

感染症四方山話(6):菌血症・敗血症-その2

Various Topics concerning Infectious Disease (6) bacteremia and sepsis - part 2 -

順天堂大学医学部 感染制御科学／細菌学／総合診療科学 准教授 菊池 賢

KEN KIKUCHI, MD, PhD.(Associate Professor)

*Department of Infection Control Science, Department of Bacteriology, Department of General Medicine,
Faculty of Medicine, Juntendo University*

感染症医には様々なタイプがおり、「好みの感染症」が微妙に異なる。尊敬する都立病院感染症科部長だったM先生(こんなことを書くと、ご本人が嫌がられるかも知れないので、下記のK先生同様、匿名にさせていただきます)は「腸管感染症」が大好きで、糞便の検査が来ると、嬉々としてご自分で検査をされ、顕微鏡を覗いて虫卵を探されていた。もう20年も前に研修でお世話になったが、その時に受けた先生の寄生虫感染症のレクチャーはとても印象に残っている。一般検査室で、様々な生標本やスライドを嬉しそうに、「この偏光顕微鏡像、美しいでしょう!」と提示して下さる。私もこの感覚がよくわかるので、「実に美しいです!」と応じていると、「そうですね。そうですね。」と更に、嬉しそうに話される。お互いに琴線に触れるところがあり、楽しみを共有できる、趣味仲間の会話のようであった。おそらく、興味の無い学生が来ると、とても寂しい顔をされるのだろう。

古くからの知り合いのK先生も熱帯病好きでは人後に落ちない。ちなみに、最近では寄生虫疾患とか熱帯病という言い方はせず、自嘲気味に"neglected tropical diseases"と呼ぶことが多いようだ。彼はウイルスや細菌、原虫などよりももう少し大きな生き物、例えば、蛆、サソリ、ムカデ、毒を持った魚、貝、はたまた毒蛇なんかが好きで、職場の本棚には医学書や文献に混じって様々なホルマリン漬けのこうした標本が「所狭し」と並べられ、訪れる者の目を楽しませてくれる。正確にはこれらによって被る疾患すべてが「感染症」ではないのだが、「医動物学」というくくりで感染症医が関与するケースが多い。真菌学者のM先生(前述のM先生とは別の方)のお部屋には凍結乾燥された昆虫類が強烈な自己主張をして鎮

座していた。「うーん。この乾燥ナナフシの緑が退色しない所が素晴らしいですね。」

そう、みんな「同じニオイ」がする。かくいう私も自分の専門のレンサ球菌の「色」「形」「臭」が気に入っている。こんなことを書いていると、読者の方は「感染症医はこういう人ばかりか」と思われるかも知れない。「その通り!」と言いたいが、残念ながら私を含め、こうした感染症医はむしろ少数派である。我々が普段、受けている感染症のコンサルテーションではこうした古典的感染症はむしろ珍しい。一般的な病院感染、common diseasesの方が圧倒的に多い。neglected tropical diseasesを多く経験できる感染症医は非常に限られてしまうのである。私も、感染性心内膜炎などの循環器系感染症は別として、普段診ている感染症は肺炎や耐性菌の菌血症など一般的なもののばかりである。ところが、時に、一般感染症医にもneglected tropical diseasesを念頭に置かねばならないことがある。わかりやすいのは「渡航歴」のある患者である。今回の「心に残る一症例:菌血症・敗血症-その2」はかような普段、見慣れない感染症を紹介してみたい。「他の医療機関では見逃されていた感染症を拾い上げる」感染症医として無上の喜びを読者の方と共有できれば幸いである。

症例¹⁾ 出版社に勤める35歳の女性が夜間に37℃後半の発熱を繰り返して近くのクリニックを受診した。ここでは「かぜ」と診断され、総合感冒薬や経口抗菌薬を投与されたが良くなりず、発熱は39℃を越えるようになり、別の病院に入院となった。ペニシリン系抗菌薬のpiperacillinが点滴投与されると、速やかに解熱し、退院したが、退

院したその日から再び39℃の発熱が出現し、同時に左手首、右膝関節痛を伴うようになった。この時点で私の初診外来に來られた。発熱はなかったが、右膝関節に運動制限があり、両足背に図1のような無痛性の五円玉大の紅斑を複数、認めた。この紅斑、関節痛は場所を変え、出現・消退を繰り返していた。このような紅斑は「結節性紅斑」といわれ、特定の感染症ではしばしばみられる所見である。一般検査では白血球減少(3140/ μ l, 好中球 64.0%, リンパ球 29.0%, 単球 6.4%, 好酸球 0.3%), CRP 0.13 mg/dl 以外に問題となる所見はなかった。胸腹部単純レントゲン写真では特記すべき所見がなかったが、腹部エコーで軽度の脾腫、腹部リンパ節腫大が認められた。



図1 初診時の足背紅斑

ここまでの情報では診断を絞り込むのは難しいであろう。感染症の診断は病歴聴取で大半が決まる。本症例のポイントは発症1ヶ月前にシリアに10日間旅行していたことだった。感染症は基本的に「風土病」である側面が強い。たとえ一般的な肺炎球菌や黄色ブドウ球菌であっても、北米、ヨーロッパ、オセアニア、日本ではその病原体自身や引き起こす感染症病態は微妙に異なる。「どこで罹患したか」は感染症診断の上で決定的な情報となりうる。本症例のように医療機関で精査を3週間以上受けても診断がつかなかった原因不明の発熱を「不明熱」と呼ぶ。中近東付近で起こる「不明熱」「結節性紅斑」で考えられる感染症(もちろん、この時点では「感染症」と決まった訳ではないが、少なくともpiperacillinが投与されている間は解熱していたことから、感染症が最も疑わしいと判断した)には何があるだろうか。

ライム病、レプトスピラ症、バルトネラ症、リケッチア感染、チフス、パラチフス、発疹チフス、恙虫病、マラリア、野兔病などと併せ、鑑別診断の筆頭に上がったのが「ブルセラ症」であった。悩んでいるうちに、答えは速やかに得られた。「外来受診時に採取した血液培養が陽性になりました」との連絡が検査室から来た。しかし、彼は続けて「でも、グラム染色をすると、とても変な菌なんです」と伝えてきた。これは自分で見るしかない。図2にその時の塗抹写真を示す。「何だ? これは?」それが第一印象であった。グラム陰性菌であることはわかるが、形状がよくわからない。球菌なのか桿菌なのか。小さすぎて判別出来ないのである。後で、これこそがこの菌の特徴「fine sand appearance」として知った。図3に血液寒天、TSI, LIM寒天での発育状態を示すように、生化学的性状もさした特徴がない。手っ取り早く、16S rRNA gene sequenceを行った。BLAST searchで出てきた菌名を見て、思わず息を呑んだ。「*Brucella melitensis*」だったのだ。2013年現在、*Brucella* 属に登録されてい

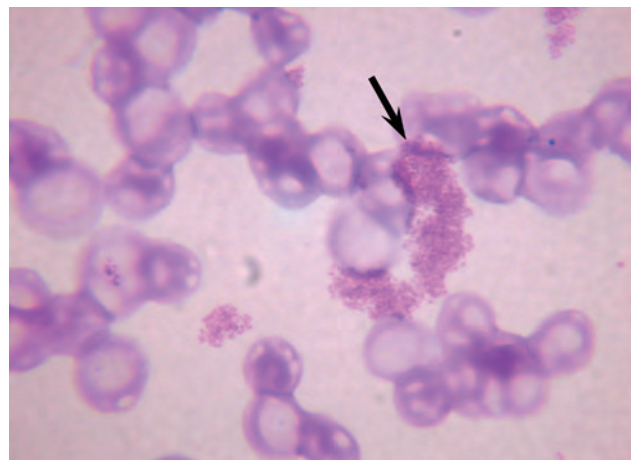
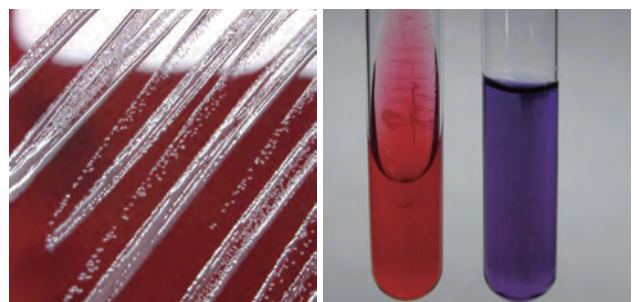


図2 血液培養塗抹鏡検結果



ヒツジ血液寒天培地
35℃72時間CO₂培養
コロニー形態

TSI/LIMの
試験結果
(共に微弱な発育を認める)

図3 コロニー形態と生化学的性状

表1 *Brucella* 菌種一覧

菌種	感染動物種	記載者	記載年	ヒトへの病原性
<i>B. melitensis</i>	ヤギ、ヒツジ、ラクダ	Bruce	1887	++++
<i>B. abortus</i>	ウシ、ラクダ、ヤク、スイギュウ	Bang	1887	++~+++
<i>B. suis</i>	ブタ、ウサギ、カリブー、トナカイ	Traum	1914	+
<i>B. canis</i>	イヌ	Carmichael	1968	+
<i>B. ovis</i>	ヒツジ	Van Drimmelen	1953	-
<i>B. neotomae</i>	desert woodrat	Stonner	1957	-
<i>B. pinnipediae</i>	アザラシ	Foster	2007	-
<i>B. ceti</i>	イルカ、クジラ、ネズミイルカ	Foster	2007	-
<i>B. microti</i>	ハタネズミ、アカキツネ	Scholz	2008	-
<i>B. inopinata</i>	カエル	Scholz	2010	+

る菌は表1に示すように10種ある^{2, 3)}。ヒトに感染するのは*B. melitensis*, *B. abortus*がほとんどで、まれに*B. suis*, *B. canis*の報告がある⁴⁾。本症例で分離された*B. melitensis*は*Brucella*各菌種の中で最も病原性が高い菌だった。2010年に新しく記載された*B. inopinata*は71歳女性の乳房異物感染症および敗血症患者から分離された菌で³⁾、自然界における宿主は不明だったが、2012年カエルから分離されることが明らかになった⁵⁾。ちなみ

に、*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae*の6菌種は遺伝的には単一菌種であることが明らかにされているが(通常のルールでは先に命名された*Brucella melitensis*の1菌種だけが存続し、他の菌名はsubspeciesないしbiovar.扱いになる)、感染宿主や病原性の違い、歴史的経緯を考慮して、それぞれの菌種は存続する裁定が下った(*Yersinia pestis*の存続と同様である)。生化学的にこれらを分類することは難しく、同定には図4のようなIS711の挿入部位の違いを調べる必要がある。図5に*Brucella*属共通PCR, *B. melitensis*種特異PCR, *B. abortus*特異PCRの結果を示す。

ブルセラ症は地中海沿岸、アラビア半島、インド、メキシコ、南米など、世界各地で年間50万人程の患者が発生し、その症例の大半は地中海周辺域で報告されている。図6に示すように、シリアは世界で最もブルセラ症の報告の多い国だったのだ⁴⁾。

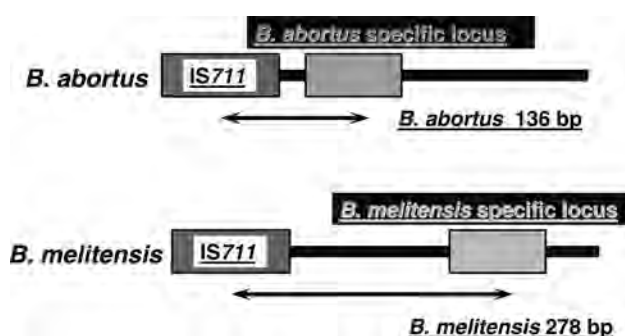


図4 IS711 elementsを用いた菌種特異PCR

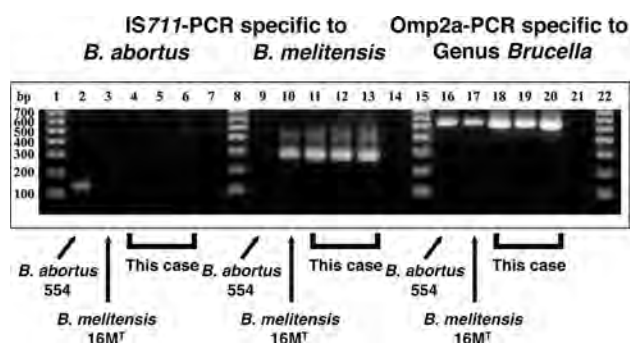
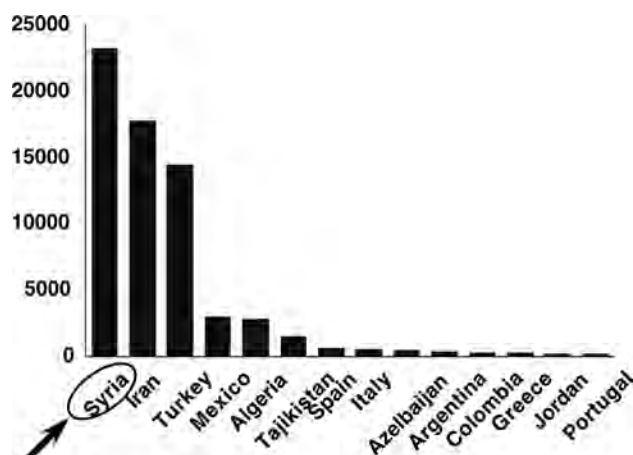
図5 PCRによるBrucella菌種同定結果
(IS711 elements-PCR and Omp2a-PCR)

図6 世界各国におけるブルセラ症発症件数(2003年)

ブルセラ症は紀元前450年、既にヒポクラテスにより記載されており、「マルタ熱」「地中海熱」「波状熱」「キプロス熱」など多種多様な名前と呼ばれている。感染ルートは主に経口感染で、菌に汚染された乳製品(生乳、ヨーグルト、チーズなど)の摂食が多く、生肉での感染は低いとされる⁴⁾。他に、家畜の屠殺や獣医師の診察などでの飛沫感染もある。本症例では非加熱乳製品の摂取は確認出来なかったが、「ケバブ」などの羊肉を喫食しており、感染源ではないかと考えられた。

*Brucella*はわずか10~100個の菌の接種で感染が起こる程感染性が強く、生物兵器に使用されることの危惧される菌種リストに入っている。微生物検査室での感染事故も報告されており、実は微生物検査技師は感染リスクの高い職種なのだ。幸い、検査技師や私も含め治療にあたった医師への二次感染は発生しなかった。

潜伏期は2-4週間、間歇的な発熱、関節痛、不快感、結節性紅斑、肝脾腫、リンパ節腫脹などで発症する。合併症として、関節炎、椎体炎、副睾丸炎、中枢神経感染、感染性心内膜炎などが知られており、特に心内膜炎は死亡の主因となっているため、注意が必要で、本症例でもその有無に細心の注意を払った。再発も稀ではなく、再発率は4%に上る⁴⁾。検査成績で相対的リンパ球増加、血小板減少、白血球減少、肝障害などが特徴で、血液培養の施行が診断の決め手になる。血清診断では、ワンポイントで160倍以上、ペア血清で4倍以上の抗体価(凝集価)上昇があればブルセラ症と診断される。本症例での初診時の血清抗体価は抗*B. abortus*抗体で160倍以上、抗*B. canis*抗体で320倍以上の高値を呈していた。*Brucella*は細胞内寄生菌なので、piperacillinのような細胞内に移行しない抗菌薬を使用した場合、血中で増殖している菌を殺すことは可能でも、細胞内に潜んだ菌を除去することはできない。このため、抗菌薬を中止すると、再び、発熱をきたしていたのだ。治療はgentamicinに加え、細胞内の菌にも作用するdoxycyclineを投与し、発熱、紅斑、関節痛などの諸症状は消失した。半年後まで外来でフォローし、感染性心内膜炎の発症、再発の恐れがないことを確認し、診療完了とした。

おわりに

今回提示した症例は、感染症を考える上で、その病歴聴取が如何に重要かを教えてくれる、格好の材料である。毎年、医学部や歯学部での授業に使用させてもらっているが、その真価にはいささかのゆるぎもない。「心に残る一例」であると同時に、感染症教育に大いに貢献してもらっている。一方、本症例の罹患地域と想定されるシリアは、ご存知のように今は大変な内乱状態にある。以前は「シリア」と聞くと、どこだか答えられない学生も大勢いたが、別の意味でその存在は遍く知れ渡った。時の流れを感じると同時に、かの国に平和的解決が早くもたらされることを願ってやまない。

参考文献

- 1) 菊池賢, 瀧村剛, 高瀬清美, 藤純一郎, 安並毅, 井戸田一朗, 平井由児, 朴春成, 山浦常, 戸塚恭一, 後藤亜江子, 鶴澤豊, 原田千絵, 齋藤洋, 高野加寿恵, 石崎正明, 佐藤周三. 病原微生物検出情報. 2005, 26(10), 273-274.
- 2) Ficht, T. Future Microbiol. 2010, 5(6), 859-866.
- 3) Scholz, H.C.; Nöckler, K.; Göllner, C.; Bahn, P.; Vergnaud, G.; Tomaso, H.; Al Dahouk, S.; Kämpfer, P.; Cloeckert, A.; Maquart, M.; Zygmunt, M.S.; Whatmore, A.M.; Pfeffer, M.; Huber, B.; Busse, H.J.; De, B.K. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 60, 2010, 801-808.
- 4) Pappas, G.; Akritidis, N.; Bosilkovski, M.; Tsianos, E. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 2325-2336.
- 5) Eisenberg, T.; Hamann, H.P.; Kaim, U.; Schlez, K.; Seeger, H.; Schauerte, N.; Melzer, F.; Tomaso, H.; Scholz, H.C.; Koylass, M.S.; Whatmore, A.M.; Zschöck, M. Appl. Environm. Microbiol. 2012, 78, 3753-3755.