

原 著

# 白血病 (MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学

— 日本病理剖検輯報 (1990, 1994, 1998, 2002 年版) の解析 —

久米 光<sup>1</sup> 山崎 敏和<sup>2</sup> 阿部 美知子<sup>3</sup>  
田沼 弘之<sup>4</sup> 奥平 雅彦<sup>1</sup> 岡安 勲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北里大学医学部病理学講座

<sup>2</sup>中外製薬鎌倉研究所

<sup>3</sup>北里大学医療衛生学部検査医学

<sup>4</sup>北里大学医学部皮膚科学講座

[受付 8 月 29 日, 2005 年. 受理 11 月 9 日, 2005 年]

## 要 旨

骨髓異形成症候群 (MDS) を含む白血病 (以下, 白血病) 剖検例における内臓真菌症の現況を明らかにする目的から, 日本病理剖検輯報を検索対象として解析した. これらの基礎疾患における内臓真菌症の発現頻度は, 27.9% (435 例/1,557 例, 1989 年), 23.0% (319 例/1,388 例, 1993 年), 22.3% (246 例/1,105 例, 1997 年), 25.1% (260 例/1,037 例, 2001 年) で, 白血病を除く剖検例における発現頻度 (3.4%, 2.7%, 3.5% および 3.7%) の 6.4 倍から 8.5 倍であった. 白血病の病型別にみた頻度では急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病および MDS に高頻度であった (67.6% ~ 75.2%). 白血病のうち, 造血幹細胞移植例における頻度は各々 36.7%, 33.9%, 38.0% および 32.8%, 移植例のうち移植片対宿主病 (GVHD) を伴った症例における頻度は 1989 年 (14.3%) を除き 36.4~46.2% と, 内臓真菌症の発現頻度はさらに高率であった. 主たる起因真菌は *Candida* および *Aspergillus* であったが, 1989 年で前者が 33.6%, 後者が 33.3% とほぼ同等であったが, 2001 年では同様に, 16.9%, 54.2% と経年的にアスペルギルス症の割合が増加しており, この傾向は移植例や GVHD を伴った症例でより顕著であった.

**Key words:** 深在性真菌症 (deep seated mycoses), 剖検例 (autopsy cases), 疫学 (epidemiology), 白血病 (leukemia), 骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome (MDS)), 造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation)

## 緒 言

病理剖検例にみる内臓真菌症が, 経年的に増加の傾向にあることが指摘されて久しい. ちなみに, 日本病理剖検輯報の記載から抽出した発現頻度を眺めて見ると, Miyake らの報告 (1948~1961 年)<sup>1)</sup> では 0.8%, Kanda ら<sup>2)</sup> の集計成績 (1958~1969 年) では 1.9%, Hotchi らの報告 (1966~1975 年)<sup>3)</sup> では 1.9%, 奥平の報告 (1972~1981 年)<sup>4)</sup> では 2.5% と, 確実に増加の一途を辿っている.

また, Yamazaki ら<sup>5)</sup> および Kume ら<sup>6)</sup> の報告では 1989 年, 1990 年の 4.6%, 4.7% をピークに, その後減少傾向を示した (1994 年, 3.2%) が 1997 年では 4.3%, 最も新しい検索年次である 2001 年では 4.6% と再び増加の傾向を示している.

しかも減少し始める 1990 年以降, 起因真菌別頻度が

逆転し, カンジダ症に代わってアスペルギルス症が最も高い頻度を占めるようになり, 経年的にその差は広がりつつある (Fig. 1).

著者らは, Fig. 1 に示されるようにとくに近年, 剖検例において新たなる様相を示しつつある年次における内臓真菌症の現状の詳細をより明らかにすべく, その発現頻度が最も高い基礎疾患である<sup>5)</sup> 骨髓異形成症候群 (MDS, myelodysplastic syndrome) を含む白血病 (以下, 白血病) 剖検例について 1989 年, 1993 年, 1997 年および 2001 年を対象に疫学的検索を行ったのでその成績を報告する.

## 検索対象および方法

検索対象: 1989, 1993, 1997 及び 2001 年の剖検例 (検討中の症例を除く) について集載された日本病理剖検輯報 (日本病理学会編), 第 32 輯 (1990)<sup>7)</sup>, 第 36 輯 (1994)<sup>8)</sup>, 第 40 輯 (1998)<sup>9)</sup> および第 44 輯 (2002)<sup>10)</sup> を検索対象とした. なお, 集載例のうち死産児については検索対象から除外した.

別刷請求先: 久米 光

〒228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1  
北里大学医学部病理学教室

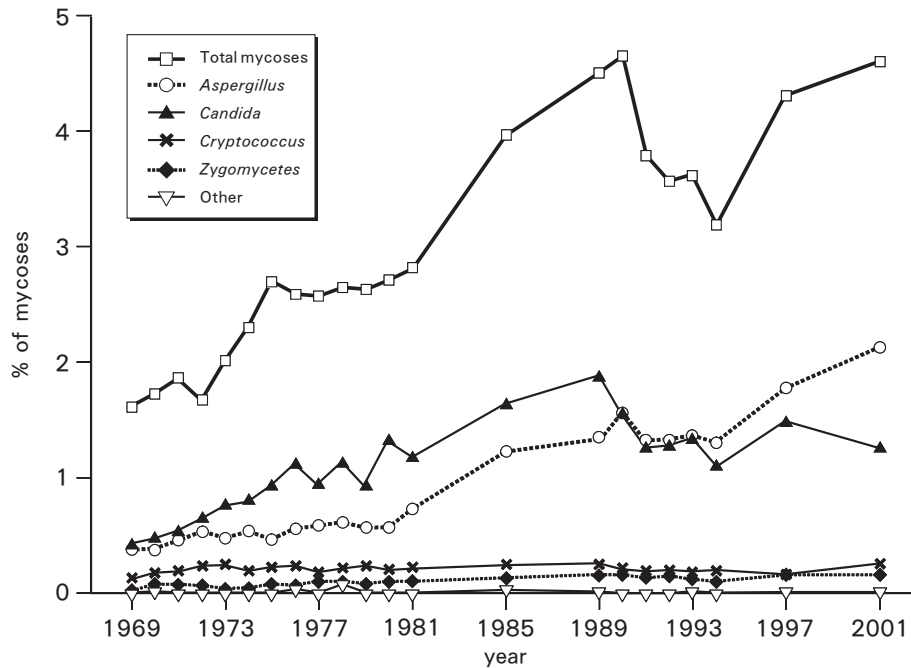


Fig. 1. Changes in rate of mycoses among total autopsy cases and of causative agents of mycoses from 1969 to 2001 in Japan  
Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases.

Visceral mycoses increased noticeably from 1.60% in 1969 and peaked at 4.66% in 1990, with incidences of candidosis and aspergillosis showed the greatest increase. Since 1990, however, the frequency of visceral mycoses has decreased gradually. Until 1989, the predominant causative agent was *Candida* followed in order by *Aspergillus* and *Cryptococcus*. Although the rate of candidosis has decreased by degrees from 1990, the rate of aspergillosis increased and surpassed that of candidosis in 1991. Aspergillosis increased conspicuously in 1997 (*Aspergillus* 40.9%, *Candida* 34.8%) and in 2001, the rate was even higher (*Aspergillus* 46.0%, *Candida* 27.4%).

集計法と基準：剖検輯報に記載された1症例ごとに性別、年齢、臨床診断名、真菌感染様式（単独、重複）、起因真菌属名、直接死因（真菌症が主病変または○が付された副病変）か否か、感染類型（全身性、敗血症（菌血症））、罹患臓器、造血幹細胞移植の有無および移植例における移植片対宿主病（GVHD, The graft-versus-host disease）の続発の有無をそれぞれ各年次ごとに解析用のデータベース（Filemaker Pro version 3.0, Claris Co. 千代田区、東京）に入力・集積した。なお、入力に際して、臨床診断名（基礎疾患名）は、著者らで作成した大分類（A項、59分類）、小分類（B項、89分類）に従って、コード化したコードNo.を、また罹患臓器についても35臓器について同様にコード化したコードNo.を用い、起因真菌名については属名の略号、年齢および起因真菌名以外の他の検索項目については各々数値および符号を用いた。本報告の対象疾患である大分類10、白血病のコード化（小分類）された診断名は、急性白血病、慢性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、単核性白血病、芽球性白血病、成人T細胞性白血病、その他の白血病（赤白血病、形質細胞性白血病、NK細胞性白血病など）および骨髄異形成症候群の11疾患である。なお、ニューモシスティス肺炎および真菌症類似疾患であるノカルジア症、アクチノミセス症は集計から除外した。

真菌症の重篤度の基準：剖検輯報に記載されたもののうち、真菌症が、1. 主病変（死因にもっとも支配的となった疾患名）および番号に○が付された副病変（直接死因となった副病変）として記載された症例、2. 真菌性菌血症、3. 真菌性敗血症、4. 全身性真菌症、5. 真菌性両側性気管支肺炎（肺炎）、および6. 真菌による罹患臓器が脳を含んだ2臓器系以上、あるいは3臓器系以上の症例を重篤型とした。なお、ここに云う臓器系とは消化器系、呼吸器系、循環器系および泌尿器系の4臓器系および生殖器系、神経系、内分泌系ならびに筋・運動器系を一括したその他の臓器系の5臓器系である。

## 結 果

内臓真菌症の発現頻度：剖検総数、白血病を除く剖検総数および白血病を基礎疾患とする剖検総数、に対する内臓真菌症の年次別発現頻度、および白血病のうち造血幹細胞移植例総数ならびに造血幹細胞移植例のうちGVHDを続発した症例総数における内臓真菌症の発現頻度をそれぞれ年次別にその実数とともに一括してTable 1に示した。白血病では27.9%（435例/1,557例、1989年）、23.0%（319例/1,388例、1993年）、22.3%（246例/1,105例、1997年）および25.1%（260例/1,037例、2001年）で、白血病以外の基礎疾患における内臓真菌症の発現頻度（3.4%、2.7%、3.5%および3.7%）に比

Table 1. Annual frequencies of visceral mycoses and of mycoses without or with leukemia and myelodysplastic syndrome (MDS), and mycoses rate in transplantation recipients and in GVHD with leukemia and MDS among the total autopsy cases for the years 1989, 1993, 1997 and 2001\*

Total autopsy cases				
Year*	1989	1993	1997	2001
Autopsy cases				
Total no. of autopsies	37,557	31,027	26,681	25,459
Total with infection (% of total)	1,673 ( 4.5)	1,136 ( 3.7)	1,143 ( 4.3)	1,165 ( 4.6)
with monopathogen infection (%)	1,587 (94.86%)	1,096 (96.48%)	1,106 (96.76%)	1,125 (96.57%)
with complicated infection** (%)	86 ( 5.14%)	40 ( 3.52%)	37 ( 3.24%)	40 ( 3.43%)
Autopsy cases except leukemia and MDS				
Year*	1989	1993	1997	2001
Total no. of autopsies	36,000	29,819	25,576	24,422
Total with infection (s) (% of total)	1,238 ( 3.4)	817 ( 2.7 )	897 ( 3.5)	905 ( 3.7)
with monopathogen infection (%)	1,186 (95.80%)	799 (97.80%)	872 (97.21%)	877 (96.91%)
with complicated infection** (%)	52 ( 4.20%)	18 ( 2.20%)	25 ( 2.79%)	28 ( 3.09%)
Autopsy cases with leukemia and MDS				
Year*	1989	1993	1997	2001
Total no. of autopsies	1,557	1,388	1,105	1,037
Total with infection (s) (% of total)	435 (27.9)	319 (23.0)	246 (22.3)	260 (25.1)
with monopathogen infection (%)	400 (91.95%)	297 (93.10%)	235 (95.53%)	248 (95.38%)
with complicated infection** (%)	35 ( 8.05%)	22 ( 6.90%)	11 ( 4.47%)	12 ( 4.62%)
Total no of cases with trasplantation	30	62	72	119
with total infection (s) (% of total)	11 (36.7)	21 (33.9)	27 (37.5)	39 (32.8)
Total no of cases with GVHD	7	16	22	30
with total infection (s) (% of total)	1 (14.3)	7 (43.8)	8 (36.4)	13 (43.3)

\*, "Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan" (references, 7, 8, 9 and 10). Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases. \*\*, Mixed infection with more than two kinds of fungi in the infected organ. GVHD, graft-versus-host disease.

Table 2 - 1. Annual frequencies of visceral mycoses in cases with leukemia and MDS by causative agents

Agent	Number of cases* (frequency rate %)			
	1989	1993	1997	2001
<i>Aspergillus</i>	145/435 (33.3)	142/319 (44.5)	125/246 (50.8)	141/260 (54.2)
<i>Candida</i>	146/435 (33.6)	71/319 (22.3)	56/246 (22.8)	44/260 (16.9)
<i>Cryptococcus</i>	12/435 ( 2.8)	3/319 ( 0.9)	3/246 ( 1.2)	5/260 ( 1.9)
Zygomycetes	25/435 ( 5.7)	24/319 ( 7.5)	17/246 ( 6.9)	24/260 ( 9.2)
Other	3/435 ( 0.7)	1/319 ( 0.3)	1/246 ( 0.4)	1/260 ( 0.4)
Unknown**	69/435 (15.9)	56/319 (17.6)	33/246 (13.4)	33/260 (12.7)
Complicated***	35/435 ( 8.0)	22/319 ( 6.9)	11/246 ( 4.5)	12/260 ( 4.6)
Total	435/435 (100)	319/319 (100)	246/246 (100)	260/260 (100)

\* Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases.

\*\* An unidentified fungus was observed in the infected organ.

\*\*\* Mixed infection with two or more kinds of fungi in the infected organ.

Table 2 - 2. Annual frequencies of visceral mycoses in transplantation recipients with leukemia and MDS by causative agents

Agent	Number of cases* (frequency rate %)			
	1989	1993	1997	2001
<i>Aspergillus</i>	3/11 (27.3)	12/21 (57.1)	12/27 (44.4)	21/38 (55.3)
<i>Candida</i>	3/11 (27.3)	6/21 (28.7)	6/27 (22.2)	8/38 (21.1)
<i>Cryptococcus</i>	0	0	0	0
Zygomycetes	0	1/21 ( 4.8)	2/27 ( 7.4)	3/38 ( 7.9)
Other	0	0	1/27 ( 3.7)	0
Unknown**	5/11 (45.4)	1/21 ( 4.8)	6/27 (22.2)	4/38 (10.5)
Complicated***	0	1/21 ( 4.8)	0	2/38 ( 5.3)
Total	11/11 (100)	21/21 (100)	27/27 (100)	38/38 (100)

\* Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases.

\*\* An unidentified fungus was observed in the infected organ.

\*\*\* Mixed infection with two or more kinds of fungi in the infected organ.

Table 2-3. Annual frequencies of visceral mycoses in cases with GVHD after transplantation in cases leukemia and MDS by causative agents

Agent	Number of cases* (frequency rate %)			
	1989	1993	1997	2001
<i>Aspergillus</i>	1/1 (100)	5/7 (71.4)	7/8 (87.5)	8/13 (61.5)
<i>Candida</i>	0	1/7 (14.3)	1/8 (12.5)	2/13 (15.4)
<i>Cryptococcus</i>	0	0	0	0
Zygomycetes	0	1/7 (14.3)	0	0
Other	0	0	0	0
Unknown**	0	0	0	2/13 (15.4)
Complicated***	0	0	0	1/13 ( 7.7)
Total	1/1 (100)	7/7 (100)	8/8 (100)	13/13 (100)

\* Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases.

\*\* An unidentified fungus was observed in the infected organ.

\*\*\* Mixed infection with two or more kinds of fungi in the infected organ.

べかなり高い頻度であった。また、白血病のうち移植例における内臓真菌症の発現頻度は、36.7% (30例/11例, 1989年), 33.9% (21例/62例, 1993年), 37.5% (27例/72例, 1997年) および32.8% (38例/119例, 2001年) と何れの年次においてもその頻度はさらに高い値を示し、移植例のうち、同様にGVHDを伴った症例における頻度は、14.3% (1例/7例, 1998年), 43.8% (7例/16例, 1993年), 36.4% (8例/22例, 1997年), および43.3% (13例/30例, 2001年) と、1989年および1997年を除いて移植例における頻度よりさらに高値 (43.3%~43.8%) を示した。

起因真菌別頻度：白血病剖検例における起因真菌別頻度をTable 2-1, Table 2-2 およびTable 2-3に示した。いずれの年次においても *Aspergillus* (33.3%~54.2%) および *Candida* (16.9%~33.3%) で70%前後を占め、次いでZygomycetes (5.7%~9.2%), *Cryptococcus* (0.9%~2.8%) で、その他として示した *Trichosporon* (0.3%~0.7%) がこれに次いだ。

白血病剖検例のうち、造血幹細胞移植例における起因菌別頻度も非移植例と同様に *Aspergillus* (27.3%~57.1%) と *Candida* (21.1%~28.7%) が最も多く、次いでZygomycetes (0~7.9%), その他として示した *Trichosporon* (0~3.7%) で、重複感染3例の起因真菌は *Aspergillus* と *Candida* が2例, *Aspergillus* と *Cryptococcus* の組み合わせが1例であった (Table 2-2)。また、造血幹細胞移植例のうちGVHDを伴った症例では *Aspergillus* の占める割合が61.5%~100%と高く、次いで *Candida* (0~15.4%), Zygomycetes (0~14.5%) であった (Table 2-3)。

これらの起因真菌別頻度を年次別にみると、1989年では *Aspergillus* が33.3% (145例/435例), *Candida* が33.6% (146例/435例) とほぼ両者が同頻度であったが、1993年では前者が44.5% (142例/319例), 後者が22.3% (71例/319例), 1997年では前者が50.8% (125例/246例), 後者が22.8% (56例/246例), 同様に2001年では前者が54.2% (141例/260例), 後者が16.9% (44例/260例) と, *Aspergillus* の増加傾向と *Candida* の減少

Table 3. Number of complicated mycoses cases with leukemia and MDS by causative agents\*

Agents	No. of cases (%)
<i>Aspergillus</i> + <i>Candida</i>	53 (66.3)
<i>Candida</i> + Zygomycetes	10 (12.5)
<i>Aspergillus</i> + Zygomycetes	9 (11.3)
<i>Aspergillus</i> + <i>Cryptococcus</i>	4 ( 5.0)
<i>Aspergillus</i> + <i>Trichosporon</i>	2 ( 2.5)
<i>Trichosporon</i> + unknown**	1 ( 1.3)
<i>Aspergillus</i> + Zygomycetes + <i>Cryptococcus</i>	1 ( 1.3)
Total	80 (100)

\* Data were compiled from Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan (references, 7-10). Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases.

\*\* An unidentified fungus was observed in the infected organ.

Table 4-1. Proportion of severe infections for all mycoses with leukemia and MDS

Yr	No. of cases considered		Proportion (%)
	nonsevere	severe*	
1989	179	256	256/435 (58.9)
1993	113	206	206/319 (64.6)
1997	60	186	186/246 (75.6)
2001	92	168	168/260 (64.6)

\* Severe cases are defined in Materials and Methods (the direct cause of death, infection involving both lobes of the lung, multiorgan systemic infection or fungemia etc).

傾向が特徴的で、その他の起因真菌別頻度に経年的・画一的な変化は殆ど無かった (Table 2-1)。なお、この経年的傾向は造血幹細胞移植例においても同様 (Table 2-2) であったが、GVHDを続発した症例では明確な経年的傾向はみられなかった (Table 2-3)。また、内臓真菌症総数の4.5%~8.0%の頻度でみられた2種類以上の真菌による重複感染例の起因真菌別内訳はTable 3に示したごとく、総計80例のうち *Aspergillus* と *Candida* との組み合わせが最も多く66.3% (53例/80例), 次いで *Candida* とZygomycetesが12.5% (10例/80例), *Aspergillus*

と Zygomycetes が 11.25% (9 例/80 例), *Aspergillus* と *Cryptococcus* が 5.0% (4 例/80 例), *Aspergillus* と *Trichosporon* の組み合わせが 2.50% (2 例/80 例) で, *Trichosporon* と起因真菌不明が 1 例 (1.25%) であった. なお, これら重複感染 80 例のうち 3 真菌属によるものは *Aspergillus*, Zygomycetes および *Cryptococcus* による 1 例 (1.25%) で

あった.

重篤型の占める頻度: 白血病患者例にみられた内臓真菌症例のうち, 重篤型の占める頻度を Table 4-1 に示した. 1989 年で 58.9% (256 例/435 例), 1993 年では 64.6% (206 例/319 例), 1997 年で 75.6% (186 例/246 例) と経年的に増加の傾向を示したが, 2001 年の成績では 64.6% (168 例/260 例) であった.

これらの成績のうち, 1989 年と 2001 年の比較における起因真菌別にみた重篤型の発現頻度を比較した成績を Table 4-2 に示した. 1989 年では *Aspergillus* が 55.9% (82 例/145 例) から 2001 年では 68.1% (96 例/141 例), 同様に Zygomycetes が 68.0% (18 例/25 例) から 79.2% (19 例/24 例), 重複感染例が 68.8% (24 例/35 例) から 83.3% (10 例/12 例) と 1989 年に比較して 2001 年では重篤型の占める割合は 11%~15% 増加していたのに対し, *Candida* は 54.1% (80 例/146 例) から 43.2% (19 例/44 例) と約 11% の減少を示した.

起因真菌別にみた罹患臓器別頻度: 単独真菌感染例における起因真菌別にみた罹患臓器別頻度を Table 5 に示した. 病変数を母集団とした場合, アスペルギルス症では肺・気管に最も高く 53.8% (413 病変/768 病変), カンジダ症では食道, 胃および腸管を含めた消化管に最も高く 24.3% (149 病変/614 病変), ついで肺・気管 22.5% (138 病変/614 病変), 泌尿器系 13.7% (84 病変/614 病変) であった. クリプトコックス症では肺病変が最も高く 23.4% (11 病変/47 病変) ついで肝臓 14.9% (7 病変/47 病変), 脳・髄膜および脾臓がそれぞれ 10.6% (5 病変/47 病変) で, 接合菌症では肺・気管病変が 46.6% (68 病変/146 病変) と最も高い頻度であった. 症例数を母集団とした場合の罹患臓器別頻度では, アスペルギル

Table 4-2. Proportion of severe infections in cases with leukemia and MDS by causative agents in 1989 and 2001

1989 Agent	No. of cases considered		Proportion (%)
	nonsevere	severe*	
<i>Aspergillus</i>	63	82	82/145 (55.9)
<i>Candida</i>	66	80	80/146 (54.1)
<i>Cryptococcus</i>	4	8	8/ 12 (66.7)
Zygomycetes	7	18	18/ 25 (68.0)
Other	1	2	2/ 3 (66.7)
Unknown	27	42	42/ 69 (60.9)
Complicated	11	24	24/ 35 (68.8)
Total	179	256	256/435 (58.9)

2001 Agent	No. of cases considered		Proportion (%)
	nonsevere	severe*	
<i>Aspergillus</i>	45	96	96/141 (68.1)
<i>Candida</i>	25	19	19/ 44 (43.2)
<i>Cryptococcus</i>	0	5	5/ 5 (100)
Zygomycetes	5	19	19/ 24 (79.2)
Other	0	1	1/ 1 (100)
Unknown	15	18	18/ 33 (54.5)
Complicated	2	10	10/ 12 (83.3)
Total	92	168	168/260 (64.6)

\* Severe cases are defined in Materials and Methods (the direct cause of death, infection involving both lobes of the lung, multiorgan systemic infection or fungemia etc).

Table 5. Frequency of visceral involvement in common mycoses infected by monopathogens in cases with leukemia and MDS\*

Infection type or organ	Number of infections (%)			
	Aspergillosis	Candidosis	Cryptococcosis	Zygomycosis
	(n=553)**	(n=317)**	(n=23)**	(n=90)**
Systemic or Fungemia	71 ( 9.2)	68 (11.1)	6 (12.8)	15 (10.3)
Brain + meninx	18 ( 2.3)	10 ( 1.6)	5 (10.6)	12 ( 8.2)
Mouth + tongue	3 ( 0.4)	16 ( 2.6)	0 ( 0)	0 ( 0)
Esophagus	7 ( 0.9)	51 ( 8.3)	0 ( 0)	0 ( 0)
Stomach	9 ( 1.2)	36 ( 5.9)	0 ( 0)	3 ( 2.1)
Intestine	27 ( 3.5)	62 (10.1)	0 ( 0)	5 ( 3.4)
Liver	28 ( 3.7)	41 ( 6.7)	7 (14.9)	11 ( 7.5)
Larynx + pharynx	2 ( 0.3)	4 ( 0.7)	0 ( 0)	0 ( 0)
Lung + bronchus	413 (53.8)	138 (22.5)	11 (23.4)	68 (46.6)
Heart	65 ( 8.5)	40 ( 6.5)	2 ( 4.3)	8 ( 5.5)
Kidney	48 ( 6.3)	69 (11.2)	4 ( 8.5)	8 ( 5.5)
Bladder	1 ( 0.1)	15 ( 2.4)	0 ( 0)	1 ( 0.7)
Thyroid	19 ( 2.5)	13 ( 2.1)	2 ( 4.3)	2 ( 1.4)
Spleen	16 ( 2.1)	26 ( 4.2)	5 (10.6)	6 ( 4.1)
Pancreas	4 ( 0.5)	8 ( 1.3)	0 ( 0)	1 ( 0.7)
Others	37 ( 4.8)	17 ( 2.8)	5 (10.6)	6 ( 4.1)
Total no. infections	768 (100%)	614 (100%)	47 (100%)	146 (100%)

\* Data were compiled from references 7-10. Cases of stillborn babies were excluded from the annual autopsy cases.

\*\* Total no. cases

Table 6. Annual frequency of visceral mycoses in cases with leukemia and MDS by histological type

1989	Total no. of patients	No. (%) with mycosis
Acute leukemia	67( 4.3%)	16/ 67(23.9)
Chronic leukemia	12( 0.8%)	0 ( 0)
Acute myeloid leukemia	453(29.1%)	165/453(36.4)
Chronic myeloid leukemia	226(14.5%)	54/226(23.9)
Acute lymphatic leukemia	211(13.6%)	93/211(44.1)
Chronic lymphatic leukemia	24( 1.5%)	5/ 24(20.8)
Monocytic leukemia	82( 5.3%)	16/ 82(19.5)
Blastic leukemia	100( 6.4%)	4/100( 4.0)
Adult T- cell leukemia	153( 9.8%)	33/153(21.6)
Other leukemia	136( 8.7%)	13/136( 9.6)
MDS	93( 6.0%)	36/ 93(38.7)
Total	1,557(100 %)	435/1,557(27.9)
1993	Total no. of patients	No. (%) with mycosis
Acute leukemia	27( 2.0%)	4/ 27(14.8)
Chronic leukemia	7( 0.5%)	0 ( 0)
Acute myeloid leukemia	400(28.8%)	131/400(32.8)
Chronic myeloid leukemia	184(13.2%)	40/184(21.7)
Acute lymphatic leukemia	170(12.2%)	64/170(34.7)
Chronic lymphatic leukemia	30( 2.2%)	5/ 30(16.7)
Monocytic leukemia	103( 7.4%)	5/103( 4.9)
Blastic leukemia	108( 7.8%)	1/108( 0.9)
Adult T- cell leukemia	165(11.9%)	35/165(21.2)
Other leukemia	65( 4.7%)	6/ 65( 9.2)
MDS	129( 9.3%)	28/129(21.7)
Total	1,388(100%)	319/1,388(23.0)
1997	Total no. of patients	No. (%) with mycosis
Acute leukemia	32( 2.9%)	5/ 32(15.6)
Chronic leukemia	9( 0.8%)	0 ( 0)
Acute myeloid leukemia	276(25.0%)	97/276(35.1)
Chronic myeloid leukemia	127(11.5%)	18/127(14.2)
Acute lymphatic leukemia	132(12.0%)	51/132(38.6)
Chronic lymphatic leukemia	27( 2.4%)	5/ 27(18.5)
Monocytic leukemia	88( 8.0%)	6/ 88( 6.8)
Blastic leukemia	51( 4.6%)	1/ 51( 2.0)
Adult T- cell leukemia	112(10.1%)	20/112(17.9)
Other leukemia	86( 7.8%)	6/ 86( 7.0)
MDS	165(14.9%)	37/165(22.4)
Total	1,105(100%)	246/1,105(22.3)
2001	Total no. of patients	No. (%) with mycosis
Acute leukemia	55( 5.3%)	12/ 55(21.8)
Chronic leukemia	8( 0.8%)	1/ 8(12.5)
Acute myeloid leukemia	357(34.4%)	106/357(29.7)
Chronic myeloid leukemia	78( 7.5%)	13/ 78(16.7)
Acute lymphatic leukemia	93( 9.0%)	20/ 93(21.5)
Chronic lymphatic leukemia	39( 3.8%)	6/ 39(15.4)
Monocytic leukemia	41( 4.0%)	4/ 41( 9.8)
Blastic leukemia	38( 3.7%)	4/ 38(10.5)
Adult T- cell leukemia	113(10.9%)	28/113(24.8)
Other leukemia	29( 2.8%)	4/ 29(13.8)
MDS	186(17.9%)	62/186(33.3)
Total	1,037(100%)	260/1,037(25.07)

ス症では肺・気管に最も高く74.7% (413例/553例), カンジダ症では口腔および舌を含めた消化管が52.1% (165例/317例), クリプトコックス症では肺・気管が47.8% (11例/23例)であった。また, 接合菌症ではア

スペルギルス症と同様に肺・気管が75.6% (68例/90例)と高頻度であった。なお, それぞれを1病変として算定した全身性・真菌血症(敗血症)では病変数を母集団とした場合は9.2% (aspergillosis)から12.8% (cryptococcosis)と起因真菌による大きな差はなかったが, 症例数を母集団とした場合, クリプトコックス症26.1% (6例/23例), カンジダ症21.5% (68例/317例), 接合菌症16.7% (15例/90例)およびアスペルギルス症12.8% (71例/553例)と, いわゆる酵母で高い傾向を示した。

白血病の病型別にみた内臓真菌症の頻度: 各年次における白血病の病型別剖検総数に対する内臓真菌症の発現頻度をTable 6に示した。急性リンパ性白血病(21.5%~44.1%, 平均35.5%)および急性骨髄性白血病(29.7%~36.4%, 平均33.5%)など急性白血病にもっとも高い頻度でみられ, ついでMDS(21.7%~38.7%, 平均29.0%), 成人T細胞性白血病(17.9%~24.8%, 平均21.4%), 慢性骨髄性白血病(14.2%~23.9%, 平均19.1%)および慢性リンパ性白血病(15.4%~20.8%, 平均17.9%)であった。

年齢域別, 性別, 起因真菌別にみた内臓真菌症の頻度: 検索に供した4ヶ年にみられた内臓真菌症総数1,260例のうち年齢不詳であったアスペルギルス症の1例を除く1,259例について年齢域別および性別に起因真菌の占める症例数をTable 7に示した。Table 7に示す如く, 真菌症が占める割合は, 年齢域別には60歳台に最も多く24.0% (302例/1,259例), 起因真菌別には20歳台でカンジダ症の占める割合が高い(40.6%, 28例/69例)が, その他の年齢域ではいずれもアスペルギルス症の占める割合が高い傾向を示した。また同様に男女別内訳ではクリプトコックス症を除いて, いずれも男性に多くとくにこの傾向はアスペルギルス症で顕著であった。

## 考 案

近年, 造血管疾患や癌腫あるいは臓器移植や造血幹細胞移植例における *Aspergillus*<sup>11-13)</sup>, *Zygomycetes*<sup>14)</sup>, *Fusarium*<sup>15-17)</sup>, *non-albicans Candida spp.*<sup>18-20)</sup>, *Scedosporium*<sup>21)</sup> などによる重篤な感染例の増加が指摘されている。この傾向はわが国においても同様で, *Aspergillus*<sup>22, 23)</sup>, *Zygomycetes*<sup>24, 25)</sup>, *Fusarium*<sup>26)</sup>, *Cryptococcus*<sup>27)</sup> および *Candida*<sup>28)</sup> などによる, 死の転帰をとったとする症例報告が従来に比べて多くなりつつあり, 疫学的にもその頻度の経年的増加が指摘されている<sup>5, 6, 29)</sup>。

このように, 量的また質的に新たな様相を示しつつある内臓真菌症の現状について, 疫学的立場から日本病理剖検輯報を対象に検索した。病理解剖は, ヒトの疾病を全身的視野で確実に捉え得る具体的な手法の一つである。しかしながら, 日本病理剖検輯報に記載されたそれぞれの真菌症の組織学的診断基準について, 日本病理学会において定義されている訳ではない。また, 肉眼所見カンファレンス, 顕微鏡所見カンファレンスにおいて修正・追記されることもあろうが, 基本的にはそれぞれの

Table 7. Number of cases with visceral mycoses among those with leukemia and MDS by age, sex and causative agent

Age	0-9		10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80≤		Total		No. total cases (%)
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
<i>Aspergillus</i>	12	3	21	5	16	6	31	9	42	20	78	43	91	40	71	45	12	7	374	178	552 (43.8)*
<i>Candida</i>	5	8	11	5	15	13	15	9	29	9	35	16	40	35	34	21	13	4	197	120	317 (25.2)
<i>Cryptococcus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	5	3	2	2	1	3	10	13	23 ( 1.8)
Zygomycetes	1	1	2	1	6	0	5	3	3	6	15	5	13	10	6	4	5	4	56	34	90 ( 7.1)
<i>Trichosporon</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	1	0	0	5	1	6 ( 0.5)
Unknown	3	3	6	4	4	7	6	5	24	8	20	13	27	22	23	12	2	2	115	75	191 (15.2)
Complicated	2	0	2	0	1	1	4	3	9	4	8	5	8	7	11	13	2	0	47	33	80 ( 6.4)
Total	23	15	43	15	42	27	61	29	109	48	159	86	185	117	147	98	35	20	804	455	1,259 (100)
No. of total cases (%)	38 (3.0)		58 (4.6)		69 (5.5)		90 (7.1)		157 (12.5)		245 (19.5)		302 (24.0)		245 (19.5)		55 (4.4)		1,259 (100)		

Data were compiled from references 7, 8, 9 and 10. The highest frequency of mycoses was observed for individuals in their 20s, whereas the highest incidence was among those in their 60s. \* Age unknown for one case with aspergillosis.

症例における診断、記述および記述範囲は、報告する病理医の裁量に任されている。加えて、真菌病巣をピックアップするか否かは剖検医の興味と質によって異なり、また組織診断能力も剖検医の経験と研鑽の程度によって異なる。さらに、日本病理学会剖検情報委員会へ提出する剖検報告記載用原稿字数に制限があり、記載を企図した内容（真菌症名、罹患臓器名など）を網羅出来ない場合もある。このような理由から、日本病理剖検報告から得られる情報の正確性について問題がない訳ではない。しかしながら、日本病理剖検報告はわが国の大学病院、国公立病院および私立の大病院など、剖検施設を有する病院における全病理剖検例を集積したもので、検索母集団が全国レベルと極めて大きいことから、わが国における現状の疫学的解析の対象として、本病理剖検報告は極めて有用であろうことをまず指摘しておきたい。

剖検例において血液・造血器疾患を含めた基礎疾患のなかで、内臓真菌症を続発する頻度が最も高いのは、MDSを含む、いわゆる白血病であるが<sup>3-6)</sup>、今回の検索においても、白血病剖検総数に対する内臓真菌症の発現頻度は、22.3%から27.9%と非白血病剖検例における頻度の6倍から8倍と高頻度であった。また、臓器移植例に内臓真菌症が続発する頻度が高いことはすでに周知の事実であるが、著者らの成績においても白血病剖検例のうち、造血幹細胞移植例では非移植例に比べて内臓真菌症の発現率がさらに約10%高いという成績であった。さらに、1989年を除いて、移植例のうち、GVHDを伴った症例における内臓真菌症の発現頻度は約40%とかなり高いものであった。これらの成績は、もともと免疫能の低減した素因的疾患である白血病に対する化学療法、また免疫抑制薬の投与、さらに高用量のステロイドの投与による易感染性の助長を反映した成績と考える<sup>30, 31)</sup>。

Kochら<sup>32)</sup>は1973年から2001年に剖検された4,813例にみられた47例の全身性内臓真菌症について解析し、1973年から1991年ではカンジダ症が最も多かったが1992年から2001年では最も高い頻度でみられるものがアスペルギルス症へとシフトしたとし、Kierenら<sup>33)</sup>も1985年から1999年における造血幹細胞移植5,589例

について解析した結果、1992年以降、侵襲性アスペルギルス症の増加が目立つことを指摘。Thurskyら<sup>30)</sup>も造血幹細胞移植例について同様の傾向にあること、GVHDを伴った症例ではアスペルギルス症を続発するリスクが高くなることを報告している。また、Nucciら<sup>34)</sup>は移植後の患者に続発するアスペルギルス以外の糸状菌による感染例が増加の傾向にあり、今後さらに増加するであろうことを指摘している。

今回の著者らの検索においても、Table 2に示したように起因真菌別頻度に経年的な変化がみられた。すなわち、1993年以来、カンジダ症が減少傾向を示し、これに代わってアスペルギルス症の明らかな増加の傾向がみられ、このアスペルギルス症の増加の傾向は年次を追って白血病剖検例でより顕著となりつつある。また接合菌症の増加傾向も指摘できよう。さらに造血幹細胞移植例のうちGVHDを伴った症例では*Aspergillus*の占める割合が61%~100%と極めて高いことも大きな特徴である。

このように、わが国の病理剖検例における近年の変貌の理由として、1. フルコナゾール（上市、1989年）やイトラコナゾール（上市、1993年）のような新規抗真菌薬の登場と、診断技術の進歩による早期治療や予防投与や経験的治療が広く行われるようになった結果、カンジダ症が臨床的に制御されるようになりつつあること。2. 重篤なカンジダ症や*non-albicans Candida*による感染症<sup>35)</sup>およびアスペルギルス症などにたいして十分な治療効果を発揮できるものが2001年の段階では少なかったこと。4. 白血病自体に対する治療法の進歩による延命効果によって、高い易感染性の病態で患者が長生きするようになり、感染とくに外因性起因真菌である*Aspergillus*などの感染を受ける機会（opportunity）が増大したこと。などが挙げられよう。

他方、Asmundsdottirら<sup>36)</sup>は1980年から1999年の20年間における臨床疫学的解析から、カンジダ血症はこの間で3.5倍に増加したが、死亡率は58.8%（1980年~1984年）から26.7%（1995年~1999年）に減少したことを、またSchwesingerら<sup>37)</sup>は剖検例において消化管や気道系にみられる軽症型のカンジダ症は決して少なくな

いことを指摘している。これらの報告と日常、著者らが臨床的に遭遇する頻度ともあわせ勘案して、カンジダ症による死亡例が減少傾向にあることは事実であるが、臨床的に経験されるカンジダ症の頻度と死亡例や病理解剖において記載されるカンジダ症の頻度とは異なることを改めて指摘しておきたい。

全身性または真菌血症（真菌性敗血症）の頻度は病変数を母集団とした場合、起因真菌別に殆ど差は無かったが、起因真菌別の症例数を母集団とした場合、クリプトコックス症およびカンジダ症でそれぞれ26.1%（6例/23例）、21.8%（68例/317例）、アスペルギルス症で12.8%（71例/553例）、接合菌症で16.7%（15例/90例）と糸状菌に比べ前2者で高い成績を示した。この成績は糸状菌に比べ酵母は播種性病変を形成し易いことを示唆している。また同様に起因真菌別症例数を母集団とした場合、外因性で呼吸器系を初感染巣とするアスペルギルス症および接合菌症では肺病変を伴う頻度が74.7%（413例/553例）および75.6%（68例/90例）と極めて高かった。他方、同じ外因性であるクリプトコックス症では23症例中肺・気管に病変形成をみた症例は11例で47.8%と前述した外因性の起因真菌に比べ低い頻度であった。この成績は、従来から指摘<sup>38)</sup>されているごとく、クリプトコックス症では初感染巣である肺病変の消失にともなって髄膜炎の続発をみる頻度が高いという臨床的特徴と関連するものと考えたい。ちなみに、アスペルギルス症やカンジダ症における脳・髄膜病変形成症例の頻度（3.25%、3.15%）に比べてクリプトコックス症では21.7%（5例/23例）と高い頻度を示している。また、同様に症例数を母集団とした場合、脳・髄膜病変を伴う症例の頻度は前述のごとくアスペルギルス症では3.25%であったが、同じ外因性糸状菌によって惹起される接合菌症では13.3%（12例/90例）と高値であった。この成績は起因真菌の血管侵襲性に関連する成績と考える<sup>39)</sup>。

真菌症例の各年齢域に占める割合は Table 7 に示したように、真菌症総数を母集団とした場合60歳台に最も高かったが、各年齢域の剖検総数を母集団とした場合は内臓真菌症の発現頻度は20歳台が最も高く29.4%（69例/235例）であった。この成績は疾病自体や感染にたいする抵抗性が最も高い年齢域にある筈の同年齢域でありながら、死の転機をとる程に極めて強い身体的脆弱と感染防御能の低減を伴った結果であると推測する。また、9歳以下の年齢域ではカンジダ症の占める割合が比較的高い成績を示した。この傾向は低年齢域において、より顕著で、ちなみに1歳未満の年齢では3例中の全例（100%）、1歳～2歳では8例中4例（50%）とこの年齢域まではカンジダ症の占める割合が最も高かった。ちなみに Rosen ら<sup>40)</sup> は、小児腫瘍1,052例にみられた侵襲性真菌症の起因真菌の多くは *Candida* sp. であったことを報告している。また、男女別の罹患頻度は男性に多く（63.9%、804例/1,259例）、この傾向はアスペルギルス症、接合菌症および少ない症例数ながらトリコスポロン

症などで明らかであった。Allam ら<sup>41)</sup> は50例の肺アスペルギルス症患者のうち78%が男性であり、このうち、44%が喫煙者、64%の患者が慢性の呼吸器疾患を有していたことを報告している。これらの成績は、気道粘膜や呼吸実質の脆弱化が糸状菌による感染を助長するであろうことを示唆している。

## 結 語

以上、日本剖検輯報を検索対象として白血球剖検例における内臓真菌症の現状について報告した。日本人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報<sup>42)</sup>によると、わが国における年次別死亡総数のうち、真菌症が死因となった頻度は Table 8 に示す如く明らかに増加の傾向を示しており（Table 8）、その後2002年で674例、2003年で703例と増加の一途を辿っている。また、死因となった起因真菌別内訳では1997年でカンジダ症25.9%（171例/660例）、アスペルギルス症26.8%（177例/660例）であったのに対して、2001年ではカンジダ症24.8%（165/665）、アスペルギルス症37.9%（252例/665例）、2002年ではカンジダ症17.5%（118/674）、アスペルギルス症45.5%（307/674）、また2003年ではカンジダ症19.5%（137/703）、アスペルギルス症44.4%（312/703）とアスペルギルス症の顕著な増加がみられている。この成績は、剖検例における内臓真菌症の増加、とくにアスペルギルス症の明らかな増加とその重篤型の占める割合が増加の傾向にあることを指摘した本報告の傍証をなすものと考えられる。また、これらの成績は新規の抗真菌薬としてフルコナーゾール、イトラコナゾール（経口薬）が上市され繁用されたものの、少なくとも2001年の段階では、重篤なカンジダ症やアスペルギルス症の制御にはかなり無理があることを示唆している。早期診断法の一つとして期待されるPCR法も血液サンプルを検索対象とした場合の有用性については今尚十分ではなく<sup>43)</sup>、より実践的かつ優れた早期の診断法の確立とともに、アゾール耐性または低感受性のカンジダやアスペルギルスをはじめとする糸状菌に対する優れた抗真菌薬の開発・上市とその有効性に関する知見の集積が強く望まれる。また、易感染性患者に続発する内臓真菌症の量的また質的変貌に対する認識をあらたにすることが極めて肝要であることを指摘しておきたい。

Table 8. Annual trends of total deaths and of deaths certified as resulting from mycoses in Japan

Yr	No. of total deaths	No. of mycoses	% of mycoses among total deaths
1989	788,594	288	0.037
1993	878,532	351	0.040
1997	913,402	660	0.072
2001	970,331	665	0.069

Data were extracted from Vital Statistics of Japan, edited by the Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare<sup>42)</sup> for the years 1989, 1993, 1997 and 2001.



## 参考文献

- 1) Miyake M, Okudaira M: A statistical survey of deep fungus infections in Japan. *Acta Pathol Jpn* **17**: 401-415, 1967.
- 2) Kanda M, Moriyama M, Ikeda M, Kojima S, Tokunaga M, Watanabe G: A statistical survey of deep mycoses in Japan, with particular reference to autopsy cases of cryptococcosis. *Acta Pathol Jpn* **24**: 595-609, 1974.
- 3) Hotchi M, Okada M, Nasu T: Present state of fungal infections in autopsy cases in Japan. *Am J Clin Pathol* **74**: 410-416, 1980.
- 4) Okudaira M, Kume H, Kurata H *et al.*: Recent statistical survey of visceral aspergillosis in Japan, and experimental studies on the pathogenicity of *Aspergillus fumigatus* rabbits. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene Supplementum* **A261**: 529-538, 1986.
- 5) Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M: Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* **37**: 1732-1738, 1999.
- 6) Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I: Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the annual of the pathological autopsy cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathology International* **53**: 744-750, 2003.
- 7) Japanese Society of Pathology. Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan, 1990; **32**: Japanese Society of Pathology, Tokyo, Japan (in Japanese).
- 8) Japanese Society of Pathology. Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan, 1994; **36**: Japanese Society of Pathology, Tokyo, Japan (in Japanese).
- 9) Japanese Society of Pathology. Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan, 1998; **40**: Japanese Society of Pathology, Tokyo, Japan (in Japanese).
- 10) Japanese Society of Pathology. Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan, 2002; **44**: Japanese Society of Pathology, Tokyo, Japan (in Japanese).
- 11) Lin Swu-Jane, Schranz J, Teutsch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* **32**: 358-366, 2001.
- 12) Guermez AN, Benchaib N, Zagdanski AM, *et al.*: Cerebral and spinal cord involvement resulting from invasive aspergillosis. *Eur Radiol* **12**: 147-150, 2002.
- 13) Singh N, Paterson DL: *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews* **18** (1): 44-69, 2005.
- 14) Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, Corvatta L, D'Antonio D, Girmenia C, Martino P, Del Favero A: Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* **89**(2): 207-214, 2004.
- 15) Letscher Bru V, Campos F, Waller J, *et al.*: Successful outcome of treatment of a disseminated infection due to *Fusarium dimerum* in a leukemia patient. *J Clin Microbiol* **40**: 1100-1002, 2002.
- 16) Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B: *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* **10**(6): 499-501, 2004.
- 17) Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, Voltarelli JC, Colombo AL, Imhof A, Pasquini R, Maiolino A, Souza CA, Anaissie E: *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* **38**(9): 1237-1243, 2004.
- 18) Kullberg BJ, Oude Lashof AM: Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res* **7**: 183-191, 2002.
- 19) Specchia G, Pastore D, Montagna MT, Carluccio P, Cluffreda L, Rizzal R, Liso A: Fungemia in acute leukemia patients: a single institution's experience. *New Microbiol* **27**(4): 407-410, 2004.
- 20) Martin D, Persat F, Plens MA, Picot S: *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **24** (5): 329-333, 2005.
- 21) Husain S, Munoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N: Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* **40**(1): 89-99, 2005.
- 22) 植木美乃, 数田俊成, 内藤理恵, 林 雅晴, 田中こずえ, 水谷俊雄, 平井俊策: 眼窩尖端症候群にて発症し, 内頸動脈海綿静脈洞部の真菌性動脈瘤と脳梗塞を合併した中枢神経系アスペルギルス症の1例. *臨床神経学* **42**(8): 761-765, 2002.
- 23) 五明広志, 村山 徹, 大林千穂, 水野石一, 小泉民雄, 井本しおん: 寛解導入療法中に侵襲性肺アスペルギルス症を発症し, アスペルギルス心外膜炎, 完全房室ブロックをきたした急性リンパ性白血病. *臨床血液* **44**(10): 1036-1039, 2003.
- 24) 西村良成, 前馬秀昭, 上原貴博, 犀川太, 小泉晶一: 移植後早期にムコール症による冠動脈塞栓により死亡した骨髄異形成症候群の剖検例. *日本小児血液学会誌* **17**(5): 394-398, 2003.
- 25) 森 健, 江頭元樹, 川又紀彦, 押味和夫, 中村和裕, 小栗豊子, 檜田秀子, 晝間明子, 一戸正勝: 接合菌症2症例の報告および本邦報告例の検討. *真菌誌* **44**(3): 163-179, 2003.
- 26) 鐘野勝洋: 造血幹細胞移植と *Fusarium solani* 感染症. *真菌誌* **44**(3): 187-191, 2003.
- 27) 植田 仁, 島邊泰久, 桑江優子, 竹内 真, 中山雅弘, 位田 忍, 岡本伸彦, 鈴木保宏: 亜急性の経過で死亡したクリプトコッカス髄膜脳炎の1剖検例—頭部MRIと剖検所見との関連性. *脳と発達* **35**(6): 499-504, 2003.
- 28) 佐牟田 健, 大上智誉, 檀浦徹也, 北浦道夫, 井上一由, 西本雅彦: 真菌による感染性心内膜炎から敗血症性ショックをきたした1例. *香川労災病院雑誌* **9**: 165-168, 2003.
- 29) 渡部 哲, 亀井克彦: 深在性真菌症治療の現状と今後の展望 ガイドライン発表で何が変わるか—深在性真菌症の疫学. *医薬ジャーナル* **39**(12): 3284-3287, 2003.
- 30) Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M: Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in

- allogeneic stemcell transplantation. Bone Marrow Transplant **34**(2): 115-121, 2004.
- 31) Golan Y: Overview of transplant mycology. Am J Health Syst Pharm **62**(suppl. 1): S17-21, 2005.
- 32) Koch S, Hohne FM, Tietz HJ: Incidence of systemic mycoses in autopsy material. Mycoses **47**(1): 40-46, 2004.
- 33) Kieren AM, Rachel AC, Fulvio C, Anna W, Lawrence C: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis **34**: 909-917, 2002.
- 34) Nucci M: Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and Zygomycetes in transplant recipients, Curr Opin Infect Dis, **16**(6): 607-612, 2003.
- 35) Randhawa HS: Respiratory and systemic mycoses: an overview. Indian J Chest Dis Allied Sci **42**(4): 207-219, 2000.
- 36) Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M: Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. Scand J Infect Dis **37**(2): 111-120, 2005.
- 37) Schwesinger G, Junghans D, Schroder G, Bernhardt H, Knoke M: Candidosis and aspergillosis as autopsy findings from 1994 to 2003. Mycoses **48**(3): 176-180, 2005.
- 38) Salfelder, K: Cryptococcosis. Human Infection with Fungi, Actinomycetes and Algae, Baker, R.D ed., Springer, N.Y. 383-464, 1971.
- 39) Lewejohann J, Muhl E, Birth M, Kujath P, Bruch HP: Pulmonary zygomycosis - a rare angioinvasive infection. Mycoses **48**(Suppl. 1): 99-107, 2005.
- 40) Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB: Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. J Pediatr Hematol oncol **27**(3): 135-140, 2005.
- 41) Allam MF, Serrano Del Castillo A, Diaz-Molina C, Fernandez-Crehuet Navaja R: Invasive pulmonary aspergillosis: retrospective case record review. Rev Iberoam Micol **21**(1): 35-38, 2004.
- 42) 日本人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報局編), 1989, 1993, 1997, 2001.

## Epidemiology of Visceral Mycoses in Patients with Leukemia and MDS — Analysis of the Data in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993, 1997 and 2001 —

Hikaru Kume<sup>1</sup>, Toshikazu Yamazaki<sup>2</sup>, Michiko Abe<sup>3</sup>,  
Hiroyuki Tanuma<sup>4</sup>, Masahiko Okudaira<sup>1</sup> and Isao Okayasu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Pathology, School of Medicine, Kitasato University,  
1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

<sup>2</sup>Kamakura Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., LTD.,  
200 Kajiwara, Kamakura, Kanagawa 247-8530, Japan

<sup>3</sup>Faculty of Hygienic Technology, Kitasato University School of Allied Health Sciences,  
1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

<sup>4</sup>Dept. of Dermatology, School of Medicine, Kitasato University,  
1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

To study the changes of visceral mycoses in autopsy cases, data on visceral mycosis cases with leukemia and myelodysplastic syndrome (MDS) reported in *the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan* in 1989, 1993, 1997 and 2001 were analyzed. The frequency rate of visceral mycoses with leukemia and MDS was 27.9% (435/1,557) in 1989, 23.0% (319/1,388) in 1993, 22.3% (246/1,105) in 1997 and 25.1% (260/1,037) in 2001, which was clearly higher than the rate of cases without leukemia and MDS: 3.4%, 2.7%, 3.5% and 3.7%, respectively. Furthermore, in comparing the rate of mycoses in recipients of stem cell transplantation with that of non-recipients, that of recipients was about 10% higher. The predominant causative agents were *Candida* and *Aspergillus*, at approximately the same rate (*Candida* 33.6%, *Aspergillus* 33.3%) as in 1989. However, *Aspergillus* increased conspicuously in 1993 (*Candida* 22.3% *Aspergillus* 44.5%), and continued to increase (*Candida* 22.8%, *Aspergillus* 50.8% in 1997; *Candida* 16.9%, *Aspergillus* 54.2% in 2001). In aspergillosis and zygomycosis, the lung and bronchi comprised the most commonly infected organs: 74.7% and 75.6% of the total cases, respectively. Among a total of 1,260 cases with mycotic infections in the four years studied, acute lymphatic leukemia and acute myeloid leukemia were the major diseases (35.5% and 33.5%, respectively) followed by MDS (29.0%). Given these facts, we emphasize that a greater interest in mycoses should be taken by clinicians, and immunocompromised patients should be protected from opportunistic invasive fungal infections, especially aspergillosis.