

●症 例

mediastinal granuloma を合併した肺ヒストプラズマ症の 1 例

石黒 卓^a 高柳 昇^a 土屋 裕^a
 杉田 裕^a 河端 美則^b 亀井 克彦^c

要旨：症例は 42 歳男性。米国から帰国後、健康診断の胸部 X 線にて左肺野の結節影を指摘された。1 年後の胸部 X 線にてさらに左肺門リンパ節の腫脹を指摘され、埼玉県立循環器・呼吸器病センターを受診した。胸部 CT 検査では左肺の結節と左肺門・縦隔リンパ節の腫脹を認めた。結節に対し胸腔鏡下肺生検を施行した。酵母様真菌を認め、肺ヒストプラズマ症を疑った。血清抗ヒストプラズマ抗体陽性、摘出肺の polymerase chain reaction 法により *Histoplasma capsulatum* の遺伝子配列と一致したことから、肺ヒストプラズマ症と診断した。縦隔リンパ節は経過、画像所見よりヒストプラズマ症による縦隔肉芽腫と考えられた。フルコナゾールの投与を開始し半年後には縦隔リンパ節の縮小を認めた。これまで我が国では、縦隔肉芽腫を合併した肺ヒストプラズマ症の報告がないため報告する。

キーワード：*Histoplasma capsulatum*, ヒストプラズマ腫, 縦隔肉芽腫, 胸腔鏡検査, 内因性再燃
Histoplasma capsulatum, Histoplasmosis, Mediastinal granuloma, Thoracoscopy, Endogeneous reactivation

緒 言

肺ヒストプラズマ症は *Histoplasma capsulatum* の胞子を吸入することによって肺に病変を引き起こす深在性真菌症である。その縦隔合併症として縦隔リンパ節炎 (mediastinal lymphadenitis), 縦隔肉芽腫 (mediastinal granuloma: MG), 縦隔線維症 (mediastinal fibrosis) の三つが知られている¹⁾²⁾。我が国におけるヒストプラズマ感染症の報告は近年増加傾向にあり、肺ヒストプラズマ症はこれまでに 31 例が報告されているが、MG を合併した報告はない。これまで我が国では MG の原因として結核が多かったが、今回われわれは、MG を合併した肺ヒストプラズマ症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：49 歳男性。

主訴：胸部異常陰影 (自覚症状なし)。

現病歴：2001 年まで毎年健康診断を受けていたが、

胸部異常陰影を指摘されたことはなかった。2002 年から仕事で米国インディアナ州に在住した。その間に洞窟に入ったことはなかったが、自宅の庭に鳥の巣箱があり常に数十種類の野鳥が飛来していた。2005 年に帰国し、健康診断の胸部 X 線にて左肺野結節影を指摘されたが放置していた。2006 年の健康診断で同結節および左肺門陰影の腫大を指摘され、埼玉県立循環器・呼吸器病センターを紹介受診した。胸部 CT (computed tomography) 検査にて左肺の結節影と、左肺門・縦隔リンパ節腫脹を認めたため精査目的で入院した。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。小児期に BCG ワクチンの接種歴あり。

生活歴：喫煙歴 23 歳から 20 本/日 (現喫煙者)、飲酒歴 ビール 350 ml/日 (週 7 日) を 30 年間 (19~49 歳)

入院時現症：身長 162 cm, 体重 64 kg, 血圧 120/80 mmHg, 呼吸数 16 回/min, 脈拍 76 回/min, 体温 36.2°C。皮疹はなく表在リンパ節は触知しなかった。心音は純、整、肺音は清で副雑音は聴取しなかった。下肢に浮腫はなく、腹部・神経学的所見に異常はなかった。

入院時検査所見：血液検査は WBC 8,500/mm³ (好中球 77.6%, 好酸球 0.4%, 単球 4.1%, リンパ球 17.5%), 赤血球沈降速度 18 mm/h, 総蛋白 8.0 g/dl, アルブミン 4.5 g/dl, C 反応性蛋白 0.1 mg/dl であり、腫瘍マーカー [KL-6, 癌胎児性抗原, neuron specific enolase (NSE), サイトケラチン 19 フラグメント, 扁平上皮癌関連抗原 (SCC 抗原)] の上昇を認めなかった。β-D グルカンは 1.0

連絡先：石黒 卓

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 病理診断科

^c千葉大学真菌医学研究センター

(E-mail: ishiguro.takashi@pref.saitama.lg.jp)

(Received 7 Jul 2011/Accepted 13 Jan 2012)

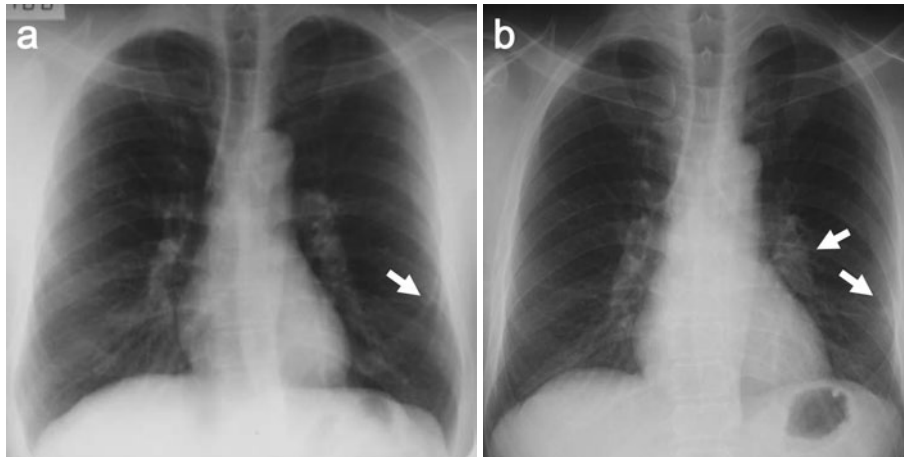


Fig. 1 Chest X-ray. (a) A chest X-ray on the patient's return to Japan showed a small nodule in the left lower lung field (arrow). (b) A chest X-ray on admission showed unremarkable change of the nodule, but a left-sided hilar lymphadenopathy had developed (arrows).

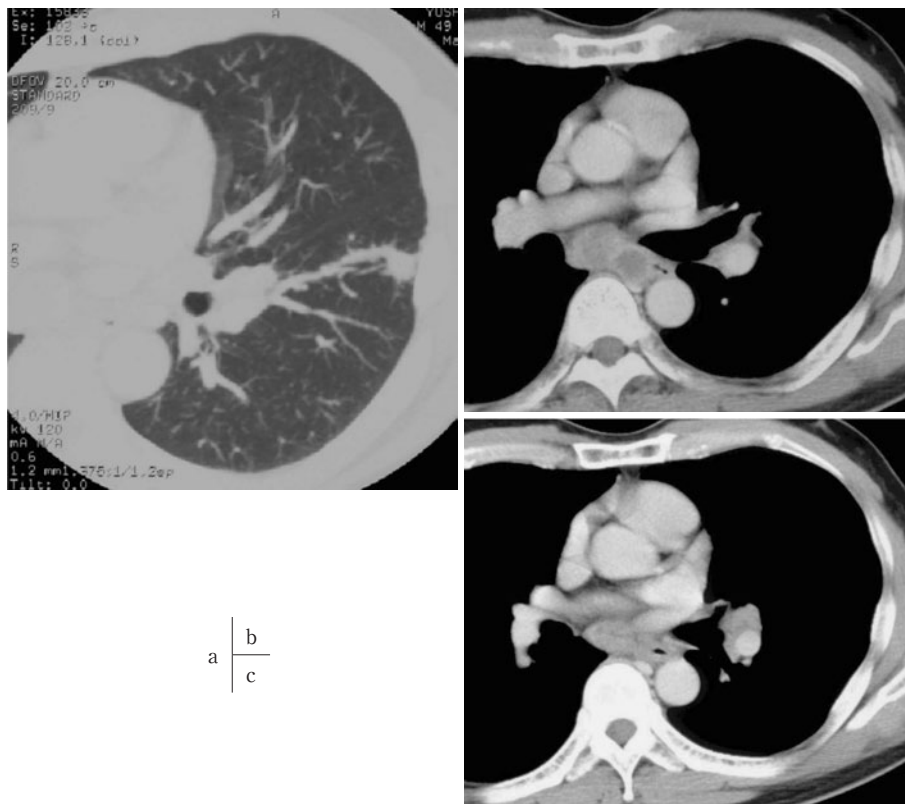


Fig. 2 (a) A chest computed tomography scan showed a small nodule in the left lower lobe. (b, c) Contrast-enhanced computed tomography showed left hilar (c) and subcarinal (b) lymphadenopathy.

pg/ml, アスペルギルス抗原, クリプトコッカス抗原, HIV に対する血清抗体は陰性であった. ツベルクリン反応検査は発赤 29×23 mm, 硬結 26×20 mm, 二重発赤 54×46 mm, 壊死, 水疱形成はみられなかった. クォンティフェロン® TB-2G は施行しなかった.

胸部 X 線写真: 2005 年の X 線写真 (Fig. 1a) と比較

して肺門陰影の増強を認め (Fig. 1b), 左下肺野には 1 cm 大の結節影を認めた.

胸部 CT 検査: 左 S8 に 13×8 mm 大の結節を認めた (Fig. 2a). 周囲に散布影, 石灰化は認めなかった. 9×8 mm 大の左肺門リンパ節と, 40×28 mm 大に腫大した縦隔リンパ節を認め, 縦隔リンパ節の内部には低吸収域

を伴っていた (Fig. 2b, c). リンパ節に石灰化は認めなかった。

入院後の経過：肺野結節影と拡大する肺門・縦隔リンパ節の腫脹から肺癌 (T1aN2M0) や抗酸菌症、真菌症などを疑い気管支鏡検査を行った。結節の気管支擦過と気管支洗浄、および気管分岐部リンパ節の針穿刺吸引にて得た検体からは、悪性細胞、抗酸菌、真菌は検出されなかった。2006年6月中旬に、診断目的で左下葉の結節影に対して胸腔鏡下左肺部分切除術を行った。結節のマクロ標本では径1cmの境界明瞭な乾酪壊死病変がみられ (Fig. 3), ヘマトキシリン・エオジン染色では、中心に好酸性の凝固壊死がみられた (Fig. 4a)。壊死周囲には炎症性の被膜を認め、弾性線維染色では、壊死の内側は滲出性反応後の壊死 (Fig. 4b, 矢印), 壊死の外側は増殖性反応後の壊死 (Fig. 4b, 矢頭の右側) を示した。

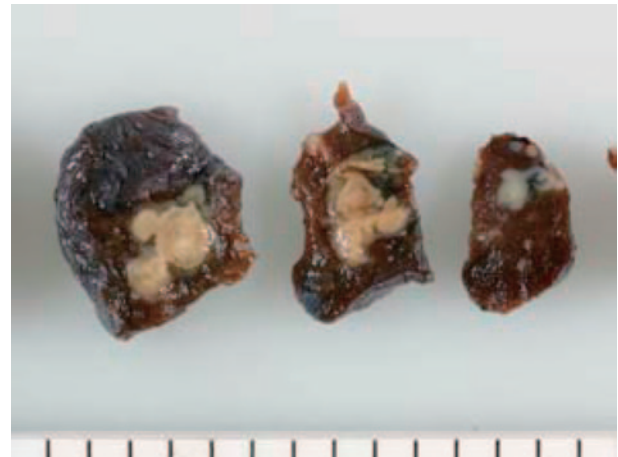


Fig. 3 Pulmonary specimen resected via thoracoscopy. Confluent caseous necrotic lesions of about 1 cm were found.

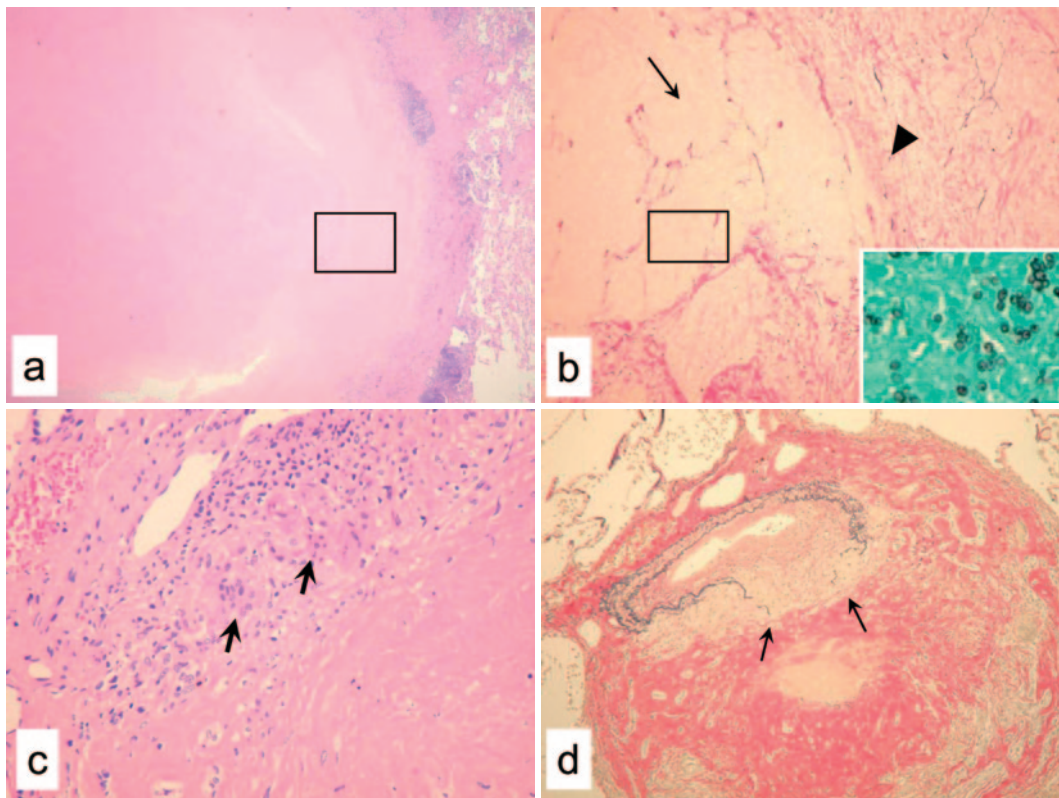


Fig. 4 Histological features of the pulmonary specimen resected via thoracoscopy. (a) Nodular lesion included eosinophilic and coagulative necrosis. Layers of inflammatory cells, fibrosis, and lymphoid follicles were found surrounding the nodules (hematoxylin and eosin staining, $\times 2$). (b) Elastica van Gieson stain of the specimen compatible with that shown in the box in A showed necrosis following exudative reaction with preserved alveolar tissue structure (arrow) at the inner area and necrosis following productive reaction at the outer area (right side of arrowhead; Elastica van Gieson staining). Inset: Multiple yeastlike fungi were found in the central portion of the necrosis following exudative reaction. These fungi were homogeneously small in size, which was approximately 2–4 μm , when compared with the size of *Cryptococcus* (Grocott's stain, $\times 40$). (c) The granuloma consisted of mature epithelioid cells or Langerhans' giant cells (arrows; hematoxylin and eosin staining). (d) Granulomas were found along with pulmonary arteries, and the medial layer of the pulmonary arteries was destroyed by granulomas (arrows; Elastica van Gieson staining).

さらにグロコット染色では滲出性反応後の壊死部にのみ多数の酵母様真菌がみられ、これらはクリプトコッカス(4~6 μ m)に比べてやや小型(2~4 μ m)で大小不同に乏しかった(Fig. 4b 挿入, 囲み部分)。ムチカルミン染色やアルシアンブルー染色は施行せず、チールネールゼン染色にて抗酸菌は認めなかった。また、肺動脈周囲結合織に肉芽腫と線維化がみられ、成熟した類上皮細胞やランゲルハンス巨細胞からなる肉芽腫(Fig. 4c)により肺動脈中膜は破壊されていた(Fig. 4d)。

胸部CT所見, 海外渡航歴, 病理所見からヒストプラズマ症を疑い, 千葉大学真菌医学研究センターに血清を送付したところ血清抗ヒストプラズマ抗体(免疫拡散法)が陽性であった。また, 摘出した肺検体を用いて polymerase chain reaction 法を行ったところ, *H. capsulatum* 株の塩基配列と100%一致した。以上から本症例を肺ヒストプラズマ症と診断し, 縦隔病変は経過と画像所見よりMGと診断した。診断翌日からフルコナゾール(flucanazole: FLCZ)400mg/日の経静脈投与を1ヶ月間行い, 退院後も同剤400mg/日の経口投与を継続した。2ヶ月後の外来で行った胸部CT検査では縦隔リンパ節の縮小を認めた。その後も当センターで経過観察し, 6ヶ月で治療を終了した。2006年8月の胸部CT検査では縦隔, 肺門リンパ節腫大を認めず, それ以後は通院していない。

考 察

現在米国におけるヒストプラズマ感染症の新規発生患者数は, 年間50万人と言われ, 一般的な真菌感染症として知られる³⁾。*H. capsulatum*の流行地はアメリカ中央部のミシシッピー川流域や中南米, オーストラリアなど世界中にみられる。海外旅行が一般化した現在, 我が国でも近年発生の報告は急速に増加している⁴⁾。しかし, 我が国からの報告例の約20%には渡航歴がなく, 国内での感染が疑われる症例もある^{5)~7)}。*H. capsulatum*は, 自然環境では菌糸形, 感染した宿主内では酵母形として発育する二形性真菌で, 湿潤な土壤に分布し, 鳥やコウモリの糞により土壤が汚染されると発育が促進される²⁾。本症例は帰国後に初めて陰影を指摘されたこと, *H. capsulatum*の流行地に3年間在住し, 現地の自宅庭に野鳥が頻繁に飛来していたことから, 米国で*H. capsulatum*に感染したと考えられた。

本症例では, 血清学のおよび遺伝子学的に肺ヒストプラズマ症と診断した。肺ヒストプラズマ症の診断方法としては, それ以外に分離培養(同定)法, 病理組織学的診断, 抗原検出法などが用いられている。ただし, 分離培養(同定)法は検査中の感染事故の危険を伴い, 専門施設において施行することが推奨されているので注意が必要である。

肺ヒストプラズマ症は急性, 慢性, 播種性に分けられる¹⁾。急性は多くの場合, 無症状か軽い感冒様の症状を呈し, 1ヶ月以内に軽快する。慢性は結核に類似した空洞を形成することや, 初感染の治癒過程でヒストプラズマ腫と呼ばれる肉芽腫を形成することがある¹⁾²⁾。播種型は後天性免疫不全症候群など細胞性免疫の低下する疾患や乳幼児, 高齢者にみられる。本症例の肺病変は, 慢性的な経過, 画像および病理所見よりヒストプラズマ腫と考えた。

ヒストプラズマ症の縦隔病変としては縦隔リンパ節炎, MG, 縦隔線維症が知られている¹⁾。縦隔リンパ節炎は急性肺ヒストプラズマ症に伴って縦隔リンパ節が炎症性に腫大する病態を指す。一方, MGと縦隔線維症は慢性ヒストプラズマ症の合併症である。MGは肉芽腫性炎症により縦隔リンパ節が腫大した病態であり, Garrettら⁸⁾によればヒストプラズマ症94例中19例に認めたと報告されている。また, 縦隔線維症は縦隔に広範な線維増生をきたす病態である²⁾。MGの一部が縦隔線維症へ進展するとの仮説⁹⁾があるが, 両者の成因はそれぞれ別の病態との考え¹⁰⁾もある。MGは, 過去には縦隔鏡や胸腔鏡によって得られた組織所見に基づいて診断されていたが, 近年は胸部CT検査所見による診断も可能とされ¹¹⁾, 内部に低吸収域と造影効果のある隔壁を認めることが特徴的な所見と報告されている¹²⁾。本症例では縦隔リンパ節の生検を行わなかったが, CT検査では気管分岐部リンパ節が内部に低吸収域を呈して径40mm大に腫大し, MGに矛盾しない所見と考えた。Parishら¹¹⁾は縦隔病変に関して, 肉芽腫が主体の場合に抗真菌薬の有効性が期待できると述べており, FLCZを投与した2ヶ月後に縦隔リンパ節の縮小を認めた点もMGに矛盾しないと考えた。

我々が検索できた, 我が国でのヒストプラズマ症の報告33例(会議録を除く)のうち, 肺病変を有する症例は27例(急性肺ヒストプラズマ症11例, 播種性ヒストプラズマ症8例, ヒストプラズマ腫7例, 慢性空洞性ヒストプラズマ症1例)であった。石灰化や娘結節の存在がヒストプラズマ腫と肺癌との鑑別に有用な画像所見であるとの指摘もある²⁾が, 我が国のヒストプラズマ腫7例のCT検査所見では, 石灰化1例, 周囲の娘結節1例とその頻度は低い。一方で血管の集束や胸膜陥入像を5例に, 増大傾向を2例に認め, いずれの症例も肺癌が否定できないため手術を施行されていた。本症例も石灰化や娘結節を認めず, 肺癌との鑑別は困難であった。

我が国からの報告33例のうち, 縦隔病変の記載があったものは4例であった。それらの記載は「ソラ豆大~示指頭大のリンパ節腫大」1例⁷⁾, 詳細なサイズは不明だが低吸収域を内部に含むリンパ節腫大1例¹³⁾, 「軽度腫大」

1例¹⁴⁾、「リンパ節腫大あり」1例¹⁵⁾であり、石灰化は1例も認めなかった。4例の病型は、2例が播種性ヒストプラズマ症、別の2例は慢性肺ヒストプラズマ症（慢性空洞性ヒストプラズマ症1例、ヒストプラズマ腫1例）であった。

本症例では、胸部X線写真で肺野病変（ヒストプラズマ腫）が確認された1年後、肺門陰影が増大した。CT検査では縦隔リンパ節腫大が明らかであり、肺門および縦隔リンパ節が1年の間に増大したと考えられる。切除された肺の組織所見では乾酪壊死の内側が滲出性反応後の壊死を示し、外側は増殖性反応後の壊死を示した。つまり、滲出性反応後の壊死を特徴とする初感染病変が形成された後、何らかの原因で内因性再燃が起こり、同心円状に被包部位に壊死が出現したと考えられた。また、血管周囲結合織に肉芽腫がみられたことより、菌体を貪食したマクロファージがリンパ路で肉芽腫を形成したことを示していた。肺に初感染病巣と内因性再燃像を認めたこと、リンパ行性進展を認めたこと、肺病変が認められた1年後に肺門および縦隔リンパ節の増大が確認されたことを総合すると、リンパ節も何らかの原因で起こったヒストプラズマ症の内因性再燃により腫大したと考えた。

MG、縦隔線維症では、増大・進展時に縦隔内臓器の圧迫・閉塞が臨床上問題となる。MGが好発するリンパ節は右気管傍リンパ節と気管分岐部リンパ節であり¹⁶⁾、前者では上大静脈と奇静脈の閉塞が起こりうる一方、後者では肺動静脈や食道、主気管支の圧迫・閉塞が問題となる。本症例は1年以内に進行したリンパ節の増大を無症状のうちに発見した。周囲への圧迫・閉塞所見は認めなかった。

治療は症状、病型により異なるが、一般にヒストプラズマ腫では治療を必要としない¹⁾。MGについても治療は推奨されていないが、周囲臓器への圧迫・閉塞を認める場合にはイトラコナゾール（ITCZ）を6~12週間投与することが推奨されている¹⁾。本症例では縦隔病変が拡大傾向を示しており、周囲組織への圧排も懸念されたため抗真菌薬の投与を行った。一方、本症例の診断時には安定した血中濃度が得られにくいITCZカプセルしか我が国にはなかったため、FLCZの投与を行った。その結果、肺門・縦隔リンパ節はともに縮小し、その後は陰影の悪化を認めていない。FLCZが有効であった症例は過去にも報告されている¹⁷⁾が、現在はFLCZに比してITCZの抗菌力が優れていると考えられている¹⁾ため、ITCZ内用液が市販されている現在は、同薬を第一選択にするべきであろう。

MGを合併した肺ヒストプラズマ症（ヒストプラズマ腫）の1例を経験した。肺ヒストプラズマ症は我が国で

も近年増加傾向にあり、今後縦隔病変を伴った報告も増えてくるであろう。画像上肺癌との鑑別を要する場合もあるが、本症を考慮に入れ渡航歴の聴取や血清、組織学的検査を行うことが診断の鍵になると思われる。またMGを合併した場合、抗真菌薬による治療が必要か、今後症例を集積する必要がある。

本稿の内容は、第81回日本感染症学会総会（2007年、東京）で発表した。本稿の画像の一部は日本臨牀社の掲載許可を得て使用した。

謝辞：本症例の診断および治療方針について貴重なご意見を頂戴した、当センター呼吸器内科の山川英晃先生、加藤栄助先生、栗田裕輔先生、太田池恵先生、高久洋太郎先生、宮原庸介先生、鍵山奈保先生、徳永大道先生、倉島一喜先生、柳澤勉先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-25.
- 2) Deepe GS Jr. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; 3012-26.
- 3) Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, et al. A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med* 1981; 94: 331-7.
- 4) Kamei K, Sano A, Kikuchi K, et al. The trend of imported mycoses in Japan. *J Infect Chemother* 2003; 9: 16-20.
- 5) 西川敏雄, 村松友義, 松三彰, 他. 肺癌との鑑別が困難であった肺ヒストプラズマ症の1手術例. *日呼外会誌* 2008; 22: 92-6.
- 6) Watanabe M, Hochi M, Nagasaki M. An autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 769-80.
- 7) Yamamoto H, Hitomi H, Maekawa S, et al. A case of histoplasmosis report I. clinical, mycological and pathological observations. *Acta Med Okayama* 1957; 11: 347-64.
- 8) Garrett HE, Roper CL. Surgical intervention in histoplasmosis. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 711-22.
- 9) Kunkel WM, Clagett OT, McDonald JR. Mediastinal granulomas. *J Thorac Surg* 1954; 27: 565-74.
- 10) Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, et al. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine*

- 1988; 67: 295-310.
- 11) Parish JM, Rosenow III EC. Mediastinal granuloma and mediastinal fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 135-43.
 - 12) Landay MJ, Rollins NK. Mediastinal histoplasmosis granuloma: evaluation with CT. *Radiology* 1989; 172: 657-9.
 - 13) Endo S, Murayama F, Yamaguchi T, et al. Pulmonary Histoplasmosis in a Japanese Male. *Surg Today* 1998; 28: 1316-8.
 - 14) 倉井 淳, 小西龍也, 早瀬達也, 他. HTLV-1 キャリアに発症した慢性肺ヒストプラズマ症の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 737-42.
 - 15) Ohji G, Kikuchi K, Inoue K, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient as an underrecognized imported mycosis in Japan. *J Infect Chemother* 2010; 16: 443-5.
 - 16) Gurney JW, Conces DJ. Pulmonary histoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 297-306.
 - 17) Maholtz MS, Dauber JH, Yousem SA, et al. Case report: fluconazole therapy in histoplasma mediastinal granuloma. *Am J Med Sci* 1994; 307: 274-7.

Abstract

A case of pulmonary histoplasmosis with mediastinal granuloma

Takashi Ishiguro^a, Noboru Takayanagi^a, Yutaka Tsuchiya^a, Yutaka Sugita^a,
Yoshinori Kawabata^b and Katsuhiko Kamei^c

^a Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^b Department of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^c Medical Mycology Research Center, Chiba University

A 42-year-old man presented to our hospital for hilar lymphadenopathy and a nodule in the left lower lung field with no symptoms. The nodule had been noted in a medical exam performed 1 year earlier, just after the patient had returned to Japan from the United States. Chest computed tomography showed a left-sided pulmonary nodule and hilar and mediastinal lymphadenopathy. A lung specimen obtained via thoracoscopy showed yeastlike fungi, and serum antibody against *Histoplasma capsulatum* was positive. The results of polymerase chain reaction analysis of the resected pulmonary specimen were compatible with *H. capsulatum*. Mediastinal lesion was regarded as a mediastinal granuloma on the basis of the clinical course and radiological findings. Fluconazole was administered, which shrunk the mediastinal lesion. We report this case because in Japan there have been no previous reports of pulmonary histoplasmosis developing a mediastinal granuloma.