

●症 例

気管支鏡検査で診断しえた肺ヒストプラズマ症 (Histoplasmosis) の 1 例と 本邦報告 29 例のまとめ

久能木真喜子¹⁾²⁾ 田村 厚久¹⁾ 松井 弘稔¹⁾
赤川志のぶ¹⁾ 中島 由槻³⁾ 蛇澤 晶⁴⁾

要旨：34 歳男性，2004 年 4 月よりメキシコシティ赴任．2005 年 9 月の検診で胸部 X 線上左舌区に結節影を指摘され，同年 12 月一時帰国し気管支鏡検査を施行．生検材料は病理組織学的に凝固壊死巣からなり内部に酵母様真菌を確認．真菌の形状や海外居住歴より肺ヒストプラズマ症，histoplasmosis type と診断．当院での切除を希望され，翌年 1 月左肺区域切除術を施行．切除材料も生検と同様の病理所見であった．後日血清抗ヒストプラズマ抗体強陽性，切除肺組織での PCR 法で，本例の真菌は *Histoplasma capsulatum* ガテマラ株と同定．気管支鏡検査で診断しえた histoplasmosis は本邦でこれまでに報告はなく，本例は貴重な症例と考えられる．我が国の輸入真菌感染症は増加しているが，検査や治療についての明確なコンセンサスはまだ得られていない．今後症例の蓄積等に基づく診療ガイドラインの作成が期待される．

キーワード：ヒストプラズマ症，ヒストプラズモーマ，気管支鏡検査，気管支鏡下肺生検，
輸入真菌感染症，診断，切除

Histoplasmosis, Histoplasmosis, Fiber bronchoscopy, Transbronchial lung biopsy,
Imported mycoses, Diagnosis, Resection

緒 言

肺ヒストプラズマ症は北アメリカ，ラテンアメリカに多く，日本では輸入真菌感染症として知られている．近年の海外渡航者の増加に伴い，輸入真菌感染症もまた急増しているため¹⁾²⁾，我々呼吸器内科医にも本症をはじめとする輸入真菌感染症への関心や理解が求められている．

今回我々は気管支鏡検査により肺ヒストプラズマ症，histoplasmosis type と診断しえた 1 例を経験したのでヒストプラズマ症の分類，治療法について考察し，本邦 29 例の報告についても言及した．

症 例

症例：34 歳，男性会社員（メキシコ在住）．
主訴：胸部異常陰影精査．
既往歴，家族歴：特記なし（結核症なし）．

喫煙歴：なし．

現病歴：2004 年 4 月より支社のあるメキシコシティへ赴任．ほとんど郊外に出ることはなく洞窟や砂漠にも立ち入ったことはなかった．赴任前の検診胸部 X 線では異常なかったが，2005 年 9 月の検診で結節影を指摘．肺腫瘍が疑われ嘱託医に手術をすすめられたが，クリスマス休暇を利用して 12 月 14 日帰国．翌日精査を希望し当科受診，12 月 16 日入院となった．経過中自覚症状はまったくなかった．

入院時現症：身長 172.4cm，体重 69.4kg，血圧 118/80 mmHg，体温 36.6℃，脈拍 76/分，整，呼吸数 16 回/分，貧血・黄疸なし．表在リンパ節，心音，呼吸音正常．肝臓，脾臓触知せず．

入院時検査所見 (Table 1)：血算，生化に異常なく，血清アスペルギルス抗体，クリプトコッカス抗原は陰性，β-D グルカン，腫瘍マーカーは正常範囲内，血中 QuantiFERON-2G (QFT) や抗抗酸菌抗体も陰性で，喀痰培養，細胞診にも異常は認めなかった．

胸部 X 線写真：2005 年 9 月検診時の単純 X 線 (Fig. 1a) では左中肺野に径 1.5cm 大のほぼ正円形の，辺縁が明瞭な結節影が認められた．同年 12 月当科受診時の単純 X 線 (Fig. 1b) では，結節影は径 2cm 大に増大していた．

¹⁾独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科
〒113-8421 文京区本郷 2-1-1

²⁾順天堂大学呼吸器内科

³⁾独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器外科

⁴⁾独立行政法人国立病院機構東京病院病理

(受付日平成 21 年 3 月 3 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

< Hematology >		< Serology >		< Sputum examination >	
WBC	5,200/ μ l	CRP	< 0.3 mg/dl	Smear:	negative
Neut	60.0%	IgG	1,187 mg/dl	Culture:	normal flora
Lym	37.0%	IgA	159 mg/dl	Cytology:	class I
Mono	2.0%	IgM	61 mg/dl		
Eos	1.0%	IgE	130 IU		
RBC	506×10^4 / μ l	Aspergillus antibody	(-)		
Hb	15.0 g/dl	Cryptococcus antigen	(-)		
Plt	27.8×10^4 / μ l	β -D glucan	≤ 5.0 pg/ml		
< Biochemistry >		CEA	1.5 ng/ml		
TP	6.6 g/dl	SCC	0.8 ng/ml		
Alb	4.2 g/dl	ProGRP	17.5 pg/ml		
T-bil	1.1 mg/dl	QFT	(-)		
AST	14 IU/l	Tuberculin skin test			
ALT	18 IU/l	0 \times 0/5 \times 5			
γ GTP	83 IU/l	Anti mycobacterium antibody	(-)		
BUN	14.9 mg/dl	HIV antibody	(-)		
Cr	0.90 mg/dl				
Na	142 mEq/L				
K	4.5 mEq/L				
Cl	105 mEq/L				

入院時胸部 CT：肺野条件では結節は左 B⁴末梢胸膜直下に存在し、周囲に撒布影を認めなかった (Fig. 2)。なお縦隔条件では、結節はほぼ均一な軟部組織の濃度を示し、縦隔肺門リンパ節に腫大や石灰化はみられなかった。

検査所見では有意なものなかったが、画像や居住歴などを考慮すると輸入感染症、特に histoplasmosis type の肺ヒストプラズマ症が疑われた。しかし他の肺真菌症や抗酸菌症、肺腫瘍なども否定できなかったため、12月19日気管支鏡検査を施行した。左 S⁴で行われた気管支鏡下肺生検の組織所見を Fig. 3 に示す。病変は肉芽腫や悪性細胞は認めず凝固壊死巣からなり、fungiflora Y 染色で壊死組織内に酵母様真菌が確認された。この真菌は形態学的にクリプトコッカスに比し非常に小さく壁も薄い特徴があり、メキシコ在住も考慮するとヒストプラズマと考えられた。なお Ziehl-Neelsen 染色、auramine 染色は陰性であった。気管支洗浄液の培養は一般細菌、抗酸菌、真菌ともに陰性、細胞診も class I であった。

患者に検査結果を説明したところ、以後の対応について患者及び関係者で相談することを希望し12月28日一度退院となった。その後、メキシコの嘱託医の勧めもあり最終的に当院での切除を希望されたため、翌年1月4日再入院、1月5日切除術を行った。当初部分切除の予定であったが再入院時の胸部 X 線で陰影の拡大を認め、左舌区区域切除が施行された。

Fig. 4 に切除材料の病理所見を示す。S⁴に壊死物質をいれた空洞病変 (17 \times 11 \times 15mm) が認められ、その壊

死物質は凝固壊死から成り、Grocott 染色で径 3~5 μ m の酵母様真菌が確認された。同部位には糸状細菌も混在して見られ、手術直前の陰影の拡大には気管支鏡検査に伴う *Actinomyces* の混合感染が加わっていた可能性が窺われた。また、気管支周囲のリンパ節の標本を作成したところ、壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫が内部に散見され、この病変内にも酵母様真菌が少数ながら確認された (Fig. 4c)。なお、切除組織の各種培養も行われたがいずれも陰性であった。

手術翌日1月6日よりヒストプラズマ症に対し、itraconazole (ITCZ) 内服治療を開始した。1月26日、前回入院時に採取していた血清の血清抗ヒストプラズマ抗体強陽性 (ID 法) が判明、続いて2月14日には切除肺組織の PCR 法³⁾で、本例の真菌は *Histoplasma capsulatum* ガテマラ株と同定された。9カ月間の ITCZ 内服治療終了時とその半年後の胸部 CT で再発所見なく、観察終了とした。

考 察

ヒストプラズマは菌糸系と酵母系の二つの形態をとる二相性真菌である。自然環境下で菌糸系のヒストプラズマの胞子をヒトが経気道的に吸入した場合、肺に病変が生じることがある。しかしヒト生体内ではヒストプラズマは酵母系の形態をとるため、感染性はほとんどなく、経気道的なヒト-ヒト感染は通常起こらないとされている⁴⁾。

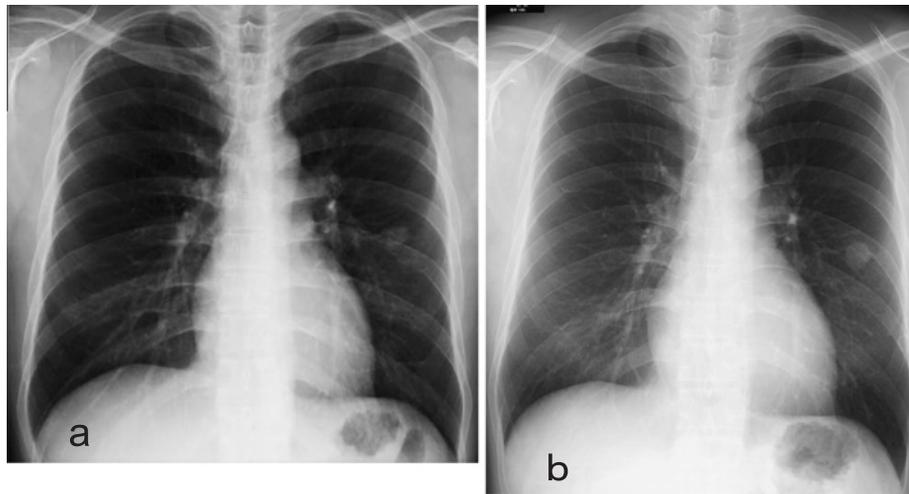


Fig. 1 Chest X-ray in September, 2005 showed a 1.5 cm nodule in the left middle lung field (a). The nodule was enlarged at 3 months after the first examination (b).



Fig. 2 Chest CT on admission showed a nodule in the left lingular bronchus.

呼吸器病学の領域において、ヒストプラズマ症は臨床所見や経過、画像～病理形態像などに基づいて、① acute pulmonary ② histoplasmosis ③ chronic pulmonary ④ disseminated の4つに分けて捉えられていることが多い^{4)~6)}。histoplasmosisは胸部X線上、通常直径0.5~3cm大の孤立性結節影を呈するものであるが、時に石灰化を伴ったり、散布影を認めることもあるとされ、経過とともに結節影が徐々に増大する場合もあるといわれている。ヒストプラズマ症の急性以外の病型が結核症のそれに似ていること、histoplasmosisの画像的特徴も結核腫に類似したものであり我が国の呼吸器科医にとって比較的理解しやすいのではないと思われる。

一方ヒストプラズマ症の治療に関しては、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) の

ヒストプラズマ症の治療ガイドライン⁶⁾や感染症学のテキスト⁴⁾に標準的な治療法が記載されている。急性ヒストプラズマ症の軽症～中等症では症状がなければ経過観察とし、症状があればITCZで治療を行う。重症では amphotericin B でまず治療を行い、その後ITCZによる治療へ移行する。慢性ヒストプラズマ症の軽症～中等症では症状に関係なくITCZの治療を行う。重症では急性と同様に amphotericin B でまず治療を行い、その後ITCZによる治療へ移行する。一方、histoplasmosisの治療は経過観察で良いと記載されている。もとより healed tuberculoma に似た、小さく石灰化した histoplasmosis を経過観察するのは適切と思われるが、今回のように以前にはなかったものが新たに出現し、数カ月単位で明らかに増大しているような histoplasmosis に対しては経過観察をするのではなくなんらかの治療を行うべきであろう。

本症例ではメキシコの嘱託医の意見と本人の希望により切除を行ったところ切除リンパ節にも菌体成分が認められた。半年間での陰影の増大が明らかで病勢が強いと考えられたことや、リンパ節病変があったことより、切除だけでは治療として不十分と判断した。さらに血清抗体価の測定にあたった施設より、抗体産生が非常に旺盛で、宿主反応のみならず、菌の viability も高いだろうとの示唆も受けたため、切除後の追加治療としてIDSAの慢性肺ヒストプラズマ症、中等症もしくは軽症に対する治療に準じ、9カ月間のITCZ内服治療を行った。

Table 2にヒストプラズマ症の本邦報告29例^{5)~18)}のまとめを示す。病変部位別には肺ヒストプラズマ症が24例と大半を占めた。この24例の胸部X線所見では単発結節影8例、多発結節影14例、浸潤影2例であり、結

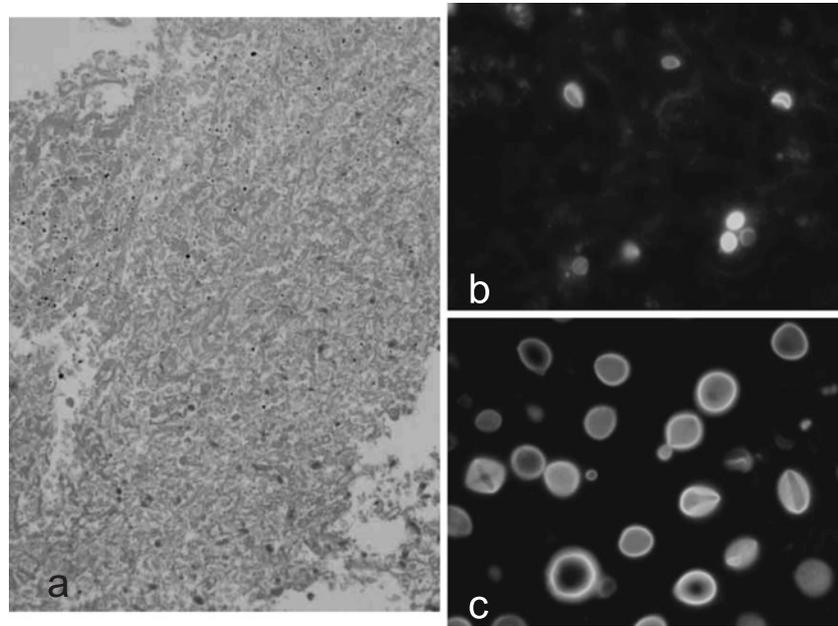


Fig. 3 Transbronchial lung biopsy specimen, demonstrating coagulation necrosis (HE stain) (a). Yeast like molds detected in the necrotic tissue with fungiflora Y stain (100 × objective) (b). Control specimen showing Cryptococcus with fungiflora Y stain (100 × objective) (c)

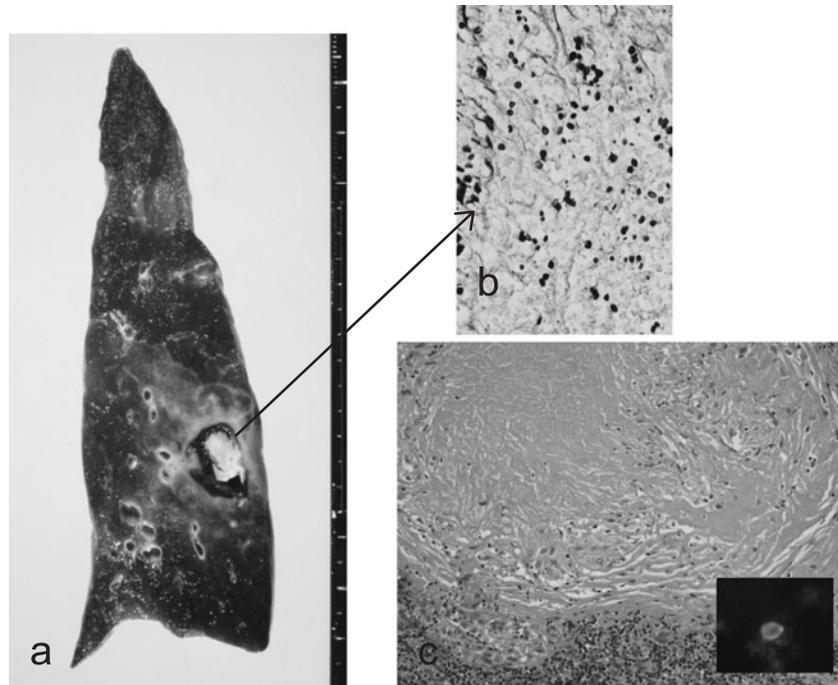


Fig. 4 Resected specimen showing coagulation necrosis in the cavity (a). In the necrotic tissue, yeast-like molds were detected by Grocott stain (b). Histology of the resected mediastinal lymph node demonstrating epithelioid granulomas and a yeast-like mold (c).

節影を呈する症例が多かった。病型に関しては記載のあるものは9例（急性ヒストプラズマ症7例, histoplasmosis 2例）に過ぎず、病型記載なしが15例と多かった。

診断方法では、肺ヒストプラズマ症24例のうち形態学的診断がなされたものは16例で、その内訳は切除10例、剖検5例、気管支鏡下肺生検1例であった。気管支鏡検査施行例は8例（急性ヒストプラズマ症1例, histo-

Table 2 Clinical features of 29 patients with histoplasmosis reported in Japan

Clinical feature	No. of patients (%)	Clinical feature	No. of patients (%)
Background		Chest X ray	
Male sex	24 (82.8%)	Single nodule	8 (27.6%)
Age less than 49 years	18 (62.1%)	Multiple nodules	14 (48.3%)
Underlying disease	1 (3.4%)	Infiltration	2 (6.9%)
History of international travel	22 (75.9%)	Examination for diag.	
Clinical symptom		Resection	10 (34.5%)
Fever	13 (44.8%)	Autopsy	7 (24.1%)
Cough	7 (24.1%)	Antibody in blood	14 (48.3%)
General fatigue	3 (10.3%)	PCR from the tissue	5 (17.2%)
Negative	11 (37.9%)	Transbronchial lung biopsy	1 (3.4%)
Type of disease		Skin test	2 (6.9%)
Pulmonary	24 (82.8%)	Culture	2 (6.9%)
Disseminated	2 (6.9%)	Treatment	
Others	3 (10.3%)	Anti-fungal agents	1 (3.4%)
		Resection	7 (24.1%)
		Resection + Drug	3 (10.3%)
		Observation	11 (37.9%)

plasmoma 2例, 病型記載なし5例)あるものの, 診断が得られたのは急性ヒストプラズマ症の1例のみに過ぎず, histoplasmosisの2例¹⁷⁾はいずれも気管支鏡を行うも診断に至らず, 切除で組織学的に診断されていた. なおこの2例では培養や血清学的検査は行われていなかった. これまでに報告された histoplasmosis 例で気管支鏡診断がされたのは我々が調べた限りでこれまでになく, その意味で本症例は非常に貴重な症例と考えられる.

29例の治療としては, 病型記載のある9例ではIDSのヒストプラズマ症の治療ガイドラインに述べられている標準的な治療法が施行されていた. 一方, 記載のない15例のうち, 剖検例5例を除く10例に関しては, 経過観察(3例), 病変部切除後経過観察(5例), 病変部切除後抗真菌薬投与(2例)が行われていた. これらの症例については治療法の選択における客観的根拠が明示されておらず, 個々の症例で患者側と医師側の相談の中で治療方針が決定されている印象があった. これは本邦での輸入感染症が増加傾向にあるとはいえ, まだ経験が少なく診療ガイドラインもないことが原因かもしれない.

輸入真菌感染症の診療上の問題点として, 疑診の時点での検体の取り扱いが挙げられる. 同じ輸入真菌感染症であるコクシジオイデス症(感染症第4類に指定)を引き起こす *Coccidioides immitis* は3種病原体であり感染力が強い. そのため, 検体を長時間培養すると菌が発育して胞子を形成して飛散させ, 培養同定中の感染事故のリスクが非常に高いことが知られている²⁾. コクシジオイデス症の特徴としてアリゾナの溪谷や砂漠地帯など, 感

染流行域への旅行歴や画像上の空洞~のう胞状影が挙げられる¹⁾. 今回の症例ではこれらの特徴を欠いておりコクシジオイデス症の可能性は乏しく, 輸入感染症としてはヒストプラズマ症を強く疑った. さらに患者の時間的余裕がなくQFTやクリプトコッカス抗原の結果も未着であったことから, 我々は検査科との密接な連絡を行いながら, 気管支洗浄液の培養を行った. しかしQFT(感度89.0%, 特異度98.2%)¹⁹⁾, クリプトコッカス抗原(感度91.0%, 特異度99.0%)²⁰⁾の感度, 特異度の高さに加えて, 患者が肺結核症既感染率の極めて低い若年者であったことを考え併せると, 今回の症例の対応としてこれらの血液検体の検査結果を待ち, その陰性が確認され, 輸入感染症の疑いが高い状況ではコクシジオイデス症の可能性も否定できないのだから, 設備を備えた施設へ気管支鏡検査の培養検体を送るべきだったかもしれない.

今後の経験の蓄積により, 輸入真菌感染症を疑う際の検体の扱い方や検査手順, そして治療に関して各医療機関が共通の認識を持てるよう, 診療ガイドラインの作成が期待される.

謝辞: 本症例の診断, 治療に関して多大なご協力, 示唆をいただきました千葉大学真菌医学研究センター教授の亀井克彦先生, 帝京大学大学院医学研究科真菌研究センター准教授の横村浩一先生に深謝致します.

引用文献

- 1) Kamei K, Sano A, Kikuchi K, et al. The trend of imported mycoses in Japan. J infect Chemother 2003;

- 9: 16—20.
- 2) 亀井克彦. わが国の輸入感染症とその問題点. *Jpn J Med Mycol* 2005; 46: 17—20.
 - 3) 槇村浩一. 真菌症遺伝子診断とその展望. *Jpn J Med Mycol* 2004; 45: 59—62.
 - 4) Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. The United States of America: Churchill Livingstone, 2005; 262: 3012—3026.
 - 5) Wheat J, Kauffman CA. Diagnosis and treatment of pulmonary histoplasmosis. 2007 UpToDate Online; <http://www.uptodate.com/>
 - 6) Fraser RS, Müller NL, Colman N, et al. Histoplasmosis. Fraser and Pare's Diagnosis of Disease of the CHEST. 4th ed. the United States of America: W.B. Saunders, 1999; 876—890.
 - 7) Wheat J, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807—825.
 - 8) 高柳 昇. 症例から学ぶ肺真菌症の診断・治療肺野結節影を指摘された1年後の検診で, 肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた49歳男性. *日化療会誌* 2007; 55: 32.
 - 9) 西川敏雄, 村松友義, 松三 彰, 他. 肺癌との鑑別が困難であった肺ヒストプラズマ症が疑われる1例. *日呼外会誌* 2005; 19: 499.
 - 10) 荒井隆雄, 藤ヶ崎純子, 荒川秀樹, 他. 中枢神経系 histoplasmosis の1例. *脳神経* 2004; 56: 795—800.
 - 11) 佐藤啓介, 小林博也, 及川賢輔, 他. 乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫を呈した肺ヒストプラズマ症の一例. *日病理会誌* 2004; 93: 387.
 - 12) 時津浩輔, 川上万平, 森田琢也, 他. ホンジュラス渡航により両側多発肺結節影を呈した真菌症の1例. *日呼外会誌* 2004; 18: 342.
 - 13) 畠山修司, 櫻山鉄矢, 武市朗子, 他. メキシコで集団感染した急性肺ヒストプラズマ症の2例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 293—297.
 - 14) 坂本和裕, 加瀬昌弘, 永友 章, 他. 孤立性腫瘤影を呈し胸腔鏡にて切除した肺ヒストプラズマ症の1例 本邦報告例を加えての検討. *日呼吸会誌* 1999; 37: 909—914.
 - 15) 河野尚美, 稲山嘉明, 宮城洋平, 他. PCR法にて確定診断を得た肺ヒストプラズマ症の1例. *日病理会誌* 1999; 88: 174.
 - 16) Endo S, Murayama F, Yamaguchi T, et al. Pulmonary histoplasmosis in a Japanese male: report of a case. *Surg Today* 1998; 28: 1316—1318.
 - 17) 谷村繁雄, 友安 浩, 伴場次郎, 他. 肺ヒストプラズマ症と考えられる2手術例. *日胸* 1991; 50: 250—254.
 - 18) 須崎 愛, 木村幹男, 木村 哲, 他. コウモリの生息するブラジルの洞窟で感染した急性肺ヒストプラズマ症の集団発生例. *感染症誌* 1995; 69: 444—449.
 - 19) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma based assay using new antigens. 2004; 170: 59—64.
 - 20) Kohno S, Yasuoka A, Koga H, et al. High detection rates of cryptococcal antigen in pulmonary cryptococcosis by Eiken latex agglutination test with pronase pretreatment. *Mycopathologia* 1993; 123: 75—79.

Abstract**Pulmonary histoplasmosis diagnosed by transbronchial lung biopsy**

Makiko Kunogi¹⁾²⁾, Atsuhisa Tamura¹⁾, Hirotohi Matsui¹⁾, Shinobu Akagawa¹⁾,
Yutsuki Nakajima³⁾ and Akira Hebisawa⁴⁾

¹⁾Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Juntendo University

³⁾Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Tokyo Hospital

⁴⁾Department of Pathology, National Hospital Organization Tokyo Hospital

A 34-year-old Japanese man working in Mexico City since April 2004, was referred to our hospital in December 2005 because of a nodule in the left lingular bronchus, first pointed out in September 2005. Transbronchial lung biopsy (TBLB) revealed coagulation necrosis, which contained yeast-like cells stained with fungiflora Y stain. We diagnosed pulmonary histoplasmosis (histoplasma type) based on the shape of the fungi and on his residential history. The nodule, resected in January, presented histological findings in concordance with the TBLB specimen. We later confirmed his serum was positive for an anti-histoplasma antibody. The pathogen was identified as *Histoplasma capsulatum* by PCR using lung tissue. This is apparently the first report of Histoplasmosis diagnosed by TBLB. Since imported mycosis is increasing, we should accumulate cases to make guidelines for diagnosis and treatment.