

【症例報告】

急性骨髄性白血病の治療後に皮下および筋肉内にMRSA膿瘍を合併した1例

遠藤 一博¹⁾・川井 信孝¹⁾・伊東 克郎¹⁾・冨永 一則¹⁾・楠本 修也¹⁾・福田 正高¹⁾
室橋 郁生¹⁾・別所 正美¹⁾・山崎 勉²⁾・平嶋 邦猛³⁾・宇野 浩正⁴⁾

¹⁾埼玉医科大学第一内科*, ²⁾同 小児科,

³⁾同 健康管理センター, ⁴⁾同 皮膚科

(平成12年3月15日受付・平成12年6月22日受理)

68歳女性。61歳乳癌にて手術、化学療法および放射線療法を施行し治癒した。1998年2月3日、全身倦怠感を主訴に当院を受診した。血液検査にて白血球 $1,950/\text{mm}^3$ 、アウエル小体を伴う骨髓芽球を28%認め急性白血病を疑い入院した。骨髓穿刺にて急性骨髄性白血病(FAB: M2)と診断、2月9日~15日idarubicin, cytarabineによる寛解導入療法を施行した。好中球減少に対し2月10日からfilgrastim(以下G-CSF)300 $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与を開始した。2月24日より悪寒を伴う発熱を認め、血液培養にてMRSAを検出しMRSA敗血症と診断した。2月26日より左顎下部に圧痛出現、その後クルミ大の皮下腫瘤に増大、また右下腿伸側には小指頭大の筋肉内腫瘤を認めた。3月9日頸部腫瘤の吸引生検を施行し培養にてMRSAが検出されMRSA皮下および筋肉内膿瘍と診断した。血小板減少時に発症した膿瘍は出血や瘻孔を形成しやすく創傷治癒が遅れ感染を播種させる可能性が高いため、切除やドレナージが困難であり抗生物質を選択した。Panipenem/betamipron (PAPM/BP) 2 g/日とvancomycin (VCM) 2 g/日を3月21日まで点滴静注したが改善なく、arbekacin (ABK) 200 mg/日点滴静注およびminocycline (MINO) 200 mg/日経口に変更し26日間併用したところ4月20日には腫瘤は完全に消失した。感受性検査ではVCM, ABKともにMIC: 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と感受性を示したがABK, MINOの併用療法が奏功した。また好中球減少のためG-CSFを併用した長期抗生物質投与が必要であった。

Key words: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, subcutaneous abscess, pyomyositis, acute myelocytic leukemia

Granulocyte-colony stimulating factor (以下G-CSF) 開発に伴ない急性白血病の治療は強力に行われ高い寛解率を得ている。ところがG-CSF投与にもかかわらず感染症の頻度は必ずしも減少していないのが現状である。敗血症を合併すると死亡率21%¹⁾と予後不良である。今回われわれは癌化学療法後にMRSA皮下および筋肉内膿瘍を形成し長期抗生物質の投与で治癒した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

68歳女性。既往歴: 61歳で乳癌手術、術後cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracilを4クール施行。放射線照射を500 rad施行された。家族歴: 特記事項なし、現病歴: 1998年1月中旬より倦怠感を自覚し同月31日に近医を受診、末梢血検査にて白血球数 $1,950/\text{mm}^3$ 、アウエル小体を伴う骨髓芽球を28%認め急性白血病を疑われ2月3日当科に紹介され同日入院となった。入院時現症: 意識は清明、血圧112/70 mmHg、脈拍74/分と整、体温35.7 $^{\circ}\text{C}$ 、眼瞼結膜に貧血および黄染なし、肺野にラ音、心雑音聴取せず、肝脾も触知されず神経学的にも異常所見は認めなかった。下肢には血小板減少に伴う点状出血斑を認めた。入院時検査所見(Table 1)では白血球 $1,950/\text{mm}^3$ と減少し、白血球分

画でアウエル小体陽性の骨髓芽球を19%認め、血小板 $1.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少していた。凝固検査、生化学検査および免疫血清学的検査では異常は認めなかった。骨髓所見ではペルオキシダーゼ陽性の骨髓芽球を51%認め各種マーカーより急性骨髄性白血病(FAB分類でM2)と診断した。同年2月9日から15日までidarubicin, cytarabineにて寛解導入療法を施行し、好中球減少に対し2月10日からfilgrastim (G-CSF) 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ の点滴静注を開始した。2月24日より悪寒を伴った発熱を認め血液培養にてMRSAが検出されMRSA敗血症と診断した。2月26日より左顎下部に圧痛を認め、その後好中球上昇にともないクルミ大の皮下腫瘤となりまた右下腿伸側には小指頭大の筋肉内腫瘤が出現した。頸部computed tomography scan (Fig. 1)にて中心が低吸収域を示し膿瘍が確認された。3月9日頸部腫瘤の吸引生検が施行され培養にてMRSAが検出されMRSA皮下および筋肉内膿瘍と診断した。Panipenem/betamipron (PAPM/BP) 2 g/日とvancomycin (VCM) 2 g/日を13日間点滴静注したが改善せず、arbekacin (ABK) 200 mg/日点滴静注とminocycline (MINO) 200 mg/日経口に変更し26日間併用したところ腫瘤は縮小傾向を示

Table 1. Laboratory findings on admission

Hematology		Blood chemistry	
WBC	1.95×10 ⁴ /mm ³	Total protein	7 g/dL
RBC	4.0×10 ⁶ /mm ³	Albumin	4.4 g/dL
Hemoglobin (Hb)	12.2 g/dL	GOT (AST)	25 IU/L
Hematocrit (Hct)	38.9%	GPT (ALT)	19 IU/L
Platlet (Plt)	19×10 ³ /mm ³	lactic acid dehydrogenase (LDH)	216 IU/L
Reticulocytes	1.9%	total bilirubin	0.4 mg/dL
myeloblasts	18%	BUN	15 mg/dL
promyelocytes	1%	Creatinine	0.74 mg/dL
segmented neutrophil (seg.)	8%		
basophil	1%	Immunoserological	
monocyte	8%	CRP	0.1 mg/dL
lymphocyte	64%	IgG	1,580 mg/dL
		IgA	224 mg/dL
		IgM	210 mg/dL
Hemostasis & coagulation		Bone marrow	
activated partial thromboplastin time (APTT)	38.1 sec	nucleated cell counts	10.9×10 ³ /mm ³
prothrombin time (PT)	10.5 sec	megakaryocytes	0 /mm ³
fibrin degradation products (FDP)	3.3 μg/dL	myeloblasts	50.9%
fibrinogen	203 mg/dL		



Fig. 1. Cervical computed tomography (CT) scan showed a low density area (number three) in the midportion of the neck. Cervical CT scan showed an abscess lesion mass (number one and three).

し、4月16日CRPも陰性化したため抗生物質を中止した。膿瘍は4月20日には完全に消失した。

II. 考 察

近年急性骨髄性白血病の癌化学療法は形態学的所見や染色体核型を統計学的に解析し適切な治療戦略が行われている。しかし原疾患や抗腫瘍剤投与、放射線照射による細胞性免疫、液性免疫の低下および好中球減少が背景にあり治療後、粘膜障害を引き起こし腸管内腔から血中へ菌が移行したり、中心静脈カテーテル²⁾などの侵襲ある医療行為が原因で敗血症を併発することが問題とな

る。花谷らは³⁾10年間に留置した中心静脈カテーテル患者を対象に検討しグラム陽性菌は66例(42.6%)で、うち17例にMRSAが検出されたと報告している。また第三世代セフェム系抗生物質の使用が多いことや長期の中心静脈カテーテルの留置に伴ないMRSAをはじめとするグラム陽性球菌の割合が増加していると報告している。急性白血病に合併した膿瘍の報告は少なく坂田ら⁴⁾は急性リンパ性白血病に合併した*Candida tropicalis*を、Hoyleら⁵⁾は多発性骨髄腫に合併した症例を、Cordenら⁶⁾は急性リンパ性白血病に合併した*Staphylococcus aureus*膿瘍の2例を報告している。いずれも抗生物質投与が中心で一部の症例でドレナージを併用している。

また本症例は中心静脈カテーテルよりMRSAが検出されたことより侵入門戸はカテーテルと考えられた。また、G-CSF製剤投与後、好中球が増加するとともに皮下および筋肉内に病変が出現したことから好中球の回復がMRSAの増殖を抑制し限局したと考えられた。本例のように癌化学療法後の好中球減少時では血小板減少が著明で切除が困難でさらに出血や瘻孔形成が原因で創傷治療が遅れ難治性になることが予想される。本症例では血小板減少著明で切開排膿は困難なため、G-CSF併用し抗生物質投与を選択した。本症例のように抗生物質投与のみが有効との報告⁶⁾は少なく貴重な症例と考えられた。MRSAの感受性検査ではABK, VCM, MINO, sulfamethoxazole-trimethoprimともMIC: ≤4 μg/mLと感受性を示していた。寺本ら⁷⁾はG-CSFを投与し好中球の増加後に抗生物質の効果が認められたと報告しているが、伊藤ら⁸⁾は膿瘍を形成した場合には膿瘍内のVCMの濃度は低く、反対にABKは濃度依存性に殺菌作用を示しグラム陽性、陰性菌に対しpost antibiotic effect⁹⁾

を認め、耳鼻科領域、粘膜および胸鎖乳突筋、脂肪組織移行性もよく¹⁰⁾さらに MINO は脂溶性が高く組織および細胞移行も良好と報告し、本例で ABK が有効であったことと合致すると考えられた。

癌化学療法後に発症する膿瘍では血小板減少著明で出血や瘻孔形成、創傷治癒が遅れ感染を播種させる可能性が高いため切除やドレナージが困難な場合が多い。また好中球減少を併発するため G-CSF を併用した抗生物質の長期投与が必要である。

なお抗生物質（特にペプチド系、アミノ配糖体）長期投与に関しては血中濃度のモニターなどを行い腎障害の副作用に留意しなければならない。

文 献

- 1) Rintala E: Incidence and clinical significance of positive blood culture in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scandinavian J. Infect. Diseases.* 26: 77~84, 1994
- 2) Raad I: Intravascular catheter-related infections. *Lancet.* 351: 893~898, 1998
- 3) 花谷勇治, 小平 進, 宜保淳一, 他: 中心静脈カテーテル感染予防の効果—当科における最近 10 年間の検討—. *感染症学会雑誌* 73: 1032~1097, 1999
- 4) 坂田 亨, 福田正高, 平嶋邦猛, 他: 急性骨髄性白血病に合併した *Candida tropicalis* による結節性皮下膿瘍の一例. *日本医真菌学会雑誌* 36: 251~257, 1995
- 5) Hoyle C, Goldman J M: Pyomyositis in a patient with, myeloma responding to antibiotics alone. *J. Inter. Med.* 233: 419~421, 1993
- 6) Corden T E, Morgan E R: Pyomyositis during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *J. Pediatr. Hematology.* 18: 323~326, 1996
- 7) 寺本正治, 古西 満, 三笠桂一, 他: 抗癌化学療法後に *Staphylococcus aureus* による下肢多発性筋肉内膿瘍を合併した肺病の 1 例. *感染症学会雑誌* 71: 939~943, 1997
- 8) 伊藤輝代, 花木秀明, 平松啓一, 他: *Staphylococcus aureus* の vancomycin 耐性. *日化療会誌* 48: 7~23, 2000
- 9) Watanabe T, Ohashi K, Kubota T: Comparative studies of the bacterial, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 39: 471~476, 1997
- 10) 菅澤 正, 高砂江佐夫: 耳鼻咽喉科領域における arbekacin の組織移行に関する研究. *日化療会誌* 47: 553~557, 1999

Improvement of subcutaneous and intramuscular MRSA abscesses, which developed after treatment of acute myelocytic leukemia, by treatment with minocycline and arbekacin

Kazuhiro Endoh¹⁾, Nobutaka Kawai¹⁾, Katsuro Itoh¹⁾, Kazunori Tomonaga¹⁾,
Shuya Kusumoto¹⁾, Masataka Fukuda¹⁾, Ikuo Murohashi¹⁾, Masami Bessho¹⁾,
Tsutomu Yamazaki²⁾, Kunitake Hirashima³⁾ and Hiromasa Uno⁴⁾

¹⁾First Department of Int. Medicine, ²⁾Department of Pediatrics, ³⁾Health Management Center,

⁴⁾Department of Dermatology, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama-cho,
Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

The patient was a 68-year-old woman. At age 61, she was diagnosed with breast cancer that was cured by surgery, chemotherapy, and radiotherapy. On February 3, 1998, she consulted a local physician for malaise. She had a leukocyte count of 1,950/mm³ with 28% myeloblasts containing Auer bodies, suggesting a diagnosis of acute leukemia. On February 3, 1998, she was referred to our department and was admitted on the same day. A diagnosis of acute myelocytic leukemia was made by bone marrow aspiration, and the patient received remission induction therapy with idarubicin and cytarabine from February 9 to 15. Filgrastim (granulocyte-colony stimulating factor) was administered intravenously (300 mg/day) beginning on February 10 for neutropenia. On February 24, myelosuppression occurred and fever with chills developed. Blood culture revealed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), indicating a diagnosis of MRSA sepsis. On February 26, the patient noted tenderness in her lower left jaw, that was following by the appearance of a subcutaneous mass the size of a walnut. An intramuscular mass the size of the tip of the little finger was also observed on the extensor aspect of the right leg. Aspiration biopsy of the cervical mass was performed on March 9, and culture revealed MRSA, indicating a diagnosis of subcutaneous and intramuscular MRSA abscess. Since abscesses are prone to hemorrhage and fistula formation in patients with thrombocytopenia, and they are difficult to resect or drain, healing is often delayed, and the risk of disseminated infection is increased. Accordingly, intravenous antibiotic therapy with panipenem/betamipron (PAPM/BP) 2 g/day and vancomycin (VCM) 2 g/day was given until March 21, but the patient's condition failed to improve. Treatment was changed to intravenous arbekacin (ABK) 200 mg/day and oral minocycline (MINO) 200 mg/day, and the masses resolved on April 20. Although the organism was sensitive (MIC: $\leq 4 \mu\text{g/mL}$) to both VCM and ABK, combined therapy with ABK and MINO proved to be superior.