

関節リウマチに対するトシリズマブ治療中に発症した, *Pasteurella* 肺炎による ARDS の 1 例

金山理紗* 牛木淳人 花岡正幸

信州大学医学部内科学第一教室

A Case of Adult Respiratory Distress Syndrome due to *Pasteurella* Pneumonia in a Patient Undergoing Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis

Risa KANAYAMA, Atsuhito USHIKI and Masayuki HANAOKA

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 58-year-old woman undergoing tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis was admitted to our hospital with acute dyspnea. She worked in a dairy farming. Chest computed tomography revealed extensive heterogeneous ground-glass opacities and infiltrative shadows in both lungs. Her respiratory condition rapidly deteriorated, progressing to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Laboratory analysis of her bronchoalveolar lavage fluid identified numerous *Pasteurella* species, thus giving a diagnosis of ARDS caused by *Pasteurella* pneumonia. With appropriate treatment, she recovered and was discharged after 30 days of hospitalization. *Pasteurella* species may cause skin infections following animal bites or scratches, and can further deteriorate to severe respiratory infections in immunocompromised individuals. Therefore, *Pasteurella* might be a potential etiologic agent of pneumonia in immunocompromised patients under certain circumstances. *Shinshu Med J* 73: 43–47, 2025

(Received for publication October 18, 2024; accepted in revised form December 4, 2024)

Key words: *Pasteurella* sp., pneumonia, dairy farming, rheumatoid arthritis, tocilizumab
Pasteurella, 肺炎, 酪農業, 関節リウマチ, トシリズマブ

I 緒 言

Pasteurella 属はヒトを除く動物および家禽の口腔内・上気道内に高率に常在するグラム陰性短桿菌であり, 人獣共通感染症として主に犬や猫を介した感染に注意が必要である。咬搔傷からの皮膚感染症の他に, 経気道的に呼吸器感染症を惹起することがある。基礎疾患や易感染状態がある患者では重症化することがあり, 市中肺炎の起炎菌として想起するほか, リスクの高い症例においては感染を予防するための患者指導が必要である。

我々は関節リウマチに対してヒト化抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ (tocilizumab: TCZ) 使用中の酪農業者が急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory

distress syndrome: ARDS) を発症し, 気管支肺胞洗浄液から多数の *Pasteurella* 属が検出された症例を経験したため報告する。

II 症 例

患者: 58歳, 女性。

主訴: 呼吸困難, 咳嗽。

既往歴: 関節リウマチ (40歳~), 関節リウマチによる細気管支炎 (44歳~), 慢性副鼻腔炎 (51歳手術)。

喫煙歴: なし。

飲酒歴: なし。

職業歴: 酪農業 (乳牛)。仔牛の哺乳, おが粉と石灰粉を混ぜて牛の寝床に敷くことが主な業務。

生活環境: 自宅は築30年の木造家屋。X-2日に防錆スプレーの使用あり。

アレルギー歴: なし。

常用薬: メトトレキサート (methotrexate: MTX)

* Corresponding author: 金山理紗 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第一教室
E-mail: kobachi2626@yahoo.ne.jp

表1 入院時の検査所見

血算		生化学			免疫血清			動脈血液ガス分析		
WBC	18,300	/ μ L	TP	5.0	g/dL	CRP	4.9	mg/dL	(CPAP FiO ₂ 0.5, PEEP4)	
Nut	96.8	%	Alb	3.1	mg/dL	PCT	0.4	ng/mL	pH	7.449
Eos	0.2	%	AST	21	U/L	KL-6	409	U/mL	PaCO ₂	33.1 Torr
Bas	0.3	%	ALT	23	U/L	BNP	<5	pg/mL	PaO ₂	78.9 Torr
Lym	2.5	%	γ GTP	16	U/L	FANA	(-)		HCO ₃ ⁻	22.6 mEq/L
Mon	0.2	%	T-Bil	0.84	mg/dL	抗 dsDNA 抗体	(-)		BE	-0.1 mEq/L
RBC	4.49 \times 10 ⁶	/ μ L	LDH	380	U/L	PR3-ANCA	(-)			
Hb	14.8	g/dL	BUN	14.4	mg/dL	MPO-ANCA	(-)		微生物学的検査	
Ht	43.5	%	Cre	0.63	mg/dL	抗 SS-A 抗体	(-)		SARS-CoV-2 PCR (鼻咽腔)	(-)
PLT	20.3 \times 10 ⁴	/ μ L	Na	139	mEq/L	抗 SS-B 抗体	(-)		P.jirovecii PCR (喀痰)	(+)
			K	4.6	mEq/L	抗 SCl-70抗体	(-)			
			Cl	107	mEq/L	抗 ARS 抗体	(-)		気管支肺胞洗浄液 (右 B2)	
尿中抗原			Ca	8.0	mg/dL	抗 MDA 抗体	(-)		回収率41% (37/90mL)	
レジオネラ抗原	(-)					β -Dグルカン	4.72	pg/mL	細胞分画	
肺炎球菌 莖膜抗原	(-)					トリコスポロンアサヒ 抗体	(-)		M Φ	3 %
						鳥特異的 IgG 抗体	(-)		Lym	61 %
						CMV アンチゲネミア	(-)		Nut	33 %
									Eos	3 %
									Bas	0 %

Abbreviations : CRP : C-reactive protein, PCT : Procalcitonin ; KL-6 : Krebs von den Lungen-6, BNP : B-type natriuretic peptide, FANA : Fluorescent antinuclear antibody, PR3-ANCA : Proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA : Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody

10 mg / 週, 葉酸 5 mg / 週, セレコキシブ 100 mg 2 錠分 2, ボノプラザンフマル酸塩 10 mg 1 錠分 1, エリスロマイシン錠 200 mg 2 錠分 2, カルボシステイン錠 250 mg 4 錠分 2, アジルサルタン 20 mg 1 錠分 1, TCZ 162 mg 2 週に 1 回皮下注射。

現病歴 : 40歳で関節リウマチを発症し, 44歳よりサラゾスルファピリジンと MTX で治療された。同時期に胸部 computed tomography (CT) で左下葉に小葉中心性粒状影を認め, 関節リウマチに伴う細気管支炎と診断されエリスロマイシンの長期投与にて経過観察された。56歳より TCZ が導入され病状は安定していた。X-1 日より呼吸困難と咳嗽を認め, X 日に近医を受診した。来院時, 室内気で SpO₂ 75 % であり, 胸部 CT で両肺にびまん性のすりガラス影を認めたため, 緊急入院となった。気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) ののち, 酸素吸入, 抗菌薬 (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) で加療されたが, 数時間後より呼吸不全が増悪したため当院へ搬送された。

身体所見 : 意識は清明。身長 154.4 cm, 体重 49.4 kg, BMI 20.7。体温 37.1 °C。脈拍 109 回 / 分, 整。血圧 130/86 mmHg。呼吸数 25 回 / 分。SpO₂ 91 % (非侵襲的陽圧換気, positive end expiratory pressure 4 cm

H₂O, FiO₂ 0.5)。肺音では両側胸部に吸気時の fine crackles を聴取したが, 心音に異常は認めなかった。両手指遠位指骨間関節の腫脹と変形, 両足趾の変形を認めた。浮腫や皮疹は認めなかった。

血液検査所見 (表 1) : 好中球優位の白血球増多を認めた。LDH と CRP は軽度上昇し, KL-6 は正常範囲であった。BNP の上昇はなく, β -D グルカンも正常範囲であった。

画像所見 : 胸部 X 線写真では全肺野にびまん性のすりガラス陰影を認めた。胸部単純 CT (図 1 A) では, 両肺に不均一なすりガラス陰影を広範に認め, 小葉間隔壁の肥厚および背側胸膜直下優位の強い浸潤影を認めた。

心電図 : 心拍数 110 回 / 分, 洞性頻脈, 明らかな ST-T 変化は認めなかった。

気管支鏡検査 (前医) : 内腔に膿性痰や過剰な分泌物は認めなかった。右 B2 より BAL を施行した (30 ml \times 3 回, 回収 37 ml, 回収率 41.1 %)。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) は白濁しており, 細胞分画はマクロファージ 3 %, リンパ球 61 %, 好中球 33 %, 好酸球 3 %, 好塩基球 0 % であった。また, CD4 77.4 %, CD8 9.2 %, CD4/8 比

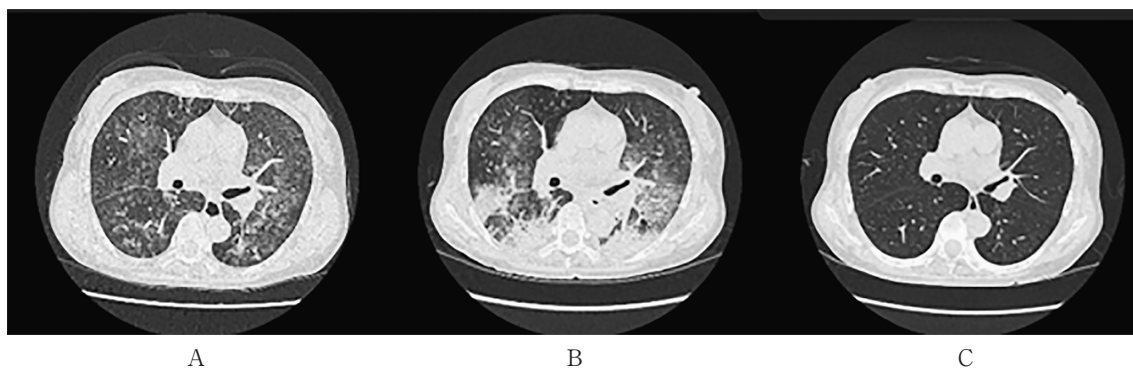


図1 胸部 CT

- A : 第1病日の胸部 CT。全範囲にびまん性のすりガラス状陰影，小葉間隔肥厚，および背側胸膜直下優位の浸潤影を認めた。
 B : 第2病日の胸部 CT。背側胸膜直下優位の浸潤影は急速に増大。
 C : 第10病日の胸部 CT。適切な治療後，全範囲の浸潤陰影は著名に消退。

8.41であった。

細菌学的検査（前医）：喀痰および BALF のグラム染色ではグラム陽性球菌，グラム陽性桿菌，グラム陰性球菌，グラム陰性桿菌が検出され，複数菌の白血球貪食像を認めた。BALF の培養は *Corynebacterium sp.* 2 +, *Neisseria sp.* +, α -*Streptococcus sp.* +, *Pasteurella sp.* 3 + であり，BALF の *Pneumocystis jirovecii* の PCR が陽性であった。

入院後経過：当院搬送直後は SpO₂ 85 % (O₂ 12 L/分 リザーバマスク吸入下) であり非侵襲的陽圧換気で呼吸管理を行った。ARDS の診断基準を満たし¹⁾，その原因として市中肺炎や防錆スプレー吸入による直接的な肺障害を疑った。一方で BALF 分画はリンパ球比率が高く，好中球優位とされる ARDS の BALF 所見とは合致しなかった。酪農環境の何らかの抗原による過敏性肺炎も否定できないと考えられた。また BALF の *P. jirovecii* の PCR は陽性であったが，血液検査での β -D グルカンは陰性のため，ニューモシスティス肺炎を発症している可能性は低いと考えた。抗菌薬 TAZ/PIPC では病勢が進行して治療効果が不良のため，薬剤耐性菌が原因の肺炎の可能性も考慮し meropenem : MEPM 1 g 8 時間ごと + levofloxacin : LVFX 500 mg / 日に変更し，さらにステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1000 mg / 日 × 3 日間）を開始した。第2病日には背側優位の浸潤影が急激に悪化した（図1 B），第3病日より両肺のすりガラス陰影は消退傾向となり，第8病日には非侵襲的陽圧換気を離脱した。抗菌薬は第8病日で終了とした。第10病日には酸素投与が不要となり CT でも浸潤影はほ

ぼ消失した（図1 C）。ステロイドは第4病日よりプレドニゾロン 50 mg / 日とし，1 週間内服したのち，3 日おきに 10 mg ずつ漸減し，第21病日に 10 mg / 日とした。プレドニゾロンを漸減しつつリハビリテーションを行っていたタイミングで，前医より，喀痰および BALF 検体から *Pasteurella* 属が多量に検出されたと連絡があったことから，病歴聴取を再度聴取した。患者は酪農業として仔牛の飼育をしていたことが判明し，仔牛の唾液の培養検査を依頼した。仔牛の唾液の細菌培養検査から *Pasteurella* 属は検出されなかった。しかし患者の BALF 検体から *Pasteurella* 属が培養された経過から *Pasteurella* 肺炎に伴う ARDS と診断した。その後関節リウマチの病勢を考慮してプレドニゾロンを同量で維持し，また MTX を再開した上で第30病日に自宅退院した。

III 考 察

本症例は喀痰および BALF 検体から *Pasteurella* 属が多量に分離されたこと，喀痰および BALF のグラム染色ではグラム陰性桿菌を中心に複数菌の貪食像を認めたことより，関節リウマチや TCZ 投与による免疫不全状態を背景とした *Pasteurella* 肺炎による ARDS と診断した。前医では速やかに広域抗菌薬の投与が開始されたが，病態の進行が非常に早く ARDS の進行抑制は困難であったと考えられる。

本症例ではステロイドパルス療法を行った。一般的には ARDS に対して，低用量のステロイド（1 ~ 2 mg/kg）を7日以上投与することが強い推奨となり，ステロイドパルス療法などの高用量投与は低く推奨さ

れている²⁾。しかし、患者が転院当初、*Pasteurella* 感染が明らかでなく、急性間質性肺炎などステロイドパルス療法が必要な病態の可能性も否定できなかったため同治療法を施行した。

一般的に *Pasteurella* 属は、ペニシリン系抗菌薬に良好な感受性を示すが、本症例は TAZ/PIPC の効果が不良であり、呼吸状態が増悪していると判断したことから、MEPM からペニシリン系への抗菌薬の de-escalation は行わずに対応した。一次診療で治癒しなかった難治性肺炎を有する牛は、その 26.4 % が *Pasteurella* 肺炎であったという報告がある³⁾。本症例は今回の入院直前に、呼吸器症状がある仔牛に哺乳を行っていたというエピソードがあったため、当該の仔牛の唾液を培養したが、*Pasteurella* 属は検出されなかった。しかし *Pasteurella* 属はヒトを除く動物や家禽の口腔内常在菌であり、他の無症状の牛に *Pasteurella* 属が存在していた可能性も十分考えられる。

喀痰及び BALF の培養から *Corynebacterium* 属も検出されていたが、本症例では *Corynebacterium* 感染に特徴的な咽頭部の偽膜形成は認めず、臨床経過からは *Pasteurella* による肺炎と考えた。*Pasteurella* 肺炎を発症した本症例への生活指導として、牛舎の作業からは外れることを提案し、その後は再発を認めていない。

Pasteurella 属は、ヒトを除く動物および家禽の常在菌であるとともに、牛の出血性敗血症、豚の萎縮性鼻炎、家禽コレラ等の重症感染症の原因菌として獣医学領域では知られている⁴⁾。なおヒトの上気道常在菌であり気道感染の原因ともなる *Haemophilus influenzae* と同じ *Pasteurella* 科に属している。

近年のペットブームによってペットからヒトへ感染し *Pasteurella* 症を発症する事例が増加しており、人獣共通感染症 (Zoonosis) として世界保健機関、厚生労働省、環境省が警告を発している⁵⁾。なかでも *Pasteurella multocida* が原因のほとんどを占めるとされている。国内では動物咬傷による感染が約 55 % を占めるが、呼吸器感染症が約 27 % 報告されており⁶⁾、呼吸器領域でも注意が必要な病原菌の 1 つである。呼吸器感染の臨床像としては、慢性下気道感染や肺炎、肺化膿症、膿胸があり、自覚症状がない定着例もある⁷⁾。菌血症を伴う肺炎例は、慢性閉塞性肺疾患や糖尿病などの基礎疾患を有する例が多く⁸⁾、呼吸器感染以外においても、免疫抑制薬使用患者や、担癌患者などの易感染性宿主は重症化のハイリスク群である⁹⁾。慢性下

気道感染例は、基礎疾患に気管支拡張症などの気道系疾患を有することが多く¹⁰⁾、少量マクロライド療法が有効である可能性がある⁸⁾¹⁰⁾。ARDS の症例報告は PubMed で検索した範囲では 1 例であった¹¹⁾。

医中誌 web を用いて、“*pasteurella*” または “パスツレラ” をキーワードとして検索し (#1)、次に “呼吸器” または “呼吸器系” をキーワードとして検索し (#2)、両方を満たす検索結果 (#1) から会議録を除くと 129 文献が該当し、その内訳は総説・解説・特集が 26 件、症例報告が 23 件、動物関係が 80 件 (牛 71 件、ウサギ 4 件、豚 4 件、馬 1 件) であった。牛の呼吸器疾患は酪農場や肉牛飼育農場で問題となっており、その原因微生物として分離頻度が高いのが *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, およびマイコプラズマ属である¹²⁾。*Pasteurella* 属による呼吸器感染の感染経路としては、愛玩動物である犬や猫との過剰なスキンシップの報告が多いが、牛からの感染報告もあり¹³⁾、酪農業においても注意が必要な感染症と考えられる。

本症例は、関節リウマチに対してヒト化抗 IL-6 受容体抗体の TCZ を使用していた。IL-6 は急性期反応 (発熱、CRP 増加等) を誘引するサイトカインであり、抑制することで感染症の発見を遅らせてしまうリスクがある。TCZ が使用された 114 人の関節リウマチ患者の治療中に、重篤な有害事象として感染症が報告されている。5.26 % が細菌性肺炎を起こし、3.51 % は急性呼吸不全まで増悪している¹⁴⁾。本症例は、基礎疾患に関節リウマチの細気管支病変があり、*Pasteurella* 感染のハイリスク群であったことに加え、TCZ の使用が重症化につながった可能性がある。酪農業において仔牛の呼吸器疾患としての *Pasteurella* 感染は注目されており、*Pasteurella multocida* (*P. multocida*) は夏期において北海道では 29 頭 / 80 頭 (36.3 %)、本州以南では 5 頭 / 40 頭 (12.5 %) の健常仔牛が保菌しているという調査結果もある¹⁵⁾。それにも関わらず、人獣共通感染症としてのリスクは看過されている可能性があり、注意喚起が必要と考えられる。

IV 結 語

酪農業やペットとの接触があり、免疫機能が低下している患者には、環境や病歴から本感染症を疑い、積極的な病原菌の検索と適切な治療を施行することが重要である。

謝 辞

松雅宙先生には本症例の治療に関するご助言を頂きました。心より感謝を申し上げます。

信州大学医学部内科学第一教室の小沢陽子先生、小

文 献

- 1) ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 307: 2526-2533, 2012
- 2) 日本呼吸療法医学会, 日本呼吸器学会, 日本集中治療学会, ARDS 診療ガイドライン2021作成委員会. 2021年改訂版 ARDS 診療ガイドライン2021 (2024年11月10日アクセス可能)
- 3) Wilson BA, Ho M: *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. Clin Microbiol Rev 26: 631-655, 2013
- 4) 厚生労働省: 動物由来感染症ハンドブック2022
- 5) 荒島康友: パスツレラ症. バムサジャーナル 34: 151-157, 2022
- 6) 石黒 卓, 鍵山奈保, 吉岡浩明, 西田 隆, 奥田慶太郎, 倉島一喜: パスツレラ呼吸器感染症の臨床的検討. 日呼吸会誌 6: 144-149, 2017
- 7) Ferreira J, Treger K, Busey K: Pneumonia and disseminated bacteremia with *Pasteurella multocida* in the immune competent host: A case report and a review of the literature. Respir Med Case Rep 15: 54-56, 2015
- 8) Kimura R, Hayashi Y, Takeuchi T, et al: *Pasteurella multocida* septicemia caused by close contact with a domestic cat: case report and literature review. J Infect Chemother 10: 250-252, 2004
- 9) Seki M, Sakata T, Toyokawa M, Nishi I, Tomono K: A chronic respiratory *Pasteurella multocida* infection is well-controlled by long-term macrolide therapy. Intern Med 55: 307-310, 2016
- 10) Michel F, Allaouchiche B, Chassard D: Postoperative adult respiratory distress syndrome (ARDS) due to *Pasteurella multocida*. J Infect 38: 133-134, 1999
- 11) 日浅 淳, 時光宏三, 滄木孝弘: 大規模酪農場, 中小規模酪農場および肉牛飼養農場において呼吸器症状を呈する子牛の鼻腔スワブから分離された *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* および *Mycoplasma* 属の抗菌剤に対する薬剤感受性. 産業動物臨床医学雑誌 9: 153-159, 2018
- 12) Umemori Y, Hiraki A, Murakami T, et al: Chronic lung abscess with *Pasteurella multocida* infection. Intern Med 44: 754-756; 2005
- 13) 尾下豪人, 高橋達紀, 伊藤徳明, 妹尾美里, 船石邦彦, 奥崎 健: パスツレラ呼吸器感染症を合併したアレルギー性気管支肺真菌症の1例. 日呼吸会誌 9: 285-288, 2020
- 14) Lin CT, Huang WN, Hsieh CW, et al: Safety and effectiveness of tocilizumab in treating patients with rheumatoid arthritis - A three-year study in Taiwan. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection 52: 141-150, 2019
- 15) 高橋俊彦, 北野菜奈, 加藤敏英, 樋口豪紀, 井上誠司: 日本における牛呼吸器感染症に関わる細菌の浸潤調査. 酪農学園大学紀要 (自然科学編) 43: 61-67, 2019

(R 6. 10. 18 受稿; R 6. 12. 4 受理)