綜 説

アスペルギルス症の臨床

福島孝吉 佐々隆之

東京大学上田内科（主任 上田英雄教授）

1. 定義

アスペルギルス症は *Aspergillus* のある種によつて惹起され、皮膚・外耳・副鼻腔・眼窩・眼球・気管支・肺・胸腔および時に全身の臓器に壊死性あるいは肉芽腫性の病巣を作る疾患である。

2. 歴史

アスペルギルス症の報告は、1856年 Virchow¹⁾ の4例の剖検例の報告に始まり、その後も多くの報告がなされているが、呼吸器・外耳に関するものがその大半を占める。

本邦においては、明治41年（1908年）の緒方²⁾ の報告をもつて嚆矢とする。穀物取扱いを業とする赤痢腸炎患者の左肺上葉に、*Aspergillus* による2個の豌豆大結節を認めた症例で、同時に本症のよい歴史的記載をなしている。最近は、呼吸器並びに全身性アスペルギルス症の報告の増加が注目される。

3. 地理的分布

全世界から報告されているが、温暖な湿度の高い地域に多い。フランスで特に多くの気管支・肺アスペルギルス症の報告のあるのは、よく診断されるためと考えられるが、オトミコーススは特に印度に多いといわれる。

本邦における内科的アスペルギルス症の地理的発生は、東京に圧倒的に多いが、本症に対する関心がその頻度の差の重要な因子であろう。

4. 頻度

1938年 Deve³⁾ が “l'aspergillome bronchiectasiac” として多数の臨床例を報告して以来、肺・気管支の本症の報告は激増している。図1は日本における年代

図1 本邦における内科的アスペルギルス症の年次別症例数

別発生頻度を示すが、最近の急激な増加は注目に値する。（図1）これは抗細菌化学療法の進歩、並びに本症に対する関心の充りから、よく検索・診断されることが重要な原因であろう。

5. 疫学

Aspergillus はその種が極めて多く、自然界に廣く存在する。従つて動物の体内に侵入する機会は極めて多いわけであるが、人における感染は増加したとはいえ、未だ稀れな疾患に属する。動物では鳥類に最も頻発し、本菌は全ての鳥類の肺を侵す。殊に家禽には流行的発生をみることがあり、その他の家畜にも本症がみられるが、これが人の感染と関係することは少ないと考えられる。

アスペルギルス症は所謂外因性真菌症に属するので、性別では男性に多く（本邦の統計で約3:2）、年令的には青壮年に多い。注目すべきは職業病的、地方病的にみられることである。即ち、雛鳥に口うつしに餌をやる所謂 “Graveurs des pigeons”, あるいは毛髪・毛皮を扱う “Peigneurs des cheveux” に本症が多く、また農夫は穀物や糞についた菌の胞子を吸い込みやすく、時に地方病的傾向を帯びることがあるという。しかし、最近の本症の発生状況をみるに、感染の機会の多寡ももちろん重要な要素であるが、他方宿主の抵抗力の減退も重

Kōkichi FUKUSHIMA, Ryushi SASSA: Clinical Aspects of Aspergillosis, The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo. —Japan. J. Med. Mycol., 1, 1960.

写真1 気管支アスペルギルス症の菌糸塊の組織像

写真2 レ線像における菌球
(東大本外科による)

写真3 肺アスペルギルス症

a. 肺結核と誤診して治療

c. 断層写真, 左肺尖に空洞性陰影

b. 同右1年余後病巣の拡大を認める

写真4 *Aspergillus* の集落 *Asp. fumigatus* サブロー寒天培地上11日間培養写真5 *Asp. fumigatus* の胞子頭
(コーンミール培地)

要である。即ち表1にみる如く、本症の多くは血液病や腫瘍等重篤な原疾患を有し、所謂 terminal infection（末期感染）として発病し、特に対細菌化学療法の進歩は真菌による感染発病の機会を増大せしめているといえよう。

表1 アスペルギルス症の原疾患

原疾患名	例数
血液病	17
腫瘍	10
肺手術後	8
肺結核	7
原発性	5
放射能症	2
膠原病 (ステロイド使用)	2
その他	10
計	61

6. 臨床症状

アスペルギルス症は呼吸器系・全身性アスペルギルス症、足菌腫症、および外耳・爪のアスペルギルス症に大別される。最近特に増加し、注目を浴びているのは呼吸器系・全身性アスペルギルス症である。

1) 呼吸器アスペルギルス症

これは次の如き病型に分けられる

- i) 気管支アスペルギルス症
- ii) 気管支肺炎アスペルギルス症
- iii) 肺アスペルギルス症
- iv) アスペルギルス性膿胸

i) 気管支アスペルギルス症 (Bronchial aspergillosis, Aspergillary bronchitis)

気管支の粘膜あるいは気管支腔内に菌糸が発育する。咳嗽・喀痰を主訴とし、喀痰は屢々血性で、時に咯血もみる。特有なるは菌糸塊の咯出である。菌糸塊は米粒大、黄褐色にやや緑色を帯びる。検鏡すれば菌糸の塊りからなり、時に胞子頭を認める(写真1)。

他の型として、急性のアレルギー性反応により気管支喘息様症状を呈することがある。この型では、発作の後喀痰培養により菌を証明しうることが多い。気管支閉塞による無気肺のため、レ線に肺に陰影を認め、これが所を異にして出沒するのが特徴である。

本邦においては、最近肺結核に対する肺切除後に、その気管支断端に *Aspergillus* 菌塊の発育の起ることがよく経験される。恐らく該部が真菌感染に対し、局所的に抵抗力の減弱した好個の発病の場所を提供したものであらう。

気管支アスペルギルス症の予後は概して良好で、自然治癒することが多い。

ii) 気管支肺炎アスペルギルス症 (Bronchopulmonary aspergillosis)

菌は主として擴張した気管支内にあるが、同時に気管支粘膜より更に深部に侵入し、肺実質を侵している病型である。欧州、殊にフランスにおいて、“l'aspergillosme bronchectasiant” として報告されているものゝ多くはこの型に属し、最近特に増加の傾向にある。

咳嗽・喀痰・発熱を主症状とし、時に咯血をみる。好中球増多を伴う白血球増多があり、また屢々好酸球も増加する。赤血球沈降速度も増進し、また長期に亘れば貧血・全身衰弱も現われる。

発病の経過により原発性と続発性に分けられ、後者の方が前者より多いとされるが、両者の鑑別は時に困難である。続発性のものの原疾患としては、肺結核・気管支

擴張症・肺梗塞あるいは肺膿腫が多いが、肺線維症・Asbestosis・Sarcoidosis 等にも続発することが知られている。

本症の病巣は殆どどの症例が肺上葉にあり、下葉を好発部位とする気管支擴張に続発する場合も、上葉の擴張に続発するのを通則とする。

レ線像では、極めて特徴的な所謂 Fungous ball (菌球) をみることがある。これは大きな気管支擴張性空洞の中に、空気を隔て、球形の菌塊の存するものである(写真2)。

iii) 肺アスペルギルス症 (Pulmonary aspergillosis)

主として肺実質内に病巣のある型で、菌は外界から気道を経て、あるいは他臓器から血流により、肺に到達する。病巣は壊死に陥り、膿瘍となつて気管支に破れ、空洞を形成する。所屬リンパ腺の膿瘍化、あるいは肺病巣が膿瘍化し、胸壁・縦隔洞に破れることもある。

本症はよく治療されない糖尿病・癌・結核・気管支擴張症・肺梗塞・敗血症・肝硬変・赤痢・腸炎あるいは梅毒等が発病の素地となるとされ、また職業病的発病も注目されている。

主症状は発熱・咳嗽・喀痰・咯血であり、発病は多く徐々に、時に急激である。前者の場合は結核に、後者の場合は気管支肺炎に似る。胸部レ線像からも多くは結核に、また時に腫瘍と誤診される。写真3は肺アスペルギルス症の胸部レ線像で、aは左肺尖に病巣を認め、結核と誤つて治療された症例である。bは同1年余後、病巣の拡大を認め、cはその断層写真で空洞性陰影を認める。(写真3 a,b,c)

iv) アスペルギルス性膿胸 (Aspergillary empyema)

本症の成因機轉としては、本菌による肺・気管支の病巣が胸腔に破れた場合、胸膜に近い肺の病巣から胸腔に進展する場合、肺切除後生じた死腔に本菌が感染する場合等がある。この際、他の細菌特にブドウ球菌・緑膿菌・変形菌などの現在の化学療法剤に耐性となつた菌と混合感染することが多い。その他結核あるいは化膿菌による膿胸の治療中、上記耐性菌と共に *Aspergillus* の加わることもある。

Aspergillus 単独感染では、胸腔穿刺液中の菌糸・菌糸塊あるいは特有な黄褐色ないし黄緑色の菌苔の証明により、その診断は容易であるが、混合感染の場合には、発育の速い細菌にかくれて見逃される危険がある。

2) 全身性アスペルギルス症

主として肺、稀に消化器などの原発病巣から、敗血

性に全身感染を起したものである。その他、各種重篤疾患に所謂終末感染として、*Aspergillus* による二次感染が全身感染となることもある。

何れにしても、全身感染を起すと、急速に敗血症諸症状を呈し、数日にして死の轉帰をとるのが常であり、診断は困難なことが多い。殊に終末感染として起つた場合には、その診断は一層困難であり、剖検によつて初めて本菌による感染と判ることが大部分である。

3) 足菌腫症 (Maduromycosis)

菌腫 (Mycetoma) の形で、手または足殊に後者の皮下組織より更に深部におよび、骨や肉を侵す。本症は *Aspergillus* の各種により屢々惹起される。

4) オトミコーシス (Otomycosis)

外聽道の慢性ないし亞急性の感染症で、滲出性炎症および搔痒を主症状とし、各種の *Aspergillus* あるいは細菌が分離される。*Aspergillus* 感染症の中最も多いものである。

5) 爪炎および爪廓炎

本症は皮膚真菌や *Candida* により惹起されることが多いが、多くはその病原性に疑いがもたれている。しかし、Bereston 等⁷⁾ による *Aspergillus flavus* による母趾における本症の記載もある。

6) 角膜潰瘍

真菌による眼疾患の中最も多いものは角膜潰瘍であり、深部感染は極めて稀である。

本邦においては、明治42年(1909年)の槇の報告に始まり、起炎菌は *Aspergillus sp.* が半数で、中でも *Aspergillus fumigatus* が多い(吉岡⁸⁾)。

臨床的には、眼痛・流涙・羞明・異物感を訴え、匍行性角膜潰瘍・束状角膜炎・輪状潰瘍・膿瘍・円板状角膜炎・吞蝕性潰瘍・線状角膜炎等に類似する。

7) その他のアスペルギルス症

以上の臓器の他、全身播種の一部として、あるいは一見原発したかの如く、また事実原発巣として諸臓器が侵される。即ち、脊椎・肋膜を破壊してきた流注膿瘍、本菌による脳腫瘍、髄膜炎、膈・胃のアスペルギルス症、耳性静脈竇炎、咽頭炎等の報告がある。起炎菌としてはやはり *Aspergillus fumigatus* によるものが多い。

7. 診 断

肺気管支アスペルギルス症で、特有な“Fungous ball”を証明する以外の例では、レ線像でも特徴的なものはない。従つて、肺結核と誤診されることが多い。要は喀痰中の菌検索にかかつている。重症疾患の末期、ま

た肺手術後に発病する症例が多いから、かゝる場合には常に本症を忘れてはならない。耳や目の場合には、抗細菌化学療法に抵抗する炎症の場合に、注意して本症を疑う必要がある。

病巣からの材料をサブロー寒天培地上に37°Cで培養するが、その集落は種によつて色々である。写真4には *Aspergillus fumigatus* の集落が示してある。検鏡すれば、写真5にみる如き特有な孢子頭を示す。菌学の詳細については省略する。

その他、培養と共に組織学的検査を行い、菌糸および稀に孢子頭を証明して診断しうることも屢々ある。(写真4, 5)

8. 治療

アスペルギルス症の治療には、従来肺アスペルギルス症に対しヨード剤、限局性膿瘍および肉芽腫性病巣に対しては外科的処置とヨード剤の併用、その他の非特異療法が行われてきたが、有効なものとはなかつたといつてよい。しかし、近年抗かび抗生剤の登場によりかなり有効な薬剤が出現している。

種々な薬剤の *Aspergillus fumigatus* に対する試験管内抗菌力を、その最低発育阻止濃度により比較すると、表2の如く、抗生剤では Amphotericin B (3.1γ/cc) および Variotin (5u/cc) が優れた抗菌力を示し

表2 *Aspergillus fumig.* (木村株) に対する
各薬剤最低阻止濃度

薬 剤 名	最低阻止濃度 (γ/cc)
マ ー ゾ ニ ン	< 0.8 γ
ゲ ン チ ァ ナ 紫	> 100 γ
ポリミキシン B	> 100 γ
トリコマイシン	25u.
アンホテリシン	3.1 γ
ニ ス タ チ ン	100u.
ハイグロスタチン	25 γ
ウ ナ シ リ ン	50 γ
ダ テ マ イ シ ン	> 100 γ
バ リ オ チ ン	5u.

ている。(表2) Variotin がチンキとして以外使用できぬのに対し、Amphotericin B は安定性・水溶性等の点から、臨床的に特に深部真菌症の治療に使い易い利点がある。

Aspergillus 孢子浮游液静脈内接種による実験的アスペルギルス症においても、図2にみる如く、Ampho-

図2 アスペルギルス症の Amphotericin B による感染防禦実験

tericin B はかなり優れた感染防禦効果を示している。(図2)

臨床例においても、気管支アスペルギルス症に対し、Amphotericin B の点滴静注および気管内注入を行い、喀痰中の本菌の著減をみている。この症例は未だ治療継続中であるが、喀痰中の菌を完全に陰轉せしめるには至っていない。また Amphotericin B は薬剂量が一定量を超えると、点滴静注・気管内注入何れの場合も、悪寒・高熱等の副作用が現われたが、治療を続行すると発熱はみなくなるともいわれている。大量投與では腎障害のみられることもある。本剤の臨床効果については、なお症例数に乏しく、結論は下しえないが、特異療法としてのその将来に期待すべきものがある。

かく、化学療法の不完全な現在、外科的切除等により治療しうるものは、それが最も確実な治療法である。外耳や角膜の病巣には、外用薬として消毒剤・色素剤あるいは抗生剤 Trichomycin・Nystatin・Amphotericin B 等) が使用される。

文 献

- 1) Virchow: Zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden, pflanzliche Parasiten, Virchow's Archiv., 9, 1856.
- 2) 緒方鷺雄: 肺臓糸状菌寄生症について, 福岡医科大学雑誌, 2, 20, 明治41年 (1908).
- 3) Deve, F.: Une nouvelle forme anatomo-radiologique de mycose pulmonaire primitive: le mega-mycetome intrabronchectasique., Arch. Med. Chir., 13, 337, 1938.

- 4) Hinson, K.F.W., Moon, A.J., and Plummer, N.S.: "Bronchopulmonary Aspergillosis", Thorax, 7, 317, 1952.
- 5) Monod, O., Pesle, G., and Labeguerie, M.: "L'aspergillome bronchectasiant", J. franc. med. chir. thor., 6, 229, 1952.
- 6) 山下憲治: 耳鼻咽喉科における真菌の諸問題, 日本耳鼻咽喉科学会, 第57回学術講演会, 昭和

31年6月(1956).

- 7) Bereston, E.S. and Keil, H.: Onychomycosis to Aspergillus flavus, Arch. Derm. & Syph., 44, 420, 1941.
- 8) 吉岡久春, 木谷和子, 阿部茂子: 角膜真菌症 (Keratomycosis) に就いて, 臨床眼科, 10, 1, 昭和31年(1956).

(昭和35年2月5日受付)

新発売!

皮膚疾患治療剤

水溶性軟膏

グリパス-C

グリテールバスタ姉妹品

【主成分】グリテール, 抗ヒスタミン剤, 亜鉛華
(基剤) ポリエチレングリコール軟膏

グリテール 製造発売元 藤永製薬株式会社
グリテールバスタ

東京都千代田区丸ノ内・三菱二十一号館

適応症

従来のグリテールバスタと同様であります。特に分泌物の多いもの、糜爛性のものに良果を奏し鎮痒性も強化され、またたやすく水で洗い落せることを特長とします。

【包装】100瓦 250瓦 500瓦

【試供品 御申越次第送呈】

新皮膚糸状菌治療剤

PCP製剤

強力

ポポ

水虫 田虫 には

特長 ペンタクロロフェノールを主成分としデハイドロ酢酸亜鉛及びペンタクロロフェノールナトリウム チメロサールの三種の成分の協同作用により強力な殺菌力を有する

適応症 汗疱状白癬(水虫) 小水疱性斑状白癬(ぜにたむし) 頑癬(いんきん田虫) 頭部浅在性白癬(しらくも) 癬風(くろなまず)

包装 7gチューブ入 医家用 100g 250g

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3~3