

症例報告

CARD9 欠損症を背景にカンジダ性髄膜炎をきたした 1 剖検例

片上 隆史¹⁾, 上田 健博¹⁾, 永田 学²⁾, 井上 貴美子³⁾, 影山 恭史^{1)*}

1) 兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科

2) 兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経外科

3) NHO 大阪刀根山医療センター脳神経内科

要旨: 症例は 23 歳女性、幼少期から爪白癬、鷺口瘡を認めていた。緩徐発症の頭痛で発症し、脳脊髄液検査で単核球優位の細胞数上昇、頭部 MRI で水頭症を認めた。脳脊髄液から *Candida albicans* が検出され、カンジダ性髄膜炎の診断で抗真菌薬の投与を開始した。リポソームアルムホテリシン B 脳室内投与を行ったが病変は残存した。その後脳室-腹腔シャントチューブの閉塞を繰り返す。細菌性シャント感染により死亡退院となった。剖検所見では脳幹表面や脳室壁にびまん性に真菌の増生を認め、遺伝子検査で CARD9 欠損症と診断した。CARD9 欠損症は稀な疾患だが、原発性免疫不全症を疑う場合は遺伝子検査を考慮すべきである。

Key words: CARD9 欠損症, 原発性免疫不全症, カンジダ性髄膜炎, 水頭症

はじめに

CARD9 は caspase recruitment domain containing protein 9 とも表記され、主に免疫系の細胞内シグナリングに関与するタンパク質である。CARD9 欠損症は原発性免疫不全症をきたす稀な疾患の一つとして近年報告されている¹⁾。特にカンジダなどの真菌に対する免疫応答が低下し、慢性皮膚粘膜カンジダ症や、中枢神経を含む深在性真菌感染症をきたしうる²⁾。本症例は遺伝子検査で CARD9 欠損症であったことが死後に判明した症例で、*Candida albicans* (以下、*C. albicans* と略記) による髄膜炎と水頭症をきたし、最終的には細菌性の脳室-腹腔シャント感染をきたして救命が困難であった。CARD9 欠損症は稀な疾患だが、幼少期から爪白癬や鷺口瘡を伴う場合などの原発性免疫不全症を疑う場合は、積極的に遺伝子検査を行って診断する必要がある。

症 例

患者: 23 歳, 女性

主訴: 頭痛, 発熱

既往歴: 特記すべき既往症の指摘はない。

家族歴: 父親が肺癌で死去しており父方は癌家系だが詳細は不明。その他、神経筋疾患や免疫不全の家族歴はない。

生活歴: 成長発達で異常を指摘されたことはない。職業は物流倉庫での作業で、喫煙歴はなく飲酒習慣はない。

現病歴: 幼少期から爪白癬や鷺口瘡がみられていたが、病院受診はしていなかった。来院 1 ヶ月前から緩徐に頭痛が、1 週間前から感冒症状が出現し、来院前日に近医の頭部 MRI で水頭症、脳脊髄液検査にて単核球優位の細胞数上昇があり、精査加

療目的に当院に転送となった。

診察時所見: 身長 164 cm, 体重 39.4 kg, 体温 37.4°C, 血圧 108/72 mmHg, 脈拍 78/分・整, SpO₂ 98%。項部硬直を認めた。瞳孔は正円, 右 3.0 mm/左 3.0 mm と瞳孔不同は認めなかった。対光反射は両側で迅速であった。意識は清明で GCS E4V5M6。日付や場所などの見当識はすべて正答し、失行や失認、失語は認めなかった。脳神経では眼球運動は正常で、顔面感覚の左右差はなく、顔面筋力低下や構音障害、嚥下障害は認めなかった。明らかな四肢麻痺や感覚障害はなかった。腱反射は四肢で正常範囲内であった。指鼻指試験や膝踵試験では失調は認めなかった。歩行は安定していた。膀胱直腸障害は認めなかった。

検査所見: 血液検査では白血球数は 10,100/μl (好中球 85.4%, 好酸球 0.3%, 好塩基球 0.3%, リンパ球 9.8%, 単球 4.2%) と好中球優位に上昇していた。血清 Na は 131 mEq/l と軽度低下していた。Alb 4.0 g/dl, Glob 3.0 g/dl, BUN 9.9 mh/dl, Cre 0.42 mg/dl, CRP 0.05 mg/dl, 血糖値 106 mg/dl, HbA1c 5.9%, TSH 0.785 mIU/ml, Free T4 1.04 ng/dl であった。HIV 抗原・抗体検査 (化学発光酵素免疫測定法, CLEIA) や HTLV-1 抗体検査 (ラインプロット法, LIA) は陰性, 結核菌特異的インターフェロン γ 産生能 (T-SPOT.TB®) は陰性, カンジダマンナン抗原は 0.01 U/ml と上昇はないが, β-D グルカン 27.1 pg/ml (当院基準値は 11 pg/ml 以下) と軽度上昇を認めた。IgG 1,079 mg/dl, IgA 242 mg/dl, IgM 71 mg/dl と免疫グロブリン測定値は基準値内であった。CD3 陽性リンパ球数 605/μl (70.3%), CD4 陽性リンパ球数 320/μl (37.2%), CD8 陽性リンパ球数 260/μl (30.3%), CD4/CD8 比 1.23 とリンパ球サブセットに異常は認めなかった。入院時に実施した脳脊髄液検査では、初圧 150 mmH₂O,

(Received January 31, 2024; Accepted April 30, 2024; Published online in J-STAGE on August 24, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



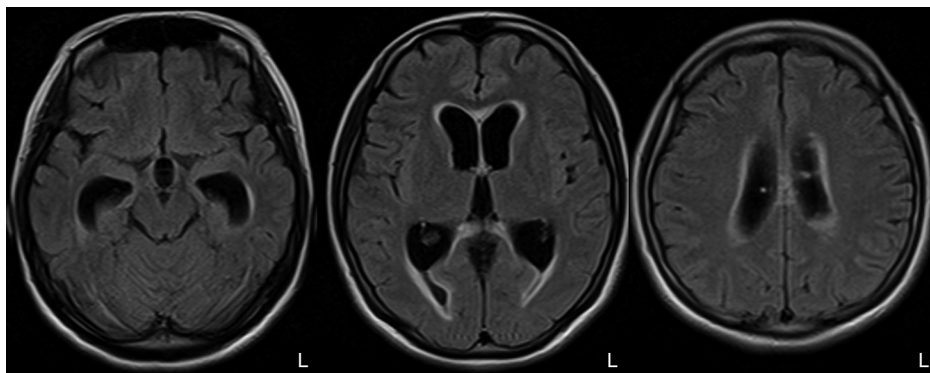


Fig. 1 Brain MRI findings at the time of hospital admission.

The lateral and third ventricles were dilated and periventricular hyperintensity was noted on FLAIR imaging, which is consistent with hydrocephalus. The static magnetic field strength was 1.5 Tesla (1.5 T).

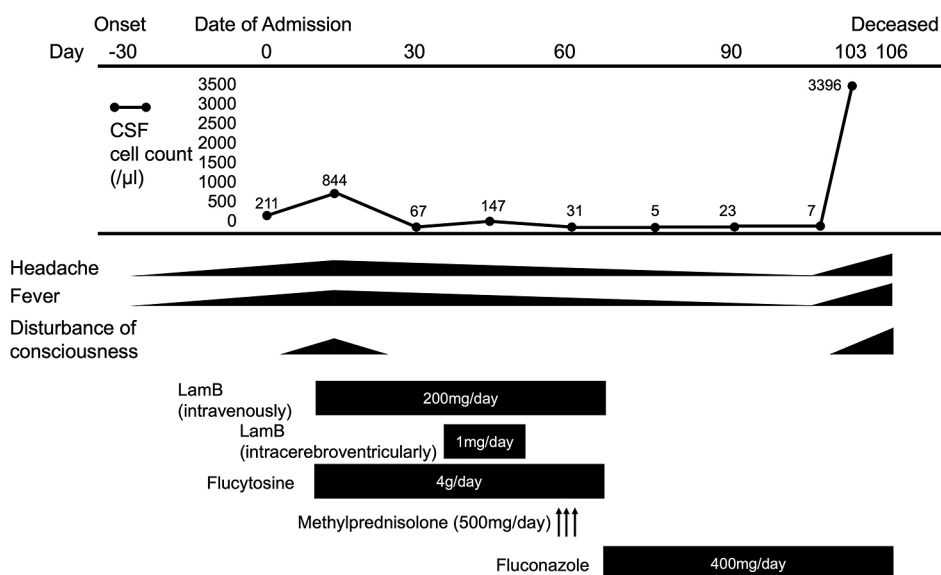


Fig. 2 Clinical course of the patient.

The upper section illustrates the progression of the cerebrospinal fluid (CSF) cell counts, the middle section displays the evolution of clinical symptoms, and lower section presents the transition to the use of key therapeutic drugs. Following approval of the Institutional Ethics Committee, intraventricular administration of liposomal amphotericin B (LamB) was maintained for two weeks.

細胞数 $211/\text{mm}^3$ (多形核球 17.5%, 単核球 82.5%), 蛋白 202 mg/dl , 糖 8 mg/dl (血糖 106 mg/dl), アデノシンデアミンナーゼ 7.9 U/l と単核球優位の細胞数上昇と蛋白上昇, 糖低下を認め, 脳脊髄液での HSV polymerase chain reaction (PCR) と VZV PCR は陰性であった. 入院時の細菌培養検査は血液, 脳脊髄液, 尿で陰性であった. 来院 1 週間前に近医で撮像された頭部 MRI では, 脳実質内に拡散制限域は明らかではなく, 両側脳室及び第 3 脳室は拡大して FLAIR で脳室周囲に高信号域を認め, 閉塞機転は明らかではなく交通性水頭症を疑う所見であった. また, 副鼻腔や中耳には特記すべき異常を認めなかった (Fig. 1).

入院後の治療経過表を示す (Fig. 2). 入院 5 日目に急性に意識障害, 構音障害が出現し, 頭部 CT で水頭症の著明な増悪があり, 腰部にスパイナルドレーンを挿入し症状は改善した.

入院 6 日目に頭部造影 MRI を撮像すると脳幹表面や頭蓋底, 両側脳室から第 4 脳室にかけて上衣に沿ってびまん性に造影効果を認め, 結核性や真菌性髄膜炎を疑う所見であった (Fig. 3). 入院後に採取した脳脊髄液検体で $\beta\text{-D}$ グルカン高値 (289 pg/ml) とカンジダマンナン抗原陽性が判明し, 真菌性髄膜炎の可能性が高いと判断し, リポソーマルアムホテリシン B の点滴 (200 mg/日) とフルシトシンの内服 (4 g/日) を開始した. 入院 12 日目に脳脊髄液所見は一部改善傾向で, 入院後の脳脊髄液培養で *C. albicans* が検出され同菌による真菌性髄膜炎と診断した. 入院 18 日目に明らかな神経症状の悪化はないが, 頭部 MRI 検査で中脳水道が閉鎖して非交通性水頭症に増悪し, スパイナルドレーンを抜去, 側脳室内に脳室ドレーンを留置して水頭症は改善した. 以後はドレーン感染予防として脳室ドレーン

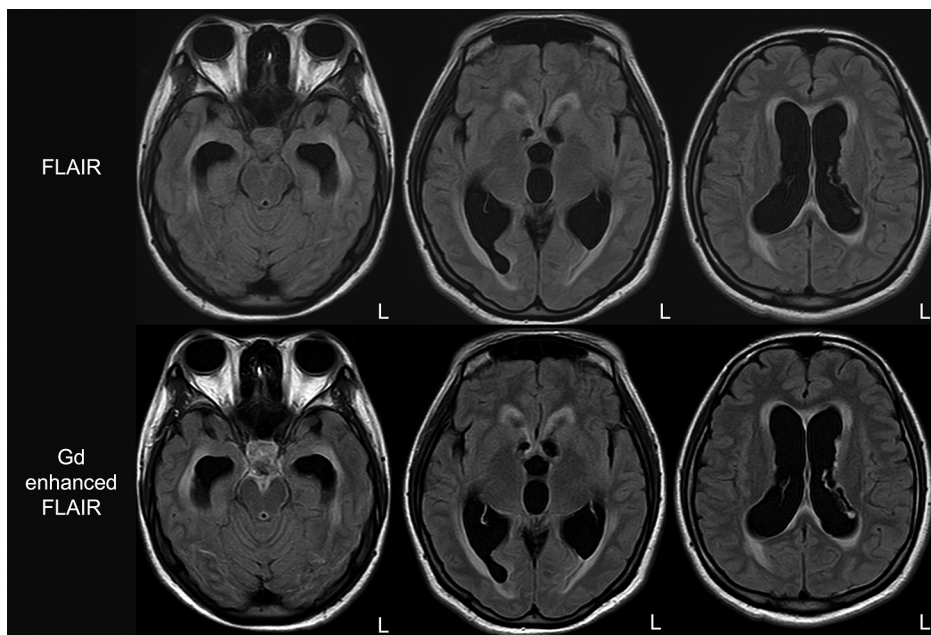


Fig. 3 Findings from brain contrast-enhanced MRI examinations were obtained on the sixth day of hospitalization.

The upper and lower images show the FLAIR and contrast-enhanced FLAIR images, respectively. Contrast-enhanced FLAIR examination revealed diffuse gadolinium enhancement along the ependyma, encompassing the brainstem, skull base, and bilaterally from the lateral ventricles to the fourth ventricle (1.5 T).



Fig. 4 Progression of findings in head magnetic resonance angiography (MRA).

A) Head MRA at the time of hospital admission (1.5 T). B) Findings on the 26th day of hospitalization. Narrowing was observed in the left anterior communicating artery and the distal part of the right vertebral artery (red arrows) (3 T). C) Findings on the 50th day of hospitalization. Stenotic lesion in the basilar artery. The distal part of the right vertebral artery is not visible (red arrows) (3 T).

は約2週間おきに入れ替えを施行した。治療開始後の脳脊髄液培養検査は陰性を維持していたが、入院26日目の頭部MRI画像所見にて多発脳血管狭窄病変を認め、現行の治療に抵抗性であり、追加治療が必要と判断した (Fig. 4)。適応外使用ではあるが、院内の倫理委員会の承認を得て、過去の有効例の報告に基づき、アムホテリシン B リポソーム製剤の脳室内投与を2週間併用して行った³⁾。脳室内投与はアムホテリシン B リポソーム製剤 50 mg を注射用水 12 ml で溶解した溶液から、アムホテリシン B リポソーム製剤 1 mg に相当する 0.24 ml を 5%ブドウ糖液 3 ml に溶解し、脳室ドレーンから1時間かけて1日1回持続投与し、投与後は4時間脳室ドレーンをクランプする方法で行った。脳室内投与は平日に連日で行い、合計で9日間投与した。入院53日目の時点でも脳脊髄液培養は陰性を維持していたが、脳脊髄液細胞数とMRIの所見の改善が乏しく、MRAに

て多発脳血管狭窄病変の増悪を認めた (Fig. 4)。髄膜炎感染後脳血管炎の合併を疑いステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 500 mg/日、静脈内投与) を3日間投与し、脳脊髄液所見は一時正常範囲内 (細胞数 5/mm³) まで改善したが、狭窄病変は残存した。入院63日目にリボソーマルアムホテリシン B の点滴とフルシトシンの内服を中止し、フルコナゾール (400 mg/日) の内服に変更した。入院75日目に閉塞性水頭症は残存していたため、両側で脳室-腹腔シャント術を施行したが、シャントチューブの閉塞を繰り返した。入院97日目に急性に発熱、嘔吐、全身痙攣、意識状態の悪化があり、シャントから細菌感染症を疑う脳脊髄液検体が得られ、細菌性シャント感染の診断で、メロペネム (4 g/日) とバンコマイシン (1 g/日) の点滴を開始しシャントを抜去、両側脳室ドレーンを挿入した。後に脳脊髄液培養検査で原因菌は *Klebsiella pneumoniae* と判明した。その

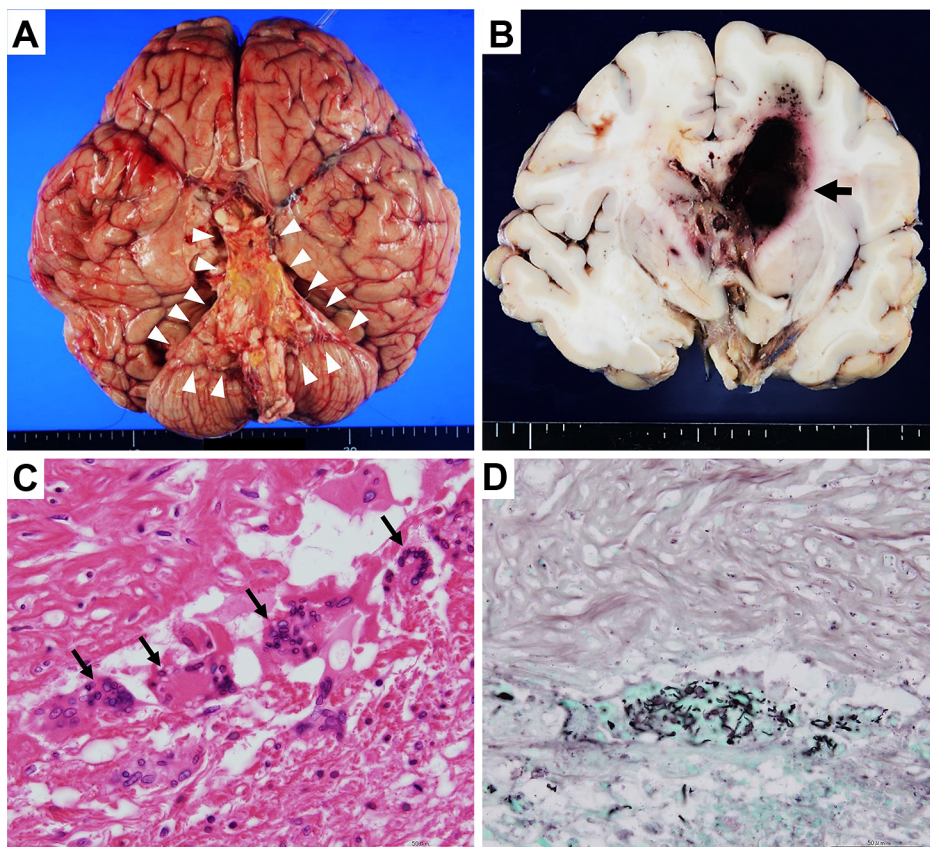


Fig. 5 Pathological findings of the patient.

A) Observations from the prefixed basal side. The subarachnoid space of the brainstem was filled with yellow pus (arrowheads). B) Coronal section of the cerebrum. A large hemorrhage located in the left lateral ventricle and the adjacent white matter of the frontal lobe could be observed. In the lateral and third ventricles, pus filled the intraventricular space. C) In addition to the ventricular wall (arrow), a granulomatous lesion with multinucleated giant cells could be seen. H&E stain, Bar = 50 μ m. D) Same section as in Fig. C. Multinucleated giant cells containing fungal hyphae in the cytoplasm can be seen. Grocott stain, Bar = 50 μ m.

後、ドレーン閉塞があり、入れ替え術を施行したが、脳室同定困難と易出血性でドレーン挿入困難と判断した。入院 101 日目に数分の経過で徐呼吸となり死亡退院となった。遺族の同意を得て病理解剖を行った。全身剖検結果ではシャント感染に伴うと思われる所見以外に特記異常は認めなかった。剖検脳では、マク口像で中脳から橋底部にかけて表面に膿汁の付着があり、側脳室内全体に血腫が充満、中脳水道は閉塞しており、真菌性髄膜炎に細菌性髄膜炎を合併した所見であった (Fig. 5)。ミク口像では Grocott 染色で側脳室や中脳水道上衣周囲に、慢性炎症に伴う線維化と多数の菌糸、内部に貪食像を伴う多核巨細胞の浸潤を認めた。脳底動脈の検索において、内弾性板の破壊と内膜の肥厚を伴う真菌性血管炎の所見を認めた。炎症は血管周囲にも及んでおり、グロコット染色で菌体を認めた (Fig. 6)。経過中に慢性皮膚カンジダ症の遺伝子検査について文書での同意を得て、かずさ遺伝子研究室に血液検体を提出したところ、死亡退院後に結果が判明し、CARD9 遺伝子において c.1534C>T (p.Gln512Ter) と c.820dup (p.Asp274GlyfsTer61) の変異を認めた。両親の保因者診断は行っていない。c.1534C>T の変異は ClinVar などのデータベースに報告はないがナンセンス変異であること、c.820dup はホモ接合による疾患発症が報告されている

病的変異であることから、臨床経過と併せて複合ヘテロ接合性に病的変異を有していると判断し、CARD9 欠損症の診断とした。

考 察

カンジダ性髄膜炎は頭部外傷や手術歴、先天性免疫不全、ステロイド使用などがリスクとされ、適切な治療を行っても致死率は約 30%、生存者も約 30%で神経学的後遺症をきたすと報告されている⁴⁾。本症例では爪白癬や鷲口瘡を認めていたことから、該当部位から何らかの理由で防御機構が破綻し、血中にカンジダが侵入、髄膜での感染が成立したものと推測されるが、採取した血液培養は陰性であったことから、感染経路の特定はできなかった。標準的治療に抵抗性の場合はアムホテリシン B の髄注が考慮されるが、薬剤性髄膜炎などの副作用が多い。C. albicans による再発性髄膜炎の症例で、リポソームアムホテリシン B の脳室内投与の有効性を示す報告があり、本症例でも同薬剤の脳室内投与を行い、頭部造影 MRI 検査における増悪が緩徐になるなど、一定の効果はみられたが著効はなかった。

CARD9 は免疫細胞を含む多くの細胞で発現しているタンパク質で、NF- κ B や MAPK を含む他のシグナル分子との広範な相互

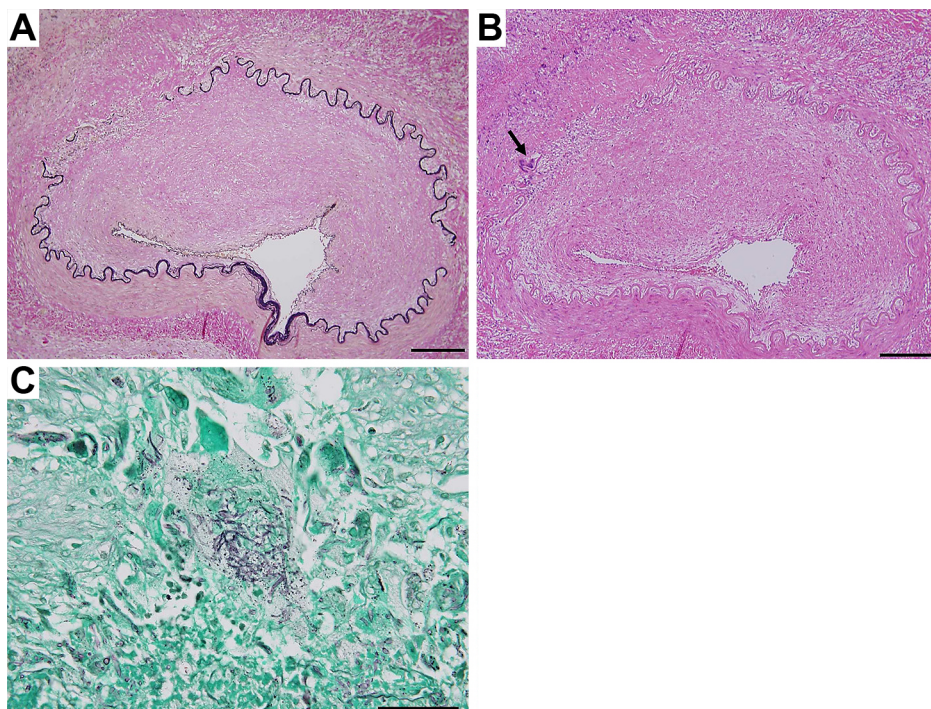


Fig. 6 Pathological findings of the basilar artery.

A) Cross section of the basilar artery showing destruction of the internal elastic lamina. Elastica Van Gieson stain, Bar = 200 μ m. B) Destruction of the internal elastic lamina and thickening of the intima with multinucleated giant cells (arrow) indicating the presence of mycotic vasculitis. H&E stain, Bar = 200 μ m. C) The fungal hyphae in the lesion. Grocott stain, Bar = 50 μ m.

作用を通じて免疫システムの機能において重要な役割を果たしている。抗真菌免疫に関しては、IL-17 を産生する Th-17 細胞の誘導に関与しており、CARD9 欠損好中球では真菌に対する殺菌力が欠如するなどの複数の機序で免疫機能が低下し、侵襲性カンジダ症など真菌感染症が好発することが報告されている²⁾。国際免疫学会による 2022 年分類でも常染色体潜性遺伝形式の CARD9 欠損症は侵襲性真菌感染症を引き起こしうると記載されており、本症例が治療に難渋した原因と推測される¹⁾。CARD9 欠損症に中枢神経カンジダ感染症をきたした際の有効な治療法は確立されていないが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, 以下 GM-CSF と略記) の投与によって中枢神経カンジダ感染症が寛解したという報告もあり、GM-CSF の投与が治療に有効な可能性がある⁵⁾。

CARD9 欠損症が背景にあり、カンジダ性髄膜炎による非交通性水頭症をきたし治療に難渋した 1 例を経験した。真菌性髄膜炎としての標準的治療に加え、リポソーマルアムホテリシン B の脳室内投与を行ったが効果は限定的であった。明らかな既往の指摘がなくとも、慢性皮膚粘膜カンジダ症を認める患者に侵襲性真菌感染症をきたした場合は、先天性免疫不全を疑い、積

極的に遺伝子検査を施行すべきである。

本報告には一部医薬品の適応外使用が含まれるが、施設の適応外医薬品の使用規則を確認し遵守している。

文 献

- 1) Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2022;42:1508-1520.
- 2) Xuanyou L, Bimi J, Hong H, et al. CARD9 signaling, inflammation, and diseases. *Front Immunol* 2022;13:880879.
- 3) Demat T, Sevliya ÖD, Eda KK, et al. Recurrent *Candida albicans* ventriculitis treated with intraventricular liposomal amphotericin B. *Case Rep Infect Dis* 2015;2015:340725.
- 4) Nathan CL, Emmert BE, Nelson E, et al. CNS fungal infections: a review. *J Neurol Sci* 2021;422:117325.
- 5) Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59:81-84.

本報告の要旨は、第 123 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の遺伝子検査について、追加検査やご助言を賜りました東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の金兼弘和先生に深謝いたします。病理標本作成などにあたり、本研究は AMED の課題番号 JP24wm0425019 の支援を受けた。

COI：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。

***Corresponding author**：影山恭史

兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科（〒 660-8550 兵庫県尼崎市東難波町二丁目 17 番 77 号）

A case of *Candida* meningitis in a patient with CARD9 deficiency: an autopsy report

Takashi Katakami, M.D.¹⁾, Takehiro Ueda, M.D., Ph.D.¹⁾, Manabu Nagata, M.D., Ph.D.²⁾, Kimiko Inoue, M.D.³⁾ and Yasuhumi Kageyama, M.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

2) Department of Neurosurgery, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

3) Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center

Abstract: Here we present the case of a 23-year-old female with a history of onychomycosis and oral thrush since childhood. She presented with a gradual onset of headache, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis on admission revealed an elevated mononuclear cell count. Hydrocephalus was observed on brain MRI. *Candida albicans* (*C. albicans*) was detected in the CSF, and antifungal treatment was initiated to diagnose of *Candida* meningitis. Due to an insufficient therapeutic response, intraventricular administration of liposomal amphotericin B initiated; however, the lesions persisted. Subsequently, the patient experienced repeated occlusions of the ventriculoperitoneal shunt tube, ultimately dying from a bacterial shunt infection. Autopsy findings revealed diffuse fungal proliferation on the surface of the brainstem and ventricular walls. Genetic testing confirmed a diagnosis of CARD9 deficiency. Although CARD9 deficiency is a rare disease, genetic testing should be considered when primary immunodeficiency is suspected.

Key words: CARD9 deficiency, primary immunodeficiency syndrome, *Candida* meningitis, hydrocephalus

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:648-653

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001980