

症例報告

治療抵抗性パストツレラ感染症から 原発性線毛機能不全症が判明した1例

大槻早紀¹⁾ 渡邊嘉章²⁾ 本村秀樹²⁾ 森内浩幸³⁾

要旨 パストツレラ感染症は高齢者、新生児、または肺疾患、免疫不全状態などの基礎疾患を有する人が、保有動物と接触することで発症することが多い。また、原発性線毛機能不全症(PCD)は線毛運動障害のため気道浄化能が低下し、感染を反復するうちに若年で気管支拡張症を発症することがある。今回、治療抵抗性パストツレラ感染をきっかけにPCDという基礎疾患を診断できた症例を経験した。症例は13歳男子、過去4回肺炎の入院歴がある。発熱、咳嗽があり肺炎と診断され入院となった。喀痰培養から *Pasteurella multocida* が検出されたが、動物との濃厚接触歴はなかった。Minocycline の点滴投与後に amoxicillin (AMPC) の内服に変更して退院した。その後、胸部CTで気管支拡張症と診断された。退院後も発熱、咳嗽を繰り返し、喀痰培養で *P. multocida* がその都度陽性となり、パストツレラ感染症の再燃と考えた。基礎疾患の精査により、PCDと診断した。菌の薬剤感受性検査では耐性菌への変化はなく、AMPCの高用量(1500mg/日)投与と肺理学療法を開始してからは再発なく経過している。本症例のように感染経路不明で治療抵抗性パストツレラ感染症を発症する小児の場合には、呼吸器疾患やPCDを含めた全身の基礎疾患の検索を行うことが必要である。

はじめに

Pasteurella multocida はヒトを除く多くの哺乳動物・鳥類の口腔内に常在するグラム陰性桿菌である。この菌はガンマプロバクテリア綱パストツレラ目パストツレラ科に属しており、インフルエンザ菌と近い関係にある。イヌの口腔内保菌率は12~75%、ネコは60~100%¹⁾といわれており、zoonosisの原因菌で注目されている。人への感染は動物の咬傷、搔傷による創傷感染、感染動物との接触による吸引感染があるが、一部には動物との接触歴が不明感染もある¹⁾。創傷感染では受傷後、短時間で

症状が出てくるのが特徴とされている²⁾。また、日和見感染の原因となり、透析、糖尿病、高齢者などの免疫不全宿主や気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患など呼吸器に基礎疾患を有する症例報告が多い¹⁻⁴⁾。小児では新生児、乳児期早期の髄膜炎の報告もある。近年、この菌による症例報告が増えてきているが、小児での報告例はまだ少ない。今回ペット飼育歴・動物との接触歴がない13歳男子に難治性パストツレラ呼吸器感染を繰り返した症例を経験した。精査の結果、気管支拡張症と原発性線毛機能不全症(primary ciliary dyskinesia; PCD)と診断した。小児でもパストツレラ感染があり、呼吸器感染

Key words : パストツレラ, 原発性線毛機能不全症, 気管支拡張症

1) 国立病院機構長崎医療センター初期研修医 2) 同 小児科 3) 長崎大学病院小児科

連絡先: 大槻早紀 〒856-8562 大村市久原2丁目1001-1 国立病院機構長崎医療センター

表 入院時検査所見

血算		血液生化学		静脈血液ガス	
WBC	21,600 / μ L	Na	138 mEq/L	pH	7.34
Neu	84.3 %	K	3.8 mEq/L	HCO ₃ ⁻	27.3 mmol/L
Lym	10.7 %	Cl	102 mEq/L	pCO ₂	52.0 mmHg
Eo	1.0 %	Ca	9.7 mg/dL	BE	1.1 mmol/L
RBC	457 \times 10 ⁴ / μ L	P	4.2 mg/dL		
Hb	14.1 g/dL	BUN	13.5 mg/dL		
Ht	41.2 %	Cre	0.64 mg/dL	喀痰抗酸菌染色	陰性
Plt	36.2 万 / μ L	T-bil	0.6 mg/dL		
		AST	21 U/L		
		ALT	21 U/L		
		LDH	310 U/L		
		CRP	2.54 mg/dL		

の再発または再燃を繰り返す際には基礎疾患の精査が重要と思われたので報告する。

I. 症 例

患者：13歳，男子

主訴：発熱，咳嗽

既往歴：生後2日，呼吸器障害でNICU入院。

先天性心疾患は指摘されていない。生後6か月，1歳2か月，1歳3か月，5歳時に気管支肺炎。6歳時に中耳炎。10歳時まで気管支喘息治療歴あり。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：ペット飼育歴・動物との濃厚接触歴なし。食事，飲水時のむせこみなどはなし。

現病歴：2018年X-42日に咳嗽，37.2℃の発熱で近医受診し，胸部単純X線写真で左下肺野に浸潤影を認めた。当院を紹介受診し azithromycin (AZM) を処方され症状は改善した。

X-11日に39℃の発熱あり近医で cefcapene pivoxil (CFPN-PI) を処方され，翌日には解熱した。

X-4日も同様に39℃の発熱あり，CFPN-PIを処方され，翌日には解熱した。

X日38.8℃の発熱あり，近医で行った胸部単純X線検査で両側下肺野に浸潤影を認め，当院に受診した。

入院時現症：身長169cm，体重50.2kg，体温37.3℃，心拍87回/分，血圧111/62mmHg，SpO₂97% (room air)。意識清明，労作時呼吸困難，湿

性咳嗽あり。両側下肺に水泡音を聴取，心音，腹部に異常なし。

入院時検査所見 (表)：血液検査では白血球増多と軽度の炎症反応を認めた。静脈血液ガス分析ではCO₂の貯留を認めた。なお，イムノカードマイコプラズマ抗体陰性，喀痰抗酸菌染色陰性。胸部単純X線写真では両側下肺野に浸潤影を認めた。

入院後経過 (図1)：非定型肺炎を想定し minocyclin (MINO) 200mg/日の点滴静注を開始し，翌日には徐々に解熱傾向となった。X+4日に入院時喀痰培養でグラム陰性短桿菌を認め (図2a)，*P. multocida* と同定した。抗菌薬の耐性はなかったので (図2b)，amoxicillin (AMPC) 750mg/日の内服へ抗菌薬を変更し退院した。退院後もAMPCの内服を7日間継続した。後日精査のため撮影した胸部単純CT (図3) で右肺上・中・下葉，左肺舌区・下葉に気管支拡張，気管支肥厚を認め，気管支拡張症と診断した。その後X+23日に発熱，咳嗽があり，喀痰培養では *P. multocida* が再度陽性だったので14日間AMPCを継続，喀痰培養陰性を確認して終了とし，clarithromycin (CAM) の少量長期投与を行った。しかし，X+50日に発熱，咳嗽が認められ喀痰培養ではやはり *P. multocida* が陽性であった。菌の薬剤感受性検査では薬剤耐性は認められなかったのでAMPC 750mg/日を32日間投与後，CAMの少量長期投与を継続した。その後の発熱はなかった。反復す

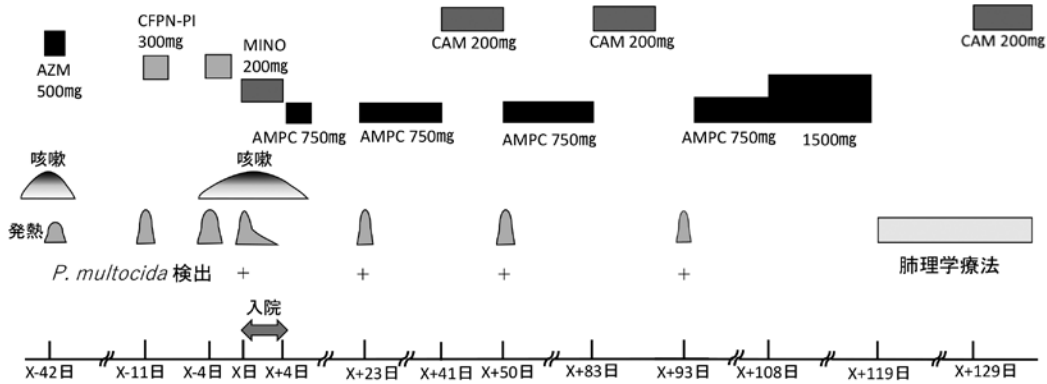
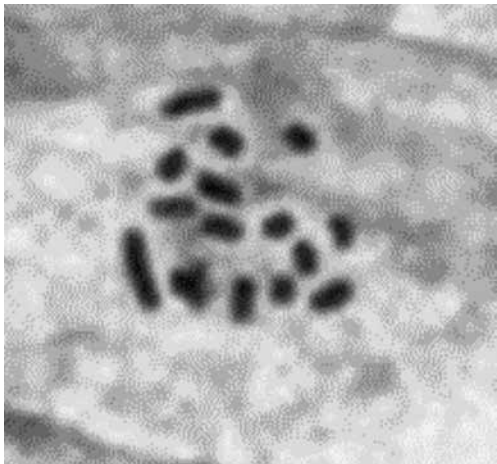


図1 臨床経過

AZM; azithromycin, CFPN-PI; cefcapene pivoxil, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin, CAM; clarithromycin



a b		
AZT	≦1.0	S
ABPC	≦2.0	S
GM	2.0	S
AMK	8.0	S
MINO	≦1.0	S
CPFX	≦0.25	S
LVFX	≦0.12	S
PIPC	≦4.0	S
PIPC/TAZ	≦4.0	S
ABPC/SBT	≦2.0	S
CEZ	≦4.0	S
CAZ	≦1.0	S
CTRX	≦1.0	S
CFPM	≦1.0	S
CMZ	≦1.0	S
IPM/CX	≦0.25	S

図2 入院時喀痰培養による菌の同定と薬剤耐性試験

- a. 喀痰グラム染色: グラム陰性短桿菌を認める.
- b. 薬剤感受性: 薬剤耐性は認められない. MIC (minimum inhibitory concentration), $\mu\text{g/mL}$. ブレークポイントは CLSI M100-S22 を使用

る呼吸器パスツレラ感染症があり、CT 検査では気管支拡張症、中耳炎、副鼻腔炎と蝶形骨洞発達不良を認めた。PCD を予知する PICADAR スコアは7点と陽性で、PCD が疑われた。線毛運動を評価するサッカリンテストでは30分以上甘味を感じず、鼻腔粘膜生検の電子顕微鏡像ではほぼすべての線毛でダイニン内腕欠損と末梢微小管(PMT)配列異常が認められたので(図4)、PCDと診断した。また、一部の線毛では中心微小管

(CMT)欠損も生じていた。X+93日にも発熱、咳が再燃し、喀痰培養で *P. multocida* も陽性であったので、これまでの経過から、AMPCを倍量の1500mg/日へと増量し11日間継続し、その後CAMの少量長期投与を行った。また、肺理学療法も導入したところ、以降発熱、咳嗽はなく経過している。

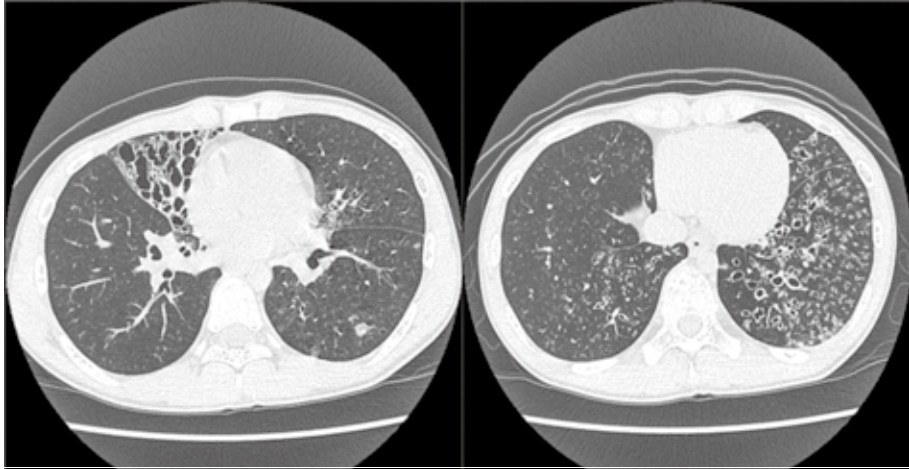


図3 胸部CT

右肺下葉，左肺下葉に気管支拡張，気管支肥厚を認める。

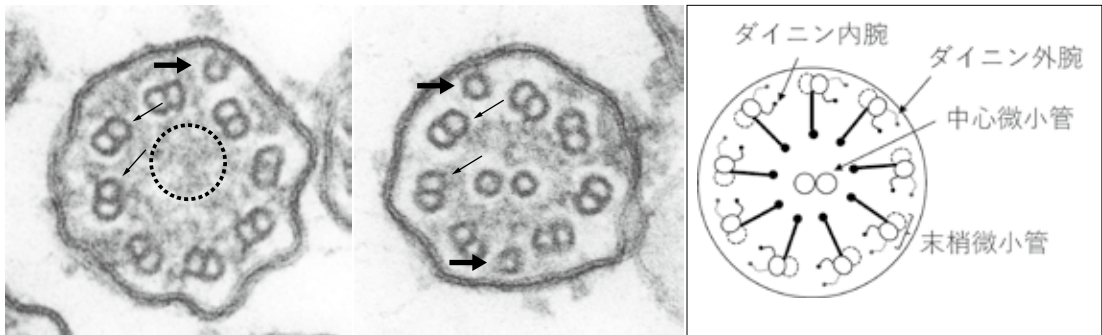


図4 鼻腔線毛 電子顕微鏡写真

正常線毛は9個の末梢微小管と2個の中心微小管からなり，末梢微小管にはダイニン外腕と内腕が接合する（右）。患児の場合はほぼすべての線毛でダイニン内腕欠損（左・中央：細矢印）と末梢微小管配列異常が認められ（左・中央：太矢印），一部の中心微小管欠損も認める（左：点線円）。

II. 考 察

P. multocida はグラム陰性の小球桿菌で，羊血液寒天培地やチョコレート寒天培地によく育成する。本症例の同定にはバイテック2 GN 同定カード（バイオメリュウ・ジャパン社）を使用した。羊血液寒天培地とチョコレート寒天培地で発育し，非溶血性の灰白色半透明のS型集落を形成していた。また，オキシダーゼテスト陽性であった。グラム染色の所見はヘモフィルス属菌やアシネトバクター属菌に似ているが，羊血液寒天培地で発育し，オキシダーゼテスト陽性であったことから同定が可能であった。

パストレラ感染症の治療に関し調査した大規模研究は少ない。*P. multocida* は *in vitro* では多くの抗菌薬に対し感受性を示すため，ペニシリン系抗菌薬の投与が選択されてきた。vancomycin, erythromycin, clarithromycin に耐性の報告があるが，βラクタマーゼ陽性は12%程度であり，他の抗菌薬の感受性は良好であるとされている^{1,3,4}。しかし，*Capnocytophaga* 感染症，嫌気性菌の混合感染もあることから，AMPC/clavulanic acid を選択とする論文¹⁾ もみられる。また，PCDの感染増悪予防に対し，マクロライド系抗菌薬の少量持続投与が有効との症例報告もある。Giordanoらは44人のパストレラ感染症を報告している。そのうち

慢性閉塞性肺疾患があるパstrupella感染症3症例と悪性腫瘍治療中、肝硬変、糖尿病、腎不全の易感染性がある症例に対し、vancomycinやpiperacillin tazobactamなどの点滴投与後にAMPC、moxifloxacinなどの経口投与を合計14~18日間行い治療した⁴⁾。パstrupellaの呼吸器感染症は慢性肺疾患だけでなく、免疫不全も発症のリスクであるため、基礎疾患を考慮した抗菌薬の選択が必要となる³⁾。本症例ではAMPCの経口投与で一旦は症状が改善したが、内服中止後にパstrupella感染症の再燃を繰り返した。複数回の喀痰培養でAMPCを含むペニシリン系抗菌薬の感受性があり、混合感染もなかったため抗菌薬の選択に問題はなかったと思われる。また、投与期間についても軽症の気管支拡張症の急性増悪時には少なくとも10~14日間の抗菌薬経口投与が推奨されている⁵⁾。本症例でも、入院加療後2回目以降の抗菌薬治療では十分な投与期間であったと考えられる。治療中に動物との接触が一切なかったことから、本症例は再感染を繰り返したのではなく、PCDと気管支拡張症があるために菌の排除が十分に行えないで残ってしまい、再増悪を繰り返したと思われる。本症例では、AMPCの増量に加えて肺理学療法やマクロライド少量長期療法を併用することで、ようやく症状が改善し再増悪することはなくなった。

本症例のような治療抵抗性パstrupella呼吸器感染症の報告は少ない。荒島らの報告では再発例8例の内、年齢不明であった1名以外は60歳以上の高齢者で、半数に動物の飼育歴があり、2例を除く6例に基礎疾患を有していた³⁾。6例はびまん性汎細気管支炎、肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息で喀痰排出困難である疾患である。PCDも気道のクリアランスが低下するため、パstrupella感染が治療抵抗性となる因子の一つと思われる。

感染経路について石黒らは呼吸器検体から*P. multocida*が培養された25例のうち13例は不明と報告した⁷⁾。Kobayaaらは乳児パstrupella髄膜炎36例を検討し、母の腔、父親の鼻腔から菌を検出した症例を報告した⁸⁾。動物との直接接触はなくても、ネコなど菌保有動物と濃厚接触し、その口腔分泌物が衣服などに付着し、それを吸入した

可能性や鼻腔に保菌した人の鼻汁などを吸入した可能性も考えられる。

本症例では基礎疾患の精査で、気管支拡張症およびPCDが判明した。小児の気管支拡張症の原因疾患として、PCDの割合は高所得国で2~24%、低所得国で0~26%⁵⁾との報告があり、決して無視できない比率であると考えられる。調べた限りではPCDにパstrupella感染症を発症した報告はないが、パstrupella感染症が治療抵抗性の場合には、気管支拡張症、PCDを含めた基礎疾患の精査が必要であると考えられる。

PCDは線毛に関する遺伝子変異による疾患で、多くは常染色体劣性遺伝であり46%で内臓逆位を認める⁹⁾。本症例では生後まもなく原因不明の呼吸器障害によるNICUへの入院歴があり、幼少時から繰り返す気道感染、気管支拡張症、中耳炎、副鼻腔炎を認めた。PCDを疑った場合にさらなる精査を行うべきかを予知するPICADARスコアは6点以上で精査する価値があるとされ¹⁰⁾、本症例は7点(PCDである確率44%)であった。

正常線毛は中心に2本の中心微小管(CMT)と9対の末梢微小管(PMT)を持ち、PMTにはダイニン外腕とダイニン内腕がみられる(図4)。PCD患者の線毛所見はダイニン内腕、外腕の欠損、CMTの欠損等を呈する。本症例でも鼻腔粘膜生検を行い、電子顕微鏡でほぼすべての線毛のダイニン内腕欠損、PMT配列異常を認めたことからPCDと診断した。PCDの遺伝型は常染色体劣性遺伝でありこれまでに30を超える原因遺伝子が特定されている⁹⁾。本症例では問診では両親や兄弟にはPCDを疑うような病歴は認めていない。PMT配列異常は軸糸構造の異常と考えてよく、表現型としてダイニン内腕の欠損と軸糸構造異常の報告のあるCCD39、CCD40の異常が発見される可能性がある。

結 語

動物との濃厚接触がなく感染経路が不明な治療抵抗性パstrupella呼吸器感染症を報告した。気管支拡張症からPCDが基礎疾患であることを診断した。パstrupella感染症で治療抵抗性や重症の場合には呼吸器やPCDなど全身性の基礎疾患を検

索する必要がある。

発表に際し、ご家族から論文掲載についての承諾を得ています。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞

本発表にあたり鼻腔粘膜生検を施行いただきました長崎大学病院耳鼻咽喉科 木原千春先生、電子顕微鏡所見をご指導くださいました長崎大学病院病理部 山本優里香様に深謝いたします。

この内容は2018年に行われた第50回日本小児感染症学会総会・学術集会（福岡）で発表した。

文 献

- 1) 荒島康友, 他 : パスツレラ症. 感染症内科 2 : 185-194, 2014
- 2) 人と動物の共通感染症に関するガイドライン.
http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/pamph/infection/guideline.pdf.(参照 2019/8/10).
- 3) 荒島康友, 他 : 喀痰より *Pasteurella multocida* の分離された症例の研究. 感染症学雑誌 67 : 1041-1044, 1993
- 4) Giordano A, et al : Clinical features and outcomes of *Pasteurella multocida* infection. Medicine (Baltimore) 94 : e1285, 2015
- 5) Chang AB, et al : Bronchiectasis in children : diagnosis and treatment. Lancet 392 : 866-879, 2018
- 6) Barbato A, et al : Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J 34 : 1264-1276, 2009
- 7) 石黒 卓, 他 : パスツレラ呼吸器感染症の臨床的検討. 日本呼吸器学会誌 6 : 144-149, 2017
- 8) Kobayaa H, et al : *Pasteurella multocida* meningitis in newborns after incidental animal exposure. Pediatr Infect Dis J 28 : 928-929, 2009
- 9) 竹内万彦, 他 : 原発性線毛運動不全症-診断のヒント-. 小児耳鼻咽喉科 38 : 245-252, 2017
- 10) Behan L, et al : PICADAR : a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 47 : 1103-1112, 2016

A case of primary ciliary dyskinesia complicated with refractory pasteurellosis

Saki OTSUKI¹⁾, Yoshiaki WATANABE²⁾, Hideki MOTOMURA²⁾, Hiroyuki MORIUCHI³⁾

- 1) *Department of Pediatrics Initial Resident, National Hospital Organization, Nagasaki Medical Center*
- 2) *Department of Pediatrics, National Hospital Organization, Nagasaki Medical Center*
- 3) *Department of Pediatrics, Nagasaki University, Graduate School of Biomedical Sciences*

Pasteurella multocida, a zoonotic pathogen, is transmitted to human through close contact with infected animals, and causes opportunistic infections in elderly persons, neonates, or patients with underlying diseases, such as bronchiectasis. Primary ciliary dyskinesia (PCD) is one of the underlying causes of bronchiectasis in children. We herein report a case of refractory pasteurellosis that was later diagnosed as PCD. A 13-year-old boy with a history of four admissions due to pneumonia presented with fever and cough, and was admitted with a diagnosis of pneumonia. Sputum culture yielded *P. multocida*, although he had no history of animal contact. He was treated with intravenous administration of minocycline, followed by amoxicillin. Chest computed tomography demonstrated bronchiectasis. After discharge, he repeated episodes of fever and cough with sputum cultures positive for *P. multocida*, suggesting exacerbation of pulmonary pasteurellosis. Investigation of a possible underlying condition revealed PCD. He has not had exacerbation since he was treated with high-dose amoxicillin and respiratory physical therapy. It is necessary to investigate the possibility of PCD and other underlying diseases in pediatric cases of refractory pasteurellosis, especially when transmission route is not known.

Key words: *Pasteurella*, primary ciliary dyskinesia; PCD, bronchiectasis

(受付：2019年9月10日，受理：2020年1月23日)

* * *