

●症 例

HTLV-1 キャリアに発症した慢性肺ヒストプラズマ症の1例

倉井 淳¹⁾ 小西 龍也¹⁾ 早瀬 達也¹⁾ 清水 英治²⁾

要旨：症例は58歳男性で、右上肢の痛みのため近医を受診し、胸部レントゲン上右肺尖部異常陰影を指摘され、当院当科に紹介受診となった。胸部CT上、右肺尖部に空洞性病変を認め、気管支鏡下肺生検、CTガイド下肺生検施行するも確定診断に至らなかったため、胸腔鏡下肺生検を施行した。また、海外渡航歴を認めたため、輸入真菌症の可能性も考慮し検索を行った。生検標本では病理学的にヒストプラズマ菌体を証明することはできなかったが、後日、抗ヒストプラズマ抗体陽性(免疫拡散法)が判明したため、臨床経過、画像所見もふまえて肺ヒストプラズマ症と診断した。ポリコナゾールの投与を行ったところ良好な臨床経過を示した。また、免疫不全を検索したところ、HTLV-1 キャリアと診断され、本症例はHTLV-1 キャリアに肺ヒストプラズマ症を合併した貴重な症例であると思われるので報告する。

キーワード：輸入真菌症、ヒストプラズマ症、HTLV-1 キャリア

Imported mycoses, Histoplasmosis, HTLV-1 carrier

緒 言

ヒストプラズマ症 (Histoplasmosis) は、*Histoplasma capsulatum* の胞子を吸入することによって引き起こされる真菌感染症である。本菌は日本にはほとんど常在しないと考えられているが、海外渡航の増加に伴い、輸入真菌感染症として日常診療で遭遇する機会も増加していると考えられる。また、以前より成人T細胞白血病(ATL)は細胞性免疫の低下により種々の日和見感染症を合併することが知られているが、HTLV-1 キャリアでも、宿主易感染性の報告が散見される。今回我々は、肺ヒストプラズマ症に罹患し、HTLV-1 キャリアと判明した1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：58歳、男性、船員。

主訴：右上肢の痛み。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。平成17年の職場検診でも特に異常を指摘されず。

生活歴：出身は鳥根県(隠岐)。ペット飼育歴なし。常用薬なし。喫煙歴：30本/日×35年間、飲酒歴：0.5合/日×35年間。

職業歴：船員。東南アジア(主にシンガポール、上海)

〒690-8509 鳥根県松江市乃白町32番地1

¹⁾松江市立病院呼吸器内科

〒683-8503 鳥取県米子市西町86番地

²⁾鳥取大学医学部分子制御内科

(受付日平成20年1月15日)

を中心に石油関係物質の船舶による輸送を行っており、1月に5~10日間程度、1年間に10回程度の海外渡航歴あり。

現病歴：平成18年5月頃より右上肢の違和感、自発痛が出現するようになり、同年8月31日に近医を受診した。胸部レントゲン上、右肺尖部腫瘤影を指摘され精査加療目的で当科に9月15日に紹介受診となり、精査加療目的で入院となった。初診までの3カ月間で約3kgの体重減少を認めた。

入院時現症：身長170.2cm、体重65.0kg、体温36.5℃、血圧135/70mmHg、脈拍82/min整、意識清明、黄疸・貧血を認めず。発疹なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音正常、心雑音なし。右肩関節~右上肢に自発痛を認めた。神経学的異常所見は特になし。

入院時検査所見：白血球増多は認められず、分画でも明らかな異型リンパ球は認められなかった。また、血沈が28mm/hrと上昇しており、軽度肝機能障害を認めた(Table 1)。また、呼吸機能検査で、1秒量1.05L、1秒率55.8%と閉塞性換気障害を認めた。ツベルクリン反応は陰性であった。

入院時画像所見：胸部単純写真(Fig. 1)にて右肺尖部に腫瘤性病変を認めた。胸部CT(Fig. 2)では、右肺尖部に薄壁肥厚を伴う空洞性病変を認め、空洞壁の一部は内腔への突出を認めた。また、同病変の周囲には小結節影の散在を認めた。縦隔リンパ節は軽度腫大していたが、石灰化は認められなかった。胸水貯留はなかった。

入院後経過：当初は、肺癌を疑い入院後に経気管支肺生検、CTガイド下肺生検を行ったが、いずれの組織検

Table 1 Laboratory findings on admission

| Hematology | | Serology | | Hemostatic test | |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|--------------------------------|------------|
| WBC | 9,000/mm ³ | CRP | 0.28 mg/dl | PT% | 86.2% |
| Neu | 63% | ESR | 28 mm/h | PT-INR | 1.08 |
| Lym | 35.4% | BS | 109 mg/dl | APTT | 35.3 sec |
| Mono | 5.0% | HbA1c | 5.4 % | Fbg | 319 mg/dl |
| Eosin | 1.0% | Candida Ag | (-) | <u>Tumor marker</u> | |
| Atyp lym | 0.0% | Aspergillus Ag | (-) | CEA | 7.7 ng/ml |
| RBC | 500×10 ⁴ /mm ³ | Cryptococcus Ag | (-) | SCC | 0.7 ng/ml |
| Hb | 16.1 g/dl | β-D glucan | 12.7 pg/ml | CYFRA | 2.1 ng/ml |
| Plt | 25.3×10 ⁴ /mm ³ | IgG | 925 mg/dl | Pro-GRP | 28.8 pg/ml |
| <u>Blood chemistry</u> | | IgA | 315 mg/dl | <u>Sputum Cytology</u> | |
| Na | 138 mEq/l | IgM | 126 mg/dl | negative | |
| K | 4.0 mEq/l | KL-6 | 398 U/ml | <u>Sputum Culture</u> | |
| Cl | 102 mEq/l | <u>Arterial blood gas analysis</u> | | normal flora | |
| TP | 7.8 g/dl | PaCO ₂ | 40.5 torr | <u>Pulmonary function test</u> | |
| Alb | 3.8 g/dl | PaO ₂ | 88.8 torr | VC | 3.32 L |
| T-bil | 0.6 mg/dl | pH | 7.418 | %VC | 98.8 % |
| AST | 72 IU/l | HCO ₃ | 25.6 mmol/L | FEV _{1.0} | 1.05 L |
| AST | 69 IU/l | BE | 1.0 mmol/L | FEV _{1.0} % | 55.8 % |
| LDH | 256 IU/l | | | | |
| γ-GTP | 341 IU/l | | | | |
| ALP | 377 IU/l | | | | |
| BUN | 8.2 mg/dl | | | | |
| Cre | 0.7 mg/dl | | | | |

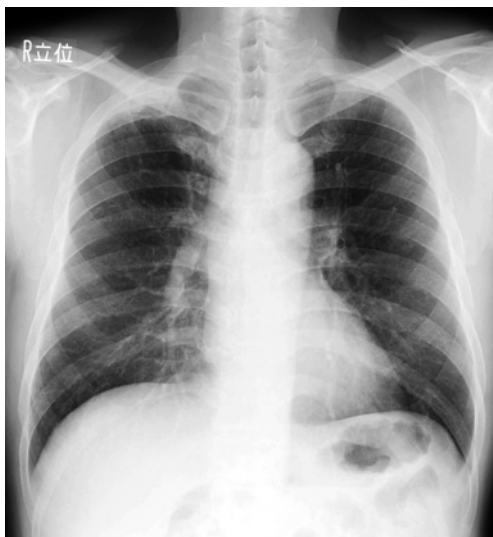


Fig. 1 Chest radiograph on admission showing a cavity in the right upper lung field.

体もリンパ球浸潤を伴う炎症性変化が主体で優位な所見は認めなかった。Grocott 染色, PAS 染色などの特殊染色でも特記すべき所見を認めず, 気管支洗浄液や肺生検針洗浄液の培養でも菌の発育は認められなかった。血清学的にも特記すべき所見は認めず, 確定診断にいたらなかったため, 平成 18 年 10 月 5 日に胸腔鏡下肺生検

(VATS) を施行した (Fig. 3)。胸腔内肉眼的所見では, 右肺尖部周囲で胸壁との間に強い癒着所見を認めており, 胸郭外への炎症の波及を疑う所見であった。画像所見, 臨床経過からは真菌感染症も鑑別として考えられ, 本患者は比較的頻回の海外渡航歴を有していたため輸入真菌症の可能性も考慮し, 同時期に血清抗体検査を千葉大学真菌研究センターに依頼した。右肺尖部腫瘍に対する VATS より得られた検体 (37×7×5mm) の組織標本では, 胸膜の線維性肥厚, 肺泡充填性の線維化とリンパ球浸潤, 一部に壊死像が認められるのみで, 病理組織学的に確定診断にはやはり至らなかった。

術後経過は良好であったが, 術後第 7 病日頃より発熱, 頭痛, 嘔気などの臨床症状とともに, 炎症反応の上昇と肝機能障害を認めるようになり全身に丘状の湿疹を伴うようになった。また, 腹部 CT 検査では肝脾腫の合併を認めた。術後感染症, 薬剤性湿疹の可能性も鑑別に, 臨床検査の追加を行い今後の治療方針を検討していたところ, 10 月 19 日に抗ヒストプラズマ抗体陽性 (免疫拡散法) が判明したため, 手術侵襲に伴うヒストプラズマ症悪化の可能性を疑い, 同日よりイトラコナゾール (ITCZ) 200mg/day の内服を開始した。ITCZ 内服では臨床効果乏しく, 臨床症状の明らかな悪化を認めたため 10 月 21 日よりボリコナゾール (VCZ; 初日 1 回 360mg/body (6.0mg/kg) を 1 日 2 回, 2 日目以降 1 回 240mg/body

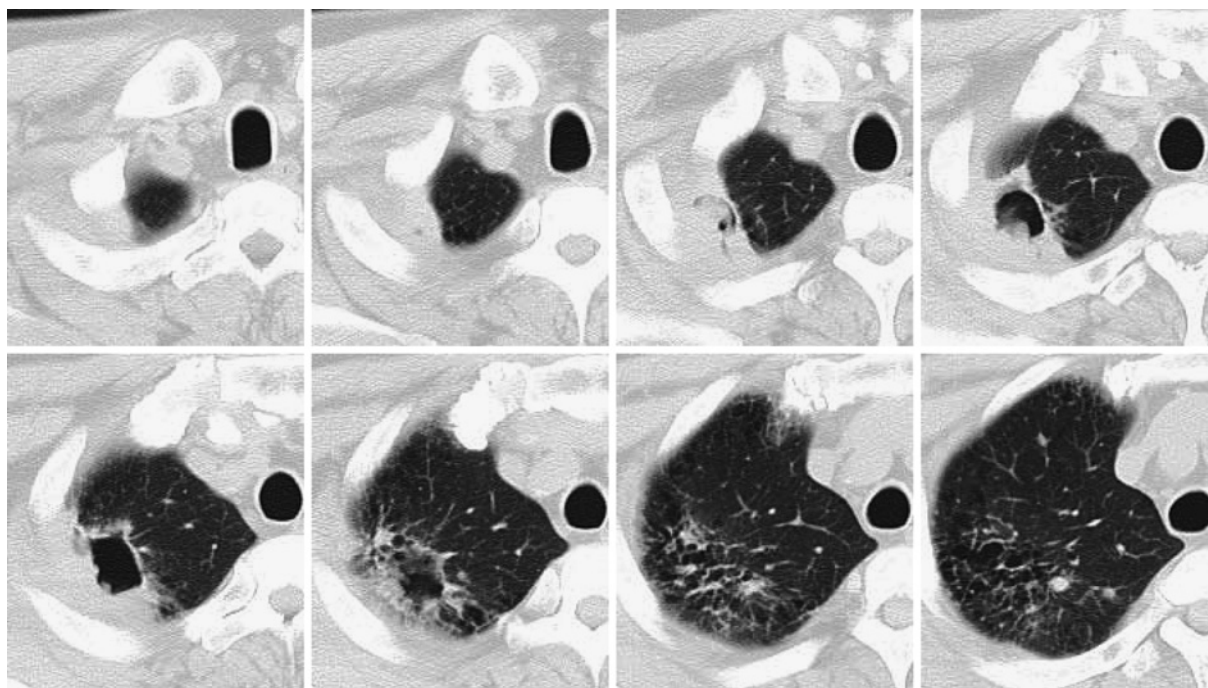


Fig. 2 Chest CT-scanning on admission showing thin-walled cavities surrounded by small nodules in the right upper lung field.

(4.0mg/kg) を1日2回)の静脈内投与を行い、炎症反応の低下と臨床症状の改善傾向を認めた。本症例では中枢神経症状、肝脾腫、皮膚病変などを伴い、播種性ヒストプラズマ症の可能性も否定できなかったため、播種性ヒストプラズマ症に推奨されているアムホテリシンB (AMB) 使用¹⁾を検討したが、術後第7病日頃より認められた発熱、頭痛、嘔気など症状のために、経口摂取量が減少し10月19日の時点でBUN 30.5mg/dl Cre 2.3mg/dlと腎前性腎機能障害も合併していたため10月25日より脂溶性アムホテリシンB (L-AMB; 1回150mg/body (2.5mg/kg) を1日1回) 投与を行った。しかし肝機能障害が再度悪化したため、以後VCZに再度薬剤を変更し、治療を継続した。VCZを再投与後、自覚症状は速やかに改善傾向を示し、約3週間後には臨床症状もほぼ消失し、肝機能の正常化を認めた。初診時より認められた右上肢の痛みは、術前術後も持続的に認めていたがVCZ投与後は、全身状態改善とともに消失した。VATS時の所見と臨床経過より、右肺尖部病変から頸腕神経叢への炎症の波及に伴う臨床症状と考えられた。

経過中に一時的に発熱を認め、画像上、残存する空洞内に液体貯留を認め空洞内細菌感染を合併が疑われたためメロペネム (MEPM) を短期間使用し軽快した。以後、VCZ経口内服に切り替え、外来にて治療継続中である。平成19年3月27日に再度、血清抗体検査を依頼したところ抗ヒストプラズマ抗体陰性 (免疫拡散法) が確認された。

なお、細胞性免疫低下を起こす基礎疾患の原因検索を行ったところ (Table 2)、抗HTLV-1抗体陽性が判明した。治療経過中、末梢血液中に一時的に異型リンパ球が1~2%程度認められた時期もあったが、血液中のCD4/CD8比異常も認められず、リンパ球DNAサザンブロット法によるHTLV-1のclonalityの検討でもHTLV-1プロウイルスは認められなかったため、HTLV-1キャリアと考えられた。

考 察

肺ヒストプラズマ症は、*Histoplasma capsulatum* の胞子を吸入することによって主として肺に病変を引き起こされる深在性真菌症である。第1の流行地として米国ミシシッピ川流域、第2の流行地として中南米アマゾン川流域、第3の流行地として、東南アジアのメコン川流域がある。東南アジアに関しては台湾、フィリピン、インドネシア、マレーシア、そして本患者の渡航先でもあるシンガポールなどでも症例が報告されておりかなり広範な地域に分布していると考えられる。近年、海外渡航者の増加により日本でもヒストプラズマ症の輸入真菌症としての患者数は増加傾向を示しているが、一方で海外渡航歴をもたず国内感染が疑われる症例も知られていることから、同菌体の国内生息の可能性もふまえ、臨床上の鑑別診断として注意が必要である。

吸入した胞子の量と宿主の免疫状態が臨床症状に影響すると考えられ、少量胞子を吸入した場合は、無症候の

Table 2 Laboratory findings

| | |
|---|------------------------------|
| Serology | |
| HIV (PA) | (-) |
| HTLV-1 (PA) | ≥ 256 |
| HTLV-1 (WB) | (+) |
| HTLV-1 Provirus clonality | (-) |
| Ca | 8.6 mg/dl |
| sIL-2R | 1,910 U/ml |
| Lymphocyte subpopulation | |
| CD4 | 52.6 |
| CD8 | 29.5 |
| CD4/CD8 | 1.77 |
| lymphocyte blastoid transformation by PHA | 34,300 cpm (control 395 cpm) |
| lymphocyte blastoid transformation by Con-A | 33,800 cpm (control 395 cpm) |

まま自然治癒し、多量の胞子を吸入した場合は、急性肺ヒストプラズマ症を生じる可能性が高くなり、インフルエンザ様症状とともに2~3週間で自然治癒すると考えられている。しかし、慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患を有する場合は胞子への曝露後に慢性肺ヒストプラズマ症を生じることがある。画像上、上葉を中心とした空洞形成を認めたり、長期間の咳嗽症状、体重減少など肺結核に類似する臨床経過を示すことが知られている。また、後天性免疫不全症候群（AIDS）に代表される免疫不全患者では、約85~96%に播種性ヒストプラズマ症を発症し、無治療の場合の死亡率は約80%とされ¹²⁾、非AIDS患者では、0.05%程度が急性感染から播種性ヒストプラズマ症を発症するとされている³⁾。

本症例は、労作時呼吸困難などの自覚症状は乏しかったが、長期間の喫煙歴、胸部CT検査で大小多数の低吸収領域の散在を認めたこと、1秒率が低下していたことなどから慢性閉塞性肺疾患（COPD）を基礎疾患として有していたと考えられた。海外渡航に伴い肺ヒストプラズマ症に感染し、当院初診時には、COPDに慢性肺ヒストプラズマ症を合併していたものと推測された。VATS後第7病日頃より発熱、頭痛、嘔気などの臨床症状とともに、炎症反応の上昇と肝機能障害を認めるようになり全身に丘状の湿疹の出現を認め、手術侵襲によりヒストプラズマ症の悪化が疑われた。AIDSを含め免疫不全を呈する疾患を検索したが、該当する疾患はなかった。しかし、本患者は成人T細胞白血病（ATL）の発症こそなかったが、抗HTLV-1抗体陽性で、HTLV-1プロウイルスは認められなかったことからHTLV-1キャリアであり、本症の発症と進展に関与していると推測された。最近、HTLV-1キャリアであることが、ニューモシスチス肺炎⁴⁾、糞線虫感染⁵⁾、クリプトコッカス感染症⁶⁾などの日和見感染症の発症と関与していることが多数報告されており、潜在的なHTLV-1キャリアの細胞

性免疫異常が考えられている。本症例では、phytohemagglutinin (PHA) や concanavalin A (ConA) によるリンパ球幼若化試験を施行したが、血清学的には細胞性免疫の低下を示唆する所見は認められなかった。Funai ら⁷⁾は、ATL患者群、HTLV-1キャリア群と健常者群で免疫学的な特徴を比較検討し、PHAやConAによるリンパ球幼若化試験においては、ATL患者群では、その他2群と比較して有意に細胞性免疫低下を認めたが、HTLV-1キャリア群と健常者群では有意差を認めなかったとしている。しかし、一方でpokweed mitogen (PWM) によるリンパ球幼若化試験では、キャリア群と健常者群間でも有意差を認め、B細胞を介した細胞性免疫低下の関与の可能性を報告している。この他にも、HTLV-1キャリアの免疫不全状態については、ATLと同様の病態がキャリアなど病的細胞の少ない時期から生じている可能性なども指摘されている⁸⁾。従って、ATL患者だけでなく、HTLV-1キャリア患者についても、細胞性免疫低下の可能性を考慮し、日和見感染症合併を考慮した対応が、臨床には必要と考えられる。

ヒストプラズマ症の診断については、Wheat ら⁹⁾の報告によると、慢性肺ヒストプラズマ症の場合、抗体検出法の感度は93%と高く、逆に病理組織検鏡法の感度は10%未満と低いことが報告されている。また、病理組織学的には壊死の混在、空洞性病変、上葉を優位とする線維化病変などを呈することも指摘されている¹⁰⁾。本症例も、初診時は慢性肺ヒストプラズマ症と考えられ、その後施行したVATSの組織標本でヒストプラズマ菌体が認められず、抗体のみが陽性所見として確認されたことも矛盾しない結果であると考えられた。逆に急性感染などでは、抗原検出法が有用と考えられ、それぞれのヒストプラズマ症の発症型に、適切な診断方法を選ぶことが、臨床診断を行ううえでは必要である。

非AIDS患者の播種性ヒストプラズマ症に対しては

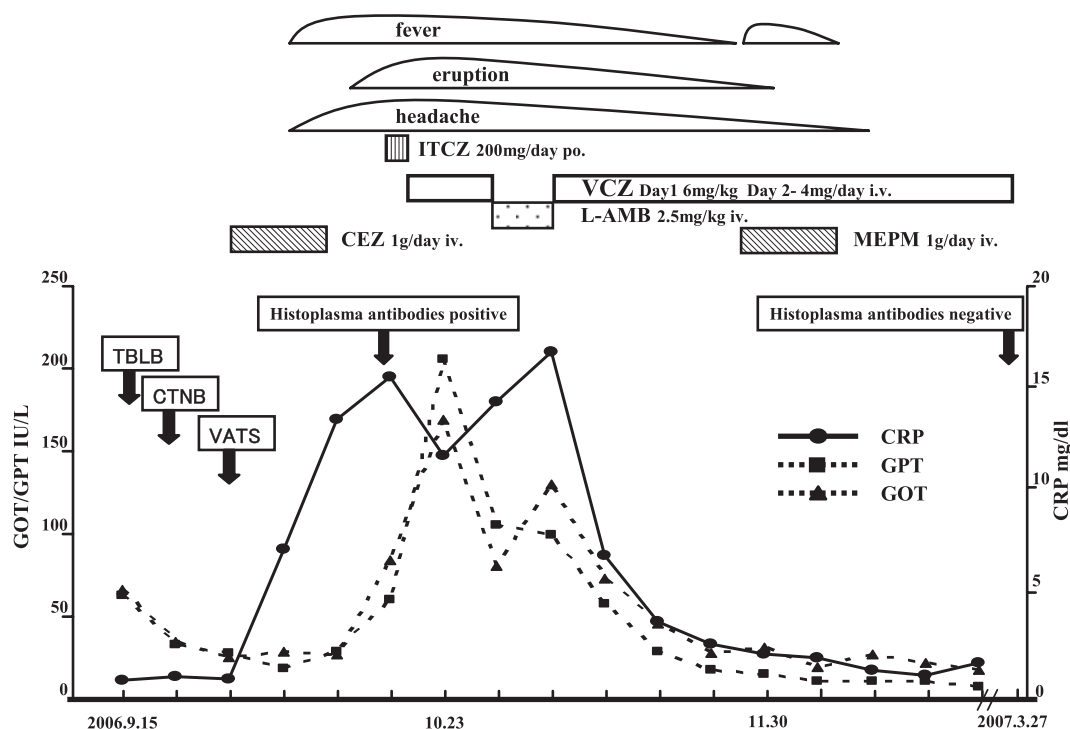


Fig. 3 Clinical course. VCZ, Voriconazole; L-AMB, Liposomal amphotericin B; MEPM, Meropenem; CEZ, Cefazolin; TBLB, Transbronchial lung biopsy; CTNB, CT guided lung biopsy; VATS, Video-assisted thoracoscopic surgery.

AMB (0.7~1.0mg/kg/day 総投与量 35mg/kg) 静脈投与が推奨されており¹⁾, 本症例でも, 播種性ヒストプラズマ症の可能性も否定できなかったため, AMBの使用を検討したが, 腎機能障害などのためその投与を行うことが不可能であった. そのため, 安全性および有効性の面から播種性ヒストプラズマ症へ有用性が報告されているL-AMB¹¹⁾も投与を行ったが肝機能障害悪化のためやはり投与継続が困難であった. VCZについては, *in vitro*での検討ではあるがヒストプラズマ症に対する殺真菌活性が報告されており¹²⁾, 中枢神経系への感染に対する有効性も報告されている¹³⁾. 本症例では, 短期間ではあったが, L-AMB使用前にVCZ投与を行い全身状態の改善傾向が認められていたため, VCZの静脈投与を再開し, 以後経口投与に変更することで良好な臨床経過を示した. ヒストプラズマ症に対するVCZの有効性が示唆される症例であった. 一方で, VCZについては血中濃度の不安定性や, 血中濃度と臨床効果の解離が指摘され¹⁴⁾, VCZ耐性化に伴うヒストプラズマ症再発への注意も報告されている¹⁵⁾. 従って, エビデンスの蓄積によりVCZのヒストプラズマ症に対する有効性が証明されるまでは, 慎重に薬剤を選択していく必要があると考えられた.

これまでに, HTLV-1 キャリアが, ヒストプラズマ症を発症した報告はなく, HTLV-1 感染により誘導された

潜在的免疫異常が, ヒストプラズマ感染のリスクファクターになる可能性が示唆された. 海外渡航歴がある場合などは特にHTLV-1 キャリアの日和見感染症の鑑別診断としてヒストプラズマ症を含む輸入真菌症の可能性も検討する必要があると考えられた. また, 本症例では, 比較的低侵襲度の手術後に, ヒストプラズマ症の悪化が疑われており, 術後慎重な経過観察と速やかな対応が必要と考えられた.

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, ならびに松江市立病院臨床検査科の吉田学先生に深く感謝いたします.

引用文献

- 1) Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 688—695.
- 2) Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1985; 78: 203—210.
- 3) Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, et al. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. Medicine (Baltimore) 1980; 59: 1—33.
- 4) 伊藤友好, 伴 裕雅, 高村竜一郎, 他. カリニ肺炎

- 発症により HTLV-1 キャリアーを診断し得た 1 例.
日呼吸会誌 2002; 40: 822—826.
- 5) 杉浦 明, 藤本正也, 齋田康彦. 腸球菌性髄膜炎を併発した, HTLV-1 キャリアーに伴う糞線虫症の 1 例. 臨床神経学 2006; 46: 715—717.
 - 6) 松山 航, 溝口 亮, 岩見文行, 他. 肺クリプトコッカス症 15 例の臨床的検討—血中抗 HTLV-1 抗体陽性者と陰性者の比較—. 日呼吸会誌 1999; 37: 108—114.
 - 7) Funai N, Shimamoto Y, Yoshida S, et al. Differences in immune functions between human T-lymphotropic virus type I carriers and patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Clin Immunol Immunopathol 1996; 80: 325—332.
 - 8) 川東靖子, 古川良尚, 太良光利, 他. Pneumocystis carinii 肺炎を発症した HTLV-1 キャリアーでサザンブロット法にて HTLV-1 感染細胞の monoclonal な増殖を認めた 1 例. 臨床と研究 1993; 70: 1460—1464.
 - 9) Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opin Biol Ther 2006; 6: 1207—1221.
 - 10) Fraser RS, Muller NL, Pare PD, et al. Histoplasmosis. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders, 1999; 876—890.
 - 11) Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, et al. Clearance of fungal burden during treatment of disseminated histoplasmosis with liposomal amphotericin B versus itraconazole. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2354—2357.
 - 12) Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, et al. In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, and Histoplasma capsulatum. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1734—1736.
 - 13) Hott JS, Horn E, Sonntag VK, et al. Intramedullary histoplasmosis spinal cord abscess in a nonendemic region: case report and review of the literature. J Spinal Disord Tech 2003; 16: 212—215.
 - 14) Freifeld A, Arnold S, Ooi W, et al. Relationship of blood level and susceptibility using voriconazole for treatment of histoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2656—2657.
 - 15) Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, et al. Activity of newer triazoles against Histoplasma capsulatum from patients with AIDS who failed fluconazole. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1235—1239.

Abstract

A case of an HTLV-1 carrier complicated with chronic pulmonary histoplasmosis

Jun Kurai¹⁾, Tatsuya Konishi¹⁾, Tatsuya Hayabuchi¹⁾ and Eiji Shimizu²⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Matsue City Hospital

²⁾Division of Medical Oncology and Molecular Respiriology, Department of Multidisciplinary Internal Medicine, Tottori University

A 58-year-old man was admitted with complaints of pain in the right upper right side of the chest. Chest radiography and computed tomography (CT) revealed a cavitory lesion in the right upper lobe. A CT-guided percutaneous lung biopsy and transbronchial lung biopsy of this lesion did not yield a definitive diagnosis; therefore, we performed video assisted thoracic surgery (VATS). We also investigated various types of mycosis because he had several records of overseas travel. At a later day, the histoplasma immunodiffusion test showed positive results. We finally diagnosed pulmonary histoplasmosis based on the clinical course, CT and radiographic images and serological tests. Voriconazole improved the patient's subjective symptoms and laboratory findings. A positive reaction was obtained for anti-human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antibody and the HTLV-1 carrier, confirming his immunodeficiency disorder. We raised the possibility that the development of pulmonary histoplasmosis might be associated with the HTLV-1 carrier.