

●症 例

ペルー出身の後天性免疫不全症候群患者に発症した播種性ヒストプラズマ症の1例

山田耕太郎 加藤 慎平 綿貫 雅之
明石 拓郎 杉山 未紗 横村 光司

要旨：症例は50代ペルー国籍の男性。持続する発熱，HIV抗体陽性と両側びまん性粒状影の精査目的で当科紹介入院となった。粟粒結核を疑ったが，各種培養検査で抗酸菌は認められなかった。気管支鏡検査で酵母様真菌を認め，出身国からヒストプラズマ症を疑い尿中抗原検査を行った結果，陽性と判明し，AIDSに伴う播種性ヒストプラズマ症と確定診断した。リポソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) による導入療法，イトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 内服維持療法が奏効し退院した。ヒストプラズマ症は国外流行地域では主要な感染症であり，わが国でも輸入真菌症として発症する例があるため注意喚起したい。

キーワード：後天性免疫不全症候群，ヒストプラズマ症，播種性真菌症，輸入真菌症，日和見感染症
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Histoplasmosis, Disseminated mycosis, Imported mycosis, Opportunistic infective disease

緒 言

近年の在留外国人の増加に伴い，輸入感染症も増加傾向にある。今回我々はペルー国籍の後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) 患者に発症した播種性ヒストプラズマ症を経験したため，注意喚起の意を込めて報告する。

症 例

患者：50代，男性，ペルー国籍。
主訴：発熱，嘔気，体重減少。
既往歴：18歳 急性肝炎，25歳 虫垂炎。
家族歴：父 脳梗塞，肺結核。母 関節リウマチ。
喫煙歴：10本/日×15年。
輸血歴：なし。
職業：自動車工場勤務。

現病歴：20XX年3月にペルーより来日した。20XX年4月下旬より39℃に達する弛張熱，嘔気が続くようになった。複数の医療機関を受診したが異常は指摘されず，対症療法を受けていた。6月に総合病院を受診したところ，

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 抗体陽性と胸部CT上両側びまん性粒状影を指摘され，当科紹介となった。

初診時現症：身長162cm，体重58kg (3ヶ月で9kgの体重減少)，体温37.4℃，血圧112/62mmHg，脈拍84回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度98% (室内気下)。咽頭後壁に白苔付着あり，表在リンパ節は触知せず，心音異常なし，呼吸副雑音なし，両下腿浮腫なし。

検査所見 (Table 1) : Hb 7.6g/dLと貧血があり，AST 52U/L，ALT 50U/Lと肝酵素の上昇，Na 129mmol/Lと低Na血症を認めた。CRPは7.7mg/dLと炎症反応の上昇を認めた。HIV-1抗体陽性であり，HIV-RNA定量にて 6.6×10^5 copies/mLであった。CD4陽性リンパ球数は54/ μ Lと著明低値であった。サイトメガロウイルス抗原 (C7-HRP) は7/50,000と陽性であったが網膜炎は認められなかった。抗MAC抗体，T-SPOT.TBは陰性であった。上部消化管内視鏡検査にて食道カンジダ症を認めた。

画像所見：胸部単純X線写真では両肺野に微細粒状影を認めた。胸部CTでは両側びまん性にランダムに分布する微細粒状影を認めた (Fig. 1)。

臨床経過：CD4陽性リンパ球数200/ μ L未満と指標疾患 (食道カンジダ症) の合併より，入院時すでにAIDSを発症していた。陰影からは粟粒結核が疑われたが，喀痰・尿・便・血液・髄液・骨髄液の抗酸菌塗抹・PCR検査はすべて陰性であった。骨髄生検では未熟な非乾酪性肉芽腫を少数認めたが，抗酸菌・真菌は認められなかつ

連絡先：加藤 慎平
〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453
聖隷三方原病院呼吸器内科
(E-mail: s_kato@sis.seirei.or.jp)
(Received 18 Jun 2020/Accepted 14 Sep 2020)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		HIV test	
WBC	4,860/ μ L	TP	7.8 g/dL	HIV-1 antibody	(+)
Neut	80.2%	Alb	3.2 g/dL	HIV-RNA	6.6×10^5 copies/mL
Eos	0.2%	AST	52 U/L	Number of CD4	
Bas	0.2%	ALT	50 U/L	Positive lymphocytes	54/ μ L
Lym	17.1%	LDH	393 U/L		
Mon	2.3%	CK	39 U/L	Immunology	
RBC	268×10^4 / μ L	ALP	185 U/L	Anti-MAC antibody	(-)
Hb	7.6 g/dL	γ -GTP	78 U/L	T-SPOT.TB	(-)
Ht	23%	T-bil	1.1 mg/dL	<i>Cryptococcus</i> antigen	(-)
Plt	32.2×10^4 / μ L	BUN	10 mg/dL	<i>Candida</i> antigen	(-)
		Cre	0.87 mg/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
Urinalysis		Na	129 mmol/L	β -D-glucan	10.3 pg/mL
Protein	(1+)	K	4.1 mmol/L	HBs antigen	(-)
Glucose	(-)	Cl	94 mmol/L	CMV antigen (C7-HRP)	7/50,000
Blood	(-)	CRP	7.7 mg/dL		

HIV: human immunodeficiency virus, MAC: *Mycobacterium avium* complex, CMV: cytomegalovirus.



Fig. 1 Chest CT on admission showing bilateral diffuse micronodules with random distribution.

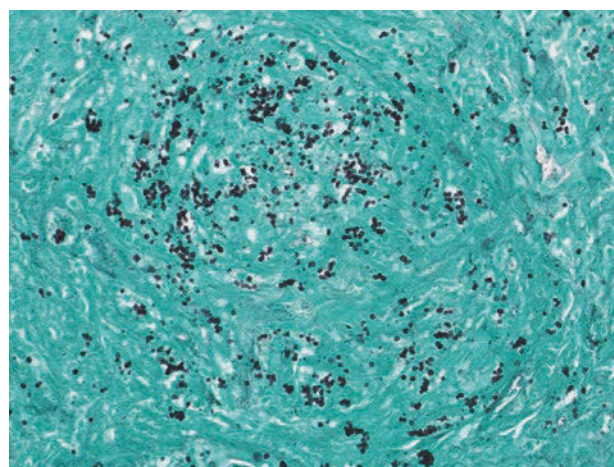


Fig. 2 Histopathological findings in transbronchial lung biopsy specimen show multiple yeast-like fungi (Grocott stain, $\times 20$).

た。気管支鏡検査を施行したが、気管支擦過・洗浄液の抗酸菌塗抹・PCR検査も陰性であった。左B³a, B⁸aより採取した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) 検体はZiehl-Neelsen染色では菌体を認めなかったが、Grocott染色にて酵母様真菌を多数認め (Fig. 2), 第10病日に播種性真菌症と診断した。血清クリプトコッカス抗原は陰性であり、播種性病態を取り得る真菌として、輸入真菌症が鑑別に挙げられた。本症例の患者はペルーのリマ市に居住歴があり、ヒストプラズマ症の流行地域が近いと考えられたため、*Histoplasma capsulatum*の尿中抗原検査 (UHIST, Mayo Clinic Laboratories) キットを入手し、血清抗体検査を千葉大学真菌医学研究センターに依頼した。検査結果が判明するまでは播種性クリプトコッカス症に準じ、リポソームアルムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) 150mgとフルシトシン (flucytosine : 5-FC) 1,000mgの併用による導入療法を開始した。治療開始から約1週間後よりCRP

と食欲不振は改善傾向となり、陰影も消退傾向を呈した。第24病日にヒストプラズマ尿中抗原が陽性と判明し、播種性ヒストプラズマ症と確定診断した。ヒストプラズマに対する血清IgGは陰性であったが、AIDSに伴う偽陰性と考えた。5-FCを中止し、L-AMB単剤治療に切り替え、改善を待った。39°Cに達する弛張熱は1ヶ月近く続いたが、徐々に解熱し炎症反応も改善が得られ、第37病日よりイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 400mg単剤による維持療法に切り替えた。AIDSに対しては、第34病日よりドルテグラビル (dolutegravir) 50mgとエムトリシタビン (emtricitabine) 200mg/テノホビル (tenofovir) 25mg合剤による抗レトロウイルス治療を開始した。明らかな副作用なく経過し、第51病日に退院となった。

その後CD4陽性リンパ球数も回復傾向となり、ITCZ内服継続のうえ外来に通院している。

考 察

ヒストプラズマ症は*Histoplasma*属（主に*H. capsulatum*）の真菌感染症で、特に北米オハイオ～ミシシッピ渓谷周辺や中南米での局地的流行が知られている。これら流行地域の鳥類やコウモリの糞が堆積したグアノと呼ばれる土壌が菌の生育に適すると考えられている一方、わが国の環境では生育できないとされており、わが国では輸入真菌症として発症する¹⁾。輸入真菌症にはヒストプラズマ症の他、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症等があるが、流行地域や臨床病型からこれらを鑑別する。

*H. capsulatum*は自然環境では菌糸形態をとっており、胞子を吸入することにより経気道感染する。ヒトの体内では酵母形に変化する二形性真菌であり、この状態での感染性は低いことから、ヒト→ヒト感染はないとされている²⁾。肺に侵入した真菌は肺胞マクロファージに貪食され、健常者では無症状か軽微な症状で終息するが、免疫力が低下した患者ではマクロファージ内で増殖し、細網内皮系を介して全身播種性病態を生じることがある³⁾。播種性ヒストプラズマ症のリスク因子としては、AIDS、造血幹細胞/臓器移植、血液悪性疾患、免疫抑制剤など細胞性免疫の低下する疾患が知られており、特にCD4陽性リンパ球数が150/μL未満に低下したHIV患者では播種性病変の発症頻度が有意に高く⁴⁾、AIDS指標疾患の一つにも指定されている。わが国では認知度が低い、流行地域ではAIDS患者の初発症状の50%以上がヒストプラズマ症であり⁵⁾、HIV関連ヒストプラズマ症による死者数がHIV関連結核による死者数を上回るとも推定されている⁶⁾。Adenisらは、仏領ギアナにおけるHIV関連ヒストプラズマ症とHIV関連結核とを比較し、ヒストプラズマ症の患者に播種性病態が多いこと、日和見感染の合併が多いこと、CD4陽性リンパ球数60/μL未満の患者の割合が多いことなどを報告している⁷⁾。

播種性真菌症の場合、血液、骨髓液、TBLBなどの組織検体を培養することで菌種を同定できる可能性があるが、*H. capsulatum*をはじめとする輸入真菌症の起原菌の多くは、健常者にも感染し得る高病原性真菌であるため、バイオセーフティーレベル3以上の実験室を持つ施設でなければ培養することができない²⁾。亀井は、一般施設で高病原性真菌を培養し発育した場合には、自然環境よりも遥かに大量の胞子が高密度で産生されるため、検査技師の感染事故、検査室や病院が広範囲に汚染する危険があるため、輸入真菌症が疑われる場合には、密封したままコロニーの性状のみ確認して、直ちに滅菌するなど

の対応を推奨している⁸⁾。一般施設で輸入真菌症が疑われた場合は、抗原・抗体検査やPCR検査など、培養以外の診断方法を検討する必要がある。*H. capsulatum*の多糖を検出する抗原検査の感度は、尿中抗原で92%、血清抗原で50%と報告されており、菌量の多い播種性病態では感度がそれぞれ95%、86%とさらに上昇するため、診断有用性は高い⁹⁾。また、治療に成功した場合、尿中抗原は検出感度以下に低下するため、治療効果判定にも用いることができる¹⁰⁾。ただし抗原検査はわが国では保険適用外であり、尿中抗原はパラコクシジオイデス、プラストミセス、ペニシローシス感染症において、血清抗原はウサギ由来抗胸腺グロブリン治療中やリウマチ因子で偽陽性となることがあるため注意が必要である⁹⁾。抗体検査はベア血清での診断が一般的であるが、免疫抑制患者では偽陰性となる可能性があるため、抗原検査に比べると有用性は劣る⁹⁾。本症例でも初診時の保存血清で抗ヒストプラズマIgGを測定したが、結果は陰性であった。

本症例の診療は2007年の米国感染症学会（IDSA）ガイドラインに則って行った¹⁰⁾。同ガイドラインでは播種性ヒストプラズマ症に対する治療として、L-AMBによる導入療法の後、最低12ヶ月以上のITCZ内服治療を継続すること、治療終了の目安として血液培養陰性、血清・尿中抗原<2ng/mL、CD4陽性リンパ球数150/μL以上を確認することが推奨されている。治療終了後でも、CD4陽性リンパ球数が150/μL未満となった場合はITCZの予防内服を再開することが推奨されており、注意深い経過観察が必要である。

わが国で播種性ヒストプラズマ症が疑われた場合、播種性クリプトコッカス症との鑑別も問題になると考えられる。播種性クリプトコッカス症の維持療法は髄液移行性のよいフルコナゾール（fluconazole：FLCZ）が第一選択とされている¹¹⁾が、ヒストプラズマ症に対してはFLCZの治療効果はITCZよりも劣るとされている¹⁰⁾。AIDSに合併した播種性クリプトコッカス症の場合、早期から抗HIV薬を開始すると、免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）として重篤な髄膜炎を発症する可能性がある¹¹⁾が、ヒストプラズマ症ではIRISの発症は稀であり、あっても軽症とされる¹⁰⁾。また、抗HIV薬の選択にあたっては、ITCZとともにcytochrome P450 3A（CYP3A）競合阻害の可能性のあるプロテアーゼ阻害薬を避けることが望ましい¹²⁾。このように治療薬の選択やIRISの発症頻度に違いがあるため、輸入真菌症を疑った場合には、起炎菌を同定するよう努めることが重要と考えられる。

本症例は当初粟粒結核を疑ったが、抗酸菌が検出されず診断に難渋した。TBLBで酵母様真菌を認めたため播種性真菌症の診断に至ったが、流行地の疫学を考えると、

ペルー出身の AIDS 患者であった時点で、播種性ヒストプラズマ症と粟粒結核の検査前確率は同等であった。人々が国境を越えて自由に行き交う現代社会において、感染症診療の重要性は以前よりも増しており、一般病院で輸入真菌症を診断する機会も増えてくると考えられる。今後の注意喚起を踏まえ、日本語で報告させていただいた。

謝辞：専門的見地から助言を賜り血清抗体を測定していただきました。千葉大学真菌医学研究センター 亀井克彦教授に厚く御礼申し上げます。

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

引用文献

- 1) 亀井克彦, 他. 輸入真菌症とその対策. 新薬と臨 2017 ; 66 : 187-92.
- 2) 渡辺 哲, 他. 輸入真菌症. 臨と微生物 2016 ; 43 : 72-8.
- 3) Lee PP, et al. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. Front Immunol 2017; 8: 1-22.
- 4) McKinsey DS, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. Clin Infect Dis 1997; 24: 1195-203.
- 5) Adenis AA, et al. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. Curr Trop Med Rep 2014; 1: 119-28.
- 6) The neglected histoplasmosis in Latin America Group. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. AIDS 2016; 30: 167-70.
- 7) Adenis A, et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. Am J Trop Med Hyg 2014; 90: 216-23.
- 8) 亀井克彦. 輸入真菌症とその問題点. Med Mycol J 2012 ; 53 : 103-8.
- 9) Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 115-32.
- 10) Wheat LJ, 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: 807-25.
- 11) 日本医真菌学会クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会. 日本医真菌学会クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン. 2019.
- 12) Vadlapatla RK, et al. Clinically relevant drug-drug interactions between antiretrovirals and antifungals. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014; 10: 561-80.

Abstract

Disseminated histoplasmosis in an AIDS patient who migrated from Peru: a case report

Kotaro Yamada, Shinpei Kato, Masayuki Watanuki,
Takuro Akashi, Misa Sugiyama and Koshi Yokomura
Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara General Hospital

We report the case of a Peruvian man in his 50s who immigrated to Japan in March 20XX. He developed prolonged fever in April, for which he visited a doctor in June. He was referred to our hospital because he tested positive for human immunodeficiency virus, and chest computed tomography revealed bilateral diffuse micronodules. His cluster of differentiation 4⁺ count was low at 54/ μ L, and he developed acquired immunodeficiency syndrome at that point. Initially, miliary tuberculosis was suspected; however, the patient tested negative for T-SPOT. TB, and mycobacteria could not be detected in a series of culture tests. We performed bronchoscopy and found yeast-like fungi in the transbronchial lung biopsy specimen, suggesting disseminated mycosis. The test result for serum cryptococcal antigen was negative, and histoplasmosis was suspected owing to the patient's Peruvian origin. The result of the urinary antigen test for *Histoplasma capsulatum* was positive approximately 2 weeks later, thereby confirming a definitive diagnosis of disseminated histoplasmosis. We initiated intravenous liposomal amphotericin B (L-AMB) therapy for 1 month before switching to maintenance therapy with oral itraconazole (ITCZ). The treatments were successful; the micronodules and symptoms resolved. In Japan, histoplasmosis is an unfamiliar disease; however, in endemic areas, including the Americas, it is common. Herein, we report an imported case to raise awareness among Japanese clinicians.