

免疫不全と感染症

どの種類かの特定から始めよう

「免疫不全=抗菌薬」で本当にいいの?

■ 今回は免疫不全の総論です。

研修医の先生方お二人に質問ですが、最近経験した症例で「この患者さんは、免疫不全だな」と思った症例を、思いつくだけ挙げてもらえますか?

研修医A 「アトピー性皮膚炎」「人工透析患者」「ステロイドによる細胞性免疫 障害」です。

研修医B 「アトピー性皮膚炎」「ニューモシスチス肺炎」「ステロイド投与中に 発症したニューモシスチス肺炎」です。

先生方お二人ともステロイドの症例と、アトピー性皮膚炎の症例を挙げていますね。ちなみにアトピー性皮膚炎は免疫不全だと思いますか?

研修医B そうだと思います。例えば私が救急外来で診療をしていたとき、「腰がいきなり痛くなった」という主訴で若年の患者さんが受診され、その患者さんは結果的に…。

岡 アトピー性皮膚炎による化膿性椎体炎だったのでしょうか?

研修医Bはい。

岡 確かに、それは免疫不全の症状ですね。ただ、免疫不全の原因は、ステロイドを全身投与されている患者さんと同じでしょうか?

研修医B 違うと思います。

岡

そうです、違いますよね。A 先生は人工透析患者さんも挙げてくれ ましたが、その患者さんの現病歴はなんでしたか?

研修医A 慢性腎臓病のある糖尿病の患者さんでした。

糖尿病の患者さんですよね。そうしたら、慢性腎臓病や糖尿病の患者 さんには身体的にどんな免疫不全があるか考えるようにしましょう。 このように、免疫不全といっても、それぞれ原因が違うんです。僕 が今回伝えたいのは、そこなんです。なぜかというと、「免疫不全」 という診断の段階で思考停止してしまっている人が多いからです。例 えば「この患者さんは免疫不全があるから、抗菌薬を何か投与しない とだめだ」とか、「免疫不全だからスペクトラムが広いカルバペネム を投与しよう $| [\beta_{-D} \circ \mathcal{I}] \rangle$ がルカン(値測定)を行おう $| [\mathcal{I}] \rangle$ がロア ンチゲネミアを測ろう」などと「免疫不全だから抗菌薬が必要」とい うことだけを考えていると、思考停止に陥ります。ですので、基本的 にどのような免疫不全かを診断する必要があります。免疫不全は種類 によって、原因となる微生物も、その後の感染症の様相も違うという

免疫不全は4種類!

まずは、免疫不全の種類を理解しておく必要があります。それでは、 岡 免疫不全にはどのような種類があるでしょうか?

研修医A アトピー性皮膚炎でのバリア機能の崩壊があると思います。

ことを、まずは頭に入れておきましょう。

そうです。1つはバリアの障害ですね。さらに、生体機能の破綻も加 田田 えて「バリア生体機能の異常」とよばれています。A 先生, もう1 つどうでしょうか?

研修医A 「好中球減少」によるものでしょうか?

岡 そうです。好中球の質や量が低下することによって、好中球が機能し なくなることもあります。B 先生はどうでしょうか?

研修医B 「液性免疫障害」があると思います。

正解です。それでは液性免疫障害とは、具体的になんでしょうか? 岡

研修医B 低ガンマグロブリン血症や脾臓摘出(脾摘)後の患者さんなど. 抗体

の機能や産生が低下する状態のことです。

そのとおりです。免疫不全の種類としてもう1つありますが、B 先生 岡 わかりますか?

研修医B ステロイドなどによる「細胞性免疫障害」でしょうか?

正解です。いま挙げていただいたように、免疫不全は、この4種類に 岡 分類されます (図 1)。

バリア生体機能の異常

その部位の常在菌による感染症

好中球減少

一般的な細菌による感染症

液性免疫障害

脾臓摘出(脾摘)後、低ガンマ グロブリン血症、慢性 GVHD. 多発性骨髄腫など抗体の機能, 産牛が低下する状態

細胞性免疫障害

ステロイド、免疫抑制剤、HIV. T細胞リンパ腫などが原因で生 じる

図1 4種類の免疫不全

GVHD:移植片対宿主病、HIV:ヒト免疫不全ウイルス

キーワードは「常在菌」~バリア生体機能の異常

A 先生はバリア障害の例として、アトピー性皮膚炎を挙げてくれま したね。実際に経験もされたようですが、その際の原因菌はなんでし たか?

研修医A MSSA(メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)でした。

田 黄色ブドウ球菌ですね。バリア障害の場合 原因菌はおそらく MSSA や MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) であると予想はつきます。 なぜなら、皮膚のバリアが破れて、そこから皮膚の常在菌や定着菌が 入るからです。透析の患者さんも考え方は同じで、シャントから菌が 入っていきます。このようなバリア障害が原因の免疫不全の患者さん は、それだけではニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスに罹 患しないんです。したがって、 β -D グルカンやサイトメガロアンチゲ ネミアなどを測っても仕方がありません。皮膚バリア障害の場合は. 血液培養をとって、抗 MRSA 薬を開始するんです。

こういうバリア障害に加えて、生体機能の異常というのもあります。 例えば誤嚥性肺炎の場合、原因菌はなんでしょうか?

口腔内の常在菌や定着菌だと思います。 研修医B

そう。先ほども出ましたがキーワードは「常在菌」ですね。口腔内の 岡 雑菌が原因となり、肺炎になるのです。そのほかにも、例えば尿路や **胆道にがんができたとします。尿路や胆道・胆管にある液体は、がん** がなければ本来はどうなっていきますか?

流れていきます。 研修医A

そうです。では、もしそこに結石やがんができたら、どうなりますか? 田

研修医B 流れなくなります。

そう、流れなくなりますよね。そうなると、生理的な機能が果たせな 田 くなって、堆積しているところに菌が繁殖します。そのような場所に 繁殖する菌はなんでしょうか?

大腸菌などでしょうか? 研修医B

そうです。もともと消化管または尿路にいる菌が繁殖するのです。つ 岡 まり、バリア生体機能の異常がある患者さんの原因菌は、その場所の 常在菌ということになります。ですので、免疫不全といっても、サイ トメガロウイルスや抗酸菌などが原因になることはまれです。

役割から考える ~好中球減少

次に、好中球減少についてです。これは大きいテーマなので、発熱性 田 については「第19章 発熱性好中球減少症」で説明しますが 好中球 はウイルスや抗酸菌まで退治してはくれません。

そもそも、好中球は何をする細胞なのでしょうか? 皆さんの体内

に細菌が入ったときに、最初にそれを…。

研修医A 貪食してくれます。

岡 そのとおりです。そういう免疫機能があるので、好中球数が減少するとどうなりますか?

研修医A 緑膿菌などが増えてきます。

一般的な細菌、例えば緑膿菌のようなグラム陰性菌への防御ができなくなります。最近は頻度としてグラム陽性菌も多くなってきていますが、こういった菌が感染症を起こします。さらに好中球減少が長引くと、これらの菌に加えて真菌なども原因となります。具体的には、カンジダやアスペルギルス、ムコールです。好中球減少の免疫不全では、ウイルスや原虫、抗酸菌などはあまり絡みません。では、好中球減少の原因として圧倒的に多いものはなんでしょうか?

研修医B 化学療法でしょうか?

岡 そうです。抗がん剤によって半減期の短い白血球が障害されて、好中 球が減ってしまうのです。

急性骨髄性白血病や悪性リンパ腫などさまざまな血液のがんがありますが、急性骨髄性白血病はニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス肺炎などにはほとんど発展しません。なぜかというと、これは好中球異常の疾患だからです。つまり、免疫不全の原因は好中球減少ということになります。

莢膜のあるヤツに注意 ~液性免疫障害

岡 次に、液性免疫障害についてです。

液性免疫では、僕たちの体内でつくられる抗体が細菌の莢膜にくっつき、細菌を弱らせますが、このことをなんといいますか?

研修医Bオプソニン化です。

正解です。そして細菌が弱ったあとは脾臓で捕食されます。したがって、液性免疫障害が起こると、抗体がくっつくような莢膜のある細菌が原因菌となります。つまり肺炎球菌やインフルエンザ菌、髄膜炎菌などによる重篤な感染症を起こします。

岡

研修医A

田

脾臓を摘出した患者さんにも同様のことが起こりますよね? 研修医A

そのとおりです。ですので、こういった患者さんでも、サイトメガロ 岡 ウイルスやニューモシスチスによる肺炎などは起こらないのですが、 免疫不全といえるのです。ゆえに脾臓を摘出した患者さんでは、肺炎 球菌ワクチンを中心に予防接種を行います。

頑張って覚えましょう 〜細胞性免疫障害

次に 細胞性免疫障害についてです。 岡

> 細胞性免疫障害はまさに、多くの人が頭に浮かべる免疫不全かもし れません。つまり、体内に入った細菌を好中球が食べてくれるような 免疫ではなくて、予防接種により獲得する免疫と同じです。予防接種 をすることで水ぼうそうやはしかにかからなくなるといった感じで す。細胞の中に寄生するウイルスや真菌や原虫まで防いでくれている のが 細胞性免疫なのです。

この細胞性免疫を隨害するものとしては「何があるでしょうか?

ステロイドや免疫抑制剤などでしょうか? 研修医B

> そのとおりです。ほかに、リンパ系の悪性腫瘍(特にT細胞系や Hodgkin 病)、エイズ、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)感染症などが 代表例です。

> 細胞性免疫を障害する感染症は、さまざまな微生物が原因となり得 るのが特徴です。細菌といっても、緑膿菌や MRSA だけではなく、 サルモネラやノカルジア、リステリア、レジオネラ、抗酸菌などの細 胞の中に寄生するタイプも原因になります。

> 細胞性免疫障害を起こす真菌には、どんなものがあるでしょうか? アスペルギルス. カンジダでしょうか?

> そのとおりです。ほかに、髄膜炎などを起こすクリプトコッカス、か なりまれですが、ヒストプラズマやコクシジオイデスなど海外で流行 しているような一部の風土病の真菌症もリスクになります。そして、 最初に先生方お二人が挙げてくれた、真菌に分類されるニューモシス チスも原因菌になります。

それからウイルスでは、帯状疱疹の原因となる水痘帯状疱疹ウイル ス、EB (Epstein-Barr) ウイルス、サイトメガロウイルスといった ヘルペスウイルス属や、RS (respiratory syncytial) ウイルスが原因 になります。

原虫にはトキソプラズマ、イソスポーラ、クリプトスポリジウム、 寄生虫には糞線虫がありますが、原因としては珍しいかもしれません。 僕がいま挙げた5つのカテゴリーのなかに、細胞性免疫障害の原因 となる感染症があることが多いです(表1)。

表1 細胞性免疫障害の原因となり得る微生物

細菌	リステリア,サルモネラ,レジオネラ,ノカルジア,抗酸菌
真菌	ニューモシスチス, クリプトコッカス, アスペルギルス, カンジダ ヒストプラズマやコクシジオイデスなど地域流行真菌
ウイルス	ヘルペスウイルス属(単純ヘルペスウイルス,水痘帯状疱疹ウイルス, サイトメガロウイルス,EB ウイルス,ヒトヘルペスウイルス 6),RS ウ イルス,アデノウイルス,BK ウイルス
原虫	トキソプラズマ, イソスポーラ, クリプトスポリジウム
寄生虫	糞線虫

EB: Epstein-Barr, RS: respiratory syncytial

田

これらのなかに正解があるのが一般的で、いずれも記憶列挙できるのが望ましい。

さて ここまで細胞性免疫障害の原因を挙げてきましたが なにか気 岡 づいたことはないですか?

微生物の種類が幅広いと思いました。 研修医B

> そうですよね。血液培養で特定しにくく、普段はあまり聞かない微生 物も出てきたと思います。β-D グルカンやサイトメガロアンチゲネミ アなどを測らないといけないのは、そういう細胞性免疫障害の患者さ んなんですよ。ですので、単に高齢である場合や、糖尿病があるのみ の患者さんに、そのような検査を積極的に出す必要性は低いかもしれ ません。むしろ細胞内に寄生する微生物の診断であれば 可能なかぎ り生検による診断が望まれます。

したがって、どの種類の免疫不全なのか、そしてどのような微生物

が原因なのかを考える必要があります(図2)。そこから、検査や治 療薬を考えていきます。

バリア生体機能の異常

その部位の常在菌による感染症

考慮すべき原因菌

黄色ブドウ球菌, 腸内細菌, 緑膿菌, 嫌気性菌など

好中球減少

一般的な細菌による感染症

考慮すべき原因菌

短期:緑膿菌などのグラム陰性菌.

グラム陽性菌

長期:カンジダやアスペルギルス

などの真菌

液性免疫障害

脾臓摘出(脾摘)後、低ガンマグロブ リン血症、慢性 GVHD、多発性骨髄腫 など抗体の機能、産生が低下する状態

考慮すべき原因菌

肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎 菌など莢膜を有する菌が問題となる

細胞性免疫障害

ステロイド、免疫抑制剤、HIV. T細胞リンパ腫などが原因で生じる

考慮すべき原因菌

抗酸菌のような細胞内寄生菌、真菌、 ウイルス, 原虫, 寄生虫など広範 (表1も参照)

図2 4種類の免疫不全と主要な原因菌

GVHD:移植片対宿主病、HIV:ヒト免疫不全ウイルス

実際の診断の流れ~透析患者の場合

では、免疫不全の診断の流れをみていきましょう。 岡

> 冒頭の質問で、A先生は透析患者さんを挙げてくれましたが、透 析患者さんはシャントのために頻繁に針を刺しますよね。その場合、 免疫不全の障害として何が考えられますか?

研修医A 皮膚バリアの障害です。

そうです。ですので、透析患者さんが急に熱を出して敗血症で運ばれ 田 て来たら、診断のために真っ先に「黄色ブドウ球菌の血液培養から始 める」と思わないといけません。

透析センターに通われている患者さんなら、医療関連感染症の要素 が強いですよね? その患者さんが敗血症性ショックの場合には、抗 南薬は何を選択しますか?

研修医B バンコマイシンを投与します。

岡

岡

そうです。ほかの抗菌薬と併用してバンコマイシンを始める必要があ ります。これをカルバペネムだけで始めると、失敗するかもしれませ ん。カルバペネムを投与して MSSA で当たったとしても考え方とし てはバツです。本当はバンコマイシンを投与しないといけません。

一方で、透析患者さんが不明熱みたいな状態で熱が長く続いたとし ます。この場合、まず真っ先に考えるべきことはなんでしょうか?

研修医B 感染性心内膜炎(IE)でしょうか?

そう、それも1つありますね。IEのリスクは非常に高くなります。 あと、考えるべきものは結核なんです。なぜなら、透析をしていると いうことは、悪液質や尿毒症がある可能性が高く、それらにより細胞 性免疫が下がるからです。そうであれば、抗酸菌のリスクが存在する わけです(図3)。

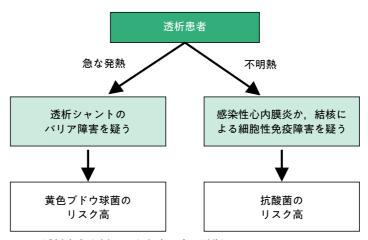


図3 透析患者を例とした免疫不全の診断

実際の診断の流れ~ ITP(特発性血小板減少性紫斑 病)と急性骨髄白血病の場合

岡 次に、ITPという疾患がありますが、この治療では、最初にステロイ ドを投与します。投与したあとで、ステロイド抵抗性であれば、免疫 抑制剤を投与したり、あるいは脾摘をしたりします。

> それでは、脾摘をして、現時点では免疫抑制剤を服用している患者 さんの場合、考えられる免疫不全はなんでしょうか?

液性免疫障害と細胞性免疫障害の2つがあると思います。 研修医A

そうです。では、急性骨髄性白血病の患者さんが急性 GVHD (移植 岡 片対宿主病)を起こしていて、ステロイドと免疫抑制剤が投与されて いたとします。この患者さんは、どの種類の免疫不全でしょうか?

研修医B 細胞性免疫障害でしょうか?

正解です。移植された臓器や細胞が定着して好中球が戻っている場合 は、細胞性免疫になります。一方、移植して好中球がまだ戻っていない、 生着していないような場合は好中球減少も鑑別に加わってきます。

実際の診断のまとめ

診断はこのように免疫不全を区別して進めます。つまり、目の前に免 岡 疫不全の患者さんがいたときに、前述の4種類の免疫不全のどれなの か、あるいは組み合わせなのかを考えます。その診断によって以降の 治療が決まってきます(図4)。

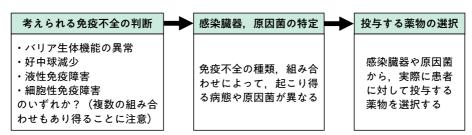


図 4 免疫不全の診断の流れ

例えば、ある患者さんで、移植後1か月で好中球数が少なく、免疫抑 岡 制剤が効いてきているとします。その場合には、緑膿菌や黄色ブドウ 球菌のような一般的な細菌に加えて、アスペルギルスやカンジダのよ うな真菌、さらにサイトメガロウイルスや抗酸菌やニューモシスチス などの微生物もあり得る. というように考えます。

> また、アトピー性皮膚炎の患者さんで、(皮膚にステロイドを塗っ ているかもしれないですが)ステロイドを服用しているようでなけれ ば、通常はバリア障害が原因になるので「原因菌はブドウ球菌だろう| と考えます。

> 透析患者さんの場合では、バリア障害に加えて細胞性免疫が低下し ている. と考えます。

Q & A

質問①

研修医A 診断についてですが、免疫不全の患者さんが受診したときに、免疫不 全の4種類すべてのスクリーニングのために、まずはじめに検査を行 うほうがよいのでしょうか?

受診した患者さんに、免疫不全のスクリーニングをすべて行う必要は 岡 ないと思います。例えば、バリア障害はアトピー性皮膚炎があるなど の病歴からわかると思います。一方、好中球減少は検査でわかります。 おそらく、A 先生がいうような免疫不全を疑う場合は、疑う理由 を考えましょう。情報がまったくないのにもかかわらずニューモシス チス感染の様相がみられた場合は、免疫不全の原因の可能性がある HIV を調べよう、と考えるのは自然ですよね。

> あとは「繰り返し」です。何度も帯状疱疹や市中肺炎を繰り返すと いったエピソードがあった場合に、免疫不全を考えると思うんです。 例えば、髄膜炎菌の感染症が起こった場合は、補体の機能の低下や液 性免疫障害がないかを調べることもあります。また、肺炎球菌が原因

の細菌性髄膜炎の患者さんがいきなり受診したら、細菌性髄膜炎にな る理由が何かあるのではないかと調べることはあります。もちろん健 康な人も罹患しますし、僕の経験では細菌性髄膜炎と診断されてから 多発性骨髄腫の併発が診断された患者さんも、過去に何人かいます。

上記のように考えることはありますが、例えば肺炎を起こした全症 例に対してルーチンの免疫不全の検査はしなくてよいと思います。

Take Home Message

- 1. 免疫不全をひとくくりにしない
 - 一律に広域抗菌薬を開始したり、リスクのない患者さんに闇雲 に β -D グルカンやアスペルギルス抗原を測定するようなプラク ティスをしない
- 2. 免疫不全は、バリア生体機能の異常、好中球減少、液性免疫障 害. 細胞性免疫障害の4種類に分類する
- 3. どのような免疫不全かを判断する 4種類のうちのどれなのか、あるいは組み合わせなのかを考える 免疫不全の種類により、起こり得る病態と原因菌が異なる

