

## 症 例

## 喘息発作治療中にアスペルギルス脳膿瘍を合併した 1 例

片山 伸幸<sup>1)</sup> 宮崎 英明<sup>1)</sup> 藤村 政樹<sup>2)</sup> 中村 忍<sup>2)</sup>

要旨：35 歳男性が喘息重積発作にて入院した。人工呼吸管理下のステロイド大量投与によって喘息は軽快し、入院 12 病日に人工呼吸から離脱できたが、その後意識状態が悪化した。頭部 CT では出血を伴う多発性の低吸収域がみられた。MRI にて同部位は、T<sub>1</sub> 強調画像で一部に高信号を含んだ低信号を示し、T<sub>2</sub> 強調画像では不均一な高信号を呈した。頭部の剖検を行ったところ、肉眼的には多発性の脳膿瘍を認めた。組織では、膿瘍壁に Y 字状の真菌が浸潤し、血管壁への真菌の浸潤と塞栓像もみられたため、アスペルギルスによる多発性梗塞膿瘍と診断した。

キーワード：気管支喘息，アスペルギルス症，脳膿瘍，ステロイド

Bronchial asthma, Aspergillosis, Brain Abscess, Steroid

## 緒 言

脳アスペルギルス症は稀な疾患ではあるが、近年、報告例が増加している。基礎疾患のない症例<sup>1,2)</sup>も散見されるが、大部分は白血病や悪性リンパ腫などの造血器性悪性疾患、悪性腫瘍、重症糖尿病、免疫不全疾患や全身性の消耗性疾患などにおける日和見感染である。著者らは、気管支喘息重積発作治療中にアスペルギルス脳膿瘍を併発した稀な 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：35 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：父 アルコール性肝硬変。

既往歴：小児喘息，アレルギー性鼻炎。

嗜好品：煙草 20 本×15 年，飲酒歴なし。

現病歴：気管支喘息にて近医で内服治療を受け、比較的落ち着いていたが、1997 年 4 月にハムスターを飼いはじめてから頻繁に発作を起こすようになった。発作にて数回、近医で点滴を受けたが、ステロイド吸入等を行わず、自分でβ刺激薬を吸入し発作を抑えていた。1997 年 6 月 17 日夜、喘息発作が出現した。β刺激薬吸入を繰り返したが軽快せず、起座呼吸状態にて当院受診となった。

入院時現症：身長 181 cm，体重 72 kg，全肺野にわた

〒933 8550 富山県高岡市宝町 4 番 1 号

<sup>1)</sup>高岡市民病院内科

<sup>2)</sup>金沢大学医学部第 3 内科

(受付日平成 11 年 6 月 10 日)

Table Laboratory data on admission

WBC	17,290 /μl	TP	7.0 g/dl
Stab.	2.5 %	Alb.	67.0 %
Seg.	93.0 %	1	2.6 %
Eo.	0.5 %	2	6.5 %
Ba.	0.5 %		6.9 %
Lym.	2.5 %		17.0 %
Mo.	1.0 %	T. ch	134 mg/dl
RBC	559 × 10 <sup>4</sup> /μl	TG	57 mg/dl
Hb.	15.7 g/dl	CPK	197 IU/l
Ht.	46.6 %	UA	3.8 mg/dl
Plt.	21.8 × 10 <sup>4</sup> /μl	Cr.	0.7 mg/dl
GOT	14 IU/l	BUN	5 mg/dl
GPT	17 IU/l	BS	199 mg/dl
LDH	306 IU/l	PT	95 %
-GTP	12 IU/l	APTT	34.8 s
ALP	174 IU/l	CRP	< 0.25 mg/dl
T. bil.	0.62 mg/dl	ABG	
Na	143 mEq/l	pH	7.201
K	3.4 mEq/l	PaO <sub>2</sub>	49 mmHg
Cl	104 mEq/l	PaCO <sub>2</sub>	62 mmHg
Ca	9.6 mg/dl	HCO <sub>3</sub>	24 mEq/l
P	2.0 mg/dl	BE	- 5.6
Fe	66 μg/dl	SaO <sub>2</sub>	74.8 %

る強い喘鳴と 38.2 の発熱を認めた。

入院時検査所見 (Table): 好中球の増加が見られたが炎症所見はみられなかった。

入院後経過 (Fig. 1): 気管支喘息重積発作として、気管支拡張剤とステロイドにて治療を始めたが意識状態が悪化し、同日人工呼吸を開始した。ハイドロコルチゾン 300 mg 静注を 2 回施行したが軽快しなかったため、メチルプレドニゾン 250 mg を 6 時間毎に点滴投与し、後に漸減していった。全経過で、投与したメチルプレド

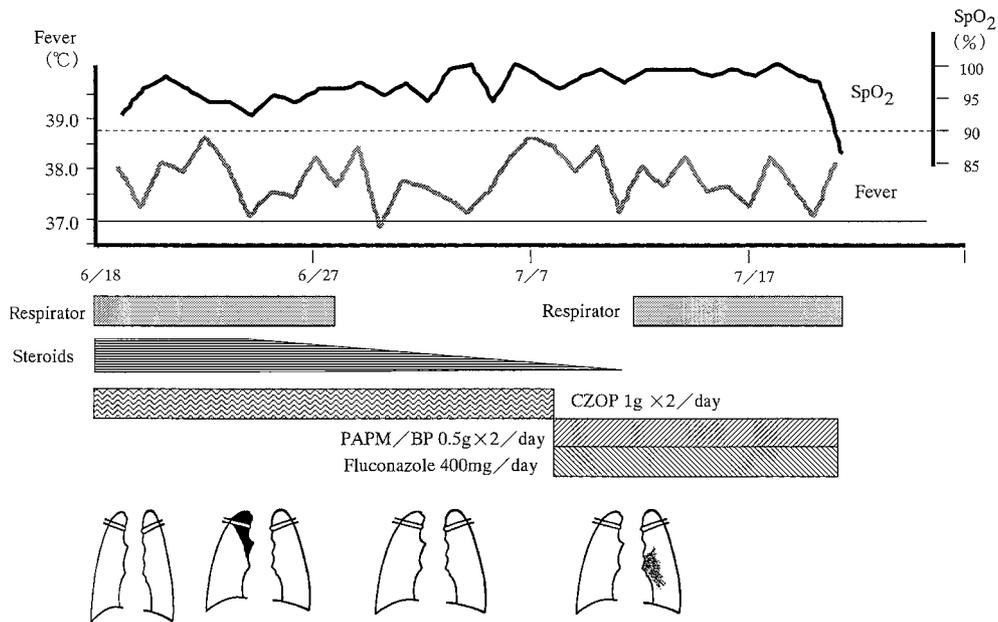


Fig. 1 Clinical course.

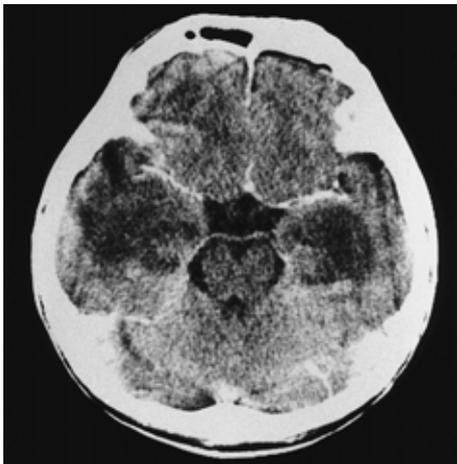


Fig. 2 Brain enhanced computed tomography, showing low-density areas in both temporal lobes.

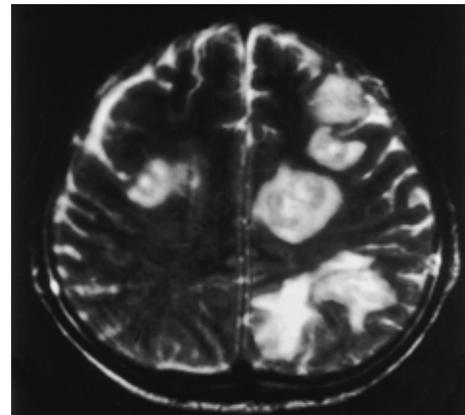


Fig. 3 T2-weighted MR image, showing multiple high-intensity lesions.

ニゾロンは 12 g であった。

入院時撮影した胸部 X 線写真では、肺は過膨張し滴状心となっていた。6月24日右上葉に無気肺が出現した。気管支鏡にて右上幹に喀痰を大量に認め、吸痰したが無気肺は軽快しなかった。吸引した喀痰からは病原性の真菌や細菌は検出されなかった。6月28日、喘息発作が改善したと判断し抜管、その翌日には無気肺も消失した。抜管直後は意識状態に問題はなかったが全身の筋萎縮が著しく、自力では四肢の屈曲も困難であった。リハビリを開始したが筋力の改善なく、傾眠傾向がみられるようになった。

7月10日突然意識レベルが悪化したので頭部CT (Fig. 2)を撮影したところ、両側頭葉、右被殻、左視床、

左前頭頂葉、左後頭葉などに一部出血を伴う多発性の低吸収域がみられ、造影はほとんどされなかった。MRIでは、病変はT<sub>1</sub>強調画像では低信号で、一部に出血を示す高信号が散見された。T<sub>2</sub>強調画像 (Fig. 3)では不均一な高信号を呈していた。同日腰椎穿刺を施行したところ、細胞数がわずかに増加 (8/3, 単核球: 多核 = 2: 6) していたが特異的な所見 (蛋白 52 mg/dl, 糖 80 mg/dl, グロブリン反応陰性) はなく、8日後には多核球優位の細胞数増加 (5,904/3) がみられ、脳膿瘍に矛盾しない所見であった。喀痰、血液、IVH先端、髄液の塗抹、培養では有意な起炎菌は同定されず、血清アスペルギルス抗原、抗体も陰性だった。胸部 X 線写真にて左下葉に肺炎像がみられたので抗菌薬を変更したが、真菌性脳膿瘍の可能性も考え、フルコナゾール 400 mg/日



Fig. 4 Photograph of coronal brain sections. Multiple abscesses and hemorrhagic foci were seen.

の点滴も開始した。しかし症状の改善はみられず、7月20日死亡した。死亡前に撮影した全身CTでは脳膿瘍の増大と左肺下葉を中心とした肺炎像を認めたが、他臓器に明らかな膿瘍の所見などはみられなかった。

家族が頭部のみの剖検を希望したため、左肺の針生検のみを追加で施行したが、肺は細菌性肺炎の像のみで真菌は証明されなかった。頭部の剖検所見では、肉眼的に大脳に多発性の軟化巣を認めた (Fig. 4)。組織所見では、壊死巣の境界は保たれており、壊死巣内から膿瘍壁に Y 字状に分岐した有隔性の真菌の侵入を認めた (Fig. 5)。血管内にも真菌が見られ、血管壁への真菌の侵入と塞栓像がみられた。以上の所見と免疫染色の結果から、アスペルギルス菌血症による脳梗塞と脳膿瘍と診断した。免疫不全を疑ったが、7月18日の白血球数、リンパ球数、CD4/CD8は正常で、HIV抗体も陰性であった。

## 考 察

深在性真菌症は、近年、抗菌薬の大量投与、ステロイド薬投与、免疫抑制薬、抗腫瘍薬などの長期投与が行なわれるようになり報告が増加してきている。中枢神経系の真菌感染の原因菌としてはクリプトコッカスが多く、アスペルギルスは約4.5%に過ぎないと報告されている<sup>3)</sup>。その侵入経路としては、肺を中心とした他臓器からの血行性播種<sup>4)</sup>、副鼻腔、眼窩などの近接組織からの連続性浸潤<sup>5)</sup>、外傷、手術などによる直接浸潤、の3つが主に考えられているが、特に肺からの血行性播種が

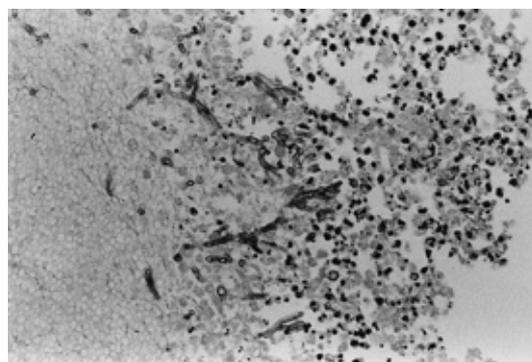


Fig. 5 Photomicrograph of a cerebral lesion, showing branching, septate fungal hyphal element of *Aspergillus* extending through the abscess wall. (H-E stain,  $\times 100$ )

その大部分を占めている。松村ら<sup>6)</sup>は感染経路によって病態の形成や発生頻度に相違があり、脳内出血、梗塞を伴うものは血行性播種型に高率に発生すると述べている。本症例では、全肺の組織検査を施行していないため肺アスペルギルス感染は証明できなかった。しかし、アスペルギルス抗原に対する皮膚反応や、特異的IgE検査は施行していないこと、喀痰等から1度もアスペルギルスを検出できなかったこと、中心性気管支拡張症がみられないことより診断は困難だが、経過中に粘液塞栓がみられたことから、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) は否定できないと考えた。また、画像検査にて大脳、肺以外の臓器や近接組織に異常がなく、外傷も認めなかったこと、血行性播種による発症と考えられることより、肺にアスペルギルスが存在し、重症喘息発作とステロイド投与を契機に血管内に侵入して、血行性に脳に散布された可能性が高いと推察している。

脳アスペルギルス症の診断は、臨床像が多彩で特異的な所見が少ないため困難なことが多い。髄液検査では、一般に蛋白および細胞数の増加をみるのが非特異的であり、血液、喀痰、髄液培養が陰性で血清中のアスペルギルス抗原、抗体も陰性だったとの報告もみられる<sup>7)</sup>。本症の画像の特徴として、CT検査では、感染初期は造影剤にて増強効果のない低吸収域として出現し、肉芽腫を形成するようになると周辺部が造影剤によって環状に増強されることが多いとされている<sup>8)</sup>。MRI検査では、T<sub>1</sub>強調画像では等信号ないし低信号域として描出され、T<sub>2</sub>強調画像で高信号域として描出され、さらにガドリニウムにて環状に増強される<sup>9)</sup>と報告されており、本症例の所見と一致するが、本症のみに特異的な所見とはいえない。

薬物治療では、amphotericin-Bが最も有効とされているが、髄液移行は不良 (血中濃度の2~4%)<sup>10)</sup>で、強

い副作用も存在する。5-FC や fluconazole は髄液移行は良好だが、抗菌力は amphotericin-B よりも劣る。生存例のほとんどは外科的治療が行なわれており、診断のためにも早期から穿刺吸引もしくは摘出術を考慮する必要があるが、手術不能例も多い。

気管支喘息と脳アスペルギルス症との合併は極めて稀であるが、ABPA をはじめ気管支喘息とアスペルギルスとの関連はしばしば問題となる。ABPA の治療<sup>11)</sup>や、喘息発作の治療<sup>12)</sup>のためステロイド投与を行い、2週間から1カ月後に侵襲性肺アスペルギルス症を発症し、中枢神経系に播種したとの報告もあり、自験例のように、肺アスペルギルス病変が明らかでない場合でも、ステロイド治療中に脳アスペルギルス症が出現する可能性は、否定できない。アスペルギルス脳膿瘍は早期診断と早期治療が極めて重要であるため、大量のステロイド投与を必要とする喘息重積発作を治療する場合、本症の併発について注意を払う必要があると考え報告した。

## 文 献

- 1) Kawakami N, Nishizaki T, Sugiyama S, et al: Aspergillus Brain Abscess in a Patient with Normal Immunity: Case report. *Neurol Med Chir* 1994; 34: 237-240.
- 2) 深谷 親, 前田 剛, 山本隆充, 他: 短期間に著明な石灰化を示したアスペルギルス性脳膿瘍の1治験例. *脳神経外科ジャーナル* 1993; 2: 39-45.
- 3) 青山 弘, 森 亘: 中枢神経真菌症の病理. *中枢神経の真菌*. *神経内科* 1986; 25: 211-229.
- 4) Chang S, Heieh B, Luh K, et al: Aspergillosis of the brain: Report of an autopsy proven case. *J Formosan Med Assoc* 1987; 86: 1287-1291.
- 5) Hedges TR, Leung LE: Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. *Neurology (Minneapolis)* 1976; 26: 117-120.
- 6) 松村茂樹, 佐藤純人, 藤原秀俊, 他: 脳血管障害としての脳アスペルギルス症. *脳神経* 1988; 40: 225-232.
- 7) 岡本幸一郎, 黒岩明彦, 横山美貴, 他: 急性リンパ性白血病の寛解導入療法中アスペルギルス性脳膿瘍を合併した1治験例. *脳神経* 1996; 48: 1047-1051.
- 8) Danziger A, Price H: Computed axial tomography in intracranial aspergillosis: A case report of 2 cases. *S Afr Med J* 1978; 54: 706-708.
- 9) Mikhal MA, Rushovich AM: Magnetic Resonance imaging of cerebral aspergillosis. *Comput Radiology* 1985; 9: 85.
- 10) Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 308-329.
- 11) Bodey GP, Glann AS: Central nervous system aspergillosis following steroidal therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993; 103: 199-301.
- 12) Monlun E, de Blany F, et al: Invasive pulmonary aspergillosis with cerebromeningial involvement after short-term intravenous corticosteroid therapy in a patient with asthma. *Respir Med* 1997; 91: 435-7.

## Abstract

### Multiple Aspergillus Brain Abscesses Complicated by Bronchial Asthma

Nobuyuki Katayama\*, Hideaki Miyazaki\*, Masaki Fujimura\*\* and Shinobu Nakamura\*\*

\*Department of Internal Medicine, Takaoka Municipal Hospital, 4-1 Takaramachi Takaoka Toyama, Japan

\*\*Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan

A 35-year-old man was hospitalized for the treatment of severe asthma attack. His condition improved with intensive steroid chemotherapy under artificial ventilation. On the 12th hospital day, he was taken off respirator support but lost consciousness afterward. Computed tomography of the brain disclosed multiple hypodense lesions with bleeding. T1-weighted magnetic resonance imaging disclosed low-intensity lesions containing high-intensity areas. T2-weighted images showed heterogeneous high-intensity lesions. The autopsy specimen demonstrated multiple brain abscesses. Histologic examination revealed branching fungal hyphae in abscess walls and also extending through arterial walls with emboli. These findings yielded a diagnosis of multiple Aspergillus infarct abscesses of the brain.