

●症 例

きのこ工場にて多量の粉塵吸入後に発症した アスペルギルス肺炎の1剖検例

島岡 雄一 石田 卓士 川崎 聡 小林 理

要旨：アルコール性肝障害の既往を持つ40歳代の男性が、進行性の呼吸困難と両肺にびまん性に拡がる浸潤影のため、紹介され入院した。入院の2週間前、エノキダケ栽培工場で腐敗した大量のエノキダケを撤去する作業をおこない、その際に多量の浮遊する粉塵を吸入していた。血中 β -D グルカンは著明に高値であり、血中アスペルギルス抗原が陽性であった。エノキダケ栽培工場の空中落下菌より *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) が培養され、同菌を多量に吸入したために発症したアスペルギルス肺炎と診断された。抗真菌薬の併用治療がおこなわれたが、奏効せず呼吸不全で死亡した。剖検では *A. fumigatus* の菌糸を含む多発膿瘍を全肺に認め、組織学的には多核巨細胞を伴う肉芽腫性反応を特徴としたが、肺以外にはアスペルギルスの浸潤は認めなかった。

キーワード：アスペルギルス肺炎, *Aspergillus fumigatus*, アルコール性肝障害, 有機粉塵吸入
Aspergillus pneumonia, *Aspergillus fumigatus*, Alcoholic liver injury,
Organic dust inhalation

緒 言

今回我々は、アルコール性肝障害の既往をもつ男性が多量の有機粉塵を吸入したために発症したと考えられるアスペルギルス肺炎の1例を経験した。肺アスペルギルス症の中で Primary invasive type に相当すると考えられたが、剖検で特異的な所見を認めた。

症 例

症例は40歳代の男性。既往歴としてアルコール性肝障害で入院した経歴があるが、特に易感染性を疑わせる既往はない。家族歴に特記すべきことはない。喫煙10本/日を20年間、飲酒3~4合/日の生活歴がある。

現病歴であるが、平成X年11月9日、エノキダケ栽培工場で腐敗したエノキダケを撤去する作業を約6時間おこなった。作業場は粉塵が多量に飛散しており、紙マスクをつけていたものの多量の粉塵を吸入した。11日より倦怠感が、14日より発熱が出現した。17日、某病院を受診し、胸部X線で両肺に淡い陰影を認められ、急性気管支肺炎の診断で入院した。Cefotiam, Minocyclinなどの点滴による治療を開始されたが改善せず、真

菌性肺炎も考えられ20日より Micafungin 150mgの点滴を開始された。しかし肺野陰影の増強と呼吸不全の進行をきたし、22日に当院へ紹介され入院した。なお前医での血中 β -D グルカンは9,410pg/mlと高値であった。

入院時身体所見は、体温38.7℃と上昇しており、血圧141/94mmHg、脈拍120/分・整、結膜に貧血と黄疸なく、表在リンパ節を触知せず、心音は異常ないが、両肺に coarse crackles を聴取した。バチ状指を認めず、腹部、神経学的所見に異常はなかった。

入院時の検査所見 (Table 1) では好中球優位の白血球の増多があり、大球性の貧血を認めた。GOT 102IU/l, GPT 70IU/l, LDH 608IU/l, ALP 436IU/l, γ -GTP 239IU/l と肝機能障害を認めた。血清総蛋白の低下があり、 γ グロブリン製剤の投与後にもかかわらず血清IgGが602mg/dlと低下していた。CRP 50.5mg/dl, β -D グルカン 5,440pg/mlと著増していた。血清特異抗原抗体検査において、アスペルギルス抗原 (ELISA法) が2.0と陽性であったが、アスペルギルス抗体は陰性であった。動脈血ガスは、酸素を16L/分投与下で、PaO₂ 58.3Torrと低酸素血症を認めた。喀痰培養は、一般細菌、抗酸菌、真菌とも有意菌は検出されなかった。入院時の胸部X線 (Fig. 1) は、両肺にびまん性に拡がる気管支透亮像を伴う浸潤影を呈していた。胸部CT (Fig. 2) では、両肺に気管支透亮像を伴う浸潤影を認め、肋骨横隔膜部や胸膜直下において病変は軽い傾向にあった。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Blood gas analysis (O ₂ 16L/min)	
WBC	27,600/mm ³	TP	4.5 g/dl	pH	7.455
Stab	17.5%	Alb	35.0%	PaCO ₂	36.8 Torr
Seg	79.5%	α1	15.1%	PaO ₂	58.3 Torr
Lym	1.0%	α2	24.3%	HCO ₃ ⁻	24.9 mmol/l
Mo	2.0%	β	12.5%	BE	1.9 mmol/l
Eo	0.0%	γ	13.1%	Sputum culture	negative
RBC	255 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	102 IU/l	Blood culture	negative
Hb	8.9 g/dl	GPT	70 IU/l	Sputum cytology	class II
Hct	29.0%	LDH	608 IU/l	TPHA	(-)
Plt	29.0 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	436 IU/l	STS	(-)
Serology		γ-GTP	239 IU/l	HBV Ag	(-)
CRP	50.5 mg/dL	ChE	53 IU/l	HCV	(-)
IgG	602 mg/dl	T-bil	0.8 mg/dl	HIV	(-)
IgA	226 mg/dl	BUN	17.3 mg/dl	HTLV-I	(-)
IgM	39 mg/dl	Cr	0.7 mg/dl	BALF analysis	
β-D glucan	5,440 pg/ml	CK	50 IU/l	Lavage site: rt. B ⁵ a	
ANA	< 40 倍	Na	132 mEq/l	Recovery rate: 50%	
KL-6	145 U/ml	Cl	94 mEq/l	Culture: bacteria (-), fungus (-)	
SP-A	177 ng/ml	K	2.9 mEq/l	Cytology: class I	
SP-D	71.8 ng/ml	BS	216 mg/dl	Groccot stain: fungus (+)	
MPO-ANCA	< 10 EU	HbA1c	5.4%	Carinii PCR (-)	
PR3-ANCA	< 10 EU	Urinalysis		Macrophage	16%
Aspergillus Ag	2.0 (+) (ELISA)	sugar	(+)	Neutrophil	77%
Aspergillus Ab	(-)	protein	(2+)	Lymphocyte	7%
Candida Ag	(-)	blood	(+)		
Mycoplasma Ab	160 倍				
CHA	4 倍				
C. psittaci Ab	4 倍				



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows diffuse infiltrative shadows with air bronchograms in both lung fields.

臨床経過である。入院後、人工呼吸器管理とし、気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行した (Table 1)。好中球分画の増加と、Groccott 染色で糸状菌が少数認められた。また作業現場における空中落下菌の培養で *A. fumigatus* が同定された。β-D グルカンの高値、血清アスペルギルス

抗原陽性、アスペルギルスが確認された粉塵を多量に吸入した病歴などから、アスペルギルスを多量に吸入したために発症したアスペルギルス肺炎と診断した。治療は Micafungin を 300mg に増量 (途中、腎機能低下のため 200mg に減量) して継続し、また一般細菌による肺炎の合併や異型肺炎も考え Imipenem/Cilastatin, Erythromycin を併用し、免疫グロブリンの投与もおこなった。24 日、改善傾向がないため胃管より Itraconazole 200mg の内服、Amphotericin B の点滴静注 (5mg より開始し、徐々に増加して最高 50mg) を追加し抗真菌剤併用によりアスペルギルスに対する治療を強化した。25 日、乏尿となったため血液透析を開始した。26 日より Methylprednisolone 1g × 3 日間を、一週間おきに計 3 回施行した。X 線像は入院時の濃い浸潤影から、経過を追うに従い空洞病変が多発するような像に変化していった。しかしこれらの治療に対しても改善傾向がなく、両側の気胸も発症し、12 月 24 日、呼吸不全にて永眠された。

剖検所見

両肺は胸膜と全周性に癒着し、剝離面より膿汁の流出

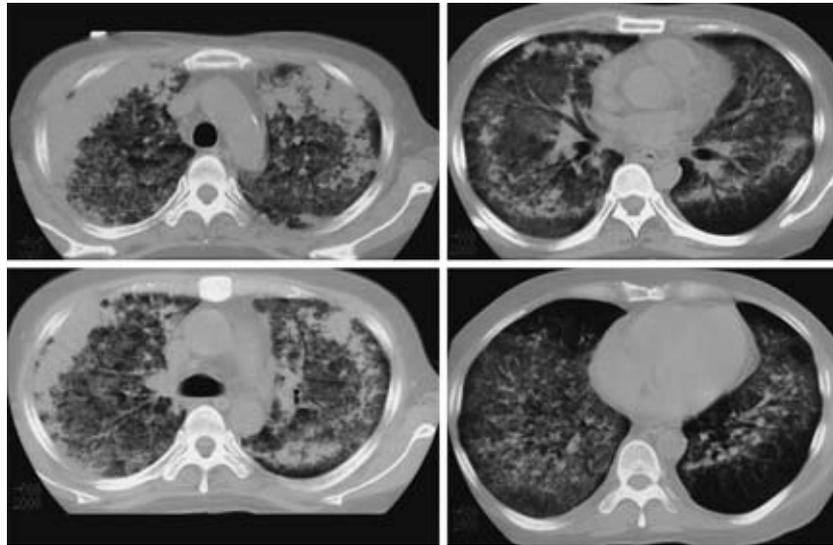


Fig. 2 Chest computed tomography shows infiltrative shadows dominant in the upper lobes.

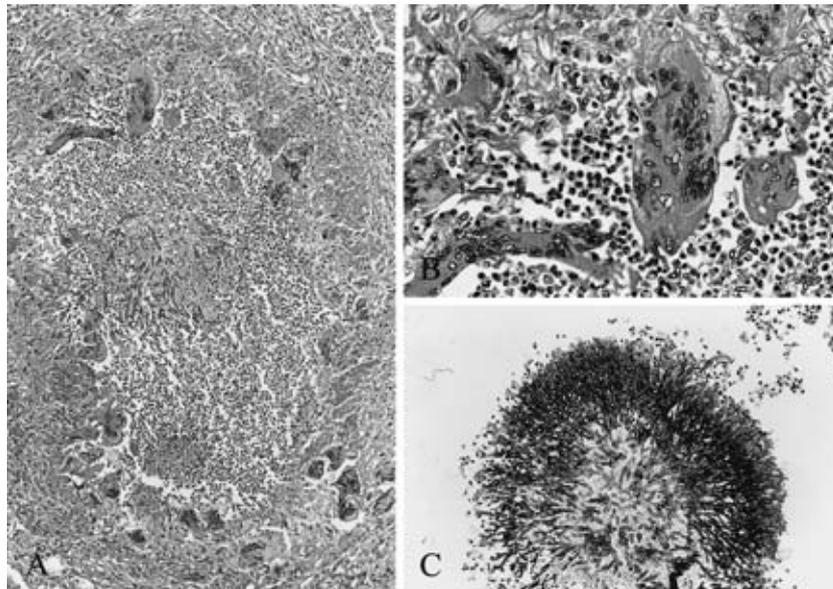


Fig. 3 Histological specimens obtained by autopsy showed granulomatous reactions (A) with giant cells (B) and hyphae of *Aspergillus fumigatus* (C).

を認めた。右肺 1,120g、左肺 1,060g と重量を増していた。断面では含気はほとんどなく、無数の膿瘍ないし小結節状壊死性病変、および大小の囊胞の形成があり、一部ではブラ様ないし蜂窩肺様の外観を呈していた。組織学的には肺全域に器質化が優位となった著明な肺炎を認め、多数の膿瘍、壊死性病変の形成が見られた。その周囲には多核巨細胞を含む肉芽腫性の反応 (Fig. 3A, B) が目立ち、一部の多核巨細胞は菌糸を貪食していた。膿瘍、壊死内には多くの箇所アスペルギルス菌糸の菌塊が見られた (Fig. 3C)。大小の囊胞も、膿瘍ないし壊死物質が流出ないし吸収された跡と考えられ、周囲には肉

Table 2 Classification of pulmonary aspergillosis by Gefter et al

1. Noninvasive
2a. Semi-invasive
2b. Locally invasive
3. Invasive
A. primary
B. secondary
4. Allergic

芽腫性反応が見られた。炎症は両肺の全域で著明ではあるが、膿瘍、壊死の形成およびそれに伴う組織の破壊は

Table 3 Invasive pulmonary aspergillosis that developed after inhalation of organic dust in non-immunocompromised hosts

Age/sex	Past history	Antigen	Time from inhalation to onset	Symptom	X-ray findings	Time from onset to death	Pathology	Culture
28 M ⁸⁾	n.p.	laurel leaves	12 hours	fever, dyspnea, cough, headache, myalgia	bilateral, diffuse	10 days	suppurative granulomatous reaction, giant cell, micro abscess, fungal hyphae	<i>A. fumigatus</i>
19 M ⁹⁾	n.p.	hay	2 weeks	fever, dry cough	bilateral, diffuse	12 days	suppurative granulomata, giant cell, fungal hyphae, eosinophilia	<i>A. fumigatus</i>
4 F ¹⁰⁾	n.p.	manure, grain, linseed oil cattle cake,	unwritten	fever, dyspnea, cough	bilateral, diffuse	14 days	microabscess, granulomatous lesion, giant cell, fragment of fungus	<i>A. fumigatus</i>
1 F ¹⁰⁾	n.p.	manure, grain, linseed oil cattle cake	unwritten	fever, dyspnea	bilateral, diffuse	14 days	granulomata, giant cell, fungi	<i>A. fumigatus</i>
40's M (our case)	alcoholic liver injury	mushroom	5 days	fever, dyspnea	bilateral, diffuse	40 days	granulomatous reaction, giant cell, fungal hyphae, abscess	<i>A. fumigatus</i>

上葉でより高度であった。

肝臓は門脈域，中心静脈および肝細胞周囲の線維化，星芒状線維化，bridging が認められ，アルコール性肝線維症の所見であった。腎臓は両側とも腫大しており，組織学的に急性尿細管壊死の所見であるが，糸球体には病変を認めなかった。

剖検において，肺以外の臓器に真菌は認めなかった。剖検で得られた肺膿瘍の培養より *A. fumigatus* が同定された。

考 察

肺アスペルギルス症は一般に肺アスペルギローマ，侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis: IPA)，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症などに分類されることが多いが，これらは病理学的，臨床的な要素が混在し，分類不可能な場合も多い。Geftter¹⁾は宿主の免疫状態や既存の肺構造によって Saprophytic aspergilloma から Acute necrotizing pneumonia まで幅広いスペクトラムの病態を形成すると述べた。また Geftter²⁾は Semi-invasive aspergillosis の概念を提唱し，肺アスペルギルス症を表のように分類した (Table 2)。我々の症例は組織侵襲を伴う急性気管支肺炎型の病態を呈しており，Geftter²⁾の Primary invasive に最も近いと考えられる。肺アスペルギルス症の分類は諸家により提唱されているが統一された見解が得られておらず，Geftter²⁾分類における Semi-invasive という言葉も用いられなくなっているが，他に適当な分類上の概念を

見出すことはできなかった。通常，肉芽腫性病変は慢性炎症性疾患に付随することが多いとされ，肺アスペルギルス症では Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis において肉芽腫性病変が報告されている²⁾。本症例は急性の増悪経過であったものの，死亡まで約 1 カ月半の経過があったことが肉芽腫性病変の形成に関与している可能性がある。しかし，特徴的な肉芽腫形成という点からも，本症例を Geftter²⁾分類の Primary invasive に単純に当てはめることは困難であると考えられた。また巨細胞をととも肉芽腫性反応という病理像からは過敏性肺炎などアレルギーの関与する病態も鑑別にあがるが，抗原暴露後 2 日以上経ってから症状が出現したこと，入院による抗原隔離により症状が改善しなかったこと，ステロイド治療に反応しなかったことなどから過敏性肺炎は否定的であると考えた。

本症例では基礎疾患としてアルコール性肝障害があり，アルコールに関連した何らかの免疫異常が疑われる。アルコールにより，肺胞マクロファージの粘着・貪食能低下^{3,4)}や好中球の遊走能低下⁵⁾がおこることが報告されており，本症例においてもこれらの機能障害があったことが推測される。更に，入院時の血糖 216mg/dl，HbA1c 5.4% と耐糖能異常も疑われる。本症例はこれらの病態から完全に正常な免疫状態とは言い難い。これまで IPA は血液疾患やステロイド長期内服，臓器移植後などの免疫不全状態の患者に日和見感染症として発症することが多いとされてきたが，こういった明らかな免疫不全を有さない患者における IPA の発症も近年報告されている。

非免疫不全者に発症した33例のIPAの報告によれば⁶⁾⁷⁾, 6例がアルコール多飲者, 3例が糖代謝異常者, 5例がinfluenza A感染症後の発症であり, これらの基礎疾患はIPA発症の危険因子となる可能性が考えられる. また非免疫不全者が植物由来の粉塵を吸入した後に発症したIPAは検索した限り4例報告されている^{8)~10)} (Table 3). 全例が胸部X線上, 両肺にびまん性に拡がる浸潤影を認め, 培養では*A. fumigatus*が検出され, 組織学的には巨細胞を含む肉芽腫性病変を認められた点が特徴的であると思われた.

血液疾患, 免疫抑制剤内服, 移植後などの明らかな免疫不全状態でなくとも, アルコール多飲, 糖尿病, ウイルス感染後などにIPAを発症する場合があります. また全く免疫正常者であっても多量にアスペルギルス菌糸を吸入することによりIPAになる場合もある. この患者と同じ工場内で作業をおこない, 発熱, 咳嗽などの症状で医療機関を受診した人が他にもいるが, いずれも発症数日で自然軽快を認めている. 本症例の場合, (i) アルコール多飲による易感染状態, (ii) 耐糖能異常, (iii) 一度に多量のアスペルギルス菌糸を吸入したことがIPAを発症した原因と推測される.

文 献

- 1) Geffer WB, Weingrad TR, Epstein DM, et al. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis. *Radiology* 1981; 140: 313—321.
- 2) Samuel A, Yousem MD. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. *Hum Pathol* 1997; 28: 650—656.

- 3) Rimland D, Hand WL. The effect of ethanol on adherence and phagocytosis by rabbit alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 918—926.
- 4) Rimland D. Mechanisms of ethanol-induced defects of alveolar macrophage function. *Alcoholism Clin Exp Res* 1983; 8: 73—76.
- 5) Astry CL, Warr GA, Jakab GJ. Impairment of polymorphonuclear leukocyte immigration as a mechanism of alcohol-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 113—117.
- 6) Karam GH, Griffin FM Jr. Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised, nonneutropenic hosts. *Reviews of infectious diseases* 1986; 8: 357—363.
- 7) Clancy CJ, Nguyen MH. Acute community-acquired pneumonia due to aspergillus in presumably immunocompetent hosts. *Chest* 1998; 114: 629—634.
- 8) Batard E, Renaudin K, Morin O, et al. Fatal acute granulomatous pulmonary aspergillosis in a healthy subject after inhalation of vegetal dust. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 357—359.
- 9) Meeker DP, Gephardt GN, Cordasco EM Jr, et al. Hypersensitivity pneumonitis versus invasive pulmonary aspergillosis: Two cases with unusual pathologic findings and review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 431—436.
- 10) Strelling MK, Rhaney K, Simmons DAR, et al. Fatal acute pulmonary aspergillosis in two children of one family. *Arch Dis Childh* 1966; 41: 34—43.

Abstract**An autopsy case of aspergillus pneumonia after inhalation of a great deal of dust in a mushroom factory**

Yuichi Shimaoka, Takashi Ishida, Satoshi Kawasaki and Osamu Kobayashi
Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Central Hospital

A man in his forties with alcoholic liver injury was referred to our hospital because of progressive dyspnea and diffuse infiltrative shadows in both lung fields. Two weeks before admission he had carried a lot of rotten Enoki mushrooms in his factory, and then inhaled a great deal of airborne dust. Serological examination showed extremely elevated β -D-glucan and positive Aspergillus antigen. Culture of dust collected from the floor of the factory proved to be positive for *Aspergillus fumigatus*. Aspergillus pneumonia was diagnosed and treatment with anti-fungal drugs was started. In spite of intensive treatment he died of respiratory failure. The autopsy disclosed multiple abscess formation containing hyphae of *Aspergillus fumigatus* and granulomatous reaction with multinuclear giant cells. However, there was no Aspergillus invasion in other organs. This was a rare case of invasive pulmonary aspergillosis that developed after inhalation of organic dust in a non-immunocompromised host.