

## ◎本文中の主な略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ADC	apparent diffusion coefficient	液体の中で生じるプロトン分子のブラウン運動の制限の有無とその程度を示す MRI での指標
AFLP	amplified fragment length polymorphism	増幅断片長多型
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
ART	antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AUC	area under the curve	曲線下面積
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
CLSI	clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準委員会
CNS	central nervous system	中枢神経系
CT	computed (computerized) tomography	コンピュータ断層撮影
CXR	chest X-ray	胸部 X 線
D1/D2	domain1/domain2	26/28S rRNA 遺伝子の domain 1 および 2
ECVs	epidemiological cut off values	疫学的カットオフ値
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EUCAST	european committee on antimicrobial susceptibility testing	欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会
FDG-PET	fluorodeoxyglucose-positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース-陽電子放射断層撮影
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	脳脊髄液の高信号を抑制した反転回復法
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球単球コロニー刺激因子
GXM	glucuronoxylomannan	グルクロノキシロマンナン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能 CT
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IDSA	infectious diseases society of america	米国感染症学会
IFN	interferon	インターフェロン
IGS	intergenetic spacer	遺伝子間スペーサー
IL	interleukin	インターロイキン
ITS	internal transcribed spacer	内部転写スペーサー
LAMP	loop-mediated isothermal amplification	ループ介在等温増幅
MALDI-TOF MS	matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態学/薬力学
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 PCR
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
ROC	receiver operating characteristic	受信者動作特性
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
VP シャント術	ventriculoperitoneal shunt	脳室腹腔 (VP) シャント術

表 1 CLSI と EUCAST の微量液体希釈法による酵母様真菌感受性試験方法の相違

	CLSI M27, 4 <sup>th</sup> edition	EUCAST E. DEF 7.3.1
Well shape (bottom)	U-shaped	flat
Media	RPMI 1640	RPMI 1640
Glucose content	0.2%	2%
Final inoculum size	0.5-2.5×10 <sup>3</sup> CFU/mL	0.5-2.5×10 <sup>5</sup> CFU/mL
Incubation temperature	35°C	35°C±2°C
Incubation time		
candins, amphotericin-B, azoles, 5-FC	24 h	24 h
<i>Cryptococcus</i> spp.	70-74 h (72 h)	48 h
Reading	visual	spectrophotometric
Endpoint		
amphotericin-B	100% inhibition	90% inhibition
azoles, candins, 5-FC	50% inhibition	50% inhibition

文献 34, 35) から作表

カンが検出可能な濃度に到達する症例があるものと考えられる。このような症例ではβ-D-グルカン測定の有用性が期待される。

### III 薬剤感受性試験

#### ■ 薬剤感受性試験法

酵母様真菌の薬剤感受性試験は米国の CLSI と欧州 EUCAST で測定法が標準化されており、国内ではクリプトコックス属の薬剤感受性試験として、CLSI 法に準拠した『酵母様真菌 DP '栄研』および『酵母様真菌 FP '栄研』が使用できる。CLSI、および EUCAST の測定法は適時、更新されており、CLSI では 2017 年に M27, 4<sup>th</sup> edition<sup>34)</sup> が、EUCAST でも 2017 年に E. def 7.3.1<sup>35)</sup> が新しく発表された。双方とも液体希釈法で測定するが、接種菌量や判定時間、エンドポイントなどに違いがみられる(表 1)<sup>34, 35)</sup>。現時点では両者とも抗真菌薬のクリプトコックス属に対するブレイクポイント MIC は設定されておらず、薬剤耐性の規準はない。一方近年、クリプトコックス属における野生型(耐性メカニズムを獲得していない株)の限界 MIC を示した Epidemiological Cutoff Values (ECVs)<sup>36-38)</sup> に関する報告がある(表 2)。

#### ■ 世界における感受性分布

Pfaller ら<sup>39)</sup> は SENTRY サーベイランスプログラム(地理的な位置と施設の規模に基づいて、世界各地から選ばれた定点病院の広いネットワークを介して、院内感染症ならびに市中感染症の主要な原因微生物と抗微生物薬耐性パターンを監視することを目的として米国で 1997 年に創設されたプログラム)で 2010 年から 2012 年の期間にアジア・西太平洋地域から収集された 496 株の臨床分離真菌の内、

表 2 *C. neoformans* に対する ECVs

抗真菌薬	MIC 値 (μg/mL)
FLCZ	8-16
5-FC	16
ITCZ	1
posaconazole	0.5
VRCZ	0.25

文献 38) から作表

注: posaconazole は我が国では未承認である(2018 年時点)

表 3 *C. neoformans* 69 株の MIC 分布

	MIC 分布	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
isavuconazole	≤0.008-0.5	0.06	0.12
ITCZ	0.03-0.5	0.12	0.25
posaconazole	0.06-0.25	0.12	0.25
VRCZ	≤0.008-0.12	0.03	0.06
FLCZ	0.25-8	2	4
AMPH-B	0.25-1	1	1
5-FC	≤0.5-16	4	8

文献 38) から作表

注: isavuconazole および posaconazole は我が国では未承認である(2018 年時点)

16 株の *C. neoformans* の MIC を測定し、MIC 分布、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> が FLCZ で 0.5~8 μg/mL、2 μg/mL、8 μg/mL、VRCZ で ≤0.008~0.12 μg/mL、0.03 μg/mL、0.12 μg/mL、posaconazole では 0.015~0.5 μg/mL、0.12 μg/mL、0.25 μg/mL、であったと報告し、すべての株が野生型であったと述べている。また、SENTRY サーベイランスプログラムで 2013 年に北米、欧州、アジア・太平洋地域、ラテンアメリカから収集された 1,613 株の臨床分離真菌の内、*C. neoformans* 69 株の調査<sup>38)</sup>でも、FLCZ、ITCZ、VRCZ、ITCZ、posaconazole についてはすべて野生型であったと報告されている(表 3)。amphotericin-B に関しても MIC 0.25~1 μg/mL と良好な感受性を示していた<sup>38)</sup>。Castanheira ら<sup>40)</sup> も同様に、*C. neoformans* 84 株を検討し、FLCZ、VRCZ、ITCZ、posaconazole についてすべての株が野生型であったと報告している。

#### ■ 耐性株の現状

現時点では耐性株が臨床的に問題となることは極めて少

導入治療を強化する。髄液の培養陰性化を必ず確認し、その後、地固め治療および維持治療へ移行する。地固め治療も FLCZ 800~1,200 mg/日の高用量とし、10~12 週間の長期に行うことを推奨する。維持治療も 400 mg/日の高用量で行うことを推奨する。薬剤感受性検査で FLCZ 耐性が疑われる場合には VRCZ の使用を検討する。VRCZ の適切な投与量に関するエビデンスは存在しない。トラフ濃度および髄液濃度をモニタリングし、分離株の MIC なども併せて、個々の症例で投与量を設定することを推奨する。ITCZ は髄液移行性に乏しく、特に維持治療における FLCZ に対する劣性がすでに明らかである<sup>52)</sup>ため、本ガイドラインでは推奨しない。

## V クリプトコックス脳髄膜炎再発（再燃あるいは再感染）時のマネジメント

### Executive summary

- 導入ないし地固め/維持治療により髄液培養が陰性化し、脳髄膜炎症状が一旦消失後、頭痛などの関連症状・徴候が再びみられる場合には再発を疑って髄液培養検査を施行する。髄液培養の陽性が確認されれば再発と判断される。

る。

- 地固め治療/維持治療の失敗による再燃と、治療中の新規再感染とは厳密には区別できないため、本ガイドラインでは両者を一括して再発と定義する。
- 髄液培養陰性の場合には、再発よりも IRIS を疑う。
- 薬剤耐性による再発はまれである。不十分な導入治療、治療薬剤の他薬剤との薬物相互作用、服薬アドヒアランスの評価をまず行うべきである。
- 再発時の髄液からの分離株について、薬剤感受性検査を実施する。
- 導入治療を再開する。薬剤の増量や治療期間の延長は不要である。
- 導入治療後の地固め治療/維持治療における選択薬剤、投与用量、治療期間は、再発時の薬剤感受性検査結果を考慮して、症例毎に検討すべきである。
- 地固め治療は FLCZ 800~1,200 mg/日へ増量し、10~12 週間に延長する (B-III)。
- 維持治療は FLCZ 400 mg/日へ増量する (A-III)。
- 再発の原因が服薬アドヒアランス不良であり、かつ再発時の分離株が FLCZ 感受性である場合には、初回治療と同様に通常量の地固め・維持治療量に準じて FLCZ で治療する (B-III)。

### クリプトコックス脳髄膜炎再発（再燃あるいは再感染）時の抗真菌薬治療レジメン

1) 導入治療（2 週間以上かつ髄液培養陰性化まで。薬剤の増量や治療期間の延長は不要）

レジメン	抗真菌薬	1 回あたりの用量	1 日あたりの回数	投与経路
<b>第一選択薬</b>				
L-AMB+5-FC併用(A-I)	L-AMB	3~4 mg/kg	1 回	点滴静注
	5-FC	25 mg/kg	4 回	経口
<b>L-AMB が使用できない場合</b>				
(F-)FLCZ+5-FC併用(B-I)	FLCZ は以下のいずれかを用いる			
	FLCZ	800~1,200 mg*	1 回	経口
	FLCZ	800 mg	1 回	点滴静注
	F-FLCZ	800 mg	1 回	静注
5-FC	25 mg/kg	4 回	経口	
<b>5-FC が使用できない場合</b>				
L-AMB+(F-)FLCZ併用(B-I)	L-AMB	3~4 mg/kg	1 回	点滴静注
	FLCZ は以下のいずれかを用いる			
	FLCZ	800~1,200 mg*	1 回	経口
	FLCZ	800 mg	1 回	点滴静注
F-FLCZ	800 mg	1 回	静注	
L-AMB単剤(B-I)	L-AMB	3~4 mg/kg	1 回	点滴静注
<b>5-FC および L-AMB のいずれも使用できない場合</b>				
(F-)FLCZ単剤(C-I)	FLCZ は以下のいずれかを用いる。少なくとも 10~12 週間以上は継続する			
	FLCZ	1,200 mg*	1 回	経口
	FLCZ	1,200 mg*	1 回	点滴静注

## Literature review

進行期の HIV 感染症では、重度の細胞性免疫不全により、クリプトコックス脳髄膜炎の病初期において全くの無症状あるいは発熱のみの時期があることが知られている。この時期に ART を導入すると、急速に回復する免疫能により、体内のクリプトコックス菌体に対する激しい免疫応答が惹起され、脳髄膜炎の症状が健在化する (unmasking IRIS)。ART 導入後に原因不明の病態の悪化が見られた場合には、unmasking IRIS の可能性を疑い、血清 GXM 抗原および髄液検査の実施を検討すべきである。

一方、すでにクリプトコックス症に対する治療が行われ、各種臨床症状の軽快が見られていた症例で、ART 導入後に各種症状の再燃、悪化をしばしば経験する (paradoxical IRIS)。これも、unmasking IRIS と同様の機序で発症するもので、体内に残存するクリプトコックスの菌体抗原に対する免疫応答がその病態に関与している。ただし、臨床症状のみでは、再燃/再発との区別は困難であるため、髄液培養が陰性を維持していることを確認することが重要である。

## III IRIS の治療

### Executive summary

#### 【unmasking IRIS】

- クリプトコックス脳髄膜炎を発症した場合、ART は直ちに中止する。
- クリプトコックス脳髄膜炎以外の場合には、基本的に ART を継続できる。
- クリプトコックス症に対する標準的治療を行う。

#### 【paradoxical IRIS】

- 病型に関わらず、数日から数週間の経過で自然回復する場合もあるため、症状が軽度の場合には経過を観察する (B-III)。
- クリプトコックス脳髄膜炎の場合、適切な導入治療および地固め治療を 2 週間以上実施し、髄液培養陰性化を確認後に ART を導入していた場合には、原則的に ART を継続する。
- 上記の基準を満たさない症例では、ART の中止も検討すべきである。
- 病型に関わらず、IRIS による症状悪化が強い場合には、ART を継続しつつステロイド薬 (プレドニゾロン換算で 0.5~1.0 mg/kg/日) の投与を考慮する。
- 服薬アドヒアランス不良などによる脳髄膜炎の再燃が否定できない場合には、ステロイド薬と同時にクリプトコ

ックス脳髄膜炎の導入治療の再開も検討する。

- 初回量のステロイド薬でも強い症状が持続する場合には、ART の一時中断 (A-III) とそれに加えてステロイド薬の増量を検討する。
- 症状が抑えられたらプレドニゾロン換算で 15~20 mg/日程度までは 1 週毎にステロイド薬の漸減を行い、以後は 2~4 週程度の間隔で症状に注意しながら、さらにステロイド薬を漸減し、症状をコントロールできる最小用量となるように留意する。
- 脳髄膜炎の IRIS の場合、髄液圧の正常化はステロイド薬減量の判断の指標となり得る。
- ステロイド薬減量に伴う症状再燃は高頻度である。数日、経過を見て症状の軽快がない場合にはステロイド薬の再増量を検討する。

### Literature review

#### ■ Unmasking IRIS への対応

Unmasking IRIS は十分な抗真菌治療を行っていない状況下で ART を導入したことにより、多量のクリプトコックス抗原に対する過剰な免疫応答が起こっている病態であると考えられるため、特に生命予後不良である脳髄膜炎症例では ART を直ちに中止し、クリプトコックス症に対する標準治療を開始すべきである。一方で非脳髄膜炎症例においては、unmasking IRIS と生命予後との関連は現時点では不明である。多くは ART を継続可能であると考えられるが、症例毎に判断することが望ましい。

#### ■ Paradoxical IRIS への対応

病型に関わらず、数日から数週間の経過で自然回復する場合もあるため、症状が軽度の場合には経過を観察する。クリプトコックス脳髄膜炎の場合、適切な導入治療および地固め治療を 2 週間以上実施し、髄液培養陰性化を確認後に ART を導入していた場合には、原則的に ART を継続する。ただし、上記の基準を満たさない症例では、ART の中止も検討すべきである。

症状が強い paradoxical IRIS 例に対しては、初期投与量や、その後の漸減スケジュールに関して参考のできるエビデンスは乏しいが、ステロイド薬 (プレドニゾロン換算で 0.5~1.0 mg/kg/日) の投与を行う。服薬アドヒアランス不良などによる再燃が否定できない場合には、ステロイド薬と同時にクリプトコックス脳髄膜炎の導入治療の再開も検討してよい。初回投与のステロイド薬により症状が十分に軽快しない場合には、ステロイド薬の増量を検討する。症状が抑えられたらプレドニゾロン換算で 15~20 mg/日程度までは 1 週毎にステロイド薬の漸減を行い、以後は 2~4 週程度の間隔で症状に注意しながらステロイド薬を漸減する。IRIS に対するステロイド薬の投与は 1 年以上の



長期間に及ぶこともあるため、過剰な免疫抑制を回避するよう、ステロイド薬の投与量は可能な限り最小用量をめざし症状を見ながら減量を試みるべきである。IRIS 発症時には髄液圧が著明に上昇し、ステロイド薬減量による再燃でも髄液圧は上昇することが多いため、ステロイド薬減量の指標となり得ると考える専門家もいるが、根拠となるエビデンスはない。経過中のステロイド薬減量に伴う一過性の症状悪化もまれではないため、数日は経過を見た上で、症状の自然軽快がない場合にステロイド薬の再増量を検討

する。

クリプトコックス脳髄膜炎以外の paradoxical IRIS のマネジメントについて参考のできるエビデンスは皆無である。病態は ART 後に回復した免疫機構の、クリプトコックス菌体に対する過剰応答である点は脳髄膜炎と同様であるため、例えば、肺クリプトコックス症における ART 後の ARDS 発症例ではステロイド薬の使用が考慮できると考えられる。

## E 抗レトロウイルス療法 (ART) 導入のタイミング

### Executive summary

- 適切な ART 導入時期に関する十分なエビデンスはなく、コンセンサスは得られていない。
- ART 導入後の paradoxical IRIS は、ART 導入時点のクリプトコックスの残存菌体と、低い宿主の免疫能が関連している可能性が高い。
- クリプトコックス脳髄膜炎発症時の血清 GXM 抗原価や、ART 導入時点の髄液培養陽性は paradoxical IRIS の発症リスクと関連している。
- 早期の ART 導入は、特に髄液中の細胞数が少ない免疫応答に乏しい脳髄膜炎症例において paradoxical IRIS の発症リスクが高く、生命予後を悪化させる可能性があるため、避ける。
- クリプトコックス脳髄膜炎に対する治療が奏効し、各種臨床症状が改善するまでは ART の導入は待つべきである。
- 髄液圧が正常化し、かつ髄液培養が陰性であることを確認後に ART 導入時期を検討する。
- 開始時期は IRIS 発症リスクのみならず、宿主の免疫不全の程度やその他の合併疾患の有無を考慮した上で、症例毎に検討されるべきである。
- 脳髄膜炎を合併していない播種性クリプトコックス症の場合の ART 開始時期については、導入治療終了後 (2 週目以降) に ART を導入する。
- 肺クリプトコックス症では、無症状もしくは症状が軽度であれば直ちに ART を導入して良い。
- 症状を有する肺クリプトコックス症に対しては、初期治療による症状の軽快を確認後に ART を導入する。

### Literature review

#### ■ ART 導入時期の問題点

クリプトコックス症発症患者における ART の適切な開

始時期については、まだ一定のコンセンサスは得られていない。臨床的に問題となるのは、ART 導入後に高率に発生する paradoxical IRIS であり、これが生命予後を悪化させる点である (前項参照)。

#### ■ 髄液中の菌消失速度

IRIS はクリプトコックスの菌体成分に対する宿主の回復した免疫応答で発症することから、ART 開始前の髄液中の残存抗原量が paradoxical IRIS の発症頻度および重症度に関連している可能性が高い。導入治療開始後の髄液中の菌消失速度は治療レジメンにより差があり、FLCZ 単剤治療の場合、800 mg/日および 1,200 mg/日で治療した場合の髄液中の菌消失速度はそれぞれ、 $-0.07 \log_{10}$  CFU/日、 $-0.18 \log_{10}$  CFU/日であるのに対し<sup>93)</sup>、標準治療レジメンである AMPH-B+5-FC では $-0.54 \log_{10}$  CFU/日であり、多くの症例で治療開始後 3 週間には髄液中のクリプトコックスは培養が陰性化する<sup>40)</sup>。中枢移行性の違いから、AMPH-B に比べて髄液中でより高い薬剤濃度が期待できる L-AMB を用いた場合には、さらに高い菌消失速度が期待できると考えられる。

#### ■ 複数の臨床試験の結果

クリプトコックス脳髄膜炎発症時の血清 GXM 抗原価が paradoxical IRIS の発症リスクと関連し、ART 導入時期には関連しなかったという報告がある。101 例の前向き検討では、ART 開始時期を治療後 42 日 (6 週) 以内あるいは、70 日 (10 週) 以内で検討しても、IRIS の発症頻度に有意差はなく、発症時の血清 GXM 抗原価は IRIS 発症のリスク因子となっていた<sup>94)</sup>。65 例の前向き検討でも ART の開始時期と IRIS 発症リスクは相関していなかった (IRIS 群で治療後中央値 44 日、非 IRIS 群で治療後中央値 47 日<sup>95)</sup>。発症後 1 年間の予後が追跡できた南アフリカの HIV 感染合併クリプトコックス脳髄膜炎 263 例の前向き

中国・上海の非 HIV 感染患者のクリプトコックス脳髄膜炎の 154 症例 (103 例 (66.9%) の健常者と基礎疾患を有する患者 (51 例 (33.1%)) を含む) の検討では、発症から診断までの日数は、基礎疾患を有する患者では 2~7 週 (25~75 percentile: 15~50 日) であったのに対して、健常者では、3~11 週 (25~75 percentile: 22~76 日) ( $p=0.006$ ) と長かった。また発症年齢において、健常者は基礎疾患を有する患者より若かった (平均年齢: 35 vs 48 歳,  $p=0.001$ )。一方で、健常者のほうが、脳卒中 (34.0% vs 17.7%,  $p=0.035$ ) や脳ヘルニア (25% vs 7.8%,  $p=0.010$ ) の合併が多かった。しかし、2 週および 10 週後の治療成功率は同程度で (2 週後: 68.6% vs 67.7%,  $p=0.902$ , 10 週後: 82.0% vs 70.7%,  $p=0.135$ )、1 年後の総生存率および死因別死亡率も基礎疾患の有無で差が認められなかった (総生存率: 26.5% (基礎疾患あり) vs 29.8% (健常者),  $p=0.689$ , 死因別死亡率: 14.3% (基礎疾患あり) vs 22.3% (健常者),  $p=0.295$ )<sup>5)</sup>。このように健常者においても脳髄膜炎を伴えば、基礎疾患を有する患者と同様の転帰となる可能性があり、その合併の有無を明らかにすることは重要である。その他の病型として、副腎に播種して副腎不全を発症した症例報告<sup>1,2)</sup>や骨病変や脊椎などに繰り返す多発膿瘍を呈した症例報告<sup>3)</sup>、骨病変を伴わない仙骨部硬膜外酵母菌腫の症例報告<sup>4)</sup>などもあり、健常者でもまれではあるが様々な病型を示す可能性がある。

### ■ C. gattii と抗 GM-CSF 抗体

我が国のクリプトコックス症の原因菌の大半は、*C. neoformans* であるが、近年、渡航歴がない *C. gattii* が原因の症例も報告されており<sup>10)</sup>、*C. gattii* が国内に存在する可能性が指摘されている (各論 6 参照)。脳髄膜炎発症における *C. neoformans* と *C. gattii* の比較では、*C. neoformans* は免疫不全患者に多く、従来型の *C. gattii* は健常者に多いことが知られている。その原因は未だ明らかではないが、クリプトコックス脳髄膜炎患者に抗 GM-CSF 自己抗体が検出され、その関与が注目されている。GM-CSF は単球からマクロファージへの分化を促すサイトカインの一種であるが、抗 GM-CSF 自己抗体の存在が、特に明らかな基礎疾患を有さない宿主の *C. gattii* による脳髄膜炎の発症に関与する可能性が示唆されている<sup>11,12)</sup>。

一方、上記の抗 GM-CSF 抗体は通常の臨床検査では測定されていない。そのため、潜在的に抗 GM-CSF 抗体を有する患者は、従来は明らかな基礎疾患を有さない患者 (健常者) に分類されていたが、これらの研究のさらなる進展により、「明らかな基礎疾患を有さない患者 (健常者)」におけるクリプトコックス症の発症機序の解明が期待される。

## II 健常者におけるクリプトコックス症の診断

### Executive summary

- 肺クリプトコックス症の 64% は無症状であり、その他の症状としては咳嗽 22%、喀痰 6%、胸痛 10%、発熱 3% との報告がある。
- 無症状の肺クリプトコックス症の多くは、健康診断や他の疾患精査中に偶発的に発見される。
- 肺クリプトコックス症の画像所見は、孤立結節影が 33%、多発結節影が 60%、一肺葉に局限した多発結節影 24%、複数の肺葉に広がる多発結節影 36%、コンソリデーション 7% と報告されている。
- 血清 GXM 抗原検査は感度・特異度とも高く、肺クリプトコックス症のスクリーニングに有用であるが、陰影が小さい (長径  $\leq 20$  mm) 場合には、陽性とならないことがある。
- 血清 GXM 抗原価が陰性もしくは低値で、脳髄膜炎を疑う症状に乏しい肺クリプトコックス症患者に対して髄液検査を行うかどうかは、臨床的判断による。
- 健常者の播種性クリプトコックス症では、発熱 50%、意識障害 56%、頭痛 44%、呼吸器症状 28%、項部硬直 17% などを呈する。
- クリプトコックス脳髄膜炎では発熱や髄膜刺激症状以外にも、人格障害や性格の変化などの軽微な中枢神経症状を呈する場合もある。
- クリプトコックス脳髄膜炎の診断には髄液の墨汁法による鏡検、真菌培養および GXM 抗原検査が有用である。
- 髄液検査の所見は、初圧の上昇、蛋白濃度の上昇と単核球の増加がみられる。
- 脳髄膜炎を呈している場合は、血清・髄液 GXM 抗原検査に加えて血液培養を実施する。

### Literature review

#### ■ 画像の特徴

肺クリプトコックス症では多彩な胸部画像所見を呈する。感染防御に重要な細胞性免疫が保たれていれば、肉芽腫を形成して結節影を呈する。結節影は空洞を伴うことも多いが、空洞形成は肉芽腫が時間の経過とともに線維化や肉芽腫病変自体の凝固壊死が中心部から進行し、壊死組織の構造破綻と排出により作られると考えられる。また、浸潤影は軽度の免疫不全状態でみられるが、健常者でもみられることがあり、細菌性肺炎との鑑別が問題となる。さらなる高度な免疫不全例では、小粒状影やすりガラス影を呈する。それらの陰影の形成には、肉芽腫が形成され難い宿主側、あるいは菌側の要因が関与すると考えられる。肺結節影の