

●症 例

両肺尖部に空洞を呈した慢性肺コクシジオイデス感染症の1例

森野英里子¹⁾ 仲 剛¹⁾ 泉 信有¹⁾ 吉澤 篤人¹⁾
川名 明彦²⁾ 豊田恵美子¹⁾ 小林 信之¹⁾ 工藤宏一郎²⁾

要旨：コクシジオイデス症は米国南西部を中心とした半乾燥地域の風土病で、土壌に生息する *Coccidioides immitis* を吸入することで感染、発症する。本邦での報告は稀で年に数例である。今回我々は慢性肺コクシジオイデス症の1例を経験したので報告する。症例は32歳男性。2003年11月末にアリゾナへ渡航しゴルフを行った。その1カ月後より咳嗽、血痰が出現し前医を受診、血液検査で好酸球増多、胸部単純写真にて両肺尖部の空洞性病変を指摘された。肺結核疑いにて抗結核薬治療を3カ月施行されるも効果なく、当院紹介され血清学的、細菌学的にコクシジオイデス感染症と診断された。空洞内には菌球形成が見られ、通常生体内で認められる球状体ではなく、糸状菌の形で菌体が検出された珍しい症例であった。Fluconazoleにより病状は一過性に改善したが、再び増悪傾向を認めたため Amphotericin-B を使用し、奏効した。好酸球増多は病勢と相関し、治療効果の一指標となった。

キーワード：慢性肺コクシジオイデス感染症、空洞性病変、菌球、好酸球増多、菌糸

Chronic pulmonary coccidioidomycosis, Cavities, Fungus ball, Eosinophilia, Hyphae

はじめに

コクシジオイデス症（以下、コ症）は米国南西部を中心とした半乾燥地域の風土病で、土壌に生息する *Coccidioides immitis* を吸入することで感染、発症する真菌症である。米国では比較的良く見られるため、肺の空洞性病変を呈する疾患として鑑別に挙がるが、本邦での報告は年に数例と稀な¹⁾ことから、時に診断に苦慮する。中でも慢性進行性の経過をたどる症例は1%以下と少なく²⁾³⁾、空洞性病変内に菌球形成を呈する例も稀である⁴⁾。今回我々は両肺尖部に空洞を呈し、菌球形成を伴った慢性進行性肺コ症（Chronic progressive fibrocavitary pneumonia）の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：32歳男性、設計事務。

主訴：湿性咳嗽、血痰。

既往歴：小児喘息、アレルギー鼻炎。

家族歴：父；糖尿病、肺結核、母；高血圧、兄弟；小児喘息。

生活歴：喫煙歴、粉塵暴露歴なし。機会飲酒。渡航歴として2003年11月末にアリゾナでゴルフ。食歴、ペットの飼育歴に特記事項なし。

現病歴：2004年1月より湿性咳嗽、血痰を認め他院受診、胸部単純写真上両側肺尖部に空洞性病変を指摘された。発熱や炎症所見なく各種検査を施行するも確定診断に至らず、痰・胃液で抗酸菌陰性であったがツベルクリン反応中等度陽性を根拠に肺結核として抗結核薬を開始された。3カ月の治療にても病変の拡大を認めたため気管支内視鏡検査を施行したがTBLBで小さな肉芽腫性病変を認めるのみで診断に至らず、同年6月1日当院紹介受診、入院となる。

入院時現症：身長183cm、体重76kg、体温37.1℃、血圧120/90mmHg、脈拍84/分、呼吸回数20/分。意識清明。軽度の頭痛あり。呼吸音、心音に異常なし。リンパ節は触知せず、皮膚および腹部、神経所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：白血球増多はなかったが、好酸球13%、血沈16mm、CRP2.0mg/dlと上昇していた。

画像所見（Fig. 1）：胸部単純写真にて両側肺尖部に空洞性病変を認めた。1月と比較し空洞が拡大し、左中肺野に淡い浸潤影を認めた。胸部CT（Fig. 2）では薄い壁肥厚を伴う3×4cm大の空洞を右S²、左S¹⁺²領域に認めた。空洞内には液面を形成し、壁の一部が内部に突出し菌球形成が疑われた。両側の空洞周囲と左舌区に小葉

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

¹⁾ 国立国際医療センター呼吸器科

²⁾ 国立国際医療センター国際疾病センター

（受付日平成17年10月17日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology I		Sputum & TBLB Specimen	
WBC	8,540/ μ l	IgG	1,410 mg/dl	Antacid smear	(-)
Neu	56%	IgA	200 mg/dl	TB/MAC-PCR	(-)
Lym	24%	IgM	90 mg/dl	<i>Coccidioides</i> -PCR	(+)
Mono	6%	T-IgE	1,866 IU/ml	Culture:	
Eos	13%	C3	106 mg/dl	α , β - <i>Streptococcus</i>	(+)
RBC	432 \times 10 ⁴ / μ l	C4	38 mg/dl	<i>Neisseria</i>	(+)
Hb	13.5 g/dl	RF	< 9.9 IU/ml	<i>Coccidioides immitis</i>	(+)
Ht	40.4%	CEA	1.3 ng/ml	Cytology:	class I
Plt	23.3 \times 10 ⁴ / μ l	SCC	1.3 ng/ml	Eosino	(1 +)
ESR	16 mm/h	Ferittin	132.7 ng/ml	Urinalysis	
PT-INR	1.20	ACE	9 U/L	SG	1.024
aPTT	38.4 sec	s-IL2	511 U/ml	pH	6.5
Fbg	338 mg/dl	TK	5.0 U/L	Prot	(-)
		β 2-MG	1.0 mg/L	Blood	(-)
		KL-6	376 U/m		
Biochemistry		Serology II		CSF examination	
TP	7.2 g/dl	PRP, TPHA	(-)	Clear	
Alb	4.4 g/dl	HBsAg	(-)	pH	7.6
GOT	17 IU/l	HCV	(-)	Specific gravity	1.006
GPT	26 IU/l	HIV	(-)	Cell count	2.3/ μ l
LDH	179 IU/l	β -Dglucan	9.4 pg/ml	Neut	0.3/ μ l
BUN	10.9 mg/dl	<i>Aspergillus antigen</i>	(-)	Lymph	2.0/ μ l
Cr	0.77 mg/dl	<i>Aspergillus antibody</i>	(-)	Total protein	39 mg/dl
UA	5.3 mg/dl	<i>Cryptococcus Ag</i>	(-)	Glucose	62 mg/dl
Na	138 mEq/l	<i>Coccidioides Ab</i>	(+)	Alb	276 μ g/ml
K	3.9 mEq/l				
Cl	103 mEq/l	Serology III			
CRP	2.03 mg/dl	C-ANCA	(-)		
		MPO-ANCA	(-)		
		Tuberculin test	10 \times 10/32 \times 20		

中心性の小粒状影を認めた。リンパ節腫脹，石灰化，胸水は認めなかった。

診断・治療：アリゾナ渡航歴と好酸球増多，前医 TBLB で肉芽腫様病変を認め，抗結核薬が無効ということからコ症を一番に疑い，6月7日気管支内視鏡を施行した。喀痰細胞診 (Fig. 3a) では隔壁のある糸状菌を認め，TBLB 検体では糸状菌の塊 (Fig. 3b, d) とコキシジオイデスに特徴的な球状体が少数認められた (Fig. 3c)。血清検体から抗コキシジオイデス抗体が強陽性，喀痰よりコキシジオイデス PCR が陽性となり，コ症と診断した。頭痛の訴えから播種性コ症による髄膜炎合併も疑い，腰椎穿刺で髄液検査を行ったが異常を認めなかった。6月8日より Fluconazole (FLCZ) 400mg の投与を開始し，血痰の減少と好酸球増多の改善 (2,850/ μ l (27%) \rightarrow 1,509/ μ l (17.9%))，CRP 値の低下 (3.0mg/dl \rightarrow 0.56mg/dl) を認め，退院となった。その1カ月半後に咳・血痰が再び出現し，肺野の粒状影，空洞の拡大傾向と好酸球増多 2,451/ μ l (25.8%)，CRP 値の上昇 (3.9 mg/dl) が見られたため増悪との判断にて再入院となっ

た。Amphotericin (AMPH)-B を 38 日間，最高 35mg/日，計 890mg を投与し，空洞の縮小化と好酸球の減少 687/ μ l (10.8%) を確認した。腎機能低下のため投薬を中止した後は Itraconazole (ITCZ) 400mg の経口投与に変更し退院となった。

考 察

コ症は米国南西部を中心とした半乾燥地域の風土病で，土壤に生息する *Coccidioides immitis* の分生子が強風などで空中に舞い上がり，これを吸入することで感染，発症する真菌症である。アリゾナでは罹患率が 10 万人当たり 43 人 (2001)⁵⁾，米国全体では無症例も合わせて 1 年に 15 万人の感染者がいると推定される一般的な疾患である⁶⁾が，日本では毎年数例の報告しかない稀な疾患である¹⁾。一般に感染者の 60% が無症状で，有症状でも感冒様症状が主体である。胸水や肺浸潤影，結節性紅斑などを伴う例もあるが自然軽快することが多く，結節や空洞を肺に形成し，慢性肺コ症と呼ばれるのは全体の約 5% である。免疫不全患者などで重症化し，髄液，



Fig. 1 A chest radiograph on admission showed cavities in the apices of the lungs and infiltration in the left lung field.

皮膚、関節、骨などに病変を呈する場合は播種性と呼ばれ、致死的となる。

慢性肺コ症は無症状のため健診で偶発的に肺病変を指摘されることが多い。末梢肺に孤発性に見られることが多いため結節は肺癌と、空洞は結核との鑑別を要し、気管支鏡による組織学的検査や細菌学的検査が必要となる。球状体とその中の内生胞子が特徴的で (Fig. 3c)、菌糸では隔壁と先端の樽状の膨らみが観察される (Fig. 3a)⁷⁾。形態学的所見は確定診断には至らないものの参考所見となる。培養検査は危険が伴うため本症を疑う場合は血清学的、組織学的検査を先行することが望ましい。本症例では血痰、微熱などの臨床症状や、空洞の分布、周囲の粒状影などの画像所見、前医の気管支鏡で肉芽腫が検出された点などが結核に酷似しており、結核との鑑別が問題となった。結核治療に不応で血痰と好酸球増多を伴う空洞性病変の鑑別として、非定型抗酸菌症や多剤耐性結核、好酸球性肉芽腫症、Wegener 肉芽腫症などを考えたが、*C.immitis* の分離同定と血清学的検査により確定診断に至った。鑑別上重要なことは、渡航歴の問診を行い疑うことである。その際好酸球増多が参考になる事がある。

コ症は真菌の中で最も感染力、病原性の強い真菌で、大変少ない菌数 (10 個前後の分節胞子) の吸入でも感染が成立する⁸⁾。渡航歴では流行地の空港を乗り換えて利用ただけで感染した報告や、培養を無防備に行い検査室内感染で死亡した症例の報告もあるため⁹⁾、本症が疑われる場合には細菌検査室と連絡を取り、慎重に培養

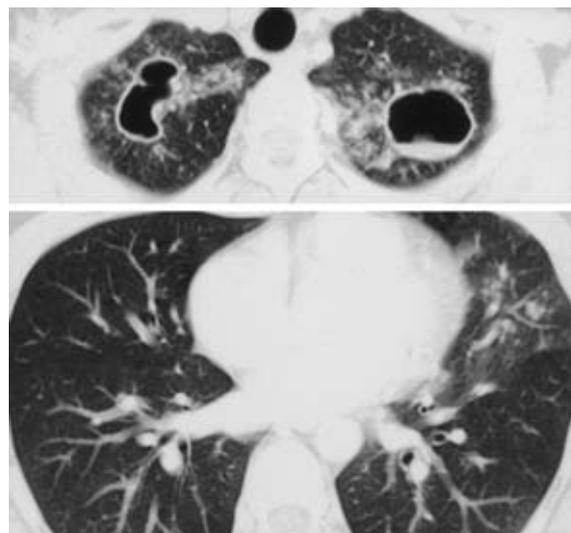


Fig. 2 The CT scans on admission showing thin-walled cavities surrounded by small nodules.

を行う必要がある。4 類感染症に指定されており、診断確定時には保健所への報告が必要である。近年は世界的規模で人や物資の交流が盛んなため、罹患の危険性が高くなっていると推察される。

本症例は4つの点において興味深い症例であった。まず第1点は、慢性コ症の中でも進行性であったこと、第2点は両肺尖部に空洞を形成したこと、第3点は空洞内に菌球形成が認められ、菌糸と球状体の共存が証明されたこと、第4点は好酸球増多が病勢と相関を示したことである。

慢性コ症に見られる空洞は2年間の経過観察中に約半数で消失し、進行する例は少ない¹⁰⁾。本症例では咳、血痰の症状と空洞の拡大、肺野の散布性粒状影の出現を伴い、治療にもかかわらず進行性の経過をたどった。慢性の空洞を呈するコ症は、糖尿病や喫煙、肺気腫、肺線維症などに伴いやすく、播種性となる因子としては年齢や人種 (フィリピン人やアメリカ原住民等)、妊婦、ステロイド使用、細胞性免疫低下が知られている¹¹⁾。免疫不全を認めない本症例が進行性の経過をたどった理由は不明だが、喘息という肺の基礎疾患があったこと、空洞内では菌体が宿主免疫から免れやすいこと、多量の真菌を吸入したこと、などの可能性が考えられた。

両側肺尖部に空洞形成が見られることは、稀ながら他の症例でも知られている¹²⁾。肺尖部は肺底部に比べより好气的で、血流・リンパ流が少なく宿主の免疫反応からも免れやすいため、菌の発育に好都合となり病変が肺尖部に分布するものと思われる。

本症例では気管支鏡検体から球状体ではなく菌糸状の菌体が検出され、稀な発育形態を呈した。コクシジオイ

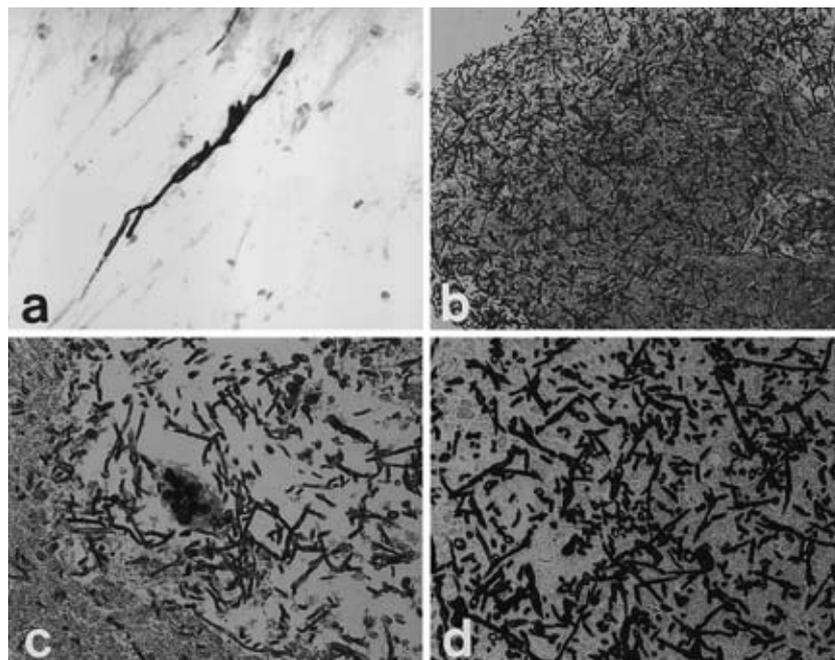


Fig. 3 The sputum smear specimen of (a) shows thin, septate hyphae. The specimens of TBLB, (b) and (d) show mycelial form of *Coccidioides immitis* and (c) shows mature spherules filled with endospores. (a) and (d): Grocott stain, (b) and (c): PAS stain.

デスは二相性の真菌で、自然界では菌糸 (hyphae) と分生孢子 (arthroconidia), 生体内では球状体 (spherules) とその中の内生孢子 (endospores) として、環境により異なる形態を取りながら発育する。感染性があるのは菌糸が成長した分生孢子である¹³⁾。本症例の TBLB 検体では、最内層から外層に向かって肉芽腫病変、壊死物質層、菌糸層という構成であった。菌球形成と、菌糸と球状体の共存が見られる症例は大変稀であるが、報告は散見される⁴⁾。コクシジオイデスの形態は CO_2 分圧と関連し、 CO_2 分圧 10%、 37°C で特殊培地に培養すると球状体となり、 CO_2 分圧が低いか極端に高いと糸状菌となる¹⁴⁾ことが知られている。生体内にもかかわらず本症例において菌糸状発育が見られた理由として、空洞病変と外気との交通が良好となり組織内よりも空洞内の CO_2 分圧が低下した可能性が考えられる。また、空洞壁や壊死物質により菌体が宿主組織から隔離されることで、何かしらの形態変化の刺激となるものが欠落した可能性も考えられる。痰から菌糸が検出されたため他者への感染性を懸念したが、人から人への感染はなく Standard Precaution でよいとの規定がある¹⁵⁾。米国南西部の特殊な土壌や適温下以外で菌糸が感染性のある分生孢子へ発育することは考えづらい、ということの意味していると思われる。

コ症に伴う好酸球増多は約 25% の症例に見られる¹⁶⁾。本症例では経過中 $2,805/\mu\text{l}$ (27%) まで上昇したが、治

療による病勢の改善とともに $687/\mu\text{l}$ (10.8%) まで低下した。喘息に由来する好酸球増多は否定できないが、呼吸機能検査による気流制限や咳、ピークフローの日内変動など、活動性の喘息の所見は認めず、抗真菌薬による治療効果と良好な相関関係が認められたことから、本症例では好酸球増多の程度がコ症の病勢を示す一指標となった。病勢との相関が知られているのはコクシジオイデスの血清抗体価であるが¹⁷⁾、好酸球増多も指標となる可能性がある。

治療は、急性の経過や播種性コ症で AMPH-B を使用するが、慢性進行性肺コ症の第一選択薬は FLCZ、ITCZ である⁶⁾。両薬の効果に優劣ないが¹⁸⁾、本症例では入院時に軽度の頭痛があり播種性コ症への進展を懸念して髄液移行性から FLCZ を選択した。空洞性病変が胸膜に近く胸腔内破裂の危険性からは、外科的治療も考慮されるべき症例であるが、両肺のため術後の心肺機能に与える影響から可能な限り薬物療法で治療する予定である。

謝辞：本症例を診断するにあたり、ご教示賜りました千葉大学真菌医学研究センターの亀井克彦先生、当院病理部の藤井丈士先生、関東中央病院病理部岡輝明先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) IDSC 国立感染研究所感染症情報センター 疾患別情報サーベイランス <http://idsc.nih.go.jp/idwr/>

- ydata/report-Ja.html
- 2) Drutz Di, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part II. *Am Rev Respir Dis* 1978 ; 117 : 727—771.
 - 3) Bayer AS, Yoshikawa TT, Guze LB. Chronic progressive coccidioidal pneumonitis. Report of six cases with clinical roentgenographic, serologic and therapeutic features. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 536—540.
 - 4) Winn RE, Johnson R, Galgiani JN, et al. Cavitory Coccidioidomycosis With Fungus Ball Formation. *Chest* 1994 ; 105 : 412—416.
 - 5) Increase in Coccidioidomycosis. Arizona 1998-2001. *MMWR weekly* February 14, 2003 ; 52 : 109—112.
 - 6) Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis IDSA guidelines. *Clin Inf Dis* 2005 ; 41 : 1217—1223.
 - 7) Chandler FW, Watts JC. Pathologic diagnosis of fungal infections. Chicago : American Society of Clinical Pathologists, 1987.
 - 8) 宮治 誠. 3. 真菌感染と生体防御機構 1) 二形性真菌感染. *化学療法の領域* 2003 ; 19 : 1559—1561.
 - 9) 川畑雅照. コクシジオイデス症 (Coccidioidomycosis). *化学療法の領域* 2000 ; 16 : 725—731.
 - 10) Smith CE, Beard RR, Saito MT. Pathogenesis of coccidioidomycosis with special reference to pulmonary cavitation. *Ann Intern Med* 1948 ; 29 : 623—655.
 - 11) Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis. Kern County, California, 1995-1996. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 708—715.
 - 12) Stevens DA. *Coccidioides immitis*. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious diseases*. vol. 2, 4th ed. New York : Churchill Livingstone, 1995 ; 2365—2374.
 - 13) 宮治 誠. 病原真菌の寄生形態 [1]. *医学の門* 2002 ; 42 : 84—87.
 - 14) Converse JL, Besemer AR. Nutrition of the parasitic phase of *coccidioides immitis* in a chemically defined liquid medium. U. S. Army Chemical Corps, Fort Detrick, Frederick, Maryland Received for publication February 2, 1959
 - 15) Guideline for isolation precautions in hospitals. *Ame J of Infect Control* 1996 ; 24 : 24—52.
 - 16) Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, et al. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *West J Med* 1988 ; 149 : 419—421.
 - 17) Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 1990 ; 3 : 247—268.
 - 18) Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral Fluconazole and Itraconazole for Progressive, Nonmeningeal Coccidioidomycosis A randomized, Double-blind Trial. *Annals of Internal Medicine* 2000 ; 133 : 676—686.

Abstract

A case of cavitory coccidioidomycosis with fungus balls in the apices of both lungs

Eriko Morino¹⁾, Gou Naka¹⁾, Shinyu Izumi¹⁾, Atsuto Yoshizawa¹⁾, Akihiko Kawana²⁾,
Emiko Toyota¹⁾, Nobuyuki Kobayashi¹⁾ and Koichiro Kudo²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan

²⁾Disease Control and Prevention Center, International Medical Center of Japan

Pulmonary cavitory coccidioidomycosis with a fungus ball was observed in a immunocompetent case. A 32-year-old Japanese man visited Arizona to play golf. After 1 month he consulted a local hospital complaining of a prolonged cough and hemoptysis. The laboratory examination revealed eosinophilia and chest radiograph showed 2 cavitory lesions, surrounded by small nodules in the apices of both lungs. Pulmonary tuberculosis was suspected and treated with 4 antituberculosis drugs for 3 months. However, the cavities enlarged and he was admitted to our hospital for further examination and treatment. Transbronchial lung biopsy was performed and serologically, bacteriologically and histologically a diagnosis of chronic coccidioidomycosis was made. It is very rare for fungus ball formation and coexistence of spherules and hyphae of *Coccidioides immitis* to be seen. Fluconazole was temporarily effective, causing cavities to shrink and eosinophilia to decrease, however Amphotericin B needed to be used later. Eosinophilia was closely related to the severity of the disease gravity.