

【症例報告】

播種性アスペルギルス症に対し抗真菌薬の併用で病巣の縮小を得た1例

松井 知治^{1,2)}・佐原 直日^{1,2)}・坂本 奈美¹⁾・安山 浩信¹⁾
藤井 知紀^{1,2)}・入江 誠治¹⁾・植草 利公³⁾

¹⁾ 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院血液内科*

²⁾ 同 腫瘍内科

³⁾ 同 病理診断科

(平成 27 年 10 月 28 日受付・平成 28 年 5 月 6 日受理)

播種性アスペルギルス症に voriconazole (VRCZ) と caspofungin (CPFG) の併用療法で全病巣の縮小を得た1例を経験したので報告する。症例は76歳男性。X-1年4月に慢性好酸球性白血病と診断され、imatinib と prednisolone による治療が行われていた。X年8月初旬に高熱あり、侵襲性肺アスペルギルス症の診断となったが、VRCZの内服で熱型、炎症反応、画像所見の改善を認めた。同年9月末に再度高熱あり、CTで皮下組織を含む全身諸臓器に多発結節性病変を認めた。皮下結節の生検より播種性アスペルギルス症の診断となった。VRCZ と CPFG とを併用することによって全身臓器の播種性病変は縮小し、それを長期に維持することができた。

Key words: voriconazole, caspofungin, disseminated aspergillosis

造血器腫瘍患者において、カンジダ属を標的とした予防的抗真菌療法の普及により、深在性真菌症の原因菌の頻度は、アスペルギルス属がカンジダ属を上回るようになった¹⁻³⁾。侵襲性アスペルギルス症 (invasive aspergillosis: IA) は血行性に播種し、全身諸臓器に病変を形成する⁴⁾。その予後は非常に不良である⁵⁾。

今回われわれは、IAの皮膚浸潤病変の生検により診断を確定し、voriconazole (VRCZ) と caspofungin (CPFG) の併用療法で、播種性病変の縮小を長期に維持することができた。

I. 症 例

患者：76歳男性。

現病歴：X-1年4月に慢性好酸球性白血病 (Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified: CEL-NOS) と診断され、imatinib と prednisolone による治療が行われていた。X年8月初旬より右下腿の蜂窩織炎に対し sulbactam/ampicillin が投与され経過観察となっていたが、潰瘍を形成し難治性で、創部の培養からはメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出されていた。8月中旬に、高熱と酸素化の低下があり入院となった。

既往歴：肺結核(19歳)、アルコール性肝硬変(71歳)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙10本/日×12年、飲酒 日本酒3~4合/日。

現症：身長160.0 cm、体重67.2 kg、血圧129/76 mmHg、体温39.5℃、呼吸数13回/分、心拍数101回/分・整、SpO₂ 94% (室内気)、performance status 2、正常肺呼吸音、副雑音聴取せず、左下腿に潰瘍あり。

検査所見：白血球 $4.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 21.6%、好酸球 24.0%、CRP 2.49 mg/dL と高値。プロカルシトニン は 0.5 ng/mL 未満。その他有意な所見なし。

画像所見：胸部CTでは、両側上中葉の末梢優位に小結節陰影が多発している (Fig. 1)。

経過：CT所見より侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis: IPA)、敗血症性肺塞栓症などを鑑別疾患に挙げた。左下腿の潰瘍からMRSAが検出されていることを鑑み、cefepime 4 g/day、vancomycin 2 g/day、micafungin (MCFG) 150 mg/day の投与を開始した。血液培養、喀痰培養では有意菌は検出されなかったが、 β -D glucan 高値 (147.8 pg/mL)、血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原陽性であったことからIPAと診断した。IPA診断後からはVRCZ 400 mg/dayの内服に変更し、熱型、酸素化、画像所見は改善傾向にあり、CRPは最高3.12 mg/dLから0.86 mg/dLまで低下した。治療開始約2週間後の9月初旬に、再度高熱あり、前胸部、背部、腰部には発赤を伴った多発する無痛性の丘疹・結節を認めた。全身CTでは心筋(左房、右室、心室中隔、左室)、皮下(前胸部、背部、腰部)、脾門部

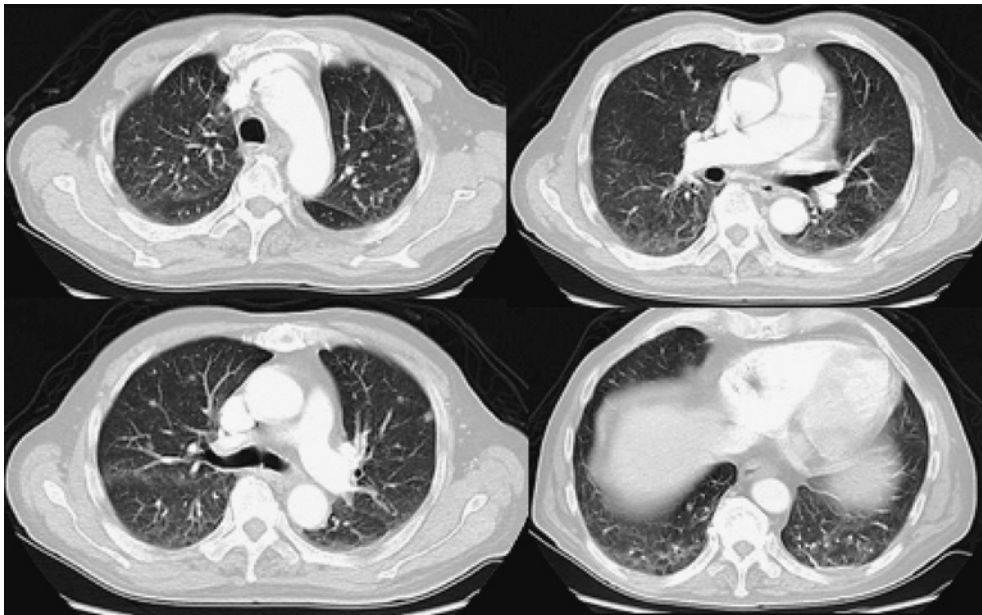


Fig. 1. Chest CT on admission showing bilateral multiple nodules in the upper and middle lobes.

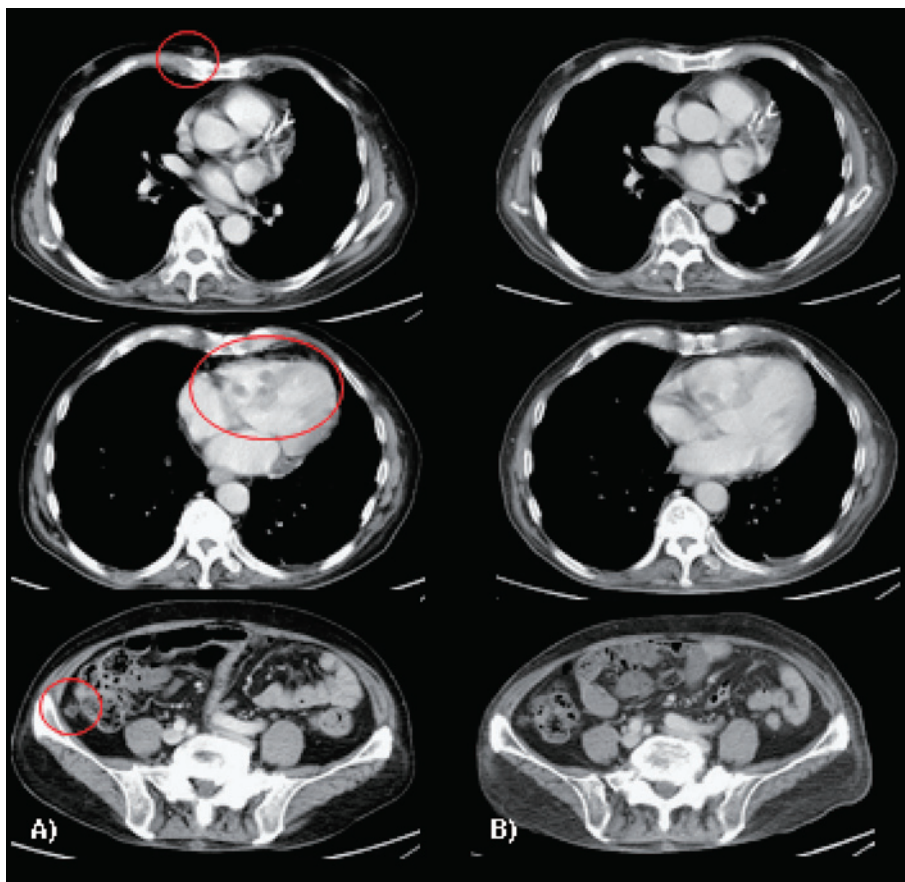


Fig. 2.

A) Whole body CT showing multifocal nodules in the lungs, myocardium, subcutaneous tissues, and abdominal and pelvic organs. B) The CT finding after combination antifungal therapy. The multifocal nodules had reduced in size and no new abnormality was identified.

Combination therapy

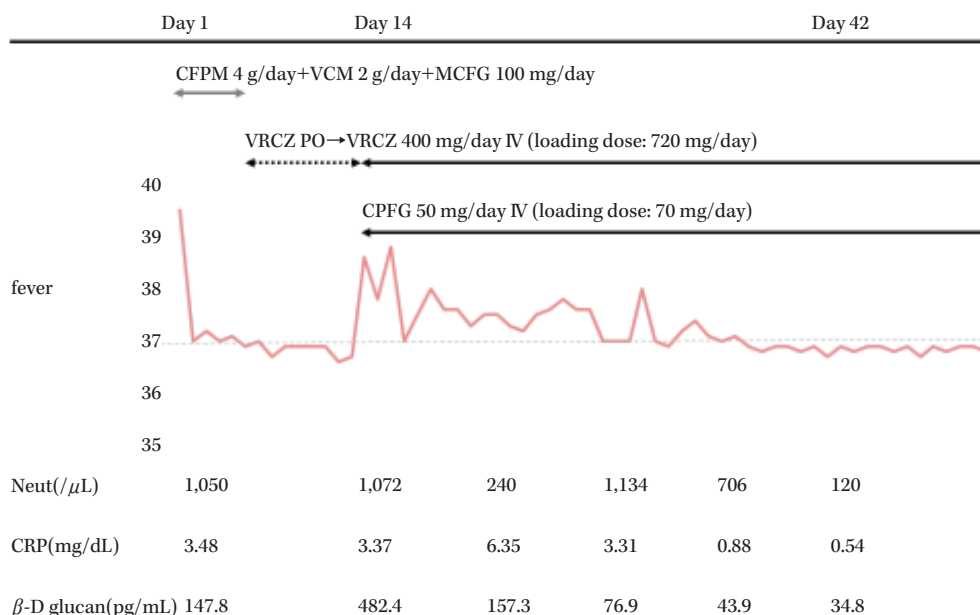


Fig. 3. Clinical course.

CFPM, cefepime; VRCZ, voriconazole; CPFG, caspofungin; Neut, neutrophil

や脾静脈周囲，脾臓と腎臓の間，上行結腸外側，下行結腸内側の腸間膜に多発結節を認めた(Fig. 2A)。皮膚病変を生検したところ，真皮深層から皮下脂肪組織に分枝構造をとる糸状菌の浸潤性発育を認めた。組織培養で *Aspergillus fumigatus* と同定され，播種性アスペルギルス症の診断となった。VRCZ の服薬コンプライアンス不良による増悪と評価し，VRCZ 400 mg/day の経静脈的投与に変更し，CPFG 50 mg/day (loading dose 70 mg/day) を併用した。併用療法開始後約 2 週間で熱型安定し， β -D glucan も低下傾向となった(Fig. 3)。また，約 1 カ月後に施行した CT 検査では全身の結節は縮小し(Fig. 2B)，治療効果を確認できた。病巣が縮小し，熱型も安定していることより X 年 12 月より VRCZ 400 mg/day の内服に切り替え抗菌化学療法を継続した。VRCZ の血中濃度は trough 値が $3.5 \mu\text{g/mL}$ 前後で推移し安定していた。その後，CEL の増悪，左下腿の蜂窩織炎増悪による MRSA 菌血症などにより全身状態不良となり，播種性アスペルギルス症診断・治療開始後約 200 日で永眠された。

II. 考 察

IA は，日和見感染症として主に好中球減少症やグルココルチコイド使用中の易感染性宿主に発生する⁶⁾。大半が経気道的に感染し，感染種は *A. fumigatus* が最多である⁷⁾。血行性に播種し，全身諸臓器に病変を形成する⁴⁾。IA 関連の死亡は 6 週以内に多く，抗真菌治療開始から 6 週後の死亡率は 68% と，予後は非常に不良である⁵⁾。

IA は上記のように致死的な転帰を辿ることが多く，早期の診断治療が重要である。血行性に播種するが，血液培養検査でアスペルギルスを検出することはきわめてまれで，検出された場合も偽陽性の確率が高い⁸⁾。また，血液疾患に於いては，PS 不良や血小板減少などにより組織生検ができないことが多く，侵襲性真菌症の確定は難しい。しかしながら，皮膚病変の生検は低侵襲なため，PS 不良症例でも可能である。また，血小板減少時にも，生検後に体表から圧迫止血可能であるため，安全に施行することができる。IA の皮下組織への播種は約 1% とまれであり，尚且つ無痛性の丘疹・結節であることが多い⁹⁾。頻度が少なく，また疼痛などの症状がないため，皮膚病変を見逃す可能性があるが，IA が疑われる場合には，画像検査に加え，全身の皮膚所見の注意深い観察が早期の診断・治療につながりえるため，重要と考える。

本邦のガイドラインでは，アスペルギルス症に対する標的治療として，VRCZ が category AI，Liposomal amphotericin B が category AII で推奨されている¹⁰⁾。同様に The American Thoracic Society，The Infectious Diseases Society of America のガイドラインにおいてもこれらの単剤治療が推奨されている¹¹⁾。無作為化試験ではないが，抗真菌薬の併用療法の有用性が多数報告され¹²⁻¹⁶⁾，また，造血器腫瘍患者と造血幹細胞移植患者に合併した IA に対する VRCZ 単剤と VRCZ と anidulafungin の併用療法を比較した多施設二重盲検無作為割付試験では，primary outcome である 6 週時点での死亡

率が単剤群で27.5%、併用群で19.3%と併用群で優れた治療効果を示している¹⁷⁾。本症例では、全身臓器に播種病変を形成し、致命的転機を辿ることが予想され、VRCZとCPFGの併用療法を行った。治療により病巣の縮小を確認することができ、治療開始後200日以上以上の延命が可能であった。有害事象も許容でき、IAに対する延命を目的とした併用療法の有用性を示した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75
- 2) Chamilos G, Luna M, Lewis R E, Bodey G P, Chemaly R, Tarrand J J, et al: Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15 year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-9
- 3) Donhuijsen K, Petersen P, Schmid W K: Trend reversal in the frequency of mycoses in hematological neoplasias: autopsy results from 1976 to 2005. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 501-6
- 4) Aleksenko A, Gyasi R: Disseminated invasive aspergillosis. *Ghana Med J* 2006; 40: 69-72
- 5) Wingard J R, Ribaud P, Schlamm H T, Herbrecht R: Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer* 2008; 112: 2309-12
- 6) Segal B H: Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1870-84
- 7) Marr K A, Carter R A, Crippa F, Wald A, Corey L: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17
- 8) Simoneau E, Kelly M, Labbe A C, Roy J, Laverdière M: What is the clinical significance of positive blood cultures with *Aspergillus* sp in hematopoietic stem cell transplant recipients? A 23 year experience. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 303-6
- 9) Bernardeschi C, Foulet F, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Sitbon K, Quereux G, et al: Cutaneous Invasive Aspergillosis: Retrospective Multicenter Study of the French Invasive-Aspergillosis Registry and Literature Review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1018
- 10) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 協和企画, 2014
- 11) Limper A H, Knox K S, Sarosi G A, Ampel N M, Bennett J E, Catanzaro A, et al: An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128
- 12) Martín-Peña A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cisneros J M: Antifungal combination therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1437-45
- 13) Vazquez J A: Clinical practice: combination antifungal therapy for mold infections: much ado about nothing? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1889-901
- 14) Singh N, Limaye A P, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al: Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81: 320-6
- 15) Viscoli C: Combination therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 803-5
- 16) Marr K A, Boeckh M, Carter R A, Kim H W, Corey L: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802
- 17) Marr K A, Schlamm H T, Herbrecht R, Rottinghaus S T, Bow E J, Cornely O A, et al: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81-9

Disseminated invasive aspergillosis successfully treated with combination antifungal therapy

Tomoharu Matsui^{1,2)}, Naohi Sahara^{1,2)}, Nami Sakamoto¹⁾, Hironobu Yasuyama¹⁾,
Tomoki Fujii^{1,2)}, Seiji Irie¹⁾ and Toshimasa Uekusa³⁾

¹⁾ Department of Hematology, Japan Labour Health and Welfare Organization, 1-1 Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Oncology, Japan Labour Health and Welfare Organization

³⁾ Department of Pathology, Japan Labour Health and Welfare Organization

We report herein on a 76-year-old male with disseminated aspergillosis treated with concurrent voriconazole (VRCZ) and caspofungin (CPFG). All lesions diminished in response to this treatment. The patient had been treated with imatinib and prednisolone for chronic eosinophilic leukemia diagnosed in April. In early August, he presented with a high fever and was diagnosed as having invasive pulmonary aspergillosis. The fever pattern, the inflammatory response, and the diagnostic imaging findings improved with oral VRCZ. At the end of September, high fever recurred. Multiple nodular lesions were detected with computed tomography systemically throughout the organs, and additionally in the subcutaneous tissues. Disseminated aspergillosis was diagnosed based on subcutaneous nodule biopsy. The combination of VRCZ and CPFG diminished the systemically disseminated lesions in the organs and maintained the lesion status in the long term.