ネフローゼ症候群に併発したクリプトコッカス髄膜炎の1例

慶応義塾大学医学部内科学教室

李 世 哲 荒井 寿朗 松 木 駿 浅野 誠一

慶応義塾大学医学部 皮膚科学教室

西川 武二

慶応義塾大学医学部 病理学教室

中島 壮太

A CASE OF NEPHROTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH CRYPTOCOCCAL MENINGITIS

Seitetsu LI, Juro ARAI, Shun MATSUKI, Seiichi ASANO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

(Director: Seiichi Asano)

Takeji NISHIKAWA

Department of Dermatology, School of Medicine, Keio University

Sota NAKAJIMA

Department of Pathology, School of Medicine, Keio University

概要 46才，女性。3年前に尿所見から腎炎といわれ，1年後腎生検の結果慢性腎炎と診断され3カ月前全身浮腫および発熱を認め，ステロイド薬および利尿薬の持続投与をうけ軽快していたが，1カ月前から39℃台の発熱および頭痛を認めたので当院に転院した。入院後も発熱，頭痛が持続し，尿，髄液よりCryptococcus neoformansを検出したためAmphotericin Bを投与したが，計50mg投与時に死亡した。剖検で脳実質，脳脊髄膜，腎にCryptococcus neoformansを確認したが，腎にはAmphotericin Bによると思われる中毒性病変を認めなかった。本症発病の誘因としては，基礎疾患の存在，ステロイド薬，抗生薬，抗癌薬などの投与が考えられるが，本例はネフローゼ症候群のステロイド薬投与中に，本症を併発したものである。

はじめに

Cryptococcosisは1894年Busse¹⁾により最初に報告され，本邦では1915年渡辺ら²⁾によつて初めて記載された。近年ステロイド薬，抗生薬，抗癌薬など投与の機会が増加するに伴つて本症は増える傾向にあり，本邦でも年間約10例が報告されている。しかしながら生前診断率は13.3%³⁾と低く，特効薬物であるAmphotericin Bは長期間大量投与を必要とし，またその副作用として，特に腎障

害をきたすことなどに多くの問題点が提起されている。われわれは，発熱，頭痛で入院したネフローゼ症候群患者の尿，髄液からCryptococcus neoformansを検出したので，Amphotericin Bを投与し，1週間後死亡し，剖検したので報告する。

症 例

患者： 綾○美○枝，46才，主婦。

主訴： 発熱および頭痛。

既往歴： 特記すべきことはない。

家族歴： 特記すべきことはない。

〔昭和44年5月10日 第202回関東地方会推薦〕

現病歴： 昭和41年5月、全身倦怠感を認め尿検査から腎炎と診断され、42年3月、腎生検で慢性腎炎と診断された。11月、全身に浮腫が出現し、低蛋白血を指摘され、プラズマ注射を受けた。43年7月、全身浮腫および発熱を認め、ステロイド薬および利尿薬の持続投与を受けた。9月初旬、39°C台の発熱、頭痛、咳嗽などが出現し、ついで胸痛とともに左胸水の貯留を認めた。9月下旬、胸水は消失したが、発熱、頭痛が持続するため当院に転院した。

入院時現症： 体格小、栄養不良。皮膚やや乾燥。脈拍 114整、血圧140/100。眼瞼結膜軽度貧血、黄疸はなく、リンパ節触れず。胸部打聴診上異常なく、腹部やや膨隆し、波動と右下肋部に圧痛を認めるが抵抗はなく、肝、腎、脾は触れない。両下肢に浮腫が著明、腱反射は正常、病的反射、項部強直、ケルニッヒ症候などは認めない。脳神経系にも特記すべき異常所見は無い。

入院時検査成績： 尿； 比重 1011、蛋白(+)、糖(-)、ウロビリノーゲン(±)、沈渣；赤血球 5～6/1視野、白血球 6～7/1視野、腎上皮細胞 7～8/1視野、硝子様円柱(+)。末梢血； 赤血球 275×10^4 、Hb8.2g/dl、Ht24.5%、色素係数0.94、網状赤血球10%、白血球 7,200。百分率； 桿状核球45%、分葉核球34%、好酸球および好塩基球0%、リンパ球16%、単球5%。血液化学； Na 131.7mEq/l、Cl 103mEq/l、K 3.3mEq/l、Ca3.9mEq/l、P 1.6mEq/l、BUN20.7mg/dl、クレアチニン 1.5mg/dl、総コレステロール 490mg/dl、CO₂結合能45.5vol%、Fe26.7γ/dl、Cu 115.3γ/dl、総蛋白5.0g/dl、アルブミン28.4%、グロブリン71.6%、A/G 0.4。分画； α₁グロブリン 9.5%、α₂グロブリン32.8%、βグロブリン 6.9%、γグロブリン22.4%。肝機能； GOT18、GPT8、CCLF(-)、TTT1.8、Kunke15.3。血沈1時間値151。ASLO166、CRP(卅)、R-A test(-)、クームテスト(-)、LE cell(-)、ワ反応陰性。心電図； 心筋障害。胸部および頭部X線写真異常なし。眼底所見； 乳頭浮腫(-)、綿花状白斑(+)、出血(+)、Keith-Wagener II b。

入院後経過： 慢性腎炎によるネフローゼ症候群と診断したが、39°C台の発熱が持続するので動静脈血および尿の培養を行ない、合成セファロスポリン系抗生薬1日2gの投与を開始した。4日後、なお39°C台の発熱、頭痛、悪心、嘔吐、耳鳴などが持続するため、腰椎穿刺を施行(表1)、髄液所見から結核性髄膜炎を疑って、三者併用およびプレドニソロン20mgの投与を開始した。以後自覚的には上記症状の軽減をみたが、午後には38°C

写真1. 患者髄液中のCryptococcus neoformans (墨汁染色)

表1. 髄液所見

検査項目	検査月日		
	昭和43 9.30	10.8	10.19
初 圧 (mmH ₂ O)	330	325	310
混 濁	(+)	(±)	(-)
キサントクロミー	(-)	(-)	(-)
クエッケンステット	(-)	(-)	(-)
バンディー反応	(+)	(+)	(+)
ノンネ・アベルト反応	(+)	(+)	(+)
トリプトファン反応	(+)	(+)	(+)
細胞数	1125/3	58/3	245/3
総蛋白量 (mg/dl)	70	80	100
糖 (mg/dl)	23	0	25
NPN (mg/dl)	22.9	20.6	40.7
Cl (mEq/l)	109	111	106
一般細菌	(-)	(-)	(-)
T.B菌	(-)	(-)	(-)
クリプトコッカス菌		(+)	(+)

台の発熱が持続していた。10月初旬、尿培養で *Cryptococcus*らしきものを検出したため、再度腰椎穿刺施行、髄液からの *Cryptococcus neoformans* の同定を待った(写真1, 表1)。その間、ネフローゼ症候群の臨床所見および検査成績にはほとんど変化をみながつたが、中旬からたびたび意識混濁が出現するようになった。しかし項部強直、ケルニッヒ症候、病的反射その他脳神経系に異常所見は認めながつた。下旬、*Cryptococcus neoformans* であることが確定したので三者併用を中止し、Amphotericin B 1 mgから漸増の点滴静注を開始、悪寒戦慄、悪心、発熱等の副作用防止のため、ステロイド薬の点滴静注、抗ヒスタミン薬、サリチル酸薬、クロールプロマジンなどを併用⁴⁾したが、1週間後Amphotericin B点滴静注中(計50 mgとなる)、突然意識障害が強度となり死亡した。

分離菌の菌学的所見： 髄液および尿からサブロー培地に生じたやや光沢を帯びたクリーム様円形コロニーは、鏡検上ほぼ円形、大小不同のある胞子で、莢膜形成は明らかでなかつた。しかし血液寒天平板陳旧培養のコロニーには、明らかな莢膜形成がみられ、髄液沈渣の墨汁標本の直接鏡検でもきわめて特徴的な厚い莢膜が証明された。この分離菌の形態学および生物学的性状は表2に示すごとくで、莢膜を有する円形の胞子、糖醗酵、利用能、urease産生、澱粉様物質産生などの所見がいずれも典型的であつて、*Cryptococcus neoformans*と同定した。

表2. 分離菌の形態学的・生物学的性状

鏡 検	墨汁染色	大小不同・円形の厚い莢膜を有する胞子
	スライド・カルチャー	菌糸形成せず
培 養	サブロー培地	やや光沢を有するクリーム状の湿潤性円形集落
	37℃における発育	可
生物学的性状	糖醗酵	Dextrose, Sucroseのみ酸を形成するがガスは欠き Maltose, Galactose, Lactoseは酸・ガス共に陰性
	糖利用	Dextrose, Galactose, Maltose, Sucroseは利用するが Lactoseは利用しない
	Urease産生	陽 性
	澱粉様物質産生	陽 性
	硝酸カリ利用	陰 性

病理学的所見： 脳は重量約 1,300 gで脳脊髄膜は全体に混濁しており、特に脳底部に顕著であつた。さらに限局性、粟粒大、円形の灰白色斑状結節が散在しており、割面では脳室の拡大は認められなかつたが、その壁は半透明な鉛色で脈絡叢に軽度の癒着を認め、脳底部の脳膜直下の脳実質内に半透明鉛色の部分を認めた。組織学的には脳脊髄膜および脈絡叢に透明な厚い被膜を持つ淡赤色の菌体を多数認め、これらを中心に類上皮細胞、ラ型類似の巨細胞からなる肉芽腫を形成していた(写真2)。これは培養によつて *Cryptococcus neoformans*と同定された。脳室壁および脳膜直下の脳実質内には、主として血管周囲の細胞浸潤のグリア増殖が認められ、第四脳室壁、中脳水道周辺などでは、本菌の小集簇を認めた。

腎臓には本菌を中心とする肉芽腫の形成を認め、両腎は萎縮し、硬く、表面は細顆粒状を呈していた。組織学的には、糸球体の係蹄壁は一樣に肥厚しており、mesangium cellの増加およびBowman嚢との癒着は認められず、“membranous nephropathy”に相当するものと考えられた。

なお、皮膚、肺などには、肉眼的にも組織学的にも本菌による病巣は認められなかつた。

考 案

*Cryptococcosis*は *Cryptococcus neoformans*によつて惹起され、肺、肝、腎、脾、リンパ節、皮

写真2. 脳脊髄膜中の *Cryptococcus neoformans*

膚、その他各臓器を侵すが、特に中枢神経系に親和性をもち、髄膜刺激症状を初発症状とし、髄液から菌体が検出されて、診断されることが多い。本症例はネフローゼ症候群の加療中、発熱、頭痛、悪心、嘔吐などを認め、尿および髄液から本菌を検出して、生前に診断することができた。

本症の感染ないし発病機転については不明点が多いが、本菌は牛乳、土壌、鳥類排泄物より分離され、病原菌は健康人の皮膚、粘膜、腸または自然界からも分離されている。発病の原因にかんしては、本菌が健康人体内で何らかの誘因で病原性を獲得して発病するという内因説と、自然界に存在して病原性を持つ本菌の感染によるとする外因説とが考えられている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。感染経路としては、経気道的、経皮的、経口的、腸リンパ行性に、頸部または頭部の病巣からリンパ行性に髄膜に達するものなどが考えられる。

近年ステロイド薬、抗生薬、抗癌薬などの開発がすすみ、それらの投与機会が増加し、これらが個体の抵抗力を減退させ、あるいは菌交代現象をひきおこし、本症発病の誘因をなしていると考えられる。

本症例の発病因子や感染経路については不明であるが、慢性腎炎としての抵抗力の減弱、ステロイド薬の投与が考えられる。9月初旬、発熱、咳嗽、胸痛などの呼吸器症状を呈したことから、本菌の気道感染の可能性も考えられるが、剖検肺には本菌による病変は認められず、本菌も検出されなかった。

昭和31年から昭和42年までの12年間の本邦報告例について、われわれが集計したところでは、患者は各年代にわたっており、特に20才台から60才台まではほぼ同数にみられ(表3)、男女比はほぼ2:1と男性に多い(表4)。これらの症例の半数以上が、発病以前にすでに基礎疾患をもっており、そのうち結核がもつとも多く、ついで白血病、以下ホジキン病、肝硬変、SLE、胃癌その他となつている。腎疾患としては、慢性腎炎1例、腎硬化症1例が報告されており、本症例のように、ネ

表3. 年齢

年 令	例 数
0~9	5
10~19	8
20~29	20
30~39	23
40~49	18
50~59	24
60~69	21
70~	1
記載なし	2
計	122

表5. 基礎疾患および発病前の使用薬

疾患名	例数	抗生物質	ステロイド薬	抗癌薬	放射線照射
結核	20	12	5		1
白血病	13	4	4	4	
リンパ細胞肉腫 ホジキン病	8	4	4	4	1
肝硬変症	5	2	2		
SLE	4	4	4		
胃癌	4	1			2
術後	3	2			
貧血	3	1	1		
肺腫瘍	2	2	1		
その他	20	12	7		

表4. 性

	例 数
男	76
女	44
記載なし	2
計	122

表6. 転帰

	アンフォテリシンB 未使用例	アンフォテリシンB 使用例
治癒または 軽快	8	16
死 亡	87	8
記載なし	3	
計	98	24

フローゼ症候群のステロイド薬投与中に本症を併発したという報告はない。発病以前にステロイド薬投与を受けた症例は約20%であるが、記載の不明確なものは、これから除いてあることから、実際にはその症例はもつと多いものと思われる。また発病以前に抗生薬を投与された例は約40%である(表5)。

本症の転帰としては、Amphotericin B非投与98例中87例(約90%)が死亡し、Amphotericin B投与24例中16例(約70%)が軽快している(表6)。

本症の治療については、現在Amphotericin Bが奏効するといわれ、その投与症例の80%は治癒または軽快している⁸⁾。しかし種々の副作用がみられ、そのうちで重要なものは腎障害であり、GFR、RPFの減少、尿濃縮力低下、低カリウム血およびrenal tubular acidosisの進展などがあけら

れている⁹⁾¹⁰⁾。これらは、この薬物による腎血管のvasoconstriction, 尿細管に対する直接の毒性に基因するものであり、投与を中止すれば改善が期待される。

本症例は基礎疾患としてネフローゼ症候群があったので、本薬の腎毒性を考慮しながら投与した。1週間後、計50mg投与の時点で急死したが、剖検腎には、本薬によると思われる中毒性病変は認められなかった。短期間、少量投与の症例であり、これをもつて、本薬の腎に対する影響を論ずることはできないが、死亡の要因とは考えられない。

結 論

ネフローゼ症候群のステロイド薬投与中に、Cryptococcosisを併発し、Amphotericin Bを投与中に死亡、剖検した1例を報告した。

本症発病の誘因としては、基礎疾患、ステロイ

ド薬投与などによる個体の抵抗力減退、抗生薬、抗癌薬投与による菌交代現象などがあげられる。

本症の臨床症状は特異的なものが少ないので、ステロイド薬、抗生薬、抗癌薬などの長期投与にあつては、本症の併発を念頭におく必要がある。

文 献

- 1) Busse, O.: Zentral F. Bact., 16: 175, 1894.
- 2) 渡辺信吉: 福岡医誌, 8: 470, 1915. —3) Miyake, M., & Okudaira, M.: Acta Path. Jap., 17: 401, 1967. —4) Spickard, A., et al.: Ann. Int. Med., 58: 66, 1963. —5) 福島孝吉: 最新医学, 11: 158, 1955. —6) 福島孝吉, ほか: 日本臨牀, 18: 51, 1960. —7) 螺良英郎: 真菌と真菌症, 3: 50, 1962. —8) Butler, W.T., et al.: New Eng. J. Med., 270: 59, 1964. —9) Douglas, J.B., & Healy, J. K.: Amer. J. Med., 46: 154, 1969. —10) McCurdy, D.K., et al.: New Eng. J. Med., 278: 124, 1968.