

Case25-2005 :A 40-Year-Old Man with Prolonged Fever and Weight Loss

### 鑑別診断

#### 食品媒介性の感染症

経過から食品により媒介される感染症が疑われ、ウイルス、細菌、原虫と多岐にわたるが臨床的に鑑別することは困難なこともある。発熱が遷延し、いろいろと合併症が生じてきたことで疾患はかなり絞ることができ、複雑な臨床経過は細菌によるものと考えるのが自然である。米国では食物による感染症は *Yersinia*、*Salmonella*、*Campylobacter* の三種が中心となる。これら三者は回盲部の炎症や虫垂炎やその周囲の炎症を来たすが、炎症が進むとそれぞれは互いに臨床的に区別が難しくなる。

#### Salmonella 感染症

米国では *Yersinia* 感染症より圧倒的に高頻度である。*Salmonella enteritidis* が胃腸炎症状を引き起こし潜伏期 6 ~ 48 時間。*Salmonella typhi* による敗血症型の感染症である腸チフスまでさまざまな臨床経過を示す。腸チフスでは菌が胆嚢内などにのこり慢性化する。偽性虫垂炎と呼ばれる症状や、時に粘血便となり炎症性腸疾患を思わせる症状を呈する。初発症状から考えれば本症例の起炎菌と考えても矛盾はない。

#### Campylobacter 感染症

*Salmonella* と同様、米国では *Yersinia* 感染症より高頻度に見られる。下痢性疾患の内訳では *Salmonella* と *shigella* の総数より多数見られるとする報告もある。*Campylobacter jejuni* が多数を占め、潜伏期は長く 2 ~ 7 日。空腸から結腸までを障害し、血便が見られることもしばしばである。やはり偽性虫垂炎と呼ばれる症状を呈する。下痢の 1 ~ 3 週後にギランバレー症候群を来たすことがある。

#### Yersinia 感染症

頻度は他 2 者より少ないとされるが、感染後に虫垂、回腸終末、腸間膜リンパ節の炎症を来たす可能性が高い菌とされ潜伏期は数日。米国では虫垂炎の診断で摘出された虫垂の 9 % に *Yersinia enterocolitica* がみられたという報告があるが、真の原因であるかは不明。*Y. enterocolitica* は野生動物から食品を介して人間に感染し、侵襲性腸炎起炎菌で主に若年者に腸炎、回腸末端部炎、腸間膜リンパ節炎を引き起こす。*Y. pseudotuberculosis* は齧歯類に結核様病変を生じ、人間に感染することは *Y. enterocolitica* に比べてまれだが腸間膜リンパ節炎や回盲部の炎症を引き起こしやすいとされる。

いずれにしても体重の減少と右上腹部の圧迫感は通常の感染性下痢症と異なる経過であり、初感染後に他の問題が続発したことを示唆する。

#### 肝障害

体重減少と右上腹部圧迫感を伴う、肝胆道系酵素の異常、軽度の低アルブミン血症から何らかの肝障害を考える。

#### 急性肝炎

HBV と EBV 関連の検査結果は陰性である。HAV の検査は行っていないが、食物に接してから発症までの時間が短すぎる。

#### 自己免疫性肝炎

抗核抗体、抗平滑筋抗体 (型で陽性) を認めるが抗肝心ミクロゾーム抗体 (陽性は型。欧米に多い) は低く、肝生検も自己免疫性肝炎のほとんどが示す活動性肝炎の所見ではない。

#### 鉄の摂取過剰またはヘモクロマトーシス

*Yersinia* 感染症を重篤化することが知られている。*Yersinia* は宿主体内の鉄を利用し、その病原性を増強する。皮膚の色素沈着なく血清鉄と総鉄結合能が正常、CT で低吸収気味であり、肝生検でヘモジゲリン沈着ないことからヘモクロマトーシスは考えにくく、鉄を過剰に摂るような生活もしていない。

#### 化膿性肝膿瘍

ALT 優位のトランスアミナーゼ上昇、ALP が著明な高値に至り LDH も高く ESR も上昇が続いたことから炎症の継続が示唆され、病歴から肝機能障害を呈する下痢性疾患として鑑別の上位に挙げるべきだが、二度目に撮影された CT では肝では膿瘍形成や胆道閉鎖の所見が見られず、逆に回盲部の炎症所見が遷延していたことより、一時的に生じているとは考えにくい。

#### 血管原性の肝障害

CT の不均一な濃度の減少はびまん性的の変化と考えられ血管の変化によるものと矛盾しない。はっきりとした病理学的所見なく非特異的に炎症細胞の浸潤をみたこと、感染性下痢症のあとに肝障害が起こり、発熱が遷延していること、画像検査で血栓を認めることから、門脈が炎症部位と予想できる。

#### 門脈血栓症

前医での CT ですでに門脈に血栓が見られる。腫瘍性を来たす腫瘍として肝細胞癌と腎細胞癌も考慮してよいだろうが、腫瘍性の他に明らかな原発巣を認めるはずであるし、腸間膜静脈から門脈への進展という形式も合わない。問題は血栓をきたした原因である。

#### プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、AT 欠損症

入院時の検査で異常なく、またこれらによる血栓傾向では下肢深部静脈血栓や肺塞栓が多い。

初感染菌による血栓症

Salmonella、Campylobacter、Yersinia 感染症が直接の原因となり門脈に血栓を生じた報告はほとんどなく考えにくい。

嫌気性菌感染症

ある報告では虫垂炎 50 症例中 19 例に門脈血の菌血症がみられ、3 例が全身菌血症に至った。そして分離菌の大部分が *B.fragilis* と *E.coli* であった。虫垂炎は大腸憩室炎につく門脈炎のリスクであり、*B.fragilis* が高頻度で検出された報告があることも診断を支持する。また血栓性静脈炎が嫌気性菌による菌血症の 5~12% にみられたとされている。そのため、もっとも診断的に有用であると考えられる検査は血液培養を採ることであると考えられる。

## 臨床診断

門脈炎

Yersinia、Salmonella、Campylobacter のいずれかの感染症に関連した虫垂炎および回盲部炎に続発した *B.fragilis* 菌血症による門脈炎 (Dennis L. Kasper 医師の診断)

## 病理学的検討

前医施行の肝生検でもっとも注目すべき結果は、画像検査で完全閉塞をきたしていた門脈には病理学的変化が乏しかったことが挙げられる。門脈は浮腫性で、肝内胆管は反応性変化と思われる障害を受けていた。炎症細胞浸潤はまばらであるが、好中球の存在を認めた。これらの変化は完全に進行したものでなかったとしても、ある程度胆道閉塞症状の出現に寄与したと考えられた。門脈血栓が存在するときの以上の変化は、胆管周囲の静脈側副血行枝の拡大による肝外での胆道閉塞による、portal biliopathy と呼ばれる状態が引き起こした可能性も考えられる。

摘出された虫垂の検討では、粘膜に潰瘍化を認め、ヘモジデリン沈着と周囲の脂肪組織の壊死をとめない、急性、慢性両者の炎症性変化を認めた。壊死脂肪組織では血栓で詰まった静脈が存在し、門脈血栓症につながったと思われる。そして血液培養からは *B.fragilis* が検出された。

この症例では虫垂であったが、門脈炎は感染巣の流出静脈の血栓性静脈炎から始まり、次第に大きな血管を巻き込み進展することで門脈の敗血症性血栓性静脈炎につながったと考えられる。より大きな腸間膜静脈にも波及していれば稀とはいえ、死亡リスクの高い腸虚血をもたらした可能性もある。感染のある血栓が塞栓を起こせば肝膿瘍につながる。

このような患者の血液培養で高頻度に検出されるのは *E.coli* と *B.fragilis* である。虫垂炎そのものの起炎菌かどうかは論争が多いが、合併症発症には間違いなく関与しているという点についてはほぼ意見が統一されている。合併症のある虫垂炎の治療として *B.fragilis* を標的とした抗生剤を使うことで、術後の感染症による合併症を減らせるという報告もある。

## 治療と経過

このようなケースでは培養の結果が出るまで Bacteroides と食品媒介性の感染症それぞれに対する治療として metronidazole と quinolone を投与する。培養から Bacteroides が出なければ metronidazole は必要なくなる。抗凝固療法を必ず行うべきであるというエビデンスは確立していないが、血栓からの肝膿瘍発生予防を行うことで状態が改善することもある。多くの患者はヘパリン投与の有無にかかわらず抗生剤のみで治療効果が得られる。

本症例ではヘパリン静注による抗凝固療法が開始された。血液培養陽性の報告とともに cefepime と metronidazole を開始し、*B.fragilis* の検出と同時に levofloxacin と metronidazole の組み合わせに変更した。これにより速やかに解熱し、血液培養も陰性となった。心エコーで感染性心内膜炎の所見はなく、食道内視鏡で Grade 1 の静脈瘤が発見された。ヘパリンは終了し、経口でワーファリン開始された。患者は退院となり IgM 型抗カルジオリピン抗体の軽度上昇についてその後もフォローされている。凝固亢進状態の再発はない。退院 2 ヶ月半後の CT では図に示すように慢性の門脈圧亢進状態の所見が得られた。

今回の症例では最終の入院までに血液培養が行われていなかったが、これは二度目に患者を診た医師がリンパ種のような悪性疾患を念頭においてしまったことも一因と考えられる。

## 解剖学的診断

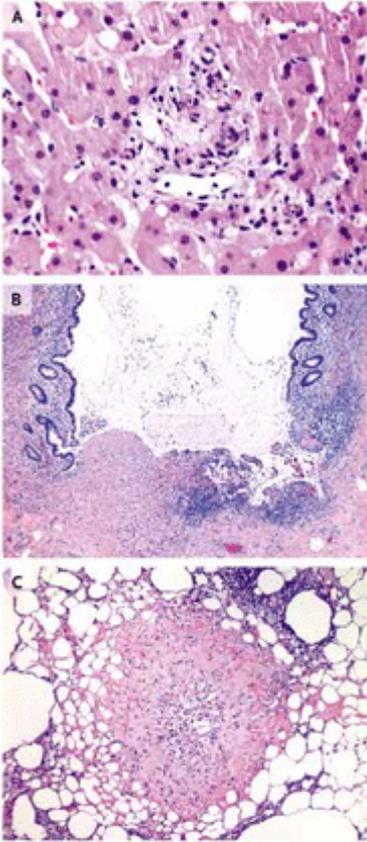
*B.fragilis* 感染に続発した門脈血栓症

## *B.fragilis* 感染症補足

動物の粘膜や皮膚のくぼみは酸素分圧が低いとされるが、好気性菌 (通性嫌気性細菌) の増殖による酸素消費で更なる低酸素分圧状態をもたらす。嫌気性菌の格好の増殖素地が作られる。また血流の遮断や組織の壊死は容易に嫌気的な環境を作る。

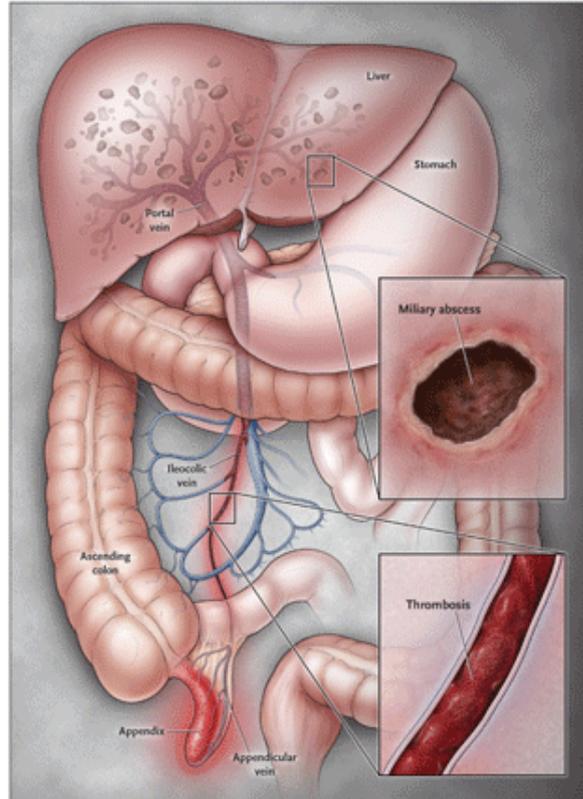
分離される嫌気性菌でもっとも重要な菌は無芽胞性嫌気性グラム陰性桿菌であり、多くの属があるが臨床的に同定可能なものの大部分は Fusobacterium Bacteroides Prevotella Porphyromonas の 4 属に含まれる。後 2 者は口腔内優勢菌で Bacteroides 属から独立したものである。狭義の Bacteroides 属菌である *B.fragilis* がヒトから最もよく分離され臨床的に重要である。

嫌気性菌は酸素の存在下では増殖できないとされるが、*B.fragilis* には筋肉中の酸素分圧に相当する 3% 以下であれば増殖できる株もあり、静脈血中の酸素分圧 (40mmHg 5%) にも耐えることができる。培養には選択培地を要し通常時間がかかる。良質の胆汁添加 Bacteroides 選択培地での 24 時間培養で 1mm 以上のコロニーを作る嫌気性グラム陰性桿菌は Bacteroides と考えてよい。



左図：肝臓と虫垂の組織像

- A) 肝生検にて浮腫性変化を起こした門脈を認める。肝内胆管の上皮は核の腫大や不整な配列を伴う反応性変化を示している。管上皮内に炎症細胞浸潤はほとんど見られない。
- B) 摘出虫垂の組織像。虫垂炎による斑状の潰瘍性変化を認める。
- C) 虫垂周囲の脂肪組織内の静脈組織像。疎な繊維組織で閉塞しており、器質化塞栓であることを示唆する。



右図：細菌感染症に続発した門脈内血栓症のシエーマ

虫垂感染は門脈系へ細菌の流出をもたらす。Bacteroides 属、特に *B. fragilis* は血栓症を起こしやすい特徴がある。



左図：退院2ヶ月半後の造影CT  
閉塞した門脈（矢印）周囲の側副血行路形成、尾状葉の肥大（矢印頭）を含む、慢性門脈圧亢進の所見を認める。