

## 《学術講演記録》

### 第8回 東京血液感染症セミナー

#### 症例発表

座長 自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授 小澤 敬也

1. 「骨髄移植後に肺ムーコル症を発症した Ph-ALL に Liposomal amphotericin B 投与と肺切除を行い救命し得た1症例 —自験例から考えること—」

東京女子医科大学 血液内科 吉永健太郎

2. 「CBT後好中球生着前に罹患した肺接合菌症に対し、MCFG併用高用量 L-AMB投与で救命し得たAMLの2例」

虎の門病院 血液内科・輸血部 太田 光

## 「第8回 東京血液感染症セミナー」学術講演記録の刊行について

自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授 小澤 敬也

血液疾患領域における感染症対策は、原疾患治療と同様に重要な課題である。血液疾患治療を完結させるには、最近の知見にもとづいた感染症の克服が重要と考え、2005年3月10日に血液領域の研究者が集う研究会、「東京血液感染症セミナー」が設立された。

第8回東京血液感染症セミナーは2012年6月7日に開催され、特別講演として国立感染症研究所生物活性物質部部長の宮崎義継先生に「日本における深在性真菌研究の基礎・臨床の状況と抗真菌薬の動向」と題してご講演いただいた。続いて、症例発表として東京女子医科大学血液内科准講師の吉永健太郎先生、虎の門病院血液内科・輸血部の太田光先生にアムホテリシンBリボソーム製剤による治療例の症例報告をしていただいた。

本学術講演記録は、今回のセミナーにご参加いただけなかった先生方にも講演内容を知っていただき、日常診療に役立てていただくことを願って刊行するものである。

今回は症例発表2報を掲載する。

特別顧問：高久史麿（日本医学会）

顧問：浦部晶夫（日本経済新聞社保健センター）

代表世話人：小澤敬也（自治医科大学）

### 世話人

臼井憲祐（NTT関東病院）

岡本真一郎（慶應義塾大学）

黒川峰夫（東京大学）

小松則夫（順天堂大学）

鈴木憲史（日本赤十字社医療センター）

千葉 滋（筑波大学）

吉田 稔（帝京大学）

（五十音順）

2012年6月現在

## 《症例発表1》

## 骨髄移植後に肺ムーコル症を発症した Ph-ALL に Liposomal amphotericin B 投与と肺切除を行い救命し得た1症例 —自験例から考えること—

吉永健太郎， 児玉聖子  
東京女子医科大学血液内科

骨髄移植後に肺ムーコル症を発症し、アムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) を使って救命できた症例を経験したので報告する。

### ■症例

28歳男性。動悸とめまいを主訴に近医を受診、血液検査で白血球  $33,000/\mu\text{L}$  (プラスト85%)、ヘモグロビン  $6.1\text{ g/dL}$ 、血小板  $2.3 \times 10^4/\mu\text{L}$  を指摘され、当科を紹介初診となった。骨髄検査でペルオキシダーゼ陰性の芽球を98%認め、majorおよびminor bcr-abl陽性で、Ph(+) ALLと診断した。

JALSG-Ph+ALL202プロトコールにて、初回寛解導入療法を行い、完全寛解に至り、地固め療法を行っていたが再発した。再寛解導入療法としてRELAL-88療法を行い、第2寛解時にHLA DR一座ミスマッチ非血縁ドナーより骨髄移植を行った。前処置はCPA+VP-16+TBI 12Gy、免疫抑制剤はFK506+Short MTXを用いた。

真菌予防にはフルコナゾール (FLCZ) 200mg/日を投与したが、抗生剤不応の発熱が続いたためDay 12からはミカファンギン (MCFG) 150mg/日の投与が行われていた。Day 23に生着したが、血小板数の回復が遅延していた。Day 30には皮膚と下痢を主症状とするGrade IIのaGVHDに対してプレドニゾロン (PSL) 1mg/kgの投与を開始した。PSL減量中のDay 60頃から咳、胸痛が出現、胸部X線にて空洞を伴う結節状陰影を認めた。

CT画像では、空洞を伴う3cm大の結節状陰影が左上葉に認められ、辺縁の中はすりガラス陰影を呈していた。

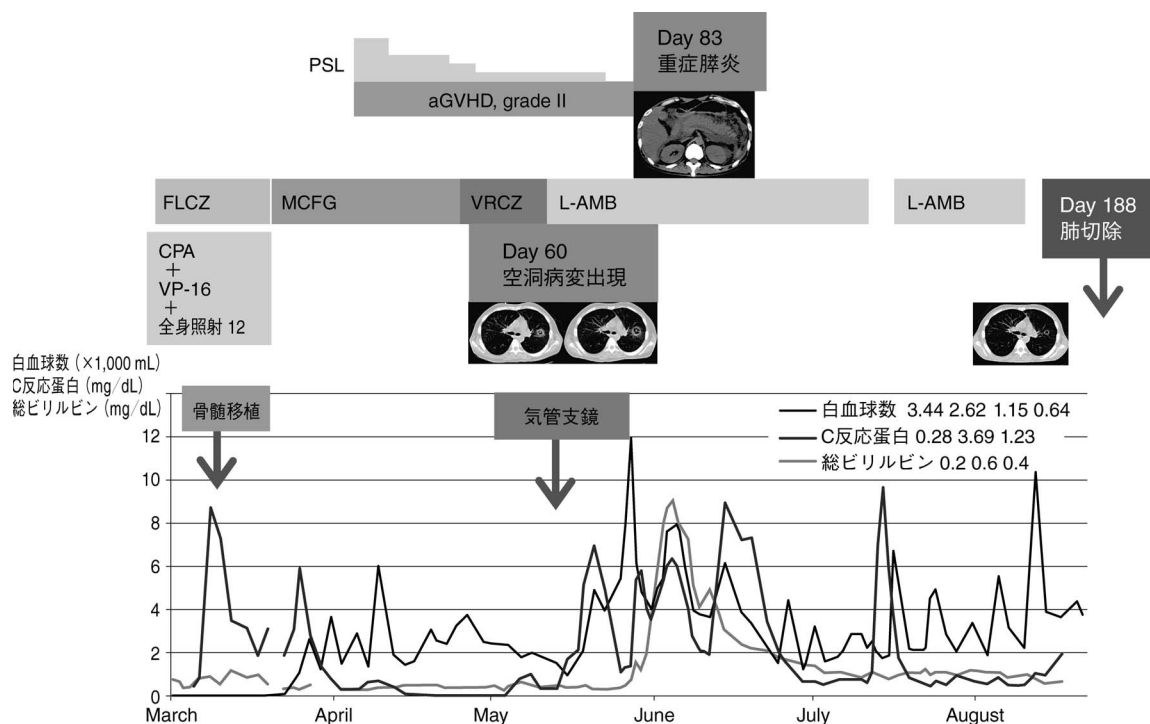
アスペルギルス症を疑って検査をしたところ、アスペルギルス抗原、 $\beta$ -D-グルカンは陰性であった。MCFGをポリコナゾール (VRCZ) に変更したが、1週間後のCT画像で結節の増大が認められた。血清の真菌学的検査が陰性であったことから、気管支鏡検査を行い、ムーコル症と診断し、直ちにL-AMB 5mg/kgの投与を開始したところ、病変は徐々に縮小傾向を示した。

治療中ステロイドによると思われる重症の肺炎をきたしたが乗り切り、Day 188に残存する空洞病変に対して肺部分切除を行った。手術は全身麻酔下にVATS (video-assisted thoracoscopic surgery) による多重区域切除 (S1+S2c, S3a, S4a) を施行した (Fig. 1)。切除検体は肉眼的に径2cmの空洞を伴う病変を認めた。組織学的には、壊死組織とともに、幅広く輪郭の不整な菌糸が密集している像が認められた。PAS染色、Grocott染色では、病変部に隔壁が少なく、幅広いムーコル菌糸として矛盾しなかった。

患者は移植後3年を経て、白血病、肺真菌症の再発なく、仕事に復帰している。

本例は、空洞を伴う肺結節性陰影を認め、気管支鏡検査にて肺ムーコル症と確定診断をつけることができ、L-AMB投与にて改善させ、手術を併

Fig. 1. 経過



PSL: プレドニゾロン, FLCZ: フルコナゾール, MCFCG: ミカファンギン, VRCZ: ポリコナゾール, L-AMB: アムホテリシンBリポソーム製剤, CPA: シクロフォスファミド, VP-16: エトポシド

用し治癒させることができた。RELAL-88療法の強い骨髄抑制に引き続き、同種骨髄移植の施行、ステロイド投与、ステロイドによる高血糖、予防的抗真菌剤の投与などがリスク因子となったと考えられる。

これまで当科でも化学療法後、骨髄移植後の接合菌症で死亡例が経験されているが、本例ではより早期に気管支鏡検査で診断を確定し、L-AMBを直ちに投与開始したこと、病変が縮小し手術可能であったことが幸いした。

ムーコル症では、より早期に発見すること、より早期にL-AMBを投与することが重要であり、当例では幸い救命できたが、空洞病変発見からL-AMB投与まで9日間あり、その間VRCZの投与が行われていた。今後、MCFCG投与中の真菌病変に対してはL-AMBを優先して投与すべきであ

ると考える。

## ■ムーコル症について

接合菌症には、ムーコル目に属する菌種による感染症とエントモフトラ目に属する菌種によるエントモフトラ感染症があるが、国内でみられる接合菌症の起原因菌はムーコル目菌種にほぼ限られているため、接合菌症はムーコル症の同義語として使われている。

ムーコル菌は土壌、腐敗した有機物（落ち葉、腐った木材、堆肥）によく認められる。孢子を吸入すると副鼻腔、肺、眼窩などに、あるいは、外傷などで皮膚からの侵入ルートが考えられる。リスク因子は、コントロールの悪い糖尿病、がん、臓器移植、好中球減少、鉄過剰、皮膚の外傷や熱傷、高齢などである。発症頻度の推移をみると、

かつてはデフェロキサミン療法中に発症するものが多かったが、最近では悪性腫瘍、骨髄移植、臓器移植で発症することが多い。

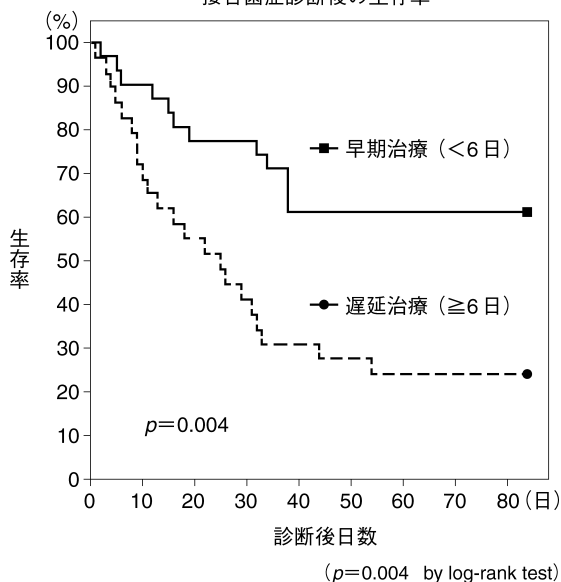
症状は基礎疾患によって異なる。糖尿病が基礎疾患の場合、感染部位は副鼻腔が多く、肺、皮膚、消化管などがあるのに対して、骨髄移植が基礎にある場合は、肺が最も多く、次が副鼻腔である。

かつてはほぼ100%の死亡率であり、アムホテリシンBの導入により少しずつ改善してきているものの、血液領域、移植領域ではまだまだ厳しいのが現状である。

接合菌症で最も重要なのは、早期に治療を開始することである。CHAMILOS らによると、early treatment (治療開始までの期間6日未満) と delayed treatment (治療開始まで6日以上) を比較すると、実際の死亡率は4週間後でそれぞれ35%と65%、12週間後で48%と82%と報告され、Kaplan-Meierを用いた生存解析でも有意差が認められた (Fig. 2)。

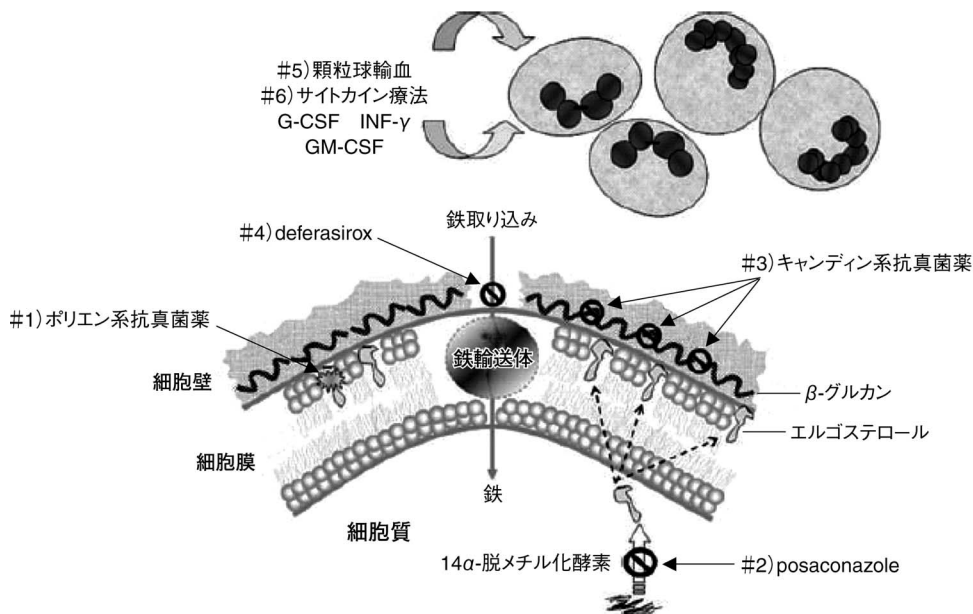
Fig. 2. 症状発現から5日以内にアムホテリシンB製剤の投与開始が重要

アムホテリシンB製剤ベース治療開始時期による接合菌症診断後の生存率



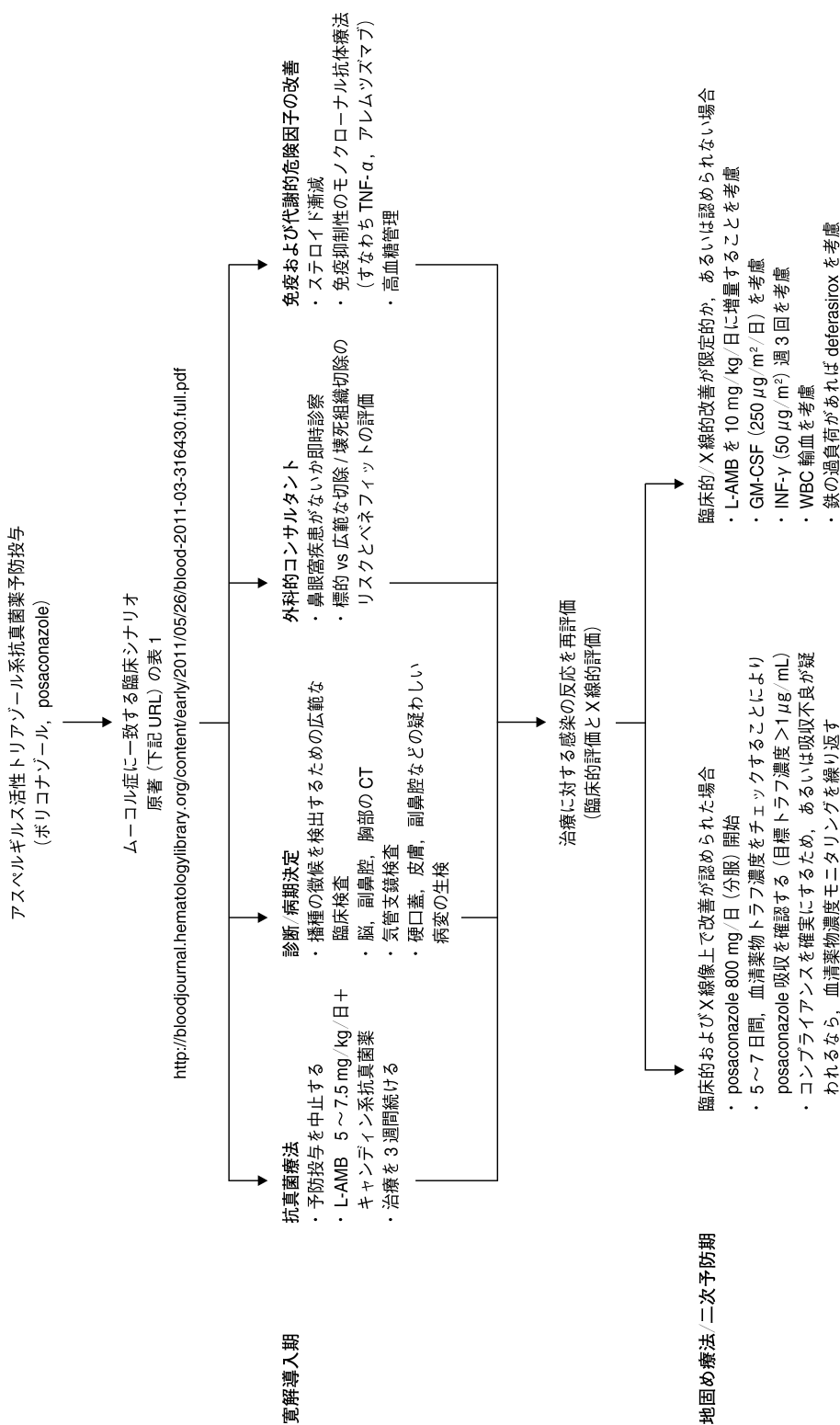
Chamilos G, et al. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 503–509

Fig. 3. 今後の治療



Spellberg B, et al. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1743–1751

Fig. 4. 血液疾患患者におけるムーコル症の疑い例が確定例の臨床的アプローチ



L-AMB: アムホテリシンB リボソーム製剤

注: posaconazole は日本未発売。

Kontoyiannis DP, Lewis RE; *Blood* 2011; 118: 1216-1224

接合菌症とアスペルギルス症の鑑別はむずかしいが、接合菌症で深在性肺アスペルギルス症よりも副鼻腔感染、顔面の腫脹、VRCZの使用例に多く認められる。抗アスペルギルス活性を有するVRCZの先行投与はムーコル症の発生を有意に増加させており、予防投与において注意が必要である。また、接合菌症を診断するヒントとして中央部がすりガラス陰影になっている reversed halo sign がある。MD ANDERSON で2002年から2007年に認められた肺真菌症のCT画像で reversed halo sign を認めたのは、接合菌症37症例中7例 (19%) であったのに対して、深在性アスペルギルス症で132例中1例 (0.75%)、フザリウム症20症例の間では認められなかった。したがって、CT画像上の reversed halo sign を認めたら、ムーコル症を疑い、薬剤を切り替えるのが賢明であろう。

治療は、ポリエン系抗真菌薬であるアムホテリシンBが基本である。Posaconazole は単独で有効であり期待できるが、まだ日本では認可されていない。キャンディン系抗真菌薬は単独では効果が認められないが、カスポファンギン (CPFG) や MCFG と併用すると有効であると報告している論文がある (Fig. 3)。顆粒球輸血やサイトカイン療法の併用が有効なことがある。鉄キレート剤

(deferasirox) を併用し、血清中の鉄を抑えることも有効な方法と考えられる。

血液疾患患者におけるムーコル症の疑い例や確定例への臨床的アプローチを示す (Fig. 4)。

## まとめ

肺ムーコル症の確定診断例はまれではあるが、急速に進行する真菌症であり、RODEN らの929症例の接合菌症報告 (CID 2005) では、播種症例で96%、消化器病変で85%、肺病変で76%が死亡し、骨髄移植後44症例中31症例が死亡した (70%)。

血清学的診断法がなく、生前の診断が困難で病理解剖で診断されることも多い。可能ならば侵襲的な検査も行い確実な診断が望まれる。

ムーコル症では、より早期に発見することと、早期にアムホテリシンB製剤を投与することが重要である。その際、リスク因子の評価や予防的真菌薬の投与の有無、reversed halo sign などとも参考にする。抗真菌薬の投与とともに可能であれば手術も考慮する。

今後、キャンディン系抗真菌薬、顆粒球輸注、deferasirox などの併用も考慮する。Posaconazole の発売も待たれるところである。



## 《症例発表2》

# CBT後好中球生着前に罹患した肺接合菌症に対し、 MCFG併用高用量L-AMB投与で救命し得たAMLの2例

太田 光

虎の門病院血液内科・輸血部

肺接合菌症に高用量のアムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) を用いて治療が成功した急性骨髄性白血病 (AML) 2例について報告する。

きことなし。数年前に軽度の貧血，血小板減少を指摘された。徐々に汎血球減少が進行し，2011年に近医を受診し，骨髓検査でAML with MRC（正常核型）と診断され，移植目的で当院に紹介された。

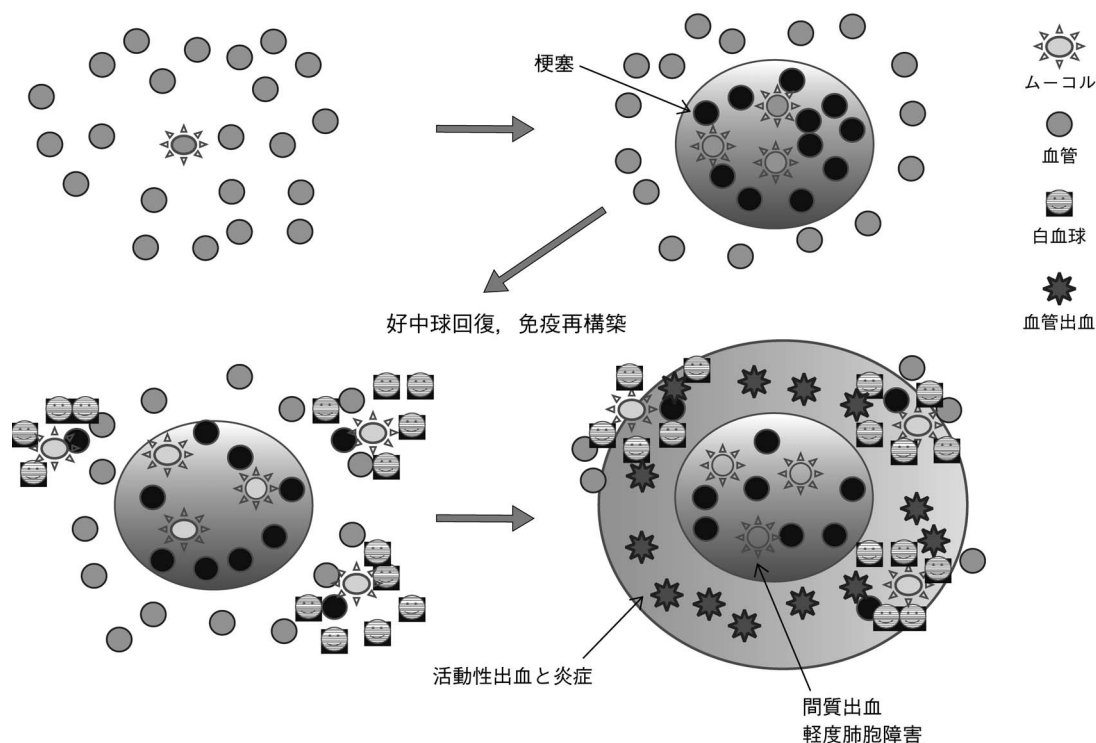
## ■症例1

69歳女性。既往歴，家族歴，生活歴に特記すべ

入院時，白血球数 (WBC) 4,100/ $\mu$ L (好中球

Fig. 1. Reversed halo sign の考えられるメカニズム

高度好中球減少期または免疫抑制期



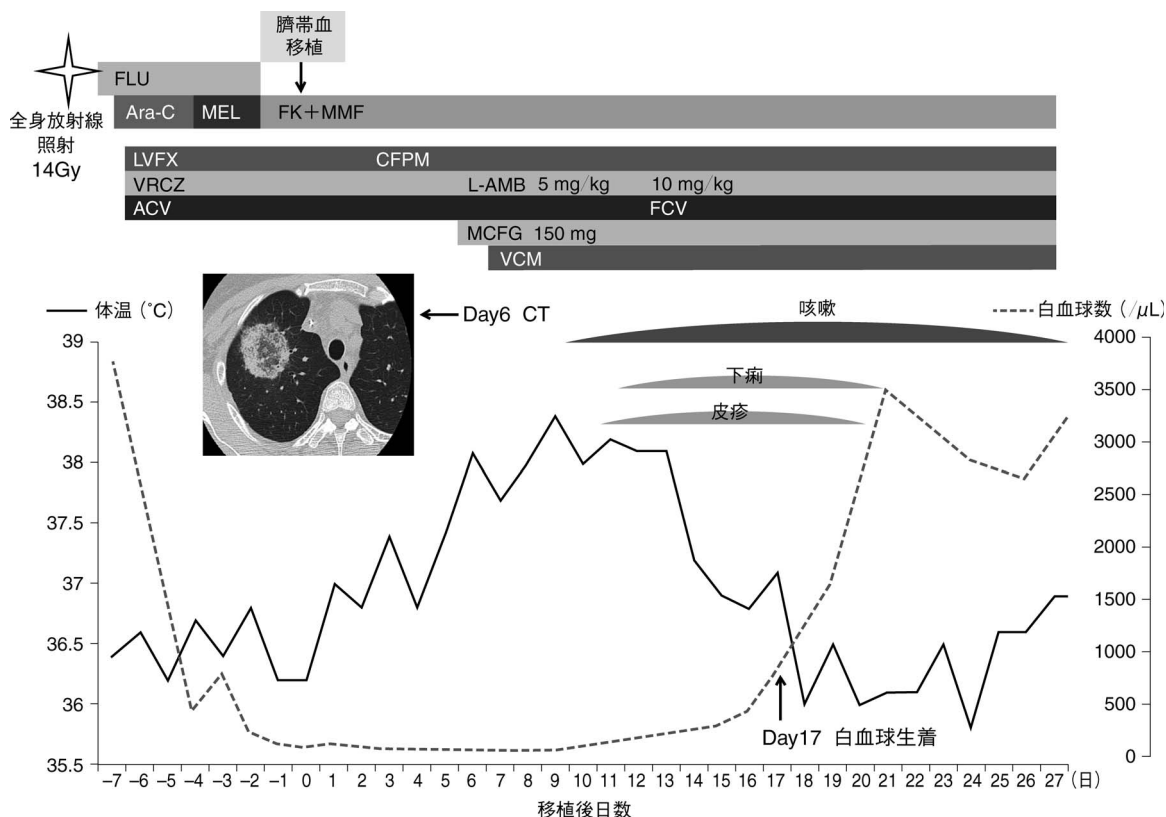


15%, 芽球25%), ヘモグロビン (Hb) 8.7g/dL, 血小板数 (Plt) 30,000/ $\mu$ Lであったが, 入院後, 芽球増加, 汎血球減少の進行があり, 臍帯血移植 (CBT) を実施した。前処置はフルダラビン (FLU) 180mg/m<sup>2</sup>+メルファラン (MEL) 80mg/m<sup>2</sup>+全身放射線照射 (TBI) 4Gyにより行い, 移植片対宿主病 (GVHD) 予防にタクロリムス (TAC)+ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 1.5gを用い, 真菌予防にポリコナゾール (VRCZ) を投与していた。Day-1より前処置関連毒性による下痢が出現した。Day5に発熱 (37.6°C) がみられた。咳嗽や喀痰は認めなかったが, 右上肺野の呼吸音が軽度に低下していた。検査所見では, WBC 10/ $\mu$ Lと減少しており, CRPは11.2mg/dLと高値で

あった。血液培養で *Staphylococcus haemolyticus* が検出された。血清の真菌学的検査は陰性であった。VRCZのトラフ濃度はDay-2では0.24mg/Lと低値であったが, Day 7では4.82mg/Lに上昇していた。

Day 6のCT画像では, 右上葉はリング状の浸潤影に囲まれ, 内部がすりガラス影を示す所見である reversed halo sign を認めた。reversed halo sign は, 白血球が回復し免疫が再構築されると, 拡大するムーコルを攻撃し, 周囲で激しい出血や炎症が起こるために形成され则认为られている (Fig. 1)。Day 6には咳嗽も出現した。VRCZ投与下でのブレイクスルーであったので, 接合菌を考えながらL-AMB 5mg/kgとミカファンギン (MCFG)

Fig. 2. 症例1の経過



FLU: フルダラビン, Ara-C: シタラビン, MEL: メルファラン, FK: タクロリムス, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, LVFX: レボフロキサシン, CFPM: セフェビム, VRCZ: ポリコナゾール, L-AMB: アムホテリシンBリボソーム製剤, ACV: アシクロビル, FCV: ホスカルネット, MCFG: ミカファンギン, VCM: バンコマイシン

150mg 併用による初期治療を開始した。その後も発熱、咳嗽があり、画像所見も若干拡大したため、L-AMBを10mg/kgに増量した。Day 5の培養結果を経て、バンコマイシン (VCM) 併用、広域抗菌薬セフェピム (CFPM) を使用し、Day 10からは、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) 脳炎予防にホスカルネット (FCV) も併用した。Day 17に白血球が生着し、解熱傾向が得られた (Fig. 2)。

しかし、その後サイトメガロウイルス腸炎に対してガンシクロビル使用時に好中球が減少し、血痰が多く出現。肺炎は悪化傾向にて、これ以上抗真菌薬による内科的保存療法は困難と判断し、Day 129に胸腔鏡下手術 (VATS) を施行した。切除検体では、右上葉に被包化された60×40×29mm大の境界明瞭な梗塞巣がみられ、周囲に閉塞性肺炎像を伴って境界不明瞭な病変を形成していた。組織学的所見としては、これらの部位には径の大小不同、嚢胞状拡張を伴い、鈍角に分枝する非分節性糸状真菌の繁茂が、血管親和性を持って認められた。形態学的にムーコルと推定され、グロコット染色陽性であった。PCRで*Cunninghamella bertholletiae*が同定され、薬剤感受性検査ではAMPH-Bに感受性であった。

L-AMBの総投与期間は298日、総投与量は34,650mgに及んだ。電解質異常 (K, Mg, Ca, Na低下) は適宜補充療法で対応可能であった。腎障害に関しては、Cre平均が0.5mg/dL、退院時は1.2mg/dLに上昇した。途中、薬剤性の肝障害、消化器症状も認められた。L-AMBの使用はTAC濃度調整に影響がなく、TAC濃度を厳格にコントロールすることができた。結果としてグレード2～4のGVHDを発症せず、ステロイド介入を要さなかった。このことは接合菌の治療に集中できた大きな要因であった。

## ■症例2

35歳男性。喫煙歴20～35歳。2010年発症の

AML with MRC (複雑核型) で、イダルビシン+シタラビン (Ara-C)、MECにて寛解導入療法を施行するも寛解に至らず、2コース目のMECにて寛解が得られ、シクロホスファミド+TBI 12Gyの前処置にて非血縁者間骨髄移植 (uBMT) を施行したが、Day 87に再発した。その後、ベスタチン、CAG療法、Azacitidine 6コース、WT1ワクチン6コース等を施行するも、寛解導入できなかった。経過中に肺炎を繰り返し、器質化肺炎 (OP) も合併した。プレドニゾロン (PSL) 介入にてOPの改善傾向が得られ、2011年、臍帯血移植目的で当院に紹介された。

入院時CTでは両肺の浸潤影 (OP) は改善傾向にあった。WBC 1,600/ $\mu$ L (好中球16%, 芽球3%), Hb 6.8g/dL, Plt 21,000/ $\mu$ Lの状況で、臍帯血移植を施行した。前処置は、フルダラビン (FLU) 180mg/m<sup>2</sup>+ブスルファン 12.8mg/kg+メルファラン (MEL) 80mg/m<sup>2</sup>、GVHD予防はTAC単独で行った。前医より真菌予防にVRCZを投与されていた。OPにて長期使用していたPSL 20mgはDay 0で漸減中止した。Day 4に発熱 (38°C) があり、酸素飽和度低下はなかった。WBCは10/ $\mu$ Lで好中球を認めなかった。CRPは9.4mg/dLと高値であった。この時点で咳嗽や喀痰は認めなかったが、右下肺野呼吸音の軽度低下を認めた。血液培養や血清の真菌学的検査は陰性であった。VRCZのトラフ濃度は1mg/L前後で推移していた。Day 5の胸部CTでは右下葉に周囲にすりガラス影を伴う5cm大の巨大結節影を認めた。同日、緊急気管支鏡を施行したが、気管支肺胞洗浄液中パラインフルエンザウイルスも陽性という結果が得られたほかには、有意な所見は得られなかった。

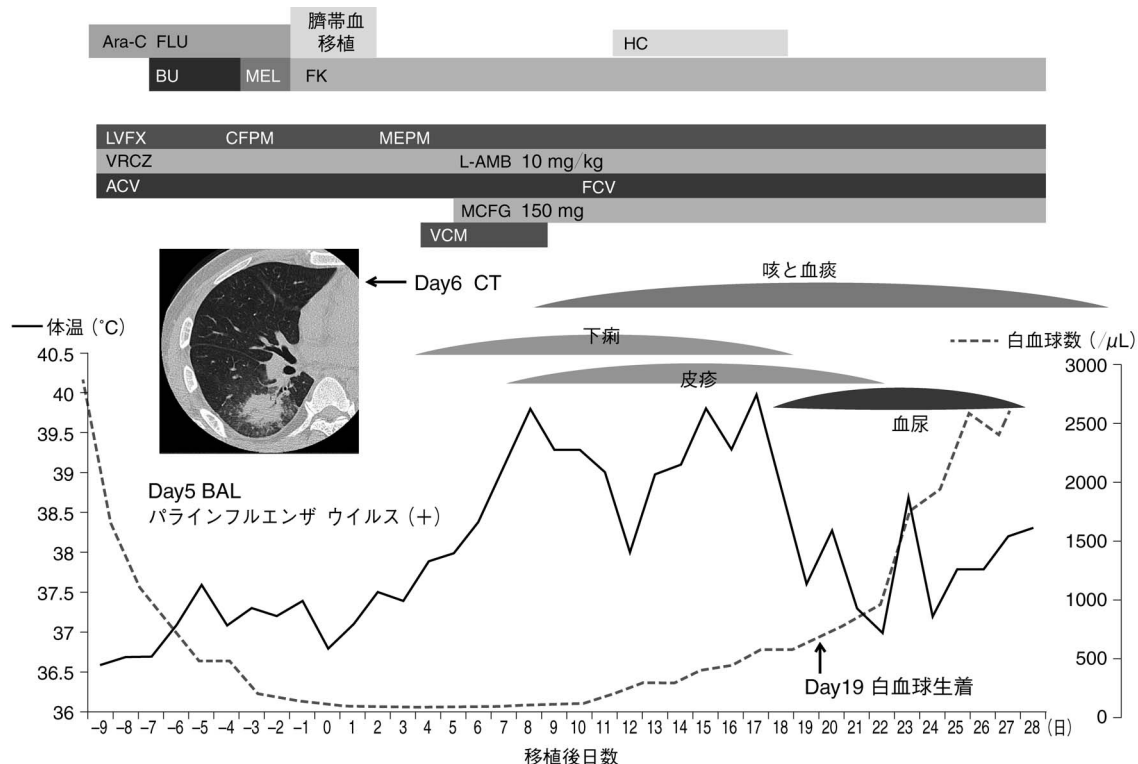
VRCZ使用中のブレイクスルーであることから接合菌を疑い、L-AMB 10mg/kgとMCFG 150mgを同日より開始した。その後、咳と血痰が持続的に出現。細菌感染症の合併も疑ってVCMやメロペネム (MEPM)、HHV-6脳炎予防のためにFCV

を併用した。

臍帯血生着の時期には当院がPIR (pre-engraftment immune reaction) と考えている発熱，下痢，全身性の皮疹が出現したため，ハイドロコトロン (HC) 50mgを1～2回，症状を抑えるために使用した。血尿も出現し，JCウイルスによる出血性膀胱炎と診断し，血小板20単位を連日投与した。Day 19で白血球の生着と解熱傾向が得られた (Fig. 3)。Day 96に胸水の増加および気胸を合併し，胸腔ドレーンを挿入して管理した。Day 119にVATSを施行し，右下葉を切除した。切除検体では，S6領域に40×35×30mm大の暗赤色結節あり，結節周囲を境界不明瞭な黄色調領域が取り囲んでいた。組織学的には出血性梗塞とその周囲に広がる器質化肺炎を認め，梗塞巣の中に幅広く

鈍角に分枝する無節性糸状真菌が集簇していた。菌糸はHE染色で容易に観察され，PAS陽性，グロコット染色弱陽性であった。血管侵襲性が強かった。病理検査で糸状菌を認め，培養は同定不能であったが，組織PCRで*Cunninghamella bertholletiae*と同定された。薬剤感受性は不明であった。手術後も画像をフォローしながらL-AMB 10mg/kgを投与し続けることを最優先事項とした。MCFGも一定期間併用した。L-AMB総投与期間は211日，総投与量108,600mgであった。毒性としては電解質異常 (K, Mg, Ca, Na低下) と腎障害 (Cre平均が0.6mg/dLから1.3mg/dLにまで上昇) が出現した。肝障害はAST, ALT基準値の3倍以内の上昇にとどまり，減量・休薬で正常化した。L-AMB使用はTAC濃度調整に影響なく，グレード2～4

Fig. 3. 症例2の経過



Ara-C: シタラビン, FLU: フルダラビン, HC: ハイドロコトロン, BU: プスルファン, MEL: メルファラン, FK: タクロリムス, LVFX: レボフロキサシン, CFPM: セフェピム, MEPM: メロペネム, VRCZ: ポリコナゾール, L-AMB: アムホテリシンBリボソーム製剤, ACV: アシクロビル, FCV: ホスカルネット, MCFG: ミカファンギン, VCM: パンコマイシン

のGVHDは発症しなかった。ステロイド介入は、移植後早期のHC使用のみで済んだ。このことはその後の感染治療に有益な要因であったと考える。

## ■接合菌症

接合菌門には600種以上の菌種が存在する。自然界に広く生息し、ごく少数の菌種がヒトや動物に感染する。主要菌種には*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Syncephalastrum* などがある。さまざまな分解酵素を産生し、それが直接的または間接的に組織侵襲、血栓形成や組織壊死の誘導に関与することにより病原性を発揮する。病変部位は、鼻脳、肺、消化管、皮膚などである。

接合菌症の発症率は造血幹細胞移植 (HSCT) で0.2~2.0%, 生存期間中央値は2ヵ月未満、移植後2ヵ月以内の死亡率はHSCTで75%と報告されている。

血液培養が陽性になることはまれであり、特異的な血清学的検査はない。生前に喀痰、BALで診断がつく率は25%程度である。

副鼻腔炎、多発結節、胸水、reversed halo signなどが報告されていることが、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) との主な違いであるが、決定的なものではなく、組織診断をつけることが重要である。

治療としては、L-AMB 5~10mg/kgが推奨され、抵抗例にはキャンディン系抗真菌薬との併用が考慮される。Posaconazole (日本未発売) もL-AMB長期使用不可例に考慮される。手術が推奨され、手術未施行例は施行例と比較して致死率が高くなるが、それは、血管塞栓・組織壊死が抗真菌薬の移行を不良にするためと考えられる。治療が5日遅れると死亡率が2倍になると報告されており、可能な限り早期のL-AMB投与が望まれる。

救命例の症例報告では、年齢や症例、化学療法等に関係なく、L-AMB 10mg/kgをしっかりと投与したことが共通していた。当院の移植症例においては、移植後Day 6やDay 5で早期発症した時点から手術が可能になるまで200日を超える長期投与を要したが、その毒性は許容範囲であった。

## ■まとめ

肺接合菌症にL-AMB 10mg/kgとMCFG 150mg併用および外科的切除が奏効したAMLを2例経験した。高度の好中球減少期に合併したが、救命することができた。同治療の主な毒性としては電解質異常と腎障害であり、支持療法で対応可能かつ可逆的であった。移植早期より200日を超える使用が可能であった。FCVやVCMといった腎毒性の強い薬剤との併用は、短期間であれば可能であった。