

## 症例報告

脳室内抗真菌薬投与が奏効した *Cryptococcus gattii* による脳および肺  
クリプトコッカス症の1例

堀内 一宏<sup>1)\*</sup> 山田 萌美<sup>1)</sup> 白井 慎一<sup>1)</sup> 高橋 育子<sup>1)</sup>  
 加納 崇裕<sup>1)</sup> 金子 幸弘<sup>2)</sup> 秋沢 宏次<sup>3)</sup> 梅山 隆<sup>2)</sup>  
 宮崎 義継<sup>2)</sup> 矢部 一郎<sup>1)</sup> 佐々木秀直<sup>1)</sup>

要旨：症例は37歳女性である。子宮頸癌術後、胸部CTにて腫瘤影をみとめ、クリプトコッカスを検出した。脳MRIで多発腫瘤影をみとめ、肺クリプトコッカス症と診断し、抗真菌薬を投与したが効果なく意識障害が出現した。抗真菌薬脳室内投与をおこない意識状態は改善、脳病変の縮小をみとめた。その後脳病変の再増大をみとめ、遅発性増悪と考えステロイドを投与し改善した。難治性経過のため菌株の同定検査をおこない *Cryptococcus gattii* (VGI型) と判明した。 *C. gattii* 感染症では強毒株による健常人症例も報告されている。難治性症例では *C. gattii* の検索、ステロイド併用、脳室内投与をふくめた積極的な治療法を検討すべきである。

(臨床神経 2012;52:166-171)

Key words：クリプトコッカス感染症、脳室内投与、cryptococcoma, *Cryptococcus gattii*

## はじめに

クリプトコッカス症は、真菌 *Cryptococcus* 属による感染症である。日本では、大部分が血清型 A の *C. neoformans* (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*) により肺感染症や脳髄膜炎として発症する<sup>1)</sup>。ガッティ型クリプトコッカス症は、血清型 B, C に相当する *C. gattii* による感染症であり、中枢神経系への親和性が強く、重篤な神経症状をとめない救命しえても後遺症を残しやすい<sup>1)2)</sup>。近年、カナダ・バンクーバー島東海岸で高病原性 *C. gattii* 感染の集団発生による死亡例が報告された<sup>3)</sup>。また、2010年に北米の流行地域への渡航歴のない、*C. gattii* 感染例が本邦ではじめて報告され<sup>4)</sup>、本邦をふくめ世界的拡大が憂慮される。今回われわれは肺、脳にクリプトコッカス症をみとめ、通常抗真菌薬治療に抵抗性であり、肺部分切除、抗真菌薬脳室内投与、ステロイド投与にて改善をみとめた症例を経験した。難治性の経過であり、保存菌株の検査にて、*C. gattii* (遺伝子型：VGI型) と判明した *C. gattii* によるクリプトコッカス症について報告する。

## 症 例

症例：34歳、女性

主訴：眠気

既往歴：子宮頸癌 (33歳)、肺塞栓 (33歳)、家族性高脂血症 (33歳)、神経因性膀胱 (33歳)、B型肝炎 (33歳)。

生活歴：飲酒歴は機会飲酒。喫煙歴なし。中国、韓国へは平成17年、18年、19年と渡航歴あり。カナダは肺腫瘍の指摘後の平成20年に渡航歴あり。

現病歴：入院1年前に子宮頸癌 (stage Ib) に対し広汎子宮全摘術が施行された。入院3カ月前、胸部CTにて腫瘤影 (右S10, 径4cm) をみとめ、当院呼吸器内科を受診した。血清クリプトコッカス抗原陽性であり、経気管支肺生検にて細胞診、組織診、培養よりクリプトコッカスが検出され入院となった (Fig. 1A, B)。入院1カ月前より眠気を自覚し、脳MRIにて右前頭葉皮質、両側視床、中脳に浮腫をとまなう多発腫瘤影をみとめ、肺、脳クリプトコッカス症と診断、当科転科となった (Fig. 2A, B)。

入院時現症：身長162.3cm、体重61.8kg、体温37.0℃。血圧125/95mmHg。SPO<sub>2</sub> 98% 脈拍85回/分 整。心雑音はなく、肺音は清明。神経学的陽性所見は軽度の眠気をみとめたが見当識障害をふくめた意識障害はみとめず、脳神経系、運動系、感覚系、小脳系、歩行に異常所見をみとめなかった。

入院時検査所見：一般検血ではWBC 7,800/μl、Hb 13.4g/dl、Ht 43.3%、Plt 31.9万/μlであり、生化学検査でも肝機能、腎機能は正常で、CRPは陰性。HbA1c 4.8%で耐糖能異常をみ

\*Corresponding author: 北海道大学大学院医学研究科神経内科〔〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目〕

<sup>1)</sup>北海道大学医学研究科神経内科学

<sup>2)</sup>国立感染症研究所生物活性物質部

<sup>3)</sup>北海道大学病院検査・輸血部

(受付日：2011年9月7日)

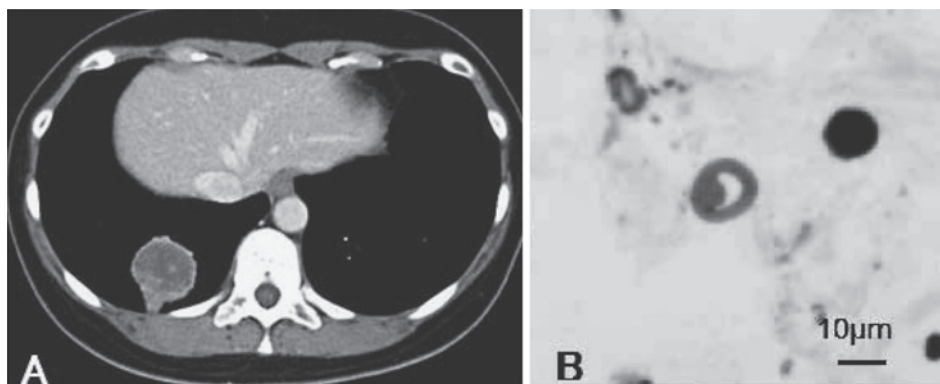


Fig. 1 Chest CT findings and histopathology of the invaded tissues.

A; A contrast-enhanced chest CT scan shows a lung mass of *Cryptococcus* (S10) B; An encapsulated yeast-like cell (Grocott,  $\times 1,000$ ). Bar =  $10\mu\text{m}$ .

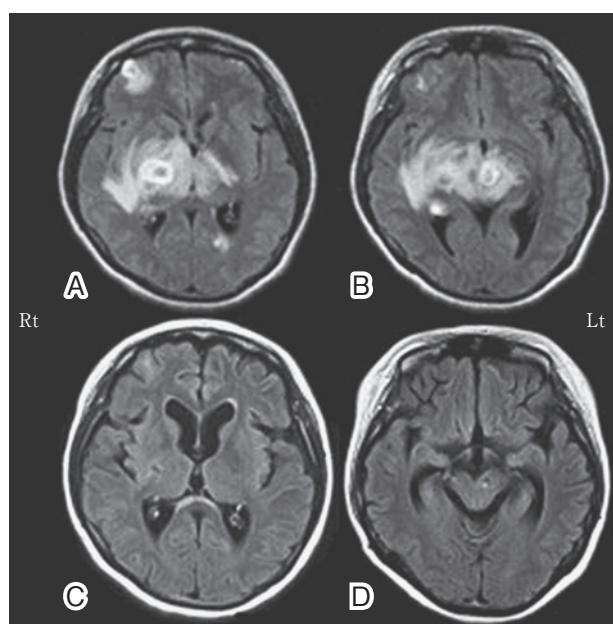


Fig. 2 Brain MRI findings.

A, B; Axial gadolinium-enhanced FLAIR image (1.5 T; TR 9,000 ms; TE 114 ms) before treatment at first admission shows multiple enhanced lesions of cryptococcomas with edema. C, D; Axial FLAIR image (1.5 T; TR 9,000 ms; TE 109 ms) after treatment, i.e., 30 months from the first admission, shows that the lesions are reduced.

とめず、抗核抗体は80倍であるが、その他自己抗体は陰性であった。凝固系も正常であり、HBs抗原陽性、HCV抗体陰性、HIV抗体陰性。血中 $\beta$ -D-グルカン、カンジタ抗原、アスペルギルス抗原、クオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2Gは陰性、クリプトコッカス抗原価は256倍と上昇していた。髄液検査は浮腫をともなう多発脳病変をみとめ、施行しなかった。脳MRIでは右基底核、前頭葉、左脳幹部に多発する周囲に浮腫をともなった腫瘤影(cryptococcoma)をみとめた。胸部CTでは右S<sup>10</sup>に径4cmの腫瘤影をみとめた(Fig. 1A)。

入院後経過：本症例の臨床経過の概要をFig. 3に示す。脳、

肺クリプトコッカス症と診断し、標準的治療とされる、アンホテリシンBリボソーム製剤(L-AMB)6mg/kg/日+フルシトシン(5-FC)100mg/kg/日による治療<sup>1)</sup>をおこなうも無効であった。病変が拡大したためフルコナゾール(FLCZ)、ポリコナゾール(VRCZ)に変更し、最大量もちいたが、左動眼神経麻痺およびJCS200程度の意識障害が出現し、クリプトコッカス抗原価も上昇した。そのため、脳室内リザーバーを留置しアンホテリシンB(AMPH-B)脳室内投与を開始した。投与量は0.05mg/回から開始し、4週間かけて0.5mg/回まで増量し、週3回施行した。リザーバーより採取した髄液検査では細胞数 $1/\text{mm}^3$ 蛋白7mg/dl、糖71mg/dlと正常所見であった。髄液クリプトコッカス抗原は陽性であったが、墨汁法、培養法ではクリプトコッカスをみとめなかった。脳室内投与にて発熱、頭痛、激しい嘔吐が生じたがベタメタゾン2mg静注を併用し、緩和された。意識障害が一過性にJCS200程度まで増悪し、呼吸抑制が生じたため、全身管理をおこないつつ脳室内投与を継続したところ、徐々に改善、脳室内投与開始60日後、脳MRIにても病変の縮小をみとめADLも自立となった。肺病変は残存し、血清抗体価は依然高値を示したため、肺病変の根治と更なる脳への播種を予防する目的で外科的摘出をおこなった。イトラコナゾール(ITCZ)の経口投与をおこない脳室内投与を中止したが脳病変の増大をみとめ、脳室内投与を再開した。その後改善傾向であったが、17カ月後に脳病変が再増大し、遅発性増悪と考えステロイド投与(メチルプレドニゾロン1g/日3日間ののちに60mg/日から漸減)をおこない改善した。脳室内投与は19カ月後に中止し、VRCZ内服のみとしたが、発病2年半後の時点で再燃をみとめていない(Fig. 2C, D)。難治性経過を辿ったため、肺切除病変より分離培養後、保存してあったクリプトコッカス菌株について、CGB培地での発育能、intergenic spacer(IGS)領域の塩基配列、およびrandom amplified polymorphic DNA(RAPD)法およびmulti-locus sequence typing(MLST)法にて検索をおこなったところ、*C. gattii*; VGI型であることが判明した<sup>5)~7)</sup>(Fig. 4)。

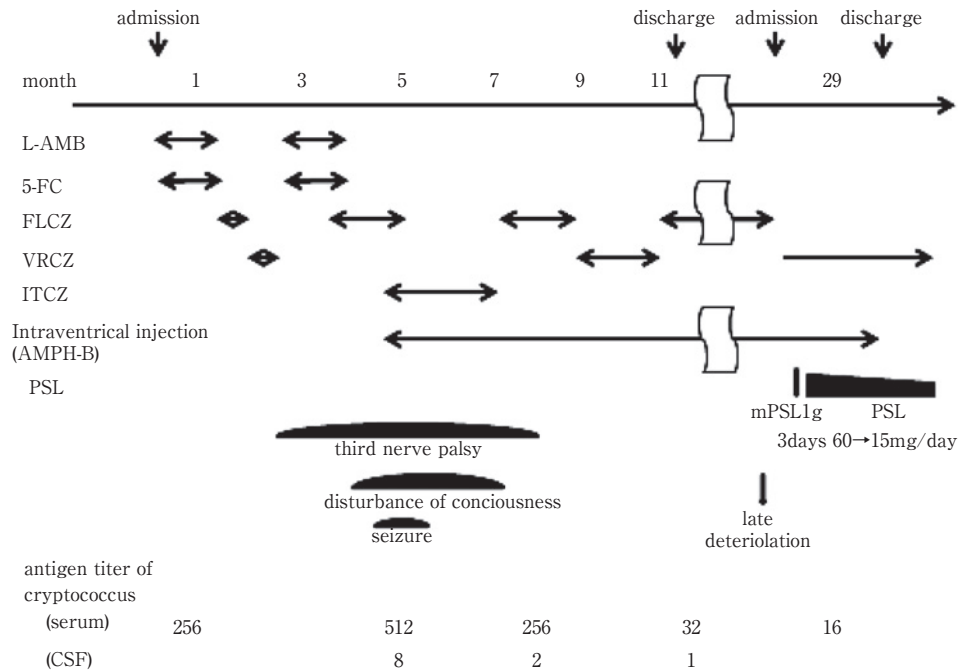


Fig. 3 Clinical course.

L-AMB, liposomal-amphotericin B; 5-FC, flucytosine; FLCZ, fluconazole; VRCZ, voriconazole; ITCZ, itraconazole; AMPH-B, amphotericin B; PSL, prednisolone; mPSLg, methylprednisolone; CSF, cerebrospinal fluid

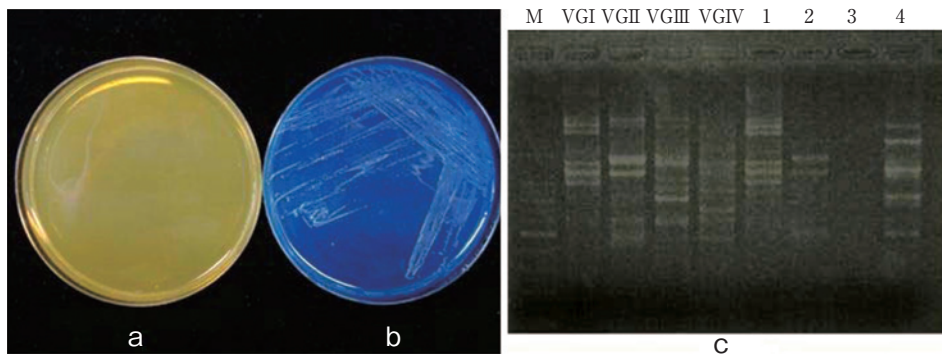


Fig. 4 Screening of *Cryptococcus gattii* strain using L-canavanine glycine bromothymol blue (CGB) agar, and DNA fragment patterns of random amplification of the polymorphic DNA (RAPD) analysis using (GACA)<sub>4</sub> primer.

CGB agar can be used to differentiate *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*. Control is yellow (a). In this case, CGB agar produced a blue color, indicating growth of *C. gattii* (b). RAPD band patterns of *C. gattii* (c). VG I-VG IV strains appear as *C. gattii*. M: size marker (100 bp ladder). Lane 1 (this case) corresponds to VG I strains. Lane 2 is another case (*C. gattii*). Lane 3 is the no-template control. Lane 4 is *C. neoformans*. After multi-locus sequence typing, the strain was also identified as VG I (data not shown).

## 考 察

本症例は肺、脳クリプトコッカス症 (cryptococcoma) を呈していた。治療として L-AMB+5-FC や FLCZ, VRCZ の使用も効果なく、脳室内リザーバーよりの抗真菌薬脳室内投与、ス

テロイド投与の併用が奏効した症例である。

重症例や治療抵抗例に脳室内リザーバーを留置し、AMPH-B を脳室内投与し、救命可能であった報告がある<sup>8)</sup>。脳室内投与の副作用として抗真菌薬を脳室内投与後に頭痛、嘔吐、発熱をとともう<sup>9)</sup>。本症例にても同様の副作用をみとめ、ステロイド投与を脳室内投与前におこない頭痛、嘔吐、発熱は軽減し

た。

脳クリプトコッカス症では治療後に遅発性増悪が起こりうる<sup>10)</sup>。本症例にても脳室内投与の中止後に増悪傾向をみとめたため、治療を再開するとともに、遅発性増悪と考えステロイド投与をおこない改善をみとめた。脳クリプトコッカス症では glucuronoxylomannan の作用により、髄腔内での Th2 系による免疫応答などが抑制される<sup>10)~13)</sup>。*C. gattii* 感染症では抗真菌薬の治療にて glucuronoxylomannan による免疫応答抑制作用が阻害され<sup>11)</sup>、髄腔内に血管内皮増殖因子が産生され、血管透過性が亢進し、頭蓋内圧亢進、血液脳関門の破壊が生じ、遅発性増悪が生じる<sup>11)</sup>。ステロイド使用により血管内皮増殖因子分泌が阻害され<sup>12)</sup>、遅発性増悪が改善するものと推定される<sup>10)</sup>。

経過中に脳室内投与にともなう反応以外では発熱や頭痛は無く、脳室内髄液検査にても蛋白、細胞の上昇をみとめなかったことから、髄膜炎はともなわず、脳実質病変 (cryptococcoma) のみを呈していた。cryptococcoma は難治性とされ、より長期の抗真菌薬投与 (L-AMB3~4mg/kg/日+5-FC100 mg/kg/日を6週間以上、維持療法として FLCZ400~800mg/日6~18カ月)、と圧排効果や浮腫があるばあいにはステロイドの使用、3cm 以上で可能であれば外科的切除も考慮されるべきとされる<sup>1)</sup>。本症例では cryptococcoma にともなう浮腫に対してはステロイドが効果的であったが、脳幹および内包後脚をふくむ多発病変であったため、外科的切除は困難であった。本症例では脳室内投与時にベタメタゾンを併用することにより、cryptococcoma に対して効果を見とめ、なおかつ脳室内投与後に悪化した際にもステロイドを併用し、脳室内投与を中止しても VRCZ 内服のみで悪化をみとめていない。このような臨床経過から推察すると、ステロイド開始をより早期からおこなうことにより脳室内投与を施行せずに済んだ可能性もあると考えられた。*C. gattii* による中枢神経感染症においては、*C. gattii* による髄膜炎と cryptococcoma に対して髄腔内投与にて髄膜炎は改善したが、cryptococcoma は改善せず、外科的摘出をおこなった症例<sup>13)</sup>や、cryptococcoma や精神症状が生じ、抗真菌薬が無効であった症例、治療後に遅発性増悪をみとめ、ステロイド投与にて効果がえられた症例などの報告がある<sup>10)14)</sup>。これらの報告と本症例をあわせて考えると、*C. gattii* による中枢神経感染症には抗真菌薬に加えて早期からの積極的なステロイド併用を考慮しても良いものと考えられた。

本症例は *C. gattii* によるものであった。*C. gattii* は鳥類の糞ではなくユーカリなどの植物に付着し、近年生息域の拡大や病原性の変化が報告されている<sup>2)</sup>。中枢神経系病変が多く後遺症を残しやすいこと、治療抵抗性であること、AIDS をふくむ免疫不全者よりも健常者の発症例をみとめ、cryptococcoma を呈しやすい<sup>15)</sup>。これらの特徴は本症例と合致している。通常の glucuronoxylomannan 抗原を検出する血清学的検査は診断に頻用されるが、*C. neoformans* と *C. gattii* との鑑別はできず<sup>16)</sup>、病理組織学的にも *C. gattii* と *C. neoformans* は鑑別できない。本症例でも肺腫瘍から採取した菌株の検索にて *C. gat-*

*tii* と判明した。*C. gattii* の遺伝子型は VG I, VG II, VG III, VG IV の4型に分類される。VG I はもっとも多く、オーストラリアのユーカリの木に生息する<sup>17)</sup>。1999年から発生したバンクーバー島での集団感染例は、VG II の遺伝子変異型株である VG IIa 型株、VG IIb 型株が原因と報告された<sup>3)</sup>。2007年には、日本において、VG IIa 型株による *C. gattii* 感染症第一例目が報告された。患者は44歳男性であり、HIV 陰性であった。頭痛と右側半盲をみとめ、左後頭葉に腫瘍性病変をみとめ、精査にて VG IIa 型 *C. gattii* によるクリプトコッカス症と診断された。この症例は日本国内で感染したと推測されているが、感染経路は不明である<sup>4)</sup>。本症例の *C. gattii* 株の遺伝子型は VG I であったが、発症前に中国、韓国への渡航歴があるも、現時点で感染経路は不明である。*C. gattii* 流行地域の渡航歴があるばあいにはいうまでもなく、日本国内でも *C. gattii* 感染症が発生しえると考えられる。

*C. gattii* は健常人にも発症がみとめられる。免疫不全をともなわない健常者に発症したクリプトコッカス症で、難治性であるばあいには *C. gattii* 感染症の可能性を考慮して、可能な限り菌種の同定をおこない、抗真菌薬脳室内投与や cryptococcoma にともなう浮腫やステロイド使用など積極的な治療法を検討すべきと考えられる。

本論文の要旨は第251回日本内科学会北海道地方会(2009年3月、札幌)にて発表した。

謝辞：本症例の診断治療に際してご助力いただきました北海道大学神経内科 秋本幸子先生、脳室内リザーバー留置につきご高配いただいた北海道大学脳神経外科 宮本憲行先生、肺病変の切除につきご高配いただいた北海道大学第2外科 加賀基地三先生、*C. gattii* を検索していただいた国立感染症研究所 生物活性物質部第1室 大野秀明室長、草地弘子氏に深謝いたします。

本論文の検討の一部は、科研費(21390305)および厚生労働科学研究費補助金(H21-新興-一般-009, H22-新興-一般-008, H23-新興-一般-007, H23-新興-一般-018)の助成を受けておこなわれたものである。

※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) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2010;50:291-322.
- 2) Byrnes EJ 3rd, Bartlett KH, Perfect JR, et al. Cryptococcus gattii: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. Microbes Infect 2011;11:895-907.
- 3) Galanis E, Macdougall L. Epidemiology of Cryptococcus gattii, British Columbia, Canada, 1999-2007. Emerg Infect Dis 2010;16:251-257.
- 4) Tsunemi T, Kamata T, Fumimura Y, et al. Immunohistochemical diagnosis of Cryptococcus neoformans var. gattii infection in chronic meningoencephalitis: the first case

- in Japan. Intern Med 2001;40:1241-1244.
- 5) Klein KR, Hall L, Deml SM, et al. Identification of *Cryptococcus gattii* by use of L-canavanine glycine bromothymol blue medium and DNA sequencing. J Clin Microbiol 2009;47:3669-3672.
  - 6) Nakamura Y. Molecular analyses of the serotype of *Cryptococcus neoformans*. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2001; 42:69-74.
  - 7) Meyer W, Aanensen DM, Boekhout T, et al. Consensus multi-locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. Med Mycol 2009;47: 561-570.
  - 8) Diamond RD, Bennett JE. A subcutaneous reservoir for intrathecal therapy of fungal meningitis. N Engl J Med 1973;288:186-188.
  - 9) Polsky B, Depman MR, Gold JW, et al. Intraventricular therapy of cryptococcal meningitis via a subcutaneous reservoir. Am J Med 1986;81:24-28.
  - 10) Lane M, McBride J, Archer J. Steroid responsive late deterioration in *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* meningitis. Neurology 2004;63:713-714.
  - 11) 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:e78-82.
  - 12) 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.
  - 13) Lehmann PF, Morgan RJ, Freimer EH. Infection with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* leading to a pulmonary cryptococcoma and meningitis. J Infect 1984;9:301-306.
  - 14) Phillips P, Chapman K, Sharp M, et al. Dexamethasone in *Cryptococcus gattii* central nervous system infection. Clin Infect Dis 2009;49:591-595.
  - 15) Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis 2000;31:499-508.
  - 16) Kabasawa K, Itagaki H, Ikeda R, et al. Evaluation of a new method for identification of *Cryptococcus neoformans* which uses serologic tests aided by selected biological tests. J Clin Microbiol 1991;29:2873-2876.
  - 17) Fraser JA, Giles SS, Wenink EC, et al. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak. Nature 2005;437:1360-1364.

**Abstract****A case of successful treatment of brain and lung cryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii***

Kazuhiro Horiuchi, M.D.<sup>1)</sup>, Moemi Yamada, M.D.<sup>1)</sup>, Shinichi Shirai, M.D.<sup>1)</sup>, Ikuko Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Takahiro Kano, M.D.<sup>1)</sup>, Yukihiro Kaneko, M.D.<sup>2)</sup>, Kouji Akizawa, M.D.<sup>3)</sup>, Takashi Umeyama, M.D.<sup>2)</sup>,  
Yoshitsugu Miyazaki, M.D.<sup>2)</sup>, Ichiro Yabe, M.D.<sup>1)</sup> and Hidenao Sasaki, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Disease

<sup>3)</sup>Department of Laboratory and Blood Center, Hokkaido University Hospital

We report the case of a 34-year-old woman with cerebral and pulmonary cryptococcosis. After surgery for uterine cervical cancer, chest CT scan indicated a solitary tumor. Cryptococcosis was detected by transbronchial lung biopsy, and brain MRI showed multiple tumors. We diagnosed the patient with cerebral and pulmonary cryptococcosis.

Oral and intravenous antifungal treatments were not effective, and a disturbance of consciousness appeared. We began intraventricular antifungal treatment, and the symptoms improved, with a reduction in the size of multiple lesions. However, the size of the brain lesions increased, and we diagnosed late deterioration of cryptococcosis and corticosteroid response. Because of the refractory clinical course, we examined the *Cryptococcus* strains from the surgical resected pulmonary lesion and identified *Cryptococcus gattii* (VG I type). *C. gattii* occurs predominantly in apparently healthy hosts. An intracranial *C. gattii* infection is associated with neurological complications and delayed therapeutic response. If cerebral cryptococcosis responds slowly and relatively poorly to antifungal therapy, *C. gattii* should be considered. Aggressive therapy, including intraventricular therapy and corticosteroids therapy for cryptococcoma, is required.

(Clin Neurol 2012;52:166-171)

**Key words:** *Cryptococcus* infection, Intraventricular therapy, cryptococcoma, *Cryptococcus gattii*

---