

●症 例

アルコール性肝硬変に合併した侵襲性肺アスペルギルス症の1剖検例

西馬 照明^a 長谷川 章^b 木村 研吾^a 植田 史朗^a 岡村 明治^c

要旨：症例は、大量飲酒の42歳、アルコール性肝硬変男性。1週間持続する発熱・咳嗽で当院に転院した。両側上肺野の浸潤影が急速拡大・空洞形成をきたし抗菌薬は無効であった。β-D-グルカン高値・沈降抗体陽性から侵襲性肺アスペルギルス症と診断した。気管支洗浄液より *Aspergillus fumigatus* が検出され、抗真菌剤の併用も効果なく入院14日目に死亡した。病理解剖では多数の壊死性空洞と気道侵襲型を示す、真菌の炎症性滲出を認めた。アルコール性肝硬変は若年無治療例でもアスペルギルス感染の危険因子の一つであることが示された。

キーワード：侵襲性肺アスペルギルス症, アルコール性肝硬変, 特発性細菌性腹膜炎, *Aspergillus fumigatus* Invasive pulmonary aspergillosis (IPA), Alcoholic liver cirrhosis, Spontaneous bacterial peritonitis (SBP), *Aspergillus fumigatus*

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis: IPA) は、好中球減少や免疫抑制状態を背景にした組織侵入型の肺アスペルギルス症である。組織侵入には血管侵襲型と気道侵襲型の2型がある。頻度の多い前者は病原体が小動脈へ侵入し血管閉塞による梗塞を伴う一方、後者は気管支肺炎や肺胞性肺炎の像を示す¹⁾が、両者が混在する場合もある。一般に抗真菌薬に抵抗性であり、不幸な転帰をとることが多い。

肝不全は米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン²⁾や日本の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014¹⁾において発症因子の一つとされており、予後はきわめて悪いと報告されている。しかし肝硬変を基礎疾患としたIPA症例の報告は海外で散見されるものの、国内での報告例はきわめて乏しい。今回、無治療のまま大量飲酒を続けるうちにアルコール性肝硬変に合併し急速に進展し死亡した若年性のIPAの剖検例を経験したので報告する。

症 例

患者：42歳、男性。

主訴：発熱、咳嗽、喀痰。

現病歴：10年以上前にアルコール性肝硬変と診断されたが無治療で飲酒も継続していた。1週間前より38℃台の発熱、咳嗽、喀痰を認め前医受診した。感冒と診断されたが改善せず、3日前に入院した。肝胆道系疾患の既往もあり、スルバクタム/セフォペラゾン (sulbactam/cefoperazone: SBT/CPZ)、メロペネム (meropenem: MEPM) を投与されたが、肺炎像の増悪と呼吸困難の出現のため、間質性肺炎の疑いにて当院転院となった。

既往歴：総胆管結石、肺炎 (7ヶ月前)。

家族歴：特記すべきものなし。

嗜好歴：喫煙 20本/日×25年、飲酒 焼酎ハイボール (酎ハイ) とビール (350ml) を5~6本/日。

アレルギー：なし。

職業：クレーン操縦士。

現症：身長170.0cm、体重70.1kg。Japan Coma Scale (JCS) I-1、体温37.3℃、血圧132/76mmHg、脈拍99回/min、呼吸数28回/min、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (O₂ 5L/min)。胸部：両下肺野を中心にfine crackles聴取、心雑音なし。腹部：軽度膨満・軟 圧痛なし、腸蠕動音亢進・減弱なし。四肢：浮腫なし。皮膚：前胸部にくも状血管腫、臍部~左側腹部にかけて暗紫色の皮下出血あり。

血液所見 (表1)：白血球数、C反応性蛋白 (CRP) の増加に加え、AST優位の肝機能上昇を認めた。アルブミ

連絡先：西馬 照明

〒675-8611 兵庫県加古川市米田町平津 384-1

^a 地方独立行政法人加古川市民病院機構加古川西市民病院呼吸器内科

^b 同 内科

^c 同 病理診断科

(E-mail: t-nishiuma@kakohp.jp)

(Received 15 Jan 2015/Accepted 12 Jun 2015)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas analysis	
WBC	22,010/ μ l	TP	5.7 g/dl	(O ₂ nasal 5 L/min)	
Neut	89%	Alb	1.6 g/dl	pH	7.403
Lym	1%	AST	181 IU/L	PCO ₂	40.7 Torr
RBC	357 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	75 IU/L	PO ₂	72.3 Torr
Hb	12 g/dl	ALP	321 IU/L	HCO ₃ ⁻	24.9 mmol/L
Ht	36.7%	LDH	740 IU/L	Lac	1.8 mmol/L
PLT	9.1 \times 10 ⁴ / μ l	γ -GTP	385 IU/L	Sputum analysis	
Coagulation system		CPK	1,200 IU/L	Bacterial	
PT%	52%	AMY	160 IU/L	Smear	GPC (+)
PT-INR	1.38	CHE	62 IU/L	Culture	normal flora
APTT	32.1 s	T-Bil	1.4 mg/dl	Acid	
Serology		D-Bil	1 mg/dl	Smear	negative
CRP	8.95 mg/dl	BUN	19 mg/dl	Culture	negative
HBs Ab	(-)	Cr	0.75 mg/dl	PCR	negative
HCV Ab	(-)	Na	125 mEq/L	Ascites fluid analysis (day 5)	
HIV AB	(-)	K	3.6 mEq/L	WBC	1,300/ μ l
β -D-glucan	285 pg/ml	Cl	93 mEq/L	Neut	95%
Aspergillus Ag	(-)	Glu	141 mg/dl	Alb	0.4 g/dl
Aspergillus Ab	(+)	NH ₃	100 μ g/dl	Bacterial	
				Culture	negative

ン (Alb) 低下, PT 延長および腹水貯留より Child-Pugh score は 10 点で, grade C の肝硬変に相当した. インフルエンザ迅速検査, 尿中肺炎球菌抗原は陰性であった.

入院時胸部単純 X 線写真: 両側上肺野優位の多発浸潤影を認めた.

胸部単純 CT (図 1A, B): 入院前からの 3 日間で陰影の急速な増悪を認めた. 気管支周囲に沿った浸潤影と周囲のすりガラス陰影が多発性に認められた. また上葉を中心に気腫性変化を認めた.

治療経過: 結核感染が否定できず個室隔離したうえで集中治療室に入室した. 喀痰抗酸菌塗抹検査は 3 回連続陰性で, 結核菌ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) は陰性であった. 喀痰グラム染色検査より連鎖球菌感染が疑われたが非定型肺炎も考慮し, アンピシリン (ampicillin: ABPC) 4 g/day + ミノサイクリン (minocycline: MINO) 400 mg/day にて治療を開始した. しかし発熱と倦怠感が続き腹水増加を認めるため, day 5 に腹水穿刺を行った. 腹水中の好中球の著明な増加などから, 特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis: SBP) の合併と臨床診断した.すでに抗菌薬投与されていたためか腹水培養・血液培養は陰性であった. 抗菌薬をセフォタキシム (cefotaxime: CTX) 6 g/day に変更したが, 呼吸状態も悪化し, day 6 に気管挿管・人工呼吸管理を開始となった. β -D-グルカン 285 pg/ml と高値で, 胸部 CT で急速な陰影の拡大と

空洞陰影が出現 (図 1C, D) した. 抗菌薬も MEPM 3 g/day に変更, ニューモシスチス肺炎・肺真菌症を考え, ミカファンギン (micafungin: MCFG) 150 mg/day とスルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim: ST) 合剤 12 g/day を追加した. 腎機能障害も認め徐々に乏尿となったため day 7 より人工透析も開始した. アスペルギルス抗原は陰性であったが, 抗体は陽性であった. 挿管時の気管内洗浄液よりアスペルギルスが培養され, day 9 よりアムホテリシン B リポソーム製剤 (liposomal amphotericin B: L-AMB) 180 mg/day を追加併用したが無効で, 多臓器不全が進行し day 14 に死亡した. その後の培養同定にて *Aspergillus fumigatus* が検出された.

剖検肉眼所見: 肺は左 1,350 g, 右 1,230 g と著明に腫大し, 断面では両側の上葉と下葉に大きな空洞を複数個認めた (図 2). 肝臓は 3,780 g と腫大し, 表面が細～粗大顆粒状で, 肥大型肝硬変の所見であった. 多臓器病変は認めず, また剖検時には腹膜炎の所見は認められなかった.

剖検組織所見: 両側肺病変は肺胞腔内の炎症性滲出が強く気管支肺炎の所見で, ところどころ広範囲な壊死性膿瘍形成をしていた. 膿瘍内には, 集塊状に放射状に広がる Y 型分岐を示し, 菌壁が hematoxylin-eosin に濃く染まり, 幅は一様で中隔を認める真菌塊を伴っており (図 3), アスペルギルスと判断された. 膿瘍は肺胞領域

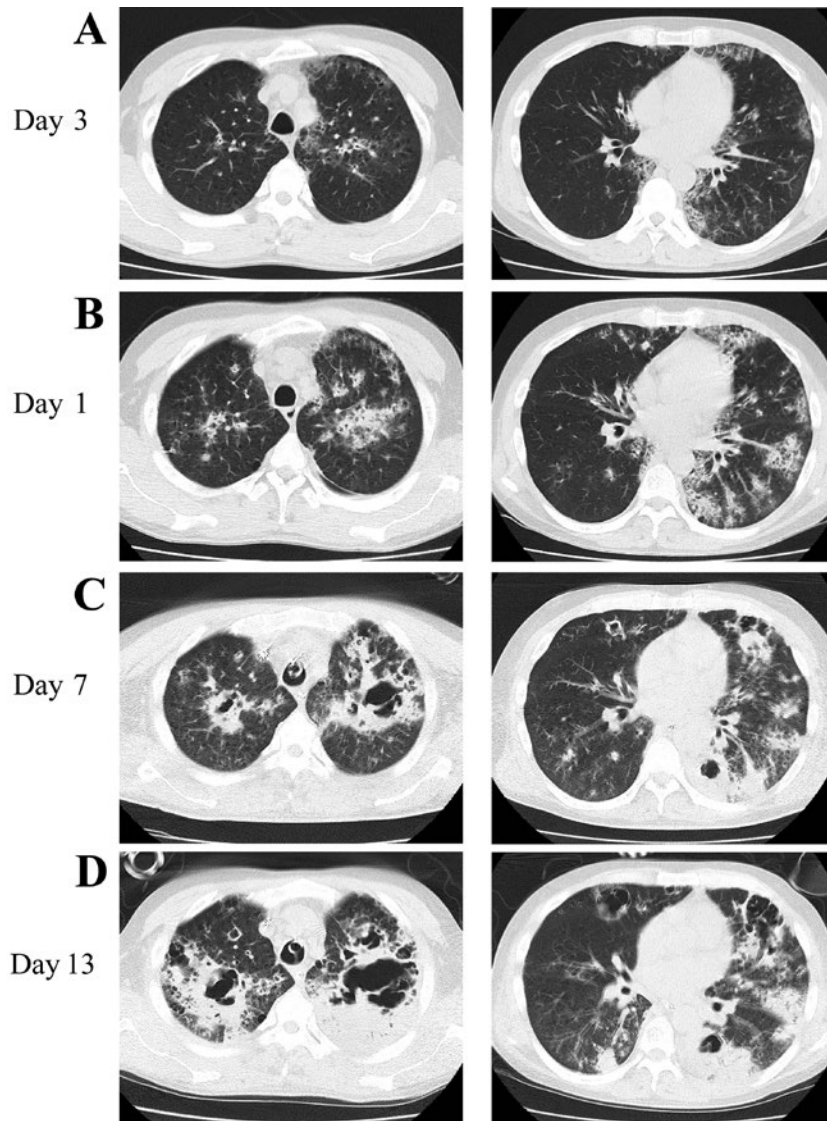


図1 胸部CT所見. 約2週間の経過で, 両側上肺野に急速な浸潤影の拡大と空洞化の所見を認めた.

が主体で, 菌糸は肺胞内増殖していると考えられるが, 膿瘍以外の軽度の炎症部位には菌糸がみられなかった. なお肺の大血管への真菌の侵入は認められず気道侵襲型を示していた.

考 察

本症例は気管支洗浄液の培養と剖検所見より確定したIPA症例である. 入院歴があるにもかかわらず大量飲酒を継続していたChild-Pugh grade Cのアルコール性肝硬変症例であったが, 通常の日常生活を送っていた若年患者であり, 上肺野優位の胸部陰影のため当初は肺結核の鑑別が必要であった. またアルコール性肝硬変の合併症としてのSBPが疑われ, 本症例はその診断基準に合致していた. 剖検時診断で確定できなかったが, SBP自体

致死率が高く抗菌薬治療のターゲットとなったために, 結果的にIPA診断の遅れを招く原因の一つになったと考えられる.

アルコール摂取による肝障害は免疫防御機構を低下させることが知られている³⁾⁴⁾. 重症化するとKupffer細胞の機能低下, 腸管の透過性亢進によりエンドトキシンなど種々の外来細菌抗原が代謝されず増加し, 腫瘍壊死因子(TNF)やインターロイキン-1(IL-1)などのサイトカインや活性酸素を放出させ細胞傷害を起こすとされている. また好中球やマクロファージの遊走能や貪食能の低下が, 細菌や真菌の感染症に罹る原因となる⁵⁾⁶⁾. IPAと肝硬変の合併は重症例のみ報告されているが, 日本での報告数は少ない. 合併の要因として肝硬変の重症度に応じてリンパ球数, 特にCD4陽性Tリンパ球が減



図2 剖検肉眼所見. 両側の上葉と下葉に肺胞腔内の炎症性滲出と大きな空洞を複数個認めた.

少する⁷⁾ことと関連があるとされる.

肝硬変におけるIPAの頻度について、中国では肝硬変患者6,600例のうち19例(0.3%)がIPAを発症、うち17例が死亡したと記されている⁸⁾。またLahmerらは、組織学的に確定診断した重症アルコール性肝硬変12例全例にステロイドが投与され、そのうち10例が真菌感染症を、5例がIPAを発症し全員死亡したと報告した⁹⁾。本症例はステロイドが投与されていないが、IPA自体の生存率が53~61%⁶⁾とされているなかで、特に肝硬変に合併すると予後が悪いことが示唆される。

Meerssemanらは、血液腫瘍を除くIPA確定67例患者の解析において観察された合併症は、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)33例(49%)、臓器移植9例(13%)、膠原病を含む全身疾患(21%)、肝硬変3例(4%)、その他8例(12%)であったと報告した¹⁰⁾。日和見感染でないのは5例のみで、このうち3例が肝硬変、4例が細菌感染を合併していた。本症例もSBPが合併しており、IPAと診断した場合、他の細菌感染も考慮する必要があると考えられる。

今回診断に時間を要し、抗真菌剤の投与時には急速な腎障害が治療の妨げになり、死に至った。ガイドラインでは通常ボリコナゾール(voriconazole: VRCZ)がIPA治療の第一選択薬である¹⁾が、腎機能低下のためMCFGを使用した。その後尿量低下したため人工透析を行いながらL-AMBを併用したが、効果は得られなかった。抗真菌薬の併用療法については、最近キャンディン系抗真菌薬とVRCZまたはL-AMBとの併用の有効性を示している報告があるが、十分なエビデンスレベルに至るだけの症例数のランダム化比較試験が組めておらず¹¹⁾、ガイドラインでも推奨されていないのが現状である。

本症例は若年者であり、他に基礎疾患がなく、アルコール性肝硬変による免疫力低下がIPAを誘発したと考えられた。急速に進行し予後も悪いことから、肝硬変症例において多発肺浸潤影をみたときは、まれではある

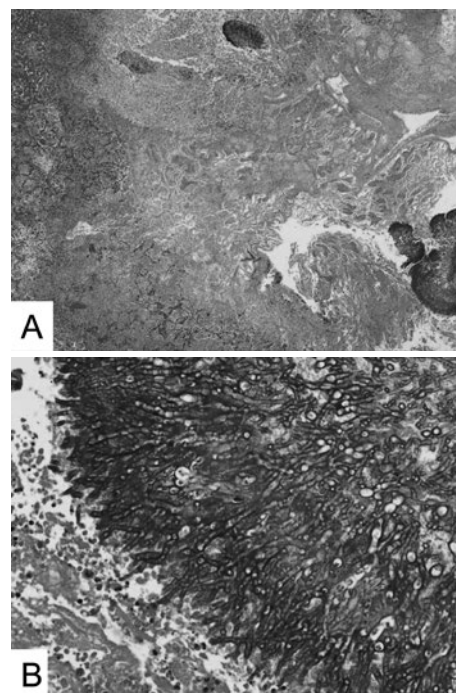


図3 剖検組織所見. 広範囲な壊死性膿瘍内に放射状に広がるY型分岐を示し、菌壁がhematoxylin-eosinに濃く染まり中隔を認めるアスペルギルスの菌塊を認めた[hematoxylin-eosin染色, (A)×40, (B)×400].

がIPAも考慮すべきと考えられた。

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) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014; 143-50.
- 2) Dutkiewicz R, et al. Aspergillus infections in the critically ill. Proc Am Thorac Soc 2010; 7: 204-9.
- 3) Lucey MR, et al. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009; 360: 2758-69.
- 4) 高瀬修二郎, 他. アルコール性肝障害. 日内会誌 2006; 95: 15-21.
- 5) Lipke AB, et al. Non-decompensated cirrhosis as a risk factor for invasive aspergillosis: a case report and review of the immune dysfunction of cirrhosis. Am J Med Sci 2007; 334: 314-6.
- 6) Jeurissen S, et al. Invasive aspergillosis in patients with cirrhosis, a case report and review of the last 10 years. Acta Clin Belg 2013; 68: 368-75.
- 7) Lombardo L, et al. Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. Int J Clin Lab Res 1995; 25: 153-6.

- 8) Chen J, et al. Clinical findings in 19 cases of invasive pulmonary aspergillosis with liver cirrhosis. *Multi-discip Respir Med* 2014; 9: 1.
- 9) Lahmer T, et al. Invasive mycosis in medical intensive care unit patients with severe alcoholic hepatitis. *Mycopathologia* 2014; 177: 193-7.
- 10) Meersseman W, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-5.
- 11) Garbati MA, et al. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e76-81.

Abstract

Autopsy report of an invasive pulmonary aspergillosis with alcoholic liver cirrhosis

Teruaki Nishiuma^a, Sho Hasegawa^b, Kengo Kimura^a, Shiro Ueda^a and Akiharu Okamura^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kakogawa West City Hospital

^bDepartment of Internal Medicine, Kakogawa West City Hospital

^cDepartment of Diagnostic Pathology, Kakogawa West City Hospital

A 42-year-old man was admitted to our hospital suffering from high fever, cough, and progressive dyspnea for 7 days. Three days earlier he was admitted to another hospital, but his condition worsened by treatment with antibiotics. Although he was diagnosed with alcoholic liver cirrhosis several years ago, he did not stop drinking. In spite of another intravenous antibiotic treatment for a couple of days after admission, his ascites fluid had accumulated. The puncture analysis of the fluid revealed an increase in neutrophils, followed by the clinical diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. However, the pulmonary infiltrates worsened and multiple cavity formation was apparent in both upper lungs. Serum β -D-glucan was elevated at 285 pg/ml, and we started treatment with micafungin. After the aspergillus species was cultured from the bronchoalveolar lavage fluid, we diagnosed an invasive pulmonary aspergillosis (IPA). Because renal function was deteriorating, a combination of micafungin and liposomal amphotericin B was started together with ongoing dialysis. However, multiorgan failure soon developed, and he died 14 days after admission. An autopsy was performed that revealed multiple hemorrhagic abscesses with massive fungus formation in both lungs. *Aspergillus fumigatus* was detected in the bronchoalveolar lavage fluid culture. We conclude that IPA should be considered in patients of alcoholic liver cirrhosis with multiple pulmonary infiltrates.