

●症 例

慢性進行性肺アスペルギルス症に合併した続発性アミロイドーシスの1例

齊藤那由多* 高崎 仁 長原 慶典
鈴木 学 放生 雅章 杉山 温人

要旨：症例は35歳、男性。X-6年、慢性進行性肺アスペルギルス症(CPPA)と肺非結核性抗酸菌症(NTM)を発症し治療された。X-5年、CPPA再発加療中、下痢が出現し腸生検にて続発性アミロイドーシス(SA)と診断された。CPPA改善に伴いSAも改善した。X年、CPPA増悪時、下痢が再発し生検にてSA再燃と診断された。人工呼吸器管理下アムホテリシンBの経静脈、経気管支的投与にて改善せず、呼吸不全、心不全にて死亡した。CPPAに合併したSAはまれであり、両疾患の病勢相関を観察しえた貴重な1例と考えられ報告する。

キーワード：続発性アミロイドーシス、慢性進行性肺アスペルギルス症、肺非結核性抗酸菌症
Secondary amyloidosis, Chronic progressive pulmonary aspergillosis,
Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis

緒 言

続発性アミロイドーシス(secondary amyloidosis: SA)は慢性の全身性炎症や感染症に続発し、アミロイド蛋白の沈着が諸臓器不全を引き起こす予後不良の病態である¹⁾。呼吸器感染症では肺結核症に伴う報告が多いが、肺非結核性抗酸菌症(nontuberculous mycobacteriosis: NTM)や肺アスペルギルス症に伴う症例はまれである。今回、慢性進行性肺アスペルギルス症(chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA)に合併したSAの1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：35歳、男性。

主訴：湿性咳嗽、呼吸困難。

現病歴(図1)：X-9年、縦隔非セミノーマ胚細胞腫に対し手術、化学療法が施行された。X-8年、再発し手術、化学放射線療法が施行された。切除肺より糸状真菌が検出された。その後胚細胞腫の再発はない。X-7年9月、急性骨髄性白血病を発症したが化学療法にて寛解導

入を得た。12月、地固め療法目的で入院中に左下葉に空洞を伴う結節影が出現し気管支鏡検査を施行した。悪性所見を認めず、抗酸菌検査陰性であった。有意菌の検出はなかったが、血液腫瘍の化学療法中であること、切除肺より真菌が検出されていることから、肺真菌症と臨床的に診断した。アムホテリシンBリポソーム製剤(liposomal amphotericin B: L-AMB)2.5 mg/kg/日の投与を開始し、その後ポリコナゾール(voriconazole: VRCZ)400 mg/日の内服投与により改善した。X-6年11月肺炎のため入院した。左下葉の空洞を伴う結節は増大し、右中下左上葉の浸潤影を認めた。喀痰培養検査にて糸状真菌が検出された。またβ-Dグルカンは上昇し、アスペルギルス抗原は陽転化しCPPAと診断した。L-AMB 2.5 mg/kg/日の投与を行い、VRCZ 400 mg/日内服投与継続にて改善した。また同時期の喀痰培養検査にて繰り返し*Mycobacterium kansasii*が検出されNTMの合併と診断した。イソニアジド(isoniazid: INH)、リファンピシン(rifampicin: RFP)、エタンブトール(ethambutol: EB)にて治療を開始、VRCZ内服再開に伴いRFPをレボフロキサシン(levofloxacin: LVFX)に変更し合計1年間の投与を行った。NTMに関しては、X-6年12月に菌は陰性化しその後再燃はなかった。X-5年11月、肺炎にて入院した。一般細菌性肺炎とCPPAと考え加療を開始したが、薬剤性肝障害が出現しVRCZ投与を中止した。12月上旬より腹痛、下痢が出現し精査のため上部消化管内視鏡検査を施行した。十二指腸、胃粘膜、幽門腺粘膜にアミロイド沈着を認め、Congo red染色陽性、抗アミ

連絡先：齊藤 那由多

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

*現 東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科
(E-mail: nayutasaito@jikei.ac.jp)

(Received 16 Jan 2016/Accepted 5 Jul 2016)

経静脈的抗菌薬投与のみでの治療は困難と考え、L-AMB 4 mg/kg/日の経静脈的投与と、経気管支鏡的空洞内投与を併用した。空洞内投与量は1 mg より開始し、徐々に増量し 30 mg/回/日とした。しかし、可視範囲内の局所所見がわずかに改善したのみで、SA による全身状態悪化のため死亡した。

考 察

SA は慢性の全身性炎症や感染症に続発し、アミロイド蛋白の沈着が諸臓器不全を引き起こす予後不良の病態である¹⁾。

SA の原疾患は、関節リウマチ 23~51%、慢性感染症 9~15%とされる¹⁾が、肺アスペルギルス症に合併した SA はきわめて少ない。PubMed, 医学中央雑誌で検索し

た範囲で、結核症以外の呼吸器感染症に合併した SA は本例を含め 15 例 (NTM 6 例, 肺アスペルギルス症 9 例) 報告されている^{2)~13)} (表 1)。

過去 15 例の報告では、初発症状は下痢 (8 例)、浮腫 (4 例) の順に多く、感染症診断後 SA 発症までの期間は、年単位の経過例が多い。予後は、ほぼ全例で SA 発症後数ヶ月~14ヶ月で死亡した。Gertzらによれば SA の平均生存期間は 24ヶ月であり¹⁾、NTM やアスペルギルス症に合併した SA は予後不良と考えられる。NTM やアスペルギルス症の治療難渋例では SA 合併に注意を要する。

『アミロイドーシス診療ガイドライン 2010』では、治療にステロイドやソマトスタチンアナログ (保険適用外) が推奨されているが¹⁾、確立された方法はなく原疾患治療が重要である。NTM は *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, アスペルギルスは *Aspergillus fumigatus* と、いずれも治療難渋性微生物の検出例が多い。本例は、SA 初発後、CPPA 治療で SA の改善を認め、5 年の長期生存を得た非常にまれな症例である。本例は、NTM と CPPA を



図 2 胸部単純 X 線写真。右上葉部分切除後で、右上中肺野の空洞、右下肺野、左中肺野の浸潤影を認めた。

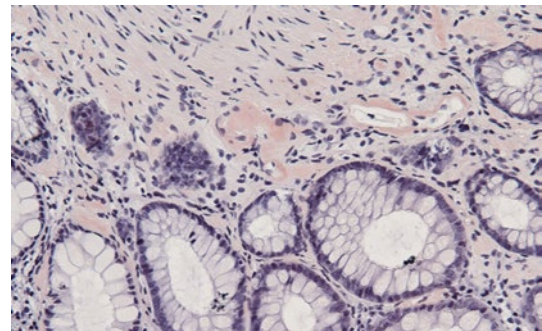


図 4 直腸粘膜生検所見。Congo red 染色にてアミロイド蛋白の沈着を認めた。

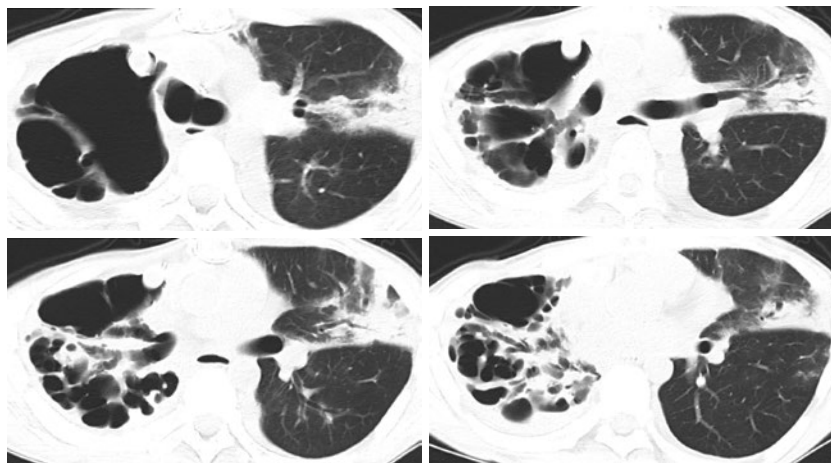


図 3 胸部単純 CT。右上葉、中葉は空洞化し、内部に液面形成を伴っていた。右下葉、左上葉に浸潤影を認めた。

表1 呼吸器感染症が誘因の続発性アミロイドーシスの報告例（肺結核症を除く）

年齢	性	誘因呼吸器感染症	基礎疾患	診断契機	発症期間	発症契機	生存期間	予後	参考文献
1	75	男	NTM	浮腫	6年	—	14ヶ月	死亡	2)
2	61	女	NTM	浮腫, 下痢	8年	副作用で治療難渋中	2ヶ月	死亡	3)
3	71	男	NTM (MAC)	old TB	下痢	6年	—	死亡	4)
4	69	女	NTM (MAC)	IP	下痢	5年	ステロイドパルス後	死亡	5)
5	73	男	NTM (<i>M. intracellulare</i>)	COPD	下痢	1週	巨大嚢胞内感染 (緑膿菌) 合併	死亡	6)
6	76	女	NTM (<i>M. intracellulare</i>)	gastric cancer	浮腫	8年	肺病変増悪時	—	7)
7	65	男	SPA	old TB	下痢	5年	—	死亡	8)
8	32	男	CPPA	old TB	浮腫, 乏尿	—	マリファナ吸入	死亡	9)
9	48	男	ABPA (<i>A. fumigatus</i>)	—	腎障害	1年	—	死亡	10)
10	53	女	ABPA (<i>A. fumigatus</i>)	old TB, RA	蛋白尿	—	—	死亡	11)
11	52	女	ABPA (<i>A. fumigatus</i>)	old TB	蛋白尿	—	—	死亡	11)
12	64	男	IPA (<i>A. fumigatus</i>)	old TB	下痢	8ヶ月	SPA → IPA	死亡	11)
13	56	男	IPA (<i>A. fumigatus</i>)	AS	下痢	—	—	死亡	12)
14	10	男	IPA (<i>A. niger</i>)	CGD	蛋白尿	—	—	死亡	13)
15	35	男	CPPA (<i>A. niger</i>)	germ cell tumor, AML	下痢	14ヶ月	CPPA 再発時	死亡	our case

発症期間：感染症診断から SA 発症までの期間，生存期間：SA 診断後生存期間．NTM：nontuberculous mycobacteriosis, MAC：Mycobacterium avium complex, SPA：simple pulmonary aspergilloma, CPPA：chronic progressive pulmonary aspergillosis, ABPA：allergic bronchopulmonary aspergillosis, IPA：invasive aspergillosis, TB：tuberculosis, IP：interstitial pneumonia, RA：rheumatoid arthritis, COPD：chronic obstructive pulmonary disease, AS：ankylosing spondylitis, CGD：chronic granulomatous disease, AML：acute myeloid leukemia.

合併したが，NTM は *M. kansasii* 起因であり完治した．CPPA については *A. fumigatus* ではアゾール耐性菌の検出や，バイオフィーム形成が病原性に関連する¹⁴⁾という報告があり，菌種間の病原性，薬剤感受性の違いが予後に影響を与えた可能性がある．本例では当初制御されていた CPPA が ITCZ 投与中に増悪した．*A. niger* の ITCZ に対する薬剤感受性が低いこと¹⁵⁾や，カプセルの内服であったため，血中濃度が低い状態で長期間投与されたことによるアゾールへの耐性化も疑われた．SA において原病となる感染症コントロールの重要性が示唆された．

著者の COI (conflicts of interest) 開示：放生 雅章；講演料(アストラゼネカ)．他は本論文発表内容に関して特に申告なし．

引用文献

- 1) アミロイドーシスに関する調査研究班．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010; 14-9.
- 2) 辻 清和, 他. 膜性増殖性腎炎に非結核性抗酸菌症 (NTM 症) を原因とする続発性アミロイドーシスを合併した一例. 日腎会誌 2013; 55: 1213.
- 3) 篠塚成順, 他. 反応性 AA アミロイドーシスにて死亡した肺非結核性抗酸菌症の 1 例. 日呼吸会誌 2007; 45: 636-42.
- 4) 沈 在俊, 他. 続発性アミロイドーシスを伴った重症非定型抗酸菌症 (*Mycobacterium avium* complex) の 1 例. 結核 1991; 66: 259-60.
- 5) 芳賀高浩, 他. 各種抗菌薬治療にもかかわらず肺の破壊が進行し反応性 AA アミロイドーシスで死亡した肺非結核性抗酸菌症の 1 例. 日胸臨 2009; 68: 245-51.
- 6) 財前行宏, 他. 非結核性抗酸菌症, 嚢胞内感染に続発した AA アミロイドーシスの 1 例. 呼と循 2007; 55: 237-41.
- 7) 今井光一, 他. 肺非結核性抗酸菌症に続発性アミロイドーシスを合併した 1 症例. 結核 2009; 84: 801.
- 8) 丹内則之, 他. 腐生性肺アスペルギルス症の経過中に AA アミロイドーシスを合併した一剖検例. 日病理会誌 2006; 95: 267.
- 9) Bal A, et al. Chronic necrotising pulmonary aspergillosis in a marijuana addict: a new cause of amyloidosis. Pathology 2010; 42: 197-200.
- 10) 川村純生, 他. 続発性アミロイドーシスに侵襲性アスペルギルス症を併発した 1 症例. 真菌誌 1999; 40: 183-8.
- 11) Winter JH, et al. Secondary amyloidosis in association with *Aspergillus* lung disease. Br J Dis Chest 1986; 80: 400-3.
- 12) 時松一成, 他. 肺アスペルギルス症とアミロイドーシスを合併した強直性脊椎炎の 1 例. 日呼吸会誌

- 2001; 39: 847-51.
- 13) Kaltenis P, et al. Renal amyloidosis in a child with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 831-4.
- 14) Wuren T, et al. Effect of serum components on bio-film formation by *Aspergillus fumigatus* and other *Aspergillus* species. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67: 172-9.
- 15) Cuenca-Estrella M, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 917-21.

Abstract

A case of AA amyloidosis associated with chronic progressive pulmonary aspergillosis

Nayuta Saito*, Jin Takasaki, Yoshinori Nagahara,
Manabu Suzuki, Masaaki Hojo and Haruhito Sugiyama

Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

*Present address: Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

We report a rare case of secondary AA amyloidosis associated with chronic progressive pulmonary aspergillosis (CPPA) in which we could observe the correlative conditions of the two diseases. A 35-year-old man had a treatment history of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis (NTM) and CPPA six years earlier. He was suffering from diarrhea when treating eruption of CPPA one year later. He was diagnosed as having AA amyloidosis by histopathological findings of the colon. Diarrhea disappeared and the histopathological findings improved as we treated CPPA. He had severe diarrhea again five years later when treating CPPA re-exacerbation. The colon biopsy again showed AA amyloidosis. Despite the treatment with intravenous and transbronchial infusion of amphotericin B after intubation, he died of heart and lung failure. This case suggests we should consider about the secondary AA amyloidosis when seeing patients with aspergillus infection and the importance of treatment of the infection itself.