

●症 例

二期的に両側肺切除術を施行した肺接合菌症の1例

蛸原 健^{a,b} 尾田 一之^c 池田 直樹^a
 柴野 賢^d 棟方 哲^e 兒玉 憲^f

要旨：急性骨髄性白血病に対して化学療法中の61歳、男性。寛解導入療法開始後33日目に血痰を認めた。胸部CTで両側上葉に浸潤影を認めたため、広域抗菌薬に加え抗真菌薬の投与を行った。血痰は消失し炎症所見も改善し、臨床経過から真菌性肺炎と診断した。抗真菌薬の投与を継続したが陰影は消失せず、同83日目に血痰が再燃したため、病変切除の方針とした。左上葉病変に対して同117日目に上葉切除術を、右上葉病変に対し同167日目に部分切除術を施行し、病理組織学的検査にて両病変とも肺接合菌症と診断した。

キーワード：接合菌症，ムコール症，両側肺切除

Zygomycosis, Mucormycosis, Bilateral pulmonary resection

緒 言

接合菌は野菜・果物などに腐生する真菌である。Zygomycetes (接合菌綱) は Mucorales 目と Entomophthorales 目に分類されるが、Mucorales 目はさらに、いくつかの科に分けられる。その中でも臨床的に重要なものは Mucoraceae 科 (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*) および, Cunninghamellaceae 科 (*Cunninghamella*) であるが、報告されている接合菌症の9割以上が前者によるものであるためムコール症と総称されている¹⁾。接合菌症の病型は、肺型、鼻脳型、播種型、心血管型、胃腸管型などに分類されるが、肺型が最も多く報告されている²⁾。肺接合菌症は免疫不全状態に発症する日和見感染症で診断は困難とされ、特徴的な画像所見はなく、病勢の進行が速く、剖検で初めて肺接合菌症との診断がつくことも少なくない^{3,4)}。今回、白血病治療中に発症した両側肺接合菌症に対して、抗真菌薬投与に加え外科的治療を行い、病理検査所見から肺接合菌症と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、男性。

主訴：血痰。

既往歴：急性心筋梗塞 (50歳)。

基礎疾患：高血圧症、脂質異常症。

喫煙歴：70本×37年、4年前より禁煙。

現病歴：38℃台の持続する発熱を主訴に、近医を受診した。血液検査にて芽球比率が26%であったため、市立堺病院血液内科に紹介、同日入院となった。骨髄検査にて急性骨髄性白血病 (M2) と診断し、入院2日目より寛解導入療法としてエトポシド (etoposide)、シタラビン (cytarabine)、ミトキサントロン (mitoxantrone) が開始された。開始20日目に発症した発熱性好中球減少症に対して、予防的に投与していたセフトアジジム (ceftazidime) をタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin) とバンコマイシン (vancomycin) に変更した。また granulocyte-colony stimulating factor の投与を開始したが反応せず、好中球低下状態が遷延した。寛解導入療法開始33日目に血痰を認め、胸部CT検査で両側上葉に周囲に広範囲なすりガラス陰影を伴う浸潤影を認めた (図1)。喀痰検査では一般菌、真菌、抗酸菌の発育は認めなかった。また、結核菌、*Mycobacterium avium* complex (MAC) の polymerase chain reaction (PCR) 検査は陰性であった。免疫不全状態であり、細菌性ならびに真菌性肺炎と診断し、メロペネム (meropenem) + リネゾリド (linezolid) + レボフロキサシン (levofloxacin) + アムホテリシン B リポソーム製剤 [liposomal amphotericin B (L-AMB)] + カスポファンギン [casposungin]

連絡先：池田 直樹

〒590-0064 大阪府堺市堺区南安井町1-1-1

^a市立堺病院呼吸器外科

^b同 救急外科

^c東大阪市立総合病院呼吸器外科

^d市立堺病院血液内科

^e同 病理診断科

^f八尾市立病院呼吸器外科

(E-mail: naoikedamd@sakai-hospital.jp)

(Received 2 Jul 2014/ Accepted 2 Dec 2014)

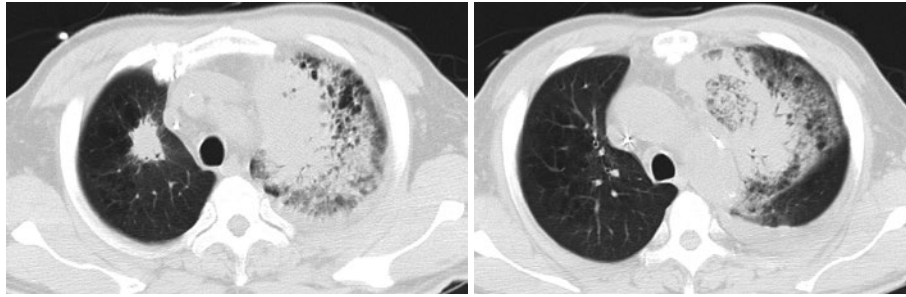
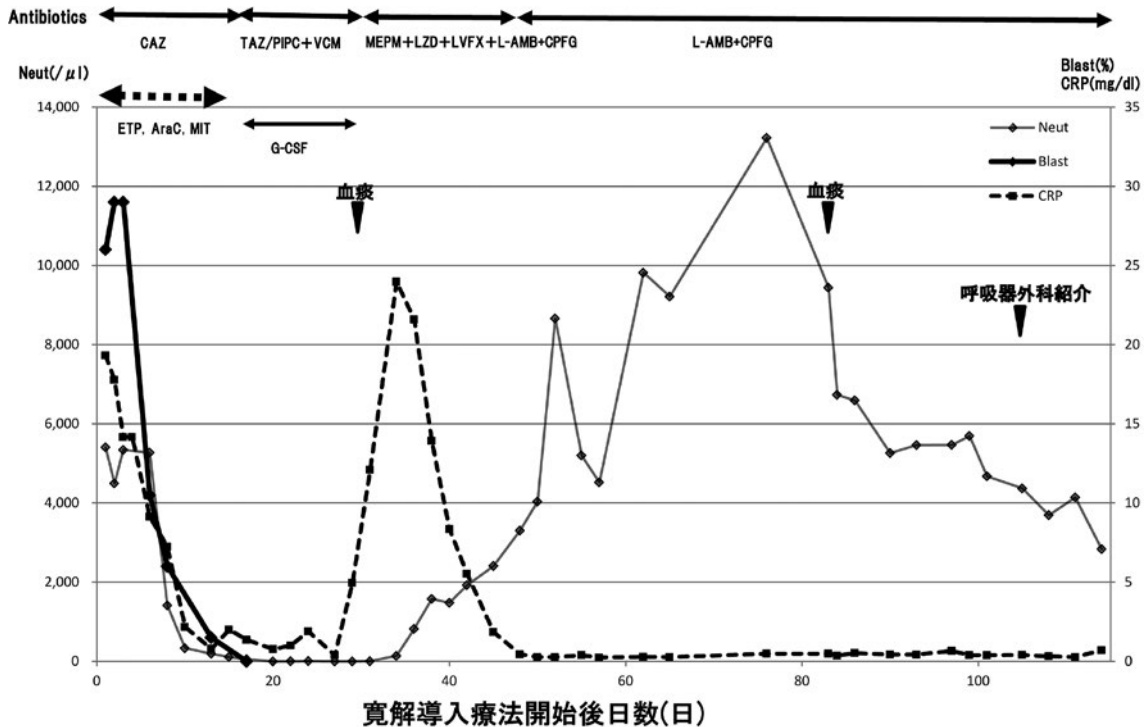


図1 肺炎発症時の胸部X線写真と胸部CT. 両側肺野の浸潤影を認める.



*ETP: エトポシド, AraC: シタラピン, MIT: ミトキサントロン

図2 臨床経過. 寛解導入療法開始から外科的介入まで.

(CPFG)の投与を開始した。2週間投与した結果、熱型および炎症所見は改善し、CRPは23.97 mg/dlから0.45 mg/dlまで低下した。しかし、胸部CTで肺病変は両側とも縮小し限局化したものの、陰影が残存した。経過中、培養検査や抗原検査では起炎菌は同定できなかったが、真菌性肺炎、特に肺接合菌症と診断し、その後もL-AMB, CPFGの投与を継続した。しかし陰影は残存し(図2)、寛解導入療法開始後83日目に血痰を再度認めた。内科的に加療されるも改善を認めなかったため、寛解導入療法開始後107日目に病変切除目的で呼吸器外科紹介となった(図2)。

検査所見: 市立堺病院入院時と左上葉切除術前の血液検査結果を示す(表1)。

気管支鏡検査: 左上区入口の粘膜浮腫を認め、右B¹⁺²入口部に狭窄を認めた。気管支肺泡洗浄を施行し培養したが一般菌、真菌、抗酸菌の発育は認めなかった。結核菌、MACのPCR検査は陰性であった。狭窄部で経気管支的肺生検を施行するも異型細胞は認めなかった。

左上葉切除術直前の胸部造影CT検査(図3): 左上葉に径50 mm大の腫瘤、右上葉に径13 mm大の結節を認めた。両病変は肺炎発症時(図1)と比較して限局化していたが、左上葉の病変は大動脈および肺動脈に接しており癒着もしくは浸潤が疑われた。

呼吸機能検査: FVC 2.92 L, %FVC 86.4%, FEV₁ 2.06 L, FEV₁/FVC 73.6%, %DLco 65.2%。

心臓超音波検査: 心筋梗塞後であり前壁の壁運動は低

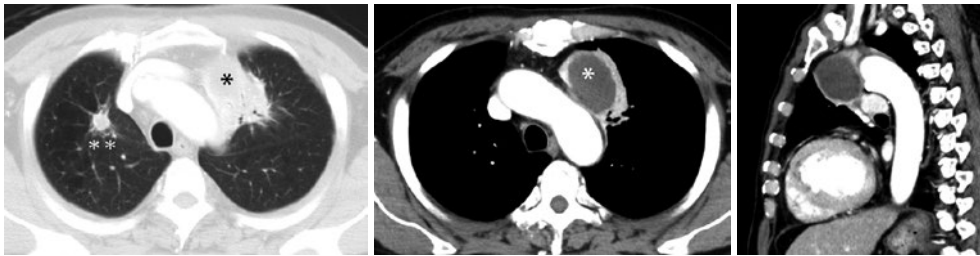


図3 左上葉切除術前の胸部造影CT検査。*：左肺上葉に径50 mm 大の腫瘤を認め、大動脈、肺動脈と接している。**：右肺上葉に径13 mm の結節を認める。

表1 血液検査所見

A. 血液内科入院時

血算		生化学, 凝固系	
WBC	13,510/ μ l	Alb	2.3 mg/dl
Blast	26.0%	AST	172 IU/L
Myelo	9.5%	ALT	547 IU/L
Meta	3.5%	T-Bil	2.36 mg/dl
Stab	10.5%	LDH	501 IU/L
Neut	40.0%	BUN	16.2 mg/dl
Eosino	2.0%	Cre	0.88 mg/dl
Baso	0.0%	CRP	19.32 mg/dl
Mono	1.5%	PT	42.2%
Lymph	7.0%	APTT	44.5 s
RBC	343×10^4 / μ l	FDP	13.07 μ g/ml
Ht	32%		
Hb	11.0 g/dl		
Ret	1.1×10^4 / μ l		
Plt	5.0×10^4 / μ l		

B. 左上葉切除術前

血算		生化学, 凝固系	
WBC	7,570/ μ l	Alb	3.4 mg/dl
Myelo	0.5%	AST	14 IU/L
Neut	69.5%	ALT	15 IU/L
Eosino	0.5%	T-Bil	0.54 mg/dl
Baso	0.0%	LDH	133 IU/L
Mono	7.0%	BUN	23.7 mg/dl
Lymph	22.5%	Cre	0.95 mg/dl
RBC	330×10^4 / μ l	CRP	0.43 mg/dl
Ht	32.4%	PT	104.1%
Hb	10.9 g/dl	APTT	27.4 s
Ret	7.6×10^4 / μ l	FDP	1.13 μ g/ml
Plt	10.8×10^4 / μ l		

下していたが、駆出率は74%と保たれており、弁疾患は認めなかった。

以上の検査所見、既往症と現病歴、予想される過大な手術侵襲を考慮して、二期的手術を予定し、まずは血痰の制御のために寛解導入療法開始後117日目に左上葉切除術を施行した。

左上葉切除術：手術時間303 min, 出血量730 ml. 胸

腔内は大動脈弓から肺門部にかけて癒着が高度で、心嚢内で上肺静脈を切離した。肺動脈A³とA¹⁺²a+bの根部分が剥離困難であったため肺動脈を遮断のうえ切離、縫合閉鎖した。左上葉と大動脈弓上縁の癒着を切離し上葉切除とした。

術後経過は良好で合併症は認めなかった。左上葉切除術後50日目、寛解導入療法開始後167日目に白血病に対する化学療法を施行するため、感染制御目的で右上葉の残存病変を切除することとし、右上葉区域切除術を予定した。

右上葉部分切除前の呼吸機能検査：FVC 2.52 L, %FVC 74.6%, FEV₁ 1.77 L, FEV₁/FVC 73.4%, %DLco 58.7%。

右上葉部分切除術：手術時間124 min, 出血量10 ml. 右S1区域切除を予定していたが、病変を確認した結果、部分切除で十分なmarginを維持して切除可能と判断したため、右S1部分切除術を施行した。術後経過は良好で合併症は認めなかった。

病理組織学的検査(図4)：左上葉病変には肺胞を破壊する膿瘍形成が認められ、周囲に肉芽種の形成を認めた。膿瘍内に分節不明瞭で脆弱な約90度方向に分岐する、幅の一定しない太い菌糸を認めた。肺静脈内に多量の菌塊を認め、形態学的に肺接合菌症と診断した。右上葉病変部には菌糸は認めなかったが、リンパ球を主とする炎症細胞浸潤と線維化によって肺胞構造が破壊されており、一部は多角巨細胞を伴う肉芽腫形成がみられた。肺接合菌症による変化として矛盾しない所見であった。

切除標本を用いた培養では真菌の発育は認めなかった。また遺伝子解析も行ったが有意な所見は得られなかった。

術後経過：右上葉部分切除術後30日目まで抗真菌薬の投与を継続し、術後40日目から白血病に対する化学療法を再開した。術後6ヶ月の呼吸機能検査では、FVC：2.23 L, %FVC：66.4%, FEV₁：1.58 L, FEV₁/FVC：69.3%, %DLco：51.3%であり、術後18ヶ月経過した現在、真菌感染の再燃はなく白血病の加療を継続されている。

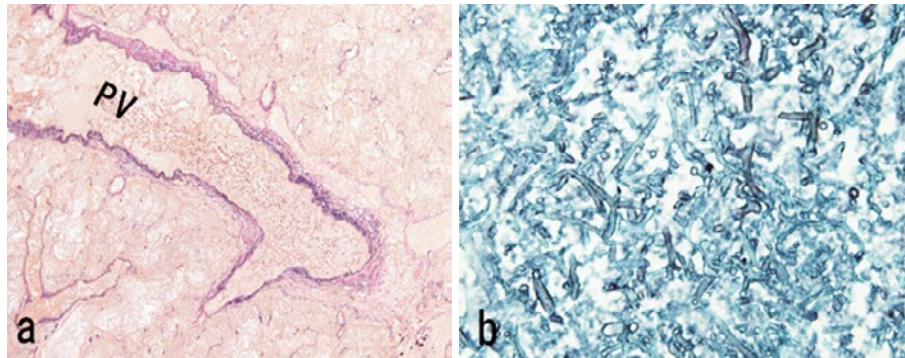


図4 (a) EVG 染色, ×4. 肺静脈内に菌糸を認める. (b) Grocott 染色, ×400. 分節不明瞭で脆弱な約 90 度方向に分岐する幅の一定しない太い菌糸を認める.

る.

考 察

肺接合菌症に対する治療方針としては、①肺接合菌症を積極的に疑い、②早期から適切な抗真菌薬を投与し、③積極的な外科治療を選択することが重要と考えられる。

真菌性肺炎のうち、アスペルギルス症とクリプトコッカス症などは、胸部画像検査、培養検査や抗原診断法で診断可能である^{5)~7)}。肺接合菌症特有画像所見はなく halo sign や、好中球による病変制御の結果として reversed halo sign がみられることがある。本症例では初期の画像所見から肺接合菌症を積極的に疑うことはできなかったが、左上葉切除術前の画像では reversed halo sign を認めた。肺接合菌症に副鼻腔炎を合併した報告例もあるが、本症例では副鼻腔炎を認めなかった。また、接合菌類の細胞壁の主要構成成分はキトサンであり、β-D グルカンの定量は診断の参考とならない⁵⁾。さらに接合菌の培養はきわめて困難であり、肺接合菌症を早期に診断することは非常に難しい^{5)~8)}。免疫不全状態の肺炎の起炎菌検索に際しては、抗菌薬無効、培養陰性、β-D グルカン陰性であれば除外的に肺接合菌症を疑うことが重要となる。

抗真菌薬の選択については、アムホテリシン B (amphotericin B: AMPH-B) または脂肪製剤である L-AMB の投与が有効である¹⁾²⁾⁹⁾¹⁰⁾。高用量 (5~10 mg/kg/day) を長期的に投与することが勧められている。L-AMB の術前、術後投与の期間に関しては、明確なコンセンサスはない。自験例では、早期から L-AMB を 4 mg/kg/day で開始し、CPFG も併用投与した。投与開始早期から著明な低カリウム血症 (2.2 mEq/L)、腎機能悪化 (sCr 1.33 mg/dl) を認めた。カリウム製剤の経口投与にもかかわらずカリウムが低値であったため、L-AMB は 4 mg/kg/day 以上は増量せずに経過をみた。本症例のように、肺

接合菌に対してキャンディン系とアゾール系を併用した報告は動物実験レベル¹¹⁾であり、ヒトでの有用性は定かでない。

Tedder らはムコール症 225 例の治療成績を検討し、病変部位を肺に限ると、死亡率が薬物治療のみでは 50% であったのに対し、外科的治療群では 9.4% と外科的治療の有効性を示唆した⁴⁾。Lee らも肺ムコール症 87 例の治療成績を検討し同様の結果を報告している¹²⁾。一方、抗真菌薬の投与の遅れなどで肺病変の限局化ができず病勢がコントロールできなければ、外科的治療による恩恵は少なく、それゆえ、先行治療として抗真菌薬投与による病変の縮小や限局化などが推奨されている¹²⁾¹³⁾。

肺切除術式に関しては、病変の範囲にもよるが感染制御のためには葉切除が第一選択となり、隣接する肺葉にまたがる病変や肺葉中枢側に病変を有する症例では肺全摘も考慮される⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。また、両側病変に対する外科的治療に関しては、綾部らが、糖尿病に合併した両側下葉の肺ムコール症に対して、二期的な両側下葉切除術を行い良好な予後を得たと報告し¹⁵⁾、可能な限り積極的な肺切除が望ましいとされている。しかし、肺接合菌症を発症する症例ではもともと全身状態が不良であることも多く、肺切除範囲の決定は個々の症例で十分検討することが必要である。

肺接合菌症は免疫不全状態で発症する疾患である。現在増加しつつある疾患でもあり、遭遇する機会は多くなってくると予想される。抗真菌薬の投与で病変が限局化できれば外科的治療で本症例のように制御可能な疾患である。外科的治療の時期、抗真菌薬の術後投与期間に関しては不明な点も多いが、根治可能な疾患として各科が一貫した治療戦略で臨むことが重要と考えられた。

謝辞：切除標本の遺伝子検査にご協力をいただいた千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野の渡辺 哲准教授、亀井克彦教授に心より深謝いたします。

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) 森 健, 他. 接合菌症: 2 症例の報告および本邦報告例の検討. 日医真菌会誌 2003; 44: 163-79.
- 2) 森 健, 他. Zygomycosis (接合菌症). Med Mycol J 2011; 52: 283-9.
- 3) Maureen M, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 634-53.
- 4) Tedder M, et al. Pulmonary mucormycosis; results of medical and surgical therapy. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1044-50.
- 5) 南 憲司, 他. 健康成人の自然気胸に合併した肺ムコール症の一例. 日呼外会誌 2011; 25: 667-71.
- 6) 芦澤和人, 他. 肺真菌症の画像診断. 日医真菌会誌 2009; 50: 27-32.
- 7) 藤下雅敏, 他. 真菌性肺炎 32 例の臨床的検討. 日胸疾患会誌 1991; 29: 420-8.
- 8) Pacheco P, et al. Clinical experience in invasive fungal infections. Clin Drug Investig 2013; 33 (Suppl): S23-6.
- 9) 菊池柳太郎, 他. 白血病の化学療法中に発生した肺ムコール症の一例. 日呼外会誌 2005; 19: 60-5.
- 10) Erbey F, et al. Pediatric invasive mucormycosis cured with high dose liposomal amphotericin B. Tuberk Toraks 2012; 60: 375-9.
- 11) Ibrahim AS, et al. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1556-8.
- 12) Lee FY, et al. Pulmonary mucormycosis. Arch Intern Med 1999; 159: 1301-9.
- 13) 杉山幸比古, 他. 血液疾患末期に合併した肺病変を有する汎発性ムコール症の 3 剖検例. 日胸疾患会誌 1984; 22: 214-9.
- 14) 加藤久明, 他. 早期に診断し外科的切除を行い良好な経過をたどった肺ムコール症の 1 例. 日胸臨 2011; 70: 1064-9.
- 15) 綾部貴典, 他. 肺ムコール症に対する両側下葉切除. 日胸臨 2004; 57: 1185-9.

Abstract

A case of bilateral pulmonary zygomycosis-treated two-stage resection

Takeshi Ebihara^{a,b}, Kazuyuki Oda^c, Naoki Ikeda^a, Masaru Shibano^d,
Satoru Munakata^e and Ken Kodama^f

^aDepartment of Thoracic Surgery, Sakai City Hospital

^bDepartment of Trauma and Acute Care Surgery, Sakai City Hospital

^cDepartment of General Thoracic Surgery, Higashiosaka General Hospital

^dDepartment of Hematology, Sakai City Hospital

^eDepartment of Pathology, Sakai City Hospital

^fDepartment of Thoracic Surgery, Yao Municipal Hospital

A 61-year-old male was referred to our hospital for treatment of acute myelocytic leukemia. After the induction therapy, he had high fever and hemoptysis. A chest CT scan revealed severe bilateral pneumonia. He was treated with broader-spectrum antibiotic and antifungal agents. On the basis of his clinical course, he was diagnosed as fungal pneumonia, especially pulmonary zygomycosis. He continued to receive only antifungal agents, such as liposomal amphotericin B and caspofungin. Although his clinical and laboratory findings had been improved, abnormal lung shadows still remained. Because of the recurrence of hemoptysis, we decided to resect those shadows to control hemoptysis. First, a left upper lobectomy was performed 118 days after admission. Second, partial resection of the right upper lobe was performed on 168 days. The final pathological diagnosis was pulmonary zygomycosis. After two-stage resection, he continued to receive chemotherapy without recurrence of pulmonary zygomycosis. We were able to successfully treat pulmonary zygomycosis in combination with surgery and sandwich (pre- and postoperative) chemotherapy.