

- for Infection and Microbiology (ソウル)
2. Kohno S. CAP/HAP/VAP-Challenges and Controversies in Pneumonia : Approach to CAP: Asian perspective. 26th ICC (トロント) .
  3. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J. Single-intravenous peramivir vs. oral oseltamivir to treat acute, uncomplicated influenza in the outpatient setting: a phase 3 randomized, double-blind trial. 49th ICAAC (サンフランシスコ) .
  4. Saito Y, Ogawa K, Kurashima A, Amitani R, Okimoto J, Niki Y, Miyazaki Y, Izumikawa K, Kakeya H, Kohno S. A first randomized trial comparing micafungin and voriconazole for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in Japan. 49th ICAAC (サンフランシスコ) .
  5. Kaneko Y, Imamura Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y. Effects of Antifungal Combinations against Candida Biofilms and Stress Responses. 49th ICAAC (サンフランシスコ) .
  6. Kohno S, Izumikawa K, Akamatsu S, Kageyama A, Takayanagi N, Nakamura S, Inoue Y, Higashiyama Y, Fukushima K, Ishida T, Sawai T, Yoshimura K, Nakahama C, Omichi M, Kakukawa T, Nishioka Y, Aoki N, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK0501 assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* antigens in sputum from patients with lower respiratory tract infection. ATS 2008 (トロント) .
  7. Kohno S, Inoue M, Ono Y, Jones R, Turnidge J. Multicenter retrospective evaluation of tigecycline clinical pathogens from Japan(2003-2004) .13th ICID (クアラルンプール) .
  8. Kohno S, Yanagihara K, Jones R, Castamheira M. Multicenter evaluation of tigecycline: an in vitro upon clinical pathogens from Japan (2006-2007). 13th ICID (クアラルンプール) .
  9. Niki Y, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, Sato J, Yagisawa M, Hanaki H. Verification of resistance prevalence in bacterial nationwide surveillance conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. 13th ICID (クアラルンプール) .
  10. Kohno S. Deep-seated mycosis and current topics, Symposium 66b (Mycosis): Opportunistic mycosis. 17th International Congress for Tropical Medicine and Malaria (済州島) .
  11. Kohno S, Aoki N, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M. Dichotomy between in vitro and in vivo: Does azithromycin extended release (AZM-ER) show clinical efficacy in macrolide resistant pneumococcal pneumonia? 48th ICAAC (ワシントン) .
  12. Yanagihara K, Morinaga Y, Araki N, Nakamura S, Izumikawa K, Seki M,

- Takeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. In vivo efficacy of sivelestat in combination with pazufloxacin against legionella pneumophila in a murine pneumonia model. 48th ICAAC (ワシントン) .
13. Yanagihara K, Araki N, Morinaga Y, Nakamura S, Seki M, Izumikawa K, Takeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. In vivo efficacy of doripenem (s-4661), a novel carbapenem, against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine chronic respiratory tract infection model. 48th ICAAC (ワシントン) .
14. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Shimada J. A double-blind, placebo-controlled study of intravenous peramivir in acute influenza patients. 48th ICAAC (ワシントン) .
15. Jones RN, Yanagihara K, Moet GJ, Rhomberg PR, Kohno S. Tigecycline in vitro susceptibility test accuracy using three methods and USA-FDA interpretive criteria When testing Japanese clinical isolates. 48th ICAAC (ワシントン) .
16. Kohno S. Epidemiology in Asia of invasive fungal infections Symposium 14: Invasive Fungal Infections. 11th WPCCID 2008 (タイペイ) .
17. Nakamura S, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, and Kohno S. In vitro activity of sitafloxacin against *Haemophilus influenzae* including clinical isolates of fluoroquinolone-resistant strains, and comparison of its mutant prevention concentration to levofloxacin, garenoxacin and ciprofloxacin. 11th WPCCID 2008 (タイペイ) .
18. 河野 茂 本音の真菌症診断 第 20 回 日本臨床微生物学会総会 (仙台)
19. 河野 茂 ガイドラインセッション I 市中肺炎・院内肺炎・気道感染症 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 (東京)
20. 河野 茂 Respiratory Year in Review 第 56 回 日本化学療法学会西日本支部総会 (神戸)
21. 河野 茂 呼吸器感染症の常識と非常識 第 57 回 日本感染症学会東日本学術集会 第 55 回 日本化学療法学会東日本支部総会 (埼玉)
22. 河野 茂 外来診療における深在性真菌症のチェックポイント 第 38 回 生涯教育講演会 日本内科学会九州支部 (熊本)
23. 河野 茂 新薬シンポジウム「タゾバクタム／ピペラシリン(YP-18)」 タゾバクタム／ピペラシリンの臨床的位置づけ 第 56 回 日本化学療法学会西日本支部総会 (広島)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班  
分担研究報告書

患者背景因子に関する研究（2）

研究分担者 河野 茂 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学  
研究協力者 泉川公一 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学

研究要旨 COPD等の慢性呼吸器疾患患者における難治性感染症の一つである慢性肺アスペルギルス症（CPA）の患者背景因子解析の一環として、遺伝子背景の検討を行った。長崎大学病院で診断された5例のCPA患者由来の検体を用いて、mannose-binding lectin（MBL）を含むinnate immunityの機能に関わる遺伝子群の一塩基多型（SNPs）解析を行った。MBLに関しては、コーサカス人におけるCPAでは有意なSNPsとして報告されているC868Tは、本邦では少ない可能性のあることが判明した。一方、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に関連したSNPsとして知られるG1011Aの陽性率が高かった。また、欧米では報告されていないC649TのSNPsを多く認め、コーサカス人と日本人では、遺伝子背景が異なる可能性が示唆された。今後は、他の遺伝子の解析を進めるとともに、症例数を増やして検討する。

A. 研究目的

COPD等を基礎疾患に有する場合の難治性感染症の一つである慢性肺アスペルギルス症（CPA）について、宿主の疾患感受性に関する研究は少ないが、コーサカス人においては、mannose-binding lectin（MBL）等のinnate immunityに関わる宿主因子の機能不全がその発症と関係するという報告がある。一方、本邦におけるCPAの危険因子は、肺結核後遺症等であり、COPDが中心となるコーサカス人とは異なっており、遺伝子背景も異なる可能性がある。

本研究の目的は、MBLを含む遺伝子多型の解析により、遺伝子背景を解明し、CPAの遺伝子的な危険因子等を探ることである。

B. 研究方法

1) 対象

(1) 今年度

長崎大学病院で、すでにCPAと診断されている患者5名。

(2) 次年度以降

臨床試験NEOCI-0001「慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）を対象としたミカファンギン（MCFG）とポリコナゾール（VRCZ）の比較試験」（全国24施設）に登録された患者のうち承諾のあった18施設より90名（図1）。

上記患者につき、それぞれの定める手順により、説明、同意を得る。

～患者背景因子に関する研究～

参加施設	予定患者数
独立行政法人国立病院機構 東京病院	14
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	4
神奈川県立循環器呼吸器病センター	9
独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院	15
独立行政法人国立病院機構 天竜病院	4
独立行政法人国立病院機構 長良医師センター	4
公立衛生病院	3
独立行政法人国立病院機構 三重中央医療センター	3
京都大学医学部附属病院	1
財団法人 天理よつば病院	4
独立行政法人国立病院機構 福岡医師センター	1
北九州市立八幡病院	2
日本赤十字社 長崎県看護専門学校	2
社団法人 全国社会保険協会連合会 健康保険埼玉総合病院	3
佐世県立総合病院	4
国立大学法人 大分大学医学部附属病院	6
独立行政法人国立病院機構 福岡医師センター	5
長崎大学病院	6
	90

図1 次年度の参加施設および対象患者数

SNPs of Mannose-binding lectin (MBL)

Tested samples: gDNA of CPA patients (#1~#5)

Negative control: gDNA of healthy volunteers (5)

	C649T	C868T	G1011A
		CCPA	ABPA
CPA #1	positive	none	positive
CPA #2	positive	none	positive
CPA #3	none	none	none
CPA #4	positive	none	positive
CPA #5	positive	none	positive
HV #1~5	none	none	none

表1 CPA患者におけるMBL遺伝子多型

2) 検体の採取および解析

同意を得られた患者より約3mlの全血採血を行い、ゲノムDNA (gDNA) を定法により抽出する(一部は-80℃にて保存)。PCRにて、MBL、SP-A、TLR2、TLR4、TLR9、Dectin-1 遺伝子を増幅し、増幅産物のシーケンスを行った。一塩基多型 (SNPs) 解析を行い、欧米の報告と比較検討した(図2)。

～患者背景因子に関する研究～

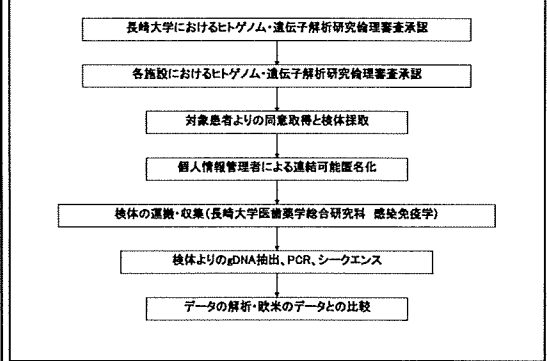


図2 検体採取および解析に関するフローチャート

D. 考察

CPA患者のMBL遺伝子解析において、CCPAでは有意なSNPsとして報告されているC868Tは、本邦では少ない可能性のあることが示唆された。一方、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) に関連したSNPsとして知られるG1011Aの陽性率が高かった。また、欧米では報告されていないC649TのSNPsを多く認めた。

E. 結論

コーカサス人におけるCPAと本邦のCPAでは、遺伝子背景が異なる可能性がある。次年度は、臨床試験NEOCI-0001「CNPAを対象としたMCFGとVRCZの比較試験」に登録された症例のうち、承諾された90例について検体を収集することで対象症例を増やす予定としている。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

本年度は、5例のCPA患者において、MBL 遺伝子のみ解析を行った(表1)。C649TおよびG1011AのSNPsを多く認めた。また、コーカサス人のCPA (CCPA) に多いC868Tは、1例も認められなかった。

G. 研究発表

患者背景因子に関する研究(1)の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班  
分担研究報告書

慢性肺アスペルギルス症の臨床的検討  
—画像所見を中心に—

研究分担者 二木 芳人 昭和大学医学部 臨床感染症学講座  
研究協力者 吉田耕一郎 昭和大学医学部 臨床感染症学講座

研究要旨 慢性肺アスペルギルス症（CPA）における画像診断の役割を明らかにする目的で、国内でアスペルギローマ（AG）または慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）として治療された症例の画像を再検討した。基礎疾患としては、AGおよびCNPAともに、圧倒的多数の症例に構造破壊をともなう肺の器質的疾患を認めた。また、CPAの画像は、活動性や基礎疾患に応じて多彩であった。空洞の有無や性状などの画像上の各項目をAGとCNPAで比較したが、両者を明らかに判別できる特異的な所見は認められなかった。特に、CNPAに特異的と考えられた浸潤影やスリガラス状陰影は、AGと診断されていた症例にも高頻度で認められた。一方、CNPAと診断された症例にも、陳旧性の線状・索状影が主で、活動性の浸潤影とは考えにくいものが、わずかながら含まれていた。以上の結果、AGとCNPAを、一時点の画像のみで、明確に区別する事は困難と考えられた。したがって、今後は、経過やその他の臨床所見を考慮した画像診断の有用性を検討する必要がある。

A. 研究目的

臨床現場で、アスペルギローマ（AG）と慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）を明確に鑑別診断することは困難な場合が多く、臨床現場の混乱のもとになっている。

慢性肺アスペルギルス症（CPA）における画像診断の役割を明らかにする目的で、国内で、AGまたはCNPAとして治療された症例の画像を再検討した。

B. 研究方法

<対象>

ミカファンギン（MCFG）呼吸器特定使用成績調査にエントリーされた症例

男性：46例 女性：17例 計63例

年齢：24-90歳（平均66.6±12.4歳）

<胸部単純X線・CTの検討項目>

1. 胸部単純X線写真上の病変部位
2. 空洞の有無と空洞の数
3. 真菌球の数
4. 浸潤影の有無と性状
5. 肺容積減少・肺既存構造破壊の有無

C. 研究結果

1. 胸部単純X線写真上の病変部位

右上肺野、および左上肺野に病巣を認める症例が多かったが、中下肺野にも同時に病変を伴う症例も少なくなかった（図1）。

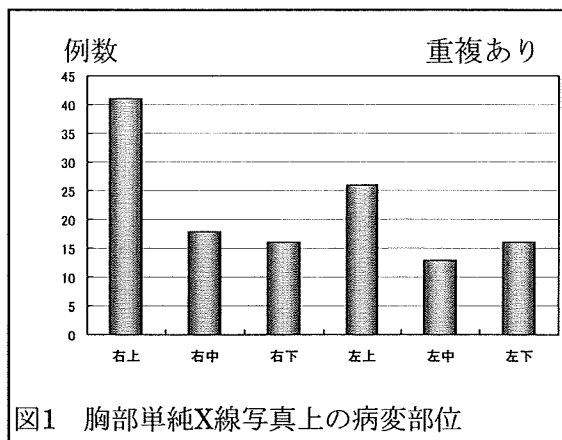


図1 胸部単純X線写真上の病変部位

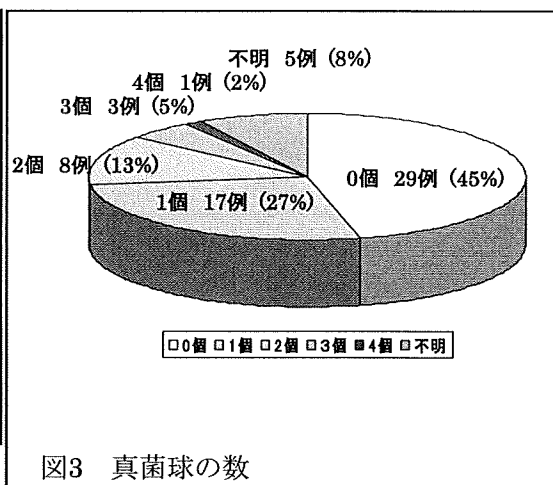


図3 真菌球の数

## 2. 空洞の有無と空洞の数

89%の症例で空洞を認め、空洞数が4個を超える症例が多い結果であった(図2)。

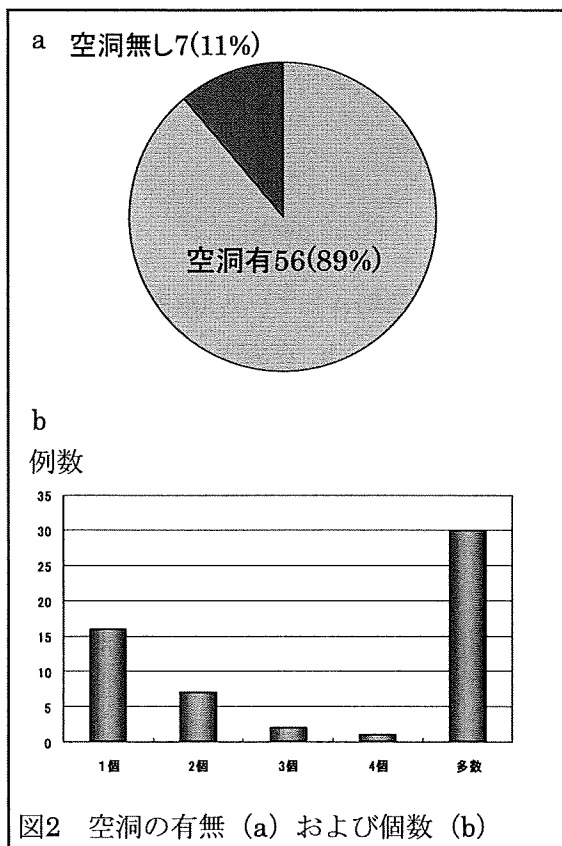


図2 空洞の有無 (a) および個数 (b)

## 3. 真菌球の数

画像上明らかな真菌球を認めなかった症例が45%、1個認めた症例が27%と、空洞の数に対して真菌球の数は比較的少ない傾向にあった(図3)。

## 4. 浸潤影の有無と性状

浸潤影を伴っている症例が92%と多く、スリガラス状陰影よりも、濃い浸潤影を伴っている症例が多かった(図4)。

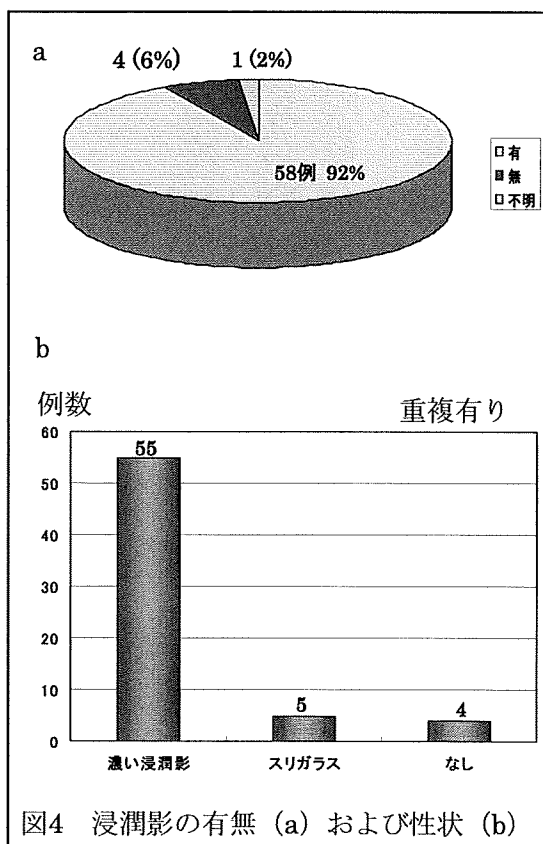


図4 浸潤影の有無 (a) および性状 (b)

濃い浸潤影を呈した症例のうち、air bronchogramを認めた症例が28例、均等影を認めた症例が2例あった。

### 5. 肺容積減少・肺既存構造破壊の有無

肺容積の減少を伴っている症例が78%、肺既存構造の破壊を伴っている症例が85%と多数を占めていた（図5）。

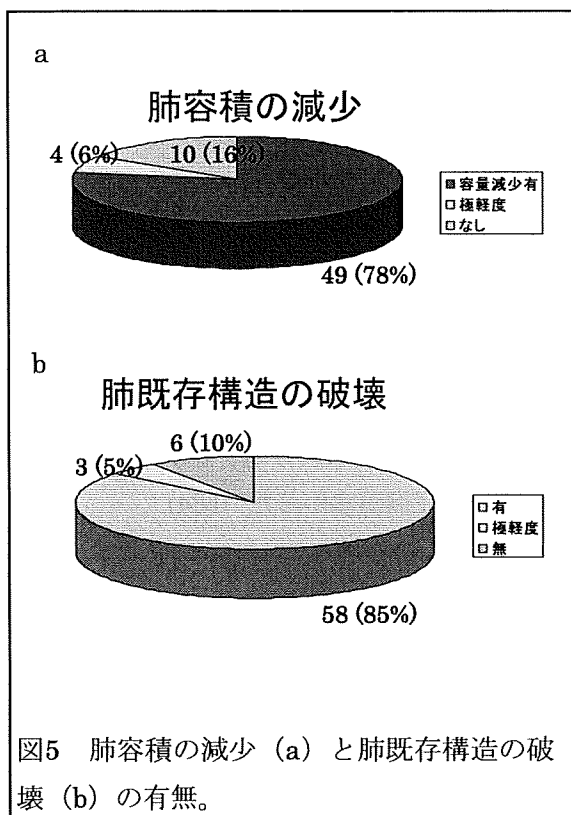


図5 肺容積の減少 (a) と肺既存構造の破壊 (b) の有無。

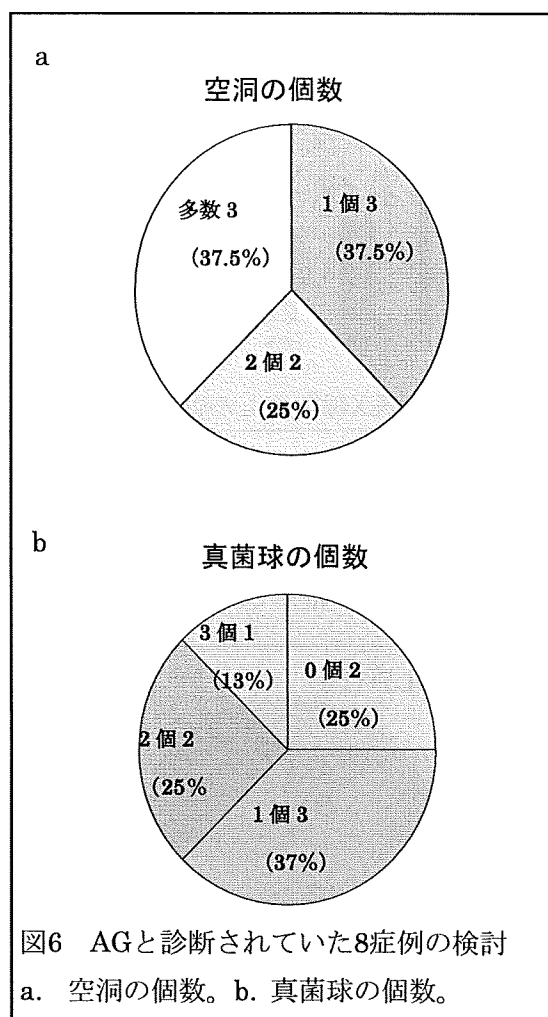


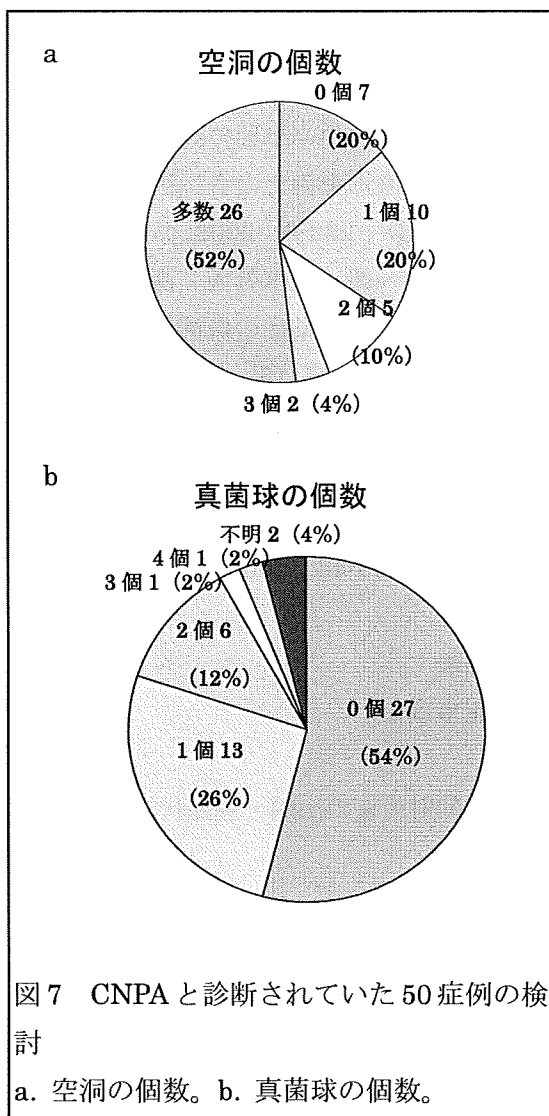
図6 AGと診断されていた8症例の検討  
a. 空洞の個数。b. 真菌球の個数。

### 6. AGと診断されていた8症例の検討

8例全例が濃い浸潤影を伴っており、そのうち、4例では air bronchogram を認めた。また、スリガラス状陰影を同時に伴っていた症例が1例認められた（図6）。

### 7. CNPAと診断されていた50症例の検討

50例中、43例が濃い浸潤影を伴っており、そのうち、23例では air bronchogram を認め、2例では均等影を呈していた。3例では浸潤影を認めず、4例にスリガラス状陰影を認めた（図7）。



#### D. 考察

AGおよびCNPAの両者において、圧倒的多数の症例に、構造破壊をともなう肺の基礎疾患を認めた。また、右上肺野に空洞を伴い、その壁と周囲の胸膜の肥厚を伴う症例が多かった。89%の症例で空洞を認め、空洞数が4個を超える症例が多かったが、真菌球の数は比較的少ない傾向にあった。空洞周囲に出現した陰影は、比較的濃い浸潤影である症例が多く、スリガラス状陰影は少なかった。

CNPAに多いと考えられた浸潤影も、AGにも認められることがあった。一方、CNPAと診断された症例にも、陳旧性の線状・索

状影が主体で、画像上活動性の浸潤影とは考えにくい症例が、わずかながら含まれていた。

#### E. 結論

以上の結果、AGとCNPAを、一時点の画像のみで明確に区別する事は困難と考えられた。したがって、今後は、経過やその他の臨床所見を考慮した画像診断の有用性を検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. 二木芳人 肺真菌症 今日の治療指針 医学書院 242-4、2010。
2. 二木芳人 抗真菌薬 今日の治療薬解説と便覧 2010 株式会社南江堂 114-28、2010。
3. 二木芳人 3. 抗真菌薬 今日の治療薬解説と便覧 2009 株式会社南江堂 121-35、2009。
4. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 II 病原真菌の真菌学・免疫・薬剤感受性 Q16 真菌に対する静菌/殺菌の考え方は？ 深在性真菌症 Q&A 改訂3版 株式会社医薬ジャーナル社 66-71、2009。
5. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 III 深在性真菌症の診断 Q25 深在性真菌症の血清診断は有用か？ 深在性真菌症 Q&A 改訂3版 株式会社医薬ジャーナル社 102-4、2009。
6. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 IV よくみる真菌症の治療 Q45 カンジダ属の菌種による違いはあるのか？



- 深在性真菌症 Q&A 改訂 3 版 株式会社医薬ジャーナル社 168-70、2009。
7. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 IV よくみる真菌症の治療 Q46 カンジダ血症の治療法は？ 深在性真菌症 Q&A 改訂 3 版 株式会社医薬ジャーナル社 171-4、2009。
  8. Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, Kanazawa K, Yoshida K, Niki Y. Comparative study on the efficacy of liposomal Amphotericin B and voriconazole in a murine pulmonary aspergillosis model. *Chemotherapy*. 55: 105-13, 2009.
  9. 二木芳人 新規抗真菌薬開発の動向 日本臨牀 65 (12) : 2384-7、2008。
  10. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 糖尿病に合併する深在性真菌症の臨床 主な深在性真菌症の病態、診断、治療—診断・治療ガイドライン 2007 を踏まえて— クリプトコックス症 日本臨牀 66 (12) : 2350-5、2008。
  11. 吉田耕一郎、二木芳人 IX.感染症 深在性真菌症 臨床雑誌 [内科] 102 (6) : 1450-5、2008。
  12. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 感染症の血清診断 4) 肺真菌症の血清診断 日本胸部臨床 67 (11) 増刊号 : 20-5、2008。
  13. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 IV 特殊な病原微生物による感染症の診断と治療 真菌症 感染症内科クリニカルスタンダード 文光堂 222-31、2008。
  14. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 変貌した深在性真菌症治療と必須検査 2.真菌の検査法 2) 血清診断法 *Medical Technology* 36 (7) : 701-6、2008。
  15. 吉田耕一郎、二木芳人 深在性真菌症 免疫不全のない患者の真菌症 (2) —胸部異常陰影をみたとき 医学のあゆみ 225 (3) : 222-6、2008。
  16. 吉田耕一郎、二木芳人 深在性真菌症 侵襲性真菌感染症の血清診断法 医学のあゆみ 225 (3) : 253-6、2008。
  17. 吉田耕一郎、小司久志、二木芳人 呼吸器疾患の診断に役立つ臨床検査 真菌感染症を疑うとき 呼吸器科 13 (4) : 339-43、2008。
- 学会発表  
特記事項なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班  
分担研究報告書

慢性壊死性肺アスペルギルス症の症状と病原性に関する研究

研究分担者 小川賢二 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部  
研究協力者 市川和哉 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部

研究要旨 慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）の臨床症状や検査所見の特徴を見出すため、199例の肺炎患者と91例の慢性肺アスペルギルス症患者（アスペルギローマ（AG）34例、CNPA 57例）について、臨床データの比較を行った。その結果、CNPAでは、咳嗽が多く、体温やCRPが高い点で、AGよりも肺炎に類似していた。一方、気道出血症状は、肺炎では全く見られなかった。これにより、CNPAの診断基準を作成する場合に重要な項目は、咳嗽、血痰・喀血、発熱、CRP上昇であると考えられた。

A. 研究目的

慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）の診断基準作成に関し、臨床症状や検査所見の特徴を見出す。

B. 研究方法

1) 対象となる臨床データ

- ◆ 肺炎を対象として内服抗生剤比較試験で集積された199例の臨床データ
- ◆ 慢性肺アスペルギルス症（CPA）を対象として呼吸器特定使用成績調査で集積された91例（アスペルギローマ（AG）34例、CNPA 57例）の臨床データ

2) 肺炎群、CPA群、AG群、CNPA群の4群に分け、①年齢、②男女比、③咳嗽、④喀痰、⑤血痰・喀血、⑥発熱、⑦CRP、の7項目について有意差検定をおこなった。なお、統計解析はUnpaired t testとFisher exact testを用いた。

C. 研究結果

1. 肺炎群と CPA 群の比較

肺炎群の方が、有意に若年であった（ $P<0.0001$ ）。

CPA 群の方が、有意に血痰・喀血症状を多く認めた（ $P<0.0001$ ）。

2. 肺炎群と CNPA 群の比較

肺炎群の方が、有意に若年であった（ $P<0.0001$ ）。

CNPA 群の方が、有意に男性が多く（ $P<0.03$ ）、さらに有意に血痰・喀血症状を多く認めた（ $P<0.0001$ ）。

3. 肺炎群と AG 群の比較

肺炎群の方が、有意に若年であった（ $P<0.0001$ ）。また、有意に咳嗽が多いこと（ $P<0.03$ ）、体温が高いこと（ $P<0.009$ ）、CRP が高値であること（ $P<0.003$ ）、を認めた。

AG 群の方が、有意に血痰・喀血症状を

多く認めた (P<0.0001)。

#### 4. CNPA 群と AG 群の比較

CNPA 群の方が、有意に若年であった (P<0.02)。また、有意に咳嗽が多いこと (P<0.049)、体温が高いこと (P<0.02)、を認めた。

共に、血痰・喀血症状を認めたが、AG 群の方が、有意に血痰・喀血症状を多く認めた (P<0.0001)。

#### D. 考察

血痰・喀血のような気道出血症状は肺炎には認められず、CPA (AGおよびCNPA) に特徴的な症状であると考えられた。

気道出血症状を除くと、CNPAは咳嗽が多く、体温やCRPが高い点で、AGよりも肺炎に類似していた。

CNPAの診断基準を作成する場合には、臨床症状・検査の項目として、咳嗽、血痰・喀血、発熱、CRP上昇を考慮すべきと考えられた。

#### E. 結論

CNPAの診断基準を作成する場合に重要な項目は、アスペルギルス症に起因すると考えられる咳嗽、血痰・喀血などの呼吸器症状、および、全身性炎症反応としての発熱、CRP上昇である、と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. 小川賢二 真菌感染症診療の実際 深在性真菌症 5: 34-5、2009。
2. Okumura Y, Matsui T, Ogawa K, Uchiya K, Nikai T. Biochemical

properties and primary structure of elastase inhibitor AFUEI from *Aspergillus fumigatus*. J Med Microbiol. 57: 803-8、2008。

3. Okumura Y, Ogawa K, Uchiya K, Komori Y, Nonogaki T, Nikai T. Biological properties of elastase inhibitor, AFLEI from *Aspergillus flavus*. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 49: 87-93、2008。
4. 小川賢二 深在性真菌症とアレルギー反応 Animus 51: 29-33、2008。
5. 小川賢二、垂水 修 病原体-宿主反応の視点からみた真菌感染症 臨床と微生物 34: 691-6、2007。
6. 小川賢二、中川 拓 主な呼吸器疾患の診断と治療 肺感染症-肺真菌症-呼吸器病学レジデントマニュアル (宮城征四郎編) 医学書院 257-65、2008。
7. 小川賢二、中川 拓 呼吸器症候群II アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 別冊日本臨床 (工藤翔二編) 第2版 日本臨床社 30-3、2009。

学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班  
分担研究報告書

慢性壊死性肺アスペルギルス症の病理組織学的病態の解析

研究分担者 安藤常浩 日本赤十字社医療センター

研究協力者 渋谷和俊 東邦大学医学部病院病理学講座

研究要旨 慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）の進展様式を含めた病態の解明を目的として、病理検体が得られた症例を対象に病理組織学的解析を行った。対象となった症例数は25例（男性23例、女性2例）、年齢は29 - 86歳（平均69.9歳）であった。基礎疾患として肺結核および非結核性抗酸菌症が最も多く、その他糖尿病、ステロイド剤治療など軽度の免疫低下状態を呈する症例を認めた。病理組織学的解析では、全例がfungus ballとそれを取り囲む空洞を有し、内壁面はびらんを呈していた。空洞の近傍には、壊死物質、出血、好中球、リンパ球、マクロファージ、時に多核巨細胞を混じた炎症像を認めた。菌糸の組織侵襲像はほとんど見られず、菌糸は空洞に連続する気管支内腔にまばらに存在するのみであった。その気管支周囲や空洞から離れた病変部には、時に異物型多核巨細胞を含んだ肉芽腫性反応や器質化肺炎像が多く認められた。CNPAにおいては、肉芽腫性反応や器質化肺炎像が広範に観察され、それは菌糸の直接侵襲や菌糸自体に対する反応より、むしろ、蔞酸カルシウムなど何らかの菌糸に由来する物質に対する組織反応である可能性が推測された。

A. 研究目的

慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）は、わが国に多く認められる慢性壊死性糸状菌感染症の代表的な疾患である。早期に診断し、外科治療も考慮に入れつつ、適切な抗真菌薬による治療がなされなければ、慢性に進行し、不良な転帰をとることも少なくない。診断は臨床診断であり、1982年にBinderらがCNPAを、前年にGefferらがSemi-invasive pulmonary aspergillosisを報告したことに基づいているが、その後2003年にDenningらは、Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) および

Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) といった新たな分類を提起しており、臨床的にやや混乱している現状にある。CNPA等の慢性肺アスペルギルス症（CPA）においては、これまで病理組織学的解析を含めた十分な病態の解明がほとんどなされていない。そこで、今回、CNPAの進展様式を含めた病態の解明を目的として、病理検体が得られたCNPA症例を対象に病理組織学的解析を行った。

B. 研究方法

日本赤十字社医療センターおよび東邦大

学医療センター大森病院において、臨床経過と病理組織所見からCNPAと診断された25例を対象として、それぞれの臨床的背景と病理組織所見について詳細な検討を行った。なお、診断の臨床診断基準については、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007「深在性真菌症のガイドライン作成委員会編」を用いた。病理組織学的検討においては、剖検肺あるいは切除肺をホルマリンで固定した後、パラフィン切片を作製した。これらに、hematoxylin-eosin (HE) 染色、elastica van Giesson (EVG) 染色、periodic acid-Schiff (PAS) 染色、Masson 染色および methenamine silver-Gomori (Grocott) 染色を施し、詳細な検討を行った。

## C. 研究結果

### 1. 臨床的背景 (表 1)

症例は 25 例 (男性 23 例、女性 2 例)、年齢は 29 - 86 歳 (平均 69.9 歳) であった。

基礎疾患としては、肺結核および非結核性抗酸菌症が 11 例と最も多く、肺結核は全例が陳旧性であった。次いで 5 例が糖尿病、4 例が悪性腫瘍、その他 3 例がステロイド剤治療、胸部術後状態等であり、いずれの症例も軽度の免疫低下状態にあることが推測された。

病巣の分布については、右上葉が 15 例、左上葉が 7 例、右下葉が 1 例において認められ、右上葉に多く認められた。

### 2. 病理組織学的検討 (表 2、図 1-6)

CNPA の進展拡大様式について、病理組織学的に詳細な検討を行った。それぞれの症例において、fungus ball、空洞、組織侵襲の有無や空洞壁のびらん、出血、壊死、好中球・単核球・巨細胞浸潤の程度、空洞周囲の気管支・細気管支病変の程度や、末梢

領域も含めた肉芽反応および器質化肺炎の程度について、半定量的に評価し、解析を行った。

病理組織学的解析の結果、全ての症例は空洞を有し、内部に fungus ball を認めた。空洞壁の多くは上皮が欠損し、びらんを呈していた。空洞の近傍には、壊死と好中球、リンパ球、時に巨細胞を混じた炎症細胞浸潤を認めた。種々の程度 of 出血も観察された。組織内への菌糸による侵襲像は、1 例のみに観察された。空洞に連続、隣接する気管支・細気管支においても、同様な炎症像がある程度観察された。つまり上皮のびらん、気管支壁近傍における壊死を含む好中球、リンパ球、マクロファージや巨細胞の浸潤を認めた。内腔に菌糸が観察された症例は、一部のみであった。また、周囲の末梢領域では種々の程度の器質化が観察された。空洞壁や気管支内への好中球浸潤、びらん、壊死の程度の強い症例では、器質化がより高度である傾向が見られた。末梢領域に異物型巨細胞や蔞酸カルシウム結晶を認める症例もあった。

## D. 考察

CNPA は Binder らや Geftter らによって、侵襲性肺アスペルギルス症とは異なり慢性に進行する疾患として提唱された。臨床病理的な疾患概念として広く認知されているが、病理組織学的な解明はほとんどなされておらず、これまでの報告もわずかである。

今回の解析においては、臨床的には糖尿病、ステロイド剤治療、悪性腫瘍など軽度の免疫低下状態を背景にして発症していることが示された。さらに基礎疾患として、肺結核および非結核性抗酸菌症が最も多く、既存の空洞や気管支拡張といった、アスペルギルスの侵入、定着、増殖を容易にせし

める肺局所免疫の低下が、発症の背景として関与していることが示された。

病理組織学的には、全例が *fungus ball* とそれを取り囲む空洞を有し、内腔壁は上皮の欠損つまりびらんを呈し、種々の程度  
の出血や壊死を含む炎症細胞浸潤が認められた。周囲の気管支においても同様な所見が認められた。空洞周囲や末梢領域においては、比較的広範な器質化肺炎、症例によっては肉芽反応を伴う器質化が観察された。菌糸はほとんど空洞内のみ  
に存在し、わずかに連続する気管支内腔で観察された。

特に、*Aspergillus niger* の症例では、蔭酸カルシウムの沈着、多核巨細胞による貪食像、肉芽反応や器質化肺炎がしばしば観察された。このように末梢領域で異物型巨細胞や蔭酸カルシウム結晶を認める症例があることから、器質化肺炎は、何らかの菌糸由来物質が、経気道的に周囲の末梢気道・肺泡領域に進展するために起こる可能性が推測された。

#### E. 結論

CNPA発症の背景として、臨床的に、軽度の免疫低下状態と肺局所免疫の低下が重要であると推測された。また、*fungus ball* と空洞壁上皮のびらん、壊死・細胞浸潤等の組織反応と、空洞・気管支周囲や末梢領域における器質化肺炎および肉芽反応が、病態に大きく関与していると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Greene R, Shibuya K, Ando T.  
Chapter 27 Histology and Radiology.

Latge JP, Steinbach WJ, *Aspergillus fumigatus* and Aspergilluosis, ASM Press, Washington, DC. 353-62, 2009.

学会発表

1. Ando T, Moriya A, Ikushima S, Oritsu M, Takemura T, Kazutoshi Shibuya, Histopathologic study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA). 4th Advances Against Aspergillosis, Rome, Italy, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 Summary of clinical characteristics of patients

case	age	sex	pre-existing	site
1	68	M	sequestration post ope	LUL
2	57	F	DCM	RUL
3	75	M	Lung Ca, post ope	RUL
4	83	M	DM	RUL
5	86	M	Tuberculosis	RUL
6	82	M	Liver Ca	RUL
7	73	M	Tuberculosis, DM	RUL
8	61	M	Tuberculosis	LUL
9	55	M	DM	RUL
10	75	M	Tuberculosis, DM	RUL
11	59	M	Recklinghausen's disease	RUL
12	86	M	Tuberculosis	UN
13	67	M	Interstitial pneumonia (steroid)	UN
14	72	M	Thymoma post ope	LUL
15	80	M	Tuberculosis	RUL
16	85	M	Cardiac failure	RUL
17	29	M	Tuberculosis	LUL
18	66	F	Behcet's disease (steroid)	RUL
19	65	M	NTM	LUL
20	74	M	CHP (steroid)	RUL
21	72	M	Tuberculosis	LUL
22	72	M	Esophageal Ca	RUL
23	78	M	Tuberculosis	LUL
24	69	M	Tuberculosis	RLL
25	59	M	DM	RUL

Abbreviations: M, male; F, female; DCM, dilated cardiomyopathy; Ca, carcinoma;  
 DM, diabetes mellitus; NTM, non-tuberculous mycobacteriosis;  
 CHP, chronic hypersensitivity pneumonitis;  
 LUL, left upper lobe; RUL, right upper lobe; RLL, right lower lobe; UN, unknown

表 2 Pathologic findings of patients with CNPA

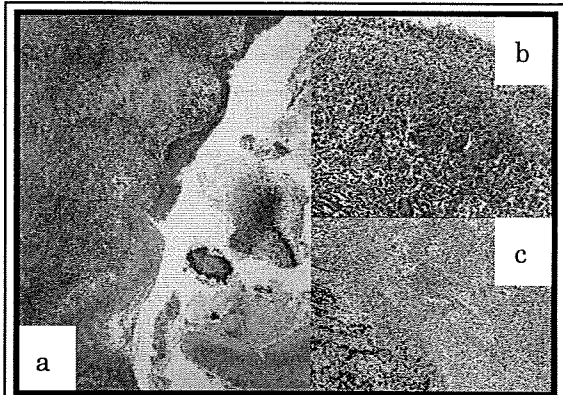
N	cav	F ball	inv	epi	ero	nec	neu	lym	ble	gia	OP	bron
1	+	+	-	-	++	++	+++	+++	++	-	++	+
2	+	+	-	+/-	+++	++	++	++	+++	-	++	++
3	+	+	-	+	++	++	++	++	++	++	++	+
4	+	+	-	+/-	++	+++	+++	++	+	-	++	++
5	+	+	-	+/-	++	+++	++	++	+	-	++	++
6	+	+	-	+/-	++	++	++	++	++	-	++	+/-
7	+	+	-	+/-	+++	++	++	++	++	-	++	++
8	+	+	-	++	+/-	+	+	+	+/-	-	++	-
9	+	+	-	-	++	++	++	++	+	++	++	+
10	+	+	-	-	+++	+++	+++	++	++	-	++	+++
11	+	+	-	++	+	+/-	+/-	+	-	-	+/-	-
12	+	+	+	-	+++	+++	+++	++	++	+	+	++
13	+	+	-	+/-	+/-	++	++	+	+	+	+	-
14	+	+	-	-	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++
15	+	+	-	-	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++
16	+	+	-	-	++	++	+++	+++	++	+++	++	++
17	+	+	-	-	+/-	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
18	+	+	-	++	+/-	+	+	+	-	+	+/-	-
19	+	+	-	-	++	++	++	++	+++	+	++	++
20	+	+	-	-	+	++	++	++	+	+	+	+
21	+	+	-	+/-	+	+	+/-	+	+/-	-	+	+
22	+	+	-	-	+++	++	+++	++	+	-	++	++
23	+	+/-	-	-	+++	+++	++	++	+	+	++	++
24	+	+	-	-	+++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++
25	+	+	-	+	+/-	+	+	+	+	-	+	+

cav, cavity; F ball, fungus ball; inv, fungal invasion; epi, epithelial cell; ero, erosion;  
nec, necrosis; neu, neutrophilic infiltration; lym, lymphocyte; ble, bleeding;  
gia, giant cell; OP, organizing pneumonia; bron, broncho-bronchiolitis

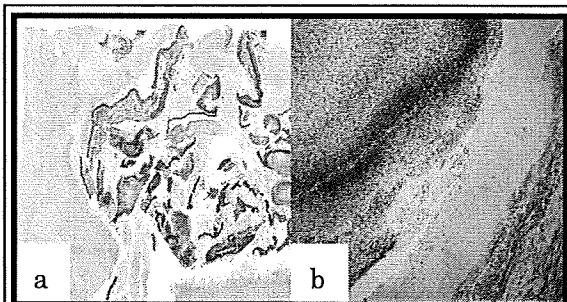




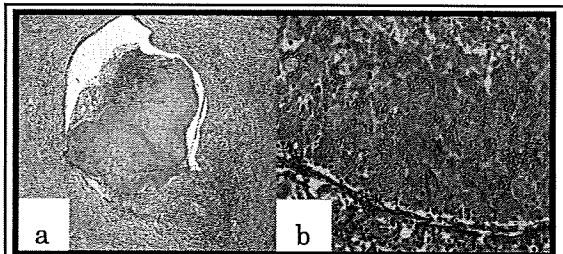
☒1 Cut of lung of case 17 in a 29-year-old man with post pulmonary tuberculosis. Various anti fungal combination therapy had not effected, left pneumonectomy had been performed consequently. Two cavities are shown in upper lobe S3 and lower lobe S6. Cavity in S3 is packed with necrotic content. Surrounding area shows white-yellowish consolidative change.



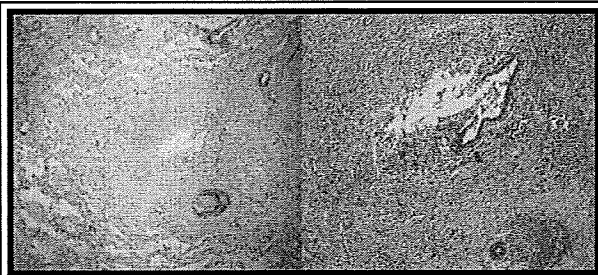
☒3 a. Cavity wall which composed of organizing and fibrosing tissue (HE stain) . b. Lining wall eroded with hemorrhage where was covered with necrotic tissue or exudate containing neutrophils, lymphocytes, and giant cells (HE stain) . c. The stain of elastic fiber of alveolar septum is diminished in lining wall (EVG stain) .



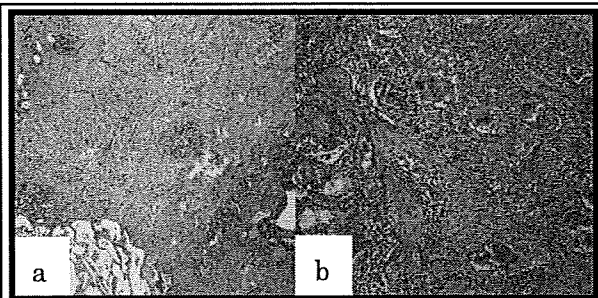
☒2 a. Fungus ball (dense proliferation of hyphae with necrotic content) in the cavity. b. The hyphae in concentric layers in a radial pattern. (GMS stain)



☒ 4 a. Fungus ball in bronchus. Infiltration of mononuclear cells and neutrophils, and organization are seen in peribronchial area. b. There are numerous hyphae with eosinophilic material. No epithelium, no evident fungal invasion.



☒ 5 Organizing pneumonia is shown. Diminished stain of elastic fiber and destructive change are seen peribronchiolar area.



☒ 6 a. Organizing pneumonia is shown. Lymphoid aggregations are observed. b. Infiltration of lymphocytes and giant cells are seen.

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班  
分担研究報告書

深在性真菌症の疫学

研究分担者 安藤常浩 日本赤十字社医療センター  
研究協力者 下平佳代子 東邦大学医学部病院病理学講座  
中山晴雄 東邦大学医学部病院病理学講座  
篠崎 稔 東邦大学医療センター大森病院病理部  
高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理部  
渋谷和俊 東邦大学医学部病院病理学講座

研究要旨 医学の進歩により日和見患者が増加し、それに伴い真菌症も増加していると言われているが、実際には臨床経過中における深在性真菌症（IFI）の診断は困難であり、その疫学的報告も少ない。そこで、当院におけるIFIの現状について、1955 - 2006年の52年間に渡り、剖検記録より真菌症症例を検索し、疫学的に検討を行った。IFI罹患率は、1960年代後半より1986年を頂とする漸増傾向を呈していた。近年では4.2%で52年間の平均と同等であった。1980年代後半のアゾール系抗真菌薬の使用が開始される以前は、主な起因菌は*Candida*属であったが、近年では、*Aspergillus*属や*Mucor*属といった糸状菌が、IFIの60%以上を占める主要な病原菌となっていた。また、基礎疾患として、腫瘍性または非腫瘍性の呼吸器疾患を有する患者の割合が増加してきていた。

A. 研究目的

近年、医療の進歩に伴い、内因性もしくは環境中の真菌による日和見感染症が増加している。健常者にとって、真菌は強い感染力を示さないが、易感染患者には致死的感染症を引き起こす重要な病原微生物の一つである。

我々は、これまで真菌症の剖検例や手術検体を用いた組織侵襲や組織反応等の詳細な病理学的検討に加え、動物モデルを用いた病態の解析等を行い、真菌症に関する種々の知見を蓄積した。現在、剖検例を中心とした病理診断材料を用いて、侵襲性糸

状菌感染症の発生動向に対する後方視的な多施設共同調査を進めており、この疫学調査の端緒として、本学の剖検例における深在性真菌症（IFI）の罹患率や起因菌の推移について検討を行った。

B. 研究方法

1955年から2006年に至る、過去52年間の当院における剖検記録を用い、真菌症の記載のあった症例を検索対象として抽出した。表在性のカンジダ症は、IFIの検討からは除外した。IFIに該当する症例において、各症例の起因菌、罹患臓器、年齢、

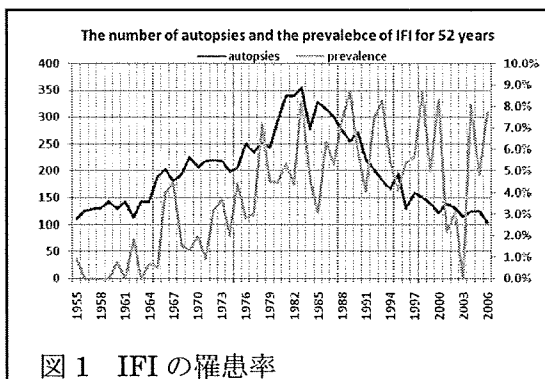
性別、基礎疾患の情報を集積し、検討した。

## C. 研究結果

### 1. IFI の罹患率 (図 1)

過去 52 年間の総剖検数 10,297 症例(男性 6,355 例、女性 3,807 例、記載なし 135 例)のうち、IFI は 430 例(男性 263 例、女性 167 例)、4.2%であった。年齢は生後 17 日より 88 歳(中央値 61.0 歳)、男女比は約 3:2 と剖検総数の比率と同様であった。

剖検総数は 1983 年をピークに減少し、全国的な推移と同様であった(1)。IFI は、1965 年まで数例報告されるのみであったが、1966 年より漸増し 1989 年には年間剖検数の 9.4%に達した。1980 年代後半からアゾール系抗菌薬が承認され、1990 年より罹患率は減少傾向を示したが、近年(2001~2006 年)でも、年間剖検数の 4.2%に見られ、52 年間の平均と同様であった。



### 2. 起因菌 (図 2)

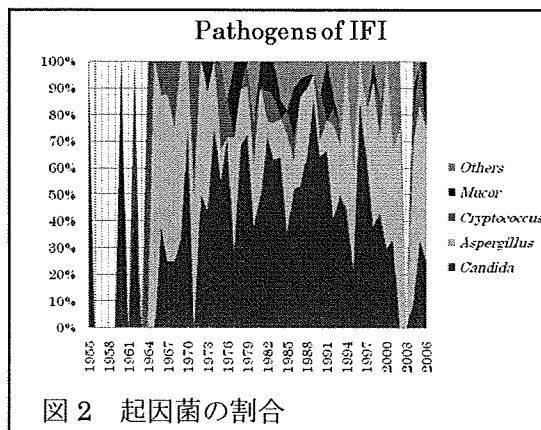
単一菌種による感染例は 412 例、重複感染例は 18 例であった。IFI 全体ではカンジダ症 52.8%、アスペルギルス症 28.2%、クリプトコックス症 6.5%、ムコール症 6.0%、ニューモシスチス症 1.8%であった。

重複感染例では、カンジダ症+アスペルギルス症が最も多く(44.4%)、次いでカ

ンジダ症+クリプトコックス症(16.7%)、カンジダ症+ムコール症(7.8%)の順であった。このように、重複感染例ではカンジダ症との重複感染がほとんどで、また、単一菌種感染症例に比べ、ムコール症では約 6 倍、クリプトコックス症とニューモシスチス症では約 2-3 倍の頻度であった。

経年的には、1964 年までは、カンジダ症とクリプトコックス症が数例見られるのみで、アスペルギルス症は 1965 年より見られるようになった。1966 年よりカンジダ症が急増し、1989 年には IFI の 86.4%に達した。1980 年代後半より、アゾール系抗真菌薬が使用され、1990 年以後、カンジダ症は減少傾向となった。代わりに、それまで約 20%を占めていたアスペルギルス症が増加し、2000 年以後は、アスペルギルス症の割合がカンジダ症を上回った。ムコール症は 1973 年に報告されて以来、罹患率は増加の一途を辿っていた。

近年(2001~2006 年)では、アスペルギルス症(54.8%)とムコール症(9.7%)といった糸状菌感染症が 60%以上を占めており、カンジダ症も未だに 19.4%に見られていた。



### 3. 罹患臓器 (図 3-6)

何れの菌種においても呼吸器への感染が最も頻度が高く、アスペルギルス症の