

## ●原 著

慢性肺アスペルギルス症の予後因子の検討：  
ガラクトマンナン抗原値は予後推定に有用か

藤内 智<sup>a</sup> 堂下 和志<sup>b</sup> 高橋 政明<sup>b</sup> 山本 泰司<sup>b</sup> 武田 昭範<sup>b</sup>  
西垣 豊<sup>a</sup> 藤田 結花<sup>b</sup> 山崎 泰宏<sup>b</sup> 藤兼 俊明<sup>b</sup>

要旨：慢性肺アスペルギルス症の予後因子を明らかにするために、アスペルギルス沈降抗体検査陽性によって臨床的に診断された慢性肺アスペルギルス症 129 例に対し、患者因子（年齢、性別、body mass index、基礎呼吸器疾患）および抗体陽性時の検査所見（真菌所見、ガラクトマンナン抗原値、 $\beta$ -D グルカン値）と予後との関連性を検討した。その結果、診断時のガラクトマンナン抗原値が 0.5 以上の症例では、0.5 未満の症例に比べ有意に生存期間が短く ( $p < 0.01$ )、死亡リスクも高かった（オッズ比 2.94,  $p = 0.007$ )。他の因子と生存期間、予後の間に関連性は認められなかった。血清ガラクトマンナン抗原値は生体への侵襲性を反映していると考えられ、慢性肺アスペルギルス症の予後因子となりうる可能性が示唆された。

キーワード：慢性肺アスペルギルス症、予後因子、ガラクトマンナン

Chronic pulmonary aspergillosis, Prognostic factors, Galactomannan

## 緒 言

慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis: CPA) は、従来陳旧性肺結核、胸部手術後などを背景に発症する呼吸器疾患と理解されてきた。しかし、近年の我が国の年齢構成や疾病構造の変化に伴い、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、非結核性抗酸菌症 (NTM)、特発性肺線維症 (IIPs) などの慢性呼吸器疾患を基礎に発症する CPA 症例の報告が散見されている<sup>1)~3)</sup>。我が国の深在性真菌症診断・治療ガイドラインでは臨床診断例に対する標的治療が示されているが<sup>4)</sup>、CPA ではしばしば合併する細菌感染や基礎呼吸器疾患そのものが病態を複雑化し、咳嗽・喀痰・血痰といった局所症状にとどまるものから発熱・体重減少などの全身症状を有するものまでその臨床像がさまざまであり、治療開始の判断に迷うこともまれではない。したがって、診断時に CPA 患者の予後を推定することは臨床的に重要であり、その予後因子を明らかにすることは、治療が予後に与える影響を検討していくうえでも重要な示唆を与えることが期

待される。そこで本研究では CPA 症例を後ろ向きに検討し、診断時の臨床所見あるいは検査所見から予後因子の検索を行った。

## 対象と方法

2000 年 1 月～2008 年 12 月の間に旭川医療センターで診療した陳旧性肺結核、COPD、NTM、肺のう胞症、IIPs、気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患症例中、咳嗽、喀痰、血痰などの呼吸器症状や発熱、食欲低下、体重減少などの全身症状を認め、抗菌療法に不応性の胸部 X 線画像の悪化があり、アスペルギルス抗体検査（沈降抗体法）が陽性となった症例を、慢性肺アスペルギルス症 (CPA) と診断した。予後が明らかであった CPA 129 例を対象として、患者因子（年齢、性別、body mass index (BMI)、基礎呼吸器疾患）および抗体陽性時の検査所見（真菌所見、ガラクトマンナン抗原値、 $\beta$ -D グルカン値）と予後との関連性を検討した。抗体検査陽性日を起算日とし、2010 年 12 月 31 日までの予後を生期間として算出した。肺癌および他臓器の悪性腫瘍を合併する症例は、予後解析に与える影響を避けるため対象から除外した。真菌所見は喀痰、気管支洗浄液からアスペルギルス糸状真菌が分離されるか、細胞診、組織診断検体で糸状真菌が確認された場合を陽性とした。沈降抗体検査はアスペルギルス FSK1 キット (Mercia Diagnostics) を使用してゲル内二重拡散法で検出し、真菌菌体成分 2  $\mu$ g/ml に対し沈降線が形成された場合を陽性と判定した。ガラ

連絡先：藤内 智

<sup>a</sup> 国立病院機構旭川医療センター臨床研究部

<sup>b</sup> 同 呼吸器内科

〒070-8644 旭川市花咲町 7-4048

(E-mail: fujiuchi@asahikawamc.hosp.go.jp)

(Received 7 Oct 2011/Accepted 2 Feb 2012)

**Table 1** Patients' backgrounds and prognoses and relative risks according to underlying pulmonary disease

Patients' backgrounds and prognoses			
	Alive	Dead	<i>p</i> value
Age	70.2	73.0	0.16
Gender [No. (%)]			
Male	69 (80.2)	36 (83.7)	
Female	17 (19.8)	7 (16.3)	0.63
BMI [No. (%)]			
< 19 kg/m <sup>2</sup>	47 (54.7)	25 (58.1)	
> 19.0 kg/m <sup>2</sup>	39 (45.3)	18 (41.9)	0.12
Underlying pulmonary disease [No. (%)]			
Old TB	29 (33.7)	16 (37.2)	
NTM	12 (14.0)	7 (16.2)	
COPD	18 (20.9)	6 (14.0)	
Bulla	14 (16.3)	4 (9.3)	
IIPs	11 (12.8)	8 (18.6)	
BE	2 (2.3)	2 (4.7)	0.68
Relative risk according to underlying pulmonary disease			
	Odds ratio	(95% CI)	<i>p</i> value
Old TB	0.89	(0.59-1.34)	0.59
NTM	1.63	(0.95-2.77)	0.07
COPD	1.11	(0.67-1.83)	0.69
Bulla	0.92	(0.50-1.69)	0.78
IIPs	1.32	(0.77-2.29)	0.31
BE	0.68	(0.23-1.95)	0.47

クトマンナン抗原とβ-Dグルカンは、それぞれプラテリアアスペルギルス ELISA キット (富士レビオ), ファンゲテック G テスト MK キット (生化学工業) を用いて測定し、ガラクトマンナン抗原はカットオフ値 0.5 以上を、β-Dグルカンは 20 pg/ml 以上を陽性とした。生存群、死亡群における解析項目の差はχ<sup>2</sup> 検定、死亡オッズ比 (odds ratio : OR) は重回帰分析、生存期間の差は logrank 検定を用いた。解析は SPSS ソフトウェアで行い危険率 5% 以下を有意とした。

## 結 果

平均年齢は 71.1 歳、男性 105 例、女性 24 例であり、基礎呼吸器疾患の症例数と頻度はそれぞれ陳旧性肺結核 45 例 (34.9%), COPD 24 例 (18.6%), NTM 19 例 (14.7%), IIPs 19 例 (14.7%), 肺のう胞症 18 例 (14.0%), 気管支拡張症 4 例 (3.1%) であった。真菌所見陽性症例は 34 例 (25.3%), ガラクトマンナン抗原陽性は 68 例 (52.7%), β-Dグルカンは 25 例 (19.4%) であった。

患者因子別の予後の解析では、年齢、性別は予後に差を認めず、また栄養状態の指標として用いた BMI は対象の平均値である 19 kg/m<sup>2</sup> 以上と 19 kg/m<sup>2</sup> 未満の 2 群に分けて検討したが、有意差を認めなかった。基礎呼吸

**Table 2** Laboratory findings at diagnoses and prognoses and relative risks according to laboratory findings

Laboratory findings at diagnoses and prognoses			
	Alive [No. (%)]	Dead [No. (%)]	<i>p</i> value
Isolation of fungi			
Negative	65 (75.6)	30 (69.8)	
Positive	21 (24.4)	13 (30.2)	0.48
Galactomannan (cutoff index)			
-0.4	48 (55.8)	13 (30.2)	
0.5-0.9	16 (18.6)	15 (34.9)	
1.0-1.4	8 (9.3)	6 (14.0)	
1.5-	14 (16.3)	9 (20.9)	<0.01
Serum β-D glucan			
-9.9	44 (51.2)	21 (48.8)	
10.0-14.9	19 (22.1)	8 (18.6)	
15.0-19.9	9 (10.5)	4 (9.3)	
20.0-	14 (16.2)	10 (23.3)	<0.78
Relative risk according to laboratory findings			
	Odds ratio	(95% CI)	<i>p</i> value
Isolation of fungi	1.16	(0.49-2.78)	0.74
Galactomannan (>0.5)	2.99	(1.33-6.71)	0.01
β-D-glucan (>20)	0.80	(0.29-2.18)	0.66

器疾患別の死亡リスク解析では NTM を背景に有する症例では死亡リスクが高い傾向が認められた (Table 1)。

検査所見別検討では、ガラクトマンナン抗原値を 4 群に分割して検討すると予後の間に有意な分布差が認められ、ガラクトマンナン抗原値が 0.5 以上の症例ではそれ未満の症例よりも有意に死亡リスクが高かった (OR : 2.94, *p* = 0.007) (Table 2)。ガラクトマンナン抗原値 0.5 以上と 0.5 未満の 2 群間の生存期間の解析ではガラクトマンナン抗原 0.5 以上の群で有意に生存期間が短かった (*p* < 0.03) (Fig. 1)。

## 考 察

CPA では、比較的短期間に病変が進行し全身状態が悪化していく症例から長期間病変が安定しているものまで、個々の症例ごとにその臨床経過が多彩である<sup>5)</sup>。したがって診断時において患者の予後を推定する因子を明らかにすることは臨床的にきわめて重要な課題と考えられる。ガラクトマンナン抗原陽性カットオフ値である 0.5 は侵襲性アスペルギルス症を対象に設定されており<sup>6)</sup>、CPA の診断に用いる際には留意が必要であるが<sup>7,8)</sup>、今回の研究の結果、沈降抗体陽性によって臨床的に診断された CPA の診断時のガラクトマンナン抗原値が 0.5 以上と 0.5 未満の症例の予後を比較した場合、高値群で予後不良であることが明らかになり、ガラクトマンナン抗

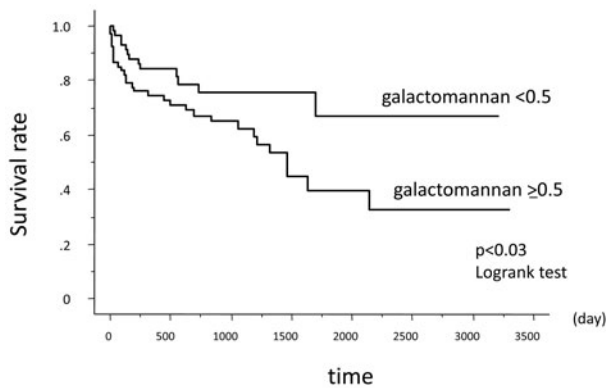


Fig. 1 Survival rate according to serum galactomannan value. Higher serum galactomannan level (more than 0.5 cutoff index) at diagnosis results in significantly increasing mortality.

原の予後因子としての有用性が示唆された。一方で、ガラクトマンナン抗原カットオフ値を1.0または1.5にした場合、あるいはカットオフ値別に層別化した4群間比較での検討においては、予後、生存期間解析に有意な差はみられなかった。また、ガラクトマンナン抗原値と生存期間の間には推計学的に有意な相関は認められなかった。すなわち、今回の成績ではガラクトマンナン抗原値のカットオフを0.5にして2群間で比較した場合においてのみ、予後との関連性が示されたものであり、ガラクトマンナン抗原値の上昇と疾患の重症度が相関するかは明らかではない。しかしCPAの予後因子を検討した報告は検索した限り認められず、本来生体内に存在しないガラクトマンナン抗原が血清から検出されることが生体への侵襲の程度を反映している可能性は否定できないため、ガラクトマンナン抗原値とCPAの重症度、あるいは予後との関連については今後も検証の余地はあると考えられる。

患者因子としての糖尿病合併あるいはステロイド内服などの免疫低下状態が、予後に影響を与える可能性を推測して検討を行ったがいずれも有意な予後因子ではなかった。しかしNTMを基礎疾患として発症するCPAでは、死亡リスクが高い傾向が認められたことは興味深い。近年NTMを基礎に発症するCPAが増加傾向にあることが指摘されていることから<sup>3)</sup>、NTMに合併したCPA症例では慎重な経過観察が必要になるかもしれない。

その他の因子として、診断時の症状を予後との関連について検討することは重要と考えられる。しかし、咳嗽、喀痰、血痰などの局所症状は定量的評価が困難であるうえ、CPAの場合背景にさまざまな呼吸器疾患を有しており、これらの呼吸器症状は交絡する因子と判断し今回

は検討項目から除外した。また診断時における発熱あるいは倦怠感などの全身症状も予後を推定するうえで重要な因子と推定される。実際に今回の対象129例のうち死亡した43例中、呼吸器感染、呼吸不全が死因となった29例では終末期に発熱や全身倦怠感などを認めていた。しかし診断時、すなわち抗体陽性時点では全身症状は軽微な例が多く、特に外来通院時などの定期検査の際の採血で抗体陽性が判明したCPA症例では全身症状に関する記録の欠落が多く、残念ながら今回は検討することができなかった。

胸部画像による予後因子の検討も必要であろう。以前の我々の検討では病変肺葉数が多い例や下葉に病変が進展している例では予後が悪いことを報告しているが<sup>2)</sup>、主病変の所見も予後因子としての検討が必要である。典型的な病変パターンとしては空洞、浸潤影、線維化、胸膜病変、菌球などがあり、今回の対象についても画像所見別に分類を試みたが、程度の差こそあるもののほとんどの症例では複数の所見が混在して認められ、解析が困難であった。

今回検討した症例の多くは、診断後いずれかの時点で抗真菌剤の投与を受けている。特に予後不良例では長期観察期間に複数の薬剤の投薬・中止・変更・再開などが複雑に行われているため解析することができなかったが、治療が予後に影響している可能性は十分に考えられる。現在CPAに対する薬物療法が長期予後に及ぼす影響を検討した報告は多くないが、短期間の治療効果については徐々に研究成果が報告されるようになっており<sup>9)</sup>、長期成績の報告が待たれる。

今回の対象の50%生存期間は54ヶ月と、Namらの成績と同様であり<sup>10)</sup>、CPAの予後は必ずしも良好とはいいがたい。今後はCPAに対する薬物治療が患者の長期予後に与える影響を明らかにする研究が求められており、使用する抗真菌剤の種類、開始時期、投与量、投与期間等々解明すべき点が多い。このような研究を進める場合に、適切な対象を選択するための予後因子の検討は重要であり、今後は多施設共同前向き研究によってこれらの問題を解決していく必要があると考えられる。

## 引用文献

- 1) Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J* 2011; 37: 865-72.
- 2) 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: 865-70.
- 3) 藤内 智, 作並通子, 山本泰司, 他. 非結核性抗酸菌症を背景因子とする慢性壊死性肺アスペルギルス

- 症. 結核 2008; 83: 573-5
- 4) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 東京: 協和企画. 2007.
  - 5) Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclature change, and review. Clin Infect Dis 2003; 37: S265.
  - 6) Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. J Infect Dis 2004; 190: 641-9.
  - 7) 藤内 智, 山本泰司, 武田昭範他. 慢性壊死性肺アスペルギルス症臨床診断例におけるガラクトマンナン抗原および $\beta$ -D グルカン値の検討. 日呼吸会誌 2009; 47: 1-5.
  - 8) Kitasato Y, Tao Y, Hoshino T, et al. Comparison of *Aspergillus* galactomannan antigen testing with a new cut-off index and *Aspergillus* precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. Respirology 2009; 14: 701-8.
  - 9) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: A multicenter trial in Japan. J Infect 2010; 61: 410-8.
  - 10) Nam HS, Jeon K, Um SW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. Int J Infect Dis 2010; 14: e479-82.

### Abstract

#### Serum galactomannan value as a prognostic value in chronic pulmonary aspergillosis

Satoru Fujiuchi<sup>a</sup>, Kazushi Doushita<sup>b</sup>, Masaaki Takahashi<sup>b</sup>, Yasushi Yamamoto<sup>b</sup>, Akinori Takeda<sup>b</sup>, Yutaka Nishigaki<sup>a</sup>, Yuka Fujita<sup>b</sup>, Yasuhiro Yamazaki<sup>b</sup> and Toshiaki Fujikane<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Research, National Hospital Organization Asahikawa Medical Center

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Asahikawa Medical Center

To elucidate prognostic factors for chronic pulmonary aspergillosis (CPA), we conducted a single institute's retrospective study. We reviewed medical records of CPA patients managed in our hospital from January 2001 to December 2008. A patient was enrolled after meeting all of the following criteria: 1) clinical manifestations, such as cough, bloody sputum, hemoptysis, pyrexia, or dyspnea; 2) radiological findings, such as a new infiltrative shadow, cavitary expansion, hyperplasia of the cavity wall, progressive pleural thickening, or niveau formation; 3) antimicrobial refractory inflammation; and 4) presence of aspergillus precipitin. We defined date of diagnosis at the day of the positive aspergillus precipitin test. Survival period was evaluated since the day of diagnosis. The serum galactomannan and the  $\beta$ -D glucan value at the time of diagnosis were applied for analytical data. Age, gender, BMI, and underlying pulmonary diseases did not affect prognosis. Isolation of fungi and serum  $\beta$ -D glucan value at diagnosis did not affect mortality. However, a higher serum galactomannan level (more than 0.5 cutoff index) at diagnosis results in significantly increasing mortality. This study suggested that CPA patients who present higher serum galactomannan should be considered for early intervention.