

症 例

内科的治療が奏功した

クリプトコッカス症の1例

樋口英嗣¹⁾ 高頭正長¹⁾ 亀山宏平¹⁾

(1) はじめに

慢性肝炎を基礎疾患とする患者に発症した、髄膜炎を合併した肺クリプトコッカス症に、5 fluorocytosine (以下5-F C)、miconazole (以下MCZ) を使用し改善がみられたので報告する。また治療経過中にみられた細胞性免疫の低下と改善についても言及した。

(2) 症 例

症 例：森○鉄○、47才、男性、農業

(鳥類の飼育歴なし)

主 訴：咳、痰、頭重感

家族歴：父アルコール中毒で83才で死亡

既往歴：昭和58年5月16日当院初診。

1年半前から肝障害があり、昭和58年7月18日~7月27日当院内科に入院し、腹腔鏡的肝生検で慢性活動性肝炎と診断され、当院内科外来で紫苓湯12錠/日で治療され4週に1回肝機能検査を受けていたが、昭和61年6月20日の検査では、GOT 150 k-u、GPT 281 k-u、Alp 165IU/L、LDH 399IU/L、 γ GTP 70IU/L、AFP 6.4ng/ml、T.P.8.1g/dl (γ グロブリン19.6%)であった。

現病歴：昭和61年5月頃から咳、痰が増強し、近医を受診し胸部レ線像で右下肺野に異常陰影を指摘され、肺癌の疑いで紹介され、昭和61年7月25日当院内科を受診し、昭和61年8月4日入院した。

入院時現在：意識清明、身長157.6cm、体重56.7kg、体温36.5℃、血圧132-84mmHg、皮膚粘膜に貧血、黄疸なし。胸部聴診上異常なし。腹部に肝、脾を触れず。下肢に浮腫なし。右下腿伸側、臀部、右手、右手指爪に白癬疹あり、全身のリンパ節腫脹をみとめなかった。

入院時検査成績(表1)：血沈亢進なく、CRP陰

性、貧血なく、白血球増多もない。GOT 92 k-u、GPT 219 k-u、 γ -GTP 78IU/L、AFP 12.0ng/mlと肝機能障害をみとめ、血清ADA値が42.1U/Lと高値であったが蛋白分画に異常なく、寒冷凝集反応×16(+)、マイコプラズマ抗体陰性、ツベルクリン反応陰性、喀痰の1般菌および結核菌培養は異常をみとめなかった。胸部レ線像(図1、2)で右中、下肺野に多発性の腫瘤状影をみとめた。肺機能検査は特に異常をみとめなかった。

表1. 入院時(S. 61. 8. 4) 検査成績

ESR 13mm/hr	BUN 19.3 mg/dl	CEA 1.9 ng/ml
CRP (-)	Cr 0.9 mg/dl	AFP 12.0 ng/ml
RBC 478×10 ⁴ /cmm	TC 120 mg/dl	sADA 42.1 U/l
Hb 15.4g/dl	TG 96 mg/dl	CAT ×16(+)
Ht 46.7%	HDL-C 36 mg/dl	MP ×40(-)
Plt 17.3×10 ³ /cmm	Fe 129 μ g/l	PPD 5×10mm
WBC 5500/cmm	T-P 8.0 g/dl	喀痰培養：K:oxytoca
St 1%	A/G 1.49	S.viridans
Seg 55%	albumin 59.8 %	Neisseria
Lymph 37%	globulin	結核菌(-)
Eo 3%	α 1 2.6 %	検尿異常なし
Mo 4%	α 2 9.5 %	検便異常なし
GOT 92K-U	β 8.7 %	
GPT 219K-U	γ 19.3 %	心電図異常なし
Alp 153IU/L(90-260)	Na 141.7 mEq/l	
LDH 366IU/L(220-430)	K 4.23 mEq/l	胸部レ線像：右中下
γ GTP 78 IU/L(6-51)	Cl 101.1 mEq/l	野に腫瘤様陰影
ChE 6418 IU/L	Ca 9.7 mg/dl	%VC 88.39%
T-Bil 0.6mg/dl	P 3.5 mg/dl	FEV ₁ % 86.29%

1) 中央総合病院 内科

入院後経過(表3):発熱は、全経過中にみられなかったが、昭和61年8月4日入院日よりCTRXを1日2g点滴静注した。しかしその後胸部レ線像で改善がみられず、血清ADA値が高値であることもあり、第7病日(昭和61年8月11日)経気管支肺生検(以下TBLB)を施行(図3)後より、SM1g筋注を追加した(肺生検で診断確定後中止した)。

表3:臨床経過表

1986	4/AUG 18	2/SEPT 24	9/OCT 29	11/NOV			
T.Moriyama (47ys,male)	CTRX SM	5-FC6.0	5-FC8.0	MCZO.6			
ESR mm/h	13	22	13	25	7	4	6
CRP	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RBC*10 ⁴ /cmm	478	472	459	449	437	461	441
WBC/cmm	5500	7500	5200	6000	4700	5000	4700
GOT K-U	92	53	41	19	21	21	29
GPT K-U	219	99	83	30	27	29	45
TP g/dl	8.0	7.8	7.4	7.9	7.3	7.8	7.8
α ₁ -glob(%)	9.5	10.7	8.7	7.8	8.8	8.7	7.9
γ-glob(%)	19.3	19.5	19.0	16.5	16.5	15.7	14.5
PPD mm	5×10	3×3					14×16

TBLBは右B₆末梢で施行し、その病理所見(図4)は“肺の肉芽性炎症”であったが、検鏡したところ、H-E染色ながら油浸で円形の菌体を多数認めた。後日PAS染色陽性(図5)の菌体を多数証明し“真菌感染症(カンジダかアスペルギルスかははっきりしない)”を得たが、胞糸はみとめず、クリプトコッカス症と診断した。喀痰の真菌培養は、8月18日、8月20日、8月28日、9月2日に施行したが、8月20日培養のものよりcryptococcus neoformansを同定した(図6)。

入院時頃より頭重感が持続しており、クリプトコッカスによる髄膜炎併発を疑い8月18日に髄液穿刺を施行した。髄圧110mmH₂O、細胞数25/3(単核球8/3、多核球3/3)、蛋白量57.5mg/dl、トリプトファン反応陰性、糖量60.6mg/dl、墨汁標本でクリプトコッカスの菌体を認めた(真菌培養は陰性であった)。8月28日の胸部CT像(図7)では、①右肺の下葉全体に融合影をみとめ、1部は2cm大の結節を形成し、②右S₆にも3cm大の結節性病変がみられ周辺では、ぼけがみられ、散布巣とおもわれる陰影もみとめられる。同時に施行した腹部CT像では異常はみとめなかった。

8月19日より5-FC6.0g/日内服を開始し、8月26日より8.0g/日に増量した。咳、痰は軽快し、胸部レ線像も改善し、爪の白癬疹も著明に改善したが、頭

重感の特続しており、9月8日採取した髄液の墨汁標本で菌体の数が前回より増加しており(真菌培養陰性)、9月10日よりMCZ600mg点滴静注/分3/日を追加した。10月2日の胸部レ線像(図8)に著明な改善を認め、頭重感も軽快した。10月30日に前回とほぼ同部位で、TBLBを施行したが、病理学的にクリプトコッカス症の所見は認められなかった。11月5日にMCZを中止し、昭和61年11月11日に5-FC8.0g/日を内服のまま退院した。

3年間にわたり高値であった肝機能検査値は、昭和61年9月24日より正常となった(表3)。

9月16日と11月11日に細胞性免疫能検査を施行した(表2)が、9月16日で著明に低下していたリンパ球幼弱試験及びOKT4/OKT8が改善し、入院時陰性であったツベルクリン反応も再陽転した。

退院後5-FC8.0g日内服を継続したが、同薬を服用開始より約5ヶ月で全身に発疹が出現し内服を中止して経過を観察中であるが、昭和62年4月24日現在胸部レ線像で再発の兆しはない(図9は昭和62年2月3日の胸部レ線像である)。尚発疹は内服中止後3日で消失した。

(3) 考 按

基礎疾患をもつ患者に併発する続発性肺クリプトコッカス症及び基礎疾患をみとめない原発性クリプトコッカス症の発表は近年増加している。^{1)~9)}本例は慢性肝炎に併発したクリプトコッカス症であるが、昭和58年7月肝生検で慢性活動性肝炎と診断されて以来、紫苓湯で加療されていた。紫苓湯の作用機序については、ステロイドの抗炎症作用を増強することや、線維芽細胞の増殖が抑制されるとする報告¹⁰⁾があるが、本例の細胞性免疫の低下について紫苓湯が関与したかについては、入院後も紫苓湯は継続し第2回目の細胞性免疫検査直前まで服用していたにもかかわらず、その検査でリンパ球幼弱試験やOKT4/OKT8の著明な改善がみられた(表2)ことや、クリプトコッカス感染による細胞性免疫低下は原因と言うより結果であろうとの報告⁹⁾があり、加療により肺病変が改善した後に細胞性免疫も著明な改善をみたことから、クリプトコッカス症自体による影響と考えている。

診断については、AIDS患者にみられたクリプトコッカス症で血液培養で26例中9例にクリプトコッカス菌体を証明したと報告⁴⁾されているが、本例では血液培養は施行しなかった。

そのほか喀痰培養⁸⁾、経皮肺生検^{11,13,15)}、経気管支肺生検^{6),7),8),9)}、開胸肺生検^{11,21,25)}による確定診断が報

告されている。また血清中のクリプトコッカス抗原の検索¹⁰⁾も有用であると報告されている。本例は経気管支肺生検により診断し喀痰培養でcryptococcus neoformansを同定した。

表2：細胞性免疫検査

森○鉄○、47才、男性			
検査値	61.9.19	61.11.11	正常値
RBC	470×10 ⁴	441×10 ⁴	410~530 ×10 ⁴ /cmm
HGB	15.2	14.2	13.2~16.8 g/dl
HCT	46.2	43.2	38~48 %
PLT	14.5	19.1	15~35 ×10 ⁴ /cmm
WBC	5300	4700	4000~8000 /cmm
W-SCC (小型W)	2400	1900	
W-SCR (小型比率)	45.3	40.4	25~45 %
T,B細胞数			
T	81 %	81 %	66~89 %
B	5 %	9 %	4~13 %
リンパ球機能検査			
リンパ球幼弱試験			
PHA	4740	53577	3700~62400 CPM
Con-A	7981	37329	24300~58200 CPM
PWM	15416	13885	6110~32950 CPM
リンパ球表面抗原			
OKシリーズ			
OKT 3	70.5	77.3	69.5±6.1 %
OKT 4	34.5	38.3	38.1±6.9 %
OKT 8	36.4	33.4	28.8±6.5 %
OKIAI	20.1	8.1	17.6±6.7 %
OKT4/OKT8	0.95	1.15	2.00±0.54
Leuシリーズ			
Leu 7	12.9	7.5	18.4±5.9 %
Leu 11	9.0	17.3	16.1±6.7 %
NK細胞活性化検査		42	18~40 %
補体			
CH50	42	43.2	30~45 U/ml
C3	43	85	41~98 mg/dl
C4	23	33	20~57 mg/dl
ツベルクリン反応	3×3	14×16	
免疫グロブリン			
IgG	1585	1363	1312(821~2099)mg/dl
IgA	209	190	251(133~475)mg/dl
IgM	86	82	108(44~264)mg/dl
IgD	1.0	1.0	4.5(1.9~11.0)mg/dl
IgE	<10	<10	192(30~303)U/ml

胸部レ線像では、陰影は両側下葉に多く、孤立又は単発する腫瘤影、結節影、浸潤影など不安である^{9),11)}とされているが、本例でも陰影は右下葉にあり、腫瘤影、浸潤影が混在していた。

髄膜炎の合併については、道津は11例中2例にみられたと報告⁹⁾しているが、本例でも髄液の墨汁標本で菌体をもとめた。しかしその培養は陰性であった。

検査所見では、炎症反応は軽度⁹⁾であると報告されているが、本例でも赤沈の亢進はなく、CRP陰性、好中球数、リンパ球数は正常(表1)、IgG、IgA、IgMなどの液性免疫は正常であったが、IgD、IgEは減少していた(表2)。細胞性免疫については、道津らは6例中2例で低下していたと報告⁹⁾しているが、本例についてもツベルクリン反応は陰性(既往には陽性であった)、リンパ球幼弱試験は、PHA(フィトヘムアグルキニン)、Co-A(コンカナバリンA)によるものは著明に低下し(PWM=ポークウィードマイトジェンによるものは正常であった)、OKT4/OKT8は0.95と著明に低下していた。治療による臨床症状の改善にとまないツルクリン反応は陽転し、リンパ球幼弱試験は正常となり、OKT4/OKT8は1.15と改善した(表2)。

治療については、手術的病巣切除^{1),2),3),7),8)}、抗真菌剤の投与^{3),4),5)}が行われている。本例では髄膜炎の合併があり、術前に抗真菌剤で治療してみて、要すれば手術的切除を行う予定で5-FC6.0g/日次いで8.0g/日の内服を行い、胸部レ線像は改善したが、髄液中のクリプトコッカス菌体が増加しており、MCZ600mg/日の点滴静注を併用し、胸部レ線像の著明な改善と髄液内のクリプトコッカス菌体の消失およびTBLBによる右肺下葉の肺組織内のクリプトコッカス菌体の消失をみとめた。

従来肺クリプトコッカス症にたいして手術的切除を施行した報告が多くみられるが、5-FC、MCZなど比較的副作用の少ない、MICの低い抗真菌剤が開発されており、先ずこれらを使用して内科的に治療し効果のみられない時点で切除を検討するべきであろうと考える。

(4) 結 語

慢性肝炎に罹患してる47才の男性に発症した、髄膜炎を合併している肺クリプトコッカス症に抗真菌薬5-FC、MCZを併用し著明な改善をみたので報告した。

TBLBにより診断し、喀痰真菌培養でcryptococcus neoformansを同定した。

治療により胸部レ線像の軽快、髄液内の菌体の消失

など臨床症状は改善し、再度のTBLBで肺にクリプトコッカス症の所見の消失を確認した。

治療初期に細胞性免疫能の著明な低下をみたが、治療後期にそれらは改善した。クリプトコッカス症自体による細胞性免疫の低下と考えられた。

(5) 文 献

- 1) 木村壮一、平井三郎ら：原発性肺クリプトコッカス症の2切除例。外科46：303-306、1985。
- 2) 黒川真樹、横張龍一ら：肺クリプトコッカス症の1例。日胸臨42：343-348、1984。
- 3) 小林俊夫、都筑慶子ら：経皮的肺生検により診断しえた肺クリプトコッカス症の1例。日胸臨42：437-441、1984。
- 4) Kovacs, J.A., Kovacs, A.A., Polis, M. et al: Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 103: 533-538, 1985.
- 5) Kahn, F.W., England, D.M., Jones, J.M. et al: Solitary pulmonary nodule due to Cryptococcus neoformans and Mycobacterium tuberculosis. Am J M 78: 677-681, 1985.
- 6) 天野博史, 吉井才司ら：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。日胸臨43：616-621, 1985。
- 7) 宇山正, 原田邦彦ら：原発性肺クリプトコッカス症の2切除例。日胸43：327-330, 1985。
- 8) 田宮敬久, 山口豊ら：肺クリプトコッカス症の1手術例。日胸臨43：227-230, 1985。
- 9) 道津安正, 原耕平ら：原発性肺クリプトコッカス症11例の臨床像と内科的治療成績。日胸疾会誌25：229-239, 1987。
- 10) 池田貞雄, 小鱗覚ら：肺クリプトコッカス症の診断、血清中のクリプトコッカス抗原を指標として。日胸臨42：172-179, 1984。
- 11) Khoury, M.B., Godwin, J.D., Ravin, C.E. et al: Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance. AJR 142: 893-896, 1984.
- 12) 田代真一：柴胡剤の抗炎症作用とその機序。JAMA〈日本語版〉別冊付録：52-53, 1987, 2。

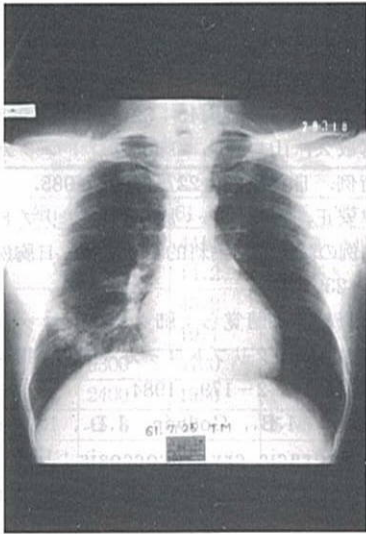


図1 : S.61.7.25 胸部レ線像



図3 : S.61.8.11 TBLB施行

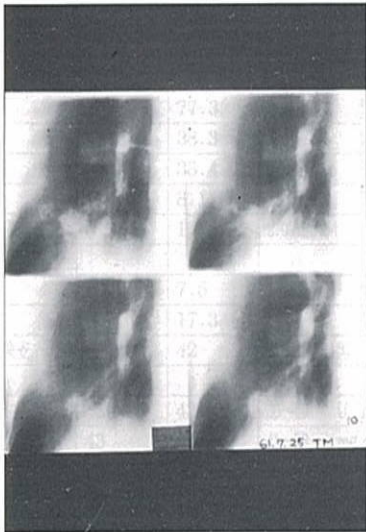


図2 : S.61.7.25 胸部断層X-P

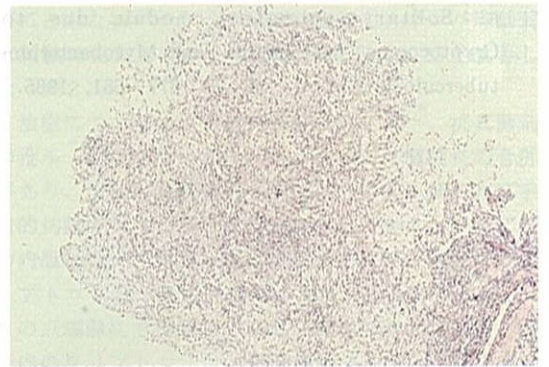


図4 : 第1回目TBLB標本(H-E染色)

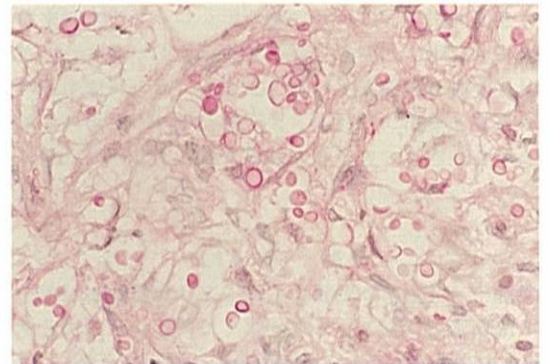


図5 : 同 (PAS染色)

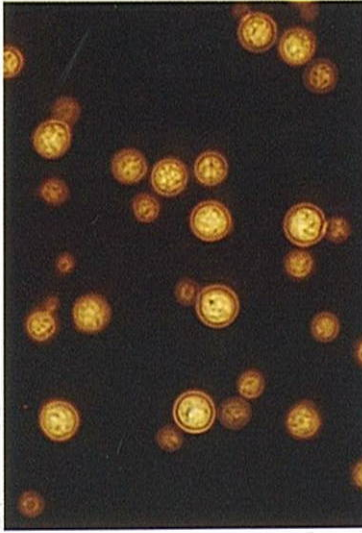


図6：培養菌体の墨汁標本

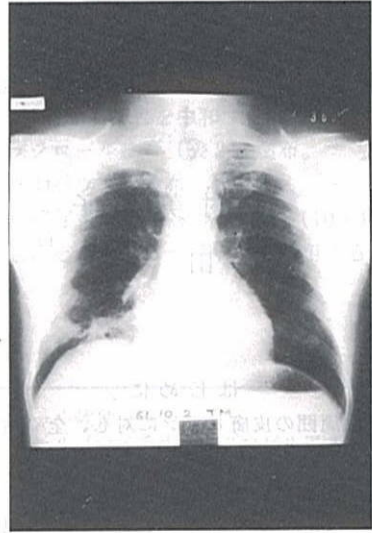


図8：S.61.10.2 胸部レ線像

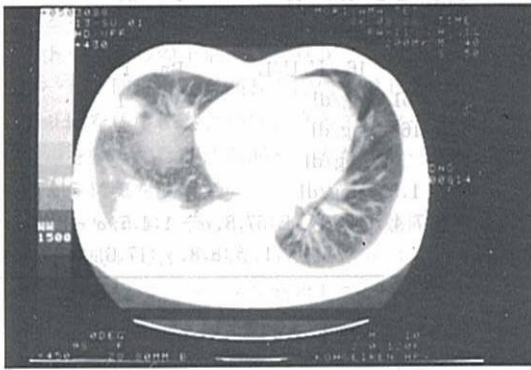


図7：S.61.8.28 胸部CT像

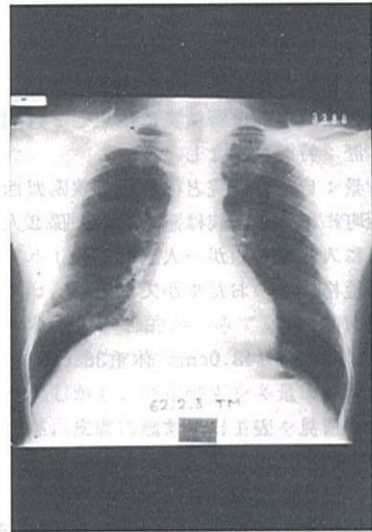


図9：S.61.2.3 胸部レ線像