
診断に苦慮した生体腎移植後 肺アスペルギルス症の1例

齋藤拓郎、齋藤 満、山本竜平、提箸隆一郎、嘉島相輝、小泉 淳、
奈良健平、沼倉一幸、成田伸太郎、佐藤 滋*、羽瀨友則
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座、
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター*

A case of pulmonary aspergillosis after living kidney transplantation: It's difficult to diagnose and treat

Takuro Saito, Mitsuru Saito, Ryohei Yamamoto, Ryuichiro Sagehashi,
Soki Kashima, Atsushi Koizumi, Taketoshi Nara, Kazuyuki Numakura,
Shintaro Narita, Shigeru Satoh*, and Tomonori Habuchi
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital*

<緒言>

肺アスペルギルス症は吸入されたアスペルギルス胞子が気道に定着することで発症する。ステロイドの長期大量投与、臓器移植後など免疫抑制状態下にある場合や間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患を有する場合に発症しやすいと考えられている¹⁾。

今回我々は、診断に苦慮した生体腎移植後の肺アスペルギルス症例を経験したので報告する。
症例

患者：56歳、女性

主訴：発熱

家族歴：甥が慢性腎不全（原因不明）で生体腎移植施行

既往歴：脳梗塞、胃潰瘍

免疫学的リスク：ABO血液型不一致(O(+) \rightarrow A(+))、HLAミスマッチ数：3個、FCXM T cell：陽性(2.48：基準値1.4未満)、B cell：陽性(3.05：基準値1.7未満)、LAB Screen PRA Class I：陽性(補正蛍光値(normalized mean fluorescence intensity, nMFI)：基準値1,000未満) B51 7,000、B61 2,000)、Class II：陽性(nMFI：DR9 15,000)でいずれもドナー特異的な抗体であった。

現病歴：妊娠中毒症に伴う腎不全のため41歳時に血液透析を導入した。20xx-1年、夫をドナーとする生体腎移植を希望し当科紹介受診した。前述の術前検査で免疫学的ハイリスク症例と判断し

リツキシマブ投与や抗体除去などの脱感作療法を施行し、20xx-1年7月に生体腎移植を施行した。移植後は維持免疫療法としてタクロリムス (Tacrolimus: TAC)、ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate mofetil: MMF)、エベロリムス (Everolimus: EVR)、ステロイドの4剤併用療法を施行していた。軽度の脳梗塞を発症するも後遺症無く回復し、明らかな拒絶反応を認めず、全身状態・移植腎機能ともに良好で退院した。

腎移植から半年以上経過した20xx年3月初旬に微熱が持続し、その後38度台の発熱となり近医を受診した。発熱以外の症状が無く、細菌尿を認めたため尿路感染症としてセフカペンピボキシル (cefcapene pivoxil : CFPN-PI) で加療したところ速やかに解熱した。しかし投薬終了数日後に再び発熱したため当科外来を受診した。細菌尿およびサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) 抗原の陽性化を認めたためCFPN-PIおよびバルガンシクロビルを投与した。投薬後解熱したが抗生物質の内服終了後に再度発熱した。全身CT検査を施行したところ、右肺に境界明瞭な類円形の腫瘤像を2つ認め (図1) 精査加療目的に当科入院した。

入院時検査所見：白血球数：5400/ μ L、CRP：3.89mg/dL、 β -Dグルカン：<3.0pg/ml、アスペルギルス抗原：陰性、CMVアンチゲネミア (C10C11)：(2, 0) と陽性、喀痰培養：陰性、細菌尿：3+、尿培養：Escherichia coli、その他、特記事項無し。

入院時画像所見：胸部CT (図1) にて右肺S3中枢側で気道に沿った形で直径6.0mm大の結節陰影を、また右肺S4末梢で気道が入り込んだ形で直径13.0mm大の結節陰影を認めた。

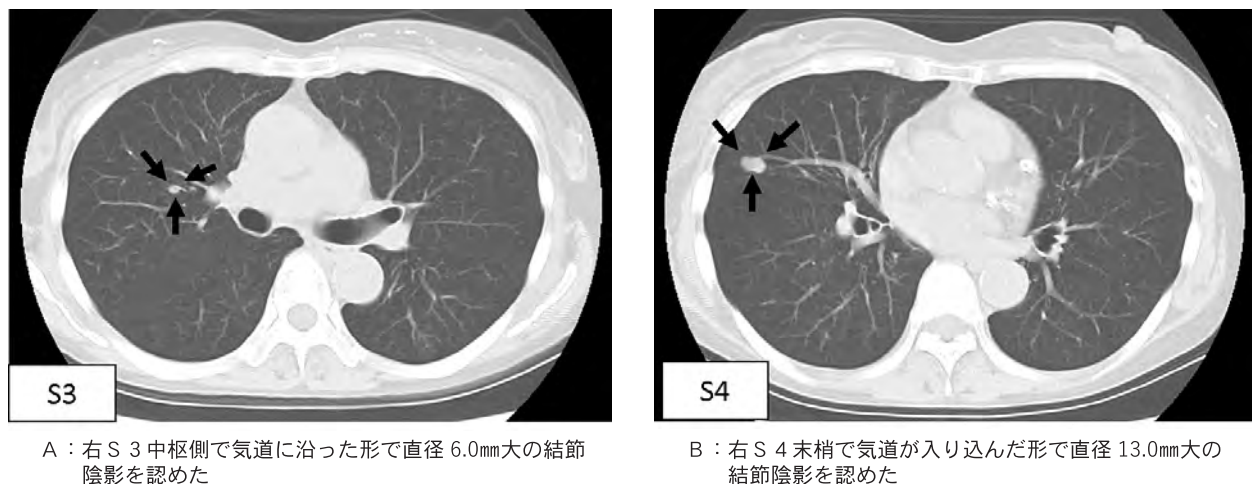


図1 入院時の胸部CT画像

臨床経過：尿路感染症を認めたためタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam / piperacillin : TAZ/PIPC) 投与を開始し速やかに解熱した。肺病変に関しては当院呼吸器内科と相談し、真菌症、抗酸菌症、非結核性抗酸菌症を疑い気管支鏡検査を施行した。右肺主気管支擦過細胞診は陰性で、気管支肺胞洗浄液では何らかの真菌感染症を疑わせる所見を認めたものの、糸状菌培養でも発育を認めず、真菌感染症の確定診断には至らなかった。抗生物質投与中止のままだでも解熱を得られていたため退院した。

しかし20xx年5月、フォローの胸部CT検査 (図2) で2つの肺病変が共に増大したため、確定診断目的に2回目の気管支鏡検査を施行した。気管支鏡下右肺生検組織ではPAS染色陽性 (図3 A)、

Grocott染色陽性（図3 B）であった。右肺中葉気管支擦過細胞診（図3 C）ではアスペルギルス菌糸の特徴を満たす菌糸を認め、肺アスペルギルス症と診断した。20xx年7月、治療のために当院呼吸器内科に入院した。治療開始前に撮影した胸部CT検査（図4）にて両肺の結節影は更に増大していた。

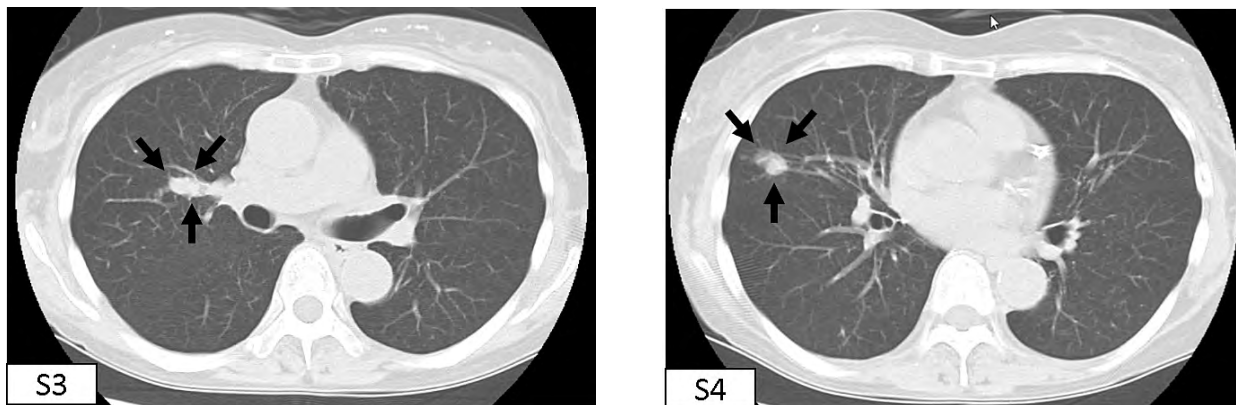
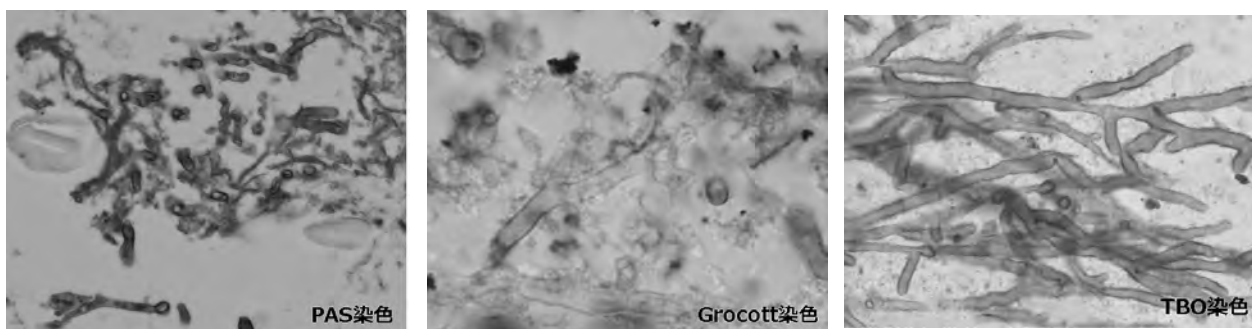


図2 入院時から2ヶ月経過後の胸部CT画像
（2つの右肺結節影はいずれも増大を認めた）



A) 気管支鏡下肺生検組織(PAS染色) B) 気管支鏡下肺生検組織(Grocott染色) C) 右肺中葉気管支擦過細胞診(TBO染色)

図3

（増殖方向が一定、菌糸の幅が一定、菌糸の中に隔壁が多い、分岐部が鋭角かつくびれない、菌糸形態が不整形でない。）
TBO：トルイシンプルーO

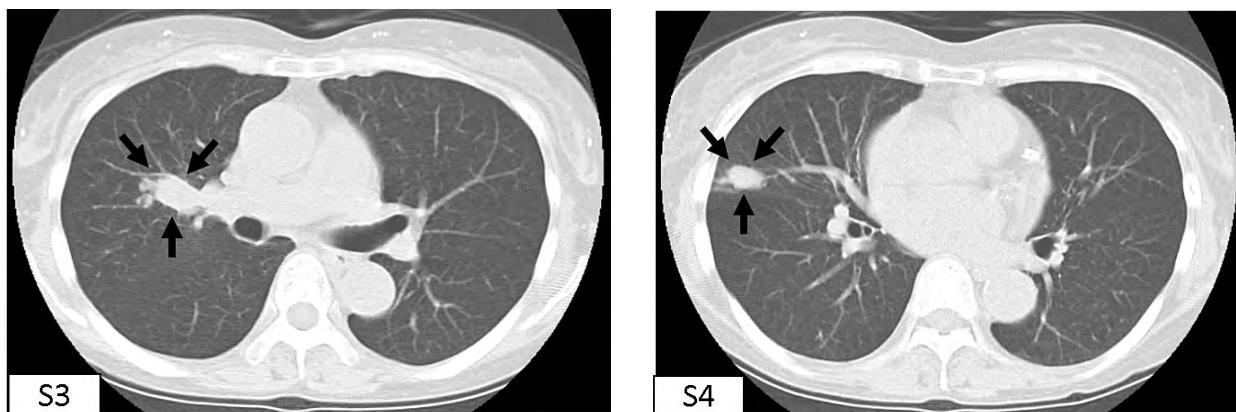


図4 抗真菌薬での治療開始直前の胸部CT画像
（2つの右肺結節影はいずれもさらなる増大を認めた）

治療経過：治療はボリコナゾール（Voriconazole: VRCZ）600mg/dayで開始し2日目から400 mg/dayに減量した。治療開始第6病日にTACおよびEVRの血中濃度が上昇したため、2剤を中止し、血中濃度が下がったことを確認後に第12病日より減量して再開した（図5）。EVRの血中濃度は再度上昇を認め、さらに減量した。ミコフェノール酸（Mycophenolic acid: MPA）の血中濃度は低下し、第16病日に測定感度未満となったが、その時点で見られていた下痢による一時的な吸収不良のための血中濃度低下と判断し同量で投与を継続した。その後、血中濃度が再度上昇したことを確認した（図5）。免疫抑制剤の血中濃度が安定し、無症状且つ全身状態も良好で第23病日に退院した。

20xx年10月の胸部CT検査（図6）では病変の縮小を認め、現在もVRCZ 400mg/dayでの加療を継続し、定期的に胸部CTでフォローを継続している。

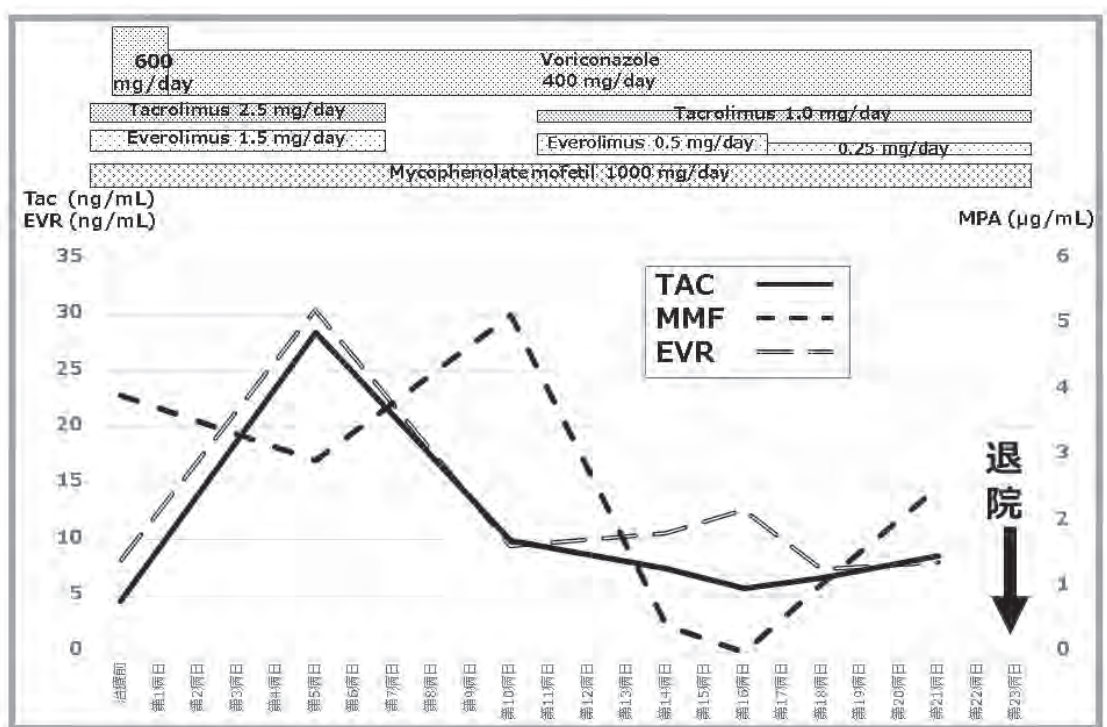


図5 治療経過と免疫抑制薬のトラフ値の推移 (TAC：タクロリムス、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、EVR：エベロリムス、MPA：ミコフェノール酸)

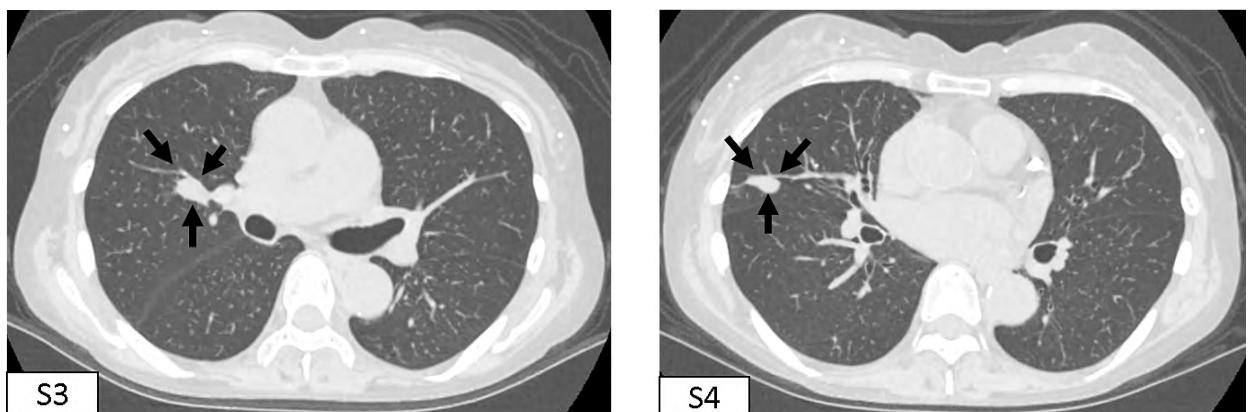


図6 治療開始から3ヶ月経過後の胸部CT画像 (2つの右肺結節影はいずれも縮小を認めた)

<考察>

真菌感染症は腎移植レシピエントの1.4~9.4%に発生すると報告^{2,3)}され、カンジダ、クリプトコッカス、アスペルギルスの順に多いとされている⁴⁾。

アスペルギルス症は主に肺アスペルギローマ、慢性進行性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症 (Invasive Pulmonary Aspergillosis : IPA)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の4つに分類される。中でもIPAは高度の免疫不全状態で発症しやすい¹⁾とされており、免疫学的ハイリスクと診断され通常よりも強力な免疫抑制療法を受けていた本症例の肺病変はIPAの可能性がある。IPAは腎移植レシピエントの0.7-4.0%にみられ、その死亡率は67-75%と高率であると報告⁵⁾されており注意が必要である。

真菌症は①宿主因子、②臨床的特徴、③菌学的所見のそれぞれを1つずつ満たすとき推定診断が可能となる⁶⁾。IPAなどの侵襲性肺気道・肺糸状菌症では、①宿主因子としては臓器移植 (免疫抑制剤使用) の有無、長期にわたるステロイド内服の有無などが、②臨床的特徴として、画像所見の特徴的なHalo signやAir crescent sign、空洞形成の有無など、③菌学的特徴として喀痰、肺胞洗浄液、擦過検体から検出される糸状菌もしくは菌体成分など、により診断される。本症例では発症後初回の入院時に推定診断のための特徴・検査所見として合致していたのは胸部CT像のみであり、血液検査でのアスペルギルス抗原は陰性で、1回目の気管支鏡検査でも糸状菌は検出できず、推定診断に至らなかった。その後2回目の気管支鏡検査にてアスペルギルス菌糸を認めようやく診断に至った。IPAでは血中ガラクトマンナン (galactomannan : GM) 抗原の検出が最も信頼性の高い検査法と言われている⁷⁾が、我々は実施していなかった。

真菌感染症に対する治療は抗真菌薬を用いることが一般的であり、IPAの治療にはVRCZ、アムホテリシンB、カスポファンギン等が有効とされている。しかしVRCZなどのアゾール系抗真菌薬はCYP3A4の阻害作用が強く、TACやEVRなどの免疫抑制剤と併用するとその血中濃度は上昇する^{8,9)}。本症例でもVRCZ投与後にTACおよびEVRの血中濃度が上昇し、その調整に時間を要した。

真菌感染症による死亡率および移植片損失率は高く、的確な抗真菌薬を早期から開始することは免疫抑制状態にある患者の生存および移植片の生着を高めるために必須である¹⁰⁾。しかし、本症例の様に早期診断は困難であり、また確定診断に至る前に経験則から抗真菌療法を開始しても患者が死亡するケースもある¹⁰⁾。そのため重篤な症状を呈する場合は、手術療法を積極的に考慮すべき¹¹⁾との意見もある。

<結語>

不明熱をきたし、診断に苦慮した生体腎移植後の肺アスペルギルス症の一例を経験した。臓器移植後は様々な感染症に罹患するリスクを考慮し、日々の診断治療にあたるのが臓器移植レシピエントの特殊な感染症の早期診断、早期治療介入に繋がると考える。

<利益相反の開示>

特になし

<参考文献>

- 1) Ayman O, Pranatharthi H.: The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 121: 1988-1999, 2002.
- 2) Nampoory MR, Khan ZU, Johny KV, et al.: Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect* 33: 95-101, 1996.
- 3) Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, et al.: Fungal infections in solid organ recipients. *Exp Clin Transplant* 3: 385-389, 2006.
- 4) 木内哲也：臓器移植領域における深在性真菌症：予防と先制治療は如何にあるべきか？、*Jpn J Med Mycol* 47：289-292、2006.
- 5) Senaid T, Amer M, Edin N, et al.: Invasive aspergillosis after kidney transplant-treatment approach. *Med Arch* 72: 456-458, 2018.
- 6) Peter D, Sharon C, Carol A, et al.: Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 71: 1367-1376, 2020.
- 7) 吉田耕一郎：アスペルギルス感染症の血清診断法と（1→3）- β -D-グルカン測定法の進歩、*Jpn J Med Mycol* 47：135-142、2006.
- 8) 本間真人：タクロリムスの体内動態解析による薬物相互作用・副作用の評価、*Organ Biology* 20：115-121、2013.
- 9) 矢野育子：薬物動態学の観点から見る免疫抑制薬、*Organ Biology* 26：41-47、2019.
- 10) Maria JP, Marisa M, Maria M, et al.: Invasive aspergillosis in kidney transplant recipients: A cohort study. *Exp and Clin transplantation* 12: 101-105, 2014.
- 11) 池上達義、西山秀樹、横見瀬裕保、他：急速な空洞形成及び空洞外への浸潤影拡大を示した非侵襲性肺アスペルギルス症の一例、*日呼吸会誌* 39：582-586、2001.