

Case 26-2017

発熱、低血圧、および低酸素血症を有する 63 歳の女性

症例提示

Dr. Robert H. Goldstein: 63 歳の女性が、発熱、低血圧、低酸素症のためにこの病院の集中治療室 (ICU) に入院した。

現在の入院 5 ヶ月前に、腕の近位筋の筋力低下および労作時呼吸困難が出現した。1 ヶ月後、彼女は症状が悪化してこの病院に入院した。濾胞性紅斑性丘疹は、両臀部の側面に存在し、血液クレアチンキナーゼレベルは 1856U/リットル (正常範囲、40~150) であった。臀部側方の病変の皮膚生検により、真皮と表皮にまたがる皮膚炎が明らかになった。皮膚筋炎の診断が行われた。マイコバクテリウム・ツベルクロシスに対するインターフェロン- γ 放出アッセイは陰性であり、プレドニゾンおよびアザチオプリンによる処置が、ニューモシステイス・ジロベク肺炎に対する予防のためのトリメトプリム - スルファメトキサゾールと共に開始された。悪性腫瘍の評価 (マンモグラフィ、腹部および骨盤部の CT、経膈超音波検査、大腸内視鏡検査、およびババニコロウ塗抹検査) では、悪性腫瘍は検出されなかった。プレドニゾンおよびアザチオプリン療法の開始後、血液クレアチンキナーゼレベルは 1 リットルあたり 683U に減少し、一時的に軽度上昇を示した。

患者の症状が改善したにもかかわらず、近位筋の筋力低下は徐々に悪化し、血液クレアチンキナーゼレベルは次の数週間で増加した。呼吸困難も進行し、咀嚼時の顎と首の筋肉に疲労を感じた。現在の入院 3 ヶ月前に、患者はリウマチ学者によって評価され、安静時に重度の呼吸困難があると報告された。さらなる評価のためにこの病院に再入院し、追加の画像検査が得られた。

Dr. Melissa C. Price: 呼気中に胸部の造影 CT が実施された。両側すりガラス影がモザイク状に分布していた。結節影はなかった。(Figure 1)

Dr. Goldstein: 運動時の呼吸困難の悪化と胸部の画像検査で見られる異常をさらに評価するために、肺機能検査を行った。総肺気量、一酸化炭素拡散容量、および最大呼吸筋力のように、1 秒間の強制呼気量 (FEV1)、強制肺活量 (FVC) および FEV1 対 FVC の比は正常であった。

患者は嚥下困難を訴え、誤嚥の可能性が示唆された。喉頭鏡下飲み込み検査では、軽度の口腔咽頭嚥下障害および誤嚥の徴候は認められなかった。

皮膚筋炎の治療にもかかわらず、進行中の近位筋の筋力低下があったため、グルココルチコイド誘発性筋障害の診断が検討され、追加試験が実施された。針筋電図検査では、左側の三角筋および左外側広筋に進行中の筋傷害を示唆する異常な自発的活動が示され、左脚

のMRIは、筋炎と一致する広範囲の筋肉浮腫および増強を示し、壊死を示唆していた。高用量のメチルプレドニゾンおよび静脈内免疫グロブリン（IVIG）による治療にもかかわらず、近位筋の筋力低下および呼吸困難は持続した。リツキシマブによる治療を開始した。近位筋の筋力低下および呼吸困難は減少し、入院時10日に退院した。プレドニゾンおよびアザチオプリンを継続した。3週間後、彼女はリウマチ専門医によって診察され、彼女の筋力低下および呼吸困難の改善が報告された。プレドニゾンの用量は毎日60mgから40mgに減少した。

現在の入院の1ヶ月前に、嚥下障害が増加し、患者の腕の遠位筋肉の新たな筋力低下が生じた。腕の筋電図検査を繰り返して近位筋の持続性筋障害および遠位筋の新しい筋障害を明らかにした。筋生検を行った。右大腿四頭筋の生検標本の病理学的評価では、炎症性筋障害が活発であり、電子顕微鏡検査では内皮細胞に尿細管内封入体が認められ、皮膚筋炎の診断に役立った。プレドニゾンの用量が増加し、患者はIVIGで再び治療された。

この病院への現在の入院当日に、患者はリウマチクリニックで診察され、2日間に渡り増悪する疲労、悪寒、夜間の発汗、嚥下障害、および新たに出現した湿性咳嗽のために救急部に紹介された。患者は排尿困難、下痢、腹痛、または頭痛を報告しなかった。彼女は緑内障および甲状腺機能低下症の病歴を有していた。10年前、彼女は潜伏性結核のための6ヶ月のイソニアジドの治療を受けていたが、これはツベルクリン皮膚検査の使用のためと診断されていた。プレドニゾンとアザチオプリンに加えて、彼女の薬物療法にはレボチロキシシン、リオチロニン、マルチビタミンが含まれていました。彼女は10週間早くリツキシマブの最後の注入を受けた。彼女の母親は重症筋無力症であり、複数の家族が肺がんを患っていた。彼女は医療提供者として働いて、ニューイングランドに住んでいて、カリフォルニアを旅行しましたが、米国外への渡航歴はありませんでした。

検査では、体温は39.3°C、血圧は85/47 mmHg、パルスは毎分90回、呼吸速度は毎分32回、酸素飽和度は87%RAであった。補充酸素は、3〜6リットル/分の速度で鼻カニューレを通して送達され、酸素飽和度を93%以上に維持するよう調整された。患者は目を覚まして警戒していたが、概ね不調であった。第1および第2の心音は正常であり、雑音はなく、頸静脈の怒張はなかった。下部肺野にラ音があった。腸蠕動音あり、腹部は触診時に平坦・軟であった。肝臓および脾臓は触知できなかった。腕と脚は浮腫がなく、筋肉は激減した。強度は対称であり、MMTは腕の近位および遠位の筋肉では5中4、脚の近位筋では5中4、脚の遠位筋では5中5として等級付けされた。深部腱反射は、腕と膝では激しく低活動であり、足首では正常であった。尿および血液の培養物は増殖しなかった。インフルエンザAおよびBについての鼻スワブの検査は陰性であった。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型p24抗原およびHIV 1型および2型抗体のスクリーニング試験は陰性であった。他の実験室試験結果を表1に示す。胸部X線写真では、左肺の基底に斑状線状陰影を示した。高用量のメチルプレドニゾン、バンコマイシン、およびセフェピムを投与し、ノルエピネフリン

の連続注入を受けている間に ICU に入院した。アザチオプリンを中止し、トリメトプリム - スルファメトキサゾールの代わりにアトバクソンを使用した。

血圧は改善した。ノルエピネフリンおよびメチルプレドニゾロンを中止し、プレドニゾン を再開し、患者を医療ユニットに移した。バンコマイシンおよびセフェピムを継続した。93%の飽和を維持するための酸素の必要性は、鼻カニューレ1リットルからマスク10リットルまで増量した。さらに画像検査が得られた。

Dr. Price: 静脈内造影剤を投与しないで行った胸部CTでは、両側下葉および舌区に新たな結節があった。加えて、新しく間葉中隔の肥厚、両側のすりガラス影、および両側の胸水のが存在した。下葉には胸膜下網膜が見られた。胸腔内リンパ節腫脹はなかった (Figure2)。

Dr. Goldstein: 誤嚥性肺炎の可能性が懸念されるため、入院8日目に反復喉頭鏡下嚥下試験が行われた。中等度の咽頭嚥下障害および断続的ながあった誤嚥を認めた。

患者は3日間発熱しなかったが、入院5日目には39.6°Cに上昇した。次の3日間、バンコマイシンおよびセフェピムによる継続的治療にもかかわらず、高温が持続した。尿および血液の培養は

陰性であった。他の検査室検査結果を表1に示す。診断検査を行った。

鑑別診断

Alyssa R. Letourneau 博士: この63歳の女性は、発熱、低血圧、低酸素症でこの病院のICUに入院した。彼女の状態は、高用量グルココルチコイド療法および広域抗生物質剤の投与後にはじめは改善したが、その後、汎血球減少および再発性発熱を悪化させた。この場合の鑑別診断において、重篤な皮膚筋炎の治療のために受けた免疫抑制薬との関連でこの患者の現在の状態を検討することが重要である。彼女は、アザチオプリンを4カ月間投与し、数か月間グルココルチコイドの投与量を変更し、現在の入院の10週間前にリツキシマブを1回投与した。鑑別診断において、この患者の免疫抑制、治療済の潜伏性結核の病歴、トリメトプリム - スルファメトキサゾールの治療、および広範囲の抗生物質治療にもかかわらず臨床的が悪化したことを示唆している。

結核

この患者は結核を持っていますか? マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*M. tuberculosis*) の能動的感染症は様々な症状を示し、診断が困難な場合がある。この患者は現在の入院の10年前に潜伏性結核治療を受けていた。免疫抑制治療を受ける前に免疫不全でない患者の潜伏性結核のスクリーニングおよび治療は、免疫抑制剤使用に伴う結核の再活性化のリスクを低下させる。潜伏性結核のスクリーニングは、Mantoux ツベルクリン皮膚試験またはインターフェロン- γ 放出アッセイを用いて行うことができる。これらの試験はいずれも、機能している免疫系に依存しており、免疫抑制された患者では信頼できない可能性がある。したがって、免疫抑制薬の投与前にスクリーニングすることが

重要である。

この患者は潜伏性結核に対し、結核の再発予防に 65%有効とされている 6 ヶ月間のイソニアジドが投与された。再活性化は、この患者のように、グルココルチコイドまたはリツキシマブで治療を受けた人に多いが、腫瘍壊死因子 α 阻害剤で治療を受けた人ではより多い。この患者は、免疫抑制療法を受ける前、インターフェロン- γ は陰性であったが、インターフェロン γ 放出アッセイは潜伏性結核の病歴のある人において陽性でなければならないので、この結果は偽陰性であると思われる。彼女の現在の状態が結核によるものであった場合、発汗や体重減少があると思う。また、胸部造影検査ではすりガラス陰影よりは、粟粒パターンや、空洞病変、結節を示すだろう。彼女の臨床的プレゼンテーションに基づいて、画像検査の所見、およびイソニアジド治療歴を考えると、結核の再活性化は起こりそうにないと私は考えている。

ニューモシスチス肺炎

この患者にニューモシスチス肺炎がありますか？ ニューモシスチス肺炎の患者は、典型的には、乾いた咳、発熱、進行性の呼吸困難、および画像ですりガラス影を示す。ニューモシスチス肺炎の危険因子には、進行した HIV1 型感染、幹細胞移植、急性リンパ球性白血病、アレムツズマブによる治療、および高用量グルココルチコイド療法の 1 ヶ月間の投与がある。この患者は、プレドニゾンを様々な用量で数ヶ月間投与した。これはニューモシスチス肺炎の発症の臨床的に重要な危険因子である。しかし、彼女はトリメトプリムスルファメトキサゾール予防薬を投与されており、この感染が発症する可能性は大幅に低い。

バベシア症

この患者が入院した年月日はわかりませんが、彼女はニューイングランドに住んでいるため、バベシア症などの発病の危険がある。バベシア症の患者は、典型的には、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少、および肝臓アミノトランスフェラーゼレベルの上昇とともに、発熱、インフルエンザ様疾患および発汗を伴う。一部の患者は重症になり、乾いた咳や息切れがある。重篤な疾患の患者では、多臓器の障害が起こり得る。リツキシマブで治療されている患者は、重度のバベシア症のリスクが高い。この患者の症状は、入院後すぐに改善され、汎血球減少症との関連でトリメトプリムスルファメトキサゾールに代わるアトバクオンを含む抗生物質が投与された。アトバクオンはネズミバベシアに対して活性を有するが、バベシア症の有効な治療は、アトバクオンとアジスロマイシンの組み合わせが典型である。この患者のプレゼンテーションでは、ダニの接触歴は言及されておらず、アトバクオン単独療法の治療後に症状が改善したように見えるため、バベシア症である可能性は低い。

真菌感染症

この免疫抑制状態の患者は、風土性真菌症（ヒストプラズマ症、芽球菌症、およびコクシジオイデス症）およびアスペルギルス感染症を含む侵襲性真菌感染症のリスクがある。風

土病性真菌症は、全身性疾患の一環で汎血球減少症を引き起こす可能性がある。この患者は、ヒストプラズマまたは芽球性膀胱炎が固有である地域への旅行歴はないが、コクシジオイデスに曝露されている可能性がある。しかし、ヒストプラズマ症および芽球菌症は、典型的には結節性肺病変を引き起こし、コクシジオイデス症は通常、空洞病変を引き起こす。これらの病変はこの患者の胸部の画像検査には存在しなかった。結節性または冠状動脈疾患を引き起こす傾向のあるアスペルギルス症は、主に血液癌の患者、特に好中球減少が長期に渡るの患者に見られる。

ウイルス性感染症

多くのウイルスがこの患者の臨床症状を引き起こす可能性がある。培養や分子力学的手法によって同定される共通のウイルスに焦点を当ててみよう。ウイルス性呼吸器病原体は、発熱及び胸部の画像検査におけるすりガラス陰影を有するこの患者において重要な考慮事項である。インフルエンザ A および B の検査は陰性であった。また、これらのウイルスが免疫抑制患者に重度の病気を引き起こす可能性があるため、RS ウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、およびヒトメタニューモウイルスについて検査することを推奨する。これらのウイルスのうち、アデノウイルスは、この患者の発熱、すりガラス陰影、およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルの上昇を説明できる可能性が最も高い。関連する消化器症状および結膜炎の欠如は、これらの所見がこの疾患に古典的に見られるため、アデノウイルスの診断とは異なることを示している。しかしながら、アデノウイルスの多くの血清型および関連する臨床的症候群を広く考慮すると、アデノウイルスの診断試験を実施すべきである。

最初の感染後、ヒトヘルペスウイルスは潜伏期に入り、免疫抑制の間に再活性化することができる。ヒトヘルペスウイルス 1 型および 2 型は一般的であり、典型的には口または生殖器の水疱性病変を引き起こす。また、髄膜炎、肺炎、肺炎、肝炎などの播種性疾患を引き起こすこともある。水痘帯状疱疹ウイルスは、掻痒性小胞病変に関連する一次感染を引き起こすことで最もよく知られている。また、ヒトヘルペスウイルス 1 型および 2 型に起因するものと同様の播種性疾患を引き起こす可能性がある。播種性水痘帯状疱疹ウイルスは、他の免疫抑制宿主よりも、HIV 感染患者、幹細胞移植を受けた患者でより一般的である。この患者は、典型的には、ヒトヘルペスウイルス 1 型または 2 型または水痘帯状疱疹ウイルスによる播種性感染に関連する発疹はない。これらのウイルスは、サイトメガロウイルス (CMV) などの他のヒトヘルペスウイルスよりも汎血球減少症を引き起こす可能性が低い。Epstein-Barr ウイルス感染患者と同様に、CMV 感染患者には発熱と倦怠感がある。しかし、CMV 感染症の患者は、典型例には扁桃炎または咽頭炎を有していない。免疫抑制された患者では、原発性 CMV 感染および再活性化は、同様の症状をもたらす可能性がある。この患者には、グルココルチコイドの長期使用やリツキシマブによる治療など、CMV 感染の再活性化のためのいくつかの危険因子がある。CMV は、貧血、血小板減少、肝炎、網膜炎、肺炎、および大腸炎または胃炎潰瘍性病変など、全身の臓器に影響を及ぼす。CMV 肺炎の患者は、

通常、胸部の画像検査で咳、発熱、およびすりガラス陰影を呈する。この患者の初期症状は誤嚥性肺炎の可能性があり、臨床経過に基づくと、CMV 感染は入院中に発生し、肺炎や汎血球減少により複雑化した。この診断を確認するために、肺生検を行うべきである。CMV 核酸を試験するための血液を採取し、CMV のシェルバイアル培養を行うため気管支肺胞洗浄液を得る。これらの検査で陽性であれば、肺炎を伴う CMV 感染を強く示唆する。

Dr. Meridale V. Baggett: Dr. Goldstein、この患者を評価したときのあなたの印象はどうでしたか？

Dr. Goldstein: 広域抗生物質の投与にもかかわらず、低酸素症と発熱を持続していたため、感染症相談サービスにこの患者を評価するよう依頼された。彼女は、皮膚筋炎という基礎疾患との関連で間質性肺疾患の可能性があった。しかし、彼女がかなり免疫抑制されているという観点から、私たちは感染過程に最も関心があった。私たちは、細菌、非定型細菌、マイコプラズマ、真菌、およびウイルス病原体について調査するために気管支鏡検査を勧めた。しかし、広域抗生物質の投与にもかかわらず、すりガラス陰影、低酸素血症、汎血球減少症の持続および持続的な発熱があることを考えると、最も可能性の高い診断は CMV 肺炎であると考えた。

臨床診断

サイトメガロウイルス肺炎

Dr. Alyssa R. Letourneau' s の診断

肺炎と汎血球減少により複雑化したサイトメガロウイルス感染

病理学的考察

Dr. Marwan M. Azar: この場合の診断試験は、全血中の CMV DNA 定量のリアルタイムのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) アッセイであった。血液サンプルを CMV DNA ウイルス量の測定のために第 4 病日に収集した。約 48 時間後に得られた結果は、1 ミリリットルあたり 1,280,000 IU (検出範囲は 137~9,100,000) であった。CMV DNA のウイルス量は、関連するすべての臨床所見および臨床所見との関連で解釈されなければならない。高レベルの CMV ウイルス血症は、重度および組織浸潤性 CMV 疾患の両方に関連している。肺炎の臨床症状を呈したこの免疫抑制状態の患者において、高レベルの CMV ウイルス血症は CMV 肺炎を強く示唆する。

分子学的試験に加えて、CMV のための気管支肺胞洗浄液のシェルバイアル培養を入院 6 日目に行った。シェルバイアル培養は、間接免疫蛍光法を用いて実施した。この培養では、検出可能な細胞変性効果の発現の前に、CMV の早期初期抗原を検出することができる。この場合、核の均一な緑色染色は、接種後 16 時間および 48 時間で明らかであり、これは CMV の存在を示す所見である。(Figure3)

分子学的技法は、迅速であり、血中の CMV 複製の検出に高い感受性を示す。Shell-vial 培養は、感受性は低いの特異度は高く、肺炎の臨床状況において気管支肺胞洗浄液の標本で実施される場合、CMV 肺炎の診断を支援する補足的な証拠を提供する。臨床シナリオに応じて、PCR アッセイによって検出される低レベルのウイルス血症および Shell-vial 培養陽性の両方が、活動性疾患ではなくウイルスの流出を示し得ることに留意することが重要である。組織侵襲性 CMV 疾患の組織病理学的な確認は診断の基準であるが、この患者の臨床症状と併せて高レベル CMV ウイルス血症および陽性 shell-vial 培養の微生物学的所見は、この場合の CMV 肺炎の診断と一致する。

治療の議論

Dr. Goldstein: CMV 肺炎の診断が確定した後、ガンシクロビルを静脈内投与し、退院時に経ロバルガンシクロビルに移行させた。退院後、毎週 CMV DNA ウイルス量を測定することにより、抗ウイルス療法の有効性をモニターした。患者が治療に対して十分な臨床的およびウイルス学的反応を示したので、低用量のバルガンシクロビルによる抑制的抗ウイルス療法に移行した。さらに、私たちは、リウマチ学チームと協力して、さらなる合併症を予防するために免疫抑制薬を減量した。彼女は CMV の診断を受けてから、患者は再発していない。

Dr. Baggett: この病気について患者として私に教えることはありますか。

患者: 私は非常に健康で、階段を 3 階まで登っていました。最初は、私の症状は非常に微妙でした。車に入るために左足を持ち上げることができず、息切れがあった。患者には症状について質問し、彼らが言っていること全てに耳を傾けることをお勧めします。それ自体では、私の症状は全く重要ではないように見えるかもしれませんが、回顧すると、診断を受けてからはかなり意味があった。私が最初に上半身筋肉の筋力低下を経験したとき、私は運動していなかったからだと思っていましたが、突然事態が急速に悪化し始めた。シャワーは大変でした。腕を持ち上げることは困難でした。そしてそれは自分の腕を上げて自分自身で服を着ることさえできないということになった。リウマチ専門医は私に股関節に発疹があるかどうか尋ねた。最初は、私はいいえと言いましたが、確認してみても、はい、と言いました。腰に発疹がありました。彼らはそれをホルスターサインと呼びました。発疹部位は生検され、私は皮膚筋炎と診断された。

皮膚筋炎の診断がどんなに私に影響を与えたか? 私は非常に健康的な女性から、数多くの予定、入院、検査を経て長期の障害を受けている人へ変わった。それはまるでローラーコースターに乗っている様でした。最初はベッドに出入りすることができませんでした。誰かがベッドで私の足を引っ張ってベッドから引き上げなければなりません。私は自分でシャワーを浴びることができませんでした。私はほとんど自分自身で食べることができませんでした。しかし、今は筋力がよくなったので、自宅で自分で生活することができました。私は洗濯をして料理することができます。階段を上るには時間がかかるし、途中

で休息しなければならない。私は以前と同じくらいとまではいなくても、回復しています。

最終診断

サイトメガロウイルス肺炎