症例報告

迅速な治療開始で劇症化を防いだ脾摘後
遺伝性球状赤血球症の1例

大木 庸子¹⁾ 七野 浩之²⁾ 谷ヶ崎 博²⁾ 平井麻衣子²⁾
 下澤 克宜²⁾ 米沢 龍太²⁾ 加藤麻衣子²⁾ 宮下 理夫²⁾
 陳 基明²⁾

¹⁾ 日本大学医学部 6 年生エレクトیفコース

²⁾ 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

**A Successful Case of the Prevention of Overwhelming Postsplenectomy
Infection in a Girl with Hereditary Spherocytosis using
Immediate Antibiotic Treatment**

Yoko OKI¹⁾, Hiroyuki SHICHINO²⁾, Hiroshi YAGASAKI²⁾, Maiko HIRAI²⁾,
 Katsuyoshi SHIMOZAWA²⁾, Ryuta YONEZAWA²⁾, Maiko KATO²⁾,
 Michio MIYASHITA²⁾ and Motoaki CHIN²⁾

¹⁾ 6th-year student, Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

The spleen is an important part of the human immune system. After splenectomy, a patient can easily become infected and the symptoms can often be severe, which is known as overwhelming postsplenectomy infection (OPSI). We report a case of a girl who had two episodes of high fever twice following splenectomy. She was diagnosed with hereditary spherocytosis at forty days of age and underwent splenectomy when she was six years old. At both times, we assumed that she was infected with OPSI and immediately treated her with antibiotics. With the appropriate treatment, the symptoms did not worsen and she left hospital within a week. To prevent OPSI, it is necessary for the patient to understand the importance of prevention of infection, and prompt and appropriate treatment should be administered if the patient is suspected of having a bacterial infection.

Key words: splenectomy, overwhelming postsplenectomy infection, hereditary spherocytosis, prophylaxis, guideline

脾摘, 脾摘後劇症感染症, 遺伝性球状赤血球症, 予防, ガイドライン

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2013; 72 (4): 236–239)

要旨 脾臓は人間の免疫機構において重要な臓器である。脾摘後の感染症は重篤化することがあり、OPSIとして知られている。我々は遺伝性球状赤血球症で6歳時に脾摘を施行され、1年後に2回の高熱を呈した女児を経験した。OPSIを疑い即時に抗生剤治療を開始したところ、症状の悪化を認めることなく退院した。OPSI予防として、患者に感染予防の重要性の理解を促し、感染が疑われた際には適切な治療を迅速に行うことが重要である。

はじめに

脾臓は生体の感染防御にとり重要な臓器である。脾摘後の感染症の中には、脾摘後劇症感染症 (overwhelming postsplenectomy infection: OPSI) と呼ばれる急激な経過と高い致死率を特徴とするものがあり、脾摘患者に対しては感染予防策の施行と、感染徴候出現の際の迅速で適

切な治療が必要である¹⁻⁵⁾。今回我々は、脾摘1年後にみられた2度の感染症に対しOPSIを想定して積極的な治療介入を行い重症化を防ぐことができた1例を経験したので報告する。

I. 症 例

症 例: 8歳, 女児

診 断: 脾摘後遺伝性球状赤血球症

既往歴: 日齢1に早発黄疸を認め、日齢2にT.Bil 21.5 mg/dlとなり光線療法を受けた。日齢32で貧血(Hb 5.3 g/dl)を指摘され、鉄欠乏性貧血の診断で鉄剤の内服治療を受けたが改善しないため、日齢40に当科に紹介され入院した。精査でRBC $164 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 5.2 g/dl, Ht 14.2%, MCV 86.6 fl, MCHC 36.6%, Ret 176‰, Sanford法赤血球抵抗試験で最大抵抗0.44% (基準値: 0.32~0.34%), 最小抵抗0.60% (基準値: 0.42~0.44%)

Table 1 エピソード 1 検査結果

WBC	28,300 / μ l	T.Bil	1.4 mg/dl
Meta	0.5 %	AST	30 U/l
Band	10 %	ALT	20 U/l
Seg	78.5 %	LD	350 U/l
Eosino	0 %	UN	17.1 mg/dl
Baso	1 %	Cr	0.43 mg/dl
Mono	5.5 %	TP	7.5 mg/dl
Lympho	4.5 %	Na	133 mEq/l
RBC	518×10^4 / μ l	K	4.3 mEq/l
Hb	14.9 g/dl	Cl	95 mEq/l
Ht	41.6 %	IgG	1,138 mg/dl
Ret	25 %	IgA	190 mg/dl
Plt	72.1×10^4 / μ l	IgM	113 mg/dl
PT	13.4 sec	尿検査	
INR	1.15	pH	5.5
APTT	39.9 sec	比重	1.036
APTT 比	1.11	尿タンパク	1+
Fib	372 mg/dl	尿ケトン	2+
DD dimer	<1.0 μ g/ml	尿中 WBC	4
		尿赤血球沈渣	0 $\leq$ 1 /HF
CRP	4.31 mg/dl	尿白血球沈渣	5 $\leq$ 9 /HF

であり、末梢血塗抹標本で球状赤血球が認められたため、遺伝性球状赤血球症と診断された。溶血発作に対し生後 1 か月、2 か月時に輸血を施行され、4 歳 7 か月時には腹部エコーで胆石を認められている。5 歳 10 か月時にパルボウイルス B19 感染による無形性発作のため入院し、再び輸血を受けている。頻回溶血発作と胆石を認めることから、6 歳 0 か月時に脾摘および胆摘を施行した。脾摘後感染予防のために、術前の 5 歳 7 か月時に肺炎球菌多糖体 23 価ワクチン Pneumovax® と乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン ActHIB® を接種した。脾摘後は予防内服としてベンジルペニシリンベンザチン水和物 (PCG) を内服し、また発熱時の緊急内服用にテビペナムピボキシル (TBPM-PI) を処方されていた。

I-2. OPSI 様感染症エピソード 1

7 歳 4 か月 (脾摘後 1 年 4 か月)

主 訴：発熱、嘔吐

現病歴：入院 10 日前より咳嗽を認めていた。入院前日夕方から嘔吐を 3 回認め、入院当日朝には 38°C 台の発熱と下痢も出現したため外来を受診した。脾摘後の発熱のため OPSI を疑われ入院した。受診前には発熱時の緊急内服用の TBPM-PI の内服はしていなかった。

入院時身体所見：体温 38.0°C、心拍数 120/分、呼吸数 16/分、血圧 110/70 mmHg。意識清明。眼瞼結膜貧血なし、咽頭発赤なし、鼓膜発赤なし。心音整、雑音なし。呼吸音清。腹部平坦軟、腸雑音亢進、肝腫大なし、筋性防御なし。

検査所見：Table 1 に示す。白血球数は $28,300/\mu$ l と著明に増加し、白血球分画は Meta 0.5%、Band 10.0%、

Seg 78.5%、Eosino 0%、Baso 1.0%、Mono 5.5%、Lympho 4.5% と左方移動を認めた。CRP は 4.31 mg/dl と上昇していた。T.Bil 1.40 mg/dl、AST 30 U/l、ALT 20 U/l、LD 350 U/l、UN 17.1 mg/dl、Cr 0.43 mg/dl、尿タンパク (1+)、尿ケトン (2+)、尿中 WBC (2+)、尿赤血球沈渣 0-1 /LF、尿白血球沈渣 5-9 /HF であった。

胸部単純レントゲン写真：異常なし

腹部単純レントゲン写真：小腸と大腸に多数の二ボー像を認める。

入院後経過：入院時の精査の結果 OPSI と診断し、血液培養検査 1 セットを含む諸培養検査を施行した後その他の諸検査を並行しながらメロペナム (MEPM) 0.5 g を速やかに 1 回投与した。入院後はセフトジジム 100 mg/kg/日の投与を開始した。入院翌日には 36.8°C と解熱し、嘔吐等の諸症状も改善した。一週間抗生剤治療を継続し、入院 6 日目には WBC $8,900/\mu$ l (Band 16.0%、Seg 15.0%、Eosino 40.0%、Baso 0%、Mono 10.0%、Lympho 18.0%、At-Lympho 1.0%)、CRP 0.76 mg/dl と改善を認めた。培養では血液培養陰性、後鼻腔培養陰性、便培養陰性であったが、OPSI 様感染症と診断した。経過良好のため入院 8 日目に退院した。

I-3. OPSI 様感染症エピソード 2

7 歳 11 か月 (脾摘後 1 年 11 か月)

主 訴：発熱、咽頭痛

現病歴：入院 4 日前より寒気、咳嗽、鼻閉が出現した。入院 2 日前夕方より 38°C 台の発熱があったが、ピリナジンの内服で解熱していた。発熱時緊急内服用の TBPM-PI は内服していなかった。入院前日夕方に再び 39°C 台の発熱があり近医を受診した。扁桃炎の診断でセフカベンピボキシルを処方され内服したが症状が軽快しないため、入院当日に当院救急外来を受診した。OPSI を疑われ精査加療目的に入院した。

入院時身体所見：体温 37.7°C、心拍数 126/分、血圧 124/70 mmHg。全身状態良好。眼球結膜充血なし、鼓膜発赤なし、咽頭発赤あり、白苔なし。胸・腹部異常所見なし。左頸部リンパ節腫脹 1 cm 大を認める。皮疹なし。

検査所見：Table 2 に示す。白血球数は $16,700/\mu$ l と増加していた。夜間検査のため分画は不明である。CRP は 1.75 mg/dl であった。尿白血球沈渣は 30-49 /HF と増加していた。

胸部単純レントゲン写真：異常なし

入院後経過：OPSI と考え血液培養検査 1 セットを含む諸培養検査を施行した後その他の諸検査を並行しながら直ちに MEPM 55 mg/kg/日で加療を開始した。入院後 39.4°C まで上昇したが、入院翌日には 36°C 台に解熱し諸症状も改善した。入院 6 日目の血液検査で白血球、CRP ともに改善し、セフモプロドキシムプロキセチル内服に変更した。症状の再燃はなく、入院 7 日目に退院し

Table 2 エピソード 2 検査結果

WBC	16,700 / μ l	CRP	1.75 mg/dl
Meta	不測 %	T.Bil	0.51 mg/dl
Band	不測 %	AST	25 U/l
Seg	不測 %	ALT	15 U/l
Eosino	不測 %	LD	259 U/l
Baso	不測 %	UN	10.5 mg/dl
Mono	不測 %	Cr	0.47 mg/dl
Lympho	不測 %	TP	7.3 mg/dl
RBC	439 $\times 10^4$ / μ l	Na	138 mEq/l
Hb	12.4 g/dl	K	3.8 mEq/l
Ht	35.6 %	Cl	103 mEq/l
Plt	55.7 $\times 10^4$ / μ l		
尿検査			
PT	12.4 sec	pH	5.5
INR	1.04	比重	1.025
APTT	34.3 sec	尿タンパク	±
APTT 比	1.04	尿ケトン	+
Fib	343 mg/dl	尿中 WBC	3+
DD dimer	<1.0 μ g/ml	尿赤血球沈渣	0 $\pm$ 1 /HF
		尿白血球沈渣	30 $\pm$ 49 /HF

た。各種培養は、血液培養陰性、咽頭粘液培養陰性、後鼻腔培養陰性、尿培養 (MEPM 施行後) 陰性であったが、OPSI 様感染症と診断した。

II. 考 察

脾摘後に重篤な感染症が増加する可能性があることはすでに 1919 年 Morris と Bullock により指摘されていたが⁶⁾、1952 年に King と Schumacker により脾摘後の乳児 5 例が劇症敗血症に罹患したことが初めて報告された⁷⁾。以来同様の症例報告が相次ぎ、これらは 1969 年に Diamond により OPSI と命名され広く知られるようになった⁸⁾。OPSI は、突然の嘔気、嘔吐、腹痛、悪寒、発熱などの症状で始まり、数時間のうちにショックへ陥り、多くは 24～48 時間での急激な臨床経過をたどり致死的となる¹⁻⁵⁾。死亡率は 50～75%におよぶ。起病菌は肺炎球菌が最も頻度が高く、ついでインフルエンザ桿菌、大腸菌、髄膜炎菌、連鎖球菌などが報告され、またマラリアやヒストプラズマ、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルスといったウイルスを起病とする報告もある¹⁾。OPSI の原因として、脾摘により莢膜を有する細菌の濾過機能が消失すること、細菌特異的 IgM 産生が遅延減少すること、補体の低下、ヘルパー T 細胞機能の低下、抗体産生能の低下などが考えられている¹⁾。

脾摘後の OPSI 発生率と死亡率は脾摘全例においてはそれぞれ 2.9%と 1.5%と報告されている。しかし若年ほど発生率、死亡率ともに高くなることが知られており、15 歳以下では 4.4%と 2.2%であるが、5 歳未満で 10.4%と 4.5%、1 歳未満では 15.7%と 6.7%と報告されている⁹⁾。これらの結果から脾摘術は 5 歳以降に施行することが推奨されている¹⁰⁾。脾摘から OPSI 発症までの期間は大多

数は脾摘後数年以内とされるが、遅いものでは脾摘後 65 年と報告があり、小児期に脾摘をした後は成人となっても感染症に対し注意を要する^{1, 6)}。本症例は 6 歳での脾摘後 1 年 4 か月後と 1 年 11 か月後に OPSI 様感染症となった。両件で菌の同定はされなかったが、白血球高値、CRP 高値から細菌感染と考えられた。エピソード 1 では細菌性腸炎、エピソード 2 では尿路感染症が最も疑われるが、臨床的には脾摘後の敗血症すなわち OPSI と診断して治療を行い重症化を防ぐことができたと考えられる。

OPSI の治療では、発熱直後の迅速な受診と OPSI を想定した積極的な治療介入が重要であり、多臓器不全に至る前に敗血症として適切な集中治療を行う必要がある¹⁻⁵⁾。すなわち、十分量の抗菌薬を迅速に開始し、免疫グロブリン投与、ショック対応治療、ステロイドパルス療法、DIC 治療などを迅速に施行する。抗菌薬の選択は、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌の耐性パターンを考慮に入れた empiric therapy として広域抗菌薬の投与が推奨される。セフェム系抗菌薬に加えてバンコマイシンの併用も選択の対象となり、またカルバペネム系抗菌薬も積極的に選択する¹⁻⁵⁾。血液培養は必須で、髄膜炎が疑われる場合には髄液検査を行い、即座に抗菌薬を開始する。このような集中治療を、激しい臨床症状に進行する前の発症早期に速やかに開始できるかどうかが救命率を左右する。症状によっては、検査よりも抗菌薬の投与を優先することも必要である。本症例では受診後ただちに血液培養など諸検査を施行し、メロペネム、セフトジジムを迅速に投与し他の治療を必要とせず重症化を防ぐことができた。

近年、OPSI の発症は、感染予防策の広まりにより発生頻度が減少していると考えられている。欧米諸国で提唱されているガイドライン³⁻⁵⁾では、感染予防として、

脾摘をできるだけ 5 歳以降に行うこと、脾摘前の予防接種を行うこと、脾摘後の抗菌薬の予防内服と発熱時の緊急内服を行うこと、患者および家族の教育と啓蒙を継続することの 4 点を主要な項目として推奨している。脾摘後患者のフォローアップにおいて特に重要なのは後者 2 点である。

抗菌薬の予防内服に関して、イギリスのガイドラインではすべての小児脾摘患者にペニシリン V の数年間の内服を推奨している⁵⁾。本邦においてはベンジルペニシリンを 5 歳未満の児には少なくとも脾摘後 2 年間、もしくは 5 歳になるまでは予防内服を行った方がよいとする意見が多いが、コンプライアンスの低下など継続が難しいという問題点もある¹⁾。

脾摘後の患者に対しては、発熱時には常に OPSI を想定して迅速に治療を開始することが必要である。小児の発熱はほとんどがウイルスを起病とする感染症であるが、病初期に鑑別は不可能である。そのため、発熱や嘔

吐などの感染症状が現れた際には、医療機関に受診する前に、予防投与の抗菌薬を増量して緊急に内服したり、耐性菌を念頭に置いてあらかじめ処方されていた抗菌薬の緊急内服をしてから迅速に受診することが推奨される^{1-5, 11)}。OPSIによる感染は血中の細菌数が多く、抗菌薬内服後の受診でも起炎菌の同定には支障がないとされているため、感染症状が現れた時点で抗菌薬の緊急内服をためらわずに行うことが重症化を防ぐ手立てのひとつとなる。本症例ではOPSIに対する教育を受け、TBPM-PIの処方もされていたが、2回のエピソードとも来院前に抗菌薬の緊急内服はされていなかった。医療スタッフからの口頭での一方向だけの患者教育では、行動に結びつくほど十分に理解することが難しく、患者教育にさらに工夫が必要であると痛感している。

患者および家族の教育と啓蒙の継続が必要なのは、発症初期段階における抗菌薬の緊急内服と医療機関への迅速な受診と適切な検査投薬を受けることが、脾摘患者においてOPSIを防ぐ最も有効な手段であり、そのためには患者家族の理解が必須だからである。多くのガイドラインにおいても患者教育を繰り返し継続する必要性が指摘されている^{1-5, 11)}。OPSIの発症は脾摘後数年に多いとされるが、脾摘後長期経過してから発症した報告もあり、小児期での脾摘患者には長期に渡り注意を喚起していく必要がある。

文 献

- 1) 下澤克宜, 七野浩之. 小児血液疾患に対する脾摘後の感染予防. 小児外科, 2012; **44**: 1205-1210.
- 2) Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults—A clinically preventable disease. *World J gastroenterol* 2008; **14**: 176-179.
- 3) Woolley I, Leder K, Spelman D, et al. Postsplenectomy infection—strategies for prevention in general practice. *Australian family physician* 2010; **39**: 383-386.
- 4) Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clinical medicine* 2002; **2**: 440-443.
- 5) Lutwick LI. Infections in Asplenic Patients. Principle and Practice of Infectious Disease 7th ed. London: Churchill Livingstone 2009; 3865-3873.
- 6) Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg* 1919; **70**: 513-521.
- 7) King H, Shumacker HB: Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952; **136**: 239-242.
- 8) Diamond LK. Splenectomy in childhood and the hazard of overwhelming infection. *Pediatrics* 1969; **43**: 886-889.
- 9) Holdsworth RJ, Irving AD, et al. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991; **78**: 1031-1038.
- 10) 冲永功太, 飯沼久恵. 脾摘後重症感染症の救命に向けて. 日集中医誌, 2007; **14**: 262-265.
- 11) 大園秀一, 中川慎一郎, 稲田浩子, 他. 当科における遺伝性球状赤血球症 (HS) 12 例の検討 脾摘前後の臨床経過とその妥当性. 日小血会誌, 2003; **17**: 23-28.