

●症 例

Pulmonary oxalosis を伴い急速に呼吸不全の進行した 肺アスペルギルス症の1例

石藤 智子^a 高木 理博^a 土橋 佳子^b
吉嶺 裕之^c 森本浩之輔^a 有吉 紅也^a

要旨：症例は発熱と呼吸困難を主訴に受診し、肺炎の診断で入院した64歳の男性。気管支鏡で採取した気管支内分泌物の培養で *Aspergillus niger* が分離され、広域抗菌薬、抗真菌薬の投与を行ったが、呼吸不全が急速に進行し第10病日に死亡した。剖検では肺組織に血管侵襲性を伴うアスペルギルスの増殖とその周囲に多量のシュウ酸カルシウムの沈着を認めた。*A. niger* によるシュウ酸産生から pulmonary oxalosis を生じ、その強い炎症と組織破壊により急速に呼吸不全が進行したと推察された。

キーワード：肺アスペルギルス症、シュウ酸カルシウム、呼吸不全、Pulmonary oxalosis、*Aspergillus niger* Pulmonary aspergillosis, Calcium oxalate, Respiratory failure, Pulmonary oxalosis

緒 言

肺アスペルギルス症は肺へのシュウ酸カルシウムの沈着 (pulmonary oxalosis) を生じることが報告されている¹⁾。pulmonary oxalosis はまれに高度な炎症と組織破壊が起こり、致死的な経過をたどることがあるが、画像所見のみでは肺アスペルギルス症による炎症との判別が難しく、病理学的検査でシュウ酸カルシウムを検出しなにかぎり診断は難しい^{2)~4)}。今回我々は、*Aspergillus niger* による肺アスペルギルス症から pulmonary oxalosis となり、急速な経過で呼吸不全が進行した1例を経験したのでここに報告する。

症 例

患者：64歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：52歳時 胃癌（胃亜全摘術），54歳時 腸閉塞，64歳時 糖尿病（前医入院中に診断）。

生活歴：喫煙歴：20本×34年（～54歳），飲酒歴：ビー

ル700ml/日。

現病歴：当院入院の2ヶ月前より咳嗽を自覚し、3週間前より発熱が出現していた。埼玉県の病院で市中肺炎の診断を受け、レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) を投与されていたが、1週間前に39℃の高熱となり倦怠感が強くなったため、仕事で訪れていた長崎市内の病院に入院となった。体温39.2℃，SpO₂ 92%（室内気）であり左上肺野に肺炎像を認め、市中肺炎の診断でアンピシリン・スルバクタム (ampicillin/sulbactam : ABPC/SBT) 6g/日の投与が開始された。しかし病状は悪化し、ABPC/SBT からメロペネム (meropenem : MEPM) 2g/日へ変更されたが反応がみられず、さらに呼吸不全が進行したため当院に転院となった。

入院時現症：血圧171/100mmHg，脈拍122/min，体温36.8℃，SpO₂ 83%（リザーバーマスク15L酸素），呼吸数40/min。胸部全域に吸気時のcoarse crackleを聴取する。心音異常なし。腹部平坦，軟，圧痛なし。浮腫なし。

検査所見 (Table 1)：WBC 32,200/μl，CRP 22.82mg/dl と炎症マーカーの顕著な上昇を認めた。入院時の1,3-β-D-グルカン値は正常範囲内であり，アスペルギルス抗原は陰性，アスペルギルス抗体は強陽性であった。

画像所見：胸部単純写真では左肺野全体にair bronchogramを伴う浸潤影と右上中肺野の網状影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは左肺は下葉の一部を残してair bronchogramを伴う浸潤影を認めた。左上葉の内部は肺構造が不明瞭となり一部空洞化していた (Fig. 2)。

入院後経過：入院後，人工呼吸管理を開始したが

連絡先：石藤 智子

〒852-8501 長崎市坂本1-7-1

^a長崎大学病院感染症内科（熱研内科）

^b社会福祉法人十善会病院

^c社会医療法人春回会井上病院

(E-mail: ishifuji@nagasaki-u.ac.jp)

(Received 30 Aug 2012/Accepted 7 Feb 2013)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	32,200/ μ l	AST	27 IU/L	CRP	22.8 mg/dl
Neut	93%	AST	25 IU/L	1,3- β -D-Glucan	10.7 pg/ml
Lymp	3%	LDH	209 IU/L	<i>Aspergillus</i> Ag	0.4 COI
Mono	4%	ALP	536 IU/L	<i>Aspergillus</i> Ab	positive
Eosi	0%	γ -GTP	62 IU/L	Microbiological findings	
Baso	0%	T-Bil	0.4 mg/dl	Blood culture	negative
RBC	282×10^4 / μ l	CK	23 IU/L	Sputum culture	<i>C. albicans</i>
Hb	9.9 g/dl	Na	135 mEq/L	Acid fast bacilli	negative
Hct	29.2%	K	4.3 mEq/L	Data of previous hospital	
Plt	52.8×10^4 / μ l	Cl	102 mEq/L	HbA1c (JDS)	8%
		Ca	8.2 mg/dl		
		IP	2.6 mg/dl		
		BUN	17 mg/dl		
		Cr	0.49 mg/dl		



Fig. 1 Chest X-ray film on admission showed infiltration in left whole lung field and a reticular shadow in right upper and middle lung fields.

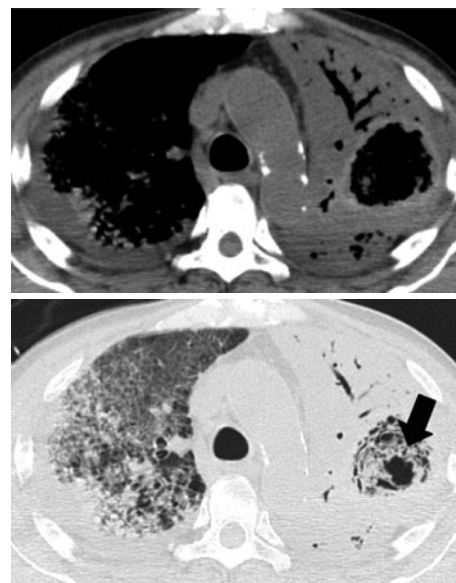


Fig. 2 Chest CT showed extensive consolidation and air bronchogram in the left lobe. Normal lung structure appeared to have been destroyed in the left upper lobe (arrow).

FiO₂ 0.9 で PaO₂ 103 Torr, A-aDO₂ 483 Torr と強い呼吸不全を呈していた。循環動態も安定せずノルアドレナリン (noradrenaline) などの投与を並行して行った。痰のグラム染色では多数の好中球を認めたが起炎菌は推定できず、起炎菌不明の重症肺炎として MEPM 1 g \times 3/日、ミノサイクリン (minocycline : MINO) 100 mg \times 2/日、ミカファンギン (micafungin : MCFG) 150 mg/日の投与を開始した。

第2病日に施行した気管支内視鏡検査にて、気管から左主気管支にかけて付着する広範な白苔を認めた (Fig. 3)。翌日、左 B⁵ の気管支洗浄液の細胞診よりシュウ酸カルシウム結晶が検出されたため、気管支内視鏡所見とあわせ肺アスペルギルス症を疑い、MCFG を 300 mg/日に増量しボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 300

mg \times 2/日を追加した。第5病日に診断確定のため細径気管支鏡を用いて左上葉内部の観察を行ったところ、末梢の気管支の構造は破壊され、黒色の壊死物質を認めた (Fig. 3)。同部位より施行した気管支生検組織の病理所見で多数の Y 字状の真菌を認め、入院時に気管支鏡にて採取した気管支内分泌物の培養からも *A. niger* が分離同定され、肺アスペルギルス症の確定診断となった。抗真菌薬の追加後も全身状態の改善は得られず、第10病日に死亡した。

剖検所見では、肉眼的所見で左肺上葉から下葉の上部にかけて 12 \times 6.5 cm 大の黒色壊死巣を認めた (Fig. 4)。

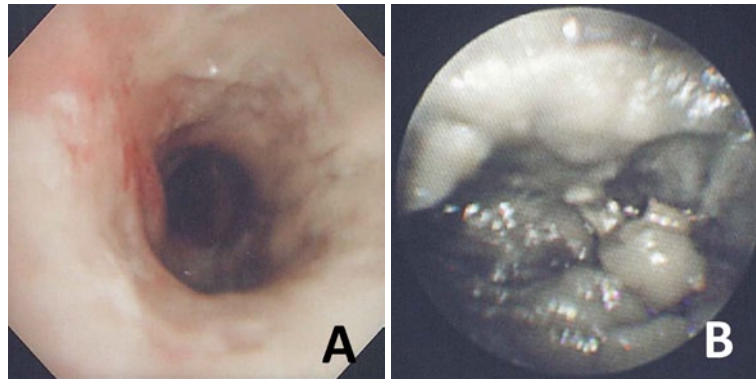


Fig. 3 Bronchoscopic observation showed (A) white-coated bronchus (second bifurcation of left bronchus) and (B) dark necrotic tissue (B³ of left bronchus).



Fig. 4 Macroscopic appearance of the left lobe before a formalin fixation showed destruction of lung and bronchial structures and the presence of several white crystals (arrow) within black necrotic tissue.

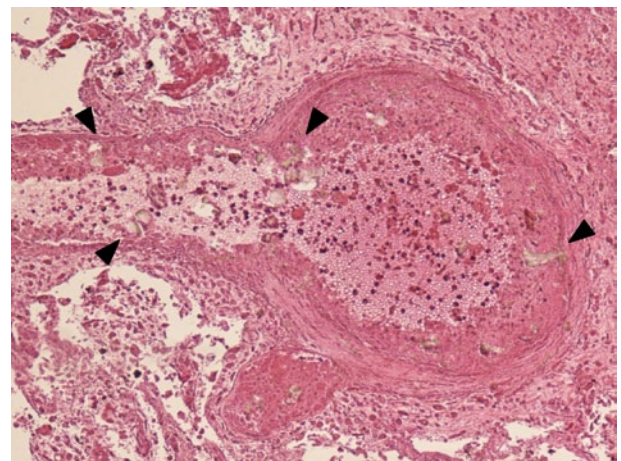


Fig. 5 There were numerous calcium oxalate crystals (arrowhead) in both the vessel lumen and the vessel wall (hematoxylin-eosin stain, ×100).

右上葉にも 1.5 cm の壊死性空洞があり内部には fungus ball を認めた。左上葉内部の肺や気管支構造は破壊され、壊死物質の中には白色調の結晶成分の混在を認めた。組織所見では、壊死巣の中央部にアスペルギルスの集簇増殖を認め、一部に血管侵襲も認めたが、その増殖は壊死巣の一部に限局していた。黒色壊死部の大部分は出血性壊死とシュウ酸カルシウムの広範囲沈着であり、血管内にも血栓形成とともにシュウ酸カルシウムが沈着する所見を多数認めた (Fig. 5)。右肺上葉 4×2 mm 大の小さな壊死層の中に、異物反応性肉芽腫に囲まれたアスペルギルスの菌体を認めたが、それ以外の部位には認められなかった。背景肺には、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の所見も混在していたが、アスペルギルスの増殖のない左右肺下葉にも間質パターン肺炎の所見がみられ、びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage : DAD) の像を呈していた。

考 察

アスペルギルスの一部はシュウ酸を産生するとされ、なかでも *A. niger* に比較的特異的であるとされている⁵⁾⁶⁾。産生されたシュウ酸は、組織や血液中のカルシウムと結合してシュウ酸カルシウムとなり喀痰や組織内に検出されるが、肺に沈着したシュウ酸カルシウムは非常に強い炎症を起こし肺出血や壊死を引き起こすことがある⁷⁾。本症例は当初、アスペルギルスによる広範な肺炎と考えられていたが、剖検時のアスペルギルスの増殖は壊死巣の一部に限局しており、その周囲の出血壊死の部分に広範なシュウ酸カルシウムの沈着を認めたことから、アスペルギルス感染そのものよりも pulmonary oxalosis が炎症の主因と考えられた。Nakagawa³⁾らの報告した症例では、経過中両肺に浸潤影を認めていたが、剖検によって *A. niger* の増殖を確認できたのは右肺の空洞のみで

あり、左肺にはシュウ酸カルシウムしか認めなかったとしている。また、Roehrl⁴⁾らにより報告された *A. niger* による肺アスペルギローマの症例も、oxalosis による出血壊死が菌体のない部位にも及んでいたとしている⁴⁾。これらのようにアスペルギルス感染が限局的であっても、シュウ酸カルシウムの広範な組織破壊により致死性の肺炎を起こすことがある。今回の剖検肺ではアスペルギルスやシュウ酸カルシウムを認めない部位にも広範に DAD の所見を認めていたが、アスペルギルス感染とシュウ酸カルシウム、シュウ酸症による高度な肺障害により二次的に生じた ARDS の所見と判断した。

本症例は、剖検肺の組織像で血管侵襲像を認めたが、胃切除後、糖尿病、肺気腫以外の基礎疾患は確認されなかった。従来、侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) は、遷延性の好中球減少やステロイド薬長期使用などによる免疫不全症例に発症するとされている。近年では COPD を基礎に発症した IPA が増加傾向にあるとされるものの、これには COPD の重症度やステロイド薬投与歴などがリスクファクターとされており、本症例においてそこまでのリスクがあったとは考えにくい^{8)~10)}。本症例の組織侵襲は比較的限局しており、対側肺には fungus ball を伴う空洞やアスペルギルスの増殖を伴う壊死性肉芽腫を認め、比較的慢性の経過が疑われた。入院後の呼吸不全の進行は急速であったが、症状の初発からは約 2ヶ月が経過していたことや明らかな免疫不全をきたす基礎疾患がない点から、最終的に臨床診断は chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) とした。本来、CNPA は軽度の免疫力低下や肺局所の免疫不全のある症例において慢性の経過をたどり緩徐に進行するとされる病態である¹¹⁾。しかしながら、CNPA や非侵襲性のアスペルギルス症であっても IPA を疑わせる急激な経過をたどった症例の報告が散見されることから、その病態は移行性があることが示唆される⁴⁾¹²⁾¹³⁾。

本症例の臨床経過や画像の変化から、発症早期は糖尿病と肺気腫を基礎とした CNPA の病態であったが、*A. niger* によるシュウ酸産生や感染に伴う血糖コントロール悪化から全身状態が悪化し、重篤化する過程で IPA のような急速に進展拡大する病態に至ったのではないかと推察された。

今回我々は、*A. niger* 感染から pulmonary oxalosis を合併し急速に呼吸不全を呈した肺アスペルギルス症の1剖検症例を経験し、シュウ酸カルシウムの組織障害性を再認識した。多様な肺アスペルギルス症の臨床像から、病態の解明につながることを期待される。

本論文の要旨は第 67 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会 (2011 年 11 月 18 日、福岡) にお

いて発表した。

謝辞：病理診断にご協力いただいた長崎大学病院病理部 林徳真吉先生、長崎大学原研病理 中島正洋先生、同大学院 医歯薬学総合研究科保健学専攻 田代隆良先生、国立病院機構東京病院臨床検査科 蛇澤 晶先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：森本浩之輔 (ファイザー株式会社)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Nime FA, Hutchins GM. Oxalosis caused by aspergillus infection. *Johns Hopkins Med J* 1973; 133: 183-94.
- 2) Kimmerling EA, Fedrick JA, Tenholder MF. Invasive *Aspergillus niger* with fatal pulmonary oxalosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 870-2.
- 3) Nakagawa Y, Shimazu K, Ebihara M, et al. *Aspergillus niger* pneumonia with fatal pulmonary oxalosis. *J Infect Chemother* 1999; 5: 97-100.
- 4) Roehrl MH, Croft WJ, Liao Q, et al. Hemorrhagic pulmonary oxalosis secondary to a noninvasive *Aspergillus niger* fungus ball. *Virchows Arch* 2007; 451: 1067-73.
- 5) Farley ML, Mabry L, Muñoz LA, et al. Crystals occurring in pulmonary cytology specimens. Association with *Aspergillus* infection. *Acta Cytol* 1985; 29: 737-44.
- 6) Benoit G, Feuilhade de Chauvin M, Cordonnier C, et al. Oxalic acid level in bronchoalveolar lavage fluid from patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 748-51.
- 7) 吉田耕一郎. ラット *Aspergillus niger* 肺感染実験モデルにおける蓚酸カルシウム結晶の産生とその組織傷害に関する検討. *感染症誌* 1998; 72: 621-30.
- 8) Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800.
- 9) Ader F, Nseir S, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 427-9.
- 10) Ader F. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal disease. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 409-16.
- 11) Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20:

- 156-74.
- 12) Yano S. Acute respiratory distress syndrome due to chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Intern Med* 2007; 46: 889-91.
- 13) Kondo T, Nishiya K, Kobayashi I, et al. A case of pulmonary semi-invasive aspergillosis developing fatal acute exacerbation. *Tokai J Exp Clin Med* 2006; 31: 91-5.

Abstract

A case of acute progressive respiratory failure resulting from pulmonary aspergillosis with pulmonary oxalosis

Tomoko Ishifuji^a, Masahiro Takaki^a, Yoshiko Tsuchihashi^b,
Hiroyuki Yoshimine^c, Konosuke Morimoto^a and Koya Ariyoshi^a

^aDepartment of Clinical Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

^bJuzenkai Hospital

^cInoue Hospital

A 64-year-old man complaining of fever and breathlessness was referred to our hospital with a provisional diagnosis of severe pneumonia. There was no apparent medical history suggestive of immunodeficiency. A diagnosis of pulmonary aspergillosis was made based on isolation of *Aspergillus niger* from airway secretions collected by bronchoscopy. Despite intensive care with broad-spectrum antibiotics and antifungal agent, respiratory failure progressed rapidly, and the patient died ten days after admission. A postmortem autopsy revealed vaso-invasive aspergillosis with deposition of calcium oxalate crystals in the lungs. We report a case of severe pulmonary aspergillosis complicated by deposition of calcium oxalate crystals resulting from *A. niger* infection, leading to severe inflammation and tissue injury in the lungs.