

## ●症 例

## 膿気胸，敗血症に至ったアスペルギルス，クリプトコッカス重複感染の1例

有森陽二郎<sup>a</sup> 迫田 頼武<sup>a</sup> 平田 慎治<sup>a</sup>  
 上野 正克<sup>a</sup> 水落 伸治<sup>b</sup> 松元 崇史<sup>a</sup>

要旨：症例は74歳男性。特発性間質性肺炎の診断でステロイド治療中に右胸水と炎症反応上昇を認め入院となった。胸腔ドレナージ，抗菌薬の投与を行うも改善乏しく，肺野のすりガラス影の増悪を認めた。間質性肺炎の急性増悪を疑いステロイドを増量するもその後右気胸を発症し，同時に採取された胸水より多量の酵母様真菌を認め，敗血症性ショックに至り死亡した。剖検肺に*Cryptococcus neoformans*と*Aspergillus fumigatus*の重複感染を認め，クリプトコッカス膿気胸，敗血症にて死に至ったと考えられた。

キーワード：クリプトコッカス，アスペルギルス，膿胸，膿気胸，敗血症

*Cryptococcus*, *Aspergillus*, Empyema, Pyopneumothorax, Sepsis

## 緒 言

肺クリプトコッカス症は土壌中や鳩の糞などに生息する*Cryptococcus*属真菌を経気道的に吸入することで発症する。基礎疾患を有する続発性クリプトコッカス症では結節影のほかに浸潤影など多彩な画像所見を呈し得るが，気胸や胸水貯留は稀である。今回我々は，*Cryptococcus neoformans*と*Aspergillus fumigatus*の重複感染から膿気胸に至り，クリプトコッカス敗血症にて死に至った1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：74歳，男性。

主訴：倦怠感。

既往歴：陈旧性脳梗塞，洞不全症候群。ワルファリン内服中。

生活歴：ex-smoker。動物飼育歴なし。趣味は庭仕事。

現病歴：2014年7月より特発性間質性肺炎の診断でステロイド治療を開始し，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）7.5mg/日で維持されていた。2016年5月17日数日前からの咳，倦怠感を主訴に来院し，右胸水の増加と炎症反応上昇を認めたため精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長158cm，体重55.8kg，意識清明，体温37.2℃，血圧108/66mmHg，脈拍86/分・整，呼吸数18/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）91%（O<sub>2</sub>4L/分鼻カニューレ投与下），聴診上，両背側下肺野に捻髪音を聴取，その他理学所見に異常なし。

入院時検査所見：白血球が9,930/μL，好中球が89.1%，CRP13.7mg/dLと炎症反応の上昇を認めた。右胸水（表1）は滲出性胸水で酸性化を認めた。

画像所見：胸部単純X線写真，胸部単純CT（図1）では既存の間質性変化に加え1ヶ月前と比較し右胸水の増加を認めたが，肺野に新たな肺炎像は認めなかった。

入院後経過：右胸水の試験穿刺では特異的所見は得られなかったが，胸水の酸性化と好中球分画の増加から細菌感染は否定できないと考え，胸腔ドレナージとメロペネム（meropenem：MEPM）の投与を開始した。しかし炎症所見の改善が乏しく胸水排液も少量であったため，第5病日に胸腔ドレーンを抜去した。第11病日に胸部単純CTを再検したところ，右肺にすりガラス影の増悪を認め（図2），胸膜癒着と右胸水の増加を認めた。第17病日に胸水を再検するも特異的所見は得られなかった（表1）。KL-6が入院前の882U/mLから1,386U/mLと上昇していたが，β-Dグルカンは4.8pg/mLと低値であった。全身状態から気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）の施行は困難と判断し，間質性肺炎急性増悪を疑い第18病日よりPSLを7.5mg/日から50mg/日に増量したところ，CRPは1.5mg/dLと低下したが，呼吸状態や画像所見は著変なく経過した。第42病日朝より酸素化不良となり画像検査（図3）にて右気胸と気腔内の胸水貯留，右肺下葉浸潤影の増悪を認めた。同日胸腔ドレーン

連絡先：有森 陽二郎

〒830-8543 福岡県久留米市津福本町422

<sup>a</sup> 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 病理診断科

(E-mail: yojiro04081980@hotmail.co.jp)

(Received 05 Apr 2017/Accepted 08 Aug 2017)

表1 胸水所見

	第1病日	第17病日	第43病日
pH	7.273	7.347	8.024
細胞数 (/μL)	1,573	(no data)	347
Neut (%)	37	54.7	3
Lym (%)	59	44.9	97
Mon (%)	2.5	0.4	0
Eos (%)	1.5	0	0
TP (g/dL)	5.1	4.3	2.3
LDH (U/L)	1,079	1,023	10,266
Glu (mg/dL)	121	112	10
ADA (U/L)	31.2	38.1	58.6
培養	(-)	(-)	<i>Cryptococcus neoformans</i> 2 + <i>Aspergillus fumigatus</i> 少量

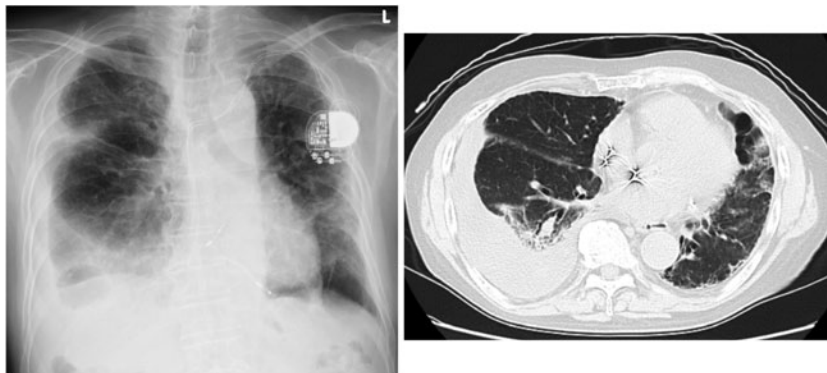


図1 入院時胸部レントゲン，胸部単純CT所見．両側肺底部優位に既存の間質性変化を認め，1ヶ月前と比較し右胸水の増加を認めた．



図2 第11病日胸部単純CT所見．右肺下葉を中心にすりガラス影の増悪を認めた．

を挿入したが肺の再膨張が不良であったため，翌日2本目の胸腔ドレーンを挿入し，挿入時に褐色の混濁した胸水を採取した(表1)．第44病日胸水の塗抹より多数の酵母型真菌が確認されたため，ホスフルコナゾール(fosfluconazole : F-FLCZ)の投与を開始した．第45病日に血圧が低下し，血液検査にてCRP 14.1mg/dL，プロカルシトニン5.71ng/mLと炎症反応上昇，血小板数5.8万/μL，

PT-INR 4.23と凝固異常，肝，腎機能障害の所見を認め，敗血症性ショック，播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation : DIC)とそれに伴う多臓器不全の状態と考えられた．クリプトコッカス敗血症を疑いF-FLCZをアムホテリシンBリポソーム製剤(liposomal amphotericin B : L-AMB)に変更したが，状態改善なく第47病日に死亡した．胸水培養からはその後*C. neoformans*と少量の*A. fumigatus*が検出され，第45病日に採取した2セットの血液培養からも*C. neoformans*が検出された．

剖検を施行したところ，右肺下葉には広範に好中球の混じる炎症細胞浸潤，膿瘍の形成がみられ，Grocott染色では荚膜を有する多数の酵母型真菌を認めた．また，右肺下葉の胸膜直下には比較的大きな嚢胞性病変が散見され，壊死，膿瘍の所見とY字型に分岐し隔壁を有する多量の糸状真菌を認めた．右壁側胸膜にも高度な炎症所見や壊死を背景とした多量の糸状真菌，酵母型真菌を認め，*Cryptococcus*属と*Aspergillus*属の混合感染が示唆された(図4)．剖検時の髄液培養で*C. neoformans*が同定され，脳脊髄炎の合併が疑われたが，開頭はしておらず浸潤の

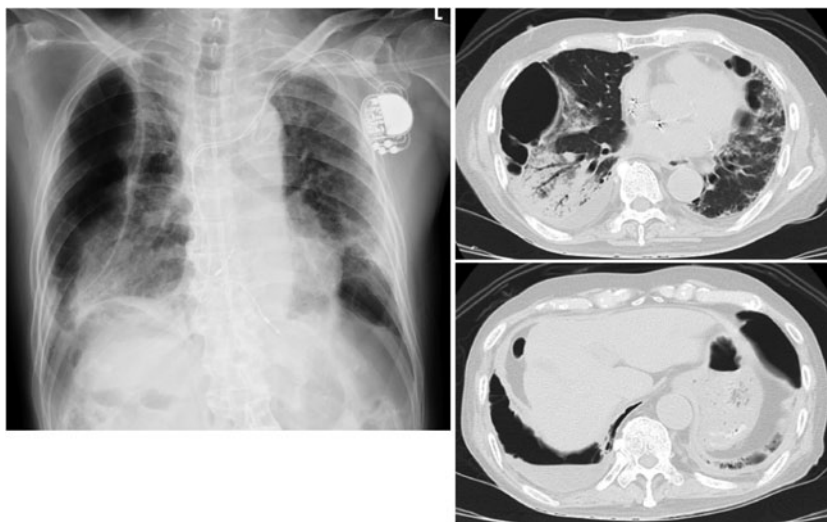


図3 第42病日胸部レントゲン，胸部単純CT所見．右気胸と胸腔内の胸水貯留，右肺下葉浸潤影の増悪を認めた．

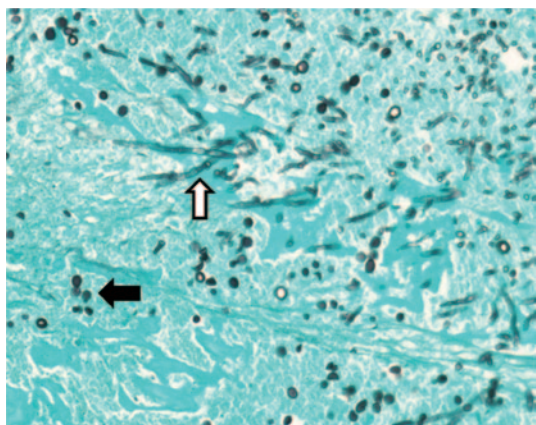


図4 病理組織所見（横隔膜，Grocott染色，×200）．高度の炎症所見と壊死を背景に多量の酵母型真菌（黒矢印）と糸状真菌（白矢印）を認め，*Cryptococcus*属と*Aspergillus*属の混合感染が示唆された．

有無は確認できなかった．背景の正常な肺組織では通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia：UIP）パターンの間質性肺炎像を認めており，急性増悪を示唆するびまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）の所見は伴わなかった．その他臓器では，敗血症やDICを示唆する炎症細胞浸潤や微小血栓を認めた．

## 考 察

クリプトコッカス症は健常者に発症する原発性と，基礎疾患を有する患者の日和見感染症として発症する続発性とに分けられ，続発性では浸潤影など多彩な画像を呈するほか，脳髄膜炎などの播種性病変もきたしやすく重症化することがある<sup>1)</sup>．しかし，胸水を伴う例は少なく，

膿胸化は続発性でも稀である<sup>2)~7)</sup>．肺クリプトコッカス症は肺末梢部に病変を形成することが多く，炎症が胸膜にまで及んで胸水貯留をきたすと考えられ<sup>8)9)</sup>，Youngらがまとめた報告では胸水貯留を認めた26例中培養陽性であったのは11例のみであった<sup>10)</sup>．本症例では入院時と2回目の胸水検査では一般細菌，真菌ともに検出されなかったが，抗菌薬不応性の滲出性胸水で肺クリプトコッカス症に伴う胸水であった可能性が考えられた．気胸を合併し膿気胸を呈した例はきわめて報告が少なく，わが国で検索し得た限りではこれまで2例の報告にとどまっている<sup>11)12)</sup>．倉原らの報告<sup>11)</sup>では肺クリプトコッカス症で壊死に陥った部分が胸腔内に穿破して，気胸と膿胸を併発したと考察している．本症例でも気胸を契機に採取された胸水中に多量の酵母様真菌が確認されたことから，同様の機序が考えられた．また，胸水培養からは少量の*A. fumigatus*も検出され，剖検肺でも両菌の混合感染と膿瘍や壊死の所見を認めたことから，侵襲性が強い*Aspergillus*属感染が膿気胸の誘因となった可能性が示唆された．

クリプトコッカス敗血症も比較的稀な病態で，20例をまとめた安藤らの報告<sup>13)</sup>によると，基礎疾患として間質性肺炎の報告はなく，ステロイドを投与されていた9例中生存例は2例のみと非常に予後不良であった．本症例は入院2年前に急性増悪を契機に特発性間質性肺炎と臨床診断したが，特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）と診断できるような典型的な蜂巣肺は認めなかった．急性増悪をきたしていたためステロイド治療を開始したところ反応が得られたので，漸減，維持した．結果的に剖検肺はUIPパターンであったためステロイドの継続投与は適切でなかった可能性があるが，急性

増悪に対するステロイド療法後の維持療法については統一の見解が得られていない<sup>14)</sup>。本症例のPSL維持量は7.5mg/日であったが、PSL換算で20mg/日以上の投与量になると用量依存性に感染症合併率が増加すると言われて<sup>15)</sup>。Cryptococcus属は基礎疾患を有しない健常者にも感染し得る病原体であり、また間質性肺炎はそれのみでもAspergillus属の感染母地になり得るため、これらの真菌はステロイド増量前から存在していた可能性が考えられるが、ステロイドの増量を契機に急速に増悪をきたし敗血症に至ったものと推察された。ステロイド増量前に気管支鏡を施行できていれば真菌の存在を捉えることができ、ステロイドの増量を回避することができていたかもしれず、悔やまれる。なお、入院中の喀痰培養からはCryptococcus属、Aspergillus属ともに検出されなかった。

真菌の重複感染や真菌による膿気胸、敗血症は稀な病態ではあるが、易感染性宿主においては非典型的な病態を呈することが少なくない。またステロイドの使用に際し感染症は最も留意すべき合併症であり、導入や増量に際しては可能な限りの微生物学的検索を怠らないことが肝要であると考えられた。

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) Chang WC, et al. Pulmonary cryptococcosis: Comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. Chest 2006; 129: 333-40.
- 2) Mulanovich VE, et al. Cryptococcal empyema: case report and review. Clin Infect Dis 1995; 20: 1396-8.
- 3) Chen CG, et al. Cryptococcal empyema in an immunocompetent host. J Med Sci 2004; 24: 49-54.
- 4) 朝倉奈都, 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. 日呼吸会誌 2000; 14: 123-7.
- 5) Chang WC, et al. Isolated cryptococcal thoracic empyema with osteomyelitis of the rib in an immunocompetent host. J Infect 2005; 51: e117-9.
- 6) Xiol X, et al. Empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in cirrhotic patients. Gastroenterol Hepatol 1997; 20: 45.
- 7) Sort P, et al. Pleural empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in a patient with liver cirrhosis. Gastroenterol Hepatol 1996; 19: 302-4.
- 8) 渡部誠一郎, 他. 胸水貯留の1例を含む肺クリプトコッカス症自験5例の臨床的検討. 日胸疾患会誌 1995; 33: 1430-5.
- 9) Wasser L, et al. Pulmonary cryptococcosis in AIDS. Chest 1987; 92: 692-5.
- 10) Young EJ, et al. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: a review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 743-7.
- 11) 倉原 優, 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.
- 12) 山口 航, 他. *Cryptococcus* により膿気胸を起こしたと考えられる1例. 日呼吸会誌 2012; 1: 578-83.
- 13) 安藤克利, 他. クリプトコッカス敗血症を来した難治性気管支喘息の1例. アレルギー 2009; 58: 1536-43.
- 14) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第3版. 2016; 28.
- 15) Stuck AE, et al. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989; 11: 954-63.

## Abstract

A case of cryptococcal pyopneumothorax and sepsis coinfecting with *Aspergillus*

Yojiro Arimori<sup>a</sup>, Yoritake Sakoda<sup>a</sup>, Shinji Hirata<sup>a</sup>,  
Masakatsu Ueno<sup>a</sup>, Shinji Mizuochi<sup>b</sup> and Takafumi Matsumoto<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, St. Mary's Hospital

<sup>b</sup> Department of Pathology, St. Mary's Hospital

A 74-year-old man who was being treated with prednisolone for idiopathic interstitial pneumonia was admitted to our department with right-sided pleuritis. Treatment with chest tube drainage and antibiotics did not reduce inflammation and ground-glass opacity developed in the right lung. We suspected acute exacerbation of interstitial pneumonia and administered a higher dose of prednisolone. On day 42 of hospitalization, a right-sided pneumothorax occurred and numerous yeast-like fungi were cultured from right-sided pleural effusion. Antifungal treatment was started, but the man went into septic shock with disseminated intravascular coagulation and died within a few days. *Cryptococcus neoformans* was cultured from pleural effusion and blood. Autopsy was performed and *C. neoformans* and *Aspergillus fumigatus* coinfection was detected in the right lung and parietal pleura. We concluded that the cause of death was cryptococcal pyopneumothorax with *A. fumigatus* coinfection followed by cryptococemia.