

## ART 開始後早期に侵襲性肺アスペルギルス症を発症した AIDS の 1 例

富山大学附属病院感染症科

河合 暦美 上野 亨敏 川筋 仁史  
宮嶋 友希 松本かおる 東 祥嗣  
鳴河 宗聡 酒巻 一平 山本 善裕

(平成 29 年 12 月 4 日受付)

(平成 30 年 4 月 24 日受理)

---

Key words: HIV, invasive aspergillosis, immune reconstitution inflammatory syndrome

---

### 序 文

後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者では CD4 数が減少し, 細胞性免疫の低下により様々な感染症を発症する. 一方アスペルギルスに対しては好中球性免疫が機能するため AIDS 患者においてアスペルギルス症の発症は稀である. しかし近年では増加傾向にあるとの報告もあり<sup>1)~3)</sup>, その死亡率の高さにも注意を要する疾患である. また免疫再構築症候群 (IRIS) は抗レトロウイルス療法 (ART) を開始した後に免疫が急激に回復し, 過剰な炎症が惹起されるために生じる病態とされているが, IRIS と関連しない新規疾患の発症, 既往疾患の増悪を除外することが困難であり, 明確な定義は未だ確立されていない. 現時点では, ART が有効かつ, ART 開始後数カ月以内に日和見感染症などの疾患が発症, 再発, 再増悪した場合には IRIS と考えるのが妥当であるとされている<sup>4)</sup>. 今回, AIDS 患者が ART を開始した後, IRIS として早期に侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) を発症し, 良好な経過を辿った症例を経験したため報告する.

### 症 例

患者: 65 歳, 男性.

主訴: 発熱, 呼吸困難.

現病歴: 2017 年 9 月 X 日 (day 0) に発熱と咳嗽を自覚したため, 近医を受診した. 経口抗菌薬により加療されたが, 症状が増悪したため day 10 に入院となった. 入院時の胸部 CT にて両肺のびまん性すりガラス影を認め, 間質性肺炎と診断されメチルプレドニゾロン (mPSL) 250mg/日の投与が開始された. 速やか

に解熱し呼吸器症状も改善したため, 副腎皮質ステロイド薬を減量したが, プレドニゾロン 20mg となった時点で再度発熱し, 炎症反応も増悪した.  $\beta$ -D グルカンが 158pg/mL と高値であり, ニューモシスチス肺炎と臨床診断され, day 25 にスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST) 合剤が開始され, mPSL 1,000 mg へ増量された. その後も呼吸器症状の改善を認めなかったため, day 30 に当院へ転院となった.

入院時身体所見: 身長 167cm, 体重 64kg, 意識清明, 体温 37.8°C, 血圧 121/77mmHg, 脈拍数 76bpm, 呼吸数 20 回/min, SpO<sub>2</sub> 90% (リザーバーマスクで 6 L/min 酸素投与). 口腔内に白苔の付着を認めた. その他に特記事項なし.

画像所見 (Fig. 1a): 胸部 CT にて, 両肺にびまん性のすりガラス影, 右下葉に浸潤影を認めた.

入院時検査所見 (Table 1): HIV-1 抗体ウェスタンブロット法陽性, HIV RNA 量では  $2.1 \times 10^4$  copies/mL 検出され HIV 感染症および AIDS と診断した. CD4 数は 4/ $\mu$ L と, 免疫機能が低下していた. 随時血糖 306 mg/dL, HbA1c は 8.3% であり, 血糖コントロールが不良であった. 喀痰の Grocott 染色では菌体を確認できなかったが, 喀痰 PCR では *Pneumocystis jirovecii* が陽性であった. 結核菌特異的インターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (IGRA), *Mycobacterium avium* complex (MAC) 抗体, クリプトコックス抗原, アスペルギルスガラクトマンナン (GM) 抗原は全て陰性であった.

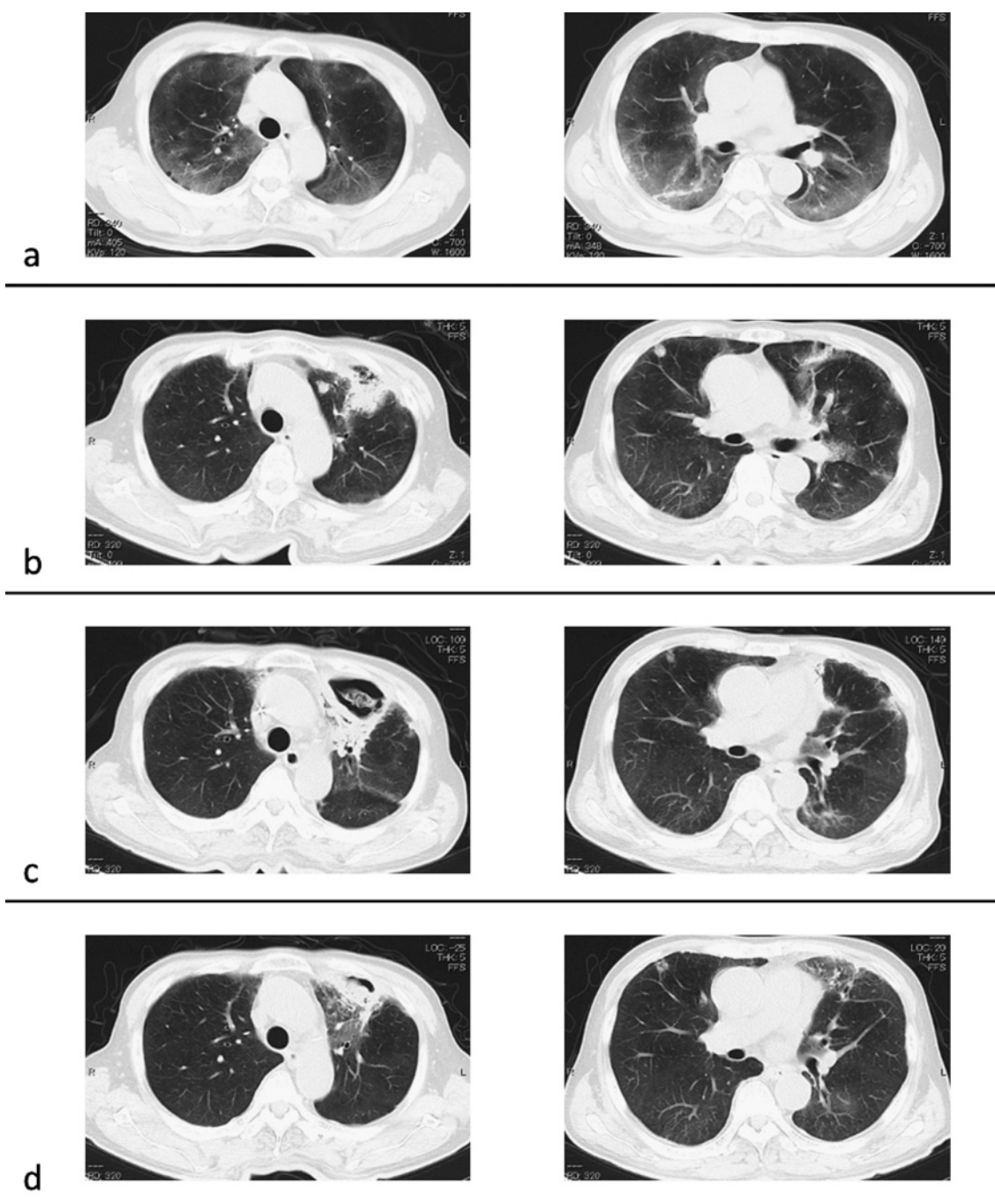
入院後経過 (Fig. 2): ST 合剤を継続し, mPSL は徐々に減量した. 発熱, 呼吸困難, 炎症反応は改善し, ST 合剤を計 3 週間投与し終了した. その後 AIDS に対して早期に治療介入が必要と判断し, day 50 にエ

---

別刷請求先: (〒930-0194) 富山県富山市杉谷 2630

富山大学附属病院感染症科 河合 暦美

Fig. 1 Thoracic CT findings. a: at day 30, b: at day 65, c: at day 80, d: at day 129.



ルビテグラビル/コビスタット/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン (GEN) で ART を開始した。その後 day 57 から発熱、咳嗽、胸痛、炎症反応の増悪 (Table 2) を認めた。スルバクタム/アンピシリンを開始したが呼吸器症状は改善せず、CRP は 17.23mg/d4L まで上昇し、胸部 CT (Fig. 1b) では左上葉に新たな浸潤影、および両肺の多発結節影を認めた。喀痰培養検査では有意な微生物は検出されず、改めて測定した IGRA、MAC 抗体、クリプトコック

ス抗原、GM 抗原、アスペルギルス抗体が全て陰性であったため day 65 にメロペネム (MEPM) に変更したところ、CRP は改善した。しかし発熱や呼吸器症状は持続し、胸部 CT (Fig. 1c) を施行したところ多発結節影は改善していたが、左上葉の浸潤影が空洞化し、内部に構造物を含んでいた。また、同時期の CD4 数は 36/ $\mu$ L、HIV RNA 量は  $4.0 \times 10^2$  copies/mL であった。

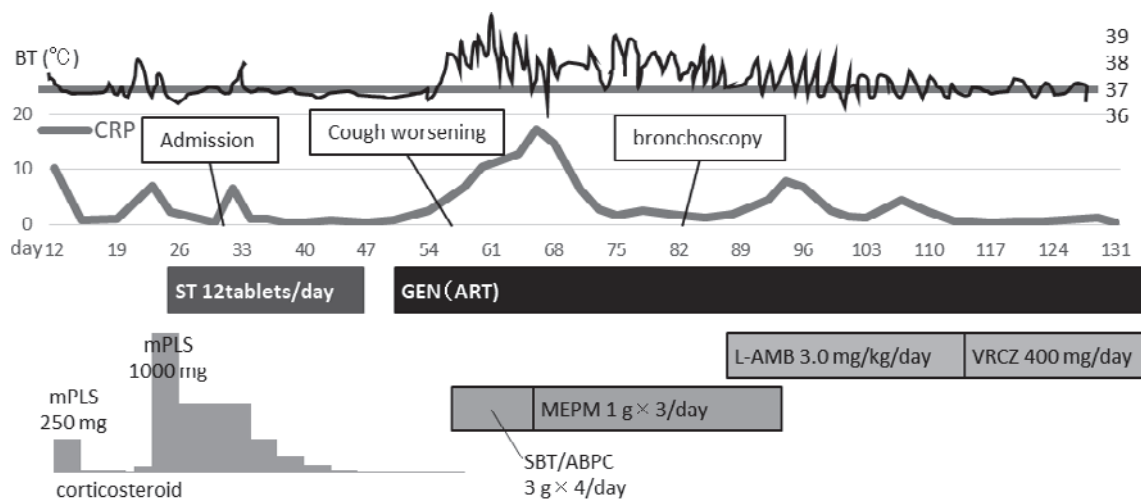
day 82 に気管支鏡検査を施行し、左上葉 B3 から肺

Table 1 Laboratory findings on day 30 when he was admitted to our hospital.

WBC	10,000 / $\mu$ L	AST	15 U/L	HIV-1 Ab*	Positive
Neut	96 %	ALT	38 U/L	HIV-1 RNA	$2.1 \times 10^4$ copy/mL
Lymph	1 %	T-Bil	0.6 mg/dL	CD4	4 / $\mu$ L
Eos	0 %	BUN	28 mg/dL	$\beta$ -D glucan	143 pg/mL
Baso	0 %	Cre	0.62 mg/dL	IGRA (T-SPOT)	Negative
Mono	1 %	Na	130 mEq/L	MAC Ab	Negative
RBC	$544 \times 10^4$ / $\mu$ L	K	5.6 mEq/L	Aspergillus Ag	Negative
Hb	16.7 g/dL	Cl	95 mEq/L	Cryptococcus Ag	Negative
Plt	$11.1 \times 10^4$ / $\mu$ L	BS	306 mg/dL		
CRP	0.30 mg/dL	HbA1c	8.3 %		

\*Western blotting

Fig. 2 Clinical course



生検を施行した。病理学的に Grocott 染色にて糸状菌を認め (Fig. 3), 培養検査にて *Aspergillus fumigatus* を検出したため, IPA の確定診断となった。アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) 3.0mg/kg/日 で治療開始したところ呼吸器症状は改善傾向となった。MEPM を終了し, L-AMB を計 4 週間程度投与したところで, ボリコナゾール (VRCZ) 400mg/日 (初日 600mg/日) の内服に変更した。明らかな副作用の出現を認めず, VRCZ の血中濃度は 1.0 $\mu$ g/mL 前後で推移し, 胸部 CT (Fig. 1d) にて空洞の縮小化と浸潤影の改善を認めたため, day 131 に退院となった。

### 考 察

アスペルギルス症は HIV 感染者においては稀な疾患とされており, AIDS 指標疾患には含まれてはいない。しかし CD4 数 (10~100/ $\mu$ L 未満)<sup>2)3)5)~8)</sup> は IPA 発症のリスクとされ, アスペルギルス症と AIDS には関連があると考えられており<sup>7)</sup>, アスペルギルス症も, ART 開始後の IRIS として発症する可能性は十分にあると考えられる。これまでに, ART 開始後の IRIS としてアスペルギルス症を発症したという報告は 2 症

例のみ<sup>9)10)</sup>であるが, 本症例の IPA 発症時期は ART 開始の 1 週間後と IRIS の好発時期であること, また ART が奏効しており CD4 数の上昇や HIV RNA 量の減少を認めていることを考慮すると, IRIS として IPA を発症した可能性が高いと考えた。

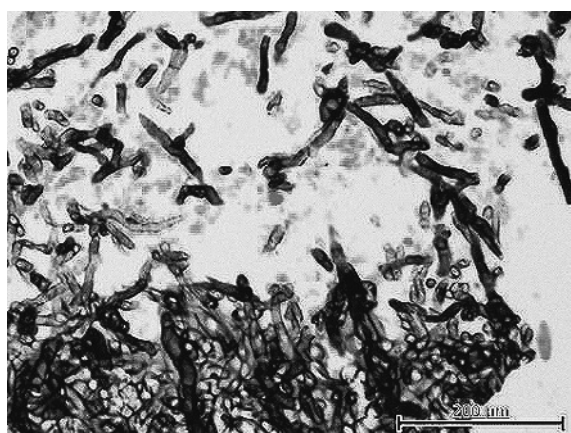
IPA のリスクファクターとして, CD4 数以外には副腎皮質ステロイドの長期投与や大量投与<sup>11)12)</sup>, 糖尿病<sup>13)</sup>, 低好中球血症<sup>14)</sup>などが報告されているが, 本症例では CD4 数が 4/ $\mu$ L と低く, 基礎疾患として糖尿病があった。またニューモシスチス肺炎と診断される前から高用量の副腎皮質ステロイドが投与されており, IPA を発症するリスクは高かったと考えられる。

IPA は発症後急速に進行し死亡率も高いが, AIDS 患者においては特に顕著である。1993 年の報告では, IPA を発症した AIDS 患者の 93.9% が死亡しており, 死因に IPA が直接関連している症例に限れば IPA 診断からの平均生存期間は 5.5 週であった<sup>8)</sup>。Denning らの報告では 77.0% の AIDS 合併肺アスペルギルス症患者が診断後平均 3 カ月で死亡した<sup>15)</sup>とされる。安岡の報告でも 82.4% が死亡<sup>6)</sup>しており, その高い死亡

Table 2 Laboratory findings on day 58 when the aspergillosis occurred.

WBC	3,010 / $\mu$ L	CRP	6.70 mg/dL
Neut	72.5 %	HIV-1 RNA	$4.0 \times 10^2$ copies/mL
Lymph	15.9 %	CD4	36 / $\mu$ L
Eos	4.3 %	$\beta$ -D glucan	17.1 pg/mL
Baso	0.7 %	IGRA (T-SPOT)	Negative
Mono	16.6 %	MAC Ab	Negative
RBC	$446 \times 10^4$ / $\mu$ L	Aspergillus Ag	Negative
Hb	13.9 g/dL	Cryptococcus Ag	Negative
Plt	$21.7 \times 10^4$ / $\mu$ L		

Fig. 3 Biopsy of the lung tissue, where a lot of filamentous fungi are seen.



率に容易には解消できない CD4 数の低さが関与していると考察している。本症例は IPA の発症は急速であるにも関わらず、治療開始まで約 1 カ月間を要したが病巣は限局しており、治療への反応も良好であった。IPA としてはやや非典型的な経過であり、このことも IRIS としての発症をより疑わせる要因である。

IPA の典型的な胸部 CT 所見は、単発性～多発性の結節性陰影や air-crescent sign, 空洞性病変, 結節影周囲の淡いすりガラス影 (halo sign) であり、好中球減少時に出現しやすい。halo sign は早期診断に有用とされているが、その 80% は発症第 1 週で消失すると報告されており<sup>16)</sup>、本症例では halo sign は確認できなかった。本症例では胸部 CT 上、左上葉の浸潤影と多発結節影を認めたが、多発結節影は気管支鏡検査直前には MEPM の投与のみで改善傾向となった。このことから一般細菌による敗血症性塞栓症などの感染症も同時に発症していた可能性があると考えられた。

IPA の第一選択薬として L-AMB および VRCZ が推奨されているが、投与中であった GEN と VRCZ は併用注意とされているため、L-AMB で治療を開始した。しかし退院に向け、抗真菌薬の内服を検討する必要がある、入院中に慎重に経過を診ることができると

考え VRCZ の内服へ変更した。VRCZ と GEN に含まれるエルビテグラビルおよびコピシタットは相互に血中濃度を上昇させる可能性がある。本症例において併用中に副作用の出現はなく、肝機能、腎機能の異常も認めず、VRCZ の血中濃度も安定しているため、継続したまま退院となった。

### 結 語

ART 開始後早期に IPA を発症し、確定診断が得られ治療が奏功した稀な症例を経験した。本症例の IPA は IRIS として発症したと考えられる。AIDS 指標疾患の中にアスペルギルス症は含まれていないが、ART 開始後の IRIS として、アスペルギルス症も鑑別の一つにあげる必要があると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

- 1) Decker CF, Parenti DM : Invasive aspergillosis in patients with HIV infection : report of two patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991 ; 4 : 603—6.
- 2) Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, *et al.* : Risk factors and outcomes associated with identification of Aspergillus in respiratory specimens from persons with HIV disease. *CHEST* 1998 ; 114 : 131—7.
- 3) Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD : Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS : review of 342 cases. *CHEST* 1998 ; 114 : 251—62.
- 4) 安岡 彰 : 免疫再構築症候群の診断, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班編, 免疫再構築症候群診療のポイント Ver. 4. 木村アートプランニング, 奈良, 2015 ; p. 2.
- 5) Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Klevens RM, Jones JL, *et al.* : Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus : incidence and survival. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1253—7.
- 6) 安岡 彰 : HIV における真菌症. *Jpn J Med Mycol* 2006 ; 47 : 161—6.

- 7) Ampel NM : Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection. *Emerg Infect Dis* 1996 ; 2 : 109—16.
- 8) Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, Cadrane J, Salmon-Ceron D, Peyramond D, *et al.* : Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome : report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS. *Am J Med* 1993 ; 95 : 177—87.
- 9) Sambatakou H, Denning DW : Invasive pulmonary aspergillosis transformed into fatal mucous impaction by immune reconstitution in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 24 : 628—33.
- 10) Hasse B, Strebel B, Thurnheer R, Uhlmann F, Krause M : Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis after tuberculosis in an HIV-positive woman : an unusual immune reconstitution phenomenon? *AIDS* 2005 ; 19 : 2179—81.
- 11) Grow WB, Moreb JS, Roque D, Manion K, Leather H, Reddy V, *et al.* : Last onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplantation* 2002 ; 29 : 15—9.
- 12) Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, *et al.* : Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. *CHEST* 2003 ; 123 : 488—98.
- 13) Kauffman CA, Hedderwick S : Opportunistic fungal infection : filamentous fungi and cryptococcosis. *Geriatrics* 1997 ; 52 : 40—2, 47—9.
- 14) Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA : Prolonged granulocytopenia : the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 345—51.
- 15) Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Atevens DA : Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 654—62.
- 16) Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, *et al.* : Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 139—47.

#### A Case of Invasive Pulmonary Aspergillosis with AIDS Occurring Immediately after Initiating Antiretroviral Therapy

Koyomi KAWAGO, Akitoshi UENO, Hitoshi KAWASUJI, Yuki MIYAJIMA, Kaoru MATSUMOTO, Yoshitsugu HIGASHI, Munetoshi NARUKAWA, Ipppei SAKAMAKI & Yoshihiro YAMAMOTO

Department of Clinical Infectious diseases,  
Toyama University Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

A 65-year-old man who had diabetes and pneumocystis pneumonia was diagnosed as having AIDS, with a CD4 count of 4/μL. After completing his pneumocystis pneumonia treatment, antiretroviral therapy was immediately started. However, his respiratory symptoms deteriorated. A diagnosis was difficult because findings from blood tests, imaging studies, and sputum cultures were unremarkable. Therefore, bronchoscopy was performed, revealing the presence of *Aspergillus fumigatus* in the lung tissues. The patient was diagnosed as having invasive pulmonary aspergillosis, and antifungal therapy was started. He showed a good response to the treatment and was discharged. The diagnosis was confirmed to be aspergillosis occurring as immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), because of the timing of the symptoms and the clinical course. A low CD4 count is a risk factor for aspergillosis : hence, aspergillosis is suspected to be related to AIDS. Only two cases of aspergillosis occurring as IRIS have been reported thus far. Aspergillosis rarely occurs in AIDS patients, but when it does, it should be considered to occur as IRIS.

〔J.J.A. Inf. D. 92 : 556~560, 2018〕