内科領域の深在性真菌症, 特に
肺アスペルギロームに関する研究**

 Studies on deep mycoses in the field of internal medicine,
with special reference to pulmonary aspergilloma

 池 本 秀 雄*
HIDEO IKEMOTO, M.D.

内外の医学雑誌に掲載される論文の数からも分かるように, 系統的ないし内臓真菌症は多くの医家の関心の的になっている. 今回は気管支肺アスペルギルス症の一種型である肺アスペルギロームの自家症例45例を中心に, 諸々の角度から検討を加えた. すなわち診断時年齢, 性別, 原因 *Aspergillus* 属菌種, 先在疾患, 誘因, 菌球・空洞・周辺肺組織・胸膜の病理所見, 既存空洞内に菌球が芽生えてから略完成する迄の期間とその進展様式, これに関連して試験管内・家兎胸膜腔内での人工的アスペルギルス菌球の作製, 臨床症状, 血痰・咯血の原因, 菌球の発生初期および完成期の胸部X線所見, 気管支造影法による菌球を擁する空洞と誘導気管支との間の交通性, 咯痰および咯出菌塊の真菌学的所見, 沈降反応・間接赤血球凝集反応などによる *A. fumigatus* 抗原に対する血清中抗体の検出, 合併症・偶発症, 自然史, 特に死因, 抗真菌剤の経気管支的空洞内注入療法の効果, その他について検討し, 得られた成績の概略を記述した. 最後に内科領域における深在性, 系統的真菌症に関する今後の課題についても聊かの考察を試みた.

索引用 語: 深在性真菌症, 気管支肺アスペルギルス症, 肺アスペルギローム, 真菌症血清診断, 抗真菌剤空洞内注入療法

Key words: deep mycoses, bronchopulmonary aspergillosis, pulmonary aspergilloma, serodiagnosis of mycoses, endocavitary antimycotics

医師と為ってから、最初の約17年間はナンバー内科に籍を置いた御蔭で、臨床を広く学ぶことができた。何方もそうであろうが、私も臨床は広く、研究は狭くをモットーに、先ずは呼吸器感染症を手初めに、諸々の感染症に焦点を合わせた。しかし、これとても間口が余りにも広過ぎて、教科書に記載されているような疾患すらも、遂に目見ることができなかったものが多々あった。もっと

も、それと気付かず見過ごした疾患も少なからずあったに違いない。たまたま、約40年前にお師匠さんから頂戴したテーマが内科カンジダ症という全く新しい学問分野の仕事であったので、試験管内実験や動物実験などによって得た経験や知識を抛り所に、同僚と共に広く内科領域の深在性、系統的真菌症の臨床的・実験的研究に全力を注いできた。当初与えられたこのカンジダ症なるテーマは当時にしては大変な難題で、日々焦慮に駆られると共に、将来に一抹の不安を感じた。しかし、長い間手懸けているうちに、内科領域の系統的真菌症は次第に増加の傾向を示した。かくして、これ迄の努力の甲斐があって、何とか世の中のお役に立つことができるようになった。特に1980年以降、

* 順天堂大学医学部内科学教室感染症学講座前教授
Division of Infectious Diseases, Department
of Internal Medicine, Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan.

** 第260回順天堂医学会学術集会 (Mar. 25, 1992 開催)
(Mar. 26, 1992 原稿受領)

系統的真菌症は加速的に増加し、今ではグローバルの問題にまでのし上った。40年前、お師匠さんがやがては極微のウイルスと極大の真菌が挑戦の最大目標になるであろうと予見されたが、正しく先見の明である。

我が国における内科領域の深在性真菌症の主要なものはカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、ムコール症などである。このほか高級細菌によるノカルジア症、アクチノミセス症（放線菌症）も慣習上この分野で取扱われてきた。私共はこれらの全疾患を多かれ少なかれ経験し、その都度症例研究を物してきた。何れの疾患も臨床面でも、研究面でも未知の要素が多く、極めて興味深いものがあるが、今回は気管支肺アスペルギルス症、なかでも肺アスペルギロームを中心に述べてみたい。

気管支肺アスペルギルス症の分類

Aspergillus は自然界に遍在し、その species は300以上にも上る。しかし、thermotolerant のごく一部の菌種が通常人に病原性を発揮する。*A. fumigatus*, *A. flavus* および *A. niger* は4～52℃の広温度域で発育でき、様々な環境に適応しうることもあってか、人に病気を起こしやすい。なかでも *A. fumigatus* は病原性が強く、人アスペルギルス症の原因の90%ないしそれ以上を占める最も重要な菌種と看做されている。

A. fumigatus の単一分生子頭からは無数の分生子（孢子）が生成される。或る牛舎では1立方メートル当たりの空気中に10億個の分生子が検出されたとの調査報告がある。しかも個々の分生子は小さくて（直径2.5～3μm）、頂囊ないし梗子から放出される分生子は容易に吸入され、終末気道・肺胞に迄到達しうる。事実、肺は感染の初発部位であり、ここからは明らかに全臓器に播種性病変を起こしうる。

気管支肺アスペルギルス症の臨床像は極めて多彩で、いわば広スペクトル疾患である。本症の分類には多くの試みがあるが、一般には定着 colonization、過敏症（アレルギー）hypersensitivity

表-1 気管支肺アスペルギルス症の分類 (H. Ikemoto, 1992⁶³⁾)

Saprophytic colonization with aspergilli
Aspergillary bronchitis
Bronchial stump aspergillosis
Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis
Aspergillal fungus ball
Hypersensitivity to aspergilli
Extrinsic asthma
Extrinsic allergic alveolitis due to aspergilli
(Hypersensitivity pneumonitis due to aspergilli)
Allergic bronchopulmonary aspergillosis
Invasive infection due to aspergilli
Invasive pulmonary aspergillosis
Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

注. aspergillal fungus ball は殆どの人が聞き馴れない言葉と思うので注釈する。池本自身は文章をも含め全て aspergilloma と記したが、レフェリーの方（恐らく米国人?）から、oma は適当ではなく、aspergillal を冠するように勧められ、その意見に従ったものである。ただし、医真菌学の国際用語委員会の意見がこれと同じであるか否かは定かでない。

および侵入（感染）invasion の三つのカテゴリーに分けられる。これらのカテゴリーは更に種々の病態ないし病型に細分化される。私案（参考文献63：1992年）を示すと表-1の如くである。

なお、極最近 Kramer らが、肺移植後に発症せる潰瘍性気管気管支炎を侵入型アスペルギルス症の新しい一病型として提唱していることを参考までに付記する。

ここで大切なことは、異なるカテゴリー、病型ないし病態が重なり合ったり、または一つの病態から他の病態に進展する場合がありますということである。従って同一患者が、同時に二種、稀には三種の病態を呈することがある。

全身性ないし系統的真菌症のなかでも、組織侵入型アスペルギルス症はこの20年間急激に増加しているが、このことは独り我が国だけの現象ではなく、欧米の統計からしても明白である。しかし、今回は時間の制約があり、それにこれ迄研究に特に力を注いできたこともあって、定着型の一病型である肺アスペルギロームを取り上げた。細やか

ながらも、教室における業績の集成であるからには、総説や展望とは異なり、文章の流れのなかに一部間隙が生じたり、或る事項に偏重して強調し過ぎる嫌いがあることをお許し願いたい。

肺アスペルギローム（アスペルギルス菌球）

—自家症例を中心に

1. 発生および病因論

肺アスペルギロームは、今でこそ知らない人は無い位であるが、我が国で最初に報告されたのは1957年頃で、それ程古いことではない。それ迄は誰もが気付かなかったわけである。多分結核などに見誤られていたのであろう。しかし、外国では遙か以前、19世紀半ばに本病型の記載が残っており、正式に新病型として首唱されたのは1938年頃である。もっとも原因菌である *Aspergillus* 属の命名は更に以前の1729年に遡る。

さて、私共が過去約33年間に経験せる肺アスペルギロームは合計45例であった。男女比は4対1であり、診断時の年齢は31～88歳、平均61歳であったが、実際の発病年齢は多少これを下廻ることになろう。喀痰より検出された菌種は *A. fumigatus* が24例、*A. flavus* および *A. candidus* が各1例、*Aspergillus* spp. が10例、*Aspergillus* 陰性および未検査が9例である。

アスペルギルス菌球は通常既存の空洞や嚢胞内に *Aspergillus*、特に *A. fumigatus* が定着することによって形成される。なかでも肺結核化学療法後の浄化空洞・続発性肺気腫性嚢胞内に発生することが多い。また肺結核で肺葉切除後に膨張した残遺肺葉に菌球が発生したものが2、3例ある。それでも自家症例のうち、結核の後遺症と判断されたのは半数をやや下廻る。このほか、肺膿瘍および肺気腫性嚢胞が各々2、3例で、他は全て先在疾患の性状は不明であった。過去の胸部X線写真が入手できなかったのが最大の理由である。

私共の最初の経験例は81歳の女性で、某老人ホーム附属診療所で長期間肺結核の化学療法をうけていたが、私共は生前 *A. fumigatus* による肺アスペルギロームと診断し、原著とし発表した。その

後、呼吸不全で亡くなり剖検させて頂き（慶応義塾大学医学部病理学教室）、生前の診断が確かめられると共に、本症の典型的な病理所見を学ぶことができた。多分、日本における最初の剖検例の報告と思われる。以来、今日迄の剖検例は他大学で行われた2例を含めると11例に上る。典型例では硬くて、脆く、表面が不規則顆粒状の帯緑淡褐色、褐色、黒褐色の菌球と、菌球を擁する、壁が線維性結合織膜より成り壁内面が灰白色で滑沢な空洞をみる。周辺の肺組織は瀰漫性に強い線維化を呈し、該部には多数の拡張した気管支が存し、周辺つまり上葉の略全面には顕著な線維性胸膜癒着・肥厚がみられる。組織学的には、菌球は菌糸が密な部分と疎な部分を交互にする層状構造 *zonation* ないしたまねぎ状構造を呈し、空洞壁の内面は一層または多列の有線毛円柱上皮で覆われ、一部または所々に扁平上皮化生をみる。一部の症例では上皮化を欠き、内面は疎らに配列する非特異性肉芽組織より成るものがある。少なくともこれらの部位には明らかに結核性病巣と思われる病変は全剖検・手術例に認められていない。もっとも、生前喀痰から結核菌が排菌された1例では、菌球は右上・下葉に、活動性結核病巣は左上葉に各々剖検上発見された。なお *Aspergillus* が拡張気管支を含めて、菌球周辺の肺組織内に侵入するのは、高度免疫不全例を除いては極稀とされているが、私共の剖検11例および肺切除1例ではかかる *Aspergillus* 侵入所見は確認されていない。

ここで注意すべきは、既に Curtis らも指摘しているように、特に急性白血病などにみられる菌球類似の肺陰影である。 *Aspergillus* が多分肺動脈を冒して血栓が生じ、末梢に梗塞ないし壊死を来とし、更にこの部に周辺から空気が入ることにより、一つまたは複数の三日月形の含気層 *air crescent sign* を呈することになる。このような変化は菌糸が絡み合ってできる菌球とは全く異なり、梗塞肺の壊死片が主体であるということである。また菌球は殆どが上葉に発生するのに反し、この似而非なる陰影は肺の何れの部位にも出現しうる。

胸部X線学的に菌球の発生部位を調べたところ、

殆どが上葉（左右は略同率）に1個存在したが、両上葉に1個ずつ、合計2個存在したものが2例、上葉から下葉に伸張したものが1例、上葉に2個、下葉上区に1個、合計3個存在したものが1例、下葉に1個存在したものが1例であった。菌球の大きさは、最大が $13.5 \times 6.0 \times 4.7\text{cm}$ 、最長は長径が 19cm あった。なお正面断層撮影上、長径および短径の平均値は各々 5.3cm および 2.7cm であった。この最長例は、当初菌球は上葉に発生したが、何等かの機転で次第に肺組織が破壊され、菌球も空洞も共に漸次増大しつつ下葉に及んだもので、剖検でもこれが確認された。このような“進行例”には菌球発生初期の治療が強く望まれる。

菌球の発生・発育過程に関しては、古い写真が入手でき、検討しえた11例の遡及的調査によると、既存空洞内で菌球が十分に発育し、または完成する迄の期間は最短が5.5カ月、最長が11年で、平均約4.5年を要していた。

人工的菌球作製の試みとして、先ずは *A. fumigatus* の菌糸の小さな絡み合いのない“pellet”を液体培地に入れ、振盪培養を続けると、日が経つにつれ、球形の菌球となり、かつ漸次増大し、本真菌の習性の一面が窺われた。次にウサギに人工気胸を起こし、同じく“pellet”を胸膜腔内に投入し、気胸（通気）を継続すると、同様に菌球に生長した。ただし何れの場合も外観は白色で、表面は平滑であり、人の菌球とは趣をかなり異にした。

肺葉切除後に摘出した菌球の表面の mash（プリント）標本の鏡検では分生子柄、頂囊、梗子、分生子など略全ての真菌要素が観察された（他病院の症例）。このことと、後述の喀出菌塊の培養成績（死菌塊）とを併せて考える時、菌球を構成する *Aspergillus* は表面では生きているが、深部では死滅しているものと推定される。

2. 臨床像

極一部の患者は無症状であったが、殆どが血痰や喀血に悩まされていた。時には生命を脅かすような大喀血がみられ、そのため窒息死した症例が3例あった。また慢性的な咳嗽、喀痰も約半数にみられ、時には発熱、体重減少、全身倦怠などの

訴えがあった。肺出血の原因には諸説がある。即ち菌球の“摩擦”による空洞壁からの出血説、真菌の毒素・酵素による空洞壁の動脈破裂説、Ⅲ型（抗原-抗体）炎症性傷害に基づく空洞壁の変化・出血説、随伴する気管炎・気管支炎・気管支拡張による出血説などである。私共の手術例（上葉切除）は1例のみであるが、術後に上記の症状が完全に消失したのはいかなるものとしても、局所的化学療法後に菌球が消失し、空洞が空虚になった症例でも、血痰、喀血、咳嗽、喀痰が著減し、または完全に消失したことから推すと、菌球の存在自体がこれら愁訴の原因に深く係わっていることが示唆される。

X線学的には楕円形または円形の均等陰影と、これを覆う、またはこれを取り巻く三日月形または暈状の薄い透明層（含気層）がみられるのは周知の如くである。少なくとも菌球完成時には、菌球の容積はこれを取り囲む含気層よりは遥かに大きい。このような所見は単純撮影よりは断層撮影で一層明瞭に観察される。菌球発生の初期に、空洞壁からの“bud-like”または“bell-like”突起物が観察された症例が1, 2例あった。また壁の薄い円形の嚢胞様陰影が何時か縮小し、楕円形になった時に多分菌球が芽生え、発育し、再び空洞と共に増大した症例が2, 3例あったが、かかる一連の変化が何を意味するのか、正確な機序は不明である。*A. niger* 菌球例の経験が無かったためか、菌球や空洞内壁に不規則な石灰化（蓚酸カルシウムの結晶沈着）が認められた症例は無い。因に *A. niger* は蓚産酸生成能が高いことが知られている。菌球を擁する空洞の外辺を覆う胸膜の肥厚は殆ど常にみられ、重要な所見である。空洞周囲の肺組織の線維化像もまた然りである。これらの変化は空洞内菌球から一種の毒性物質が浸透して起こる可能性があり、または胸膜や肺における抗原抗体反応によって起こる可能性があるが、何れも推測の域を出ない。また菌球は体位変換により空洞内で移動するが、CT スキャンはこれを観察するのに有用であった。しかし、常にそうとは限らず、また診断上十分信頼するに足る所見とはいえない。

私共も1, 2例経験したが、肺アスペルギロームに膿胸が合併することがある。真菌が胸膜を侵襲し、気管支胸膜瘻が形成されて発症するものと思われるが、*Aspergillus* と細菌、特に無芽胞嫌気性菌との混合感染の形をとる例が多いようである。

3. 診断

診断はX線学、真菌学および血清学によって略確立される。X線学は最も重要であるが、時には無論限界がある。特に荒廃肺のなかの小菌球は単純撮影では勿論のこと、断層撮影でも見逃されやすい。かかる場合は後述の血清学的検査が診断の助けになる。X線上肺尖・上肺部に胸膜肥厚がみられる時は、喀痰中の *Aspergillus* を念入りに検索し、かつ血清学的検査を併せて行う。

私共のシリーズでは11例に気管支造影を施行したが、全例において造影剤が誘導気管支（多くは複数の亜区域気管支）を通じて容易に空洞内に流入し、菌球の表面を取り囲む像がみられた。つまり気管支と空洞との間には自由な交通があるということで、かかる事実は空洞内に遊離して存在するアスペルギルス菌球の内科的治療法の一つとして、後述の抗真菌剤の空洞内注入法の有用性を暗示する。X線学的にアスペルギルス菌球と鑑別すべき疾患は多い。詳細は成書や参考文献に譲るが、本菌球が上葉に圧倒的に多いということは鑑別上極めて有力な手掛りになる。

真菌学的検査の対象となる検体は通常喀痰である。同種の *Aspergillus*、特に *A. fumigatus* を培養検査で連続して検出することが大切である。ただし、集落数は少数のことが多く、稀には長期にわたり陰性に終わることがある。菌球表面の mash 標本には略全ての真菌要素が観察されたことは前述したが、多数の本症患者の喀痰の塗抹染色標本を頻繁に鏡検したが、遺憾ながら真菌要素が確認された症例は1例も無い。喀出される真菌、それも多分分生子と思われるが、その数が至って少ないことが主因であろう。これに反し、同じく定着型である気管支断端アスペルギルス症では喀痰の塗抹染色標本中に分生子柄、頂囊、梗子、分生子などのいわば子実体 fruiting body が散見さ

れ、また感染型であるアスペルギルス肺炎・肺膿瘍においても二分岐性、有隔壁菌糸の集まりが散見されている。もっとも、病型によるこのような喀痰像の相違については更に症例を増して検討する必要がある。付言すると、喀痰の培養検査時、*A. fumigatus* は、本真菌を常時培養している研究室を除いては、汚染菌として混入するのは比較的稀であるが、一般の検査室や研究室では、他の *Aspergillus* spp. が風媒汚染菌として培地上に発育するのはしばしば経験するところである。

部分的崩壊をも含め、菌球の自然崩壊は本症の7~10%に起こり、その際は0.1~0.5mm大の小さな菌塊が喀出される。私共も2, 3例経験している。この喀出菌塊を潰して鏡検すると、二分岐性（約45°の角度）、有隔壁菌糸の集合と、その層状（たまねぎ状）配列が容易に観察される。しかし培養しても真菌はまず生えてこない。それはさて置き、かかる菌塊の喀出は *Aspergillus* の定着を強く示唆するものであり、もしもX線上菌球と思しい像があれば極めて有力な診断根拠となる。ただし気管支断端アスペルギルス症でも菌塊様物質が喀出されることがある。胸部X線写真の読影力が大事であることはいうまでもない。

血清学的検査、特に *A. fumigatus* 抗原に対する血清中抗体の検出は、荒廃肺のなかに小菌球が存在する時、X線上菌球と思しい陰影がみられる時、X線上明らかに菌球像がみられるにもかかわらず喀痰培養で *Aspergillus* が陰性に終わる時などは診断の補助として大変頼みになる。

私共は独自の方法で *A. fumigatus* の粗抗原（培養濾液抽出物）を作製し、今日まで沈降反応などにこれを使用してきた。偽陽性反応は皆無に等しく、一方肺アスペルギローム患者では90%以上が陽性反応を示し、診断上極めて信頼性が高い抗原であると考えている。肺アスペルギローム患者が産生する血清中の抗 *A. fumigatus* 抗体を証明する上に多くの方法がある。従来の寒天ゲル内二元拡散法（DD）、免疫電気泳動法、counterimmunoelectrophoresis（CIE）などのほかに、半定量法ともいえるべき間接赤血球凝集反応（indirect

haemagglutination; IHA) を私共は開発した。細やかなことかも知れないが、この IHA 法は私共が世界に先駆けて発表したものである。DD にみる沈降線の数、ELISA による特異的 IgG 抗体価とは密な相関があることが最近報告されているが、何故か IHA 抗体価とは全く相関が無かった。

日常的な検査法としては DD で略充足されるであろう。CIE は沈降線の数を知る上には精度は低いが、手技が簡単で、極微量の血清で足り、しかも短時間で判定しうるので捨て難いものがあり、私共はスクリーニング・テストには専ら本法を慣用してきた。抗原の標準化が至難な現状では、私共が用いてきたような抗原を大量生産し、誰もが入手できることが望まれる。問題は *A. fumigatus* 抗原と、それ以外の *Aspergillus* 属菌種抗原との間の交差反応であるが、後者を原因菌とする症例が稀なために臨床例については十分に検しえなかった。今後の課題である。

Aspergillus は自然界に遍在し、殆どの人が絶えずその分生子を吸入しているに違いないが、健康人や非アスペルギルス症の患者血清中に抗 *Aspergillus* 沈降素が検出されるのは極稀なことである。なお諸家の報告によると感度としてはアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の約70%に、アスペルギルス菌球の90%以上に各々沈降素が検出されており、私共の成績も略これに近いものであった。ただし感染型のアスペルギルス肺炎・肺膿瘍では殆ど全てが陰性に終わる。抗体産生能が低いか、または産生される以前に死亡するためであろう。また外科的に菌球を切除したり、抗真菌剤の空洞内注入療法後に菌球が消失した場合は、1, 2年後に血清中沈降素が陰性に転化するといわれる。このほか、*A. fumigatus* 抗原の皮膚テストの陽性率は、文献によると ABPA では99%であるのに比し、肺アスペルギロームでは22%であるといわれる。しかし、私共の経験からすると、本抗原による皮膚テストは肺アスペルギロームの診断には殆ど価値が無いものと考えている。

4. 自然史 natural history

肺アスペルギロームの患者においては長期にわたり比較的安定した状態が続くが、症状、特に血痰・咯血の程度、菌球の発育速度などは症例によりかなりまちまちである。

本症が遍く知られるようになってから、未だ30年程しか経っていないため、その自然史は詳らかでない。私共の自家症例45例のなかで死亡が確認された19例につき、その死因を分析した結果、肺疾患が14例、肺外疾患が5例であった。肺疾患の内訳は大咯血・窒息が3例、肺感染症、それも多分細菌感染（肺炎・肺膿瘍など）が6例、呼吸不全が5例で、肺外疾患は癌が2例、肝硬変、全身衰弱、頭部外傷が各1例であった。これ迄最も重視されてきた咯血死はそれ程多くはなく、むしろ細菌性肺感染症や呼吸不全による死亡が多いことが分かった。比較的最近、英国の2施設での統計でも咯血死は約10%と報告されている。生命の予後は菌球自体よりは、むしろ基礎疾患、特に慢性呼吸器疾患の性状や程度に係わりがより深く、言うなれば菌球が発生する肺の素地が問題かもしれない。しかし、肺を広く占拠するような菌球の存在は無論軽視できまい。所詮一例一例が抱える危険因子は複雑である。

5. 治療

咯血を繰り返す場合、特に生命を脅かすような大咯血を来す場合、もし適応があり、かつ患者がそれを希望するのであれば、手術が根治的手段である。通常は肺葉切除、時には区域切除または楔状切除が行われる。両側肺切除の報告も2, 3ある。切除術後の罹病率、死亡率、遠隔成績、内科的治療との比較成績などの報告を散見するが、これらのデータは、呼吸機能が比較的良好な患者が手術対象として選別されるであろうことを念頭に置いた上で吟味される必要がある。

自家症例においては切除術が施行されたのは僅か1例に過ぎない。多くが基礎疾患、呼吸機能低下、特に慢性呼吸器疾患、または高齢のため手術の適応を欠くものと考えられた。手術適応があると思われたもののなかにも、患者の同意が得られ

ず未施行に終わった例が少数ある。

手術が禁忌の際，または患者がこれを拒絶する際は抗真菌剤の空洞内注入が試みられてよい。抗真菌剤の全身投与では，菌球を擁する空洞内には薬剤が殆ど浸透しないと思われるので成果はまず望み難い。前述の如く，気管支造影法により空洞と気管支との間には自由な交通が確かめられており，そしてまた菌球を構成する真菌は表面では生き，深部では死んでいるであろうことから，先ずはアムホテリシンBを，*A. fumigatus* に対する試験管内最小発育阻止濃度の100倍ないし200～300倍の濃度を以て空洞内に注入したところ，菌球が徐々に崩壊し，多数の小菌塊が続々喀出され，遂には菌球が消失し，空虚の空洞を残すのみとなった。この最初の成功例のみは木村式腰椎穿刺針による気管穿刺と，その直後の体位変換により，重力を利用して薬剤を空洞内に流入せしめたが，その後の症例はX線透視下で，空洞の誘導気管支が主気管支に灌注する部分に気管支カテーテルの先端を固定した後，体位変換を工夫しつつ，抗真菌剤を直接空洞内に注入する方法を採った。使用した抗真菌剤はアムホテリシンBのほか，フルシトシン，ミコナゾール，フルコナゾール，クロトリマゾールなどである。例えばアムホテリシンBでは，その10～25mgを10～20mlの蒸留水に溶解し，週2～3回，総計8～18回（平均12回），経気管支的に空洞内に注入した。かくして，13.5×6.0×4.7cmの巨大菌球例を始め，4例の肺アスペルギロームにおいて成功を収めた。詳細は末尾に掲げた参考文献に譲るとする。特にアムホテリシンBの局所注入療法が成功した私共の第1例が世界の諸家の注目するところとなっているのは幸いである。このような完全成功例は世界初のものではないかと思われる。

ここで強調して置きたいことは，本治療最中に小菌塊が少数喀出されることがあるが，遥かに多くの菌塊は，私共の4成功例の何れにおいても，治療終了後1～5カ月経ってから喀出され始めたことである。従って本治療法施行時には，治療終了後数カ月間追跡調査することが肝心であって，

治療中あるいは治療直後に効果判定を下すことは妥当でない。何故に治療終了後或る期間を置いてから菌球が活発に崩壊し始めるのか，その原因や機序は明らかでない。このような局所的化学療法における各薬剤の一回投与量，投与間隔，総投与量については未だ定説は無く，今後の検討課題である。なお，胸壁より経皮的に直接空洞内に薬剤を注入する方法なども行われている。

菌球が崩壊し，消失すれば，血痰，咯血，喀痰，咳嗽などは著しく減少するか，また消失することが私共の症例でも確かめられている。*A. fumigatus* 抗原に対する血清中沈降素は約1年後に陰性転化しており，かつ追跡調査し得た期間内では菌球の再発は全てに認められていない。

肺アスペルギロームに比較的稀に合併する膿胸は*A. fumigatus* と細菌（無芽胞嫌気性菌を含む）との混合感染によることが多い。私共の1例では，先ず細菌を叩き，その後に抗真菌剤を胸膜腔内に注入することにより，膿胸を軽快せしめえた。多分，このように抗真菌剤と抗細菌抗生剤による治療を同時に，または逐次必要とする場合が多いことであろう。

内科領域真菌症の今後の課題

内科領域の深在性，系統的真菌症には多くの問題が残されている。極大まかには，何故起こるのか，どのようにして診断し，そしてどのように治療するか，の三つが挙げられるであろう。臨床家にとっては特に診断と治療は切実で，かつ深刻な問題であり，両者の研究は車の両輪の如く進められねばならない。

第一の発生機序の本質を究めることは私共にとっては容易な業でなかった。しかし臨床家は，少なくともどのような病態下においてどのような真菌症が好発するのかを，確実に診断しえた，できる限り多くの症例を集積し，かつ分析することによって明らかにせねばならない。このことがより高度の経験的化学療法 *empiric chemotherapy* を可能にし，他方では効果的な予防にも繋がるからである。

第二の診断については、今回は時間の制約があって殆ど触れず、参考文献を挙げるに留めたが、感染型のアスペルギルス肺炎・肺膿瘍は現在のところ難診・難治の最たるものである。血清中に抗 *Aspergillus* 抗体はまず検出されないため、今後は血清中に *Aspergillus* 抗原（性物質）、特殊代謝産物などを見出す免疫学的、生化学的手法の開発が急がれるであろう。既に何種類かのかかる検査法が臨床の場に供せられつつあるが、診断的価値を正確に見定めることが強く望まれる。なかでも免疫血清学的検査に関する論議は、巡り巡って *Aspergillus* 抗原分析に帰着するのではないかと思う。カンジダ症を始め、その他の全身性、系統的真菌症の診断においても、多分血清中抗体の測定のみでは不十分で、同様な考え方が適用されよう。

第三の問題は治療、特に化学療法であるが、数少ないとはいえ、各抗真菌剤の使い分け、併用の可否、drug delivery system (DDS) の応用などが課題である。DDS についていえば、liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex (ABLC) などが臨床試験の段階にあるが、もしも薬剤が病巣に選択的に取り込まれるようになれば、それこそ理想的である。この点、毒性の強い抗癌剤による化学療法と似通ったところが多い。また抗真菌剤の薬効評価に関しては、如何なる形にしろ今後は比較試験が要望されようが、この難関をどう乗り越え、実施に漕ぎ着けるかである。一方、いわゆる治療係数の高い新抗真菌剤の開発もまた急務であることは言を俟たない。

何れにしろ、究極は臨床家、就中内科医の手によって解決されるべき事項が余りにも多い。斯学に興味を持ち、諸々の難事に挑戦する内科専門家の参加を期待したい。また、今後は基礎医学者とは無論のこと、広く自然科学の基礎部門の方達と密に提携し、研究を推進することが従来にも増して重要視されるであろう。

以上の症例集計・分析、臨床研究並びに研究室におけるリサーチは、教室員は勿論、本大学の基礎医学・臨床医学教室、細菌研究室を始め共同研究室、附属医院中央

臨床検査室等の方々に負う所が大きい。共同研究者の方々に深甚なる謝意を表します。

私が内科医と為ってから約42年の歳月を経たが、此の間37年余の長きにわたって順天堂大学に勤務させて頂いたことは大変幸せであり、かつ光栄に存じます。

終わりに、本大学の理事長、学長を始めとする首脳部の諸先生、先輩、同僚各位、そしてまた学外の先輩、同学の士の御指導、御鞭撻、御厚誼に厚く御礼申し上げます。

参考文献

(アスペルギルスおよびアスペルギルス症に関する教室の主に原著論文を以下に掲げる)

- 1) 池本秀雄, 宮本 薫, 門田正巳, 他: 肺アスペルギローマ (いわゆる菌球) の1例. 真菌と真菌症, **1**: 180~185, 1960
- 2) Ikemoto, H.: Pulmonary aspergilloma or intracavitary fungus ball: report of five cases. Sabouraudia (England), **3**: 167~174, 1964
- 3) Ikemoto, H.: Treatment of pulmonary aspergilloma with amphotericin B. Arch. Intern. Med., **115**: 598~601, 1965
- 4) 池本秀雄, 鈴木秀夫: 肺真菌症—23例の報告並びに臨床診断の検討. 真菌と真菌症, **7**: 102~106, 1966
- 5) 池本秀雄, 渡辺一功, 久内 治: 肺菌球の3例, とくに *Aspergillus candidus* および *Penicillium nigricans* が喀痰より分離された1例について. 日本胸部臨床, **26**: 291~296, 1967
- 6) 池本秀雄: 肺アスペルギローマの Amphotericin B 治療の遠隔成績—とくに菌球の再発について. 真菌と真菌症, **8**: 207~209, 1967
- 7) 池本秀雄, 中島泰三, 吉田政彦, 他: アスペルギルス肺炎—とくにX線学的ならびに病原的診断について. 日本胸部臨床, **26**: 839~843, 1967
- 8) 多田昌弘: 主として肺アスペルギローマより分離された *Aspergillus* 属, とくに *Aspergillus fumigatus* の薬剤耐性に関する基礎的ならびに臨床的研究. 真菌と真菌症, **9**: 37~47, 1968
- 9) 池本秀雄, 久内 治, 藤井徹也: 深在性真菌症, とくに肺真菌症の発病因子について. 真菌と真菌症, **10**: 268~272, 1969
- 10) 池本秀雄, 森 健, 加納達二, 他: 深在性真菌症の Amphotericin B 内服療法—アスペルギルス肺炎

- の2治験例の報告. 真菌と真菌症, **10**: 199~208, 1969
- 11) 池本秀雄, 渡辺一功, 久内 治, 他: 肺アスペルギローム—5症例の追加報告. 真菌と真菌症, **11**: 145~150, 1970
- 12) Hisauchi, O., Nakazawa, S., Fujii, T., *et al.*: Effects of several antibiotics on the development of *Aspergillus* fungus ball *in vitro*. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, **1**: 294, University of Tokyo Press, 1970
- 13) Ikemoto, H. & Watanabe, K.: Spontaneous disintegration of *Aspergillus* fungus ball of the lung. Jpn. J. Med. Mycol., **12**: 11~12, 1971
- 14) Ikemoto, H., Watanabe, K. & Mori, T.: Pulmonary aspergilloma. Sabouraudia (England), **9**: 30~35, 1971
- 15) 久内 治: *Aspergillus* 菌球の試験管内作製実験について. とくに人肺の *Aspergillus* 菌球との比較と発生機転の考察. 真菌と真菌症, **12**: 112~121, 1971
- 16) Ikemoto, H.: Six years' follow-up of a patient in whom *Aspergillus* fungus ball disappeared after amphotericin B treatment. Jpn. J. Med. Mycol., **12**: 9~10, 1971
- 17) 池本秀雄, 佐川圭助, 森 健, 他: 真菌症の病理—深在性真菌症の臨床診断. 臨床病理, **20**: 307~312, 1972
- 18) 森 健: 肺アスペルギルス症の血中沈降素に関する実験的ならびに臨床的研究. 真菌と真菌症, **13**: 77~87, 1972
- 19) 鎗田 正, 森 健, 池本秀雄: 肺梗塞を伴った全身性アスペルギルス症の Amphotericin B 治療経験. 内科, **30**: 361~366, 1972
- 20) 池本秀雄, 柴田貞子: 肺アスペルギロームの診断に用いる沈降反応抗原 (培養濾液抽出物) の作製法とその評価. 真菌と真菌症, **13**: 44~46, 1972
- 21) 池本秀雄, 柴田貞子: 肺アスペルギロームの診断のための沈降反応—*Aspergillus fumigatus*, その他の *Aspergillus* species および他の真菌の各抗原 (培養濾液抽出物) 間の交叉反応について. 真菌と真菌症, **13**: 75~76, 1972
- 22) Ikemoto, H. & Shibata, S.: Indirect haemagglutination in pulmonary aspergilloma diagnosis. Sabouraudia (England), **11**: 167~170, 1973
- 23) 池本秀雄, 柴田貞子: 肺アスペルギルス症の診断—ことに肺アスペルギロームの血清学的診断. 真菌と真菌症, **14**: 57~62, 1973
- 24) 森 健, 泉 昭, 酒井秀朗, 池本秀雄, 他: 肺アスペルギロームの2治験例. 真菌と真菌症, **15**: 32~38, 1974
- 25) 藤井徹也: *Aspergillus* 菌球の研究: ウサギ体内における菌球の作製実験, 菌球の局所的化学療法に関する実験的並びに臨床的研究. 真菌と真菌症, **15**: 87~96, 1974
- 26) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 内臓真菌症の治療と抗真菌剤—クリプトコックス髄膜炎ならびに肺アスペルギロームについて. 真菌と真菌症, **15**: 70~75, 1974
- 27) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: *Aspergillus fumigatus*, *Haemophilus influenzae* および *Pseudomonas aeruginosa* の各抗原に対する血中抗体が検出された呼吸器感染症例. 真菌と真菌症, **16**: 123~126, 1975
- 28) 池本秀雄: 真菌症の化学療法—内科領域における真菌症の化学療法とその問題点. 第19回日本医学会総会会誌, 218~220, 1975
- 29) 池本秀雄: 肺アスペルギローム診断における血清免疫学的検査. 日本胸部臨床, **34**: 477~484, 1975
- 30) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 肺アスペルギルス症の 5-fluorocytosine の治療経験. 真菌と真菌症, **17**: 193~198, 1976
- 31) 池本秀雄, 森 健, 山崎みどり: 肺アスペルギロームの患者血清における *Aspergillus fumigatus* 抗原に対する沈降素の研究—抗原の種類ならびに agar gel double diffusion と counterimmunoelectrophoresis の比較. 真菌と真菌症, **18**: 119~124, 1977
- 32) 池本秀雄: 気管支肺アスペルギルス症. 真菌と真菌症 (20周年記念号), **18**: 359~373, 1977
- 33) 池本秀雄: 内科領域の真菌症, 特に肺アスペルギロームに関する研究 (日本医真菌学会賞受賞記念講演抄録). 真菌と真菌症, **19**: 23~24, 1978
- 34) 澤崎博次, 信太隆夫, 池本秀雄, 他: 肺アスペルギルス症の基礎と臨床. 真菌と真菌症, **20**: 91~131, 1979
- 35) Watanabe, K., Hibino, J., Izumi, A., *et al.*: A case of pulmonary aspergilloma cured by intracavitary infusion of 5-fluorocytosine. Jpn. J. Med. Mycol., **21**: 95~100, 1980
- 36) 池本秀雄: 教育講演. 内科診療の進歩一日和見感染.

- 日本内科学会雑誌, **71**: 1223~1228, 1982
- 37) Hamamoto, T., Watanabe, K. & Ikemoto, H.: Endobronchial miconazole for pulmonary aspergilloma. *Ann. Intern. Med.*, **98**: 1030, 1983
- 38) 池本秀雄 (代表者), 他: ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jap. J. Antibiotics*, **37**: 615~662, 1984
- 39) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 各種真菌症に対する Ketoconazole の臨床的検討—主として深在性真菌症について. 基礎と臨床, **18**: 700~714, 1984
- 40) 池本秀雄: 肺アスペルギロームの追跡調査, とくに死因について. 真菌と真菌症, **23**: 210~214, 1984
- 41) 浜本恒男: 気管支肺アスペルギルス症の診断における血清学的検査の評価. 真菌と真菌症, **25**: 391~402, 1984
- 42) 日比野順子, 森 健: 呼吸器アスペルギルス症の治療に関する研究—臨床的, 病理学的ならびに電顕学的検討. 真菌と真菌症, **26**: 300~309, 1985
- 43) 渡辺一功: 内臓真菌症. 真菌と真菌症, **26**: 159~166, 1985
- 44) Ikemoto, H., Watanabe, K., Mori, T., *et al.*: Clinical use of ketoconazole and miconazole in deep mycoses. In: *Filamentous Microorganisms—Biomedical Aspects* (ed. by Arai, T.), 397~403, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1985
- 45) Mori, T., Matsumura, M., Isonuma, H., *et al.*: A case of tracheal aspergillosis. *Jpn. J. Med. Mycol.*, **26**: 296~299, 1985
- 46) 渡辺一功: Opportunistic fungous infection—内科領域. 真菌と真菌症, **27**: 75~81, 1986
- 47) Ikemoto, H., Watanabe, K., Mori, T., *et al.*: Endocavitary antimycotics in the treatment of pulmonary aspergilloma. In: *In vitro and In vivo Evaluation of Antifungal Agents* (ed. by Iwata, K. & Vanden Bossche, H.), 271~276, Elsevier, Amsterdam, 1986
- 48) 森 健, 松村万喜子, 渡辺晶子: 肺アスペルギローマ由来の菌球・菌塊および血清診断用アスペルギルス粗抗原の成分の分析. 真菌と真菌症, **28**: 291~295, 1987
- 49) 池本秀雄: 日本医真菌学会創立三十周年記念講演. 最近10年間におけるわが国の医真菌学, 真菌症と将来の展望—内科領域における諸問題. 真菌と真菌症, **28**: 64~72, 1987
- 50) Ikemoto, H.: Fungal diseases of the lungs (Special Lecture). *Proceedings of the 1st China-Japan International Congress of Mycology*, 40~41, 1987
- 51) Ikemoto, H., Hamamoto, T. & Watanabe, A.: Serologic diagnosis of pulmonary aspergillosis. *ibid*, 123~124, 1987
- 52) 小原共雄: 気管支肺アスペルギルス症患者血清における *Aspergillus fumigatus* 抗原に対する沈降抗体に関する研究—特に Counterimmunoelectrophoresis の感度, 特異度, 有用性ならびに抗原作製と普及に関する考察. 真菌と真菌症, **29**: 235~245, 1988
- 53) Ikemoto, H.: Serologic tests in diagnosis of pulmonary aspergillosis, especially pulmonary aspergilloma. In: *Current Problems of Fungal Infections* (ed. by Miyazi, M.), 35~38, Research Center for Pathogenic Fungi & Microbial Toxicoses, Chiba University, 1988
- 54) 浜本恒男: 真菌症の血清学的診断—アスペルギルス症. 臨床と微生物, **15**: 352~356, 1988
- 55) 磯沼 弘, 小原共雄, 稲垣正義, 他: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. 真菌と真菌症, **29**: 223~228, 1988
- 56) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jap. J. Antibiotics*, **42**: 63~116, 1989
- 57) 泉 昭, 森 健: 肺アスペルギローム66例の臨床的分析. 真菌と真菌症, **30**: 173~181, 1989
- 58) 森 健, 松村万喜子, 江部 司, 他: Fluconazole による深在性真菌症の治療. *Jap. J. Antibiotics*, **42**: 55~62, 1989
- 59) Ikemoto, H.: A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses. *Diag. Microbiol. Infect. Dis. (New York)*, **12**: 239S~247S, 1989
- 60) 江部 司: *Aspergillus fumigatus*, その他の *Aspergillus* 属, および *Aspergillus* 属以外の4真菌種の各粗抗原 (培養濾液抽出物) 間の沈降反応における交差反応—気管支肺アスペルギルス症を中心に. 日本医真菌学会雑誌, **32**: 2~22, 1991
- 61) 池本秀雄 (代表世話人): 新経口抗真菌剤 Itraco-

- azole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. 基礎と臨床, **26** : 585~616, 1991
- 62) 森 健, 松村万喜子, 江部 司, 他 : イトラコナゾールによる深在性真菌症治療例の臨床的検討. 日本医真菌学会雑誌, **32** : 279~290, 1991
- 63) Ikemoto, H. : Bronchopulmonary aspergillosis : Diagnostic and therapeutic considerations. In : Current Topics in Medical Mycology (ed. by Borgers, M., Hay, R. & Rinaldi, M. G.), **4** : 64~87, Springer-Verlag, New York, 1992
- 64) 松村万喜子 : Aflatoxin 経口投与並びに *Aspergillus* 感染家兎における生体内 aflatoxin 検出の試み. 順天堂医学, **38** (3), (印刷中) 1992
- 65) Mori, T., Watanabe, K., Ito, A., et al. : Clinical efficacy with itraconazole for systemic aspergillosis in multicentre study in Japan. In : Trend in the Management of Systemic Fungal Infections (in press).

書 評

富家恵海子著「院内感染」(1990)

「院内感染ふたたび」(1992) 河出書房新社

著者のご夫君は、1987年52歳の若さで他界された。食道静脈瘤手術後の MRSA 感染が原因であった。マーケットリサーチの仕事をしていた著者は、「夫の死後の、はてしない喪失感の中で、夫の死因について少しずつ勉強した。」その成果が「院内感染」として出版された。夫の入院、手術そして院内感染から死に至る過程が、入院先の東大病院の担当医の協力もあって、克明に綴られている。「今、エイズより恐ろしい病気 (MRSA 感染症) が、野火のように広がっている。」という表現は、センセーショナルではあるが、この病気の重要性をアピールする力がある。医学には全く素人の著者が、その立場を十分に生かして、わかりやすく、迫力のある文章で、医療現場での大問題を呈示している。

最近出版された続編は、この著書の反響から始まり、遅々として進まない対策の現状を指摘し、「世界に学ぶ」「歴史に学ぶ」の項を設けて、日本や医療に特有の閉鎖社会の弊害に論を及ぼしている。著者は最後に述べる。「今、院内感染対策も、新しい出発の時を

迎えている。(中略) 病院や地域の中ですでに感染対策を展開している病院は多い。しかし、それらの病院では、対策活動を支える経済的な裏付けや人的なフォロー、オーソライズされた権限がないままの暫定的な船出にすぎないため、船のエンジンは、感染委員会に集う医師や看護婦の情念によってまわっている。情念というエネルギーは疲労してくると、時に辛い。(中略) 感染管理という仕事は、その導入に当っては、情念の世界であってもよいが、運営はあくまでもマネジメントの世界、ビジネスライクの世界のものである。(中略) 今、院内感染対策で必要なものは、オーソライズされたシステムである。それは感染専門看護婦であり、院内感染制御部である。これらの組織が病院や地域の中で力を持ち、網を張り、それを自治体や国がバックアップする中で、感染対策がごく当たり前のこととして私たちの医療に定着してゆく。」

治療を目的に行った病院で、新たな病気をもらおうといった不条理を許さないために、ぜひ医療関係者に読んでいただきたい本である。(衛生学 稲葉 裕)