

## [症 例]

*Candida glabrata* による血行播種性肺 *Candida* 症の 1 例山岡利守<sup>1)</sup>・川上小夜子<sup>2)</sup>・山村麻倫子<sup>1)</sup>藤崎竜一<sup>1)</sup>・斧 康雄<sup>3)</sup>・西谷 肇<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 帝京大学医学部内科学講座<sup>2)</sup> 帝京大学医学部附属病院中央検査部<sup>3)</sup> 帝京大学医学部微生物学講座

(平成 19 年 3 月 14 日受付, 平成 19 年 3 月 23 日受理)

腹痛で外科入院した 27 歳女性は中心静脈カテーテル留置後に *Candida* 血症を発症し, 2 週間後に両肺に播種性の肺 *Candida* 症を合併した。血清 (1→3)- $\beta$ -D-glucan が高値で, 血液より *Candida glabrata* が 2 回分離され, 各種画像診断では肺以外に播種性病変を認めず, 病変が肺に局限していたことより, 本邦に報告例のない両肺に局限した *C. glabrata* による播種性 *Candida* 症と生前診断した。カテーテル抜去と fluconazole の投与で解熱したが, (1→3)- $\beta$ -D-glucan 値と播種性病変は改善せず, その改善には amphotericin B の投与を要した。播種性 *Candida* 症は剖検で診断されることが多いが, 生前診断および治療の指標として, 胸部 CT と (1→3)- $\beta$ -D-glucan の検査が非常に有用であった。

**Key words:** disseminated candidiasis, amphotericin B, fluconazole

## 序 文

播種性 *Candida* 症とは, *Candida* 血症に加えて一つ以上の臓器に *Candida* による病変を認めるか, *Candida* 性病変を複数臓器に認める場合と定義されている<sup>1)</sup>。

本邦では, 1983~2006 年の 23 年間に 16 例 (14 編) の報告があるが<sup>2)~5)</sup>, うち 11 例が悪性腫瘍やステロイド投与を背景とし, 6 例が剖検で診断されている。特に剖検例では複数臓器での病変が多いことが知られており<sup>6), 7)</sup>, 両側肺に局限した播種性 *Candida* 症は報告がない。

また, fluconazole (FLCZ) 発売の 1989 年以降, non-albicans *Candida* による感染が増加しており, 当院でも 1991 年以降 *Candida glabrata* や *Candida tropicalis* の血流感染が増加傾向にあるが<sup>8)</sup>, 本邦において *C. glabrata* による播種性 *Candida* 症は 1 例報告されているのみである<sup>5)</sup>。

われわれは, 両側肺に局限した *C. glabrata* による播種性 *Candida* 症を生前診断し, 治癒し得たので報告する。

## 症 例

症例: 27 歳, 女性。

家族歴: 父, 弟ともに気管支喘息とアトピー性皮膚炎。

既往歴: アトピー性皮膚炎 (7 歳), 気管支喘息 (7 歳), 虫垂炎手術 (18 歳)。

現病歴: 排気ガス汚染の著しい幹線道路沿いに在住し, 2000 年 4 月末より気管支喘息のため, 近医でハイドロコルチゾンの点滴静注を連日受けていた。同年 6 月より 37°C 台の発熱と右側腹部痛が出現し, 近医入院後, piperacillin の投与を受けたが効果なく, 腹痛精査目的で 7/12 に当院外科に転院となった。

外科入院後, 7/17 に中心静脈カテーテル (CVC) を留置し, 7/26 より 39°C 台の弛張熱が出現した (Fig. 1)。7/28 の血液培養より *C. glabrata* が分離され, CVC 抜去にて 37°C 台に解熱した。その時点では, 血液培養からの *Candida* の分離は, 採取時の汚染と判断されていた。

8/8 に再び CVC を留置したところ, 翌日より 40.5°C

著者連絡先: (〒173-8606) 東京都板橋区加賀 2-11-1  
帝京大学医学部附属病院内科感染治療研究室  
山岡利守  
TEL: 03-3964-1211(内 1595)  
E-mail: M.D.yamaoka@gmail.com

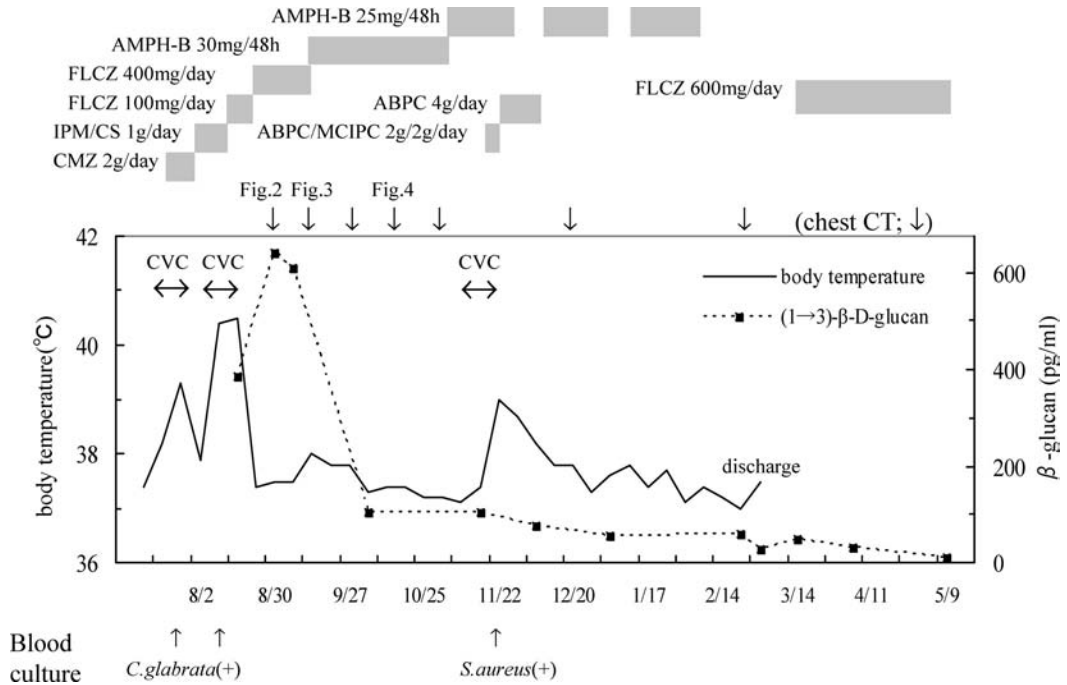


Fig. 1. Clinical course

CVC; central venous catheter (subclavian), ABPC; ampicillin, ABPC/MCIPC; ampicillin/cloxacillin, AMPH-B; amphotericin B, CMZ; cefmetazole, FLCZ; fluconazole, IPM/CS; imipenem/cilastatin.

に至る弛張熱が出現した。cefmetazole 2 g/day と imipenem/cilastatin 1 g/day の投与を開始したが弛張熱は持続し、血液生化学検査、尿検査、腹部単純 X 線写真、腹部超音波、上部および下部の消化管内視鏡検査、消化管造影、腹部 CT で原因は不明であった。さらに 8/14 に腹腔鏡にて腹腔の観察に加えて腸管の癒着をはく離し狭窄の見られた小腸の一部切除を行ったが、腹痛と発熱の原因は解明できなかった。その後、8/17 に 8/10 に採血された血液培養より *C. glabrata* が分離された。

外科入院時には胸部単純 X 線写真で異常が認められなかったが、8/10 の X 線写真では両肺野に散在性の小結節陰影を認めた。8/18 の (1→3)-β-D-glucan (β-D-glucan; 和光純薬工業) が 384 pg/ml と高値を示し、血液培養で 2 回 *C. glabrata* が分離されたため、*Candida* 血症とそれに伴う血行播種性の肺 *Candida* 症と診断した。8/19 より FLCZ 100 mg/day の静注を開始し、8/20 に CVC を抜去したところ、解熱と腹痛の軽減を認めた。抜去時の CVC 先端の分離培養では、真菌の発育は認められなかった。8/26 に

Table 1. Laboratory findings on August 28

WBC	5,500 / $\mu$ l	Alb	3.4 g/dl
Neu	61 %	AST	25 IU/L
Lym	27 %	ALT	23 IU/L
Mon	9 %	LDH	387 IU/L
Eos	3 %	ALP	279 IU/L
RBC	334 $\times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	55 IU/L
Hb	9.5 g/dl	BUN	8.2 mg/dl
Ht	30.1 %	Cr	0.70 mg/dl
Plt	57.0 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Na	137 mEq/L
ESR	46 mm/h	K	3.3 mEq/L
Urine protein	(-)	Cl	100 mEq/L
		CRP	0.46 mg/dl
<i>Candida</i> antigen	< 1	Serum iron	39 $\mu$ g/dl
$\beta$ -D-Glucan	639.5 pg/ml	Ferritin	467 ng/ml
		IgG	1,510 mg/dl
		IgA	235 mg/dl
		IgM	129 mg/dl
		IgE	1,228 mg/dl

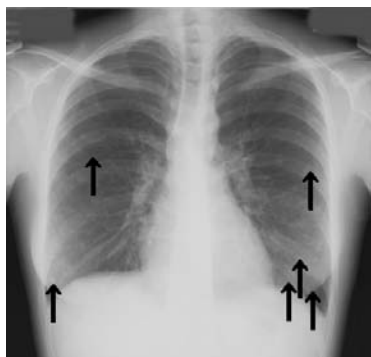


Fig. 2. Chest X-ray (8/28)  
A posterior-anterior view of the chest obtained on internal medicine admission reveals many small nodules (black arrows) in many lobes.



Fig. 3. Chest computed tomography (8/28)  
CT scanning of the chest performed one week after FLCZ administration shows many small nodular shadows in both lungs (white arrow).

*Candida* 症の精査と治療目的で内科に転科となった。転科時検査所見を Table 1 に示す。 *Candida* 抗原 1

Table 2. Antifungal susceptibility test of *Candida glabrata*

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	2000/07/28	08/10
Fluconazole <sup>a</sup>	4 (S)	2 (S)
Itraconazole <sup>b</sup>	1 (R)	0.5 (R)
Flucytosine <sup>c</sup>	<0.12 (S)	<0.12 (S)
Amphoterin B*	0.125	0.25
Miconazole*	<0.06	<0.125

S; susceptible, R; resistant, S-DD; susceptible-dose dependent

<sup>a</sup> S  $\leq$  8, 16 < S-DD < 32, R  $\geq$  64

<sup>b</sup> S  $\leq$  0.125, 0.25 < S-DD < 0.5, R  $\geq$  1

<sup>c</sup> S  $\leq$  4, 8 < intermediate < 16, R  $\geq$  32

\* No regulation of susceptibility

未満 (ラテックス凝集反応, Ramco Laboratories, Houston, United States) であったが,  $\beta$ -D-glucan は 639.5 pg/ml と著明な上昇を認めた。転科時の胸部単純 X 線写真は (Fig. 2) 8/10 と変化なく両肺野の散在性小結節影の改善が見られず, 胸部 CT (Fig. 3) でも同様の所見が確認された。

#### 細菌学的検査

血液より分離された *Candida* の同定には, ID32C アピ (日本ビオメリュー) を使用した。薬剤感受性試験は, 酵母様真菌 FP パネル (栄研化学) を使用し, これらは Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法に準じて実施した<sup>9)</sup>。薬剤感受性成績を Table 2 に示す。

#### 臨床経過

今回分離された *C. glabrata* に対する FLCZ の MIC は 2~4  $\mu\text{g/ml}$  で感受性であったため, 転科時に 100 mg/day (静注) から 400 mg/day (静注, 9/4 より内服に変更) に増量し継続投与した。その後の血液培養で, 真菌は検出されなかったが, 転科時に検査した便, 咽頭, 尿からは ID32C アピで同一コードを示す *C. glabrata* が検出された。また, FLCZ 投与 3 週間後に撮影した胸部 CT では, 散在する小結節陰影は部分的には縮小を認めたものの, 新たな結節影の出現も認められた (Fig. 4 に矢印で示す)。同時期に採取した  $\beta$ -D-glucan は 608.2 pg/ml と高値のままであった。

これらの結果から, FLCZ は無効と判断し, amphotericin B (AMPH-B) 30 mg/body/48 時間ごと (0.6 mg/kg 相当) の末梢静脈からの投与に変更した。

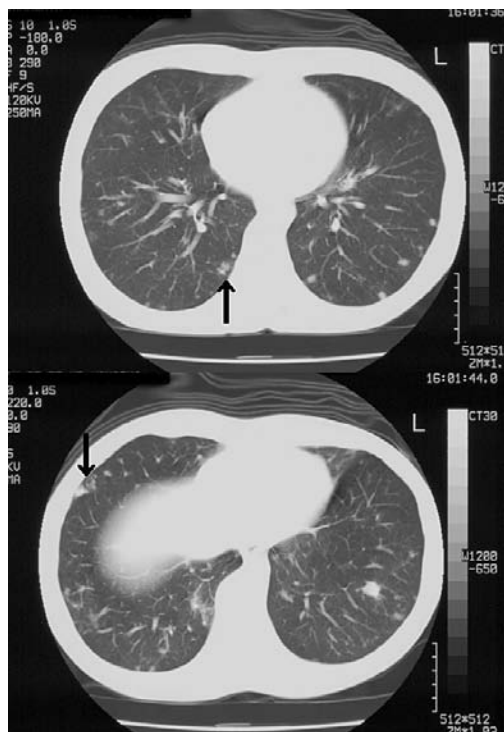


Fig. 4. Chest computed tomography (9/14)  
CT scanning of the chest performed three weeks after FLCZ administration shows some nodules slightly decreased in size, as compared with earlier chest CT scan, but a new lesion appeared (black arrow).

AMPH-B 投与 4 週後の胸部 CT では (Fig. 5), 多発性小結節影の縮小・消失し, 同時期の  $\beta$ -D-glucan は 104 pg/ml と低下した。便, 咽頭からも同菌は消失した。肺外病変の確認のために腹部エコー, 腹部 CT, 経食道心エコーなどを施行したが肺以外の病変は確認されず, 眼内炎も認められなかった。

治療経過中には AMPH-B による腎障害 (血清 Cr が最大値で 1.36 mg/dl) とコントロール困難な低カリウム血症 (最小値で 1.6 mEq/L) が出現し, 4 回の休薬を余儀なくされた。カリウムコントロールのために塩化カリウム製剤とスピロノラクトンの内服も施行したが, 血清カリウムは改善しなかった。AMPH-B の投与と血清カリウム補正の目的で鎖骨下静脈に CVC を留置したところ, 留置 5 日目に *Staphylococcus aureus* (penicillin G 感性) の菌血症を発症したため CVC を抜去した。



Fig. 5. Chest computed tomography (10/12)  
CT scanning of the chest four weeks after AMPH-B administration shows little nodules (white circle).

AMPH-B の投与量の総計が 1,301 mg/body となった 2 月 16 日の時点の  $\beta$ -D-glucan は 28.8 pg/ml で, 胸部 CT では結節影が消失あるいは縮小したままで, 治療を継続してもそれ以上の変化が見られなくなった。そこで AMPH-B の投与を終了し, 3/6 に退院となった。

退院後, 3/16 の外来で  $\beta$ -D-glucan は再び 49.0 pg/ml と上昇を認めたが, FLCZ 600 mg/day を 8 週間の内服で 5/11 には 11.0 pg/ml と改善し, FLCZ の投与を終了した。 $\beta$ -D-glucan は 6/8 にも再上昇 (48.2 pg/ml) したが, 経過観察のみで徐々に低下した。2002 年には検出感度以下 (6.5 pg/ml 未満) に低下し, 以降再発なく経過している。

## 考 察

当院にて, 1999 年から 2006 年までに播種性 *Candida* 症を剖検以外で診断し治癒し得たのは, 本症例と急性骨髄性白血病で *C. tropicalis* による多発性肝脾膿瘍をきたした 1 症例のみであった<sup>10)</sup>。

播種性 *Candida* 症を起こしやすい患者背景としては、悪性腫瘍、白血球減少、手術後（特に消化管の術後）、重症熱傷、臓器移植、低体重児、中心静脈栄養、ステロイドの投与などの細胞性免疫不全、皮膚粘膜バリアの欠損や障害がある。その他の要因としては、広域抗菌薬の長期使用による常在細菌叢の攪乱や *Candida* 血症の遷延なども挙げられる<sup>11)</sup>。本症例は、*C. albicans* より病原性の低い *C. glabrata* が起炎菌であり、感染のリスクファクターとしては前医での長期にわたるステロイド点滴、入院後の CVC 留置、広域抗菌薬の投与が考えられる。侵入門戸としては、高カロリー輸液による腸管粘膜の薄弱化、広域抗菌薬の使用に伴う腸管内の菌交代現象などにより bacterial translocation が生じたものと推測される。

播種性 *Candida* 症は複数の場所に播種性病変を形成することが多いといわれている。病変部位別の頻度は、腎 (82%)、消化管 (66%)、肺 (61%)、心 (51%)、脾 (50%)、肝 (41%)、眼 (28%)、中枢神経系 (18%)、甲状腺 (18%)、骨髄 (8%) と報告されている。白血病においては脾で 94%、肝で 75% と肝脾での病変が多い<sup>7), 12)</sup>。しかし、本症例の画像診断では肺以外に病変は認められなかった。上述した播種性 *Candida* 症の報告は免疫不全者における剖検によるものが多く、生前診断の本症例とは免疫不全の程度と期間、真菌症の進行状況が異なると考えられる。また本症例の起炎菌が *C. glabrata* で、仮性菌糸を作らず食細胞に貪食されやすいことも関係しているのかもしれない。

本症例の診断と治療の評価には胸部 CT が不可欠であった。また、 $\beta$ -D-glucan 値は胸部 CT の変化と一致し、特に初期の指標として非常に有用であった。 $\beta$ -D-glucan は本邦では汎用されているが、深在性真菌症の有用な補助診断として近年海外でも高く評価されつつある<sup>13)</sup>。

非白血球減少者の *Candida* 血症の治療について、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) のガイドラインでは、第一選択薬として、AMPH-B 0.6~1.0 mg/kg/day または、FLCZ 400~800 mg/day が推奨されている。同ガイドラインでは、*C. glabrata* に対して FLCZ は “susceptibility-dose/delivery dependent (S-DD)~resistance” とされている<sup>14)</sup>。

血行性の *Candida* 症患者の FLCZ と AMPH-B の臨床試験では、両者間の死亡率に有意差はなく、副作用の少ない点で FLCZ が勝ると報告されている<sup>15)</sup>。しかし、この結果は *C. albicans* を含めた臨床試験であることに留意すべきであろう。

本症例では、CVC の抜去と FLCZ の投与で解熱と血液培養の陰性化が認められたが、 $\beta$ -D-glucan と胸部 CT での播種性病変は改善せず、AMPH-B で画像上の改善と  $\beta$ -D-glucan の低下を認めた。その理由としては、FLCZ の用量不足、もしくは FLCZ が静菌性であることが考えられる。前者について述べると、初期に FLCZ を 400 mg/day で投与したが、前述の IDSA のガイドラインでは最低量であり、*C. albicans* に比べてazole系の抗真菌薬に対する感受性が低い *C. glabrata* に対する投与量としては少なかったと考えられる。実際に、退院後に投与した FLCZ 600 mg/day では  $\beta$ -D-glucan の低下を認めている。現在では、*C. glabrata* の真菌血症では、FLCZ 800 mg/day の投与、または AMPH-B か candin 系の抗真菌薬の投与が推奨されている<sup>16)</sup>。後者について述べると、本症例では *Candida* 血症と同じ治療を行ったが、播種性 *Candida* 症は *Candida* 血症がさらに進行した状態であり、*Candida* 属の菌に対して静菌的な抗真菌薬である FLCZ の使用は不適切であった可能性がある。少なくとも、初期の間は殺菌性の抗真菌薬の投与が望ましいと考えられる。

本症例を振り返ると、長期にわたる AMPH-B の点滴静注を続けたため、極端な低カリウム血症のような有害事象や入院期間の遷延を招いたことは否めない。胸部 CT 所見と  $\beta$ -D-glucan が一定の改善を見たところで FLCZ の内服に切り替えて退院という選択肢もあったかもしれない。

かつて播種性 *Candida* 症は、剖検での診断が主であり治療薬も限られ診断と治療が困難であった。今日では CT を含めた画像診断の普及と  $\beta$ -D-glucan などの血清補助診断の進歩により本症例のような生存中の診断が可能になってきている。

治療においても、かつては AMPH-B か高用量のazole系抗真菌薬しか選択肢はなかったが、近年では本邦でも candin 系抗真菌薬や AMPH-B 脂質担体制剤などの殺菌性で抗菌力の強い抗真菌薬が使用可能となってきている。これらの新規薬剤は AMPH-B と同等の抗真菌活性を有しながらも副作用が軽減されており<sup>17), 18)</sup>、以前よりも経験的治療の開始と治療の継続が容易になりつつある。

本論文の要旨は第 487 回日本内科学会関東地方会において発表した。

## 参考文献

- 1) 森 健. 2001. 血行播種性カンジダ症と諸病

- 変. 臨床と微生物 28: 177-182.
- 2) 吉岡 朗 (山口県立中央病院), 弘中 貢, 鶴木哲秀. 1984. 急性白血病の末期に肝など多臓器に結節性病変を多発した Disseminated Candidiasis の 1 剖検例. 感染症学雑誌 58: 556-561.
  - 3) Tanaka, H., K. Suzuki, T. Nakahata, et al. 2002. Disseminated candidiasis following prednisolone therapy in systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Int.* 44: 702-704.
  - 4) 亀谷 崇, 磯村悠字子, 立川佳代, 他. 2003. アムホテリシン B のみが有効であった肺及び腰椎椎間板にも病巣を併発した内因性真菌性眼内炎の 1 例. あたらしい眼科 20: 669-672.
  - 5) 望月清文, 村瀬寛紀, 大谷 聡, 他. 2004. ミカファンギンを使用した内因性真菌性眼内炎の 3 例. *Progress in Medicine* 24: 2807-2817.
  - 6) John, E. B. 2005. *Candida* species. p. 2938-2957, In: Principles and practice of infectious disease, 7th ed. (G. L. Mandell, J. E. Bennet, R. Dolin, eds.), Elsevier.
  - 7) Myerowitz, R. L., G. J. Pazin, C. M. Allen. 1977. Disseminated candidiasis. Changes in incidence, underlying diseases, and pathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 00: 29-38.
  - 8) 川上小夜子, 斧 康雄, 宮澤幸久, 他. 1998. 帝京大学医学部附属病院における 17 年間の真菌血症分離菌の動向. 感染症学雑誌 72: 105-113.
  - 9) Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard. 1997. NCCLS. Villanova.
  - 10) 高柳もとえ, 駒場誠弥, 永山亮造, 他. 2002. カンジダ性多発性肝・脾膿瘍に対しリザーバーによる amphotericin-B の持続動注療法が奏効した急性骨髄性白血病 (M2) の 1 例. 第 38 回日本肝臓学会総会.
  - 11) Zaoutis, T. E., H. M. Greves, E. Lautenbach, et al. 2004. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: 635-641.
  - 12) Brook, R. G. 1989. Prospective study of *Candida endophthalmitis* in hospitalized patients with candidemia. *Arch. Intern. Med.* 149: 2226-2268.
  - 13) Ostrosky-Zeichner, L., B. D. Alexander, D. H. Kett, et al. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)β-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin. Infect. Dis.* 42: 654-659.
  - 14) Peter, P. G., J. H. Rex, J. D. Sobel, et al. 2004. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 38: 161-189.
  - 15) Anaissie, E. J., S. E. Vartivarian, D. Abi-Said, et al. 1996. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: A matched cohort study. *Am. J. Med.* 101: 170-176.
  - 16) John, E. B. 2004. Candidiasis. p. 1185-1188, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. (L. K. Dennis, B. Eugene, S. F. Anthony, et al., eds.), McGraw-Hill Medical Publishing.
  - 17) Mora-Duarte J., R. Betts, C. Rotstein, et al. 2002. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *New Engl. J. Med.* 347: 2020-2029.
  - 18) Cagnoni, P. J., T. J. Walsh, M. M. Prendergast, et al. 2000. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J. Clin. Oncol.* 18: 2476-2483.

## A Case of Disseminated Pulmonary Candidiasis Caused by *Candida glabrata*

Toshimori Yamaoka,<sup>1)</sup> Sayoko Kawakami,<sup>2)</sup> Mariko Yamamura,<sup>1)</sup>  
Ryuichi Fujisaki,<sup>1)</sup> Yasuo Ono,<sup>3)</sup> Hajime Nishiya<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Central Laboratory, Teikyo University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Microbiology and Immunology, Teikyo University School of Medicine

Twenty-seven year old woman was admitted to our surgical department because of abdominal pain. Several days after an insertion of a central venous catheter she had a candidemia, followed by disseminated lesions in the both lungs of candidiasis 2 weeks-after. The high levels of serum (1→3)β-D-glucan, two times of episodes of *Candida glabrata* from blood and localized lesions in the lung with no other foci evaluated with radiological findings supported her disseminated candidiasis localized in both lungs, the candidiasis localized in the lungs by *Candida glabrata* being the first reported case in Japan. After a removal of the catheter, administration of fluconazol brought defervescence, but the serum levels of the β-D-glucan and the

disseminated lesions showed little improvement, which improved after administration of amphotericin B. Many cases with disseminated candidiasis were diagnosed after their death. The serum levels of the glucan and radiological evaluation present useful information in diagnosing and monitoring the disseminated candidiasis.