

●症 例

経気管支鏡肺生検および気管支肺胞洗浄にて診断された 慢性肺コクシジオイデス症の1例

町田 安孝^a 福島 康次^a 三好 祐顕^a 小原 一記^a
池田 康紀^b 亀井 克彦^c 宮崎 義継^d 福田 健^a

要旨：症例は35歳、男性。2008年11月から2011年10月まで仕事のため米国アリゾナ州ツーソンに滞在。帰国後の検診にて胸部異常陰影（右下葉の結節影）を指摘された。気管支鏡検査を施行し、経気管支肺生検組織にて形態学的にコクシジオイデス症と診断。国立感染症研究所に移送した気管支肺胞洗浄液の培養から真菌コロニーを認め、その遺伝子解析の結果 *Coccidioides posadasii* と同定された。気管支鏡を用いて肺コクシジオイデス症と診断された症例は少ないため報告する。

キーワード： *Coccidioides posadasii*, 肺コクシジオイデス症, 輸入真菌症

Coccidioides posadasii, Pulmonary coccidioidomycosis, Imported mycoses

緒 言

肺コクシジオイデス症は米国などの半乾燥地帯で多く報告される真菌感染症である。 *Coccidioides* spp. と呼ばれる真菌が経気道的に吸入されることで発症し、米国での流行地における年間発症数も非常に多い。近年、我が国での発生報告数は増加傾向にあるが、これらは主に海外渡航の際に感染した例であり、注意すべき輸入真菌症である。感染を生じると感冒様の呼吸器症状が出現し、画像検査では肺野の結節影や空洞性病変などで発見され、悪性腫瘍や結核などとの鑑別を要する。本症の診断には病理組織、免疫学的あるいは遺伝子学的検索が必要である。我が国で報告されている症例は、気管支鏡検査では確定診断が得られず、胸腔鏡下肺切除や開胸肺切除など診断的治療がなされている例が多い。本例は経気管支鏡肺生検 (TBLB) および気管支肺胞洗浄 (BAL) にて確定診断を得ることができた貴重な症例であり報告する。

症 例

症例 35歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：外傷による右膝手術。結核曝露なし。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。動物飼育歴なし。

職業歴：研究職（デスクワーク）。

海外渡航歴：2008年11月～2011年10月まで米国アリゾナ州ツーソンに滞在。

現病歴：2008～2011年、仕事のためアメリカに滞在。その際、ゴルフなど屋外での活動が多く砂塵に曝露されていた。帰国後は特に呼吸器症状の自覚はなかったが、会社の検診にて右肺野異常陰影を指摘され前医を受診。右下葉に空洞を有する結節影および周囲の気道散布陰影を認め、気管支鏡検査を施行するも確定診断に至らなかった。陰影は改善せず、精査目的に獨協医科大学病院へ紹介となった。

入院時現症：意識清明、血圧 119/58 mmHg、脈拍 58/min、体温 36.3℃、呼吸回数 16/min、SpO₂ 99% (room air)、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、頸部リンパ節腫脹なし。胸部聴診上、明らかな crackles 聴取せず。心雑音なし。腹部平坦、軟、圧痛なし。下腿浮腫なし。明らかな皮膚所見は認めなかった。

入院時検査所見：白血球数 $5.90 \times 10^9/L$ 、赤血球数 $4.94 \times 10^{12}/L$ 、ヘモグロビン 14.8 g/dl、Ht 43.9%、血小板数 $16.9 \times 10^4/\mu l$ 、AST 16 U/L、ALT 14 U/L、LDH 162 U/L、CRP 0.66 mg/dl、CEA 1.8 ng/ml、CA19-9 2 U/ml、SCC 1.8 ng/ml、QFT-3G (-)、 β -D グルカン 2.8 pg/ml、

連絡先：福島 康次

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

^a 獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

^b 宇都宮記念病院呼吸器外科

^c 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

^d 国立感染症研究所真菌症担当部

(E-mail: y-fuku@dokkyomed.ac.jp)

(Received 8 Aug 2012/Accepted 25 Oct 2012)

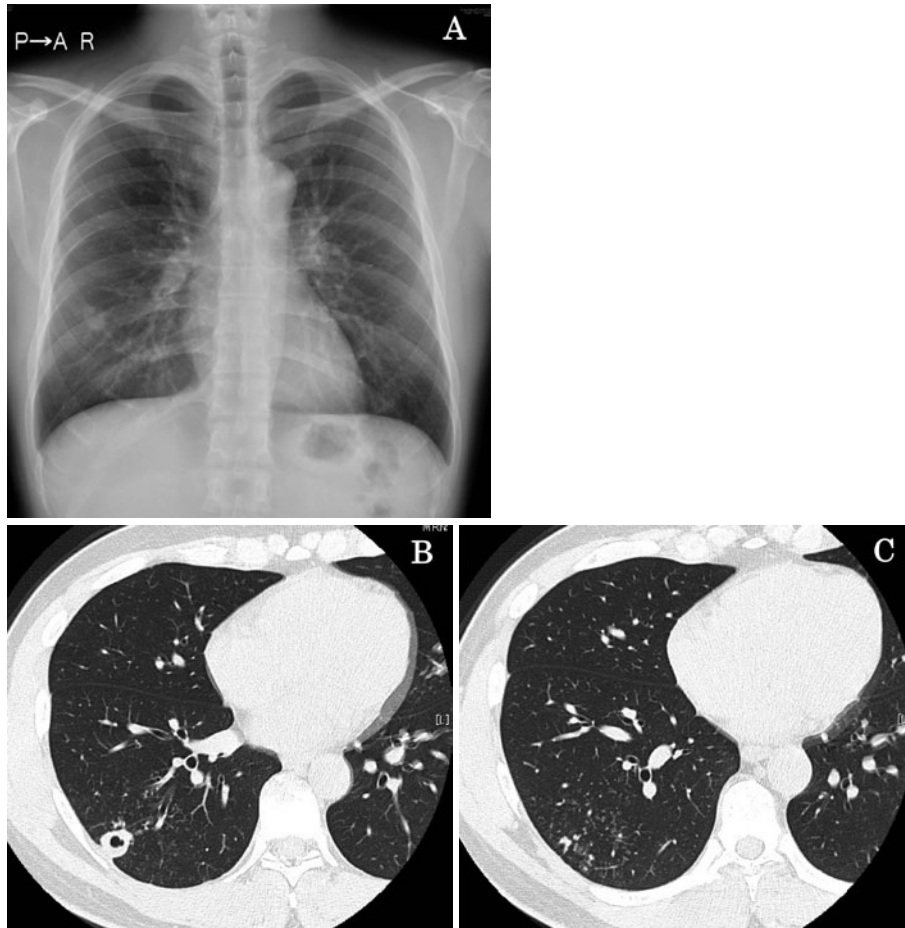


Fig. 1 (A) Chest radiograph on admission, showing a nodular lesion in the right lower lung field. (B) Computed tomographic scan obtained on admission, showing small cavitated nodules. (C) Scattered granular shadows in the right S9 region.

KL-6 171 U/ml, アスペルギルス抗原陰性, クリプトコッカス抗原陰性, 赤沈 3 mm/h.

画像所見：胸部単純 X 線にて右下葉に結節影を認め (Fig. 1A), 胸部 CT では右 S9 領域末梢に空洞を有する径 15 mm の結節影と, 周囲に気道散布陰影を認めた (Fig. 1B, C).

画像所見から結核, 肺クリプトコッカス症などを鑑別に挙げ, 獨協医科大学病院にて気管支鏡検査を再度行った. 気管支粘膜には明らかな異常を認めず, 右下葉より BAL を行い, 右 B9a にキュレットを挿入し病変部位へアプローチした. ラジアル型超音波にて病変に到達したと判断し, TBLB を施行 (Fig. 2A, B). 得られた病理組織では肉芽腫性炎症と化膿性炎症像が混在し, 球状体 (spherule) 内に内生胞子 (endospore) により満たされる所見を認めた (Fig. 3A, B). これらはコクシジオイデス症に特有の形態であり, 病理組織像から肺コクシジオイデス症が強く疑われた. 患者血清および BAL 液を千葉大学真菌医学研究センターへ移送し, *Coccidioides*

spp. に対する血清抗体と PCR 検査を依頼した. 免疫拡散 (ID) 法と補体結合反応 (CF) 法による抗体測定の結果は陰性, BAL 液の PCR も陰性であった. 国立感染症研究所 (BSL3 施設) に BAL 液を移送し遺伝子検査を依頼した. すなわち, 同施設にて培養された真菌を滅菌し核酸を抽出, 次いでリボソーム遺伝子領域ならびに *Coccidioides* spp. 特異的プライマー-Coi9-1F (5'-TACG-GTGTAAATCCCGATACA) およびCoi9-1R (5'-GGTCT-GAATGATCTGACGCA) による PCR を行った¹⁾. 得られた増幅断片の塩基配列をデータベースと照合した結果, *Coccidioides posadasii* と一致し同真菌と決定された.

本患者を慢性肺コクシジオイデス症と診断した. 症状は乏しかったが, 胸部 CT にて空洞周囲に気道散布陰影を認め疾患活動性も考えられ, また我が国ではコクシジオイデス症の診断がついた場合, 治療対象としたほうがよいとの指針²⁾に基づき, フルコナゾール (fluconazole: FLCZ) 400 mg/day にて治療を行った. 加療後 6ヶ月での胸部 CT では, 結節影の若干の縮小と周囲気道散布陰

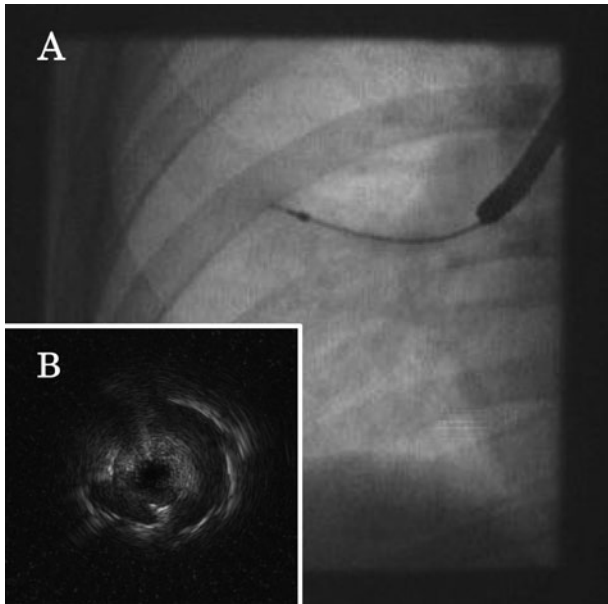


Fig. 2 (A) X-ray fluoroscopic image on curette insertion of the right B9a region. (B) Inset. The lesion depicted on endoscopic ultrasonography.

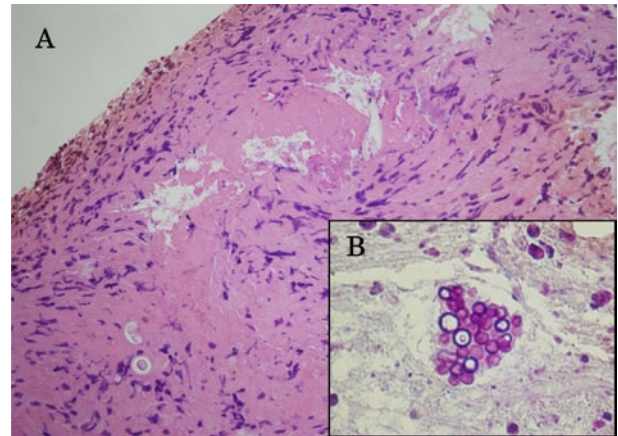


Fig. 3 (A) Histopathological findings on transbronchial lung biopsy. A necrotizing granuloma and purulent inflammation are seen (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). Inset. In another specimen, spherules containing endospores are evident [periodic acid-Schiff (PAS) staining, $\times 400$].

Table 1 Clinical characteristics of patients with pulmonary coccidioidomycosis reported in Japan

Case age/sex	Infected regions	Fungus (PCR)	Method of biopsy	Therapy
30/M ⁽¹⁾	California	<i>Coccidioides</i> spp. (+) [†]	VATS	FLCZ
33/M ⁽¹⁾	California	<i>Coccidioides</i> spp. (+) [†]	VATS	FLCZ
27/M ⁽¹⁾	California	<i>Coccidioides</i> spp. (+) [†]	VATS	FLCZ
39/M ⁽¹⁾	Arizona	<i>Coccidioides</i> spp. (+) [†]	VATS	FLCZ
65/M ⁽¹⁾	Nevada, Utah	<i>Coccidioides</i> spp. (-) [†]	VATS	FLCZ
21/M ⁽²⁾	Arizona	<i>Coccidioides</i> spp. (NE) [†]	Open lung	Resection
52/M ⁽³⁾	Arizona	<i>Coccidioides</i> spp. (NE) [†]	Open lung	Resection → FLCZ
24/M ⁽⁴⁾	Arizona	<i>C. immitis</i> (NE) [†]	VATS	Resection → FLCZ
35/M (present case)	Arizona	<i>C. posadasii</i> (-) ^{†*}	TBLB	FLCZ

PCR, polymerase chain reaction; NE, not examined; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery; TBLB, transbronchial lung biopsy; FLCZ, fluconazole. [†]Determined by pathological analysis. ^{*}Determined by gene analysis.

影の改善を認めている。

考 察

コクシジオイデス症は、米国などの半乾燥地帯に流行する風土病である。*Coccidioides* spp. は、*C. immitis* および *C. posadasii* の 2 菌種からなり、前者はカリフォルニア州を中心とし、後者は他州やメキシコなど米国外で多く報告されている。我が国では PCR を用いて、*C. posadasii* が多いとの報告があるが¹⁾、発症件数自体少なく比較は難しい。菌の形態は二形性を示し、一般培養条件下では菌糸形を、生体内では球状体を呈する。*Coccidioides* spp. は非常に感染力が強く、我が国では、菌は第 3 種病原体に、感染症は 4 類感染症に指定されている唯

一の真菌感染症である。シャーレで培養された菌糸は、不用意なシャーレの開放により室内を汚染し、ヒトへの感染が生じるため³⁾、取り扱う際には BSL3 以上の設備が必要であり、決して安易に培養を行ってはならない。

本症は屋外での砂塵曝露などを契機に感染を生じることが多く、米国では年間 25,000 例の感染報告があり、そのうち約 0.003% が死亡報告されている⁴⁾。また地震や砂嵐といった自然災害、気象異常の後に感染者数が著しく増加すると報告されている⁵⁾。我が国での症例報告(多くは流行地での感染)も増加傾向にあるため注意を要する⁶⁾。

本真菌の感染部位は、肺や皮膚、髄膜、骨などであり、初発症状は咳嗽、発熱、倦怠感など非特異的なものが多

い。特に妊娠第三期（エストロゲン存在下で菌の発育が促進される）⁷⁾や HIV 感染などの免疫不全例では重症化しやすく⁸⁾、髄膜播種や全身播種を生じて致死的な経過をたどることがあるため、リスク症例では早期に治療を行うことが望ましい。

本症の治療には FLCZ あるいは AMPH-B が挙げられる。米国ガイドラインでは全例が必ずしも治療対象となるわけではないが⁹⁾、我が国では本症と診断された場合は治療の対象としたほうがよいと考えられている²⁾。治療の終了時期に関しては一定の見解は得られていないが、最低 6 ヶ月から年余に及ぶ症例もある。治療の終了基準を血清抗体価の減少とする報告もあるが¹⁰⁾、感度の関係から抗体陽性となる時期が限られることや、常に実施できる検査ではないことも臨床問題である。

本症の確定診断には病理所見あるいは菌の分離・同定が必要となる。しかし、実際には遺伝子解析を実施できる施設も限られ、検体移送においても感染の危険性の問題があり、病理組織所見が確定診断のためには重要となる。そのため適確な組織採取が必要であるが、国内の症例報告を調べる限りでは肺野末梢性の病変が多いことから、胸腔鏡下肺部分切除により確定診断に至った例が多くみられた^{11)~14)} (Table 1)。本例は、気管支鏡検査にて診断することができた貴重な症例である。本例では *Coccidioides* spp. に対する血清中の抗体や BAL 液の PCR はいずれも陰性であった。最終的には BAL 液を専門施設に移送し、培養して得られた真菌の遺伝子解析にて *C. posadasii* と同定された。なぜ前述の検体では診断に至らなかったかを考察すると、抗体に関しては *C. posadasii*, *C. immitis* とともに交差性を有し本来は検出可能なはずであるが、本例は急性期からある程度の時間が経過していることが推測され、病勢の沈静化に伴って抗体価が検出感度以下となったとも考えられる。PCR に関してもプローブ領域は同一であり、いずれの菌種でも陽性となることが推測されるが、検体に含まれる遺伝子量や BAL 液中に存在する PCR 反応の阻害物質等が影響した可能性も考えられる。気管支鏡検査では適確に組織を採取することが重要であるが、十分な検体が得られない場合もある。コクシジオイデス症が疑われた場合、確実に診断をつけるためには病理検査に加えて、感染事故の危険性から通常の臨床検査室では本菌の培養を決して行ってはならないため、検体を専門施設（千葉大学真菌医学研究センター、国立感染症研究所等）へ送ったうえで、培養を含めた検査全般を行うことも有用である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Umeyama T, Sano A, Kamei K, et al. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1859-62.
- 2) 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継 (編). 輸入真菌症の診断・治療指針. 東京: 協和企画. 2011.
- 3) 山口英世. 輸入真菌症の微生物学的検査 いかにか安全に, どう検査を進めてゆくか. *Mod Media* 2010; 56: 199-212.
- 4) 西村和子. 「ヒト病原真菌」5. *Microbiol Cult Coll* 2010; 26: 143-6.
- 5) Miyaji M, Kamei K. Imported mycoses: an update. *J Infect Chemother* 2003; 9: 107-13.
- 6) 亀井克彦. 我が国の輸入真菌症とその問題点. *日医真菌会誌* 2005; 46: 17-20.
- 7) Hooper JE, Lu Q, Pepkowitz SH. Disseminated coccidioidomycosis in pregnancy. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 652-55.
- 8) Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioid endemic area. *Am J Med* 1993; 94: 235-40.
- 9) Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30: 658-61.
- 10) Oldfield EC 3rd, Bone WD, Martin CR, et al. Prediction of relapse after treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1205-10.
- 11) 一瀬淳二, 河野 匡, 吉屋智晴, 他. 肺コクシジオイデス症 5 例の臨床的検討. *日呼外会誌* 2009; 23: 13-7.
- 12) 富山 泉, 原 正道, 今田敏夫, 他. 肺コクシジオイデス症の 1 手術例. *日呼外会誌* 1994; 8: 514-8.
- 13) 小林宣隆, 宮澤正久, 平賀理佐子, 他. 腫瘍性病変との鑑別を要した肺コクシジオイデス症の 1 例. *山梨肺癌研会誌* 2006; 19: 10-4.
- 14) 尾崎良智, 井上修平, 藤田琢也, 他. 慢性肺コクシジオイデス症 (コクシジオイドマ) の 1 切除例. *日呼外会誌* 2011; 25: 756-60.

Abstract

A case of chronic pulmonary coccidioidomycosis diagnosed by transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage

Yasutaka Machida^a, Yasutsugu Fukushima^a, Masaaki Miyoshi^a, Kazuki Obara^a,
Yasunori Ikeda^b, Katsuhiko Kamei^c, Yoshitsugu Miyazaki^d and Takeshi Fukuda^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University School of Medicine

^bDepartment of Thoracic Surgery, Utsunomiya Memorial Hospital

^cMedical Mycology Research Center, Chiba University

^dDepartment of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Diseases

A 35-year-old man who lived in Tucson, Arizona, from November 2008 through October 2011 was found to have an abnormal nodular shadow in the right lower lung field on a medical examination after he returned to Japan. Computed tomography of the chest showed a nodular lesion including small cavities in the right S9 region surrounded by scattered shadows. We performed bronchoscopy, transbronchial lung biopsy, and bronchoalveolar lavage (BAL) of the right B9a region. A necrotizing granuloma with purulent inflammation and spherules containing endospores were seen upon histopathological examination. These findings were typical of pulmonary coccidioidomycosis. After bronchoscopy, BAL fluid cultures were positive for fungal colonies. Gene analysis of the fungi led to a diagnosis of chronic pulmonary coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii*. To our knowledge, few cases of pulmonary coccidioidomycosis diagnosed on bronchoscopy have been reported in Japan.