

原著

抗菌薬投与により治癒し得た再発性肝膿瘍を
合併した慢性肉芽腫症の一例星野 顕 宏¹⁾ 金 兼 弘 和¹⁾ 西 田 直 徳¹⁾
野 村 恵 子¹⁾ 大 賀 正 一²⁾ 宮 脇 利 男¹⁾

要旨 症例は慢性肉芽腫症 (p22^{phox}欠損) の男児である。10 歳時と 14 歳時に化膿性肝膿瘍に罹患した。外科的治療の有効性が報告されているが、手術による合併症の危険性が高いと判断して抗菌薬と低用量のプレドニゾロンを長期間投与して内科的に治療し得た。抗菌薬の適切な投与期間、炎症の慢性化や肉芽腫形成に対する管理方法などの課題もあるが、内科的治療も有効な手段となる可能性がある。

はじめに

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease : CGD) は食細胞機能異常による易感染性や肉芽腫形成を呈する原発性免疫不全症である¹⁾。肝膿瘍の合併はまれではなく、外科的治療の有効性が報告されている²⁾。しかし、手術の侵襲性が高い、手術に伴う合併症が危惧される、CGD に対する外科医の経験が乏しいなどの問題があるため、必ずしも全例が外科的治療を行うわけではない。CGD は原発性免疫不全症のなかでは比較的頻度が高いが、肝膿瘍の内科的治療に関する報告は少ない。今回、肝膿瘍を反復した CGD の一例を経験した。基礎疾患に CGD がある場合には通常肝膿瘍と管理が異なるが、難渋しながらも内科的に治療し得たため報告する。

1. 症 例

症例は男児で、反復性細菌感染症を契機に生後

5 カ月時に CGD (p22^{phox}欠損) と診断された。カンジダ肺炎、侵襲性肺アスペルギルス症、化膿性リンパ節炎などの罹患歴がある。ST 合剤、イトラコナゾールの予防投与を行っている。成長ホルモン分泌不全性低身長症を合併し、12 歳時から成長ホルモン補充療法を施行している。家族歴に特記事項はない。

1. 1 回目の肝膿瘍経過 (10 歳時)

主訴：発熱。

現病歴：入院の 14 日前から 37°C 台の発熱と膿痂疹を認め、前医でセフカペンピボキシルを処方されて経過観察されていた。膿痂疹は改善したものの血液検査で炎症反応を認め、当院へ紹介された。感染巣が明らかでなかったため胸腹部 CT 検査を施行し、肝膿瘍が疑われたため緊急入院した。

入院時現症：身長 124.0 cm (-2.5 SD)、体重 24.9 kg (-1.3 SD)、体温 37.2°C、血圧 90/50 mmHg、脈拍数 82 回/分、呼吸数 16 回/分。胸部所見に異常は認めなかった。腹部は平坦で軟であ

Key words：慢性肉芽腫症、化膿性肝膿瘍、内科的治療

- 1) 富山大学医学部小児科
〔〒930-0194 富山市杉谷 2630〕
- 2) 九州大学大学院成長発達医学

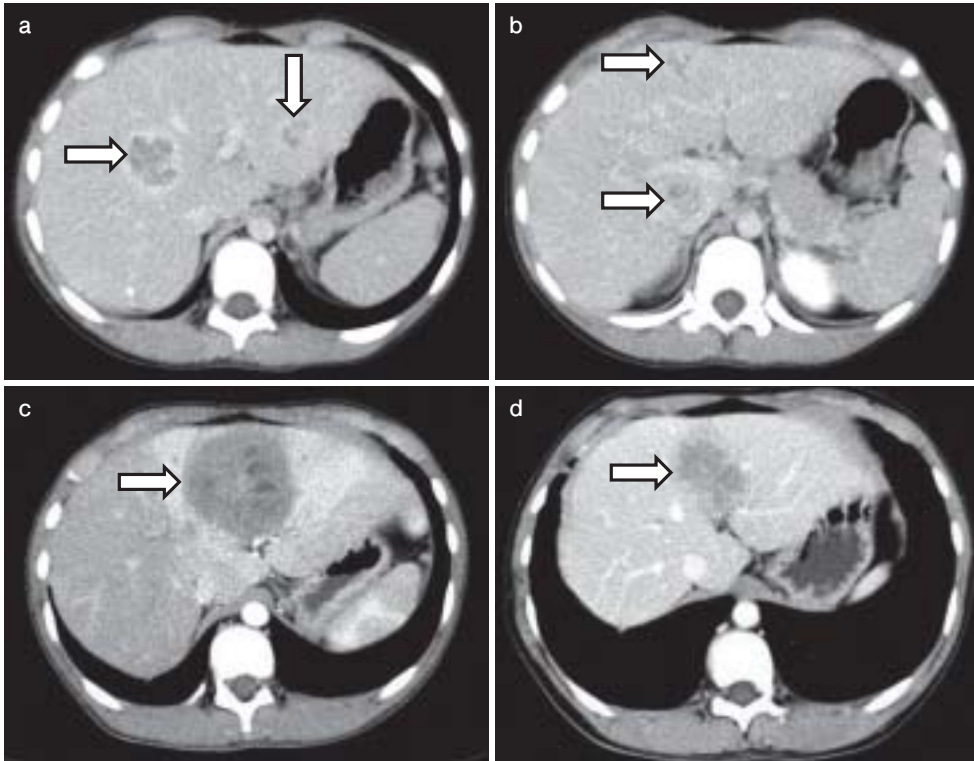


図 1 腹部造影 CT 検査

- a, b: 1 回目の入院時. 肝臓 S1, S2, S4, S8 領域に辺縁に造影効果を伴う直径 1~3 cm の低吸収域を多数認める (矢印). 内部は不均一に造影効果を伴っている.
- c: 2 回目の入院時. 肝臓 S4 領域に辺縁に造影効果を伴う直径 6.5 cm の腫瘤を認める (矢印). 内部は不均一に造影効果を伴い, 多房性嚢胞性である.
- d: 入院 137 日目. 腫瘤は直径 3 cm に縮小している (矢印).

り, 肝脾を触知しなかった. 表在リンパ節の腫大や皮疹を認めなかった.

入院時検査所見: 血液検査で白血球数 10,160/ μ l, 好中球 49.0%, 血沈 127 mm/h, CRP 10.7 mg/dl と強い炎症反応を認めたが, 肝胆道系酵素を含めてその他に異常を認めなかった. β -D グルカンは陰性であった. CT 検査で肝臓内に多発する直径 1~3 cm の腫瘤を認めた (図 1 a, b). 血液培養は陰性であった.

入院後経過: 肝膿瘍が多発性であることから外科的治療は困難と判断して, 抗菌薬投与による内科的治療を行う方針とした. セフトリアキソン, スルバクタムアンピシリン (SBT/ABPC) の投与で発熱や炎症反応の改善を認めず, メロペメム (MEPM) とアミカシンを投与して解熱した. し

かし画像検査上は腫瘤の拡大を認め, 入院 36 日目にエコーガイド下で針穿刺を施行したが, 細菌培養は陰性であった. 炎症の鎮静と肉芽形成の抑制を目的としてプレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/日を併用したところ, 腫瘤は縮小した. PSL は漸減しながら計 122 日間投与した. 入院 121 日目に施行した FDG-PET 検査では肝臓内に集積を認め, MEPM の長期間投与 (計 181 日) を行い入院 224 日目に退院した. 退院時の腹部 CT 検査では肝臓 S8 領域に直径 1 cm の腫瘤の残存を認めたが, 退院後 3 カ月での腹部 CT 検査で消失を確認した.

2. 2 回目の肝膿瘍経過 (14 歳時)

主訴: 発熱.

現病歴: 入院当日の朝から全身倦怠感が出現し

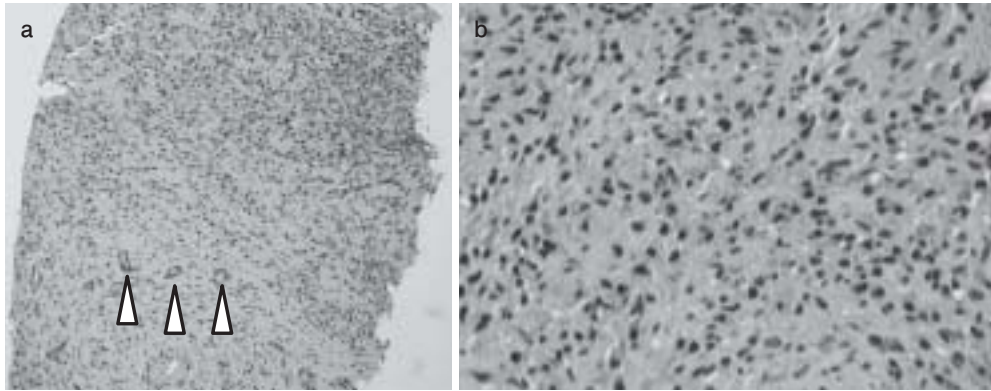


図 2 肝生検の病理組織検査

a: HE 染色弱拡大, b: HE 染色強拡大

肝実質は認めず, リンパ球を主体とした細胞浸潤を高度に認める. 一部に線維化や偽胆管の増生 (矢頭) があり, 菌体は認めない.

た. 夕方から 38°C 台の発熱が出現したため当院外来を受診し, 血液検査で炎症反応を認めた. 感染巣が明らかでなかったため胸腹部 CT 検査を施行し, 肝膿瘍が疑われ, 緊急入院した.

入院時現症: 身長 149.0 cm (−2.5 SD), 体重 40.2 kg (−1.5 SD), 体温 38.6°C, 血圧 116/68 mmHg, 脈拍数 100 回/分, 呼吸数 20 回/分. 胸部所見に異常は認めなかった. 腹部は平坦で軟であり, 肝脾を触知しなかった. 表在リンパ節の腫大や皮疹を認めなかった.

入院時検査所見: 血液検査で白血球数 10,500/ μ l, 好中球 62.4%, 血沈 92 mm/h, CRP 8.46 mg/dl と強い炎症反応を認めたが, 肝胆道系酵素を含めてその他に異常を認めなかった. β -D グルカンは陰性であった. CT 検査で肝臓 S4 領域に内部不均一な直径 6.5 cm の腫瘤を認めた (図 1 c). 血液培養は陰性であった.

入院後経過: 腫瘤と血管が隣接していたことから外科的治療は危険性が高いと判断して, まずは抗菌薬投与による内科的治療を行う方針とした. SBT/ABPC, MEPM, セフォゾプランを投与したが解熱せず, 入院 13 日目に全身麻酔下で超音波ガイド下にドレナージを試みた. しかし, 腫瘤は固い隔壁を形成しておりドレーンの留置は不可能であった. 腫瘤を穿刺して得られた検体からグラム陽性球菌を認めたが, 増殖不良のため原因菌の特定はできなかった. しかし, 細菌のリボソーム

RNA の PCR 検査で *Staphylococcus aureus* と特定された. 臨床経過から MRSA も否定できなかったためバンコマイシン (VCM) を投与し, 炎症の鎮静と肉芽形成の抑制を目的として PSL を併用した (1 mg/kg/日を漸減しながら計 107 日間). その後解熱し, 腫瘤の大きさは縮小したが, 入院 123 日目の FDG-PET 検査では同部位に集積を認めた. VCM の長期間投与 (計 113 日間) でも腫瘤は直径 3 cm で大きさに変化はなく (図 1 d), VCM を中止しても発熱や腫瘤の増大は認めなかった. 入院 180 日目に腫瘤の生検を施行し, リンパ球を主体とした細胞浸潤を高度に認め, 慢性炎症の治癒過程と思われた (図 2). 入院 191 日目に退院し, その後の再燃はなく外来で経過観察している.

重症感染症を反復しており造血幹細胞移植の適応と考えられるが, HLA 一致ドナーが不在であり現在移植待機中である.

II. 考 察

化膿性肝膿瘍は細菌が胆道, 門脈, 肝動脈を介して, あるいは直接肝臓に波及して生じる. 多くが成人に発症し, 基礎疾患に結石症や胆道系悪性腫瘍などによる胆道狭窄があり, 胆道性感染症に続発することが多い³⁾. そのため, 起因菌は大腸菌, 肺炎桿菌, 嫌気性菌が多い⁴⁾. 小児の化膿性肝膿瘍はまれで, 40%が CGD を基礎にもつとき

れており⁴⁾、病態や管理方法は異なる点が多い。CGD は NADPH 酸化酵素の先天的な欠損・異常があるために、食細胞において活性酸素が産生されない疾患である¹⁾。アスペルギルスによる肺炎や *S. aureus* による化膿性リンパ節炎や皮下膿瘍が多く⁵⁾、肝膿瘍の合併は 14~51% と報告されている^{2,6)}。肝膿瘍の起因为半数以上が *S. aureus* であり、他には *Serratia* spp. や *Nocardia* spp. も頻度が高い⁵⁾。

治療に関しては、外科的治療と抗菌薬投与の併用を推奨する報告が多い。Lublin ら²⁾は、61 例の CGD 合併肝膿瘍を後方視的に検討し、外科的ドレナージや切除術の有効性を示している。肝膿瘍の内部は液体ではなく隔壁を有することが多く⁶⁾、Chen らは、再発が少なく入院期間が短い点で、ドレナージに比べて切除術が優れていると報告している⁷⁾。一方、この報告には術後出血のために再手術を要した例も含まれており、その侵襲性の高さや手術に伴う合併症は問題となる。また、内科的に抗菌薬を長期間投与することや²⁾、ステロイドを併用することで治療した報告もある⁸⁾。過去の検討はいずれも後方視的で、外科的治療と内科的治療を比較検討したものではないため、施設ごとにリスクとベネフィットを鑑みながら小児科医や外科医の経験を踏まえて治療法を選択しているのが現状と思われる。

自験例では CGD に合併した反復する肝膿瘍に対し、いずれも手術による合併症の危険性が高いと判断して内科的治療を選択し、治療に難渋しながらも治療し得た。内科的治療が難渋する原因の一つに、起因为菌を特定できにくいこともあげられる。経皮的穿刺吸引による培養と血液培養の陽性率はそれぞれ 63%、5% であったという報告もある²⁾。自験例では入院後早期に穿刺をすることで起因为菌の同定につながった可能性はあるが、PCR 検査は細菌培養が陰性である場合に有用と思われる。また、内科的治療が困難である原因の 2 つ目は、炎症の慢性化と肉芽腫の形成をきたすためである。CGD では IL-8 の産生が増加し、貪食細胞が活性化する一方でアポトーシスは抑制される⁹⁾。貪食細胞からは炎症性物質の産生増加と抗炎症性物質の産生減少が起こり、肉芽腫が形成さ

れることでまた IL-8 産生につながるという炎症のサイクルに陥っている⁹⁾。また、死菌に対しても IL-6 や IFN γ を産生して炎症を引き起こすという報告もあり⁹⁾、自験例でも抗菌薬投与後に発熱が持続し、長期間の内科的治療後にも腫瘍が残存していたことは、活動性の膿瘍の存在だけではなく CGD 特有の炎症が影響していた可能性がある。自験例では感染症の増悪に注意しながらステロイドを使用して一定の効果を得たが、抗菌薬の投与期間は FDG-PET 検査を含めた画像検査や血液検査では判断できず、腫瘍の生検を施行した。炎症の制御と抗菌薬投与期間の設定は今後の課題であり、自験例では抗菌薬の投与はより短期間でもよかつた可能性がある。逆に投与期間が不十分で再燃する可能性も否定できないため、退院後も定期的に血液検査や画像検査を施行して慎重に経過観察している。肝膿瘍の 2 回のエピソードは、それぞれ部位が異なり長期間の間隔があることから、再燃ではなく反復と考えている。CGD において肝膿瘍を反復する頻度は高く、42~59% と報告されている^{2,6)}。

CGD の根治的治療として造血幹細胞移植や遺伝子治療がなされるが、近年では骨髄非破壊の前処置により移植成績の向上が報告されている¹⁾。より安全に移植が可能となって移植症例が増加すれば、今後は肝膿瘍を反復する例も減少するかもしれない。しかし、移植時において活動性感染症をもつ症例は高リスクであるという報告もあるため¹⁰⁾、やはり CGD における感染管理は重要な課題である。肝膿瘍に対しては外科的治療と抗菌薬の併用が有効な治療手段であるが、何らかの理由で外科的治療が施行できない場合には内科的治療が有効な手段となる可能性がある。

謝辞：細菌のリボソーム RNA の PCR 検査を施行していただいた岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野 大楠清文先生および病理組織検査を施行していただいた富山大学医学部第一病理学教室 林伸一先生、常山幸一先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kang EM, et al : Chronic granulomatous disease :

- overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 127 : 1319-1326, 2011
- 2) Lublin M, et al : Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 235 : 383-391, 2002
 - 3) Rahimian J, et al : Pyogenic liver abscess : recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 39 : 1654-1659, 2004
 - 4) 知念安紹, 他 : 小児の化膿性肝膿瘍. *臨床と研究* 82 : 119-122, 2005
 - 5) Winkelstein JA, et al : Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 79 : 155-169, 2000
 - 6) Garcia-Eulate R, et al : CT and MRI of hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *AJR Am J Roentgenol* 187 : 482-490, 2006
 - 7) Chen LE, et al : Cut it out : Managing hepatic abscesses in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr Surg* 38 : 709-713, 2003
 - 8) Yamazaki-Nakashimada MA, et al : Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease : case reports and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97 : 257-261, 2006
 - 9) Rosenzweig SD : Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol* 28 (Suppl 1) : S67-72, 2008
 - 10) Seger RA, et al : Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft : a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 100 : 4344-4354, 2002

Successful treatment for recurrent multiple hepatic abscesses in chronic granulomatous disease with long-term antibiotic administration

Akihiro HOSHINO¹⁾, Hirokazu KANEGANE¹⁾, Naonori NISHIDA¹⁾,
Keiko NOMURA¹⁾, Shoichi OHGA²⁾, Toshio MIYAWAKI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama*

2) *Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

A boy with p22^{phox}-deficient chronic granulomatous disease presented with hepatic abscesses at 10 and 14 years of age. While the effectiveness of surgery and antibiotics is reported, the surgical intervention for this patient was considered too risky. He was successfully treated with long-term antibiotics and low-dose prednisolone. Although an appropriate duration of antibiotics and appropriate management of chronic inflammation or granuloma formation remain unclear, conservative therapy may be effective for patients with inoperable hepatic abscesses.

(受付 : 2012 年 1 月 26 日, 受理 : 2012 年 4 月 13 日)

* * *