

●症 例

*Cryptococcus gattii*による肺クリプトコッカス症の1例

河手-堀内絵理子^a 石黒 卓^a 大楠美佐子^b
 亀井 克彦^b 清水 禎彦^c 高柳 昇^a

要旨：症例は22歳男性。20XX-3年から10ヶ月間米国オレゴン州に留学していた。胸部CTで左肺上葉に空洞を伴う結節影を指摘され、20XX年6月に埼玉県立循環器・呼吸器病センターを受診した。自覚症状はなく血清クリプトコッカス抗原は陰性だった。診断目的で同年8月に胸腔鏡下肺生検で採取した肺組織から*Cryptococcus* sp.が培養され、遺伝子解析にて*Cryptococcus gattii* (分子型VG IIc)と判明した。抗真菌薬に対する最小発育阻止濃度の結果を確認した後にイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ)を6ヶ月間投与し、以後4年間再発していない。

キーワード：クリプトコッカス・ガッティイ, 肺クリプトコッカス症, クリプトコッカス抗原, 輸入真菌症
Cryptococcus gattii, Pulmonary cryptococcosis, *Cryptococcus antigen*, Imported mycosis

緒 言

クリプトコッカス症は莢膜を有する酵母であるクリプトコッカス属によって発症する深在性真菌症であり、主に肺と中枢神経系に感染する。

わが国でみられるクリプトコッカス症はほとんどが全世界に分布している*Cryptococcus neoformans*によるものである。今回我々は、アメリカ太平洋岸北西部にあるオレゴン州で感染したと考えられる*Cryptococcus gattii*による肺クリプトコッカス症を経験した。自験例を含め、わが国の*C. gattii*感染症例は9例^{1)~8)}しか報告されておらず (Table 1), 貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：22歳, 男性。

主訴：胸部異常陰影 (自覚症状なし)。

現病歴：20XX-3年から10ヶ月間, アメリカ太平洋岸北西部にあるオレゴン州に留学していた。20XX年5月に他院にて胃粘膜下腫瘍が疑われ, 全身を精査する目的の一つとして撮影された胸部CTで左肺上葉に空洞を伴う

結節影を認め, 同年6月に精査目的で埼玉県立循環器・呼吸器病センターを紹介受診した。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

生活歴：現喫煙者 1日5本 (19歳~), 機会飲酒。学生。

初診時身体所見：意識清明, 髄膜刺激症状なし。肺音清, 心音純・整。腹部に異常なく, 四肢に浮腫なし。

初診時検査所見：血液検査では, 白血球8,100/ μ L (好中球55.4%, リンパ球23.3%, 好酸球17.3%), CRPは基準範囲内だった。HbA1c 5.4%, 血清IgG 1,250mg/dL, IgA 149mg/dL, IgM 114mg/dL, β -D-グルカン4.0pg/mL, アスペルギルス抗体4倍未満, アスペルギルス抗原, 血清クリプトコッカス抗原, HIVスクリーニング検査 (抗体)は陰性だった。

入院時画像所見：胸部単純X線検査 (Fig. 1a)では左肺野に結節影があり, 胸部CT (Fig. 1b, c)では左肺上葉に空洞を伴う単発結節影と周囲の散布影を認めた。

臨床経過：気管支鏡検査にて気管支擦過・気管支洗浄を行ったが細胞診, 培養検査にて有意な結果は得られなかった。20XX年8月, 確定診断を目的に胸腔鏡下左肺部分切除術を行ったところ, 空洞部に少量の凝固壊死物質が付着し, 組織球・巨細胞からなる領域に肉芽腫の形成を認めた。多核巨細胞内には周囲が抜けてみえる小さな球形物があり, グロコット染色で黒色に染色された。その球形物はアルシアンブルー (AB)-パス (PAS) 染色ではAB陽性, PAS陽性を示し, 莢膜を有する酵母と考えられた (Fig. 2)。その後, 肺組織検体をういた培養検査 (バードシード寒天培地およびクロモアガーカンジダ寒天培地)にて*Cryptococcus* sp.が培養された。千葉大学真菌

連絡先：石黒 卓

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

^c埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科

(E-mail: ishiguro.takashi@pref.saitama.lg.jp)

(Received 2 Mar 2020/Accepted 5 Jun 2020)

Table 1 Reported cases of *Cryptococcus gattii* infection in Japan

| Age | Sex | Travel history | Underlying disease | Cryptococcosis lesion | Genotype | Serum <i>Cryptococcus</i> antigen test | Treatment | Outcome | Reference |
|-----|-----|---|--------------------|--------------------------|----------|--|--|---------|--------------|
| 71 | M | Australia | None | Meningitis | Unknown | Unknown | FLCZ + 5-FC → FLCZ | Cure | 1 |
| 44 | M | Guam (8 years ago), Saipan (19 years ago) | DM | PUL mass | VG IIa | > ×516 | L-AMB + 5-FC → FLCZ | Cure | 2 |
| 33 | M | None (imported trees and soils) | None | Brain mass Meningitis | Unknown | ×512 | 5-FC, L-AMB, VRCZ, ITCZ, L-AMB, intrathecal therapy (AMPH-B, corticosteroid) → resection | Cure | 3 |
| 34 | F | China | None | PUL mass Brain mass | VG I | ×256 | L-AMB + 5-FC, FLCZ, VRCZ → intrathecal therapy (AMPH-B, corticosteroid) → resection → intrathecal therapy → VRCZ | Cure | 4 |
| 41 | M | China | None | PUL mass Meningitis | VG IIb | Unknown | L-AMB + 5-FC → FLCZ | Cure | 5 |
| 25 | F | Central America | None | PUL nodule | Unknown | Unknown | Resection | Unknown | 6 |
| 71 | M | Canada (every summer, for 10 years) (timber dealer) | None | Brain mass Meningitis | VG IIa | Unknown | Resection + L-AMB + 5-FC → changed to L-AMB + FLCZ due to anorexia → changed to FLCZ due to renal failure | Cure | 7 |
| 39 | M | Hawaii (10 years ago) China (7 years ago) Hong Kong (5 years ago) | None | PUL mass Brain nodule | VG IIa | Positive | L-AMB + 5-FC → FLCZ | Cure | 8 |
| 22 | M | USA | None | PUL nodule | VG IIc | Negative | Resection → ITCZ | Cure | Present case |

M: male, F: female, DM: diabetes mellitus, PUL: pulmonary, FLCZ: fluconazole, 5-FC: flucytosine, L-AMB: liposomal amphotericin B, VRCZ: voriconazole, ITCZ: itraconazole, AMPH-B: amphotericin B.

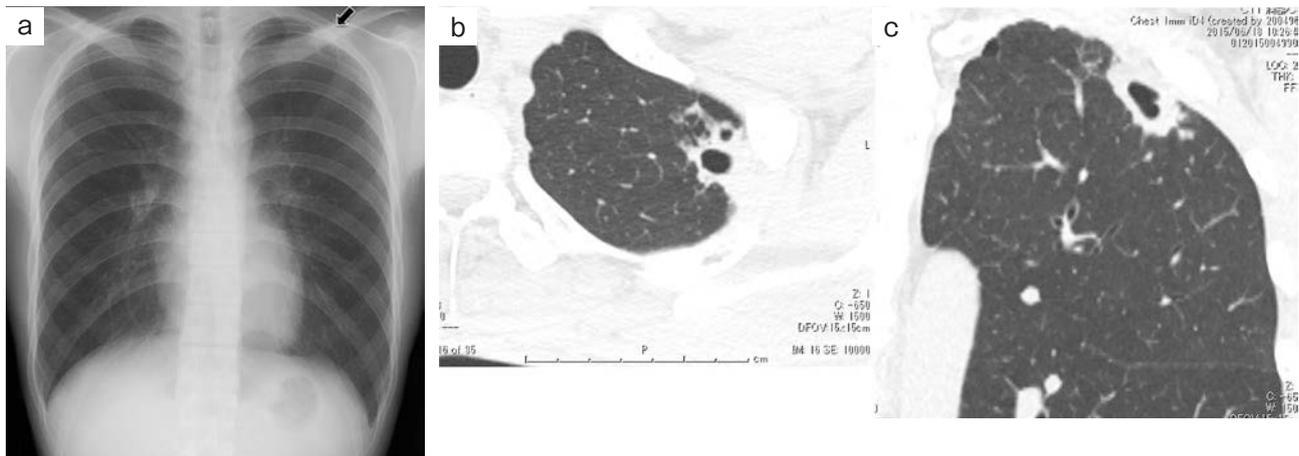


Fig. 1 Imaging findings. (a) Chest X-ray performed on admission showed a nodule in the left upper lung field (arrow). (b, c) Chest computed tomography performed on admission showed a cavitated nodule and centrilobular nodules in the left upper lobe. (b) Axial view. (c) Coronal view.

医学研究センターにて *C. gattii* [分子型 (molecular type) VG IIc] と同定された。抗真菌薬に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) はアム

ホテリシン B (amphotericin B : AMPH-B) 1 μ g/mL, フルシトシン (flucytosine : 5-FC) 4 μ g/mL, フルコナゾール (fluconazole : FLCZ) 32 μ g/mL, イトラコナゾール

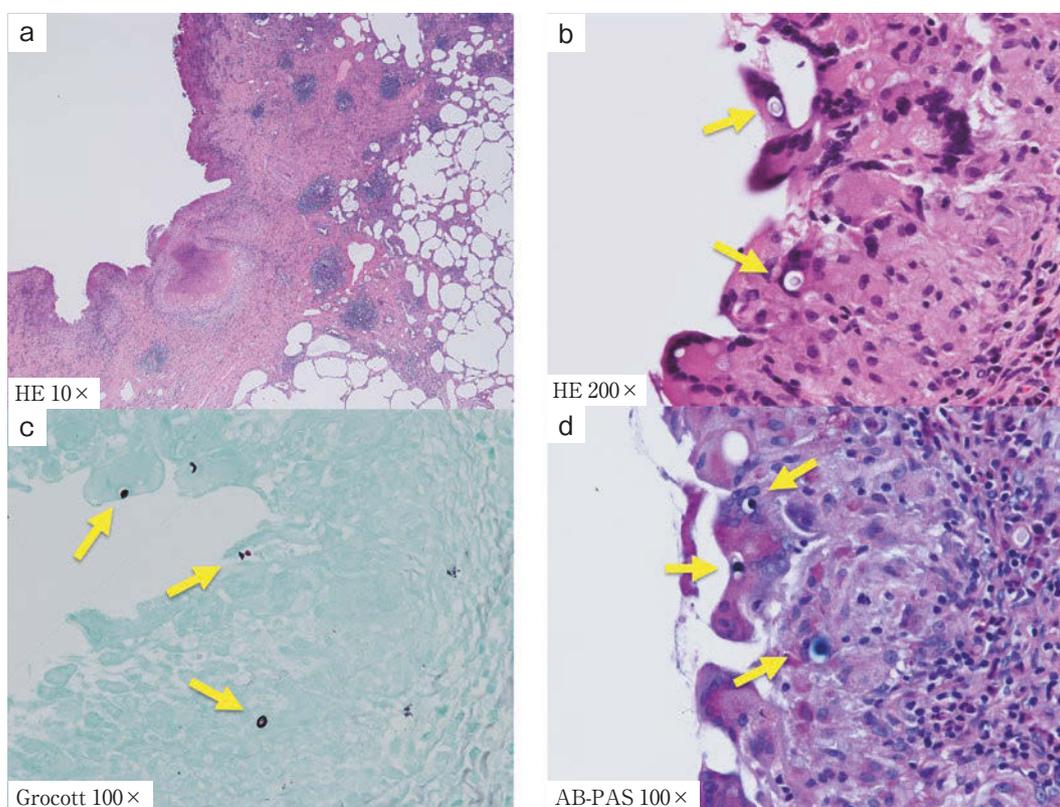


Fig. 2 Pathology of the resected specimen. (a, b) Histopathological examination revealed granuloma at the cavity wall and round objects (yellow arrows) [a: hematoxylin-eosin (HE) staining 10×, b: HE staining 200×]. (c, d) The round objects (yellow arrows) dyed black using Grocott stain (c: 100×) and dyed blue using Alcian blue & periodic acid-Schiff (AB-PAS) stain (d: 100×).

(itraconazole : ITCZ) 1μg/mL, ポリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 0.25μg/mLであった。本例は経口 ITCZ (200mg/日) を6ヶ月間投与し、以後外来で経過観察しているが、20XX+4年11月の時点で再発を認めていない。

考 察

わが国のクリプトコッカス症の主な原因真菌である *C. neoformans* はハトをはじめとする鳥類排泄物・土壌・腐朽樹木等から分離される。一方、*C. gattii* はユーカリを代表とする樹木とその周囲の土壌およびコアラ・犬・猫といったさまざまな動物から分離され、*C. neoformans* と同様に呼吸器から侵入して肺および中枢神経系へ感染を起こすと考えられている。*C. gattii* はオーストラリア、東南アジア、南アフリカといった熱帯・亜熱帯地域での感染が多いとされてきたが、1999年のカナダでのアウトブレイク発生後、アメリカ太平洋岸北西部でも感染が確認されるようになった⁹⁾。わが国で2007年に初めて *C. gattii* 感染症が報告されてから現在までに本例を含め9例が報告され^{1)~8)}、そのうち少なくとも2例は明らかな海外渡航歴がないことから国内発生例と考えられている。近年の

研究では、*C. gattii* はこれまでと異なった地域でも生育可能となってきており⁹⁾、日本国内での定着も懸念されるため国内における発生動向に注意する必要がある。

C. gattii にはVG IからVG IVの4つの分子型が同定されており、VG II型はさらに3つのサブタイプ (VG IIa, VG IIb, VG IIc) に分けられる。VG I~VG IVの分子型によって疫学的所見や病原性が異なるとされており、本例の *C. gattii* はVG IIcであった。本例には樹木や土壌、動物との接触など、感染機会として疑わしい行動歴はなかったが、本症と診断される約3年前に滞在していたオレゴン州のあるアメリカ太平洋岸北西部において、分離された *C. gattii* の21.6%がVG IIcであったと報告されている¹⁰⁾。本例にはオレゴン州以外の海外渡航歴はないことから、感染経路は不明だがオレゴン州滞在中に *C. gattii* に感染した可能性が高いと考えた。なお、わが国の報告例のうち *C. gattii* の分子型が判明しているのは5例 (VG I 1例, VG IIa 3例, VG IIb 1例) である。

C. gattii は *C. neoformans* と比較して、免疫正常者にも感染がみられやすい¹¹⁾。わが国の報告例のうち、コントロール不良の糖尿病を有する1例以外に免疫不全を呈するものではなく、本例にも明らかな免疫不全の合併はな

かった。

また、*C. gattii*症は*C. neoformans*症と比較して痙攣や脳神経麻痺といった神経症状の頻度が高いと報告されている¹¹⁾。わが国の報告でも9例中6例が中枢神経感染症を合併していた (Table 1)。中枢神経感染症を合併した場合は肺限局例と比較して発熱、体重減少、全身倦怠の頻度が高くなり、さらに頭痛81%、嘔吐53%、その他羞明・意識障害・項部硬直が2~3割に認められる¹²⁾。一方、病変が肺に限局している*C. gattii*症の21%は無症状だったと報告されており¹¹⁾、本例も無症状であった。免疫不全のない、無症状の肺結節影で診断されたクリプトコッカス症例において髄液検査を避けることが可能との考えもある¹²⁾が、中枢神経感染症が多い*C. gattii*感染例である本例では積極的に検索をした方がよかったかもしれない。

*C. gattii*症におけるクリプトコッカス抗原キットの有用性は報告によって異なる。本キットは*C. neoformans*の莢膜多糖抗原を用いているため*C. gattii*症では陽性になりにくいとの報告がある¹³⁾。一方、*C. gattii*症の90%以上で陽性だったとの報告もある¹³⁾。わが国では測定された5例中、本例のみ陰性だった。

病理学的に*C. neoformans*と*C. gattii*の両菌種を区別することは困難とされる。菌が培養された場合も一般に行われている菌の生化学的性状を用いた同定法では鑑別はできず、質量分析法や遺伝子解析が用いられている。

*C. gattii*感染症の治療に関し、国外のガイドラインは*C. neoformans*感染症の指針に準じた治療を推奨している。2019年に発表された国内のガイドラインでも、病変が肺に限局している場合、孤立性結節性病変に対してはFLCZ 400mg/日で治療を行い、広範な陰影や腫瘤影を呈する症例にはリボソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) +5-FCを4~6週間投与した後、FLCZを6~18ヶ月間継続する治療を推奨している¹¹⁾。しかしAllerらはFLCZで治療を行った*C. gattii*症25例中、FLCZのMIC \geq 16だった5例が治療に失敗し、MIC \leq 8だった18例が治療に成功したと報告した¹⁴⁾。また、Lockhartらは*C. gattii* 298株におけるFLCZのMICについて検討し、MICが16以上のものは60株 (20.1%)、4つの分子型のうちVG II型で最もFLCZのMIC値が高かった (平均8.6 μ g/mL)と報告し、*C. gattii*におけるFLCZ低感受性株の存在が示唆された¹⁵⁾。本例は病変が肺に限局しており、薬剤感受性検査においてMICがFLCZ 32 μ g/mLだったことからITCZを選択した。

輸入感染症と考えられる、*C. gattii*による肺感染例を経験した。グローバル化に伴う輸入感染症例の増加が懸念される。臨床医は、居住地や海外渡航歴から*C. gattii*感染症の可能性が考えられる際は、クリプトコッカス抗

原検査が陰性でも積極的に*C. gattii*の検索を加えることが望まれる。

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

引用文献

- 1) Tsunemi T, et al. Immunohistochemical diagnosis of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* infection in chronic meningoencephalitis: the first case in Japan. Intern Med 2001; 40: 1241-4.
- 2) Okamoto K, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VG IIa infection in man, Japan, 2007. Emerg Infect Dis 2010; 16: 1155-7.
- 3) 稲田 拓, 他. 免疫正常者の*Cryptococcus neoformans* var. *gattii*髄膜脳炎による cryptococcoma に対し外科的切除術が奏功した1例. Neurol Surg 2014 ; 42 : 123-7.
- 4) 堀内一宏, 他. 脳室内抗真菌薬投与が奏効した *Cryptococcus gattii*による脳および肺クリプトコッカス症の1例. 臨神経 2012 ; 52 : 166-71.
- 5) Kawamura I, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VG IIb infection in Japan. Med Mycol J 2014; 55: E51-4.
- 6) 矢野千葉, 他. A rare case of pulmonary cryptococcosis, considered an imported infectious disease: *Cryptococcus gattii*. 第69回国立病院総合医学会 2015 ; 1211.
- 7) Kitaura T, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VG IIa infection imported from Vancouver Island to Japan. J Infect Chemother 2018; 24: 573-5.
- 8) Nakao M, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VG IIa infection in an immunocompetent Japanese patient: a case report and mini-review. Intern Med 2016; 55: 3021-4.
- 9) Chen SC-A, et al. *Cryptococcus gattii* infections. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 980-1024.
- 10) Espinel-Ingroff A, et al. Current trends in the prevalence of *Cryptococcus gattii* in the United States and Canada. Infect Drug Resist 2015; 8: 89-97.
- 11) 日本医真菌学会クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会編. クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン2019. 2019 ; 90-5.
- 12) Perfect JR, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 291-322.
- 13) 池田玲子. *Cryptococcus gattii*, *C. neoformans*. 臨と微生物 2013 ; 40 : 138-9.
- 14) Aller AI, et al. Correlation of fluconazole MICs with

clinical outcome in cryptococcal infection. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1544-8.
15) Lockhart SR, et al. Epidemiologic cutoff values for

triazole drugs in *Cryptococcus gattii*: correlation of molecular type and *in vitro* susceptibility. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 73: 144-8.

Abstract

A case of pulmonary *Cryptococcus gattii* infection

Eriko Kawate-Horiuchi^a, Takashi Ishiguro^a, Misako Ohkusu^b,
Katsuhiko Kamei^b, Yoshihiko Shimizu^c and Noboru Takayanagi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Infectious Diseases, Medical Mycology Research Center, Chiba University

^cDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 22-year-old man who had been in Oregon for 10 months presented to our hospital in June 20XX with a solitary cavity in his left upper lung lobe. He had no symptoms, and a serum *Cryptococcus* antigen test was negative. Bronchoscopy findings were not diagnostic, and he underwent lung biopsy via thoracoscopy. The resected specimen yielded *Cryptococcus* sp. identified via genetic analysis as *Cryptococcus gattii* (VG IIc). Minimum inhibitory concentrations of fluconazole and itraconazole were administered at 32 µg/mL and 1 µg/mL, respectively, and we administered itraconazole for 6 months. He has not relapsed during the 4 years after cessation of the itraconazole.