

比較的に早期に診断し得たヒストプラズマによる慢性脳底部髄膜炎の1例

恩田亜沙子¹⁾* 宮川 晋治¹⁾ 五味 拓²⁾
堀野 哲也³⁾ 亀井 克彦⁴⁾ 谷口 洋¹⁾

要旨：症例は41歳男性。2015年5月からメキシコに赴任。2016年5月右肺結節影を指摘された。6月下旬より頭痛、発熱があり、12月当院を受診した。頭部MRIで小脳、脳幹周囲の髄膜に造影効果を認め、慢性脳底部髄膜炎と診断。メキシコへの渡航歴から輸入真菌症を疑い、血清、髄液ヒストプラズマ抗体陽性からヒストプラズマ症と確定した。アムホテリシンBリポソーム製剤で症状は改善した。国内でのヒストプラズマ中枢神経感染症の報告例は少ない。ヒストプラズマ症は免疫正常者においても発症する。渡航歴のある脳底部髄膜炎では積極的に同症を考える必要がある。

(臨床神経 2018;58:241-244)

Key words：輸入真菌症、ヒストプラズマ症、脳底部髄膜炎、免疫正常者、結核

はじめに

輸入真菌症は海外の特定地域に存在する真菌による感染症で、健常者にも発症する可能性があり注意を要する¹⁾。今回、我々は比較的に早期に診断し得たヒストプラズマ症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：41歳、男性
主訴：頭痛、発熱
既往歴：特記事項なし。
家族歴：特記事項なし。

渡航歴：2015年5月～2016年10月メキシコ（滞在中に洞窟観光あり）。

現病歴：2016年5月健康診断の胸部単純X線写真で右肺に腫瘤影を指摘された。6月下旬より頭痛、後頸部痛、微熱、易疲労感が出現した。8月に他院で肺生検を施行し、肉芽腫と診断された。Ziehl-Neelsen染色とGrocott染色が陰性であり、抗菌薬投与で肺病変は縮小傾向となり経過観察となった。10月の帰国後に頭痛が増悪し、12月に当科を紹介受診した。前医の頭部MRIは正常だったが、頭部造影MRIで小脳、脳底槽周囲の髄膜に造影効果を認め、精査加療目的で入院した。

入院時現症：血圧102/67 mmHg、脈拍89回/分・整、体温36.5°Cであった。一般身体所見に異常は認めなかった。神経学的所見では意識は清明で、脳神経系に異常なく、四肢に運動障害、感覚障害、失調を認めなかった。頭痛、後頸部痛を認めたが、項部硬直やKernig徴候は認めなかった。

入院時検査所見：血算、凝固、一般生化学では異常なく、CRPは正常範囲内、HIV抗体、T-SPOT、カンジダ抗原、クリプトコッカス抗原は陰性、βDグルカン、ACE、可溶性IL-2レセプターの上昇はなかった。髄液検査は外観無色透明、初圧は170 mmH₂Oだった。細胞数104/μl（多核球99/μl）、蛋白300 mg/dl、IgG index 1.87と上昇し、糖は32 mg/dl（血糖104 mg/dl）と低下していた。細胞診はclass IIだった。胸部CTで右中肺野に約6 mm大の結節影を認めた。頭部造影MRIで小脳、脳底槽周囲の髄膜に造影効果を認めた（Fig. 1）。

入院後経過（Fig. 2）：約半年にわたる慢性経過の頭痛、後頸部痛、発熱があり、MRIでは脳底部髄膜炎を呈していた。肺肉芽腫性病変の指摘と合わせて、真菌症、結核、サルコイドーシス、悪性リンパ腫を鑑別に挙げた。その中でも、メキシコへの渡航歴があることから、ヒストプラズマ、コクシジオイデスといった輸入真菌症を疑い、千葉大学真菌研究センターに血清、髄液のヒストプラズマ、コクシジオイデスの抗体測定を依頼した。早期治療のため、結果判明前にアムホテリシンBリポソーム製剤（liposomal formulation of amphotericin B;

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科 [〒277-8567 千葉県柏市柏下163番地-1]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科

²⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院放射線部

³⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部

⁴⁾ 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染分野

(Received January 15, 2018; Accepted February 14, 2018; Published online in J-STAGE on March 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001136

L-AMB) 5 mg/kg/日の投与を開始した。投与開始後に腎機能障害が出現しL-AMBの投与を中止した。経過中に血清・髄液ヒストプラズマ抗体陽性(免疫拡散法)と判明し、ヒストプラズマ症の診断に至った。腎機能改善後、L-AMBを2 mg/kg/日で再開し、2.5 mg/kg/日まで増量した。頭痛は速やかに消失し、髄液所見も改善傾向であった。頭部MRI所見も第40病日には髄膜の造影効果は軽度残存するのみとなった(Fig. 1)。L-AMBを4週間投与後、イトラコナゾール(ITCZ) 200 mg内服に切り替えとし症状の増悪なく自宅退院した。

考 察

輸入真菌症の一つであるヒストプラズマ症はカプスラーツム型とズボアジ型に大別される。我が国で多くみられるカプスラーツム型は*Histoplasma capsulatum*による感染症で、コウモリ等の糞中で菌糸形をとって発育した本菌の胞子を吸入することにより感染する。流行地はアメリカ大陸・中南米・アジアなどで、農園や森林で感染するが、コウモリの生息する洞窟でも感染する¹⁾²⁾。

病型としては、急性肺ヒストプラズマ症、慢性肺ヒストプラズマ症、播種性ヒストプラズマ症に大別される。播種性ヒストプラズマ症は血行性に全身に播種するが、免疫能正常者では限局性病変を呈することが多い²⁾³⁾。播種性の5~10%に中枢神経感染を認め、そのうちの25%が神経症候を呈するとされている。中枢神経感染としては、慢性髄膜炎が多く、脳底部髄膜炎を特徴とする。他に急性髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、脳・脊髄内結節、感染性塞栓による脳梗塞を呈することもある⁴⁾。

国内でのヒストプラズマの中枢神経感染の報告は極めて少なく、本症例を含めて3例のみである³⁾⁵⁾。3例とも免疫正常者で、流行地域への渡航歴があり、頭痛を訴え、脳底部髄膜炎を呈していた。1例目は髄膜脳炎を呈したが生前に診断がつかず、剖検でヒストプラズマ症と診断された。2例目は輸入真菌症を念頭に繰り返し培養検査が行われたが陰性であった。結核として10年間治療されていたが、水頭症を来した際に脳室-心房シャントを施行し、髄液中のヒストプラズマ抗原陽性で診断された。これら2例はいずれも診断に難渋している。

ヒストプラズマ症の診断は、抗体・抗原検査、培養検査からされる。髄液培養では感度は10~30%程度であり⁶⁾、十分な検体量と培養期間が必要とされる。抗原検査では感度は67.5%、抗体検査では感度は免疫拡散法で55.0%、補体結合法で73.1%とされている⁷⁾。以上より培養検査よりも抗原抗体検査で感度が高く、診断の上で重要である。本例は渡航歴

から積極的にヒストプラズマ抗体を測定し、早期の診断に至った。

脳底部髄膜炎の鑑別には、過去の報告例のようにまず結核が挙げられる。脳底部髄膜炎は水頭症や脳神経麻痺を来することが知られているが、結核性髄膜炎では、約80%に水頭症⁸⁾、約38%に脳神経麻痺がみられるとされている⁹⁾。一方、ヒストプラズマの中枢神経感染では、約90%に水頭症、約27%に脳神経麻痺がみられるとされており⁴⁾、頻度は結核と大差がない。水頭症や脳神経麻痺を認めない脳底部髄膜炎でも、ヒストプラズマ症を鑑別に挙げる必要がある。

本症例は比較的早期に診断、治療介入することができ、水頭症を来す前に症状の改善を得ることができたと考えられた。海外渡航歴のある原因不明の頭痛患者では輸入真菌症を念頭におくことが重要であると考えた。

本報告の要旨は、第220回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Ohno H, Ogata Y, Suguro H, et al. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. *Intern Med* 2010;49:491-495.
- 2) Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses* 2006;49:274-282.
- 3) 浜田 雅, 辻 省次. 脳の histoplasmosis. *Brain Nerve* 2009; 61:129-134.
- 4) Schestatsky P, Chedid MF, Amaral OB, et al. Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: A series of 11 cases. *Scand J Infect Dis* 2006;38:43-48.
- 5) 荒井隆雄, 藤ヶ崎純子, 荒川秀樹ら. 中枢神経系 histoplasmosis の1剖検例. *脳神経* 2004;56:795-800.
- 6) Ramireddy S, Wanger A, Ostrosky L. An instructive case of CNS histoplasmosis in an immunocompetent host. *Med Mycol Case Rep* 2012;1:69-71.
- 7) Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, et al. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clin Infect Dis* 2016;62:896-902.
- 8) Tandon V, Mahapatra AK. Management of post-tubercular hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2011;27:1699-1707.
- 9) Sharma P, Garg RK, Verma R, et al. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: A retrospective evaluation. *Eur J Intern Med* 2011;22:289-295.

Abstract**A case of histoplasmosis with chronic basilar meningitis diagnosed relatively early**

Asako Onda, M.D.¹⁾, Shinji Miyagawa, M.D.¹⁾, Taku Gomi, M.D.²⁾,
Tetuya Horino, M.D.³⁾, Katuhiko Kamei, M.D.⁴⁾ and Hiroshi Yaguchi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University Kashiwa Hospital

²⁾Department of Radiology, The Jikei University Kashiwa Hospital

³⁾Department of Infection Control Unit, The Jikei University Kashiwa Hospital

⁴⁾Department of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University

A 41-year-old man left for Mexico in May 2015. Right pulmonary nodule was detected at a health examination in May 2016, and he subsequently showed headache and slight fever. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain revealed basilar meningitis, so he was admitted to our hospital. We considered imported mycosis due to his travel history to Mexico. We diagnosed histoplasmosis based on the presence of antibodies against *Histoplasma* in both serum and cerebrospinal fluid. Symptoms almost completely recovered with a liposomal formulation of amphotericin B. Central nervous system histoplasmosis is very rare in Japan. Immunocompetent hosts can develop histoplasmosis, and this pathology is important to consider in patients presenting with basilar meningitis and a positive travel history.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:241-244)

Key words: imported mycosis, histoplasmosis, basilar meningitis, immunocompetent host, tuberculosis
