

## Citrobacter koseri による壊死性軟部組織感染症を呈し外科的処置を要したアルカプトン尿症の1例

福岡大学病院総合診療部

奥津 翔太 加藤 禎史 日吉 哲也 鍋島 茂樹

(令和2年1月20日受付)

(令和2年6月29日受理)

Key words: alkapturia, necrotizing soft tissue infection, *Citrobacter koseri*

## 序 文

アルカプトン尿症は、チロシン、フェニルアラニンの代謝産物であるホモゲンチジン酸 (homogentisic acid: HGA) 酸化酵素の欠損を来す常染色体劣性遺伝疾患であり、多くの人種において有病率が10~25万人に1人程度と言われる稀な疾患である<sup>1)</sup>。臨床所見としてHGAの体内貯留による尿の黒色化、軟骨および結合織の組織黒変 (ochronosis)、脊椎・大関節の関節炎を繰り返し Activities of Daily Living (ADL) が低下する<sup>1)</sup>。Citrobacter 属は、哺乳類の腸管、土壌、水等の環境で一般的に見られる細菌であり現在11種類が同定されているが、ヒトの臨床検体から最も一般的に分離されるのは *Citrobacter koseri* (*C. koseri*)、*Citrobacter freundii* (*C. freundii*)、*Citrobacter youngae* (*C. youngae*)、*Citrobacter braakii* (*C. braakii*)、および *Citrobacter Amalonaticus* (*C. amalonaticus*) である<sup>2)</sup>。そして同菌は高齢者の泌尿生殖器系の感染症が一般的であるが、膿瘍を形成し、多剤耐性化するため感染症治療は時として困難になる。また、壊死性軟部組織感染症は重篤で致死的な疾患であり、様々な起因菌が報告されているが<sup>3)</sup>、弱毒性の腸内細菌・環境菌である *C. koseri* による同疾患発生は稀であり、私共の知る限り、本邦では本症例報告が2症例目となる。今回、我々は繰り返す関節炎からADLが低下したアルカプトン尿症患者に多剤耐性化した *C. koseri* による尿路感染症、敗血症を契機とした壊死性軟部組織感染症を経験した。本病態は非常に稀であるが、同菌による感染症で膿瘍を形成し外科的処置を要することがあることは教訓的であり、ここに報告する。

## 症 例

患者：75歳、男性。

主訴：発熱、右膝関節痛。

既往歴：55歳時にアルカプトン尿症と診断され、関節症に対し右人工股関節置換術 (55歳)、左人工股関節置換術 (61歳)、胸椎後方固定術・胸椎椎弓切除術 (69歳) を施行された。66歳時心筋梗塞・高血圧症。

内服歴：アスピリン、プレガバリン、ニコランジル。家族歴および生活歴：特記事項なし。

現病歴：アルカプトン尿症のため骨・関節の手術を繰り返しており、近年は日常生活動作が低下して寝たきり状態となり施設入所中であった。X年4月28日に発熱および右膝関節痛の腫脹が出現し、翌29日に近医外来を受診した。関節穿刺にて膿性の関節液を認め、化膿性関節炎の診断でcefazolinの静脈内投与が開始されたが改善が乏しかった。その後、全身状態が悪化し、39.8℃の発熱、血圧低下 (収縮期血圧50mmHg) を認めたため、敗血症性ショックの疑いで5月3日に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長150.3cm、体重57.0kg、Glasgow Coma Scale 14 (E3V5M6)、血圧73/53mmHg (dopamine 10μg/kg/min投与下)、心拍数95/分整、呼吸回数24回/分、SpO<sub>2</sub> 96% (O<sub>2</sub> 6L/分、mask)、体温39.4℃であった。眼球結膜、外耳皮膚に黒色の色素沈着が認められた。四肢の圧痕性浮腫が著明で、両側胸部でラ音を聴取し、右膝関節の腫脹・圧痛・自動および他動時痛が認められた。心音に異常なく、腹部は平坦・軟で、肝脾は触知されなかった。

入院時検査 (Table 1)：血液検査で白血球数は13,900/μL (好中球83.2%)、血清CRP値は18.1mg/dL、血清プロカルシトニン値は4.82ng/dLと高度の炎症反応が認められた。血清総蛋白は基準値内で、血清ア

Table 1 Blood and right knee joint fluid findings at admission

CBC		Biochemistry	
WBC	13,900 / $\mu$ L	TP	6.3 g/dL
Leukocyte fractionation		Alb	2.0 g/dL
Seg	83.2 %	BUN	19 mg/dL
Lymph	10.8 %	Cr	0.3 mg/dL
Mono	4.5 %	T. Bil	1.5 mg/dL
Eosino	1.3 %	AST	24 U/L
Baso	0.2 %	ALT	<10 U/L
RBC	$395 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	397 U/L
Hb	12.6 g/dL	$\gamma$ GTP	30 U/L
PLT	$16.4 \times 10^4$ / $\mu$ L	LDH	397 U/L
Coagulation profile		Amy	43 U/L
PT	14.3 sec	Glu	103 mg/dL
PT %activity	69 %	Na	141 mmol/L
INR	1.18	K	4.3 mmol/L
FBG	956 mg/dL	Cl	107 mmol/L
ATIII	66 %	Procalcitonin	4.89 ng/dL
DD	12.0 $\mu$ g/mL		
Synovial fluid			
Color	Red white		
Cell count	136,000 / $\mu$ L		
Cell type			
Neutrophils	95 %		
Lymphocytes	3 %		
Monocyte	1 %		
Atypical lymphocyte	1 %		
Sodium urate crystals	(-)		
Calcium pyrophosphate crystals	(-)		
Glu	12 mg/dL		
Bacteria	(+)		

ルブミン値が2.0g/dLと低下していた。肝腎機能は正常であった。また、右膝関節液は淡赤白色調で、細胞数は136,000/ $\mu$ Lと上昇しており、好中球が95%を占めていた。関節液の糖値は12mg/dL（血糖値103mg/dL）と低下していた。関節液中に結晶は認められなかった。

入院時画像検査：胸部単純レントゲンで心胸郭比67.4%、両側肺門部陰影増強を認め、両側肺野透過性低下を認めた。左の両側肋骨横隔膜角は鈍であり、胸部腹部単純CTで軽度の気管支壁肥厚と気管支周囲のスリガラス影および縦隔リンパ節の反応性腫大を認めた。

臨床経過（Fig. 1：入院時 quick SOFA スコア2点（血圧1点、呼吸数1点）、SOFA スコア6点（呼吸2点、凝固0点、肝臓1点、循環3点、中枢神経0点、腎臓0点）、急性期 Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) スコア4点（SIRS 1点、血小板数0点、PT 比0点、FDP 3点）であり、DICを合併した敗血症性ショックと診断した。敗血症に対し empiric に doripenem (DRPM) 3g/日の点滴投与を行い、DIC に対し recombinant thrombomodulin (rTM) の投与を開始した。循環不全に対し、超音波ガイド下で右内頸静脈に中心静脈路を確保し Noradrenalin (NAD) の

投与を開始した。呼吸不全および胸部単純CT画像異常については敗血症に起因する ARDS と判断し、酸素投与を継続した。入院2日目にDICを離脱し、収縮期血圧も100mmHg前後で安定したため、rTMおよびNADの投与を終了した。各種細菌培養（血液、尿、右膝関節液）にて Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) を産生する多剤耐性の *C. koseri* が検出されたため、尿路感染症から敗血症となり経血行的に右変形性膝関節症部に同菌が定着し化膿性関節炎を発症したと考えられた。抗菌薬感受性結果（Table 2）に基づき入院5日目より Amikacin (AMK) 400mg/日の静脈内投与を併用開始したが右膝関節痛は改善せず、38 $^{\circ}$ C 台の発熱が遷延した。感染巣の拡大を考慮し下肢造影CT（Fig. 2）を施行したところ、右大腿部遠位部から右膝関節部周囲に筋層内まで及ぶ広範な膿瘍が認められたため、壊死性軟部組織感染症と診断した。抗菌薬の効果は限定的であると判断し、入院10日目に関節内視鏡下デブリドマン、大腿内側広筋切開排膿、壊死筋膜除去術が施行された。関節鏡所見では黒色変化した関節軟骨および不良肉芽が認められアルカプトン尿症に伴う関節症が示唆された。抗菌薬治療を継続し入院13日目には血液培養が陰性化し、発熱や右膝関節炎も改善傾向となった。経過良好につき入院17

Fig. 1 Clinical course.

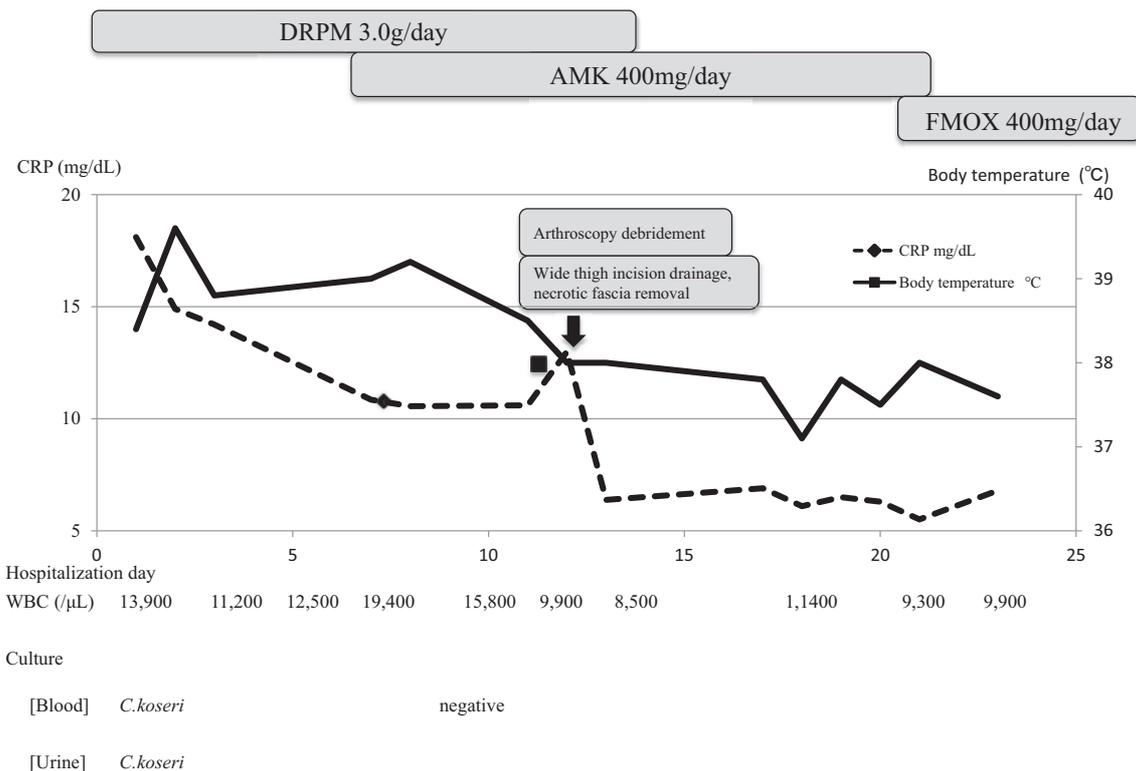


Table 2 Drug sensitivity results (right knee joint fluid culture)

Drug	MIC	SIR
Ampicillin	>=32	R
Piperacillin	>=128	R
Cefazolin	>=64	R
Cefotiam	>=64	R
Ceftazidime	>=16	R
Cefepime	>=64	R
Cefmetazole	8	S
Flomoxef	<=2	S
Aztreonam	>=64	R
Imipenem/Cilastatin	<=0.25	S
Meropenem	<=0.25	S
Ampicillin/Sulbactam	>=32	R
Amikacin	<=2	S
Gentamicin	<=1	S
Minocycline	<=1	S
Chloramphenicol	<=2	S
Ciprofloxacin	>=4	R
Levofloxacin	>=8	R

MIC: minimum inhibitory concentration;  
 S: susceptible; I: intermediate; R: resistant

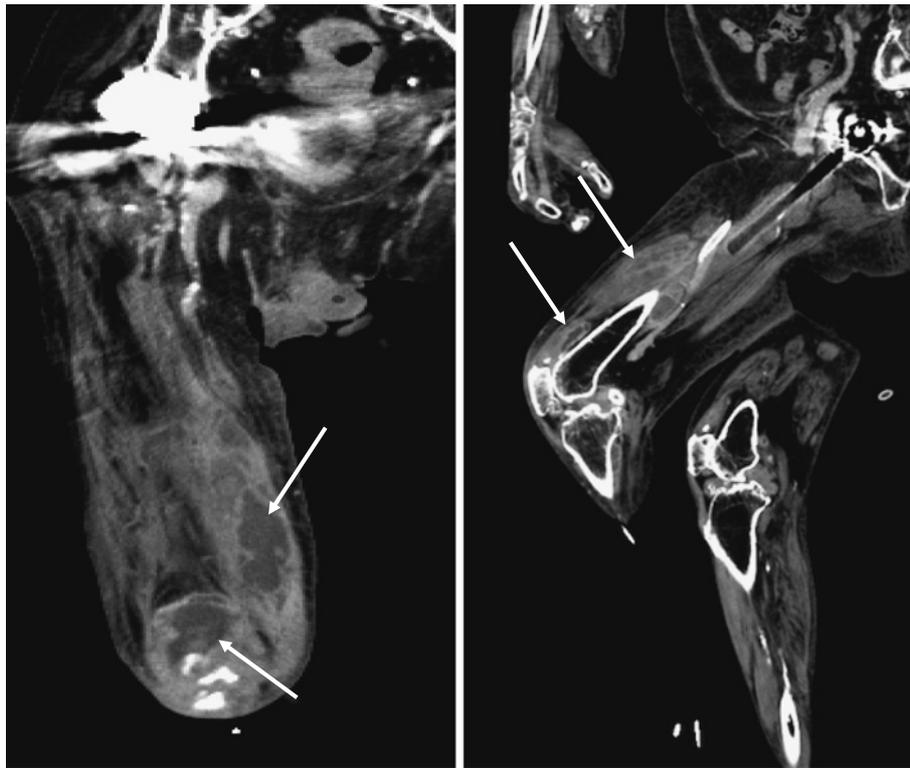
日目より DRPM を flomoxef 4g/日の静脈内投与に de-escalation したが、微熱が持続したものの全身状態は良好であったため、AMK の投与を入院 22 日目で終了とした。以後は近医で炎症反応が陰性化するまで flomoxef を継続する方針とし入院 25 日目に転院し

た。転院し 1 カ月頃には創部も自然閉鎖し、その後も右膝の化膿性関節症・壊死性軟部感染症の再燃なく経過した。

考 察

本症例は、アルカプトン尿症を基礎疾患にもち、多剤耐性 *C. koseri* による尿路性敗血症、化膿性膝関節炎、壊死性軟部組織感染症を来し、抗菌薬での加療に加え外科的加療を行い救命し得た症例であった。壊死性軟部組織感染症は、皮膚表面から真皮および皮下組織、さらに深い筋膜および筋肉への軟部組織コンパートメントの一部またはすべての層を含む壊死を認めるものと定義され、その診断は外科的処置によって成される。この疾患は重篤で致死的であり、壊死層の速やかな外科的デブリドマンが必要である。本症例では右大腿部の手術所見にて壊死した筋膜および広範な大腿内側広筋内の膿瘍が認められ、壊死性筋膜炎・大腿内側広筋層内膿瘍と診断した。同疾患の起因菌としては *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Clostridium* 属などが一般的であり、本症例のように *C. koseri* による化膿性膝関節炎、重症軟部組織感染症、敗血症を来した症例は非常に稀である<sup>3)</sup>。*Citrobacter* 属は、哺乳類の腸管、土壌、水等の環境で一般的に見られる細菌であり 11 種類同定されているが、ヒトの臨床検体から最も一般的に分離されるのは *C. freundii*、*C. koseri* (以前の名前は *Citrobacter diversus*)、*C. youngae*、

Fig. 2 Lower extremity. CT: Left; coronal section. Right; sagittal section. Arrows show abscess formation.



*C. braakii*, および *C. amalonaticus* である<sup>2)</sup>. 同菌による感染症の約 70% は院内感染であり, 多剤の抗菌薬に対して耐性を獲得し得ることが知られている<sup>4)5)</sup>. *Citrobacter* 属の感染症は稀ではあるが尿路感染症, 腹腔内感染症, 創傷感染症, 血流感染症, 中枢神経系感染症などのいくつかのタイプの感染症に関連している. 同菌による感染症のリスクとして免疫能の低下, 高齢者, 新生児が知られている<sup>2)</sup>. しかし, 筋骨格系への感染は稀である<sup>6)</sup>. 本症例においては ESBL を産生し多剤耐性化しており, 尿路感染症, 敗血症性ショックを合併し, 筋層内膿瘍, 壊死性筋膜炎を発症し, 感受性結果に基づく内科的治療のみでは感染巣のコントロールが困難で外科的処置を要した.

アルカプトン尿症は, 常染色体劣勢の遺伝形式をとり, HGA 1,2-dioxygenase の欠損が原因で生じる稀な先天代謝異常症である. HGA 酸化物の組織沈着による結合織の黒色変化, 脊椎や大関節の関節症, 弁膜症等の心血管病変を来すが, 小児においては黒色尿が唯一の症状であり, アルカプトン尿症の診断を受けた患者の約 2 割が 1 歳未満で診断されている<sup>1)</sup>. 本症例では, 51 歳頃に尿の黒色変化, 関節内軟骨の黒色変化を認め関節液の HGA 定量で本疾患と診断された. その後, 頸胸椎の変形, 両側の変形性膝関節症を呈し手術を繰り返した後, ADL が低下し寝たきりの状態

となっていた. *Citrobacter* 属感染症は日和見感染であり, 本症例で *C. koseri* 感染症を発症した背景として易感染状態が疑われる. アルカプトン尿症が免疫に与える影響について, 心臓弁膜症を合併した高齢のアルカプトン尿症患者の症例で, 体液性免疫は正常であった一方, phytohemagglutinin (PHT) 応答の低下, 抗体依存性細胞障害 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) の低下, natural killer 細胞の活動性低下, interleukin (IL)-2 の産生低下が認められ, 細胞性免疫不全を呈していたという報告がある<sup>7)</sup>. さらに, リハビリテーション病棟に入院中のフランス人高齢者を対象とした研究で, 低栄養状態の悪化は CD4/CD8 比の低下, ナイーブ CD4 細胞, ナイーブ CD8 細胞の細胞数低下を引き起こし, 細胞性免疫能および体液性免疫能の低下に関与する可能性が報告されている<sup>8)</sup>. また, *C. koseri* に対する免疫応答については筆者らが知る限り未だ解明されていないが, 同属の *Citrobacter rodentium* 感染症における免疫応答では CD4 陽性 T 細胞の動員が特徴的であり, 細胞性免疫および Th17 細胞反応が関与し, CD4 陽性 T 細胞から分化した Th17 細胞から IL-22, IL17A の産生, 及び細胞性免疫能による interferon  $\gamma$  の産生が活性化されることが知られている<sup>9)</sup>. 同属の *C. koseri* 感染症においても同様の免疫応答が考えられ, 本症例ではアルカプ

トン尿症患者で低栄養状態という細胞性免疫低下症例で、*C. koseri* 感染症が重症化し、本病態に至ったと考察した。最後に、アルカプトン尿症を基礎にもつ患者の感染症治療では細胞性免疫の低下から日和見感染を来し重症化し得るため、早期の感染巣コントロールと多剤耐性化しやすい *C. koseri* も考慮した抗菌薬選択が重要である。

稿を終えるにあたり、診断に多大なご尽力を頂いた福岡大学病院整形外科 木山 貴彦先生、藤井 紀光先生には深く感謝申し上げます

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM : Alkaptonuria. *Rare Dis.* 2013 ; 1 : e27475.
- 2) Hayati SN, Leong CL, Kumar CS, Lee C : Citrobacter koseri bacteraemia complicated by paraspinal abscess and spondylodiscitis-a case report. *Med J Malaysia.* 2012 ; 67 : 337-9.
- 3) Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Raşa K, *et al.* : 2018 WSES/SIS-E consensus conference : recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2018 ; 13 : 58.
- 4) Muta T, Tsuruta N, Seki Y, Ota R, Suzuki S, Shibata N, *et al.* : A nosocomial outbreak due to

- novel CTX-M-2-producing strains of *Citrobacter koseri* in a hematological ward. *Jpn J Infect Dis.* 2006 ; 59 : 69-71.
- 5) Ekwanzala MD, Dewar JB, Kamika I, Momba MNB : Genome sequence of carbapenem-resistant *Citrobacter koseri* carrying bla OXA-181 isolated from sewage sludge. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 ; 20 : 94-7.
- 6) Kwaees TA, Hakim Z, Weerasinghe C, Dunkow P : Musculoskeletal infections associated with *Citrobacter koseri*. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016 ; 98 : 446-9.
- 7) Mori S, Kawaguchi T, Kakinuma H, Fuji-i H, Koga S, Suzushima H, *et al.* : Alcaptonuria : a case complicated with valvular heart disease and immunodeficiency. *Intern Med.* 1994 ; 33 : 512-6.
- 8) Laurent M, Bastuji-Garin S, Plonquet A, Bories PN, Le Thuaut A, Audureau E, *et al.* : Interrelations of immunological parameters, nutrition, and healthcare-associated infections : Prospective study in elderly in-patients. *Clin Nutr.* 2015 ; 34 : 79-85.
- 9) Mullineaux-Sanders C, Sanchez-Garrido J, Hopkins EGD, Shenoy AR, Barry R, Frankel G : *Citrobacter rodentium*-host-microbiota interactions : immunity, bioenergetics and metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2019 ; 17 : 701-15.

### A Case of Alkaptonuria Presenting with Necrotizing Soft Tissue Infection Caused by *Citrobacter koseri* that Required Surgical Treatment

Shota OKUTSU, Yoshifumi KATO, Tetsuya HIYOSHI & Shigeki NABESHIMA

Department of General Medicine, Fukuoka University Hospital

A 75-year-old man with a history of alkaptonuria, who had gradually become bedridden due to repeated episodes of arthropathy, presented to his physician with a day's history of fever and right knee joint pain. He was diagnosed by knee puncture as having purulent knee arthritis, and was started on intravenous cefazolin treatment ; however, there was no improvement. Four days after, the patient went into septic shock and was admitted to our hospital. Multidrug-resistant *Citrobacter koseri* (*C. koseri*) was detected by various bacterial cultures (blood, urine, and right knee joint fluid), and he was initiated on treatment with the appropriate antibacterial drugs based on the results of sensitivity results ; however, the right knee arthritis became worse. Contrast-enhanced CT revealed necrotic soft tissue infection extending from the distal right thigh to the muscle layer around the knee joint. Surgical intra-articular irrigation and incision were performed to drain the medial thigh abscess, followed by appropriate antibiotic treatment. The patient's general condition and surgical wound improved gradually, and he was discharged our hospital one month later. Severe *C. koseri* infections can occur in patients with alkaptonuria because of their increased susceptibility to infections. Early source control of the infection site is important for the treatment of necrotizing soft tissue infection.

[J.J.A. Inf. D. 94 : 834~838, 2020]