サルコイドーシスとの鑑別が困難であった 口腔パラコクシジオイデス症の1例

藤原久子・山田浩之・岸 悠太
熊谷賢一・中岡一敏・濱田良樹

A case of oral paracoccidioidomycosis difficult to differentially diagnose from sarcoidosis

FUJIHARA Hisako · YAMADA Hiroyuki · KISHI Yuta
KUMAGAI Kenichi · NAKAOKA Kazutoshi · HAMADA Yoshiki

Abstract: We report a case of paracoccidioidomycosis that was difficult to differentiate from sarcoidosis. Paracoccidioidomycosis is a deep fungal infection caused by *Paracoccidioides brasiliensis*. It causes a granulomatous systemic mycosis and is endemic to rural areas of Latin America. A 57-year-old man visited our clinic because of swelling and slight pain in the lower lip. He had been previously given a diagnosis of sarcoidosis after a histological examination of the tongue and pulmonary lesions, and had received steroid therapy at the respiratory department of a general hospital. We perform biopsy which specimens were taken from the lower lip and tongue. The initial pathological diagnosis was sarcoidosis, based on the presence of granulomas without caseous necrosis. Several months later, when the pain and swelling of lower lip and tongue had worsened, it was found that the patient had grown up in a rural area in Paraguay and that his relatives had suggested the possibility of fungal disease. This led us to suspect endemic fungal disease and additional pathological examination of the same specimen was performed. Giemsa staining and periodic acid-Schiff staining were negative, but Grocott-Gomori's methenamine silver staining was positive and showed the characteristic features of paracoccidioidomycosis, associated with a so-called Mickey Mouse ears appearance.

Key words: paracoccidioidomycosis (パラコクシジオイデス症), endemic disease (風土病), sarcoidosis (サルコイドーシス), imported mycosis (輸入真菌症)

緒 言

パラコクシジオイデス症は *Paracoccidioides Brasiliensis* の感染により発症する中南米特有の真菌症である¹⁾。本症は、肺感染から多臓器に二次感染し、頭頸部領域では口腔内の潰瘍性病変や肉芽腫性病変、頸部リンパ節腫脹を生じる。発症率は10万人に1人、男女比は15対1で男性に多い²⁾。国際化に伴い中南米諸国以外の諸外国での発症報告が増加しており³⁾、本邦でも20例以上報告されている。著者らは、当初サルコイドーシスの診断のもとに治療を受けていた難治性口腔病変を、最終的にパラコクシジオイデス症と診断した1例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者: 57歳, 男性。
初 診: 2011年7月。
主 訴: 口腔内の疼痛。
既往歴: 2010年11月下旬頃、非結核性抗酸菌症を発症し、抗菌薬の内服加療で治癒した。
家族歴: 特記事項なし。
現病歴: 2010年2月上旬より、舌の違和感および倦怠感を自覚、近医総合病院内科にて精査の結果、舌および肺サルコイドーシスと診断された。2010年6月下旬から同院呼吸器内科にて治療を受けており、プレドニゾロン30mg/日の経口投与から開始され、症状の軽快に合わせて徐々に減量中であった。サルコイドーシスの診断は、左側舌の肉芽腫性病変の病理組織学的所見(HE染色とZiehl-Neelsen染色)、ツベルクリン反応の陰性ならびに両側肺門リンパ節の腫脹に基づいていた。2011年6月下旬より口唇の腫

鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科学講座
(主任: 濱田良樹教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University (Chief: Prof. HAMADA Yoshiki)

受付日: 2014年1月10日

採掲日: 2014年10月28日

写真1 初診時病態写真

A：下唇；浮腫性腫脹を認める。

B：口腔内；左舌縁部の肉芽腫様病変と生検による実質欠損を認める（矢印）。

写真2 切除標本の病理組織像

A：下唇（HE染色，×200）

B：下唇（HE染色，×400）

上皮下に肉芽腫が形成され、その周囲に多核の巨細胞を認める。乾酪壊死像は認められない。

脹が生じ、疼痛を自覚するようになったため、7月中旬に当科を受診した。

現 症：

全身所見；体格は中等度で栄養状態は良好であった。

口腔外所見；下唇は全体的に軽度腫脹し、赤唇を中心として表層はほぼ正常であったが、粘膜を一層介した内部は全体的に弾性硬であった。また、下唇にはヒリヒリとした持続的な自発痛を伴っており、圧迫により疼痛は増悪した。顔貌は左右対称、頸部リンパ節の有意な腫脹は認められなかった。

口腔内所見；前医での生検による左側舌縁部の癰痕を中心に、舌の左半側が軽度に腫脹し弾性硬であった（写真1A, B）。軽度の自発痛や圧痛を認めたが、下唇と比較してほとんど気にならないとのことであった。

初診時臨床診断；口腔サルコイドーシスの疑い。

処置および経過；8月下旬に下唇と舌の両方から生検を行った。その結果、両標本ともに、病理組織学的に上皮下に肉芽腫を形成し、その周囲に多核の巨細胞を認めたが乾酪

壊死は認められず（写真2A, B）、サルコイドーシスと診断された。

この結果をかりつけ呼吸器内科に報告したところ、同科で追加検査を行い、ステロイド減量によるサルコイドーシスの増悪と非結核性抗酸菌症の再燃と判断された。既に投与されていたプレドニゾロン7.5mgに加えて、リファンピシン450mgとトリメトプリム・スルファトメキサゾール4gの投与が開始された。

その4か月後の2011年12月、下唇の顕著な腫脹と口腔内の激痛を主訴として当科を再受診した。内科での治療によって下唇の腫脹と疼痛は軽減していたが、再受診時には以前よりも疼痛、腫脹ともに増悪していた。下唇の腫脹は、初診時と同様の所見であったが、腫脹の程度は顕著に増大していた。舌の腫脹は左側だけではなく右側にも拡がり、全体的に弾性硬を呈していた。更に右側下顎歯肉に肉

写真3 増悪時の病態写真

- A: 下唇；顕著な浮腫性腫脹を認める。
 B: 口腔内画像；舌にも顕著な浮腫性変化を認める。
 C: 口腔内画像；下顎歯肉に潰瘍性病変を認める。

芽腫性病変が認められた(写真3A～C)。なお、口腔内の疼痛は、口蓋以外の上・下唇、舌、歯肉、頬粘膜に拡がり、著しい自発痛と接触痛による開口障害と摂食困難をきたしていた。血液検査所見では、白血球(10,200/mL)とCRP(1.59mg/dL)の軽度高値を認めた。以上の所見から、サルコイドーシスに伴う肉芽腫性病変の二次感染を疑い、セフジニルカプセル 300mg/日の内服投与を1週間行った。症状は一時軽快したものの、1か月後に再度増悪した。その

写真4 下唇 Grocott 染色

黒褐色に染まる類円形の真菌体が認められ、特徴的な Mickey Mouse ears appearance を呈している。
 左下黒枠に Grocott 染色陽性細胞の拡大を示す。

写真5 胸部 CT 写真

右側上肺結節影(矢印)を認める。

際、患者自身より、生後直後から28歳時までパラグアイの農場に居住していたこと、パラグアイの親類から真菌感染症の可能性を指摘されていること、18歳時に重度の歯周病に罹患し数か月間ですべての歯が自然脱落していたことが申告された。そのため南米特有の真菌症を疑い、菌体検出のために、各種特殊染色(PAS染色、Giemsa染色、Grocott染色)を実施したところ、Grocott染色陽性の黒褐色類円形のいわゆる“Mickey Mouse ears appearance”⁴⁾を呈する菌体が確認され(写真4)、パラコクシジオイデス症と診断した。

横浜市では、輸入感染症の治療は横浜市民病院に集約して行われているため、同院感染症内科に転院し精査加療を開始した。胸部エックス線検査とCT検査を施行した結果、肺門部リンパ節腫脹と右上葉に線維化病変と結節影が認められた(写真5)。更に、喀痰検査にて特徴的な pilot's

写真6 イトラコナゾール内服後2か月目
A：下唇；下唇の腫脹は消失している。
B：口腔内画像；肉芽腫性病変は消失している。

wheel 様の菌体が認められたことと、血清学的検査が陽性であったことから、同院でもパラコクシジオイデス症と診断された。イトラコナゾール (200mg/日) の経口投与が開始され、2か月後には下唇の腫脹と口腔内の肉芽腫性病変は消失していた (写真6A, B)。その後、当院補綴科にて上下顎総義歯を新規に作製した。6か月経過した時点で口腔症状の再燃はなく、肺病変は経時的に軽快しており経過は良好である、とのことであった。

考 察

パラコクシジオイデス症は、真菌を原因とし全身に症状を引き起こす疾患であるが¹⁾、中南米特有の風土病であるため、本邦では輸入感染症の1つとして扱われている。症状は全身的に認められ、口腔内では潰瘍性病変や肉芽腫性病変に加えて、病変部には顕著な骨吸収を伴い、歯の動揺や脱落を認めることもある²⁾。更に、頸部リンパ節腫脹、肺病変、中枢神経、皮膚症状などを伴うことが特徴とされている^{3~5)}。口腔パラコクシジオイデス症の肉芽腫性あるいは潰瘍性病変は、肉眼的にサルコイドーシスや口腔悪

性腫瘍と類似しているうえに、初期の段階では疼痛が認められないこともあるが、病状が進行し、潰瘍性病変や肉芽腫性病変の増大に伴って疼痛が随伴する^{1,2,5,6)}。そのうえ、胸部エックス線画像所見における線維化病変や陰影などの類似点も多い。そのため、口腔悪性腫瘍やサルコイドーシスなどの肉芽腫性病変との鑑別が困難で、診断に苦慮する症例も少なくない^{6~9)}。本症例が2010年に他院を受診した際には、まだ初期の段階だったために疼痛が認められなかったものと考えられた。

サルコイドーシスの診断基準は、①非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める、②サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見がある、③臨床検査6項目 (両側肺門リンパ節腫脹、血清ACE活性高値、ツベルクリン反応陰性、Ga⁶⁷シンチグラムの集積、CD4/CD8比高値、血清あるいは尿中カルシウム高値) のうち2項目を満たすこと¹⁰⁾であるが、本症例では両側肺門リンパ節腫脹とツベルクリン反応陰性が認められ、診断基準を満たしていた。また除外診断として、①真菌やマイコバクテリアに対する培養検査陰性、②職業上ではケイ酸塩やベリリウムに暴露していないこと、③環境的にはカビの生えた干し草や鳥などに暴露していないこと、④結核や、肉芽腫性病変および肺病変を伴う輸入感染症が否定されていることが挙げられている¹¹⁾。しかしながら、サルコイドーシスとパラコクシジオイデス症は病理組織学的にも酷似しており、両者とも肉芽腫性病変の周囲に多核巨細胞が存在することを特徴としているため⁴⁾、HE染色のみによる鑑別診断はきわめて困難である。HE染色で肉芽腫性病変と多核巨細胞が認められる場合には、通常、結核かサルコイドーシスが疑われるため、ツベルクリン反応やZiehl-Neelsen染色で結核菌の検索を行い、陰性であればサルコイドーシスと診断される。

本症例では、他院でサルコイドーシスと診断されていたうえに、当初、患者の中南米居住歴を聴取できなかったことが診断の遅れに繋がった。通常、問診で南米への渡航歴や居住歴が聴取できなければ輸入真菌感染症を疑うことはないため、Giemsa染色、PAS染色、Grocott染色などの特殊染色は行われなないものと考えられる。一方、発症例の多いブラジルや、中南米諸国との往来の盛んなスペインの施設においても、パラコクシジオイデス症の肉芽腫性病変をサルコイドーシスと誤診した例が報告されている^{6,12)}。

本来、パラコクシジオイデス症は比較的予後がよく、抗真菌薬の投与で基本的には完全に治癒する¹³⁾。しかしながら、HIV感染などによる免疫低下状態や悪性腫瘍に併発した場合や、診断が遅れた場合には、肺病変から重症肺炎を来たして死亡する例もあるため¹⁴⁾、早期に治療を開始することが重要である。また、輸入真菌症は感染力が強く、細菌培養などの検査遂行中の感染事故も報告されており¹⁵⁾、

レベル3の研究室において検査を行うべきである。したがって、粘膜や皮膚の肉芽腫性病変や肺病変があり、問診から輸入感染症を疑う場合には、専門施設への検査依頼が必須である¹⁶⁾。

本邦では、輸入感染症の治療は、感染症病床を有する感染症指定医療機関に集約されて行われているため、転院加療の措置などの対処も必要となる。なお、粘膜や皮膚の肉芽腫性病変や肺病変を伴う輸入感染症には、パラコキシオイデス症の他に、北米南西部や南米北部特有のコキシオイデス症や北米南西部・中南米・アフリカ中部に多いヒトプラズマ症などがあり、いずれも真菌を原因とする。本症例は本邦22例目のパラコキシオイデス症であるが、国際化に伴い中南米以外での感染報告例が増加しており、その他の輸入感染症とともに、今後の発症数増加が懸念されている¹⁷⁾。そのため、臨床所見からサルコイドーシスを疑う場合、除外診断のために中南米への渡航歴および居住歴を改めて聴取し直すことが必須になると考えられる。更に、病理組織学的な真菌検査と培養検査の必然性が、今後ますます高くなると考えられる¹⁸⁾。その上で誤診と感染事故を未然に防止しつつ正確な診断を行い、診断結果に応じて指定医療機関での治療に速やかに移行させることが重要である。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例に関する病理組織学的見地からのご意見を賜りました鶴見大学歯学部附属病院病理診断科伊藤由美講師、ならびにパラコキシオイデス症の治療をご担当頂いている横浜市民病院感染症内科 吉村幸浩先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第195回(公社)日本口腔外科学会関東支部学術集会(2013年6月、千葉)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Paniago AM, de Freitas AC, et al : Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect* 51: 248-252, 2005.
- 2) Silva CO, Almeida AS, et al : Gingival involvement in oral paracoccidioidomycosis. *J Periodontol* 78: 1229-1234, 2007.
- 3) Ameen M, Talhari C, et al : Advances in paracoccidioidomycosis. *Clin Exp Dermatol* 35: 576-580, 2010.
- 4) Waldron CA, Shafer WG, et al : Fungal and Protozoal Disease. In Neville BW, Damm DD, et al eds ; *Oral and Maxillofacial pathology*. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008, p229-230.
- 5) Brazao-Silva MT, Andrade MF, et al : Paracoccidioidomycosis: a series of 66 patients with oral lesions from an endemic area. *Mycoses* 54: e189-195, 2011.
- 6) Pujol-Rique M, Ruiz S, et al : Pulmonary mycosis caused by *Paracoccidioides brasiliensis*: dangerous confusion with sarcoidosis. *Radiologia* 53: 560-563, 2011.
- 7) 金村弘成, 佐藤淳一, 他 : 口蓋に発症したパラコキシオイデス症の1例. *日口外誌* 45: 521-523, 1999.
- 8) Prado FL, Prado R, et al : Lymphoabdominal paracoccidioidomycosis simulating primary neoplasia of the biliary tract. *Mycopathologia* 60: 25-28, 2005.
- 9) de Castro CC, Benard G, et al : MRI of head and neck paracoccidioidomycosis. *Br J Radiol* 72: 717-722, 1999.
- 10) 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会 : サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006 要約. Available at: <http://www.jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>. Accessed June 22, 2013.
- 11) THE MERCK MANUALS ONLINE MEDICAL LIBRARY : 肺の疾患 ; サルコイドーシス. Available at: <http://merckmanual.jp/mmpej/sec05/ch056/ch056a.html>. Accessed June 22, 2013.
- 12) Medeiros VL and Arruda L : Sarcoid-like lesions in paracoccidioidomycosis: immunological factors. *An Bras Dermatol* 88: 113-116, 2013.
- 13) Amaral AC, Bocca AL, et al : Amphotericin B in poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and dimercaptosuccinic acid (DMSA) nanoparticles against paracoccidioidomycosis. *J Antimicrob Chemother* 63: 523-526, 2009.
- 14) Morejon KM, Machado AA, et al : Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 80: 359-366, 2009.
- 15) Stevens DA, Clemons KV, et al : Expert opinion: what to do when there is *Coccidioides* exposure in a laboratory. *Clin Infect Dis* 49: 919-923, 2009.
- 16) 亀井克彦 : 海外旅行と真菌症—その注意点. *医学の歩み* 225: 232-236, 2008.
- 17) Kamei K, Sano A, et al : The trend of imported mycoses in Japan. *J Infect Chemother* 9: 16-20, 2003.
- 18) 亀井克彦 : コキシオイデス症ならびにパラコキシオイデス症. *日本臨牀* 63: 259-262, 2005.