

●症 例

気管支喘息, COPD 増悪を契機に発症し 喀痰より診断し救命しえた肺ムーコル症の1例

岡本 知久^a 赤池 公孝^b 岩越 一^c 岸 裕人^a 福田浩一郎^a

要旨：症例は82歳，男性．感冒後に呼吸困難が増悪し紹介となった．抗菌薬とステロイドによる治療を開始後，両肺に浸潤陰影が出現した．喀痰の真菌培養より胞子嚢を認め肺ムーコル症と診断し，アムホテリシンBリポソーム製剤 (liposomal amphotericin B : L-AMB) による治療後，寛解，転院となった．ムーコル症は，血液悪性疾患，好中球減少，ステロイド等薬剤による免疫抑制状態，鉄キレート剤投与症例などでみられる日和見感染症であり内科的治療では予後不良である．喀痰より早期に診断し，内科的治療で治癒できた貴重な症例と考えた．

キーワード：ムーコル症，真菌感染症，免疫抑制，アムホテリシンBリポソーム製剤

Mucormycosis, Fungal infection, Immunosuppression, Liposomal amphotericin B

緒 言

ムーコル症 (mucormycosis) は，現在は接合菌症 (zygomycosis) と同意義に扱われており，接合菌による感染症の総称である．旧来，血液悪性疾患や鉄キレート剤使用症例にまれにみられていたが，近年では免疫抑制剤使用や造血幹細胞移植に伴う症例が増えてきている¹⁾．しかし本疾患は，外科的摘除組織以外の臨床検体からの診断率はきわめて低く，また，病勢が速いため生前診断は困難であることが多い．今回我々は，臨床経過中に喀痰培養により診断に至り，救命できた肺ムーコル症の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：82歳，男性．

主訴：喘鳴，呼吸困難．

既往歴：尿路感染症，胸椎圧迫骨折．

生活歴：喫煙40本×20年，現在は喫煙なし．ペット飼育なし．家屋は木造築40年．

現病歴：気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患 (COPD)，II

型糖尿病，前立腺肥大症のため近医通院中であった．2014年9月30日より感冒症状を認め，喘鳴と酸素化の悪化が出現した．抗菌薬内服，メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 125 mg/日の点滴の治療を受けるも症状が改善しないため，10月3日に当院へ救急搬送となった．

入院時所見：Japan Coma Scale (JCS) I-1，身長163 cm，体重59.8 kg (body mass index 22.5 kg/m²)，体温36.7°C，血圧125/65 mmHg，脈拍75/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (経鼻カニューレO₂ 1 L/min 下)，肺野両側に wheezes あり，四肢軽度浮腫あり．

入院時検査所見：血液一般：白血球9,500/μl (Neut 90.5%，Lym 6.5%，Mon 2.5%，Eos 0.5%，Bas 0.0%)，赤血球387×10⁴/μl，Hb 12.2 g/dl，Ht 35.6%，Plt 22.3×10⁴/μl．生化学：TP 6.6 g/dl，Alb 2.9 g/dl，Na 139 mEq/L，K 4.1 mEq/L，Cl 102 mEq/L，尿素窒素 (BUN) 24.6 mg/dl，クレアチニン (Cr) 0.78 mg/dl，総ビリルビン 0.2 mg/dl，AST 15 IU/L，ALT 17 IU/L，ALP 306 IU/L，LDH 172 IU/L，γ-GTP 32 IU/L，C反応性蛋白 (CRP) 8.84 mg/dl，プロカルシトニン 2.34 ng/ml，IgE 143 IU/ml，脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 21.8 pg/ml，Glu 244 mg/dl．

定期内服薬 (入院時)：プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 5 mg/日，モンテルカスト (montelukast) 10 mg/日，テオフィリン (theophylline) 200 mg/日，カルボシステイン (carbocysteine) 1,500 mg/日，エリスロマイシン (erythromycin) 400 mg/日，ブデソニド・ホルモテロール (budesonide-formoterol) 640 μg・18 μg/日，エトドラク (etodolac) 400 mg/日，レバミピド (rebamipide)

連絡先：岡本 知久

〒862-8505 熊本県熊本市東区湖東 1-1-60

^a熊本市立熊本市市民病院呼吸器内科

^b熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

^c熊本市立熊本市市民病院感染症内科

(E-mail: tomoqage@yahoo.co.jp)

(Received 1 Jul 2016/ Accepted 3 Aug 2016)

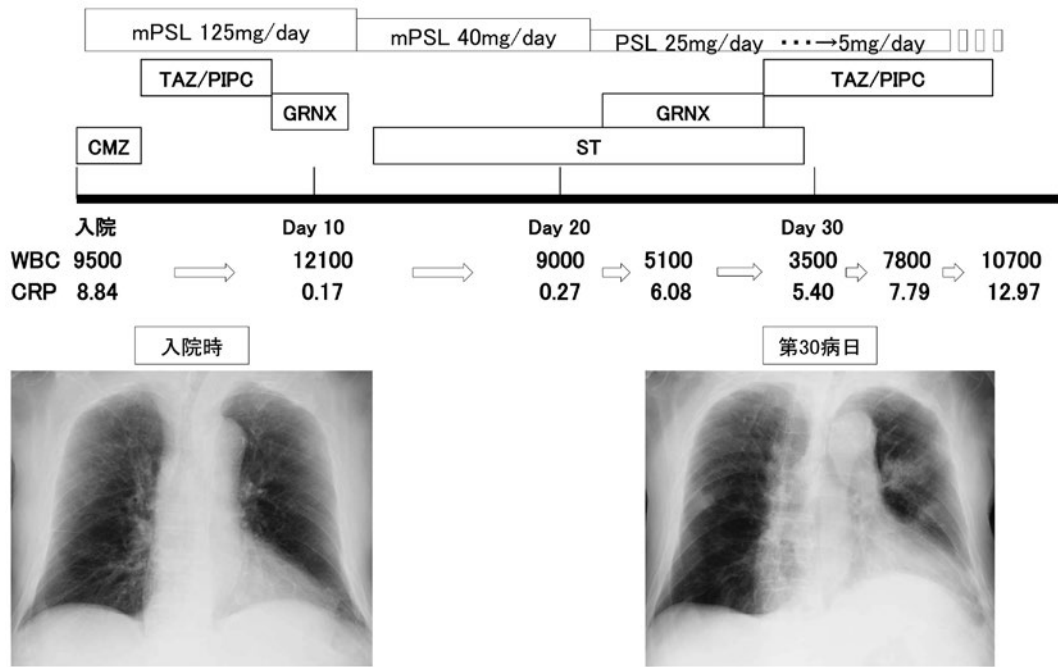


図1 入院から診断までの臨床・治療・画像の経過。入院時と第30病日の胸部単純X線写真では、両側肺に新たな陰影の出現を認める。CMZ：cefmetazole, TAZ/PIPC：tazobactam/piperacillin, GRNX：garenoxacin, ST：sulfamethoxazole/trimethoprim, mPSL：methylprednisolone, PSL：prednisolone。

300 mg/日。

診断前経過：呼吸困難，喘鳴を認め上気道感染に伴ったCOPD，気管支喘息の増悪を疑い，ステロイド，抗菌薬，β2刺激薬吸入，酸素投与による治療を開始した。ステロイドは点滴でmPSL 125 mg/日，抗菌薬はセフメゾール（cefmetazole：CMZ），タゾバクタム/ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC），ガレノキサシン（garenoxacin：GRNX），スルファメトキサゾール/トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim：S/T）を使用した。第20病日頃より炎症反応の上昇を認め，また第30病日の胸部X線検査では両肺に新たな浸潤陰影の出現を認めた（図1）。

画像所見：入院時は明らかな異常所見は認めない。第30病日では右中肺野，左上中肺野に新たな浸潤陰影を認める（図1）。第30病日のCT所見では右肺肺尖部に粒状影，右下葉は胸膜面に接する浸潤陰影を認め，左肺上葉にhalo signと内部に空洞を有する結節陰影を認めた（図2）。

血清学的検査所見（状態悪化後）：β-Dグルカン3.0 pg/ml，ガラクトマンナン抗原陰性，抗アスペルギルス抗体4倍未満，クリプトコッカス抗原陰性，真菌関連マーカーはいずれも陰性であったが，画像悪化時の喀痰検査にて胞子嚢を伴う分枝する菌糸を認め（図3）ムーコル症（接合菌症）と診断した。遺伝子解析は行わなかったためムーコ

ル目の菌種の同定には至らなかった。培養では白色の毛羽立ち様の接合菌特有のコロニーを形成した（図3）。

診断後経過：第40病日よりアムホテリシンBリポソーム製剤（liposomal amphotericin B：L-AMB）300 mg/日による治療を行った。第90病日の画像所見では先述の異常陰影は縮小を認め（図4），およそ80日間にわたるL-AMBの投与を経て，患者はリハビリテーション目的にて転院となった。現在のところ再燃は認めていない。

考 察

肺ムーコル症（pulmonary mucormycosis）は，いわゆる接合菌の下気道感染を指す。現在では，ムーコル症はいわゆる接合菌症と同義に扱われる。接合菌症は真菌感染の3～4%にあたるとされ，肺型はそのうち約24%を占め鼻脳型に次いで多い¹⁾²⁾。近年，免疫抑制状態の患者が増加するにつれ，真菌感染症における接合菌による重症感染症の報告は増加傾向にある¹⁾³⁾。その一方で，基礎疾患を有さない健常人やII型糖尿病のみを有する患者に肺ムーコル症を発症した報告なども散見されている⁴⁾。

肺型については喀痰による診断率はきわめて低く，Leeらの報告では肺ムーコル症と診断された87症例中，喀痰検査で診断に至ったのは2例（2.2%）のみであったとされる。これに対し経気管支肺生検による診断は同じ

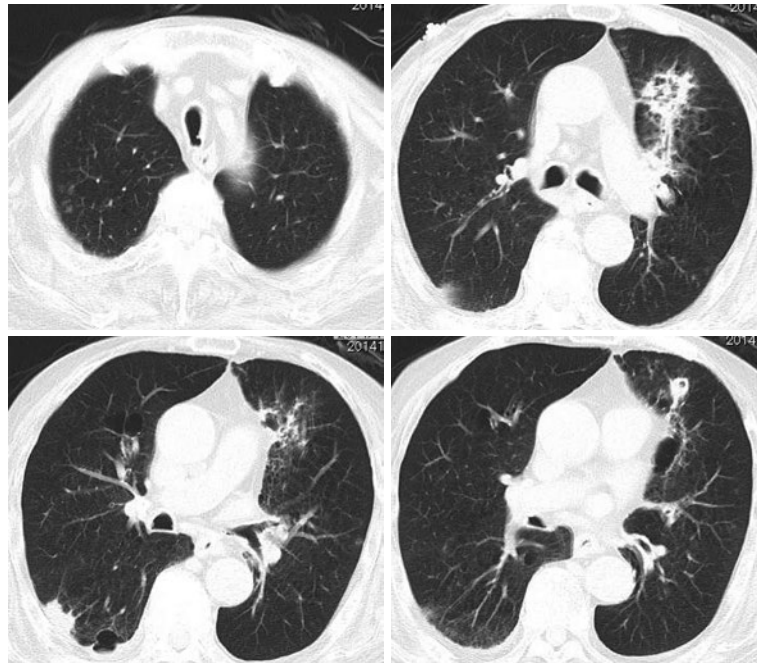


図2 第30病日の胸部単純CT. 背景肺には気腫性変化あり. 両側上葉の粒状陰影, 右下葉の胸膜面に接する腫瘤状陰影, 左肺はCT halo sign と内部に空洞を有する結節影を認めた.

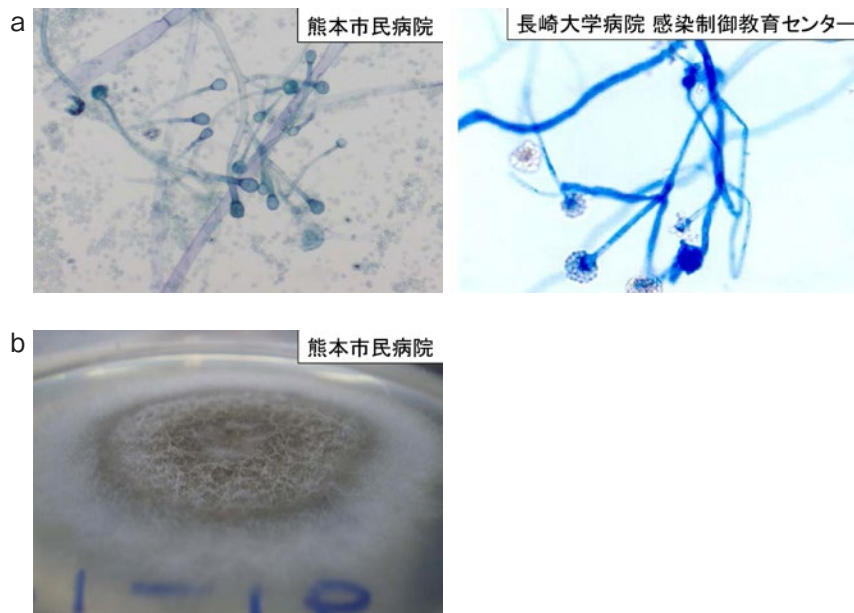


図3 (a) 喀痰培養検体 (いずれもラクトフェノールコットン青染色). 左: 熊本市民病院, 右: 長崎大学病院感染制御教育センター. 接合菌に特徴的な, 孢子囊胞子 (sporangiospore) と孢子囊柄 (sporangiophore) が観察できた. (b) 発育コロニー (サブローグルコース寒天培地). 周囲は白色, 中心部はムーコル目に特有のややオリーブ色がかった灰色を呈する羊毛状のコロニー形成を認めた.

報告では40%と比較的多い⁵⁾. ムーコル類は細胞壁の β -Dグルカンが乏しく, 血中 β -Dグルカン測定は診断に寄与しない. 肺ムーコル症の画像所見は侵襲性肺アスベ

ルギルス症 (IPA) と酷似している. 境界のはっきりとした結節影と浸潤影が認められる. Leeらは浸潤影が66%, 空洞化が40%に認められると報告している⁵⁾. 同

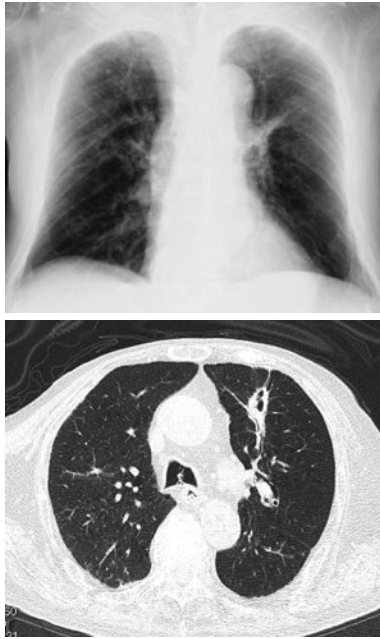


図4 L-AMB治療後（第90病日，L-AMB開始50日目）の胸部X線写真と胸部単純CT。両側肺の陰影は明らかに縮小し改善を認める。

様に他の肺アスペルギルス症を想起させるような halo sign や air crescent sign を呈することもある⁶⁾。本症例は当初，臨床経過と画像所見から肺アスペルギルス症を疑うも，血清ガラクトマンナン抗原などの血清学的検査，喀痰培養から否定された。

ムーコル症の治療については，抗真菌薬アムホテリシン B（amphotericin B：AMPH-B）が現在の唯一の有効な治療薬とされ，全身状態が許せば限局性病変に対する外科的処置（肺型は楔状切除・肺葉切除・肺切除など）の検討を要する。抗真菌薬投与と外科的治療のいずれも行わなかった症例での患者生存率はわずかに約3%とされ，予後不良の感染症である¹⁾。抗真菌薬による治療開始の時期と死亡率の関連が報告されており，AMPH-Bを症状発現5日以内に開始した場合と5日以後に開始した場合の12週間後の死亡率は各々48.6%，82.9%と約2倍の差があり⁷⁾背景因子や臨床経過，画像などからいかに本疾患を早期に疑い診断し治療するかがその後の経過に大きく影響を及ぼすといえる。AMPH-Bの投与期間に関しては，決まったものではなく最低6週間，症状や所見，患者背景に伴い通常は月単位の治療を要する⁸⁾⁹⁾。

本症例に肺ムーコル症を起こした背景因子としては，長期間のステロイド内服，COPDによる肺組織障害，呼吸状態悪化による前医からの連日のステロイド点滴が挙げられる。ムーコル属は環境に広く存在し，患者自宅が古い木造であったことから，当院入院時点で肺内に定着

していた可能性があるが，当院の病室も築25年を経過しており入院後の感染は否定できない。

近年ムーコル感染症の報告の増加が指摘されているが，その原因としては先述の免疫抑制患者の増加に加え，培養技術の発達や検査技師の技術の向上などが挙げられている¹⁾。本症例では，院内の喀痰培養検査より早期に診断に至りL-AMBによる治療を開始することができた。

喀痰より早期に診断し，内科的治療により根治しえた肺ムーコル症を経験した。L-AMBで比較的 safely に治療可能な現在において，背景因子から早期に本疾患を疑い，診断することが重要である。

本論文の要旨は，第75回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会九州支部秋季学術講演会（2015年10月，佐賀）において発表した。

謝辞：本症例の原因真菌の形態学的診断と菌体写真のご提供をいただきました長崎大学病院第二内科細菌室と同病院，感染制御教育センター 泉川公一先生に深謝申し上げます

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) Roden MM, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 635-53.
- 2) Lehrer RI, et al. Mucomycosis. Ann Intern Med 1980; 93: 93-108.
- 3) Kume H, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Case in Japan. Med Mycol J 2011; 52: 117-27.
- 4) 佐藤雅樹. 健常人に発症した *Cunninghamella bertholletiae* による肺ムーコル症の1例. 日呼吸会誌 2001; 39: 758-62.
- 5) Lee FYW, et al. Pulmonary mucormycosis. The last 30 years. Arch Intern Med 1999; 159: 1301-9.
- 6) McAdams HP, et al. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 1541-8.
- 7) Chamilos G, et al. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increase mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis 2008; 47: 503-9.
- 8) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌感染症の診断・治療ガイドライン2014. 2014; 115-42.
- 9) Skiada A, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignan-

cies: guidelines from the 3rd European Conference
on Infections in Leukemia (ECIL3). *Haematologica*

2013; 98: 492-504.

Abstract

A rare and cured case of pulmonary mucormycosis triggered by exacerbation of COPD with bronchial asthma and diagnosed by sputum culture

Tomohisa Okamoto^a, Kimitaka Akaike^b, Hajime Iwagoe^c, Hiroto Kishi^a and Koichiro Fukuda^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto City Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

^cDepartment of Infectious Disease, Kumamoto City Hospital

An 82-year-old man presented a bilateral infiltrating shadow on chest X-ray in the course of treatment with antibiotics and steroids for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with bronchial asthma. A diagnosis of pulmonary mucormycosis was established because we confirmed the sporangium in the sputum culture colony, which is characteristic of Mucorales. He recovered by treatment with liposomal amphotericin B and was then transferred to another hospital for rehabilitation. Mucormycosis is an opportunistic infectious disease seen in cases with hematologic malignancy, neutropenia, and immunosuppressive drugs including steroids and deferoxamine therapy. Mucormycosis usually shows poor prognosis in medical therapy. We report here a rare recovered case of pulmonary mucormycosis in which sputum culture contributed early diagnosis.