

症例報告



認知機能障害と不随意運動を呈し、治療で改善した

Cryptococcus neoformans 髄膜脳炎の1例井汲 一尋^{1)*} 横井 克典¹⁾ 安藤 哲朗¹⁾

要旨：症例は72歳女性である。2型糖尿病で通院治療中であった。7年前に左肺多発結節影があり精査するも診断に至らず経過観察で縮小した。その後呼吸器症状もなく安定していたが、5ヶ月の経過で認知機能障害と歩行障害が進行し入院し、クリプトコッカス髄膜脳炎と診断された。両足趾右優位にアテトーシス様の不随意運動を認めた。不随意運動は painful legs and moving toes に極めて類似していたが、疼痛は全くなかった。クリプトコッカス髄膜脳炎で認知機能障害、不随意運動の改善過程を観察した報告は稀であり、貴重な症例であると考えられたため報告する。

(臨床神経 2016;56:27-31)

Key words：認知機能障害、不随意運動、痛む脚と動く足趾症候群、クリプトコッカス

はじめに

Cryptococcus neoformans は土壌中に存在し、肺からの吸入で感染するとされている¹⁾。一般に、AIDS、血液悪性腫瘍、免疫抑制薬内服など免疫抑制状態の患者に感染することが多い¹⁾。感染が中枢神経に波及した場合、亜急性髄膜炎・髄膜脳炎により数週間の経過で発熱、頭痛、傾眠傾向を呈することが多いが¹⁾、月～年単位の経過の場合や認知機能障害^{2)~14)}、不随意運動^{2)10)15)~23)}などの非典型的な症状を主徴とした報告例がある。我々は、約5ヶ月の経過で、認知機能障害、足趾のアテトーシス様不随意運動を呈し、治療により軽快したクリプトコッカス髄膜脳炎の症例を経験した。不随意運動は painful legs and moving toes (PLMT) に極めて類似していたが疼痛は全くなかった。その機序に関しても考察した。

症 例

症例：72歳、女性

主訴：様子がおかしい

既往歴：2型糖尿病、高血圧、高脂血症、狭心症、脂肪肝、頸髄硬膜外血腫術後（2008年7月に発症、後遺症として右上下肢に感覚異常がある）、右下肢閉塞性動脈硬化症経皮的血管

形成術後（2011年10月）、分枝型膝管内乳頭状粘液性腫瘍、胃粘膜下腫瘍疑い。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙・飲酒なし、一人暮らし、農作業に従事、鳩への暴露はない。

現病歴：2006年9月に胸部異常陰影を指摘された（Fig. 1A, B）。肺真菌症の疑いで、気管支内視鏡検査による生検を行ったが診断に至らず経過観察で縮小した（Fig. 1C, D）。2013年1月より居眠りをするようになった。4月より歩行が不安定となり、6月には車で単独事故を起こした。その頃から軽微な頭痛があり、時々嘔吐するようになった。また、食事や内服薬の管理ができなくなった。転倒が多く、自宅での生活が困難となり入院した。

一般身体所見：身長160.0 cm、体重48.0 kg、体温37.2°C、脈拍90回/分・整、血圧107/59 mmHg、酸素飽和度94%。心音・呼吸音は異常なかった。腹部は平坦で軟らかく、圧痛はなかった。腫大したリンパ節はなかった。

入院時神経学的所見：意識JCS I-2、脳神経に異常はなかった。運動系では、頸部・体幹・四肢近位部にMMT 3程度の筋力低下を認め、自力で仰臥位から起き上がることができなかった。感覚系では、右上下肢末梢に触覚刺激で異常感覚を認めた。両下肢で振動覚が低下していた。腱反射は全般的に

*Corresponding author: 愛知県厚生連安城更生病院神経内科〔〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28〕

¹⁾ 愛知県厚生連安城更生病院神経内科

(Received July 8, 2015; Accepted August 25, 2015; Published online in J-STAGE on November 30, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000780



Supplementary material for this article is available in our online journal.
Official Website http://www.neurology-jp.org/Journal/index_e.html
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

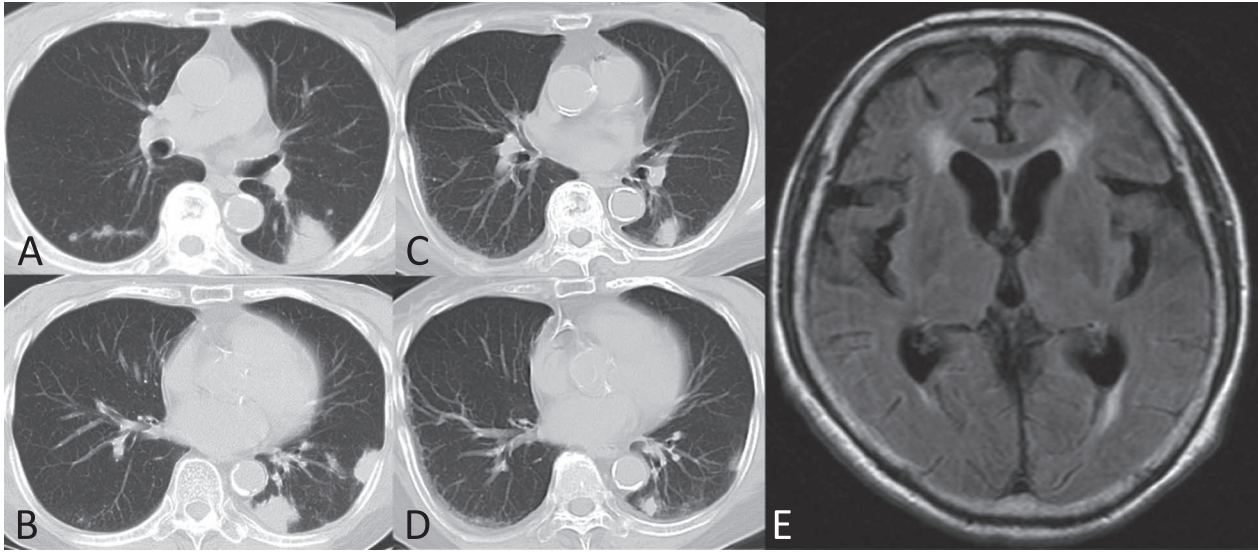


Fig. 1 CT scan of the chest and MRI of the brain.

Multiple nodules were observed in the left lung 7 years prior to admission (A, B). The nodules showed reduction in size 5 years prior to admission (C, D). On admission, FLAIR image of the brain showed no abnormal findings (E, 1.5 T, TR 8,500 msec, TE 122.0 msec)

低下し、アキレス腱反射は消失していた。Babinski 徴候、Chaddock 徴候が両側陽性であった。歩行は wide base でやや突進歩行が見られ、つぎ足歩行は不安定で、左に傾くことが多かった。軽度の項部硬直を認めた。膀胱直腸障害は認めなかった。明らかなパーキンソニズムはなかった。両足趾右優位にアテトーシス様の不随意運動を認めた。不随意運動は、非律動的に足趾をゆっくりと伸展・屈曲また外転・内転を繰り返すもので、注意をそらすと増加し、止めようとするとう減少する傾向にあり、睡眠時には消失していた (Supplemental movie)。不随意運動は PLMT に極めて類似していたが、疼痛は全くなかった。失語症はなく、強制把握反射・利用行動・模倣行動が見られた。高次脳機能検査で、日本語版 Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog.) 14/70 点、Frontal Assessment Battery at bedside (FAB) 8/18 点、Mini-Mental State Examination (MMSE) 23/30 点であり、記銘力障害と前頭葉機能障害が示唆された。

検査所見: 血液検査は、白血球数 5,100/ μ l、Hb 10.7 g/dl、血小板数 21.9×10^4 / μ l、TP 5.1 g/dl、Alb 2.8 g/dl、AST 44 IU/l、ALT 78 IU/l、Cre 0.45 mg/dl、BUN 15 mg/dl、CRP 0.03 mg/dl、Na 130 mmol/l、K 3.7 mmol/l、Cl 100 mmol/l、補正 Ca 9.2 mg/dl、血糖 82 mg/dl、HbA1c 6.8% であった。甲状腺機能は FT4 1.14 ng/dl、TSH 1.571 μ U/ml と正常であった。脳脊髄液検査は、細胞数 108/ μ l (分葉核球 10/ μ l、単核球 98/ μ l)、蛋白 197 mg/dl、糖 18 mg/dl であった。血液・脳脊髄液培養は *Cryptococcus neoformans* 陽性であった。胸部 CT で左肺多発結節影を認め、頭部 MRI FLAIR 像で異常はなかった (Fig. 1E)。脳波検査は、背景活動が 8 Hz の不規則な α 波であり、時々全般性の突発律動性 δ 波が出現していた。定性 ^{99m}Tc -ECD 脳血流 SPECT で両側前頭葉血流が低下していた。両側基底核領域の血流は低下してい

なかった。末梢神経伝導検査では異常を認めなかった。

入院後経過: Liposomal amphotericin B 150 mg/day 静注と flucytosine 4 g/day 内服を開始した。治療開始 1 週間後で安定した独歩が可能となり、治療開始 2 週間後で手すりを使用し階段の昇降が可能となった。脳脊髄液培養の陰性化を確認し 6 週間治療を行い、家族の見守りのもと自宅退院した。退院時の高次脳機能検査で、記銘力は改善傾向であったが、注意力や並列処理の障害が残存していた。退院後は fluconazole (FLCZ) 200 mg/day を内服し、脳脊髄液細胞数は減少傾向にあったが、退院後 9 ヶ月の時点で 7/ μ l から 13/ μ l へ再度増多したため FLCZ を 300 mg/day へと増量した。その後も内服を継続し、退院後 15 ヶ月の時点で脳脊髄液細胞数は 0/ μ l となり、治療を終了した。2 週間後、6 週間後 (退院時)、12 ヶ月後の高次脳機能検査はそれぞれ ADAS-Jcog. が 10、10、2、FAB が 13、14、13、MMSE が 21、26、30 であり、明らかな改善がみられた。足趾にみられた PLMT 様の不随意運動は消失していた。治療開始 15 ヶ月後の脳波は、背景活動が 10~11 Hz の α 波であり、突発律動性 δ 波は消失していた。退院後は、一度も症状の再燃がなく経過している。

考 察

Cryptococcus neoformans は土壤中に存在し、肺からの吸入で感染するとされている¹⁾。本患者は農作業に従事しており、おそらく土壌から吸入により肺に初感染したと考えられた。*Cryptococcus neoformans* は AIDS、血液悪性腫瘍、免疫抑制薬内服など免疫抑制状態の患者に感染することが多いが、本例は 2 型糖尿病による免疫能低下を背景に、中枢神経系に感染が波及したと考えられた。一般に *Cryptococcus neoformans* の

Table 1 Reported 13 cases of cryptococcal meningoencephalitis presenting mainly with cognitive impairment.

Reference	Age	Sex	Duration	HA	Fever	Meningismus	Unsteady gait	MMSE	MMSE after Tx	Hydrocephalus
2)	70	M	3 y	-	-	-	+	20	26	ND
3)	62	M	3 y	+	-	-	+	24	30	ND
4)	71	M	4 m	ND	-	-	+	1*	ND	±
5)	85	F	3 m	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND
6)	83	M	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND
7)	58	M	2 y	ND	ND	ND	ND	16	24	-
8)	81	M	ND	ND	±	-	ND	ND	ND	-
9)	54	M	2 m	ND	-	-	+	12*	21*	-
10)	67	F	2 m	ND	ND	-	ND	ND	ND	-
11)	62	M	4 m	ND	-	ND	+	9*	ND	±
12)	65	M	2 y	ND	ND	ND	ND	17	23	+
13)	44	M	2 m	ND	ND	+	ND	ND	ND	+
14)	61	F	2 m	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+
our case	72	F	5 m	±	±	±	+	23	30	-

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome, DM: diabetes mellitus, F: female, HA: headache, HDS-R: Hasegawa Dementia Scale-Revised, HT: hypertension, M: male, MMSE: Mini-Mental State Examination, ND: not described, PE: pulmonary embolism, PMH: past medical history, PU: peptic ulcer, PSL: prednisolone, Tx: treatment, m: month, y: year. *: The scores are not the ones of MMSE but of HDS-R.

感染が中枢神経系に波及した場合、亜急性の髄膜脳炎を引き起こし、典型的には数週間の経過で発熱、頭痛、傾眠傾向を呈する¹⁾。本例は発熱や頭痛が軽微であり、認知機能障害や不随意運動を呈した。

本例の認知機能障害について考察する。認知機能障害を主徴としたクリプトコッカス髄膜脳炎の既報告例^{2)~14)}を Table 1 にまとめた。認知機能障害が月単位で進行することがあり、Creutzfeldt-Jakob 病⁴⁾、結核性髄膜炎¹²⁾¹³⁾、腫瘍¹⁴⁾などが疑われた報告例がある。年単位で進行し、当初アルツハイマー型認知症²⁾³⁾や脳血管性認知症⁷⁾と誤診された報告もある。したがって、緩徐に進行する認知機能障害であっても、クリプトコッカス感染を疑う病歴がある場合は積極的に脳脊髄液検査を行うことが重要であると考えられる。クリプトコッカス髄膜脳炎の認知機能障害としては記憶力障害が多いが、無気力・注意障害・脱抑制・異常言動・人格変化など前頭葉機能障害を示唆する症状が多いことも特徴的であった^{4)~8)10)~14)}。本例は、無気力が目立ち、強制把握反射・利用行動・模倣行動、注意力や並列処理の障害があり、FAB の点数が低いことや定性 99mTc-ECD 脳血流 SPECT で両側前頭葉血流が低下していたことから、前頭葉機能障害があると考えられた。治療後は記憶力障害を含め、すべての認知機能スケールの点数が改善し、日常生活にほぼ支障はなくなった。しかし、ごく軽度の注意力や並列処理の障害が残り、軽度の前頭葉機能障害が残存していると考えられた。クリプトコッカス髄膜脳炎では、治療後に前頭葉機能障害が後遺症として残存することを報告した文献があり²⁴⁾、本例もその点は同様であった。

本例の不随意運動は PLMT に極めて類似していたが、疼痛の自覚は全くなかった。一般に PLMT は疼痛を伴い、責任病変として下位脊髄・馬尾・神経根・末梢神経等の病変の関与が指摘されている²⁵⁾。しかし、疼痛がなく責任病変もはっきりしない非典型例もあり、“painless” legs and moving toes としても報告されており²⁶⁾、より中枢側の病変の関与も疑われている。本例は下部脊髄～神経根の画像評価をしていないが、髄節徴候の明らかな運動感覚障害や膀胱直腸障害はなかった。また、末梢神経伝導検査では異常を認めなかった。両下肢振動覚低下、腱反射低下、アキレス腱反射消失は 2 型糖尿病による末梢神経障害の影響が疑われた。本例の不随意運動はクリプトコッカス髄膜脳炎の治療に伴って消失したので、クリプトコッカス髄膜脳炎に伴って発現したものと考えられる。本症に伴う不随意運動としては、これまでに choreoathetosis とミオクローヌスの合併¹⁰⁾・舞蹈病¹⁵⁾¹⁶⁾・バリズム^{16)~18)}・両上肢振戦²⁾¹⁹⁾²⁰⁾・詳細不明の不随意運動を呈した症例^{21)~23)}が報告されている。これらの不随意運動が出現する機序は不明であるが、基底核の一次的あるいは二次的な機能障害により起こった可能性がある。一次的な基底核の障害としては血流低下や菌の直接浸潤が考えられる。クリプトコッカス髄膜脳炎は時に脳梗塞を合併するが、基底核領域に多いことが報告されている²⁷⁾。その理由は、脳底部に炎症が広がり、それに沿う基底核の支配血管に炎症が波及するためと考えられている。基底核領域の血流低下が不随意運動の原因と考察する報告もあるが¹⁰⁾、本例では脳血流 SPECT で基底核領域の明らかな血流低下を指摘できず、MRI でも脳梗

塞はなかったため血流低下の関与は否定的であった。クリプトコッカス髄膜炎では、基底核領域の Virchow-Robin 腔にクリプトコッカスが直接浸潤することがあり、必ずしもそれが画像で描出できないことも知られている⁴⁾²⁸⁾。AIDS 患者のクリプトコッカス髄膜炎の剖検 11 例では、全例に基底核領域への直接浸潤を認めたと、MRI で異常所見を呈したのは 2 例のみであった²⁸⁾。本例でも MRI で基底核領域に画像異常を指摘できないが、クリプトコッカスが基底核領域の Virchow-Robin 腔に直接浸潤していたとすると、それが不随意運動の原因であった可能性がある。また大脳の様々な部位の病変でも不随意運動を呈することが知られており、二次的な基底核の機能障害を引き起こすためではないかと考えられている²⁹⁾。これまでに前頭葉の病変で、舞踏病・バリスム・ジストニアなどの不随意運動を生じた例が報告されている。本例は身体所見ならびに画像所見から、少なくとも前頭葉機能障害があったことは明確であり、前頭葉機能障害が不随意運動に関与した可能性もある。前頭葉と基底核は機能的に関連が深いことは以前から知られており³⁰⁾、本例にみられた認知機能障害と不随意運動は一元的なものかもしれない。しかし前頭葉と基底核の障害は、どちらかが主体なのか、あるいは両者が障害されるのかは不明であり、今後も症例の蓄積を通じて検討を要すると考えられた。

我々が調べる限り、これまでに認知機能障害および足趾の不随意運動を呈し、治療により改善したクリプトコッカス髄膜炎の症例報告はない。認知機能障害と不随意運動を呈したクリプトコッカス髄膜炎は稀であり、貴重な症例であると考えられた。

Movie legends

Supplemental movie 1. Involuntary movement of the patient.

The patient had involuntary movement in her lower extremities, predominantly in the right side. The involuntary movement was characterized by irregularly repeated extension-flexion and abduction-adduction of the toes, which resembled painful legs and moving toes although the patient did not have pain.

謝辞：本例の診療に関わってくださった当院糖尿病・内分泌内科の加納麻弓子先生、川久保充裕先生に深謝いたします。

※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

- Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995;8:515-548.
- Ala TA, Doss RC, Sullivan CJ. Reversible dementia: a case of cryptococcal meningitis masquerading as Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2004;6:503-508.
- Hoffman M, Muniz J, Carroll E, et al. Cryptococcal meningitis misdiagnosed as Alzheimer's disease: complete neurological and cognitive recovery with treatment. J Alzheimers Dis 2009; 16:517-520.
- 梅村敏隆, 平山幹生, 新美芳樹ら. AIDS に合併したクリプトコッカス髄膜炎の 1 剖検例—基底核および小脳病変の MRI 画像と病理所見の対応. Brain Nerve 2007;59:623-627.
- 頼高朝子, 平松まき, 渡辺一雄ら. 進行性の痴呆で発症し脳室穿刺液で診断しえたクリプトコッカス髄膜炎の 1 例 (会). 臨床神経 1990;30:678.
- 永島隆秀, 富田 裕, 高尾昌樹ら. 痴呆症状で発症し, 急性増悪したクリプトコッカス髄膜炎の 1 例 (会). 臨床神経 2007;47:457.
- Aharon-Peretz J, Kliot D, Finkelstein R, et al. Cryptococcal meningitis mimicking vascular dementia. Neurology 2004;62: 2135.
- 伊藤智章, 吉川文生, 服部英典ら. 認知症様症状で発症したクリプトコッカス髄膜炎の 1 例 (会). 日本内科学会関東地方会 2013;594:48.
- 山城亘央, 長坂高村, 高木隆助ら. 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. 臨床神経 2015;55:81-86.
- Steiner I, Polachek I, Melamed E. Dementia and myoclonus in a case of cryptococcal encephalitis. Arch Neurol 1984;41:216-217.
- 向井栄一郎. 【痴呆症の最新情報 治せる痴呆を見逃さないために】 内科疾患に伴う treatable dementia 感染症による痴呆. 内科 95;5:863-866.
- Deb S, Walterfang M, Varghese D, et al. Cryptococcal dementia in a patient with sarcoidosis. Med J Aust 2006;184:86-87.
- 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.
- Ogura R, Yoshimura J, Sano M, et al. Entrapment of the inferior horns of the lateral ventricle with enlargement of the bilateral choroid plexus. Neuropathology 2014;34:210-213.
- Week RA, Clough CG. Hemichorea due to cryptococcal meningitis. Mov Disord 1995;10:522.
- Teive HA, Troiano AR, Cabral NL, et al. Hemicoréia-hemibalismo associado a granuloma criptocócico em paciente com SIDA: relato de caso. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:965-968 [Article in Portuguese].
- Namer IJ, Tan E, Akalin E, et al. Un cas d'hémibalisme au cours d'une méningite à cryptocoque. Rev Neurol (Paris) 1990;146:153-154 [Article in French].
- Coral P, Teive HA, Werneck LC. Hemibalismo: relato de oito casos. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:698-703 [Article in Portuguese].
- 井上明宏, 原田広信, 岩田真治ら. Liposomal amphotericin B と voriconazole が奏効した脳室内 cryptococcoma の 1 例. 脳神経外科 2012;40:777-784.
- Mangham D, Gerding DN, Peterson LR, et al. Fungal meningitis manifesting as hydrocephalus. Arch Intern Med 1983;143:728-731.
- 丹羽靖浩, 宮田 崇, 安田康紀ら. クリプトコッカス髄膜炎による不随意運動を呈した 2 型糖尿病の 1 例 (会). 糖尿病

- 2014;57:63.
- 22) 竹中勝信, 今尾幸則, 佐分利良公ら. 多彩な神経所見を呈したクリプトコッカス髄膜脳炎の一例. 岐阜医師会医誌 1996;9:139-143.
- 23) Izumoto S, Nakagawa H, Fujita T, et al. Abdominal cyst formation following ventriculoperitoneal shunt in a case of hydrocephalus due to cryptococcal meningitis. Surg Neurol 1991;36:394-399.
- 24) Chen CH, Chang CC, Chang WN, et al. Neuro-psychological sequelae in HIV-negative cryptococcal meningitis after complete anti-fungal treatment. Acta Neurol Taiwan 2012;21:8-17.
- 25) Dressler D, Thompson PD, Gledhill RF, et al. The syndrome of painful legs and moving toes. Mov Disord 1994;9:13-21.
- 26) Walters AS, Hening WA, Shah SK, et al. Painless legs and moving toes: a syndrome related to painful legs and moving toes? Mov Disord 1993;8:377-379.
- 27) Lan SH, Chang WN, Lu CH, et al. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. QJM 2001;94:247-253.
- 28) Ruiz A, Post MJ, Bundschu CC. Dentate nuclei involvement in AIDS patients with CNS cryptococcosis: imaging findings with pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 1997;21:175-182.
- 29) Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease. Lancet Neurol 2013;12:597-608.
- 30) Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R. Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. Front Syst Neurosci 2014;8:16.

Abstract

Cryptococcal meningoencephalitis presenting with treatable cognitive impairment and involuntary movement

Kazuhiro Ikumi, M.D.¹⁾, Katsunori Yokoi, M.D.¹⁾ and Tetsuo Ando, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital

The patient is a 72-year-old Japanese woman. Seven years prior to admission, multiple nodules in her left lung were found. Bronchoscopic biopsy of the nodules did not provide a confirmative diagnosis, and probable diagnosis of cryptococcosis was made. Follow-up CT scan of the chest revealed reduction in size of the lung nodules. She was admitted to our hospital due to progressive cognitive impairment and difficulty in walking that lasted for 5 months. On admission, athetotic involuntary movement was observed in her lower extremities, predominantly in the right side. Blood and cerebrospinal fluid culture of the patient were positive for *Cryptococcus neoformans*. Antifungal drugs resolved the cognitive impairment, the difficulty in walking, and the involuntary movement. We assessed the cognitive impairment and observed the clinical improvement of the patient, with the use of neuropsychological examinations. To our knowledge, there has been only a few reported case of cryptococcal meningoencephalitis presenting with treatable cognitive impairment and involuntary movement.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:27-31)

Key words: cognitive impairment, involuntary movement, painful legs and moving toes, *Cryptococcus neoformans*
