

●症 例

複数の抗真菌剤にて改善を認めた、重症侵襲性肺アスペルギルス症の2例

岡田 秀明 望月 吉郎 中原 保治 河村 哲治 佐々木 信

要旨：症例1は53歳男性。3年前に左上葉肺癌切除術，慢性肺炎，糖尿病の既往あり。左上肺野に浸潤影が出現し，気管支洗浄と喀痰で *A. fumigatus*, *A. niger* を検出し，侵襲性肺アスペルギルス症と診断。ポリコナゾールを投与するも増悪するためリポゾーマルアムホテリシンBを併用し改善を認めた。症例2は60歳男性。7年前に左上葉肺癌手術。左上肺野に空洞を伴う浸潤影が出現し急速に悪化。気管支鏡下吸引痰にて *A. fumigatus* を検出し，侵襲性肺アスペルギルス症と診断。ポリコナゾール+リポゾーマルアムホテリシンBで治療開始するも解熱みられずミカファンギン併用で改善を認めた。重症侵襲性肺アスペルギルス症に対し，抗真菌剤併用療法は試みる価値があると考え。

キーワード：侵襲性肺アスペルギルス症，肺切除，抗真菌薬，併用療法

Invasive pulmonary aspergillosis, Pulmonary resection, Antifungal agent,
Combination therapy

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) に対する治療には，歴史的にアムホテリシンB (amphotericinB; AMPH-B) が頻用されてきたが，Herbrechtらがポリコナゾール (voriconazole; VRCZ) の単剤投与の有用性を示し¹⁾，我が国における深在性真菌症のガイドラインにおいてもVRCZが第一選択薬として提唱されている²⁾。しかし，IPAの治療成績は必ずしも良好ではなく，重症例ではミカファンギン (micafungin; MCFG) を中心とした併用療法が考慮される²⁾。今回我々は，肺癌術後に発症した重症侵襲性肺アスペルギルス症に対し，抗真菌薬併用投与で改善を認めた2例を経験したため報告する。

症 例

症例1：53歳，男性。

主訴：発熱。

現病歴：肺癌術後・慢性肺炎・糖尿病で通院中に微熱・咳嗽・喀痰・左背部痛が出現。市販薬を服用するも改善せず，両下肢に皮疹が出現したため，当院受診。胸部X線にて肺炎像を認め，セフトリアキソン (ceftriaxone; CTRX) 投与開始したが改善せず入院。

既往歴：43歳：慢性肺炎，50歳：肺癌 (左上葉切除術)，糖尿病 (食事療法) 家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：血圧110/76mmHg，脈拍86/分，整。体温38.1℃。SpO₂ 95% (room air)，呼吸音異常なし，心音異常なし。体幹・頸部に掻痒を伴い癒合傾向のある小丘疹が散在。

検査所見 (Table 1)：WBC 10,800，CRP 16.39と炎症反応を認めるが，βDグルカン (ワコー法) は陰性。アスペルギルス抗原 (プラテリア・アスペルギルス) は軽度上昇，アスペルギルス抗体 (オクタロニー法) は陽性であった。喀痰検査で *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*)，左下葉の気管支洗浄液にて *A. fumigatus*, *A. niger* を検出した。

画像所見 (Fig. 1)：胸部単純写真で，1カ月前には見られなかった左上肺野胸膜側の浸潤影を認めた。胸部CTでは左残存肺のS⁶を中心に濃い浸潤影を認め，内部は一部うすく，周囲にはスリガラス影を認めた。

経過 (Fig. 2)：掻痒を伴う全身の皮疹の出現とともに浸潤影が出現したこと，抗菌薬に反応を認めないことからアレルギー性の肺炎も考えられ，また陰影が reversed halo sign 様を呈したことから特発性器質化肺炎，慢性好酸球性肺炎などを疑いステロイド投与を開始した。陰影は一時改善したようにも見えたが，次第に空洞を伴うようになった。喀痰・気管支鏡にてアスペルギルスを検出し，急速な全身状態の悪化，画像の悪化を認めることからIPAと診断した。17病日からVRCZの点滴を開始し，3日後の20病日にはWBC 10,500，CRP 21.1と炎症反応は軽度改善したが，解熱は得られなかった。さらに全身状態，陰影が急速に悪化するため，リポゾーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericinB; L-AMB) 併

Table 1 Laboratory findings on admission (case 1)

| Hematology | | Biochemistry | | Serology | |
|------------|-----------------------------|--------------|-----------|------------------------------|-------------|
| WBC | 10,800/ μ l | TP | 6.0 g/dl | CRP | 16.89 mg/dl |
| Neut | 86.0% | T-Bil | 0.4 mg/dl | CEA | 3.6 ng/ml |
| Eos | 2.7% | GOT | 13 IU/l | β -D-glucan | < 5.0 pg/ml |
| Baso | 0.3% | GPT | 10 IU/l | Aspergillus Ag | 0.7 ng/ml |
| Lym | 5.4% | Glc | 159 mg/dl | Aspergillus Ab | positive |
| Mono | 5.6% | HbA1c | 6.3% | | |
| RBC | 337×10^4 / μ l | LDH | 130 IU/l | <u>Culture of sputum</u> | |
| Hb | 11.2 g/dl | BUN | 7 mg/dl | <i>Aspergillus fumigatus</i> | |
| Ht | 32.5% | Cr | 0.8 mg/dl | <u>Bronchial washing</u> | |
| Plt | 26.3×10^4 / μ | | | <i>Aspergillus fumigatus</i> | |
| | | | | <i>Aspergillus nigar</i> | |

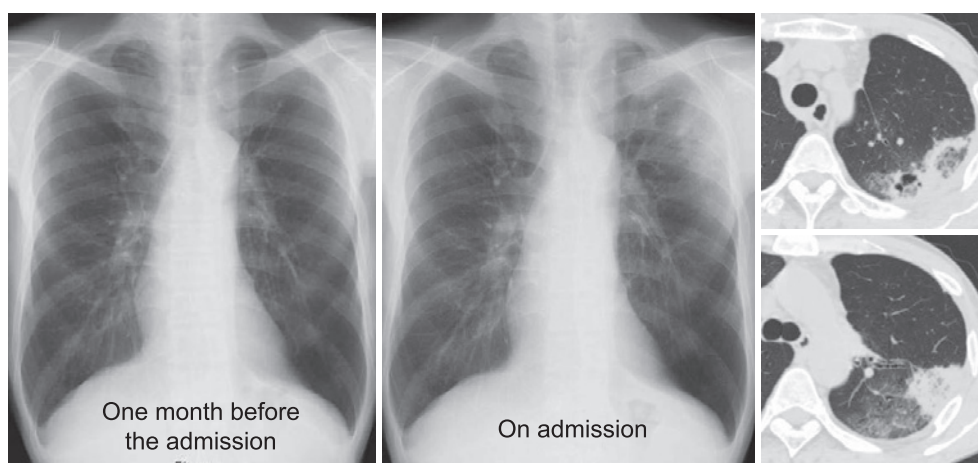


Fig. 1 (case 1) Chest X-ray film on admission showed consolidation in the left upper lung field (middle), which was not seen one month earlier (left). Chest CT on admission (right) showed consolidation with ground-glass opacities.

用を開始。VRCZは26病日より内服に変更とした。24病日より腎機能障害出現し、L-AMBを減量。33病日より肝機能障害が出現し、VRCZを減量した。減量にていずれも検査値は改善を認めた。45病日(併用療法開始25日後)より解熱傾向となり、胸部の陰影も徐々に改善。72病日にWBC・CRPはほぼ正常化し、アスペルギルス抗原も低下したためL-AMB中止し、VRCZ内服継続のうえ83病日退院となった。

症例2：60歳，男性。

主訴：全身倦怠感，咳嗽，発熱。

現病歴：咳嗽，発熱，全身倦怠感が出現し，近医で左肺異常影を指摘され，当院紹介。空洞を伴う浸潤影を認め，レボフロキサシン (levofloxacin；LVFX) 投与にても改善せず，緊急入院となった。

既往歴：53歳：肺癌（左上葉切除術）。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：血圧124/72mmHg，脈拍78/分，整。

体温38.2℃。SpO2 94% (room air)，心音異常なし。左肺呼吸音減弱。

検査所見 (Table 2)：WBC 25,100，CRP 23.46と著明な炎症反応上昇を認めた。気管支鏡での吸引痰にて*A. fumigatus*を検出。 β Dグルカン，アスペルギルス抗原は陰性であったが，アスペルギルス抗体陽性であった。

入院時画像所見 (Fig. 3)：胸部単純写真では左上肺野に空洞を伴う浸潤影を認めたが，3カ月前の胸部写真は同部に異常を見なかった。胸部CTでは左上肺野に多発空洞影を認め，内部に液貯留・周囲にはスリガラス濃度上昇を認める。右肺には異常影認めず。

経過 (Fig. 4)：LVFX・イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin；IPM/CS) を投与するも改善なく，8病日気管支鏡検査施行し，吸引痰にてアスペルギルスを検出。急速な症状の出現，画像の増悪よりIPAと診断した。陰影の悪化が急速で重症と判断し，VRCZ・L-AMB併用にて治療を開始した。13病日WBC 15,300，

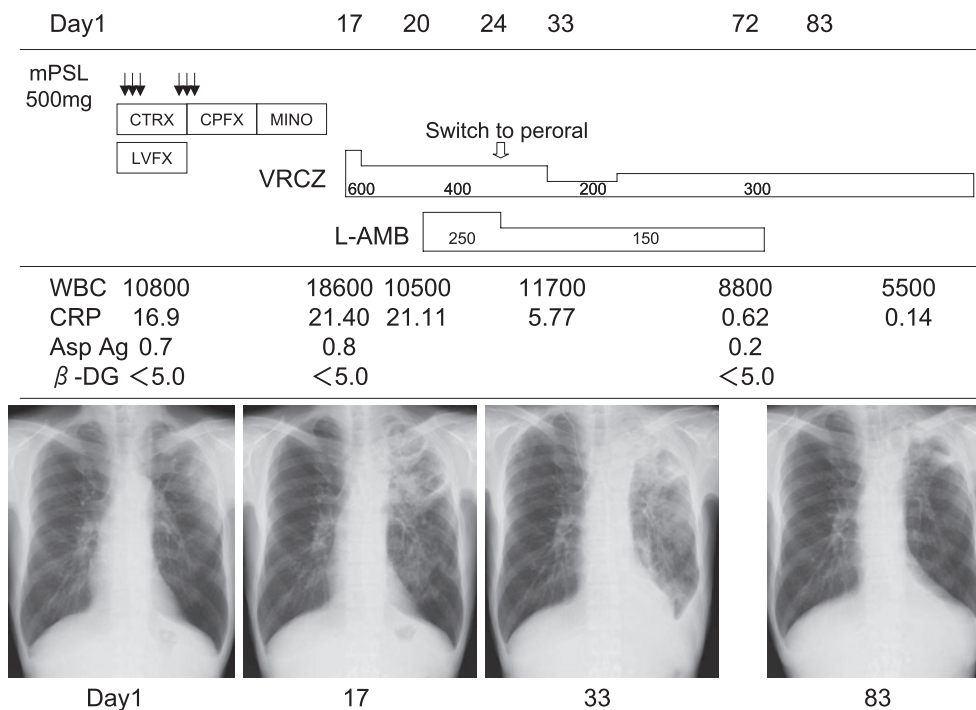


Fig. 2 Clinical course (case 1). mPSL: methyprednisolone, CTRX: ceftriaxone, CPFX: ciprofloxacin, MINO: minomycin, LVFX: levofloxacin

Table 2 Laboratory findings on admission (case 2)

| Hematology | | Biochemistry | | Serology | |
|------------|------------------------------|--------------|-----------|------------------------------|-------------|
| WBC | 25,100/ μ l | TP | 6.1 g/dl | CRP | 23.46 mg/dl |
| Neut | 92.0% | T-Bil | 0.5 mg/dl | CEA | 4.1 ng/ml |
| Eos | 1.0% | GOT | 55 IU/l | β -D-glucan | < 5.0 pg/ml |
| Baso | 0.0% | GPT | 85 IU/l | Aspergillus Ag | 0.3 ng/ml |
| Lym | 5.0% | Glc | 116 mg/dl | Aspergillus Ab | positive |
| Mono | 2.0% | LDH | 206 IU/l | | |
| RBC | 385×10^4 / μ l | BUN | 12 mg/dl | <u>Bronchial washing</u> | |
| Hb | 12.5 g/dl | Cr | 0.8 mg/dl | <i>Aspergillus fumigatus</i> | |
| Ht | 34.5% | | | | |
| Plt | 64.9×10^4 / μ l | | | | |

CRP 14.8 と一時的に低下傾向を示すも、発熱は続き全身状態悪化するため MCFG を併用開始した。MCFG 併用後もしばらく陰影は悪化したが、解熱が得られ喀痰は減少。炎症反応が落ち着いた 30 病日で L-AMB を中止し、VRCZ は内服に変更。陰影が改善傾向となった 41 病日 MCFG 中止とした。VRCZ 内服にて 65 病日軽快退院となった。

考 察

肺切除後残存肺に発症した肺アスペルギルス症としては肺アスペルギローマ³⁾、慢性壊死性肺アスペルギルス症⁴⁾⁵⁾が報告されているが、一般に IPA は、悪性腫瘍に対する化学療法後の好中球減少時の免疫不全患者や、ス

テロイド大量長期投与、免疫抑制薬投与中の患者などに発症するとされる。自験 2 例に関しては、肺癌術後であるものの再発の兆候なく化学療法も行っておらず、また症例 1 では慢性膵炎、糖尿病の既往があるが、症例 2 では肺癌術後以外に既往歴もなく、いずれも一般的に IPA を引き起こすほどの免疫不全の状態ではなかったと考える。しかし、明らかな免疫不全状態でなくても、インフルエンザウイルス後に IPA を続発した例も報告されており、さらにその半数以上は死亡の転帰をとっている⁶⁾。全身的な免疫状態にかかわらず、IPA に対しては早期の強力な治療が必要であることに変わりはない。

今回症例 1 は確定診断に苦慮し、アスペルギルス症と診断する前にステロイド投与を行なったため、結果的に

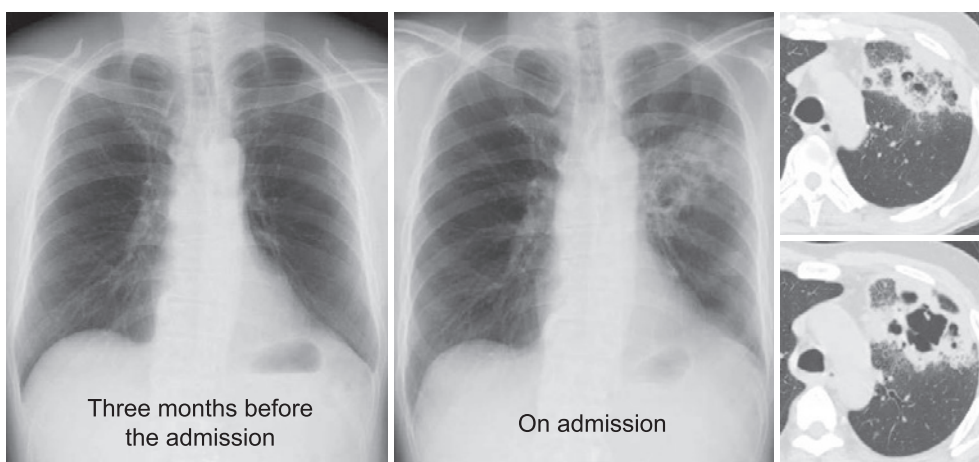


Fig. 3 (case 2) Chest X-ray film on admission showed a cavitary lesion and consolidation (middle), which were not seen three months earlier (left). Chest CT on admission (right) showed multiple consolidations with cavities accompanied by ground-glass opacities.

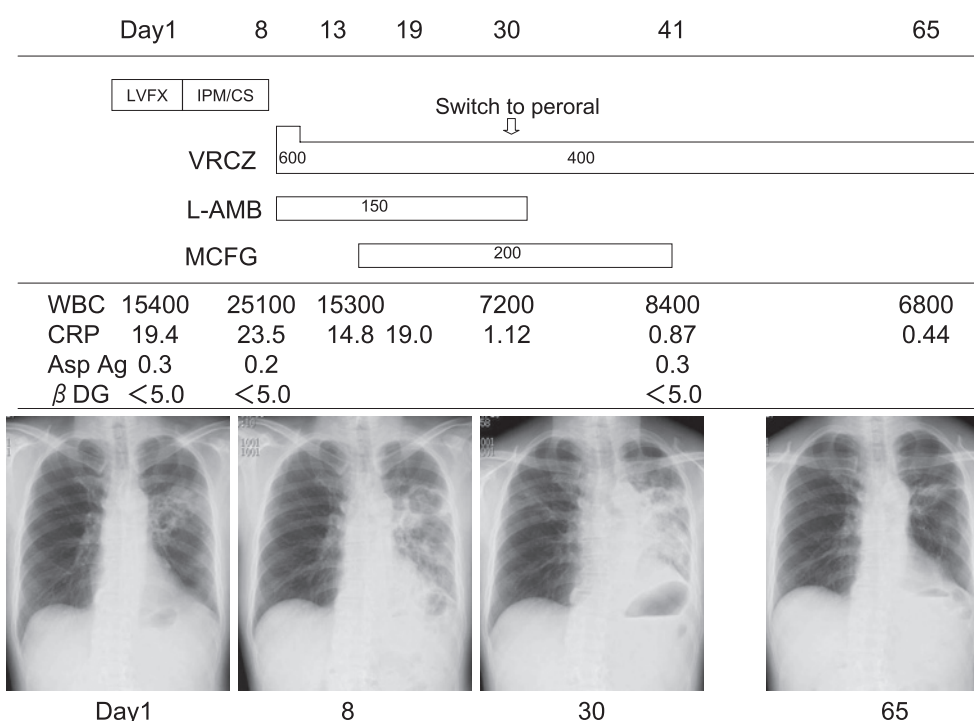


Fig. 4 Clinical course (case 2). LVFX: levofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin

アスペルギルス症を難治化させた可能性は否定できない。開胸の既往がある症例において、アスペルギルス症などの深在性真菌症が鑑別にあがる症例においては、ステロイド投与は慎重に検討すべきであった。

肺アスペルギルス症に対して使用される抗真菌薬は、アゾール系・ポリエン系、カンディン系の3剤がある。VRCZ・イトラコナゾール (itraconazole ; ITCZ) などのアゾール系は真菌細胞膜合成成分のエルゴステロールの合成阻害で、AMPH-B・L-AMB などのポリエン系はエルゴステロールと直接結合して細胞膜を破壊、キャン

ディン系の MCFG は細胞壁の骨格多糖成分である β 1,3-グルカンの合成阻害により抗真菌作用を発揮する。

日本における深在性真菌症の治療ガイドラインでは、VRCZ を第一選択薬とし、重症例・全身状態不良例ではキャンディン系+アゾール系、またはキャンディン系+ポリエン系の併用療法が考慮されるべきとされている²⁾。

アスペルギルス属に対する併用効果についてはこれまで多くの研究が行われている。AMPH-B とアゾール系の併用では in vitro・in vivo においては拮抗したという報告⁷⁾と不関であったという報告⁸⁾などがあり、有用性に

ついでの一見解はないが, Poppら⁹⁾はIPAの初期治療で, AMPH-BとITCZ併用では奏効率82%, AMPH-B単剤では50%と報告している. キャンディン系とAMPHとの併用, キャンディン系とアゾールの併用ではin vitro・in vivoの試験では報告により相加・相乗効果あるいは不関とさまざまである¹⁰⁾¹¹⁾. Marrらの臨床試験¹²⁾ではAMPH-B耐性のIPAの二次治療にてVRCZとcaspofungin併用では生存率63%, VRCZ単剤では32%と報告し, Aliffらの報告¹³⁾ではAMPH耐性のIPAの2次治療でcaspofunginとAMPHもしくはL-AMBの併用で60%が奏効したと報告し, 抗真菌剤併用による改善を認めている.

大西らのインフルエンザに続発した報告⁶⁾においても, 単剤での生存率が7例中1例であるのに対し, 併用での生存率が7例中4例で生存率の改善を認めている. 自験例では, 症例1ではVRCZ単剤で治療を開始したが, 十分な効果が得られず急速に進行するためL-AMBを早期から併用することで改善を認め, また症例2では当初からVRCZ・L-AMBを併用したが, それでも進行を認めるためMCFGを追加したことで奏効した. 症例1では糖尿病・慢性膵炎などの基礎疾患を有しており, 併用療法開始後, 腎機能障害・肝機能障害が出現し, 減量を必要とした. 症例2では基礎疾患は認めず, 3剤併用中も大きな副作用なく経過した. 32病日に測定したVRCZの血中濃度は1.66 μ g/mlであった. 薬剤併用により有害事象の発生頻度が増加する可能性は高くなることが予想され, 基礎疾患を有する症例においては投与量に注意し, 血中濃度のモニタリングなどを検討すべきと考える. 併用開始のタイミングに関しては, 症例を重ねて今後の検討を要すると思われるが, いずれの症例も併用効果があったと考えている.

以上, 肺癌術後に発症した侵襲性肺アスペルギルス症に対して, 抗真菌薬併用療法を行い, 改善を認めた2症例を経験した. 単剤で治療効果不十分な症例においては, 早期から併用療法を検討する価値があると考えた.

参考文献

- 1) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408—145.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作製委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007. 協和企画, 東京, 2007; 77—81.

- 3) 神崎正人, 山本 弘, 大塚十九郎, 他. 肺切除後残存肺発生菌球型肺アスペルギルス症に対する手術成績. *胸部外科* 2000; 53: 817—820.
- 4) 池上達義, 西山秀樹, 横見瀬裕保, 他. 急速な空洞形成及び空洞外への浸潤影拡大を示した非侵襲性肺アスペルギルス症の一例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 582—586.
- 5) 門脇 徹, 濱田泰伸, 伊東亮治, 他. 肺癌術後肺に発症した慢性壊死性肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 372—376.
- 6) 大西 司, 安藤浩一, 楠木壮二郎, 他. 早期治療が有効であったインフルエンザウイルス感染続発侵襲性肺アスペルギルス症の2例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 349—356.
- 7) Te Dorsthorst DT, Verweij PE, Meis JF, et al. Comparison of fractional inhibitory concentration index with response surface modeling for characterization of in vitro interaction of antifungals against itraconazole-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 702—707.
- 8) Najvar LK, Cacciapuoti A, Hernandez S, et al. Activity of posaconazole combined with amphotericin B against *Aspergillus flavus* infection in mice: comparative studies in two laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 758—764.
- 9) Popp AI, White MH, Quadri T, et al. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergillosis: a 3-year retrospective study. *Int J Dis* 1999; 3: 157—160.
- 10) Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 245—247.
- 11) Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, et al. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3039—3041.
- 12) Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797—802.
- 13) Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003; 97: 1025—1032.

Abstract

Two cases of invasive pulmonary aspergillosis successfully treated with combination of antifungal agents

Hideaki Okada, Yoshirou Mochizuki, Yasuharu Nakahara, Tetsuji Kawamura and Shin Sasaki
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

Case 1 was a 53-year-old man with a past history of chronic pancreatitis, diabetes mellitus and left upper lobectomy for lung cancer, 3 years previously. He was admitted with fever and an abnormal consolidative shadow in the left upper lung field of his chest X-ray film. *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus niger* were detected in his sputum and bronchial washing. Case 2 was a 60-year-old man, in whom left upper lobectomy had been performed for lung cancer 7 years previously. He was admitted with cough and fever. His chest X-ray film showed consolidation with a cavitary lesion in the left upper lung field. *Aspergillus fumigatus* was detected in his bronchial washing. Each case was treated successfully with a combination of antifungal agents.