

原 著

肺クリプトコッカス症の臨床的検討

加藤 貴子^{1,2)} 高柳 昇¹⁾ 宮原 庸介¹⁾ 窪田 素子¹⁾
 原 健一郎¹⁾ 齊藤 大雄¹⁾ 徳永 大道¹⁾ 生方 幹夫¹⁾
 倉島 一喜¹⁾ 柳沢 勉¹⁾ 杉田 裕¹⁾

要旨: 肺クリプトコッカス症 18 例 (髄膜炎合併 2 例) の臨床的検討を行った。男性 7 例, 女性 11 例, 平均 51.8 歳。原発性 11 例, 続発性 7 例。確定診断は経気管支肺生検 10 例, 胸腔鏡下肺生検 6 例, 髄液培養検査 2 例。発見動機は胸部異常影 10 例, 症状発現 8 例。陰影の分布は, 2 葉以上が 11 例, 1 葉 7 例。陰影の特徴は単発結節影 4 例, 多発結節影 4 例, 多発浸潤影 2 例, 多発結節・浸潤影 8 例。胸部 CT 所見別の血清クリプトコッカス抗原陽性率は単発結節影 0%, 多発結節影 50%, 多発浸潤影, 多発結節浸潤影 100% だった。検査所見は CRP 2 mg/dl 以上は 2 例であった。肺クリプトコッカス症において, 単発結節影で血清クリプトコッカス抗原陰性例は胸腔鏡下肺生検, 多発結節や浸潤影主体の症例では血清クリプトコッカス抗原陽性のことが多く, 経気管支肺生検が診断に有用と考えられた。

キーワード: 肺クリプトコッカス症, 血清クリプトコッカス抗原, 経気管支肺生検, 胸腔鏡下肺生検

Pulmonary cryptococcosis, Serum cryptococcal antigen, Transbronchial lung biopsy, Thoracoscopic lung biopsy

緒 言

肺クリプトコッカス症は健常人にも発症する。その診断には気管支鏡, 胸腔鏡による肺生検, 補助診断法として血清クリプトコッカス抗原の測定が有用とされている。しかし画像所見とこれらの診断法との対比をした報告は稀である。そこで肺クリプトコッカス症の臨床像, 画像所見, 治療成績を明らかにし, 画像所見別の確定診断法について検討した。

対 象

1996 年 4 月から 2004 年 3 月までに当院で診断した肺クリプトコッカス症 (以下, 肺ク症) 18 例 (男性 7 例, 女性 11 例)。平均年齢 51.8 歳 (30~78 歳)。原発性 11 例, 続発性 7 例。そのうち鳩, 鳥類曝露歴を 5 例に認めた。確定診断は経気管支肺生検 (以下 TBLB) 10 例 (56%), 胸腔鏡下肺生検 6 例 (33%), 髄液培養検査 2 例 (11%) であった。

方 法

対象例の臨床像, 治療成績を解析し, 画像所見では, 病変の分布, 主病変部位の頻度, 胸部 CT 所見の特徴 (①単発結節影②多発結節影③多発浸潤影④多発結節・浸潤影の 4 型に分類), 空洞形成, スリガラス影, 石灰化, 胸水貯留, リンパ節腫大の有無, 画像所見別の血清クリプトコッカス抗原陽性率を比較検討した。血清クリプトコッカス抗原の測定にはラテックス凝集法を用いた。検査所見では原発性, 続発性での白血球数 10,000/mm³ 以上, リンパ球数 1,000/mm³ 以下, CRP 2 mg/dl 以上, 血清クリプトコッカス抗原陽性の頻度を比較した。

結 果

患者背景

基礎疾患 (Table 1) は 11 例に認められた。内訳は関節リウマチ 3 例, 潰瘍性大腸炎 1 例, 糖尿病 1 例, 慢性 C 型肝炎 1 例, 乳癌術後 1 例, その他 4 例は, 十二指腸潰瘍, 高血圧, 高尿酸血症, 肺癌術後, 乳癌術後が各 1 例であった。11 例中免疫能の低下が考えられる, 関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎, 糖尿病, 慢性 C 型肝炎, 乳癌術後の 7 例を続発性と判定し, 他の 11 例は原発性と考へた。関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎例はステロイド投与中であり, 糖尿病例は無治療で HbA1c 10% であった。

¹⁾ 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科
〒360 0025 埼玉県秩父市桜木町 8 番 9 号

²⁾ 埼玉県秩父市立病院内科

(受付日平成 16 年 12 月 21 日)

Table 1 Characteristics and backgrounds of 18 patients with pulmonary cryptococcosis

	No. of cases
1) Sex (M/F)	7/11
Mean age (yr)	51.8 (range; 30 ~ 78)
Primary/Secondary	11/7
Meningitis	2
History of contact with birds or pigeons	5
2) Diagnostic methods	
Transbronchial lung biopsy	10
Thoracoscopic lung biopsy	6
Cerebrospinal fluid	2
3) Underlying disease	11
Rheumatoid arthritis	3
Ulcerative colitis	1
Chronic liver disease, HCV positive	1
Breast cancer	1
Diabetes mellitus	1
Others	4

Table 2 Radiographic findings in 18 patients with pulmonary cryptococcosis

Findings	No. of cases
1) Involvement of lobe	
1 lobe	7
2 lobes	11
2) Main lobe	
Right lower lobe	6
Left lower lobe	4
Left lingular + lower lobe	2
Right upper + lower lobe	2
Left upper + lower lobe	1
Right upper + both lower lobes	1
Right upper lobe	1
Right middle lobe	1

残りの1例は、発症1カ月前まで抗癌剤を投与されていた。

自覚症状・発見動機は、無症状・胸部異常影で発見された例が10例(56%)と最も多く、咳嗽・喀痰3例、全身倦怠感、呼吸困難、胸痛、頭痛、血痰が各1例であった。

画像所見

病変の分布(Table 2)は、2葉以上が11例、1葉が7例。主病変は右下葉6例(33%)、左下葉4例(22%)、左舌区+左下葉2例、右上下葉2例、左上下葉1例、右上下葉+左下葉1例、右上葉1例、右中葉1例と、下葉に多く認められた。

胸部CT像(Table 3)では、単発結節影4例、多発

結節影4例、多発浸潤影2例、多発結節・浸潤影8例と、多発結節・浸潤影を多く認めた。単発結節影は原発性に多く、多発結節、浸潤影主体の症例は続発性に多くみられたが、原発性にも認められた。また多発結節影で病変周辺の散布巣は認めなかった。

副所見は、空洞形成が5例(28%)にみられ、内訳は多発結節影2例、多発結節・浸潤影3例であった。スリガラス影は9例で、単発、多発結節影各1例、多発浸潤影2例、多発結節・浸潤影5例の病変周囲にみられ、原発性、続発性での差はみられなかった。石灰化は、多発結節影1例に認め、リンパ節腫大は続発性の2例にみられた。胸水貯留は認めなかった。

また血清クリプトコッカス抗原(Table 4)は、単発結節影0例(0%)、多発結節影2例(50%)、多発浸潤影2例(100%)、多発結節・浸潤影8例(100%)で陽性を示していた。

確定診断別の画像所見の内訳は、髄膜炎を疑い髄液培養で診断の得られた2例が、多発浸潤影1例、多発結節・浸潤影1例であった。TBLBで診断した10例は、多発結節影3例、多発浸潤影1例、多発結節・浸潤影6例であった。胸腔鏡下肺生検6例中4例は単発結節影で、血清クリプトコッカス抗原陰性であった。1例は同一肺葉内に隣接する2個の結節影で、血清クリプトコッカス抗原は陰性であった。肺癌とその肺内転移も否定できず胸腔鏡下肺生検にて診断した。残りの1例は多発結節・浸潤影が認められたためTBLBを施行したが、診断がつかず胸腔鏡下肺生検にて診断した。胸腔鏡下検査後に血清クリプトコッカス抗原陽性と判明した。

Table 3 Chest CT findings in 18 patients with pulmonary cryptococcosis

Findings	No. of cases		
	Primary (11 cases)	Secondary (7 cases)	Total (18 cases)
Solitary nodule	3/11	1/7	4/18
Multiple nodules	2/11	2/7	4/18
Multiple consolidations	1/11	1/7	2/18
Multiple nodules + consolidations	5/11	3/7	8/18
Cavity	2/11	3/7	5/18
Ground-glass opacities	6/11	3/7	9/18
Pleural effusion	0/11	0/7	0/18
Lymphadenopathy	0/11	2/7	2/18
Calcification	1/11	0/7	1/18

Table 4 Sensitivity of the serum cryptococcus antigen in patients at our hospital and in 58 patients in Japanese case reports

CT findings	No. of positive cases/No. of total cases (%) Our Hospital	No. of positive cases/No. of total cases (%) Japanese case reports
Single nodule	0/4 (0%)	8/14 (57%)
Multiple nodules	2/4 (50%)	20/24 (83%)
Multiple consolidation	2/2 (100%)	12/13 (92%)
Multiple nodules + consolidations	8/8 (100%)	7/7 (100%)
Total	12/18 (67%)	47/58* (81%)

* There were 105 case reports of pulmonary cryptococcus from 1993 to 2003 in Japan of which results of the serum Cryptococcus antigen were described in 58

Table 5 Treatment in 18 patients with pulmonary Cryptococcus

	No. of cases
1) Treatment	
FLCZ*	10
5-FC**	1
ITCZ***	1
FLCZ + 5-FC	5
2) Duration of treatments	Months
Primary	1 ~ 17 months
Secondary	
with Meningitis	3, 28 months
without Meningitis (-)	4 ~ 6 months

* FLCZ: fluconazole. ** 5-FC: 5-flucytosine. *** ITCZ: itraconazole

検査所見

検査所見では、白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上が 2 例で、いずれもステロイド投与中であった。リンパ球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以下は 5 例であった。CRP 2 mg/dl 以上は 2 例のみで、他の 16 例は CRP 2 mg/dl 未満であった。CRP 2 mg/dl 以上の 2 例は、関節リウマチでステロイド投与中の 1 例と慢性 C 型肝炎で髄膜炎を合併した 1 例であっ

た。血清クリプトコッカス抗原陽性は 12 例で、続発性では 6 例が陽性であった。

治療 (Table 5)

フルコナゾール (以下, FLCZ) 単独投与が 10 例 (56%), FLCZ + フルシトシン (以下, 5-FC) が 5 例 (28%), 5-FC, イトラコナゾール (以下, ITCZ) 投与が各 1 例であった。抗真菌薬を投与しなかった 1 例は肺ク症と診断されたが、転居のため当院での治療は施行されなかった。治療期間は原発性 1 ~ 17 カ月、続発性は髄膜炎合併が 3 カ月、28 カ月の各 1 例、髄膜炎非合併例では 2 ~ 6 カ月であった。髄膜炎合併で 3 カ月のみ投与となった 1 例は、転居により当センターでの治療が短期間となった症例で、転居先で治療が継続された。経過は、治療した全例が軽快し、再燃はみられなかった。抗真菌薬の投与期間は、原発性で単発結節影、胸腔鏡下肺生検術後の例が短い傾向にあり、広範な陰影で陰影の消失の得られなかった例が 17 カ月間の長期投与となった。

考 察

肺ク症は、*Cryptococcus neoformans* による亜急性、慢性の経過をとる比較的稀な感染症で鳥糞の糞便や土壌中の菌体を吸入することで発症する¹⁾。最近は免疫能正常者でも、検診の普及や血清学的診断法の進歩に伴い症例

数が増加している。内田ら²⁾の集計では、発見動機として胸部異常陰影が多く、今回の検討でも約半数にみられた。今後も、さらに多く肺ク症が発見されるものと思われる。

画像所見は、一般に免疫能正常者で、単発ないし多発結節影を示し、免疫不全者では肺炎様陰影や胸水貯留など多彩な画像を呈するといわれている³⁾。また肺ク症の91%に単発、多発結節影を認めたという報告もある⁴⁾。本邦の報告⁵⁾⁶⁾では、腫瘤状陰影が72%と多数を占め、浸潤影、多発結節影、稀ではあるが胸水貯留例も報告されている。今回の検討でも、結節影、浸潤影など様々な陰影を呈し、原発性でも、結節影単独以外の画像所見を55%に認めた。これは今までの報告(6%)⁷⁾でも指摘されており、免疫能正常者でも、多発浸潤影、多発結節浸潤影を呈する場合、鑑別として肺ク症を考慮する必要があると考えた。空洞形成は、今までの報告⁵⁾⁶⁾と同様の結果であった。近年、肺ク症の胸部CT所見に関する検討がなされ^{7)~10)}、それらによると胸部CT所見で肺ク症に特異的なものはなく、肺癌や結核との鑑別が困難とされ、今回の検討でも同様であった。リンパ節腫大は、過去の報告³⁾によると免疫正常者では認めなかったが、免疫不全者の14%にみられたとし、今回も続発性でのみ認められた。

血清クリプトコッカス抗原検出の有用性は、血清学的診断あるいは治療効果判定¹¹⁾で認められてきているが、画像所見別の血清クリプトコッカス抗原価測定の有用性を検討した報告は少なく、今回1993年から2003年の10年間に本邦で報告された105例のうち血清クリプトコッカス抗原が測定された58例と自験例で検討した。過去10年間の報告例では、血清クリプトコッカス抗原陽性率が、単発結節影の陽性率が低く、自験例でも同様の傾向がみられた。多発結節や浸潤影主体の症例では血清クリプトコッカス抗原陽性のことが多く診断に有用と考えた。また全体の陽性率は過去の報告例に比べ自験例で低かった。その理由として症例数が少なかった点、また単発結節影の場合、肺癌との鑑別困難なことから、外科的手術が優先的に行われ、実際に血清クリプトコッカス抗原価を測定する頻度が低かった点などが考えられる。

確定診断がTBLBや髄液検査で得られなければ、胸腔鏡下肺生検が必要となる。当院の胸腔鏡下肺生検6例中4例は単発結節陰影で、血清クリプトコッカス抗原は全例で陰性だった。単発結節影で、血清クリプトコッカス抗原陰性の時は胸腔鏡下肺生検が必要と考えた。

検査所見では、原発性、続発性ともに白血球数が正常、CRP 2 mg/dl未満が多く、多彩な浸潤影を認めた症例でもこの傾向がみられた。画像所見上、浸潤影、多発結節影を呈し、有意な白血球数、CRPの上昇がみられない

場合肺ク症を考慮すべきと考えた。

治療について、Hassan¹²⁾らは、免疫能正常者において、無症状で全身播種の所見のない患者や術後の原発性肺ク症では、初期は経過観察で再燃はみられなかったとし、経過観察のみでも可能としている。本邦でも自然治癒例の報告¹³⁾が散見されるが、切除後に髄膜炎を発症した報告もある¹⁴⁾。抗真菌剤は副作用も少なく、無治療による危険性を考慮すると、内科的治療を優先すべきとの意見が強い¹⁵⁾¹⁶⁾。当院でも抗真菌薬を17例に投与し、効果が得られた。

2000年に米国感染症学会¹⁷⁾よりクリプトコッカス症に関するガイドラインが発表され、肺ク症では、免疫能正常の無症状例では経過観察またはFLCZ 200~400 mg/日を3~6カ月間の投与をし、軽度~中等症の有症状例、各種培養陽性例ではFLCZまたはITCZ 200~400 mg/日を6~12カ月間、あるいはアムホテリシンB(AMPH-B)を0.5~1 mg/kg/日を投与するとしている。また、無症状例でも血清クリプトコッカス抗原価8倍以上では、全身に播種する危険が高く、FLCZあるいはITCZ内服が必要としている。治療効果判定は、臨床症状の改善、胸部写真上陰影の改善または安定など、としている。また、髄液検査にてクリプトコッカスの感染を否定する必要性を述べており、本邦での肺ク症の治療の参考になると思われる。

当院で過去8年間に経験した肺ク症の臨床的検討を報告した。画像所見別の診断法として、単発結節影で血清クリプトコッカス抗原陰性例は胸腔鏡下肺生検、多発結節や浸潤影主体例では血清クリプトコッカス抗原陽性が多く、経気管支肺生検が診断に有用と考えられた。

引用文献

- 1) 渡辺一功, 磯沼 弘: 真菌症の臨床 内科領域真菌症 クリプトコッカス症. 臨床と微生物 1988; 15: 318-323.
- 2) 内田達男, 今泉宗久, 浅岡峯雄, 他: 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.
- 3) Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al: Thoracic Cryptococcosis: Immunologic Competence and Radiologic Appearance. Am J Roentgenol 1984; 141: 893-896.
- 4) Zinck SE, Leung AN, Frost M, et al: Pulmonary Cryptococcosis: CT and Pathologic Findings. J Comput Assist Tomogr 2002; 26: 330-334.
- 5) 菊池弘毅, 山本朝子, 平賀洋明, 他: 原発性肺クリプトコッカス症 気胸を繰り返した1例と過去6年間における本邦報告例 46例の文献的考察. 日胸 1986; 45: 894-899.

- 6) 緒方賢一, 綿屋 洋, 諸岡三之, 他: 肺クリプトコッカス症の2例 本邦報告 116例からみた原発性と続発性の比較 . 気管支学 1997; 19: 122-126.
- 7) 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.
- 8) 何澤信礼, 伊藤春海, 李 美於, 他: 肺クリプトコッカス症の高分解能CT画像像病理対応とその鑑別診断: 10症例の検討から 臨床放射線 2001; 46: 80-87.
- 9) 北井里実, 氏田万寿男, 戸崎光宏, 他: 肺クリプトコッカス症のCT所見の検討. 臨床放射線 2003; 48: 173-179.
- 10) Murayama S, Sakai S, Soeda H, et al: Pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients: HRCT characteristics. Clin Imaging 2004; 28: 191-195.
- 11) 松木裕暁, 栗田幸夫: 原発性クリプトコッカス症3例の臨床的検討. 日胸 1996; 55: 193-197.
- 12) Hassan F, Antonios VS, Terrell CL, et al: Pulmonary Cryptococcosis in Nonimmuno-compromised Patients. Chest 2003; 124: 2143-2148.
- 13) 掛屋 弘, 阿部 航, 良永倫子, 他: 短期間に自然軽快した肺クリプトコッカス症の2例. 日呼吸内会誌 1998; 36: 902-907.
- 14) 安宅啓二, 坪井紀明, 山中定二, 他: 原発性肺クリプトコッカス症 肺切除後髄膜炎を併発した1例. 胸部外科 1984; 37: 656-659.
- 15) 西井研治, 小谷剛士, 宇治英樹, 他: 原発性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: 1662-1667.
- 16) 道津安正, 真崎美矢子, 増山泰治, 他: 原発性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.
- 17) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al: Practice Guideline for the Management of Cryptococcal Disease. Clin Infect Dis 2000; 30: 710-718.

Abstract

A retrospective analysis of pulmonary cryptococcosis

Takako Kato^{1,2)}, Noboru Takayanagi¹⁾, Yosuke Miyahara¹⁾, Tomoko Kubota¹⁾, Kenichiro Hara¹⁾, Hiroo Saito¹⁾, Daido Tokunaga¹⁾, Mikio Ubukata¹⁾, Kazuyoshi Kurashima¹⁾, Tsutomu Yanagisawa¹⁾ and Yutaka Sugita¹⁾

¹⁾Department of Pulmonary Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

²⁾Internal Medicine, Chichibu City Hospital

We investigated 18 patients with pulmonary cryptococcosis (two cases complicated by meningitis). Seven patients were men, 11 were women and the mean age was 51.8 years old. Twelve patients had primary pulmonary cryptococcosis and 6 had secondary. Ten cases were diagnosed by transbronchial lung biopsy, 6 by thoracoscopic lung biopsy and 2 by the culture of cerebrospinal fluid. Ten patients had abnormalities on chest X-ray films or CT scans detected on annual health checks or by follow-up CT scans for other diseases. In radio-graphic findings, 11 patients had multilobar involvements and 7 had mono-lobar involvement. In chest CT scans, 4 patients showed solitary nodules, 4 patients showed multiple nodules, 2 patients showed multiple consolidations and 8 patients showed multiple nodules and consolidations. Serum cryptococcus antigen was detected in 0 of 4 cases (0%) with solitary nodule, in 2 of 4 cases (50%) with multiple nodules, and in 2 of 2 cases (100%) with multiple consolidations, and in 8 of 8 (100%) with multiple nodules and consolidations. There were only two patients whose serum CRP levels were more than 2 mg/dl. We considered that thoracoscopic lung biopsy was useful for cases presenting with solitary nodules on chest CT scans, whose serum cryptococcus antigen was negative. In cases with radiographic findings of multiple nodules and consolidations, the sensitivity of serum cryptococcus antigen was high, and transbronchial lung biopsy was useful for the diagnosis.