早期診断にて救命し得た *Aspergillus niger* 肺炎の 1 症例

川崎医科大学呼吸器内科

二木 芳人 橋口 浩二 玉田 貞雄
吉田耕一郎 杉村 悟 中島 正光
守屋 修 沖本 二郎 副島 林造

(平成 6 年 1 月 21 日受付)

(平成 6 年 2 月 28 日受理)

Key words: *Aspergillus niger*, pulmonary aspergillosis,
Aspergillus antigen

序 文

我々は細菌性肺炎を契機として *Aspergillus niger* (*A. niger*) による肺 aspergilloma から同 *Aspergillus* 肺炎への進展をみた, 特に全身的免疫不全を有さない症例を経験し, 喀痰細胞診, 血中抗原の証明などで早期に確定診断を得, amphotericin B (AMPH) 静脈内投与を中心とする強力な抗真菌療法で救命治癒せしめることができたので, 以下に報告する.

症 例

患者: 63歳, 男性, 農業.

主訴: 発熱, 咳嗽, 膿性痰.

既往歴: 7 歳肺炎, 60 歳白内障.

家族歴: 特記すべきものなし.

現病歴: 1993 年 7 月 21 日より全身倦怠感出現, 同時に軽度の咳嗽・喀痰, 37℃ 台の発熱もみられたため 7 月 29 日に近医受診し, 胸部 X 線にて肺炎と診断され入院. clarithromycin の経口投与と cefpiramide の点滴投与を受けるも改善が得られず, 8 月 3 日からは ofloxacin (経口), minocycline (点滴), 8 月 12 日からは imipenem/cilastatin の点滴投与に変更されたが, いずれも無効で 38℃ 台の発熱, 呼吸困難感など症状の増悪をみたため, 8 月 17 日当科紹介, 即日入院となる.

入院時現症: 血圧 142/94mmHg, 体温 37.5℃,

脈拍 118/min 整, 極度の衰弱状態で歩行不能, 胸部聴診上, 右肩甲下部で呼吸音の減弱を認めるも, ラ音は聴取されなかった. 腹部所見, 神経学的検査では異常を認めなかった.

入院時検査所見: 白血球数 $19,100/\mu\text{l}$ (桿状核好中球 5%, 分葉核好中球 82%), 赤血球数 $384 \times 10^4/\mu\text{l}$, ヘマトクリット 32.9%, 血小板数 $55.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 13.2mg/dl, 血沈 88mm/1 時間, コレステロール 78mg/dl, コリンエステラーゼ 91IU/dl, 血清電解質; 正常, PPT 14.2 秒, 出血時間 2 分, 検尿; 潜血 (±) 以外正常.

入院時 X 線所見 (Fig. 1A): 右肺尖部に空洞を伴う硬化性病変とその周辺から中下葉に広がる浸潤影を認める. 空洞中には菌球の存在が疑われる.

入院後経過 (Fig. 2): 前医よりの治療経過から入院後は非細菌性感染症を強く疑い, とりあえず広域スペクトルを期待してニューキノロンの注射剤型である T-3762 の投与を開始すると同時に, 積極的な病原診断を試みた.

入院第 2 日 (以下病日) に実施した各種真菌の血清中抗原検索では, *Cryptococcus* 抗原 (セロダイレクト® 栄研, 栄研化学, 東京) 8 倍, *Aspergillus* 抗原 (Pastorex® *Aspergillus*, Diagnostics Pasteur, フランス) 4 倍陽性の結果が得られ, 入院日の喀痰からは Yeast の培養も確認されたため, 第 3 日に気管支鏡下生検を試みると同時に *Cryptococcus* 肺炎を疑って fluconazole (FLCZ)

別刷請求先: (〒701-01) 倉敷市松島 577

川崎医科大学呼吸器内科 二木 芳人

Fig. 1(A) Chest X-ray on admission, demonstrated cavity formation and massive infiltration shadow on the right lungfield.
 (B) Chest X-ray on the 20th hospital day, demonstrated cleared cavities and increase of infiltration shadow bilaterally.

Fig. 2 Clinical course of the case.

1日400mgの点滴投与を開始した。

さらに第5病日には気管支鏡下生検の組織診で多数の calcium oxalate crystal の存在が確認さ

れ(Fig. 3), *Aspergillus* 感染が強く疑われた。第6病日には吸引痰の細胞診中に *Aspergillus* の菌体成分が確認され(Fig. 4)また、喀痰培養では A.

Fig. 3 Calcium oxalate crystal in sputum cytology.

Fig. 4 Radiated phialide of *A. niger* in sputum cytology.

niger が分離同定された。*A. niger* 肺炎と確診し、第7病日から AMPH の点滴静注を開始した。AMPH は初回1mg を1時間で点滴し、安全を確認の後30mg まで急速に漸増し、第13病日以降連日30mg を維持した。

AMPH 開始後本人の自覚症状も徐々に改善し、第20病日には空洞内容物の排出、肺内散布に伴い、一時胸部 X 線は悪化を示した (Fig. 1B) が、第28病日には白血球数5,400/ μ l, CRP 2.2mg/dl と明らかな軽快傾向にあった。しかし胸部 X 線上は明らかな変化なく、38℃ 台の発熱も持続し、血中の *Aspergillus* 抗原の陰性化も得られないため、ulinastatin 20万単位/日の点滴を同日より追加した。ulinastatin 併用後は速やかに解熱し、検査成績、胸部 X 線、自覚症状は順調に改善し、第31病日以降、*Aspergillus* 抗原も陰性化した。

Fig. 5 Chest X-ray on discharge, demonstrated cavity formation and bilateral fibrosis.

AMPH は第37病日以降30mg 隔日投与とし、11月15日 (第91病日) まで継続し、総量1,476mg で中止、以後 itraconazole 200mg/日の経口投与とし、12月3日退院となった。退院時の胸部 X 線を Fig. 5 に示す。

なお、本症例は入院中に実施した諸検査ではなら全身の免疫不全をもたらす基礎疾患の存在は確認されなかった。

考 察

肺 *Aspergillus* 症、特に肺炎型 *Aspergillus* 症は、近年の免疫不全宿主の増加に伴い、少なからず経験されるようになってきている¹²⁾。今回、我々の報告した症例は、現時点における本症の診断と治療の問題点とその対応を考えるうえで興味深い症例であった。

まず第一に本症例は、一般的に考える *Aspergillus* 肺炎発症の主要因子である免疫不全を有していなかった点であり、慢性経過で潜在していた aspergilloma から細菌感染による組織障害とそれに対する強力な抗細菌性化学療法に誘発された形で発症した、一種の菌交代症と考えられる点である。

次に早期診断の困難な本症が入院第2日目には抗原検索によって足がかりを得、第7病日までに組織学的診断を中心に確診に至った点である。抗

原検索に用いた Pastorex[®] *Aspergillus* は、その特異性は極めて高いが、感度はやや低いと考えられており²⁾³⁾、また、検索対象の galactomannan 抗原の血中からのクリアランスは極めて速やかであることも知られている。したがって確診例でもその陽性結果を得るためにはくり返し検査の必要がある。本症例でも入院時より連日検査を行ったが、入院初日も含めて病極期においてもしばしば陰性の結果が示されている。尿中抗原の検索などもあわせて実施することが陽性率を高めるために必要であろう。

さらに、気管支鏡下生検や採痰による組織診断の重要性も本例で再認識された。注意深い組織学的検索はしばしば培養検査に優る成果を得られると考えられる⁴⁾。

最後に治療については、今回 *Aspergillus* 属の中でも抗真菌薬にやや感受性の低い *A. niger* に対して十分な治療効果が得られたのも AMPH の早期からの積極的な使用にあったと思われる。現段階では本剤に優る治療薬はない。しかし、反面、AMPH の毒性には十分な注意が必要である。我々は通常12～24時間の持続点滴で、ある程度の副作用の出現は防止できると考えており、本症例でもほとんど副作用は認められなかった。この点は個人差もあり、やはり毒性のより少ない薬剤の開発が今後必要であろう。また、ulinastatin は *Aspergillus* 属の産生するエラスターゼ活性を阻害することによって組織障害を抑制し本症治療に

有効と考えられているが⁵⁾、本例においても臨床的には極めて有効であったと評価している。このような抗真菌化学療法剤以外の支持療法や免疫療法の本症の治療への応用も今後はより必要であろうと考えている。

以上、積極的な病原診断で早期に *A. niger* 肺炎と診断し、強力な抗真菌療法で治癒せしめることができた、特に全身の基礎疾患を有さない1症例を経験したので若干の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Body, G.P. & Vartivarian, S.: Aspergillosis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 8: 413—437, 1989.
- 2) 橋口浩二, 中林美枝子, 玉田貞雄, 守屋 修, 二木芳人, 副島林造: 免疫不全宿主における肺真菌症の現状. Biotherapy, 7: 509—514, 1993.
- 3) Van Cutsem, J., Meulemans, L., Van Gerven, F. & Stynen, D.: Detection of circulating galactomannan by Pastorex *Aspergillus* in experimental invasive aspergillosis. Mycoses, 33: 61—69, 1990.
- 4) Farley, M.L., Mabry, L., Munoz, L.A. & Diserens, H.W.: Crystal occurring in pulmonary cytology specimens. Association with aspergillus infection. Acta Cytologica, 29: 737—744, 1985.
- 5) 小川賢二, 滝 文男, 高木健三, 古井秀彦, 津田美奈子, 本多康希, 佐々木智康, 笹本基秀, 三輪太郎: アスペルギルス属のエラスターゼ産生能と薬剤によるエラスターゼ活性阻害の検討. 呼吸, 11: 880—886, 1992.

A Case of *Aspergillus niger* Pneumonia Cured with an Early Diagnosis

Yoshihito NIKI, Koji HASHIGUCHI, Sadao TAMADA, Kohichiro YOSHIDA,
Satoru SUGIMURA, Masamitsu NAKAJIMA, Osamu MORIYA,
Niro OKIMOTO & Rinzo SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

We have experienced a case with *A. niger* aspergilloma who developed *Aspergillus* pneumonia after bacterial pulmonary infection. Examinations of sputum cytology and detection of serum *Aspergillus* antigen were useful for an early diagnosis of his condition. Early and intensive antifungal chemotherapy mainly with intravenous amphotericin B brought about his complete remission.