症 例

クリプトコッカス性髄膜脳炎に対する
Amphotericin B の治験例

大 熊 実 川 上 千 年

大阪医科大学内科教室(原 亨教授)

我々は昭和34年、健康青年男子にクリプトコッカス性髄膜脳炎を起した症例を経験して発表した¹⁾が、次で昭和35年に、健康な1主婦に発生したクリプトコッカス性髄膜脳炎を経験した。

本症例は、前駆症状と考えられる不定の症状期間3カ月の後、本格的髄膜脳症を呈して本院内科に入院してから、診断確定、治療方針確立の為約1カ月を要し、当時すでに重篤な脳神経症状を呈し、且、髄液中に、15万/cc余の *Cryptococcus neoformans* を証明する状態であったにもかゝらず Amphotericin B による治療により全治退院せしめることが出来たものである。

こゝに症例を報告し、併せてクリプトコッカス性髄膜脳炎の治療について考按を加えてみたい。

症 例

症 例 寺○昌○ 48才女。主婦。

大阪府下香里団地在住。

〔既往歴〕 特記すべきものなく、且抗生剤、副腎皮質剤の長期使用経験もない。

〔家族歴〕 特記すべきものはない。

〔現病歴〕 約3カ月前、軽度の歯痛を訴え、その後、食欲不振、食后心窩部膨満感及び頭痛を来しはじめた。熱発、悪心はなかつた。昭和35年2月に入つて悪心、頭痛、食欲不振が強まり、気分も沈滞しがちとなり3月15日当内科に入院した。

〔入院時主訴〕 食欲不振、頭痛。

〔入院時所見〕 体格中等、栄養やや不良、応答はあるも顔貌は無表情、脈拍63で整、血圧は112/84mm水銀柱、呼吸数18、胸腹式、リンパ節の腫大はない。皮膚粘膜は蒼白であるが異常着色はない。頭部の形、大いさ正常、眼結膜に異常なく、眼球運動は正常、瞳孔大いさ普

通で同等、対光反射及び輻輳反射正常、眼球振盪や複視も認めない。口腔粘膜はやゝ乾燥、白舌苔あり、舌の運動正常、心濁者界普通、心音純、肺野は打聴診にて所見はない。肝肺界第6肋骨、腹壁はやゝ陥凹して肝腎は觸知しない。四肢は運動及知覚に異常ない。筋の緊張もほぼ正常、腱反射はやゝ両側共亢進するも異常反射は認めない。ケルニツヒ及び項部強直は極く軽度陽性である。

〔経過〕 (Fig 1) 入院時、会話中応答あるも多弁で、的はずれのことが多かつたが、その夜、ベットから落ちたり壁をたたいたり、歌を歌つたり、便器外へ用便して帰ってくるなど異常行動が多かつた。精神科受診所見によると、時間的、場所的な指南力が悪く、計算不能、記憶力、注意力が障碍されている。意識は明瞭とはいかぬが混濁しているわけではない。しかし、Demenzがつよいから精神的判断力にはぶつている。精神的異常を、やゝ発作的に起すのは、Delirium 状態と思われる。いづれも、これらは微候性精神異常症状であり、脳実質の器質的疾患に由来するものと思われるとのことである。

器質的所見を述べる。

眼底：両側の乳頭炎はあるが、出血、白斑はなく、頭蓋内圧亢進所見を示した。

脳波：全域とくに前後誘導に於て高電圧で非常に大きな徐波をみとめた。神経反射では膝蓋腱反射は左がやゝ亢進、足クロッスを認める。脳血管撮影で脳水腫の所見が認められた。消化器系に異常はない。

入院3日目 (Fig 2) 第1回髄液検査を行なうと、初圧270mm水柱、外観は水様透明、細胞数は $10^6/3$ 、リンパ球が主である。パンデー陽性。糖はやゝ減少してい

Minoru OKUMA, and Chitose KAWAKAMI: "The Clinical Experience by New Antifungal Antibiotics (Amphotericin B) on Cryptococcal Encephalomeningitis", From the Department of Medicine, Osaka Medical College—Japan J. Med. Mycol., 4, 1963.

Fig. 1 寺○昌○ 臨床経過 (入院より退院まで)

Fig. 2 寺○昌○ 髄液所見

写真1 患者の髄液中から検出 (Indian Ink 染色)

る。ワ氏反応陰性。一般菌及び結核菌は共に検出されていない。5日後の3月22日第2回目の髄液検査を行う。初圧 320 耗水柱。外觀は水様透明。細胞数 $162/\text{mm}^3$ 。蛋白は2分割 (ニツスル・エスバツハ法) 糖は35mg/dlを示す。4月に入つて8日頃より、 38°C の熱発と失神発作をくり返し複視が出現、頭痛、嘔吐が強まつた。4月9日第4回穿刺時の髄液所見は初圧 360 耗水柱。糖は著減して4mg/dlとなつた。この時、髄液中から真菌らしいものが検出され、次で16日第5回穿刺時の髄液中からも再び同様の真菌コロニーが検出されたので、直ちに髄液を遠沈し

Fig. 3 各種髄膜炎に於ける髄液糖、乳酸、焦性葡萄糖値 (平均値)

ビールス性 脳 炎 (日 脳)	葡 萄 糖 (20例)	乳 酸 (18例)	焦性葡萄糖 (21例)
	60.1mg/dl	17.65mg/dl	1.63mg/dl
細菌性 髄膜炎 (結核性 化膿性)	葡 萄 糖 (7例)	乳 酸 (7例)	焦性葡萄糖 (5例)
	35.0mg/dl	58.0mg/dl	2.06mg/dl
真菌性 髄膜炎 (クリプト コッカス 性)	葡 萄 糖 (2例)	乳 酸 (2例)	焦性葡萄糖 (2例)
	6.8~0	32.5~92.0	0.4~0.75

て墨汁染色したところ厚い莢膜を有する酵母様真菌を見出し (写真1), *Cryptococcus neoformans* なる疑いがもたれ、その後 37°C 培養、生物学的同定、病原性検索により該真菌なることが同定された。菌数は $15\text{万}/\text{cc}$ を数えた。こゝに本疾患は、クリプトコッカス性髄膜炎であることが診断せられるに至つた

この間、臨床症状より一応結核性髄膜炎を疑い、抗結核剤を用いていたが、こゝに至つて直ちに抗結核剤を中止し、米国スキップ社の Amphotericin B を阪大微研赤木正志氏の御厚意により提供を受け点滴静注を開始した。(Fig 3.4)

しかし、后述の如く点滴静注直后、副作用が甚だ強

Fig. 4 アンホテリシンB試用後の臨床経過

Fig. 5 分離菌の動物（マウス）接種試験（寺岡株）

マウス (ddo系) (生後8週)	接種 菌数	生存日数 (○:生存, ×:死亡)														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
腹種腔群内接	1	10 ⁶	○	○	○	○	○	×								
	2	10 ⁵	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×		
	3	10 ⁴	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
経静脈接	4	10 ⁶	○	○	○	○	×									
	5	10 ⁵	○	○	○	○	○	○	○	×						
	6	10 ⁴	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×		
対照	7		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	8	0														

Fig. 6

分離菌の同定		
検鏡	墨汁染色	
培養	Sabouraud ブドー糖寒天	細胞は円形大小有厚い莢膜有し発芽像有コロニーは円形湿润, 光沢有, 粘稠
	Sabouraud ブドー糖液体培地	最初底面に発育後酵母輪形成
	37°Cの発育	可
	Cornmeal 寒天	菌糸形成なし
生物学的性状	glucose	酸形成+
	galactose	—
	sucrose	—
	maltose	+
	lactose	+
	glucose	+
	galactose	+
	sucrose	—
	maltose	+
	lactose	—
	澱粉様物質形成	+
	硝酸カリ利用	—
	エタノール利用	+
	アルブチン利用	+

く、5%ブドー糖 500ccに Amphotericin B 5mgを溶かして4~6時間かけて点滴を行い、ようやく1mg総量しか注入出来なかったが、連日精力的に点滴をつづけて徐々に注入量を増すことに成功、4月末迄に全量90mg、5月5日には全量 125mgに達し得た。一方髄液中の菌数は4月29日15万/ccを示したが、5月7日には 180/ccに著減、5月17日注入総量 200mgにして菌数はほぼ認めなくなり、6月初旬、240mg注入后、菌数は遂に零となった。髄液所見は之につれて徐々に改善するのが認められ

た。即ち、髄液圧は徐々に低下、糖量は点滴開始当初3~4 mg/dlと著減し、乳酸値は60~92mg/dlと著増していたのが、5月9日には糖量は8 mg/dl、5月17日には17mg/dl、菌数が零になった6月初旬には54mg/dlとほぼ正常に復し、乳酸値も30mg/dlと低下した。しかし一般症状は、約1カ月遅れて、6月に入ってからようやく回復の兆をみせ、食欲は実に半年ぶりに増進、頭痛、悪心は軽快、意識は明瞭になつてきた。しかし8月に入っても尚微熱はつづき、髄液圧も尚高値に留まるため、8月7日から再び Amphotericin B の点滴を再開し、初回のもとの合せて総量 420mgに達した。髄液中の菌は6月初旬以降陰性をつづける一方、9月に入つて髄液の諸所見は改善し、微熱も遂になくなり、体重は入院時に比し10kgの増量をみた。精神神経症状も正常化し、脳波の所見も認めなくなった。

結局、小脳性を思はす運動失調をのとして、一般症状は全く寛解し、9月末、全治退院せしめることが出来た。約2カ年後の今日（昭和37年9月）、何ら異常なく日常生活に従事している。

〔細菌学的検索〕

本症例の細菌学的検索については、髄液の検査を中心に置いて行つた。検査成績は別図に示す。検鏡成績、培養成績、生物学的同定より *Cryptococcus neoformans* なることが証明された。尚又、該菌の動物接種成績も別図に示す。（Fig. 5. 6）

考按

クリプトコックス性髄膜炎は死亡率が非常に高く、特效を期する治療方針がなかつたため、従来より、発熱療法、紫外線療法、サルファ剤、免疫物質等の治療方法が試みられていた。本症には、自然寛解を思はす経過をとるものがあり、且、長期間の経過をとる場合があるた

みぬため、后12日間、静注を行つたところ軽快した。Poser, Fitzpatrick⁹⁾ は6例のク症を経験し、4例に Amphotericin B を用い、3例に効果をみた。Martin⁶⁾ は5例に Amphotericin B を用い3例は全治、1例は改善し、1例のみ尚治療中とある。Littman も1例経験し、隔日に50～100mgを18回点滴静注を行い、2ヵ月后軽快している。

本邦に於ては1959年茨城県立中央病院例⁷⁾ を第1例として約6例^{8)～12)}の Amphotericin B 使用例が経験されている。この内2例⁷⁾⁸⁾は全治したが3例⁹⁾¹¹⁾¹²⁾は本剤使用中乃至直後に死亡している。本剤の副作用による shock 死と思はれる。

本剤の使用説明書によると、0.25mg～1mg/kg/day を1mg/10ccの濃度で、5%ブドウ糖にとかし(指示濃度)、数時間かけて点滴静注するのが通例とされている。我々の治験例では、初回点滴に際し、慎重を期して、1mgを100ccの5%ブドウ糖に溶解し(指示の10倍に稀釈)点滴を開始したが、尚副作用が激しく、僅かに1mgを注入し得たに留まつた。併しながら注意深く回を重ねるにつれて次第に注入量も増し、約10回目の点滴時より最低有効量に達し始め、17回目にして1mg/10ccの濃度にした。かくて100mg総量で菌数は著減し、240mgで菌数は零になったわけである。

特記すべき副作用として悪感戦慄、発熱が必発し、その程度が激しいため、しばしば点滴を中止せねばならぬことがあつた。その際点滴を中止して解熱剤等を投与すると、30'～120'で平常に復し後遺症は残さない。鼻閉、哽声も認めた(Fig. 8)。Littman¹⁸⁾等は、この外、残余窒素の上昇、腎、肝機能障害、血栓性静脈炎等の副作用を報告し、本邦に於ける治療例2例共に腎肝機能障害を認めている。しかし我々の、この方法によると、之等臓器の症状は全く認めていない(Fig. 9,10)。

Fig. 9 アンホテリシンBの副作用比較

	大阪医大 (1例)	星ヶ丘 (1例)	茨城県立中 央(1例)	Utz等 (8例)
熱 発	+	+	+	+
悪感戦慄	+	+	+	+
嘔吐・食 慾不振	+	+	+	—
残余窒素増加	—	+	+	—又+
腎機能障害	—	+	+	—
肝機能障害	—	—	+	—
そ の 他	鼻閉哽声	／	脾腫大	知覚異常 注射部位

Fig. 10 本邦に於けるアンホテリシンB点滴静注経験

	大阪医大例	茨城県立中央例
初回注入可能量	1 mg	12.5mg
最低有効量に達する迄の点滴回数	8 回目	初回
髄液中菌陰性化迄の点滴回数	19回	26回
日 数	約1ヵ月	約3ヵ月半
注 入 総 量	240mg	850mg
髄液中菌検出	陰性化	陰性化
注 入 総 量	420mg	850mg
点滴開始より一般症状改善迄の日数	約4～5ヵ月	約4～5ヵ月

Fig. 11 Amphotericin B点滴方法

- 1) 初回の点滴濃度注入量及点滴時間
濃度 1mg (Amphotericin B) / 100cc
(5%ブドウ糖)
注入量 1～3mg迄
点滴時間 4～6時間
- 2) 前 処 置
抗ヒスタミン剤
解熱剤
自律神経遮断剤
- 3) Irrigator の監視

即ち、本剤はク症に著効を示す反面、激しい副作用が発現しやすく、その点滴静注に当つては細心の注意をはらわねばならない。

我々は自らの経験に鑑み、次の如き諸点を考慮して本剤を使用すれば、安全にして確実なる治療効果を發揮出来るものと思はれる。

一番重要な点は、初回の点滴濃度及量である(Fig. 11.)。Sqibb社の示指通り1mg/10ccの濃度にて邦人に初回より0.25～1mg/kg/dayの有効量に達せしめることは危険な事故をおこしやすい。点滴当初は須らく、1mg/100ccの濃度に溶解して、初回注入量も1～2mg総量とし、これを4～6時間かけて点滴静注を行い患者の薬剤に対する反応性(感受性)をたしかめた上、徐々に、本剤に対する患者の耐容性を高めて、日を追つて注入濃度及注入量を高めてゆかねばならない。有効量に達したならば隔日投与を行い、最高有効量1mg/kg/dayを厳守しておかねばならない。且、又、本剤の長期連用は、中毒性肝障害や、ネフローゼの為、死亡することもあり¹⁹⁾、1カ年以上の長期使用には注意を要する。

次に、前処置として点滴開始直前か直後に抗ヒスタミン剤と解熱剤、或は自律神経遮断剤を与えることによ

り、ある程度、副作用を抑制することが出来る。この際、患者の一般状態によつて、経口的にも経皮的にも投与してさしつかえない。我々はレスタミン及びスルピリン、ノブロンA等を注射した。これらは薬剤に対する過敏性を抑える意味で期待が出来る。

更に、副作用の予防に、点滴中の4～6時間中は看護婦のみならず、医師も監視をおこなつてはならないことを強調しておきたい。副作用がおこれば直ちに点滴を中止する。この際、Winn¹⁴⁾ 或は福島¹⁵⁾等は Amphotericin B と緩衝液を交互に点滴することを提唱している。

更に、本剤は水に難溶であるから、点滴中はイルリガトールをよくふつて、たえず均一な溶液を点滴しつづける様注意を拂わねばならぬ。

尚、Trichomycin はク症に対してあるていどの効果は期待出来る。しかし、Amphotericin B との併用療法は、実験データから判断して¹⁶⁾相互にその作用を相殺することがあり、注意せねばならない。

最後に本症の疫学について言及する。1934年 Lodder は *C. neoformans* が Saprophyte として広く自然界に分布すると述べ、Emmons¹⁷⁾ は 111種の鳩の糞から57%の高率で、本菌の分離を行い、本菌は主として鳩の排泄物中にあり、之を含んだ“ちり”を吸入することにより、肺クリプトコッカス症として一次的に発症するものであるとのべ、Littman¹⁸⁾¹⁹⁾ も之に共鳴している。この外、齧歯類(ねずみ、うさぎなど)からも検出されている。しかしこれらが直接に原因して髄膜脳炎をおこした実際例の報告はまだされていぬ様である。

我々の症例は、患者が子鳥好きのため、自宅の居間に、十姉妹をはなし飼いにしていたのであり、患者の髄液から検出されたと同じ *C. neoformans* をこの部屋の十姉妹の糞から検出することが出来た (Fig. 7)。之は、Emmons, Littman 等の説をうらざるばかりでなく、鳩類、齧歯類のみならず、広く愛頑鳥類の排泄物も、本症の有力な感染源となることが明らかになった点注目さるべきであらう。

結語

我々は昭和34年と35年に、相次いでク性髄膜脳炎を経

験、臨床診断を下し得たが、内1例は Amphotericin B 投与により全治せしめることが出来た。本論文は、この全治例の詳細を述べると共に、副作用の激しい本剤の投与の実際について考案を加え、特に初回注射時に対する警戒を強調したい。

尚又、本症例は、その疫学上興味ある事実を知つたので併せて論述した。

(終りに、本論文発表に当り、御指導、御校閲を賜つた原亨教授に深甚の謝意を表すると共に本菌の同定、Amphotericin B 提供等に数々の御助力を受けた阪大微研・藤野教授、赤木正志博士に深く御礼申し上げます。

尚又、中検の林助教授、中井助教授の御指導も賜りました。併せて謝意を表します。)

文 献

- 1) Beeson P.B.: Arch. int. Med., 87, 797, 1952.
- 2) Gold, W., Stout, H.A., Pagano, J.F. & Donovan, R.: Antibiotics Annual 1955~56.
- 3) Rubin, H., Fitzpatrick, M.: Antibiotics Annual 1958.
- 4) Appelbaum, E. and Shtotalko, S.: Ann. Int. Med., 47, 346, 1957.
- 5) Poser, M.D. and Fitzpatrick, M.D.: Arch. Int. Med., 106, 261, 1960.
- 6) Martin, W.J.: Arch. Int. Med., 104, 4, 1958.
- 7) 里中道子: 内科, 6, 967, 1960.
- 8) 鏡山松樹: 日内誌, 48, 1145, 1959.
- 9) 多根要之助: 総合臨床, 10, 4, 1961.
- 10) 林 治雄: 日内誌, 50, 10, 1138.
- 11) 庭山清八郎, 笠川 力: 第5回医真菌学会総会 (1961).
- 12) 中村 (東大脳神経外科): 第3回日本臨床神経学会 (1962).
- 13) Carnecchia, B.M. and Kurtzke, J.F.: Ann. Int. Med., 53 (5), 1027.
- 14) Winn, W.A.: Ann. int. Med., 617, 1959.
- 15) 福島孝吉: 最新医学, 16 (3), 541, 1961.
- 16) 大塚恭生: 未発表.
- 17) Emmons, C.W.: Am. J. Hyg. 62, 227, 1955.
- 18) Littman, M.L.: Am. J. Med., 1959.
- 19) Littman, M.L.: Cryptococcosis, 1956.