

### 39 歳女性 急速進行性の呼吸不全

白血病、2 単位の臍帯血移植の既往のある 39 歳女性が呼吸困難、低酸素血症、両側胸水で当院入院となった。

30ヶ月前、上気道症状、咽頭腫脹、貧血で他院受診した。骨髄穿刺の結果、AML の診断だった。3ヶ月の高容量シタラビンを3コースとイダルビシン、シタラビンの化学療法導入となった。その結果、完全寛解となっていた。

1年後、AML 再発し、ミトキサントロン、エトポシド、シタラビンが導入となった。2ヶ月後、発熱、衰弱、胸膜性の胸痛、乾性咳嗽の増悪で2つめの病院を受診した。入院後、胸部 CT にて結節性病変を多数指摘され、バンコマイシンで治療開始となった。最初の病院に転院になり、CT ガイド下生検を行なった。病理結果で、中隔形成した菌糸が見つかり、侵襲性アスペルギルス感染の所見であった。その後12ヶ月間、ポリコナゾール、ミカファンギンを投与した。

肺生検から6週後、骨髄生検目的に当院入院となった。フルダラビン、メルファランによる移植前処置後に、2ユニットの臍帯血移植を施行された。移植後の経過は、黄色ブドウ球菌による菌血症、呼吸不全による人工呼吸管理、急性腎不全による人工透析、十二指腸に GVHD 出現し、ステロイド、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチルで治療された。移植後100日後の骨髄生検の結果は完全寛解であった。

入院の4ヶ月前、咽頭痛、嚥下痛、咳嗽は扁桃腺炎と考えられる。抗菌薬治療を3コース行い、3ヶ月後、付属病院にて扁桃腺摘除術施行。

入院7日前、ニューイングランドでのサマーキャンプの2日後、疲労感、増悪する呼吸困難、全身の筋肉痛、悪寒、鼻づまり、鼻漏、発熱があった。2番目の病院の救急で、ルームエアーで SpO<sub>2</sub> 85% と低酸素血症認めていた。入院後の CT で新しい両側スリガラス影、縦隔・肺門のリンパ節腫脹を認めた。レボフロキサシン、PIPC/TAZ を開始した。約20時間後に当院転院。

その前の週の間、出血のない軟便と腹痛があり、その他の腹部症状、咳、痰、頭痛、湿疹、関節痛、はなかった。

#### 【既往】

甲状腺機能低下症、喘息、高血圧、糖尿病、うつ

過去に左鎖骨下静脈にカテーテル関連血栓症、帝王切開

#### 【内服】

ST 合剤、アシクロビル、モンテルカスト、アムロジピン、アリピプラゾール、セルトラリン、レボチロキシン、ゾルピデム、アルブテロール吸入を頓服

#### 【アレルギー】

ハウスダストアレルギー

#### 【生活歴】

キャンプ中に虫に刺されなし、動物との接触もなし、病人との接触もなし。

美容室勤務。息子と暮らしている。

機会飲酒、喫煙歴は3年、今は禁煙、

違法薬物はなし

#### 【家族歴】

父：メラノーマ 父方祖父：リウマチ その他のガンの家族歴なし

検査中、不安感、呼吸促迫を訴えた。体温 36.8 度、脈拍 91bpm、BP123/72mmHg、RR24 回/分。鼻カニューレ 6L で SpO<sub>2</sub> 90%、非再呼吸マスクで 92%、ネーザルハイフロー40L で 94%。聴診で両肺野にびまん性に fine crackles、喘鳴、squawk,pop を聴取した。胃の上部に軽度の圧痛あり、その他の検査所見は異常はなし。

入院して、バンコマイシン、PIPC/TAZ、レボフロキサシン、フロセミド、メチルプレドニゾロンの経静脈的投与を開始、イプラトロピウム-アルブテロールの吸入を開始。PT、PT-INR は正常、他の検査所見は Table1 参照。痰、尿、血液の培養を提出。痰の中のレジオネラ、ニューモシスチス・ジロベシの検査、尿中のレジオネラ抗原は陰性、インフルエンザ A,B、RS ウイルスは陰性。

入院時の胸部 Xp では、左上肺野に斑状影、両側胸水を認めた。入院後の胸部造影 CT では上葉優位に両側すりガラス影、下葉の小気道に粘液栓・気管支壁の肥厚による陰影、前回より増大している肺結節を認めた。右上葉の小結節は前回のアスペルギルス感染によるもので、縦隔リンパ節の腫大、両側胸水貯留は著明。

入院 8 時間後、乾性咳嗽、増悪する呼吸困難、ラ音の増悪、低酸素血症の増悪、高容量の酸素投与下での SpO<sub>2</sub> 75%まで低下する。セファジチムを経静脈的に投与を開始し、ICU に入室となった。入院の 20 時間後、壮観し、人工呼吸器管理を開始。BF では両側の気管に泡状の分泌液を認め、気道にびまん性の発赤を認めた。右上葉、左上葉から気管支肺胞洗浄液を提出した。

鑑別

この若い女性の症状は重症肺炎でとても一般的だが、AML と臍帯血輸血の複雑な治療歴があるため、鑑別疾患を広くする必要がある。肺炎の症状や所見を認める患者では細菌、ウイルス感染が一般的であるが、非感染性疾患でも感染のような症状を呈することがある。さらに、幹細胞移植の既往があるため、日和見感染のリスクがある。鑑別を狭めるため化学療法の既往も考慮する。

### 化学療法

化学療法による肺の副作用は添付文書にしっかりと書かれているが、慢性的な繊維化～急性肺炎、びまん性の肺胞障害、ARDS、びまん性肺胞出血がある。急性の発症、画像検査で蜂巢肺や気管支拡張症はなく、すりガラス影という特徴は繊維化症候群には見られない。さらに、彼女の病気を説明するには化学療法鶴を受けてからの期間が長すぎる。なので化学療法の副作用というのは考えにくい。

### 幹細胞移植

今回のエピソードの 100 日以上前に幹細胞移植を施行しており、移植後リンパ増殖性障害、閉塞性気管支炎、器質化肺炎のリスクがある。この3つの疾患の中では、器質下肺炎が臨床的に一番考えやすい。移植後リンパ増殖性障害はリンパ節腫脹が特徴である疾患。CT で腫大したリンパ節腫脹をいくつか認めているが、この診断は劇症化している今回の状況には合わない、気管支壁の肥厚、粘液栓、びまん性すりガラス影などの所見は説明できない。閉塞性気管支炎ほとんどが発症が緩徐で、主に閉塞により起こる。今回の患者の急性肺炎には合わない。しかし、器質化肺炎は感染症様の症状を呈することが知られている。発熱、咳、が主に見られる。この患者の画像所見のすりガラス影、縦隔リンパ節腫脹、空洞・結節病変は器質化肺炎で説明できる。しかし、この患者は全身倦怠感、鼻漏なウイルス感染の前駆症状を示しており、器質化肺炎は考えにくい。

### 日和見感染

アスペルギルス、ニューモシスチス、ノカルジア、サイトメガロウイルスのような病原体による呼吸器感染は幹細胞移植後では一般的である。アスペルギルス感染症の患者は古典的3徴（発熱、胸膜痛、咯血）が見られることがあるが、この患者には見られなかった。この患者は呼吸器アスペルギルス感染症の既往があるが、正しい治療が行われており、おそらく感染は根絶されている。ニューモ

シスチスのような肺の真菌感染では今回のような劇症の経過を取ることは少ないが、ニューモシスチスの患者ではびまん性のすりガラス影や急性肺炎の症状を呈することがある。この患者では、喀痰でのニューモシスチスの検査は陰性、ST合剤を予防投与されていた。ニューモシスチス肺炎は考えにくい。ノカルジアは画像検査で結節病変を認めるのが一般的だが、この患者に見られた所見に近いびまん性の浸潤影や濃厚影を認めることもある。ノカルジアは肺から始まることが多く、発熱も見られるが、劇症化するというよりは緩徐に発熱・寝汗・咳が見られることが一般的である。さらにこの患者に見られるような上気道症状などのウイルスの前駆感染はこれらの感染では見られない。

幹細胞移植の起こりうる合併症の中では、サイトメガロウイルス感染が今回の呼吸不全の主な原因として一番合う。幹細胞移植を受けた患者では、サイトメガロ感染は急性肺炎を含んだ多彩な症状を呈す。この患者の鼻づまりや鼻漏を含めた上気道症状はサイトメガロウイルスは考えにくくなるが、考える余地とさらなる検査はされるべきだろう。

#### ダニ感染

この患者は最近ニューイングランドでキャンプをしており、ライム病、アナプラズマ症、エーリキア症、バベシア症、のダニ媒介感染がその地域では見られていた。しかし、湿疹、血小板減少症、貧血、白血球減少症などの特徴的なダニ媒介感染の徴候は見られなかった。アナプラズマ症、エーリキア症、バベシア症の患者は肝機能異常が見られるため、調べると診断の助けにはなるだろう。

#### 市中細菌性肺炎

市中細菌性肺炎の最も一般的な原因は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, マイコプラズマとレジオネラである。肺生検、血培で陰性、ウイルスの前駆感染を考えると市中細菌性肺炎は考えにくい。もし、ウイルス感染があったとしたら、ストレプトコッカス、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ桿菌による重複感染のリスクがある。しかし、細菌の重複感染はウイルス感染が回復した後に新しい感染徴候が出てくる。この患者では、細菌感染の可能性は未だ高く、他の病気の診断がつくまでは広域の抗菌薬治療を行う。

#### 呼吸器のウイルス感染症

市中の呼吸器ウイルスが気道感染を引き起こすことは少なく、考えやすいウイルスは季節や流行しているものから考えられる。インフルエンザは重症の肺炎を起こす一般的なもので、若年者や健康な大人にも起こりうる。しかし、この患者は夏に発症しており、インフルエンザはこの季節には起きにくい。・さらにインフルエンザ高感度分子テストは陰性でした。

RS ウイルスは移植を受けた患者では高い死亡率を示しているが、このウイルスはインフルエンザと一緒に 11 月～4 月に流行る。この患者は RS ウイルスの核酸テストは陰性だった。パラインフルエンザやアデノウイルスは幹細胞移植施行後の患者で高い死亡率を示しており、免疫抑制の患者では肺炎を起こすことがある。アデノウイルスの播種性感染は幹細胞移植施行された患者にはよく見られる、同種骨髄移植を受けた方や慢性 GVHD に起こりやすい。アデノウイルスの播種性感染は臓器に影響し、肺炎、大腸炎、肝炎、腎盂腎炎、脳炎を起こしうる。肺炎の所見に加えて、気管支炎の所見も見られる。これらの所見はウイルス感染でよく説明できる。

この患者の 2 ユニットの臍帯血輸血の既往、鼻汁、鼻づまりの既往、気管支炎を示唆する検査所見、急性肺炎を示唆する胸部 Xp の所見などに基づいて、アデノウイルス感染が最も考えられる。アデノウイルス抗原の分析か気管支肺胞洗浄液の PCR を行なった。この患者の免疫抑制の状態を考えると、アデノウイルスが播種性に感染しており、肝機能、含めた臓器機能のモニタリングが必要と考えた。

この患者を見た時の印象はどうですか？

この免疫抑制の患者は感染性肺炎、気管支炎の可能性を考えました。ST 合剤をしっかりと服用していたかという疑問があるため、鑑別にはニューモシスチス肺炎、ウイルス肺臓炎による肺炎が上がりました。真菌性肺炎、再発癌、GVHD、細菌性肺炎も鑑別に上がります。まず、バンコマイシン、メロペネム、レボフロキサシン、ST 合剤、ポリコナゾール、アシクロビルを含めた広域スペクトラム抗菌薬でのエンピリカル治療を開始した。ICU に入室後 12 時間は肝機能検査で AST 上昇しており、ウイルス感染の可能性がさらに高くなった。

## 臨床診断

ウイルス性肺炎、気管支炎

## 診断

呼吸器アデノウイルス感染症、播種性が最も考えられる

## 病理学的

第一病日の夕方に取られた咽頭拭い液の直接免疫蛍光分析はアデノウイルス抗原は陽性だった。アデノウイルス抗原の直接免疫蛍光分析にはアデノウイルスの全ての にたいするモノクローナル抗体を使用した。この分析方法は組織検査より感度は低い、特異的かつ結果が早く出る。なので結果を治療に反映できる。この患者では第二病日に陽性と結果が出た。この検査が陽性であったため、血液中のウイルスの PCR を含めてさらなる診断的検査を施行した。PCR を使ったアデノウイルス DNA 定量は血液中のアデノウイルスの複製を高感度に検出し、播種性アデノウイルス性感染症を疑った場合に施行される。アデノウイルス PCR の結果は患者の免疫抑制状態、症状を考慮しなければならない、なぜなら治療始めるウイルス量の閾値は定義されていないからである。この患者では、血液の PCR 抗原テストの 24 時間後に取られて、450000 のアデノウイルス DNA コピーが得られた。細胞性免疫が抑制され、播種性の疾患の臨床症状のある患者では、呼吸器組織の免疫蛍光分析で陽性であったことと高ウイルス血症は播種性アデノウイルス感染症を示唆する。

## Discussion of Management

免疫抑制の患者のアデノウイルス感染に推奨される治療法の多くは後ろ向きの研究、専門家の意見、一つの前向き、RCT に基づいている。免疫抑制状態を減らすのが初期治療ですが、それによってアデノウイルス特異的 T 細胞の免疫再構築が起こる。この患者は 2 単位の臍帯血輸血施行されており、メモリー T 細胞遅延性の構築とウイルス感染のリスクをあげるとも不完全な免疫システムが得られている。この患者は慢性 GVHD の既往もある。アデノウイルス感染が GVHD を引き起こし、GVHD の治療で免疫抑制することでウイルス感染を増やすという双方向の関連があります。アデノウイルス感染の患者は GVHD の合併がよくあり、免疫抑制療法を減量するのは難しい。しかし、この患者は GVHD の治療、予防はしていない。

アデノウイルスに対しての抗ウイルス薬の中では、シドフォビルが実臨床ではよく使われている。シドフォビルの欠点はバイオアベイラビリティが乏しく、腎

毒性があることである。この患者は初期に 450000 のアデノウイルス DNA が検出されて、気管支肺胞洗浄の免疫蛍光分析にて陽性出会った呼吸不全、肝炎、大腸炎疑いがある。なので、積極的な治療レジメンを選択した。シドフォビルを 5 mg/kg を 1 日 1 回開始し、プロベネシドを併用、腎毒性を最小限にするため輸液を行なった。免疫グロブリンレベルを確認し、患者の IgG が 395mg/dl を切った時、免疫グロブリンを投与した。シドフォビルを導入して 3 日目、Cr1.28→4.12mg/dl に上昇、腎移植を考慮された。依然熱が続いており、臨床的に状態が悪く、人工呼吸器、血管収縮薬を使用しており、多量の下痢も続いている。AKI であるので、シドフォビルのさらなる投与は遅れ、代わりに抗ウイルス薬を考慮した。シドフォビルの経口脂質複合体であるブリンシドフォビルはバイオアベイラビリティもよく、細胞膜を通じて迅速に輸送される。安全でサルベージ療法として効果的であると証明されており、前向き RCT 試験ではウイルス量を著明に減少させたとの結果であった。ブリンシドフォビルは腎毒性はないが、主な副作用は下痢である。薬を吸収するため、胃腸の動きを改善する必要があるので、シドフォビルでの治療継続を決めた。もう一錠シドフォビル投与した後、57000 までウイルス量が減少した。

ウイルス量減少にもかかわらず、発熱が続き、人工呼吸から離脱することは難しかった。1 週間遅れでシドフォビル、プロベネシドをもう一度投与した。結果、ウイルス量は 190 以下に減り、解熱した。

この患者は ICU 管理が長かった。難治の低酸素血症を認めている。腎機能障害は続いているので、アデノウイルスの診断を受けた 2 週後に透析を施行。抗ウイルス療法、支持療法施行後、状態は徐々に改善し、肝炎、下痢も改善した。入院 18 日目に気管切開施行し、人工呼吸から離脱した。現在、入院後 11 ヶ月後だが、未だ透析を続けている。

この患者のシドフォビル関連腎毒性からの腎機能回復の長期予後は？

経験と腎臓内科のコンサルトによると、透析から脱却できるような臨床的に著明な腎機能の回復は望めない。11 月以上腎代替療法をしており、自宅で子供と住んでいる。残念ながら致命的な感染症に対するこの救命介入の欠点は透析から離脱できないことである。この患者は腎移植を考慮されている。

最終診断

播種性アデノウイルス感染症