

症 例 報 告

硬膜外膿瘍から MSSA 菌血症となり食道静脈瘤破裂にいたった アルコール性肝硬変の一例

奈良県立医科大学第三内科学教室

梶 本 衣里奈, 浪 崎 正, 竹 田 惣 一, 澤 田 保 彦
高 谷 広 章, 北 出 光 輝, 田 原 一 樹, 吉 治 仁 志

奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部

山 尾 純 一, 沢 井 正 佳

A CASE OF VARICEAL BLEEDING INDUCED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTEREMIA WITH EPIDURAL ABSCESS IN A PATIENT WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS

IRINA KAJIMOTO, TADASHI NAMISAKI, SOICHI TAKEDA, YASUHIKO SAWADA,
HIROAKI TAKAYA, MITSUTERU KITADE, KAZUKI TAHARA and HITOSHI YOSHIJI
Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

JUNICHI YAMAO and MASAYOSHI SAWAI
Department of Endoscopy and Ultrasound, Nara Medical University

Received December 18, 2015

Abstract : Here we present a case of variceal hemorrhage induced by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia with epidural abscess in alcoholic cirrhosis. A 65-year-old man with a prior diagnosis of alcoholic cirrhosis, type 2 diabetes mellitus, and hypertension presented with hematemesis to the community hospital. He was referred to our hospital for further examination and treatment because sources of bleeding were not identified, despite the existence of esophageal varices during the endoscopic examination at the community hospital. Laboratory examination revealed hemoglobin of 10g/dl, total leukocyte count of 8000 with 76% of neutrophils, platelet count of 470,000/ μ l, and prothrombin time of 64%. An emergency endoscopy in our hospital revealed esophagogastric varices (LmF2CbRRC2-Lg-cfF2RC0) without active hemorrhage. EIS was performed with 5% ethanolamine oleate to treat esophageal varices on days 2 and 14 of his hospital stay. Follow-up esophagogastroduodenoscopy after EIS demonstrated improvement of esophageal varices graded as LiCwF1RC0.

He was admitted with a temperature of 40.0°C and a complaint of severe back pain. He was identified as being positive for MSSA, and severe back pain remained unchanged. Magnetic resonance imaging revealed a spinal epidural abscess and pyogenic spondylodiscitis at L3-L4

on day 9 of his hospital stay. He was intravenously administered antibiotics for 5 weeks during admission. His temperature returned to normal, and blood tests for markers, such as white blood count and C-reactive protein level, were completely normalized on the day 16 of his stay. He was discharged on oral antibiotics on the day 36 in good condition.

Key words : rupture of esophageal varix, MSSA bacteremia, extradural abscess

はじめに

硬膜外膿瘍と食道静脈瘤破裂が同時に起こるのは非常にまれである。今回、我々は硬膜外膿瘍からMSSA敗血症となり食道静脈瘤破裂にいたったアルコール性肝硬変の一例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：61歳，男性。

主訴：吐血。

既往歴：十二指腸潰瘍（遠位側胃切除）（25歳），食道静脈瘤破裂〔内視鏡的食道静脈瘤硬化療法（EIS）施行〕（55歳）。腹水，肝性脳症の既往なし。

現病歴：アルコール性肝硬変，2型糖尿病，高血圧で他院に入院中であった。2014年12月初旬に腰痛のため，近医整形外科受診したが，腰椎X線検査で異常を指摘されなかった。その翌日，約100mlの新鮮血を吐血し，かかりつけの病院に救急搬送された。同院での緊急上部消化管内視鏡検査では，明らかな出血源不明のため，当院に紹介となった。

入院時現症：身長173 cm，体重64 kg，体温40.2℃，血圧138/80 mmHg，脈拍98回/分・整。眼瞼結膜：貧血軽度あり。眼球結膜：黄染なし。心音：収縮期心雑音を聴取。呼吸音：清。腹部：平坦・軟，圧痛なし。腸蠕動音：低下。脾を2横指触知。下腿：浮腫なし。神経学的所見：異常なし。

入院時検査所見（Table 1）：Hb 10.0 g/dlと軽度の貧血を認め，炎症反応はWBC: 8000/μl, CRP: 2.3 mg/dlと上昇していた。また肝硬変のため，Pltは4.7万/μlの低値及び血清ALT値，AST値，ALP値，γ-GT P値の軽度高値を認めた。肝予備能の指標と

なる血清アルブミン値（ALB）3.4g/l, PT: 64%と軽度低下がみられ，Child-pugh分類B，スコア8点であった。随時血糖は212mg/dlと高値であり，HbA1cも7.8g/dlと糖尿病のコントロール不良であった。HBs抗原，HCV-Ⅲ抗体及び抗核抗体は陰性であり，血清IgA値459mg/dl（110~410 mg/dl）及び血清IgG値（870~1700 mg/dl）は軽度上昇していた。

Table 1. Laboratory Findings

Blood cell count		AST	39 IU/l	Coagulation test	
WBC	8000 /μl	ALT	45 IU/l	PT%	64 %
Stab	7 %	LDH	247 IU/l	APTT	29.8 s
Seg	83 %	ALP	450 IU/l	FDP	3 μg/ml
Lym	2 %	γ-GTP	155 IU/l	D dimer	0.8 μg/ml
Mono	8 %	T-Bil	0.8 mg/dl		
Eosin	0 %	ChE	140 IU/l		
Baso	0 %	NH ₃	82.2 μg/l	Serology examination	
RBC	389 × 10 ⁴ /μl	BUN	27 mg/dl	HBs ag	0.02 IU/ml
Hb	10 g/dl	CRE	1.28 mg/dl	HCV ab	0.1 S/CO
Ht	30.7 %	Na	135 mEq/l	AMA-M2	0.7 U/ml
PLT	4.7 × 10 ⁴ /μl	K	5.1 mEq/l	ANA	<40 倍
Blood chemistry		Cl	102 mEq/l	IgG	1904 mg/dl
TP	6.5 g/dl	Glu	212 mg/dl	IgA	457 mg/dl
ALB	3.4 g/dl	HbA1c	7.8 %	IgM	163 mg/dl
ZTT	22.2 KU	CRP	2.3 mg/dl		

上部消化管内視鏡検査（Fig. 1A and 1B）：食道胃静脈瘤白色栓を伴う食道胃静脈 LmF2CbRC2-LgcfF2RC0 を認めた。

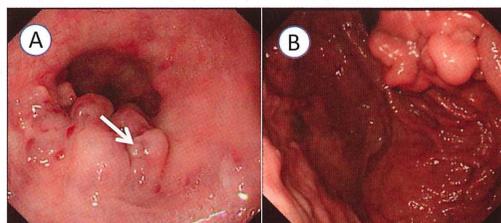


Fig. 1. Endoscopic findings at admission

A: Emergent endoscopy revealed large esophageal varices with a white plug.

B: F2 gastric varix without red color was found on the anterior wall of the gastric fundus.

腹部造影 CT：肝細胞癌や腹水は見られない。左胃静脈の発達を認める。

腰椎 MRI (Fig. 3)：T1 及び T2 強調像で L3-L4 椎体と椎間板に低信号、隣接した脊柱管内に液貯留像を認める。

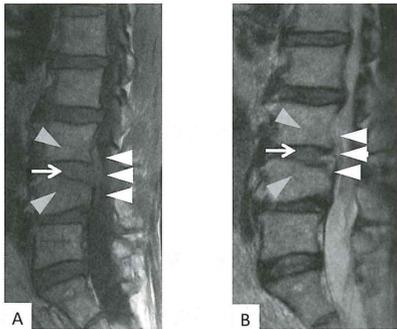


Fig. 3. MRI examination of lumbar vertebrae. Sagittal T1- (A) and T2- (B) weighted image showed an area of abnormal low signal intensity in the L3-L4 vertebrae (gray arrow head) and in the L3-L4 disc spaces (white arrow). Fluid collection (arrow head) was visualized in the anterior epidural space in the lumbar region.

入院後経過 (Fig. 4)：入院第 2 日目及び第 14 日目に EIS を施行している。また入院後 40℃ の発熱のため、血液培養後、セフトリアキソン (CTR) 2g/日を開始した。第 3 病日に血液培養からグラム陽性菌が検出されたため、抗生剤をバンコマイシンに変更した。第 7 病日に起炎菌がメチシリン感受性ブドウ球菌 (MSSA) であることが判明したため、抗生剤をセファゾリン (CEZ) 6g/日にデ・エスカレーションした。発熱及び腰痛精査のために第 9 病日施行した腰椎 MRI では、L3-L4 椎体炎、椎間板炎及び硬膜外膿瘍を認めた。第 16 病日には 37℃ 以下に解熱し、WBC は基準値まで回復した。第 29 病日には CRP 値も正常化した。入院初日より計 35 日間、硬膜外膿瘍に対して、抗生剤の静脈内投与を継続し、第 36 病日に軽快退院となった。神経症状なく、腰椎 MRI で脊椎の変形や破壊がない硬膜外膿瘍からの敗血症に対し、抗生剤による保存的治療が可能であったと考えられる。EIS 後のフォロー上部消化管内視鏡で、食道静脈瘤は LiFIRC1 まで改善し (Fig. 2)、硬膜外膿瘍の再発も認めていない。

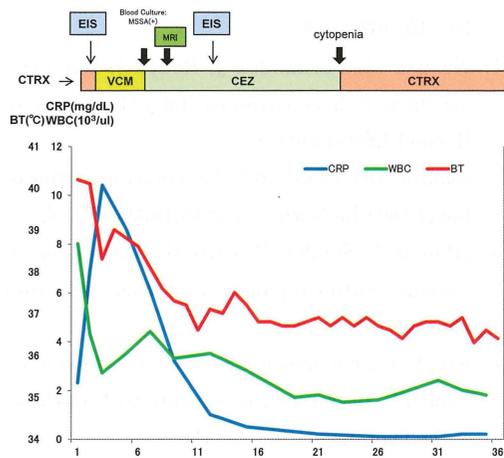


Fig. 4. Time course of treatment during hospitalization. The solid line represents CRP; dotted lines represent WBC and BT. The horizontal axis is the time line from hospitalization; the antibiotics used are shown in the upper region of the graph. The patient was then intravenously infused with multiple antibiotics. CRP: C-reactive protein, WBC: White blood cell, BT: body temperature, EIS: Endoscopic injection sclerotherapy, MSSA: methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, MRI: magnetic resonance imaging, CTRX: Ceftriaxone, VCM: Vancomycin, CEZ: Cefazolin, LVFX: Levofloxacin.

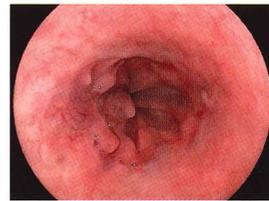


Fig. 2. Follow-up esophagogastroduodenoscopy. Endoscopic findings after EIS demonstrated improvement of esophageal varices graded as FIRC0.

考 察

肝臓は平生より経門脈的な腸管からの細菌の侵入にさらされており、この防御機能の低下は菌血症の原因の一つと考えられている¹⁾。門脈大循環連絡により、エンドトキシンを多く含んだ門脈血が肝を通過しないで、大循環へ流入することも菌の生体への侵入を助長している可能性がある。肝硬変では類洞壁細胞の一つである Kupffer 細胞の減少とその機能低下、さらに循環血中の単球の走化性、貧食能、細胞内殺菌能及び補体濃度低下に伴う血清オプニソン活性の低下が指摘されている¹⁾²⁾。特にアルコール性肝疾患患者の約半数

で著明な細網内皮系機能 [reticuloendothelial system (RES)] の低下が報告されている³⁾。そのため、肝硬変では一般入院患者に比べ菌血症を起こしやすく、菌血症の頻度は2.3%から8.8%と報告されている³⁾⁻⁹⁾。また血液培養の陽性率は23%³⁾~40.5%⁹⁾と報告により差が見られるが、敗血症合併肝硬変症における起炎菌はグラム陰性菌の頻度が31%~76%^{7) 9) ~11)}、一方でグラム陽性菌 [G(+)] の割合は53%⁸⁾~69%¹⁰⁾と報告されている。また G(+) の中では *Staphylococcus aureus* の割合が高いという報告が多い^{7) 8) 11) 12)}。細菌感染を伴う肝硬変患者では消化管出血の頻度が4倍に増加し、特に内視鏡的静脈瘤治療後の再出血に感染症が関与している可能性が指摘されている¹³⁾。内視鏡的静脈瘤治療後の抗生剤による感染症のコントロールが再出血の頻度を軽減するとの報告もある¹⁴⁾。これまでの報告で感染症と静脈瘤破裂の関係を見たものの中で、淋菌感染症による食道静脈瘤破裂が1例のみ報告されている¹⁵⁾。本症例では、2型糖尿病及びアルコール性肝硬変による高度な免疫低下のため、脊椎外から MSSA 菌血症をきたした。硬膜外膿瘍から MSSA 敗血症となり、Toll-Like Receptor (TLR2) を介して、Tumor necrosis factor (TNF) α などの肝炎性サイトカインが産生される。類洞内皮細胞からのエンドセリンが産生により肝星細胞が収縮し、門脈圧が亢進する。また、類洞内皮細胞から一酸化窒素 (Nitric oxide) が産生され、血小板凝集能が低下し、一次止血能の低下をきたす。これらの要因が複合的に作用し、食道静脈瘤破裂が引き起こされたと考えられる (Fig. 5)。

MSSA はセファゾリン (CEZ) に感受性の高い菌ではあるが、免疫低下状態の敗血症に対し、5週間の

抗生剤の点滴を要した。肝硬変患者の敗血症は一般の入院患者と比べて菌血症の合併率が高く、肝機能の悪化に伴い食道静脈瘤出血の頻度が増加することも報告されている¹⁶⁾。肝硬変患者がこれらの合併症を契機に重症化すると不幸な転帰をとる可能性があるため、肝硬変患者、特に重症肝硬変患者の発熱時には、菌血症を考慮した感染症管理が必要であると考えられる。

結 語

硬膜外膿瘍による MSSA 敗血症が静脈瘤破裂の一因となったと考えられた

参 考 文 献

- 1) 菅谷 仁：肝硬変と感染症. 治療, 75 : 355-357, 1993.
- 2) 高木一郎・戸田剛太郎：各種病態での細菌感染症難治化の機序 肝硬変. 日本臨床, 52 : 395 - 399, 1994.
- 3) 水野理文・西山泰暢・清水聖一・北川元二：肝硬変に合併した菌血症の臨床的検討. 日感染症誌, 70 : 456-462, 1996.
- 4) Navasa M, Fernandez J, Rodes J. Bacterial infections in liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:616-625.
- 5) Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. Infect Dis Clin North Am 2001;15:363-371, vii.
- 6) Almdal T, Skinhoj P, Friis H. Bacteremia in patients suffering from cirrhosis. Infection 1986;14:68-70.
- 7) Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. Liver 1991;11:334-339.
- 8) Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. Clin Infect Dis 2000;31:1357-1361.
- 9) 静間徹・小幡裕・橋本悦子・白鳥敬子：肝硬変に併発した菌血症と肝硬変の重症度との関連. 肝臓, 44 : 641-648, 2003.
- 10) Barnes PF, Arevalo C, Chan LS, Wong SF,

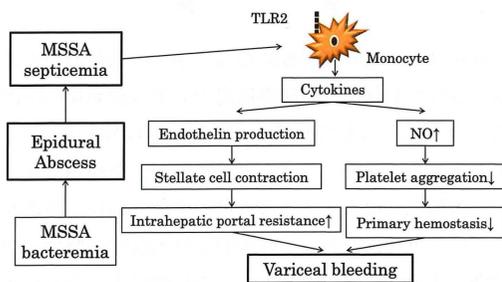


Fig. 5. Proposed mechanism by which bacterial infection could induce variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, TLR2: toll-like receptor 2, NO: nitric oxide

- Reynolds TB. A prospective evaluation of bacteremic patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1988;8:1099-1103.
- 11) Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2067-2071.
 - 12) Graudal N, Milman N, Kirkegaard Korner B, Thomsen AC. Bacteremia in cirrhosis of the liver: *Liver*;6:297-230.
 - 13) Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G, Marengo G, Pistrà R, Salvagnini M, Sangiovanni A. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.
 - 14) Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-753.
 - 15) Won D, An D, Kim MN, Lee YS. A case of bacteremia by *Neisseria gonorrhoeae* coincident with massive hemorrhage of esophageal varices. *Korean J Lab Med* 2011;31:118-121.
 - 16) north Italian Endoscopic Club for the S. Treatment of Esophageal V. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.