

不明熱(？)

現病歴(4月21日時点)

慢性腎不全、高血圧の既往のあるADL 自立の70代男性。

3/23 右足背の腫れと発熱で受診。

3/26 手術デブリードメント、壊死性菌膜炎(CNS)の診断。

VCM+MEPM→CEZ加療(15日間)。

一回透析を必要としたが、4/3にはバイタル安定し利尿みられた。

4/7 肺水腫(Refilling?)による急性呼吸不全発症。HDF再開。

4/9 呼吸不全のため人工呼吸器管理開始。

尿培養でPseudomonas検出。セフォペラゾン・スルバクタム加療(15日)。

尿毒症(BUN90~120台)の為、透析(計9回)施行。

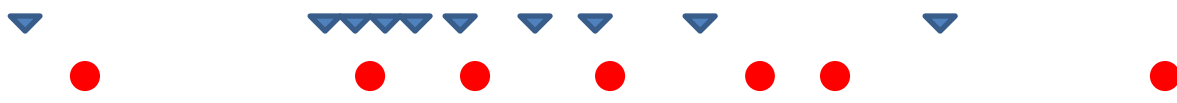
貧血(Hg 5-6mg/dl)の為、輸血(計7回、RBC12単位)施行。

4/21 フロセミドで利尿、肺水腫改善。呼吸状態安定し呼吸器離脱。

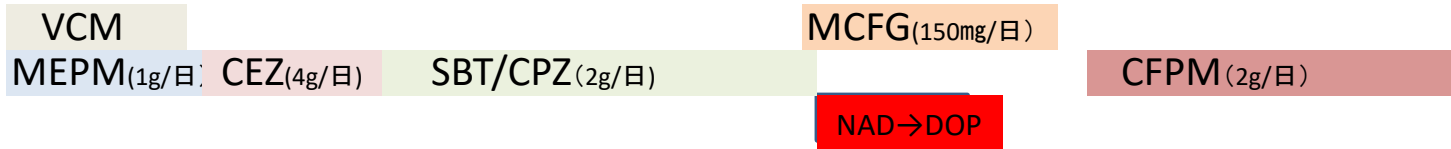
しかし、4月10日以降、38~40度台のスパイク様(1~2回/日)の発熱を繰り返していた！

臨床経過

透析
輸血

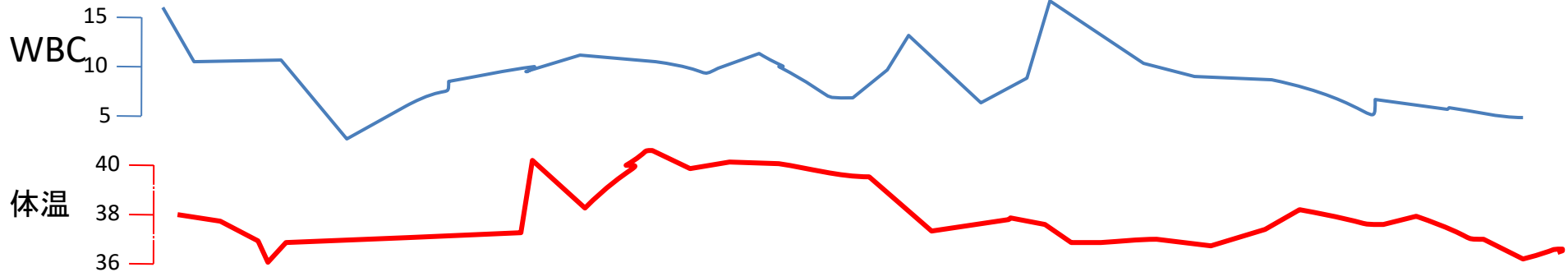


投薬



培養

創 (CNS) 血 (-)
尿 (P) 血 (-)
痰 (S.mitis) カテ (-)
尿 (Candida) 血 (-) カテ (-)
痰 (Malto)



症状



手術

VAライン

VAライン
挿管

CVライン

呼吸器離脱

CVライン

胃ろう

VA Line
(Tunnel)

気切閉鎖

3/25

4/1

4/5

4/10

4/15

4/20

4/25

4/30

5/5

5/10

5/15

既往歴 生活歴

【既往歴】

高血圧

両膝人工関節置換後

高尿酸血症

慢性腎不全（○年1月 Cr 1.14）IgA高値

高カリウム血症で△年に入院（K 6.5、BUN 69.7、CRE 3.82）

【生活歴】

妻と二人暮らし、近くに長女家族が住む。

今は畑仕事、以前は大工であった。

飲酒 毎日（ビール、焼酎）。喫煙は以前していたが、20年前にやめた。

介護申請なし。

薬

【外来処方薬(4/21時点では中止)】

アムロジピン 5mg 1日1回

エナラプリル 5mg 1日1回

ランソプラゾール 15mg 1日1回

フェブキシostat 10mg 1日1回

【4/21 時点】

スルペラゾン 1g 1日2回

フロセミド 200mg IV 1日2回

フェジン 80mg IV 1日1回

ビタミンK 20mg IV 1日1回

TPN (ブドウ糖10% 500ml、ネオアミュー200ml、ヒューマリンR10単位
NACL10%60ml)

ROS

全身状態： **発熱 (+)** 悪寒/戦慄 (-) 体重減少(-)

HEENT： 頭痛 (-) 眼痛(-) 視力障害 (-)

呼吸： **痰の増加 (+)** **呼吸困難(+)**

循環系： 胸痛 (-) **浮腫 (+)** 動悸(-) 失神(-)

消化器系： 嘔気・嘔吐(-) 腹痛 (-) **便秘(+)**

吐血(-) **便潜血(+)**

泌尿生殖器： 排尿時痛 (-)

筋・骨格系： **関節痛(+)** 麻痺(-) 筋力低下 (-)

皮膚： 掻痒感(-) 皮疹(-) 色素沈着(-) 爪の変化 (-)

内分泌： 冷感(-) 口渇(-)

精神： うつ(-) アルコール依存(-) 不眠(-)

バイタルサイン 身体所見

バイタルサイン

BT 38.5 °C、HR 88/分、BP 120/70 mmHg、RR 20/分、sPO₂ 100 %

外観: Not Sick E4VTM6

HEENT: 眼瞼結膜貧血あり、結膜点状出血なし。明らかな口腔内感染・齲歯なし
joltサインなし。咽頭発赤なし、副鼻腔叩打痛なし、リンパ節腫脹なし、甲状腺腫大なし
JVP怒張なし

胸部 : 肺両側 Late Crackle 過剰心音なし、Pan-Systolic 心雑音 (IV/VI) 心音 整

腹部 : 平坦・軟、腸善導音正常、圧痛なし、筋性防御なし

背部 : CVA痛なし、脊椎叩打痛なし、脊柱変形なし、

四肢 : 上肢の浮腫著明(末端優位)、関節腫脹・発赤なし。
上肢筋の把握痛あり、他動による肘・手関節屈曲時の痛み、手指・肘関節の拘縮あり。
腸腰筋サインなし。

皮膚 : 皮疹なし、褥瘡なし。右足背部の創は肉芽形成良好で感染症状なし。
Osler/Janaway 病変なし。陰部のびらんあり。

泌尿器: 前立腺の腫脹・圧痛なし。

デバイス: 左内頸静脈バスキュラーアクセス、気管切開チューブ、尿路カテーテル
末梢静脈ラインx2

プロブレムリスト

- # 発熱
- # 正球性貧血
- # 腎障害 Acute on Chronic
- # 両上肢の浮腫・疼痛
- # 右下肢壊死性筋膜炎(3/26 術後)

アセスメント

発熱

鑑別診断診断 ≡ 臓器 × 病因 × 時間経過

① 随伴症状 ⇒ 臓器

呼吸不全(肺)、肺水腫・心不全(心)、腎障害(腎)、上肢の腫脹・圧痛(関節・結合組織)

貧血(重症感染症、造血臓器)

* 比較的徐脈(チフス、レジオネラ、マイコプラズマ、リケッチア症、薬剤熱、腫瘍、中枢神経疾患)

② 病因 「VINDICATE-P」 + 「7D」

V 血管; VTE, 心筋虚血、血管炎、SAH

I 感染; ウイルス、細菌、真菌、リケッチア、寄生虫

N 悪性腫瘍; リンパ性悪性腫瘍、固形癌(肝癌・腎細胞がん、すい臓がん、大腸がんなど)

D 変性疾患; なし

I 医原性; CRBSI、VAP、HAP、CAUTI、人工物感染、薬剤熱

C 先天性; なし

A 自己免疫; ANCA関連血管炎、PMR/GCA, CPPD, サルコイドーシス

T 外傷; 壊死性筋膜炎

E 内分泌; 甲状腺機能亢進、副腎不全

P 妊娠・精神; なし

③ 時間経過

38°C以上の発熱が10日以上続いており、急性又は亜急性の炎症が疑われる。

亜急性感染症

膿瘍やCapsuleを形成する感染(結核、IE、膿瘍など)

構造的に脆弱な部位の感染(デバイス、血管、前立腺、副鼻腔など)

検査前鑑別

- 除外が必要なもの(重症疾患)
感染性心内膜炎、固形癌、悪性リンパ腫
- 最も考えられるもの
カテーテル関連血流感染 腎盂腎炎(CAUTI)、肺炎(HAP)、
偽痛風
- その他に考えられるもの
胆のう炎、深部膿瘍、人工物(膝)感染、椎体炎、
前立腺炎、静脈血栓塞栓症、薬剤熱、
自己免疫疾患(PMR/RS3PE、ANCA関連血管炎、IgA血管炎)

検査データ

4/21

【血液検査】

WBC $6.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、Hb 6.4g/dl、Hct 19.2%、MCV 94 fl, PLT 45.4 万/ μL ,
Neutro 68%、Eos 4.3% 血沈155mm PT-INR 1.6、APTT 52 秒、
Na 139 mEq/L、K 2.8 mEq/L、CL 105 mEq/L、BUN 33 mg/dl、CRE 3.96 mg/dl,
Lactate 0.5 mg/dl、TP 6.0 g/dl、ALB 1.4g/dl、AST 47 mg/dl、ALT 11 U/L、ALP 165 U/L
IgG 2272mg/dl IgA 584mg/dl, IgM 24mg/dl, IgE 340 mg/dl CK 13U/L
RF 1IU/ml 抗核抗体 <40 抗SS-A/Ro 抗体 <1.0 PR3-ANCA <1.0 MPO-ANCA <1.0
KL-6 218U/ml
 β Dグルカン 18.7pg/ml TSH 1.97 $\mu\text{U/ml}$ T4 0.6 ng/dl

【動脈血ガス】 pH 7.401 PCO₂ 39.3mmHG PO₂ 82.7mmHG HCO₃ 23.9mmol/L Lactate 0.5 mmol/L

【尿検査】

RBC 30~49/HPF WBC >50/HPF 真菌+ 尿蛋白 65mg/dl U-クレアチニン 32mg/dl

【細菌検査】

3/23 血液 (一)

4/6 尿 Pseudomonas aeruginosa 血液(一)

4/15 喀痰 Streptococcus mitis カテーテル先端 (一)

4/21 血液 (一) 尿 candida Kursei +3

喀痰 Stenotrophomonas Maltophilia、Enterobacter aerogenes

4/23 カテーテル先端 (一)

画像検査

4/7 胸部レントゲン: 両側CPA Dull

S10,S8 のシルエットサイン陽性、バタフライ陰影+

4/10 胸部・腹部CT: 両側胸水+ 膿瘍形成なし。

4/21 胸部レントゲン: 両肺の湿潤影・肺門部の血管影の減少

腹部エコー: Murphy 陰性

下肢エコー: Compression テスト 陰性

心エコー(ベッドサイド): LV収縮能良く、RV拡大なし。

4/22 心エコー: 疣贅なし。拡張不全、A弁軽度開放制限あり。

検査後の鑑別診断

感染性心内膜炎、人工物(膝)感染の可能性は低い。

悪性リンパ腫・固形癌、胆のう炎、腹部膿瘍、PMR/RS3PE、血管炎、
深部静脈血栓の可能性はほぼない。

以下の可能性は否定できない；

- ・カテーテル関連血流感染
→ライン交換。血培、カテ先培養提出。
- ・腎盂腎炎・カテーテル関連尿路感染
→グラム染色 酵母真菌多数！
- ・HAP→痰培養。呼吸器離脱をすすめる。
- ・CPPD→NSAIDsやステロイドを使いたいが
リスクが利益を上回ると判断。
- ・薬剤熱

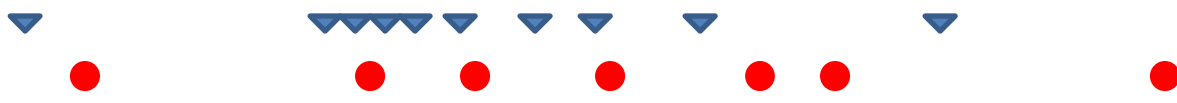
経過

- 4/21 免疫不全状態を考慮し、侵襲性カンジダ感染症として治療開始。ミカファンギン150mg1日1回x7日間
- 4/22 翌日、洞性頻脈、低血圧。肺血性ショックとして輸液負荷＋NAD(2日)⇒バイタル安定。
- 4/28 胃ろう増設
- 4/29 CVライン全て抜去(透析用は皮下トンネル)。
- 5/1～5/11 HAP/CAUTIとしてセフェピムで加療(5/1～5/11)。

- 5/13 気切を閉鎖。経口摂取を開始。
次第に発熱はみられなくなった。
上肢の腫脹・痛みも徐々に改善(腋窩神経損傷?)

臨床経過のまとめ

透析
輸血

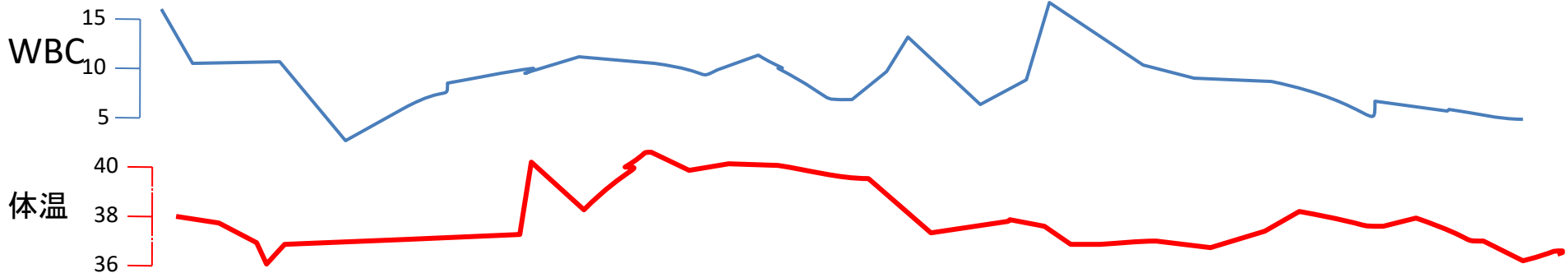


投薬



培養

術創 (CNS) 血 (-)
尿 (P) 血 (-)
痰 (S.mitis) カテ (-)
尿 (Candida) 血 (-) カテ (-)
痰 (Malto)



症状



手術

VAライン

VAライン
挿管

CVライン

CVライン

胃ろう

(Tunnel)
VA Line

胃カメラ

気切閉鎖

3/25 4/1 4/5 4/10 4/15 4/20 4/25 4/30 5/5 5/10 5/15

不明熱

- ・古典的定義： $>38^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱が3週間以上続き、一週間以上の精査で熱源が同定できない。
- ・医療関連、免疫不全型、HIV関連の不明熱：3日以上適切な精査でも熱源が同定できないもの。
- * 本当の不明熱は少なく、多くは熱源が同定できる！
診断がつかなくても予後は比較的良好。

(Up to date, Approach to the adult with fever of unknown origin)

- ・不明熱の原因： 感染、膠原病、悪性腫瘍
 - 感染：結核(肺内・肺外)⇒ 喀痰抗酸菌塗抹、X線肺野浸潤影
 - 深部膿瘍：⇒ 胸腹部CT
 - 化膿性椎体炎⇒ MRI
 - 感染性心内膜炎⇒ 血培と心エコー * Modified Duke基準(感度70%)
 - 膠原病…血管炎、PMR,サルコイドーシス 成人Still病 など。
 - 悪性腫瘍…悪性リンパ腫、白血病、肝腫瘍、腎細胞腫など発熱を伴いやすい。

(Up to Date, Etiologies of fever of unknown origin in adults)

- ・ 不明熱の経験的治療は原則として行わない！
(例外は培養陰性のIE, 視神経症状のある側頭動脈炎、結核性髄膜炎など)
(感染症プラチナマニュアル2020)

侵襲性カンジダ感染症

定義と疫学:

カンジダ属が血液に混入する感染症で、侵襲的治療下や免疫不全状態でリスクが高い。
重症例で致死率は高い(30~40%)。

C.albicans, (最多) C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata, C. Krusei, C. Auris (MDR)

症状: 侵襲臓器によって多彩

難治性肺炎、皮膚カンジダ症

眼症状 (眼内炎、硝子体、核膜炎、カスミ目、視力低下など)

播種性カンジダ症 (髄膜炎、心内膜炎、肝脾カンジダ症など)

診断:

血液培養 (感度 50%)

β Dグルカン(感度 80% 特異度 60%)

多くの部位でColonizationしており、診断は難しい。

*カンジダスコア:

「複数定着菌」×1点+「手術後」×1点+「重症敗血症」×2点+「高カロリー輸液」×1点の合計点。<2.5点で侵襲性カンジダ感染症の発生率5%。(Crit Care Med. 2009;37:1624-33.)

(Up to date Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults)

治療:

カンジダ感染リスクがある重症患者、もしくは熱源不明の発熱の場合は Surrogate markers、培養結果をもとに経験的抗菌薬治療を開始。Septic shockの場合は早急に開始する。

Echinocandin (カスポファンギン、ミカファンギン)で初期治療開始。Azole感受性あれば変更可能。

治療期間: 血培が陰性化してから2週間。

4-5日経過後も臨床的に治療効果が得られず、培養結果やマーカーが陰性の場合には治療中止を考慮する。

(ISDA ガイドライン2016)

EMPIRICUS RCT (2016)ではリスクの高い患者層でEmpiric Candidinは生命予後を改善しなかった。

(JAMA. 2016;316(15):1555-1564.)

症例まとめ

1. 多くのリスクをもつ患者の発熱で鑑別が多く上がった症例だった。
 - ・発熱の原因は感染が最も多く、感染源の同定をあきらめないことが重要。
 - 各種培養を適切に提出、毎日のアセスメントとデバイスの抜去の可能性を確認する、などの基本が大切。
 - ・亜急性発熱では、感染性心内膜炎、結核、深部膿瘍・椎体炎、悪性腫瘍、膠原病を鑑別に入れ検査をする。
 - ・侵襲性カンジダ感染症に関してはガイドラインを参考にしつつも、エビデンスの確認を行い、症例に適応する。
2. 外科、腎臓泌尿器科(透析)、内科(感染症、膠原病)、リハビリテーション科 薬剤・栄養科、検査科とのコラボレーションが鍵となった症例であった。
 - 各科と情報共有を積極的に行いケアにつなげる。