

## Clinical Profiles of Pulmonary Cryptococcosis

Takanori AKAGI<sup>1)</sup>, Ryutaro ARAMAKI<sup>1)</sup>, Chikara YOSHIMURA<sup>1)</sup>, Takemasa MATSUMOTO<sup>1)</sup>,  
Taishi HARADA<sup>1)</sup>, Keiji SOGEN<sup>1)</sup>, Fumio YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Motokimi SHIRAISHI<sup>1)</sup>,  
Takashige KURAKI<sup>1)</sup>, Kentaro WATANABE<sup>1)</sup>, Akinori IWASAKI<sup>2)</sup>, Takayuki SHIRAKUSA<sup>2)</sup>,  
Hajime HIRANO<sup>3)</sup> and Hiroshi IWASAKI<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

<sup>2)</sup> Department of Surgery II, Fukuoka University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Nephrology and Rheumatology, Fukuoka University Hospital

<sup>4)</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

**Abstract :** The clinical profiles were retrospectively examined in ten patients with pulmonary cryptococcosis who had been admitted to the Departments of Respiratory Medicine, Surgery II, and Nephrology and Rheumatology at Fukuoka University Hospital in the past ten years (1995 to 2004). Five patients had such underlying diseases as diabetes mellitus and Wegener's granulomatosis with a possible role in the development of pulmonary cryptococcosis, while the remaining five had no significant underlying diseases. Although a transbronchial lung biopsy (TBLB) revealed granulomatous lesions with cryptococcal yeast in only three of nine patients, the serum cryptococcal antigen was positive in seven of eight patients. Nodular opacities in chest radiograph/CT findings are common, but no characteristic symptoms or laboratory data are associated in patients with pulmonary cryptococcosis, thus suggesting other possible diseases such as lung cancer and pulmonary tuberculosis. Pulmonary cryptococcosis should thus be included in the differential diagnosis when nodular opacities are radiographically recognized. As a result, the serum cryptococcal antigen should be detected in patients who have undergone TBLB without any significant findings before performing a surgical lung biopsy, since it shows an excellent sensitivity and specificity when making a diagnosis of pulmonary cryptococcosis.

**Key words :** Pulmonary cryptococcosis, Chest CT, Lung cancer, Underlying disease, Anti-fungal drug

## 肺クリプトコッカス症の臨床像

赤木 隆紀 <sup>1)</sup>	荒牧竜太郎 <sup>1)</sup>	吉村 力 <sup>1)</sup>
松本 武格 <sup>1)</sup>	原田 泰志 <sup>1)</sup>	宗玄 圭司 <sup>1)</sup>
山本 文夫 <sup>1)</sup>	白石 素公 <sup>1)</sup>	久良木隆繁 <sup>1)</sup>
渡辺憲太郎 <sup>1)</sup>	岩崎 昭憲 <sup>2)</sup>	白日 高歩 <sup>2)</sup>
平野	— <sup>3)</sup>	岩崎 宏 <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学病院呼吸器科

<sup>2)</sup> 同 第二外科

<sup>3)</sup> 同 腎臓内科

<sup>4)</sup> 福岡大学医学部病理学

**要旨：**1995年から2004年までの10年間に福岡大学病院呼吸器科，第二外科および腎臓内科に入院し肺クリプトコッカス症と診断された10例の臨床的検討を行った。糖尿病やウェゲナー肉芽腫症などの基礎疾患やその治療歴がクリプトコッカス症の発症に何らかの影響があった可能性がある続発性が5例，有意な基礎疾患がない原発性が5例であった。経気管支肺生検でクリプトコッカス肉芽腫を証明できたのは3例であったが，血中クリプトコッカス抗原は8例中7例が陽性であった。肺クリプトコッカス症の画像所見は結節性陰影が多いが，臨床症状や血液検査にクリプトコッカス症に特徴的な所見がなく，肺癌や結核をはじめとする多くの鑑別すべき疾患がある。画像上結節性陰影をみた場合クリプトコッカス症を鑑別の1つとして念頭に置く必要がある。気管支鏡検査で診断できなくても血中のクリプトコッカス抗原が感度，特異度ともに優れているので外科的生検の前に試みられるべき検査である。

**キーワード：**肺クリプトコッカス症，胸部 CT，肺癌，基礎疾患，抗真菌薬

## はじめに

真菌症はいわゆる日和見感染症として発症することが多いが，クリプトコッカス症，特に肺クリプトコッカス症に限っては免疫状態に異常のない，市中感染症の形で発症することが少なからずあり，真菌症のなかでも特異な位置を占めている。病理組織学的には多核巨細胞と肉芽腫を形成し結核と類似しており，緩徐に発育することから臨床的に結核と鑑別を要することがある。

本稿では福岡大学病院呼吸器科，第二外科および腎臓内科で過去10年間に経験した肺クリプトコッカス症についてその発症に至った臨床背景と臨床像の特徴を報告する。

## 材料と方法

1995年4月から2005年3月までの10年間に福岡大学病院呼吸器科，第2外科および腎臓内科に入院し肺クリプトコッカス症と診断された10例について基礎疾患の有無や既往症を含めた臨床背景，画像所見，血液検査，確定診断前の臨床診断，診断根拠，血中クリプトコッカス抗原陽性率，治療内容，治療成績などを検討した。

## 結 果

年齢は平均50歳（27～75）で男性7例，女性3例であった（表1）。

随伴疾患：クリプトコッカス症を発症させるような免疫能の低下をきたす可能性のある疾患を合併していた症例が5例（続発性肺クリプトコッカス症；2型糖尿病2例，うち1例はネフローゼ症候群を合併し，長期間副腎皮質ステロイドを内服していた，ウェゲナー肉芽腫症1例，悪性胸膜中皮腫1例，くすぶり型 Adult T cell Leukemia, ATL 1例）あった。正常な免疫状態と考えられる症例（原発性肺クリプトコッカス症）は5例であっ

た。尿管結石，脂肪肝，高脂血症，高血圧などを合併している症例もあったが発症との関連は薄いと判断した（表1）。

既往症：十二指腸潰瘍，肺結核，脳血栓症などが各1例ずつあった（表1）。

自覚症状：クリプトコッカスによる肺病変に由来すると考えられる訴えはほとんどなく，検診で発見されたものが4例（症例3，4，8，10），他疾患のフォローアップ，ないし治療中に発見されたものが3例（症例2，6，7）あった。頸部皮下結節，倦怠感，背部痛の訴えがそれぞれ1例ずつあった（表1）。

画像所見：全例胸部CT検査が行われていた。1）画像上のパターン 境界不鮮明な浸潤影を呈した1例（図1）を除いて全例が結節性陰影であった。単発3例，多発7例（図2），空洞を有する症例が2例（症例7，10）（図3）あった。胸水が貯留した症例が1例あったが悪性胸膜中皮腫が疑われていた。2）病変部位 右肺にのみ病変を有する症例が7例，左肺にのみ病変を有する例は1例，2例は両肺に病変があった（表2）。

血液検査成績：末梢白血球増多はなく，CRP は検査が行われている8例中6例が1.3～0.5の軽度の増加を示すのみであった（表3）。

気管支鏡検査：気管支鏡検査は9例に行われていた。気管支内腔の肉眼所見に明らかな異常のある症例はなかった。9例に経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy；TBLB）が施行された（表2）。

確定診断前の臨床診断：CT 上辺縁不整の結節性陰影があり原発性肺癌が疑われた症例が3例（図4），転移性肺癌が疑われた例が1例あった。多発性結節性陰影を呈する症例が多く，加えて発生部位が上肺野背側など結核の好発部位と重なることも多く結核が疑われた症例が2例（図2，3）あった。その他良性肺腫瘍1例，サルコイドーシス1例（図1）などさまざまな疾患が疑われていた（表1）。

診断根拠：3例にクリプトコッカスによる肉芽腫がTBLB で証明されたが，TBLB で診断がつかず外科的

表1 患者背景, 症状, 確定前の診断

症例	性/年齢	随 伴 疾 患	既 往 症	自 覚 症 状	確 定 診 断 前 の 診 断	
原発性クリプトコッカス症	#1	F/27	なし	特記なし	右側頸部皮下結節	サルコイドーシス
	#2	M/35	尿管結石, 脂肪肝	十二指腸潰瘍	なし	肺癌
	#3	M/37	高脂血症	肺結核	なし	肺結核
	#4	M/50	なし	特記なし	なし	肺癌
	#5	M/56	高血圧	副鼻腔炎	全身倦怠感	肺癌
続発性クリプトコッカス症	#6	M/47	Ⅱ型糖尿病	特記なし	なし	良性腫瘍
	#7	M/54	ウェゲナー肉芽腫症	特記なし	なし	ウェゲナー肉芽腫症
	#8	F/54	成人T細胞白血病	突発性難聴	なし	転移性肺癌
	#9	M/68	悪性胸膜中皮腫	虫垂炎, 肺炎	背部痛	悪性胸膜中皮腫
	#10	F/75	ネフローゼ症候群, Ⅱ型糖尿病	脳血栓症	なし	肺結核

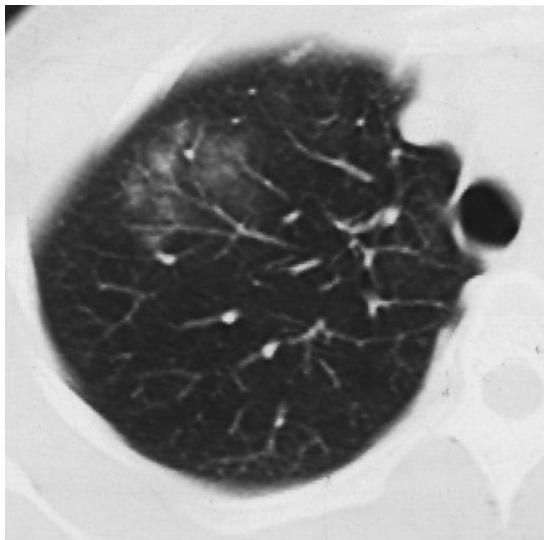


図1 右上葉 S1 の境界不鮮明な浸潤影（症例1）

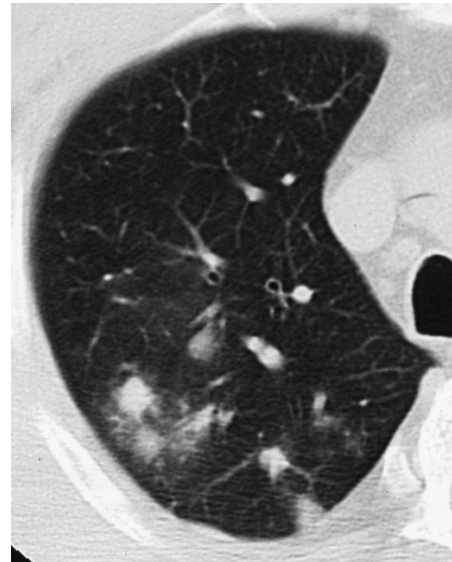


図2 右上葉 S2 を中心とした境界が不鮮明な多発性結節（症例3）



図3 右上葉 S2 の空洞を伴う孤在性結節（症例10）

表2 検査データ, 画像所見

症例	部位	胸部X線, CT	長径 (mm)	TBLB	クリプトコッカス抗原 (血清)	$\beta$ -D グルカン (pg/mL)	
原発性クリプトコッカス症	#1	両側上葉	浸潤影	30	クリプトコッカス肉芽腫	+	
	#2	右 S <sup>10</sup>	多発性結節影	30	有意な所見なし	+	
	#3	右 S <sup>2</sup> , S <sup>6</sup>	多発性結節影	30	有意な所見なし	+	
	#4	右 S <sup>8</sup>	多発性結節影	15	クリプトコッカス肉芽腫	-	
	#5	右 S <sup>6</sup>	単発性結節影	20	有意な所見なし	検査せず	
続発性クリプトコッカス症	#6	右 S <sup>5</sup>	単発性結節影	20	有意な所見なし	+	
	#7	左 S <sup>9</sup> , S <sup>10</sup>	多発性結節影	28	クリプトコッカス肉芽腫	+	47.5
	#8	両側多発性	多発性結節影	17	有意な所見なし	+	68
	#9	右 S <sup>4</sup> , S <sup>5</sup>	多発性結節影	10	施行せず	検査せず	3.8
	#10	右 S <sup>2</sup>	単発性結節影	15	有意な所見なし	+	

表3 検査データ, 治療, 予後

症例	WBC (/ $\mu$ L)	リンパ球 (%)	CRP	確定診断	内科的治療	予後	
原発性クリプトコッカス症	#1	4600	31.4	0.1	TBLB	ITCZ→FLCZ 4か月	治癒
	#2	7700		0.5	外科生検	ITCZ→FLCZ 3か月	略治癒
	#3	7400	41	0.1	クリプトコッカス抗原	ITCZ→FLCZ 3か月	治癒
	#4	5300	18.6	0.6	TBLB	FLCZ 6か月	治癒
	#5	8800			外科切除	5-FC→ITCZ 5か月	
続発性クリプトコッカス症	#6	6100	15.6		外科切除	5-FC 2.5か月	
	#7	4400	12.9	1	TBLB	FLCZ→ITCZ 12か月	略治癒
	#8	7600	28	0	外科生検	ITCZ 4か月	略治癒
	#9	6300	20.3	1.3	外科切除	FLCZ 1か月	
	#10	5900		1.1	外科切除	FLCZ 1か月	

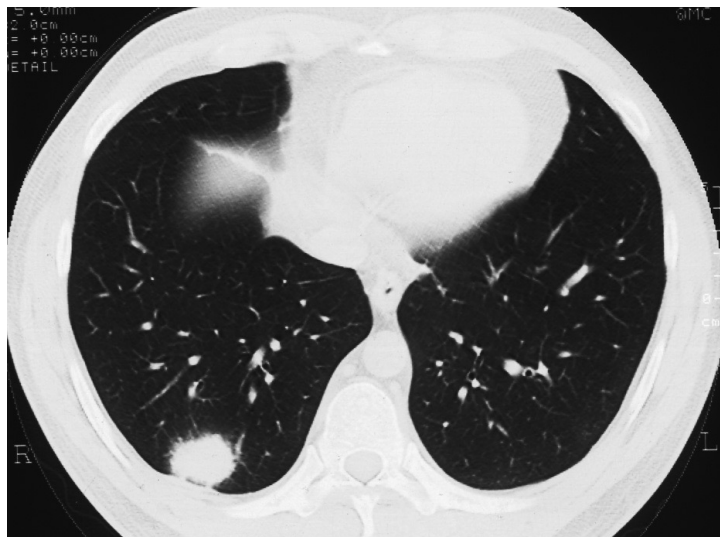


図4 右下葉 S10 の辺縁不整の結節 (症例2)

肺生検～切除術が行われた症例が5例, 気管支鏡検査を経ずに外科的切除が行われた症例が1例, 血中のクリプトコッカス抗原陽性を診断根拠とした症例が1例であった (表3).

血中クリプトコッカス抗原: 血中クリプトコッカス抗原は (外科生検などで診断確定した後に測定された症例

も含めて) 8例で測定されているが陽性は7例であった. 陰性例 (症例4) は免疫状態に問題はないが, 多発性結節性陰影を有していた. 単発性結節性陰影を有する3症例中続発性の2例にクリプトコッカス抗原が調べられていたが何れも陽性であった (表2).

血中  $\beta$ -D グルカン: 3例に  $\beta$ -D グルカンが測定

されており、うち2例が高値を示していた。また症例7では治療を6カ月以上続けることにより $\beta$ -D グルカンが47.5pg/mLから11.0pg/mLまで低下した（表2）。

治療内容：フルシトシン（5-FC）単独で治療された1例を除いた9例にイトラコナゾールもしくはフルコナゾールによる治療がなされていた。フルコナゾール単独で治療した症例は3例、イトラコナゾールからフルコナゾールに変更して治療した症例が3例、イトラコナゾールの単独治療が1例、フルコナゾールあるいはフルシトシンから途中でイトラコナゾールに変更された症例が1例ずつあった（表3）。

治療成績：結節が外科的に完全に切除された4例を除いて6例全例が抗真菌薬の内服により陰影の消失もしくは著明な縮小が得られた（表3）。

## 考 察

今回の10例の肺クリプトコッカス症において、免疫能が正常の原発性と考えられる症例と何らかの免疫能の低下をきたす可能性のある基礎疾患をもとに発症したと考えられる続発性の症例はそれぞれ同数であった。“免疫能の低下をきたす可能性のある基礎疾患”の定義は明確でなく“続発性”の頻度に多少のばらつきはあるが、諸家の報告<sup>1)~4)</sup>と大差はない。

肺クリプトコッカス症は他の真菌症と比較して免疫能に異常のない健常者に発症することが少なからずあるという点で特徴的である。また症状に乏しく、検診で発見されたり他疾患のフォローアップ中に発見されたりすることもしばしばである。画像所見の多彩さも手伝って診断に苦慮することが多い。一般的に浸潤影を呈する肺クリプトコッカス症は続発性が多い<sup>5)</sup>といわれているが、今回の検討で浸潤影を呈していた症例は1例（症例1）のみであり、原発性であった。

症状の乏しい肺野の異常陰影があれば確定診断の手だてとしてTBLBが特に重要である。しかし今回の検討でTBLBは1例を除いて全例に行われていたが、TBLBで確定できたのは3例にすぎなかった。肺クリプトコッカス症は通常気道粘膜に病変を作らず、陰影が浸潤影となることが少なく結節状であることが多い。また多発性であっても大きな腫瘤を形成することは少ない。われわれの今回の検討でもTBLBで気道の明らかな肉眼的異常を観察できた症例は1例もなかった。また臨床的に肺癌など悪性腫瘍が疑われた症例が多いこともあり、1回目の気管支鏡検査で確定診断がつかなかった6症例のうち気管支鏡検査が再度行われたのは2例（症例3、症例8）にすぎず、残りの4例はそのまま外科生検ないし外科的切除がなされた。

クリプトコッカス症は血清クリプトコッカス抗原が診断に有用である。クリプトコッカス抗原が測定されている8例のうち陰性は症例4のみであった。加藤ら<sup>4)</sup>は多発結節例や浸潤影主体の症例では陽性のことが多いことを報告しているが、今回の陰性例は多発性結節性陰影を呈していた。また加藤らの検討によれば単発結節例では全て（4例）陰性であったが、我々の検討では単発結節の2例はいずれも陽性であった。また3例は外科的生検や切除の後に測定されたものであり、クリプトコッカス症を念頭にいれ抗原を測定していれば外科的処置が不要であった症例である。クリプトコッカス抗原は感度、特異度がそれぞれ70~100%、90%以上<sup>6)</sup>あり優れた検査であるので、まずクリプトコッカス症を鑑別診断の1つにあげることが診断の重要な第一歩であることが改めて確認された。

$\beta$ -D グルカンは深在性真菌症のスクリーニング検査として重要であるが、クリプトコッカス症では上昇しないことが多いとされている<sup>7)</sup>。今回の検討で $\beta$ -D グルカンは3例中2例で高値を示していたことが示され、今後の更なる検討が必要と思われる。

アメリカ感染症学会のガイドライン<sup>8)</sup>によれば、免疫能が正常な単発結節性陰影を呈する原発性肺クリプトコッカス症では抗真菌薬を投与せず経過観察してもよいことになっているが、わが国のガイドライン<sup>5)</sup>では確定診断例や臨床診断例（画像所見と血清クリプトコッカス抗原が陽性）では抗真菌薬を投与することを推奨している。我々が経験した今回の症例は原発性、続発性を問わず全例に抗真菌薬が投与され、投与期間の差こそあれ、いずれも良好な結果がえられている。

## お わ り に

肺クリプトコッカス症は症状に乏しいことが多い。血液検査も異常所見を呈することが少ない。加えて他の真菌感染症と比して、発症基盤が必ずしも免疫抑制状態にあるとは限らず多様であることから、確定前の鑑別診断の幅も広がる。症状の乏しい孤在性ないし多発性結節性陰影が見られた時はクリプトコッカス症の可能性を常に考慮し鑑別すべきである。

## 文 献

- 1) Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Muller NL: Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. J comput Assist Tomogr 26: 330-334, 2002.
- 2) Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH: Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. Radiology 236: 326-331, 2005.
- 3) 河野 茂: クリプトコッカス症の臨床研究. 日本医真菌学

- 会雑誌 44 : 159-162, 2003.
- 4) 加藤貴子, 高柳 昇, 宮原庸介, 窪田素子, 原健一郎, 斎藤大雄, 徳永大道, 生方幹夫, 倉島一喜, 柳沢 勉, 杉田裕 : 肺クリプトコッカス症の臨床的研究. 日呼吸会誌 43 : 449-453, 2005.
  - 5) 河野 茂, 他 : 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 第1版, 医歯薬出版(東京), p24, 2003.
  - 6) 濱本恒男 : 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査3, 第5版, 日本臨床社(大阪), p223, 1999.
  - 7) Mori T, Ikemoto H, Matsumura M, Yoshida M, Inada K, Endo S, Ito A, Watanabe S, Yamaguchi H, Mitsuya M, Kodama M, Tani T, Yokota T, Kobayashi T, Kambayashi J, Nakamura T, Masaoka T, Teshima H, Yoshinaga T, Kohno S, Hara K, Miyazaki S : Evaluation of plasma (1→3)-beta-D-glucan measurement by the kinetic turbidimetric Limulus test, for the clinical diagnosis of mycotic infections. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35 : 553-560, 1997.
  - 8) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guideline for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 30 : 710-718, 2003.  
(平成18. 1.16受付, 18. 3.31受理)