

## 症例報告

## 脳槽に腫瘍性変化をみとめた糸状真菌感染症の1例

塚越 設貴<sup>1)</sup> 笠原 浩生<sup>1)</sup> 関根 彰子<sup>1)</sup>  
 藤田 行雄<sup>1)</sup> 堤 寛<sup>2)</sup> 池田 佳生<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は67歳女性である。頭痛で発症し頭部MRIで橋前方の硬膜造影効果のみとめ入院した。当初の検討では腫瘍、結核や真菌感染は否定的であったが、病変の拡大にともない脳槽に腫瘍を形成したことから脳生検を施行した。病理組織学的に糸状真菌感染症と診断し、抗真菌薬の投与を開始した。真菌培養は陰性であったが、形態学的に *pseudallescheria boydii* がうたがわれたためオンマヤリザーバーを留置の上、ミコナゾール (MCZ) 髄注療法を開始した。約1年6ヵ月の投与終了後も症状、画像の悪化所見なく経過している。腫瘍形成性の真菌感染症は髄液検査による診断確定が困難な例が多く、積極的な脳生検が必要と考えられた。

(臨床神経 2014;54:814-818)

Key words：脳槽内腫瘍性病変、中枢神経系真菌感染症、*pseudallescheria boydii*、抗真菌薬髄注療法

## はじめに

中枢神経系の真菌感染症は、免疫不全患者や頭蓋内手術後の患者に発生しやすいことが知られているが、基礎疾患の無い患者に発症することはまれである<sup>1)</sup>。診断においては脳脊髄液中の各種真菌抗原価の測定、髄液培養が有用であるが、腫瘍形成性の真菌感染症においては髄液検査の陽性所見に乏しく、真菌抗原価測定、髄液培養での診断が困難な例が多いと報告されている<sup>2)~8)</sup>。今回われわれは脳槽に腫瘍性変化をみとめ、脳生検が診断に有用であった糸状真菌感染症の1症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：67歳女性

主訴：頭痛

既往歴：39歳 卵巣嚢腫手術。

現病歴：2009年10月頃から前額部の頭痛が出現するようになった。2010年7月に頭痛が増強し、家事や仕事に支障を生じるようになった。9月に頭痛は更に悪化し、書字や読書が辛くなってきたため、近くの総合病院を受診した。この際、頭部MRIにて橋前方にガドリニウム造影効果をとともう硬膜肥厚をみとめ (Fig. 1A)、精査目的にて当科紹介となり11月下旬に第1回入院となった。髄液検査で各種真菌抗原価を測定し、結核をふくめた培養検査を施行したが、いずれも陰性であった。髄液細胞診で悪性所見をみとめず、中枢神経系

感染症や腫瘍は否定的な検査結果であった。この時点では病変が小さかったため脳生検は施行せず、自己免疫性肉芽腫性病変を想定してステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg × 3日) を計2クール施行し、後療法としてプレドニゾン 30 mg/日の内服を開始した。治療後より頭痛の軽減をみとめたことから退院し、以後外来でプレドニゾンを漸減した。その後、2011年2月から左耳鳴と体幹の動揺が出現し、頭痛も再燃した。頭部MRIで左小脳橋角部に新たな病変の出現 (Fig. 1B) をみとめ、3月下旬に再精査目的で第2回入院となった。

入院時現症：一般身体所見では体温は35.2°C、血圧131/89 mmHg。眼球結膜に黄疸はなく、眼瞼結膜に貧血はなかった。胸腹部に異常所見なく、表在リンパ節は触知しなかった。下腿浮腫や皮疹もみとめなかった。

神経学的所見では意識は清明。脳神経領域では左方注視時の複視、左眼の外転障害、左三叉神経第3枝領域のしびれ、左耳鳴、左前頭部から頭頂部にかけての頭重感をみとめた。運動系ではMMTにて四肢の筋力は正常で、感覚系や腱反射は明らかな異常をみとめず、病的反射はいずれも陰性であった。小脳系では指鼻試験で左側がわずかに拙劣であった。Romberg試験は陰性であったが、左下肢軸での片足立ちは困難で、わずかに動揺性の歩行であった。

入院時検査所見：血算・生化学検査では、WBC 7,400/ $\mu$ l、Hb 15.1 g/dl、PLT  $25.9 \times 10^3$ / $\mu$ l、CRP 0.03 mg/dl、 $\beta$ -D グルカン < 4.1 pg/ml、肝および腎機能は正常。IgG 554 mg/dl と低値で、TSH < 0.05  $\mu$ U/ml と低値であったが、FT3 2.55 pg/ml、FT4

\*Corresponding author: 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 [〒371-8511 前橋市昭和町3丁目39-22]

<sup>1)</sup> 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

<sup>2)</sup> 藤田保健衛生大学医学部第一病理学

(受付日：2014年2月3日)

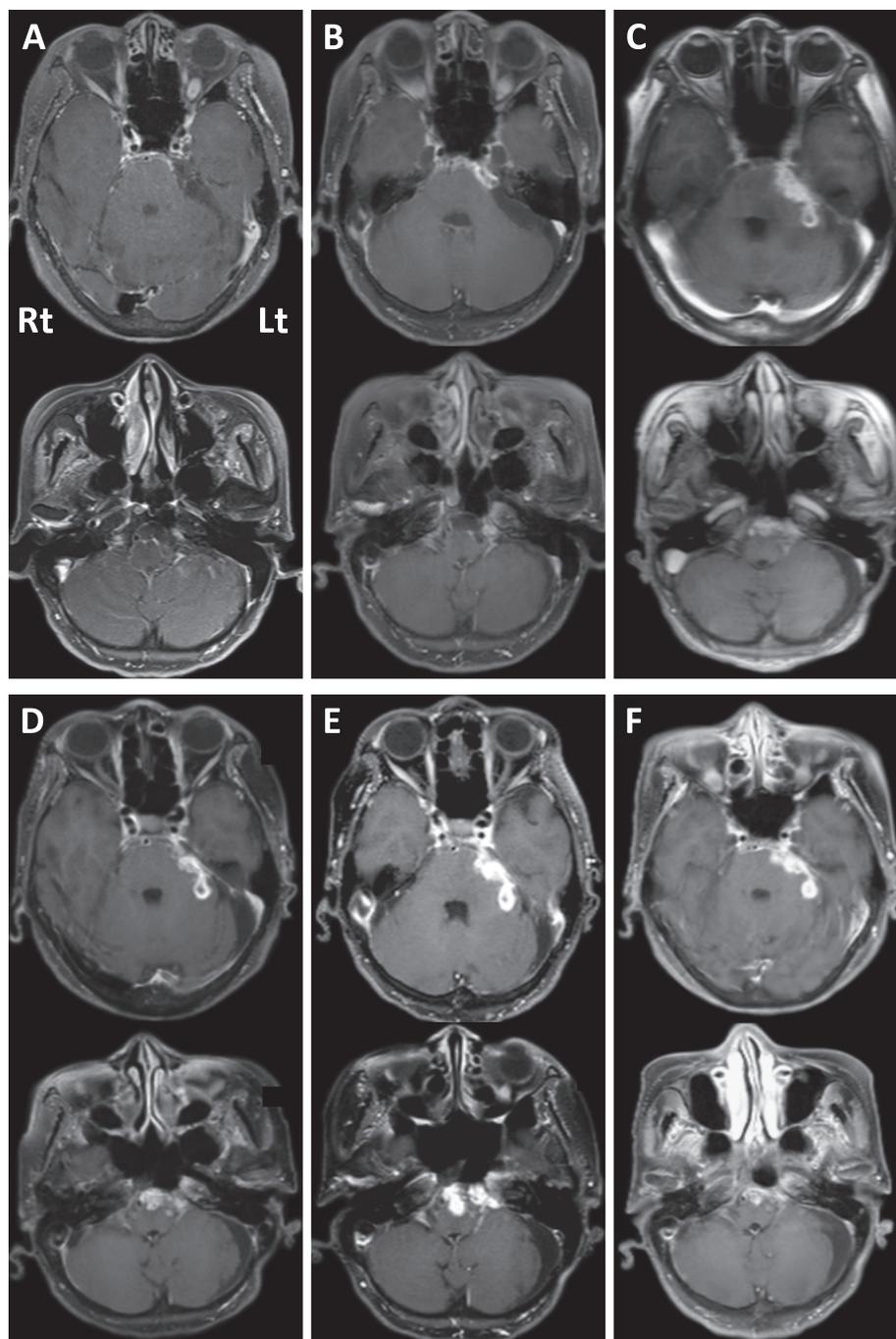


Fig. 1 Cerebral MRI findings.

T<sub>1</sub> weighted gadolinium-enhanced images (axial, 1.5 T, TR 400 ms, TE 40 ms) at the first admission (A), and those at 4 months (B), 16 months (C), 18 months (D), 20 months (E), and 29 months (F) after the first admission. The gadolinium-enhanced lesion initially appeared at the prepontine cistern (A) extended to the left cerebellopontine angle (B to F). The gadolinium-enhanced lesion also appeared at the ventral part of medulla was gradually grown (A to E), and subsequently diminished after the Ommaya reservoir placement and miconazole administration (F).

1.16 ng/dl は正常であった。リウマチ因子陰性、抗核抗体陰性、抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性、クオンティフェロン陰性、結核菌 PCR 解析陰性、ADA 3.0 U/l、カンジダ抗原陰性、アスペルギルス抗原陰性、クリプトコッカス抗原陰性、

梅毒反応陰性であった。髄液検査では、色調は水様透明、初圧は 50 mmH<sub>2</sub>O、細胞数 31/μl (単核 97%、多核 3%)、蛋白 67 mg/dl、糖 55 mg/dl、Cl 125 mEq/l、IgG 8.46 mg/dl、カンジダ抗原陰性、アスペルギルス抗原陰性、クリプトコッカス抗原

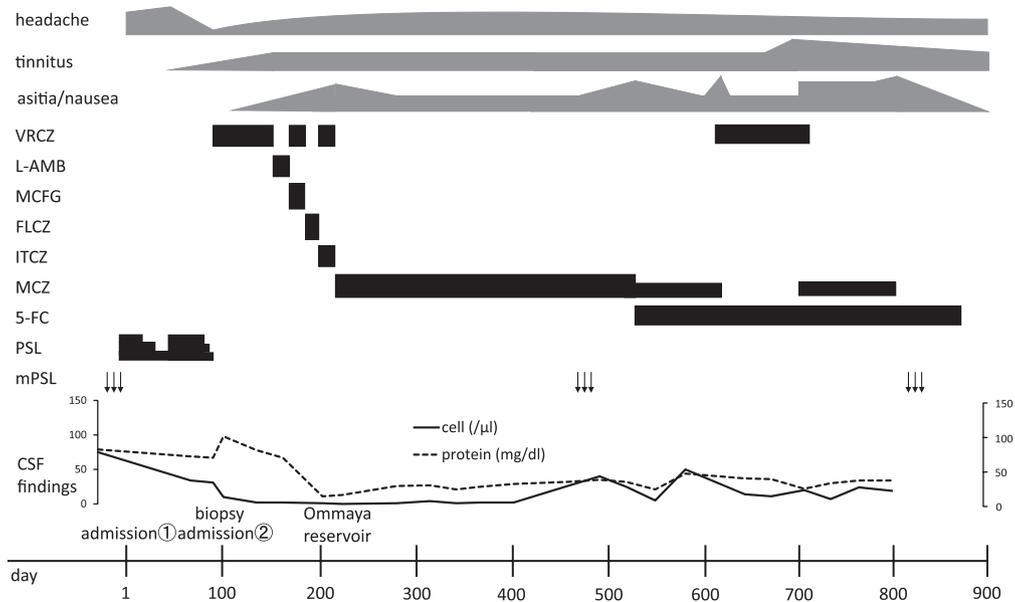


Fig. 2 Clinical course.

Headache and tinnitus gradually deteriorated, and the enhanced lesion in cerebral MRI showed its expansion in the cisterns. Cerebrospinal fluid analysis showed elevation of total protein level and cell counts. Brain biopsy revealed filamentous fungal infection probably caused by the *pseudallescheria boydii*. After several antifungal agents were administered by turns, intrathecal miconazole injection through Ommaya reservoir was started, and successfully ameliorated patient's symptoms and the MRI findings. VRCZ = voriconazole, L-AMB = liposomal amphotericin B, MCFG = micafungin, FLCZ = fosfluconazole, ITCZ = itraconazole, MCZ = miconazole, 5-FC = flucytosine, PSL = prednisolone, mPSL = methylprednisolone pulse therapy.

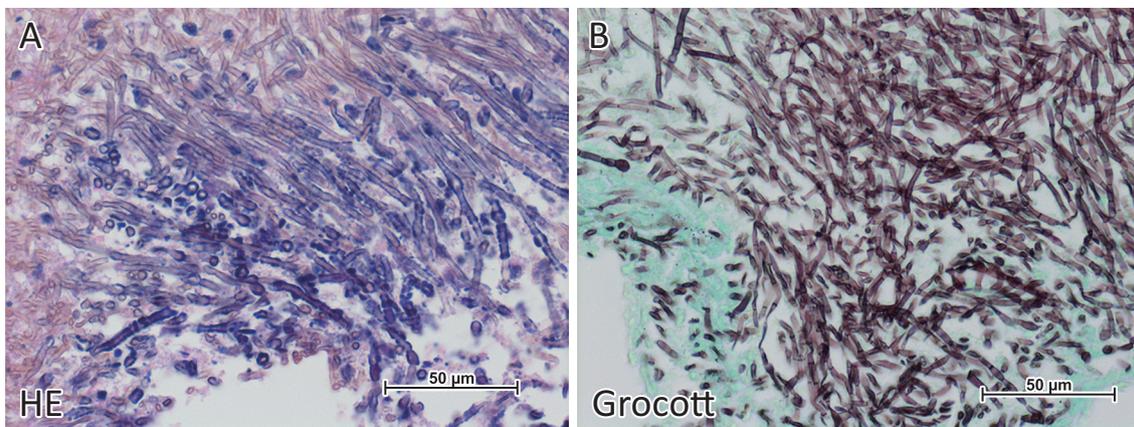


Fig. 3 Microscopic findings of the biopsy specimen.

Hematoxylin and eosin staining (A), Grocott staining (B). There are septate hyphae and a few branchings. A part of chlamydospore-like fungi are closely aggregated.

陰性，結核菌 PCR 解析陰性，髄液細胞診は Class II，髄液培養は陰性であった。心電図，胸部単純 X 線は異常なし。頭部 MRI では橋前槽と左小脳橋角部にガドリニウム造影効果をともなう T<sub>1</sub> 強調画像高信号の腫瘍性病変をみとめた (Fig. 1B)。

入院後経過 (Fig. 2)：臨床症状や MRI 画像所見が増悪傾向で，血液検査や髄液検査では診断の確定が困難であり，2011

年 4 月某日に左小脳橋角部の病変に対し，後頭蓋窩開頭生検術を施行した。病理所見では，アスペルギルス様の糸状真菌感染症と診断し (Fig. 3A, B)，手術検体を持ちいてアスペルギルス PCR 解析を施行した。髄液および血液での再度の感染症検索をおこなった上でポリコナゾール (VRCZ) 100 mg/日の投与を開始すると共にプレドニゾロンを漸減，終了した。

Table 1 Clinical features of primary cisternal fungal infection showing tumor-like expansion.

Author (year)	Age/Sex	Risk factor	Causative pathogen	Treatment	Outcome	Histology
Wilms (1992)	Not described	Multiple myeloma	<i>Aspergillus spp.</i>	Not described	Deceased	Autopsy
Rumboldt (2002)	16/M	ALL	<i>Mucor</i>	Amphotericin B	Worsened	Biopsy
Arai (2004)	44/M	Overseas travel	<i>Histoplasma</i>	Not described	Deceased	Autopsy
Nabika (2007)	21/M	Cerebral hemangioma	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Amphotericin B	Deceased	Biopsy
Takei (2007)	64/F	Not described	<i>Cladophialophora bantiana</i>	Operation	Improved	Biopsy
Huang (2008)	1/M	Nothing	<i>Candida</i>	Amphotericin B, 5-FC	Improved	Biopsy
Rangel-Castilla (2012)	41/M	HIV	<i>Histoplasma</i>	Amphotericin B	Deceased	Biopsy
Present case (2013)	67/F	Parasinusitis	<i>Pseudallescheria boydii</i>	Miconazole (Ommaya reservoir)	Stable	Biopsy

ALL = acute lymphocytic leukemia, HIV = human immunodeficiency virus.

その後、激しい嘔吐、食欲不振などの副作用の出現や、頭部MRI画像で左小脳橋角部病変の拡大や右海馬や左小脳実質内に新規の造影病変の出現がみられたため、リボゾーマルアムホテリシンB (L-AMB)、ミカファンギン (MCFG)、ホスフルコナゾール (FLCZ)、イトラコナゾール (ITCZ) と治療薬剤を変更したが明らかな効果はみとめなかった。また髄液および血液からアスペルギルス感染症の根拠となる検査結果はえられず、アスペルギルス PCR 解析結果も陰性であった。以上より、真菌腫の同定について再検討の必要があると考え、藤田保健衛生大学病理部に再評価を依頼したところ、感染形態が類似している点から *pseudallescheria boydii* がうたがわれた (Fig. 3A, B)。そして同菌種に対する MCZ 髄腔内投与による奏功例の報告があったため<sup>9)</sup>、8月某日にオンマヤリザーバーを留置し、ミコナゾール (MCZ) 30 mg の週3回髄腔内投与を開始した。髄注開始から1ヵ月後に撮影した頭部MRIでは右海馬病変は縮小し、左小脳実質内病変は消失した。しかし発症早期から存在していた左小脳橋角部病変は縮小することなく残存していた。その後、歩行器歩行が可能となるまでに臨床症状は改善し、2012年1月からMCZの投与頻度を徐々に減らした。臨床症状に著変はみられなかったが、3月に撮影した頭部MRIで左小脳橋角部造影病変の拡大と浮腫性変化の出現をみとめた (Fig. 1C)。病勢の増悪と免疫介在性の変化をうたがいメチルプレドニゾロンパルス療法をおこない、MCZの投与頻度を増やしたところ、5月に撮影した頭部MRIで浮腫は著明に改善した (Fig. 1D)。しかし新たに延髄腹側に造影効果をともなう腫瘍性病変が出現し、徐々に増大した (Fig. 1D, E)。その後もMCZ髄注は継続していたが、この頃より髄注施行日の嘔気や倦怠感などの副作用が強くなり、1回の髄注量を15 mgに減量し、フルシトシン (5-FC) の内服を追加し8,000 mg/日まで漸増した。MCZ髄注と5-FC内服を併用しながら加療を続けていたところ徐々に延髄病変は縮小したが (Fig. 1F)、髄注施行時の副作用は再度強くなり、髄注直後から出現する嘔気により食事摂取量の低下が顕著となったため、同年9月からはMCZ髄注を中止し、VRCZ 200 mg/日の内服に切りかえた。その後、一時的にMCZの髄注再開を試みたが、食事摂取ができなくなるほどに嘔気が強

く出現し、これ以上の抗真菌薬治療の継続は不可能と考え、2013年3月に抗真菌薬をすべて中止した。その後も神経症状、頭部MRI所見に悪化なく、7月に退院し療養施設へ入所した。

## 考 察

当初から真菌感染症は鑑別として考慮していたものの、くりかえし検査をした髄液の真菌抗原価や髄液培養結果からは真菌感染症を積極的に示唆する陽性所見はえられなかった。本症例では脳生検の結果から糸状真菌による感染症と診断できたが、中枢神経系真菌感染症がおりやすいとされる免疫抑制状態ではなく、頭蓋内手術歴もなかった。軽微な慢性副鼻腔炎はあったものの、本症との因果関係は不明であった。

起因菌と考えられた *pseudallescheria boydii* は、土壌中や河川の水中に広く生息する糸状真菌で組織学的にはアスペルギルス菌糸と非常に類似した形態を示す<sup>10)</sup>。下肢に生じる慢性皮下感染症の起因菌として知られており、時に腫瘍性病変を形成するが中枢神経系への感染はきわめてまれで、その多くは免疫抑制状態の患者に発生する。治療薬としてはAMBや5-FCには耐性を示し、MCZやケトコナゾール、VRCZ投与が有効とされている<sup>11)12)</sup>。本症例においてはMCZ髄腔内投与での奏功例に準じてオンマヤリザーバーを留置し髄注療法を施行した<sup>9)</sup>。本例の約1年6ヵ月という長期間におよぶ抗真菌薬の髄注療法は過去に報告例はなく、リザーバーの破損や局所からの感染も危惧されたが、幸いこれらのトラブルはなく治療を継続することができ、結果的に病勢の拡大を抑制することが可能となった。

過去の報告では、脳槽に原発性腫瘍性病変を形成した真菌感染症は7例あった (Table 1)<sup>2)~8)</sup>。すべての症例が生検もしくは病理解剖で確定診断をえており、術前から真菌感染症と診断しえた例はなかった。腫瘍性病変を形成することで真菌の髄液中への拡散が抑制されることが原因と推測されるが、詳細な理由は不明であった。

以上から、本症例のような原因不明の脳槽内腫瘍性病変をみとめたばあいは中枢神経系真菌感染症を念頭において、早期の生検による病理学的検討を加えることが重要と考えた。

本報告の要旨は、第 206 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。

謝辞：本例の開頭生検術を施行していただいた群馬大学医学部附属病院脳神経外科の先生方に深謝いたします。

※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

- Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Fungal infections of the central nervous system: comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 1985;35:1654-1657.
- Wilms G, Lammens M, Dom R, et al. MR imaging of intracranial aspergilloma extending from the sphenoid sinus in an immunocompromised patient with multiple myeloma. *J Belge Radiol* 1992;75:29-32.
- Rumboldt Z, Castillo M. Indolent intracranial mucormycosis: case report. *ANJR Am J Neuroradiol* 2002;23:932-934.
- 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. *脳と神経* 2004;56:795-800.
- Nabika S, Kiya K, Satoh H, et al. Local administration of amphotericin B against aspergilloma in the prepontine cistern—case report. *Neurol Med Chir* 2007;47:89-92.
- Takei H, Goodman JC, Powell SZ. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *ladophialophora bantiana* and *Fonsecaea monophora*: report of three cases. *Clin Neuropathol* 2007;26:21-27.
- Hong XY, Chou YC, Lazareff JA. Brain stem candidiasis mimicking cerebellopontine angle tumor. *Surg Neurol* 2008;70:87-91.
- Rangel-Castilla L, Hwang SW, White AC, et al. Neuroendoscopic diagnosis of central nervous system histoplasmosis with basilar arachnoiditis. *World Neurosurg* 2012;77:399.E9-13.
- Fry VG, Young CN. A rare fungal brain abscess in an uncompromised host. *Surg Neurol* 1981;15:446-449.
- Albernaz V, Huston B, Castillo M, et al. Pseudallescheria boydii infection of the brain: imaging with pathologic confirmation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:589-592.
- Nesky MA, McDougal EC, Peacock Jr JE. Pseudallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis. *Clin Infect Dis* 2000;31:673-677.
- Kowacs PA, Soares Silvado CE, Monteiro de Almeida S, et al. Infection of the CNS by *Scedosporium apiospermum* after near drowning. Report of a fatal case and analysis of its confounding factors. *J Clin Pathol* 2004;57:205-207.

## Abstract

### A case of filamentous fungal infection showing tumor-like expansion in the cisterns

Setsuki Tsukagoshi, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroo Kasahara, M.D.<sup>1)</sup>, Akiko Sekine, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yukio Fujita, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yutaka Tsutsumi, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Yoshio Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

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

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Fujita Health University School of Medicine

A 67-year-old woman was admitted for headache. The initial MRI showed a gadolinium-enhanced lesion in the prepontine area. Initial and repeated CSF examinations were negative for the fungal infection. Since the enhanced lesion expanded in the cisterns, and showed tumor-like appearance, brain biopsy was performed at 3 months from her first admission. Histological studies revealed filamentous fungal infection probably caused by the *pseudallescheria boydii*. Intrathecal miconazole injection through the Ommaya reservoir successfully ameliorated patient's symptoms and the MRI findings. Primary cisternal fungal infection showing tumor-like expansion typically fails to demonstrate its supportive findings by the CSF examination. Therefore, histopathological assessment after brain biopsy should be considered in cases that are not conclusive by means of conventional laboratory examinations.

(Clin Neurol 2014;54:814-818)

**Key words:** tumor-like expansion in the cistern, fungal infection in the central nervous system, *pseudallescheria boydii*, intrathecal injection of antifungal drugs