

Cunninghamella sp. による膿胸に対し amphotericin B を胸腔内投与した 1 例

上 泰大¹⁾・岡田 淳芳¹⁾・中村 豪志¹⁾・石井 一也¹⁾
大塚 識稔¹⁾・平野 豊²⁾・鷲尾 一浩²⁾

¹⁾ 公立学校共済組合中国中央病院薬剤部*

²⁾ 同 呼吸器外科

受付日：2020 年 8 月 11 日 受理日：2020 年 11 月 20 日

症例は 69 歳男性。右下葉肺癌に対し胸腔鏡下手術（video-assisted thoracic surgery：VATS）を行い、右 S10 区域を切除した。術後、外来で経過観察していたが、発熱が持続するため入院となった。抗菌薬治療を開始したが症状改善せず、造影 CT 検査を施行したところ切除周囲の空洞に胸水貯留を認めためドレーンを挿入した。胸水培養の結果、Cunninghamella sp. が検出されたため liposomal amphotericin B (L-AMB) を 2.5 mg/kg/day で開始するも感染制御は困難で、さらに腎機能障害や電解質異常を認めため L-AMB の休薬を要した。休薬後、感染が増悪したため外科的処置（病巣部切除、開窓術）を追加するとともに L-AMB を 5 mg/kg/day へ増量したところ胸水中の Cunninghamella sp. は陰性化した。増量後 7 週間継続した時点で感染は制御され疾患は胸腔内に限局的となったが炎症所見は残存したため、胸腔内の amphotericin B (AMPH-B) 濃度を十分に満たすことが必要と判断した。また L-AMB を高用量・長期間投与することによる副作用のリスクも考慮し、L-AMB 静脈内投与から AMPH-B 胸腔内投与に切り替えた。切り替えた後も感染は順調に収束し、治療を完遂させることができた。

Key words: *Cunninghamella* sp., mucormycosis, thoracic empyema, intrathoracic administration, amphotericin B

はじめに

Cunninghamella sp. はムコール症における起菌菌の 1 種で、白血病や臓器移植患者・糖尿病などの基礎疾患を有する患者の日見感染症として知られている。本症の頻度はそれほど高くはないが国内剖検症例における分離度はクリプトコックス症について 4 番目に多く、増加傾向にある¹⁾。

ムコール属の薬剤感受性は不良であり、わが国では amphotericin B (AMPH-B) 製剤のみが使用可能とされているが AMPH-B 胸腔内投与に関する報告は本邦において未だない。

今回、胸部外科手術後に続発した *Cunninghamella*

sp. による膿胸症例に対し、外科的処置に加え高用量 liposomal amphotericin B (L-AMB) による静脈内投与から AMPH-B による胸腔内投与に切り替えた症例を経験したので文献的考察を加えて報告をする。

1. 症例

症例：69 歳，男性。

主訴：発熱・倦怠感。

既往歴：脊柱管狭窄症・甲状腺機能低下症。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：無職（元教職員）。

生活歴：喫煙・飲酒なし。自宅での畑仕事が趣味。

現病歴：20XX 年 3 月中旬に右下葉肺癌に対し胸

*広島県福山市御幸町大字上岩成 148-13

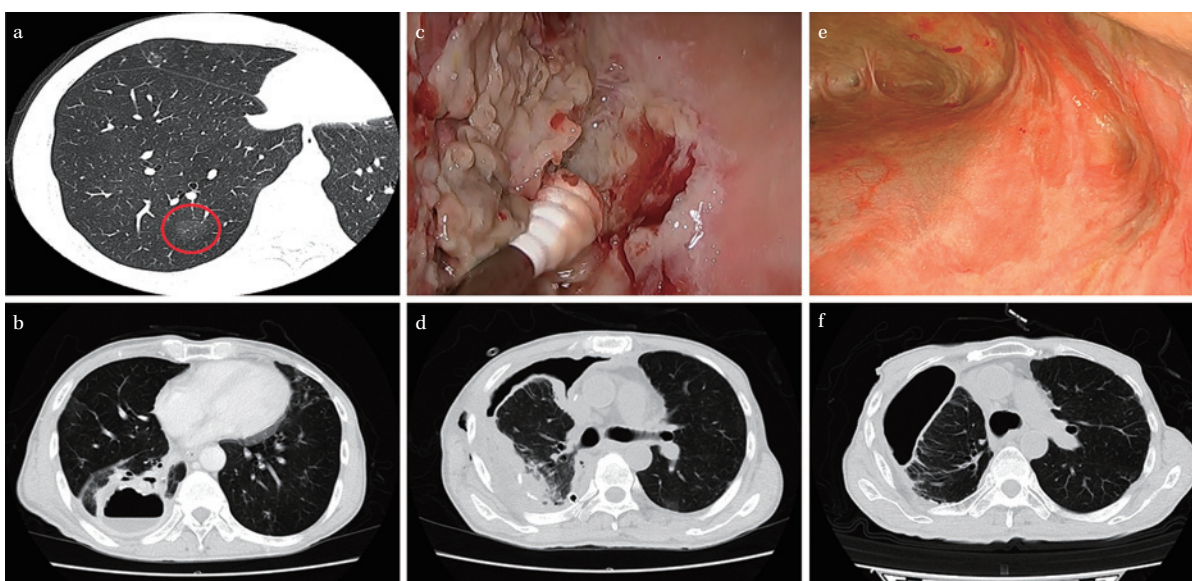


Fig. 1. CT and thoracoscopic images

(a) prior to the surgery, (b) at the time of the second admission, (c, d) before fenestration, and (e, f) at the end of the treatment. (a) Imaging demonstrated the presence of a ground glass nodule (GGN). The patient was diagnosed as having adenocarcinoma *in situ* (AIS) based on the final pathological findings. There was no evidence of any cavitory nodules. (b) There were no abnormal findings in the lung fields. However, a loculated pleural effusion was identified in the right thoracic cavity. (c, d) Furring of the lung surface and parietal pleura, in addition to thickening of the visceral pleura and pleural effusion. (e, f) The furring resolved and intrapleural lavage was successfully completed. The thickening of the visceral pleura and pleural effusion also resolved.

腔鏡下手術 (video-assisted thoracic surgery : VATS) を行い、右 S10 区域を切除した (入院 -54 日目)。術後、外来で経過観察中であったが 5 月に入ってから発熱が持続するため当院外来を受診。CRP 12.18 mg/dL と高値であったため 20XX 年 5 月初旬に再入院となった (入院 0 日目)。

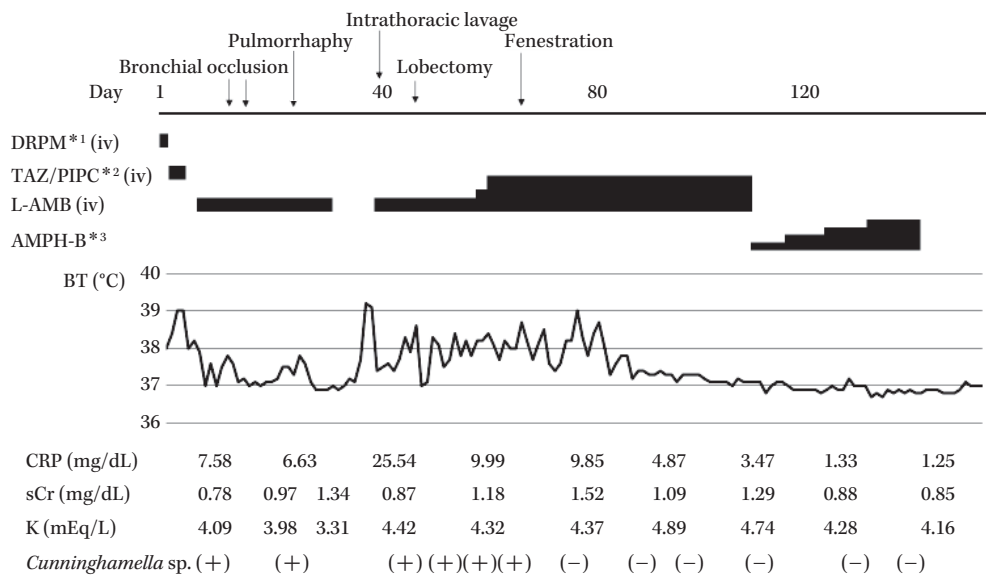
入院時現症：身長 162 cm、体重 46 kg、血圧 114/72 mmHg、脈拍 94 回/分、体温 37.7°C、SpO₂ 98%、結膜貧血 (-)、黄疸 (-)、頸部リンパ節腫脹 (-)、呼吸音 清、心音 整・雑音なし。腹部 平坦・軟・圧痛なし。

入院時検査所見：WBC 9,080/ μ L、Hb 11.2 g/dL、PLT 24.9 万/ μ L、TP 7.9 g/dL、Alb 3.4 g/dL、BUN 12.4 mg/dL、Cr 0.71 mg/dL、eGFR 137.3 mL/min/1.73 m²、T-Bil 0.4 mg/dL、AST 28 U/L、ALT 27 U/L、LDH 150 U/L、Na 137.3 mEq/L、K 4.07 mEq/L、CRP 12.18 mg/dL、HbA1c 5.5%、IgG 1,773 mg/dL、IgA 372 mg/dL、IgM 50 mg/dL、血清(1→3)- β -D-glucan 11.4 pg/mL、Aspergillus 抗原 0.1 (-)、血液培養検査 (陰性)。

入院時胸部単純 CT 所見：肺野に明らかな異常所

見はみられなかったが、右胸腔に局限した空洞内に胸水貯留を認めた (Fig. 1b)。

入院後経過 (Fig. 2)：術後における肺感染症の合併を疑い各種抗菌薬を投与したが炎症所見の改善を認めず発熱は持続した。入院 5 日目の造影 CT 検査で区域切除周囲の空洞に胸水貯留を認めたためドレーンを挿入すると排膿が少量得られた。胸水培養の結果、*Cunninghamella* sp. が検出されたため、入院 7 日目より L-AMB を 2.5 mg/kg/day で開始した。入院 10 日目には CRP 7.58 mg/dL まで低下したがドレーンより air leak が出現・持続するため、入院 12、16 日目に Endobronchial Watanabe Spigot (EWS) を用いて気管支充填術、入院 24 日目に肺縫縮術を施行するも air leak の再燃を来した。炎症所見の改善も認めず、血清クレアチニン値の上昇 (1.34 mg/dL)、K 値の低下 (3.31 mEq/L) が著しくなったため、入院 31 日目より L-AMB を休薬した。休薬後、血清クレアチニン値・K 値は改善したが、39°C 台の発熱に加え CRP 25.54 mg/dL と炎症所見の増悪を認めたため、入院 41 日目より補液や電解質の補正を行い、副作用の軽減に努めながら L-



*¹Doripenem, *²Tazobactam/piperacillin, *³Amphotericin B, Intrathoracic administration

Fig. 2. Clinical course

Administration of liposomal amphotericin B (L-AMB) was initiated on day 7 at the dose of 2.5 mg/kg/day. However, the infection could not be controlled and the air leak persisted. The patient subsequently developed renal dysfunction and electrolyte imbalance, which necessitated cessation of L-AMB on day 31. The symptoms aggravated after the discontinuation of L-AMB, and as the air leak persisted, lobectomy of the right lower lobe was performed on day 45. Although this led to resolution of the air leak, the fever persisted and the empyema extended to the entire thoracic cavity. The dose of L-AMB was increased to 5 mg/kg/day on day 62, and fenestration was performed on day 65. The pleural fluid test for *Cunninghamella* sp. subsequently turned negative, and intrathoracic administration of amphotericin B (AMPH-B) was initiated on day 109. The treatment was completed thereafter without recurrence of the infection.

AMB を 2.5 mg/kg/day で再開した。またドレーンより生理食塩液による胸腔内洗浄も並行して行ったが胸水からの *Cunninghamella* sp. の検出は続き、air leak も停止しないため、入院 45 日目に開胸により右肺中下葉切除を行った。術後 air leak は停止したが発熱・炎症所見の改善は認めず、*Cunninghamella* sp. の検出は依然続いたため、入院 59 日目より L-AMB を 3 mg/kg/day へ増量した。入院 62 日目のドレーン入れ替え時、胸腔鏡にて胸腔内を観察すると肺表面と壁側胸膜全体に白苔が付着し、臓側胸膜の肥厚と胸水貯留を認めており、膿瘍が開胸手術時より悪化していたため L-AMB を 5 mg/kg/day へ増量した (Fig. 1c, d)。しかし胸腔ドレーナージと L-AMB 投与だけでは感染コントロールは困難と判断し、入院 65 日目に開窓術を施行した。

開窓術後は胸腔内のガーゼ交換を毎日行い、ガーゼに付着した滲出液の培養を提出した。また生理食塩液による胸腔内洗浄と L-AMB (5 mg/kg/day)

の投与も引き続き継続した。その結果、入院 75 日目での滲出液の培養からは *Cunninghamella* sp. の検出がなくなり、炎症所見も徐々に低下した。L-AMB による低 K 血症は電解質の補正により防ぐことができた。血清クレアチニン値は患者のベース値からやや高めで推移しており、長期間 L-AMB を投与することによる副作用のリスクを懸念し、入院 109 日目より AMPH-B 胸腔内投与へ切り替えた。まず、AMPH-B 5 mg を注射用水 10 mL に希釈させ、ガーゼに浸し、ガーゼ交換のたびに胸腔内へ留置させた。これを連日行い、10 mg、15 mg と徐々に増量していき、入院 130 日目には 20 mg まで増量した。AMPH-B 胸腔内投与に切り替えてから血清クレアチニン値は徐々に患者のベース値まで改善し、K 値は電解質の補正を中止しても低下することはなかった。培養も陰性化したまま再燃を認めず、胸腔鏡による胸腔内の観察において白苔が消失していること、さらに CT 画像での臓側胸膜の肥厚改善と胸

水の消失を確認し、AMPH-B 製剤の治療を入院 138 日目に終了した (Fig. 1e, f)。AMPH-B 胸腔内投与は合計 30 日間施行した。治療終了後 2 年経つが感染の再燃なく順調に経過している。

II. 考察

Cunninghamella sp. はムーコル症における起因菌の 1 種で、白血病や臓器移植患者・糖尿病などの基礎疾患を有する患者の日和見感染症として知られている。肺ムーコル感染症が発症する要因には重篤な基礎疾患があり、加えて患者への免疫抑制薬の使用、または肺内の空洞などの病的空間に菌が附着・増殖する腐生性などが発症の原因とされている²⁾。本症例は糖尿病等の特記すべき既往歴やステロイド薬の使用歴もなく、免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) も異常所見を認めなかったため、宿主の感染防御能は問題ないと考えられた。また術前の CT 画像検査ではすりガラス状結節 (ground glass nodule: GGN) を指摘され、最終病理診断では上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ: AIS) と診断された。肺癌に空洞を呈する所見は認めず (Fig. 1a)、元々ムーコル症が合併していたとは考えにくく、おそらくは術前に何らかの原因で気管支内に侵入した菌が切除した肺の空洞部分に附着・増殖したものと考えられる。当患者は畑仕事を趣味としていたことから感染経路として自宅土壌からの感染が一番疑わしいが、明らかな感染源を確定することはできていない。

ムーコル症はアスペルギルス症に比べて血管侵襲性が高く、進行が早いといわれている。そのため発症 5 日以内の早期治療が推奨されており、L-AMB (5~10 mg/kg/day) の高用量投与と、可能であれば病巣部の切除やデブリドマンのように外科的処置を併用するようガイドラインでも明記されている^{1,3)}。本症例では *Cunninghamella* sp. による感染の特定が早かったことから比較的早期に L-AMB による治療を開始することができ、また外科的処置 (病巣部切除、開窓術) を行うことができた。しかし L-AMB (2.5 mg/kg/day) では感染を収束させるほどの効果は認めず、ガイドラインで示される高用量 (5 mg/kg/day) に増量したことが感染の鎮静化へ繋がったと考える。ただ L-AMB による静脈内投与だけでは、その到達可能な胸膜液の濃度が低いとの報告もあり⁴⁾、L-AMB による経静脈投与で改善した症例の多くが 5 mg/kg/day を超える高用量投与となっ

ている⁵⁻⁹⁾。ところが L-AMB の投与量については国内において 5 mg/kg/day までの忍容性・安全性について確認されている¹⁰⁻¹²⁾ものの、それ以上の用量に加えて長期使用となると、忍容性・安全性ともに今のところ確認されていない。さらに L-AMB 投与による低 K 血症や血清クレアチニン値上昇の頻度は高く、その頻度は用量依存的に増加する傾向にあると報告されている¹⁰⁻¹²⁾。一方ムーコル症に対する L-AMB 投与期間に関しては一定の見解は得られていないが、ガイドラインでも最低 6 週間と明記されている¹⁾ように、画像所見が完全に改善するまでと考えると、投与期間は長期にわたることが必要である。本症例では L-AMB の高用量投与を 7 週間継続した時点で感染は制御され疾患が胸腔内に限局的となったが炎症所見は残存した。感染の収束には胸腔内の AMPH-B 濃度を十分に満たすことが必要であり、それには L-AMB (5 mg/kg/day) では不十分である可能性があるかと判断をした。なおかつ腎機能障害が長期化していたことも考慮し他剤へ変更するよう検討した。欧米では L-AMB 不耐例や L-AMB による初期治療後の維持療法として posaconazole の投与が推奨されている^{3,13,14)}が、わが国では 2020 年 1 月に承認されたものの、国内でのムーコル症に対する維持療法としての情報は乏しい (本症例治療中は未承認であった)。そこで本症例では L-AMB の静脈内投与から AMPH-B の胸腔内への局所投与へ切り替えることで副作用のリスクを軽減し、尚且つ十分に胸腔内濃度と治療期間を満たすことができるのではないかと考えた。カンジダやアスペルギルス膿胸に対する AMPH-B 胸腔内投与に関しては文献的報告があり、数例の有効性が報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。ムーコル症に対する AMPH-B 胸腔内投与に関する報告はわれわれが検索しえた範囲ではないが、カンジダやアスペルギルス膿胸と同様に AMPH-B 胸腔内投与の有効性と安全性が期待できるのではないかと考える。

レシャードは胸腔内に注入した抗菌薬や抗癌剤の血中への移行について正常胸膜例と胸膜肥厚例について比較し、薬剤に対する胸膜の透過性について検討している¹⁹⁾。レシャードによると薬剤の胸膜透過性は薬剤の分子量の影響は少ないとし、胸膜肥厚度が最も重要な因子としている。また薬剤の胸膜透過性は胸膜肥厚度に逆相関し、正常胸膜例において

は、薬剤の胸腔内投与時に十分な血中濃度が得られるため、副作用の面から筋肉内注射や静脈内注射と同様に考慮すべきとしているが、胸膜肥厚例では、薬剤は胸腔内に長時間高濃度を維持するため、胸腔内投与は全身的な副作用が少なく、より効果的としている。

この理論に当てはめて考えると、本症例では臓側胸膜の肥厚を認めているため AMPH-B の血中への移行は少なくなり、薬剤は長時間胸腔内に貯留するため、その結果全身的な副作用は軽減し、膿瘍が限局的であればより効果的に働くと考えられる。実際 AMPH-B 胸腔内投与後、炎症所見は徐々に低下し、血清クレアチニン値の改善を認め、電解質の補正も不要となったため、レシャードが示すとおり胸膜肥厚時における薬剤胸腔内投与の有効性・安全性は本症例では合致した。

また AMPH-B 胸腔内投与後の血中濃度や胸水内濃度を実際に測定した報告は少ないが、われわれが検索した範囲では2例の報告があった。Tsushimaらは20 mgを注入した1例で血中濃度が0.1 µg/mLと低値であったことを報告しており²⁰⁾、小坂らは2度の検査において週1回10 mgの胸腔内注入で注入1週間後における AMPH-B の胸水内濃度が1.54 µg/mL、1.05 µg/mLと血中濃度より十分な濃度が維持されていたことを示している¹⁵⁾。いずれも胸膜肥厚症例であったが、このことから AMPH-B 胸腔内投与における AMPH-B の血中への移行は少なく、胸腔内に長時間貯留することを示している。

ただし接合菌に対する AMPH-B の最小致死濃度は2~8 µg/mLという報告もあり⁴⁾、且つ連日開窓部から胸腔内を生理食塩液にて洗浄を行っているため、添付文書で規定される週1~3回の胸腔内投与では十分な濃度を満たせない可能性があるかと判断し、本症例では連日投与とした(投与方法については事前に患者の同意を得て施行した)。

つまり膿胸などにより胸膜に炎症が起こり胸膜の肥厚が進行している場合、AMPH-B 胸腔内投与は血中への移行が悪いため、血管侵襲性が高く、進行が速いムーコル症の初期治療としては感染を悪化させる可能性があるが、感染が制御され疾患が限局的であれば薬剤は胸腔内に長時間留まるため L-AMB よりも効果を示す可能性がある。また血中への AMPH-B の移行が少ない分、全身副作用も軽減す

ると考える。

本症例はあくまで1例のみの報告であり、今後さらなる検討は必要であるが、ムーコル症による膿胸に対し AMPH-B 胸腔内投与が一定の効果と安全性を示すことができた貴重な症例と考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 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, 東京, 2014
- 2) 松島敏春, 溝口大輔, 加藤 収, 田野吉彦, 副島林造：肺ムコル感染症；発症に際しての宿主要因と臨床像。日胸疾会誌 1979; 17: 791-7
- 3) Cornely O A, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen S C A, Dannaoui E, Hochhegger B, et al: Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis 2019; 19: e405-21
- 4) Moriyama B, Torabi-Parizi P, Pratt A K, Henning S A, Pennick G, Shea Y R, et al: Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pleural fluid. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1633-5
- 5) 太田 光：臍帯血移植 (CBT) 後好中球生着前に罹患した肺接合菌症に対し、ミカファンギン (MCFG) 併用高用量 L-AMB 投与で救命し得た AML の2例。JJA 2013; 66: 118-22
- 6) 向笠洋介, 一安秀範, 赤池孝孝, 岡本真一郎, 菰原義弘, 興相博次：ステロイド投与中に接合菌症とニューモシスチス肺炎を合併した間質性肺炎の1剖検例。日呼吸会誌 2010; 48: 847-54
- 7) Ota H, Yamamoto H, Kimura M, Araoka H, Fujii T, Umeyama T, et al: Successful Treatment of Pulmonary Mucormycosis Caused by *Cunninghamella bertholletiae* with High-Dose Liposomal Amphotericin B (10 mg/kg/day) Followed by a Lobectomy in Cord Blood Transplant Recipients. Mycopathologia 2017; 182: 847-53
- 8) Kaneko Y, Oinuma K I, Terachi T, Arimura Y, Niki M, Yamada K, et al: Successful Treatment of Intestinal Mycosis Caused by a Simultaneous Infection with *Lichtheimia ramosa* and *Aspergillus calidoustus*. Intern Med 2018; 57: 2421-4
- 9) Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al: Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3116-23
- 10) 大日本住友製薬株式会社：アムビゾーム®点滴静注用 50 mg インタビューフォーム (2018年9月改定 第10版)
- 11) 金子幸弘：真菌感染症領域における DDS。Drug Delivery Syst 2018; 33: 33-42

- 12) 河野 茂, 小林宏行, 正岡 徹, 浦部晶夫, 金丸昭久, 二木芳人, 他: 深在性真菌症患者における Liposomal Amphotericin B (L-AMB) の薬物動態および安全性の検討。日化療会誌 2013; 61: 369-79
- 13) van Burik J A, Hare R S, Solomon H F, Corrado M L, Kontoyiannis D P: Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. Clin Infect Dis 2006; 42: e61-5
- 14) Greenberg R N, Mullane K, van Burik J A, Raad I, Abzug M J, Anstead G, et al: Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 126-33
- 15) 小坂真二, 池上直行, 松倉 規, 玉田二郎: 術後残存腔感染に Amphotericin-B 胸腔内注入が著効したアスペルギルス膿胸の1例。日呼吸会誌 1998; 12: 524-8
- 16) 後藤昭彦, 重永武彦, 板井真梨子, 増野智章, 畑 正広, 門田淳一: 局所麻酔下胸腔鏡検査で診断したアスペルギルス膿胸の1例。気管支学 2016; 38: 229-34
- 17) Ashizawa N, Nakamura S, Ide S, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, et al: Successful Treatment of *Aspergillus* Empyema Using Open Window Thoracostomy Salvage Treatment and the Local Administration of an Antifungal Agent. Intern Med 2016; 55: 2093-9
- 18) 宇留賀公紀, 宮本 篤, 米花有香, 榎本崇宏, 高谷久史, 諸川納早, 他: *Candida glabrata* 膿胸の1例。日呼吸会誌 2009; 47: 476-80
- 19) レシャード・カレド: 薬剤の胸膜透過性の検討。京都大学結核胸部疾患研究所紀要 1982; 15: 33-42
- 20) Tsushima K, Fujimoto K, Kubo K, Sekiguchi M: Successful treatment of fungus ball in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis: continuous percutaneous instillation of antifungal agents into the cavity. Intern Med 1996; 35: 736-41

A case of intrathoracic administration of amphotericin B for empyema caused by *Cunninghamella* sp.

Yasuhiro Ue¹⁾, Atsuyoshi Okada¹⁾, Takeshi Nakamura¹⁾, Kazuya Ishii¹⁾,
Nobutoshi Otsuka¹⁾, Yutaka Hirano²⁾ and Kazuhiro Washio²⁾

¹⁾ Department of Hospital Pharmacy, Chugoku Central Hospital, 148-13 Miyuki Kamiwanari, Fukuyama, Hiroshima, Japan

²⁾ Department of Respiratory Surgery, Chugoku Central Hospital

The patient was a 69-year-old man with lung cancer in the right lower lobe. Right S10 segmentectomy was performed by video-assisted thoracic surgery (VATS). He was followed up as an outpatient, but was later admitted as he developed persistent fever. Antibacterial drug therapy proved ineffective. Contrast-enhanced computed tomography (CT) loculated pleural effusion in the cavity around the resection, and drainage was performed. Pleural fluid culture revealed the presence of *Cunninghamella* sp., and the patient was started on treatment with 2.5 mg/kg/day of liposomal amphotericin B (L-AMB). However, the treatment proved ineffective at controlling the infection. The patient subsequently developed renal dysfunction and electrolyte imbalance, necessitating withdrawal of L-AMB. As this resulted in exacerbation of the infection, surgery was performed (lobectomy and fenestration), and treatment with L-AMB was initiated at a higher dose of 5 mg/kg/day. The pleural fluid test for *Cunninghamella* sp. subsequently turned negative. The infection came under control by 7 weeks after the dose of L-AMB was increased, and the lesion became localized to the thoracic cavity. Therefore, it was necessary to maintain a high concentration of AMB in the thoracic cavity, because the inflammation persisted. However, in view of the risk of side effects arising from the long-term administration of high-dose L-AMB, intravenous L-AMB was switched to intrathoracic administration of amphotericin B (AMPH-B). The new regimen was effective at suppressing the infection and the treatment was completed without recurrence of the infection.