

過去2年間の当科剖検例における深在性真菌症

井上 孝文, 生駒 公子, 岡本 直人, 肥後 郁代, 大槻 剛巳, 山田 治,
八幡 義人

1988年4月から1990年4月までの2年間に当科で経験した造血器疾患剖検例20例の中から深在性真菌症と診断した8例を対象とし, その頻度, 臨床像などから検討を加えた. 深在性真菌症は全部剖検例の40%の頻度でみられ, 一部にはアスペルギルスとカンジダの重複感染例もみられた. 基礎疾患別では急性白血病や悪性リンパ腫など, 特に強力な化学療法を施行した例に多く合併する傾向がみられた. アスペルギルス, ムコールの感染巣は肺に限局していることから経気道的な感染経路が考えられ, 一方, トリコスポロンでは経皮・経静脈的な感染経路が予測された. (平成3年8月2日採用)

Deep Fungal Infections in Autopsy Cases with Hematological Disorders at Kawasaki Medical School Hospital during The Last Two Years

Takafumi Inoue, Kimiko Ikoma, Naoto Okamoto, Ikuyo Higo,
Takemi Ohtsuki, Osamu Yamada and Yoshihito Yawata

The clinical characteristics and incidence of deep fungal infections in 20 autopsy cases examined between 1988 and 1990 were analysed. The incidence of deep fungal infections among the 20 autopsy cases was 40% (8 cases), with two cases having duplicated infections of the *Aspergillus* and *Candida* species. Deep fungal infections were mostly seen in patients with some hematological malignancies who were treated with aggressive chemotherapy. From their distribution patterns, it is speculated that *Aspergillus* and *Mucor* may have entered the body by inhalation, and *Trichosporon* through venous injection lines. (Accepted on August 2, 1991) *Kawasaki Igakkaiishi* 17(2): 167-171, 1991

Key Words ① Deep fungal infections ② Autopsy cases
③ Hematological malignancies

はじめに

真菌感染症は, 皮膚を病巣とするいわゆる表在性真菌症が主体であるが, 近年特に悪性腫瘍, 臓器移植を中心とした免疫抑制剤の投与, あるいは AIDS その他の免疫不全患者の増加と関連

して, 日和見感染としての深在性真菌症が注目を集めている. 当科における入院患者の大半は造血器悪性腫瘍で, 何らかの化学療法や放射線治療を受けていることが多く, このような宿主における真菌感染症は全身性播種の形をとり, しばしば致命的となることが知られている. そこで我々は過去2年間の当科における剖検例につ

き、深在性真菌症合併例を対象にその頻度、臨床的特徴などの検討を行ったので報告する。

対象と方法

1988年4月から1990年4月までの2年間に当科で経験した造血器疾患剖検例20例につき検討を行い、深在性真菌症と診断した8例を対象とした。生前に診断しえた症例も含め、全例の病理解剖(剖検)記録の調査と各症例の病理組織標本を検討し、起炎菌、主要病変部位、重複感染の有無などを決定した。また直接死因についても、その臨床経過と剖検所見をふまえた上で決定した。以上のことから、1) 深在性真菌症の剖検例における頻度、2) 重複感染例(真菌+真菌、あるいは真菌+他の病原体)の検討、3) 基礎疾患との関係、4) 病原真菌別発現頻度、5) 各種真菌症の罹患臓器別頻度などの検討を行った。

結 果

1) 深在性真菌症の全部剖検例における頻度

過去2年間の当科における剖検例20例の内訳は、男8例、女12例であり、年齢は30~70歳代に分布していた。基礎疾患別にみた全部剖検例の内訳は、急性白血病4例、悪性リンパ腫6例、慢性骨髄性白血病急性転化2例、骨髄異形成症候群3例、多発性骨髄腫4例、骨髄線維症1例であった。今回検討した全部剖検例20例のうち、死亡時(剖検時)何らかの感染症が存在していたのは17例であり、そのうち深在性真菌症と診断したのは8例(全部剖検例の40%)であった。

2) 重複感染例の検討

単独および重複感染例における各種病原体別感染頻度を **Table 1** に示す。死亡時何らかの感染症が存在した17例のうち単独感染例は9例、

Table 1. The frequency of pathogenic agents in the patients either with single infection or with duplicated infections

単独感染例		重複感染例	
① 真菌	3例 (33%)	① 真菌+真菌	2例 (25%)
② 細菌	5例 (56%)	② 真菌+細菌	1例 (13%)
③ 結核菌	1例 (11%)	③ 真菌+ヘルペス	2例 (25%)
		④ 真菌の関与しない 重複感染例	3例 (37%)
総数	9例 (100%)	総数	8例 (100%)

Table 2. The frequency of fungal complications in various underlying disorders

	剖検例	深在性真菌症 合併例(頻度)
急性白血病	4	3 (75%)
悪性リンパ腫	6	3 (50%)
慢性骨髄性白血病急性転化	2	1 (50%)
骨髄異形成症候群	3	1 (33%)
多発性骨髄腫	4	0 (0%)
骨髄線維症	1	0 (0%)
総数	20	8 (40%)

重複感染例は8例であった。単独感染例のうち真菌感染症は3例、重複感染例のうち真菌が関与していたものが5例認められた。真菌重複感染の2例はいずれもアスペルギルスとカンジダによるものであった。

3) 基礎疾患別頻度

基礎疾患別にみた深在性真菌症合併の頻度を **Table 2** に示す。急性白血病では4例中3例、悪性リンパ腫では6例中3例、慢性骨髄性白血病急性転化では2例中1例、骨髄異形成症候群では3例中1例に認められた。

4) 病原真菌別発現頻度

深在性真菌症の病原真菌別にみた頻度を **Table 3** に示す。アスペルギルスが最も多く、続いてカンジダ、トリコスポロン、ムコールの順に頻度が高かった。アスペルギルス、カンジダをあわせて70%を占めており、また従来あまり注目されていなかったトリコスポロン症が20%、ムコール症が10%の頻度でみられた。

5) 罹患臓器別頻度

各種真菌症の罹患臓器別頻度を Figure 1 に示した。従来の報告に一致して、アスペルギルス、ムコールの感染巣は大部分が肺に局限しており、一方カンジダは消化管・腎尿路系に多く、トリコスポロンは全身に播種する傾向がみられた。

考 察

大部分の深在性真菌症は生体防御能の低下している宿主に発症するため、その臨床像は宿主

の免疫不全状態と密接に関連してくる。最も注意すべき易感染宿主としては、種々の造血器疾患、各種固形癌で強力な化学療法や放射線治療をうけている例、臓器移植患者に強力な免疫抑制療法を実施した例などがあげられるであろう。このような宿主に発症した深在性真菌症は一般的に全身性播種の形をとりやすく、また真菌以外の他の微生物感染が合併しやすい。^{1)~3)} 今回の我々の検討においても、全剖検例20例中8例(40%)に深在性真菌症がみられたが、そのうちの5例は重複感染の形をとっている。奥平⁴⁾は最近の深在性真菌症の疫学的特徴として2種類以上の真菌感染が合併した症例の増加と、従来あまり注目されていなかったトリコスポロンなどによる新しい感染症の増加を指摘している。また原田ら⁵⁾も、近年におけるトリコスポロン感染症の増加を報告しており、この感染症は種々の抗真菌剤が無効なことが多く、臨床的にますます重要視されるであろう。

今回検討した深在性真菌症8例の臨床像を Table 4 に示した。真菌と他の真菌の重複感染がみられた2例はいずれもアスペルギルスとカンジダの組み合わせであ

った。トリコスポロン感染症は2例に認められたが、いずれも死亡前に明らかな真菌血症をきたしており、またその真菌感染症が直接死因となっている。臨床側からみた問題点の一つに、アスペルギルス感染症における培養分離度の低いことがあげられる。通常の監視培養での検体採取法では不十分であるし、抗真菌剤の予防的投与などの影響もあると考えられる。当科における入院患者の多くは全身状態が悪い上に出血傾向を伴っているこ

Table 3. Incidence of infections by various fungi

	症例数 (頻度)
① アスペルギルス	4 (40%) *
② カンジダ	3 (30%) *
③ トリコスポロン	2 (20%)
④ ムコール	1 (10%)
総 数	10 (100%)

* それぞれ重複感染の2例を含む

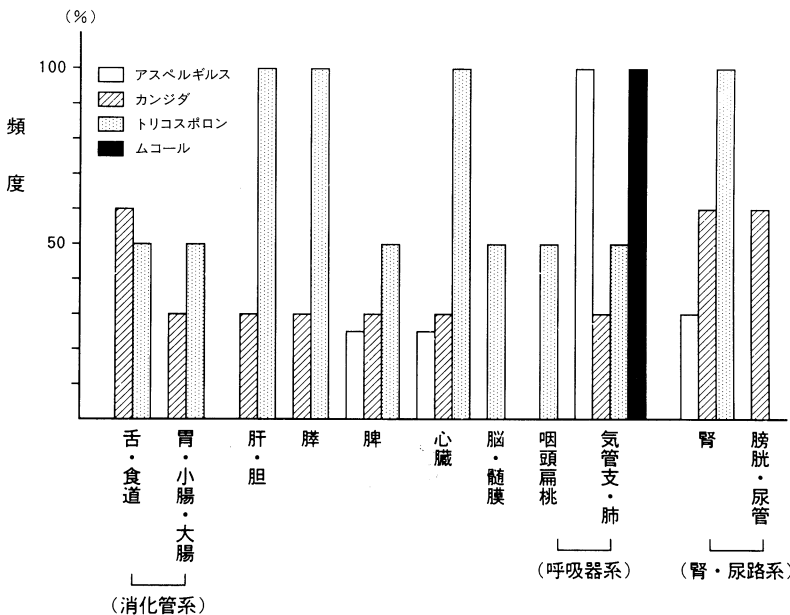


Fig. 1. Organ involvement in various fungal complications

Table 4. Clinical characteristics in autopsy cases with fungal complications

症例	年齢	性	基礎疾患	死亡時好中球数 (/ μ l)	原因菌	主要病変部位 臨床像	真菌以外の 感染症	直接死因	同時期の 真菌培養検査
1	65	M	ML	206	Aspergillus Candida	肺 食道・腎	(-)	呼吸不全	C. albicans (咽頭) Yeast (尿)
2	64	M	AML	0	Trichosporon	全身(敗血症)	(-)	呼吸不全	Yeast (咽頭) T. beigelli (尿) T. beigelli (静脈血)
3	61	F	CML BC	5160	Aspergillus	肺	ヘルペス 感染症	腎不全	Yeast (尿)
4	75	F	MDS BC	639	Aspergillus Candida	肺・腎 膀胱	(-)	クモ膜下 出血	Yeast (尿) Yeast (便)
5	47	M	ML	1292	Trichosporon	全身(敗血症)	E. faecium 敗血症	敗血症性 ショック	Yeast (尿) T. beigelli (静脈血)
6	73	F	ALL	0	Candida	全身(敗血症)	(-)	呼吸不全	C. glabrata (尿・便) C. tropicalis (静脈血)
7	61	M	ML	1720	Aspergillus	肺	ヘルペス 感染症	呼吸不全	(-)
8	57	F	APL	1525	Mucor	肺	(-)	呼吸不全 (咯血)	Yeast (便)

Abbreviation ML: Malignant lymphoma. AML: Acute myelocytic leukemia. CML BC: Chronic myelocytic leukemia blastic crisis. MDS BC: Myelodysplastic syndrome blastic crisis. ALL: Acute lymphocytic leukemia. APL: Acute promyelocytic leukemia.

とが多く、侵襲的な検体採取は困難であるので、近年確立されつつある血清学的診断法に期待したい。

病原真菌の種類により臓器別の罹患頻度に差があり、一般的にカンジダでは上部消化管、肺、腎尿路系に、アスペルギルスやムコールでは肺に多いことが指摘されている。^{4), 6)} Figure 1 に示した各種真菌症における罹患臓器別頻度にも同様の傾向がみられた。トリコスポロン感染症における罹患臓器は、肺、腎はもとより甲状腺や副腎といった臓器にまで均等に分布していることから、直接血行性に病原体が侵入したことが予測できる。すなわちトリコスポロンは経皮・経静脈的感染の可能性が高く、一方アスペルギルスやムコールなどは経気道的な感染経路が考えられる。

深在性真菌症発症の要因として当科にみられるような免疫不全宿主は重要であり、特に末梢血好中球減少の著しい症例や好中球減少期間の

長い症例ほど一般的に発症頻度が高いと考えられている。^{7), 8)} さらに近年注目されている要因として薬剤などの影響があげられる。たとえば広域スペクトルの抗生物質投与により腸管内常在菌が排除され真菌が過剰に発育することや、メソトレキセートなどの抗腫瘍剤による口腔や消化管粘膜の障害が真菌の定着や侵入を助長すること⁹⁾ は常に考慮しておく必要があると思われる。

以上、当科で経験した造血器疾患剖検例20例の検討を行い、そのうち深在性真菌症と診断した8例を対象にその頻度、侵襲臓器などを検討し、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Myerowitz, R. L., Pazin, G. J. and Allen, C. M. : Disseminated candidiasis : Changes in incidence, underlying diseases, and pathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 68 : 29—38, 1977
- 2) 森岡正信, 小林正伸, 福原 敬, 藤井義博, 宮崎 保 : 感染症の予防と治療. *内科* 55 : 888—892, 1985
- 3) 金倉 讓, 手島博文, 平山文也, 谷 慶彦, 窪田良次, 小熊 茂, 植田高彰, 中村博行, 柴田弘俊, 正岡 徹, 吉武淳介 : 急性白血病における発熱原因の検討. *日血会誌* 48 : 1514—1521, 1985
- 4) 奥平雅彦 : 疫学—剖検例より. 「深在性真菌症の診断と治療」(上田 泰, 清水喜八郎編), 第1版. 東京, メディカル・ジャーナル社. 1989, pp. 1—16
- 5) 原田美貴, 真鍋俊明, 山下貢司 : 剖検例からみた深在性真菌症 : 本学における過去14年間, 1985例の解析. *川崎医学会誌* 15 : 499—505, 1989
- 6) 阿部章彦 : 白血病と真菌症. 「真菌症と生体防御機構」(宮治 誠, 高橋 久, 高橋久也編), 第1版. 東京, 協和企画通信. 1988, pp. 157—171
- 7) Gerson, S. L., Talbot, G. H., Hurwitz, S., Strom, B. L., Lusk, E. J. and Cassileth, P. A. : Prolonged granulocytopenia : The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 100 : 345—351, 1984
- 8) 手島博文, 柴田弘俊, 正岡 徹 : 特殊病態における真菌感染症 : 血液疾患と真菌感染症. *臨床医* 15 : 594—597, 1989
- 9) 渡辺一功 : 白血病に合併する真菌症. *総合臨* 40 : 257—261, 1991