

## ●症 例

## 肺 *Mycobacterium intracellulare* 症を合併した アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例

尾下 豪人 妹尾 美里 井上亜沙美  
佐野 由佳 吉岡 宏治 池上 靖彦

要旨：症例は77歳の女性。8年前から両肺に小葉中心性粒状影を指摘されていた。1ヶ月前から湿性咳嗽が悪化し、右肺上葉浸潤影を指摘された。気管支鏡検査で右B<sup>3</sup>aにアスペルギルスを含む粘液栓を確認し、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症と診断した。右肺中葉での気管支肺胞洗浄液から *Mycobacterium intracellulare* が検出された。アレルギー性気管支肺真菌症と肺非結核性抗酸菌症は気道クリアランス障害を背景として合併することがあり、合併例に対しては慎重な対応を要する。

キーワード：非結核性抗酸菌症 (NTM症), 肺MAC症, *Mycobacterium intracellulare*, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症  
Nontuberculous mycobacteriosis, Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection, Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)

## 緒 言

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA) は、気道内に腐生したアスペルギルスによって引き起こされるアレルギー性気道・肺疾患である<sup>1)</sup>。アスペルギルス以外の真菌によっても同様の病態が起こり得るため、アレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis : ABPM) と総称される。

我々はABPAと肺 *Mycobacterium intracellulare* 症の合併例を経験した。わが国では肺非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis : NTM症) の増加が著しく<sup>2)3)</sup>、肺NTM症もABPMも気道クリアランス障害が発症要因となり得るため、両疾患の合併は稀ではないと考えられる。アレルギー性疾患と感染症の合併例に対しては慎重な対応を要することを示す教訓的症例として報告する。

## 症 例

患者：77歳，女性。

主訴：湿性咳嗽。

現病歴：20XX-8年，A病院で施行された胸部CTで気管支周囲の粒状影を指摘された。抗酸菌症を疑われたが、喀痰検査で抗酸菌は検出されず、気管支鏡検査は希望されなかったため、画像検査による経過観察となった。20XX年10月から湿性咳嗽を自覚し、かかりつけのB医院で胸部単純X線写真を撮影され、右上肺野の浸潤影を指摘された。11月下旬に当院を紹介受診した。

既往歴：アレルギー性鼻炎。

併存症：高血圧症，脂質異常症，骨粗鬆症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

職業歴：主婦。

居住歴：築50年の木造住宅。

身体所見：身長150cm，体重51kg，体温36.8℃，血圧143/84mmHg，脈拍78回/分・整。呼吸数15回/分，SpO<sub>2</sub>97%（室内気）。胸部聴診では心雑音はなく，呼吸音も清。腹部や四肢に異常を認めなかった。

画像所見：胸部単純X線写真では右上肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1)。A病院から取り寄せた20XX-8年の胸部CTでは、両肺の末梢優位に小葉中心性の粒状影を認めた (Fig. 2A)。当院初診時の胸部CTでは右S<sup>3</sup>に浸潤影が出現しており、右B<sup>3</sup>aは粘液栓による閉塞が疑われた (Fig. 2B)。

検査所見 (Table 1)：末梢血好酸球の増多，非特異的IgE高値を認め，追加提出したアスペルギルスの特異的

連絡先：尾下 豪人  
〒730-0822 広島県広島市中区吉島東3-2-33  
国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科  
(E-mail: oshita1978@gmail.com)  
(Received 15 Feb 2022 / Accepted 10 May 2022)

IgE, 沈降抗体が陽性だった. 抗MAC抗体が陽性だった.

臨床経過: 胸部CT所見と好酸球増多, IgE高値などの血液検査所見から, 右上葉浸潤影の原因としてABPAが考えられた. また, 複数肺葉に散見される小葉中心性粒状影の原因としては肺NTM症や好酸球性細気管支炎が考えられた. 気管支鏡検査を施行し, まず右B<sup>3</sup>a入口部に粘液栓を認めた (Fig. 3). 続いて内視鏡を交換したうえで, 右B<sup>5</sup>から気管支肺胞洗浄を施行した. 右B<sup>3</sup>aから吸引回収した粘液栓には多数の好酸球浸潤, シャル



Fig. 1 Chest radiograph at the first visit to our hospital showed infiltrating shadow in the right upper lung field (circle).

コー・ライデン結晶とともに糸状菌を認め, 真菌培養で *Aspergillus fumigatus* が検出された. 2019年にわが国で作成されたABPMの診断基準<sup>4)</sup>の10項目中少なくとも7項目 (末梢血好酸球数, 血清総IgE, アスペルギルスの特異的IgE陽性, 沈降抗体陽性, 培養陽性, 糸状菌染色陽性, 気管支内粘液栓) を満たしたため, ABPAと診断した. プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 30mg/dayを開始したところ, 湿性咳嗽が軽快するとともに右上葉の浸潤影は消退し (Fig. 2C), 好酸球数, IgEは低下した. 一方, 右B<sup>5</sup>の気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の好酸球増多は認めず, 好酸球性細気管支炎は否定的だった. 後日, BALFの抗酸菌培養で *M. intracellulare* が検出された. 肺野に散在する小葉中心性粒状影は肺 *M. intracellulare* 症によるものと考えられたが, 多剤併用化学療法は行わず, 経過観察とした. ステロイド治療開始11週間目からはABPAに対してイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ) 200mg/dayの併用を開始した. PSLは13週間で7.5mg/dayまで漸減したが, ABPAの再燃はない. その後, 喀痰の抗酸菌培養で *M. intracellulare* が検出されたが, 自覚症状や画像所見の悪化を認めていない.

## 考 察

ABPAと肺 *M. intracellulare* 症を合併した症例であった. ABPMと肺NTM症の合併例の報告は散見され<sup>5)~7)</sup>, IshiguroらはABPM患者42例を対象とした検討で, 7例

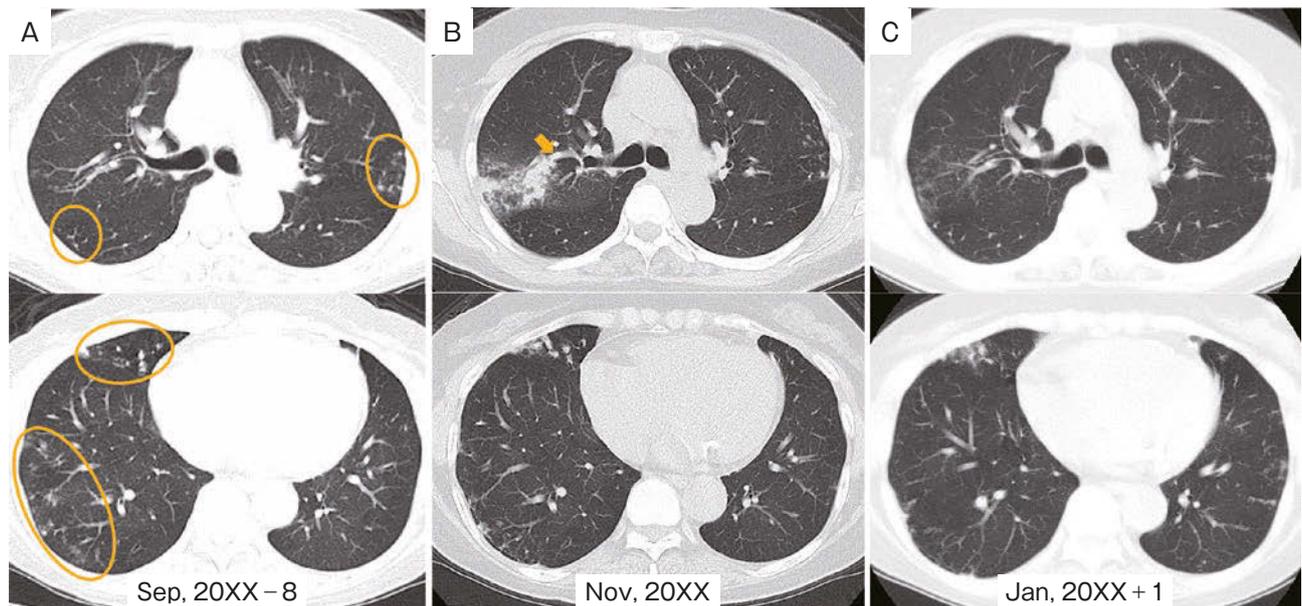
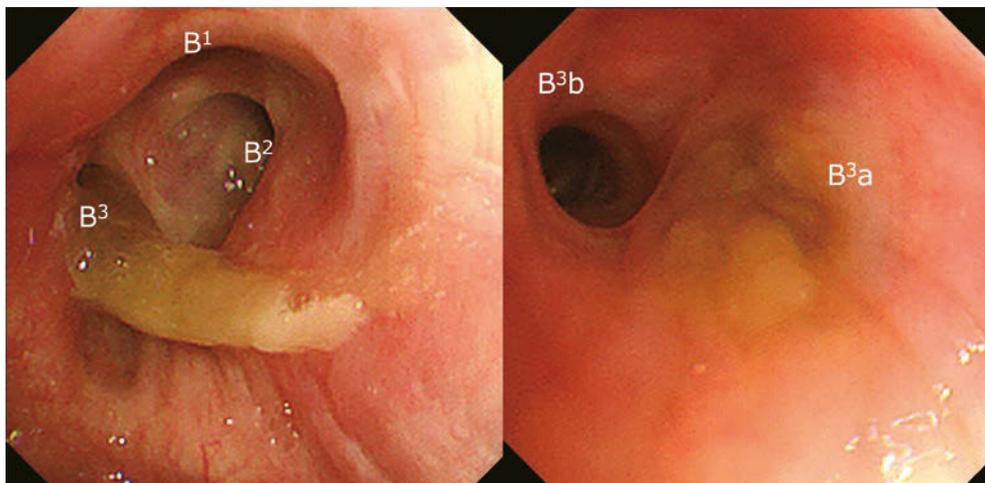


Fig. 2 Chest computed tomography (CT). (A) Chest CT taken about 8 years ago showed multiple bilateral centrilobular granular shadows in the lungs (orange circles). (B) Chest CT taken at the first visit to our hospital revealed consolidation in the upper lobe of the right lung and suspected mucoid impaction at B<sup>3</sup>a (orange arrow). (C) Chest CT a month after starting steroid therapy showed that the consolidation at the upper lobe of the right lung had disappeared.

Table 1 Laboratory data

Hematology		KL-6	200 U/mL	Bronchoalveolar lavage fluid (right B <sup>5</sup> )	
WBC	6,800/μL	T-SPOT <sup>®</sup> TB	(-)	Recovery rate	56.7% (85/150mL)
Neu	53.5%	Anti-MAC ab	1.1 U/mL (+)	Total cell count	4.9 × 10 <sup>5</sup> /mL
Mo	3.8%	β-D-glucan	<3.3 pg/mL	Macrophage	32.7%
Eo	21.7%	<i>Aspergillus</i> precipitins	(+)	Neu	26.5%
RBC	400 × 10 <sup>4</sup> /μL	Total IgE	1,580 IU/mL	Eo	4.1%
Hb	12.2 g/dL	Specific IgE		CD4/CD8	3.15
Ht	37.5%	<i>Aspergillus</i>	16.3 U <sub>A</sub> /mL	Bacterial culture	<i>Neisseria</i> sp.
Plt	22.0 × 10 <sup>4</sup> /μL	<i>Penicillium</i>	2.6 U <sub>A</sub> /mL	Fungal culture	Negative
Biochemistry and serology		<i>Alternaria</i>	0.7 U <sub>A</sub> /mL	Acid-fast bacilli culture	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
TP	7.0 g/dL	<i>Cladosporium</i>	0.6 U <sub>A</sub> /mL	Mucoid plug (right B <sup>3a</sup> )	
Alb	4.1 g/dL	<i>Candida</i>	0.3 U <sub>A</sub> /mL	Bacterial culture	<i>Neisseria</i> sp.
AST	17 U/L			Fungal culture	<i>Aspergillus fumigatus</i>
ALT	11 U/L			Acid-fast bacilli culture	Negative
LDH (IFCC)	185 U/L			Sputum	
BUN	16.8 mg/dL			Bacterial culture	<i>α-Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> sp.
Cre	0.75 mg/dL			Fungal culture	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Na	143 mmol/L			Acid-fast bacilli culture	Negative
K	4.0 mmol/L				
Cl	103 mmol/L				
CRP	0.36 mg/dL				

Fig. 3 Bronchoscopic findings. Bronchoscopic examination showed a mucoid plug in the right B<sup>3a</sup>.

に肺NTM症が合併し、うち6例(85.7%)がステロイド全身投与中、ABPM診断から肺NTM症合併までの期間中央値が1,682日(範囲331~4,452日)と報告している<sup>8)</sup>。非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteria: NTM)の気道への定着や肺NTM症の発症には、気道クリアランス障害が関連していることが示唆されている<sup>9)10)</sup>。ABPM慢性期には、気管支構造の破壊によって気道クリアランスが障害されるため、NTMが二次感染する危険が高まる。

一方、前述のIshiguroらの検討<sup>8)</sup>では、ABPM患者42例中5例に陳旧性肺結核の既往があった。肺組織の破

壊・虚脱が激しい患者は気道クリアランス障害などにより、糸状菌が気道に定着・腐生しやすいと考えられ、ABPM発症リスクが高い可能性が指摘されている<sup>11)12)</sup>。本症例は、前医の検査記録をみる限り、過去にABPAを示唆する浸潤影や粘液栓、好酸球増多は認めず、少なくとも8年前から肺NTM症を疑わせる小葉中心性粒状影を認めていた。これまでは細菌学的検討がされていなかったため断定はできないものの、肺*M. intracellulare*症が先行し、それによる気道クリアランス障害によってアスペルギルスの定着・腐生が促され、ABPAを続発した可能性も否定できなかった。

ABPMと肺NTM症は、ともに気道クリアランス障害が発症に関連し、また、気道炎症の結果として気道クリアランス障害を起こすため、互いに危険因子となり得る。したがって、ABPMの診療中には肺NTM症の、肺NTM症の診療中にはABPMの合併がないか、特に画像所見や自覚症状の悪化時には慎重に検索する必要がある。特にアレルギー素因を有する肺NTM症患者においては、ABPMの合併に注意すべきかもしれない。

近年、ゲノムワイド関連解析によって、肺MAC症の発症と関連する一塩基多型が発見される<sup>13)</sup>など、疾患の発症要因についての詳細な検討が進んでいる。気道クリアランス障害以外に、遺伝学的・免疫学的背景や生活環境などで両疾患に共通する発症要因があるかどうか、今後の解明が期待される。

本症例の治療についても考察する。肺*M. intracellulare*症に対しては多剤併用化学療法も検討したが、菌同定時点で陰影の悪化を認めなかったこと、抗MAC抗体が陽性ではあるものの比較的低値であることから活動性感染ではなく、定着の可能性も考えられたこと、リファンピシン（rifampicin：RFP）投与によってABPA治療に使用されるステロイドやITCZなどの抗真菌薬の血中濃度低下をきたすため、ステロイドは増量を要し、抗真菌薬は併用困難であること、患者が多剤内服に拒否的であったことから、経過観察とした。しかし、ABPAに対するステロイド投与が長期に及ぶと、肺*M. intracellulare*症の悪化を招くリスクがある。画像所見、喀痰所見、抗MAC抗体の推移を慎重に観察し、肺*M. intracellulare*症の悪化が示唆される場合は多剤併用化学療法を導入する方針としている。

ABPAに対しては抗原除去を目的とした抗真菌薬も有効であり<sup>14)</sup>、ITCZ単独治療がステロイド治療と比べて、効果に差がなく、副作用は少なかったとの報告もある<sup>15)</sup>。本症例ではステロイドの効果は良好だったが、速やかな減量・中止を期待して、4～6ヶ月間の予定でITCZを追加した。本症例のように明らかな気管支喘息がなく、慢性感染症の合併が疑われるABPM症例は、抗真菌薬単独治療も検討されるべきかもしれない。

謝辞：論文執筆にあたりご指導をいただいた、当院院長の山岡直樹先生に深謝します。

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) Asano K, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis — pathophysiology, histology, diagnosis, and treat-

- ment. *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e24.
- 2) Namkoong H, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1116–7.
- 3) Morimoto K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1–8.
- 4) Asano K, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1261–8.
- 5) Kadamkulam Syriac A, et al. *Mycobacterium avium intracellulare* infection complicated by allergic bronchopulmonary aspergillosis in a non-asthmatic patient. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018224835.
- 6) Oda N, et al. Simultaneous treatment for *Mycobacterium-avium* complex lung disease and allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case report. *Respir Med Case Rep* 2021; 34: 101488.
- 7) Ishiguro T, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with repeated isolation of nontuberculous mycobacteria. *Intern Med* 2013; 52: 1721–6.
- 8) Ishiguro T, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis and chronic lower respiratory tract infections in patients with allergic bronchopulmonary mycosis without cystic fibrosis. *Intern Med* 2016; 55: 1067–70.
- 9) Fowler CJ, et al. Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency, and Toll-like receptor response in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1374–81.
- 10) Ziedalski TM, et al. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2006; 130: 995–1002.
- 11) 鈴木慎太郎, 他. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（真菌症）について—真菌と喘息, 慢性咳嗽との関わりも含めて—. *昭和学会誌* 2017; 77: 682–9.
- 12) 浅野浩一郎. 日本におけるアレルギー性気管支肺アスペルギルス/真菌症. *アレルギー* 2021; 70: 1371–5.
- 13) Namkoong H, et al. Genome-wide association study in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Eur Respir J* 2021; 58: 1902269.
- 14) Stevens DA, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756–62.

- 15) Agarwal R, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest* 2018; 153: 656-64.

### Abstract

#### **A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by pulmonary *Mycobacterium intracellulare* disease**

Hideto Oshita, Misato Senoo, Asami Inoue, Yuka Sano,  
Koji Yoshioka and Yasuhiko Ikegami

Department of Respiratory Internal Medicine, Federation of National Public Service  
and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations, Yoshijima Hospital

A 77-year-old woman had had centrilobular granular shadows on both lungs about 8 years ago. She had a worsening productive cough for a month and consolidation in the upper lobe of the right lung was revealed. A mucoid plug containing *Aspergillus* was confirmed by bronchoscopic examination, and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) was diagnosed. *Mycobacterium intracellulare* was identified in bronchoalveolar lavage fluid from the middle lobe of the right lung. Allergic bronchopulmonary mycosis and pulmonary nontuberculous mycobacteriosis may co-exist when airway clearance is impaired. Cases of both diseases combined should be treated with caution.