コウモリの生息するブラジルの洞窟で感染した 急性肺ヒストプラズマ症の集団発生例

¹⁾東京大学医科学研究所付属病院感染免疫内科

²⁾社会保険中央総合病院

³⁾千葉大学真核微生物研究所

⁴⁾Immunodiagnostic Laboratory, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention

須崎 愛¹⁾ 木村 幹男¹⁾ 木村 哲¹⁾
島田 馨²⁾ 宮治 誠³⁾ Leo Kaufman⁴⁾

(平成6年11月10日受付)

(平成6年12月28日受理)

Key words: histoplasmosis, bat-inhabited cave

序 文

急性肺ヒストプラズマ症は、*Histoplasma capsulatum* の胞子の吸入によって主に肺に病変を引き起こす感染症である。本菌は世界中で広く認められ、特に温・熱帯の土壤に広く分布している。しかし日本での土壤中には殆ど常在していないため¹⁾、国内でのヒストプラズマ症の発生は稀である。現在までに国内で報告された確実なヒストプラズマ症は、海外で感染したと思われる症例を含めても7例程度にすぎない^{2)~8)}。しかも流行地では最も頻度の高い急性肺ヒストプラズマ症はまだ報告例がない。今回我々はブラジルで感染し、日本で発症した急性肺ヒストプラズマ症の集団発生例を経験したのでここに報告する。

症 例

症例は22歳から55歳の健常男性8人のグループで、いずれも胸部X線写真に異常を呈する様な既往歴はない。グループは1993年3月上旬から20日までテレビ番組製作のためブラジルのアマゾン河流域を旅行し、3月7日にマナウスの北120kmのPresidente Figueiredoにある洞窟で取材を行っ

た。洞窟の奥、入り口から約500mのところにはコウモリが無数に生息し、地面にはコウモリの排泄物が多量に堆積しており、取材班の侵入に驚いたコウモリが堆積物を舞い上げていた。洞窟内でグループはほぼ一様に行動し、取材時間は約1~2時間、コウモリのいた洞窟奥にはせいぜい30分程度しか滞在しなかった。3月17日から27日にかけてグループ8人中7人が倦怠感、悪寒、咳嗽、胸痛、消化器症状、筋肉・関節痛等の症状を伴う発熱を訴えた。8人中5人は38°C~40°Cの発熱とインフルエンザ様症状を、他の2人は微熱と風邪様症状を約1週間にわたって示した。咳嗽は8人中4人に認められ、そのうちの3人では2カ月以上にわたって持続した。胸部X線写真では、高熱の出た5人のうちの4人と微熱が持続した1人に、両肺野のびまん性小結節影を認めた。これらの小結節影は0.3~1.0cmの大きさで、少ない人では下肺野に数個、多い人では両側びまん性に、いわゆる snowstorm 状に見られた。一部の人では肺門リンパ節の腫脹も認めた。また急性期に医療機関を受診した5人全員に、一過性の肝機能異常を認めており、最も顕著であった例ではGOT 81, GPT 179で、肝生検上軽度の非特異的炎症像を呈していた。Table 1にグループ8人の臨床像を示

別刷請求先：(〒108) 東京都港区白金台4-6-1
東京大学医科学研究所付属病院感染免疫
内科 須崎 愛

Table 1 Clinical manifestations in the eight individuals

Patient	Age	Incubation period (Days)	Fever	Myalgias or body aches	Cough	Chest pain	Gastro-intestinal symptoms	Lung shadow	Liver dysfunction
1	53	14	++	+	++	+	++	++	++
2	41	10	++	++	++	+	+	++	++
3	33	20	++	+	+	—	—	++	+
4	55	14	+	—	—	—	—	++	NT
5	50	12	++	+	—	—	—	+	+
6	22	15	+	—	+	—	—	—	+
7	30	19	++	+	—	—	—	—	NT
8	25	—	—	—	—	—	—	—	NT

NT, data not available.

Fig. 1 Chest roentgenogram of Case 1 who was most severely ill, showing bilateral hilar lymphadenopathy and innumerable small nodules.

す。

次に典型的な臨床像を呈した症例1を呈示する。症例は53歳の男性カメラマンで既往歴に特記すべきことはない。洞窟での撮影後、14日目に悪寒を伴う38.5°Cの発熱と盗汗を認めた。4～5日後には37°C台にまで解熱したが、咳嗽と胸痛、心窩部痛が増強したため3月24日当科外来を受診した。受診時の理学所見では中一下肺野での呼吸音の増強と、心窩部の圧痛を認め、肝臓を一横指触知した。胸部X線写真では両側肺門リンパ節の腫脹と両肺野に無数の柔らかい小結節影を認めた (Fig. 1)。胸部断層写真では肺門リンパ節が約3 cmと著明に腫脹しており (Fig. 2)、胸部CTでも両肺野にびまん性小結節影を呈していた (Fig.

Fig. 2 Chest tomogram of Case 1, showing bilateral hilar lymphadenopathy.

Fig. 3 Chest CT scan of Case 1, showing diffuse pulmonary nodules that measure from 3 to 8 mm in diameter.

3)。胸部写真以外の検査所見 (Table 2) では、白血球の軽度増加、顆粒球の左方移動と異型リンパ

Table 2 Laboratory data of Case 1

Peripheral blood
WBC 8,830 (St 33.5, Seg 20.0, Lym 19.0, Mo 6.5, Ba 0.5, Aty Lym 20.5), RBC 472, Hb 15.0, Ht 43.4, Plt 24.2, ESR 49 (1hr)
Serology
CRP 8.61, IgG 1,314, IgA 585, IgM 152, IgE 196, β -glucan 15.1 (30>)
Blood chemistry
GOT 51, GPT 75, ALP 279, LDH 642, LAP 94, ZTT 8.4, TTT 1.9, γ -GTP 80, TP 6.1, Alb 3.7, BUN 7.5, Cr 0.8, UA 4.8, ChE 1.0, β 2-MG 2.33, Alb 57.9, α 1-G 5.1, α 2-G 14.3, β -G 9.5, γ -G 13.2
Blood gas analysis
pH 7.441, PaO ₂ 79.3, PaCO ₂ 36.9, HCO ₃ 24.7
Tuberculin test
$\frac{0 \times 0}{8 \times 8}$
Ultrasonography
Mild hepatomegaly and splenomegaly
Endoscopy
Erosive gastritis
Bronchoscopy
Diffuse inflammatory change
TBLB: multiple epithelioid cell granulomas yeast cells in macrophages

Fig. 4 Histological appearance of a nodular lesion in the lung. Note macrophages containing many eosinophilic dots compatible with the morphology of *H. capsulatum* yeast form (PAS, $\times 1,000$).

球の著明な増加, 血沈と CRP の亢進, IgA の増加, 軽度の肝機能異常と血清 β_2 マイクログロブリンの増加が認められた。腹部超音波検査では軽度の肝腫大および脾腫を, 上部消化管内視鏡検査ではびらん性胃炎を認めた。気管支鏡検査では発赤等の非特異的な炎症性変化を呈し, 経気管支鏡的肺生検 (TBLB) でラ氏型巨細胞を伴う多数の類上皮細胞性肉芽腫と, *H. capsulatum* と思われる

yeast cell を認めた。Fig. 4 は TBLB の標本を PAS 染色したもので, マクロファージ内に *H. capsulatum* 様の yeast cell が見られる。ただし, 喀痰や気管支洗浄液, 肺生検組織からは *H. capsulatum* は培養されなかった。米国 CDC で *H. capsulatum* の血清検査, すなわち, 補体結合反応 (CF) と免疫拡散法 (ID) による抗体測定を行った (Table 3)。CF 法で 8 倍以上が陽性と判定される。経過と共に mycelial 抗原に対する CF 抗体価が 8 倍から 64 倍へと上昇し, その後 16 倍へと下降した。また ID 法でも trace M から通常の M へと M band の増強を認めた。上記の臨床所見とこれら血清検査の結果から, 本例を *H. capsulatum* による急性肺ヒストプラズマ症と診断した。

他の 7 人についても強度の差はあるものの, 全例で ID 法による M band が認められた。症例 2 は, 最初の検体で mycelial 抗原および yeast 抗原に対する CF 抗体価が既にピークに達しており, その後の検体で有意な下降を示した。症例 3 は症例 1 と同様に, mycelial 抗原に対する CF 抗体価の有意な上昇と下降を, 症例 4 は M band の増強を呈した。自覚症状のなかった症例 8 でも血清学的に陽性であることから, このグループでの血清

Table 3 Serologic results on the eight individuals

Patient	Date	Complement fixation		Immuno-diffusion
		mycelial Ag	yeast Ag	
1	Apr. 09'93	8	64	trace M
	May. 21'93	16	64	M
	Jun. 18'93	32	32	M
	Jul. 23'93	64	32	M
	Dec. 21'93	16	32	M
2	May. 21'93	256	128	M
	Jul. 01'93	64	128	M
	Dec. 13'93	32	32	M
3	May. 12'93	8	32	M
	May. 25'93	16	32	M
	Jul. 01'93	32	32	M
	Dec. 13'93	0	16	M
4	May. 20'93	0	16	weak M
	Jul. 13'93	0	16	M
	Dec. 06'93	0	32	M
5	May. 20'93	0	16	trace M
6	May. 18'93	32	64	M
	Jul. 01'93	32	32	M
	Dec. 13'93	16	32	M
7	May. 20'93	8	64	weak M
8	May. 14'93	0	8	trace M

検査上での感染率は100%であった (Table 3)。

全ての症例で自然経過による軽快傾向が認められたため、抗真菌剤投与を行わずに経過観察中である。

考 察

急性肺ヒストプラズマ症は *H. capsulatum* の孢子吸入によって肺に引き起こされる深在性真菌症である。*H. capsulatum* の感染は世界中の多くの地域で認められるが、特に米国ミシシッピ河流域⁹⁾や中南米¹⁰⁾¹¹⁾、東南アジアに多く見られている。*H. capsulatum* は主として土壌に存在するが、土壌表面が湿潤であったり、鳥やコウモリの排泄物が含まれていると、その発育が増強される。鳥の巣の掃除¹²⁾、倒木や廃屋の撤去作業¹³⁾、コウモリの生息する洞窟の調査¹⁴⁾などの後に集団発生した例が報告されている。吸入された *H. capsulatum* の小分生子は肺胞マクロファージに貪食される。健康人では細胞性免疫が賦活されて、1～3週間

後に肉芽腫が形成され感染は治まる。初感染では無症状のことが多いが、細胞性免疫の低下した患者では播種を起こすこともある。最近では米国などで、HIV 感染症における日和見感染の原因菌としても重要視されている。人から人への感染は認められていない。感染例の大部分は無症状かごく軽度の症状しか呈さないが、大量の孢子を、特に閉鎖空間で吸入した場合は、暴露10～18日後にインフルエンザ様の症状で始まる急性肺ヒストプラズマ症の発症をみる¹²⁾¹⁵⁾。悪寒、発熱、倦怠感、頭痛、筋肉痛、乾性咳嗽、胸痛などと、ときに結節性紅斑、多形紅斑、移動性多関節炎などの症状も出現する¹²⁾¹⁵⁾。初感染巣から全身に播種すると肝脾腫、口腔消化管潰瘍、貧血、副腎機能不全、腎機能障害などの重篤な症状を呈することもある。急性肺ヒストプラズマ症の胸部 X 線写真は、数個の斑状陰影が見られる程度のものから、縦隔、肺門リンパ節の腫脹を伴い、両肺野に数 mm から1 cm 以上のびまん性の小粒状影を呈するものまで様々である。ただし胸水や空洞形成は稀である¹⁶⁾。診断は *H. capsulatum* を培養で証明すれば確定するが、急性肺ヒストプラズマ症では培養で菌を検出する率は10%以下と低い。また組織中の *H. capsulatum* は PAS, GMS, ギムザ染色などで、卵型の yeast form としてマクロファージ内に認められる。症状を伴う急性肺ヒストプラズマ症では、初感染後4～6週間で約90%の症例に抗体価の上昇を認め、それが数カ月間持続する¹⁷⁾。診断は上記の如く疫学、臨床症状、レントゲン所見、血清検査等の結果を総合的に判断してなされる。治療は大多数の例で必要ないが、10日以上症状の持続する場合や全身播種を起こした重症例では、Itraconazole か Amphotericin B による治療が勧められる¹⁸⁾。

今回、洞窟の奥の閉鎖空間で、コウモリの排泄物に含まれていた *H. capsulatum* の孢子を大量に吸入したために発症した急性肺ヒストプラズマ症の集団発生例を報告した。特に症例1は潜伏期、症状、検査所見共に典型的な例で、*H. capsulatum* が肺外にまで播種したことを示唆する臨床所見(肝腫大、脾腫、胃病変)も病初期に認められた。

しかしこの例においても、自然経過で軽快傾向が認められ、抗真菌剤の投与なしで経過観察中である。急性肺ヒストプラズマ症を他の疾患（結核、癌その他）と誤診して、不適切な治療がなされることがない様、注意すべきことを教える症例である。

H. capsulatum は本邦には一般に常在しないが、海外渡航が盛んな現在、帰国者でのヒストプラズマ症の発生が増加することが予想される。胸部 X 線写真上、散発性あるいはびまん性の小斑状陰影や肺門リンパ節の腫脹を伴う急性熱性呼吸器疾患を認めた場合には、鑑別すべき疾患として *H. capsulatum* 胞子の吸入による本症を考える必要がある。

文 献

- 1) 日比野進：ヒストプラズマ症。真菌と真菌症，1：10—17，1960。
- 2) Will, D.W., Hasegawa, C.M., Kawauchi, T. & Murashima, S.: Histoplasmosis of the kidney. A case report from Japan. Acta Pathol. Jpn., 14: 395—403, 1964.
- 3) 今井三喜，豊田智里：汎発性ヒストプラズマ症の1剖検例。東女医大誌，41：610—617，1971。
- 4) 三間孝雄，山本 保，荻間 勇，荒木淑彦，岡崎悦夫：慢性肺気腫，肺癌例にみられたヒストプラズマ症。結核，59：256，1984。
- 5) Watanabe, M., Hotch, M. & Nagasaki, M.: An autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. Acta Pathol. Jpn., 38: 769—780, 1988.
- 6) 田中菊枝，亀田典章，秋間道夫，福永 昇，渋谷和俊，直江史郎，平野盛久：再生不良性貧血に合併したヒストプラズマ症の1剖検例。日病理会誌，76：98，1987。
- 7) Kaji, T., Udagawa, S., Inaoki, M., Miwa, A., Miyaji, M. & Fukushima, R.: Cutaneous histoplasmosis — Report of a case, with special reference to the mycology of the isolated *Histoplasma capsulatum*—. Jpn. J. Med. Mycol., 28: 366—372, 1987.
- 8) 永井弥生，大西一徳，宮地良樹，宮治 誠：紅皮症に続発したヒストプラズマ症の1例。日皮会誌，103：438，1993。
- 9) Edwards, L.D., Acquaviva, F.A. & Livesay, V. T.: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPDB, and histoplasmin in the United States. Am. Rev. Respir. Dis., 90: 1—132, 1969 (Suppl.).
- 10) Larrabee, W.F., Ajello, L. & Kaufman, L.: An epidemic of histoplasmosis on the isthmus of Panama. Am. J. Trop. Med. Hyg., 27: 281—285, 1978.
- 11) Severo, L.C., Petrillo, V.F., Camargo, J.J., Geyer, G.R. & Porto, N.S.: Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. San Paulo, 28: 51—55, 1986.
- 12) Brodsky, A.L., Gregg, M.B., Loewenstein, M.S., Kaufman, L. & Mallison, G.F.: Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. Am. J. Med., 54: 333—342, 1973.
- 13) Storch, G., Burford, J.G., George, R.B., Kaufman, L. & Ajello, L.: Acute histoplasmosis. Description of an outbreak in northern Louisiana. Chest, 77: 38—42, 1980.
- 14) Sacks, J.J., Ajello, L. & Crockett, L.K.: An outbreak and review of cave-associated histoplasmosis capsulati. J. med. Vet. Mycol., 24: 313—327, 1986.
- 15) Gustafson, T.L., Kaufman, L., Weeks, R., Ajello, L., Hutcheson, R.H. Jr., Wiener, S.L., Lambe, D.W. Jr., Sayvetz, T.A. & Schaffner, W.: Outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a wagon train. Am. J. Med., 71: 759—765, 1981.
- 16) Rubin, S.A. & Winer-Muvam, H.T.: Thoracic histoplasmosis. J. Thorac. Imaging, 7: 39—50, 1992.
- 17) Wheat, J., French, M.L.V., Kohler, R.B., Zimmerman, S.E., Smith, W.R., Norton, J.A., Eitzen, H.E., Smith, C.D. & Slama, T.G.: The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis. Analysis of experience in a large urban outbreak. Ann. Intern. Med., 97: 680—685, 1982.
- 18) Johnson, P. & Sarosi, G.: Current therapy of major fungal disease of the lung. Infect. Dis. Clin. Nor. Am., 5: 635—645, 1991.

An Outbreak of Acute Pulmonary Histoplasmosis among Travelers to a
Bat-Inhabited Cave in Brazil

Ai SUZAKI¹⁾, Mikio KIMURA¹⁾, Satoshi KIMURA¹⁾,
Kaoru SHIMADA²⁾, Makoto MIYAJI³⁾ & Leo KAUFMAN⁴⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science,
University of Tokyo, Tokyo, Japan

²⁾Social Health Insurance Center General Hospital, Tokyo, Japan

³⁾Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, Chiba, Japan

⁴⁾Immunodiagnostic Laboratory, Division of Bacterial and Mycotic Diseases,
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A.

Histoplasmosis is known to be endemic in various parts of the world, especially in North and Latin America. In Japan, *Histoplasma capsulatum* has rarely been isolated from the natural environment. To date, only seven cases of histoplasmosis have been reported in Japan including some that were contracted in foreign countries. Herein, we report the occurrence of acute histoplasmosis among Japanese travelers who were exposed to bat guano in a cave near Manaus, Brazil. A group of 8 Japanese travelers entered a cave for a total of 2 hours in March, 1993. All the visitors had been healthy and had no history of abnormal chest roentgenograms. From 10 to 20 days after the exposure, 7 (87.5%) of the 8 individuals developed abnormal symptoms including fever, malaise, loss of appetite, myalgia, arthralgia, chest pain and dry cough. Five (62.5%) had nodular infiltrative shadows with or without hilar lymphadenopathy in the chest roentgenograms. Eight (100%) of the individuals showed serologic evidence of histoplasmosis. Despite the small number of subjects, this high rate of infection may be related to the fact that the subjects stayed in an enclosed area where air exchange was minimal, at the end of a deep cave infested with numerous bats. The cave involved has never been documented as being endemic for histoplasmosis. The threat of *H. capsulatum* infection in bat-inhabited caves should be emphasized to travelers and also to physicians.