クリプトコックス髄膜炎の発症並びに病態に関する実験的研究、 特に副腎皮質ホルモンの影響について

Experimental Studies on Cryptococcal Meningitis, Especially
Effect of Adrenal Cortical Hormones on the Infection.

寺 田 文 夫*
Humio TERADA

緒 言

Cryptococcus neoformans の人体感染によつておこされるクリプトコックス症では、肺臓のほか特に好んで中枢神経系が侵され、その結果結核性あるいはウイルス性髄膜炎に酷似した髄膜炎をおこしたり、脳腫瘍や脳膿瘍の如き症状を呈したりすることがあるが、ひとたびこのような中枢神経系の障害が現われると患者の殆んど全例が早晩死亡するに至っている。

最近クリプトコックス髄膜炎の臨床報告は次第に数を増しているが、一般に生前の診断は困難で、剖検時初めて本症と決定されているものが少なくない。また発症機転として細網内皮系の障害、特に白血病を含めた悪性リンパ腫及び結核に合併してみられることが多い。抗生物質、副腎皮質ホルモンの進歩とともに本症の発症が増加しているという説があるが、これに対し疑問をもつ学者も一部にある。また本症の発症に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響についての実験的研究は少ないようである。

著者は本症の特に髄液の変化を主体とした生前の診断法並びに副腎皮質ホルモンの髄腔内注入が感染に及ぼす影響などについて検討し、2, 3の知見を得たので、こゝにその成績を発表する。

I 実験的クリプトコックス髄膜炎の発症に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響

実験方法並びに材料

実験動物としては体重 7.0kg~15.5kg の雄犬 14 頭を使用した。

接種菌は *Cryptococcus neoformans* 堀江株を用い、Sabouraud 寒天培地 37°C 3 日間培養のものを使用した。

感染方法として 11 例に体重 1kg あたり 1.7mg ないし 7.8mg の菌量の生理食塩水浮游液を後頭下穿刺によつて髄腔内に注入した。なお 1 例には体重 1kg あたり

8.57mg を静脈内に注入した。副腎皮質ホルモンの使用量及び使用方法は 6 例にハイドロ・コルチゾンを体重 1kg あたり 1.0mg~7.0mg を菌接種直後、同じく後頭下穿刺によつて髄腔内に 1 回だけ注入した。また 1 例にコルチゾン体重 1kg あたり 7.0mg を菌の髄腔内接種直後より始めて以後連日 10 日間筋肉内に注射した。

対照として 2 例にハイドロ・コルチゾン体重 1kg あたり 5.0mg~7.7mg を髄腔内に 1 回だけ注入した。

なお副腎皮質ホルモンの菌の毒性に及ぼす影響をみるため、毒力の増加の有無をみる一方法として副腎皮質ホルモン加培地上における菌の莢膜の消長を検査した。なお被検菌 *Cryptococcus neoformans* には培地上、莢膜形成の少ない堀江株のほか莢膜を全く有しない M₂ 株を用いた。

実 験 成 績

実験犬の体重、接種菌量、生死の有無、生存期間等は表 1 の如くである。菌のみを接種したものを第 1 群、菌とハイドロ・コルチゾンを接種したものを第 2 群として観察した。

12 例中 6 例が死亡し、2 例は昏睡状態に陥り死の直前と考えられたので殺戮した。

第 1 群では全身状態は菌接種後一時活気を失ひ摂食も制限されたが、数日後には次第に回復してきた。なお 5 例中 2 例が死亡しているが、そのうち 1 例 (第 5 例) は菌接種前より全身衰弱が可成りつよく、後に述べるように髄液及び剖検後、脳よりの菌の培養は陰性で、また病理学的に脳に髄膜炎所見を認めず、従つてその死因はクリプトコックス髄膜炎とは考えにくかつた。他の 3 例は長時日生存し一般状態も良好で、特に発病の徴候もみられなかつた。

これに反して第 2 群では菌接種直後より一般状態が不良となり、摂食はするが摂食は極めてわるく、歩行は障害され、全身衰弱が著しく、5 日乃至 10 日後に死亡した。死亡直前に興奮、意識障害、嘔吐、音響過敏、項部強直等の髄膜炎症状を示したものが多く、また全眼球炎や脳圧の極度の亢進によつて視力を失つたものもあつ

* 順天堂大学医学部第 1 内科学教室
1960 年 2 月 5 日受付

表1 実験犬の生存日数に及ぼすハイドロ・コーチゾンの影響

	番 号	性	体 重 kg	菌 量 mg/kg	ハイドロ・コーチゾン 同時接種 (mg/kg)	生 死 の 別 (日数)
第 一 群	1	♂	7.0	8.57 (静)		生 存 (観察日数 46)
	2	♂	10.0	3.0 (髄)		死 亡 (10)
	3	♂	11.3	1.7 (ク)		生 存 (観察日数 33)
	4	♂	11.3	2.7 (ク)		生 存 (ク 15)
	5	♂	15.5	6.8 (ク)		死 亡 (22)
第 二 群	6	♂	12.0	5.0 (ク)	5.2 (髄)	死 亡 (8)
	7	♂	7.9	4.5 (ク)	7.0 (ク)	死 亡 (5)
	8	♂	10.0	6.5 (ク)	2.7 (ク)	死 亡 (10)
	9	♂	9.0	4.3 (ク)	5.5 (ク)	殺 戮 (5)
	10	♂	9.2	7.8 (ク)	5.0 (ク)	死 亡 (7)
	11	♂	6.5	2.0 (ク)	1.0 (ク)	死 亡 (11)
	12	♂	11.0	5.4 (ク)	7.0×10 (筋)	殺 戮 (35)
対 照	13	♂	9.1		7.7 (髄)	生 存 (観察日数 8)
	14	♂	6.5		5.0 (ク)	生 存 (ク 27)

静： 静 脈 内

髄： 髄 腔 内

筋： 筋 肉 内

た。即ち第2群では全例が多少とも髄膜炎症状を示して発症し、短時日で死亡している。コーチゾンを筋注した例では比較的長時日生存したが全身衰弱が可成りみられた。しかしこれは剖検上の所見よりして頻回の髄腔穿刺の影響も考慮の要があると考えられる。

一方ハイドロ・コーチゾンのみを髄腔内に注入した対照例2例は、一時やゝ元気を失うが、短時日で正常状態に復し、あとに述べる如く髄液などの変化はみられなかつた。

ハイドロ・コーチゾン加培地における菌莢膜の消長は次の如く検査した。水溶性のハイドロ・コーチゾン・ナトリウム・サクシネートの 10mg/cc~0.1γ/cc の10倍稀釈系列を含む Sabouraud 液体培地における菌の莢膜の消長を、接種前及び後24時間、48時間、72時間、4日、5日、6日、7日、10日、15日にそれぞれ検査した。堀江株及び M₂ 株は幾分莢膜を獲得する傾向がみられたが、対照に比較して特に有意の差は認められず、一応、副腎皮質ホルモンの本菌自体に及ぼす影響は殆んどないものと考えられる。

II 実験的クリプトコックス髄膜炎の病態、特に髄液の生化学的变化、菌の消長並びに病理組織学的变化

実 験 方 法

実験Iに述べたような感染方法によつて菌あるいはハ

イドロ・コーチゾンを注入した犬について、後頭下穿刺により髄液を採取し、その細胞数及びその種類、パンジー反応、クロライド量、アンモニア量、尿素量、糖量、アルコールの定性反応、髄液並びに血液の菌培養及び髄液中の菌形態並びに菌数と一般細胞数の比率等を経過を追つて検討した。また髄液アンモニアについては細菌性及び漿液性髄膜炎の臨床例についても定量を行つて実験例と比較した。

クロライドは Schales & Schales 法、アンモニアは Bessman の微量測定法、尿素は Urease-Nessler 法、糖は Somogyi 法、アルコールの定性反応は Niclaux 法により測定した。採取する髄液の量及び採取回数制限されているため測定する対象は適宜選択した。

菌培養は生存中には髄液及び血液について、剖検時には心血・脾血・脳・肺・肝・腎・脾・心・副腎について行い、Sabouraud 寒天培地のほか、血液寒天培地をも使用した。菌形態についてはインジアインクの墨汁標本を作成し、その莢膜を観察した。

病理学的検査としては、致死或いは殺戮後剖検した。脳、脳膜及び主要臓器の肉眼的病変の有無を検査するとともに、Haematoxylin-Eosin, Mallory 及び Periodic Acid Schiff 染色標本をつくり組織学的変化並びに菌の状態についても検査した。

実 験 成 績

1) 髄液の細胞数並びに種類及びパンジー反応の変化

表2 髄液細胞数並びに種類及びパンジー反応の変化

	番号	生死別	細胞数 1/3 (多核球/リンパ球%)							パンジー反応							
			前	4	7	11	15	18	22	前	4	7	11	15	18	22	27
菌	1	生						90 $\frac{75}{25}$	160 $\frac{73}{27}$	—				±	±	+	+
	2	死	0	450 $\frac{66}{34}$	1,200 $\frac{72}{28}$					—	±	+					
	3	生	1	8	20			240 $\frac{43}{57}$	497 $\frac{39}{61}$	—	—	+	+	++	+	+	±
	4	生	1	560 $\frac{36}{64}$	450 $\frac{30}{70}$					—	±	+					
	5	死	4	80 $\frac{65}{35}$			45			—	—			++			
菌+ハイドロ・コーチゾン	6	死	2	80						—	+						
	7	死	1							—							
	8	死	4	160 $\frac{73}{27}$	145 $\frac{74}{26}$					—	±	+					
	9	死	1	80 $\frac{63}{37}$						—	±						
	10	死	1	105 $\frac{81}{19}$	120 $\frac{80}{20}$					—							
	11	死	1	17		3,250 $\frac{99}{1}$				—	±		++				
	12	死	1		375 $\frac{39}{61}$	450 $\frac{32}{68}$				—	—	++					
ハイドロ・コーチゾン	13	生	2		4					—		—					
	14	生	2		3					—		—					

は表2の如くである。

髄液中の細胞数は接種前には平均2/3で主としてリンパ球であるが、第1群、第2群とも接種後4日には著明に増加し、特に第2例では死亡直前1,200/3、第11例では3,250/3と顕著な増加を示したものもある。しかし一般には80/3ないし450/3と中等度の増加を示すものが多い。また短時日で死亡した2,3例においては100/3以下のものもみられた。これに反し生存例でも可成りの細胞増多をみるものもあつたが、これは頻回の後頭下穿刺による刺激も原因として考慮せねばならない。

細胞の種類は第3例、第4例の如き生存例では主としてリンパ球の比較的増多がみられたが、その他の例、特に死亡例では主に多核球の増多が顕著であるのが注目さ

れる。

パンジー反応は細胞増加よりは少々おくれで接種後7日頃から陽性となるようであり、細胞性反応よりは遅鈍であると考えられる。なお髄液の外観は一般に著明な濁濁を呈したが、遠心沈澱により上層は透明となり、従つてこの濁濁は主として細胞成分によるものであることがわかつた。

2) 髄液糖量の変動は3表の如くで、6例について測定したが、うち5例が多少とも減少し、特に第8例においては接種前62.5mgで7日後15.0mgであつた。しかし最も典型的な髄膜炎症状を示して死亡した第11例の如きは、糖の減少が甚だ軽微であつたことは注目される。

表3 髄液糖量の変動

番 号	1		2			7		8			9		11		13 (対 照)	
生 死 別	生		死			死		死			死		死		生	
接種後日数	前	15	前	4	7	前	4	前	4	7	前	4	前	11	前	4
mg/dl	75.0	75.0	80.0	75.0	50.0	63.5	51.5	62.5	17.5	15.0	67.0	53.5	68.0	55.0	77.0	72.5

3) アルコールの定性は表4の如くで、髄液糖量の減少した例においても陰性であった。

表4 髄液アルコールの定性反応

番 号	1		2		8		9	
生 死 別	生		死		死		死	
接種後日数	4	7	4	7	4	7	4	7
アルコール	—	—	—	—	—	—	—	—

4) クロライド量の変動は表5の如くで、3例について測定したが特に有意の変化は認められなかった。

表5 髄液クロライド量の変動

番 号	7		8			9		13 (対照)	
生 死 別	死		死			死		生	
接種後日数	前	4	前	4	7	前	4	前	4
クロライド mEq/l	124	121	125	125	131	135	120.7	126	125

表6 髄液アンモニア量の変動

番 号	1			3					4			5		6	8			10		11		12		13 (対 照)		14 (対 照)		
生死別	生			生					生			死		死	死			死		死		死		生		生		
接種後 日 数	前	15	22	前	4	11	15	22	前	4	7	前	4	7	前	前	4	7	前	7	前	11	前	4	前	4	前	4
アンモニア r/cc	0.3	0.3	0.35	0.25	0.45	0.45	0.4	0.3	0.25	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.35	0.4	0.9	0.7	0.4	0.85	0.35	0.8	0.3	0.5	0.3	0.3	0.4	0.5

5) アンモニア量の変動は表6の如くで、菌接種前の11例の平均値は0.32γ/ccであるが、第1群では3例が0.1γ/cc～0.2γ/ccの増量を示し、第2群では4例が0.2γ/cc～0.5γ/ccの増量を示し、特に第2群ではアンモニアの増加の傾向が著明であった。

6) 尿素量の変動は表7の如く第2群の2例について

表7 髄液尿素量の変動

番 号	10			11			14 (対 照)	
生 死 別	死			死			生	
接種後日数	前	4	7	前	11	前	7	
尿 素 mg/dl	18.5	20.4	25.0	15.6	28.4	11.6	14.6	

測定したが、第10例では接種前18.5mg/dlで接種後4日には20.4mg/dl、第11例では接種前15.6mg/dlで接種後11日には28.4mg/dlとむしろ著明な増量を示した。

7) 細菌性並びに漿液性髄膜炎の臨床症例については表8の如くである。即ち8例の症例につて、髄液中のアンモニア量、アルコールの定性反応、2例に尿素量について検査したが、化学療法開始前、開始後ともアンモニア量に殆んど変化は認められず、アルコールの定性反応も陰性であり、尿素量も正常値を示した。

8) 血液、髄液及び脳の培養所見は表9の如くで、血液よりの培養は第1群、第2群とも殆んどすべての例は陰性であったが、第2例のみは死亡するまで血液培養が陽性を示し、第3例において接種後4日に一度だけ陽性を示した。このことよりして髄腔内に接種された菌が血中に証明されることはむしろ稀れで、たとえ証明される

としても接種後短時日の時期であり、しかも一過性であると考えられる。

髄液よりの培養は第2群では6例が全経過を通じて陽性を示したが、第1群では第2例のみ死亡するまで陽性を示したほかは第3例、第4例では接種後7日ないし11日以後はすべて陰性となつた。なお一般細菌は全例とも血液寒天培養では証明されなかつた。

次に菌形態の変化として接種時の菌(堀江株)は図1の如く一部が極くうすい莢膜を有するにすぎないが、第2群では髄液中の菌は図2の如く殆んど全例に著明な莢膜を獲得しているのがみられた。第1群では第2例のみ著明な莢膜を獲得していた。また第1群においては特に非死亡例では菌体が崩壊したと思われる像がみられた(図3)。

臓器よりの菌培養所見では第2群の全例に於て脳よりの培養が陽性であつたが、第1群では第2例のみ陽性であつた。なお他の臓器の培養は第1群、第2群とも全例が陰性であつた。

9) 病理学的所見として、肉眼的には比較的軽度であり軟脳膜に中等度の瀰漫性濁濁を認め、脳底部の一部に出血を認めたものもあつた。しかし結節性病変は認められなかつた。特に第11例では脳底部軟脳膜の可成りの肥厚を認め定型的な脳膜炎の所見を呈した。

組織学的所見では、軟脳膜には組織球性反応及びリンパ球、プラズマ細胞の浸潤を認め、その中に巣状ないし散在性に *Cryptococcus neoformans* を認め、一部に巨細胞に貪食された菌体を認めた。脳実質には一般に変化が少なく、たゞ第7例では嚢胞状に *Cryptococcus neoformans* を認め周囲に軽度のリンパ球及びプラズマ細胞の浸潤があり、処々の脳小動脈に輪状出血がみられた。

肺・肝・脾・腎・心・副腎等には肉眼的にも組織学的にも変化を認めなかつた。

考 按

緒言にも述べたように本邦においてはクリプトコックス症の症例報告が次第に増加していることは確かであるが、果して患者の実数そのものが多くなっているのだろうか。真菌学への新しい認識と技術の向上によつて今迄は他の疾患に誤診されていた多くのものが本症として確認されるようになったのであろうか。Zimmerman²⁾によればアスペルギルス症及びカンジダ症では最近の新しい抗性物質、副腎皮質ホルモンの出現によつて従来の潜在的な感染症が顕性化ないし汎発化されたことは確かである。しがしクリプトコックス症及びヒストプラズマ

症では特に最近の新治療法とは直接関係がないようであると述べている。

いわゆる host-parasite relationship の点よりみてクリプトコックス感染に対する生体側の抵抗力減退の要因として、先ず細網内皮系障害があげられ、白血病を含む悪性リンパ腫及び結核に本症が合併することは多くの学者の強調するところでもあり、これについては疑義を挟む余地はないであろう、例えば Zimmerman²⁾³⁾は74例のクリプトコックス症のうち約1/3は白血病または悪性リンパ腫に合併し、5例は結核に合併していると報告している。またホジキン病に合併したクリプトコックス症、ヒストプラズマ症及び結核の症例も報告されている³⁾⁴⁾。このように2つまたはそれ以上の疾患による細網内皮系の障害については Murray 及び Brandt⁵⁾は次の4つの可能性をあげている。即ち(1)同時2重感染(2)悪性細網内皮症のあるとき真菌症をおこし易い(3)真菌症のあるとき悪性細網内皮症をおこし易い(4)悪性リンパ腫に基似た細網内皮系の細胞性反応、の4つで興味深い考察であると思う。白血病に併発することが多いとすれば、最近の抗白血病剤の進歩により少なくとも延命効果が期待され本症の併発する機会もまた多くなる可能性は十分考えられると思う。

次に本症に及ぼすコーチゾンの影響はどうであらうか。この種の研究は予想に反して甚だ少ない^{6)~9)}。しかし一部の学者を除いては一般の傾向としてコーチゾンの使用が悪影響を与えるのではないかという疑問が増大してきている^{10)~12)}。他の真菌症特にヒストプラズマ症については影響がないという論文^{13),14)}も少なくないが、大半は播種、即ち汎発化を促進する危険が十分あるという考え^{15)~17)}が多い。細菌感染症についても同様である^{18)~22)}がコーチゾンの影響は相当複雑で特に使用量が最も問題となり、時には全く反対の効果がみられ、殊に大量使用においては抗体の産生を阻害するということは一般に十分認められている^{23)~26)}。

著者は犬についてコーチゾンがクリプトコックス髄膜炎の発症を促進するか否かを種々の量のコーチゾンを使用し検討したが、実験成績の如く大量では勿論のこと少量とくに一般に临床上使用されている量においてすらも、感染を促進するという悪影響がみられた。細菌性髄膜炎では十分有効な化学療法剤があり従つて副腎皮質ホルモンとの併用の問題もやや複雑であらうが、クリプトコックス髄膜炎においては化学療法の効果はまだ微々たるものであるから、現況のもとでは本症の臨床例に副腎皮質ホルモンを使用することはたとえ少量といえども危険極まりないものと考えられる。しかもたゞ1回の副腎

皮質ホルモンの注入においてすらそうであるから、連続注入となると、なお危険が増すことは当然想像されるところである。

一方この実験で知り得たことは、あたかも敗血症における如くクリプトコックス症においても原発巣の存在が重要であることで、常に髄液中に多数の菌が存在するだけでは必ずしも発症にいたらず、多くの場合に早晚菌は死滅する。従つて脳膜に病巣をもつということが感染成立に重要な因子となる。換言すれば菌は髄液中では増殖するのではなく、脳膜病巣という原発病巣において増殖したものが髄腔内へ流出しているのにすぎないと考えられる。また被検菌、並びに本邦で分離された菌は試験管内では莢膜を殆んど失つたものが多いが、菌の繁殖ないし活動性をみる指標として生体内で本菌が莢膜を有するか否かをみることで、即ちいわば組織型をみるということも大切であるとする。なお病理組織学的検査においても認められたように1, 2の例外を除いては病変は脳膜、とくに軟脳膜のみに限局した髄膜炎で他の臓器への播種、すなわち汎発化は殆んど認められず、このことよりしても本菌が脳膜につい親和性を有することが窺われる。

次に髄液を中心とする本症の診断については一般の感染症同様、起炎菌の証明が最も重要であることは言をまたない。しかし必ずしも髄液よりの菌の証明は容易ではなく、特にクリプトコックス症でも病変が可成り進行しないと菌を証明することがしばしば困難である。実際本邦の報告例でもわかる如く生前の診断はむしろ稀れで剖検後の診断が多い。従つて髄液にクリプトコックス髄膜炎に特有の変化を見出し生前の診断法を確立することは最も必要なことであるがこの種の実験は殆んど試みられていない。Tyler²⁷⁾はクリプトコックス髄膜炎の5例中3例に髄液のアルコールを証明しており、特に髄液ブドウ糖の減少している例ではこの傾向がつよいと報告している。

なお他の肺炎双球菌性、髄膜炎菌性、結核菌性髄膜炎の13例においては髄液糖量の減少にも拘らずアルコールを証明しなかつた。

クリプトコックス髄膜炎の髄液の糖量はしばしば減少することが知られているが、酵母と細菌とは糖代謝においてそれぞれ異なる終末産物を有するものであり、Werkman 及び Wood²⁸⁾はクリプトコックスその他の酵母はエネルギー源としてブドウ糖を利用し嫌気性培地における糖代謝の終末産物は焦性ブドウ酸の脱炭酸、次にエチルアルコールへの転換であることを指摘してい

る。これに反して細菌の場合は酢酸、フマル酸及び少量の乳酸、アセチル・メチル・カルビノール、炭酸ガスであると述べている。

著者も実験的クリプトコックス症で、この問題を追求したが、糖減少にも拘らずアルコール反応は期待に反して陰性であつた。

本菌の糖代謝は甚だ複雑なものであろうが、将来臨床例に対しては一応追試に値する方法と考えられる。

著者は次に本菌が尿素分解酵素を有し、しかも好気性並びに嫌気性培地においても略々同様に尿素を分解してアンモニアを生ずること¹¹⁾²⁹⁾に着眼して、実験的クリプトコックス症で髄液のアンモニアの定量を行つたのであるが、多くの例でアンモニアの軽度の増加がみられた。なお他の細菌性、漿液性髄膜炎の臨床例ではアンモニア量に変動はない。このことよりしてクリプトコックス症の診断の補助になるのではないかと考えられ、臨床例に対して追試する必要があるであらう。たゞ尿素量が増加しているが、これは被検犬の摂食が殆んど不可能なために体蛋白の分解が行われることによるのであらう。

また糖量については減少の傾向にあり、特に1例では著明な減少を示したが典型的な髄膜炎をおこした例でも減少の度合が非常に少なかつたものもあることは注目に値する。臨床例についても糖量に変化のない例も少なくないようである。髄液中糖の減少については微生物の糖分解が関与するだけではなく、より複雑な機転があると考えられているが、一般に *Cryptococcus neoformans* が特殊培地上では Lodder³⁰⁾ のいう如く、糖の利用 (assimilation) はあるとしても、分解能力 (fermentation) を欠くという性状と照し合せて考えると興味深いと思う。

結 論

1) 実験的クリプトコックス髄膜炎において、副腎皮質ホルモンがその発症を促進するという悪影響がみられた。即ち犬の後頭下穿刺により *Cryptococcus neoformans* 単独を髄腔内に接種する場合は大量の菌量によつても感染が仲々成立しないが、ハイドロ・コーチゾンを一級治療量より換算した量から大量に至るまでの種々の量をたゞ1回だけ菌と同時に注入することによつて極めて典型的なクリプトコックス髄膜炎を発症せしめ、かつ全例が短時日で死亡するのが認められた。

莢膜形成の殆んどない *Cryptococcus neoformans* を用いてハイドロ・コーチゾン加培地における菌莢膜の消長を検査したが、殆んど影響がみられず、このことよりしても副腎皮質ホルモンの本症の発症促進効果は菌への

直接の作用ではなく生体側への影響によるものと考えられる。

これらのことよりしてクリプトコックス髄膜炎の患者に副腎皮質ホルモンを単独に使用することはたとえ少量と雖も甚だ危険を伴うものであると考えられる。

2) クリプトコックス髄液炎を発症した犬の髄液の検査では、先ず細胞増多、特に多核球の増多がみられ、次いでおくれで蛋白反応が陽性となり、また糖量は多かれ少なかれ減少の傾向がみられるが、極く重症例においても殆んど変化のないものもあつた。アルコールの定性反応は一部の学者により臨床例において診断的価値があるものと示唆されているが、著者の実験においては糖量の減少した例においてもその反応は陰性であり、診断的価値に疑問がもたれる。アンモニア量は一般に軽度の増加の傾向がみられるがこれは *Cryptococcus neoformans* のもつ尿素分解酵素によるものと考えられ、一方細菌性並びに漿液性髄膜炎の8例について同様に測定を行つたが殆んど変化がなく、このことよりしてクリプトコックス髄膜炎の補助的診断法になりうるものと考えられる。

3) 髄腔内に *Cryptococcus neoformans* と副腎皮質ホルモンを同時に注入した場合の病変は脳膜特に軟脳膜のみに限局し、他の臓器への播種化、即ち汎発化の傾向は全く認められぬまゝ短時日に死亡しており、このことよりしても本真菌は脳膜に対してつよい親和性ないし侵襲性をもつことが窺われる。また菌のいわゆる組織型特に莢膜の有無を検査することによつて生体内での活動性ないし病原性を窺い知ることが出来ると思う。

拙筆に当り、恩師村上教授の御指導並びに御校閲及び細菌学教室土屋教授の御校閲を深謝する。また種々御助言を戴いた塩川助教授、浪久講師、池本講師に感謝し、病理検査に当つて御援助戴いた病理学教室乾助手に謝意を表します。

本論文の要旨は昭和34年6月第7回日本化学療法学会に於いて発表した。

文 献

- 1) Niclaux, M.: *Deutsches Arch. f. klin. Med.* **109**: 272, (1913) quoted by Tyler, R. (27)
- 2) Zimmerman, L.E.: *Am. J. Clin. Path.* **25**: 46, (1955).
- 3) Zimmerman, L.E. & Rappaport, H.: *Ibid.* **24**: 1050, (1954).
- 4) Rodger, R.C. et al.: *Ibid.* **21**: 153, (1951).
- 5) Murray, J.F. & Brandt, F.A.: *Am. J. Path.* **27**: 783, (1951).
- 6) 佐々隆之: *Chemotherapy* **7**: 309, (1959).
- 7) 青山進午: *日新医学* **46**: 66, (1959).
- 8) Mankowski, Z.T. & Littleton, B.J. *Antibiotics & Chemotherapy* **4**: 253, (1954).
- 9) Königsbauer, H.: *Zntrabl. f. Bakt.* **160**: 637, (1954).
- 10) Lindén, I.H. & Steffen, C.G.: *Am. Rev. Tuberc.* **69**: 116, (1954).
- 11) Littman, M.L. & Zimmerman L.E.: *Cryptococcosis* (1956).
- 12) Lauzé, S.: *Union med. Canada* **81**: 935, (1952), quoted by Littman, M.L. & Zimmerman, L.E. (11)
- 13) Israel, H.L. et al.: *Am. J. Med.* **12**: 252, (1952).
- 14) Baum, G.L. et al.: *Am. J. Clin. Path.* **24**: 903, (1954).
- 15) Shull, H.J.: *Gastroenterology* **25**: 582, (1953).
- 16) Farrel, R.L. et al.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **84**: 51, (1953).
- 17) Vogel, R.A. et al.: *Am. J. Path.* **31**: 535, (1955).
- 18) Hechter, O. Ed.: *Ann. New York Acad. Sc.* **56**: 623, (1953).
- 19) Schwartzman, G. Ed.: *New York, Columbia University Press.* (1953).
- 20) Thomas, L.: *Ann. Rev. Med.* **3**: 1, (1952).
- 21) Kass, E.H. & Finland, M.: *Ann. Rev. Microbiol.* **7**: 361, (1953).
- 22) Foley, E.J. et al.: *Antibiotics & Chemotherapy* **7**: 65, (1957).
- 23) Fischel, E.E. et al.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **81**: 344, (1952).
- 24) Kass, E.H. et al.: *Arch. Int. Med.* **96**: 397, (1955).
- 25) Kass, E.H. et al.: *J. Exper. Med.* **99**: 89, (1954).
- 26) Kalis, N. et al.: *J. Immunol.* **76**: 83, (1956).
- 27) Tyler, R.: *Am. J. Med. Scie.* **232**: 560, 1956.
- 28) Werkman, C.H. & Wood, H.G.: *Advances in Enzymology* **2**: 135, (1942).
- 29) Littman, L.E.: *J. Infect. Dis.* **101**: 51, (1957).
- 30) Lodder, J. & Kreger-Van Rij, N.J.W.: *The Yeasts*, (1952).

Summary

In experiment of cryptococcal meningitis of dogs, effect of adrenal cortical hormone was studied.

1) When hydrocortisone in different doses and the fungus were intrathecally injected at the same time, all dogs died of typical cryptococcal meningitis in a few days. It was also found that the fungus having no capsule did not produce capsule in Sabouraud's liquid media containing hydrocortisone. The hormone would, therefore, seem to interfere with host defense mechanism, and clinical use of the hormone to cryptococcal meningitis was considered to be contraindicated.

2) A method of distinguishing cryptococcal meningitis from bacterial meningitis was proposed. In experimental cryptococcal meningitis of dogs, a significant amount of cerebrospinal fluid ammonia was found. This would seem to be due to urease of the fungus. No significant amount of alcohol or ammonia was found in any case of meningococcal, tuberculous, serous meningitis.

3) In histologic and mycologic examination, unusual affinity of the fungus for leptomeninges was considered.

1st Department of Medicine, Juntendo

University. School of Medicine.

図1 接種時の *Cryptococcus neoformans*
(培地上形態) (400×)

図2 髄液中で荚膜を獲得せる *Cryptococcus neoformans* (生体内形態) (400×)

図3 菌体の崩壊したと思われる *Cryptococcus neoformans* (生体内形態) (400×)

図4 H.E. 染色 ((100×)
巣状に *Cryptococcus neoformans*
がみられる

図5 H.E. 染色 (200×)
一部動脈外膜壁に附着する *Cryptococcus neoformans*

図6 PAS 染色 (200×)
組織球性反応を示す病巣中に認められる PAS
陽性の *Cryptococcus neoformans*

図7 H.E. 染色 (30×)

脳実質中に嚢胞状に *Cryptococcus neoformans* を認める.

図8 H.E. 染色 (30×)

強い組織球性反応を示す軟脳膜中に見られる *Cryptococcus neoformans*, また静脈の強い拡張, 一部出血を認める.

図9 同上 (200×) PAS 染色

図10 脳底部軟脳膜の肥厚

図11 PAS 染色 (20×)

巨細胞に貪食された *Cryptococcus neoformans*

図12 同右 (400×) PAS 染色