症 例

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—

名古屋大学胸部外科 (主任: 阿部稔雄教授)

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は、術前確定診断が着きにくい疾患であり、肺癌との鑑別のため手術が行われることが多い。今回、術後に髄膜炎を併発した症例を経験したので、その他2例の自験例を含め報告するとともに本邦報告115例につき検討を行った。その結果、本症は年々増加傾向にあり、男性に圧倒的に多かった。半数以上が無症状で、検診などで偶然発見されていた。年齢は20歳台から50歳台まで平均して認められた。X線所見は単発腫瘤影が大部分を占め、石灰化は認められなかった。治療は抗真菌剤投与、切除や経過観察が行われているが、術後髄膜炎が2例に認められた。単発結節例や切除症例に抗真菌剤を投与すべきかが問題であるが、本症は自然治癒傾向が認められること、抗真菌剤の副作用による不十分な薬剤投与では髄膜炎が防止できないことより、常に髄膜炎を念頭に置いた、慎重な経過観察でよいと思われた。

索引用語: 原発性肺クリプトコッカス症, 髄膜炎

はじめに

原発性肺クリプトコッカス症とは、肺に限局し、他に播種を認めないものと定義されており、一般に予後良好で重篤化することは少ない¹⁾といわれてきた。しかし、われわれは、肺癌を疑い右上葉切除を行ったが、術後に髄膜炎を併発した症例を経験したので、その他2例の治験例を含め若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1: 59歳, 男性。

肺浸潤と心筋梗塞の既往を持つ。昭和58年の定期検診の胸部X線では異常を認めなかったが、昭和59年のX線で右下肺野に2コの銭型陰影が発見された(図1)。肺癌および転移性肺腫瘍が疑われ、TBLBや大腸ファイバーなどを含めた精査が行われたが診断がつかず、開胸肺生検を行った。右上葉に1コ、右下葉に4コの腫瘤を認め術中迅速病理標本でクリプトコッカス症と診断された(図6)。術後よりFlucytosine (5-FC)を投与、6カ月で陰影が消失し、以後再発を認めていない。

症例2: 62歳, 男性。

図1 症例1の胸部X線像

昭和29年に上顎癌のため根治手術を受けた。昭和56年局所再発のため放射線照射。昭和57年局所再発にて再度切除術を受けた。その後経過観察中に左上葉に15×15mmの結節影が出現した(図2)。抗結核剤に反応しないため、昭和59年2月6日に腫瘍摘出術を行い、クリプトコッカス症と診断された(図6)。術後3カ月間5-FCを投与したが、肝障害のため中止。以後2年間再発を認めていない。

昭和61年10月20日受付 62年1月26日採用

図2 症例2の胸部X線像

図4 症例3の気管支造影

図3 症例3の胸部X線像

図5 症例3のCT

症例3：56歳，女性。

昭和58年5月の検診で初めて右上葉の異常影を指摘された。咳，発熱などの自覚症状はなかった。5月9日に当院受診。胸部X線で右上葉に2×3cmの辺縁明瞭な結節影を認めた(図3，4，5)。ツ反15×15mm，寒冷凝集反応515以外血液生化学検査や理学的所見に異常を認めなかった。精査を行うも診断がつかないため，肺癌を疑い7月15日右上葉切除を行いクリプトコッカス症と診断された(図6)。術直後の血中クリプトコッカス抗原は2倍を示したが，発熱もなく経過良好であった。8月10日頃より38度台の稽留熱が出現してきたため，5-FCを投与。徐々に下熱し，9月12日に退院。5-FCは昭和59年3月27日まで投与されたが，2月中旬

より，両こめかみから後頭部にかけての絞めつけ感が出現。妙なことを口走ったり，1日じゅう臥床したり，トイレを間違えるといった精神・神経症状が徐々に増強してきた。クリプトコッカス脳症を疑い4月18日脊髄液検査を行ったところ，*Cryptococcus neoformans*が同定された。Amphotericin-B (AMPHB)の静注と5-FCの経口を開始し，4月23日頃より意識レベルの改善がみられた。しかし，血小板や白血球の減少が起り，両薬剤を中止したところ，急激な意識レベルの低下と全身状態の悪化を招いた。4月29日よりステロイドを併用しつつ，AMPHBを再開。5月2日より5-FCも再投与。5月中旬より全身状態の改善がみられ，脳脊髄液も正常化し後遺症を残さず6月28日退院した。昭和60年3月22日脊髄液が正常であることを確かめ5-FCを中止。以後1年6ヵ月経過するが再発は認めていない(表1)。

図6 症例1, 2, 3の病理組織像 (HE 染色)

表1 症例3の経過

日付	\$ 58 9/V	30/V	15/V	10/V	20/V	13/X	\$ 59 27/X	12/V	17/V	24/V	29/V	9/V	7/V	27/V	\$ 60 22/X
発熱															
白血球			5,200	5,200		5,700	3,900			6,600	1,800		5,800	10,300	4,300
															血小板2.3万
ステロイド															ソルコーテフ500mg/D
AMPH B															20mg/D total 1,028mg
5FC															total 2,899.5g
	指摘される	検診・胸部X線の異常	当院受診	手術(右上葉切除)	発疹出現	退院	脳神経症状出現	神経内科受診	髄液中のクリプト確認	意識レベル改善	全身状態悪化	症状改善	退院	治療と判断	

考 察

クリプトコッカス症は、土壌や自然界に広く分布する *C. neoformans* により引き起こされる真菌症である。この菌はハトなどの鳥類の糞の中で極めてよく増殖するが、ハトは宿主でも感染をおこすこともない。

ヒトへの感染は糞が乾燥すると糞中の菌が飛散し、吸入され、胸膜直下に小結節をつくる。一般にこの初感染は大部分が自然治癒するが、何らかの機転で宿主の免疫能が低下すると、小結節が徐々に増大する。しかし本菌は外毒素を産生せず、また、炎症反応もおこ

しにくい。肉芽腫となっても症状はほとんど出現しない。ところが、免疫能がさらに低下すると血行性に親和性の高い中枢神経系に播種し、髄膜炎症状を呈したり、また、他臓器や組織にも播種病巣を作ると考えられている。しかし、原発性肺クリプトコッカス症は、免疫能低下が証明されない症例が多く、また、中枢神経系クリプトコッカス症でも、肺病変が見いだされるのは半数しかなく²⁾、病態がすべて解明されている訳ではない。

原発性肺クリプトコッカス症は1924年 Sheppe³⁾により初めて報告され、本邦においては1956年土岐⁴⁾が剖検例を、1964年には切除例⁵⁾が報告されている。今回われわれが調べ得た本邦報告例は115例である。以下本邦報告例を中心に臨床的に検討を加えた。

頻度：クリプトコッカス症は年間30～60例の症例がみられ²⁾増加傾向にあるが、これは、抗生剤、抗癌剤、ステロイドおよび免疫抑制剤の使用が影響しているといわれている。原発性肺クリプトコッカス症もここ数年間は年間15～20例の報告があり、年間数例であった1970年に比し著しい増加である。これは検診機会の増加と診断技術の向上によるところが大きいと思われる。

男女比は96対16で圧倒的に男性に多く、全クリプトコッカスが1.3対1²⁾であるのに対し大きな特徴といえる。これは54%が無症状で検診などで偶然発見されていることより、検診機会の多い男性に多いこともうなずける。

年齢：13歳～76歳、平均41歳であり、20歳台から50歳台まで平均してみられ、10歳以下や60歳以上は著しく少ない(図7)。

症状：54%が無症状で、咳(20%)、発熱(12%)、喀痰(11%)、胸痛(10%)、全身倦怠感(2%)、血痰

(2%)などが認められるが、特徴的なものはない。基礎疾患は、全クリプトコッカス症では61.8%²⁾に認められるが、原発性肺クリプトコッカス症では18%と少なく、糖尿病やネフローゼ、白血病、クッシング症候群、ITP などである。

胸部X線像：肺の陰影は、一般に免疫能の低下のみられない症例では末梢に結節影を呈するのに対し、免疫能低下者は、多発結節、空洞、肺炎様陰影や胸水などの多様性を示しやすい⁶⁾。Bonmati⁷⁾の分類に基づき本邦例をみると、腫瘤影が72%と大多数を占め、浸潤影24%、棍棒状影1%、予後の悪い粟粒小結節散布影は2%であった。単発が84%と大部分で、右側が54%、左肺が34%、両側が12%であった。上葉と下葉では41対60でやや下葉に多いが、ここ数年間では差を認めていない。石灰化は1例もなく、空洞は31%にみとめた。腫瘤影の大きさは0.5～10.5平均3.9cmであり、辺縁は明瞭なものから不鮮明なものまでであった(表2)。

診断：術前に診断がついたものは53例(51%)で、TBLB 32例(31%)、経皮肺生検10例(10%)、喀痰11例であった(表2)。本菌は常在菌であるため、喀痰検査の信頼性は低く、喀痰よりクリプトコッカスが証明されても、肺クリプトコッカスが証明できたものは35%であったという報告⁸⁾もあるが、本邦での最近の喀痰陽性例をみると、1例は手術で確認され、1例は血中抗原が陽性であり、他の2例は抗真菌剤が有効であったことより、やはり行うべき検査の一つであろう。経皮肺生検は多少の合併症を伴うが、抗真菌剤投与後に陰影の消失しない症例でも、既に菌が消失していることがあり、経時的に行えば、抗真菌剤の効果判定に有用である。TBLBと経皮肺生検を合わせた診断率は、1980年以前では22%であったが、1981年以降では55%に向上している。血清学的診断法としての血中抗原測定は3例のみで、1例が陽性、2例が陰性とはほとんど検索されていない。これは陽性率が低く、リウマチ因子と交差反応性があるため有効性に乏しく、ま

図7 発症年齢分布 (115例)

表2 X線所見と診断方法

98例		103例	
結節・腫瘤型	71例	開胸生検・切除	50例
浸潤型	24例	TBLB・ブラッシング	32例
播種型	2例	経皮肺生検	10例
棍棒状型	1例	喀痰	11例

表3 治療方法 (94例)

保存的療法	38例	観血的治療	56例
抗真菌剤投与	33例	術後抗真菌剤投与	28例
経過観察	5例	術後経過観察	28例

た、術前に肺クリプトコッカス症が疑われていないためであろう。C. neoformans は生体内において、可溶性の葉膜多糖体を多量に産生し、長期にわたり抗原過剰の状態になるため、一般に抗原検出法が行われている。髄膜炎の場合、99%が髄液中抗原陽性となる⁹⁾ため、診断だけでなく、今後の治療方針や予後判定にも参考となり、是非行うべきであろう。以上の検査で確診が着かないものは、肺癌が否定しきれないため、開胸手術が行われている。

治療と予後：抗真菌剤投与は33例 (31%) に行われ、手術は70例 (64%)、経過観察は5例であった (表3)。抗真菌剤は5-FC、Nystatin (NYS)、AMPHB が単独か併用により使用されている。最近5年間の投与方法をみると、使用薬剤の確認ができたものは18例で、5-FCとAMPHBの併用が最も多く6例、5-FC単独が5例、5-FC、NYSとAMPHBの3剤併用が3例、NYSと5-FC併用が2例などであり、AMPHBは静注、吸入あるいは気管支内注入¹⁰⁾の各方法で行われ、抗真菌剤の投与方法に統一性がないことがわかる。予後は投与薬剤、方法および基礎疾患の有無にかかわらず良好で、投与開始後2～3カ月で症状の消失や腫瘤陰影の縮小、消失を認めた。無効例は4例のみで、いずれも多剤併用例であるが、そのうち3例は手術を行い、残りの1例は副作用のため薬剤を中止し、経過をみた症例である。しかし、悪化例は1例も報告されていない。

手術々式は、肺葉切が43例 (59%)、部分切除・区域切除が21例、肺全摘が3例であった。術前確定診断がついたもののうち16例が手術されており、そのうちの3例は抗真菌剤に反応しなかったものである。術後抗真菌剤の投与は50%に行なわれ、徐々に使用頻度は高まりつつある。投与方法は5-FCが主体をなし、術後数カ月以内の投与が多い。術後の経過は術式や術後の抗真菌剤の投与と関係なく良好で Hammerman⁸⁾ によれば、術後髄膜炎を発症したものは93例中3例、Taylor¹¹⁾ は8例中1例と報告し、X線上の所見と関係ないと述べている。本邦では術後髄膜炎の報告はわれわれの症例を含め2例であった。

術後髄膜炎を起こした2例について検討すると、1例は29歳の男性で¹²⁾、検診で4×4×5cmの結節影が発見された。右S⁶の区域切除術を受けた後、5-FCの服用を始めたが、副作用のため26gの服用で中止した。ところが、術後2カ月目に髄膜炎が発症し、AMPHB (3,883ng) と5-FC (182g) にて治癒した症例である。われわれの症例は術後7カ月間5-FCが投与されたが、1日量が1.5gと少なく、有効濃度に達せず、静菌作用しか有さなかったためと思われ、術後発熱がみられた時点で、十分な抗真菌剤を投与すべきであったと反省している。術後抗真菌剤が投与されなかったものには、再発、悪化例はなかった。

経過観察例について Kerkering¹³⁾ は、基礎疾患のあるものは30人中24人が2～20週以内に脳転移を起こしたが、基礎疾患のないものは、7人中1人のみが脳転移を起こしたと報告し、Hammerman⁸⁾ は28例中5例に悪化をみたといっている。本邦の経過観察例は5例で、悪化した症例はなく、3カ月で自然消退したものもあり、自然治癒傾向の強さが窺える。このように、全クリプトコッカス症の死亡率52%²⁾に対し、原発性肺クリプトコッカス症の予後が非常に良好であることから、基礎疾患を有しないものは抗真菌剤の投与は必要ない¹²⁾とする考えもある。しかし髄膜炎を一度発症すると、その死亡率は30%と高く、単発結節例でも髄膜炎の発症がありうることで、できれば全例に抗真菌剤の投与が望ましいが、しかしながら抗真菌剤は副作用が強く、また、少量の投与では髄膜炎が防止できないことより、以下の治療法が考えられる。

① 基礎疾患を有する場合

胸部X線像に関係なく、5-FCを主体にした多剤併用による抗真菌剤の投与を行う。3カ月で改善傾向がみられなければ、播種の可能性を考え切除を行う。

② 基礎疾患を有しない場合

a：胸部X線像が浸潤影や多発結節影であれば、5-FCを150mg/kg 3カ月間投与し、さらに3カ月間経過をみる。効果なければ、多剤併用かできるだけ切除する。

b：単発結節症例や切除例は、常に髄膜炎の可能性を念頭に置き、6カ月間血中や髄液中の抗原測定を含めた慎重な経過観察を行う。ただし、発熱などの感染を疑わせる所見があれば、十分な抗真菌剤投与を行うべきである。

結 語

術後髄膜炎を発症した1例を含めた原発性肺クリプ

トコッカス症 3 例の報告と本邦報告115例の検討を行った。

文 献

- 1) 橋本圭司, 浜本康平, 松村理司他: 原発性クリプトコッカス症—自験例を含む本邦報告例50例の検討, 京都市病紀 1: 28—38, 1982
- 2) 伊藤 章: クリプトコッカス症に関する問題点, 真菌誌 23: 215—221, 1982
- 3) Sheppe WM: Torula infection in man. Am j Med Sci 167: 91—108, 1924
- 4) 土岐謹治, 望月和子, 福島孝吉: Myelom 様症状を伴った Cryptococcosis の 1 例, 日内会誌 45: 1105, 1956
- 5) 桑野直迪, 毛利之男, 細山田隆他: 肺クリプトコッカス症. 切除治験例ならびにわが国における本症の文献的考察, 胸部疾患 8: 1128—1134, 1964
- 6) Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al: Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance. AJR 141: 893—896, 1984
- 7) Bonmati J, Rogers JV, Hopkins WA: Pulmonary cryptococcosis. Radiol 66: 188—194, 1956
- 8) Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS, et al: Pulmonary cryptococcosis. Clinical forms and treatment. Am Rev Resp Dis 108: 1116—1121, 1973
- 9) 篠田孝子, 池田玲子, 石川朱実: 真菌症の血清学的診断法(1). クリプトコッカス症の血清学的診断法について, Mod Media 31: 71—82, 1985
- 10) 天野博史, 吉井才司, 秋山三郎他: 経気管支注入療法により治癒しえた原発性肺クリプトコッカス症の 1 例, 日胸誌 43: 616—621, 1984
- 11) Taylor ER: Pulmonary cryptococcosis-analysis of 15 cases from the Colombia area. Ann Thoracic Surg 10: 309—316, 1970
- 12) 安宅 啓二, 坪田紀明, 山中定二他: 原発性肺クリプトコッカス症—肺切除術後髄膜炎を併発した 1 例, 胸部外科 37: 656—659, 1984
- 13) Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S: The evolution of pulmonary cryptococcosis-clinical implication from a study of 41 patients with and without compromising host factors. Ann Int Med 94: 611—616, 1981

PRIMARY PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS —A REPORT OF OUR THREE CASES AND REVIEW OF 115 CASES IN JAPAN—

Tatsuo UCHIDA, Munehisa IMAIZUMI, Mineo ASAOKA and Toshio ABE

Department of Thoracic Surgery, Nagoya University School of Medicine

It is difficult to diagnose primary pulmonary cryptococcosis before operation, and it is often resected to differentiate it from lung cancer. This report describes our three cases of primary pulmonary cryptococcosis, including one case complicated by postoperative meningitis, and reviews 115 cases in Japan. Results indicated that this disease had gradually increased in number each year. The ratio of male to female was 6:1. The disease rarely produced symptoms and was often discovered at health examinations. People age 20—59 years were most frequently affected. It generally appeared as a nodular or tumor-like shadow on chest X-ray film, but not as a calcification. Treatment consisted of antimycotic agents and/or resection. The prognosis was good irrespective of method of treatment, but two postoperative central nervous system (CNS) infections occurred. It is desirable to carefully observe patients not given antimycotic agents whose lesion is a single nodule or has been resected in advance because the disease has a tendency to heal spontaneously and defense against CNS infection necessitates medications with many side effects.