

◀症例報告▶

カスポファンギンが奏功した
慢性進行性肺アスペルギルス症の1例松本秀志¹⁾, 辻和也²⁾, 小松俊哉²⁾, 坂本敬²⁾, 有井薫²⁾

要旨: 症例は83歳女性。ネフローゼ症候群と診断しプレドニゾロン60mg/日で治療を開始した。完全寛解に至るも咳嗽が出現、胸部単純CT画像検査で右肺中葉多房性嚢胞性病変を認めたため、気管支鏡検査を施行したところ、擦過検体及び培養検査より *Aspergillus fumigatus* が検出された。慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) と診断しボリコナゾールにて治療を開始したが振戦が出現したため、カスポファンギン (CPFPG) に変更、さらにその後の胸部単純CT画像検査で右肺陰影の改善を確認できたため、イトラコナゾールの内服に変更した。発症1年後には右肺腫瘍影が消失し現在まで再燃はない。CPPA に対して CPFPG が奏功した1例として報告する。また治療経過中にニューモシスチス肺炎を合併したため ST 合剤で治療した。高齢者への高用量ステロイド治療においては、感染症発症に対して厳重な注意が必要である。

キーワード: カスポファンギン, 慢性進行性肺アスペルギルス症

緒言

慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) に対するカスポファンギン (CPFPG) のエビデンスは未だ十分ではない。今回、高齢者のネフローゼ症候群 (NS) に対するステロイド治療中に CPPA を発症し CPFPG が奏功した一例を経験したので、今後のエビデンス構築の一助になればと考え、若干の文献的考察を交えて報告する。

症例

患者: 83歳, 女性

主訴: 咳嗽

既往歴: 右乳癌術後, 高血圧症, 滑脱型食道裂孔ヘルニア, 脂質異常症, 骨粗鬆症

内服薬: プレドニゾロン (PSL), ラベプラゾールナトリウム, アムロジピンベシル酸塩, アトルバスタチンカルシウム水和物, アレンドロン酸ナトリウム水和物

家族歴: 特記事項なし

現病歴: X年5月中旬に急性腎障害を伴ったNSに対してPSL60mg/日で治療開始した。完全寛解し6月下旬にPSL40mg/日へ減量し退院した。7月初旬の定期外来時に咳嗽を認めたため、胸部単純CT画像検査 (図1) を施行したところ、右中葉に嚢胞性病変を認めたため、精査加療目的で入院となった。

現症: 身長155cm, 体重58kg, 体温36.3℃, 血圧119/52mmHg, 脈拍54/min (整), SpO₂ 97% (室内気), Glasgow Coma Scale:E4V5M6, 口腔内に白苔なし, 肺音: 雑音なし, 左右差なし, 心音: 整・雑音なし, 下腿浮腫著明, 明らかな皮疹なし

検査所見: 尿検査, 血液検査は表1に示す。尿検査でNSは完全寛解を維持していた。血液検査で好中球優位の白血球上昇および正球性貧血を認めた。腎機能悪化はなかったが、β-Dグルカン (BDG) 上昇を伴っていた。アスペルギルスガラクトマンナン抗原は陰性であった。またHbA1cは8.2%と高値であった。図1に示す胸部単純CT画像検査では、ステロイド治療開始前には見られなかった右肺中葉の多房性嚢胞性病変及び左肺にも浸潤影を認めた。

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

²⁾ 〃 糖尿病・腎臓内科

表1 尿検査・血液検査 (X/7/5)

●尿一般・沈渣		●生化学・その他			
pH	5.5	GOT	22 IU/l	β-D-G	35 pg/ml
U-比重	1.011	GPT	41 IU/l	アスペルギルス抗原	0.2 倍
U-潜血	(-)	LDH	496 IU/l	クリプトコッカス抗原	(-)
U-RBC	1未満/HPF	ALP	232 IU/l	MAC抗体	(-)
尿蛋白定量	0.21g/g·Cr	γ-GTP	56 IU/l	Glu食後	255 mg/dl
		T-Bil	1.0 mg/dl	HbA1c(NGSP)	8.2 %
		TP	5.8 g/dl		
		ALB	2.9 g/dl		
		BUN	30.4 mg/dl		
●血算		Cr	0.99 mg/dl		
WBC	16400/μl	UA	5.1 mg/dl		
RBC	362万/μl	Na	128 mEq/l		
HgB	10.6 g/dl	K	4.3 mEq/l		
HcT	30.6 %	Cl	95 mEq/l		
MCV	84.5 fl	Ca	8.3 mg/dl		
PLT	21万/μl	P	2.6 mg/dl		
Neut-Band	3 %	CRP	0.11 mg/dl		
Neut-Seg	87 %				
Lymph	4 %				
Eos	0 %				

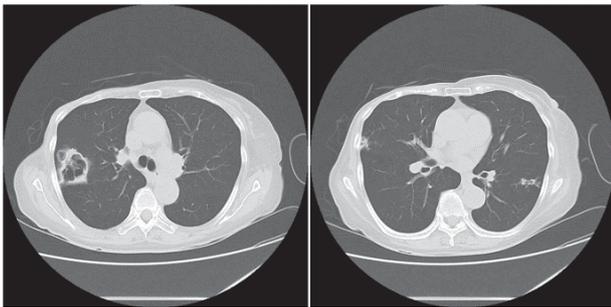


図1 胸部単純 CT (X/7/5)
右肺中葉多房性嚢胞性病変と左肺浸潤影あり

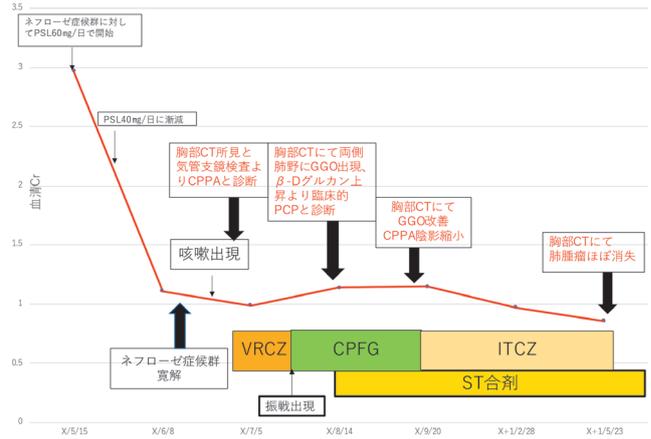


図2 臨床経過

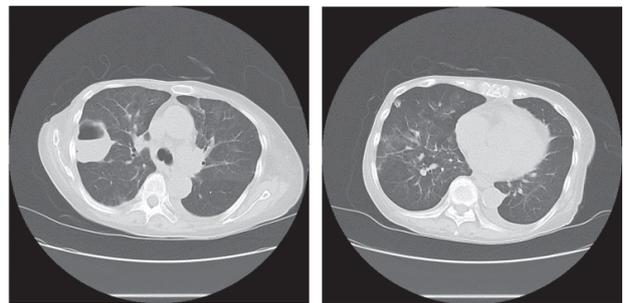


図3 胸部単純 CT (X/8/2)
両側肺野に新規スリガラス陰影 (GGO) 出現

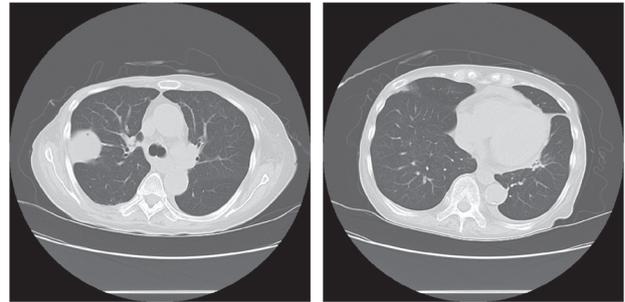


図4 胸部単純 CT (X/8/24)
両側 GGO は改善傾向
右嚢胞内の含気が消失し陰影は縮小傾向

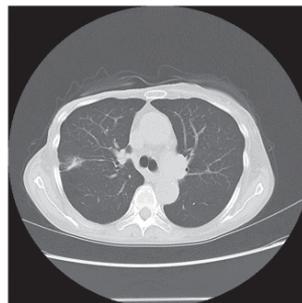


図5 胸部単純 CT (X+1/5/23)
右肺腫瘍影がほぼ消失

臨床経過 (図2)：入院後，気管支鏡検査を実施，擦過検体及び培養検査より *Aspergillus fumigatus* が検出された。CPPA と診断しポリコナゾール (VRCZ) 200mg で治療開始したが，振戦が出現したため CPFPG 50mg に変更，その後振戦は速やかに消失した。一方，経過中に胸部単純 CT 画像検査 (図3) にて両側肺野に新規すりガラス影 (grand-glass opacity: GGO) が出現，CPPA の治療中にも関わらず BDG 上昇を認めたため，臨床的にニューモシチス肺炎 (PCP) と診断し ST 合剤 3錠での治療を開始した。20日後の胸部単純 CT 画像検査 (図4) では，両側 GGO は改善傾向となり ST 合剤を継続，右嚢胞内の含気は消失しサイズも縮小していたため，CPFPG よりイトラコナゾール (ITCZ) 200mg に変更して軽快退院となった。外来では ITCZ 100mg，ST 合剤の二次予防を継続した。

X+1年の5月，胸部単純 CT 画像検査 (図5) で右肺腫瘍影はほぼ消失しており再燃は認めなかったため，ITCZ を終了した。

考察

CPPA は慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) と慢性空洞性肺アスペルギルス症 (CCPA) の両方を含む症候群として臨床的・治療的に提案されている¹⁾。CNPA は肺に結節や consolidation があり空洞の有無は問わない。経過が比較的早く進行性に肺が破壊される。病理学的に組織侵襲を認める²⁾。CCPA は肺に複数の空洞が存在し周囲に炎症があり年単位で空洞が拡大する。病理学的に組織侵襲を認めない³⁾。CPPA は多くの場合 *Aspergillus fumigatus* によって引き起こされ、抗アスペルギルス沈降抗体が陽性になることが多く診断の一助となる。残念ながら保険適応がないため本症例では測定できていない。

CPPA の症状としては体重減少、慢性咳嗽、咯血、倦怠感、呼吸困難などが挙げられる。発熱や盗汗を認めることもある⁴⁾。また3年間の平均死亡率が40%程度との報告があり予後不良の疾患と考えられている⁵⁾。

治療の第一選択は VRCZ で、治療期間については明確に決まったものはないが、ガイドラインでは6か月以上の治療を行った上で、病状が安定していれば中止を検討してもよいとされる⁴⁾。ただし、治療終了後の再発は多く、36%の再発頻度の報告があるため注意深い観察が必要である⁶⁾。

本症例では、VRCZ で治療を開始したが振戦が出現したため中止とし CPFPG による治療を行った。世界的にはミカファンギン (MCFG) のエビデンスが多く高頻度で使用されている。一方日本においては、CPFPG の安全性と有効性は MCFG と同等であることが二重盲検で示されているが、未だそのエビデンスは十分とは言えない⁷⁾⁸⁾。本症例でも上記報告⁷⁾⁸⁾を参照し CPFPG にて治療を行った後、ITCZ に変更して9か月の治療期間を確保、以降の再発は見られていない。

CPPA の発症リスクとして陳旧性肺結核や気管支拡張症、COPD などの呼吸器疾患の他、糖尿病などが挙げられる。

本症例では高齢者に対するステロイド治療に伴う易感染性がリスクになったと考えられた。また経過中にステロイド糖尿病も併発しており、易感染性を助長したと考えられる。ステロイド治療ありの2111例と治療なしの2087例との間で感染症の発症頻度

を比較した報告においては、100人あたりの感染症発症頻度が12.7対8.0とステロイド投与群が優位に高かった。ステロイド用量との関連においては、1000名・21日投与あたりの感染症発症率は20mg以下/日5.8件、20~40mg/日22.6件、40mg以上/日150.7件となっておりステロイド投与においては用量依存的に感染のリスクが増すことが示されている⁹⁾。本症例では、CPPA 以外にも治療経過中に PCP を合併しており、ST 合剤予防内服のタイミングを含め、感染症予防の対策、感染症初期治療の重要性を痛感した。

結語

CPFPG が奏功した CPPA の一例を経験した。CPPA に対して CPFPG が奏功した症例の集積が望まれる。また、高齢者における高用量ステロイド治療は、感染症発症に対して厳重な注意及び適切な予防が肝要である。

引用文献

- 1) Takayoshi Tashiro: Pathogenesis of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: Med Mycol J. 56:J3-J13. 2015.
- 2) R E Binder, L J Faling, R D Pugatch, C Mahasaen, G L Snider: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity: Medicine (Baltimore) . 61:109-24. 1982.
- 3) David W Denning, et al.: Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillus: case series, proposed nomenclature change, and review: Clin Infect Dis. 37 Suppl3: S265-80. 2003.
- 4) David W Denning, MBBS, FRCP, FRCPath, FMedSci: Clinical manifestations and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. Up To Date. Last update Nov 19, 2020.
- 5) Ohba H, Miwa S, Shirai M, et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. Respir Med 2012;106:724.
- 6) Koyama K, Ohshima N, Suzuki J, et al. Recurrence of chronic pulmonary aspergillosis after discontinuation of maintenance treatment by antifungal triazoles. J infect Chemother 2014;20:375
- 7) S. Kohno, et al.: A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and

aspergillosis.:Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 32:387-397, 2013.

- 8) Shigeo Yasuda, et. al: Short-term efficacy evaluation of chronic pulmonary aspergillosis treated with micafangin and maintenance therapy of itraconazole: Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi; 47:985-90. 2009.
- 9) Stuck AE, et al.: Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids: Nov-Dec; 11:954-63. 1989.