症 例

術中捺印細胞診で発見された
Coccidioidomycosisの1例古賀病院付属医学研究所病理部¹⁾, 古賀病院²⁾, 九州大学医学部付属胸部疾患研究施設³⁾伊藤 勉¹⁾ 古賀 裕子¹⁾ 檜橋 直美¹⁾ 長尾真理子¹⁾古賀 俊彦²⁾ 中島 敏郎¹⁾ 栗田 幸男³⁾

コクシジオイデス症 (Coccidioidomycosis) は北中南米にみられる疾患で、本邦での報告はきわめて少ない。今回、われわれは初感染コクシジオイデス症を経験した。症例は23歳、男性で米国(カリフォルニア)での農業研修経験がある。昭和61年9月の検診で胸部X線写真に異常陰影を指摘され、精査のため当院を紹介され入院となった。入院時、胸部X線写真で左上葉舌区に径1.0×1.0cmの腫瘍状陰影を認めたが、確定診断が得られず開胸肺生検を施行し同時に迅速組織診および捺印細胞診を行った。細胞診で未熟な球状体(spherule)と思われる円形構造物、菌糸、および内生孢子(endospore)を充満した球状体を認めた。迅速組織診では、未熟球状体は少数みられたが内生孢子を充満した成熟球状体は確認できなかった。

電顕でも未熟球状体および内生孢子を持つ球状体を認めた。カリフォルニアでの農業研修経験のあることより、肺にgranuloma(coccidioidoma)を形成した初感染コクシジオイデス症と診断した。

Key words : Lung granuloma—Imprint cytology—Coccidioidomycosis—Case report

I. はじめに

コクシジオイデス症は、Coccidioides immitis (以下C. immitis と略) によって引き起こされる感染症で、米国西南部(特にカリフォルニア)に多発する。他地域では例外的に観察され、本邦での報告も少なくわれわれの知るところでは本症例を含めて4例である。

A case of coccidioidomycosis diagnosed by imprint cytology
Tsutomu ITOH¹⁾, C.T., I.A.C., Yuko KOGA¹⁾, C.T., I.A.C.,
Naomi NARAHASHI¹⁾, C.T., J.S.C., Mariko NAGAO¹⁾, C.T.,
J.S.C., Toshihiko KOGA²⁾, M.D., Toshiro NAKASHIMA¹⁾,
M. D., Yukio KURITA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Koga Hospital, Kurume City

²⁾Koga Hospital, Kurume City

³⁾Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University

論文別刷請求先 ☎ 830 久留米市天神町 106 古賀病院付属
医学研究所病理部 伊藤 勉

昭和63年3月17日受付

昭和63年8月26日受理

本菌は感染力が強く、病原真菌のなかで最も病原性が強く、流行地域を通過するだけで感染することがあり、病型は肺を主病巣とする初感染コクシジオイデス症と播種性コクシジオイデス症に分けられ、播種性コクシジオイデス症は予後不良で約半数は死亡するとされている。今回、われわれは肺にgranuloma(coccidioidoma)を形成した初感染コクシジオイデス症を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者 : 23歳, 男性, 農業.

主 訴 : 時に咳嗽, 喀痰.

家族歴 : 特記すべきことなし.

既往歴 : 昭和47年虫垂切除術.

現病歴 : 昭和59年5月より米国(カリフォルニア)にて2年間の農業研修後昭和61年6月帰国, 同年9月の検診にて胸写に異常陰影を指摘され, 3ヵ月後の再検

図1 胸部X線写真(正面, 断層)
左上葉 S₄, S₅ 境界領域に腫瘍陰影を認める

図2 摘出腫瘍断面. 直径 1.5 cm の結節

査でも陰影縮小がなく, 昭和62年4月精査のため当院を紹介され入院となった.

検査所見: 入院時血液, 生化学的検査に異常は認められなかった.

胸部X線所見: 左上葉 S₄, S₅ 境界領域に 1.0×1.0 cm の境界明瞭な腫瘍陰影が認められた. 良性腫瘍や結核も疑われたが, 確定診断が得られず, 昭和62年4月28日開胸肺生検を施行, 同時に術中の迅速組織診および捺印細胞診が行われた(図1).

摘出標本肉眼所見: 腫瘍は直径 1.5 cm の球形の結節であった. 表面は平滑で, 淡紅色を呈し, 硬く, 断面で

図3 endospore を充満した spherule (Pap. 染色, ×1000)

図4 endospore の放出 (Pap. 染色, ×1000)

は中心部灰白色の凝固壊死巣で周囲は線維性の結合組織で被包化されていた(図2).

捺印細胞診所見: 好酸性顆粒を含む壊死物質を背景に二重の細胞膜に囲まれた塩基性～好酸性の内容物を有する 10~30 μ m の円形構造物を孤立性に認め, あるものは内部に 1~5 μ m の light green 好性の小円形構造物を多数充満し, これを放出している像も確認された(図

図 5 捺印細胞診標本に認められた菌糸
(Giemsa 染色, $\times 1000$)

図 8 (PAS 染色, $\times 1000$)

図 6 多核巨細胞の細胞質内に spherule を認める (矢印)
(H-E 染色, $\times 50$)

図 9 (Grocott's のメセナミン銀染色, $\times 1000$)

図 7 中心部壊死巣に coronal material に囲まれた spherule
および endospore を放出した spherule を認めた (矢
印) (H-E 染色, $\times 50$)

3, 4). 前者は球状体 (spherule) に, 後者の小円形構造物は内生孢子 (endospore) に一致すると思われコクシジオイデス症と考えた。また, 少数ではあるが菌糸も認められた (図 5)。

組織学的所見: 迅速組織診 (凍結切片) では, 結節辺縁部は線維性結合組織から成り, リンパ球, 好酸球の浸

潤がみられた。中心部には少数の球状体が認められるが, *C. immitis* に特徴的な内生孢子を充満した球状体は確認できなかった。パラフィン包埋 H-E 染色標本では, 線維性結合組織で被包化され中心部乾酪壊死巣を伴った肉芽腫様病変で一部に多核巨細胞もみられた。壊死巣の中には eosinophilic な coronal material (Splendore-Hoeppli material) に取り囲まれた直径 $10\sim 40\ \mu\text{m}$ の球状体を散在性に認め, 一部には内生孢子を充満した成熟球状体も認められた。これらは PAS 染色, Grocott's のメセナミン銀染色に陽性であった (図 6~9)。また, 細胞診標本で見られた菌糸が, パラフィン標本にもごく一部ではあるが確認された。

電顕所見: 直径 $10\ \mu\text{m}$ の球状体と考えられる円形構造物が認められた。この構造物は二重の fibrillar material で構成され, 外層は厚さ約 $1\ \mu\text{m}$ の高電子密度の膜から成り, この内側にやや電子密度の低い層がみられる。内部は electron lucent で $0.5\ \mu\text{m}$ の内生孢子が散在する。*C. immitis* に一致すると考えられた (図 10)。

術後経過: 完全な摘出術が行われており順調に経過し, 昭和 62 年 5 月 24 日に退院した。現在まで再発の徴

図 10 電顕像 ($\times 13000$)
coronal material で取り囲まれた spherule

候はみられていない。

III. 考 察

コクシジオイデス症は, *C. immitis* の分節胞子の吸入によってひき起こされる全身性真菌症で, 主として肺を侵し, いずれの年齢層にも発生する. 1982年に Pasadas および Wernicke が患部に微生物を見出したのが最初の報告で, Stiles により *C. immitis* と命名された¹⁴⁾. 菌糸より発生した分節胞子の吸入, 稀に外傷から容易に感染し, その感染力の強さと感染した場合, 重症, 時に致命的になることがあるため, 国立予防衛生研究所などの真菌の危険度分類において class 3b にランクされ, その取り扱いには特に厳重な注意が要求されている⁷⁾.

コクシジオイデス症は, 北中南米にみられ特にカリフォルニア, アリゾナ, ネバダ, ニューメキシコ, テキサスで地方病性に存在し, メキシコ, アルゼンチン, ベネゼエラ, ペルー, ボリビアなどから報告されている. これら流行地域を通過しただけで感染することもあり²⁾, アメリカ南西部に住む1千万人近くは感染を受けていると推定されている. しかし, アジア, ヨーロッパにおいてはきわめて稀で, 本邦においても現在まで本症例を含めて4例の報告があるのみで, 通常は存在しない^{10,11)} (表1).

C. immitis は, 二相性真菌で自然界および培地上では菌糸型をとり, その分節胞子は軽く白色綿毛様できわめて感染力が強い. 生体内および *in vitro* の特殊条件下では直径 $10\sim 80\ \mu\text{m}$ の球形 (spherule) となり, 細胞壁の内層とともに細胞質内に陥入が起り, 内生胞子を形成, 次いで内生胞子を充満した成熟球状体の形をとり球状体の破裂により増殖を繰り返す⁹⁾ (図11). コクシジオイデス症の診断は, 喀痰, 膿, リンパ節内の球状体および内生胞子の確認と培養であり, 確定診断となる培養においても, この二相性 (dimorphism) を証明することは同定に欠くことのできない手段でその決め手は, 宮治誠らによると, 1. 37°C 培地上での旺盛な発育, 2. 培地上での分節胞子の形成, 3. 特殊培養あるいは感染マウスにおける球状体の形成である⁹⁾.

C. immitis の菌糸～分節胞子相には強い感染力を有するが, 球状体～内生胞子相には感染力がなく, ヒトからヒトへは伝染しないとされている. 今回の症例で granuloma 内に菌糸を認めたことは注目されるが, 分節胞子はみられず培養による確認もできなかった. *C. immitis* の固形培地での培養は一般に危険で, 米国では過去200名に近い研究者および検査技師の実験室内感染を経験しており, そのうち死亡例も少なくない⁶⁾. 特に球状体の証明は, しかるべき施設のある所に依頼するよう勧められている. 本症例では, 喀痰による培養を試みた

表 1 本邦における *Coccidioidomycosis* の報告例

報告者	年齢	性別	職業	病型	感染経路	発見動機	診断方法
榊原 他 (1927)	23	男	労働者	播種性	不明	右前胸部疼痛 悪寒、発熱	喀痰、膿の顕微鏡的観察 膿、血液の培養
榊原 啓 他 (1983)	47	男	紡績会社	播種性	米直輸入の原綿	発熱、悪寒 胸部X線に 肺炎様陰影	リンパ節生検 膿の培養
村田松雄 (1987) 他	39	男	事務職	播種性	米(アリゾナ)への 出張	乾性咳嗽 胸部X線に肺門リンパ 節腫脹、結節状陰影	気管支擦過物。 骨膜下膿瘍より、 細胞診、培養
本症例 (1987)	23	男	農業	初感染	米(カリフォルニア) での農業研修	検診で胸部X線に 円形陰影	摘出腫瘍(肉芽腫)の 捺印細胞診

図 11 (CIBA collection Netter, M.D. 原図より許可 No. 50)

が陰性であった。その理由としては、初感染コクシジオイデス症であり被包化された *granuloma* 内にのみ球状体、内生胞子が存在したためと考えられた。しかし、術中細胞診検査で、*C. immitis* に特徴的である内生胞子を充満した球状体を確認できたことは、細胞診検査が *Coccidioidomycosis* の診断に迅速かつ有用な方法であることを示している。術中迅速組織診では、中心部の壊死巣が操作中に剝脱しやすく十分な診断は困難であった。壊死巣を有する例では、捺印細胞診の併用はより多くの情報が得られる可能性があり勧められる。*Coccidioidomycosis* の免疫学的検査法として、抗原(*coccidioidin*, *spherulin*)を用い遅延型アレルギーを証明する皮内 test の他、血清学的検査法として、試験管沈降 test (TP), ラテックス粒子凝集 test (LPA), 免疫拡散法 (IDTP), および補体結合反応 (CF) が行われる⁵⁾。TP は、早期感染の診断に効果的であり、感染後 6 ヶ月になるとほとんど陽性を示さないため予後の判定には適さない。

い。CF は TP より遅れて陽性となり、全身感染の進行と良く並行するので予後の判定に適している。Smith らは、TP と CF を併用して初感染コクシジオイデス症の 90% 以上を診断した¹³⁾。本症例においては、抗原が入手できず免疫学的検査は実施困難であった。

Coccidioidomycosis の病型は、肺を主とする初感染コクシジオイデス症と播種性コクシジオイデス症に分けられる。初感染コクシジオイデス症のうち 0.5% が播種性の全身疾患を呈する。有色人種は白人に比べ播種性にかかりやすく、進行性肉芽腫型は男性に多い。臨床的に Smith らは 3 型に分けている^{3,12)}。

(1) 原発性コクシジオイデス症

Primary coccidioidomycosis

a) 原発性肺コクシジオイデス症

Primary pulmonary coccidioidomycosis

b) 原発性皮膚コクシジオイデス症

Primary cutaneous coccidioidomycosis

(2) 良性慢性コクシジオイデス症

Benign residual coccidioidal lesions

(3) 播種性コクシジオイデス症

Disseminated coccidioidomycosis

原発性肺コクシジオイデス症の 60% は無症状で、皮内 test が感染の証拠となる。特徴的な症状はないが、インフルエンザ様症状を起こし完全な肺炎症状のみられることもある。原発性肺炎は通常自然に消退するが、約 5% に結節状陰影または空洞を残す。一般的な症状としては、発熱、咳嗽、喀痰、胸痛などである。X線所見は正常であるか肺炎様浸潤、肺門リンパ節腫脹、胸膜炎の像がみられる。検査成績では、白血球増多特に好酸球の増加があり、血沈は病勢に応じ促進する。原発性皮膚コクシジオイデス症は稀であり、外傷に続発し硬下疳様の結節と潰瘍を生じ、所属リンパ節の腫脹をみる。良性慢性

コクシジオイデス症は肺に空洞や径数 cm までの granuloma (coccidioidoma) を形成し, X線所見で肺結核, 肺膿瘍に酷似するものも多く, 肉芽腫型では 1 個あるいは, 多数の球状の陰影を示す. 本症例は, 肺に 1.5 cm の coccidioidoma を形成した良性慢性コクシジオイデス症に相当すると思われる. 白血球 (好酸球) の増加については, coccidioidoma 内に好酸球の浸潤を認めたが, 入院時, 入院中の血液検査に異常はみられなかった. 播種性コクシジオイデス症は初感染病巣より病原菌が血流, リンパ流によって全身に播種病巣を形成する. 病変は皮膚, 骨, 関節, 髄膜, 肝, 脾, 腎, 副腎などのいくつか, または全臓器に波及することがあり, 適切な治療を行わなければ予後不良である. 死亡の原因としては髄膜炎が多いとされている.

治療においては, 従来 Amphotericin B が唯一の有効な薬剤とされてきたが, 近年では副作用の少ない imidazole 誘導体である Miconazole が有効といわれており^{1,4)}, 榊原 啓⁴⁾も Miconazole と Ketoconazole で良好な結果を得ている¹¹⁾. 本症例は限局性に coccidioidoma を形成しており, coccidioidoma の完全な摘出が行われているため, Miconazole を短期間投与し, 以後外来で観察しているが再発は認められていない.

コクシジオイデス症 (特に初感染) では特徴的な症状がないため問診などによる *C. immitis* との接触の可能性を聞き出すことが重要であり, 本症例においては, カリフォルニアでの農業研修経験が判明したのは, 手術後であった. 本症例は無症状の初感染コクシジオイデス症であり, 日本人旅行者の多いカリフォルニアで感染を受けたことは興味深く, 交通機関の発達に伴い海外旅行や出張, 輸入品の増加している今日, 同様の症例が発生することが予想される.

IV. 結 語

肺に coccidioidoma を形成した初感染コクシジオイデス症の 1 例を経験した. 細胞診検査が有用であると考えられた. 感染経路より今後も同様の症例が発生することが予想された.

なお, 本論文の要旨は第 26 回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した.

稿を終えるにあたり, ご指導, ご協力をいただいた北里大学医学部病理・奥平雅彦教授ならびに, 久留米大学医学部第 1 病理・鹿毛政義先生に深謝いたします.

Summary

A 23-year-old male was found to have a nodular shadow in the lingular area of the left upper lobe by chest X-ray examination.

The patient was diagnosed as having coccidioidomycosis by frozen histology and imprint cytology of an open lung biopsy on the basis of the presence of immature spherules and hyphae, and spherules filled with endospores.

Histological examination revealed primary coccidioidomycosis forming a granuloma (coccidioidoma) in the lung.

The patient had a history of agricultural training for two years in California.

文 献

- David, A.S., et al. : Miconazole in coccidioidomycosis, II. Therapeutic and pharmacologic studies in Man, *Amer J Med*, 60 : 191~202, 1976.
- Harrell, E.R. and Honeycutt, W.M. : Coccidioidomycosis, A Traveling Fungus disease, *Arch. Dermat*, 87 : 188~196, 1963.
- 樋口謙太郎・他 : 真菌病学, pp. 188~193, 金原出版, 東京, 1964.
- Hoeprich, P.D. and Goldstein, E. : Miconazole therapy for coccidioidomycosis, *JAMA*, 230 : 1153~1157, 1974.
- 池本秀雄 : プラズミセスならびにコクシジオイデス, *日本臨床*, 43 : 177~179, 1985.
- Johnson, J.E., et al. : Laboratoryacquired coccidioidomycosis, *Ann. Intern Med*, 60 : 941~957, 1964.
- 宮地 誠, 西村和子 : 病原性真菌の危険度分類と取り扱い方, *Medical Technology*, 14 : 263~267, 1986.
- 宮地 誠, 西村和子 : 輸入真菌症とバイオハザード, 病原真菌同定法の指針, 奥平雅彦編 : 96~106, 1986.
- Netter, F.H. : The Ciba collection of medical illustrations. Vol. 7, Respiratory System, 194, CIBA-GEIGY (Japan). Tokyo, 1981.
- 榊原 仟, 水野千城 : Granuloma coccidioides (Coccidioides immitis に因る全身伝染) の 1 例, *グレンツケベール* : 57~69, 1927.
- 榊原 啓・他 : コクシジオイデス症 (Coccidioidomycosis) の 1 例, *日内会誌*, 73 : 44~49, 1984.
- Smith, C.E., Pappagianis, D., Levine, H.B. and Saito, M. : Human Coccidioidomycosis. *Microbiol. Rev.*, 25 : 310~320, 1961.
- Smith, C.E., et al. : Serological testes in the diagnosis and prognosis of coccidioidomycosis. *Amer. J. Hyg.*, 52 : 1~21, 1950.
- 戸田忠雄, 武谷健二 : 戸田新細菌学, pp. 688~689, 南山堂, 東京, 1979.