

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860250

研究課題名(和文) 病理標本を用いた深在性糸状菌症に対する発生動向調査

研究課題名(英文) Research for filamentous fungal infection using histological specimens

研究代表者

栃木 直文 (TOCHIGI, Naobumi)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：20446553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：深在性真菌症の中で近年発生頻度の増加が知られている接合菌症の発生頻度、背景疾患について明らかにした。大半の症例は血液悪性疾患を背景に有していた。また有効な薬剤の違いから鑑別が必要な、接合菌症とアスペルギルス症の両者について詳細に検討した。その結果、菌塊における交点角の平均値および分散値の相違により両者の鑑別が可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：This study identified the rate and background of zygomycosis. Also, this study identified the difference between the zygomycosis and aspergillosis in histological specimens.

研究分野：病理診断学

キーワード：接合菌症 深在性真菌症 交点角

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性肺アスペルギルス症の検討

慢性肺アスペルギルス症は、侵襲性肺アスペルギルス症と単純肺アスペルギローマの中間的な病態として、臨床的に提唱された概念である。米国の先行研究では、10例の肺切除例の検討で、3個の亜型に分類し、慢性の肉芽腫性炎症での鑑別の一つとして重要と結論している。好酸球浸潤が目立つことも特徴の一つとされる。本邦では高齢者における陳旧性結核に起因する空洞形成を背景とする症例が多いとされている。しかし本邦において、これまで本症の病態解析に関する病理組織学的検討はほとんどない。

(2) 接合菌症の検討

深在性真菌症は免疫機能低下に伴って発生する致死的な疾患と考えられてきた。細菌と異なり真菌はヒトと同じ真核生物であり、選択性の高い薬剤開発が困難であった。最も頻度の高かったカンジダ症に関しては、救急医学領域においての検討が進み、有効な薬剤の開発と静脈ラインの定期的な入れ換えなどにより、未然に感染を予防できる手段が発見された。このためカンジダ症に関しては、頻度が減少傾向にある。次に問題となるのはアスペルギルス症である。しかし、アスペルギルス症に有効な抗真菌薬が上梓され、実臨床において汎用されるようになったことにより、アスペルギルス症に関しても制御が可能となりつつある。

斯様な現状で使用可能な抗真菌薬が限定されている接合菌症が、無顆粒球状態における白血病の予後を規定する極めて重要な日和見感染症として近年注目されている。一方で、接合菌症の原因となる真菌は複数の菌種からなることが知られており、菌種特異的な検出系は未だに実用化されていない。また真菌症の診断に有用である-D-グルカンは、カンジダ、アスペルギルス、およびニューモシスチスの検出に有用である。しかし、クリプトコックスと接合菌類では細胞壁の構築が異なっているため、接合菌症の診断には-D-グルカンは役に立たない。以上の治験から、接合菌症に有用な診断法は知られておらず、除外診断に頼らざるを得ない。感染症の診断は培養による分離および同定によりなされるのは今も昔も変わりはない。しかし、真菌の分離・培養検査は感度が高くなく、細菌類と比較して時間がかかる。また、菌種の同定はしばしば困難である。したがって病理診断や遺伝子補助診断等が必要となっている。

さらに、血液系悪性疾患の存在など、全身状態が不良である症例が多く、生検等の観血的な検体採取はときに困難である。

発熱性好中球減少症におけるプロトコールCT撮像により、早期に肺病変が発見され、肺生検などにより接合菌症の確定診断が得られる症例が報告されてきている。これらの症

例の中には、適切な抗真菌薬の投与や肺切除により社会復帰が可能となった症例が少ない。一昔前では、深在性真菌症の中でも特に接合菌症は予後不良であり、基礎疾患として存在することの多い悪性腫瘍や易感染状態と相俟って制御が事実上不可能であったが、近年では有用な知見の蓄積や支持療法の発達に伴い、ある程度の予後が期待できる疾患となりつつある。

2. 研究の目的

(1) 慢性肺アスペルギルス症の検討

真菌症をはじめとする感染症においては多くの場合薬物治療が主体となる。前提としては病原体に薬物が到達できることが必要である。しかし慢性肺アスペルギルス症においては、経血管的にも経気道的にも効率的な薬物運搬が困難であることから、外科切除が考慮される。二次的な炎症に伴って肺と胸壁の癒着など高度な技術が要求される手術となるが、切除が可能となれば予後は良好である。多くは既存空洞を基盤に発症した慢性肺アスペルギルス症切除例の病理組織学的に検討し、病態の解明を試みた。

(2) 接合菌症の検討

外科病理医として、組織切片上での真菌の同定および菌種の推定などに有用な情報を、提出された組織から可能な限りの情報を抽出する努力をほらう必要がある。真菌は酵母と糸状菌に大別されるが、酵母に比して糸状菌では菌種の推定が困難である。本研究では糸状菌の中でも鑑別を要するアスペルギルス症と接合菌症の症例を抽出し、組織切片上での両者の鑑別に有用な所見の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 慢性肺アスペルギルス症の検討

まず性別や年齢、背景疾患の有無、既往歴の詳細な検討を行った。つぎに、空洞を裏装する上皮の状態と、空洞壁の形態について、アスペルギルス菌体との関連を検討した。

(2) 接合菌症の検討

組織切片上で鑑別が必要なアスペルギルス症と接合菌症の剖検例を用いて、血管内および血管外における菌糸の形状を比較検討した。具体的には、伸長する各々の菌糸と平行な直線のなす交点角を算出し、平均値ならびに分散を比較した。さらに接合菌症例において背景因子の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 慢性肺アスペルギルス症の検討

- ・ 男性 21 例、女性 4 例
- ・ 年齢は 28-78 歳 (平均 58.2 歳)
- ・ すべて上葉の病変 (左 10 例、右 15 例)

- 血液悪性疾患や抗がん剤使用等による重度の免疫不全例なし
- 低用量ステロイド内服例 6 例
- 糖尿病 10 例
- 肺結核の既往 9 例
- 菌体が既存の肺構築に侵入する症例はない。
- ファンギフローラ Y を用いた検討では、1 例で空洞壁に形成された肉芽組織に信号を認める。
- 好酸球が明確に確認できる症例は 9 例である。
- 類上皮細胞肉芽腫の形成を認めない。
- 男性に多い、上葉の病変、軽度の免疫機能低下状態が証明されることなどは、先行研究と一致する。
- 空洞周囲の器質化には菌体成分そのものの関与は薄いと考えられる。

(2) 接合菌症の検討

血管内、血管外ともに、接合菌はアスペルギルスに比して、菌糸相互での特定の方向に向かう傾向（指向性）が弱いことが示された。アスペルギルスは血管外では血管内に比して、菌糸相互での特定の方向に向かう傾向（指向性）が弱いことが示された。接合菌は部位による変化はなかった。この知見により、小検体においてもアスペルギルス症とムコール症の鑑別が可能となることが示唆される。

接合菌症における剖検例では、男性に多く、血液悪性腫瘍を背景に有する症例が大半を占めた。また、白血病の加療中に発生した接合菌症の肺切除例 2 例を検討した。いずれも病変中心部は凝固壊死に陥り、多数の菌体が主に血管内に観察され、組織反応に乏しい。一方で病変辺縁部においては炎症性肉下組織の形成があり、生体反応が認められた。このことは、宿主の免疫状態が変化することにより、多彩な形態像を示すことを意味する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

栃木直文, 澁谷和俊 . 深在性真菌症の病因となる各種真菌の形態学的特徴と有用な染色法 . 呼吸器内科 30;262-267, 2016(査読無)

Tochigi N, Ishiwatari T, Okubo Y, Ando T, Shinozaki M, Aki K, Gocho K, Hata Y, Murayama SY, Wakayama M, Nemoto T, Hori Y, Shibuya K. Histological study of chronic pulmonary

aspergillosis. Diagn Pathol. 2015 Sep 3;10:153.

doi:10.1186/s13000-015-0388-8. (査読有)

栃木直文, 大久保陽一郎, 澁谷和俊 .【呼吸器感染症研究における新しい展開】肺アスペルギルス症の病理学的考察 . 呼吸器内科 26;22-26, 2014 (査読無)

栃木直文, 大久保陽一郎, 澁谷和俊 . 病気のはなし ムーコル症 . 検査と技術 42;434-438, 2014 (査読無)

[学会発表](計10件)

栃木直文, ムーコル症の病理組織学的検討, 第 149 回東邦医学会例会、平成 29 年 2 月 8 日、東邦大学医学部(東京都大田区)

栃木直文, 予後を左右する中枢神経系状菌症, 第 60 回日本医真菌学会総会学術集会、平成 28 年 10 月 2 日、東京都立産業貿易センター(東京都台東区)

栃木直文, パラフィン包埋組織を用いた慢性肺系状菌症原因菌種判定の試み, 第 105 回日本病理学会総会、平成 28 年 5 月 12 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

栃木直文, 病理組織切片を用いた糸状菌感染症の発生頻度調査, 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会、平成 27 年 11 月 20 日、長良川国際会議場(岐阜県岐阜市)

栃木直文, ヒト侵襲性糸状菌症における病変内菌形態ならびに菌糸相互の定位解析, 第 59 回日本医真菌学会総会学術集会、平成 27 年 10 月 10 日、ホテルさっぽろ芸文館(北海道札幌市)

栃木直文, 剖検例を用いたムーコル症の組織学的検討, 第 26 回日本生体防御学会学術集会、平成 27 年 7 月 10 日、台東区生涯学習センター(東京都台東区)

Tochigi N. Histological study of chronic pulmonary aspergillosis. 19th congress of the international society for human and animal mycology. 平成 27 年 5 月 5 日、Melbourne convention and exhibition centre (オーストラリア・メルボルン)

栃木直文、剖検例を用いたムーコル症の組織学的検討、第104回日本病理学会総会、平成27年5月1日、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

()

栃木直文、慢性肺アスペルギルス症の病理組織学的検討、第8回アスペルギルス研究会、平成26年9月13日、日本赤十字社総合福祉センター（東京都渋谷区）

栃木直文、慢性肺アスペルギルス症の病理組織学的研究、第144回東邦医学会例会、平成26年6月11日、東邦大学医学部（東京都大田区）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栃木 直文 (TOCHIGI, Naobumi)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：20446553

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者