

症例報告

Itraconazole 単独治療で一時的に改善を認めた気管支喘息を 伴わないアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例

群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科

磯部 全 須賀達夫 濱口重人 原健一郎 青木 望
青木史暁 青柳香菜 上野 学 前野敏孝 倉林正彦

58歳女性。2004年7月より湿性咳嗽が出現した。胸部単純レントゲンで右中肺野に consolidation を認め、喀痰より *Aspergillus fumigatus* が培養された。itraconazole (ITCZ) が投与され改善した。2005年10月、胸部単純レントゲンで増悪が認められたため、当院へ紹介受診となった。

胸部CTで両肺に結節影、左B⁸に中枢性気管支拡張像を認めた。気管支鏡検査では左B⁸に粘液栓を認めた。右B³の気管支洗浄液から *Aspergillus niger* が培養された。以上よりアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) と診断した。ITCZ 単独治療を行ったところ、臨床症状は改善し、末梢血好酸球数、総IgEは低下、両肺の結節影は消失した。しかし、胸部CTで新たな consolidation が出現したため、ful-ticasone propionate 吸入を追加し、画像所見の改善をみた。ABPA ではアレルギー・炎症、感染症の両面からの治療が重要と考えられた。

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis — bronchial asthma — corticosteroid — itraconazole

緒 言

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA) はHinsonらが1952年に提唱した臨床概念であり¹⁾、気道内のアスペルギルスに対してアレルギー反応が惹起され、末梢血好酸球増多、気管支喘息、一過性肺浸潤影などを生じ、中枢性気管支拡張や肺線維症に至る進行性・破壊性の疾患である。本疾患の病態にはアレルギー・炎症の関与だけでなく、アスペルギルスの感染自体が重要であると指摘されており²⁾、itraconazole (ITCZ) の有効性の報告がみられる³⁾⁻⁵⁾。我々は、ITCZの投与のみで一時的な改善を認めたものの画像上増悪を来とし、コルチコステロイドの吸入を併用し改善したABPAの一例を経験した。ABPAをアレルギー・炎症と感染症の両面から考える上で示唆に富む症例と考え

られたため報告する。

症 例

症例: 58歳女性。

主訴: 湿性咳嗽。

既往歴: 骨粗鬆症。気管支喘息の既往なし。

家族歴: アレルギー疾患を含めて特記すべきことなし。

嗜好: タバコ (—), アルコール (—)。

現病歴: 2004年7月頃より湿性咳嗽が出現したため、10月に近医を受診した。胸部単純レントゲン (Fig. 1a) では右中肺野に consolidation を認め、喀痰より *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) が培養されたため、ITCZ 200mg/日が投与された。約1カ月間内服し、11月には咳嗽は改善し陰影も消失した (Fig. 1b)。

2005年10月、再び湿性咳嗽が出現し、胸部単純レン

Received: April 24, 2007

Accepted: July 3, 2007

Abbreviations: ABPA allergic bronchopulmonary aspergillosis; *A. fumigatus* *Aspergillus fumigatus*; *A. niger* *Aspergillus niger*; ITCZ itraconazole

磯部 全: 群馬大学医学部付属病院呼吸器アレルギー内科 [〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-15]

E-mail: isobezen@showa.gunma-u.ac.jp



Fig. 1.

- a) Chest radiograph taken on October, 2004, showing consolidation in right middle lung field.
 b) Chest image findings were improved on November, 2004.

トゲンで異常影が認められたため、当院へ紹介受診となった。

現症：体温 36.4℃，血圧 122/76mmHg，脈拍 88/分・整，呼吸数 15/分。意識清明。眼球・眼瞼結膜に貧血・黄疸なし。鼻腔・口腔内に異常所見なし。皮疹は認めない。胸部では，ラ音，心雑音を聴取しない。腹部平坦。四肢に浮腫やバチ状指は認めない。体表リンパ節は触知しない。神経学的に異常所見を認めない。

血液検査所見：(2005 年 10 月)：白血球 6500/ μ l (好中球 63%，好酸球 15% (703/ μ l)，リンパ球 17%，単球 4%，好塩基球 1%)，赤血球 456×10^4 / μ l，Hb 12.6 g/dl，血小板 26.6×10^4 / μ l，TP 7.9g/dl，Alb 4.2g/dl，

蛋白分画：Alb 58.5%， α 1-glb 2.9%， α 2-glb 10.2%， β -glb 10.4%， γ -glb 18%，AST 23IU/l，ALT 12IU/l，LDH 185IU/l，ALP 268IU/l，BUN 17mg/dl，Cr 0.5 mg/dl，CRP 0.1mg/dl，赤沈 49mm/1 時間， β -D-glucan < 3.4pg/ml，血清アスペルギルス抗原陰性，血清アスペルギルス沈降抗体陰性，総 IgE 704IU/ml。

特異 IgE 抗体測定：(FEIA)：アスペルギルスでクラス 4 (20.7UUA/ml)，カンジダ，アルテナリアはクラス 0 (< 0.35 UUA/ml)。Human leukocyte antigen (HLA)：DR4，DR9，DQ4，DQ9 が陽性。

経過：胸部単純レントゲン (Fig. 2a) では，右中肺野，左下肺野に結節影を認めた。胸部 CT (Fig. 2b) では，

右 S²，左 S¹⁰ に結節影を認めた。また，左 B^{3b} は中枢性気管支拡張像を呈しており，同部位には粘液栓の存在が疑われた。臨床経過，画像所見から ABPA を疑った。喘息発作のエピソードはなく，肺機能も正常であり (VC 2820ml，%VC 122%，FEV₁ 2300ml，FEV₁/FVC 82%)，気管支喘息の存在は否定的であった。11 月に気管支鏡検査を施行し，内腔所見では左 B⁸ に硬い黄色調の粘液栓を認めた。病理学的には粘液栓に著明な好酸球の浸潤がみられ (Fig. 3a)，一部に Charcot-Leyden 結晶が認められた (Fig. 3b)。右 B² の気管支洗浄液からは *Aspergillus niger* (*A. niger*) が培養された。なお，アスペルギルス抗原の皮内反応は施行しなかった。以上より，ABPA の診断基準に照らし合わせると，Rosenberg らの基準⁶⁾では，一次基準：4/7 項目，二次基準：2/3 項目，Greenberger らの基準⁷⁾では，5/8 項目を満たすのみであったが，著明な好酸球浸潤を認める粘液栓の存在，気管支洗浄液から *A. niger*，また以前の喀痰から *A. fumigatus* が検出されたこと，を考慮し ABPA に矛盾しないと考えた。

経過中，末梢血好酸球数は 1430/ μ l，総 IgE は 985 IU/ml まで上昇した。2004 年 10 月に近医で行われた ITCZ 単独投与により，湿性咳嗽と胸部単純レントゲン上の consolidation が改善した近医での経過をふまえ，2005 年 12 月 8 日より ITCZ 200mg/日の投与を開



Fig. 2.

- a) Chest radiograph taken on November, 2005, showing bilateral nodular shadows.
 b) Chest CT taken on November, 2005, showing nodular shadows in both lung fields and central bronchiectasis in Lt. B³b.

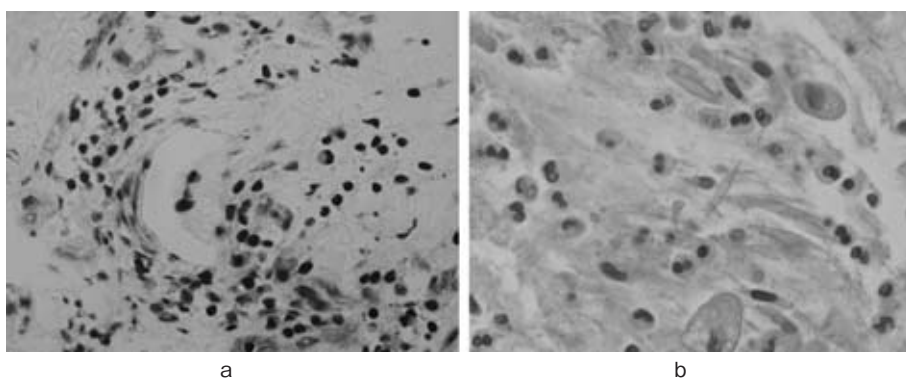


Fig. 3.

- a) The specimen showing a large number of eosinophils in a mucous plug. (Giemsa $\times 400$).
 b) Charcot-Leyden crystals in a mucous plug. (HE $\times 400$).

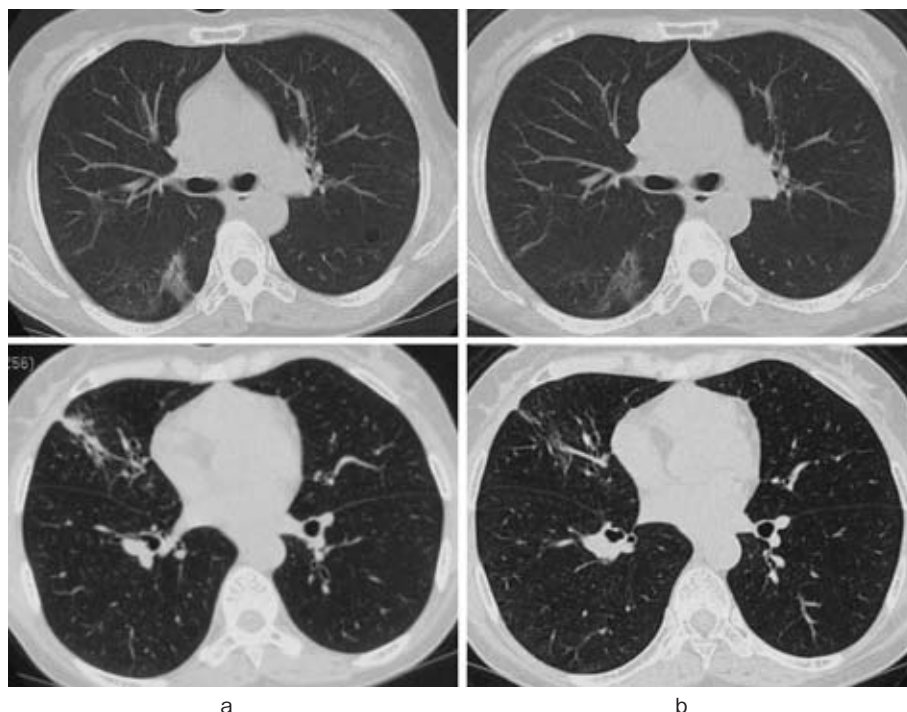


Fig. 4.

a) Chest CT on February, 2006 showing consolidation in rt. S⁴, S⁶.

b) Chest image findings were improved with treatment of oral itraconazole and inhaled corticosteroid.

始した。2006年1月には湿性咳嗽は改善し、末梢血好酸球数は330/ μ lと正常化し、総IgEは787IU/mlと低下傾向を示した。しかし、2006年2月14日に施行した胸部CTでは、右S²、左S¹⁰に認められた結節影は消失していたが、右S⁴、S⁶に新たなconsolidationが出現した (Fig. 4a)。ITCZのみでは治療が不十分と考え、同日より fulticasone propionate 400 μ g/日の吸入を追加したところ、5月の胸部CTではこれらの陰影は消失していた (Fig. 4b)。7月には総IgEも正常化した。ITCZは12カ月間内服し2006年12月中止とした。fulticasone propionateの吸入は継続し、2007年3月の時点で再燃は認めていない。

考 察

ABPAはアスペルギルス抗原が持続的に関与して、I型とIII型アレルギーを惹起し、非可逆的な気管支の変化を生じ、気管支喘息と気管支拡張症を生じると考

えられている⁸⁾。Rosenberg⁶⁾やGreenberger⁷⁾らの診断基準では、気管支喘息の存在が第一に挙げられているが、気管支喘息を伴わないABPAの報告も散見される⁹⁾⁻¹⁴⁾。GlacyらはABPA診断時26%の症例で喘息症状を呈していないと報告している¹⁴⁾。北らは、気管支喘息が明らかでないABPAに気管支粘膜生検を行って病理所見を検討し、基底膜肥厚、気管支腺肥大、好酸球浸潤など、気管支喘息に合致した所見が得られることから、ABPAの診断時に臨床的に気管支喘息を伴わない症例にもすでに同様のアレルギー・炎症性機序が存在していると指摘している¹³⁾。さらに、気管支喘息のないABPAで後になって気管支喘息を発症した症例を呈示し¹³⁾、ABPAには気管支喘息を認めない病期が存在する可能性を示している。

Glacyらは、気管支喘息を伴わないABPAと考えられた11例中3例がアスペルギルス以外の真菌が原因であったと報告している¹⁴⁾。さらに*A. niger*が原因の気管支喘息を伴わないABPAの報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。本

例も気管支洗浄液から *A. niger* が培養された。気管支喘息の発症には菌種に対する生体側の免疫反応の違いが関与している可能性がある。一方、Chauhan らは気管支喘息あるいは嚢胞性線維症を有している患者を検討し、*A. fumigatus* に対する皮膚反応が陽性でも必ずしも ABPA を発症しないと報告している¹⁵⁾。その中で HLA の関与を指摘し、ABPA の発症と HLA-DR2, 5 あるいは DR4, 7 の関連を考察している¹⁵⁾。気管支喘息と ABPA の発症には HLA といった遺伝的背景が関与しているかもしれない。気管支喘息を伴わない ABPA のメカニズムを明らかにするためにさらなる症例の蓄積と検討が必要である。

ABPA の治療の原則はコルチコステロイドの内服である。しかし、ABPA をアスペルギルス感染症としてとらえ、気管支拡張部位・粘液栓内のアスペルギルスを除去することが重要であり、抗真菌剤である ITCZ が有効であるという報告がなされた³⁾⁻⁵⁾。Salez らは、コルチコステロイドを吸入・内服している ABPA 症例に ITCZ を投与したところ、ABPA の急性増悪回数の減少、コルチコステロイドの減量、総 IgE の低下、1 秒量の増加がみられたと報告した³⁾。Stevens らは、コルチコステロイド依存性 ABPA 症例に ITCZ を追加する randomized control study の結果、ITCZ 群はコルチコステロイドの減量、総 IgE の低下、呼吸機能・画像所見・運動耐容能のいずれかの改善を示したと報告した⁴⁾。Wark らも、安定期 ABPA 症例に ITCZ を追加した群では、喀痰中好酸球数・ECP の低下、総 IgE の低下、アスペルギルス特異 IgG の低下を認めたと報告している⁵⁾。一方、蛇沢らは、ABPA を病理形態学的に検討した結果、真菌の増殖巣と考えられる粘液栓こそ ABPA の一義的な病変であり、粘液栓を検索し、その中に組織学的に大量の好酸球および真菌が見出されれば、ABPA と診断してよいと考察している²⁾。本例では、2004 年の ITCZ の単独投与によって、臨床症状、画像所見の改善をみたエピソードがあり、今回 ITCZ を再投与した後も末梢血好酸球数、総 IgE は低下傾向を示し、部分的に画像所見が改善した。ITCZ を ABPA の全ての病期に併用すべきなのか、至適投与量、至適投与期間はどのくらいなのか、といった検討すべき課題が残るであろう。しかし、本例のように ITCZ の単独投与でも改善傾向がみられた症例は、ABPA は真菌感染症であり積極的に抗真菌剤治療を行う余地があることを示している。

ABPA の治療の主体はコルチコステロイドの内服

である。コルチコステロイドの役割としては、アレルギー性免疫応答の抑制や粘液栓の形成阻止などが考えられる。特に急性期 ABPA の治療に対しては最も効果的とされ、早期から治療することによって炎症反応を抑え肺の破壊を防ぐことが重要であるとされている⁸⁾。本例は ITCZ の投与により臨床症状、末梢血好酸球数、総 IgE は改善傾向を示した。しかし、投与 2 カ月後の胸部 CT で新たな consolidation が出現した。ITCZ のみでは治療効果が不十分と考え、コルチコステロイドの吸入を追加したところ、3 カ月後の胸部 CT では病変は消失していた。

ITCZ の *A. fumigatus* と *A. niger* に対する MIC はおよそ同等であるが、*A. fumigatus* : 0.25-0.5 μ g/ml, *A. niger* : 0.5-1 μ g/ml と若干 *A. niger* の方が ITCZ に対する感受性が低い報告がある¹⁶⁾。ITCZ のみでは治療効果が不十分であったのは菌種の違いが影響していた可能性があるかもしれない。また ITCZ は吸収の問題から血中濃度が不安定であること¹⁷⁾が影響した可能性もある。以上より、アレルギーであるアスペルギルスの除去が不十分であったため画像所見が悪化した可能性は否定できないが、我々は、ITCZ のみでは治療は不十分であり肺の破壊をきたさないようコルチコステロイドを追加すべきであると判断した。コルチコステロイドは内服が一般的であるが、本例では骨粗鬆症の既往や本人の希望により、まずは吸入から開始した。コルチコステロイドの吸入で治療した ABPA の報告はみられるが¹⁸⁾、内服と同等であることを示す大規模な検討はないため、将来的にはこの点も検討する必要があると思われる。

ITCZ の投与は ABPA に対して有効である。しかし、単独投与では改善が不十分な症例があることから、今後コルチコステロイドの投与とどのように組み合わせるべきか、アレルギー・炎症、感染症のいずれをも視野に入れた治療法の検討が必要であると考えられた。

この報告の趣旨は第 172 回日本呼吸器学会関東地方会にて発表した。

文 献

- 1) Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax* 1952; 7: 317-33.
- 2) 蛇沢 晶, 田村厚久, 倉島篤行, 大林千穂, 三俣

- 昌子, 前多松喜, 他. 手術例から見たアレルギー性気管支肺アスペルギルス症・真菌症の病理形態学的研究. 日呼吸会誌 1998; 36: 330-7.
- 3) Salez F, Brichet A, Desurmont S, Grosbois JM, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116: 1665-8.
 - 4) Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.
 - 5) Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Simpson JL, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 952-7.
 - 6) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
 - 7) Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: model of bronchopulmonary disease with defined serologic, radiologic, pathologic and clinical findings from asthma to fatal destructive lung disease. *Chest* 1987; 91 Suppl: 165S-71S.
 - 8) Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004-13.
 - 9) Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 646-50.
 - 10) Hoshino H, Tagaki S, Kon H, Shibusa T, Takabatake H, Fujita A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to aspergillus niger without bronchial asthma. *Respiration* 1999; 66: 369-72.
 - 11) Shah A, Maurya V, Panjabi C, Khanna P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis without clinical asthma caused by aspergillus niger. *Allergy* 2004; 59: 236-7.
 - 12) 宇治正人, 洲鎌芳美, 西田恵子, 松下晴彦. イトラコナゾール再投与が有効だった再燃アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 412-6.
 - 13) 北 英夫, 小林良樹, 山下健三, 安場広高. 気管支粘膜生検所見を検討した喘息症状を伴わないアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. 日呼吸会誌 2003; 41: 411-5.
 - 14) Glancy JJ, Elder JL, McAleer R. Allergic bronchopulmonary fungal disease without clinical asthma. *Thorax* 1981; 36: 345-9.
 - 15) Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 723-9.
 - 16) Hideyo Y, Katsuhisa U, Kenji N, Toshiyuki M. Usefulness of a colorimetric method for testing antifungal drug susceptibilities of aspergillus species to voriconazole. *J Infect Chemother* 2002; 8: 374-7.
 - 17) 倉島篤行. 呼吸器感染症 2005. アスペルギルス: 内科から. 日胸 2004; 63: S197-201.
 - 18) Heinig JH, Weeke ER, Groth S, Schwartz B. High-dose local steroid treatment in bronchopulmonary aspergillosis. a pilot study. *Allergy* 1988; 43: 24-31.

A CASE OF ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS THAT ITRACONAZOLE
SHOWED A DEFINITE EFFECT TEMPORARILY

Zen Isobe, Tatsuo Suga, Shigeto Hamaguchi, Kenichirou Hara,
Nozomi Aoki, Fumiaki Aoki, Kana Aoyagi, Manabu Ueno,
Toshitaka Maeno and Masahiko Kurabayashi

Department of Respiratory Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

A 58-year-old woman had a productive cough but not from bronchial asthma. A chest radiograph revealed infiltrative shadows in right middlelung field on September, 2004. *Aspergillus fumigatus* was detected in a sputum culture. She was treated with oral itraconazole. After the treatment, infiltrative shadows on her chest radiograph disappeared. On October 2005, her peripheral blood showed eosinophilla, a high serum level of total immunoglobulin E (IgE), and a chest radiograph revealed new infiltrative shadows in both lung fields. A chest computed tomography revealed multiple nodular shadows and central bronchiectasis. We detected a mucoid plug which showed a large number of eosinophils pathologically by bronchoscopy. *Aspergillus niger* was detected in a bronchial lavage fluid. We therefore made a diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). The decreases of peripheral blood eosinophils and a serum IgE level were recognized and multiple nodular shadows disappeared by reinstitution of itraconazole. However, a chest computed tomography revealed new infiltrative shadows. Therefore, we treated her with the concomitant administration of oral itraconazole and inhaled corticosteroid. All laboratory data and image findings were improved. It is critical to consider the both aspects of allergy and infection in the treatment for ABPA.
