭部CT上脳浮腫が著明であり脳室の拡大も認め

表2 肺炎球菌菌血症リスクファクター

- ・2歳以下65歳以上
- ・慢性心血管疾患
- ・慢性肺疾患
- ・慢性肝疾患
- ・慢性腎不全、ネフローゼ症候群
- ・糖尿病
- ・アルコール中毒
- ・機能的、解剖学的無脾症
- ・免疫抑制状態（HIV感染、先天性免疫不全、悪性疾患など）
- ・移植患者
- ・アルキル化薬、代謝拮抗薬、ステロイド治療

水頭症の状態であった。抜管時に一時心肺停止となり低酸素脳症に至ったことが原因のひとつであることも考えられた。それ以上の回復は困難と考えられ、家族とも相談しCHDFは中止。第14病日死亡した。

II. 考 察

肺炎球菌菌血症のリスクファクターとして、年齢や慢性心・肝・肺・腎疾患などとともに機能的・解剖学的無脾症の存在があげられる(表2)²⁻⁸⁾。劇症型肺炎球菌敗血症の全死亡率は15~20%と報告され、特に肺炎球菌感染後血液培養が陽性になってから最初の72時間の死亡率が最も高いとされている。2003年Yuら⁹⁾が肺炎球菌菌血症患者844人を追跡し報告しているが、その報告でも死亡率は17%でそのうち3分の2が最初の3日以内に死亡している。死亡のリスクファクターとしては、65歳以上、免疫抑制をおこす疾患の存在などがあげられている。本症例は65歳以上であり、さらに脾臓低形成が疑われ、死亡のリスクは非常に高かったと考えられる。

脾臓は、血液に含まれる微小異物に対する最初のフィルターとなっており、血行性に到達した抗原はマクロファージに貪食されたのち白脾髄のリンパ球に抗原を提示し、形質芽球を介してIgM産生へと流れていく。また、脾臓はオプソニンやオプソニン関連蛋白も産生している。そのため、脾臓低形成や無脾症、脾臓摘出による脾機能低下により感染症が重症化しやすいと考えられる。さらに脾臓は莢膜多糖体抗体を産生している。肺炎球菌のような莢膜を有する菌は、莢膜に含まれる多糖体がマクロファージによる貪食に抵抗性のため、莢膜多糖体抗体が結合しなければ貪食されない。従って、脾臓機能が低下した症例では、莢膜多糖体抗体の産生低下と循環血液フィルターの欠如により、特に肺炎球菌感染が重症化しやすいといわれている¹⁰⁻¹²⁾。

脾臓低形成や無脾症は非常に稀であり、重症細菌感染症を発症して初めて診断されることが多い。重症感染症を繰り返したり、血液塗抹にHowell Jolly小体を認めた場合には脾機能を評価する必要があると考えられる¹³⁾。

本症例は、特に感染巣がないにもかかわらず、突然の劇症型肺炎球菌敗血症・多臓器不全を発症した。Schutzeら¹⁴⁾は、小児22名の無脾症の肺炎球菌敗血症で検討し、約半数が感染巣なく敗血症を併発していると報告している。

本症例では、腹部CT上脾臓が小さく、末梢血にてHowell Jolly小体を認めていた。Howell Jolly小体は赤血球の核の断片であり、本来脾臓で取り除かれるものとされている。すなわちHowell Jolly小体が認められるということは何らかの原因で脾機能低下の状態にあることが推察される。これらのことより本症例は、脾臓低形成に伴う免疫能低下のため肺炎球菌感染が急速に重篤化し、敗血症・DICをひきおこしたと考えられた。それに対して、抗生剤投与やDICに対する薬物治療に加えて、急性腎不全に腎代替療法という目的でCHDFを施行。さらに、確固たるエビデンスには乏しいが、グラム陽性球菌感染症に対して血圧維持に有効であったという報告¹⁵⁾や予後改善に繋がったという報告¹⁶⁾も散見されるため、エンドトキシン吸着も併用した。急性肝不全に対して血漿交換も施行。これに関しては凝固因子や免疫物質など健常血漿成分の補充、分子量の大きなケミカルメディアーター除去の効果も期待した。これらの治療により一時血圧の上昇やDIC、MOFの改善を認めた。特に血漿交換を開始してから昇圧剤を減量することができ、ある一定の効果はあったと考えられる。

しかし死亡のリスクが高い疾患であり、集中的治療にもかかわらず救命には至らなかった。本邦にて成人で脾摘後重症感染症における劇症型肺炎球菌敗血症の報告例は散見されるが、成人の脾臓低形成もしくは無脾症における報告例は2例のみである^{17,18)}。海外でも成人における報告例は3例程度であった¹⁹⁻²¹⁾。それらの特徴は、健康な成人が高熱と消化器症状を初発症状として突然発症し、発症後は急速にショック状態となり、DICとなって非常にやい経過で死亡していることである。また初発の感染巣は認めないことも多く、本症例も同様の経過をたどっているといえる。

結 語

脾臓低形成に Invasive pneumococcal bacteremia

をきたした 1 例を経験した。非常に予後の悪い疾患であり、集中的治療にもかかわらずはやい経過で死亡した。脾臓低形成があらかじめ判明していれば、肺炎球菌ワクチンの投与にて今回の発症を予防できた可能性はあると考えられる。成人に感染巣不明の肺炎球菌敗血症が急速に発症した場合は、原因のひとつとして脾臓機能低下の存在も考える必要がある。

文献

- 1) Ward KM, Celebi JT, Gmyrek R, Grossman ME : Acute infectious purpura fulminans associated with asplenism or hyposplenism. *J Am Acad Dermatol* 47 : 493-496, 2002
- 2) Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 46 : 1-24, 1997
- 3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices : Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients : updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52 : 739-740, 2003
- 4) Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM : Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. *Medicina (B Aires)* 63 : 9-14, 2003
- 5) Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL : Severe bloodstream infections : a population-based assessment. *Crit Care Med* 32 : 992-997, 2004
- 6) Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR : Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 352 : 2082-2090, 2005
- 7) Twomey JJ : Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 132 : 562-565, 1973
- 8) Chi RC, Jackson LA, Neuzil KM : Characteristics and outcomes of older adults with community-acquired pneumococcal bacteremia. *J Am Geriatr Soc* 54 : 115-120, 2006
- 9) Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Baddour LM, Luna CM, Snyderman DR, Ip M, Ko WC, Chedid MB, Andremonet A, Klugman KP ; International Pneumococcal Study Group : An international prospective study of pneumococcal bacteremia : Correlation with in vitro resistance, antibiotics Administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 37 : 230-237, 2003
- 10) Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones : The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenism : practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 46 : 597-603, 2006
- 11) 沖永功太, 飯沼久恵 : 脾摘後敗血症 (脾摘後重症感染症). *救急医学* 27 : 1673-1677, 2003
- 12) 早川 仁, 渡辺正樹, 小浜浩介, 太良光利 : 脾摘 2 年後に劇症型肺炎球菌敗血症にて死亡した特発性血小板減少性紫斑病の 1 成人例. *内科* 90 : 971-974, 2002
- 13) Halbertsma FJ, Neeleman C, Weemaes CM, van Deuren M : The absent and vanishing spleen : congenital asplenia and hyposplenism-two case reports. *Acta Paediatr* 94 : 369-371, 2005
- 14) Schutze GE, Mason EO, Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, Tan TQ, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL : Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J* 21 : 278-282, 2002
- 15) Uriu K, Osajima A, Hiroshige K, Watanabe H, Aibara K, Inada Y, Segawa K, Anai H, Takagi I, Ito A, Kamochi M, Kaizu K : Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis* 39 : 937-947, 2002
- 16) 永井義夫, 福家智也, 本田 亘, 上古真里, 鹿野 勉, 紀田康雄, 松本裕則, 松田知之 : MRSA による敗血症性ショックに対しエンドトキシン吸着療法が著効した 1 例. *京都医学会雑誌* 52 : 167-170, 2005
- 17) 中西和雄, 渡辺俊光, 大塚 龍, 徳岡浩信, 安部 桂, 古谷敬三, 木村誉司 : 脾臓低形成による劇症型の肺炎球菌敗血症の 1 成人例. *JJAAM* 9 : 348-352, 1998
- 18) 元田みづえ, 山下秀一, 椎屋智美, 小川真司, 松下隆司 : 劇症型肺炎球菌感染症の 1 例. *内科* 86 : 825-827, 2000
- 19) Whitaker AN : Infection and the spleen : Association between hyposplenism, pneumococcal sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Med J Aust* 1 : 1213-1219, 1964
- 20) Bisno AL, Freeman JC : The syndrome of asplenia, pneumococcal sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Ann Intern Med* 72 : 389-393, 1970
- 21) Grant MD, Horowitz HI, Lorian V, Brodman HR : Waterhouse-Friderichsen syndrome induced by pneumococcal shock. *JAMA* 212 : 1373-1374, 1970