

●症 例

HTLV-1 キャリアに発症した細気管支炎を伴う播種性クリプトコッカス症1剖検例

齋藤 淳^{a,b} 菅谷 文子^a 渡部宗一郎^a
大森 優子^c 呉屋 裕樹^a 小場 弘之^a

要旨：67歳女性が抗菌薬不応の胸部異常影で紹介され，胸部単純CTで広範な小葉中心性の粒状影を認め，精査でHTLV-1 キャリアと播種性クリプトコッカス症の診断となった．治療で全身状態は改善したが陰影は改善せず，呼吸不全の増悪のため死亡した．病理解剖でクリプトコッカス感染による肺病変として矛盾しなかった．

キーワード：HTLV-1 キャリア，細気管支炎，粒状影，播種性クリプトコッカス症，
クリプトコッカス・ネオフォルマンズ
HTLV-1 carrier, Bronchiolitis, Micronodule, Disseminated cryptococcosis,
Cryptococcus neoformans

緒 言

クリプトコッカス症の画像所見は孤立結節・多発結節・浸潤影などを呈し¹⁾，特に日和見感染の場合は多彩な画像を呈し²⁾，細気管支炎を認める例もある³⁾．また，ヒトT細胞嗜好性ウイルス1型 (human T-cell lymphotropic virus type-1 : HTLV-1) キャリアに発症したクリプトコッカス症の報告が散見され，その関連も示唆されている⁴⁾．今回HTLV-1 キャリアに発症し広範な細気管支炎を呈した播種性クリプトコッカス症を病理解剖で検討できたため報告する．

症 例

患者：67歳，女性．

主訴：湿性咳嗽，労作時呼吸困難．

既往歴：心不全，心房細動，副鼻腔炎．

生活歴：喫煙歴なし，鳥類接触なし．主婦．出生地：北海道．

現病歴：入院3ヶ月前に他院で肺炎・心不全として加療されたがその後も胸部陰影が改善せず，当科を紹介受

診し細菌性肺炎と診断され入院した．

入院時現症：身長155cm，体重45kg，体温36.5℃，脈拍105/min・不整，血圧94/65mmHg，呼吸数24/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)．体表リンパ節触知せず，右側胸部でcoarse crackleを聴取．

検査所見 (表1)：炎症反応高値，異型リンパ球出現，HTLV-1抗体陽性，血清および髄液クリプトコッカス抗原陽性を認めた．

画像所見：胸部X線写真 (図1A) で両側肺の縦隔側を中心に粒状影と右心シルエットサイン陽性の浸潤影を認めた．胸部単純CT (図1B) では両側広範囲に小葉中心性の粒状影と気管支壁肥厚を認め，下葉背側にコンソリデーション，右中葉に一部無気肺を認めた．

入院後経過：スルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin : SBT/ABPC) 9g/日とエリスロマイシン (erythromycin : EM) 400mg/日を開始した．炎症反応と自覚症状は改善傾向であったが，難聴・頭痛・傾眠を訴えるようになった．血液検査で末梢血に成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) を疑う異型リンパ球が2%存在し，血清HTLV-1抗体が4,096倍であったため，精査目的に気管支鏡検査を施行した．右中葉入口部の狭窄所見を認め同部位から気管支洗浄を行い，病理結果でATLを示唆する所見は認めず二重構造の透明な莢膜様構造を伴う円形無構造物質を認めGrocott染色が陽性であり，培養で*Cryptococcus neoformans*を認めた．血清クリプトコッカス抗原が8,192倍であり肺クリプトコッカス症と診断し，第22病日にフルコナゾール (fluconazole : FLCZ) 400mg/日に変更した．その後，髄液クリ

連絡先：齋藤 淳

〒041-0821 北海道函館市港町1-10-1

^a市立函館病院呼吸器内科

^b手稲溪仁会病院呼吸器内科

^c同 病理診断科

(E-mail: a_saito@sapmed.ac.jp)

(Received 18 Jan 2017/Accepted 11 Jul 2017)

表1 検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	11,940/μL	TP	4.9 g/dL	CEA	2.4 ng/mL
Neut	88 %	Alb	2.9 g/dL	感染症	
Eos	0.0 %	AST	10 U/L	MAC抗体	(-)
Baso	0.0 %	ALT	2 U/L	T-SPOT.TB	(-)
Mono	3.0 %	LDH	7 U/L	HTLV-1抗体	4,096 倍
Lym	6.0 %	BUN	39.8 mg/dL	HIV抗体	(-)
異型Lym	2.0 %	Cr	1.1 mg/dL	クリプトコッカス	
RBC	390 × 10 ⁴ /μL	Na	136 mmol/L	血清抗原	8,192 倍
Hb	11 g/dL	K	4.4 mmol/L	髄液抗原	2 倍
Ht	34.1 %	Cl	108 mmol/L	喀痰培養	
Plt	21.3 × 10 ⁴ /μL	Ca	9 mg/dL	一般	常在菌
		CRP	12.2 mg/dL	抗酸菌	(-)
		BNP	84.1 pg/mL		

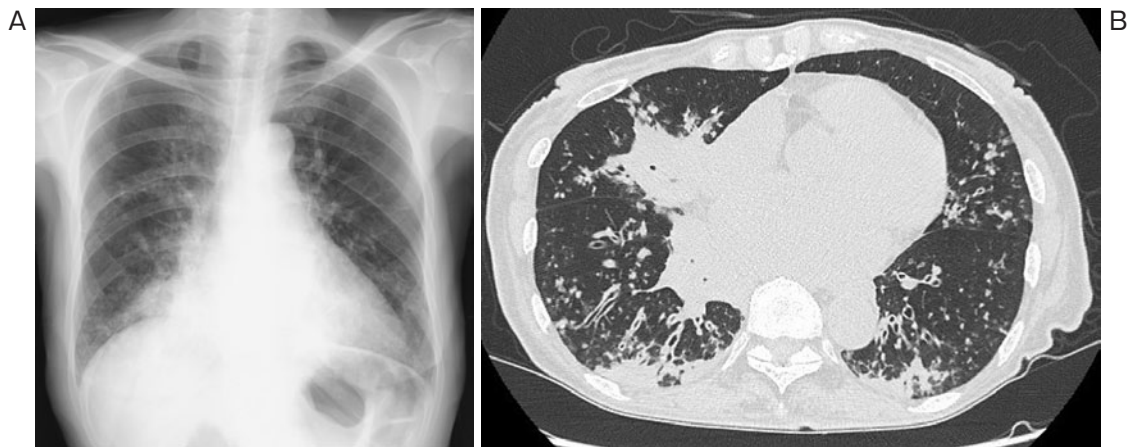


図1 胸部画像所見. (A) 入院時胸部X線写真. 両側肺の縦隔側を中心に粒状影と右心シルエットサイン陽性の浸潤影を認めた. (B) 入院時胸部単純CT. 両側広範囲に小葉中心性の粒状影と気管支壁肥厚を認め、下葉背側にコンソリデーション、右中葉に一部無気肺を認めた.

プトコッカス抗原が2倍で、頭部MRIでは cryptococcomaの所見も認め、中枢神経感染が神経症状の原因と考えられた。ATL精査のため頸部リンパ節生検を施行し、病理結果でATLを示唆する所見は認めず、リンパ節は多核巨細胞出現を伴う類上皮細胞肉芽腫に置換され内部にGrocott染色陽性の酵母様真菌を多数認め、培養で*C. neoformans*を認めた。くすぶり型ATLの診断基準も満たさずHTLV-1キャリアに生じた播種性クリプトコッカス症と診断した。第35病日にフルシトシン (flucytosine : 5-FC) 4,000 mg/日とリポソーマルアムホテリシン B (liposomal amphotericin B : L-AMB) 150 mg/日に変更した。診断確定までに神経症状や廃用が進行し寝たきりとなったが、初期治療6週間で神経症状は車いすで外出できるほどに改善し、発熱・喀痰・低酸素血症の改善がみられ、第77病日から維持治療のFLCZ 200 mg/日に

変更した。肺病変は画像的に顕著な改善は得られず、その後全身状態が悪化し、呼吸不全の増悪のため第116病日に死亡した。

病理所見：肉眼所見：右中下葉と左上下葉に灰白色調の結節病変を認め、両側下葉を中心に気管支血管束の肥厚を認めた。組織所見：びまん性に気管支・細気管支炎を認め、組織球・リンパ球浸潤が存在し、リンパ球はCD3陽性T細胞とCD20陽性B細胞が混じるがT細胞優位でCD4<CD8であった。リンパ球に異型性はなかった。気管支・細気管支炎は菌体が観察され*C. neoformans*と考えられた。一部菌体の指摘できない細気管支炎も混在した。両側下葉に結節病変・気管支血管束の肥厚を認め、肉芽腫性炎症と菌体をびまん性に認めた。胸水・髄液のGrocott染色は陰性で、頸部・縦隔肺門リンパ節にも菌体と肉芽腫性炎症を認めた。骨髄は正形成髄で異型

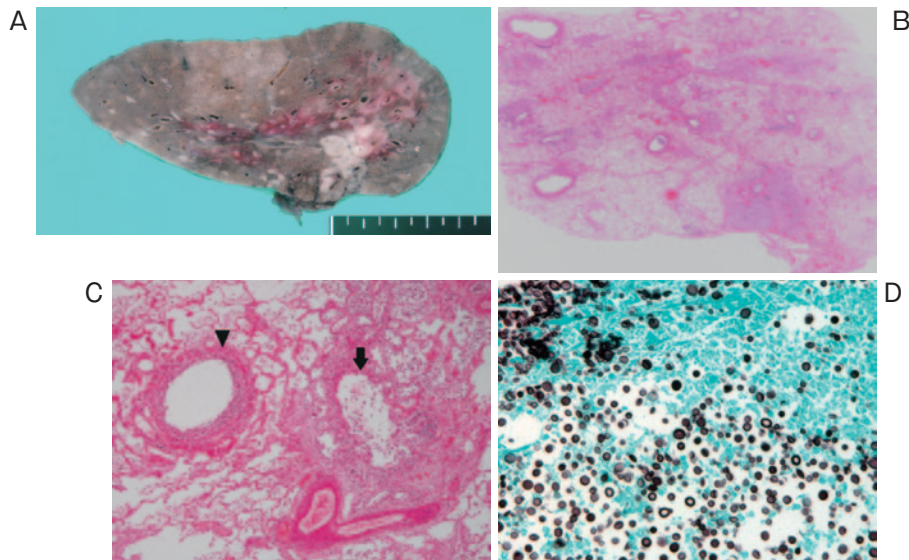


図2 病理解剖所見. (A) 右肺肉眼写真. (B) Hematoxylin-eosin (HE) 染色 (弱拡大). びまん性に気管支・細気管支炎を認めた. (C) HE染色 (中拡大). *Cryptococcus neoformans* の菌体を伴う細気管支炎 (矢印) と伴わない細気管支炎 (矢頭). (D) Grocott 染色 (強拡大). 黒色球形の菌体が多数みられ, *C. neoformans* の像.

リンパ球の集簇はみられなかった. 死因としてクリプトコッカス気管支肺炎, 二次性肺炎が関与した可能性があった. 肺以外の骨髄・リンパ節を含めた各臓器に腫瘍細胞はなく, ATL発症を示唆する所見は認めなかった (図2A~D).

考 察

本症例はHTLV-1キャリアの状態でクリプトコッカス症の肺病変として広範な細気管支炎を呈した. クリプトコッカス症の画像所見は孤立結節・多発結節・浸潤影などを呈し¹⁾, 特に日和見感染の場合は多彩な画像を呈する²⁾. 画像・病理関連の報告で免疫抑制患者ではびまん性に肺泡毛細血管内や間質にクリプトコッカスを認め, 間質性陰影を呈する形態や, 炎症細胞浸潤を伴わずに肺泡領域を菌体が充満しwater densityを呈する形態になり得るとされており^{5) 6)}, 免疫抑制や菌量の程度でさまざまな画像・病理を呈する.

クリプトコッカス症患者は他呼吸器疾患患者よりHTLV-1抗体陽性率が高く, その関連が示唆されている⁴⁾. HTLV-1キャリアに発症したクリプトコッカス症肺病変の報告は医学中央雑誌・PubMedで検索した限り本症例を含め17例 (くすぶり型ATLを1例含む) であった (表2)^{2) 4) 7)~11)}. 男性3例・女性14例, 年齢は30代から70代. 画像は単結節影2例, 多発結節影3例, 浸潤影9例, その他4例 (胸水2例, 棍棒状影1例, 粒状影1例) で, 既往歴に一定の傾向はなかった. 播種性と診断されたのは笹山の1例⁷⁾ と本症例のみであった. 過去の肺ク

リプトコッカス症60例の解析では男性31例・女性29例, 孤立結節影18例, 多発結節影36例, 浸潤影6例 (粒状影ないし結節・腫瘤が混在) で既往歴の記載はなかった¹⁾. 比較するとHTLV-1キャリアでは女性例・浸潤影が多いが, レントゲンでの評価が多く比較は困難であり, HTLV-1キャリアの有無での画像の差異は明らかではなかった. また他患者と本症例の間に明確な背景の違いはないが, 粒状影主体のものは本症例のみであり, その理由についても明らかではなかった.

本症例の肺病変について, 治療抵抗性であったことからATLの肺病変やHTLV-1関連細気管支・肺泡異常症 (HTLV-1 associated bronchiolo-alveolar disorder: HABA) の併存を想定していた. しかし病理解剖でATL発症を示唆する所見は認めなかった. またHABAではHTLV-1キャリアにおいてびまん性汎細気管支炎類似の画像を呈し得るが¹²⁾, 本症例はHABAの病理学的特徴である基底膜の肥厚を伴った気管支上皮の増生, 気管支壁内の小型リンパ球を主体とする細胞浸潤¹³⁾ を認めず, 発症は否定的であった.

また本症例は, 病理解剖で感染が播種性で肉芽種の形成が弱く菌体がびまん性に観察されたことから, 免疫抑制状態であったと考えられる. HTLV-1キャリアで細胞性免疫を含めた何らかの免疫異常が存在する可能性が示唆されており⁸⁾, 本症例は免疫抑制の原因となる薬剤の使用はなく, 病理解剖でも悪性腫瘍を認めず, HTLV-1キャリアが免疫抑制の原因と考えられた.

びまん性の異常影を呈するHTLV-1キャリアの肺の病

表2 HTLV-1キャリアに発症したクリプトコッカス症の報告例

報告者	年齢	性別	胸部画像所見	条件	播種性	既往疾患
笹山 (1989) ⁷⁾	75	F	浸潤影	CXP	+	膀胱腫瘍 慢性気管支炎
Kohno (1992) ⁴⁾	62	F	多発結節影	CXP	-	—
	77	F	多発結節影	CXP	-	—
	37	M	浸潤影	CXP	-	—
	52	F	浸潤影	CXP	-	糖尿病
	75	F	びまん性浸潤影	CXP	-	膀胱癌
Taguchi (1992) ⁸⁾	57	F	浸潤影	CXP	-	慢性糸球体腎炎
	70	F	両側胸水	CXP	-	Waldenstroem's Macroglobulinemia
井上 (1994) ⁹⁾	46	F	単結節影	CT	-	急性肝炎 胸腺腫を併発
松山 (1999) ²⁾	60 ± 7.6	M1/F4	単結節影	CT	-	不明
			多発結節影	CT	-	不明
			浸潤影	CT	-	くすぶり型ATL
			浸潤影	CT	-	不明
Adedayo (2003) ¹⁰⁾	31	F	棍棒状影	CT	-	不明
			浸潤影	CXP	-	播種性伝染性 軟属腫を併発
			右側胸水	CT	-	慢性糸球体腎炎 血液透析
Kinjo (2009) ¹¹⁾	64	M	右側胸水	CT	-	慢性糸球体腎炎 血液透析
自験例 (2016)	67	F	粒状影, 浸潤影	CT	+	心不全, 心房細動 副鼻腔炎

HTLV-1 : human T lymphotropic virus type-1, ATL : adult T-cell leukemia.

理はHTLV-1関連脊髄症の肺病理所見と類似の所見であり、細気管支粘膜下および細静脈周囲から肺胞中隔にかけてリンパ球を主体とする細胞浸潤が認められ、ほとんどがCD3陽性T細胞でATL細胞ではないとされる¹⁴⁾。またHTLV-1キャリアでは慢性炎症を肺内に起こす可能性が示唆され¹⁵⁾、本症例の病理解剖で菌体の指摘できない細気管支炎がHTLV-1キャリアによる肺病変であった可能性もあるが詳細な検討はできなかった。肺クリプトコッカス症の血中HTLV-1抗体陽性者と陰性者を比較した報告で、陽性者は多彩な陰影を呈し病変の面積が広がった²⁾ことから、HTLV-1キャリアであることはクリプトコッカスの進展に何らかの影響を与えることが推測される。さらに過去の播種性クリプトコッカス症の報告で、慢性気管支炎が基礎にあることが局所の感染抵抗性減弱をきたし、クリプトコッカスの進展に影響を及ぼした可能性が示唆されている⁷⁾。過去にクリプトコッカス症の画像所見で細気管支炎を認める報告もあるが⁴⁾、本症例が広範な細気管支炎を呈した機序としてHTLV-1キャリアとしての免疫抑制状態で炎症が先行し局所の感染抵抗性減弱をきたしクリプトコッカス感染が進展したと推測した。

本症例はHTLV-1キャリアの状態でクリプトコッカスが播種性となり広範な細気管支炎を呈し病理解剖で検討

することができた。今後の症例の蓄積が望まれる。

本論文の主旨は、第109回日本呼吸器学会北海道地方会(2015年2月,札幌)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 芦澤和人, 他. 肺クリプトコッカス症のCT所見 60症例の解析. 臨放 2006 ; 51 : 91-5.
- 2) 松山 航, 他. 肺クリプトコッカス症15例の臨床的検討 血中抗HTLV-I抗体陽性者と陰性者の比較. 日呼吸会誌 1999 ; 37 : 108-14.
- 3) 何澤信礼, 他. 肺クリプトコッカス症の高分解能CT像 画像病理対応とその鑑別診断 : 10症例の検討から. 臨放 2001 ; 46 : 80-7.
- 4) Kohno S, et al. Prevalence of HTLV-I antibody in pulmonary cryptococcosis. Tohoku J Exp Med 1992; 167: 13-8.
- 5) Mark EJ. FUNGI WITH LARGE YEAST FORMS. In: Lung Biopsy Interpretation. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1984; 50-1.
- 6) 田村厚久, 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. 日胸疾患会誌 1994 ; 32 : 1149-58.
- 7) 笹山一夫, 他. 急激に全身性のリンパ節腫脹を呈した播種性クリプトコッカス症の1剖検例. 感染症誌 1989 ; 63 : 1033-7.
 - 8) Taguchi H, et al. Cryptococcal pleural effusion in an HTLV-I carrier with Waldenstroem's macroglobulinemia. Acta Med Okayama 1992; 46: 45-7.
 - 9) 井上祐一, 他. 肺クリプトコッカス症と胸腺腫を合併したHTLV-1キャリアーの1例. 日胸疾患会誌 1994 ; 32 : 778-84.
 - 10) Adedayo AO, et al. Disseminated molluscum contagiosum and pulmonary cryptococcosis coexisting in an HTLV-1 seropositive patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17: 723-4.
 - 11) Kinjo K, et al. Cryptococcal pleuritis developing in a patient on regular hemodialysis. Clin Nephrol. 2009; 72: 229-33.
 - 12) 木村郁郎, 他. HTLV-I関連細気管支・肺胞異常症(HABA) の6症例. 日胸疾患会誌 1989 ; 27 : 1074-81.
 - 13) Ohshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. Cancer Sci. 2007; 98: 772-8.
 - 14) 杉本峯晴, 他. 他疾患との関連 HTLV-1 キャリアーにおける気管支肺病変. 日胸臨 2002 ; 61 : 591-5.
 - 15) Yamakawa H, et al. Human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)-associated bronchioloalveolar disorder presenting with mosaic perfusion. Intern Med. 2015; 54: 3039-43.

Abstract

Disseminated cryptococcosis showing widespread bronchiolitis in an HTLV-1 carrier: An autopsy study

Atsushi Saito^{a,b}, Fumiko Sugaya^a, Souichirou Watanabe^a,
Yuuko Ohomori^c, Hiroki Goya^a and Hiroyuki Koba^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hakodate Municipal Hospital

^cDepartment of Pathology, Teine Keijinkai Hospital

A 67-year-old woman was admitted to our hospital with a productive cough, exertional dyspnea, and refractory abnormal shadowing on chest radiography that remained even after treatment for bacterial pneumonia at another hospital. Chest-computed tomography (CT) showed bilateral consolidations and widespread centrilobular micronodules. Upon further examination after hospitalization, she was diagnosed as a human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) carrier. We performed a bronchoscopy and detected the presence of *Cryptococcus neoformans* by Grocott staining of the bronchoalveolar lavage fluid. Furthermore, the cryptococcal antigen test from cerebrospinal fluid was found to be positive, and Grocott staining of lymph node obtained by percutaneous cervical lymph node biopsy detected *C. neoformans*. Based on these results, we made a diagnosis of disseminated cryptococcosis. We treated the condition with flucytosine and liposomal amphotericin B, following which the symptoms alleviated but radiographic images showed no improvement. The patient's general condition gradually deteriorated, and death occurred on day 116 of hospitalization. An autopsy was conducted and its findings revealed diffuse bronchiolitis associated with *C. neoformans*. The findings of this study suggest that clinicians should consider cryptococcosis as a differential diagnosis in HTLV-1 carrier cases when the cause of bronchiolitis is unknown.