

●症 例

器質化肺炎の診断でステロイドを投与され一時陰影が改善したと考えられる
クリプトコックス症の1例

桂田 直子 大西 尚 山本 聡美 木南 佐織 西馬 照明

要旨：症例は68歳女性。シェーグレン症候群の肺病変に対してステロイドを内服していた。呼吸困難を自覚し、胸部CT上多発する斑状のconsolidationを認め膠原病肺の悪化を疑われた。ステロイドパルス療法およびステロイド量の増量により、症状と陰影の改善を認めた。その後ステロイドは漸減されたが、2ヶ月後呼吸状態、胸部CTで胸膜下に多発する斑状のconsolidationの所見が再増悪し、当院へ紹介受診した。経過および画像所見よりシェーグレン症候群に伴う器質化肺炎を疑ったが、経気管支肺生検を施行したところ、肺胞、組織球内に酵母状真菌を認め、肺クリプトコックス症と診断した。髄膜炎、皮膚病変を併発していたが、抗真菌薬治療でいずれの病変も改善した。クリプトコックスによる急性炎症がステロイドにより抑えられたため、陰影が一時的に改善していたものと推測された。

キーワード：肺クリプトコックス症、ステロイド、抗真菌薬治療

Pulmonary cryptococcosis, Steroid, Antifungal treatment

緒 言

肺クリプトコックス症は *Cryptococcus neoformans* の経気道感染によって発症する肺真菌症である。また、基礎疾患を有する患者に発症する続発性クリプトコックス症は、多彩な画像所見を呈し、病変が全身へ播種し重症化しうる疾患である¹⁾。今回我々は、器質化肺炎と考えられてステロイド投与により一時陰影が改善するも、ステロイド漸減中に画像上の陰影および呼吸状態が悪化し、経気管支肺生検でクリプトコックス症と確定診断を得た後、抗真菌薬の投与で軽快した、播種性クリプトコックス症を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳、女性。
主訴：呼吸困難。
既往歴：骨粗鬆症。
家族歴：特記事項なし。
生活歴：喫煙歴なし、動物飼育歴なし。
現病歴：2004年他院でシェーグレン症候群と診断され、

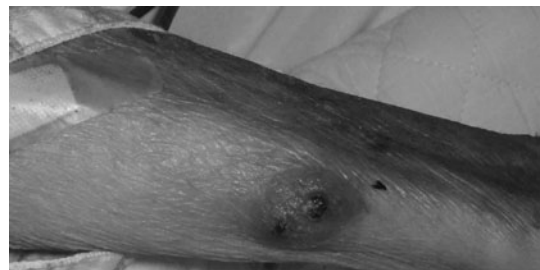


Fig. 1 Crusted eruption developed on the forearms.

詳細不明であるが肺病変に対してプレドニゾロン 20 mg を開始された。以後、プレドニゾロンを漸減され、10 mg/day, 7.5 mg/day を隔日で内服していた。2008年2月呼吸困難が出現し、胸部CT上多発浸潤陰影を認め膠原病肺の悪化を疑われ、ステロイドパルス治療を施行された。ステロイドパルス治療により陰影の改善を認め、プレドニゾロン 30 mg/day で継続し、20 mg/day まで漸減された。しかし4月中旬陰影は再度増悪し、呼吸困難も出現したため、当院へ紹介受診し、入院となった。3月末頃より右前腕に皮疹が出現していることを自覚していた。入院直前頃より軽度の頭痛を自覚していた。

現症：身長 140 cm, 体重 29.8 kg, 意識は清明, 体温 38.5°C, 血圧 100/62 mmHg, 脈拍 118 回/分, 呼吸数 22 回/分, SpO₂ 93% (経鼻酸素 2L/分吸入下)。

右前腕から手背にかけて黒色痂皮を伴う皮疹あり、一部に膿瘍形成を認めた (Fig. 1)。胸部聴診上両側に fine

連絡先：桂田 直子
〒674-0063 兵庫県明石市大久保町八木 743-33
明石医療センター呼吸器内科
(E-mail: yniwasal208@hotmail.com)
(Received 9 Mar 2011/Accepted 3 Oct 2011)

Table 1 Laboratory data on admission

| Hematology | | Biochemistry | | Blood gas analysis (O ₂ 2 L/min) | |
|------------|---|-----------------------------|------------|---|----------------------|
| WBC | 6,770/ μ l | TP | 6.7 g/dl | pH | 7.414 |
| Neut | 94.50% | Alb | 3.2 g/dl | pCO ₂ | 38.0 Torr |
| Lymph | 4.60% | AST | 59 IU/L | pO ₂ | 65.5 Torr |
| Eos | 0.20% | ALT | 32 IU/L | HCO ₃ ⁻ | 23.8 mEq/L |
| Mono | 0.50% | LDH | 752 IU/L | | |
| Baso | 0.30% | T-BIL | 1.0 mg/dl | Cerebrospinal fluid | |
| RBC | 364 \times 10 ⁴ / μ l | ALP | 318 IU/L | Cell count | 8/ μ l |
| Hb | 11.3 g/dl | Na | 143 mEq/L | Protein | 25 mg/dl |
| Ht | 34.50% | K | 4.5 mEq/L | Glucose | 65 mg/dl |
| Plt | 26.7 \times 10 ⁴ / μ l | Cl | 104 mEq/L | Chloride | 116 mEq/L |
| | | BUN | 41.6 mg/dl | <i>Cryptococcus</i> India Ink | (+) |
| | | CRE | 1.14 mg/dl | <i>Cryptococcus</i> antigen | (+) |
| | | | | Culture | <i>C. neoformans</i> |
| | | Serology | | Bronchoalveolar lavage culture | |
| | | CRP | 28.9 mg/dl | Bacteria | MSSA |
| | | HbA1c | 8.30% | Mycobacteria | (-) |
| | | ANA | <40 | | |
| | | Anti-SS-A | 201.0 U/ml | | |
| | | Anti-SS-B | 7.0 U/ml | | |
| | | <i>Cryptococcus</i> antigen | (+) | | |



Fig. 2 Chest radiograph on admission showed multiple infiltrative shadows in bilateral lung fields.

crackles を聴取した。心雑音はなく、腹部に異常所見を認めなかった。項部硬直なく、神経学的異常所見も認めなかった。

検査所見 (Table 1): 血液検査では、白血球の左方移動、CRP 28.9 mg/dl と炎症反応の亢進を認めた。HbA1c 8.3% と高値であった。また、抗 SS-A 抗体が陽性であった。胸部 X 線写真 (Fig. 2): 入院時胸部 X 線写真では両肺

に多発の浸潤影を認めた。胸部 CT 検査 (Fig. 3): 入院前からの胸部 CT の経過を示す。2008 年 2 月両肺野胸膜下に多発する斑状の consolidation を認めた (Fig. 3A)。ステロイド投与により、3 月に陰影は著明に改善した (Fig. 3B) が、4 月ステロイド漸減中に陰影は再増悪した (Fig. 3C)。

入院後経過: 胸部 CT 上胸膜下に多発する斑状の consolidation を認めたこと、ステロイド治療が有効であった経過より器質化肺炎を疑い、気管支鏡検査を施行した。右 B2b, 右 B8a からの経気管支肺生検を行ったところ、肺胞腔内に組織球、好中球が種々の程度に混在し、肺胞腔内、組織球内に PAS 染色、グロコット染色陽性の酵母状真菌を認め (Fig. 4)、クリプトコックス症と診断した。また右 B5 より施行した気管支肺胞洗浄液の培養検査では、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌が培養され、抗酸菌培養は陰性であった。免疫抑制状態であったこと、頭痛を自覚していたことより、髄膜炎の検索目的に髄液検査を施行したところ、髄液の墨汁染色が陽性であり、後日髄液のクリプトコックス抗原が陽性であることが判明した。肺生検で得られた組織は培養に提出しなかったが、髄液の培養で *C. neoformans* が培養された。また血清クリプトコックス抗原も陽性であった。以上の所見より、髄膜炎を伴うクリプトコックス症と診断した。アムホテリシン B リポソーム製剤 100 mg/day およびフルシトシン 2,000 mg/day の併用治療を開始したところ、治療開始 14 日目頃より解熱し、呼吸状態の改善を認めた。右前腕から手背にかけて黒色痂皮を伴う皮疹を認めてお

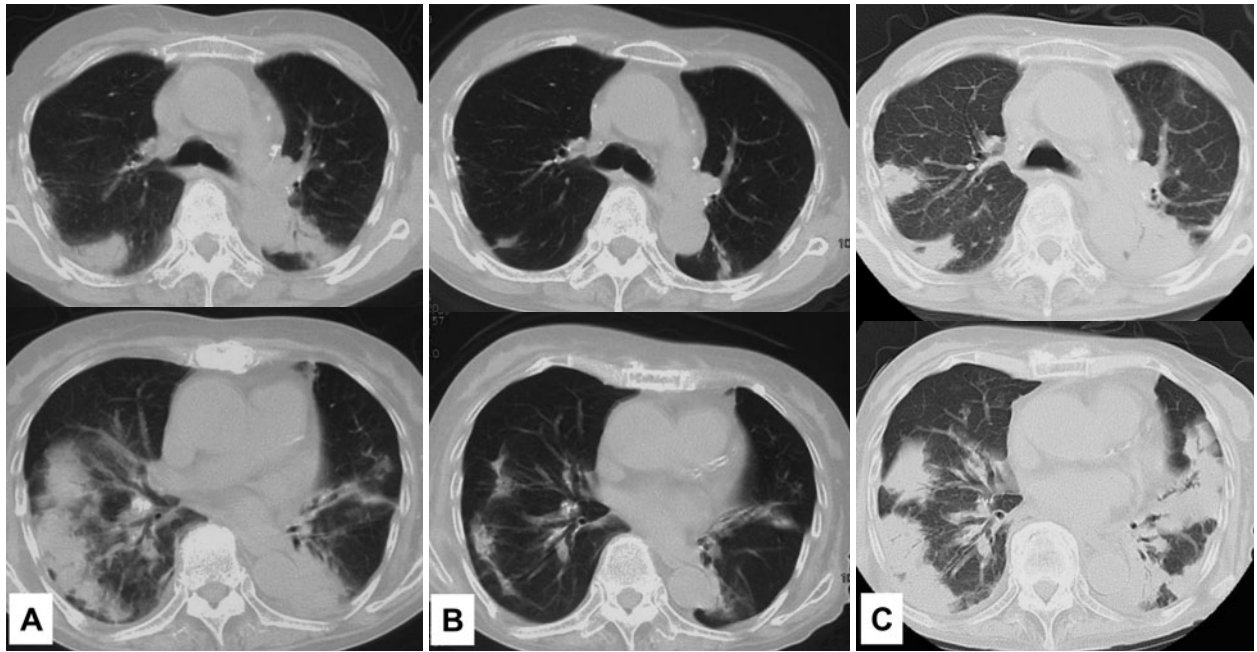


Fig. 3 (A) Chest CT in February showed multiple patchy consolidations in bilateral lung fields. (B) Chest CT showed transient improvement of the shadows. (C) Chest CT in April showed a worsening of the shadows.

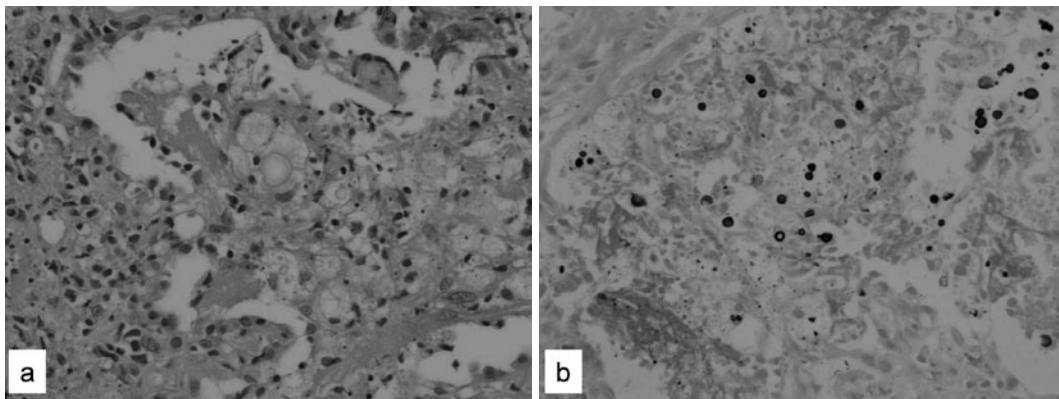


Fig. 4 (a) A transbronchial lung specimen with hematoxylin-eosin stain showed histiocytes and neutrophils in alveoli. (b) Grocott stain of the specimen revealed yeast-like fungi.

り、クリプトコックス症による病変を疑い治療開始 20 日目に皮膚生検を施行した。病理組織検査では真皮内に強い好中球浸潤を認めるも、PAS 染色およびグロコット染色でクリプトコックスの菌体は同定されず、治療による影響を否定できない所見であった。生検ではクリプトコックスは証明されなかったが、呼吸状態の改善とともに皮膚の所見も改善し、皮膚病変も伴っていたものと考えられた。2 週間の継続投与後、髄液検査で墨汁染色が陰性であることを確認し、ホスフルコナゾール 200 mg/day (loading dose として 2 日間 400 mg/day) の静注に変更した。治療開始 2 週間後の髄液検査の培養は陰性であったが、クリプトコックス抗原は陽性であった。

HbA1c 8.3%とコントロール不良の糖尿病があり、インスリンを使用し血糖コントロールを行った。また、易感染の原因となるプレドニゾロンは漸減し、10 mg/day まで減量した。抗真菌剤治療により、皮膚病変を含めた症状および画像の陰影は軽快し、入院 47 日目に退院した (Fig. 5)。退院後外来でフルコナゾール 200 mg 内服を 12 ヶ月間継続し終了した。治療終了時の血清クリプトコックス抗原は陽性で、陰影は改善しながらも残存していた (Fig. 6) が、投与終了後も再燃なく経過している。

考 察

クリプトコックス症は、主に *C. neoformans* の経気道

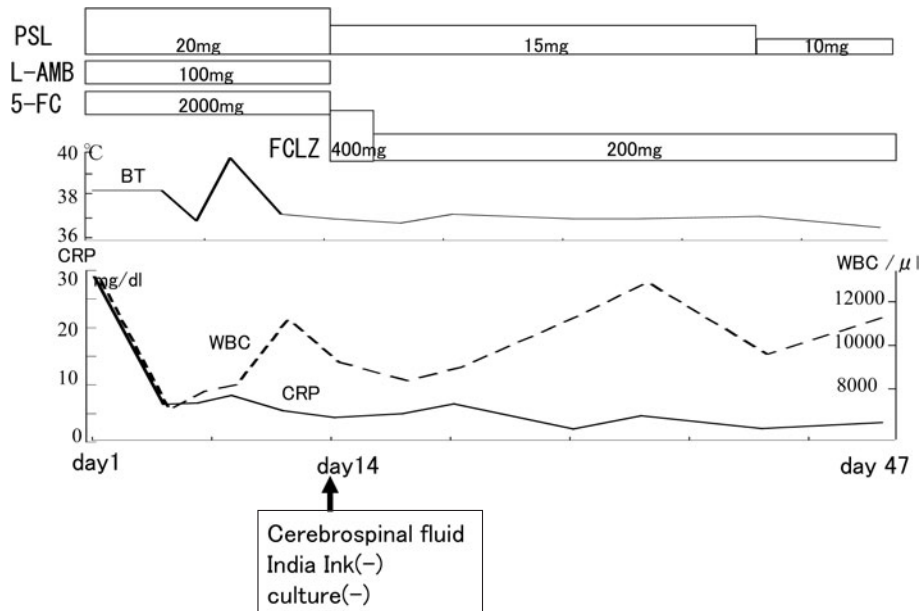


Fig. 5 Clinical course.

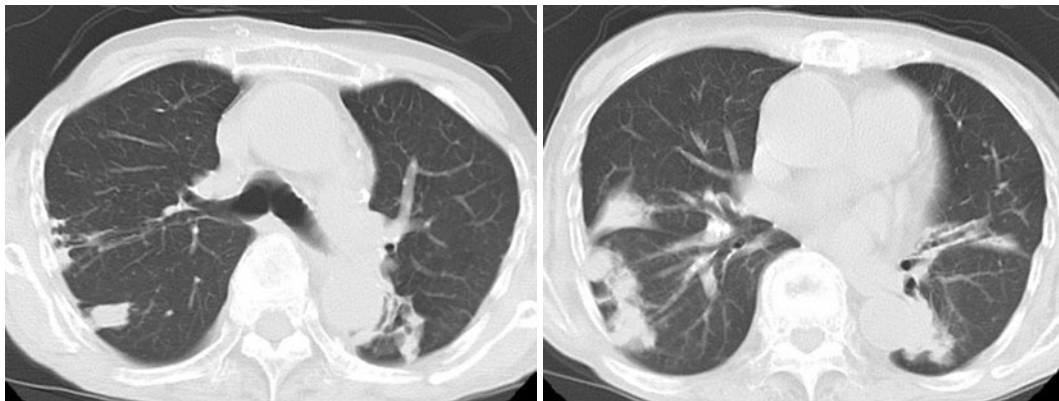


Fig. 6 Chest CT showed improvement of the shadows 1 year after admission.

感染によって発症する真菌感染症である。基礎疾患を有しない患者に発症する原発性肺クリプトコックス症と何らかの基礎疾患を有し、免疫抑制状態の患者に発症する続発性肺クリプトコックス症に分類される¹⁾。細胞性免疫に障害がある場合は、播種性感染を起こし、髄膜炎などを合併しやすい。細胞性免疫の低下をきたす疾患として、HIV 感染、悪性腫瘍、糖尿病、腎疾患が挙げられ、ステロイド薬や免疫抑制剤投与も危険因子となる¹⁾。免疫抑制状態での肺クリプトコックス症例では、髄膜炎の検索のために髄液検査を行うことが勧められている²⁾。本症例ではステロイドの長期使用による免疫抑制状態でコントロール不良の糖尿病があり、髄膜炎によると思われる頭痛も認めていたため、髄液検査を行った。髄液検査で髄膜炎の合併が判明し、経過から皮膚病変も合併

していたものと考えられ、播種性クリプトコックス症と診断した。

肺クリプトコックス症の胸部画像の検討では、90%の症例で結節や腫瘤性病変が主体で、10%で浸潤影が主体であったとの報告もあるように³⁾、孤立性もしくは多発性の結節・腫瘤影を呈することが多く、また分布は胸膜下が多い^{3,4)}。免疫能による画像の比較では、免疫能が低下している場合も結節・腫瘤影が多くみられるが、免疫能が正常な場合に比べて空洞影や consolidation を呈する症例も多くみられ、陰影が多彩であり、陰影の範囲も広い傾向がある^{5,6)}。本症例は基礎疾患のないクリプトコックス症で大半を占める結節影が主体の病変とは異なり、胸膜下に多発する consolidation を呈し、陰影の範囲も広がったため、当院への初診時の鑑別診断としてクリ

プトコックス症というより、器質化肺炎パターンの膠原病肺と考えていた。特発性器質化肺炎の胸部CT所見は、胸膜下領域または気管支血管束周囲に分布する斑状のconsolidationが特徴であり、スリガラス状陰影との混在もみられる⁷⁾。bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) と類似したCT所見を呈し、病理所見で壊死のない類上皮細胞と器質化肺炎を認め、血清クリプトコックス抗原が陽性であった肺クリプトコックス症が報告されている⁸⁾。本症例でも胸部CTで両肺に胸膜下の多発するconsolidationを認め、画像上器質化肺炎との鑑別を要した。BOOPに対するステロイド治療中に発症したクリプトコックス症の報告⁹⁾があり、本症例でも他院での治療の際には器質化肺炎であったが、ステロイドの増量中にクリプトコックス症を合併した可能性も考えられる。しかし、画像上の経過はステロイド治療により改善した陰影が再増悪しており、またステロイドの漸減および抗真菌薬治療により陰影が改善したことから、他院受診時にはクリプトコックス症を発症していたものと考えられた。

クリプトコックス症は、宿主の細胞性免疫能、莢膜形成能などの菌自身の病原性、病変形成の時間的経過などにより多様な病理組織像をとる¹⁰⁾。糖尿病などの基礎疾患で宿主の免疫能がある程度保たれる場合、急性炎症を一部伴った肉芽腫性反応が主体であるが、免疫抑制の強い症例では、組織球性肺炎が主体である¹⁰⁾。本症例では経気管支肺生検での小さい組織しか得られず、病理組織像では分類することはできなかった。急性呼吸不全を呈したクリプトコックス症において、クリプトコックスによって引き起こされた急性の滲出性反応に対してはステロイドが有効であった症例が報告されている¹¹⁾。前医でステロイド治療が開始される前の組織が採取されていないので推察となるが、本症例でも菌体に対する急性の滲出性反応がステロイドで抑えられたため陰影の改善を認めたものと考えられる。ステロイドが長期に投与されていたため、クリプトコックス症治療開始後もステロイドを急に中止することはできず、ステロイドを漸減しながら使用し、抗真菌薬治療を継続した。そのステロイドが滲出性反応に対しては有効であった可能性もあると考える。

深在性真菌症のガイドライン¹²⁾によると、脳髄膜炎を合併した肺クリプトコックス症の治療は、アムホテリシンBとフルシトシン併用療法を6週間から10週間継続、あるいはアムホテリシンBとフルシトシン併用療法を2週間継続した後、フルコナゾールに変更して10週以上継続する。アムホテリシンBとフルシトシンの併用治療で、2週間で60~90%の髄液の菌陰性化が得られる¹³⁾。アムホテリシンBは副作用のため長期間の使用が困難な場合が多く、2週間の併用治療後フルコナゾール

に変更して10週以上継続する¹²⁾。アムホテリシンBの副作用の懸念がある場合にアムホテリシンBリボソーム製剤で代用可能であり¹²⁾、本症例でもアムホテリシンBリボソーム製剤およびフルシトシンで治療を開始し、アムホテリシンBリボソーム製剤でも副作用が懸念されたため、2週間後フルコナゾールに変更して治療を継続した。半定量のクリプトコックス抗原価の推移は治療効果の目安となるが、定性反応での抗原価は治療開始後長期間陰性化しないこともある¹⁴⁾。治療は症状と髄液所見を指標に行い、クリプトコックス抗原のみ陽性が持続する場合でも治療を終了し、注意深い経過観察への移行が可能である¹²⁾。非AIDS患者の脳髄膜炎の再発は15~25%であり、最初の1年間に多くみられる¹⁵⁾ため、Infectious Diseases Society of America (IDSA) のガイドラインでは、初期の併用療法後、フルコナゾール200mg (2mg/kg) の6~12ヶ月間の継続を勧めている²⁾。本症例ではアムホテリシンBリボソーム製剤とフルシトシン併用を2週間継続し、髄液中の菌陰性化を確認した後、ホスフルコナゾール静注に変更し、外来ではフルコナゾール内服を12ヶ月間継続した。プレドニゾロンを20mg/day以上使用している場合クリプトコックス症の再発のリスクが高くなる¹⁶⁾。本症例でもプレドニゾロンを10mg/dayまで漸減し、外来でさらに漸減した。本症例では、髄膜炎、皮膚病変を伴った播種性クリプトコックス症であり、適切な治療により治癒が得られたが、治療終了後も再燃がないか注意深い観察が必要である。

画像および経過より器質化肺炎との鑑別を要したクリプトコックス症の症例を経験した。肺病変、髄膜炎、皮膚病変と全身への播種を認めたが、アムホテリシンBおよびフルシトシンの2剤併用治療、およびフルコナゾールの長期投与により軽快した。

引用文献

- 1) 泉川公一. 日本臨牀別冊 新領域別症候群シリーズ 呼吸器症候群 (第2版) I. 肺クリプトコックス症. 大阪: 日本臨牀社. 2008; 169-71.
- 2) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious disease society of america. Clin Infect Dis 2010; 50: 291-322.
- 3) 芦澤和人, 筒井 伸, 山口哲治, 他. 肺クリプトコックス症のCT所見 60症例の解析. 臨床放射線 2006; 51: 91-5.
- 4) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. Respir Med 2006; 100: 807-12.
- 5) Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Pulmonary cryp-

- tococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006; 129: 333-40.
- 6) Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 893-6.
 - 7) Lee SK, Kulling P, Hartman TE, et al: Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 543-6.
 - 8) 岸 一馬, 本間 栄, 黒崎敦子 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.
 - 9) 田代直彦, 高橋政明, 佐藤和恵, 他. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) 治療中に多発結節影を呈した肺クリプトコックス症の 1 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 874-7.
 - 10) 伊藤 誠, 発地雅夫. クリプトコックス症の病理. *病理と臨* 1991; 10: 1288-95.
 - 11) 松井芳憲, 赤川志のぶ, 蛇澤 晶, 他. 急性呼吸不全を呈した肺クリプトコックス症の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 1039-44.
 - 12) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート解説: 呼吸器内科領域. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 東京: 協和企画. 2007; 84-5.
 - 13) Bennett JE, Dismukes W, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 126-31.
 - 14) 道津安正, 石松祐二, 高谷 洋, 他. 肺クリプトコックス症 16 例の臨床的検討 血清クリプトコックス抗原価の推移に着目して. *感染症誌* 2005; 79: 656-63.
 - 15) Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; 317: 334-41.
 - 16) Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. *Ann Intern Med* 1974; 80: 176-81.

Abstract

Transient improvement of cryptococcal pneumonia by steroid therapy conducted under a diagnosis of organizing pneumonia: a case report

Naoko Katsurada, Hisashi Ohnishi, Satomi Yamamoto, Saori Kinami and Teruaki Nishiuma
Department of Respiratory Medicine, Akashi Medical Center

A 68-year-old woman presented to her local hospital with dyspnea. She was on corticosteroid therapy for interstitial pneumonia of Sjögren's syndrome. Chest CT scan revealed multiple patchy consolidations in both lungs. Exacerbation of interstitial pneumonia was initially suspected, and intravenous steroid pulse therapy was performed followed by a temporal increase of oral steroid dosage. Her second chest CT showed improvement in consolidations, and her clinical symptom also improved. Two months later, she began to experience dyspnea again. Chest CT showed worsening of multiple patchy consolidations, and she was referred to our hospital. Based on the radiological findings and her clinical course, organizing pneumonia associated with Sjögren's syndrome was considered. However, yeast-like fungi in alveoli and histiocytes were obtained by transbronchial biopsy. The final diagnosis was made as pulmonary cryptococcosis. She also had meningitis and skin lesions, which were caused by *Cryptococcus neoformans*. All her symptoms improved after the antifungal therapy was started. The consolidation on CT scans was inferred to have improved temporally as a result of the acute inflammation of *C. neoformans* being suppressed by steroid therapy.