不明熱の原因となる免疫低下者における感染症

要 旨

免疫低下者における感染症は、病原体に対する炎症反応や免疫応答の減弱により、症状徴候や検査所見がはっきりせず、しばしば診断に困難を伴う。患者が抱える個々のリスク因子を評価し、免疫低下のタイプを類型化することで、易感染性となる原因微生物を想定し、原因の検索を進めることが重要である。本稿では、高齢者、抗がん薬や副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）、免疫抑制薬等を使用中の免疫低下者における感染症による不明熱について概説する。

高田 徹

〔日内会誌 106：2356～2366, 2017〕

Key words 免疫低下, 不明熱, 感染症, ステロイド, 結核

はじめに

免疫低下者においてはさまざまな病原体に易感染性となり、感染症を一旦併発すると、予後にも重大な影響を及ぼし得る。一方で、病原体に対する炎症反応や免疫応答の減弱により、症状徴候や検査所見がはっきりせず、しばしば診断に困難を伴う。本稿では、日常臨床で遭遇する頻度が比較的高い免疫低下者における不明熱の原因となる感染症について概説する。

かったり、感染巣がわかりにくく、血清反応や画像検査等の所見も不明瞭であったりと、非典型的な臨床像を呈することが少なくない。発熱も古典的な不明熱の基準を満たさない例が少なくなく、基準に固執するとしばしば重大な感染症の見落としの原因となり得るので、注意が必要である。特に分裂の遅い微生物（例：結核、深在性真菌症）では、ある時点までは症状・徴候に乏しく、病態がかなり進行してから顕在化しやすい。

1. 免疫低下者における感染症の特徴と注意点

1) 感染に伴う症状・徴候・所見が非典型的でわかりにくい

免疫低下者では、明らかな発熱がみられな

2) 不明熱の原因となりやすいのは

好中球減少症と細胞性免疫低下例である

障害される感染防御能の種類や程度によりかかりやすい病原体の種類が異なる。従って、患者のリスク因子を評価し、免疫低下のタイプを類型化することで、易感染性となる頻度の高い

福岡大学病院感染制御部

Fever of Unknown Origin and Infectious Diseases. Topics: VII. Infections in the immunocompromised hosts as causes of fever of unknown origin.
Tohru Takata : Department of Infection Control, Fukuoka University Hospital, Japan.

表1 感染防御能の低下と易感染性となる主な病原体

障害内容		代表的な病原体の種類				代表的な原因
		細菌	ウイルス	真菌	原虫	
好中球		Gram 陰性桿菌（腸内細菌，緑膿菌），Gram 陽性球菌（ブドウ球菌，口腔内レンサ球菌，腸球菌）		カンジダ，アスペルギルス，ムーコル		抗癌薬，放射線治療，白血病，SLE，糖尿病，肝硬変
T 細胞（細胞性免疫障害）		抗酸菌，リステリア，ノカルジア，レジオネラ，非チフス性サルモネラ	ヘルペスウイルス群（水痘帯状疱疹ウイルス，サイトメガロウイルスを含む），呼吸器ウイルス（アデノウイルスなど），HBV	ニューモシスチス，クリプトコックス，カンジダ，アスペルギルス，輸入真菌症（ヒストプラズマなど）	トキソプラズマ	ステロイド，免疫抑制薬（抗胸腺グロブリン，プリン誘導体（フルダラビン，クラドリビン）），同種造血幹細胞移植，腎不全
B 細胞（液性免疫障害）		莢膜保有細菌（肺炎球菌，インフルエンザ菌 b 型，髄膜炎菌）				多発性骨髄腫，慢性リンパ性白血病，Hodgkin 病，脾臓摘出
皮膚		Gram 陽性球菌（コアグラエゼ陰性ブドウ球菌，黄色ブドウ球菌），緑膿菌，アシネトバクター，マルトフィリア菌，コリネバクテリウム	カンジダ			血管内留置カテーテル
粘膜	口腔	口腔内レンサ球菌，カブノサイトファーガ，フゾバクテリウム	ヘルペスウイルス	カンジダ		抗癌薬（アルキル化薬，フッ化ピリミジン系，メトトレキサート，アントラサイクリン系，シタラビン，mTOR 阻害薬，モガリズマブ等）
	腸管	腸内細菌，緑膿菌，腸球菌				

SLE：systemic lupus erythematosus，HBV：hepatitis B virus，mTOR：mammalian target of rapamycin

原因微生物の想定がある程度可能となる（表1）。このうち，不明熱の原因となりやすいのは好中球減少症と細胞性免疫能の低下例である。易感染性となる原因微生物は障害される免疫低下の内容と程度によりさまざまであるが，頻度的にはより普遍的な原因微生物が非典型的な病像を呈することで不明熱の要因となることが多い。検査においては，細胞性免疫能の低下例では細胞内寄生性の病原体が多く，通常の培養検査では検出されにくいため，不明熱の原因となりやすい。この場合，各病原体に固有のマーカーを検出する等の微生物関連検査（例：抗原検査やPCR（polymerase chain reaction））や感染組織の原因微生物そのものを検出する生検検査の重要性がより高まる。この際，検査を網羅的に行

うのではなく，易感染性となる病原体と感染部位を想定したうえで，臨床的な疑いに基づいて検査を実施し，鑑別診断を進めることが重要である。

3) 複数の要因により不明熱が起こる場合がある

感染症以外にも悪性疾患（腫瘍熱）等複数の要因が併存して不明熱の原因となっていることも少なくない。また，がん薬物療法を受けている例における好中球減少症と細胞性免疫低下の合併等複数系統の感染防御機構が同時に障害される場合や，同種造血幹細胞移植例のように好中球減少症と細胞性免疫低下が時期をずらして問題となる場合もある。

不明熱における治療は，他の患者群における

不明熱における対応と同様に、症状が安定している例における安易な抗微生物薬、ステロイド薬、NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) の使用は発熱をマスクし、原因解明を妨げ、結果的に診断の遅れや病状の進行を招く恐れがあるため慎むべきである。好中球減少例、急激な増悪や衰弱がみられる例、血行動態が不安定な場合、粟粒結核が強く疑われる例等では、鑑別に必要な検査に検体を提出後に、想定される病原体に対する抗微生物薬の投与を考慮する。

2. 高齢者における感染症と不明熱

高齢者においては、加齢に伴い自然免疫系の好中球、マクロファージの機能が低下し、獲得免疫系のリンパ球数や樹状細胞数が減少する。また、平熱が低く、体温調節に関連する機能が低下し、発熱反応が減弱している。そのため、感染症に罹患しても数割は発熱を伴わないか微熱にとどまり、感染関連の症候がはっきりしない。患者自身の訴えもはっきりしない場合が少なく、しばしば活動性の低下、昏迷、失禁、転倒、食事摂取量の低下等日常機能の低下や非典型的な症候として発症し、感染症として認知されにくい。一方、古典的な高熱を呈する不明熱の場合には、比較的重篤な感染症が多く、軽症例は少ないとされる。

従って、高齢者の不明熱の診療においては、感染症を疑う発熱の閾値を低くする必要がある。米国感染症学会の「高齢者の施設入居者の発熱ガイドライン」では、「単回の口腔温37.8℃（腋窩温37.3℃に相当）以上、または複数回の口腔温37.2℃（腋窩温36.7℃）以上、または平熱と比べて1.1℃上昇した場合」を感染症を疑う発熱の定義として採用している¹⁾。

不明熱の原因カテゴリー別では、高齢者では他の年齢層と比較して、リウマチ性多発筋痛症及び側頭動脈炎等、膠原病・血管炎症候群等の

頻度が比較的高い点が特徴で、明らかな臨床症状・徴候を欠く場合でも、他の検査が陰性で、赤沈の高度亢進等合致項目が揃えば鑑別に入れる必要がある。

不明熱に関連する感染性疾患の原因としては、若年者と比較して結核（特に粟粒結核、肺外結核）や感染性心内膜炎の頻度が高い。なかでも、我が国は先進国のなかでは依然として結核の罹患率が高く、高齢者における不明熱の鑑別として常に考慮すべき疾患である。高齢者における結核は、発熱、咳嗽等、典型的な症候を呈する比率が若年者と比べて低く、非典型的な所見のみで播種性病変を呈する傾向が強いのが特徴である。そのため、病像や検査だけから結核の可能性を完全に否定するのはしばしば困難であり、診断の限界を念頭に置かねばならない（症例1）。その他、副鼻腔炎、歯根膿瘍、腹腔・骨盤腔内膿瘍、憩室炎、複雑性尿路感染症、前立腺炎、化膿性椎体炎、骨髓炎、感染性動脈瘤等が不明熱を来す高齢者の感染症の原因として考慮される。部位別では、特に眼、側頭動脈、副鼻腔、口腔（粘膜、歯牙、歯肉）、リンパ節、甲状腺、皮膚/爪（手足、陰部を含む）、関節、前立腺等にも注意を払い、系統的に検索する。

<症例1>

患者：67歳、女性。

主訴：呼吸困難感。

現病歴：4年前にびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対し、R-CHOP療法6コース施行され、完全寛解となった。3年前に間質性肺炎（原因不明）を発症し、プレドニゾロン（PSL）で加療され軽快したが、漸減中に間質性肺炎の再燃を認めたため、以後、PSL 10～50 mg/日を継続内服していた。数日前より呼吸困難感が急速に増悪したため、緊急入院となった。身体所見：意識レベルJCS I-2。体温36.8℃。脈拍95/分、整。血圧102/52 mmHg。呼吸数39/分。胸部：呼吸音 両側背部に捻髪音聴取。頭頸部、口腔、眼、心音、腹部、脳神経系：有意所見なし。表

図1 入院時画像所見

A：胸部X線。左上肺野や右中肺野に浸潤影がみられ、心拡大を認める。
B～D：胸部CT。両側肺尖部の胸膜直下や右中肺野部に小葉中心性の硬化像がみられ、両側下葉背側に嚢胞性変化を認める。

在リンパ節触知せず。

検査所見：Hb 9.4 g/dl, 白血球 11,500/ μ l (St 9%, Seg 72%, Lymph 14%, Mono 5%), 血小板 27.1 万/ μ l, CRP 0.5 mg/dl, ESR 65 mm/1 時間, 血清 β -D-グルカン <6.0, TP 5.9 g/dl, Alb 3.3 g/dl, BUN 33 mg/dl, Cr 1.2 mg/dl, 総ビリルビン 0.5 mg/dl, AST 32 IU/l, ALT 40 IU/l, LD 443 U/l, ALP 305 IU/l, Glu 95 mg/dl. 血ガス分析 (O₂ 5 l, リザーバーマスク投与下)：pH 7.468, PaO₂ 69.2 Torr, PaCO₂ 32.6 Torr, SpO₂ 94% (5 lマスク) と著明な低酸素血症を呈していた。各種（血液、尿、喀痰）培養検査陰性、喀痰Ziehl-Neelsen染色陰性、ガラクトマンナン (GM) 抗原 0.6, クリプトコックス抗原 (－), 尿中肺炎球菌抗原陽性, Quantiferon検査陰性, 可溶性IL-2受容体 1,100 IU/ml.

入院時画像所見：肺炎尿中抗原陽性, 血清GM抗原陽性及び入院時画像所見 (図1) より肺炎

球菌性肺炎や侵襲性肺アスペルギルス症の可能性を考え、アンピシリン/スルバクタムとボリコナゾールを開始した。浸潤影は改善したが、呼吸状態は増悪し、37℃台後半の発熱を認めるようになった。第19病日の胸部CT所見上、小結節影の増大と縦隔リンパ節腫脹が認められ、PET-CTを施行した結果、両側肺野、縦隔及び肺門部リンパ節、脾臓にFDG集積が認められた (図2)。悪性リンパ腫や粟粒結核の鑑別のため、気管支鏡検査によるリンパ節生検を検討したが、全身状態の悪化のため施行できず、第12病日に採取した喀痰抗酸菌 (PCRは陰性) の培養検査で結核菌の発育が、死後認められた。剖検所見では、胸膜、肝臓、腎臓、脾臓、リンパ節への全身播種を伴う粟粒結核の所見が認められた。両肺下肺野に胸膜肥厚、葉間胸膜に粟粒大の小結節が散在し、両肺の断面では大小の乾酪壊死が散在していた。リンパ腫を示唆する異常細胞

図2 FDG-PET/CT 画像所見（第24病日）

PET/CT 所見上、上縦隔（SUVmax 4.45）、右気管気管支（SUVmax 5.25）、左気管気管支（SUVmax 6.73）及び肺門にリンパ節腫大と FDG 異常集積を認める。両側肺野の胸膜下に主に散布巣を伴う（右 S2：SUVmax 10.6、右 S5：SUVmax 7.23）。脾臓の集積が全体にやや亢進している。肝、胆、膵、腎、副腎に異常集積を認めない。

はみられなかった。

本例は、間質性肺炎に対し長期ステロイド薬投与中の高齢者に合併した粟粒結核である。当初明らかな発熱を伴わない呼吸不全、インターフェロンγ遊離試験（IGRA）陰性、可溶性IL-2受容体の上昇やFDG-PET-CTの所見では悪性リンパ腫との鑑別が困難等、免疫不全を伴う高齢者における結核診断の困難な側面を有する教訓的な1例であった。IGRAはツベルクリン反応より優れた特異度・感度を有するが、免疫抑制状態では感度が低下するため、陰性であっても結核の感染を否定することはできない。

PET：positron emission tomography, FDG：fluorodeoxyglucose.

3. 抗がん薬使用例の感染症と不明熱

1) 好中球減少下の不明熱

(1) 発熱性好中球減少症（febrile neutropenia）

一般細菌や真菌感染に対する最前線の防御因子である好中球の減少例では、炎症反応の減弱化のため、発熱以外の感染巣症状・徴候の発現が好中球数に反比例して損なわれる。そのため、不明熱として発症しやすい一方で、これらの病原体による種々の感染症の病態が時間単位で急速に進行する。1990年代初め、Durackらは、「好中球数500/μl未満で38.3℃以上の発熱が数回みられ、入院3日間の的確な精査でも診断未確定（48時間後も培養陰性）の例」を独立

した不明熱の群に定めた。古典的な定義と比べて発熱期間が短いのは、この群の多くは抗菌薬治療に速やかに反応するか、急速に致死的な感染症として顕在化し、一時的な発熱であることが多いためである。その後、これらの不明熱は大半の原因が一般細菌か真菌による種々の感染症の集合体で、早期に適切な対処が施されないと急速に死に至る可能性のある内科的エマージェンシーである「発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN)」として整理され、国内外から診療ガイドライン²⁾も出されている。わが国の定義では「好中球数が500/ μ l未満、または1,000/ μ l未満で48時間以内に500/ μ l未満に減少すると予測される状態で、かつ腋窩温37.5℃以上（口腔内温38℃以上）の発熱を生じた場合」をFNとして定義されている。このうち、臨床的・微生物学的に確認される感染症は10～20%、画像所見等で確認される感染症は20～30%で、それ以外は原因微生物、感染巣とも明らかでない不明熱であるが、初期不明熱の60～70%は緑膿菌をカバーする広域抗菌薬による経験的治療に反応することから、多くが一般細菌による感染症と理解されている。

FNは抗がん薬によるがん薬物治療を受ける感染性合併症の主たる原因であり、治療適応の拡大に伴い、患者数は増加傾向にある。がん薬物治療の種類と強度及び基礎疾患の進行度に影響を受け、好中球減少の程度、期間、速度等が易感染性に関与し、初回化学療法後10日目における好中球のnadirが500/ μ l未満の場合には、FNのリスクが上がる。粘膜障害性の強い抗がん薬による口腔や大腸の粘膜障害や中心静脈カテーテルの留置、放射線治療等は皮膚粘膜の機械的バリア障害により微生物の体内侵入を招きやすく、単なる好中球減少例に比べ急性感染症のリスクが高い。FNは合併感染症による影響のみならず、がん薬物治療の薬剤投与量の減量や遅延を招くことで治療のアウトカムを損う要因となる。

(2) 初期治療に反応しない遷延性のFNへのアプローチ (図3)

FNに対する初期治療開始後、解熱までの期間の中央値は5日と報告されている³⁾。このため、経験的な抗菌薬開始後3～4日の時点では抗菌薬が効いているとしても、まだ解熱していない可能性は十分に考えられる。初期治療開始後3～4日目以降も発熱が持続する場合は、血液培養の再検、症状に応じて感染が疑われる部位の培養検査や画像検査を行い、感染源を入念に精査することが重要である。検査結果で原因微生物や感染臓器等が確認された感染症に対しては、それに応じて治療を修正する。クロストリジウム関連腸炎、カテーテル関連血流感染症は比較的頻度の高い感染症である。その他、副鼻腔炎、肺感染症等に注意が必要である。右側腹部痛や腹部膨満を伴う場合には好中球減少性腸炎を疑い、超音波またはCT (computed tomography) 検査を施行して腸管壁の肥厚の有無などを検索する。入念な評価を行っても臨床的・微生物学的に明らかな感染症を確認できず、全身状態が良好な状況においては、初期抗菌薬の追加・修正の有用性は低い。一方、感染巣は不明であっても、全身状態・血行動態が不安定な場合は、初期抗菌薬に耐性の、グラム陰性菌やグラム陽性菌、嫌気性菌、真菌等を念頭に、精査と並行して抗菌薬、抗真菌薬のスペクトラムを広げることを検討する。

経験的抗菌薬治療に反応しない遷延性のFNが7日以上続く場合には、頻度順に侵襲性真菌感染症、抗菌薬治療に抵抗性を示す細菌感染症 (耐性菌やバイオフィーム形成等)、原虫・抗酸菌・ウイルス感染症、同種移植後の拒絶反応、その他の原因 (薬剤熱等) が鑑別として挙げられる⁴⁾。侵襲性真菌症の確定診断には、生検標本、針吸引標本、血液培養等による検査が必要となるが、FN例では出血傾向等により、血液培養以外の侵襲的な検査の施行は困難であり、画像検査や血清学的検査による早期診断を根拠と

図3 広域抗菌薬に反応しない遷延性の発熱を来すFN例のマネージメント（文献10を参考に筆者作成）

^a GM抗原が陽性だったり、副鼻腔病変が疑われる場合には、副鼻腔CTも含める。

^b 肺画像所見上感染が疑われる部位の気管支肺胞洗浄（BAL）などの検査。好中球減少から回復後も、持続性や再燃がみられる場合には、肝脾腫瘍を鑑別するため、超音波検査や腹部CT/MRIなどの画像検査を行う。

する臨床診断が重用される。鑑別のための検査として、肺のCT、血清（1,3）β-D-グルカン、ガラクトマンナン（galactomannan：GM）抗原の測定、血液培養の再検及び臨床症状・徴候から感染が疑われる部位の画像検査（例：GM抗原が陽性だったり、副鼻腔病変が疑われたりする場合には、副鼻腔CTも含める）や肺画像所見上、感染が疑われる部位の気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）等の検査を適宜行う。

好中球減少から回復すると、不明熱は改善することが多いが、持続性や再燃がみられる場合には、肝脾腫瘍を鑑別するため、超音波検査や腹部CT/MRI（magnetic resonance imaging）等の画像検査を行う（症例2）。以上のいずれかの所見が陽性の場合には、疑われる侵襲性真菌症に対する治療を開始する。なお、真菌関連検査や画像検査による評価を直に行うことが困難な場合や敗血症性ショック等の重症例、臨床的に

図4 急性白血病に対する化学療法に伴う好中球減少から回復期に持続性の不明熱を来した真菌性肝膿瘍

(Kumagawa M, et al : Successful treatment with micafungin for a hepatic fungal infection in a patient with acute myeloid leukemia who had undergone allogeneic stem cell transplantation. Med Bull Fukuoka Univ 34 : 35-39, 2007 より抜粋)

発症時（左上）及び治療後（左下）CT：（矢印）多発性の肝膿瘍低吸収域を認める。

キャンディン系抗真菌薬治療により消失がみられた。

右上，右下：治療前の肝膿瘍穿刺検体（Grocott 染色）（右上）×1,000，（右下）×200。隔壁構造を有する菌糸体と好中球の浸潤を認める。

増悪がみられる例では，経験的に抗真菌薬治療を開始する。上記のいずれにも該当しない場合には，抗真菌薬の治療を開始せず注意深く観察するか，経験的な治療を中止する。なお，経験的抗真菌薬治療の必要な臨床状況は多くの場合，急性白血病等の高リスクの血液悪性疾患が該当し，固形腫瘍では7日以内の好中球数回復が一般的であるため稀である。

<症例2>

症例：21歳，女性。

現病歴：再発性の急性骨髄性白血病に対する再寛解導入療法（シタラビン＋ダウノルビン）後，11日目にFNを発症。セフェピム投与により一旦解熱傾向を示したが，19日目に再び38℃台の発熱，カルバペネム系抗菌薬＋フルコ

ナゾール静注剤を投与していたが，発熱が持続。白血球数の回復期に一致して，28日目に右季肋部～心窩部痛が出現し，次第に増強した。血清ビリルビン値及びトランスアミナーゼ値は基準値範囲内であったが，血清ALP 437 IU/l及びβ-D-グルカン値23.0 pg/mlと各々上昇していた。腹部CT画像所見では肝膿瘍を示唆する肝内に多発性の低吸収域を認め，吸引標本では隔壁を有する菌糸が認められ，真菌性肝膿瘍と確定診断されたが，培養では真菌の発育はみられなかった（図4）。キャンディン系抗真菌薬による投薬治療後，病変は消失し，その後，同種末梢血幹細胞移植を受け，完全寛解に至った。

慢性播種性カンジダ症（肝脾膿瘍）はほとんどが急性白血病患者に発症し，FN後の好中球回

復期に顕在化することが多く、発熱、右季肋部痛と血清ALPの上昇を認める。画像診断としてはCTまたはMRIが有用で、孤立性または多発性の小膿瘍による低吸収域が描出された場合には疑われる。確定診断には、肝生検組織による真菌要素の検出あるいは培養陽性を必要とするため、穿刺または生検を行うことが好ましい。

2) 主に細胞性免疫を障害する

抗がん薬使用時の不明熱

リンパ性白血病の治療に用いられるプリン誘導体のフルダラビン、クラドリビン、ペントスタチン投与例では、早期の骨髄抑制時期は好中球減少に伴う感染症が問題となるが、長期的にはCD4陽性のTリンパ球機能抑制のため、主として細胞性免疫の低下による日和見感染が問題となる。不明熱としての報告は乏しいが、原因となる病原体としては、後述の免疫抑制薬の項を参照されたい。

4. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬等の使用例における感染症と不明熱

1) 副腎皮質ステロイド薬

ステロイド薬は、転写調節因子(NF- κ BやAP-1)の阻害により、免疫や炎症に関わるほぼ全ての細胞に影響し、多様な免疫抑制作用を発揮する。感染リスクは、投与量及び投与期間の長さに影響を受けて上昇する。感染性の合併症として、細菌感染症、結核、ウイルス感染症(単純ヘルペスウイルス、带状疱疹等ヘルペスウイルスが中心)、真菌(ニューモシスチス)、肝炎ウイルス(HBV(hepatitis B virus)、HCV(hepatitis C virus))の再活性化等が報告されている。一般細菌の場合、発症時点の投与量が影響するのに対し、結核、ウイルス、真菌(ニューモシスチス)のように細胞性免疫が関与する病原体では、投与期間が21日以上に及ぶ場合に影響を

受けやすく、先行する数カ月間の投与量が関連するとされる。

ステロイド投与群と非投与群を比較した71の無作為化対照試験の解析では、投与群では感染リスクが60%増大していたが、1日投与量が10 mg未満の患者やプレドニゾロン(prednisolone: PSL)の総投与量が700 mg未満の例では感染率の上昇はみられなかった⁵⁾。一方、65歳以上の慢性関節リウマチ患者を対象としたスタディでは、PSL 5 mg/日の低用量でも3カ月、6カ月、3年間投与した場合、非投与群と比較して合併リスクはそれぞれ30%、46%、100%と投与期間と共に上昇し、3年間投与例は30 mg/日を直近で1カ月間投与した場合と同等の重篤な感染症リスクを示すことが報告されている⁶⁾。このように、PSL 5 mg/日の低用量でも長期投与に及ぶ場合には感染リスクが上昇することに注意が必要である。

不明熱の主要な原因微生物である結核に関しては、経口PSLの1カ月以上の投与は潜在性結核発病のリスク要因となり、インターフェロン γ 遊離試験(interferon-gamma release assay: IGRA)陽性例では潜在性結核感染症の治療対象となる。15 mg/日以上の高用量の場合、特に発病リスクが高くなり(投与例の結核発病オッズ比4.9, 15 mg未満2.8, 15 mg以上7.7)、吸入ステロイド投与でも高用量の場合には2倍程度のリスクになる⁷⁾。

2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬が使われる代表的な例は同種移植例の拒絶反応に対するものである。しかし、移植例においては、移植後の免疫不全の生じる時期がほぼ一定で、時系列でかかりやすい病原体がほぼ決まっているため、感染症が古典的な不明熱の原因となることは稀であり、移植例に特化した不明熱の定義は存在しない。また、移植例においては、発熱は信頼ある感染症の指標とはならず、深在性真菌症の合併例では発熱を伴

表2 移植例で用いられる代表的な免疫抑制薬と関連する感染症（文献8を参考に筆者作成）

副腎皮質ステロイド薬	細菌，抗酸菌，真菌（PCP），CMV，HBV，HCV，創治癒の遅延
アザチオプリン	好中球減少症，パピローマウイルス感染症の可能性
抗リンパ球グロブリン（リンパ球の細胞融解）	
Tリンパ球（抗胸腺細胞グロブリン）	CMV，EBV/PTLD，発熱，サイトカイン
T細胞刺激共分子阻害薬	不明，EBV/PTLD リスク増大の可能性
Mycophenolate mofetil	早期細菌感染，B細胞，晩発性CMV感染症
カルシニューリン阻害薬	ヘルペスウイルス増殖の増強，歯肉感染，細胞内寄生体
mTOR 阻害薬	創治癒の遅延，他剤との併用例で感染例増加
抗CD20抗体	VZV，HBV再活性化
抗CD25抗体	有意な感染リスクの増大なし
抗CD52抗体*	CMV，PCP，侵襲性真菌感染症：免疫抑制効果は～12カ月持続
抗B7融合蛋白（共刺激リガンド）	EBV/PTLD リスク増大

cyclosporine，タクロリムスは合併感染症に与える影響は少ない。

PCP：ニューモシスチス肺炎，CMV：サイトメガロウイルス，EBV：EBウイルス，PTLD：移植後リンパ増殖性疾患，

VZV：水痘帯状疱疹ウイルス

*我が国では再発性または難治性CLLの適応のみで移植例への適応はない。

わないことが約4割とされる。免疫抑制薬による細胞性免疫不全を伴う移植例においては，しばしば化膿性細菌以外の微生物が発熱の原因となる。発熱の原因としてはサイトメガロウイルス感染症の頻度が高いが，不明熱の原因としてはヒトヘルペスウイルス6型が比較的多く報告されている。移植例で用いられる代表的な免疫抑制薬と関連感染症を示す（表2）⁸⁾。骨髄非破壊による同種末梢血幹細胞移植（ミニ移植）等の治療に用いられるプリン誘導体（フルダラビン，クラドリビン）は，長期的には細胞性免疫の低下がみられ，特にantithymocyte globulin（ATG）併用のミニ移植では免疫抑制が長期化し，サイトメガロウイルスによるウイルス感染症等のリスクが上がる。

3) 生物学的製剤

サイトカインまたはその受容体（例：TNF（tumor necrosis factor）阻害薬，IL（interferon）-6受容体阻害薬）や細胞表面機能分子（例：T細胞共刺激分子阻害薬，B細胞阻害薬）を標的とした分子標的治療薬である生物学的製剤は，各種の免疫性炎症性疾患や腫瘍性疾患の治療に用

いられている。これらの生物学的製剤に併発する感染症としては，結核症や非結核性抗酸菌症，ニューモシスチス肺炎（Pneumocystis pneumonia：PCP），帯状疱疹症等の細胞性免疫不全に伴う感染症を中心に報告され，呼吸器疾患については国内でガイドライン⁹⁾も出版されている。しかし，感染症による不明熱の原因としての影響に関する報告は乏しい。

おわりに

近年，不明熱の定義が改訂された1990年代初頭には存在しなかった新規の抗がん薬，免疫抑制薬，分子標的薬の開発に代表される医療の進歩と共に，我が国ではかつて人類が経験したことのない超高齢社会に直面している。在宅医療や外来化学療法が推進されるなか，多様化する免疫低下者における不明熱の実態と適正な管理について，我が国独自の新たなスタディの集積が求められている。

著者のCOI（conflicts of Interest）開示：高田 徹；講演料（大正富山医薬品）

文献

- 1) High KP, et al : Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities : 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48 : 149–171, 2009.
- 2) 日本臨床腫瘍学会：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン改訂版，南江堂，2017.
- 3) Bow EJ, et al : A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 43 : 447–459, 2006.
- 4) Corey L and Boeckh M : Persistent fever in patients with neutropenia. N Engl J Med 346 : 222–224, 2002.
- 5) Stuck AE, et al : Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 11 : 954–963, 1989.
- 6) Dixon WG, et al : Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis : a nested case-control analysis. Ann Rheum Dis 71 : 1128–1133, 2012.
- 7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. 結核 88 : 497–512, 2013.
- 8) Fishman JA : Infection in organ transplantation. Am J Transplant 17 : 856–879, 2017.
- 9) 日本呼吸器病学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編：生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き，2014.
- 10) Castagnoia E, et al : Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Living Stone, Saunders, 2014.