

## ●症 例

## 免疫能正常者に発症し外科的切除にて治癒した孤立性肺ムコール症の1例

有森陽二郎<sup>a,\*</sup> 藤平 智道<sup>a</sup> 森脇 篤史<sup>b</sup>

要旨：症例は67歳，男性．胸部CTにて左肺下葉に腫瘤影を認めたため当科紹介となった．画像所見より原発性肺癌が疑われ，FDG-PET/CT検査にて同部位にFDG高集積を認めたが，気管支鏡検査では悪性所見を認めなかった．左肺下葉切除術を行ったところ，生検組織のPAS/Grocott染色で特徴的な菌糸を認め，肺ムコール症の診断となり，以後再発を認めず経過した．免疫能正常者に発症し，外科的切除にて治癒した肺ムコール症であり，稀な症例として報告する．

キーワード：肺ムコール症，外科的切除，免疫能正常者，

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT)  
Pulmonary mucormycosis, Surgical resection, Immunocompetent adult

## 緒 言

肺ムコール症は，環境に遍在するムコール目 (*Mucorales*) の真菌胞子を経気道的に吸入することによって感染が起こり，糖尿病，好中球減少，免疫抑制剤投与などを背景に日和見感染症として発症する，致死率の高い重症感染症である．

今回我々は，免疫能正常者に肺腫瘤影として発症し，外科的切除にて治癒した稀な症例を経験したため報告する．

## 症 例

患者：67歳，男性．

主訴：呼吸器症状なし．

現病歴：上腹部痛，腹部膨満感を主訴に当院内科を受診し，憩室炎の診断にて入院となり抗菌薬で治療された．入院時に施行された胸部CTにて左肺下葉に径4cm大の腫瘤影を認めたため，憩室炎治療後に精査加療目的に当科に転科となった．

既往歴：胆嚢炎，高血圧症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙40本×40年．飲酒歴なし．

入院時現症：意識清明．身長161.3cm，体重65.3kg，体温36.0℃，血圧109/66mmHg，脈拍72回/分・整．SpO<sub>2</sub> 97%（室内気）．頸部リンパ節を触知せず．呼吸音清．心音に異常を認めず．

入院時検査所見：白血球 4,300/μL（好中球45.1%），CRP 0.46mg/dLで炎症反応上昇は認めなかった．CEA 1.6ng/mL，CYFRA21-1 0.80ng/mL，ProGRP 64.5pg/mLと腫瘍マーカーの上昇も認めず，β-D-グルカンも8.3pg/mLと上昇なく，アスペルギルス抗原，T-SPOT<sup>®</sup> TBも陰性であった．

胸部単純X線写真：左下肺野に腫瘤影を認めた．

胸部造影CT (Fig. 1)：左肺下葉S<sup>6</sup>からS<sup>9</sup>にかけて径4cm大の辺縁不整な腫瘤影を認め，左肺動脈下葉枝は閉塞していた．左肺門部リンパ節腫大を認めた．背景肺には気腫性変化を認めた．

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) 検査 (Fig. 2)：左肺下葉腫瘤影にSUVmax 10.0の集積を認めた．また左肺門部リンパ節腫大あり，SUVmax 4.2の集積を認めた．

肺機能検査：VC 3,510mL (%VC 108.0%)，FEV<sub>1</sub> 2,220mL (%FEV<sub>1</sub> 94.9%)，FEV<sub>1</sub>/FVC 64.2%と閉塞性換気障害を認めた．気管支拡張薬吸入による可逆性は認めなかった．

臨床経過：初診時の胸部CTにて左肺下葉腫瘤影を認め，画像所見から原発性肺癌の可能性を疑った．また，背景肺に気腫性変化を認め，重喫煙歴，閉塞性換気障害からI期の慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) と診断した．肺腫瘤影の確定診断のため気管支鏡検査を施行し，左B<sup>10</sup>cから経気管支

連絡先：有森 陽二郎

〒820-0076 福岡県飯塚市太郎丸265

<sup>a</sup>福岡県済生会飯塚嘉穂病院呼吸器内科

<sup>b</sup>独立行政法人国立病院機構福岡病院呼吸器内科

\*現所属：国家公務員共済組合連合会千早病院呼吸器内科  
(E-mail: yojiro04081980@gmail.com)

(Received 22 Mar 2023/Accepted 21 Jun 2023)

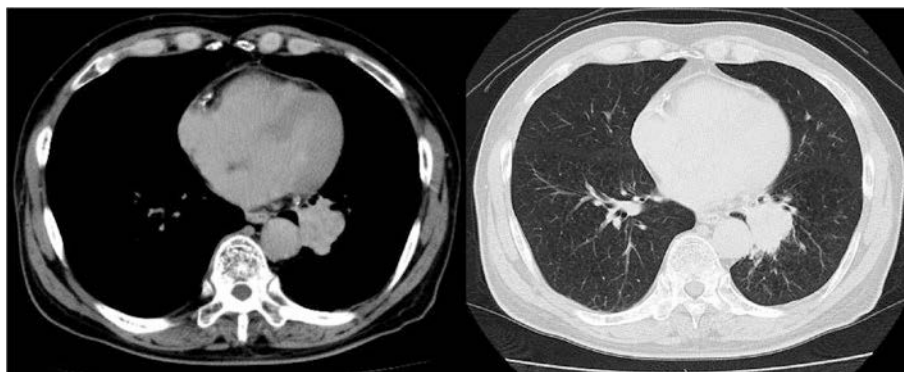


Fig. 1 Contrast-enhanced chest computed tomography showed a mass shadow in the lower lobe of the left lung. Diffuse emphysema was observed in both lung fields.

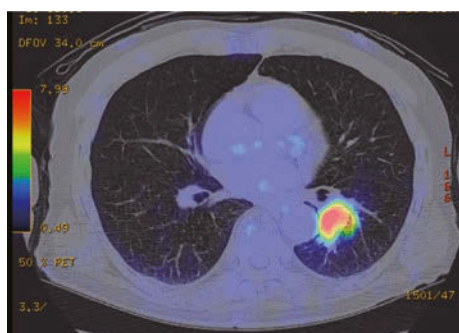


Fig. 2 Positron emission tomography/computed tomography showed high  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose uptake in the mass shadow in the lower lobe of the left lung.

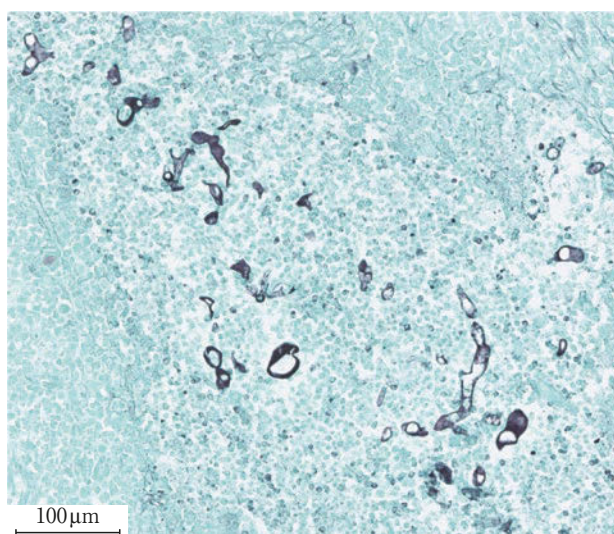


Fig. 3 PAS/Grocott staining revealed characteristic hyphae with irregular thickness, no septa, and conspicuous twists and folds (scale bar = 100  $\mu\text{m}$ ).

肺生検，擦過，洗浄を施行した。生検組織はリンパ球浸潤と軽度浮腫を伴う気管支組織が主体であり，一部に軽度核肥大を伴う異型細胞を認めたが，数が少なく腫瘍性か否かの判定が困難であった。FDG-PET/CT検査にて左肺下葉腫瘍影と左肺門部リンパ節にFDGの高集積を認めたことからやはり肺癌の可能性が疑われたため，診断と治療を兼ねて左肺下葉切除術を施行した。腫瘍は左肺下葉S<sup>10</sup>に存在し，#7および#11リンパ節の腫脹を認め，これらを切除したが，術中迅速病理診断では悪性所見を認めなかった。術後組織は肉眼的には腫瘍剖面は白色充実性であり，組織学的には好中球を含む炎症細胞がびまん性に浸潤し，異物を貪食した泡沫細胞，異物巨細胞を多数認め，乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫が散見された。PAS/Grocott染色にて太さが不規則で隔壁がなく，ねじれや折れ曲がりが目立つ特徴的な菌糸を認めた (Fig. 3) ため，肺ムコール症が疑われた。#7，#11リンパ節には菌糸が認められず，反応性腫大と考えられた。肺ムコール症は難治性の肺真菌症であり，治療としては外科的切除と抗真菌薬が推奨される<sup>1)</sup> ため，術後にアムホテリシンBリポソーム製剤 (liposomal amphotericin B : L-AMB)

の投与を開始したが，薬剤性腎障害のため継続困難となり，21日間で投薬を中止した。以後無治療にて再発なく経過したが，約2年半後に血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) を発症し，さらに1年半後に同疾患にて死亡した。

## 考 察

肺ムコール症は，ムコール目の真菌胞子を経気道的に吸入することにより発症する日和見感染症で，重症糖尿病，血液悪性腫瘍，免疫抑制剤やステロイドの投与，鉄過剰状態や鉄キレート剤であるデフェロキサミン (deferoxamine) 投与などが危険因子とされる<sup>2)</sup>。組織侵襲性が強いのが特徴で<sup>3)</sup>，病理学的には肺炎に出血性梗塞や壊死を伴い，縦隔や心臓などの周囲臓器への浸潤や他臓器へ血行性の播種性感染をきたす。高熱，咳嗽，血痰/咯

血、胸痛などの症状を呈し、急速進行性の経過をたどり、全体の死亡率は80%程度ときわめて高く予後不良の疾患である<sup>2)4)</sup>。

松島らは肺ムコル症を宿主要因により、健常者に発症する一次性、重篤な全身性の基礎疾患があり免疫抑制剤が使用されている患者に発症する二次性、肺の空洞などの病的空間に真菌が付着・増殖する腐生性の3つのカテゴリーに分類している<sup>5)</sup>が、一次性の報告は肺ムコル症全体の約6%と少ない<sup>2)</sup>。肺ムコル症の大部分は二次性であるが、本患者は糖尿病などの基礎疾患、免疫抑制剤の使用、鉄過剰状態などのリスク因子は有していなかった。IVLBCLにムコル症を合併した例は検索した限り症例報告1例のみであった<sup>6)</sup>が、IVLBCL自体が稀であり血液悪性腫瘍はムコル症の代表的な危険因子であることから、IVLBCLも二次性ムコル症の発症要因になり得るものと推察される。本症例は術後数年後にIVLBCLを発症したが、術前・術後の検査値等から当時すでにIVLBCLを発症していた可能性は低く、肺ムコル症の診断・治療時の宿主の免疫状態は正常であったものと考えられた。また、本患者はI期のCOPDを認めたが、3年前の胸部CTでは今回腫瘤影を認めた部位に明らかな病変はなく、また真菌が腐生し得るような病的空間も認めなかった。以上より、本症例は免疫能正常者に発症した一次性ムコル症であると考えられた。本症例の切除標本では、ムコル症に特徴的な血管侵襲や出血性梗塞などの所見は認めなかった。また、炎症細胞浸潤や肉芽腫形成が認められ、宿主の正常な防御反応を反映しているものと考えられた。肺ムコル症は予後不良といわれているが、基礎疾患のため全身状態が不良な宿主に感染し、血管侵襲や周囲組織への浸潤、血行性播種などをきたすためであって、宿主の免疫力が正常である場合は組織侵襲に至る前に進行が抑制され、病変も限局性となりやすく慢性に経過する場合があるものと推察された。肺ムコル症は斑状陰影、結節影、浸潤影、空洞形成、菌球様陰影、胸水など多彩な画像所見をとり、halo signやair-crescent signなどの所見を呈することもあるため、肺アスペルギルス症との鑑別がしばしば問題となる<sup>7)</sup>。しかし、10個以上の多発結節や胸水の存在は肺ムコル症に比較的特徴的な所見とされる。肺ムコル症で孤立性腫瘤影を呈するものは全体の2割程度と報告されており、比較的少ない<sup>7)8)</sup>。本症例で孤立性の腫瘤影を呈したのは、宿主の免疫能が正常であり血管侵襲や播種をきたさなかったためと理解される。

本症例ではFDG-PET/CT検査で肺腫瘍と同側肺門部リンパ節にFDGの高集積を認めたことも肺癌を強く疑う根拠となった。ムコル症を含む侵襲性真菌症では病変部にFDGの高集積を認めるため、FDG-PET/CT検査は

病変部の局在や進展度の確認、また治療経過を追うのに有用とする報告がある一方、真菌症に特異的な所見はなくSUVmaxの値で悪性腫瘍と鑑別するのは困難とされる<sup>9)</sup>。FDG-PET/CT検査はムコル症の診断における過程で有用な検査ではあるが、真菌症、悪性腫瘍のいずれにおいても確定診断には病変部からの病原体あるいは腫瘍細胞の証明が必須である。肺ムコル症は、急速に重症化するため適切な検体を採取することが難しいこと、血清診断法が存在しないこと、アスペルギルスに比べ培養困難であることなどから生前診断が難しく、死後に病理解剖にて診断がつくことも多い。森らの報告では、肺ムコル症72例中生前診断されたのは34例(47.2%)で、肺生検で診断されたのは9例(12.5%)のみであった<sup>10)</sup>。また喀痰や気管支肺胞洗浄液で生前に診断がつくのは25%程度との報告もある<sup>11)</sup>。ムコルの培養は比較的難しいとされているものの、生前の培養検査にて診断がついている例もあり、本症例で真菌を想定した培養を行わなかったことは反省点である。

肺ムコル症の治療については、真菌存在部位の外科的切除と抗真菌薬の投与が推奨されており、抗真菌薬の第一選択はアムホテリシンB(amphotericin B)もしくはL-AMBの高用量投与である<sup>1)</sup>。内科的治療のみ、あるいは手術のみではいずれも生存率が50~60%程度だが、手術と抗真菌薬治療を併用した場合生存率が70~90%であったと報告されている<sup>2)4)12)</sup>。病変完全切除後に抗真菌薬を投与すべきかについては決まった報告がなく、個々の症例において判断される。難治性で致死的な真菌症であるため、本症例では再発した場合のリスクを考慮し術後にL-AMBの投与を行ったが、投与後腎機能障害が出現したため継続ができなかった。L-AMBが無効であるか投与不可能である場合にポサコナゾール(posaconazole)やイサブコナゾール(isavuconazole)の投与が推奨される<sup>1)13)</sup>が、本症例ではL-AMBを中止した際に両薬剤が国内で未承認だったこと、左肺下葉の腫瘤が完全切除できていたことも考慮し、以後は無治療経過観察とした。肺ムコル症を外科的切除のみで治癒した症例についてはいくつか報告があるが、やはり健常者に発症している<sup>14)15)</sup>。これまでの報告をみても、稀ではあるが肺ムコル症のなかには健常者に発症し限局性の病変を有し、予後良好な一群があるものと考えられる。

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) Spellberg B, et al. Recent advances in the manage-

- ment of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1743–51.
- 2) Roden MM, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634–53.
  - 3) Petrikos G, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1: S23–34.
  - 4) Tedder M, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044–50.
  - 5) 松島敏春, 他. 肺ムコール感染症: 発症に際しての宿主要因と臨床像. *日胸疾患会誌* 1979; 17: 791–7.
  - 6) Teo SCF, et al. Intravascular large B-cell lymphoma associated with sudden stridor arising from thyroid mucormycosis and concomitant bacterial infection. *Ann Acad Med Singap* 2022; 51: 189–91.
  - 7) Chamilos G, et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 60–6.
  - 8) McAdams HP, et al. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1541–8.
  - 9) Longhitano A, et al. The role of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) in assessment of complex invasive fungal disease and opportunistic coinfections in patients with acute leukemia prior to allogeneic hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis* 2021; 23: e13547.
  - 10) 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.
  - 11) Kontoyiannis DP, et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 851–6.
  - 12) Lee FYW, et al. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301–9.
  - 13) Marty FM, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 828–37.
  - 14) 塩澤伸樹, 他. 健常者に発症し, 組織学的に特異な像を呈した孤立性肺ムコール症の1手術例. *日医真菌会誌* 1992; 33: 37–45.
  - 15) 佐藤雅樹, 他. 健常人に発症した *Cunninghamella bertholletiae* による肺ムコール症の1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 758–62.

## Abstract

### A case of isolated pulmonary mucormycosis in an immunocompetent adult cured by surgical resection

Yojiro Arimori<sup>a,\*</sup>, Tomomichi Fujihira<sup>a</sup> and Atsushi Moriwaki<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Iizuka Kaho Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

\* Present address: Department of Respiratory Medicine, Chihaya Hospital

A 67-year-old man was referred to our department with a mass shadow in the lower lobe of the left lung on chest computed tomography (CT). Imaging findings suggested primary lung cancer, and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT showed a high level of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose accumulation at the site, but transbronchial lung biopsy showed no malignant findings. A left lower lobectomy was performed, and PAS/Grocott staining of the biopsy tissue revealed characteristic hyphae, leading to the diagnosis of pulmonary mucormycosis. We report a rare case of pulmonary mucormycosis that developed in an immunocompetent subject and was cured by surgical resection.