症例報告

腎移植後後期に重症レジオネラ肺炎を発症した 1 例

江田 はるか 謝花 政秀 宮里 朝矩
医療法人八重瀬会同仁病院腎センター

キーワード：腎移植，免疫抑制薬，レジオネラ肺炎，PMX，CHDF

〈要旨〉

58 歳，男性。29 年前に慢性腎炎症候群のため父親をドナーに腎移植を受け，それまで特に合併症なく経過していた。入院 4 日前より発熱，咳嗽，全身の筋痛を自覚したため当院を受診し，肺炎の診断で入院となった。入院時低ナトリウム血症，肝機能障害，高度の炎症反応の上昇を認め，食後の嘔吐がみられた。呼吸状態は急速に悪化し，入院 3 日目にエンドトキシン吸着（PMX）療法を施行後，持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration: CHDF）による体液管理を開始，入院 4 日目に人工呼吸器管理を開始した。メロペネム（MEPM）投与を行っていたが経過中にレジオネラ尿中抗原陽性であったためレジオネラ肺炎と診断しレボフロキサシン（LVFX）へ抗生剤を変更した。経過中に肺膿瘍を合併し適宜抗生剤を変更しながら集学的治療を行った。移植後 29 年を経て，免疫抑制薬の合併症として重症化したと考えられるレジオネラ肺炎を経験したので報告する。

A case of severe *Legionella* pneumonia in the late stage after renal transplantation

Haruka Eda, Masahide Jahana, Tomonori Miyazato
Doujin Hospital Department of Kidney Center

Keywords: renal transplantation, immunosuppressant, *Legionella* pneumonia, PMX, CHDF

〈Abstract〉

A 58-year-old male, who had undergone renal transplantation (his father was the donor) because of chronic nephritis 29 years ago and had lived without complications since, was admitted to hospital due to pneumonia. He developed a fever, cough, and general muscle pain 4 days before admission. On admission, he exhibited hyponatremia, liver dysfunction, and a severely elevated inflammatory response, and he was vomiting after meals. His respiratory condition worsened rapidly; therefore, on the third day after admission he was treated with PMX, and CHDF was started. On the fourth day, mechanical ventilation was started. MEPM had been administered, but then the *Legionella* urinary antigen was detected; therefore, the patient was diagnosed with *Legionella* pneumonia, and the antibiotic was changed to LVFX. In the course of this treatment, the patient developed a lung abscess as a treatment complication, and the antibiotics were changed again while interdisciplinary treatment was performed. We reported a severe case of *Legionella* pneumonia that arose as a complication of immunosuppressant treatment 29 years after renal transplantation.

緒言

腎移植とは，機能不全に陥った腎臓の代わりとなる他人の健康な腎臓を移植して機能を回復させる医療のことであり，移植後の免疫抑制治療が必須である。免

疫抑制薬はますます効果的となり，移植臓器の拒絶反応の発生率を劇的に減少させた一方で，日和見感染と癌の発生率を増加させた¹⁾。腎移植後日和見肺炎の検討は報告が少なく，移植後初期（1 か月以内）から中期（1~6 か月）にニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis jiroveci* pneumonia: PCP）もしくは PCP とサイト

メガロウイルス (*Cytomegalovirus*: CMV) 肺炎の合併が報告されている²⁾が、後期 (6 か月以降) の感染症に関する検討は少ない。レジオネラ肺炎は市中肺炎としても院内肺炎としても発生しうるが、臓器移植患者の場合、移植後数週間以内の発症、もしくは拒絶反応の際に発症することがほとんどである³⁾。今回、腎移植29年後に重症レジオネラ肺炎を発症した1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 58 歳, 男性。

主訴: 発熱, 咳嗽, 呼吸困難。

現病歴: 29 年前に慢性糸球体腎炎のため父をドナーに腎移植を行った。移植後の経過は良好であり、感染症を含む合併症を認めたことはない。入院4日前より発熱, 咳嗽, 全身の筋痛が出現し当院内科外来を受診した。急性上気道炎として対症療法の方針となったが、症状はその後持続し、呼吸困難を認めたため再度当院外来を受診し、肺炎の診断で入院となった。入院11日前に結婚式に参列したが、他参列者に同様の症状を呈した者はいない。

既往歴: 生体腎移植, 高血圧症, 高尿酸血症, 胃潰瘍。

家族歴: なし。

内服歴: メチルプレドニゾロン 2 mg, アザチオプリン 50 mg, ミゾリビン 150 mg, ベンズブロマロン 50 mg, クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合錠 3 錠, テブレノン 150 mg, アムロジピン 10 mg, ファモチジン 10 mg。

アレルギー: なし。

嗜好歴: 喫煙なし, 飲酒なし。

生活歴: 日常生活動作 (activities of daily living: ADL): 自立, 職業: 家屋解体業。

入院時現症: 身長 160.7 cm, 体重 67 kg, BMI 25.9。意識レベル GCS (E4V5M6), バイタル: 体温 39.4 度, 脈拍 92 回/分, 血圧 114/66 mmHg, 呼吸数 20 回/分, SpO₂ 94% (室内気)。頭頸部: 眼瞼結膜貧血・眼球結膜黄染なし。胸部: 心音整, 雑音なし。右下肺野背側で fine crackle 聴取。

入院時検査所見: WBC 6,000/ μ L, Hb 11.9 g/dL, Plt 16.6×10^4 / μ L, Na 128 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 93 mEq/L, BUN 14 mg/dL, Cre 1.64 mg/dL, eGFR 35 mL/min/1.73 m², UA 5.2 mg/dL, BG 171 mg/dL, CRP 39.5 mg/dL, TP 6.0 g/dL, Alb 2.6 g/dL, AST 56 U/L, ALT 26 U/L, ALP 255 U/L, LDH 324 U/L,

γ -GTP 99 U/L, 尿所見: 一般: 蛋白 (3+), 糖 (-), 潜血 (3+), 尿沈査: 赤血球 1-4/HPF。

胸部単純 CT (図 1): 右下葉に比較的広範な葉性分布を示すすりガラス陰影内部に、斑状の浸潤影を認める。

入院後経過 (図 2): 入院後ミゾリビン, アザチオプリンは中止しメチルプレドニゾロンは 12 mg に増量し継続, 肺炎に対しメロペネム (meropenem: MEPM) の投与を開始した。入院後, 食事摂取後に嘔吐がみられ, 時間経過とともに酸素需要は増加していった。入院3日目にリザーバースマスク 6 L まで酸素需要が増加したため, 高度治療室 (high care unit: HCU) へ入室し非侵襲的陽圧換気 (non invasive positive pressure ventilation: NPPV) による呼吸管理を開始するとともに, エンドトキシン吸着 (polymyxin B-immobilized fiber: PMX) 療法を行った。その後も呼吸状態は不安定であり, 入院4日目に気管挿管を行い, 人工呼吸器管理を開始, さらに continuous hemodiafiltration (CHDF) による体液管理を開始した。入院7日目に尿中レジオネラ抗原陽性の結果が判明し, レジオネラ肺炎と診断し抗生剤をレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) に変更した。入院23日目に喀痰培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*: MRSA) が検出され, 胸部 CT (図 1) にて右上葉に空洞形成を認めたため, MRSA による肺膿瘍の合併を考えバンコマイシン (vancomycin: VCM) を加えた。その後肺膿瘍に対しエリスロマイシン (erythromycin: EM), タゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)) を投与し徐々に解熱するとともに呼吸状態も改善傾向を認めた。入院35日目に CHDF から離脱, 入院47日目に人工呼吸器から離脱した。廃用症候群を発症したため, リハビリを適切に施行したうえで入院97日目に退院した。

II. 考 察

レジオネラはグラム陰性好気偏性細胞内寄生桿菌で, 市中肺炎・院内肺炎の重要な原因となる。典型的には水もしくは土壌に由来するエアロゾルを吸入することにより感染し, 潜伏期間は 2~10 日 (中央値 4~6 日) である⁴⁾。日本では 4 類感染症に指定されており, 2018 年の報告件数は 2,130, 素罹患率は 1.68 と増加傾向で, 肺炎の原因のおよそ 1~10% を占める⁵⁾。レジオネラによる肺炎は他の種類の肺炎と臨床的, 放射線学的に似通っており, 主な症状は発熱・咳・呼吸苦を含

図 1 胸部 CT 画像の経時的経過

入院時は右下葉にのみ比較的広範囲な葉性分布を認めていた。入院23日目には右下葉の浸潤影は改善を認めたが両側背側の胸水と考えられるすりガラス影・斑状影を認め、右上葉に新たに内部に空洞を伴う斑状影の出現を認めた。67日目には右下葉の斑状影は改善しすりガラス影のみに、左下葉の斑状影も縮小した。右上葉の空洞は消失したが、前胸部側に新たに索状影を伴った空洞形成を認めた。退院後には右下葉の浸潤影は消失し、左下葉は索状影を認めるのみで、右上葉の空洞病変はほとんど消失し、索状影を伴い瘢痕化して治癒した。

図2 入院経過

MEPM: メロペネム, LVFX: レボフロキサシン, CFPM: セフェピム, PZFX: パスフロキサシン, CPFX: シプロフロキサシン, VCM: バンコマイシン, EM: エリスロマイシン, TAZ/PIPC: タゾバクタム/ピペラシリン

臓器移植

院内感染, 医療関連	潜伏感染の再活性 (再発, 慢性, 日和見感染)	市中感染
<p><1か月</p> <p>薬剤耐性病原体感染</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRSA, VRE, Candida (non-albicans) <p>誤嚥性肺炎</p> <p>カテーテル感染</p> <p>創部感染</p> <p>縫合不全, 吻合部虚血</p> <p><i>Clostridium difficile</i> 腸炎</p> <p>ドナー由来感染(稀)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HSV, LCMV, rhabdovirus(狂犬病), West Nile virus, HIV, Trypanosoma cruzi <p>レシピエント由来感染(保菌)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillus, Pseudomonas 	<p>1-6か月</p> <p>PCP, ウィルス(CMV, HBV) 予防あり</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyomavirus(BK感染・腎症), C.difficile 腸炎, HCV, Adenovirus, influenza, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis <p>吻合部合併症</p> <p>予防なし</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCP - Herpesviruses(HSV, VZV, CMV, EBV) - HBV - Listeria, Nocardia, Toxoplasma, Strongyloides, Leishmania, T. cruzi 	<p>>6か月</p> <p>市中肺炎, 尿路感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillus - 非定型真菌症, mucor species Nocardia, rhodococcus species <p>ウィルス感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> - CMV(腸炎, 網膜炎) - 肝炎(HBV, HCV) - HSV脳炎 - 市中ウィルス(SARS, West Nile virus) - JC polyomavirus(PML) - 皮膚がん, リンパ腫(PTLD)

図3 固形臓器移植患者における感染症原因菌の経時的変化

臓器移植後の感染症発症のパターンは予測可能であり, 予防により感染を防ぐことも可能である。しかし, 免疫抑制薬, 白血球減少, CMV, HCV, EBV のような日和見ウイルス感染で重症化する可能性があり, 予防と免疫抑制薬調整のために感染症リスクの継続的な評価を行う必要がある(文献13より一部改変)。

み, 発熱と全身倦怠感・咳嗽の出現に先行することが多い。他の肺炎とレジオネラ肺炎を区別する確実な臨床的特徴はないが, 以下の特徴がみられることがある。

- ・悪心, 嘔吐, 下痢のような消化器症状
- ・低ナトリウム血症
- ・肝酵素上昇
- ・CRP>10 mg/dL
- ・ β ラクタム単独で治療し難治性の肺炎

これらの臨床・検査の特徴をあわせたスコアリングシステムが開発されてきたが, いずれも満足できる診断的中度をもつと証明されたものはない⁶⁾。早期診断, 適切な抗生物質治療の開始がレジオネラ症のアウトカムを改善するため⁷⁾, Infectious Disease Society of America (IDSA) から, 下記患者へは一般的にレジオネラ検査を行うよう推奨されている。

- ・中等度から重症市中肺炎もしくは入院を要する市中肺炎全患者
- ・レジオネラ感染の可能性があるもしくは判明している市中肺炎もしくは院内肺炎患者 (アウトブレイク中など)
- ・免疫不全患者 (レジオネラ感染, 重症の高リスクの場合)

体内での主要なレジオネラ感染の制御方法はTh1細胞介在免疫であり, 先天的な免疫システムにより引き起こされたマクロファージ活性は感染排除に重要な役割を果たす⁸⁾。感染した肺胞マクロファージにより生成されたサイトカインは好中球の補充とナチュラルキラー細胞のIFN γ の生成促進に重要で, これらは肺内での殺菌に必要である⁸⁾。レジオネラ特異抗原が感染経過で生成されるにもかかわらず, 液性免疫反応は宿主防御において重要な役割を果たさないため, 細胞性免疫が感染コントロールに関して最も重要である。このため, 免疫抑制, 特に細胞性免疫不全はレジオネラ感染のリスク因子であり, 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS), 血液悪性疾患, 糖尿病, 固形臓器移植, tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors, 抗CD52薬, 喫煙 (現在, 過去), 慢性呼吸器疾患, 心血管疾患, 末期腎不全, 男性, アルコール常用者も感染リスク上昇に関与している^{9,10)}。

レジオネラ症は軽症から重症までさまざまであるが, レジオネラ症入院患者の47%で中等度/重症肺炎 (Pneumonia Severity Index IV-V) を呈し, 18~44%でICU入院が必要で, 致死率は三次医療センターでも1~10%に及んだと報告されている¹¹⁾。レジオネラ肺炎の死亡率は, 疾患の重症度, 最初の抗生物質の適切

な選択, レジオネラに感染した状況, 患者側の因子に依存し, 免疫抑制中の患者が無治療の場合40~80%もの高率となり, 適切な管理により5~30%まで低下する¹²⁾。

本症例ではレジオネラ肺炎に多くみられると報告されている消化器症状・低ナトリウム血症・CRP高値を入院時より認めていたが, レジオネラは一般の血液寒天培地で培養されないため, レジオネラ尿中抗原の結果を得るまでは病原菌の確定に至らなかった。レジオネラ肺炎は他の細菌性肺炎に比しても重症化しやすいが, 本症例は免疫抑制薬内服により細胞性免疫が抑制されていたためさらに重症化した可能性がある。

本症例での腎移植当時, ステロイドとアザチオプリンの併用療法が主流であったが, 経過中に骨髄抑制を発症し, アザチオプリンを減量するためにミゾリピンの併用を行っていた。レジオネラ肺炎を発症するまでは, 長期間安定した腎機能を維持し, 拒絶反応・悪性腫瘍・感染症などの合併症を認めなかったため, 免疫抑制薬を変更することなく治療を継続していた。本症例の職業は家屋解体業であり, レジオネラに感染するリスクがあったため, 患者背景を調査し変化があれば報告してもらうとともに, 感染リスクに関して患者教育を日ごろから注意して行っていく必要があった。また, 免疫抑制治療の変遷とともに患者ごとの治療内容をその都度見直す必要があった。

固形臓器移植後患者では感染症の原因菌は経時的に変化し (図3), 移植後1か月までの初期では院内感染・医療関連, 1~6か月までの中期では潜伏感染の再活性によるものが多く, 6か月以降の後期に入り時間経過とともに市中感染の比率が増加してくる。本症例のように腎移植後安定し長期間経過していた患者でも, 免疫抑制薬の合併症として重症市中肺炎を発症することがあるため, 原因菌の経時的な変化を念頭に予防を行い, 実際に感染症を発症した際は原因菌を推測するうえで参考にしたい。

結 語

今回, 腎移植後29年を経て免疫抑制薬内服による合併症としての重症レジオネラ肺炎の1例を経験した。安定し経過していた患者でも, 免疫抑制薬内服はレジオネラ肺炎発症, 重症化のリスクとなる可能性があり, 腎移植後後期に肺炎を発症した場合は, 市中肺炎も念頭に尿中レジオネラ抗原含め検査を行い, 肺炎が重症化することを想定して治療にあたる必要がある。

本論文内容に関連し, 著者に開示すべき COI はない.

文献

- 1) Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.
- 2) 内田耕, 中山浩之, 吉田佳成子, 他. 腎移植後日和見肺炎の検討. *日呼吸会誌* 2001; 39: 166-71.
- 3) Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86-124.
- 4) Edelstein PH, Roy CR. Legionnaires' Disease and Pontiac Fever. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8, Bennett J, Dolin R and Blaser MJ (Eds), Elsevier, Pennsylvania 2015.
- 5) 厚生労働省 国立感染症研究所感染症疫学センター. 我が国のレジオネラ症の発生動向調査における概要. 掲載日: 2017 年 10 月 30 日. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/legionella-m/legionella-idwrs/7638-legionella-20171030.html>
- 6) Fernández-Sabé N, Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 483-9.
- 7) Levcovich A, Lazarovitch T, Moran-Gilad J, et al. Complex clinical and microbiological effects on Legionnaires' disease outcome: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 75.
- 8) Monroe KM, McWhirter SM, Vance RE. Identification of host cytosolic sensors and bacterial factors regulating the type I interferon response to Legionella pneumophila. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000665.
- 9) Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2417-22.
- 10) Sivagnanam S, Podczervinski S, Butler-Wu SM, et al. Legionnaires' disease in transplant recipients: a 15-year retrospective study in a tertiary referral center. *Transpl Infect Dis* 2017; 19: e12745.
- 11) Dooling KL, Toews KA, Hicks LA, et al. Active Bacterial Core Surveillance for Legionellosis—United States, 2011–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 1190-3.
- 12) World Health Organization. Fact sheets detail Legionellosis. Updated 16 Feb 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>
- 13) Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14.