

## ●症 例

## 呼吸不全を伴い器質化肺炎を呈した肺クリプトコックス症の1例

嶋田 有里 伊東 友好 吉村聡一郎  
曾根 莉彩 服部 剛士 稲田 祐也

要旨：症例は70歳男性。咳嗽を主訴に肺炎で入院，呼吸不全を認め，胸部CTで器質化肺炎を疑いプレドニゾロン（prednisolone）を開始した。血清クリプトコックス・ネオフォルマンズ抗原陽性と判明，経気管支肺生検を行い器質化肺炎の所見を認めた。第13病日よりフルコナゾール（fluconazole：FLCZ）を開始，陰影が改善したためプレドニゾロンは第33病日で終了，フルコナゾールは第196病日で終了した。呼吸不全を伴い器質化肺炎を呈した肺クリプトコックス症はステロイドとともに抗真菌薬を投与することにより速やかに改善する可能性があるため報告する。

キーワード：肺クリプトコックス症，器質化肺炎，抗真菌薬，ステロイド

Pulmonary cryptococcosis, Organizing pneumonia (OP), Antifungal therapy, Steroid therapy

## 緒 言

肺クリプトコックス症は *Cryptococcus neoformans* の経気道感染で発症する肺真菌症で，免疫不全患者に重篤な病態を起こすことが知られている<sup>1)2)</sup>。また，器質化肺炎（organizing pneumonia：OP）の原因は特発性，膠原病，感染症，薬物性，悪性腫瘍等があり<sup>3)</sup>，肺クリプトコックス症も原因となりうる。

今回，呼吸不全を伴い器質化肺炎を呈した肺クリプトコックス症の1例を経験し，ステロイドと抗真菌薬の投与が有用と考えたため報告する。

## 症 例

患者：70歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：小児結核，急性肝炎。

生活歴：喫煙25本/日×10年（20～30歳）。住居は築30年，木造。60年前にキンカチョウの飼育歴あり。自宅への鳥類の飛来なし。鶏糞肥料の使用なし。

現病歴：入院13日前より咳嗽が出現し，他院を受診し急性肺炎と診断されアジスロマイシン（azithromycin：AZM）が投与された。しかし改善に乏しく当院に紹介，

入院となった。

入院時現症：身長170.5cm，体重70kg。体温36.0℃，脈拍80回/分・整，血圧121/62mmHg，SpO<sub>2</sub>91%（経鼻酸素カニューラ1L/分），呼吸数16回/分。意識清明。項部硬直，Kernig徴候なし。両背側下部でcoarse cracklesを聴取。

入院時検査所見（Table 1）：白血球は9,200/μLで核の左方移動を伴う増加を認め，CRPは1.27mg/dL，SP-Dは510ng/mLと上昇していた。膠原病・血管炎関連の各種自己抗体は陰性であった。

入院時画像所見（Fig. 1）：胸部単純X線写真で両下肺野に浸潤影を認め，胸部CTでは両側肺下葉にair bronchogramを伴った多発性の浸潤影を認め，一部の陰影はhalo signを呈していた。

臨床経過（Fig. 2）：胸部CTからOPを疑い，呼吸不全も認めたため入院当日よりプレドニゾロン（prednisolone：PSL）60mg/日投与し，呼吸不全は改善したが，浸潤影の改善は緩徐であった。後日血清クリプトコックス・ネオフォルマンズ抗原陽性が判明，第11病日に左B<sup>8+9</sup>で経気管支肺生検および気管支洗浄を行い病理組織でOPを示唆する所見を認めた（Fig. 3）。気管支洗浄液中のクリプトコックス・ネオフォルマンズ抗原およびクリプトコックス培養は陰性，Grocott染色およびperiodic acid-Schif（PAS）染色で真菌は認めなかった。菌体は検出できなかったが，肺クリプトコックス症によるOPと診断し第13病日よりフルコナゾール（fluconazole：FLCZ）400mg/日を開始した。以降は両下葉の浸潤影は著明に改善し第23病日に退院となった。PSLは漸減，第33病日

連絡先：嶋田 有里

〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島2-1-7

関西電力病院呼吸器内科

(E-mail: shima.yuri.2021@gmail.com)

(Received 22 Aug 2023/Accepted 5 Jan 2024)

Table 1 Laboratory findings at the time of admission

Hematology		Serology		Urinary antigen	
RBC	484 × 10 <sup>4</sup> /μL	CRP	1.27 mg/dL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
Ht	43.8%	KL-6	333 U/mL	<i>Legionella pneumophila</i>	(-)
Hb	14.9 g/dL	SP-D	510 ng/mL	Sputum examination	
MCV	90.5 fL	β-D-glucan	8.94 pg/mL	Bacterial culture	normal flora
MCH	30.6 pg	IgG	733 mg/dL	Mycobacterium culture	(-)
WBC	9,200/μL	IgM	34 mg/dL	Tb-PCR	(-)
Neu	77.1%	IgA	270 mg/dL	MAC-PCR	(-)
Lymph	13.1%	sIL-2R	802 U/mL	Blood culture	
Mono	7.3%	Anti-HIV antibody	(-)	( - )	
Eos	2.0%	Anti-HTLV-1 antibody	(-)	COVID-19 PCR	
Baso	0.5%	<i>Cryptococcus</i> antigen	(+)	( - )	
Plt	28.1 × 10 <sup>4</sup> /μL	<i>Aspergillus</i> antigen	0.6	Bronchial washing fluid	
Biochemistry		IGRA	(-)	Bacterial culture	
TP	6.5 g/dL	Anti-MAC antibody	2.3 U/mL	( - )	
Alb	3.6 g/dL	ANA	< × 40	Mycobacterium culture	
AST	19 U/L	RF	5 U/mL	( - )	
ALT	15 U/L	Anti-CCP antibody	(-)	Tb-PCR	
LDH	155 U/L	Anti-RNP antibody	(-)	( - )	
ALP	170 U/L	Anti-centromere antibody	(-)	MAC-PCR	
CK	110 U/L	Anti-Sm antibody	(-)	( - )	
T-bil	1.1 mg/dL	Anti-ARS antibody	(-)	Fungus culture	
BUN	20.9 mg/dL	Anti-Jo-1 antibody	(-)	Grocott's silver stain	
Cre	0.75 mg/dL	Anti-MDA5 antibody	(-)	( - )	
Na	143 mmol/L	Anti-SS-A antibody	(-)		
K	4.0 mmol/L	Anti-SS-B antibody	(-)		
		Anti-Scl-70 antibody	(-)		
		MPO-ANCA	< 1 U/mL		
		PR3-ANCA	< 1 U/mL		

MAC: *Mycobacterium avium* complex.

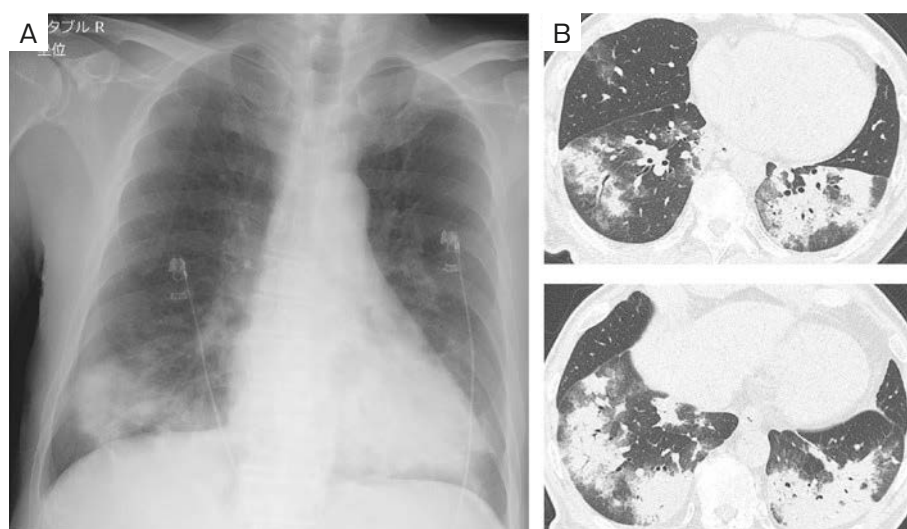
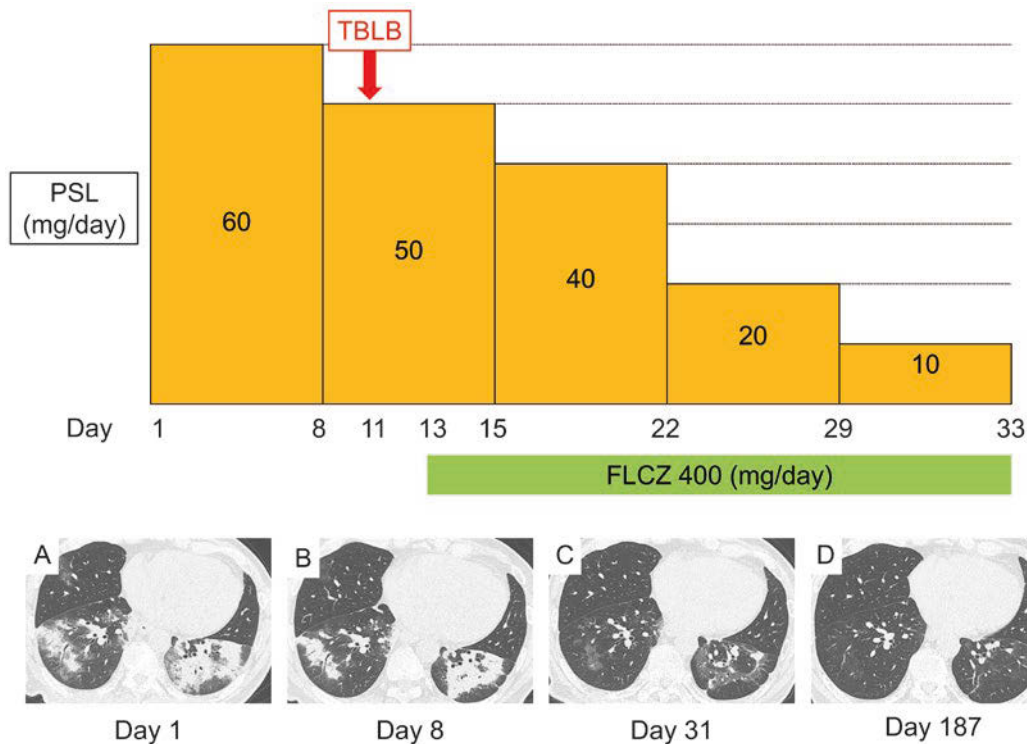
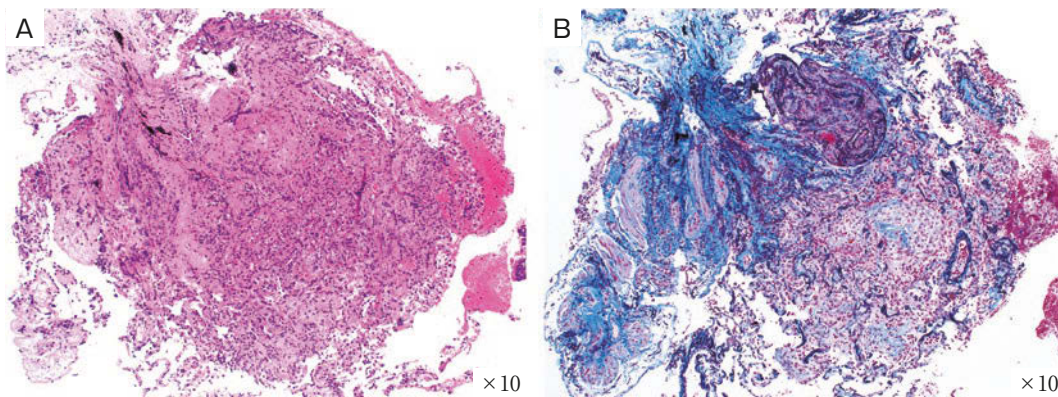


Fig. 1 Findings of the chest radiograph and chest computed tomography (CT) scan obtained at the time of admission. (A) A chest radiograph at the time of admission indicating a consolidation in both lower lung fields. (B) A chest CT scan at the time of admission revealing a multifocal consolidation containing air bronchograms and ground-glass opacification surrounding a nodule (halo sign) in both lower lung fields.



**Fig. 2** The clinical course during treatment. The multifocal consolidation containing air bronchograms and ground-glass opacification surrounding a nodule (halo sign) in the bilateral lower lung fields showed improvement following the initiation of antifungal therapy.

PSL: prednisolone, TBLB: transbronchial lung biopsy, FLCZ: fluconazole.



**Fig. 3** Pathological examination. (A) Hematoxylin-eosin staining of the transbronchial lung specimen (magnification,  $\times 10$ ). (B) Elastica Masson staining of the transbronchial lung biopsy specimen (magnification,  $\times 10$ ). The findings revealed the presence of fibroblasts and chronic inflammatory cells, indicative of organizing pneumonia.

で終了し、FLCZのみを継続したがOPはさらに改善を認め、第196病日で終了とした。

### 考 察

肺クリプトコックス症は後天性免疫不全症候群を代表する細胞性免疫不全患者に好発し、糖尿病、血液疾患、膠原病等の基礎疾患を有する患者にも発症する<sup>4)</sup>が、本

例のように健常者にも発症することが知られている。

特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia: COP) の画像所見は浸潤影、すりガラス影、網状影、halo sign、reversed halo sign、結節影等があり、末梢性、気管支血管束周囲性、両側性で中下肺野に多いとされている。一方で、基礎疾患を有する肺クリプトコックス症では多発結節影、浸潤影を呈することが多く<sup>4)</sup>、



**Table 2** Cases of organizing pneumonia pathologically proven to be due to *Cryptococcus neoformans*

Author	Year	Age/Sex	Underlying disease	CT findings of lung	sCRAG	Pathological images	Steroid therapy	Antifungal therapy
1 Kishi <sup>6)</sup>	2004	31/M	(-)	Bilateral consolidations	(+)	OP pattern	(-)	ITCZ
2 Chantranuwat <sup>7)</sup>	2005	67/M	Diabetes mellitus	Bilateral multiple nodular infiltrative shadows	N/A	OP pattern, <i>Cryptococcus</i> in alveolar macrophages	(-)	AMPH-B, FLCZ
3 Kessler <sup>8)</sup>	2010	30/M	(-)	Bilateral consolidations and nodularity	(-)	OP pattern, multinucleated giant cell with <i>Cryptococcus</i>	(+)	FLCZ
4 Chikumoto <sup>9)</sup>	2019	65/F	Neurosarcoidosis	Bilateral consolidations and multiple nodules	(+)	OP pattern and <i>Cryptococcus</i>	(+)	FLCZ
5 Our case	2024	70/M	(-)	Bilateral consolidations	(+)	OP pattern	(+)	FLCZ

OP: organizing pneumonia, F: female, M: male, sCRAG: serum cryptococcal antigen, N/A: not applicable, ITCZ: itraconazole, AMPH-B: amphotericin B, FLCZ: fluconazole.

COPと肺クリプトコックス症の鑑別は画像上困難な場合がある<sup>5)</sup>。本例は基礎疾患がなく両下葉に多発性、気管支血管束周囲性の浸潤影およびhalo signを呈し呼吸不全を伴ったため、まずはCOPを疑いステロイド治療を先行させた。しかし、ステロイドのみでは浸潤影の改善が不十分であり、菌体は検出されなかったが血清クリプトコックス抗原が陽性であったため、抗真菌薬を投与することで改善が得られた。

病理的にOPが証明されている肺クリプトコックス症過去の報告<sup>6)~9)</sup>を検索したところ4例認めた (Table 2)。全例で抗真菌薬治療が行われていたが、2例にステロイドが使用されていた<sup>8)9)</sup>。ステロイド治療で陰影が悪化し、抗真菌薬を開始した後で改善が得られた報告があり<sup>9)</sup>、肺クリプトコックス症によるOPはステロイドで悪化する可能性はある。一方で急性呼吸不全を呈した肺クリプトコックス症に対してステロイドパルス療法で一時的に改善したが、抗真菌薬のみに変更後臨床的に悪化、抗真菌薬とステロイドを併用することで改善が得られた報告も認める<sup>10)</sup>。同報告では菌体によって引き起こされた急性の滲出性反応に対しステロイドが有効であったと考察されているが、本例でも初期治療から開始したステロイドで呼吸不全が改善し、緩徐であるが肺野陰影が軽減しており、同様の機序が働いたと推察する。重症の肺結核、マイコプラズマ肺炎、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に対するステロイド使用の有効性が報告されており<sup>11)~13)</sup>、感染症の重症化の機序である病原体に対する過剰な免疫反応をステロイドが抑制すると考えられているが、呼吸不全を伴う肺クリプトコックス症に対してもステロイドが有用である可能性がある。

今回我々は、呼吸不全を伴いOPを呈した肺クリプトコックス症に対してステロイドと抗真菌薬が有用と考え

られた1例を経験した。治療の適正化のため今後症例の蓄積によるさらなる検証が望まれる。

本論文の要旨は第100回日本呼吸器学会近畿地方会 (2022年12月17日, 大阪) にて発表した。

謝辞：病理組織診断につきご指導いただきました関西電力病院病理診断科 桜井孝規先生に深謝いたします。

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) McDonnell JM, et al. Pulmonary cryptococcosis. Hum Pathol 1985; 16: 121-8.
- 2) Zuger A, et al. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. Ann Intern Med 1986; 104: 234-40.
- 3) Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 158-64.
- 4) Kohno S, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. J Infect Chemother 2015; 21: 23-30.
- 5) 金本幸司, 他. ステロイド治療中にクリプトコックス髄膜炎を合併した器質化肺炎の1例. 気管支支 2019; 41: 187-92.
- 6) 岸 一馬, 他. 画像上BOOPとの鑑別を要した原発性肺クリプトコックス症の1例. 感染症誌 2004; 78: 327-30.
- 7) Chantranuwat C, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia caused by capsule-deficient cryptococcosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 174-7.
- 8) Kessler AT, et al. Cryptococcus neoformans as a

- cause of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *J Infect Chemother* 2010; 16: 206-9.
- 9) Chikumoto A, et al. Cryptococcosis as a cause of organizing pneumonia. *Respir Med Case Rep* 2019; 27: 100851.
- 10) 松井芳憲, 他. 急性呼吸不全を呈した原発性肺クリプトコッカス症の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 1039-44.
- 11) Smego RA, et al. A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 208-13.
- 12) Miyashita N, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1625-9.
- 13) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.

### Abstract

#### A case of pulmonary cryptococcosis presenting with organizing pneumonia accompanied by respiratory failure

Yuri Shimada, Tomoyoshi Itoh, Soichiro Yoshimura,  
Risa Sone, Tsuyoshi Hattori and Yuya Inada  
Department of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

We present a case of pulmonary cryptococcosis causing organizing pneumonia (OP). A 70-year-old man was admitted to our hospital due to persistent cough, prompting further investigation. Chest computed tomography (CT) revealed a multifocal consolidation containing air bronchograms in both lower lung fields, suggestive of OP. Prednisolone was administered as the treatment. The serum cryptococcal antigen test was positive. We performed a bronchoscopy and obtained a transbronchial lung biopsy, which revealed the presence of fibroblasts and chronic inflammatory cells, indicative of OP. Finally, we diagnosed him with OP secondary to pulmonary cryptococcosis. Despite a poor response to steroid treatment, fluconazole was initiated, which led to an improvement in the CT findings. Pulmonary cryptococcosis presenting with OP accompanied by respiratory failure may be rapidly improved by administering combined steroid and antifungal therapies.