

●症 例

出血性十二指腸潰瘍を合併した侵襲性肺アスペルギルス症の1剖検例

餌取 諭 中野 亮司 佐治 花衣
 細川 桂輔 剣持 喜之 佐藤くみ子

要旨：症例は、既往に高尿酸血症、原発性胆汁性肝硬変をもつ65歳の男性。急性の発熱、咳、呼吸困難により入院となった。単純CTでは両側肺に多発する浸潤影を認めた。セフトリアキソン、アジスロマイシンで治療を開始したが、呼吸不全が悪化し、第2病日に気管挿管、人工呼吸管理を開始した。真菌感染も考えミカファンギン投与を開始したが、第3病日に血圧が低下し、心肺蘇生を行うも死亡した。病理解剖を行い、侵襲性肺アスペルギルス症と診断された。十二指腸には出血を伴う潰瘍を認め、潰瘍底にアスペルギルスを認めた。

キーワード：侵襲性肺アスペルギルス症、十二指腸潰瘍、消化管出血

Invasive pulmonary aspergillosis, Duodenal ulcer, Gastrointestinal bleeding

症 例

患者：65歳、男性。

主訴：発熱、咳、呼吸困難。

現病歴：入院11日前より発熱、咳、呼吸困難が出現した。前医を受診し、肺炎と診断され、レボフロキサシン(levofloxacin)を処方された。しかし入院当日に症状改善なく、前医を再診したが低酸素血症のため、当院へ転送された。

既往歴：原発性胆汁性肝硬変、高尿酸血症により、前医を定期通院していた。

定期処方薬：ウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid)、ベンズプロマロン(benzbromarone)。

前医受診時の臨時処方薬：総合感冒薬、レボフロキサシン、イブプロフェン(ibuprofen)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴は25本×47年。職業は鉄工業。

入院時現症：意識清明。血圧108/68 mmHg、脈拍143/min・整、呼吸数21回/min、体温37.5°C、3L/minの酸素投与下で経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)91%。頭頸部異常なし。心音純、両側湿性ラ音聴取。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、白血球数56,490/μl、好中球分画95.5%と白血球数の上昇と左方移動を認めた。ヘモグロビン値10.9 g/dl、赤血球数350×10⁴/μlと軽度の貧血を認めた。血小板数は234×10⁴/μlと正常であった。血液生化学検査では、AST 66 U/L、ALT 42 U/L、LDH 678 U/L、ALP 714 U/L、γ-GTP 243 U/L、BUN 60.8 mg/dl、Cr 1.50 mg/dl、CRP 27.56 mg/dlと肝障害、腎障害、炎症反応上昇の所見を認めた。血清アスペルギルス抗原は4.3と陽性であった(cut off index≥0.5)。β-Dグルカンは上昇していた(>300 pg/ml)。動脈血ガス分析では、pH 7.52、PCO₂ 27.5 Torr、PO₂ 54.8 TorrとI型呼吸不全を認めた。微生物学的検査では、血液培養は陰性、喀痰培養で*Aspergillus*属が検出された。胸部X線写真では、両側肺野に多発する、境界不鮮明な結節影や斑状の浸潤影を認めた(図1A)。胸部単純CTでは両側肺に多発する、結節性の浸潤影を認めた(図1B)。

入院後経過：入院日よりセフトリアキソン(ceftriaxone)2gを24時間ごと、アジスロマイシン(azithromycin)500mgを24時間ごとで投与開始した。第2病日、呼吸と循環動態が悪化し、気管挿管し昇圧剤を開始した。真菌感染も考え、ミカファンギン(micafungin)100mgを24時間ごとで投与開始した。第3病日、血圧が低下し、心肺停止に至った。心肺蘇生を行うも死亡した。

遺族の承諾を得て病理解剖を行った。肉眼的に、両側肺に出血と白色結節が多数認められた。組織学的に、糸状菌が周囲の肺組織に侵襲性に増殖していた(図2A)。糸状菌は鋭角分岐を示し、隔壁を有した(図2B)。背景

連絡先：餌取 諭

〒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呼吸器内科
 (E-mail: etori.satoshi@gmail.com)

(Received 9 Dec 2016/Accepted 3 Apr 2017)

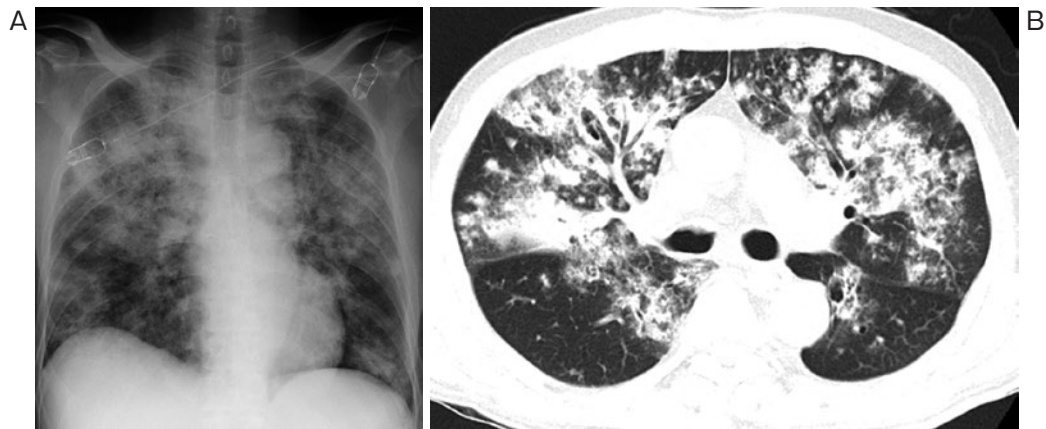


図1 画像所見. (A) 胸部X線写真. 境界不鮮明な結節影や斑状の浸潤影の多発を認める. (B) 胸部単純CT. 気管支血管束周囲に分布する, 結節性の浸潤影の多発を認める.

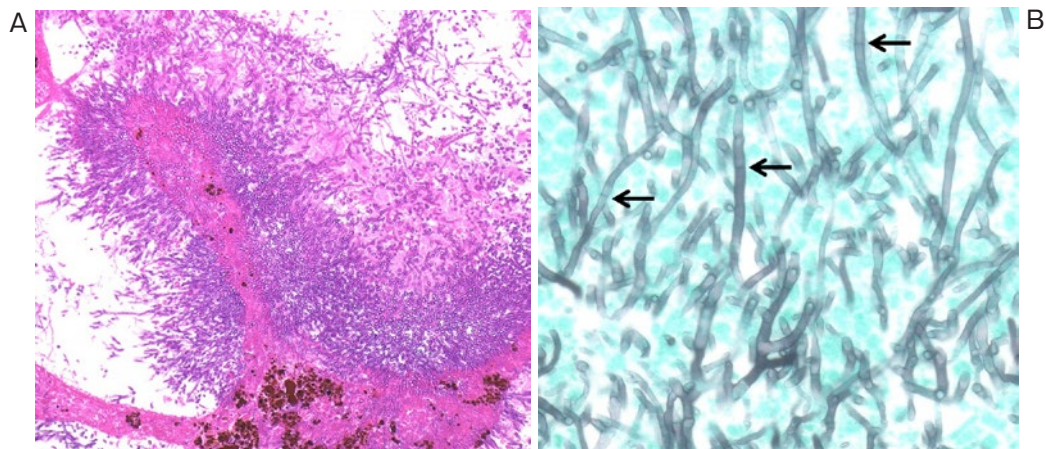


図2 病理所見(肺). (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色 ($\times 100$). 糸状菌が肺実質へ侵襲性に増殖している. (B) Grocott 染色 ($\times 400$). 鋭角分岐と隔壁を有する(矢印)糸状菌が増殖している.

肺には軽度の気腫性変化を認めた. 肉眼的に, 腸管内に多量の血液を認めた. 十二指腸には, 出血を伴う5 mm大の単発の潰瘍を認めた(図3A). 組織学的に, 露出血管を伴う潰瘍を認め, 潰瘍の深さは固有筋層を超えていた. 血管侵襲の所見はなかった(図3B). 潰瘍の底部に糸状菌が増殖していた(図3C). 肺と十二指腸以外の臓器に糸状菌は認めなかった.

考 察

本症例は, 喀痰培養の結果と剖検により, 侵襲性肺アスペルギルス症と診断された. 十二指腸の潰瘍底にはアスペルギルスの感染を認めており, アスペルギルスが潰瘍の形成に関与したと考えられた. 腸管内に多量の血液を認めており, 失血死と考えられた. 他臓器にアスペルギルスは認めなかった.

侵襲性アスペルギルス症は, 多くは免疫能が低下した

宿主に発症し, 急速に全身の播種性感染を起こす重篤な疾病である¹⁾²⁾. 本症例は基礎疾患に, 原発性胆汁性肝硬変, 高尿酸血症が存在したが, いずれも慢性の経過で安定しており, 栄養不良などを示唆する病歴はなかった. 免疫能が正常な宿主に生じる侵襲性アスペルギルス症はまれであるが, 慢性閉塞性肺疾患に, 侵襲性肺アスペルギルス症や慢性壊死性肺アスペルギルス症が合併することが報告されている³⁾⁴⁾. 本症例では, 慢性閉塞性肺疾患の診断はなされていなかった. しかし, 長期間の喫煙歴があり, 肺の病理組織で気腫性変化を認めたことは, 侵襲性アスペルギルス症の危険因子と考えられた. 本症例では, アスペルギルスの属種は同定されておらず, 免疫能が正常な宿主に発症した要因として, 病原性の検討は実施できていない.

侵襲性アスペルギルス症の多くは, 肺の感染症として発症し, 二次的に血行性に播種すると考えられてい

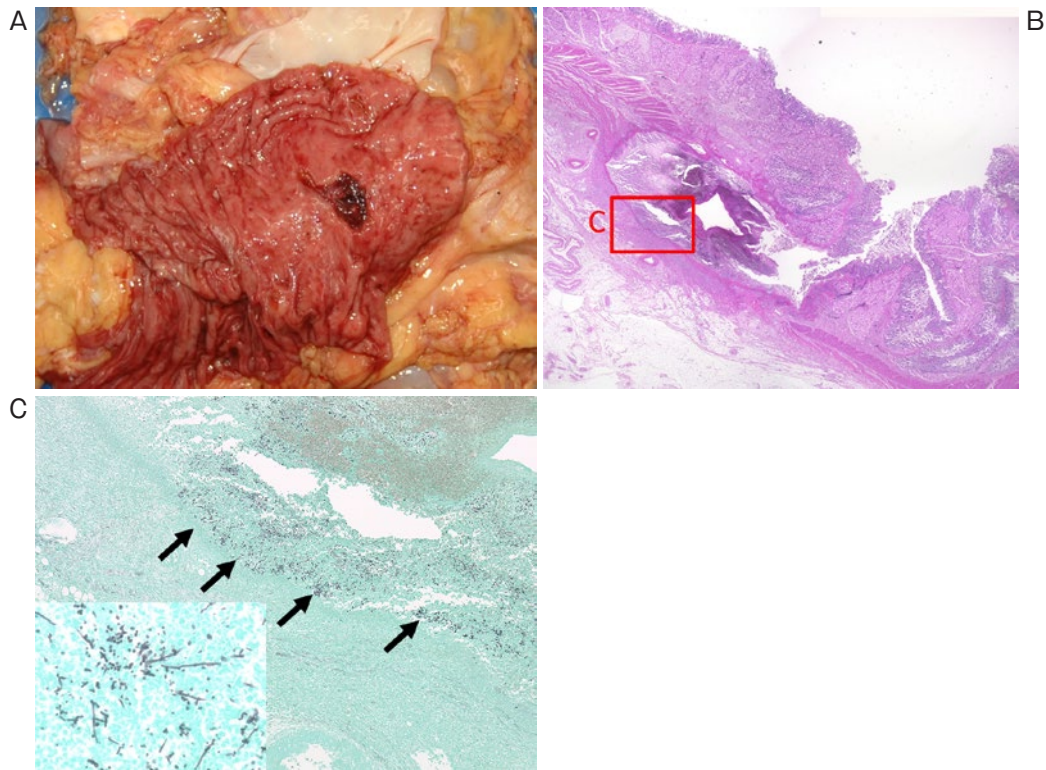


図3 病理所見(十二指腸)。(A)肉眼所見。十二指腸に、出血を伴う5 mm大の単発性の潰瘍を認める。(B) HE染色(×10)。露出血管を伴う潰瘍を認め、潰瘍の深さは、固有筋層を超えている。(C) Grocott染色(×100)。潰瘍の底部に糸状菌が増殖している(矢印)。左下は拡大像(×400)。

る¹⁾²⁾。一方、肺病変が先行しない、消化管が原発の侵襲性アスペルギルス症の報告もあり、それらからは、消化管がアスペルギルスの侵入門戸になりうることを示唆される^{5)~8)}。まれであるが、消化管が原発で二次的に血行性に肺に播種した症例の報告もある⁵⁾⁶⁾。Eggimannらの、肺病変が先行しない、消化管のアスペルギルス症10例の研究によれば、全例で発熱を認め、それに加えイレウス、腹膜炎、下痢、消化管出血といった腹部症状のいずれかを認めていた⁵⁾。本症例は、咳嗽、呼吸困難感を初発症状とし、腹部症状は認めなかった。消化管からの直接侵襲が考えられた症例報告のうち、詳細な病理所見の記載があるものが、少数だが存在する。それらによると、欠損した粘膜と置換するようにアスペルギルスが豊富にみられていた⁹⁾¹⁰⁾。本症例では、そのような所見はなかった。また消化管からの直接侵襲は、化学療法による消化管の粘膜の障害が関与していると考えられている⁵⁾。化学療法が行われていない患者に生じた、アスペルギルスによる大腸炎の報告があるが、大腸癌患者であった¹¹⁾。本症例では、化学療法の治療歴や消化管癌の存在はなく、消化管粘膜からアスペルギルスが直接侵襲するリスクは低いと考えられた。したがって、本症例では侵襲性肺アスペルギルス症が先行し、十二指腸へのアスペルギルスの

感染は、血行性に二次的に生じたと推定された。

Horiらの、剖検107例の侵襲性アスペルギルス症の研究では、播種性アスペルギルス症は55例であり、アスペルギルスの感染が認められた肺以外の臓器としては、心臓の28例に次いで、消化管は25例(上部16例、下部9例)と頻度が高かった。上部消化管に病変を認めた16例のうち8例では無症状であった¹²⁾。侵襲性アスペルギルス症は、敗血症に陥っている状況では、腹部の症状が過小評価されやすいという指摘もある¹³⁾。本症例でも生前に腹部の徴候を検出することができず、急激な血圧の低下は敗血症によるものと考えていたが、剖検で初めて、アスペルギルスによる十二指腸潰瘍からの失血死とわかった。

侵襲性肺アスペルギルス症に二次的に生じた消化管へのアスペルギルスの感染は、診断するのは容易ではない。しかし、消化管は血行性に播種した場合、病変を形成しやすい臓器の一つであること、致死的な出血性潰瘍をきたしうることから、侵襲性肺アスペルギルス症の経過中には、消化管の合併症に注意すべきである。

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) Bartlett JG. Aspergillosis update. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 281-2.
- 2) Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1870-84.
- 3) Bulpa P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800.
- 4) 萩原恵里, 他. ポリコナゾールにて治療した慢性壊死性肺アスペルギルス症 45 例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2001; 39: 672-7.
- 5) Eggimann P, et al. Primary invasive aspergillosis of the digestive tract: report of two cases and review of the literature. *Infection* 2006; 34: 333-8.
- 6) Cohen R, et al. Bowel infarction as the initial manifestation of disseminated aspergillosis. *Chest* 1992; 101: 877-9.
- 7) Karaman I, et al. Invasive *Aspergillus* infection localized to the gastric wall: report of a case. *Surg Today* 2013; 43: 682-4.
- 8) Bizet J, et al. A bleeding colonic ulcer from invasive *Aspergillus* infection in an immunocompromised patient: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 407.
- 9) Reyna-Figueroa J, et al. Gastric wall perforation secondary to presumed aspergillosis in a pediatric patient with aplastic anemia: a case report. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 431-4.
- 10) Kontoyiannis DP, et al. Case records of Massachusetts general hospital. Case 13-2014. A 41-year-old man with fever and abdominal pain after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014; 370: 1637-46.
- 11) Choi SH, et al. A case of isolated invasive *Aspergillus colitis* presenting with hematochezia in a non-neutropenic patient with colon cancer. *Gut Liver* 2010; 4: 274-7.
- 12) Hori A, et al. Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J Hosp Infect* 2002; 50: 175-82.
- 13) Chaudhary A, et al. Invasive aspergillosis causing small bowel infarction in a patient of carcinoma breast undergoing chemotherapy. *J Carcinog* 2006; 5: 18.

Abstract

A case of invasive pulmonary aspergillosis with a hemorrhagic duodenal ulcer

Satoshi Etori, Ryoji Nakano, Hanae Saji, Keisuke Hosokawa, Yoshiyuki Kenmotsu and Kumiko Sato
Department of Respiratory Medicine, Kin-ikyo Chuo Hospital

Invasive aspergillosis is most commonly considered to be a pulmonary disease with secondary hematogenous dissemination. Previous autopsy studies conducted on patients with disseminated invasive aspergillosis have shown the gastrointestinal tract to be a frequent site of involvement. We experienced a case of invasive pulmonary aspergillosis in a male patient. The patient's condition worsened over a short period and he died. A pathological autopsy revealed aspergillus infection in the lung and duodenum. No other organ was involved. An ulcer with aspergillus was observed in the duodenum. The patient died of massive hemorrhage from the duodenal ulcer. The findings show that invasive aspergillosis can involve the gastrointestinal tract, causing fatal gastrointestinal bleeding.