

## ●症 例

## 胸部 CT で広範な浸潤影と高カルシウム血症を呈した 肺クリプトコッカス症の 1 例

山越 志保<sup>a,b</sup> 田中館基親<sup>b</sup> 川畑 雅照<sup>a,b</sup>

要旨：症例は 91 歳，女性。38°C の発熱，意識障害が出現し，虎の門病院分院を受診。胸部 X 線で両中下肺野優位に浸潤影と高カルシウム (Ca) 血症を認め，入院。抗菌薬投与後も画像所見・高 Ca 血症は改善しなかった。原因として，悪性腫瘍や副甲状腺疾患等は認めず，CT ガイド下生検を施行。Grocott 染色で酵母様真菌と，培養で *Cryptococcus neoformans* を検出。抗真菌薬投与にて高 Ca 血症が改善し，クリプトコッカス症が原因と推定された。*C. neoformans* 感染に伴う高 Ca 血症のまれな 1 例を報告する。

キーワード：肺クリプトコッカス症，*Cryptococcus neoformans*，肉芽腫性病変，高 Ca 血症，CT ガイド下生検

Pulmonary cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, Sarcoid lesion, Hypercalcemia, CT-guided needle biopsy

### 緒 言

二次性に高 Ca 血症をきたしうる疾患として悪性腫瘍，サルコイドーシス等の肉芽腫性病変，抗酸菌・真菌などの感染症が知られている。海外では *Coccidioides immitis* や *Histoplasma capsulatum*，*Cryptococcus neoformans* などの真菌感染に伴って高 Ca 血症を呈した症例報告が散見されるが，*C. neoformans* の感染によって起こる高 Ca 血症の，日本国内での報告はない。

今回我々は，胸部 CT 上，両側下葉を中心に辺縁不整な多発結節影・浸潤影を認め，高 Ca 血症を伴った肺クリプトコッカス症の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：91 歳，女性。

主訴：発熱，ADL 低下，意識障害。

家族歴：娘 C 型慢性肝炎。

既往歴：86 歳 脳梗塞・認知症，90 歳 貧血。

生活歴：老人施設に入居中，喫煙歴・飲酒歴なし，粉塵曝露歴なし，ペット飼育歴なし。

現病歴：2009 年 7 月 27 日より意識障害，38°C の発熱を認め，虎の門病院分院呼吸器科外来を受診。胸部 X 線で両側浸潤影を認め，白血球数 10,800/ $\mu$ l，CRP 8.9 mg/dl と炎症反応が上昇し，細菌性肺炎を疑われ，緊急入院。

入院時現症：身長 145 cm，体重 35.0 kg，体温 37.2°C，血圧 113/53 mmHg，脈拍 105/min，呼吸数 32/min，SpO<sub>2</sub> 92% (大気下)，意識 JCS II-20。頭頸部 眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄疸なし，頸部リンパ節触知せず，口腔内の乾燥・発赤等はない。胸部 呼吸音両側前胸部で吸気時に coarse crackle を聴取，心音清。腹部 平坦軟，圧痛なし。四肢 浮腫なし，ばち指なし，チアノーゼなし。神経学的所見 認知症により評価困難。

胸部 X 線 (図 1a)：両中下肺野優位に辺縁不明瞭な多発結節影，浸潤影を認める。

胸部 CT (図 1b)：両下葉優位に辺縁不整な多発結節影を認める。

入院時検査所見 (表 1)：血液学的検査では Hb 7.1 g/dl と正球性正色素性貧血，炎症反応の上昇，低アルブミン血症 (Alb 2.0 g/dl) を認めるとともに，Cr 1.3 mg/dl (eGFR 29.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) と腎機能障害もみられ，血清 Ca 12.4 mg/dl と高値であった。動脈血ガス分析では大気下で PaO<sub>2</sub> 55 Torr と低酸素血症がみられた。

臨床経過 (図 2)：本症例は高齢で，認知症・意識障害があり，誤嚥性肺炎を考え，アンピシリン/スルバクタム (ampicillin/sulbactam：ABPC/SBT) 4.5 g/日の投与を開始した。また，入院時の血清補正 Ca 値が 14.4 mg/dl と著明な高 Ca 血症を認めた。原因としては，アルファ

連絡先：山越 志保

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

<sup>a</sup> 東京医科大学病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 虎の門病院分院呼吸器科

(E-mail: shiho.adg@gmail.com)

(Received 19 Apr 2014/Accepted 18 Sep 2014)

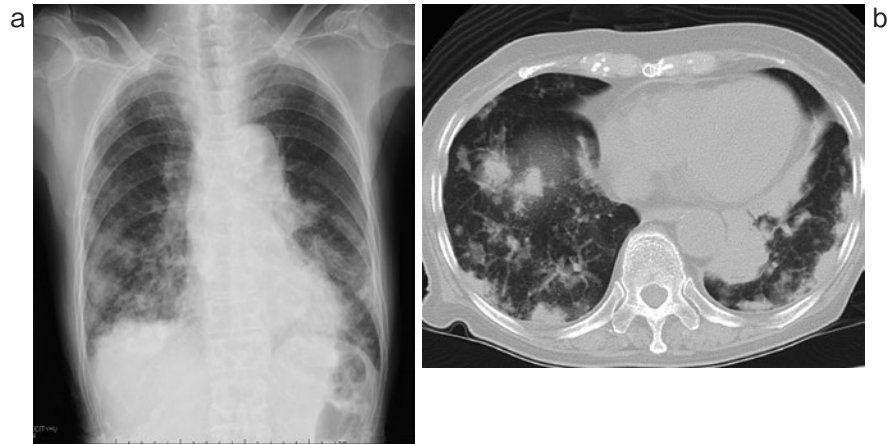


図1 (a) 入院時の胸部X線. 両中下肺野優位に辺縁不明瞭な多発結節影, 浸潤影を認める. (b) 入院時の胸部CT. 両下葉優位に辺縁不整な多発結節影を認める.

表1 入院時血液検査

血算		生化学		内分泌検査	
WBC	10,800/ $\mu$ l	TP	5.7 g/dl	PTH-intact	3 pg/ml (15~65)
Band	32.5%	Alb	2.0 g/dl	PTHrP	<1.0 pmol/L (<1.1)
Seg	44.5%	AST	13 IU/L	1,25-(OH) <sub>2</sub> -VitD <sub>3</sub>	32.5 pg/ml (20~60)
Eosin	0.0%	ALT	9 IU/L	TSH	4.56 $\mu$ IU/ml (0.54~4.94)
Baso	0.0%	LDH	138 IU/L	F-T4	1.69 ng/dl (0.72~1.70)
Mono	2.5%	BUN	31 mg/dl	ACTH	17.3 pg/ml (7.2~63.3)
Lym	20.5%	Cr	1.3 mg/dl	Cortisol	18.5 $\mu$ g/dl (4.5~21.1)
RBC	231 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Na	132 mmol/L	その他	
Hb	7.1 g/dl	K	4.9 mmol/L	ACE	9.4 IU/L (8.3~21.4)
Ht	21.9%	Cl	96 mmol/L	Lysozyme	32.7 mg/L (5~10.2)
MCV	94.5 fl	Ca	12.4 mg/dl	Fe	9.4 $\mu$ g/dl (80~120)
MCH	30.5 pg	(補正 Ca	14.4 mg/dl)	UIBC	78 $\mu$ g/dl (195~273)
MCHC	32.2%	iP	4.3 mg/dl	Ferritin	764 $\mu$ g/L (5~80)
Plt	35.3 $\times 10^4$ / $\mu$ l	血糖	98 mg/dl	結核菌インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験	
		CRP	8.9 mg/dl	ESAT-6	<0.05 (IU/ml),
		CEA	2.1 $\mu$ g/L	CFP-10	<0.05 (IU/ml)
動脈血ガス (大気下)		喀痰培養			
pH	7.41	検体採取不能			
PaCO <sub>2</sub>	44 Torr				
PaO <sub>2</sub>	55 Torr				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mmol/L				

ロール® (Alfarol®) 内服があり, 薬剤性を第一に疑い, 同薬剤を中止し, 生理食塩液 1,000 ml/日, ラシックス® (Lasix®) 40 mg/日, エルシトニン® (Elcitonin®) 注射液 80 単位/日を開始した. 髄液検査では, 水様無色透明な髄液 4.5 ml を採取した. 髄液圧上昇は認めず, 髄液の細胞数 3 個/ $\mu$ l であり, 髄液中蛋白 39 mg/dl, 髄液中糖 36 mg/dl と低下していた. 髄液の結核菌塗抹検査や細菌培養検査は陰性であり, クリプトコッカス抗原は 8 倍であったが, 墨汁法では菌体は認めなかった.

第 4 病日には意識障害は改善したが, 第 8 病日でも胸部 X 線の浸潤影, 炎症反応の改善はなかった. 抗菌薬をセ

フェピム (cefepime) 2 g/日に変更したが, 血液データ・画像所見は改善しなかった. 同時に高 Ca 血症はやや軽快したものの, 血清補正 Ca 値は 11.9 mg/dl と高値であった. 鑑別疾患として, 副甲状腺機能亢進症, 悪性腫瘍, サルコイドーシス・抗酸菌感染症などの肉芽腫性疾患があげられた. このため, 内分泌的検索を施行したところ (表 1), PTH-intact は 3 pg/ml (15~65), PTHrP は <1.0 pmol/L (<1.1) と共に抑制されており, また, 血清クレアチニン 1.3 mg/dl と高値にもかかわらず 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>) 32.5 pg/ml (20~60) と, 抑制されていなかった. 甲状腺・副腎機能は正常内

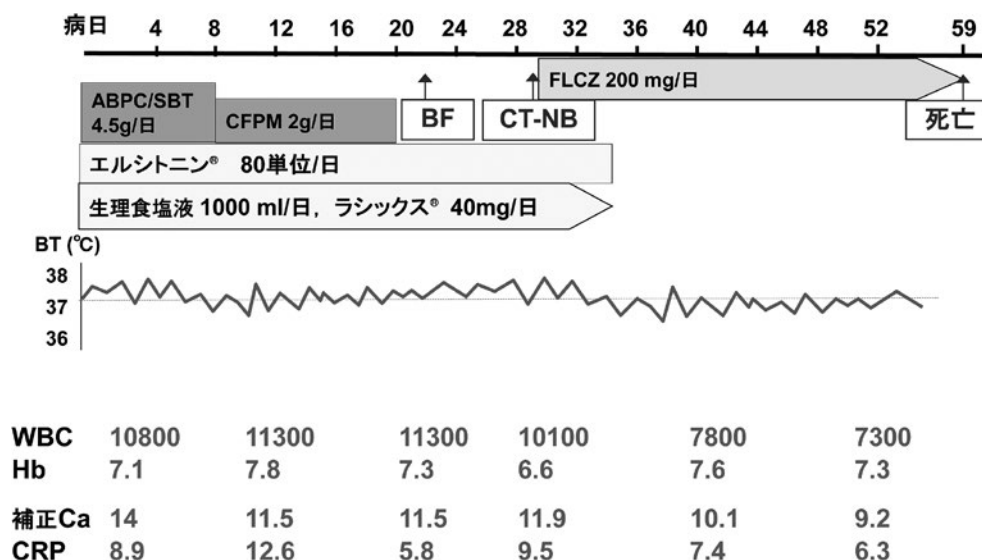


図2 Clinical course.

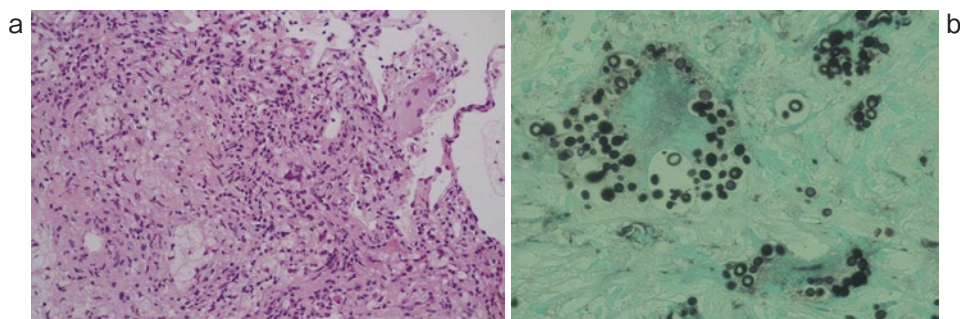


図3 (a) CTガイド下生検検体のHE染色. 多核巨細胞や壊死を伴う類上皮肉芽腫が肺胞腔を埋めており, 類上皮組織球や多核巨細胞の胞体は泡沫状を呈している. (b) Grocott染色. 多数の酵母様真菌を認める.

であった. また, 腫瘍マーカーは陰性であり, HIV検査も陰性, 結核菌インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験 ESAT-6 <0.05 IU/ml, CFT-10 <0.05 IU/ml と陰性であった. 血液検査ではリゾチーム 32.7 mg/L とやや高値であったものの, ACE 9.4 IU/L と正常範囲内であった.

原因検索のため, 第22病日に気管支鏡検査を行った. 内腔に異常所見はなく, 右下葉支で気管支肺胞洗浄を施行した. 気管支肺胞洗浄液の細胞診はclass IIであった. またグラム染色・抗酸菌塗抹検査・抗酸菌PCRはいずれも陰性であり, 一般細菌培養検査では有意な起炎菌は同定されなかった. このため, 右下葉 consolidation をCTガイド下生検したところ, 生検検体の hematoxylin-eosin (HE) 染色では多核巨細胞や壊死を伴う類上皮肉芽腫が肺胞腔を埋めており, 類上皮組織球や多核巨細胞の胞体は泡沫状を呈していた (図3a). また, Grocott染色で酵母様真菌を認め (図3b), 組織培養から *C. neoformans*

が検出された. なお血中クリプトコッカス抗原も8,192倍と上昇しており, 肺クリプトコッカス症と診断した.

フルコナゾール (fluconazole : FLCZ) 200 mg/日投与開始12日目には胸部X線上, 両側中下肺野の浸潤影, 結節影は縮小し, 血中クリプトコッカス抗原2,048倍と低下した. また, FLCZ投与とともに徐々に血清補正Ca値も低下し, 第40日目には10.1 mg/dl と正常化し, 意識状態もJCS 0まで改善した. その後も FLCZ 200 mg/日を継続したが, 副作用は認めなかった. 第57日目の胸部CTで浸潤影・結節影は縮小し, 全身状態も改善し, リハビリテーションを施行していた. しかし第59日目に高血圧と腎機能障害悪化に伴う電撃性肺水腫を発症し, 死亡した.

## 考 察

*C. neoformans* の担子胞子を吸入し、肺胞腔内に到達した *C. neoformans* は肺胞マクロファージに貪食・殺菌されるが、一部はそれを回避して肺胞を充満するように増殖し<sup>1)</sup>、病変を形成する。

肺クリプトコッカス症は、糖尿病、膠原病、腎疾患、悪性腫瘍、AIDS、ステロイドや免疫抑制薬使用者などの免疫不全者に発症しやすいが、明らかな基礎疾患をもたない宿主にも発症する<sup>2)3)</sup>。

本症例は悪性腫瘍などの明らかな既往のない女性ではあるが、91歳と超高齢であり、入院時には貧血や低アルブミン血症、および腎障害を認め、加齢と細胞性免疫不全をきたしていたと推察される。今回、肺クリプトコッカス症を発症して高Ca血症をきたし、意識障害が出現した。

通常、Caの生理学的機序は、副甲状腺ホルモン(PTH)によってcAMPを介し肝臓で産生された25-OH-VitD<sub>3</sub>は通常、腎臓の近位尿細管で1- $\alpha$  hydroxylaseによって活性化されて1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>を産生する。1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>が小腸でその受容体と結合することによりCa吸収を促進し、血中Ca濃度を増加させる<sup>4)</sup>。

高Ca血症の原因としてはサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患、多発性骨髄腫、肺癌などの悪性腫瘍、抗酸菌・真菌感染が知られる<sup>5)</sup>。

肉芽腫性疾患や感染症の患者ではインターフェロン- $\gamma$ で活性化されたマクロファージ、多核細胞などによって、1- $\alpha$  hydroxylaseが産生され、高Ca血症をきたすと報告されている<sup>6)7)</sup>。

本症例では、胸部CTで多発する結節性病変、浸潤影を呈しており、その病変部には図3aに示すように、肺胞腔内を充満するように多数の活性化したマクロファージが増殖し、肉芽腫を形成していたと考えられる。

今回、1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>値が年齢の割に高かったことから、肺クリプトコッカス症に伴う肉芽腫性病変で、活性化されたマクロファージに誘導された1- $\alpha$  hydroxylaseが1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>を産生し、高Ca血症を発症したと推測される。

また、血清クリプトコッカス抗原はその抗原価が重症度の評価に利用できる可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。本症例もクリプトコッカス抗原8,192倍とかなり高値であり、病理像でもGrocott染色で多数の酵母様真菌を認め、重症の肺クリプトコッカス症であったと予想される。このため、本症例では著明な高Ca血症を呈したと考えられ

る。

これまで、肺クリプトコッカス症による高Ca血症の症例報告は、1995年にSpindelらと、1999年にAliらがHIV患者の各1例<sup>9)10)</sup>を発表したのに続き、2004年にWangらが糖尿病に伴う慢性腎不全患者の1例<sup>5)</sup>と、2012年にHuangらも糖尿病の非HIV患者の1例を報告している<sup>11)</sup>。

以上の4例しか報告がなく、肺クリプトコッカス症における高Ca血症はきわめてまれな合併症と考えられ、報告した。

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

## 引用文献

- 1) 河野 茂, 他. 肺クリプトコッカス症. 臨と微生物 1993; 20: 169-74.
- 2) 澤井豊光, 他. クリプトコッカス症. 2002; 19: 2115-9.
- 3) 宮崎義継, 他. 真菌感染症 クリプトコッカス症. 日本臨牀 2003; 61: 829-34.
- 4) Fauci AS, et al. Vitamin D. In: Fauci AS, et al, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill. 2008; 346: 2373-5.
- 5) Wang IK, et al. Hypercalcemia and elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D in an end-stage renal disease patient with pulmonary cryptococcosis. Ren Fail 2004; 26: 333-8.
- 6) Rook GA, et al. The role of vitamin D in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 768-70.
- 7) Adams JS, et al. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 765-78.
- 8) 河野 茂. クリプトコッカス症の臨床研究. 日医真菌会誌 2003; 44: 159-62.
- 9) Spindel SJ, et al. Case report: vitamin D-mediated hypercalcemia in fungal infections. Am J Med Sci 1995; 310: 71-6.
- 10) Ali MY, et al. Hypercalcemia associated with infection by *Cryptococcus neoformans* and *Coccidioides immitis*. Am J Med Sci 1999; 318: 419-23.
- 11) Huang JC, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia as the initial manifestation of pulmonary cryptococcosis in an HIV-uninfected patient. Intern Med 2012; 51: 1793-6.

## Abstract

**A case of pulmonary cryptococcosis with multiple nodular lesions and hypercalcemia**Shiho Yamakoshi<sup>a,b</sup>, Motochika Tanakadate<sup>b</sup> and Masateru Kawabata<sup>a,b</sup><sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University<sup>b</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Toranomon Hospital, Kajigaya

A 91-year-old woman was admitted to our hospital in July 2008 with fever and confusion. Chest radiography indicated multiple infiltrative shadows in the middle and lower lung fields bilaterally, and a computed tomogram (CT) of the chest showed multiple nodular lesions. The patient was suspected to have bacterial pneumonia and was treated with antibacterial agent; however, her condition did not improve. Serum laboratory test results demonstrated marked hypercalcemia, undetectable levels of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein, and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels in the high-normal range. A CT-guided needle biopsy was performed, and a Grocott-Gomori methenamine-silver nitrate stain of a biopsy specimen from the right lower pulmonary lobe showed a yeast-like fungus. *Cryptococcus neoformans* was confirmed by culture, and primary pulmonary cryptococcosis was diagnosed. Her serum cryptococcal antigen titer was positive at 1:8,192. The patient was treated with fluconazole, and her symptoms, multiple nodular lesions, and serum laboratory findings improved.