

●症 例

閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併した肺多発性浸潤影を呈した 原発性肺クリプトコッカス症の1例

徳安 宏和¹⁾ 原田 智也¹⁾ 唐下 泰一¹⁾ 河崎 雄司¹⁾
陳 和夫²⁾ 磯和 理貴³⁾ 清水 英治⁴⁾

要旨：症例は30歳，女性．高度肥満を認めたが元来健康であった．2007年9月中旬より発熱，咳嗽が出現し，近医を受診し感冒として治療をうけた．咳嗽が続くため同年11月当科受診となった．胸部Xp，胸部CTで両側肺野にair-bronchogramを伴う多発浸潤影を認めた．気管支鏡検査による気管支洗浄液よりクリプトコッカス菌体を認め，また血清クリプトコッカス抗原も陽性であった．閉塞性睡眠時無呼吸症を認めたが，その他免疫不全をきたす基礎疾患を認めないため原発性肺クリプトコッカス症と診断した．Fluconazoleの内服を開始し肺浸潤影の著明な改善を認めた．全肺葉にわたる多発浸潤影をみた場合に，免疫不全をきたす基礎疾患を認めなくても稀ではあるが肺クリプトコッカス症を鑑別に挙げておく必要があると考えられた．

キーワード：原発性肺クリプトコッカス症，多発浸潤影，閉塞性睡眠時無呼吸症候群

Primary pulmonary cyptococcosis, Multiple infiltrative shadows,
Obstructive Sleep Apnea Syndrome

はじめに

原発性肺クリプトコッカス症は，単発あるいは多発性の結節影もしくは浸潤影を呈することが多いが，全肺葉にわたり浸潤影が多発することは稀と考えられる．今回我々は閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）を基礎疾患にもち全肺葉に分布する肺多発浸潤影を呈した原発性肺クリプトコッカス症の1例を経験したので報告する．

症 例

症例：30歳，女性，老人ホームの寮母．

主訴：咳嗽．

現病歴：2007年9月中旬より発熱と，咳嗽が出現し，近医を受診し感冒として治療をうけた．速やかに解熱したが，咳嗽が続くため同年11月当科を受診した．胸部X線写真で両側肺野に多発浸潤影を認めたため精査加療目的で入院となった．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：飲酒歴，喫煙歴なし．ペット飼育歴なし．鳩との接触歴なし．

入院時現症：身長160cm，体重109kg，体温36.7℃，血圧117/80mmHg，脈拍91回/分，整．呼吸数16回/分．意識清明．項部硬直なし．Kernig徴候無し．

チアノーゼなし．貧血なし．黄疸なし．呼吸音は清で，心雑音なし．腹部異常なし．表在リンパ節触知せず．浮腫なし．ばち状指なし．神経学的な異常を認めず．

入院時検査成績（Table 1）：白血球の増加はなく，軽度のCRPの上昇を認めた．生化学検査で軽度肝機能異常を認めた．大気下血液ガス分析ではPaO₂が75.5mmHgと低下していた．血清学的検査でクリプトコッカス抗原が陽性であった．

胸部X線写真（Fig. 1）：両肺野に多発浸潤影を認めた．

胸部CT（Fig. 2）：全肺野にわたり多発浸潤影，多発結節影を認めた．一部陰影にはair bronchogramを認めた．縦隔リンパ節腫大と胸水を認めず．

FDG-PET/CT（Fig. 3）：両側肺野の多発浸潤影に強い集積（SUV：20前後）を認めた．

気管支鏡検査：可視範囲に異常を認めなかった．左舌区（B⁴）より気管支肺胞洗浄，および肺生検を行った．気管支肺胞洗浄液（BALF）のグロコット染色でクリプ

〒690-8506 鳥根県松江市母衣町200

¹⁾松江赤十字病院呼吸器内科

²⁾京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

³⁾松江赤十字病院呼吸器外科

⁴⁾鳥取大学医学部分子制御内科

（受付日平成20年11月28日）

Table 1 Laboratory Data on Admission

Hematology		Serology		Lymphocyte subset	
WBC	7,700/ μ L	CRP	0.35 mg/dl	CD4	50.3%
Neut	62.8%	IgG	1,544 mg/dl	CD8	21.5%
Eosino	2.8%	IgA	140 mg/dl	CD4/CD8	2.34
Mono	5.8%	IgM	115 mg/dl	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
Lymph	28.1%	IgE	402 KU/l	pH	7.384
Baso	0.5%	C3	159.0 mg/dl	PaO ₂	75.5 mmHg
RBC	454 \times 10 ⁴ / μ L	C4	33.4 mg/dl	PaCO ₂	43.4 mmHg
Hb	14.1 g/dl	CH50	58.4 U/ml	<u>Pulmonary fuction test</u>	
Ht	41.7%	β -D glucan	< 6.0 pg/ml	VC	3.57 L
Plt	34.5 \times 10 ⁴ / μ L	CEA	0.9 ng/ml	%VC	119.0%
ESR	25 mm/hr	CYFRA	< 1.0 ng/ml	FEV _{1.0}	3.04 L
<u>Biochemistry</u>		Pro-GRP	28.2 pg/ml	FEV _{1.0} %	85.6%
TP	7.8 g/dl	sIL-2R	864 U/ml	<u>Sputum</u>	
Alb	4.0 g/dl	HBsAg.	(-)	Bacteria	Normal flora
AST	42 IU/L	HCVAb.	(-)	Mycobacteria	Negative
ALT	79 IU/L	HIV-1/2Ab.	(-)	Cytology	Class II
LDH	231 IU/L	HTLV-1 Ab.	(-)	<u>BAL fluid (lt B⁴)</u>	
γ -GTP	35 IU/L	Cryptococcal Ag.	(+)	Total cell	0.25 \times 10 ⁵ cells/ml
ALP	202 IU/L	<i>Aspergillus</i> Ag.	(-)	Cell differentiation	
BUN	11.9 mg/dl	<i>Mycoplasma</i> Ab.	< \times 40	Alveolar macrophage	57.0%
Cr	0.5 mg/dl	Cold agglutination	< \times 4	Lymphocyte	42.0%
Na	140 mEq/L	<i>C. Psittaci</i> Ab.	< \times 4	Neutrophil	1.0%
K	4.4 mEq/L	ANA	(-)	Eosinophil	0.0%
Cl	103 mEq/L	pANCA	(-)	CD4	54.2%
BS	108 mg/dl	cANCA	(-)	CD8	27.5%
HbA1c	5.7%	QFT	(-)	CD4/CD8	1.97%



Fig. 1 Chest roentgenogram showing multiple infiltrative shadows in bilateral lung fields.

トコッカス菌体を認めた (Fig. 4)。組織学的には特異的な所見を認めなかった。BALFの真菌培養を行ったが菌は検出されなかった。

入院後経過：以上の所見より原発性肺クリプトコッカス症と診断した。2007年11月より Fluconazole (FLCZ) 400mg/日の内服治療を開始し、外来で経過観察とした。

治療開始後の胸部 CT では多発結節影は消退傾向を認めた。2008年10月で内服を中止としたが、その時点でクリプトコッカス抗原陽性であった。高度肥満あり、入院中の夜間の鼾が大きかったため OSAS を疑い、夜間ポリソムノグラフィー検査を施行した。無呼吸・低呼吸指数 (AHI) が 20、最長無呼吸時間が 76 秒、最低酸素飽和度が 84% で、中等症の OSAS と診断した。

考 察

クリプトコッカス症は *Crptococcus neoformans* による感染症であり、肺のみに病変を呈する肺クリプトコッカス症は全体の 10% 程度である¹⁾。肺クリプトコッカス症は、基礎疾患を有さない患者に発症し、肺のみに病変が限局する原発性肺クリプトコッカス症と、免疫不全状態を呈するような基礎疾患を有する患者に発症する続発性肺クリプトコッカス症に分類される。肺クリプトコッカス症の感染経路は、鳩などの糞の中で増殖し空気中へ飛散した菌が、経気道性に肺胞に到達して、胸膜直下に病巣を形成すると報告されている²⁾³⁾。本症例では鳩との明らかな接触歴はなかった。基礎疾患のない人に肺クリプトコッカス症が発生する機序はわかってはいないが、Schimpff らは明らかな基礎疾患を有さない肺クリプトコッカス症例でも、PPD、クリプトコッカスに対する皮

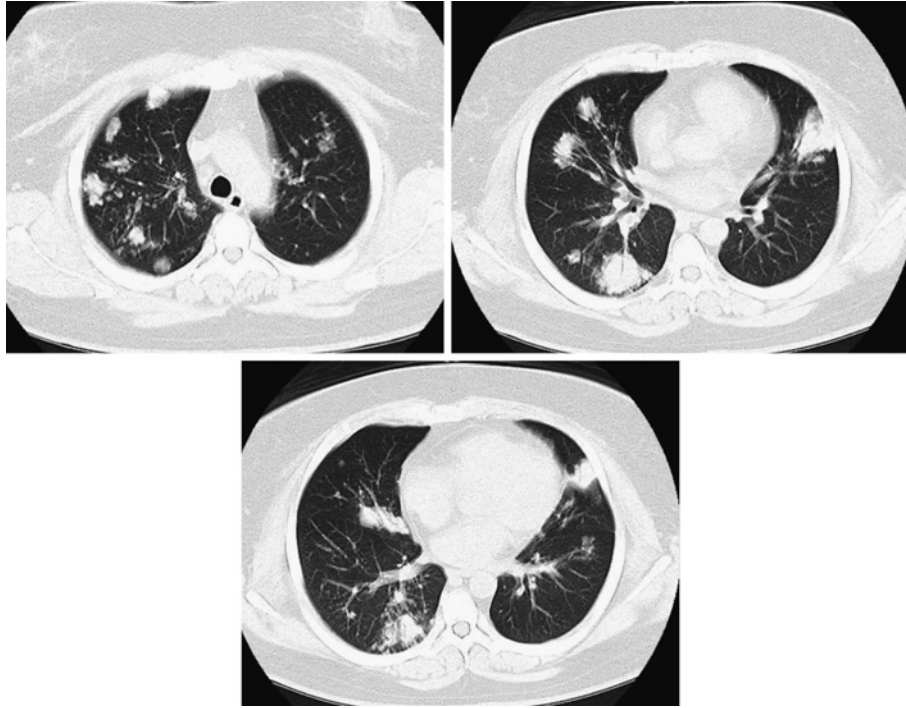


Fig. 2 Chest CT showing multiple nodular shadows and infiltrative shadows with air bronchogram in bilateral lung fields.



Fig. 3 The ^{18}F FDG-PET/CT imaging showing intense accumulation of FDG in the multiple infiltrative shadows at bilateral lung fields.

内反応や白血球遊走能の低下で示される潜在性の細胞性免疫能低下が存在することを指摘し⁴⁾、本邦においても

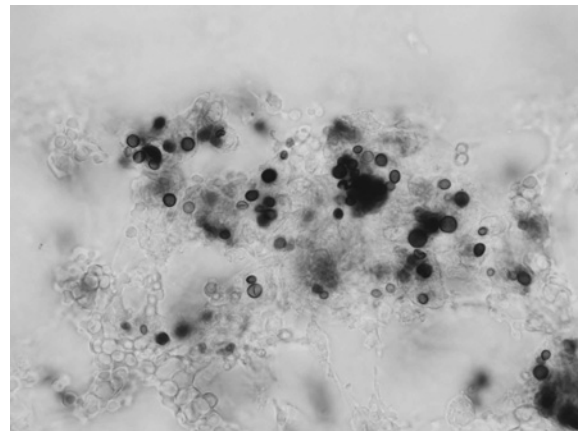


Fig. 4 Grocott stain ($\times 400$) of the specimen obtained from bronchoalveolar lavage fluid revealed cryptococcal organisms.

小林らが両側肺に広範な浸潤影を呈した肺クリプトコッカス症で、PPD、PHA に対する皮内反応低下を示した例を報告し⁵⁾、阪本らは、PHA を用いたリンパ球幼若化試験 (LST) や ConA を用いた LST で反応の低下を認め、潜在的な T 細胞性免疫の低下を報告した⁶⁾。本症例では、PPD はおこなっていないが、BALF でリンパ球数の増加、CD4 の増加、末梢血で CD4/CD8 比の上昇を認め、CD4 陽性リンパ球の肺局所への遊走および肺局所での増殖を示唆するこれら所見より細胞性免疫能低

下が存在していたとは考えにくく、さらにOSAS合併を認めたがこれのみによる免疫低下の報告はなく原発性肺クリプトコッカス症と診断した。

原発性肺クリプトコッカス症の画像所見における国内の報告では、そのほとんどが孤立性もしくは多発性の結節影もしくは境界不鮮明な浸潤影であり、うち結節影が過半数を占めている²⁾⁶⁾⁷⁾。菊地らは33例の原発性肺クリプトコッカス症の病変部位を検討し、29例は一葉に限局し、4例が他葉への広がりがあったとして、この内訳は右上葉8例、右中葉3例、右下葉11例、左上葉5例、左下葉10例としており、葉による好発部位の傾向はみられないと報告した⁸⁾。また中島らは自験例の多発結節影を呈した原発性肺クリプトコッカス症例の病変部位を検討し、背側領域のS⁶、S²、S¹⁺²に多く認められたためこの部位に菌体が付着すると考えた⁹⁾。本症例における肺病変は結節も認められたが、大部分は浸潤影であり、またその部位は全肺野に存在した。国内での報告で我々の検索した限りでは、原発性肺クリプトコッカス症で全肺野にわたる陰影を呈した症例は2例のみであった¹⁰⁾¹¹⁾。本症例は多発浸潤影が全肺野にわたり存在し、極めて稀な画像所見であると考えられた。

本症例ではOSASを合併していた。OSASは、睡眠中の上気道閉塞に伴い頻回の呼吸停止と中途覚醒を示す病態である。この上気道閉塞に対する吸気努力亢進によってさらなる胸腔内圧の陰圧化が生じ、その結果胸腔内圧は著明な変動をきたす¹²⁾。Marroneらは胸腔内圧を食道バルーンカテーテルを用いて測定し、閉塞型無呼吸終末期の胸腔内圧は-30~40mmHgもの陰圧に達すると報告した¹³⁾。佐藤らは12例のOSAS患者の気道内圧を測定し、最大気道内圧変動値が63~64cmH₂Oで、Body mass indexと正の相関を示すと報告した¹⁴⁾。さらにOSAS患者では呼吸努力亢進により誤嚥のリスクが高まるとの報告もある¹⁵⁾。また無呼吸の後、呼吸再開時には安静換気より呼気のピークフロー値も増加する¹⁶⁾。大量な菌への暴露歴がなく、本症例における肺病変の原因は不明であるが、OSASに伴う胸腔内圧変化、換気パターンの変化により菌体が肺内で拡散分布され、徐々に全肺野に病変部分が広がった可能性もあると考えられた。

本症例では治療にFLCZを使用した。FLCZは従来のAmphotericin B (AMPH-B)を中心とした治療と同等の治療効果を示すとされ、髄液移行性をはじめとする組織移行性の良さ、重大な副作用の少なさ、経口投与可能なことなどの点においてAMPH-Bに比べ有利であり、特に軽症から中等症の肺クリプトコッカス症において治療の中心として用いる。2000年に米国感染症学会はクリプトコッカス感染症に対する治療のガイドラインを作成し、免疫能正常者の肺クリプトコッカス症で症状を有

するものはFLCZ 200~400mg/日を6~12カ月内服を推奨した¹⁷⁾。本邦における深在性真菌症の診断・治療のガイドライン2007では、肺クリプトコッカス症の確定診断例にはFLCZ 200~400mg/日またはitraconazole 200mg/日の投与を推奨している¹⁸⁾。本症例はFLCZ 400mg/日を12カ月間内服し肺陰影は著明な改善を認めたため治療を終了とした。

原発性肺クリプトコッカス症で治療による血中クリプトコッカス抗原の陰性化率についてのまとまった報告はないが、阪本らは6例中1例(17%)、道津らは5例中2例(40%)、Changらは4例中2例(50%)で抗原が陰性化したと報告し、血中クリプトコッカス抗原が陰性化しない場合には抗原価が128倍以上の高値であったと指摘した⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。本例では治療終了時点でも血中クリプトコッカス抗原は陽性であり、抗原価は測定できていないが高値であった可能性があった。また肺陰影も癒痕ではあるがわずかに残存しており今後も引き続き慎重に経過観察していく予定である。

引用文献

- 1) Bodet CA, Graybill JR. Cryptococcal pulmonary disease. In: Sarosi GA, Davies SF, ed. Fungal Diseases of the Lungs. Orlando: Grune & Stratton, 1986; 131—152.
- 2) 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.
- 3) 三戸克彦, 河野 宏, 山上由理子, 他. 中枢気管支病変を伴った原発性肺クリプトコッカス症の1例. 日呼吸会誌 2000; 38: 302—306.
- 4) Schimpff SC, Bennett JE. Abnormalities in cell-mediated immunity in patients with *Cryptococcus neoformans* infection. J Allergy Clin Immunol 1975; 55: 430—441.
- 5) 小林英夫, 岡本 卓, 菅間康夫, 他. 両側肺に広範な浸潤影を認めた若年者肺クリプトコッカス症の1例. 日胸疾会誌 1988; 26: 674—679.
- 6) 阪本考司, 麻生裕紀, 横山俊樹, 他. 原発性肺クリプトコッカス症の臨床的検討. 感染症誌 2007; 81: 403—407.
- 7) 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.
- 8) 菊地弘毅, 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.
- 9) 中島秀行, 島 智子, 臼杵則明, 他. 原発性肺クリプトコッカス症のCT所見の検討. NIPPON ACT

- RADIOLOGICA 1995; 55: 1032—1037.
- 10) 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.
 - 11) 岡崎美樹, 富岡洋海, 長谷川幹, 他. 内臓逆位症を伴い両側肺に広範な多発結節影を認めた原発性肺クリプトコッカス症の1例. 日胸 1991; 50: 244—249.
 - 12) Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. Chest 2001; 119: 1827—1835.
 - 13) Marrone O, Bellia V, Ferrara G, et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. Chest 1989; 95: 338—342.
 - 14) 佐藤 圭, 中山明峰, 野口一真, 他. 睡眠時呼吸障害における気道内圧測定と肥満度の関連. 愛知医科大学医学雑誌 2005; 33: 75—80.
 - 15) Beal M, Chesson A, Garcia T, et al. A pilot study of quantitative aspiration in patients with symptoms of obstructive sleep apnea: comparison to a historic control group. Laryngoscope 2004; 114: 965—968.
 - 16) Bogaard JM, van der Melché FG, Poulblon RM, et al. Indices from flow-volume curves in relation to cephalometric, ENT- and sleep-O₂ saturation variables in snorers with and without obstructive sleep-apnoea. Eur Respir J 1995; 8: 801—806.
 - 17) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 710—718.
 - 18) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 医歯薬出版, 2007; 80—81.
 - 19) 道津安正, 石松祐二, 高谷 洋, 他. 肺クリプトコッカス症 16 例の臨床的検討—血清クリプトコッカス抗原価の推移に着目して—. 感染症誌 2005; 79: 656—663.
 - 20) Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. Chest 2006; 129: 333—340.

Abstract

Primary pulmonary cryptococcosis with multiple infiltrative shadows complicated by obstructive sleep apnea syndrome

Hirokazu Tokuyasu¹⁾, Tomoya Harada¹⁾, Hirokazu Touge¹⁾, Yuji Kawasaki¹⁾, Kazuo Chin²⁾, Noritaka Isowa³⁾ and Eiji Shimizu⁴⁾

¹⁾Divisions of Respiratory Medicine, Matsue Red Cross Hospital

²⁾Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

³⁾Thoracic Surgery, Matsue Red Cross Hospital

⁴⁾Division of Medical Oncology and Molecular Respirology, Department of Multidisciplinary Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University

In November 2007, a 30-year-old obese woman was admitted to our hospital with a complaint of persistent dry cough. Her chest-X-ray and computed tomography revealed multiple infiltrative shadows with air bronchograms in all lung fields. The bronchoalveolar lavage fluid revealed small bodies of *Cryptococcus* species. Cryptococcal serum antigen was also positive. To examine the cause of her snoring, polysomnography was done and revealed obstructive sleep apnea syndrome. The patient was given a diagnosis of primary pulmonary cryptococcosis with obstructive sleep apnea syndrome. After 12 months of treatment with fluconazole, the infiltrative shadows disappeared. Pulmonary cryptococcosis should be considered in the differential diagnosis of pulmonary multiple infiltrated shadows in patients without immunological abnormalities.