

●症 例

喘息発作に対するステロイド療法により侵襲性に変化した
慢性肺アスペルギルス症の1例

高橋 晴香 石川 立 橋本みどり 西山 薫

要旨：73歳，男性．肺放線菌症の加療中に遺残空洞と好酸球増多を認めた．治療8ヶ月後に喘鳴，呼吸困難が出現し，CTで空洞壁肥厚と気管支内粘液栓を認め，喀痰で *Aspergillus fumigatus* が陽性であった．アレルギー性気管支肺アスペルギルス症と診断し，ステロイド療法を行った．第8病日に侵襲性肺アスペルギルス症を発症したが，抗真菌薬の多剤併用療法により改善した．遺残空洞の慢性肺アスペルギルス症からアレルギー性気管支肺アスペルギルス症を発症し，ステロイド療法を契機に侵襲性肺アスペルギルス症に進行したと考えた．

キーワード：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症，侵襲性肺アスペルギルス症，ステロイド，抗真菌薬治療，メポリズマブ
Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), Invasive pulmonary aspergillosis (IPA), Steroid, Antifungal therapy, Mepolizumab

緒 言

肺アスペルギルス症には，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA)，慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA)，侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) 等の病型がある．

ABPAはアスペルギルス属に対する過剰な免疫反応により喘息症状を呈するアレルギー性疾患であり，治療はステロイド投与を行う．一方，CPAは空洞などの既存肺病変にアスペルギルスが定着し慢性に進行する病型であり，IPAは免疫抑制状態に発症し，アスペルギルスが侵襲性に肺組織に増殖し早期の治療介入が必要な病型である．いずれも難治性感染症で治療は抗真菌薬の投与が行われる．今回我々は，遺残空洞に感染したアスペルギルスによるCPAからABPAを発症し，ステロイド療法を契機にIPAに進行した症例を経験した．治療は抗真菌薬の併用療法を行い，さらにABPAに合併した重症喘息に対しメポリズマブ (mepolizumab) を投与することで症状寛解とステロイドの減量が可能となった．アレルギー

性疾患と感染症の両方の側面を併せ持つ肺アスペルギルス症の治療を考えるうえで教訓的な症例と考えたため報告する．

症 例

患者：73歳，男性．

主訴：喘鳴，呼吸困難．

既往歴：小児喘息，胸部大動脈瘤 (62歳)，脳梗塞 (62歳)，慢性腎臓病 (63歳)．

喫煙歴：30本/日，14年間．

現病歴：20XX年8月に施行された胸部CTにて右肺に空洞影が認められ，当科紹介となった．超音波気管支鏡ガイド下針生検にて放線菌が検出され，肺放線菌症の診断となった．8月末から治療を開始し，最初にベンジルペニシリンカリウム (benzylpenicillin potassium) による治療を1週間行い，改善傾向を認め，その後はアモキシシリン (amoxicillin) の内服に変更した．治療開始約2ヶ月後から好酸球増加を認め，右上葉の空洞性病変の壁肥厚を認め，経過観察したが，20XX+1年4月に喘鳴と呼吸困難のために当科入院となった．

入院時現症：身長161cm，体重59.1kg，意識清明，体温36.6℃，脈拍101回/min・整，血圧174/106mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 94% (酸素経鼻カニューレ4L/min)．眼瞼結膜貧血，眼球結膜黄染なし．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上両肺野にwheezeを聴取する．心音整．腹部は平坦・軟，圧痛なし．神経学的異常

連絡先：高橋 晴香
〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目
NTT東日本札幌病院呼吸器内科
(E-mail: haru.picky@gmail.com)
(Received 25 Feb 2019/Accepted 12 Sep 2019)

所見なし.

入院時検査所見 (表1): 血液検査では白血球 $14,400/\mu\text{L}$ (好酸球22%) と好酸球増多を伴う白血球増加, CRP 0.72mg/dL と軽度上昇を認めた. アスペルギルス抗原は陰性, アスペルギルス特異的IgE抗体 6.17UA/mL (class 2) (FEIA法), 沈降抗体が陽性, IgE $2,560\text{IU/mL}$ と高値を認めた. 喀痰検査では, *Aspergillus fumigatus*が検出された. 喀痰細胞診では, 好酸球増多を背景に, アスペルギルスの集塊を認めた.

入院時画像所見: 胸部単純X線写真 (図1a) では右中肺野に空洞影と右下肺野の透過性低下を認めた. 胸部CT (図1b, c) では右上葉の空洞影は以前と比較して壁肥厚を認め, 右下葉主体に浸潤影, tree-in-bud-appearance, 気管支壁肥厚や一部中枢性気管支拡張, 気管支内粘液栓を認めた.

入院後臨床経過 (図2): 喘鳴は短時間作用性 β_2 刺激薬吸入とステロイド全身投与で次第に改善した. RosenbergのABPA診断基準において, 一次基準7項目中6項目 (気管支喘息, 末梢血好酸球増多, アスペルギルス抗原に対する沈降抗体陽性, 血清IgE値上昇, 肺浸潤影の既往, 中枢性気管支拡張) を満たし, アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応は認めなかったが, アスペルギルス特異的IgE抗体が陽性でかつ二次基準3項目中1項目 (喀痰中に*A. fumigatus*を検出) を満たしたため, ABPAと診断した. ステロイド療法は低酸素血症を伴う喘息発作の治療用量として, メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 160mg/日 を3日間投与し, 以後漸減した. 第7病日にはCRPが上昇し, $\beta\text{-D}$ -グルカンを測定したとこ

表1 入院時検査所見

Complete blood count	
WBC	14,400/ μL
Neut	49 %
Lym	23 %
Mon	5.5 %
Eos	22 %
Baso	0.5 %
RBC	$509 \times 10^4/\mu\text{L}$
Hb	14.9 g/dL
Plt	$19.8 \times 10^4/\mu\text{L}$
Biochemistry	
AST	22 U/L
ALT	21 U/L
LDH	167 U/L
ALP	252 U/L
Na	140 mmol/L
K	4.2 mmol/L
Cl	104 mmol/L
Ca	9 mg/dL
BUN	22 mg/dL
Cre	1.44 mg/dL
Alb	4.6 g/dL
CRP	0.72 mg/dL
Serology	
<i>Aspergillus</i> galactomannan antigen	(-)
<i>Aspergillus</i> precipitating antibody	(+)
IgE	2,560 IU/mL
Specific <i>Aspergillus</i> IgE antibody	class 2
Sputum culture	
<i>Serratia marcescens</i>	(+)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	(+)

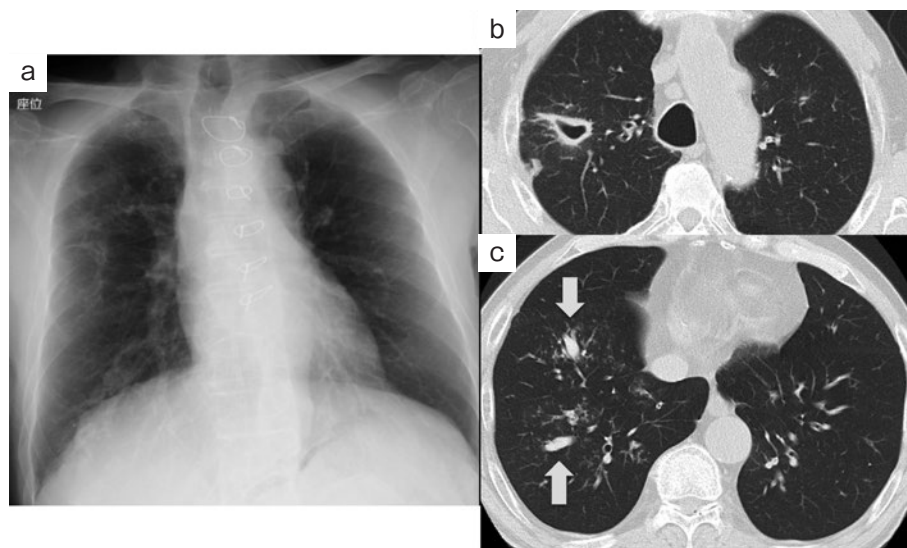


図1 入院時画像所見. (a) 胸部単純X線写真では右中肺野に空洞影, 右下肺野主体に透過性低下を認めた. (b, c) 胸部CTでは右上葉に壁肥厚を伴う空洞影, 右下葉主体に浸潤影, tree-in-bud-appearance, 気管支壁肥厚や一部中枢性気管支拡張, 気管支内粘液栓 (矢印) を認めた.

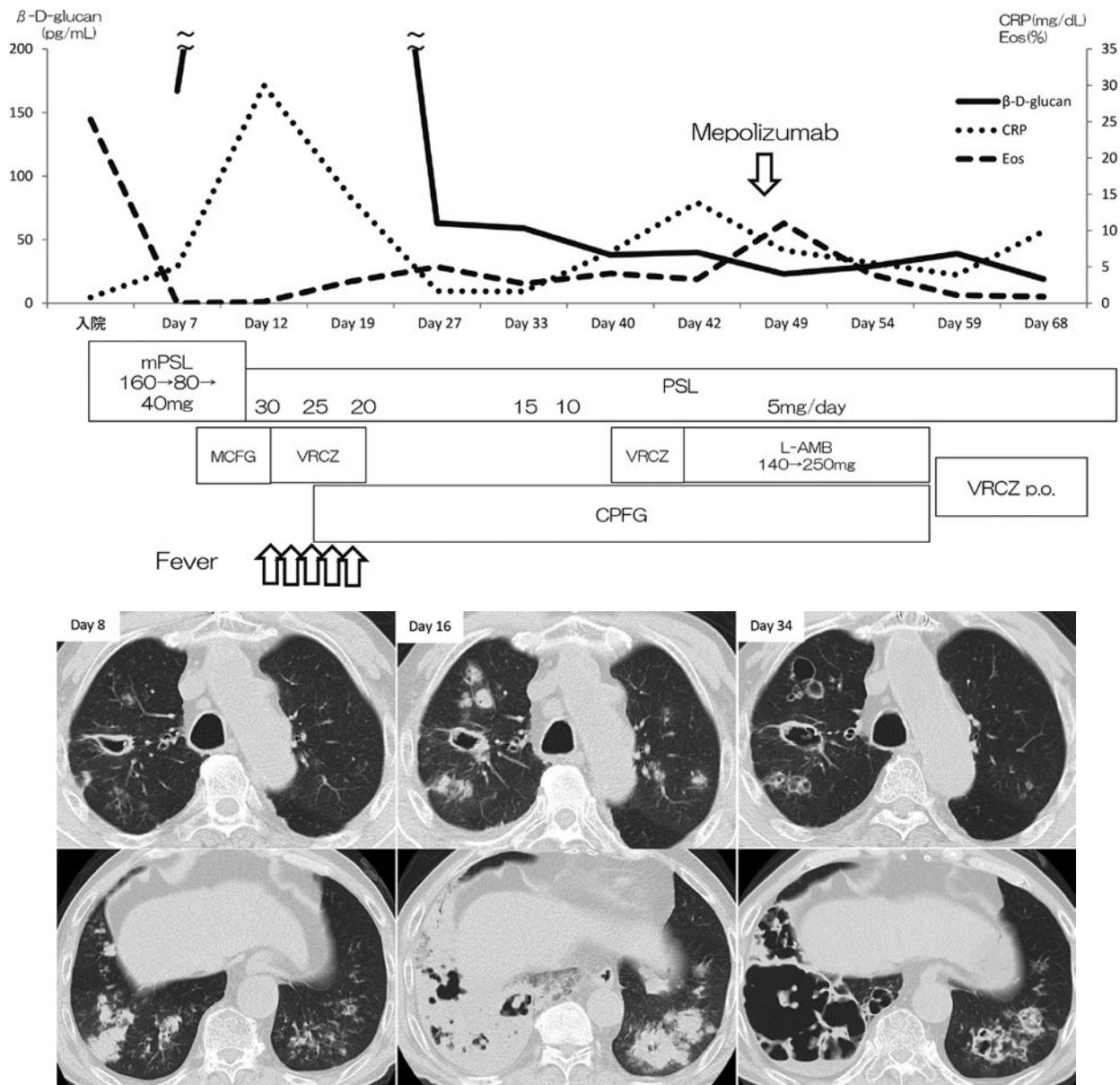


図2 入院後臨床経過。ステロイドの全身投与後、発熱や胸部陰影、炎症反応の増悪を認めたが、抗真菌薬の併用療法やメポリズマブの投与により病勢は収束した。

mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone, MCFG : micafungin, VRCZ : voriconazole, p.o. : per os, CPFG : caspofungin, L-AMB : liposomal amphotericin B.

ろ167pg/mLと高値を認め、アスペルギルス感染の悪化または細菌感染の合併を疑い、抗真菌薬〔ミカファンギン (micafungin : MCFG)〕と抗菌薬〔レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX)〕を開始した。しかし、第8病日のCTでは両肺に空洞を伴う浸潤影が多発し、 β -D-グルカンも測定値上限 (>600pg/mL) 以上に増加し、IPAと診断した。第12病日よりセフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX)、第14病日よりボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) へ変更したが、発熱の持続や血痰、画像所見の増悪を認めたため、第16病日よりカスポファンギン (ca-

spofungin : CPFG) を併用したところ、解熱傾向となり、血液検査や画像所見も改善傾向を認めた。VRCZの血中トラフ値が中毒域であったため、第20病日でVRCZは中止し、その後はCPFG単剤を継続した。CRPは一時的に改善傾向を認めたが再び上昇したため、第40病日よりVRCZ、第42病日よりCTRX、リポソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) を併用するも効果は認められなかった。そのため第49病日にL-AMBを増量し、抗菌薬をCTRXからアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム (ampicillin sodium, sulbactam

sodium : SBT/ABPC) に変更したところ CRP は低下、画像上も改善傾向を認めた。その後 VRCZ 内服へ変更し経過観察していたが、好酸球増多と喘息症状を認め ABPA の再燃が懸念された。ステロイド増量による IPA 再燃の可能性が懸念され ABPA に合併した重症喘息に対してメボリズマブを併用したところ好酸球減少 (0.9%) を認めた。その後 PSL 5mg/日まで減量し、第 69 病日に退院となった。現在、外来に通院中であるが肺病変の再燃を認めていない。

考 察

本症例は、入院時に抗アスペルギルス沈降抗体陽性、喀痰培養から *A. fumigatus* が検出され、経過で遺残空洞の壁肥厚がみられていたことから、放線菌感染後の遺残空洞にアスペルギルスが腐生性に感染し CPA を呈していたと考えられる。既往に小児喘息があることからアレルギー素因を背景に ABPA を発症し、治療に比較的高用量のステロイドを投与したことが IPA 発症の契機となったと推測した。CPA に続発する ABPA の発症機序は、空洞内のアスペルギルスからの長期的・持続的な抗原刺激が免疫学的な反応を誘発するとされている¹⁾。しかし、Sehgal らは CPA 症例の 22% が必須基準 (specific *Aspergillus* IgE antibody ≥ 0.35 kUA/L, IgE ≥ 500 IU/mL) を満たしたことから CPA と ABPA の病態が重複する症例について新たな管理プロトコルが必要と述べている²⁾。また、Lowes らは、CPA と ABPA の合併症例は気管支喘息の先行と長期間の寛解があり、画像では空洞、胸膜肥厚、容積減少が特徴的であることを指摘している³⁾。本症例も遺残空洞が出現した時期から両者が合併していた可能性がある。本症例はステロイド療法開始から 7 日後 (第 8 病日) に IPA を発症した。IPA の発症リスクには好中球減少などの免疫不全状態や長期間のステロイド投与があるが、本症例の既往には臓器感染症を繰り返した経過や免疫不全状態も認めなかった。よって、IPA 発症の原因は、比較的高用量のステロイド全身投与により、空洞内に定着していたアスペルギルスが急激に増殖したためと推測した。プレドニゾン換算で平均 0.3mg/kg/日以上、3 週間以上の投与を IPA 発症リスクとする報告がある⁴⁾が、気管支喘息発作でステロイド全身投与を行い 8 日後に IPA を発症した報告もあり⁵⁾、短期間のステロイド投与であっても IPA 発症のリスクになり得ると考えられる。また、経過で空洞壁肥厚が進行していたことは空洞周囲の肺組織に対して侵襲的な増殖がすでに存在していた可能性がありステロイド投与が IPA 発症の契機になったことも考えられる。ABPA の治療の中心はステロイドの全身投与であるが、抗真菌薬の併用についてわが国のガイドラインによると最初に真菌の検索を行い、原因真菌が同

定された場合に抗真菌薬投与を行うことが望ましいとしている⁶⁾。本症例では入院時の喀痰で *A. fumigatus* が検出されていたため、抗真菌薬投与を先行投与または併用で用いるべきであったと思われる。深在性真菌症の治療は単剤が基本である。第一選択薬は VRCZ と L-AMB が推奨されているが、IPA に対する抗真菌薬の併用療法の有用性を示唆する報告もある⁷⁻⁹⁾。本症例では併用療法が有効であったと考えるが、現時点で確立された治療ではないため、今後症例の蓄積が必要と思われる。難治性の ABPA に対してオマリズマブ (omalizumab) やメボリズマブといった生物学的製剤が有用であるという報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では、PSL 10mg/日内服中に好酸球増多と喘息症状を認め、ABPA の再燃も考慮されたが、ステロイド増量に伴う有害事象を懸念し、ABPA に合併した重症喘息としてメボリズマブを使用したところ、好酸球減少を認め、ステロイドの減量が可能となり、その後、喘鳴や好酸球増多の再燃はなかった。メボリズマブは ABPA の治療においてステロイドを減量・中止できる可能性があり、新たな治療選択肢になるかもしれない。

以上、遺残空洞を母地とする CPA から ABPA を発症し、ステロイド全身投与を契機に IPA に進展した症例を報告した。本症例では喘鳴が強く低酸素血症もあったため喘息発作の治療を優先し、高用量のステロイドを抗真菌薬の併用なしに投与したことが反省点として挙げられる。ABPA 症例において、アスペルギルスの喀痰陽性所見に加えて空洞などの CPA を示唆する肺病変を認める場合はステロイド療法により CPA が IPA に進展する可能性があるため、感染症としての側面を考慮し、抗真菌薬と最小限のステロイド投与を行うことが治療上重要と考えられた。現時点で本症例は経過良好であるが、今後、既存空洞に感染しているアスペルギルスが原因となり喘息発作やアスペルギルス感染症の再燃を繰り返す場合は、抗原および感染源除去を目的に空洞性病変の外科的な切除を検討する必要があると思われる。

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) Israel RH, et al. The rapid development of an aspergilloma secondary to allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Med Sci* 1980; 280: 41-4.
- 2) Sehgal IS, et al. Is there an overlap in immune response between allergic bronchopulmonary and chronic pulmonary aspergillosis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 969-74.
- 3) Lowes D, et al. Development of chronic pulmonary

- aspergillosis in adult asthmatics with ABPA. *Respir Med* 2015; 109: 1509-15.
- 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) Kohno S, et al. Executive summary of Japanese domestic guidelines for management of deep-seated mycosis 2014. *Med Mycol J* 2016; 57: E117-63.
 - 7) 難波将史, 他. 高用量の抗真菌薬併用療法が奏効した治療抵抗性侵襲性肺アスペルギルス症の1例. *呼吸* 2015; 34: 416-20.
 - 8) 岡田秀明, 他. 複数の抗真菌剤にて改善を認めた, 重症侵襲性肺アスペルギルス症の2例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 912-7.
 - 9) Caillot D, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 2007; 110: 2740-6.
 - 10) Li J-X, et al. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med* 2017; 122: 33-42.
 - 11) Terashima T, et al. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 53.

Abstract

A case of chronic pulmonary aspergillosis that developed into the allergic type, and moreover to the invasive type following steroid treatment

Haruka Takahashi, Tatsuru Ishikawa, Midori Hashimoto and Kaoru Nishiyama
Department of Respiratory Medicine, NTT-East Sapporo Hospital

A 73-year-old male with a residual cavity developed eosinophilia during treatment of pulmonary actinomycosis. After 8 months of antibiotic administration, he suffered from wheezing and dyspnea. Chest computed tomography showed thickening of the cavity wall and intrabronchial mucoid impaction, and sputum was positive for *Aspergillus fumigatus*. He was diagnosed with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and was treated with methylprednisolone. However, the pulmonary lesions deteriorated and were accompanied by fever, which was thought to develop into invasive pulmonary aspergillosis (IPA) after steroid treatment for 7 days. He was treated with combination antifungal therapy. We considered that this case underwent development from chronic *Aspergillus* infection in the residual cavity to ABPA and moreover progressed to IPA triggered by steroid treatment.