

京 都 大 学

結 核 研 究 所 紀 要

第 12 卷 第 1 号

~~~~~  
原 著  
~~~~~

肺アスペルギルス症 3 例の治療経験

京都大学結核研究所外科 (主任 教授 長石 忠三)

宮 本 信 昭

国立高知療養所 (所長 楠目 博博士)

楠 目 博・大 塚 弘 一・森 祥

恒 石 和・浜 崎 喜 則

(38. 8. 28 受付)

真菌症については、10数年前からわが国でも特に関心が持たれるようになり、爾来種々の観点から検討されているが、その的確な診断法や治療方針は未だ確立されていないようである。

真菌症、なかんずく肺真菌症は呼吸器疾患の治療に携わるわれわれにとって興味深い問題であり、ことに肺アスペルギルス症が年々増加の傾向を示し、現在までに 260 数例報告されている点からみても、その治療法の研究はかなり重要な課題の一つであろうと考えられる。

肺アスペルギルス症の研究は必ずしも新しいものではなく、1856年に Virchow により 4 例の剖検例が報告されて以来、種々の領域で検討されているが、本症は周知のように近年までは、いわゆる terminal infection として重篤な疾患の末期に招来されるものと解されてきたわけである。

しかし、最近では必ずしも末期でなくてもみられるようになってきている。これは、診断技術の進歩にも関係があるかもしれないが、化学療法

剤や副腎皮質ホルモン剤の長期投与といったことにも関係があるものと思われる。

ともあれ、われわれもまた肺アスペルギルス症数例を経験した。

以下、それらのうち、肺切除標本によりそれと確診し得た 3 例について報告する。

症 例 (1)

患者：○田○夫，(男子)，中学生，昭和20年3月20日生

入所時の診断：肺結核症

家族歴：父は肺結核に罹患し、胸成術を受け、その後咯血を来たして死亡(S. 36, 2, 3)。母は、本人が3才のときに死亡(死因不明)。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴及び経過：(図表1参照)昭和33年12月，全身倦怠感を訴えて，X線撮影を受け，肺結核と診断された。それより以前には学校検診でそれと指摘されたことはない。

昭和34年1月9日，当療養所に入所した。

図 表 [1]

昭和		年	34						35						36						37							
		月	1	2	3	5	7	8	1	2	5	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	1	4	
赤沈 mm	1st.	80	79	83	55	22	22	12	3	1	10	5	88	43	84	56	54	55	47	75	84	15	17	13	6	4		
	2st.	96	98	112	80	52	56	62	8	4	23	17	115	84	111	85	97	91	80	110	104	33	35	35	17	7		
肺活量 cc			900	1100	1100	1200	1100	1100	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1300	1300	1700	1700	1800	1800	1900	1900	1400	1600	1500	1700	2000	
体重 kg			24	25	26	26	26	25	31	30	32	33	32	32	34	34	35	35	35	35	35	34	35	35	37	38	40	
咳嗽・喀痰			3 2	2 0	4 1	4 0	5 1	2 0	1 0	1 0	0 0	1 0	3 1	25 15	20 10	20 5	10 3	10 2	15 3	12 2	13 2	7 1	4 4	3 1	2 0	2 0	1 0	
喀痰中 結核菌	塗抹	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	培養	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
化学療法	SM																											
	PAS																											
	INH																											
	SI																											
外科療法																												
			↑ 左上葉切除術 (アスペルギルス確認) (退所)																									

入所時所見としては、体格小、栄養状態きわめて不良。体重24kg、貧血が認められ、理学的には、左肺全面及び右肺上部にラ音が聴かれ、X線写真上では、写真1のような重症肺結核の像が認められた。菌検査では、塗抹でG II号、培養では47コロニー。赤沈1時間値80mm、2時間値95mm。肺活量900cc。

直ちに、SM・PAS・INHの3者で、併用療法を開始した（以下化学療法については図表1を参照）。

その後の経過をみると、入所後2カ月で排菌は止まり、以後、塗抹、培養ともに陰性で、X線写真上にも、35年10月までの間に徐々に改善が見られた（写真2）。

一般状態も、体重32kg、肺活量1500cc、赤沈5～17mmと改善されたが、翌月の昭和35年11月には、喀痰、咳嗽の著明な増加を来し、赤沈も88～115mmに増加した。当時の肺活量は1300ccである。（ただし、体重は34kgとむしろ増加している）。この状態は以後1カ月間持続し、35年12月撮影のX線写真（写真3）では、シェーブような変化が認められた。さらに、断層写真では、いわゆる fungus ball が、明瞭に

認められるようになっている（写真4,5）。

昭和36年7月18日、化学療法ではそれ以上の改善が望めないと考え、左上葉切除術を行なった。

主病巣は、左上葉に見られ、空洞内には拇指頭大牛糞状の塊が認められた。その直接検鏡や培養検査を行ない、アスペルギルスの菌塊であることが確認された（写真6,7）。

術後順調に経過し、合併症もなく、昭和37年4月16日軽快退所している。

この症例は、入所当時、喀痰中結核菌が認められたために、アスペルギルス症の合併に気づかなかったものである。手術直前の検査により初めて fungus ball が証明せられ、肺アスペルギルス症の疑いが持たれ、切除肺の検査によりそれと診断されている。このような事情から術前にアスペルギルス症としての諸検査が行なわれていないのは遺憾である。

しかし、臨床経過を追ってみると、アスペルギルス症の発病時期と推定される時期が認められる。すなわち、昭和35年10月～11月ごろから、中等度の発熱、咳嗽、喀痰の著明な増加及び赤沈値の著しい亢進が続くようになり、X線

その後、SM・PAS・INHの三者併用を行なったが、X線的に何らの改善も認められなかった。昭和38年3月5日、右肺全切除術を行ない、4月2日、膈胸搔爬加補足的胸成術を行な

昭和29年12月、要治療と言われて当所に入所。SM・PAS の併用1クールを行なった後、4カ月間 PAS・INH の併用。その間、30年3月

图	表	〔2〕
---	---	-----

昭和		年	29	30										37				38							
赤沈 mm	月	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	復職	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8
	1st.	1	2	2	2	16	8	10	8	12	4	4		6	3	1	4	3	6	11	71	17	25	26	7
	2st.	2	7	6	5	40	33	26	22	23	14	11		15	9	2	6	9	19	28	106	45	53	58	19
肺活量 cc	3600	3700	3800	3750	1200	1700	2000	2050	2200	2300	2300	2300		2300	2500	2300	2200	2000		1400	1320	1300	1500		
体重 kg	64	65	65	65	60	60	61	60	60	59	59	55		59	61	60	61	61	62		57	57	57	56	
咳嗽・喀痰	0 1	0 0	0 0	0 2	10 4	3 2	1 (1)	1 1	0 0	0 0	0 0	6 3		7 7	10 7	10 10	15 10	95 90	10 10	3 0	3 0	3 0	3 1	3 0	
喀痰中結核菌	塗抹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	培養	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—			
化学療法	SM																								
	PAS																								
	INH																								
	KM																								
	SF																								
外科療法																									

↑
右下葉切除術
+ S₁ S_{2b} 区域切除術

↑ ↑
右肺全剝術 膿胸搔爬
(アスペルギルス確認) + 補正成形術

った。切除標本からする塗沫では、結核菌・真菌はともに陰性であったが、培養では、結核菌・化膿菌はともに陰性、サブロー培地による真菌分離培養では、*Aspergillus nidulans* が強陽性に検出された。術後経過は良好で、現在なお入所中である。

この例は、肺結核の診断のもとに、手術が行なわれ、切除標本により初めてアスペルギルス症と診断されたものである。そこで、術後X線写真を改めて見直したところ、写真10, 11のような fungus ball と覚しきものが明らかに認められた。

症 例 (3)

患者：○田○喜，(男子)，雑貨商，大正13年10月31日生。

入所時の診断：肺結核症

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：昭和22年左胸部痛を訴えたことがある。昭和23年9月，某病院で，左肺の異状陰影を指摘され，人工気胸術を受け，その後異状なく経過していたが，昭和35年2月，突然咯血を来し，約1カ年間，通院して化学療法を行なった(用いられた化学療法剤名は不明)。

昭和36年6月，強い全身倦怠感や咯血のため，某病院に入院，結核化学療法を受けたが，

それらの症状は消褪しなかった。そのうちに，精神異状を来し，37年5月，精神分裂症の診断のもとに，精神病院に転院した。

昭和37年7月，依然として咯血が止まらず，外科手術を受ける目的で，当所に入所した(写真12, 13)。37年9月，左胸成術(1~4R)を行ない，10月補足胸成術(5~7R)を追加した。しかも，前述の症状は，軽快せず，咯血・血痰が依然として認められた(写真14, 15)。

昭和38年5月，精神症状が著明となり，粗暴な突発的言動がみられるようになったので，再び精神病院へ転院した。

その間，当所では，SM・PAS の二者併用療法が行なわれており，結核菌検査の結果は，当初から，塗沫・培養ともに陰性。咯血が続いていたために気管支造影は行ない得なかったが，断層写真では，左肺に，陳旧性の空洞乃至気管支の拡張かと思わしめる陰影が証明されている。

現病歴及び経過：(図表3参照)昭和38年7月15日，精神症状が軽快したので，当所へ再入所した。咯血・血痰は依然として認められたが，排菌は認められなかった。昭和38年7月23日，気管支切断術加空洞切開肺縫縮術を行なった。左上葉の遺残空洞と思われる部分にメスを入れてみると，大きさ 3cm×3cm×10cm 大の空洞

図 表 [3]

昭和	年	37						38							
	月	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8
赤 沈 mm	1st.	17	16	8	13	3	9	5	4	2	5	11		10	
	2st.	38	41	25	34	17	21	14	13	5	11	27		27	
肺 活 cc	量	1700	1650	1700	1250			1100	1110	1160					
体 重	kg	54	54	54	49	47	47	49	49	51	51	53			
咳 嗽・咯 痰		13 (30)	10 (20)	10 (5)	10 (10)	5 (8)	10 (7)	10 (12)	5 (10)	20 (30)	10 (50)	15 (55)		50 (30)	20 10 ()
咯痰中 結核菌	塗沫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—
	培養	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			内は血痰の数を示す
化学療法	SM														
	PAS														
外 科 療 法		左成形術 (1~4R)						追加補成 (5~7R)				気管支切断術 (アスペルギルス確認)			

の中に、砂状、黒褐色の塊が認められた。結核菌や化膿菌は塗沫・培養ともに陰性で、黒褐色の塊はアスペルギルスの菌塊であることが証明された(写真16, 17)。

術後の経過は順調で、3年6カ月間、ほとんど毎日みられた喀血や血痰は全く止まり、精神状態も平静となり、現在なお当所で経過観察中である。

この症例は、初回の入所時以来、一応真菌症でないかと疑い、真菌の培養も数回行なったにもかかわらず、喀痰からは真菌が検出されず、X線写真を見直しても、特異な所見が認められず、手術時の所見や空洞内容の検査により初めて肺アスペルギルス症と診断されたものである。

考 按

肺アスペルギルス症は、周知のように、原発性のものと、続発性のものとに大別されている。頻度の高いものは、後者である。

われわれの症例でも、第1例は明らかに肺結核に続発したものであり、第2例は初めに肺結核があり、菌交代現象によりアスペルギルス症を併発したものであると思われる。後者では病理組織学的にラングハンスの巨細胞と、アスペルギルスの菌塊との共存が証明されている(写真18, 19, 20)。以上に対し、第3例は当初からアスペルギルス症であったものか、肺結核に二次的にアスペルギルスの感染があったものかが不明な例である。

肺アスペルギルス症の病型は、肺型、胸膜型及び気管支型に大別されているが、われわれが経験したものは、いずれも肺型である。

症状としては、発熱、咳嗽、喀痰、喀血(ときに大喀血)等を来すことが多く、ために肺結核と誤診されやすい。X線所見でも、肺結核に酷似した陰影がみられることが多い。しかし、空洞内に定型的な菌塊が存するものでは、fungus ballと名づけられている特異な所見が認められる。このような場合でも、喀痰培養でアスペルギルスが検出されないことが多い。このことは、注意すべきことである。

それであるから、肺アスペルギルス症の術前

における確定診断は、症例の如何によっては、必ずしも容易ではない。われわれの現在行なっている診断法は、喀痰や空洞穿刺液等からのアスペルギルス菌糸の検出を行ない、臨床症状やX線写真の観察等により一応の疑いを持ち、切除標本により確認するといった方法である。

次は肺結核の経過中に肺アスペルギルス症の発病をみる時期の問題であるが、第1例にみられるように、臨床症状やX線所見により菌交代現象の発現時期を明らかにし得る例もあるが、多くの例はこれを明らかにすることは困難なようである。

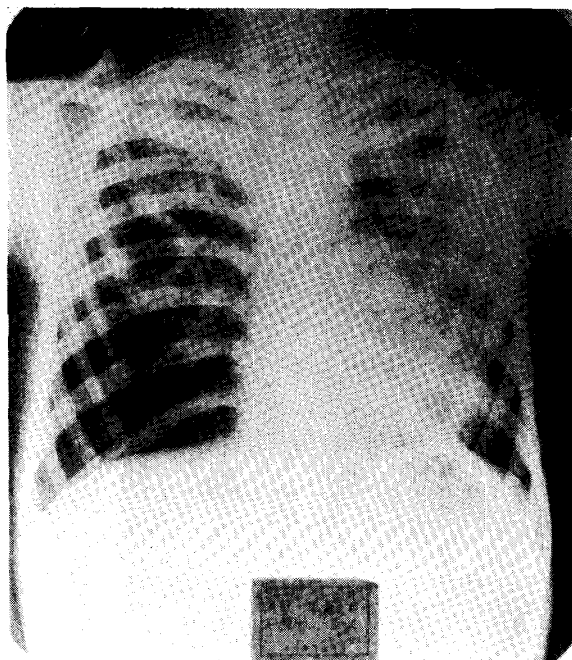
次は治療であるが、肺アスペルギルス症の治療法には、決定的なものはない。トリコマイシン、ナイスタチン、アンホテリシンB等の抗真菌剤が、次々と紹介されているが、現段階では結局外科的に切除する以外に的確な方法はないようである。われわれの症例でも、ある例では、ヨードカリの服用で咳嗽や喀痰が著明に減少しており、ある例では、トリコマイシンにより若干の効果があったように思われるが、それらはすべて外科的療法の準備処置としての姑息的療法に過ぎないもののように思われる。

われわれのところでは、前述の3例のほかにも、現在肺アスペルギルス症を疑うべきものが数例あって、抗真菌剤を使用して、経過を観察中である。これらについては時期を選んで、外科的療法を行ない、病理学的にも検討した上で、改めて報告するつもりである。今後さらに、臨床的に皮内反応、沈降反応その他の血清免疫学的検査をもあわせ行ない、臨床診断法を明らかにするとともに、動物実験をも行ない、菌交代現象についても検討したいと考えている。

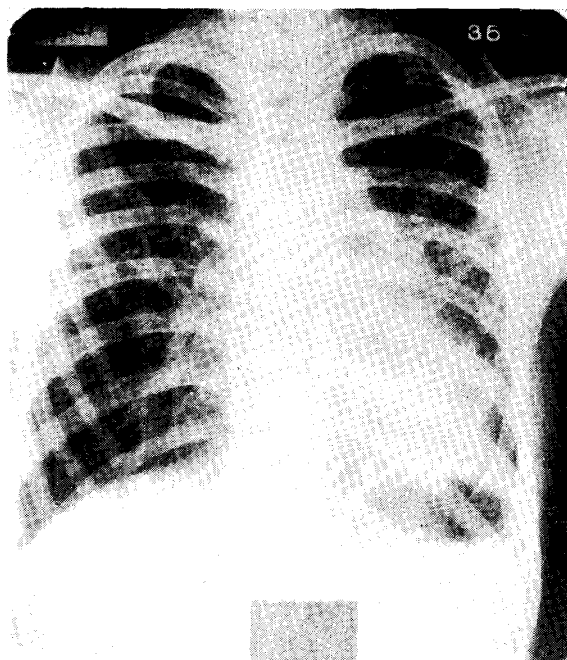
参 考 文 献

- 1) Connant N.F. et al: Manual of Clinical Mycology (2nd Edition, W. B. Saunders Co., 1962.)
- 2) 福島 幸吉 ; 肺真菌症 (世界保健通信社1963)
- 3) 福島 幸吉 ; 肺真菌症 (診断と治療50-12, 1962)
- 4) 堂野前維摩郷 ; 交代菌症 (医学書院1958)
- 5) 堂野前維摩郷ほか ; 肺真菌症 (内科2-1, 1958)
- 6) 堂野前維摩郷ほか ; 内臓真菌症の診断と治療 (日本臨床18-5, 1960)

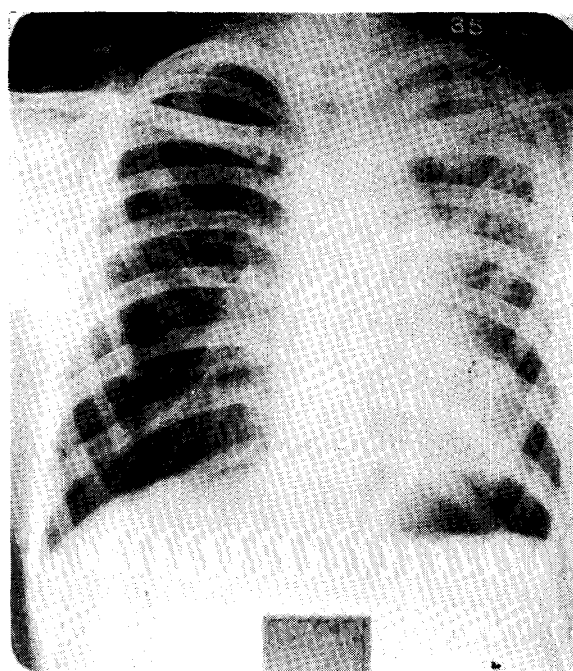
- 7) 堂野前維摩郷ほか ; 肺アスペルギルス症例について (胸部疾患6-4, 1962)
- 8) 秋葉朝一郎 ; 深在真菌症の免疫学的診断法 (日本臨床18-5, 1960)
- 9) 田坂定孝ほか ; 肺真菌症の4例について (胸部疾患6-4, 1962)
- 10) 脇坂行一, 上坂一郎ほか ; 原発性肺真菌症と思われる1症例 (胸部疾患6-4, 1962)
- 11) 永田彰ほか ; アスペルギルス症の5例について (胸部疾患6-4, 1962)
- 12) 北本治ほか ; 肺アスペルギルス症の1例について (内科1-1, 1958)
- 13) 小林君美ほか ; 肺アスペルギルス症の1例 (医療16-9, 1961)
- 14) 沢崎 博次 ; 肺アスペルギルス症 (日本医師会雑誌50-2, 1963)
- 15) 段広行ほか ; 肺全剝出後気管支断端に発生せるアスペルギルス症の1例 (胸部疾患7 1, 1963)
- 16) 山形豊ほか, 肺結核患者の喀痰より分離したアスペルギルスについて (胸部疾患7-3, 1963)



↑写真 1 S.34.1.6撮影
入所時（症例1）



↑写真 2 S.35.9.3撮影
化学療法開始後20ヶ月（症例1）



↑写真 3 S.35.12.20撮影
シチューブのような変化がみられる，このあたりで菌交代が起ったのであろう。（症例1）

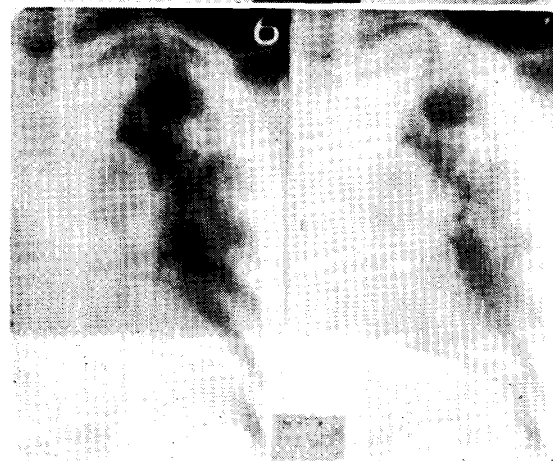
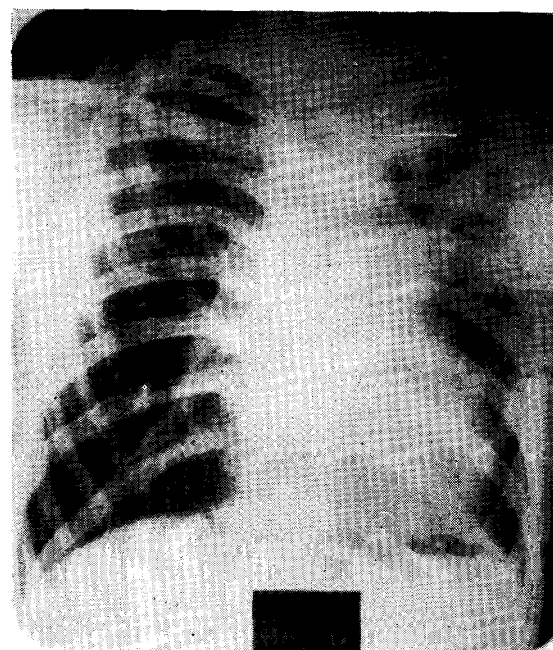


写真 4, 5 S.38.7.4撮影→
断層では fungus ball がはっきりと出ている．平面でもその見当はつく位である．（症例1）

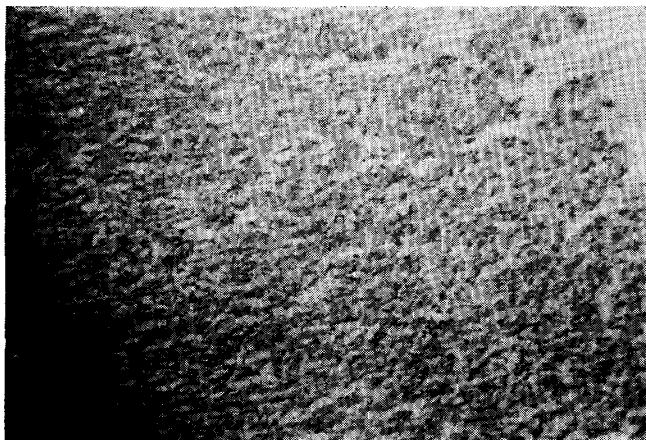


写真 6 ×70

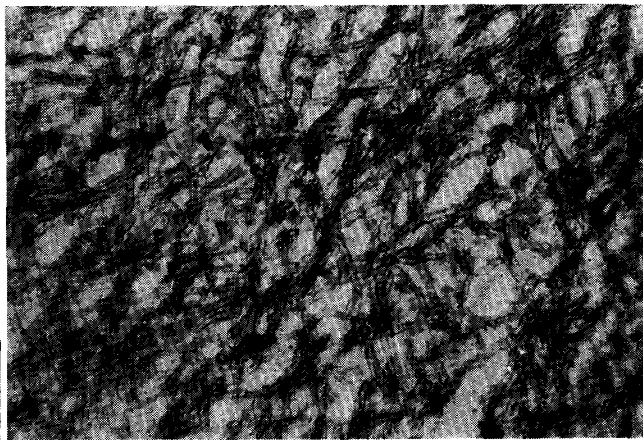


写真 7 ×200

空洞内から剔出された菌塊の切片を検鏡したもの。写真7は写真6を強拡大にしたものである。同定を行なうと *Aspergillus fumigatus* の菌糸であった。(症例1)

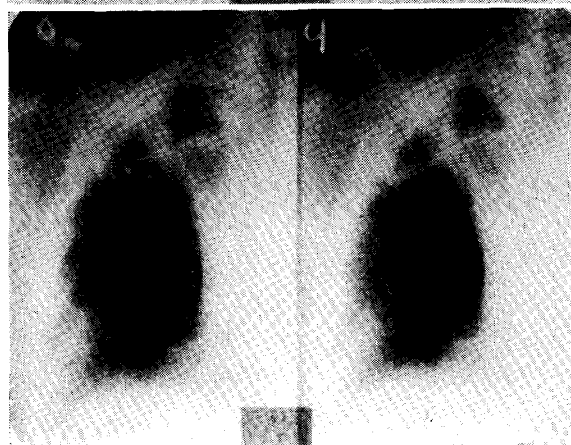
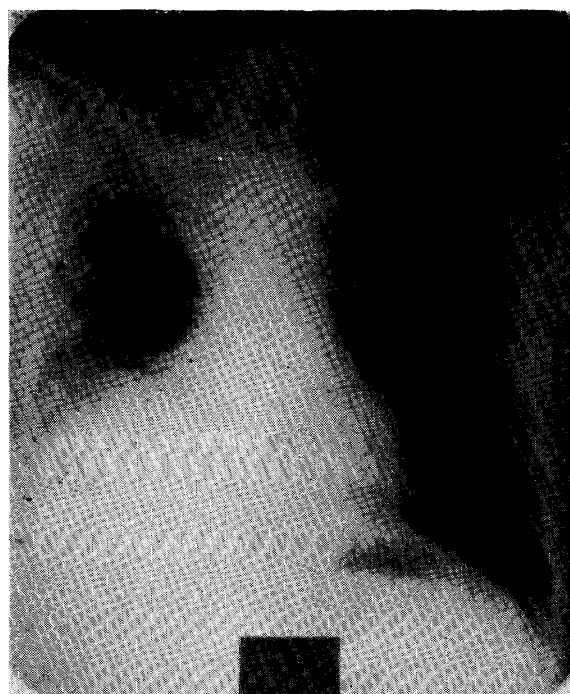


写真 8, 9 S.37.9.11撮影
右肺尖部に空洞あり、血痰の原因と思われる。fungus ballははっきりしない。
(症例2)



写真 10, 11 S.38.2.21撮影
ここでは fungus ball は明瞭に認められる。
(症例2)

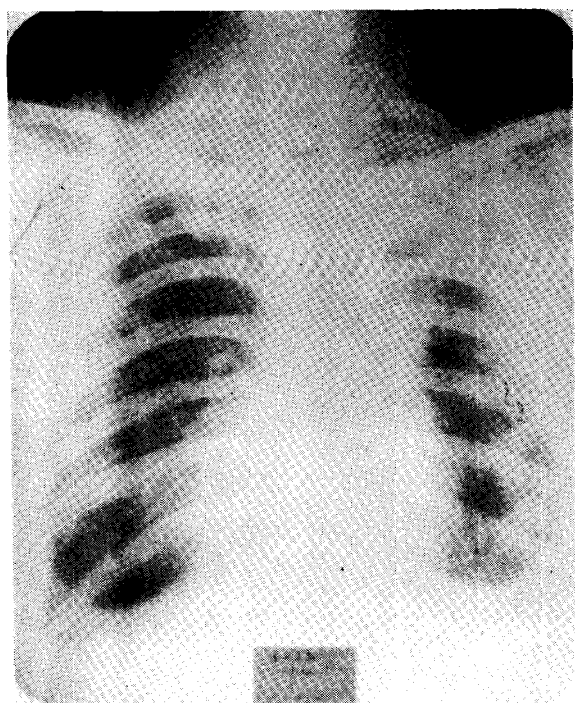


写真 12, 13 S.37.7.10撮影
入所時左上野に空洞もしくは気管支拡張
症を思わせる所見がある。(症例3)

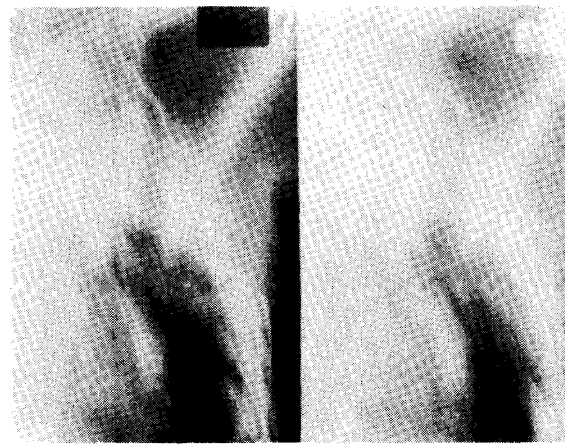


写真 14, 15 S.38.4.2撮影
胸成術後6ヶ月遺残空洞が認められ、咯
血は続く。しかし、fungus ball の如
きものは見られない。(症例3)

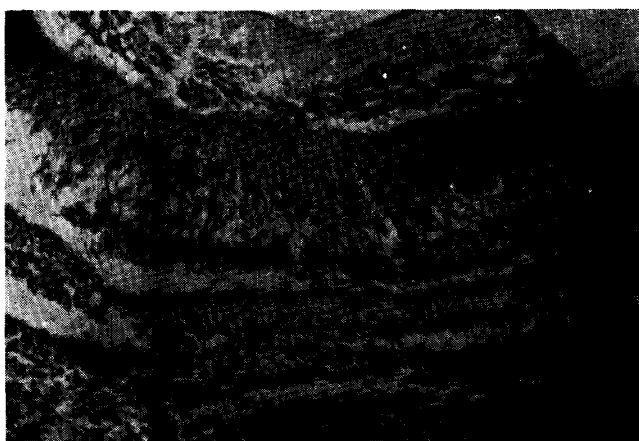


写真 16 $\times 70$
遺残空洞内の砂状黒褐色物の切片。アスペル
ギルスの菌糸が層状に配列している。(症例3)

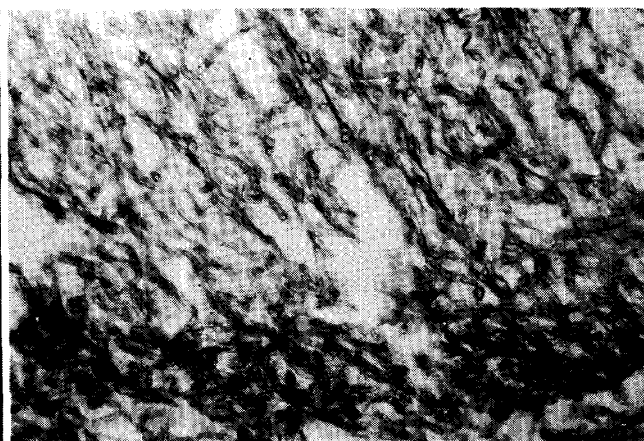


写真 17 $\times 280$
写真16 中央部の強拡大。Aspergillus
fumigatus であった。(症例3)

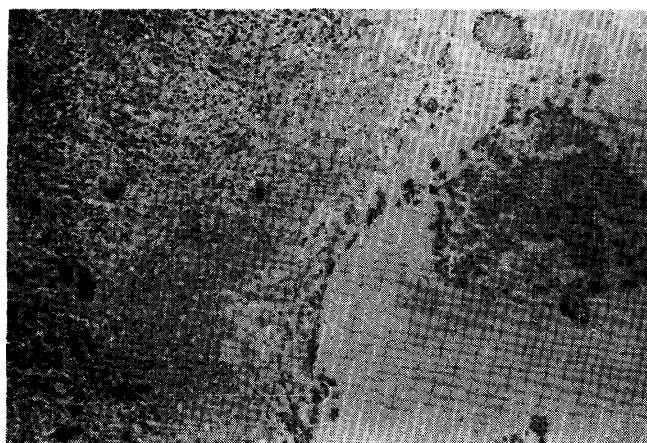


写真 18 ×70

空洞壁の組織像。ランゲハンスの巨細胞とアスペルギルスの菌糸が同時に認められる。(症例2)

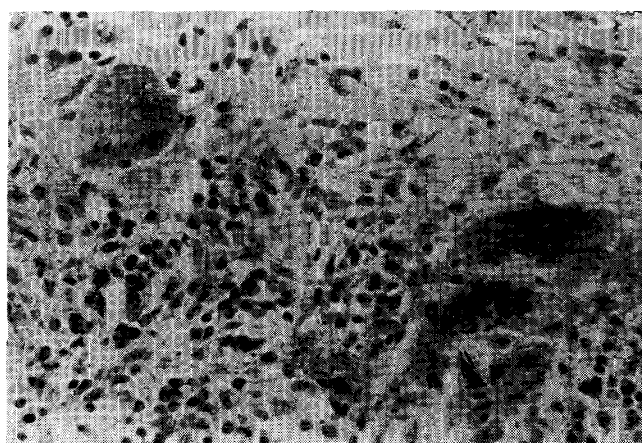


写真 19 ×280

写真18 左方中央部を強拡大したもの。ランゲハンスの巨細胞がみられる。(症例2)

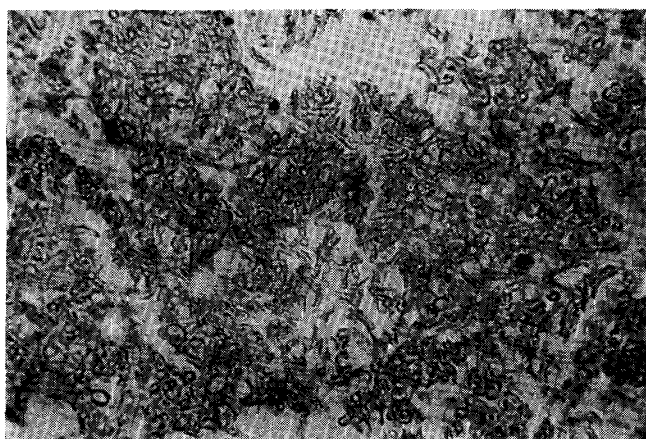


写真 20 ×280

写真18 右方部の強拡大。アスペルギルス菌糸塊である。(症例2)