症例報告

進行肺癌との鑑別が困難であった肋骨好酸球性肉芽腫症を合併した肺クリプトコッカス症

竹下 伸二^{1,2)} 村松 高¹⁾ 田中 洋子¹⁾ 塩野 元美¹⁾¹⁾日本大学医学部外科学系心臓血管・呼吸器・総合外科学分野²⁾武蔵野総合病院

Pulmonary Cryptococcosis with Eosinophilic Granuloma of the Rib Mimicking Advanced Lung Cancer

Shinji TAKESHITA^{1, 2)}, Takashi MURAMATSU¹⁾, Yoko TANAKA¹⁾ and Motomi SHIONO¹⁾¹⁾Department of Cardiovascular, Respiratory, General Surgery, Nihon University School of Medicine²⁾Musashino General Hospital

A forty year-old man was admitted to our hospital complaining of right anterior chest pain. Chest computed tomograms showed a 10 × 10-mm mass in the right middle lobe of the lung. Positron emission tomography (PET) showed hot regions (SUV MAX 6.28 and 4.35, respectively) in the right middle lobe of the lung and in the sixth rib on the right side. We suspected primary lung cancer with a rib metastasis. The patient underwent bronchoscopic examination and rib biopsy. However, a definitive diagnosis was not established. Because there were no obvious metastatic lesions in any other organs, right middle lobectomy and costectomy of the sixth rib were performed to establish the diagnosis. The pathologic findings were compatible with coexistence of pulmonary cryptococcosis and eosinophilic granuloma of the rib. After the operation, the clinical course was uneventful without antifungal prophylaxis. Ten months after the operation, the patient has shown no signs of recurrence.

Key words: pulmonary cryptococcosis, eosinophilic granuloma, positron emission tomography: PET

肺クリプトコッカス症, 好酸球性肉芽腫, ポジトロン断層法

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2013; 72 (2): 99–101)

要旨 症例は40歳, 男性。右前胸部痛を主訴に当院を受診。胸部CT上, 右中葉に径10 × 10-mm大の異常結節影を認めた。ポジトロン断層法 (positron emission tomography: PET) を施行した結果, SUV MAX 6.28の高度集積および右第6肋骨にSUV MAX 4.35の高度集積を認めた。原発性肺癌とその骨転移を疑い気管支鏡, 肋骨生検などの精査を施行するも, 確定診断が得られなかった。他臓器に明らかな転移病巣がないため, 確定診断目的で中葉切除と第6肋骨切除術を施行した。術後病理診断は肺クリプトコッカス症に肋骨好酸球性肉芽腫の合併した症例と判明した。現在外来において定期的に観察しているが, 抗真菌薬投与を行わず, 術後10ヶ月で再発を認めていない。

はじめに

肺クリプトコッカス症 (pulmonary cryptococcosis) は, 孤立性結節影を呈するため, 原発性肺癌との鑑別が, また, 肋骨原発の好酸球性肉芽腫 (eosinophilic granuloma) は転移性骨腫瘍との鑑別が難しい。今回, 両疾患が共存したため, あたかも進行肺癌 (IV期肺癌) と考えられた1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

I. 症 例

症 例: 40歳, 男性

主 訴: 右前胸部痛

既往歴: 特記すべき事なし

生活歴: ペットの飼育歴なし

嗜 好: 煙草20本/日 × 20年間

現病歴: 右前胸部痛を主訴に当院受診し, 胸部CT上, 右中葉に結節影を認め, 精査を行う方針となった。

胸部X線写真: 明らかな所見認められず。

肋骨単純X線写真: 第6肋骨に punched-out lesion を認めた。

胸部CT写真: (Fig. 1) 右S5に境界不明瞭で辺縁不整, 内部均一な10 × 10 mm大の腫瘍が認められた。

経 過: ポジトロン断層法 (positron emission tomography: 以下PET) を施行した結果, 肺腫瘍部位と一致してSUV MAX 6.28の高度集積と右第6肋骨にSUV MAX 4.35の高度集積を認めた (Fig. 2)。胸部CT骨条件上, 骨溶解を認めた (Fig. 3)。原発性肺癌および肋骨転移を疑い気管支鏡検査施行するも擦過細胞診の結果はclass III a, 肋骨穿刺細胞診でもclass III aであり確定診断が得られ

Fig. 1 Chest CT showing a 10 × 10-mm mass in the right middle lobe of the lung.

Fig. 2 PET showing - hot regions.

The hot region is the tumor in the right middle field of the lung (SUV MAX 6.28). The hot region is the tumor in the right sixth rib caries (SUV MAX 4.35).

Fig. 3 Chest CT showing an osteolysis of the right sixth rib. (arrow)

なかった。血液生化学検査結果では炎症反応は陰性で、腫瘍マーカー CA 19-9: 10.3 U/ml, CEA: 2.2 ng/ml, SLX: 21.9 U/ml, I-CTP: 3.6 ng/ml と異常所見は認めら

A

B

Fig. 4 **A:** PAS stain (× 40): Microscopic findings showing PAS-stain-positive granuloma with giant cells. (arrow) **B:** HE stain (× 40). Microscopic findings showing infiltration of eosinophils.

れなかったが、SCC: 2.7 ng/ml と軽度高値を認めた。

以上より、右肺腫瘍の診断下、手術を施行した。第6肋骨切除による開胸とした。高度分葉不全であったため、中葉切除を施行した。切除検体における腫瘍断面は、白色で充実性腫瘍であった。摘出検体の病理組織検査では、肺腫瘍では、HE染色において、多核巨細胞内に染色されず抜けてみえる円形の菌体を認め、PAS染色 (Fig. 4a), Grocott染色において、被膜が陽性であり、肺クリプトコッカス症と診断された。肋骨腫瘍のHE染色において、好酸球によって構成された腫瘍を認め (Fig. 4b), S-100蛋白に反応することから肋骨好酸球性肉芽腫と診断された。

術後経過良好であり、術後第8病日に退院した。術後に検査した、血清クリプトコッカス抗原は陰性であった。抗真菌薬の投与なしで術後10ヶ月経過し、肺・肋骨ともに再発の徴候は認められていない。

II. 考 察

肺クリプトコッカス症は土壌や鳩の糞中などに生息する *Cryptococcus neoformans* による経気道感染症であ

る。白血病, AIDS といった immunocompromised host に併発するとされてきたが, 検診での胸部単純 X 線における異常陰影として発見される, 無症状なものが多く認められると報告されている¹⁾。本菌が吸入されると初期感染結節を作るが, 自然治癒例も報告されている²⁾。しかし, 阪本ら³⁾が報告しているように患者の潜在的な細胞性免疫能低下によって本菌が増殖することがあり, この場合, 咳嗽, 胸痛, 微熱などの症状を認め, 肺病巣は増大する。本症例は, 胸痛を認めたが, 肺病変と同側の第 6 肋骨に偶発的に発生した骨好酸球性肉芽腫に由来していたと考えられ, 池亀ら⁴⁾が報告しているように肺癌との鑑別が困難であった肺クリプトコッカス症の一典型例であったと考える。緒方ら⁵⁾によれば, 肺クリプトコッカス症の 57% が本症例のような孤立性結節影の形をとるという。PET は, 本菌による孤立性結節影と原発性肺癌との鑑別には有効でなく⁴⁾, 本症例では, 肋骨にも高度集積を認めたため (Fig. 2), 筆者らは第一に肺癌を考え, 本菌の感染症を疑うに至らなかった。むしろ PET の所見が真菌感染症の可能性を言及する余地を妨げた印象すらあった。

孤立性結節影が肺クリプトコッカス症であると確定診断が得られれば, FLCZ を第 1 選択薬とした抗真菌薬による化学療法が行われる。しかし, 抗真菌薬無効例,

抗真菌薬の副作用による化学療法継続困難例, 髄膜炎合併例, そして本症例のように確定診断が得られず, 肺癌が否定しえない症例においては手術の適応が成立する⁶⁾。問題となるのはどのようにクリプトコッカスの病巣を切除した後の抗真菌薬投与の是非である。Hammerman ら⁷⁾は不必要と報告しているが, Campbell ら⁸⁾は髄膜炎合併を考慮し, 必要があると報告している。確かに髄膜炎は重篤な合併症であり, 死亡率も高いため⁹⁾注意すべきである。本症例は immunocompromised host ではなく, 術後に行った血清クリプトコッカス抗原陰性であり, 胸痛は後述する肋骨好酸球性肉芽腫症によるものであり, クリプトコッカスによる症状は術前からなかったと考えるのが妥当であったことを理由に, 抗真菌薬投与は行わず, 慎重に外来経過観察を行っている。術後 10 ヶ月が経過した現在, 髄膜炎症状など無く順調に経過している。

一方, 好酸球性肉芽腫症は Langerhans 細胞の浸潤・増殖をきたし肉芽腫性病変を組織学的特徴とする原因不明の疾患である。肝, 皮膚, リンパ節, 骨髄, 肺など様々な臓器に発生するが, 骨に最も高頻度に発生し, 局所の腫脹と疼痛を訴えて骨溶解を呈する¹⁰⁾。Braier ら¹¹⁾によれば, 多臓器型の 5 年生存率は 59% であるのに対し, 単一臓器型の 5 年生存率が 94% と良好である。肋骨原発の好酸球性肉芽腫は, 全国骨腫瘍患者登録一覧表¹²⁾において 447 例中 22 例 (4.9%) と比較的稀であった。画像所見

上, 骨溶解を呈し, 病的骨折を伴うこともある。よって, 悪性腫瘍の可能性を念頭に置いたため, 術前診断が困難となることが少なくない。治療は確定診断を兼ねた外科的切除例が報告されており, 予後は良好である¹³⁾。本症の本体が Langerhans 細胞の浸潤・増殖にあることから当該病変が PET で高集積を認めたことは無理なく理解可能である。ただし, 本症が真に孤立性か否かを検討する目的に使われれば, 治療方針の決定に大きく寄与すると思われ, さらに本症は異なる臓器に再燃することがあるため, 経過観察にも有効な診断方法になりうると考えられた。

ま と め

今回, IV 期肺癌との鑑別診断が困難であった肋骨原発骨好酸球性肉芽腫と原発性肺クリプトコッカス症の併存例を経験したので報告した。本症のように診断に疑問を感じたら速やかに生検を考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) 内田達男, 今泉宗久, 浅岡峰雄. 原発性肺クリプトコッカス症 症例報告と本邦報告 115 例の検討. 日臨外会誌, 1987; **48**: 639-644.
- 2) 本間聡起, 水越和夫, 福井俊夫, 他. 自然治癒した原発性肺クリプトコッカス症の 1 例. 日胸疾会誌, 1989; **27**: 825-828.
- 3) 阪本考司, 麻生裕紀, 横山俊樹, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 他. 原発性肺クリプトコッカス症の臨床的検討. 感染症学雑誌, 2007; **81**: 403-407.
- 4) 池亀 聡, 猪島一朗, 大内 洋, 原田英治, 藤田昌樹, 中西洋一. 肺癌との鑑別が困難であった血清抗原陰性の肺クリプトコッカス症の 2 例. 肺癌, 2007; **47**: 251-255.
- 5) 緒方賢一, 綿屋 洋, 諸岡三之, 濱武基陽, 金子 聡, 中橋 恒, 他. 肺クリプトコッカス症の 2 例 本邦報告 116 例からみた原発性と続発性の比較. 気管支, 1997; **19**: 122-126.
- 6) 綾部公謨, 田川 努, 村岡昌司, 中村昭博, 糸柳則昭, 赤嶺晋治, 他. 原発性肺クリプトコッカス症 6 例に対する外科治療の検討. 日呼外会誌, 1994; **8**: 7-10.
- 7) Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS, et al. Pulmonary cryptococcosis: clinical forms and treatment. *Am Rev Resp Dis* 1973; **108**: 1116-1123.
- 8) Campbell GD. Primary Pulmonary cryptococcosis. *Am Rev Resp Dis* 1966; **94**: 236-243.
- 9) Diamond CR, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Int Med* 1974; **61**: 39-49.
- 10) Dziegiel P. Coexpression of CD1a, langerin and Birbeck's granules in Langerhans cell histiocytoses in children: ultrastructural and immunocytochemical studies. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; **45**: 21-25.
- 11) Braier J. Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; **43**: 765-769.
- 12) 全国骨腫瘍患者登録一覧表 (昭和 62 年). 国立がんセンター東京, 1987.
- 13) 西山典利, 中谷守一, 田口伸一, 井上清俊, 木下博明. 胸腔鏡補助下に切除した肋骨原発好酸球性肉芽腫の 1 症例. 日呼外会誌, 1997; **11**: 677-681.