

## 症例報告

# 自己免疫性溶血性貧血に対して副腎皮質ステロイド投与中に全盲、難聴を伴うクリプトコッカス髄膜炎を発症した一症例

安達真由美, 松井久未子, 中林容子, 近藤 学, 富永貴元, 松田万幸, 篠原健次

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

**Key words :** 自己免疫性溶血性貧血, クリプトコッカス髄膜炎, 全盲, 難聴

### 和文抄録

自己免疫性溶血性貧血において副腎皮質ステロイドにて治療中難治性のクリプトコッカス髄膜炎を発症した稀な症例を報告する。7年前より自己免疫性溶血性貧血にて副腎皮質ステロイド投与にて治療中の48歳の男性患者が4ヵ月前に頭痛、難聴、嘔気、嘔吐などを訴えクリプトコッカス髄膜炎を発症した。後に貧血の増悪のためにショック状態になり当科に紹介された。この間に視力障害、全盲、を合併した。貧血はm-PSLによるパルス療法により改善した。クリプトコッカス髄膜炎に対してはAMPH-B (注射用dAMPH-B, リポゾーム化剤, L-AMB), 5-FC, アゾール剤であるFLCZおよびVRCZなどの投与により髄膜炎症状は消失した。抗真菌剤を1年半投与し、髄液中のクリプトコッカス抗原量は著明に減少したが陰性化せずまた墨汁染色ではクリプトコッカスの数は減少したが未だ完全には消失しておらず難治性であり視力障害、難聴は残存した。

稀であり本邦で1例<sup>3)</sup>, 欧米で1例あるのみである<sup>4)</sup>。

クリプトコッカス髄膜炎における症状としては、精神、意識の変化、頭痛、嘔気、嘔吐、項部硬直、発熱などの他に運動、知覚障害、脳神経障害などがあり<sup>1, 2)</sup>, また稀には視覚、聴覚障害が起こり残存する<sup>5)</sup>。

クリプトコッカス髄膜炎の治療法としてはamphotericin B (AMPH-B), 5-fluorocytosine (5-FC) の抗真菌剤の併用およびこれに引き続いたアゾール剤の投与が標準的治療である。AMPH-Bには副作用として腎障害があり長期投与は難しい。アゾール剤ではfluconazole (FLCZ) および最近では抗菌力が強いvoriconazole (VRCZ) などが用いられる<sup>1, 2)</sup>。また髄液圧の調節などが行われる。

我々は自己免疫性溶血性貧血において副腎皮質ステロイドを投与中にクリプトコッカス髄膜炎を発症した稀な症例を経験した。同症例は重篤な難治性の視力、聴力障害を合併し残存したのでその治療経過を中心に文献的考案を加えて報告する。

### 緒 言

クリプトコッカス髄膜炎の発症はHIV感染症、血液悪性疾患、移植、膠原病などの自己免疫疾患の化学療法、免疫抑制剤による治療などによる免疫抑制状態および糖尿病などにおいて認められる<sup>1, 2)</sup>。自己免疫性溶血性貧血における合併の報告例は非常に

### 症 例

患 者：48歳 男性

主 訴：意識障害

既往歴：30歳代に甲状腺機能低下症

現病歴：平成12年より自己免疫性溶血性貧血にて他院に通院中でありprednisolone (PSL) を60mg/日投与により寛解に達し以後は減量し最近は5 mg/日にて維持されていた。平成18年3月中旬より後頭部

痛、難聴、ふらつき、嘔気、嘔吐を認めるようになり他院に入院した。JCSは1であり項部硬直、頸部に高度の運動制限、運動痛、難聴を認めた。四肢運動系や知覚系には異常を認めなかった。髄液検査では初圧 52.5cmH<sub>2</sub>O、細胞数 134/3 (単球96%)、蛋白 42mg/dl、糖 46mg/dl、血糖 138mg/dlであり墨汁染色にてクリプトコッカスは陽性であった。血清クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原は陽性であったが力価の測定はなされなかった。注射用 AMPH-B (dAMPH-B) 30mg/日、5-FC 6 g/日の投与が開始されたが、直ぐに腎障害が認められたため、fos-fluconazole (F-FLCZ) 800-400mg/日の静注が開始され4月中旬よりはFLCZ内服へ変更となった。これらの治療により頭痛などの症状は改善を認めたが、視覚障害が出現し、当初は光覚弁はあったが徐々に進行してきた。また左不全麻痺、後に四肢不全麻痺も加わった。その後四肢麻痺、難聴は徐々に改善したが、頭痛、嘔気をしばしば訴えた。7月下旬には黄疸を認め、貧血の進行が認められPSL 50mgへ増量し経過観察されていたが、改善はなく、高度の貧血のためにショック、意識消失状態になり当院に転院となった。

入院時理学所見：血圧測定不可能、脈拍132/分、JCS3であった。項部硬直、四肢麻痺は認めなかった。視力障害は全盲で眼底では視神経乳頭は蒼白で著明な視神経の萎縮が認められ、また網膜には点在性に壊死後の癍痕創が認められた。聴力検査では右40.0dB、左58.8dBと、右耳は軽度、左耳は中程度の難聴を認めた。眼瞼結膜は蒼白であり、眼球結膜には黄染を認めた。

入院時検査所見 (表1)：末梢血では著明な貧血を認め、網状赤血球は5.6%と増加を認めた。白血球は増加し各成熟段階の顆粒球の出現および赤芽球の出現、またリンパ球の減少を認めた。骨髓像は赤芽球系の過形成を認めた。Coombsテストは直接は陽性で間接は陰性であり、ハプトグロビンは検出感度以下に減少していた。生化学検査では総ビリルビン、LDHの増加、高血糖を認めガンマグロブリンの減少を認めた。

髄液初圧は27cmH<sub>2</sub>O以上と上昇を認め、細胞数は16/3 (リンパ球81%) であり蛋白 27mg/dl、糖 95mg/dl、血糖 143mg/dlであった。頭部MRIでは両側基底核および視床にT2WIおよびFLAIRにて淡

表1 入院時の検査所見

CBC		Chemistry	
RBC( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	0.6	TP(g/dl)	4.9
Hb(g/dl)	2.0	Alb(g/dl)	3.5
Ht(%)	7.0	Glb(g/dl)	1.4
Ret(%)	5.6	AST(IU/l)	14
Plt( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	55.7	ALT(IU/l)	17
WBC(/ $\mu\text{l}$ )	70300	LDH(IU/l)	1351
Promyelo(%)	1.5	Total Bil(mg/dl)	2.4
N Myelo(%)	10.5	BUN(mg/dl)	27.9
N Metamyelo(%)	7.5	Creat(mg/dl)	1.8
N Band(%)	9.0	BS(mg/dl)	341
N Seg(%)	50.5	CRP(mg/dl)	2.0
Eo(%)	1.0		
Lympho(%)	11.0	$\alpha_1$ G(g/dl)	0.2
Mono(%)	8.0	$\alpha_2$ G(g/dl)	0.4
Aty Lympho(%)	1.0	$\beta$ G(g/dl)	0.5
Ortho Erythroblast(%)	13.0	$\gamma$ G(g/dl)	0.3
Bone Marrow			
Erythroid Hyper			
M/E	0.4		
Coombs Test			
Direct	+		
Indirect	-		
Haptoglobin(mg/dl)	<10		

い高信号が認められた (図1)。胸部CTでは右肺下葉に気管支に沿う濃度上昇が認められ炎症性変化が疑われた。HIV抗体は陰性であった。

入院後経過 (図2)：転院時貧血によると思われる心肺停止を起こし一次的にはICU管理を必要としたが、赤血球輸血を施行した後全身状態は回復し安定した。次いでおこなったPSL 60mg/日静注により貧血の改善は認めなかったため methyl-prednisolone (m-PSL) 300mg/日のパルス療法を施行し貧血の改善を認めた。後にPSLの減量を行ったが10月中旬には再度溶血の増悪を認めたため、一時的に50mg/日まで増量しその後は35mg/日での維持が数ヵ月間必要であった。入院時よりステロイド糖尿病が認められインスリンの投与が必要でありこれにより血糖は良コントロールとなった。

入院時にはクリプトコッカス髄膜炎に伴う頭痛、嘔気、嘔吐、項部硬直、四肢麻痺などは認めなかったが、髄液中にはクリプトコッカスを多数認め、クリプトコッカス抗原も血清では2048倍、髄液中では1024倍と高値であったことから、5-FC、FLCZ内服での治療は困難と考え7月下旬よりはリボソーム化 AMPH-B (L-AMB) 300mg/日の投与を開始した。9月中旬には髄液中のクリプトコッカス抗原は256

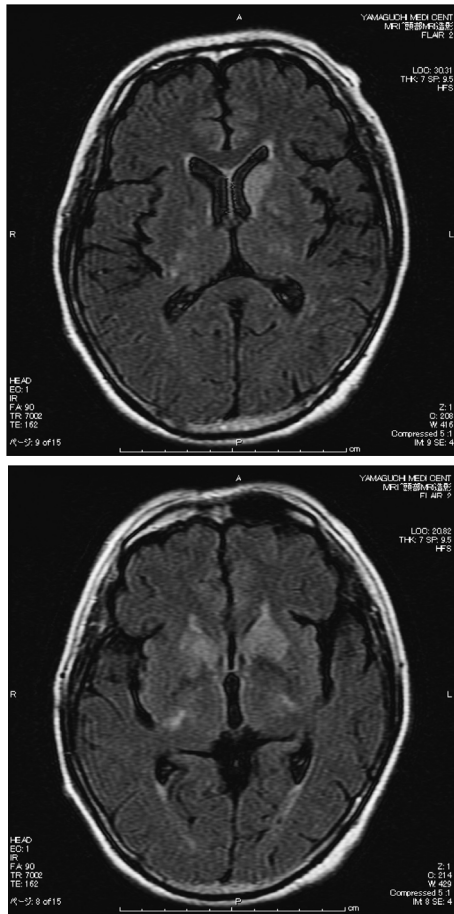


図1 頭部MRI

倍まで低下し効果が有るようにみえたが9月下旬よりは頭痛が出現し、項部硬直を認めるようになり、また髄液中のクリプトコッカス抗原は1024倍と再上昇を認め髄膜炎の再燃と考えVRCZ 400mg/日の点滴投与へ変更した。その後頭痛は消失し、クリプトコッカス抗原も低下を認めた。11月初旬よりはVRCZの投与を内服へ変更した。しかしクリプトコッカス抗原は完全には陰性化せず、また墨汁染色にてクリプトコッカス数は減少したが未だ少数認められ、VRCZの内服を継続し、11月下旬に退院し以後は外来通院治療にした。クリプトコッカス抗原は平成19年2月には128倍であり6月には256倍であった。髄液圧は平成19年5月は40cmH<sub>2</sub>O、6月は28cmH<sub>2</sub>Oで依然高かった。現時点で抗真菌剤投与開始より1年半経過しているが視力、聴力障害は改善を認めず残存している。

溶血性貧血はPSL 10-20mg/日にて寛解を続けている。

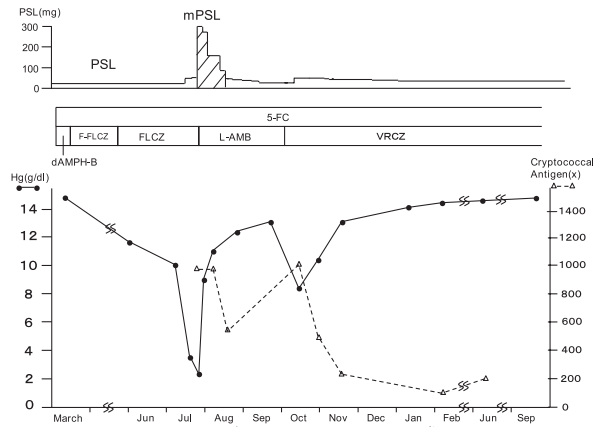


図2 臨床経過  
Hb, 髄液中のクリプトコッカス抗原力価。

### 考 察

クリプトコッカス髄膜炎はHIV感染症、血液悪性疾患、移植などに合併することは良く知られている。稀には全身性エリテマトーデス<sup>6)</sup>、自己免疫性溶血性貧血などの自己免疫疾患<sup>3, 4)</sup>、喘息<sup>7)</sup>などにおいて、その疾患自体により、また副腎皮質ステロイド投与などによる免疫不全状態に合併したことが報告されている。PSL 7.5-15mg/日の少量の内服でもクリプトコッカス髄膜炎の発症は認められ<sup>6, 7)</sup>、本症例では5mgのPSLの投与中であつた。本症例では血清ガンマグロブリンの著明な減少、および末梢血ではリンパ球の減少を認め、液性および細胞性の免疫抑制状態であつたと考えられ、また副腎皮質ステロイドを投与中にはステロイド糖尿病を合併した。これらの要因により日和見感染を発症したものと思われた。本症例におけるクリプトコッカス症の感染ルートは右肺に炎症性病変が認められこれが初感染巣であつた可能性がある。また鳥類などへの接触を患者は否定した。

本症例での溶血性貧血の増悪は先行するパルボウイルスB19などの感染症の症状もなくステロイドを増量することにより改善したため前医によるPSLの投与量が少なかったためおこつたものと思われる。

クリプトコッカス髄膜炎患者における視力障害は基礎疾患無しのグループでは30%の症例に、AIDS患者では3%、自己免疫疾患、血液悪性疾患、移植、糖尿病などの基礎疾患を有するグループでは67%に発症した<sup>5)</sup>。AIDS患者と非AIDS患者では視力の改善は15%対43%にみられ、死亡率は48%対14%であ

りAIDS患者において予後は悪い<sup>8)</sup>。視力障害の原因としては、視神経への浸潤、癒着性のくも膜炎、頭蓋内圧亢進などであり、またAMPH-Bの毒性、脳血管炎などにも因る<sup>9-12)</sup>。本症例における視力障害の原因は髄液圧亢進による視神経萎縮および炎症性の網膜病変によるものと思われる。視力障害の発症の時期としては急速(3日以内)に起こる場合とそれ以降に徐々に起こる場合とある<sup>5)</sup>。Rexの報告では急速に発症したグループでは42%は他の基礎疾患を有し、33%がAIDS症例であり、25%は基礎疾患は無かった<sup>5)</sup>。徐々に起こるグループでは80%は基礎疾患を有せず、20%はAIDS患者であった<sup>5)</sup>。本症例では基礎疾患があり視力障害は徐々に発症した。視力障害が急速に発症する両側の視力障害は視神経へのクリプトコッカスの浸潤および視神経の壊死により生じる<sup>5, 8-12)</sup>。徐々に起こるグループでは髄液圧の上昇が関与していた<sup>5)</sup>。我々の症例では自己免疫性溶血性貧血の基礎疾患を有しクリプトコッカス髄膜炎が発症した4ヵ月間に視力障害は徐々に発症した。その際の髄液圧は著明に亢進し、著明な視神経の萎縮が認められこれが視力障害の主因と考えられた。

クリプトコッカス髄膜炎の治療としては根治的には抗真菌剤の投与であるが、その他には髄液ドレナージによる髄液圧の減少、副腎皮質ステロイドの投与による脳浮腫の治療などがある<sup>1, 2)</sup>。

抗真菌剤によるクリプトコッカス髄膜炎の治療としては、0.7-1mg/kg/日のAMPH-Bと100mg/kg/日の5-FCとの6-10週間の併用療法、およびこれに引き続いてのFLCZの10週間以上の投与が標準的治療法であり<sup>1, 2)</sup>、症例によっては6ヵ月から1年間継続投与を必要とする<sup>3)</sup>。本症例においては前医で、dAMPH-Bの投与が行われたが、腎障害のために投与を中断せざるを得ず次いで腎毒性が少ないL-AMBに変更した。L-AMB投与は一時的にはクリプトコッカス抗原量は減少し有効であったものの、しかし、髄膜炎症状が再発したクリプトコッカス抗原量も増加し、臨床的には有効ではなかった。アゾール剤ではVRCZはFLCZよりクリプトコッカスネオフォルマンズに対して抗菌力が強く、また血液脳関門を通過し有効症例の報告もあり<sup>13)</sup>、本症例ではVRCZ投与が有効であった。しかし本症例では髄膜炎症状は消失し抗真菌剤投与開始より1年半経過し

たが、クリプトコッカス抗原量は完全には陰性化せずまたクリプトコッカスは墨汁染色にて数は減少したようにみえるが未だ陽性であり難治性である。

本症例では維持投与期間がまだ不十分か、副腎ステロイドを投与しているため免疫不全が遷延し難治性であるか、あるいはVRCZに対しても耐性を獲得した症例の報告もあり<sup>14)</sup>、本症例では抗菌剤に対するMICは測定してはいるがVRCZに耐性を獲得した可能性もある。以上の理由により本症例における視力障害はクリプトコッカスの視神経への浸潤、炎症性の変化などの関与も考えられる。

AMPH-B投与の副作用防止のためにヒドロコルチゾン100mg-250mgを投与した症例では、視覚障害の出現が12.5%であったのに対して、ヒドロコルチゾンを投与しない症例では70%であった<sup>15)</sup>。一方副腎ステロイドを投与すると免疫抑制状態になりクリプトコッカスの増殖を促進するとの議論もある<sup>15)</sup>。我々の症例においては自己免疫性溶血性貧血に対してPSLが投与されていたが、視覚障害は改善しなかった。本症例においてもクリプトコッカス髄膜炎発症時には髄液圧は著明に亢進していたが髄液ドレナージはおこなわなかった。最近でも当初と比較して髄液圧は低下してきたものの依然高めである。クリプトコッカス髄膜炎発症の早期の早期より積極的に髄液ドレナージを行うべきだったかもしれない。

自己免疫性疾患においてはその疾患自体、またその治療に免疫抑制剤を用いることにより潜在的に免疫抑制状態にあるのでクリプトコッカス髄膜炎のような日和見感染症の発症に留意し、不幸にも合併した場合にはその適切な診断および治療を行うべきである。

## 文 献

- 1) Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P G, Perfect J R, Powderly W G, Sobel J D, Dismukes W E. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 710-718.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 真菌性の深在性真菌性の診断・治療ガイドライン 2007. 河野 茂編, 協和企画, 2007.

- 3) 向井正也, 佐川 昭, 渡辺一郎, 酒井 勲, 大西勝憲, 中川昌一. 汎血球減少症を示し, 治療中にクリプトコッカス髄膜炎を併発した自己免疫性溶血性貧血の1例. 日内会誌 1988 ; 77 : 351-356.
- 4) Jaing T H, Lin K L, Chiu C H, Lo W C, Wu P L. Acute disseminated encephalomyelitis in autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Neurol* 2001 ; 24 : 303-305.
- 5) Rex J H, Larsen R A, Dismukes W E, Cloud G A, Bennett J E. Catastrophic loss due to cryptococcus neoformans meningitis. *Medicine* 1993 ; 72 : 207-224.
- 6) Collins J V, Tong D, Bucknall R G, Warin A P. Cryptococcal meningitis as a complication of systemic lupus erythematosus treated with systemic corticosteroids. *Postgrad Med J* 1972 ; 48 : 52-55.
- 7) Leung F W, Klaustermeyer W B. Cryptococcal meningitis in a corticosteroid-treated asthmatic patient. *Ann Allerg* 1981 ; 47 : 32-34.
- 8) Torres O H, Negredo E, Ris J, Domingo P, Catafau A M. Visual loss due to cryptococcal meningitis in AIDS patients. *AIDS* 1999 ; 13 : 530-532.
- 9) Cohen D B, Glasgow B J. Bilateral optic nerve cryptococcosis in sudden blindness in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1689-1694.
- 10) Garrity J A, Herman D C, Imes R, Fries P, Hughes C F, Campbell R J. Optic nerve sheath decompression for visual loss in patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcal meningitis with papilledema. *Am J Ophthalmol* 1993 ; 116 : 472-478.
- 11) Kestelyn P, Taelman H, Bogaerts J, Kagame A, Aziz M A, Batungwanayo J, Stevens A M, Van de Perre P. Ophthalmic manifestations of infection with cryptococcus neoformans in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993 ; 116 : 721-727.
- 12) Seaton R A, Verma N, Naraqi S, Wembri J P, Warrell D A. Visual loss in immunocompetent patients with cryptococcus neoformans var.gattii meningitis. *Trans R S Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 44-49.
- 13) Sabbatani S, Manfredi R, Pavoni M, Consales A, Chiodo F. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic HIV-negative patient, after fluconazole failure. *Mycopathologia* 2004 ; 158 : 165-171.
- 14) Mondon P, Peter R, Amalfitano G, Luzzati R, Concia E, Polachek I, Kwon-Chung K J. Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in cryptococcus neoformans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 1856-1861.
- 15) Seaton R A, Verma N, Naraqi S, Wembri J P, Warrell D A. The effect of corticosteroids on visual loss in cryptococcus neoformans var.gattii meningitis. *Trans R S Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 50-52.

## Autoimmune Hemolytic Anemia Complicated by Cryptococcal Meningitis with Visual Loss and Hearing Difficulty

Mayumi ADACHI, Kumiko MATSUI, Yoko NAKABAYASHI, Manabu KONDO,  
Takayuki TOMINAGA, Kazuhiro MATSUDA and Kenji SHINOHARA

*Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki  
Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan*

### SUMMARY

A rare case of autoimmune hemolytic anemia which complicated with refractory cryptococcal meningitis during treatment with corticosteroid had been presented. A 48 years-old male who had been suffering from autoimmune hemolytic anemia treated with corticosteroid for 7 years developed cryptococcal meningitis 4 months ago complaining of headache, hearing difficulty, nausea and vomiting. Meanwhile, he developed hearing difficulty and blindness. He was transferred to our department for the aggravation of anemia resulting in the shock state. Anemia improved after pulse therapy with methyl-prednisolone (m-PSL). Visual loss slowly occurred after 4 months. The symptoms of the cryptococcal meningitis improved after administration of amphotericin B (dAMPH-B) and liposomal AMPH-B (L-AMP), 5-fluorocytosine (5-FC), and azoles (fluconazole FLCZ, and voriconazole VRCZ). After administration of these agents for a year and half, the titer for cryptococcal antigen and the number of cryptococcus in the cerebrospinal fluid markedly diminished, however, those are not completely negative and are refractory treatment. Visual loss and hearing difficulty still remained.