

# SIADH を伴った莢膜欠損クリプトコックス敗血症・髄膜炎の 1 例

北松中央病院内科

迎 寛 岩本 雅典 木下 明敏  
高瀬登美子 森 理比古 石野 徹

長崎大学医学部第二内科

河野 茂 山口 恵三 廣田 正毅 原 耕平

(平成 1 年 2 月 20 日受付)

(平成 1 年 4 月 3 日受理)

---

Key words : *Capusule deficient, Cryptococcus neoformans,*  
*Cryptococcal Sepsis, Cryptococcal Meningitis*

---

## 要 旨

SIADH を伴った莢膜欠損クリプトコックス敗血症・髄膜炎の 1 例を経験した。患者は 83 歳女性で、発熱、全身倦怠感、軽度の意識障害が出現したため、当科に入院した。入院時検査にて低ナトリウム血症を認め、血清浸透圧は 252mOsm/L に対し、尿浸透圧は 523mOsm/L と高く SIADH を疑い、水制限およびデメクロサイクリンの投与を試み、低ナトリウムの改善を見た。しかし発熱などの炎症所見は依然として持続し、これに対して試みた血液および髄液の細菌培養で酵母様真菌が分離された。墨汁染色では莢膜は認められなかったが、生化学的検査にてクリプトコックスと同定され、莢膜欠損クリプトコックスによる髄膜炎と診断した。

miconazole の静脈内および髄腔内投与による治療を試みたが、心不全により死亡した。本菌に対する平板希釈法による最小発育阻止濃度は、miconazole  $\leq 0.05$ , amphotericin B 0.78, 5-FC 1.56( $\mu\text{g/ml}$ )であった。

## はじめに

クリプトコックス症は、*Cryptococcus neoformans* により引き起こされる真菌感染症であり、特に中枢神経系との親和性が強く、高い頻度で髄膜炎を引き起こす。クリプトコックスによる髄膜炎は、墨汁染色により髄液中に存在する本菌特有の莢膜を証明することで比較的容易に診断することが可能である。今回我々は、墨汁染色で莢膜が認められず、その診断に時間を要した、いわゆる莢膜欠損クリプトコックス（以下 CN-CD）敗血症・髄膜炎の 1 例を経験したので報告する。

症例：83 歳、女性。

主訴：発熱、全身倦怠感。

既往歴：高血圧。

現病歴：昭和 62 年 6 月 9 日夕方より、頭痛と発熱が出現。夜間には熱が 38℃ 台となったため、近医受診。抗生剤の点滴を受けたが、発熱は翌日も持続し、これに加えて全身倦怠感も出現したため、6 月 10 日当科を受診した。

入院時現症：体重 38.0℃。脈拍 90/分。血圧 140/84mmHg。意識レベルはややもうろう状態であったが、失見当識は認められなかった。貧血や黄疸はなく、胸部・腹部ともに異常所見はなかった。また神経学的には、眼球運動の異常や瞳孔不同はなく、対光反射は迅速で、髄膜刺激症状は認められなかった。腱反射は正常で病的反射もなかった。また下肢の浮腫は認められなかった。

---

別刷請求先：(〒859-61) 長崎県北松浦郡江迎町赤坂  
免 299

北松中央病院内科

迎 寛

検査所見 (Table 1): 血沈 1 時間値 26mm, 2 時間値 65mm, 赤血球数  $396 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Hb 12.6g/dl, 白血球数  $12,500 / \mu\text{l}$  (st 7, seg 88, lym 5) と好中球優位の白血球増加を認めた. 尿・便は正常. CRP(-), RA(-), 血清総蛋白も正常を示した. しかし血清電解質においてナトリウム 127mEq/L, クロール 91mEq/L と低下を認めた. 胸部 X 線

では全肺野に軽度の線状影を認めた (Fig. 1) が, 腹部 X 線では特に異常は認めなかった. また経過中の細胞性免疫機能は, PHA, CON-A とともに低下, また OKT4 は 27% と低下しており, OKT4/OKT8 比は 0.8 と明らかな低下が認められた.

入院後経過: 入院後経過を Fig. 2 に示した. 入院後 38℃ 台の発熱が続き, 白血球の増加, CRP の陽性化などが認められたため, 細菌感染症を疑い, 血液培養を試みるとともに, piperacillin (以下

Table 1 Laboratory Findings

(Hematological findings)	Na	127 mEq/L
RBC $386 \times 10^4$	K	3.5 mEq/L
Hb 11.5 g/dl	Cl	91 mEq/L
Ht 36.5 %	(Serological findings)	
WBC 12500	CRP	(-)
(st 7, seg 88, lym 5)	RA	(-)
Platelet $21.4 \times 10^4$	(Urine)	
(Biochemical findings)	protein	
T.B 0.86 g/dl	glucose	
D.B 0.29 g/dl	urobilinogen	(±)
GOT 19 U	sediment	WNL
GPT 6 U	(ESR)	
ALP 5.7 K	1 hr.	26 mm
LDH 377 U	2 hr.	65 mm
BUN 18.9 mg/dl	(Stool blood)	negative
Cr 0.95 mg/dl		
T.P 7.2 g/dl		
(Alb 57.9%, $\alpha_1$ 4.3,		
$\alpha_2$ 12.4, $\beta$ 9.4, $\gamma$ 16.0)		

Fig. 1 Chest X-P on admission showing reticulo-linear shadow in both lungs.

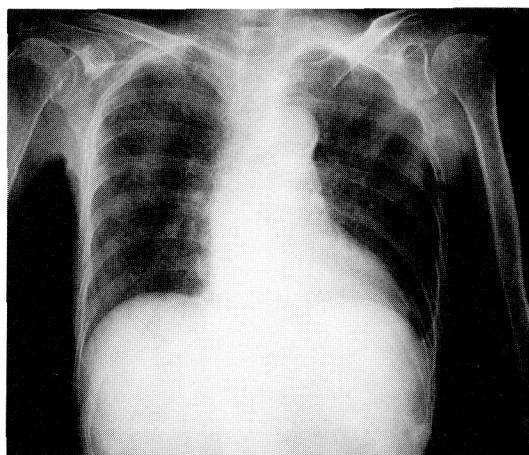
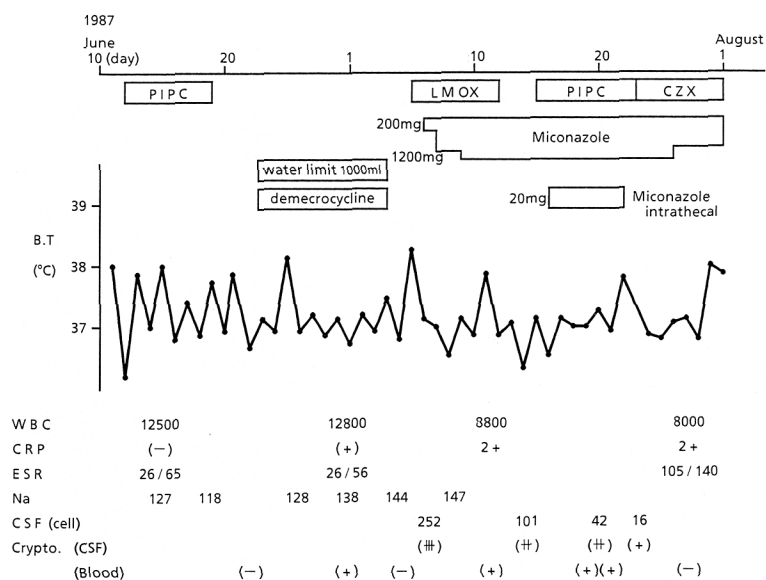
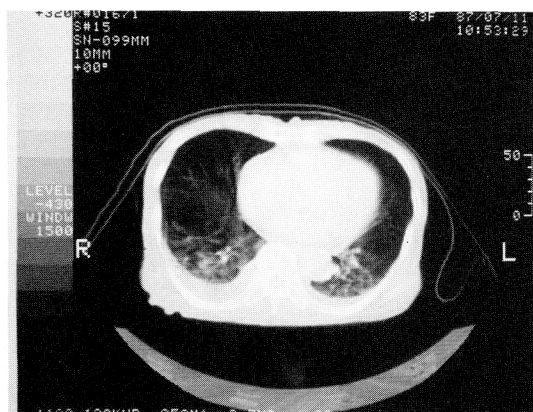


Fig. 2 Clinical course of the patient



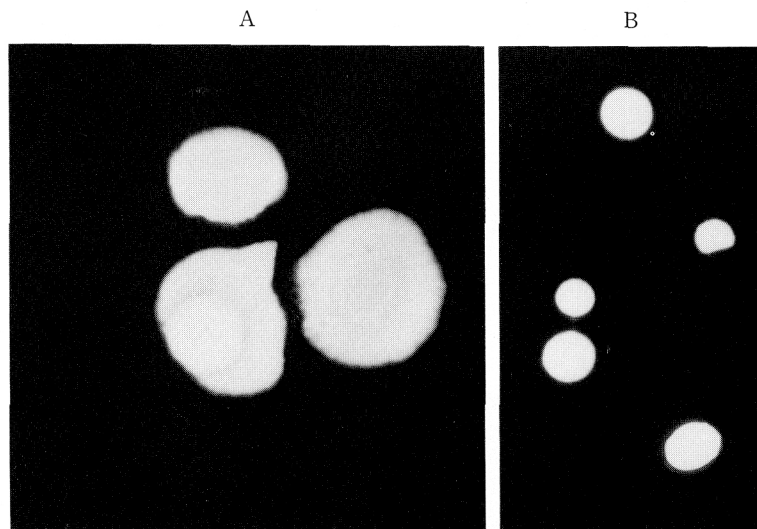
PIPC)4g による治療を開始したが、解熱傾向はなかった。また血清ナトリウム値の低下も認められ、もうろう状態の原因がこの低ナトリウム血症に起因している可能性も考えられたため、ナトリウムの投与を行ったが、改善傾向は認められなかった。血清浸透圧は、252mOsm/L と尿浸透圧の523mOsm/L に比較し明らかに低く、尿中ナトリウムは持続的に排泄されているにも拘らず、脱水症状や浮腫などが認められなかったため、SIADH を

Fig. 3 CT scan of the chest showing reticulo-linear shadow and pleural effusion.



疑い、1日1,000mlの水制限およびデメクロサイクリンを投与したところ、血清ナトリウム値の改善を認め、SIADH と診断した。一方、細菌感染症を疑って行った2回目の血液培養から、酵母様の真菌が認められ、PIPCの使用にもかかわらず発熱持続したため、本菌による真菌感染が強く疑われた。胸部CT・頭部CT・腹部エコー等による病原菌の検索をおこなったが、胸部CTにおいて両側中下肺野を中心とする線状・索状影 (Fig. 3) 以外は特に異常を認めなかった。頻回に喀痰の一般細菌および真菌の検査を行ったが有意の菌は分離されなかった。気管支鏡を用いた検査も考慮したが、患者の状態が不良のため施行できなかった。入院後徐々にCRPの陽性化が著明になり、低ナトリウム血症が改善されたにも拘らず、意識のもうろう状態の改善が認められなかったため、髄膜炎を疑いルンバルを施行した。髄液は透明であったが、可視可能な浮遊物が多量に認められ、細胞数252/3, バンディー (+), 蛋白定量45mg/dl, 糖量83mg/dl, クロール120mEq/L とリンパ球主体の細胞数の増加を認めた。墨汁染色では、白く抜けた細胞様の物が多数存在したが、はっきりした莢膜は認められなかった (Fig. 4B)。また

Fig. 4 A: India ink preparation of encapsulated CN strain showing capsule (other case,  $\times 1,000$ ).  
B: India ink preparation of CN-CD strain showing cells with no capsule (this case,  $\times 1,000$ ).



PAS・ムチカルミン染色等も試みたが、クリプトコックスに特徴的な厚い莢膜は認めなかった。髄液の酵母様真菌は、サブロー・グルコース寒天培地により培養を行ったが発育は遅く、コロニーが肉眼的に観察される迄には 3 日間を要した。発育したコロニーは、クリーム色の表面平滑な形状を示し、ラフ型を呈していた (Fig. 5)。本菌は、ウレアーゼ陽性、イノシトール利用性等の生化学的性状 (Table 2) の結果より *C. neoformans* と同定されたため CN-CD による髄膜炎と診断した。昭和 62 年 7 月 11 日より、miconazole を点滴静注にて 200mg/日から開始し、その後 1,200mg/日まで増量して治療を行った。また 7 月 16 日からは連日 7 日間髄腔内に miconazole 20mg/日を投与した結果、髄液中の真菌数は減少し、また髄液中の細胞数も 7 月 16 日 101/3, 7 月 20 日 42/3, 7 月 27

日 16/3 と着実に減少し、miconazole の細菌学的治療効果が認められた。また末梢血の白血球も正常化してきたが発熱は持続し、髄液中の糖量は低下、蛋白は増加の傾向を示した。次第に全身的衰弱が認められ、心不全をきたし、濾出性の胸水や全身性の浮腫を認めたため、ラシックス等による治療を施したところ、それに反応し一時的な改善を示した。しかしながら再び心不全の状態となり、尿路感染等の感染を繰り返し併発し、8 月 1 日に心不全のために死亡した。

### 考 案

ヒトに病原性をもつ代表的な担子菌酵母である *Cryptococcus neoformans* は通常腐生菌として土壌中に広く分布し、鳥類の排泄物によく存在することは知られている。この様に自然界に存在しているクリプトコックスは莢膜をもたないとされているが、吸入され肺組織に到達するなどして、いったん動物の体内に進入すると、これらの菌は宿主の感染防御能に対抗し増殖するためには莢膜が必要になる。莢膜は食菌作用を阻害し、蛋白抗原の暴露を妨害する働きがあり<sup>1)</sup>、その結果強い病原性を発揮するとされている。またこの莢膜はグルクロキシロマンナンと呼ばれる酸性ヘテロ多糖から構成され、クリプトコックスの診断、型分類において非常に重要である。特に髄膜炎の診断には、墨汁染色による髄液沈渣中に本菌特有の厚い莢膜を証明することが本菌による髄膜炎の重要な診断法とされている。

今回我々は CN-CD 症による髄膜炎・敗血症の症例を経験したが、CN-CD 症は本邦では我々が検索しえた中では中村ら<sup>2)</sup>の髄膜炎の報告があるだけである。中村らの症例では墨汁染色において莢膜は陰性であったが、PAS 染色陽性、ムチカルミン染色陽性であり、クリプトコックスが必ずしも厚い莢膜を有するとは限らないことを力説し、墨汁染色だけではなく PAS 染色、ムチカルミン染色を併用することの必要性を述べている。本例も墨汁染色陰性であったことから、はじめはクリプトコックスを否定的に考えていたが、糖の発酵性、イノシトール利用性、ウレアーゼ陽性等の生化学的性状より *C. neoformans* と同定した (Table

Fig. 5 A: Isolated from the case: Dry CN-CD colony.

B: Mucoid large colony of encapsulated CN strain (other case).

A B

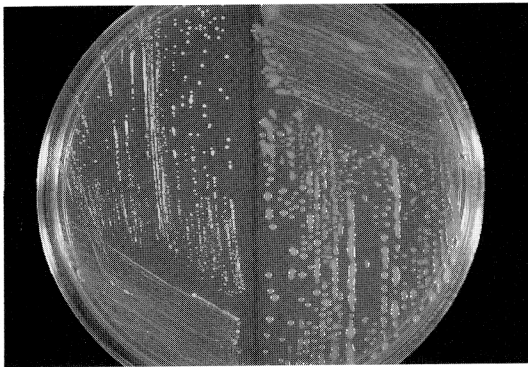


Table 2 Biochemical findings and MIC values of the isolate

GAL +	LAC -	SUC +	MLT +	CEL -	AMG -	
XYL +	ARA -	TRE -	MLZ +	RAF +	NAG -	
XLT -	DUL +	ADO -	PAL +	GLY -	SOR +	
ERY -	MEL -	CYC -	GLU +	INO +	NIT -	
2KD +	URE +	48H -				
M I C						
Amphotericin B	0.78	Nystatin	25			
5-FC	1.56	Ketoconazole	0.78			
miconazole	≤0.05	Aculeacin A	>100			

2).

Farmer ら<sup>3)</sup>は、Blastomycosis と類似した PAS 染色陽性、ムチカルミン染色陽性の CN-CD による肺クリプトコックス症を経験しているが、この菌をマウスに接種することにより、CN-CD による生体の炎症反応を病理組織学的に詳細に検討し報告している。彼らの報告によると、CN-CD はふつうの莢膜を有したクリプトコックスにくらべると病原性は弱いが免疫反応はむしろ強く、初期化膿と食菌作用によって特徴づけられた強い炎症反応を誘発し、肉芽腫を形成する傾向を示し、食細胞に CN-CD は貪食された像がよく認められたとして、莢膜形成型クリプトコックス感染との病態の違いを明らかにしている。

Gutierrez ら<sup>4)</sup>や Harding ら<sup>5)</sup>は、Histoplasmosis と類似した肺における CN-CD 症の症例を、また Attal ら<sup>6)</sup>は肺感染症を中心に散在性 CN-CD の症例を報告しているが、これらの症例はムチカルミン染色でも莢膜は陰性で、他の肉芽腫性疾患との組織病理的鑑別は染色法では困難であり、培養により生化学的性状を基に同定することが唯一の診断法と述べている。しかし Ro ら<sup>7)</sup>は 3 例の CN-CD による肺感染症を経験し、他の酵母形成真菌と病理組織学的染色により比較し、Fontana-Masson 染色 (以下 FMS) において莢膜形成クリプトコックスと CN-CD だけが陽性を示したとして、培養が利用できないときには、FMS が唯一の診断法として、真菌症の検査にはルーチン化する必要があると述べている。

中村ら<sup>2)</sup>は培養された CN-CD をマウスに投与し、その肝組織切片を組織学的に検索しているが、それでは厚い莢膜を有しており、また Gutierrez ら<sup>4)</sup>による電顕的観察では、ごく薄い莢膜を認めている。この様に CN-CD と云えども実際は莢膜は完全に欠損しているものではなく、形成不全と呼ぶ方が妥当かも知れない。Farmer<sup>3)</sup>は、CN-CD は莢膜形成の 1 代謝経路の欠損と考えているが、最近 AIDS 患者と CN-CD の関連性が問題となっているが、宿主側の免疫力と莢膜の産生性との関連も考えられ、今後検討されるべき問題であろう。この症例は、特に髄膜炎症状が認められず、ま

た低ナトリウム血症が存在しており、髄膜炎と診断するのに時間を要した。クリプトコックス髄膜炎は、一般に老年者では髄膜刺激症状が乏しく、精神症状が多いとされていることを考えると、このような症例においては髄膜炎の存在を疑い、髄液の検索をすることが重要だと考える。

本症例では、両側下肺野を中心として線状粒状影を認め、原発巣としての髄膜炎との関連が考えられたが、喀痰培養で真菌は認められず、また気管支鏡による生検あるいは剖検もできなかったために病理組織学的検索を行うことはできなかった。

本菌の各抗真菌剤の MIC を測定したが、そのなかでは miconazole が  $\leq 0.05$  と最も高い抗菌活性を示した。miconazole による治療によって、髄液の細胞数および菌量の減少を認めたものの、発熱の改善には至らなかった。miconazole は、amphotericin B、5-FC 等に比べ副作用が少なく、臨床的に非常に使いやすい薬剤であるが、一般に血管脳関門の移行が悪いと言われている。那須ら<sup>8)</sup>はそのために Ommaya reservoir を用いて miconazole を脳室内へ投与することによりクリプトコックス髄膜炎を軽快させた症例を報告して、真菌性髄膜炎では脳室内投与の必要性を述べている。本例でもまず miconazole 1,200mg/day の静脈内投与を試みたが、臨床的効果があまり認められなかったため、miconazole 20mg の髄腔内投与を行った。その結果発熱の低下傾向が認められ、髄液中の細胞数の低下を認めた。このことから、クリプトコックス髄膜炎の miconazole による治療としては、静脈内投与だけでは不十分で必要に応じて髄腔内・脳室内投与が有効だと考えられた。

本症例は第 62 回感染症学会総会にて発表した。

#### 文 献

- 1) Bulmer, G.S. & Sans, M.D.: Cryptococcus neoformans II. Phagocytosis by human leukocytes. J. Bacteriol., 94: 1480-1483, 1967.
- 2) 中村正三, 大原義朝, 大友 仁, 高橋貞夫, 板原克哉: Capsuledeficient cryptococcus neoformans (CN-CD) によるクリプトコックス髄膜炎の 1 例. 最新医学, 34: 636-643, 1979.
- 3) Farmer, S.G. & Komorowski, R.A.: Histologic response to capsule-deficient cryptococ-

- cus neoformans. Arch. Pathol., 96: 383—387, 1973.
- 4) Gutierrez, F., Fu, Y.S. & Lurie, H.J.: Cryptococcosis histologically resembling histoplasmosis. Arch. Pathol., 99: 347—352, 1975.
- 5) Harding, S.A., Scheld, W.M., Feldman, P.S. & Sande, M.A.: Pulmonary infection with capsule-deficient cryptococcus neoformans. Virchows Arch. Pathol., 382: 113—118, 1979.
- 6) Attal, H.C., Grover, S., Bansal, P.M., Chaubey, B.S. & Joglekar, V.K.: Capsule-deficient cryptococcus neoformans. An unusual clinical presentation. J. Assoc. Physician. India., 31: 49—51, 1983.
- 7) Ro, J.Y., Lee, S.S. & Alya, A.G.: Advantage of fontana-masson stain in capsule-deficient cryptococcal infection. Arch. Pathol. Lab. Med., 111: 53—57, 1987.
- 8) 那須 繁, 福岡義輔, 熊谷幸雄, 岡村精一, 沢江義郎, 永渕正法: Miconazole の脳室内投与により軽快せしめたクリプトコッカス性髄膜炎の 1 例. 感染症誌, 56: 1230—1236, 1982.

A Case of Sepsis and Meningitis due to Capsule-Deficient  
*Cryptococcus neoformans* with SIADH

Hiroshi MUKAE, Masanori IWAMOTO, Akitoshi KINOSHITA, Tomiko TAKASE,  
Norihiro MORI & Toru ISHINO

Department of Internal Medicine, Hokusho Central Hospital

Shigeru KOHNO, Keizo YAMAGUCHI, Masaki HIROTA & Kohei HARA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Capsule-deficient *Cryptococcus neoformans* (CN-CD) infection is very rare. The authors recently experienced the case of CN-CD infection with the complication of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a 83 year old woman. She was admitted to our hospital with the complaints of fever and general fatigue on June 10, 1987. At the time of admission, there were no abnormal findings except a mildly lowered consciousness level on physical examination, there were no abnormal neurological finding nor meningeal signs. Laboratory data revealed a mild leukocytosis and hyponatremia. Chest X-P showed a few small nodular shadows scattered in both lungs. Antibiotics therapy was of no help and hyponatremia became worse. Then with the suspicion of SIADH, Demeclocycline was administered and limitation of water intake was decreased and hyponatremia improvement was used. Yeast-like fungi was detected in the venous blood culture and in the cerebrospinal fluid (cell count: 252/3) CN-CD by India-ink preparation and bacteriological nature were determined. We made a diagnosis of sepsis and meningitis by CN-CD accompanied with SIADH. In spite of Miconazole administration intravenously and intrathecally, she died 2 months after admission.

The minimal inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of antibiotics against the isolated CN-CD was as follows: Amphotericin B: 0.78, 5-FC: 1.56, Miconazole  $\leq 0.05$ , Nystatin: 25, Ketoconazole: 0.78.