

培養不能の真菌による膿胸の1例

京都大学結核胸部疾患研究所内科第2部（主任教授 辻周介），三菱京都病院（院長，氷室一郎）

小 松 幹 雄

京都大学結核胸部疾患研究所細菌血清学部（主任教授 上坂一郎）

大 岩 弘 治， 上 坂 一 郎

緒 言

人体に常在する真菌やあるいは外来性の真菌が、何かの機会に人間に疾病をひきおこす、いわゆる内臓真菌症は、抗生物質や副腎皮質ホルモンの発達と共に増加しつつあるように思われる。そして大抵の場合その病原真菌は培養によって同定される。ところが真菌の形態は、その発育の過程や環境によって極めて多種多様な様相を示すものであるから、培養が不成功の場合は菌を同定することが容易でないことが少なくない。

著者らも培養及び動物接種に成功しなかったが、形態的観察から極めて珍しいと思われる真菌症を経験したので報告する。

症 例

49才（入院当時）の男子事務員。家族歴及び患者の既往歴には特記すべきことはない。

ツ反応は、入院前のことについては患者に記憶がなく、昭和37年3月（入院後8ヶ月）に施行したツ反応は2000倍で陰性であった。

現 症：患者は昭和23年咯血によって肺結核

本論文の要旨は昭和37年4月、第37回日本結核病学会総会において報告された。

の診断のもとに右人工気胸療法をうけ、さらに昭和25年から SM, PAS, TBI 等の化学療法を断続的に施行されていた。当時喀痰中結核菌は培養陽性であったと患者自ら言っているが確実ではなく、当時の医師に照会してもすでに資料がなく不詳であった。昭和34年1月膿胸を起し某病院に入院し、まもなく気管支に穿孔して多量の膿汁を咯出するようになったので、結核性膿胸の混合感染として長期にわたり、SM, KM, INH の他にエリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコールその他殆どあらゆる抗生物質と副腎皮質ホルモンの投与を受けたが、改善せず、昭和36年7月7日三菱京都病院に入院した。

入院時所見：体格中等度、栄養やや不良、体重 48 kg, 体温 37.5°C, 赤沈 1 時間値 32 mm, 尿及び便に異常を認めない。赤血球 480 万、血色素 85%, 白血球 8200 でやや核の左方推移があり、好酸球 5%, 単核球 2%, リンパ球 31% であった。また肝機能その他の一般臨床検査に特に異常を認めない。

胸部 X 線所見は **Fig. 1** 及び **2** の如く、右肺尖に空洞があり、それと交通している大きい膿胸腔と膿汁の鏡面形成が見られる。右肺は肺門部に無気肺状に強く虚脱しており、左肺上野にも少数の雲絮状陰影を認める。

入院後まもなく、胸腔穿刺にさいして膿汁中

から多数の顆粒を発見した。この顆粒は **Fig. 3** の如く黄白色やや扁平で比較的軟かく、これを押しつぶして位相差顕微鏡で鏡検すると **Fig. 4, 5** に見るような菌糸塊であった。

なお喀痰中からは多数の雑菌及び *Candida albicans* を証明したが、結核菌については塗沫培養共常に陰性で、一方膿汁からはこの真菌以外のいかなる微生物をも認めなかった。

臨床経過：入院後化学療法としては INH を単独に使用し、その他の抗結核剤、抗生物質、抗真菌剤等は一切用いていない。

一般状態と栄養の改善につとめ、週に1乃至2回の胸腔穿刺による排膿と胸腔内洗滌をくりかえした結果、次第に膿汁の減少を来し、入院後約1年2ヶ月目の昭和37年9月には遂に胸腔内からは膿も真菌顆粒も全く消失するに至った。この間施行した胸腔穿刺は計87回に及んでいる。またこの間の排膿量の凡そは、当初は50乃至100 cc 位であったが、入院後4ヶ月目位から一時臨床症状によって病状の悪化を思わせた時期には、最高360 cc に達した。以後次第

に減少して来たが、排膿量の総計は約6500 cc であって、この真菌が患者の胸腔内で増殖醸膿していたことを示すものと思われた。なお入院中喀痰には一度も結核菌の排出を認めたことはない。また喀痰中には膿汁中に見られたような真菌顆粒を認めたこともない。

胸部X線所見では、膿汁の消失に伴って膿胸腔の鏡面形成が認められなくなった以外は殆ど変化がなく、左肺上野の雲絮状陰影も終始不変のままであった。

体重は入院時より12 kg の増加を示し、赤沈値も正常化し、患者は大きい浄化膿胸腔を残したまま、一般状態の著明な改善を来して、昭和39年6月29日事情によって退院した。

菌 学 的 研 究

膿汁または真菌顆粒の培養：Table 1 に示したように、用いた培養基は、固形培地として普通寒天、ハートインフュージョン寒天、サブロー寒天、チャペック・ドックス寒天、水野・高田、3%小川卵培地、キャンディダ GE (ニッ

Table 1 Attempts to isolate the causative fungus from grains and pus
(From July 10, 1961 to March 3, 1962)

Cultivation Media used	25°C			27°C			30°C			37°C		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Nutrient agar										9	0	1
Heart infusion agar	1	0	0	4	0	0				20	0	4
Sabouraud agar	1	0	0	4	0	0	2	0	0	24	0	4
Czapek-Dox agar	1	0	0							9	0	0
Mizuno-Takata Solid medium*				4	0	0				10	0	0
3% Ogawa egg medium**										2	0	0
Candida GE solid medium*										3	0	0
Blood agar										6	0	1
Petragnani egg medium**										8	0	0
Nutrient broth	1	0	0							19	0	5
Thioglycollate liquid medium										6	0	0
Sabouraud broth	1	0	0	4	0	0	1	0	1	58	0	15
Total	5	0	0	16	0	0	3	0	1	174	0	30

Notes: A stands for the number of culture media used,
B for the isolation of the causative fungus, and
C for the contamination.

* Medium primarily for the isolation of *Candida*.

** Medium for tubercle bacilli.

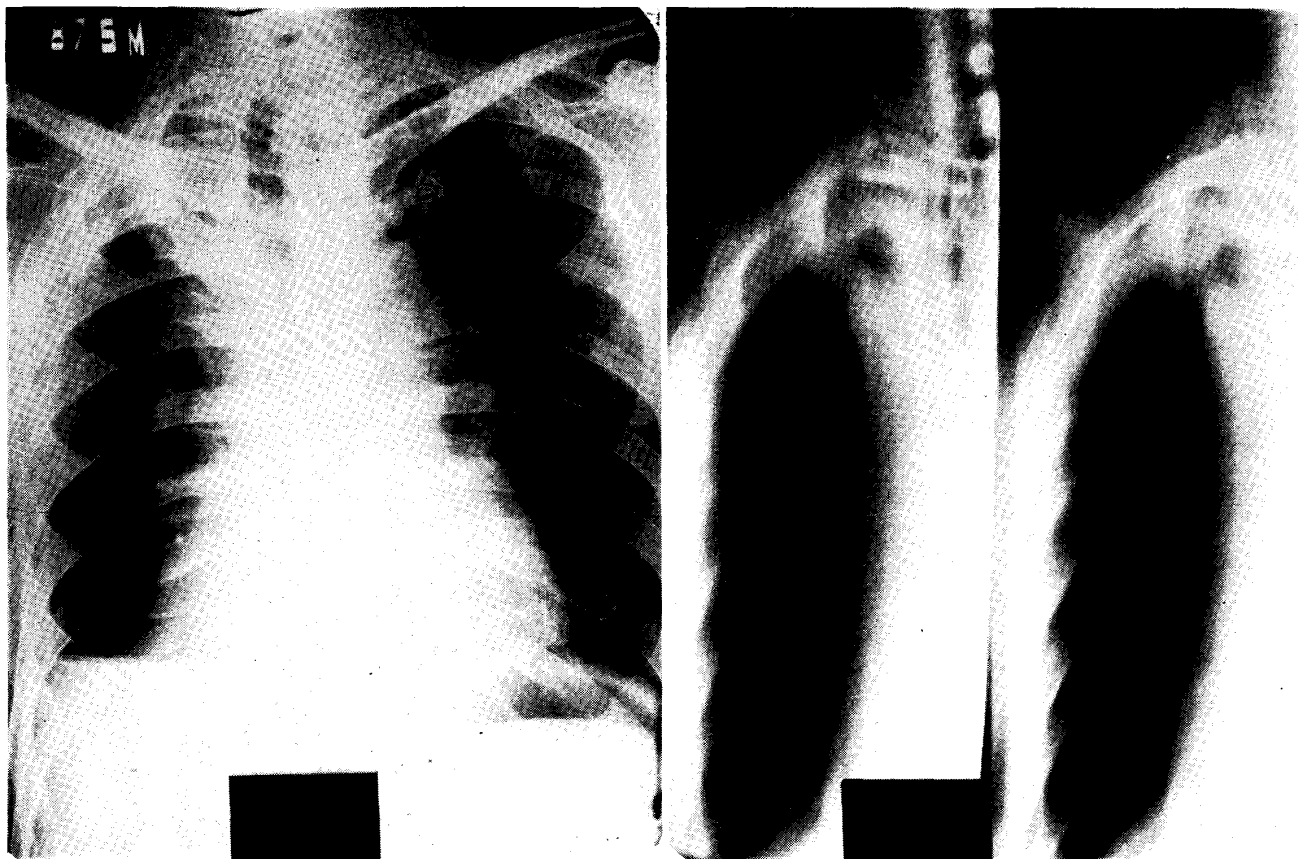


Fig. 1 and 2 are chest film and tomograph, respectively, taken at the time of hospitalization.

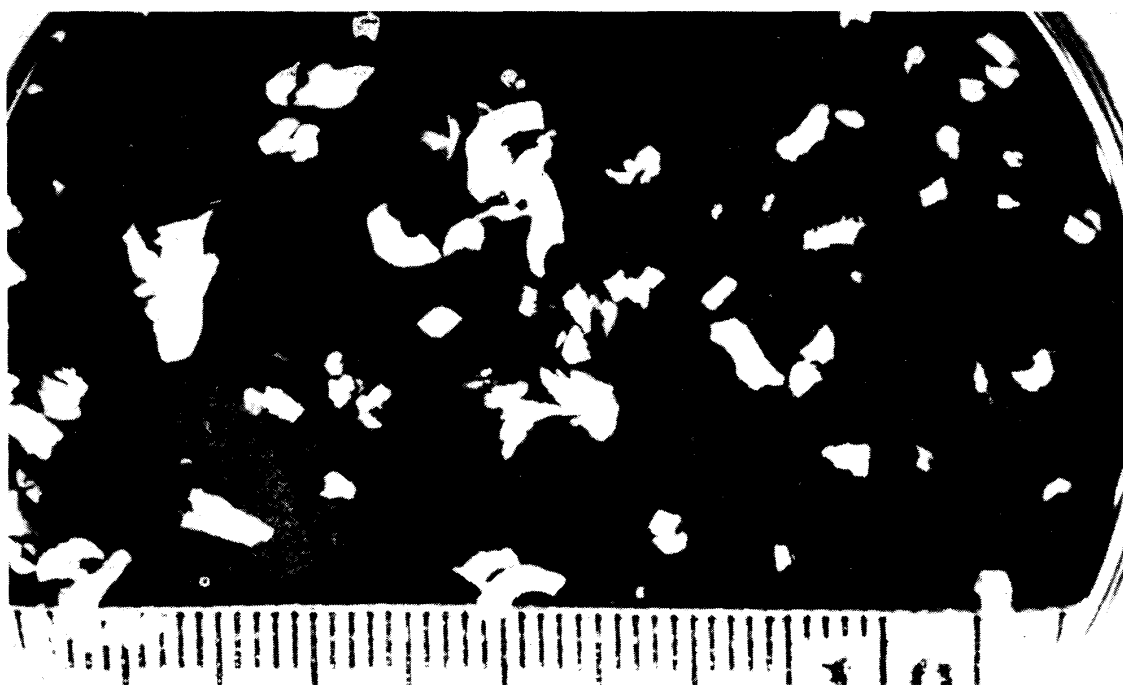


Fig. 3 Grains in the pus.

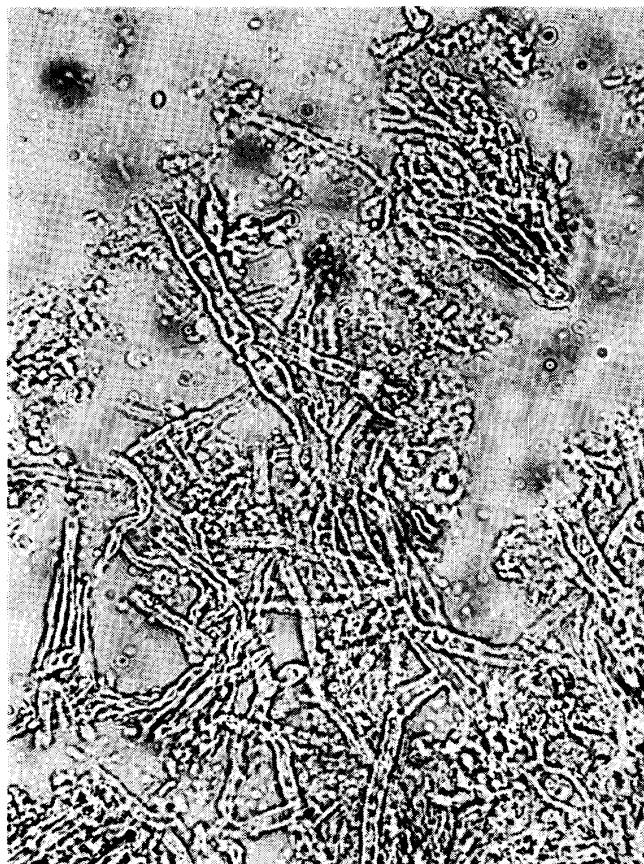


Fig. 4 Phase-contrast microphotograph of a grain pressed between two slides. $\times 250$

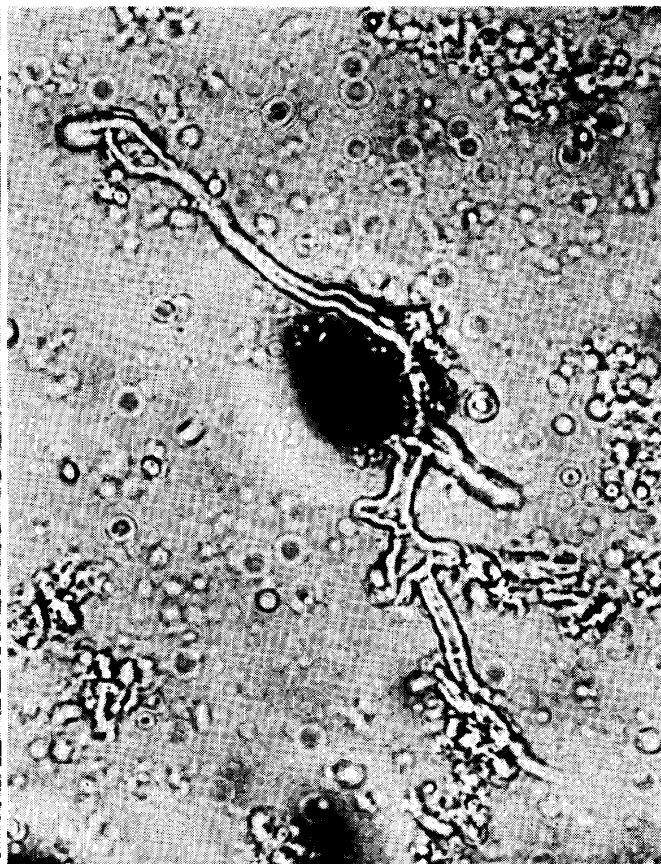


Fig. 5 A hypha of a grain. Phase-contrast microphotograph. $\times 500$

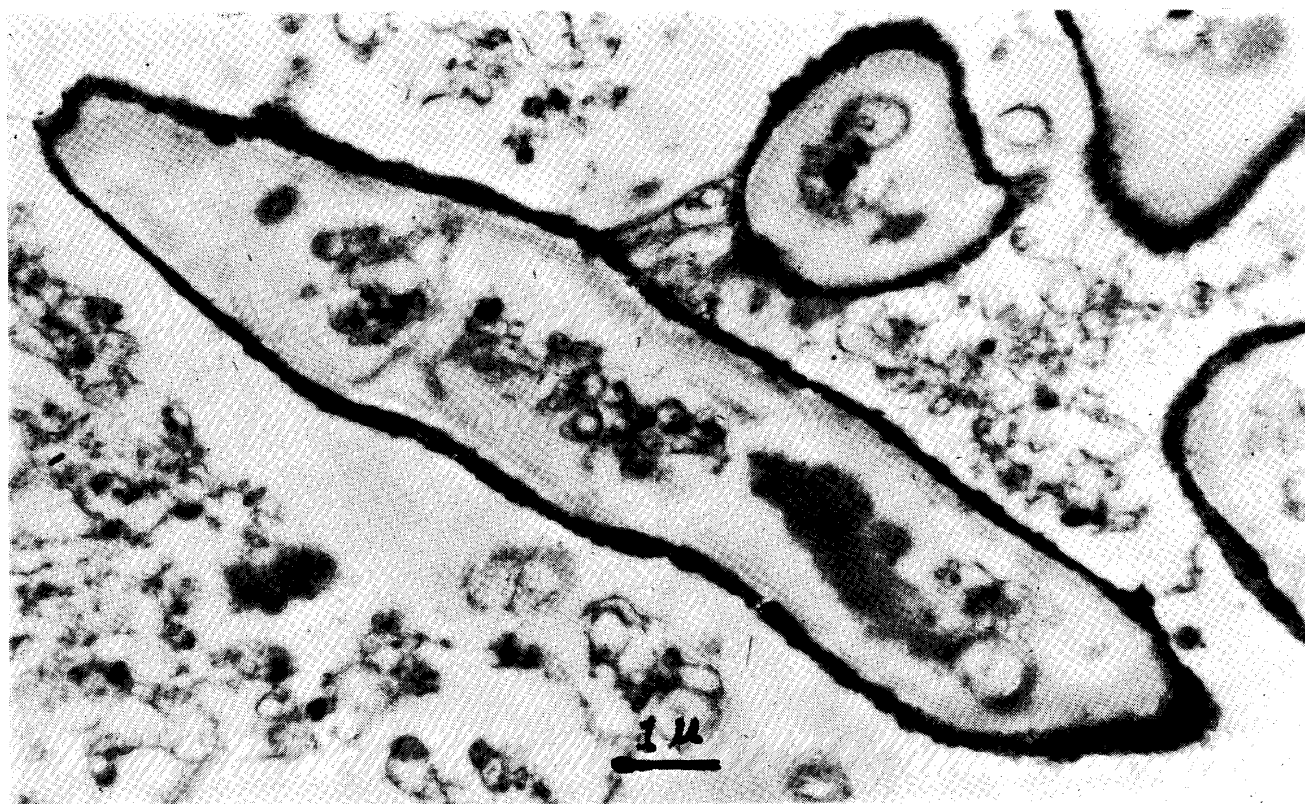


Fig. 6 Electron-microphotograph of a thin-sectioned hypha.

サン), 血液寒天, ペトラニャニ 卵培地で, 液体培地としてはブイヨン, チオグリコレート液体, サブロー液体であって, それぞれ 25°C, 27°C, 30°C, 37°C でくりかえし培養した。また患者血清あるいは患者膿汁上清を培地に加えた場合もある。

検査材料としては, 膿汁をそのままか, または顆粒をすりつぶして接種した。

この培養は昭和36年7月10日から昭和37年3月29日に到る間にくりかえし施行した。その成績は **Table 1** に示す通り, 雑菌混入と思われる真菌が発生したこともあるが, これらの真菌はペニシリウム, アスペルギルス, カンディダ等雑多であって, 同一種の真菌の発育増殖は認められなかった。従ってこれらは患者の膿汁中の病原真菌の発育とは考えられなかった。

動物接種: 用いた動物はマウス 及び モルモットそれぞれ6匹と家兎3羽である。患者から得た膿汁をムチンと共にマウスとモルモットの腹腔内, 及び家兎の胸腔内に接種し, 4週後と6週後に屠殺剖検した。その結果, 動物の腹腔, 胸腔あるいは各臓器に病変を認めず, また接種マウスとモルモットの腹腔洗滌液や脾臓から真菌を培養することも出来なかった。これら臓器からの分離培養に用いた培養基はサブロー液体, サブロー寒天, ハートインフュージョン寒天, チオグリコレート液体, 水野・高田の各培養基である。

膿汁中菌塊の形態的観察: 膿汁中の真菌を, 培養及び動物接種に成功しなかったために, その形態を種々の角度から観察した。

先ず膿汁中から得た顆粒については先に述べた如く (**Fig. 3**), 黄白色で比較的軟かく弾性がある。その形及び大きさは不規則であるが, 大体マッチ棒を小さく折った様な感じである。しかしこれは胸腔穿刺針を通過して来る時に機械的に加工されたものらしく, 胸腔内ではもう少し異った形態であると想像された。そこでこの顆粒をそのままガラスに挟んで強く押しつぶし, 乾燥を避けて位相差顕微鏡で鏡検すると, **Fig. 4** の如き菌糸塊であり, また顆粒をメノウ乳鉢ですりつぶして同様に位相差顕微鏡で観

察すると **Fig. 5** の如き菌糸が見られる。この菌糸は太さ約3乃至4 μ で隔壁と分枝を持っているが, 明かな胞子を認めることが出来なかった。隔壁の間隔はまちまちで, 古い菌糸では10 μ から30 μ 位であり, 分枝して幼若な部分と思われるものは100 μ 位の長さ及びぶるものもある。

この菌糸は乾燥に特に弱いのが特長で, 乾燥するとただちに萎縮崩壊してしまう。従って新鮮材料をフクシン, メチレンブルー, ラクト・フェノール・コットンブルー等でそのまま染色してみると, 菌糸の根幹部はよく色素をとるが, 先端部や分枝の部分はあまり色素をとらない。

菌糸を電子顕微鏡によって観察すると, **Fig. 6** の如く細胞外壁は繊細な線維がからみ合ったような構造がみられ, いかにも脆弱な感じがする。このような構造が乾燥に弱く, また培養困難な一因かとも考えられた。

考 察

本症例の最も特長的な点はその膿胸の膿汁中の真菌顆粒が87回に及ぶ試みにもかかわらず, 遂に分離培養出来なかったことである。勿論, 雑菌混入と思われた真菌が発育したこともあったので, その中には, あるいはこの顆粒から発育した場合もあったかも知れないという疑問を否定することは出来ない。しかし同一種の真菌を続けて分離出来なかったのであるから, その中のどの菌をもって当該顆粒から発育したかを推測することは不可能であって, 一応すべて雑菌混入と考えざるを得なかった。

人体病原性の真菌で培養が不成功に終わった例は割合に少い。本症例に見られたように黄白色の軟い顆粒を作り, しかも培養も動物接種も出来なかった例としては, 古く Brumpt¹⁾ の報告した *Indiella* による足菌腫がある。*Indiella mansonii*, *I. reynieri*, *I. brumpti* などの種が記載されているが, これらの菌はその記載ならびに挿図から見ると, 我々の症例の菌とかなり類似しているように思われる。しかしその後, Mackinnon²⁾ により *I. mansonii* は *Monospor-*

rium apiospermum, *I. reynieri* は *Cephalosporium falciforme* であるとされて以来, *Indiella* なる属名はその正当性を失ったように思われる。

一方、黄白色の軟かい顆粒を作る真菌として最も屢々見られるのは *Allescheria boydii* (*Monosporium apiospermum*), 次いで *Cephalosporium falciforme* であろうが、両者共分離培養は極めて容易である。

更に我々は米国 Communicable Disease Center, Mycology Unit の Ajello 博士に本症例の真菌顆粒を空輸したが、同博士も分離不成功に終わった。ただ、同氏は菌の形態からは *Aspergillus* に近い感じがすると言っている³⁾。又、福島⁴⁾ も *Aspergillus* による膿胸で培養の極めて困難な場合があったと言っている。

即ち我々の真菌顆粒の同定については少なくとも3つの可能性が考えられたが、分離培養も動物接種も成功しなかったため、これ以上の追究を進め得なかった。

次にこのような真菌が本患者に感染し、膿胸をおこし、顆粒を形成した機作について一言したい。本菌が元来、患者の体腔内にあったものではなく、自然界から入ったものであることはほぼ疑い得ないであろう。その際、本人の本菌に対する抵抗力の減弱が基盤にあった上に、強力な抗生物質、化学療法及び副腎皮質ホルモン投与が本菌の増殖に好適な条件を与えたことは充分考えられる。

本菌の培養と動物接種には成功しなかったが、入院後、年余に亘り、87回に及ぶ胸腔穿刺で多くの真菌顆粒を証明したことは、本菌が胸腔内で生きて増殖していたことを示すものと考えてよいであろう。我々は本患者の胸腔内と同様の状態を試験管内及び動物体内に作ることが出来なかったために、分離培養に成功しなかったと考えたい。しかも本菌の菌糸は乾燥に対して極めて脆弱であるが、このような状態で自然界に存在していたとは信じ難く、恐らくは患者

の胸腔内に侵入後に、菌体細胞壁の変化を来したものである。そして多分その方が本菌の増殖にとって、より好都合であったのであろう。動物組織内と自然界あるいは培養基上で形態を異にする場合のあることは、病原性真菌ではよく知られている。

これを要するに、自然界に存在するある種の真菌が、たまたま胸腔内に入る機会を得、特殊な条件のもとで増殖して多くの顆粒を作ったが、その際、その未知の特殊な条件に適応するために菌体の細胞壁成分に変化を生じ、乾燥に耐え得ない状態となり、且つ、普通の真菌乃至細菌培養法では増殖出来なくなったものと考えたい。

結 論

49才の男子事務員で、喀血後、抗生物質、化学療法剤及び副腎皮質ホルモン療法をうけた後に、膿胸をおこし、その膿汁中に多数の真菌顆粒を証明し得た例を報告した。この真菌顆粒は真菌及び細菌の分離培養法を用いて分離を試みたが、87回に及ぶ検査にもかかわらず遂に成功しなかった。また、顆粒をムチンと共にマウス、モルモットの腹腔内に、及び家兎の胸腔内に接種したが病変をおこさず、臓器からの真菌の分離も出来なかった。なお、本症例の成因について若干の考察を試みた。

参 考 文 献

- 1) Brumpt, E.; Précis de Parasitologie 3. éd., p. 1090-1094, Masson et Cie, 1922.
- 2) Mackinnon, J. E.; A contribution to the study of causal organisms of maduromycosis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 48: 470-480, 1954.
- 3) Ajello, L.: 私信による。
- 4) 福島孝吉: 著者等の第37回日本結核病学会演説に対する発言。結核: 511, 昭37.