

## ●症 例

液面形成型肺アスペルギルス症の治療後に好酸球数が  
低下した喘息・COPD合併の1例寺田 悟<sup>a</sup> 松本 久子<sup>a</sup> 青山 晃博<sup>b</sup>  
西 健太<sup>a</sup> 伊達 洋至<sup>b</sup> 平井 豊博<sup>a</sup>

要旨：症例は68歳，男性．喘息・COPD overlapに対して吸入ステロイド薬，長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬で治療中であった．咳嗽，喘鳴，好酸球増多，液貯留を伴う嚢胞を右肺上葉に認め，細菌感染として抗菌薬治療を開始したが，画像，炎症所見ともに改善が限定的で，胸腔鏡下右肺上葉切除術を施行した．切除検体から糸状菌を認め，液面形成型の肺アスペルギルス症と診断した．アスペルギルス症では自然免疫・獲得免疫を介して好酸球が増加しうるが，本症例でも術後，好酸球数が低下した．真菌量の増減に一致して好酸球性炎症が推移したと考えられる．

キーワード：喘息・COPD overlap (ACO)，液面形成型肺アスペルギルス症，好酸球増多

Asthma and COPD overlap, Pulmonary aspergilloma with air-fluid level in a bulla, Eosinophilia

## 緒 言

肺アスペルギルス症は，吸入したアスペルギルス芽胞に対する宿主の免疫状態や既存肺構造により多様な病型をとる．アレルギー型 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA)，真菌球型，慢性進行型，侵襲型に大別される<sup>1)</sup>が，各病型は時に移行・重複しうる<sup>2)</sup>．今回，我々は液貯留を伴う肺嚢胞の切除検体から肺アスペルギルス症の診断に至り，切除後に好酸球増多が改善した症例を経験した．アスペルギルス属は自然免疫・獲得免疫を介して好酸球増多をきたしやすく<sup>3)4)</sup>，真菌感染時の好酸球増多の解釈には注意が必要と考えられる．

## 症 例

患者：68歳，男性．

主訴：咳嗽，喘鳴．

既往歴：2型糖尿病，高血圧，両肺嚢胞（35歳時に指摘），左気胸．

喫煙歴：20本/日×40年，5年前から禁煙．

生活歴：住居；木造築20年，職業；元警察官，ペット；室内犬を3年前まで飼育．

現病歴：20XX-9年に気管支喘息を発症し，サルメテロール・フルチカゾン (salmeterol/fluticasone) 250 1吸入/日で病状は長期安定していた．20XX年11月に湿性咳嗽が出現し，近医で気管支炎としてセフカペン (cefcapene: CFPN) が開始され，いったん症状は軽快したが，12月2日頃より喘鳴が出現したため，12月10日に当科外来を受診した．胸部CTにて右肺上葉の嚢胞内に液貯留を認め，血清CRP 7.6mg/dL，普段600/ $\mu$ L前後の末梢血好酸球が4,524/ $\mu$ Lに著増していたため，嚢胞内感染と感染を契機とした好酸球増多・喘息発作と判断し，ガレノキサシン (garenoxacin: GRNX) とプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 10mg/日を開始した．咳嗽は軽減したが，血糖値上昇もあり12月12日に入院とした．経過中発熱はなかった．

入院時現症：身長172cm，体重57kg，血圧136/70mmHg，体温36.6 $^{\circ}$ C，脈拍90/分・整，呼吸数16/分，経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気）．右上肺野でcoarse cracklesを聴取．心音純，明らかな心雑音なし．四肢に紫斑やしびれなし．

入院時検査所見を Table 1 に示す．

入院時画像所見：胸部単純X線写真で右上肺野胸膜側に液貯留を伴う嚢胞を認めた (Fig. 1a)．胸部CTでは右肺上葉の液貯留を伴う嚢胞壁に小結節を認めた (Fig. 1b)．

入院後経過：入院後，アンピシリン・スルバクタム

連絡先：松本 久子

〒606-8501 京都府京都市左京区聖護院川原町54

<sup>a</sup> 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

<sup>b</sup> 同 呼吸器外科学

(E-mail: hmatsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

(Received 19 Oct 2020/Accepted 28 Jan 2021)

Table 1 Laboratory data upon admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	$1.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$	LDH	167 U/L	Total IgE (post-operation)	720 IU/mL
Neu	62.0%	AST	15 U/L	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> *	3.41 UA/mL
Eos	17.9%	ALT	13 U/L	House dust*	7.24 UA/mL
Mon	4.6%	ALP	296 U/L	Cat*	61.80 UA/mL
Lym	14.9%	T-bil	0.4 mg/dL	Multiallergen (molds)*	$\leq 0.34$ UA/mL
Bas	0.6%	TP	7.9 g/dL	<i>Aspergillus</i> (post-operation)	1.19 UA/mL
Hb	15.0 g/dL	Alb	3.2 g/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	1.2 ng/mL
Plt	$2.99 \times 10^5 / \text{L}$	BUN	23 mg/dL	CEA	3.1 ng/mL
		Cr	0.85 mmol/L	CYFRA	2.7 ng/mL
		Na	133 mmol/L	KL-6	555 U/mL
		K	4.7 mmol/L	Glu	413 mg/dL
		Cl	96 mmol/L	HbA1c	9.9%
		CRP	2.7 mg/dL		
Pulmonary function				Sputum culture	
VC	3.76L (94%)	FVC	3.63L	Bacterial culture	normal flora
FEV <sub>1</sub>	2.41L (75%)	FEV <sub>1</sub> /FVC	66%	<i>Mycobacterium</i> culture	negative
				Fungal culture	negative

\*Enacted in 20XX-8.

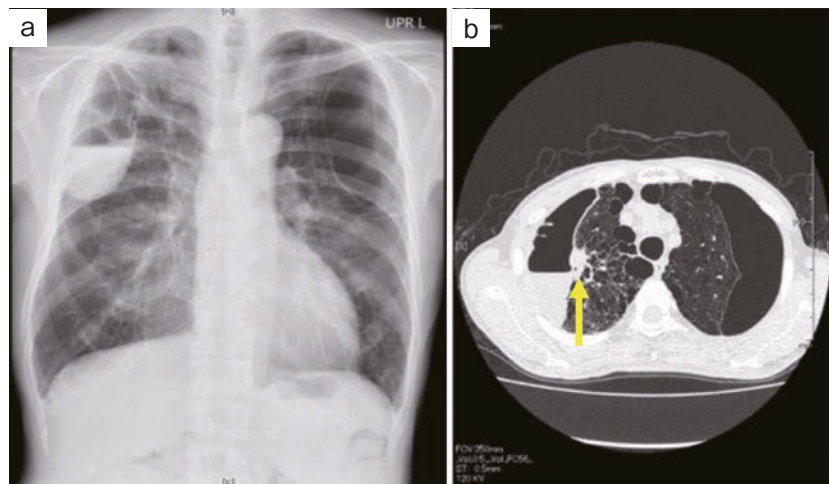
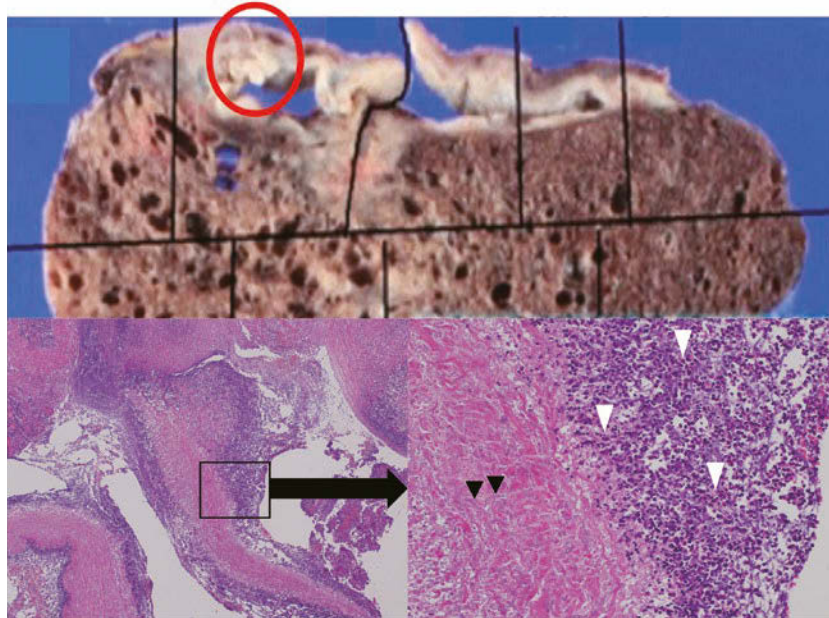


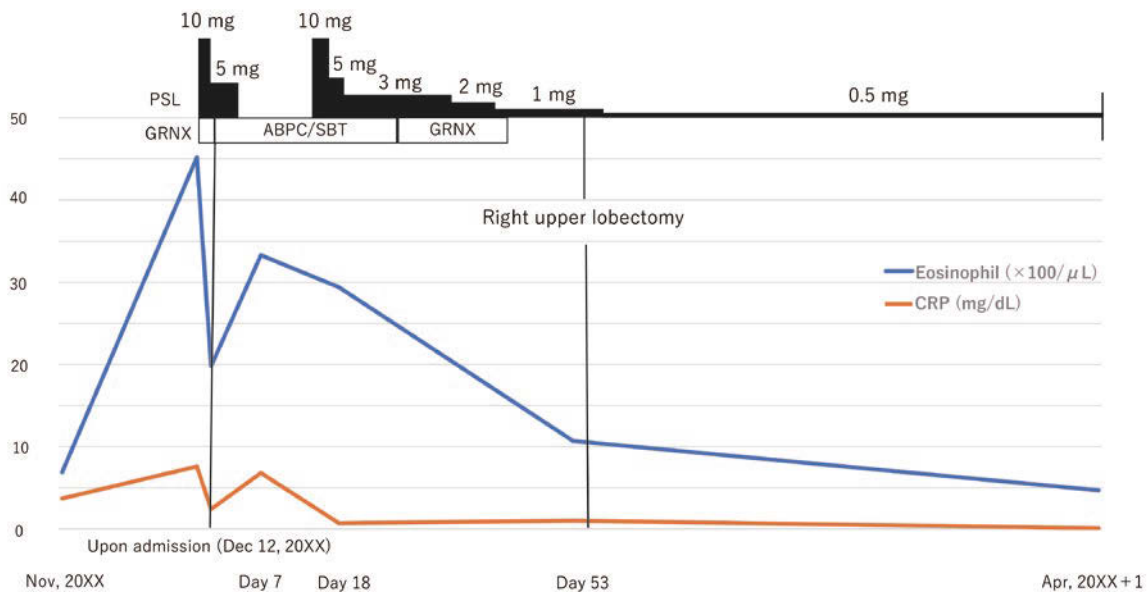
Fig. 1 Imaging findings upon admission. (a) Chest X-ray of the bullae in the upper right lung field showed air-fluid levels. (b) Chest computed tomography scans showed multiple cysts in both lung fields and a nodule (yellow arrow) adjacent to the cavity and intrabullous fluid in the upper right lobe.

(ampicillin/sulbactam : ABPC/SBT)  $3\text{g} \times 3/\text{日}$ に変更のうえ抗菌薬治療を継続した。当初は画像所見の改善なく、アスペルギルス抗原弱陽性 (1.2ng/mL, 正常0.5ng/mL未満) と血中好酸球増多から真菌感染を、またCT所見から肺癌も疑われたため経皮的囊胞内貯留液採取・ドレナージを検討していたが、第18病日の胸部単純X線写真で液貯留は減少に転じたためABPC/SBTを継続した。なお、PSLは血糖値上昇のため、いったん第3病日に終了したが、好酸球再増加のためPSL 10mg/日で再開し、徐々に減量、中止を図った。途中肝障害が出現したため

第38病日に抗菌薬治療を終了したところ、第41病日の胸部単純X線写真にて囊胞内の液体が再増加した。囊胞内感染のコントロールと真菌感染・肺癌の除外のため、第53病日に胸腔鏡下右肺上葉切除術を施行した。切除肺では囊胞壁を中心に好酸球浸潤と尿酸カルシウム結晶を伴う真菌塊を認め、囊胞内の液体の培養からはアスペルギルス属に矛盾しない菌体を検出し (Fig. 2)。臨床経過、血液検査でのアスペルギルス抗原弱陽性と併せて肺アスペルギルス症と診断した。術後、血中好酸球数は低下した (Fig. 3)。また術後に血清総IgEも漸減し、3ヶ月後に



**Fig. 2** Pathological findings. The cut surface of the resected specimen showed many cystic regions. A nodule, 30×30 mm in size, was found close to the cavity (red circle). The microscopic examination of the nodule revealed eosinophil infiltration (white arrowheads) and hyphae (black arrowheads) compatible with *Aspergillus* spp. in the cyst wall (left image, ×4; right image, ×20).



**Fig. 3** Clinical course. PSL: prednisolone, GRNX: garenoxacin, ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam.

479IU/mL, 術1年後には176IU/mLとなった。

### 考 察

既存の肺嚢胞内に一般抗菌薬に抵抗性の液貯留を認め、切除検体から肺アスペルギルス症の診断に至った症例を報告した。重喫煙歴、広範な気腫性変化、症状の変動性や総IgE高値から喘息・COPD overlapを有すると考

えられ、2型糖尿病も有する症例であった。本症例では嚢胞内腔に突出する真菌球はなかったものの、既存の嚢胞壁に真菌塊を認めたこと、臨床経過から、肺嚢胞を基礎疾患とした液面形成型肺アスペルギルス症、あるいは単純性肺アスペルギローマ様病型が侵襲性に転じた病態と考えられる。アスペルギルス症が嚢胞内で液貯留をきたす例の報告は海外からはほとんどないが、わが国では

散見され<sup>5)~7)</sup>, 鈴木らは液面形成型肺アスペルギルス症として17症例をまとめている<sup>5)</sup>. 液面形成の機序として, ①空洞内にアスペルギルス感染が生じ, 液貯留により強い炎症を惹起する, ②一般細菌による空洞内感染が生じ, アスペルギルス感染が併発する可能性を挙げている. 本症例では炎症反応は軽度であり, 一時的に抗菌薬に反応したことから後者の可能性が推察される. しかし一方で入院時のアスペルギルス抗原が弱陽性であり, 当初からアスペルギルス感染があった可能性は高い. また真菌の存在により好酸球が増加することも報告されており<sup>4)8)~10)</sup>, 好酸球増多と液貯留が並行して出現したことは細菌感染より真菌感染を支持する. 古くから *Aspergillus fumigatus* は Th2 型の免疫反応や IL-17 が関与して好酸球性炎症を惹起することが知られている<sup>9)10)</sup> が, 近年, 喘息や ABPA を除いた慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA) の 22% でアスペルギルス特異 IgE 抗体陽性と総 IgE 高値を認め, 同群では残りの群に比し末梢血好酸球数と真菌球の数が有意に高いことが示された<sup>11)</sup>. Th2 炎症を主体とする ABPA と, ステロイド投与が病勢進行のリスク因子になり interferon- $\gamma$  の産生低下が病態の一つである CPA<sup>12)13)</sup> は異なる病態であるが, 実際には ABPA-CPA 合併様の病態も存在すると理解される. アスペルギルス特異 IgE 抗体陽性の喘息を背景にもつ本症例でも, 真菌感染により好酸球性・Th2 型炎症の増幅があり, 真菌量の減少により好酸球数が低下したと考えられる. 既報においても肺アスペルギローマ切除後に好酸球が低下した例があり<sup>9)</sup>, 本症例における仮説を支持する. 真菌感染時の好酸球増多の解釈には注意が必要と考えられる.

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して申告なし.

### 引用文献

- 1) 安藤常浩. 呼吸器領域におけるアスペルギルス症に対する診療指針. 日化療会誌 2014 ; 62 : 657-62.
- 2) Li L, et al. Pulmonary *Aspergillus* overlap syndromes. Mycopathologia 2018; 183: 431-8.

- 3) 田代将人, 他. 生体内におけるアスペルギルスの生き残り戦略. Med Mycol J 2017 ; 58 : 133-9.
- 4) O'Dea EM, et al. Eosinophils are recruited in response to chitin exposure and enhance Th2-mediated immune pathology in *Aspergillus fumigatus* infection. Infect Immun 2014; 82: 3199-205.
- 5) 鈴木和恵, 他. 液面形成型肺アスペルギルス症. 日胸疾患会誌 1993 ; 31 : 802-8.
- 6) 岩田 仁, 他. 肺アスペルギローマ 33 例の胸部 X 線写真の検討. 日胸疾患会誌 1986 ; 24 : 756-69.
- 7) 米田良蔵. 菌球型肺アスペルギルス症. 日臨 1980 ; 38 : 4343-8.
- 8) Horiuchi K, et al. Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis after adjunctive surgery for aspergilloma: a case report with long-term follow-up. BMC Pulm Med 2018; 18: 185.
- 9) Chapman JS, et al. Components of fungi in relation to eosinophilia. Am Rev Respir Dis 1968; 97: 399-405.
- 10) Murdock BJ, et al. Interleukin-17 drives pulmonary eosinophilia following repeated exposure to *Aspergillus fumigatus* conidia. Infect Immun 2012; 80: 1424-36.
- 11) Sehgal IS, et al. Is there an overlap in immune response between allergic bronchopulmonary and chronic pulmonary aspergillosis? J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 969-74.
- 12) Denning DW, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J 2016; 47: 45-68.
- 13) Döffinger R, et al. Impaired Th1 and Th17 immunity in chronic pulmonary aspergillosis. In: NHS England National Commissioning Group Chronic Pulmonary Aspergillosis national service, The National Aspergillosis Centre Annual Report 2013-2014. London: NHS England. 2014; 23.  
<https://aspergillosis.org/wp-content/uploads/2019/01/NCG-Chronic-Pulmonary-Aspergillosis-annual-report-2013-4-web.pdf> (accessed on February 19, 2021)



**Abstract**

**A case of asthma and COPD overlap along with low eosinophil count after treatment for pulmonary aspergilloma with air-fluid levels in bullae**

Satoru Terada<sup>a</sup>, Hisako Matsumoto<sup>a</sup>, Akihiro Aoyama<sup>b</sup>,  
Kenta Nishi<sup>a</sup>, Hiroshi Date<sup>b</sup> and Toyohiro Hirai<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital

<sup>b</sup>Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital

A 68-year-old man had been treated for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap with inhaled corticosteroids and long-acting beta<sub>2</sub>-agonist. He presented with cough, wheezing, eosinophilia, and bullae with air-fluid levels in the upper right lobe of the lung. Since antimicrobial therapy failed to control the infected bullae, a thoracoscopic right upper lobectomy was performed. Eosinophilia improved after the procedure.

Filamentous fungi were present in the resected sample, which led to the diagnosis of pulmonary aspergillosis. Eosinophilia sometimes accompanies pulmonary aspergillosis but may improve with a reduction in the fungal load, as was observed in our case.