

2020年3月17日 抄読会

Under our very eyes

夏に救急病院に来院した64歳の男性は、病院で心臓移植を受けてから7週間後に断続的な発熱を認めました。患者には、2年間移植されたままのHeartMate II左心室補助装置(LVAD)を受けた虚血性心筋症の病歴がありました。コアグラゼ陰性ブドウ球菌による感染がデバイスのドライラインで発生し、その結果、患者の名前が移植の待機リストの上位に置かれました。移植前に、彼は抑制のためにドキシサイクリンによる長期治療を受けていました。彼の最初の術後経過は順調でした。バシリキシマブによる導入療法を受けた後、同種移植片拒絶を防ぐために、患者はミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、およびプレドニゾンで治療されました。彼は、ニューモシスチスおよびサイトメガロウイルス(CMV)感染の予防のために、トリメトプリム-スルファメトキサゾールおよびバルガンシクロピルを投与されました(患者とドナーはともにCMV血清陽性でした)。心臓移植の4週間後、心内膜心筋生検はグレード2の急性細胞拒絶を示し、メチルプレドニゾンによるパルス療法の3日間の投与と免疫抑制療法の維持量の増加を促しました。タクロリムスによる治療は、振戦のためシクロスポリンに変更されました。移植の7週間後、彼は寒気、吐き気、頭痛に加えて、最高40°Cの温度で断続的に高熱が出始めました。心臓移植の4週間後、心内膜心筋生検はグレード2の急性細胞拒絶を示し、メチルプレドニゾンによるパルス療法の3日間の投与と免疫抑制療法の維持量の増加を促しました。タクロリムスによる彼の治療は、振戦のためにシクロスポリンに変更されました。移植の7週間後、彼は寒気、吐き気、頭痛に加えて、最高40°Cの温度で断続的に高熱が出始めました。心臓移植の4週間後、心内膜心筋生検はグレード2の急性細胞拒絶を示し、メチルプレドニゾンによるパルス療法の3日間の投与と免疫抑制療法の維持量の増加を促しました。タクロリムスによる彼の治療は、振戦のためにシクロスポリンに変更されました。移植の7週間後、彼は寒気、吐き気、頭痛に加えて、最高40°Cの断続的な高熱が出始めました。

固形臓器移植の最近のレシピエントは、院内感染および市中感染両方の広範囲の感染症のリスクにさらされており、この場合、胸骨創傷感染または縦隔炎を含む手術部位感染を含みます。この患者は、移植を受ける前に慢性LVAD感染が疑われていたため、抑制性抗生物質の中止後のコアグラゼ陰性ブドウ球菌感染の再発を考慮すべきです。ドナー由来の感染もこの期間中に現れる場合があります。そのため、臓器調達機関に連絡して、ドナーの医療歴、旅行歴、曝露歴、他の臓器レシピエントで病気が報告されているかどうかなどの追加のドナー情報を入手する必要があります。潜伏感染(特にCMV感染)の再活性化も発生する場合があります。

患者は評価のため入院しました。入院時の薬には、リシノプリル、プレドニゾン、シクロスポリン、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、およびバルガンシクロピルが含まれていました。彼はリタイア後、コネチカットに住んでいましたが、米国外への旅行はなかった。病気との接触、動物への暴露、虫刺されはなかった。プレゼンテーションでは、体温は 39.1°C、心拍数毎分 95 拍、血圧 100/70mmHg、RA で酸素飽和度 95% でした。神経学的、心血管、肺、胃腸、およびリンパ節の検査は、圧痕性浮腫を除いて正常でした。胸骨創傷感染の証拠はありませんでした。白血球数は 8500/mm³、Hb11.5g/dl、PLT は 375,000/mm³ です。Na、K、Cl、HCO₃⁻の血清レベルは正常範囲内でした。BUN45 mg/dl (16 mmol/l)、Cr1.4 mg/dl(120 μ mol/l) (感染前 : 0.8 mg /dl[170 μ mol/l])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベル 55 U/l (正常範囲、11~33)、アラニンアミノトランスフェラーゼレベル 40 U/l (正常範囲、6~34)、および TBil 1.0 mg /dl(17 μ mol/l)。輸液蘇生に加えて、患者はバンコマイシンとピペラシリン-タゾバクタムで経験的に治療されました。BUN45 mg/dl (16 mmol/L)、Cr1.4 mg/dl (120 μ mol/l) (感染前レベル、0.8 mg/dl [70 μ mol/l])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベル 55 U/l (正常範囲 11~33)、アラニンアミノトランスフェラーゼレベル 40 U/l (正常範囲、6~34)、TBil 1.0 mg /dl (17 μ mol/L)。輸液蘇生に加えて、患者はバンコマイシンとピペラシリン-タゾバクタムで経験的に治療されました。BUN45 mg/dl (16 mmol/L)、Cr1.4 mg/dl (120 μ mol/L) (感染前レベル、0.8 mg/dl [70 μ mol/L])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベル 55 U/L (正常範囲、11~33)、アラニンアミノトランスフェラーゼレベル 40 U/L (正常範囲、6~34)、および TBil 1.0 mg /dl (17 μ mol/L)。輸液蘇生に加えて、患者はバンコマイシンとピペラシリン-タゾバクタムで経験的に治療されました。

入院時、血液培養は陰性のままでした。尿培養でピペラシリン-タゾバクタムに敏感な大腸菌が増殖しました。CMV の陰性ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) アッセイにもかかわらず、患者は CMV 特異的免疫グロブリンを受けました。その後まもなく、腕、胸部、腹部に大きくてばらばらの紅斑パッチが発生しました。胸部、腹部、および骨盤 CT により、両側胸水および小さな胸骨後部液の収集が明らかになったが、実質異常またはリンパ節腫脹の証拠はなかった。副鼻腔の CT 検査では、左側の乳様突起空気細胞の部分的な不透明化が示されました。

ボレリアブルグドルフェリに対する抗体の血清酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) は陰性であり、マイコプラズマ肺炎 IgM およびクラミドフィラ肺炎 IgM の検査も同様でした。トキソプラズマ IgM および IgG のテスト、およびトキソプラズマの PCR アッセイは陰性であり、急速血漿レアギンテスト、ヒト免疫不全ウイルス p24 抗原および抗体の併用アッセイ、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) IgM および IgG および a HHV-6 の PCR アッセイ、C 型肝炎ウイルス抗体、ガラクトマンナン、および 1,3-β-d-グルカンのテスト

Legionella pneumophila の尿抗原検査、末梢血のフローサイトメトリー、およびループスと関節リウマチの血清学的検査も陰性でした。

移植後数ヶ月で発生する発熱は、ほとんどの場合感染によるものです。まれに、薬物熱やがんによって引き起こされる可能性があります。移植後リンパ増殖性疾患は、固形臓器移植を受けた患者に発生する可能性があります。この疾患は固形臓器移植後の最初の年にはめったに発生せず、一般にリンパ節腫脹で現れます。手術部位感染や縦隔炎などの一般的な術後感染は除外されました。アメリカ合衆国北東部に居住しているため、この患者はライム病、バベシア症、アナプラズマ症などのダニ媒介性疾患の危険にさらされていますが、後者に特徴的な検査所見はありません（血球減少症など）。

患者の症状が移植後の経過の初期に始まったことを考えると、ドナーに由来する感染は特に懸念されます。結核菌感染はそのような懸念の 1 つです。ドナーがこの感染の危険因子を持っているかどうかを知ることは有用でしょう。レシピエントにおける結核菌感染の再活性化が起こる可能性があります。一般に移植後数ヶ月で現れ、患者の胸部および腹部の画像上の所見はそのような感染を示唆しませんでした。寄生虫感染は心臓移植のレシピエントの間では比較的まれですが、2 つの病原体は特別な考慮が必要です。トキソプラズマ原虫血清陽性の移植レシピエントで再活性化するか、または移植後にドナーまたは従来曝露（猫または生肉など）から新たに獲得することができ、感染性単核球症様症候群、肺炎、心筋炎、または中枢神経として現れます。ただし、患者の陰性トキソプラズマ PCR アッセイはこの診断をサポートせず、患者は *T. gondii* に対して活性を有するトリメトプリム・スルファメトキサゾールによる予防的治療を受けていました。別の寄生虫、*Trypanosoma cruzi* はシャーガス病を引き起こす。多くの場合、免疫能のある宿主では無症候性であるが、寄生虫は筋肉組織に多数存在する。したがって、心臓移植を受ける患者は、無症候性ドナーからのドナー由来の急性感染症のリスクがあります。レシピエントの無症候性潜伏感染も、免疫抑制の状況で症候性の再活性化に進行する可能性があります。*T. cruzi* が風土病である地域に、ドナーまたはレシピエントが住んでいたのか、それとも旅行したのかを知ることは有益です。情報が無い場合、テストが保証されます。

患者の 5 週間の入院中に、持続性の発熱と無気力から錯乱に至るまでに変化した感覚が患者に発生しました。毎日の血液培養は無菌のままであり、末梢血塗抹標本は正常であると報告されました。頭部 MRI は、白質の変化（すなわち、白質変性）の存在を明らかにしました。腰椎穿刺が行われ、脳脊髄液（CSF）分析では、細胞増加、タンパク質およびグルコースの正常レベル、細菌、真菌、マイコバクテリアの陰性培養が示されませんでした。単純ヘルペスウイルスおよび CMV に対する CSF の PCR アッセイは陰性でした。ガリウムスキャンでは、取り込みの異常な増加が見られませんでした。骨髓生検の結果では、異型細胞

は示されませんでした。培養物は、汚染物と見なされるコアグラゼ陰性ブドウ球菌のみを成長させました。心エコー検査では、同種移植の正常な機能が示されました。ルーチンの心内膜心筋生検からの標本の検査は、心筋損傷のない血管周囲リンパ球浸潤のわずかな焦点のみを明らかにした。

患者の発熱と変化した精神状態は、中枢神経系感染の疑いを引き起こします。頭部 MRI では感染の証拠は示されず、正常な CSF プロファイルおよび陰性培養により細菌または真菌の原因は考えられません。患者がバルガンシクロビル予防薬を受け取り、単純ヘルペスウイルスと CMV の陰性 PCR アッセイを考えると、これらのウイルスに関連する感染は考えられません。西ナイルウイルスの検査は実施されておらず、特に移植の歴史を考えると、発熱と混乱の状況で保証されています。ただし、CSF での細胞増加およびタンパク質レベルの上昇は、ウエストナイルウイルスの特徴であり、この場合には記録されませんでした。シャーガス病は脳炎でも現れます。末梢血塗抹標本は以前は寄生虫に対して陰性であると報告されていましたが、感度は寄生虫血症の程度によって異なります。末梢血塗抹標本は、他の感染症（バベシア症やエールリヒア症など）の診断も容易にする可能性があり、移植を受けて未診断の発熱症候群があるすべての患者で実施する必要があります。脳炎を引き起こす可能性のあるドナー由来のまれな感染症には、狂犬病リッサウイルス感染症、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症、パラムチアマンドリラ感染。これらの感染症に関連する悪い結果を考えると、原因不明の髄膜炎または脳炎を持っていた亡くなったドナーから臓器を調達するとき、十分な注意が必要です。

移植後 12 週目までに、患者の発熱と程度と頻度が減少し、彼の精神状態が改善し、持続的な倦怠感はありませんでしたが退院可能な状態と考えました。退院の 1 週間後、彼はますます無気力になり、混乱しました。構音障害を認め、彼は物を保持することができなくなりました。彼の家族は彼を別病院の救急外来に連れて行った。彼は無気力に見えた。彼の体温は 38.9° C、血圧 80/60 mm Hg、心拍数 150 回/分、呼吸数は 40 回/分、SpO₂ ; 90% (room air) でした。腕と脚の強さは 2/5 で、びまん性の反射亢進とミオクローヌスがありました。心音は整で、雑音はなかった。斑状の紅斑性発疹がまだ存在していました。白血球数は 10,700、好中球は 96% でした。ヘモグロビン 10.5 g/dL、血小板数 292,000、ナトリウム 126mmol/L、カリウム 6.0mmol/L、UN60 mg/dL (21 mmol/L)、クレアチニン 1.7 mg/dL (150 μ mol/L)、総ビリルビン 1.0 mg/dl、ALT 48 U/L、AST 141 U/L。

患者は、低血圧、頻脈、白血球増加を伴う敗血症の悪化の兆候を示しています。輸液蘇生法および広域抗生物質が適応となります。高カリウム血症の存在は、急性腎障害または副腎機能不全に関連している可能性があります (特に、関連する低ナトリウム血症の存在を考慮すると)。輸液蘇生後にカリウム値が上昇したままである場合、または関連する心電図の変化

がある場合、カリウム値を低下させるための迅速な治療が必要です。血液培養、末梢血塗抹標本の確認、腰椎穿刺などの感染に対する追加の精密検査が不可欠です。

図 1.

ベンズニダゾール開始前の末梢血塗抹標本。

図 2.

ベンズニダゾール開始後の CSF 標本と末梢血塗抹標本。

患者は CCU に入院し、バンコマイシン、ピペラシリン-タゾバクタム、および循環作動薬が開始されました。末梢血塗抹標本にて多数の細胞外寄生虫をみとめ、それぞれが大きな後部キネトプラスト、中心核、波状膜、および前鞭毛を示し、*T. cruzi*(クルーズトリパノソーム)と一致する所見でした(図 1)。ベンズニダゾールは、1 日 2 回 200 mg の用量で開始されました。患者は 3 日後に腰椎穿刺を受けました。CSF は赤血球 308/mm³、有核細胞 2 個/ μ L (通常値、 <6)、Glu 101 mg/dL (5.6 mmol/L、正常範囲; 40-70 mg/dL; 血清グルコース 190 mg/dL [10.5 mmol/L])、およびタンパク質 76 mg/dL (正常範囲、15~45)。CSF に寄生形態が見られました(図 2)。Centers for Disease Control and Prevention で行われた *T. cruzi* の血液と CSF の PCR アッセイは陽性でした。

この患者の症状は、移植された心臓からおそらく獲得された *T. cruzi* 感染によって説明されます。一次感染は通常、寄生虫が流行しているラテンアメリカの地域で獲得されます。患者はこれらの地域への旅行歴がありませんでした。この病気は輸血によっても伝染する可能性があります。この生物に対する血液製剤のスクリーニングが食品医薬品局 (FDA) によって推奨されていることを考えると、この状況はまれです。

提供者について得られた追加情報から、提供者の出身国がメキシコであることが判明しました。遡及的に要求された *T. cruzi* IgG のドナーの血清の検査は陽性でした。*T. cruzi* の移植前スクリーニングは標準的なドナースクリーニングの一部ではなかったため実行されておらず、追加検査は要求されていませんでした。臓器調達組織に通知され、担当者がドナーの臓器の他のレシピエントの評価を開始しました。患者は重症のままです。彼は精神状態を悪化させ、無尿腎不全を発症し、透析を開始しました。脳波検査では、発作活動なしに、多病単性の皮質興奮性亢進および一般化された背景減速が明らかになった。

誤嚥性肺炎と呼吸不全が発生し、挿管と人工呼吸が行われた。1 週間のベンズニダゾール投与後、寄生虫は末梢血塗抹標本では見られなくなりましたが、入院中に行われた 3 回の PSR アッセイでは *T. cruzi* 陽性のままでした。初回から 40 日後に再度腰椎穿刺を施行し、CSF では、顕微鏡検査および PCR アッセイで *T. cruzi* 陰性でした。胃チューブの挿入により、

胃から腹膜への穿孔およびカンジダ血症を併発しました。持続的な人工呼吸器の必要性、透析依存、および以前の意思表示をふまえ、患者家族は緩和優先医療に移行することを決め、患者は多臓器不全で亡くなりました。

解説

シャーガス病は、原生動物の寄生虫 *T. cruzi* によって引き起こされる媒介性疾患であり、汚染された糞便または triatomine bugs(サシガメ)の尿との接触によって広がります。ラテンアメリカでは主要な公衆衛生問題であり、570 万人以上が感染しており、かなりの罹患率と死亡率をもたらしています。*T. cruzi* の感染は、米国の報告は増えており、*T. cruzi* が風土病である地域から来て、現在米国に住んでいる人の有病率は 1.2%と推定されています。感染した triatomine bugs(サシガメ)も米国に存在します。現在、国内で取得された感染の報告はほとんどないが、気候変動により範囲が拡大すると予測されています。

急性シャーガス病は、ほとんどの免疫抑制のない患者では無症状ですが、非特異的な熱性疾患として現れます。急性感染が発生してから 8~12 週間後、患者は慢性期に入ります。何年も病期の証拠がないかもしれません(いわゆる「不定形」のシャーガス病)。しかし、罹患患者の約 30%で、心疾患(例、拡張型心筋症、不整脈、または突然の心臓死)または胃腸疾患(例、アカラシアまたは巨大結腸)またはその両方が発症します。移植を受けて急性感染した患者の場合、初期症状はしばしば非特異的であり、持続性の発熱、倦怠感、食欲不振が含まれます。急性感染中にまれに麻疹様発疹が報告されている一方、脂肪織炎に似た紅斑結節またはプラークは、再活性化疾患に関連して報告されています。患者の発疹が彼の急性感染症または他の要因に関連していたかどうかは不明です。髄膜脳炎と急性感染症および再活性化シャーガス病の両方との関連は、一般的に免疫抑制患者でよく説明されています。そのような患者の CSF 所見には、通常、高タンパク質、低グルコース、およびリンパ球性多細胞症が含まれますが、CSF は正常の可能性もあります。

T. cruzi は、ヒト宿主で 2 つの形態学的に異なる二つの形をとると考えられています。寄生虫血症がある急性期の間、細胞外運動性トリポマスチゴートは、血液検査、ギムザ染色の薄切り及び厚切りの末梢血塗抹標本、または髄膜脳炎の場合は CSF で観察できます。組織では、最も一般的には心臓、脳、筋肉の組織で、細胞内無鞭毛型は光学顕微鏡を使用して見ることができます。対照的に、慢性期には寄生虫血症は見られません。この時点では、*T. cruzi* IgG の検査が診断に好ましい方法です。臓器提供者のスクリーニングでは、FDA が承認した 2 つの ELISA キットのいずれかを使用して血液を検査できます。どちらも高感度です。これらのキットのいずれかを使用した場合の陰性結果は、慢性感染を十分除外できます。慢性感染症の臨床診断を行うには、異なる抗原に基づいた 2 つの陽性血清学的検査が必要です。慢性期には、組織の無鞭毛が存在する場合がありますが、組織病理学的検査で常に見ら

れるとは限らないため、血清学的検査の重要性が強調されます。心臓移植レシピエントでは、急性または再活性化シャーガス病は、心筋生検標本の検査で見られる非特異的リンパ球浸潤により組織学的に現れることがあります。そのような所見は移植の拒絶反応を模倣し、免疫抑制療法の不適切な強化につながる可能性があります。

現在のガイドラインは、*T. cruzi* が風土病である地域で生まれた、または居住した人として通常定義されるリスクのあるドナーの標的スクリーニングを推奨しています。ドナーがシャーガス病である場合、症例報告や小規模ケースシリーズに由来するデータで明示されるように、心臓組織に潜む寄生虫による高負荷があり、レシピエントに悲惨な結果に終わるため、心臓移植の絶対的な禁忌である。腎臓や肝臓など、ドナーからの感染リスクが低い臓器の移植は、感染のリスクに関する情報を与えられた後にレシピエントからインフォームドコンセントが得られた場合、および定期的なフォローアップなど、*T. cruzi* の PCR テストが提供される場合受けられます。研究は、感染の早期発見と治療を受けた患者で良好な結果を示唆しています。血清陽性のドナーから臓器移植を受け、移植後ケアに *T. cruzi* 感染の前向きモニタリングをおこなった 19 人の一連の患者群では、シャーガス病に起因する死亡はありませんでしたが、これらの患者の 1 人のみが心臓移植レシピエントでした。対照的に、感染したドナーがスクリーニングされなかったか、陽性であったがレシピエントが前向きモニタリングを受けなかった場合、特に心臓移植の場合、診断と治療は遅れ、結果は不良でした。

T. cruzi の感染が陽性 PCR アッセイ、抗体のセロコンバージョン、または寄生虫の直接的な視覚化によって確認された場合、抗寄生虫療法の即時開始が推奨されます。ベンズニダゾールは第一選択療法として推奨されており、シャーガス病の治療のための唯一の FDA 承認薬です。ベンズニダゾールの最も一般的な副作用には、発疹、末梢神経障害、骨髄抑制、血管浮腫が含まれます。代替療法であるニフルチモックスは、胃腸障害、体重減少、気分障害、および中枢神経系の症状を引き起こす可能性があります。免疫抑制された宿主でこれらの薬剤を比較するデータは限られており、ベンズニダゾールは副作用が少ないため一般的に好まれています。免疫不全患者の治療期間は明確に定義されていません。可能であれば、免疫抑制療法の減量が推奨されます。

このケースは、シャーガス病が風土病である地域のドナーとレシピエントをスクリーニングし、感染したドナーからの心臓の移植を避けることの重要性を強調しています。また、移植を受けて発熱している患者では、ドナー由来の感染または慢性感染の再活性化の可能性を考慮する必要性を強調しています。本症例のように、末梢血塗抹標本で正しく診断された場合でも、移植後に潜在的に致命的な感染症の発見ができなければ、見落とされる可能性があります。