症 例

尿細胞診で多数の菌要素が認められた 播種性ヒストプラズマ症の1剖検例

信州大学医学部第2病理学教室¹⁾, 昭和伊南総合病院病理検査室²⁾

渡辺 正秀¹⁾ 加藤由美子²⁾

日常の細胞診で遭遇する真菌の多くは、細胞外に存在するものであり、組織球内に存在する酵母様真菌としては、*Candida glabrata* がときに経験されるにすぎない。今回われわれは、剖検で播種性ヒストプラズマ症と診断された症例を経験したが、生前の尿細胞診標本を再検討したところ、組織球の細胞質内に多数の本菌要素が認められたので報告した。

症例は52歳の日本人男性で、海外渡航歴はなく、米国人の死体腎移植を受けて4年後に肺炎を起こして死亡した。剖検では、移植腎、前立腺、両肺、リンパ節などに、著しい組織球浸潤を伴う壊死性炎症病巣が認められた。これらの組織球の細胞質内には径2~5 μ m(平均3 μ m)の酵母様真菌要素が多数認められ、*H. capsulatum* と同定された。

剖検診断確定後に生前の尿細胞診標本を再検討したところ、Papanicolaou染色ではやや不明瞭であったが、PAS、Grocott染色では組織標本でみられたと同様の真菌要素が、組織球の細胞質内に多数存在していた。

本邦での細胞診においてこのような真菌が出現することはきわめてまれであるが、*Candida glabrata* などいくつかの真菌あるいは原虫との鑑別についても考察した。

Key words : *Histoplasma capsulatum*—Urinary cytology—Disseminated histoplasmosis—Intracellular fungal elements

I. はじめに

日常の細胞診で遭遇する真菌の多くは、細胞外に存在するものであり、組織球内に存在する酵母様真菌としては、*Candida glabrata* がときに経験される程度である。

今回われわれは、剖検で播種性ヒストプラズマ症と診断された症例を経験したが、生前の尿細胞診標本を再検討したところ、組織球の細胞質内に多数の本菌要素を認めたので報告する。

II. 症 例 (昭和伊南, S-395)

症 例: 52歳, 男 (日本人)。

家族歴: 特記すべきことなし。

海外渡航歴: なし。

既往歴: 昭和51~52年より慢性腎不全となり、昭和53年から血液透析を受けていた。昭和56年、国内の某病院で、空輸された米国人の死体腎を移植された (Donor はテキサス州在住の33歳、黒人男性)。退院後はずっと、副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤 (アザチオプリン) の投与を受けていた。

An autopsy case of disseminated histoplasmosis with appearance of fungal elements in urinary cytology
Masahide WATANABE¹⁾, M.D. and Yumiko KATOH²⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

²⁾Pathological Section of Clinical Laboratory, Showa-Inan General Hospital

論文別刷請求先 ㊟390 松本市旭3の1の1 信州大学医学部第2病理学教室 渡辺正秀

昭和62年7月28日受付

昭和62年10月16日受理

Table 1 Laboratory findings

Peripheral blood :		Blood chemistry :	
RBC	406×10 ⁴ /mm ³	T.P.	4.6 g/dl
WBC	12,600 /mm ³	Alb	35.5 %
neutro	99 %	α ₁ -gl	6.5 %
lymph	1 %	α ₂ -gl	25.8 %
Platelet	34.4×10 ⁴ /mm ³	β -gl	14.3 %
Coagulation :		γ -gl	18.0 %
Fibrinogen	360 mg/dl	GOT	46 KU
FDP	10 μg/ml	GPT	45 KU
Bleeding time	1 min.	LDH	323 U/l
PT	10.8 sec.	Al-p	72 U/l
PTT	39.1 sec.	T.Bil	0.9 mg/dl
ESR :	22 mm—55 mm	BUN	24 mg/dl
Immunology :		Na	139 mEq/l
CRP	5 (+)	K	4.1 mEq/l
RA	(-)	Cl	108 mEq/l
ASLO	(-)	Fe	26 μg/dl
Wa-R	(-)	Sugar	133 mg/dl
HBs-Ag	(-)	Stool : occult blood (#) - (+)	
CEA	2.8 ng/ml	Culture (blood, urine, sputum, cerebrospinal fluid, etc.) : bacteria, fungi (-)	
Unine : fungal elements in histiocytes of sediment			

現病歴：昭和60年4月，発熱があり，5月，真菌性肺炎の疑いで某病院に入院した。抗真菌剤（フルサイトシン，ケトコナゾール，アンフォテリシンB）の投与にもかかわらず全身状態は改善されず，肺野に数個の空洞影が残った。7月10日，昭和伊南総合病院に入院した。

入院時，高热，食思不振があり，検査（Table 1）では，血沈が亢進し，CRPが強陽性であった。白血球は中等度に増加しており，分画では99%が好中球であった。胸部X線検査では，両肺野に空洞を有する結節状影が数個あり，斑状，網状影を伴っていた。血液，尿，喀痰などの培養では，病原性微生物は検出されなかったが，尿細胞診で，組織球の細胞質内に多数の真菌要素らしきものを認めた。しかし，特殊染色は行われず，真菌症の確定診断はなされなかった。

入院後も，抗真菌剤のほか，少量の抗生剤や免疫グロブリン製剤が投与されたが，解熱せず，咳や呼吸困難がときおりみられるようになった。また，捻髪性ラ音やベルクロラ音が背部で聴取されるようになり，胸部X線所見が増悪し，白血球増多，LDH増加なども高度となった。8月5日，両側の膿気胸を合併し，死亡した。

剖検所見：身長171cm，栄養状態良好で，外表では，右下腹部に腎移植の古い手術痕があった。移植腎（160g）には，一部髄質から乳頭部にかけて径約1cmの黄白

Fig. 1 Fungal elements in the histoplasmic lesion of the transplanted kidney. Note clusters of numerous yeast-like cells in histiocytes (Grocott's stain, ×200)

色壊死巣が認められた。組織学的には，Grocott染色で明瞭な，径2～5μm，円形～卵円形の真菌要素が多数認められ，壊死巣の辺縁部ではもっぱら組織球に貪食されていた（Fig. 1）。同様の病巣は，両肺，前立腺，縦隔および傍大動脈のリンパ節などに認められた（Fig. 2）が，両肺では鳩卵大までの空洞を形成しており，組織学的には，肺胞内に多数の真菌要素を容れた組織球が充満していた（Fig. 3）。また，前立腺では尿道に深い潰瘍をつく

っていた。脾、肝、骨髄などには肉眼的に明らかな病巣はなく、組織学的にわずかな真菌要素が組織球に貪食されていた。

この真菌要素の形態から、*Histoplasma capsulatum*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium marneffe*などが考えられたが、これら真菌に対する抗体を用いて、酵素抗体間接法により鑑別を試みたところ、*Histoplasma capsulatum*と同定された (Table 2)。

Fig. 2 Distribution of Histoplasma Lesions

Fig. 3 Clusters of yeast-like cells in histiocytes in the alveolar lumens of the lung (Grocott's stain, $\times 200$)

病理解剖学的診断

1. 腎移植術後 (4年)

移植腎 (160 g), 自己腎の萎縮 (45 : 45 g)

2. 播種性ヒストプラスマ症

移植腎, 両肺, 前立腺, リンパ節, 他.

3. 肺動脈血栓症

4. 心肥大 (450 g)

5. 大動脈粥状硬化

尿細胞診所見：剖検で前立腺や移植腎に *H. capsulatum* による炎症病巣が認められたため、尿中に本真菌要素が出現していた可能性が高いと考えて、死亡する約2週間前に提出されていた尿細胞診の標本を再検討した。

その標本では、上皮細胞のほかは大部分が組織球で、好中球は少なかった。これら組織球は径 15~40 μm に膨らんでおり、細胞質内に、Papanicolaou 染色ではわずかに光輝性で径 2~5 μm , 円形ないし卵円形の真菌要素が多数充満していた (Fig. 4 a)。さらに、この標本を脱色し特殊染色を行ったところ、PAS 反応ではこれらは弱陽性で、Grocott 染色では明瞭に染色された (Fig. 4 b)。

なお、生前に喀痰細胞診の材料は提出されなかった。

Table 2 Results of Indirect Immunoperoxidase Methods after Dilution and Absorption of Antisera

Antigen	Antibodies			
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>H. capsulatum</i> *
<i>C. albicans</i>	+	—	—	—
<i>C. glabrata</i>	—	+	—	—
<i>C. neoformans</i>	—	—	+	—
<i>H. capsulatum</i>	—	—	—	+
Present case	—	—	—	+

*Immuno-mycologics, INC.

Fig. 4 a A plump histiocyte in the urinary sediment, containing many yeast-like fungal elements (Papanicolaou's stain, $\times 500$)

Fig. 4 b Grocott's positive fungal elements in the same histiocyte as in Fig. 4 a (Grocott's stain, $\times 500$)

III. 考 察

日常の細胞診で遭遇する真菌の多くは、細胞外に存在するものであり、組織球内に存在する酵母様真菌としては、*Candida glabrata* がときに経験されるにすぎない。

本例にみいだされた *Histoplasma capsulatum* は、世界中の温帯ないし熱帯地域に存在する真菌であり^{1,2,9)}、特に、米国中東部や中南米諸国などにおける地方病の原因の1つである。しかし、本邦にはこの真菌は存在しないといわれており、ヒストプラズマ症の報告例はきわめて少なく^{5,10,11)}、細胞診に関する記載もない。

ヒストプラズマ症では、通常、土壤中に存在する本菌を吸入して不顕性感染を起こし、肺と肺門リンパ節に初感染巣をつくるが、石灰化して治癒する。また、初感染時には、脾、肝への播種もしばしば起こるといわれ、肺に空洞が残ることもある。

ところが、免疫能が低下した状態では、致死的な播種性の感染症が起こる。この場合には、通常、細網内皮系の諸臓器に炎症病巣が形成され、組織学的には組織球の細胞質内に食食された多数の菌要素が認められる。しかし、ときには、副腎、消化管、両腎、前立腺、髄膜なども侵されるという。本例では、呼吸器から感染した可能性も否定できないが、腎移植後長期間の免疫抑制療法を受けており、これがおそらく移植腎に存在していたと思われる本菌の播種を招いたものと考えられる。

本菌の組織内形態は、円形ないし卵円形で、径2~5 μm (平均3 μm) であり、前述のごとく多くは組織球に食食されている。細胞診においても同様の形態を示すが、Papanicolaou 染色では不明瞭であり、PAS、Grocott 染色が確認のためには欠かせない⁶⁾。実際に細胞診の材料に本菌が出現する頻度は不明であるが、通常は喀痰にみられるという⁶⁾。ときに末梢血の塗抹標本で本菌を認めることもある⁴⁾が、尿に出現することはまれである。

細胞診において本菌と鑑別を要する真菌としては、*Candida glabrata*^{7,8)}、*Cryptococcus neoformans*、などがある (Table 3)。特に、*Candida glabrata* は本菌と酷似しており、細胞診のみでの鑑別は困難である。しかし、抗ヒストプラズマ抗体を用いた免疫染色では *C. gla-*

Table 3 細胞診で *Histoplasma capsulatum* と鑑別を要する真菌

	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Histoplasma duboisii</i>	<i>Penicillium marneffei</i>
大 き さ	2 ~ 5 μm (平均 3 μm)	2 ~ 4 μm	3 ~ 4 μm	5 ~ 20 μm (ときに 2 ~ 4 μm)	8 ~ 15 μm (ときに 2 ~ 4 μm)	8 ~ 15 μm (ときに 2 ~ 4 μm)	2 ~ 4 μm (平均 3 μm)
形	円形~卵円形	円形~卵円形	円形~卵円形 仮性菌糸(+)	円形~卵円形 厚い粘液性被膜 (小型では欠く)	円形~卵円形 壁は厚く複屈折性	円形~卵円形 壁は厚く複屈折性	円形~卵円形 (ときにソーセージ形)
出 現 様 式	喀痰、末梢血、尿、他 組織球内	尿、喀痰、他 通常、組織球内	喀痰、尿、他 細胞外 背景に好中球	喀痰、髄液、他 通常、組織球内、ときに多核巨細胞	喀痰、他 通常、細胞外	(リンパ節、脾臓、骨髓) 多核巨細胞内 ときに組織球内	(喀痰、肝などの穿刺材料) 組織球内
PAS, Grocott 染色性	(+)	(+)	(+)	(+) ムチカルミンも	(+)	(+)	(+)

その他、原虫では、*Pneumocystis carinii*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii* などとも鑑別の対象となるが、*Pneumocystis carinii* は細胞外に認められ、*Leishmania donovani* と *Toxoplasma gondii* は PAS、Grocott などで不染であることから鑑別される。

brata は染まらないことから、鑑別は可能である²⁾。 *C. albicans* は細胞外に存在することや仮性菌糸が認められることなどから、鑑別は容易である。 *C. neoformans* はときに小型のものが組織球に食食されていることがあり、鑑別に慎重を要する。ほかの真菌はいずれもまれなものであるが、 *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma duboisii*, *Penicillium marneffeii*³⁾ などのもいおう鑑別の対象になる。一方、原虫のなかにも、 *Toxoplasma gondii* や *Leishmania donovani* など類似の形態を示すものがあるが、これらは PAS, Grocott 染色で染まらないことから鑑別できる¹⁻³⁾。

いずれにしても、診断を確定するためには培養が不可欠である。本真菌を培養するための培地は、通常の Sabouraud's dextrose agar でよいが、2週間ないし1ヵ月の培養期間が必要であるといわれている⁹⁾。本例においては培養は2日間しか行われておらず、成功しなかったが、剖検後の組織切片を用いた免疫染色により同定された。

最後に、本例では、生前の尿細胞診で真菌症が疑われたにもかかわらず、PAS や Grocott 染色を行っておらず、真菌症との診断を下し得なかった。今後、このような症例に遭遇した場合には、まず、これらの特殊染色を用いて真菌であるかどうかを検索すべきである。

IV. ま と め

生前の尿細胞診標本の再検討で組織球の細胞質内に多数の菌要素を認めた、播種性ヒストプラズマ症の一剖検例を報告し、細胞診における鑑別点など若干の考察を述べた。

稿を終えるにあたり、本例の診断にご協力いただいた、J. Schwarz 先生 (Cincinnati 大), F.W. Chandler 先生 (CDC) に感謝いたします。また、当教室の発地雅夫教授、羽山正義技官、崔進先生 (ハルビン医大) ならびに長崎正明先生 (昭和伊南総合病院内科) に謝意を表します。

なお、病理解剖学的事項に関する詳細な報告は、Acta Pathologica Japonica に投稿中である。

Summary

Most of fungi encountered in routine cytological examination are found freely from histiocytes. In rare instances, fungal elements such as *Candida glabrata* are observed in these cells. We recently experienced a case of disseminated histoplasmosis diagnosed by autopsy. Numerous fungal elements

engulfed by histiocytes were found by retrospective examination of its urinary cytological specimens.

The patient was a 52-year-old Japanese male, who had never been to any foreign country. He died of pneumonia of uncertain nature 4 years after transplantation of a cadaveric renal allograft, which was an American's. Autopsy disclosed disseminated foci of necrotizing inflammation composed of marked histiocytic infiltration in the transplanted kidney, prostate gland, lungs and lymph nodes. These histiocytes contained numerous yeast-like fungal elements, measuring approximately 2-5 μ m (3 μ m on average), which was identified as *Histoplasma capsulatum* by the immunohistochemical and histological examinations.

The fungal elements were also found in the histiocytes of the urinary smears and those were stained clearly with the periodic acid-Schiff reaction and the Gomori's methenamine silver procedure, although Papanicolaou's stain revealed them faintly.

H. capsulatum is hardly observed in the cytological smears in Japan. However, it is necessary to know the morphology and its differential diagnosis, because an increase of the imported fungal diseases including this fungus is expected.

文 献

- 1) Binford, C.H. and Connor, D.H. (ed.): Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases, Vol. 1, Castle House, London, 1979.
- 2) Chandler, F.W., Kaplan, W. and Ajello, L.: Histoplasmosis capsulati. A Color Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases, Wolfe Medical London, 1980.
- 3) Deng, Z. and Connor, D.H.: Progressive disseminated penicillois caused by *Penicillium marneffeii*—Report of eight cases and differentiation of the causative organism from *Histoplasma capsulatum*, Am. J. Clin. Pathol., 84: 323~327, 1985.
- 4) Girard, D.E., Fred, H.L., Bradshaw, M.W., et al.: Disseminated histoplasmosis diagnosed from peripheral blood film, South Med. J., 170: 65~66, 1977.
- 5) 今井三喜, 豊田智里: 汎発性ヒストプラズマ症の1剖検例, 東京女子医大誌, 41: 610~617, 1971.
- 6) Johnstone, W.W.: The cytopathology of mycotic infections, Laboratory Medicine, 2: 34~40, 1971.
- 7) Marks, M.I., Langston, C. and Eickhoff, T.C.: Torulopsis glabrata—an opportunistic pathogen in man, New Engl. J. Med., 283: 1131~1135, 1970.
- 8) 佐々木寿男, 飯田昌義, 青木淳一: Torulopsis glabrata vaginitis とその腔スミア像, 日臨細胞誌, 15: 97~101,

- 1976.
- 9) Schwarz, J. : Histoplasmosis, pp. 63~122, 139~302, Praeger, New York, 1981.
- 10) Will, D.W., Hasegawa, C.M., Kawauchi, T., et al. : Histoplasmosis of the kidney—A case report from Japan—, Acta Pathol. Jpn., 14 : 395~403, 1964.
- 11) Yamato, H., Hitomi, H., Maekawa, S., et al. : A case of histoplasmosis, Report 1. Clinical, mycological and pathological observations, Acta Med. Okayama, 11 : 347~364, 1957.
-