

バラムチアによる肉芽腫性アメーバ性脳炎の1例

高松赤十字病院 脳神経外科¹⁾, 病理診断科²⁾, 国立感染症研究所 寄生動物部³⁾

香月 教寿¹⁾, 入江恵一郎¹⁾, 井 陽輝¹⁾, 香月奈穂美²⁾, 荻野 哲朗²⁾,
八木田健司³⁾, 香川 昌弘¹⁾

要 旨

バラムチアによる肉芽腫性アメーバ性脳炎を経験したので報告する。患者は67歳女性。複視とふらつきを認め磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging, 以下MRI) を施行されたところ脳室壁や小脳表面, 脳幹表面などに多発性の拡散異常病変を指摘された。入院4日目に小脳病変に対して開頭生検術を行った。組織では血管周囲性の細胞浸潤と組織球浸潤, 微小な非乾酪性肉芽腫を認めたが, 疾患の特定には至らなかった。各種治療に反応せず, 28日目に死亡となった。病理学的検討はその後も続けられ, 最終的にはバラムチアによる肉芽腫性アメーバ性脳炎と診断された。肉芽腫性アメーバ性脳炎は非常にまれで, 診断, 治療ともに困難な疾患である。早期診断と治療法の検討のために知識の共有が必要である。

キーワード

バラムチア, 肉芽腫性アメーバ性脳炎, 中枢神経感染症

はじめに

バラムチアマンドリラリス (Balamuthia mandrillaris) は自由生活アメーバであり, 肉芽腫性アメーバ性脳炎 (granulomatous amoebic encephalitis, 以下GAE) といわれる致死的中枢神経感染症を引き起こす。1990年以來, バラムチア感染症は全世界で200例以上報告されているが, 特にラテンアメリカとアメリカ合衆国で多い^{1) 2)}。日本でも10例のバラムチアによる中枢神経感染症が報告されており, 特に2010年以降に多い^{3) 4) 5)}。本邦での症例は全例が進行性で最終的に死亡している。症例報告を重ねることにより知識の共有をはかりたい。

症 例

患者は67歳女性, 独居である。

受診10日前ごろから複視があり, その後にもふらつきも出現してきていた。患者の姉の定期診察に同行したとき, 姉の診察をした医師に歩行のふらつきを指摘され, 頭部MRIにて多発性の脳梗

塞と診断された。

既往歴として10年前にメニエール病の治療歴があった。ペットの飼育歴や最近の海外渡航歴はない。

初診時の意識レベルはGlasgow Coma Scale (以下GCS) 14 (E4V4M6) で, 右眼球外転不能, 左方向注視時水平性眼振, 軽度の右末梢性顔面神経麻痺を認めた。瞳孔は左右同大, 3mmで対光反射は両側とも正常, その他の脳神経麻痺は認めず, 四肢筋力の低下はみられなかった。

体温は38.1度。血液検査では白血球数4680/ μ l (好塩基球0% 好酸球0% 好中球78% リンパ球17% 単球5%, 異形細胞なし), C反応性蛋白 (以下CRP) 0.15mg/dlであった。

入院1日目のMRI拡散強調画像 (diffusion weighted image, 以下DWI) では第3脳室壁, 右側脳室前角内側壁, 左側脳室壁, 左側の第4脳室壁, 左小脳半球, 中脳被蓋右寄りに高信号領域を認めた (図1)。

髄液検査では, 初圧7cmH₂O, 細胞数100/ μ l (単核球94%), タンパク252mg/dl, 糖49mg/dl

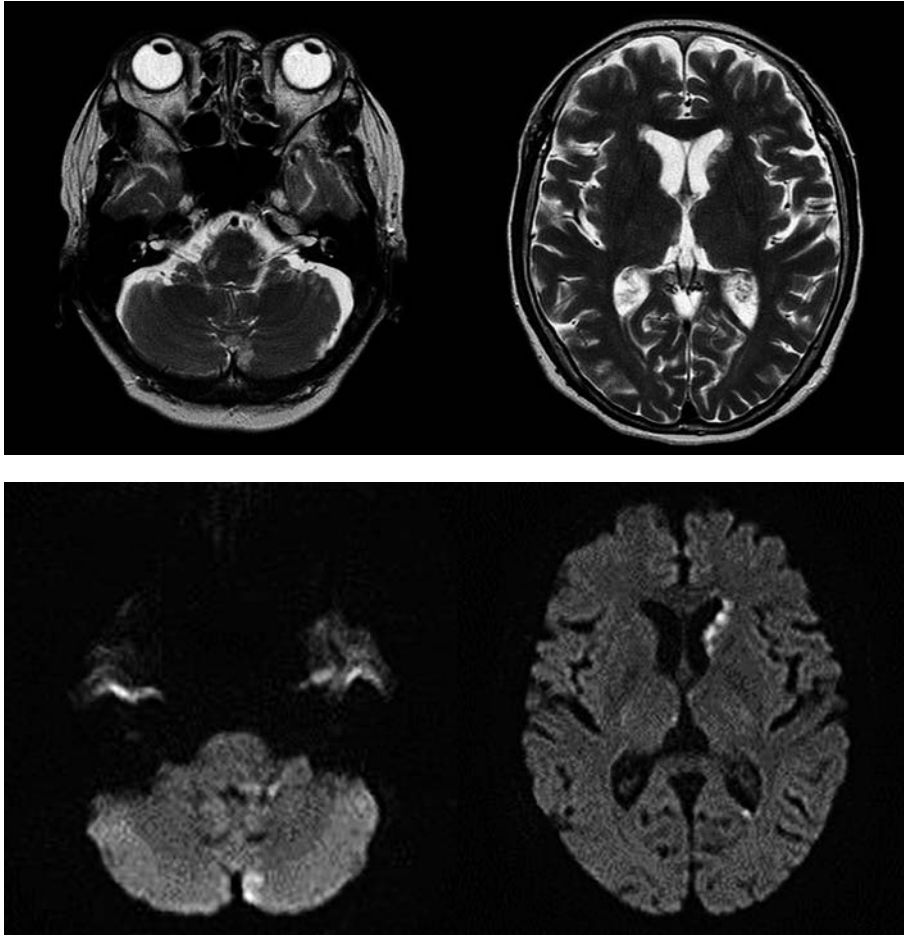


図1 頭部MRI (入院1日目)
上段：T2WI, 下段：DWI
左小脳, 左側脳室壁に高輝度病変

であった。

悪性リンパ腫あるいは血管内リンパ腫を疑ったが、ウイルス性髄膜炎の可能性も考慮して抗ウイルス薬 (acyclovir 750mg/day) 投与、抗てんかん薬 (levetiracetam 1000mg/day) 投与を行い、さらに混合感染も考慮して抗生剤 (cefazolin 3g/day) も投与した。

しかし、入院後に徐々に意識レベルは低下し、翌日にはGCS11 (E3V3M5) となった。

入院2日目のMRI DWIでは、左小脳半球、視床周囲、側脳室周囲に高信号域が拡大し、右小脳半球や延髄に新たな高信号域が出現したが、それらの病変には造影効果は見られなかった。小脳半球脳回に淡い増強効果があり、造影 fluid attenuated IR (以下FLAIR) 画像では右前頭葉脳溝に強い増強効果を認めた (図2)。

入院4日目、全身麻酔下に後頭下開頭小脳生検術を行った。MRIでDWI高信号域として描出される左小脳扁桃を 1cm^3 程度採取した。肉眼的に

は正常小脳と区別はつかなかった。病理組織検査では血管周囲性の細胞浸潤と組織球浸潤、微小な非乾酪性肉芽腫を認め、悪性リンパ腫や血管炎、感染症を検討したが、疾患の特定には至らなかった。

術後からステロイド (betamethasone 8mg/day) 投与を開始するが、状態に改善は見られず、意識レベルはさらに悪化、入院8日目にはGCS 7 (E1V2M4) となった。髄液中の細胞 $258/\mu\text{l}$ (単核球95%)、タンパク $414\text{mg}/\text{dl}$ 、糖 $30\text{mg}/\text{dl}$ であった。治療に反応しないと判断し、抗生剤を変更 (PIPC/TAZ $13.5\text{g}/\text{day}$, metronidazole $1500\text{mg}/\text{day}$)、重症感染症として人免疫グロブリンG 5000mg を3日間投与、さらに抗結核薬 (isoniazid $200\text{mg}/\text{day}$, rifampicin $450\text{mg}/\text{day}$, ethambutol $500\text{mg}/\text{day}$, pyrazinamide $1\text{mg}/\text{day}$) も開始した。MRIでは両小脳半球脳表、延髄表層、脳室壁にそった浮腫性変化が増悪していた。左中小脳脚、脳梁膝

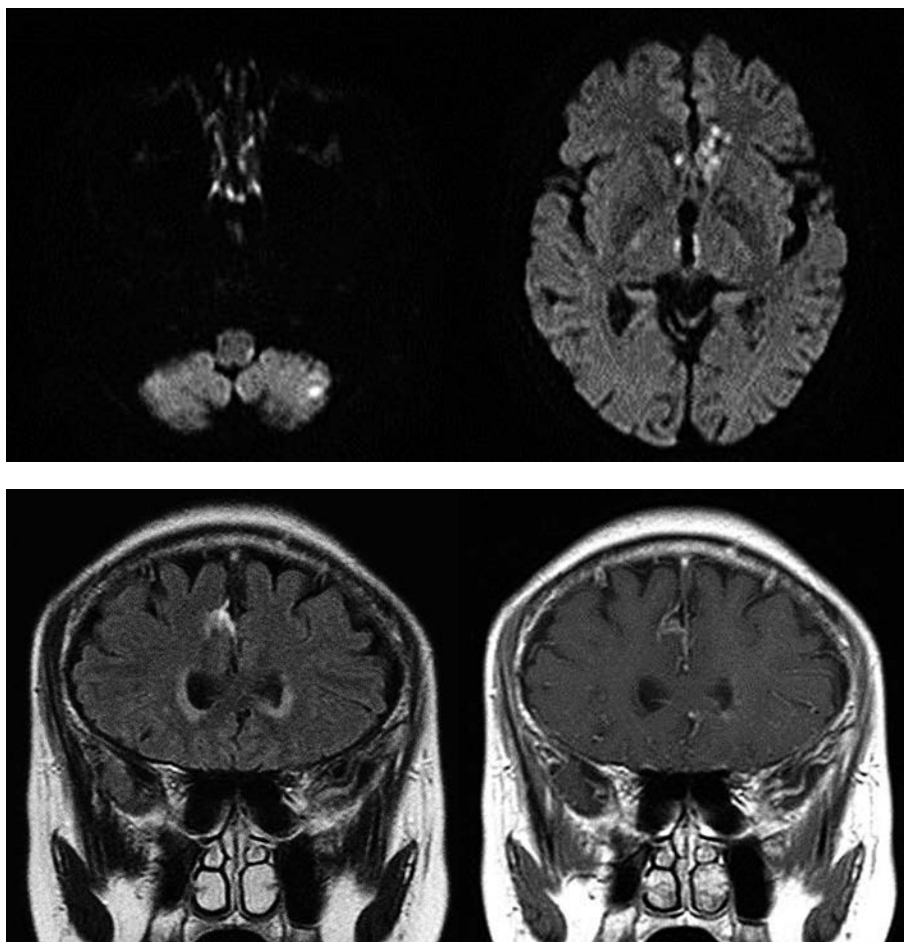


図2 頭部 MRI (入院2日目)
 上段：DWI，下段左：造影 FLAIR，下段右：造影 T1 WI
 DWI で高輝度病変が増加，造影 FLAIR で右前頭葉脳溝に強い増強効果，造影 T1 WI では淡い増強効果

部，左尾状核に実質性変化が出現し，DWIで同部位に異常高信号があるが，造影剤による増強効果は乏しかった（図3）。

その後も状態の改善は見られず，入院28日目に死亡した。原因究明のため病理解剖を勧めたが，家人の同意は得られなかった。その後も病理組織の検討は続けられ，バラムチア感染症の可能性が高いと考えられた（図4）。国立感染症研究所感染病理部で小脳生検標本について免疫染色と抽出 DNA のポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction 以下，PCR）検査が行われた結果，バラムチアによる肉芽腫性脳炎であると診断された。

考 察

肉芽腫性アメーバ性脳炎は，*Balamuthia mandrillaris* または *Acanthamoeba* 属によって引き起こされるまれな亜急性中枢神経系感染症である。

バラムチアマンドリラリスは1986年にカリフォルニアのサンディエゴ動物園でマンドリルヒビから初めて分離同定された⁶⁾。1990年には人間での感染症もみつきり，これまでに世界中で200例以上が報告されている。北米での報告では，年齢の中央値は36歳，19%が5歳未満であり，男性が68%であった。最終的に致命的となることが多く，生存率は10%以下である⁷⁾。

バラムチアは土壌や塵に存在する自由生活アメーバの一種である。主に中枢神経系に感染し，肉芽腫性アメーバ脳炎を引き起こす。リスクファクターとしてアルコール，薬剤の静注，汚染された水や土壌との接触がある。本患者は免疫不全患者ではなく，明らかなリスクファクターもない健康宿主に感染した症例である。一般的に感染経路は皮膚または下気道と考えられているが，感染経路が特定出来ない場合も多い。本症例では汚染された水や土壌との接触を積極的に疑うような行動

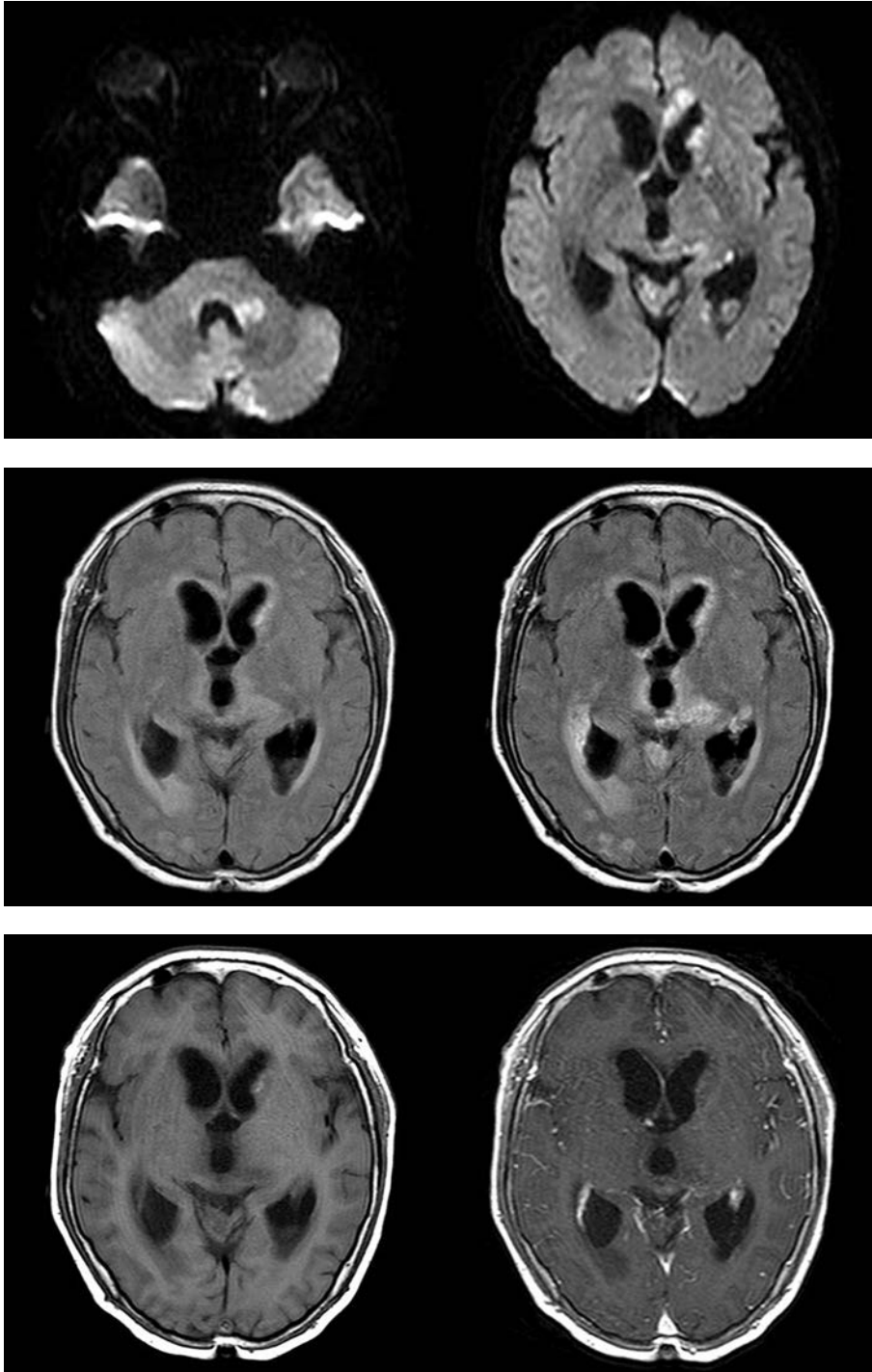


図3 頭部 MRI (入院9日目)
 上段：DWI，中段左：FLAIR，中段右：造影 FLAIR，下段左：T1 WI，下段右：造影 T1 WI
 DWI で左中小脳脚，左尾状核に異常高信号，造影 FLAIR では淡く増強，造影 T1 WI では増強効果は乏しい

はみられず，感染経路は不明であった。

バラムチア感染症による肉芽腫性アメーバ性脳炎は，しばしば CT や MRI で検出される．多発病変が 23% であり，特定の領域に見られるわけではない⁷⁾．単純 CT では軟膜下出血がみられることが特徴とされる．MRI では T1 強調画像で

淡い低信号（出血があれば高信号），T1 Gd 造影で辺縁不明瞭なリング状造影効果と周囲髄膜軟膜の造影効果がみられる．T2 強調画像では中等度の病巣周囲浮腫があり，多くの病変が中心無信号領域を含む．DWI では軽度の拡散制限を示す病変もある．gradient echo（以下 GRE）法

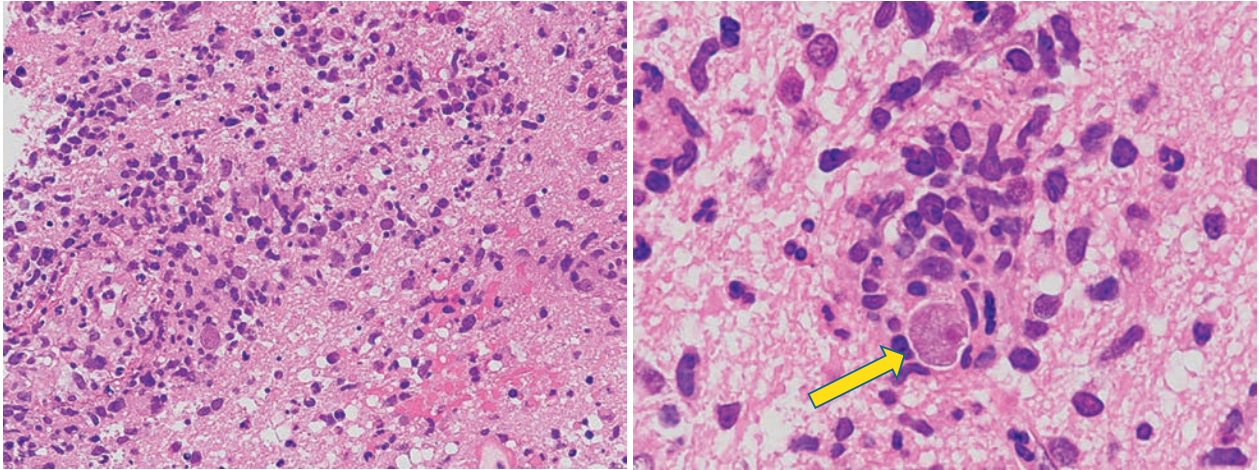


図4 小脳生検標本 (H & E 染色)
左：血管周囲性の高度な細胞浸潤
右：バラムチア虫体 (矢印先端)

では中心性出血性変化を示す central blooming artifact が指摘される。病巣内出血病変が診断の決め手となるといわれる⁸⁾。本症例の MRI では多くの病変が DWI では明らかな高信号で描出され、特に FLAIR での信号変化が目立った。本症例では CT, MRI のいずれも非特異的所見であり、バラムチア脳炎に比較的特徴的とされる軟膜下出血や中心性出血性変化はみられず、原因不明の脳炎以上に診断を進めることはできなかった。バラムチアによる肉芽腫性脳炎の致死率は非常に高く、200 例の報告では 11 例のみ生存している⁹⁾。最適な治療法については現在まで明らかになっていない。これまでの報告では、pentamidine, albendazole, itraconazole, macrolide, sulfadiazine, trimethoprim/sulfamethoxazole 合剤, amphotericin などが複数で投与されていることが多い。特に pentamidine は多くの生存例で初期から投与されている。pentamidine はカリニ肺炎、ニューモシスチス肺炎に対する治療薬である。当初はバラムチアに対しても in vitro での効果がある程度認められることから、推奨されていた¹⁰⁾。しかし pentamidine は血液脳関門を通過できないため、現在ではその効果も限定的であろうと考えられている。最近では pentamidine の代わりに miltefosine が推奨されている¹¹⁾。自由生活アメーバに対する in vitro での効果もある¹²⁾。しかしながら一般的に市販されている薬剤ではなく、本邦で使用するためには個人輸入を行う必要がある。本症例では抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗菌剤、抗結核薬、

免疫グロブリンなどが投与されたが、いずれも明らかな効果は認められなかった。GAE でよく使用されている pentamidine や miltefosine は投与していない。

おわりに

疾患が臨床家の一部に認知されるようになってきたためか、過去 10 年間に症例は増加してきている。しかし確定診断は容易ではなく、脳生検の免疫染色、あるいは抽出 DNA の PCR を要するため、本邦では国立感染症研究所での検査が必須となる。そのためほとんどの場合は死後の診断となっている。画像的あるいは病理学的に GAE を疑うことができれば、それを念頭に置いた治療として、miltefosine 投与は現実的ではないが、pentamidine を含む多剤併用療法を行うことはできるだろう。症例検討を積み重ねることで有効な治療法が明らかにされる可能性がある。

謝 辞

病理組織検体の検査に協力して頂いた国立感染症研究所 感染病理部の高橋健太先生、片野晴隆先生、長谷川秀樹先生、同寄生動物部の久枝一先生に感謝します。

本発表に際して開示すべき COI はありません。

●文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention: Balamuthia amoebic encephalitis-California, 1999-

2007. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep 57 (28) : 768-771, 2008.
- 2) Cabello-Vílchez A.M., Rodríguez-Zaragoza S., Piñero J., et al: Balamuthia mandrillaris in South America: An emerging potential hidden pathogen in Perú. Exp. Parasitol 145 : S10-S19, 2014.
 - 3) Takei K, Toyoshima M, Nakamura M, et al: An Acute Case of Granulomatous Amoebic Encephalitis-Balamuthia mandrillaris Infection. Intern Med 57 (9) : 1313-1316, 2018.
 - 4) Itoh K, Yagita K, Nozaki T, et al: An autopsy case of Balamuthia mandrillaris amoebic encephalitis, a rare emerging infectious disease, with a brief review of the cases reported in Japan. Neuropathology 35 : 64-69, 2015.
 - 5) Kobayashi S, Tsukadaira A, Kobayashi S, et al: Amoebic encephalitis in a farmer. Pathology 47 : 720-722, 2015.
 - 6) Visvesvara GS, Martinez AJ, Schuster FL, et al: Leptomyxid ameba, a new agent of amoebic meningoencephalitis in humans and animals. J Clin Microbiol 28 : 2750, 1990.
 - 7) Cope JR, Landa J, Nethercut H, et al: The Epidemiology and Clinical Features of Balamuthia mandrillaris Disease in the United States, 1974-2016. Clin Infect Dis. Sep 20. 2018.
 - 8) Healy JF: Balamuthia amoebic encephalitis: radiographic and pathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 23 (3) : 486-9, 2002.
 - 9) Lorenzo-Morales J, Cabello-Vílchez AM, Martín-Navarro CM, et al: Is Balamuthia mandrillaris a public health concern worldwide?. Trends Parasitol 29 (10) : 483-8, 2013.
 - 10) Schuster FL, Visvesvara GS: Axenic growth and drug sensitivity studies of Balamuthia mandrillaris, an agent of amoebic meningoencephalitis in humans and other animals. J Clin Microbiol 34 (2) : 385-8, 1996.
 - 11) Martínez DY, Seas C, Bravo F, et al: Successful treatment of Balamuthia mandrillaris amoebic infection with extensive neurological and cutaneous involvement. Clin Infect Dis 51 : e7, 2010.
 - 12) Schuster FL, Guglielmo BJ, Visvesvara GS: In-vitro activity of miltefosine and voriconazole on clinical isolates of free-living amebas: Balamuthia mandrillaris, Acanthamoeba spp., and Naegleria fowleri. J Eukaryot Microbiol 53 (2) : 121-126, 2006.