

閉塞性細気管支炎に肺アスペルギルス症が 続発したと考えられた母娘例

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

田川 暁大 綿貫 祐司 林 美保 篠原 岳
小林慎一郎 釧持 広知 小澤 聡子 遠藤 高広
西平 隆一 中村 万里 小倉 高志 高橋 宏

(平成 17 年 12 月 27 日受付)

(平成 19 年 1 月 5 日受理)

Key words: sauropus androgynus, bronchiolitis obliterans, Aspergillus

序 文

肺アスペルギルス症は、宿主の全身的免疫状態などにより、アスペルギローマ、慢性壊死性アスペルギルス症 (CNPA)、侵襲性アスペルギルス症 (IPA)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) に大きく分けられ、肺の器質の変化の強い病変に続発する肺アスペルギルス症は内科治療に抵抗性の難治性呼吸器感染症である。これまで、肺アスペルギルス症の閉塞性細気管支炎 (BO) への合併はあまり知られていない。今回、我々は既存肺疾患としての BO に肺アスペルギルス症が続発したと考えられた母娘例を経験したので報告する。

症例 1 (母親)

患者：55 歳 女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：10 歳：急性虫垂炎，40 歳：卵巣嚢腫。

家族歴：娘が気管支喘息。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

現病歴：2002 年 11 月より呼吸困難が続き、2003 年 4 月 30 日、当科を受診した。胸部 CT 像 (Fig. 1-A) では肺野の透過性亢進、過膨張所見を呈し、呼吸相で mosaic pattern を認め、末梢気道の障害が考えられた。呼吸機能検査で高度閉塞性換気障害を認め、DL_{co} 31.57mL/min/mmHg, %DL_{co} 214.0% と拡散能低下はなかったが、RV 1.94L, %RV 125.2% と残気量は増加していた。当初は気管支喘息と考え、テオフィリ

ン内服 (400mg/日)、フルチカゾン (800μg/日) 吸入により加療していたが、呼吸機能の改善は得られず、その後、2003 年 7 月に健康食品のアマメシバを便秘解消目的に 2002 年 8 月から摂取継続していたことが判明した (乾燥粉末：計 1,440g 摂取)。近年、アマメシバ摂取による BO 発症の報告が散見しており、本症例でも、呼吸機能検査で高度閉塞性換気障害と残気量増加を認め、胸部 CT 所見や吸入ステロイド等による治療に反応が乏しい経過等を踏まえ、アマメシバ摂取による BO と診断した。直ちにアマメシバ摂取を中止し、経過観察していたが、8 月 22 日呼吸困難が増強し、入院となった。プレドニゾン (PSL) 30mg/日を開始したが改善乏しく、漸減、12 月で投与を終了した。2004 年 5 月下旬より膿性の喀痰が増加し、6 月 2 日撮像の胸部 CT 像にて右肺上葉に新たに斑状影を認めた (Fig. 2)。

身体所見 (2004 年 6 月 2 日)：身長 151cm, 体重 35 kg, 体温 36.7°C, 血圧 122/74mmHg, 脈拍数 66 回/分 (整), SpO₂ 95% (O₂ 1l/分), 結膜に貧血・黄疸無し, 表在リンパ節触知せず。胸部聴診上, 正常肺胞呼吸音, 心音は純。腹部は平坦・軟で, 四肢に浮腫・チアノーゼを認めなかった。

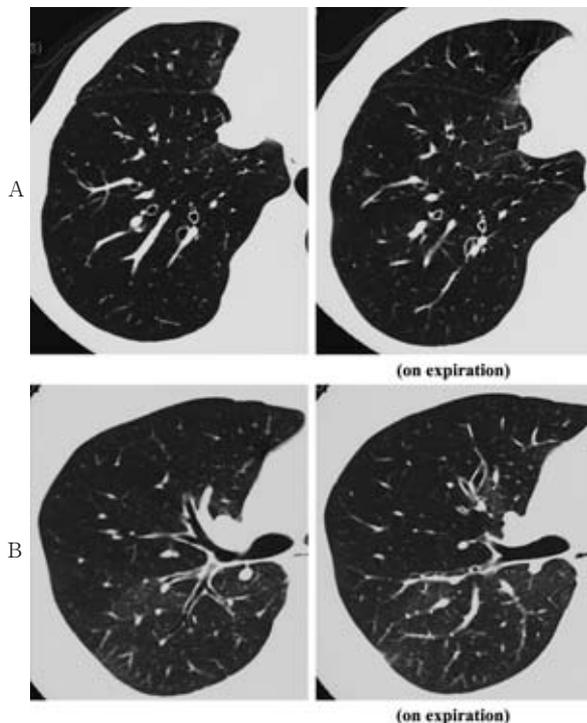
臨床経過：臨床検査値 (2004 年 6 月 2 日) では、末梢血白血球 6,800/μL, 血清 CRP 1.1mg/dL と炎症反応は軽度亢進し、呼吸機能検査では BO に伴って高度閉塞性換気障害を呈した (Table 1)。胸部 X 線写真では両肺野は過膨張で、更に 6 月 2 日撮像の胸部 CT 像 (Fig. 2) では両下肺野を中心とした血管影減少、過膨張所見の他、両肺上葉に斑状影が見られた。左肺上葉の陰影については同年 3 月撮像の CT でも見られ

別刷請求先：(〒236-0051) 横浜市金沢区富岡東 6-16-1

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

田川 暁大

Fig. 1 A : Chest CT (Case 1) showing hyperinflation of the lung and air trapping on expiration. B : Chest CT (Case 2) showing thickening of the wall of the bronchioles and hyperinflation, and mosaic perfusion on expiration.



たものの、右肺上葉の陰影は新たに出現しており、細菌や真菌等による感染症、或いは呼吸器基礎疾患(BO)に伴った器質性肺炎を疑った。まず抗菌化療(LVFX)を行ったところ反応なく、また、ステロイド薬の全身への再投与に関しては本人が拒否した。6月4日採取の喀痰より *Aspergillus fumigatus* を分離したため、 β -D グルカンは 8.0pg/mL と上昇を認めていなかったが (Table 1)、肺アスペルギルス症を疑い、診断的治療として6月16日よりミカファンギン(MCFG 150mg/日)、イトラコナゾール(ITCZ 100mg/日)の併用投与を開始した。症状、画像所見ともに改善し血清CRP値も低下 (Fig. 2)、全経過を通して血清アスペルギルスの抗原陰性 (0.1) なるも、沈降抗体が陽性であることが判明し、喀痰培養、臨床経過と併せ、総合的に肺アスペルギルス症と診断した。

症例 2 (娘)

患者：30歳 女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：13歳：気管支喘息。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

現病歴：2003年2月より呼吸困難が続き、5月26日、当科を初診した。胸部CT像では、気道壁の比較

Table 1 Laboratory findings (Case 1)

Urinalysis	normal	K	3.8 mEq/L
Peripheral blood		Cl	108 mEq/L
WBC	6,800 / μL	Serology	
Neut.	65.00 %	CRP	1.1 mg/dL
Eosino.	11.00 %	IgE	46 IU/mL
Lymph.	19.00 %	Aspergillus (Ag)	(-)
Mono.	5.00 %	Aspergillus (Ab)	(+)
RBC	405×10^4 / μL	β -D-glucan	8.0 pg/mL
Hb	12.1 g/dL	Blood gas analysis (O_2 IL/min)	
Ht	36.60 %	PaO ₂	83.6 torr
Plt.	24.3 / μL	PaCO ₂	47.9 torr
Biochemistry		pH	7.415
T.P.	6.3 g/dL	HCO ₃ ⁻	28.4 mEq/L
T-Bil.	0.4 mg/dL	BE	4.5 mEq/L
GOT	42 IU	SpO ₂	96.30 %
GPT	49 IU	Pulmonary function tests	
ALP	539 IU	VC	1.76 L
γ -GTP	124 IU	%VC	71.50 %
LDH	182 IU	FEV ₁	0.77 L
BUN	9 mg/dL	FEV ₁ %	43.80 %
Cr.	0.4 mg/dL	Sputum culture	
Na	147 mEq/L	<i>A. fumigatus</i>	(+)

的広範な肥厚と両下肺野を中心とした血管影減少、両下肺野優位に透過性が亢進、過膨張所見を呈し、呼気相で mosaic pattern を認めた (Fig. 1-B)。呼吸機能検査で高度閉塞性換気障害を認め、当初は気管支喘息と診断してテオフィリン内服 (400mg/日)、フルチカゾン ($800\mu\text{g/日}$) 吸入により加療していたが、呼吸機能の改善は得られなかった。後に2002年8月より母親同様、アマメシバ摂取を開始していたことが判明した (乾燥粉末：計 $2,190\text{g}$ 摂取)。呼吸機能上、DLCO 26.78mL/min/mmHg 、%DLCO 138.3%と肺拡散能低下はなかったが、RV 2.31L 、%RV 179.1%と残気量の増加を認め、胸部CT所見や吸入ステロイド等による治療に反応が乏しい経過等も踏まえ、アマメシバ摂取によるBOと診断、直ちにアマメシバ摂取を中止した。9月10日、呼吸困難が増強し当科入院、PSL 40mg/日 を開始し漸減、PSL 20mg/日 まで減量した時点で12月2日撮像の胸部CT上、左上肺野に空洞性病変が出現した。

身体所見 (2003年12月2日)：身長 155cm 、体重 38kg 、体温 36.7°C 、血圧 $146/82\text{mmHg}$ 、脈拍数 84 回/分 (整)、SpO₂ 94%、結膜に貧血・黄疸無し、表在リンパ節触知せず。胸部聴診上、正常肺胞呼吸音、心音は純。腹部は平坦・軟で、四肢に浮腫・チアノーゼを認めなかった。

臨床経過：臨床検査値 (2003年12月2日) では末梢血中の白血球数は $16,500/\mu\text{L}$ と高値を呈していたものの血清CRP値は 0.1mg/dL と上昇を認めず (Table 2)、明らかな炎症反応亢進は見られなかったが、これらはPSL内服の影響を受けていた可能性が考えられ

Fig. 2 Clinical course (Case 1). Chest CT showing patty shadow in both upper lung lobes

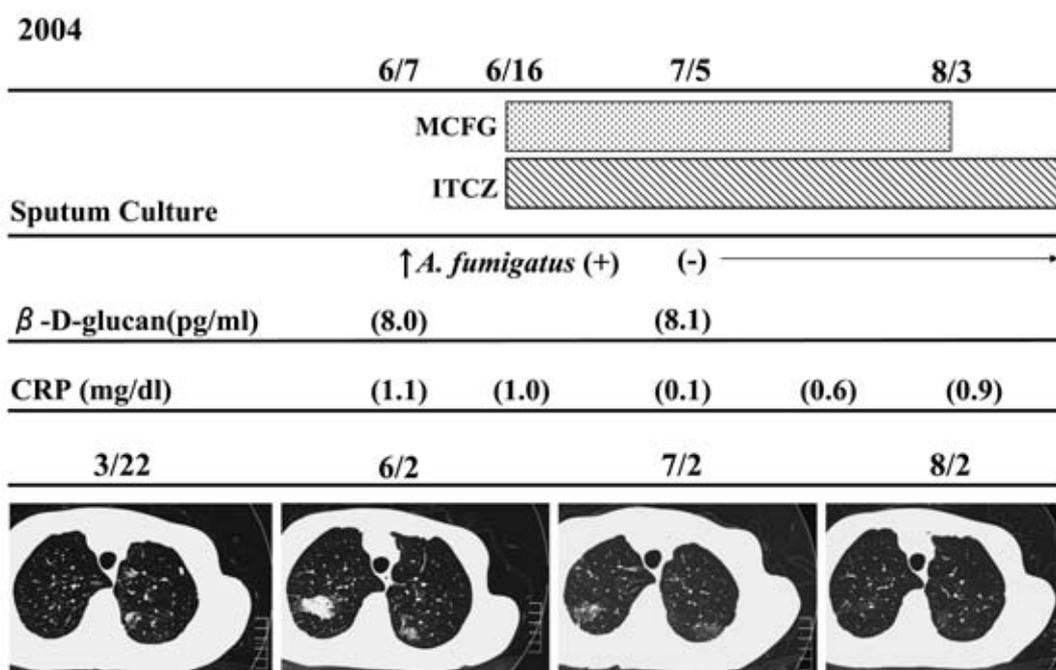


Table 2 Laboratory findings (Case 2)

Urinalysis	normal	Na	147 mEq/L
Peripheral blood		K	3.8 mEq/L
WBC	16,500 /μL	Cl	108 mEq/L
Neut.	97.00 %	Serology	
Eosino.	0.00 %	CRP	0.1 mg/dL
Lymph.	3.00 %	IgE	390 IU/mL
Mono.	0.00 %	Aspergillus (Ag)	(-)
RBC	474 × 10 ⁴ /μL	Aspergillus (Ab)	(+)
Hb	13.6 g/dL	β-D-glucan	< 5.0 pg/mL
Ht	43.90 %	Blood gas analysis (room air)	
Plt.	32.1 /μL	PaO ₂	71.0 torr
Biochemistry		PaCO ₂	47.4 torr
T.P.	6.4 g/dL	pH	7.392
T-Bil.	0.4 mg/dL	HCO ₃ ⁻	26.6 mEq/L
GOT	17 IU	BE	2.5 mEq/L
GPT	13 IU	SpO ₂	94.10 %
ALP	211 IU	Pulmonary function tests	
γ-GTP	16 IU	VC	1.27 L
LDH	235 IU	%VC	43.30 %
BUN	9 mg/dL	FEV ₁	0.50 L
Cr.	0.4 mg/dL	FEV ₁ %	38.50 %

た。動脈血液ガス分析では、PaO₂ 71.0 Torr, PaCO₂ 47.4 Torr, pH 7.392と低酸素血症を認め、また、呼吸機能検査では高度混合性換気障害を呈し、BOによる変化と考えられた (Table 2)。胸部 X 線写真で横隔膜低位、肺野透過性亢進し過膨脹の所見に加え、左上肺野に斑状影を認め、12月2日撮像の胸部 CT (Fig. 3) では、肺野は過膨脹所見の他、左肺上葉に空洞性病変が新たに出現した。この空洞性病変は PSL 内服中に出現しており、肺化膿症、肺真菌症等を疑って喀痰検

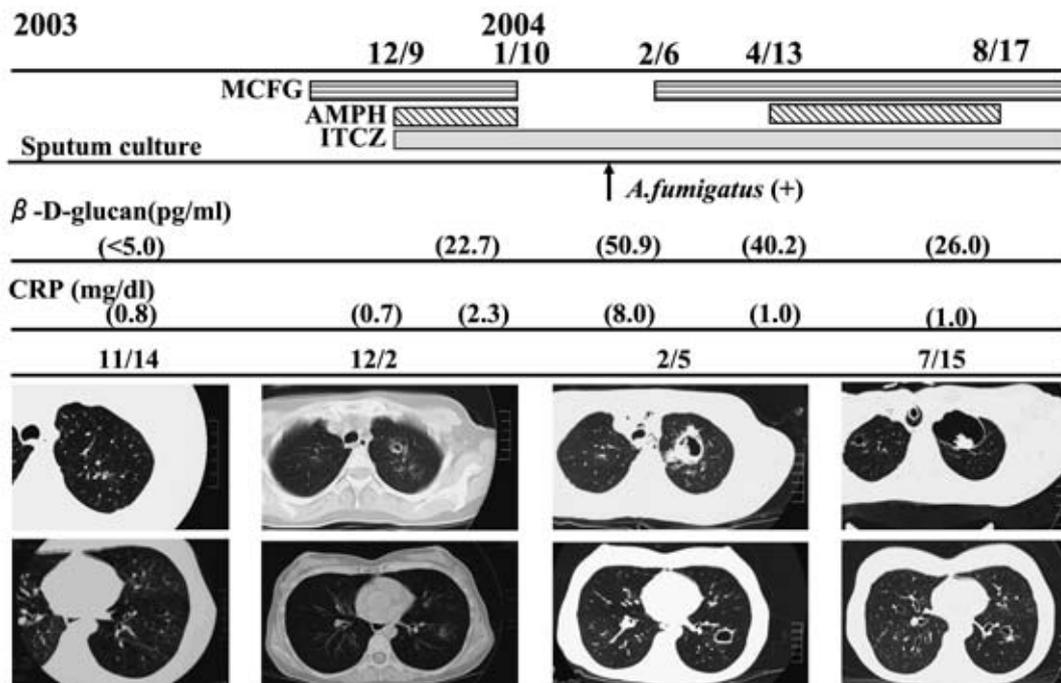
査を行ったが、確定診断は得られなかった。血清検査では β-D グルカン 5.0 pg/mL 以下、アスペルギルス抗原陰性 (0.2) であったが沈降抗体陽性で (Table 2)、肺アスペルギルス症を疑い、12月9日より MCFG 200 mg/日、ITCZ 100 mg/日、アムホテリシン B (AMPH) 15 mg (0.4 mg/kg)/日の併用投与を開始した。その約1カ月後に、喀痰培養にて *A. fumigatus* を分離し、肺アスペルギルス症と診断した。β-D グルカンは抗真菌薬投与開始前には陰性だったが、治療開始1カ月後に 22.7 pg/mL、更に同2カ月後には 50.9 pg/mL と高値を呈し、並行するように血清 CRP 値も治療開始1カ月後に 2.3 mg/dL、同2カ月後には 8.0 mg/dL と上昇した (Fig. 3)。抗真菌薬による治療を継続したものの、治療開始2カ月後、及び4カ月後の胸部 CT では、左肺上葉の空洞性病変は拡大、また、左肺下葉に新しい空洞性病変が出現し、更に7カ月後の胸部 CT では、一部、改善した空洞はあるものの、新しい空洞の出現を認めた (Fig. 3)。抗真菌薬による治療は十分な効果を得られず、難治性となっている。

考 察

今回、我々は閉塞性細気管支炎 (BO) に肺アスペルギルス症が続発したと考えられた2症例を経験した。肺アスペルギルス症は既存の空洞性病変や気腫性肺嚢胞等に2次性に進入する場合、或いは、種々の免疫抑制剤使用時に発症することが多く知られているが、既存肺病変としての BO への合併は、これまでにあまり知られていない。

BO は終末細気管支、呼吸細気管支を主体に閉塞、

Fig. 3 Clinical course (Case 2). Chest CT showing multiple cavities in both lung fields.



狭窄をきたす疾患である。原因として、薬剤、ガス吸入、感染、膠原病、骨髄及び心肺移植後の合併症等が知られている¹⁾。1994年から2000年にかけて台湾において、健康食品アマメシバ(*Sauropus Androgynus*)をダイエット目的で摂取したところBOが多数発症し、アマメシバ摂取によるBO (*Sauropus Androgynus*-associated Bronchiolitis Obliterans: SABO)と報告され注目されている²⁾。アマメシバは、本邦でも体重減少や便秘解消の効果がある健康食品として、容易に入手が可能となり、2003年8月、鹿児島県の40代女性がSABOの疑いありと本邦で初めて公表された³⁾。今回の2症例では、当初は難治性の気管支喘息と診断して加療していたが、アマメシバ摂取歴が判明した時点で、ステロイド薬や気管支拡張薬により改善を得られなかったこと、胸部CT像では気道壁の比較的広範な肥厚と両下肺野を中心とした血管影減少、過膨張所見を認め、呼気相でmosaic patternを認めたことから、BOが考えられた。

SABOの発症については、アマメシバの総摂取量が閉塞性換気障害の重症度と相関すると報告されており⁴⁾、多くはアマメシバ摂取開始後3~5カ月後に呼吸困難を呈し、摂取開始から7カ月以上を経てからの発症はなかったとされている⁴⁾。今回の2症例では、乾燥アマメシバの総摂取量は症例1が1,440g、症例2が2,190gとなっており、生鮮アマメシバに換算すると約10倍量を摂取してきたことになる。Hsiueらによれば、生鮮アマメシバの総摂取量が3,600g以上となる

とSABOの発症が高率になると指摘しており⁴⁾、今回の2症例はSABO発症に十分な曝露を受けたと考えられる。

BOの診断には基本的に組織診断が重要である。BOは、病理組織学的に壊死性変化と線維化による細気管支の狭窄が病態の主体であり⁵⁾、若干の細気管支の炎症性変化から、内腔をほぼ閉塞する粘膜下の線維化まで多様性がある⁶⁾。しかし、BOの症例の多くが低肺機能であり、現実的に外科的肺生検は困難なことが多い。国際心肺移植学会では、肺移植後に発症したBOについて、呼吸機能検査による診断基準と病期分類を設けている⁷⁾。また、BOの診断には肺拡散能(DL_{CO})が正常であることも重要で、HRCT像では、呼気相でair trappingとmosaic patternを呈し、骨髄移植後のBOにおいて肺生検は必須ではなく、HRCTが診断に有用とされている⁸⁾。今回の2症例では肺生検は施行していないが、高度閉塞性換気障害を認めたこと、肺拡散能は正常であること、ステロイド薬や気管支拡張薬により改善を認めなかったこと、呼気HRCT像でmosaic patternを認めたことは、いずれもBOとして矛盾しない。更にSABO発症に十分な量のアマメシバを摂取していることを併せ、総合的にSABOと診断した。

さて、アスペルギルス属真菌は普遍的に存在する環境生息菌で、その呼吸器感染症の大部分は日和見感染症と考えられている。陳旧性肺結核や非結核性抗酸菌症、肺嚢胞症等、肺構造の変化に伴う局所の防御能低

下に伴い2次に発症する肺アスペルギルス症は、よく知られている。一方、BOへの肺アスペルギルス症の併発としては、骨髄や心肺移植術後のBOに肺アスペルギルス症の合併がいくつか報告されているが⁹⁾、これらの場合、術後の免疫抑制剤投与による全身性の免疫能低下がアスペルギルス感染に大きく関係しているものと考えられる。また、BOを伴う気管支喘息に対しステロイド薬投与後、肺アスペルギルス症を発症した報告があり、BOに肺アスペルギルス症を併発する際のステロイド薬の関与が指摘されている¹⁰⁾。今回、BOに肺アスペルギルス症の続発が疑われた2症例を経験したが、症例1では、プレドニゾロン(PSL)投与終了の6カ月後に肺アスペルギルス症が発症した。経過から、ステロイド薬投与が肺アスペルギルス症発症に寄与した可能性よりも、BOによる肺局所の免疫力の低下が肺アスペルギルス症の発症に関係しているのではないかと考えられる。一方、症例2では、PSL投与中に肺アスペルギルス症を発症しており、ステロイドが関与した可能性が高い。

ステロイド薬は、自己免疫疾患を含む多数の疾患に対して使用されているが、長期間投与することによって日和見感染症等を惹起する。肺に先行病変がなくても、ステロイド薬投与による免疫抑制作用が、アスペルギルス等による真菌感染症の重要なリスクファクターとなりうる事が報告されている¹¹⁾。また、ステロイド薬投与が肺アスペルギルス症発症に寄与する場合、ステロイド薬投与開始後数カ月以内と比較的早期に発症する傾向があることが指摘されている¹²⁾。血液疾患や悪性腫瘍、癌化学療法、免疫抑制剤投与等の全身性免疫能低下に伴う特殊病態下で発症する侵襲性肺アスペルギルス症(IPA)は致死率が64%と報告されており¹³⁾、予後不良の呼吸器感染症のひとつである。今回の2症例でも、上述の通り、ステロイド薬投与が行われていた。特に症例2では、ステロイド薬投与中に肺アスペルギルス症を発症しており、肺アスペルギルス症発症にステロイド薬投与が強く関与した可能性がある。

尚、今回の2症例は、ともに炎症反応が激しくなく、*A. fumigatus*は喀痰から1回ずつしか分離されていないため、肺アスペルギルス症の診断根拠としては疑問が残るところではある。しかしながら、2症例ともBOによる閉塞性換気障害に伴う呼吸困難が著明で、経気管支肺生検や気管支洗浄等の精査は不可能であった。症例1については、鑑別として細菌性肺炎、器質性肺炎、他の真菌症等が考えられたが、BOの経過中、右肺上葉に新たな斑状影が出現し、抗菌加療に不応性で喀痰から*A. fumigatus*を分離し、診断的治療として抗真菌薬投与を開始したところ、症状、画像所見ともに

改善したことから、総合的に肺アスペルギルス症と診断した。更に、発症が緩徐であり、臨床経過や血清アスペルギルス抗原陰性・沈降抗体陽性の結果等も踏まえ、病態としては慢性壊死性(CNPA)と考えられる。症例2については、胸部CTで多数の空洞形成が見られ、肺化膿症や他の真菌症、BOに伴うチェックバルブが鑑別に挙げられたが、喀痰中に*A. fumigatus*が検出されたこと、ステロイド薬投与下に左肺上葉に空洞病変が新たに出現し増大傾向を辿ったこと、血清β-Dグルカン値が上昇したことから、肺アスペルギルス症と診断した。病態はステロイド投与下で全身性の免疫能低下状態に発症した臨床経過等を踏まえるとIPAを考えたが、胸部CT上、空洞性病変の出現はみられるものの、菌の侵入を示唆するような結節影や斑状影は見られず、血清アスペルギルス沈降抗体が陽性で、IPAとしては非典型的である。肺アスペルギルス症の病型分類については、完全には明確でない部分も指摘されており、病型をオーバーラップした症例も報告されている¹⁴⁾。本症例でも現在の病型分類との照合には苦慮したが、真菌薬投与開始後、血清β-Dグルカン値の改善と胸部CTにて一部の空洞性病変の改善はみられている。一方で新しい空洞の出現もみられ(Fig. 3)、経過中に出現した肺野の空洞性病変の全てが肺アスペルギルス症による変化ではなく、BOの進行に伴うチェックバルブによる可能性も否定はできない。

以上、BOに肺アスペルギルス症が続発したと考えられた母娘例を報告した。肺アスペルギルス症のBOへの合併はこれまでにあまり知られていない。今回の2症例では、BOによる肺局所の免疫力の低下、或いはステロイド治療が肺アスペルギルス症の発症に関与した可能性が考えられた。

文 献

- 1) Chan A, Allen R: Bronchiolitis obliterans: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10 (2): 133-41.
- 2) Lai R-S, Chiang AA, Wu MT, Wang JS, Lai NS, Lu JY: Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet* 1996; 348 (9020): 83-5.
- 3) 大中原研一, 堂地ゆかり, 町田健太郎, 東元一晃, 川畑政治, 有村公良, 他: 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生. *日医新報* 2003; 4141: 27-30.
- 4) Hsiue TR, Guo YL, Chen KW, Chen CW, Lee CH, Chang HY: Dose-response relationship and irreversible obstructive ventilatory defect in patients with consumption of *Sauropus androgynus*. *Chest* 1998; 113: 71-6.
- 5) Chang YL, Yao YT, Wang NS, Lee YC: Segmental necrosis of small bronchi after prolonged

- intakes of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 594—8.
- 6) Chang H, Wang JS, Su JM : Histopathological study of *Sauropus androgynus*-associated constrictive bronchiolitis obliterans. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 35—42.
 - 7) Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, *et al.* : Bronchiolitis Obliterans syndrome 2001 : an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002 ; 21 : 297—301.
 - 8) Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD : Pulmonary complication in bone marrow transplantation : a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004 ; 25 : 189—201.
 - 9) Tazelaar HD, Baird AM, Mill M, Grimes MM, Schulman LL, Smith CR : Bronchocentric mycosis occurring in transplant recipients. *Chest* 1989 ; 96 (1) : 92—5.
 - 10) Sieber SC, Cole SR, McNab JM, Shore E : Bronchiolitis associated with the finding of the fungus *aspergillus*. Report of two cases. *Conn Med* 1994 ; 58 (1) : 13—7.
 - 11) 二木芳人, 松島敏春 : 侵襲型肺アスペルギルス症. *日本臨床* 1999 ; 24 : 312—5.
 - 12) 小橋吉博, 沖本二郎, 松島敏春, 原 義人 : 同一患者で副腎皮質ステロイド投与中にアスペルギルスと結核菌が分離された1例. *日呼吸会誌* 2002 ; 40 (3) : 230—5.
 - 13) Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Paggno L, *et al.* : An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients : diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect* 1998 ; 37 (2) : 173—80.
 - 14) 森脇篤史, 萩本直樹, 綿屋 洋, 吉見通洋, 中島信隆, 前山隆茂, 他 : 急速に多彩な病態を呈した肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2004 ; 42 (6) : 491—5.

Familial Occurrence of Bronchiolitis Obliterans Associated with Pulmonary Aspergillosis

Akihiro TAGAWA, Yuji WATANUKI, Miho HAYASHI, Takeshi SHINOHARA,
Shinichiro KOBAYASHI, Hirotsugu KENMOTSU, Satoko KOZAWA, Takahiro ENDO,
Ryuichi NISHIHIRA, Mari NAKAMURA, Takashi OGURA & Hiroshi TAKAHASHI
Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

We report the familial occurrence of bronchiolitis obliterans (BO) associated with pulmonary aspergillosis. A mother and daughter admitted for dyspnea after taking *Sauropus androgynus* both had overfiltration of both lungs in chest X-ray and severe obstructive impairment in lung function tests. They were initially diagnosed with severe asthma and treated with high-dose prednisolone (0.5mg/kg/day) for 1 month to no effects. They did not show reversibility in lung function test. They were definitively diagnosed with BO associated with *Sauropus androgynus*. Six months later, the mother's symptoms worsened with productive sputum and severe dyspnea, and her chest X-ray showed patty shadow in both upper lung fields. Precipitating antibodies to aspergillus antigen were positive and *aspergillus fumigatus* was detected from her sputum culture. She was diagnosed with aspergillosis and treatment with Micafungin (MCFG) and Itraconazole (ITCZ) was started. The daughter's symptoms also worsened and her chest tomography showed multiple cavities in both lung fields. Precipitating antibodies to aspergillus were positive. She was diagnosed with Invasive aspergillosis. She was treated unsuccessfully with MCFG and Amphotericin B (AMPH) and ITCZ. Few reports cover BO with aspergillus infection without organ impairment. In these 2 cases, treatment with steroids' or immune suppression of the lung with BO may a trigger aspergillus infection.

[J.J.A. Inf. D. 81 : 291~296, 2007]