

## 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—

原田 美貴, 真鍋 俊明, 山下 貢司

開院から1987年までの14年間に本学附属病院, 病院病理部で行った剖検例1985例を利用し, 深在性(内臓)真菌症についていろいろな角度から検討を加えてみた。

本学では, 真菌感染症は剖検例の約10%に認められ, これは全国統計での出現率より低かった。菌種は *Candida*, *Aspergillus* が圧倒的に多かった。近年減少傾向にあるが, いったん減少傾向にあった *Candida* は最近横ばいなし再燃してきている。1984年より *Trichosporon* 感染症が出現した。*Candida* 感染症は胃, 食道などに発生しやすく経口感染を, *Aspergillus* は経気道の感染を *Trichosporon* は直接血行性に感染を引き起こすことが推測された。基礎疾患としては, 白血病・悪性リンパ腫, 肺癌など免疫力が低下したものに多かった(98%)。

(平成元年5月15日採用)

## Deep Fungal Infection in Autopsy Cases at Kawasaki Medical School Hospital

Miki Harada, Toshiaki Manabe and Koshi Yamashita

This report summarizes a statistical analysis of deep fungal infections encountered at Department of Pathology, Kawasaki Medical School Hospital between 1971 and 1987. Deep fungal infections were mostly seen in patients who were immunosuppressed with malignancies. The incidence of fungal infections among our 1985 autopsy cases was about 10% which is lower than those reported by several authors using data accumulated in the Japanese Society of Pathology. There was a decreasing tendency in its incidence in recent years. *Candida* (74%) and *Aspergillus* (22.3%) species were the most common pathogens in our institute. An unusual pathogen, *Trichosporon*, have appeared rather frequently since 1984. From their distribution patterns, it is speculated that most *Candidas* had entered the body orally, *Aspergillus* by inhalation, and *Trichosporon*, through venous injection lines. We think that yearly analysis with further studies, including clinical data should be compiled in the succeeding years. (Accepted on May 15, 1989) *Kawasaki Igakkaiishi* 15(3):499-505, 1989

**Key Words** ① Fungal infection ② Statistical analysis

## 緒 言

真菌は空中、土中、水中を問わず、普遍的に存在している。<sup>1)</sup> 生物学的には原生生物の中に分類され、藻菌類、子囊菌類、担子菌類と不完全菌類の4群に分けられる。真菌の種類は全体で5~20万におよぶといわれているが、そのうち実際に人間に感染を起こすのは、約50種という。真菌感染症は、皮膚を中心とする、いわゆる表在性真菌症が主体であるが、抗生物質の使用以来、全身内部臓器に感染する深在性真菌症が問題となってきている。特に悪性腫瘍、臓器移植を中心とした免疫抑制剤の投与、AIDSその他の免疫低下疾患の増加に伴い日和見感染(opportunistic infection)としての本疾患が注目を集めているのが現状である。現在知られている全身感染症を起こす真菌は約18種で、しかも我が国で見られるものとなると10余種にすぎないとされている。<sup>2)</sup> しかし、その診断は意外と困難であり、確実に奏効し、しかも副作用の少ない治療薬に乏しいなどその診断、治療には多くの問題が残されている。

深在性真菌症に関する病理学的知見の集積は比較的少ない。本邦病理剖検例での内臓真菌症の頻度については、Miyakeら<sup>3)</sup>(1948~1961)、Kandaら<sup>4)</sup>(1958~1969)、Hotchiら<sup>5)</sup>(1966~1975)、奥平<sup>6)</sup>(1972~1981)の報告があり、近年ますます増加の傾向にあることが指摘されている。感染してくる真菌の種類は、その地域、環境によっても違おうであろうし、その他種々の因子が関与している可能性もある。そこで今回我々は生体側の条件、病院内環境を含めて、本学で経験する深在性真菌症に何か特徴があるのかを、過去14年間、1985例の剖検材料を使って調べてみることにした。さらに、従来の全国規模の報告と比較し、地域差等についても検討を加えた。

## 材料および方法

川崎医科大学附属病院病院病理部では、開院以来1987年までの14年間に、

1985例の剖検を行っている。これら病理解剖(剖検)記録を調べ内臓真菌症例を選び出した。真菌の種類は組織形態とともに剖検時組織培養の結果のあるものはそれを、ないものは生前の検査結果を参照し決定した。病理最終診断中の主病変は剖検記録に記載されているものをそのまま使用した。また臨床診断は、剖検時臨床記録に記載されているものでかつ臨床家が主病変と認めたものを採用した。

得られた資料を用いて、1)内臓真菌症の全頻度、2)真菌の種類とその頻度、3)年度別推移、4)各真菌の臓器別罹患頻度、5)各真菌症が好発する基礎疾患、6)基礎疾患別にみた真菌症の頻度などを調べた。

## 結 果

### 1. 全剖検症例中の臓器真菌症の頻度

14年間の剖検総数は1985例でこのうち内臓真菌症を認めた症例は188例(男121例、女67例)、つまり、9.5%の頻度であった。年齢別にみると60歳代にピークがあり、平均年齢は57.8歳だった(**Fig. 1**)。このうち2種類以上の真菌による重複感染の頻度は、内臓感染症の4.8%にみられた。病原菌の組合せでは、*Candida*と*Aspergillus*の組合せが最も多かった。

### 2. 真菌の種類と頻度

内臓真菌症188症例を種類別に示すと、**Figure 2**のごとくである。*Candida*が圧倒的に多く全内臓真菌症の74%を占めた。次いで*Aspergillus* 42例(22.3%)、*Cryptococcus* 7例

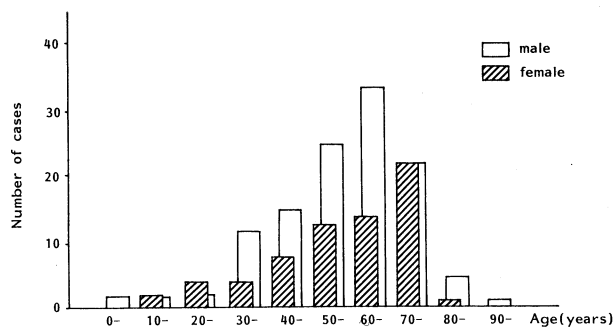


Fig. 1. Fungal infections among autopsy cases: Age and sex distribution

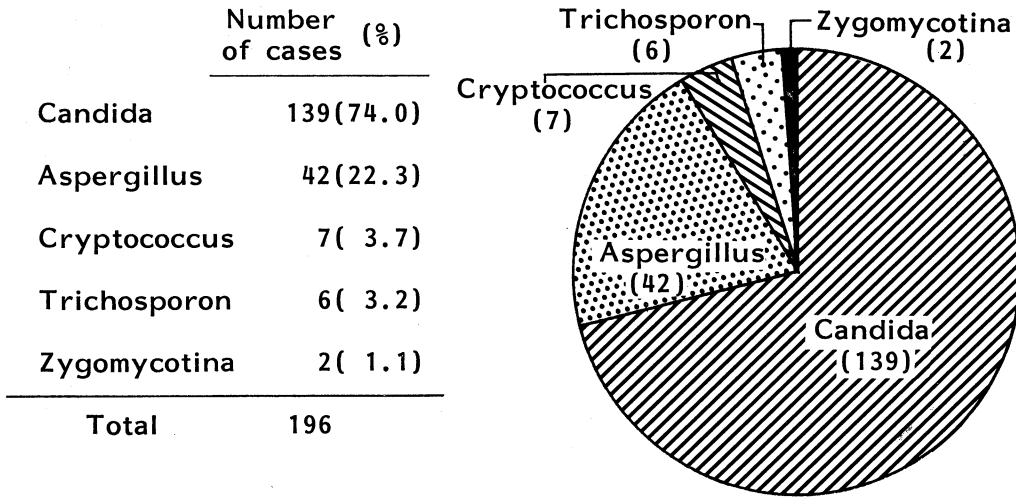


Fig. 2. Types of fungal diseases and their frequencies

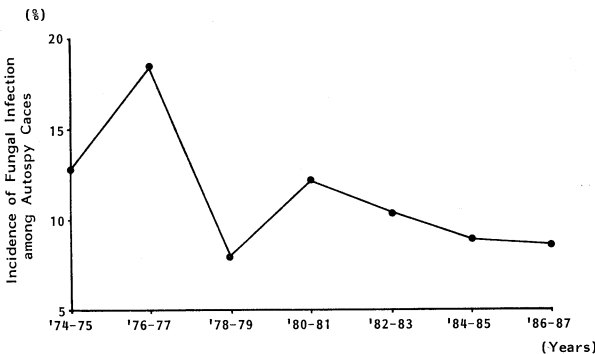


Fig. 3. Biyearly change of fungal infection: Incidence among autopsy cases

(3.7%), *Trichosporon* 6例 (3.2%), *Zygomycotina* 2例 (1.1%) の順であった。

3. 年次別推移

内臓真菌症の頻度および種類別の頻度を2年ごとに集計したものを **Figure 3**, **Table 1**, **Figure 4** に示した。 **Figure 3** から明らかなように、内臓真菌感染症は、1976~77年をピークとし以後減少傾向にあることがうかがえる。種類別にみると、 **Figure 4**, **Table 1** に示すごとく、 *Candida* は1980~81年まで減少し、以後横ばいないし再び上昇の傾向にあ

Table 1. Biyearly change of fungal infection: Type of fungi

Years	Number of autopsies	Number of fungal diseases(incidence)	Types of fungi				
			<i>Cand.</i>	<i>Asp.</i>	<i>Cryp.</i>	<i>Tri.</i>	<i>Zygo.</i>
1) 1974-1975	78	10 (12.8%)	9*	2*			1
2) 1976-1977	114	21 (18.4%)	18*	5*			
3) 1978-1979	250	20 (8.0%)	17	2	1		
4) 1980-1981	314	26 (8.3%)	13	11	2		
5) 1982-1983	335	40 (10.4%)	33*	5*	3		
6) 1984-1985	383	34 (8.9%)	22*	12*	1	1	
7) 1986-1987	373	32 (8.6%)	27*	6*		5	1*

Abbreviation: *Cand.*; *Candida*, *Asp.*; *Aspergillus*, *Cryp.*; *Cryptococcus*, *Tri.*; *Trichosporon*, *Zygo.*; *Zygomycotina*

\* Indicates that the number of double fungal infection is included.

る。 *Aspergillus* や *Cryptococcus* には、特定の傾向はみられなかった。 *Trichosporon* は1984年から出現し1986~1987年に集中的にみられる。

4. 各真菌の臓器別侵襲頻度

真菌の種類別に侵襲を受けた臓器を調べたものが **Table 2** である。 *Candida* は全 *Candida* 症例中の25.9%，36例に胃への侵襲がみられ、次いで舌と、消化管を主体として認められた。

*Aspergillus* は逆に圧倒的に肺に多く全42例中の1例を除く41例に肺への侵襲がみられた。

*Cryptococcus* *Trichosporon* では特に臓器特異性を認めなかった。 *Zygomycotina* では肺、

心へ各1例ずつ認めた。

5. 真菌の基礎疾患特異性 および 基礎疾患別にみた発現頻度

真菌の種類によって、好発する基礎疾患に差があるのかどうかをみたのが **Table 3** である。真菌感染症は4例を除く184例で悪性腫瘍患者に発生しており約98%の出現率であった。いずれの真菌でも白血病・悪性リンパ腫、肺癌での発生率が高いことがわかる。 *Candida* 感染患者62人中の21人、約34%が白血病・悪性リンパ腫患者でこれは全白血病・悪性リンパ腫129例中の21例16.3%にあたる。次いで多い肺癌(25.8%)、肝癌(19.3%)では、それぞれ剖検した患者別にみる感染率は8.8%、

5.6%にすぎない。 *Aspergillus* は、白血病・悪性リンパ腫の9.3%に、多発性骨髄腫の8.9%に、肺癌の3.3%に認められた。 *Cryptococcus* を除く他の真菌でも血液疾患が基礎疾患として第1位、第2位以内に必ずあげられた。 *Cryptococcus* では疾患特異性はうかがえなかった。逆に三大疾患別に真菌の種類をみると、**Table 4** のようになる。真菌の種類による差はあまり大きくないが、白血病

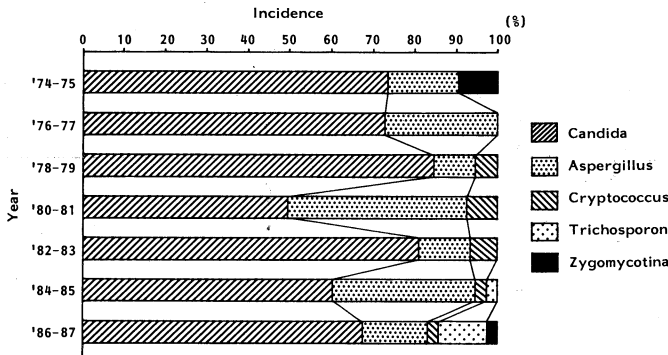


Fig. 4. Biyearly change of fungal diseases: Incidence among whole fungal infection cases

Table 2. Organs of involvement in each fungal disease

Type of fungi	Organs involved, number of cases, and incidence				
	stomach	tongue	kidneys	lungs	small intestine
<i>Candida</i> (139)	36 25.9%	33 23.7%	27 19.4%	26 18.7%	21 15%
<i>Aspergillus</i> (42)	lungs 41 97.6%	kidneys 8 19.0%	heart 51 11.9%	thyroid 5 11.9%	esophagus 4 9.5%
<i>Cryptococcus</i> (7)	lungs 4 57.1%	kidneys 2 25.6%			
<i>Trichosporon</i> (6)	lungs 5 83.3%	kidneys 5 83.3%	heart 4 66.7%	thyroid 3 50%	adrenal gland 3 50%
<i>Zygomycotina</i> (2)	lungs 2 100%	heart 1 50%			

Table 3. Underlying diseases for each fungal infection

Types of fungi	Types of underlying diseases	Number of fungal diseases	Number of underlying diseases	Incidence (%)
<i>Candida</i>	1) leukemia · myeloma	21	129	16.3
	2) lung carcinoma	16	182	8.8
	3) hepatocellular carcinoma	12	214	5.6
	4) malignant lymphoma	9	45	20
	5) stomach carcinoma	4	137	4.4
<i>Aspergillus</i>	1) thyroid carcinoma	2	40	5
	2) lung carcinoma	6	182	3.3
	3) malignant lymphomas	4	45	8.9
<i>Cryptococcus</i>	1) thyroid carcinoma	2	40	5
	2) acute lymphocytic leukemia, hepatocellular carcinoma, cushing disease, breast carcinoma, hemochromatosis, atrophic kidney (1 case each)			
<i>Trichosporon</i>	1) leukemia · myeloma	5	129	3.9
	2) malignant histiocytosis	1	8	12.5
<i>Zygomycotina</i>	1) leukemia · myeloma	2	129	1.6

Table 4. Fungal diseases in three major underlying diseases

Leukemia and myeloma (129)
1) <i>Candida</i> (21)      2) <i>Aspergillus</i> (9)
3) <i>Trichosporon</i> (5)
Lung carcinomas (182)
1) <i>Candida</i> (16)      2) <i>Aspergillus</i> (6)
Malignant lymphomas (45)
1) <i>Candida</i> (9)      2) <i>Aspergillus</i> (4)

The number in parentheses indicates the number of cases.

症例にのみ *Trichosporon* の感染が集中しているのが気になる。

## 考 察

真菌感染症は従来、皮膚科領域のみで経験されていた。しかし、第Ⅱ次世界大戦後抗生物質が大量に使用されるようになって以来、菌交代現象として、また最近では、副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤などが使用されるに及んで、日和見感染としての内臓真菌症が現れ、今日の医学の重要な問題となってきている。

深在性真菌症の報告は、1839年 Langenbeck<sup>7)</sup>

によって、鷲口瘡の病原菌として、*Candida albicans* が発見されたことにはじまり、1847年には、*Aspergillus*<sup>7)</sup> が、1894年には、*Cryptococcus*<sup>8)</sup> が報告されるなど、種々の深在性真菌症の存在が明らかとなってきた。

日本においても1911年以来報告が続いており、1957年には日本医学真菌学会が創立され、今日に至るという経移がある。1985年には、日本における日和見感染症としての深在性真菌症の集大成として、奥平<sup>6)</sup> が日本病理学会で宿題報告を行っており、このなかに病理剖検輯報を利用しての全国規模の統計がとられているので、今回の結果を彼らの報告と比較しながら検討を加えてみたい。

我々の検討では、本学剖検例の約10%に内臓真菌症が認められた。これは、全国統計の2.5%の4倍という高率である。しかし、北里大学での頻度は、12.3%で、奥平は精査によりさらに頻度は高くなると報告しているごとく、検査する施設の規模、取り扱う疾患の種類、病理医の熱心さによっても、その頻度は異なるであろうし、剖検輯報への報告の仕方いかんによっても変わってくるであろう。したがって全

国統計でも実際にはもっと高率に存在すると考えて良いと思われる。

我々の症例で年齢別には、60歳代にピークがある点、重複感染の頻度が4.8%である点は全国統計とほぼ同様の結果だった。

菌種に関しては、*Candida*, *Aspergillus* が圧倒的に多く、この両者で真菌感染症の96%までを占めた。第3位の *Cryptococcus* までは、全国統計と同じ順位である。本学で特徴的なのは、第4位に6例の *Trichosporon* (32%) がみられることである。*Trichosporon beigelii* の深在感染は1970年の Watson and Kallichurum<sup>9)</sup> 以来我々が第1例を経験するまでに、21例の報告<sup>10)</sup> がありその後も報告が続いているが、一施設で短期間のうちに出現したのは、ユニークといわざるを得ない。

全国的に内臓真菌症は、近年増加の一途をたどるなかで、本学での最近10年間の減少傾向は喜ぶべきことである。これは、*Candida* 感染症の減少によると考えられるが、症例数の多い血液内科で消化管への *Candida* 感染の予防対策として、1980~81年ころより Amphotericin B (®Fungizone) の投与が開始されており、これによる効果が大きいものと思われる。しかし、いったんは減少傾向にあった *Candida* 感染症が再び増加していく傾向もうかがえ、Amphotericin に耐性の *Candida* の増加や、*Candida albicans* にかわる *Candida* 属による感染症が増加していることも考えられ、一つの警鐘とすべき現象とも思える。また、減少したといっても最近では sepsis による致死例はむしろ増加傾向にある点も見逃してはなるまい。

基礎疾患別にみると、白血病・悪性リンパ腫、他の悪性腫瘍での発生が98%と圧倒的に多かった。これは真菌感染の発生病理として細胞性ならびに体液性免疫力の低下によって感染に対する感受性が増大すること、さらに抗生物質の使用によって体内の microflora が攪乱され、真菌が増殖しやすくなることが発生要因と

して重要であることを示唆している。

*Candida* がすべての疾患で最も高い頻度でみられたことは全国統計と同様の結果だったが本学では *Aspergillus* 症の肺癌例での合併は、全国ほど多くなかった。

*Candida* は、健康人の口腔、腔、消化管内で正常菌叢の構成員とされている。今回我々の検討でも *Candida* の感染は、胃、小腸、舌などの消化管に発生することが多かった。これはその発症が内因性であることを裏付けるものと解釈したい。*Candida* の腎臓や肺への感染は、血行性、尿路系逆行性あるいは経気道性の経路を介することが知られている。肺で血行性に感染すると肺胞壁を中心に広がり、経気道的に来ると細葉中心性に広がり気管支炎を伴うとされている。

*Aspergillus* の感染では、肺への侵襲率が92.3%と圧倒的に高かった。これは、*Aspergillus* が空中、土中などに広く分布しており、外因性にこれを吸入することにより発症するためと考えられる。同じく *Cryptococcus* もやはり土壌など外界より経気道的に感染するため、初期感染巣を形成する肺での罹患率が高かったと思われる。

*Trichosporon* は、肺、腎にそれぞれ83%、甲状腺副腎にも50%以上と比較的均等に分布しており、これは直接血行性に病原体が侵入してきていることをうかがわせる。つまり、注射針などによる経皮、経静脈的感染の可能性が高いことを示唆しており、もう一度、手技、消毒法などを再検討してみる必要があることを示している。

以上、本学1985剖検例について、深在性真菌症の頻度、年次別推移、侵襲臓器、その基礎疾患、感染経路等などについて検討した結果を報告した。内臓真菌症は、表在性真菌症に比して、まだ研究の余地の多い分野と思われ、さらに治療との関係、培養との相関などもふまえて検討していく必要があると思われる。

## 文 献

- 1) 山口英世, 宮治 誠, 西村和子: 病原真菌学. 東京, 南山堂. 1987, pp. 223—304
- 2) 池本秀雄: 真菌症の診断と治療. 東京, 大洋印刷株式会社. 1984, p. 1
- 3) Miyake, M. and Okudaira, M.: A statistical survey of deep fungus infection in Japan. *Acta Pathol. Jpn.* 17 : 401—415, 1967
- 4) Kanda, M., Moriyama, M., Ikeda, M., Kojima, S., Tokunaga, M. and Watanabe, G.: A statistical survey of deep mycoses in Japan, with particular reference to autopsy cases of cryptococcosis. *Acta Pathol. Jpn.* 24 : 595—609, 1974
- 5) Hotchi, M., Okada, M. and Nasu, T.: Present state of fungal infections in autopsy cases in Japan. A statistical survey of all autopsy cases during the ten year period from 1966 to 1975. *Am. J. clin. Pathol.* 74 : 410—416, 1980
- 6) 奥平雅彦: Opportunistic infection の病理. *日病理会誌* 74 : 61—91, 1985
- 7) 加藤延夫編: 医系微生物学. 東京, 朝倉書店. pp. 236—246, 1987
- 8) Busse, O.: Ueber Saccharomycosis hominis. *Arch. f. Path. Anat.*, cxi, 23—46, 2 pl. 1895
- 9) Watson, K. C. and Kallichurum, S.: Brain abscess due to *Trichosporon Cutaneum*. *J. Med. Microbiol.* 3 : 191—193, 1970
- 10) Manabe, T., Moriya, T., Shirabe, T. and Takemoto, Y.: Disseminated *Trichosporon beigellii* infection in a patient with malignant lymphoma. *Acta Pathol. Jpn.* 36 : 1241—1250, 1986