

Clinico-Pathological Conference

症例1：室井栄治，濱崎洋一郎，西本勝太郎

症例2：毛利 忍，相楽裕子

症例3：田辺恵美子，亀田典章

症例4：鈴木直仁，手島伸一

症例5：倉島篤行，蛇澤 晶

第46回日本医真菌学会総会において発表された以下の5症例をCPCの形式でまとめた。

症例1：顔面の多発性結節を呈した症例（長崎大学医学部皮膚科学教室：室井栄治，濱崎洋一郎，長崎市立市民病院皮膚科：西本勝太郎），症例2：38歳男性AIDS患者にみられた発熱，肝脾腫を伴う紅色丘疹（横浜市立市民病院皮膚科：毛利 忍，同・感染症科：相楽裕子），症例3：発熱と全身リンパ節腫脹，顔面・四肢の皮膚結節を生じた1例（東邦大学医学部附属佐倉病院・皮膚科：田辺恵美子，同・病院病理：亀田典章），症例4：血痰・背部痛で発症し，画像上肺膿瘍陰影を呈した一例（同愛記念病院アレルギー・呼吸器科：鈴木直仁，同・検査科病理：手島伸一），症例5：菌球様の病変を伴い，画像上，急速な肺病変の進展を来した症例（国立療養所東京病院呼吸器内科：倉島篤行，同・病理：蛇澤 晶）。

〈症例・経過及び設問〉

症例1 顔面の多発性結節を呈した症例

【症例】65歳，男性，農業従事者

【主訴】顔面の結節

【既往歴】腎結石，高血圧

【現病歴】2002年3月，右頬部に痂皮を付す紅色結節が出現した。軽度の掻痒感を伴っていたが疼痛はなかった。消毒，抗生剤内服による治療を受けたが改善せず，経過中鼻側にも同様の病変が出現した。精査加療目的で2002年5月21日当科紹介受診。糖尿病やATLなどの基礎疾患はなく，また熱帯魚，金魚などの飼育歴もなかった。



Fig. 1-1 右頬部に2個の鱗屑痂を付す紅色結節を認める。

【初診時現症】右頬部に2個の鱗屑痂を付す病変を生じていた（Fig. 1-1）。右頬中部，鼻側よりには14×10mmの鱗屑痂を付す紅色結節があり，その鼻側に後から出現した9×6mmの同様の性状を持つ結節を認めた（Fig. 1-2）。

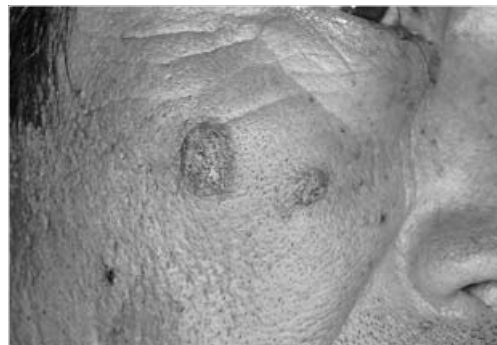


Fig. 1-2 右頬部に14×10mmの褐色の鱗屑痂を付す紅色結節を認める。鼻側に後から出現した9×6mmの同様の性状を持つ結節を認める。

【臨床検査所見】RBC $494 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 15.2 g/dl，Ht 45.9%，WBC $6,300/\mu\text{l}$ （Neu 73% Ly 24% Mo 3%），Plt $11.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，AST 24 IU/l，ALT 19 IU/l，LDH 216 IU/l，GGT 17 IU/l，BUN 18 mg/dl，Crn 0.9 mg/dl，TP 7.2 g/dl（Alb 61.8%， α_1 -G 2.4%， α_2 -G 7.6%， β -G 8.4%， γ -G 19.8%），CRP 0.04 mg/dl。

【設問】鑑別診断は何か。次のステップはどうするか。

症例2 38歳男性 AIDS 患者にみられた発熱，肝脾腫を伴う紅色丘疹

【症例】38歳男性。

【生活歴】職業は技術系の会社員で，アフリカ，メキシコ，パキスタンなどに商用で数ヶ月ずつ滞在したことがある。1994年にはタイに休暇旅行をした。結婚歴はないが heterosexual で，男性との性交渉はない。海外では現地の女性との複数の性交渉があった。

【既往歴】アフリカにいたときに3回マラリアに罹患。輸血歴はない。1986年発熱とリンパ節腫脹が見られたが，一過性で，そのときの HIV 抗体検査は陰性であった。

【現病歴】1994年7月，長期にわたる発熱，倦怠感，白血球減少あり，受診した病院で HIV 抗体陽性を指摘され，当院感染症科紹介受診，入院。AIDS と診断され，AZT，DDI の2抗 HIV 薬を開始した。抗 *Pneumocystis carinii* 抗体，抗サイトメガロウィルス抗体は陰性であった。その当時皮膚科的には頭部および顔面の脂漏性皮膚炎，体部白癬，足白癬，口唇の単純性疱疹などがみられたが，いずれも治療にて軽快を見た。同年8月軽快退院。退院後食思不振と体重減少が発症し，抗 HIV 薬の続行が不可能となり，全身状態悪化。1995年5月に発熱と血便，下痢のため再入院した。回盲部生検組織よりの PCR で結核菌陽性，右中肺野に結核結節，骨盤腔に冷膿瘍を認め，抗結核療法を開始した。6月に高熱と両腋窩リンパ節腫脹，胸壁に淡紅色小丘疹が出現した。咽頭痛もあり，口蓋扁桃にも小潰瘍が数個見られた。下痢は抗結核療法にて改善したが，高熱は消褪せず，咽頭痛も持続，発疹は急速に増数，拡大して中央に小痂皮を付けるようになった。CD4 陽性リンパ球数も減少して $1/\text{mm}^3$ 以下となり，全身状態悪化。左眼底出血が出現しフォスカリネートを追加投与。胸部 X 線上肺野全体に浸潤影が見られ，湿性ラ音を聴取した。体温は 40°C 以上となり，頻回の水様下痢，腎不全，呼吸不全が出現，血液培養にて MRSA が検出された。バンコマイシンも追加投与されたが無効，8月25日永眠。

【設問】鑑別診断は何か。

症例3 発熱と全身リンパ節腫脹，顔面・四肢の皮膚結節を生じた1例

【症例】57歳，男。

【主訴】発熱，季肋部痛，背部痛

【現病歴】香川県生まれ。20歳時，ブラジルに移住しパラ州ベレン市などで，とうもろこし，野菜栽培や牧場の仕事をしていた。91年3月より臨時就労のため一時帰国し，プラスチック加工業に従事。92年9月1日より， $39\sim 40^{\circ}\text{C}$ の弛張熱が続き，その後，右季肋部痛と背部痛が出現してきたため，同5日当院内科を受診。血液検査

で胆道系酵素の軽度上昇，腹部エコーで胆石と腹部傍大動脈リンパ節腫脹があり，精査目的に，同11日当院内科に入院した。

【入院時現症・検査所見】黄疸なし。肺ラ音なし。腹部圧痛なし。頸部・鼠径リンパ節：径 1-2 cm のもの数個ずつ触知。口腔粘膜：異常なし。WBC 9800，Eo 43.5%，ALP 339，LDH 551，ALP isozyme：2，3型，LDH isozyme：異常なし，CRP 5.8，ESR 27 mm/h， γ globulin 22.4%，IgE 3200，HBs 抗原，抗 HCV 抗体とも陰性，ACE 16.5，リゾチーム 14.8 (4.2-11.5)，CEA，AFP，CA19-9：wnl，便虫卵 (-)。胸部 X 線写真：両側肺門リンパ節腫脹と右下肺野に間質性陰影 (Fig. 3-1 a)。胸部 CT：両側縦隔，肺門リンパ節腫脹と肺野のびまん性粒状・網状陰影 (Fig. 3-1b)。腹部 CT：傍大動脈，および，膵臓周囲のリンパ節腫脹 (Fig. 3-1 c)。Ga シンチ：縦隔，肺門部に集積。呼吸機能検査：正常域。眼科：異常なし。ツ反：疑陽性。寄生虫皮内テスト：イヌ糸状虫のみ陽性。

【初期診断】胆石・胆嚢炎，膵臓癌，悪性リンパ腫，サルコイドーシス，寄生虫感染を疑っていた。

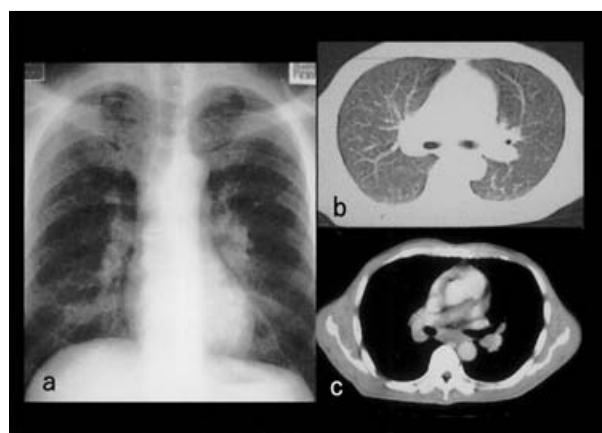


Fig. 3-1 (a) Chest X-ray showed enlargement of the hilar lymph nodes and interstitial infiltrates in the right lower lung field. (b) CT scan showed enlargement of the hilar lymph nodes and diffuse granular and reticular infiltrates in the lung. (c) Abdominal CT scan showed enlargement of paraaortic and peripancreas lymph nodes.

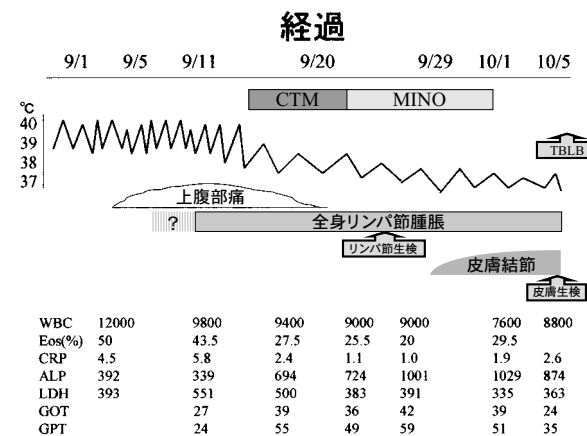


Fig. 3-2 Clinical course

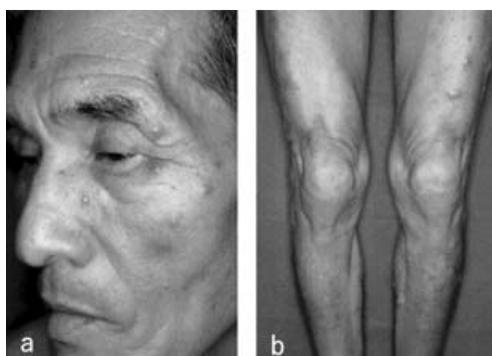


Fig. 3-3 Violaceous granulomatous nodules. (a) face, (b) lower extremities.

【経過】(Fig. 3-2) 入院後、腹痛、背部痛は自然治癒し、抗生剤使用後は徐々に解熱した。好酸球数、CRPも改善してきていたが、10月初めから、再び増加しかけた。9月29日頃から四肢の皮膚に結節が出現し、10月1日から顔面にも拡大して来たため、同5日皮膚科を受診した。

【皮膚科初診時所見】顔面・四肢に一部痂皮を付す豌豆大から小指頭大の暗紅色ないし紫紅褐色の結節が散在していた (Fig. 3-3)。皮膚科初診時には、結節型皮膚サルコイド、持久性隆起性紅斑、顔面肉芽腫、皮膚悪性リンパ腫、木村病のほか、肉芽腫性感染症として結核、非結核性抗酸菌症、深在性真菌症 (スポロトリコーシス、クリプトコックス症、アスペルギルス症など) が疑われた。

【設問】鑑別診断は何か。次のステップはどうするか。

症例 4 血痰・背部痛で発症し、画像上肺膿瘍陰影を呈した一例

【症例】48才、女性。

【主訴】咳嗽、血痰、背部痛。

【現病歴】2000年4月頃より咳嗽出現。時に血痰も混じるため近医耳鼻科を受診したが、咳嗽による上咽頭の裂傷と言われた。その後も咳嗽・血痰が持続し、6月にはかかりつけの近医内科で胸部X線撮影を受けたが異常無いと言われた。鎮咳剤や止血剤の内服を続けたが改善せず、9月には背部痛も出現。9月14日当科外来受診。左S⁶の腫瘤様陰影を認め、9月25日気管支鏡を施行したが診断に至らず。10月12日経皮肺生検 (needle biopsy) を施行したところ、検査終了後に熱発し、そのまま入院となった。

【既往歴】47才より高血圧で治療中。1990年頃右上大白歯3本を抜歯し、右下大白歯3本にブリッジ装着、前歯1本は差し歯となっている。血痰出現の前に近い期間での歯科治療歴は無いが、ブリッジの調子は良くなかったという。

【家族歴】特記事項無し。



Fig. 4-1 初診時の胸部X線。左肺門部に重なって腫瘤陰影を認める。

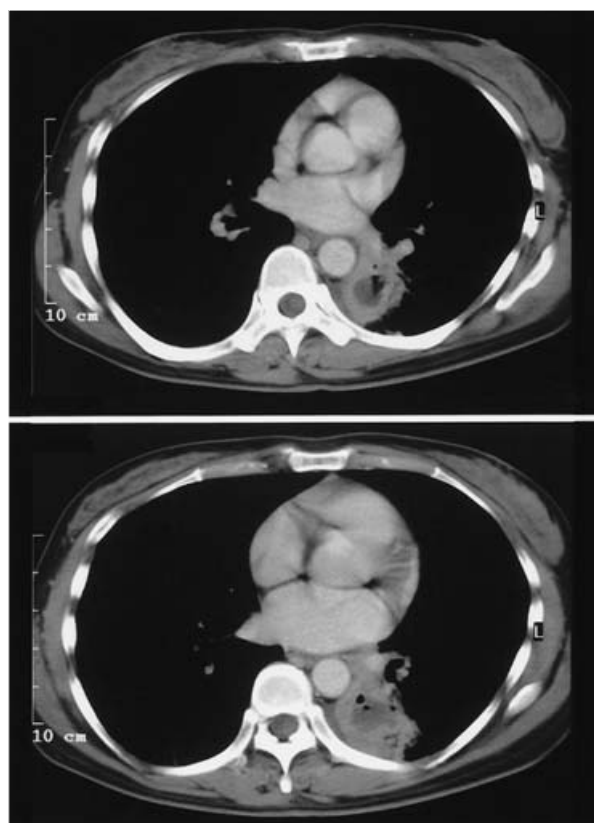


Fig. 4-2 初診時の胸部CT像。内部に低吸収域と含気を有する腫瘤が左S⁶に存在している。

【生活歴】スーパーマーケットレジ (パート)、喫煙10本/日×30年。

【入院時現症】身長162cm、体重55kg、体温39.3°C、血圧150/86mmHg、脈拍125/分：整、心音：正常、肺音：明らかなラ音を聴取せず、体表リンパ節・腫瘤触知せず。

【入院時画像所見】Fig. 4-1に胸部X線、Fig. 4-2に胸部CT所見を示す。正面写真では左肺門部に重なる腫瘤

Table 4-1 入院時一般検査所見

ESR	61 mm/hr	【Biochemistry】		【Serology】	
【CBC】		TP	6.8 g/dl	HBs Ag	(-)
WBC	11,100/ μ l	Alb	3.5 g/dl	HCV Ab	(-)
St	12.0%	T. Bil	0.33 mg/dl	STS	(-)
Seg	74.5%	GOT	22 IU/l	TPHA	(-)
Eo	1.0%	GPT	15 IU/l	HIV-1,2 Ab	(-)
Ba	1.0%	LDH	340 IU/l	【Urinalysis】	
Mo	3.5%	TChol	125 mg/dl	Protein	(-)
Ly	14.0%	BUN	10.9 mg/dl	Sugar	(-)
AT-L	0.5%	Cr	0.8 mg/dl	Occult blood	(-)
RBC	$382 \times 10^4/\mu$ l	UA	11.2 mg/dl	【Sputa】	
Hb	9.6 g/dl	Na	137 mEq/l	Gaffky	(-)
Hct	29.4%	K	4.6 mEq/l	Cytology	Class II
Plt	$38.4 \times 10^4/\mu$ l	Cl	100 mEq/l	Neutro	(3+)
		Ca	8.2 mg/dl	RBC	(+)
		CRP	8.78 mg/dl	Rod-like fungi	few
		FBS	93 mg/dl	Culture	Normal flora

影を認め、胸部CTでこの腫瘤影（6 cm×5 cm大）は左S⁶に位置して胸壁に接しており、内部に含気をともなう低吸収域が存在している。

【入院時検査所見】（Table 4-1）左方移動を伴う白血球増多が見られ、血沈が亢進し、CRPは陽性。小球低色素性の貧血も認められる。喀痰の塗沫は陰性、細胞診はClass IIで好中球が目立った。ごく少数の桿状真菌が見られたが、通常の喀痰培養では常在菌が検出されたのみであった。

【設問】鑑別診断は何か。次のステップはどうするか。

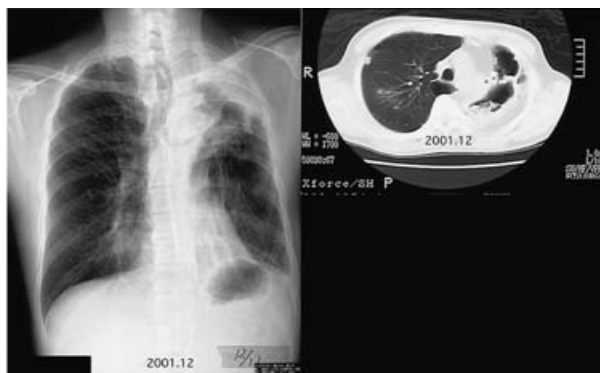


Fig. 5-2 2001年12月入院直前の胸部画像。

症例5 菌球様の病変を伴い、画像上、急速な肺病変の進展を来した症例

【症例】54歳、男性

【既往歴】1962年（15歳）、肺結核発病、1963年、左肺上区切除術施行。1985年以後、肺結核後遺症としてfollowされていたが、左上肺野の陰影は次第に変化。1997年、*Mycobacterium kansasii*が検出され、RFP, EB, OFLX投与にて菌消失。

【現病歴】1998年より血痰出現、培養陰性であったが、

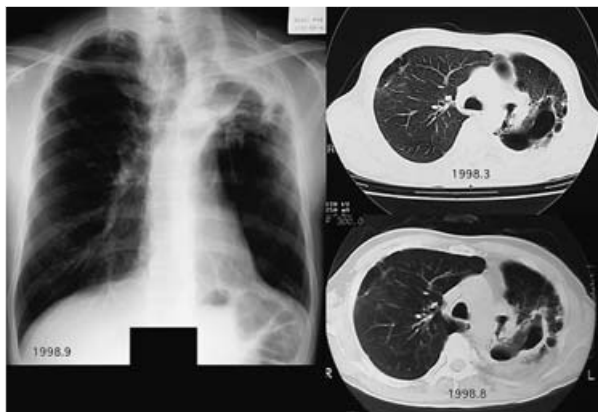


Fig. 5-1 1998年、肺アスペルギルス症が発症した頃の胸部画像。



Fig. 5-3 2001年12月から2002年1月にかけて左下肺野に急速に陰影が進展した時の画像。

血清 *Aspergillus* 抗原陽性のため、itraconazole（100 mg/日）投与が1年6ヶ月行われた。2001年12月血痰再発、画像上 fungus ball 所見あり、AMPH-B および predonine（10 mg/日）が開始されたが改善なく、手術目的にて2001年12月17日当院紹介入院（Fig. 5-1, 2）。

【入院時検査所見】BT 36.9、血膿性痰 約150 ml/日、WBC 7100（Neut 70, Ly 18, Mo 4, Eo 7, Baso 1）、

RBC 307, Hb 10.0, Pl 45.5, ESR>150, CRP 17.1, TP 6.3, Al 2.2, AST 19, ALT 32, LDH 209, BUN 14.0, CRE 0.9, T-ch 123, Na 138, K 3.1, Cl 103, VC 2,320 ml (64%), FEV_{1.0} 1,670 ml (1.0% 73.2%), PaO₂ 84.8 torr, PaCO₂ 45.0 torr, PH 7.408 (room air). 血清 *Aspergillus* 沈降抗体 2+, sputum smear: cytology class I, sputum culture: 抗酸菌 (-), *Aspergillus niger* (+).

【入院後経過】PSLは中止し、ITCZ (200 mg/日) を開始した。入院後、特に発熱、好中球数、CRP 等の上昇はないが、胸部画像所見は悪化し、患側全肺野に陰影が進展し

た (Fig. 5-3)。この間、喀痰から有意な細菌の検出はなかった。2002年1月21日、左肺全摘が行われた。胸膜は全周性に癒着、肺尖部は特に密に癒着、鋭的に剥離。術中出血 550 ml であった。

【設問】手術直前、左下肺野へ急速に進展した病変は何か？

1. 一般細菌を含む混合感染により生じた。
2. invasive aspergillosis へ移行した。
3. アレルギー性の反応である。

〈解答及び解説〉

症例 1 顔面の多発性結節を呈した症例

【その後の経過】2個の結節のうちはじめに出現した耳側のものより皮膚生検を行った。

【病理組織学的所見】HE および PAS 染色で過角化、不規則な表皮肥厚、papillomatosis を認め、真皮直下の真皮から皮下脂肪織に肉芽腫の形成を認めた (Fig. 1-3)。肉芽腫は三層構造をとり、中心部には好中球を主体とする層、その周囲に類上皮細胞を主体とする層、さらに周囲をリンパ球が取り巻いていた (Fig. 1-4)。強拡大ではごく少数の PAS 陽性の遊離胞子を認めた (Fig. 1-5)。

【菌学的検査】皮膚生検で得られた組織を細切し、サブロー・ブドウ糖寒天培地に接種、室温で培養を行ったと

ころ数種の真菌コロニーが得られた。浸出液は認められなかったため、塗抹標本、および培養による検討は行わなかった。上記の臨床像、組織所見、病変部における菌の形態からスポトリコーシスが疑われたため、改めて初代分離培地を詳細に観察したところ、いくつかの雑菌 (混入菌) と見られる糸状菌のコロニーに混じて灰白色、やや湿性、中央の一部が絨毛状を呈した *Sporothrix schenckii* に一致するコロニーを認めた (Fig. 1-6)。この部より更に抗生剤を添加したサブロー・ブドウ糖寒天培地に subculture を行い純培養とした。得られた菌株の平板上のコロニーは始め白色から灰白色、後に一部黒褐色を呈し、湿性、中央部やや絨毛状で不規則に隆起、皺襞を形成した (Fig. 1-7)。スライドカルチャーでは、隔

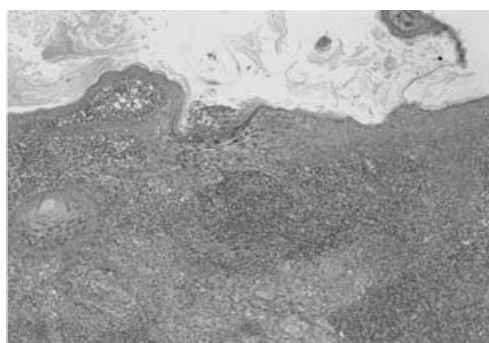


Fig. 1-3 過角化、不規則な表皮肥厚を認め、表皮直下の真皮に肉芽腫の形成を認める。真皮には多数の炎症細胞の浸潤を認める。(PAS 染色)

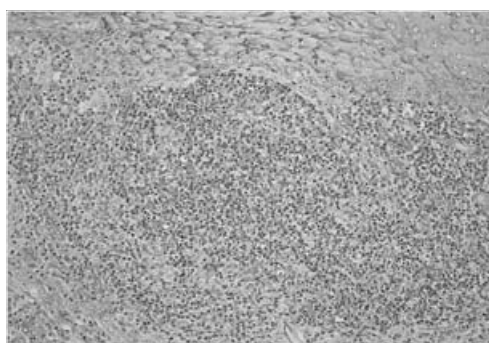


Fig. 1-4 肉芽腫は中心部に好中球を主体とする層、その周囲に類上皮細胞を主体とする層、さらにその周囲をリンパ球が取り巻くという三層構造をとっている。(PAS 染色)

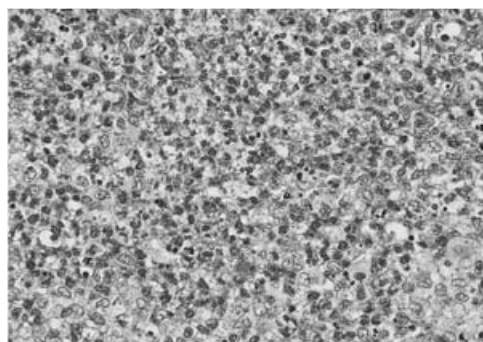


Fig. 1-5 強拡大では PAS 陽性の遊離胞子を認める。(PAS 染色)

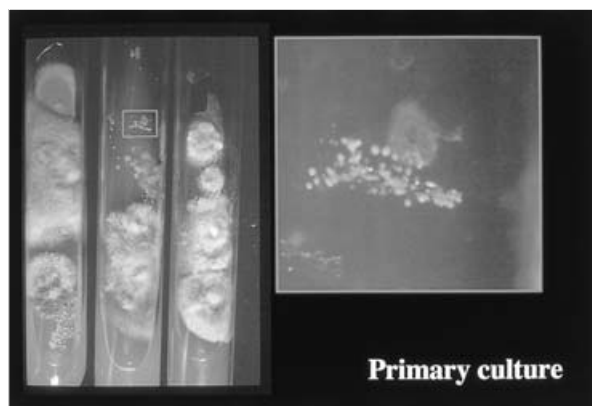


Fig. 1-6 Primary culture では混入菌とみられる糸状菌のコロニーに混じて、灰白色、やや湿性のコロニー (枠内) を認める。

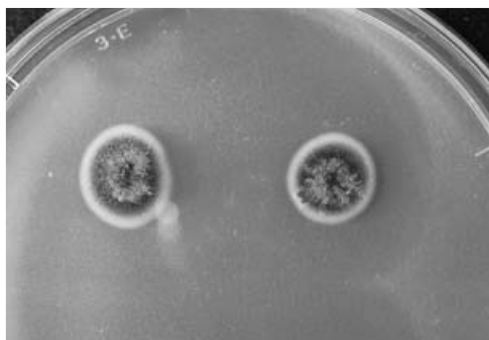


Fig. 1-7 平板培地上にははじめ白色から灰白色、後に一部黒褐色調を呈し、湿性、中央部が隆起し、不規則な皺襞を形成するコロニーを認める。

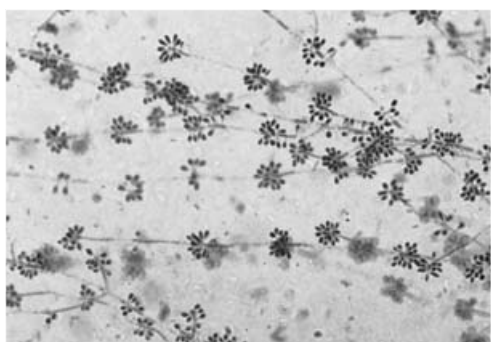


Fig. 1-8 スライドカルチャーで隔壁を有する菌糸を認め、菌糸から直接あるいは菌糸からほぼ直角に伸びる分生子柄の先端に花びら状の分生子を認める。

壁を有する菌糸を認め、菌糸よりほぼ直角にのびる分生子柄の先端に花びら状の分生子を認めた (Fig. 1-8)。以上の所見から *S. schenckii* と同定した。以上よりスポロトリコーシスと診断した。

【治療・経過】 診断確定後、塩酸テルピナフィン 125 mg/day 内服を開始し、5 週間で治癒した。

【最終診断】 顔面の慢性肉芽腫—スポロトリコーシス

【解説】 本症例は初診時、臨床的にスポロトリコーシスが疑われたため細菌培養の傍らサブロー・ブドウ糖寒天培地を用いて真菌の分離も試みた。生えてきた菌の中には、手技上の問題からいくつかの糸状菌 (混入菌) のコロニーが混在していた。組織学的な所見からスポロトリコーシスが最も疑われたことから改めて生育してきた菌を見直し、ごく小さいながら *S. schenckii* のコロニーを認め、この菌を病原真菌と判断した。他のいくつかの混入菌と思われるコロニーについては、もしこれらが日和見感染として病変を生じた場合、組織内の菌の形態は菌糸状、あるいは孢子連鎖など黒色糸状菌症 (phaeohyphomycosis) や明色菌糸症 (hyalohyphomycosis) の像をとると考えられたため病原菌から除外した。スポロトリコーシスは *S. schenckii* を原因菌とする皮膚の慢性、肉芽腫性、潰瘍性の深在性真菌症である。しかし最近ではステロイドの外用や糖尿病、AIDS¹⁾ などの基礎疾患を誘因とした非定型例や多発例の報告もあり、見逃さないよう注意が必要である²⁻⁴⁾。 *S. schenckii* は通常土壌中や、木

材、植物表面に腐生的に生息する不完全菌の一種であり、二形性真菌としても知られる⁵⁾。一般に小さな外傷を機に感染すると言われているが、動物との接触、昆虫や動物⁶⁾ の咬傷からの発症もある。一般に秋から冬にかけての発症が多いとされるが、近年夏期発症の増加が指摘されている。長崎地方では季節による差はあまり見られない^{7, 8)}。高齢者に多い傾向があり 50~79 歳で 74%⁷⁾、85.7%⁹⁾ を占めるとする報告がある。また男女比はほぼ同数もしくは女性に多い。成人では上肢、顔面に多く、小児では顔面に多い傾向がある¹⁰⁾。これは外傷を受ける機会の多さに比例するものと考えられる。土壌、植物と接触する機会が多い農業従事者に多い。また同一河川流域の苺農家での発症の報告や¹¹⁾ 河川流域の居住者に多いとする報告があり¹²⁾、河川流域は起因菌が寄生するとされる灌木などが繁茂しやすいこととの関連性も考えられている¹³⁾。臨床像からは 1) 固定型 (皮膚限局型)、2) リンパ管型、3) 全身播種型、4) 皮膚以外のスポロトリコーシスに分類する Sampaio & Lacaz の分類が広く用いられている⁵⁾。かつてはリンパ管型の報告が多い傾向にあったが、近年は固定型の報告が増加し、平均すると固定型、リンパ管型がほぼ同じ割合でその大半を占める。全身播種型、皮膚以外の病変の報告は稀である⁵⁾。病理組織学的所見は病期、病像により急性化膿性炎症像から慢性肉芽腫像まで多彩な像を呈する。初発病巣は通常好中球、リンパ球、組織球に形質細胞を多数含む非特異性細胞浸潤の像を示す。古い病巣では類上皮細胞、Langhans 型巨細胞も出現し、さらには微小膿瘍の出現も見られるなど mixed-cell granuloma の特徴を示す。また表皮の偽上皮性増殖を見ることがある。形成される肉芽腫は中心に多核白血球、それを取りまく組織球、リンパ球の三層構造をとることも特徴とされている。Mixed-cell granuloma 中心部の浸潤細胞の多い所を観察すると、PAS 陽性に染まる菌要素を確認することができるが数は極めて少ないのが特徴である。組織内の菌要素としては浸潤細胞間の遊離胞子、細胞内胞子および星芒体 (asteroid body) が挙げられる。スポロトリコーシスに特徴的ともされる星芒体は出現頻度が低く、またアスペルギルス症や菌腫など慢性の感染症時にも見られることがあり特異的とは言えない。ステロイド剤の使用等により菌要素を多数認めることがあるが、一般にスポロトリコーシスの組織内菌要素は少数である。そのため連続切片を作成して菌要素の検出に努めることが大切である⁵⁾。診断確定には培養による原因真菌の確認が必須である。検体としては生検で得られた組織片、びらん、潰瘍を呈する場合にはその浸出液、膿瘍からの穿刺液などが用いられる。浸出液や穿刺液は少し厚めに培地の表面に塗布する。

組織片は細切し培地表面に接種する。開放創面からの浸出液は本症例の場合のように雑菌の混入が起こることがある。この場合は生育してきた真菌の中から真の病原菌を見分ける必要がある⁸⁾。本症例においては手技上の問題から初代培養に多数の混入菌を認めたが、病理学的

所見を参考に原因菌については診断を確定することが出来た。分離培地には抗生物質を添加したサブロー・ブドウ糖寒天培地が広く用いられている。室温 (25°C) で培養すると4, 5日で白色ないしは灰白色の湿性、やや絨毛状のコロニーを形成し、次第に中心部に皺襞を成し、隆起し2週間程度で黒褐色調に変化する。尚本菌をブレイン・ハート・インフュージョン培地に接種して37°Cで培養するとクリーム状の酵母状コロニーが得られる。このような環境条件により菌糸形と酵母形の両方をとりうる性質を持つ真菌を二形性真菌と呼ぶ。スライドカルチャーを行うと、隔壁を持つ菌糸から直接、あるいは菌糸からほぼ直角にのびる分生子柄の先端に球形、楕円形、梨子形の分生子を認める。本症においてスポロトリキン反応がその診断において極めて有用であり、特異性が高いとされる。スポロトリキン反応は日本医真菌学会事務局で購入可能な抗原液を0.1 ml 皮内注射し、48時間後の紅斑、硬結の大きさで判定する⁵⁾。臨床的に鑑別を要する疾患として、deep mycosisつまり chromomycosis, phaeophyphomycosis, aspergillosisなどの他、granuloma annulare, pyoderma gangrenosum, atypical mycobacteriosis, tuberculosis, Ioderma, Bromoderma,あるいはtumorとの鑑別が必要なこともあり病理組織学的所見、培養による微生物学的な検索によって診断を確定する。最近臨床に応用されはじめた遺伝子診断についてはまだ有用とされるものはない。スポロトリコーシスの治療は、全身療法としてヨードカリ内服¹⁴⁾、抗真菌剤内服、局所療法として温熱療法などがあるが、ヨードカリ内服が第1選択とされている。ヨードカリ内服の問題点としては、内服しにくいこと、副作用として、嘔吐・下痢などの胃腸障害があることが挙げられる¹⁵⁾。またヨードには結核菌を軟化させる作用があるため、活動性の結核患者には禁忌となっている。近年登場したいくつかの抗真菌剤の内服も行われるようになっており、イトラコナゾールがよく用いられている¹⁵⁻²²⁾。また最近では塩酸テルピナフィンを用いた報告も散見される^{23, 24)}。本症例においては塩酸テルピナフィン内服5週間で治癒し、以後再発を認めていない。テルピナフィンはアリルアミン系の抗真菌剤で、エルゴステロールの前駆体で squalene から squalene epoxide 生合成に関与する酵素 squalene epoxidase を選択的に阻害する作用を持つ。In vivo における本剤の *S. schenckii* に対する MIC は 0.04~0.16 と極めて低値を示し、優れた抗菌活性を有している²⁵⁾。温熱療法は *S. schenckii* が高温に弱く、39°C 以上になると急速に死滅することを利用しており¹⁵⁾、内服剤との併用も有用と考えられる。費用、効果の面からはヨードカリ内服が第一選択であるが、ヨードカリ内服を用いられない場合、抗真菌剤内服による治療も有用であり、治療法の選択肢は確実に増加していると言える。

【参考文献】

- Heller HM, Fuhrer J: Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature. *AIDS* 5: 1243-1246, 1991.
- 弥富祐子, 安田佳世, 小玉 肇: リンパ管型スポロトリコーシス-右半身不全麻痺を有する糖尿病患者の麻痺側上肢に結節が多発した1例-. *西日本皮膚* 56: 724-727, 1994.
- 佐藤貴浩, 御藤良裕, 佐野隆夫, 加藤卓朗: 特異な臨床像を呈した顔面スポロトリコーシスの2例. *皮膚科の臨床* 30: 355-357, 1988.
- 高橋法子, 中村遊香, 齊藤 明, 高橋 久, 長谷川篤彦, 寺山 勇: 広範囲に皮疹を呈したスポロトリコーシス. *皮膚病診療* 14: 333-336, 1992.
- 畑 康樹: 深在性皮膚真菌症. *デルマ* 51: 33-39, 2001.
- Frean JA, Isaacson M, Miller GB, Mistry BD, Heney C: Sporotrichosis following a rodent bite. A case report. *Mycopathologia* 116: 5-8, 1991.
- 吉見圭子, 伯川純一, 本間喜蔵, 西本勝太郎: 長崎地方のスポロトリコーシス118例の統計的観察-1951年から1992年までの集計-. *西日本皮膚* 56: 518-524, 1994.
- 西本勝太郎: スポロトリクス症. *デルマ* 57: 44-49, 2002.
- 大坪東彦, 石井 寛, 幸田 弘: 佐賀医科大学皮膚科における10年間のスポロトリコーシス21例の統計. *西日本皮膚* 56: 100-104, 1994.
- Kusuhara M, Hachisuka H, Sasai Y: Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. *Mycopathologia* 102: 129-133, 1988.
- 松井 遙, 篠崎由里, 飯泉陽子, 北村啓次郎: 同一河川流域のイチゴ農家にみられたスポロトリコーシス. *皮膚病診療* 17: 743-746, 1995.
- 大山 学, 伴野朋裕, 村木良一, 平本 力, 畑 康樹: スポロトリコーシスの1例-河川流域に発症した1例-. *皮膚科の臨床* 40: 1534-1535, 1998.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE: *Medical Mycology*, ed. Kwon-chung KJ et al., Lea & Febiger, 707-729, 1992.
- Rex JH, Bennett JE: Administration of potassium iodide to normal volunteers does not increase killing of *Sporothrix schenckii* by their neutrophils or monocytes. *J Med Vet Mycol* 28: 185-189, 1990.
- 榎原代幸, 徳田瑞子, 辻 卓夫, 木村鈴代: 温熱療法で治癒したスポロトリコーシス. *皮膚病診療* 19: 911-914, 1997.
- Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Tabares AM, Gutierrez R: Itraconazole therapy in lymphatic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol* 122: 413-417, 1986.
- Montero-Gei F et al.: Fluconazole therapy in cutaneous and lymphangitic sporotrichosis (Abstract), Thirtieth Inference Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, 1990, 182.
- 高瀬貴子, 上野賢一: 自験スポロトリコーシス12例に対するイトラコナゾールの治療効果. *基礎と臨床* 25: 187-194, 1991.
- 比留間政太郎, 川田 暁, 大畑弘幸, 野田俊明, 高橋洋文, 石橋 明: 皮膚真菌症に対する itraconazole の内服療法の臨床成績. *基礎と臨床* 25: 195-201, 1991.
- 秋本幸子, 石川 治, 宮地良樹: イトラコナゾールで治療したスポロトリコーシスの3例. *皮膚紀要* 90: 505-507, 1995.
- 岡田善胤, 倉持政男, 三浦 隆, 宮崎和廣, 加藤卓朗: 南房総半島におけるスポロトリコーシスの10例. *臨床皮膚科* 47: 269-271, 1993.

- 22) 氏原真弓, 浜中すみ子: イトラコナゾール内服が奏効した皮膚リンパ管型スポロトリコーシスの1例. 皮膚科の臨床 37: 686-687, 1995.
- 23) 浅井寿子, 浅谷雅文, 田沼弘之, 阿部美智子: テルビナフィンが奏効したリンパ管型スポロトリコーシス. 西日本皮膚 56: 780-783, 1994.
- 24) 浦野聖子, 白井滋子: ケラトアカントーマ様外観を呈した皮膚固定型スポロトリコーシスの1例. 皮膚科の臨床 42: 1110-1111, 2000.
- 25) 平谷民雄, 浅黄友秀世, 山口英世: アリルアミン系抗真菌剤 terbinafine の *in vitro* 抗菌活性の研究. 真菌誌 32: 323-332, 1991.

(長崎大学医学部皮膚科学教室: 室井栄治, 濱崎洋一郎, 長崎市立市民病院皮膚科: 西本勝太郎)

症例2 38歳男性 AIDS 患者にみられた発熱, 肝脾腫を伴う紅色丘疹

【その後の経過】剖検所見: 剖検にて皮膚, 口腔粘膜, 咽頭壁に多発性の丘疹, 潰瘍を認めた. 肝臓は 3,400 g, 脾臓は 1,240 g と腫大が著明であった. 両腎臓に多発性の膿瘍があった. 全身リンパ節の腫大を認めた. 組織学的な検索では, 腎における多発性膿瘍は MRSA 膿瘍であり, それのみでも致死的と考えられた. 肺および腸の

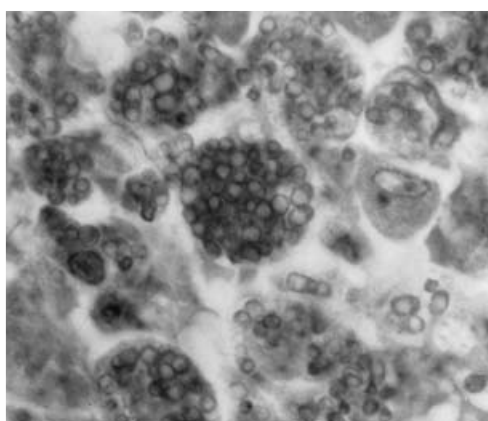


Fig. 2-1 Numerous fungal elements phagocytosed by histiocytes. No other inflammatory cells were found around these histiocytes ($\times 400$, PAS).

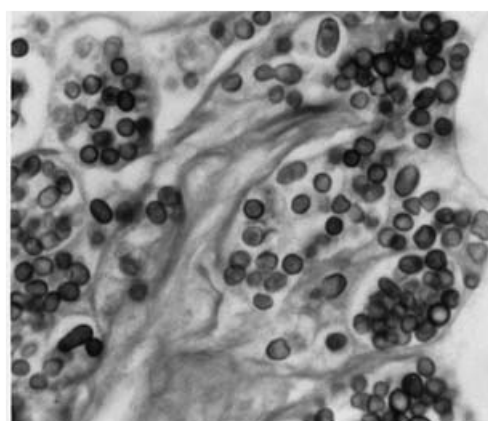


Fig. 2-2 Free spores in the tissue ($\times 400$, GMS).

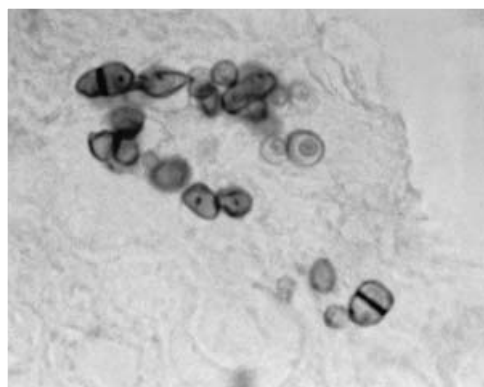


Fig. 2-3 Spores showing binary fission. The septum was stained darker and thicker than the cell membrane ($\times 500$, GMS, courtesy of Dr Masao Hotchi, of the 2nd Department of Pathology, Shinshu University).

結核病変は略治していたが, 大網に抗酸菌の残存が見られた. 皮膚, 口腔粘膜, 咽頭, 胃, 気管支, 肺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 骨髄, 全身リンパ節に稠密なマクロファージの組織破壊性の浸潤を認めた. マクロファージは多数の胞子を貪食していた (Fig. 2-1). 胞子の大きさは直径 $3 \sim 5 \mu\text{m}$, 円形から楕円形であり, 一部真皮深層などでは貪食されず遊離胞子として存在するものも見られた (Fig. 2-2). ソーセージ様に長いものでは, 中央部に隔壁を持つ, いわゆる binary fission が認められた. 中央の隔壁は周囲の細胞壁より濃く染まる傾向が見られた (Fig. 2-3). この胞子は HE 染色でも多数あるため観察可能であったが, PAS, GMS 染色でよく染まり, その形態学的特徴から *Penicillium marneffei* と考えられた. 更に抗 *P. marneffei* 抗体により, 組織化学的にも確認された.

【最終診断】マルネツフェイ型ペニシリウム症

【解説】*Penicillium marneffei* の疫学: *Penicillium* 属は, 広く世界中に分布しているが, 感染を起こすことはめったにない. 例外が *P. marneffei* である. *P. marneffei* は, 二形性真菌で広く中国南部から東南アジアに分布している. 自然界では bamboo rat の糞便や土壌中から分離されているが, 感染様式はまだはっきりしていない. ヒトと bamboo rat との接点が少ないことや, その肉の摂食では罹患の危険性は少ないことから, 飛散した菌を吸入して肺に, また外傷部から皮膚粘膜に感染を起こすものと考えられている. Bamboo rat では細網内皮系に感染をおこすといわれている. ヒトでは免疫状態により発症する²⁾が, 免疫状態が正常のヒトでも感染を起こした例³⁾がある. タイや香港では AIDS 指標疾患のひとつと考えられている.

【臨床症状・皮膚症状】よく見られるのは発熱 (38°C 以上), 体重減少, 貧血である. その他咳嗽, 皮疹, 全身性リンパ節腫大, 肝脾腫大などがよくみられる⁴⁾. これらの症状は非特異的なので, 診断困難である. 免疫抑制状態にある患者, 特に AIDS 患者では種々の感染が起こり, 非定型的な病像を示すことが多いので, 診断のためには早期の生検や培養が望ましい. 発症時の平均 CD4

陽性リンパ球数は63.8/mmである²⁾。自験例では20/mm位の時に発症した。皮膚症状は淡紅色丘疹に始まり、徐々に中心部が壊死状となり痂皮を形成する。皮疹は高率に出現するうえ、生検・培養がしやすいので、注目に値する³⁾。その他の臓器では、肺、肝、脾、骨髄などに、よく感染するが、喀痰、分泌物などから直接鏡検・培養可能である。同材料の培養ではサブロー培地でよく発育するが、シクロヘキシミドを添加したものは用いてはならない⁶⁾。危険性が高い菌なので注意が必要である。

【診断】血液・組織・分泌物・痂皮などのsmearのWright染色で、酵母様真菌を確認する。径3～5μm、円形から楕円形、ソーセージ型で、buddingは示さない。隔壁を作る(binary fission)のが*Histoplasma*との鑑別点である。組織では、組織球内ないしは多核巨細胞内に同様の菌要素が見られる。GMS染色、PAS染色で好染するが、多数の菌要素があるときは、HE染色でも観察可能である。組織学的所見は、培養よりも早期に確実に診断をつけられるときがある。*Penicillium*属は腐生菌として自然界に広く分布しているので、診断には組織学的所見、または直接鏡検で組織内に菌が証明されなければならない⁶⁾。病理組織像：炎症反応は免疫不全状態の患者では肉芽腫性または化膿性、免疫状態が悪化すれば壊死性となる^{7, 8)}。肉芽腫性反応では菌は組織球内に取り込まれ、周囲も組織球が取り囲むが、殺菌されず、宿主の免疫状態の悪化に際して菌が散布される。化膿性反応では菌要素は白血球の膿瘍内に存在する。菌要素は時に細胞外にも見られる。壊死を伴うアネルギー状態のときは多核白血球やリンパ球の浸潤は見られず、増殖する菌を組織球が取り囲む。この反応は進行性の病変を意味する。このように病理組織像は患者の免疫状態を反映する上、菌の同定もある程度できるので、重要な所見である。特に発育が遅い菌の時には役立つ。

検査：ホルマリン固定したパラフィン切片を使用したEB-A1モノクロナル抗体で、*P. marneffei*を検出することができる。EB-A1はもともとアスペルギルス属のガラクトマンナンに対する抗体であるが、ペニシリウムと共通のエピトープを持っていると考えられる⁹⁾。*P. marneffei*のexoantigenに対する抗体を利用した免疫拡散法では、他のペニシリウム族との鑑別が可能である¹⁰⁾。家兎の抗*P. marneffei*グロブリンを使用した特異的蛍光抗体検査も開発されている。この抗グロブリンはヒストプラスマと一緒に吸収させると、組織内の*P. marneffei*を特異的に染色するが、*Histoplasma capsulatum*は染色しない¹¹⁾。PCRを利用した*P. marneffei*検出法が行われているが¹²⁻¹⁴⁾、まだ臨床的な裏づけに乏しい。血清学的診断法として、沈降抗体を使った免疫拡散法、IgGを検出する蛍光抗体間接法、免疫電気泳動法、ラテックス凝集反応などが試みられているが、まだ臨床的応用には至っていない⁴⁾。

【治療】抗真菌剤に対する反応はよい。ミコナゾール、イトラコナゾール、アムホテリシンBに感受性がある。

チェンマイ大学の治療指針によれば、アムホテリシンB 0.6mg/kg/dayを2週間投与し、その後イトラコナゾールを400mg/day、10週間経口投与する。その後は再燃を防ぐため、イトラコナゾール200mg/day経口投与を続けることが望ましい⁴⁾。病勢が進んでからでは抗真菌剤も効果がないので、早期の診断と治療の開始が必要である。

【まとめ】AIDS患者にみられた*P. marneffei*感染症の本邦第一例を提示するとともに、ペニシリウム症に関する知見を述べた。日本でのAIDS患者はまだ増加傾向にあり、特に若年患者が増えている。AIDS患者では免疫不全状態の進行に応じてさまざまな病原体がさまざまな病態を示し、免疫応答が正常な個体とは反応が異なる。また、昨今では新興・再興感染症が増加しているため、見慣れない病態に当たって苦心することも多い。診断を早くつけるためにも、積極的な検査、特に塗抹標本や病理組織検査が必要であると思われる。その意味でも、皮膚科医の診断・検査能力はますます重要である。

【文献】

- 1) Mohri S, Yoshikawa K, Sagara H, Nakajima H: A Case of *Penicillium marneffei* infection in an AIDS patient—The first case in Japan—. Jpn J Med Mycol 41, 23-26, 2000.
- 2) Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Praparattanapan J, Nelson KE: Case-control study of risk factors for *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. Clin Infect Dis 24: 1080-1086, 1997.
- 3) DiSalvo AF, Fickling AM, Ajello L: Infection caused by *Penicillium marneffei*: description of first natural infection in man. Am J Clin Pathol 60: 259-263, 1973.
- 4) Vanittanakom N, Sirisanthana T: *Penicillium marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. Curr Top Med Mycol 8 (1-2): 35-42, 1997.
- 5) 毛利 忍: ペニシリウム症. 臨床検査 43: 206-209, 1999.
- 6) 占部治邦, 松本忠彦, 本房昭三: 医真菌学, p.234-236, 金原出版, 1993.
- 7) Deng ZL, Ribas JL, Gibson DW, Connor DH: Infections caused by *Penicillium marneffei* in China and Southeast Asia: Review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. Rev Infect Dis 10: 640-652, 1988.
- 8) Denning DW, Wilson GE: Fungal infections. In The Granulomatous Disorders, (D Geraint James & Alimuddin Zumla eds), p.251-252, Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
- 9) Estrada JA, Stynen D, Cutsem JV, Franchimont CP, Pierard GE: Immunohistochemical identification of *Penicillium marneffei* by monoclonal antibody. Intern J Dermatol 31: 410-412, 1992.
- 10) Sekhon AS, Garg AK, Padhye AA: Antigenic relationship of *Penicillium marneffei* to *P. primulinum*. J Med Vet Mycol 27: 105-112, 1989.
- 11) Kaufman L, Standard PG, Anderson SA, Jalbert M, Swisher BL: Development of specific fluorescent-antibody test for tissue form of *Penicillium marneffei*. J

Clin Microbiol 33: 2136-2138, 1995.

- 12) LoBuglio KF, Taylor J: Physiology and PCR identification of the human pathogenic fungus *Penicillium marneffei*. J Clin Microbiol 33: 85-89, 1995.
- 13) White TJ, Bruns TD, Lee SB, Taylor JW: Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. In PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications (Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ eds). p.315-322, Academic Press, San Diego, 1990.
- 14) Vanittanakon N, Merz WG, Sittisombut N, Nelson KE, Sirisanthana T. Specific identification of *Penicillium marneffei* by polymerase chain reaction/hybridization technique. XIIIth Int Cong Int Soc Human Animal Mycol (June 8-13, Palma) 1997, Abst p.412.

(横浜市立市民病院皮膚科: 毛利 忍, 同・感染症科: 相楽裕子)

症例3 発熱と全身リンパ節腫脹, 顔面・四肢の皮膚結節を生じた1例

【治療および経過】確定診断のため皮膚生検および肺生検を行った。

【病理組織学的所見】1) 大腿結節部皮膚生検 (Fig. 3-4): 真皮上層の好中球・好酸球より成る小膿瘍と偽癌性表皮過形成があり, PAS 染色にて陽性に染まる酵母様円形菌要素を認めたが, グロコット染色は陰性であった。2) TBLB: 採取した3個の標本すべてにサルコイドーシス様の非乾酪性類上皮肉芽腫の形成があり, PAS 染色にて円形菌要素を認めた。3) 鼠径リンパ節生検 (Fig. 3-5): 皮質全体に小型の非乾酪性類上皮肉芽腫が多数分布していた。好酸球浸潤が強かった。PAS 染色にて円形菌体のほか肉芽腫内に出芽による舵輪状態を来す菌要素を認めた。

【培養結果】真菌培養・抗酸菌培養ともに陰性であった。病理所見より, パラコクシジオイデス症と診断した。皮膚科受診後, 無治療にて, 皮疹は急速に消退傾向

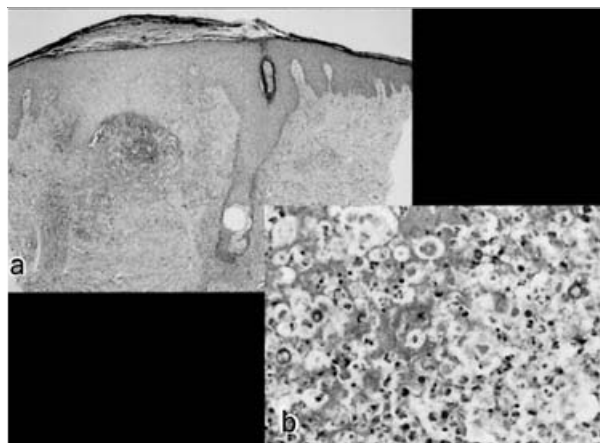


Fig. 3-4 (a) Skin biopsy of the nodule showed pseudocarcinomatous hyperplasia of the epidermis and the abscess in the upper dermis. (25×) (b) PAS stain showed many yeast in the abscess. (600×)

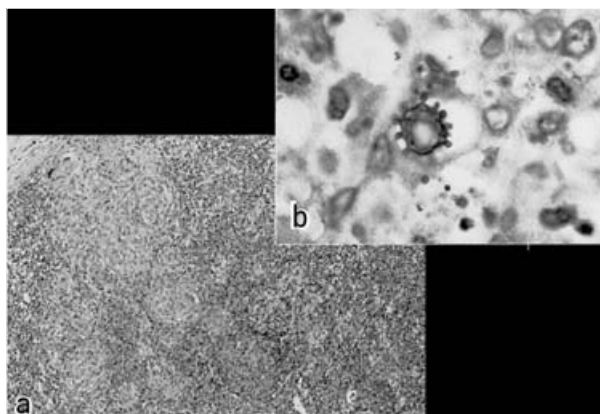


Fig. 3-5 (a) Lymph node biopsy showed many non-caseating granuloma in the cortex. (100×) (b) Typical "pilot wheel" structure. (PAS, 500×)

Table 3-1 本邦報告例のまとめ

報告者/年	年齢/性	感染地	病変部位	治療
1 Koya G/1964	24/M	ブラジル	肺	なし
2 中嶋ら/1966	52/M	ブラジル	口腔粘膜, LN	サルファ剤
3 立野ら/1967	68/M	ブラジル	口腔粘膜, 肺, LN	不明
4 岡島ら/1970	63/M	ブラジル	口腔粘膜, 皮膚, 肺, 胃, LN	AMPH
5 名嘉真ら/1974	48/M	ボリビア	口腔粘膜, 皮膚, LN	サルファ剤
6 近森ら/1984	34/F	ブラジル	LN, 肝, 脾, 骨, 皮膚	AMPH+KCZ
7 梅野ら/1990	47/M	ブラジル	口腔粘膜, LN	FLCZ
8 甲田ら/1991	39/M	ブラジル	LN	5-FC, FLCZ
9 川人ら/1992	50/M	パラグアイ	LN	レンチナン
10 自験例/1993	57/M	ブラジル	LN, 肺, 皮膚	自然治癒
11 川山ら/1996	56/M	ブラジル	口腔粘膜, 肺, LN	FLCZ
12 立石ら/1996	56/M	ブラジル	口腔粘膜, LN	FLCZ
13 堀ら/1997	40/M	ブラジル	皮膚, 小腸	サルファ剤
14 岡本ら/1997	54/M	ブラジル	口腔粘膜, 肺, LN	ITCZ
15 金村ら/1999	52/M	ブラジル	口腔粘膜, 肺, LN	不明
16 畑ら/2000	44/M	ブラジル	口腔粘膜, 皮膚, 肺	ITCZ
17 今田ら/2000	38/F	ブラジル	口腔粘膜, 口唇, LN	ITCZ
18 今田ら/2000	55/M	ブラジル	口腔粘膜, 口唇	テルピナフィン

を示し, 約1ヵ月後残存していた結節の生検組織は偽癌性増殖を示す表皮と異物巨細胞を含む肉芽腫性炎症となっており, 菌体は巨細胞内に食された形でわずかに存在しているのみだった。2ヵ月後, 皮疹は色素沈着を残し治癒し, リンパ節, 肺所見とも自然寛解し, 好酸球数, ALP, CRP も正常化した。患者は直後帰国したので, その後の経過は不明である。

【最終診断】パラコクシジオイデス症

【解説】パラコクシジオイデス症は, 南アメリカ分芽菌症ともいわれる慢性肉芽腫真菌症で, 南米, 特にブラジル・サンパウロ州に多発しているが, 最近輸入感染症として注目されている。本邦報告例は Table 3-1 に示すように, 全例中南米での居住歴がある。起因菌である *Paracoccidioides brasiliensis* は二形性真菌で, 室温での発育は遅いが, 30°C を超えると多極性出芽し, 酵母様細胞を産生する。感染組織内で, 娘細胞は細い頸管を介し母細胞から出芽しており, 船の舵輪様に見える。臨床的に

1) 肺パラコキシジオイデス症, 2) 粘膜皮膚リンパ管型, 3) 全身性パラコキシジオイデス症の3病型があり, 自験例は皮膚・肺・リンパ節が侵され, 全身性パラコキシジオイデス症と考えられた。皮疹は中央に小潰瘍を伴う丘疹から生じ, 数週から数か月を経て, 限局性境界明瞭な局面から疣贅状になったり潰瘍を伴うようになる。皮疹は粘膜疹から二次的に, あるいは, 自己接種の形で波及することが多いため, 口・鼻などの顔面に多い。口・鼻以外の皮膚に生じるものは約10%と比較的稀である。自験例は播種状に四肢に撒布していたが, このようなものは他に近森らの報告のみである¹⁾。潜伏期は2年から24年以上と長い。本例も一時帰国中の日系ブラジル人であり, 1年半以前にブラジルで感染したと考えた。治療はサルファ剤, アンホテリシンB, ケトコナゾール, フルコナゾール, イトラコナゾール, 塩酸テルピナフィンなどが用いられる。自験例の問題点として, 著しい好酸球増多が見られたことがある。文献的には, 多発例や若年例ではTh2優位の状態であり, IL-5産生が高く, 好酸球増多が強いとされる²⁾。パラコキシジオイデスの易感染性のマウスは早期にIL-5産生が高まり, 好酸球増多を示すとされている³⁾。この患者では, 入院時に比して, 治療傾向に向かった頃(ただし皮膚には新生したが), 徐々に好酸球が減少してきていた。真菌が血行性, リンパ行性に播種したころ, Th2優位となり, 好酸球増多を来した可能性がある。初めに内科を受診した症状である発熱・腹痛・背部痛は皮疹が明らかになって来た時点では, ほぼ治癒しており, 胆石・胆嚢炎の合併だったと考えられるが, 画像でとらえきれないパラコキシジオイデス症の病変であった可能性も否定できない。本例の特徴として, 皮疹発症後, 無治療で自然治癒した点が挙げられる。もともと, 無症候性のhealthy carrierが何らかのきっかけで, 細胞免疫が傷害され, 再活性化したが, 胆嚢炎などの治療を受け, 安静にしていたところ, 細胞免疫が回復して, 自然治癒ないし沈静化したかもしれない。

【文献】

- 1) 近森大志郎, 山科 章, 長野 博, 斉木茂樹: 日本におけるparacoccidioidomycosisの現況。日内会誌 **76**: 1250-1255, 1987。
- 2) Mamoni RL, Nouer SA, Oliveira SJ, Musatti CC, Rossi CL, Camargo ZP, Blotta MH: Enhanced production of specific IgG4, IgE, IgA and TGF-beta in sera from patients with the juvenile form of paracoccidioidomycosis. Med Mycol **40**: 153-159, 2002。
- 3) Kashino SS, Fazioli RA, Cafalli-Favati C, Meloni-Bruneri LH, Vaz CA, Burger E, Singer LM, Calich VL: Resistance to *Paracoccidioides brasiliensis* infection is linked to a preferential Th1 immune response, whereas susceptibility is associated with absence of IFN-gamma production. J Interferon Cytokine Res **20**: 89-97, 2000。

(東邦大学医学部付属佐倉病院・皮膚科: 田辺恵美子, 同・病院病理: 亀田典章)

症例4 血痰・背部痛で発症し, 画像上肺膿瘍陰影を呈した一例

【その後の経過】入院当初は通常の肺膿瘍を疑っており, 入院直後よりCTM 2g/日点滴を開始した。これにより速やかに解熱が得られた。一方, 経皮肺生検のsmear所見は塗沫陰性であり, 細長いグラム陽性桿菌が見られたが, 菌種の同定はできなかった。入院第3日に報告を受けた細胞診ではClass IIであり, 好中球とともに, 多数の桿状真菌を認めた。さらに, 嫌気性培養により少数の*Peptostreptococcus*, *P. micros*とともに放線菌(*Actinomyces* spp.)が検出された。肺生検の組織所見(Fig. 4-3)でも放線菌と思われる桿状真菌の集塊を認めた。当院において, かつて胆嚢放線菌症と確定診断された症例の血清が保存されていたため, この血清で組織片を染色したところ, 陽性であった。以上により, 肺放線菌症(嫌気性菌との混合感染)と確定診断した。感受性試験では検出された放線菌はCTM感受性(他PCG, ABPC, PIPC, CEZ, CTX, IPM/CS, CLDM, EM, MINO, LVFXに感受性)であり, かつ, 下熱・CRPの低下より, 臨床的にもCTM有効と思われたため放線菌症の診断後もこれを継続投与した。しかし, 左背部痛は残存し, 血痰も断続的に持続した。11月1日胸部CTを施行したところ, 左S⁶の腫瘍陰影は僅かに縮小しているものの著明な改善はなく, 少量の胸水貯留も認めた。

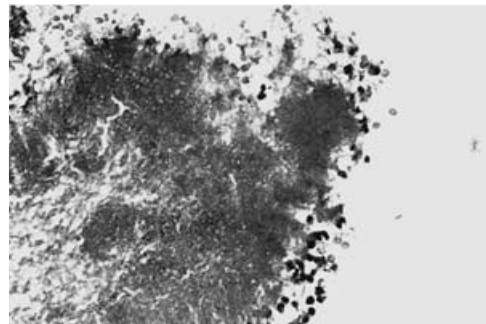


Fig. 4-3 肺生検の組織所見. 好中球浸出を伴う肉芽腫内に桿状真菌の集塊を見る。

11月2日より抗生剤をABPC/SBT 6g/日点滴に変更。11月17日まで継続したが, 症状に改善無く, 胸部CT上の腫瘍縮小も見られなかった。11月18日より12月5日までMEPM 1g/日+CLDM 1.2g/日点滴を行ったが, やはりCT上腫瘍の縮小は見られず, 左背部痛, 断続的血痰も残存した。なお, 10月28日以後CRPは陰性が持続し, 喀痰から放線菌は検出されなかった。手術適応について外科と相談したが, 積極的な菌の活動性を示唆する所見が無く, 保存的治療でよいのではないかと結論になった。抗生剤をABPC/SBT 1,125mg/日+CLDM 1,200mg/日内服(カルバゾクロムスルホン酸, トラネキサム酸併用)に変更。症状・検査所見の悪化が無いことを確認して12月16日退院となった。しかし, 12月21日左背部痛とともに相当量の血痰喀出があり, 22日再入院となった。再入院時, 発熱, 白血球増多は見られず, CRP

も陰性。また、喀痰から放線菌や嫌気性菌は検出されなかった。カルバゾクロムスルホン酸、トラネキサム酸点滴を行ったが、暗赤色痰の咯出と左背部痛が持続するため、2001年1月4日手術を前提に外科転科となった。外科転科後に行われた胸部CT(2001年1月12日)では、著明ではないものの腫瘍の縮小が認められ、abscess wallは薄くなっており、enhanceも低下していた。また、気管支鏡でも左B⁶からの出血は無く、左second carina 周辺の発赤と血管怒張が目立った。この結果、手術は見合わせとなり、AMPC 1,000mg/日内服で1月16日退院となった。その後、外来でfollowされているが、血痰は次第に減少し、2001年2月12日を最後に見られなくなった。左背部痛も次第に改善し、4月以降はほぼ消失した。4月2日の胸部CTで腫瘍影はほぼ消失、肺野に癒痕陰影を認めるのみであった。9月4日でAMPC内服を終了。以後経過観察を続けているが、現在に至るまで再発徴候は全く見られていない。

【最終診断】肺放線菌症

【解説】Actinomyces(放線菌)属は嫌気性/微好気性の非抗酸性、グラム陽性桿菌で、口腔内・扁桃・消化管の常在菌である。菌は分枝状菌糸で発育し、無性孢子形成が見られる。分類学上は細菌であるが、临床上は習慣的に真菌として取り扱われることが多い。ヒトに対する病原性を有するのは*A. israelii*, *A. viscosus*, *A. meyeri*の3菌種で、特に*A. israelii*が多いと言われている。しかし、一般病院の細菌検査室で菌種まで同定することは困難であり、本症例の場合も菌種の同定まではできなかった。ヒトにおいて放線菌症が発病した場合には、慢性の化膿性・肉芽腫性病変を形成する。古い統計では放線菌症の罹患部位は頸部顔面が最も多く、次いで腹部であり、胸部は10%以下となっているが、最近の報告では胸部が多くなっている。肺放線菌症は男女比3:1程度で男性に多く、年齢は40~50才代が最も多いとされている。齲歯や歯槽膿漏のある人や、糖尿病を有する人に多い傾向があるが、基礎疾患を持たない若年者での発症の報告もある。誤嚥による感染の要素があると考えられるが、誤嚥性肺炎の好発する高齢者での報告がむしろ少ないのは、口腔内菌叢の年齢変化によるものと推定される。肺の嫌気性細菌感染症と類似して、しばしば歯科の治療や顎骨折、異物誤嚥などを契機に発症することが知られている。本症例の場合は発症直前の歯科の治療歴はないが、過去に処置を受けた歯が多く、発症の誘因になったと考えられる。また、嫌気性細菌との混合感染もまれではなく、本症例の場合も嫌気性菌が同時に検出されており、診断に当たっては嫌気性培養が重要と考えられる。過去の報告では肺放線菌症は2:1程度で右肺に多いが、特に有意な好発部位は知られていない。画像上、孤立結節陰影を示すことが多いが、びまん性陰影を呈することもあり、葉間を越えた発育例も報告されている。組織学的な鑑別診断として最も問題となるのは肺ノカルディア症である。ノカルディアは、症状としては微熱、咳嗽、胸部痛・背部痛などのほか、血痰(ときに咯血)が比較的

高頻度(30~50%)に見られる。画像上、肺癌、肺結核(空洞を伴うとき)との鑑別が問題になるが、周囲に壊死組織を伴うため、喀痰や気管支鏡的アプローチで診断することは困難なケースが多い。実際、本邦での多くの症例は切除あるいは開胸肺生検により診断されている。治療はペニシリン系抗生剤が第一選択とされている。セフェムやカルバペネムの有効性も報告されている。投与は長期を要し、数ヶ月から一年以上にわたることもある。本症例の場合、感受性試験の結果から考えて、CTM, ABPC/SBT, MEPM, CLDMなどは放線菌感染そのものに対しては有効であったが、壊死病巣の範囲が大きく、慢性炎症による血管の破綻も合併したため、治療にも関わらず腫瘍影が容易には縮小せず、血痰が長く持続したのではないかと考えられる。最終的には保存的治療だけで治癒しており、肺放線菌症に対しては、悪性腫瘍の合併が否定できるならば、根気よく内科的治療を続けることが望ましいと思われる。

(同愛記念病院アレルギー・呼吸器科:鈴木直仁, 同・検査科病理:手島伸一)

症例5 菌球様の病変を伴い、画像上、急速な肺病変の進展を来した症例

【その後の経過】切除肺病理所見:以前に切除された左上大区を除く左舌区・下葉が病理検査室に提出された。両者にまたがる65×10×55mmの空洞が見られ、壁の内層に壊死が認められた。空洞の誘導気管支は15本と多数におよび、空洞から末梢に伸びる気管支も1本確認された(Fig. 5-4)。空洞以外の領域では広い範囲に肉変様病変が広がっていた。なお、空洞内容は手術時に流出したため、病理検査室に提出されなかったが、一部は培養され*Aspergillus niger*および*Actinomyces israeli*, *Bacteroides*

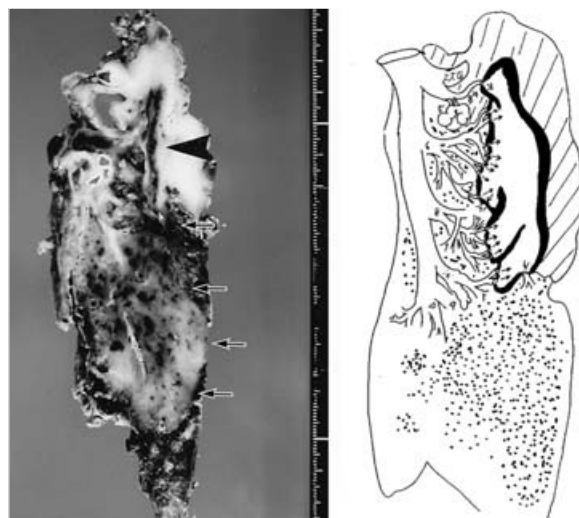


Fig. 5-4 手術肺の肉眼像(図左)。舌区から下葉にまたがる空洞が見られ、その内面には黄白色調の壊死が認められる。肉眼的再構築像(図右)。空洞は多数の誘導気管支を有しており、空洞から末梢に伸びる気管支が1本認められ、空洞外では広い範囲に肉変様病変が広がっていた。

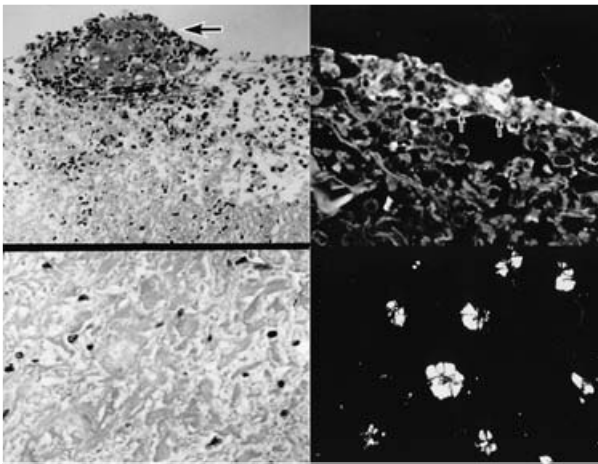


Fig. 5-5 空洞壁内面 (図左上). フィブリン・好中球からなる滲出物が空洞内面に見られた (大矢印). Splendore-Hoeppli 現象が認められるが, Grocott 染色では明らかな真菌は見られなかった. 空洞内面の Fungiflora Y 染色 (図右上, 小矢印). 少数の真菌が空洞内面の滲出物内に認められたが, 深部の空洞壁には見られなかった. 空洞壁の凝固壊死組織 (図左下) 壊死組織内に尿酸結晶が多数形成されており, 空洞壁の偏光顕微鏡所見 (図右下) では偏光陽性の尿酸結晶が多数見られた.

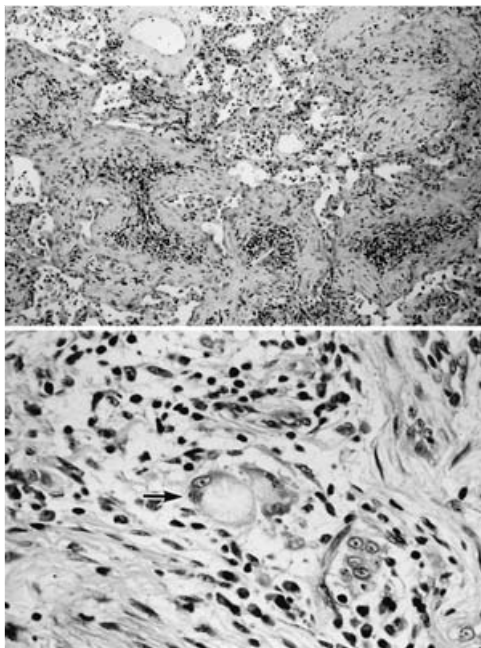


Fig. 5-6 肉眼的に肉変様に見えた領域には器質化病変が拡がっており (図上), 強拡大像では尿酸結晶を有する多核巨細胞が散見された (矢印).

が検出された. 空洞壁表面にはフィブリン・好中球から成る滲出物が付着しており. その深部には凝固壊死が見られ, さらに深部には高度の小円形細胞浸潤をともなう線維組織が形成されていた. 以上の病変には多数の尿酸結晶が沈着していた. 真菌は滲出物内に Fungiflora Y 染色でわずかに確認されたのみであり, 組織侵襲は認められなかった (Fig. 5-5). 広範囲に拡がっていた肉変様病変は, 器質化肺炎から成っていた. この病変は小葉中心部により強く, 高度の炎症細胞浸潤を伴っていた. 他

に, 少数の非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫および多核巨細胞が散見され, 一部の多核巨細胞は尿酸結晶を有していた (Fig. 5-6). なお, 器質化病変内に壊死・膿瘍などの破壊性病変は見られず, 明らかな真菌や糸状細菌は確認できなかった.

【解答および考察】 解答としては 1, 2, 3 のいずれでもなかった. 以前から, 重症の肺アスペルギルス症が進展すると, 画像上, 主病巣たる fungus ball を含む空洞やその近傍に止まらず, 隣接あるいは対側肺野全体に広範囲の均等影が出現することがあることが知られていた. これらの機序の可能性として, 真菌自体の広範囲な散布と組織への侵入, あるいは一般細菌混合感染による肺炎, 何らかのアレルギー性反応などが想定されていた. 本例では手術直前に広範囲な進展を示した部分の組織所見は器質化病変であり, その部位に明らかな真菌要素はなく, *Aspergillus* の組織侵襲による病変とは考えられなかった. 他, 細菌による肺炎像もなく, 好酸球増を伴う組織所見も見られなかった. 機序は不明であるが, 空洞から経気道的に散布された *A. niger* に伴う尿酸結晶形成に伴う病変, あるいは *A. niger* が産生する何らかの物質により形成された病変と考えられる.

【最終診断】 手術前, 急速に肺野に浸潤影が進展した肺アスペルギルス症.

【考察】 以前から, 重症の肺アスペルギルス症が進展すると, 画像上, 主病巣たる fungus ball を含む空洞やその近傍に止まらず, 隣接あるいは対側肺野全体に広範囲の均等影が出現することがあることが知られていた. これらの機序の可能性として, 真菌自体の広範囲な散布と組織への侵入, あるいは一般細菌混合感染による肺炎, 何らかのアレルギー性反応などが想定されていた. 本例では手術直前に広範囲な進展を示した部分の組織所見は器質化病変であり, その部位に明らかな真菌要素はなく, *Aspergillus* の組織侵襲による病変とは考えられなかった. 他細菌による肺炎像もなく, 好酸球増を伴う組織所見も見られなかった. 機序は不明であるが, 空洞から経気道的に散布された *A. niger* に伴う尿酸結晶形成に伴う病変, あるいは *A. niger* が産生する何らかの物質により形成されたと考えられる.

(国立療養所東京病院呼吸器内科: 倉島篤行, 同・病理: 蛇澤晶)

Keywords: *Sporothrix schenckii*, *Penicillium marneffei*, *Paracoccidioides brasiliensis*, pulmonary actinomycosis, pulmonary aspergillosis

この論文は, 第46回日本医真菌学会総会の“Clinico-Pathological Conference”において, 直江史郎先生, 西本勝太郎先生の座長により発表されたものを, 編集委員会です.