

内科抄読会 2019/8/23

ケース 20-2019 : 心臓移植後の発熱と発疹のある 52 歳の女性

Taylor A. Lebeis 博士: 拡張型心筋症のため心臓移植を受けた 52 歳の女性は、左腕と脚に痛みを伴う赤い病変があり、この病院に入院しました。

この入院の 8 年前に、患者は胸部および左腕の継続的な痛み、およびときどきの動悸がありました。彼女は最初は別の病院で見られました。心電図検査とストレステストが行われ、結果は異常であると報告されました。彼女は、さらなる評価のためにこの病院の循環器クリニックに紹介されました。

心臓病クリニックでの検査では、脈拍は毎分 83 拍で、血圧は 92/60 mm Hg でした。残りの検査は正常でした。電解質、マグネシウム、カルシウム、フェリチン、および脂質の血中濃度は正常であり、腎、肝臓、甲状腺機能の検査結果および赤血球沈降速度も同様でした。BNP の血中濃度は、ミリリットルあたり 536 pg でした(参照範囲、0~450)。抗核抗体の力価は 40 倍で斑点状パターンを示し、リウマチ因子の検査は陰性でした。心電図は、正常な洞調律を示し、R 波の進行が不十分であり、左脚前枝ブロック、および頻繁な心室期外収縮を示しました。薬理的ストレス試験により、優れた運動能力と、小さな下外壁の虚血が明らかになりました。心エコー検査では、びまん性運動低下を伴う左室拡張、推定左室駆出率 37%、および軽度の僧帽弁逆流が明らかになりました。冠動脈造影が推奨されましたが、患者は拒否しました。冠血管の血管造影画像による胸部のコンピュータ断層撮影(CT)では、冠動脈の X 線撮影上有意なプラークまたは狭窄は明らかになりませんでした。酒石酸メプロロール、リシノプリル、プラバスタチン、およびアスピリンが処方されました。

翌年、腕の痛みはなくなりましたが、動悸は続きました。48 時間のホルター心電図では、心室頻拍を伴わない頻繁な心室異所性活動が示されました。この入院の 5 年前に、心エコー検査により、推定左室駆出率が 30% に低下し、自動植込み型除細動器が設置されたことが明らかになりました。

この入院の 4 年前、患者は呼吸困難と体重増加のために頻繁に入院するようになりました。心エコー検査では、進行性左室拡張、21%の推定左室駆出率、重度の僧帽弁逆流、および 75 mm Hg の右室収縮期圧が明らかになりました。この入院の 3 年前に、患者は人工弁を配置して僧帽弁の外科的修復を受け、その後呼吸困難が改善しました。

この入院の 1 年前、患者は 1 時間続く動悸、ふらつき、胸の圧迫、吐き気、および疲労のため、この病院の救急外来を受診した。検査により、心原性ショックを伴う心室頻拍が明らかになりました。心室性頻脈は、アミオダロンの静脈内投与および体外式電氣的除細動で軽減したが、ショックは持続した。ノルエピネフリンとミルリノン

の連続注入が投与され、血管内微小軸血液ポンプが設置されました。退院前に、左心室補助装置を設置し、左心室心尖のコア切除が行われました。

ルーカス・R・マツス博士:切除された心筋の組織病理学的検査では、主にリンパ球、好酸球、組織球からなる浸潤物を伴う活動性の壊死性心筋炎と、散在する形質細胞およびマスト細胞が明らかになりました( [図 1A](#) )。肥大性心筋細胞が存在していた。トリクローム染色により、重度の間質性線維症が明らかになりました( [図 1B](#) )。

Lebeis 博士:心臓移植の適格性を判断するための評価が開始されました。定期的な血液スクリーニングにより、エプスタインバーウイルス(EBV)抗原およびサイトメガロウイルス(CMV)に対する IgG 抗体が検出されました。追加のスクリーニングは、麻疹、おたふく風邪、風疹、水痘、および A 型肝炎ウイルスに対する IgG 抗体、ならびに B 型肝炎ウイルス(HBV)表面抗体が陽性でした。これらの所見は、以前の感染またはワクチン誘導免疫のいずれかを示しています。血清学的スクリーニングは、トキソプラズマ、梅毒、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)タイプ 1 および 2、C 型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体が陰性でした。核酸検査は、HBV DNA、HCV RNA、および HIV 1 型 RNA について陰性でした。パネル反応性抗体レベルは上昇し、プロファイルは高度の HLA 感作を示した。この入院の 4 ヶ月前に、脱感作のために静脈内免疫グロブリン(IVIg)注入とリツキシマブが投与され、移植を見越して血漿交換が行われました。

この入院の 40 日前に、患者は心臓移植のために入院しました。ドナーは薬物使用障害の既往があり、最近入れ墨をいれました。ドナー血液の検査により、EBV 抗原に対する IgG 抗体が明らかになりました。血清学的検査は、CMV、トキソプラズマ、梅毒、HIV 1 型および 2 型、HCV に対する抗体は陰性であり、HBV 表面抗原、HBV コア抗体、HBV DNA、HCV RNA、および HIV 1 型 RNA に対する追加の検査は陰性でした。手術中、赤血球、新鮮凍結血漿、血小板が輸血され、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、バンコマイシン、レボフロキサシンが投与されました。

マツソート博士:心臓移植片の肉眼的検査で、心肥大が明らかになり、左心室の拡張が顕著になりました( [図 1C](#) および [1D](#) )。病理組織学的評価は、リンパ球優位の浸潤を伴うびまん性の活動性心筋炎で顕著でした( [図 1E](#) )。肉芽腫性炎症および多核巨細胞の領域を時折形成する多数の組織球がありました( [図 1F](#) )。個別の非典型的肉芽腫が特定された。心臓移植片の好酸球は最初の部分切除標本よりも少なかったが、間質性線維症の程度は 2 つの標本で類似していた。冠動脈疾患はごくわずかでした。

Lebeis 博士:移植後、患者は B 細胞フローサイトメリーのクロスマッチが陽性でした。ウサギ抗胸腺細胞グロブリンと IVIg が投与され、血漿交換が行われました。経口プレドニゾン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、

トリメトプリム-スルファメトキサゾール、バルガンシクロビル、ナイスタチンが処方されました。毎週、右心室の心筋の生検が行われました。病理組織学的検査で急性拒絶反応の兆候は見られなかった。患者は術後 15 日に退院した。

移植の 23 日後(この入院の 17 日前)、患者は足の痛みのためにこの病院の救急科で診察を受けました。検査では、脚は浮腫を伴わずにびまん性でした。足の超音波検査により、両側の腓腹静脈の閉塞性深部静脈血栓症が明らかになりました。静脈造影剤の投与後に行われた肺血管造影による胸部の CT は、左下葉に関連する亜区域性無気肺を伴う小さな左胸水と肺塞栓がないことが明らかになった。エノキサパリンナトリウムの皮下注射が処方されました。

移植の 28 日後(この入院の 12 日前)、患者は、で早期拒絶のための移植スクリーニング心臓の右側のカテーテル検査中に得られた生検標本で拒絶反応と診断された。拒絶反応は免疫抑制薬の増量で治療されました。

入院当日、患者は循環器クリニックでフォローのため検査を受けました。彼女は、5 日前に、左下肢に紅斑と熱感を伴う円形の発疹(直径 10 cm)が発生し、診療所訪問の朝、左大腿と前腕に同様の発疹が現れました。病変は灼熱痛と掻痒を伴っており、悪寒も伴っていました。患者には、胃食道逆流、不安、うつ病の既往がありました。内服薬はアスピリン、フロセミド、プレドニゾン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、バルガンシクロビル、ナイスタチン、オメプラゾール、コレカルシフェロール、および酸化マグネシウムがありました。ペニシリンアレルギーがあり、発疹が出現したことがあります。彼女は最近の虫刺され、動物への暴露、病気の接触、または新しい化粧品の使用はないと報告した。彼女は中央アメリカで生まれ、31 年前に米国に移住していた。彼女は夫と 4 人の子供とニューイングランドの都市部に住んでいました。彼女は医療障害のために働いていませんが、以前は小売店で働いていました。彼女は付き合いでワインを飲み、タバコを吸ったり、違法薬物を使用したりしませんでした。彼女の父親は 50 歳外のころ外傷で亡くなり、母親は 75 歳で腎臓病で亡くなりました。冠動脈疾患、心筋症、または突然の心臓死の家族歴はありませんでした。

検査で異常は指摘されませんでした。体温 37.4℃、脈拍 105 回、血圧は 130 / 78mmHg でした。滲出液、周囲の紅斑、または硬化のない胸骨切開痕がありました。左下肢の外側、左大腿部の内側、および左腕の外側に、境界がはっきりしていない紅斑性結節が見られました( 図 2 )。壊死や潰瘍はありませんでした。残りの検査は正常でした。血小板数、イオンギャップ、プロトロンビン時間、プロトロンビン時間国際標準化比、および電解質、総タンパク質、アルブミン、およびグロブリンの血中濃度は正常であり、腎および肝機能の検査結果も同様でした。その他の臨床検査結果を表 1 に示します。尿検査では、わずかに混濁のある黄色で比重は 1.029、pH は 5.0 でした。胸部 X 線検査では、心肥大と左下葉に無気肺と矛盾しない斑状の混濁が明らかにな

った。超音波検査では、腓腹静脈の持続的な血栓症が認められ、腕の深部静脈血栓症は認められませんでした。定期的右心カテーテル挿入が行われ、充満圧と心拍出量は正常でした。右心室の生検標本が組織病理学的検査のために送られました。患者は病院に入院しました。

入院直後、患者は頭痛と発熱を報告した。検査時の体温は 38.4°C で、右膝の内側部に新しい紅斑性病変が出現しました。残りの検査は変更されていません。

診断が行われました。

## 鑑別診断

マイケル・G・アイソン博士:この患者の症状は深部静脈血栓症、血管炎、薬物反応などの非感染性の原因である可能性があります。鑑別診断では感染が最も高いままです。おそらく感染に関連した症状は移植後 23 日目に始まったため、早期の院内感染の可能性が有力です。移植後に起こる最も一般的な早期院内感染は、手術部位感染とクロストリジウム・ディフィシル大腸炎であり、その後に尿路感染、血流感染、肺炎が続きます。<sup>1</sup>この患者の症状は蜂巣炎と一致する可能性があります。腕と脚には起こりそうにありません。菌血症および真菌血症は、この患者に見られる塞栓イベントを引き起こし、皮膚症状を引き起こす可能性が最も高い院内感染ですが、ほとんどの血流感染は移植後 21 日以内に発症するため、この場合はタイミングがやや遅くなります。<sup>1</sup>この患者の症状のタイミングと臨床的特徴を考えると、移植後の院内感染は彼女の現在の症状からは考えにくいです。

## ドナー由来の感染

ドナー由来の感染とは、ドナーに存在し、ドナー臓器から伝染した感染の結果として、移植レシピエントに存在する感染として定義されます。<sup>2</sup>特定のドナー由来の感染症は非常に一般的であり、レシピエントの臨床的に重大な疾患のリスクを減らすために、一般的に抗菌薬による予防、先制治療、または微生物学的モニタリングが使用されます。予想される感染、またはレシピエントからの感染には、CMV、EBV、トキソプラズマ症、菌血症が含まれる場合があります。ドナー由来の感染に焦点を合わせているのは、予期せぬ感染、またはレシピエントに存在する感染です。米国とフランスの推定では、予期せぬ感染はまれであり、すべての移植レシピエントの 0.1% 未満で発生し、臓器が生体ドナーからのものである場合、その割合は非常に低いことが示唆されています。米国では、ドナー由来の感染が証明済みまたは可能性のあるレシピエントのうち、最も一般的な感染因子は、細菌 (23%)、ウイルス (21%)、真菌 (18%)、および寄生虫 (11%) です。<sup>3</sup>この患者の症状は、ドナー由来の感染が原因である可能性があります。ドナーには薬物乱用の既往があり、潜在的な菌血症および真菌血症の可能性がありますが、この患者の症状の出現は、これらの血流感染に対してやや遅れています。ただし、クリプトコ

ツカス症や風土病菌などのドナー由来の肝炎および真菌感染症は、潜伏期間が長くなる可能性があるため、今回の注意事項です。

### レシピエント由来の感染

別の感染性合併症は、レシピエント由来の感染症であり、移植時にレシピエントに潜伏または顕在する感染症として定義されます。レシピエント由来感染の最も一般的なタイプは、血流感染、呼吸器ウイルス感染、潜伏感染または慢性感染です。この患者の心不全が、肉芽腫および好酸球を伴う活動性心筋炎によるものであること、また彼女が中米出身であるという事実は、レシピエント由来の寄生虫、マイコバクテリア、または真菌性疾患の可能性を示唆しています。レシピエント起源の感染を減らす方法のひとつに候補者のスクリーニングがあります。ほとんどの施設では、CMV、EBV、HBV、HCV、HIV、梅毒、トキソプラズマ、結核のスクリーニングをルーチンで行っています。<sup>4</sup>ガイドラインでは、地域特有の疾患のリスクに基づいて追加のスクリーニングを推奨しています。追加のスクリーニングを必要とされる米国の患者のほとんどは、中央アメリカ、カリブ海、またはインド亜大陸出身です。ヒスパニック系移植候補者に多い病原体は、結核菌(20%)および糞線虫(7%)です。<sup>5</sup>中央アメリカからの移植候補者では、通常、糞線虫、コクシジオイデス、クルーズトリパノソーマ、リーシュマニアの検査が検討されますが、この患者のスクリーニングの強化については報告されていません。

### 寄生虫による心筋炎

この患者は、トリパノソーマ、トキソプラズマ、囊虫、旋毛虫、その他心筋炎または心臓全体の炎症に関連するすべての生物を含む、レシピエント由来の寄生虫感染のリスクを持っている。<sup>6</sup>ドナーと患者の両方がトキソプラズマ陰性であり、患者は移植後にトリメプリム-スルファメトキサゾールの予防投与を受けました。したがって、本症例はトキソプラズマ感染である可能性は低いと考えられます。

クルーズトリパノソーマ感染は、急性シャーガス病の原因であり、症状としては発熱、炎症、皮下浮腫、リンパ節腫脹、肝脾腫、心筋炎、まれに、通常 4~8 週間以内に解消する髄膜脳炎を引き起こします。慢性シャーガス病は、*T. cruzi* 患者の 30~40%で発症する感染症であり、通常、心症状(不整脈と伝導異常、心不全、心尖部瘤、突然死)または胃腸症状(巨大食道と巨大結腸)があります。心症状のある慢性シャーガス病患者は、ほとんどの場合、心組織の組織病理学的検査で心筋炎と線維化を認められ、多くは非乾酪性肉芽腫(62%)と巨細胞(38%)を認めます。細胞内無鞭毛虫は少数の患者(15%)でのみ同定されています。<sup>7</sup>

潜在的な *T. cruzi* 感染の再活性化によりシャーガス病を発症した移植レシピエントは、ドナーからの感染または、レシピエントにすでに存在していた場合のどちらもありうるが、典型的に発熱、炎症性脂肪織炎、および皮膚結節を呈し、本症例の特徴とよく類似しています。あまり多くはないが、これらの患者は髄膜脳炎または心筋炎を発症し、治療しないと同種移植片拒絶およびうっ血性心不全に急速に進行する可能性があります。<sup>8,9</sup> 南米では、潜在的な *T. cruzi* 感染の再活性化は、シャーガス病の既往歴のある移植レシピエントの 20~90%で発生し、再

活性化のほとんどは移植後 11～23 週間で発生します。<sup>8,10</sup> 米国のシャーガス病の病歴を有する移植レシピエントを含む最大のケースシリーズ研究では、*T. cruzi* の血清学的証拠を有する 31 人の患者のうち 19 人(61%)が感染の再活性化を示し、31 人の患者のうち 14 人(45%)はこの患者と同じ出身国でした。<sup>8</sup> これらの患者のほとんどは、再活性化について前向きに観察され、移植後平均 2 週間で再活性化が認められました。

移植レシピエントの中で、潜在性 *T. cruzi* 感染の再活性化のリスク因子としては、移植の拒絶反応(ある場合とない場合の再活性化のハザード比、1.31)。移植後がんの進展(ハザード比、5.07)、特に移植後リンパ増殖性疾患、免疫抑制のためのミコフェノール酸の使用(ハザード比、3.14)が含まれる。<sup>10</sup> 米国では、シャーガス病の既往歴がある患者、またはシャーガス病のドナーから臓器を受けた患者は、寄生虫血症の発生について PCR 検査によって監視することが推奨されています。疾患の管理・予防のため、検査は移植後 2 週間以内に始まり、最初の 2 か月間は毎週、その後 6 か月までは隔週または毎月行われます。<sup>8,11</sup>

この場合、患者が中央アメリカで獲得した *T. cruzi* 感染によるシャーガス病心筋炎がうつ血性心不全を引き起こし、移植につながったと思います。移植心臓の組織病理学的検査の所見は、この診断と一致しています。また、潜在性 *T. cruzi* 感染の早期再活性化を伴う患者は、一般に炎症性脂肪織炎および皮膚結節を呈します。この診断を確定するために、血中の *T. cruzi* を検出するための PCR テストとともに、結果を迅速に提供できる皮膚生検を推奨する。

### マイケル・G・アイソン博士の診断

レシピエント由来の潜在性 *Trypanosoma cruzi* 感染の再活性化。

### 病理学的考察

*Massoth* 博士:この症例で特定された病理学的所見に基づいて、鑑別診断にはシャーガス病が含まれます。長年のシャーガス病心筋症は、心室拡張を伴う心肥大を特徴とし、左心室尖部瘤を起こすこともあります。<sup>12</sup> リンパ球性心筋炎が典型的ですが、様々な数の好酸球が混在する非好中球性の炎症性物質もしばしばあります。<sup>7,12</sup> 巨細胞および非乾酪性肉芽腫が存在することがあります。<sup>7</sup> 心筋の検査により、広範な間質の線維化および筋細胞の肥大が明らかになっています。<sup>7,12,13</sup> 本症例では、組織学的検査で組織内の無鞭毛虫を認めなかったが、これは慢性シャーガス病ではほとんどに認められない。<sup>7,12</sup>

移植心臓の検査後、*T. cruzi* に対する抗体の検出のために血清学的検査を行いました。慢性シャーガス病では寄生虫数が少なく、PCR や血液の検鏡では検出されないことが多いため、この類の検査が推奨されます。<sup>14</sup> 現在の血清学的アッセイは、単独では十分な感度と特異性がないため、診断確定には異なる 2 つの検査で陽性となる必要があります。<sup>14,15</sup> この患者では、酵素免疫測定法とウェスタンブロットが一致して陽性であり、慢性シャ

一ガス病の診断となりました。血清学的検査の結果が出た直後に、患者は脂肪織炎を示し、潜在性 *T. cruzi* 感染の急性再活性化が懸念された。

ライト-ギムザ染色は、患者の血液の薄い塗抹標本で行われ、光学顕微鏡検査により、*T. cruzi* と一致する多数の三日月形の錘鞭毛型の虫体が明らかになりました(図 3A)。この生物の特徴は、後端の目立つキネトプラストであり、鞭毛の根本付近にミトコンドリア DNA を含んでいます。<sup>16,17</sup> さらに、アクリジンオレンジ染色は新鮮な全血で行われ、蛍光顕微鏡により生きた寄生虫を直接みることができました(ビデオ 1、この記事の全文は NEJM.org で入手可能)。

下肢の発疹のパンチ生検を行ったところ、小葉性脂肪織炎のパターンで真皮から皮下組織内にまばらに広がる混合炎症性浸潤物が明らかになりました。寄生虫はマクロファージ内および細胞外でも観察されました。脈管、立毛筋、および皮下脂肪には、広範囲に虫体が浸潤していました(図 3B、3C、および 3D)。無鞭毛型が優勢だったが、死んだ宿主細胞から放出された寄生虫の集合体は、多くの錘鞭毛型を含んでいました(付属図 3E を)。診断確定後、ホルマリン固定され、パラフィン包埋された生検標本の透過型電子顕微鏡により、寄生虫の詳細な画像が得られました(図 3F、3G、および 3H)。

## Discussion of Management

ニコラス・バロス博士: 症状に関係なく、潜在性 *T. cruzi* 感染の再活性化と診断されたすべてのレシピエントは、低悪性度であっても持続性の寄生虫血症があれば炎症反応の活性化を通じて傷害を引き起こす可能性があるため、直ちに抗トリパノソーマ療法を受けるべきです。<sup>18</sup> 現在、シャーガス病に対して承認された薬剤はニフルチモックスとベンズニダゾールの 2 つのみです。ベンズニダゾールはより安全であるため推奨されています。<sup>11</sup> メタアナリシスでは、プラセボまたは無治療と比較して、ベンズニダゾールによる治療の有効性が示されました。<sup>19</sup> その後、ベンズニダゾールのトリパノソーマ症阻害効果評価試験(BENEFIT trial)では、60 日間のベンズニダゾールの使用で、プラセボよりも著しく高い寄生虫除去率が示されました。<sup>20</sup>

この患者ではベンズニダゾール療法が開始され、副作用はありませんでした。治療 1 週間で彼女の皮膚病変は著しく改善し、2 週間で完全に消失しました。*T. cruzi* 寄生虫血症の検出のための血液 PCR の結果は、治療の 2 週間後にははっきりしなくなり、寄生虫血症は 4 週目までに検出できなくなりました。重大な副作用なくベンズニダゾールの 60 日間のコースを完了しました。

グレゴリー・D・ルイス博士: 心臓移植後 30 日から 365 日の間における死亡の主な原因は感染症です。心臓同種移植片拒絶のリスクと感染のリスクの間には微妙なバランスがあります。本症例は、拒絶反応のリスクが高く、

術前のパネル反応性抗体検査(HLA 抗体スクリーニング)では、心臓の 89%と不適合でした。彼女は心臓移植の前に積極的な脱感作を受けました。患者は B 細胞フローサイトメリーのクロスマッチが陽性であったため、ウサギ抗胸腺細胞グロブリンと血漿交換を併用することになりました。彼女は術後 28 日、今回の発熱の 12 日前に、細胞性拒絶反応のエピソードがありました。その結果、彼女は積極的な免疫抑制が必要であり、拒絶反応の高いリスクと感染の高いリスクがありました。

この微妙なバランスを考えると、私たちが取り組んだ重要な問題の 1 つは、患者の免疫抑制レジメンを最適に管理する方法でした。いくつかの研究では、免疫抑制剤を減量したり、ミコフェノール酸をアザチオプリンと交換することを推奨しています。<sup>21</sup>患者にドナー特異的抗体があり、細胞拒絶のエピソードもあったため、レジメンはアザチオプリンを含むものに変更されませんでした。しかし、ミコフェノール酸モフェチルは 33%減量し、プレドニゾンは 5 mg 減量し、目標タクロリムスレベルは 10-13 mg/dl から 8-10 mg/dl に引き下げられました。

潜在性 *T. cruzi* 感染の再活性化を伴う患者のケアを経験した移植医学の同僚との会話で、*T. cruzi* による代謝によって自身に有害な物質となるアロプリノールを投与する可能性について議論しました。アロプリノールのメリットに関する情報は限られていますが、ベンズニダゾールと併用してこの薬を追加することに伴うリスクはほとんどないと考えました。患者の心臓同種移植片の機能は損なわれていなかったが、再発性のグレード 2R(中等度)拒絶に対する免疫抑制の一時的な強化がありました。移植 7 か月後に発生した拒絶反応の治療後、PCR にて *T. cruzi* 寄生虫血症が証明されました。PCR 検査での寄生虫血症。ベンズニダゾール療法が再開され、7 日間の療法後、*T. cruzi* 寄生虫血症は検出されなくなりました。患者は最近ベンズニダゾールの 60 日間のコースを終了し、感染症のさらなる再活性化を監視し続けています。彼女は 1 日 5 マイル歩いており、アクティブなライフスタイルを持っています。

## 最終診断

潜在性クルーズトリパノソーマ感染の再活性化を伴う慢性シャーガス病。