

●症 例

喘息と COPD オーバーラップに合併した気道侵襲性肺アスペルギルス症の 1 剖検例

九嶋 祥友 清水 泰生 天下井悠佳
内田 信彦 横山 達也 石井 芳樹

要旨：症例は73歳男性。喘息とCOPDオーバーラップ（ACO）で加療中、気管支肺炎と喘息重積発作の診断で当院へ転院となった。抗菌薬とステロイドによる加療で改善せず、喀痰培養、血清アスペルギルス抗原検査および気管支鏡での内腔所見より侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）が疑われた。抗真菌薬投与と人工呼吸器管理を行ったが第12病日に死亡し、剖検肺より気道侵襲性肺アスペルギルス症と診断された。COPD患者のIPAは、画像診断が困難で死亡率が高く予後不良であり、ステロイド全身投与時は発症に注意が必要である。

キーワード：侵襲性肺アスペルギルス症、喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）オーバーラップ、ステロイド、気道

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA),

Asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap (ACO), Steroid, Airway

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症（invasive pulmonary aspergillosis：IPA）は、免疫抑制状態にある患者で発症する予後不良な真菌感染症である¹⁾が、明らかな免疫抑制状態にない患者での発症も報告されている²⁾。さらに近年、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）患者におけるIPA発症は増加しており、ステロイド全身投与は重要なリスク因子となっている³⁾。今回我々は、喘息とCOPDオーバーラップ（asthma-COPD overlap：ACO）に対してのステロイド加療中に発症した気道侵襲性肺アスペルギルス症の剖検例を経験し、教訓的であったため報告する。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：30歳代 気管支喘息，71歳 左気胸（胸膜癒着術），72歳 右気胸（手術），COPD。

生活歴：喫煙歴 25本/日×53年（20～73歳），職業自営業（精米店）。

現病歴：40歳代よりACOのためA病院に通院，喘息コントロールは不良であり発作のため短期間のステロイド全身投与を繰り返していた。20XX-1年7月，IgE高値（1,360IU/mL）と中枢性気管支拡張所見ありとの判断より，難治性喘息の原因としてアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（allergic bronchopulmonary aspergillosis：ABPA）が疑われ，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mg/日およびイトラコナゾール（itraconazole：ITCZ）内服が開始となった。しかしアスペルギルス特異的IgE，沈降抗体，GM（ガラクトマンナン）抗原およびβ-D-グルカンはすべて陰性であり，喀痰からアスペルギルスの検出はなく，ABPAの診断基準は満たさず，肝障害のため12月にITCZを中止し，PSLは漸減された。

20XX年5月7日，発熱のためA病院へ入院し，細菌性肺炎としてメロペネム（meropenem：MEPM）1.5g/日による抗菌薬加療を行い解熱した。喀痰培養では肺炎の原因菌は検出されなかった。5月12日より喘息発作を認め，気管支拡張薬吸入，メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）40mg静注6時間ごとの投与での加療を行ったが，喘鳴および呼吸困難の症状が増悪したため，5月18日に喘息重積発作の加療目的に当院へ転院となった。前医入院前のPSL内服量は6mg/日であった。

入院時現症：身長166cm，体重39kg，BMI14.2，血圧

連絡先：九嶋 祥友

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: y.kushima0120@gmail.com)

(Received 4 Sep 2018/Accepted 26 Nov 2018)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	23,000/ μ L	AST	21 U/L	CRP	14.9 mg/dL
Neut	95.9 %	ALT	31 U/L	Procalcitonin	0.29 ng/mL
Band	17.0 %	ALP	177 U/L	BNP	50.1 pg/mL
Seg	78.5 %	LDH	398 U/L	IgG	642 mg/dL
Eos	0.0 %	T-bil	0.5 mg/dL	IgE	312 IU/mL
Bas	0.0 %	TP	4.3 g/dL	β -D-glucan	35.6 pg/mL
Mon	2.7 %	Alb	1.9 g/dL	<i>Aspergillus</i>	
Lym	1.2 %	BUN	33 mg/dL	GM antigen	1.9
RBC	430×10^4 / μ L	Cre	0.43 mg/dL	Precipitating antibody	+
Hb	12.5 g/dL	Na	144 mmol/L	Specific IgE	<0.10 UA/mL
MCV	94.7 fL	K	5.3 mmol/L		
Plt	27.0×10^4 / μ L	Cl	101 mmol/L		
		Glu	189 mg/dL		
		HbA1c	5.9 %		

GM : galactomannan.



図1 入院時胸部単純X線写真. 肺の過膨張所見および両側上肺野と左下肺野に浸潤影を認めた(矢印).

130/80 mmHg, 脈拍118/min, 体温37.0°C, 呼吸回数24/min, SpO₂ 95% (酸素経鼻カニューレ1L/min). 前胸部全域で喘鳴を聴取した. 心音異常なし. 腹部平坦・軟, 圧痛なし. 顔面, 上肢・下肢に浮腫なし. ばち指なし.

入院時検査所見(表1): 血液検査では好中球優位の白血球の増加とCRP, LDHの上昇を認めた. 前医で検査した β -D-グルカンは正常範囲内であったが, 入院後に再検査した β -D-グルカンは35.6 pg/mLと上昇しており(すべてファンゲテック®GテストMK II), アスペルギルスGM抗原・沈降抗体はいずれも陽性であった.

入院時胸部単純X線写真所見(図1): 肺の過膨張所見を認め, 両側上肺野と左下肺野に浸潤影を認めた(矢印).

入院時胸部CT所見(図2): 中等度の気腫性変化を認め, 両側の気管支壁肥厚と, その周囲に軽度の結節状の

浸潤影を認めた(図2B, C. 矢印). 当院転院時のCTでは中枢性気管支拡張や粘液栓の所見は認めなかった.

入院後経過(図3): 入院後, 気管支肺炎および喘息発作と診断し, mPSL 40 mg静注6時間ごと, MEPM 3 g/日, ミノサイクリン(minocycline: MINO) 200 mg/日の静注投与を開始した. 症状はいったん改善したが, 第6病日より再度喘鳴と呼吸困難が増悪し, 胸部単純X線写真では両側浸潤影の増悪を認めた. また, 入院時の喀痰培養から*Aspergillus fumigatus*が検鏡で推定され, アスペルギルスGM抗原が陽性(COI: カットオフ値=1.9)と判明した. IPAを疑い, 以前にITCZによる肝障害の既往があったため, アムホテリシンBリポソーム製剤(liposomal amphotericin B: L-AMB) 150 mg/日の投与を開始し, 喘息発作に対してのステロイドをデキサメタゾン(dexamethasone: DEX) 6.6 mg 12時間ごとの投与に変更した. 第8病日には β -D-グルカンは123.1 pg/mLと高値を示し, 抗真菌薬開始後も両側の気管支肺炎像は悪化し(図4), 呼吸不全をきたしたため第10病日に気管内挿管し人工呼吸器管理を開始した. 人工呼吸器管理下で気管支鏡検査を施行したところ, 左気管支内腔には白色の隆起性病変が多発し偽膜を形成しており, 左上区支には狭窄を認めた. L-AMBを200 mg/日に増量したが抗真菌薬治療に反応はなく, 多臓器不全のため転院から第12病日に死亡した. 家族の承諾を得て肺のみ剖検を行った.

剖検肺では区域支から亜区域支にかけての両側気管支に沿って菌体の浸潤を認め(図5A, 矢印), 病理組織学的検討では気管支内腔, 粘膜内, 壊死組織内に糸状菌の菌塊を認めた(図5B, 矢印). これらはCT上の気管支肺炎像, また気管支鏡検査での気管支粘膜への偽膜形成所見と一致すると考えられた. 脱落した気管支粘膜と基底膜へのアスペルギルス菌体の浸潤を認め, 気管支粘膜下へ



図2 入院時胸部CT. 気腫性変化, 両側の気管支壁肥厚とその周囲に結節状の浸潤影を認めた (矢印).

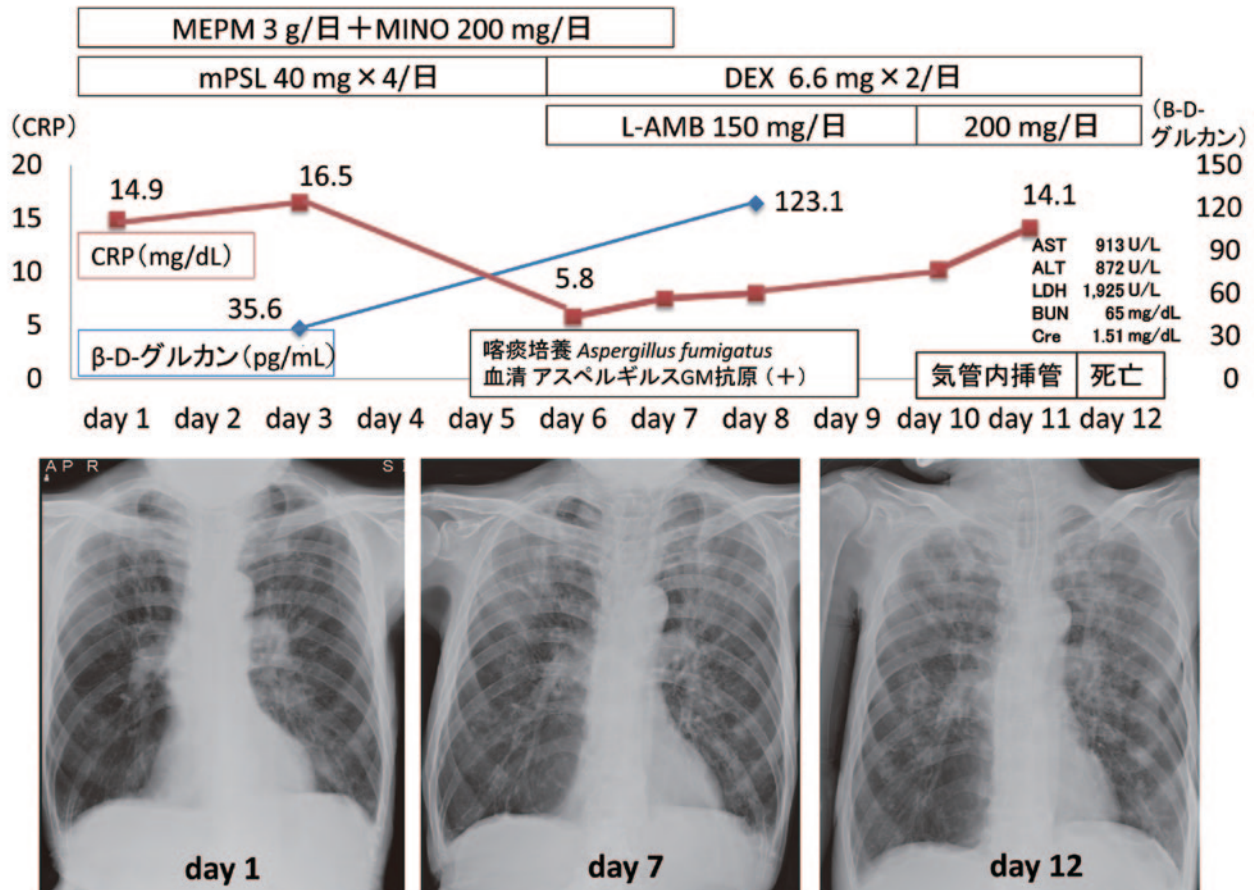


図3 入院後経過. 喀痰培養とアスペルギルス GM 抗原検査の結果が判明した第6病日に抗真菌薬治療を開始したが, その後も両側の気管支肺炎像は増悪し, 死亡の転帰となった.

MEPM : meropenem, mPSL : methylprednisolone, DEX : dexamethasone, L-AMB : liposomal amphotericin B.

のアスペルギルス浸潤所見から気道侵襲性肺アスペルギルス症 (気管支炎型) と確定診断した (図5C). 剖検肺の両側肺葉より採取した6検体のうち5検体から *Aspergillus fumigatus* が培養陽性となった.

考 察

IPA は免疫抑制状態での発症が多く, 好中球減少や臓器移植, 3週以上の長期にわたるステロイド全身投与, 血

液悪性疾患, 化学療法, AIDS などが発症のリスクファクターである¹⁾ が, COPD に合併した IPA も多く報告されている³⁾. COPD を背景に IPA を発症する原因としては, 全身性ステロイドの長期投与または短期間での反復投与, 頻回の入院や広域抗菌薬投与による耐性菌の誘導, COPD による既存の肺構造の変化, 低栄養などによる影響が挙げられる⁴⁾⁵⁾ が, COPD 患者に発症した IPA 症例のうち 69~75% が診断前にステロイド全身投与を受けてお

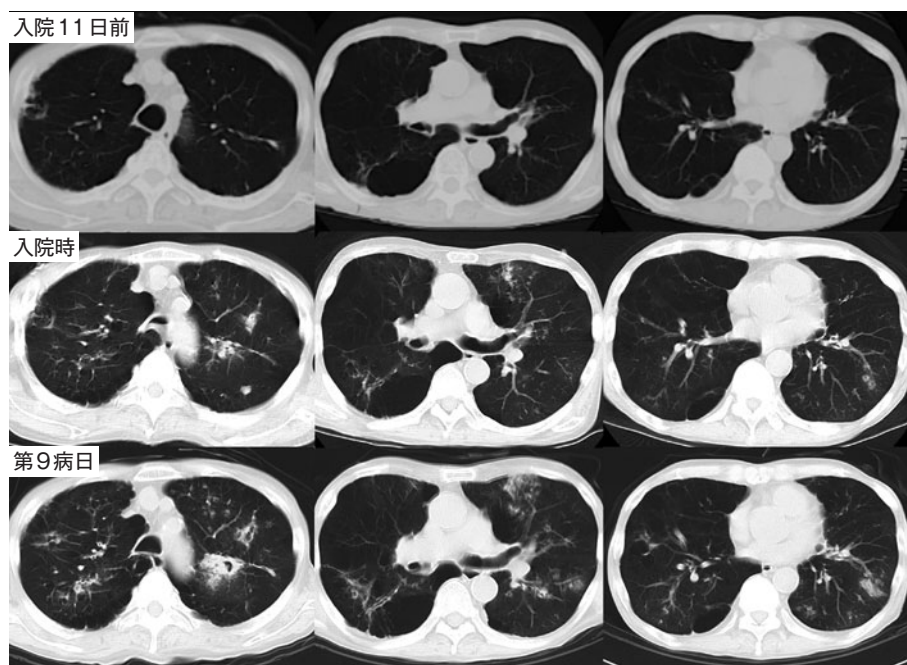


図4 入院後のCT所見の変化。上段：前医入院時（入院11日前），中段：当院入院時，下段：第9病日。前医入院時には浸潤影は認めなかったが，その後の経過で両側の気管支に沿った結節状の浸潤影が増悪した。

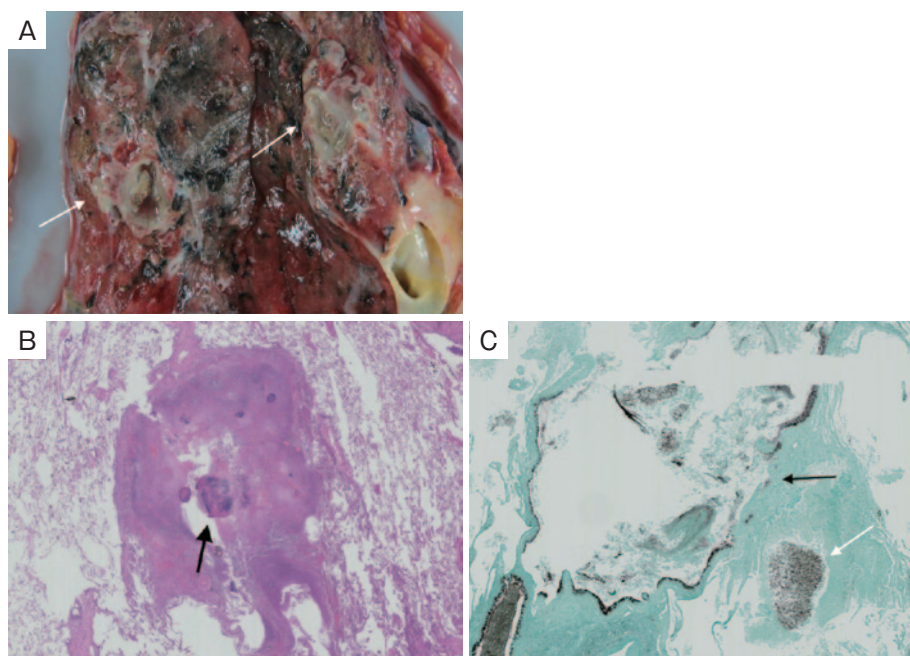


図5 剖検肺所見。(A) 肉眼，亜区域支レベル。気管支に沿って膿性結節が多発していた（矢印）。(B) Hematoxylin-eosin (HE) 染色（ $\times 4$ ）。気管支内腔，粘膜内，壊死組織内に菌塊を認めた（矢印）。(C) Grocott 染色（ $\times 10$ ）。脱落した気管支粘膜（黒矢印）および基底膜下への菌体の浸潤（白矢印）を認めた。

り，ステロイド全身投与が最も重要なリスク因子となる^{4)~7)}。

比較的新しい疾患概念である ACO に合併した IPA の

報告は稀であり⁸⁾，肺野病変に乏しく気道を主座とした報告はない。本症例では COPD による肺構造の変化と低栄養を背景に，ABPA の疑いに対して内服していたステ

ロイドの長期投与、喘息発作に対して使用した高用量ステロイド短期投与の繰り返し、気道病変を主座としたIPA発症に関与したと考えられる。本症例でのIPA発症のタイミングに関しては、前医で細菌性肺炎として抗菌薬加療を行い解熱したものの、前医入院時に明らかでなかった気管支肺炎像が経過中に悪化している点や、 β -D-グルカンの推移から、前医入院中より発症していたと推測される。

気道侵襲性肺アスペルギルス症は、アスペルギルスが気道基底膜深部に浸潤する病態であるが、血管侵襲性肺アスペルギルス症と異なり特徴的な症状や画像所見に乏しい。気管・気管支・肺胞領域などの菌体の浸潤部位を反映して、気管支壁肥厚や小葉中心性結節、気管支周囲の浸潤影などがCT所見となるが、いずれも非典型的な所見となり、通常の気道感染との鑑別が困難である⁹⁾。さらに、気道侵襲性肺アスペルギルス症では、発熱および呼吸困難、咳嗽、喘鳴などの非特異的な呼吸器症状を呈するため、COPD増悪や肺炎などの他疾患の鑑別がさらに困難になる⁷⁾。一方で、本疾患の診断には気管支鏡検査が有用であり、気管支における偽膜形成、潰瘍形成、閉塞所見などが特徴的な所見となる¹⁰⁾。IPAのハイリスク患者において、広域抗菌薬加療中に発熱が遷延し、片側性の喘鳴が出現した場合、本疾患を疑い早期の気管支鏡検査を行うべきという意見もある⁷⁾。本症例では入院後も喘息重積発作と判断しステロイド加療を継続したが、気管内挿管後の気管支内腔にはこれらの所見を認めており、早期に気管支鏡検査を行うべきであった。

COPDに合併したIPAの死亡率は91%との報告もあり、予後は非常に不良であるが、これはCOPD患者の診療のなかでIPAが意識されておらず、診断が遅れることが主な原因と考えられている⁴⁾。IPAは剖検で発見される症例も多いが、COPDは臓器移植や血液疾患のような免疫抑制状態にあるIPA発症リスクの高い疾患としては認識されていないため、IPAが診断されず見逃されてしまう可能性がある。またCOPD患者に発症したIPAでは、特異的な所見に乏しく、細菌性肺炎によるCOPD増悪のような所見を呈することがある¹¹⁾。その結果、本症例と同様にステロイドが増量され死亡する症例も多く、ステロイド全身投与によりマクロファージの抗真菌活性が低下し、治療抵抗性となり、高い死亡率につながっている。予後改善のためには早期の診断と抗真菌薬治療に加えて、適切なステロイドの減量や中止が重要となる¹²⁾。

IPAの診断においては複数の診断基準があるが、BulpaらはCOPD患者におけるIPAの診断基準を提唱しており、Bulpaの診断基準にはステロイドの投与量や期間、またIPAとして典型的な画像所見を項目に含んでいない特徴がある¹³⁾。一方で欧州癌研究治療機関/真菌症研究グルー

プ (EORTC/MSG : European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) によるIPA診断基準やVandewoudeによるICUでのIPA診断基準では、ステロイドの投与量や期間、典型的な画像所見などが項目に含まれるが、重症COPD患者ではこれらによるIPAの診断率は低いものとなるため、Bulpaの診断基準が有用である¹⁴⁾。本症例でもBulpaの診断基準のみほぼ全項目を満たす結果となったが、COPD患者においては古典的リスクや典型的画像所見を欠いたIPAが多いと認識し、早期の診断と治療介入のタイミングを逃さないようにすべきである。喀痰の培養検査ではアスペルギルスの検出率は低く、IPAを疑う状況では気管支鏡検査を施行できないほど全身状態不良であることも多い。したがって β -D-グルカン、アスペルギルスGM抗原などの検査を積極的に行うことが有用と思われる¹⁵⁾。

IPAに対する抗真菌薬治療として、ボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) はL-AMBに対しての優位性が示されており第一選択となるが、単剤治療で改善しない例も多く、重症例ではキャンディン系とアゾール系など抗真菌薬の併用治療を考慮する⁵⁾。

本症例は、当初、気管支肺炎に伴う喘息発作と診断され、その結果真菌感染症に対してステロイド全身投与を行い、最終的には抗真菌薬投与を行ったが死亡の転帰となった。COPD患者に対してステロイド全身投与を行う際には、IPAが発症する可能性に留意すべきである。本症例はステロイド投与が背景にあるACO患者であり、抗真菌薬と喘息加療で改善しない気管支肺炎と喘息発作という点からも、可能な限り早期にIPAを疑い、真菌に関しての抗原検査や抗真菌薬投与を行うべきであった。気道侵襲性肺アスペルギルス症では特異的な所見に乏しく、特にCOPD合併例では画像診断も困難であると認識すること、また治療への反応が乏しい呼吸器感染症ではIPAの可能性も疑い、早期診断と治療を目指すことが、COPDやACOに合併したIPAの予後改善のため重要であると考えられた。

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

引用文献

- 1) Segal BH, et al. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-17.
- 2) 杉村 悟, 他. Non-immunocompromised hostsに発症したアスペルギルス肺炎の2症例. *日胸疾患会誌*

- 1994 ; 32 : 1032-7.
- 3) Guinea J, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 870-7.
 - 4) Samarakoon P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 19-27.
 - 5) Kousha M, et al. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 156-74.
 - 6) 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.
 - 7) Fernández-Ruiz M, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 261-73.
 - 8) Shi YQ, et al. Integrated therapy for invasive pulmonary aspergillosis in a patient with asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2265-6.
 - 9) Franquet T, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 825-37.
 - 10) Lee JY, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis and influenza A co-infection in a patient with AIDS and neutropenia. *Infect Chemother* 2014; 46: 209-15.
 - 11) Bao Z, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case report and review of the literature. *Oncotarget* 2017; 8: 38069-74.
 - 12) Ader F, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 427-9.
 - 13) Bulpa P et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800.
 - 14) Huang L, et al. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 209.
 - 15) 吉田耕一郎. 侵襲性アスペルギルス症の診断. *Med Mycol J* 2013 ; 54 : 323-7.

Abstract

Autopsy case of airway invasive pulmonary aspergillosis in a patient with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap

Yoshitomo Kushima, Yasuo Shimizu, Yuka Amagai, Nobuhiko Uchida,
Tatsuya Yokoyama and Yoshiki Ishii

Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University

A 73-year-old man with asthma showed a deterioration in respiratory symptoms due to bronchopneumonia and received systemic corticosteroids and antibiotics. However, his respiratory symptoms progressed rapidly, and he was transferred to our hospital. Chest computed tomography did not reveal any obvious cavitation or prominent infiltration. Airway invasive pulmonary aspergillosis (IPA) was diagnosed because of a positive sputum culture for aspergillus, a positive blood titer for aspergillus antigen, and detection of pseudomembrane formation in the bronchi by bronchoscopic examination. Despite initiation of anti-fungal therapy and mechanical ventilation, the patient died 12 days after admission to our hospital. Autopsy revealed IPA associated with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap. In COPD patients, the mortality rate of IPA is high because of difficulty in making a diagnosis and delayed initiation of therapy. Physicians should pay attention to the possibility of IPA in patients with asthma and/or COPD receiving corticosteroid therapy.