

## [総 説]

肺アスペルギルス症の病態と呼吸器検体より分離される  
*Aspergillus* 属の臨床的意義

田代隆良

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健学専攻

(平成 21 年 4 月 17 日受付)

近年、呼吸器内科領域では慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) と診断される症例が増加し、呼吸器検体からの *Aspergillus* 属分離件数も増加している。Binder らが報告した CNPA は軽度の免疫抑制宿主に発症する局所侵襲性肺アスペルギルス症であるが、わが国では抗真菌薬投与が必要な慢性肺アスペルギルス症を CNPA と定義している。長崎大学第二内科で 1998 年 4 月から 2009 年 2 月までの間に 139 例から 165 株の *Aspergillus* 属が分離された。菌種は *A. fumigatus* 67 株 (40.6%), *A. niger* 53 株 (32.1%), *A. versicolor* 20 株 (12.1%), *A. terreus* 10 株 (6.1%), *A. flavus* 9 株 (5.5%), *A. nidulans* 3 株 (1.8%), *A. sydowii* 2 株 (1.2%), 未同定 1 株 (0.6%) である。1998~2004 年と 2005~2009 年を比べると、*A. fumigatus* は 58.2→28.6% と減少し、*A. niger* は 20.9→39.8%, *A. terreus* は 4.5→7.1% と non-*fumigatus* *Aspergillus* 属が増加した。*Aspergillus* 属分離 139 例中、肺アスペルギルス症は 77 例 (55.4%) で、CNPA 37 例 (26.6%), アスペルギローマ 22 例 (15.8%), 侵襲性肺アスペルギルス症 10 例 (7.2%), アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 8 例 (5.8%) であり、定着は 62 例 (44.6%) だった。呼吸器検体から *Aspergillus* 属が分離された場合、菌種の病原性と宿主の免疫状態を考慮した総合判断が必要である。

**Key words:** *Aspergillus fumigatus*, non-*fumigatus* *Aspergillus* species, pulmonary aspergillosis, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

## はじめに

*Aspergillus* 属には約 300 種の菌種があるが、ヒトへの病原性が確認されているのは *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. clavatus*, *A. niveus*, *A. ustus* など約 10 菌種である<sup>1)</sup>。*Aspergillus* 属は環境に生息するありふれた真菌であり、空気中に 0.2~15.0/mm<sup>3</sup> の分生子が浮遊している<sup>2)</sup>。分生子の直径は 2~5 μm で、私たちは日常的にこの分生子を吸入しているが、気道に付着した分生子は粘液線毛輸送によって肺外に排出され、肺胞に達した分生子は肺胞マクロファージによって貪食される<sup>3)</sup>。たとえ

菌糸を発芽しても好中球により殺菌されるので<sup>4)</sup>、健康者では、通常、感染は成立しない。しかし、アトピー素因を有するヒトの一部は、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA)、過敏性肺炎などのアレルギー疾患を、空洞など局所防御能低下があると肺アスペルギローマ (pulmonary aspergilloma) を、軽度の免疫不全があると慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis; CNPA) を、好中球減少など高度の免疫能低下があると侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis; IPA) を発症する<sup>1,5)</sup>。

呼吸器内科領域では、近年、CNPA と診断される症例が増加し、呼吸器検体からの *Aspergillus* 属分離件数も増加している。本稿では、肺アスペルギルス症の病態と呼吸器検体から分離される *Aspergillus* 属の臨床的意義について概説する。

著者連絡先: (〒852-8520) 長崎市坂本 1-7-1  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健学専攻  
田代隆良  
TEL & FAX: 095-819-7941  
E-mail: tashiro@nagasaki-u.ac.jp

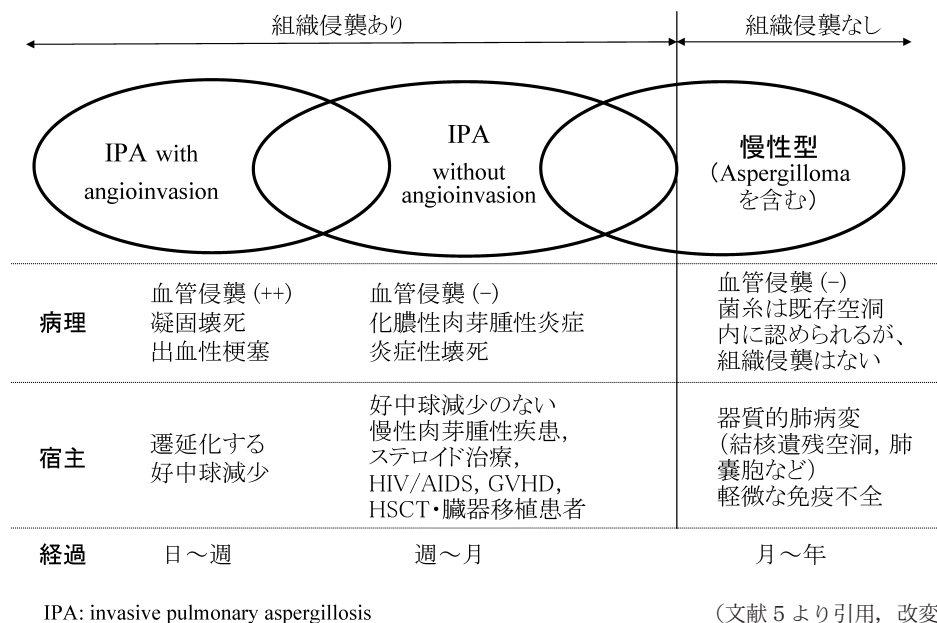


図1. 肺アスペルギルス症のスペクトラム

### 1. 肺アスペルギルス症の病態

肺アスペルギルス症は、侵入した *Aspergillus* の菌種、分生子の量、増殖の場である肺の状態、宿主の免疫能とくに好中球機能と過敏性によって種々の病態をとる。病型は侵襲性、非侵襲性、アレルギー性の3型に大別されるが、これらは連続したスペクトラムであり、中間型や移行型、混合型が存在する (図1)。

#### 1) 侵襲性肺アスペルギルス症

##### a. 急性侵襲性肺アスペルギルス症

急性侵襲性肺アスペルギルス症 (acute IPA) は、日～週の単位 (<1カ月) で急速に進行する。病理組織所見は凝固壊死、出血性梗塞、出血性肺炎であり、さらに脳、肝臓、腎臓、骨髄、脾臓など他臓器に播種することもある。*Aspergillus* 菌糸の血管侵襲が強いため、血管侵襲性アスペルギルス症 (angioinvasive aspergillosis) とも呼ばれる。通常、遷延する好中球減少 (<500/mm<sup>3</sup>, >10日) 高用量ステロイド長期投与 (>3週)、骨髄移植、臓器移植、血液悪性腫瘍、抗癌剤投与、進行した AIDS などに発症する。

胸部 X 線所見は単発性あるいは多発性の円形浸潤影あるいは胸膜側を底辺とする楔状浸潤影で、胸部 CT 所見は円形の浸潤影と周囲のスリガラス状陰影 (halo sign) が特徴的である。浸潤影は肺梗塞、スリガラス状陰影は梗塞周囲の出血層である。

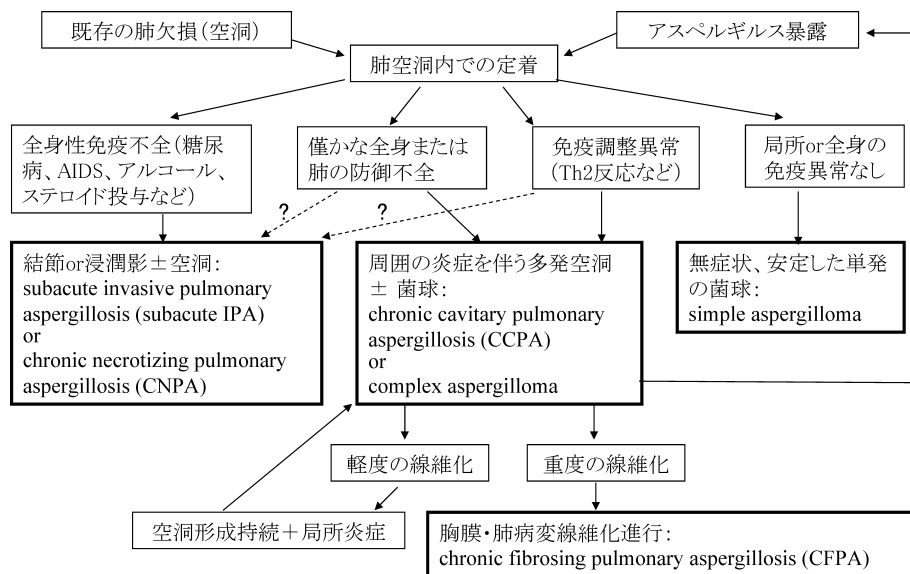
致死率は極めて高く、陰影は急速に拡大するが、迅

速な抗真菌薬治療が行われ、さらに宿主の好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復すると陰影はしだいに境界明瞭となり、1～2 週後に三日月状空気透亮像 (air crescent sign) が出現する。さらに空洞は全周性となり、菌球様陰影が認められる。この菌球様陰影は病理組織学的には凝固壊死に陥った肺組織であり、“lung ball” と呼ばれる。空洞形成機序は、*Aspergillus* と好中球の proteolytic enzymes による融解、壊死肺組織の自己融解およびマクロファージによる貪食である。宿主の免疫能回復が維持されれば“lung ball”はしだいに吸収されるが、免疫抑制状態になると再び増悪する。

##### b. 亜急性侵襲性肺アスペルギルス症

亜急性侵襲性肺アスペルギルス症 (subacute IPA) は 1～3 カ月の経過で進行する。病理組織所見は化膿性肉芽腫性肺炎、壊死性肺炎であり、空洞形成や菌球様陰影を伴うことが多い。血管侵襲はほとんど認められないので、気腔侵襲性アスペルギルス症 (airway invasive aspergillosis) とも呼ばれる<sup>6)</sup>。Acute IPA よりも宿主の免疫低下は軽度であり、膠原病、慢性肝疾患、腎不全、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD)、長期ステロイド投与患者などに好発し、時に健常人でも発症することがある<sup>7)</sup>。胸部 CT 所見は細気管支周囲の浸潤影・スリガラス状陰影、小葉中心性結節影、大葉性陰影を示す。

Binder ら<sup>8)</sup>の CNPA は亜急性 (>30 日) に進行し、



(文献 15 より引用, 改変)

図 2. 慢性肺アスペルギルス症

病理組織所見は壊死性肉芽腫性肺炎, 肉芽腫性気管支中心性空洞, 気管支中心性肉芽腫である<sup>9)</sup>。*Aspergillus* 菌糸の組織侵襲があるので, subacute IPA に含まれる。CNPA 患者では, マンノース結合レクチン, surfactant protein (SP)-A, SP-D など自然免疫系の異常が報告されている<sup>10, 11)</sup>。

気管・気管支アスペルギルス症は, *Aspergillus* の侵襲による潰瘍性あるいは偽膜性気管・気管支炎であり, IPA の約 10% に認められるが<sup>12)</sup>, 肺実質には病変はなく, 単独で見られることもある。臓器移植レシピエントと AIDS 患者に好発する<sup>13, 14)</sup>。

## 2) 慢性肺アスペルギルス症

Denning ら<sup>15)</sup>は, 月あるいは年単位 (>3 カ月) で進行するものを慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis; CPA) とし, 慢性空洞性肺アスペルギルス症 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis; CCPA), 慢性線維化性肺アスペルギルス症 (chronic fibrosing pulmonary aspergillosis; CFPA), 肺アスペルギローマに分類した (図 2)。

### a. 慢性空洞性肺アスペルギルス

CCPA とは, 浸潤影から複数の空洞を形成し, 空洞の拡大や癒合を認め, しばしば菌球を伴うもの, あるいは先行する空洞内に菌球形成, 空洞拡大, 空洞周囲浸潤影の出現を伴って増悪するが, 組織侵襲のないものである。

### b. 慢性線維化性肺アスペルギルス症

CFPA とは, CCPA や CNPA から肺の広い範囲に線維化が進行するものである。

### c. 肺アスペルギローマ

肺アスペルギローマは, 結核性遺残空洞, ブラ, 気管支拡張, 気管支嚢胞, 肺化膿症, サルコイドーシス, 肺癌などの空洞内に *Aspergillus* が定着・増殖したものである。初期の胸部 X 線所見は空洞周辺部の浸潤影と空洞壁の軽度肥厚で, *Aspergillus* の増殖に伴い空洞壁はしだいに肥厚し, 不整となり, やがて空洞内に脱落する。*Aspergillus* は空洞内でさらに増殖し, フィブリン, 粘液, 壊死組織と一塊になり, 菌球 (fungus ball) を形成する<sup>16)</sup>。完成したアスペルギローマの多くは静的で, 約 10% は自然経過で縮小するが, ステロイド投与などの免疫抑制が加わると増悪することがある。

### ※わが国の慢性壊死性肺アスペルギルス症

わが国では, ①下気道症状を有する, ②新たな画像所見がある, ③血清または真菌学的にアスペルギルス感染症が示される, または病理組織学的にアスペルギルス感染が示される, ④一般細菌感染症などの疾患で十分説明できない, ⑤炎症反応の亢進がある, の 5 項目を満たすものを CNPA と定義しており<sup>17)</sup>, Binder ら<sup>8)</sup>の CNPA と同じではない。すなわちわが国の CNPA は, 活動性肺アスペルギローマ, Denning ら<sup>15)</sup>の subacute IPA/CNPA, CCPA, CFPA を含んだ抗真

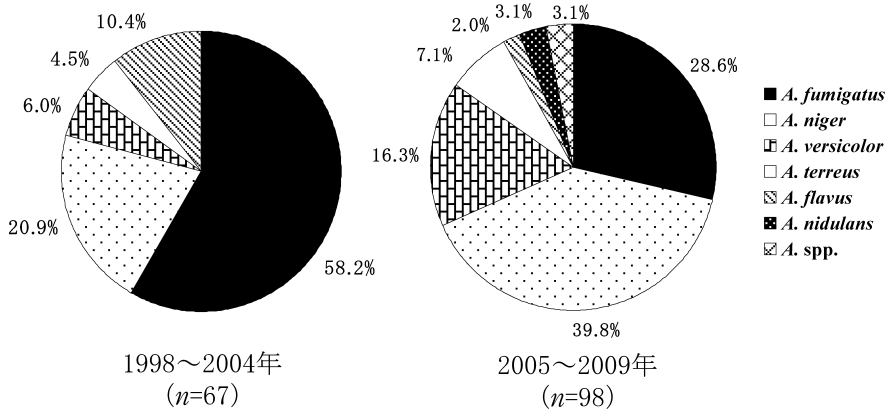
表 1. 呼吸器検体から分離された *Aspergillus* 属

	CNPA	Aspergilloma	IPA	ABPA	Colonization	Total
<i>A. fumigatus</i>	27	17	9	3	11	67
<i>A. niger</i>	12	3	1	4	33	53
<i>A. versicolor</i>	3	1		2	14	20
<i>A. terreus</i>	5			1	4	10
<i>A. flavus</i>	2	3	1		3	9
<i>A. nidulans</i>	1	1			1	3
<i>A. sydowii</i>					2	2
<i>Aspergillus</i> spp.					1	1
Total	50	25	11	10	69	165

CNPA: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis

IPA: invasive pulmonary aspergillosis

図 3. 呼吸器検体から分離された *Aspergillus* 属の推移

菌薬投与が必要な慢性肺アスペルギルス症である。

### 3) アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

気道内に定着した *Aspergillus* 分生子が粘調な分泌液内で発芽して菌糸を発育すると宿主は持続的に抗原刺激を受けることになる。アトピー素因のあるヒトでは、I型アレルギー反応により粘液分泌亢進（粘液栓子）、気管支壁の浮腫と攣縮（喘息）、好酸球性肺炎（浸潤影）、III型アレルギー反応と *Aspergillus* の産生する mycotoxins や proteolytic enzymes により気管支壁の破壊と拡張（中枢性気管支拡張）を生じる<sup>18)</sup>。ABPAの発症には、*Aspergillus* 特異IgE抗体、特異IgG抗体、T細胞性免疫反応が関与している<sup>19, 20)</sup>。

ABPAは単なるアレルギー反応ではなく、気道内で *Aspergillus* が生存し続けるという感染症としての側面があるので、治療にはステロイドとイトラコナゾールが併用される<sup>21~23)</sup>。ABPAの頻度は、気管支喘息患者の1~2%といわれていたが、実際にはもっと

多く、最近のメタ解析では約13%と報告されている<sup>18)</sup>。

## 2. 呼吸器検体から分離される *Aspergillus* 属

### 1) *Aspergillus* 属の菌種

1998年4月から2009年2月までに長崎大学第二内科細菌検査室に提出された呼吸器検体（喀痰、気管内採痰、気管支肺胞洗浄液など）から *Aspergillus* 属が分離されたのは139例、240株である。同一症例から1カ月以内に提出された検体から同一菌種が分離された場合は1株として集計すると165株となり、菌種別では、*A. fumigatus* 67株(40.6%)、*A. niger* 53株(32.1%)、*A. versicolor* 20株(12.1%)、*A. terreus* 10株(6.1%)、*A. flavus* 9株(5.5%)、*A. nidulans* 3株(1.8%)、*A. sydowii* 2株(1.2%)、未同定1株(0.6%)だった(表1)。1998~2004年と2005~2009年を比べると、*A. fumigatus* は58.2→28.6%と減少し、*A. niger* が20.9→39.8%、*A. terreus* が4.5→7.1%など

表 2. 1 菌種分離と複数菌種分離

	CNPA	Aspergilloma	IPA	ABPA	Colonization	Total
1 菌種	26	20	9	6	55	116
複数菌種						
同時性	7	1	1	2	6	17
異時性	4	1			1	6
Total	37	22	10	8	62	139

CNPA: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis

IPA: invasive pulmonary aspergillosis

表 3. 同時性に複数菌種分離された *Aspergillus* 属

	CNPA	Aspergilloma	IPA	ABPA	Colonization	Total
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. niger</i>	3	1		1	2	7
<i>A. niger</i> + <i>A. versicolor</i>	1				2	3
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. terreus</i>	1					1
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. flavus</i>			1			1
<i>A. niger</i> + <i>A. flavus</i>					1	1
<i>A. niger</i> + <i>A. terreus</i>				1		1
<i>A. niger</i> + <i>A. sydowii</i>					1	1
<i>A. terreus</i> + <i>A. nidulans</i>	1					1
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. niger</i> + <i>A. versicolor</i>	1					1
Total	7	1	1	2	6	17

CNPA: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis

IPA: invasive pulmonary aspergillosis

non-*fumigatus Aspergillus* が増加した (図 3)。他施設でも non-*fumigatus Aspergillus* の増加が指摘されているが, *A. terreus*, *A. flavus* はアムホテリシン B に抵抗性なので, 注意が必要である<sup>24~26</sup>。

アスペルギルス症の病型別に見ると, CNPA (わが国の診断基準による) では, *A. fumigatus* 27 株, *A. niger* 12 株, *A. terreus* 5 株, *A. versicolor* 3 株, *A. flavus* 2 株, *A. nidulans* 1 株, アスペルギローマでは, *A. fumigatus* 17 株, *A. niger* 3 株, *A. flavus* 3 株, *A. nidulans* 1 株, *A. versicolor* 1 株, IPA では, *A. fumigatus* 9 株, *A. niger* 1 株, *A. flavus* 1 株, ABPA では, *A. niger* 4 株, *A. fumigatus* 3 株, *A. versicolor* 2 株, *A. terreus* 1 株であり, 定着例では, *A. niger* 33 株, *A. versicolor* 14 株, *A. fumigatus* 11 株, *A. terreus* 4 株, *A. flavus* 3 株, *A. sydowii* 2 株, *A. nidulans* 1 株, 未同定 1 株だった。

## 2) 1 菌種分離と複数菌種分離

症例毎に分離菌種数を見ると, 1 菌種が分離されたのは 116 例, 同一検体あるいは 1 カ月以内 (同時性) の検体から異なる菌種が分離された症例は 17 例, 1

カ月以上の間隔 (異時性) で異なる菌種が分離されたのは 6 例だった (表 2)。複数菌種分離例は, CNPA が 37 例中 11 例 (29.7%) と最も高頻度だった (同時性 7 例, 異時性 4 例)。定着例は 62 例中 7 例 (11.3%) で複数菌種が分離された (同時性 6 例, 異時性 1 例)。

同時性複数菌種分離例は, *A. niger* を含む組合せが 14 例, *A. fumigatus* を含む組合せが 10 例と多く, 次いで *A. versicolor* 4 例, *A. terreus* 3 例などだった (表 3)。また, 異時性複数菌種分離例は, *A. fumigatus* を含む組合せが 6 例, *A. niger* を含む組合せが 4 例とやはり多かった。病型別では, CPNA は *A. fumigatus* → *A. niger* 2 例, *A. niger* → *A. fumigatus* 1 例, *A. niger* → *A. fumigatus* → *A. terreus* → *A. versicolor* 1 例, アスペルギローマは *A. niger* *A. fumigatus* → *A. nidulans* 1 例, 定着は *A. terreus* → *A. fumigatus* 1 例だった。

## 3) アスペルギルス症病型と *Aspergillus* 菌種

CNPA は 37 例から 50 株が分離された。1 菌種が分離されたのは 26 例で *A. fumigatus* 20 例, *A. niger* 3 例, *A. terreus* 2 例, *A. flavus* 2 例であり, 原因菌種

と考えられた。複数菌種が分離された11例でも *A. fumigatus* と *A. niger* を含む組合せが9例ずつと多く、前者あるいは両者とも原因菌種と考えられた。*A. terreus* は3例から分離された。*A. versicolor* は3例から分離されたが、いずれも *A. fumigatus* あるいは *A. niger* と同時に分離されており、定着と考えられた。なかには4年間の経過で *A. niger* → *A. fumigatus* → *A. terreus* → *A. versicolor* が分離された症例もあった。*A. terreus* と *A. flavus* はアムホテリシンBに抵抗性であるが、本例ではイトラコナゾール治療がなされており、無治療中にも菌種が変わっていた。

アスペルギローマは22例から25株が分離された。1菌種分離は20例で *A. fumigatus* 14例、*A. flavus* 3例、*A. niger* 2例、*A. versicolor* 1例だが、*A. versicolor* は定着と考えられた。複数菌種分離は2例で、1例は *A. fumigatus* と *A. niger* が同時に分離され、1例は約1年の間隔で *A. niger* → *A. fumigatus* → *A. nidulans* と菌交代していた。

IPAは10例から11株が分離された。1菌種分離は9例 (*A. fumigatus* 8例、*A. niger* 1例)、複数菌種分離1例 (*A. fumigatus* + *A. flavus*) だった。

ABPAは8例から10株が分離された。1菌種分離は6例 (*A. fumigatus* 2例、*A. niger* 2例、*A. versicolor* 2例) であるが、*A. versicolor* は、定着と考えられた。複数菌種分離が2例 (*A. fumigatus* + *A. niger*, *A. terreus* + *A. niger*) があった。*A. niger*, *A. terreus* によるABPAの報告<sup>27, 28)</sup>もあり、どちらが原因真菌であるか特定できなかった。

また、臨床的にABPAが疑われ、*A. versicolor* あるいは *A. sydowii* が分離されたが、同時にスエヒロタケ *Schizophyllum commune* が分離された症例が2例あった。2例とも免疫学的にスエヒロタケによるアレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis; ABPM) と確定診断され<sup>29)</sup>、*A. versicolor* と *A. sydowii* は定着と考えられた。

#### 4) 定着

明らかに定着と診断されたのは62例、69株だった。菌種別定着頻度は、*A. fumigatus* は分離67株中11株(16.4%)と少なく、最も病原性が強いことが示唆された。*A. niger* は *A. fumigatus* に次いで病原性が強いと考えられているが、53株中33株(62.3%)は定着だった。*A. terreus* は10株中4株(40.0%)、*A. flavus* は9株中3株(33.3%)、*A. nidulans* は3株中1株(33.3%)が定着だった。*A. versicolor* は明らかな定着は20株中14株であり、アスペルギルス症患者からも分離されたが、本菌は環境からの分離頻度が高

く<sup>30)</sup>、全例が定着あるいはコンタミネーションと考えられた。*A. sydowii* は2例とも定着と考えられた。定着例は抗アスペルギルス抗体、アスペルギルス抗原とも陰性である。

一般にCOPD、気管支拡張、抗酸菌症などの慢性肺疾患、悪性腫瘍、肝不全、糖尿病、人工呼吸器管理などさまざまな医学的問題や、喫煙歴のあるものは定着を起しやすいいわれているが<sup>31)</sup>、自験例では、62例中43例(69.4%)に基礎肺疾患(肺癌13例、非結核性抗酸菌症9例、間質性肺炎7例、サルコイドーシス3例、気管支拡張症2例、COPD1例など)があった。肺外では、膠原病8例、糖尿病4例、肺以外の癌4例、血液疾患3例などの基礎疾患があり、13例でステロイドが投与されていた。慢性肺疾患があると気道の粘液線毛輸送が障害され、*Aspergillus* が定着し、肺胞マクロファージや好中球の貪食・殺菌能低下があると菌糸を発芽する。ステロイドは肺胞マクロファージや好中球の機能を低下させ<sup>32)</sup>、また、Th1サイトカインを抑制し、Th2サイトカインを増加させる<sup>33)</sup>。

#### 3. *Aspergillus* 属の臨床的意義

*Aspergillus* 属は環境生息菌であり、病院内の空気や環境表面からも検出される<sup>34)</sup>。また、病院や病院周囲で改修工事や建築工事があると空気中の *Aspergillus* 分生子数が増加することも知られている<sup>35)</sup>。分生子は乾燥に強く、環境表面で数カ月生存可能であり、水分のある環境では発芽して菌糸を形成し、さらに分生子を産生する<sup>36)</sup>。したがって、呼吸器検体から *Aspergillus* 属が分離されてもすぐに病原性に結びつくわけではない。

Soubani ら<sup>37)</sup>は、65歳以上の入院患者において、喀痰、気管内採痰、気管支肺洗浄液などの呼吸器検体から *Aspergillus* 属が分離された66例中61例(92.5%)は定着であり、アスペルギローマは2例(3.0%)、IPAは3例(4.5%)に過ぎなかったと報告している。Uffredi ら<sup>38)</sup>は、好中球減少のない呼吸器疾患患者76例、80検体から *Aspergillus* 属を分離し、48例(60%)が定着であり、28例(38%)が肺アスペルギルス症(アスペルギローマ19例、CNPA7例、気管支アスペルギルス症2例)だったと報告している。定着患者は、全例がCOPD、喘息、気管支拡張症、肺癌などの肺基礎疾患を有しており、52%はステロイド投与、化学療法、HIV感染、肺以外の癌などの軽度免疫抑制状態だった。また、Khasawneh ら<sup>39)</sup>は、ICU入院中に *Aspergillus* 属が分離された104例中75例(72%)が定着で、29例(28%)がIPAだった報告し、多くの患者がICUに入室してから1週間以内にAs-

*pergillus* 属が分離されているので、ICU 入室以前に定着または感染していた可能性を示唆している。

Marr ら<sup>40)</sup>は、骨髄幹細胞移植レシピエントに発症した IPA 230 例の原因菌種を検索し、*A. fumigatus* が 156 例 (67.8%) と最も多く、*A. flavus* 6 例 (2.6%)、*A. terreus* 5 例 (2.2%)、*A. niger* 3 例 (1.3%)、*A. nidulans* 2 例 (0.9%)、不明 48 例 (20.9%) と報告している。また、複数菌種による IPA は 10 例 (4.3%) あり、*A. fumigatus*+*A. niger* 7 例、*A. fumigatus*+*A. flavus* 2 例、*A. fumigatus*+*A. terreus* 1 例、*A. fumigatus*+*A. niger*+*A. terreus* 1 例だった。

自験例は、何らかの肺感染症が疑われて検査された症例がほとんどであるが、呼吸器検体から *Aspergillus* 属が分離された 139 例中、肺アスペルギルス症は 77 例 (55.4%) で、CNPA 37 例 (26.6%)、アスペルギローマ 22 例 (15.8%)、IPA 10 例 (7.2%)、ABPA 8 例 (5.8%) であり、62 例 (44.6%) は定着だった。しかし、アスペルギルス症患者から *Aspergillus* 属が分離されても定着と考えられる場合もあり、病勢と一致して繰り返し同一菌種が分離されるか免疫学的に証明されないと病原性を確定するのは困難である。

#### おわりに

肺アスペルギルス症の病態と呼吸器検体から分離される *Aspergillus* 属の臨床的意義について概説した。わが国で CNPA と診断している症例の多くは、以前は活動性肺アスペルギローマ<sup>16)</sup>と診断されていた症例である。Denning ら<sup>15)</sup>は CNPA は subacute IPA であると再定義し、さらに CCPA、CFPA という新しい疾患概念を提唱しており、CNPA を含む慢性肺アスペルギルス症に関するコンセンサスは得られていない。

呼吸器検体から *Aspergillus* 属が分離された場合の positive predictive value は一般に 14~72% であるが<sup>41)</sup>、白血病や骨髄移植レシピエントから分離された場合は 80~90% と高く<sup>31, 41)</sup>、宿主の免疫状態によって、*Aspergillus* 属分離の意義は異なってくる。定着であっても、今後、アスペルギルス症に進展する可能性があり<sup>42)</sup>、また、アスペルギルス症を発症しなくても、原疾患や合併症により予後が悪いことが報告されている<sup>43)</sup>。呼吸器検体から *Aspergillus* 属が分離された場合、菌種の病原性と宿主の免疫状態を考慮した総合判断が必要である。

#### 文 献

1) Kradin, R. L., E. J. Mark. 2008. The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp.

Arch. Pathol. Lab. Med. 132: 606-614.  
 2) Rath, P. M., R. Ansorg. 1997. Value of environmental sampling and molecular typing of aspergilli to assess nosocomial sources of aspergillosis. J. Hosp. Infect. 37: 47-53.  
 3) Philippe, B., O. Ibrahim-Granet, M. C. Prévost, et al. 2003. Killing of *Aspergillus fumigatus* by alveolar macrophages is mediated by reactive oxidant intermediates. Infect. Immun. 71: 3034-3042.  
 4) Shoham, S., S. Levitz. 2005. The immune response to fungal infections. Br. J. Haematol. 129: 569-582.  
 5) Hope, W. W., T. J. Walsh, D. W. Denning. 2005. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. Med. Mycol. 43 (Suppl. 1): S207-S238.  
 6) Buckingham, D. J., D. M. Hansell. 2003. *Aspergillus* in the lung: diverse and coincident forms. Eur. Radiol. 13: 1786-1800.  
 7) Patterson, T. F., W. R. Kirkpatrick, M. White, et al. 2000. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. 13 *Aspergillus* Study Group. Medicine 79: 250-260.  
 8) Binder, R., J. Faling, R. Pugatch, et al. 1982. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. Medicine 61: 109-124.  
 9) Samuel, A., M. D. Yousem. 1997. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. Hum. Pathol. 28: 650-656.  
 10) Crosdale, D. J., K. V. Poulton, W. E. Ollier, et al. 2001. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. J. Infect. Dis. 184: 653-656.  
 11) Vaid, M., S. Kaur, H. Sambatakou, T. Madan, et al. 2007. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin. Chem. Lab. Med. 45: 183-186.  
 12) Nathan, S. D., A. F. Shorr, M. E. Schmidt, N. A. Burton, 2000. *Aspergillus* and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. Chest 118: 403-407.  
 13) Mehrad, B., G. Paciocco, F. J. Martínez, et al. 2001. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients. Case series and review of the literature. Chest 119: 169-175.  
 14) Mylonakis, E., T. F. Barlam, T. Flanigan, J. D. Rich. 1998. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS. Review of 342 cases.

- Chest 114: 251-262.
- 15) Denning, D. W., K. Riniotis, R. Dobrashian, H. Sambatakou, 2003. Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin. Infect. Dis. 37(Suppl. 3): S265-S280.
  - 16) 倉島篤行. 1997. 非侵襲性肺アスペルギローシスの病態. 真菌誌 38: 167-174.
  - 17) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 2007. 呼吸器内科領域. p. 77-81. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 協和企画, 東京.
  - 18) Agarwal, R. 2009. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 135: 805-826.
  - 19) Knutsen, A. P., R. G. Slavin. 1989. *In vitro* T cell responses in patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Lab. Clin. Med. 113: 428-435.
  - 20) Chauhan, B., L. Santiago, D. A. Kirschmann, et al. 1997. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Immunol. 159: 4072-4076.
  - 21) Walsh, T. J., E. J. Anaissie, D. W. Denning, et al. 2008. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 46: 327-360.
  - 22) Stevens, D. A., H. J. Schwartz, J. Y. Lee, et al. 2000. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N. Engl. J. Med. 342: 756-762.
  - 23) Wark, P. A., M. J. Hensley, N. Saltos, et al. 2003. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 111: 952-957.
  - 24) Hachem, R. Y., D. P. Kontoyiannis, M. R. Boktour, et al. 2004. *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. Cancer 101: 1594-1600.
  - 25) Seo, K., H. Akiyoshi, Y. Ohnishi. 1999. Alteration of cell wall composition leads to amphotericin B resistance in *Aspergillus flavus*. Microbiol. Immunol. 43: 1017-1025.
  - 26) Walsh, T. J., V. Petraitis, R. Petraitiene, et al. 2003. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. J. Infect. Dis. 188: 305-319.
  - 27) Hoshino, H., S. Tagaki, H. Kon, et al. 1999. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to *Aspergillus niger* without bronchial asthma. Respiration 66: 369-372.
  - 28) Shah, A., V. Maurya, C. Panjabi, et al. 2004. Allergic bronchopulmonary aspergillosis without clinical asthma caused by *Aspergillus niger*. Allergy 59: 236-237.
  - 29) 河野哲也, 松瀬厚人, 飯田桂子, 他. 2003. 気管支喘息の若年女性に発症したスエヒロタケによるアレルギー性気管支肺真菌症の二例. 日呼吸会誌 41: 233-236.
  - 30) Hodgson, M. J., P. Morey, W. Y. Leung, et al. 1998. Building associated pulmonary disease from exposure to *Stachybotrys chartarum* and *Aspergillus versicolor*. J. Occupat. Environ. Med. 40: 761-764.
  - 31) Yu, V. L., R. R. Muder, A. Poorsattar. 1986. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: results from a three-year prospective study. Am. J. Med. 81: 249-254.
  - 32) Schaffner, A. 1985. Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. J. Clin. Invest. 76: 1755-1764.
  - 33) Loinakis, M. S., D. P. Kontoyiannis. 2003. Glucocorticoids and invasive fungal infections. Lancet 362: 1928-1838.
  - 34) Rhame, F. S. 1991. Prevention of nosocomial aspergillosis. J. Hosp. Infect. 18: 466-472.
  - 35) Krasinski, K., R. S. Holzman, B. Hanna, et al. 1985. Nosocomial fungal infection during hospital renovation. Infect. Control 6: 278-282.
  - 36) VandenBergh, M. F. Q., P. E. Verweij, A. Voss. 1999. Epidemiology of nosocomial fungal infections: Invasive aspergillosis and the environment. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 34: 221-227.
  - 37) Soubani, A. O., G. Khanchandani, H. P. Ahmed. 2004. Clinical significance of lower respiratory tract *Aspergillus* culture in elderly hospitalized patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 23: 491-494.
  - 38) Uffredi, M. L., G. Mangiapan, J. Cadranel, G. Kac. 2003. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 22: 457-462.
  - 39) Khasawneh, F., T. Mohamad, M. K. Moughrabieh, et al. 2006. Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. J. Crit. Care 21: 322-327.
  - 40) Marr, K. A., R. A. Carter, F. Crippa, et al. 2002. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin. Infect. Dis. 34: 909-917.
  - 41) Horvath, J. A., S. Dummer. 1996. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of



- invasive pulmonary aspergillosis. Am. J. Med. 100: 171–178.
- 42) Einsele, H., K. Quabeck, K. D. Muller, et al. 1998. Prediction of invasive pulmonary aspergillosis from colonisation of lower respiratory tract before marrow transplantation. Lancet 352: 1443.
- 43) Petri, M. G., J. Konig, H. P. Moecke, et al. 1997. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 nonneutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med. 23: 317–325.

## Pulmonary Aspergillosis and Clinical Significance of *Aspergillus* Isolation from Respiratory Samples

Takayoshi Tashiro

Department of Health Promotion Nursing, Nagasaki University  
Graduate School of Biomedical Sciences

Recent reports have suggested a rising incidence of pulmonary aspergillosis, especially chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA), in pneumology wards, and *Aspergillus* spp. is being isolated from the respiratory samples at an increasing frequency. CNPA described by Binder et al. is locally invasive forms in patients with mild immunosuppression, however it is considered as chronic pulmonary aspergillosis which needs the antifungal therapy in Japan. Between April 1998 and February 2009, 165 strains of *Aspergillus* spp. were isolated from the culture of respiratory samples (sputa, endotracheal aspirates, or bronchoalveolar lavage fluids) of 139 patients in the 2nd Department of Internal Medicine of Nagasaki University Hospital. Of 165 isolated *Aspergillus* spp. *A. fumigatus* was 67 (40.6%), *A. niger* was 53 (32.1%), *A. versicolor* was 20 (12.1%), *A. terreus* was 10 (6.1%), *A. flavus* was 9 (5.5%), *A. nidulans* was 3 (1.8%), *A. sydowii* was 2 (1.2%), and unidentifiable *Aspergillus* spp. was 1 (0.6%). From 1998 through 2004, the incidence of *A. fumigatus*, *A. niger* and *A. terreus* was 58.2%, 20.9%, 4.5%, respectively, and from 2005 through 2009, the incidence of those species was 28.6%, 39.8%, 7.1%, respectively. Thus the incidence of non-*fumigatus* *Aspergillus* species increased in recent years. Of 139 patients 77 (55.4%) patients had pulmonary aspergillosis: CNPA in 37 (26.6%), aspergilloma in 22 (15.8%), invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in 10 (7.2%), and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in 8 (5.8%), whereas the 62 (44.6%) remaining patients were colonized with *Aspergillus* spp. The clinical significance of *Aspergillus* spp. isolation from respiratory tract samples should be determined based on the fungus's pathogenicity and the host's immunological status.