

両肺生体移植後の経過観察中にARDSをきたし、 サイトメガロウイルス感染とともにTMAを発症した1例



古川俊貴^{*1,2)}(写真), 馬場順子・朝川勝明・渡部 聡・
小屋俊之・中山秀章・鈴木栄一・成田一衛^{*2)}

サイトメガロウイルス感染症

第23回新潟移植再生研究会シンポジウム

A case of TMA accompanied with cytomegalovirus (CMV) infection, under treatment of ARDS which occurred during observation after bilateral living-donor lung transplantation

key words : 血栓性微小血管障害,
サイトメガロウイルス, 生体肺移植

TMA (thrombotic microangiopathy) は溶血性貧血, 消耗性の血小板減少, 微小循環障害を3徴とする病態名で, 病理学的には微小血管の血小板血栓を特徴とします。血栓性血小板減少性紫斑病, 溶血性尿毒症症候群などが知られますが, どちらの病態とも異なる臓器移植後 TMA (transplant-associated microangiopathy : TAM とも称される) が存在します。移植前処置に使用される抗がん剤, 全身放射線照射, 移植後に用いられる免疫抑制薬, 特に calcineurin inhibitor などによる微小血管の内皮細胞障害が機序として想定されており, GVHD (graft-versus-host disease) や CMV (cytomegalovirus) 感染が増悪因子であるとの報告もあります。血漿交換, FFP 輸注, ステロイド投与などが行われ, 治療反応はどの臓器の移植後かによっても異なりますが, 移植後 TMA に対する治療方法は確立されていません。Calcineurin inhibitor の減量, 変更, 中止を考慮します。

私たちの経験した症例を提示します。

【症例】 30歳, 女性

主訴は呼吸困難, 発熱です。既往歴と家族歴には特記事項はありません。

新潟大学医歯学総合病院第二内科へ入院するまでの経過を図1に示します。

1996年(16歳時)に ALL (acute lymphocytic leukemia) L1 と診断され, 二度の化学療法で CR (complete remission) となりました。1999年(19歳時)に HLA 一致, ABO/Rh 一致のドナーから, URBMT (unrelated bone marrow transplantation) を施行されました。移植前より anthracycline 系薬剤による慢性心不全を認めていましたが, 内服治療で安定していました。

2001年に IPS (idiopathic pneumonitis syndrome) after BMT を発症し, PSL (prednisolone) が開始されました。しかし徐々に増悪し, 2006年に HOT (home oxygen therapy)/夜間 NPPV (non-invasive positive pressure ventilation) が導入されました。若年進行性で免疫抑制薬の効果も乏しいと考えられ, 同年に岡山大学にて脳死肺移植に登録されましたが, 2009年2月に妹(右肺下葉), 母親(左肺下葉)をドナーとした両肺生体移植を施行され, 移植後 PSL, FK506 (tacrolimus) および MMF (mycophenolate mofetil) を投与されました。その後 MMF による赤芽球癆が疑われ, 同年6月に同薬はいったん中止されました。

その後状態は安定しており, 2010年2月の段階では胸部 CT 上まったく陰影は認めませんでした。4月ころより発熱, その後呼吸困難が出現し,

*1)新潟大学医歯学総合研究科総合地域医療学講座

*2)新潟大学医歯学総合病院第二内科

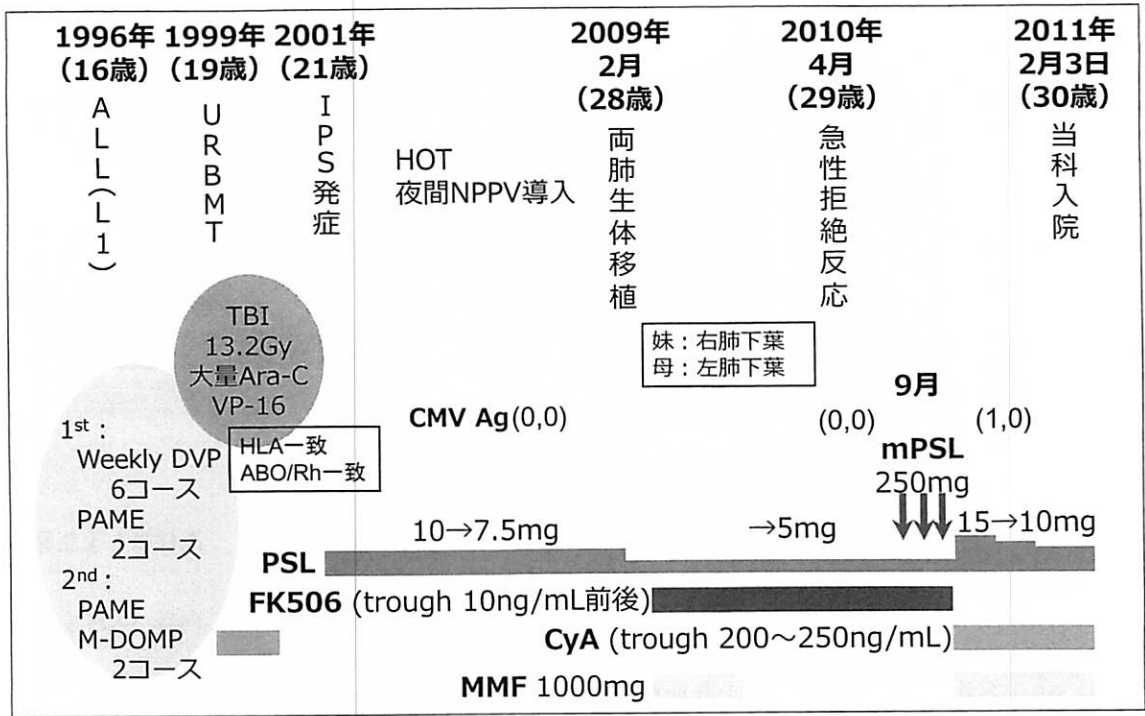


図1 入院までの経過

DVP : daunorubicin, vincristine and prednisone. PAME : prednisone, intermediate-dose cytarabine, mitoxantrone, and etoposide. M-DOMP : methotrexate, daunorubicin, vincristine, 6-mercaptopurine and prednisone. TBI : total body irradiation. Ara-C : cytarabine. VP-16 : etoposide. その他本文中参照

5月に炎症反応および肺浸潤影の出現を認めました。間欠的な抗菌薬投与が繰り返されましたが、炎症反応は消長があり、肺浸潤影は徐々に増悪しました。急性拒絶反応と判断され、9月にmPSL (methylprednisolone) 250 mgを3日間投与後にPSL 15 mg/日を投与され、徐々に改善しました。また、MMFが再開され、高血糖のため10月よりFK506がCyA (cyclosporin)に変更されました。その後PSL 2.5 mg/月で減量されました。

2011年1月下旬より感冒様症状、その後発熱、呼吸困難が出現し、2月1日に呼吸不全で近医に入院しました。抗菌薬が開始されましたが、酸素化は急速に悪化し、2月3日に当科に転院、ICU入室となりました。

CMV抗原に関しては9月のステロイド治療後に1/0となっていますが、それ以前は一貫して陰性でした。

入院前の画像経過は(図2)、2009年2月の移植

直後では肺異常陰影は認めず、2010年9月の急性拒絶反応の治療前のCTでは浸潤影と胸水、volume lossを認めました。母親肺のみの片側性で、経気道分布のようにみえていた時期もあり、まず細菌感染として抗菌薬が投与されました。同年11月のステロイド治療後にはかなり改善を認めました。

入院時の現症では、体温38.8℃、SpO₂ 90% (O₂ mask 6 L/分)と呼吸不全を認めており、意識障害はなく、肺野では右側優位にcoarse cracklesを聴取しました。

入院時の検査所見では(表1)、白血球の上昇はそれほどありませんが、CRPの上昇、FERの上昇(本症例のFERのベースは2,000 ng/mL程度)および凝固マーカーの上昇を認め、炎症を反映する所見と考えられました。Cr、BUNおよびBNP値は、本症例の普段の値です。LDH高値、KL-6高値と肺の間質マーカーの上昇も認めました。マイ

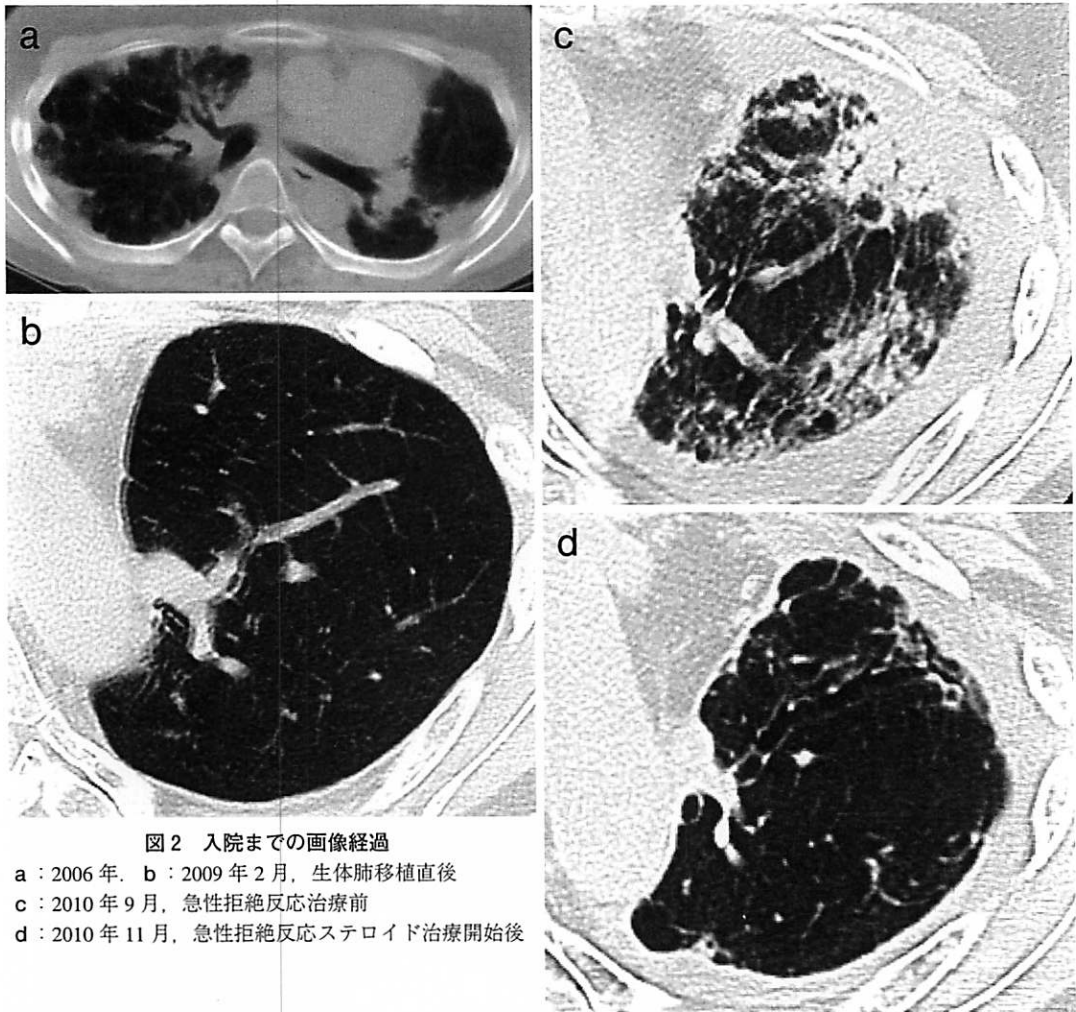


図2 入院までの画像経過

a : 2006年, b : 2009年2月, 生体肺移植直後
 c : 2010年9月, 急性拒絶反応治療前
 d : 2010年11月, 急性拒絶反応ステロイド治療開始後

表1 入院時検査所見

【末梢血液検査】	【生化学検査】	【凝固系検査】	【動脈血液ガス分析】
WBC 6,810/mm ³	TP 6.3 mg/dL	APTT 41.3 sec	(O ₂ マスク 6L/分)
Neu 78.3%	BUN 33.0 mg/dL	PT-INR 1.03	pH 7.423
Lym 20.4%	Cr 1.17 mg/dL	Fbg 537 mg/dL	PaCO ₂ 36.3 Torr
Eos 0.0%	UA 11.8 mg/dL	FDP 8.6 μg/mL	PaO ₂ 52.5 Torr
Bas 0.0%	AST 57 IU/L	D-D 3.5 μg/mL	HCO ₃ ⁻ 23.2 mEq/L
Mon 1.3%	ALT 18 IU/L	【感染症】	【気管支洗浄液塗抹・培養】
RBC 323×10 ⁴ /mm ³	LDH 576 IU/L	プロカルシトニン (-)	一般菌, 真菌, 抗酸菌とも
Hb 11.0 g/dL	ALP 146 IU/L	マイコプラズマ IgM (+)	陰性
Ht 34.8%	T-Bil 0.5 mg/dL	尿中レジオネラ抗原 (-)	P. Jiroveci (-)
Plt 17.9×10 ⁴ /mm ³	CPK 23 IU/L	尿中肺炎球菌抗原 (-)	
【免疫・血清学的検査】	CRP 11.22 mg/dL	CMV 抗原 (0, 0)	
IgG 641 mg/dL	FER 9137 ng/mL	インフルエンザ抗原 A(-)B(-)	
KL-6 700 U/mL	BNP 436.3 pg/mL	各種ウイルス抗体 陰性	
SP-D 67.1 ng/mL		真菌マーカー 陰性	

アンダーラインは, 異常値を示す.

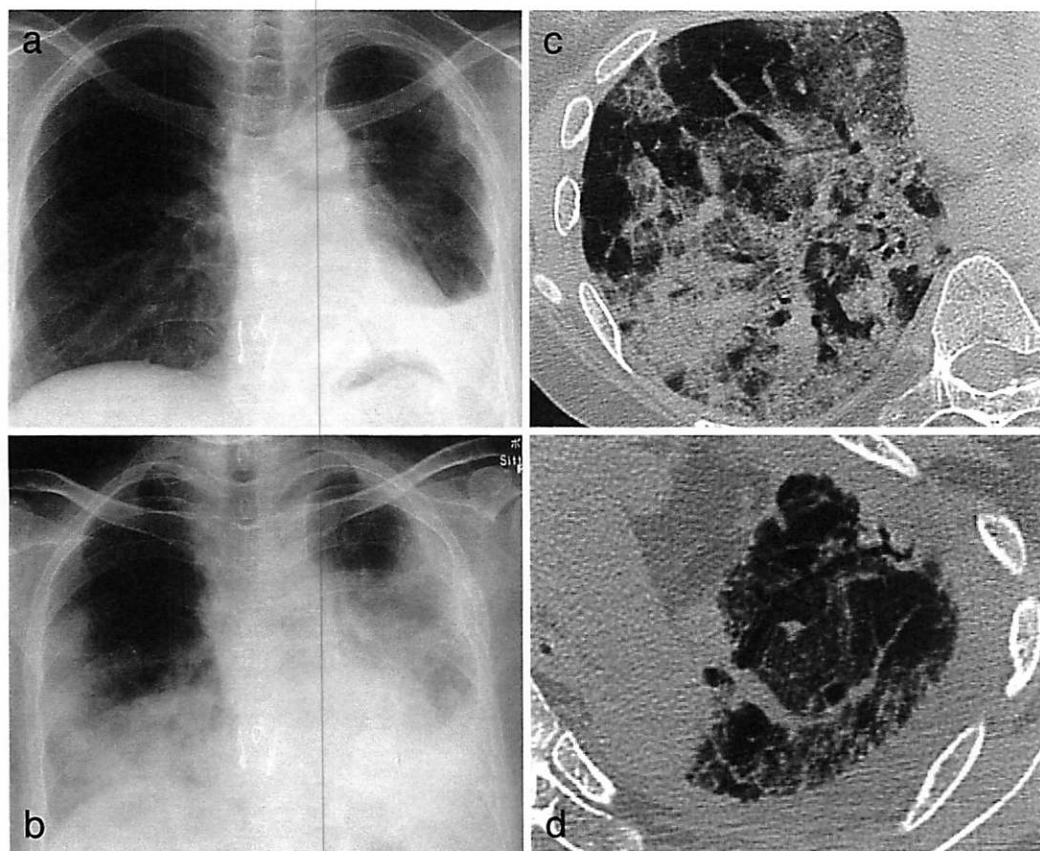


図3 入院時画像所見

a: 近医入院前, b~d: 当科入院時 (c: 右肺, d: 左肺)

コプラズマ IgM 抗体が陽性でしたが, その他の病原体感染を示唆する所見は認められませんでした. 動脈血液ガス分析では I 型の呼吸不全を認めました.

入院時の画像所見では, 胸部 X 線では両側に浸潤影を認め, 胸部 CT では両肺びまん性に非区域性の consolidation からすりガラス影を認めました (図 3).

入院後経過を図 4 に示します. O.I. (oxygen index) は人工呼吸器管理中の気道内圧を加味した肺の酸素化能の指標であり, 平均気道内圧に FiO_2 を掛けて PaO_2 で除したもので, 肺の酸素化能がわるいほど高値となります. 健康人では限りなく 0 に近い値のため, 本症例はかなりの高値であることがわかります. 入院同日に施行した気管支鏡検査では, 淡血性泡沫状の浸出液が噴き出すように流出し,

気管支洗浄液の総細胞数およびリンパ球数の増加が認められました. 心エコーでは明らかな心機能低下の進行は認められませんでした.

以上の所見などから ARDS (acute respiratory distress syndrome) と診断し, 原因としてマイコプラズマ肺炎を含む重症肺炎, およびそれが引き金になった肺の急性拒絶反応 (GVHD) を考えました.

ただちに人工呼吸管理とし, ステロイドパルス療法, sivelestat および各種抗菌薬を開始しましたが, 呼吸循環動態は急速に悪化し, 同日 PCPS (percutaneous cardio-pulmonary support) を導入, 未分画ヘパリンを開始しました. 一時悪化しましたが, その後徐々に酸素化, CRP, 胸部 X 線所見も改善傾向となりました (図 5).

改善が不十分であるため day 13 より再度ステロイドパルス療法を施行しましたが, 再度酸素化,

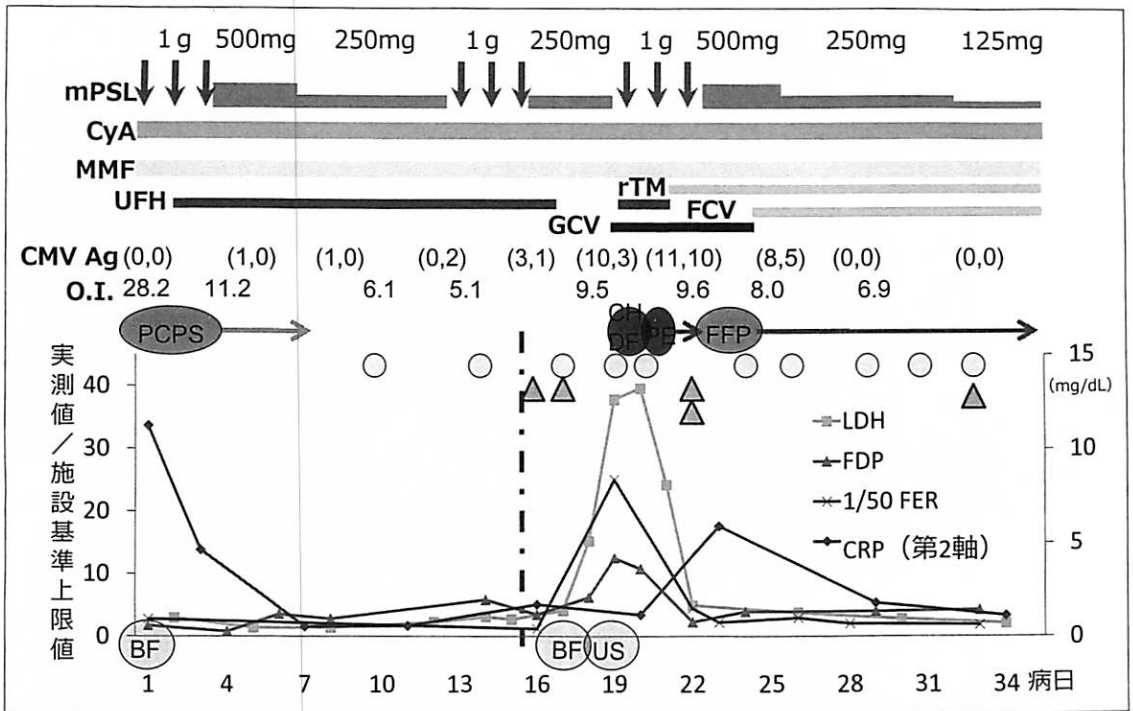


図4 入院後経過

UFH : unfractionated heparin. GCV : ganciclovir. FCV : foscarnet sodium. Ag : antigen. CHDF : continuous hemodiafiltration. PE : plasma exchange. BF : bronchoscopy. US : ultrasonography. ○ : PC 20 U. △ : RCC 2 U. その他本文中参照

胸部 X 線所見ともに悪化が認められました。気管支鏡検査では濃血清の浸出液が多量に認められ、少量の血便もみられ、出血のコントロールのためにヘパリンをいったん中止としました。

一方で day 16 より CMV 抗原の上昇とともに、LDH, FER の著しい上昇と凝固マーカーの上昇が認められました。その時点を境に、赤血球輸血、血小板輸血が増加しており、貧血および血小板減少の進行が示唆されました。無尿となり、腹部超音波検査では門脈血流シグナルが検出されず VOD(veno-occlusive disease)を示唆する所見と考えられました。

後日に判明したことですが、ADAMTS13 活性の低下やインヒビターは認められず、これらの所見から CMV 感染および抗凝固療法の中止を誘因とした TMA の合併と考え、CHDF, 血漿交換に引き続き、FFP を連日投与しました。rTM(recombinant thrombomodulin)による抗凝固療法を再開するとともに、抗ウイルス療法を開始しました。

一方、TMA の発症要因とも関連して GVHD を制御しきれていないという可能性も否定できず、特に肺の炎症および出血の制御による酸素化の改善を目的に再度ステロイドパルス療法も施行、CyA を中止することはできませんでした。TMA としては免疫抑制を解除したい一方で、GVHD 制御のためにはさらに免疫抑制を強化する必要があるというジレンマがあり、治療選択に難渋しました。

その後 CMV 抗原の減少とともに改善傾向となり、門脈血流も再開し、状態は比較的安定していました。ところが、day 35 に脳内イベントによると思われる突然の散瞳と完全房室ブロック、それに引きつづいて心肺停止となり、永眠されました。なお、抗 HLA-C 抗体が陽性でしたが、マイナーな抗原であること、血漿交換を施行しており経過も比較的良好であったことから、抗体関連型拒絶反応を制御するという目的での rituximab の投与は見送っていました。

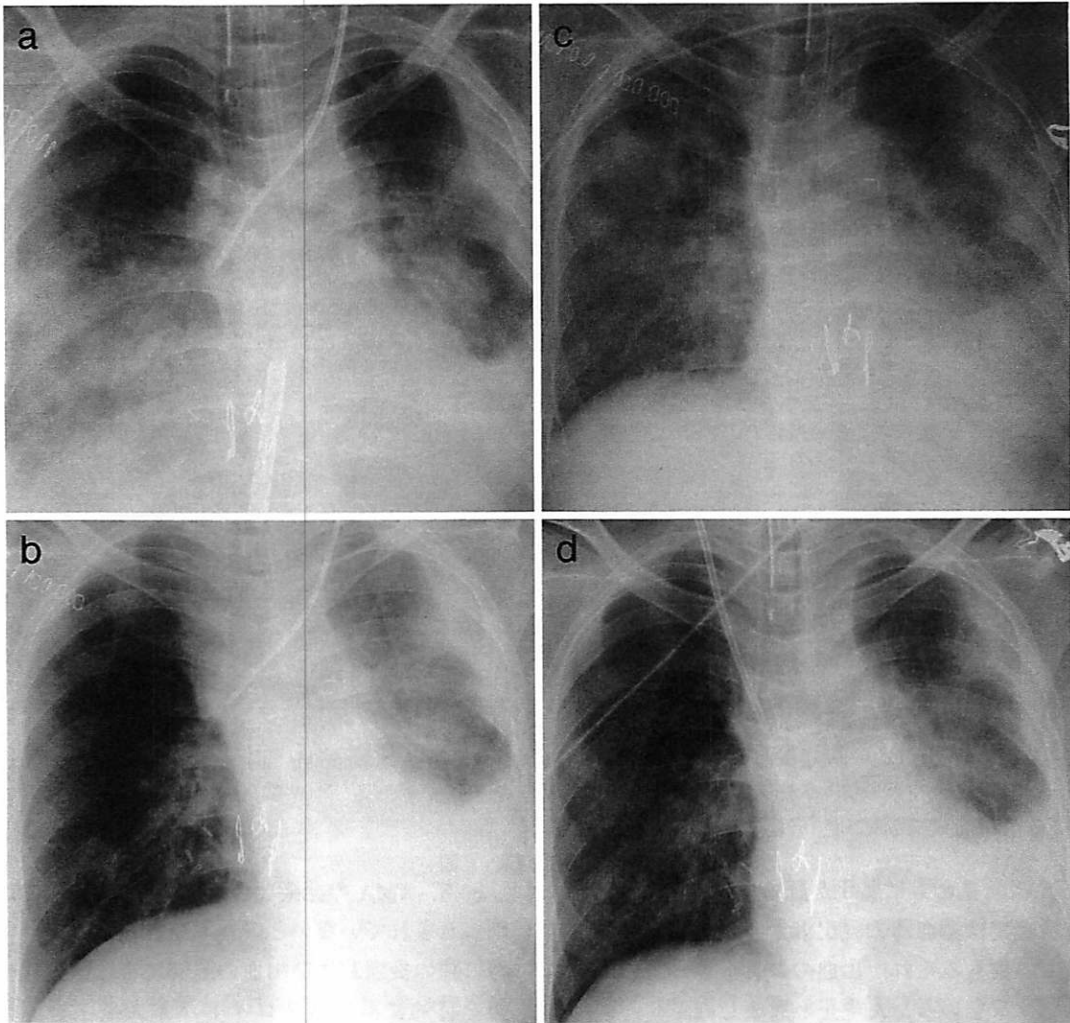


図5 入院後画像経過
a : day 3. b : day 11. c : day 19. d : day 32

剖検の肉眼的所見では、左肺は著明に萎縮、右肺は出血およびうっ血所見を認めましたが、正常部分もある程度残存していました。肺壊死を認めましたが、肝臓や腎臓に肉眼的には異常所見は認めず、現在顕微鏡所見の結果待ちとなっています。

考 察

本症例が本当にTMAであったのかということに関しては、TMA以外ではDIC(disseminated intravascular coagulation)やHPS(hemophagocytic syndrome)が鑑別にあげられます。DIC、HPSとも高サイトカイン血症により、前者では血管内での組織

因子増加による凝固亢進とそれに反応した線溶亢進、後者では組織球、マクロファージの活性化による血球貪食、DICといった病態があり、誘因や臨床兆候がオーバーラップする部分も多いと思います。

本症例では赤血球のfragmentationは目立たず、haptoglobinは未検で溶血は証明できていませんが、表2で示すように、本症例で合致する点に○をつけると、貧血および血小板減少の進行にくらべて急峻で著しいLDHの上昇を認め、それに比し凝固マーカーの上昇は目立たなかったように思われること、肝臓のVODや無尿などから、TMAが最も合致していると考えられました。

表2 本症例におけるTMA, DIC, HPSの鑑別

	TMA		DIC		HPS		
Fever					+	○	
Hemorrhage	+	○	+	○			
Anemia	+	○			+	○	
Shistocytes	++		+		-		
Reticulocyte	↑						
Direct Coombs test	-						
WBC(neutrophil)					↓		
Platelet count	↓↓	○	↓	○	↓	○	
LDH	↑↑	○			↑↑	○	
Indirect bilirubin	↑						
Haptoglobin	↓↓						
Ferritin					↑↑	○	
PT/aPTT	→		↑	○			
Fibrinogen	→	○	↓↓				
FDP/D-dimer	→~↑	○	↑↑	○			
Hemophagocytosis					+		
Organ damage	kidney	+	+	○	hepatitis	+	○

○：本症例と合致

しかし、CMV感染はこの3病態とも誘因となることが知られており、本症例ではGVHDによる高サイトカイン血症が存在し、他の2病態が合併していた可能性もあります。一つの病態に断定することは難しいのですが、いずれにしても、本症例では、臨床経過よりCMV感染との関連性が強く疑われました。

CMV感染とTMAについては、造血幹細胞移植、HIV感染症では多数の報告があり、腎移植、肝移植、また健常人でもCMV感染とTMAとの関連性を示唆する報告があります。CMV感染がTMAを引き起こす機序としては、CMVによる血管内皮細胞への直接障害¹⁻³⁾あるいは免疫反応での間接障害による内皮接着分子の発現増加、vWF(von Willebrand factor)の放出増加^{1,2,4)}、または感染内皮細胞の剝離による全身播種³⁾などが考えられています。

肺移植においては2006年のTransplantation誌⁶⁾に、肺移植257例中TMAが24例(9.3%)に発症、その24例中4例(16.7%)がCMV感染中にTMAを発症したという報告があります。全症例におけるCMV感染233例中TMAを発症したのは4例(1.7%)と少なく、統計学的解析でCMV血症、ド

ナーおよびレシピエントの血清学的状態とTMAとの有意な相関関係は認められなかったとのことです。Calcineurin inhibitorとsirolimusの併用が高リスクであり、この論文では、肺移植に関しては、CMV感染はTMAの原因としてマイナーなものとされていました。

本症例では、はじめにALLで化学療法、全身放射線照射および骨髄移植を施行されており、ベースの血管内皮細胞障害が強かったと推定されることから、肺移植のみの症例よりも、CMV感染によってTMAがより誘発されやすかったのではないかと考えられます。

結語

TMAは移植後の致死的な合併症として非常に重要です。しかし詳細な病態の解明と治療方法の確立がまだまだなされておらず、本症例では拒絶反応との合併もあり、治療に非常に難渋しました。フロアの経験のある先生方からアドバイスをいただければと思います。

文献

- 1) Ruggenenti P: Post-transplant hemolytic-uremic syndrome.

- Kidney Int 62 : 1093-1104, 2002.
- 2) Waiser J, Budde K, Rudolph B, Ortner MA, Neumayer HH : *De novo* hemolytic uremic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. Am J Kidney Dis 34 : 556-560, 1999.
 - 3) Jeejeebhoy FM, Zaltzman JS : Thrombotic microangiopathy in association with cytomegalovirus infection in a renal transplant patient : a new treatment strategy. Transplantation 65 : 1645-1648, 1998.
 - 4) Olie KH, Goodship TH, Verlaak R, Florquin S, Groothoff JW et al. : Posttransplantation cytomegalovirus induced

- recurrence of atypical hemolytic syndrome associated with a factor H mutation : successful treatment with intensive plasma exchanges and ganciclovir. Am J Kidney Dis 45 : E12-E15, 2005.
- 5) Grefte J, Grefte JM, van der Giessen M, Blom N, The TH, van Son WJ : Circulating cytomegalovirus-infected endothelial cells after renal transplantation : possible clue to pathophysiology? Transplant Proc 27(1) : 939-942, 1995.
 - 6) Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Aloush AA, Patterson GA et al. : Thrombotic microangiopathy after lung transplantation. Transplantation 81 : 57-63, 2006.

討 論

風間 それでは質問や意見などがありましたらどうぞ。

近藤 肺移植後はトラブルが起きると大変な事態に陥ることがあり、管理に苦労されたと思います。

私たちの施設でも、TMAと思われたケースが脳死肺移植で1例ありました。今回の発表では触れられていなかったと思いますが、TMAの特徴の一つに血液中の破碎赤血球があります。この症例ではそれはみられなかったのでしょうか。

古川 本症例では赤血球の fragmentation は目立たず、haptoglobin は未検で、溶血性貧血について証明はできていません。

近藤 ビリルビン値は上昇したのでしょうか。

古川 上昇しました。ですが、VODで肝機能障害による高ビリルビン血症もきたしており、明らかに間接ビリルビン優位で貧血と連動しているというわけではありませんでした。

風間 ありがとうございます。

発言者

風間 順一郎(新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部)(司会)

近藤 丘(東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野)

古川 俊貴(新潟大学 医歯学総合研究科総合地域医療学講座, 同 医歯学総合病院第二内科)