

## ●画像診断

## 多発性嚢胞性陰影を呈した続発性肺クリプトコッカス症の1例

高田 誠一<sup>1)2)</sup> 吉岡 優一<sup>2)</sup> 内藤 博道<sup>2)</sup> 上妻 和夫<sup>2)</sup> 絹脇 悦生<sup>2)</sup>

要旨：症例は80歳、女性。関節リウマチ、ステロイド糖尿病の治療中、入院の1年4カ月前に両肺多発性嚢胞性陰影を指摘され、その後徐々に陰影の増大を認めていたが、入院の2週間前より38°Cの発熱、咳嗽、喀痰が出現し、肺嚢胞性陰影もさらに増大したため前医より当科に紹介入院となった。胸部X線では左上、中肺野にそれぞれ4cm大の嚢胞性陰影を認め、胸部CTでは左S<sup>1+2</sup>の嚢胞壁の一部は肥厚し内部に鏡面像を伴っていたが、左S<sup>4</sup>、S<sup>5</sup>、右S<sup>8</sup>の嚢胞壁は薄く平滑であった。左S<sup>4</sup>の経気管支肺生検では肉芽腫形成と多核巨細胞内の酵母様菌体を認め、左S<sup>1+2</sup>の気管支洗浄液の培養でも *Cryptococcus neoformans* が分離された。肺クリプトコッカス症は菌体の病原因子と宿主の免疫状態によって多彩な画像所見と病理組織所見を呈するが、多発性嚢胞性陰影を呈することは稀であるため報告する。

キーワード：続発性肺クリプトコッカス症、多発性嚢胞性陰影、薄壁空洞、関節リウマチ、ステロイド糖尿病

Secondary pulmonary cryptococcosis, Multiple cystic shadow, Thin-walled cavity, Rheumatoid arthritis, Steroid diabetes

## 緒言

クリプトコッカス症は宿主の免疫状態や真菌自体の病原性の強弱等によって多彩な臨床像を呈する。今回我々は多発性嚢胞性陰影で発症した続発性肺クリプトコッカス症を経験し、稀な画像所見と考えられたため報告する。

## 症例

80歳、女性、主婦。

主訴：発熱、咳嗽、喀痰。

既往歴：74歳 関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) : プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 12.5 mg/日内服中、75歳 腰椎圧迫骨折、78歳 ステロイド糖尿病、第12胸椎・第1・3・4腰椎圧迫骨折。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし、78歳時の圧迫骨折を契機に寝たきりとなるまでは、自宅の庭に飛来する鳩に餌を与えていた。

現病歴：2006年11月胸腰椎圧迫骨折のため前医に入院となった際、左上葉と右下葉の多発性嚢胞性陰影を指摘され、退院後は経過観察のみ行われていたが、嚢胞性

陰影は緩徐に増大した。2008年3月上旬から発熱、咳嗽、喀痰が出現し3月11日前医に入院となった。白血球18,180/μl、CRP 13.07mg/dlと炎症反応の増悪を認め、PSLを32.5mg/日へ増量シフロモキシセフ (flomoxef : FMOX) 1g 1日2回の点滴投与が開始されたが、嚢胞性陰影のさらなる増大も認めたため精査加療目的で3月14日当院へ転院となった。

入院時現症：身長143cm、体重39.2kg、BMI 19.2kg/m<sup>2</sup>、体温36.4°C、血圧128/74mmHg、脈拍数68/分、呼吸数20/分、満月様顔貌、四肢の皮膚萎縮を認めた。胸部聴診では右前胸下部にinspiratory crackleを聴取した。心音は清。腹部は平坦、軟、圧痛なし。両手全MP関節、全PIP関節の腫脹・変形を認めた。

入院時検査所見：白血球数15,500/μl (好中球74%、リンパ球24%)と上昇し、ヘモグロビン8.9g/dlと貧血を認めた。CRPは3.9mg/dlと3月11日より低下を認め、HbA1c 8.4%とステロイド糖尿病はコントロール不良であった。腫瘍マーカーではシフラが4.2ng/mlと軽度上昇を認めた。クオンティフェロンTB2Gおよび血清アスペルギルス抗原は陰性であったが、血清クリプトコッカス・ネオフォルマン抗原は陽性であった。喀痰検査では緑膿菌が(2+)培養されたが、貪食像を認めず、抗酸菌塗抹検査、結核菌PCR法はいずれも陰性であった。髄液検査では総蛋白62mg/dlと軽度の上昇を認めたが、初圧120mmH<sub>2</sub>O、終圧100mmH<sub>2</sub>O、総細胞数は2/3mm<sup>3</sup>と正常範囲で、クリプトコッカス抗原、培

〒861-8072 熊本県熊本市室園町12番10号

<sup>1)</sup>朝日野総合病院呼吸器科

<sup>2)</sup>江南病院呼吸器科

(受付日平成22年1月25日)

養ともに陰性であり髄膜炎の合併は否定的であった。また入院 43 病日の末梢血では総リンパ球数 4,560/ $\mu$ l, CD4 陽性 T リンパ球 820/ $\mu$ l と保たれていたが, CD4/CD8 比 0.4 と軽度の低下を認めた。

入院時画像所見：胸部単純写真 (Fig. 1) では左上・中肺野にそれぞれ 4cm 大の平滑な壁の薄い嚢胞性陰影を認めた。胸部 CT (Fig. 2) では左 S<sup>1+2</sup> の嚢胞壁の一部は厚く不整で内部に鏡面像を伴っていたが, 左 S<sup>4</sup> の嚢胞壁厚は 2mm 程度で平滑であり, 左 S<sup>5</sup>, 右 S<sup>8</sup> にも小嚢胞性陰影を認めた。前医での胸部 CT 経過 (Fig. 3) ではすべての嚢胞性陰影は数カ月単位で緩徐に増大してい

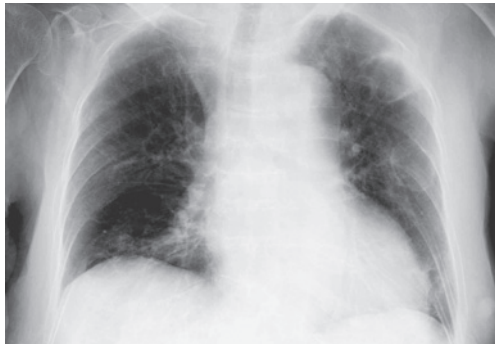


Fig. 1 A chest X-ray film on admission shows cystic lesions with thin walls in the left upper and middle lung fields.

た。

入院後経過：喀痰検査結果からは緑膿菌感染症が疑われ, 転院前 2 週間の咳嗽, 喀痰, 発熱の原因として矛盾しないものの, 1 年 4 カ月の経過で増大を示す嚢胞性病変の原因としては疑問が残った。血清クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原はリウマチ因子との交差反応で陽性となる場合もあり, シフラの上昇からは空洞形成性転移性腫瘍も示唆されるため診断確定のため気管支鏡検査を行った。気管支鏡検査では左 B<sup>1+2</sup>a に膿性分泌液を認め, 同部の気管支洗浄液の培養にて *Cryptococcus neoformans* が分離された。さらに緑膿菌 (非ムコイド型) も少数 (1+) 検出したが, 好中球による貪食像は認めなかった。同部の気管支擦過細胞診のパパニコロー染色 (Fig. 4) では腫瘍細胞を検出せず, マクロファージに貪食された莢膜を有する酵母様菌体を認め, 左 B<sup>1+2</sup>a 擦過の際中等量の出血を伴ったため生検は行わなかった。左 B<sup>4</sup>からは経気管支生検のみ施行し, その病理組織検体では線維化巣とこれに接する異物型多核巨細胞を伴う類上皮肉芽腫を認め, PAS 染色標本 (Fig. 5) では多核巨細胞内に酵母様菌体も認めた。以上の結果から続発性肺クリプトコッカス症と診断した。入院時より前医で増量された PSL を 12.5mg/日に戻し, フルコナゾール (fluconazole ; FLCZ) 200mg 1 日 1 回点滴投与を開始し, 肝障害の増悪を認めなかったため 2 週間後 300mg 1 日 1 回経口投与に増量した。緑膿菌に対しては入院時より

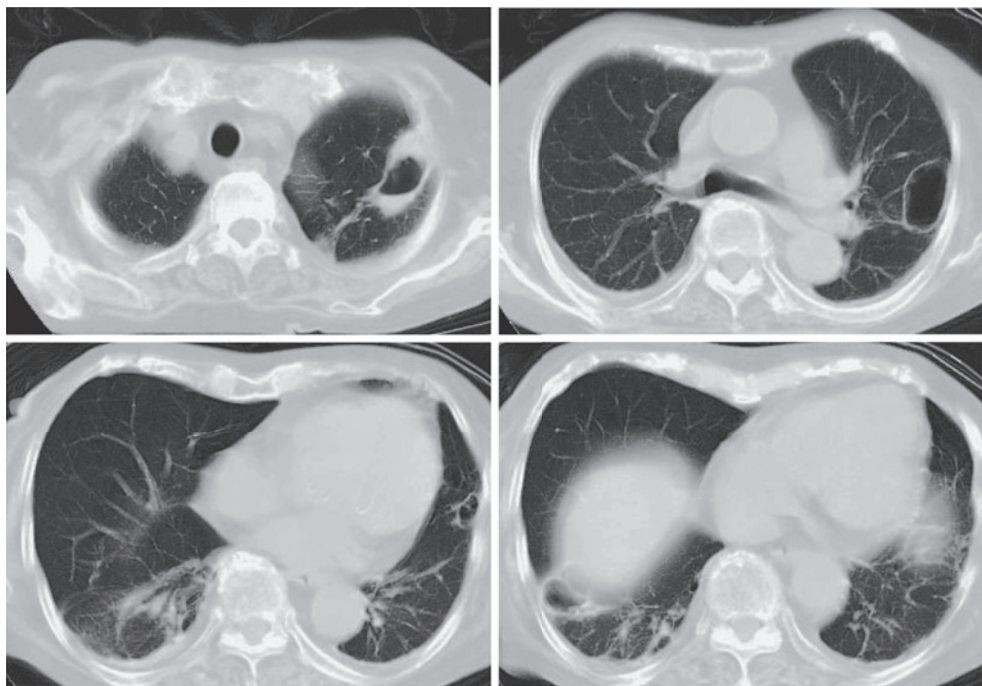
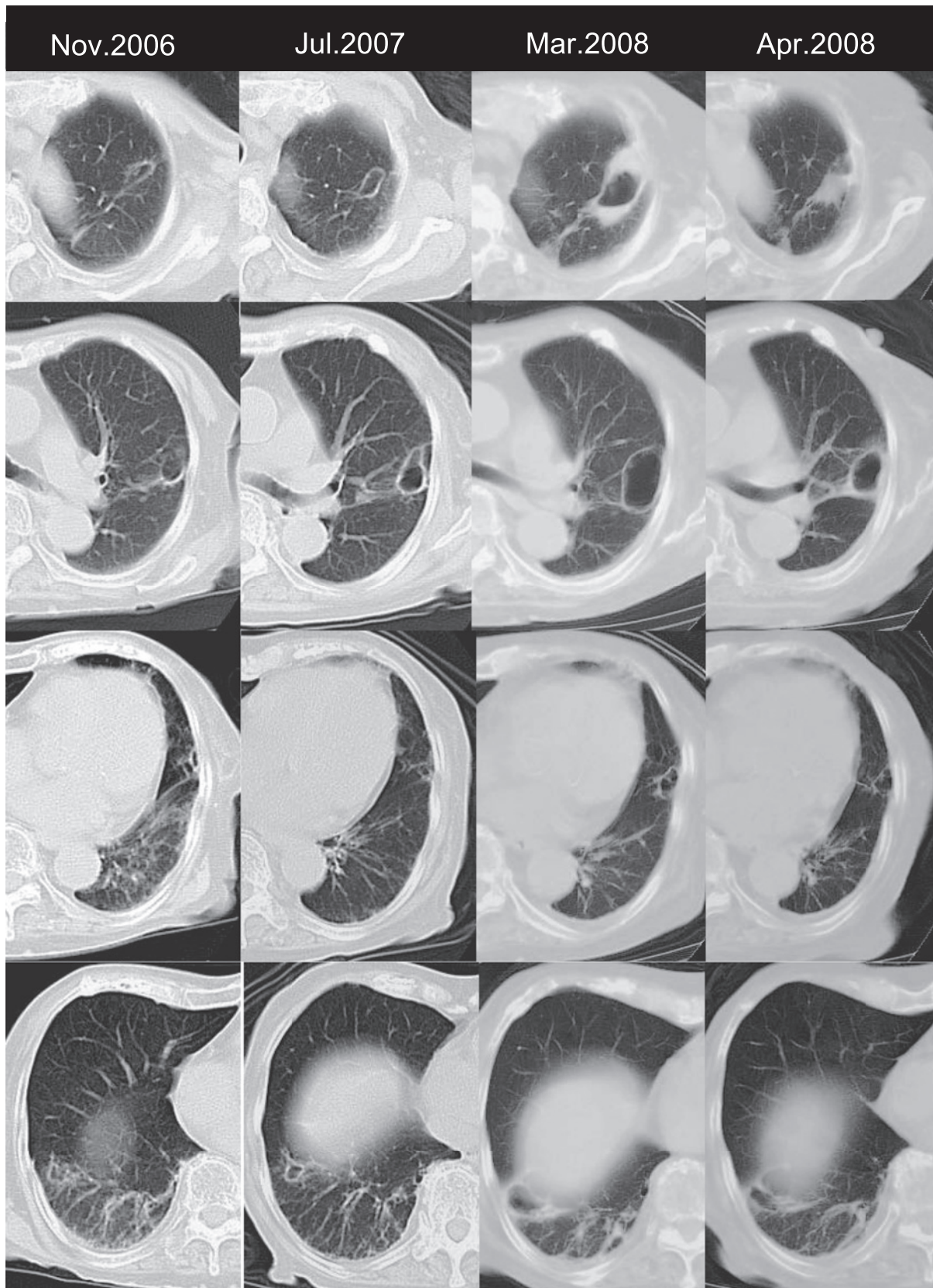


Fig. 2 Chest CT scans on admission show multiple cystic lesions with thin walls. A lesion in the left apicoposterior segment has a thick irregular wall and niveau inside.



**Fig. 3** A chronological evaluation of chest CT scans shows many of the cystic lesions to be slightly enlarged in July 2007, compared with November 2006; the lesions were further enlarged on admission in March 2008, and the lesion in the left apicoposterior segment showed a thickened wall and niveau. All the lesions showed reduction in size after 1 month of therapy with fluconazole.

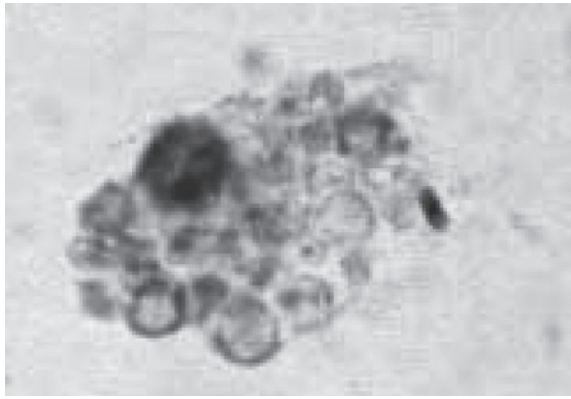


Fig. 4 Curettage cytology specimen from the left B<sup>1+2a</sup> segment revealed a macrophage with phagocytized yeast-like fungal bodies.

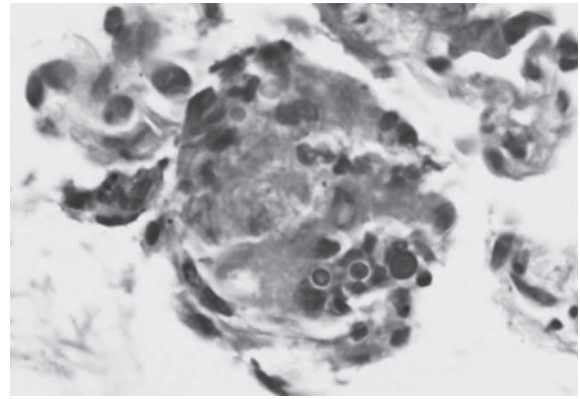


Fig. 5 Transbronchial lung biopsy specimen of the left lingular bronchus revealed foreign body-type giant cells with phagocytized PAS-positive yeast-like fungal bodies.

ピペラシリン (piperacillin ; PIPC) 2g 1日2回点滴投与を開始したが、炎症反応や画像所見で効果を認めなかったためシプロフロキサシン (ciprofloxacin ; CPFX) 300mg 1日2回点滴投与に変更した。FLCZ開始後1カ月の胸部CT (Fig. 3) では左S<sup>8</sup>を除くすべての囊胞性陰影は縮小を認めた。

## 考 察

肺実質内の気体を有する病変は bulla, cyst, cavitation, pneumatocele などに分類される。壁厚は一般的に bulla が 1mm 以下, cyst および cavitation が 1mm 以上と記載され, cavitation は abscess 内の壊死物質が気管支内に排出されて生じる含気であり, pneumatocele は数日から数週間で増大や縮小を来たす点が特徴とされている<sup>1)</sup>。また HRCT の読影用語としての cyst は, 通常は 3mm 未満の薄い壁を有する境界明瞭で内部に気体もしくは液体を含む直径 1cm 以上の病変とされ, cavitory nodule は cyst よりも厚く不整な壁を有するとされるが, 両者はしばしば混在すると記載されている<sup>2)</sup>。以上の点から本症例で認められた画像所見は, 当院入院時の左 S<sup>1+2</sup> の病変のみ cavitory nodule と表現し, 前医で指摘された病変は cyst と表現するのが適当と考えた。

肺クリプトコッカス症の病態生理は以下のように考えられている<sup>3)</sup>。土壌や鳥類の糞から空气中に飛散し浮遊したクリプトコッカスはヒトに吸入されると比較的容易に肺胞まで到達し, 局所の肺胞マクロファージによって貪食殺菌されれば発病することなく処理される。しかしマクロファージの貪食に抵抗したり, 殺菌を回避してマクロファージ内で増殖したりすると, CD4 陽性 T リンパ球を介した細胞性免疫応答によって形成される肉芽腫 (discrete granuloma) 内に封じ込められ, 最終的にはマクロファージにより処理され治癒過程が終結し, 被膜

が形成され Toruloma<sup>4)</sup> や Fibrocaceous cryptococcoma<sup>5)</sup> の病理組織像を呈する。一方, 菌の毒性が強い場合や細胞性免疫に障害がある場合は, 免疫学的封じ込め機能が破綻し, 肺では Granulomatous pneumonia, Histiocytic pneumonia, Mucoid pneumonia, Intracapillary cryptococci などの病理組織所見<sup>5)</sup>を呈し, 菌はさらに増殖し, やがて血行性に播種性感染を起こす。

肺クリプトコッカス症の画像所見は基礎疾患や免疫不全を伴わない健常者では孤立性もしくは多発性結節性陰影を呈することが多く, 糖尿病や腎不全などの基礎疾患に関連した免疫能異常を有する患者では浸潤影, 胸水, リンパ節腫大など多彩な所見を呈し, 陰影の範囲もより広範となる傾向がある<sup>6)</sup>。空洞形成の頻度は約 30% から 70% まで様々の報告があり, 一般的に空洞は偏在性であり, 壁は平滑でやや厚いとされる<sup>7)</sup>。空洞形成率は続発性肺クリプトコッカス症の方が原発性よりも高いとする報告と<sup>8)</sup>、原発性の方が続発性よりも高いとする報告があり<sup>9)</sup>、Sider らは後天性免疫不全症候群患者のクリプトコッカス症において空洞形成例は認められていないと報告している<sup>10)</sup>。また日高らは画像所見と病理組織所見との関係について検討し, 肉芽形成が強いものほど結節影と空洞形成を来たしやすく, 肉芽形成の弱いものほど浸潤陰影を来たしやすく病変の広がりも広範となり空洞形成は伴わないと報告している<sup>11)</sup>。本症例は高齢, コントロール不良なステロイド糖尿病, 副腎皮質ステロイド内服中などの免疫抑制因子を有し, 末梢血中 T リンパ球 CD4/CD8 比も軽度低下しているが, 総リンパ球数や CD4 陽性 T リンパ球数は保持されており, 肺における境界が明瞭な肉芽腫反応を可能にする程度の細胞性免疫は保たれていたと推察された。

我々が検索しえた範囲では囊胞性陰影を呈した肺クリ

プトコッカス症の症例報告はなかったが、和田らが報告した薄壁空洞を呈した肺クリプトコッカス症の1例<sup>12)</sup>は嚢胞性とも表現しうる画像所見であった。この中で和田らは薄壁空洞形成の機序として、①クリプトコッカス性肉芽腫内の動脈の血管炎様変化に伴う血行障害による融解壊死<sup>13)</sup>、②細気管支のチェックバルブ機構、③以前から存在していた空洞や嚢胞内の肉芽腫形成を挙げている。

本症例は境界明瞭な陰影を呈し、TBLB組織では線維化組織と酵母様菌体を貪食した多核巨細胞を認めたことから、discrete granulomaあるいはfibrocaseous cryptococcomaの病理組織に相当すると推測される。Discrete granulomaでは内部に結核様の乾酪壊死を稀に認め、fibrocaseous cryptococcomaでは内部に細胞反応を伴わないゼラチン状となった多数の菌体が認められる場合がある<sup>4)</sup>。Corrinは肺クリプトコッカス症の病変の中心部に気管支が存在する場合に空洞を生じる<sup>4)</sup>と記載しており、壊死もしくはゼリー状の多数の菌体が気管支へ排出されたことが本症例の嚢胞性病変の形成に関与した可能性が考えられる。

Takemuraらは多発性嚢胞性陰影を呈した免疫不全を伴う播種性結核患者の剖検例を報告し、その病理組織では壊死成分が多くLangerhans cell histiocytosis類似の脆弱な肉芽組織を認め、乾酪壊死の排出とチェックバルブ機構とが嚢胞性病変の成因と考察している<sup>14)</sup>。肺結核も肺クリプトコッカス症と同様にCD4陽性Tリンパ球を介した肉芽腫形成からなる防御機構が重要であり、本症例でも副腎皮質ステロイド服用歴やステロイド糖尿病に伴う細胞性免疫やマクロファージの貪食殺菌能の低下が、壊死や菌体成分の増加および肉芽組織の脆弱化から空洞の薄壁化に関連した可能性も推察される。

またクリプトコッカス症とは無関係に肺リウマチ結節自体がその消退過程で多発性肺嚢胞性病変を呈することがあることも報告されている<sup>15)</sup>。肺リウマチ結節はRA患者の男性、喫煙者、塵肺などの慢性肺疾患を有する患者に多いとされ、リウマチ結節の成因については、粉塵や喫煙などの化学的刺激が微小血管損傷を惹起し、リウマチ因子—免疫グロブリン複合体が同部位に集積してマクロファージを活性化し、Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 、Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 、Granulomonocyte-colony stimulating factor (GM-CSF)などのサイトカインが放出され肉芽腫が形成される可能性が推測されている<sup>16)</sup>。既存の嚢胞性リウマチ結節病変にクリプトコッカス症が二次感染した可能性や、RAに関連する免疫反応が嚢胞性病変形成に影響した可能性も否定できない。

さらに本症例では喀痰および左B<sup>1+2</sup>洗浄液より緑膿

菌も検出され、左S<sup>1+2</sup>の陰影は他の嚢胞性陰影とは異なり壁が厚く内部には鏡面像形成も認めたことから緑膿菌の混合感染も併発していた可能性がある。しかし緑膿菌感染で本症例のように数か月単位で緩徐に増大する肺嚢胞性病変を呈した報告は我々の検索しえた範囲では見出せなかった。Godwinらは多発性嚢胞性肺病変の原因として、コクシジオイデス属やクリプトコッカス属等の真菌感染症やマイコバクテリウム属感染症とともに、ブドウ球菌や緑膿菌等のグラム陰性桿菌によるpneumatoceleを挙げている<sup>15)</sup>が、本症例の経過はチェックバルブ機構の関与したpneumatoceleと表現するには時間経過が緩徐であり、細菌性炎症より肉芽腫性炎症を示唆する。以上の点からは本症例の左S<sup>1+2</sup>a以外の嚢胞性陰影はクリプトコッカス症によるものであろうと考えられた。

深在性真菌症の発症機序に関する動物実験では原因真菌に対する防御機構の詳細が解明されつつあるが、人体例では使用する免疫抑制剤と原因真菌との詳細な関係は不明確な場合が多く、臨床例における感染防御能の低下自体も複雑であることが指摘されている<sup>17)</sup>。一般的に肺クリプトコッカス症は多彩な臨床経過を呈するが、本症例のように緩徐に悪化し、かつ特徴的な画像所見は稀といえる。この病像を呈した理由として、副腎皮質ステロイドおよびステロイド糖尿病に伴う細胞性免疫低下、RAに伴う自己免疫性炎症、真菌の病原性など、複数の因子の関与が推測され興味深いと考えられた。

謝辞：本症例の画像経過資料を提供いただきましたまつばらリウマチ科整形外科松原三郎先生、並びに本症例の病理診断と考察に関してご教授をいただきました熊本大学附属病院病理部猪山賢一教授に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Fraser RS, Müller NL, et al. Fraser and Paré's Diagnosis of Disease of the CHEST. 4th ed. W.B. Saunders company, 1999; 461—462, 504—510.
- 2) Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-Resolution CT of the Lung. 3rd ed. 155, Lippincott Williams& Wilkins, 2001; 603—604.
- 3) 泉川公一. 肺クリプトコッカス症. 別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ 呼吸器症候群 (第2版) (I). 2008; 169—171.
- 4) Corrin B. Pathology of the lungs. Churchill Livingstone, 2000; 214—215.
- 5) Mark EJ. Lung Biopsy Interpretation. Williams& Wilkins, 1984; 50—51.
- 6) Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al. Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance. Am J Roentgenol 1984; 142: 893—896.

- 7) 大成洋二郎, 山岡直樹, 寺田満和, 他. 多発性空洞を認め, 擦過細胞診にて肺クリプトコッカス症が疑われた1例. 気管支学 2004;26:78—82.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Sider L, Westcott MA. Pulmonary manifestations of cryptococcosis in patients with AIDS: CT features. J Thorac Imaging 1994;9:78—84.
- 11) 日高利昭, 一瀬一郎, 田村和夫. 肺クリプトコッカス症の4例—画像と病理の比較を中心に—. 日胸疾会誌 1997;35:129—135.
- 12) 和田邦泰, 中川義久, 福島敬和, 他. 薄壁空洞像を伴う多発結節影を呈した肺クリプトコッカス症の1例. 呼吸 1996;15:1190—1193.
- 13) 直江史郎, 神田実喜男. クリプトコッカス症の病理—とくに剖検統計とクリプトコッカス性肉芽腫形成とその空洞化に関する一考察—. 真菌誌 1981;22:129—136.
- 14) Takemura T, Akiyama O, Yanagawa T, et al. Pulmonary tuberculosis with unusual cystic change in an immunocompromised host. Pathol Int 2000;50:672—677.
- 15) Godwin JD, Webb WR, Savoca CJ, et al. Multiple, thin-walled cystic lesions of the lung. Am J Roentgenol 1980;135:593—604.
- 16) 西田千夏, 矢寺和博, 國本政瑞沖, 他. 気胸を合併した肺リウマチ結節の1例. 日呼吸会誌 2008;46:934—939.
- 17) 渋谷和俊. 真菌症の病理. 真菌誌 2007;48:184—185.

### Abstract

#### A case of secondary pulmonary cryptococcosis presenting with multiple cystic shadows

Seiichi Takata<sup>1)2)</sup>, Yuichi Yoshioka<sup>2)</sup>, Hiromichi Naito<sup>2)</sup>, Kazuo Kozuma<sup>2)</sup> and Etsuo Kinuwaki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Asahino General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Kohnan Hospital

An 80-year-old woman with a history of rheumatoid arthritis and steroid diabetes had been given a diagnosis of multiple bilateral pulmonary cystic lesions 16 months previously, and these lesions were observed to gradually increase on follow-up. She presented with a fever of 38°C, cough, and sputum for 2 weeks, and the pulmonary cystic lesions had enlarged, and therefore she was admitted. A chest X-ray film revealed multiple cystic lesions 4cm in greatest dimension in both the left upper and middle lung fields, and chest computed tomography (CT) scans revealed that the lesions of the left S<sup>1+2</sup> had niveau formation with a partially thickened wall. However, the lesions in the left S<sup>4</sup> and S<sup>5</sup> areas and the right S<sup>8</sup> area had thin, smooth walls. Transbronchial lung biopsy of the left S<sup>4</sup> lesion yielded granuloma formation and yeast-like fungus bodies within multinucleated giant cells, while bronchial lavage fluid culture showed cryptococcus neoformans.

It is known that pulmonary cryptococcosis presents various images and histopathologic findings, according to the immune interactions between the fungus body and the host. We report a rare case that presented with multiple cryptococcal cystic lesions.