

気管支肺アスペルギルス症とくに肺アスペルギロームの Amphotericin B 療法

池本秀雄・中沢信八・山内英士・萩谷 嵩

順天堂大学第1内科(主任:村上精次教授)

(昭和38年12月20日受付)

肺アスペルギロームは特徴的な病像を呈する限局性アスペルギルス症として各方面より注目を浴び数年前より報告が漸増している。著者らも昭和35年1月より最近まで疑症を含めて7例の肺アスペルギローム(うち剖検3例)を経験している(表1)。本症の薬物治療は従来ほとんど無力に等しかつたが、Amphotericin B の出現は深在性真菌症の化学療法を大きく前進せしめた感が深い。ただ本剤の静注に際しては悪感、発熱が必発し医家を困惑させる事は周知のことである。今回著者らは2例の気管支肺アスペルギルス症の治験より、本剤の喉頭下穿刺による気管内注入は高い局所濃度を期待でき、悪感、発熱がほとんどなく、喀痰増加などの局所刺激作用が少なく、さらに菌塊の喀出や喀痰中菌量の減少などの治療効果が認められたので報告する。

症例報告

症例1, 68歳, 女, 無職

現病歴: 昭和36年11月上旬40°Cの発熱があり、血痰が1週間位つづいた。治療を受けたが、せきとたんがつづき、昭和37年1月保健所で肺結核と診断され、空洞があるといわれた。同年4月某公立病院に入院し、肺結核として治療を受けたがせき、たんは不変で、不規則な発熱がつづいた。この間喀痰の結核菌は塗抹、培養ともに陰性で、同年9月一旦退院したが、同年11月20日再び血痰が出現し、同病院に再入院した。昭和38年2月肺アスペルギロームを疑われるに至り、特殊治療のため同年3月15日に順天堂大学第1内科へ転院した。

入院時所見: 体格は小、栄養中等度で、高齢のわりに

は一般状態は良好であるが、脊椎のつよい後彎があり、胸部では右上部が打診音やや短、呼吸音粗でときに乾性ラ音が聴取されたほかはとくに異常所見はなかつた。

入院時検査では血圧130~74mmHg, 肺活量1,800cc, 血算では血色素量12g/dl, 赤血球390万, 白血球6,000(細胞成分正常), 肝機能では黄疸指数6.2, コバルト反応R₂(5), Kunkel 13.3 u, T.T.T. 1.3 u, BSP 0%(45分), 腎機能では残余窒素量30.2 mg/dl, 尿素窒素11.7 mg/dl, 血液生化学的検査では血清総蛋白量7.6 g/dl, A/G 3.2/4.2, 総コレステロール257 mg/dl, 同エステル型198 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 106 mEq/lであつた。赤沈値は1時間60mm, 2時間106mmで、血清梅毒反応は陰性で、ツベルクリン反応は2,000倍溶液で陰性で、100倍溶液で疑陽性であつた。

喀痰は淡黄色、粘稠性で、1日約10~20ccで、結核菌は連日の塗抹検査で陰性(のち培養でも陰性と判明)で、真菌の培養では入院時には集落はわずかに1個(*Aspergillus fumigatus*と同定)で、その後Amphotericin B療法を開始するまでの数回検査ではすべて陰性であつた。Amphotericin Bの*A. fumigatus*の最低発育阻止濃度(分生胞子を用いての希釈法)は15 mcg/ccであつた。また喀痰の細菌検査では、気管穿刺よりえた喀痰および喀出喀痰より毎常*Klebsiella pneumoniae*が証明された。抗生剤の本菌発育阻止濃度(mcg/cc)は; PC-G 12.5(u/cc), M.P.I. PC>50, SM>50, EM 250, CP 12, Colistin 2, Polymyxin B 0.25であつた。

胸部のX線単純撮影では右肺尖部にもうろうとした円

表1 肺アスペルギロームの総括

症例 No.	診断日	年齢・性	部位	症状	真菌培養	臨床診断	転帰	剖検
1	35. 1	81 ♀	右上葉	血痰, 喀痰	<i>A. fumigatus</i>	アスペルギローム	死亡	有
2	37. 4	31 ♀	右上葉	咳 嗽	<i>Aspergillus sp.</i>	アスペルギローム	不明	
3	37. 6	61 ♂	右上葉 右下葉	喀痰, 喘鳴, 咯血	<i>A. fumigatus</i>	肺 結 核	死亡	有
4	37.11	70 ♂	左上葉	喀 痰	な し	肺結核または肺癌	死亡	有
5	38. 4	67 ♀	右上葉	血痰, 喀痰	<i>A. fumigatus</i>	アスペルギローム クレブシエラ肺炎	治療中	
6	38. 8	50 ♂	左上葉	血 痰	<i>A. fumigatus</i>	アスペルギローム	治療中	
7	38. 9	31 ♂	左上葉	血痰, 喀痰	<i>A. flavus</i>	肺結核, 気管支肺アスペルギルス症(アスペルギローム?)	治療中	

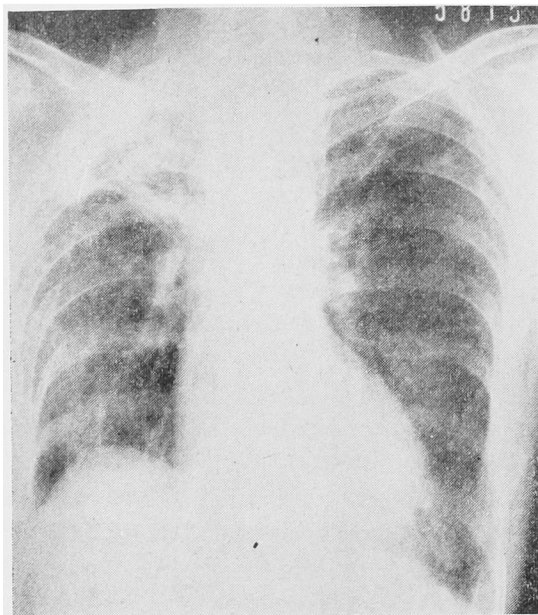


写真 1a 胸部X線像 (症例1)



写真 1b 断層撮影像 (8 cm) (症例1)

形陰影を認めたが、菌球の想定はやや困難で (写真 1a), 断層撮影では典型的な菌球像すなわち楕円形の陰影とこれを取り巻く透明層がみられ (写真 1b), 気管支造影では円柱状ないし嚢胞状造影像の上方に菌球によるところの造影欠損部が認められた (写真 1c)。

以上の所見から本症例は肺アスペルギロームと診断された。なお菌球の下部の気管支拡張ないし空洞性変化は *Klebsiella* によるもので、粘稠性喀痰や不定の発熱はむしろこれによるものと考えられた。結局肺アスペルギローム兼慢性フリードレンデル桿菌 (クレブシエラ) 感染症の診断のもとに治療を開始することになった。

入院後治療、経過および実験成績

入院後の経過の概要は表 2 のごとく、入院時より既に不定の発熱があり、喀痰量は 1 日 10~20 cc で、間歇的に血痰もみられた。まず約 10 日間マイシリンを筋注したがが症状は改善されず、入院 20 日後ころより Amphotericin B 10 mg (のち 15 mg) および PC-G 10×10^4 u の気管内注入を開始した。後者は *Klebsiella* に対するもので、とくに PC-G を選んだことは耐性検査成績よりして有効な局所濃度を期待しうることと、刺激が少ないため Amphotericin B の刺激作用を検討するのに好都合と考えたからである。木村式ルンパール針を使用し、甲状軟骨と第 1 輪状軟骨の中間で穿刺を行ない、1%塩酸プロカイン液 4 cc をまず注入し、次いで前記の薬剤を注入した。患者の体位は右傾斜の坐位で、注入終了後ただちに右肺上部を下にした半倒位をとらせ、数分間のこの

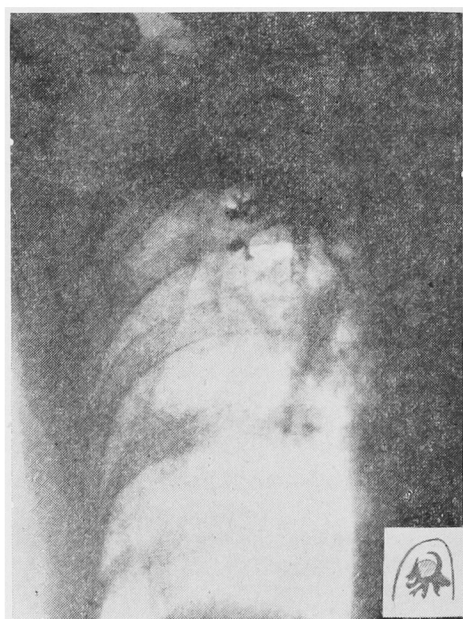


写真 1c 気管支造影像 (症例1)

姿勢をつづけ薬剤の病巣への流入をはかつた。薬剤が病巣部に到達しうことは前記のごとく気管支造影で予め確かめておいた。かくして Amphotericin B の気管内注入をほぼ隔日に行ない、総量 180 mg を投与した。

Amphotericin B の気管内注入により喀痰量は多少増加する傾向がみられた。また間歇的な発熱もみられたがこれは治療前から既にみられており、本剤による副作用

とは考えにくく、興味あることは治療前の数回の喀痰培養で真菌は陰性であったものが、治療開始数日後より喀痰中の *Aspergillus* は急増し、10 日後菌塊 3 個、14 日後および 18 日後にそれぞれ 1 個、合計 5 個が喀出された。菌塊の大きさは粟粒大より米粒大またはそれ以上で、暗褐色を呈し、鏡検では隔壁を有する分岐性菌糸の集簇よりなっていた(写真 1d, 1e)。しかしながら菌塊の培養では、真菌の発育は認められなかった。

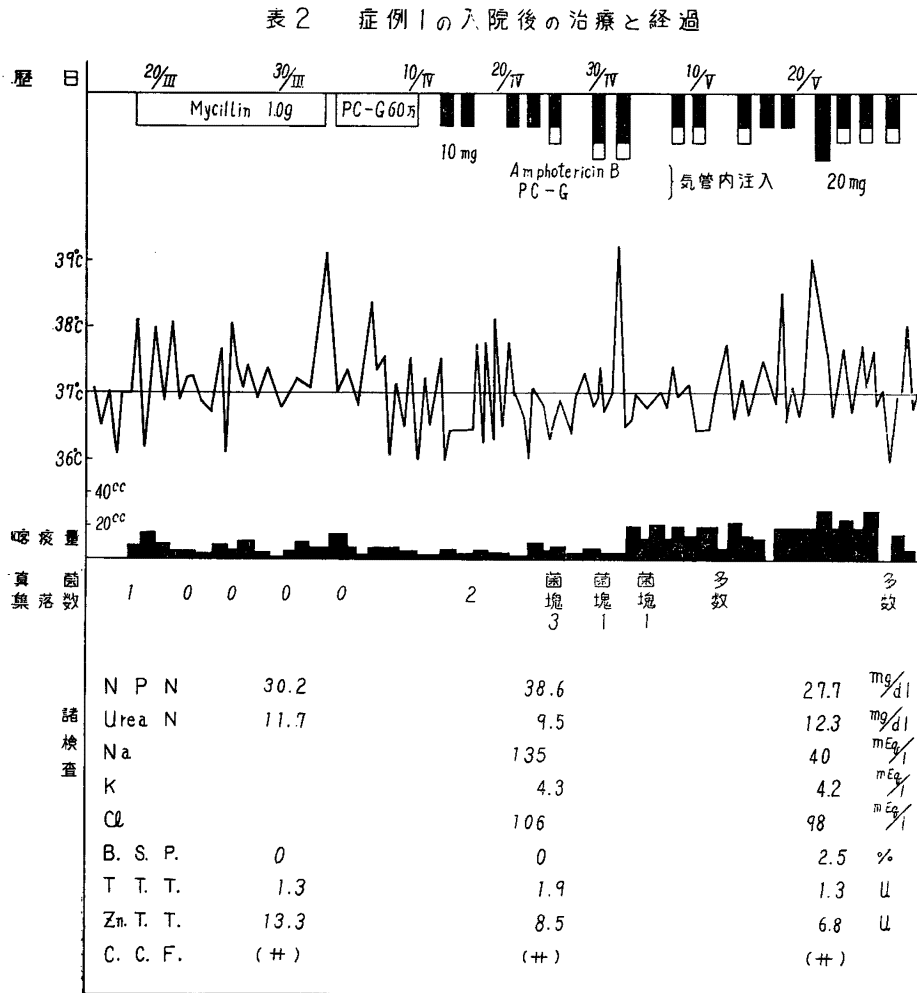
なお Amphotericin B 180 mg 投与前後に肝機能、腎機能、血清電解質等の検査を行なったが、その概略は表 2 にしめたごとくで、とくにこれらの障害は認められなかった。

また Amphotericin B 20 mg の 1 回気管内注入後の

喀痰濃度、尿中濃度、血中濃度を測定した。被検菌は患者からの分離菌 *A. fumigatus* を用い、本菌を塗抹したサbroー寒天の平板培地上に検体に侵したディスクを載せ、菌の発育阻止効果(阻止輪)をしらべた。これによれば血中および尿中からは阻止輪を示すにたるだけの濃度は証明できなかったが、喀痰(1, 3, 6, 12, 24 時間と採取)よりは少くとも薬剤注入後 6 時間までは阻止輪を示し、したがって有効濃度のつづくことが証明された。

次に Amphotericin B 投与前、中、後に検出した *A. fumigatus* の薬剤感受性を、分生孢子を使用して希釈法により検査した。結果は表 3 のごとく薬剤使用前は最低発育阻止濃度が 15 mcg/cc であつたものが、使用中に 30 mcg/cc、さらに使用後 500 mcg/cc 以上と、

表 2 症例 1 の入院後の治療と経過



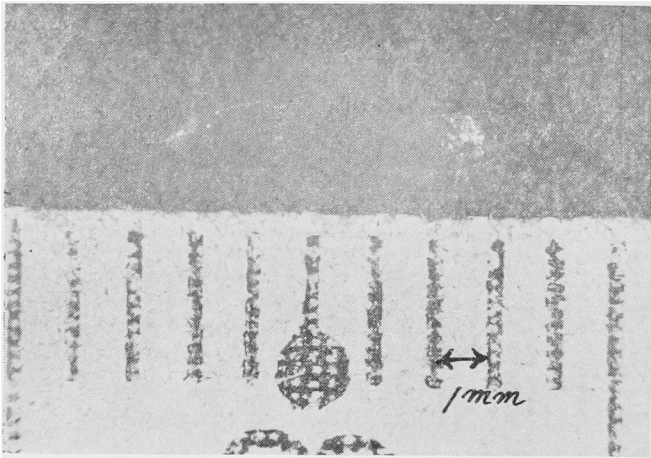


写真 1d 咯出された菌塊 (症例 1)

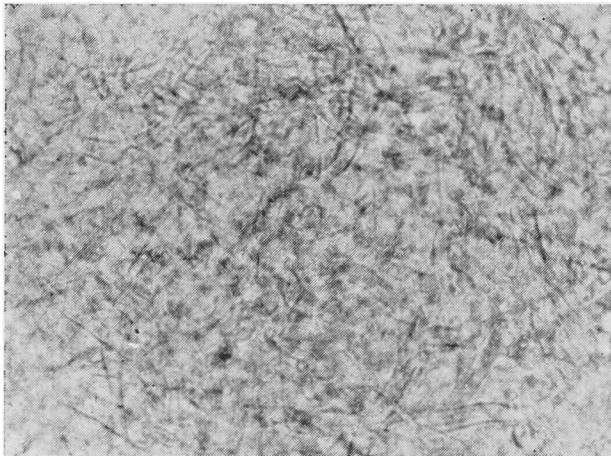


写真 1e 菌塊の顕微鏡所見 (生標本, 160 倍) (症例 1)

速やかな耐性獲得が認められた。しかし使用中止後 3 カ月余に検出した菌のそれは 250 mcg/cc と感受性が上昇しており、おそいながらも耐性の自然復帰の現象が認められた(表 3)。試験管内における人工的な耐性獲得および耐性復帰については目下検討中である。

気管内注入療法終了後の胸部 X 線検査では、菌球の縮

表 3 *Aspergillus* の Amphotericin B に対する耐性獲得

<i>A. fumigatus</i> (N 株)			<i>A. flavus</i> (K 株)		
使用期間	使用量 (mg)	最低発育阻止濃度 mcg/cc	使用期間	使用量 (mg)	最低発育阻止濃度 mcg/cc
使用前	0	15	使用前	0	0.9
15 日	60	30	15 日	80	30
38 日	180	>500	23 日	150	7.5
使用中 130 日	180	250			

小はあまり著明ではないが、ただ菌球の位置の移動と周囲の透明層の拡大がみられた(写真 1 f)。

その後 Colistin, kM 等を投与して *Klebsiella* を抑制しつつ、一方 KJ の大量投与を行なった。を 1g より 19g まで急増して投与したが、39~40°C に及ぶ発熱、食欲不振、喀痰の増加、咯血等が現われたので中止した。KJ 投与中とくに喀痰よりの真菌集落数は増加しなかった。KJ 中止後も一過性の血痰を見たが、喀痰量は漸次減少し、不定の発熱も軽減し、一般状態が安定したので昭和 38 年 10 月 12 日退院し、目下外来に通院中である。

症例 2 , 31 歳, 男, 会社員

現病歴: 6, 7 歳ころより気管支喘息といわれ、以来春秋に 1 回づつ発作があつた。昭和 26 年右肺尖結核と診断され、SM, PAS の化学療法と自宅療養を行ない、約 3 カ月後にはほぼ治癒と判定された。その後も 2 年間時々胸部 X 線撮影をうけたが、病巣は非活動性であるといわれ正常に勤務しており、その後は X 線検査をうけなかつた。昭和 38 年 8 月中旬感冒に罹患し、微熱と喀痰がつづき、9 月 1 日某結核研究所を訪れたが、X 線検査の結果、病巣はほぼ固まっているので心配ないといわれた。しかしこのころから血痰がみられ、数日間つづいたので、順天堂大学第 6 内科外来を訪問し、X 線検査の結

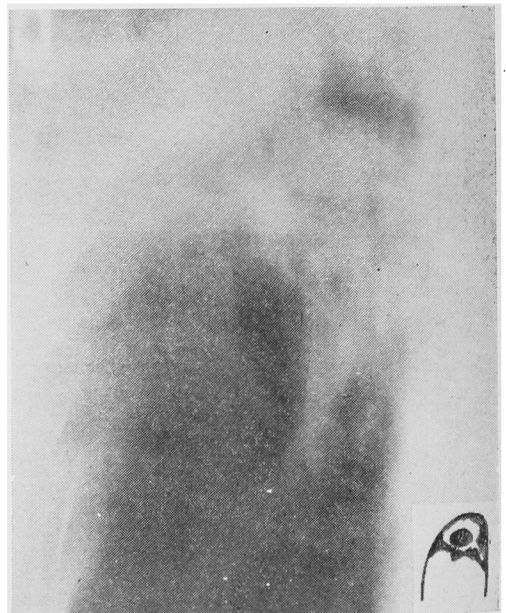


写真 1f 治療後の断層撮影 (8 cm) (症例 1)

果、両肺尖部の陳旧性結核と左肺尖部のアスペルギローム疑いで9月18日入院した。

入院時所見：細長型であるが理学的には特別な所見なく、胸部も打聴診で変化はなかった。血痰は入院時には既にとまり、ただ37.0~37.2°Cの微熱と、早朝時の10cc前後の粘稠性喀痰とがみられた。ツベルクリン反応陽性、血清梅毒反応陰性、赤沈値1時間9mm、2時間24mm、血色素量14.4g/dl、赤血球450万、白血球8,000（細胞成分正常）で、尿、糞便；血清蛋白量とその構成比、肝機能、腎機能、血清電解質等はいずれも正常値を示した。

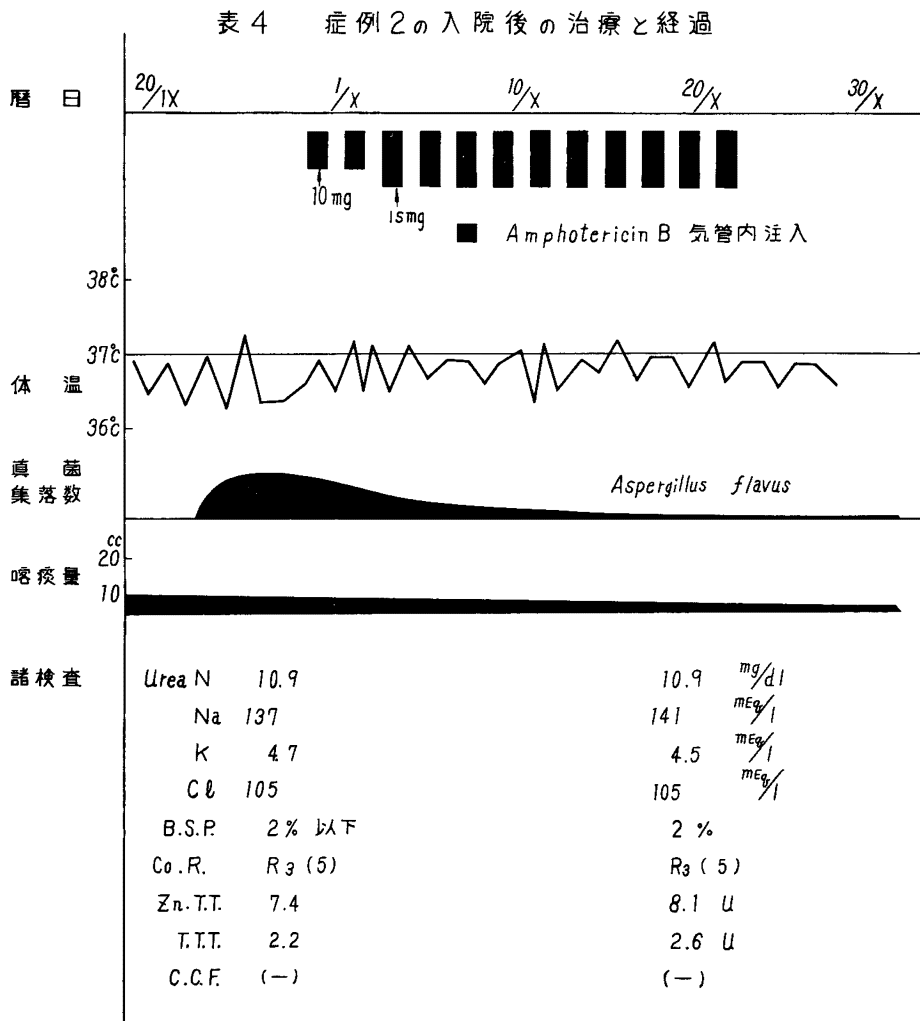
喀痰の結核菌は連日14回の塗抹検査はいずれも陰性（ただし培養で陽性とのち判明）であった。一般細菌に

ついては、気管穿刺でえられた喀痰では、1回のみα-Streptococcusと少量のNeisseriaおよびStaphylococcus aureusが検出されたほかは毎常陰性であった。

喀痰の真菌培養では、入院前および入院時をかけ連日喀痰約1ccにつき1~2個の集落がみられたが1個のAspergillus fumigatusの集落を除いては、他はすべてAspergillus flavusの集落であった。数の上から考えて後者を重視し一応起因菌とみなした。分生胞子を使用した希釈法では、Amphotericin Bの本菌の最低発育阻止濃度は0.9mcg/ccであった。

胸部X線像は両肺尖部に陳旧性結核を思わせる撒布性結節状陰影を呈し、肺尖撮影および断層撮影では左肺尖部に楕円形の陰影とその下部に薄い弧状の透明層をみる

表4 症例2の入院後の治療と経過



ことができた(写真2)。この像はいわゆる菌球とするには上界がやや不鮮明でかつ透明層を欠くことから、いささかちゆうちよせざるをえないが、喀痰より *Aspergillus* が連日かなり多量に証明されたことより少くとも気管支肺アスペルギルス症と診断してもよいものと考えた。かくして陳旧性肺結核(のち結核菌が培養で証明されたため陳旧性とはいえなくなつた)兼気管支肺アスペルギルス症(肺アスペルギローム疑い)の診断のもとに治療を行なうことになつた。

入院後治療、経過および実験成績

入院 11 日目より症例 1 と同じ方法で喉頭下穿刺により Amphotericin B 単独の気管内注入療法を開始した。はじめ 10 mg, 次いで 15 mg をほぼ隔日に注入し、総量 150 mg を使用した。なお本法施行による結核のシェーブを懸念して、同時に INH を毎日投与した。本症例では Amphotericin B の気管内注入による副作用と考えられるものはまず認められなかつた。

表 4 のごとく、体温上昇もなく、喀痰はむしろ減少の傾向を呈し、また治療前後に腎機能、肝機能、血清電解質の変化を詳細に検討したがみるべき副作用はなかつた。喀痰よりの真菌集落数の変化をもまた詳細に検査したが Amphotericin B 投与後真菌集落数は急減し、治療前は 1 試験管(喀痰約 1 cc 接種)に 1~2 個の集落を認めたものが、治療なかばにして数本の試験管で 1~2 個となり、治療終了後は 10 数本の試験管に集落はわずかに 1 個となつた。なお本症例では症例 1 のように菌塊の喀出はみられず、また治療前後における胸部 X 線検査でもとくに変化はみられなかつた。

Amphotericin B 投与前、投与中、投与後に検出した *A. flavus* の耐性獲得の有無を症例 1 と同様な方様で検討したが、最低発育阻止濃度は表 3 のごとく治療前 0.9 mcg/cc が治療途中 20 mcg/cc と上昇し、次いで治療後はかえつて 7.5 mcg/cc と低下した。

本症例は注入療法中止後に喀痰の結核菌培養が陽性であることが判明したので、予め投与していた INH に加うるに SM, PAS の 3 者併用とし、目下結核の治療に重点をおいて経過観察中である。

考 考

細菌の化学療法の輝かしい成果に較べて、ビールスや真菌の分野は取り残されている。しかしながらクリプトコックス髄膜炎の昨今の治療成績の報告からもわかるように、全身投与ができる Amphotericin B の出現により真菌症の化学療法にも大きな期待がもてはじめた。本剤は血中濃度の関係から一般には点滴静注が行なわれるが

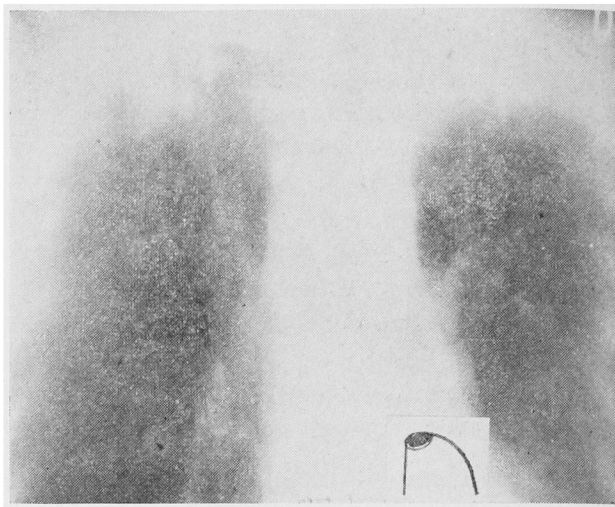


写真 2 断層撮影像 (6.5 cm) (症例 2)

表 5 病巣由来の *Aspergillus* に対する Amphotericin B の最低発育阻止濃度 (希釈法)

病 名	原 因 菌	最低発育阻止濃度
肺アスペルギローム	<i>A. fumigatus</i> (H株)	7.5mcg/cc
肺アスペルギローム	<i>A. fumigatus</i> (B株)	3.8mcg/cc
肺アスペルギローム	<i>A. fumigatus</i> (T株)	15mcg/cc
肺アスペルギローム	<i>A. fumigatus</i> (N株)	15mcg/cc
気管支肺アスペルギルス症 (アスペルギローム?)	<i>A. flavus</i> (K株)	0.9mcg/cc
副鼻腔内芽腫	<i>A. flavus</i> (S株)	7.5mcg/cc

この際悪寒、発熱が必発する。しかし少量からはじめて漸増し、また下熱剤や抗ヒスタミン剤を適宜併用することで、この副作用は多少軽減され、また長く投与していると薬剤への馴れの現象もみられる。

クリプトコックス髄膜炎のような予後がごくわるい疾患では多少の副作用をおかしてまで静注する必要がある。しかし気管支腔内の限局性アスペルギルス症、とくに肺アスペルギロームは周囲の肺実質をほとんど侵害することなく拡張気管支や空洞内におさまっている菌塊であること、点滴静注ではとくに *A. fumigatus* の発育を阻止するにたる血中濃度を望みにくいこと(主として肺アスペルギロームより分離した *Aspergillus* の Amphotericin B 感受性を表 5 に掲げた)、本症の生命に対する予後は良好であるなどより、副作用をおこしてまで静注を行なうことには疑問がある。以上の点を考慮すると気管支アスペルギルス症や肺アスペルギロームの内科的治療法としては本剤の気管内注入が最も適切ではな

いかと思う。なおまた1回15mgの気管内注入では悪発、熱はまずなく、総量150~200mgの投与では腎機能、肝機能等の障害もみられない。ただ今回の症例では注入期間がやや短いと思われるが使用量、使用期間については今後検討を要しよう。

本剤の気管内注入による治療成績としてはわずかに福島教授の報告をみるにすぎない¹⁻²⁾。すなわち氏の報告は、肺アスペルギロームに対しAmphotericin B 10~15mgの気管内注入を継続することにより菌球がすべて喀出されたという甚だ興味ぶかいものである。しかしかかる内科的治療も常に成功するとは限らず、外科的な根治療法を要することも多く、わが国でも切除の報告は少なからずある³⁾。ただ手術の適応に考えられる問題がいくつあると思うが、たとえば痰に*Aspergillus*が排菌されているときは術后合併症がおこりやすいという報告もある⁴⁾。いま1ついえることは著者ら⁵⁾の長期に観察した経験例でもそうであるが、咯血など特別な症状がないときはそのまま経過を観察することも差支えないということである。

Amphotericin B以外の化学療法剤として、Nystatin, Trichomycin, 2--Hydroxystilbamidine, ある種の色素剤などがあり、試験管内ではかなりの抗菌力を呈しても実際には十分な血中濃度は望めない。またUTZら⁶⁾は空洞をもつ肺アスペルギルス症に大量のKJを投与することより病巣が清浄化し、真菌も陰性化したと報告している。ただ投与中に精神障害と血清電解質の異常がみられたという。著者らも症例1にKJを短期間に10g迄増加し投与をつづけたところ、血清電解質には変動はなかつたが、高度の発熱、食欲不振、咯血、咯痰の増加がおこり中止した。KJの効果についてはこんごの検討を要するものと思う。

最後に今回の症例でもみられたように、*Aspergillus*のAmphotericin B耐性獲得が問題となる。福島教授も同じような現象を認めており、しかもこの現象は試験管内や動物実験でもみられるという²⁾。菌球は主に密に絡みあつた菌糸の集合で、たとえば深部の菌と表面に近い菌では薬剤に対する態度を異にするかもしれず、たとえば症例2では治療中耐性を獲得したものが終了後には感受性が再び増していることなどはこの例ではないかと思われる。また結核菌にみられるごとく病巣の部位によつて感受性を異にする可能性も考えられよう。今回の症例ではある単独菌集落についてしか行なわなかつたが、同じ咯痰でもそのなかに含まれるすべての*Aspergillus*について耐性分布の状態を詳細に追求し、検討す

る必要があろう⁷⁾。ただ症例1では薬剤中止後徐々であるがあるていどの耐性の自然復帰の傾向がみられること、そしてまたAmphotericin Bへの接触によるものと思うが、治療中に検出された耐性菌は継代培養を行なうたびに発育性が著しく低下することなども観察されており、ともかく*Aspergillus*のAmphotericin B耐性の問題は非常に複雑であり、こんご検討の余地が大きいものと考えられる。

結 語

肺アスペルギロームおよび気管支アスペルギルス症(アスペルギローム疑い)の2例にAmphotericin Bの気管内注入を行なつたところ、1例では5個の菌塊が喀出され、他の1例では咯痰中の*Aspergillus*の減少がめられた。1回15mgくらの注入では悪寒、発熱はまずみられなかつた肺実質を侵害することの少ない気管支アスペルギルス症や空洞内菌球に対しては、手術の有効性は別として、Amphotericin Bのかかる局所的投与は一応試みる価値があるものと思われる。ただこの際*Aspergillus*がAmphotericin Bに耐性を獲得しやすいことがあるのを考慮に入れるべきで、こんご耐性問題についてさらに研究・検討をかさねる必要があると思う。

擱筆にあたり、ご指導および校閲を賜つた村上精比教授に深謝します。また今回治験の機会をえた事については、武蔵野日赤病院の柳沢下坂両博士のご厚情に深謝します。

文 献

- 1) 福島孝吉：診と療，50：2040，1962.
- 2) 福島孝吉：肺真菌症，世界保健通信社，1963.
- 3) 沢崎博次：真菌と真菌症，2：161，1961.
- 4) BELCHER, J.R. & PLUMMER, N.S. : Brit. J. Dis. Chest, 54 : 335, 1960.
- 5) 池本秀雄：内科，12：515，1963.
- 6) UTZ, J.P. et al. : New Engl. J. Med., 260 : 264, 1959.
- 7) 岩田和夫・私信.

追 記

症例 1. 退院後もひきつづいて1カ月に4~10個の米粒大内外の菌塊が自然に喀出され、昭和39年6月9日来院時の胸部X線検査では菌球は全く消失し、巨大空洞を残すのみとなつていた。なお喀出された数個の菌塊の培養検査では以前と同様に*A. fumigatus*の発育は認められなかつた。しかし*Klebsiella pneumoniae*は入院時と同様に培養で大量に証明されている。