

【ケーススタディ・第25回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

サイトメガロウイルス腸炎の治療後に真菌感染症を発症したステロイド治療中の46歳男性

発表者：加藤 果林¹⁾・高倉 俊二¹⁾
 コメンテーター：柳原 克紀³⁾・青木 洋介⁴⁾・森田 邦彦⁵⁾
 司会：笠原 敬²⁾

¹⁾ 京都大学附属病院感染制御部*

²⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

³⁾ 長崎大学病院検査部

⁴⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部

⁵⁾ 同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

(平成24年11月5日発表)

I. 主訴、現病歴、臨床検査、臨床経過

症例：46歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

現病歴：9年前に結節性多発動脈炎と診断され，ステロイド治療を受けながら外来経過観察をされていた。1年前より血液透析が導入された。2カ月前より発熱と視力低下（網脈絡膜炎）があり，精査加療目的で入院した。

既往歴：12年前に強直性脊椎炎と診断された。

内服：プレドニン10mg分1，エナラプリル錠5mg1T分1，ニフェジピン徐放錠20mg2T分2，フロセミド錠20mg1T分1，レバミピド100mg2T分2，沈降炭酸カルシウム錠500mg2T分2

家族歴：特記事項なし。

社会歴：職業：会社員（主にデスクワーク）。

その他：機会飲酒。喫煙なし。アレルギー 造影剤で皮疹出現歴あり。

入院時身体所見：身長168cm，体重59kg。意識 清明。体温37.3℃，心拍数89bpm（整），血圧141/87mmHg，呼吸回数14回/分，SpO₂97%（室内気），胸部 呼吸音正常。腹部 異常所見なし。四肢 皮疹・紫斑なし。神経学的所見 異常を認めず。

入院後の経過：血液培養，その他培養検査（含む抗酸菌），画像検索，CMV抗原血症の検査等で感染巣，有意な微生物の検出を認めず。入院7日後に腹痛が出現したため，結節性多発動脈炎の悪化を疑いプレドニンを増量（10→30→60mg/日）したところ改善し，発熱も消失，網脈絡膜炎の所見も改善していた。入院3週目よりタール便の出現と貧血（Hb7.0）を認め，内視鏡検査を含む精査にてサイトメガロウイルス（cytomegalovirus：CMV）腸炎による小腸出血と診断しガンシクロビルで治療した。その3週後（入院6週目）より再び微熱が連日出現する

ようになった。

発熱時身体所見：意識 清明。体温38.2℃，心拍数104bpm（整），血圧146/88mmHg，呼吸回数21回/分，SpO₂96%（室内気），CVA叩打痛なし，恥骨上圧痛なし。呼吸音正常，腹部に圧痛を含めた異常所見なし。

検査所見：WBC21,900/μL（Neutrophil93.0%，Lymphocyte6%），RBC2.85×10⁶/μL，Hb10.8g/dL，Hct24.2%，Plt11.7×10⁴/μL，CRP1.0mg/dL，AST39IU/L，ALT60IU/L，LDH252IU/L，ALP1,056IU/L，BUN49mg/dL，Cre3.7mg/dL

尿pH6.5，蛋白±，糖-，潜血-，白血球-，培養陰性。血液培養2セット陰性。

CMV腸炎発症時の胸部レントゲンとCT（図1）：異常所見認めず。

II. 質問と解答、解説

Question 1：鑑別診断と必要な検査は何か。

解答 1 および解説：

結節性多発動脈炎の悪化でステロイド増量（10→60mg）時にCMV腸炎を発症し，ガンシクロビルで治療後に微熱が継続している症例である。入院中に発症した感染症という側面と，免疫抑制下の日和見感染という側面との両者をあわせて考える必要がある。

鑑別診断

- ・医療関連感染症：肺炎，尿路感染，血管カテーテル感染
- ・CMV腸炎の再発
- ・真菌感染症：カンジダ，アスペルギルス，接合菌，ニューモシスチス肺炎
- ・他の日和見感染症：結核，ノカルジア症，トキソプラズマ他
- ・それ以外の原因：薬剤熱，原疾患の増悪

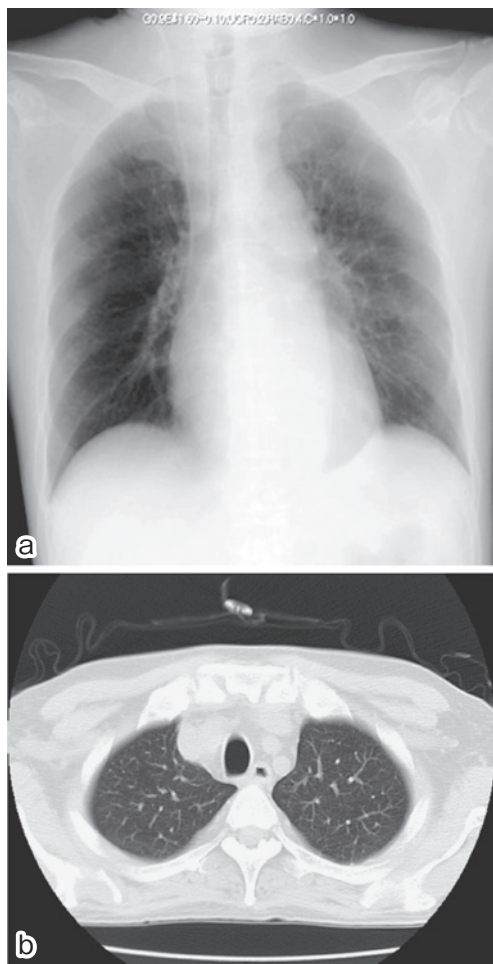


図1. 入院3週間目、サイトメガロウイルス腸炎発症時の胸部レントゲン (a) と CT (b) 有意な所見を認めない。

入院中に発症する感染症の主なフォーカスは、肺炎、尿路感染、血管カテーテル感染であり、多くは細菌感染症である。したがって鑑別のための検査においては、抗菌薬投与前の細菌検査検体の提出が最も大切である。抗菌薬開始後に採取された検体では感受性菌による感染症と、培養検出されにくい微生物の感染症、感染症以外の炎症病態との鑑別がきわめて困難になるためである。免疫抑制状態を含めた易感染性患者では、上記の細菌感染症以外の日和見感染の鑑別も必要になる。日和見感染の診療においては、その患者がどのような易感染状態にあるのか（好中球減少、細胞性免疫抑制、液性免疫抑制など）に応じた鑑別診断を追加する必要があるが、この患者がおかれている易感染状態はステロイドによる細胞性免疫低下である。

嫌気性菌や抗酸菌、真菌の場合、通常の培養では検出は困難であるため、これらによる感染症が鑑別に挙がる場合、積極的に検索していかなければならない。また、真菌感染ではカンジダ症とアスペルギルス症がいわば2大真菌感染症であり、おのおのの病態に応じた検査をす

みやかに行うべきである^{1,2)}。

実施した（必要な）検査

- ・培養検査：血液、尿、喀痰（含む真菌、抗酸菌）
- ・結核菌特異的インターフェロン産生能
- ・CMV 抗原 C10/C11
- ・ガラクトマンナン（アスペルギルス）抗原
- ・ β -D-グルカン
- ・*Pneumocystis jirovecii* PCR
- ・胸部レントゲン・CT
- ・呼吸器症状の確認（咳嗽、喀痰・血痰、胸痛、呼吸苦）

免疫抑制状態の入院患者が発熱を来した時には一般細菌以外の感染症も含め、上記のような検査が必要となる。検査の遅れ、診断の遅れ、治療の遅れが生命にかかわることもある。

追加した検査の結果：

- ・培養検査：血液、尿、喀痰 すべて陰性 or 有意菌の検出なし
- ・結核菌特異的インターフェロン産生能：陰性
- ・CMV 抗原 C10/C11：陰性
- ・ガラクトマンナン抗原：0.9（+）
- ・ β -D-グルカン：260 pg/mL
- ・*Pneumocystis jirovecii* PCR：陰性
- ・胸部レントゲン・CT（図2）
- ・呼吸器症状の確認：2週間前より乾性咳嗽あり

上記の結果から、侵襲性真菌感染症のEORTC/MSGの診断基準³⁾や診療ガイドラインを参照し^{1,2)}、宿主因子としてステロイドの3週間以上の長期使用、臨床基準として胸部画像所見でhalo signを伴う結節影と空洞化・呼吸器症状の出現、細菌学的基準としてアスペルギルス抗原陽性・ β -D-グルカン陽性であったため、侵襲性アスペルギルス症（Probable IA）と診断した。

Question 2：治療をどうすべきか？

解答 2 および解説：

侵襲性肺アスペルギルス症の標準治療の第1選択薬はポリコナゾール（VRCZ）である。初日は6.0 mg/kg/回その後4.0 mg/kg/回のVRCZを1日2回点滴静注する^{2,3)}。

第2選択薬には以下のものがある。

- ・リポソーム化アムホテリシン B（L-AMB）2.5～5.0 mg/kg/日、1日1回 IV
- ・アムホテリシン B（AMPH-B）1.0～1.5 mg/kg/日、1日1回 IV
- ・カスポファンギン（CPFG）初日70→二日目以降50 mg/日、1日1回 IV
- ・ミカファンギン（MCFG）100～300 mg/日、1日1回 IV
- ・イトラコナゾール（ITCZ）初めの2日400→3日目以降200 mg/日、1日1回 IV

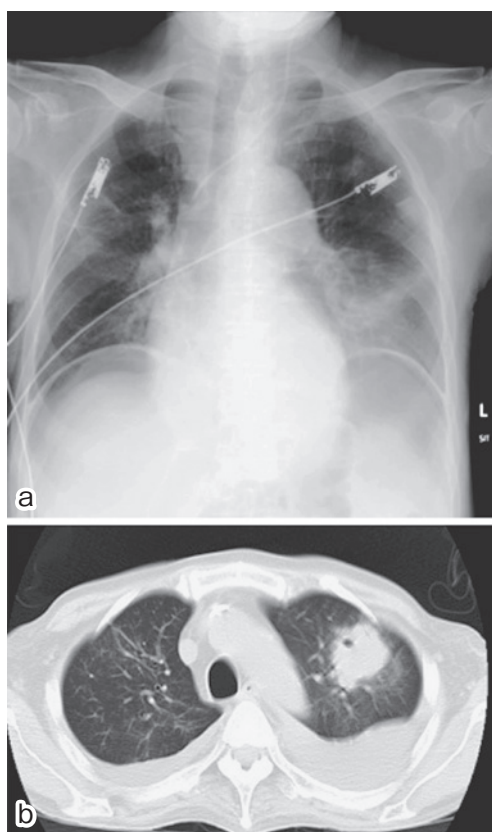


図2. 入院6週間目、治療開始前の胸部レントゲン (a) とCT (b)
左上葉に結節影を認める。結節影は halo sign を伴い、一部空洞化も認める。

本症例においては、第1選択薬である VRCZ で治療を開始した。体重は 59 kg であり、初日 12 時間ごと 350 mg・翌日から 12 時間ごと 250 mg を点滴静注とした。

Question 3：治療開始後の注意点は？

解答 3 および解説：

治療を開始した後は、薬剤の副作用について注意を払わなければならない。また、probable IA または possible IA と診断し治療を開始したとしても、診断は確定とは言えない。ただ治療経過を観察するだけではなく、アスペルギルス症以外の真菌感染症である可能性（接合菌、クリプトコッカス、トリコスポロンなど）や、他の感染症の合併なども念頭に、注意深く経過を追うことが必要である。

VRCZ での治療では、以下の点に注意を要する。

- ・副作用：肝障害・羞明や視覚障害・嘔気、腎機能障害（注射剤の添加物のシクロデキストリンは腎に蓄積毒性がある）
- ・併用薬との相互作用：特に CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 基質薬との併用には注意が必要である。具体的には、タクロリムス、シクロスポリン、Ca 拮抗剤、ワーファリン（血中濃度上昇）、プロトンポンプ阻害剤（血中濃度上昇、VRCZ の血中濃度低下）、カ

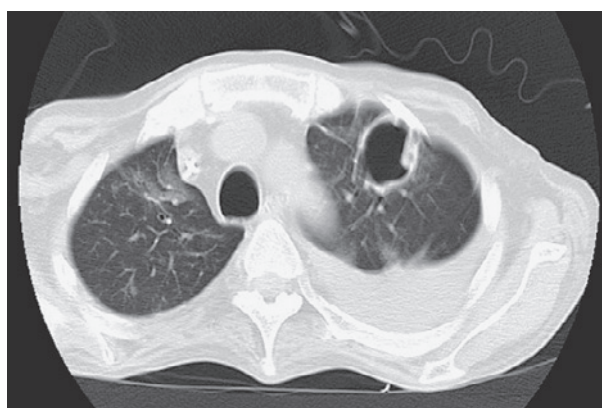


図3. 入院15週目、治療開始2カ月後の胸部CT
左上葉の空洞壁は菲薄化している。

ルバマゼピン (VRCZ の血中濃度低下)、プロテアーゼ阻害剤（血中濃度上昇）

・血中濃度：TDM を行う⁴⁾

有効性のための目標濃度：>1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$

安全性（肝機能障害）のための目標濃度： $\leq 4\sim 5 \mu\text{g}/\text{mL}$

本症例では、4日目から 200 mg 1日2回、経口投与（食間）へ変更し、6日目に血中トラフ濃度の測定を開始、その後1回/週測定することとした。トラフ値は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前半と低めで推移していたため、300 mg 1日2回に増量したところ、3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後の至適な濃度の維持が可能となった。治療開始後1カ月の胸部CTで結節影は空洞化した(図3)。2カ月後に空洞病変の著変がないこと、臨床症状も消失したことを確認し、治療を終了した。

III. 最終診断

侵襲性アスペルギルス症 (Probable IA)

IV. 考察

侵襲性アスペルギルス症は造血幹細胞・臓器移植後、ステロイドや免疫抑制剤の長期投与にて好中球減少、細胞性免疫抑制状態にある患者に合併する致死性の感染症である⁵⁾。発症機序としては、空中に浮遊する胞子の吸入後、高リスクの個体において定着・増殖し、粘膜下そして血管内への侵入が起こる。血流に入った菌糸は肺の末梢で出血性壊死病巣を形成する。さらに肺循環によって肺内多発病巣をつくり、時には体循環を経て全身播種する⁵⁾。初期病変はほとんどが肺・気管支に起こる。下気道症状（血痰、胸痛、低酸素血症）と胸部CTの結節影が最も早期に出現する症状・所見であり、これと抗原検査、喀痰・気管支鏡検体の培養検査を合わせて診断する。どのような検査を行い、どのような症状・徴候を確認するかという点において、EORTC/MSGの診断基準（本来臨床研究やサーベイランスのための基準であるが）は実臨床においても考え方は大いに参考になる¹⁾。侵襲性アスペルギルス症が主として呼吸器感染症として発症することを意識

していれば、胸部 CT、血清ガラクトマンナン抗原の検査のみならず、呼吸器症状の有無を十分に問診しておくべきである。この症例においても、改めて問診したところ、軽度の乾性咳嗽があることがわかった。また、造血幹細胞移植や臓器移植後においては CMV 感染症と深在性真菌症は合併する率が高いことが指摘されており⁶⁾、本症例においても CMV 感染症治療後の不明熱であるという点で積極的に侵襲性アスペルギルス症を疑うことができた。

侵襲性アスペルギルス症の治療における重要なポイントは遅れと不足を徹底的に避けることであり、投与量をセーブしたり、数日後の CT を待ったりする余裕はない。疑い例だと判断した時点で治療開始していないと、治療開始が数日遅れるだけで死亡率は急増する。VRCZ または L-AMB のいずれかが第 1 選択、代替薬にはキャンディン系薬 (MCFG, CPGF)、イトラコナゾール (ITCZ) が位置する。また、免疫抑制剤は可能な限り減量・休薬する。好中球減少患者に対する G-CSF の効果は不明確であるが、可能ならば投与も考慮する。主たる治療薬である VRCZ、L-AMB とキャンディン系の初期投与量・用法、薬理学的特性や副作用についての理解が治療の不足を避けるために必要である。

VRCZ は副作用、治療不足になる可能性、併用薬との相互作用の 3 つの面から治療を評価しなければならない。日本化学療法学会・TDM 学会「抗菌薬 TDM ガイドライン」によると、適応は①臨床効果が乏しい、または毒性疑いの場合、②侵襲性アスペルギルス症治療時、③ CYP2C19 で代謝される薬剤との併用時、④予防として投与されている移植レシピエント、⑤小児、が挙げられている。また、目標値は効果を確保するために、 $\geq 1\sim 2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、副作用を注意する閾値として $4\sim 5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、とされ、投与量変更後は再度 TDM を行うとしている⁴⁾。血中濃度高値は肝障害や精神神経症状といった副作用の発現と関連し、日本人では血中濃度が異常高値まで上昇しやすい CYP2C19 poor metabolizer の割合が高いために副作用に対する懸念につながりがちである⁷⁾。しかし侵襲性アスペルギルス症の治療の遅れと死亡率を考えれば、血中濃度が低値にとどまることのリスクは副作用以上に注意すべきである。また、しばしば併用される免疫抑制剤に対する TDM も不可欠である。

治療は診断時の症状消失と画像所見の瘢痕化を目安に 6~12 週間が最短期間である²⁾。しかし、治療終了後も免疫抑制状態が続く場合は常に再燃の危険があるため、内服薬での治療継続が余儀なくされる。治療終了の可否についての判断は困難であるが、治療をいったん終了してその後の画像所見と症状・徴候を慎重に観察する以外に方法はない。本症例においても治療終了のタイミングについては意見がわかれた。胸部 CT では空洞が残存していたが、壁は菲薄化して変化がみられなくなったため瘢

痕化したと判断し、所見に変化がプレドニンが維持量 (10 mg/日) にまで減量できてから約 1 カ月 (治療開始から 3 カ月) で VRCZ を終了し、経過観察とした。その後再燃を認めていない。

本症例は、結節性多発動脈炎に対する高用量ステロイド投与下、CMV 感染症の治療後にフォーカス不明の発熱を来していた。免疫抑制患者の感染症としての鑑別診断を包括的に挙げ、呼吸器症状、画像所見、血清ガラクトマンナン抗原をすみやかに確認したことが重篤化する前の治療開始につながり、VRCZ 開始後の TDM により 3 カ月にわたる治療を安全に完遂できた症例であった。

V. ま と め

免疫抑制患者の発熱に対するアプローチはしばしば難しい。本患者のように基礎疾患に炎症性や自己免疫疾患を有する場合は、その増悪が常に鑑別診断に含められるため、なおさら難しい。例えば感染症であれば減量しなければならぬ免疫抑制剤を基礎疾患の増悪と見誤り、増量することによって感染症がさらに増悪することもある。そもそも免疫抑制患者の感染症では症状が典型的・教科書的ではないことも多く、それが診断をさらに難しくさせている。

適切に診断できたとしても、次に治療がスムーズにいかないことも多い。免疫抑制患者では数多くの薬剤を使用していることが多く、個々の薬剤による副作用はもちろん、いわゆる相互作用による薬物血中濃度の上昇・低下なども問題になる。幸いいくつかの薬剤は血中濃度を実測できるので、適切なタイミングで測定し、薬剤師による投与設計の支援が必須となる。

免疫抑制患者の感染症診療には、基礎疾患の治療にあたる主治医、感染症診療にあたる感染症医、さらに微生物検査技師や薬剤師、看護師がそれぞれの専門性を発揮できる体制が必要である。

文 献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007, 協和企画, 2007
- 2) Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyiannis D P, Marr K A, et al: Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60
- 3) De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, et al: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21
- 4) 抗菌薬 TDM ガイドライン ポリコナゾール, 日本化学療法学会・日本 TDM 学会, 2012
- 5) Patterson T F: *Aspergillus* species. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious

- Diseases, 7th Edition. Churchill Livingstone, 2009; 3241-53
- 6) Fishman J A: Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14
- 7) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6