

症例報告

緩徐進行性の歩行障害と記憶力低下で発症した クリプトコッカス脳室炎の1例

山城 亘央¹⁾ 長坂 高村^{1)*} 高木 隆助¹⁾
三輪 道然¹⁾ 新藤 和雅¹⁾ 瀧山 嘉久¹⁾

要旨：症例は54歳の男性である。2010年12月歩行障害を発症し、2011年2月には記憶力低下も出現した。頭部MRIにて脳室周囲のT₂高信号と脳室壁、脈絡叢の造影効果をもとめた。髄液は細胞数・蛋白上昇、糖低下をみとめ、クリプトコッカス抗原陽性から、クリプトコッカス脳室炎と診断した。リポゾーマル・アムホテリシンB、フルコナゾールにて治療を開始したが、副作用が出現したためポリコナゾール、フルシトシン、イトラコナゾールに変更した。本症例では頭部MRIにおける側脳室後角の隔壁形成をみとめ、脳室炎診断の一助となった。クリプトコッカス髄膜脳炎においてはまれながら脳室炎で発症するものがあることに留意すべきである。

(臨床神経 2015;55:81-86)

Key words：クリプトコッカス髄膜脳炎、脳室炎、*Cryptococcus neoformans*, MRI

はじめに

クリプトコッカス髄膜脳炎は、もっとも頻度の高い真菌性髄膜脳炎である。本疾患は細胞性免疫低下患者に多く、AIDSはそのもっとも重要な背景疾患であるが、免疫健全者にも散見される。頭痛単独あるいは発熱などで発症し、亜急性～慢性の経過で意識混濁や脳神経麻痺をきたすのが典型的な経過である。われわれは歩行障害と記憶力低下で発症し、脳室炎を主病変としたまれなクリプトコッカス髄膜脳炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳、男性

主訴：歩行障害、認知機能低下

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2007年 糖尿病、2010年 両側糖尿病性網膜症。

生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし、ペット飼育なし。

現病歴：2010年12月上旬に歩行障害が出現し、下旬には転倒により近医を受診したが、頭部MRIに異常をみとめなかった。その後、歩行障害は進行し、独歩困難となった。2011年2月中旬に記憶力障害も出現したためふたたび近医を受診した。頭部MRIを再検したところ、異常が指摘され、精査加療目的で当院に入院した。

入院時現症：身長165cm、体重59.6kg、体温36.9°C、血

圧122/68mmHg、脈拍77回/分・整で、一般身体所見では頭痛はなく、リンパ節腫脹はみとめず、胸部・腹部に異常をみとめなかった。

神経学的所見：JCS2、HDS-Rは12/30点であり、記憶力障害をみとめた。不明瞭言語をみとめ、介助にて立位可能で開脚歩行であった。脳神経、反射、筋力、感覚に異常をみとめず、髄膜刺激症状もみとめなかった。

入院時検査所見：血液検査では白血球9,730/ μ l、CRP 0.53mg/dlと軽度の炎症所見をみとめ、血糖123mg/dl、HbA1c 7.1% (JDS)と軽度に上昇していた。腎機能・肝機能に異常をみとめず、HIVは陰性で、血清クリプトコッカス抗原陽性であった。脳脊髄液検査は、初圧120mmHg、細胞数360/ μ l (単核球298、多核球62)、蛋白1,416mg/dl、糖13mg/dl、クリプトコッカス抗原陽性 (抗体価512倍以上)で、墨汁染色にてクリプトコッカス菌体をみとめた。またIL-2Rは5,030U/ml (血清正常参考値145～519)と高値であり、細胞診はclass IIIであった。頭部MRIでは、側脳室周囲を縁どるようなT₂WI、FLAIR、DWIでの高信号 (Fig. 1A)と脈絡叢造影効果をもとめ (Fig. 1B)、左側脳室には薄い隔壁形成がみとめられた (Fig. 1C、D)。また、第4脳室壁にもT₂WIにて高信号をみとめ、両側中小脳脚へのわずかな広がりをもとなっていた (Fig. 1E)。

入院後経過 (Fig. 2)：クリプトコッカス感染症がもっとも考えられたが、脳室壁周囲の異常を呈し、髄液のIL-2R高値、細胞診class IIIをみとめたことから、悪性リンパ腫の合併も否定できなかったため、内視鏡的脳生検術を施行した。その

*Corresponding author: 山梨大学医学部神経内科学講座 (〒409-3893 山梨県中央市下河東1110)

¹⁾ 山梨大学医学部神経内科学講座

(受付日：2013年11月14日)

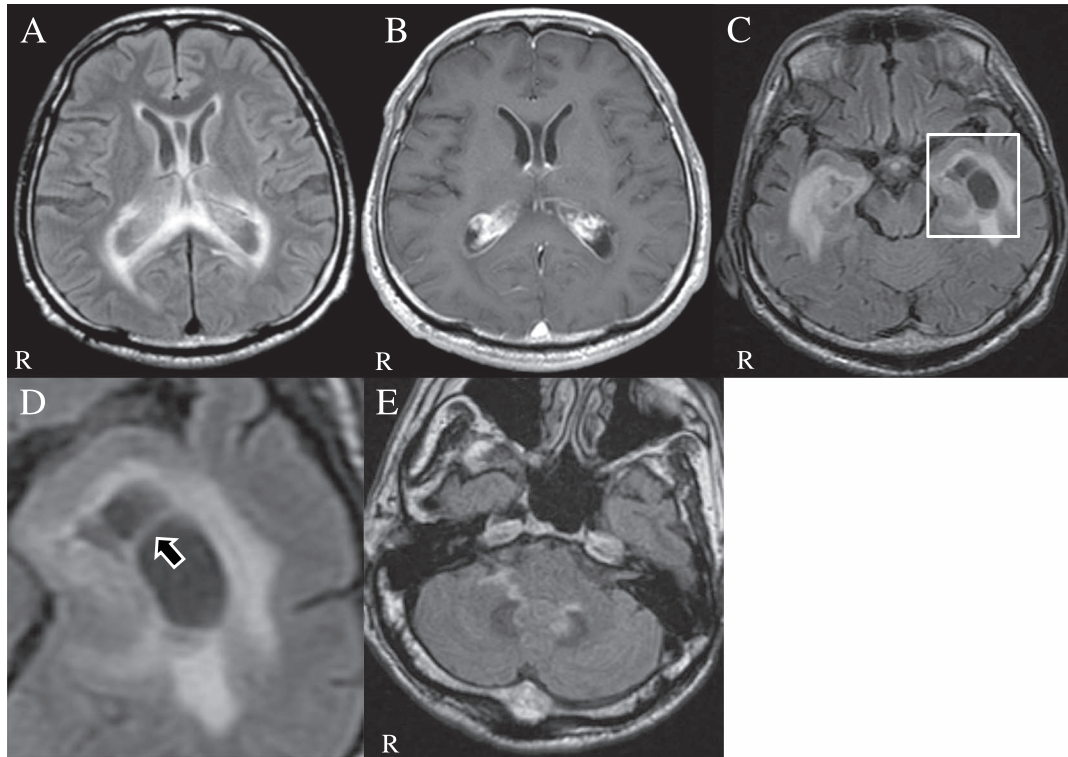


Fig. 1 Brain MRI on admission.

(A) An axial FLAIR imaging (1.5 T: TR 9,602 ms, TE 121.61 ms) shows a hyperintense region in the periventricular white matter. (B) An axial T₁-weighted imaging (1.5 T: TR 440 ms, TE 8 ms) shows abnormal Gd-enhancement in the ventricular wall and choroid plexus. (C) An axial T₁-weighted imaging (1.5 T: TR 9,602 ms, TE 121.61 ms) shows the asymmetrically dilated and trapped temporal horns of the left lateral ventricle. (D) An enlarged picture of (C); A thin septum with mild Gd-enhancement can be observed in the left temporal horn. (E) An axial FLAIR imaging (1.5 T: TR 9,602 ms, TE 121.61 ms) shows hyperintense regions in the wall of the fourth ventricle and bilateral middle peduncles.

結果、脳実質の炎症所見をみとめ、脈絡叢よりクリプトコッカス菌体を検出したため (Fig. 3)、クリプトコッカス脳室炎と確定診断した。リポゾーマル・アムホテリシン B (L-AMB) 300 mg、フルコナゾール (FLCZ) 400 mg にて治療を開始し、髄液細胞数・蛋白の経時的な低下をみとめたが、腎機能低下 (Cre2.70) をきたしたため入院第 39 病日に L-AMB を中止し、FLCZ 400 mg 単剤としたが、髄液細胞数・蛋白の再上昇をみとめた。アゾール系抗真菌薬のボリコナゾール (VRCZ) は FLCZ より *Cryptococcus neoformans* に対して抗菌力が強く、また血液脳関門を通過し近年有効症例の報告^{1)~3)}もあるため、VRCZ 600 mg に変更した。VRCZ 開始後症状の改善がみられていたが、治療に難渋することが予想されたので、腎機能改善を確認し、L-AMB 200 mg、フルシトシン (5-FC) 6 g を追加して 3 剤併用としたところ、10 週目の髄液は細胞数 28/ μ l、TP 568 mg/dl、クリプトコッカス抗体価は 64 倍と改善した。11 週目に右手指・前腕の疼痛・腫脹から薬剤性の骨膜炎がうたがわれたことから、すべての薬剤を中止した。その後、骨膜炎症状はすみやかに改善したため、VRCZ を被疑薬とし L-AMB 250 mg のみ再開した。18 週目には臨床症状、頭部 MRI

所見、髄液所見 (細胞数 15/ μ l、蛋白 415 mg/dl) とともに改善傾向であったため、維持療法としてイトラコナゾール (ITCZ) 200 mg に変更した。その後両下肢を中心とする全身浮腫が出現し、心機能・腎機能などに変化がなかったことから ITCZ による薬剤性浮腫と考え FLCZ 400 mg に変更したところ、浮腫は改善し髄膜脳炎の再増悪はみとめなかった。第 317 病日にリハビリテーション目的に転院し、約 1 年後には独歩可能となり、HDS-R 21/30 点と改善した。また、髄液は蛋白 161 mg/dl と上昇しているものの減少傾向を維持しており、クリプトコッカス抗体価は 4 倍まで低下し、現在まで再発はみとめていない。

考 察

Cryptococcus neoformans は本邦で多くみとめられる真菌感染症の起炎菌であり、土壌・トリの糞などに生息し、経気道的に感染して肺に初感染巣を作り、そこから血行性に全身播種をひきおこす。中枢神経のとくに髄膜に対する親和性が高いことから髄膜炎をおこしやすい。AIDS など細胞性免疫不全患

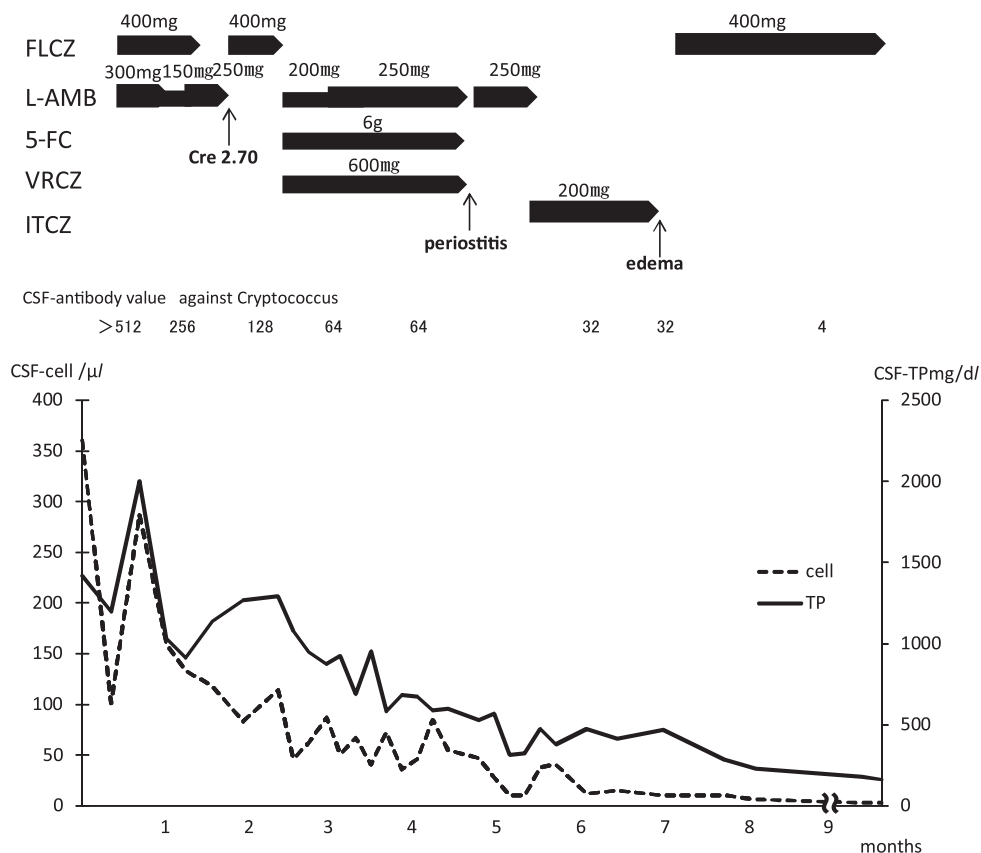


Fig. 2 Clinical course of the patient.

The patient was initially treated with amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and flucytosine, followed by administration of itraconazole and fluconazole with some improvement. Neurological symptoms and abnormality of CSF were improved gradually. FLCZ: fluconazole, L-AMB: liposomal amphotericin B, 5-FC: flucytosine, VRCZ: voriconazole, ITCZ: itraconazole.

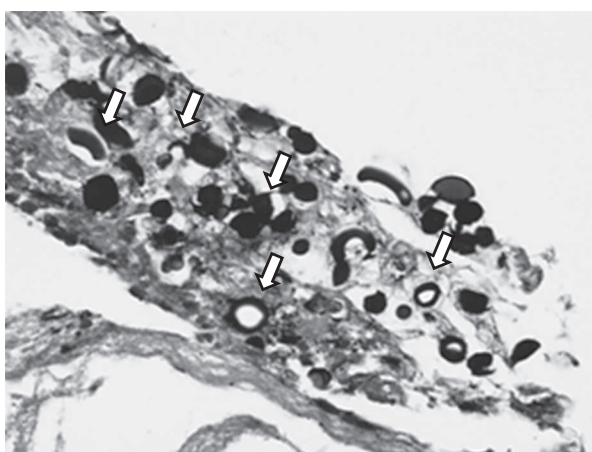


Fig. 3 Brain biopsy (Grocott, × 400).

Encapsulated yeast-like cells can be observed in the choroid plexus.

者においては、発症すると急性の経過で重篤化する例が多いが、一方で本症例のような免疫健全者ではより慢性の経過を

たどり、経過が1年以上におよぶこともある。

クリプトコッカス髄膜脳炎の一般的な臨床症状は、亜急性または慢性の経過をとり、頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直などの髄膜刺激症状、発熱などで発症することが多く、やがて意識障害や脳神経麻痺など様々な症状を呈する。本症例は頭痛など髄膜刺激症状や発熱をみとめず、認知機能低下と歩行障害で発症し、しだいに意識障害が出現した経過が通常とことになっており、これが結果的に脳室炎に由来していたことが本症例の重要な点であると考えられた。

脳室炎は、その原因にかかわらず本症例のように非特異的な徴候を呈するのが一般的であるが、第三脳室炎では視床下部障害が、また第四脳室炎では脳幹障害が生じることもある⁴⁾。脳室炎は脳室上衣に生じた炎症の総称であり、感染経路として①髄膜炎におけるくも膜下腔からの炎症の波及、②肺など他の感染巣から病原体にとって頭蓋内への血行性感染の入口として重要である脈絡叢への血行性感染が推定されている。クリプトコッカス脳室炎では、①②どちらの感染経路も潜在する可能性があるが⁵⁾、本症例は、臨床経過上髄膜炎の先行は明らかでなく、造影MRIにおいて脈絡叢炎の所見をみとめ

Table 1 Case reports of patients with cryptococcal ventriculitis and choroid plexitis.

	Age	Sex	Symptoms derived from ventriculitis	Other symptoms*	Outcome
Penar PL, et al. (1988) ⁶⁾	69	F	headache, vomiting	—	fatal
	60	M	dementia, headache	gait disorder due to dizziness	fatal
Mathews VP, et al. (1992) ⁷⁾	48	M	headache, visual disturbance	—	improvement
Patronas NJ, et al. (1993) ⁸⁾	45	F	headache, nausea, vomiting	—	improvement
	37	F	headache, drowsiness, diplopia	—	improvement
Cho IC, et al. (1998) ⁹⁾	33	M	headache, fever	—	improvement
	25	M	headache, fever, vomiting	—	improvement
Kovoor JM, et al. (2002) ⁵⁾	44	M	vomiting, giddiness, apathy, memory loss	left lower-limb weakness urinary incontinence, blurred vision	fatal
Mathews M, et al. (2007) ¹⁰⁾	23	M	headache, dizziness, nausea, vomiting, lethargy	—	improvement
Graciela Agar CH, et al. (2009) ¹¹⁾	39	F	headache, nausea, vomiting, bilateral 6th cranial nerve palsy	—	improvement
Kumari R, et al. (2010) ¹²⁾	65	F	headache, dementia	—	improvement
Dubbioso R, et al. (2013) ¹³⁾	63	F	—	focal seizures	improvement
Our case	54	M	dementia	ataxic gait disorder	improvement

*Other symptoms: symptoms derived from peripheral lesion of ventriculitis

るとともに、生検にて脈絡叢に菌体を検出しており、クリプトコッカスの肺感染がしばしば無症状であることをあわせて考えると、感染経路として②が主体であった可能性が高いと考えられる。また、脈絡叢炎はその解剖学的関係から脳室炎と併存する可能性が高く、われわれの確認しえた脳室炎ないし脈絡叢炎を発症したクリプトコッカス髄膜脳炎の9報告12例^{5)~13)}は、いずれもCT、MRIもしくは病理解剖所見において脳室炎と脈絡叢炎が併存していた (Table 1)。この12例にはHIV陽性者など特記すべき基礎疾患を有しているものはふくまれておらず、免疫健全者に発症していることが特徴と考えられた。その症状を比較検討すると、脳室炎の直接的な症状としては頭痛が10例ともっとも多く、吐気、嘔吐などもめだっていたが、本症例と同様な記憶力障害をふくむ認知症症状を呈したものは3例と少なかった⁵⁾⁶⁾¹²⁾。また、脳室周辺への炎症波及によると考えられる症状を呈したものは3例のみであり⁵⁾⁶⁾¹³⁾、本症例がまれな症状を呈していたことが理解できる。更に、これらの症例のうち4例が死亡しており、脳室炎および脈絡叢炎は重篤度の高い病態であると考えられる。

クリプトコッカス髄膜脳炎の画像所見は、病初期には異常をみとめないことが多いが、その後の髄膜から血管周囲腔に沿った脳実質部への菌体の進展過程の中で異常所見を生じてくる¹⁴⁾。基底核、中脳などの穿通枝領域の血管周囲腔に菌体やゼラチン様物質が貯留して嚢胞性病変 (gelatinous pseudocyst) を形成し、また、さまざまな細胞反応の結果、脳実質髄膜に大小の肉芽種性病変を形成することもあり¹⁵⁾ これらが画像所見に反映される。Chenらは、免疫健全者におけるクリプトコッカス中枢感染症の画像的検討をおこない、頻度の多いものとして、血管周囲腔病変を基本とした①脳回に沿った髄膜の造影効果②血管炎③造影効果をともなう多発小

嚢胞や結節を挙げ、頻度の少ないものとして④造影効果をともなう孤発性クモ膜嚢胞⑤周囲に造影効果をともなう充実性腫瘍⑥脈絡叢炎と側脳室の孤立性拡大を挙げている¹⁶⁾。一方脳室炎では、その原因にかかわらず頭部MRIにおいて、T₂強調像、FLAIR画像で脳室周囲の白質に高信号をみとめ、造影MRIで脳室上衣や軟膜に増強効果がみとめられる。したがって本症例は、その症状と同様に、画像所見においても脳室炎として典型的であったことが初期の診断を困難にしたと考えられるが、経過中に左側脳室内に薄い隔壁形成を確認したことが診断上有用であった。すなわち、クリプトコッカスに限らず脳室炎においては、慢性期に脳室内の隔壁形成と髄液の隔離による嚢胞化がみられることがあるとされ⁴⁾、脳内視鏡の検討においても、脳室炎末期~回復期に脳室内に糸状、索状、柱状または膜様の構造物、隔壁形成や多房性の空洞をみるとの報告¹⁷⁾があることから、慢性に経過する患者の頭部MRIにおいて脳室内隔壁をみとめたばあいは脳室炎の可能性があり、診断に役立つものと考えられた。更に、本症例でみとめられた小脳失調は、画像所見上、第4脳室近傍の両側中小脳脚に由来していると考えられ、脳室周辺への炎症ないし菌体の波及にも画像診断上留意すべきものと思われた。

非HIV感染患者におけるクリプトコッカス髄膜脳炎の治療としては、L-AMB 2.5~6.0 mg/kg/日と5-FC 100 mg/kg/日の6~10週間の併用療法あるいは、L-AMB 2.5~6.0 mg/kg/日と5-FC 100 mg/kg/日2週間その後FLCZ 200~400 mg/日10週間以上の投与が標準的であり¹⁸⁾、症例によっては1年間の継続投与を必要とするばあいもある。また、AMBと5-FCによる抗真菌剤併用療法はAMB単独にくらべ近年その有効性が報告されている¹⁹⁾。本症例は腎障害の副作用によりL-AMBを中止したところ再増悪をきたしたため、L-AMBを再開せざ

るえなかったが、5-FCをふくめた多剤併用のもと経時的な腎機能モニターにより当初の2/3~5/6の用量調節をおこなうことで、寛解をえることができた。このことから腎障害が出現したとしても有用性が確認できているばあいには、減量しながらも多剤併用のもとでその有効性を発揮できる可能性があるものと考えられた。

クリプトコッカス髄膜脳炎は、まれながら特異的な症状、画像所見に乏しい脳室炎で発症することがあることに注意すべきであると思われた。

本報告の要旨は、第197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。

※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

- Sabbatani S, Manfredi R, Pavoni M, et al. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic HIV-negative patient, after fluconazole failure. *Mycopathologia* 2004;158:165-171.
- 大垣光太郎, 野田和幸, 深江治郎ら. アムホテリシンBリポソーム製剤およびポリコナゾールが奏功した高齢発症のクリプトコッカス髄膜脳炎の1例. *Brain Nerve* 2010;62:1337-1340.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
- 松下葉子, 黒岩敏彦. 脳室と髄液腔の最新情報. *Clin Neurosci* 2012;30:456-457.
- Kovoor JM, Mahadevan A, Narayan JP, et al. Cryptococcal choroid plexitis as a mass lesion: MR imaging and histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:273-276.
- Penar PL, Kim J, Chyatte D, et al. Intraventricular cryptococcal granuloma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1988;68:145-148.
- Mathews VP, Smith RR. Choroid plexus infections: neuroimaging appearances of four cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:374-378.
- Patronas NJ, Makariou EV. MRI of choroidal plexus involvement in intracranial cryptococcosis. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:547-550.
- Cho IC, Chang KH, Kim YH, et al. MRI features of choroid plexitis. *Neuroradiology* 1998;40:303-307.
- Mathews M, Paré L, Hasso A. Intraventricular cryptococcal cysts masquerading as racemose neurocysticercosis. *Surg Neurol* 2007;67:647-649.
- Graciela Agar CH, Orozco Rosalba V, Macias Ivan C, et al. Cryptococcal choroid plexitis an uncommon fungal disease. Case report and review. *Can J Neurol Sci* 2009;36:117-122.
- Kumari R, Raval M, Dhun A. Cryptococcal choroid plexitis: rare imaging findings of central nervous system cryptococcal infection in an immunocompetent individual. *Br J Radiol* 2010;83:e14-e17.
- Dubbioso R, Pappatà S, Quarantelli M, et al. Atypical clinical and radiological presentation of cryptococcal choroid plexitis in an immunocompetent woman. *J Neurol Sci* 2013;334:180-182.
- 前原忠行, 土屋一洋, 若林千恵子ら. ちょっとハイレベルな頭部疾患のMRI診断. 第1版. 東京:秀潤社;2008. p. 232-234.
- 植田 仁, 鳥邊泰久, 桑江優子ら. 亜急性の経過で死亡したクリプトコッカス髄膜脳炎の1剖検例. *脳と発達* 2003;35:499-504.
- Chen S, Chen X, Zhang Z, et al. MRI findings of cerebral cryptococcosis in immunocompetent patients. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:52-57.
- 尾形誠宏, 長田 裕, 佐藤慎一ら. 脳室炎, 脳室内出血における脳室内病変と脳室灌流について. *神経外科* 1978;18:495-503.
- 深在性真菌症のガイドライン作成委員会・編. 真菌性の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 東京:協和企画;2007. p. 84-85.
- Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013;368:1291-1302.

Abstract**A case of cryptococcal ventriculitis with slowly progressive gait disturbance and memory impairment as initial symptoms**

Nobuo Yamashiro, M.D.¹⁾, Takamura Nagasaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryusuke Takaki, M.D.¹⁾,
Michiaki Miwa, M.D.¹⁾, Kazumasa Shindo, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

A 54-year-old man was admitted due to progressive gait disturbance and cognitive impairment. On MRI, a hyperintense region was observed in the periventricular white matter on FLAIR imaging, with Gd-enhancement in the choroid plexus and periventricular wall. Cerebrospinal fluid (CSF) examination showed marked abnormalities including a high white blood cell count (WBC, 360 cells/mm³. 83% lymphocytes), an elevated protein level (1,416 mg/dl), a low glucose level (12 mg/dl), and elevated cryptococcal antigen with positive Indian ink staining. Cryptococcal ventriculitis was diagnosed. The patient was initially treated with liposomal amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and flucytosine for 38 weeks, followed by administration of itraconazole and fluconazole with some improvement. The brain MRI after one month showed septum formation in the posterior horn, which was suggestive of ventriculitis. Although ventriculitis is rare, we should pay attention to the presence of ventriculitis due to cryptococcal infection in the central nervous system.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:81-86)

Key words: cryptococcal meningoencephalitis, ventriculitis, *Cryptococcus neoformans*, MRI
