肺アスペルギルス症の病理

奥 平 雅 彦

東京都監察医務院

東京大学医学部病理学教室

昭和医科大学第一病理学教室

I. 緒言

現在知られている深在性（内臓）真菌症の最初の症例報告と、その病巣真菌分離の歴史をみると、アスペルギルス症は早期から知られているものに属する。即ち、Micheli (1729年) によるアスペルギルスの発見は顕微鏡が使用され始めた頃であり、Virchow (1856年)²⁾による科学的な症例報告は現在の病理組織学的研究方法が確立される以前であつたことになる。このことはアスペルギルスの菌要素に特徴があり、また、いろいろな染色法でその存在が比較的確認し易いことによるように思われる。

近年における諸種の抗生物質、ステロイドホルモンなどの治療剤の進歩とその広汎な普及に伴なつて、多くの感染症の予後に望みすべき改善がみられるに至つた反面、治療中に重篤な深在性真菌症、ことにカンジダ症およびアスペルギルス症が誘発されるとの多数の報告が洋の東西を問わず公けにされるに及び内臓真菌症に対する関心が増大してきたように思われる。我国におけるその敏勢については堂野前³⁾、美甘・福島⁴⁾および三宅⁵⁾らの報告に詳しい。

我国における肺アスペルギルス症の報告は緒方 (1908年)⁶⁾のそれを嚆矢とするが、日本病理学会におけるアスペルギルス症に関する研究をみると⁷⁾、最初の報告は福永 (1926年)⁸⁾の動物実験についてのものであり、人体例については大場 (1939年)⁹⁾の肺アスペルギルス症の1剖検例の報告が始めてのものである。そして1961年迄に105編の真菌症に関する報告があるが、アスペルギルス症に関する報告が大場以後に現われたのは1955年のことで、症例報告が増してきたのもその後のことであり、必ずしも充分な研究がなされているとは云い難い。

アスペルギルスの人体に対する病原的意義は、(イ)

胞子が生体内に侵入増殖して病変を惹起することと、
(ロ) 胞子がアレルゲンとして作用し気管支喘息を起す病態^{10) 11)}とが知られているが、本稿では前者のみについて記載を進める。以下、最近4年間の本邦病理学領域におけるアスペルギルス症の統計的調査結果と、東大病理で経験された肺アスペルギルス症の病理学的所見に若干の考察を加えて報告したい。

II. 最近4年間 (1958~1961) の本邦病理学領域における真菌症の統計的観察

本邦病理学領域における真菌症の総括的な統計的調査については三宅⁵⁾が第15回日本医学会総会で1948年から1957年までのものを報告している。それに引続いて、本邦における深在性真菌症の頻度とその種類を知り、そのなかで占めるアスペルギルス症の頻度と実態を知るべく1958年1月から1961年12月に至る4年間の全国的な集計調査を行なつた。今回の調査に御協力頂いた47機関およびそれら機関の主任の方々の御芳名は第1表の如くである。

A. 調査結果

1. 地方別頻度

第1表の如く最近4年間の剖検例29,035例中328例(1.13%)の真菌病巣を有する症例が発見されている。剖検総数に対する真菌症の頻度は、中国・四国地方が最も高く、東北・中部及び関東がそれに次ぎ、近畿及び九州がやや低く、北海道に最も少ないが全国的に認められていることが注目される。真菌症の頻度は1948年から1957年迄の三宅の統計⁵⁾では38,706剖検例中218例(0.57%)であつたのと比較すると約2倍に増加していることになる。

なお、地方別に真菌症の実数をみると関東地方が最も多い。

Masahiko OKUDAIRA: PATHOLOGY OF PULMONARY ASPERGILLOSIS. A STATISTICAL AND PATHOLOGICAL STUDY, From the Tokyo-to Medical Examiner Office; Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, and 1st Department of Pathology, Showa Medical College. Jap. J. Med. Mycol., 5, 1964

第1表 地方別，所屬別に見た本邦病理学領域における真菌症の頻度（1958，1～1961，12）

No.	地 方	機 関 名	剖検総数	真菌症数	真菌症の頻度(%)	地方別頻度	資料を送られた方
1	北海道	北海道大学	460	3	0.65	0.47% (6/1,269)	武田勝男教授 安保 寿教授 新保幸太郎教授 小野江為則教授
2		札幌医科大学	809	3	0.37		
3	東 北	弘前大学	483	6	1.24	1.30% (34/2,605)	佐藤光永教授 臼淵 勇教授 桂 佐元教授 矢川寛一教授 赤崎兼義教授 諏訪紀夫教授 中村久也教授 小島 端教授
4		岩手医科大学	474	5	1.05		
5		東北大学	1,229	20	1.63		
6		福島県立医科大学	419	3	0.72		
7	関 東	群馬大学	701	15	2.14	1.23% (153/12,472)	川合貞郎教授 大根田玄寿教授 大田邦夫教授 畠山茂助教授 大高裕一教授 松本武四郎教授 今井三喜教授 馬場正郎教授 矢島権八教授 小林忠義教授 影山圭三教授 高木文一教授 石川栄世教授 橋本敬祐教授 福永 昇教授 渡辺五郎教授 平福一郎教授 吉田富三教授 三宅 仁教授 大橋成一博士 島峰徹郎博士 山中 晃博士 吉村義之教授 阪井敏治教授 滝沢延次郎教授 岡林 篤教授
8		東京医科歯科大学	771	3	0.39		
9		東京医科大学	660	26	3.94		
10		東京女子医科大学	648	1	0.15		
11		日本大学	719	2	0.28		
12		日本医科大学	354	2	0.57		
13		慶応義塾大学	1,148	18	1.57		
14		東京慈恵会医科大学	948	9	0.95		
15		順天堂大学	742	1	0.13		
16		東邦大学	535	10	1.87		
17		昭和医科大学	635	1	0.16		
18		東京大学	1,802	42	2.33		
19		国立東京第一病院	566	3	0.53		
20		虎の門病院	422	12	2.84		
21		聖路加病院	434	3	0.87		
22		横浜市立大学	646	2	0.31		
23		千葉大学	741	3	0.41		
24	中 部	新潟大学	745	12	1.61	1.28% (33/2,586)	藤巻茂夫教授 北村四郎教授 那須 毅教授 渡辺四郎教授 石川太刀雄教授 江口秀雄教授 田内 久教授 長与健夫教授
25		信州大学	401	2	0.50		
26		金沢大学	430	7	1.63		
27		岐阜県立医科大学	176	2	1.14		
28		名古屋大学	449	9	2.00		
29		名古屋市立大学	385	1	0.26		
30	近 畿	三重県立大学	331	2	0.60	0.77% (37/4,807)	西塚泰章教授 新井恒人教授 鈴江 懐教授 岡本耕造教授 荒木正哉教授 宮地 徹教授 馬場為義教授 神部誠一教授 浜本祐二教授 前田隆英教授 家森武夫教授 波多野輔久教授
31		和歌山県立医科大学	136	0	0.00		
32		京都大学	962	16	1.66		
33		京都府立医科大学	762	6	0.79		
34		大阪大学	1,023	8	0.77		
35		大阪市立大学	531	2	0.38		
36		大阪医科大学	217	1	0.46		
37		関西医科大学	203	2	0.98		
38		神戸医科大学	642	0	0.00		
39	中 国	岡山大学	516	17	3.30	2.28% (38/1,663)	小川勝土教授 飯島宗一教授 山田 明教授 松井敬介教授 井上一男教授 細川修治教授 森川義金教授 緒方喜久昭教授
40		広島大学	317	0	0.00		
41		鳥取大学	312	10	3.21		
42		山口県立医科大学	343	5	1.46		
43		徳島大学	175	6	3.43		
44	九 州	九州大学	971	16	1.65	0.74% (27/3,633)	今井 環教授 橋本美智雄教授 中島敏郎教授 林 一郎教授 松岡茂教授 武内忠男教授
45		久留米大学	436	0	0.00		
46		長崎大学	1,565	8	0.51		
47		熊本大学	661	3	0.45		
			29,035	328	1.13		

第2表 地方別に見た真菌症の疾患別発生数 (1957—1961)

地 方	真 菌 症 例 数	カ ン ジ ダ 症	ア ス ペ ル ギ ル ス 重 感 染	ア ス ペ ル ギ ル ス 重 感 新	ム コ ー ル 菌 症 重 感 染	カ ン ジ ダ 重 感 染	ア ス ペ ル ギ ル ス 症	ク リ プ ト コ ク カ ス 症	ム コ ー ル 菌 症	放 線 菌 症	ノ カ ル デ ィ ア 症	ク ロ モ ミ コ ー シ ス	病 原 不 明
北 海 道	6	1					4			1			
東 北	34	22			1		8	2					1
関 東	153	39	3	1	2		65	16	10	4			13
中 部	33	11					8	2	1			1	10
近 畿	37	11	1			1	10	5	3		1		5
中国・四国	38	21					3	5	3				6
九 州	27	12			1		5	6					3
計	326	117	4	1	4	1	103	36	17	5	1	1	38

第1図 本邦病理学領域における真菌症の疾患別頻度

2. 疾患別頻度

第2表および第1図の如くカンジダ症が最も多く、アスペルギルス症がそれに次ぎ、クリプトコッカス症、ムコール菌症などが比較的多く、三宅⁹⁾の統計と比較するとこれらはどれも著しく増加しているが、放線菌症（ノカルディア症を含む）は減少の傾向にある。

なお、病原不明の38例は病理組織学的検索によつては明確な病原診断が下されなかつたものである。

3. 年次別発生頻度

三宅⁹⁾によれば1952年以降はそれ以前に比して著しく症例数が増し、年毎に増加の傾向があるが、1958年以降においても1958年67例、1959年72例、1960年84例、1961年105例と年毎に増加している（第2図）。このような最近における遂年の症例増加の理由は、抗生物質および副腎皮質ホルモンによる生体の microflora の変化、

第2図 年次的にみた本邦病理学領域における真菌症の発生数 (1948—1961)

生体の防衛力の障害低下などの因子と共に、真菌症に対する関心の増大とPAS染色を始めとする病巣内真菌要素検出方法の進歩と普及によるものと思われる。

4. アスペルギルス症の統計的観察

第2表に示したアスペルギルス症 103例、アスペルギルスとカンジダの重複感染4例、アスペルギルスとカンジダおよびムコールとの重複感染1例とを加えた計 108例に就て集計した。

a. 年次別頻度

1958年19例、1959年25例、1960年26例、1961年38例と最近著しく増加の傾向にあり、1961年度には真菌症中最も頻度の高い疾患となつている（第2図）。

b. 病型による頻度

アスペルギルス症の病型分類については既に Hochbe-

第3表 全症例の分類Ⅰ

病 型			性 別		計
			男	女	
1. 肺 型	気 管 支 型		2		2
	気管支肺型	菌 球 型		2	2
		気管支肺型	33	26	59
		播 種 型	17	8	25
		そ の 他	1	2	3
	肋 膜 型				
	混 合 型		1	2	3
2. 肺外型	播 種 型		3	3	6
	そ の 他		3	5	8
計			60	48	108

rg¹²⁾, Yesner et al¹³⁾, Hinson et al¹⁰⁾, Monod et al¹⁴⁾, Finegold et al¹¹⁾, 榊田ら¹⁵⁾およびSpencer¹⁶⁾などの報告があるが、本報告ではシンポジウム司会者美甘の示唆に従って第3表の如く「肺型」と「肺外型」に分類した。肺型のうち「気管支肺型の播種型」は気管支肺炎を伴う播種性ないし全身感染症を、「気管支肺型のその他」は気管支肺炎と共に消化管へ病変を伴ったものを、「気管支肺型の気管支肺型」は大きな気管支に病変のない気管支肺炎を意味する。「肺型の混合型」は気管・気管支の病変と共に気管支肺炎を伴ったもの、「肺外型」は肺に病変を有しないもの、即ち、肺以外の臓器のみに病巣が認められたもので、「播種型」と消化管粘膜のみに病変が認められた「その他」に分けた。第3表の如く、肺型が94例(87%)を占め、大部分の症例は肺に病変を有する。また、播種型も31例を算え、かなり多い。最近臨床的に注目され多数報告されている菌球型^{14) 17) 18) 19)}は剖検例では2例に過ぎず、この型のものは予後が良好なことを裏書しているように思われる。また、近年における胸部外科手術の普及に伴う1つの副現象と理解される胸膜型アスペルギルス症、アスペルギルス膿胸および気管支断端型アスペルギルス症^{17) 19)}は1例も記録されていない。

c. 感染の機序による分類

白血病その他の基礎疾患の有無、肺の先行病変の有無、抗生物質および副腎皮質ホルモンなどの誘発因子の負荷の有無などによって、アスペルギルス感染の機序を判断して「一次感染型」と「二次感染型」に分けてみると、一次感染型は少なく、大部分の症例(102例, 94.4%)は二次感染型と判断された(第4表)。

第4表 全症例の分類Ⅱ

	病 型	例 数 計
1. 一次感染型	肺 型	5
	肺 外 型	1
2. 二次感染型	肺 型	89
	肺 外 型	13
3. 不 明	肺 型	
	肺 外 型	
計		108

第3図 アスペルギルス症の年令別頻度

d. 年令、性別頻度

年令的には最年少者は胎生9カ月の早産児で生後12日目にアスペルギルス性気管支肺炎で死亡した例であり、最年長者は再生不良性貧血が主病変で両肺に多発性アスペルギルス病変が認められた82才の女性であった。第3図の如く40才代をピークとして青壮年者に多い。

性別では男60例、女48例で男にやや多い。

e. 月別発生頻度

後述の如く、剖検例にみられるアスペルギルス感染は所謂末期感染症が多いので、死亡の月をもつて月別発生

第4図 アスペルギルス症の月別発生頻度

第5図 二次性アスペルギルス症（102例）の基礎疾患

第6図 東大病理学教室における白血病（1958～1961）93例の年齢別頻度及びアスペルギルス症合併症（10例）の年齢別頻度

頻度をみると、第4図の如く夏から秋にかけて多い傾向がある。空中のアスペルギルス胞子量の季節的変動²⁰⁾との関係は今後追求さるべき問題であろう。

f. 基礎疾患

二次性アスペルギルス症の基礎疾患をみると、第5図の如く白血病，癌，無形成性貧血などの血液病，細網肉腫などのリンパ節の悪性腫瘍などが多く，これらが基礎疾患の約8割を占める。

二次性アスペルギルス症の基礎疾患は白血病であることが最も多いので，東大病理における最近4年間（1958～1961）の1802剖検例中の白血病の例数をしらべたところ93例あり，そのうち10例（10.8%）がアスペルギルス性病変を有していた（第6図）。これからみると白血病のアスペルギルス感染合併頻度は全白血病の約1割前後と判断される。

g. 病型と病因因子負荷との関係

第5表の如く，化学療法剤投与例は87例（80.5%），副腎皮質ホルモン投与例は70例（64.8%）であり，病型との関係をみると一般に重篤な病変を有する例ではこれら病因乃至誘発因子の負荷が強くみられる。従つて，アスペルギルス症の発症，進展には基礎疾患による全身抵抗力の減退と共にこれらの因子が重要な役割を演じているものと推定される。

h. 臨床診断との関係

108例中臨床的に気付かれていたものは第5表の如く僅か5例に過ぎない。併し乍ら，剖検例では菌球型の症例が極めて少ないこと，1948年から1957年の間に経験された54例のアスペルギルス症⁹⁾のなかには臨床的に気付かれた症例が1例もなかったことを想起すると，臨床家

第5表 アスペルギルス症の病型と病因因子ならびに臨床診断との関係

病型	型	例数	臨床的に気付かれていた例数	化学療法剤投与			副腎皮質ホルモン剤投与			剖検時培養による病原体检出例
				+	-	?	+	-	?	
肺型	気管支型	2		1		1		1	1	1
	菌球型	2	1	1		1		2		1
	気管支肺型	59	3	48	6	5	36	22	1	
	播種型	25	1	23		2	22	1	2	
	その他	3		3			3			
	筋膜型									
肺外型	混合型	3		2		1	2	1		1
	播種型	6		5		1	3	2	1	
	その他	8		4	1	3	4	2	2	
計		108	5	87	7	14	70	31	7	3

第 7 図 アスペルギルス症の臓器別病巣分布 (108 例)

第 8 図 カンジダ症の臓器別病巣分布 (126 例)

の関心と診断水準が高まっていることを示すものである。他方、第 5 表からは剖検例において最も多くみられる所謂末期感染型のアスペルギルス症の臨床診断は可成り困難な現状であることも窺い得られる。

i. 病変の臓器別頻度

アスペルギルス症の臓器別病巣分布をみると、第 7 図の如く 91 例は肺に病変を有している。これは気道を介してアスペルギルス胞子を吸入することが本症の主な感染経路であることを示す事実と思われる。併し乍ら、肺門部リンパ節に病変が認められたのは僅か 3 例に過ぎないことは注目すべきことである。その他の臓器の頻度をみると、脳 18 例、腎 16 例、脾 13 例、心 12 例、肝および甲状腺各 7 例、膵 4 例で、消化管では胃 10 例、食道 8 例、大腸 7 例、小腸 6 例などが多い。第 7 図に示した以外の臓器組織としては、骨髄、前立腺、膀胱、大網、筋、皮下組織、横隔膜、肛門などがあり、病巣は全身の諸臓器に分布している。なお、参考までにカンジダ症の病変分布をみると、第 8 図の如くアスペルギルス症に比し消化管病

第 6 表 肺アスペルギルス症の病巣の大きさと肺内分布 (91 例)

病巣の大きさ	病巣部位	病巣の大きさ							計
		米粒大	大豆大	指頭大	クルミ大	鶏卵大	手拳大	大きな記載なし	
左肺	上葉	2	10	8	3	4			27
	下葉	4	8	5	4	2		1	24
右肺	上葉	6	2	5	3	1	1	3	31
	中葉	2	9	4	2	1			18
	下葉	2	11	3	4	1	1	3	25
部位の記載なきもの		2	5	2	3			22	34
計		18	55	27	19	9	2	29	159

病巣が各肺葉に多発性にみられた例は各肺葉毎に夫々別個に算え、病巣の大きさによる分類は最大の病巣をもつて分けた。

変が多い。

j. 肺アスペルギルス症の病巣の大きさと肺内分布

第 6 表の如く各肺葉に病巣がみられるが左右肺とも上葉にやや多発する傾向がある。病巣の大きさを各例ごとに最大の病巣をもつて分けてみると、大豆大以下の病巣を有するものが最も多く、鶏卵大以上の病巣を有するものは少ない。このことは、剖検例にみられる肺アスペルギルス病変は所謂末期感染に由来することを示す 1 つの証左となるように思われる。

B. 考按

本統計で扱った症例は臨床的に重大な意義をもつ播種性の致死感染症から臨床的には殆んど問題とならないような微小病巣が少数発見された症例まで真菌感染の軽重種々の病態のものを含んでいるわけであるが、本邦における内臓真菌症全体の発生現況を判断する上に 1 つの素材を提供し得たものと考ええる。

アスペルギルス症については諸種の観点から分析を試みたが、最近我が国において最も多く経験される真菌症となつてきていることは本症に関する関心の増大を物語るものであり、剖検例では所謂末期感染型が多いことが注目される。

III. 肺アスペルギルス症の病理

既に Wätjen (1931)²¹⁾ の詳細な総括的記載をはじめ多報の症例報告の病理学的記載があるが、本稿では 1951 年以降東大病理で経験された 50 例を超える症例の観察に基いて記載を進めたい。

A. 肉眼的所見

肉眼的観察は主としてホルマリン固定材料について行

第9図 肺アスペルギルス症における肺内病巣の分布の模型図。

東大病理例のうち18例に就て、剖検番号、年齢、性及び基礎疾患の記載と共に表示した。記載の下に線を施してあるものは肺以外の臓器に播種性病巣を伴っている症例である。

つたが、1961年1月以降の症例については肺区域及び病巣に至る気管支との関連について系統的に検索した。その結果を要約すると次の如くである。

1. 病巣の肺内分布

肺のアスペルギルス病変は殆んど全例において多発性である(第9図)。病巣の各肺葉における頻度は前述の全国統計の結果にほぼ一致しているが、第9図からも窺い得るように肺尖部および肺前縁部肋膜下領域に多発する傾向がみられた。胸水の存在或いは他の原因による無気肺領域には病変が全く認められなかった。この所見はアスペルギルス感染の多くが気道を介しての所謂末期感染であることを示す証拠の1つと考えられる。

2. 病巣の大きさ

粟粒大のものから小児手拳大に及ぶ種々の大きさのものがみられたが、一般には大豆大以下の病巣が多発性に認められることが多い。また、肺アスペルギルス症を肺のみに病巣を有しているものと、播種性に他臓器にも病巣を有しているものとに分けてみると、後者では一般に指頭大以上の大きな病巣を有していることが多い(第9図)。

3. 病巣の肉眼的性状

病巣の形状は断面では円型、立体的には球状をなし、色調は灰黄白色、灰褐色、灰緑色、黄褐色調の、やや乾燥性粗糙な、境界比較の明瞭な中心部をとり囲んで充血・出血を伴なっていることが多い(写真1, 2, 5, 6, 7)。時には病巣が互に融合することもあり(写真3)。病巣周囲の充出血が目立たない症例や、線維性被膜より完全に被包された白壁化巣がみられることがあるが、そのような症例の頻例は少ない。多数の症例において、病巣周囲に充出血が目立つということは感染が新鮮なことが多いことを物語っているように思われる。又、少数例では小豆大～大豆大の小さな病巣でも病巣中心部の膿様軟化を示すものがあり、大きな空洞を形成しているものもある(写真4, 8, 9)。他方、空洞内に見えろの粉塊状壊死状を呈する物質(菌球)を入れた菌球型(写真10, 11)も2例認められた。これらの病巣は空洞形成或いは膿様軟化の有無に拘らず既に Virchow²⁾によつて指摘されているように特に刺戟の強い腐敗臭はない(Geruchlosigkeit)。

4. 気管、気管支の病変

肺実質域に多発性病巣が認められても病巣以外の気管支には著変をみないことが多い。また、病巣の灌注気管枝を消息子で追求したが鶏卵大以上の病巣を有するもの

を除いては明確な灌注気管支を証明することは出来なかった。

気管に病変が見られる場合には円盤状を呈する孤立性病変が基本型であり(写真12)、時にびまん性の壊死性炎をみることがあるが(写真13)、肺に病巣があつても気管には変化を認めないのが普通である。太い気管枝にびまん性の壊死性炎(写真13)や、充血した気管支腔内に長さ3cmに及ぶ細顆粒状灰黄色の菌栓塊を入れた例もみられたが(写真14)、このような例は極めて少ない。

5. 灌流域リンパ節の所見

検索した範囲では気管支肺病巣の灌流域リンパ節にアスペルギルス性病変を認めたものは1例もなかった。この事実から、肺アスペルギルスでは、病巣組織内で菌糸性増殖を示す他の真菌症と同様に灌流域リンパ節が選択的に侵襲されることはないようである。

B. 病理組織学的所見

一般的に云つて真菌症の組織反応を規定する因子として、(イ)真菌の種類、感染菌量、病原性の強弱、菌の代謝産物、(ロ)感染の時期、経過、(ハ)混合感染の有無、薬剤の影響、(ニ)個体の抵抗力、免疫状態、基礎疾患の有無種類、罹患臓器などがあげられ、同一の真菌感染でもその組織像は必ずしも同一ではない²²⁾。肺アスペルギルス性病巣の細胞反応は一般に乏しいが、以下、病巣の大きさと性状に従つて記載を進めたい。

1. 初発病巣

感染成立後間もないと思われる粟粒大のアスペルギルス性気管支肺病巣内では、終末小気管支或いは呼吸細気管支腔内にアスペルギルスの増殖を認める(写真15)。小～細気管支腔内に増殖した菌糸は気管支粘膜、粘膜の膠原線維、平滑筋、弾性線維を貫ぬいて周囲の肺組織内に侵入している。菌糸の増殖部位及びその周辺には単核球、好中球などの軽度の細胞浸潤と共に核破片が認められ、その外側の肺胞内には線維素の析出と充血・出血がみられる。病巣内の肺の格子線維網は良く保存されているが(写真16)、弾性線維は消失している。

2. 米粒大～小豆大病巣

この大きさ又はそれ以上の大きさの病巣となると前述の終末小気管支又は呼吸細気管支に始まる初発病巣が常に窺い得るとは限らない。というのは球状をなす病巣を任意の高さで切った組織切片上に病巣の中心(初発部位)が常に出てくるとは限らないからである。

この大きさとなると、後述の病巣の3層構造が明らかとなる。

第10図 気管支肺アスペルギルス病巣の模型図

3. アスペルギルス性気管支肺炎巣の三層構造について

気管支肺炎巣は基本的に中心壊死巣、周辺死生巣および周局炎層の3層に区別できる(第10図)。これは既にWätjen²¹⁾の記載したZentrale Nekrose, Nekrobiotische Zone および Eitrige Abgrenzungszone に夫々一致するものである。病巣中心の凝固壊死巣は菌糸増殖の場を外方に向つて扇状配列を示す菌糸が密在し、この部には細胞成分が僅少で弾性線維は全く染め出されない(写真17, 18)。中心壊死巣に直接する周辺死生層では組織の死生を認め、主としてリンパ球からなる単核球、好中球などの浸潤と共に多数の核破片が認められる(写真18)。この部の弾性線維は消失或は染色性が低下しており、とくに中心壊死巣に直接する部にその傾向が著しい。この病巣内弾性線維の消失は結核症の相違点として注目すべき所見である。最外層の周局炎層には主としてリンパ球からなる単核球、好中球などの細胞浸潤と共に、肺胞内に線維素の析出と充血・出血がみられ(写真19)、この層内の弾性線維は良く保存されている。以上のような3層構造を示す充実性病巣内では肺の格子線維網は良く保存されている。

ここで細菌性の小葉性肺炎或いは気管支肺炎とアスペルギルス性気管支肺炎との相違点について触れておきたい。気道を通じて吸いこまれた多種多様の微細物質が肺実質内で滞留する場所は原則として終末小気管支から呼吸細気管支¹⁶⁾或は呼吸細気管支から肺胞管起始部²³⁾とされ、炎症の初発部位もその部位であるとされている。細菌性の炎症過程は終末小気管支→呼吸細気管支→肺胞管へと進展し肺の構築単位である小葉全体に炎症が波及するのに対し、アスペルギルス感染によるものは終末小気

管支ないし呼吸細気管支からその周囲へ炎症が進展してその周囲の肺胞群をまきこむ。その場合、肺の小葉構造の区画に関係なく、炎症の初発部位(終末小気管支炎或は呼吸細気管支炎)を中心として球状に膨張性に拡大進展して行き、初発巣に連なる肺胞管、肺胞に少くとも小葉性肺炎のように炎症が波及しないのが通常である。従つて、アスペルギルス性気管支肺炎の際に細菌の混合感染を否定することは出来ないにしても、炎症の性格、進展を特徴づけている主役はアスペルギルス感染とを考えなければならない。感染初期から病巣中心部にみられる壊死の発生は、アスペルギルスの産生する毒素様物質²⁴⁾の関与を考えるとその発生がよく理解できるように思われる。

4. 中心部の膿様軟化を示す病巣

中心壊死巣の膿様軟化を示す病巣は小豆大～大豆大の小病巣においても、中心壊死巣内の格子線維網の融解、消失が認められ、それをとり囲む周辺死生層及び周局炎層において格子線維の外方への圧迫稠密化がみられる(写真20)。このような膿様軟化を示す病巣内の菌体は凝固壊死巣内の菌糸に比して多態性に富み(写真30)、菌量も少ないのが普通である。

このような病巣と前述の凝固壊死を示す病巣とが互に多数混在してみられることはないので、両者の組織反応の相違は混合感染の有無、種類、菌の病原性の相違、先行疾患の種類によるなどの可能性も否定し得ないが、個体のアスペルギルスに対する免疫状態の相違に基くものかも知れない。今後追求すべき問題と思われる。

5. 菌球型アスペルギルス症

菌球型については本邦においても沢崎¹⁷⁾の詳細な報告があるが、一般には肺結核、サルコイド、気管支拡張症、慢性肺膿瘍或いは他の慢性空洞性肺疾患などの合併症とする見方が支配的である。そして臨床的に多数経験されてきているが、剖検例で経験することは非常に少ない。従つて、一般的な記載を避けて次のような自験例が存在することを指摘したい。

症例(東大 No. 21014)は26才の男で精神分裂症の診断のもとに入院加療中死亡。剖検により左肺 S₄ に鶏卵大の空洞がみられ、空洞内に亞鶏卵大の菌球が認められた(写真10)。組織学的には菌球内に肺の既存の格子線維網が良く保存されており、アスペルギルスの菌糸が既存の肺胞壁に集束したように這つて増殖している(写真21)。菌球を入れた空洞壁には可成り強い炎症性反応(写真22)と共に菌糸の侵入が認められた。この所見はアスペルギルスによる一次的な肺侵襲が先ず惹起され、その

写真1 小豆大迄の多発性アスペルギルス性肺病巣
(東大 21592).

写真2 指頭大迄の多発性アスペルギルス性肺病巣
(東大 21528).

写真3 右肺下葉の小児手拵大の融合性のアスペルギルス性肺病巣 (東大 19464).

写真4 病巣中心部の軟化、空洞化を示すアスペルギルス性肺病巣 (東大 21017).

写真5 周局性充血を伴う米粒大の病巣 (写真1
と同一例, 肋膜面からの接写像).

写真6 周局性充血を伴う多発性の米粒大病巣
(肺割面接写像).

写真7 層状模様を来す多発性の指頭大の病巣 (写
真2 と同一例, 肺割面接写像).

写真8 周局性充血を伴わない病巣中心部の軟化空洞
化を示す病巣 (東大 21865).

写真9 病巣中心部の軟化、空洞化を示す病巣（東大 22405, 肺割面接写像）.

写真11 肋膜下領域に発生した結核性空洞及び空洞内菌球（東大 21617）.

写真13 びまん性の壊死性気管、気管支炎（写真2と同一例）.

写真15 終末小気管支に初発したアスペルギルス病巣, HE染色, $\times 40$ （東大 21918）.

写真10 左肺 S₄ 肋膜下領域の鶏卵大空洞及び空洞内菌球（東大 21014）.

写真12 気管粘膜の多発性の大豆大迄の円盤状病変（写真3と同一例）.

写真14 気管支腔内にみられたアスペルギルスの菌栓塊（中央部）（写真9と同一例）.

写真16 写真15と同一部位. 鍍銀染色, $\times 140$. 気管支周囲へ菌糸が侵入増殖しているが格子線維の破壊消失なし.

写真17 三層構造を示すアスペルギルス性気管支肺炎巣，H E染色×24（東大 19217）.

写真18 中心壊死巣（左の菌糸増殖部）に接する周辺死生層（左半），H E染色×300（東大 21918）.

写真19 周局炎層における肺胞内線維素の析出と充出血，H E染色×300（東大 22218）

写真20 膿様軟化病巣，周辺死生層の格子線維の圧迫偶密化をみる，鍍銀染色，×50（東大 22405）.

写真21 菌球内に認められる既存の肺胞構造，H E染色，×24（写真13と同一例）.

写真22 写真13の菌球を入れた空洞壁の著明な炎症性反応，H・E染色，×24.

写真23 結核結節に類似したアスペルギルス病巣，P A S染色，× 100（慈大6530）²⁶⁾

写真24 Y字状分岐を示すアスペルギルスの定型的な菌糸性増殖，Gridley染色，× 400（東大 21528）.

写真25 扇形状配列を示し球状をなすアスペルギルスの菌糸体。Gridley 染色, $\times 150$ (東大 21918)

写真27 アスペルギルス菌糸の横断像である中空状輪状構造体の集簇。McManus 染色, $\times 400$ (東大 17555).

写真29 気管病変表層壊死巣内に認められた分生子頭(結実型). Gridley 染色, $\times 400$ (東大 21528).

写真31 写真14の気管支内菌栓塊。鍍銀染色, $\times 20$.

写真26 初発病巣。胞子から germ tube の萌出及び短菌糸の伸長。Gridley 染色, $\times 400$ (東大 21918).

写真28 アスペルギルスの層状柵性増殖。Gridley 染色 $\times 20$ (東大 21017).

写真30 膿様軟化巣内にみられた大きな胞子に連なるアスペルギルスの菌糸。Gridley 染色, $\times 400$ (東大 22405).

写真32 左と同じ菌栓塊。巨大かつ異様な胞子様菌要素が目立つ。Gridley 染色, $\times 400$.

病変の進展中に前記 8 層構造の周辺死生層で中心菌糸増殖部が分界されたものと考えなければ理解し得ない所見である。原発性の菌球発生を説く Monod¹⁴⁾、沢崎¹⁷⁾とその根拠を異にして、気管支肺アスペルギルス症から直接菌球型に移行して行くものがあり得ることを指摘したい。

6. その他の病型所見

胸膜型アスペルギルス症、アスペルギルス膿胸および気管支断端型アスペルギルス症¹⁷⁾¹⁹⁾は1例も経験されず、また結核結節類似の組織反応を示す病型¹⁶⁾²⁵⁾²⁶⁾(写真23)も東大例には経験されなかった。

C. 病巣内のアスペルギルスの形態学的所見

病巣内ではアスペルギルスは菌糸性増殖を示す。菌糸は細い円筒状で隔壁を有し、Y 字型(二分岐性)に分岐を繰返して外方に向つて扇状に増殖する(写真24, 25)。この病変の進行方向(外方)に向つて増殖を重ねて行くこと、言葉を代えれば、菌糸の増殖に方向性があるということは放線菌の菌塊にその類似が求められるが肺のカンジダ症、ムコール菌症では菌糸の増殖がばらばらであるのに対比すると肺アスペルギルス症に極めて特徴的な所見である。

アスペルギルスの菌要素は感染初期の病巣内にあつては孢子より発芽した germ tube もみられ、菌糸は好塩基性で隔壁に富んで短かく(写真26)、Y 字状分岐の頻度が高いが、癌、空洞壁などの壊死組織内に増殖した菌糸は伸び伸びとした長い伸長を示す。結節性病巣内の菌糸の各方面に向う増殖伸長の程度は殆んど常に同程度であり、各方面に扇形状に増殖した菌糸塊の基本型は球状である(写真25)。この球状を示す菌糸塊の辺縁部を切線方向で切ると、中空状の輪状構造を示す菌糸の横断像が密在してみられ(写真27)、菌糸塊の中心に近い部を切ると菌糸の柵性同心円性の層状構造を認めることになる(写真28)。

この柵性同心円性の層状構造をとる理由は、病巣の拡大に際しても常に 8 層構造がみられることから、周辺死生層では菌糸が容易に伸長し易く、周局炎層では菌糸の伸長が抑制されて短かい Y 字状分岐を富み発育を示すことの繰返しによるものと思われる。これからみると、アスペルギルスの短かい Y 字状分岐は組織の防衛反応に対する菌の適応形態と理解される。なお、陳旧病巣内の菌糸は一般に好塩基性を失なっている。

一般的に云つて病巣内の真菌の形態は多態性に富み、酵母型、仮性菌糸型および真性菌糸型との間に互に形態

第 7 表 病巣内及び培養上のアスペルギルスの形態学的所見の比較²⁷⁾

菌 要 素	病巣内の所見	培養時の所見
孢子頭(結実体)	発現は気腔に接した病変の表層に限られる(稀)。	多数発現
孢子	発現は稀	多数発現
形状	球状、表面平滑	球状、有棘性
構造	均質	内部構造を認める
大きさ	不定、3~15 μ	均一、3~5 μ
柄足細胞	発現は稀	多数発現
菌糸		
長さ	一般に短かい	長い
幅	不定、2.5~4.5 μ	均一、3~6 μ
形態	不定、Y 字状分岐に富む 時に假性菌糸或いは分節様形態をとる	均一、真性菌糸

アスペルギルスの形態学的所見は種属により異なるが一応の特徴を掲げた。

第11図 病巣内アスペルギルスの形態。

Abbe の装置で描写したもの。a, 分生孢子;b, 梗子;c, 頂囊;d, 分生孢子柄:e, 大きな孢子:f,a と e の中間型の孢子:g, 柄足細胞:h, 短かく分岐の多い菌糸;i, 菌糸周囲物質で囲まれた假性菌糸様形態;j, 分節孢子様形態;k, 隔壁に富む菌糸;l, 長く伸長した菌糸。

学的移行がみられ、菌の大きさも不同であるが²²⁾、アスペルギルスもその例外ではない。気管支肺病巣内にみられた菌形態の諸相を図示したのが第11図であり、アスペルギルスの培養上の所見と病巣内の菌要素の所見を第7表に対比して示した²⁷⁾。その他の 2~3 の菌所見を示したのが写真29, 30, 31及び32である。

なお、気管支には正常状態においても粘液の分泌があ

り、気管支腔内の粘液内でアスペルギルスの増殖をみる
ことがあるので、粘液とアスペルギルス増殖との関係を
みるためムチンを混ぜたサブロー寒天にアスペルギル
スを培養したところ、通常のサブロー寒天におけるより
も菌糸の一層稠密な発育を示し色素形成が著明であつ
た²⁷⁾。この事実は、気管支腔内におけるアスペルギル
スが培養時の気生菌糸より稠密な菌糸体を形成している事
実を考える上に示唆に富む成績と考える。

D. 病巣の発生、進展、播種に関する病理学的考察

アスペルギルス症は病巣の発生頻度からみて、気道
を経て胞子を吸入することにより発生するものと考えら
れている。併し、他方では外界にあまねく存在する胞子
を吸入する機会は万人にあるのに何故ごく少数の人々に
しか病変が発生しないかということは依然として謎に包
まれている。以下、2～3の点から若干の考察を試みた
い。

1. 発症について

監察医務院では主として生前健康であつた急死者の解
剖を行なっているが、私自身の900体を超える剖検例
のなかには肺アスペルギルス症は1例もない。このこと
からも既に強調されてきているように、また、統計が示
すように抗生物質、副腎皮質ホルモンの投与、重篤な基礎
疾患の競合した関与が発症に重要な役割を演じているも
のと考えねばなるまい。他方、個体側の因子のみでな
く、病原側からの検討、即ち、アスペルギルスの株によ
る病原性の相違の検討も今後必要のように思われる。

2. 病巣の進展について

アスペルギルスは好気的真菌とされているが、病巣内
アスペルギルス増殖の場合は中心壊死巣及び周辺死生層
であり、そこにおける酸素の供給は絶無か又は極めて悪
いものと考えざるを得ない。併し、前述の如くアスペル
ギルスの増殖が中心壊死巣から周辺死生層に及ぶと、初
めに形成された周局炎層は死生層に変わり、その外側に周
局炎層が形成されるという過程を繰返し乍ら病巣が進展
して行く。すると、アスペルギルスは酸素の供給が極
めて悪い所でも増殖し得ることになる。そこで微嫌気状態
がアスペルギルスの発育に及ぼす影響をしらべたが、微
嫌気条件におけるアスペルギルスの発育は好気的条件下
の発育の度合とほぼ同様であるとの結果を得た²⁷⁾。これ
は壊死巣内菌糸が更に外方に向つて増殖し得る可能性を
試験管内で確かめたものと思われるが、今後専門家による
厳密な検討を仰ぎたい。

3. 播種について

第8表 病巣内真菌形態と所属リンパ節侵
襲との関係

病巣内真菌	菌糸型 (myceliate)	アスペルギルス症 カンジダ症 ムコール菌症 放線菌症	所属リンパ 節侵襲 (一)
	酵母型 (yeast-form)	クリプトコッカス症 ヒストプラズマ症 コクシディオイド菌症 北米ブラストマイセス症 南米ブラストマイセス症 スポロトリクム症	所属リンパ 節侵襲 (十)

一般的に云つて病巣組織内で菌糸性発育を示す真菌症
では初感染巣或は病巣の所属リンパ節にそれに対応する
真菌性病巣が認められないのに対し、病巣組織内で酵母
型の増殖を示す真菌症では初感染巣或は病巣の所属リン
パ節にそれに対応した真菌性病巣が屢々或は必発的に形
成される(第8表)。アスペルギルス感染はその例外では
なくリンパ性播種は認められない。その理由として、菌
糸性増殖を示す菌体はリンパ行性に運ばれ難いためと思
われる。

東大病理剖検例についての検索や統計的調査の結果か
らみて、アスペルギルスの播種性病巣は血行性に発生し
たものと考えざるを得ない。併し乍ら、肺病巣内では菌
糸の増殖は肺構造に無関係に起り、必発的に菌糸の血管
侵入像が認められるにも拘らず播種は約1/4の症例にしか
認められなかつた。その理由について考えてみたい。多
くの症例においては病巣が大豆大以下であり、血行性播
種があつた症例では肺病巣が大きかつたことを前述した
が(第9図参照)、小病巣では病変の初発部位から考えて
侵襲を受ける血管が細く、菌糸の穿通を受けた際管腔を
充塞する血栓を生じ易く、従つて塞栓を起し難いのに対
して、大病巣では侵襲を受ける血管が太くなるので血管
に菌糸が穿通し血栓が出来ても血管腔が容易に充塞され
難い上、血圧がより高く、血流がより速いために血栓が
塞栓となり易いという条件によつて説明し得るように思
う。

E. 肺外型アスペルギルス症

肺外型アスペルギルス症として剖検例にみられる病変
部位は主として消化管粘膜であり、定型的には気管病変
と同様に円盤状の孤立性病変の形をとるが、時にはびまん
性の病変を示す。

全身の諸臓器にみられる播種性病変は何れも敗血性塞
栓性病巣の形をとる。なお、播種性病巣内のアスペルギ
ルスの菌糸は、肺病巣内の菌糸に比して直線状の伸び伸

びとした菌糸性発育を示すことが多い。その理由は播種が起るような場合には、個体の防禦機構の著るしい衰退ないし障害が起つているためと判断される。

F. 鑑別診断

肺アスペルギルス症と鑑別すべきものとして肺の他の真菌症と非真菌性疾患とがある。真菌症を病理組織学的に見た場合、真菌感染を最も特徴づける所見は病巣内に真菌が存在するという事実である。このことから非真菌性疾患との鑑別は容易であると共に、他の真菌症との鑑別の主眼は病巣内真菌要素の特徴の精査に注がれることになる。

肺真菌症のうち、アスペルギルス症との鑑別の上で最も問題となるのはカンジダ症とムコール菌症であるが、この両者は肉眼的にはアスペルギルス症のような境界比較的明瞭な病巣として認められることはなく、一般に境界不明瞭なびまん性の病巣を示す。菌要素を組織学的にみると、カンジダは H・E 染色標本ではその存在を知ることとは不可能に近く、PAS 染色で充実性に染め出される仮性菌糸性菌糸と共に胞子が認められ、その発育増殖に方向性がない。ムコールはアスペルギルスに比して菌糸壁が一般に菲薄で、菌糸の巾が広く、古い病巣内の菌糸や恐らく標本作成中に菌糸の不平等収縮を起したりして隔壁様構造を認めることがないわけではないが、原則として菌糸に隔壁を認めないし、その発育に方向性がない。カンジダおよびムコールの菌糸の発育に方向性がないということは、発育の方向がばらばらでアスペルギルスの如き扇状の発育がみられないということである。

その他の肺真菌症は病巣内の真菌要素の形態から比較的容易に鑑別し得る。

IV. 結語

以上私は本邦病理学領域における最近4年間の統計的調査を行ない、真菌症は年々増の傾向にあること、特にアスペルギルス症にその傾向が著るしいことを指摘して種々の角度から統計的に観察した。

剖検例にみられる肺アスペルギルス症の多くは白血病その他に合併した末期感染に基づく気管支肺炎型であり、終末気管支ないし呼吸細気管枝に多発性に初発し、病巣は特徴ある3層構造を示し、菌糸の増殖に方向性があることを述べ、2～3の点について若干の考察を試みた。

新しい知見に乏しく不十分な点が多いが、御批判を受けて今後の研究の基礎としたいと思う。

終りに、今日まで御指導、御鞭達頂いた恩師三宅仁教

授、吉田富三教授 Dr. Jan Schwarz をはじめ御教示頂いた諸先生に深甚の謝意を捧げる。第16回日本医学総会シンポジウム「肺アスペルギルス症」において本報告発表の機会を与えられた座長美甘義夫名誉教授、第7回日本医真菌学会長大原一枝教授、第52回日本病理学会長馬場為義教授の御高配に深謝し、統計資料を御送付賜わった第1表々示の全国病理学教室の諸教授ならびに諸先生の御温情に心からの謝意を表する。又、本研究の遂行に当つて示された東大病理、監察医務院及び昭和医大第一病理の諸先生の御厚意と東大病理久内徹博士、北川且信学士の御協力に謝意を表する。

文 献

- 1) Thom, C. & Raper, K.B.: A Manual of *Aspergilli*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1945.
- 2) Virchow, R.: Beitrag zur Lehre von den beim menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virchow's Arch., 9, 1856.
- 3) 堂野前維摩郷：モニリア症，日内会誌，44：477—519, 1955.
- 4) 美甘義夫，福島孝吉：日本における内科的真菌症について，Chemotherapy, 6, 127—140, 1958.
- 5) 三宅仁：真菌症の病理，日本の医学の1959年，II, 553—561, 1959.
- 6) 緒方鷺雄：肺臓糸状菌寄生症—就テ，福岡医誌，2, 20—41, 明41 (1908).
- 7) 三宅仁，奥平雅彦：領域別研究発達史—真菌症，日本病理学会編，印刷中。
- 8) 福永栄：糸状菌の病原性，特に体位平衡失調との関係について，日病会誌，16, 321—332, 1926.
- 9) 大場勝利：肺アスペルギルス症の1剖検例，日病会誌，29, 86—89, 1939.
- 10) Hinson, K.F.W., Moon, A.J. & Plummer, N. S.: Bronchopulmonary aspergillosis. A review and a report of eight new cases. Thorax, 7, 317—333, 1952.
- 11) Finegold, S.M., Will, D. & Murry, J.F.: Aspergillosis. A review and report of twelve cases. Am. J. Med., 27, 463—482, 1959.
- 12) Hochberg, L.A., Griffin, E.H. & Bicusnas, A. D.: Segmental resection of the lung for aspergillosis. Am. J. Surg., 80, 364—367, 1950.
- 13) Yesner, R. & Hurwitz, A.: A report of a case of localized bronchopulmonary aspergillosis successfully treated by surgery. J. Thoracic Surg., 20, 310—314, 1950.
- 14) Monod, O., Pesle, G. et Meyer, A.: L'asper-

- gillome bronchectasiant. *Mycologie Médicale*, pp. 11—26, L'expansion, Paris, 1956.
- 15) 榊田和子, 西井啓二: *Aspergillus* 感染を伴った12剖検例に就て, 日病会誌, 50, 132, 1961.
 - 16) Spencer, H.: *Pathology of the lung*. pp. 193—233, Pergamon Press, Oxford, 1962.
 - 17) 沢崎博次: 肺アスペルギルス症の臨床と病理, 特にアスペルギロム形成に就て, 真菌誌, 2, 161—178, 1961.
 - 18) Schwarz, J., Baum, G.L. & Straub, M.: Cavitary histoplasmosis complicated by fungus ball. *Am. J. Med.*, 31, 692—700, 1961.
 - 19) 螺良英郎, 杉岡秀信, 木村破魔子, 山本俊一: 肺アスペルギルス症, 胸部疾患, 7, 57—62, 1963.
 - 20) Ainsworth, G.C.: *Medical Mycology, An introduction to its problems*. pp. 74—83, Pitman, London, 1952.
 - 21) Wätjen, J.: Durch Schimmel-und Sprosspilze bedingte Erkrankung der Lunge. Henke, F. und Lubarsch, O.: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. III/3, 481—508, Julius Springer, Berlin, 1931.
 - 22) 奥平雅彦: 真菌症の組織学的鑑別, 臨床病理, 特集6, 169—179, 1957.
 - 23) 松本武四郎: 病理学講本, 呼吸器, 20—44, 杏林書院, 東京, 1963.
 - 24) 岩田和夫, 松田明, 若林清重, 福永昇: *Aspergillus fumigatus* の産生する内毒素様物質について (予報), 真菌誌, 3, 68—73, 1962.
 - 25) Reiss, H.J.: Über Schimmelmikosen, als Beitrag zur Kenntnis der Pilzkrankungen. *Zbt. allg. pathol. Anat.*, 91, 113—130, 1954.
 - 26) 鳥海純, 田中寿子, 牛込新一郎, 宮下学, 間泉三: 興味あるアスペルギルス症の1剖検例, 日病会誌, 52, 214—215, 1963.
 - 27) Okudaira, M. and Schwarz, J.: Tracheo-bronchopulmonary mycosis by opportunistic fungi, with particular reference to aspergilliosis. *Laboratory Invest.*, 11, 1053—1064, 1962.
-