症 例

クリプトコックス髄膜炎の髄液アルコール

池 本 秀 雄 寺 田 文 夫 中 沢 信 八

山 内 英 士 西 尾 英 昭

順天堂大学医学部第1内科(主任 村上精次教授)

工 藤 裕

社会保険中央総合病院(院長 八田善之進博士)

真菌症の報告は年々増加の一途をたどっているが、クリプトコックス髄膜炎はその最もよい例で、美甘・福島両氏¹⁾の集計によれば、昭和36年8月までの日本の報告例は67例となつている。しかしその後も各方面からの報告が絶えず、今日現在ではこれをさらに相当上回っているものと思われる。

本症の診断は、とくに髄液中の *Cryptococcus neoformans* を証明することにより決定的となるが、間接的な補助診断法として沈降反応、髄液アルコール証明法などがある。髄液アルコール反応の臨床的応用は1956年 Tyler²⁾ によりはじめて提唱されたものであるが、この種の研究は外国でもほかにはあまりみうけられず、日本での報告も至つて少なく、著者ら³⁾の行つた犬の実験的クリプトコックス髄膜炎での髄液アルコール反応、美甘・福島両氏¹⁾の臨床例における髄液のアルコール定量の報告をみるにすぎない。

酵母と細菌の糖代謝では異なつた終末産物がつくられることが知られており、Werkman および Wood⁴⁾ は酵母では、とくにクリプトコックスがそのよい例であるが、エネルギー源としてブドウ糖を利用すること、嫌気性培地におけるブドウ糖代謝の最終段階では、焦性ブドウ酸が脱炭酸をうけてアセトアルデヒドとなり、さらにアセトアルデヒドが還元されてエチルアルコールへの転換がおこることを指摘している。一方細菌のブドウ糖代謝では、終末産物は醋酸および fuming acid (このほかしばしば少量の乳酸, acetyl methylcarbonal および CO₂) であり、嫌気的条件のもとでは酵母のごとくアル

コールはみられない。酵母によるブドウ糖分解、アルコール産生の代謝経路は今日では多くの学者によつて多少の修正が加えられ、より複雑な過程が知られているようである。

われわれは今回クリプトコックス髄膜炎患者の髄液についてアルコール反応を行い、細菌性あるいはリンパ球性髄膜炎との鑑別の可能性を検討するとともに、Tyler の臨床成績を追試したので報告する。

実験方法ならびに材料

アルコールの証明には Tyler と同様に Niclaux 法を用いた。本反応は半定性反応にすぎず、重クロム酸カリで酸化されるものは一応すべて陽性となるわけである。しかし髄液ではアルコールだけが問題となり、陽性の反応を呈するものと考えられている²⁾。

髄液1ccに、濃硫酸に重クロム酸カリを飽和した溶液1ccを加え、5分、2時間、24時間と経時的に色調の変化を追求した。混和液が緑色となることは重クロム酸カリが還元されたことを意味し、従つて髄液中にアルコールが存在したものと推定されるわけである。

髄液検査の対象となつたものは、リンパ球性髄膜炎2例、流行性髄膜炎1例、結核性髄膜炎5例、クリプトコックス髄膜炎1例、犬の髄腔内に *Cryptococcus neoformans* を注入し、且つ副腎ステロイドを併用して発症せしめた実験的クリプトコックス髄膜炎4例、および頭痛のみを訴える非髄膜炎の外来患者5例である。

成 績

細菌性髄膜炎6例は髄液糖量の減少にもかかわらず

Hideo IKEMOTO, Fumio TERADA, Shinhachi NAKAZAWA, Eiji YAMANOUCHI, Hideaki NISHIO, Yutaka KUDO: Spinal Fluid Alcohol in Cryptococcal Meningitis, 1st Clinic of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine and Health Insurance General Hospital, Japan J. Med. Mycol., 4(2), 1963.

Niclaux 反応は陰性で、リンパ球性髄膜炎および対照例もすべて陰性であった。クリプトコックス髄膜炎では臨床例(22才、女性、現在 Amphotericin B 治療中)のみが強陽性を呈した。この陽性例の髄液の化学的成分は、総蛋白量 64 mg/dl, Na 145 mEq/l, K 2.8 mEq/l, Cl 117.0 mEq/l, P 1.8 mg/dl で、とくにブドウ糖は顕著な減少をしめし、10 mg/dl であった。また髄液 GO-T 値は 4 単位、GP-T 値は 6 単位であった。本例ではアルコール反応は強陽性を呈し、試薬添加のほとんど直後より緑色、次いで青緑色に変色した。しかしながら 24 時間放置しても、Tyler の報告したような沈澱は認められなかった。

考 按

酵母と細菌のブドウ糖代謝の終末産物が異なること、そして細菌のそれは $K_2Cr_2O_4$ で容易に酸化されず、酵母のそれ、すなわちアルコールは酸化されることを臨床的に応用した Tyler の着想は賞讃すべきであろう。彼の成績では 5 例のクリプトコックス髄膜炎の症例のうち 3 例はいずれも髄液糖量が減少しており、従つて反応陽性のときはクリプトコックス髄膜炎を疑うことができ、とくに髄液糖量の減少したものでは十分疑わねばならないといっている。髄液糖量の多い場合は、陽性反応を示すに足るだけの終末産物をつくるほどには代謝が進んでいないものと考えられよう。またコチンジオイデス髄膜炎の髄液ではまだ実験していないが、おそらく本アルコール反応は陽性を呈するであろうと考へている。

Tyler の 200 例の対照例のうち 1 例だけが陽性を呈したが、この患者はてんかん状態で、腰椎穿刺の 2 時間前に大量のパラアルデヒドを服用したことがその原因と考えられ、24 時間後の再検査では反応が陰性であったという。

クリプトコックス髄膜炎の臨床例では明らかに陽性を呈したこの反応も、犬の実験的クリプトコックス髄膜炎では 4 匹とも陰性に終つたが、4 匹のうち 3 匹までが髄液糖量の減少をみなかったことが原因と考えられ、このほか実験的感染例と臨床例との炎症の性格の差異ももちろん否定できない。

クリプトコックス髄膜炎の補助的診断として髄液アンモニア定量も考えられる。この症例ではまだ施行してい

ないが、*Cryptococcus neoformans* が尿素分解酵素を有することより、実験的感染の犬の髄液のアンモニア量が他の細菌性髄膜炎に比べて高値を示すことは以前に報告した³⁾。

このほか、最近髄膜炎患者の髄液 GO-T, GP-T 値を測定して比較しているが、化膿性細菌性髄膜炎のあるものでは、とくに極期にはやゝ高値を示すものがある。しかし症例も少なく、この意味づけ等に関しては今後さらに慎重に検討される必要がある。

最後に菌学的な問題として、今回のクリプトコックス髄膜炎でもそうであるが、髄液沈澱の墨汁標本では厚い莢膜が証明されるにもかかわらず、Sabouraud 寒天培地に移植することにより莢膜の消失が認められた。この現象は著者ら³⁾も以前から指摘しているように、そして日本の症例でしばしばみられる現象であるが、*Cryptococcus neoformans* を同定する上にとくに注意せねばならない点である。

結 論

Tyler の報告に則つて、クリプトコックス髄膜炎と細菌性またはリンパ液性髄膜炎の鑑別を試み、前者では髄液より有意義なアルコールが証明されたが、後 2 者では証明されなかった。

本法はもちろん間接的な診断法ではあるが、手技ならびに成績の判定は至つて簡単であり、果してクリプトコックス髄膜炎の補助的診断となりうるか否かを、多数の症例について追試し、検討する価値があるものと考えられる。

擧筆するにあたり、村上教授のご指導およびご校閲を深謝します。

文 献

- 1) 美甘義夫, 福島孝吉: 真菌誌, 6, 104, 1962.
- 2) Tyler, R.: Am. J. M. Sci., 232, 560, 1956.
- 3) 池本秀雄: 内科, 7, 532, 1961.
- 4) Werkman, C.H. & Wood, H.G.: Advances in Enzymology 2, 135, 182, Intersci. Publishers, New York, 1942.
- 5) Niclaux, M.: Cited by Schweisheimer, W.: Deutsches Arch. f. klin. Med., 109, 272, 1913.

(昭和38年2月24日受付)