

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2019年3月11日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第50号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方には平素より大変お世話になっております。寒くない冬は異常気象かもしれませんが、それなりに良かったように思います。今回は、腹水を伴う肝硬変に生じる特殊な感染症である特発性細菌性腹膜炎について述べたいと思います。

<思い出話から>

平成初期に九大病院での2年次研修時に、難治性胸腹水を伴う非代償性肝硬変で、当時第2外科で始まったばかりの脳死肝移植の待機リストに上位で登録されていた患者さんを担当しました。脳死なので確率は極めて低いのですが、ドナーがいつ出現しても手術可能な全身状態を維持することが要求されました。私が引き継いだ時点で、胸腹水貯留速度は極めて早くなっており、腹水濾過濃縮再静注(CART)では間に合わず、毎日合計5~6L前後の胸腹水穿刺排液を行わなくてはなりません。穿刺排液後には腎不全防止のための血漿増量が必要で、今では到底考えられないことですが、この患者さんは移植待機なので仕方がないという理由で連日のアルブミン投与が行われていました。

当時、土曜正午から日曜の夕方までという救急病院の「ネーベン」(そろそろ死語でしょうか)を研修医で回り持ちしており、その際は土曜の午前に胸腹水を抜きますが、日曜は夕方になります。普段の日々とほんの6~8時間程度の差なのですが、腹部の緊満と呼吸苦が強くなってしまいます。採血も末梢ルートキープも全部研修医がする時代で、不在時の代医確保も容易でなく、何か対処する手段はないかと調べました。他科の友人が「LeVeen shunt(腹腔-静脈シャント)はすごいよ。難治性腹水が一発で良くなった。」と言っていたのを思い出し、解説書を購入して理論武装し、治療方針として肝臓研究室の先生方に提案すべくカンファレンスに出向きました。カンファの場面は想像におまかせしますが、研究室にはLeVeen shuntの経験がほぼなく、合併症のリスクの点から却下されました。経頸静脈肝内門脈静脈短絡術TIPSは国内の最初の報告(日医放線会誌 52;1328-1330:1992)があつて間もなく、選択肢に入りようもありません。結局、毎日の穿刺排液が続きました。

そしてある日、倦怠感と鈍い腹痛の訴えがあり、腹水穿刺をすると注射器に戻ってきた腹水が混濁していたのです。当時の大学病院には病棟に検鏡できる検査室があつたので、そこに採取したばかりの腹水を持っていき、技師さんに教えられるままに核染する染色液と混ぜ、血球計算盤で多型核白血球(Polymorphonuclear leucocyte :PMN)を数えました。混濁腹水は好中球と思われるPMNが多数で、特発性細菌性腹膜炎(Spontaneous bacterial peritonitis: SBP)の診断です。抗生剤投与を開始すると、毎日胸腹水を抜いているので反応もよくわかります。「細菌性腹膜炎」という名前は怖いですが、SBPは大体的場合抗生剤が奏功して数日で軽快します。結局、この患者さんは半年で5回SBPを発症されました。このうち起原因菌が特定できたのは3回でしたが、1度Morganella morganiiというグラム陰性菌が検出され、SBPの起原因菌としては珍しいということで研究室から症例報告されました(J Clin Gastroenterol 18;87-8:1994)。残念ながら5回目に緑膿菌の敗血症も併発して亡くなられたのですが、非代償性肝硬変、難治性胸腹水、腹水貯留下の循環動態や電解質、SBP、腹水穿刺について極めて印象深く学ばせていただきました。

<特発性細菌性腹膜炎 SBP の病態・診断・治療>

肝硬変患者の消化管内では、免疫機構の最前線として機能する IgA や、胆汁酸（殺菌作用あり）の分泌が低下するため、消化管内で細菌の過剰な増殖が起きます（J Hepatol 26;1372-78:1997）。以前に NAFLD の病態で述べた小腸内細菌異常増殖（SIBO）に似た部分です。消化管内の細菌が腸管外に出ることを Bacterial translocation と言いますが、肝硬変では門脈圧亢進による消化管の浮腫で透過性が亢進しておりこの現象を生じやすく、特にグラム陰性桿菌は、陽性球菌や嫌気性菌よりも消化管から体内に侵入し腸間膜リンパ節に達する確率が高いことがわかっています（J Infect Dis 157;1032-38）。腸管膜リンパ節でとどめきれなくなった細菌は全身の循環に溢れ出ます。肝臓や脾臓にはこのようなことが想定されて、組織球、貪食細胞（マクロファージ）が多数存在する「細網内皮系（網内系）」を形成して待ち構えています。肝硬変では網内系の機能が低下しており、細菌を処理しきれず菌血症が持続します。そして、蛋白濃度が低い腹水は、マクロファージや好中球の細菌処理を助ける補体などのオプソニンとして働くものが少ないため、細菌が入り込むと増殖には格好の場になります（Dig Dis 23;39-46:2005）。

SBP は肝硬変患者で最も頻繁に見られる細菌感染症であり、実際に 170 人の肝硬変患者を前向きに見た研究で 80 人が細菌感染症を発症し、最多は SBP で累積発症率 31.07%、2 位が尿路感染症で 25.24%、3 位が肺炎で 21.37% であったと報告されています（J Hepatol 18;353-8:1993）。SBP は診断の遅れがなければ、抗生剤投与で一旦は軽快することが多いのですが長期予後は不良です。肝硬変患者の感染症に関する 178 論文の 11,987 症例（SBP 7062 例、菌血症 1437 例、呼吸器感染症 716 例など）を集計・解析したメタアナリシスによると、肝硬変に感染を合併すると死亡率は 4 倍（オッズ比 3.76 倍 95%CI [3.05-4.63]）になり、30%が 1 ヶ月以内、さらに 30%が 12 ヶ月以内に死亡しており、このうち SBP の 1 ヶ月後の死亡率は 32.5%（26 研究 1192 例）、12 ヶ月後の死亡率は 66.2%（40 研究 2154 例）と報告されています（Gastroenterology 139;1246-1256:2010）。ちなみに菌血症は 1 ヶ月後の死亡率 53%（7 研究 413 例）、12 ヶ月後の死亡率 49.4%（4 研究 125 例）であり、呼吸器感染症については、死亡率を調べられた研究は 7 つだけで、計 123 症例中 46 例死亡（死亡率 37.4%、期間の区別なし）という結果でした。このように SBP の発症は、肝硬変患者の予後不良の証拠であり、感染から回復すると肝移植の適応となります。

SBP の診断は腹水中の好中球数を調べるのが第一で、「腹水中好中球数 $250/\mu\text{l}$ 以上」という診断基準が世界的に共通しています。飯塚病院では検査科に腹水を提出して検査してもらっており、有核細胞数を数えたうえで、スミアを引いて目視で好中球を分類して比率を出して、掛け算で好中球数が算出されています。正確ですが 1 時間くらいはかかるのが難点です（以前よりは早くなりました）。前章の大学病院時代の方法は、正確に好中球数ではないものの、腹水採取から 10 分以内に診断できるのですが、残念ながら現在導入するのはいろいろ問題があって難しいようです。なお、 $250/\mu\text{l}$ 以上という診断基準は絶対的なものではなく、実際には急速な腹水の増量、腎機能悪化、腹痛、発熱、炎症反応など、SBP を疑う症状があって好中球数を調べているので、 $100/\mu\text{l}$ 前後以上の好中球数だと SBP と判断して治療を開始することが多いです。ちなみに、症状は肝細胞癌の腹腔内出血（いわゆる肝癌破裂）とやや似ており、破裂かと思って試験穿刺すると SBP だった、ということもよくあります。培養は腹水をそのまま血液養のカルチャーボトルに入れて提出するのが一般的ですが、陽性率は高くなくせいぜい 4 割と言われています（J Hepatol 53;397-417:2010）。起因为菌ではグラム陰性桿菌が多く、抗生剤も 3 世代セフェム、特にセフォタキシム（クラフォラン®など）が標準治療とされてきましたが、近年では耐性菌の比率が増加しており、肝硬変でのヘルスケア関連感染症（自宅以外の病院・施設などでの感染症）では、標準治療よりもカルバペネム+バンコマイシンのほうが生存率を改善する、という研究結果も発表されています（Hepatology 63;1632-9:2016）。

<飯塚病院肝臓内科でのSBP症例>

飯塚病院肝臓内科での特発性細菌性腹膜炎（2007-2014年）

項目	
男性:女性	28:10
平均年齢(平均値±標準偏差)	68.5±10.8
肝癌合併 有:無	20:18
腹水中好中球数(中央値、/μL)	946 [94-26672]
1ヵ月後死亡率	22.2% (8/36)
12ヵ月後死亡率	75% (27/36)
腹水培養陽性率	45.1% (14/31)
原因肝疾患	
アルコール性	11
C型(C型+アルコール性)	15(4)
B型(B型+アルコール性)	2(1)
アルコール以外の非B非C	8
原発性胆汁性胆管炎	1
自己免疫性肝炎	1
胆管癌	1

飯塚病院肝臓内科でのSBPの起因菌一覧（2007-2014年）

	菌種	薬剤耐性
グラム陰性桿菌	Citrobacter koseri	多剤耐性
	Citrobacter koseri	多剤耐性
	Enterobacter cloacae	多剤耐性
	Enterobacter cloacae	S/A等
	Raoultella planticola	多剤耐性
	Klebsiella oxytoca	ABPC等
	Klebsiella pneumoniae	ABPC等
	Klebsiella pneumoniae	
	Escherichia coli	
	Proteus mirabilis	
グラム陽性球菌	Enterococcus faecium	多剤耐性
	Staphylococcus aureus	ABPC, PCG
	Staphylococcus hominis	多剤耐性
	Streptococcus pasteurianus	
	α-Streptococcus	

飯塚病院肝臓内科で、2007年から2014年までの間のSBPは38例でした。12ヶ月後の死亡率は75%に達しており、前章で触れたメタアナリシスの成績より悪いのですが、これはおそらく肝癌合併者の比率が高いことが主な原因と思われる。ちなみに、3年以上生存したのは、自己免疫性肝炎、B型肝炎、C型肝炎の1例ずつのみで、SBPの治療後に原因肝疾患が治療され肝予備能が良好になったことが長期生存につながっていました。

腹水を細菌培養に提出した31例中、起因菌が検出されたのは14例(45.1%)でした。培養に提出されていない症例が7例もあるのは問題ですが、SBPはほとんど3世代セフェムの投与で軽快するため、担当医が起因菌を確かめる手間をかけなくても良いと判断したのではないかと想像されます。

しかしながら培養の結果を見ると、耐性菌比率が多いことに改めて気付かされます。全体の予後も不良なので、耐性菌が検出された症例の予後が目立って悪いわけではありませんが、いずれはガイドラインでカルバペネム+バンコマイシンの投与が推奨されるような時代が来るかもしれません。

次号では、肝性脳症について述べたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30