

症例、事例報告

経気管支鏡的細胞診で肺クリプトコッカス症と考えられた1例

戸田 誠二*1) 月城 孝志*2) 平原 克己*2) 石澤 伸*3)

経気管支鏡的細胞診で、肺クリプトコッカス症と考えられた1例を報告した。

患者は68才女性、高血圧症で通院治療中、胸部X線で結節性陰影を指摘された。気管支鏡検査で、培養では*Haemophilus influenzae*, *Candida species*が検出された。クリプトコッカスは検出されなかったが、細胞診では、アルシアン青とムチカルミン染色陽性の莢膜を有する酵母様真菌を貪食した単核あるいは多核組織球を認めた。ファンギゾンとイトリゾール併用投与による治療で、結節性陰影はほぼ消失した。細胞学的な検討および治療経過より、本症例は肺クリプトコッカス症と考えられた。

キーワード：肺クリプトコッカス症、経気管支鏡的細胞診、アルシアン青染色、ムチカルミン染色

はじめに

クリプトコッカス症は稀に*Cryptococcus albidus*や*Cryptococcus laurentii*などによる病変も知られているが、ほとんど全ては*Cryptococcus neoformans*によって引き起こされる¹⁾。クリプトコッカスは自然界に広く分布し、土壌中に存在する菌体がハトなどの鳥類の糞の中で増殖し、空中に浮遊し、経気道的に感染し発症するとされている。*Cr. neoformans*は形態学的に5~20μmの球状あるいは楕円形の酵母様真菌で、典型的にはカルミン好染物質を含み、酸性ヘテロ多糖類からなる莢膜を有している。莢膜はアルシアン青、ムチカルミン染色で陽性となる細胞組織学的な特徴¹⁾²⁾を有している。臨床的には、肺クリプトコッカス症とその血行性播種による脳髄膜クリプトコッカス症が主体であるが、皮膚、粘膜、骨、内臓など全身性にも病変を形成する深在性真菌症である²⁾。本疾患は、免疫抑制状態や糖尿病、悪性腫瘍など重篤な基礎疾患が危険因子となっているが、健常人にも発症しうるとされている³⁾。臨床的には腫瘍性病変との鑑別が重要である。今回我々は高齢者ではあったが、重篤な基礎疾患を有しない患者から発症した、細胞学的に肺クリプトコッカス症と考えられた1例を経験したので、細胞診所見を中心に報告する。

症 例

患者：68才、女性

既往歴：慢性副鼻腔炎、ハトなど鳥類との接触や、ペットの飼育歴については不明

家族歴：夫が、白血病で数年前に死亡

現病歴と経過：平成2年より高血圧症にて当院内科で通院治療を受けていた。平成8年12月頃より時々咳、痰を自覚するようになった。平成9年8月18日の胸部X線(写真1)で、右下肺野の結節性陰影を指摘された。胸部CT(写真2)では、右S6に限局性の結節影の散布および、その周囲の浸潤影が認められたため精査することになった。WBC、CRPなどの血液生化学所見や腫瘍マーカーに異常はなく、喀痰検査においても細胞診でカンジダと思われる真菌要素を認めたが、常在菌が考えられた(表1)。平成9年11月7日気管支鏡が施行された。可視範囲内に異常はなく、右S6病巣部より擦過および洗浄が行われた。細菌検査では、*Haemophilus influenzae*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*が検出された。その他は陰性であったが、細胞診検査でクリプトコッカス感染を示唆する所見が得られたため(表1)、ファンギゾンとイトリゾールの併用によるクリプトコッカスを標的とした治療が開始された。治療開始から約3ヵ月後の平成10年3月23日の胸部CT(写真3)では、結節影の散布はほぼ不変であるが浸潤影は軽快していた。患者はその後の経過観察中に心筋梗塞を発症したため他院へ転科となり、引き続き抗真菌剤の投与が行われた。平成10年8月7日の胸部X線(写真4)では、陰影はほぼ消失していた。

*1) 〒941-8502 新潟県糸魚川市大字竹ヶ花457番地1

糸魚川総合病院検査科

*2) 糸魚川総合病院内科

*3) 富山医科薬科大学第2病理学教室

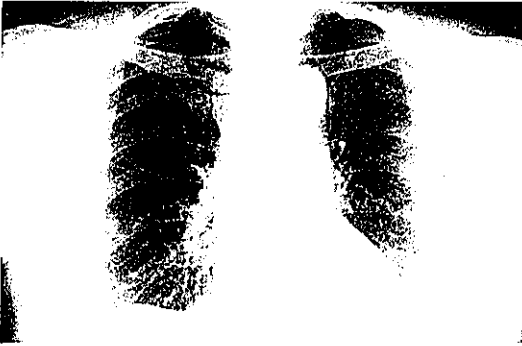


写真1 胸部X線、右下肺野に結節性陰影を認める

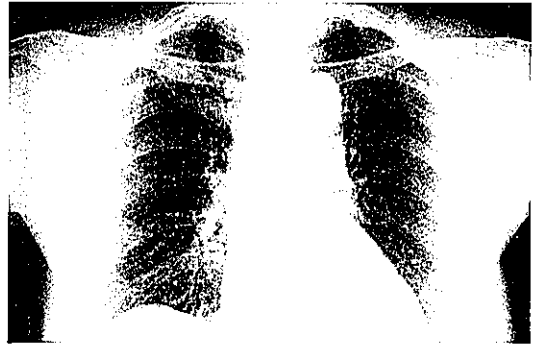


写真4 胸部X線、結節性陰影はほぼ消失している

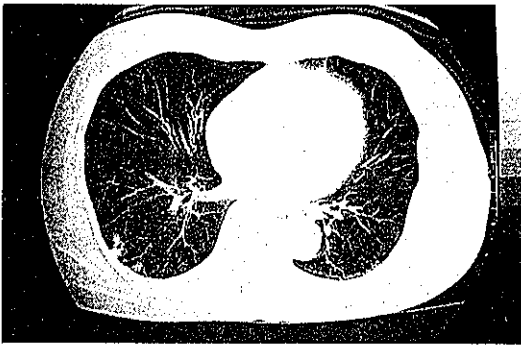


写真2 胸部CT、右S6に限局性の結節影の散布およびその周囲の浸潤影を認める

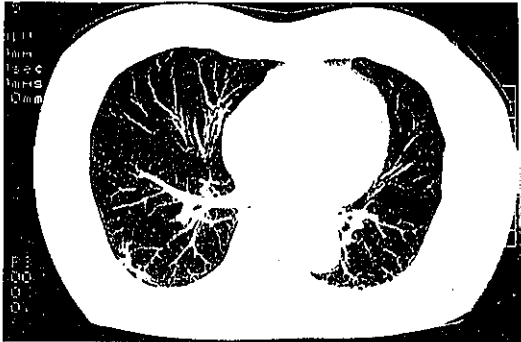


写真3 胸部CT、結節影の散布はほぼ不変であるが浸潤影は軽快している

表1 検査所見

血液学的検査	
WBC	4900/mm ³
CRP	0.1mg/dl
CEA	3.8ng/ml
SCC	0.5ng/ml
NSE	7.3ng/ml
喀痰検査	
細菌培養	病原性菌陰性
細胞診	Class II 真菌要素陽性
気管支鏡的検査	
一般菌培養	<i>Haemophilus influenzae</i> (2+)
真菌培養	<i>Candida glabrata</i> (+) <i>Candida tropicalis</i> (少数) <i>Candida albicans</i> (少数)
結核菌培養	(-)
結核菌PCR	(-)
細胞診	Class I <i>Cryptococcus</i> を貪食した 多核組織球の出現

細胞所見

擦過および洗浄液のパパニコロウ標本では、気管支上皮に混じり単核あるいは多核組織球が所々出現していた。組織球の胞体内には多数の空胞が認められ、強拡大で観察すると円形の封入体を貪食している像であった(写真5)。大きさは赤血球ほどで、大小不同性のある三日月、楕円、円盤状の封入体であった。真菌や赤血球などの鑑別のため、パパニコロウ標本を脱色し特染を追加した。PAS染色では封入体は赤紫色に陽性で、酵母様真菌が考えられた(写真6)。形態よりクリプトコッカスの菌体を疑い、莢膜の確認のためアルシアン青とムチカルミン染色を実施した。それぞれ周囲を取り囲む様に陽性を示した(写真7)(写真8)。

よって菌体は莢膜を有する酵母様真菌で、クリプトコッカスが考えられた。またカンジダと考えられる芽胞や仮性菌糸の存在は明らかでなく、異常増殖所見は認められなかった。

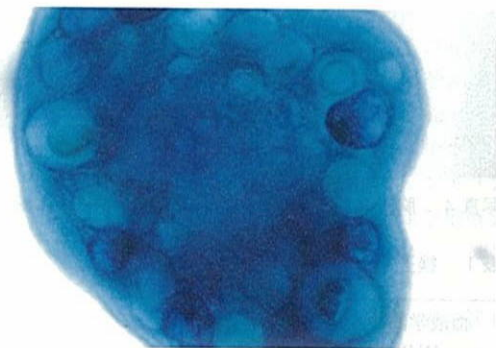


写真5 円形から類円形の封入体を貪食した多核組織球を認める (パバニコロウ 対物X100)

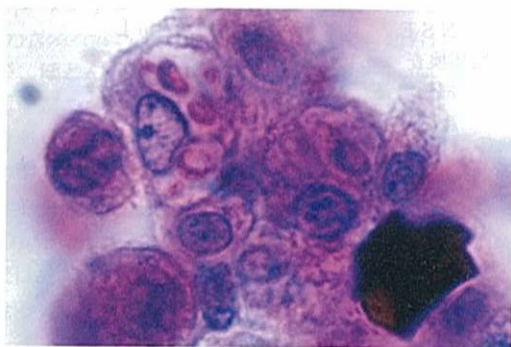


写真6 円形から類円形の封入体はPAS陽性を示す (PAS 対物X100)

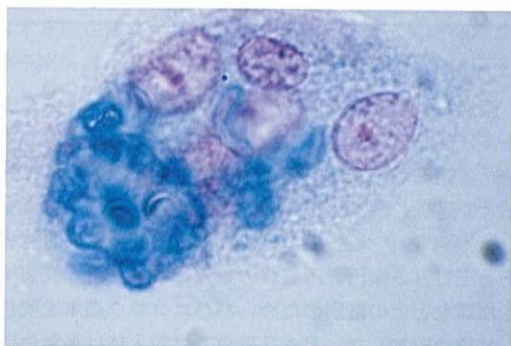


写真7 青色に陽性で莢膜を染め出している (アルシアン青 対物X100)



写真8 赤色に陽性で莢膜を染め出している (ムチカルミン 対物X100)

考 察

肺クリプトコッカス症は、従来より剖検診断によることが多いとされてきたが、近年では気管支鏡技術の発達に伴い経気管支鏡的肺生検による報告例が増え、時に経気管支鏡的細胞診も併用され診断される機会が増加している。1992～1998年までの日本臨床細胞学会誌において、細胞学的に肺クリプトコッカス症と診断された症例は8例報告されている(表2)。8例の細胞所見は多核組織球貪食像と遊離菌体の出現に大別され、うち5例は多核組織球貪食像を認め、自験例の細胞所見と一致し、全例基礎疾患を有しない症例であった。その5例中4例の組織所見は肉芽腫形成であり、肉芽腫結節内にクリプトコッカスを貪食する多核組織球を認めたと報告されている。よって細胞診において多核組織球貪食像が認められた場合、細胞学的に本疾患を示唆する一つの所見と考えられた。また万代ら⁸⁾の報告では、貪食された菌体は球状あるいは橢円状のみならず三日月、鎌状、お椀状など形態の多彩性が見られており、本症例においても同様であった。一方、細胞所見が遊離菌体で出現した3例は、全例基礎疾患を有する症例であった。組織所見は2例で壊死性肉芽腫、空洞形成がみられ、1例で肺胞内でのびまん性菌体増殖が認められた。肺クリプトコッカス症の病変は局限したコロニーから肉芽腫形成、細胞浸潤や肉芽腫形成の乏しい病像まで幅広い性状を呈し、これは宿主側の免疫能や感染した菌量、菌自体の病原性などが影響すると考えられている⁹⁾。今回基礎疾患と細胞所見の関係について論じた報告は検索し得なかったが、我々が検討した自験例を含めた9例では、基礎疾患を有しない6例において5例で多核組織球貪食像、1例で多核組織球貪食像と一部遊離菌体が認められ、基礎疾患を有する3例においては、2例で遊離菌体、1例で遊

表2 日本臨床細胞学会誌(1992-8)における肺クリプトコッカス症8例と自験例の比較

報告者	年齢性別	基礎疾患	ハト	細胞所見	組織所見	培養
1 弘中ら ⁴⁾	18 F	なし	なし	多核組織球貪食	未検	陽性
2 亀井ら ⁵⁾	74 M	なし	なし	多核組織球貪食	肉芽腫(T)	
3 亀井ら ⁵⁾	72 F	肺癌	なし	遊離菌体,一部貪食	肺腔内に多数の菌体(A)	
4 中井ら ⁶⁾	55 M	悪性リンパ腫	なし	遊離菌体	肉芽腫,中心壊死,空洞(A)	
5 遠藤ら ⁷⁾	43 M	なし	なし	多核組織球貪食,一部遊離	肉芽腫(T)	
6 万代ら ⁸⁾	75 F	なし	なし	多核組織球貪食	肉芽腫(T)	
7 万代ら ⁸⁾	46 F	糖尿病	なし	遊離菌体	乾酪肉芽腫,空洞(P)	
8 境ら ⁹⁾	76 F	高血圧*	なし	多核組織球貪食	肉芽腫(S)	
自験例	68 F	高血圧*	不明	多核組織球貪食	未検	陰性

※自験例と同じ疾患で参考のため記載した (T) T B L B (P) 経皮肺生検 (S) 手術 (A) 剖検

遊離菌体と一部多核組織球貪食像が認められた。宿主の免疫状態が保たれている場合では、多核組織球貪食像が認められやすく、免疫不全状態で細胞反応が乏しい場合では、遊離菌体として出現しやすいと考えられた。遊離菌体で出現した3例については、病変が壊死性肉芽腫または空洞形成などに発展した場合や、免疫能低下によって菌体を貪食処理しきれなくなった為と考えられた。

本疾患において培養での菌体検出は重要である。しかし、今回我々が検討した8例では培養で確診を得たのは8例中わずか1例のみであった。また和田ら¹⁰⁾、岸本¹¹⁾、高森ら¹²⁾の報告では細胞診、T B L B、手術標本により確診を得たが、培養では検出されなかったとしており、培養でのクリプトコッカスの検出は低率と思われ、肺生検や細胞診の併用が必要と考えられた。池本は¹³⁾細菌学的検査に当たり、T B L Bや経皮的肺吸引生検などを用いた場合、塗抹で菌体が証明されても培養が陰性のことがある為、塗布だけでは不十分で、出来ればホモジネートを加える必要があると注意を促している。このことは、菌体が組織球内に貪食された状態で培地に塗布された場合、検出はあまり期待出来ない為と思われ、低率の一因と考えられた。本症例においても培養は陰性であり、検体にホモジネート的な処理を加えることで、検出がより期待されたものと考えられた。

一方、本症例は培養で*Haemophilus influenzae*, *Candida species*が分離同定されていた。いずれの菌においても起炎菌、汚染菌、合併菌となりうる事が予想され臨床的に鑑別が重要であった。それらの菌が宿主に対してどのように関与していたかについては、肺生検や血清学的データなどが不足していたため臨床的

に診断困難例と思われたが、細胞学的な検討および治療経過から、本症例は肺クリプトコッカス症と考えられた。また本症例の家族歴において、患者は数年前に夫を白血病で亡くしており、その際真菌感染を受けた可能性も考えられた。

文 献

- 1) 渋谷泰寛、北村 諭、クリプトコッカス症、呼吸器症候群(上巻)、日本臨床 別冊 1994:120-123
- 2) 池本秀雄:クリプトコッカス症、呼吸 7(1):22-26、1988
- 3) 田村厚久、赤川志のぶ、山下陽子、橋 俊一、高野省吾、三宅修司・ほか:クリプトコッカス症13例の臨床的検討-アスペルギルス症と比較して-、呼吸 9(3):319-326、1990
- 4) 引中 貢、亀井敏昭、渋谷秀美、大田迪祐。気管支鏡下擦過細胞診で診断しえた原発性肺クリプトコッカス症の1例。日臨細胞誌 1994;33:1124-1128
- 5) 亀井 雅、山鳥一郎、荻野哲朗、小林省二、大森正樹、白井 求・ほか。肺クリプトコッカス症の2例。日臨細胞誌 1992;31:988-991
- 6) 中井由香、木村雅友、上杉忠雄、蛭間真悟、佐藤隆夫。肺クリプトコッカス症の1例。日臨細胞誌 1997;36:452-453
- 7) 遠藤泰彦、千葉 諭、新崎勤子、木村絵里子、梅澤 敬。気管支肺胞洗浄液細胞診にて確定診断された肺クリプトコッカス症の1例。日臨細胞誌 1998;37:261-262
- 8) 万代光一、山内政之、大崎博之、金堂奈津、中脇

- 珠美、山上敬太郎・ほか。穿刺細胞診・組織診で
確診できた肺クリプトコッカス症の2例。日臨細
胞誌 1993；32：995-999
- 9) 境 良司、土谷弘志、楢垣賢作、大森康弘、八塚
宏太、伊藤裕司・ほか。術中細胞診で示唆し得た
原発性肺クリプトコッカス症の1例。第33回日本
臨床細胞学会総会抄録集 1992：318
- 10) 和田邦泰、中川義久、福島敬和、山田洋子、村上
きよ子、徳山正博・ほか。薄壁空洞像を伴う多発
結節影を呈した肺クリプトコッカス症の1例、呼
吸 15(10):1190-1193、1996
- 11) 岸本卓巳：アスペルギールスを同時に証明し得た
原発性肺クリプトコッカス症の1例、呼吸 12
(2):250-254、1993
- 12) 高森信三、古賀俊彦、林 明宏：胸部X線にて多
彩な多発結節陰影を呈した肺クリプトコッカス症
の1例、呼吸 8(7):770-774、1989
- 13) 池本秀雄：内蔵真菌症診療ハンドブック、メディ
カルレビュー社、62-63、1990

A case of pulmonary cryptococcosis diagnosed by a transbronchial cytology smear test

Seiji Toda*¹⁾, Takashi Tsukishiro*²⁾, Katsumi Hirahara*²⁾, and Shin Ishizawa*³⁾

A case of pulmonary cryptococcosis diagnosed by a transbronchial cytology smear test is reported. The patient, a 68-year-old female, was found to have an abnormal nodular shadow in the lower field of the right lung on chest X-ray during treatment of hypertension. *Haemophilus influenzae* and *Candida* species were identified in a culture of bronchial aspirate obtained during transbronchial cytology with a bronchofiberscope, but no *Cryptococcus neoformans* was detected. By contrast, a smear test of the bronchial aspirate revealed a few macrophages and multinucleated giant cells laden with several encapsulated yeast-like fungi. Because the fungi were positive with alcian blue and mucicarmin stain, the abnormal nodular lesion was concluded to be compatible with *Cryptococcus* infection. The nodular lesion had almost disappeared after 8 months of combined treatment of Fungizone and Itrizole.

Key words: pulmonary cryptococcosis, transbronchial cytology, alcian blue stain, mucicarmin stain

*¹⁾Department of Clinical Laboratory, Itoigawa General Hospital
Takegahana457-1, Itoigawa, Niigata941-8502

*²⁾Department of Internal Medicine, Itoigawa General Hospital

*³⁾Second Department of Pathology, Toyama Medical and Pharmaceutical University