

近年問題になっている新興・再興感染症・ One Healthとしての感染症

免疫不全患者の感染症

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター
感染症内科医長

ふじ た たか ひろ
藤 田 崇 宏

【はじめに】

高齢化と医療の進歩にともない免疫不全状態の患者を診療する機会は増えている。免疫不全患者の感染症の考え方についてCOVID-19との関連も含めて主として臨床的な側面から解説する。

【免疫不全患者の感染症診療の原則】

感染症診療の原則は「背景」（どのような患者に）、「臓器」（どこに）、「微生物」（なにが感染しているか）の三点に集約される。免疫不全は、この原則のうち背景をなすものであるが、背景によって変わるのは主として臓器と微生物の組み合わせである。

一般的な感染症の予後の悪化も免疫不全の特徴ではあるが、定量化して予測することは困難である。免疫不全患者は薬剤耐性菌問題の影響を受けやすく、いたずらに広域な抗菌薬を長期に投与するのは避けるべきである。背景のリスク因子に特異的な病原体による感染症を適切に診断することがより患者の利益になる。そのため患者の免疫不全の状態を後述のパターンに沿って適切に把握することがまず重要である。

【免疫不全をきたす状況】

免疫不全をきたす状況は疾患によるものと医療行為によるものに分けられる。代表的なものを表に挙げる（表1）。悪性腫瘍やリウマチ膠原病はそれ自体で免疫不全をきたすが、治療による免疫不全をきたすという循環を形成している。もっとも罹患人口が多く身近な免疫不全は糖尿病である。

表1 免疫不全をきたす状況

疾患	医療行為
原発性免疫不全	悪性腫瘍の治療
後天性免疫不全 (HIV感染)	リウマチ・膠原病の治療
血液腫瘍	固形臓器移植
固形腫瘍	骨髄移植
リウマチ・膠原病	
糖尿病	
慢性腎不全	
肝不全	

【免疫不全の分類】

感染症の観点から免疫不全を理解するには免疫の構成要素を分類し、個々の患者に応じてどの要素にどの程度の障害が生じているのかを見積もることによって、起きやすい感染症の臓器と微生物の組み合わせにアプローチするのが有用である。免疫不全の患者の感染症を考える上での免疫の構成要素は、バリア、好中球、細胞性免疫、液性免疫の4つである。それぞれの免疫の要素の障害と問題になりやすい微生物のパターンを表に示した（表2）。実際の免疫不全はこれらの要因が複合したものであるが、感染症の診断と治療の観点からはこの4つの分類が用いられる。

表2 免疫不全の種類と微生物

	好中球減少	細胞性免疫不全	液性免疫不全	バリアの破綻
細菌	コアグラゼ陰性ブドウ球菌 黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA) レンサ球菌 腸内細菌科細菌 緑膿菌	リステリア サルモネラ ノカルジア 結核 非結核性抗酸菌 レジオネラ	肺炎球菌 髄膜炎菌 インフルエンザ桿菌	コアグラゼ陰性ブドウ球菌 黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA) 腸内細菌科細菌
真菌	カンジダ アスペルギルス	カンジダ クリプトコッカス ニューモシスチス アスペルギルス		カンジダ
ウイルス	単純ヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス インフルエンザウイルス RSウイルス EBウイルス		

【好中球減少】

好中球減少はほとんどが悪性腫瘍に対する薬物療法にともなって医原性に生じる。重症感染症のリスクは好中球減少の程度と持続期間の積に比例する。固形腫瘍より血液腫瘍で圧倒的にリスクが高い。発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia : FN) は好中球が $500/\mu\text{l}$ を下回りかつ発熱を呈している状態と定義され、内科的な緊急事態の一つに数えられる。FNは症候群であり、覚知すれば感染が起きている臓器を特定する必要があるが、現実には半数以上はフォーカス不明である¹。判明する場合は呼吸器感染、血流感染が多い。緑膿菌をカバーした抗菌薬が適応となるが、好中球減少の程度が軽い固形腫瘍の場合はキノロン系を中心とした内服抗菌薬による外来治療も試みられる。好中球減少の時期が1週

間を超えてくるとカンジダ、アスペルギルスなどの真菌症のリスクが上がるが、基本的に血液腫瘍の化学療法での問題であり、固形腫瘍ではほとんど考慮する必要がない。

【細胞性免疫不全】

細胞性免疫不全はリンパ球によるダメージを主体としており、代表的な原因はステロイドや免疫抑制剤の使用、進行したHIV感染症によるいわゆる後天性免疫不全症候群（AIDS）である。表2にある通りこの領域の免疫不全では一般的な細菌以外のウイルスや真菌が問題になることが多く、診断、治療ともに困難なことが多い。Pneumocystis jirovecii（かつてのPneumocystis carinii 以下ニューモシスチス）、結核菌、サイトメガロウイルスなど肺炎を起こす微生物が主体となる。一般的な細菌培養では検出ができず、最初から対象となる微生物を想定して血清マーカーや画像所見を総合的に評価した上での判断が求められる。ニューモシスチス肺炎の血清マーカーとしてβDグルカンが頻用されるが、非HIV患者では感度は85～97%、特異度は73～83%と報告されている^{2,3}。ニューモシスチスのPCR検査は保険適用がないため直接的な病原体診断は困難なことが多い。

近年悪性腫瘍の治療では分子標的薬の開発と適応が急速に拡大している。従来の殺細胞性の化学療法と異なり、正常の細胞にも存在する特定の分子の経路を阻害することでがん細胞の増殖を抑制する薬剤である。感染症のリスク上昇の程度は明確ではないが、薬剤そのものによる特定の感染症のリスク上昇は認められないものが多いが、薬剤そのものによる肺炎などの免疫に関連した事象も多く、初発症状が感染症と区別がつけづらい点で重要である。また免疫に関連した有害事象が生じた場合にはステロイドや免疫抑制剤が使用されることになり、細胞性免疫不全による感染症が生じる可能性がある⁴。一部の薬剤による日和見感染症としてニューモシスチス、真菌等に加えてHBVの再活性化が報告されている⁵。

【液性免疫不全】

液性免疫不全は主として脾臓摘出や補体欠損などで起こる免疫不全であり、脾機能低下や免疫グロブリンの減少や機能低下がその主たるメカニズムである。肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ桿菌といった莢膜を有する細菌による突然発症の重症感染症（脾臓摘出後敗血症）をきたすことが知られている。これらの感染症を予防するために脾臓摘出後の患者では肺炎球菌、インフルエンザ桿菌に対するワクチン接種が勧められている。共通する病像として急な発熱とショック、進行すると紫斑様の皮疹が見られる。発症すると数日で死にいたるほど経過が速いことが知られており、脾臓摘出や脾機能低下がある患

者が発熱で受診した場合にはバイタルサインの確認が必須である。脾臓摘出の場合は摘出後2～3年のリスクが高いことが知られており、本人が医療機関受診時に申告できるよう患者教育を行い、証明書の類を常時携帯させておくなどの早期発見につなげられる措置を講じておくのが望ましい。

【バリア破綻】

皮膚、粘膜は本来の人体の免疫の最前線で物理的なバリアとして機能している。これらのバリアの破綻は免疫不全の要素をなしている。カテーテルなどの経皮的な人工物の挿入や、固形腫瘍の進展による臓器の閉塞、穿孔、穿通といった解剖学的な異常もバリア破綻としての免疫低下状態と考えられる。また糖尿病患者における末梢血管障害にともなう下肢虚血からの皮膚障害や潰瘍形成もバリア破綻の一類型である。血管内カテーテルや尿道カテーテルなど抜去可能な人工物が不要になった際に速やかに抜去するのも予防的介入として必須であるといえる。

バリア破綻に伴う感染症は破綻部位に常在している微生物の関与する感染症が主体となる。ゆえに経皮的に血管内に挿入されたカテーテルの感染症では、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌などの表皮に定着する菌が、腸管の穿孔・穿通等による感染症では腸管内のグラム陰性桿菌や嫌気性菌が原因になる。また皮膚粘膜上に形成された潰瘍病変では時に環境由来のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（主に緑膿菌）が検出され感染の原因菌と判断されることもある。

【免疫不全患者における感染症予防】

あらかじめ高リスクと判明している免疫不全患者においては予防的介入を行う。感染症の予防において最も効果が高いのはワクチンであり、適応であれば積極的に行うべきであるが、免疫不全患者においては生ワクチンは禁忌である。また免疫不全状態では接種可能な不活化ワクチンであっても高い効果が健常者と比較して得られにくいことも多い。インフルエンザウイルス、SARS-COV-2は同居家族にも積極的に接種を行い、Cocoon（繭）効果（周囲に免疫者が存在することで免疫のない者が感染から守られる効果）を期待することも有用である。

薬物投与による感染症予防では細胞性免疫不全患者に対するST合剤の投与によるニューモシスチス肺炎の予防が代表的である。主にステロイド投与者で頻用されることが多いが、ステロイド投与量と予防投与の閾値は明確ではない。プレドニゾロン換算で20mg/日を4週間以上または10mg/日で累計700mgなど複数の目安が提唱されている。外来診療のレベルでも満たしうる投与量でも十分にニューモシスチス肺炎のリスクは上昇するため、ステロイド投与時には注意したい。

【免疫不全とCOVID-19】

COVID-19においても免疫不全は予後不良因子である。パンデミック当初がん患者が感染した場合の死亡率は7倍と報告された⁶。軽症化したとされるオミクロン株感染においても死亡率9.8%とする報告もある⁷。以降も同様の傾向と考えられる。また血液腫瘍患者においてはワクチンの効果も得られないことが知られており、複数回の接種でも抗体の獲得率が低い。ただし複数回繰り返すことにより獲得率は改善されることが示唆されており⁸、積極的に接種を推奨すべきである。

血液腫瘍患者では重症化リスク、死亡リスクの高さに加えて、慢性感染、持続感染が問題になっている。これはリツキシマブなどのBリンパ球をターゲットとしたモノクローナル抗体による治療を受けた患者が感染した際に一時的に治療に反応が見られて徴候が改善したにも関わらず、数週間～数か月以内に複数回の症状の再燃、有意な量のウイルスを検出するものである⁹。また一部の患者では有意な量のウイルスの排泄が持続的に止まらず、院内感染管理上でどのように扱うべきが問題になることもある。現時点ではこの病態に対しては複数の抗ウイルス薬の併用などが試みられているが決定打といえる治療はなく、手探りの状態が続いているのが現状である。

【まとめ】

免疫不全患者の感染症について臨床的な側面から概説した。免疫不全状態にはパターンが存在し、それによって問題が起きやすい臓器と起こしやすい微生物の組み合わせが変わってくる。免疫不全はこの背景として、臓器微生物の組み合わせに影響を及ぼしている。免疫不全のパターンから想定される微生物を具体的に想起することが診断に際して重要である。またリスクに応じた予防的介入を行う必要がある。現時点で最も効果的な介入はワクチン接種である。

【参考文献】

1. Neshler L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2013 Aug 23;42(1):5-13.
2. Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL.

Diagnosis of pneumocystis pneumonia using serum (1-3)- β -D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis*. 2015 Dec;7(12):2214-25.

3. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic Accuracy of Serum 1,3- β -d-Glucan for Pneumocystis jiroveci Pneumonia, Invasive Candidiasis, and Invasive Aspergillosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol*. 2012 Jan 1;50(1):7-15.
4. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):844-62.
5. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J. Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Feb 19;8:2049936121989548.
6. Valvi N, Patel H, Bakoyannis G, Haggstrom DA, Mohanty S, Dixon BE. COVID-19 Diagnosis and Risk of Death Among Adults With Cancer in Indiana: Retrospective Cohort Study. *JMIR Cancer*. 2022 Oct 6;8(4):e35310.
7. Ullrich F, Hanoun C, Turki AT, Liebrechts T, Breuckmann K, Alashkar F, et al. Early report on the severity of COVID-19 in hematologic patients infected with the SARS-CoV2 omicron variant. *Eur J Haematol*. 2022 Oct;109(4):364-72.
8. Ehmsen S, Asmussen A, Jeppesen SS, Nilsson AC, Kragh A, Frederiksen H, et al. Increased antibody titers and reduced seronegativity following fourth mRNA COVID-19 vaccination in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2022 Aug;40(8):800-1.
9. Lee CY, Shah MK, Hoyos D, Solovyov A, Douglas M, Taur Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov*. 2022 Jan 24;12(1):62-73.