内臓真菌症の制御に関わる諸問題

久 米 光*

H. KUME*: Problems for diagnosis and treatment of visceral mycosis

10万種～20万種とも目されている真菌類によって惹起されるヒトの疾病のうち、とくに今後に関題を残している疾患は真菌感染症、なかでも内臓真菌感染症（内臓真菌症）と真菌中毒症の二つと思われる。

ここでは、内臓真菌症の現状とその診断や治療に関連して、とくに現在問題となっている事柄に対する幾つかの知見を主軸に、マイコトキシンに関する研究との関連に触れながら概説し、最後にマイコトキシンに関連した、多少の実験成績を示したい。

1. 内臓真菌症の診断に資する易感染性の評価法

わが国で経験される内臓真菌症は、量的また質的に大きく変貌しつつあり、本症の診断や治療、またその予防に関する方策の確立は実地的緊急性をもった重要な研究課題となりつつある。

(A)			
総白血球数		点数	
≤4,000		1	
≤3,000		2	
≤2,000		4	
≤1,000		6	
≤500		8	

(B)		(C)	
好中球数		小リンパ球数	
点数		点数	
≤3,000	1	≤1,000	1
≤2,000	2	≤750	2
≤1,500	4	≤500	4
≤1,000	6	≤250	6
≤500	8	≤125	8

×

総白血球数 (D)		点数	
3,000 以下の病日			
0—2		1	
3—6		2	
7—12		3	
12<		4	

[(A)+(B)+(C)]×(D)=易感染指数
(指数20以上を真菌感染有り判定する)

図 1 易感染性の評価法
(白血病を除く基礎疾患の易感染指数算定法)

$D_1 = -2028.93186909$ $-0.54632135 \times (X_4)$ $+1.53308813 \times (X_7)$ $+103.87390904 \times (W_7)$
$D_2 = -1875.80261050$ $-0.50731035 \times (X_4)$ $+1.43239495 \times (X_7)$ $+99.87335383 \times (W_7)$
$D = D_1 - D_2 > 0$ の時、真菌感染あり $D = D_1 - D_2 < 0$ の時、真菌感染なし
$X_4 =$ 単球数 $X_7 =$ 白血球総数1000以下の病日数 $W_7 =$ 1週間の平均体温

図 2 易感染性の評価法
(白血病患者における判別式)

* 北里大学医学部病理 (〒228 相模原市北里1-15-1)

Department of Pathology, School of Medicine, Kitazato University (1-15-1 Kitazato, Sagami-hara, Kanagawa 228)

内臓真菌症の診断には、まず何よりも本症の発症の素地を十分に認識した上で、本症を疑いそして診断の為の検査を進めていく手がかりを掴むことが最も肝要となろう。我々はこの手がかりを掴む手段の1つとして宿主の易感染性を数値化することを試みた。即ち、人体例および動物実験における検索成績から易感染性の評価は末梢血の白血球総数、成熟好中球数、およびリンパ球数を総合的に評価することが必要であること、そしてこれらの免疫担当細胞の数が低値を示す期間が易感染性を大きく左右することを確認した上で、これらを指標とした易感染指数の算定法を試案した(図1)。また、当然のことながら基礎疾患が白血病などの造血器疾患である場合はこの算定法は用い供し得ないことから、白血病を基礎疾患とするもののうち内臓真菌感染症例(以下感染例)と非真菌感染例(以下非感染例)とを無作為に抽出し、各々23項目の臨床検査値をパラメーターとして多変量解析を行った。そして、感染例と非感染例との判別に最も有効な変数を選択し、この選択された3変数を用いて線形判別分析によって判別式を試案した(図2)。図3に、これらの方法により得た検索成績を一括して示したが、常に内臓真菌症の続発する危険性をもつ病態にある白血病患者をも含めて、真菌感染の有無を約80%の確率で正しく判定するこれらの算定法は、間接的ではあるが内臓真菌症の診断に際して極めて有用な方法となろう。

マイコトキシンによる臓器障害性は実に多態であり、しかも特に問題となるのはその慢性毒性であろう。従って、長い生活歴のなかで反復摂取される他の物質による臓器傷害性の附加を如何に評価し、如何に考察から除外し、また如何に重きをかけるかが、特定のマイコトキシンに基因した障害像の抽出とスクリーニング法の確立に肝要となろう。

2. カンジダ症の免疫学的診断

内臓真菌症の診断で、とくに今後問題となるのはカンジダ症である。その理由は以下の3点からなろう。すなわち、1. 内臓真菌症の経年的増加と重篤型の増加は主にカンジダ症に起因している、2. 内因性のものであることから臨床微生物学的検索成績の病因論的意義付けが困難である、3. 内臓真菌症の続発をみる頻度の高い慢性消耗性疾患では患者流血中のカンジダ特異抗体の存在が必ずしもカンジダによる感染巣の存在を裏付けるものではない、という点である。かかる現状からカンジダ抗原検出用のラテックス試薬の開発を企図した。従来から患者流血中のカンジダ抗原の検出は

図3 易感染性の評価法—解析結果総括

図4 自家製 LA 試薬の評価—総括
(感染病期と抗原陽性率との関連)
検索対象=カンジダ症43例

その感度と特異性との関連から極めて困難であるとされていたものであるが、最終的に作製して得た試薬を用いて行った検索成績を一括して図4に示した。なお、本ラテックス試薬の検出感度はカンジダ多糖体抗原(マンナン)で約 30 ng/ml である。

マイコトキシンに関する研究で最も重要かつ困難な主題は、病因論的意義付けを明確にするために臓器障害性や癌誘発性の直接的証明法を一刻も早く確立することであろう。

3. 肺アスペルギルス症の実験モデル

内臓真菌症の発症病理学的考察と治療に関連して解決すべき問題の1つは感染実験モデルの確立である。とくに、肺に局限した病変を形成する肺アスペルギルス症の実験モデルは従来全く無かった。従って本症の発症病理には不明な点が多く、また抗真菌剤の吸引療法など局所療法による治療効果の評価が困難であった。この様な現状から、曝露実験装置を開発した。そして、本装置による感染成立の機作がヒトにおけるそれに近似し、感染学的にもその有用性が確認された(図5)。

図 5

マイコトキシンに関する研究においても、種属差を考慮した上で如何にしてヒトにおける毒性発現に近似した実験モデルを作製し評価するかが、今後の大きな課題と思われる。

4. アムホテリシン B の経口投与による治療効果

アムホテリシン B は、現在内臓真菌症の治療(静脈内投与)に最も有効とされているが、本剤の

図 6 AMPB の吸収(肝胆道系)

内服は胃腸管からの吸収が無いために、消化管内殺菌以外には効果が無いとされていたが、ヒトの肝部分切除例を対象とした検索によって経口投与によっても消化管以外の内臓真菌症の治療に有効であろうことを示唆する成績を得た（図 6）。そして、このことは経口用抗真菌剤である 5-フルオロウラシルとの比較における感染治療実験で裏付けされた。

マイコトキシンに関わる研究においても、従来の常識とされていた既成事実と大きく異なる知見を得る意外性は常に秘められていると思われる。

5. 全身性 *Trichosporon beigeli* 感染症の一部検例

内臓真菌症の質的変貌に関連して、従来ヒトの内臓を侵襲する病原として殆んど問題にされていなかった *Trichosporon beigeli* による全身性感染症の一部検例を供覧したが、ここでは紙面の都合で割愛した。

マイコトキシンに関してもまだまだ未知の化合物が見いだされる可能性を指摘したい。

以上、内臓真菌症の制御に関わる幾つかの問題点とこれに関連する多少の知見を概述した。なお、紙面の都合で幾つかの事柄については割愛させて頂いたことをお許し願いたい。

最後に、本研究会で特別講演の機会をお与え頂いた栗飯原景昭会長ならびに一言廣先生に深謝申し上げます。