

# 腎機能障害を伴うネフローゼ症候群の外来治療中にクリプトコックス髄膜炎を発症した1例

土田浩生\* 市川大介 島 芳憲 安田 隆  
佐藤武夫\*\* 木村健二郎\*

A case of cryptococcal meningitis with nephrotic syndrome and renal insufficiency under immunosuppressive therapy

Hiroki TSUCHIDA\*, Daisuke ICHIKAWA, Yoshinori SHIMA, Takashi YASUDA,  
Takeo SATO\*\*, and Kenjiro KIMURA\*

\*Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,  
St. Marianna University School of Medicine,

\*\*Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,  
Kawasaki Municipal Tama Hospital, Kanagawa, Japan

## 要 旨

症例は76歳、女性。2004年12月にネフローゼ症候群(巣状糸球体硬化症)と診断され免疫抑制薬投与とLDLアフェレーシスを行い尿蛋白は改善したが、腎機能障害をきたし慢性腎不全となった。2005年5月16日より38°C台の発熱、頭痛が出現したため、5月18日に当院に入院となった。髄液検査を行ったところ細胞数の増加、墨汁染色および培養検査で*Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*)が検出されたため、クリプトコックス髄膜炎と診断した。腎機能障害のため、抗真菌薬は投与量および投与方法を調節して用い(アムホテリシンB 20 mg/日点滴静注(24時間毎)、フルシトシン 1,000 mg/日内服(1日1回)、フルコナゾール 200 mg/日点滴静注(24時間毎))、ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬は一時的に減量した。髄液培養および墨汁染色は各々治療後8日目、15日目に陰性化した。髄液のクリプトコックス抗原価も減少したが、陰性化には至らなかった。真菌症が治療により抑制されたため、ネフローゼ症候群に対して第67病日より免疫抑制薬による治療を再開したところ、感染徴候の悪化を認めずに尿蛋白は減少した。入院106日後に退院となり、外来で抗真菌薬と免疫抑制薬による加療を継続することとなった。退院時の尿蛋白および腎機能障害は入院時と同程度であった。

ネフローゼ症候群は免疫能の低下を認め、さらに治療で免疫抑制薬を投与する機会が多いため、真菌症を合併するリスクは高いと考えられる。クリプトコックス髄膜炎の予後は不良と考えられているが、適切な抗真菌薬の投与により重症化せず退院を迎えることができた。現在、ネフローゼ症候群の患者に対する抗真菌薬の予防投与の有用性は確立していない。ネフローゼ症候群の患者に感染徴候を認めるときにはクリプトコックス症の存在に注意する必要があると思われた。

A 76-year-old woman was admitted to our hospital because of pyrexia and fatigue. One year earlier, she was diagnosed as nephrotic syndrome(NS) caused by focal segmental glomerulosclerosis and immunosuppressive therapy was started with marked amelioration of proteinuria. Thereafter, her renal function worsened, but only supportive treatment was continued. After admission, a cerebrospinal fluid

(CSF) examination revealed *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) by india ink staining and a subsequent CSF culture confirmed *C. neoformans* infection. Accordingly, we made the diagnosis of cryptococcal meningitis and immediately started multiple anti-fungal drugs with dosage-modification according to her impaired renal function. Immunosuppressive therapy for NS was temporarily terminated. The inflammatory signs and symptoms soon were markedly improved, but the anti-cryptococcal antibody titer in the serum and CSF remained high. Immunosuppressive therapy was started again at a low dosage because urinary protein had increased again. One hundred and eight days from admission, she was discharged with a regimen of multiple anti-fungal drugs. Proteinuria and renal insufficiency was almost stable during hospitalization.

Most fungal infection develops in patients in an immunosuppressive state induced by immunosuppressive drugs, HIV infection and so on. Patients with NS are frequently in an immunosuppressive state because of urinary loss of immunoglobulins and the use of immunosuppressive drugs. Therefore, it should be remembered that patients with NS are at a high risk of suffering from fungal infection.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 54-59.

**Key words** : *Cryptococcus neoformans*, nephrotic syndrome, renal insufficiency, cryptococcal meningitis

## 緒 言

多くの深在性真菌症は免疫能の低下した患者に発症し難治となる。ネフローゼ症候群は免疫能の低下を認め、さらに治療で免疫抑制薬を投与する機会が多いため、真菌症を合併するリスクは比較的高いと考えられる。クリプトコックス症のうち、基礎疾患を有する場合は続発性クリプトコックス症と呼ばれる。健常者に発症した場合と比べて症状が強く、クリプトコックス髄膜炎を発症した場合は重篤な病態となるため、早期の治療が救命には必須である。また、抗真菌薬の投与においては腎機能を考えた調節が必要になる。

今回、腎機能障害を伴うネフローゼ症候群の外来治療中にクリプトコックス髄膜炎を発症した症例を経験した。本稿では症例報告を行い、腎機能障害時の抗真菌薬投与方法や、クリプトコックス症発症のリスクと抗真菌療法役割について考察する。

## 症 例

患 者：76歳，女性

主 訴：発熱，倦怠感，頭痛

既往歴：60歳頃にくも膜嚢胞を指摘された

家族歴：特記すべきことなし

生活環境：住居は閑静な住宅街にあり，周辺には野鳥が多く生息し，自宅の庭には鳩の糞が多くみられた。

現病歴：2004年12月，下肢の浮腫を主訴に入院しネフローゼ症候群と診断された。経皮的腎生検の結果，巣状糸球体硬化症と診断され，プレドニゾロン(PSL)30mg/日の内服およびLDLアフェレーシスを行い，尿蛋白は改善(1

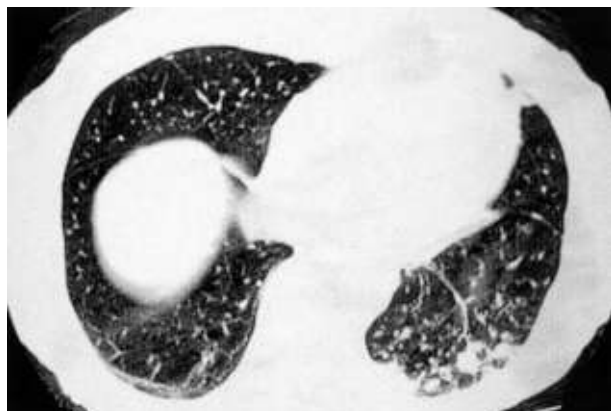
日尿蛋白0.6g)した。慢性腎不全(Cr 2.50 mg/dL)の状態であったが，全身状態が安定していたため2005年2月5日に退院となり，以後外来で加療を継続した。退院時からPSL 20 mg/日で治療を継続した。なお，入院から退院までの経過のなかで，臨床および画像的に真菌感染症を示唆する所見はみられなかった。PSL 15 mg/日に減量後に尿蛋白が増加したため，3月9日よりシクロスポリン(CyA)75 mg/日の内服を併用したところ，尿蛋白は減少した。その後は順調に経過していたが，5月16日より38°C台の発熱を認め5月18日に当院外来を受診した。倦怠感が著明でやや傾眠傾向を呈していたため，同日入院となった。

現 症：身長142.0 cm，体重53.4 kg，血圧142/77 mmHg，脈拍106回/分(整)，体温37.9°C，呼吸数14回/分。意識状態はJCS-1，眼瞼結膜に貧血あり，表在リンパ節を触知せず。胸部は呼吸音が左肺でやや減弱，腹部に異常はなく下肢に軽度の圧痕性浮腫を認めた。瞳孔に左右差はなく(径3 mm)，対光反射は正常。他の脳神経所見にも異常はなく，小脳症状は認めなかった。四肢に麻痺はなく，感覚障害も認めなかった。頭部全体に及ぶ軽度の頭痛の訴えはあったが，明確な髄膜刺激症状はみられなかった。

入院時検査所見(Table 1)：尿検査では著明な蛋白尿を認め，潜血もみられた。末梢血ではリンパ球の減少と貧血を認め，血沈は亢進していた。生化学検査では低蛋白血症，低アルブミン血症とUNおよびCrの上昇がみられた。血清学検査ではCRPの軽度上昇がみられ，また血液ガス分析では低酸素血症が認められた。Ccrは20.4 mL/minと低下しており，1日尿蛋白は3.5 gであった。胸部単純X線写真では明らかな異常は指摘されなかったが，

**Table 1. Laboratory data on admission**

| Urinalysis        |                            | Blood chemistry  |            | Blood gas analysis (room air) |                      |
|-------------------|----------------------------|------------------|------------|-------------------------------|----------------------|
| protein           | 3+                         | TP               | 5.1 g/dL   | pH                            | 7.471                |
| glucose           | —                          | Alb              | 3.1 g/dL   | pCO <sub>2</sub>              | 33.6 mmHg            |
| occult blood      | +                          | T-Bil            | 0.3 mg/dL  | pO <sub>2</sub>               | 67.3 mmHg            |
| Sediment          |                            | AST              | 27 IU/L    | HCO <sub>3</sub>              | 24.1 mmol/L          |
| RBC               | 1~2/HPF                    | ALT              | 25 IU/L    | BE                            | 1.1 mmol/L           |
| WBC               | 5~8/HPF                    | LDH              | 378 IU/L   | sO <sub>2</sub>               | 96.8 %               |
|                   |                            | ALP              | 111 IU/L   | Others                        |                      |
| Protein excretion | 3.5 g/day                  | CK               | 60 IU/L    | (1 → 3)-β-D glucan            |                      |
|                   |                            | UN               | 36.7 mg/dL | serodirect                    |                      |
| Peripheral blood  |                            | Cr               | 1.88 mg/dL | cryptococcus                  | × 514                |
| WBC               | 6,700/μL                   | UA               | 9.4 mg/dL  | Renal function                |                      |
| Neutro            | 84.4 %                     | Na               | 135 mEq/L  | 24 h Ccr                      | 20.4 mL/min          |
| Lymph             | 9.6 %                      | K                | 3.5 mEq/L  | Blood culture                 | <i>C. neoformans</i> |
| Mono              | 5.6 %                      | Cl               | 101 mEq/L  |                               |                      |
| Eosi              | 0 %                        | Ca               | 8.4 mEq/L  |                               |                      |
| Baso              | 0.4 %                      | IP               | 1.9 mEq/L  |                               |                      |
| RBC               | 256 × 10 <sup>4</sup> /μL  | Glucose          | 116 mg/dL  |                               |                      |
| Hb                | 8.0 g/dL                   | Serological test |            |                               |                      |
| Ht                | 24.0 %                     | CRP              | 0.96 mg/dL |                               |                      |
| PLT               | 34.0 × 10 <sup>4</sup> /μL |                  |            |                               |                      |

**Fig. 1. Chest CT shows multiple nodular lesions in both lungs, especially in the left lower lobe**

胸部 CT で左肺背側に優位な多発性結節影を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：明らかな髄膜刺激症状は認めなかったが、軽度の頭痛と傾眠傾向を認めたため、髄膜炎を疑い腰椎穿刺を行い髄液検査、髄液培養を行った (Table 2)。髄圧の上昇と細胞数の増加、および墨汁染色で *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) を認めた (Fig. 2)。後日、髄液培養より *C. neoformans* が検出された。頭部造影 MRI では右前頭部の髄膜の肥厚を認めた (Fig. 3)。入院時の動脈血培養からも *C. neoformans* が検出された。髄液および血清のクリプトコックス抗原価 (セロダイレクトクリブ

**Table 2. CSF data on admission**

| CSF          |                       |
|--------------|-----------------------|
| pressure     | 20 cmH <sub>2</sub> O |
| cell         | 215/μL                |
| protein      | 161 mg/dL             |
| glucose      | 29 mg/dL              |
| Cl           | 118 mEq/L             |
| india ink    | (+)                   |
| culture      | <i>C. neoformans</i>  |
| serodirect   |                       |
| cryptococcus | × 1,024               |

**Fig. 2. CSF staining with india ink**

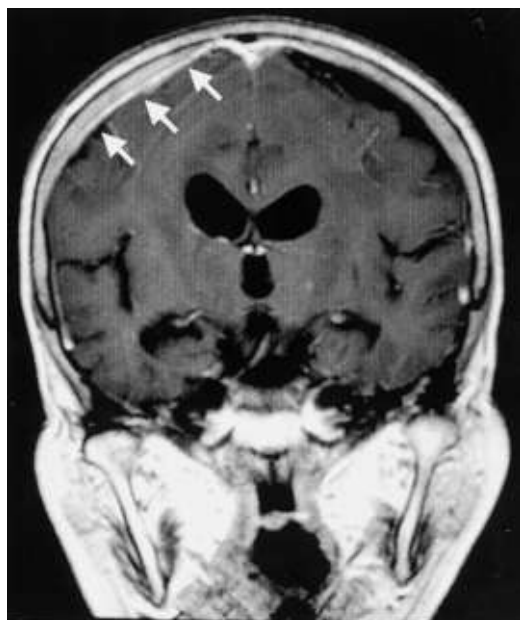


Fig. 3. Enhanced head MRI (FLAIR image, sagittal view) reveals enhanced and thickened meninges at the right frontal region (arrows)

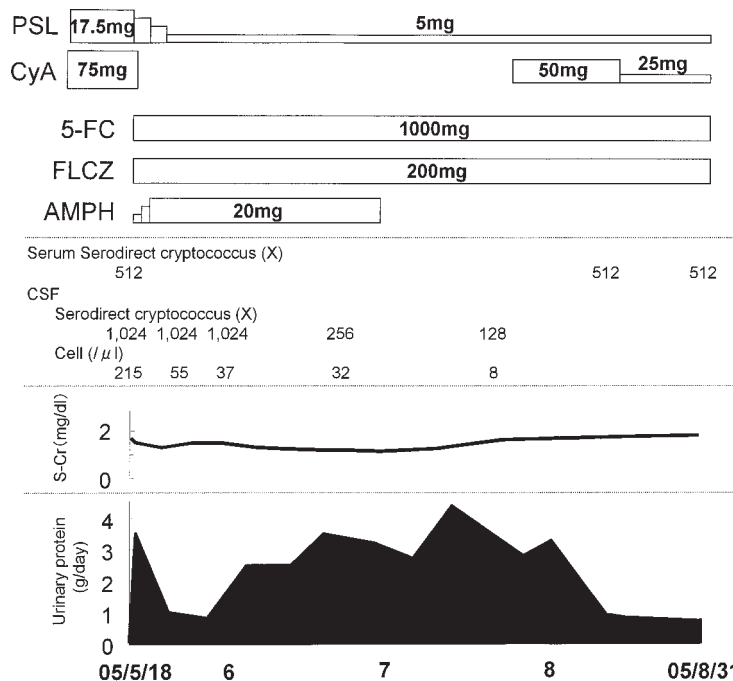


Fig. 4. Clinical course

トコックス(栄研化学, 東京)は各々1,024倍, 512倍であった。肺病変に関しても喀痰培養は行えなかったが, 経過から *C. neoformans* による初感染が考えられた。

以上より, 基礎疾患(ネフローゼ症候群, 慢性腎不全, 免疫抑制療法中)を有する続発性肺クリプトコックス症, クリプトコックス敗血症, 髄膜炎と診断した。入院後の経過を Fig. 4 に示す。腎機能の低下(血清 Cr 1.88 mg/dL, Ccr 20.4 mL/min)を認めたため, 投与量および投与方法の調節を行い, アムホテリシン B (AMPH) 20 mg/日点滴静注(24 時間毎), フルシトシン(5-FC) 1,000 mg/日内服(1 日 1 回), フルコナゾール(FLCZ) 200 mg/日点滴静注(24 時間毎)の 3 剤で入院日より治療を開始した。真菌感染の悪化を考えて入院より CyA の投与を中止し, PSL を 5 mg/日まで減量した。尿蛋白は 3~5 g/日前後で経過した。抗真菌薬投与後発熱は消失し, 意識も清明となり, 血液および髄液培養はともに 8 日目に陰性化した。髄液の墨汁染色は 15 日目に陰性化し, 細胞数も早期に減少した。元々腰椎の退行性変化が強く, さらに入院中に腰痛が悪化し前屈位の保持が困難となったため, 第 70 病日以降の髄液検査は行えなかったが, 治療により髄液のクリプトコックス抗原価は減少した。しかし陰性化には至らなかった。血液のクリプトコックス抗原価は治療後も高値が持続した。第 45 病日より AMPH を中止し FLCZ を 200 mg/日の内服

投与(1 日 1 回)に変更し, FLCZ と 5-FC の 2 剤で治療を継続した。ネフローゼ症候群に対する治療としては, 真菌症が抑制されたため第 67 病日より CyA の内服を再開し(50 mg/日), 投与量を調節しつつ PSL と 2 剤で治療を継続したところ, 感染徴候の悪化を認めずに尿蛋白の減少がみられた。腎機能は入院時と比べ変化はなく安定し, 長期入院による筋力低下に対してリハビリテーションを行った。入院 104 日目の血清 Cr は 1.86 mg/dL と上昇はなく, 胸部 CT 上肺炎像は消失し, 頭部 MRI も髄膜の肥厚が消失, ADL も改善し炎症症状もないことから, 入院 106 日後に退院となった。以後外来で抗真菌薬と免疫抑制薬による加療を継続することとなった。

### 考 察

クリプトコックス症は鳩の糞などで増殖した酵母状真菌である *C. neoformans* の感染によって発症する深在性真菌症である。空気中に飛散した菌体を吸入することによって感染するとされ, 肺が主な感染病巣となる。本症例は鳩の多い環境下で生活しており, 感染の機会は多かったと考えられた。*C. neoformans* に対する感染防御能は主に細胞性免疫が重要な役割を担っており, CD4 陽性 T リンパ球の数や機能の低下に伴って発症する<sup>1)</sup>。

ネフローゼ症候群における免疫不全には、免疫グロブリンや補体の尿中への喪失による液性免疫能の低下のみならず、ビタミンDなどの栄養素やさまざまな血清因子の減少から、細胞性免疫能の低下がみられる<sup>9)</sup>。さらに多くの患者が免疫抑制薬を長期にわたり投与されるため、感染防御能は著しく低下する。つまり、ネフローゼ症候群の患者は他の細菌感染症や真菌感染症と同様に、クリプトコックス症をきたしやすい状態と考えられる。ネフローゼ症候群の治療中に各種真菌感染症(カンジダ、アスペルギルス、カリニ肺炎)を合併した報告は数多くみられるが、クリプトコックス症をきたした報告例は少ないため、実際の発症頻度は不明である。

*C. neoformans* は中枢神経への親和性が高く、わが国で報告された中枢神経系真菌症の多くがクリプトコックス髄膜炎であった。まず肺感染症として発症し、血行性に中枢神経系に感染(脳髄膜炎)をきたす。また、免疫不全患者では皮膚、骨、リンパ節、腎、心、肝、脾など全身諸臓器に播種することがあるが、幸い本症例では呼吸器および中枢神経系以外の臓器への播種は認められなかった。クリプトコックス症の確定診断には顕微鏡検査(墨汁染色法による菌体の確認など)、真菌培養、感染巣での病理組織学的確認が必要であるが、陽性率は必ずしも高くない。血清学的診断としては血清(1→3)- $\beta$ -D-glucanが真菌感染症の補助診断に有用とされているが、*C. neoformans*はその構成比率が少ないことや莢膜が血中への遊離を妨げていることから、陰性のことが多い。そのため、診断に広く用いられる検査としてクリプトコックス抗原価の測定があげられる。セロダイレクトクリプトコックス(栄研化学、東京)とパストレックスクリプトコックス(富士メビオ、東京)の2種類があるが、感度はそれぞれ80~100%、70~100%、特異度は約90%、90~100%とともに高い<sup>3,4)</sup>。また、培養検査が陽性になる前より検出され、数値と重症度が関連するため、早期診断や重症度判定としても有用である。

クリプトコックス髄膜炎における標準的治療は、1) FLCZ 200~400 mg/日(1日1回)経口または点滴静注と、5-FC 100~150 mg/kg/日(1日4回)の経口投与の併用、あるいは2) AMPH 0.5~1.0 mg/kg/日の点滴静注と5-FC 100~150 mg/kg/日(1日4回)の経口投与の併用、が行われる<sup>9)</sup>。しかし、腎機能障害を有する場合は上記抗真菌薬の投与量、投与方法の変更が必要であり、今回われわれは、ガイドライン<sup>9)</sup>の記載内容を参考に、年齢や全身状態を考慮して投与量および投与方法を決定した。その具体的な方法は次の通りである。1) AMPH:腎機能障害患者

への投与は通常用量でいいが、腎機能の経日的増悪傾向では投与中止。2) FLCZ: Ccr(mL/min)  $\geq$  50では通常用量、11~50では通常用量の半量、透析患者では透析終了後に通常用量。3) 5-FC: Ccr(mL/min)  $>$  40では通常用量、20~40では50~100 mg/kg/日で12時間毎、10~20では25~50 mg/kg/日で24時間毎、 $<$  10では25 mg/kgを48時間毎。

クリプトコックス髄膜炎は重篤な症例が多いため、診断確定後は直ちに抗真菌薬による治療を行う必要がある。FLCZはアゾール系薬剤のなかで髄液移行性が最も優れており(52~62%(静注))きわめて有効である。5-FCは髄液移行性が良好(80%)で有効であるが、単剤投与では耐性を生じやすく、AMPHとの併用によって相乗効果を示すとともに耐性獲得を抑制するとされる<sup>9)</sup>。AMPHは髄液移行性がきわめて低く(2.5~3.3%)、また重篤な副作用が生じやすいが、強力な抗真菌活性を有するため治療の第一選択薬である。血液疾患領域での重症例ではAMPH+5-FC+FLCZの3剤併用療法が推奨されている<sup>9)</sup>。本症例は基礎疾患を有し、さらに診断時の検査および身体所見から重症と判断したため、髄液移行性の高いFLCZにAMPH、5-FCを併用し、また腎機能障害があるため、投与量・方法を調節しながら積極的に治療を開始した。

投与期間に関しての明確な指標はない。HIV感染症の場合では、FLCZ 200~400 mg/日による維持療法が終生必要と考えられ、また再発率は治療を中断した場合50~60%と高い<sup>9)</sup>。本症例も、退院後もFLCZおよび5-FCの内服を継続しており、臨床症状から明らかな増悪は認められていない。

治療終了の目安として、1) 臨床症状の改善、2) 髄液所見の正常化、3) 髄液の墨汁染色および培養の陰性化、4) 血清または髄液のクリプトコックス抗原価8倍未満、が報告されている<sup>8)</sup>が、血清のクリプトコックス抗原は長期間残存することから血清の抗原価を治療終了の目安にすべきではないという意見もあり<sup>9)</sup>、明確な基準はなく担当医師の采配に委ねられているのが現状と思われる。血清および髄液の抗原価を治療経過とともに測定した結果、臨床症状の改善や培養検査の陰性化後も長期にわたって高値を示したという報告もある<sup>10)</sup>。本症例も血清のクリプトコックス抗原価は入院時と退院時で変化はなく、治療効果の判定に対しては有用とは考えにくかった。

予後としては、非AIDS患者において治療前の血清抗原価が32倍以上の場合予後不良と考えられ、治療終了時に髄液または血清の抗原価が8倍以上では再発率が高いと

の報告がある<sup>11)</sup>。また AIDS 合併例では、診断時に傾眠・鈍麻などの精神状態異常があり、髄液抗原価が高く(1,024倍以上)、髄液中白血球数 20/mm<sup>3</sup>未滿の症例は予後不良といわれている<sup>12)</sup>。本症例では血清および髄液の抗原価が各々512倍、1,024倍で入院時傾眠傾向を認め、ネフローゼ症候群や腎機能障害を有していたことから予後不良と予想されたが、積極的な多剤併用と適切な投与量調節により治療経過は順調であった。

深在性真菌症はさまざまなリスクファクターを持つ患者に発症することが多いため、予防的抗真菌薬投与が考慮されるが、耐性化の助長や医療経済の点からの批判も多く、きわめて限られた対象での適応になるとされる。現在、抗真菌薬の予防投与の有用性が確立しているのは、1) 血液疾患、臓器移植領域、小児領域におけるカンジダ症および侵襲性アスペルギルス症、2) 救急、外科領域および産婦人科領域におけるカンジダ症、3) HIV患者に対するカリニ肺炎、に限られている<sup>9)</sup>。腎疾患治療においては、抗炎症効果や免疫抑制効果を期待してステロイドを投与する機会が多い。Meta-analysisの結果から、10 mg/日以上ステロイドを投与された患者では、投与されていない群と比べて真菌などの日和見感染症のリスクが40倍に増加するといわれている。実際の臨床現場でも真菌感染症を経験することは少なくないが、腎不全、ネフローゼ症候群やその治療中における抗真菌薬の予防投与の有効性についてのエビデンスは確立していない。现阶段では、免疫能や感染徴候のモニタリングを適時行い早期発見に努めることと早期治療が原則であるが、腎疾患患者に対する抗真菌薬の予防的投与に関しては今後も慎重に考えていきたい。

## まとめ

今回われわれは、慢性腎不全を合併し長期にわたる免疫抑制薬を投与されたネフローゼ症候群患者に発症したクリプトコックス髄膜炎を経験した。腎臓病領域の治療にはステロイドを中心とした免疫抑制療法が多用されるため、真菌感染症のリスクは高いと思われるが、抗真菌薬の予防投与の有用性は確立していない。そのため、環境の改善やマスクなどによる感染予防を適切に行う必要がある。また、本症例では明らかな髄膜炎症状がなく、髄液検査によって診断しえたクリプトコックス髄膜炎であった。今後、腎疾患で免疫不全状態である患者が発熱を訴えた場合、クリプトコックス症ならびにクリプトコックス髄膜炎を考慮した検査を積極的に行い、治療の機会を逸しないことが重要で

ある。抗真菌薬の投与期間に関してははっきりしていないが、ネフローゼ症候群ではクリプトコックス症の発症後も免疫抑制療法の継続が必要になることから、抗真菌薬の長期にわたる投与が必要であると考えられた。腎機能障害を有する場合も多いため、抗真菌薬の特徴、代謝、排泄をよく検討して投与量、投与方法を決定することが副作用予防に大切である。

## 文 献

1. 門田淳一. クリプトコックス症. 臨床医 2003; 29: 228-232.
2. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. Clin Nephrol 2004; 62: 245-259.
3. 篠田孝子, 池田玲子, 西川朱實. クリプトコックス症の血清学的診断法. 真菌と真菌症 1985; 26: 276-283.
4. Tanaka K, Kohno S, Miyazaki T, Miyazaki H, Mitsutake K, Maesaki S, Kaku M, Koga H. The Eiken Latex test for detection of a cryptococcal antigen in cryptococcosis. Comparison with a monoclonal antibody-based latex agglutination test, Pastorex Cryptococcus. Mycopathologia 1994; 127: 131-134.
5. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版. 東京: 医歯薬出版, 2005.
6. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cate TR, Cobbs CG, Warner JF, Alling DW. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979; 301: 126-131.
7. 田沼順子, 岡 慎一. 病態と診断のポイント HIVにおける真菌症. 臨床医 2003; 29: 155-158.
8. 田代隆良. 真菌感染症 診断の進歩 クリプトコックス髄膜炎. 化療の領域 1994; 10: 27-32.
9. 前崎繁文. 肺真菌症の診断の進歩. 抗原検査法について. 日胸臨 2002; 61: 38-44.
10. 岸 一馬, 本間 栄, 中谷龍王, 中田紘一郎. クリプトコックス髄膜炎の臨床的検討—クリプトコックス抗原価の推移を中心として—. 感染症誌 2003; 77: 150-157.
11. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, Kaplowitz LG, Fisher JF, Gregg CR, Bowles CA. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987; 317: 334-341.
12. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30: 710-718.