

〈症例報告〉

クリプトコッカス髄膜炎を発症したCD4リンパ球減少症の2例

横井 桃子, 佐野 史典, 松本 誠司, 安井 晴之進, 内田 圭一,
清水 里紗, 廣瀬 匡, 竹内 麻子, 徳永 博俊, 近藤 敏範,
松橋 佳子, 和田 秀穂, 杉原 尚

川崎医科大学血液内科学

抄録 クリプトコッカス感染症は *Cryptococcus neoformans* による真菌感染症であり, 免疫不全患者に発症しやすい。今回, 我々はCD4リンパ球減少を認め, クリプトコッカス髄膜炎を発症した2例を経験したので報告する。症例1は, 40歳代男性で不明熱のため受診した。血液検査でリンパ球 $930/\mu\text{L}$, 髄膜刺激症状はなかったが, 髄液検査にてクリプトコッカス菌体が検出され, 血液培養からも検出された。CD4 $72.5/\mu\text{L}$ と低値であり, HIV抗体陽性であった。クリプトコッカス髄膜炎を発症したAIDS患者と診断した。症例2は, 20歳代女性で不明熱のため受診した。血液検査でリンパ球 $510/\mu\text{L}$, 髄膜刺激症状はなかったが, 髄液検査にてクリプトコッカス菌体が検出され, 血液培養からも検出された。CD4 $19.4/\mu\text{L}$ と低値であったが, HIV抗体陰性で原発性免疫不全症や他の免疫不全となる原因は認められなかった。Idiopathic CD4 lymphocytopenia (ICL) に発症したクリプトコッカス髄膜炎と診断した。AIDSとICLがそれぞれ原因となったクリプトコッカス髄膜炎であった。前者での本症併発は2.4%, 後者での併発は19.7%と報告されている。HIV非感染のクリプトコッカス髄膜炎をみた際にはICLによるCD4リンパ球減少症を考える必要がある。死に至ることもまれではないクリプトコッカス髄膜炎であるが, 治療が奏効し1年以上経過しているため報告する。

doi:10.11482/KMJ-J44(1)49 (平成30年2月6日受理)

キーワード: ICL, 特発性CD4陽性Tリンパ球減少症, クリプトコッカス髄膜炎

緒言

クリプトコッカス感染症は *Cryptococcus neoformans* による真菌感染症であり, 免疫不全患者に発症しやすい。免疫不全の原因として, HIV感染症のほか, Idiopathic CD4 Lymphocytopenia (ICL) でもクリプトコッカス症を併発することが知られている¹⁾。今回, 我々は原因の異なるCD4リンパ球減少によりクリプトコッカス髄膜炎を発症した2症例を経験したので報告する。

症例1

症例: 40歳代, 男性。

現病歴: 20XX年12月中旬から 38°C を超える発熱と全身倦怠感が出現。市販薬で経過観察していたが解熱しないため, 近医を受診した。この1年間で原因不明の発熱を3回繰り返し, 10月に帯状疱疹を発症していたことから, 何らかの免疫不全症が疑われ, 精査治療目的に当院紹介となった。

既往歴: 20XX年10月帯状疱疹。

別刷請求先
佐野 史典
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学血液内科学

電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (464) 1194
Eメール: sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

アレルギー：なし。

入院時現症：意識清明，体温 38.6 °C，血圧 120/64 mmHg，脈拍 80 回 / 分。眼瞼結膜に中等度の貧血を認めた。呼吸音は正常で喘鳴は聴取せず。心音は清で，雑音なし。腹部は平坦で軟，腸蠕動音は正常。肝脾は触知せず。表在リンパ節は触知せず。項部硬直なし，その他明らかな神経学的異常所見なし。顔面に伝染性軟属腫が散見された。

入院時血液検査所見（表 1）：貧血と血小板減少を認め，リンパ球は $930/\mu\text{L}$ であり，CD4陽性細胞は $72.5/\mu\text{L}$ と減少していた。肝酵素と CRP の高値を認めた。血清クリプトコッカス抗原が強陽性であり，HIV 抗体陽性であった。

臨床経過：入院後も 38°C 台の発熱が持続し，画像検査では明らかな熱源は指摘できなかった。クリプトコッカス抗原陽性であり，髄液検査を施行した。初圧 $80\text{mmH}_2\text{O}$ ，終圧 $75\text{mmH}_2\text{O}$ ，キサントクロミー（-），細胞数 $11/\mu\text{L}$ ，リンパ球 99.5%，単球 0.5%，蛋白 65mg/dL ，糖 40mg/dL であり，塗抹標本で厚い莢膜をもった酵母を認め，髄液培養から *Cryptococcus neoformans* が検出された（図 1）。また血液培養からも同様に *Cryptococcus neoformans* が検出された。HIV 抗体陽性であったことから，クリプトコッカス症（肺以外）を発症した後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）と診断した。

表 1 入院時血液検査：症例 1

末梢血検査		生化学検査			
WBC	$3,100/\mu\text{L}$	TP	7.4 g/dl	Na	136 mmol/L
Neut	64	Alb	3.1 g/dl	K	2.8 mmol/L
Eos	0	Glb	4.3 g/dl	Cl	98 mmol/L
Baso	0	T-Bil	0.7 mg/dl	Ca	8.1 mg/dL
Mono	6	D-Bil	40 %		
Lym	30 (%)	ALP	300 U/l	IgG	1,835 mg/dL
RBC	$272 \times 10^4/\mu\text{L}$	γ GT	60 U/l	IgA	758 mg/dL
Hb	8.4 g/dL	LD	364 U/l	IgM	124 mg/dL
HCT	23.5 %	ALT	149 U/l	β -Dグルカン	<6 pg/ml
PLT	$8.2 \times 10^4/\mu\text{L}$	AST	154 U/l	クリプトコッカス抗原	≥ 512 倍
Retic	1.3 %	Crn	0.93 mg/dl		
		UN	12 mg/dl		
Lym	$930/\mu\text{L}$	UA	4.3 mg/dl	HIV-1抗体(IC法)	陽性
CD4陽性	$72.5/\mu\text{L}$	Glu	101 mg/dl	HIV-1RNA	344,753 copies/ml
		CRP	2.9 mg/dl		

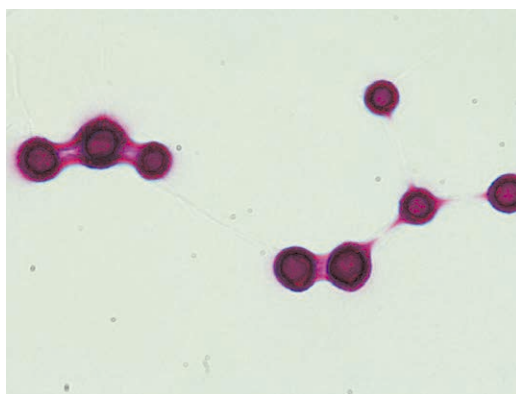


図 1 髄液（PAS 染色）：厚い莢膜を持つ酵母を認めた。

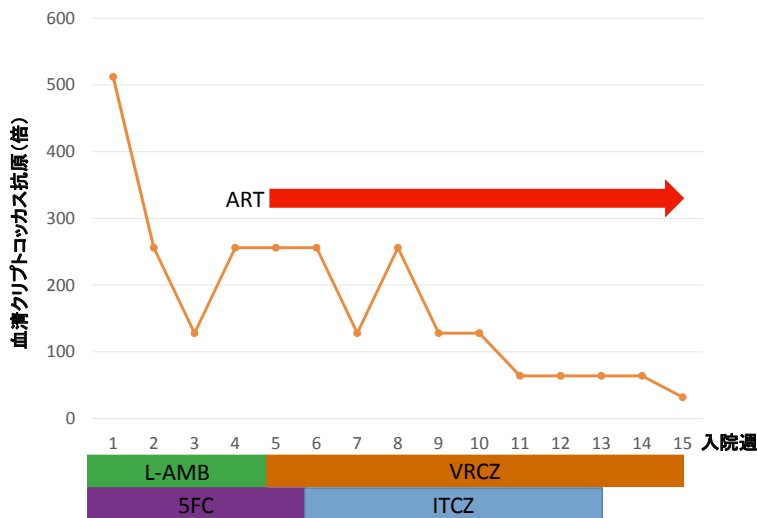


図2 治療経過 (症例1)

L-AMB: Liposomal Amphotericin B 5-FC: Flucytosine VRCZ: Voriconazole
ITCZ: Itraconazole

治療経過 (図2): Liposomal Amphotericin B (L-AMB) 静脈内投与と flucytosine (5-FC) 内服で治療を開始した。血液培養は速やかに陰性となったが、微熱は継続し、髄液培養では陽性が続いた。抗真菌薬の薬剤感受性試験の結果をふまえてL-AMBを voriconazole (VRCZ) 静脈内投与へ、5-FCを itraconazole (ITCZ) 静脈内投与へそれぞれ変更し治療した。徐々に解熱し、血清クリプトコッカス抗原値は少しずつ低下傾向となった。抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy: ART) を開始後、免疫再構築症候群を発症することはなく経過し、VRCZを静脈内投与から内服へ変更し、ITCZは終了した。現在、外来通院で経過観察中であるが、初診から13か月経過するも症状の増悪なく経過している。また、HIV感染者によく認められる伝染性軟属腫は、ART開始後、徐々に消退していった。

症例2

症例: 20歳代, 女性。

現病歴: 生来健康であったが、20XX年2月中旬から38℃台の発熱を認め、近医にて抗菌薬治療を施行されたが改善乏しく、3月初旬に総合

病院を受診した。胸腹部単純CT検査では熱源は指摘できず、血液検査でリンパ球減少、血小板減少が認められたため、翌日精査治療目的に当院紹介となった。

既往歴: 特記事項なし。

アレルギー: なし。

入院時現症: 意識清明、体温 38.2℃、血圧 120/83 mmHg、脈拍 125 回/分。呼吸音は正常で喘鳴は聴取せず。心音は清で、雑音なし。腹部は平坦で軟、腸蠕動音は正常。肝脾は触知せず。表在リンパ節は触知せず。項部硬直なし、その他明らかな神経学的異常所見なし。

入院時血液検査所見 (表2): 血小板の減少を認め、リンパ球は510/ μ L、CD4陽性細胞は19.4/ μ Lと減少していた。血清アスペルギルス抗原と血清クリプトコッカス抗原陽性であり、HIV抗体は陰性だった。抗核抗体は陰性で、PAIgGは陽性であった。

臨床経過: 血清アスペルギルス抗原と血清クリプトコッカス抗原陽性であったが、画像検査では肺炎所見は認めなかった。血液培養から *Cryptococcus neoformans* が検出された。血小板減少を認めており、骨髓検査を施行した

表2 入院時血液検査：症例2

末梢血検査		生化学検査			
WBC	8,450 / μ L	TP	7.8 g/dl	Na	138 mmol/L
Neut	83	Alb	4.6 g/dl	K	4.1 mmol/L
Eos	9	Glb	3.2 g/dl	Cl	104 mmol/L
Baso	0	T-Bil	0.3 mg/dl		
Mono	2	D-Bil	33 %	IgG	1,355 mg/dL
Lym	6 (%)	ALP	207 U/l	IgA	233 mg/dL
RBC	494 $\times 10^4$ / μ L	γ GT	21 U/l	IgM	79 mg/dL
Hb	13.7 g/dL	LD	230 U/l	ANA	<40 倍
HCT	42.9 %	ALT	11 U/l	β -Dグルカン	<6 pg/ml
PLT	4.5 $\times 10^4$ / μ L	AST	17 U/l	クリプトコッカス抗原	16 倍
Retic	1.3 %	Cm	0.58 mg/dl	アスペルギルス抗原	0.6
		UN	9 mg/dl	HIV 抗体 (IC 法)	陰性
Lym	510 / μ L	UA	5.1 mg/dl	ルーブスアンチコアグラント	<1.3
CD4陽性	19.4 / μ L	Glu	92 mg/dl	抗カルジオリビン抗体	<3.5 U/ml
		CRP	0.08 mg/dl	PAIgG	91 ng/10 ⁷ cells

所、骨髓は正形成で、巨核球の増加を認め、3系統に異形成を認めず、免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) と考えられた。ITP に対して、プレドニゾン内服療法を開始し血小板数が5万以上を維持できるようになり、髄液検査を施行した。初圧130mmH₂O、終圧120mmH₂O、キサントクロミー(-)、細胞数85/ μ L、リンパ球91%、単球9%、蛋白85mg/dL、糖29mg/dLであり、塗抹標本で厚い莢膜をもった酵母を認め(図3)、髄液培養から *Cryptococcus neoformans* が検出された。リンパ球数、特にCD4陽性細胞が著明に減少しており、非HIV感染者で免疫不全になりうる基礎疾患がないことから、特発性CD4陽性Tリンパ球減少症 (Idiopathic CD4 lymphocytopenia: ICL) と診断した。治療経過(図4)：入院時から38℃台の発熱が

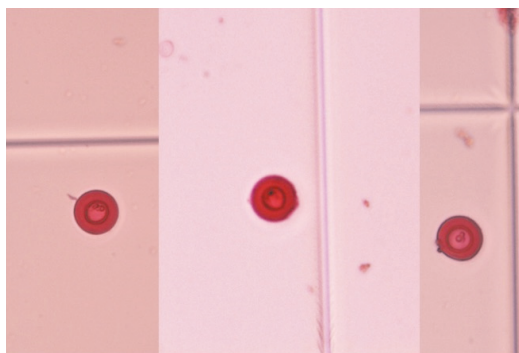


図3 髄液(サムソン液)：厚い莢膜を持つ酵母を認めた。

持続しており、血清クリプトコッカス抗原だけではなく、血清アスペルギルス抗原も陽性であったため、VRCZ 静脈投与を開始した。しかし、血液培養から *Cryptococcus neoformans* が検出され、血清クリプトコッカス抗原値が増悪するため、fosfluconazole (F-FLCZ) 静脈内投与へ変更した。その後、髄液培養から *Cryptococcus neoformans* が検出されたため、L-AMB 静脈内投与と5-FC 内服の併用療法に変更した。徐々に解熱し全身状態も良好となったため、fluconazole (FLCZ) の内服に変更し経過観察中である。初診から14か月経過しているが、症状の増悪なく経過している。

考 察

クリプトコッカス症は、莢膜を有する酵母の *Cryptococcus neoformans* で汚染された土壌の吸入により、発症する肺感染症または播種性感染症である。吸入により肺に初感染巣を形成し、中枢神経親和性が高いため、血管内に侵入し、血行性に髄膜炎を発症する。一般に肺の初感染病巣は不顕性であり、肺クリプトコッカス症を伴わずに髄膜炎を呈すると報告されている²⁾。クリプトコッカス髄膜炎の初発症状は徐々に進行する全身倦怠感や食欲不振などの非特異的症状で、主な症状は頭痛、発熱であり、傾眠、異常行動、意識障害などの精神状態の変化がみられることもあるといわれている²⁾。今回の2症

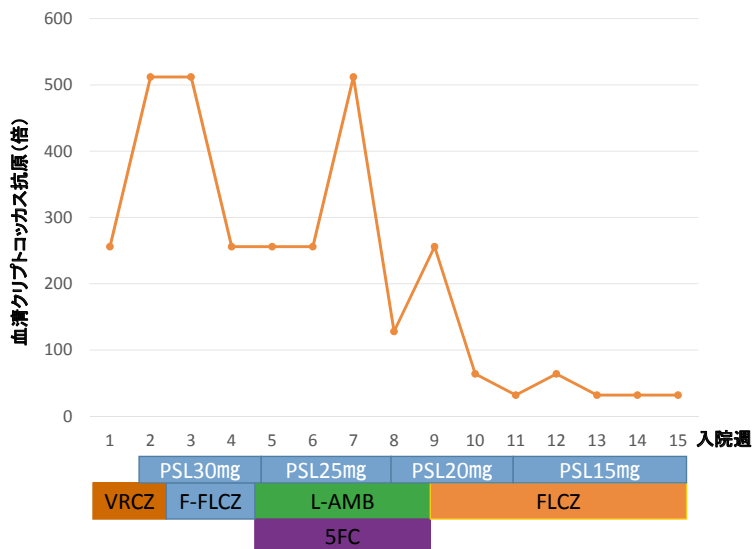


図4 治療経過 (症例2)

VRCZ: Voriconazole F-FLCZ: Fosfluconazole L-AMB: Liposomal Amphotericin B
5-FC: Flucytosine ITCZ: Itraconazole FLCZ: Fluconazole

例は、共に発熱が主訴であり、頭痛やその他の神経障害の症状は認めなかった。クリプトコッカス髄膜炎は基礎疾患を有する免疫不全患者の日見感染症として発症することが多い。腎疾患、膠原病、悪性腫瘍、糖尿病やステロイド療法患者、AIDSなどに好発する。クリプトコッカスに対する免疫応答としては、細胞性免疫、特に1型のヘルパーCD4陽性T細胞(Th1細胞)による免疫応答が重要である。そのため、AIDS症例では、CD4陽性T細胞数の減少により真菌の増殖を抑制できなくなり、脳脊髄炎などの播種性クリプトコッカス症の発症率が高くなることが知られている³⁾。AIDSは、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)感染によってCD4陽性T細胞数が減少し、重篤な全身性免疫不全により日和見感染症や日和見悪性腫瘍を引き起こす。AIDS患者におけるクリプトコッカス症は2.4%の発生頻度と報告されており、致命率もAIDS治療の進歩に伴い5%未満となっている⁴⁾。

1989年以降HIV非感染にも関わらずCD4リンパ球の減少を認める症例がみられるようにな

り、1992年ICLと命名された⁵⁾。ICLは、HIVやその他の免疫不全症が存在しない患者における、持続的CD4陽性リンパ球減少症であり、2回以上の測定においてCD4陽性リンパ球数が $300/\mu\text{L}$ 以下、もしくは総リンパ球数の20%以下と定義されている⁶⁾。ICLの発生機序は、Fas遺伝子によるCD4陽性細胞のapoptosisの加速や、CD4陽性細胞の活性化およびturn over亢進などの仮説が示されているが、不明な点が多く、治療法は確立されていない^{7,8)}。ICLの6割程度は自己免疫性疾患の併発が報告⁶⁾され、症例2でも自己免疫疾患であるITPを併発し、ICL患者のITP併発症例は報告されている⁹⁾。ICL患者におけるクリプトコッカス症は26.6%の発生頻度と報告されている¹⁾。

クリプトコッカス髄膜炎は、血行性に髄膜炎を発症するため血清クリプトコッカス抗原が99%以上で陽性となるため、血清抗原は治療効果判定に有用とされており、経時的に測定し判定した²⁾。

クリプトコッカス髄膜炎治療は、5-FCの併用が予後を改善することが知られており¹⁰⁾、L-AMBの静脈内投与と5-FC内服の併用に引き

続き、FLCZの内服による維持療法が推奨されている^{11, 12)}。症例2では、クリプトコッカス髄膜炎と診断後、ただちにL-AMBと5-FCの併用療法に治療を変更したことで奏効した。しかし、症例1では、AMPH-Bと5-FCの併用療法を施行していたが、効果は乏しかった。薬剤感受性に合わせてVRCZとITCZの併用療法に変更し治療し奏効した。5-FC治療による効果が乏しい場合には、薬剤感受性の結果に合わせた治療への変更が必要であると考えられた。

基礎疾患を有するクリプトコッカス髄膜炎は予後不良と言われているが、現在のところ、2症例ともに治療が奏効し、増悪することなく1年以上経過できている。AIDSに対しての治療法は確立していることから、CD4陽性リンパ球数の増加を期待でき、今後の改善が期待できるが、ICL患者においてはCD4陽性リンパ球数の増加は現在のところ期待できず、今後も慎重に経過を見ていく必要があると考えられた。

結語

原因の異なるクリプトコッカス症を経験した。HIV非感染のクリプトコッカス髄膜炎をみた際にはICLによるCD4リンパ球減少症を考える必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。なお、本研究とは直接の関係はないが、血液内科学教室としてMeiji Seikaファルマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、大塚製薬株式会社、一般社団法人日本血液製剤機構、ブリストル・マイヤーズ株式会社、アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社、MSD株式会社、エーザイ株式会社、協和発酵キリン株式会社、大正富山医薬品株式会社、塩野義製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社から奨学寄付金を受領している。このことについては事前に本学の利益相反委員会へ申告し、適正に管理されている。

引用文献

1) Ahmad DS, Esmadi M, Steinmann WC: Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections,

malignancies, and autoimmune diseases. *Avicenna J Med* 3: 37-47, 2013

- 2) 岸一馬, 本間栄, 中谷龍王, 中田紘一郎: クリプトコッカス髄膜炎の臨床的検討 クリプトコッカス抗原価の推移を中心として. *感染症学雑誌* 77: 150-157, 2003
- 3) 石井恵子, 川上和義: クリプトコッカス感染における防御免疫機構の up to date. *Medical Mycology Journal* 55: 107-114, 2014
- 4) 安岡彰, 塚本美鈴, 小佐井康介, 寺坂陽子, 志岐直美: HIV 感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査2011年 - 全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査 -. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」平成24年度研究成果: 14-31, 2013
- 5) Centers for Disease Control (CDC): Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41: 541-545, 1992
- 6) Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, *et al.*: Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood* 112: 287-294, 2008
- 7) Roger PM, Bernard-Pomier G, Counillon E, Breittmayer JP, Bernard A, Dellamonica P: Overexpression of Fas/CD95 and Fas-induced apoptosis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Clin Infect Dis* 28: 1012-1016, 1999
- 8) Laurence J, Mitra D, Steiner M, Lynch DH, Siegal FP, Staiano-Coico L: Apoptotic depletion of CD4+ T cells in idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Clin Invest* 97: 672-680, 1996
- 9) Régent A, Autran B, Carcelain G, *et al.*: Idiopathic CD4 Lymphocytopenia Clinical and Immunologic Characteristics and Follow-Up of 40 Patients. *Medicine* 93: 61-72, 2014
- 10) Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS: Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 363: 1764-1767, 2004
- 11) Day JN, Chau TTH, Wolbers M, *et al.*: Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 368: 1291-1302, 2013
- 12) 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* 50: 291-322, 2010

〈Case Report〉

Two cases of cryptococcal meningitis developing as a result of CD4 lymphocytopenia

Momoko YOKOI, Fuminori SANO, Seiji MATSUMOTO, Harunoshin YASUI,
Keiichi UCHIDA, Risa SHIMIZU, Tadashi HIROSE, Asako TAKEUCHI,
Hirotoshi TOKUNAGA, Toshinori KONDO, Yoshiko MATSUHASHI,
Hideho WADA, Takashi SUGIHARA

Department of Hematology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Cryptococcal infections are fungal infections caused by *Cryptococcus neoformans*. This infection develops more commonly in immunocompromised patients. We report two cases of cryptococcal meningitis that developed as a result of CD4 lymphocytopenia. Case 1 was a man in his 40s who presented with a fever of unknown origin. A blood test revealed a lymphocyte count of $930/\mu\text{L}$, with no meningeal irritation; however, examination of his cerebrospinal fluid detected cryptococcal bodies, which was also confirmed by blood culture. In addition, the patient had a low CD4 count of $72.5/\mu\text{L}$, and was HIV antibody-positive. We thus diagnosed him as an AIDS patient who developed cryptococcal meningitis. Case 2 was a woman in her 20s who also presented with a fever of unknown origin. A blood test revealed a lymphocyte count of $510/\mu\text{L}$, with no meningeal irritation; however, examination of her cerebrospinal fluid detected cryptococcal bodies, which was confirmed by blood culture. Despite the patient having a low CD4 count of $19.4/\mu\text{L}$, she was HIV antibody-negative, and there was no evidence of primary immunodeficiency or any other causes of immune deficiency. Accordingly, we diagnosed this patient as cryptococcal meningitis that developed as a result of idiopathic CD4 lymphocytopenia (ICL). In the above cases, cryptococcal meningitis developed as a result of AIDS and ICL, respectively. The incidence rates of this complication are reported as 2.4% for the former and 19.7% for the latter. When cryptococcal meningitis without HIV infection is observed, it is necessary to consider the possibility of CD4 lymphocytopenia due to ICL. Although cryptococcal meningitis can be fatal, treatment was successful in both cases, and more than one year has elapsed since their initial presentation. *(Accepted on February 6, 2018)*

Key words : ICL, Idiopathic CD4 lymphocytopenia, Cryptococcal meningitis

Corresponding author
Fuminori Sano
Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 462 1194
E-mail : sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

