原 著

真菌性脳髄膜炎の2剖検例

Pathological Studies on the 2 Cases of the Fungal Encephalo-myelitis

乾 道 夫*
Mitio INUI,岡 田 孝 男*
Takao OKADA,松 本 和 夫*
Kazuo MATSUMOTO,阿 部 俊 和*
Toshikazu ABE

ま え が き

1895年 Buschke¹⁾ が Cryptococcosis について報告して以来、Busse²⁾ が病理解剖並びに組織学的に詳細に記載し、又本邦に於いては渡辺³⁾ の記載をはじめとして三宅⁴⁾、美目⁵⁾、福島⁶⁾ らの報告があり、近時この症例の報告がかなり目立つて増加して来た。

本症は Cryptococcaceae 科に属する 無孢子酵母の一種である Cryptococcus neoformans による感染症であり、本疾患は皮膚をはじめ、肝、腎、脾、腸管等腹部臓器及び肺、骨髓等を侵襲し血行性播種をもつて中枢性神経を犯すものである。

我々は近時、全身の Cryptococcosis の2例を剖検し、1例は組織学的に無反応性の全身 Cryptococcosis を、又他の1例は極めて特徴ある組織学的に顕著な組織球性細胞反応を示す。非常に対蹠的な全身汎発性クリプトコックス症を認めたのでこれを報告する。

症 例

第1例の臨床的事項。62才男子。会社員。主訴は腹部膨満及び発熱、下肢の浮腫。黄疸。既往歴：42才で胃潰瘍の診断のもとに内科的治療を受けた。

発病と経過日数。1957年10月中旬より20日間。臨床診断。肝硬変。

現病歴及びその経過。昭和32年6月はじめ全身倦怠感、黄疸があり悪心嘔吐があり同時に下肢の軽度の浮腫を認めた。その後黄疸は消失したが10月中旬に至り腹部膨満感、38.5°C の弛張熱を主訴として入院した。

入院時やゝ羸瘦を認め、体温 37.2°C、血圧は最高 120、最低 60mmHg で全身皮膚は亜黄疸色を呈し、可視粘膜に貧血はない。可視リンパ腺の腫脹はない。肺肝境界は右乳線上第5肋骨上縁にあり、理学的に著変なく腹壁静脈の怒張はないが明らかに腹水潜溜を認めた。

血液所見では赤血球 382×10^6 、白血球 5800、血色素

80%、血色素係数 1.05 で血液像に顕著な変化はない、血沈、梅毒反応も正常であつた。糞便および尿所見は尿比重 1026、蛋白、糖いずれも陰性でビリルビン、ウロビリノ、ウロビリゲン陽性である。血清生化学的所見としてはアルブミン 1.9、プロブリン 3.9g/dl と低蛋白血症を認め、 γ グロブリンの増加が著明で A/G の逆転をみた。アルカリホスファターゼは上昇なくコリンエステラーゼの著明な低下をみた。肝機能所見では黄疸係数 15、B.S.P. 排泄障害をはじめ著明な肝機能障害を認めた。又腹水所見としては淡黄色透明で比重は 1008、蛋白は 0.8%、Rivalta (－) である。

入院後 38.9°C に及ぶ弛張熱がつゞき、アクロマイシン、クロロマイセチン、コーチゾンダイアモソクスを投与するも軽快せず軽度腹膜刺激症状が現われ、入院第10病日で死亡した。

第2例の臨床的事項。43才男子。会社員。

主訴は頭痛、運動失調、発熱。

既往歴として1950年、36才の時肺結核症のため右胸廓成形術。

現病歴及びその経過。1957年10月初旬発病2カ月半の経過である。臨床診断。結核性脳膜炎。

1959年10月初め頭痛、嘔心嘔吐を訴え 38.5°C の発熱あり11月中旬に至り軽度の歩行障害を認め腸腫瘍の疑いにより12月20日第二内科に入院す。

入院時、羸度はげしく体温 37°C、血圧、最高 110、最低 70mmHg を要し、皮膚に顕変なく全身リンパ腺も触知されない。胸部、腹部に於いても理学的所見に著変はない。頂部強直等の脳膜刺激症状はなく、言語も明瞭であり歩行のみ右側に倒れる傾向がある。

血液所見では軽度の貧血傾向があるが白血球増多はなく、血沈、梅毒はいずれも正常であり著変はない。糞便及び尿の所見は比重 1010、蛋白弱陽性で、糞便は潜血反応ベンチジン (H)、ピラミドン (+) である。肝機能所見として黄疸係数 8、ビリルビン反応高田反応その他異常はない。

* 順天堂大学医学部病理学教室

1961年1月13日受付

脊髄液所見は入院時髄液水様透明であり、初圧は 200 mmH₂O、総蛋白 4 分劃、結核菌 (一) である。糖の著明な減少が認められた。

入院後、主訴各症状が続き、第 8 病日於いて歩行障害が増強し、体温は 37.6°C に及び頂部強直も著明となった。脊髄液圧 450 mmH₂O となり右外転神経及び右顔面神経麻痺の出現を見た。同時に脊髄液より *Cryptococcus neoformans* の変形が されたが、第 14 病日より意識消失を来し第 16 日に於いて死亡した。

剖検所見

第 1 例の病理解剖学的診断。汎発性クリプトコッカス症及び輪状肝硬変症。

病理解剖学的所見。

(1) 脳の軟脳膜及び脳実質の若干の点状出血を伴う混濁及び浮腫。重量 1300gr.

(2) 少数、散在性少囊胞形成を伴える両側肺の浮腫及び出血。

(3) 多数の顆粒大囊胞形成を伴える両側腎の濁腫脹。

(4) 輪状肝硬変症。重量 640gr.

(5) 脾の鬱血性硬変。重量 140gr.

(6) 約 450cc の血性腹水。

(7) 舌の右辺縁部に於ける壊死性潰瘍。

(8) 胃粘膜に於ける散在性出血性糜爛。

(9) 回腸粘膜に於ける瀰漫性粘膜下出血。

(10) その他。

上記の如く主として輪状性肝硬変性を中心として、脳の点状出血及び脳膜、実質の濁腫脹及び浮腫がその病理解剖学的な著変である。

第 2 例の病理解剖学的診断。汎発性クリプトコッカス症。

病理解剖学的所見。

(1) 多数の皮質に於ける少囊胞形成を伴う脳実質及び脳軟膜の浮腫性腫脹。重量 1450gr.

(2) 脳実質、前頭葉及び側頭葉に於ける小鶏卵大の出血性軟化巣とその周辺の点状出血巣。

(3) 右胸廓成形術後の状態

右肋膜の小石灰化巣を伴った肝葉形成と右上葉肺尖部に於ける拇指頭大の清浄化された結核性空洞及び下葉に於ける数ヶの豌豆大までの包皮化乾酪性病巣。

(4) 左肋膜の線維素線維性癒着と左肺の数の小膿瘍形成を伴える気管枝肺炎。

(5) 急性脾炎

(6) 肝に於ける粟粒大白色結節巣及び数ヶの豌豆大

までの血管腫。

(7) 両側腎及び副腎に於ける多数の粟粒大白色結節巣。

(8) その他。

病理組織学的所見

第 1 例

脳、脳軟膜は瀰漫性に浮腫が強く認められ蜘蛛網膜より下腔に向い同様瀰漫性に *Cryptococcus neoformans* が増殖している。この *Cryptococcus neoformans* は周囲に対して無反応性に増殖し Kapsel を有する *Crypt. neof.* は Umcicarmin に鮮紅色に染め出される (図 1)。脳実質内に於ては特に Virchow-Robin の腔に沿つていづれも巣状に増殖している。この場合も炎症性反応は認められない (図 2)。

肺： 両側共に浮腫強く散在性小囊胞形成に一致して *Crypt. neof.* が無反応性に巣状に増殖している。又肺胞中隔中にも *Crypt. neof.* がかなり強く増殖し一部毛細管は破綻し小出血を惹起している (図 3)。肺胞中には赤血球の漏出を認めるが勿論小囊胞の周囲に炎症性反応はない。

腎： 腎は間質に浮腫強く多数粟粒大囊胞に一致する部分は皮質、髓質に於ける間質に巣状の強い *Crypt. neof.* の増殖を認め、一部糸球体毛細管内に栓塞状に認められる。

肝： 肝臓は定型的な輪状硬変の組織像を示し、輪状に増生せる間質に多数の小巣状に増殖せる *Crypt. neoform.* を認め、P.A.S 染色 Umcicarmin 染色により菌体及び Kapsel は美しく染出される。肝の場合も同様 *Crypt. neof.* は無反応性に増殖している。

脾： 強い鬱血性硬変により定型的 Fibroadenie の組織像を示しその中に静脈洞に一致し散在性に蜘蛛巣状に少数の *Crypt. neof.* が増殖して居る。脾に於いても異物性に存在増殖し周囲とは無反応性である (図 4)。

舌： 舌右辺では小指頭大壊死性潰瘍を示しているがこの部には明らかな *Crypt. neof.* の増殖はない。

胃及び腸管： いずれも粘膜における表在性出血があり *Crypt. neof.* の増殖が粘膜下に巣状に認められる。

第 2 例

脳： 脳軟膜は軟度浮腫性であり蜘蛛網膜下腔には *Crypt. neof.* が瀰漫性に強く増殖し異物型巨細胞の多数の出現を伴った強い組織球形反応を認め、又少数の分葉核白血球の伴った軽度の円形細胞浸潤を認める。又これより巨細胞は *Crypt. neof.* を多数貪食し、P.A.S. 染色と貪食された *Crypt. neof.* が Kapsel と共に巨細胞

内で美しく染出されている(図5)。一方脳実質内、特に皮質に於ける囊胞形成に一致して巣状に同様組織球性反応を伴った Crypt. neof. の増殖を認める。脳軟膜及び脳実質内の動脈は処々閉塞性動脈内膜炎を認める内膜は粗造化しそこに Crypt. neof. の増殖を認める(図6)。

肺：右肺は清浄化された空洞及び乾酪性病巣を認めるがこの中に Crypt. neof. の混合感染は認められない。左肺では小膿瘍形成しこの部では Crypt. neof. の増殖とそれに伴って強い分葉核白血球浸潤を認め一部軽度に組織球性反応も認められている。

肝：粟粒大白色結節に一致して Crypt. neof. の増殖を認めこれは主としてグリソン氏鞘に特に一致している。同様いずれも軽度の組織球性反応を伴っている(図7)。

総括及び考按

Cryptococcus neoformans 感染症の剖検例は中枢神経系主として髄膜肺炎を軸として主要各臓器に蔓延し周囲組織に無反応性に囊胞形成性に Crypt. neof. の増殖する型と慢性非特異性炎症乃至巨細胞肉芽腫形成を伴う Crypt. neof. の増殖する型の2型があることはすでに宮地⁹⁾及び春日⁸⁾等の詳細に報告する所である。特に宮地等は脳髄膜においては巨細胞を伴う肉芽形成の傾向の強い病巣を、又副腎、肝においては組織球性細胞浸潤を示す病巣を認め、脳実質及び腎に於いては無反応性囊腫様病巣を認め、肺、脾、骨髄腸管等には菌体及び特異的变化を認めていない。著者の2例は全然無反応性小囊胞様に増殖せる1例と軽度の円形細胞浸潤および組織球性反応又は多形性多核巨細胞を伴う肉芽腫形成を示す前者と対照的な1例である。

著者の2例はいずれも骨髓、下垂体、生殖器を除くすべての臓器に増殖し分布している(表参照)。即ち両側共脳軟膜及び実質特に脳軟膜に極めて強く増殖している事は脳及び髄膜症状が強く臨床的にも認められている点を裏付けている。又肺、肝、腎に比較的多く Crypt. neof. の増殖分布する事も宮地、春日等の報告に一致している。特に第1例に於ては筋内に小囊胞性に Crypt. neof. の増殖を認める。心筋、心弁膜、特に心弁膜への Crypt. neof. の侵襲は Lombardo⁹⁾が初めて報告しているが本例にはこの報告を裏付けている。又 Littman¹⁰⁾ Rigdon 及び Kirksey¹¹⁾は胸部大動脈中膜への Crypt. neof. による浸潤を認め或は又 Crypt. neof. による腹部大動脈瘤の形成を報告しているが著者の場合には脳軟膜及び脳実質内小動脈内膜肥厚し中膜外膜内にも Crypt. neof. の増殖し管腔の狭窄、一部弾力膜波動像の消失乃

臓 器	例	第 1 例		第 2 例	
		分布度	炎症性反応	分布度	炎症性反応
脳 { 軟 膜 実 質 心 肺 肝 脾 腎 胃・腸 管 副 腎 下 垂 体 生 殖 器 淋 巴 腺 舌		++	—	++	++
		++	—	++	+
		+	—	—	—
		++	—	+	+
		+	—	+	++
		+	—	+	+
		++	—	+	++
		++	—	+	++
		+	—	—	—
		+	—	+	+
下 垂 体 生 殖 器 淋 巴 腺 舌		—	—	—	—
		—	—	—	—
		+	—	—	—
		+	+	+	+

炎症反応 (十)は主としてリンパ球、プラズマ細胞浸潤を示す。

(++)多形性多核巨細胞を伴う肉芽形成を示す。

至融解が認められ、これは第2例に於ける脳実質出血の原因をなすものと考えられる。

Crypt. neof. の感染症の場合周囲組織に於ける炎症性反応の有無については三宅、宮地、春日等が考察を行っているが、春日等は一般に新鮮病学的場合炎症性反応が微弱であり主として少数のリンパ球浸潤を主体として好中球を殆んど欠くと述べている。本例第1例の場合は表に示す如く全く炎症性変化を認めず Crypt. neof. は囊胞性に増殖し周囲組織は軽度に圧迫された如き状態である。即ち脳実質、Virchow-Robin 氏腔、腎細尿管内、脾のラ氏島腎髄質内、廻腸末端の粘膜内、肺門リンパ腺内にいずれも小囊胞形成し Crypt. neof. が増殖している。舌潰瘍像では壊死物質の中にやはり Crypt. neof. の囊胞状増殖を認める。かくの如き第1例は身体状況として輪状肝硬症の合併と又右肺尖部で米粒大結核性乾酪巣を1ヶ認める他特異な所見はなく死亡前5日頃より脳膜刺激症状が軽度に発現している事より Crypt. neof. の感染は比較的新しいものと考えられ又同時に Crypt. neof. は少なくとも allergen としての作用を示さなかつたと思われる。第2例に於ては表に示す如くかなり著明な炎症性反応、即ち主として組織球性反応を示し一部多形性多核巨細胞出現による肉芽腫形成をなしている。軟脳膜、肝のグリソン氏鞘、腎間質内、脾ラ氏島、扁桃腺等いずれも多形性結核巨細胞の多数の出現と組織球性反応

を示す小肉芽腫の形成が認められる。その他肺、脾、副腎等ではリンパ球を主とする組織球性反応を示している。本例は第1例と異なり初発症状はすでに頭痛、嘔気、嘔吐を脳膜症状発現し、入院後2カ月半の経過で死亡して居り、剖検上右肺上葉に拇指頭大空洞を有する硬化性結核病巣を認めたものである。Voyles¹²⁾、Corpe¹³⁾、Larkiw¹⁴⁾等も Crypt. neof. と結核症の合併の報告をして居り、著者は Crypt. neof. の感染により第2例では Allergic reaction を惹起せしめたと想定すれば Crypt. neof. の増殖が組織に於いて上述の如き炎症性反応を示すものと考えられ得る。

本症の感染初発巣として春日等は肺の組織融解像を認め病原体は血管壁融解を来し血行性転移を来し実質臓器にて増殖すると述べているが本例に於いても Crypt. neof. の肺胞内増殖及び肺胞壁融解像が認められ、春日等と同様、著者もこの点から肺初感染血行転移を考える。

むすび

Cryptococcus neoformans による髄膜脳炎を主体とする全身汎発性クリプトコフカン症の2剖検例を報告した。第1例は無反応性に嚢胞形成性増殖を示し、第2例は多形性多核巨細胞肉芽腫形成を伴う汎発性病巣を認めた。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った伴俊男教授に衷心より感謝致します。

文 献

- 1) Buschke, A.: Dentsch. Med. Wchschr., 21: 14, 1895.
- 2) Busse, O.: Virchows Arch. f. Path. Anat., 144: 360, 1896.
- 3) 渡辺: 福岡大学雑誌, 8: 470, 1914~5.
- 4) 三宅: 日本病理学会誌, 45: 3, 363, 1956.
- 5) 美甘, 福島: 第5回日本化学療法学会特別講演.
- 6) 福島: 最近医学, 11(5), 1184, 1956.
- 7) 宮地他: 日本病理学会誌, 46: 3, 413.
- 8) 春日他: 日本病理学会誌, 46: 3, 413.
- 9) Lombardo, T.A. et al: Am. J. Med., 22: 664, 1957.
- 10) Littman, M.L. et al: Cryptococcosis, 1956.
- 11) Kirksey, O.T. et al: Am. J. surg., 84: 486, 1952.
- 12) Voyles, G.Q. et al: Arch. Int. Med., 77: 504, 1946.
- 13) Corpe, R.F.: J. Thorac. Surg. 27: 392, 1954.
- 14) Larkin, J.C. Jr. et al: Am. Rev. Tuberc. 72: 667, 1955.

附 図 説 明

- 図 1: (Umcicarmin 染色 100×)
脳橋部軟膜に無反応性に増殖する Cryptococcus neoformans.
- 図 2: (Best 氏カルミン染色 100×)
脳実質 Virchow-Robin 氏腔に嚢胞性増殖を示す。
- 図 3: (PAS 染色 100×)
肺胞中隔に於ける Cryptococcus neoformans
- 図 4: (PAS 染色 100×)
脾に於ける小嚢胞性増殖を示す。
- 図 5: (PAS 染色 100×)
脳軟膜に於ける 多形性多核巨細胞を伴う組織球性反応を示す。巨細胞に貪食された菌体をみる。
- 図 6: (エラスチカ染色 100×)
脳軟膜に於ける動脈炎。内膜は Crypt. neof. の侵襲により肥厚、管腔狭窄と弾性線維の消失、中膜より外膜にかけても菌体を認める。
- 図 7: (PAS 染色 100×)
肝における Cryptococcus neoformans. ク氏鞘に増殖、組織球性反応を伴う。

乾 論 文 附 図

図 1 脳実質 Virchow-Robin の腔に巣状増殖している *Cryptococcus neoformans*
(Mucicarmin 400×)

図 2 肺胞中隔及び肺胞内に増殖する *Cryptococcus neoformans* (PAS 100×)

図 3 腎間質中に増殖せる *Cryptococcus neoformans* (Best's carmin 100×)

図 4 軟脳膜に於ける巨細胞に貪喰された *Cryptococcus neoformans* (PAS 400×)

図 5 軟脳膜に於ける閉塞性動脈内膜炎，内膜は粗造化し *Cryptococcus neoformans* の増殖を認める (Elastica 100×)