

●症 例

多剤併用療法で改善を得た *Aspergillus tubingensis* による 慢性進行性肺アスペルギルス症の1例

橋本 恒^a 小泉 晴美^b 金子 彩美^c
藤井 裕明^b 亀井 克彦^d 金子 猛^a

要旨：67歳男性。発熱で受診し，CTで右肺上葉に浸潤影を認め，抗菌化学療法を行ったが，改善に乏しかった。気管支洗浄液で *Aspergillus niger* を検出し，慢性進行性肺アスペルギルス症と診断した。ボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) で改善せず，リポソーマル アムホテリシン B (liposomal amphotericin B : L-AMB) へ変更，ミカファンギン (micafungin : MCFG) も併用したものの治療に難渋した。菌種の同定を専門施設に依頼し，*A. tubingensis* と同定された。感受性検査の結果を基に，L-AMB，カスポファンギン (caspofungin : CPFNG)，フルシトシン (flucytosine : 5-FC) の3剤併用療法で約3ヶ月間の治療を継続し改善を得た。治療に難渋する肺アスペルギルス症では薬剤感受性検査は有用な手段となり得る。

キーワード：慢性進行性肺アスペルギルス症，併用療法，*Aspergillus tubingensis*，*Aspergillus niger*
Chronic progressive pulmonary aspergillosis (CPPA), Combination therapy

緒 言

慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis : CPPA) の治療はボリコナゾール (voriconazole : VRCZ)，ミカファンギン (micafungin : MCFG) が第一選択薬として提唱されている¹⁾。

肺アスペルギルス症の起因菌は，*Aspergillus fumigatus* が75%を占め，*Aspergillus niger* は9%と頻度が低い²⁾。近年，*A. niger* と同定されていた菌のなかに *Aspergillus tubingensis* などの関連種が存在することが報告されている³⁾⁴⁾。*A. tubingensis* はアゾール系低感受性の割合が *A. niger* に比べて高いとされる⁵⁾ が，*A. tubingensis* による肺アスペルギルス症の報告はほとんどない。

今回，*A. tubingensis* が起因菌と同定し得た VRCZ 低感受性の CPPA に対し，薬剤感受性検査を基に多剤併用療法にて治療し，改善を得たので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：55歳時に食道癌，胃癌術後，65歳時に両側気胸術後。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：税理士。

生活歴：喫煙歴：5本/日 (20歳～)。飲酒歴：日本酒1合/日。

現病歴：20XX年7月6日，38℃台の発熱が出現した。9日に近医を受診し，レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) を10日間処方されたが解熱しなかった。20日に近医を再診，ファロペネム (faropenem : FRPM) を5日間処方されたが改善なく，26日に当科へ紹介された。

入院時現症：身長175.7cm，体重51.9kg，BMI 16.8kg/m²，意識清明，血圧99/68mmHg，脈拍86回/分，整，体温36.0℃，呼吸数16回/分，SpO₂ 99% (room air)，眼瞼・眼球結膜に異常なし，表在リンパ節触知せず，心音は整で心雑音なし，胸部聴診で右上胸部に coarse crackles を聴取する，腹部に異常所見なし，四肢・皮膚に異常所見なし。

入院時検査所見：末梢血白血球数は4,300/μLであったが，CRP 11.4mg/dLと上昇していた。喀痰培養では口腔内正常細菌叢を認めるのみで，血液培養では細菌および真菌は検出しなかった。

連絡先：橋本 恒

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

^a横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学教室

^b国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院呼吸器内科

^c横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

^d千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野
(E-mail: hisashi.hashimoto@outlook.com)

(Received 17 Jul 2020/Accepted 30 Nov 2020)

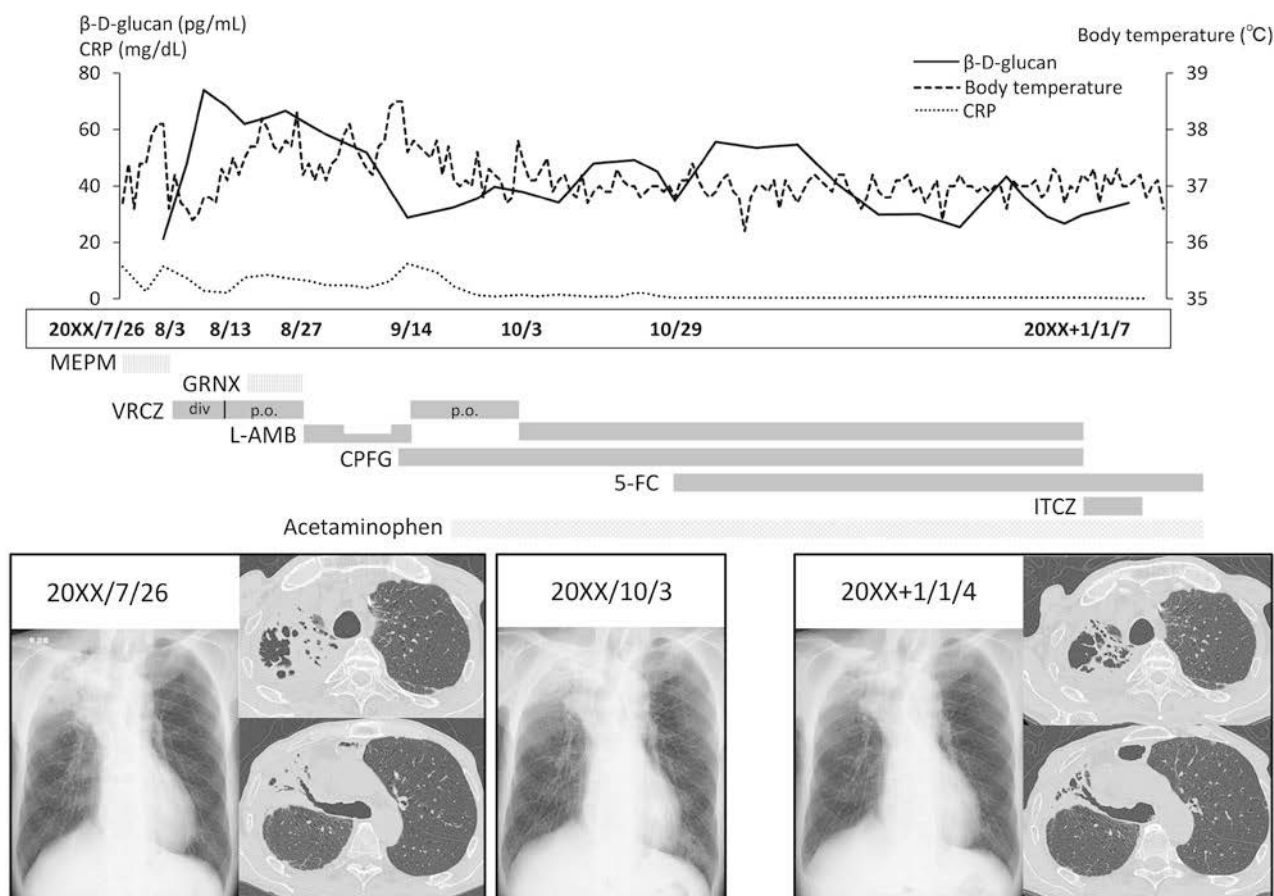


Fig. 1 Clinical course of our case. MEPM: meropenem, GRNX: garenoxacin, VRCZ: voriconazole, L-AMB: liposomal amphotericin B, CPFPG: caspofungin, 5-FC: flucytosine, ITCZ: itraconazole, div: drip infusion in vein, p.o.: per os.

入院時画像所見：胸部単純X線で右上肺野に浸潤影を認めた。胸部CTでは両側上葉に軽度の気腫性変化を認め、右上葉の気管支は拡張し、周囲に浸潤影を認めた。

入院後経過 (Fig. 1)：Extended-spectrum β -lactamases (ESBL) 産生株や耐性緑膿菌等による細菌性肺炎を考慮して、メロペネム (meropenem：MEPM) 3.0g/日を開始したが、発熱は持続した。8月2日の胸部単純X線で右上肺野の浸潤影は拡大し、CRP 11.57mg/dL、 β -D-グルカン 21.2pg/mLと上昇したため、3日に気管支鏡検査を行った。右上幹入口部で気管支洗浄、右B²から経気管支肺生検を施行、MEPMを中止してVRCZ 400mg/日 (負荷投与量600mg/日) の点滴治療を開始した。2日に測定したアスペルギルス抗原は陽性で、気管支洗浄液培養で *A. niger* が検出された。病理組織で菌体の証明はできず、CPPAと診断した。VRCZ開始後は熱型、臨床検査ともに改善し13日にVRCZ 800mg/日内服へ変更した。しかし、その後37°C台の発熱を認め、16日にCRP 7.53mg/dL、 β -D-グルカン 62.0pg/mLと上昇した。P2の膿性痰を認めており院内肺炎の重複を考慮し、ガレノキサシン (garenoxacin：GRNX) 400mg/日を併用したが解熱せ

ず、23日の胸部単純X線で浸潤影は悪化した。17日に測定したVRCZトラフ血中濃度は4.21 μ g/mLと有効域であり、内服移行による影響はないと判断した。24日に再度気管支鏡検査を施行、右上幹入口部で気管支洗浄を施行し、細胞診で少数の菌糸を認めたが、培養検査は陰性であった。20日の喀痰培養で *A. niger* を検出したため、VRCZ反応性不良のCPPAと判断して27日にリポソームアムホテリシンB (liposomal-amphotericin B：L-AMB) 250mg/日を開始、VRCZ、GRNXは中止した。9月3日にCrが上昇し、薬剤性腎障害と考え、L-AMBを125mg/日に減量した。同日の胸部単純X線、臨床検査に変化なく、カスポファンギン (caspofungin：CPFPG) 50mg/日を併用開始した。10日、Crが改善しL-AMBを250mg/日に増量したが、熱型は悪化した。薬剤性発熱が否定できず、14日、L-AMBを中止しVRCZ 800mg/日内服を再開したが、解熱しなかった。

治療に難渋したため、10月1日に千葉大学真菌医学研究センターに薬剤感受性検査を依頼した。3日、胸部単純X線で左下肺野に新たに浸潤影が出現し、VRCZが無効であると判断した。VRCZを中止しL-AMB 250mg/日

Table 1 The results of the drug susceptibility test (Method: Clinical and Laboratory Standards Institute M38 E3)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
MCFG	<0.015
CPFG	0.25
L-AMB	0.5
5-FC	4
FLCZ	>64
ITCZ	2
VRCZ	2-8
MCZ	0.015

MIC: minimal inhibitory concentration. MCFG: micafungin, FLCZ: fluconazole, MCZ: miconazole.

を再開, CPFG併用とした. 22日に薬剤感受性が判明, L-AMB, CPFG, フルシトシン (flucytosine : 5-FC) は感受性があるが, VRCZは低感受性であった (Table 1). この結果より, L-AMBとCPFGに加え, 5-FC 5,000mg/日内服も併用する方針とした. その後, β -tubulin遺伝子解析の結果, 起因菌は*A. niger*の関連種である*A. tubingensis*と同定した.

胸部単純X線で徐々に浸潤影は改善し, β -D-グルカンも20~40pg/mLで推移し解熱傾向となった. 20XX+1年1月4日の胸部CTで浸潤影の改善を確認し, 7日よりイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 200mg/日と5-FC併用に変更した. 薬疹によりITCZは中止し5-FC単剤とせざるを得なかったが, 解熱が維持されていたため21日に退院とした.

考 察

肺アスペルギルス症の起因菌は, *A. fumigatus*が75%を占め, *A. niger*は9%と頻度が低い²⁾. 近年, calmodulinおよび β -tubulin遺伝子解析の登場により, 形態学的に*A. niger*と同定されていた菌種のなかに*A. tubingensis*などの別の菌種が含まれていたことが明らかになった⁶⁾. 侵襲性アスペルギルス症に罹患した臓器移植患者を対象とした報告では, *Aspergillus*属の218株中, *A. fumigatus*が約63%, *A. niger*が約6%, *A. tubingensis*が約2%であった³⁾. このように, 一定数*A. tubingensis*による深在性真菌症が存在すると考えられるが, これまで治療経過に関する報告はほとんどない.

今回, CPPAに対して薬剤感受性検査を基に治療方針を検討した. 糸状菌に対する薬剤感受性検査の標準法は2008年にClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)とEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)により確立された⁷⁾. しかし, アスペルギルス症に罹患する患者の多くが免疫低下状態にあり, 抗真菌薬に対する感受性が臨床的な奏効

と常に相関するわけではないことから, *Aspergillus*属に対するブレイクポイントは確立されていない⁸⁾. EUCASTではいくつかの*Aspergillus*属に関して一部, ブレイクポイントを提案しているが, *A. niger*や*A. tubingensis*に関するブレイクポイントは提案されておらず⁷⁾, CLSIでは最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration : MIC) から薬剤感受性の低下している一群を選択するepidemiological cutoff value (ECV) について*A. niger*に対して検討した報告があり^{9)~11)}, これらを基に薬剤感受性を推測し解釈する状況にある. このように, アスペルギルス症における薬剤感受性検査の解釈は未だ確立しておらず, 専門施設への相談が必要となる.

わが国のガイドラインではCPPAの第一選択薬にはVRCZが挙げられている¹⁾. しかし, *A. niger*および*A. tubingensis*に対するITCZのMICは1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える割合が40%以上を占め, ITCZ抵抗性の割合が高い⁴⁾. さらにITCZおよびVRCZに対する低感受性株の割合を検討した報告では, *A. niger*ではITCZ, VRCZの低感受性株の割合がそれぞれ30.0%, 55.0%であるが, *A. tubingensis*では79.5%, 89.7%と非常に高い⁵⁾. これらより, *A. tubingensis*は*A. niger*と比較し, アゾール系の感受性が一層低く, 標準的な治療が奏効しにくいと考えられる. さらに, *A. tubingensis*は環境から採取した検体でもアゾール系に対してのMICが高く, 自然耐性を有している可能性がある⁵⁾.

現在, アゾール系低感受性株による肺アスペルギルス症の標準治療は確立されておらず, expert opinionで, VRCZとキャンディン系の併用療法, もしくはL-AMB単独療法が推奨されている¹²⁾. しかし, 抗真菌薬の併用療法は症例報告が中心で, 有効性に関しては*in vitro*や動物を用いた研究が中心である. アゾール系低感受性を示した*A. fumigatus*に対しポサコナゾール (posaconazole : PSCZ)とCPFGの併用療法はマウスにおいてキャンディン系単独よりも高い効果を示し, アゾール系の殺真菌活性を上昇させるとの報告がある¹³⁾. また, *in vitro*での*Aspergillus*属に対するアムホテリシンB (amphotericin B : AMB), ITCZ, 5-FCの3剤での併用療法での効果の検討では, AMB+5-FCが最も高い効果を示したとの報告もある¹⁴⁾. 症例報告で3剤併用療法の有効性を示したものは, 急性骨髄性白血病の女児の侵襲性肺アスペルギルス症に対しL-AMB, CPFG, VRCZの併用療法が奏効した報告があるのみであった¹⁵⁾.

本症例はVRCZ無効で, L-AMBおよびVRCZ+CPFG併用療法でも改善が得られなかった. その後, 感受性試験の結果を基にL-AMB, CPFG, 5-FCの3剤併用療法を行い, 改善が得られた. *In vitro*や動物モデルでは多剤併用療法の有用性が示唆されており, 有効な治療の選択肢

となり得る可能性がある。また、治療に難渋する肺アスペルギルス症では、遺伝子解析による菌種の同定、および薬剤感受性検査が有用な手段となり得る。

本論文の要旨は、第85回神奈川県感染症医学会（2019年3月、横浜）で発表した。

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

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) Kawamura S, et al. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000; 39: 209-12.
- 3) Balajee SA, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3138-41.
- 4) Badali H, et al. *In vitro* activities of five antifungal drugs against opportunistic agents of *Aspergillus nigri* complex. *Mycopathologia* 2016; 181: 235-40.
- 5) Hashimoto A, et al. Drug sensitivity and resistance mechanism in *Aspergillus* section *Nigri* strains from Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02583-16.
- 6) 豊留孝仁. 原因真菌から見たアスペルギルス症. *日医真菌会誌* 2016 ; 57 : 149-54.
- 7) 田代将人, 他. 薬剤耐性アスペルギルスの現状. *日医真菌会誌* 2016 ; 57 : 103-12.
- 8) Lass-Flörl C, et al. *In vitro* susceptibility-testing in *Aspergillus* species. *Mycoses* 2008; 51: 437-46.
- 9) Espinel-Ingroff A, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for caspofungin and *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2855-9.
- 10) Espinel-Ingroff A, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the triazoles and six *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3251-7.
- 11) Espinel-Ingroff A, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B and *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5150-4.
- 12) Verweij PE, et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat* 2015; 21-22: 30-40.
- 13) Lepak AJ, et al. Impact of *in vivo* triazole and echinocandin combination therapy for invasive pulmonary aspergillosis: enhanced efficacy against *Cyp51* mutant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5438-47.
- 14) Te Dorsthorst DT, et al. *In vitro* interactions between amphotericin B, itraconazole, and flucytosine against 21 clinical *Aspergillus* isolates determined by two drug interaction models. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2007-13.
- 15) Sims-McCallum RP. Triple antifungal therapy for the treatment of invasive aspergillosis in a neutropenic pediatric patient. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2352-6.

Abstract

A case of chronic progressive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus tubingensis* treated with combination antifungal drug therapy

Hisashi Hashimoto^a, Harumi Koizumi^b, Ayami Kaneko^c,
Hiroaki Fujii^b, Katsuhiko Kamei^d and Takeshi Kaneko^a

^aDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Pulmonology, Yokohama Minami Kyou Sai Hospital

^cDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Medical Center

^dMedical Mycology Research Center, Chiba University

A 67-year-old man presented to our hospital with fever of 3 weeks' duration. Chest computed tomography (CT) showed marked infiltrates in the right upper lobe and mild emphysema. Since he did not respond to antibiotic therapy, we performed a bronchoscopy. *Aspergillus niger* was detected in bronchial lavage fluid culture obtained from the right upper lobe. He was diagnosed with chronic progressive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus niger*. Voriconazole, liposomal amphotericin B (L-AMB), and their combination with caspofungin (CPFG) had no effect. Identification of bacterial species and a drug susceptibility test were reperformed, which identified *Aspergillus tubingensis*. Based on the results of the drug susceptibility test, L-AMB, CPFG, and flucytosine (5-FC) combination therapy was started. Three months later, his symptoms had improved, and a small improvement was observed on CT when compared to the findings on admission. Drug susceptibility tests are a useful tool in the treatment of pulmonary aspergillosis, which is difficult to treat.