

2011年10月5日 NEJM 勉強会 担当:早川仁 Cプリント

1. Differential Diagnosis

本症例では以下のような鑑別疾患が考えられる。

悪性腫瘍	Kaposi 肉腫、悪性リンパ腫、転移性悪性腫瘍
炎症性疾患	アミロイドーシス、関節リウマチ、サルコイドーシス、Wegener 肉芽腫
その他	リンパ腫様肉芽腫症、塵肺症（炭鉱夫塵肺症、珪肺症、ベリリウム関連肺疾患）、肺動静脈瘻
感染症	肺膿瘍、アスペルギルス症、コクシジオイデス症、クリプトコッカス症、フサリウム症、ヒストプラズマ症、肺吸虫症、敗血症性塞栓、ムコール菌症

■ 悪性腫瘍

- 転移性腫瘍：様々なサイズ・部位の境界明瞭な病変を示す。出血を伴う。本症例では境界不明瞭。
- リンパ腫：腫大したり代謝亢進を認めるリンパ節が無い、また、他の臓器が正常である。
- Kaposi 肉腫：HIV negative なので、HIV 関連の悪性腫瘍は無さそう。

■ 炎症性疾患・その他

- 本症例では副腎皮質ステロイド、アザチオプリンが投与されている。炎症性疾患ならばこれらの薬剤に反応するはずである。
- Wegener 肉芽腫：上気道関与、肺門リンパ節腫脹、空洞病変が無い。
- 関節リウマチ、アミロイドーシス：これらの疾患を示唆する所見が無い。
- サルコイドーシス：CT 所見が異なる。皮膚、関節、目の病変が無い。
- リンパ腫様肉芽腫症：熱、神経学的異常、胸痛、皮下結節、空洞病変が無い。気管血管周囲の分布をしていない。
- 塵肺症：曝露歴が無い。

■ 感染症

- 敗血症性塞栓：血液培養陰性、心エコーで疣贅を認めなかった。敗血症性塞栓は空洞をつくる。
- 肺吸虫 (*Paragonimus westermani*)：肺の中を移動する。流行地域のアジアへの渡航歴が無い。
- 真菌感染症が最も疑わしい。

■ 真菌感染症

- ヒストプラズマ：ブラジルなどの風土病。リンパ節腫脹、空洞病変、心膜炎、食道狭窄、結節性紅斑や、ヒストプラズマ症の既往が無く、否定的。
- コクシジオイデス症：ブラジルで感染する。本症例では既往歴、発生地域への渡航がなく否定的。
- 侵襲性の糸状菌症：局所出血や空洞病変によるすりガラス状の減衰のハローが病変を取り囲む。
- クリプトコッカス症：HIV 感染症に伴いやすいが、明確な素因がなくても進行し得る。ステロイド・アザチオプリンに関連した発症は多い。過去にクリプトコッカスへの曝露があり、無症状で経過したのち、体内に潜伏して、免疫力が弱くなった際に再活性化したか、初感染が考えられる。起原因菌は *Cryptococcus neoformans* の変種が多い。他には、*C. grubii*、*C. gattii* も起原因菌になる。HIV 陰性の患者では血清クリプトコッカス抗原は感度が 56% しかなく、診断確定には肺生検が必要。間欠的な頭痛を訴えており、クリプトコッカス性髄膜炎が疑われるため、腰椎穿刺も必要。気管支鏡による生検、肺胞洗浄、右側の VATS で胸膜・横隔膜の生検と右下葉の楔状切除を行った。

臨床診断：中枢神経への浸潤の可能性がある肺クリプトコッカス症

2. Pathological Discussion

- 楔状切除した標本では、肺胞を埋める、多数の多核巨細胞と線維化を含む肉芽腫性の炎症を伴う突起物が見られた。巨細胞、基質内に無数の酵母型の微生物 ($2\mu\text{m}\sim 15\mu\text{m}$) や、出芽酵母も見られた。Mucicarmine 染色では酵母型のカプセルも見られた。Fontana-masson 染色では細胞壁のメラニン前駆物質が見られた。胸膜病変にも同様の所見が得られた。クリプトコッカス感染症による肉芽腫性肺炎および胸膜炎の診断が確定した。肺組織の培養では *C. neoformans* が培養された。
- クリプトコッカス感染症では免疫抑制の程度により、病理像が異なる。

軽 ↑ ・線維性莢膜に囲まれた中心壊死を伴う繊維乾酪性酵母菌腫
 ↓ ・境界不明瞭な肉芽腫性肺炎。炎症性細胞をあまり伴わない組織球性肺炎や粘液性肺炎
 重 ↓ ・肺胞では病変を作らず、酵母が毛細血管を塞ぐことによるクリプトコッカス性敗血症

- 髄液所見：髄液圧 正常, TPro 56mg/dl, Glu 95mg/dl, WBC 13 (リンパ球優位), クリプトコッカス抗原検査 1:1024, India ink 染色で莢膜を伴う酵母を認める。血清クリプトコッカス抗原検査は 1:4096。抗 HIV 抗体検査は陰性。CD4+リンパ球 $500/\text{mm}^3$, CSF 培養でクリプトコッカスの培養を認めた。

3. 治療経過

アムホテリシン B の静脈投与と経口フルシトシンを 3 週間継続したことで改善が見られた。髄液所見では WBC が減り、培養陰性になった。尋常性天疱瘡の治療のために、免疫グロブリンの投与を開始した。真菌感染症の治療は経口フルコナゾールに変更した。治療の 1 年後に患者は良好な経過を辿り、画像上も結節状の病変はなくなった。しかしリツキシマブを含めた免疫抑制療法をさらに続けるために、フルコナゾールは継続投与とした。

