

症 例

麻疹罹患後に瀰漫性の分布を示す多発結節影を呈した 肺クリプトコッカス症の1例

乾 直輝 千田 金吾 須田 隆文 豊嶋 幹生 戸舘 亮人
井手協太郎 塚本 克紀 佐藤 潤 土屋 智義 中村 浩淑

要旨：症例は39歳女性。麻疹罹患後、咳嗽、喀痰を主訴に受診。胸部X線写真上、全肺野に広がる多発結節影を認めた。胸部CTでも全肺野に瀰漫性に分布する5~10mm大の結節影が多数認められ、二次小葉との関連は明らかでなかった。当初転移性悪性腫瘍を疑い精査したが診断確定に至らず胸腔鏡下肺生検を施行。クリプトコッカスを認め肺クリプトコッカス症と診断した。他臓器には感染を認めず入院した時点では免疫不全や基礎疾患を認めなかった。基礎疾患のない健常者に発症した肺クリプトコッカス症では一般に胸部X線上孤立性の結節影を来し、瀰漫性の多発結節影は免疫不全患者に見られことが多い。麻疹罹患後に一時的に免疫能が低下することが報告されており、本症も先行する麻疹感染に続発した免疫不全の状態が影響していたと考えられた。

キーワード：肺クリプトコッカス症、麻疹、多発結節影

Pulmonary cryptococcosis, Measles, Multiple nodular shadows

緒 言

基礎疾患のない健常者に発症した肺クリプトコッカス症は、単発の結節影を呈し病変が限局性であることが多い。一方、免疫不全患者の肺クリプトコッカス症では全肺野に広がる多彩な陰影を呈する。今回、我々は麻疹罹患後に瀰漫性に広がる多発結節影を呈した肺クリプトコッカス症を経験したので報告する。

症 例

症例：39歳、女性。

主訴：咳嗽、喀痰。

既往歴：21歳卵巣嚢腫。

家族歴：母が気管支喘息。

生活歴：喫煙は20本/日を22年間、職業は事務職、ペットの飼育歴はなし、隣家が養鶏場。

現病歴：生来健康であったが、平成9年4月下旬、1歳の次女が麻疹に罹患。患者本人は罹患の既往が無いため予防的なγグロブリンの投与を受けたが、5月上旬より患者にも全身に広がる小発赤疹、口腔粘膜の白色斑、40度の発熱生じ、近医にて麻疹と診断された。その後諸症状は軽快したが咳嗽、白色痰、37度前半の発熱、深呼吸時の胸痛が出現したため某院を受診した。胸部単

純X線写真上両肺野に1cm大の多発する結節影を認め気管支鏡検査等で精査するも診断に至らないため、8月に当院紹介受診となった。なお受診時、咳嗽などの症状は軽快傾向にあった。

入院時現症：身長156cm、体重41.5kg、体温36.5度、血圧92mmHg/52mmHg、脈拍64/分で貧血、黄疸、浮腫、チアノーゼを認めず。表在リンパ節を触知せず。呼吸音整。

入院時検査所見：CRP陰性、白血球の増加、血沈の亢進認めず。各種腫瘍マーカーは陰性であった（Table 1）。

胸部単純X線：両肺野に最大径で1cm大の辺縁が比較的明瞭な結節影が瀰漫性に多発していた。分布には一定の傾向なく、前医での胸部単純X線（6月撮影）と比較しても明らかな変化は認められなかった（Fig. 1）。

胸部CT：両肺野に瀰漫性に散在する5~10mm大の結節影が多数認められた。一部の結節は内部に空洞を伴っていた。結節影の分布は二次小葉との一定の関連は認められず、リンパ節の腫脹や胸水は認められなかった（Fig. 2）。

入院後経過：悪性腫瘍の肺転移を考え、上下部消化管、婦人科臓器等の精査を行ったが異常を認めず、甲状腺エコーでも2mm大のcystを2個認めるのみであった。経気管支肺生検にて診断に至らないため、胸腔鏡下肺生検を施行し、右S2, 5, 9より組織を採取した。細菌学的には墨汁染色でクリプトコッカスに特徴的な厚い夾膜

浜松医科大学第2内科

〒431 3192 浜松市半田町 3600

（受付日平成10年2月10日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Arterial blood gas	
WBC	8,200 / μ l	pH	7.424
seg	66 %	PCO ₂	42.0 Torr
stab	3 %	PO ₂	94.8 Torr
eos	0 %	Sputum culture	
bas	0 %	normal flora	(+)
lym	22 %	Mycobacterium	(-)
mon	9 %	PPD (0.05)	15 × 15/40 × 25
RBC	428 × 10 ⁴ / μ l	Immunology	
Hb	13.1 g/dl	IgG	979 mg/dl
Ht	38.1 %	IgM	286 mg/dl
Plt	29 × 10 ⁴ / μ l	IgA	207 mg/dl
ESR	9 mm/h	OKT4	61.0 %
Biochemistry		OKT8	24.8 %
TP	7.1 g/dl	OKT4/8	2.46
Aib	4.5 g/dl	PHA	40,441 cpm
BUN	11.5 mg/dl	HCV-Ab	0.1 > (-)
Crt	0.58 mg/dl	HIV-Ab	1.0 > (-)
GOT	14 IU/L	HTLV-1	16 > (-)
GPT	9 IU/L	Cerebrospinal fluid	
LDH	162 IU/L	cell count	0/3
FBS	93 mg/dl	sugar	55 mg/dl
Serology		protein	42 mg/dl
CRP	0.1 > mg/dl	culture	
ACE	11.6 IU/l/37	cryptococcus	(-)
Tumor marker			
CEA	0.1 ng/ml		
SCC	1.1 ng/ml		
CA125	21 U/ml		

PHA : phytohemagglutinin



Fig. 1 Chest X-ray film taken on admission, showing diffuse multiple nodular shadows.



Fig. 2 Chest CT finding on admission, showing multiple nodular shadows distributed throughout the lung fields.

を持つ菌体を認め、組織学的には乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫とその周囲にリンパ球やマクロファージの浸潤、菌体を認め肺クリプトコッカス症と診断した (Fig. 3) . 他臓器の感染については髄液検査にて細胞数の上昇

はなく、髄液、尿、血液培養にてクリプトコッカスは培養されなかった . 入院後に行った PHA 刺激によるリンパ球幼弱化反応は正常、末梢血リンパ球サブセットも異常なく免疫グロブリン分画正常であり、細胞性免疫、液性免疫とも機能低下は認められなかった . HIV 抗体、HTLV-I 抗体は陰性であった (Table 1) .

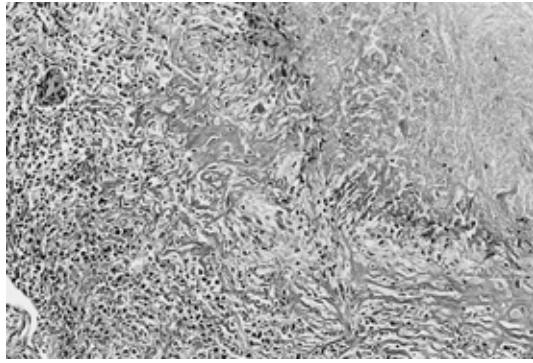


Fig. 3 Photomicrograph of a lung biopsy specimen, showing infiltration of mononuclear cells and granulomas. (HE stain $\times 200$)

本症例は肺クリプトコッカス症の診断でフルコナゾールの投与を開始し、約半年間継続した。経過中の胸部CTでは結節影は残存するものの、大きさ、数とも減少していた。入院時の血清で実施したクリプトコッカス抗原価は陰性であった。

考 察

クリプトコッカス症は鳥類、主に鳩の糞便中で増殖し大気中に飛散した *Cryptococcus neoformans* を吸入することにより感染する。本菌は外毒素を産生しない弱毒菌で肺に初感染巣を作るが、健康人では局所における肉芽腫形成にとどまり、広範な進展には至らず大部分が無症候性のまま自然治癒するが¹⁾、なんらかの機転で宿主の免疫能が低下すると感染巣が徐々に増大し、時に血行性に他臓器や組織に播種病巣を作る。特に髄膜への親和性が強いと高率に髄膜炎を引き起こすと言われている^{2,3)}。しかし、なんら基礎疾患がなく免疫不全状態でない者に発症することもあり、肺病変のみを呈する原発性肺クリプトコッカス症として報告も散見される。原発性の場合、一般に胸部X線上孤立性の結節影を来すことが多く、肺癌や結核などとの鑑別が問題となる。多発結節影を認めたとする報告もあるが肺の一部区域に限局している⁴⁾。細胞性免疫能が低下している症例では全肺野に瀰漫性に広がる多発結節影が見られる場合がある⁵⁾。Khouryらはクリプトコッカス症の画像所見を免疫不全の有無で比較し、免疫不全でない9例では8例(89%)で限局した結節影を認めたと報告している。一方、免疫不全患者では結節影が癒合したり、空洞を持つなど多様な病変が見られ、浸潤影を27%、胸水を13%、リンパ節腫大を27%の割合で呈した⁶⁾。特に近年増加しているAIDS患者のクリプトコッカス症ではリンパ節腫脹、間質影が多く一部は本症例のような瀰漫性の結節影を示し粟粒結核に類似する⁷⁾。

本症例は、胸部X線上1cm大の境界が比較的明瞭な結節影が全肺野に瀰漫性に見られ、CTにおいても0.5~1cm大の一部空洞を伴った結節影を全肺野に認めた。当初、悪性腫瘍の肺転移を考え、全身検索を行ったが原発巣は認められなかった。特に甲状腺癌はその画像所見から第一に原発巣として疑われたが、甲状腺エコー上はcystを認めるのみであった。また、症状出現前に麻疹に罹患していることより麻疹肺炎、特に異型麻疹肺炎の罹患を考えたが患者は不活化ワクチンの使用世代でなく否定的であった^{8,9)}。経気管支肺生検では有意所見なく胸腔鏡下肺生検にてクリプトコッカス症と診断した。

本症例で特異的な画像所見を呈した理由として、麻疹の先行感染の関与が考えられる。麻疹罹患時には免疫能が低下することが知られており¹⁰⁾、発展途上国では現在でも麻疹罹患後に続発する感染症が死因の第一位を占めている。1908年にvon Pirquetが麻疹患者のツベルクリン反応の減弱化を報告して以来、麻疹ウイルスによる感染が生体の免疫反応や個々の免疫担当細胞の機能に及ぼす影響について多くの報告がなされた。麻疹ウイルスが感染したT細胞はレクチン等を用いて刺激するとG1期で細胞周期が停止するためにその増殖が著しく抑制されることや¹¹⁾、麻疹ウイルスの感染がT細胞や単球のapoptosisを誘導することなどが明らかにされている^{12,13)}。また最近、麻疹ウイルスが感染した単核球ではIL-12などのサイトカインの産生が抑制されるためにT細胞の反応系がTh1優位からTh2優位にスイッチすることが報告された¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。以上より、麻疹ウイルスに感染した生体では特に細胞性免疫能が低下することが明らかとなってきた。クリプトコッカスに対する生体の防御機構は細胞性免疫が主体であることから¹⁷⁾、本症例では麻疹罹患後に一時的に細胞性免疫能が低下し、その時期にクリプトコッカスを吸入して発症したために、免疫不全症例で見られるような多発結節影を呈した可能性が考えられた。

本症例では血清クリプトコッカス抗原価が陰性であった。肺クリプトコッカス症では血清中の抗原陽性率は65%¹⁸⁾と報告されており、抗原陰性例も少なくないことが知られている。また、本症例では麻疹罹患が患者の免疫能に強く関与していたと推測されるが、入院時の諸検査では異常所見なく症状も改善傾向にあったことより、免疫能が改善し病態が軽快へ向い、それとともに抗原が陰性化した可能性も考えられた。

治療に関しては一般に原発性肺クリプトコッカス症では自然治癒もあり経過観察すべきとする報告が多い¹⁹⁾。一方で免疫力の低下した症例や陰影の急速な拡大が見られ播種をおこす可能性の高い症例には抗真菌剤の積極的な治療が必要とされる²⁰⁾。本症例は麻疹罹患による一時

的な免疫能の低下が感染に関与した可能性が高く、陰影も全肺野に瀰漫性に認めため抗真菌剤の投与を開始した。

文 献

- 1) Baker RD: The Primary Pulmonary Lymph Node Complex of Cryptococcosis. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 83-92.
- 2) Diamond RD, Bennett JE: Prognostic Factors in Cryptococcal Meningitis. *Ann Intern Med* 1974; 80: 176-181.
- 3) 内田達男, 今泉宗久, 浅岡峰雄: 原発性肺クリプトコッカス症 症例報告と本邦報告 115 例の検討. *日臨外会誌* 1987; 48: 639-644.
- 4) 中島秀行, 島 智子, 臼杵則朗, 他: 原発性肺クリプトコッカス症の CT 所見の検討. *日本医放会誌* 1995; 55: 1032-1037.
- 5) 道津安正, 真崎美矢子, 増山泰治, 他: 原発性肺クリプトコッカス症 11 例の臨床像と内科的治療成績. *日胸疾会誌* 1987; 25: 229-239.
- 6) Khoury MB, Gogwin JD, Ravin CE, et al: Thoracic Cryptococcosis: Immunology Competence and Radiologic Appearance. *AJR* 1984; 141: 893-896.
- 7) Miller WT, Edelman JM, Miller WT: Cryptococcal Pulmonary Infection in Patients with AIDS: Radiographic Appearance. *Radiology* 1990; 175: 725-728.
- 8) 石田 勉, 田垣 茂, 高橋弘毅, 他: 異型麻疹肺炎の 2 例. *日胸* 1985; 44: 418-421.
- 9) Mitnick J, Becker MH, Rothberg M, et al: Nodular Residua of Atypical Measles Pneumonia. *AJR* 1980; 134: 257-260.
- 10) Oldstone MB: Virus-lymphoid cell interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12576-12578.
- 11) McChesney MB, Altman A, Oldstone MBA: Suppression of T lymphocyte function by measles virus is due to cell cycle arrest in G1. *J Immunol* 1988; 140: 1269-1273.
- 12) Addae MM, Komada Y, Zhang XL, et al: Immunological unresponsiveness and apoptotic cell death of T cells in measles virus infection. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 1995: 308-314.
- 13) Esolen LM, Park SW, Hardwick M, et al: Apoptosis as a cause of death in measles virus-infected cells. *J Virol* 1995; 69: 3955-3957.
- 14) Ward BJ, Griffin DE: Differential CD4 T-cell activation in measles. *J Infect Dis* 1993; 168: 275-281.
- 15) Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, et al: Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 1996; 273: 228-231.
- 16) Leopardi R, Vainionpaa R, Hurme M, et al: Measles virus infection enhances IL-1 β but reduced tumor necrosis factor- α expression in human monocytes. *J Immunol* 1992; 149: 2397-2401.
- 17) Graybill JR, Taylor RL: Host deffence in cryptococcosis: 1 An in vivo model for evaluating immune response. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1978; 57: 101-113.
- 18) 篠田孝子, 池田伸也, 佐々木泰治: クリプトコッカス症血清学的診断用ラテックス試薬の開発と評価. *真菌誌* 1989; 30: 211-221.
- 19) Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS: Pulmonary Cryptococcosis Clinical Forms and Treatment. *Am Rev Resp Dis* 1973; 108: 1116-1121.
- 20) 西井研治, 小谷剛士, 宇治秀樹, 他: 原発性肺クリプトコッカス症 気管支鏡による診断と抗真菌剤による治療の有用性. *日胸疾会誌* 1992; 30: 1662-1666.

Abstract

Pulmonary Cryptococcosis Exhibiting Diffuse Multiple Nodular Shadows

Naoki Inui, Kingo Chida, Takahumi Suda, Mikio Toyoshima,
Akihito Todate, Kyoutarou Ide, Katsunori Tsukamoto,
Jun Sato, Tomoyoshi Tsuchiya and Hirotohi Nakamura

The Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University
School of Medicine, Hamamatsu, Japan

We report a case of pulmonary cryptococcosis showing diffuse multiple nodular shadows in all lung fields. A 39-year-old woman with no immunological abnormalities was admitted with complaints of cough and sputum. She had experienced measles 4 weeks prior to admission. Chest x-ray films revealed diffuse nodular opacities throughout the lung fields, a finding suggestive of metastatic lung cancer. Detailed examinations, including transbronchial lung biopsy, were not conclusive. A diagnosis of pulmonary cryptococcosis was made on the basis of findings from video-assisted thoracoscopic biopsy. Primary pulmonary cryptococcosis usually appears as a solitary nodule or limited infiltration. Immunologically compromised hosts commonly demonstrate various abnormal shadows, such as the multiple nodular shadows observed in our patient. It has been reported that measles infection can cause temporary immune suppression. Secondary immunodeficiency resulting from the preceding infection with measles could explain the unusual chest x-ray findings in this case.