症 例

白血病治療中に併発した侵襲性肺アスペルギルス症の一切除例

坂入 祐一^{*1*2}, 門山 周文^{*1}, 和田 啓伸^{*1*2}
山田 義人^{*1}, 吉野 一郎^{*2}

要 旨

症例は皮下出血・発熱を認めた44歳女性。白血球増多症のため当院へ紹介され、急性骨髄性白血病と診断された。抗がん薬治療中に高熱と右肺上葉に増大する浸潤影を認め、侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）が疑われた。陰影は抗真菌治療で治癒せず、白血病治療を妨げていた。治療継続のために右肺上葉切除術を施行した。肺病変は背部で壁側胸膜と強固に癒着しており、肺と共に胸膜と筋層の一部を合併切除した。切除標本でアスペルギルス菌糸を確認しIPAと診断された。術後経過は良好で、早期に抗がん薬治療が可能となり、真菌症の再燃なく骨髄移植を行った。白血病治療中のIPAは致死的な病態であり、抗真菌薬のみならず手術も治療の選択肢となる。文献上は肺胞出血が主な術後合併症であり、骨髄機能の回復を待ち手術を行う集学的治療により白血病とIPAを効果的に治療することが可能であった。

索引用語：侵襲性肺アスペルギルス症、白血病、肺切除
invasive pulmonary aspergillosis, leukemia, lung resection

はじめに

白血病に対する抗がん薬治療中に発生した侵襲性肺アスペルギルス症（Invasive Pulmonary Aspergillosis；IPA）は、難治性かつ致死的な病態である。今回、呼吸器外科手術を加えた集学的治療により白血病治療を完遂できた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：44歳、女性。

主 訴：皮下出血、発熱。

既往歴：38歳から気管支喘息。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：皮下出血と発熱を認め、近医を受診したと

ころ血液検査にて白血球増多（34,000個/ μ l）を指摘され、当院血液内科を紹介された。骨髄穿刺で急性骨髄性白血病と診断され、骨髄移植を目標に抗がん薬治療（寛解導入療法：シタラビン＋イダルビシン）を開始した。治療開始前の胸部CTで右肺S2に小結節陰影（Fig. 1A）を認め、感染症の予防のために抗菌薬（トシル酸トスフロキサシン（TFLX）450 mg/日）および抗真菌薬（イトラコナゾール内用液200 mg/日）を内服していた。抗がん薬治療開始6日目から発熱を認め、抗菌薬をメロペネム 2 g/日に変更したがその後も発熱が持続した。その原因究明の胸部CTで著明な浸潤影を伴う右S2病変の悪化を認めた（Fig. 1B）。IPAを疑い15日目に抗真菌薬をアムホテリシンBリボソーム製剤（L-AMB）2.5 mg/kgに変更したところ、解熱傾向および浸潤影の縮小を認めた。抗菌薬（TFLX）および抗真菌薬（L-AMB）による治療で平熱を維持できたが、CTでは胸膜の癒着を伴う浸潤影が残存していた（Fig. 1C, D）。また白血病は寛解せず追加の抗がん薬治療が必要と考えられたが、一方でIPAの再燃・悪

^{*1}さいたま赤十字病院 呼吸器外科

^{*2}千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学

原稿受付 2010年1月25日

原稿採択 2010年5月18日

Fig. 1 (A) Right upper lung lobe on CT before anticancer therapy. A micro-pulmonary nodule exists beside the bronchus. (B) The same slice on the 15th post-chemotherapy day (PCD), with febrile findings. The infiltration area enlarged, partially involving the parietal pleura. (C) The same slice on the 40th PCD, without febrile findings. Solid consolidation and a broadly stretched parietal pleura remain. (D) Caudal slice on the 40th PCD. The consolidation is adjacent to the pulmonary vessels.

化が懸念され、治療継続のためには肺病変のコントロールが必要と考えられた。集学的治療の一部として、肺病変の切除を目的に呼吸器外科へ紹介された。

手術所見および方法：白血球、血小板数の回復を確認して手術を施行した。背部胸壁軟部組織は肺病変部と炎症性に強固に癒着し、上葉は受動困難だった。さらに肺病変部は上葉気管支および肺動脈近傍まで広がっており、病巣破損による菌体散布を避け病変部を残さないためには胸壁病変部と上葉とを一塊にした葉切除が安全と考えた。上葉の肺動脈と気管支はそれぞれ自動機械縫合で処理した。気管支断端の被覆は行わなかったが両端から非吸収性モノフィラメント糸 (polypropylene) で2重に連続縫合を追加した。胸壁を含めその他の部位もすべてモノフィラメントの合成非吸収糸のみを使用した。胸腔内を丹念に洗浄した後、胸腔ドレーン1本を留置して閉胸した。手術時間は2時間42分、出血量は580 gであり輸血は行わなかった。

術後経過：第2病日に胸腔ドレーンを抜去し、合併症なく第7病日に血液内科へ転科した。病理検査では、炎症病巣内にグロコット染色でアスペルギルス菌体が存在し (Fig. 2A, B), elastica van gieson 染色で肺胞および血管の破壊と細胞浸潤が確認された (Fig. 2C, D)。術後の抗真菌薬はセフエピム塩酸塩 4 g/日を第12病日まで継続し、その後 TFLX 内服450 mg/日に変更した。抗真菌薬は術前からの L-AMB を第17病日まで継続し、第18病日からポリコナゾール400 mg/日内服に変更した。以上により、骨髄移植施行までに IPA の再発は認めなかった。第18病日に抗がん薬治療 (シタ

ラビン+塩酸ミトキサントロン) を再開して白血病の完全寛解を得た。さらに地固め療法 (シタラビン) 2 コースの後、ドナーより骨髄を提供され骨髄移植を行うことが可能となった。

考 察

肺アスペルギルス症は、自然環境からアスペルギルス菌糸を吸入後、空洞形成等の肺胞が破壊された肺組織の存在や免疫低下の素因、特異的 IgE 産生などの要因の強さで臨床的な型が決定する。今回の症例では、背景に白血病および抗がん薬治療に伴う好中球減少による免疫不全・易感染性があり、急速に IPA として発症したものと考えられる。骨髄移植を要する血液疾患患者の IPA 発症リスクは好中球減少の期間に比例し、4～6%の頻度で発症すると報告されている¹⁾。また、根治を目指す強力な化学療法を反映して頻度は近年増加傾向にある。そして IPA は古くから文献上30～80%²⁾と高い致死率が報告されている。特に IPA と発熱性好中球減少症を認めた患者の1年生存率は約20%と低い。また発症から1ヵ月以内に5割が死亡するとも報告されており³⁾、いまだ致死率の高い病態である。

白血病に伴った IPA では抗真菌薬による長期間の内科治療が主であり、その間の原病の進行が問題となる。空洞に菌球を形成するような肺アスペルギローマに対しては手術が選択されることが多いが、IPA では一般に原疾患により全身状態が悪く、手術適応の決定には議論の余地がある。

これまで IPA における手術の有用性はいくつか報告

Fig. 2 (A) Aspergillus fungus bodies invade the alveolar area with Grocott stain in a low-power field. (B) Fungus bodies in a high-power field. (C) Destroyed elastic fibers of alveoli and massive infiltration in an elastica van Gieson-stained slide. (D) Destroyed elastic fibers of pulmonary vessels in an elastica van Gieson-stained slide.

されている。術後の生存率は一ヵ月で89～90%，6ヵ月で70%であり，従来の抗真菌薬治療による42%より有意に良いとされ，手術療法を併用すると5年生存率は36～43%であるという報告⁴⁾や，積極的手術を行うことによって死亡率を31～18%に減少できるという報告もある⁵⁾。また，IPAの術後再燃は10～17%であり，薬物のみの52%より有意差をもって低い⁶⁾。以上より，手術はIPAの生存および再燃防止の点でメリットがあると考えられる。

手術合併症について，手術関連死は2.4%であり一般的な日本の肺癌の手術死亡よりやや高い。重篤な合併症として気管支断端離開・アスペルギルス膿胸が2.4～3.7%であり重篤な肺出血が2.4～21.4%とやや高頻度にみられる^{1,2,7,8)}。これは血液疾患およびその治療過程による骨髄障害，とくに血小板減少が一因と考えられる。また死亡の相対危険度は抗真菌薬のみの治療と比べ0.26と低くなると報告⁶⁾されており，血液疾患およびIPAの死亡率と比較して考えるとこれらの手術合併症は受容されうる頻度と考えられる。今回の症例では手術時に病変が胸腔に露出しないよう胸膜外での肺切除やより抗感染性のある材料を使用して胸腔内再

発にも十分な注意を払った。また血小板数に関して，術当日の血小板が $60,000/\mu\text{l}$ 以下で手術を行い重篤な合併症を認めなかったという報告もあるが⁸⁾，本例では抗がん薬治療で $19,000/\mu\text{l}$ まで低下した血小板が術前には $270,000/\mu\text{l}$ まで回復しており，術後肺出血のリスクが低い時期に手術を行うことができた。真菌疾患の再燃は6～14%¹⁾の率で起こるとの報告もあり，術後の抗真菌薬を継続したところIPAの再発は認めなかった。

白血病に伴うIPAは，症例により全身状態を含め背景が異なり，例数も少ないため特定の治療基準を設けることは困難である。しかし白血病に対する集学的治療を行っていくうえで，抗がん薬による高度の骨髄抑制と感染は避けがたい合併症であり，とくに内科的に治療困難で致死的であるIPAに関しては呼吸器外科医の介入が重要な役割を果たすと考えられた。本例を通じてIPAを合併した白血病患者への手術では①感染巣を露出しない手術手技，②白血球・血小板値の回復早期に手術，③術後に感受性のある抗真菌薬の継続，これらが肝要であると思われた。

本例では手術療法を積極的に行い，合併症なく一連

の白血病治療を完遂することができた。

結 語

白血病に伴う侵襲性肺アスペルギルス症では、集学的治療としての肺切除を考慮すべきである。

文 献

1. Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, et al. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 885-90.
2. Matt P, Bernet F, Habicht J, et al. Short- and long-term outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **51**: 221-5.
3. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 909-17.
4. Whitson BA, Maddaus MA, Andrade RS. Thoracoscopic lingulectomy for invasive pulmonary aspergillosis. *Am Surg* 2007; **73**: 279-80.
5. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001; **7** Suppl 2: 54-61.
6. Habicht JM, Matt P, Passweg JR, et al. Invasive pulmonary fungal infection in hematologic patients: is resection effective? *Hematol J* 2001; **2**: 250-6.
7. Robinson LA, Reed EC, Galbraith TA, Alonso A, Moulton AL, Fleming WH. Pulmonary resection for invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**: 1182-97.
8. Gossot D, Validire P, Vaillancourt R, et al. Full thoracoscopic approach for surgical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 240-4.

Lung resection in a patient with invasive pulmonary aspergillosis after intensive chemotherapy for leukemia

Yuichi Sakairi^{*1*2}, Chikabumi Kadoyama^{*1}, Hironobu Wada^{*1*2}
Yoshito Yamada^{*1}, Ichiro Yoshino^{*2}

^{*1}Department of Thoracic Surgery, Saitama Red Cross Hospital

^{*2}Department of General Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 44-year-old female experienced fever and subcutaneous bleeding. She was referred to our hospital for further investigation because of leukocytosis, and was diagnosed with leukemia. After the initial chemotherapy, an enlarged lung infiltration shadow was pointed out on a computed tomogram. Clinically, she was diagnosed with invasive pulmonary aspergillosis. Because the lung lesion was uncontrollable with anti-fungal drugs, which prevented the continuation of chemotherapy for the remaining leukemia, a right upper-lobe lobectomy was performed. During the operation, an inflammatory mass strongly adhered to the chest wall and so dorsal parietal pleura resection was added. The definitive diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis was established from a surgical specimen. Her clinical course was favorable, she could finally receive additional chemotherapy and bone marrow transplantation. Invasive pulmonary aspergillosis in a leukemia patient undergoing treatment is a severe condition. Surgery is a viable treatment option, and not just the use of anti-fungal agents. In the literature, alveolar hemorrhage is a major fatal post-operative complication. However, we could effectively treat both leukemia and invasive pulmonary aspergillosis while sufficiently considering thrombocyte presence before the operation.