

肺切除により診断に至った髄膜炎様症状を伴う 肺クリプトコッカス症の1例

古山 和憲, 松本 勲, 吉田 周平
懸川 誠一, 竹村 博文

要 旨

症例は49歳, 男性。髄膜炎様症状のため当院神経内科へ紹介となった。胸部CTで左肺上葉肺門部に大きさ2.1 cmの不整形結節を認め, 気管支鏡検査を行ったが確定診断に至らなかった。肺癌も否定できない画像所見のため外科的肺生検目的に当科紹介となった。手術は左肺上葉切除術を施行し, 病理学的診断で肺クリプトコッカス症と診断された。術前の髄液検査ではクリプトコッカス抗原, 培養検査ともに陰性であったが, 術前の保存血液検体からクリプトコッカス抗原が検出されたため, 髄膜炎様症状もクリプトコッカス症に伴うものと考え, 抗真菌薬による治療を行った。症状は速やかに改善し, 術後2年の現在, 再発なく経過している。肺クリプトコッカス症は画像所見だけでは鑑別が難しく, 診断に難渋する場合が多いが, 切除生検が診断に有用であると考えられた。

索引用語: 肺クリプトコッカス症, 髄膜炎, 切除生検
pulmonary cryptococcosis, meningitis, excisional biopsy

はじめに

肺クリプトコッカス症は主に *Cryptococcus neoformans* による感染症であり, 免疫不全者のみならず, 免疫正常者にも稀ではあるが発症することが知られている¹⁾。胸部CTでは様々な陰影を伴うが, 結節影を呈する場合は肺癌との鑑別が困難である。また, クリプトコッカス髄膜炎は頭痛や発熱などの症状が認められるが, 緩徐に進行するケースが多く, 診断に苦慮するケースがある。今回我々は, 髄膜炎様症状で発症し, 肺切除にて診断し得た肺クリプトコッカス症を経験したので報告する。

症 例

患 者: 49歳, 男性。

主 訴: 発熱, 頭痛。

既往歴: 頸椎椎間板ヘルニア (46歳時)。

生活歴: 飲酒 缶ビール 500 ml/日, 喫煙 30本/日を22年間 (42歳時から禁煙), アレルギーなし, ハトとの明らかな接触歴なし。

現病歴: 38℃前後の発熱と持続する頭痛のため近医を受診した。抗菌薬加療を行うも改善せず, 髄液検査を行ったところ細胞数と蛋白の増加を認めたことから髄膜炎が疑われ, 当院神経内科へ紹介された。胸部CT上, 左肺上葉に不整形結節影を認め, 髄膜炎様症状との関連が疑われたため, 当院呼吸器内科に紹介となった。

神経内科入院時現症: 身長 165.5 cm, 体重 62.2 kg, 血圧 135/94 mmHg, 脈拍 100/分整, 体温 37.8℃, 心音・呼吸音正常, 表在リンパ節を触知せず。

神経学的所見: 意識清明, 項部硬直なし, Kernig 徴候なし, Jolt accentuation ±, 瞳孔正円同大, 眼振なし, 複視なし, 顔面感覚左右差なし, 四肢筋トーン正常, 筋萎縮なし, 不随意運動なし, 右母指と示指の遠位部に感覚障害あり。神経学的所見からは頸椎椎間板ヘルニアの

金沢大学先進総合外科
原稿受付 2018年7月29日
原稿採択 2018年10月9日
本論文の要旨は第79回日本呼吸器学会北陸地方会にて発表した。

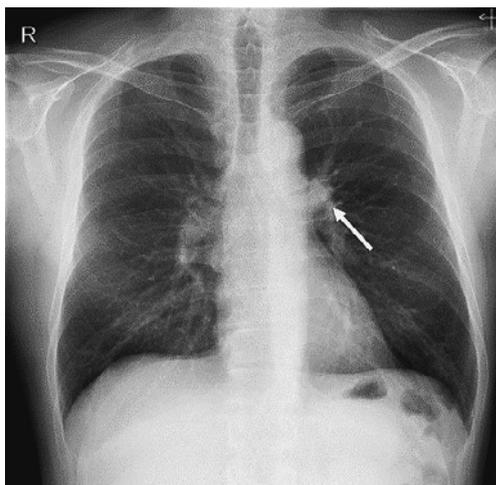


Fig. 1 Chest radiograph showing a nodular shadow in the hilum of the left lung (arrow).

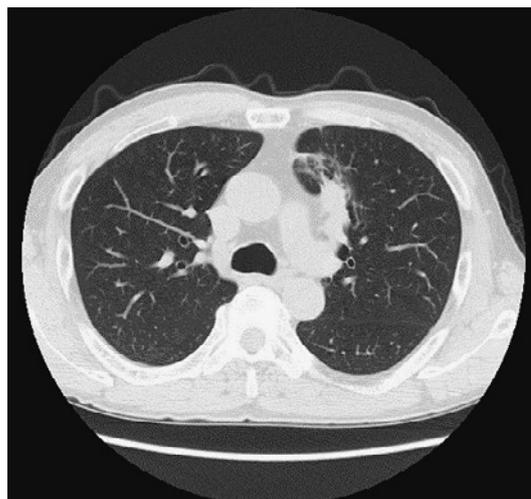


Fig. 2 Computed tomography image showing a 2.1-cm-diameter nodule in S³ of the left lung.

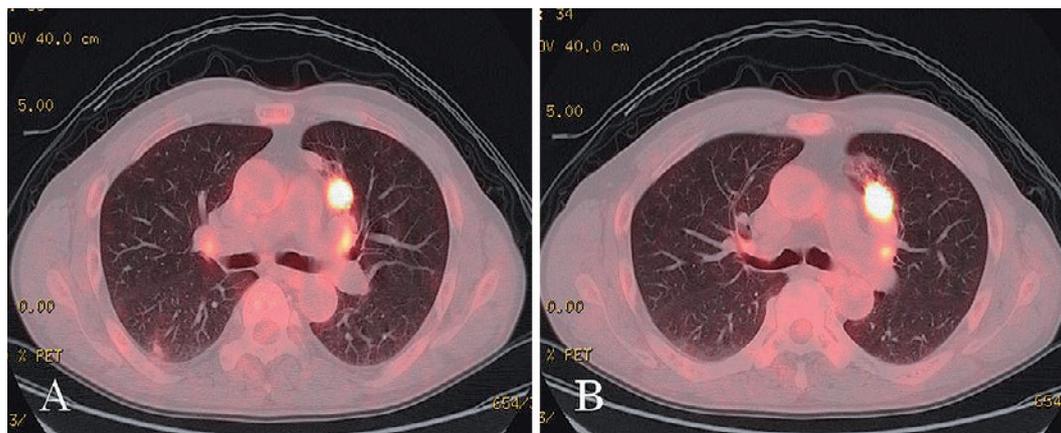


Fig. 3 Positron emission tomography-computed tomography image showing high uptake of fluorodeoxyglucose in the nodule in S³ and bilateral hilar lymph nodes (A and B).

所見を認めるものの、髄膜炎の所見には乏しかった。

血液生化学検査所見：WBC 6500/mm³, CRP 0.1 mg/dl, CEA 0.2 ng/ml, SCC 0.3 ng/ml, CYFRA 1.0 ng/ml, NSE 4.8 ng/ml, sIL-2R 314 U/ml, β -D-グルカン<6.0, アスペルギルス抗原 0.46, 結核菌 INF- γ 陰性, Human Immunodeficiency Virus (HIV) 抗体陰性。以上のように炎症反応の上昇はなく、腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。また、真菌や結核検査も陰性であった。

髄液検査所見：初圧 220 mmHg, 細胞数 200 / μ l, 蛋白 126 mg/dl, 糖 33 mg/dl と高値であり髄膜炎が疑われたが、悪性細胞は検出されず、髄液のクリプトコッカス抗原や培養は陰性であった。

胸部単純 X 線検査：左肺門部に辺縁不整、境界不明

瞭、内部不均一な径 1.5 cm の結節影を認めた (Fig. 1)。

胸部造影 CT 検査：左肺 S3 に最大径 2.1 cm の縦隔胸膜に接する結節影を認めた。肺門、縦隔リンパ節の腫大は認めなかった (Fig. 2)。

Ga シンチグラフィ：左肺結節に一致して⁶⁷Ga の集積を認めた。他に炎症所見を示す⁶⁷Ga 集積部位はなかった。

Fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査：左肺結節に一致して, standardized uptake value (SUV) max early 10.1, delay 13.0 の FDG 集積を認めた。また, SUVmax 3.0~4.0 の集積を伴う両側肺門および縦隔リンパ節が散見された (Fig. 3)。

頭部造影 magnetic resonance imaging 検査：右前頭

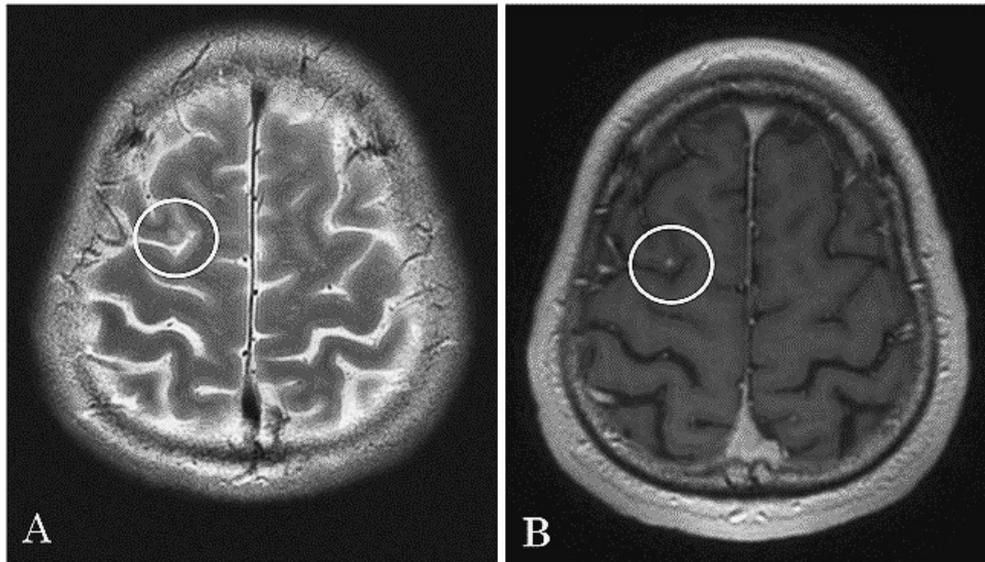


Fig. 4 Brain magnetic resonance images (A: T2-weighted image; B: T1-weighted image) showing abnormal enhancement (circle).

葉に T2 強調画像と T1 強調画像で高信号を示す構造物を認め、肺癌による脳転移が疑われた (Fig. 4A, 4B).

気管支鏡検査：可視範囲内には異常所見はなく、経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy : TBLB)、擦過細胞診、気管支肺胞洗浄液検査 (BAL : Bronchoalveolar lavage) の全てで悪性細胞を認めず、培養検査も陰性であった。

CT ガイド下針生検：悪性細胞は認めず、培養検査も陰性であった。

以上より、左肺結節と髄膜炎様症状があり、肺結節の確定診断は得られなかった。また、髄液検査の所見からは結核性、真菌性、癌性による髄膜炎が疑われたが、鑑別には至らなかった。しかし、悪性腫瘍や感染症を否定できず、髄膜炎様症状との関連を調べるために、切除生検目的に当科紹介となった。

手術所見：全身麻酔下分離肺換気で右側臥位とした。前側方に 8 cm の皮切をおき、第 4 肋間開胸を行った。病変は左肺 S³ に存在し、前縦隔の脂肪織に固着していた。縦隔胸膜の一部を左肺上葉につけて切除し、横隔神経を温存しつつ、左肺上葉を受動した。病変は肺門部に存在したため部分切除は困難と判断し、左肺上葉切除術を行った。術中迅速診断では炎症性肉芽腫であり、球状の菌体を認め真菌感染を疑った。

病理組織学的所見：肉眼的には肺門部に白色の境界不明瞭な 2.0 cm の結節を認めた。組織学的にはリンパ球、

形質細胞、好中球が浸潤し、組織球や多核巨細胞が集簇する肉芽腫であり、炎症部では halo を伴う球状体が散見された。球状体は Grocott 染色、Periodic Acid Schiff (PAS) 染色ともに陽性であり (Fig. 5A, 5B)、形態から肺クリプトコッカス症と考えられた。また、肺門部に付着していたリンパ節内にもクリプトコッカスを含む肉芽腫が見られた。

術後経過：術後 2 日目より真菌感染症の治療として Fluconazole (FLCZ) の投与を開始した。術前の保存血液検体からはクリプトコッカス抗原が検出され、病理の結果からも肺クリプトコッカス症と診断した。術後 8 日目に神経内科へ転科し、クリプトコッカス髄膜炎の治療として Flucytosine (5-FC) と Amphotericin B の投与が行われた。術後 22 日目に維持療法として Fluconazole へ変更された。経過は良好で発熱と頭痛は改善し、術後 44 日目に退院した。退院後も 1 年間 Fluconazole による治療が行われた。術後 2 年の現在、再燃なく、外来観察中である。

考 察

クリプトコッカス症の起病因は主に *Cryptococcus neoformans* であり、ハトやコウモリの糞を介して経気道的に感染する。肺と中枢神経に親和性があり、肺炎および髄膜炎をきたしやすい。健康人に発症するものは原発性、免疫不全者に発症するものは続発性と分類される。比較

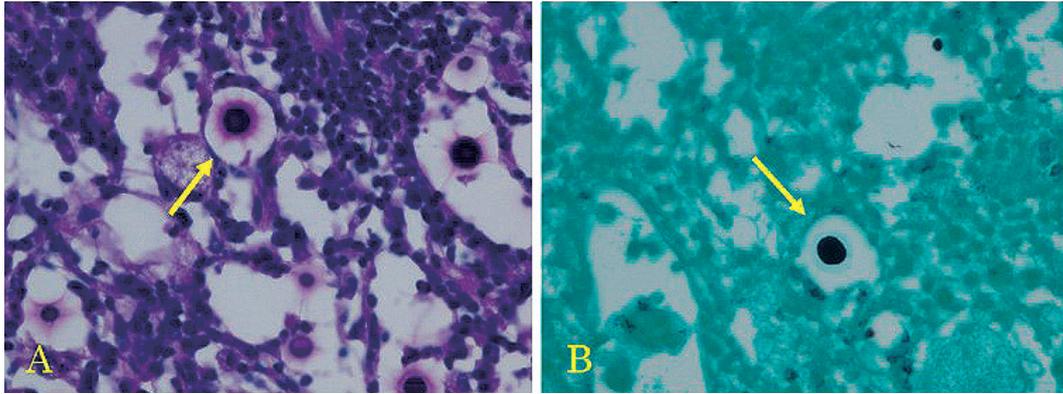


Fig. 5 A: Periodic acid-Schiff-stained photomicrograph of the nodule. Yeast-like fungi in the alveolar spaces are positive for PAS stain (arrow) (original magnification, $\times 200$). B: Grocott-stained photomicrograph of the lesion. Yeast-like fungi in the alveolar spaces are positive for Grocott stain (arrow) (original magnification, $\times 200$).

的稀な疾患であるが³, 発症者のうち約 20% は健常人に発症する¹⁾. また, 健常者で 12.5~30%, 後天性免疫不全症候群患者では 23~48.6% に中枢神経感染症を生じるとされる²⁾. クリプトコッカス症は免疫不全患者では, 体内での菌数も多いため, 抗原検査や培養, TBLB で診断ができる場合が多いが, 免疫正常者ではそれらの検査が陰性であることが多く, 一般的に診断が困難である.

クリプトコッカス症を疑った場合の検査としては, 血清クリプトコッカス莢膜多糖 (Glucuronoxylomannan: GXM) 抗原検査, 髄液検査 (GXM 抗原検査を含む), 血液および髄液の培養検査や直接鏡検 PAS 染色, Grocott 染色, 墨汁染色, 喀痰検査, BAL, TBLB などが挙げられる. 髄液の墨汁染色を行うと HIV 患者では約 75~90% の患者にクリプトコッカスの菌体を確認できるが, 健常者では菌量が少ないため, 感度は約 50% で HIV 患者に比べて低い³⁾. また, 血清 GXM 抗原検査は感度 83~97%, 特異度 93~100% であり¹⁾, 髄液 GXM 抗原検査は感度 93~100%, 特異度 93~98% である⁴⁾. 本症例では術前に血液および髄液の直接鏡検や血清 GXM 抗原検査は行っておらず, 髄液 GXM 抗原検査, 髄液の培養検査は陰性でクリプトコッカス感染と確定診断できなかった. 術前の保存血液検体でのみ血清 GXM 抗原が検出されたため, 髄液 GXM 検査だけでなく血清検査も行うべきであった.

また, 髄液検査で鑑別がつかなかったことも診断に難渋した一因と考えられる. 髄膜炎の原因として細菌性, ウイルス性, 結核性, 真菌性, 悪性腫瘍などが考えられ

るが, 本症例の所見からは結核性, 真菌性, 悪性腫瘍によるものの鑑別がつかず, また, 培養から結核菌や真菌が検出されなかったこと, 悪性細胞も認めなかったことから髄膜炎とは診断できなかった.

肺クリプトコッカス症の画像所見に関しては, 免疫能正常者では単発, もしくは多発結節影を示し, 免疫不全者では浸潤影や空洞影を伴う場合が多い. 特に結節影を伴う場合は肺癌との鑑別が難しく, 診断に難渋する場合が多い⁵⁾. 単発結節例では, 血清 GXM 抗原検査の陽性率は低く^{6,7)}, 0% との報告もある⁸⁾. 一方, 多発結節影や浸潤影を伴う場合は, 血清 GXM 抗原検査の陽性率は高いとされる. BAL や TBLB に関しては免疫不全者での診断率は 56% との報告があるが⁵⁾, 免疫能正常者ではさらに低くなると考えられる. BAL や TBLB で診断がつかない場合, 胸腔鏡下肺生検が最も有用である. 本症例のように, 術前に肺癌との鑑別がつかず, 切除後の病理標本で肺クリプトコッカス症と診断された報告例が本邦で散見されている⁹⁾.

クリプトコッカス髄膜炎を発症した場合の MRI 画像所見としては軟膜に沿った造影剤増強効果や水頭症などを認める場合が多い¹⁰⁾. 脳実質や軟膜, 脈絡叢に肉芽腫性病変 (cryptococcoma) を形成することもあり, T2 強調画像で高信号, 造影 T1 強調画像で結節状やリング状の増強効果を認める¹⁰⁾. 本症例では肺癌の脳転移が疑われ, 積極的にクリプトコッカス髄膜炎は疑われなかったが, T2 強調画像で認めた高信号の構造物は cryptococcoma であったと考えられる.

治療に関しては、髄膜炎の有無、HIV の有無により治療薬と投与期間が異なる。肺クリプトコッカス症の場合、自然治癒する例もあるが、全身性に播種することもあるため、原則として肺クリプトコッカス症と診断がついた場合は以下の標的治療を行う¹¹⁾。薬物治療の第一選択としてアゾール系抗真菌薬の投与を行い、それらが無効の場合や重症例ではフルオロピリミジンの併用やポリエンマクロライド系抗真菌薬による加療を行う。本邦のガイドライン¹⁰⁾では治療終了時期を定めていないが、免疫不全患者では治療が長期にわたる場合が多く、基礎疾患が改善しない限り抗真菌薬を継続していく必要がある。外科的切除を行った場合は術後再発を認めないことが多いが¹²⁾、術後髄膜炎を来したという報告も見られる⁷⁾ため術後の標的治療を考慮する。本症例ではガイドラインに従って治療を行い、退院後も現在まで再燃を認めていない。

今回、肺切除により診断に至った髄膜炎様症状を伴う肺クリプトコッカス症の 1 例を経験した。本症例のように免疫正常者の肺クリプトコッカス症の診断は難しく、肺癌との鑑別が困難な場合が多い。確定診断には外科的肺切除が有用で、速やかに治療を行うことができると考える。

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. 武田和明, 泉川公一. 【呼吸器真菌症診療の進歩】クリプトコッカス症 (解説/特集). 日胸臨 2014; **73**: 1019-28.
2. 森 秀法, 舟口祝彦, 垣内大蔵, 柳瀬恒明, 森下めぐみ, 伊藤文隆, 他. 経気管支生検が診断に有用であった左片麻痺で発症したクリプトコッカス髄膜炎の 1 例. 気管支学 2015; **37**: 173-7.
3. 上原由紀, 古川恵一. クリプトコックス髄膜炎. Brain Med 2007; **19**: 255-9.
4. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. J Clin Microbiol 1994; **32**: 1680-4.
5. 早川正宣, 尾田一之, 宇田裕史. 肺癌と鑑別を要した肺クリプトコッカス症の 2 例. 肺癌 2015; **55**: 1075-9.
6. 原田洋明, 若原 誠, 三隅啓三, 坪川典史, 鳥居 剛, 山下芳典. 肺切除部断端に再燃し髄膜炎を併発した肺クリプトコッカス症の 1 例. 日呼外会誌 2016; **30**: 229-35.
7. 竹中 賢, 花桐武志, 岡 壮一, 馬場哲郎, 安田 学, 小野憲司, 他. 肺クリプトコッカス症に対する外科切除例の検討. 産業医大誌 2010; **32**: 237-43.
8. 加藤貴子, 高柳 昇, 宮原庸介, 窪田素子, 原健一郎, 齊藤大雄, 他. 肺クリプトコッカス症の臨床的検討. 日呼吸会誌 2005; **43**: 449-53.
9. 岸 一馬, 本間 栄, 黒崎敦子, 川畑雅照, 坪井永保, 成井浩司, 他. 肺クリプトコッカス症の臨床病理学的検討. 胸部 CT 所見と病理所見の比較を中心に. 日呼吸会誌 2000; **38**: 670-5.
10. 中嶋秀人. 髄膜炎の診療マネージメント: 画像所見を中心に. 神経治療 2016; **33**: 150-4.
11. 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 2014. 初版. 東京: 協和企画; 2014.
12. Odashima K, Takayanagi N, Ishiguro T, Shimizu Y, Sugita Y. Pulmonary Cryptococcosis with Endobronchial Lesions and Meningitis. Intern Med 2014; **53**: 2731-5.

A case of pulmonary cryptococcosis accompanying symptoms suggestive of meningitis diagnosed by lung resection

Kazunori Koyama, Isao Matsumoto, Shuhei Yoshida

Seichi Kakegawa, Hirofumi Takemura

General, Thoracic, and Cardiovascular Surgery, Kanazawa University

A 49-year-old man was admitted to the Department of Neurological and Internal Medicine of our hospital with mild fever and headache, suggestive of meningitis. Computed tomography (CT) showed an approximately 2.1-cm- diameter nodule in the hilum of the left lung. He underwent bronchoscopy, but no diagnosis was made. Because the CT image led to a suspicion of lung cancer, he was referred to our department for diagnosis by therapeutic resection. Left upper lobectomy was performed. Histopathological examination of the resected specimen resulted in a diagnosis of pulmonary cryptococcosis. His cerebrospinal fluid (CSF) was negative for cryptococcal antigen and *Cryptococcus neoformans* was not grown on mycological culture of the CSF. However, a preserved preoperative blood sample was positive for cryptococcal antigen. Thus, cryptococcal meningitis was diagnosed and he was treated with antifungal therapy, which resulted in marked improvement of his fever and headache. There was no recurrence during the following 2 years. It is difficult to diagnose pulmonary cryptococcosis because the imaging findings vary markedly. We present a patient with pulmonary cryptococcosis diagnosed by resection of the affected lobe of the lung.