

日本小児感染症学会若手会員研修会第4回安曇野セミナー

重症感染症に抗菌薬以外のどんな治療があるか？

グループ A ミニレクチャー

金 兼 弘 和*

はじめに

感染症の治療において適切な抗菌薬の選択と使用が最も重要であることはいうまでもないが、重症感染症においては全身状態が不良なこともあり、抗菌薬以外の支持療法が欠かせない。しかし、それらのうちエビデンスがあるものは少なく、ましては小児ではなおさらである。われわれのグループはこの課題について調べてまとめることになったが、それに先立ってこの課題について別の視点から考えてみたい。

I. 症例呈示

症例：4カ月、男児。

主訴：発熱、無顆粒球症。

現病歴：前日より40°C台の発熱が出現し、機嫌不良、哺乳力低下を認め、紹介医に入院となった。入院時、WBC 2,400/ μ l、好中球 0%、CRP 8.75 mg/dl であり、抗菌薬 ABPC を投与するも40°C台の高熱が続き、入院3日目、好中球は0%と変わらず、CRP が28.7 mg/dl と上昇し、右耳から耳漏が認められた。頭部 CT を撮影したところ、右中耳炎の所見が認められた。

このような症例をみた際に、主治医としてとる行動はどうであろうか。ABPC 不応の重症感染症であり、CAZ+AMK に変更する。移行抗体の少ない乳児であり、免疫グロブリン投与を行う。無顆粒球症に対して G-CSF 投与を行う。患者はその後、解熱が認められた。しかし頭部 CT をきちん

と読影すると、中耳粘膜が壊死性病変に置き換わり、耳小骨は腐骨化し、鼓室骨壁も壊死化、骨面露出がみられ、いわゆる壊死性中耳炎の所見であった。また耳漏からは緑膿菌が検出された。

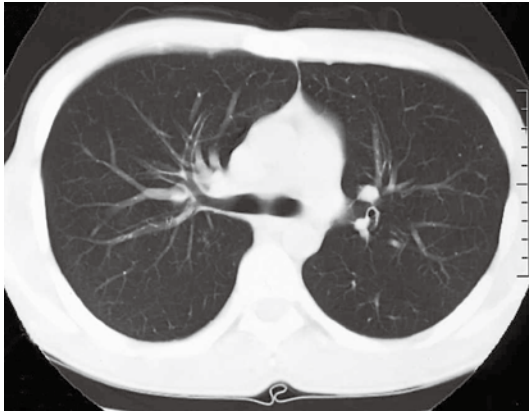
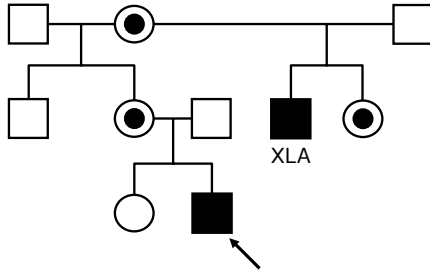
そこで疑問である。診断は緑膿菌による壊死性中耳炎であるが、市中感染症で緑膿菌感染症は極めてまれである。そこで、この乳児が免疫不全症である可能性を疑った。免疫グロブリン投与前の血清免疫グロブリン値をみると IgG 167 mg/dl (427 \pm 186)、IgA 2 mg/dl (43 \pm 17)、IgM 17 mg/dl (28 \pm 18) と低値であった。生後4カ月は生理的に最も血清免疫グロブリン値が低い時期であり、この値だけでは判断が難しい。乳児一過性低ガンマグロブリン血症の可能性も考えられる。

家族歴を詳細に聴取すると、母方祖母は再婚であり、前夫の間に男児がおり、この男児は X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia : XLA) と診断されていることがわかった(図)。この家族歴から XLA が強く疑われた。末梢血 B 細胞が欠損し、単球における BTK 蛋白発現低下、BTK 遺伝子変異も確認され、XLA と確定診断され、その後は免疫グロブリン定期補充療法を行い、易感染性は認められなくなった。

II. 症例から研究へ

上記症例を経験したのを契機に、わが国の XLA 患者における好中球減少症について調査した¹⁾。当教室で XLA と診断した 87 例のうち 16 例 (18%) で好中球減少症を合併していた。この好

* 富山大学附属病院小児科



気管支拡張症
図 家族歴

中球減少症のエピソードは XLA 診断前（免疫グロブリン定期補充療法前）に認められたが、定期補充療法後は認められなかった。イランとの共同研究においても、30 例中 8 例（27%）で好中球減少症を合併していた²⁾。これらの論文から、XLA における重症細菌感染症は抗体産生不全のみならず好中球減少症も関与していると考えられた。重症感染症ではときに好中球減少症を合併するが、XLA ではより高頻度であり、XLA 患者由来好中球に何か問題がある可能性は残されていた。

東京医科歯科大学の Honda ら³⁾との共同研究によって、XLA 患者由来好中球はさまざまな刺激に対して、過剰な活性酸素(reactive oxygen species :

ROS) を産生し、ROS によりアポトーシスに陥ることを報告した。BTK 蛋白を欠損した XLA 患者由来好中球に BTK 蛋白を導入すると、好中球の ROS 産生やアポトーシスが回復した。以上より、BTK は軽微な刺激では好中球が活性化しないように負に制御する分子と考えられ、XLA 患者における好中球減少症のメカニズムの一部が解明された。

おわりに

感染症に限らず治療を行う場合には、病態を考えながら論理的に治療法を選択すべきである。たとえ感染症であっても、家族歴を詳細に聞くことを忘れてはならない。感染症が治っても、その経過が異常であった場合には何か原因があるはずであると考えるべきである。ロックフェラー大学の Dr. Casanova は、「PICU に入院する子のほとんどは免疫不全症である」というエキセントリックな発言をしているが、あながち間違っていないかもしれない。そして疑問に思ったことは徹底的に調べて、まだわかっていないのであれば自らの手で解明するという夢を、これからの若い小児科医にもってもらいたいと思う。

文 献

- 1) Kanegane H, et al : Severe neutropenia in Japanese patients with x-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 25 : 491-495, 2005
- 2) Aghamohammadi A, et al : Neutropenia associated with X-linked agammaglobulinemia in an Iranian referral center. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 8 : 43-47, 2009
- 3) Honda F, et al : The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nature Immunol* 13 : 369-378, 2012

* * *