

症例報告

遅発性増悪を来した健常者発症のクリプトコッカス髄膜脳炎の1例

沼畑 恭子¹⁾ 赤岩 靖久¹⁾ 吉澤 健太¹⁾
 乗峯 苑子¹⁾ 尾上 祐行¹⁾ 宮本 智之^{1)*}

要旨：症例は29歳男性，生来健康．頭痛と発熱が増悪し当院搬送．体温38.3°C，項部硬直著明，脳脊髄液検査で初圧500 mmH₂O，細胞数増加，髄液糖/血糖比0.027，クリプトコッカス抗原陽性からクリプトコッカス髄膜脳炎と診断し抗真菌薬治療で症状改善を認めていた．第18病日に全身痙攣，右視野暗点を認め，頭部MRIで両側大脳皮質に散在性の病変が新たに出現した．脳脊髄液中のクリプトコッカス抗原価は低下したがIgG indexは上昇し，症状の増悪，病巣の拡大はクリプトコッカスの病勢悪化ではなく，免疫反応による遅発性増悪と考えステロイドパルス療法を施行し改善した．遅発性増悪に対してステロイド治療は有効である．

(臨床神経 2019;59:190-194)

Key words：クリプトコッカス・ネオフォルマンズ，クリプトコッカス髄膜脳炎，遅発性増悪，インターロイキン

はじめに

クリプトコッカス髄膜脳炎は，HIV (Human Immunodeficiency Virus) 感染者や担癌患者，免疫抑制剤の使用によって免疫機能が低下した患者に好発するが，まれに健常者にも発症する．クリプトコッカス感染症の大部分は *Cryptococcus Neoformans* によるものである．健常者のクリプトコッカス髄膜脳炎の起因菌としては，近年わが国でも *Cryptococcus gatti* での報告が増えてきている¹⁾．

中枢神経系のクリプトコッカス症では抗真菌薬治療後に遅発性増悪が起こることが知られているが²⁾，その機序については未だ不明な点も多い．今回，私たちは免疫健常者で発症したクリプトコッカス髄膜脳炎に対する抗真菌薬治療後に遅発性増悪を来し，ステロイド治療が有効だった症例を経験したため報告する．

症 例

症例：29歳，男性

主訴：頭痛，発熱

既往歴：交通事故（2～3年前），気管支炎，前立腺炎．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙15本/日，飲酒500 ml/日．

渡航歴：約3週間前に東南アジアへ渡航歴あり．

現病歴：3年程前から時々非拍動性の頭痛があった．1月から発熱と非拍動性の頭痛が増悪したため，3月上旬に近医で

頭部MRIを施行したが特に異常は認めなかった．7月下旬に激しい頭痛が出現し，非ステロイド性抗炎症薬を内服するも改善なく，救急要請し当院へ緊急搬送された．

入院時現症：体温38.3°C，血圧125/73 mmHg，脈拍93 bpm，身体所見上，心雑音・肺雑音なく，腹部は平坦・軟であり，その他特記すべき所見はなかった．神経学的所見は，意識清明，項部硬直が著明であった髄膜刺激徴候以外，運動・感覚系に明らかな異常は認められなかった．

入院時検査所見：血液検査ではWBC $8.50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，CRP 0.14 mg/dlの軽度上昇を認めた．梅毒，HIV，B型肝炎ウイルス，C型肝炎ウイルス，HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus Type1)，EBウイルス，サイトメガロウイルス，単純ヘルペスウイルスいずれも陰性であった．腫瘍マーカーは，SCC (Squamous Cell Carcinoma)，NSE (Neuron Specific Enolase)，sIL2R (soluble interleukin-2 receptor) は正常範囲内であり，細胞性免疫に関して，Tリンパ球CD4/CD8比1.27 (基準値：0.4～2.3)は正常であった．脳脊髄液検査では初圧500 mmH₂Oと高値であり，細胞数254/ μl (単形核球224)の上昇，髄液糖/血糖比0.03と著明な低下を認めた．一般細菌培養陰性，結核，単純ヘルペスウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス，サイトメガロウイルスも検出されなかった．髄液中 β -Dグルカン113 pg/mlと高値であり，墨汁染色では莢膜を有する酵母型真菌が観察され (Fig. 1)，クリプトコッカス抗原陽性 (抗原価1,024倍)であり，クリプトコッカス髄膜脳炎の診断に至った．*Cryptococcus Neoformans* と *Cryptococcus gatti* を鑑別目的に，CGB (canavanine glycine bromothymol blue) 培地での培養，PCR

*Corresponding author: 獨協医科大学埼玉医療センター脳神経内科 [〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50]

¹⁾ 獨協医科大学埼玉医療センター脳神経内科

(Received November 7, 2018; Accepted January 23, 2019; Published online in J-STAGE on March 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001250



Fig. 1 Yeast-type fungi (India ink capsule stain).

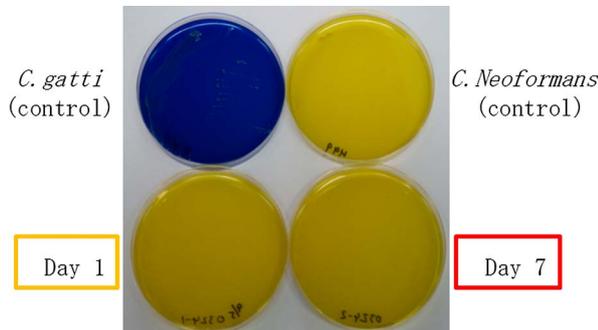


Fig. 2 Culture on L-canavanine glycine bromothymol blue agar. The agar did not turn blue, indicating the growth of *Cryptococcus neoformans*.

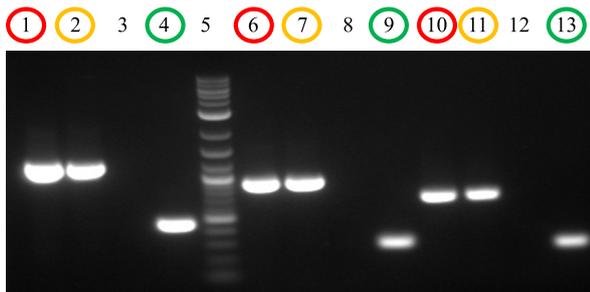


Fig. 3 PCR amplification products.

Lanes 1, 6, and 10 are DNA isolated on day 7. Lanes 2, 7, and 11 are DNA isolated on day 1. Lanes 3, 8, and 12 are negative controls. Lanes 4, 9, and 13 are positive controls for *C. gatti*. In our case, the PCR amplification patterns were indicative of *C. neoformans*.

(polymerase chain reaction)を行った結果、起因菌は *Cryptococcus Neoformans* と同定された (Fig. 2, 3)。第 1 病日の頭部 MRI では明らかな頭蓋内病変はなく、入院時の胸部レントゲン、CT では肺野に明らかな浸潤影は認められなかった。

入院後経過：本症例の経過概要を Fig. 4 に示す。脳脊髄液検査で単核球優位の細胞数増加、髄液糖/血糖比 0.027 と著明に低下していたことから、若年発症の亜急性髄膜炎として細菌性、結核性を考え、抗結核薬、メロペネムにて治療を行った。クリプトコッカス髄膜炎と判明した第 7 病日からアムホテリシン B リポソーム製剤、フルシトシンにて治療開始し、頭痛は軽快し、脳脊髄液所見の改善、クリプトコッカス抗原

価の低下、培養陰性化が得られ、治療効果を認めていた。しかし、第 18 病日に左上肢のしびれ、痙攣が出現。血液検査上、K 2.1 mmol/l、Mg 0.9 mg/dl と低 K 血症、低 Mg 血症を認めた。抗真菌薬の副作用を考えアムホテリシン B リポソーム製剤を減量し、抗真菌薬をポリコナゾールへ変更するとともに、電解質補充を行った。頭部 MRI を再検したところ、入院時には認めなかった両側前頭葉、左頭頂葉に病変の出現あり、クリプトコッカス髄膜炎による症候性てんかん発作も疑われた。第 28 病日には右視野暗点が出現し、再度頭部 MRI を施行したところ、右視神経周囲、右後頭葉・前頭葉を含め T₂、FLAIR で高信号を呈する病変が散在していた。同部位は DWI 低から等信号、ADC 高信号を呈していた。脳脊髄液の再検査ではオリゴクローナルバンド陽性、MBP (myelin basic protein) <40.0 pg/ml、クリプトコッカス抗原価及び髄液細胞数は減少しており、抗真菌薬に反応性を示していたが、IgG index の上昇を認めた。このことから、一連の症状増悪と病巣の拡大は再発ではなく免疫学的機序を介した遅発性増悪と考え、ステロイドパルス療法を施行した。ステロイドパルス療法後から、脳脊髄液所見と MRI 上も病変の縮小、消退傾向が得られた (Fig. 5)。その後は症状増悪なく経過良好であり、ポリコナゾール内服とし退院となった。

考 察

本例は、HIV 抗体陰性で、白血球数減少や細胞性免疫に異常所見は認められず、血清 IgG がやや低値ではあるものの、過去に感染症を繰り返した既往もなく、健常者に発症したクリプトコッカス髄膜炎であったと考えられた。髄膜でのクリプトコッカス病変は、血管周囲腔 (Virchow-Robin 腔) に沿って、大脳皮質や大脳実質へ進展すると言われている³⁾。本例では入院時の頭部 MRI では異常は認められず、経過中に症状増悪と共に頭部 MRI で右視神経周囲、右後頭葉・前頭葉を含め T₂ 及び FLAIR で高信号を呈する散在性の病変を認めた。病状の進行により、脳表面から脳実質部への菌体の進展過程で画像上の異常を呈したと考え、クリプトコッカスによる症状増悪が疑われた。しかし、髄液中のクリプトコッカス抗原価、髄液細胞数は減少しており、培養も陰性であり、クリプトコッカスによる病勢拡大は考えにくかった。一方、髄液中のオリゴクローナルバンド陽性で、IgG index は上昇しており、免疫反応の亢進が示唆された。そのため、クリプトコッカス髄膜炎の再燃ではなく、免疫機構の不均衡による遅発性増悪と考えられた。MRI 所見からは vasogenic edema⁴⁾⁵⁾ が推察され、クリプトコッカス感染を契機とした免疫学的機序による ADEM (acute disseminated encephalomyelitis) の可能性も示唆された⁶⁾。しかし本例は症状増悪時の血清 IL-6 と髄液中の MBP 上昇はなく⁷⁾、ADEM の脱髄所見とは合致しない点であった。

一般に、クリプトコッカスの莢膜多糖であるグルクロノキシロマンナン (GXM) は免疫応答を抑制する作用がある^{8)~10)}。抗真菌薬治療により GXM が減少すると免疫応答抑制が阻害

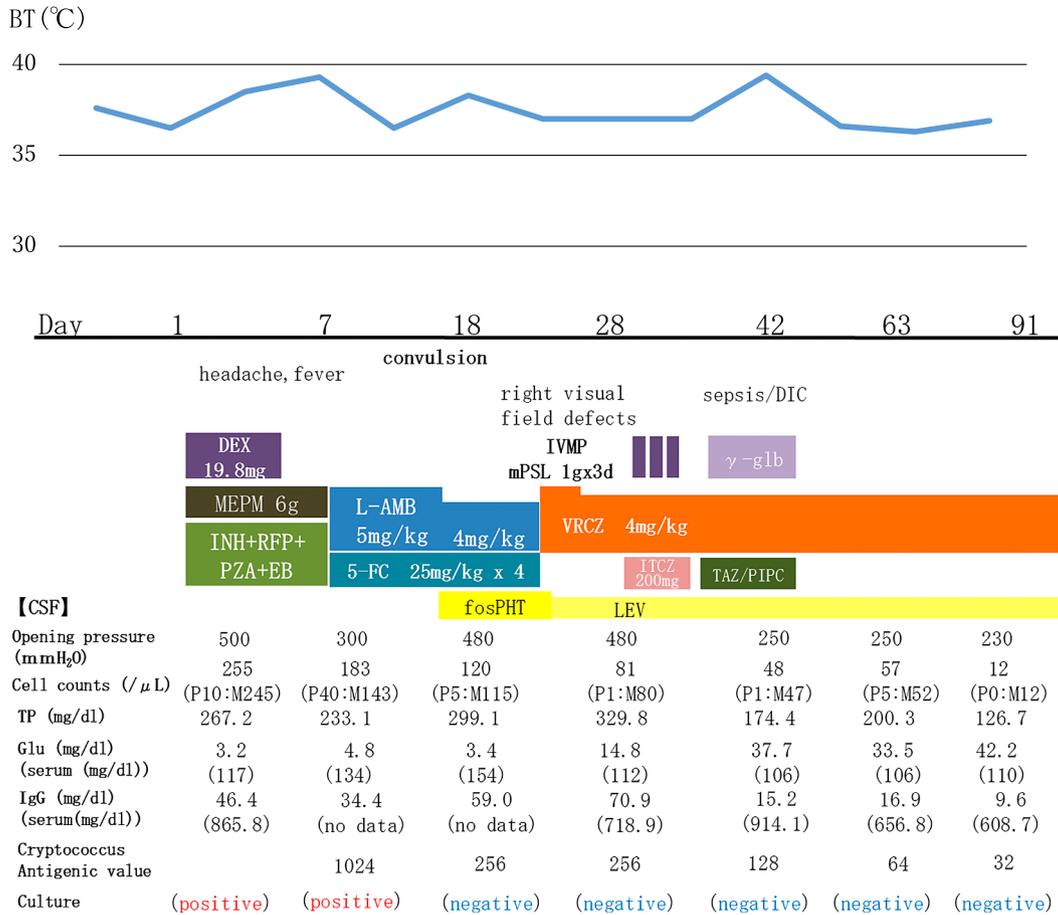


Fig. 4 Clinical course.

A 29-year-old male showed headache and fever on admission. He was diagnosed with cryptococcal meningoencephalitis and antifungal treatment was initiated. On the 18th hospital day, the exacerbation of his symptoms and expansion of the lesions were not caused by the *Cryptococcus* itself. These symptoms gradually improved after steroid therapy. BT, body temperature; DIC, disseminated intravascular coagulation; IVMP, intravenous methylprednisolone; DEX, dexamethasone; MEPM, meropenem; L-AMB, liposomal-amphotericin B; VRCZ, voriconazole; INH, isoniazid; RFP, rifampicin; 5-FC, flucytosin; ITCZ, itraconazole; TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; fos PHT, fosphenytoin; LEV, levetiracetam; CSF, cerebrospinal fluid; TP, total protein

され、IL-10の低下に伴いTh2系の免疫応答が抑制されTh1系の免疫応答が優位となる⁹⁾。その結果、血管内皮増殖因子などのサイトカインが分泌され血管透過性亢進による頭蓋内圧亢進や血液脳関門の破壊が生じ、遅発性増悪がおけると言われている⁹⁾¹⁰⁾。ステロイドは早期に頭蓋内圧を減少させ、サイトカインの分泌を弱めるため有効であるとされている¹¹⁾。

一方、微生物学的再発がないにも関わらず再発症状を呈する病態として免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome; IRIS) がある。IRISはHIVなどの免疫不全者における治療介入時だけでなく、非HIV患者でも生じることが知られており、その原因はT細胞の機能回復に伴う免疫の過剰反応と言われている。中枢神経系におけるIRISはクリプトコッカスの他、結核やJCウイルスで頻度が高いとされている¹²⁾。IRISと再発を臨床症状のみで鑑別することは不可能であり、脳脊髄液培養検査の陰性化が指標となる¹³⁾。またIRISでは脳脊髄液中の炎症を反映してIFN-γ、TNF-α、IL-6が増加

するとされている¹⁴⁾。本例では脳脊髄液中のIL-6、IL-8、IL-10の推移を追った(Fig. 6)。治療開始に伴い、脳脊髄液中のIL-6、IL-8は減少傾向であったが、IL-10は症状増悪時に一過性の上昇を認めた。IL-10はTh2系から産生されTh1系サイトカインを抑制する作用がある¹⁵⁾。すなわち、症状増悪時にはTh2系の反応が優位になっており、抗原抗体反応が起こっていたと推察された。本例では症状増悪時に、脳脊髄液培養検査は陰性化しており、IRISで認められる脳脊髄液中のIL-6の上昇は認めなかった。以上をふまえると、本症例での症状増悪、病巣拡大は、再燃やIRISのような免疫過剰反応による症状増悪ではなく、クリプトコッカスに対する遅発性の抗原抗体反応が原因と考えられた。本例でも遅発性増悪に対して、ステロイド治療を行ったところ、症状及び、脳脊髄液所見、画像所見共に改善を認め、ステロイド治療の有効性が確認できた。自験例をふまえると、クリプトコッカス髄膜脳炎ではTh1系サイトカインによる増悪の他に、治療経過中にTh2系

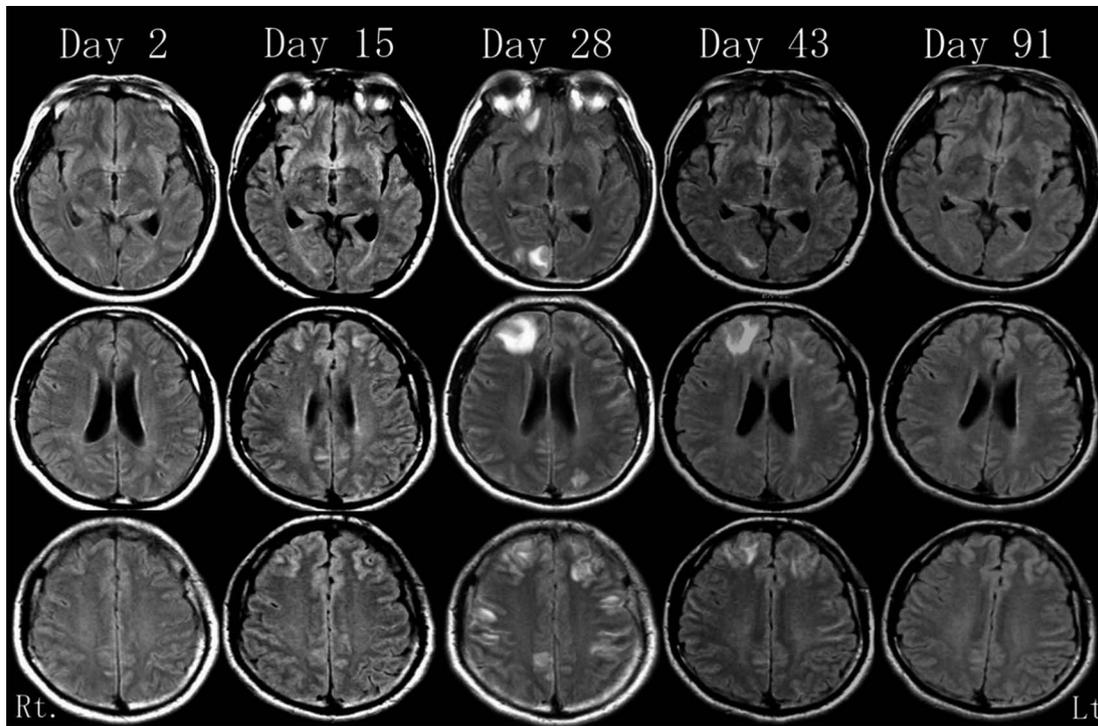


Fig. 5 Brain MRI, FLAIR images.

Initially (day 2), no cryptococcomas were present. With the worsening of the symptoms, disseminated lesions appeared (day 28). After treatment with corticosteroids, the lesions were reduced and eventually disappeared (days 43 and 91). It is suggested that corticosteroid treatment was effective in this case. Day 2: axial FLAIR image (T7; TR 7,000 ms; TE 139 ms); Day 15: axial FLAIR image (T7; TR 4,000 ms; TE 108 ms); Day 28: axial FLAIR image (T7; TR 7,000 ms; TE 139 ms); Day 43: axial FLAIR image (T7; TR 4,000 ms; TE 108 ms); Day 91: axial FLAIR image (T7; TR 8,000 ms; TE 138 ms).

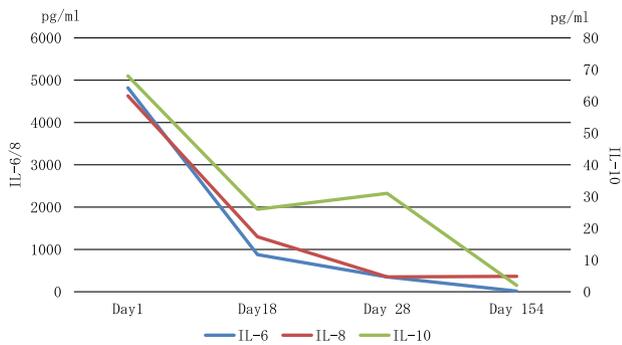


Fig. 6 Interleukin profile in cerebrospinal fluid.

Interleukin (IL)-6, IL-8, and IL-10 were at high levels on day 1, and then gradually decreased as the symptoms improved. However, on day 28, there was a worsening of the symptoms and IL-10 was significantly increased, despite a reduction in IL-6 and IL-8.

による遅発性の抗原抗体反応による増悪の可能性があることが示唆された。しかし、本例で測定できたサイトカインはIL-6, IL-8, IL-10のみであり、IFN- γ や TNF- α 等を含めたサイトカインの変動をふまえた検討も必要であったことが今回の限界点である。

結 語

免疫健常者に発症したクリプトコッカス髄膜脳炎を報告した。本例は抗真菌薬治療後に免疫機構の不均衡が起こり、遅発性増悪が生じて両側大脳皮質に散在性の病変を呈した可能性を推察した。再燃と免疫応答による遅発性増悪を鑑別するためには、クリプトコッカスの培養、抗原価及びIgG indexを測定しこれらを総合的に判断し、免疫応答の亢進が認められた際はステロイド治療を考慮すべきである。

謝辞：本症例における Cryptococcus の遺伝子検査、CGB 培地での培養をしていただいた、国立感染症研究所真菌部 宮崎義継先生、梅山隆先生、および行政検査についてご対応いただいた越谷市保健医療部保健所保健総務課感染症・疾病対策担当 山田裕子様へ深謝いたします。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 宮崎義継, 渋谷和俊, 杉田 隆ら. Cryptococcus gattii 感染症の取扱指針. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域流行型真菌症の疫学

- 調査, 診断治療法の開発に関する研究」平成 23-25 年度総合研究報告書. 2014. p. 99-100.
- 2) 堀内一宏, 山田萌美, 白井真一ら. 脳室内抗真菌薬投与が奏功した *Cryptococcus gattii* による脳および肺クリプトコッカス症の 1 例. 臨床神経 2012;52:166-171.
 - 3) 熊沢和彦, 山田智子, 中森太郎ら. 中枢神経クリプトコッカス症の経時的 MRI 所見. 臨床神経 1998;38:831-837.
 - 4) Axer H, Ragoschke-Schumm A, Böttcher J, et al. Initial DWI and ADC imaging may predict outcome in acute disseminated encephalomyelitis: report of two cases of brain stem encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:996-998.
 - 5) Zuccoli G, Panigrahy A, Sreedher G, et al. Vasogenic edema characterizes pediatric acute disseminated encephalomyelitis. Neuroradiology 2014;56:679-684.
 - 6) 長谷川嘉哉, 森下 学, 池田 隆ら. ADEM 様脳病変にステロイド大量療法が著効したクリプトコッカス髄膜炎. 臨床神経 1995;35:914-917.
 - 7) Dale RC, Morovat A. Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. Neuropediatrics 2003;34:141-145.
 - 8) Ellerbroek PM, Ulfman LH, Hoepelman AL, et al. Cryptococcal glucuronoxylomannan interferes with neutrophil rolling on the endothelium. Cell Microbiol 2004;6:581-592.
 - 9) Einsiedel L, Gordon DL, Dyer JR. Paradoxical inflammatory reaction during treatment of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Meningitis in an HIV-Seronegative Woman. Clin Infect Dis 2004;39:e78-e82.
 - 10) Coenjaerts FE, van der Flier M, Mwinzi PN, et al. Intrathecal production and secretion of vascular endothelial growth factor during Cryptococcal Meningitis. J Infect Dis 2004;190:1310-1317.
 - 11) Lane M, McBride J, Archer J. Steroid responsive late deterioration in *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* meningitis. Neurology 2004;63:713-714.
 - 12) Bahr N, Boulware DR, Marais S, et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr Infect Dis Rep. 2013;15:10.1007/s11908-013-0378-5.
 - 13) Musubire AK, Boulware DR, Meya DB, et al. Diagnosis and management of Cryptococcal relapse. J AIDS Clin Res 2013; Suppl 3:S3-003.
 - 14) Wiesner DL, Boulware DR. Cryptococcus-related immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): Pathogenesis and its clinical implications. Curr Fungal Infect Rep 2011;5:252-261.
 - 15) Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol 2008;180:5771-5777.

Abstract

Cryptococcal meningoencephalitis in an immunocompetent patient caused by late onset exacerbation

Kyoko Numahata, M.D.¹⁾, Yasuhisa Akaiwa, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenta Yoshizawa, M.D.¹⁾,
 Sonoko Norimine, M.D.¹⁾, Hiroyuki Onoue, M.D., Ph.D.¹⁾ and Tomoyuki Miyamoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo University Saitama Medical Center

The case was a 29-year-old male with no previous history of serious disease. He developed headache and fever, which then worsened and he was admitted to our hospital. His temperature was 38.3°C and he had a stiff neck. In cerebrospinal fluid (CSF) tests, the opening pressure was high, the cell count was increased, and the CSF/serum glucose ratio was decreased. In addition, he was positive for cryptococcal antigen. According to these findings, he was diagnosed with cryptococcal meningoencephalitis and antifungal treatment was initiated. His symptoms then improved, but on day 18 after admission, he developed convulsions, and on day 28, right visual field defects appeared. Brain MRI showed disseminated lesions in the bilateral cerebral cortex. Despite a decrease of the cryptococcal antigenic value in the CSF, the IgG index was elevated. IL-6, 8 and 10 in CSF were high levels on Day 1, then gradually reduced as the symptoms improved. But on Day 28, worsening of symptoms, IL-10 was significantly increased despite IL-6 and 8 reducing. Therefore, the exacerbation of his symptoms and expansion of the lesions were not caused by the *Cryptococcus* itself, and it was considered that they were due to the late deterioration of cryptococcosis, which responded to steroid treatment.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:190-194)

Key words: *Cryptococcus Neoformans*, Cryptococcus meningoencephalitis, late deterioration, interleukin