

## ●症 例

## クリプトコッカス肺炎，髄膜炎同時発症後，長期観察しえた ICL (Idiopathic CD4 + T-lymphocytopenia) の1例

安西 史雄<sup>1)</sup> 山本 輝人<sup>1)</sup> 丹内 則之<sup>1)</sup> 阿部 英樹<sup>1)</sup>  
土屋香代子<sup>1)</sup> 草島 健二<sup>1)</sup> 下出 久雄<sup>1)</sup> 布村 眞季<sup>2)</sup>

要旨：症例は62歳男性。1998年5月頃より感冒症状出現。7月健診のため近医受診，胸部X線異常影指摘，その後，発熱，呼吸苦，咳等症状出現，痰よりクリプトコッカス検出のため入院。血清クリプトコッカス抗原陽性であった。髄膜刺激症状はないものの，髄液塗抹にてクリプトコッカス菌体検出され，クリプトコッカス肺炎，髄膜炎合併と診断された。HIV抗体陰性にもかかわらず，CD4低値を認め，他の免疫抑制となる要因は認めず，Idiopathic CD4+T-lymphocytopenia (ICL) と考えられた。抗真菌薬による初期治療にて症状改善するも肺陰影は残存した。以後維持療法を10年の間継続中だが依然としてCD4低値は持続している。

キーワード：特発性CD4+Tリンパ球減少症，クリプトコッカス肺炎，クリプトコッカス髄膜炎  
Idiopathic CD4+T-lymphocytopenia, Cryptococcal pneumonia, Cryptococcal meningitis

## 緒 言

1983年HIVウイルスが発見され，以降世界的に蔓延している。一方，1989年以降HIV非感染にもかかわらず，原因不明のCD4低下を認める症例報告がみられるようになり，1992年Idiopathic CD4+T-lymphocytopenia (ICL)<sup>1)</sup>と命名された。原因として，未知なるウイルスの可能性も秘めており，今後の解明が待たれる。クリプトコッカスは細胞性免疫機能低下宿主に感染した場合，肺炎や髄膜炎として発症しやすく，死に至ることもまれではない。今回われわれはICLにクリプトコッカス肺炎，髄膜炎を合併発症し，その後10年間長期観察しえている症例を報告する。

## 症 例

症例：62歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽，息切れ。

既往歴：36歳胸部X線異常を指摘されたが放置。38歳肺結核と診断され5カ月間内服治療。44，5歳ころより毎年健診にて胸部X線異常指摘され，2次検査受診し，経過観察となっていた。61歳大腸 polypectomy。

家族歴：兄：食道癌。兄：肺癌。弟：大腸癌。

職業歴：18歳から23歳トンネル工事従事。その後，24歳から31歳メッキ工（金，銀，青酸カリ使用）。31歳から39歳部品工場勤務。39歳から競馬場警備，周辺にハト，海鳥などいた。

生活歴：飲酒歴：ビール大瓶2～3本+焼酎4～5合/日。喫煙歴なし。

現病歴：1998年5月下旬頃から，感冒症状出現した。同年7月下旬健診のため近医受診，胸部X線にて左側中下肺野内側に浸潤影認めた。翌日38.3℃発熱，呼吸苦出現。8月上旬咳込み，頭がぼつとし，倦怠感出現した。その5日後新たに両側上肺野に浸潤影出現，痰よりC. neoformans 検出したため紹介入院となった。

入院時現症：身長161.5cm，体重65kg，体温36.8℃，血圧112/78mmHg，脈拍108/分。整，意識清明，貧血黄疸なし，項部硬直なし，心肺雑音なし，腹部平坦軟，体表リンパ節触知せず，浮腫なし。

画像所見：入院時胸部X線にて両側浸潤影，右上葉容量減少，右中葉過膨張 (Fig. 1a)，胸部CTにて，左側上葉，右側上下葉に気管支透亮像を伴う consolidation (Fig. 1b, c) を認めた。

検査所見 (Table 1)：白血球12,300/μlと増加しているがリンパ球は1,525/μlと正常下限。CD4 143.4/μlと低下しているもののHIV抗体陰性であった。CRP 28.2mg/dlと高度陽性であった。肝胆道系酵素上昇を認めた。

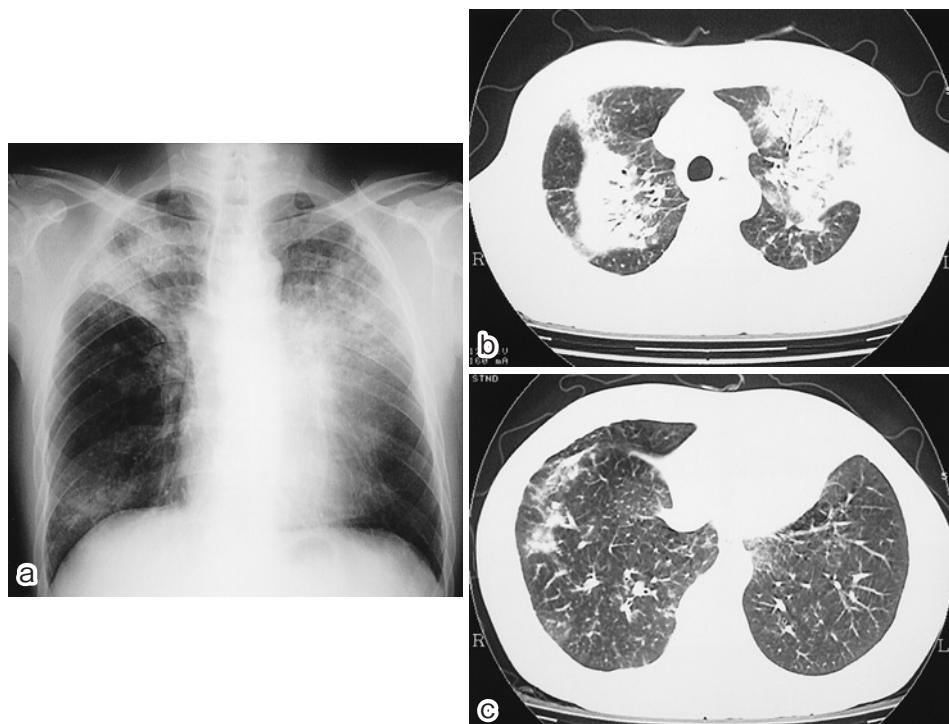
入院後経過：入院前喀痰培養よりクリプトコッカス菌

〒190-0022 東京都立川市錦町1-16-15

<sup>1)</sup>立川相互病院呼吸器内科

<sup>2)</sup>立川相互病院病理

(受付日平成20年11月5日)



**Fig. 1** Chest X-ray on admission shows infiltrative shadows in the bilateral lung fields, volume loss in the right upper lobe, overinflation in the right middle lobe (a). CT shows consolidations with air bronchogram in the left upper lobe and the right upper and lower lobes (b, c).

検出されたことより, クリプトコッカス肺炎と診断. 炎症所見強く, 細菌性肺炎の合併も視野にいれ, miconazole (MCZ) 400mg/day, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 1.0g/day 点滴静注治療開始した. 第9病日気管支鏡検査施行, 左S<sup>1+2</sup>領域からのTBLBでは気腔内に多核巨細胞を含む組織球の集簇がみられ, 一部では肉芽腫様を呈していた (Fig. 2a). 組織球の胞体内, および気腔には多数のクリプトコッカス菌体が認められた (Fig. 2b). 周囲の炎症細胞浸潤は比較的軽度であった. また, 気管支洗浄液塗抹鏡検, 培養においてもクリプトコッカス菌検出された. 髄膜炎も疑われたため第10病日, 腰椎穿刺施行 (Table 1), 髄液検査で初圧75mmH<sub>2</sub>O, 終圧60mmH<sub>2</sub>O, キサントクロミー (-), 細胞数3/3, 単核球:多核球2:1, 蛋白24.5mg/dl, 糖56mg/dl, クロール125mEq/l, 墨汁染色にて髄液塗抹よりクリプトコッカス菌が検出されたが培養では陰性だった. 頭部MRIでは異常認めなかった. 第11病日より amphotericin B (AMPH-B) + fluconazole (FLCZ) 400mg/day 点滴静注併用に変更, AMPH-Bは5mg/dayで開始し, 維持量30mg/dayとし, 頭痛副作用出現にて中止するまで52日間総量1,080mg, FLCZは嘔気, 食思不振出現のため37日間で中止した (Fig. 3). この間, 肝胆道系酵素数値は徐々に改善正常化し, アルコール性肝障害と考えら

れた. 第58病日の髄液検査施行, 塗抹培養共陰性, クリプトコッカス抗原陽性 (反応微弱のため再判定)であった. 維持療法として, flucytosine (5-FC) 8g/day 内服を行った. 1999年1月itraconazole (ITCZ) 200mg/day 内服追加, 2000年6月5-FC中止, 同年8月ITCZ中止し, FLCZ内服に変更し以降現在に至り継続中である. 退院後も以前と同じ仕事を継続し, 65歳でハトが身近にいる環境下での仕事は終えた. 以降CD4, CD8, HIV検査を追跡しているが, 変化は見られていない (Fig. 3). 2008年撮影胸部X線では右側上肺野, 左側上中肺野に塊状影を認め, 変化はみられていない (Fig. 4).

## 考 察

クリプトコッカス感染症は全身性の真菌症であり, 免疫不全状態宿主, 特にHIV感染者, リンパ網内系悪性腫瘍, 臓器移植, ステロイド治療などT細胞関連障害をもつ宿主に発症し易く, CD4 100/mm<sup>3</sup>以下で高頻度である<sup>2)</sup>. 1980年代以降, AIDSが最も頻度の高い基礎疾患となり, 米国のヒューストン及びアトランタ大都市圏における調査では, 全クリプトコッカス症1,491例のうちHIV感染者が占める割合は89%であり, HIV非感染者においてもその82%が基礎疾患をもっていた<sup>2)</sup>.

1989年以降, HIV非感染, その他免疫抑制となる原

Table 1 Laboratory data

|               |                            |                   |             |  |                              |   |            |
|---------------|----------------------------|-------------------|-------------|--|------------------------------|---|------------|
| Hematology    | Na                         | 140 mEq/l         | CD4         | 9.4%                                       | Mono : Poly                  | 2 : 1                                       |            |
| WBC           | 12,300/ $\mu$ l            | K                 | 4.9 mEq/l   |  | Protein                      | 24.5 mg/dl                                  |            |
| Neut          | 79.7%                      | Cl                | 102 mEq/l   | CD8  | Glu                          | 56 mg/dl                                    |            |
| lymph         | 12.4%                      | Glu               | 106 mg/dl   |  | Chloride                     | 125 mEq/l                                   |            |
| Eosino        | 2.5%                       |                   |             | CD4/CD8                                    | Cryptococcus India Ink ( + ) |   |            |
| Mono          | 5.2%                       | Serology          |             |  | Cryptococcus culture ( - )   |   |            |
| RBC           | 407 $\times$ 104/ $\mu$ l  | CRP               | 28.2 mg/dl  | Blood gas analysis                         |                              |   |            |
| Hb            | 12.5 g/dl                  | IgG               | 1,408 mg/dl | pH   | 7.468                        | Bronchial washing (on the 9th hospital day) |            |
| Plt           | 37.3 $\times$ 104/ $\mu$ l | IgA               | 411 mg/dl   | PaCO2                                      | 33.0 Torr                    | RBC   | 2 +        |
|               |                            | IgM               | 149 mg/dl   | PaO2                                       | 87.9 Torr                    | Neutro                                      | +          |
| Coagulation   |                            | IgD               | 3 mg/dl     | HCO3 <sup>-</sup>                          | 23.9 mmol/L                  | Lymph                                       | +          |
| PT            | 70% (INR1.2)               | CH50              | > 60 U/ml   | SaO2                                       | 97.2%                        | Cryptococcus detected                       |            |
| APTT          | 37.8 sec                   | C3                | 108 mg/dl   |  |                              |   |            |
| Fibrinogen    | 992 mg/dl                  | C4                | 44 mg/dl    | Blood culture                              | ( - )                        |   |            |
|               |                            | RA                | < 15 U/ml   |  |                              | Lymphocyte stimulation test (in Oct. 2006)  |            |
| Biochemistry  |                            | ANA               | ( - )       | PPD  |                              |   |            |
| TP            | 7.0 g/dl                   | mycoplasma CF     | ( - )       | 0 $\times$ 0/0 $\times$ 0                  |                              | PHA   | 17,600 cpm |
| Alb           | 3.1 g/dl                   | Cryptococcus Ag   | ( + )       |  |                              | (normal range 20,500-56,800)                |            |
| AST           | 122 IU/l                   | HBsAg             | ( - )       | CSF examination (on the 10th hospital day) |                              | control                                     | 206 cpm    |
| ALT           | 176 IU/l                   | HCV2nd generation | ( - )       | Opening pressure                           | 75 mmH2O                     | ConA  | 16,400 cpm |
| $\gamma$ -GTP | 400 IU/l                   | HIV (PA)          | ( - )       | Closing pressure                           | 60 mmH2O                     | (normal range 20,300-65,700)                |            |
| LDH           | 483 IU/l                   | ATLA (PA)         | ( - )       | Xanthochromia                              | ( - )                        | control                                     | 206 cpm    |
| ALP           | 909 IU/l                   |                   |             | WBC  | 1/ $\mu$ l                   |   |            |
| BUN           | 15.6 mg/dl                 |                   |             |  |                              |   |            |
| Cre           | 1.3 mg/dl                  |                   |             |  |                              |   |            |
| T-Bil         | 0.83 mg/dl                 |                   |             |  |                              |   |            |

因のみられない CD4+T リンパ球低下を認める患者が報告されるようになり, Idiopathic CD4+T-lymphocytopenia (ICL) という疾患概念が提唱された。診断基準として 2 回以上の検査機会において CD4+T リンパ球数 300/mm<sup>3</sup> 未満, または総 T リンパ球数の 20% 未満と定められた<sup>1)3)4)</sup>。当疾患はまれであり, Smith らは AIDS として登録された 230,179 例のうち 2 例が当疾患に該当したとした<sup>3)4)</sup>。また, Vermund は HIV 非感染同性愛者, 両性愛者 2,713 人に対して 1 人につき複数回, 合計 22,643 回 CD4 値を経過測定し, 抗癌剤を使用していた 1 名以外は常時 CD4 300/mm<sup>3</sup> 以下の者は見られなかった, としている。Aledort らは CD4 測定を 2 回以上施行した HIV type 1 陰性 2,192 例中 12 例 (0.5%) が ICL であったと報告している。その他, HIV 陰性同性愛者または, 両性愛者 756 名, 2,343 回検査にて原因不明の CD4 300/mm<sup>3</sup> 以下の例はなかった, 異なる 4 地域での血液供給者 1,771 名についても同様であったなどの報告がされている<sup>4)</sup>。ICL が未だ未知の病原体による可能性があるが, 今のところパートナー, 家族内感染の報告はなく, HIV 感染症のように進行性であることも認められていない<sup>3)4)</sup>。当例でも CD8 は変動が大きい CD4 は 10 年間, 比較的安定している (Fig. 3)。CD4 はさまざまな感染症により二次的に変動を受けるとされて

いる<sup>5)</sup>。従って, 当症例における CD4 リンパ球減少がクリプトコッカス感染症の原因なのか, 結果なのかが問題である。同様の症例において, クリプトコッカス治癒後も CD4 低値を維持したため<sup>6)</sup>, またクリプトコッカス発症以前から CD4 低値を示していたため<sup>7)</sup>原因であるとする報告がある。Zonios らは ICL に発症し, 平均 6.6 年間経過を追えたクリプトコッカス症 53 例 (本邦 1 症例含む) をレビューし, そのうち治療により改善し, なおかつ経過を追えた 36 例中, 結核を合併した 2 例を除くと治療後 CD4 値が 300/mm<sup>3</sup> 以上となった例は 3 例で, それ以外は 300/mm<sup>3</sup> 未満を維持していた<sup>8)</sup>。同レビューでは中枢神経系 (CNS) 病変が 40/53 と最も多く, 肺病変が 13/53, 肺と CNS 合併は 7 例みられた<sup>8)</sup>。本邦では検索しえた限り ICL の報告は 52 例あり, そのうちクリプトコッカス感染発症例は 7 例 (文献 8 の 1 症例含む) であるが, 肺病変 2 例 (肺炎 1 例, 胸膜病変 1 例) と CNS 病変 4 例, 皮膚病変 4 例で肺, CNS 両者に合併した例は 1 例<sup>9)</sup>報告があるが 1 年 4 カ月後死亡しており, 長期にわたり, 生存経過観察しえていない報告はない。当例がクリプトコッカス感染症に至ったのには CD4 低下に加え, 職場環境が病原体曝露量, 機会を増やしたことも影響したであろう。

肺クリプトコッカス症の画像所見では免疫不全者には

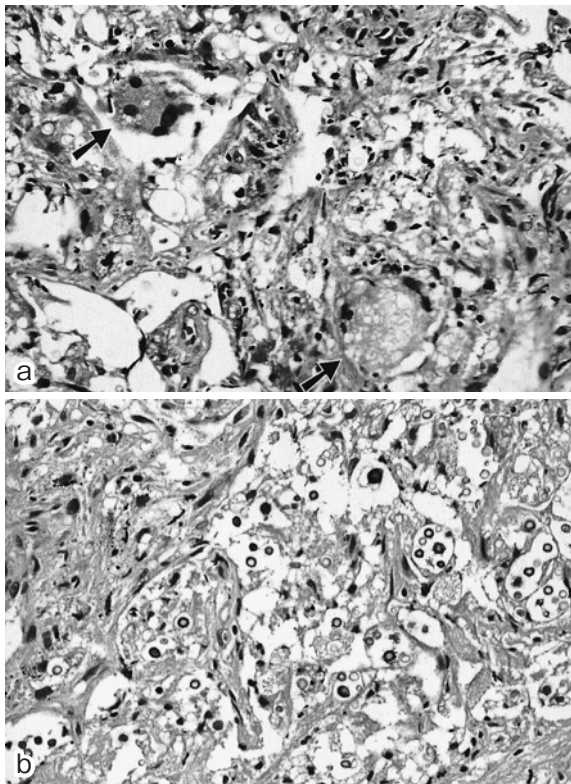


Fig. 2 Histological finding of transbronchial lung biopsy specimen shows histiocytic aggregation including multinuclear giant cells (arrows) (a: hematoxylin and eosin stain) and cryptococcal organisms (b: mucicarmine stain).

非結節影（肺胞性陰影，間質性陰影等），免疫正常者には結節影が多いとされており<sup>10</sup>，当症例も合致していた。当疾患の病理像は宿主の免疫の状態によりさまざまな形態をとるため<sup>11)12</sup>，画像所見もそれに応じて異なってくる。AIDS クリプトコッカス感染者の肺組織像では，酵母が肺広範囲に認められ，炎症所見の乏しい例がみられた<sup>13</sup>。これは，当患者にみられる正常 CSF 所見を支持するものであり，AIDS クリプトコッカス髄膜炎ではめずらしいことではないとされる<sup>14</sup>。髄液塗抹は陽性であったが培養陰性であった。当例では，いずれも治療を開始したのちに検査したためと考えられ，報告でも示されている<sup>15</sup>。また，当例では 10 年経過したが血清抗原陽性が持続している。血清，髄液抗原価は診断には有用だが，血清抗原に関しては特に AIDS 患者では治療による変化は臨床意義が少ないとされ<sup>16)17</sup>，CSF 抗原においても，治療成功後に陽性が持続している例もある<sup>15)16</sup>。適切に治療した AIDS クリプトコッカス髄膜炎においても血清抗原陽性が持続するのは，死菌から抗原が放出され続けているのか，効率よく血液から排除されないためとの報告がある<sup>17</sup>。また，後述のごとく前立腺など体内の一部に菌が残存している可能性があると考えられる。もちろん，当症例では胸部陰影が残存していることより，生菌が存在していることも十分考えられる。

IDSA ガイドラインでは AIDS 合併クリプトコッカス髄膜炎治療に関して初期導入治療 AMPH+5-FC，強化療法 FLCZ400mg/day，長期維持療法同 200mg/day を

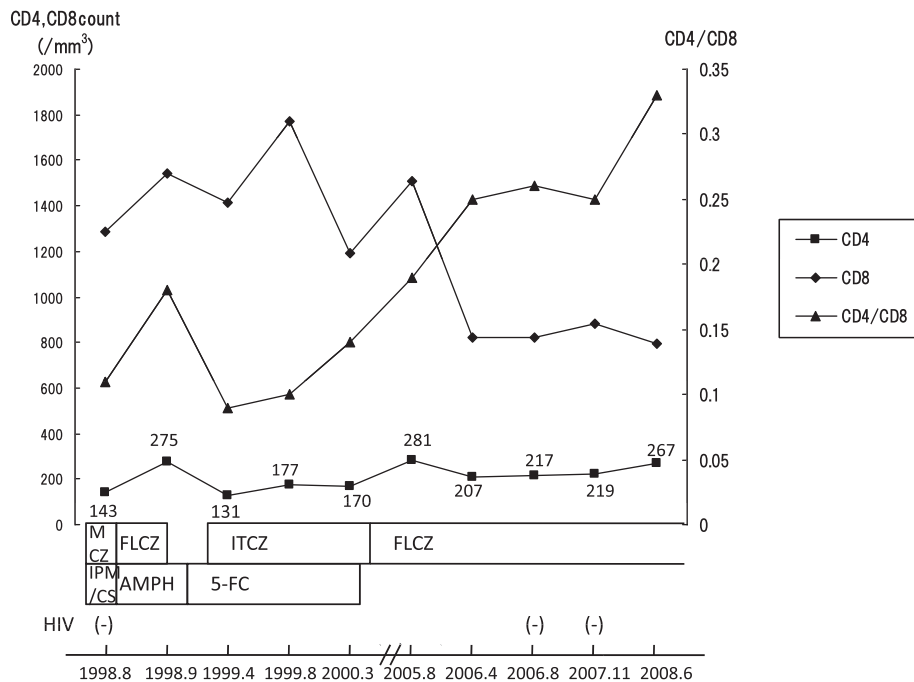


Fig. 3 Clinical course



Fig. 4 Chest X-ray film in the year 2008 shows mass opacity in the right upper lung field and left upper and middle lung fields.

推奨している<sup>18)</sup>。再発の要因として、初期治療において完全に菌を根絶できず、前立腺などに残存していることがあげられている<sup>19)</sup>。AIDSクリプトコッカス髄膜炎では、HAARTによりHIV RNA量を低下させ、CD4 100/mm<sup>3</sup>以上なら維持療法中止可能であるとされる<sup>20)</sup>。一方、ICLクリプトコッカス症に対する再発予防維持療法に関して、維持療法者再発3/30 (10%)、非維持療法者再発1/10 (10%)であり、その有効性については確認されていない<sup>8)</sup>。また、HIV感染症と異なりICL(CD4 ≤200/mm<sup>3</sup>)におけるニューモシスチス肺炎発症率は低く、その一次予防対策についても定まった見解はない<sup>8)</sup>。これらは当疾患の特殊性を考えるうえで興味深い。当症例はAIDS患者に対する治療に準じてFLCZ200mg/dayによる維持療法を続けているが、画像上変化が見られておらず、器質化像と考えられる。外科的摘出検討の余地があるが本人の同意が得られず、現在に至っている。

#### 引用文献

- 1) Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 541—545.
- 2) Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 789—794.
- 3) Callahan WE, McDermott WM, Amoroso CS, et al. CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection—no lights, no camera, just facts. *N Eng J Med* 1993; 328: 429—431.
- 4) Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The centers for disease control idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Eng J Med* 1993; 328: 373—379.
- 5) Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Ann Int Med* 1993; 119: 55—62.
- 6) Seligmann M, Aractingi S, Oksenhendler E, et al. CD4+ lymphocytopenia without HIV in patient with cryptococcal disease. *Lancet* 1991; 337: 57—58.
- 7) Seligmann M, Autran B, Rabian C, et al. Profound and possibly primary “idiopathic CD4+ T lymphocytopenia” in a patient with fungal infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71: 203—207.
- 8) Zonios DI, Falloon J, Huang CY, et al. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Medicine* 2007; 86: 78—92.
- 9) 菅沼明彦, 増田剛太, 今村顕史, 他. クリプトコッカス髄膜炎を契機に発見された特発性CD4+リンパ球減少症の一例. *感染症学雑誌* 2000; 74: 802—803.
- 10) Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, et al. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005; 236: 326—331.
- 11) 田村厚久, 松原 修, 蛇沢 晶, 他. クリプトコッカス症における肺病変の病理形態像の検討. *日胸疾会誌* 1994; 32: 1149—1157.
- 12) 倉澤卓也, 池田宣昭, 佐藤敦夫, 他. 肺クリプトコッカス症の臨床的検討. *感染症誌* 1998; 72: 352—357.
- 13) Gal AA, Koss MN, Hawkins J, et al. The pathology of pulmonary cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Labo Med* 1986; 110: 502—507.
- 14) Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 369—380.
- 15) Shih CC, Chen YC, Chang SC, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *Q J Med* 2000; 93: 245—251.
- 16) Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, et al. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 789—792.

- 17) Eng RH, Bishburg E, Smith SM, et al. Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 81: 19—23.
- 18) 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.
- 19) Larsen RA, Bozzette S, McCutchan JA, et al. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. *Ann Int Med* 1989; 111: 125—128.
- 20) Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multi-center, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1329—1331.

### Abstract

#### A case of both cryptococcal pneumonia and meningitis with idiopathic CD4+T-lymphocytopenia followed up over a long time

Fumio Anzai<sup>1)</sup>, Akito Yamamoto<sup>1)</sup>, Noriyuki Tannai<sup>1)</sup>, Hideki Abe<sup>1)</sup>, Kayoko Tsuchiya<sup>1)</sup>,  
Kenji Kusajima<sup>1)</sup>, Hisao Shimoide<sup>1)</sup> and Maki Nunomura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Tachikawa Sougo Hospital

<sup>2)</sup>Department of Hospital Pathology, Tachikawa Sougo Hospital

A 62-year-old man had felt cold-like symptoms for 2 months. He visited a clinic for a health check in late July 1998 and chest X-ray film showed an infiltrative shadow in the left middle and lower lung fields. Next day he had a fever of 38.3°C and felt breathless. Six days thereafter he had a cough, thick head and felt fatigue. Chest X-ray films showed other infiltrative shadows in the bilateral upper lung fields. He worked in a race track and was exposed to pigeons and seabirds at that time. Culture of sputum grew *Cryptococcus neoformans*. He was admitted and was treated with intravenous antifungal drugs. Cerebrospinal fluid examination revealed positive Indian ink stain for *C. neoformans*. The CD4+ T-lymphocyte count and CD8+ T-lymphocyte count were 143.4 cells/mm<sup>3</sup> and 1288.8 cells/mm<sup>3</sup> respectively, but without HIV infection. Cryptococcal pneumonia and meningitis with Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia was diagnosed. After induction therapy, the symptoms improved but abnormal shadows remained on chest X-ray films. Maintenance therapy has been continued at doses of 200 mg/day of fluconazole for 10 years. He has had no symptoms, but the abnormal X-ray shadow has persisted and the CD4 count has remained low during the same period.