

●症 例

糖尿病と未治療のCOPD患者に発症した気道侵襲性肺アスペルギルス症の1例

谷 直樹 中野 恵理 鈴木 進子

要旨：58歳の男性。糖尿病で近医通院中，COPDは未治療。呼吸困難，発熱を主訴に来院。COPD急性増悪として副腎皮質ステロイド，抗菌薬で治療されたが悪化した。その後，入院時の喀痰培養から *Aspergillus fumigatus* が検出され，気管支鏡検査にて，気管と左右主気管支中心に，白苔，粘膜不整，粘膜発赤を認め，気道侵襲性肺アスペルギルス症と診断。ポリコナゾールとアムホテリシンB吸入による治療にて，解熱，呼吸状態の改善を得た。

キーワード：気道侵襲性肺アスペルギルス症，慢性閉塞性肺疾患（COPD）

Airway-invasive pulmonary aspergillosis, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) は，以前は重度の免疫不全の背景を持つ患者に起こるとされていたが，最近ではより軽度の免疫不全の患者での発症も報告されている。

今回我々は，糖尿病と未治療の慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 患者に発症し，全身性ステロイド投与により増悪した気道侵襲性肺アスペルギルス症 (airway-IPA : AIPA) の1例を経験したので，文献的な考察を含めて報告する。

症 例

患者：58歳，男性。

主訴：咳嗽，喀痰，呼吸困難。

現病歴：糖尿病 (HbA1c 7.0~7.5%) などで近医通院中の2015年5月，呼吸困難，咳嗽，喀痰が出現し，近医にて気管支炎の診断でクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 400mg 分2を処方されたが，呼吸困難が増悪したため，当院紹介となった。

既往歴：小児喘息，慢性腎炎・アルコール依存症，53歳 トキシックショック症候群・脾膿瘍。

家族歴：父親が喘息。

内服薬：シタグリプチン (sitagliptin) 25mg/日，メト

ホルミン (metformin) 500mg/日，エソメプラゾール (esomeprazole) 20mg/日，アロプリノール (allopurinol) 100mg/日，エトドラク (etodolac) 400mg/日。

生活歴：喫煙歴；40本/日を40年間，飲酒歴；現在は飲酒せず，以前は日本酒5~6合/日。アレルギーなし。

入院時現症：身長172cm，体重62kg，体温37.9℃，血圧179/98mmHg，脈拍122回/分・整，呼吸数30回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 88% (室内気)。胸鎖乳突筋の発達あり。気管短縮あり。肺音は両肺でwheezeを聴取。その他に明らかな異常を認めず。

入院時検査所見 (表1)：白血球10,800/μL (好中球80.1%)，C反応性蛋白 (CRP) 19.53mg/dLと炎症反応の上昇を認め，AST 34U/L，ALT 47U/Lと，肝機能障害を認めた。

胸部X線写真 (図1A)：右肺門部陰影の増強と，右肺優位に粒状影とコンソリデーションを認めた。

胸部単純CT (図1B) では，上葉優位の気腫とびまん性の気管支壁肥厚，気管支周囲にすりガラス陰影や粒状影を認めた。

入院後経過 (図2)：気管支肺炎によるCOPD急性増悪と考え，ベタメタゾン (betamethasone : BMT) 4mg/日，サルブタモール (salbutamol) 吸入，セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) 2g/日を開始した。

第2病日には，体温は36℃台に解熱，wheezeも改善し，BMTをプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日内服へ変更した。この時点で肝機能障害 (AST 240U/L，ALT 446U/L，ALP 303U/L，γ-GTP 145U/L) を認めたため，CTRXをミノサイクリン (minocycline : MINO) 200mg/日へ変更した。

しかし，第4病日より再び37℃台後半の発熱を認め，

連絡先：谷 直樹

〒391-8503 長野県茅野市玉川4300

諏訪中央病院呼吸器内科

(E-mail: naokitani19@gmail.com)

(Received 25 May 2017/Accepted 25 Sep 2017)

表1 入院時検査所見

Hematology		ALP	221 U/L	β -D-glucan	300 pg/mL 以上
WBC	10,800 / μ L	γ -GTP	103 U/L	<i>Aspergillus</i> Ag (ELISA)	1.1 ng/mL
Neut	80.1 %	T-bil	0.99 mg/dL	<i>Aspergillus</i> precipitating antibody	positive
Eos	0 %	Na	136.3 mmol/L	<i>Aspergillus</i> specific IgE	negative
Lym	9.7 %	K	4.1 mmol/L		
Mono	10.1 %	Cl	99 mmol/L	Blood gas analysis (ambient air)	
RBC	540×10^4 / μ L	BUN	19.9 mg/dL	pH	7.447
Hb	15.9 g/dL	Cre	0.77 mg/dL	PaCO ₂	38 mmHg
Ht	45.7 %	BS	133 mg/dL	PaO ₂	52.2 mmHg
Plt	11×10^4 / μ L	HbA1c	7.3 %	HCO ₃ ⁻	25.6 mmol/L
Biochemistry		Serology		Bronchoalveolar lavage	
TP	7.5 g/dL	CRP	19.53 mg/dL	Total cell count	0.95×10^5 /mL
Alb	3.9 g/dL	IgG	1,498 mg/dL	Macrophage	79 %
AST	34 U/L	IgE	363 mg/dL	Lym	6 %
ALT	47 U/L	HIV Ab	negative	Neut	15 %
LDH	306 U/L			Eos	0 %
				<i>Aspergillus</i> galactomannan antigen	0.1 ng/mL

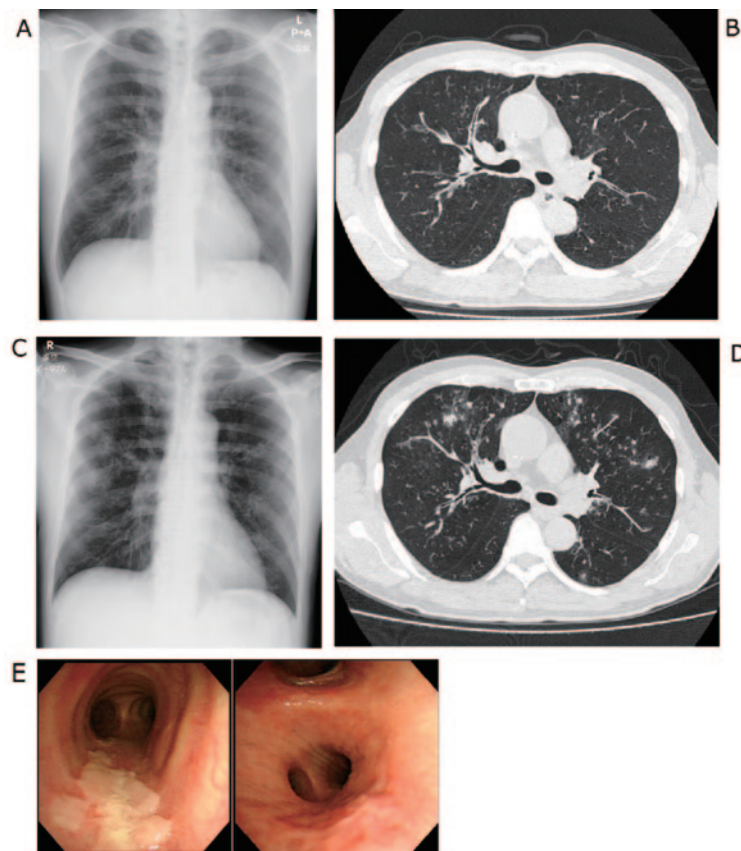


図1 画像所見. (A) 入院時胸部X線写真. 右肺門部陰影の増強と右肺野優位に粒状影とコンソリデーションを認めた. (B) 入院時胸部単純CT. 上葉優位の気腫とびまん性の気管支壁肥厚, 気管支周囲にすりガラス陰影や粒状影を認めた. (C) 第6病日の胸部X線写真. 両肺の斑状影の増悪を認めた. (D) 第6病日の胸部単純CT. 両肺の粒状影, 結節影の増悪, 空洞影の出現を認めた. (E) 気管支鏡検査所見. 気管下部膜様部中心に連続性の白苔, 両主気管支末梢に粘膜の凹凸不整を認めた.

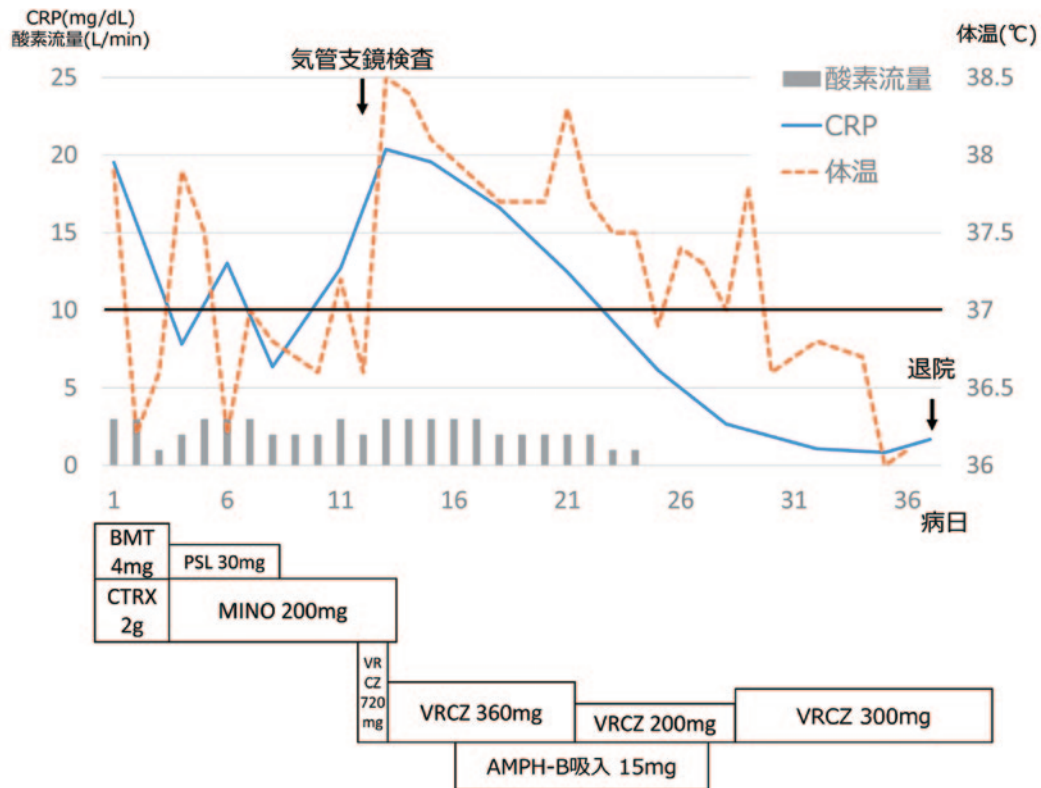


図2 入院後経過. CRP：C反応性蛋白，BMT：ベタメタゾン，CTRX：セフトリアキソン，PSL：プレドニゾン，MINO：ミノサイクリン，VRCZ：ポリコナゾール，AMPH-B：アムホテリシンB. 薬剤の数値はすべて1日あたりの量.

第6病日に胸部X線写真，単純CTを再検したところ，両肺の斑状影，粒状影，結節影が増悪し，空洞影が出現した(図1C, D). 入院時と第4病日の喀痰から，*Aspergillus fumigatus*が培養されたため，第12病日に気管支鏡検査を施行したところ，気管下部膜様部中心に連続性の白苔，両主気管支末梢には粘膜の凹凸不整，葉～区域気管支には粘膜の発赤を認めた(図1E). 右B⁴bより気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage：BAL)，右B³a，B⁴aより経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy：TBLB)，気管膜様部の白苔付近から経気管支生検(transbronchial biopsy：TBB)を施行した. 気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid：BALF)，TBLBの真菌培養は陰性，TBLB，TBBでもアスペルギルスの菌体や組織侵襲を認めなかったが，気管から採取した気道分泌物から*A. fumigatus*が培養され，β-D-グルカン300pg/mL以上，血清アスペルギルス抗原[酵素抗体法(ELISA法)]1.1ng/mL，アスペルギルス沈降抗体陽性と合わせて，AIPAと診断した. PSLはアスペルギルス感染が疑われたため，第8病日で終了した.

第12病日よりポリコナゾール(voriconazole：VRCZ)点滴を開始した. 初日720mg/日，2日目以降は360mg/日，

その後はトラフ値を確認しながら投与量を調節した(図2). しかし，その後も38°C前後の発熱が続き，酸素3L/分を要したため，第16病日より，アムホテリシンB(amphotericin B：AMPH-B)吸入15mg/日を併用した. 第24病日で酸素が不要となり，第25病日で解熱が得られたことから，第27病日でAMPH-B吸入は終了，第28病日よりVRCZを300mg/日の内服へ変更. 第32病日のVRCZのトラフ値は1.85μg/mLであった. 第37病日に退院となった. アスペルギルス曝露の因子として，家屋訪問はご本人の了承が得られず行えなかったが，ベッドマットの下に大量のカビが生えているというご本人からの情報があった.

考 察

AIPAは，アスペルギルス感染による組織破壊が気管・気管支中心に起こる病態で，IPAの10%程度を占めるとされている¹⁾. IPAは，以前は，好中球減少，幹細胞移植などの重度の免疫不全者にリスクがあるとされていたが²⁾，最近では，ICU患者，慢性肝疾患，糖尿病，COPDなど，より軽度の免疫不全での発症の報告が増えてきている^{3)~7)}. COPDを基礎疾患としたIPAは1.3%程度と報告

されているが⁸⁾, AIPAは報告によって差はあるが15.4~89.5%で⁹⁾¹⁰⁾, COPDはAIPAの基礎疾患として重要な位置を占めている。

COPD患者に発症したIPAの報告では, GOLD分類3, 4度の進行例が多く, ステロイド治療, 広域抗菌薬の使用がリスクになるとしている^{5)~7)}. その理由には, COPDにおける気道上皮細胞の線毛機能障害, ステロイド投与による肺胞マクロファージや好中球の機能抑制, 広域抗菌薬使用による菌交代症などが考えられている. 本例は, 退院後に施行した呼吸機能検査で, %FEV₁が57.8%とGOLD 2度のCOPDであり, 入院前のステロイド治療, 広域抗菌薬治療歴はなかった. この点から, 本例はCOPDとしてはこれまでの報告例よりIPAのリスクが低い症例であったと考えられる. そのなかでIPAを発症した要因として, コントロール不良の糖尿病を合併していたことが挙げられる.

また本例においては, 入院当初, COPD急性増悪として全身性ステロイドを投与されたことで病状が急激に進行したことが推察される. ステロイド全身投与によりIPAが増悪したという報告はCOPD患者では検索した限り見つけることができなかったが, 気管支喘息発作においてステロイド全身投与によりIPAが増悪したという報告は散見される^{11)~13)}. これらの報告では, ステロイド全身投与(初期投与量PSL換算150~600mg/日)から8~15日後にIPAを発症しており, 短期間のステロイド投与であっても, IPAのリスクになりうることを示している. AIPAの臨床症状は, 湿性咳嗽(59.3%), 呼吸困難(53.4%), 発熱(37.0%), stridorまたはwheeze(23.7%)などであり¹⁰⁾, 臨床症状だけでは感染契機のCOPD急性増悪との鑑別が困難であるため, COPD患者が発熱, 呼吸器症状の悪化, 低酸素血症等を呈した際には本症も鑑別に入れる必要があると考えられる.

本症の診断においては, ヨーロッパ呼吸器学会の基準⁵⁾が広く用いられている. 本例では, 組織所見でアスペルギルスの組織侵襲を認めなかったが, 気管から採取した気道分泌物から*A. fumigatus*が培養され, 血清アスペルギルス沈降抗体陽性, アスペルギルスガラクトマンナン抗原陽性, 画像所見もAIPAに矛盾しないものであることから, probable IPAに相当するものと考えている.

血清アスペルギルス抗原検査は本症の診断において有用である. COPD患者に発症したAIPAに関する報告では, カットオフを1.5ng/mLとして, 感度80%, 特異度94.1%であった¹⁴⁾. 重症患者を対象とした報告では, カットオフを0.5ng/mLとして, 感度46.2~50.0%, 特異度83.3~93.5%と報告されている¹⁵⁾. 非侵襲的で施行しやすい検査ではあるが, 適切なカットオフ値や感度, 特異度についての正確な評価はさらなる検討が必要である.

今回, 我々は糖尿病と未治療のCOPDを基礎疾患に持

つ患者に発症した気道侵襲性肺アスペルギルス症の1例を経験した. COPD患者は今後増加が見込まれているなかで, 本例のような症例が増えていくことが予想される. COPD患者が感染徴候と呼吸不全を呈した場合には, 本症の可能性も考慮に入れ, 喀痰真菌培養, 血清アスペルギルス抗原・抗体, β -D-グルカンなどの検索をする必要があると考えられた.

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) 大中原研一, 他. イトラコナゾールにて軽快したアスペルギルス性気管支炎の1例. 日呼吸会誌 2003; 41: 282-7.
- 2) De Pauw B, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21.
- 3) Patterson KC, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. Chest 2014; 146: 1358-68.
- 4) Janes SM, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in an insulin-dependent diabetic. Respir Med 1998; 92: 972-5.
- 5) Bulpa P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 30: 782-800.
- 6) Tutar N, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Multidiscip Respir Med 2013; 8: 59-65.
- 7) Xu H, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case control study from China. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 403-8.
- 8) Lin SJ, et al. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-66.
- 9) Barberán J, et al. Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of *Aspergillus* in lower respiratory tract samples. Rev Esp Quimioter 2014; 27: 110-4.
- 10) Fernández-Ruiz M, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis: Report of 8 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2012; 91: 261-73.
- 11) 井上裕介, 他. 気管支喘息発作の治療中に侵襲性肺

- アスペルギルス症を発症した1例. 日呼吸会誌 2013; 2: 53-8.
- 12) Lake KB, et al. Fatal disseminated aspergillosis in an asthmatic patient treated with corticosteroids. Chest 1983; 83: 138-9.
 - 13) Monlun E, et al. Invasive pulmonary aspergillosis with cerebromeningeal involvement after short-term intravenous corticosteroid therapy in a patient with asthma. Respir Med 1997; 91: 435-7.
 - 14) Gao X, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and the diagnostic value of combined serological tests. Ann Saudi Med 2010; 30: 193-7.
 - 15) He H, et al. Clinical features of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive respiratory diseases: A prospective study. Crit Care 2011; 15: R5-16.

Abstract

A case of airway-invasive pulmonary aspergillosis with diabetes and untreated chronic obstructive pulmonary disease

Naoki Tani, Eri Nakano and Shinko Suzuki

Department of Respiratory Medicine, Suwa Central Hospital

A 58-year-old man with diabetes and untreated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was admitted to our hospital because of fever and dyspnea. He received corticosteroids and antibiotics for an acute exacerbation of COPD, but his condition worsened. *Aspergillus fumigatus* was identified in both sputum and bronchoscopic specimens. Bronchoscopic examination showed whitish plaques and irregular reddish mucosa in the trachea and the two main bronchi, and we consequently diagnosed his illness as airway-invasive pulmonary aspergillosis. He was treated successfully with voriconazole and aerosolized amphotericin B inhalation.