

症例報告

経口キノロン系抗菌薬の関与が疑われた腹部内臓動脈瘤破裂の一例

A Case of Ruptured Abdominal Visceral Aneurysm Potentially Associated with Oral Quinolone Antimicrobial Agents.

聖隷浜松病院 救急・集中治療科
稲葉和真、土手 尚、大熊正剛

キーワード：経口キノロン系抗菌薬、正中弓状靭帯症候群、腓十二指腸動脈瘤、腹部内臓動脈瘤破裂

利益相反：開示すべき利益相反状態はありません。

要 約

来院直前にキノロン系抗菌薬の内服歴がある70歳代男性が、ショック状態で来院した。超音波検査で腹腔内出血を疑う所見があり、造影CTを撮影したところ腹部内臓動脈瘤破裂を疑う結果であった。初期蘇生ののちに、開腹止血術を行った。複数回の手術と、経過中に出現した仮性動脈瘤への動脈塞栓術を経て、回復した。正中弓状靭帯症候群などの腹部内臓動脈瘤のリスク因子を持つ患者では、キノロン系抗菌薬の使用により動脈瘤形成や破裂のリスクがさらに高まる可能性があるため、抗菌薬を処方する際には留意する必要がある。また、キノロン系抗菌薬を含むリスク因子を有する患者が出血性ショックを呈した場合は、腹部内臓動脈瘤破裂を鑑別に挙げて対応する必要がある。

緒 言

キノロン系抗菌薬は世界中で幅広く使用されているが、動脈瘤の形成や破裂のリスク因子となる可能性が示唆されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。ただし、大動脈瘤との関連を述べた既報が主であり、微小な腹部内臓動脈瘤との関連を示唆する報告は乏しい。今回、腹部内臓動脈瘤の形成と関連する正中弓状靭帯症候群 (Median arcuate ligament syndrome; 以下、MALS) を有し、直前にキノロン系抗菌薬の内服歴があった中で発症した腹部内臓動脈瘤破裂の症

例を経験したため報告する⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

症 例

70歳代男性で、既往に心房細動があった。常用薬はダビガトラン、ワルファリン、アトルバスタチン、エナラプリル、フロセミド、センノシド、酸化マグネシウムであった。来院の2週間ほど前から発熱などの症状に対し、他院で尿路感染症と診断され、シタフロキサシンを処方され10日間内服していた。来院当日は、急性の呼吸困難を主訴に救急搬送された。救急隊接触時から橈骨動脈拍動は微弱で全身にチアノーゼを呈しているなどショックの状態であった。来院時、血圧は低値で計測できず、SpO₂も当初は脈波が感知できず測定できなかった。心拍数は100回/分程度であった。意識レベルはGlasgow Coma Scale E4V3M5であった。ジャクソンリース回路で15L/分の酸素投与と補助換気を行いつつ初期対応を開始した。

来院時の身体所見として、皮膚には冷汗があり、両側膝周囲に網状皮斑が出現していた。呼吸音は清で左右差はなかった。心雑音も聴取しなかった。腹部は膨満していたが、はっきりした圧痛はなかった。Focused Assessment with Sonography in Trauma では、モリソン窩に液体貯留を認め、腹腔内出血による出血性ショックが疑われた。動脈血液ガスではpH7.284、PaCO₂ 25.0mmHg、PaO₂ 214.0mmHg、HCO₃ 11.8mmol/L、乳酸123.0mg/

dLと乳酸アシドーシスを呈していた。生化学検査で尿素窒素12mg/dL、クレアチニン1.09mg/dLと若干の腎障害を認めた。肝障害や電解質異常はなかった。血算は白血球数16670/ μ L、赤血球数334 $\times 10^4$ / μ L、ヘモグロビン10.2g/dL、血小板数37.7 $\times 10^4$ / μ Lであった。PT-INR1.89(ワルファリン3.5mgを服用)、APTT患者37.3秒、Dダイマー9.1 μ g/mL、フィブリノゲン414mg/dLと凝固障害を示していた。

初療室入室直後から循環不全は高度で、まもなく心肺停止(無脈性電気活動)に至った。短時間の心肺蘇生処置と輸液負荷、ノルアドレナリン持続静注により心拍再開、血圧の維持が可能となった。気管挿管し輸液、輸血によりバイタルサインの改善を得たのち、胸腹部造影CTを撮影した。胸腹部造影CTでは、血性腹水ならびに臍頭部周囲の最大径10cm \times 7cmに及ぶ巨大な血腫、造影剤の血管外漏出を認めた(図1)。動脈瘤など、出血源を疑う所見は指摘できなかった。腹腔動脈起始部にはMALSによる狭窄を疑う所見を認めた。止血戦略として、緊急開腹止血術を施行する方針とした。

開腹すると腹腔内には多量の血腫があり、それらを除いたところ、臍頭部下縁に動脈性の出血点があることが判明し、臍十二指腸動脈瘤破裂の可能性が高いと考えられた。周囲の組織が脆弱であったため、動脈瘤周囲の組織を広く縫縮して出血点を被覆するように止血し、閉腹せずOpen Abdominal Management(以下、OAM)でICU入室した。



図1 来院時の造影CT

円(点線)は腹腔内の血腫、矢頭は造影剤の血管外漏出を示す。

初回手術後は深鎮静及び人工呼吸管理下でOAMを維持しつつ、輸血による凝固障害の改善を図った。その後2回の追加手術を経て第3病日に閉腹に至った。第9病日の造影CT(図2)で下臍十二指腸動脈の仮性動脈瘤を確認したため、経カテーテル的動脈塞栓術を施行した(図3)。その後は食事摂取量が伸び悩み、栄養療法に難渋はしたものの、第78病日に自立歩行が可能な状態でリハビリを目的に転院した。



図2 第9病日の造影CT

矢頭は腹腔内の仮性動脈瘤を示す。IPDA; Inferior Pancreaticoduodenal Artery、SMA; Superior Mesenteric Artery。

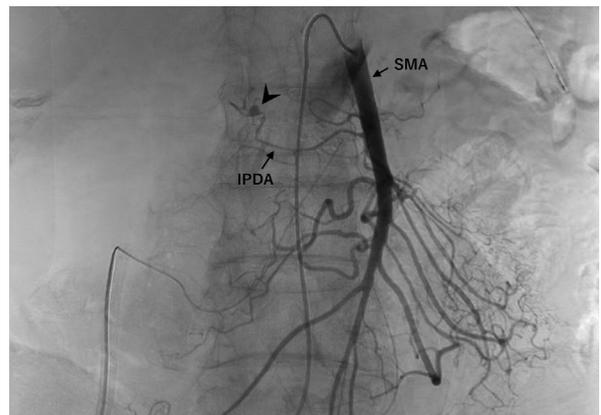


図3 血管造影検査像

下臍十二指腸動脈仮性動脈瘤に対する経カテーテル的動脈塞栓術時の所見。矢頭は仮性動脈瘤を示す(A)。同部位の仮性動脈瘤にコイル塞栓術を行った。IPDA; Inferior Pancreaticoduodenal Artery、SMA; Superior Mesenteric Artery。

考 察

本症例はMALSという動脈瘤形成リスクが高くなる疾患を背景とした患者で、動脈瘤形成のリスクとなるキノロン系抗菌薬が処方されていた。その内服期間中に腹部内臓動脈瘤破裂を発症し心肺停止に至ったが、蘇生処置や開腹手術を含む集学的治療により救命することができた。

キノロン系抗生物質は尿路感染症や細菌性肺炎の他、皮膚軟部組織感染症などに対して幅広く使用され、内服薬での処方も多い薬剤である。日本の保険請求データベースを用いた研究では、キノロン系抗菌薬は年間の対象人口1000人あたり143件の処方が行われ、全抗菌薬処方の20.3%を占めている⁸⁾。合併症として腱断裂、網膜剥離、大動脈瘤、大動脈解離等のコラーゲン関連の有害事象が生じるとされている⁹⁾。これらはキノロン系抗菌薬による酸化ストレスが細胞外マトリックスへ変性変化をもたらすことが一因として考察されている。手術時に切除したヒトの大動脈から採取した筋線維芽細胞にシプロフロキサシンを曝露させた実験では、キノロン系抗菌薬がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害因子 (TIMP) の発現を減少させ、補償的なコラーゲン1の発現を阻害することで、細胞外マトリックスの異常を引き起こす可能性が示された¹⁰⁾。動脈瘤形成や動脈解離の発症には、このような機序の関与が示唆されている。

特にキノロン系抗菌薬と大動脈瘤や大動脈解離の発症は近年注目されており、複数の大規模コホート研究が報告されている。スウェーデンで行われたコホート研究では、キノロン系抗菌薬の使用は対照としたアモキシシリンの使用と比較して、大動脈瘤または大動脈解離のリスクが増加 (ハザード比1.66、95%信頼区間1.12~2.46) することを示した⁴⁾。アメリカにおけるキノロン系抗菌薬とその他の抗菌薬処方を比較したコホート研究でも、キノロン系抗菌薬は処方後90日以内に腹部大動脈瘤または腸骨動脈瘤と診断されるリスクを増加 (ハザード比1.20、95%信頼区間1.17~1.24) させた³⁾。

リスクとなるキノロン系抗菌薬の使用期間は長

期間とは限らず、通常の治療で用いられる数日から2週間程度の投与期間でも大動脈瘤や大動脈解離の発症と関連することが示されている^{2) 11)}。本症例では入院の前に10日間のキノロン系抗菌薬の内服歴があり、リスクへの暴露と時系列からはMALSを背景とした腹部内臓動脈瘤形成や破裂と関連した可能性があると考えられる。

腹部内臓動脈瘤は全動脈瘤の0.1~0.2%と言われており、その中でも今回最初の出血源となった可能性のある脾十二指腸動脈瘤はごく一部である¹²⁾。しかし疾患の頻度は少なくとも、キノロン系抗菌薬の処方量は多いことから、リスク因子として認識しておく必要がある。

発症予防としては、MALSや血管炎、動脈硬化など他の腹部内臓動脈瘤のリスク因子が併存する患者に対してキノロン系抗菌薬の処方を控えると言う対応が考えられる^{5) 13)}。また、キノロン系抗菌薬の処方歴がある患者が循環不全を伴って受診した際は、腹部内臓動脈瘤破裂を鑑別に挙げて迅速な対応 (輸血、画像検査、必要に応じた止血術) を行う必要がある⁵⁾。

文 献

- 1) Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2017;130:1449-57.e9.
- 2) Lee C-C, Lee M-TG, Hsieh R, *et al.* Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1369-78.
- 3) Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, *et al.* Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156:264-72.
- 4) Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360:k678.
- 5) Hofmann A, Schuch P, Berger F, *et al.* Visceral Artery Aneurysms in the Presence of Upstream Stenoses. *J Clin Med Res.* 2024;13.

- 6) Karanasios E, Ragab Z, Cavenagh H, *et al.* Characteristics and Trends in Median Arcuate Ligament Syndrome (MALS) Associated Visceral Artery Aneurysms: A Systematic Descriptive Review of the Literature. *Vasc Endovascular Surg.* 2024;58:512-22.
- 7) Borges AP, Antunes C, Donato P. Prevalence of celiac artery compression by median arcuate ligament in patients with splanchnic artery aneurysms/pseudoaneurysms submitted to endovascular embolization. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48:1415-28.
- 8) Hashimoto H, Saito M, Sato J, *et al.* Indications and classes of outpatient antibiotic prescriptions in Japan: A descriptive study using the national database of electronic health insurance claims, 2012-2015. *Int J Infect Dis.* 2020;91:1-8.
- 9) Barberán J, de la Cuerda A, Tejada González MI, *et al.* Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37:127-33.
- 10) Guzzardi DG, Teng G, Kang S, *et al.* Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:109-19.e2.
- 11) Lee C-C, Lee M-TG, Chen Y-S, *et al.* Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1839-47.
- 12) Drescher R, Köster O, von Rothenburg T. Superior mesenteric artery aneurysm stent graft. *Abdom Imaging.* 2006;31:113-6.
- 13) Overhaus M, Lauschke H, Schäfer N, *et al.* The coeliac aneurysm: a rare cause of abdominal pain. *Vasa.* 2006;35:201-5.