

●症 例

胸部放射線治療後に合併した慢性進行性肺アスペルギルス症の2例

上野 浩志 坂上 拓郎 大嶋 康義
渡部 聡 茂呂 寛 菊地 利明

要旨：症例1は75歳，男性．症例2は64歳，男性．いずれも，術後再発非小細胞肺癌に対する胸部照射後に出現した浸潤影を放射線肺炎と診断し，ステロイド治療を行った．陰影は急速に増大したために抗菌薬治療を行ったが不応性であった．喀痰または肺洗浄検体よりアスペルギルス属を検出し，その後長期にわたる抗真菌薬治療を必要とした．呼吸器内科医として日常遭遇する可能性が高く，鑑別診断に慎重を要する2症例と考えられ報告する．

キーワード：慢性進行性肺アスペルギルス症，肺癌，放射線肺炎，既存肺疾患，ステロイド

Chronic progressive pulmonary aspergillosis, Lung cancer, Irradiation pneumonitis,
Underlying pulmonary disease, Steroid

緒 言

アスペルギルス属真菌は普遍的な環境常在菌であり，その呼吸器感染症の多くは日和見感染症であるが，その臨床病型は宿主側の要因により修飾を受けると考えられている．解剖学的な構造改変や，肺局所の免疫能の変化をもたらす既存肺疾患を有する患者での肺アスペルギルス感染症は，慢性進行性肺アスペルギルス症の病態を呈することが多く，診断が困難で内科的治療に抵抗することもある難治性感染症である．

呼吸器日常診療では common と考えられる肺癌に対する照射後の放射線肺炎は，照射後数ヶ月以内に生じる有害事象であり，肺局所の器質的障害・線維化を伴い，気道，肺胞の構造改変を呈する病態である．通常は，抗炎症療法であるステロイド治療が行われる．この病態では肺局所の易感染性のみではなく，ステロイドホルモン剤の使用による全身的な免疫能の低下が生じるためにアスペルギルス属をはじめとして深在性真菌症の合併に注意が必要である．しかし，その鑑別は容易でなく，実臨床では病態が顕在化してから診断されることが多い．今回我々は，肺癌に対する放射線治療後に生じた浸潤影に対し，ステロイド投与を行い，慢性進行性肺アスペルギ

ルス症の急速な悪化と考えられる病態をきたした2例を経験した．

症 例

【症例1】

患者：75歳，男性．

主訴：発熱，咳嗽，喀痰．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：20本/日×48年．

現病歴：20XX年12月に左上葉非小細胞肺癌に対して左上葉切除術+リンパ節廓清術を施行した（pT2aN0M0 stage IB）．20XX+2年12月，左下葉に再発結節を認め，20XX+3年1月から定位放射線照射60 Gy/30 frを施行した．4月下旬から労作時の呼吸困難を自覚し，外来受診時に胸部単純写真で左上肺野に浸潤影，網状影，すりガラス影，左胸水貯留を認めた．照射後数ヶ月以内に生じた照射野に一致した部位の陰影であることから，放射線肺炎に細菌性肺炎を合併した病態と考え，プレドニゾン（prednisolone，20 mg/日）とレボフロキサシン（levofloxacin）を開始した．画像所見は改善せず，約1ヶ月の経過で同部位に空洞病変を認め精査加療目的に入院した．

入院時現症：身長158.6 cm，体重43 kg，body mass index（BMI）17.2 kg/m²，体温37.1℃，血圧107/73 mmHg，脈拍73回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）90%（room air），左肺呼吸音減弱，吸気時終末に断続性雑音を聴取する，心雑音なし．

検査所見：白血球15,390/μl，C反応性蛋白（CRP）14.69

連絡先：坂上 拓郎
〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757
新潟大学医歯学総合病院呼吸器感染症内科
（E-mail: stakuro@med.niigata-u.ac.jp）
（Received 20 Jun 2016/Accepted 5 Aug 2016）

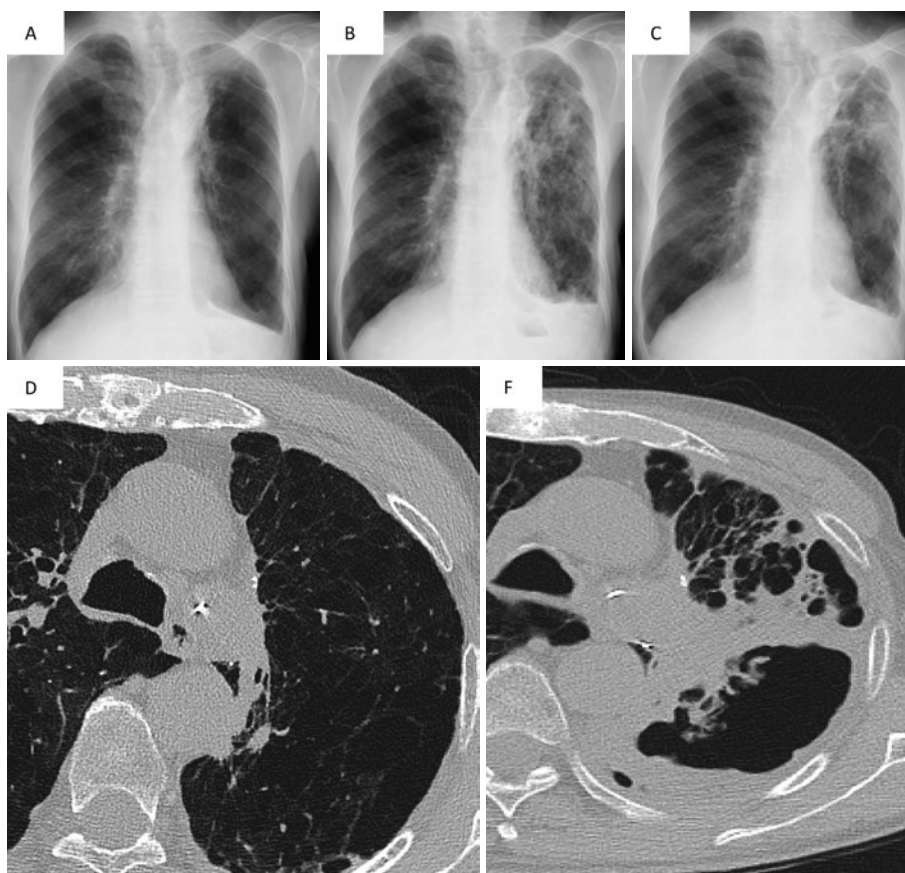


図1 胸部画像所見の変化(症例1)。(A)入院2ヶ月前,(B)入院1ヶ月前,(C)入院時の胸部単純X線写真。入院1ヶ月前に出現した左上肺のすりガラス影と浸潤影が入院時には空洞形成を伴い拡大している。(D)入院2ヶ月前,(E)入院時の胸部単純CT。気腫肺を背景とし、入院時には空洞形成をきたし、その周囲には厚く浸潤影を伴った。

mg/dlと炎症反応の上昇を認めるが、そのほかの生化学所見に特記事項なし。β-Dグルカン(ファンギテックGテストMK:MK法)は20.3 pg/ml(正常<20)、アスペルギルス抗原は3.2 indexと陽性であった。

画像所見(図1):入院1ヶ月前の胸部X線では、左上肺野に入院2ヶ月前(照射終了約1ヶ月)のX線写真ではみられなかったすりガラス影と浸潤影を認め、入院時には浸潤影の拡大を認めた。胸部単純CTで入院2ヶ月前には気腫肺、胸膜側の嚢胞性変化を認めていた。入院時の単純CTでは左上葉に空洞を伴う浸潤影を認め、気管支拡張も認めた。

入院後経過:入院前日の喀痰培養から *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus* が検出され、慢性進行性肺アスペルギルス症の比較的急速な増悪と診断し、第1病日よりボリコナゾール(voriconazol:VRCZ)(loading dose:600 mg/日)で治療を開始した。しかし、therapeutic drug monitoring(TDM)で血中濃度の調整が困難であったために、第38病日からアムホテリシンBリポソーム製剤(liposomal amphotericin B)に変更し、解

熱、喀痰の減少や炎症反応の低下を認め、画像所見も浸潤影の軽快が得られた。経過中に軽度の低カリウム血症を認めたが、補充にて対処可能であった。退院前に再度VRCZの内服へ変更し、TDMによる血中濃度調整のもとに有害事象の生じないことを確認し、第72病日に退院となった。

【症例2】

患者:64歳,男性。

主訴:発熱,血痰,倦怠感。

既往歴:特記事項なし。

喫煙歴:30~40本/日×34年。

現病歴:20XX年10月左非小細胞肺癌に対して左上肺葉切除+リンパ節郭清術+肺動脈形成術を施行した(pT2aN1M0 stage IIA)。術後化学療法としてシスプラチン(cisplatin)+ビノレルビン(vinorelbine)療法を4コース行った。20XX+1年7月に左肩甲骨転移を認め、8月に同部位に姑息的放射線照射45 Gy/15 frを行った。同年9月には縦隔リンパ節にも再発病変を認め10月から放射線照射50 Gy/20 frを行った。11月になり左上肺野

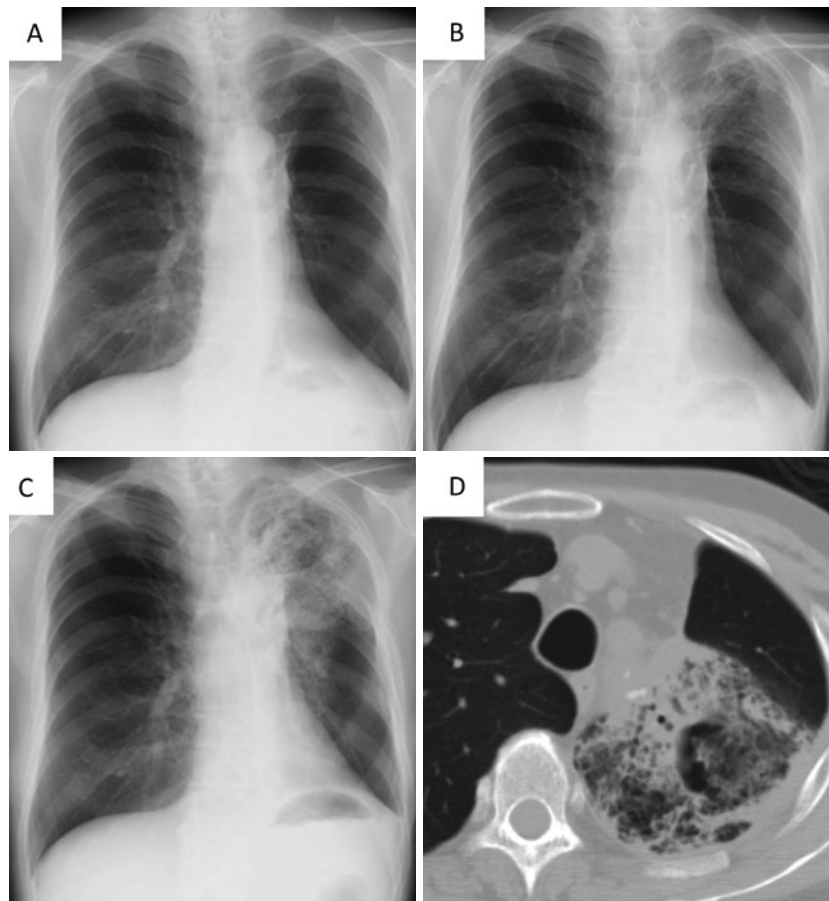


図2 胸部画像所見の変化(症例2)。(A)入院1ヶ月前,(B)入院12日前の単純X線写真。左上肺野にすりガラス影が出現している。(C)入院時の胸部単純X線写真。左上肺野のすりガラス影は悪化し、一部空洞形成を疑う。(D)入院時の胸部単純CT。周囲に浸潤影を伴う空洞病変を左上葉に認めた。

に浸潤影を認めた。照射後数ヶ月以内に生じた、照射野に一致した部位の陰影であることから、放射線肺炎に細菌性肺炎を合併した病態と考えレボフロキサシン、クラリスロマイシン (clarithromycin)、プレドニゾロン (20 mg/日)の内服を開始した。約10日の経過で急速な空洞性病変の増大や浸潤影の増悪を認め、精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長176.2 cm、体重61 kg、BMI 19.7 kg/m²、体温37.3℃、血圧111/68 mmHg、脈拍100回/min・整、SpO₂ 97% (room air)、左肺呼吸音減弱、心雑音なし。

検査所見：白血球15,130/μl、CRP 26.48 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。生化学所見では血清アルブミン値は2.2 g/dlと低下し、肝逸脱酵素の軽度上昇を認めた。β-D グルカンは14.4 pg/mlと正常範囲内、アスペルギルス抗原は0.7 indexと陽性であった。

画像所見(図2)：入院1ヶ月前の胸部単純写真では左肺の術後変化を認めるのみで明らかな異常所見は指摘できなかった。入院12日前には左上肺野に浸潤影、すりガ

ラス影を認めた。入院時には陰影部位に空洞形成が疑われた。単純CTでは入院時、左肺尖部に浸潤影を認め、一部空洞様病変を認めた。

入院後経過：気管支鏡洗浄検体と胸水から *A. fumigatus*、*A. niger* を認め、慢性進行性肺アスペルギルス症の急速な増悪と診断した。VRCZ (loading dose : 720 mg/日) とミカファンギン (micafungin) の2剤を開始した。VRCZはTDMを行い、血中濃度を調整した。次第に炎症反応は軽快傾向となった。経過中に空洞病変の穿破による緊張性気腫胸を発症し開窓術を要するなど、治療に難渋したが、抗真菌薬を継続した結果、発熱、喀痰は軽快し、画像上も浸潤影の縮小を認め、第110病日に自宅退院した。

考 察

アスペルギルス属による呼吸器感染症は、2014年に上梓された我が国深在性真菌症のガイドライン作成委員会による深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014¹⁾に

よると、その臨床病型は単純性肺アスペルギローマ、慢性進行性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症の3病型に分類される。いずれも免疫能の低下した例に認められる日和見感染症であるが、その病像は肺局所での解剖学的構造改変・防御能低下などの局所要因、また個体における免疫状態の全身性要因により影響される。具体的には、局所要因としてサルコイドーシスや慢性閉塞性肺疾患、陳旧性肺結核などにみられる破壊性肺病変の有無、全身性要因では低栄養、糖尿病、悪性腫瘍、アルコール常用、ステロイド治療などの全身の免疫能低下の有無が挙げられる²⁾。

尾関らは、左上葉の無気肺で発見された扁平上皮癌に対し放射線治療を行い、完全寛解を得た後、照射部位に一致した気管支の局所的な障害部位にアスペルギルスが腐生的に定着、増殖し、アレルギー性アスペルギルス感染症を引き起こした症例を報告している³⁾。Carpagnanoらは、無症状の肺癌患者の27.9%から気道内にアスペルギルスのcolonizationを検出したと報告しており⁴⁾、Lass-Floriらは56人の未治療の担癌患者と18人の突然死の患者の剖検肺を調べ、6割の患者の気道に真菌の検出を認め、そのうちの53%がアスペルギルスであったとしている⁵⁾。気道は常にウイルス、細菌、真菌などの吸入病原体に曝露されており、肺の構造改変や全身の免疫力低下を持つ患者が、アスペルギルスを無症候に保菌している可能性が高いことは想像に難くない。これらを踏まえアスペルギルス感染症の局所要因を考察した場合には、症例1, 2ともに肺癌の再発病変への放射線治療による障害や、長期の喫煙歴に伴う肺胞構造の破壊などにより、局所への真菌の腐生するリスクは低くなかったと考えられる。

また本報告での2症例において全身性要因を検討すると、担癌や低栄養などによる全身性の免疫力の低下のほか、医原性の要因としてステロイド治療が挙げられる。ステロイドホルモン剤は真菌の発育を増加させるだけでなく、単球やマクロファージ、好中球などの貪食能や機能低下を引き起こし、感染症を増悪させることが知られている⁶⁾。実際に、岡田らは肺癌術後の患者にステロイド投与を行いアスペルギルス感染症を増悪をきたした症例を報告している⁷⁾。本2症例はステロイド治療の開始後に急速な増悪がみられており、病歴などからアスペルギルスの保菌が考えられる場合は、ステロイド治療の導入に慎重な検討が必要といえる。

しかし、アスペルギルス感染症の診断の確定は現状の診断手法では難しく、同様に保菌の有無を十分に評価することも困難である。感染症診断の基本である喀痰や気管支肺胞洗浄液からの培養によるアスペルギルス属の検出率は40~50%と低い⁸⁾。また、血清アスペルギルス抗原を用いた診断では、カットオフ値は ≥ 0.5 indexと定め

られているが、この値は侵襲性アスペルギルス症でのデータから得られた値である。慢性進行性肺アスペルギルス症においては、現行のカットオフ値では、感度は50~60%程度、特異度は68.6%との報告があり、偽陽性が30%近くとなるために確定診断に用いることは困難である⁹⁾¹⁰⁾。藤内らは、この欠点を解消するために特異度が90%程度にまで上がるカットオフ値である1.0~0.7 indexにすることを提唱しており¹⁰⁾臨床的には検討すべき点と考えられる。しかし現行では、各検査が陰性でも患者背景を踏まえ、臨床的に気道内の真菌の腐生を考慮する必要があると同時に、より診断有用性の高いバイオマーカーの検討が急務である。

今回我々は、気腫性変化を伴う背景肺に生じた肺癌に対して、手術・放射線照射で治療を行い、マクロ・ミクロの両面から局所の構造改変が加わった肺に、ステロイド治療を行った結果として慢性進行性肺アスペルギルス症の急速な増悪を呈した2例を経験した。放射線肺炎は照射部位、発症時期、陰影などから臨床的に診断されることが多い。その局所は構造改変、局所免疫能が低下した状態であり、容易に真菌の腐生的な定着をきたす母地となっていることが推察された。いずれの症例も呼吸器内科医としては日常遭遇する可能性の高い病態と考えられるが、深在性真菌症のリスクを上昇させるステロイド治療の判断には慎重な検討が必要であることが示唆され、教育的な2症例と考え報告した。

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

引用文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 2014.
- 2) 松浦 駿, 他. 肺がんに合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討. 日呼吸会誌 2009; 47: 455-61.
- 3) 尾関雄一, 他. 肺がんに対する定位的放射線治療部位に発症し左肺上葉無気肺を呈した気管支アスペルギルス症の一例. 気管支学 2012; 34: 33-7.
- 4) Carpagano GE, et al. *Aspergillus* spp. colonization in exhaled breath condensate of lung cancer patients from Puglia Region of Italy. BMC Pulm Med 2014; 14: 22.
- 5) Lass-Flörl C, et al. Pulmonary *Aspergillus* colonization in humans and its impact on management of critically ill patients. Br J Haematol 1999; 104: 745-7.
- 6) Yan X, et al. Clinical characteristics of 45 patients with invasive pulmonary aspergillosis. Cancer 2009; 115: 5018-25.
- 7) 岡田秀明, 他. 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. 日呼吸会誌 2009; 47: 912-7.
- 8) 藤内 智, 他. 既存肺疾患に続発した肺アスペルギルス感染症の検討. 日呼吸会誌 2004; 42: 865-70.
- 9) Kitasato Y, et al. Comparison of *Aspergillus* galactomannan antigen testing with a new cut-off index and *Aspergillus* precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology* 2009; 14: 701-8.
- 10) 藤内 智, 他. 慢性壊死性肺アスペルギルス症臨床診断例におけるガラクトマンナン抗原および β -D グルカン値の検討. 日呼吸会誌 2009; 47: 7-11.

Abstract

Two cases with chronic progressive pulmonary aspergillosis after thoracic irradiation for non-small cell lung cancer

Hiroshi Ueno, Takuro Sakagami, Yasuyoshi Oshima,
Satashi Watanabe, Hiroshi Moro and Toshiaki Kikuchi

Department of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Niigata University Medical and Dental Hospital

A 75-year-old man and a 64-year-old man were administered with corticosteroids for irradiation pneumonia after irradiation therapy for recurrent non-small cell lung cancer. Their infiltrate shadow then progressed rapidly. Invasive pulmonary aspergillosis was diagnosed and treated with antifungal agents. In such cases, immunosuppressive therapy may lead to life-threatening exacerbation of systemic fungal infection. We need to consider the possibility of *Aspergillus* infection in subjects with underlying lung disease.