

●症 例

高用量リポソーマルアムホテリシン B 投与で著効を示したボリコナゾール無効の
侵襲性肺アスペルギルス症の 1 例畑地 治¹⁾ 駒田 文彦²⁾ 小林 裕康³⁾ 田口 修³⁾

要旨：リポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) を長期投与することで菌球，浸潤陰影の消失を見た侵襲性肺アスペルギルス症の 1 例を経験したのでこれを報告する。症例は 64 歳，男性，発熱と呼吸困難を主訴に他院を受診し，肺アスペルギルス症と診断された。ボリコナゾール (VRCZ) 投与を受けるも改善せず，次第に全身状態が悪化するため，患者希望で当院転院となった。転院時，画像所見にて右上葉空洞内に巨大菌球と，右中下肺野に浸潤陰影を認め，喀痰培養で *Aspergillus fumigatus* が検出された。血中 β -D グルカンは 90.6pg/ml，血中アスペルギルス抗原は 5.0 以上と著しく上昇していたため，本院でも肺アスペルギルス症と診断し，L-AMB を 5mg/kg で点滴開始した。基礎疾患に糖尿病を有していたが，著しい低栄養状態であったため，あえて食事制限はせず，インスリンを使用し，血糖コントロールをはかりながら，肺アスペルギルス症の治療を継続した。点滴開始 2 週間目より次第に解熱し，点滴開始 8 週目には浸潤陰影，菌球ともほぼ消失，退院となった。

キーワード：侵襲性肺アスペルギルス症，リポソーマルアムホテリシン B，菌球消失

Invasive pulmonary aspergillosis, Liposomal amphotericin B,
Aspergilloma fungus ball disappearance

緒 言

近年，新しい抗真菌薬が幾つか使用可能となり，侵襲性肺アスペルギルス症 (Invasive pulmonary aspergillosis: IPA) に対する標的治療にも選択肢が加わった。ボリコナゾール (VRCZ) は IPA の第一選択薬とされている^{1)~3)}が，今回われわれは，VRCZ が無効であった症例に対し，高用量のリポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) を長期間使用することにより，臨床症状および画像的に著しい改善を得て，救命することができた IPA の 1 例を経験したので，これを報告する。

症 例

症例：64 歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難 (H-J V 度)。

既往歴：5 年前から糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴・粉塵吸入歴なし，飲酒は機会飲酒程

度。

現病歴：2008 年 4 月初旬より発熱が出現，近医受診し他院を紹介された。他院にて，肺アスペルギルス症と診断され，VRCZ 点滴投与を 2 週間受けるも，症状が次第に悪化し，患者希望で当院に転院となった。

入院時現症：身長 159cm，体重 43kg，体温 38.5°C，血圧 90/55mmHg，脈拍 90 回/分・整，右肺野に coarse crackle を聴診した。両下肢に浮腫を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数の上昇，CRP，赤沈の亢進を認めた。Hb は 8.3g/dl と貧血を認め，血清アルブミン値は 1.2g/dl と著しい低下を認めた。空腹時血糖は 152mg/dl と高値，HbA1C も 7.4% と上昇していた。動脈血ガス分析では低酸素血症を認めた。

入院後経過：喀痰培養から *Aspergillus fumigatus* が検出され，血中アスペルギルス抗原 (>5.0)， β -D グルカンは 90.6pg/ml) とともに上昇していた。入院時の画像所見では，右上葉の空洞内にアスペルギルス菌球を認め，右全肺野の浸潤陰影を伴っていた (Fig. 1)。他院にて VRCZ，広域抗生剤がすでに投与されており，無効であったため，来院直後から 5mg/kg で L-AMB の点滴投与を開始した。食欲が低下しており，栄養状態も悪かったため，経口摂取と並行して，インスリンにて厳密な血糖コントロールを行いながら，高カロリー輸液点滴を行った。

〒515-8514 三重県松阪市殿町 1550

¹⁾松阪市民病院呼吸器科

²⁾同 内科

³⁾三重大学医学部附属病院呼吸器内科

(受付日平成 22 年 5 月 28 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral Blood		Chemistry		Glu	176 mg/dl
WBC	11,000/ μ l	TP	6.1 g/dl	HbA1C	7.4%
Neu	84%	Alb	1.2 g/dl	Serology	
Lym	12%	T-Bil	0.23 mg/dl	CRP	17.7 mg/dl
Mo	4%	AST	28 U/l	ESR	142/148
Eo	0%	ALT	16 IU/l	β -D-Glucan	90.6 pg/ml
RBC	278×10^4 / μ l	LDH	301 IU/l	<i>Aspergillus</i> Antigen	5 <
Hb	8.3 g/dl	ALP	622 IU/l		
Ht	25.1%	γ -GTP	79 IU/l		
Plt	30.4×10^4 / μ l	AMY	75 IU/l		
Arterial Blood gas (room air)		BUN	18.8 mg/dl		
pH	7.520	Cr	0.63 mg/dl		
PaCO ₂	39.1 mmHg	CK	56 IU/l		
PaO ₂	51.0 mmHg	Na	138 mEq/l		
HCO ₃ ⁻	31.2 mmol/l	K	3.4 mEq/l		
BE	7.8 mmol/l	Cl	101 mEq/l		
		Ca	6.7 mEq/l		

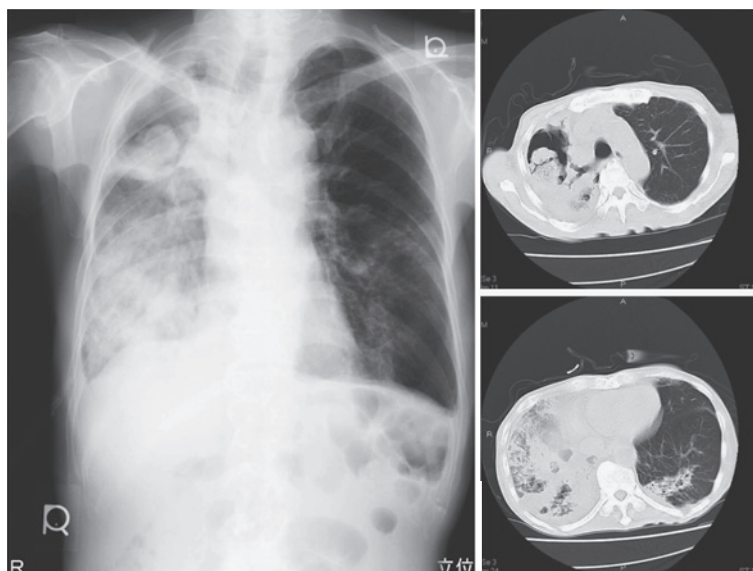


Fig. 1 Chest radiography and CT scan on admission show a fungus ball and consolidation around a cavity in the right lung.

来院時より、発熱、血痰が続いたが、L-AMB 開始1週目から血痰は次第に減少し、2週目からは38度台の発熱は認めなくなった。投与開始4週目に再度血痰量が増加したため、気管支動脈塞栓術をおこなったが、以降は血痰も消失した。高用量L-AMB投与に伴い心配された重篤な腎障害、低K血症とも発現することなく投与開始8週後には、菌球はほぼ消失し、浸潤陰影も改善したため (Fig. 2) 外来加療を念頭に入れ、イトラコナゾール (ITCZ) 400mg/日の経口投与に変薬したが、再燃することなく、入院第74病日に退院となった。退院時の血中アスペルギルス抗原は1.0、 β -D グルカンは36.8

pg/ml とそれぞれ低下していた。入院中の検査所見の推移を示した (Table 2)。その後、外来でITCZ 400mg/日の内服継続中であるが、退院時陽性であったアスペルギルス抗原、 β -D グルカンはともに陰性化している。

考 察

呼吸器内科領域において、好中球減少がない場合にもIPA が起こるかどうかは議論の多いところであるが、低栄養など全身状態に問題がある患者では、IPA は起こりうる¹⁾とされている。本症例は、約一カ月の経過で症状が出現し、急速に症状が悪化したため、慢性壊死性

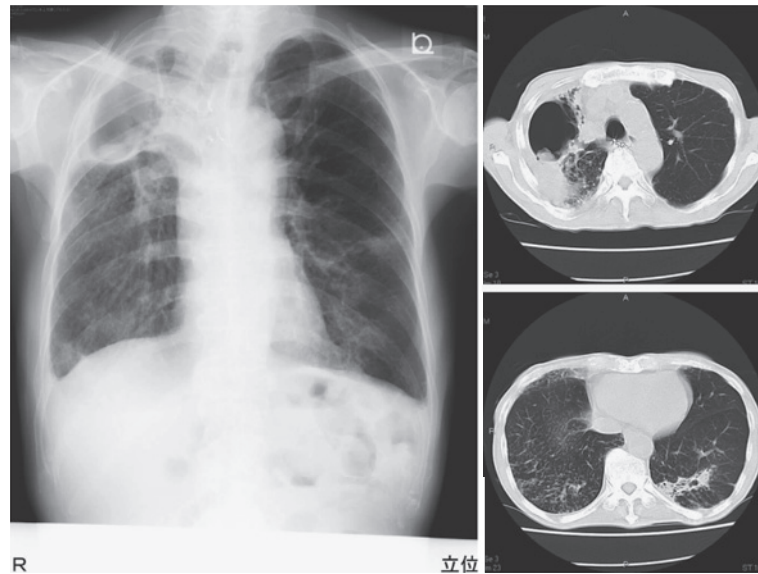
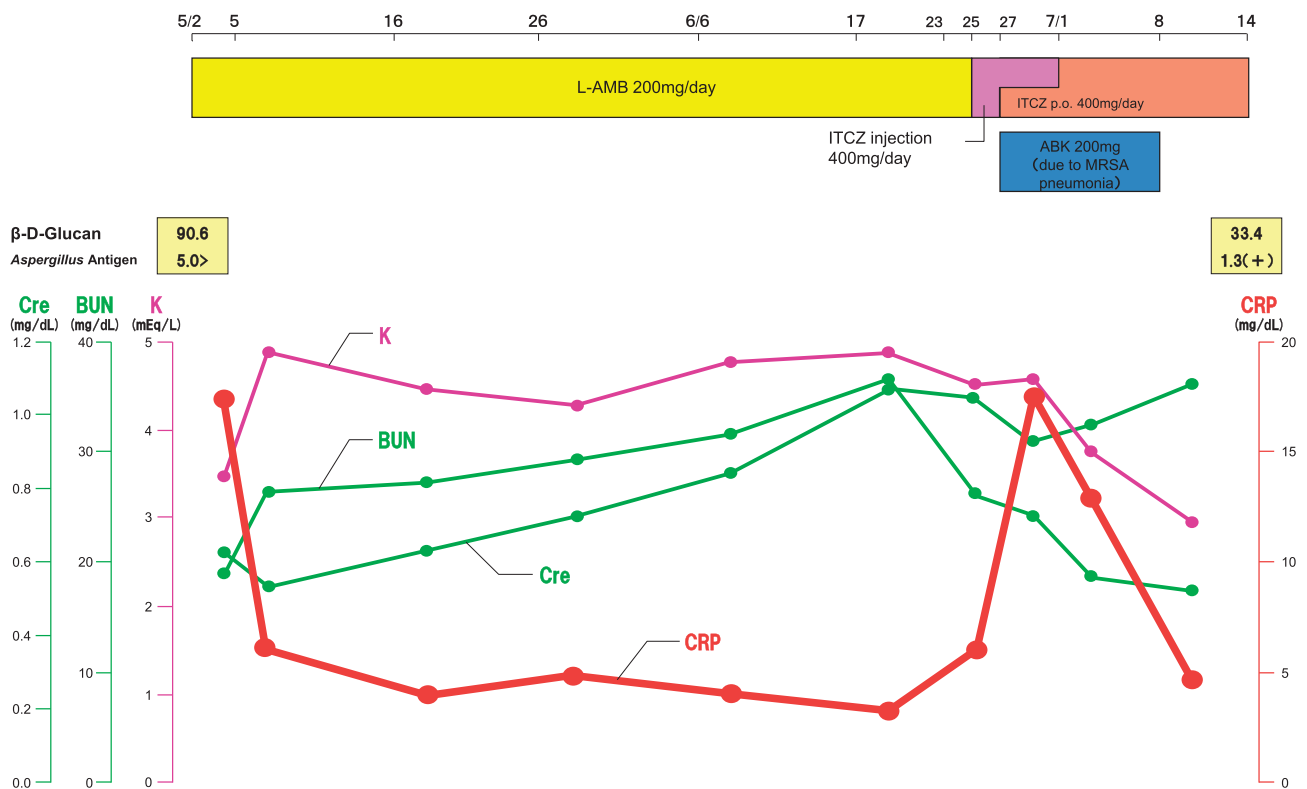


Fig. 2 Chest radiography and CT scan show the disappearance of the fungus ball and consolidation after the 8-week administration of high-dose L-AMB.

Table 2 clinical course



肺アスペルギルス症とするよりは、侵襲性肺アスペルギルス症の診断が適切であると考えた。右上葉空洞内のアスペルギルス菌球は、前年受けた検診では指摘されていなかったにもかかわらず、入院時のCT所見では菌球と患側肺に広がる浸潤陰影を呈しており、年単位、月単位

で進行する慢性壊死性肺アスペルギルス症とは異なり、IPAと判断した。菌球は層状構造を呈しており、菌球出現後、比較的早期⁴⁾であったと考えられる。

一方、侵襲性アスペルギルス症の診断は、あくまでも病理診断であり、本症例では組織が得られていないため、

確定診断はしがたい。アスペルギルスが空洞内から経気管支的に散布され、細気管支壁と肺胞壁に侵入してアスペルギルス肺炎を起こしたと考えると侵襲性肺アスペルギルス症となり、散布されたアスペルギルスが気腔内にとどまり、プロテアーゼやマイコトキシンの作用により、化膿性、壊死性の反応を惹起したと考えると非侵襲性となる。当症例では、CTにおける画像所見でそれを推測する事になるが、右下葉には、気腔内の充満を示す完全な浸潤陰影を呈する部位以外に、線状、網状陰影を呈する部位があり、間質へのアスペルギルス侵入による炎症を示唆するものと解釈した。また菌球の縮小と並行して、ステロイドを使用することなく、速やかに右下葉の浸潤陰影、線状、網状陰影が改善したことから、右下葉の陰影は、プロテアーゼやマイコトキンによる二次的な陰影というより、アスペルギルス肺炎である可能性が高いと考えた。臨床経過よりは本症例を、狭義の慢性壊死性肺アスペルギルス症 (Denning らのいう subacute invasive aspergillosis⁵⁾) と考えることも可能だが、日本では、慢性壊死性肺アスペルギルス症を、非侵襲性も含む幅広い概念としてとらえており、画像所見やその推移も踏まえ、IPA と診断した。本症例で急速に症状が悪化してきた原因としては、右上葉に既存の巨大空洞が存在したこと、糖尿病に加え著しい低栄養状態にあったことが考えられた。本症例のように好中球減少や免疫抑制剤投与がなくても侵襲性肺アスペルギルス症は起こりうる疾患であることを念頭に入れておかなばならない。

侵襲性肺アスペルギルス症に対する標的治療には、VRCZ 投与が第一選択薬^{1)~3)}とされているが、血液内科領域でのエビデンスによる推奨であり、呼吸器内科領域ではエビデンスはまだまだ十分そろっているとは言えない。本症例ではガイドライン通り、前院ではVRCZにより治療が開始されたが無効であった。L-AMBの推奨用量は、日本のガイドライン上は2.5~5mg/kg/日¹⁾²⁾である。本症例に対しては、VRCZが無効であったことを踏まえ、作用メカニズムの異なるL-AMBの高容量投与(5mg/kg/日)を選択した。L-AMBの有効成分であるAMPH-Bは抗真菌活性が非常に強い抗真菌薬であるが、最大の欠点は低カリウム血症や腎機能障害などの重篤な副作用が高頻度で出現することである。リポソーム製剤であるL-AMBでは、腎毒性をはじめとするそれら副作用が軽減され安全性が高くなっている²⁾。本症例においても、8週間にわたり、5mg/kg/日の高用量L-AMBの点滴投与を行ったが、糖尿病および低栄養と全身状態が悪く副作用が懸念されたにもかかわらず、腎障害や低カリウム血症など、重篤な副作用の出現は認めなかった。

一方、抗真菌薬投与のみで、アスペルギローマの菌球が消失したとする報告は、AMPH-B、ITCZ単剤あるい

は併用で若干ある^{4)~6)}のみで、L-AMBを用いての報告はない。本症例では、血痰が持続しており、外部から空洞を穿刺すると、大量咯血の危険性があったことと、アスペルギルスは空洞のみにとどまらず、右肺全域に感染をきたしており、菌球のみ制御しても意味がないと判断したことから、空洞内への抗真菌薬注入療法は行なわなかった。また、全身状態が悪いため、菌球の切除の対象にならないことから、感染の制御を目的としてL-AMBの投与を開始した。

当初は菌球自体を消失させることは難しいと考えていたが、結果的に8週間のL-AMB投与のみで、外科的な処置を加えることなく、菌球は消失した。本症例において、菌球消失に至った理由としては、1. 高用量の抗真菌薬を、副作用なく、長期間点滴投与可能であったこと 2. CT上菌球には含気がみられ、アスペルギローマからIPAへの発症早期であったと推測されること 3. インスリン使用にて糖尿病の厳密なコントロール⁶⁾を行ったことがあげられるが、それ以外にも、アスペルギローマはあまり活動性のない状況よりも、むしろCRPが上昇して活動性のある状況のほうが菌球は消失しやすいという報告がある⁴⁾。本例においても、臨床症状や血清抗原高値からも示されていたように、強い炎症を伴っていたことが逆に菌球が消失した理由の一つかもしれない。

以前に比べ、使用可能な抗真菌薬が増え、肺アスペルギルス症に対する治療は進歩しているが、第一選択薬とされているVRCZが無効であった症例に対して、どの抗真菌薬を、どれだけの量、どれくらいの期間使用したらいいか回答は得られていない。今回、侵襲性肺アスペルギルス症に対して高用量のL-AMBを8週間投与することにより、全身状態、画像所見ともに著しく改善し、退院を可能とした症例を経験したので、これを報告した。

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. 協和企画, 東京, 2007; 8-9.
- 2) 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン作成委員会. 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン. 日本化学療法学会, 2009; 25-40.
- 3) Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-360.
- 4) 川名明彦. 内科的治療にて菌球の消失した肺アスペルギローマ4例の検討. 化学療法学会誌 2000; 53: 91-102.
- 5) Sambatakou H, Dupont B, Denning DW, et al. Vori-

conazole Treatment for Subacute Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis. Am J Med 2006; 119: 527, e17—527, e24.

- 6) 平良真奈子, 桂 秀樹, 山脇 功, 他. 抗真菌薬とウリナスタチンとの併用療法が奏功した慢性壊死性肺アスペルギルス症の1例. 日胸疾会誌 1997; 35:

991—995.

- 7) 田山一巳, 犬飼敏彦, 竹村喜弘, 他. 抗真菌剤療法および血糖コントロール改善により肺 Aspergilloma の完全消失を認めた糖尿病の1例. 総合臨床 1996; 6: 1680—1684.

Abstract

Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis with a fungus ball and infiltration by the long-term administration of liposomal amphotericin B

Osamu Hataji¹⁾, Fumihiko Komada²⁾, Hiroyasu Kobayashi³⁾ and Osamu Taguchi³⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Matsusaka Municipal Hospital

²⁾Division of Internal Medicine, Matsusaka Municipal Hospital

³⁾Division of Respiratory Medicine, Mie University Hospital

A 64-year-old diabetic man was admitted because his general condition had not improved despite the administration of voriconazole in another hospital, and his condition had become critical. Chest CT demonstrated a large fungus ball and consolidation around a cavity in the right lung. *Aspergillus fumigatus* was detected on a sputum culture. Based on these findings, we diagnosed invasive aspergillosis and administered high-dose (5mg/kg) liposomal amphotericin B (L-AMB) for 8 weeks, which resulted in the improvement of his general condition and the disappearance of the fungus ball, without severe adverse events.