臨床 コクシジオイデス症 (Coccidioidomycosis) の 1 例

市立半田病院内科

榊原 啓◇ 肥田野 等 土屋 整也
福井 明

国立名古屋病院臨床検査科

高橋 洋平

A CASE OF COCCIDIOIDOMYCOSIS

Akira SAKAKIBARA, MD, Hitoshi HIDANO, MD, Seiya TSUCHIYA, MD
and Akira FUKUI, MD

Department of Internal Medicine, Municipal Handa Hospital, Handa

Yohhei TAKAHASHI, MD

Department of Clinical Tests, National Nagoya Hospital, Nagoya

概要 播種性コクシジオイデス症の 1 例を経験した。症例は 47 才、男性で、昭和 57 年 7 月 23 日頃より 38℃ 以上の発熱あり、近医にて加療するも不変のため、7 月 30 日本院受診し入院した。入院時胸部写真で、右上縦隔および右肺門リンパ節の腫大、右上葉のスリガラス様陰影を認めた。当初肺炎と診断し、各種抗生物質、抗結核薬を投与したにもかかわらず、39℃ 以上の発熱が 1 カ月以上続いた。8 月中旬より右鎖骨上窩にリンパ節を触知し、母指頭大に腫大したため、9 月 8 日生検した。この結果コクシジオイデス症の疑いが濃厚となつた。なお、この生検部が一時外瘻化し膿汁が出現したため、これを培養した所、*Coccidioides immitis* と同定し得た。9 月 14 日よりアンホテリシン B と 5-FC の併用療法を行なつたが、無効のため、10 月 1 日より Miconazole と Ketoconazole に変更した。変更後 2 週間で下熱し、血沈も改善した。一時肺炎を合併したが経過は順調で 12 月 16 日 Miconazole と Ketoconazole を中止した。コクシジオイデス症は難治性疾患で、特に播種性コクシジオイデス症の半数は死亡するとされている。本症は北中南米にみられる疾患で、他地域には殆どみられない。本邦では 1927 年に榊原らが朝鮮人労働者の 1 例を報告しているにすぎず、本症例は日本人として第 1 例目である。

緒 言

コクシジオイデス症は *Coccidioides immitis* によつてひきおこされる感染症である。本菌は感染力が強く、病原真菌のなかで最も病原性が強い。病型は肺を主とする初感染コクシジオイデス症と、播種性の進行性コクシジオイデス症とに分けられ、後者は予後不良で、その約半数は死亡するとされている。しかし、本症は北中南米の一部地域に限つてみられ、他地域では例外的に観察されるのみである¹⁾。ただし、非流行地の住民で、未感

染の者が流行地に旅行することで感染することがある²⁾。

今回、我々は本邦初の播種性コクシジオイデス症の 1 症例を経験し治療した。本症は今後も発生することが予想され、注意すべき疾患と考え報告する。

症 例

患者： 47 才、男性、紡績会社員。

主訴： 発熱および咳嗽。

家族歴、既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴 昭和 57 年 7 月 23 日頃より、38℃～38.5℃ の発熱あり、7 月 26 日悪寒出現したため

〔昭和 58 年 2 月 19 日 第 129 回東海地方会推薦〕

近医受診し投薬をうけた。しかし、その後も39℃以上の発熱持続し、咳嗽も伴うようになったため、7月30日当院受診、胸部写真にて肺炎と診断され入院した。

入院時現症： 栄養良，体格中等度，身長164cm，体重74kg，体温37.6℃，脈拍84/分整，緊張良好，血圧118/84mmHg，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸を認めない，全身表在リンパ節は触知せず，胸部は心音異常ないが，右肺呼吸音粗であつた。腹部は平坦，右季肋下で肝2横指触知するも，脾腫，圧痛なく，腫瘤も触知せず 下肢に浮腫を認めなかつた。

入院時検査成績(表1)： 白血球増加，著明な

表1. 主要検査成績

末梢血	生化学	血清反応
赤血球数 474×10^4	総蛋白量 7.6g/dl	RAテスト (-)
血色素量 14.3g/dl	A/G 0.95	CRP (6+)
Ht 43.5%	血清蛋白分画	血清梅毒反応 (-)
血小板数 18.2×10^4	Alb 45.5%	検 疫
白血球数 $11,600/\text{mm}^3$	α_1 -gl 6.7%	結核菌 (-)
白血球像	α_2 -gl 16.9%	グラム陰性球菌 (+)
Myel 1%	β -gl 11.7%	細胞診 (-)
Meta 1%	γ -gl 19.1%	ツ 反 陰 性
Stab 0%	TTT 5.0U	免疫グロブリン
Seg 67%	GOT 28 U	IgG 2220mg/dl
Lymph 21%	GPT 60 U	IgA 348mg/dl
Eosino 8%	γ -GTP 335 IU/ml	IgM 263mg/dl
血 沈 1時間値 150mm	ALP 54.3K-Au	IgE 6400IU/ml
2時間値 156mm	LDH 276 IU/l	
尿	総ビリルビン 0.8mg/dl	
蛋白 (+)	総コレステロール 138 mg/dl	
糖 (-)	BUN 12.1mg/dl	
便	クレアチニン 1.0mg/dl	
潜 血 (-)	Na 142 mEq/l	
虫 卵 (-)	K 4.0mEq/l	
	Cl 97 mEq/l

図1. 入院時胸部写真

図2. 入院後経過(I)

酸球が30%と増加したため薬疹を疑い抗生物質を変更した。発疹は消失したが、好酸球増加は続き、再び高熱が持続した。8月17日の胸部写真で全肺野に小結節様陰影を認めたため、8月18日より抗結核薬を併用した。抗結核薬にも反応せず、依然として39℃以上の発熱が続いた。8月中旬より右鎖骨上窩にリンパ節を触知し、徐々に増大し母指頭大となつたため、悪性リンパ腫を疑い9月9日に生検を施行した。生検したリンパ節のHE染色像(図3)では、壊死と肉芽腫形成とともに、30~60 μ の大きさで厚い被膜をもつた球形の多数の菌体を認める。菌体の強拡大像では、内部にendospore

をもち、外部にはひげの様なasteroid様構造を有しているのがわかる(図4)。以上よりこの菌体は内生孢子形成球状体(endospore-forming spherule)と考えられコクシジオイデス症の疑いが濃厚となつた。9月14日よりアンホテシリンB 100mgと、5-FC 8gの併用療法を開始したが効果なく、悪寒・悪心の副作用を認めたため、10月1日よりMiconazole 2400mgの点滴静注、Ketoconazole 2錠の内服に変更した。投与後約2週間で2ヵ月半以上続いた高熱が下熱した(図5)。血沈も改善し、ALPの高値も改善した。衰弱していた全身状態も下熱後の食欲の回復と共に良好となつた。10月18日右

図3. リンパ節組織像 HE染色, 弱拡大

図4. リンパ節組織像 HE染色, 強拡大

図5. 入院後経過(II)

図 6. ヌードマウス肝組織像 HE染色

上葉の肺炎を合併したが抗生物質投与により順調に経過した。以後、胸部写真の陰影、亢進していた血沈共に徐々に改善した。12月14日白血球数 $2100/\text{mm}^3$ 、好中球18%、総コレステロール 394mg/dl と異常値を呈し、それに加え12月初めより手掌の腫脹、疼痛を訴え次第に悪化したため、12月17日Miconazole, Ketoconazole共に投与を中止した。その後手掌の腫脹は徐々に軽減し、昭和58年1月4日総コレステロール 247mg/dl 、1月11日CRP陰性、白血球数 $3100/\text{mm}^3$ 、好中球46%、2月10日血沈1時間値 22mm と順調に改善し、特に再発もなく現在に至っている。

なお、9月8日右鎖骨上窩のリンパ節生検後、一時瘻孔形成し、膿汁が出現した。この膿を培養し、ヌードマウスに注射後5日目の肝組織像である(図6)。多数のendosporeを有するspheruleを認め、*Coccidioides immitis*と同定し得た。

考 案

コクシジオイデス症は、*Coccidioides immitis*によつてひきおこされる全身性真菌症である。本症は1891年アルゼンチンのPosadasにより報告され、以後一世紀を経ているが、その感染力の強さにより、最も注目される真菌症の一つとなつている³⁾。病型は肺を主とする初感染コクシジオイデス症と、播種性の進行性コクシジオイデス症とに分けられる。初感染のうち0.5%が播種性の全身疾患を呈し、その半数が死亡するとされている難治性の疾患である¹⁾。

*Coccidioides 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、組織中およびin vitroの特別な条件下では、内生孢子形成球状体(endospore-forming spherule)の形をとる³⁾。*Coccidioides immitis*は培地上で容易に発育し、糸状菌集落を形成し、多くの空中菌糸が発生する。菌糸はその先端に近い部分の太さを増し、ついで特徴的な分節孢子(arthroconidia)がつくられる。成熟した分節孢子は極くわずかな乱れでも容易に離れて空中に運ばれ感染をひきおこす。孢子は硬く、乾燥に強い。*Coccidioides immitis*の固定培地での培養は一般に危険であり、研究室での感染も多く報告されている⁴⁾。*Coccidioides immitis*は、in vitroでは分節孢子が球状体にふくれることにより成長する。球状体の細胞質は破裂して内生孢子を生ずる。内生孢子は球状体に成熟し、これがくり返される。内生孢子を有する球状体は厚みが $10\sim 80\mu\text{m}$ の間で変化する。*Coccidioides immitis*の菌糸-分節孢子相は極めて高い感染力を有するが、球状体-内生孢子相は感染力はない。それ故、コクシジオイデス症はヒトからヒトへは伝染しない。

コクシジオイデス症は北・中・南アメリカにみられ、とくにアメリカのカリフォルニア、アリゾナ、テキサス、ニューメキシコなど、また、メキシコ、ベネズエラ、アルゼンチンが有名な流行地であり、他の土地においては例外的に観察されるのみである¹⁾。本邦では1927年に榊原ら⁵⁾が朝鮮人労働者の1例を報告している。以後報告例は見当らず、本症例は日本人として初の報告例である。

コクシジオイデス症は分節孢子の吸入によりほとんどすべて呼吸道を介して、主として肺に起こる。初感染の60%は不顕性であり、皮膚テスト⁶⁾が感染の唯一の徴候にすぎない。患者の40%は症候性で、軽いインフルエンザ様の愁訴から完全な肺炎症状までみられる。特徴的症狀はないため、詳細な病歴をとり、*Coccidioides immitis*との接触の可能性を聞きだすことが重要である。一般的な症状は、咳嗽、喀痰、発熱、胸痛などである。臨床検査では白血球増加が半数以上にみられる。特

有なことは好酸球の増加であり、殆どの症例に認められる。本症例も著明な好酸球増加を呈した。X線写真上では、肺実質の陰影は、1個あるいは多数で、び漫性である。下肺葉あるいは上肺葉底部にできることが多い。肺門リンパ節の腫大も多くみられる。重症の場合には、縦隔洞リンパ節が腫大し、縦隔の幅が広がる。また肺門陰影の増強、肺門部より周辺部に放散する線状の陰影を示すこともある。

初感染肺コクシジオイデス症は肺のみに限局して治癒に至るものであるが、まれに菌が血流あるいはリンパ流によつて、全身に播種病巣を形成する。これが播種性コクシジオイデス症である。症状も重篤となり、高熱の弛張、盗汗、体重減少、衰弱等の症状が長期にわたる。適切な治療を行わなければ予後は不良である。髄膜炎が死亡の原因となることが多い。本症例の入院時より認められた肝機能異常は、肝生検を施行していないため確証はないが、治療後肝機能が正常化したことから、肝に播種性病巣があつたと推定される。

コクシジオイデス症の診断には、先に述べた様な臨床症状および、流行地域への旅行の有無などの病歴が参考になる。確認のためには喀痰あるいは膿を鏡検し内生孢子を証明することとされているが、コクシジオイデス症の経験者が本邦には少なく培養が確定診断の決め手になる。本症例も、腫大した右鎖骨上窩のリンパ節生検のみでは確定診断を得られず、たまたま生検部が外嚢化し、その膿汁より培養し、内生孢子および分節孢子を確認した事が決め手になった。また、ツベルクリン反応と同様のコクシジオイジンの皮膚テスト⁶⁾、試験管プレシピチン(TP)テスト、補体結合(CF)テスト⁷⁾などのテストがあり、感染の確認や、予後の推定に役立つとされているが、残念ながら本邦では実施不可能である。

治療には従来アンホテリシンBが用いられて来たが、副作用として悪寒発熱、悪心嘔吐を認め、また、腎障害も高率に認められ⁸⁾、その上効果も確実ではない。近年アンホテリシンBにかわり、imidazole誘導体であるMiconazoleが投与され好

成績をおさめている⁹⁾¹⁰⁾。本症例はアンホテリシンBと5-FCの治療に反応せず、MiconazoleとKetoconazole(imidazole誘導体内服用)¹¹⁾を投与した所、約2週間で下熱し効果を認めた。Miconazoleの主な副作用として、貧血、血栓症、高脂血症、血小板増加症などが報告されている¹²⁾。本症例でも著明な高脂血症を投与中に認めた。また、点滴静注時に期外収縮が多発したため、点滴速度を出来るだけ遅くするようこころがけた。投与中に出現し、Miconazoleを中止するきつかけになつた手掌の腫脹、疼痛は報告がなく注意すべきものと考ええる。

本菌は感染力が強く、流行地を旅行で通過するだけでも感染の危険が充分にあるとされている²⁾。流行地以外の感染としては、農産物、荷物、衣類などについて遠方に運ばれ感染を起こすこともある。実際、流行地より遠く離れていて綿糸を扱う仕事に従事していて発症した報告もある¹³⁾。本患者は渡航歴はなく、紡績会社でアメリカ直輸入の原綿を扱う仕事に従事しており、原綿についていた孢子より感染したものと推定される。海外旅行者が増加し、また、輸入品も増加している現在、同様の症例が今後も発生することが予想され、診断困難な呼吸器疾患に遭遇した場合、本症の存在を考える必要がある。

結 語

播種性コクシジオイデス症の1例を経験し治療した。本症の本邦での治療例はなく、感染路の推定より今後も発症の可能性は高く、参考になると考え報告した。

謝辞 この症例を報告するにあたり、本菌を同定して下さいました。名古屋大学医真菌研究施設 田中健治教授、同皮膚科 柴田正之先生、千葉大学生物活性研究施設 宮治誠教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 福島孝吉：真菌症，新内科学大系，後藤幾生編，中山書店，東京，1975，p235.
- 2) Harrell ER and Honeycutt WM: Coccioidomycosis: A traveling fungus disease. Arch Derm 89: 98, 1963
- 3) Drutz DJ and Catanzaro A: Coccioidomycosis. Amer Rev Resp Dis 117: 559,

- 727, 1978.
- 4) Johnson JE, et al: Laboratory-acquired coccidioidomycosis. *Ann Intern Med* 60: 941, 1964.
- 5) 榊原 仟, 水野千城: Granuloma coccidioides (Coccidioides immitisに因る全身伝染) の 1 例, *グレンツケペイト* 11: 57, 1927.
- 6) Smith CE: An epidemiological study of acute coccidioidomycosis with erythema nodosum. *Proc Sixth Pacific Science Congress* 5: 797, 1939.
- 7) Smith CE, et al: Serological tests in the diagnosis and prognosis of coccidioidomycosis. *Amer J Hyg* 52: 1, 1950.
- 8) Miller RP and Bates JH: Amphotericin B toxicity: A follow up report of 53 patients. *Ann Intern Med* 71: 1089, 1967.
- 9) Hoepfich PD and Goldstein E: Miconazole therapy for coccidioidomycosis. *JAMA* 230: 1153, 1974.
- 10) David AS, et al: Miconazole in coccidioidomycosis: II. Therapeutic and pharmacologic studies in man. *Amer J Med* 60: 191, 1976.
- 11) Heel RC, et al: Ketoconazole: A review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 23: 1, 1982.
- 12) Stevens DA: Editorial: Miconazole in the treatment of systemic fungal infections. *Amer Rev Respir Dis* 116: 801, 1977.
- 13) Gehlbach SH, et al: Coccidioidomycosis. An occupational disease in cotton mill workers. *Arch Intern Med* 131: 254, 1973.