

脳動脈瘤を併発した頭蓋内クリプトコッカス肉芽腫の1例

大辻 常男・甲州 啓二・遠藤 俊郎・高久 晃

*Intracranial Cryptococcal Granuloma accompanied by Cerebral Aneurysm**Case Report*

Tsuneo OTSUJI, Keiji KOSHU, Shunro ENDO and Akira TAKAKU

Department of Neurosurgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

Abstract

A case of intracranial cryptococcal granuloma accompanied by cerebral aneurysm is reported.

A 32-year-old woman was admitted complaining of grand mal seizures which had begun one year before. There were no specific neurological findings. Brain computerized tomography (CT) scan showed an iso-density area in the left frontal area, which was surrounded by a small low-density area enhanced homogeneously by intravenous injection of contrast medium. Left carotid angiogram disclosed an unruptured aneurysm in the C₂ portion. ^{99m}Tc-DTPA brain scan showed an abnormal isotope accumulation in the left frontal area. Cerebrospinal fluid was normal. Neck clipping of the aneurysm and total removal of the tumor were uneventful. Pathologically, the tumor proved to be a cryptococcal granuloma.

Intracranial cryptococcal granuloma is rare. Only 13 cases in which CT findings were reported could be found in the literature.

Key words: cryptococcal granuloma, computerized tomography, cerebral aneurysm

I はじめに

中枢神経系のクリプトコッカス症は一般に症状が重篤であり、さらに抗真菌剤による治療も全身的な副作用が強いことなどから、今日でもなお難治性の疾患とされている。

中枢神経系のクリプトコッカス症は、髄膜炎を起こすものと肉芽腫を形成するものとに大別されるが、多くは前者の型をとる^{4,6)}。中枢神経系のクリプトコッカス肉芽腫の報告はさほど多くはなく^{8,10,13)}、さらにそのCT所見を併せて報告したのは、我々の渉猟しえたかぎりでは現在までに13例である^{3,7,8,10-12,14)}。最近我々は、脳内クリプトコッカス肉芽腫と脳動脈瘤を併発した1例を経験したのでここに報告するとともに、その診断および治療上の問題点などに関して若干の考察を加える。

II 症 例

<患者> 32才、女性

主訴：痙攣発作

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：生家は農家であったため患者もときどき手伝いをしていたが、8年前婚家に嫁いでからはいっさい農作業には従事していない。また、ハトなどのペットを飼ったことはない。なお、19才時に肺結核にて1年6ヵ月入院したが全治している。

現病歴：1981年9月、意識消失を伴う痙攣発作(大発作)が出現した。以後1年間に計6回の発作を認めたため、1982年9月、精査・治療の目的で当科へ入院した。

入院時所見：理学的にも神経学的にも特に異常を認めな

富山医科薬科大学脳神経外科

Address reprint requests to: T. Otsuji, M.D., Department of Neurosurgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2,630 Sugitani, Toyama 930-01.

受稿 1983年10月17日 受理 1984年2月27日

かった。血液検査にて赤血球 $388\text{万}/\text{mm}^3$, Hb $8.5\text{ g}/\text{dl}$, Ht 28.5% と軽度の低色素性貧血を認め、血沈は軽度亢進(1時間値 8 mm , 2時間値 22 mm)していたが、その他の血液生化学的検査では特に異常を認めず、血糖値は正常、CRP も陰性であった。ツベルクリン反応は $20\times 20\text{ mm}/40\times 35\text{ mm}$ と強陽性所見を呈したが、他の免疫学的検査では特に異常を認めなかった。ECG は正常であった。

X線学的検査所見: 胸部単純撮影は正常であり、頭蓋単純撮影でも特に異常を認めなかった。CT スキャンでは左前頭葉正中部に一様に contrast enhancement される境界鮮明な小胡桃大の腫瘍陰影を認め、同部は単純CT では iso density であり、周囲に軽度の low density area を伴っていた(Fig. 1)。脳血管撮影では、左内頸動脈 C_2 部に柄部を持ち上方へ伸びる約 $5\times 6\times 8\text{ mm}$ の嚢状動脈瘤を認めた。また、脳梁辺縁動脈の走行が圧排されていたが、異常血管像や tumor stain などは認めなかった(Fig. 2)。 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ を用いた脳スキャンでは、CT 上の前頭部の腫瘍部に一致して異常な RI 集積像がみられた(Fig. 3)。

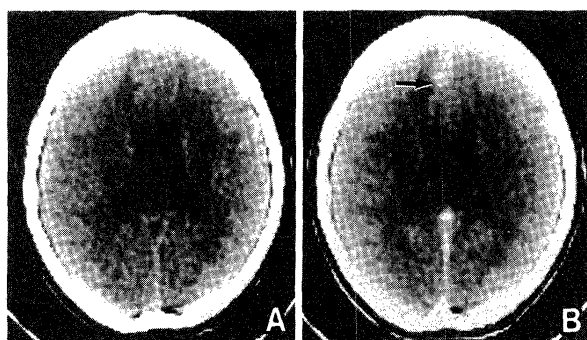


Fig. 1 Computerized tomography scan revealing an iso-density mass in the left frontal area (A), which is homogeneously enhanced (arrow) (B). A low-density area is also shown around the mass lesion.

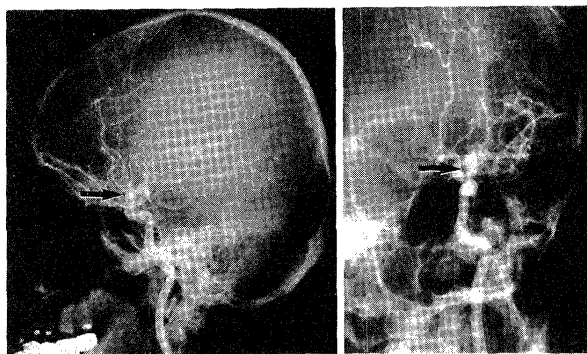


Fig. 2 Left carotid angiograms disclosing a saccular aneurysm at the C_2 portion (arrow).

Neurol Med Chir (Tokyo) 24, August 1984

なお、脳波では特に異常所見は認めなかった。

以上の検査結果の検討から左前頭部の腫瘍が痙攣発作の原因であると思われ、一方病種としては結核腫がもっとも疑われた。したがって、腫瘍摘出術ならびに脳動脈瘤根治術を施行した。

手術所見: 左前頭開頭により、まず C_2 部の動脈瘤の検索を行った。動脈瘤は柄部を有して C_2 部より上方へ伸びており、周囲脳組織との癒着はほとんどなく、通常の動脈瘤と比べて特に形状の相違はなかった。これらを確認後柄部クリッピングを施行し、動脈瘤の切除は行わなかった。続いて左前頭葉内側面の腫瘍摘出に移った。前頭葉内側面は一部が大脳鎌と強く癒着しており、その周囲は硬く触れた。脳表はやや充血していたが、クモ膜の肥厚などの変化はなかった。大脳鎌と前頭葉内側面の癒着を剝してから corticotomy を置き、一部周囲の脳組織を含め腫瘍を一塊として摘出した。癒着していた部分の大脳鎌は、十分に電気凝固を加え処置した。

病理組織学的所見: 腫瘍の大きさは約 $2\times 2\times 1.5\text{ cm}$ で周囲には硬い殻を持ち、その内部は黄色の乾酪様物質で満たされていた。一方硬い殻の周囲は約 5 mm の幅で黄色調を呈しており、健常脳組織との境界は明瞭ではなかった(Fig. 4)。組織学的には薄い線維性被膜に包まれた乾酪壊死を有し、その外側に多核巨細胞を伴った類上皮性肉芽腫が多数みられ、その辺縁部には *Cryptococcus neoformans* の菌体が散在性に存在し(Fig. 5)、クリプトコッカス肉芽腫であることが判明した。

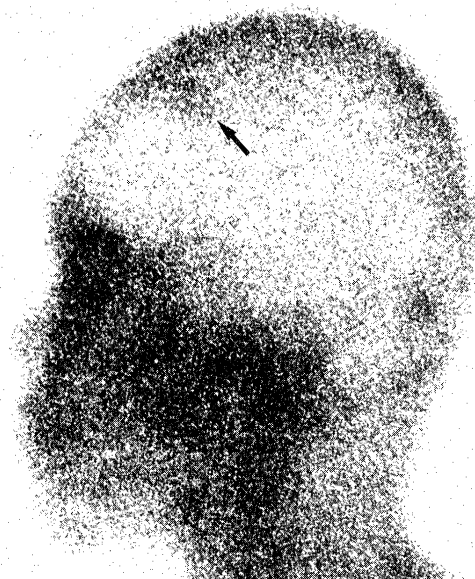


Fig. 3 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ brain scan showing abnormal accumulation of isotopes in the left frontal parasagittal region (arrow).

術後経過：術後19日目に腰椎穿刺により髄液検査を行った。結果は細胞数25/3，糖 47 mg/dl，蛋白 15 mg/dl で，髄液培養ではクリプトコッカスは陰性であった。墨汁染色にてクリプトコッカスの菌体は検出されず，クリプトコッカス抗原に対するラテックス凝集反応も陰性であった。患者は術後1ヵ月でなんらの神経学的脱落症状なく退院し，現在外来通院中である。

III 考 察

一般にクリプトコッカス症は菌体を吸入することによって感染し，肺に初発病巣を作ることがもっとも多いが，二次的に全身の臓器を冒すことが知られている。中枢神経系の感染においては，ヒトの真菌性髄膜炎のなかではもっとも頻度が高い⁹⁾。中枢神経系のクリプトコッカス症は成人男性に多く男女比は約2:1とされており，その理由として感染に対する機会が多いためであると考えられている⁶⁾。また近年，抗生物質，抗腫瘍剤，副腎皮質ステロイドなどの使用による抵抗力減弱者の増加に伴い，中枢神経系を含めたクリプトコッカス症の患者は急激に増加している⁹⁾。

中枢神経系のクリプトコッカス症は髄膜炎型と肉芽腫型の二つに大別できるが，圧倒的に前者が多く，急性髄膜炎症状で発症する。一方本症例のように肉芽腫による占拠性病変による症状のみを示す例もあり，Carton ら²⁾によれば178例中9例に，さらに De Wyt ら⁴⁾によれば26例中2例に肉芽腫を認めている。なぜ全例が髄膜炎型を呈さないかについては議論の余地があるが，Harper ら¹⁰⁾は免疫学的に抵抗力のある者は急性髄膜炎症状を呈さずに肉芽腫を形成するのではないかとしている。我々の症例では，ツベルクリン反応が強陽性を示したほかには特に免疫学的異常は認めず，感染経路も不明である。

中枢神経系のクリプトコッカス症の診断は前述のような臨床症状や検査所見によるが，そのうちでも髄液所見がもっとも重要である。腰椎穿刺により採取した髄液の墨汁染色や培養によって *Cryptococcus neoformans* が証明されれば，クリプトコッカス症としてよいとされている^{4,10)}。しかしながら，腰椎穿刺により得られた髄液で菌体陽性となるものは約70%であるという報告⁶⁾もあり，陰性であるからといって完全に否定することはできない。また髄液に関する他の検査は細胞数，糖などの一般検査とクリプトコッカス抗原ラテックス凝集反応が挙げられるが，このうちクリプトコッカス抗原ラテックス凝集反応では抗原価が高いほど菌体が多く，病勢に比例する¹⁾とされている。

クリプトコッカス肉芽腫の放射線学的特徴は，血管撮影における乏血管性の圧排所見とそのCT所見である。CT所見についての報告は，現在までに我々が渉猟しえたかぎ

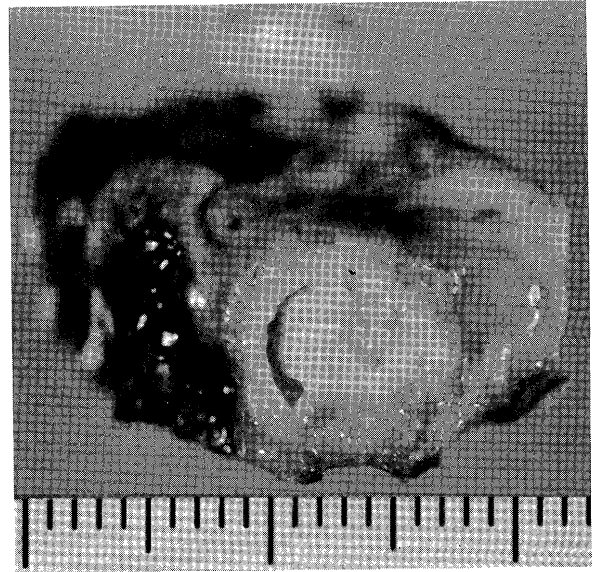


Fig. 4 Resected specimen is 2×2×1.5 cm in size. Caseous substance is seen within the hard shell, which is surrounded by glial reaction.

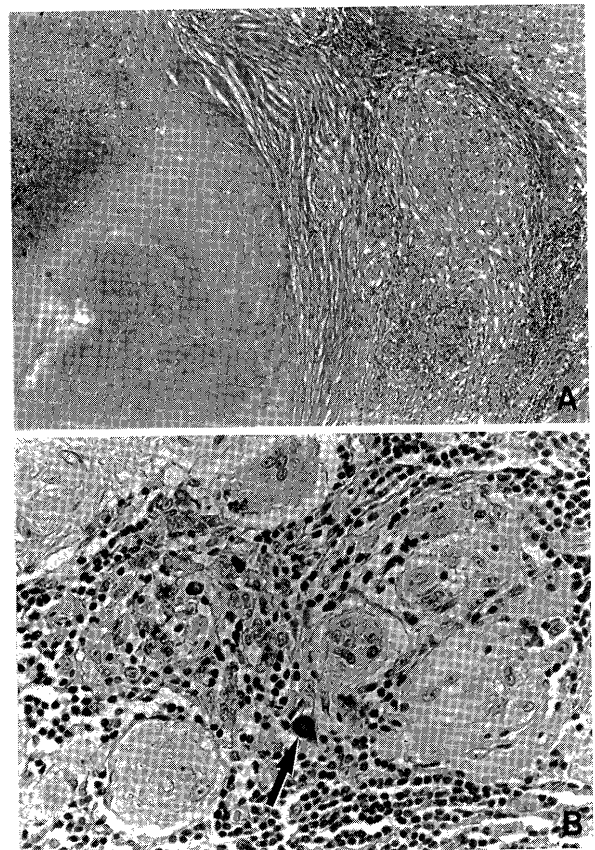


Fig. 5 A: Photomicrograph of the specimen reveals epithelioid granuloma with caseous necrosis wrapped by fibrous capsule. HE stain, ×40. B: *Cryptococcus neoformans* (arrow) is confirmed on higher magnification. HE stain, ×100.

りでは13例がある^{3,7,8,10-12,14}。それらはいずれも iso~low density の mass lesion で均一な contrast enhancement 効果を受けることを特徴としているようである。同様の CT 所見を示す鑑別すべき疾患としては、グリオーマ、髄膜腫、結核腫、脳梗塞、脳膿瘍などが挙げられる。髄液検査にてクリプトコッカス陽性の所見があれば鑑別は可能であるが、本例のようにクリプトコッカス症を疑わせる所見が何もない例は、臨床症状、CT 所見、血管撮影のみからでは確定診断は困難なことが多いと思われる。

治療法としては、薬物療法と外科的治療が考えられる。従来は外科的に切除するのが原則であったが、最近は化学療法が進歩してきており、いたずらに手術するのは慎むべきであるという考えもあるようである。Sapico¹²⁾ は amphotericin B の全身投与で CT 上腫瘍の消失と神経症状の改善をみた 1 例を報告しており、また Fujita ら⁸⁾ は amphotericin B と 5-fluorocytosine の併用により CT 上腫瘍の消失ないし縮小をみた 3 例を報告している。したがって、彼らは確定診断のついた例では化学療法を優先してもよいのではないかと主張している。しかし実際には確定診断のつかない例もあり、また抗真菌剤の副作用も強いことなどから外科的手術を優先することのほうが多いようである。ことに我々の症例のように、原疾患による症状ではなく痙攣発作などの二次的症狀が問題となっている例では、手術を優先するのは当然であろうと思われる。なお、本症例では術後の髄液検査の結果がいずれもクリプトコッカス陰性であったため化学療法は併用しなかったが、菌体の存在する場合またはその存在が疑われる場合は当然化学療法を施行すべきである¹³⁾。

予後に関しては髄膜炎型、肉芽腫型とも症例によりまちまちであるが、Diamond ら⁵⁾によれば髄液検査上墨汁染色で菌体陽性の例、腰椎穿刺で初圧の高い例、髄液の糖や白血球の値が低い例、治療前の抗原価が 1:32 以上の例、そして副腎皮質ステロイド使用例などは死亡することが多いとされている。ちなみに CT 所見を併せて報告したクリプトコッカス肉芽腫の13例では、死亡例は3例である。

残念ながら、本症例においてみられた動脈瘤に関しては組織学的検索を行わなかったため断定的なことは何も言えないが、発生部位が非典型的であり、なんらかの因果関係があったのかもしれない。文献上も我々の渉獵しえたなかでは両者の合併について述べたものはなく、今後の課題としたい。

IV 結 語

脳動脈瘤を併発したクリプトコッカス肉芽腫の1治療例

を報告した。本例は髄膜炎の症状を示さず、痙攣発作で発症した。痙攣発作のほかには神経学的に特に異常なく、CT 上左前頭葉正中部に contrast enhancement 陽性の腫瘍陰影を認めた。また、脳血管撮影上左内頸動脈 C₂ 部に動脈瘤を認めた。開頭手術により動脈瘤の処置および腫瘍摘出を行ったところ *Cryptococcus neoformans* がみられ、クリプトコッカス肉芽腫と判明した。

クリプトコッカス肉芽腫の診断、治療などに関し、若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Bindschadler DD, Bennett JE: Serology of human cryptococcosis. *Ann Intern Med* 69: 45-52, 1968
- 2) Carton CA, Mount LA: Neurosurgical aspect of cryptococcosis. *J Neurosurg* 8: 143-156, 1951
- 3) Cornell SH, Jacoby CG: The varied computed tomographic appearance of intracranial cryptococcosis. *Radiology* 143: 703-707, 1982
- 4) De Wyt CN, Dickson PL, Holt GW: Cryptococcal meningitis. A review of 32 years experience. *J Neurol Sci* 53: 283-292, 1982
- 5) Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med* 80: 176-181, 1974
- 6) Edwards VE, Sutherland JM, Tyrer JH: Cryptococcosis of the central nervous system. Epidemiological, clinical and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 33: 415-425, 1970
- 7) Everett BA, Kusske JA, Rush JL, Pribram HW: Cryptococcal infection of the central nervous system. *Surg Neurol* 9: 157-163, 1978
- 8) Fujita NK, Reynard M, Sapico FL, Guze LB, Edwards JE Jr: Cryptococcal intracerebral mass lesions. The role of computed tomography and nonsurgical management. *Ann Intern Med* 94: 382-388, 1981
- 9) 福島孝吉: 真菌症, 新内科学大系 神経疾患 II. 東京, 中山書店, 1975, pp 221-245
- 10) Harper CG, Wright DM, Parry G, O' Connor MJ: Cryptococcal granuloma presenting as an intracranial mass. *Surg Neurol* 11: 425-429, 1979
- 11) Long JA Jr, Herdt JR, Di Chiro G, Cramer HR: Cerebral mass lesions in torulosis demonstrated by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 4: 766-769, 1980
- 12) Sapico FL: Disappearance of focal cryptococcal brain lesion on chemotherapy alone. *Lancet* 1: 560-561, 1979
- 13) Selby RC, Lopes NM: Torulomas (cryptococcal granulomata) of the central nervous system. *J Neurosurg* 38: 176-181, 1974
- 14) Tress B, Davis S: Computed tomography of intracerebral toruloma. *Neuroradiology* 17: 223-226, 1979

[別刷請求先: 〒930-01 富山市杉谷2,630, 富山医科薬科大学脳神経外科, 大辻常男]