

## 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

池亀 聡<sup>1</sup>・猪島一朗<sup>1</sup>・大内 洋<sup>1</sup>・  
原田英治<sup>1</sup>・藤田昌樹<sup>1</sup>・中西洋一<sup>1</sup>

**要旨**——**背景**. 肺クリプトコッカス症は肺内に単発の結節影を呈することがあり, しばしば肺癌との鑑別が問題となる. 肺クリプトコッカス症の診断には, 血清クリプトコッカス抗原の有用性が強調されている. しかし, 孤立性肺結節陰影を呈する肺クリプトコッカス症では血清抗原陰性例が少なからず存在していることが指摘されてきている. 最近, 我々は血清クリプトコッカス抗原陰性の孤立性肺結節陰影を呈した肺クリプトコッカス症例を2例経験したので報告する. **症例**. 症例1は健診で胸部X線写真が, 症例2は微熱を契機に胸部X線写真が撮影され, 肺内に孤立性結節陰影を指摘された. 胸部CTではともに散布巣を認めず, スピキュラを伴っており, 肺癌が強く疑われた. 前者は気管支鏡にて, 後者は胸腔鏡下肺生検にてクリプトコッカス症と診断し, ともにフルコナゾールにて治療した. **結論**. 肺クリプトコッカス症で孤立性肺結節陰影を呈する場合, 血清クリプトコッカス抗原陰性を呈することがあり, 肺癌との鑑別にはさらに有用な検査の開発が待たれる. (肺癌. 2007;47:251-255)

**索引用語**——肺クリプトコッカス症, クリプトコッカス抗原, 肺結節

## Two Cases of Pulmonary Cryptococcosis, Negative of Serum Cryptococcal Antigen and Difficult to Differentiate Lung Cancer

Satoshi Ikegame<sup>1</sup>; Ichiro Inoshima<sup>1</sup>; Hiroshi Ouchi<sup>1</sup>;  
Eiji Harada<sup>1</sup>; Masaki Fujita<sup>1</sup>; Yoichi Nakanishi<sup>1</sup>

**ABSTRACT**——**Background**. Pulmonary cryptococcosis sometimes presents as a solitary pulmonary nodule, therefore problems in distinguishing lung cancer and cryptococcosis often arises. The usefulness of serum cryptococcal antigen for the diagnosis of pulmonary cryptococcosis has been emphasized. However there are not a few cases negative for serum antigen when pulmonary cryptococcosis appeared as a solitary lung nodule. Recently we encountered 2 cases of serum antigen-negative pulmonary cryptococcosis. **Cases**. Case 1 was found on a chest radiograph in an annual medical checkup and case 2 complained of low grade fever. Solitary pulmonary nodules were pointed out in both cases. Chest CT revealed spiculation of these nodules, but no daughter lesion. Therefore these nodules were strongly suspected to be lung cancer. Case 1 was diagnosed as cryptococcosis by fiber-optic bronchoscopy, case 2 was diagnosed by lung biopsy via thoracoscopy, and both cases were successfully treated by fluconazole. **Conclusion**. Serum cryptococcal antigen may not be detected in cases of pulmonary cryptococcosis presenting as a solitary lung nodule,

<sup>1</sup>九州大学大学院胸部疾患研究施設.

別刷請求先: 池亀 聡, 九州大学大学院胸部疾患研究施設,  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1 (e-mail: ikegame@kokyu.  
med.kyushu-u.ac.jp).

<sup>1</sup>Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of  
Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

Reprints: Satoshi Ikegame, Research Institute for Diseases of the  
Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan (e-mail:  
ikegame@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp).

Received January 5, 2007; accepted March 1, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

therefore the development of more effective examinations is required. (*JJLC*. 2007;47:251-255)

**KEY WORDS** — Pulmonary cryptococcosis, Cryptococcal antigen, Lung nodule

## はじめに

肺クリプトコッカス症は肺内に孤立性結節陰影をしばしば呈し、肺癌との鑑別が問題となる。クリプトコッカス抗原検査は各種のクリプトコッカス症の診断において高い感度、特異度を示すことが報告<sup>1</sup>されているが、免疫能正常で単発結節影を呈する肺クリプトコッカス症では偽陰性が存在する可能性が指摘<sup>2</sup>されている。今回我々は、血清クリプトコッカス抗原陰性で、画像上も肺癌との鑑別が困難であった2症例を経験したので報告する。

## 症例

症例1：56歳，男性。

主訴：なし。

病歴：51歳時に2型糖尿病を指摘され、内服治療を受けていた。毎年、健診で胸部単純X線を撮影されていたが、異常を指摘されたことはなかった。2005年1月、健診で撮影された胸部単純X線写真で左中肺野に径3cm大の結節影の出現を指摘され、当科を紹介された。動物飼育歴はなかった。

入院時現症：身長173cm，体重92kg，体温36.6℃，その他、特記すべき所見を認めなかった。

入院時検査所見：血算に異常を認めなかった。血清生化学で空腹時血糖が165mg/dl，HbA<sub>1c</sub>が8.2%と高値であった。CRPは0.11mg/dl，血清クリプトコッカス抗原は陰性で、腫瘍マーカーのCEAは1.6ng/ml，CYFRAは1.1ng/ml，Pro-GRPは26.1pg/mlといずれもcut off

値以下であった。

胸部単純X線写真及び胸部CT (Figure 1, 2)：左肺舌区に径29×18mmの結節を認めた。内部に気管支透亮像を認め、周囲にスピキュラを伴っていた。縦隔、肺門に有意なリンパ節腫大はなかった。

臨床経過：喀痰検査から確定的な情報が得られなかったため、気管支鏡を施行し、左B<sup>4</sup>aより擦過・洗浄細胞診、組織の検体を採取した。擦過細胞診 (Figure 3)にてクリプトコッカスの病原体を検出し、肺クリプトコッカス症と診断した。フルコナゾール200mg/日の内服を3ヶ月行ったら、病変はほぼ消失 (Figure 4)した。

症例2：66歳，男性。

主訴：微熱。

現病歴：2004年11月に37℃台の発熱を主訴に近医を受診した。胸部単純X線写真、胸部CTにて左下葉に径1cm大の結節を指摘され、当科を紹介された。動物飼育歴はなかった。

既往歴：46歳時に胆石症で胆嚢摘出術を受ける。

入院時現症：身長161cm，体重53.4kg，体温37.2℃，血圧110/68mmHg，その他、特記すべき所見なし。

入院時検査所見：血算に異常を認めなかった。CRPは0.06mg/dl未満であり、その他の一般生化学検査に異常を認めなかった。血清クリプトコッカス抗原は陰性で、腫瘍マーカーのCEAは2.8ng/ml，CYFRAは1.6ng/



Figure 1. Chest radiography of case 1 on admission.

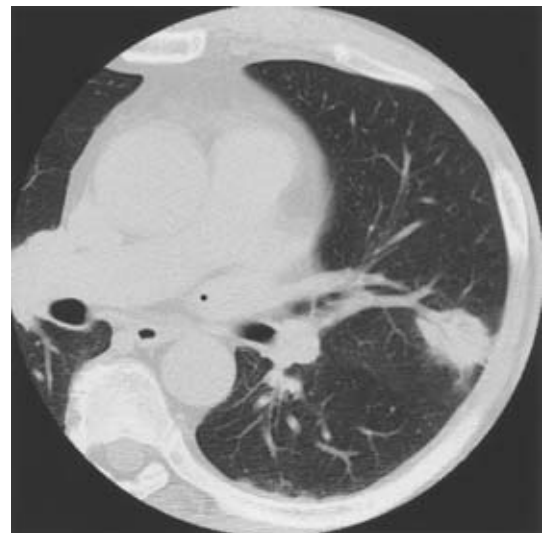
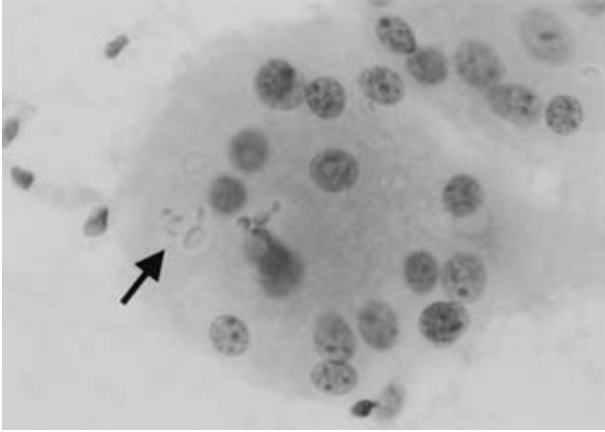
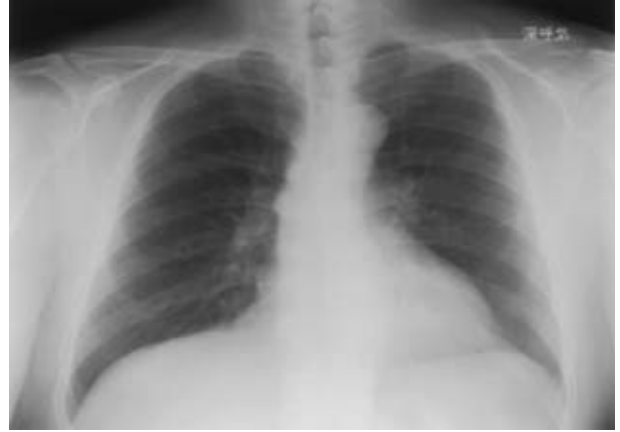


Figure 2. Chest CT of case 1 on admission.



**Figure 3.** Cytology of brushing specimen of case 1 (Giemsa stain).



**Figure 4.** Chest radiography of case 1, 3 months after treatment.



**Figure 5.** Chest radiography of case 2 on admission.

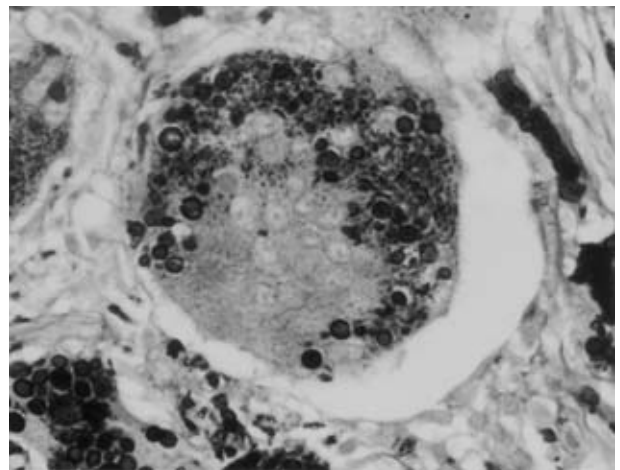


**Figure 6.** Chest CT of case 2 on admission.

ml, Pro-GRP は 40.6 pg/ml といずれも cut off 値以下であった。

胸部単純 X 線写真及び胸部 CT (Figure 5, 6) : 左下葉 S6 の胸膜直下に径 14×6 mm 大の辺縁不整で、周囲にわずかなスピキュラを伴う類円形の結節影を認めた。縦隔、肺門に有意なリンパ節腫大を認めなかった。

臨床経過：喀痰，気管支鏡検査では診断に結びつく情報は得られなかった。FDG-PET では結節の SUV が最大 4.5 まで上昇し、画像上、炎症性結節を示唆する散在巣や炎症所見もないことなどから原発性肺癌が第一に疑われ、当院外科にて胸腔鏡下肺生検を施行された。肉眼的には辺縁比較的整な 16×10×8 mm 大の充実性の類円形の結節であり、病理組織 (Figure 7) の検索にてクリプトコッカス病原体を検出したことより肺クリプトコッカス症と診断した。術後、フルコナゾール 400 mg/日の内服を



**Figure 7.** Histology of lung nodule of case 2 (Grocott stain).

3ヶ月行った。外来通院中であるが、現時点で再発は認めていない。

## 考 察

*Cryptococcus neoformans* は土壌や鳩の糞中などに生息している真菌の一種で、ヒトには経気道的に感染することが知られている。肺へ初感染巣を形成した後、血行性に全身へ播種するとされているが、病変の進展は宿主の免疫状態に大きく左右される。

確定診断のためには病変部位からの菌の検出 (PAS (Periodic Acid Schiff)・Grocott・墨汁染色、培養など) が必要とされるが、肺クリプトコッカス症における気管支鏡 (擦過細胞診、洗浄液培養) の診断効率を決して良いとは言えない。<sup>3</sup> 補助診断法として血清及び髄液のクリプトコッカス荚膜多糖抗原をラテックス凝集法で検出する技術が開発、<sup>4</sup> 本邦ではこれに改良を加えたセロダイレクト栄研クリプトコッカスが発売された。全身播種性感染症はもちろん肺クリプトコッカス症においても81.8%と優れた感度が報告<sup>1</sup>され広く使用されている。

肺クリプトコッカス症の病変の広がりには、①孤立性結節、②多発結節、③多発浸潤影、④多発結節・浸潤影などに分類されている。<sup>25</sup> 過去11年に当科で経験した11例 (今回の2例を含む) の検討では、血清抗原陽性率は8/11例 (72.7%) であり、単発結節影を呈した症例に限定しても3/4例 (75.0%) と陽性率はほぼ同等であった。しかし、単発結節型では血清の抗原陽性率が0~57%と予想以上に低いことを示唆する報告も存在する。<sup>23</sup> 肺結節の鑑別という観点から検討すると、孤立性結節陰影の鑑別のための非侵襲的な方法として、High resolution CT (以下 HRCT) による病変の形状の詳細な評価、<sup>6</sup> FDG-PET<sup>7</sup> などが報告されている。HRCT 所見の検討では、結節の形状を類円形、分葉状、スピキュラ、鋸歯状、多角形、ハローの6型に分類し、多角形の結節で炎症性、円形の結節で炎症性、転移性腫瘍、良性腫瘍の頻度が高くそれ以外では原発性肺癌の頻度が高いと報告<sup>6</sup>されている。しかし、これらの検査が肺癌と肺クリプトコッカス症の鑑別において十分に満足できるものとは言いがたい。<sup>8,9</sup> 実際、我々が経験した2症例の肺結節も辺縁不整で周囲にスピキュラを伴い、散布巣も認めず、症例2ではFDG-PETまで施行され4.5と高いSUV値を示していた。クリプトコッカス症よりも原発性肺癌を強く示唆するものであり、これらの検査の限界も痛感させられた。

肺クリプトコッカス症の治療は、2000年の米国感染症学会ガイドラインによれば、<sup>10</sup> 免疫能正常の無症状例では経過観察またはフルコナゾール200~400 mg/日を3~6ヶ月間、軽度~中等症の有症状例、各種培養陽性例ではフルコナゾールまたはイトラコナゾール200~400

mg/日を6~12ヶ月間あるいはアンホテリシンBを0.5~1 mg/kg/日とされており、日本のガイドライン<sup>11</sup>でもほぼ同様の内容となっている。今回の症例ではフルコナゾールを使用し、良好な経過が得られた。

肺結節の診療に当たり肺癌が最も考慮すべき疾患であることに疑いの余地はない。しかし、同時に感染症 (結核、クリプトコッカス、器質化肺炎、アクチノマイセスなど)、良性腫瘍 (過誤腫、硬化性血管腫など)、肉芽腫性疾患 (サルコイドーシス、Wegener肉芽腫症、珪肺など) などの多彩な疾患を鑑別に考えた対応が求められる。採血などによる補助診断を交えながら、喀痰検査、気管支鏡検査にて確定診断不能時には経皮的肺生検 (外科治療可能な肺癌が極めて疑わしい場合は診断未確定でも治療的診断を兼ね外科的切除が必要となる。結核、器質化肺炎疑い例では、抗結核薬、抗菌薬による治療的診断が試みられる場合もある。今回の2例は画像上も肺癌が強く疑われ、全身状態も良好であったため、放置による病状の進行を警戒し、診断確定のための侵襲的検査を進めた。しかし、侵襲的検査が躊躇されるまたは不可能な状況であれば、肺クリプトコッカス症疑いにてフルコナゾールによる治療的診断を行うことも一つの選択肢として考慮する意義はあると考えられる。今後はより感度の高い新規抗原系の開発、ELISA法による感度の改善など、クリプトコッカス症をさらに高い感度で診断できる新規診断法の開発が必要とされる。

## REFERENCES

1. 篠田孝子, 池田玲子, 西川朱實, 他. クリプトコッカス症診断用ラテックス試薬の開発と評価. 真菌と真菌症. 1989;30:211-221.
2. 加藤貴子, 高柳 昇, 宮原庸介, 他. 肺クリプトコッカス症の臨床的検討. 日呼吸会誌. 2005;43:449-453.
3. 道津安正, 石松祐二, 高谷 洋, 他. 肺クリプトコッカス症16例の臨床的検討—血清クリプトコッカス抗原価の推移に着目して—. 感染症誌. 2005;79:656-663.
4. Bloomfield N, Gordon MA, Elmendorf DF Jr. Detection of cryptococcus neoformans antigen in body fluids by latex particle agglutination. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1963;114:64-67.
5. 大内 洋, 藤田昌樹, 南 貴博, 他. 肺クリプトコッカス症における臨床的検討—COP類似病変を呈した症例報告とともに—. 日本胸部臨床. 2005;64:161-166.
6. Furuya K, Murayama S, Soeda H, et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol*. 1999;40:496-504.
7. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*. 1998;16:1075-1084.
8. 何澤信礼, 伊藤春海, 李 美於, 他. 肺クリプトコッカス症の高分解能CT像—画像病理対応とその鑑別診断: 10症例の検討から—. 臨床放射線. 2001;46:80-87.

9. Igai H, Gotoh M, Yokomise H. Computed tomography (CT) and positron emission tomography with [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) images of pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:837-839.
10. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;30:710-718.
11. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 第1版. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 編集. 東京: 医歯薬出版: 2003.