

以下の2疾患は本邦においては、極めてまれなARCであるので、概説のみにとどめる。診断・治療法については成書を参照されたい。

コクシジオイデス症およびヒストプラズマ症はともに輸入真菌症として知られ、感染力が強く健常人でも感染する例が多い。また検査中の感染事故が起こりやすいという特色があり、通常の真菌症とは異なった取り扱いが必要である。菌の培養は感染事故が起こる可能性が高く、非常に危険であるので、これら疾患を疑った場合には、バイオセーフティについて十分な配慮が必要である。

1 コクシジオイデス症

米国南西部、中米、メキシコに発生する風土病のひとつで、二形性真菌である *Coccidioides immitis* と *Coccidioides posadasii* の分節型分生子の吸入で感染する。ヒトからヒトへの伝播は起こらないが、流行地での数時間滞在で発症した例や、初感染から数か月後に発症する例もあるため、診断にあたっては流行地域への渡航歴が重要である。本症は4類感染症に定められており、診断した場合は直ちに保健所へ届け出る必要がある。HIV陽性者以外のコクシジオイデス症も含めると、国内で2013年6月1日までに本症と診断された患者数は72例にのぼる（千葉大学真菌医学研究センター調査）。一方、国内でエイズ指標疾患としてコクシジオイデス症が報告されたのは1985年から2015年までで1例のみである。HIV陽性者によくみられるのは、巣状肺炎、びまん性肺炎（ニューモシスチス肺炎に類似）、皮膚疾患、髄膜炎、肝臓またはリンパ節疾患、明らかな局所感染のない血清陽性症例の6つである。CD4陽性リンパ球が250/ μ Lを超える患者では巣状肺炎が多いが、他の症候群はさらに免疫機能の低下した患者に認められることが多い。以下の症状を有する場合に本症を疑う。

- (1) 呼吸器症状としては、巣状肺炎の場合、咳嗽、発熱、胸痛などがみられる。びまん性肺炎の場合は、ニューモシスチス肺炎と類似しており、発熱や呼吸困難がみられ、両者が合併することもまれではない。胸部X線像では約60%にびまん性網状結節影、約40%に局所的浸潤影がみられる。胸部X線上、肺門リンパ節の腫脹があれば本症の可能性が高い。ニューモシスチス肺炎とサイトメガロウイルス肺炎では肺門リンパ節の腫脹はまれである。
- (2) 呼吸器以外の症状
 - 1) 全身リンパ節腫脹
 - 2) 皮膚結節・潰瘍を伴った腫瘤の多発融合（コクシジオイデス肉芽腫）
 - 3) 進行性嗜眠状態（髄膜炎：髄液中リンパ球増多、糖< 50 mg/dL、蛋白正常～軽度増加）
 - 4) 肝障害
 - 5) 骨・関節炎

診断は培養、組織診断、血清・髄液抗体価の測定により行われる。抗体検査は千葉大学真菌医学研究センターにて行われている。

びまん性肺病変や全身播種性病変の治療は Amphotericin B (ファンギゾン®) 0.7～1mg/kg/day、または Liposomal amphotericin B (アムビゾーム®) 4～5mg/kg/day の点滴静注が第一選択である。巣状肺炎などの軽症例では Fluconazole 400mg/day 内服、または Itraconazole 400 mg/day/2x 内服を行う。髄膜炎症例の治療は専門家にコンサルテーションすべきであるが、Fluconazole 400～800 mg/day 点滴静注または内服（保険適応は 400mg まで）が推奨されている。難治例には Amphotericin B の髄腔内投与を追加する。抗真菌薬が奏効したにもかかわらず、水頭症をきたし、シャントが必要となる症例もある。

初期治療が終了しても、CD4 陽性リンパ球が 250/ μ L 未満であるならば、維持療法として Fluconazole 400mg/day 内服を生涯続けるべきである。抗真菌薬の臨床的効果が得られた巣状肺炎患者では、ART により CD4 陽性リンパ球が 250/ μ L を超えていれば、再発のリスクは低いと考えられるので、抗真菌薬治療を少なくとも 6 か月行い、定期的な胸部 X 線検査と血清学的検査にて再発の有無をモニタリングするのが妥当と考えられる。びまん性肺病変および髄膜炎以外の播種性病変では、HIV に感染していなくても 25%～33% に再発がおこる。したがって、ART により CD4 陽性リンパ球が 250/ μ L を超えていても再発は起こりうるため、維持療法を少なくとも 12 か月以上継続する。ただ、普通は更に長期間投与することが多い。また維持療法の中止については専門家のコンサルトのもと、臨床的、免疫学的な反応に基づいて行われるべきである。髄膜炎患者では、トリアゾール系薬剤を中止すると、80% の症例で再発すると報告されているため、維持療法は生涯続ける必要がある。

2 ヒストプラズマ症

コクシジオイデス真菌症と同様、一種の風土病であり、二形性真菌である *Histoplasma capsulatum* の胞子の吸入で感染する。米国中央部（オハイオ、ミシシッピ河川流域）、メキシコ、カリブ海、アフリカなどが汚染地域であるが、非汚染地域でもこれらの汚染地域への旅行歴や居住歴がある人に発症がみられ、本邦でも本疾患の発症が報告されており、国立感染症研究所ホームページによるとこれまでに 27 例の報告がある。細胞性免疫が低下すると、何年も前からある不顕性感染巣が再活性化されることがあり、非汚染地域でヒストプラズマ症が起こる機序のひとつと推測されている。ヒトからヒトへの感染は通常認められない。また本邦では、HIV 陽性者以外のヒストプラズマ症も含めると、20% 近くのヒストプラズマ症患者が汚染地域への旅行歴や居住歴が全くなかったと報告されている。

CD4 陽性リンパ球が 150/ μ L 以下である HIV 陽性者ではほとんどが全身播種性の病態を呈する。全身播種性のヒストプラズマ症では、発熱、疲労感、体重減少、肝脾腫、リンパ節症などがみられる。咳や呼吸困難などの呼吸器症状は 50% にみられる。口腔内潰瘍や皮膚の多発性紅斑性結節、消化器病変、副腎病変、髄膜炎や脳膿瘍などの中枢神経浸潤もみられる。約 10% の患者がショックや多臓器不全を呈する。血液検査では骨髄抑制と肝酵素、LDH、フェリチンの上昇がみられる。

CD4 陽性リンパ球が 300/ μ L を超えている患者では、症状や徴候は気道に限定されることが多く、咳、胸痛、発熱が主な症状である。

診断は血液・骨髄液・BAL 液の培養、尿や血清・髄液中の抗原同定、組織診断、抗体価の測定により行われる。 β -D グルカンも上昇すると報告されている。尿中・血清抗原検査は播種性ヒストプラズマ症の迅速診断として非常に感度に優れているが、米国の検査会社（Miravista Diagnostics）でのみ測定可能である。抗体検査は千葉大学真菌医学研究センターにて行われて

いる。

播種性ヒストプラズマ症に対する推奨療法は、Liposomal amphotericin B（アムビゾーム®）3mg/kg/day 点滴静注であり、少なくとも2週間、あるいは臨床的に改善するまで投与する。米国のガイドラインでは、その後 Itraconazole 600mg/day/3x 内服を3日間 + 400mg/day/2x 内服を12か月以上続けるのがよいとしているが、日本では保険適応外であり、Itraconazole 200mg/day/1x 内服を12か月以上継続することが多い。軽症の播種性ヒストプラズマ症では、Itraconazole の内服を12か月以上行う。髄膜炎に対しては、Liposomal amphotericin B 5mg/kg/day 点滴静注を4～6週行い、その後 Itraconazole の長期内服を行う。重症の播種性病変、あるいは中枢神経病変の場合は、少なくとも12か月の治療を終えた後、維持療法として Itraconazole 200mg/day/1x 内服を行う。適切な治療が行われたにもかかわらず再発した場合も、同様の維持療法が必要である。アゾール系抗真菌薬の治療が1年以上行われ、血液培養陰性で、（血清抗原4.1単位未満、）ARTにより6か月以上CD4陽性リンパ球が150/μLを維持している症例では、維持療法を中止してよいが、CD4陽性リンパ球が150/μL未満となった場合は再開すべきである。CD4陽性リンパ球が300/μLを超えている急性肺ヒストプラズマ症患者では、免疫機能に問題のない患者の場合と同様に管理されるべきである。

■参考文献■

- 1) Spach DH et al. HIV マニュアル . 1997.
- 2) Bartlett JG et al. Medical Management of HIV Infection 16th Edition. 2012.
- 3) Parish, James M et al. Coccidioidomycosis. Mayo Clinic Proceedings 83(3):343-349, 2008.
- 4) Benson, Constance A et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 40:Supplement 3: S131-S235, 2005.
- 5) Ampel, Neil M. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. Clin Infect Dis 41(8): 1174-1178, 2005.
- 6) Joseph Wheat, L. Histoplasmosis: a review for clinicians from non - endemic areas. Mycoses 49(4): 274-282, 2006.
- 7) 山口英世 . 輸入真菌症の微生物学的検査 : いかに安全に , どう検査を進めてゆくか . Mod Media 56: 199-212, 2010.
- 8) 国立感染症研究所 .
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/471-histoplasmosis-info.html>
- 9) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (last reviewed 2019).

（血液内科 横山翔大 2021.02）