

肺癌手術後数年を経て発症した慢性壊死性肺アスペルギルス症の2例

山梨大学医学部循環器呼吸器内科¹⁾、社会保険山梨病院内科²⁾渡邊一孝¹⁾²⁾ 菱山千祐¹⁾ 石原裕¹⁾²⁾ 久木山清貴¹⁾

要旨：肺癌手術後数年を経て発症した慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）の2例を経験した。症例1は80歳台男性、糖尿病あり。肺扁平上皮癌で左肺上葉切除（pT2N0M0）を受けた約10年後に呼吸困難が出現し、術側残存肺に浸潤影がみられた。抗生剤治療は奏功せず、CT上胸膜の肥厚と空洞を伴う浸潤影がみられ、画像所見と血清学的所見よりCNPAと診断した。症例2は60歳台男性、糖尿病あり。肺腺癌で右肺中下葉切除術（pT2N1M0）を受けた5年後に乾性咳嗽、CRPの陽性化と残存肺に空洞を伴う浸潤影の出現がみられた。画像所見と血清学的所見からCNPAと診断した。両症例とも術後に定期的に撮られた診断前のCTにはCNPAの初期像と思われる共通した所見—胸膜の肥厚、多発小のう胞の出現と破壊拡大、小のう胞壁の肥厚とその周囲の浸潤影の出現—が認められた。また、胸部手術はCNPA発症の危険因子であるためCNPAを肺癌術後の晩期合併症として再認識する必要があると考えられた。

キーワード：肺癌、術後合併症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、画像所見

はじめに

肺癌手術後の経過観察では再発の早期発見に注意が向けられるが、手術に伴う解剖学的変化に起因する易感染性を背景とした日和見感染症の併発にも注意が必要である。事実、胸部術後がCNPA発症のリスクであることは深在性真菌症の診断・治療ガイドライン¹⁾に明記されており、また、CNPAは肺癌手術後の患側肺に頻度が高かったことが報告されている²⁾。

CNPAは、新たに登場した抗真菌剤を使用しても治療に長期間を要し、その予後は必ずしも良好ではない^{3) 4)}。早期の診断が望まれる所以であるが、診断のきっかけになる早期のCNPAの画像所見は知られていない。今回我々は肺癌手術後数年を経て発症したCNPAを2例経験したが、術後に定期的に撮られていたCTに典型的な所見を呈する前の所見を

認めた。この所見は両症例に共通することからCNPAの初期の画像所見と考えられたため報告する。

症例

症例1は80歳台の男性。1999年7月に左肺S4の扁平上皮癌で左肺上葉切除術を施行（pT2N0M0）、以後経過観察されていた。2009年1月に酸素飽和度の低下および呼吸困難が出現し、左肺野に浸潤影がみられた。肺炎として抗生剤にて治療したが改善しなかった。40歳代から糖尿病があり内服治療していた。

検査所見（表1）では白血球4400/ μ lと正常、アルブミン2.4 g/dlと低下、CRP 5.65 mg/dlと上昇、HbA1c 6.6%と上昇していた。喀痰では一般菌、抗酸菌ともに有意な菌は培養されなかった。

表1 症例1の検査所見 (2009/1)

血液			喀痰検査		
WBC	4400	/ul	yGTP	44	IU/l
neut	81.3	%	AST	27	IU/l
eos	0.0	%	ALT	15	IU/l
mon	8.8	%	LDH	167	IU/l
lym	9.7	%	BUN	14.1	mg/dl
RBC	428	万/ul	Cre	0.70	mg/dl
Hb	14.0	g/dl	UA	4.1	mg/dl
Hct	41.9	%	Na	133	mEq/l
Pft	16.1	万/ul	K	4.4	mEq/l
TP	6.1	g/dl	Cl	98	mEq/l
Alb	2.4	g/dl	CRP	5.65	mg/dl
T-bil	0.6	mg/dl	HbA1c	6.6	%
ALP	341	IU/l	Glu	112	mg/dl
			ESR	79/100	mm

培養
一般菌 正常細菌叢
抗酸菌
真菌 陰性
培養 陰性

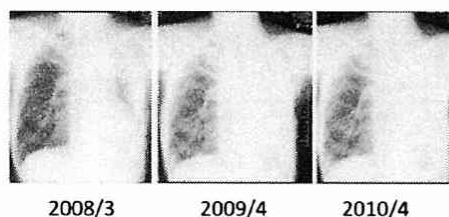


図1 症例1；胸部単純X線

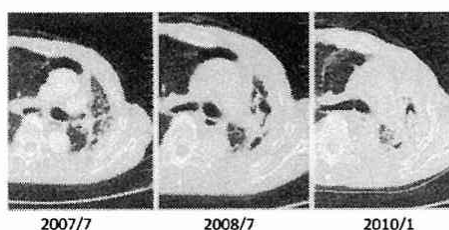
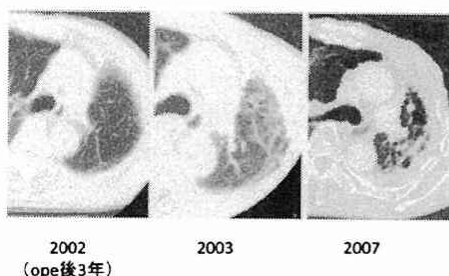


図2 症例1；胸部CT

画像所見(図1、図2)では左肺で容積減少、胸膜肥厚、肺野の網状～浸潤陰影を認めた。画像所見と抗生剤の効果のないことよりアスペルギルス症を疑った。 β -D グルカン 2.8 pg/ml と正常、アスペルギルス抗原は陰性であったが、アスペルギルス抗体(CF法) 32倍と陽性、アスペルギルス抗体(オクタロニー法)陽性であったことからCNPAと診断した。ボリコナゾールを初日 600 mg/日、2日目以降 300 mg/日の内服で治療開始したが、発疹が出現したためイトラコナゾール 200 mg/日内服に変更した。しかし、病状は徐々に進行したため2010年10月からリボソーマルアンホテリシンB (2.5 mg/kg)を使用中である。

過去の画像所見を見直してみると、2002年(術後3年)のCTでは左前胸部の胸膜直下にわずかにスリガラス影が出現しており、翌2003年には同部位を中心として小のう胞の出現と胸膜の肥厚が見られた。2007年では、胸膜はさらに肥厚し、小のう胞は破壊拡大し壁は肥厚、のう胞周囲に浸潤影の出現がみられた。診断直前の2008年では、胸膜はさらに肥厚し、浸潤陰影の中に空洞が出現し、CNPAの典型像となった。治療中の2010年には空洞内部に菌球が生じ、エアークレセントサインが認められた。

症例2は60歳代の男性。2004年5月に肺腺癌で右肺中下葉切除術を施行(pT2N1M0)、以後経過観察されていた。3年後より残存肺に胸膜の肥厚とその近傍の多発小のう胞が出現したが、術後の変化と考えられていた。2009年12月(術後5年目)に乾性咳嗽やCRPの陽性化がみられ、翌年1月には、肺内の所見は進行し浸潤影となった。40歳代から糖尿病があり、内服治療されていた。

検査所見(表2)では白血球 6300/ μ l と正常値、Alb 3.1 g/dl と軽度低下しており、CRP 5.6 mg/dl と上昇、HbA1c 6.5% と上昇していた。喀痰では有意な一般菌、抗酸菌は培養されなかった。

表 2 症例 2 検査所見 (2009/12)

血液				喀痰検査			
WBC	6300	/ul		yGTP	22	IU/l	
neut	67.8	%		AST	35	IU/l	
eos	5.1	%		ALP	61	IU/l	
mon	9.5	%		LDH	179	IU/l	
lym	17.3	%		BUN	12.8	mg/dl	
RBC	407	万/ul		Cre	0.84	mg/dl	
Hb	12.5	g/dl		UA	4.3	mg/dl	
Hct	38.7	%		Na	139	mEq/l	
Ptc	14.0	万/ul		K	4.2	mEq/l	
TP	7.8	g/dl		Cl	103	mEq/l	
Alb	3.1	g/dl		CRP	5.61	mg/dl	
Tbi	0.4	mg/dl		HbA1c	6.5	%	
ALP	222	IU/l		Glu	155	mg/dl	

培養
一般菌 正常細菌量
抗酸菌
真菌 陰性
培養 陰性

画像所見 (図 3、図 4) では右側の残存肺に胸膜肥厚と空洞形成を伴う浸潤陰影を認めた。当初、細菌性肺炎を疑い、抗生剤にて治療したが改善しなかった。真菌関連の血液検査で β -D グルカン 10 pg/ml と正常、アスペルギルス抗原は陰性であったが、アスペルギルス抗体 (CF 法) は 8 倍と陽性、アスペルギルス抗体 (オクタロニー法) は陽性であった。これらの所見と画像所見および臨床経過より CNPA と診断した。VRCZ 初日 600 mg/日、2 日目を以降 300 mg/日の内服で治療を開始したところ、症状は軽快し CRP も 1 mg/dl 台まで低下してきたが、胸部レントゲン所見に著しい変化は認められていない。

CT 画像を見直してみると 2007 年 (術後 3 年) では胸膜の肥厚、胸膜近傍の多発小のう胞とその周囲に浸潤影がみられる。2009 年では多発小のう胞の範囲の拡大、浸潤影の悪化と小空洞陰影の出現がみられる。2010 年の診断時には胸膜はさらに肥厚し浸潤影は範囲を広げ、空洞の拡大を認めた。

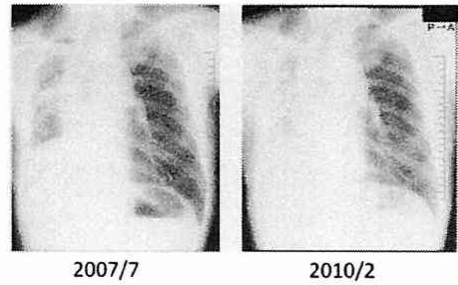


図 3 症例 2 ; 胸部単純 X 線

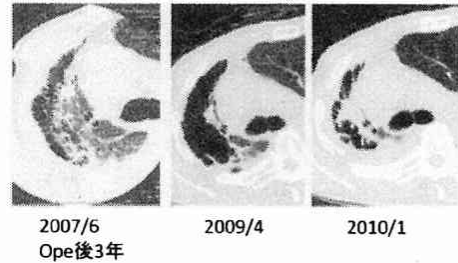


図 4 症例 2 ; 胸部 CT

考察

肺アスペルギローマやアスペルギルス症の病歴、肺嚢胞、陳旧性肺結核、気管支拡張症、肺線維症、COPD と並んで「胸部術後」が CNPA のリスクであることは深在性真菌症の診断・治療ガイドライン¹⁾に明記されているとおりであるが、現場での認識は必ずしも十分ではないように思われる。

松浦らの肺癌と肺アスペルギルス症が合併した 19 例の検討²⁾ (図 5) では同時発症は 2 例、アスペルギルス症先行は 4 例に対して肺癌先行が 13 例であり、この 13 例のうち手術後発症は 11 例、さらにそのうち術側の残存肺に発症したのが 10 例であった。つまり、肺癌手術後の CNPA 発症は肺癌と CNPA の合併例の中では稀なことではなく、また、術側に頻度が高いことは手術による解剖学的変化が CNPA 発症に関与していることを示唆するものと考えられた。

我々の2症例は糖尿病を合併しており、手術後の肺の解剖学的変化に加えて糖尿病による全身の免疫能の低下が CNPA 発症に関与していたと考えられた。このように胸部術後以外にもリスクのある症例では CNPA を含めた感染症の合併に注意を要すると考えられた。

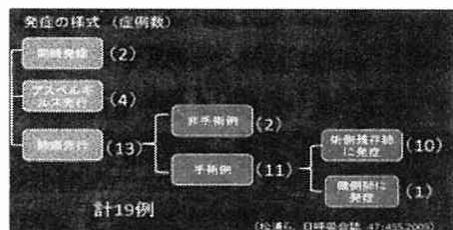


図5 肺癌に合併した肺アスペルギルス症の19例

今回の2症例では肺癌術後の再発評価の目的に定期的にCTを撮影していたため典型的な画像所見⁵⁾⁶⁾を呈してCNPAと診断される前の時期のCT所見を検討することができた。

両症例とも、診断の数年前には胸膜のわずかな肥厚と近接した肺実質内に多発小のう胞の出現を認めたが、この変化は手術後の変化とも考えられ、また、典型的なCNPAの画像所見とは異なっていたためこの時期にCNPAの疑いを持つことは困難であると思われた。しかし、本症例ではその後緩徐ながら胸膜はさらに肥厚し、また、のう胞壁が肥厚しその周囲に浸潤陰影が出現し、のう胞は互いに破壊融合して空洞を形成し、典型的なCNPAの画像所見を呈するに至った。

門脇ら⁷⁾は、非小細胞肺癌の術後6年目にCNPAを発症した症例を報告している。この症例では術後3年に患側の肺尖部にブラが形成され、4年目にブラ周囲に無気肺が出現し患側肺は容積を減じ、6年目にはブラが増大し浸潤陰影が出現、

さらにその後に菌球が出現といった変化が進行していった。彼らの症例ではのう胞形成時に胸膜の肥厚も伴っており、我々の症例と門脇らの症例に共通する所見、すなわち、肺尖部における胸膜のわずかな肥厚、多発小のう胞の形成とのう胞壁の肥厚やその周囲の浸潤陰影/無気肺の出現はCNPAの初期の画像所見であると判断してよいと考えられた。

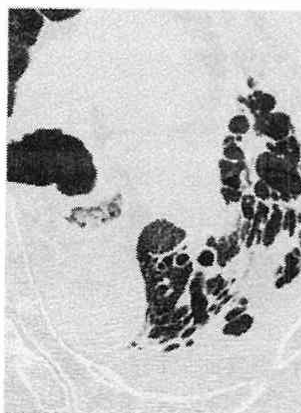


図6 症例1; HRCT



図7 症例2; HRCT

今後は、術後例に限らずこのようなCT所見に着目すればより早期にCNPAを診断できる可能性がある。ただし、この時期に血清学的検査で陽性所見を呈す

るか、喀痰などからアスペルギルスを証明できるかは今後の検討課題である。

結語

肺癌手術後数年を経て発症した CNPA の 2 例を経験した。肺癌手術後に CNPA が発症しうることを認識し、CT でのわずかな変化に着目することにより難治性疾患³⁾⁴⁾⁸⁾である CNPA を早期に診断できる可能性がある。

引用文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 協和企画, 東京, 2007; 77-81.
- 2) 松浦駿、菅沼秀基、井上裕介、他. 肺癌に合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討. 日呼吸会誌 2009; 47: 455-461.
- 3) 萩原理恵、関根朗雅、佐藤友英、他. ボリコナゾールにて治療した慢性壊死性肺アスペルギルス症 45 例の臨床的検討. 日呼吸会誌 2008; 46: 964-969.
- 4) Nam H-S, Jeon K, Um S-W, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. Int J Infect Dis 2010; 14: 479-482.
- 5) Thompson BH, Stanford W, Galvin JR, et al. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. RadioGraphics 1995; 15: 1273-1284.
- 6) 倉島篤行. 非侵襲性肺アスペルギローシスの病態. 日医真菌会誌 1997; 38: 167-174.
- 7) 門脇徹、濱田泰伸、伊東亮治、他. 肺癌術後肺に発症した慢性壊死性肺アスペルギルス症の 1 例. 日呼吸会誌

2007; 45: 372-376.

- 8) 藤内智、山崎泰宏、松本博之、他. 既存肺疾患に続発した肺アスペルギルス感染症の検討. 日呼吸会誌 2004; 42: 865-870.