

## ●症 例

## クッシング症候群に合併し肺クリプトコッカス症と臨床診断された1例

寺田 友子 貫井 義久 瀬間 学  
日下 祐 岡本 師 稲瀬 直彦

要旨：症例は23歳女性。クッシング症候群が疑われた際に撮影された胸部単純CTにて右肺S<sup>6</sup>に7mm大の結節影を認めた。喀痰培養および細胞診，真菌抗原値は陰性だった。3週間後の単純CT再検にて結節は21mm大へ増大し，血清クリプトコッカス抗原が陽性となっていたため肺クリプトコッカス症と診断した。フルコナゾールを6ヶ月投与し結節は消失した。クッシング症候群を背景とした肺クリプトコッカス症の報告は少なく，小結節の場合は血清クリプトコッカス抗原が陰性となることがあり留意が必要である。

キーワード：肺クリプトコッカス症，クッシング症候群，肺結節影，血清クリプトコッカス抗原

Pulmonary cryptococcosis, Cushing's syndrome, Lung nodule, Serum cryptococcal antigen

## 緒 言

肺クリプトコッカス症は免疫不全者と健常者双方に発症を認めるが，クッシング症候群を背景に発症した報告例は少ない。今回，肺野に単発の不整形結節影を認め，血清抗原値の推移から肺クリプトコッカス症と診断した症例を経験したため，文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：23歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：心室中隔欠損（出生時に指摘され，経過観察のみ）。

喫煙歴：なし。

職業歴：粉塵吸入歴なし。

現病歴：20XX年4月にクッシング症候群が疑われたため内分泌科に入院中であつたが，5月に施行された胸部単純CTで右肺S<sup>6</sup>に粒状影を伴う結節影を認めたため当科初診となった。画像所見より肺結核が疑われたためインターフェロン $\gamma$ 遊離試験（interferon-gamma release assays：IGRA），胃液の結核菌ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）検査を行ったが陰性だった。寄生虫，抗酸菌，細菌および真菌感染症の鑑別

のために喀痰培養や真菌抗原検査を行ったが，これらは陰性だった。気管支鏡検査を試みたが，前投薬のペチジン（pethidine）で嘔気と血圧低下を呈し中止した。3週間後の胸部単純CTで結節影は増大傾向であり，肺放線菌症を否定できなかったため，再度，喀痰培養と真菌抗原検査を提出後にスルファメトキサゾール・トリメトプリム（sulfamethoxazole-trimethoprim：ST）4錠/日とイミペネム/シラスタチン（imipenem/cilastatin：IPM/CS）2g/日が開始された。その後，再検していた血清クリプトコッカス抗原が16倍と陽性になっていたため，肺クリプトコッカス症が疑われ当科へ転科となった。

初診時現症：身長161.8cm，体重52.8kg，BMI 20.2，血圧124/97mmHg，脈拍88/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）98%（室内気）。聴診上呼吸音に異常を認めなかった。

初診時検査所見（表1）：血算，血清，生化学検査に異常を認めなかった。内分泌科入院時の血液検査では血清adrenocorticotrophic hormone（ACTH）1pg/mL以下，血清コルチゾール29.0 $\mu$ g/dLだった。

画像所見：当科初診時の胸部単純X線写真では右中肺野に小結節影を認め（図1），胸部単純CTでは右肺S<sup>6</sup>に微小粒状影を伴う7mm大の不整形結節を認めた（図2A）。3週間後の胸部単純CTで不整形結節影は21mm大に増大していた（図2B）。縦隔・肺門リンパ節の異常は認めなかった。

臨床経過：転科後に再度気管支鏡検査を試み，初回の経験を踏まえてミダゾラム（midazolam）使用下で施行した。気管支内腔に明らかな異常は認めなかったが，粘膜は易出血性だった。右B<sup>6</sup>aより生検を試みたが，生検

連絡先：寺田 友子

〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: tsakai.pulm@tmd.ac.jp)

(Received 8 Sep 2017/Accepted 10 Nov 2017)

表1 初診時検査所見

血算		生化学	
WBC	4,100/μL	TP	6.3 g/dL
Neut	71.3 %	Alb	4.3 g/dL
Lym	23.9 %	T-bil	0.6 mg/dL
Mon	3.6 %	AST	17 U/L
Bas	0.5 %	ALT	25 U/L
RBC	404 × 10 <sup>4</sup> /μL	LDH	357 U/L
Hb	12.8 g/dL	CK	39 U/L
Plt	24.1 × 10 <sup>4</sup> /μL	BUN	12 mg/dL
		Cre	0.56 mg/dL
血清		Na	141 mmol/L
β-D-glucan	<6.0 pg/mL	K	4.1 mmol/L
<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	Cl	106 mmol/L
<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)	Glu	90 mg/dL
<i>Candida</i> Ag	(-)	CRP	0.03 mg/dL
内分泌 (内分泌科入院時)			
ACTH	<1 pg/mL		
コルチゾール	29.0 μg/dL		

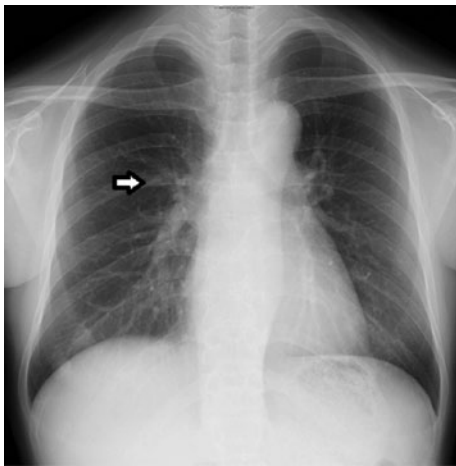


図1 当科初診時胸部単純X線写真. 右中肺野に小結節影を認めた (矢印).

鉗子の挿入が困難だったため右B<sup>6</sup>bよりキュレットで擦過後に気管支洗浄を行った. 気管支洗浄液から少量の酵母様真菌を認めたが組織球の貪食は認めず, 墨汁法では真菌を検出しなかった. 細菌学的な証明はできなかったが抗原価が陽性となり, 画像上も孤立性の結節影を呈し肺クリプトコッカス症として矛盾しなかったため, 肺クリプトコッカス症と臨床診断した. 髄液検査では細胞数3個/μL (単核球66.7%), 蛋白56 mg/dL, 糖59 mg/dLと髄膜炎を示唆する所見を認めず, 墨汁法および培養で真菌は検出しなかった. STとIPM/CSを中止のうえ, ホスフルコナゾール (fosfluconazole : F-FLCZ) 400 mg/日の点滴静注を開始し, 翌日より200 mg/日とした. F-FLCZ

を2週間点滴静注後にフルコナゾール (fluconazole : FLCZ) 200 mg/日の内服に変更した. 結節は縮小傾向となりFLCZ投与開始後3ヶ月で血清クリプトコッカス抗原値は陰性化した. 陰影消失を確認し, 投与開始6ヶ月後にFLCZを終了した. なお, クッシング症候群に対する治療として20XX年10月に内視鏡下で右側副腎を摘出した.

## 考 察

*Cryptococcus neoformans*は土壌や鳩の糞などに生息している真菌で, ヒトには経気道的に感染する. 肺クリプトコッカス症は一般的には良好な経過をたどるが, ステロイドホルモンをはじめとする免疫抑制剤投与中や免疫不全状態などの基礎疾患が併存する場合には, 肺へ初期感染を形成した後に全身性血行散布をきたしやすく, 病変の進展は宿主の免疫状態に大きく左右される.

内因性のステロイドホルモンが過剰分泌状態であるクッシング症候群は一般的には“immunocompromised host”とは考えられていないため, 日和見感染症の危険性はあまり指摘されていない.

1976年から2003年までに米Mayo Clinicで診断された肺クリプトコッカス症143例のうち基礎疾患にクッシング症候群があったのは1例だけであり<sup>1)</sup>, 1980年までのクッシング症候群を背景とした日和見感染症の検討では肺クリプトコッカス症の報告例は3例だった<sup>2)</sup>. 我々が検索し得た1980年以降の文献報告例は9例のみであり<sup>3)~10)</sup>, その要約を表2に示した.

胸部単純CT上は本症例のように単発あるいは多発結

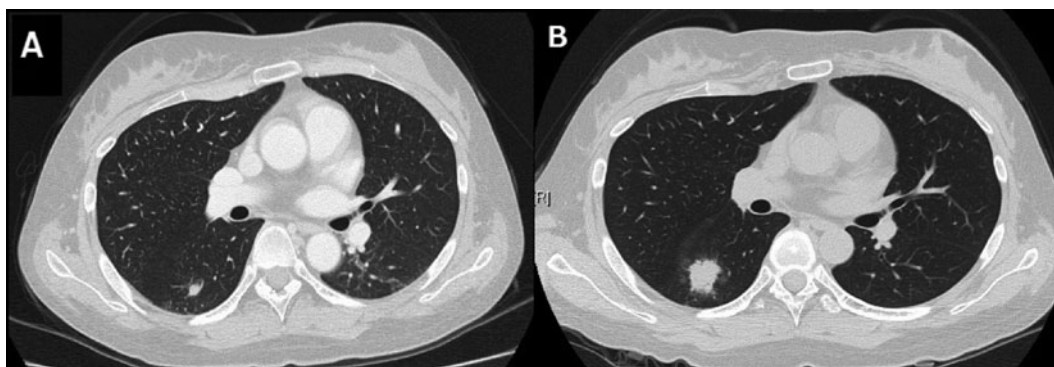


図2 胸部単純CT. (A) 当科初診時 (クリプトコッカス抗原価陰性), 右S<sup>6</sup>に7mm大の不整形結節影を認めた. (B) 当科初診3週間後 (クリプトコッカス抗原価16倍), 結節は21mm大に増大し, 周囲にすりガラス陰影を認めた.

表2 クッシング症候群に合併した肺クリプトコッカス症の報告 (1980年以降の日本語および英語の文献)

著者 (報告年)	年齢	性別	呼吸器症状	胸部CT所見	診断 (検査)	血清抗原値	治療	転帰
Kramer, et al. (1983)	62	女性	(-)	浸潤影	培養 (気管支洗浄)	1 : 4	AMPH-B, 5-FC	回復
Kramer, et al. (1983)	32	女性	(-)	多発結節影	組織診断 (外科的肺生検)	(-)	AMPH-B, 5-FC	回復
長谷川, 他 (1986)	40	女性	(-)	多房性嚢胞状陰影	組織診断 (経気管支生検)	未	AMPH-B, 5-FC	回復
Drew, et al. (1998)	61	女性	息切れ	浸潤影	細胞診 (胸水)	1 : 16	AMPH-B	回復
Takahashi, et al. (2001)	53	女性	(-)	空洞状結節影	培養 (気管支洗浄)	1 : 128	F-FLCZ	回復
Thangakunam, et al. (2008)	52	男性	呼吸困難	空洞状結節影	培養 (気管支洗浄)	未	AMPH-B	死亡
Tani, et al. (2010)	75	女性	(-)	結節影	組織診断 (ビデオ胸腔鏡下手術)	未	肺結節切除	回復
Yamagami, et al. (2012)	47	男性	(-)	結節影	組織診断 (ビデオ胸腔鏡下手術)	未	FLCZ, ST合剤	回復
Kekeya, et al. (2014)	50	男性	(-)	結節影	組織診断 (CTガイド下肺生検)	未	FLCZ, 5-FC	回復

未 : 未検査, AMPH-B : アムホテリシンB, 5-FC : フルシトシン, F-FLCZ : ホスフルコナゾール, ST : スルファメトキサゾール・トリメトプリム, FLCZ : フルコナゾール.

節影を呈する例が9例中4例あった. 肺クリプトコッカス症の画像所見として, 一般的には免疫正常者で単発あるいは多発結節影, 免疫不全者では浸潤影や胸水貯留を呈するとされている. 近年では, 肺クリプトコッカス症に特異的な胸部CT所見はなく, 肺癌や肺結核との鑑別が困難という見解が多い<sup>11)</sup>. また, 血清クリプトコッカス抗原は検査が実施されていた4例中3例が陽性だった. 血清抗原の測定は侵襲の少ない検査であり, 肺クリプトコッカス症において感度は高く有用な検査とされているが, 画像上単発あるいは多発小結節で, 直径が15mm以下の場合には抗原が陰性になりやすいことが指摘されている<sup>12)</sup>. 本症例も結節影が初診時7mm大のときは抗原が陰

性であったが, 21mm大へ増大した際には陽性であった.

本症例ではクリプトコッカスは組織学的, 細菌学的には証明できず抗原価で臨床診断したが, *Cryptococcus*属は *Trichosporon*属と共通の荚膜抗原を有しており, *Trichosporon*属類でも陽性となるため<sup>13)</sup> トリコスポロン症の鑑別は重要である. 本症例ではトリコスポロン症にみられる発熱や肺野のびまん性陰影は認めず,  $\beta$ -D-グルカンも陰性であり, トリコスポロン症は臨床的に除外した.

クッシング症候群の患者群で早朝血清コルチゾール値と日和見感染の関連をみた報告では, 70 $\mu$ g/dL未満はクリプトコッカス症と, 120 $\mu$ g/dL以上はニューモシスチス感染症とそれぞれ相関していた<sup>2)</sup>. 同文献でクリプト

コッカス症例における血清コルチゾール値の範囲は20～80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、本症例の早朝血清コルチゾール値も29 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と、報告されている範囲内であった<sup>2)</sup>。

クッシング症候群に合併した肺クリプトコッカス症治療には、抗真菌薬投与とともにコルチゾールの過剰分泌を薬物療法あるいはコルチゾール産生腫瘍の摘出で制御することが必要である。クリプトコッカス感染が肺組織にのみ留まる場合は抗真菌薬治療で予後は良好と考えられるが、血行性に散布し脳髄膜炎を発症する場合は予後不良とされる<sup>6)</sup>。我々の文献検索でもクリプトコッカス脳髄膜炎が否定できなかった症例<sup>7)</sup>のみが死亡例であった。本症例のように脳髄膜炎を有さない場合でも、重症度および宿主の免疫状態によって治療法は異なる。重症の肺クリプトコッカス症およびクリプトコッカス症を有する場合は脳髄膜炎と同様に、2週間のアムホテリシンB (amphotericin B: AMPH-B) とフルシトシン (flucytosine: 5-FC) の併用に引き続き (F-) FLCZによる維持療法が推奨される。一方、脳髄膜炎のない軽症から中等症の肺クリプトコッカス症では、基礎疾患のない患者には (F-) FLCZを3ヶ月間、何らかの基礎疾患がある患者には6ヶ月間の投与が推奨される<sup>14)</sup>。

今回我々は、クッシング病に合併した肺クリプトコッカス症を経験した。クッシング症候群で肺結節影を認める場合には肺クリプトコッカス症の鑑別が必要である。また、小結節影の場合は抗原価が陰性になることもあり、結節の増大に伴い、抗原価を再検することの有用性が示唆された。

本稿の要旨は、第146回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会(2013年9月、東京)で発表した。

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

### 引用文献

1) Nadrous H, et al. Pulmonary cryptococcosis in non-immunocompromised patients. *Chest* 2003; 124: 2143-7.

2) Graham B, et al. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 334-8.

3) Kramer M, et al. Pulmonary cryptococcosis and Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2179-80.

4) 長谷川好規, 他. クッシング病に合併した肺クリプトコッカス症の1例. *日胸疾患会誌* 1986; 24: 292-6.

5) Drew P, et al. Pulmonary cryptococcosis and pituitary Cushing's disease. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 365-7.

6) Takahashi S, et al. Functioning adrenal black adenoma with pulmonary and cutaneous cryptococcosis: A case report and review of English literature. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 816-9.

7) Thangakunam B, et al. Endogenous excess cortisol production and diabetes mellitus as predisposing factors for pulmonary cryptococcosis: A case report and literature review. *Lung India* 2008; 25: 155-7.

8) Tani Y, et al. Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid tumor indistinguishable from Cushing's disease. *Endocr J* 2010; 57: 679-86.

9) Yamagami K, et al. Pituitary cyclic Cushing's syndrome concomitant with solitary cryptococcal pneumonia confused with ectopic ACTH-producing tumor. *Intern Med* 2012; 51: 1055-60.

10) Kakeya H, et al. Concurrent subcutaneous candidal abscesses and pulmonary cryptococcosis in a patient with diabetes mellitus and a history of corticosteroid therapy. *Intern Med* 2014; 53: 1385-90.

11) 北井里実, 他. 肺クリプトコッカス症のCT所見の検討. *臨放* 2003; 48: 173-9.

12) 道津安正, 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: 656-63.

13) 時松一成, 他. 新興深在性真菌症—トリコスボロン症の臨床. *感染症誌* 2006; 80: 196-202.

14) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 2014.

**Abstract****A case of clinically diagnosed pulmonary cryptococcosis with Cushing's syndrome**

Tomoko Terada, Yoshihisa Nukui, Manabu Sema,

Yu Kusaka, Tsukasa Okamoto and Naohiko Inase

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

There are limited reports of pulmonary cryptococcosis in patients with Cushing's syndrome. We report the case of a 23-year-old woman with suspected Cushing's syndrome. She underwent diagnostic imaging, with chest non-contrast computed tomography (CT) revealing a 7 mm irregular nodule. Sputum culture, sputum cytology, serum antigen levels of mycoses, and interferon-gamma release assays (IGRA) were negative. A chest non-contrast CT scan three weeks later revealed that the nodule had grown to 21 mm, and the cryptococcal antigen titer was now positive. The patient was diagnosed with pulmonary cryptococcosis and treated with fluconazole, which resulted in the disappearance of the nodule. Pulmonary cryptococcosis with Cushing's syndrome is rare, and caution must be taken since serum cryptococcal antigen titers may be negative when the nodules on CT are small.