

●症 例

アスペルギルス関連好酸球性肺炎の経過中に 有癭性アスペルギルス膿胸を併発した1例

北村 知嵩^a 葉山 学^a 井上 英樹^a
片岡 瑛子^b 澤井 聡^b 三尾 直士^a

要旨：症例は51歳，男性．咳嗽と発熱を主訴に受診した．画像上は右上葉に空洞性病変と浸潤影，末梢血好酸球増多（20,000/ μ l）を認めた．気管支肺胞洗浄液の好酸球分画は85%，培養では *Aspergillus fumigatus* が分離された．抗真菌薬およびステロイド投与を開始し症状は改善するも，有癭性アスペルギルス膿胸を併発した．胸腔ドレナージで胸水培養は陰性化し，癭孔閉鎖および感染巣除去目的に右上葉切除，膿膜膜切除術を施行し，術後経過は良好である．好酸球性肺炎に有癭性アスペルギルス膿胸を併発した1例を経験した．

キーワード：好酸球性肺炎，アスペルギルス，膿胸

Eosinophilic pneumonia, *Aspergillus*, Empyema

緒 言

アスペルギルス症は免疫低下患者に発症する日和見感染症として重要だが，免疫低下の有無に関わらず気道や肺局所に基礎疾患あるいは障害部位があれば発症することがある．肺アスペルギルス症は感染症，アレルギー両方の側面があり，時にどちらも併存し多彩な臨床像を示す¹⁾．好酸球性肺炎として発症しアスペルギルス膿胸を併発した，まれな1例を経験したので報告する．

症 例

患者：51歳，男性．

主訴：咳嗽，発熱．

既往歴：高血圧症，逆流性食道炎，喘息なし．

4ヶ月前の健康診断での胸部単純X線写真で右上肺野に嚢胞を初めて指摘．

生活歴：現喫煙者20本/日×31年．

職業：事務職，粉塵・真菌類への曝露なし．

現病歴：粘稠痰を伴う咳嗽が出現し5日後に近医を受診した．クラリスロマイシン（clarithromycin）を投薬

されたが，右胸痛，呼吸困難感も出現した．胸部単純X線写真で右肺野に浸潤影を認め肺炎と診断，モキシフロキサシン（moxifloxacin）に変更するも症状改善なく，発症16日目に京都医療センター呼吸器科紹介受診となった．

入院時現症：身長167cm，体重85kg，体温38.1℃，血圧113/63mmHg，脈拍116/min・整，呼吸回数24/min，SpO₂93%（室内気）．右上肺野にrhonchi聴取．心雑音なし．

検査所見（表1）：入院時血液検査で白血球増多，好酸球増多，CRP高値を認めた．非特異的IgEは高値，アスペルギルスに対する特異的IgEは陽性であった． β -Dグルカンは基準値内，血清アスペルギルス抗原は陰性，アスペルギルス沈降抗体は陽性であった．

入院時胸部単純X線写真（図1a）：右上中肺野にair bronchogramを伴うコンソリデーション，すりガラス影がみられる．

入院時胸部CT（図1b, c）：右上葉に複数の空洞，air bronchogramを伴うコンソリデーションを認める．空洞内に少量の液体を認めるが，fungus ballは確認できない．右上葉腹側，中葉，下葉にすりガラス影がみられる．右胸膜肥厚および右胸水貯留を伴っている．嚢胞や空洞性病変の原因となるような慢性閉塞性肺疾患，間質性肺炎，陳旧性肺結核病変などを示唆する所見は認めなかった．

入院後経過：細菌性肺炎と考えセフトリアキソン（ceftriaxone）を投与した．第2病日に右B3aで気管支肺胞

連絡先：北村 知嵩

〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1

^a 国立病院機構京都医療センター呼吸器科

^b 同 呼吸器外科

(E-mail: tomotaka@kmail.plala.or.jp)

(Received 26 Mar 2014/Accepted 7 Jul 2014)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Immunology		Pleural fluid (day 12)	
WBC	32,800/ μ l	CRP	14.7 mg/dl	Cell counts	7,100/ μ l
Eos	61%	IgE	1,749 IU/ml	Eos	75%
Neu	31%	IgE (MAST) <i>Aspergillus</i>	0.67 UA/ml	Neu	11%
Lym	5%	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	Lym	14%
RBC	446×10^4 / μ l	<i>Aspergillus</i> precipitating Ab	(+)	pH	7.15
Hb	15.3 g/dl	β -D glucan	9.7 pg/ml	TP	4.4 g/dl
PLT	26.9×10^4 / μ l	BALF (Rt B3a)		Alb	1.6 g/dl
Biochemistry		Cell counts	3.7×10^6 /ml	LD	2,088 IU/L
TP	5.8 g/dl	Recovery	13/150 ml	AMY	12 IU/L
Alb	2.1 g/dl	Eos	85%	ADA	25.3 IU/L
T-bil	0.6 mg/dl	Lym	3%	Glu	1 mg/dl
AST	33 IU/L	Neu	2%	Culture	
ALT	22 IU/L	M ϕ	10%	Bacteria	negative
LDH	475 IU/L	Culture		Fungus	negative
BUN	11 mg/dl	Bacteria	no particular findings	Culture (day 32)	
Cr	0.79 mg/dl	Fungus	<i>A. fumigatus</i>	Bacteria	negative
P-Glu	83 mg/dl			Fungus	<i>A. fumigatus</i>
HbA1c (NGSP)	5.6%				



図 1 (a) 入院時胸部単純 X 線写真. 右上中肺野に air bronchogram を伴うコンソリデーションおよびすりガラス影がみられる. 内部には多発する空洞を認める. (b, c) 入院時胸部 CT. 右上葉は肺尖部に大きな空洞性病変がみられ, その尾側に接して背側優位に複数の空洞や air bronchogram を内部に含むコンソリデーションを認める. 右上葉腹側や中葉, 下葉にはすりガラス影もみられる.

洗浄 (BAL) を行い, BAL 液の塗抹検査で菌糸が確認され, 細胞分画では著明な好酸球増多 (85.0%) を認めた. 慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA) を含むアスペルギルス感染を念頭に置き, ミカファンギン (micafungin:

MCFG) 150 mg/day の投与を開始した. 胸水性状は滲出性, 細胞数は 7,100/ μ l, 好酸球分画は 75%であった. その後 BAL 液の培養検査にて *Aspergillus fumigatus* が形態学的に分離同定され, アスペルギルス感染およびアスペルギルス関連好酸球性肺炎と診断し, プレドニゾロ

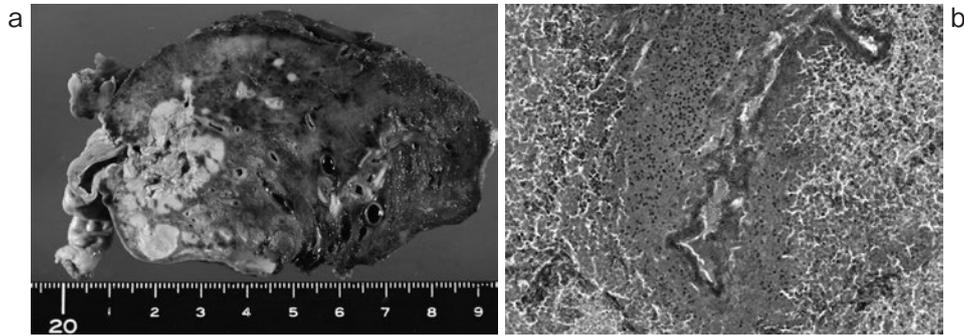


図2 右肺上葉切除組織。(a) 肉眼的所見. 胸膜直下に嚢胞状病変がみられ, 周囲に著明な壊死を伴う充実性病変を認める。(b) 顕微鏡的所見. Hematoxylin-eosin 染色. 20 倍. 嚢胞内部には炎症細胞および Y 字型に分岐する菌糸を含む壊死物質を認める.

ン (prednisolone : PSL) 50 mg/day の投与を開始し発熱, 咳嗽の症状は改善した. PSL が効果を示したことから感染よりもアレルギーが主な病態と判断した. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) 治療においてイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 使用が推奨されており²⁾, 好酸球性肺炎も類似の病態であることから MCFG を ITCZ 200 mg/day に変更, PSL を漸減したが, 第 29 病日に気胸が出現した. 胸腔ドレナージを施行したところ胸水から *A. fumigatus* が分離され, アスペルギルス膿胸と診断した. アスペルギルス感染巣が胸腔内穿破したと考え, ドレナージを継続し抗真菌薬治療の強化目的で ITCZ からボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 400 mg/day に変更した. 胸水中のアスペルギルスは陰性化したが, 肺癰は遷延し肺内の病変も消失が認められず, 第 80 病日に瘻孔閉鎖および感染巣の除去を目的に右上葉切除, 醸膿膜切除術を施行した.

手術所見: 右全肺葉および壁側胸膜は白色醸膿膜に覆われ, 右肺上葉に 3 cm 裂開した嚢胞壁を認めた. 醸膿膜を全周性に剥離, その後右上葉 (図 2a) を摘出した.

病理所見 (図 2b): 嚢胞内に PAS 染色陽性, Grocott 染色陽性の Y 字型に分岐する菌糸を認め嚢胞周囲への炎症細胞浸潤がみられた. 菌糸を含む壊死巣に近接する胸膜に線維性肥厚と好酸球浸潤がみられた. 嚢胞周囲の肺組織に菌糸は認めなかった.

術後経過は良好で第 152 病日にステロイドを中止し, 発症から 1 年経過も症状の再発なく外来で VRCZ 投与継続中である.

考 察

肺アスペルギルス症は侵襲型, 慢性, アレルギー型に分類されてきた. しかしそれらは互いに独立したものではなく, 宿主の免疫状態により他型に移行もしくは overlap することがある^{3)~6)}. アレルギー型としては ABPA,

アスペルギルス関連好酸球性肺炎などがあり, ABPA の診断には Rosenberg らの基準⁷⁾が広く用いられている.

本症例は免疫不全となるような基礎疾患はなかった. 受診 4ヶ月前の胸部単純 X 線写真では肺嚢胞のみであり, 空洞壁の肥厚, ニボーの形成など認めず, 経過から CPPA は否定的であった. また気管支喘息の既往はなく, 画像所見では中枢性気管支拡張を認めず ABPA も否定的であった. 以上より肺嚢胞という解剖学的に脆弱な部分にアスペルギルスが生着し, アスペルギルスに対するアレルギー反応によって好酸球性肺炎を呈したと診断した. 切除標本の病理像ではステロイド加療後ではあるが, 菌糸を含む壊死巣近傍に好酸球の浸潤を認め, 好酸球性肺炎加療後の変化と考えられた.

除外すべき疾患としては薬剤性肺炎, 自己免疫疾患などがあげられる. 本症例発症前には新たな薬剤の摂取歴はなく, 時間の前後関係からも抗真菌薬を含む薬剤性肺炎の可能性は否定的であった. 自己免疫疾患に関しても各種自己抗体の採取は行っていないが, 自己免疫疾患の合併を疑わせるような身体所見, 既往歴, 家族歴はなく否定的であった.

本症例では末梢血好酸球数が 20,000/ μ l と著明な増多を認めた. この病態としては抗原であるアスペルギルスに対する強い免疫応答が示唆される. 一方, ステロイド漸減で再燃を認めなかった理由としては抗真菌薬の併用により抗原であるアスペルギルスが減少し過剰な免疫応答が制御された可能性が考えられる.

アレルギー型の肺アスペルギルス症に対しステロイド投与を行いアレルギー性炎症反応は改善したが, アスペルギルス感染が増悪した症例は報告されている⁵⁾⁶⁾. しかし本症例のように, アスペルギルス関連好酸球性肺炎に対しステロイド治療を行いアスペルギルス膿胸に至った報告は, 検索の限りない. アスペルギルス膿胸は慢性肺アスペルギルス症やアスペルギローマの穿破に合併す

る⁸⁾⁹⁾ことが知られており、本症例はステロイド投与によりアレルギー性反応は沈静化した。感染巣が穿破し有癭性アスペルギルス膿胸に至ったと考える。本症例のような overlap 型に対しては強力な抗真菌薬およびステロイド治療、アレルギー性反応の再燃がないように注意しながら早期にステロイドを減量することが必要である。

一般にはアスペルギルス膿胸に対して一次的胸膜肺全摘術や開窓後肺切除術などの外科的治療が行われている¹⁰⁾が、抗真菌薬投与のみでコントロールできたとの症例報告¹¹⁾もある。本症例は抗真菌薬投与とドレナージを継続し、嚢胞外の感染は制御できたが、胸部 CT 上、嚢胞内感染の残存が強く疑われた。抗真菌薬投与のみでは嚢胞内のアスペルギルスを完全に死滅させることは難しく、残存があれば感染あるいはアレルギー性反応の再燃も懸念されたため、一次的に感染部位である右上葉切除、膿膜切除術を行った。切除標本では肺嚢胞内に菌糸を認め抗真菌薬投与継続にもかかわらず感染は残存していたが、肺嚢胞外に菌糸は認めなかった。発症から1年経過も再燃はなく、必要最小限の侵襲にとどめることができ手術適応は妥当であった。アスペルギルス膿胸に対する治療は症例ごとの適切な判断を要すると考える。

謝辞：本症例に関して貴重なご意見を賜りました京都医療センター病理診断科の森吉弘毅先生、山本鉄郎先生、星ヶ丘医療センター呼吸器内科の中村孝人先生に深謝いたします。

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) Kousha M, et al. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 156-74.
- 2) Stevens DA, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.
- 3) 森脇篤史, 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.
- 4) 森田博紀, 他. 好酸球およびIgEが高値を示した慢性壊死性肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 842-6.
- 5) 塚本宏壮, 他. 好酸球性肺炎を合併した肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 436-41.
- 6) 西 耕一, 他. 肺嚢胞, 好酸球性肺炎および末梢血好酸球増加の臨床像を呈した肺アスペルギルス症の1切除例. *日胸疾患会誌* 1991; 29: 904-8.
- 7) Rosenberg M, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- 8) Chung HC, et al. Pleural aspergillosis. *Yonsei Med J* 1988; 29: 84-8.
- 9) Denning DW, et al. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147-201.
- 10) Shirakusa T, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and *Aspergillus empyema*. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 779-82.
- 11) Matsuda T, et al. A case of *Aspergillus empyema* successfully treated with combination therapy of voriconazole and micafunginosis. *Intern Med* 2010; 49: 1163-9.

Abstract

A case of *Aspergillus* empyema with *Aspergillus*-related eosinophilic pneumonia

Tomotaka Kitamura^a, Manabu Hayama^a, Hideki Inoue^a, Youko Kataoka^b,
Satoru Sawai^b and Tadashi Mio^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kyoto Medical Center

^bDepartment of Thoracic Surgery, Kyoto Medical Center

A case of *Aspergillus* empyema with *Aspergillus*-related eosinophilic pneumonia is reported. A 51-year-old man was admitted with cough and high fever. Chest radiography and chest computed tomography showed cavitary lesions and extensive consolidation in the right upper lobe. A marked increase in eosinophils was seen in the peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and *Aspergillus fumigatus* was detected in BALF. This case was diagnosed as *Aspergillus*-related eosinophilic pneumonia. Antifungal drugs and systemic corticosteroids were administered, and his symptoms improved; however, he subsequently developed *Aspergillus* empyema with a pulmonary fistula. Chest tube drainage and another antifungal drug were started. The pleural fluid culture tests for fungus became negative. Despite chest tube drainage, air leakage did not cease. To control fungal infection and close the pulmonary fistula, a right upper lobectomy and decortication were performed. In follow-up, the patient had no clinical signs of recurrence, and this *Aspergillus* empyema was treated successfully.