

●症 例

血球貪食症候群を伴った侵襲性アスペルギルス症の1剖検例

中野 亮司 福原 正憲 菊地 憲孝
 劔持 喜之 伊志嶺 篤 佐藤くみ子

要旨：症例は、既往として高血圧症、B型慢性肝炎をもつ54歳の男性。急性の発熱、咳、呼吸困難により入院となった。重度の1型呼吸不全を呈しており、入院日に気管挿管、人工呼吸管理を開始した。CTでは両側肺野に多発する気道末梢中心性のすりガラス陰影およびコンソリデーションを認めた。ピペラシリン・タゾバクタム、シプロフロキサシン、バンコマイシンにて治療を行ったが反応は乏しく、気管支洗浄液の培養におけるアスペルギルス陽性の結果により、ミカファンギンを投与したが改善はなく、死亡した。病理解剖を行い、肺に多発する空洞を伴う結節を認めた。また全身播種性の真菌塞栓を認め、骨髄像では血球貪食症候群を認めた。

キーワード：侵襲性アスペルギルス症、深在性真菌感染症、易感染性宿主、リンパ球減少症

Invasive aspergillosis, Deep-seated fungal infection, Immunocompromised host, Lymphocytopenia

症 例

患者：54歳、男性。

主訴：咳嗽、血痰、労作時呼吸困難。

現病歴：入院10日前より発熱、咳が出現。入院4日前、前医を受診し急性上気道炎と診断された。しかし入院当日に労作時呼吸困難が出現し、前医を再診。低酸素血症を認め、北海道勤労者医療協会勤医協中央病院救急外来へ紹介、救急搬送された。当科受診時の自覚症状は、咳、呼吸困難のほか、血痰を認めた。

既往歴：B型慢性肝炎、高血圧症、高尿酸血症により、前医を定期通院していた。呼吸器疾患の既往なし。

定期処方薬：ウルソデオキシコール酸、塩酸ラニチジン、アテノロール、ニフェジピン、トリクロルメチアジド、カンデサルタンシレキセチル、アロプリノール。

前医受診時の臨時処方薬：総合感冒薬、臭化水素酸デキストロメトルファン、ロキソプロフェン、レバミピド。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴は焼酎2合を毎日。職業は建設作業員で粉塵曝露が示唆された。入院前2ヶ月間

表1 検査成績（末梢血一般検査、血液生化学検査、動脈血ガス分析）

| 血液生化学 | | 血清学 | |
|-------|------------|---------------------------------------|-------------|
| AST | 133 U/L | CRP | 13.12 mg/dl |
| ALT | 75 U/L | IgG | 855 mg/dl |
| LDH | 686 U/L | IgA | 114 mg/dl |
| ALP | 229 U/L | IgM | 79 mg/dl |
| T-Bil | 0.3 mg/dl | IgE | 93.1 IU/ml |
| γ-GTP | 113 U/L | KL-6 | 347 U/ml |
| AMY | 81 U/L | β-D-Glucan | 16.5 pg/ml |
| CK | 245 U/L | | |
| TP | 5.5 g/dl | 動脈血ガス分析 | |
| Alb | 3.0 g/dl | (O ₂ : リザーバ付きマスク 10 L/min) | |
| UA | 8.5 mg/dl | pH | 7.443 |
| BUN | 72.3 mg/dl | pCO ₂ | 30.6 Torr |
| Cre | 2.51 mg/dl | pO ₂ | 59.2 Torr |
| Na | 131 mEq/L | HCO ₃ ⁻ | 20.5 mmol/L |
| K | 3.7 mEq/L | SaO ₂ | 92.0% |
| Cl | 99 mEq/L | | |
| Ca | 7.8 mg/dl | | |
| Glu | 154 mg/dl | | |

の旅行歴なし。動物飼育なし。

入院時現症：身長、体重は呼吸不全のため測定できず。意識清明。血圧 100/64 mmHg、脈拍 78/min・整、呼吸数 18回/min、体温 36.8℃、リザーバ付きマスク 10 L/minの酸素投与下でSpO₂ 91%。頭頸部異常なし。心音純、両肺湿性ラ音聴取。腹部異常なし、四肢浮腫なし。

入院時検査成績：入院時の末梢血一般検査では、白血

連絡先：中野 亮司

〒007-8505 北海道札幌市東区東苗穂5条1-9-1

北海道勤労者医療協会勤医協中央病院内科

(E-mail: rnakano@highway.ne.jp)

(Received 24 May 2013/Accepted 23 Oct 2013)

表2 検査成績 (微生物学的検査)

| | | | |
|--------|--------------------------|----------------------------------------------------|------|
| 喀痰検査 | | 血液培養 | |
| グラム染色 | グラム陽性球菌 グラム陰性桿菌 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2セット中1セットのみ) | 陽性 |
| 一般細菌培養 | 正常細菌叢 | 血清・尿中抗原 | |
| 抗酸菌塗抹 | 陰性 | 尿中肺炎球菌抗原 | 陰性 |
| 抗酸菌培養 | 陰性 | 尿中レジオネラ抗原 | 陰性 |
| 気管支洗浄液 | | 血清アスペルギルス抗原 | 陰性 |
| 一般細菌培養 | 正常細菌叢 | 血清カンジダ抗原 | 陰性 |
| 抗酸菌塗抹 | 陰性 | 血清抗体価 | |
| 抗酸菌培養 | 陰性 | マイコプラズマ抗体 | <40倍 |
| 真菌培養 | <i>Aspergillus niger</i> | <i>Chlamidophila pneumoniae</i> IgG | 1.1 |
| 細胞診 | 真菌陰性 異型細胞なし | <i>Chlamidophila pneumoniae</i> IgA | 0.53 |
| | | HIV 抗体 | 陰性 |

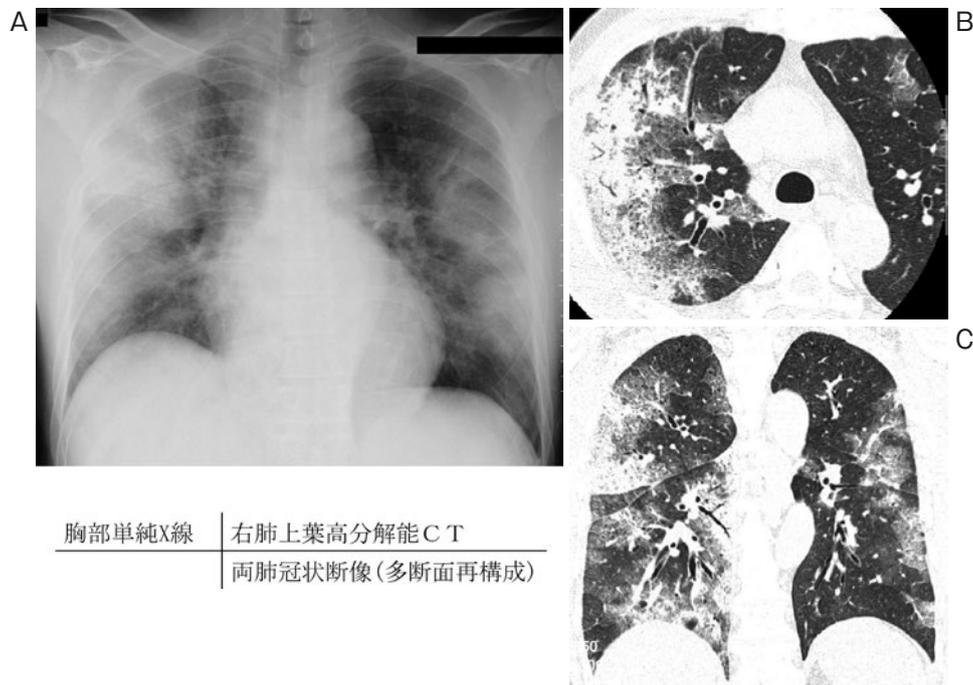


図1 X線画像所見. (A) 胸部単純X線では両肺外側肺野優位のすりガラス陰影, 浸潤影を認める. (B, C) 胸部CT (B: 右肺野高分解能CT, C: 多断面再構成による冠状断). 両肺びまん性斑状のすりガラス陰影およびコンソリデーションを認める.

球数 3,190/μl, 好中球分画 85.3%, リンパ球分画 11.9%と, リンパ球減少を認めた. 血液生化学検査では, AST 133 U/L, ALT 75 U/L, LDH 686 U/L, γ-GTP 113 IU/L, BUN 72.3 mg/dl, 血清 Cre 2.51 mg/dl, CRP 13.12 mg/dl と, 肝障害, 腎障害, 炎症反応上昇の所見を認めた. また空腹時血糖 (Glu) 154 mg/dl と, 耐糖能異常を認めた. 免疫学的検査では, IgG 855 mg/dl と低値を認めた. 動脈血ガス分析では, pO₂ 59.2 Torr と, 重度のI型呼吸不全を認めた (表1). 微生物学的検査では, 血液培養

にて *Staphylococcus epidermidis* が同定されたがコンタミネーションと判断した. 気管支鏡により採取した気管支洗浄液の真菌培養にて *Aspergillus niger* が同定された (表2). 胸部単純X線では, 両側肺野外側優位のすりガラス陰影および浸潤影を認めた. 胸部CTでは気道末梢中心のすりガラス陰影を伴うコンソリデーションを認め, 一部気管支拡張を認めた (図1).

入院後経過: 入院日よりピペラシリン・タゾバクタム (piperacillin-tazobactam) 4.5 g を6時間ごと, シブ

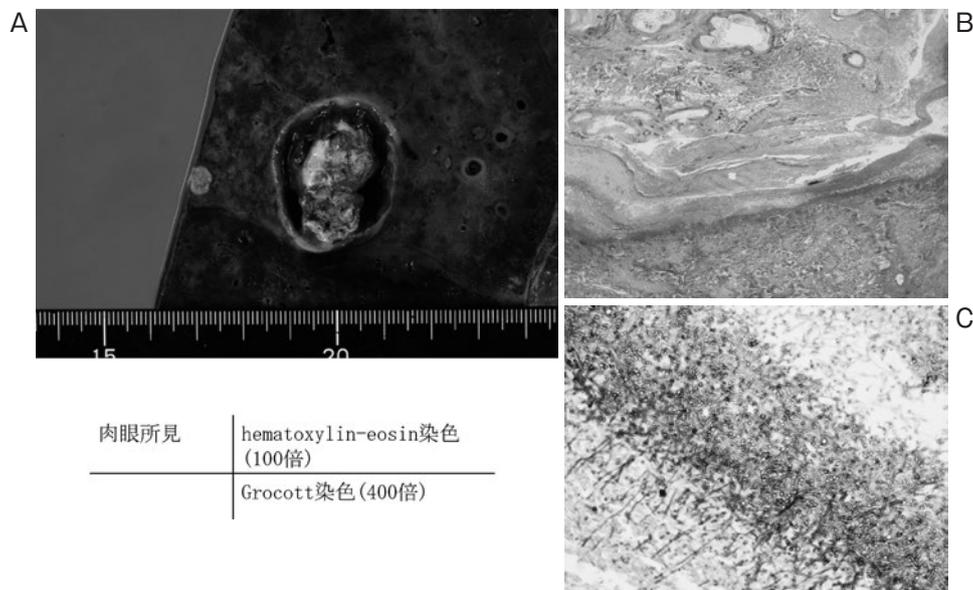


図2 病理解剖所見。(A) 肉眼所見. 肺野の多発結節, 嚢胞, 嚢胞内の腫瘍を認める。(B) hematoxylin-eosin 染色 (弱拡大: $\times 100$). 周囲に炎症と出血を伴い内部に壊死組織を含む嚢胞を認める。(C) Grocott 染色 ($\times 400$) ではアスペルギルスの菌体を多数認める.

ロフロキサシン (ciprofloxacin) 300 mg を 12 時間ごと, 第 2 病日よりバンコマイシン (vancomycin) 1 g を 12 時間ごとにて治療を行った. 第 3 病日には白血球数 4,050/ μl と回復を認め, 第 10 病日には ALT 42 U/L, LDH 346 U/L と改善を認めたが, 発熱が持続し呼吸不全の改善はみられなかった. 第 12 病日, カンジダ血症の合併の可能性を考えフルコナゾール (fluconazole) 初回 200 mg, 2 回目以降 100 mg を 24 時間ごとで追加したが, その後呼吸不全の悪化, 多臓器不全をきたした. 第 16 病日, 気管支洗浄液の培養よりアスペルギルス陽性の結果が判明し, 抗真菌薬をミカファンギン (micafungin) 300 mg 24 時間ごとに変更したが改善はなく, 第 20 病日死亡した.

遺族の承諾を得て病理解剖を行った. 両側肺に, 空洞を伴う結節性病変あるいは嚢胞性病変を多数認め, 周囲に出血を伴っていた. Grocott 染色では肺の嚢胞内にアスペルギルス菌体を認めた. 両肺内にアスペルギルス塞栓症が多発し, 左肺 S10 には肺梗塞を認めた. 肺動脈の破壊および周囲の炎症像も認められた. 肺には腔内の器質化炎症像もあり, アスペルギルス感染以外の炎症が先行していたことが推測された. また, 心臓, 肝臓, 副腎にもアスペルギルス塞栓症を認めた (図 2). また, 骨髄では造血細胞が減少し, 血球貪食像が認められた. 慢性肝炎の所見が認められたが, 肝硬変症は認めなかった. 肺空洞内容物および肺実質の真菌培養検査を行ったところ, 肺実質は陰性であったが, 肺空洞内容物からは *Aspergillus fumigatus* が同定され, 本菌を起炎菌と推定した.

考 察

侵襲性アスペルギルス症は, おもに免疫能が低下した宿主に発症し, 急速に進行し全身の播種性感染をきたす, 致死率の高い疾病である¹⁾²⁾. 本症例においては, 発熱および咳嗽といった感冒様症状により発症し, 急速な呼吸不全の進行をきたし, 当科受診時には両肺に多発するコンソリデーションを認めた. 基礎疾患として慢性 B 型肝炎, 高血圧症が存在したが, いずれも慢性経過で安定しており, 栄養不良や衰弱を示唆する病歴はなかった.

侵襲性肺アスペルギルス症の胸部画像所見として, halo sign が知られている³⁾. Halo sign は 1 cm を超える充実性の結節性陰影に 3/4 周以上のすりガラス陰影を伴うものとされている³⁾. 病理学的に, 結節性陰影は菌体およびそれによる炎症像を示し, 周囲のすりガラス陰影は出血によるものとされている⁴⁾. 本症例では結節性陰影というよりはコンソリデーションであり, halo sign の典型像ではないが, CT 所見は病理解剖の所見からも斑状に分布する炎症とその周囲の出血を示していると考えられ, アスペルギルス感染によるものと考えられた.

免疫能正常宿主に発症する侵襲性アスペルギルス症はまれであるが, 種々の合併症を伴う症例がこれまでに報告されている⁵⁾⁶⁾. なかでも慢性閉塞性肺疾患に侵襲性肺アスペルギルス症を合併する症例が多く報告されている⁷⁾. 本症例において慢性呼吸器疾患の既往はなく, 喫煙歴も認めなかった. また本症例では入院時にリンパ球減少症をきたしており, 発症前の前医での検査では認め

られず入院後軽快したため、急性のリンパ球減少症が考えられた。リンパ球減少症の原因としては、非血液疾患、非先天性疾患では、薬剤性あるいは感染によるものが多く、感染症の中ではウイルス感染によるもの、真菌感染によるものが多いとされる⁸⁾。A型インフルエンザに続発した侵襲性肺アスペルギルス症の症例報告もみられる⁹⁾。本症例におけるリンパ球減少の原因として、アスペルギルス感染あるいは先行するウイルス感染に起因する血球貪食症候群をきたしたことが、病理解剖の結果より考えられた。もともと免疫能正常であった宿主が、感染による血球貪食症候群を起こし、侵襲性アスペルギルス症の発症あるいは重症化に関与した可能性が考えられた。

治療としてミカファンギンが投与されたが、すでに全身の播種性感染をきたしていた段階での開始であったため、効果は不十分であった。アスペルギルス感染症に対し種々の抗真菌薬が適応となるが、侵襲性肺アスペルギルス症ではボリコナゾール (voriconazole) あるいはリポソーマル・アムホテリシン B (liposomal amphotericin B) がより効果的だった可能性は考えられた¹⁰⁾¹¹⁾。

免疫能正常宿主において、侵襲性アスペルギルス症はまれではあるが、血痰や細菌性肺炎として非典型的な画像所見を認めた場合には、その可能性を念頭に置き、早期に適切な抗真菌薬の投与を行う必要がある。

本論文の要旨は、第262回日本内科学会北海道地方会(2012年2月、札幌)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

1) Segal BH, et al. Current approaches to diagnosis

and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-17.

- 2) Soubani AO, et al. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2012; 121: 1988-99.
- 3) Kuhlman JE, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611-14.
- 4) Greene RE, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: Clinical significance of halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-79.
- 5) Trof RJ, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1694-703.
- 6) Dai Z, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects. *Respirology* 2013; 18: 323-31.
- 7) Bulpa P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800.
- 8) Grover CB Jr. Leukopenia and leukocytosis. In: Goldman L, et al, ed. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 1252-64.
- 9) 松島秀和, 他. A型インフルエンザに合併した侵襲性アスペルギルス症の1死亡例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 672-77.
- 10) Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guideline of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
- 11) Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin—review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16: 145-52.

Abstract**A case of invasive aspergillosis with hemophagocytosis**

Ryoji Nakano, Masanori Fukuhara, Noritaka Kikuchi, Yoshiyuki Kenmotsu,

Atsushi Ishimine and Kumiko Sato

Department of Internal Medicine, Kin-ikyo Chuo Hospital

Invasive aspergillosis causes systemic disseminated fungal infection. Most patients of this disease are immunocompromised hosts. The clinical courses are often progressive, and the patients develop very serious illnesses, so we should start treatment in the early clinical course. We have experienced a case of invasive aspergillosis in a male patient. He had no record of immune system illness or diseases that caused immunodeficiency, but he had experienced lymphocytopenia. He became worse over a short term and died. A pathological autopsy revealed disseminated aspergillus infection in multiple organs and hemophagocytosis in the bone marrow. Few case reports of invasive aspergillosis caused in immunocompetent hosts are available. If a patient shows atypical chest images or symptoms of hemoptysis, pulmonary aspergillosis should be suspected and, if needed, judicious anti-fungal therapy initiated.