

症 例

肺クリプトコッカス症に肺結核症を合併した 1 例

岸 一馬¹⁾ 本間 栄¹⁾ 黒崎 敦子²⁾ 川畑 雅照¹⁾
 坪井 永保¹⁾ 成井 浩司¹⁾ 中谷 龍王¹⁾ 河野 匡³⁾
 元井 紀子⁴⁾ 谷本 普一⁵⁾ 中田紘一郎¹⁾

要旨：基礎疾患に糖尿病があり，肺クリプトコッカス症に肺結核を合併した症例を経験したので報告する．症例は 63 歳，男性．平成 11 年の検診で初めて胸部異常影を指摘され，翌年の検診で再び胸部異常影を指摘され，他院を受診した．胸部 CT では左下葉に空洞を伴う結節と数個の充実性結節を認め，気管支鏡検査では確定診断に至らなかった．平成 14 年 1 月当院を紹介され入院．胸部 CT では，左下葉の結節と新たに両側上葉に粒状病変が認められた．左 S⁸ と左 S¹⁺² で胸腔鏡下肺生検を施行し，病理組織学的に前者からはクリプトコッカスを認め，後者からは結核菌が培養された．以上より，肺クリプトコッカス症に肺結核を合併した稀な症例と診断し，イトラコナゾールとイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム，リファンピシン，エサンブトールで現在治療観察中である．

キーワード：肺クリプトコッカス症，肺結核症，糖尿病

Pulmonary cryptococcosis, Pulmonary tuberculosis, Diabetes mellitus

緒 言

肺クリプトコッカス症(肺ク症)は，*Cryptococcus neoformans* の経気道的感染による肺真菌症で，基礎疾患のない健常人に発症する場合と糖尿病，悪性腫瘍等の基礎疾患を有する患者に発症する場合がある．その画像所見は多彩で，肺結核や肺癌との鑑別が問題になることが多い¹⁾²⁾が，本邦では肺ク症と肺結核が合併した症例報告はない．今回われわれは，基礎疾患に糖尿病があり，肺ク症に肺結核を合併した稀な症例を経験したので報告する．

症 例

症例：63 歳，男性．

主訴：なし(胸部異常影精査)．

家族歴：父，糖尿病．

既往歴：昭和 59 年(47 歳)に糖尿病と診断され，グリベングラミドで治療された．平成 13 年 2 月よりインスリン治療中．

生活歴：喫煙歴なし．飲酒歴；機会飲酒．ペット飼育なし．

職業歴：病院事務．

ツベルクリン反応歴：幼少時に陽性．

現病歴：平成 11 年，検診で胸部異常影を指摘されたが，放置．平成 12 年，検診で再び胸部異常影を指摘された．他院を受診し，胸部 CT，気管支鏡検査を施行されたが，確定診断に至らなかった．平成 13 年 10 月 T 内科クリニックを受診，肺ク症が疑われ，平成 14 年 1 月 7 日当院を紹介入院した．

入院時現症：身長 174.3 cm，体重 76.9 kg，体温 36.5℃，脈拍 72/分，血圧 158/68 mmHg．結膜に黄疸，貧血なし．胸腹部理学的所見に異常なし．

検査所見：血算は異常なく，生化学では空腹時血糖が 205 mg/dl，HbA1c が 6.8% と高値であった．血清アルブミン値は 3.8 mg/dl であった．尿検査では糖 3+，蛋白 1+ であった．炎症反応は CRP が 0.5 mg/dl，赤沈が 23 mm/h であった．血清クリプトコッカス抗原・抗体はともに陰性であった．ツベルクリン反応は発赤 30 mm，硬結 15 mm と陽性であった．

入院時胸部 X 線写真：両側上肺野に幾つかの粒状影と左下肺野の結節影および淡い浸潤影を認めた(Fig. 1)．

胸部 CT：2000 年 10 月 27 日の他院で撮影された胸部 CT では，左下葉に空洞を伴う結節(Fig. 2)，数個の充実性の結節，そして不整な索状病変を認めた．尚，両側上葉には異常所見を認めなかった．

〒105 8470 東京都港区虎ノ門 2 2 2

¹⁾ 虎の門病院呼吸器科

²⁾ 同 放射線診断科

³⁾ 同 呼吸器外科

⁴⁾ 同 病理部

⁵⁾ 谷本内科クリニック

(受付日平成 14 年 5 月 29 日)



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing several micronodular shadows in both upper lung fields and nodular and infiltrative shadows in the left lower lung field.

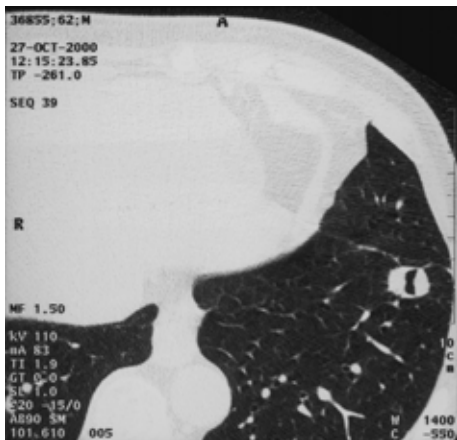


Fig. 2 HRCT scan obtained one year and two months before admission showing a well-demarcated cavitary nodule in the left S⁸.

入院時胸部 CT (2002 年 1 月 8 日) では、空洞を伴う結節が充実性の結節となり (Fig. 3a), 新たに両側上葉に小葉中心性の分布を示す小結節 (Fig. 3b) が出現した。

臨床経過: 診断確定のため 2002 年 1 月 15 日胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行した。胸部 CT 上、左下葉と左上葉の病変は、その性状と経過が異なることから、左 S⁸ と左 S^{1+2c} より生検が行われた。左 S⁸ の検体には、1.8 × 1.8 × 1.5 cm 大までの黄白色の腫瘤を数個認め、境界明瞭な乾酪壊死性病変であった (Fig. 4a)。組織学的に、壊死を伴う肉芽腫性病変で、壊死および周囲の肉芽腫の部分には多数の酵母様真菌を認めた (Fig. 4b)。真菌は Periodic acid-Schiff (PAS) 染色および Grocott 染色に

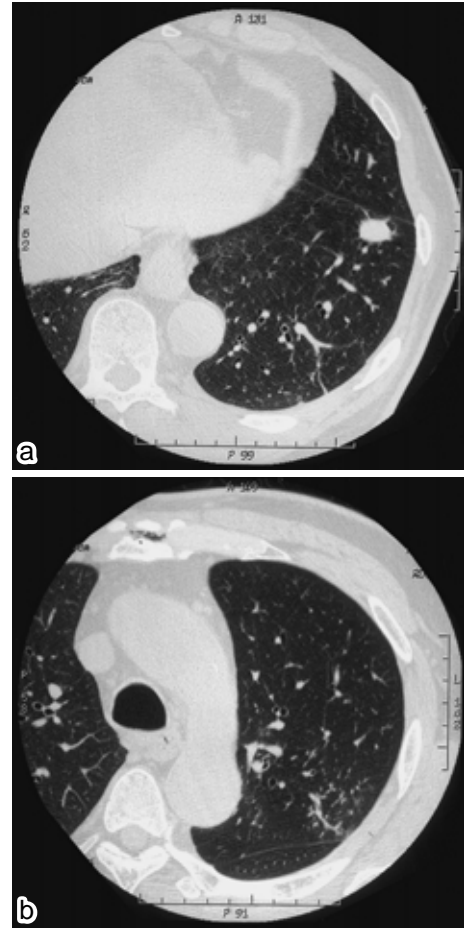


Fig. 3 a: HRCT scan at the level of the lower lobe on admission showing a solid nodule in the left S⁸. b: HRCT scan at the level of the upper lobes on admission showing centrilobular micronodules in the left upper lobe.

陽性であった。真菌の形態よりクリプトコッカスと診断された (Fig. 4c)。

一方、左 S^{1+2c} の検体には、直径 0.8 cm 大までの境界不明瞭な白色の病変が散在性に認められ、断面では、S⁸ の病変とは異なり、肉眼的に明らかな壊死を認めなかった (Fig. 5a)。組織学的には、小葉中心性に器質化および肉芽腫形成を示す病変が多数認められた (Fig. 5b, c)。肉芽腫の中には小型の凝固壊死があったが、真菌は認められなかった。抗酸菌染色は陰性であった。

切除肺の細菌学的検査 (分離培養法) では、左 S^{1+2c} の検体より *M. tuberculosis complex* が培養されたが、左 S⁸ の検体からは培養されなかった。また、両検体より真菌は培養されなかった。以上の組織学的および細菌学的検査の結果、左上葉の病変は肺結核、左下葉の病変は肺ク症と診断した。

治療は、肺ク症に対してイトラコナゾール 200 mg を

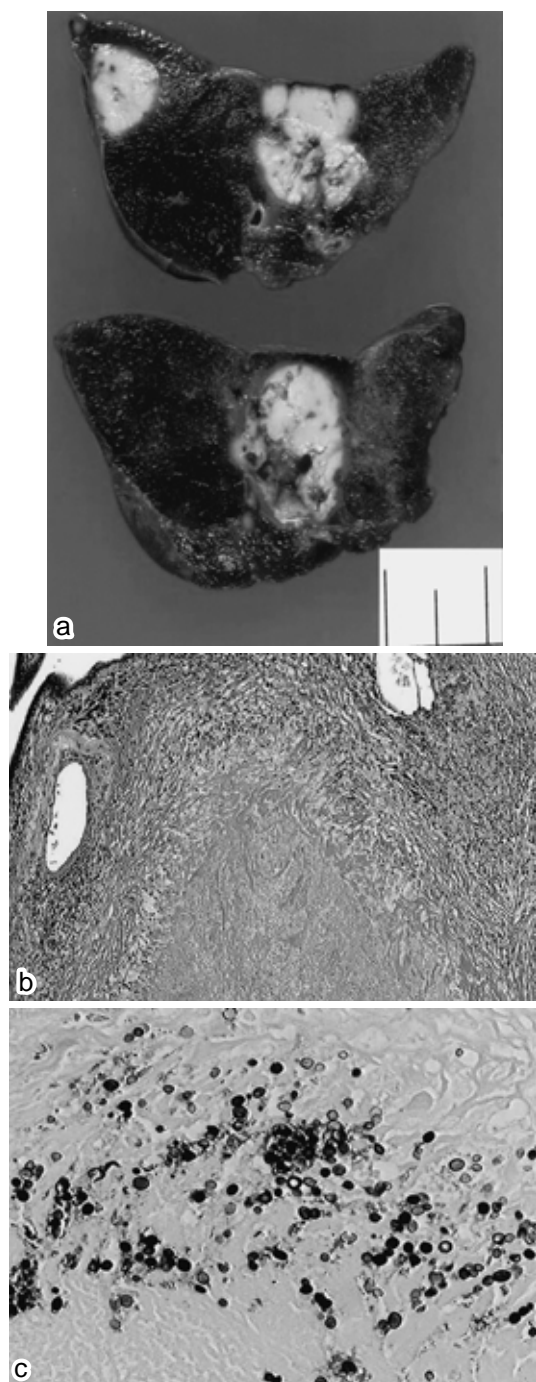


Fig. 4 a: Macroscopic appearance of the cut surface of the resected left S⁸ showing well-demarcated nodules with caseous necrosis. b: Microscopic appearance of the resected left S⁸ showing granulomatous lesions with central necrosis. (HE stain, × 10) c: Photomicrograph in which cryptococci can be seen, stained positively with Grocott stain in both granulomatous and necrotic lesions. (× 40)

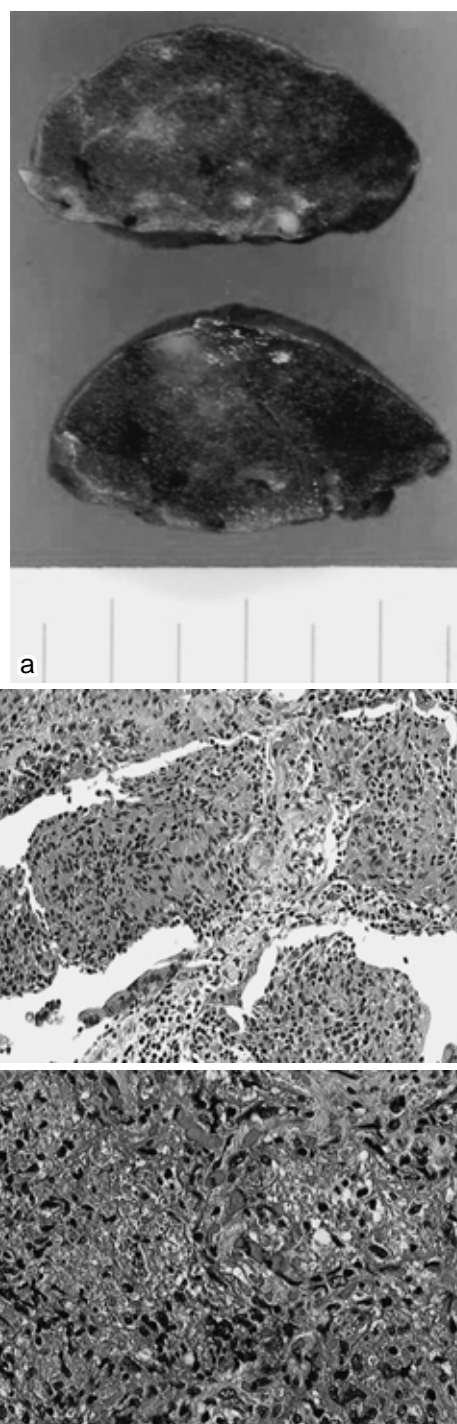


Fig. 5 a: Macroscopic appearance of the cut surface of the resected left S^{1+2c} showing several ill-defined whitish lesions. b, c: Microscopic appearance of the resected left S^{1+2c} showing centrilobular granulomatous lesions with small necroses. (HE stain, 5b × 20, 5c × 40) No cryptococcus was recognized in the resected left S^{1+2c}.

投与し、結核菌検出後、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム 1,000 mg, リファンピシン 450 mg, エサン

ブトール 500 mg による抗結核療法を追加し、現在治療を継続中である。治療後の胸部 X 線写真では、結核病

巣は著しく縮小し，ほぼ消失している．

考 案

肺ク症と肺結核が合併した症例の報告は，我々が調べた範囲では約30例^{3)~6)}で，本邦では自験例が初めてである．これらの報告例は，肺に限局したクリプトコッカス症と結核の合併例が多いが，ホジキン病やヒストプラズマ症などの重篤な疾患を有する症例では，播種性のクリプトコッカス症や結核の合併が報告されている．

肺ク症は，*Cryptococcus neoformans* の経気道的感染により発症し，慢性もしくは亜急性の経過をとる肺真菌症である．基礎疾患を有する患者に発症する場合と基礎疾患のない健常者に発症する場合がある．最近では自覚症状のない検診発見例が増えており⁷⁾⁸⁾，本例も同様であった．

胸部CTでは胸膜下領域に孤立または多発結節影を呈するものが多く，空洞が約30%に認められる¹⁾²⁾．しかし，肺ク症のCT所見は多彩で特異的なものはないといわれ，しばしば肺結核や肺癌との鑑別が困難である．自験例では，当院を受診する約1年2カ月前の胸部CTで左下葉に空洞性病変が認められた．その後，この空洞は消失して充実性結節となり，新たに両側上葉に粒状病変を認め，下葉の病変は肺ク症，上葉の病変は肺結核と診断された．

肺ク症の確定診断はTBLBや経皮針生検などで病巣局所より真菌を証明することにより行われるが，最近では胸腔鏡下肺生検により診断された症例が増加している⁹⁾．自験例は前医で気管支鏡検査を施行されたが診断がつかなかった経緯を踏まえて，VATSを施行した．胸部CT上，左下葉と上葉の病変はその経過と性状が異なるため，各々で生検を施行した．尚，血清クリプトコッカス抗原値の測定は本症の補助診断として有用であるといわれるが⁸⁾，本例では陰性であった．

一方，結核に関しては，戦後から年々低下してきた罹患率が，最近，増加傾向に転じてきている．最近の肺結核患者は基礎疾患を有するものが多く，中でも糖尿病を合併する頻度が最も高いと報告されている¹⁰⁾¹¹⁾．糖尿病患者では，空腹時血糖が200 mg/dl以上に上昇すると顆粒球の殺菌能が低下するとの報告¹²⁾，好中球および肺胞マクロファージの貪食能および殺菌能が低下するとの報告¹³⁾，そして末梢血中の単球の貪食能が低下するとの報告¹⁴⁾があり，肺結核の発症における背景因子として糖尿病は重要である．自験例では，空腹時血糖205 mg/dlとコントロール不良の糖尿病が，肺結核ならびに肺ク症のリスクとなったと考えられた．

本例の治療として，イトラコナゾールとイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム，リファンピシン，エサン

ブトールによる抗結核療法を継続しているが，イトラコナゾールとイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウムおよびリファンピシンに相互作用があるため，注意深く経過を観察するとともに，インスリン治療による血糖コントロールを強化している．

今回我々は，基礎疾患として糖尿病を有し，肺ク症の経過中に肺結核を合併した稀な症例を経験したので報告した．肺ク症と肺結核の双方の診断にVATSが有用であった．

文 献

- 1) 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.
- 2) 岸 一馬，本間 栄，黒崎敦子，他：肺クリプトコッカス症の臨床病理学的検討 胸部CT所見と病理所見の比較を中心に．日呼吸会誌 2000；38：670-675.
- 3) Reley E, Cahan WG: Pulmonary cryptococcosis followed by pulmonary tuberculosis. A case report. Am Rev Respir Dis 1972；106：594-599.
- 4) Shome SK, Sirkar DK, Gugnani HC: Changing spectrum of cryptococcosis in Delhi. Indian J Med Res 1973；61：23-29.
- 5) Jha VK, Sen PC, Joshi M, et al: Association of pulmonary tuberculosis and cryptococcosis. Indian J Chest Dis 1974；16：411-414.
- 6) Kahan FW, England DM, Jones JM: Solitary pulmonary nodule due to cryptococcus neoformans and mycobacterium tuberculosis. Am J Med 1985；78：677-681.
- 7) 西田有紀，千場 博，瀬戸貴司，他：原発性クリプトコッカス症の検討 特に検診等で発見された無症候例に関して．日呼吸会誌 1999；37：614-618.
- 8) 石黒美矢子，吉田良滋，大坪孝和，他：長崎島の検診にて発見された肺クリプトコッカス症についての検討．日呼吸会誌 2000；38：903-907.
- 9) 飯田 充，大森一光，北村一雄，他：胸腔鏡下に摘出した原発性肺クリプトコッカス症の1治療例．日胸疾会誌 1996；34：575-578.
- 10) 山岸文雄，佐々木結花，八木毅典，他：肺結核患者における糖尿病合併頻度．結核 2000；75：435-437.
- 11) 田村猛夏，白山玲郎，笠原礼子，他：活動性肺結核と基礎疾患の関連性について．結核 2001；76：619-624.
- 12) Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD: Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1978；27：889-894.

- 13) 佐藤篤彦, 岡野昌彦: 防御機構の破綻と難治性呼吸器感染症, d.糖尿病. 日本臨床 1987; 45: 477-481.
- 14) Rayfield ET, Ault MJ, Keusch GT, et al: Infection

and diabetes, the case for glucose control. Am J Med 1982; 72: 439-450.

Abstract

Pulmonary Cryptococcosis Combined with Pulmonary Tuberculosis

Kazuma Kishi¹⁾, Sakae Homma¹⁾, Atsuko Kurosaki²⁾, Masateru Kawabata¹⁾, Eiyasu Tsuboi¹⁾,
Koji Narui¹⁾, Tatsuo Nakatani¹⁾, Tadasu Kono³⁾, Noriko Motoi⁴⁾,
Hiroichi Tanimoto⁵⁾ and Koichiro Nakata¹⁾

Divisions of ¹⁾Respiratory Diseases, ²⁾Diagnostic Radiology, ³⁾Thoracic Surgery,

⁴⁾Pathology, Toranomon Hospital, ⁵⁾Tanimoto Medical Clinic

We report a rare combination of pulmonary cryptococcosis and pulmonary tuberculosis in a diabetic patient. A 63-year-old man was admitted to our hospital in January 2002 for evaluation of an abnormal chest radiograph. In 1999, the abnormality had first been detected by mass screening radiography. In 2000, an abnormality in a chest radiograph was again detected in a mass screening, and he visited another hospital. A chest CT scan revealed a cavitating lesion and several nodules in the left lower lobe. Fiberoptic bronchoscopy was performed, but was not diagnostic. The patient was referred to our hospital. He had a history of diabetes mellitus starting in 1984. The chest CT scan revealed solid nodules in the left lower lobe and several micronodules in both upper lobes. Video-assisted thoracoscopic surgery was performed and specimens were obtained from the left S⁸ and left S¹⁺². Histologically, cryptococci were detected in the resected left S⁸. In addition, mycobacterium tuberculosis was cultured from the resected left S¹⁺². A diagnosis of combined pulmonary cryptococcal and tuberculous infections was made and treatment with itraconazole, isoniazid sodium methansulfonate, rifampicin, and ethambutol hydrochloride was given.