

●症 例

顕微鏡的多発血管炎の治療中に亜急性に空洞を形成した 肺アスペルギルス症の1例

数寄 泰介¹⁾ 前島 新史²⁾ 酒井 雅子¹⁾ 清水 久実¹⁾
 倉田季代子¹⁾ 関 裕美¹⁾ 若木 美佐¹⁾ 後藤太一郎¹⁾
 斉藤 康洋¹⁾ 尾仲 章男¹⁾ 加藤 良一¹⁾ 小山田吉孝¹⁾

要旨：症例は77歳，女性。咯血にて当科入院。右全肺野の浸潤影，貧血，蛋白尿・腎機能障害，血清MPO-ANCA陽性から顕微鏡的多発血管炎と肺胞出血と診断した。ステロイドパルス療法およびprednisolone (PSL)による後療法で病状が改善したため退院。PSLを漸減していたところ，2週間の経過で右上肺野に結節影が出現した。抗菌剤を投与したが，陰影が空洞をともなって増大したため再入院。気管支洗浄液とTBLB検体から*Aspergillus fumigatus*が検出されたため，肺アスペルギルス症と診断した。Micafunginの投与により陰影は縮小し血清β-D-glucanも低下したが，ヘルペスウィルス属による全身性感染症で死亡した。顕微鏡的多発血管炎の治療中に合併した肺アスペルギルス症で亜急性に空洞を形成する興味深い発症形式を呈していたため報告する。

キーワード：肺アスペルギルス症，空洞，顕微鏡的多発血管炎，MPO-ANCA，ステロイド

Pulmonary aspergillosis, Cavity, Microscopic polyangiitis, MPO-ANCA, Corticosteroid

緒 言

呼吸器内科領域における深在性真菌症としてはアスペルギルス症が最も多い。成書によれば，肺アスペルギルス症は1) invasive, 2) colonization (アスペルギルス腫), 3) allergic (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症)に分類される¹⁾。1)には，血管侵襲性アスペルギルス症 (angioinvasive aspergillosis), 慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: CNPA)などが含まれる¹⁾。これらの病型では空洞を形成することが知られている。血管侵襲性アスペルギルス症は，おもに好中球減少症を背景に感染兆候をともなって急性の経過で発症する。一方，CNPAでは慢性の経過で空洞が形成される。今回，われわれは，顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: 以下MPA)のステロイド治療中に潜在性かつ亜急性の経過で空洞を形成した肺アスペルギルス症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳，女性。

主訴：咳嗽，膿性喀痰。

現病歴：2006年8月22日，咯血のため当科に入院した。右全肺野の浸潤影，貧血，蛋白尿・腎機能障害，血清MPO-ANCA陽性(65 EU)，PR3-ANCA陰性，抗基底膜抗体陰性からMPAとそれによる肺胞出血と診断した。ステロイドパルス療法(methylprednisolone1g/日，3日間)と，prednisolone (PSL:1mg/kg/日)による後療法を行ったところ陰影が消失しMPO-ANCAが低下したためsulfamethoxazole-trimethoprim (ST)合剤によるニューモシステイス肺炎の予防とisoniazid (INH)による肺結核の再発予防を開始されたうえで9月16日に退院した。外来にてPSLを漸減されていたところ，10月24日の胸部X線写真で2週間前には指摘されなかった右上肺野の結節影を指摘された。Levofloxacin 400mg/日を10日間服用したが，陰影が空洞をともなって増大したため11月7日に再入院となった。経過中，膿性喀痰をともなう咳嗽を自覚したが，発熱は認めなかった。

既往歴：26歳 肺結核。37歳 子宮筋腫手術。65歳 副鼻腔炎。76歳から糖尿病 (insulin療法中)。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

¹⁾国立病院機構東京医療センター呼吸器科

²⁾同 研究検査科

(受付日平成20年9月3日)

Table 1 Laboratory data on admission

| Hematology | | Biochemistry | | Serology | |
|--|------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-----------|
| WBC | 8,500/ μ l | AST | 19 U/l | MPO-ANCA | 15 EU |
| Seg. | 95.5% | ALT | 6 U/l | β -D-glucan | 300 pg/ml |
| band | 0.5% | LDH | 228 U/l | Cryptococcus Ag | (-) |
| Lympho. | 2.5% | T-Bil | 0.63 mg/dl | Aspergillus Ag | (-) |
| Mono. | 1.5% | Glucose | 118 mg/dl | | |
| Eosino. | 0.0% | TP | 5.0 g/dl | | |
| RBC | 346×10^4 / μ l | <u>BUN</u> | <u>49.2 mg/dl</u> | C-ANCA | < 10 EU |
| HGB | 10.3 g/dl | <u>Cre</u> | <u>2.29 mg/dl</u> | Anti-GBM antibody | < 10 EU |
| HCT | 30.4% | Na | 133 mEq/l | | |
| PLT | 16.6×10^4 / μ l | K | 4.3 mEq/l | | |
| | | Cl | 97 mEq/l | | |
| | | CRP | 0.6 mg/dl | | |
| Sputum | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+ + +) | | | | | |
| Mycobacteria culture: negative | | | | | |
| PCR: <i>M. tuberculosis</i> (-), <i>M. avium</i> (-), <i>M. intracellulare</i> (-) | | | | | |

内服 (1日量): PSL 30mg, ST 合剤 4錠 (週2回), INH 300mg, rabeprazole 10mg, furosemide 20mg, pyridoxal phosphate 30mg, sodium ferrous citrate 100mg.

入院時現症: 意識清明, 体温 36.6°C, 脈拍 73/分 整, 呼吸数 19/分, 血圧 121/71mmHg, SpO₂ 95% (室内気), 眼瞼結膜 軽度貧血あり, 眼球結膜 黄染なし, 肺野清, 心音 純, 腹部: 平坦軟, 圧痛なし, 四肢: 浮腫なし, 紫斑なし.

検査所見 (Table 1): 血液検査上, 軽度の貧血と腎機能障害が認められた. 血清 CRP は軽度増加していた. 血清 β -D-glucan は著明に増加していたがアスペルギルス抗原, クリプトコッカス抗原は陰性であった. 喀痰の一般細菌培養で *Pseudomonas aeruginosa* が検出されたが, 抗酸菌染色・培養・PCR は陰性であった.

胸部 X 線写真 (Fig. 1): 2006 年 8 月 22 日 (初回入院時) の胸部 X 線写真 (A) では右肺門部から末梢にかけて広範な浸潤影が認められたが, ステロイド療法により消失した (B). 外来で経過観察中に右上肺野に不整形の結節影が出現し (C), 空洞をともなって増大した (D: 今回入院時).

胸部 CT (Figs. 2 & 3): 初回入院時の CT (Fig. 2) では, 右肺はほぼ全肺野がスリガラス様陰影および浸潤影で占められていた. また, 陳旧性陰影と思われる左肺の気管支拡張像および縦隔リンパ節の石灰化が認められた. 今回入院時の CT (Fig. 3) では, 以前には認められなかった壁が比較的厚い不整形の空洞性病変が右 S3 に出現した. 周囲にはわずかに散布影が認められた.

臨床経過: 入院後, 気管支鏡検査を施行した. TBLB 検体で分枝状の菌糸が認められ (Fig. 4), 気管支洗浄液と TBLB 検体の培養で *Aspergillus fumigatus* が検出され

ため (Table 2), 肺アスペルギルス症と診断した. 11 月 13 日より micafungin (150mg/日) を投与したところ血清 β -D-glucan は低下し, 陰影は縮小した. その後, voriconazole 内服にて抗真菌療法を継続していたが, 肝機能障害が出現, 急激に悪化し肝不全にて 12 月 8 日永眠された. ご家族の同意を得て施行した病理解剖で, 右上葉の空洞病変の壁内に限局して多数の *Aspergillus* が認められた (Fig. 5). 肺に血管炎は明らかではなかったが, 半月体形成性糸球体腎炎が認められた (Fig. 6A). 一方で, 肝臓ではウイルス性肝炎 (Fig. 6B) の所見を認め, 急激に進行した肝機能障害の原因と診断された. その他, 肺・皮膚・胃・膵臓・脾臓・副腎などにもウイルス感染細胞を認め, 核内封入体の所見からヘルペスウイルス属による全身性感染症と診断した. 特異抗体を用いた染色では, 肺・膵臓・胃で cytomegalovirus に対する免疫活性が認められた.

考 察

呼吸器内科領域における深在性真菌症としてはアスペルギルス症が最も多い. 肺アスペルギルス症は 1) invasive, 2) colonization, 3) allergic に分類される¹⁾. Invasive タイプの肺アスペルギルス症のおもな危険因子として好中球減少とステロイド投与があげられる. 化学療法などによる好中球減少症ともなって発症する肺アスペルギルス症は血管侵襲性が強く出血性梗塞を伴う. 一方, ステロイド投与の際に認められる肺アスペルギルス症は血管侵襲性に乏しく壊死性肺炎の像をとり, 血管侵襲性タイプに比べて亜急性に経過する¹⁾. Semi-invasive タイプとも言われる CNPA は, 陳旧性肺結核や慢性閉塞性肺疾患, 線維化などの既存の肺病変を背景に発症し, 数

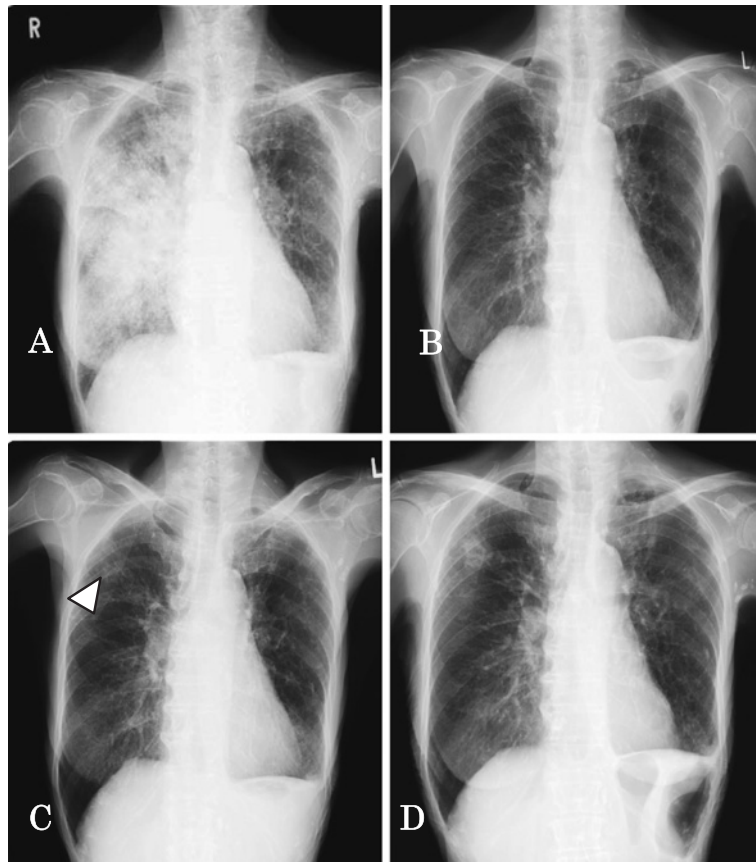


Fig. 1 (A) Chest radiograph on the prior admission showing diffuse infiltrate in the right lung. (B) After corticosteroid therapy, the infiltrate in the right lung disappeared. (C) Two weeks later, an irregularly-shaped nodule (arrow head) appeared in the right upper lung field. (D) Chest radiograph on the current admission (2 weeks after C). The nodule in the right upper lung field increased in size with cavity formation.

週間から数カ月の経過で空洞を形成する¹⁾。本症例の場合、CNPAとしては経過が早いこと、剖検所見にて血管侵襲性が乏しかったことなどから壊死性肺炎の像をとった侵襲性肺アスペルギルス症であると推測される。

肺アスペルギルス症の発症には全身の免疫状態のみならず局所（気管支・肺）の免疫状態が関与する^{1)~3)}。本症例ではMPA治療後の胸部X線写真（Fig. 1B）や初回入院時の胸部CT（Fig. 2）からアスペルギルス症の病巣と対応する部位に既存の肺病変を指摘することは困難である。しかしながら、MPAの治癒過程で気管支・肺に何らかの構築変化が生じ、*Aspergillus*菌体の定着を助長した可能性は否定できない。全身の免疫状態についてはMPAの治療としてパルス療法をはじめとしたステロイド治療がおこなわれており、このことがアスペルギルス症の誘因となったことに疑いの余地はない。ただし、のちにヘルペスウイルス属による致死的な全身性感染症を合併したことは、亜急性の空洞形成というアスペルギルス症の経過をたどった背景に更なる免疫異常が存在し

た可能性を示唆するものと考えられる。

MPAは小血管、すなわち毛細血管や細動静脈を侵す壊死性血管炎である⁴⁾。本邦では、その診断にあたって1998年の厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会の基準⁵⁾が用いられている。本症例は、当科受診以前の腎機能が不明のため腎機能障害が急速に進行したものか不明であるが、肺出血、MPO-ANCA陽性を満たしており、PR3-ANCA陰性、抗基底膜抗体陰性とあわせて臨床的に「疑い」例以上であることは間違いない。剖検時にはステロイドが奏功していたためか、肺の血管炎は明らかではなかったが、腎糸球体には半月体の形成が認められており、MPAの診断を裏付けるものと考えられる。

診断後6カ月以内のMPAの死亡率は高い⁶⁾。また、MPAの死因の約4割が感染症死である⁷⁾。ステロイドや免疫抑制剤が使用されているとはいえ、同様の治療をおこなう他の血管炎に比べて致死性の感染症の罹患率が高い（MPA:14%、悪性関節リウマチ:8.3%、Wegener

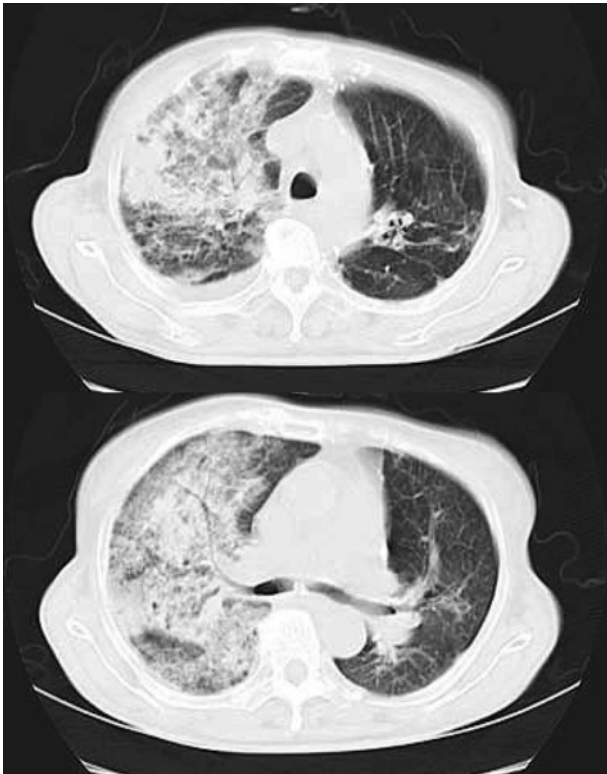


Fig. 2 Chest CT on the prior admission reveals diffuse infiltrate and ground glass opacity in the right lung.

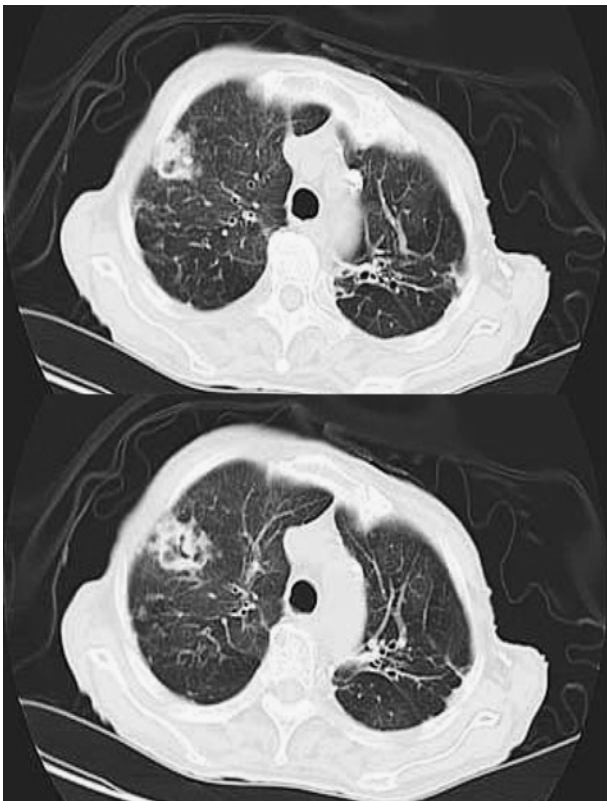


Fig. 3 Chest CT on the current admission shows an irregularly-shaped cavity with small satellite nodules.

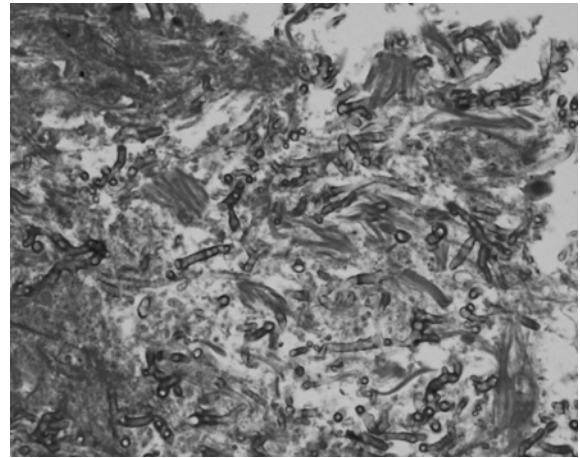


Fig. 4 Photomicrograph of TBLB specimen (hematoxylin-eosin stain; $\times 40$) reveals *Aspergillus* infection.

Table 2 Bronchoscopic examination

| |
|------------------------------------|
| Bronchial washing culture: |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> (+) |
| TBLB culture: |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> (+) |

肉芽腫症：7.3%）という報告⁷⁾はMPA自体で免疫能が低下していることを間接的に示唆している可能性がある。MPAではmyeloperoxidase (MPO)を抗原とする抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA)が高率に陽性となる⁸⁾。MPOは好中球のアズール顆粒に含まれる塩基性蛋白であり、好中球内で産生された過酸化水素 (H_2O_2)と結合してMPO- H_2O_2 複合体を形成する⁹⁾。この複合体によって酸化されたヨウ素、臭素、塩素などのハロゲン化合物は、細菌、真菌、ウイルスに対し強力な傷害作用を有している⁹⁾。MPO-ANCAはMPAの発症に関与しているとされる¹⁰⁾。MPAにおける免疫能低下の機序について検討した報告は、われわれが調べ得た範囲では見当たらなかったが、MPO-ANCAがMPOを不活化することによって免疫能を低下させる可能性も推測される。今後、MPAと易感染性について症例の蓄積とそのメカニズムの解析が必要になると考えられる。

結 語

MPAの治療中に亜急性に空洞を形成した肺アスペルギルス症の1例を経験した。このような発症形式を呈した背景にはMPA自体による免疫異常が関与している可能性が示唆された。

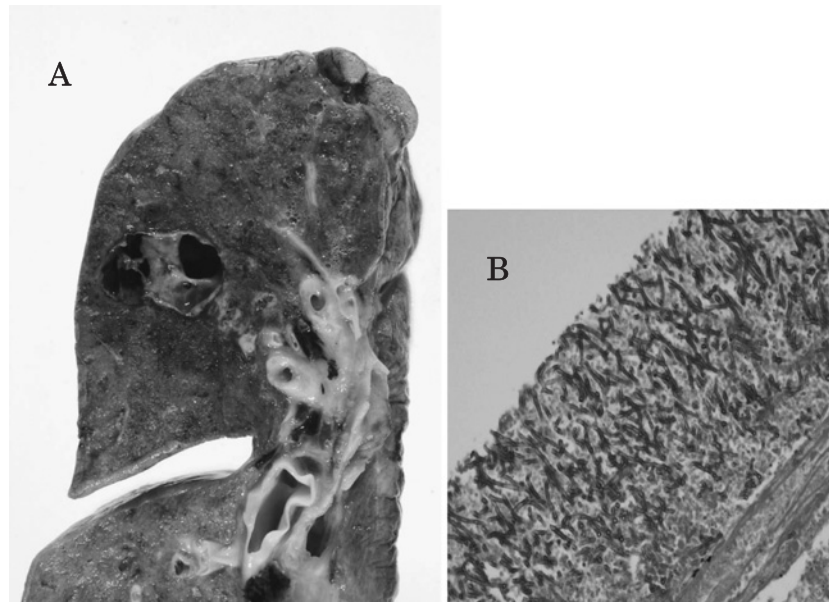


Fig. 5 (A) Autopsy revealed an irregular-shaped cavity in the right upper lung. (B) Aspergilloma in the cavity wall (hematoxylin-eosin stain; $\times 40$).

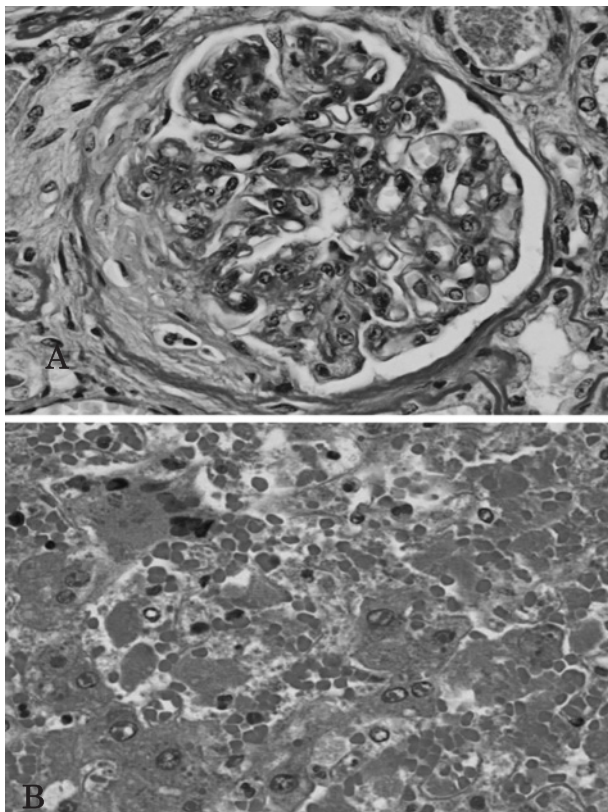


Fig. 6 (A) Photomicrograph of the kidney (PAS stain; $\times 40$), showing crescent formation in the glomerulus. (B) Photomicrograph of the liver (hematoxylin-eosin stain; $\times 40$), indicating centrilobular congestion and necrotic change with intranuclear inclusion bodies. (Cowdry type A).

文 献

- 1) Aspergillosis : Pulmonary infection. In : Fraser RS, Müller NL, Colman N, et al, ed. Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1999 ; 919—947.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 2007.
- 3) Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 : 707—717.
- 4) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Arthritis Rheum 1994 ; 37 : 187—192.
- 5) 吉田雅治, 小林茂人, 居石克夫, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成 10 年度研究報告書. 1999 ; 239—246.
- 6) 中・小血管炎の疫学, 予後, QOL に関する小委員会. 中・小型血管炎の疫学, 予後, QOL に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患 免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成 10 年度研究報告書. 1999 ; 38—48.
- 7) 中・小血管炎の疫学, 予後, QOL に関する小委員会. 中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と感染症による死亡との関連性の調査研究. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成

- 12年度研究報告書. 2001;58—68.
- 8) Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:911—947.
- 9) 高久史磨. 顆粒球. 中馬一郎, 高田明和編. 新生理学体系 15: 血液の生理学. 医学書院, 東京, 1990; 91—104.
- 10) Suzuki K. Neutrophil functions of patients with vasculitis related to myeloperoxidase-specific anti-neutrophil antibody. *Int J Hematol* 2001;74:134—143.

Abstract

A case of pulmonary aspergillosis subacutely forming a cavity during the course of microscopic polyangiitis

Taisuke Kazuyori¹⁾, Arafumi Maeshima²⁾, Masako Sakai¹⁾, Kumi Shimizu¹⁾, Kiyoko Kurata¹⁾, Hiromi Seki¹⁾, Misa Wakaki¹⁾, Taichiro Goto¹⁾, Yasuhiro Saitou¹⁾, Akio Onaka¹⁾, Ryouichi Kato¹⁾ and Yoshitaka Oyamada¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine

²⁾Department of Pathology, National Tokyo Medical Center

A 77-year-old woman was referred to our department with hemoptysis. Microscopic polyangiitis (MPA) with resultant alveolar hemorrhage was diagnosed because of diffuse infiltrate of the right lung, proteinuria, renal dysfunction and the presence of MPO-ANCA. The disease responded well to corticosteroid therapy. She was discharged, but as corticosteroid was gradually tapered, an irregularly-shaped nodule appeared in the right upper lung field within 2 weeks. She was re-admitted because the nodule increased in size with cavity formation in spite of the administration of antibacterial agent. Pulmonary aspergillosis was diagnosed, since bronchial washing and transbronchial lung biopsy revealed the presence of *Aspergillus fumigatus*. Serum β -D-glucan was decreased and the cavity was reduced in size, responding to the treatment with micafungin. However, she died later of systemic infection by a herpesvirus. We report this case because of the interesting course of pulmonary aspergillosis that subacutely formed a cavity.