

## 《学術講演記録》

### 第1回 関東呼吸器真菌症研究会

杏林大学 後藤 元

呼吸器内科は深在性真菌症が多い領域であるため、侵襲性肺アスペルギルス症といった重篤で確定診断が困難な疾患や症例数が極めて少ない肺接合菌症といった疾患に日常診療にて遭遇し、診断・治療に苦慮することも少なくありません。しかし、こうした目の前の治療困難例に対して、いかに診断・治療すれば最善な診療になりうるかを討議する場合は、なかなか見当たらないのが現状であるように思います。

そこで、本研究会は、真菌学、画像診断学、病理学の専門家をコメンテーターに迎え、臨床の立場からだけでなく多方面から症例を検討し、最善の診断・治療について討議することを目的に発足いたしました。

発足後初めての研究会が2008年3月22日に開催され活発な討議が行われましたので、その内容について本学術講演記録にまとめました。皆様の日常診療において、本記録が少しでも役立つことを願っております。

#### 【検討症例1】

司会 日本赤十字社医療センター  
東邦大学

安藤 常浩  
渋谷 和俊

「打ち抜き感染 (Breakthrough infection) として発症した

侵襲性ムーコル症の1剖検例」

東邦大学医療センター大森病院 血液・腫瘍科

石原 晋

東邦大学医学部病院病理学講座

中山 晴雄

画像所見解説

埼玉医科大学国際医療センター

酒井 文和

接合菌と接合菌症

帝京大学医真菌研究センター

槇村 浩一

#### 【検討症例2】

司会 国際医療福祉大学三田病院

佐藤 哲夫

「臍帯血移植後の無顆粒球期に侵襲性肺アスペルギルス症が疑われ、  
喀血にて死亡した1例」

国立がんセンター中央病院臨床検査部

森 慎一郎

---

代表世話人	後藤 元 (杏林大学)
臨床コメンテーター	安藤 常浩 (日本赤十字社医療センター) 駒瀬 裕子 (聖マリアンナ医科大学西部病院) 佐藤 哲夫 (国際医療福祉大学三田病院) 前崎 繁文 (埼玉医科大学) 山口 哲生 (JR東京総合病院)
真菌学コメンテーター	亀井 克彦 (千葉大学真菌医学研究センター) 槇村 浩一 (帝京大学医真菌研究センター)
画像コメンテーター	酒井 文和 (埼玉医科大学国際医療センター)
病理コメンテーター	渋谷 和俊 (東邦大学)

---

(順不同)

## 《検討症例1》

打ち抜き感染 (Breakthrough infection) として発症した  
侵襲性ムーコル症の1剖検例

石原 晋<sup>1)</sup>・中山晴雄<sup>2)</sup>・和泉春香<sup>1)</sup>・長瀬大輔<sup>1)</sup>・藤本吉紀<sup>1)</sup>・  
名取一彦<sup>1)</sup>・安藤常浩<sup>2)</sup>・渋谷和俊<sup>2)</sup>・榎村浩一<sup>3)</sup>・  
酒井文和<sup>4)</sup>・倉石安庸<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科

<sup>2)</sup>東邦大学医学部 病院病理学講座

<sup>3)</sup>帝京大学大学院医学研究科・医学部医真菌研究センター/ゲノム解析  
リサーチ・センター分子生物学・遺伝子診断部門

<sup>4)</sup>埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

## 1. 臨床経過

【症例】76歳，男性

【現病歴】本症例は2003年に骨髄性異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS)，不応性貧血 (RA) と診断され，補充療法を外来で受けていた。2004年8月，発熱，呼吸苦を主訴に予約外受診し，画像所見により肺炎と診断され緊急入院となった。

【入院時所見】38.7°Cの発熱を認め，胸部聴診上，右中下肺野に coarse crackles を聴取した。検査所見ではMDSによる貧血 (Hb 6.2g/dL) が認められ，白血球4600/ $\mu$ LのうちBlastが10%，好中球数53%であった。なお，入院以降，Blastは1%前後で推移し，好中球数は増減があるものの2000/ $\mu$ L以上を保っていた。生化学検査では，以前より慢性腎不全を指摘されており血清クレアチニンが1.49 mg/dL，CRP6.4 mg/dLであった。真菌抗原検査に関しては，当院ではELISA法で実施しているが，アスペルギルス，クリトコッカス，カンジダはいずれも陰性であった。エンドトキシン ( $\leq 0.8$  pg/mL)， $\beta$ -Dグルカン (6.9 pg/mL)；

カットオフ値20 pg/mL) も陰性であった。入院時の胸部XP (図1) では右の心臓とシルエットを形成する陰影が目立ち，胸部CT (図2) では右の中葉に結節を認め，その末梢側に浸潤影を認めた。

【治療経過 (図3)】 [入院時～第34病日]

ピペラシリン (PIPC) とミカファンギン (MCFG) で治療開始した。PIPCは市中感染の原因菌に有効で，さらにMDS患者であることから内因性敗血症の原因となる緑膿菌にも感受性を示

図1. 入院時胸部XP



すことから選択した。抗真菌薬は入院前からフルコナゾールを予防投与していたが、画像上、侵襲性肺アスペルギルス症も疑われたため、MCFGへ変更した。96時間解熱がみられなかったため、PIPCから広域スペクトラムを有するパニペナム・ベタミプロン (PAPM/BP) に変更し、第5病日の喀痰検査でMRSAが検出されたためバンコマイシ

ン (VCM) を併用した。その後も解熱が得られないため第12病日に胸部CT (図4) を撮影したが、中葉の結節影には変化なく末梢側に出血が疑われる硬化性陰影を認めたのみであったため、シプロフロキサシン (CPFX) を追加した。

#### [第34病日～第55病日]

Empiric therapyに反応しないまま1ヵ月が経過したため、第31病日に胸部XPを撮影したところ

図2. 入院時胸部CT

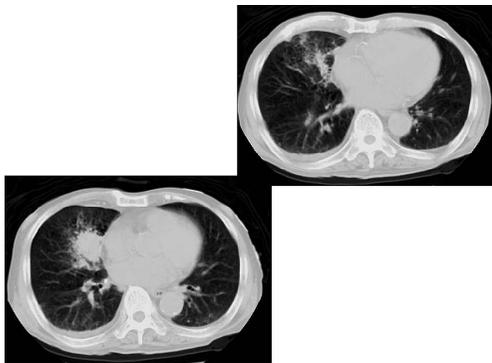
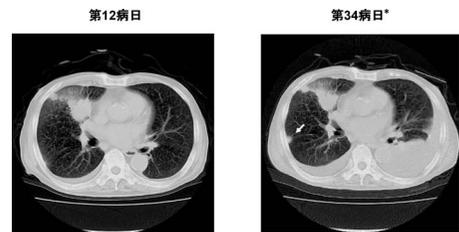
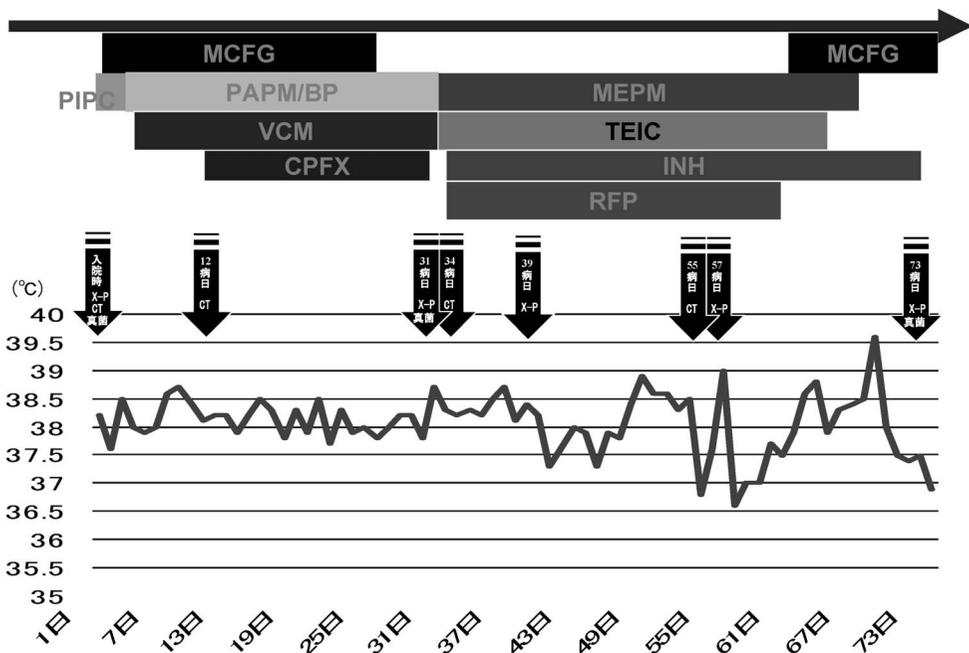


図4. 第12病日および第34病日の胸部CT



\* 約20日間の間で右中葉の陰影に著変は認めないものの胸水貯留  
←に示した胸膜直下に new lesion 出現

図3. 入院時から死亡までの抗菌薬及び抗真菌薬の投与と体温



両側に胸水が認められ、第34病日には胸部CTを撮影した(図4)。中葉の結節影には著変が認められないものの左の胸水貯留が目立ち、右の胸膜直下に new lesion と思われる陰影が出現した。これまでの抗菌薬は無効と考え、PAPM/BPを同じカルバペネム系でも作用機序が異なるメロペネム(MEPM)に変更し、VCMもテイコプラニン(TEIC)に変更した(変更理由不明)。また、抗菌剤が無効なことから結核菌・非定型抗酸菌を考慮してイソニアジド(INH)とリファンピシン(RFP)を併用した。抗真菌薬についてはアスペルギルスに感受性のあるMCFGでも改善が認められないことから一旦中止した。薬剤変更後も改善はみられず、入院時には2L(nasal)であった呼吸状態が第39病日には6L(mask)に悪化した。胸水穿刺では滲出性胸水であることは診断できたが、培養検査は陰性、病理細胞診はClass Iで、原因は不明のままであった。

#### 【第55病日～死亡】

第55病日の胸部CT(図5)では、中葉の結節影は縮小してエアブロンコグラムを伴うなど改善傾向がみられたが、依然発熱は続き、呼吸器症状の改善も認められなかった。第31病日のアスペルギルス抗原、クリトコッカス抗原、 $\beta$ -Dグルカ

ンはいずれも陰性であったが(第73病日の検査もいずれも陰性)、細菌治療にまったく反応しないためMCFGを再開した。第70病日からは呼吸状態が急速に悪化し、播種性血管内凝固(DIC)を併発して、第74病日に死亡した。

#### 【臨床経過に関する質疑応答】

【司会】高熱と呼吸苦が続き、好中球数が比較的保たれているが抗菌薬やMCFGにまったく反応しなかったMDS患者です。MDSの肺病変も疑いつつ感染症として何を考えるかがポイントになりますが、何かご質問はありますか。

【問】胸水穿刺で、アデノシンデアミナーゼ(ADA)や $\beta$ -Dグルカンは測定していますか？

【答】測定していません。

【問】呼吸苦の他に咯血などはなかったですか？

【答】咯血はありませんでした。

【問】肺炎を疑うような痰、痰の量はいかがでしたか？

【答】咯痰量は多くて頻回に培養検査を行いました。第5病日にMRSAを検出した他は留意すべき結果はみられませんでした。

【問】胸部症状以外に他の臓器、例えば中枢性や副鼻腔の症状はみられましたか？

【答】中枢性の症状は精神症状を含めまったく認められませんでした。

【問】MDS患者でBlastが多いようですが、この治療はしなかったのですか？

【答】貧血に輸血療法のみです。

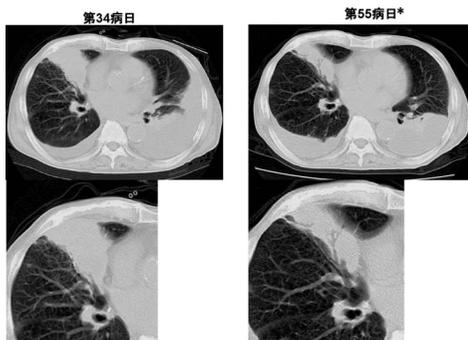
【問】MDSの方の病態変化はいかがでしたか？

【答】経過中に骨髄穿刺をしています。白血球病への移行はみられませんでした。

【問】過去に輸血歴が長くて鉄過剰状態にあると、耐糖能が低下していたりすることがありますが、フェリチンやHbA1cなどはいかがでしたか？

【答】HbA1cは正常でしたが、フェリチンは測定していません。輸血歴は月1~2回で半年強の経

図5. 第34病日および第55病日の胸部CT



\* 右S5のinfiltrationは縮小し周囲の間質影も消失。中枢側の結節影も縮小して閉塞機転が解除。

過です。

## 2. 画像所見の解説

画像コメンテーター：酒井文和（埼玉医科大学国際医療センター）

【入院時】胸部XPをみると右の中葉に結節様病変があり、その周辺にすりガラス状の陰影がある。エアブロンコグラムを含む浸潤影が主体で、感染原因は真菌もしくは細菌が考えられるが、特異的な所見は認められない。肺気腫の所見もみられる。なお、腹部CTではhemosiderosisの所見は認めない。

【第12病日】病変部の浸潤影はやや増悪している。よくみると、浸潤影の中に低吸収域がみられ膿瘍であることも考えられる。抗菌薬にまったく反応しないことを考慮しながら画像をみていくと、脾臓に低吸収域が見られ、膿瘍の可能性が考えられる。血管侵襲性の高い真菌感染症が考えられる。

【第34病日】脾臓の低吸収域が広がっている。胸水が溜まってきた時期と一致し、脾臓の病変が左の胸水に影響を与えた可能性があると考えられる。

【第55病日】脾臓病変の悪化がみられる。

【画像からの考察】原疾患はMDSであり、これによる陰影は考えにくい。区域性陰性は薬剤性肺障害では非常に稀であり除外される。やはり感染が原因と考えられるが、抗菌薬にまったく反応しないことと脾臓の膿瘍を疑う所見から真菌の可能性を疑う。haloサインもみられることから、血管侵襲性の高い真菌が原因と考えられる。ムーコルは血管侵襲性の高い真菌で、画像所見も侵襲性アスペルギルス症と非常によく類似する。ムーコル症に特異的な画像所見はなく、侵襲性アスペルギルス症が疑われる場合にはムーコル症なども鑑別にあげるべきだと思われる。また、この画像所見からは結核菌・非定型抗酸菌の感染は否定的と考

える。

### 【画像診断に関する質疑応答】

【問】画像の経過においてノカルジア症は疑うべきですか？

【答】真菌症の画像所見は非特異的ですので、画像所見だけではノカルジア症は否定できないと思います。ノカルジアに類似する放射菌 (*Actinomyces*) の実質型の画像所見として、胸部画像の結節に大きな低吸収域があり造影CTするとその周囲が造影される所見が特徴的と、最近報告されています。ノカルジアや放射菌などは鑑別対象になると思います。

【問】第34病日の胸部CTで右の胸膜直下に3つの結節性の陰影がありますが、こちらはいかがですか？

【答】新しい結節が感染によるものか、血管障害による梗塞巣なのかは不明です。

【問】次の撮影ではスライス面のずれもあるかもしれませんが、消えているようにみえます。このような陰影を梗塞巣と考えても良いとお考えですか？

【答】血管侵襲性のある病原体により血管が閉塞したことによる梗塞巣の可能性はあると思います。

【問】最近、発熱で受診した多発結節影のある例で肺炎かと思っていたら、このように画像に楔状でもなく自然に消えて再び出現する陰影があり、実は肺梗塞であったという症例を経験しました。これはムーコル症に特徴的な所見でしょうか。

【答】血管侵襲性があるということだけで菌種まで特定できる所見ではないと思います。

【問】アスペルギルス症とかムーコル症を疑う所見と考えて良いでしょうか？

【答】肺炎も考えられますが、真菌も疑うべき所見だと思います。

### 3. 病理所見

【肺】右肺の中葉全体に灰白色調の病変が認められ、拡大像では境界不明瞭な大小不同（直径1~1.5 cm）の結節性病変が癒合した像を認めた。病変に接する葉間胸膜には一部結節性の肥厚を認めた。組織像では、核が脱落した広範な壊死像を認め、銀染色すると壊死層には既存の肺胞構築残存がみられ凝固壊死と考えられた。一方、エラスチカ・ワンギーソン染色では内部の肺胞の弾性線維が消失した融解壊死像も認められ、長い時間経過で融解したものと考えられた。グロコット染色では主に凝固壊死の周辺に菌体の散在を認めた。今回の病変の特徴の1つに壊死層と正常組織の辺縁に多核巨細胞が出現しており、グロコット染色では多核巨細胞による菌体の貧食像を認めた。肺動脈はHematoxylin-Eosin (HE) 染色すると明確な血栓を伴っており、グロコット染色では血栓の部位に一致して菌体を認めた。中葉の最背側には0.5~1 cmの小結節を認めHE染色すると凝固壊死しており、小結節を支配する血管の拡大図では、血栓を伴っており血栓内部には多数の菌体を認めた。薄壁を有する幅広の菌体でY字状からややT字状の直角に近い形態で、隔壁は若干認められる程度で幅は所々で変化しており、菌の形態からは接合菌が考えられた。病変部以外では、強度の肺うっ血と気管支肺炎像を認めた。

【心臓】側壁を中心に一部出血を伴う癒合病変が広範囲に認められ、HE染色で多数の凝固壊死とその周囲には好中球を中心とした炎症細胞の浸潤、一部の出血が認められた。病変部の血管を拡大するとHE染色でも判明する菌体が認められた。

【肝臓】肝表面からも観察できる灰白色の最大径で約3 cmのほぼ正円の結節性病変が認められた。銀染色した組織像では、凝固壊死から一部が融解壊死に至る壊死層が認められ、中には菌体の散在を認めた。また、一部周囲に滲出する出血病変があり、これは血管を中心とした周囲の壊死層

で、中心の血管には多数の菌体を認めた。

【腹膜】肝臓にある3 cmの結節性病変に接する部位に強度の線維性癒着を認め、この部位のグロコット染色した組織像では接する粘膜面から表層の筋層にかけて菌体の核を認め、内腔にあった血管にも多数の菌体を認めた。

【腎臓】広範な出血と壊死がみられる結節性病変を認め、内部の血管には菌体を認めた。

【脾臓】広範な壊死があり、組織学的にも出血と広範な壊死と、壊死層中心部の血管には多数の菌体を認めた。

【膀胱】粘膜面に一致して大きな出血を伴ったびらん性の変化があり、組織学的には粘膜面は炎症細胞に強く浸潤されて粘膜自体は脱落したような像を呈しており、好中球の集簇箇所をグロコット染色すると多数の菌体を認めた。

【甲状腺】結節性病変を多数認め、組織学的に菌体を確認した。

【骨髄】過形成が認められた。

【病理診断】全身性の接合菌症、骨髄の異形成、気管支炎を主診断とした。なお、今回の菌種診断は、当講座で実施している真菌特異的なDNAを検索するfluorescence *in situ* hybridization法を用いた。東邦大学医療センター大森病院の30年にわたる剖検例の結果から深在性真菌症の発生頻度を検討すると、近年、接合菌症は著明に増加しており、今後、留意すべきと思われる。

感染徴候から短期間で死亡した接合菌症例の剖検肺では、基本的には肺うっ血と血管内に多数の菌体集簇を認める血栓性病変であり、周囲結合組織に一部菌体を認めるが好中球などの反応性はほとんど認められなかった。したがって、周囲組織に菌体や炎症細胞の浸潤などが強く認められた点は本症例の特徴と考える。

#### 【病理所見に関する質疑応答】

【問】肺病変は貧血性梗塞と考えますか？

【答】本症例では楔状ではなく球状の病変が癒合しており、血管内に菌体と血栓、凝固物が混ざって血栓性の閉塞を来しています。血栓性の閉塞が先あって凝固壊死を来したのか、凝固壊死した中に菌が入って増殖して血管の中にも入り込んだのが不明であり、あえて梗塞という言葉は避けました。

【問】肺に丸い梗塞ができることは稀ではなく、楔状であることが梗塞の条件ではないと考えます。循環障害により凝固壊死を起こしたと考える方が自然ではないでしょうか？

【答】このムコール症の場合は先に梗塞があって、その凝固壊死あるいは一部融解が始まった病変に菌体が後から入ったと考えます。

【問】画像の陰影が肺実質の感染巣によるものか梗塞巣によるかが非常に興味深いのですが、肺実質内の菌量と血管内の菌量とはどのくらい差があるのでしょうか？

【答】肺野と血管内の菌数はカウントしていないので客観的な意見ですが、血管内の方が印象が強いです。ただ、肺野にも中葉を中心に壊死巣に一致して菌体が広く散布されており、どちらが多かったかの判定は難しいと思います。

【問】ムコール症では多核巨細胞をしばしばみるように思いますが、多核巨細胞はどの程度の頻度で出現するのでしょうか？

【答】短時間での死亡例では、糸状菌を異物として認識した病変は少ないように思います。

【問】本症例は免疫抑制剤やステロイドの投与歴はなく、好中球数も比較的保たれている状態で治療が開始されていますが、なぜ菌体への異物反応が起きたのでしょうか？

【答】本症例は一般的にムコール症のリスクファクターとされる輸血による鉄過剰症状態や糖尿病もなく、異物反応が生じた要因は分かりません。

【問】ムコール症はそれほど強い感染症ではな

いと思いますが、免疫状態はどの程度保たれていたのでしょうか？

【答】深在性真菌感染症が多くなる免疫抑制状態に比べて保持されていたということで、正常の好中球反応に比べれば低下していたと考えます。

【問】私は糸状菌のように菌種の確認が難しい場合、このような反応があればムコール症と考えており非常に役立つ指標であると考えていますが、いかがですか？

【答】これは私が最近抱いている印象ですが、新たな抗真菌薬などが出てきてアスペルギルスが変化したのか、明らかな治療歴のあるアスペルギルス症で菌体を異物として反応した壊死の辺縁に異物反応のある像を散見するように思います。

【問】胸水は壊死により滲出したものか、それとも胸水中に菌がいるのでしょうか？

【答】胸水は両側とも20cc程度採取しましたが組織学的検査をしておらず、胸水中の菌体の有無は確認していません。

【問】タイトルに打ち抜き感染 (Breakthrough infection) とありますが、ミカファンギンのみの使用でブレイクスルーとして良いのでしょうか？

【答】フルコナゾール予防投与していても真菌感染症を発症し、ミカファンギンを併用しても抑制できなかったこと、加えて、剖検例でムコール症の頻度が増加している現状もあって、今回、このタイトルにしました。

【問】ブレイクスルーの考え方ですが、既に感染が成立した後にミカファンギンを使ったが抑制できなかったという考え方と、フルコナゾールを予防投与していたが感染が成立したという考え方がありますが、どちらが正しいのでしょうか？

【答】ムコールに有効な抗真菌薬となるとポサコナゾール (日本未発売) くらいしかない現時点では、ミカファンギンを使ったが悪化したと解釈するしかなく、やはりブレイクスルーというのは不適切かと思います。

#### 4. 接合菌と接合菌症の解説

真菌学コメンテーター：横村浩一（帝京大学医真菌研究センター）

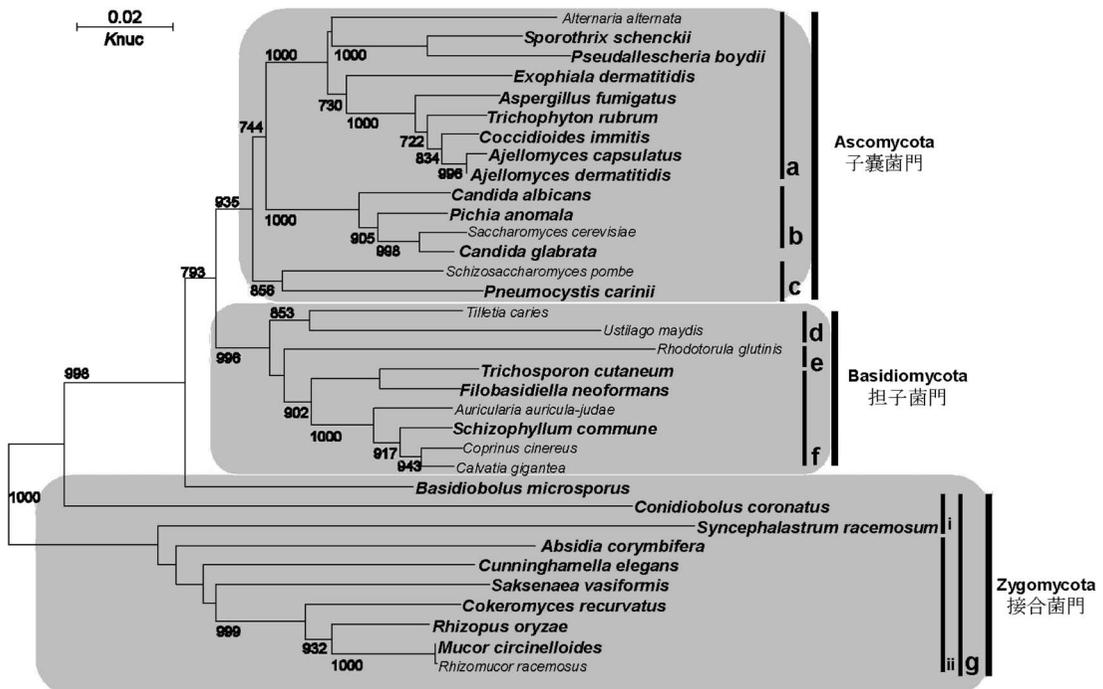
真菌界全体からみると、アスペルギルス (*Aspergillus*) やカンジダ (*Candida*) などの多くの病原真菌を含む子囊菌門 (Ascomycota) や、キノコの仲間が入る担子菌門 (Basidiomycota) は高等な真菌であり、形態的により単純なグループが接合菌 (Zygomycota) である。接合菌のグループには、ムーコル属に限らず多くの系統の菌が属している (図6) ことから、このグループの菌をムーコルではなく接合菌と呼ぶことが提案されている。本症の原因真菌として国内で分離されるのは、*Rhizopus* spp. や *Cunninghamella* spp. が多く、*Mucor* spp. の分離は少ない。また、病理組織所見でこれらを区別することは不可能である。

接合菌症は診断・治療に難渋する場合が多い。

まず、培養陽性率が低く、病理組織でやっと接合菌感染が判明することが多い。深在性真菌症の補助的診断に  $\beta$ -D グルカンや真菌抗原の測定などの血清診断法が用いられるが、接合菌の検出には無力である。接合菌症例が少ない上に、確定診断が困難であることが、血清診断法の開発を妨げている本質的な原因であろう。また、接合菌に対して *in vitro* 抗真菌活性が示された我が国市販の薬剤は、実際上 Amphotericin B と Itraconazole のみである (表1)。海外では、*in vitro* 活性が示されていない Caspofungin が本症マウスモデルで有効であったとする報告<sup>1)</sup> があるが臨床効果は期待できない。抗菌スペクトルに本菌を含んでいる Posaconazole も、マウスモデルでは菌種・菌株による活性の差異が報告<sup>2)</sup> されており、その有効利用のためには一層の知見集積を期待したい。

日本における白血病と MDS の剖検例での深在

図6. 18SrDNA 塩基配列による主要真菌の分子系統樹



a: 真正子囊菌綱, b: 半子囊菌綱, c: 古生子囊菌綱, d: くらぼ菌綱, e: さび菌綱, f: きんじん綱, g: 接合菌綱, i: エントモフラ目, ii: ムーコル目

表 1. 主要病原真菌と抗真菌活性が期待できる抗真菌薬対応表 (2007.10)

門	属	種	抗真菌薬					
			Amphotericin B	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Micafungin	Flucytosine
子 囊 菌	カンジダ属	<i>Candida albicans</i>	○	○	○	○	○	△
		<i>Candida tropicalis</i>	○	△	△	○	○	△
		<i>Candida parapsilosis</i>	○	○	○	○	△	△
		<i>Candida glabrata</i>	○	△	△	○	○	△
		<i>Candida krusei</i>	○	×	△	○	○	△
		<i>Candida lusitanae</i>	△	○	○	○	○	△
		<i>Candida guilliermondii</i>	△	△	△	○	○	△
	アスペルギルス属	<i>Aspergillus fumigatus</i>	○	×	○	○	○	×
		<i>Aspergillus flavus</i>	△	×	○	○	○	×
		<i>Aspergillus niger</i>	○	×	△	○	○	×
		<i>Aspergillus terreus</i>	△	×	○	○	○	×
	スケドスポリウム属	<i>Scedosporium apiospermum</i>	×	×	×	○	×	×
		<i>Scedosporium prolificans</i>	×	×	×	×	×	×
	フザリウム属	<i>Fusarium solani</i> 他	○	×	×	△	×	×
	担 子 菌	トリコスボロン属	<i>Trichosporon asahii</i> 他	△	○	○	○	×
クリプトコックス属		<i>Cryptococcus neoformans</i> 他	○	△	○	○	×	△
接 合 菌	リゾバス属	<i>Rhizopus oryzae</i> 他	△	×	△	×	×	×
	カニングハメラ属	<i>Cunninghamella bertholletiae</i> 他	△	×	○	×	×	×
	ムーコル属	<i>Mucor circinelloides</i> 他	○	×	△	×	×	×
	アブシジア属	<i>Absidia corymbifera</i> 他	○	×	○	△	×	×

○：概ね抗真菌活性が期待できる。△：菌株によって、または用量依存的に抗真菌活性が期待できる場合がある。×：抗真菌活性は期待できない。

性真菌症の統計<sup>3)</sup>をみると、接合菌症は近年徐々に増加する傾向がみられ2001年には9.2%となっている。海外では1~2%の発症率であり、国内例は際立っている。同報告で真菌混合感染例をみると、カンジダと接合菌が12.5%、アスペルギルスと接合菌が11.5%と多い。今回の検討症例も多種の真菌が混合感染していて最終的に残ったのが接合菌であった可能性がある。したがって、特に immuno-compromised host では、混合感染を念頭において治療すべきと考える。また、接合菌の菌種について294例の接合菌症の報告<sup>4)</sup>をみると、*Mucor* spp. が2例、*Rhizopus* spp. が5例、*Rhizomucor* spp. が2例、*Cunninghamella* spp. が5例と多くの菌種が関与していた。

接合菌症と糖尿病の関係については、先進国では糖尿病における接合菌症が減少していると報告<sup>5)</sup>されている。広くスタチンが使用されてお

り、真菌細胞膜のエルゴステロール合成が抑制されるためと考察されている。

以上、本症は診断・治療に難渋する例が大部分である上、海外に比べて国内発症頻度は高く、増加傾向にある。また、immuno-compromised host などでは他の真菌との混合感染が認められることから、接合菌感染を念頭においた治療が求められる。

#### 引用文献

- 1) IBRAHIM, A. S., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother. 49(2): 721 (2005)
- 2) BARCHIESI, F., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother. 51(1): 73 (2007)
- 3) 久米 光, ら: Jpn. J. Med. Mycol. 47: 15 (2006)
- 4) 森 健, ら: Jpn. J. Med. Mycol. 44: 163 (2003)
- 5) KONTIYIANNIS, D. P.: Clin. Infect. Dis. 44(8): 1089 (2007)

## 《検討症例2》

臍帯血移植後の無顆粒球期に侵襲性肺アスペルギルス症が  
疑われ、咯血にて死亡した1例

森 慎一郎

国立がんセンター中央病院 臨床検査部

## 1. 臨床経過

【症例】27歳，男性（中国人留学生）

【現病歴】2005年6月に発症し，他院でAML/MDS（白血病／骨髄性異形成症候群）と診断された。診断時には白血球 $4500/\mu\text{L}$ （blast 68.5%），Hb 8.6 g/dL，血小板数 $1.7\text{万}/\mu\text{L}$ であった。8月25日よりイダルビシン（IDA）とシタラビン（Ara-C）で寛解導入療法が行われたが，治療後もblastが10%残存して初回寛解に導入できなかったため，10月25日造血幹細胞移植目的で当院に転院した。

【2回目の寛解導入療法】患者は若くて元気であり，KPS（Karnofsky performance score）も100%で身体所見に特記すべき点はなかった。白血球数 $1400/\mu\text{L}$ （好中球数 $400/\mu\text{L}$ ，blast 14%），Hb 8.8 g/dL，血小板数 $17\text{万}/\mu\text{L}$ ，骨髄所見（有核細胞数： $\text{NCC } 17.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，骨髄巨核球数： $\text{MgK } 61.2/\mu\text{L}$ ，blast 17%）であったため，11月4日からHigh dose-Ara-C（day 1/3/5  $2\text{ g}/\text{m}^2 \times 2/\text{日}$ ）で寛解導入療法を再実施した。Day 8より発熱性好中球減少症（好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以下）が出現し，セフェピム（CFPM）を投与したが解熱が認められなかったためメロベネム（MEPM）とアミカシン（AMK）に変更し，さらにMEPMとバンコマイシン（VCM）にミカファンギン（MCFG）を追加した処方に変更し，day 18からはG-CSF（Granulocyte colony stimulating factor）も併用したところ，day 21より好中球数が回復するととも

に解熱し，12月1日に完全寛解した。この間，発熱原因となる病原体は特定できなかった。さらに12月6日から地固め療法でCAG療法（シタラビン：Ara-C，アクリルビシン：ACR，G-CSF）を施行したところ，感染症や発熱の合併症もみられず2006年1月5日に寛解維持を確認した。

【同種臍帯血移植（図1）】移植前処置は全身放射線照射（12 Gy）/シクロホスファミド：CY（120 mg/kg）/Ara-C（12 g/m<sup>2</sup>）とG-CSFで実施し，これにより口内炎（Grade 2）と下痢（Grade 2）が出現した。GVHD（Graft-versus-host disease）の予防にシクロスポリン（CSP），メトトレキサート（MTX）を投与し，G-CSFもday 1から投与した。1月20日にHLA血清2座不一致臍帯血 $1.52 \times 10^7/\text{kg}$ を移植した。臍帯血移植では，細胞数が $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上あると生着が速やかで， $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上あれば大体生着する。今回の移植例はHLA細胞数が少なかったため無顆粒球期の延長が予想された。Day 2より発熱性好中球減少症（38°C）が出現し，フルコナゾール（FLCZ）の予防投与がされていたため，CFPM 4 g/日を投与開始した。Day 4，解熱傾向がみられず38.9°CとなったこととMTX投与により症状の重い口内炎が出現したため，嫌気性菌に抗菌力を示すVCM 1 gを12時間毎に投与し，CFPMもMEPM 2 g/日に変更したが解熱しなかった。毎週測定していたアスペルギルス抗原（Plateria）と $\beta$ -Dグルカン（Fungitec G）は陰性であったが，day 6に右

図1. 同種臍帯血移植の経過

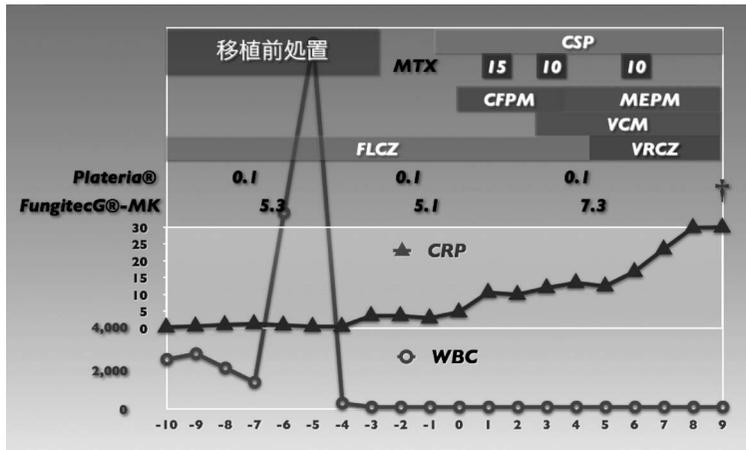
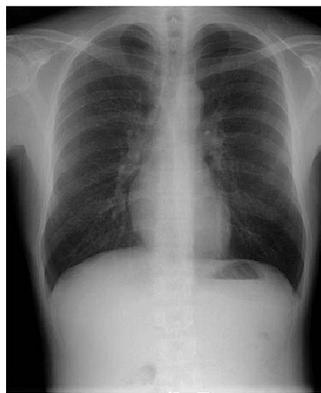
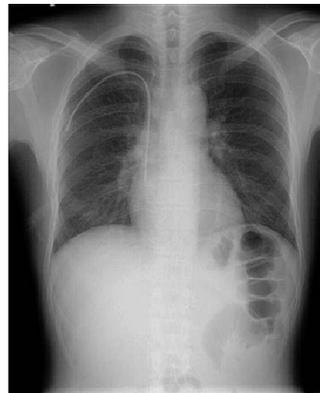


図2. 胸部X-P



前処置前



Day 6

の胸膜痛が出現して胸部CT上の右S6背側に浸潤影が出現した。臨床症状、リスクファクター、画像所見から possible 侵襲性アスペルギルス症と診断し、FLCZ 予防投与からポリコナゾール (VRCZ) に変更したが、39°C を超える発熱が持続した。Day 9 の早朝に咯血し、ICU に収容して片肺挿管、気管支動脈塞栓術を行ったが、肺出血をコントロールできず死亡した。

【画像所見】右の胸部痛が出現した day 6 の胸部単純レントゲン写真では、移植前処置と比べて特に異常なしと診断した (図2)。後で見直すと下肺

野の方に浸潤影があるようにも思える。胸部CTでは右S6に胸膜に接して周りに halo サインを伴う結節影を認め (図3)、リスクファクターを有する症例でもあったことから侵襲性アスペルギルス症を疑った。Day 8 には浸潤影が拡大しており、咯血直後の day 9 の朝には肺出血も伴って急速に浸潤影が広がっていた (図4)。気管支塞栓術では、わずかな血液漏出が観察されただけで出血部位の特定はできず、細気管支のみの塞栓であった。気管支塞栓術後の胸部CTでは右肺全体が機能しておらず、左肺にも浸潤影が出現していた。

図3. 胸部CT (Day 6)

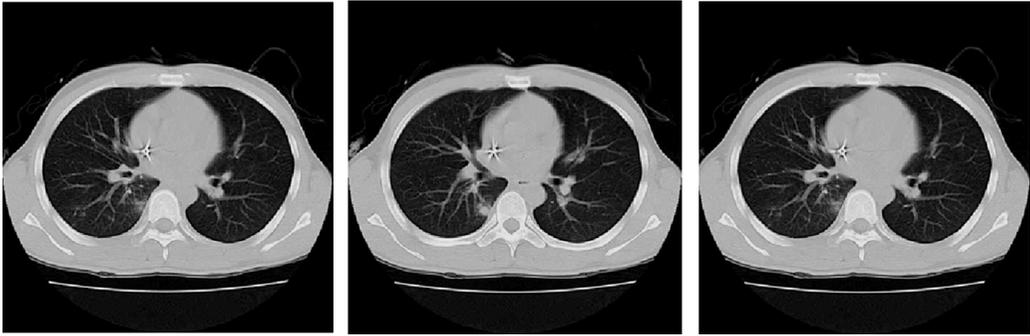
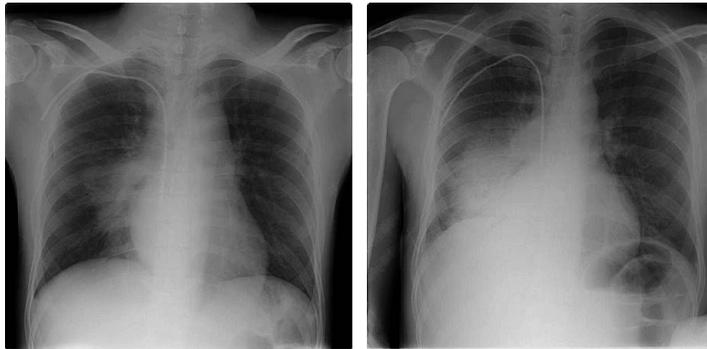


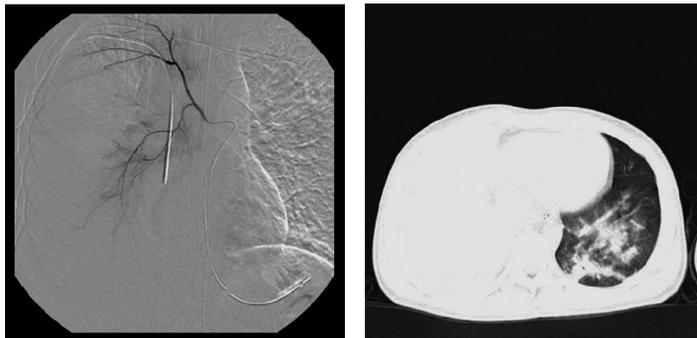
図4. 胸部X-P



Day 8

Day 9, 8:00

図5. 咯血後の気管支塞栓術と胸部CT



Day 9

Day 9

## 2. 画像所見コメント

画像コメンテーター：酒井文和（埼玉医科大学  
国際医療センター）

Day 6の胸部レントゲン写真はほぼ正常で、むしろ内側の肺門あたりに陰影があるように思われるが確実ではない。CTの右S6に周りがちょっと淡い結節影はhaloサインと思われ、移植後の非常

に免疫が抑制された状態で、この所見がみられると侵襲性アスペルギルス症が鑑別の上位に挙がると思う。ただし、haloサインは非特異的な所見であり画像のみで鑑別することは難しい。あくまでも、臨床状況と画像所見がそろって侵襲性アスペルギルス症の頻度が一番高いといえる。急速に浸潤影が拡大して片肺がつぶれる経過をたどっているので、おそらく肋間動脈と気管支動脈が共通管をなして、潰瘍の気管支動脈があったと思われる。しかし、気管支動脈の拡張など、慢性疾患を思わせる所見はない。

#### 【臨床経過・画像所見に関する質疑応答】

**【問】** アスペルギルス抗原の値はいかがですか？ また、抗体は測定されていますか？

**【答】** アスペルギルス抗原はEIA法（カットオフインデックス：0.5）で毎週測定していましたが、ずっと1.0でした。抗体は測定していません。免疫不全を背景に発症するため、抗体値の上昇による診断例は経験していません。

**【問】** Day 6のCTやX-Pをみると、S6の外側に少し淡い陰影、GGO（Ground glass opacity）結節様の病変があるように思います。これは出血性梗塞のような吸い込みと考えるより、多数の同じような病変があって、最終的にはあちらこちらから出血したと考えますが、いかがですか？

**【答】** 極めて淡い陰影ですので、この所見では分かりかねます。

**【問】** 血液内科領域ではガイドラインに侵襲性アスペルギルス症のリスクファクターとしてサイトメガロウイルス（CMV）感染が書かれていますが、本症例のサイトメガロウイルス抗原はいかがでしたか？

**【答】** CMV抗原検査は末梢の好中球にCMVが感染した際に発現する抗原量から判定しており、本症例のように好中球数がゼロに近いと検査は困難です。疫学データなどから侵襲性アスペルギルス

症とCMV感染の関連性がいわれていますが、CMV自体が免疫抑制作用を示すといわれており、CMV感染症に対してハイリスクであればアスペルギルスに限らずあらゆる感染症にハイリスクであると考えます。

**【問】** リスクファクターとして工事など環境要因もあげられていますが、発症時に改修工事などはなかったですか？

**【答】** 本症例は寛解導入時から移植病棟（廊下を含めてクラス5000）で治療中ですので、外因性の感染は少ないと考えます。

**【問】** 中国人留学生ということですが、漢方薬や嗜好品からの感染は考えられませんか？

**【答】** 生薬を使用した方が真菌症を発症したという報告もありますが、本症例では持ち込んだ薬を服用したようなことはないようです。

**【問】** 本症例はCRPが30 mg/dL近くまで上昇して39°C近い発熱をしています。このような状態はアスペルギルス症の非常に早い時期にはみられないと思いますが、いかがですか？

**【答】** 移植や血液内科の領域で好中球数が減少した例では、アスペルギルス症を発症すると抗生剤を投与しても発熱が続く場合が多いです。グラム陰性菌で敗血症を起こした場合は血圧低下などが起こりますが、こうした症状はアスペルギルス症では起きません。ただ、アスペルギルス症による咯血は有名ですが、実際に咯血を起こしてしまうのは稀です。アスペルギルス症は比較的太い血管の近くに病変があるので咯血を起こす前に画像診断により指摘されることが多いためです。本症例のように病巣近くに太い血管が認められないのに咯血を起こしたことはおかしいと感じました。

**【問】** 移植後の無顆粒球症における真菌感染症では*Fusarium*、*Schizophyllum*、*Zygomycota*（接合菌）が多く、アスペルギルスはGVHD（移植片対宿主病）発症時期に多いと文献にあります。先生の経験からの印象はいかがですか？

【答】造血肝細胞移植後のアスペルギルス症の発症時期は無顆粒球期とGVHD発症期の二峰性をとると一般にいられています。GVHD発症期はステロイドを使う上に外来管理であることから多いとされています。欧米では外来での移植がありますが、日本では環境管理下での移植ですので無顆粒球期にはアスペルギルス症はほとんど発症しないのが現状です。

### 3. 病理所見

生前採血した3検体はいずれも血液培養で *Stenotrophomonas maltophilia* が検出された。血痰スメアをグラム染色して顕微鏡でみると無数のグラム陰性桿菌が観察され、*S. maltophilia* であった。薬剤感受性試験ではセフェム系薬剤には耐性を示し、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤 (<2 µg/mL) と一部のニューキノロン系薬剤 (シプロフロキサシン: 1 µg/mL, レボフロキサシン: <0.5 µg/mL) にのみ感受性を示した。広域の抗菌薬を長期使用していたため、こうした菌が残って感染症を起こし肺炎を起こしたと考えられた。*S. maltophilia* は弱毒性であり、血液培養で早期に同定されST合剤でうまく治療できることが多いが、肺炎を起こすと急激な経過をたどり肺出血で死亡する。*S. maltophilia* 感染の報告は意外に少ないが、1年間における *S. maltophilia* 感染または培養陽性の報告例を集積して分析した検討では、集まった8名のうち4名が死亡し、3例が肺出血による死亡であった<sup>1)</sup>。

CTのhaloサインはアスペルギルスに特異性の高い所見ではなく、血管侵襲性の高い真菌 (*Fusarium* や接合菌) 感染のみならず、血管腫、絨毛上皮癌などでみられる<sup>2)</sup>。したがって、haloサインをみた場合、呼吸器由来検体やガラクトマンナン抗原の検討で鑑別することが必要である。近年、アスペルギルス特異的な所見を画像上で得る手段を画像診断の専門家が検討している。

まず、薄いスライスを使った3次元造影CTで動脈が途切れた所見 (cut-off vessel sign) が得られた場合、アスペルギルス特異性が高いとしている<sup>3)</sup>。もう一つは、通常撮影の縦隔条件または肺野条件でのアスペルギルス結節影を狭いwindow幅で撮影して低吸収域 (hypo-dense sign) がみられた場合、特異性100%、感性30%としている<sup>4)</sup>。

本症例は侵襲性アスペルギルス症を疑われたが、*S. maltophilia* による致命的な出血性肺炎であった。*S. maltophilia* は弱毒性菌であるが致命的な肺出血も報告され、血管侵襲性が高い菌であることが推測される。*S. maltophilia* による肺炎では初期像にhaloサインが出現する可能性があり、ガラクトマンナン抗原やβ-Dグルカンが陰性の場合、本菌による感染を疑い、積極的な病原菌検索が必要である。また、*S. maltophilia* は多剤耐性菌であり、嚴重な院内感性対策が重要である。

### 【病理所見に関する質疑応答】

【問】本症例は大咯血を起こしていますが、出血源は肺動脈などですか？

【答】侵襲性アスペルギルス症に比べると細い動脈からだと思います。最近、*S. maltophilia* による肺炎で咯血して死亡した例があり、その剖検所見では肺胞から出血したような所見だったそうです。

【問】本症例は大咯血で太い動脈から出血の印象があり、肺胞出血とは違う病態のように思いますが、いかがですか？

【答】残念ながら本症例は剖検できませんでしたので、最近の剖検例と比較していません。

【問】*S. maltophilia* による肺炎で咯血が起きる機序は文献にありますか？

【答】欧米では剖検例が少ないこともあり機序については見当たりません。宿主の要因と菌側の要因があり、菌血症の場合はST合剤などで治療可能である一方、肺炎を起こすと短期間で死亡する例が散見されるため、何らかの外毒素などの存在

を考えます。ただし、*S. maltophilia*の毒素などに  
関する研究は聞いたことがありません。

【問】欧米の報告例は剖検していないみたいですが、  
肺胞出血で死亡しているのですか？

【答】血液内科医の報告で専門医の所見ではありません。  
肺出血による死亡とあります。

【問】院内感染対策で*S. maltophilia*を抑制する具  
体的対策を教えてください。

【答】*S. maltophilia*はICUなど抗菌薬を大量に使用  
する場所では環境中に生息するといわれており、  
環境対策が重要です。*S. maltophilia*は  
*Pseudomonas*と同じく水回りに潜む菌なので、複  
数例から検出された場合はトイレや手洗場などを  
調査するのが重要です。蓄尿との関係も時々いわ  
れており、病棟の蓄尿を減らしたら*S. maltophilia*  
や*Pseudomonas*が減少したという報告もあるよう  
です。また、患者さんの検体培養が陽性の場合  
は使用している広域抗菌薬を中止できる場合には中  
止し、菌消失は難しいので明らかな感染症を起こ  
すまで治療せず、発熱など感染徴候が生じた場合  
にST合剤で治療するのが良いと思います。

【司会】多剤耐性緑膿菌 (MDRP) のアウトブレ  
イクがあって環境調査したら蓄尿システムが発生  
源で、蓄尿を減らしたらMDRPが減少したという  
報告があります。MDRP対策が課題になってお  
り、むやみに蓄尿を実施しない施設が多くなって  
いるように思います

【問】1例目の低吸収域も hypo-dense sign と呼ん

でよいのでしょうか？

【答】他の感染症でも膿瘍化すると低吸収域が出  
現する可能性があり、アスペルギルスに特異性が  
高いかどうかは不明です。

【問】肺炎を起こして血液中に菌が入ったのか、  
逆に敗血症から肺病変を作ったのか、どちらで  
しょう？

【答】血液培養で*S. maltophilia*が検出されても治  
療や好中球数が回復すると良くなることが多いの  
に対し、肺炎を起こすと急速に死に至っています。  
本症例でも血痰スミアにはものすごい数のグラム  
陰性桿菌がみられ、その純培養で*S. maltophilia*が  
増殖していますので*S. maltophilia*が肺炎を起こし  
ていたと思われます。

【問】肺炎から敗血症になったとお考えですか？

【答】本症例では血液培養をほぼ毎日実施してい  
ましたが、これ以前の検査では*S. maltophilia*は検  
出されておらず、肺炎がひどくなって死亡直前の  
血液培養が陽性になったと考えます。

#### 引用文献

- 1) ELSNER, H. A., *et al.*: Ann. Hematol. 74: 155 (1997)
- 2) PINTO, S. F., *et al.*: Radiology 230: 109 (2004)
- 3) SONNET, S., *et al.*: Am. J. Roent. 185: 746 (2005)
- 4) HORGER, M., *et al.*: Br. J. Radiol. 78: 697 (2005)