

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床血液 (2007.05) 48巻5号:412～417.

急性骨髄性白血病に対する骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植後 voriconazole投与中に発症した肺ムコール症

進藤基博, 佐藤一也, 神保絢子, 細木卓明, 生田克哉, 佐野文子, 西村和子, 鳥本悦宏, 高後裕

症例報告

急性骨髄性白血病に対する骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植後 voriconazole 投与中に発症した肺ムコール症

進藤基博¹、佐藤一也¹、神保絢子¹、細木卓明¹、
生田克哉¹、佐野文子²、西村和子²、鳥本悦宏¹、
高後 裕¹

¹ 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御
内科学分野

² 千葉大学真菌医学研究センター

Breakthrough pulmonary mucormycosis during
voriconazole treatment after reduced-intensity
cord blood transplantation for a patient with
acute myeloid leukemia

Motohiro SHINDO¹, Kazuya SATO¹, Junko JIMBO¹,

Takaaki HOSOKI¹, Katsuya IKUTA¹, Ayako SANO²,
Kazuko NISHIMURA², Yoshihiro TORIMOTO¹ and
Yutaka KOHGO¹

¹Division of Gastroenterology and
Hematology/Oncology, Department of Medicine,
Asahikawa Medical College

²Research Center for Pathogenic Fungi and
Microbial Toxicoses, Chiba University

連絡者名：進藤基博

所属：旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍
制御内科学分野

住所：078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目
1-1

電話 0166-68-2462

FAX 0166-68-2469

e-mail:m-shindo@asahikawa-med.ac.jp

和文抄録

59歳男性。2004年9月急性骨髄性白血病と診断。侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）及びカンジダ血症を併発し micafungin、amphotericin B (AMPH-B) の投与にて改善した。寛解導入療法を施行せず、骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植を施行。IV度の急性移植片対宿主病を発症しステロイド投与が長期化した。この間 IPA の再燃を懸念し voriconazole (VRCZ) を使用していたが、胸部 CT 上両肺野に浸潤影が出現、喀痰からムコールが検出され肺ムコール症と診断した。AMPH-B を投与するも喀血し死亡した。ムコール症は白血病などの易感染者に発症し、急激な経過をたどる予後不良の真菌感染症である。近年、造血幹細胞移植（SCT）時の真菌感染予防薬として VRCZ を投与後のムコール症の発症が海外から報告されており、本邦においても SCT を施行時には十分注意すべき真菌感染症と考えられた。

Key words: mucormycosis, voriconazole, stem cell

transplantation, acute myeloid leukemia

Summary

A 59-year-old man was admitted to our hospital with a diagnosis of acute myeloid leukemia in September 2004. He developed invasive pulmonary aspergillosis (IPA) and candidiasis, which were improved by administration of micafungin and amphotericin B (AMPH-B). He received reduced-intensity unrelated cord-blood transplantation without induction chemotherapy. He developed grade IV graft-versus-host-disease (GVHD) and the administration of steroid against GVHD was prolonged. Voriconazole (VRCZ) was used for a long period to prevent a recurrence of IPA. Afterwards, infiltrates in the bilateral upper lung fields were detected by chest CT scan, and was diagnosed as pulmonary mucormycosis by detection of *Mucor circinelloides* from his sputum culture. He then began receiving AMPH-B but died

of massive hemoptysis. Mucormycosis usually occurs in immunocompromised hosts such as neutropenic patients with hematologic diseases and is the fatal fungal infection characterized by a rapid and progressive clinical course. Some foreign investigators have recently reported that VRCZ prophylaxis may result in breakthrough mucormycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients. These findings suggest that it is very important to pay attention to mucormycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients in this country.

Key words: mucormycosis, voriconazole, stem cell transplantation, acute myeloid leukemia

はじめに

ムコール症は一般に白血病や糖尿病などの易感染者に発症し、急激な経過をたどる予後不良の真菌症である。近年、造血幹細胞移植（SCT）時の真菌感染治療薬としての voriconazole (VRCZ) を投与中におけるムコール症の発症例が海外から報告されている^{1)~5)}が、本邦において同様の報告はほとんど見られない。

今回われわれは、急性骨髄性白血病に対する骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植（CBT）後、VRCZ 投与中に肺ムコール症を発症した1例を経験したので報告する。

症例

患者：59歳、男性。

主訴：易疲労感、出血傾向。

既往歴：珪肺。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：(煙草)18歳から40本/日

(アルコール)20歳から焼酎 3合/日

現病歴：2004年6月より易疲労感・出血傾向(皮下出血)を自覚、同年8月の健康診断にて汎血球減少(WBC 1500/ μ l, Hb 8.4g/dl, plt 5.1万/ μ l)を指摘され、近医を受診。急性白血病を疑われ同年9月当科に紹介され、当科入院となった。

入院時現症：身長 165 cm, 体重 57 kg, 体温 36.5℃, 脈拍 98/分, 整。血圧 100/56 mmHg。眼瞼結膜に貧血を認める。心肺に異常所見なし。肝脾触知せず。四肢に紫斑を認めた。

入院時検査所見(Table 1): 末梢血は汎血球減少を示し、芽球を2%認めた。生化学検査ではCRP、 β -D-グルカン値がわずかに上昇していた。骨髓穿刺検査では赤芽球優位の低形成骨髓で31.8%に芽球を認めた。芽球の20%程度がミエロペルオキシダーゼ染色陽性であった。また3系統に異形成を認め、表面マーカーはCD13, 33, 34, HLA-DRが陽性、G-band法に

よる染色体分析で 46,XY,del(7)(q22)の異常染色体を認めた。以上より Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia と診断した。

臨床経過：入院時、発熱・咳嗽があり、胸部CT(Fig.2A)で左下葉に浸潤影を認め、喀痰から *Aspergillus fumigatus* を検出し侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) と診断した。micafungin (MCFG)(150 mg/日、総投与量 3g)開始後 16 および 18 日目に血液培養から *Candida parapsilosis* を検出、 β -D-グルカン 82.5 pg/ml まで上昇したため、amphotericin B (AMPH-B)(25 mg/日、総投与量 400 mg)に変更し改善、 β -D-グルカン値も正常化した。この間、芽球の増加は認めなかった。強力な寛解導入療法により、感染症の悪化が危惧されたため、移植前寛解導入療法は施行しなかった。移植前処置以降の臨床経過を Fig.1 に示す。2005 年 1 月骨髄非破壊的前処置 (fludarabine 200 mg/m², melphalan 80 mg/m², 全身放射線照射 4Gy)を開始し、非血縁者

間 CBT (移植細胞数 $3.13 \times 10^7/\text{kg}$ 、HLA2 座不一致) を施行した。day 11 には白血球生着し、day 23 の末梢血で 100%ドナー型キメリズムであることを確認した。移植片対宿主病 (GVHD) 予防はシクロスポリンを使用した。IV 度の急性 GVHD (皮膚 4 度、腸管 4 度、肝臓 0 度) を発症し、ステロイドパルス療法を施行した。その後、サイトメガロウイルス腸炎に加え血栓性微小血管症 (TMA) も併発し、シクロスポリンを中止。しかし、その後、GVHD の悪化が認められ、タクロリムスを開始した。ステロイド剤減量中の day 122 に β -D-グルカン値の上昇 (73.8 pg/ml) があり、喀痰からニューモシスチスカリニ DNA 陽性であったことから、ニューモシスチス肺炎も否定できず、ST 合剤投与したところ、 β -D-グルカン値は正常化した。その後、day 164 に再び β -D-グルカン値が上昇したため深在性真菌症の増悪を考慮し、抗真菌剤を MCFG (150 mg/日 、総投与量 31.2 g) から VRCZ (400 mg/日 、総投与量 16 g) に変更したところ β

-D-グルカンは低下した。しかし VRCZ を継続投与中、抗生物質や VRCZ 不応性の発熱が出現、さらに day 194 に動脈血酸素飽和度が低下し、胸部 X-P (Fig. 2B) では両側上葉の軽度の透過性低下があり、胸部 CT (Fig. 2C) にて両側上葉に斑状のスリガラス陰影を認めた。その後、day 235 にはスリガラス陰影はさらに拡大し (Fig. 2D)、喀痰・咽頭拭い液・便からムコール目真菌 (後に *Mucor circinelloides* と判明) が検出 (Fig. 3) されたことから肺ムコール症と診断した。day 235 から抗真菌剤を AMPH-B (5 mg/日、計 60 mg 投与) に変更するも効果なく、喀血を繰り返し、day 247 に死亡した。

考察

従来、IPA を合併した患者では、同種移植後の IPA 再燃の危険性は高く、同種移植を避ける傾向にあった。しかしながら、近年 VRCZ などの新規抗真菌薬の登場により、このような患者に対し、IPA が再燃

することなく安全に同種移植を施行しえた症例が報告されるようになった^{6)~8)}。本症例も VRCZ 及び MCFG の使用によって、移植後の IPA の再燃を認めなかった。特にアスペルギルスに対する高い感受性が報告されている VRCZ は、本邦においても 2005 年 6 月の市販開始以来、SCT 時にも使用される機会が増加した。しかし、近年、VRCZ を投与中にムコール症の発症が増加したという海外からの報告が散見されるようになった^{1)~5)}。SCT 領域において、真菌感染予防薬として VRCZ が使用されるようになって IPA の発症頻度は低下したが、VRCZ が使用される以前は発症が稀であったムコール症の発症頻度が増加傾向 (Table 2B)^{1)~4)}にある。特に VRCZ を投与中の重篤な GVHD 発症者や大量のステロイド剤投与中の患者、好中球減少期間が長い患者にムコール症の発症が多い傾向があり、このような患者に長期間 VRCZ を使用することは、VRCZ 耐性であるムコールを選択的に増加させる可能性がある。

ムコール症はムコール目による真菌感染症で、接合菌症とも称されるが、接合菌綱はムコール目とエントモフトラ目(熱帯地域で発症するエントモフトラ症の起原菌)から構成され、本邦の接合菌症の起原菌は、ムコール目にほぼ限られるため、接合菌症はムコール症とほぼ同義語として使われている。ムコール目の中の *Rhizopus*、*Rhizomucor*、*Absidia*、*Mucor* の4属が原因菌となり、土壌や食品に広く生息している。ムコール症は一般に白血病や糖尿病などの易感染者に発症し、鼻脳型、肺型、胃腸型、皮膚型、播種型の5型に分類され、ヒトへの感染経路は吸入、皮膚播種、嚥下である。菌糸は強い血管侵襲性を示すため、肺型では血痰、喀血を引き起こすこともあり、急激な経過をたどる予後不良の真菌症である⁹⁾。本邦の白血病剖検例の報告¹⁰⁾によると、1989～2001年の白血病の内臓真菌症の発現頻度は22.3～27.9%で、SCT施行例では32.8～37.5%であるが、そのうちムコール症発症の頻度は5.7～9.2%、

SCT 施行例では 4.8～7.9%で、経年的な変化を認めていない。

カンジダ症及びアスペルギルス症は β -D-グルカンやカンジダマンナン抗原、ガラクトマンナン抗原などのマーカーが迅速診断として用いられるが、ムコール症は適した血清診断マーカーがない。また、喀痰の細菌検査でもムコール症の検出率は低く、診断には気管支鏡や肺生検もしくは剖検ではじめて診断がつくことも多い¹¹⁾。胸部CT検査で肺ムコール症は halo sign や air crescent sign、空洞形成、胸水貯留などを呈するが、IPAとの鑑別は容易ではなく、診断に難渋する¹²⁾。本症例では胸部CT検査上、斑状のスリガラス陰影を認めたが、肺ムコール症で見られる一般的所見は得られなかった。

肺ムコール症は、内科的治療のみでは予後不良であり、限局性の病変の場合は外科的治療を組み合わせることで予後の改善が期待できる¹¹⁾。しかし、SCT時には外科的治療を選択しがたく、抗真菌剤に

よる内科的治療を選択せざるを得ないのが実情である。しかしながら、毒性の少なさやその効果の面から本邦で繁用されている MCFG や VRCZ にはムコールに対する感受性がないとされ、本症例で検出されたムコールの MIC も同様の結果 (Table 2A) であった。一方、感受性を認める AMPH-B に関しても、同種移植症例では、腎毒性を有する免疫抑制剤や抗生剤の使用症例が多いことから、使用の際には支障となる。Salonen ら¹³⁾は、急性リンパ性白血病の化学療法中に発症した肺ムコール症が liposomal amphotericin B (L-AMB) により鎮静化され、その後の同種移植を安全に施行できた症例を報告している。L-AMB は、2006年6月より本邦でも使用可能となり、AMPH-B より副作用が少なく、より高容量で使用できるため、今後 SCT 後のムコール症に対しても治療効果が期待される。また、本邦未発売であるが海外では posaconazole のムコール症に対する有用性も示されており¹⁴⁾、今後さらなる新規の抗真菌剤の使用も

期待できる。また、本症例は移植前日(day-1)から day11まで HEPA フィルターを使用、その後使用していないが、HEPA フィルター使用中の血液悪性疾患患者においては、ムコール症の発症頻度が低下したという報告¹⁵⁾があり、経気道感染が主体とされる肺ムコール症の発症予防となる可能性がある。

造血器悪性疾患治療において、ムコールに感受性がない VRCZ 投与中、抗生剤不応性の発熱・肺炎所見を認め、真菌性肺炎が疑われるにも関わらず、β-D-グルカンが高値でない場合にはムコール症の可能性を考慮する必要がある。高齢者を中心に SCT の適応が拡大しており、本例のように SCT 後の GVHD 悪化により高容量のステロイドを投与せざるをえないような症例では、特に易感染状態にあり抗真菌剤の投与も長期化しやすいため、ムコール症の発症も念頭に置き、早期に対応する必要があると考えられる。

謝 辞

本症例より検出された真菌株の診断にあたり、ご指導頂きました三菱化学ビーシーエルの三川隆先生に深謝いたします。

文献

- 1) Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. N Engl J Med. 2004;350:950-952.
- 2) Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. Clin Infect Dis. 2004;39:584-587.
- 3) Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis. 2004;39:743-746.

4) Vigouroux S, Morin O, Moreau P, et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. Clin Infect Dis. 2005;40:e35-37.

5) Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. J Infect Dis. 2005;191:1350-1360.

6) Mattei D, Mordini N, Lo Nigro C, et al. Voriconazole in the management of invasive aspergillosis in two patients with acute myeloid leukemia undergoing stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002;30:967-970.

7) Schuster F, Moelter C, Schmid I, et al. Successful antifungal combination therapy with voriconazole and caspofungin. Pediatr Blood

Cancer. 2005;44:682-685.

8) Eibl M, Auner HW, Zinke-Cerwenka W, Sill H, Dornbusch HJ, Linkesch W. High-risk AML complicated by pulmonary aspergillosis: successful treatment with nonmyeloablative stem cell transplantation and long-term administration of voriconazole. Ann Hematol. 2004;83:133-136.

9) Mori T, Egashira M, Kawamata N, et al. Zygomycosis: two case reports and review of reported cases in the literature in Japan. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2003;44:163-179.

10) Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Epidemiology of visceral mycoses in patients with leukemia and MDS - Analysis of the data in annual of pathological autopsy cases in Japan in 1989, 1993, 1997 and 2001. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.

2006;47:15-24.

11) Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. Clin Infect Dis. 2000;30:851-856.

12) Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2005;41:60-66.

13) Salonen JH. Successful management of cerebral and pulmonary mucormycosis with liposomal amphotericin B in a 28-year-old woman with acute lymphoblastic leukemia. Acta Biomed. 2006;77:28-31.

14) van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective

summary of 91 cases. Clin Infect Dis. 2006;42:e61-65.

15) Pagano L, Ricci P, Tonso A, et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. GIMEMA Infection Program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto). Br J Haematol. 1997;99:331-336.

Figure legend

Table 1 : Laboratory findings on admission

Fig. 1 : Clinical course

Fig. 2 :

(A) Chest CT showed consolidation in left lower lobe on admission. (aspergilloma)

(B) Chest X-ray film showed infiltrative shadow in upper lobe on day 194.

(C) Chest CT showed ground glass opacification in upper lobe on day 194.

(D) Chest CT showed the shadow spread on day 235.

Fig. 3 :

(A) Macroscopic finding of culture from sputum.

(B) Microphotograph of cultured moulds revealing morphological features of *Mucor circinelloides*.

Table 2 :

(A) MIC of various antifungal agents for isolated fungal species.

(B) Review of breakthrough mucormycosis in stem cell transplant recipients receiving VRCZ.

Fig. 1 Clinical course

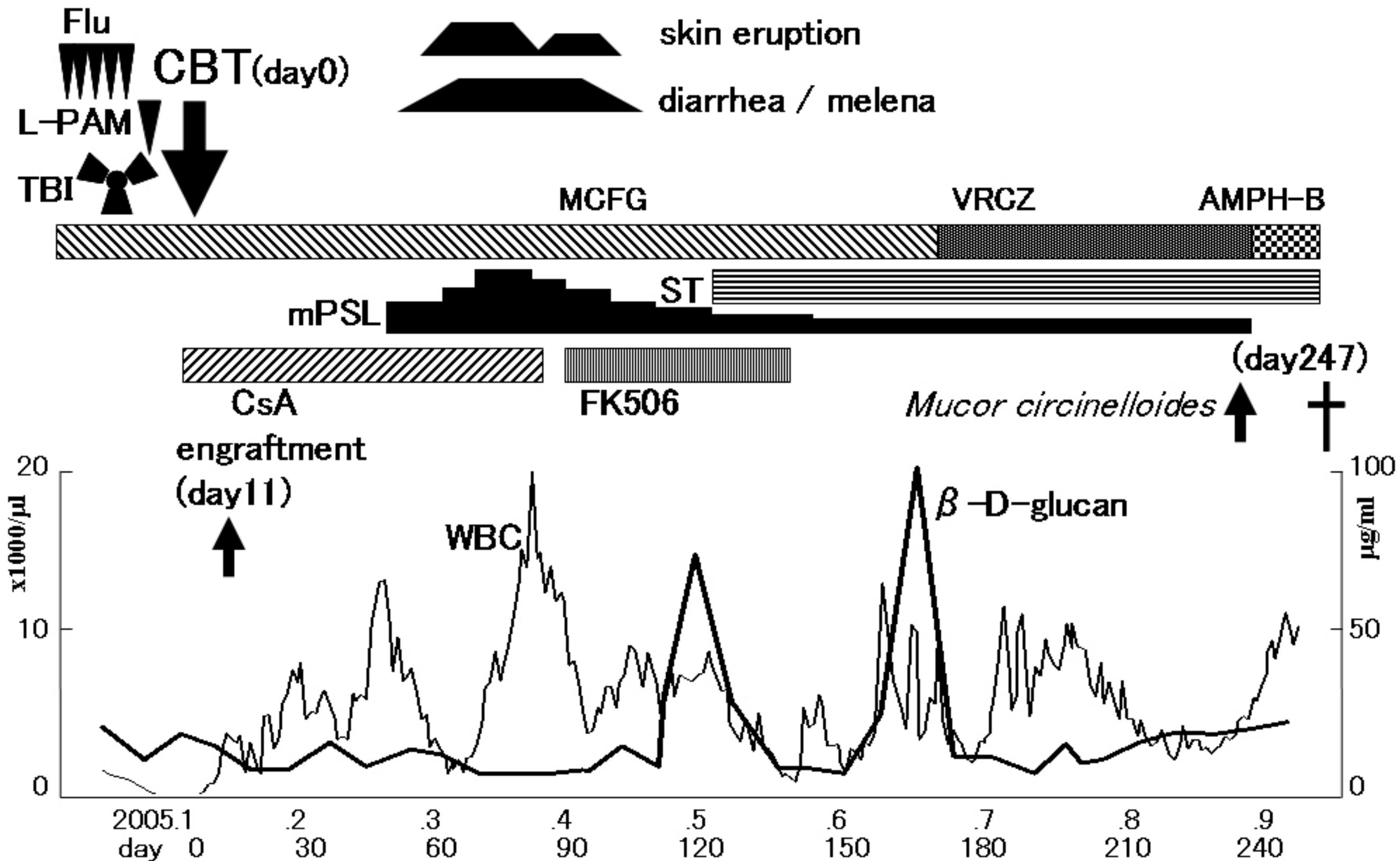
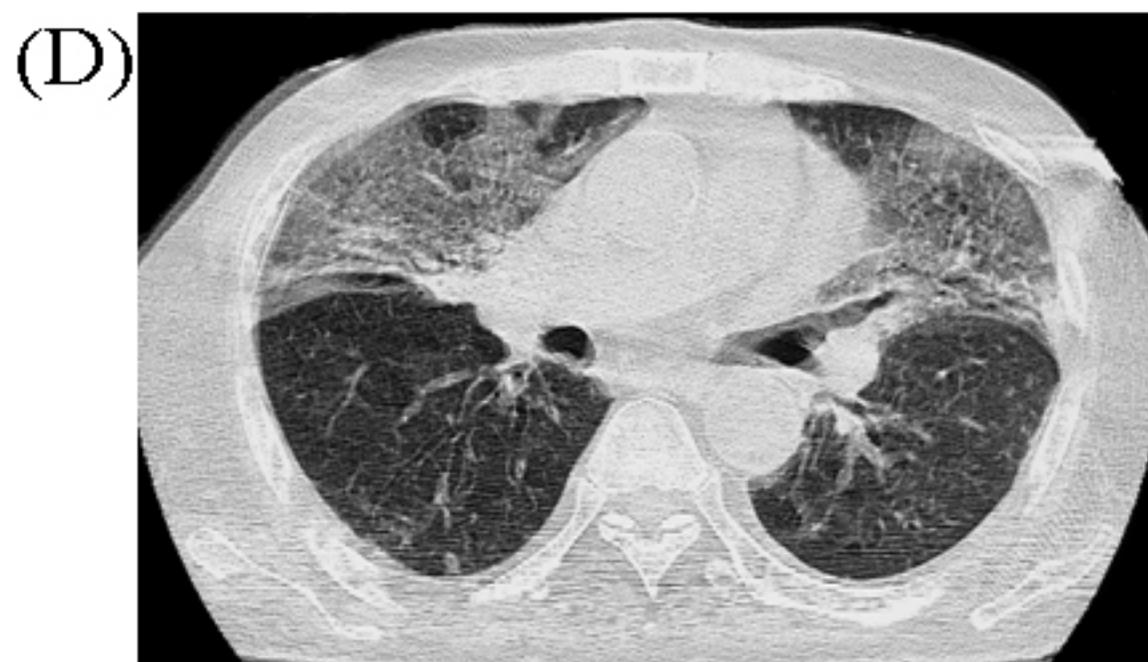


Fig. 2



(A) Chest CT showed consolidation in left lower lobe on admission. (aspergilloma)

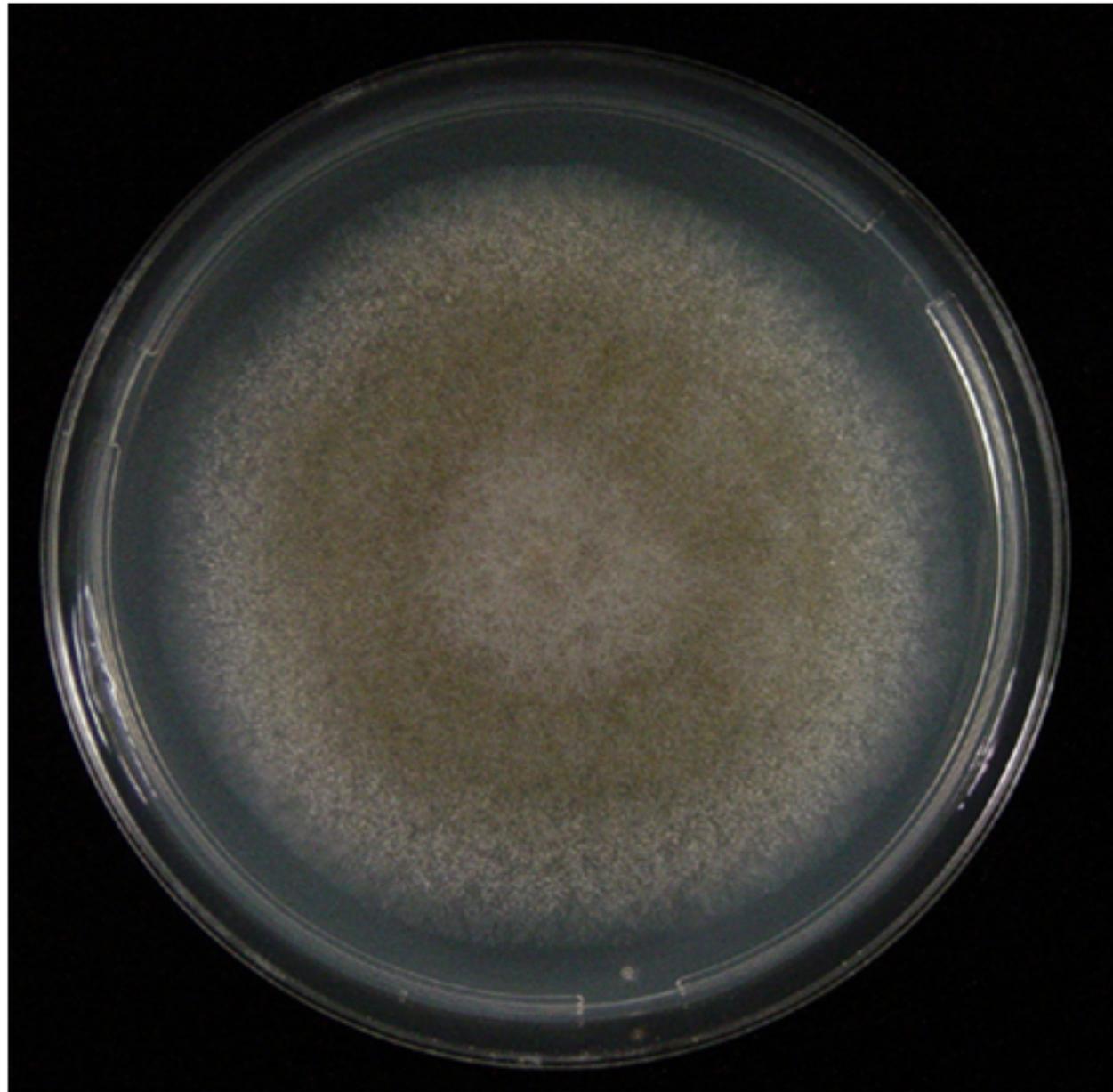
(B) Chest X-ray film showed infiltrative shadow in upper lobe on day 194.

(C) Chest CT showed ground glass opacification in upper lobe on day 194.

(D) Chest CT showed the shadow spread on day 235.

Fig. 3

(A)



(B)



(A) Macroscopic finding of culture from sputum.

(B) Microphotograph of cultured moulds revealing morphological features of *Mucor circinelloides*.

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Bone Marrow	
WBC	1300 / μ l	T-P	6.3 g/dl	NCC	7×10^4 / μ l
neutro	22 %	Alb	3.7 g/dl	Mgk	34 / μ l
lymph	72 %	T-Bil	0.3 mg/dl	M/E	0.23
mono	1 %	AST	56 IU/l	Blast	31.8 %
eosino	3 %	ALT	38 IU/l		
baso	0 %	LDH	339 IU/l	Surface antigens	
blast	2 %	BUN	15 mg/dl	CD13	(+)
RBC	119×10^4 / μ l	Cre	0.56 mg/dl	CD33	(+)
Hb	4.8 g/dl	CRP	1.76 mg/dl	CD34	(+)
Ht	14.9 %	Haptoglobin	54 mg/dl	HLA-DR	(+)
MCV	125.2 fl	β -D-glucan	25.1 pg/ml		
MCH	40.3 pg			Karyotype (G-Band)	
MCHC	32.2 %	Coagulation		46,XY,del(7)(q22)	2/20
Plt	5.4×10^4 / μ l	PT	11.9 sec.	46,XY	18/20
Ret	18 %	PT%	93 %		
		APTT	25.0 sec.		
		FIB	374 mg/dl		
		D.D.	1.55 μ g/ml		

Table 2

(A)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
AMPH-B	5-FC	FLCZ	ITCZ	MCZ	MCFG	VRCZ
0.25	>64	>64	>8	4	>16	>8

(B)

References	After the introduction of VRCZ	Before the introduction of VRCZ
1) Marty FM, et al.	4 / 124 cases (3.2%) ^a	2 / 370 cases (0.54%)
2) Siwek GT, et al.	4 / 45 cases (8.9%) ^b	0 case / 3 years
3) Imhof A, et al.	6 / 139 cases (4.3%) ^b	ND
4) Vigouroux S, et al.	4 / 93 cases (4.3%) ^b	0 case / 10 years

NOTE.

^a All cases of mucormycosis were receiving VRCZ.

^b All patients were receiving VRCZ.

(A) MIC of various antifungal agents for isolated fungal species.

(B) Review of breakthrough mucormycosis in stem cell transplant recipients receiving VRCZ.