

●症 例

気管支喘息発作の治療中に侵襲性肺アスペルギルス症を発症した1例

井上 裕介^{a,b} 吉村 克洋^a 大前美奈子^a 佐藤 慈子^a
 横村 光司^a 須田 隆文^b 千田 金吾^b

要旨：症例は76歳，女性．気管支喘息で他院に通院中であつたが，喘鳴，呼吸困難を訴え，下気道感染症，気管支喘息発作の診断で入院となつた．一般抗菌薬や気管支拡張薬，8日間のステロイド全身投与が行われたが無効で，新たな肺炎像が出現した．気管支鏡検査を行い侵襲性肺アスペルギルス症と診断し，抗真菌薬の投与で改善した．高度の免疫抑制状態をきたすような背景因子はなく，ステロイドの全身投与と下気道感染症による気道粘膜傷害が発症の主な誘因と考えられた．

キーワード：侵襲性肺アスペルギルス症，気管支喘息，ステロイド，抗真菌薬治療

Invasive pulmonary aspergillosis, Bronchial asthma, Steroid, Antifungal treatment

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis: IPA) は，典型的には高度の日和見宿主に発症する予後不良の疾患である¹⁾が，近年は慢性閉塞性肺疾患患者や内科系重症患者に合併しうる疾患としても注目されている^{1)~3)}．

今回我々は，*Pseudomonas aeruginosa*による下気道感染症を契機とした気管支喘息発作にステロイドを全身投与した結果，IPAを発症したと考えられる症例を経験した．慢性肺疾患患者にステロイドを全身投与する機会は比較的多く，発症に至るのはまれではあるが，本症には注意を要すると考え報告する．

症 例

症例：76歳，女性．

主訴：喘鳴，呼吸困難．

既往歴：26歳：Sheehan症候群による汎下垂体機能低下症，69歳：高血圧症，網膜色素変性症，72歳：芍薬甘草湯による薬剤性肺障害で聖隷三方原病院呼吸器センター内科に入院し，内服中止のみで改善した．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴・飲酒歴なし．粉塵吸入歴なし．

内服歴：ブデソニド (budesonide) 800 µg/日，ツロブテロール (tulobuterol)，ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 15 mg/日，レボチロキシナトリウム (levothyroxine sodium)，アゼルニジピン (azelnidipine)，イミダプリル (imidapril)，フロセミド (furosemide)．

現病歴：汎下垂体機能低下症，気管支喘息，高血圧症，慢性腎臓病のため近医に通院中であつた．気管支喘息は69歳で診断され，吸入ステロイドを中心とする薬物治療を受け，治療ステップ2，軽症持続型相当で経過していた．

2011年9月に湿性咳嗽が出現した．喘鳴，呼吸困難を伴い，次第に高度になったため，4日後に聖隷三方原病院の救急外来を受診し，気管支喘息発作の診断で呼吸器センター内科に入院となつた．

現症：身長135.0 cm，体重36.0 kg，意識清明，体温36.4°C，脈拍数59回/min，呼吸回数28回/min，血圧150/60 mmHg，SpO₂ (室内気) 91%．起坐呼吸を呈していた．皮疹なし．ばち指なし．結膜に貧血や黄疸なし．表在リンパ節を触知せず．心音は純．呼吸音は両側広範囲にwheezeを聴取した．下腿に浮腫を認めた．腹部および神経学的所見に異常を認めなかった．

検査所見：動脈血液ガス分析 (酸素経鼻カニューレ1 L/min) はpH 7.397，PaCO₂ 36.5 Torr，PaO₂ 61.3 Torrと低酸素血症を認めた．血液検査では，白血球は14,960/µl (好中球83.0%，リンパ球13.0%，好酸球0.7%)と好中球優位に増加していた．ヘモグロビン15.4 g/dl，血小板19.8×10⁴/µl，CRP 0.8 mg/dl，LDH 470 IU/L，AST 33 IU/L，ALT 21 IU/L，BUN 27 mg/dl，Cr 1.57

連絡先：井上 裕介

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器センター内科

^b 浜松医科大学第2内科

(E-mail: y.inoue@hama-med.ac.jp)

(Received 26 Mar 2012/Accepted 9 Jul 2012)



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing bilateral infiltrative shadows.

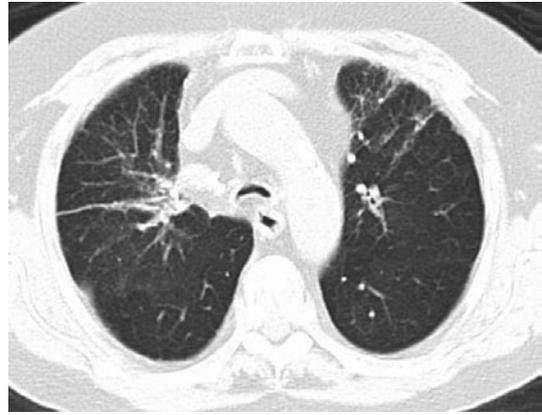


Fig. 2 Chest CT scan on admission shows bronchial spasm, narrowing airway diameter, and diffuse thickening of the bronchial walls. Patchy peribronchial areas of consolidation are seen in the both upper lobes and the middle lobe.

mg/dl, BNP 71.4 pg/ml と、腎機能の低下と軽度の CRP, BNP の上昇を認めた。HbA1c (JDS) 5.7%, IgE 303 IU/ml (基準値 360.9 IU/ml 以下), P-ANCA 10 EU 未満, C-ANCA 10 EU 未満とこれらはいずれも上昇していなかった。早朝採血での ACTH は 2.0 pg/ml 未満と検出感度未満で、コルチゾール (cortisol) は 12.8 μ g/dl と正常範囲であった (ヒドロコルチゾン 15 mg/日を服用下)。CAP-RAST 法での特異的 IgE 抗体は、スギがクラス 4, カモガヤがクラス 3, ヤケヒョウダニとヒノキがクラス 2 でそれぞれ陽性であり、総 IgE の上昇はないがアトピー素因を有していると判断した。喀痰検査では *P. aeruginosa* が塗抹で貪食像を伴いながら 3+ で培養された。喀痰中好酸球は 0% であった。peak expiratory flow (PEF) は予測値の 16% と著しく低値であった。胸部 X 線写真 (Fig. 1) では右上下肺野, 左中下肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT (Fig. 2) では、気道内腔の狭窄所見と中枢側気管支壁の肥厚, および気道に沿う浸潤影を両側上葉や中葉に認めた。中葉や舌区の末梢に軽度の気管支拡張を伴っていた。4 年前に薬剤性肺障害のため聖隷三方原病院呼吸器センター内科で加療を行ったが、その改善後の画像でも同様の浸潤影や気管支拡張所見を認めており、今回は気管支壁の肥厚や内腔の狭窄といった気道病変のみが新たに出現した異常所見と判断した。

入院後経過 (Fig. 3): 下気道感染症を契機とする気管支喘息発作と診断し、気管支喘息発作に対して短時間作動型 β_2 刺激薬の吸入を繰り返しながらステロイドの全身投与 [第 1~4 病日までメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) 160 mg/日, 第 5~8 病日はブ

レドニゾロン (prednisolone: PSL) 30 mg/日, 以後は汎下垂体機能低下症に対して前医より処方されていたヒドロコルチゾン 15 mg/日の内服を継続した] を行い、ブデソニドの吸入やツロブテロールの貼付を継続した。下気道感染症に対してはセフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX), アジスロマイシン (azithromycin: AZM) の投与を開始したが、*P. aeruginosa* が起炎菌と判明後にメロペネム (meropenem: MEPM) に変更した。これらの治療にもかかわらず喘鳴や呼吸困難は悪化し、炎症所見が上昇し、腎機能 (第 11 病日で BUN 79, Cr 2.95) や肝機能も悪化した。発熱とともに右肺下葉に気管支に沿って多発する境界明瞭な浸潤影が出現したため、*P. aeruginosa* を標的に第 8 病日よりパズフロキサシン (pazufloxacin: PZFX) の併用投与を開始した。この時点で採取した血液で、(1 \rightarrow 3)- β -D-glucan (BG) が 1,490 pg/ml (MK 法), アスペルギルス抗原が cut off index 3.4 (ELISA 法) とそれぞれ上昇していた。アスペルギルス特異的 IgE 抗体は <0.34 U_A/ml とクラス 0 で、アスペルギルス抗体 (オクタロニー法) やカンジダ抗原 (ラテックス凝集反応) もそれぞれ陰性であった。再検した喀痰では *P. aeruginosa* は検出されず、代わって *Aspergillus fumigatus* が培養された。IPA を疑いミカファンギン (micafungin: MCFG) 200 mg/日の投与を開始し、第 12 病日に気管支鏡検査を施行した。気管や気管支は痙攣様に収縮し粘膜は浮腫状でびまん性に発赤していた。右気管支内腔には膿性分泌物が認められ粘膜は出血を伴っていたが、潰瘍や偽膜、粘液栓は認めなかった。右気管支内部の膿性分泌物を採取し、右 B⁸ にて気管支擦過洗浄を施行したところ、気管支内の膿性分泌物と洗浄

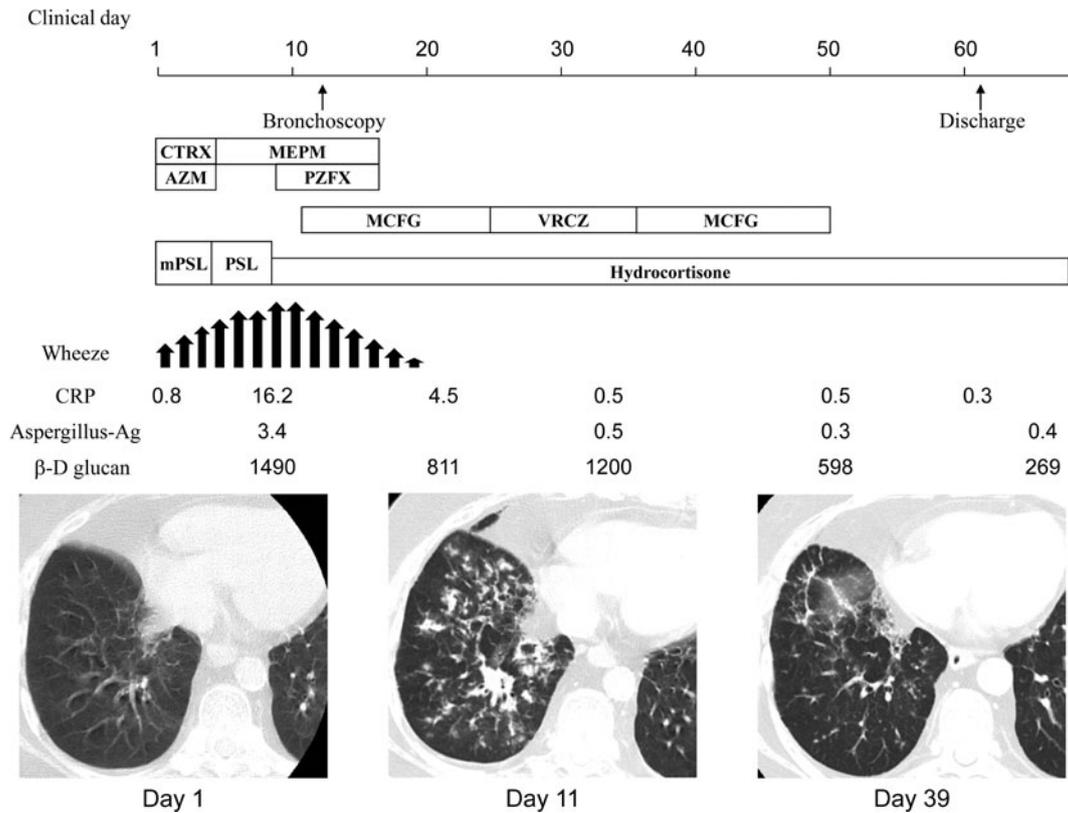


Fig. 3 Clinical course of the case regarding treatments, symptoms, laboratory data, and chronological changes of shadows on CT scans. The chest CT scan on the 11th day after admission shows multiple consolidations in the right lower lobe. On the 39th day, the improvement of the shadows is shown after administration of antifungal agents. CTRX, ceftriaxone; MEPM, meropenem; AZM, azithromycin; PZFX, pazufloxacin; MCFG, micafungin; VRCZ, voriconazole; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone.

液それぞれの培養で *A. fumigatus* が検出され、洗浄液のアスペルギルス抗原は >5.0 と高値であった。そのほかの真菌、一般細菌、抗酸菌は検出されなかった。以上より IPA と診断した。眼科的検索や各種の画像検索では播種性アスペルギルス症の所見は認めなかった。MCFG を投与後、比較的速やかに自覚症状は軽快し肝腎機能も改善したため、第 24 病日より抗真菌薬をボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) に変更したが、肝機能障害、視力障害が出現したため第 36 病日より MCFG 150 mg/日に変更し、第 50 病日まで投与した。炎症所見や血清アスペルギルス抗原値は病勢に一致してすみやかに低下したが、血中 BG は抗真菌薬投与終了時で 598 pg/ml と依然高値であった。血清アスペルギルス抗体は第 32 病日に再検したところ陽転していた。吸入ステロイドは病状悪化に伴い吸入困難となったため服用を中止していたが、PEF が予測値の 40% 程度までしか改善せず気流閉塞が残存したため、全身状態、呼吸状態が改善後に低用量のブデソニドで慎重に服用を再開した。第 62 病日に軽快退院し外来通院中であるが、退院後 4 ヶ月が経過した現時点で再燃はしていない。血中 BG は依

然として 97 pg/ml と高値である。

考 察

本症例は、気管支喘息の加療中に *P. aeruginosa* による気道感染を生じ、強い喘鳴、呼吸困難と気流閉塞をきたし、気管支喘息発作合併の診断で加療を受け、その後 IPA を発症した 1 例である。

入院時に喀痰から *P. aeruginosa* が検出されたが、これはもともと中葉と舌区の末梢に軽度の気管支拡張所見が認められており、同部位を中心に下気道への *P. aeruginosa* の定着が成立していたためと推測される。したがって、*P. aeruginosa* による慢性下気道感染症の増悪が今回の病態の端緒であったと考えられる。

IPA を発症した原因としては、気管支喘息に対して長期間使用していた吸入ステロイドによる局所の免疫能低下や、慢性腎臓病による細胞性免疫能低下も関与していると推測されるが、気管支喘息発作に対して行われたステロイドの全身投与が主たる原因と思われる。第 8 病日に採取した血液でアスペルギルスに対する IgG、IgE 抗体が検出されなかったことから、入院時にはアスペル

Table 1 Summary of the literature of invasive aspergillosis complicated with bronchial asthma

Total number of patients	14	Duration of systemic steroidal treatment before IA diagnosis days	
Age (yrs)		Median (range)	30 (3-4,745)
Mean \pm SD	46.1 \pm 20.1	Duration between symptoms and diagnosis days	
Sex		Median (range)	13.5 (2-30)
Male/female	9/5	Diagnostic procedures	
Type of IA		Positive cultures	
IPA	5 (36)	Bronchoalveolar lavage	3 (21)
DA	9 (64)	Bronchial washing	3 (21)
Symptoms		Positive biopsy	
Wheezing	11 (79)	Open lung biopsy	2 (14)
Dyspnea	8 (58)	Transbronchial lung biopsy	1 (7)
Fever	5 (36)	Autopsy	8 (57)
Cough	5 (36)	Treatment	
Underlying disease other than bronchial asthma		Amphotericin B	9 (64)
ABPA	9 (64)	Itraconazole	3 (21)
Aspergilloma	1 (7)	Miconazole	1 (7)
Hepatitis type C	1 (7)	Fluconazole	1 (7)
Parkinson's disease	1 (7)	None	2 (14)
Malnutrition	1 (7)	Duration of antifungal treatment days	
Cystic fibrosis	1 (7)	Mean (range)	106 (2-840)
Risk factors		Outcome	
Systemic steroid treatment	13 (93)	Survival	5 (36)
Inhaled steroid treatment	5 (36)	Death	9 (64)
Preceding/simultaneous infection	3 (21)		
Invasive mechanical ventilation	2 (14)		
Inhalation of a great deal of spores	1 (7)		

ギルスに対する感作も成立していなかったと考えられ、入院後にアスペルギルス属を新たに吸入し IPA を発症した可能性は否定できないが、もともと患者の気道内に *A. fumigatus* がごくわずかに定着しており、全身投与されたステロイドの影響でその増殖が急激に促されたと推測している。来院時の喀痰では *A. fumigatus* は検出されず、第 8 病日の喀痰で検出されるようになったこともそれを裏付けている。さらに、*P. aeruginosa* による気道粘膜傷害のために気道防御機構が破綻したことが重なって組織侵襲性を獲得したと考えられる。

汎下垂体機能低下症については、一般的にはヒドロコルチゾンの補充量は 10~25 mg/日、あるいは 10~12 mg/m²/日とされており、本症例のヒドロコルチゾン 15 mg/日による補充は妥当と思われる。さらに、今回測定した早朝採血での血中コルチゾール値（気管支喘息に対するステロイドの全身投与が終了後、2 週間経過した時点での検査）は強いストレス下にもかかわらず正常範囲にあったことから、この補充療法は生理的補充範囲内に収まっており、免疫能低下を惹起するほどの過剰投与ではないと考えられる。文献的にも、我々が検索した限りでは汎下垂体機能低下症と IPA の合併例の報告は 1 例もなかった。

肺アスペルギルス症は、宿主や局所の免疫状態によっ

て種々の病態を呈する¹⁾が、一般的に気管支喘息との関連が指摘されているのはアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA) である。本例では皮膚試験は実施していないが、アスペルギルスに対する特異的 IgE 抗体や IgG 抗体は入院時には検出されず、末梢血好酸球増多や中枢性気管支拡張も伴わなかった。ABPA では増悪期には例外なく総 IgE が上昇するとされている⁴⁾が、本症例では喘息発作極期にもかかわらず IgE は上昇せず、一般的に ABPA に有効であるステロイドの全身投与で病態が悪化し、同剤の中止と抗真菌薬治療のみで改善した経過からも ABPA とは考えにくく、培養結果や真菌マーカー値、臨床経過をあわせて IPA と診断した。画像所見や気管支鏡所見から経気道性に病変が進展したと推測されたが、アスペルギルス気管支炎の特徴とされる粘液栓や粘膜潰瘍、偽膜などの所見は認めなかった。ただし、気管支粘膜生検を施行していないため、アスペルギルスの気道粘膜への侵入の有無を組織学的には評価できていない。

IPA の発症リスクとしては、遷延する好中球減少症、臓器移植、長期間 (3 週間以上) の高用量のステロイド投与、血液悪性腫瘍、化学療法などが古典的には挙げられている¹⁾。ステロイドについては、プレドニゾン換

算で平均0.3 mg/kg/日以上、3週間以上の投与がリスクとして記載されている報告もある⁵⁾が、厳密なステロイドの危険閾値は明らかではなく、本症例のように古典的な危険因子をもたない患者がIPAを発症することが注目されてきている¹⁾。気管支喘息と診断されている患者がIPA（もしくは播種性アスペルギルス症）を合併した報告は、我々が検索した限りでは詳細が確認できるものが14例あった（Table 1）^{6)~19)}。比較的若年者に多く、IPAに比して播種性アスペルギルス症が多いのが特徴的であった。発症時の自覚症状としては喘鳴や呼吸困難が多く、ステロイドの全身投与がなされていることが多いためか、発熱は比較的少なかった。気管支喘息以外の基礎疾患としてはABPAが最多であり、ABPAからIPAに移行する危険性について念頭に置いておく必要がある。危険因子としてはステロイドの全身投与が大多数に行われ、3日と短期間の投与で発症している症例もあった。他の病原微生物の先行・同時感染例は3例（マイコプラズマ、レジオネラ、インフルエンザウイルス）あったが、本症例のように*P. aeruginosa*との共感染例は報告されていなかった。病理解剖で診断されている症例が半数程度あり、生前にIPAが疑われずに適切な治療が受けられなかった症例も存在していた。死亡率は60%以上と高率で、死亡した9例の中では播種性アスペルギルス症が8例を占めており、特に予後が悪かった。

本症例は血中BGが依然として高値であったが、全身状態や呼吸状態、画像所見が改善し、炎症所見やガラクトマンナン値も低下したため、十分な治療効果が得られたと考え抗真菌薬を計41日間の投与で終了した。IPAに対する抗真菌薬の投与終了の目安となる明確な基準は存在せず、免疫能低下の原因が排除され、自覚症状が改善し、炎症所見や画像所見も改善していれば慎重に投与を終了するのが一般的と思われる。本症例では、当初はMCFG 200 mg/日の投与を行ったが、VRCZを経て再度MCFGに戻した際に、自覚症状や画像所見、炎症所見などが良好に改善していたため、MCFGを150 mg/日に減量し、さらに2週間の投与を行った。VRCZで肝機能障害が出現した経緯があり、イトラコナゾール（itraconazole：ITCZ）でも同様に副作用の出現が危惧されたため、患者と相談のうえで、経口抗真菌薬へのswitchは行わずに抗真菌薬の投与を終了して慎重に経過観察する方針としたが、幸い再燃せずに経過している。血中BGが高値で推移していることについては、KooらはIPA 69例を検討し、診断時のBGが500 pg/ml以上であった7症例の治療経過において、80 pg/ml未満に低下するのに要した期間が中央値で78日、最長で821日であったと報告している²⁰⁾。血中BGの体内動態、体内からのクリアランス機構については十分に解明されて

いないが、BGのクリアランスは低分子量BGでは糸球体濾過量に、高分子量BGでは肝のKupffer細胞による分解に依存しているとされ、本症例は肝腎機能が十分ではないことから、真菌感染症治療が奏効したにもかかわらず長期間血中BGが高値で推移しているものと推測される。

以上、気管支喘息発作の治療中にIPAを発症した1例を報告した。近年、COPDや気管支喘息等の慢性肺疾患患者においてはIPAを合併する頻度が比較的高いことが指摘されており^{1)~3)}、これらの患者にステロイドの全身投与を行う際には注意が必要である。

引用文献

- 1) Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 156-74.
- 2) Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800.
- 3) He H, Ding L, Li F, et al. Clinical features of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive respiratory diseases: a prospective study. *Crit Care* 2011; 15: R5.
- 4) Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805-26.
- 5) Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821.
- 6) 北郷 衛, 山根雅史, 井岸 正, 他. 気管支喘息重責発作加療中に肺炎型（敗血症型）アスペルギルス症を発症し死亡した1例. *呼吸* 1992; 11: 344-9.
- 7) 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. *日呼吸会誌* 2000; 38: 50-3.
- 8) 片山伸幸, 藤村政樹, 笠原寿郎, 他. 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. *日呼吸会誌* 2003; 41: 288-93.
- 9) Starke ID, Keal EE. Cerebral aspergilloma in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 301-5.
- 10) Anderson CJ, Craig S, Bardana EJ. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and bilateral fungal balls terminating in disseminated aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 140-4.

- 11) Chung Y, Kraut JR, Stone AM, et al. Disseminated aspergillosis in a patient with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 131-4.
- 12) Lake KB, Browne PM, Van Dyke JJ, et al. Fatal disseminated aspergillosis in an asthmatic patient treated with corticosteroids. *Chest* 1983; 83: 138-9.
- 13) Morton JR, Mihalas LS, Leung P, et al. Corticosteroids and malnutrition. Aspergillus lung abscess in an asthmatic child. *Chest* 1980; 78: 667-9.
- 14) Bodey GP, Glann AS. Central nervous system aspergillosis following steroidal therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993; 103: 299-301.
- 15) Ganassini A, Cazzadori A. Invasive pulmonary aspergillosis complicating allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med* 1995; 89: 143-5.
- 16) Monlun E, Blay FD, Berton C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis with cerebromeningeal involvement after short-term intravenous corticosteroid therapy in a patient with asthma. *Respir Med* 1997; 91: 435-7.
- 17) Jiva TM, Kallay MC, Marin MG, et al. Simultaneous legionellosis and invasive aspergillosis in an immunocompetent patient newly treated with corticosteroids. *Chest* 1993; 104: 1929-31.
- 18) 森脇篤史, 萩本直樹, 綿屋 洋, 他. 急速に多彩な病態を呈した肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 491-5.
- 19) Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000; 343: 586.
- 20) Koo S, Baden LR, Marty FM. Post-diagnostic kinetics of the (1 → 3)-β-D-glucan assay in invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E122-7.

Abstract

Invasive pulmonary aspergillosis following therapy for bronchial asthma attack: A case report

Yusuke Inoue^{a,b}, Katsuhiko Yoshimura^a, Minako Omae^a, Yoshiko Sato^a,
Koshi Yokomura^a, Takafumi Suda^b and Kingo Chida^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 76-year-old female with a bronchial asthma attack complicated by a *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infection was treated with systemic corticosteroids and antibiotics. She subsequently developed invasive pulmonary aspergillosis that was treated successfully with micafungin and voriconazole. Systemic corticosteroids and injury of bronchial mucosa resulting from bronchitis were considered major contributing factors. Invasive pulmonary aspergillosis has been a rare occurrence in patients with bronchial asthma, and it has been reported in only a few cases. Physicians, however, are cautioned to be alert for evidence of invasive aspergillosis in asthmatic patients receiving corticosteroid therapy.