

第78回総会ランチタイムレクチャー

肺アスペルギローマを考える

—ガイドラインを踏まえて—

河野 茂 小林 奨 掛屋 弘 宮崎義継

キーワード：肺アスペルギローマ，ポリコナゾール，静注用イトラコナゾール，リポソーム・アムホ
 テリシン B，ミカファンギン

はじめに

日本病理剖検輯報¹⁾にみる近年のわが国における真菌症の症例数は増加傾向にある。中でも特徴的なことは、従来カンジダ症が最も頻度が高い真菌症であったが、最近10年間はアスペルギルス症が最も多い真菌症となったことである。これは、カンジダ症の診断技術が進歩したことに加え、アゾール系抗真菌薬の登場によりその予後が改善したことが一因と考えられるが、同時にアスペルギルス症の診断・治療の困難さを示すものでもある。

深在性真菌症は一般に診断や治療がきわめて困難であるため、深在性真菌症の診断治療を標準化し、国民医療に貢献することを目的に、2003年2月にわが国独自の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」²⁾が発表された。欧米では、米国細菌学会 (IDSA) や欧州の EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) が既に深在性真菌症治療のガイドラインを作成しているが、わが国と欧米では深在性真菌症の患者背景などに違いがみられるためすべてを適応できるわけではない。例えば、わが国では HIV 感染者や臓器移植患者の頻度が欧米に比べて低い。さらにわが国は先進国の中でも結核患者が多く、結核性遺残空洞にみられるアスペルギローマの頻度が高いことが挙げられる。このように欧米にはみられない患者背景がわが国には存在するため、独自のガイドラインが必要であると考えられた。

I. 肺アスペルギローマとは

肺アスペルギローマとは非侵襲性肺アスペルギルス症

(non-invasive pulmonary aspergillosis: NIPA) の最も代表的な病型である。人は空中に飛散した大きさ約 $2 \sim 4 \mu\text{m}$ のアスペルギルスの分生子を1日少なくとも数百個吸入しているといわれている³⁾。この分生子が、結核や肺嚢胞症、肺線維症、胸部術後などによって生じた肺内の異常な空隙や、拡張した気管支に到達し、そこで腐生的に増殖し菌球を形成する。特に肺結核の遺残空洞に発症しやすく、肺結核後遺症の11～17%にアスペルギローマを合併するとの報告もある⁴⁾。当科における検討でも肺アスペルギローマの58%の基礎疾患が肺結核後遺症である (Table 1)⁵⁾。本症は多くの場合、無症状で経過し、検診などで胸部単純 X 線写真を撮影した際に偶然発見されるが、症状として血痰や咯血が発見の契機となる場

Table 1 Underlying lung disorders of 58 patients with pulmonary aspergilloma

(2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1991-1998)

Underlying lung disorders	Number of patients (%)
Tuberculosis sequelae	44 (76)
Congenital cyst	2 (3)
Fibroid lung	1 (2)
Pneumoconiosis	1 (2)
Pulmonary emphysema	1 (2)
Bronchial asthma	1 (2)
BOOP*	1 (2)
History of chest operation	1 (2)
Others**	6 (10)

*Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia

**liver disease 4, rheumatoid arthritis 1, hypothyroidism 1

合もある。そしてその咯血は肺アスペルギローマ患者の死因の最大20%を占めており、そのコントロールが重要である。

Ⅱ. ハイリスク患者

肺アスペルギローマは原則として肺に既存の空洞病変が存在する患者に発症する。その肺病変として陳旧性肺結核や気管支拡張症、肺膿胞症を有する患者または胸部手術後が危険因子として挙げられる。中でも肺結核はアスペルギローマの基礎疾患として重要である。Fig. 1に人口動態統計よりみた肺アスペルギルス症死亡数（侵襲性肺アスペルギルス症）の推移を示す⁶⁾。肺結核による死亡数は1960年の27,000人台から1999年には2,000人台に減少している。一方侵襲性アスペルギルス症を除く肺

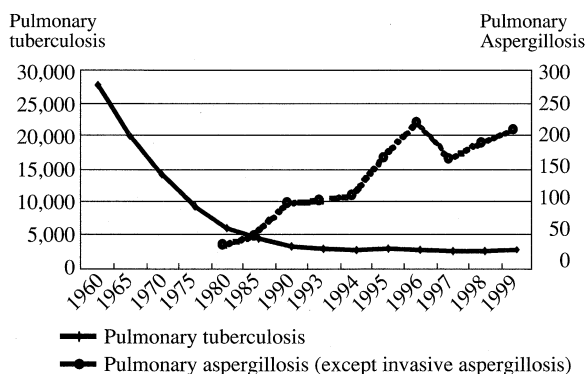


Fig. 1 Numbers of death by pulmonary tuberculosis and pulmonary aspergillosis in Japan

アスペルギルス症（大部分はアスペルギローマと推定される）の死亡数は1980年には30人であったものが、1999年には212人へと増加している。今後しばらくは肺結核患者の減少は見込めないことから肺アスペルギローマ患者も増加するものと考えられている。

Ⅲ. 診断 (Fig. 2: フローチャート)

肺アスペルギローマの診断はハイリスク患者に特徴的な画像診断や血清学的検査を認める場合、臨床的に疑われ、真菌学的検査によって確定診断される。

(1) 画像診断

アスペルギローマは、胸部単純X線写真 (Fig. 3) で発見されることが多いが、その典型的な所見として、壁の厚い空洞や膿胞の中に円形の腫瘤状陰影 (fungus ball) を認める。腫瘤影と空洞の間に見られる三日月状の空間は“meniscus sign”もしくは“air crescent sign”と呼ばれ、本症に特徴的な所見である。しかし、アスペルギローマ形成過程の初期においては fungus ball を認めず、空洞壁や胸膜の肥厚、または空洞内の鏡面形成像（壁に増殖性肺アスペルギローマ）で発見される場合もあるため注意が必要である。胸部CT (Fig. 4) では fungus ball は造影効果は示さない。また体位変換により菌球の移動が確認される場合がある。上記所見を注意深く観察することによって、血管腫や悪性新生物、膿瘍、包虫嚢胞、Wegener肉芽腫症などと鑑別する⁷⁾。また外来におけるアスペルギローマの経過観察中、新たな異常影が出現する場合は、chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) や invasive pulmonary aspergillosis (IPA) への

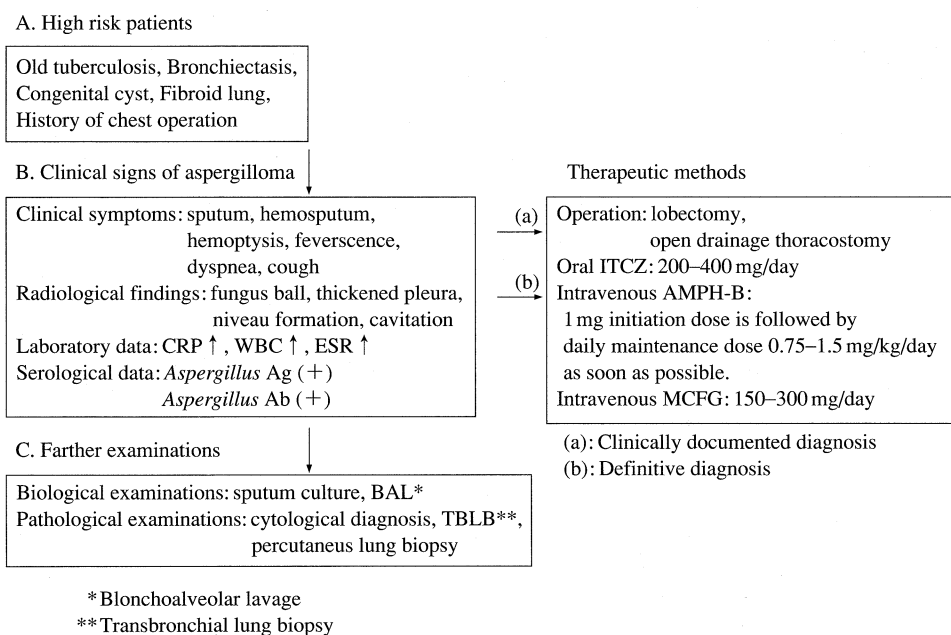


Fig. 2 Flowchart of aspergilloma management

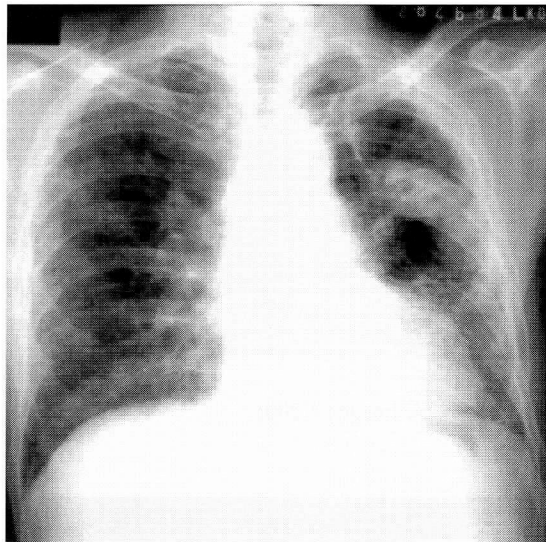


Fig. 3 Chest radiograph of pulmonary aspergilloma

病勢の進行を疑う。また時折、肺炎や肺クリプトコックス症、肺癌等の合併も見られることもあり、それらとも鑑別する。

(2) 血清学的検査

アスペルギルス症に対して用いられる血清学的検査として抗アスペルギルス抗体検査と抗原検査 (ELISA 法, Latex 凝集反応法) がある。抗アスペルギルス抗体は、免疫抑制状態 (ステロイド投与など) でなければ、95% 以上のアスペルギローマの患者血清中で証明される⁸⁾。一方、血中のアスペルギルス抗原は通常陰性である。血中抗原が陽性である場合は semi-invasive pulmonary aspergillosis (SIPA), または CNPA と呼ばれる病態で、アスペルギルスの組織侵襲があるものと考えられる^{9) 10)}。これらは、軽度の免疫抑制状態の患者、とくに肺疾患の既往歴を持つ患者に見られ、全身性の症状 (発熱や体重減少) を伴い、肺を比較的急激に破壊する病態である。このため抗原検査による早期診断が重要と考えられている。抗原検出検査には、ラテックス凝集法 (パストレックス®アスペルギルス) と ELISA 法 (プラテリア®アスペルギルス) が利用されている。両者は血清中のガラクトマンナン抗原を検出する検査法であり、侵襲性アスペルギルス症の診断に有用とされている検査法である。前者は特異度が 90~100% と高いことが特徴であるが、感度は 25~70% とやや低く、測定施設ごとのばらつきが大きい。また検出閾値が 15 ng/ml と高いため、早期診断法としての価値はやや低い。後者は検出閾値が 1 ng/ml と低く、前者と比較して 2~3 週早く陽性化する。さらに測定値が定量的で治療効果の判定にも有用である。その感度も 80~100% と高く、施設間のばらつきも少ない。しかし、特異性については 80~90% とやや低い。

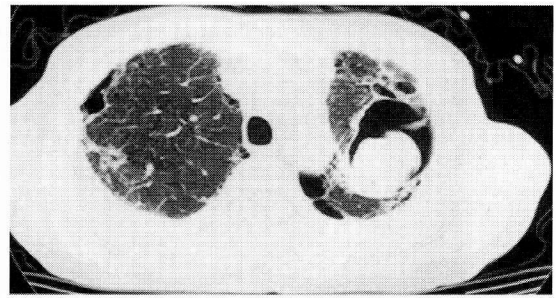


Fig. 4 Chest CT scan of pulmonary aspergilloma

このように血清検査はまだ臨床的に十分とはいえない。そのため、現在、検出抗原としてポリガラクトサミンのようにガラクトマンナンより含有量が数倍多い抗原の検出など新たな検査法の開発も行われており、臨床使用が待たれる。

(3) 真菌学的検査

アスペルギルス属は自然環境内に最も普遍的に存在し、空中真菌類 (air borne fungi) を構成する主要真菌の 1 種である。アスペルギルス分生子は環境中に常在しており、検体 (喀痰、気管内採痰、気管支肺胞洗浄液など) の汚染による偽陽性の可能性があることを念頭に入れて検査を行う必要がある。アスペルギルス属の中で人の病原真菌として最も重要なのは *A. fumigatus* (Fig. 5) であり、次いで *A. niger* の頻度が高い。その他に *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. candidus* などが病原真菌として挙げられる。真菌学的検査法としては直接鏡検法と培養法があり、上記病原菌を形態により同定することで診断する。直接鏡検法では臨床材料の直接塗抹標本を作成し、グラム染色 (Fig. 6) や PAS 染色, グロコット染色, または無染色の標本を顕微鏡で観察する。これらの方法には染色操作が煩雑で、染色時間も長く、良い染色標本を作成するために熟練を要する。このような問題点を克服した蛍光染色法 (カルコフロール蛍光染色, ファンギフローラ Y 蛍光染色) (Fig. 7) は、簡便、迅速かつ確実である。しかし観察には蛍光顕微鏡が必要であり一般施設で使用できない欠点もある。標本には通常、幅 4~6 μm の菌糸が観察される。菌糸には隔壁 (septum) があり、特徴的な Y 字型に分枝した菌糸を認める。一般に喀痰から直接鏡検でアスペルギルス属を検出するのは容易ではないが、陽性の場合の診断的価値は高い。また *A. niger* の場合シュウ酸カルシウムの結晶が認められることがあり、これの診断的価値も高い。アスペルギローマの場合、喀痰からの真菌培養の陽性率は 50~70% と報告されている⁴⁾。しかし、前述のごとく広く環境中に検出される真菌であるため原因真菌か否かの評価は慎重に行う必要がある。

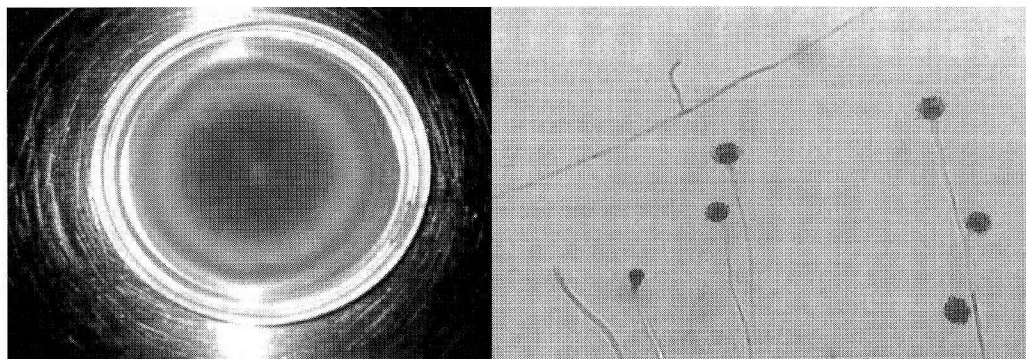


Fig. 5 *A. fumigatus* giant colony and optical microscopic image (×200)

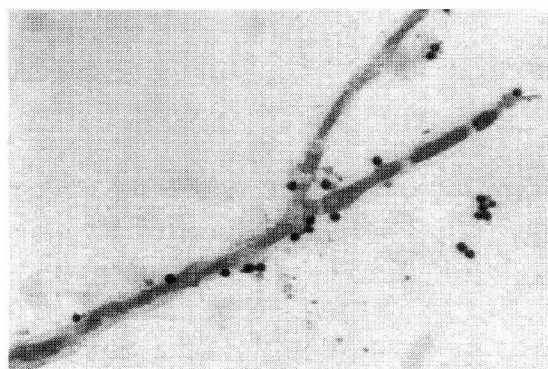


Fig. 6 Gram stain of *A. fumigatus* image (×1000)

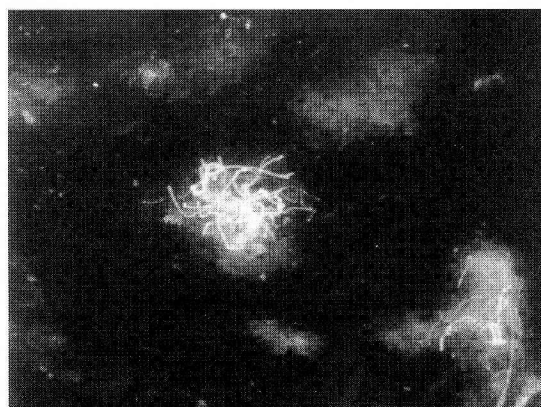


Fig. 7 Fluorescent staining (fungi flora Y) of *A. fumigatus* (×200)

培養陽性の場合、さらに純培養を行う。これはアスペルギルス属の巨大コロニー (Fig. 5) の肉眼的観察、ならびに同定、保存を目的とする。コロニーを観察すると共に slide culture を行いその特徴を観察することによって菌種の同定を行う。菌種ごとの形態的特徴やコロニー性状を Table 2.1, 2.2 に記す。その他に *A. nidulans* ではヒューレ細胞と呼ばれる特徴的な構造を持っており、診断の一助となる。

IV. 治療

肺アスペルギローマの治療は手術による観血的治療と非観血的治療に大別される。現在のところ外科的手術による病変切除が唯一の根治的治療である。しかし、基礎疾患に伴う肺機能の低下のため手術適応から外れる症例も少なくない。このため姑息的治療として気管支動脈塞栓術や空洞切開術、空洞内への抗真菌薬注入療法も選択される。気管支動脈塞栓術は咯血時の止血処置であり、一過性の効果にとどまる。

空洞切開術は、胸壁に癒着している空洞を胸壁から直接切開し、菌球の除去を行う手術である。本疾患患者は

呼吸機能が低下しており、栄養状態も劣悪で肺切除が困難な場合も多いが、本手術は低侵襲性である。井内らは、肺切除が不可能であった空洞切開術を施行した21症例について報告している¹¹⁾。その報告では、手術死亡や重篤な合併症もなく全員退院している。しかし、9例で菌球の再発が見られ、そのうち1例が咯血死しており、限られた症例にのみ有効であった。

空洞内注入療法^{12)~15)}は、直接空洞内へ抗真菌薬を注入する方法である。当科での検討でも、12症例中、5例で菌球が消失し、4例では縮小を認めているが、3例は無効であった¹³⁾。本治療法は、一過性の治療効果が認められるものの、未だエビデンスの高い研究が行われておらず、その評価は定まっていない。一方、その治療効果を積極的に検討している施設もあり、今後プロスペクティブ研究にて新しい知見が得られることを期待している。

抗真菌薬の全身投与による内科的治療は、手術が不可能な症例に対して行われる。しかし、一般的に抗真菌薬投与により真菌球が消失することはない。このためアスペルギローマに対する抗真菌化学療法は、咯血や血痰

Table 2.1 Morphological features of major *Aspergillus* species

Species	Property of the conidiophore cell wall	Color of conidiophore	Sterigma	Vesicle	Shape of conidial head	Sclerotium
<i>A. fumigatus</i>	Smooth	None	Single	Flask like	Thick cylinder	None
<i>A. flavus</i>	Granular	None	Double	Spherical ~ semispherical	Spherical ~ radial	Positive
<i>A. niger</i>	Smooth	None	Double	Spherical	Spherical ~ radial cylinder	Positive
<i>A. nidulans</i>	Smooth	Brown	Double	Semispherical	Columnar	None
<i>A. terreus</i>	Smooth	None	Double	Semispherical	Thick cylinder	None
<i>A. candidus</i>	Smooth	None	Double	Spherical ~ semispherical	Spherical	Positive

Table 2.2 Colony features of the major *Aspergillus* species

Species	Size	Color	Smell	Surface appearance	Effusion	Color of reverse side	Pigment production
<i>A. fumigatus</i>	Medium ~ large	Deep green	None	Velvet like powdery, flat	None	None ~ light violet	Light violet
<i>A. flavus</i>	Medium ~ large	Yellow green ~ green	None	Powdery, flat radial	None	None	None
<i>A. niger</i>	Medium ~ large	Black	Positive	Powdery, flat	None	None ~ light yellow	Light yellow
<i>A. nidulans</i>	Medium ~ large	Olive ~ yellow green	None	Velvet like flat	None	Violet ~ deep brown	None
<i>A. terreus</i>	Medium	Brown	None	Velvet like powdery, flat	Positive	Dark yellow	None
<i>A. candidus</i>	Small ~ medium	White ~ beige	Positive	Powdery, flat	None	None ~ black violet	Black violet

等の症状を緩和することを目的に行われているのが現状である。一方、アスペルギローマから進展した急性病変である CNPA や IPA は進行すると致命的な可能性が高いため積極的に抗真菌薬による治療を行う必要がある。アスペルギローマに対しては、ガイドラインでは itraconazole (ITCZ) 200 ~ 400 mg/日内服を推奨している。ただし ITCZ は症例によっては十分な血中濃度が得られないことや逆に血中濃度が高くなり副反応を認めることがあるため、血中濃度を測定し、至適用量を設定するのが望ましい。発熱などの臨床症状が強く血清中アスペルギルス抗原陽性、胸部単純 X 線写真で空洞周囲に浸潤影を認める場合は amphotericin-B (AMPH-B) の点滴静注を行う。さらに副作用などで AMPH-B 投与できない症例では micafungin (MCFG) を 150 ~ 300 mg/日点滴静注する。

また、従来の抗真菌薬が抱える問題点を解決するためにアスペルギルスにも抗真菌活性が高い voriconazole や血中濃度の安定化を目指した注射用 itraconazole 製剤、および従来の AMPH-B の効果を維持したまま、その副作用を軽減する AMPH-B の脂質製剤 (liposomal amphotericin-B) が開発されている。これらはすでに欧米では臨床使用されており、良好な成績が報告されている^{16)~18)}が、わが

国でも早期の臨床使用が待たれる。数年後の改訂では、これらの新規抗真菌薬が加わったガイドラインへの変更が予想される。

さらに重症例に対しては、新規抗真菌薬を含む抗真菌薬の併用療法も期待されている。動物実験では、作用機序の異なるカンディン系抗真菌薬と新規アゾール系抗真菌薬の併用で、アスペルギルス症の致死率を低下させることが報告されている¹⁹⁾。現在わが国で使用されている抗真菌薬の中では、侵襲性アスペルギルス症を含む重症真菌症に対して AMPH-B と MCFG の併用療法が期待されている。その併用は、アスペルギルス属に対する試験管内の感受性検査でも相加・相乗効果がみられる株が多い。臨床的検討は現在のところまとまったものはなく、今後の症例集積が待たれるが、当科で経験した一症例では併用療法が著功した。その症例は 19 歳男性で、基礎疾患は原発性高 IgE 血症を有していた。右上葉の巨大な空洞性病変内部に壁の肥厚とニボー形成にて来院したが、経皮肺穿刺液より *A. fumigatus* が検出され、壁在性アスペルギローマと診断された。肺機能上、手術は困難であると考えられ、AMPH-B 静注にて治療が開始されたが、単剤での効果は不十分であった。さらに原疾患のため予後不良であることも予想されたため MCFG を併用

した。併用療法開始後、速やかなニボアの消失と空洞の縮小が見られた症例を経験した。投与終了後1年経過しているが、現在のところ再発は見られていない。このように、作用機序の異なる抗真菌薬の併用が、従来抗真菌薬が無効、あるいは予後不良と考えられていた症例に対する有効な治療となる可能性がある。

おわりに

わが国では欧米と異なる患者背景が存在するため、わが国独自の深在性真菌症の診断治療ガイドラインが作成された。中でもアスペルギローマはわが国でよくみられる深在性真菌症と考えられる。その治療法はまだ確立されておらず、最も治療困難な疾患の一つに位置付けられよう。このガイドラインは深在性真菌症の診断や治療を標準化することで、国民医療に貢献することを目的に作成した。しかし、現在深在性真菌症診断や治療に関するエビデンスはきわめて限られている。このため、このガイドラインが一つの契機となり深在性真菌症の新たなエビデンスが蓄積され、さらに発展することを祈っている。

文 献

- 1) 日本病理剖検輯報1975-1999.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン。医歯薬出版，東京，2003.
- 3) Jean PL : *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clin Microb Rev. 1999 ; 12 : 310-350.
- 4) Alan MS, Elizabeth AO : Aspergillus syndromes, mucormycosis and pulmonary candidiasis. In: Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, 3rd edition. McGraw-Hill, NY, 1998, 2265-2288.
- 5) Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, et al. : Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. Int Med. 2000 ; 39 : 209-212.
- 6) 河野 茂：主要疾患の歴史。肺真菌症。日内誌。2002 ; 91 : 2907-2915.
- 7) Ayman O, Soubani P, Chandrasekar H : The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. Chest. 2002 ; 121 : 1988-1999.
- 8) Rafferty P, Biggs B, Crompton GK, et al. : What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Thrax. 1983 ; 38 : 579-583.
- 9) Gefter WB, Weinrad TR, Epstein DM, et al. : "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis : a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. Radiology. 1981 ; 140 : 313-321.
- 10) Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, et al. : Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : a discrete clinical entity. Medicine (Baltimore). 1982 ; 61 : 109-124.
- 11) 井内敬二, 田中壽一, 白橋幸洋, 他：肺アスペルギローマに対する空洞切開菌球除去術。日本呼吸器学会誌。2001 ; 39 : 903-909.
- 12) 岡野 弘, 中谷龍王, 中森祥隆, 他：肺アスペルギルス症—特に肺アスペルギローマの薬物的治療と免疫学的反応について。最新医学。1981 ; 36 : 2133-2140.
- 13) Yamada H, Kohno S, Koga H, et al. : Topical Treatment of Pulmonary Aspergilloma by Antifungals. Relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. Chest. 1993 ; 103 : 1421-1425.
- 14) Giron J, Poey C, Fajadet P, et al. : CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas : a study of 40 cases. European Journal of Radiology. 1998 ; 28 : 235-242.
- 15) Mori T, Ebe T, Isonuma H, et al. : Aspergilloma : comparison of treatment methods and prognoses. J Infect Chemother. 2000 ; 6 : 233-239.
- 16) Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. : Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2002 ; 34 : 563-571.
- 17) Caillot D, Bassaris H, Mcgeer A, et al. : Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis. 2001 ; 33 : e83-90.
- 18) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. : Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med. 1999 ; 340 : 764-771.
- 19) Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, et al. : Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. Antimicro Agents Chemother. 2002 ; 46 : 2564-2568.

The 78th Annual Meeting Lunch Time Lecture

PULMONARY ASPERGILLOMA, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Shigeru KOHNO, Tsutomu KOBAYASHI, Hiroshi KAKEYA,
and Yoshitsugu MIYAZAKI

Abstract Pulmonary aspergilloma is a saprophytic form of aspergillosis, and the diagnosis is usually based on radiological findings such as thickened cavitory wall and fungus ball, and on positive serum antibody. Up to 58% of the patients with aspergilloma in Japan have medical history of tuberculosis. Serum anti-*Aspergillus* antigen is almost always positive in aspergilloma patients but aspergillus antigen is usually negative. Massive hemoptysis can be a fatal complication of aspergilloma, and the most common complication was respiratory failure according to our study. Surgical resection is the only promising intervention to cure the aspergilloma, however, low pulmonary function does not allow operation. Antifungal treatment is chosen for those who are out of operation indication, but the efficacy of antifungal treatment against aspergilloma is contravercial.

Some patients with aspergilloma show progressive form, and we define such aspergillosis as CNPA, chronic necrotizing aspergillosis, although the original entity of CNPA by Binder et al. is different. We make a diagnosis of CNPA only if all the following entity meets, 1 ; progressive shadows in radio-

logical findings regardless of the presence of aspergilloma, 2 ; have some symptoms such as cough, sputum, hemoptum, hemoptysis or fever, 3 ; proof of *Aspergillus* attribution by mycological or pathological examination, 4 ; positive systemic inflammatory reaction, 5 ; neglect of other etiology of pulmonary diseases. Since CNPA is usually progressive, patients with CNPA should be treated with antifungals.

Key words : Pulmonary aspergilloma, Voriconazole, Itraconazole i.v. , Liposomal amphotericin-B, Micafungin sodium

Division of Molecular & Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology & Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Correspondence to: Shigeru Kohno, Division of Molecular & Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology & Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8501 Japan.