

●症 例

Cryptococcus により膿気胸を起こしたと考えられる 1 例

山口 航^a 小嶋 徹^a 中屋 順哉^a
 森谷 梨加^a 高崎 俊和^a 高瀬 恵一郎^b

要旨：症例は 76 歳，女性。2007 年 10 月に意識障害で福井県立病院に救急搬送され，胸部単純 X 線写真，胸部単純 CT で左肺の虚脱と浸潤陰影，空洞形成を認め，左気胸と両側胸水貯留を認めた。PaCO₂ 112.8 Torr と高二酸化炭素血症を認めたことから，当初，気胸による CO₂ ナルコーシスと考え，non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) と胸腔ドレナージによる加療を開始し意識状態の改善を得た。その後，胸水培養で *Cryptococcus neoformans* が検出され，胸水中の *C. neoformans* 抗原も陽性であり，胸水中の病理細胞診でも *Cryptococcus* の菌体を認めた。以上から，肺クリプトコッカス症が胸腔穿破して生じた可能性が高い，膿気胸であると診断した。抗真菌薬で加療を開始したところ，炎症反応の改善を認めた。気胸についてはピシバニール[®] (Picibanil[®]) で胸膜癒着療法を実施し，気漏の消失を認め胸腔ドレナージに成功した。退院後も夜間のみ NPPV を使用していたが臨床症状は安定しており，約 5 ヶ月の抗真菌薬投与を経て加療を終了とした。その後，再発は認めなかったが退院 1 年後に，自宅にて心肺停止状態で発見され死亡が確認された。*Cryptococcus* による膿気胸というまれな病態に対して，抗真菌薬と胸腔ドレナージ，胸膜癒着療法が有用であったと考えられた。

キーワード：Cryptococcus, 膿胸, 気胸, 膿気胸, 胸膜癒着療法

Cryptococcus, Empyema, Pneumothorax, Pyopneumothorax, Pleurodesis

緒 言

肺クリプトコッカス症は，悪性腫瘍や糖尿病などの免疫抑制状態にある患者のみならず，健常者にも発症する呼吸器真菌症である。結節影や浸潤影，空洞などさまざまな画像所見を呈し胸水を伴うこともあるが，膿胸の報告はまれである。今回我々は，気胸，CO₂ ナルコーシスを合併し胸水から菌体を証明しえた，*Cryptococcus* により膿気胸を起こしたと考えられる 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：76 歳，女性。

主訴：意識障害，呼吸不全。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

既往歴：陳旧性肺結核，高血圧症。その他既往症なし。
 内服：ジルチアゼム (diltiazem)。補中益気湯。

現病歴：上記既往があるものの特に症状なく，自立した生活を過ごしていた。しかし 2007 年 10 月上旬から微熱，湿性咳嗽が持続するようになり，22 日に左胸痛を自覚したが経過をみていた。25 日早朝に意識混濁，頻呼吸であることを家人が発見し近医受診後，同日福井県立病院に救急搬送された。

入院時現症：身長 150.0 cm。体重 28.0 kg。体温 35.4℃，血圧 166/67 mmHg。脈拍 104/min・整。SpO₂ 98% (O₂ 3L 鼻カニューレ投与下)。呼吸数 32 回/min。意識レベル JCS III-200。眼瞼結膜貧血なし。頸静脈怒張なし。表在リンパ節腫脹を認めず。左呼吸音は減弱し打診で鼓音を認めた。心音異常なし。腹部に異常所見なく，下腿浮腫も認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血の白血球は 8,600/μl，好中球が 90.5% と増加していた。生化学検査では AST 70 U/L と軽度上昇を認め，TP 5.8 g/dl，Alb 2.7 g/dl と低蛋白血症，低アルブミン血症を認めた。また，CRP 11.6 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。電解質に異常は認めなかった。動脈血ガス分析検査では O₂ 3L 鼻カニューレ

連絡先：山口 航

〒910-0846 福井市四ツ井 2-8-1

^a福井県立病院呼吸器内科

^b福井県子ども療育センター

(E-mail: sibaityuutatu@hotmail.co.jp)

(Received 23 Jan 2012/Accepted 24 Apr 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

[Hematology]		T-bil	0.4 mg/dl	[Pleural effusion]	
WBC	8,600/ μ l	LDH	200 U/L	Aspect	light yellow, slight opacity
Neut	90.5%	ALP	253 U/L	Cell	2,773/ μ l
Eosino	0.0%	γ -GTP	26 U/L	Neut	9%
Baso	0.0%	BUN	20 mg/dl	Lymph	76%
Mono	4.5%	Cr	0.2 mg/dl	Eosino	0%
Lymph	5.0%	Na	137.4 mEq/L	Mono	10%
RBC	360×10^4 / μ l	K	3.84 mEq/L	Plasma	5%
Hb	10.3 g/dl	Cl	93.5 mEq/L	TP	4.9 g/dl
Ht	33.8 %	CRP	11.6 mg/dl	LDH	503 U/L
Plt	34.4×10^4 / μ l	Glc	182 mg/dl	Hyaluronic acid	29.0 mEq/L
[Arterial blood gas (O ₂ 3L on mask)]		HbA1c	unexamined	Glc	109 mg/dl
pH	7.152	QFT	indeterminant	ADA	42.1 IU/L
PaCO ₂	112.8 Torr	ESR	142 mm/h	<i>C. neoformans</i> Ag	(+)
PaO ₂	132.3 Torr	<i>Candida</i> Ag	(-)	Culture	<i>C. neoformans</i> (+)
HCO ₃ ⁻	37.9 mEq/L	β -D-glucan	<5.0 pg/ml	Mycobacteria	Gaffky (-), Tb-PCR (-), MAC-PCR (-), Culture (-)
BE	4.0 mmol/L	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	[Cerebrospinal fluid]	
SpO ₂	97.1 %	HIV-1/2 Ab	(-)	TP, Cl, Glc, cell	normal
[Biochemistry]		<i>C. neoformans</i> Ag	(-)	<i>C. neoformans</i> Ag	(-)
TP	5.8 g/dl	[Sputum]		Culture	(-)
Alb	2.7 g/dl	Bacteria	normal flora		
AST	70 U/L	Mycobacteria	Gaffky (-), Tb-PCR (-), MAC-PCR (-), Culture (-)		
ALT	35 U/L				

レ投与下で PaO₂ 132.3 Torr であり、pH 7.152、PaCO₂ 112.8 Torr と呼吸性アシドーシスを認めた。

画像所見：胸部単純 X 線写真 (Fig. 1) では気管・縦隔は右に偏移し、右肺野には浸潤陰影を認めた。左肺には気腔による圧排と空洞が認められた。胸部単純 CT では左肺は虚脱し、浸潤陰影と空洞を認め、胸腔にはニボー形成を認めた。右肺の胸膜近傍に浸潤陰影を、肺尖部には陳旧性肺結核を疑う炎症性変化を認めた。また、右胸水貯留も認められた。

入院後経過：入院当初、結核後遺症肺を基礎に気胸を発症したことで呼吸不全が増悪し、CO₂ ナルコーシスに至った状態と考え respiratory care unit (RCU) に入院、左胸腔ドレーンを留置し持続吸引を行い、同時に非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) を装着し呼吸管理を行った。また、炎症反応の上昇と胸部 CT 画像から細菌性肺炎の合併を考慮し、セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) 2g/日を開始した。同時に回収された胸水を生化学検査、病理検査、細菌学的検査に提出した。胸水は滲出性、単核球優位で好酸球の増加はみられなかった。加療開始数時間後には意識清明となり、CO₂ の改善を認めたが、胸部 CT (Fig. 2) では左肺の軽度の膨張を認めるのみで、左肺全葉に及ぶ浸潤陰影と気腔は残存し、気漏も続いてい

る状態であった。いったんは NPPV から離脱したが、CO₂ ナルコーシスの再発をきたしたため NPPV による加療を再開、以後睡眠中は NPPV を装着することとした。以降、CO₂ ナルコーシスを再発することはなかった。結核を含めた肺抗酸菌症については、喀痰および胃液で計 3 回抗酸菌塗抹検査を実施したがいずれも陰性であり、また PCR 検査も陰性で肺抗酸菌症の可能性は低いと考えられた。QFT 検査は判定不能であった。第 10 病日に胸水培養で真菌が検出されたと報告があり、再度左胸水穿刺を実施、各種検査を追加実施した。血清の追加検査では、 β -D-glucan、*Candida* 抗原、*Aspergillus* 抗原、*C. neoformans* 抗原のいずれも陰性であったが、その後、1 回目、2 回目の胸水培養から *C. neoformans* が検出され、胸水中の *C. neoformans* 抗原も陽性であった。胸水中の病理細胞診でもグロコット染色、PAS 染色で *Cryptococcus* の菌体 (Fig. 3) を認めた。以上から肺クリプトコカス症が胸腔穿破し、膿気胸を生じた可能性が高いと判断した。CTRX を中止し第 19 病日からボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) を維持量 240 mg/日 (4 mg/kg/回、1 日 2 回) で加療を開始したところ、炎症反応の改善を認めた。気胸については、胸腔ドレーンから持続吸引を継続していたが気漏が持続するため、第 16 病日、第 21 病日にピシバニール® (Picibanil®) による胸膜癒



Fig. 1 Chest X-ray and CT on admission shows shadows and cavity lesions in the collapsed left lung and left pneumothorax with bilateral pleural effusion, and shadows in the right lung.

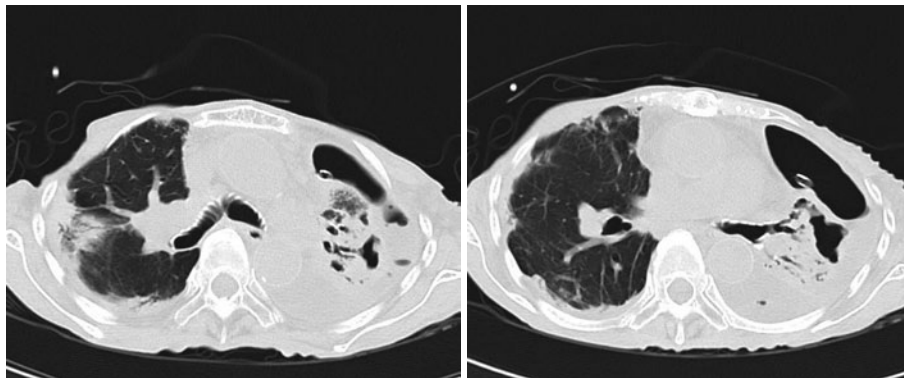


Fig. 2 Chest CT after drainage shows expanded shadows and cavity lesions in collapsed left lung, as in Fig. 1, and subpleural shadows in the right lung.

着療法を実施したところ、気漏が消失し、第26病日に胸腔ドレーンを抜去することができた。ドレーン抜去後にNPPVの使用中止を試みたがCO₂の再増悪を認めたため夜間のNPPV使用は継続とした。第33病日にVRCZ 400 mg/日の内服に変更し、第39病日に退院となった。退院2週間後の胸部CTでは、左肺に空洞性病変と気腔の残存を認めたが、両側肺野の浸潤陰影は改善しており、VRCZによる加療効果があったと考えた。経

済的理由から患者希望でVRCZからイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 200 mg/日の内服に変更したが経過は安定しており、約5ヶ月の抗真菌薬投与を経て加療を終了とした。退院2ヶ月後に再度血清 *C. neoformans* 抗原検査を実施したが陰性であった。その後も夜間NPPVの使用を継続し外来通院していたが、気胸やCO₂ナルコーシスの再発はみられなかった。しかし、退院1年後に自宅で心肺停止状態で発見され、死亡が確認され

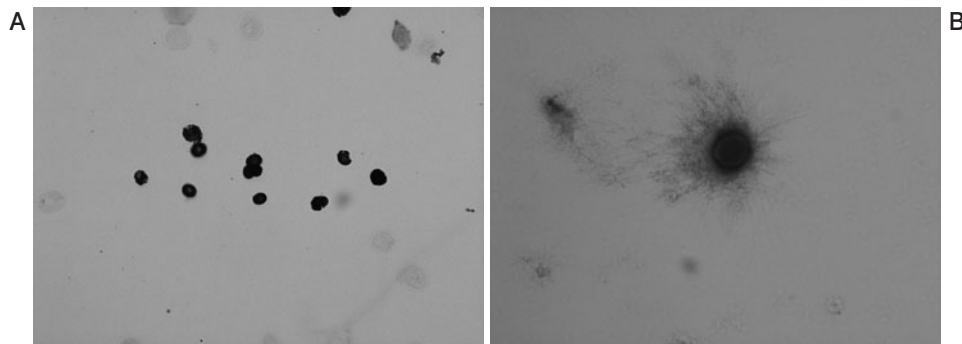


Fig. 3 *Cryptococcus neoformans* with thin capsule was detected from left pleural effusion (A) Grocott stain, $\times 10$; (B) PAS stain, $\times 40$.

たと報告があった。死因についての詳細は不明であった。

考 察

肺クリプトコッカス症は鳥類の糞便や土壌中に存在する *C. neoformans* を吸入することで発症する肺感染症であり、基礎疾患の認められない健常者に発症する原発性と、悪性腫瘍、AIDS、糖尿病患者に日和見感染症として発症する続発性とに分類される。一般に、原発性では単発性ないし多発性結節影を呈し、続発性では浸潤影や胸水貯留など多彩な画像を呈するといわれている¹⁾。本症例では画像上後者が疑われ、HIV 感染や悪性腫瘍の存在は認められなかったものの、QFT 検査が判定不能となったことから免疫力が低下した状態にあったと推察された。来院時に、るいそうや低アルブミン血症を認めたことや血糖高値であったことから、低栄養や糖尿病が免疫力低下の原因となり、続発性に肺クリプトコッカス症を発症した可能性が高いと考えられた。

肺クリプトコッカス症で胸水を伴う例はいくつか報告されているが、その胸水のほとんどがリンパ球優位であると報告²⁾されており、本症例も同様の所見であった。好酸球の増加を認めていないことから、気胸随伴の胸水貯留である可能性は低いと考える。本症例は左胸水培養から *C. neoformans* が検出されクリプトコッカス膿胸と診断したが、右胸水については患者同意が得られず穿刺を実施できていないため、その原因を特定するには至っていない。右胸水の原因としては、呼吸不全に併発した右心不全や低アルブミン血症が関与している可能性も否定できないが、両側胸水貯留を呈した肺クリプトコッカス症の報告があること²⁾³⁾や、本例の画像所見で右肺にも病変を認めることから肺クリプトコッカス症が関与している可能性は高いと推察する。

肺クリプトコッカス症が膿胸化した症例報告はきわめて少なく、我々が検索しえた限りでは国内外合わせて 15 例の報告^{3)~17)}のみであり、Young ら²⁾は自験例を含め、

胸水中から *C. neoformans* が検出された 11 例を報告している。15 例中 13 例、11 例中 9 例が血液疾患や透析、悪性腫瘍などを有した続発性肺クリプトコッカス症であった。Wasser ら⁷⁾は胸水の成因として、胸膜直下の肺結節から胸膜に炎症が波及し胸水貯留をきたすと述べている。同様の機序により、免疫抑制状態では十分に感染を制御できず、より強い浸潤が生じて胸膜および胸腔まで到達し膿胸化すると考えられる。膿気胸を起こした症例はさらに少なく、検索しえた範囲では倉原ら¹⁷⁾の 1 例のみであった。同報告では、肺クリプトコッカス症が胸腔に穿破して気胸と膿胸を併発し、胸腔鏡検査で壊死に陥った肺病変を確認し、その部位が穿破したと考察している。本例では胸腔鏡検査を実施しておらず、肺クリプトコッカス症による病変が胸腔に穿破したことを肉眼的に確認するには至っていないが、画像上、気胸と隣接する空洞を認めたことから、本症例も前述の報告と同様の発症機序であろうと考えられた。

血清 *C. neoformans* 抗原検査としては抗体感作ラテックス凝集反応が簡便迅速であり、福井県立病院を含めた多くの施設で実施され、同検査の感度は 81.2%と報告されている¹⁸⁾。前述の膿胸化した肺クリプトコッカス症の報告のうち、胸水および血清での同抗原検査が記載された報告は 5 例あり、5 例とも胸水の検査が陽性でうち 4 例が血清の検査も陽性であった。症例数がきわめて少なく検討不十分ではあるが、本症例を含め膿胸化する症例では胸水中の抗原検査は診断に有用であると考えられる。一方、本症例では胸水での抗原検査は陽性であったが、血清での同検査は陰性であった。Safder ら¹⁹⁾は、同検査が偽陰性となる原因として、①菌量が少ない、②発症初期、③莢膜が乏しい、④プロゾーン現象を挙げている。プロゾーン現象とは抗原が多量に存在することで検査結果が偽陰性となる事象のことであるが、本症例では検体を希釈しても陰性であったことや、退院 2 ヶ月後に血清での同検査が陰性で、多量の抗原が短期間で陰性化した

とは考えにくいことから、否定的と思われる。また、病変の程度が肺実質の広域に及ぶことから発症初期とも考えにくい。莢膜に注目すると、本症例において胸水中に確認された *C. neoformans* の莢膜は目立たず希薄であると思われた。通常、同菌の莢膜は菌が自然界に生息している段階では脆弱で乏しく、生体内などで何らかの免疫反応を受けることによって形成され、その厚さは菌株や生体内での免疫反応によって異なると考えられている²⁰⁾。本症例ではこれらの影響から同菌の莢膜が低形成となっていたと推察する。加えて、膿胸となり菌が増加するために、血中より胸水中の菌量が多くなっていたことは容易にうかがえる。推測の域は出ないが、胸水中と血清中の菌量の差や莢膜の形成が乏しいことが、結果として抗原検査の結果に違いを生じたものと思われる。

本症例では胸腔ドレーン留置および持続陰圧療法では気胸の改善が得られず追加治療が必要であった。一般に難治性の膿気胸の加療には外科的療法が選択されることが多いが、本症例ではいそうが目立つことや呼吸機能が乏しいことから、手術は困難と考えた。気管支充填術により膿気胸の加療を行った報告も散見されるが、福井県立病院では当時気管支充填術を実施した経験がなく同手技を実施するにはリスクが高いと判断した。胸膜癒着療法は、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させることで気漏を防ぐ手段であり、英国の悪性胸水のガイドラインでは患側肺の十分な拡張が癒着成功の鍵としている。本症例では、陰圧を十分にかけても患側肺の膨張が得られず、同方法を実施しても気胸の改善は得られにくいこと、癒着により少なからず今以上の換気量の低下を招くと懸念されたことから、本来ならば適応はないと思われた。しかしながら、先に述べたように、手術はリスクが高すぎることで、肺病変の範囲が広域かつ空洞形成が目立ち荒廃しているため、充填術で気漏が止まったとしても患側肺の膨張は期待できないこと、癒着療法による換気量への影響は比較的低いと考えられたことから、本意ながらも胸膜癒着療法を選択し、換気が不十分なところはNPPVで換気補助を行う方針とした。幸い2度の胸膜癒着療法で気胸の改善を得ることができたが、その機序は気漏部付近の臓側胸膜と壁側胸膜が癒着したためか、癒着療法により惹起された炎症によって臓側胸膜が肥厚したためと推測される。膿気胸に対して胸膜癒着療法で加療した報告はないが、本症例のように全身状態が不良で外科的加療が困難な場合、胸膜癒着療法は選択枝の一つとして挙げるができると思われる。NPPVの使用により気胸の再発のリスクを高める危険性はあったが、NPPVを中止したことでCO₂ナルコーシスの再増悪をきたした経緯があり、NPPVによる補助換気の継続は必要と判断した。

不幸にして退院1年後に死亡する転帰をたどり、その原因については詳細不明であるが、気胸の再発からCO₂ナルコーシスに至った可能性が残る。退院後は経過が安定していたことから、気胸の再発リスクを低減させるためにNPPVの中止を考慮すべきであったかもしれない。

本症例はクリプトコッカス膿気胸というまれな病態に対して、抗真菌薬投与と胸腔ドレナージ、胸膜癒着療法を実施し加療することができた症例である。基礎疾患を有する患者に胸水貯留を認めた場合は、肺クリプトコッカス症も念頭に精査を行い、早期治療につなげることが望ましいと考えられる。また、空洞を呈する場合は気胸の合併に留意する必要があると考える。

本論文の要旨は第60回日本呼吸器学会北陸地方会において報告した。

引用文献

- 1) Khoury MB, Goldwin JD, Ravin CE, et al. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 893-6.
- 2) Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, et al. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: a review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. *AJR Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 743-7.
- 3) Kamiya H, Ishikawa R, Moriya A, et al. Disseminated cryptococcosis complicated with bilateral pleural effusion and ascites during corticosteroid therapy for organizing pneumonia with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2008; 47: 1981-6.
- 4) 渡部誠一郎, 坂谷光則, 久保田馨, 他. 胸水貯留の1例を含む肺クリプトコッカス症の自験5例の臨床的検討. *日胸疾会誌* 1995; 33: 1430-5.
- 5) 小野幸子, 竿尾光祐, 佐々木真紀子, 他. 胸水中に *Cryptococcus neoformans* を検出した肺クリプトコッカス症の1例. *Jpn Soc Clin Cytol* 2000; 39: 465-7.
- 6) Fukuchi M, Mizushima T, Kobayashi M, et al. Cryptococcal pleural effusion in a patient with chronic renal failure receiving long-term corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis. *Intern Med* 1998; 37: 534-7.
- 7) Wasser L, Talavera L. Pulmonary cryptococcosis in AIDS. *Chest* 1987; 92: 692-5.
- 8) Mulanovich VE, Dismukes WE, Markowitz N. Cryptococcal empyema: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1396-8.
- 9) Horowitz ID, Blumberg EA, Krevolin L. *Cryptococcus albidus* and mucormycosis empyema in a pa-

- tient receiving hemodialysis. *South Med J* 1993; 86: 1070-2.
- 10) Wahab JA, Hanifah MJ, Choo KE. Bruton's agammaglobulinemia in a child presenting with cryptococcal empyema thoracis and periauricular pyogenic abscess. *Singapore Med J* 1995; 36: 686-89.
 - 11) Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Isolated cryptococcal thoracic empyema with osteomyelitis of the rib in an immunocompetent host. *J Infect* 2005; 51: e117-9.
 - 12) Xiol X, Guardiola J, Sesé E. Empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in cirrhotic patients. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 45.
 - 13) Sort P, Morales M, Gómez J, et al. Pleural empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in a patient with liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 302-4.
 - 14) Chen CG, Chen CS, Huang CW, et al. Cryptococcal empyema in an Immunocompetent Host. *J Med Sci* 2004; 24: 49-54.
 - 15) Tenholder MF, Ewald FW, Khankhanian NK, et al. Complex cryptococcal empyema. *Chest* 1992; 101: 586-8.
 - 16) 朝倉奈都, 沖津 宏, 清家純一, 他. 維持血液透析中に発症したクリプトコッカス膿胸の1例. *日呼外会誌* 2000; 14: 123-7.
 - 17) 倉原 優, 橋 和延, 桂 浩, 他. 局所麻酔下胸腔鏡による搔爬とドレナージが有用であったクリプトコッカス膿胸の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 142-7.
 - 18) 篠田孝子, 池田玲子, 西川朱實, 他. クリプトコッカス症診断用ラテックス試薬の開発と評価. *真菌と真菌症* 1989; 30: 211-21.
 - 19) Safder N, Abad CL, Naravan S, et al. Keeping an open mind. *N Engl J Med* 2009; 360: 72-6.
 - 20) 阿保一茂, 澤田満佐子, 山崎堅一郎, 他. 白血病患者の血液培養から分離された莢膜不完全形成 *Cryptococcus neoformans* の1症例. *埼臨技会誌* 2003; 50: 1-5.

Abstract

A case of cryptococcal pyopneumothorax

Wataru Yamaguchi^a, Toru Kojima^a, Junya Nakaya^a, Rika Moriya^a, Toshikazu Takasaki^a and Keiichiro Takase^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Fukui Prefectural Hospital

^bFukui Prefectural Medical Center for Child Rehabilitation

A 76-year-old woman lost consciousness as a result of CO₂ and was admitted to our hospital. A chest X-ray and computed tomography showed shadows and cavity lesions in the left lung and left pneumothorax with bilateral pleural effusion. We treated her with noninvasive positive pressure ventilation and chest drainage. *Cryptococcus neoformans* was cultured from the pleural effusion, and a pleural-fluid *cryptococcus* antigen test was positive simultaneously. Therefore we diagnosed pyopneumothorax caused by *C. neoformans*. She received an antifungal drug and was treated pleurodesis with OK-432, and she responded well to antifungal therapy and pleurodesis. We suggest that pleurodesis is useful in this case of inoperable cryptococcal pyopneumothorax.