

原 著

## 両側の肺空洞病変にアスペルギルス感染を合併し抗真菌薬、 ミカファンギンとイトラコナゾールの併用療法が有効で あった Wegener 肉芽腫症の一例

遠藤 平仁<sup>1</sup> 吉田 秀<sup>1</sup> 近藤 啓文<sup>1</sup>  
久米 光<sup>2</sup> 野村 友清<sup>3</sup>

<sup>1</sup>北里大学医学部膠原病・感染内科

<sup>2</sup>北里大学医学部病理学講座

<sup>3</sup>国立国際医療センター呼吸器外科

〔受付 2 月 14 日, 2005 年. 受理 11 月 24 日, 2005 年〕

### 要 旨

活動性の Wegener 肉芽腫症の肺空洞病変にアスペルギルス感染を生じた症例を経験した。40 歳代男性。Wegener 肉芽腫症、ステロイド、免疫抑制薬による加療中に両側肺空洞病変にアスペルギルス感染を生じた。腎機能障害のためアンホテリシン B の継続投与ができず、またミカファンギン単独投与では効果不十分であった。しかしミカファンギンとイトラコナゾールの併用療法により菌塊が縮小し、空洞辺縁部の浸潤影が改善し病変部位を切除し得た。重症かつ難治性深在性真菌感染症に対して作用機作の異なる抗真菌薬の併用療法の有効性に関する知見はまだ数少ないが、本例ではミカファンギンとイトラコナゾールの併用が有効であった。

**Key words:** アスペルギルス (aspergillosis), イトラコナゾール (itraconazole), ミカファンギン (micafungin), 併用療法 (combination therapy), Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis)

### はじめに

膠原病などの自己免疫疾患は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を用いるため、経過中深在性真菌症などの日和見感染症を続発する頻度が高く、基礎疾患の治療継続上、重大な問題となる<sup>1, 2)</sup>。とくにアスペルギルスを起因菌とする深在性真菌症は診断が困難であるとともに難治性であり、ときに侵襲性アスペルギルス症として基礎疾患以上に生命を脅かす合併症となる<sup>3)</sup>。膠原病は内臓合併症を伴う全身性疾患であることから、治療に用いる抗真菌薬の副作用が生じやすく抗真菌薬の十分な用量が投与困難な場合がある。このような難治性深在性真菌症に抗真菌薬の併用療法が推奨されている<sup>4, 5)</sup>。

今回、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬投与により加療中の Wegener 肉芽腫症の両側肺空洞病変にアスペルギルス感染を合併し、抗真菌薬単剤治療では、副作用あるいは効果不十分のため治療に難渋し抗真菌薬の併用投与を試みた症例を経験したので報告する。

### 症 例

#### 40 歳代男性

主 訴：発熱，血痰，両側耳下腺腫脹

現病歴：2001 年 11 月より左耳聴力低下，湿性咳嗽が出現した。2002 年 1 月より 39°C の発熱が持続し近医受診し胸部異常陰影を指摘され入院した。抗生剤の投与でも改善せず陰影も拡大し両側耳下腺腫脹，血痰，体重減少も認められるようになったため同年 2 月 21 日当院に転院した。既往歴，家族歴に特記すべきことはない。

入院時現症：身長 169 cm，体重 53.5 kg，体温 38.5°C，血圧 114/70 mmHg，脈拍 78/分，意識清明，両側難聴を認める。貧血，黄疸なし，両側耳下腺，顎下腺腫脹，両側肺湿性ラ音聴取，左中下肺呼吸音減弱。心雑音なし。腹部異常なし，皮膚異常なし，四肢浮腫なし，関節炎なし。

検査所見：尿蛋白 1+，血尿 2+，血液ガス pH 7.4，PaCO<sub>2</sub> 46 mmHg，PaO<sub>2</sub> 63 mmHg，血算：白血球数 (WBC) 11,400/ $\mu$ l，Hb 7.3 g/dl，血小板 75.5 万/ $\mu$ l，生化学は GOT 56 IU/l，GPT 15 IU/l，ALP 1,042 IU/l，BUN 18 mg/dl，Cr 0.59 mg/dl，CRP 16.3 mg/dl，IgG 2,018 mg/dl，IgA 777 mg/dl，IgM 54 mg/dl ANA x40，PR3-ANCA 13 EU，C-ANCA x8 陽性，P-ANCA -

臨床経過：胸部単純レントゲン (Xp) 及び CT で，左上肺野から中肺野に空洞を伴う浸潤影及び右上肺野に浸潤

別刷請求先：遠藤 平仁

〒228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1  
北里大学医学部膠原病感染内科

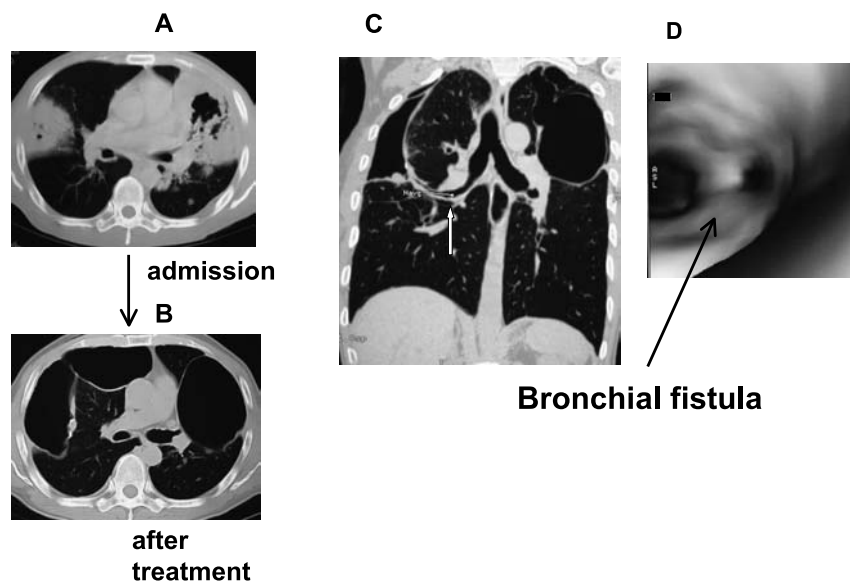


Fig. 1. A. Before treatment : Chest CT ( March 6. 2002) Before drug therapy there were numerous nodular lesions in bilateral lungs of the patient with Wegener's granulomatosis.  
 B. After treatment : Chest CT (June 6. 2002) Giant cavities remained in the superior lobe in both lungs.  
 C. Chest CT (September 6. 2002); bronchial fistula: arrow⇒  
 D. 3D CT (September 6. 2002); bronchial fistula: arrow →

### Clinical Course of Aspergillosis

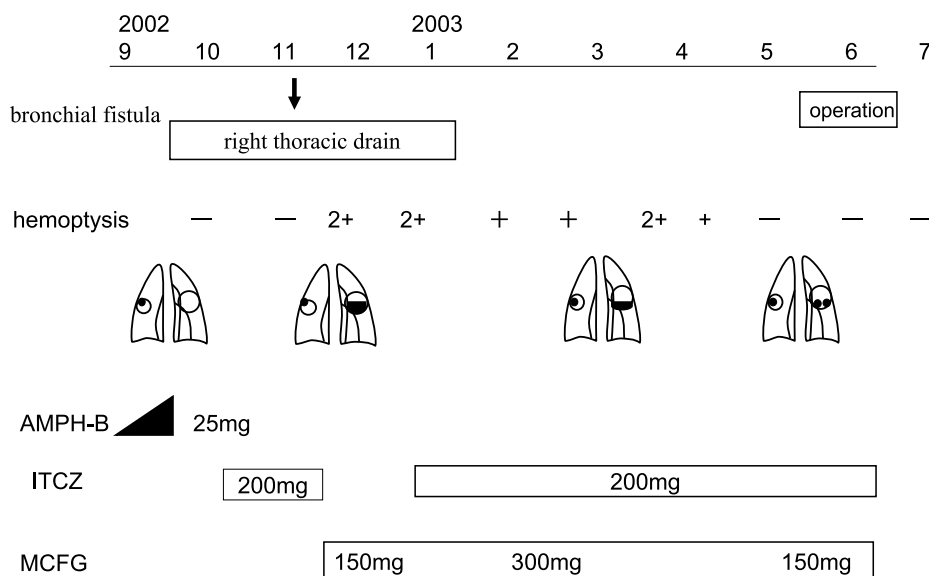


Fig. 2. Clinical course of aspergillosis in the patient  
 ↓ :OK-432 infusion into the right pleural cavity, AMPH-B: Amphotericin B, ITCZ: Itraconazole, MCFG: Micafangin

影を認めた (Fig. 1A). 経気管支肺生検上, 腫瘤部は巨細胞を伴う肉芽腫と中心部の壊死組織の所見を認めた. また生検上耳下腺にも肉芽腫病変を認めた. C-ANCA 陽性で上気道, 下気道の肉芽腫病変の存在と, 尿蛋白, 尿潜血陽性より Wegener 肉芽腫症と診断した. メチルプレドニゾロン 1g 3日間のステロイドパルス療法とシクロホスファミド 50mg/日の投与により CRP 23から 0.2 mg/dL, WBC 10,200から 8,700/mm<sup>3</sup>と減少し, 発熱,

血痰等の症状も改善した. 両側肺に治癒後の空洞状嚢胞を残した状態となった (Fig. 1B). 右空洞病変が穿孔し右気胸を発症, 胸腔ドレーン挿入するも改善を認められず胸膜癒着術を施行した. しかし 14日後激しい咳嗽を認め再び右気胸を発症した. 保存療法にても改善無く右肺気管支瘻を疑った (Fig. 1C). 右胸腔ドレーン留置を継続し原疾患の治療を継続していた.

アスペルギルス合併後の経過 (Fig. 2). 8月20日右胸

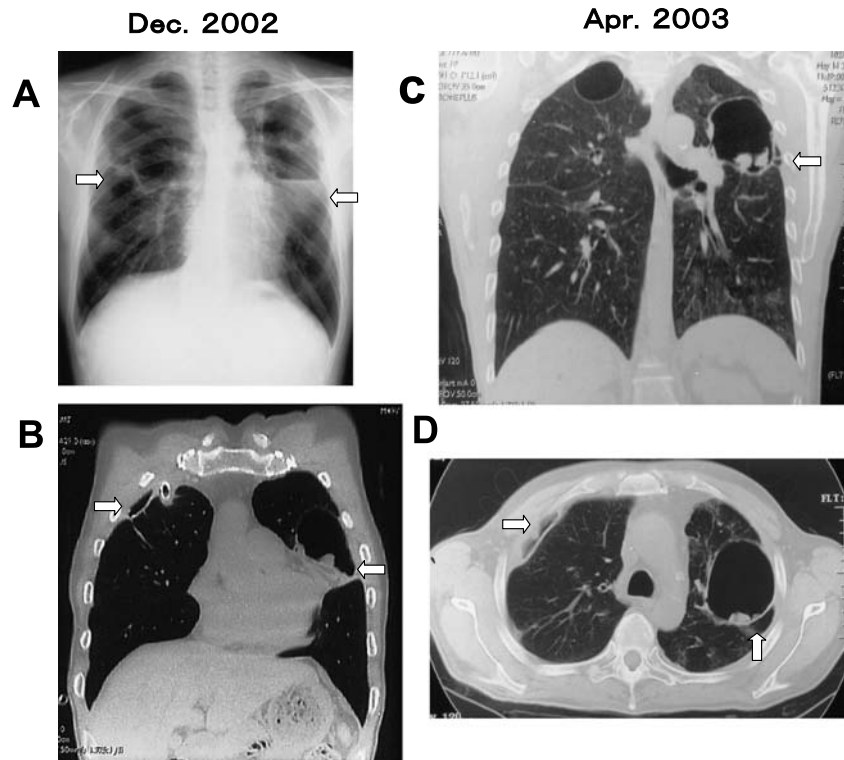


Fig. 3. A. Infiltrating shadow in bilateral cavities. Cavity in left lung shows high air fluids levels (December 9, 2002).  
 B. Chest CT longitudinal section image (December 15, 2002): arrows  $\Rightarrow$ : aspergilloma  
 C. Chest CT longitudinal section image (April 14, 2003): A spherical mass shadow is visible in the left cavity, but there is no hyperplasia of the cavity wall after treatment.  
 D. Chest CT axial (April 14, 2003): A small mass lesion is left in left pleural cavities after antifungal treatments. arrow  $\downarrow$ : aspergilloma

腔ドレーンより血性浸出液が出現し、浸出液の真菌培養より *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) を検出した。ドレーンが抜去できずアンホテリシン B (AMPH-B) 1 mg/日の投与を施行、以後漸増投与をおこなった。しかし6日後 AMPH-B 25 mg/日投与後、血清クレアチニン値 1.9 mg/dl に上昇 (AMPH-B 投与前 0.8 mg/d) したことから AMPH-B による腎機能障害と診断した。以後 AMPH-B の投与を中止したがドレーン排液の培養で再度 *A. fumigatus* が検出された。イトラコナゾール (ITCZ) 200 mg の経口投与を行い、CRP は陰性化し、胸膜癒着療法 (抗悪性腫瘍溶連菌製剤 (OK-432) 10KE を胸腔ドレーンに注入) を施行するも効果なく、7日後再び発熱、血痰も認められた。胸部 X-p 上左肺空洞にニボーの形成が確認されたことから、気管支瘻を通じ左肺空洞病変に *A. fumigatus* が感染したと診断した (Fig. 3A, B)。ITCZ 投与を継続するも発熱、血痰、胸部 Xp 写真に変化なく喀痰培養でも *A. fumigatus* が分離されたことから ITCZ の治療効果が乏しいと診断した。12月5日よりミカファンギン (MCFG) 150 mg の投与に変更、2週間投与したが臨床症状の改善なく、300 mg に増量してさらに3週間投与するも炎症反応、胸部 Xp 及び CT 画像上ニボー像は変化せず、MCFG 単剤投与では効果不十分と判断した。発熱、炎症反応の上昇、血痰の咯出が頻回になったことから ITCZ 200 mg の併用を行った。

一時的に、細菌 (MRSA) 混合感染、敗血症を合併し抗生剤投与を行った。MCFG と ITCZ との併用投与は炎症反応や胸部 Xp 上の所見を改善した (Fig. 3C, D)。

MCFG と ITCZ の併用は84日間継続したが血清コレステロール値上昇以外の副作用の発現は無かった。なお、投与中の ITCZ 200 mg 経口投与の血中濃度は 421 ng/ml (HPLC 測定: ITCZ+ITCZ-OH) であった。Wegener 肉芽腫症の病状は安定し、プレドニゾロン (PSL) 10 mg/日より漸減して 5 mg/日の投与を継続すると共に免疫抑制剤の投与は中止した。胸部 CT 上左空洞のアスペルギルス病変は空洞内ニボーを形成していた (Fig. 3B)。治療後 CT 画像上空洞内アスペルギルスは球状、結節状に変化し (Fig. 3C, D)、血痰は減少、炎症反応も CRP 1.0 mg/ml まで低下した。全身状態は安定し、PSL も 5 mg/日投与まで減量しえたことから、手術療法が可能な全身状態と判断した。今後 Wegener 肉芽腫症増悪時菌塊が残存したままではステロイド大量投与などを行うことができないと考え手術療法適応とし、7月17日他院外科に転院した。細径気管支鏡にて左空洞内容物の培養で *A. fumigatus* を検出した。7月25日、左上葉切除術を施行しアスペルギルスの真菌塊を切除した。また9月8日右開胸術を施行、葉間に真菌塊を認め、摘出し、葉間に大胸筋、肋間筋を充填し9月26日退院した。その後 ITCZ 200 mg 単剤投与を3か月継続した後にすべて

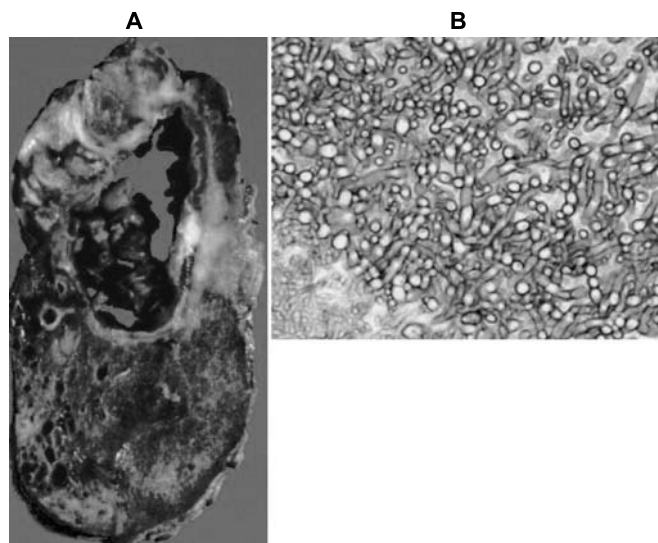


Fig. 4. A. Pathological findings of upper lobe of the left lung. This lobe is occupied by a cavity with a fibrous wall. There were many fungal nodules in this cavity.  
B. Histopathological findings of nodular lesion in the left lung cavity. Hyphae of the aspergillosis show frequent transverse septa and exhibit dichotomous branching at acute angles.  $\times 400$

の抗真菌薬を中止するも検査上炎症反応なく、胸部 Xp 上変化なく、アスペルギルス症の再発は認めていない。手術病理組織所見 (7/25 左上葉切除手術): 左肺上葉に真菌塊を含む  $9 \times 4$  cm 大の空洞形成を認めた。真菌塊は鋭角に分枝する有節性糸状菌の塊で、アスペルギルスの菌塊と判断された。空洞外へのアスペルギルスの浸潤は認められなかった (Fig. 4A, B)。

なお本症例の画像、病理所見に関する情報は研究に用いることに関する同意を得ている。

### 考 察

膠原病などの自己免疫疾患は副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬を治療薬として使用するため、深在性真菌症の合併は治療の継続を困難にし、生命を脅かす存在となる。アスペルギルス症は近年、日和見感染の一つとして増加しており侵襲性に全身に感染する症例の予後は悪く救命率も低い。AMPH-B は *A. fumigatus* に対して殺菌的に作用するゴールドスタンダードの薬剤である。しかし腎毒性をはじめとする多様な副作用があり、投与中止を余儀なくされる。アゾール系抗真菌薬の単独使用効果は病勢のついた侵襲性アスペルギルス感染症については不十分である<sup>6)</sup>。

カンデイン系抗真菌薬 MCFG は細胞壁 1,3- $\beta$ -D glucan 合成系への選択的阻害薬であり *A. fumigatus* に対しては発芽及び菌糸の伸長を抑制するが殺菌作用はない<sup>7-9)</sup>。MCFG は臨床的に難治性真菌症に有効性が報告されており<sup>10)</sup>、また長期投与でも顕著な副作用はなく作用機序の違いから他の抗真菌薬との併用投与療法の有効性が示唆されている。二木らは *In vitro* の実験で、MCFG は *A. fumigatus* に対して AMPH-B との併用では 67% の株で、また ITCZ との併用では 87% の株で相加性以上の

併用効果を認めた。さらにマウス肺アスペルギルス症モデルに対して MCFG と AMPH-B との *in vivo* 併用効果を検討し、MCFG 1 mg/kg と AMPH-B 0.25 mg/kg とを併用したとき、その 2 倍用量である MCFG の 2 mg/kg、あるいは AMPH-B 0.5 mg/kg のそれぞれ単独投与時と比較して、併用による治療効果が相乗的であることを報告している<sup>11)</sup>。本症例は Wegener 肉芽腫症の両側肺空洞病変に *A. fumigatus* が感染した。プレドニゾロン、シクロホスファミドの投与を継続する必要があり、また全身状態が悪く容易に手術療法に踏み切れず、薬物療法にて真菌増殖を抑制する必要があった。AMPH-B は腎障害のため十分な投与が不可能であり、ITCZ 200 mg は有効血中濃度に達していたが効果が不十分で、また MCFG も最大量 300 mg を 1 か月間投与するも効果が不十分であった。MCFG 300 mg と ITCZ 200 mg の併用で血痰の減少、画像上の改善傾向がみられ、臨床的に手術療法の適応域に達したと判断され施行し得た。難治性深在性真菌感染症に併用療法が示唆されているが実際にヒトの症例における報告は少ない。今回単剤で無効であった症例で、MCFG と作用の異なる ITCZ との併用療法が有効であった。

MCFG と AMPH-B MCFG、または MCFG とアゾール系抗真菌薬の相乗効果が示唆されている<sup>12, 13)</sup> が、一方アゾール系抗真菌薬と AMPH-B との間には *in vitro*、および *in vivo* での拮抗作用が認められることが報告されている<sup>14)</sup>。

症例は AMPH-B による腎障害の発現から投与を中止せざるを得ず、AMPH-B 10 mg と MCFG と ITCZ の併用療法によって初めて *A. fumigatus* の増殖を抑制することができた。また同時に原疾患の Wegener 肉芽腫症に対する副腎皮質ステロイド薬やシクロホスファミドなどの

免疫抑制療法の漸減が可能になったことによる免疫機能の回復も感染性炎症所見の制御に結びつき、最終的には根治が可能になったと思われる。

### 結 語

活動性 Wegener 肉芽腫の両側肺空洞病変にアスペルギルス感染を合併した症例に、MCFG と ITCZ の併用療法を試み、その有効性が示唆されるとともに副作用の発現は認めなかった。重篤な深在性真菌感染に対して多臓器障害を伴い抗真菌薬の単剤療法が効果不十分な症例では、作用の異なる抗真菌薬の併用療法も治療選択の一つであることを改めて指摘したい。

### 文 献

- 1) 河野 茂: Compromised host における深在性真菌症. *Jpn J Med Mycol* **41**: 71-76, 2000.
- 2) 久米 光: 内臓真菌マニュアル. 久米 光 編, ライフリサーチプレス, 1994.
- 3) 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート解説: 呼吸器内科領域, 23-25, 深在性真菌症の診断, 治療ガイドライン第 1 版. 深在性真菌症ガイドライン作成委員会編, 医歯薬出版 2003.
- 4) George D, Korfflick D, Minitier P, *et al.*: Combination therapy in experimental invasive aspergillosis. *J Infect Dis* **168**: 692-698, 1993.
- 5) Robinson RE, Nahata MC: A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B, *J Clin Pharm Ther* **24**: 249-257, 1999.
- 6) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, *et al.*: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* **30**: 696-709, 2000.
- 7) Tomishima M, Ohki H, Yamada A, *et al.*: FK463, a novel water-soluble echinocandin lipopeptide: synthesis and antifungal activity. *J Antibiotics* **52**: 674-676, 1999.
- 8) 河野 茂, 山口英世: ミカファンギン (MCFG) の概要. *日本化学療法学会雑誌* **50S-1**: 1-7, 2002.
- 9) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 森下佳彦, 牧 克之, 俵修一, 武藤誠太郎, 松本文夫, 桑原章吾: Micafungin の *in vitro* 抗真菌活性. **50S-1**, 8-19, 2002.
- 10) 野々山勝人, 久米 光, 熊谷 謙, 相馬一亥, 砂川慶介: Micafungin が有効であった *Candida krusei* の一例. *感染症学会誌* 982-985, 2003.
- 11) 二木芳人, 吉田耕一郎, 松島敏春, 中島正光, 中井 徹, 大友寿美, 若井芳美, 松本 哲, 波多野和男, 池田文昭, 武藤誠太郎: Micafungin と amphotericin B, itraconazole および fluconazole および fluconazole との併用効果. *日本化学療法学会雑誌* **51S-1**, 58-67, 2002.
- 12) Harai S: Current strategies in the treatment of invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. *Drugs* **58**: 621-631, 1999.
- 13) Polak A: Combination therapy for systemic mycosis infection **17**: 203-209, 1989.
- 14) Maesaki S, Kohno S, Kaku M, Koga H, Hara K: Effects of antifungal agent combinations administered simultaneously and sequentially against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemist*, 2843-2845, 1994.

## Combined Effect of Micafungin and Itraconazole on Severe Aspergillosis of the Bilateral Pleural Cavities in a Patient with Wegener's Granulomatosis

Hirahito Endo<sup>1</sup>, Hide Yoshida<sup>1</sup>, Hirobumi Kondo<sup>1</sup>  
Hikaru Kume<sup>2</sup>, and Tomokiyo Nomura<sup>3</sup>

Kitasato University School of Medicine, <sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology,  
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan

<sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, International Medical Center of Japan  
1-21-1 Toyama, Shinjyuku, Tokyo 162-8655, Japan

Visceral fungal infections are difficult to manage in patients with collagen diseases and immunocompromised hosts. In particular aspergillosis can be a life-threatening complication in these patients. Here we report that combined use of two antifungal agents (micafungin and itraconazole) was effective against severe aspergillosis of the bilateral pleural cavities in a 48-year old male patient diagnosed with Wegener's granulomatosis. Immunosuppressive therapy with corticosteroids and cyclophosphamides improved his nasal and pulmonary symptoms, but inflammation of the bilateral pleural cavities caused bronchial fistulas. *Aspergillus fumigatus* then infected the bilateral pulmonary cavities through these fistulas. This patient was treated with combined therapy of ITCZ and MCFG was given to this patient because of the risk of renal dysfunction associated with AMPH-B. After 5 weeks of treatment his clinical findings had improved and the fungus was suppressed.