

CASE REPORTS 1964 - PATHOLOGY

症例報告 1964 年 - 病理

HISTOPLASMOSIS OF THE KIDNEY

腎 ヒ ス ト プ ラ ス マ 症

DRAKE W. WILL, M.D.

CARL M. HASEGAWA, M.D.

TADANAGA KAWAUCHI, M.D. 川内忠脩

SHOICHI MURASHIMA, M.D. 村嶋昌一

SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY

亜 急 性 壊 死 性 脳 脊 髄 疾 患

HIDEO NAMIKI, M.D.

並木秀男



## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

CASE REPORTS 1964 - PATHOLOGY

症例報告 1964 年 - 病理

HISTOPLASMOSIS OF THE KIDNEY

腎 ヒ ス ト プ ラ ス マ 症

DRAKE W. WILL, M.D.

CARL M. HASEGAWA, M.D.

TADANAGA KAWAUCHI, M.D. 川内忠脩

SHOICHI MURASHIMA, M.D. 村嶋昌一

SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY

亜急性壊死性脳脊髄疾患

HIDEO NAMIKI, M.D.

並木秀男

Department of Pathology

病理部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE  
with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所  
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国民衆衛生局の研究費による)

## CONTENTS

### 目 次

#### Histoplasmosis of the kidney 腎ヒストプラズマ症

Introduction	緒 言 .....	1
Case Report	症例報告 .....	1
Discussion	考 案 .....	7
Summary	要 約 .....	10
References	参考文献 .....	11

#### Subacute necrotizing encephalomyelopathy 亜急性壊死性脳脊髄疾患

Introduction	緒 言 .....	15
Case Report	症例報告 .....	15
Discussion	考 案 .....	24
Summary	要 約 .....	27
References	参考文献 .....	27

## HISTOPLASMOSIS OF THE KIDNEY

### 腎 ヒ ス ト プ ラ ス マ 症

DRAKE W. WILL, M.D.; CARL M. HASEGAWA, M.D.; TADANAGA KAWAUCHI, M.D. (川内忠脩)  
SHOICHI MURASHIMA, M.D. (村嶋昌一)

#### INTRODUCTION

The principal systemic mycotic infections thus far encountered in Japan are candidiasis, aspergillosis, actinomycosis-nocardiosis and cryptococcosis, in that order.<sup>1</sup> Blastomycosis has been described, but morphologic, histopathologic and cultural studies have subsequently failed to substantiate this diagnosis. A single case of histoplasmosis has been authenticated, but exhaustive mycologic studies have shown the causative organism to be similar to *Histoplasma duboisii*.<sup>2</sup> The case which is the subject of this study is thought to be the first instance of *Histoplasma capsulatum* infection reported from Japan; the histoplasmosis, however, was only an incidental finding in a woman who died of pulmonary tuberculosis while undergoing therapy for squamous carcinoma of the mouth.

#### CASE REPORT

The patient ( ) was a 74-year-old Japanese woman, who was admitted to the Nagasaki Citizens' Hospital on 24 May 1961, with a painful swelling in the right buccal mucous membrane which had gradually enlarged for six months prior to her admission. The patient had no other significant complaints or symptoms.

The patient was born in Nagasaki, but when she was 18 years old, she migrated alone to Ipoh, a large city in the west-central part of the Federated Malay States, where she lived for approximately 40 years until her return to Japan in 1946. Little information is available now about her life in Malaysia, but it is known that for the first few years after her arrival, she worked as a housemaid and also kept a brothel. She married a photographer after this early interval and, following his death of now-unknown causes, she sold china-ware and kept a poultry farm with about 100 chickens. The length of this period of widowhood is not known. From letters to her family in Japan and her own recollections after her return to Nagasaki, she had no serious illness during her life in Malaysia.

#### 緒 言

日本において現在までに発見された主要な全身性真菌症はカンジダ症, アスペルギルス症, 放線菌症—ノカルジア症および酵母菌症の順にあげることができる.<sup>1</sup> 分芽菌症については, これまでに記述はあるが, その後の形態学的, 病理組織学的および培養的検査では, この診断を立証し得なかった. ヒストプラズマ症1例が証明されているが, 徹底的な真菌学的検査が行なわれた結果, その原因菌は *Histoplasma duboisii* に類似していることが判明した.<sup>2</sup> 本研究の対象とした症例は, 日本において報告された *Histoplasma capsulatum* 感染症の第1例であると考えられる. しかし, このヒストプラズマ症は, 口腔扁平上皮癌の治療中に肺結核で死亡した1婦人に偶然認められた所見にすぎない.

#### 症例報告

患者( )は74歳の婦人で, 1961年5月24日に長崎市民病院に入院した. その際の主訴は, 右口腔粘膜の疼痛性腫脹であったが, これは入院の6か月前から次第に増大したものである. その他には, 特に主訴または症状というべきものはなかった.

患者は長崎で生まれたが, 18歳の時にマレー連邦西部の中央部にある大都市 Ipoh に単身移住して1946年に帰国するまで約40年間そこに在住した. 現在では, マレーシアにおける彼女の生活についての資料はほとんど入手し得ないが, 同地到着後最初の2, 3年間女中として働いたり, 売春宿を経営したりしたことがわかっている. その後, 写真師と結婚し, その夫との死別後(現在は死亡原因は確めがたい)は, 陶磁器を売ったり, 約100羽の鶏を飼って養鶏場を経営したりした. 寡婦となつてからの期間は不明である. 日本にいる家族あての手紙および帰国後の本人の回想談から判断すると, マレーシアにおける生活中に重篤な疾病はなかったと考えられる.

In August 1945, following the termination of the Pacific War, the patient was interned near New Delhi, India, with 3000 other Japanese nationals from the Malay States, Singapore and Calcutta. She was repatriated to Otake, Hiroshima Prefecture, Japan in June 1946. In the internment camp, internees lived in tents for eight persons, had adequate, nourishing food, boiled drinking water and good medical care by a staff of Chinese, Japanese and German physicians. The patient is not known to have been ill while she was interned. From her repatriation to the time of her death, she had lived in Nagasaki with her stepbrother's family and had not been employed outside the home. The family was all in good health.

The patient's general physical examination on admission was essentially the normal expected for her age except for the findings in the mouth. A solitary tumor, 2x3 cm, was present in the mucous membrane of the right cheek with a shallow central ulcer and soft peripheral swelling without erythema. There was no obvious involvement of the gingiva but one right lower molar was loose. There was no cervical lymphadenopathy. An initial urinalysis and complete blood count were within normal limits except for a moderate anemia confirmed on serial examinations. No other laboratory studies were performed and there was no record of any roentgenographic studies. No tuberculin or other skin tests were performed. A biopsy of the buccal ulcer was diagnosed as invasive squamous cell carcinoma.

The patient was hospitalized continuously for a total of 15 months during which time she received three courses of X-ray therapy, totalling 15,200 r, to the right cheek. A small oral-cutaneous fistula developed during the first course of treatment, but both the tumor and fistula had decreased in size by the end of this period, only to enlarge again after treatment ceased. Two subsequent courses of X-ray had only brief effect clinically and both the tumor and fistula enlarged. Brief febrile episodes were controlled by antipyretics alone and the fistula was occasionally cauterized with silver nitrate. No other therapeutic measures were taken and, following rapidly-increasing debility, the patient died in the hospital on 6 June 1962.

1945年8月、終戦後に、患者はマレー連邦, Singapore および Calcutta からの日本人3000人とともにインドの New Delhi 付近に抑留された。1946年6月、広島県大竹に引き揚げた。インドの抑留所においては、抑留者は8人1組のテントで生活したが、適当な栄養食、飲料沸かし湯および中国人、日本人、ならびにドイツ人の医師団による十分な健康管理も受けた。抑留中罹患したという話はない。引揚時から死亡時まで長崎で義兄弟の家族とともに生活し、家庭外では就労しなかった。家族は全部元気であった。

入院時の全身所見は、口腔所見以外は、この年齢としては正常。右頬部粘膜に2×3 cmの孤立性腫瘍を認める。これは、中心部に浅い潰瘍があり、周囲は軟かく腫脹しているが、紅斑はない。明白な歯肉病変はないが、右下大臼歯1個が弛んでいる。頸部リンパ腺腫脹は認められない。一連の血液検査で中等度の貧血を認めたが、最初の検尿および完全血球数算定は正常範囲内であった。X線検査の記録はない。その他の臨床検査は行なわなかった。ツベルクリン反応その他の皮膚反応検査も行なわなかった。頬部粘膜潰瘍の組織検査によって浸潤性扁平上皮癌の診断が下された。

患者は合計15か月間継続的に入院したが、その間右頬部にX線療法を3回(計15,200 r)受けた。第1回の治療中、小さな口腔-皮膚瘻を生じたが、腫瘍ならびに瘻孔の大きさはこの期間の終わりまでに減少して、治療が終わったのちに再び増大したにすぎない。その後2回のX線療法は臨床上短期間効果があったにすぎず、腫瘍ならびに瘻孔は増大した。短期間の発熱があったが解熱剤だけで抑制し、瘻孔は硝酸銀で時々焼灼した。その他の治療は行なわれず、衰弱が急速に加わって1962年6月6日同院において死亡した。

An autopsy was performed at ABCC, Nagasaki, approximately 12 hours after death. The body was severely emaciated. A gaping ulcer occupied the majority of the right cheek and angle of the jaw, exposing the mouth, tongue and a portion of the mandible, which was necrotic. The right cervical lymph nodes were enlarged and focally necrotic but contained no gross neoplastic tissue. The lungs were moderately heavy, wet and contained numerous firm yellow-white nodular patches of organizing pneumonia. In addition, in the periphery of the right lung, there were several small fibro-calcific nodules with chalky to yellow caseous centers; one nodule had a small central cavity. The hilar and peribronchial lymph nodes were enlarged and mottled black and white with no gross caseous necrosis. A mass of firm uniformly white tissue, 3 cm in diameter, was present on the pleural surface of the right posterior lower lobe. Calcific atherosclerotic mitral valvulitis was noted in the heart, and the spleen and liver were moderately atrophic with no grossly visible lesions.

In the superior papilla of the right kidney (Figure 1), there was a solitary circular lesion which had destroyed the papillary tip. This mass was firm peripherally, centrally necrotic, yellowish-white and approximately 0.8 cm in diameter. There was no similar lesion in the left kidney. Both kidneys showed arteriosclerosis with numerous small cortical cysts. There were no enlarged lymph nodes in the abdomen and no evidences of metastasis other than the small mass in the right pleura. With the exception of cholelithiasis, no other gross findings of significance were seen. Since the patient was thought to have extensive pulmonary tuberculosis at the time of autopsy, the necrotic renal papillary lesion was felt to be a hematogenous focus of this disease and a culture was not obtained.

Microscopic examination of tissues showed no evidence of residual carcinoma in the buccal tissues; the only changes present were consistent with radiation effect. The pleural mass from the right lung contained well-differentiated epidermoid carcinoma in abundant fibrous tissue; no other metastatic carcinoma was found. Many sections of both lungs contained old fibrocasseous tuberculosis and there was extensive recent active epithelioid

死後約12時間経過して、長崎ABCCにおいて剖検を行なった。剖検所見：強度にやせ衰えている。右頬部および下顎角の大部分は開口した潰瘍によって占められて、口、舌および下顎の一部が露出しており、この潰瘍部は壊死性である。右側頸部リンパ節は腫脹し、巣状に壊死性であるが、肉眼的には新生物組織を含まない。両肺は、中等度に重く、湿潤し、器質化肺炎の硬い黄白色結節状斑点を多数容れる。なお、右肺の周囲には、白亜色ないし黄色の乾酪性病巣を伴う線維性石灰化小結節を数個認める。そのうち、1個には中心部に小空洞がある。肺門および気管支周囲リンパ節は腫脹し、黒色と白色の斑紋状をなしているが、肉眼的に乾酪性壊死を認めない。右肺下葉後部の胸膜面に直径3cmの硬い一様に白色の組織塊1個を認める。心臓に石灰性アテローム性動脈硬化性僧帽弁膜炎を認める。脾臓および肝臓は中等度に萎縮性であるが、肉眼的に病変を認めない。

右腎上部乳頭(図1)にその先端を破壊した孤立性円形病変を認める。この腫瘤は周囲が硬く、中心部は壊死様、黄白色で、直径は約0.8cmである。左腎には同様の病変は認めない。両腎に多数の小さい皮質性囊腫を伴う動脈硬化症を認める。腹部にリンパ節腫脹を認めない。右胸膜の小腫瘤以外に転移を認めない。胆石症以外には、肉眼的所見はない。なお、剖検時に広範性肺結核があると思われたので、壊死性腎乳頭病変はこの疾患の血行性病巣であると思って組織培養は行なわなかった。

組織鏡検：頬部組織に残留癌を認めない。唯一の変化は放射線の影響と一致している。右肺から採取した胸膜腫瘤には多量の線維組織中に分化明瞭の類表皮癌が含まれているが、その他の転移性癌は認められない。両肺の多くの切片には、陳旧性線維乾酪性結核が含まれており、巣状壊死、広範性器質化肺炎および病巣性乾酪性肺



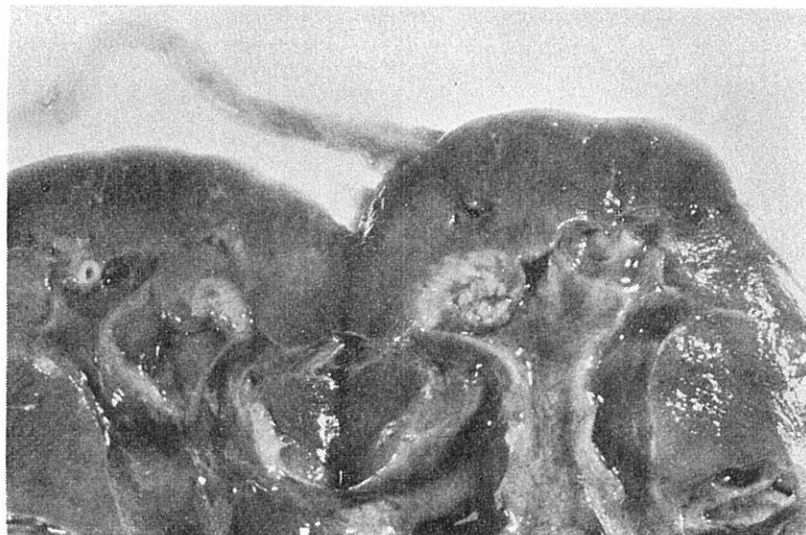


FIGURE 1 Bisected right kidney showing necrotizing papillitis produced by *Histoplasma capsulatum*  
 図1 *Histoplasma capsulatum* によって生じた壊死性乳頭炎を示す二分断した右腎

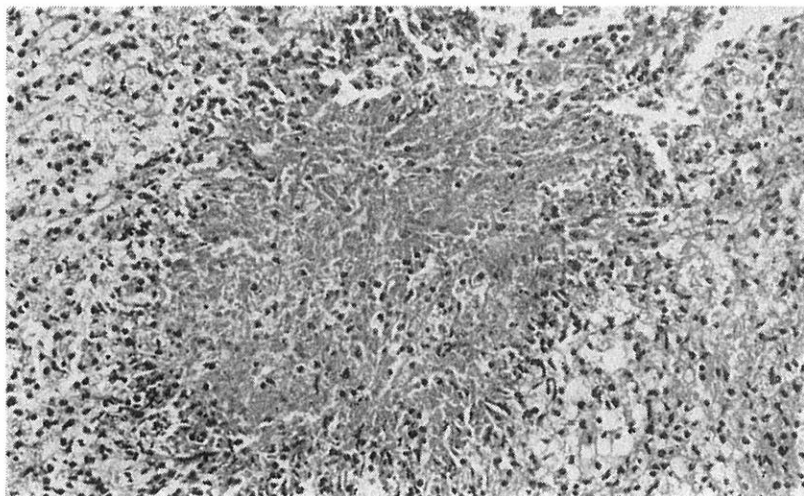
granulomatous inflammation with focal necrosis, extensive organizing pneumonia and focal caseous pneumonia. Large numbers of acid-fast bacilli were present in active inflammatory foci and fewer mycobacteria in old lesions. Right cervical and peribronchial nodes showed similar recent caseating granulomatous inflammation with acid-fast bacilli. Miliary granulomata with central caseation were present in the spleen, liver and kidneys. Special stains of all lesions, including Gram, methenamine-silver (Gömöri), PAS and Giemsa stains, showed gram positive streptococci in areas of organizing pneumonia in the lungs, in addition to the acid-fast bacilli noted above. No fungi were seen.

In microscopic sections of the lesion from the right renal papilla, there was a well-defined granuloma which completely obliterated the papillary architecture. While the papillary tip was necrotic and had sloughed, the remainder of the lesion was a mass of large histiocytes in cords and nests with small round or stellate foci of necrosis (Figure 2). A few giant cells were present peripherally. The histiocytes were almost uniformly filled with oval organisms, 2-4 $\mu$  in diameter, with clear thin refractile outer zones and central or slightly eccentric nuclei (Figure 3). As many as 30 organisms were present in the histiocytes. Free organisms from the necrotic papilla had sloughed into the renal pelvis.

炎を伴う最近の広範性活動性類上皮肉芽性炎症を認める。活動性炎症性病巣に多数の抗酸性桿菌を認め、陳旧性病変に前者よりその数は少ないが、ミコバクテリアを認める。右側頸部リンパ節および気管支周囲リンパ節に抗酸性桿菌を伴う最近の同様の乾酪化肉芽性炎症を認める。脾臓、肝臓および腎臓に中心性乾酪化を伴う粟粒性肉芽腫を認める。Gram 染色, methenamine 銀染色 (Gömöri 法), PAS 染色および Giemsa 染色をはじめとしてあらゆる病変部組織について実施した特別染色では、前記の抗酸性桿菌に加えて両肺の器質化肺炎部にグラム陽性連鎖球菌を認める。真菌は認められない。

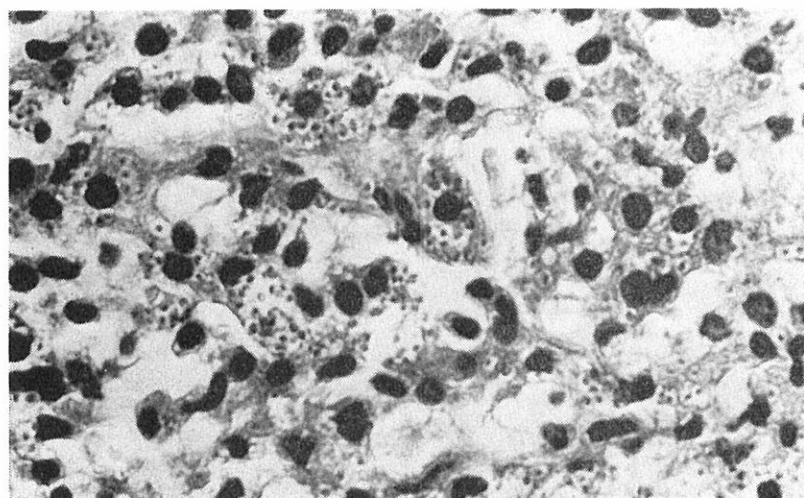
右腎乳頭から採取した病変部組織切片の鏡検では境界明瞭な肉芽腫を認め、この肉芽腫のために、乳頭構築は完全に消失している。乳頭の先端は壊死状で腐肉を生じているが、病変の残部は円形または星状の小壊死巣を伴って索状または巣状をなしている大組織球の集まりである(図2)。その周囲には、巨大細胞を少数認める。組織球には透明、菲薄な光線屈折性の外帯および中心性または軽度偏在性の核を持つ直径2~4 $\mu$ の卵形菌がほとんど一様に充満している(図3)。組織球には、菌を30個認める。壊死性乳頭から出た遊離菌が腎盂に認められる。





*FIGURE 2 Microscopic focus of necrosis in renal lesion with peripheral histiocytes containing many Histoplasma (Hematoxylin-Eosin; 150x)*

図2 周辺部に多数の Histoplasma を含む組織球を伴った腎病変の顕微鏡的壊死巣。( Hematoxylin-Eosin 染色: 150 x )



*FIGURE 3 Lesion in right kidney showing histiocytes with many Histoplasma (Hematoxylin-Eosin; 400x)*

図3 多数の Histoplasma を伴う組織球を示す右腎の病変。( Hematoxylin-Eosin 染色: 400 x )

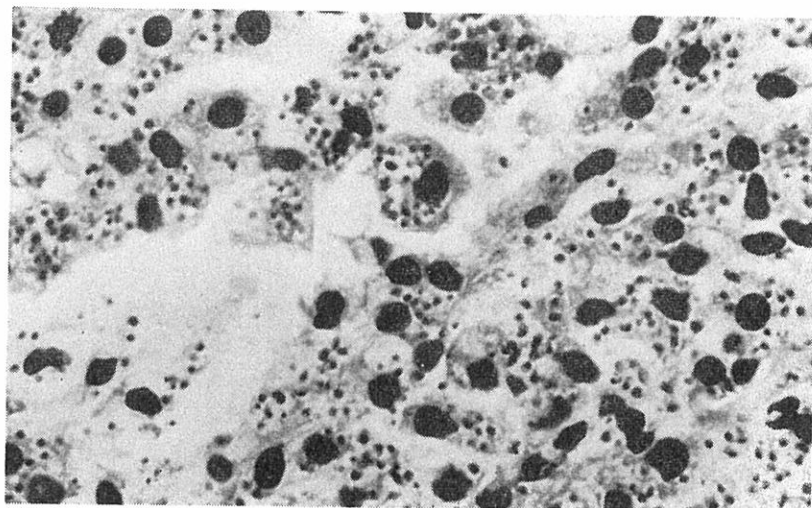


FIGURE 4 Lesion in right kidney, Giemsa-stained, with many intracellular Histoplasma (400x)  
 図4 細胞内に多数の Histoplasma を伴う右腎 (Giemsa 染色) における病変 (400x)

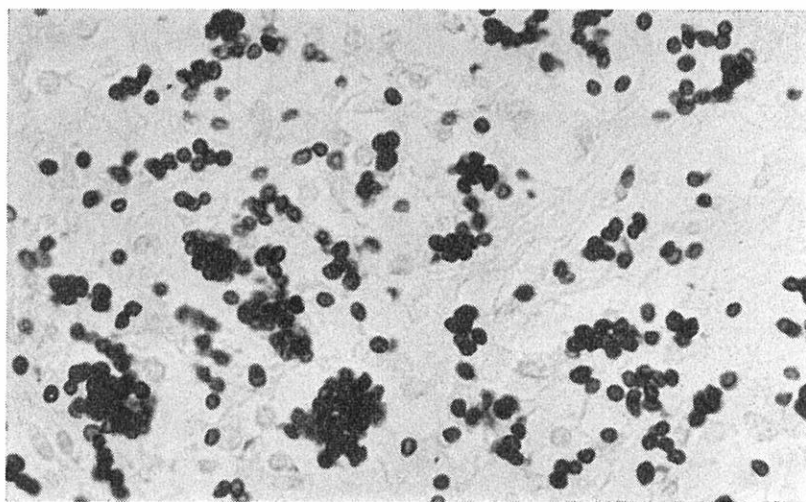


FIGURE 5 Histoplasma in lesion in right kidney, stained by Gömöri's methenamine-silver stain (650x)  
 図5 Gömöri methenamine 銀染色法によって染色した右腎病変における Histoplasma (650x)

The yeast-like organisms were present extracellularly in some areas, particularly where there was necrosis, and there was no evidence of budding or pseudohypha formation; no bizarre forms of the fungus, as have been described by Binford, were noted.<sup>3</sup> The organisms were moderately well-stained by Gram, Giemsa and PAS stains, but were most strikingly shown by the Gömöri methenamine-silver impregnation (Figures 4, 5). The organisms did not stain with mucicarmine. Though the lesion was rather sharply delimited, a tremendous number of organisms were present. Because of the presence of this focus of what appeared to be a solitary histoplasmosis, an extensive examination was begun of all the remaining tissue blocks and the formalin-preserved tissues were redissected. These were available almost in entirety and multiple sections of all lymph nodes, lungs, spleen, liver, bone marrow and the buccal ulcer failed to demonstrate a similar organism with any of the special stains. The morphology of the organism and the histopathologic picture produced were felt to be consistent with *Histoplasma*; the size of both intra- and extracellular forms appeared to rule out the larger *Histoplasma duboisii*, reported principally from Africa,<sup>4,5</sup> and the staining affinity for PAS and methenamine silver appeared to differentiate this intracellular parasite from a *Leishmania* or *Toxoplasma*. On morphologic grounds alone, with cultural identification unavailable, the organism was felt to be consistent with *Histoplasma capsulatum*.

Sections were submitted to various investigators<sup>6,7</sup> for opinion and all concurred that the organism appeared to be consistent with *Histoplasma capsulatum*. Schwarz<sup>6</sup> made numerous attempts to identify the organism in unstained paraffin sections by fluorescent antibody technics but was unsuccessful and the effort has been abandoned for the present.

## DISCUSSION

The epidemiologic and pathologic questions raised by this case are extremely puzzling. The soft active lesion present in the kidney was similar to those generally seen in metastatic sites in widely-disseminated fatal histoplasmosis. Extensive search of all the available extra-renal tissues, including both

酵母様菌は若干の部位、特に壊死部位の細胞外に認められたが、出芽または偽菌糸形成は認められなかった。また、Binford が記述しているような真菌の黒型は認められなかった。<sup>3</sup> 酵母様菌は Gram 染色、Giemsa 染色およびPAS染色によって程よく染色したが、Gömöri の methenamine 銀染色法による場合が最もよく認められた (図4, 5)。この菌は、mucicarmine によっては染色しなかった。病変はやや強く限局されていたが、きわめて多数の菌を認めた孤立性ヒストプラスマ症と思われるこの病巣が存在したことによって、残りの組織塊全部の検査を広範囲に開始し、ホルマリン保存組織を再切離した。これらの組織はほとんど全部使用し得て、各リンパ節、両肺、脾臓、肝臓、骨髄および口腔潰瘍から多くの切片を作ったが、いずれの特別染色法によっても同様の菌は証明し得なかった。この菌の形態および組織病理像は、*Histoplasma* と一致していると思われた。細胞内型および細胞外型の大きさは共に主としてアフリカから報告されている大きい方の *Histoplasma duboisii* とは違うように思われ、<sup>4,5</sup> また、PAS および methenamine 銀に対する染色親和力から判断して、この細胞内寄生虫は *Leishmania* または *Toxoplasma* とも異なると思われた。培養上確認し得なかったもので、形態学的見地だけからすると、この菌は *Histoplasma capsulatum* と一致していると思われる。

切片を各研究者<sup>6,7</sup> に提示して意見を求めたところ、いずれも菌は、*Histoplasma capsulatum* と一致しているように思われるという意見であった。Schwarz<sup>6</sup> は蛍光抗体法によって未染色パラフィン切片にこの菌を証明しようとは何度も試みたが、不成功に終わったので、現在のところその努力は中止されている。

## 考 案

本症例によって提起された疫学および病理学的問題はきわめてむずかしい問題である。腎臓に認められた軟かい活動性病変は広範性、播種性、致死性ヒストプラスマ症における転移部位に一般にみられる病変に類似していた。両肺全体および口腔潰瘍をはじめとして、入手

lungs in entirety and the buccal ulcer, failed to show a primary lesion. It is necessary to conjecture that the primary lesion was overlooked at autopsy and not found on subsequent redissection; that it was destroyed by the extensive and moderately destructive tuberculosis; that the portal of entry may have been the extensive buccal lesion without pulmonary involvement, or that the renal lesion is the primary and sole focus of infection. While involvement of the kidney is not unusual in disseminated histoplasmosis, a primary renal histoplasma would be rare indeed and raises the question of an unusual portal of entry.

In a series of investigations, Straub, Schwarz and their co-workers and Saslaw and Schaeffer<sup>8-10</sup> have examined the fate of *Histoplasma* in tissues in both experimental and human histoplasmosis. They conclude that, in most instances, the organisms do not remain viable over long periods, particularly in calcific foci. Schwarz<sup>11</sup> has proposed that reinfection may occur in histoplasmosis, but, in his series of patients, he concluded that reinfection was exogenous. Straub and Schwarz have demonstrated, however, a peculiar primary lesion occurring in older patients which remains minimally viable over a long period.<sup>8</sup>

This patient, however, had a single active renal *Histoplasma* lesion at autopsy, 16 years after her return from an endemic area, and there was no evidence of an old or recent primary lesion. Though it is possible only to speculate at this stage, the unusual location of the lesion and the patient's history suggest endogenous reinfection from a now inapparent older primary pulmonary focus. But current knowledge of the viability of *Histoplasma capsulatum* in tissue is inconsistent with this view. It is, therefore, most probable that the infection was recent and was acquired in Japan.

The widespread but unusual distribution patterns of histoplasmosis have been the subjects of many reports and several excellent reviews.<sup>12-15</sup> In addition to the well-known endemic areas on the American continents, a second endemic area exists in Africa, where *Histoplasma duboisii* has been isolated from cases of histoplasmosis, though the clinical manifestations of the African form of the disease may show marked differences from

可能なあらゆる腎外組織について広範囲に検索を実施したが、原発巣を認めることはできなかった。原発巣は剖検時に見落とされ、その後の再切離によっても発見されなかったものか、広範性中等度破壊性の結核によって破壊されたものか、侵入門は肺における病変を伴わない広範性口腔病変であったか、または腎病変が主要、唯一の感染巣であったかのいずれかとみるべきである。播種性ヒストプラズマ症においては、腎臓が侵されるのは珍しいことではないが、原発性腎ヒストプラズマ症は実際にはまれであろうし、さらに異常侵入門の問題を提起する。

一連の研究において、Straub, Schwarz およびその共同研究者ならびに Saslaw および Schaeffer<sup>8-10</sup> は、実験的ヒストプラズマ症ならびに人体ヒストプラズマ症における組織内の *Histoplasma* がいかなる過程をたどるかを調べてみた。かれらは、この菌は多くの場合、特に、石灰化巣においては長期間生育し得ないと断定している。Schwarz<sup>11</sup> はヒストプラズマ症においては再感染もあると述べているが、その一連の臨床的研究では、再感染は外因性であったという。しかし、Straub および Schwarz は長期間どうにか生育が続けられる特異性原発巣を年長の患者に証明した。<sup>8</sup>

しかし、本患者の場合は、風土病地域から帰国して16年後の剖検時に単一の活動性腎 *Histoplasma* 病変が認められたもので、陳旧性または、最近の原発巣は認められなかった。この段階においてはただ推測するだけのことしかできないのであるが、病変の異常な位置および患者の病歴から考えると、現在は顕在しないが、陳旧性肺原発巣に起因する内因性再感染であったのではないかとと思われる。しかし、組織における *Histoplasma capsulatum* の生育性に関する現在の知見はこの見解と一致しない。したがって、感染は最近しかも日本において起こったものという可能性が強い。

ヒストプラズマ症の広範ではあるが異常な分布像については、すでに多くの報告があり、若干のきわめてすぐれた考察も行なわれている。<sup>12-15</sup> アメリカ大陸の有名な風土病地域に加えて、第2の風土病地域がアフリカにあり、*Histoplasma duboisii* がヒストプラズマ症患者から分離されている。もっとも、このアフリカ型疾患の臨床症状には *Histoplasma capsulatum* による疾患と比較し

disease produced by *Histoplasma capsulatum*.<sup>2,3</sup> A third, though minor, endemic area also exists in India and Southeast Asia, centering in Indonesia (Java).<sup>12</sup> The reported high incidence of histoplasmin reactors in East Pakistan<sup>16</sup> and India<sup>17,18</sup> suggests a higher possible endemicity than Indonesia, though case reports are not as numerous. Cases have been described from Australia,<sup>19</sup> South Vietnam,<sup>20</sup> Thailand,<sup>21</sup> Borneo,<sup>12</sup> and the Philippines.<sup>12</sup> No confirmed cases have been reported from Korea, Taiwan or China.<sup>12</sup>

In Japan, one case has been reported from Okayama City in south-western Honshu which has been the subject of several articles.<sup>22-27</sup> Further examination of the cultures from this case of widespread pulmonary disease in a young girl indicates that the organism is probably *Histoplasma duboisii*.<sup>2</sup> The infection was coexistent with active pulmonary tuberculosis.

Three other published accounts of *Histoplasma* infections<sup>28-30</sup> from Kyushu, the southern and most semitropical island of the Japanese archipelago, have subsequently been felt to represent cryptococcosis, or possibly blastomycosis, because of the morphology and staining characteristics of the fungi and are not now accepted as cases of histoplasmosis by Japanese mycologists. Dermal sensitivity to histoplasmin has been examined in a number of small populations in Honshu<sup>31-35</sup> and the reactor rates have been low (less than 3%); in several of these studies, chest X-ray examination of positive or questionable reactors did not show any evidence of pulmonary lesions or calcifications. As Emmons and others point out,<sup>4</sup> a low percentage of reactors is not necessarily evidence that histoplasmosis does not exist in a particular area.

While the patient was born and died in Nagasaki, she lived in that city for only 33 years; the remaining 41 years were spent in Malaysia with a brief period in New Delhi. Though reported cases of histoplasmosis in India are still very sparse, there is a high rate (12%-23%) of histoplasmin reactors in New Delhi and East Pakistan. Histoplasmin sensitivity, on the other hand, is reported to be low in the Calcutta-West Bengal area and in Agra,<sup>18</sup> though three of the five cases of histoplasmosis so far described in India have occurred in Calcutta. No cases have been

著しい差があるであろう。<sup>2,3</sup> 範囲は狭いが、さらに第3の風土病地域がインドおよびインドネシア(ジャワ)を中心とする東南アジアにある。<sup>12</sup> 東パキスタン<sup>16</sup> およびインド<sup>17,18</sup> では症例報告は多くはないが、ヒストプラスミン反応の出現率が高いと報告されているので、風土性はインドネシアよりも高いであろう。オーストラリア,<sup>19</sup> 南ベトナム,<sup>20</sup> タイ,<sup>21</sup> ボルネオ<sup>12</sup> およびフィリピン<sup>12</sup> にも症例が報告されている。朝鮮および台湾または中国における確認例は報告されていない。<sup>12</sup>

日本においては、1症例が本州西南部の岡山市において報告され、若干の論文<sup>22-27</sup>の主題とされている。青年女子におけるこの広範性肺疾患例から得た培養組織をさらによく調べたところでは、この菌はおそらくは *Histoplasma duboisii* であろうと思われる。<sup>2</sup> 感染は、活動性肺結核と並存していた。

さらに日本列島南部の最も亜熱帯的な島である九州における *Histoplasma* 感染3例に関する報告<sup>28-30</sup>があるが、これはその後、菌の形態上および染色上の特徴からみて、酵母菌症または、分芽菌症であろうとされ、現在のところ、日本の真菌学専門家はこれらをヒストプラスマ症例と認めていない。また、本州におけるいくつかの小集団を対象としてヒストプラスミンに対する皮膚感性感験が行なわれているが、<sup>31-35</sup> 陽性反応者の率は低かった(3%以下)。この調査では、陽性反応者または疑陽性反応者の胸部X線検査で、肺病変または石灰巣が認められなかったものが若干あった。Emmons らが指摘しているとおり、<sup>4</sup> 陽性反応者の率の低いことは、必ずしも、ヒストプラスマ症が特定地域に存在しないことを立証するとは限らない。

患者は長崎で出生し死亡したが、わずか33年間同市に居住したにすぎない。残りの41年間は New Delhi に短期間いたほかはマレーシアで過ごした。インドにおいては、ヒストプラスマ症の報告例は今なおきわめて少ないが、New Delhi および東パキスタンにおいてはヒストプラスミン陽性反応者の率が高い(12%-23%)。他方、インドにおいて現在までに報告されたヒストプラスマ症5例中3例は、Calcutta から出たものであるが、ヒストプラスミン感性は、Calcutta 西 Bengal 地方および Agra においては低いと報告されている。<sup>18</sup> ヒストプラスミン陽性



reported from Pakistan where the incidence of histoplasmin sensitivity is highest. While histoplasmin sensitivity appears to be low in Burma, South Vietnam, Thailand and Borneo,<sup>36</sup> a recent report indicates a high percentage of histoplasmin reactors (10.5%) in adults and children in a tuberculosis hospital in Kuala Lumpur,<sup>37</sup> though no authentic cases of histoplasmosis were known to the author.

The case described in this study, therefore, lived for 41 years in a geographic area where histoplasmosis may be more prevalent than published accounts indicate at present. Though no *Histoplasma* were found in any of the pulmonary calcific or cavitary foci examined, it is entirely possible that the primary infection developed during her many years in southeast Asia. Dissemination of a number of the systemic mycotic diseases from small old primary foci is not uncommon in severe debility, malignant disease, particularly leukemia and the lymphomas, or during the course of X-ray or chemotherapy of malignancy. Since the patient's miliary tuberculosis was undoubtedly also an expression of this phenomenon, it seemed most logical to assume that a small primary pulmonary lesion was overlooked or was destroyed by tuberculosis. As noted before, the interpretation is inconsistent with the appearance of the lesion and with the presently known natural history of *Histoplasma* infections in man.

The stepbrother, with whom the patient lived following her repatriation to Nagasaki, was autopsied at ABCC and the available tissues were reexamined; no evidence of histoplasmosis was found. The remaining family members, six persons ranging from 9 to 71 years, were tested with histoplasmin and all were negative; three positive tuberculin reactors were found.

#### SUMMARY

A case is presented of isolated renal histoplasmosis in a Nagasaki woman who died of pulmonary tuberculosis following massive X-ray therapy for squamous carcinoma of the mouth. No primary pulmonary lesion was identified. While the patient's history includes a 40-year residence in Malaysia and a brief internment in New Delhi where a few cases of histoplasmosis have been reported, she had been in

反応率が最高であるパキスタンからは症例は報告されていない。ビルマ、南ベトナム、タイおよびボルネオにおいてはヒストプラスミン感性は低いように思われるが、<sup>36</sup> 最近の報告によると、Kuala Lumpur にある結核病院の成人患者および小児患者におけるヒストプラスミン陽性反応率は高い(10.5%),<sup>37</sup> しかし、確実なヒストプラスマ症が出たということは著者は聞いていない。

したがって、本研究の対象とした患者はヒストプラスマ症有病率が現在報告されているよりも高いと思われる地域に41年間生活したことになる。検査ではこの患者の肺の石灰巣または、空洞病巣に *Histoplasma* を発見しなかったが、東南アジアで何年間も過ごしている間に初感染が起こったということも十分考えられる。その陳旧性小原発巣から多くの全身性真菌性疾患が広範に伝播することは、強度の衰弱、悪性疾患特に白血病およびリンパ腺腫瘍がある場合、または悪性腫瘍のX線療法ないし、化学療法が行なわれている際にはまれでない。患者の粟粒結核も確かにこの現象を示しているから、肺の小原発巣が見落とされたかまたは結核によって破壊されたと推定することが最も合理的であるように思われた。しかし、前述のとおり、この解釈は病変像および現在判明している人間における *Histoplasma* 感染の自然史とは一致しない。

長崎に引き揚げ後同居していた義兄弟を ABCC において剖検し、入手した組織を再検査したが、ヒストプラスマ症は認められなかった。9歳から71歳までの残りの家族6人にヒストプラスミン反応を試みたが、いずれも陰性で、そのうち3人はツベルクリン反応が陽性であった。

#### 要 約

本報告書においては、口腔扁平上皮癌のX線大量療法を受けたのちに肺結核で死亡した長崎の女性における孤立性腎ヒストプラスマ症の1例について述べた。この症例では、肺に原発巣は認められなかった。患者は、マレーシアに40年間居住し、ヒストプラスマ症の少数例が報告されている New Delhi に短期間抑留されたが、死

Japan for 16 years prior to her death. In view of the presently-known absence of viability of *Histoplasma* in old primary foci, it was concluded that the infection was acquired in Japan and represents the first case of *Histoplasma capsulatum* infection reported from Japan.

亡前16年間日本で過ごした。陳旧性原発巣においては、*Histoplasma* の生育性が欠如していることが現在判明している。この感染は日本において生じたものであり、日本から報告された最初の *Histoplasma capsulatum* 感染例であると断定した。

## REFERENCES

### 参考文献

1. OKUDAIRA M: A statistical and histopathologic study of mycotic infections. Acta Path Jap 6: 207-43, 1946  
(真菌感染の統計的・組織病理学的研究)
2. TSUBURA E, OKUDAIRA M, et al: Comparative virulence studies of *Histoplasma capsulatum* isolated from men, dogs and soils. Mycopathologia 14:176-84, 1962  
(人間、犬および土壌から分離した *Histoplasma capsulatum* の比較的毒性研究)
3. BINFORD CH: Histoplasmosis. Tissue reactions and morphologic variations of the fungus. Amer J Clin Path 25:25-36, 1955  
(ヒストプラズマ症。真菌の組織反応および形態的变化)
4. CLARKE GHV, WALKER M, WINSTON RM: African histoplasmosis. J Trop Med Hyg 56:277-80, 1953  
(アフリカのヒストプラズマ症)
5. EMMONS CW, BINFORD CH, UTZ JP: Medical Mycology. 1 Ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1963. pp 48, 218  
(医学真菌学)
6. SCHWARZ J: Personal communication  
(私信)
7. SMITH CW, Armed Forces Institute of Pathology: Personal communication  
(米軍病理学研究所。私信)
8. STRAUB M, SCHWARTZ J: The healed primary complex in histoplasmosis. Amer J Clin Path 25:727-41, 1955  
(ヒストプラズマ症における治癒した初期変化群)
9. SCHWARTZ J, BAUM GL: Histoplasmosis, 1962. Arch Intern Med 111:710-8, 1963  
(ヒストプラズマ症)
10. SASLAW S, SCHAEFFER J: Survival of *Histoplasma capsulatum* in experimental histoplasmosis in mice. Proc Soc Exp Biol Med 21:412-4, 1956  
(マウスの実験的ヒストプラズマ症における *Histoplasma capsulatum* の生存)
11. SCHWARZ J, BAUM GL: Reinfection in histoplasmosis. Arch Path 75:475-9, 1963  
(ヒストプラズマ症における再感染)
12. EDWARDS PQ, KLAER JH: World-wide geographic distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. Amer J Trop Med 5:235-57, 1956  
(ヒストプラズマ症およびヒストプラスミン感性世界的地理的分布)



13. GREENDYKE RM, EMERSON GL: Occurrence of histoplasma in solitary pulmonary nodules in a non-endemic area. *Amer J Clin Path* 29:36-42, 1958  
(非風土病地域における孤立肺結節におけるヒストプラズマの発生)
14. FURCOLOW ML, GRAYSTON JT: Occurrence of histoplasmosis in epidemics: Epidemiological study. *Amer J Public Health* 43:665-76, 1953  
(流行病におけるヒストプラズマ症の発生・疫学的研究)
15. FURCOLOW ML: Recent studies on the epidemiology of histoplasmosis. *Ann NY Acad Sci* 72:129-63, 1958  
(ヒストプラズマ症の疫学に関する最近の研究)
16. ISLAM N, ISLAM M, MUZZAM MG: Histoplasmosis study of East Pakistan. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 56:246-9, 1962  
(東パキスタンのヒストプラズマ症に関する研究)
17. MITAL OP, NARANG RK, NAVANI H: Pulmonary histoplasmosis, with a case report. *J Indian Med Ass* 37:384-8, 1961  
(肺ヒストプラズマ症. 付症例報告)
18. VISWANATHAN R, CHOKRAVARTY SC, et al: Pilot histoplasmosis study in Delhi area. *Brit Med J* 1: 399-400, 1960  
(Delhi 地方におけるヒストプラズマ症の試験的調査)
19. RIDLEY MG, NOWELL TA: Another Australian case of histoplasmosis. *Med J Aust* 46:640-1, 1959  
(オーストラリアにおけるヒストプラズマ症の別例)
20. MAZAUD R, LITALIEN F, et al: Histoplasmosis generalisee; premier cas Vietnamien. *Presse Med* 7:246-8, 1963  
(全身性ヒストプラズマ症, ベトナムにおける第1例)
21. BHAMARAPRAVATI N, BALANKURA P: Report of two cases diagnosed by biopsy and culture. *Amer J Trop Med Hyg* 12:393-7, 1963  
(タイ国におけるヒストプラズマ症: 生検および培養検査によって診断した2例の報告)
22. 浜崎幸雄, 小川勝士, ほか: ヒストプラズマ症の1剖検例. *日本病理学会会誌* 46:409-10, 1957年  
(HAMAZAKI Y, OGAWA K, et al: One autopsy case of histoplasmosis. *Nippon Byori Gakkai Kaishi-Trans Soc Path Jap*)
23. 浜崎幸雄, 小川勝士, ほか: 岡山地方に発生したヒストプラズマ症より分離培養した真菌の動物実験. *日本病理学会会誌* 47: 396, 1958年  
(HAMAZAKI Y, OGAWA K, et al: An animal experiment on fungi isolated and cultured from case of histoplasmosis seen in Okayama area. *Nippon Byori Gakkai Kaishi-Trans Soc Path Jap*)
24. YAMATO, H, HITOMI H, et al: A case of histoplasmosis. Report 1. Clinical, mycological and pathological observations. *Acta Med Okayama* 11:347-64, 1957  
(ヒストプラズマ症の1例. 第1報. 臨床的, 真菌学的及び細胞学的観察)
25. 大和人士, 人見 泰, ほか: Histoplasma 症の1例. *総合臨床* 6:686-92, 1957年  
(YAMATO H, HITOMI H, et al: A case of histoplasmosis. *Sogo Rinsho-Clin All-round*)
26. 前川清玄: Histoplasma 症の研究. 第1編. その臨床並に病理について. *岡山医学会雑誌* 71: 7425-34, 1959年  
(MAEKAWA K: Studies on histoplasmosis. 1. Clinical and pathological studies. *Okayama Igakkai Zasshi-J Okayama Med Ass*)
27. 前川清玄: Histoplasma 症の研究. 第3編. 疫学的研究. *岡山医学会雑誌* 71: 7445-53, 1959年  
(MAEKAWA K: Studies on histoplasmosis. 3. Epidemiological studies. *Okayama Igakkai Zasshi-J Okayama Med Ass*)

28. 川路清高, 橋口俊照: Histoplasmosis ? 或は Blastomycosis ? の 3 例. 日本病理学会会誌 43: 459-62, 1954年  
(KAWAJI K, HASHIGUCHI T: 3 cases of histoplasmosis? or blastomycosis? Nippon Byori Gakkai Kaishi-Trans Soc Path Jap)
29. KIMURA T, FUKUNAGA N, et al: Morphology of Histoplasma capsulatum. Tokyo Iji Shinshi-Tokyo Med J 71(2):51-2, 1954  
( Histoplasma capsulatum の形態学的研究)
30. 鴨川武彦, 桑野直迪, ほか: 肺結核と誤診されたヒストプラスモージスと思われる 1 例について. 結核 36: 194, 1961年  
(KAMOGAWA T, KUWANO N, et al: A case of probable histoplasmosis diagnosed clinically as tuberculosis. Kekkaku-Tuberculosis)
31. KATAYAMA R, TAKASHIMA T, HIBINO S: The histoplasmin sensitivity investigation in Japan. Preliminary report. Nagoya J Med Sci 15:165-72, 1952  
(日本におけるヒストプラスミン感性に関する研究. 予報)
32. KATAYAMA R, TAKASHIMA T, et al: The Histoplasmin sensitivity investigation in Japan. Nagoya J Med Sci 16:85-8, 1953  
(日本におけるヒストプラスミン感性に関する研究)
33. KATAYAMA R, TAKASHIMA T, et al: The histoplasmin sensitivity investigation in Japan. Nagoya J Med Sci 16:89-93, 1953  
(日本におけるヒストプラスミン感性に関する研究)
34. HOSHISHIMA K, KOKUMA S, et al: The incidence of histoplasmin reactors in Sendai City and several places in Fukushima Prefecture. Fukushima J Med Sci 2:92-7, 1955  
(仙台市および福島県の数個所におけるヒストプラスミン反応陽性者の出現率)
35. HOSHISHIMA K, KOKUMA S, et al: Studies on the histoplasmin reaction. 2. The incidence of histoplasmin reactors among children and pupils in Fukushima City and in Motomiya Town. Fukushima J Med Sci 2:189-92, 1955  
(ヒストプラスミン反応の研究 (2.) 福島市および本宮町の小児および学童におけるヒストプラスミン反応陽性者の出現率)
36. SCHUMAN ND, MACKEY DM, SAFRIT HF: Histoplasmin sensitivity investigation in the Third Division of Sarawak, Borneo. Amer Rev Resp Dis 88:261-3, 1963  
(ボルネオ島サラワク第3区におけるヒストプラスミン感性に関する研究)
37. PONNAMPALAM JT: Histoplasmosis in Malaya. Brit J Dis Chest 58:49-55, 1964  
(マラヤにおけるヒストプラスマ症)