

## 教育シンポジウム 10

## 真菌症の病理

渋谷 和俊

東邦大学医学部病院病理学講座

我が国における深在性真菌症の大半は、日和見感染症として発症し、重篤な転帰をもたらすもので、その発症には複雑な宿主感染防御能の低下が関与している。感染巣の病理組織学的所見も感染防御能の低下の程度や機序が強く反映され、症例ごとに様々な組織像が観察される。この事実が多彩な臨床像の形成に反映され、診断を困難にする場合も少なくない。さらに複雑化する因子として、同一の生物学的活性を示す真菌であっても菌株間で著しく病原性が異なるという真菌の特徴が挙げられる。

本講演では、病理学的見地からクリプトコックス症と侵襲性肺アスペルギルス症における宿主の易感染状態に深く関わる発症の病態について考えてみたい。

この日和見感染症が発症する重要な因子としては、宿主免疫能の低下や顆粒球減少症に代表される感染防御能の低下がある<sup>1)</sup>。一方、形態的あるいは生理機能的な変化が生じた場合にも深在性真菌症が発症し易い環境が成立する。陳旧性肺結核における浄化空洞や気管支拡張症などは、菌球型肺アスペルギルス症の重要な発症因子であるし、前立腺肥大症による排尿障害は、逆行性感染である腎・尿路系のカンジダ症発症に深く関わっている。しかし多くの場合、生理的な状態から逸脱した機能的あるいは形態的な変化のみが存在する場合には、局所への真菌の腐生にとどまり、病理組織学的に真菌要素の組織侵襲を前提とする感染症の成立には至らない。深在性真菌症の原因真菌に対する主たる防御機構は菌の種類によって異なるが、その大部分は、1) 顆粒球やマクロファージの直接的な殺真菌作用に依存する非特異的な防御機構と2) MHC クラス II 分子拘束性の細胞性免疫に依存する防御機構の2者に分けられる<sup>2)</sup>。カンジダ属やアスペルギルス属の感染では前者が主体であり、クリプトコックス属では後者が主な役割を演じている。発症機序の解析を目的とした動物実験ではこれらの防御機構の詳細が解明されつつあるが、人体例では使用する免疫抑制剤と深在性真菌症の原因菌との詳細な関係は不明確な場合が多く、臨床例における感染防御能の低下自体の複雑さを物語っている。HIV 感染者群で特異的に高率な発症を示す全身性クリプトコックス症のように、感染防御能の障害機序と特定の病原真菌との明瞭な関係を示す例は、むしろ例外的な事象と思われる。悪性腫瘍に対する化学療法によって引き起こされる顆粒球減少症は、アスペルギルスやカンジダに対する防御担当細胞である顆粒球の絶

対数の減少のみならず、貪食能や殺真菌能の低下を伴うことが多く、急激な経過をたどる侵襲性肺アスペルギルス症や全身性カンジダ症などの発症に関与する極めて重要な危険因子である<sup>1,2)</sup>。特に侵襲性肺アスペルギルス症の発症には、顆粒球減少症がステロイド剤やシクロスポリンの投与と比較して、より深く関与している可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。しかしその一方で、ステロイド剤投与、とくに長期大量の投与を余儀なくされた場合が、深在性真菌症の発症に関与する重要な危険因子であることについては異論のないところである。ステロイド剤による感染防御能の抑制機序は複雑であり、顆粒球のみならず大食細胞の接着や殺真菌などの機能、ならびに細胞性免疫能の低下を惹起することが知られている。さらにステロイド剤投与によって減弱した顆粒球の機能が、ステロイド拮抗剤によって回復する事実も実験的には証明されている。従って、ステロイド剤を投与された症例では、全身性カンジダ症やアスペルギルス症、接合菌症、ならびに細胞性免疫に主たる防御を依存しているクリプトコックス症などのすべての深在性真菌症が発症する可能性を考慮すべきである。さらには吸入剤の使用時にも食道カンジダ症の発症に注意を払わねばならない<sup>3)</sup>。

## クリプトコックス症

本症は、易感染患者のみならず特定の免疫能の低下のみられない健常者にも発症する。感染経路としては経気道感染が一般的であり、多くの場合肺に感染巣を形成する<sup>4)</sup>。この後に、血行性に菌が散布され髄膜炎を惹起するといわれている。健常者に発症する肺クリプトコックス症では、多くの場合肺に菌要素を被包した肉芽腫が形成される。一方、易感染患者に発症した場合には、肺組織内での著しい菌の増殖に対し組織の反応はほとんどない、いわゆる嚢胞病変が成立することが一般的である。また、易感染患者、なかでも後天性免疫不全症候群患者に発症した場合には、菌の高度の増殖と血管侵襲ならびに様々な程度の組織球反応が病理学的な特徴であり、中でも細胞質内での菌増殖を伴う不整形の多核巨細胞の出現は、MHC クラス II 分子に拘束された細胞間相互作用が障害された場合の本症の重要な特徴である<sup>4)</sup>。後天性免疫不全症候群患者では、深在性真菌症の中でもクリプトコックス症、特に全身性クリプトコックス症の発症が特異的に増加する<sup>4)</sup>。健常者の肺に侵入したクリプトコックスに対しては、CD4+T 細胞を介した MHC クラス

II 分子拘束性の細胞間相互作用の働きにより菌を取り囲む肉芽腫が形成され、全身播種は成立しない。これに対し、CD4+T 細胞および一部のマクロファージの選択的な障害を来す HIV 感染者では、感染巣に肉芽腫は形成されず急激な経過を辿って全身感染に移行する。HIV は、その gp120 蛋白によって CD4 分子に粘着し、CD4 分子を表出している細胞に感染し、主に CD4+T 細胞の機能障害ならびに感染細胞自体の破壊が進行する。このために MHC クラス II 分子拘束性の細胞間相互作用に依存した感染防御機構が著しく障害される。実験病理学的にもマウスのクリプトコックスの感染病巣で肉芽腫が成立する場合、菌に接する組織球表面の Ia 抗原の発現と L3/T4+ 細胞の集簇が観察され、さらに CD4+T 細胞の障害時には、一度菌に対して遊走した肺胞大食細胞からなる幼若な肉芽腫が菌の増殖に伴って分散・離開し、全身性クリプトコックス症を惹起することが確認されている<sup>1)</sup>。これらの実験結果は、クリプトコックス症が他の深在性真菌症と比較して、特に後天性免疫不全症候群患者で発症頻度が増加していたという報告を支持するものである<sup>4)</sup>。しかし、1996 以来、Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) の導入により後天性免疫不全症候群患者における劇的な CD4+ 細胞の回復が可能となってきた<sup>1)</sup>。この一方、HAART 開始前に宿主に侵入し、増殖を遂げた病原体に対する生体反応が顕在化し、重篤な炎症反応を惹起することが報告され、免疫再構築症候群として注意を要する病態が提唱された。進行した HIV 感染患者の初診時に既に発症しているクリプトコックス症では、体内に生息していた夥しい数の菌に対する急激な Th-1 優位細胞反応により、正常圧水頭症や急性呼吸不全など来す恐れが指摘されている。

#### 侵襲性肺アスペルギルス症

アスペルギルス症は、空中に飛散したアスペルギルス属の分生子を吸入することで肺に感染巣が形成される<sup>5)</sup>。本症の病変の特徴は菌の増殖部周囲の壊死と著明な出血であり、組織内の菌は既存の組織構築とは無関係な菌糸性発育を示す<sup>2)</sup>といわれている。本菌の侵入門戸である肺では、宿主の免疫能低下の程度や先行する解剖学的変化の有無により、侵襲性肺アスペルギルス症ならびにアスペルギローマに代表される非侵襲性肺アスペルギルス症の二者の病型に大別され、菌の侵襲の視点からその中間型として慢性壊死性肺アスペルギルス症あるいは半侵襲性肺アスペルギルス症が認知されている<sup>6)</sup>。

侵襲性肺アスペルギルス症の剖検肺に認められる感染病巣は、主に 2 種類の特徴的な病変形態が存在する。すなわち肺胞内に好中球を主体とした著明な滲出反応を特徴とする気管支肺炎様の病変 (lobular consolidation) と凝固壊死と極めて乏しい炎症細胞浸潤を特徴とした境界

明瞭な結節性病変 (discrete nodule) の 2 者である。前者は小葉単位で病変が拡大し、菌の増殖巣は肺胞に一致するものから複数の小葉あるいはそれ以上に連続的に広がるものまで、同一症例に様々な大きさの病変が認められる。中でも大型の病変では、中心に融解壊死が認められ、その一部では空洞が形成されている。一方、後者では胞隔や気管支、脈管などの既存の構造とは無関係な均等かつ放射状の菌糸の伸長とともにこれに一致した組織の凝固壊死をみるが、好中球を含むすべての炎症細胞浸潤がほとんど認められない。また、凝固壊死巣の中では多数の血管内ではしばしば菌塞栓が認められる。前者は非白血病例に、また後者は白血病例により多く観察された。しかし、基礎疾患を問わず末梢血白血球数でおよそ 1,500/cm を境界として、これを越えるものでは気管支肺炎様病変が、またこれ以下の症例では結節性病変が形成される傾向があり、以上のような形態の相違は宿主の持つ好中球反応の程度によって規定されている<sup>2)</sup>。従って無顆粒球時に発症し、後に好中球数が回復した場合、結節性病変の辺縁に好中球浸潤が認められ、組織の融解壊死と共に壊死物質の排出に伴う三日月状の空洞が形成されることがある<sup>7)</sup>。

#### 文 献

- 1) Shibuya K, Hirata A, Omuta J, Sugamata M, Katori S, Saito N, Murata N, Morita A, Takahashi K, Hasegawa C, Mitsuda A, Hatori T, Nonaka H: Granuloma and cryptococcosis. *J Infect Chemother* **11**: 115-122, 2005.
- 2) Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, Wakayama M, Hamatani S, Hatori T, Nagayama T, Nonaka H: Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother* **10**: 138-145, 2004.
- 3) Simon MR, Houser WL, Smith KA, Long PM: Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* **79**: 333-338, 1997.
- 4) Shibuya K, Coulson WF, Wolman JS, Wakayama M, Ando T, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S: Histopathology of cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Infect Dis* **5**: 78-85, 2001.
- 5) Paris S, Wysong D, Debeaupuis J, Shibuya K, Philippe B, Diamond R, Latge J: Catalases of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* **71**: 3551-3562, 2003.
- 6) Aikawa N, Kohno S, Shibuya K, Takesue Y, Maesawa S, Yoshida M, Tokimatsu I: Current status of diagnosis and treatment of invasive fungal infections in Japan: the influence of the new Japanese guidelines. *J Infect Chemother* **11**: 278-287, 2005.
- 7) Shibuya K, Paris S, Ando T, Nakayama H, Hatori T, Latge J: Catalases of *Aspergillus fumigatus* and inflammation in aspergillosis. *Jpn J Med Mycol* **47**: 249-255, 2006.