

症例報告

糖尿病性ケトアシドーシスに併発した 多臓器不全の治療中にムーコルと緑膿菌による 多発肝膿瘍, 胃蜂窩織炎, 横隔膜下膿瘍を合併した2歳児例

花澤 幸利¹⁾ 岡田 広¹⁾

要旨 生来健康な2歳女児。初発の糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)で入院し、入院2日目から多臓器不全が急速に進行し、静脈-動脈体外式膜型人工肺(VA-ECMO)や人工呼吸器などの集学的治療を要した。入院19日目に腹水の増加を認め、麻痺性イレウスおよび消化管出血をきたした。入院21日目に造影CTで多発肝膿瘍、胃蜂窩織炎、多量胸腹水を認めた。肝膿瘍・胸腹水のドレナージを行うも、血液、胸水、腹水、肝膿瘍の培養はすべて陰性であった。さらに腹部MRIで横隔膜下膿瘍の併発が判明した。入院51日目に腹腔鏡下膿瘍ドレナージ術を施行し、得られた検体を培養検査と同時に遺伝子解析にも提出した。培養検査に先行して遺伝子解析によりムーコル(*Rhizopus microsporus*)と緑膿菌が検出されたことから、入院58日目に抗菌薬をピペラシリンに変更し、抗真菌薬としてアムホテリシンBリポソーム製剤を開始した。1型糖尿病を背景に、DKA治療中に続発性の消化管ムーコル症・細菌感染症を発症したと考えられた。小児の初発DKAにムーコル症を合併した本症例は、本邦では報告例のない稀少な症例であり、起因菌同定に遺伝子解析などの検索が非常に有用であった。

はじめに

糖尿病は免疫機能の低下を引き起こし、さまざまな感染症に対する易感染性をもたらす¹⁾。一方、集中治療管理中の重症患者では、bacterial translocation (BT) や消化管潰瘍などの消化管合併症が高頻度に発生し、これらは患者予後に重大な影響を及ぼす²⁾。ムーコル症は、日和見型深在性真菌症の一つであり³⁾、糖尿病が強いリスクファク

ターとなることが特徴とされ、致死率が高く、早期診断と早期治療介入が望まれる^{4, 5)}。

本邦では小児の糖尿病を基礎疾患としたムーコル症の報告は存在せず、小児重症患者における発症リスクや臨床的特徴も十分に解明されていない。

今回、糖尿病性ケトアシドーシス(diabetic ketoacidosis: DKA)に続発した多臓器不全への集中治療管理中に、ムーコル(*Rhizopus microsporus*)と緑膿菌の混合感染による多発肝膿瘍、胃

Key words : ムーコル症, 多発肝膿瘍, 胃蜂窩織炎, 1型糖尿病, 糖尿病性ケトアシドーシス

1) 松戸市立総合医療センター小児医療センター小児科

連絡先: 花澤幸利 〒270-2296 松戸市千駄堀 993-1 松戸市立総合医療センター小児医療センター小児科

表 入院時血液検査

■血算		■生化学		■静脈血液ガス	
WBC	13,600/ μ L	AST	24 U/L	pH	6.961
RBC	427 万/ μ L	ALT	18 U/L	PCO ₂	13.1 mmHg
Hb	12.0 g/dL	LDH (IFCC) * ¹	255 U/L	PO ₂	162.2 mmHg
Ht	36.8%	CPK	62 U/L	HCO ₃	2.9 mEq/L
PLT	50.5 万/ μ L	T-Bil	0.72 mg/dL	B.E	-27.4 mEq/L
■凝固		Amy	39 U/L	Glu	456 mg/dL
		TP	6.1 g/dL	Lac	4.3 mmol/L
		Alb	4.1 g/dL	■血糖	482 mg/dL
		UN	26.2 mg/dL		
		Cre	0.27 mg/dL		
PT-INR	0.86	UA	11.0 mg/dL	HbA1c	12.1%
APTT	30 秒	Na	128 mEq/L	■尿定性・沈渣	
Fib	175 mg/dL	K	6.1 mEq/L		
D-dimer	3.7 μ g/mL	Cl	107 mEq/L		
		CRP	0.09 mg/dL		
		NH ₃	145 μ g/dL		
		BNP	157.2 pg/mL		
		抗 IA-2 抗体	6.7 U/mL		
		抗 GAD 抗体	<0.5 U/mL		
		抗インスリン抗体	<0.4 U/mL		
				比重	>1.030
				蛋白	3+
				糖	4+
				ケトン体	4+
				潜血	3+
				赤血球	5~9/HPF
				白血球	<1/HPF

*¹ International Federation Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

蜂窩織炎，横隔膜下膿瘍を合併した小児例を経験した。特に，消化管ムーコル症の小児例は本邦では報告例のない貴重な症例と考えられたためここに報告する。

I. 症 例

症例：2歳，女児

主訴：意識障害，DKA 疑い

既往歴：反復する感染症なし，成長障害なし，臍帯脱落遅延なし

家族歴：特記事項なし

内服歴：なし

アレルギー歴：食物，薬剤アレルギーなし

予防接種歴：年齢相応の予防接種は実施済みで，これまで副反応なし

現病歴：入院約1か月前から多飲・多尿あり，7日前に活気低下，4日前に呼吸様式の変化があり，近医を受診しアレルギー性鼻炎と診断され経過観察となった。入院当日に経口摂取不良，意識障害が出現し救急要請。前医でDKAが疑われ当院へ転院搬送された。

入院時現症：意識レベル GCS 4点 (E2 V1 M1)，体温 37.1℃，心拍数 170回/分，血圧 108/81 mmHg，呼吸数 50回/分，SpO₂ 98% (room air)。瞳孔は両側 3mm，対光反射迅速。胸部：呻吟，Kussmaul呼吸あり，肺雑音なし，心雑音なし。腹部：平坦，軟。四肢：末梢冷感あり，発疹なし

入院時血液検査所見 (表)：高度な代謝性アシデミア，血糖・HbA1c 高値，低ナトリウム血症，尿ケトン強陽性を認めた。後日，抗 IA-2 抗体の陽性が判明した。

入院後経過 (図 1)：重症 DKA と診断，PICU (pediatric intensive care unit：小児集中治療室) に入室し，治療を開始した。急速に多臓器不全が進行し入院2日目から静脈-動脈体外式膜型人工肺 (VA-ECMO) などの集学的治療を要した。また同時に肝逸脱酵素が上昇傾向となり，入院5日目をピークに AST 21,515 IU/L，ALT 5,437 IU/L，LDH 14,652 U/L と著明な肝機能障害を認めたが，その後次第に改善した。臓器障害の改善に伴い入院 7，12，13 日目にそれぞれ VA-ECMO，持

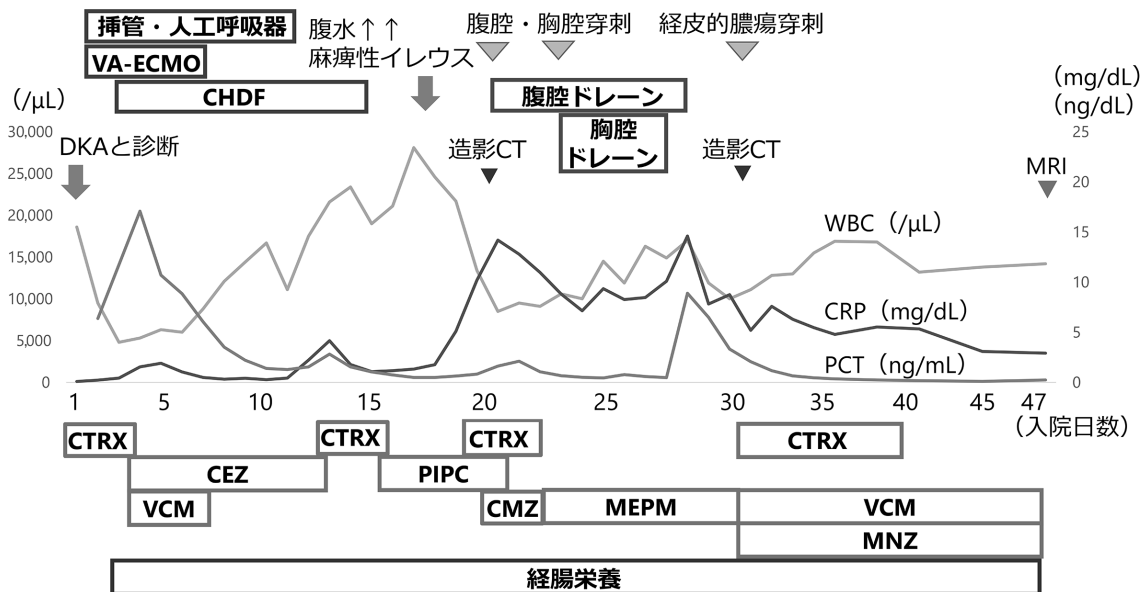


図1 入院後経過

VA-ECMO : veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, CHDF : continuous hemodiafiltration, DKA : diabetic ketoacidosis, WBC : white blood cell, CRP : C-reactive protein, PCT : procalcitonin, CTRX : ceftriaxone, CEZ : cefazolin, VCM : vancomycin, PIPC : piperacillin, CMZ : cefmetazole, MEPM : meropenem, MNZ : metronidazole

続的血液濾過透析, 人工呼吸器から離脱したが, 入院19日目に褐色胃残や腹水増加を認め, 消化管出血や麻痺性イレウスをきたした。入院21, 30日目の造影CT (図2a, b) で多発肝膿瘍, 胃蜂窩織炎を疑う所見も認め, メロペネムを開始した。入院21, 26, 30日目に提出した血液, 胸水, 腹水, 肝膿瘍の培養はすべて陰性であった。熱型や炎症反応が改善せず, セフトリアキソン, バンコマイシン, メトロニダゾールに変更したところ改善傾向を認め入院39日目にPICUを退室した。

その後, 熱型および呼吸状態が再び増悪し, 入院47日目の腹部MRI (図2c) で左横隔膜下膿瘍が判明したため, 入院51日目に腹腔鏡下膿瘍ドレナージ術を施行した。これまでの各種培養検査で起病菌同定に至っておらず, 重症な病態であり培養検査以外の手段による起病菌同定を期待し, 術中採取した検体の培養検査に加え遺伝子解析にも提出した。遺伝子解析の結果, ムーコル, 緑膿菌が検出され, 入院58日目からピペラシリン (PIPC) 150 mg/kg/日 とアムホテリシンBリポ

ソーム製剤 (L-AMB) 5 mg/kg/日 を開始した。後に判明した培養検査の結果でもムーコルと緑膿菌が検出され遺伝子解析の結果を裏づけるとともに, 緑膿菌はPIPCのほか, セフトジジム, セフェピム, メロペネムへの感受性を認めた。なお, 採取した検体から, MORA-Extract (極東製薬工業社) を用いてDNAを抽出した。これを鋳型として, 細菌, 真菌全般を増幅するそれぞれのプライマーでPCRを実施した。PCRはTaKaRa EX Taq Hot Start Version (タカラバイオ社) を使用した。さらに増幅産物の塩基配列をサンガー法で決定し, 塩基配列から細菌はEzBioCloudデータベース, 真菌はMYCOBANKデータベースにより菌種を推定した。

その後, 手術検体の病理検査 (図3) でも, 胃壁の壊死組織への侵襲性の糸状菌と細菌の混合感染所見を認めた。PIPC, L-AMB開始から全身状態は徐々に改善傾向となったが, 白血球増多の増悪やCRPの改善傾向に乏しくなったため, 入院64日目にL-AMBを10 mg/kg/日 に増量し, 画像

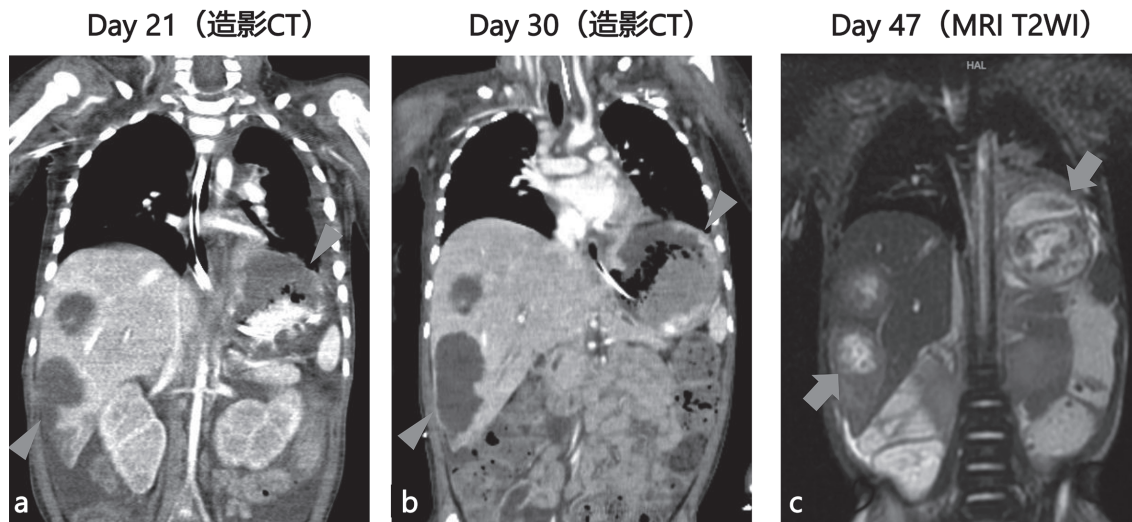


図2 造影CTと腹部MRI検査

Day21, 30の造影CT検査(a, b)では肝両葉の境界明瞭な膿瘍形成と胃穹窿部壁の浮腫状肥厚性変化, 造影効果低下, 微細な気腫所見(矢尻)を認めた。Day47の腹部MRI検査(c)では多発肝膿瘍に加えて横隔膜下の膿瘍形成(矢印)を認めた。

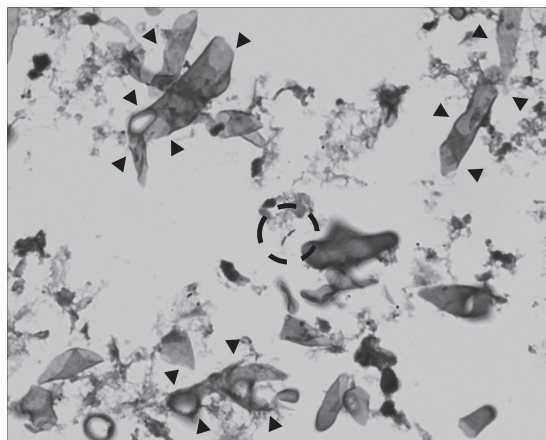


図3 病理所見 (Giemsa 染色, ×400)

術中検体からGram陰性桿菌(破線枠)と真菌(矢尻)の混合感染所見を認めた。

所見でも膿瘍腔は縮小傾向となった。炎症反応や画像所見で病勢評価を継続し、入院178日目にPIPC, L-AMBともに投与を終了した。治療期間は約4か月間であった。

DKAに多臓器不全や重症感染を併発した原因として、何らかの背景疾患の可能性を考え、免疫異常症の可能性を考慮し行った遺伝子検査で

ORAI1 遺伝子の多型を認めたが、病的意義は不明であった。既知の免疫異常症の診断には至らなかったが経過から高い感染リスクが示唆されると判断し、免疫不全症に準じてST合剤5 mg/kg/日とイトラコナゾール5 mg/kg/日の予防内服を開始した。内服調整や血糖コントロールを行い入院234日目に退院した。

II. 考 察

今回、DKAに続発した多臓器不全への集中治療管理中に、ムーコルと緑膿菌の混合感染による多発肝膿瘍、胃蜂窩織炎、横隔膜下膿瘍を発症した小児例を経験した。

ムーコル症は接合菌症とも呼ばれ、真菌による日和見型深在性真菌症である。原因真菌は自然界に広く分布していて複数の属と種が知られており、*Rhizopus* 属、*Mucor* 属、*Rhizomucor* 属、*Cunninghamella* 属、*Lichtheimia* 属などである⁴⁾。なかでも*Rhizopus* 属は全ムーコル症の約半数を占め、最も頻度の高い原因菌とされ⁵⁾、本症例でも*Rhizopus microsporus* が検出された。ムーコル症のリスクファクターは、コントロール不良の糖尿病、長期間の好中球減少、ステロイド投与、リン

パ球減少や骨髄移植などがあり⁴⁾、糖尿病が強いリスクファクターであることが特徴である^{4~6)}。DKAを発症するような血糖コントロール不良例では、免疫応答の破綻をきたすことに加え¹⁾、ケトアシドーシスにより遊離鉄イオンが増加することでムーコルの発育を促進するとされる⁷⁾。本症例は初発DKAが先行しており、ムーコル症の発症リスクは高い状況であった。国外では小児糖尿病患者の初発DKAに続発したムーコル症の報告が散見され、消化管ムーコル症の報告もある⁸⁾。小児の初発DKAに合併したムーコル症の報告は複数存在するが、本症例のように多臓器不全を伴った症例は極めて稀である⁸⁾。また、糖尿病患者におけるムーコル症については、多くが成人糖尿病患者を主対象としたデータが中心であり、本症例は本邦において初めての、初発DKAに伴う重篤な多臓器不全および消化管ムーコル症の小児例と考える。

ムーコル症の病型は、肺型、鼻脳型、消化管型、皮膚型、播種型とあるが、主な感染経路は経気道感染であり、糖尿病や白血病などの免疫不全患者では鼻脳型が多い³⁾。消化管型ムーコル症は最も稀な型であり、ムーコル症全体のわずか7%とされ、そのなかでも最も頻度の高い感染部位は胃(57.5%)で、次いで結腸(32.3%)、回腸(6.9%)との報告がある⁹⁾。集中治療管理中の重症患者では、ショックや敗血症による血流低下や全身性の炎症により、消化管の粘膜バリア機能が破綻しやすく¹⁰⁾、BTや消化管潰瘍を発症しやすい上に感染リスクも高める^{10,11)}。BTや消化管潰瘍による消化管ムーコル症の発症に関連を示唆する報告もあり¹²⁾、集中治療管理中であった本症例は稀ながらも、そのリスクが高い状況であったと考えられる。ムーコル症のなかでも消化管ムーコル症は比較的稀ながら死亡率は40~85%と高いとされるが^{4,5,13)}、ムーコル症の診断のために実用化された血清診断はない¹⁴⁾。確定診断には病理組織学的検査および培養検査など細菌学的検査が必要であるが、適切な検体採取が困難なため培養陽性率は低い¹⁴⁾。本症例では、培養に先立って遺伝子解析でムーコル症の診断を疑えたことが早期治療に結びつき、良好な予後が得られたと考える。

ムーコル症の治療は、抗真菌薬投与、外科的切除、基礎疾患の管理の3つが基本である。抗真菌薬ではポリエン系のアムホテリシンB (AMPH-B)、またはL-AMBが第一選択である^{3,4)}。国内で承認されている初期投与量は5 mg/kg/日であるが海外のガイドラインでは、重症例・難治例に対しては10 mg/kg/日の投与が推奨されている^{4,15)}。本症例では、L-AMBを5 mg/kg/日で開始し、その経過中に白血球増多の増悪やCRPの改善傾向に乏しくなったことから治療効果不十分と判断し、10 mg/kg/日に増量したことで全身状態および検査データの改善を得ることができた。ムーコル症は急速に進行し組織破壊性が強い¹⁶⁾ため、抗真菌薬治療に並行して可能な限り早期に外科的切除を行うことが推奨されており^{4,13,15)}、本症例でも、外科的ドレナージが病勢の改善および診断に大きく寄与した。

胃蜂窩織炎は胃壁に生じる稀な細菌感染症であり、経過によっては致死的となりうる疾患である¹⁶⁾。原因は大きく分けて、胃粘膜の損傷から細菌が侵入し発症する原発性、近接臓器や他臓器の感染巣から血行性やリンパ行性に波及する続発性、成因不明の特発性、の3つに分類され¹⁶⁾、リスクファクターは、免疫不全、慢性胃炎などによる胃粘膜障害、消化性潰瘍、内視鏡治療、胃癌、栄養失調、胃酸分泌抑制薬など多岐にわたる¹⁶⁾。起病菌は*Streptococcus*属が最多(68%)、次いで*Enterobacter*属、*Escherichia coli*が多いとされる¹⁶⁾。本症例ではムーコル、緑膿菌の重複感染と非典型例であり、起病菌の想定は困難であった。

本症例における胃蜂窩織炎、多発肝膿瘍、横隔膜下膿瘍の発症機序としては二つの可能性が考えられる。一つ目は、成人糖尿病患者での報告にあるように¹⁷⁾、BTにより多発肝膿瘍を発症し、続発性に胃蜂窩織炎や横隔膜下膿瘍を発症した可能性である。本症例では麻痺性イレウスを併発しており、血糖コントロール不良による宿主免疫能の低下や低栄養状態に加え麻痺性イレウスによる腸管運動の低下といったBTのリスクファクターが複数存在しており、関与が示唆される。二つ目は、DKAと多臓器不全の治療中に生じた消化管潰瘍あるいは穿孔により原発性に胃蜂窩織炎を発

症し、そこから横隔膜下膿瘍や多発肝膿瘍に進んだ可能性である。どちらの機序か、あるいは偶発的に同時に発症したのかの確定は困難である。

本症例では当初起因菌の同定が困難であり治療選択に難渋したが、腹腔鏡下膿瘍ドレナージ術の際の検体を用いた遺伝子解析等により、ムーコルおよび緑膿菌が検出された。これらの結果から真菌と細菌の重複感染を早期診断でき、速やかな治療介入につなげることができた。本症例のような複雑あるいは稀な病態では、従来の培養検査に加え遺伝子解析などの併用により、起因菌同定の可能性を高める工夫が重要と考える。

また、本症例の重症かつ稀な経過から、何らかの免疫異常症の存在を疑い行った網羅的遺伝子解析で *ORAI1* 遺伝子の多型が検出されたが、病的意義は不明であり、今後のさらなる解析や症例の集積が必要である。

結 語

1型糖尿病を基礎疾患とする小児の初発DKAの治療中に、多臓器不全に加えムーコルと緑膿菌とによる多発肝膿瘍、胃蜂窩織炎、横隔膜下膿瘍を合併した非常に稀な1例を経験した。糖尿病患者や集中治療中に消化管合併症を認める患者において、DKAの経過中に、他臓器の障害や消化管合併症を認める場合には、こうした合併病態の併発に留意する必要がある。遺伝子解析による迅速な病原体の推定が早期治療介入に有用であった。

本症例の発表に際して、ご家族から同意を得ている。

日本小児感染症学会に定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞

本症例の遺伝子解析をご担当いただきました千葉大学真菌医学研究センター大楠美佐子先生、網羅的遺伝子解析をご担当いただきました東京科学大学小児科金兼弘和先生、高澤啓先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第56回日本小児感染症学会総

会・学術集会（2024年11月、長崎）で発表した。

文 献

- 1) Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, et al : Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. *Diabetologia* 67 : 1168-1180, 2024
- 2) Blaser AR, Preiser JC, Fruhwald S, et al : Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: a systematic scoping review and research agenda proposed by the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care* 24 : 224, 2020
- 3) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会（編）：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 小児領域改訂版。協和企画、東京、2014
- 4) Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al : Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 19 : E405-E421, 2019
- 5) Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al : The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* 25 : 26-34, 2019
- 6) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al : Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41 : 634-653, 2005
- 7) Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, et al : Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 54 (Suppl 1) : S16-22, 2012
- 8) Modarelli R, Brown L, Boyd J, et al : Severe multiple organ failure as a consequence of diabetic ketoacidosis in an adolescent with new-onset type 1 diabetes: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 11 : 2050313X231190004, 2023
- 9) Lo OSH, Law WL : Ileocolonic mucormycosis in adult immunocompromised patients: a surgeon's perspective. *World J Gastroenterol* 16 : 1165-1170, 2010
- 10) Potruch A, Schwartz A, Ilan Y : The role of bac-

- terial translocation in sepsis: a new target for therapy. *Ther Adv Gastroenterol* 15 : 17562848221094214, 2022
- 11) Jung CY, Bae JM : Pathophysiology and protective approaches of gut injury in critical illness. *Yeungnam Univ J Med* 38 : 27-33, 2021
- 12) Totadri S, Sundersingh S, Natarajan R, et al : Gastrointestinal mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia: An uncommon but ominous complication. *Indian J Cance* 55 : 304-305, 2018
- 13) Didehdar M, Chegini Z, Moradabadi A, et al : Gastrointestinal mucormycosis: A periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microb Pathog* 163 : 105388, 2022
- 14) 村山そう明 : ムーコル症診断のピットフォール. *検査と技術* 43 : 724-728, 2015
- 15) Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, et al : Therapy of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 4 : 90, 2018
- 16) Yang H, Yan Z, Chen J, et al : Diagnosis and treatment of acute phlegmonous gastritis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 97 : e0629, 2018
- 17) 小林由佳, 妹尾高宏, 長谷川剛二, 他 : 肝膿瘍, 細菌性腹膜炎, 膿胸の発症機序として bacterial translocation の関与が考えられた糖尿病患者の 1 例. *糖尿病* 47 : 297-301, 2004

A case of invasive mucormycosis and bacterial infection with multiple liver abscesses, gastric phlegmon, and subphrenic abscess complicating diabetic ketoacidosis in a 2-year-old child

Yukitoshi HANAZAWA¹⁾, Hiroshi OKADA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Children's Medical Center, Matsudo City General Hospital*

A previously healthy 2-year-old girl was hospitalized for new-onset diabetic ketoacidosis (DKA) . From hospital day 2, she developed rapidly progressive multiple organ failure requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) and mechanical ventilation. On day 19, increasing ascites were noted, accompanied by paralytic ileus and gastrointestinal bleeding. Contrast-enhanced computed tomography on day 21 showed multiple liver abscesses, phlegmonous gastritis, and large amounts of pleural and peritoneal effusions. Blood cultures, pleural fluid, ascites, and liver aspirates were all negative. Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) subsequently revealed subphrenic abscess. Laparoscopic abscess drainage was performed on day 51, and specimens were analyzed concurrently using conventional culture and molecular testing. *Rhizopus microsporus* (order Mucorales) and *Pseudomonas aeruginosa* were identified by molecular analysis, prior to conventional culture, and on day 58, the antimicrobial agent was changed to piperacillin, and liposomal amphotericin B was started as an antifungal agent. It was speculated that the patient had developed secondary gastrointestinal mucormycosis, due to *Rhizopus microsporus* with concomitant bacterial infection during DKA treatment, against the background of type 1 diabetes. Children developing mucormycosis during new-onset DKA is rare and, to the authors' knowledge, has not been reported in Japan. Identification of causative bacteria using genetic analysis was very useful.

Key words : mucormycosis, multiple liver abscesses, gastric phlegmon, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis

(受付 : 2025 年 11 月 22 日, 受理 : 2026 年 2 月 15 日, 受付 No.1128)