

## [症例報告]

### AIDS に合併した播種性ヒストプラズマ症の一例

安達 譲<sup>1)</sup>・二本柳伸<sup>1)2)</sup>・和田達彦<sup>2)</sup>・金木 遥<sup>1)</sup>・笠井杏子<sup>1)</sup>  
小貫智世<sup>1)</sup>・中崎信彦<sup>1)</sup>・櫻井慶造<sup>1)</sup>・棟方伸一<sup>1)</sup>・高山陽子<sup>2)</sup>  
久米 光<sup>3)</sup>・亀井克彦<sup>4)</sup>・狩野有作<sup>1)5)</sup>

<sup>1)</sup> 北里大学病院臨床検査部

<sup>2)</sup> 北里大学病院危機管理部感染管理室

<sup>3)</sup> 北里大学医学部病理学

<sup>4)</sup> 千葉大学真菌医学研究センター

<sup>5)</sup> 北里大学医学部臨床検査診断学

(令和2年9月7日受付, 令和2年11月19日受理)

今回、AIDS 患者の血液を含む各臨床検体から *Histoplasma capsulatum* が検出された播種性ヒストプラズマ症を経験したので報告する。患者は48歳タイ人男性。発熱を主訴として前医を受診したが、全身に発赤を伴う紅斑や悪寒戦慄、重度の臓器機能障害を理由に当院へ転院となった。入院時採取した血液培養検体が第4病日に陽性、グラム染色で酵母様真菌を認めた。しかし、各種分離培地には48時間まで集落を認めず再度培養液のグラム染色を実施した結果、隔壁を有する真性菌糸を認めた。患者背景から輸入真菌症を疑い、千葉大学真菌医学研究センターに菌種同定を依頼し、本菌は *H. capsulatum* var. *capsulatum* と同定された。近年、海外からの旅行者が増加しており、輸入真菌症などの増加が危惧されていることから、原因菌の特定には臨床医と臨床検査技師との患者背景などの情報連携が重要であると考えられた。

**Key words:** *Histoplasma capsulatum*, 輸入真菌症, 播種性ヒストプラズマ症, 隔壁を有する真性菌糸

#### 序 文

*Histoplasma capsulatum* は輸入真菌症の一種であるヒストプラズマ症の原因菌であり、温度依存性の二形性真菌である。主な流行地域は東南アジア、中南米、アメリカ中央部のミシシッピー川流域、オーストラリア、南ヨーロッパなどであり、本邦においても症例数が増加傾向である<sup>1)2)</sup>。本真菌症は健常者にも感染するが、Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) などの細胞性免疫不全患者、血液悪性疾患および免疫抑制薬投与中の患者にみられ、また新生児では播種性ヒストプラズマ症に進行した症例が報告されている<sup>3)</sup>。今回、我々は AIDS 患者の血液、胃液および尿から *H. capsulatum* を検出した播種性ヒストプラズマ症を経験したので報告する。

#### 症 例

患者：48歳，タイ人男性

主訴：全身倦怠感

既往歴：不明

現病歴：20××年7月に来日し、建設業などの工事現場に

従事していた。翌年3月初旬に体調不良を自覚し、3月12日に歩行困難となった。3月13日に自宅から友人宅に移り療養生活を継続していたが、3月17日に食事摂取困難となった。3月18日に38℃の発熱で救急要請し、前医に搬送された。診療情報などに感染症名の記載がなく詳細不明であるが flomoxef (FMOX) が投与され経過観察となった。翌日3月19日に高度の肝機能および腎機能障害を認め、当院へ転院となった。

入院時現症：身長170.0 cm，体重52.8 kg，体温37.3℃，脈拍121回/分，血圧100/70 mmHg，呼吸数18回/分，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，意識レベルJCS I-1であった。四肢末梢に冷感と顔面を含む全身に発赤・掻痒感を伴うびまん性紅斑を認めた。また、前医CTで全肺野に肺結核を疑うびまん性粒状影が認められた (Figure 1)。

入院時検査所見：血液検査では貧血，線溶系の亢進，生化学的検査では腎機能低下，肝胆道系酵素および炎症反応の上昇を認めた。感染症関連検査ではプロカルシトニンおよびβ-D-グルカンの上昇を認め、Human Immunodeficiency Virus (HIV) 抗原抗体検査は陽性、INFγ遊離試験 (T-SPOT) は陰性であった (Table 1)。

入院後経過：患者は前医CTで結核が疑われたため、陰圧個室での管理となった。初療後、呼吸困難，血圧低下，ショックバイタルとなり気管挿管され、集中治療室に入室した。敗血症性ショックに伴う多臓器不全と診断され、meropenem (MEPM)，vancomycin (VCM) および caspofungin (CPFG) の投与が開始された。ノルアドレナリンを使用し、持続的

著者連絡先：(〒252-0375) 神奈川県相模原市南区北里1-15-1  
北里大学病院臨床検査部  
安達 譲  
TEL: 042-778-8501  
FAX: 042-778-9252  
E-mail: y.adachi@kitasato-u.ac.jp

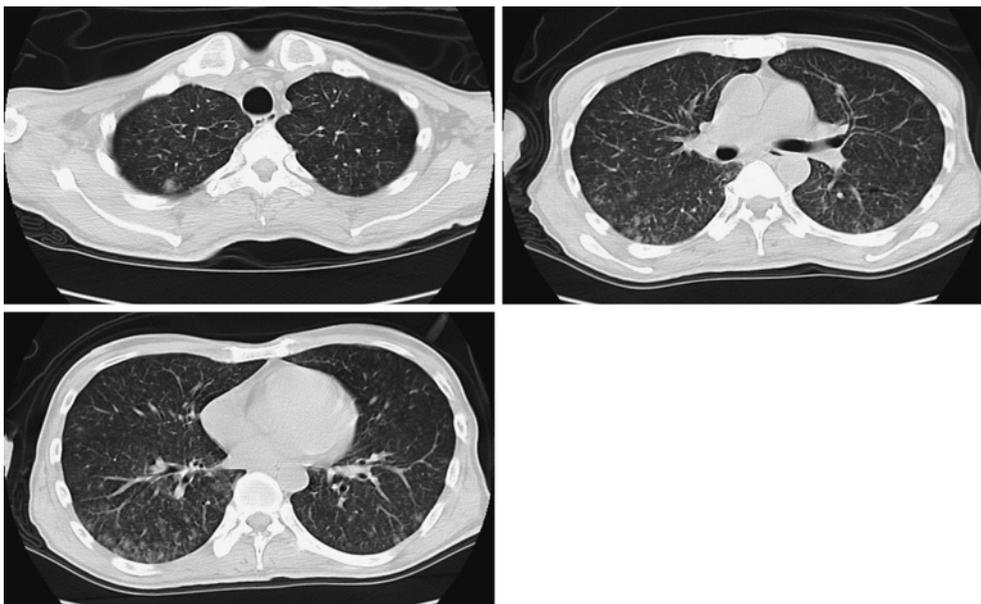


Figure 1. 他院での胸部 CT 画像  
胸部 CT 上、肺結核を疑うびまん性の粒状影を認める

Table 1. 入院時検査所見

血液学的検査所見		生化学的検査所見		感染症学的検査所見	
WBC	5.4 × 10 <sup>3</sup> /μL	TP	6.6 g/dL	PCT	49.00 ng/mL
Neut	89 %	ALB	1.8 g/dL	TPLA	(-)
Lym	4.2 %	T-Bil	0.4 mg/dL	RPR	(-)
Hb	9.3 g/dL	UN	145.5 mg/dL	HBs 抗原	(-)
PLT	37.1 × 10 <sup>4</sup> /μL	CRE	4.73 mg/dL	HCV 抗体	(-)
FDP	495.8 μg/mL	eGFR	12 mL/min	β-D-グルカン	20.3 pg/mL
D ダイマー	279.4 μg/mL	AST	347 U/L	HIV 抗原抗体	>15.0 C.O.I
		ALT	38 U/L	T-SPOT	(-)
		ALP	637 U/L		
		LDH	5999 U/L		
		Na	143 mmol/L		
		K	3.8 mmol/L		
		Cl	108 mmol/L		
		CPK	273 U/L		
		CRP	37.17 mg/dL		

液濾過療法も行った。第2病日にウエスタンブロット法により HIV-1 陽性であった。母国の家族に患者の病状を説明した結果、経済的理由により積極的治療の許可は得られず抗真菌薬を CPGF からより安価な fos-fluconazole (Fos-FLCZ) に変更した。第6病日に血圧が低下したため、再度家族に積極的治療の必要性を説明したが許可が得られず第7病日に死亡退院した。後日、HIV-1 RNA 量は 3.7 × 10<sup>6</sup> コピー/mL であった (CD4% は未検、総リンパ球数は 227 /μL)。

#### 微生物学的検査所見

入院時、一般細菌検査用に血液培養検査の血液検体2セットおよび尿検体、抗酸菌検査用に血液検体 (EDTA 血とヘパリン血) と胃液検体が提出された。また、第3病日に一般

細菌検査および抗酸菌検査用の胃液検体が提出された。

第4病日に血液培養検査の血液検体1セットが陽性となり、培養液のグラム染色で酵母様真菌を認めた (Figure 2左)。培養液を5% ヒツジ血液/チョコレート寒天培地 (日本 Becton Dickinson), CHROMagar™ Candida 寒天培地 (関東化学) およびブルセラ HK 寒天培地 (極東製薬) に接種し画線分離後、CHROMagar™ Candida 寒天培地は好気性下 35℃・24~48 時間培養, 5% ヒツジ血液/チョコレート寒天培地は5% 炭酸ガス下 35℃・24~48 時間培養, ブルセラ HK 寒天培地は嫌気性下 35℃・48 時間培養を行った。

第5病日の分離培養1日目にブルセラ HK 寒天培地以外の各種分離培地を観察したが、集落は認められなかった。室温保存していた血液培養ボトルより再度培養液を採取し、

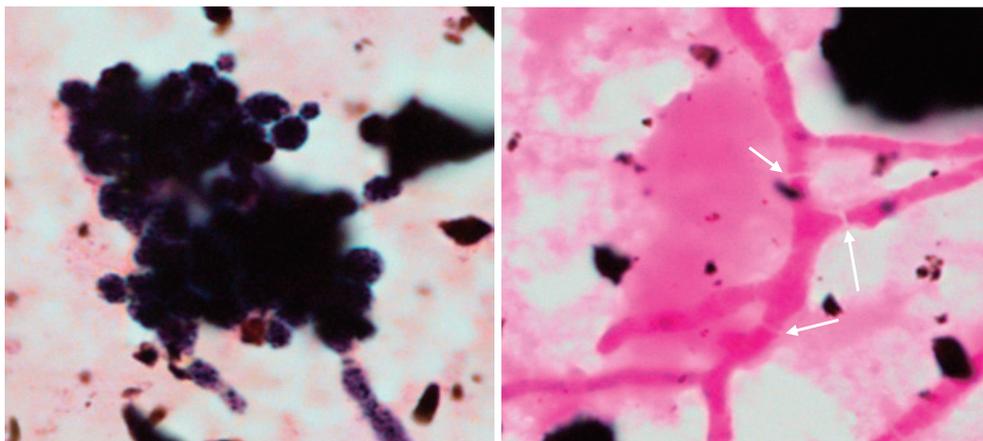


Figure 2. 血液培養液のグラム染色像 (×1000倍)  
 左: 第4病日の血液培養液のグラム染色 集塊状の酵母様真菌を認める  
 右: 第6病日の血液培養液のグラム染色 隔壁を有する真性菌糸を認める (白矢印)

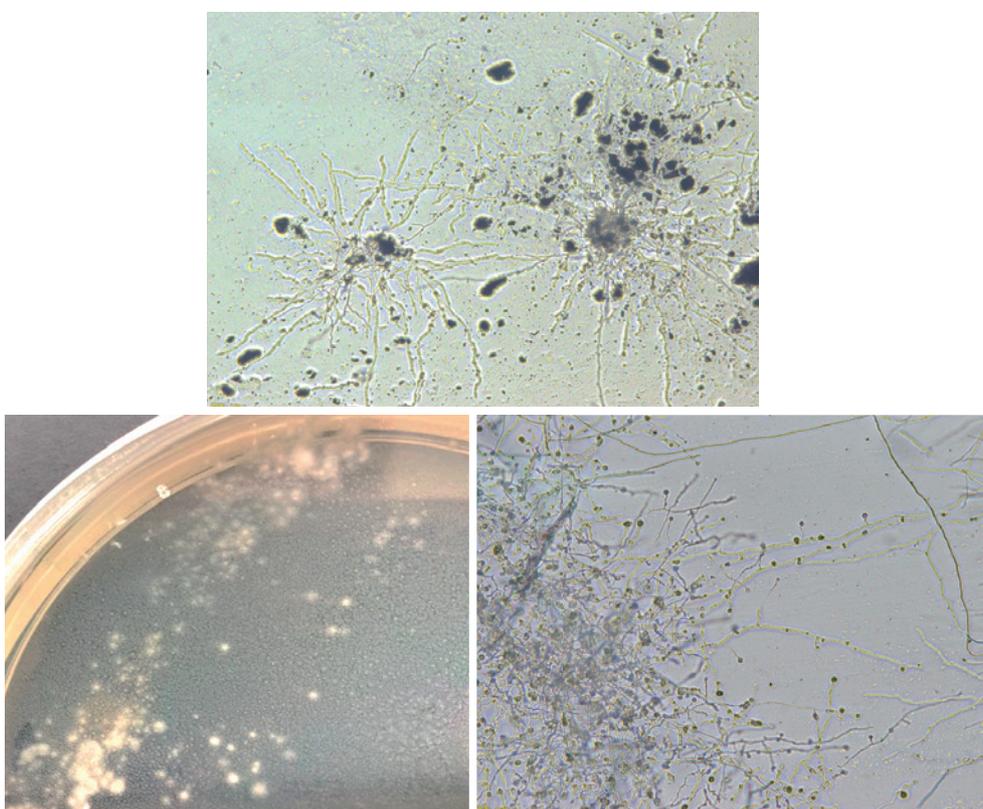


Figure 3. サブロー寒天培地上の集落  
 上: 培養48時間 サブロー寒天培地 肉眼的には発育がみられなかったが、顕微鏡 (×100倍) で観察すると糸状菌の発育が観察された  
 下: 培養6日目 サブロー寒天培地 小さな糸状菌集落を観察され (左下), 顕微鏡 (×100倍) で観察すると小分子様細胞が観察された (右下)

CHROMagar™ Candida 寒天培地およびサブロー寒天培地 (極東製薬) に接種し画線分離後, CHROMagar™ Candida 寒天培地は好気性下 27°C・24~48時間培養, サブロー寒天培地は好気性下 27°C・7日間培養を行った。

第6病日の分離培養2日目にブルセラ HK 寒天培地を含め

た各種分離培地を観察したが, 集落は認められなかった。再度, 室温保存していた血液培養ボトルより培養液を採取し, グラム染色を実施した結果, 酵母形態とともに分岐があり隔壁を有する真性菌糸が認められた (Figure 2右)。また, サブロー寒天培地を顕微鏡に乗せて裏面から培地上を鏡検した

結果、糸状菌が認められた (Figure 3 上)。

患者はタイ人の AIDS 患者のため輸入真菌症を含めた真菌性敗血症を疑い、担当医に前述の微生物学的検査所見を電話報告した。その際に本菌の形態から *Talaromyces marneffei* や *H. capsulatum* が疑われたため、抗真菌薬を L-amphotericinB (L-AMPH) への変更を提案した。担当医の了解は得られたが、患者家族からは経済的理由により積極的治療の許可が得られず変更は行われなかった。また、これ以降の培養検査は輸入真菌症の可能性を考慮し、分生子の飛散を防止するために培地シャーレのテーピングを行い、空気感染対策に準じた感染対策を行った上で P3 エリアにて検査を継続した。

第 10 病日の分離培養 6 日目の血液培養検体の各種分離培地において、糸状菌が認められた (Figure 3 下)。また、第 3 病日に提出された胃液検体の各種分離培地にも糸状菌の発育が認められた。

尿検体に関しては、一般細菌の発育を認めなかったため検査を終了していたが、第 6 病日の血液培養検体の各種分離培地に糸状菌の発育が認められたことから、第 7 病日に追加培養検査としてサブローデキストロースブロス (日本 Becton Dickinson) に尿検体を接種後、好気性下 27°C・30 日間培養を開始した。その後、第 17 病日の増菌培養 10 日目にブロス内に浮遊するマリモ状の真菌が認められた。

菌種同定は、発育した糸状菌の集落形態やサブロー寒天培地の裏面から培地上を鏡検し、菌要素観察を行ったが菌種同定に至るまでの所見が乏しかった。本菌は患者背景より輸入真菌症の疑いがあり、千葉大学真菌医学研究センターに血液検体、尿検体、胃液検体から検出した菌株、血清検体および血液培養ボットの培養液を送付し同定を依頼した。菌株および血液培養ボットの培養液については、Panfungal PCR (ITS 3/ITS4) で増幅後シーケンス解析の結果、全て *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* と同定された。なお、尿検体のヒストプラズマ抗原検査 (EIA 法) および血清検体のヒストプラズマ抗体検査 (LA 法) については共に陰性であった。

また抗酸菌検査については、第 1 病日に提出された胃液検体の抗酸菌 PCR 検査において *Mycobacterium intracellulare* が検出され、入院当初より疑っていた肺結核は否定された。抗酸菌培養検査では第 17 病日に血液および胃液検体で培養陽性となり、*M. intracellulare* と同定され播種性非結核性抗酸菌症と診断された。

## 考 察

主な輸入真菌症としては、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、マルネツフェイ型ペニシリウム症、パラコクシジオイデス症、ブラストミセス症などがあるが、それらの国内発生数は近年増加傾向にある<sup>1)2)</sup>。輸入真菌症とは海外の特定地域のみで発生している高度病原性真菌症のうち、日本で発症もしくは診断されたものと定義される<sup>4)</sup>。しかし、ヒストプラズマ症においては、流行地等への渡航歴が無く国内で感染したと推測される症例が報告されており、日本土着株の存在が推測されている<sup>5)~7)</sup>。

ヒストプラズマ症は経気道的に分生子を吸入することで感

染するが、大多数 (90% 以上) は不顕性感染である。症状があった場合でも軽いインフルエンザ様の症状にとどまる場合が多いが、AIDS などの細胞性免疫不全患者、血液悪性疾患および免疫抑制薬投与中の患者、新生児などでは播種性ヒストプラズマ症に進行した症例が報告されている<sup>3)</sup>。また、播種性ヒストプラズマ症や播種性非結核性抗酸菌症は AIDS 診断の指標疾患<sup>8)</sup>であることから、これらの感染症の疑いがある症例には AIDS の除外診断は必須である。

本症例は来日してからの渡航歴は無く、発症に至るまでに 8 ヶ月も要したことから日本国内での感染は否定できない。しかし、タイ人で AIDS 患者であったことから来日前に不顕性感染し、免疫機能が低下したことにより播種性ヒストプラズマ症を発症した可能性が考えられた。

本症例において、微生物学的検査の分岐点と考えられるポイントは 35°C 培養を行った血液培養検体のグラム染色では酵母様真菌が観察され、室温放置 2 日後の血液培養検体のグラム染色では隔壁を有する真性菌糸が観察されたことである。35°C 培養で酵母形態、室温培養で糸状菌形態を示す性状は温度依存性二形性真菌の特徴であり、本邦において二形性真菌で検出頻度の高い菌種は *Sporothrix globosa* であるが、本症例は患者がタイ人であったことから、この段階で輸入真菌症の可能性を考慮することができた。また本症例の様に 48 時間培養でも真菌の発育が認められない場合、室温放置してある血液培養ボットからグラム染色の再検査を行うことは、輸入真菌症を含めた温度依存性二形性真菌を推定する上で非常に重要であると考えられた。

輸入真菌症の原因菌はバイオセーフティレベル 3 に分類され、感染力が極めて高いものが多い。特に、通常の培養条件下では胞子が環境中と比べ多量に形成されるため、一般検査室では実験室感染の危険があることから、培養検査を行うことは推奨されない<sup>9)10)</sup>。本症例では各種培養検査を実施した結果、血液培養検査も培養陽性となり各種培地に画線分離を行った。しかし、培養 2 日目においても菌の発育が認められなかったことや前述の培養温度によるグラム染色結果の変化から輸入真菌症が疑えたこと、培地裏面より顕微鏡で観察することで感染性のある分生子が形成される前に継続培養を P3 エリアで実施できたことは、感染対策上、評価できる対応であったと考えられた。

ヒストプラズマ症の確定診断は、病変部の塗抹検査や病理組織学的検査によるものが多く<sup>11)</sup>、培養検査の陽性率が低いことが確定診断の妨げとなっている<sup>4)</sup>。その他の補助的診断方法として、血清検体や尿検体を用いた抗原検査や抗体検査がある。しかし、抗原検査の感度は 67.5%、抗体検査の感度においては免疫拡散法で 55.0%、補体結合法で 73.1% と報告されている<sup>12)</sup>。また、補体結合法による抗体検査では、ブラストミセス症やコクシジオイデス症などの他の輸入真菌症でも陽性を示す場合があり注意が必要である<sup>13)</sup>。本症例では尿検体を用いた抗原検査および血清検体を用いた抗体検査は陰性を示し、感染の確定診断には至らなかった。なお、低感度である検査の特性上からヒストプラズマ感染を否定することも困難であると考えられ、今後の検査精度の向上に期待したい。

近年、メディカルツーリズムの推進や東京オリンピックの

開催などで海外からの旅行者が増加することが予測されるが、それに伴い輸入真菌症を含む各種輸入感染症の増加が危惧される。そのため、培養期間の延長などを含めた原因菌検出方法の工夫、ならびに実験室での感染防止の観点から患者背景の調査や渡航歴のチェックなどについて、臨床医と臨床検査技師との綿密な情報連携が非常に重要であると考えられた。

本症例の要旨は第31回日本臨床微生物学会総会・学術集会(2020年)において発表した。

**利益相反:** 申請すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) Kamei, K, A Sano, K Kikuchi, et al. 2003. The trend of imported mycoses in japan. J Infect Chemother. 9: 16-20.
- 2) 亀井克彦. 2012. 輸入真菌症とその問題. Med. Mycol. J. 53: 103-108.
- 3) 渡辺 哲, 亀井克彦. 2016. 輸入真菌症. 臨床と微生物 43: 72-78.
- 4) 佐野文子. 2009. ヒストプラズマ症の最新の知見. モダンメディア 55: 36-45.
- 5) 西川敏雄, 村松友義, 松 三彰, 他. 2008. 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 22: 92-96.
- 6) Watanabe, M, M Hoshi, M Nagasaki, et al. 1998. An autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. Acta Pathol Jpn. 38: 769-780.
- 7) Yamamoto, H, H Hitomi, S Maekawa, et al. 1957. A case of histoplasmosis report I. Clinical, mycological and pathological observations. Acta Med Okayama 11: 347-364.
- 8) 厚生労働省 HP. 感染症法に基づく医師の届出について. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-07.html> 2020年10月7日現在
- 9) 山口英世. 2010. 輸入真菌症の微生物検査: いかに安全に, どう検査を進めてゆくか. モダンメディア 56: 199-212.
- 10) 佐野文子. 2010. 輸入真菌症原因菌一検査室で培養してはならない真菌一. 深在性真菌症~SFI Forum~ 6 (1): 24-27.
- 11) Joseph, Wheat L. 2003. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol. 11: 488-494.
- 12) Richer, SM, ML Smedema, MM Durkin, et al. 2016. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. Clin Infect Dis. 62: 896-902.
- 13) 渡辺 哲, 亀井克彦. 2014. 輸入真菌症の現状と対策. 日内会誌 103: 2674-2679.

## A case of disseminated histoplasmosis complicated with AIDS

Yuzuru Adachi<sup>1)</sup>, Shin Nihonyanagi<sup>1) 2)</sup>, Tatsuhiko Wada<sup>2)</sup>, Haruka Kaneki<sup>1)</sup>, Kyoko Kasai<sup>1)</sup>, Tomoyo Onuki<sup>1)</sup>, Nobuhiko Nakazaki<sup>1)</sup>, Keizo Sakurai<sup>1)</sup>, Shinichi Munekata<sup>1)</sup>, Yoko Takayama<sup>2)</sup>, Hikaru Kume<sup>3)</sup>, Katsuhiko Kamei<sup>4)</sup>, Yusaku Kanoh<sup>1) 5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medical Laboratory, Kitasato University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Kitasato University Hospital

<sup>3)</sup>Pathology, Kitasato University School of Medicine

<sup>4)</sup>Medical Mycology Research Center, Chiba University

<sup>5)</sup>Department of Medical Laboratory, Kitasato University School of Medicine

We report our experience of disseminated histoplasmosis, in which *Histoplasma capsulatum* was detected in all clinical specimens from an HIV-positive patient, including his blood. The patient, a 48-year-old male from Thailand, was considered difficult to treat in another hospital because of a widespread rash and shivering. Therefore, he was transferred to Kitasato University Hospital. A blood culture became positive after four days of cultivation, and yeast-like fungi were detected by Gram staining. However, no fungal growth was observed, even after 48 hours. The Gram stain of the blood culture was repeated and true hyphae, with a septum, were observed. We considered imported mycosis because of the patient's background and identification of the fungal species was requested of the Medical Mycology Research Center, Chiba University. The fungus was identified as *H. capsulatum* var. *capsulatum*. In the future, as the number of international travelers increases in Japan, it will become more common to encounter cases with imported mycosis. It is important for clinicians and clinical laboratory technologists to share patient information.