

●症 例

インフリキシマブ投与後にABPA様病態で発症し
膿胸に至ったアスペルギルス症の1例

中嶋 啓 岡本真一郎 津村 真介
佐藤奈穂子 右山 洋平 興梠 博次

要旨：症例は55歳，男性．RAに対しインフリキシマブ開始約1ヶ月後に肺浸潤影，胸水貯留をきたした．BALF，胸水ともに好酸球優位でアスペルギルス特異的IgEも陽性であった．PSL 30mg/日およびMCFGにて治療したが改善なく，さらに好中球性胸膜炎，有癭性膿胸に進展した．開窓術を施行後，胸腔洗浄を継続し病態安定が認められ，5ヶ月後に大網充填，胸郭形成を行い閉胸した．TNF阻害薬投与後のアスペルギルス感染は稀であるが，発症時にABPA様の変化を伴う点や外科的治療を要した点など示唆に富む症例であった．

キーワード：腫瘍壊死因子，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症，関節リウマチ，
開窓術，*Aspergillus fumigatus*
Tumor necrosis factor, Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Rheumatoid arthritis,
Open-window thoracostomy

緒 言

TNF阻害薬は関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)，尋常性乾癬，Crohn病などに対し高い有効性を示すが，呼吸器感染症の合併に注意を要する¹⁾。

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) は真菌であるアスペルギルスに特異的なアレルギー反応より気管支喘息，中枢性気管支拡張，肺浸潤影などを生じる病態とされる²⁾ が，気管支喘息を欠く症例など古典的な診断基準に合致しない例もあり，新たな診断基準の提唱³⁾ もある。

今回我々はRA患者へのインフリキシマブ (infliximab: IFX) 投与後，短期間でABPA様病態にて発症し，全身ステロイドおよび抗真菌薬投与後に有癭性膿胸へと移行し，開窓術を含む外科的治療を要した難治性アスペルギルス感染症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽，喀痰，呼吸困難。

喫煙歴：50本/日×37年。

既往歴：小児喘息。

現病歴 (図1)：52歳時にRAと診断されメトトレキサートなどの抗RA薬内服をしていたが，関節症状悪化のため55歳時にIFX追加となった．IFX開始約1ヶ月後に38℃台の発熱，左肺浸潤影，胸水貯留を認め前医紹介入院となった．末梢血白血球数23,200/ μ L (好酸球68.5%，好中球23.5%)と著増し，胸水および気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) の好酸球分画もそれぞれ96%，20%と増加していた．IFXを中止され，抗菌薬に加え，入院直後よりプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 30mg/日を投与され，14日後にミカファンギン (micafungin: MCFG) も追加されたが改善なく，21日後に当院転院となった。

身体所見：身長168.7cm，体重85kg，体温35.5℃，血圧114/68mmHg，脈拍96回/min・整，経皮的動脈酸素飽和度 (SpO₂) 94% (室内気)，肺野；両側前胸部にcoarse cracklesを聴取．Wheezesは聴取せず。

画像所見：胸部X線写真 (図1) では左側に胸水および空洞を伴う浸潤影を認めた．胸部単純CT (図2) では気腫性変化を背景に左肺外側胸膜直下に上下葉にわたり厚い隔壁を伴う空洞および胸水を認めた。

入院時検査所見：白血球数18,600/ μ L (好酸球0.5%，好中球91%)，CRP 12.1mg/dLと炎症反応を認めた．総

連絡先：興梠 博次

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1

熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: kohrogi@kumamoto-u.ac.jp)

(Received 27 Jan 2017/Accepted 23 Aug 2017)

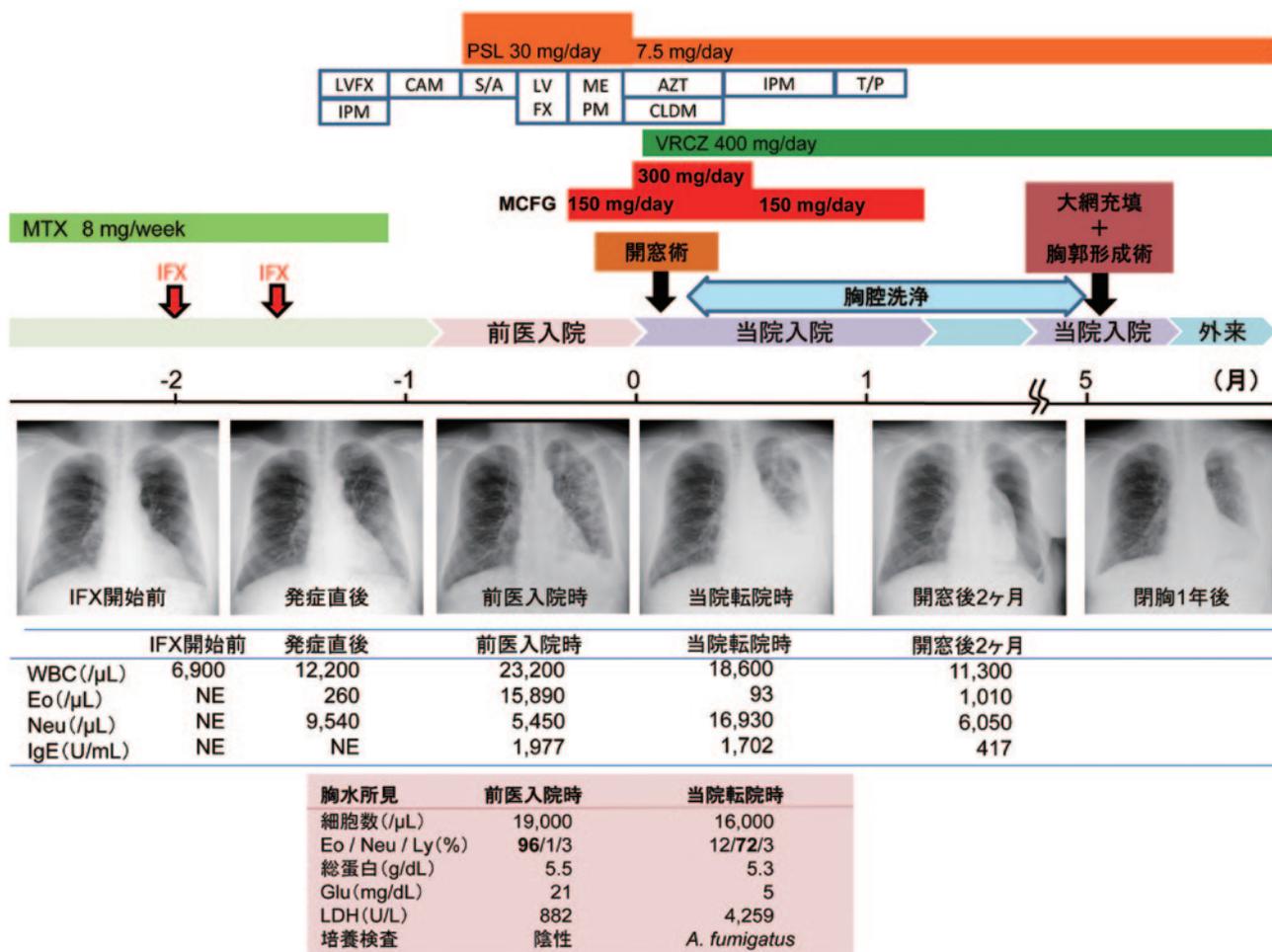


図1 臨床経過図. MTX:メトトレキサート, PSL:プレドニゾロン, MCFG:ミカファンギン, LVFX:レボフロキサシ
ン, IPM:イミペネム, CAM:クラリスロマイシン, S/A:スルバクタム・アンピシリン, MEPM:メロペネム, AZT:
アズトレオナム, CLDM:クリンダマイシン, T/P:タゾバクタム・ピペラシリン, NE: not examined.

IgEが1,702U/mLと高値で、前医でのアスペルギルス特異的IgE陽性(class 2)、および沈降抗体陽性が判明した。β-Dグルカン、アスペルギルス抗原は陰性であった。胸水は細胞数16,000/μL(好中球72%)と好中球優位で、LDH高値(4,259U/L)、グルコース低下(5mg/dL)を認めた。肺機能検査では努力性肺活量3.17L、1秒量1.67Lで、1秒率52.7%と低下していた。血液培養検査は陰性であった。

入院後経過(図1):膿胸と診断しドレナージを施行したが、気漏の持続があり有癭性膿胸と判断し、入院6日目に開窓術を施行した。胸腔内に膿汁および隔壁形成を認め(図3)、上下葉に連続する胸膜直下の嚢胞に裂孔があり、気漏と膿の流出を認めた。同部位を長軸方向に切開し、内容を可及的に核出した。嚢胞部の病理(図3)では糸状真菌を認め、培養検査で*Aspergillus fumigatus*と同定、アスペルギルス膿胸の確定診断に至った。抗真菌薬はボリコナゾール(voriconazole:VRCZ)を追加し

MCFGとの併用治療へと強化、連日胸腔洗浄を実施し病態の安定を得た。術後6週以降はVRCZ単独投与とした。PSL減量(維持量7.5mg/日)によるABPA, RA再燃は認めなかった。開窓5ヶ月後に大網充填、胸郭形成術を施行し閉胸した。呼吸機能は閉胸後緩徐に改善し、1年後には安静時酸素投与不要となり職場復帰に至った。閉胸2年後の時点でもVRCZ投与は継続中であるが、感染再燃は認めていない。

考 察

肺アスペルギルス症はABPA, 侵襲性肺アスペルギルス症(invasive pulmonary aspergillosis:IPA), 慢性肺アスペルギルス症(chronic pulmonary aspergillosis:CPA)の3病型に大別され、その病態形成は宿主の免疫状態に影響される⁴⁾。本症例は既存疾患として慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease:COPD), RAを有し、RAへのIFX投与後にアスペルギルスに対す

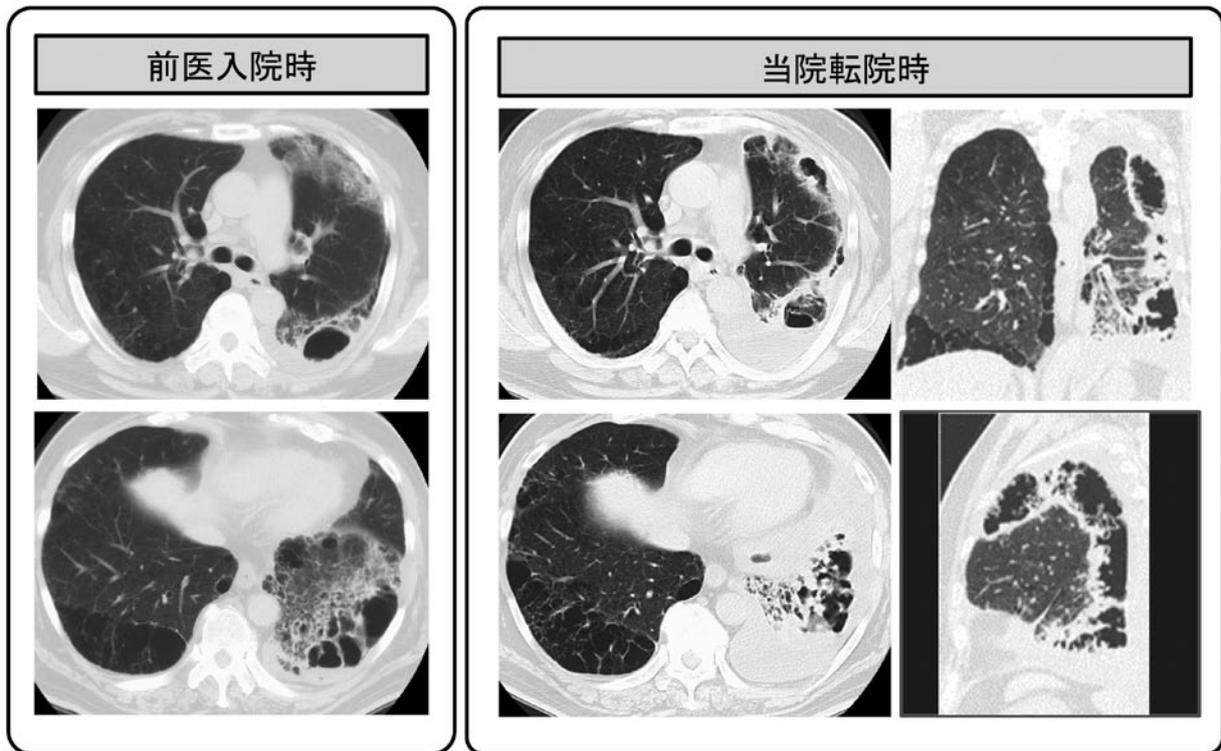


図2 胸部単純CT. 前医入院時(左)には両肺の気腫性変化を背景に左肺野に非区域性のすりガラス陰影, 浸潤影を認める. 少量の左胸水貯留を認める. 当院転院時(右)には左肺外側胸膜直下に上下葉にわたって壁肥厚・不整を伴う空洞性病変を認め, 左胸水貯留増加を認める.

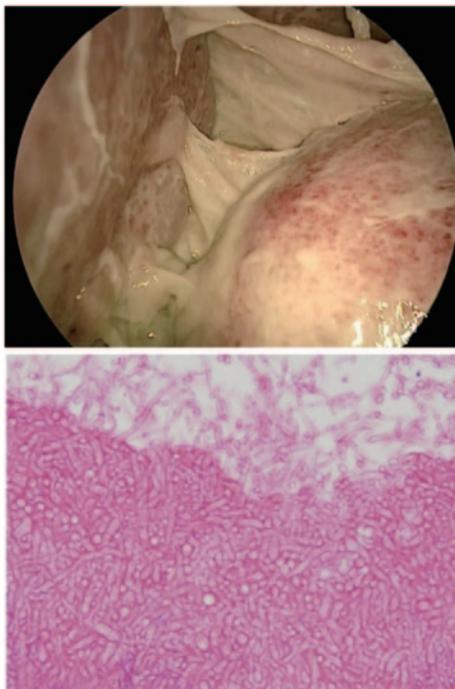


図3 手術時胸腔鏡所見と病理所見. (上)手術時胸腔鏡所見. 臓側胸膜はフィブリン膜に被覆され, 胸腔内はフィブリンによる隔壁形成を認める. (下)切除肺(嚢胞部)のhematoxylin-eosin (HE)染色. 隔壁を有し, Y字状分岐を呈する糸状真菌が多数認められる.

る好酸球性炎症主体の肺病変および胸水貯留を呈し, PSL投与後には感染が急速に悪化し侵襲的感染となり抗真菌薬投与追加されるも, 最終的に有癭性膿胸へと進展し, 開窓術を含む外科的治療を要した症例であった. IFX, PSL投与による宿主免疫状態の変化が本症例の肺アスペルギルス症の臨床表現の変動に影響を及ぼした可能性が示唆される.

本症例の経過においてIFX開始前の肺病変の有無が問題となるが, 単純X線撮影のみで評価されており, 肺野透過性の軽度亢進を認める程度であった. 発症後の単純CTから気腫性変化の存在が推測される. COPDは近年CPAやIPAのリスク因子とされている⁴⁾. 本症例でIFX投与前にアスペルギルス感染巣が存在していたかの判断は難しいが, 左肺に単純X線写真では指摘困難な軽微な病巣があり, IFX投与を契機に症状が顕性化した可能性は否定できない.

発症当初(前医入院時)には, 末梢血好酸球増多, 血清総IgE上昇, 好酸球浸潤を伴う肺陰影, 好酸球性胸水が認められ, アスペルギルス特異的IgE, IgGが陽性であった. 本症例は粘液栓, 気管支拡張の所見を欠き, 気管支喘息の要素が不確実であるが, 近年提示されたABPA診断基準では粘液栓, 気管支拡張は必須とされて

ない³⁾。肺機能検査異常や喘息症状を欠く ABPA 症例は以前より報告があり、喘息症状の欠如は ABPA を否定する根拠とならないとされている。近年の基準に従えば本症例の発症直後の病態は ABPA と考えられ、病期としては I 期（急性期）相当と思われる。また、同時期の真菌培養が喀痰、BALF、胸水いずれも陰性であったことも、ABPA 様病態優位を支持する所見と考える。IFX 投与後に ABPA 様病態を生じた理由としては IFX による Th1/Th2 バランスの変動が有力と思われる。ABPA は Th2 サイトカイン優位の病態と考えられ³⁾、IFX 投与による Th1 サイトカイン抑制により Th2 サイトカイン優位の疾患を生じる可能性が指摘されている⁵⁾。肺サルコイドーシス患者への IFX 投与後に短期間で ABPA を生じた報告⁶⁾もある。

PSL 投与後に病態は好中球性炎症へと変化し、肺病変は囊胞壁の不整な肥厚像へ、胸水も好中球優位となり膿胸へと移行した。通常無菌検体である胸水培養での *A. fumigatus* 陽性により IPA 確定例と診断でき、感染症の病態が急激に悪化したと考えられる。悪化要因としてはステロイドの免疫抑制効果の影響が有力であるが、TNF- α 阻害が肺への好中球遊走を抑制するとの報告⁷⁾や、IFX 投与で細菌性肺炎も合併しやすい¹⁾ ことなどから、IFX による好中球機能抑制の関与も否定できない。

全身ステロイド投与は ABPA の標準治療とされ、抗真菌薬併用治療は検討されているが、標準治療としてのコンセンサスは得られていない。本症例では PSL 投与2週間で改善を認めなかった時点で真菌感染として MCFG が追加されたが、薬物療法単独での感染制御は困難であった。PSL 開始時からの抗真菌薬併用により感染悪化を抑制できたかは不明であるが、本症例の経過を踏まえるとアスペルギルス感染のリスク因子を有する場合などでは抗真菌薬併用は考慮に値するかもしれない。

アスペルギルス膿胸は結核感染後や胸部外科手術後、慢性壊死性肺アスペルギルス症の穿破に合併することが多いとされる⁸⁾⁹⁾。本症例も囊胞壁破綻により胸腔へ感染波及した機序が推測される。ABPA とアスペルギルス膿胸の両方の病態を呈した報告は稀である¹⁰⁾。

アスペルギルス膿胸に対する手術療法には肺剥皮、胸郭形成、胸膜肺全摘等があるが、手術死亡と合併症のリスクから重篤例に限って適応とする報告もある¹¹⁾。胸膜肺全摘術の周術期死亡率は 5.4~8.5% 程度と報告され、主な合併症である術後膿胸の発生率は 9.7~45.7% と決して低くはない¹²⁾¹³⁾。有瘻性膿胸で患側肺が荒蕪肺に陥った症例では胸膜肺全摘術の適応とする報告もある^{11)~13)}。アスペルギルス膿胸に対する薬物治療には、従来アムホテリシン B (amphotericin B: AMPH-B) の全身投与が行われてきたが¹⁴⁾、VRCZ の有効性も報告され、胸水移

行性も良好とされる¹⁵⁾。また、わが国のガイドライン¹⁶⁾では VRCZ は IPA 標的治療の第一選択薬とされ、MCFG は第二選択薬であるが、重症例で他剤との併用治療での推奨がある。このため本症例では有瘻性膿胸へ進展した時点で IPA 重症例と考え、第一選択薬である VRCZ を追加し、MCFG は併用効果を期待し、増量のうえ継続とした。病状安定後は VRCZ 経口薬単独投与に切り替えたが、再燃なく疾患の制御が可能であった。本症例では開窓、胸腔洗浄後継続の再手術として胸膜肺全摘も検討したが、術後肺機能等も考慮し大網充填および胸郭形成術を選択した。結果的に感染再燃なく職場復帰も可能であったため、左肺の温存が患者の quality of life 維持に貢献したと考えられた。

TNF 阻害剤の適応疾患は増加しており、恩恵を受ける者も多い。しかし、初期免疫応答に重要な TNF- α の抑制によって感染症の合併が懸念される。わが国では欧米と比べ呼吸器感染症の合併は多く、市販後調査¹⁾では肺炎 2.2%、結核 0.3%、ニューモシチス肺炎 0.4% と報告され、投与開始1年以内はリスクが高い。アスペルギルス症の合併は症例報告⁶⁾¹⁷⁾程度で低頻度と推測されるが、発症すれば重篤化のリスクは高い。本症例の経過も踏まえると TNF 阻害剤導入前の肺病変にアスペルギルス症のリスク因子の評価を行うことが重要であり、加えて TNF 阻害剤による免疫修飾により非典型的な経過をとる可能性についても留意が必要と思われた。

謝辞：本症例報告にあたり多大なご協力を賜りました当院呼吸器外科 池田公英先生、鈴木 実先生、熊本地域医療センター呼吸器内科 藤井慎嗣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) Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-94.
- 2) Rosenberg M, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- 3) Agarwal R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-73.
- 4) Patterson KC, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest* 2014; 146: 1358-68.

- 5) Chan JL, et al. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 315-8.
- 6) Judson MA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis after infliximab therapy for sarcoidosis: a potential mechanism related to T-helper cytokine balance. *Chest* 2009; 135: 1358-9.
- 7) Schelenz S, et al. Cytokine and chemokine responses following pulmonary challenge with *Aspergillus fumigatus*: obligatory role of TNF-alpha and GM-CSF in neutrophil recruitment. *Med Mycol* 1999; 37: 183-94.
- 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: Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147-201.
- 10) 原 麻恵, 他. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に続発した肺膿瘍が穿破し膿胸気管支瘻を呈した1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 432-7.
- 11) 赤嶺晋治, 他. 慢性膿胸に対する外科的治療. *外科治療* 1999; 81: 61-7.
- 12) Odell JA, et al. Pneumonectomy through an empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 423-7.
- 13) Shiraisi Y, et al. Morbidity and mortality after 94 extrapleural pneumonectomies for empyema. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1202-7.
- 14) Ko SC, et al. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest* 2000; 117: 1672-8.
- 15) Stern JB, et al. Pleural diffusion of voriconazole in a patient with *Aspergillus fumigatus* empyema thoracis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1065.
- 16) 真菌症フォーラム企画. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 2014; 143-50.
- 17) Warris A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-100.

Abstract

Allergic bronchopulmonary aspergillosis followed by *Aspergillus* empyema developed after anti-TNF therapy

Kei Nakashima, Shinichiro Okamoto, Shinsuke Tsumura,
Nahoko Sato, Yohei Migiyama and Hirotsugu Kohrogi
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

A 55-year-old man with rheumatoid arthritis and chronic obstructive pulmonary disease developed fever, cough, and shortness of breath one month after administration of the anti-TNF infliximab, although the chest X-ray obtained before anti-TNF therapy showed only emphysematous changes. Antibacterial agents had no effect. Chest computed tomography scan revealed non-segmental ground-glass opacities and consolidations, with slight pleural effusions in the left thorax. Eosinophil counts in the peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid, and pleural effusion were extremely high. Both *Aspergillus*-specific IgE and IgG antibodies were present. These data suggested allergic bronchopulmonary aspergillosis-like features. Systemic corticosteroid therapy attenuated eosinophilia and decreased the titers of *Aspergillus*-specific antibodies. However, the thoracic lesions deteriorated and pulmonary empyema with fistula developed even after antifungal therapy with micafungin had been added. We performed open window thoracostomy. Culture of both resected lung and pleural effusion established *Aspergillus fumigatus*. We added combination antifungal therapy of voriconazole and micafungin followed by monotherapy with oral voriconazole, and performed daily thoracic cavity washing. The patient's thorax was successfully repaired by omental flap and thoracoplasty five months after thoracostomy. Although it is considered a rare complication of anti-TNF therapy for *Aspergillus* to be a causative pathogen, the immunomodulatory effect of TNF inhibitors may play a crucial role in the pathogenesis of aspergillosis.