

●症 例

重症熱性血小板減少症候群に続発した侵襲性肺アスペルギルス症の1剖検例

藤田 良佑 味志 裕介 西山 聖也
熊部 智章 山口 哲朗

要旨：重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) は、マダニが媒介するSFTSウイルス (SFTSV) による感染症である。SFTS治療中に多発陰影が出現し真菌学のおよび血清学的に侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) と診断したが救命できなかった1剖検例を報告する。SFTSV感染および高用量ステロイド治療による高度免疫不全を背景としてIPAが発症したと推察する。

キーワード：重症熱性血小板減少症候群, 免疫不全, 侵襲性肺アスペルギルス症

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), Immunodeficiency,
Invasive pulmonary aspergillosis (IPA)

緒 言

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) は、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されるSFTSウイルス (SFTSV) によるダニ媒介性感染症である。2011年に中国で初めて報告¹⁾され、わが国では2013年1月に初発例が報告²⁾されて以来、全国で360例を超える報告があり、その死亡率は20~30%と非常に高い。今回、我々はSFTSV感染による免疫不全を背景として発症した侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) の1剖検例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：慢性蕁麻疹。

生活歴：喫煙 20本/日×40年。ペット飼育歴なし。

現病歴：20XX年5月中旬に自宅裏山へ入山し、5月下旬 (発症1日目, day 1) より37.5℃の発熱および下痢のため近医に入院した。ウイルス感染症と診断され補液のみ開始されたが、消化器症状、血球減少、肝機能障害の増

悪や両肺のすりガラス陰影を指摘され、集学的治療のため発熱より4日後 (day 5) に当院へ転院となった。

入院時現症：Japan Coma Scale (JCS) I-2, 身長158cm, 体重52.0kg, 体温38.9℃, 血圧123/68mmHg, 脈拍99回/min・整, SpO₂ 95% (O₂ 5L/min), 呼吸数24回/min, 聴診ではcracklesなし, 表在リンパ節は触知せず。腸蠕動音の亢進あり。体幹, 四肢に明らかなダニ刺咬痕なし。

入院時検査所見 (表1)：白血球3,230/μL, 血小板8.2×10⁴/μLと2系統の血球減少がみられ, CRP 2.46mg/dLと軽度上昇していた。また, 肝腎機能障害を認めた。

入院時画像所見：胸部CTにおいて両肺末梢にすりガラス陰影がみられた (図1a)。有意な縦隔リンパ節腫大は認めなかったが, 左鼠径リンパ節の軽度腫大が認められた。

入院後経過 (図2)：SFTSを疑い入院時より個室隔離とした。入院時より非定型肺炎や他のダニ媒介性感染症も勘案しミノサイクリン (minocycline : MINO) 100mg/日の投与を開始した。また, 骨髓穿刺は行わなかったがLDHおよびフェリチン高値のため血球貪食症候群と臨床診断しメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 500mg/日によるパルス療法を開始した。第4病日に血清検体を用いたRT-PCR法によりSFTSと確定診断した。第5病日に血小板の回復を確認した。しかし同日にCRPの再上昇を認めその後も増悪した。第11病日に胸部CTで陰影の増悪 (図1b) を認め, 喀痰を採取し抗菌薬の変更とともに肺真菌症を想定しイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 200mg/日を開始した。β-D-グルカンの上昇と画像所見より肺真菌症を疑い第13病日よりITCZをリポ

連絡先：藤田 良佑

〒882-0835 宮崎県延岡市新小路2-1-10

宮崎県立延岡病院内科

(E-mail: ryosukefujita99@gmail.com)

(Received 20 Nov 2018/Accepted 5 Feb 2019)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	3,230 / μ L	TP	6.5 g/dL	pH	5.0
Neutro	83.9 %	Alb	3.6 g/dL	Protein	3+
Lympho	12.4 %	BUN	60.2 mg/dL	Blood	3+
Eosino	0 %	Cre	2.37 mg/dL	Glucose	-
Mono	3.7 %	Glu	112 mg/dL		
Hb	16.9 g/dL	AST	299 U/L	Arterial blood gas	
Plt	8.2×10^4 / μ L	ALT	111 U/L	(simple mask 5L/min)	
		LDH	963 U/L	pH	7.34
Serology		ALP	218 U/L	PaO ₂	82.4 Torr
CRP	2.46 mg/dL	γ -GTP	44 U/L	PaCO ₂	18.4 Torr
Procalcitonin	0.74 ng/mL	CK	5,233 U/L	HCO ₃ ⁻	9.9 mmol/L
Coagulation		Ferritin	8,853 ng/mL	Lactate	1.1 mmol/L
PT-INR	0.94	Na	131 mmol/L	Anion gap	10 mmol/L
APTT	44 sec	K	5.2 mmol/L		
D-dimer	8.8 μ g/mL	Cl	100 mmol/L		

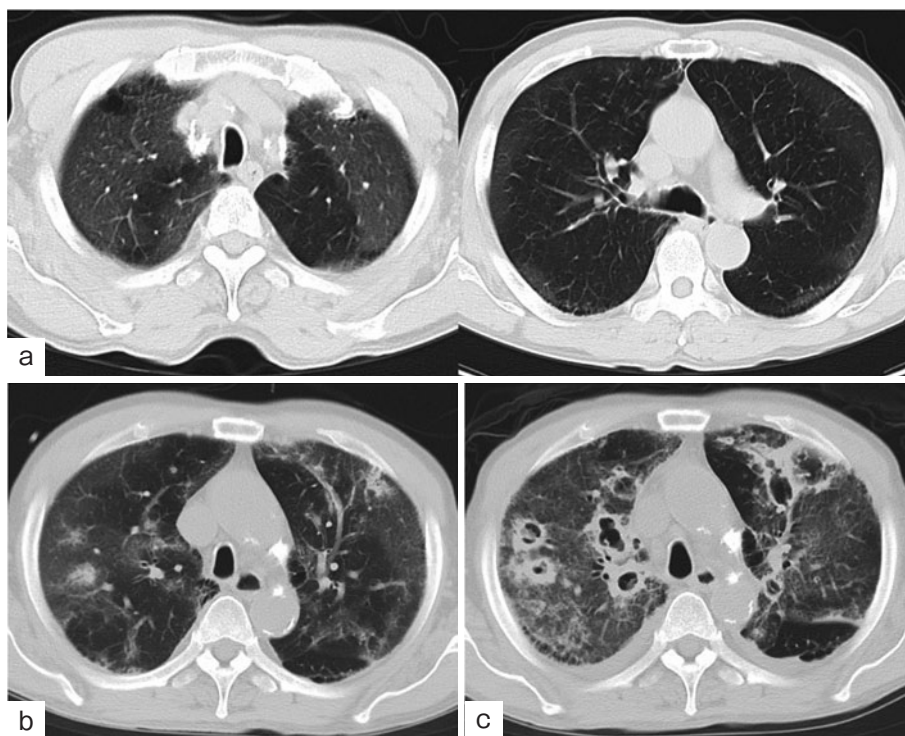


図1 胸部CT画像。(a)入院時に両肺野末梢優位にすりガラス陰影を認めた。(b)第11病日に多発結節影が出現し、(c)第21病日には多発空洞性病変となった。

ソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) 2.5mg/kg/日に変更した。後日、喀痰培養より *Aspergillus* 属菌が推定され血清アスペルギルス抗原価の上昇と併せてIPAと確定診断した。第21病日に画像所見の増悪 (図1c) と PaO₂/FiO₂ (P/F比) 59と呼吸不全が進行したため気管挿管を行い、人工呼吸管理を開始した。同時にL-AMBに加えてカスポファンギン (caspofun-

gin : CPFPG) 50mg/日を併用し、その後腎機能を考慮してポリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 600mg/日へ変更した。全身管理を継続したが多臓器不全が進行し第33病日に死亡した。

主な病理解剖所見 (図3) : 肺 ; 右肺920g, 左肺700gと両肺で重量が増加していた。剖面では両肺に多発結節や空洞性病変を認めた (図3a)。弱拡大像では放射状に

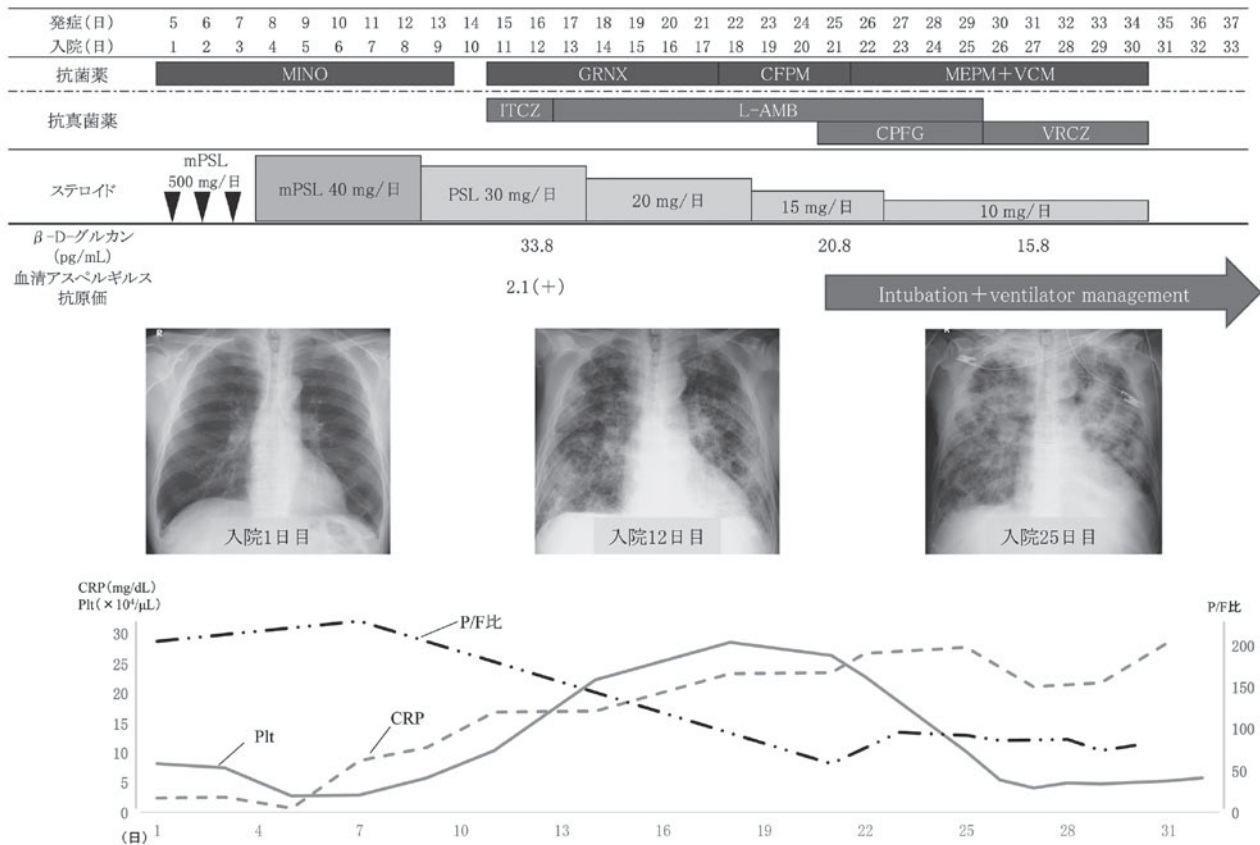


図2 臨床経過. 入院時より抗菌薬を投与, およびウイルス性血球貪食症候群と臨床診断しステロイドパルス療法を開始した. 第5病日よりCRPが再上昇した. 第21病日に呼吸状態が悪化し気管挿管を行い, 人工呼吸管理を開始した.

MINO : minocycline, GRNX : garenoxacin, CFPM : cefepime, MEPM : meropenem, VCM : vancomycin, ITCZ : itraconazole, L-AMB : liposomal amphotericin B, CPFG : caspofungin, VRCZ : voriconazole, mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone.

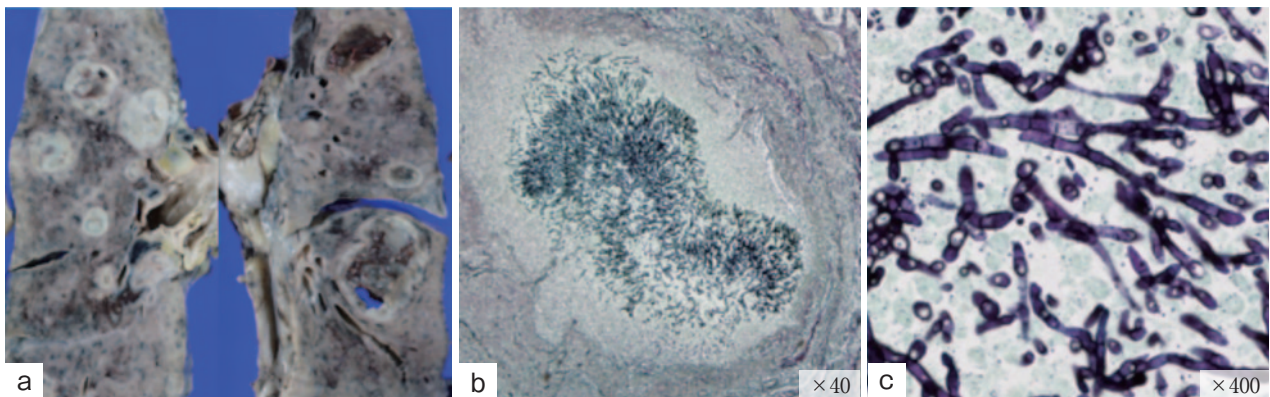


図3 病理解剖所見. (a) 両肺に多発結節や一部空洞性病変を認めた. (b) Grocott染色の弱拡大像では放射状に拡がり, (c) 強拡大像で隔壁を有しY字型に分岐する樹枝状の菌糸を確認した.

拡大する糸状菌の菌塊を認め, 強拡大像では幅が一定で隔壁を有しY字型に分岐する菌糸を認めた (Grocott染色: 図3b, c).

考 察

SFTSの主な感染経路は, 種々のマダニによる咬傷であるが, 約6割で刺し口が確認できず³⁾, 感染患者の血

液・体液との接触感染⁴⁾や哺乳動物を介した感染例の報告⁵⁾もある。SFTSの臨床的特徴として、38°C以上の発熱、下痢などの消化器症状や意識障害などがみられ、血液検査ではウイルスが細胞膜破壊をもたらさないためCRPは陰性ないし軽度上昇にとどまり⁶⁾、血小板や白血球減少、肝腎機能障害を認める。これまでSFTSに対する特異的治療はなく対症療法が中心であった。ウイルス性血球貪食症候群に対するステロイド投与の効果も期待される⁷⁾が、一方でSFTSVに対する免疫応答を抑制しウイルス感染を遷延させる可能性も示唆される⁸⁾。現在、抗SFTSV治療として新型インフルエンザ薬であるファビピラビル (favipiravir) の効果が期待されている⁹⁾。

Dengらは、SFTSにおいて画像検査を施行した98例のうち33.6%で肺野異常所見がみられ、限局性斑状陰影(21.4%)やすりガラス陰影(12.2%)を認めたが、喀痰培養は全例陰性であったと報告している¹⁰⁾。自験例では、両肺末梢優位のすりガラス陰影および呼吸不全を呈していたが、肺野異常陰影を伴う既往はなくSFTSVによるウイルス性肺炎と推定した。発症から2週間以上経過した時点での剖検となったためSFTSの特徴である壊死性リンパ節炎は認められず、剖検肺におけるSFTSV抗原の検索は行われなかった。SFTSにおける胸部異常陰影は、SFTSV感染に起因するものか細菌または真菌感染に起因するものかは、感染初期の気管支洗浄液によるPCR検査や培養検査が参考になると考えられるが、感染対策や血小板減少による出血合併症を勘案すると全例に気管支洗浄を行うことは困難である。なお、気管支内視鏡検査のようにエアロゾル発生が懸念される際はフェイスシールドに加えてN95マスク着用が必要と考えられている⁸⁾。

SFTSでは、血中ウイルス力価の高い臓器障害期に死亡する例が多いが、自験例と同様に肺アスペルギルス症やムーコル症といった深在性真菌感染症の二次感染により死亡した報告がある¹¹⁾。Liuらによると、SFTS 69例のリンパ球サブセット解析において死亡例は生存例に比して、発症早期にCD3⁺CD4⁺やCD3⁺CD8⁺といったT細胞系の有意な減少があると報告している¹²⁾。以上よりSFTSVの感染自体がT細胞系を高度に抑制し、さらにステロイドパルス療法によりCD4⁺ヘルパーT細胞が低下する¹³⁾ことにより、細胞性免疫不全を深刻化している可能性が示唆される。そして、この細胞性免疫不全の間に細菌や真菌等による二次感染が成立すると考える。自験例においてSFTSV感染および高用量ステロイド療法が高度の免疫不全を惹起し、環境中の*Aspergillus*属菌による感染を成立させIPAが発症したと考える。IPAのリスク因子として、造血幹細胞移植、3週間以上のステロイド薬投与や細胞性免疫抑制剤の使用などが知られているが、SFTSもリスク因子として重要であると考えられる。

IPAでは一般に喀痰培養検査の陽性率はきわめて低いとされているため、ほとんどがCRP陰性ないし軽度上昇にとどまるSFTS症例では経過中の胸部画像所見に加えてCRPの上昇がIPAを含めた二次感染の早期診断に有用であると思われる。IPAにおいてβ-D-グルカンや血清アスペルギルス抗原検査の感度は高くなく、胸部CTにおいて発症早期のhalo signが出現しているうちに治療を開始することで予後の改善が得られることが知られている¹⁴⁾ため、リスク因子や臨床症状、胸部画像所見を勘案し積極的にIPAを疑い、早期に治療介入することが重要である。自験例では発症9日目にCRPの再上昇、呼吸状態の悪化を認めており、すでに真菌感染が成立していた可能性がある。SFTSに続発した真菌感染の2剖検例の報告¹¹⁾においても、それぞれ発症9日目、12日目に胸部異常陰影や呼吸不全を呈している。SFTSにおいて発症してから10日目以前に真菌感染が発症する可能性が示唆されるため、早期からの胸部画像撮影や血清学的真菌検査の施行は、真菌感染症の早期診断や治療介入するうえで非常に重要である。

今回、我々はSFTSV感染に続発したIPAの1剖検例を経験した。SFTSでは高度の免疫不全が想定されるため、HEPAフィルター付き空気清浄機やクリーンパーティションの設置等といった環境感染対策や早期の二次感染対策を講じるとともに、具体的な対策についてはさらなる知見や症例の蓄積が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Yu XJ, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011; 364: 1523-32.
- 2) 西條政幸, 他. 国内で初めて診断された重症熱性血小板減少症候群患者. *IASR* 2013; 34: 40-1. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/sfts-iasrd/3142-pr3963.html> (accessed on January 23, 2019)
- 3) 国立感染症研究所. 国内の発生動向調査よりみられるSFTSの疫学情報. *IASR* 2016; 37: 41-2. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2342-related-articles/related-articles-433/6309-dj4331.html> (accessed on August 19, 2018)
- 4) Gai Z, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 249-52.
- 5) 西條政幸, 他. 飼い犬から重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスに感染し、SFTSを発症した患

- 者例. 第92回日本感染症学会学術講演会抄録(II). 感染症誌 2018; 92: 727.
- 6) Xu X, et al. Analysis of clinical features and early warning indicators of death from severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* 2018; 73: 43-8.
 - 7) Nakamura S, et al. Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Chemother* 2018; 24: 389-92.
 - 8) 安川正貴. 重症熱性血小板減少症候群の診断と治療. *日化療会誌* 2017; 65: 558-63.
 - 9) Tani H, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 2016; 1: e00061-15.
 - 10) Deng B, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus infection in Northeast China. *PLoS One* 2013; 8: e80802.
 - 11) Hiraki T, et al. Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int* 2014; 64: 569-75.
 - 12) Liu J, et al. Dynamic changes of laboratory parameters and peripheral blood lymphocyte subsets in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *Int J Infect Dis* 2017; 58: 45-51.
 - 13) Olnes MJ, et al. Effects of systemically administered hydrocortisone on the human immunome. *Sci Rep* 2016; 6: 23002.
 - 14) Greene RE, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-9.

Abstract

An autopsied case of invasive pulmonary aspergillosis secondary to the severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection

Ryosuke Fujita, Yusuke Ajishi, Seiya Nishiyama,
Tomoaki Kumabe and Tetsuro Yamaguchi

Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is a tick-borne infectious disease caused by the SFTS virus. We recently encountered a patient with invasive pulmonary aspergillosis (IPA) secondary to SFTS virus infection. The patient, who had fever, leukopenia, and thrombocytopenia, was referred to our hospital for treatment. On admission, blood tests indicated a diagnosis of SFTS. Multiple pulmonary shadows appeared on an X-ray image during hospitalization but there was no response to antibacterial drugs. *Aspergillus* spp. was detected in the sputum. He died of sepsis and disseminated intravascular coagulation. We considered that IPA had probably developed because of severe immunodeficiency caused by the SFTS virus infection and high-dose steroid therapy.