□ 症 例 報 告

クリプトコッカス血症・髄膜炎を呈した 後天性免疫不全症候群の 1 例

井 波 知 子・中 山 智 子*・富 田 康 之*
橋 本 修*・西 成 田 進*・堀 江 孝 至*

Jpn. J. Clin. Immun., 19 (3) : 251~258, 1996.

A case of acquired immunodeficiency syndrome associated with cryptococcemia and cryptococcal meningitis

Tomoko Inami, Tomoko Nakayama*, Yasuyuki Tomita*,
Shu Hashimoto*, Susumu Nishinarita* and Takashi Horie*

Third Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

**First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine*

【Summary】

A case of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) developed cryptococcosis which was successfully treated with amphotericin B (AMPH) and fluconazole (FLCZ) is reported. A 52-year-old man was admitted because of pyrexia and oral candidiasis. He had a history of multiple sexual exposures to persons at risk for AIDS in Thailand. On admission, serologic tests for human immunodeficiency virus (HIV)-1 were positive on both EIA and Western blot analysis for anti-HIV-1 antibody. Furthermore, test for cryptococcal antigen and fungal cultures from blood and cerebrospinal fluid revealed that he was suffering from cryptococcemia and cryptococcal meningitis. In spite of identification of *Cryptococcus neoformans* in his blood and cerebrospinal fluid, the finding of cerebrospinal fluid had a minimal inflammatory response with mild elevation of protein. He was initially treated with intravenous AMPH, 10 to 30 mg a day, for 7 weeks, and then was given oral FLCZ, 400 mg a day, for the suppressive therapy. His fever subsided three weeks after the start of AMPH therapy. He was eventually discharged 9 weeks after the start of therapy without any symptoms, and continued to receive oral FLCZ as an out-patient. Thus, attention should be paid to diagnosis and treatment for cryptococcal meningitis in AIDS patients.

Key words : AIDS,

cryptococchemia,
cryptococcal meningitis,
amphotericin B,
fluconazole

【概 要】

症例は52歳の男性、発熱、口腔内カンジダ症の精査目的で入院となった。昭和62年から平成2年にかけてタイにて異性間性的接触があった。入院時、Human Immunodeficiency Virus-1 抗体陽性、CD4陽性リンパ球数 $9/\mu\text{l}$ 、CD4/CD8比0.01、血液培養から*Cryptococcus neoformans*が検出された。また、髄膜刺激症状は認められなかったが、髄液培養検査から、血液と同様に*Cryptococcus neoformans*が検出され、後天性免疫不全症候群(AIDS)に伴うクリプトコッカス血症・髄膜炎と診断した。アンホテリシンBを10 mg/日から静脈投与を開始し、30 mg/日に増量したところ、投与開始3週間で解熱傾向を認めたため、合計7週間、総投与量1,220 mgで終了とした。以後は経口フルコナゾール400 mg/日の維持療法に切り替え、外来通院が可能となった。AIDS患者のクリプトコッカス髄膜炎・血症は予後不良の徴候であるが、本症例のように、特徴的な症状に乏しく、かつ髄液所見も軽微なことが多いので、診断・治療上留意が必要と思われる。

I. 緒 言

後天性免疫不全症候群(以下AIDSと略す)は、Human Immunodeficiency Virus(以下HIVと略す)感染により、著明なCD4陽性Tリンパ球数の減少を引き起こし、その結果、真菌、ウイルス、原虫、非定型抗酸菌などの重篤な日和見感染症や悪性腫瘍を合併する、きわめて重篤な疾患である。近年の抗レトロウイルス療法の普及や、カリニ肺炎に対する予防治療の確立により予後は改善されつつあるが、これにともない中枢神経系の真菌日和見感染症であるクリプトコッカス症の治療が重要な位置を占めるようになっていく¹⁻⁴⁾。しかし、本邦においては、症例数に限りがあり、欧米に比較して未だ十分に検討がなされていないのが現状である⁵⁾。

今回、われわれは、タイにおける異性間性交渉の数年後、クリプトコッカス血症および髄膜炎でAIDSを発症したが、抗真菌剤による治療が奏功し、外来通院が可能となった症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：52歳、男性、自営業。

主 訴：発熱、味覚障害。

既往歴：平成6年3月 帯状疱疹。

家族歴：特記すべきことなし。

HIVリスクファクター：昭和63年から平成2年に

かけて、タイにて複数の現地女性と性的接触あり。

現病歴：平成元年、タイより帰国3週間後、一過性に38°C台の発熱と白血球減少を認めた。平成6年10月初旬より、口内炎、味覚障害、嚥下困難が出現。11月に37°C台の微熱も出現したため、近医を受診したところ、口腔内カンジダ症を指摘された。症状軽快せず、11月28日他病院受診。12月2日より39°C台の高熱が持続するようになったため、不明熱精査目的にて12月8日当科転院となった。

入院時現症：意識清明。身長164 cm、体重44 kg(3カ月で6 kgの体重減少)。脈拍68/分。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。口腔内に白色斑状の多発性カンジダ症を認めた。表在リンパ節触知せず。心音、呼吸音正常。肝脾腫なし。皮疹なし。表在知覚、深部腱反射はともに正常。項部硬直、ケルニッヒ徴候陰性で、頭痛、嘔吐も認めず。眼底所見も正常であった。

入院時検査所見(表1)：血液検査にて白血球数 $3,500/\mu\text{l}$ (分画でリンパ球14%)、リンパ球サブセットはCD4陽性リンパ球1%(絶対数 $9/\mu\text{l}$)、CD8陽性リンパ球82%で、CD4/CD8比は0.01と著明な低下を認めた。肝腎機能に異常なく、CRPも陰性であったが、赤沈66 mm/時と亢進を認めた。また、ポリクロナールな高ガンマグロブリン血症およびリンパ球幼若化反応の著しい低値を認めた。血中ウイルス抗体価の測定では、EBウイルスVCA-IgG 640倍、

表 1 入院時検査成績

■血算		■免疫血清	
WBC	3500 / μ l	CRP	0.3 mg/dl
neutro	67 %	IgG	1970 mg/dl
lymph	14 %	IgA	674 mg/dl
Hb	10.3 g/dl	IgM	95 mg/dl
Plt	27.9 $\times 10^4$	IgD	0.1 mg/dl
■リンパ球サブセット		IgE	559 IU/ml
CD3	32 %	s- β_2 MG	2.5 mg/l
CD4	1 %	u- β_2 MG	950 μ g/l
CD8	82 %	フェリチン	602 ng/ml
CD19	8 %	■細胞性免疫能	
CD4/8 比	0.01	PHA	626 CPM
CD4 陽性細胞数	9 / μ l	Con-A	1022 CPM
■生化学		SAC	68 CPM
GOT	14 IU/l	PWM	115 CPM
GPT	13 IU/l	■その他	
LDH	292 IU/l	HBsAg	(-)
ALP	140 IU/l	HCVAb	(-)
LAP	61 IU/l	CMV-IgM	(-)
γ -GTP	294 IU/l	CMV-IgG	137.0
CPK	24 IU/l	Toxoplasma-IgM	(-)
TP	7.1 g/dl	EB VCA-IgM	(-)
alb	3.6 g/dl	-IgG	640 倍
γ -glb	1.8 g/dl	EA-DR	320 倍
BUN	9.8 mg/dl	EBNA	40 倍
Cr	0.7 mg/dl	WA-R	(-)
UA	2.6 mg/dl	ESR	66 mm/hr
Na	132 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	94 mEq/l		

EBNA 40 倍、EA-DR 320 倍と EB ウイルスの再活性化が示唆された。髄液検査では、細胞数 4/ μ l、蛋白 41 mg/dl、糖 44 mg/dl と蛋白値の軽度上昇と糖値の軽度の低下、また IgG 10.0 mg/dl と増加を認めた。髄液の HIV 抗原、梅毒反応はいずれも陰性であったが、墨汁染色 (図 1) とクリプトコッカス抗原は陽性で、さらに培養から *Cryptococcus neoformans* (以下 *C. neoformans* と略す) が検出された。

胸部 X 線写真 (図 2)、胸部 CT 写真 (図 3a, b) : 右上葉に小結節影を認めた。

頭部 CT, MRI 写真 : 異常所見なし。

HIV 関連検査 (表 2) : 血中 HIV-1 抗体は、PA 法、EIA 法、ウエスタンブロット法すべてにおいて陽性であった。しかし、HIV 抗原 (p 24 抗原) は陰性であった。TCID (tissue culture infective doses) の検討では、Cell-TCID は $2/1 \times 10^6$ で、細胞成分より

り HIV が分離された。Plasma-TCID は 0/ml で、血漿成分からは分離されなかった。HIV-1 塩基配列解析の結果はサブタイプ B で、従来の北米、ヨーロッパ、タイ B 型であった⁶⁾。

入院後経過 (図 4) : 入院時血液検査にて HIV 抗体陽性、CD 4 陽性細胞数 9/ μ l で、さらに血液培養より、*C. neoformans* が検出され、AIDS (CDC 分類 Group IV, Clinical categories C 3) の発症が確定した。真菌血症に対し、amphotericin B (以下 AMPH と略す) 10 mg/日の静脈内投与を開始し、30 mg/日に増量した。さらに、*C. neoformans* の感染巣の検索のため、髄液検査を施行したところ、一般髄液検査は軽微な所見であったが、墨汁染色とクリプトコッカス抗原が陽性で、培養から血液同様、*C. neoformans* が検出された。症状は発熱のみで、全経過を通じて髄膜刺激徴候は全く認められず、脳波、頭部 CT・MRI でも特に異常は認められなかった。また、入院時より右上肺野に結節影 (図 2, 3) を認め、肺クリプトコッカス症が疑われたが、喀痰と気管洗浄液の真菌培養陰性で、肺生検は施行しておらず確診には至らなかった。AMPH 投与開始 3 週間ほどで解熱傾向が認められたため、総投与量 1,220 mg で投与終了とし、経口 fluconazole (以下 FLCZ と略す) 400 mg/日の維持投与に切り替えた。以後も発熱、頭痛なく、腎障害も認められず、同量にて髄膜炎に対する suppressive therapy⁴⁾ を続行し、平成 7 年 2 月 10 日退院となった。退院直前の髄液中の *C. neoformans* は、墨汁染色陽性であったが、培養は陰性となった。なお、血中の *C. neoformans* は、入院 1 週間以降は検出されなかった。平成 7 年 1 月 9 日の喀痰塗抹検査においてガフキー 3 号が検出され、さらに、培養にて *Mycobacterium avium complex* が同定されたため、INH・RFP・EB の抗結核剤の併用療法を開始した。胸部 X 線・CT 上では、右上葉の結節影以外新たな異常所見は認められなかったが、治療は退院後も継続した。

III. 考 察

AIDS 患者では高頻度中枢神経障害が見られるが、免疫不全状態による日和見感染症によるものがその半分以上を占めている⁷⁾。クリプトコッカス髄膜炎は、米国 CDC の疫学調査によると、23,307 例の AIDS 患者の 5.4%⁸⁾ に、また、わが国における 141 例でも 5.0%⁹⁾ と両国間でほぼ同様の頻度に認めら

図 1 髄液の墨汁染色写真
墨汁染色法で周囲に白くぬける英膜をもつ *Cryptococcus neoformans*.

図 2 胸部X線写真
右上葉に小結節影を認める。

上：図 3 a

下：図 3 b

図 3 胸部 CT 写真

(3 a) 入院時 (3 b) 退院時：右上葉に辺縁明瞭な小結節影を認める。

れ、トキソプラズマ症とともに最も重要な中枢神経系の感染症である。AIDS 患者に見られる日和見感染症全体のなかでも、カリニ肺炎、サイトメガロ感染症、非定型抗酸菌症について高い頻度で見られる¹⁰⁾。

クリプトコッカス症の起因真菌 *C. neoformans* は、土壌や鳥糞の中から空中に飛散して、吸入により肺に初感染巣を形成する。先行感染巣からは、血管内に侵入して血行性に中枢神経系に波及して脳髄膜炎を呈する。一般に、肺の初感染巣は自然寛解により不顕性に経過するが、病型としては、最も多い中枢神経型以

表 2 HIV 関連検査

■HIV-1抗体		■HIV抗原 (p24抗原)	
PA法	51,200倍	EIA法	(-)
EIA法		■TCID	
抗gp41抗体	(+)	total-TCID	2/mI
抗p24抗体	(+)	Cell-TCID	2/1×10 ⁶
ウエスタンブロット法		Plasma-TCID	0/mI
抗p18抗体 (gag)	(-)	■HIV塩基配列解析	
抗p24抗体 (gag)	(1+)	HIV-1	subtype B
抗p55抗体 (gag)	(1+)		
抗p32抗体 (pol)	(2+)		
抗p65抗体 (pol)	(1+)		
抗gp41抗体 (env)	(-)		
抗gp120抗体 (env)	(1+)		
抗gp160抗体 (env)	(2+)

図 4 臨床経過

外に、肺型、全身型も存在する¹¹⁾。本症例でも右上肺野に結節影を認めたため、肺クリプトコッカス症が疑われたが確診には至らなかった。

クリプトコッカス髄膜炎の主症状は発熱・軽度の頭痛であり、嘔吐は少なく、項部硬直などの典型的髄膜刺激徴候や痙攣・局所神経症状を呈することはさらに頻度が低い¹²⁾。実際、Chuck ら⁴⁾による、クリプトコッカス髄膜炎を呈した AIDS 患者 89 例の検討では、発熱・頭痛は約 70% に認められるものの、嘔気・嘔吐は 42%、項部硬直は 20% に認められるにすぎなかった。また、記憶力低下や異常行動などの精神症状を呈することもまれにあり、予後不良因子と考えられている。検査所見としては、髄液の初圧の上昇・細胞数の増加・蛋白の増加・糖の低下があげられるが、これらは必ずしも陽性というわけではない。しかし、Chuck ら⁴⁾および諸家^{12,13)}の報告で、髄液の墨汁染色やクリプトコッカス抗原は約 75% の高頻度に陽性であり、さらに培養で *C. neoformans* を検出することにより、ほぼ確実に診断を得ることができる。画像所見に関しては、他の疾患の除外の参考程度であるのがほとんどである^{1,4,14)}。

このように AIDS 患者のクリプトコッカス髄膜炎の特徴として、一般的髄膜炎症状を欠く例が半数以上あり、かつ、髄液所見に乏しいものがほとんどである。本症例においても、発熱以外に頭痛・髄膜刺激徴候など神経学的所見は認められず、その発熱もクリプトコッカス血症によるものと判別できなかった。また、本症の経過中、病識欠如や言動の不正確さが出現してきたが、これら精神神経所見も髄膜炎によるものか、HIV 脳症の初期症状ととれるものなのか判定できなかった。本症の頭部 CT・MRI では明らかな HIV 脳症の所見は得られなかったが、岩崎ら¹⁵⁾は、画像上病変が明白ではない大脳皮質にも病理学的に広範な異常を認めることがあると述べていることから、頭部 CT・MRI 上正常でも HIV 脳症の否定にはならないと思われる。

予後因子についても検討がなされており、Chuck ら⁴⁾は髄液以外の試料での培養陽性や低ナトリウム血症をもつ患者に median survival の短縮を認めている。本症例でも、血液、尿、骨髓穿刺液、気管洗浄液について培養をおこない、クリプトコッカス血症の所見を得たので、培養検査は、予後判定の上からもきわめて有用と思われる。

治療は、一般的には AMPH 単独か flucytosine

(以下 5-FC と略す) との併用が行われる¹⁶⁾。AMPH は髄液への移行は不良であるが、優れた殺菌作用を示し第一選択薬として用いられる。さらに 5-FC との併用により、両薬剤の相乗効果がえられ、また、腎毒性などの AMPH の副作用も軽減できる。しかし、AIDS 患者に対し 5-FC を使用すると高率に骨髄抑制を合併することから AMPH との併用は必ずしも容易ではない。したがって、AMPH による治療は併用ではなく、単独でもよいとする報告もあるが、Armstrong ら¹⁷⁾は、AMPH (0.7~1.0 mg/kg/日) と 5-FC (100 mg/kg/日) の併用療法を推奨している。比較的新しい抗真菌剤である FLCZ は消化管からの吸収も良好で経口投与でも静脈内投与とほぼ同等の血中濃度が得られること、髄液への移行も良好で血中濃度の 60~80% が移行すること、比較的副作用が少ないことから初期治療としてはもちろん、再発予防を目的とした長期間の後維持療法としても有効であると注目されている。その効果の比較検討で、Saag ら¹⁸⁾は、AMPH (0.4 mg/kg/日) 投与群 63 例と経口 FLCZ (200 mg/日) 投与群 131 例の 10 週後の治療成績において、成功率が前者 40% と後者 34%、致命率が 14% と 18% と両群に有意差がなく、経口投与の利点などから、髄液培養陰性化の時期が 42 病日と 64 病日、投与開始 2 週間以内の死亡率が FLCZ 群で優位に高い、などの結果を差し引いても FLCZ の方が優れていると結論している。しかし、一方、Larsen ら¹⁹⁾は、AMPH (0.7 mg/kg/日) と 5-FC (150 mg/kg/日) との併用が FLCZ (400 mg/日) と比較して、治療成功率、髄液培養陰性化までの期間、死亡率などで優れていると報告している。Tolins ら²⁰⁾も、AMPH を推奨したうえで、その腎毒性の軽減にカルシウム拮抗剤の投与を提案している。また、Menichetti ら²¹⁾は、FLCZ は効果発現が遅いため、症例によっては初期治療として不適切であり、とくに髄液初圧が高値を示すような重症症例に対しては早期の効果発現を期待して AMPH の方が適切であると述べている。このようにクリプトコッカス髄膜炎に対する治療法はまだ完全に確立されておらず初期治療として、AMPH 単独、AMPH と 5-FC 併用、FLCZ 単独などの選択枝がある。さらに免疫異常を伴わない原発性クリプトコッカス症に比べ、AIDS など免疫能の低下による続発性クリプトコッカス症は、より重篤かつ治療抵抗性、高度の再発率のため、いったん髄液中のクリプトコッカス抗原が陰性化しても再発予防のための維持療法が必要

と考えられている。そのための薬剤の選択は経口投与が可能で、かつ髄液移行度や副作用の面から、ほぼ FLCZ (100~200 mg/日) に一致している^{4,22,23)}。

本症例においては *C. neoformans* が髄液と血液から検出された上、高熱が持続していたため、早急な効果が必要と判断し、AMPH (0.7 mg/kg/日) 単独投与より開始した。その結果、投与後 3 週間で解熱し、血液培養も陰性化したため、投与 7 週、総量 1,220 mg をもって終了とした。しかし、髄液のクリプトコッカス抗原および培養は依然陽性のままであったため、維持療法として経口 FLCZ (400 mg/日) へと移行した。治療開始約 9 週後の退院時には、発熱なく、全身状態良好で、髄液のクリプトコッカス抗原は陽性であったが、真菌培養は陰性化したため、治療は奏功

したと判断した。なお、この時の、髄液墨汁染色は陽性であったが、これは、抗真菌剤によって変性・死滅したものによると考えられた。

以上の経験から、AIDS 患者への対応として、症状が軽微であっても、クリプトコッカス症を念頭において診断をすすめ、抗真菌療法を考慮することが必要と思われる。

本論文の要旨は第 437 回日本内科学会関東地方会 (平成 7 年、筑波) にて発表した。

おわりに HIV 抗体ウエスタンブロット、TCID₅₀、HIV 塩基配列の解析をして下さった国立予防衛生研究所エイズ研究センター予防治療室 北村勝彦・本多三男両博士に深謝いたします。

文 献

- 1) Kovacs, J.A., Kovacs, A.A., Polis, M. et al. : Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 103 : 533~538, 1985.
- 2) Zuger, A., Louie, E., Holzman, R.S. et al. : Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. : Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann. Intern. Med.*, 104 : 234~240, 1986.
- 3) Eng, R.H.K., Bishburg, E., Smith, S.M. : Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.*, 81 : 19~23, 1986.
- 4) Chuck, S.L., Sande, M.A. : Infections with cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 321 : 794~799, 1989.
- 5) 長野則之・丸子孝之・諏訪直生・他 6 名 : クリプトコッカス髄膜炎として発症した AIDS の一症例を中心に。千葉県医師会雑誌, 44 : 872~876, 1992.
- 6) 仲宗根正・北村勝彦・渡邊くほみ・他 2 名 : ウイルスの遺伝子解析よりみた現況と将来—HIV 感染の予防と治療—. *臨床医*, 20 : 356~360, 1994.
- 7) Helweg-Larsen, S., Jakobsen, J., Boesen, F. et al. : Neurological complications and comitants of AIDS. *Acta. Neurol. Scand.*, 74 : 467~474, 1986.
- 8) Levy, R.M., Janssen, R.S., Bush, T.J. et al. : Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 1 : 31~40, 1988.
- 9) 根岸昌功 : HIV 感染症の臨床病態。医学のあゆみ, 176 : 75~79, 1996.
- 10) Diamond, R.D. : *Cryptococcus neoformans*. Principles and Practice of Infectious Diseases, Edited by Mandel, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E., Churchill Livingstone, NY, 1990, pp. 1980~1989.
- 11) 田代隆良 : クリプトコッカス髄膜炎。化学療法の領域, 10 : 27~32, 1994.
- 12) Panther, L.A., Sande, M.A. : Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Semin. Respir. Infect.*, 5 : 138~145, 1990.
- 13) Gal, A.A., Evans, S., Meyer, P.R. : The Clinical and laboratory evaluation of cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 7 : 249~254, 1987.
- 14) Holtzman, D.M., Kaku, D.A., So, Y.T. : New onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection : Causation

- and clinical features in 100 cases. *Am. J. Med.*, 87 : 173~177, 1989.
- 15) 岩崎 祐三 : Neuropsychiatric disorders in AIDS. HIV 感染症・AIDS 1993 日本臨床 (1993 年増刊号), 51 : 377~381, 1993.
- 16) Bennett, J.E., Dismukes, W.E., Duma, R.J. et al. : A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 126~131, 1979.
- 17) Armstrong, D. : Treatment of opportunistic fungal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 16 : 1~9, 1993.
- 18) Saag, M.S., Powderly, W.G., Cloud, G.A. et al. : Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 83~89, 1992.
- 19) Larsen, R.A., Leal, M.A.E., Chan, L.S. : Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. : A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 113 : 183~187, 1990.
- 20) Tolins, J.P. : Amphotericin versus fluconazole in cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 1567~1568, 1992.
- 21) Menichetti, F., Tascini, G. : Amphotericin versus fluconazole in cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 1568, 1992.
- 22) Bozzette, S.A., Larsen, R.A., Chiu, J. et al. : A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 580~584, 1991.
- 23) Powderly, W.G., Saag, M.S., Cloud, G.A. et al. : A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 793~798, 1992.
-