

●症 例

多発性肺浸潤影を呈した原発性肺コクシジオイデス症の1例

小嶋 徹¹⁾ 高瀬恵一郎¹⁾ 中屋 順哉¹⁾ 五十嵐一誠¹⁾
 山口 航¹⁾ 海崎 泰治²⁾ 中屋 孝清³⁾

要旨：症例は54歳の日本人男性。2004年7月末に米国カリフォルニア州へ渡航し、サンホアキン溪谷を自動車で移動した。3週間後に感冒様症状が出現し、さらにその1週間後に撮影された胸部画像所見で両側多発性浸潤影を認めた。血液検査で好酸球増多と血清IgE、βDグルカン高値を認めた。診断目的に開胸肺生検を行い、画像所見と病理所見との対比を行った。浸潤影の部位は著明な好酸球浸潤を伴う胞隔肥厚およびポリープ様の腔内線維化巣であり、その中心部の結節部位は壊死を伴う類上皮肉芽腫であった。肉芽腫内には内生孢子を蓄えた球状体を認め、原発性肺コクシジオイデス症と診断した。好酸球増多、血清IgE、βDグルカンは病勢と関連し治療効果の一指標となった。

キーワード：コクシジオイデス症、コクシジオイデスイミティス、輸入真菌症、多発性浸潤影

Coccidioidomycosis, *Coccidioides immitis*, Imported mycoses, Multiple consolidation

緒 言

コクシジオイデス症(以下、コ症)は *Coccidioides Immitis* という非常に病原性の高い真菌に感染し発症する疾患であり、米国南西部を中心とする風土病である。本邦では、2007年6月に改正感染症法が施行されたが、依然として4類感染症に指定されており、近年の国際化に伴い、年々この輸入真菌症に遭遇する機会が増加してきている。2006年までに約50例が報告され、毎年約5名程度の発病者が確認されている^{1)~3)}。今回我々は非常に印象的な肺多発性浸潤影を呈した原発性肺コ症の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：54歳、男性、教員。

主訴：胸部異常陰影。

家族歴：父、祖母が胃癌、姉が乳癌。

嗜好歴：喫煙なし。機会飲酒。

既往歴：53歳より不整脈を指摘。

現病歴：2004年7月末からサンフランシスコに渡航し、自動車を利用してサンホアキン溪谷(San Joaquin Valley)を経由するルートでロサンゼルスまでの往復移動をした。8月上旬に帰国。帰国後の18日目から盗汗

が出現し28日目からは乾性咳嗽が出現した。30日目には自発痛を伴う右頸部リンパ節腫脹を認めた。帰国後36日目に単径ヘルニアの手術目的に当院外科入院となった。この際の胸部単純X線にて両側多発性浸潤影を認めたために入院4日目に当科紹介となった。

入院時現症：身長170cm、体重62kg、体温37.0°C、血圧120/58mmHg、脈拍70/分、整、呼吸数18回/分。貧血、黄疸を認めず。右頸部に5mm大のリンパ節を触知した。心音、呼吸音に異常なし。皮膚所見はなく、その他特記すべき事はなかった。

検査所見 (Table 1)：白血球数11,700/μl、うち好酸球数は3,627/μl (31%)と増加していた。赤沈は128mm/hrと亢進し、IgE 606U/ml、(1→3)β-D-グルカン(以下、βDグルカン：正常値<20pg/ml)32.1pg/mlと上昇していた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1)：両側に斑状の多発性浸潤影を認めた。右下肺には境界不明瞭な腫瘤影を認めた。

胸部CT写真 (Fig. 2)：両側上肺野優位に多発性小結節影を認め、その周囲をスリガラス状陰影が取り囲んでいた。下肺に移るにつれてスリガラス状陰影は減少して結節影のみとなり、さらに右下葉S⁹には直径3cmの腫瘤影を認めた。縦隔、肺門の小リンパ節腫脹が多数認められた。

臨床経過：旅行歴や好酸球増多からコ症を疑い、確定診断のため胸腔鏡下肺生検を9月末に施行した。右S⁹の浸潤影と右S⁹の腫瘤影の2カ所を採取した。

組織学的所見：腫瘤部位は凝固壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が癒合多発しており、多核巨細胞も多数認められ

〒910-0846 福井県福井市四ツ井2-8-1

¹⁾福井県立病院呼吸器内科

²⁾同 臨床病理科

³⁾自治医科大学呼吸器内科

(受付日平成19年9月10日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	421 × 10 ⁴ /μl	TP	7.6 g/dl	CRP	1.7 mg/dl
Ht	38.4%	T-Bil	0.5 mg/dl	ACE	8.9 IU/l
Hb	12.6 g/dl	ALP	235 mg/dl	KL-6	210 U/ml
WBC	11,700/μl	AST	14 IU/dl	SP-D	108 ng/dl
Neutro	54.0%	ALT	17 IU/dl	sIL-2R	831 U/ml
Eosino	31.0%	LDH	239 IU/l	IgE	606 U/ml
Mono	3.0%	FPG	109 mg/dl	<i>Mycoplasma</i> Ab.	< 4x
Lymph	11.5%	BUN	14 mg/dl	<i>C. psittaci</i>	< 4x
Plt	36 × 10 ⁴ /μl	Cr	0.82 mg/dl	<i>C. pneumoniae</i> IgG	(+)
ABG (Room Air)		K	5.0 mg/dl	β-D-glucan	32.1 pg/ml
pH	7.41	Na	139 mEq/l	<i>Aspergillus</i> Ag.	(-)
PaO ₂	89.0 Torr	Cl	102 mEq/l	<i>Cryptococcus</i> Ag.	(-)
PaCO ₂	45.1 Torr	Ca	9.9 mEq/l	<i>Coccidioides</i> Ab.	(+)
HCO ₃ ⁻	28.3 mmol/l	ESR	128 mm/hr	Sputum examination	
BE	3.5 mmol/l			<i>Mycobacteria</i>	(-)



Fig. 1 Chest X-ray films obtained on admission showing bilateral patchy lung infiltrations and a nodule in the right lower lung field.

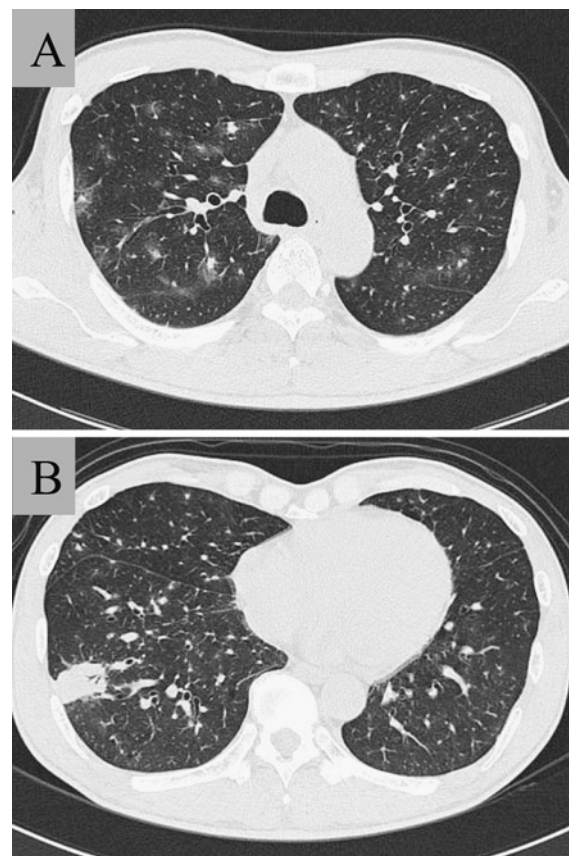


Fig. 2 Chest CT scans showing patchy infiltration and small nodules in bilateral lungs, and a mass in the right lower lobe. A, Upper portion. B, Lower portion.

た。その周囲には著明な好酸球浸潤を認めた。巨細胞内にはPASおよびGrocott染色陽性の内生胞子を蓄えた球状体を認めた。さらに一部では球状体が破れ、内生胞子が放出されている像も確認できた (Fig. 3)。右S²のスリガラス状陰影を呈していた部位では、著明な好酸球浸潤を伴う肺隔肥厚と、肺胞腔内に突出したポリープ様の線維化巣を認めた (Fig. 4)。

この結果から、さらに千葉大学真菌医学研究センターに検査を依頼、血清コ抗体価陽性 (免疫拡散法) との結果を得た。病理所見との結果を併せて肺コ症と確定診断した。

頭痛もなく、眼底検査や頭部MRIでも髄膜炎を示唆

する所見を認めなかったことから播種性は否定的と判断し、10月上旬よりフルコナゾール 300mg/日の内服治療を6カ月間投与した。頸部リンパ節腫脹は速やかに消退し、10月末の胸部CT所見では多発性浸潤影の消失を

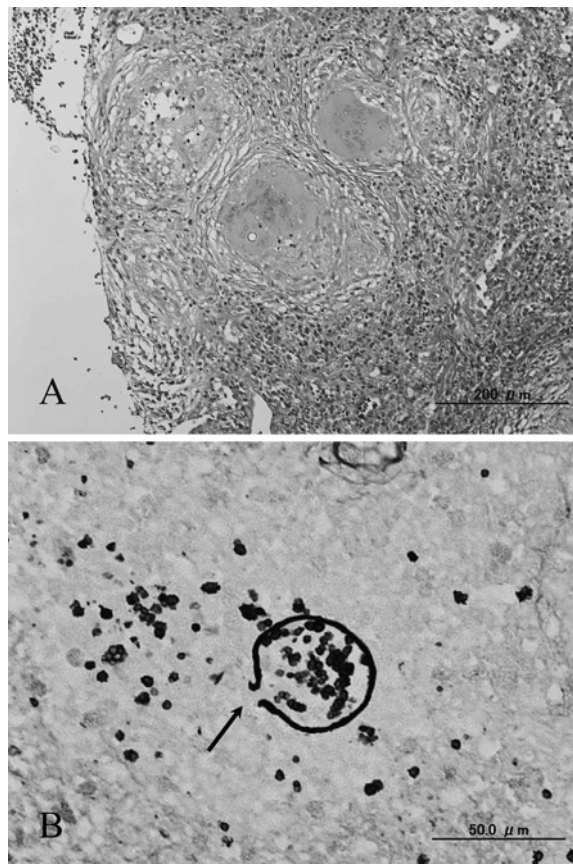


Fig. 3 Histology of the biopsied lung specimen by VATS. A. Epithelioid Granulomas consisted of giant cells with severe eosinophilic infiltrations. (H&E) B. A mature coccidioidal spherule was ruptured (arrow) and endospores were released. (Grocott stain)

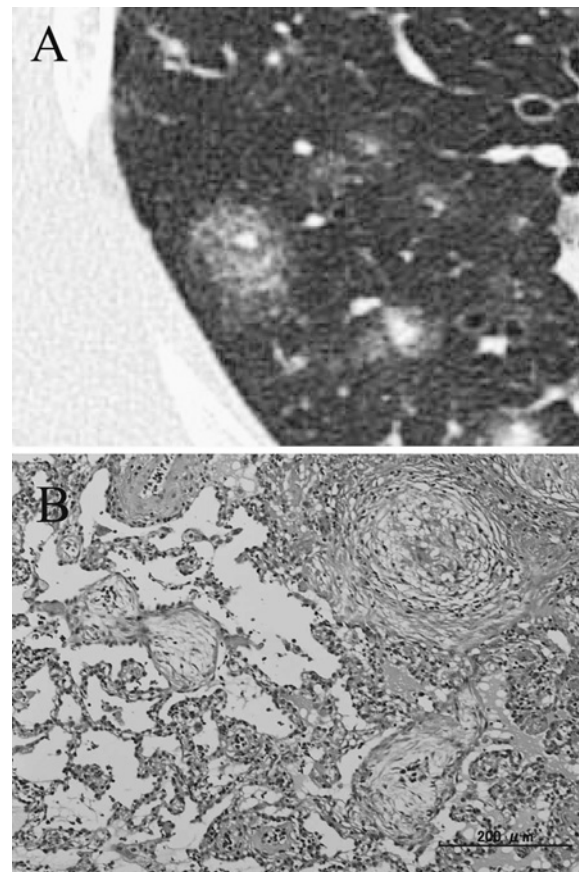


Fig. 4 A. Enlarged chest CT scans in the right S². B. Histology of the lesion. Ground glass opacities in Chest CT scans correspond with bronchioles filled with polypoid organized granulation tissue histologically, and the central density surrounded by ground glass opacity corresponded with the granulomas.

認めた。その後も順調に好酸球数、IgE、βD グルカンとも低下し正常化した (Fig. 5)。治療開始後 34 カ月になるが再発兆候は認めていない。

考 察

コ症は米国南西部から中南米にかけての半乾燥地帯の風土病で、最大の流行地はカリフォルニア州のサンホアキン渓谷である。この付近の住民は以前より下腿の結節性紅斑や関節痛を伴う感冒に似た原因不明の呼吸器疾患に悩まされており、この症候群は、渓谷熱 (valley fever) や、砂漠リウマチ (desert rheumatism)、サンホアキン熱 (San Joaquin fever) と呼ばれている⁴⁾。本例においては発病 3 週間前に渓谷を自動車で往復しており、この間に感染が成立したものと考えられた。宮治らは流行地において乾燥した風の強い日に外来者が本菌の棲息地帯で窓を開けてドライブすることは非常に危険であると注意を促しているが⁵⁾、今後も人気の観光地である米国西南部への旅行者の増加が予想されることから注意喚起や

啓蒙が必要である。

コ症の病原菌である *Coccidioides Immitis* は真菌内で最も病原性、感染性が強い为患者検体からの培養検査は極めて危険であり、バイオセーフティーレベル 3 実験室を持つ施設に依頼する必要がある。今回、喀痰検査や開胸肺生検による病理検査を行ったが、二次感染予防を考えると反省すべき点があった。コ症を疑った場合には安易な培養検査は極力避け、検体採取の際には事前に検査室や手術室へ連絡すべきである²⁾。

コ症の病型は大きく①原発性肺コクシジオイデス症、②原発性皮膚コクシジオイデス症、③良性残存性肺コクシジオイデス症、④播種性コクシジオイデス症の 4 型に分類される⁵⁾⁶⁾。米国では①の原発性が最も一般的であるが、感冒様症状を呈した後に自然治癒することが多いため見過ごされる可能性が高い。このため本邦では、胸部異常陰影を契機として肺内に結核様の空洞形成する③の残存性の報告が比較的多い。本例は術前検査での胸部

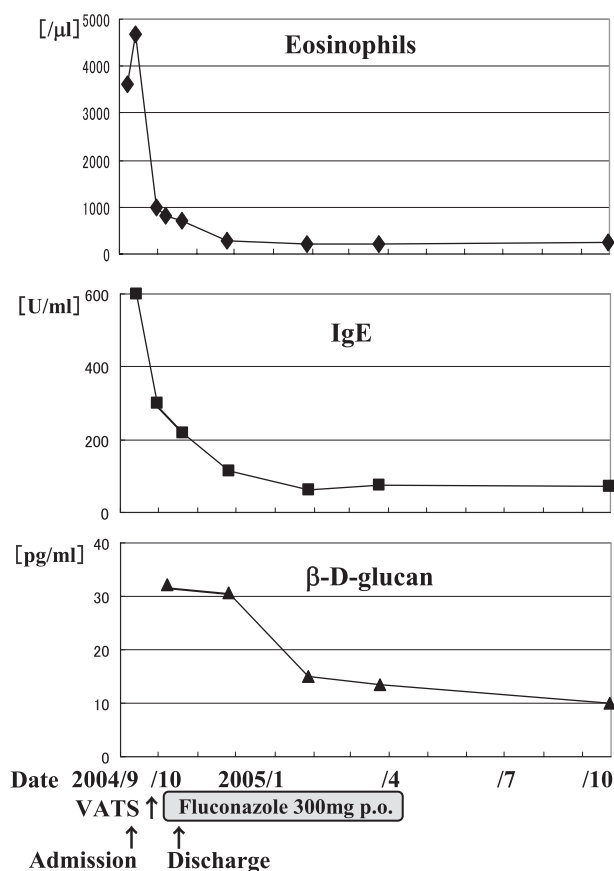


Fig. 5 Clinical course

異常陰影が発見契機となり、急性期である原発性コ症を診断することができた。

文献上、原発性コ症での画像所見の特徴は1つないし複数の区域性・肺葉性の浸潤影や多発結節が約75%、ついでリンパ節腫大、胸水が約20%とされているが^{7)~9)}、本例における画像所見は特徴的であり、胸部CT写真では両側上肺野優位に多発性小結節影を認め、その結節周囲にスリガラス陰影が取り囲んでいる像がみられ、いわゆる“CT halo sign”を呈していた。この画像所見の理由として病理所見と対比してみると、中心部の陰影は壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫の集合体であり、その周囲のスリガラス状陰影の部分は著明な好酸球浸潤を伴う肺隔壁の肥厚とポリープ様状の腔内線維化巣が肺胞腔にかけて充満している像であり、いわゆるBOOP Pattenであった (Fig. 4)。

最後に、コ症に伴う好酸球増多は約25%の症例に¹⁰⁾、また血清IgE値の増加は約35%に認められる¹¹⁾。本例でも経過中、好酸球数4674/μl、IgE 606U/mlまで上昇したが、治療による病勢の改善とともに、すみやかに正常化していった。コ症において病勢との相関が知られているのは血清抗体価であるが¹²⁾、本例のような上昇例に

おいては好酸球数や血清IgEも一指標となることが示唆された¹³⁾。さらに一般的にコ症においてはβDグルカン測定は有用でない場合が多いが³⁾、本例ではβDグルカンも病勢と並行して変動しており、この点は非常に興味深く、今後の症例蓄積が待たれるところである。

なお本文の要旨は第55回日本呼吸器学会北陸地方会(2005年5月、新潟)において発表した。

謝辞：今回の診断につき、ご教授頂きました千葉大学真菌医学研究センター亀井克彦教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) IDSC 国立感染研究所感染情報センター 疾患別情報サーベイランス. <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>
- 2) 佐野文子, 亀井克彦. コクシジオイデス症. 日本臨床 2007; 65: 223—228.
- 3) 亀井克彦. 輸入感染症(コクシジオイデス症). Modern Physician 2005; 25: 563—566.
- 4) Dickson EC. “Valley Fever” of the San Joaquin Valley and fungus coccidioides. Calf West J Med 1937; 47: 151—155.
- 5) 宮治 誠. コクシジオイデス症. 総合臨床 2003; 52: 423—428.
- 6) Chandler FW, Kaplan W, Ajello L. A Color atlas and textbook of the histopathology of mycotic disease. Netherlands Wolfe Medical Publication, 1980; 50.
- 7) Batra P. Pulmonary Coccidioidomycosis. J Thorac Imaging 1992; 7: 29—48.
- 8) McGahan JP, Graves DS, Palmer PE, et al. Classic and contemporary imaging of coccidioidomycosis. AJR 1981; 136: 393—404.
- 9) MacAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Lesar M, et al. Thoracic mycoses from endemic fungi; radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1995; 15: 255—270.
- 10) Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, et al. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. West J Med 1988; 149: 419—421.
- 11) Cox RA, Baker BS, Stevens DA. Specificity of immunoglobulin E in coccidioidomycosis and correlation with disease involvement. Infect Immun 1982; 37: 609—616.
- 12) Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioedomycosis. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 247—268.
- 13) 森野恵理子, 仲 剛, 泉 信有, 他. 両側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. 日呼吸会誌 2006; 44: 711—715.

Abstract**A case of pulmonary coccidioidomycosis presented with multiple infiltrative opacities**

Toru Kojima, Keiichirou Takase, Junya Nakaya, Kazunari Igarashi,
Wataru Yamaguchi, Yasuharu Kaizaki and Takakiyo Nakaya
Department of Respiratory Medicine, Fukui Prefectural Hospital

A 54-year-old man was admitted to our hospital to be operated on for inguinal hernia, but complained of dry cough and cervical lymph nodes swelling after traveling to California in the United States. The chest X-ray films taken on admission showed consolidations in both lungs. The laboratory data revealed an increase in white blood cell counts with eosinophilia, and elevated ESR, IgE and β -D-glucan. The biopsied lung specimen by VATS showed epithelioid granulomas consisting of giant cells and eosinophils. In addition, spherulitic forms filled with endospores were detected in the specimen. A diagnosis of primary pulmonary coccidioidomycosis was made. Eosinophilia and elevated in IgE and β -D-glucan were closely related to the severity of the disease gravity after the treatment with fluconazole.