

●症 例

免疫抑制療法下にニューモシスチス肺炎の合併が疑われた アスペルギルス気管気管支炎

中積 広貴* 渡辺 知志 古林 崇史
木村 英晴 笠原 寿郎 矢野 聖二

要旨：症例は80歳男性。関節リウマチに対してメトトレキサート (methotrexate：MTX) およびバリシチニブ (baricitinib) で加療中に、発熱および体動困難のため入院となった。気管支鏡検査にて気管支壁の壊れを認め、生検からアスペルギルス気管気管支炎と診断した。また胸部CTでびまん性すりガラス陰影を認め、気管支肺胞洗浄液の*Pneumocystis jirovecii* PCR法が陽性であることから、ニューモシスチス肺炎の合併も疑われた。両者に対する治療で症状は改善した。免疫抑制状態ではあらゆる日和見感染症の併発を念頭に置き、気管支鏡検査を含めた積極的な精査が必要である。

キーワード：アスペルギルス気管気管支炎，ニューモシスチス肺炎，関節リウマチ，メトトレキサート，バリシチニブ

Aspergillus tracheobronchitis, *Pneumocystis pneumonia* (PCP), Rheumatoid arthritis (RA), Methotrexate, Baricitinib

緒 言

近年、関節リウマチ (rheumatoid arthritis：RA) に対してさまざまな生物学的製剤や新規の免疫抑制薬が使用されるようになり、日和見感染症の発症頻度が増加している。今回、RAに対し複数の免疫抑制薬で治療中に、アスペルギルス気管気管支炎 (*Aspergillus tracheobronchitis*) を発症し、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*：PCP) の合併も疑われた症例を経験した。急速な経過をたどるなかで迅速な診断・治療を要し、教訓的な症例であったことから、過去の文献レビューと併せて報告する。

症 例

患者：80歳，男性。

主訴：発熱，体動困難。

既往歴：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease：COPD)，肺結核治療 (20歳) 後，慢性

心房細動。

喫煙歴：20本/日×55年 (21～76歳)。

常用薬：バリシチニブ (baricitinib) 2mg/日，メトトレキサート (methotrexate：MTX) 2mg/週，プレドニゾロン (prednisolone：PSL) 1mg/日，葉酸5mg/日，ラベプラゾール (rabeprazole) 10mg/日，アピキサバン (apixaban) 2.5mg/日，テリルジール100エリプタ1吸入/日。スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim：ST) 合剤は定期内服していなかった。

現病歴：20XX-5年4月両肩関節痛を自覚し、精査にてRAと診断された。MTX 6mg/週内服が開始されたが、20XX-4年6月に関節痛が増悪したため、アバタセプト (abatacept) 500mg/日静注が開始された。アドヒアランスの観点から20XX年3月よりアバタセプトからバリシチニブ2mg/日内服に変更された。6月末近医で肺炎と診断され、アモキシシリン/クラブラン酸 (amoxicillin/clavulanate：AMPC/CVA) 750mg/日内服を処方された。7月初旬に発熱、体動困難を認め、当院に入院となった。

入院時現症：意識清明，身長163cm，体重42kg。血圧88/66mmHg，脈拍数103回/分・不整，体温38.1℃，SpO₂ 96% (室内気)，呼吸数20回/分。胸部では両側呼吸音減弱を認め、副雑音は聴取されなかった。心雑音は聴取されなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球，CRPの上昇，低

連絡先：中積 広貴

〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

金沢大学附属病院呼吸器内科

*現所属：石川県立中央病院呼吸器内科

(E-mail: 2019naka1009@gmail.com)

(Received 7 Dec 2021/Accepted 14 Jul 2022)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		BUN	22 mg/dL	Urinary antigen	
WBC	19,650 / μ L	Glu	159 mg/dL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
Neu	88.3%	HbA1c	6.1%	<i>Legionella</i>	(-)
Eos	0.9%	Cr	0.83 mg/dL	BALF (3 Fr)	
Ly	8.8%	CRP	5.84 mg/dL	Recovery	36/150 mL
Mon	2.0%	KL-6	223 U/mL	Total cells	8.6×10^5 /mL
RBC	367×10^4 / μ L	Procalcitonin	0.06 ng/mL	Macrophage	43%
Hb	11.8 g/dL	β -D-glucan	12 pg/mL	Neu	11.7%
Plt	33.3×10^4 / μ L	<i>Aspergillus ag</i>	(-)	Ly	43%
Biochemistry and serology		IgG	1,125 mg/dL	Eos	2.3%
TP	5.8 g/dL	IgA	395 mg/dL	CD4/CD8	6.23
Alb	2.7 g/dL	IgM	78 mg/dL	Culture	<i>A. fumigatus</i>
AST	33 U/L	IgE	305 IU/mL	<i>Pneumocystis jirovecii</i> PCR	(+)
ALT	18 U/L	HIV ag	(-)		
LDH	188 U/L	CMV ag (C10, C11)	(-)		
		BNP	28.4 pg/mL		

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.



Fig. 1 Imaging findings on admission. Chest X-ray showed ground-glass opacities (GGO) in both lower lung fields (left). Chest CT showed diffuse GGO and multiple cavitating nodules in the left lung (right).

アルブミン血症を認めた。 β -D-glucan 12 pg/mLで、アスペルギルス抗原は陰性であった。BNPは前値と著変はなかった。

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部単純X線写真で左上肺野に空洞形成を認めた。胸部CTでは気腫性変化を背景に、びまん性に淡いすりガラス陰影と左肺に複数の空洞結節影を認めた。

臨床経過 (Fig. 2)：入院当初は呼吸不全を認めなかった。湿性咳嗽は認めず、排痰誘発法を3日間施行したが、ノカルジアや抗酸菌は認めなかった。細菌性肺炎としてタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC) 4.5g \times 3回/日点滴静注を開始し、MTXおよびバリシチニブは中止した。経過で低酸素血症が出現

し、再検した胸部CTですりガラス陰影の増悪を認めた (Fig. 3a)。入院6日目に気管支鏡検査を施行したところ、B⁴やB⁵の亜区域枝分岐部の気管支壁に、壊死および周囲上皮発赤・腫脹を認めた (Fig. 3b)。同部位の直視下生検で*Aspergillus fumigatus*が検出され、アスペルギルス気管気管支炎と診断した。また、右B⁴気管支からの気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage：BAL) 液の*Pneumocystis jirovecii* PCR法は陽性であった。BAL液のグロコット染色で菌体は証明されなかったが、入院後より β -D-glucanの上昇を認め、胸部CTにて両肺にびまん性すりガラス陰影が出現したことから、PCPの合併が疑われた。入院7日目より侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis：IPA) に対してポリコナ

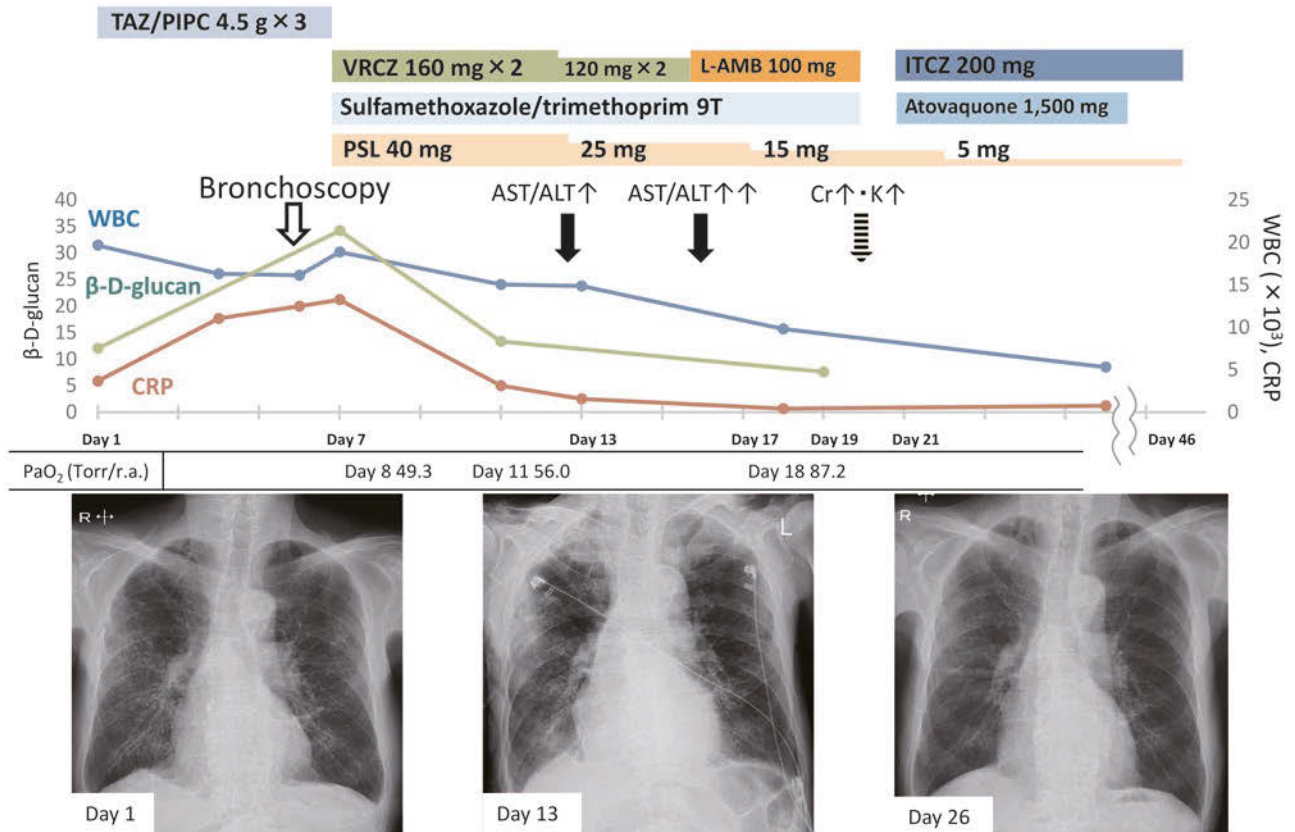


Fig. 2 Clinical course. TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, VRCZ: voriconazole, L-AMB: liposomal amphotericin B, ITCZ: itraconazole, PSL: prednisolone.

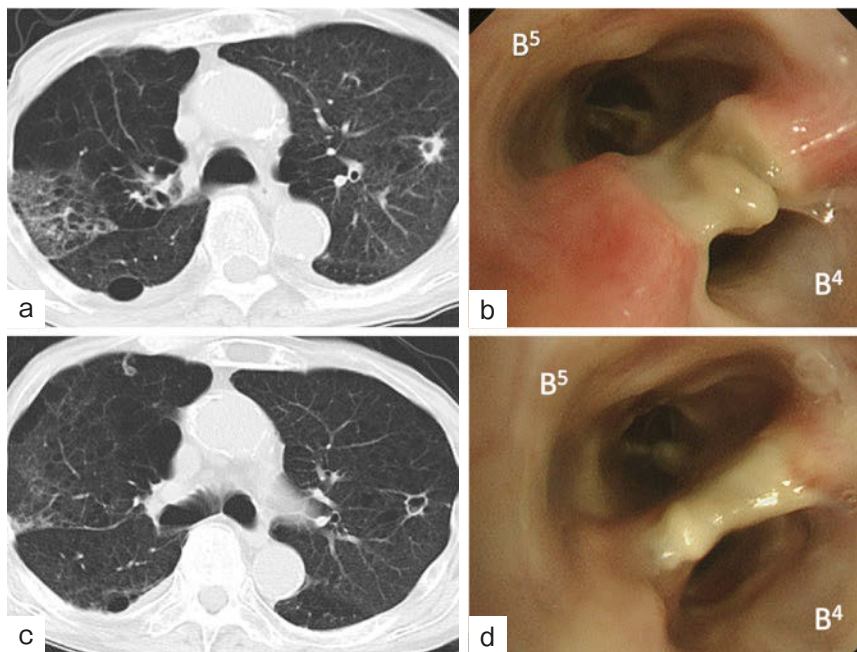


Fig. 3 CT and bronchoscopy images. (a, b) Six days after hospitalization, chest CT revealed worsening of diffuse GGO and cavitating nodules. Bronchoscopy revealed necrosis and swelling of the surrounding epithelium in the bronchial wall at the right middle lobe bifurcation. (c, d) Two weeks after treatment, both CT and bronchoscopic findings showed improvement.

Table 2 Current cases of pulmonary co-infections by *Pneumocystis pneumonia* and pulmonary aspergillosis

Case No.	Age/Sex	Underlying condition	Immunosuppressive therapy	Immunosuppression period	Outcome	Reference
①	76/F	seronegative arthritis	MTX 15mg/week + PSL 5mg	6 months	survival	3
②	60/M	renal cell carcinoma, COPD	betamethasone 5mg (tapering)	1 month	death	4
③	63/F	Goodpasture's syndrome	PSL 20mg	9 months	death	5
④	63/F	SJS/TEN	mPSL 180mg (tapering)	38 days	survival	6
⑤	47/M	pancreatic carcinoma	high-dose steroids FOLFIRINOX 2 courses	3 months	survival	7
⑥	59/F	astrocytoma	dexamethasone 24mg	6 months	death	8
⑦	95/F	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> infection, COPD	steroid pulse therapy × 3 (maintain 60mg)	21 days	death	9
⑧	39/F	HIV	none	—	survival	10
⑨	29/M	IgA nephropathy	mPSL 32mg + azathioprine 100mg	10 months	survival	11
⑩	72/F	non Hodgkin lymphoma	R-CHOP 6 courses	6 months	death	11
⑪	75/F	ITP	PSL 60mg	1 month	death	12
⑫	14/F	SLE	mPSL 60mg + tacrolimus + hydroxychloroquine	4 months	death	13
⑬	80/M	RA, COPD	MTX 2mg/week + baricitinib 2mg + PSL 1mg	63 months	survival	this case

F: female, M: male. COPD: chronic obstructive pulmonary disease, SJS: Stevens-Johnson syndrome, TEN: toxic epidermal necrolysis, HIV: human immunodeficiency virus, ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura, SLE: systemic lupus erythematosus, RA: rheumatoid arthritis. MTX: methotrexate, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, FOLFIRINOX: folinic acid + fluorouracil + irinotecan + oxaliplatin, R-CHOP: rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone.

ゾール (voriconazole : VRCZ) 160mg/日点滴静注, PCP に対してST合剤9錠/日およびPSL 40mg/日内服を開始した. ST合剤, VRCZの副作用のため, それぞれアトバコン (atovaquone), リボソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) へ変更を行った. 治療後より呼吸状態および画像所見は徐々に改善し (Fig. 3c), 気管支鏡検査の再検でも壊死部の改善を認めた (Fig. 3d). イトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 200mg/日内服およびPSL 5mg/日を継続とし, 入院46日目に転院となった.

考 察

アスペルギルス気管気管支炎はIPAの一型に分類され, IPAの6.9%と報告される稀な病態である¹⁾. わが国の報告では空洞結節影を伴っている例もあり, IPAに準じて治療されていた²⁾. 本症例においてもVRCZを含む抗真菌薬治療を行うことで, アスペルギルス気管気管支炎は改善した.

本症例では, 経過中に胸部CTでびまん性すりガラス陰影, 空洞結節影が出現した. アスペルギルスを含む真菌症や抗酸菌感染, ノカルジア感染などが疑われたが, 誘発喀痰およびBAL液の培養では真菌や抗酸菌, 有意な病原菌は培養されなかった. BAL液の*P. jirovecii* PCR法

が陽性であったこと, ST合剤が著効したことから, PCPとして矛盾しない臨床経過であった. しかし, BAL液のグロコット染色で菌体が証明されていないこと, PCR法では保菌でも陽性になりうることから, 確定診断には至らなかった. 別の原因として, 薬剤性肺炎や, アスペルギルスによる菌体外毒素による遠隔病変の可能性も考えられた.

IPA, PCPともに重篤な日和見感染症として発症しうるが, 両疾患の同時発症は稀であり, 我々が検索した限りでは, 本症例を除いて12例であった (Table 2)^{3)~13)}. 大半は非HIV症例であり, 細胞性免疫を主に抑制するステロイドや免疫抑制薬等で治療中の発症であった. 年齢中央値は本症例を含め63歳 (14~95歳), 女性の割合が多く, 免疫抑制薬の開始から発症までの中央値は5ヶ月 (0.7~63ヶ月) であった. 死亡に至った症例は54% (7例) と予後不良であった. 本症例は免疫抑制薬治療開始から発症までの期間が63ヶ月ときわめて長く, どの時期でも発症しうる点が教訓的であった.

本症例は長期間複数の免疫抑制薬 (MTX, PSL, バリシチニブ, アバタセプト) を使用していた. MTX, PSLに関しては細胞性免疫を抑制し, PCP発症の危険因子として広く知られている. アバタセプトは, 抗原提示細胞表面のCD80/CD86と結合してT細胞の活性を阻害す

る¹⁴⁾。バリシチニブは細胞内シグナル伝達であるJAK1, JAK2を選択的に阻害し, 複数のサイトカインシグナル伝達経路を抑制するが, アバタセプトと同様に, 日和見感染としてのPCPやアスペルギルス症の既報は少ない¹⁵⁾。また本症例では, 末梢血リンパ球数の減少や血清免疫グロブリン値の低下は認めなかった。明らかな細胞性免疫低下や液性免疫低下を認めない場合でも, 本症例のように免疫抑制薬の投与を受けている患者では, 常に日和見感染の可能性を疑うことが重要である。特に複数の免疫抑制薬を使用している場合の日和見感染のリスク評価法や, 予防的治療の指針の確立が望まれる。

RAに対し複数の免疫抑制薬治療中に, アスペルギルス気管気管支炎を発症し, PCPの合併も疑われた症例を経験した。免疫抑制薬使用下ではあらゆる日和見感染症の発症を念頭に置き, 気管支鏡検査を含めた積極的な精査が必要である。

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) Kemper CA, et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 344-52.
- 2) 谷川健悟, 他. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に合併した潰瘍性アスペルギルス気管気管支炎. *気管支学* 2016; 38: 212-7.
- 3) Mariñosa M, et al. Pulmonary coinfection by *Pneumocystis carinii* and *Aspergillus fumigatus* in a seronegative arthritis patient treated with low-dose methotrexate. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 555-6.
- 4) Kaira K, et al. Coinfection of invasive pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a non-HIV patient. *Acta Med Okayama* 2007; 61: 235-8.
- 5) Saito T, et al. Disseminated aspergillosis following resolution of *Pneumocystis* pneumonia with sustained elevation of beta-glucan in an intensive care unit: a case report. *Infection* 2009; 37: 547-50.
- 6) Lee T, et al. Severe pneumonia caused by combined infection with *Pneumocystis carinii*, parainfluenza virus type 3, cytomegalovirus, and *Aspergillus fumigatus* in a patient with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 625-9.
- 7) Péron J, et al. Concomitant occurrence of pulmonary invasive aspergillosis and *Pneumocystis* pneumonia during FOLFIRINOX chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 178-80.
- 8) Baumann S, et al. Coinfection of *Pneumocystis jirovecii* and invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompromised patient: a diagnostic challenge. *Onkologie* 2013; 36: 582-4.
- 9) Hagiya H, et al. Co-infection with invasive pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after corticosteroid therapy. *J Infect Chemother* 2013; 19: 342-7.
- 10) Langlois ME, et al. Cystic lung lesions revealing a *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus flavus* co-infection in an HIV-infected patient. *Int J Infect Dis* 2015; 37: 143-4.
- 11) Markantonatou AM, et al. Pulmonary co-infections by *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* in non-HIV patients: a report of two cases and literature review. *Mycoses* 2017; 60: 626-33.
- 12) Lee DH, et al. Co-infection of *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus* in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Chin Med J* 2019; 132: 1881-2.
- 13) Chen Y, et al. Rapid and precise diagnosis of pneumonia coinfecting by *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* assisted by next-generation sequencing in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021; 20: 47.
- 14) 竹内 勤. アバタセプト. *治療学* 2010; 44: 213-6.
- 15) Winthrop KL, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1290-7.

Abstract

A case of *Aspergillus* tracheobronchitis with suspected complication of *Pneumocystis* pneumonia under immunosuppressive therapy

Hiroki Nakatsumi *, Satoshi Watanabe, Takafumi Kobayashi,
Hideharu Kimura, Kazuo Kasahara and Seiji Yano

Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital

An 80-year-old man who had received methotrexate and baricitinib for rheumatoid arthritis was admitted to the hospital because of fever and difficulty moving. Bronchoscopy showed necrosis of the right middle lobe bronchus, and culture of the specimen was positive for *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus* tracheobronchitis was diagnosed. Chest CT showed diffuse ground-glass opacities, and bronchoalveolar lavage fluid was positive for *Pneumocystis jirovecii* polymerase chain reaction, which was suspected to be a complication of *Pneumocystis* pneumonia. Although rare, physicians should consider the possibility of these coinfections in immunocompromised patients. Bronchoscopy coupled with tissue biopsy is needed for accurate diagnosis of pulmonary lesions in patients with cellular immune dysfunction, as seen in this patient.