

インスリン自己免疫症候群、糖尿病性腎症の治療経過中に多剤耐性アシネトバクターが検出され、呼吸不全で死亡した事例

キーワード：インスリン自己免疫症候群、多剤耐性アシネトバクター、院内感染、糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、呼吸不全

1. 事例の概要

60歳代 男性

本症例はインスリン自己免疫症候群の治療経過中、プレドニゾロン投与も加わり易感染性の状態にあったところ、尿路感染症を併発した。抗菌薬投与により一時改善したが、その後、糖尿病性腎症（ネフローゼ症候群）が悪化、全身浮腫、胸水・腹水貯留、肺水腫を発症し、呼吸不全にて亡くなられた。入院後、約6カ月の経過であった。亡くなる数日前の咽頭培養から多剤耐性アシネトバクターが分離され、院内感染による肺炎も疑われた。

2. 結論

1) 経過

統合失調症により入退院を繰り返した既往のある症例である。これまで健康診断にて2型糖尿病と高血圧症を指摘されたが受診せず、ようやく4年前からインスリン療法が開始された。2年前から低血糖症状がしばしば出現し、他院にて加療中であったが、昨年春に精査を目的に転院となる。検査の結果、抗インスリン抗体が高値、インスリン結合率も高く、HLAタイピングの結果がDR9のため、インスリン自己免疫症候群との診断に至る。

経口プレドニゾロン（副腎皮質ステロイドホルモン剤）による治療を開始したところ症状は安定し、低血糖症状の頻度は減少傾向にあった。しかし、その後低血糖症状が再燃したため、再度プレドニゾロンが増量となった。転院から6カ月経過した頃から徐々に全身状態が悪化、糖尿病性腎症（ネフローゼ症候群）が進行した。これに加え、尿路感染症の併発もあり、レボフロキサシン（商品名クラビット）、セフトキシム（商品名クラフォラン）等の抗菌薬にて対応したところ、一時改善傾向が見られた。しかし、この頃よりネフローゼ症候群が悪化、低アルブミン血症、全身浮腫、胸水・腹水貯留が進行し、胸部CTでは肺水腫の所見が認められた。全身状態はさらに悪化、意識レベルの低下、消化管出血を併発、呼吸不全状態となる。

ご家族との相談の結果、「自然な形で」とのご希望があったため、透析や人工呼吸は施行せず、マスクによる最大量の酸素投与など現行治療を継続したが、転院から約半年の経過で永眠された。亡くなる4日前の咽頭培養から多剤耐性アシネトバクターが検出されたため、肺炎の併発も疑い、抗菌薬をセフトゾラン（商品名ファーストシン）に変更し、多剤耐性アシネトバクター保菌者を収容している病棟に移動した経緯があった。

2) 解剖結果

(1) 病理学的診断

【主病診断名】腎不全

【副病変】肺うっ血性水腫、気管支肺炎、胸水、腹水、心嚢液貯留

(2) 主要解剖所見

- ・全身浮腫、両肺のうっ血性水腫、胸水、腹水、心嚢液貯留
(原因は腎機能不全、低蛋白血症が考えられる)
- ・肺炎（両側上葉にわずかに認める）
- ・尿路感染症の可能性（両側腎盂、膀胱粘膜の出血）
- ・大動脈粥状硬化症
- ・脾臓萎縮（軽度）

3) 死因

死因については、解剖結果より腎不全が最も大きな原因となった可能性が高い。すなわち、全身浮腫に加え、両肺のうっ血性水腫は高度であり、さらに両側胸水も加わることで肺の酸素化はかなり困難であったと考えられる。腹水と心嚢液貯留も間接的に呼吸循環動態に悪影響を与えていた可能性は否定できない。腎不全については、病理組織所見からかなり高度の障害をきたしていたと判断され、長い期間を経て悪化した可能性が高い。

臨床経過の中に、「酸素最大投与量投与にも拘らず低酸素血症となり、尿量低下、肺うっ血増悪を認め、酸素化、血圧が徐々に低下し死亡した」という主治医の記載があるが、これは上記の解剖所見と一致する内容と考えられる。

肺炎がどの程度死亡に関与したかという点が問題となるが、剖検所見では「肺炎は両側上葉にわずかに硬度の増した部分があるが、その他炎症性変化ははっきりしない」と判断されており、肺炎があったことは確実であるが、その程度は軽度であった可能性が高い。死亡する数日前から肺野の陰影は徐々に増強しているが、これは肺炎そのものよりも肺うっ血性水腫の増悪を反映していた可能性が高い。肺炎の起炎菌については、喀痰培養の結果アシネトバクター以外にも *E.coli*、*Streptococcus viridans* が分離されており、この結果のみでは明確な結論は導き出せない。一方、解剖時に採取された肺の検体からはいずれもアシネトバクターが分離されており、アシネトバクターが肺炎の主たる原因菌であった可能性は考えられる。剖検の際に採取された血液からもアシネトバクターが分離されている。しかし、*Bacillus cereus* および *Coagulase Negative Staphylococcus* も同時に分離されており、採取時の検体が汚染されていた可能性も否定できず、この意味で菌血症の存在については断定できないと考えるべきであろう。

4) 医学的評価

(1) 診断が適切であったかについて：

糖尿病については、抗インスリン抗体の存在などによってインスリン自己免疫症候群という適確な診断がなされていた。ネフローゼ症候群や腎不全についても適切に診断がなされていた。感染症に関しては、尿路感染および肺炎の2つが挙げられるが、いずれも解剖の所見と合致するため、診断は適切であったと考えられる。

(2) 診療行為の選択は適切であったか、他に選択がなかったかについて：

尿路感染症については、尿培養で分離された細菌(大腸菌)に対し適切な抗菌薬が投与されていた。一方、肺炎の併発も考え広域スペクトラムの抗菌薬が投与されていたが、喀痰から多剤耐性アシネトバクターが分離された時点で、より薬剤感受性の高いセフトリアキソン(商品名ファーストシン)に変更となった。多剤耐性アシネトバクターに有効とされるコリスチンを投与すべきであったかどうかについては判断が難しいが、この症例は腎障害が高度であるため、コリスチンは適応外となった可能性が高い。以上とは別に、患者には睡眠薬であるコントミンが処方され、この薬剤によって何らかの弊害がもたらされた可能性は否定できない。しかし、以前から長年この薬剤を使用していた経緯があり、この薬剤によって大きな影響が出たとは考えにくい。

(3) 治療手技は適切であったかについて：

全身状態が悪化した時点において画像所見から肺炎の存在も疑い、それに対する抗菌薬投与が開始された。呼吸不全については、ご家族との電話連絡で気管内挿管等を行わない方針が確認された。この方針に従い、人工呼吸器は適応とならなかった。ただし酸素療法については最大量が投与されており、治療可能な範囲での対応が選択されたといえる。

輸液の管理については、入院時と死亡時の体重差が約4.5 Kgとかなりあったことから、胸水・腹水など浮腫として水分が体内に貯留していた可能性が高い。一方、この状態でも血管内は脱水状態にあったと考えられるため、循環動態を維持するには点滴を継続する必要があった。また、利尿薬だけでは効果がみられず、血液製剤であるアルブミン投与が行われた。この対応についても、慢性的に低アルブミン血症が続いていたため妥当と考えられる。

(4) 患者の病態の変化に対し病状の診断を含む患者管理は適切であったかについて：

主治医は呼吸不全の主たる原因を肺炎の増悪と考えていた可能性がある。しかし、剖検所見から判断すると、腎不全の悪化による両肺のうっ血性水腫が原因であった可能性が高い。ただし病状が変化した時点で中心静脈カテーテルを挿入し、ラシックスの反応が乏しかったためアルブミン製剤投与後にラシックス投与を行っていることなどから、利尿を積極的に図り、全身状態を安定させるべく可能な限りの管理を適切に行っていたと言えよう。

(5) システムエラーとしての観点からの評価について：

多剤耐性アシネトバクターが分離された患者が同室者などから出たために、本症例には入院中、積極的に咽頭培養が実施された。亡くなる4日前の咽頭培養から多剤耐性アシネトバクターが検出されたが、それ以前の培養はすべて陰性であった。咽頭培養自体は監視培養を行うとしても診断的意義が乏しいため、逆に、陰性であったことで混乱を生じた可能性も考えられる。

(6) 医学的評価としての結論：

本症例は長年の糖尿病に加え腎不全等の合併症を有し、インスリン自己免疫症候群に対するプレドニゾロン投与も加わり感染症を発症しやすい免疫不全の状態に置かれていた可能性が高い。経過の中で尿路感染や肺炎を発症しているが、いずれも培養検査等が積極的に行われ、原因菌についても適確な診断がなされていた。しかし、不幸にして多剤耐性アシネトバクターという耐性の高い菌が分離されたため、抗菌薬治療が困難な状態であったが、薬剤感受性の結果をもとに選

択できる範囲で有効性の高い抗菌薬が使用された。死因は、腎不全悪化を誘因とする両肺のうっ血性水腫による呼吸不全と考えられる。肺炎の関与は剖検の結果から低いと言えよう。

3. 再発防止への提言

以上より、多剤耐性アシネトバクターによる感染症が本症例の死因に直接的に関与した可能性は低い。直接の死因としてはまず腎不全が重要であり、長年糖尿病を患って高度の腎機能障害を合併していたことを考えると、より早期に積極的に糖尿病の治療に取り組んでいれば、予後の改善が望めた可能性はある。また、腎不全がきっかけとなって呼吸不全、循環不全を発症しているが、これについては、重症者カンファレンス、定例カンファレンスなどチーム医療としてのさらなる対応が必要と思われた。

多剤耐性アシネトバクターは、国内でもまれにしか分離されない菌である。同じ病棟に入院中の2名の患者から多剤耐性アシネトバクターが分離されたことを考慮すると、おそらく院内において伝播した可能性がきわめて高い。本菌がどのようにしてこの患者に伝播したかについては、今回与えられた情報からは結論づけることはできない。ただし培養検査自体は他の患者も含め積極的に実施されていた状況がうかがわれ、部屋の移動を含め必要な対応は実施されていたと考えられる。今後は外部調査委員会等の提言を受け入れ、さらに感染対策面の対応を強化する必要がある。

(参 考)

○地域評価委員会委員（13名）

内科系委員 / 評価委員長	日本呼吸器学会
臨床評価医	日本感染症学会
臨床評価医	日本腎臓学会
外科系委員	日本外科学会
解剖担当医	日本病理学会
解剖担当医	日本法医学会
臨床立会医	日本内科学会
法律関係者	弁護士
法律関係者	弁護士
総合調整医	日本外科学会
総合調整医	日本外科学会
総合調整医	日本救急医学会
調整看護師	モデル事業地域事務局

○評価の経緯

地域評価委員会を1回開催し、その他適宜意見交換を行った。