

## 症 例

## 喘息発作治療中に気管支肺アスペルギルス症を合併した 1 例

片山 伸幸 藤村 政樹 笠原 寿郎 安井 正英 北 俊之  
 阿保 未来 吉見 雄三 西辻 雅 野村 智 中尾 眞二

**要旨:** 55 歳の男性が、喘息重積発作にて入院した。人工呼吸管理下でステロイドなどによる治療を行い、喘息発作は軽快したが、抗生剤にて軽快しない発熱と、胸部 X 線写真にて多発性斑状影の出現がみられた。男性は 2 週間前に仕事で屋根裏に入り、大量に埃を吸入した可能性があり、入院時から喀痰中にアスペルギルスがみられた。気管支鏡所見、血液検査所見などより、患者が侵襲性気管支肺アスペルギルス症とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症を合併したと診断した。抗真菌薬にて、画像所見、臨床症状、血液検査所見の軽快傾向が見られた。本例においては、真菌の大量吸入、人工呼吸、ステロイド投与が侵襲性気管支肺アスペルギルス症を発症させた原因として考えられた。

**キーワード:** 気管支喘息、侵襲性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、ステロイド、人工呼吸

Bronchial asthma, Invasive broncho-pulmonary aspergillosis, Allergic broncho-pulmonary aspergillosis, Steroid, Artificial ventilation

## 緒 言

気管支喘息と真菌、特にアスペルギルスとの関係は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) が非常に有名であり、抗原として重要視されてきた。感染症としてのアスペルギルス症は、ほとんどが免疫系に関わる基礎疾患を合併して患者において発症しており、気管支喘息との合併の報告は稀である<sup>1)</sup>。しかし、膠原病や間質性肺炎等の治療にてステロイドを使用し、肺アスペルギルス症を発症したケース、まったく基礎疾患がないケースも散見される<sup>2)</sup>。今回、気管支喘息重積発作治療中に侵襲性気管支肺アスペルギルス症と ABPA を合併したと考えられる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者: 55 歳, 男性。

主訴: 呼吸困難。

既往歴: 54 歳 肝機能障害。

家族歴: 特記事項なし (アレルギー歴なし)。

嗜好歴: 煙草 30~40 本×35 年。

職歴: 自営業 (電気工事, 販売)。

現病歴: 3 年程前にウサギを飼い始めてから、時々胸

詰まり感、湿性咳嗽を感じるようになり、近医を受診した。気管支喘息と診断され、ウサギへのアレルギーも指摘されている。症状は通年性で、喘鳴を伴うような明らかな発作はなく、症状のあるときのみ内服や気管支拡張剤の吸入を行っていた。喀痰は、時々褐色調のものも見られていたとのことである。平成 13 年 4 月初旬に仕事で売家の天井裏に入ったところ、埃が 3~4 cm 積もっていて、一部径 30 cm 程の固まりのようなものがあり、作業中咳き込みがみられ、舞い上がった埃を吸入した可能性がある。その後から胸詰まり感、咳嗽の増悪が見られたが、放置していた。平成 13 年 4 月 14 日、突然右側胸部痛が出現した。近医受診し、胸部 X 線写真 (Fig. 1)、CT (Fig. 2)、血液検査施行されたが特に異常は指摘されず、内服の鎮痛剤が処方された。胸痛は数時間で軽快したが、4 月 16 日には腰痛が出現。坐剤処方され、1 晩に 3 回使用したところ 17 日早朝から喘鳴、呼吸困難感が出現した。夕食後より、さらに症状が増悪し、夜間に気管支拡張剤を 20 回以上吸入したとのことである。18 日近医受診し、アミノフィリン、メチルプレドニゾロンを点滴投与されたが軽快しないとのことで当科紹介となり、救急車にて受診、ICU 入院となった。

入院時現症: 身長 159 cm, 体重 49 kg, 呼吸回数 36/分, 血圧 160/90 mmHg, 脈拍 130/分, 整, 体温 37.2, 全肺野において、全吸気・呼気時に喘鳴を聴取した。ばち指は認めなかった。

入院時検査所見 (Table): 白血球数の増加, 好中球

分画の上昇, リンパ球分画の低下が見られた。フィブリノーゲンの上昇, 血沈の亢進, CRPの上昇等の炎症所見を認め, AST, ALP, LDHの上昇がみられた。IgEは高値であり, 特異的IgEでは, カンジダ, 家兎上皮などで陽性を示したが, アスペルギルスは陰性だった。アスペルギルス抗原も陰性だったが,  $\beta$ -D-グルカンは47.4 pg/dlと高値であった。喀痰培養ではMSSAとアスペルギルスがみられた。

入院後経過: 呼吸困難感が強く, 意識障害も出現したため挿管, 吸入麻酔を使用し人工呼吸管理となった。デキサメサゾンの点滴治療等にて, 喘息発作は軽快したた

め, 4月27日抜管した。特に喘息発作の増悪なく, 5月1日一般病棟へ転棟となった。入院時の胸部X線写真は, 前医で撮影された写真と著変なかったが, 4月20日より38度台の発熱がみられ両側下肺野を中心に肺炎と思われる陰影が出現した。血液培養にて黄色ブドウ球菌が認められたため, 抗生剤を投与したが改善はなかった。入院時の喀痰にてアスペルギルスの存在が確認され (Fig. 3),  $\beta$ -D-グルカンは高値であったため, 侵襲性肺アスペルギルス症, ABPAなどを疑いイトラコナゾール (ITCZ) を併用したが明らかな改善は認めなかった。入院時はアスペルギルス抗原陰性, 特異的IgE陰性, 沈降抗体陰性であったが, 4月27日には, 血清アスペルギルス抗原が陽性となった。5月5日血痰を認め, 同

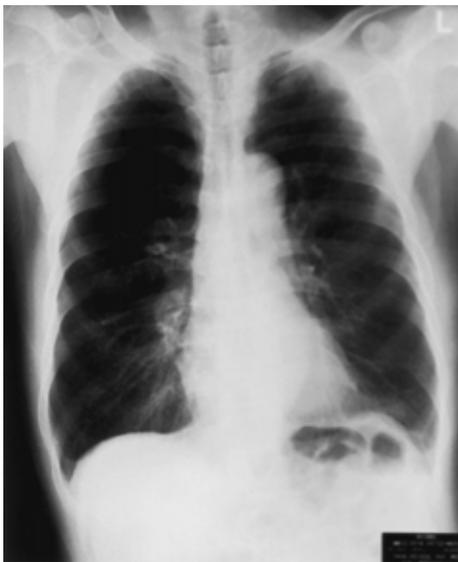


Fig. 1 Chest radiograph taken on April 14, 2001.



Fig. 2 Chest CT on April 14, 2001, demonstrating diffuse low attenuation areas predominantly in the right lung.

Table Laboratory data

WBC	11,700/ $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	45 IU/l	IgA	192 mg/dl
Neu.	90%	LDH	284 IU/l	IgM	68 mg/dl
Eo.	0%	CPK	244 IU/l	IgG	1,050 mg/dl
Lym.	4%	TP	7.3 g/dl	IgE	3,058 IU/l
Mo.	6%	Alb	4.7 g/dl	PR3-ANCA	< 10 EU
Ba.	0%	$\alpha$ 1	3.9%	MPO-ANCA	< 10 EU
RBC	$487 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\alpha$ 2	10.8%	C3c	109 mg/dl
Hb	16.5 g/dl	$\beta$	10.2%	C4	17 mg/dl
Ht	47.0%	$\gamma$	10.9%	CH50	48 U/ml
Plt	$22.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	T. cho.	200 mg/dl	HTLV-1 Ab	< 8 x
PT	10.7 s	TG	40 mg/dl	CD4/CD8	1.57
APTT	34.0 s	BUN	19 mg/dl	$\beta$ -D Glu.	47.4 pg/dl
Fbg.	545 mg/dl	Cr	0.51 mg/dl	Asp. Ag	( - )
ESR	18 mm/h	Na	139 mEq/l	Specific IgE	
CRP	6.1 mg/dl	K	4.4 mEq/l	Asp.	0.12 U/ml
AST	54 IU/l	Cl	98 mEq/l	Can.	3.48 U/ml
ALT	25 IU/l	ANA	< 4 x	Rabbit	16.5 U/ml
ALP	278 IU/l	RF	( - )		

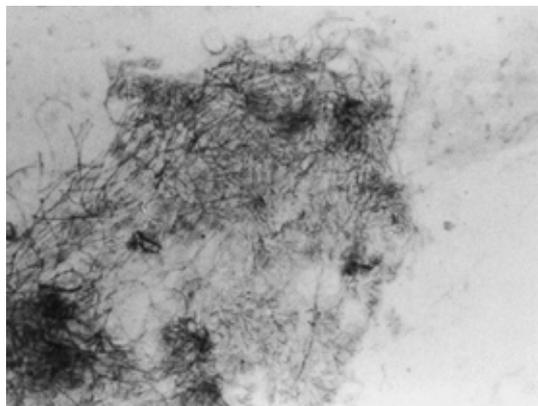


Fig. 3 Photomicrograph of sputum with May-Giemsa staining shows massive amounts of fungal hyphae in the mucus.

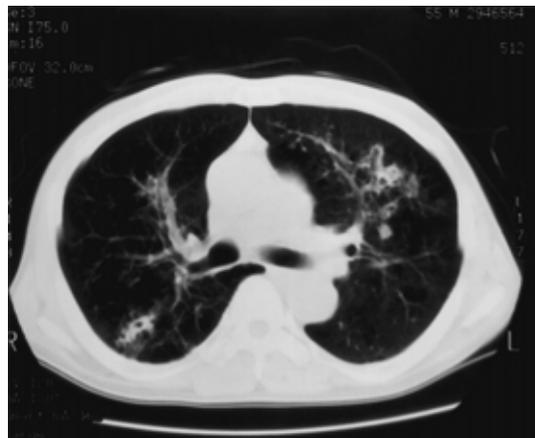


Fig. 5 Chest CT showing bronchial wall thickening, bronchiectasis and multiple peribronchial granular and nodular shadows.

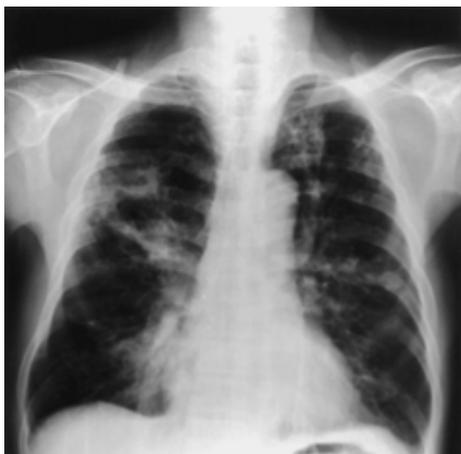


Fig. 4 Chest radiography shows multiple nodular and reticular shadows, some with cavitation.



Fig. 6 Chest CT showing a cavitated shadow in the right middle lobe, and air space consolidation in the right lower lung field.

日の胸部 X 線写真 (Fig. 4) では、右上肺野を除く全肺野に多発性の斑状影が見られた。5月7日の胸部 CT (Fig. 5, 6) では、ほぼ全肺野に気管支に沿って小粒状影と一部空洞を伴う斑状影が出現し、中枢性気管支拡張、気管支壁肥厚が見られ、右下葉には胸膜に沿った肺野濃度上昇を認めた。5月9日気管支鏡施行したところ、凝血塊の付着した粘液栓にて右気管支下幹が閉塞していた。気管支粘膜は全体に発赤、腫脹し、びらんが認められた。組織学的な確定診断はできなかったが、気管支肺胞洗浄液の培養および抗原検査にてアスペルギルスが陽性であり、明らかな気管支炎、肺炎像を示していることより、急性アスペルギルス気管支肺炎タイプの侵襲性気管支肺アスペルギルス症と診断した。同日よりアンフォテリシン B (AMPH-B) 点滴開始した。30 mg/日の投与にて解熱傾向は見られたが胸部陰影は増悪し、炎症反応の改善もないため5月15日より AMPH-B を 50 mg/

日に増量した。5月21日には血清アスペルギルス抗原が陰性化し、炎症反応も改善傾向がみられた。5月25日の検査では、アスペルギルス沈降抗体が陽性であった。6月4日、 $\beta$ -D-グルカンが 205 pg/dl と上昇し、胸部陰影の改善も見られなかったため、AMPH-B 開始時より中止していた ITCZ の併用を開始した。 $\beta$ -D-グルカンは 44.8 pg/dl まで回復し、炎症反応の陰性化、胸部陰影の軽快傾向が認められたが、腎機能が悪化したため7月26日 AMPH-B を中止した。ITCZ 単独にて炎症反応、熱型に増悪なく、徐々に胸部陰影の改善も見られたため、平成13年9月1日退院、外来治療とした (Fig. 7)。外来にて  $\beta$ -D-グルカンは正常化し、胸部陰影も縮小傾向がみられている。尚、喘息に関しては、ICU 退出後発作なく、ステロイドはプレドニゾン 50 mg から漸減・

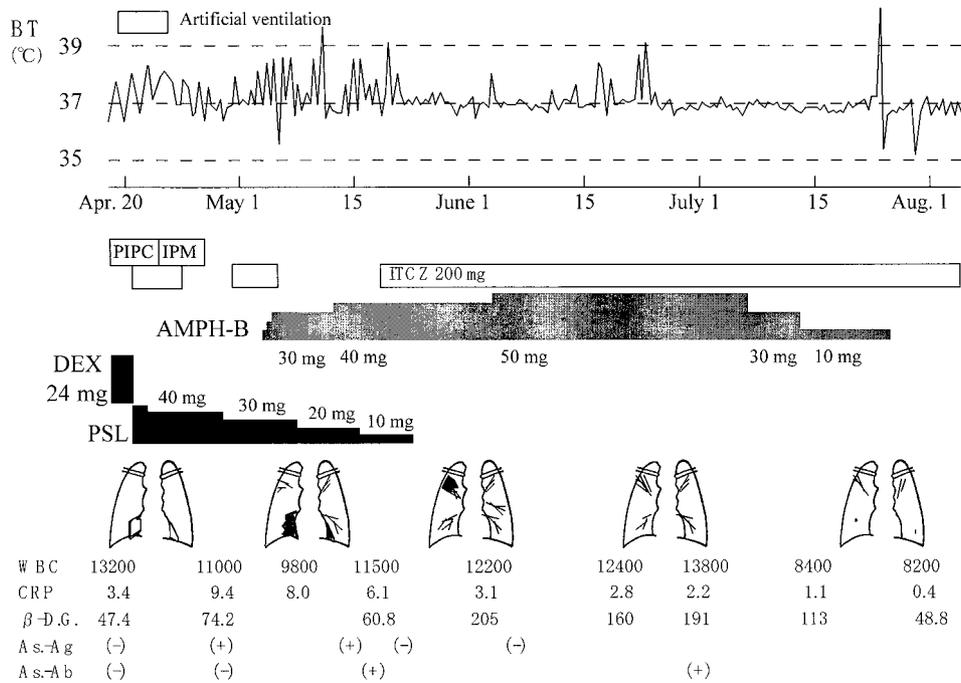


Fig. 7 Clinical course. PIPAC, piperacillin ; IPM, imipenem/cilastatin ; ITCZ, itraconazole ; AMPH-B, amphotericin B ; DEX, dexamethasone ; PSL, prednisolone.

中止，吸入ステロイドによる管理を行ったが，増悪傾向は認めなかった．喀痰中の好酸球は，入院時には80%であったが，1週間後には1%まで減少し，その後増加は認めていない．末梢血中の好酸球も全経過を通して5%を超えることはなかった．アスピリン喘息については，スルピリン吸入負荷試験を施行したが呼吸機能に変化なく否定的であった．なお，入院時は，アスペルギルス抗原に対する即時型皮内反応は陰性であったが，平成14年3月には陽性となっていた．経過を通して考えると中枢性気管支拡張像，粘液栓が確認されたことと，血清IgE高値，沈降抗体陽性，喀痰からのアスペルギルスの検出等の所見よりRosenbergらの診断基準をほぼ満たすため，ABPAも合併したと考えた．

### 考 察

アスペルギルス属は，土壌をはじめとし，広く生活環境に存在し，空中に浮遊する分生子を吸入することにより，呼吸器を侵入門戸としてヒトに感染する．通常空気中には1m<sup>3</sup>あたり数個の分生子が浮遊するとされているが，条件によっては数十～数百におよぶ場合もあるとされている．分生子の直径は2.5～3μmで，終末気管支から肺胞に到達しうる．アスペルギルスに対する感染防御機構は，肺胞マクロファージと好中球の貪食が中心であり細胞性免疫や液性免疫の関与はほとんどない．また，気道粘液線毛クリアランスも感染防御に大きな役割

をもっている．一方，アスペルギルスは種々のマイコトキシンやプロテアーゼを産生して生体の防御機能を障害し，産生されるプロテアーゼ等が強いものほど感染やcolonizationを起しやすと考えられている<sup>3)</sup>．アスペルギルス感染のリスクファクターとしては，悪性疾患およびその治療による好中球およびマクロファージの質的・量的障害，全身状態の低下やステロイド治療，広域抗生剤の長期使用などによるアスペルギルス定着・増殖の助長，病院増改築工事や空調設備汚染などによる大量の分生子吸入などがあげられる<sup>4)</sup>．本例において肺アスペルギルス症を発症した原因としては，既に現場が改修されているため証明はできないが，仕事に屋根裏で大量のアスペルギルスを吸入した可能性が考えられる．以前より褐色調の喀痰が見られたことより，アスペルギルスが最初から気管に定着していた可能性も否定できないが，少なくとも当科入院前および入院時にABPA等を積極的に示唆する所見はなかった．また近年，アスペルギルスが定着する部位として，肺以外に副鼻腔が注目されているため<sup>5)</sup>，本例でも鼻汁培養，副鼻腔CT等の検査を施行したが，異常は認めず，当初よりアスペルギルスが気道系に存在したとは考えにくい．一方，侵襲性気管支肺アスペルギルス症を発症した原因としては，他に挿管・人工呼吸器管理による気道粘液線毛クリアランスの障害，ステロイド投与による免疫抑制も一因を担ったと考えられる．

アスペルギルスに対するステロイドの影響としては、直接的な関与を含め、様々な報告がみられる。ハイドロコルチゾンについては、アスペルギルスの増殖自体を30~40%促進させるという報告<sup>6)</sup>や、in vitroでの抗真菌剤による増殖抑制実験においてITCZに対する感受性を亢進させたという報告がある<sup>7)</sup>。プレドニゾロンにおいては、同じくin vitroでの抗真菌剤による増殖抑制実験でITCZに対する感受性を亢進させたとの報告がある<sup>8)</sup>。メチルプレドニゾロンについては、アスペルギルスのin vitroでの増殖に影響を与えなかったと報告されている<sup>9)</sup>。デキサメサゾンには、肺胞マクロファージのアスペルギルス分生子貪食能を失わせることが確認されており、in vivoの観察では、24~36時間アスペルギルスへの免疫能を失うことが証明されている<sup>10)</sup>。また、in vitroでの抗真菌剤による増殖抑制実験において、ITCZと併用するとかえって増殖が促進されたとの報告もある<sup>8)</sup>。ステロイドの種類による臨床的リスクの評価は困難であるが、以上の報告の結果を考慮すると、アスペルギルスの存在が示唆される症例においては、デキサメサゾンによる治療、特にITCZとの併用は避けるべきかもしれない。

アスペルギルスの肺病変は、一般にABPA、アスペルギローマ、侵襲性気管支肺アスペルギルス症に分類されるが、近年境界があいまいになってきている。本例では、入院時にはABPAの診断基準<sup>11)</sup>は満たさなかったが、経過中に血清アスペルギルス抗原陽性、沈降抗体陽性、中枢性気管支拡張、即時型皮内反応陽性、粘液塞栓の所見が出現したため、アスペルギルス感染症においてはRosenbergの診断基準適応は慎重にすべきとは思われるものの、臨床的にはABPAを発症したと考えた。侵襲性気管支肺アスペルギルス症とABPA、つまり、感染とアレルギーの両面が同時に発症した点も、非常に興味深いと思われた<sup>12)</sup>。

以上、自験例のように当初より喀痰中にアスペルギルスを認める症例では、気管支喘息治療により、侵襲性気管支肺アスペルギルス症を合併する可能性があり、注意を払う必要があると考え報告した。

## 文 献

1) 片山伸幸, 宮崎英明, 藤村政樹, 他: 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. 日本呼吸器学会雑誌 2000; 38: 50-53.

- 2) 杉村 悟, 吉田 耕一郎, 大場 秀夫, 他: Non-immunocompromised hostsに発症したアスペルギルス肺炎の2例. 日本胸部疾患学会雑誌 1994; 32: 1032-1037.
- 3) 網谷良一, 田中栄作, 村山尚子, 他: アスペルギルスから産生されるマイコトキシン, プロテアーゼ. 呼吸 1995; 14: 923-931.
- 4) 二木芳人, 吉田耕一郎: 侵襲性アスペルギルス症. 化学療法の領域 1997; 13: 70-76.
- 5) Shah A, Panchal N, Agarwal AK: Concomitant allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic Aspergillus sinusitis: a review of an uncommon association. Clin Exp Allergy 2001; 31: 1896-1905.
- 6) Ng TT, Robson GD, Denning DW: Hydrocortisone-enhanced growth of Aspergillus spp.: implications for pathogenesis. Microbiology 1994; 140: 2475-2479.
- 7) Ramondenc I, Pinel C, Ambroise-Thomas P, et al: Does hydrocortisone modify the in vitro susceptibility of Aspergillus fumigatus to itraconazole and amphotericin B? Med Mycol 1998; 36: 69-73.
- 8) Ramondenc I, Pinel C, Parat S, et al: Hydrocortisone, prednisolone and dexamethasone act on aspergillus fumigatus in vitro susceptibility to itraconazole. Microbios 2001; 104: 17-26.
- 9) Bell NP, Karp CL, Alfonso EC, et al: Effects of methylprednisolone and cyclosporine A on fungal growth in vitro. Cornea 1999; 18: 306-313.
- 10) Schaffner A: Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. J Clin Invest 1985; 76: 1755-1764.
- 11) Rosenberg M, Patterson R: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1977; 86: 405-414.
- 12) Ganassini A, Cazzadori A: Invasive pulmonary aspergillosis complicating allergic bronchopulmonary aspergillosis. Respir Med 1995; 89: 143-145.

Abstract

A Case of Broncho-Pulmonary Aspergillosis Complicated by Bronchial Asthma Attack

Nobuyuki Katayama, Masaki Fujimura, Kazuo Kasahara, Masahide Yasui, Toshiyuki Kita,  
Miki Abo, Yuzou Yoshimi, Masaru Nishitsuji, Satoshi Nomura and Shinji Nakao

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

A 55-year-old man was hospitalized for the treatment of severe asthma. However, his condition improved with steroid chemotherapy under artificial ventilation, but high fever and multiple patchy shadows of the lung that were not responsive to antibiotics appeared. We detected aspergillus hyphae, probably inhaled with a quantity of dust in the attic of his workplace, in the sputum. We diagnosed invasive broncho-pulmonary aspergillosis complicated with allergic broncho-pulmonary aspergillosis. His condition improved with anti-fungal drug treatment. We consider that the causes of invasive broncho-pulmonary aspergillosis in this case were massive inhalation of aspergillus conidia, artificial ventilation and steroid chemotherapy.