

症例報告

保存的加療で治癒した *Streptococcus intermedius* による 巨大肝膿瘍の1例

小林 玲央¹⁾ 藤井 秀樹¹⁾ 黄 哲久¹⁾
土井はるな¹⁾ 福間 泰斗¹⁾ 朝枝 興平¹⁾
角埜 徹¹⁾ 中野 貴博¹⁾ 土井 俊文¹⁾
中津川善和¹⁾ 山田 真也¹⁾ 西村 健¹⁾
戸祭 直也¹⁾ 佐藤 秀樹¹⁾ 奥山 祐右¹⁾
木村 浩之¹⁾ 吉田 憲正¹⁾ 大野 聖子²⁾
山本 正樹³⁾

1) 京都第一赤十字病院 消化器内科

2) 同 感染制御部

3) 京都大学医学研究科臨床病態検査学 京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

A case of giant liver abscess caused by *Streptococcus intermedius*

Reo Kobayashi¹⁾ Hideki Fujii¹⁾ Tetsuhisa Kou¹⁾ Haruna Doi¹⁾ Taito Fukuma¹⁾
Kouhei Asaeda¹⁾ Toru Kadono¹⁾ Takahiro Nakano¹⁾ Toshifumi Doi¹⁾ Yoshikazu Nakatsugawa¹⁾
Shinya Yamada¹⁾ Takeshi Nishimura¹⁾ Naoya Tomatsuri¹⁾ Hideki Sato¹⁾ Yuusuke Okuyama¹⁾
Hiroyuki Kimura¹⁾ Norimasa Yoshida¹⁾ Seiko Ohno²⁾ Masaki Yamamoto³⁾

1) Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

2) Department of Infection Control Team, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

3) Department of Infection Control & Prevention, Kyoto University Hospital Department of
Clinical Laboratory Medicine Kyoto University Graduate School of Medicine

要 旨

29歳男性。受診3日前より発熱を認め、近医を受診した。S5-8に78.3×57.4mmの腫瘍性病変を指摘され、当院紹介受診した。精査にて、肝膿瘍と診断された。同日、エコーガイド下経皮経肝膿瘍ドレナージを施行し、膿汁と血液培養より、*Streptococcus intermedius*を検出した。抗生剤は入院当初 Meropenem, Metronidazole を選択したが、薬剤感受性検査より、第5病日から Penicillin G, Clindamycin に変更して、加療を行った。抗生剤とドレナージによる加療では発熱や炎症反応は改善せず、第10病日に撮影したCT画像では膿瘍径の拡大を認めた。そのため、難治性肝膿瘍として肝部分切除術も検討したが、それ以降、保存的加療で徐々に症状は改善し、第22病日のCT画像で膿瘍の縮小を認めた。第39病日に炎症反応は正常化し、第47病日に退院となった。その後再発はみられていない。

Streptococcus intermedius は口腔内、鼻腔、咽頭、生殖器、消化管などの粘膜の常在菌であり、膿瘍形成しやすい特徴を持つ。しばしば脳、肺、腹腔内膿瘍の起病菌となる。また、第2世代セフェム系抗生剤に対する感受性が低いために、本症例のように治療早期に適切な検体採取を行ったうえで、抗生剤を選択し治療することが肝要と考える。

Key words : 化膿性肝膿瘍 / *Streptococcus intermedius* / 薬剤感受性検査

緒 言

肝膿瘍は種々の原因で細菌、原虫などが肝内に進入し、増殖した結果、膿瘍を形成したものである。良性疾患ではあるが、発見や診断が遅れると敗血症、播種性血管内凝固症候群(DIC)に移行し、致命的になることがある。肝膿瘍は軽症例では抗菌薬の全身投与を中心に治療を行うが、膿瘍径が増大し、臨床症状が重篤化すれば、エコーガイド下経皮経肝的膿瘍ドレナージが選択される。化膿性肝膿瘍の起病菌としては *Escherichia coli* (*E.coli*)、*Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌の頻度が高いが、近年、連鎖球菌の一種である *Streptococcus anginosus group* (SAG) による感染も散見されている。SAGは第2世代セフェム系抗菌薬に対する感受性が低いことが問題となる。今回、われわれはSAGの一種である *Streptococcus intermedius* による巨大肝膿瘍を認め、早急なドレナージと抗菌薬の使用で保存的に改善した1例を経験したために、ここに文献的考察を含め報告する。

症 例

症例は29歳、男性。発熱を主訴に来院した。既往歴や家族歴に特記事項はなく、直近に抜歯などの手術歴もない。嗜好に喫煙はなく、機会飲酒のみである。9歳まで海外に在住していた。不特定多数との性交渉歴はなく、ペット飼育歴もない。来院3日前より発熱を認めたために近医を受診した。その際、肝臓に腫瘍性病変を指摘されたために当院紹介受診した。身体所見は身長160cm、体重47.8kg、体温37.4度、呼吸数22/分、脈拍99/分、整。血圧109/60mmHg、SpO₂ 98% (室内気)。意識は清明で、頸部リンパ節を触知しなかった。胸部聴診上肺雑音や心雑音を聴取しなかった。腹部は平坦かつ軟で、肝臓を5横指触知した。また右季肋部に圧痛を認めた。採血検査では炎症反応の高度上昇と軽度の肝酵素上昇を認めた。腫瘍マーカーの上昇は認めなかった(表1)。腹部超音波画像ではS5-8に92×74mmの、境界不明瞭の周囲辺縁不整な内部不均一の低吸収性の病変を1個認めた(図1a)。単純造影CT画像では同部位に78.3×57.4mm大の低吸収領域を認めた。内部に隔壁様構造を認め、軽度の造影効果をしめした。画像検査上、腫瘍は周囲血管を圧排し、内部を貫通する門脈区域枝のP5は狭窄をきたしていた(図1b)。また中肝静脈に造影欠損像を認め、感染性塞栓が疑われた(図1c)。炎症反応が高値であり、画像所見ともあわせて、肝膿瘍と診断した。

表1 入院時血液検査所見

	23270 / μ l	生化学	
WBC	23270 / μ l	TP	5.9 g/dl
Neut	92.9 %	Alb	3.1 g/dl
Ly	2.1 %	AST	89 IU/l
Mono	4.8 %	ALT	136 IU/l
RBC	46.1 $\times 10^4$ / μ l	LDH	239 IU/l
Hb	14 mg/dl	ALP	290 IU/l
Ht	39.8 %	γ -GTP	22 IU/l
Plt	13.8 $\times 10^4$ /dl	T-Bil	1.6 mg/dl
PT	67 %	BUN	30 mg/dl
APTT	28.3 sec	Cr	1.07 mg/dL
CEA	1.7 ng/ml	Na	133 mEq/l
CA19-9	21.5 μ /ml	Cl	96 mEq/l
sIL-2R	1770 U/ml	K	3.8 mEq/l
HBs-Ag	-	CRP	40.49 mg/dl
HCV-Ab	-		



図1a 腹部超音波検査

S5-8に92×74mmの、境界不明瞭の周囲辺縁不整な内部不均一の低吸収性の病変を認める。



図2b 造影CT

S5-8に78.3×57.4mm大の低吸収領域を認める。内部に造影効果をもつ、隔壁様構造を認める。周囲血管を圧排し、門脈区域枝P5は狭窄をきたしている。

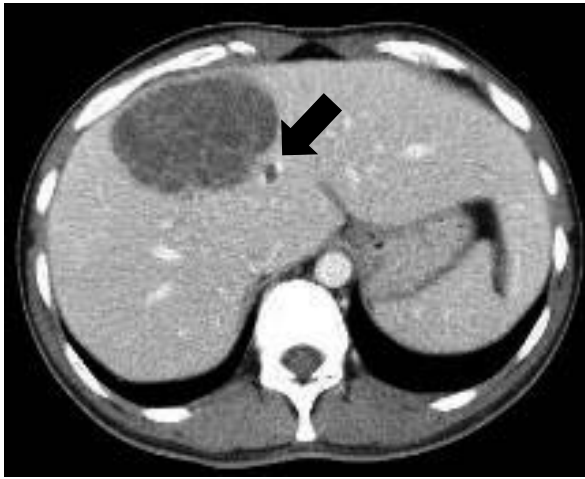


図1c 造影CT
中肝静脈に感染性塞栓を認める。

第1病日にエコーガイド下経皮経肝的膿瘍ドレナージを施行し、白色膿汁を少量吸引して培養と細胞診に提出した。細胞診では悪性細胞は認めなかった。若年にも関わらず巨大な肝膿瘍であり、複合感染やアメーバ性の肝膿瘍の可能性も考慮して、Meropenem (MEPM) 3000mg/日、Metronidazole (MNZ) 1000mg/日で加療を開始した。血小板の低下、PT-INRの延長も認められたために、急性期DICの併発も考え、第3病日から

5病日まで Thrombomodulin を使用した。血液培養、膿汁培養の結果、*Streptococcus intermedius* を検出した。薬剤感受性検査を参考に、第5病日より Penicillin G, (PCG) 2400万単位/日、Clindamycin (CLDM) 1800mg/日に変更した。また同日、酸素化の悪化とともに、右胸水貯留を認めた。化膿性肝膿瘍の胸腔内穿破の可能性も考え、胸水ドレナージを行った。胸水の培養結果で菌は同定されず、膿瘍の胸腔内への穿破ではなく、炎症の波及による胸水貯留と判断した。膿瘍内部は治療開始後も液状に融解せず、膿瘍ドレナージからの排液は穿刺後数日が経過してごく少量となった。発熱や炎症の改善も乏しいため、第5病日にドレーンを抜去した。悪性リンパ腫を含めた悪性疾患の鑑別を目的として、第8病日に膿瘍部から、肝生検を施行したが、壊死組織、高度の炎症細胞の浸潤のみで悪性所見は認められなかった。その後も38度以上の発熱と、炎症反応の高値が持続したため、当院感染制御部と協議を行い、抗菌薬による synergy 効果を期待して、第9病日から Gentamicin (GM) 120mg/日を追加した。また、適時心臓超音波検査、胸部CTなど他の全身検索を行い、発熱の原因が他にないことを確認していた。呼吸状態は緩徐に安定し、胸水減少を認めたため、第10病日胸腔ドレーンを抜去

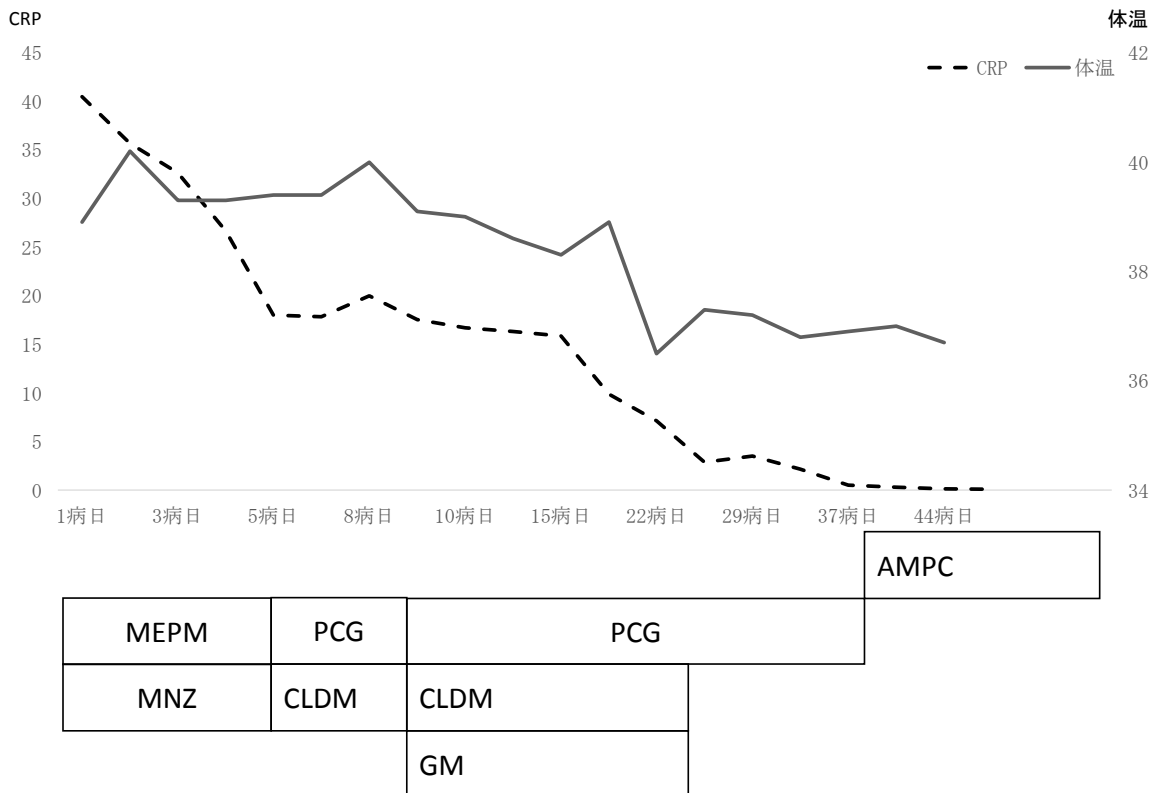


図2 入院後臨床経過

した。しかし、同日撮影したCT画像で、膿瘍径の拡大を認めた。炎症反応の高値や、発熱が持続していたことから、外科とも協議し、本人や家族への十分な説明のもと、肝部分切除の方針となった。その後、術前検査のため、肝予備能検査やCT検査などを行っている間、次第に炎症反応と全身状態は改善を認め始めた。膿瘍の評価目的に第22病日に撮影したCT画像で膿瘍の縮小を認めたために、保存的加療を継続した。第26病日よりPCG単剤での治療に変更を行い、その後も増悪がないために、第47病日退院となった(図2)。退院後はAmoxicillin (AMPC) 2000mg/日を投与し、第71病日に投与を終了した。外来で経過観察を行っているが膿瘍の再燃はない。

考 察

化膿性肝膿瘍の起因菌として近年連鎖球菌の一種である *Streptococcus milleri* 感染による肝膿瘍の報告例が散見される¹⁾。 *Streptococcus milleri* は1956年にGuthofによってはじめて口腔領域の膿瘍から分離された、条件嫌気性でカタラーゼ陰性のグラム陽性球菌である²⁾。齲歯の化学細菌説を唱えたMillerにちなんで命名された³⁾。 *S.anginosus*, *S.constellatus* および *S.intermedius* の3菌種からなり、臨床的意義が類似しているために *Streptococcus milleri* group (SMG) と総称されていたが、近年ではSAGと分類されている。SAGは口腔内や鼻腔、泌尿生殖器、消化管などの粘膜常在菌である⁴⁾。

SAGによる化膿性肝膿瘍は肝膿瘍全体の6%を占めており⁵⁾、その特徴として、第一に他の連鎖球菌に比べ、単独感染が多いことがあげられる。過去の報告によると83%は単独感染であったとされており⁶⁾、本症例も血液や膿瘍の培養結果からSAGの単独感染であることが証明された。第二の特徴として、SAGは第2世代セフェム系抗菌薬に対して感受性が低いことがあげられる。一般的に化膿性肝膿瘍の起因菌として *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* が多く、全体の半数近くを占めており、嫌気性菌などの検出も増えてきている⁵⁾。近年ではExtended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌の可能性も考えて、化膿性肝膿瘍の治療はCefmetazole (CMZ) を用いて開始されることが多い。しかしSAGは第2世代セフェム系抗菌薬に対して感受性が低く、SAGに対し第2世代セフェム系抗菌薬のみを使用して治療開始した場合は重症化することがある⁷⁻¹⁰⁾。当院の2006年10月1日から

2013年6月30日までの *Streptococcus species* に対する薬剤感受性検査でも、第2世代セフェム系抗菌薬は感受性が低かった。したがって、原因菌が不明であり、CMZに反応を示さない場合は、起因菌として、SAGによる感染も考慮する必要がある。

第三の特徴として、SAGによる感染は腸疾患や口腔内疾患を基礎疾患とする血行性感染が多い一方で、感染者の約3割程度は基礎疾患がなく、その頻度は他の起因菌による肝膿瘍と比較しても高い傾向にある⁶⁾。本症例は血液培養からも *Streptococcus intermedius* を検出しており、血行性感染を考えましたが、基礎疾患もなく感染経路に関しては不明であると判断した。

日野らによればSAGによる肝膿瘍は、血液に比べて膿瘍から採取した検体の方が高確率で菌を同定することができる⁶⁾。そのため、膿瘍から十分な検体を採取することが必要と考える。またSAGによる化膿性肝膿瘍の予後に関しては、早期に感受性の高いPCG, CLDM, カルバペネム系などの抗菌薬の投与とドレナージを行えば比較的良好とされている¹¹⁾。しかし、血行性に播種し、脳、肺、腹腔内などの多臓器への膿瘍形成を合併する可能性があること¹²⁾や、組織侵襲性が強く難治化する⁶⁾ ことがあり、注意を要する。

適切な抗菌薬を投与しても、化膿性肝膿瘍の治療に抵抗性を示す症例は18.6%とも言われている¹³⁾。本症例は適切な抗菌薬投与を行ったが、膿瘍内部が液状になっておらず、ドレナージによる加療が不十分であり、また炎症反応高値や発熱も持続したために、肝部分切除が考慮された。難治性肝膿瘍の外科切除の基準として①ドレナージに不応の症例②膿瘍により腹膜炎を来している症例③多房性または多発膿瘍の症例④悪性腫瘍を合併している症例との報告はあるが明確な基準はない¹⁴⁾。今回本症例では、早期に十分な検体を採取し、菌を同定して、適切な抗生剤の使用することができたことや、若年で発熱などの消耗状態に耐えることができたため、手術に至らなかったと考える。

結 語

保存的加療で治癒したSAGによる化膿性肝膿瘍の1例を経験した。基礎疾患のない肝膿瘍ではSAG感染の可能性を考え、膿瘍からの検体も含め十分な検体を早期に採取することが肝要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) 重福隆太, 鈴木通博士, 小林稔 ほか. *Streptococcus anginosus group* による化膿性肝膿瘍の3症例. 日本消化器病学会雑誌 2013 ; 110 (8) : 1468-1480.
- 2) Guthof O. Ueber Pathogenene “vergrunende Strptokpkken”. Streptokokken – Befunde bei dentogenen Asszessen und Infiltraten im Bereish der Mundhohle.Zentralbl Bakteriolog Orig 1956 ; 166 : 533-564.
- 3) 高濱博幸, 橋本直名, 中井達郎, ほか. 健康成人に発症した *Streptococcus milleri* による肝膿瘍の1例. 臨床消化器内科 2001 ; 18 : 725-730.
- 4) Chua D, Reinhart HH, Sobel JD. Liver abscess caused by *Streptococcus milleri*. Rev Infect Dis 1989 ; 11 : 197-202.
- 5) 重福隆太, 渡邊網正, 服部伸洋ほか. 過去20年間における肝膿瘍153例の臨床的検討. 肝臓 2018 ; 59 : 466-480.
- 6) 日野一成, 高取敬子, 山本亮輔ほか. *Streptococcus milleri* による肝膿瘍の1例 – 他菌種による肝膿瘍との比較 –. 肝臓 1992 ; 33 (5) : 416-422.
- 7) Limia A, Jimenez ML, Alarcon T, et al. Five-year analysis of antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus milleri* group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999 ; 18 : 440-444.
- 8) Bert F, Bariou-Lancelin M, Lambert-Zechovsky N. Clinical significance of bacteremia involving the “*Streptococcus milleri*” group : 51 cases and review. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 385-387.
- 9) 新里 敬, 斎藤 厚. ストレプトコッカス ミレリグループ. 化学療法の領域 1992 ; 8 : 81-87. 10)
- 10) 中村 文子, 三澤成毅, 小栗豊子, ほか. 各種臨床検査材料からの *Streptococcus milleri group* の検出状況と薬剤感受性. 日本嫌気性菌感染症研究 2002 ; 32 : 69-76.
- 11) 加留部謙之輔, 近藤しおり, 上甲康二, ほか. *Streptococcus milleri* 感染による肝膿瘍に門脈・上腸間膜静脈血栓症を合併した1例. 日本消化器病学会雑誌 2003 ; 100 : 1389-1394.
- 12) Simonoe G, Rubini G, Conti A, et al. *Streptococcus anginosus group* disseminated infection : case report and review of literature. Infez Med 2012 ; 20 : 145-154.
- 13) 細川勇一, 桂巻 正, 木村康利ほか. 肝切除にて治癒した難治性肝膿瘍の1例. 日臨外会誌 2002 ; 63 : 657-660.
- 14) Sergio Renato PAIS-COSTA, Sergio Luiz Melo ARAUJO, Victor Netto FIGUEIREDO. Hepatectomy For Pyogenic liver abscess treatment : Exception approach?. Arq Bras Cir Dig 2018 ; 31 (3) : 1394.

