

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

安藤常浩より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2689 号

学位申請者 : あん とう つね ひろ
安 藤 常 浩

学位審査論文 : Pathophysiological implication of CT images of chronic pulmonary aspergillosis

(慢性肺アスペルギルス症における CT 画像所見と病理組織学的解析)

著 者 : Tsunehiro Ando, Naobumi Tochigi, Kyoko Gocho, Atsuko Moriya, Soichiro Ikushima, Toshio Kumasaka, Tamiko Takemura, Kazutoshi Shibuya

公表誌 : Japanese Journal of Infectious Diseases (DOI: 10. 7883/yoken. JJID. 2015. 028)

論文内容の要旨 :

要約 :

慢性肺アスペルギルス症(CPA)は長期治療を要し、時に致死的な呼吸不全や咯血を引き起こす難治性の真菌感染症である。しかしながら、その病理病態についてはこれまで十分な解析はなされていない。本研究では、現在でも尚、議論の最中にある診断法や治療法確立の基礎となる病態解明を目的とし、渉猟可能な CPA 症例群を対象として、臨床評価、胸部 CT 所見と病理組織所見について解析・検討を行った。

対象および方法 : 2000 年から 2011 年までに日本赤十字社医療センターと東邦大学医療センター大森病院にて CPA と診断、治療および経過観察を行った 30 症例を用いた。うち 14 例は外科的切除、他の 16 例は病理解剖を行った症例であった。単純性アスペルギローマは今回の検討対象から除外した。電子カルテ等診療録から症状、基礎疾患等の臨床像と継時的な胸部 CT 所見の変化、さらに病理組織所見については病変の肉眼的観察と固定後切り出された標本切片に HE 染色、PAS 染色、Grocott 染色等各種染色を施し顕微鏡的に観察した。なお、本研究は両施設での研究倫理審査委員会の承認を得た (#268, #2600524051)。

結果 :

1) 臨床所見の解析 : 男性 28 例、女性 2 例、年齢 29~86 歳 (平均 70.3 歳) だった。全例基礎疾患を持ち 13 例は複数の疾患背景を有していた。陳旧性肺結核が最も多く 15 例 (50%) で、次いで糖尿病 8 例 (26.7%)、間質性肺疾患 5 例 (16.7%)、気管支喘息と肺非結核性抗酸菌症がそれぞれ 3 例 (10%) に認めた。さらにその他、5 例はステロイド剤の使用、4 例には胸部外科手術の既往歴を有していた。臨床症状は咳嗽と血痰が最も多く 15 例 (50%) に認め、次いで呼吸困難 13 例、発熱 4 例、咯

痰3例であった。22例には各種抗真菌薬による治療がなされた。臨床経過として発症から外科切除あるいは剖検までの期間はそれぞれ、2ヶ月～5年間（平均16.6ヶ月間）と1.5ヶ月間～7年間（13.8ヶ月間）であった。剖検例における臨床的な死因として呼吸不全が14例、咯血が2例であった。うち7例は呼吸不全の急性な増悪を呈し、4例は人工呼吸器などによる呼吸管理を要した。2）画像所見の解析：初期の病変の分布として右上葉が60%と優位であった。主なCT所見の頻度においては空洞100%、次いで菌塊70%、コンソリデーション(Cons)67%、スリガラス影(GGO)40%であった。27例で観察されたCT画像所見の推移ではConsによる陰影拡大が70%、ConsとGGOによる陰影拡大と空洞の拡大がそれぞれ26%に認めた。陰影拡大症例の32%は対側肺へと陰影の進展を認めた。3）病理組織学的解析：菌塊を含む空洞病変を29例に認めた。顕微鏡学的観察では主な所見として、空洞壁の潰瘍形成、気管支炎と器質化肺炎が観察された。菌糸は空洞壁のびらん面に接するが、菌糸による組織侵襲は観察されなかった。空洞の壁や連続する気管支では好中球を含む壊死物質などの炎症性の滲出物が種々の程度に観察された。一方、空洞周囲や末梢領域では肺胞空内の強い滲出を認め器質化肺炎の像を示していた。

考察：

臨床像では従来の報告のごとく男性高齢者に多く、全例が陳旧性肺結核、糖尿病、ステロイド治療、胸部術後状態などを背景として発症したことが確認された。主な臨床症状は咳嗽、血痰、呼吸困難であるが、予後不良な経過を取るものでは、胸部CTでConsとGGOの陰影の増悪を伴い呼吸不全で死亡に至るものが多かった。CT画像所見と病理組織学的解析では、器質化肺炎は胸部CT所見のConsやGGOの分布にほぼ一致していた。CPAの主な病理病態については空洞壁や気管支壁など菌塊が接着する部分でびらんや潰瘍形成を生じ、その炎症に関連して器質化肺炎が生じることが推測された。器質化肺炎については肺炎球菌、肺炎マイコプラズマなどの感染症でも生じることが報告されているが、アスペルギルス感染での報告は少ない。しかしながら *Aspergillus niger* ではシュウ酸カルシウムの沈着に関連した器質化肺炎は報告がなされており、この場合菌糸と離れた部位に器質化が観察される。本研究においても器質化部位においてほとんど菌糸は認めず、経気道的な進展や末梢領域において器質化肺炎が観察された。器質化肺炎が、*A. niger* でのシュウ酸カルシウムの沈着と同様に、なんらかのアスペルギルス菌体由来の物質や壊死物質などに対する組織反応として生じている可能性が推測された。また、器質化肺炎が結果的にCPAの予後に影響する呼吸不全に関連していることも示された。

結論：

CPAでは、菌が末梢気道の一部に限局するが、同部から排出される炎症性滲出物の経気道的拡散によって器質化肺炎が拡大し、治療抵抗性の不可逆的呼吸不全が進行することを明らかとした。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2689 号	氏 名	安 藤 常 浩
学位審査担当者	主 査	本 間 栄
	副 査	石 井 良 和
	副 査	寺 田 一 志
	副 査	舘 田 一 博
	副 査	松 瀬 厚 人
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>慢性肺アスペルギルス症(CPA)は長期治療を要し、時に致死的な呼吸不全や咯血を引き起こす難治性の真菌感染症である。しかしながら、その病理病態についてはこれまで十分な解析はなされていない。そこでCPA30症例を対象として、臨床評価、胸部CT所見と病理組織所見について解析・検討を行った。</p> <p>結果：1) 臨床所見の解析：男性28例、女性2例、年齢29～86歳(平均70.3歳)だった。全例基礎疾患を持ち13例は複数の疾患背景を有していた。陳旧性肺結核が最も多く15例(50%)で、次いで糖尿病8例(26.7%)、間質性肺炎患5例(16.7%)、気管支喘息と肺非結核性抗酸菌症がそれぞれ3例(10%)に認めた。臨床症状は咳嗽と血痰が最も多く15例(50%)に認めた。22例には各種抗真菌薬による治療がなされた。剖検例における臨床的な死因として呼吸不全が14例、咯血が2例であった。2) 画像所見の解析：初期の病変の分布として右上葉が60%と優位であった。主なCT所見の頻度は空洞100%、次いで菌塊70%、コンソリデーション(Cons)67%、スリガラス影(GGO)40%であった。27例で観察されたCT画像所見の推移ではConsによる陰影拡大が70%、ConsとGGOによる陰影拡大と空洞の拡大がそれぞれ26%に認めた。陰影拡大症例の32%は対側肺へと陰影の進展を認めた。3) 病理組織学的解析：菌塊を含む空洞病変を29例に認めた。顕微鏡学的所見として、空洞壁の潰瘍形成、気管支炎と器質性肺炎が観察された。菌糸は空洞壁のびらん面に接するが、菌糸による組織侵襲は観察されなかった。空洞の壁や連続する気管支では好中球を含む壊死物質などの炎症性の滲出物が種々の程度に観察された。一方、空洞周囲や末梢領域では肺泡腔内の強い滲出を認め器質性肺炎の像を示し、結果的にCPAの予後に影響する呼吸不全に関連していることも示された。以上より、CPAでは、菌が末梢気道の一部に限局するが、同部から排出される炎症性滲出物の経気道的拡散によって器質性肺炎が拡大し、治療抵抗性の不可逆的呼吸不全が進行することが明らかとなった。しかしながら、器質性肺炎の成因やステロイド剤への反応低下などの原因については推測の域を出ず、さらなる病態の解明が必要である。</p> <p>平成27年9月30日の公開審査会では審査担当者全員から多くの質疑があり、主な質問を記す。CTの撮像条件は？全症例においてCT-Pathologic correlationを検討したか？器質性肺炎の発症機序は？この機序解明のための今後の研究の発展性は？疫学で男性が圧倒的に多い理由は？短期 vs 長期生存例における相違点は？シュウ酸カルシウムの沈着に関連した器質性肺炎はA. nigerでのみ認められ、A. fumigatusではどうか？本研究のノイエンスは何か？ABPAとのOverlapは？手術例における器質性肺炎の経過は？Asperと細菌性肺炎の混合感染は？A. nigerとA. fumigatusの合併例は？咯血死症例の出血源は？</p> <p>申請者はこれらのすべてに対し明確かつ的確に回答した。</p> <p>この後、審査員による討議が行われ、本研究はCPAの進展に伴う治療抵抗性の不可逆的呼吸不全に器質性肺炎が主に関与していることに関して、その根拠となる知見を臨床病理学的に示した極めて価値ある研究であり、審査員全員が学位に値すると判定した。</p>		