

《学術講演記録》

第5回 東京血液感染症セミナー

特別講演 「深在性真菌感染症の現況と対策」

座長 NTT関東病院 予防医学センター
日本医科大学客員教授

浦部晶夫
久米光

症例検討

座長 NTT関東病院 予防医学センター

浦部晶夫

- 「アゾール予防中に発症した真菌性肺炎に対してアムホテリシンB
リポソーム製剤が奏効した1例」

国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

辻正徳

- 「SLEに合併し、治療に難渋している播種性カンジダ症の一例」

順天堂大学医学部膠原病内科

石橋武士，繩田益之

「第5回 東京血液感染症セミナー」学術講演記録の刊行について

NTT関東病院 予防医学センター 浦部晶夫

血液疾患領域における感染症対策は、原疾患治療と同様に重要な課題である。血液疾患治療の成果を上げていくためには、最新の知見による感染症の克服を考えていくことが大切であると考え、2005年3月10日に血液領域の研究者が集う研究会、「東京血液感染症セミナー」を設立させた。

第5回東京血液感染症セミナーは2009年3月12日に開催され、特別講演として日本医科大学客員教授の久米光先生に「深在性真菌感染症の現況と対策」と題してご講演いただき、症例検討として国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科の辻正徳先生と順天堂大学医学部膠原病内科の石橋武士先生にアムホテリシンBリポソーム製剤による治療症例報告をしていただいた。

本学術講演記録は、今回のセミナーにご参加いただけなかった先生方に講演内容を知っていただき、日常診療に役立てていただくことを願って刊行するものである。

顧問：高久史磨（自治医科大学）

代表司会人：浦部晶夫（NTT関東病院）

司会人

岡本真一郎（慶應義塾大学）

小澤敬也（自治医科大学）

押味和夫（順天堂大学）

鈴木憲史（日本赤十字社医療センター）

千葉滋（筑波大学）

吉田 稔（帝京大学）

（五十音順）

2009年3月現在

《特別講演》

深在性真菌感染症の現況と対策

久米光

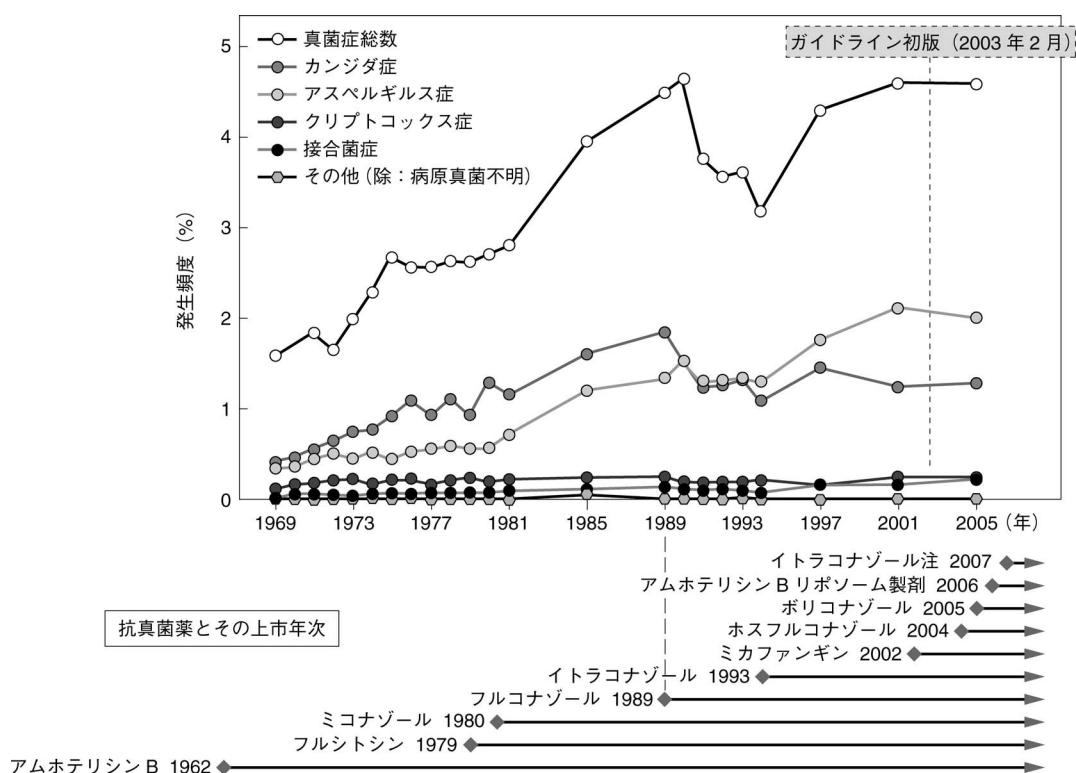
日本医科大学客員教授

◆ 病理剖検例からみた疫学的現状

日本病理剖検報を検索対象として検索された、わが国の内臓真菌症の発生頻度と原因真菌の推移をFig. 1に示した。従来から内臓真菌症は増加の一途をたどってきたが、1989年をピークとして、その後一時的に減少し、1994年頃より再び増加の傾向を示している。

菌種別では、1989年を境に従来最も多かったカンジダ症に代わってアスペルギルス症が第1位を占め、その差が経年に広がってきてることも特徴である。その理由として、同年にカンジダ症に特に治療効果があるフルコナゾールが上市されて臨床的に使用可能となったことが挙げられる。しかし、そのカンジダ症も一時頻度が下がったも

Fig. 1. わが国の病理剖検例における内臓真菌症の年次別発生頻度



のその後は頭打ち傾向である。おそらくフルコナゾール耐性または低感受性の *non-albicans* カンジダ属による感染症例の増加との関連が示唆される。一方、アスペルギルス症に有効とされるミカファンギンやイトラコナゾールなどが上市されてきたが、なおアスペルギルス症は増加の傾向にあり、これらの抗真菌薬がアスペルギルス症の治療に力不足であることを示している。近年、ボリコナゾール、アムホテリシンBリポソーム製剤(アムビゾーム)およびイトラコナゾールの内用液および注射剤などが上市されており、これらによる効果がアスペルギルス症の発生頻度に及ぼす今後の推移に注目していきたい。

近年増加傾向にある接合菌症は剖検例数としては少ないが、臨床頻度としてはこの調査結果より多く経験されている印象がある。接合菌症は死亡につながる重篤な病型として発症する率が他の真菌感染症より高いため診断法に乏しいことともあいまって、特に今後の注意が求められる真菌症である(Fig. 2)。また、このグラフには記載されて

いないがトリコスプロン症も臨床で最近増加傾向にあると考えられる。

2001年を例に全剖検例と白血病(MDSを含む)における内臓真菌症の発現頻度を比較すると、全

Fig. 2. 剖検例における内臓真菌症例のうち重篤型が占める症例数(比率%)

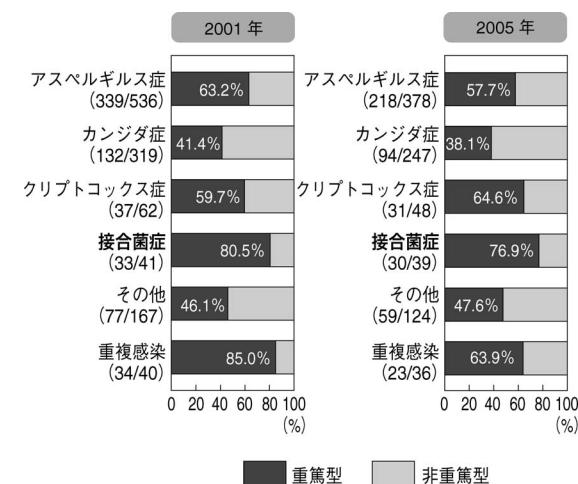


Table 1. 内臓真菌症の発現頻度*

		1989年	1993年	1997年	2001年
全剖検例	剖検総数	37,557	31,027	26,681	25,459
	真菌症発現例数(%:対総数)	1,673 (4.5)	1,136 (3.7)	1,143 (4.3)	1,165 (4.6)
	単独真菌感染例(%)	1,587 (94.86)	1,096 (96.48)	1,106 (96.76)	1,125 (96.57)
	重複感染例**(%)	86 (5.14)	40 (3.52)	37 (3.24)	40 (3.43)
非白血病例	剖検総数	36,000	29,819	25,576	24,422
	真菌症発現例数(%:対総数)	1,238 (3.4)	817 (2.7)	897 (3.5)	905 (3.7)
	単独真菌感染例(%)	1,186 (95.80)	799 (97.80)	872 (97.21)	877 (96.91)
	重複感染例**(%)	52 (4.20)	18 (2.20)	25 (2.79)	28 (3.09)
白血病例 (MDSを含む)	剖検総数	1,557	1,388	1,105	1,037
	真菌症発現例数(%:対総数)	435 (27.9)	319 (23.0)	246 (22.3)	260 (25.1)
	単独真菌感染例(%)	400 (91.95)	297 (93.10)	235 (95.53)	248 (95.38)
	重複感染例**(%)	35 (8.05)	22 (6.90)	11 (4.47)	12 (4.62)
	移植例の症例総数	30	62	72	119
	真菌症発現例数(%:対総数)	11 (36.7)	21 (33.9)	27 (37.5)	39 (32.8)
	GVHD 続発例の症例総数	7	16	22	30
	真菌症発現例数(%:対総数)	1 (14.3)	7 (43.8)	8 (36.4)	13 (43.3)

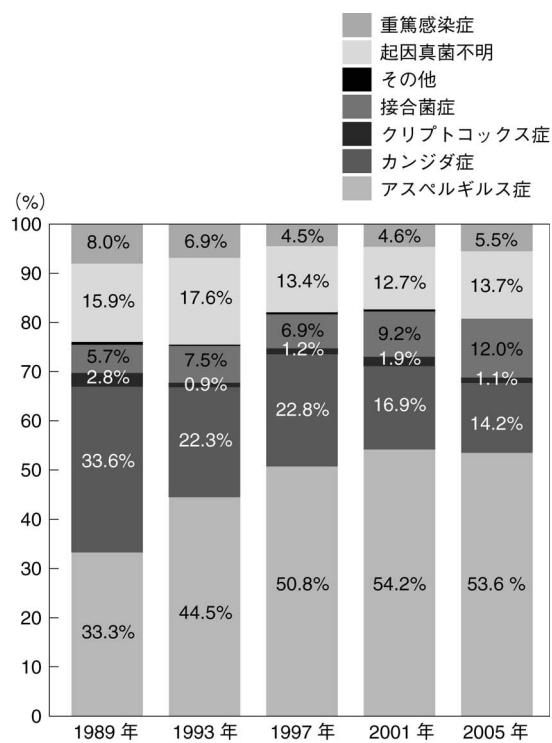
*: 日本病理剖検報、第32輯(1990)、第36輯(1994)、第40輯(1998)、および第44輯(2002)。集載例のうち死産児は除外した。

**: 2種類以上の真菌による混合感染。GVHD: graft-versus-host disease。(移植片対宿主病)

剖検例では4.6%であったのに対し、白血病における頻度は25.1%と極めて高い傾向を示していた。特に、白血病のうち造血幹細胞移植例における内臓真菌症の発現頻度は32.8%，移植例のうち移植片対宿主病（GVHD）を伴った症例における頻度は43.3%と、さらに高率を示していた。これは、もともと免疫能の低下した素因的疾患である白血病に対する化学療法、免疫抑制剤の投与、ステロイド投与など、より高い易感染性をもつ患者ほど深在性真菌症に罹患する頻度が高いことの裏づけとなる成績といえる（Table 1）。

Fig. 3. 白血病剖検例（MDS を含む）における内臓真菌症の起因菌別頻度

（日本病理剖検報、死産児を除く）



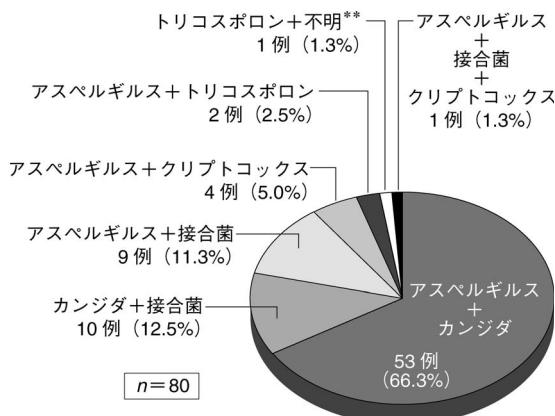
備考：1. 各年次の白血病剖検例における内臓真菌症例数は、435例（1989年）、319例（1993年）、246例（1997年）、260例（2001年）および183例（2005年）である。
2. アスペルギルス症の増加傾向はもとより接合菌症などを系統菌による感染症の増加の傾向に留意すべきである。

さらに、白血病剖検例（MDSを含む）における内臓真菌症の起因菌別頻度を年次毎に追うと、アスペルギルス症の増加とともに、接合菌症が近年明らかな増加をみせており、2005年には12.0%とカンジダ症とほぼ変わらない頻度にまでなってきている（Fig. 3）。剖検例における頻度と臨床的に経験される起因真菌別頻度とは趣を異にするが今後もこの接合菌症が増加する傾向にあろうことに、重ねて注意を促したい。

また、白血病（MDSを含む）剖検例における内臓真菌症のなかで重複感染例の起因真菌別内訳をみた検索では、アスペルギルス症との組み合わせが最も多いが、接合菌症との組み合わせも多く認められる（Fig. 4）。治療方針を立てる際には、接合菌を含む重複感染症の可能性を考慮して薬剤を選択する必要性が示唆される。今後、真菌感染症を疑って治療をする場合、特にスペクトルの狭い抗真菌薬で治療する場合には、breakthrough感染症の一つとして接合菌症やトリコスボロン症の可能性に注意を払うことが望まれる。

Fig. 4. 重複感染例の起因真菌別内訳*

一白血病（MDSを含む）剖検例における内臓真菌症一



*: 日本病理剖検報、第32輯（1990）、第36輯（1994）、第40輯（1998）、および第44輯（2002）より作成。集載例のうち死産児は除外した。

**: 同定されなかった真菌。

◆ 血清学的診断法

本稿では内臓真菌症の診断法に関する詳細は割愛するが、内臓真菌症の診断に頻繁に用いられ、早期治療開始に役立つ血清・血液化学的検査について概説する (Table 2)。

まずカンジダについて、カンジテック[®]は陽性率が高いということで広く使われていたが、感度は良いが特異性が低く、臨床的有用性については異論のあるところである。使用の場合はカットオフ値を8倍以上に高めれば特異度が上昇すると考えられる。パストレックス カンジダ[®]は特異性はかなり高いが感度が28%と低いので、陽性になれば意味があるが、なかなか陽性にならないことが欠点である。ユニメディ「カンジダ」[®]はポリクロ

ナール抗体を使っているのでかなり広域なカンジダマンナン抗原を捕らえられる。他方、プラテリア カンジダ[®]はモノクローナルな抗体のため *Candida krusei*, *C. parapsilosis*などに対して陽性の感度が低い。アラビニテック・オート[®]も特異度は良いが感度がかなり鈍く操作が煩雑である。基本的にはユニメディ「カンジダ」[®]かプラテリア カンジダ[®]を推奨したい。

細胞壁に存在するガラクトマンナンを検出するパストレックス アスペルギルス[®]は大変特異度が良いが感度が低い。これに対して、プラテリア アスペルギルス[®]は特異度、感度とも80%と有用なキットである。

クリプトコックス症の2つのキットはどちらも

Table 2. 深在性真菌症の血清・血液化学的診断法

対象疾患	検出対象	方法	(上市されているキット、除: PCR 法)	
			キット名(製造・販売)	保険点数
カンジダ症	易熱性糖蛋白抗原	LA 凝集反応	カンジテック(ラムコジャパン)	180点
	カンジダマンナン抗原	LA 凝集反応	パストレックス カンジダ(富士レビオ)	180点
	カンジダマンナン抗原	ELISA 法	ユニメディ「カンジダ」(ユニチカ/極東製薬)	180点
	カンジダマンナン抗原	ELISA 法	プラテリア カンジダ(富士レビオ)	180点
	D-アラビニトール	比色酵素法	アラビニテック・オート(極東製薬)	210点
アスペルギルス症	ガラクトマンナン抗原	LA 凝集反応	パストレックス アスペルギルス (日本サノフリー)	230点
	ガラクトマンナン抗原	ELISA 法	プラテリア アスペルギルス(富士レビオ)	230点
クリプトコックス症	グルクロノキシロマンナン抗原	LA 凝集反応	パストレックス クリプトコックス (日本サノフリー)	250点
	グルクロノキシロマンナン抗原	LA 凝集反応	セロダイレクト“栄研”クリプトコックス (栄研化学)	250点
深在性真菌症 (含: ニューモシスチス肺炎)	(1→3)- β -D グルカン	発色合成基質法	ファンギテック G, MK, TE, テスト (生化学工業)	290点
		比濁時間分析法	β -グルカン テストワコー(和光純薬)	290点
		発色合成基質法	β -グルカン テストマルハ(マルハ)	290点

- 備考: 1. 抗体の検出系は画像診断とともに肺菌球症で有用な補助診断法となるが、他の真菌症では迅速診断法とはならない。
 2. 真菌の種属に特異的な塩基配列を直接各種の臨床材料から検出・同定する遺伝子診断法はキット化されているもの〔東洋紡ジーンアナリシス(東洋紡), Geni Q カンジダ, Geni Q アスペルギルス(大塚アッセイ), *P. jiroveci* PCR (SRL)〕があるが、その評価はいまなお駄然としない。
 3. カンジダ症のキットでは起炎菌種によって、感度がかなり落ちるものがある (*C. krusei*, *C. parapsilosis*など)。
 4. クリプトコックス症のキットでは、*C. neoformans* var *gattii*による感染症で感度が低い。

カットオフ値:

カンジテック×4, パストレックス カンジダ 凝集, ユニメディ カンジダ 0.05 ng/mL, プラテリア カンジダ 0.5 mg/mL,
 D-アラビニトール D-arabinitol/Creatinine = 1.3–1.5 μ M 以下,
 セロダイレクトクリプト・パストレックスクリプト・パストレックスアスペルギルス 凝集
 プラテリア アスペルギルス インデックス 0.5 以上, ファンギテック G テスト MK, TE 20 pg/mL,
 ファンギテック G, MK, TE 20 pg/mL, β -グルカン テストワコー・ β -グルカン テストマルハ 11 pg/mL

特異度、感度とも優れており、推奨できる。

β -D グルカンは真菌が細胞壁にもっている成分の一つで、真菌症であるか否かのスクリーニングはできるが、原因真菌の特定はできない。ファンギテック[®]はかつて特異性が低いとされたが改良され、最近のファンギテック MK[®]は少なくとも 20 pg/mL 以上を陽性とすることを前提にほかの試薬と同じ臨床的有効度をもっている。なお、 β -D グルカンの検出系による成績の解釈には擬陽性・擬陰性反応があることに留意しなければならない。その因子としていくつか指摘されており、わが国

の診断・治療ガイドライン（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 2007、協和企画、東京、2007）にも細かく解説されている。

◆ 治療薬の特徴

わが国で用いられている深在性真菌症の治療薬の長所と欠点を Table 3 にまとめた。アムホテリン B は、細胞膜へ直接作用するため、発売以来 40 余年が経過するが、獲得耐性がほとんどないことが特徴である。アムホテリン B リポソーム製

Table 3. 深在性真菌症治療薬の長所と欠点

抗真菌薬	長所	欠点
AMPH-B L-AMB	酵母、糸状菌を含めた広域抗菌スペクトル。強い殺菌作用。細胞膜への直接作用であることから獲得耐性がない。 L-AMB は AMPH の副作用を大きく改善、発熱性好中球減少症 (FN) 患者への Empiric Therapy が適応可で、治療効果が Peak/MIC に依存することから AMPH-B より効果が勝る。	AMPH-B の腎毒性は致命的である。低カリウム症、血栓性血管炎、悪寒、戦慄、発熱など副作用が強い（要、対処）。L-AMB は副作用が軽減されているものの腎障害が発現することがある（要：減量、休薬。血清電解質の補正）。
5-FC	広域抗菌スペクトルを有し、副作用が少ない。	抗菌活性は静菌的で、高用量であることから重症例への適応が困難。有：獲得耐性、要：モニタリング。
MCZ	糸状菌を含めた広い抗菌スペクトル。殺菌的作用。	肝代謝がきわめて早い（低い血中濃度、短い消失半減期、12 時間持続点滴が原則となる）。
FLCZ F-FLCZ	副作用が少なく、水溶性で経口剤、注射剤があり臨床適応しやすい。体内で代謝されず血中半減期が長い。 F-FLCZ は FLCZ(注) に比べ水溶性がさらに高く、負荷投与が可能で、これにより血中濃度の定常化が 10 日から 3 日に短縮。	試験管内抗菌活性が低く、本薬に感受性のカンジダ症 (<i>C. krusei</i> 耐性、 <i>C. glabrata</i> 低感受性) およびクリプトコックス症に限定使用。糸状菌症に全く無効。
ITCZ (Cap Os IV)	酵母、糸状菌にも優れた抗菌活性を示す。血中濃度の消失半減期が比較的長い。Os の適応症は原則的に口腔、食道カンジダ症ではあるが、Cap の最大の難点であった低いバイオアベイラビリティが解消されている（消化管からの吸収性の改善）。	Cap はその吸収性への不安とも相まって、重篤な症例への適応に限界がある。 (Os, IV の治療効果、予防効果については今後の知見の集積による。)
MCFG	カンジダ属、アスペルギルス属に優れた抗菌活性を示す。アゾール系薬にみられるような併用薬との薬物相互作用はない。造血幹細胞移植患者における予防投与が適応可。	クリプトコックス症、トリコスボロン症および接合菌症には無効。 <i>C. parapsilosis</i> 、 <i>C. guilliermondii</i> などの感受性は鈍い。
VRCZ	FLCZ (F-FLCZ) 耐性または低感受性のカンジダにも有効でアスペルギルス症にも有効。FLCZ 同様にスイッチ療法が可能。	接合菌症に無効。IV による腎機能障害（重度腎機能障害患者へは投与禁忌）。肝機能障害患者への投与は慎重投与。

備考： F-FLCZ、FLCZ、VRCZ、ITCZ (注射薬) では PK/PD 理論に基づき (AUC 面積の拡大) 臨床効果を高めるため loading dose が行われるが、これらのアゾール系薬は腎機能障害時の投与用量の調節が必要であることに注意。

AMPH-B：アムホテリン B、L-AMB：アムホテリン B リポソーム製剤、5-FC：フルシトシン、MCZ：ミコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、F-FLCZ：ホスフルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、MCFG：ミカファンギン、VRCZ：ポリコナゾール

剤ではアムホテリシンBで問題となった副作用が大幅に改善され、治療効果も強化された。アムホテリシンBリポソーム製剤も腎毒性や低カリウム血症に対しては注意が必要だが、既存製剤にみられるような重篤なものではなく、生食の負荷やカリウムの補充を行うことで副作用が制御可能となり、比較的使用しやすくなった製剤である。

Table 3の特徴に加え、真菌類の各抗真菌薬に対する感受性の比較について付記する。アムホテリシンBリポソーム製剤についてはすべての真菌に殺菌的に作用し、スペクトルも非常に広いため、ほぼ問題はないといえる。フルシトシンはアスペルギルス属にも多少は効果があるが、原則的にはカンジダ属に感受性がある。フルコナゾールは原則的に*C. albicans*などに効果はあるが、アスペルギルス属には全く効果がないという認識が必要である。イトラコナゾールは広域の抗菌スペクトルをもっており、ボリコナゾールも同様で、アスペルギルス属にも有効であるが、*C. krusei*、接合菌には効果がなく、フルコナゾール耐性真菌には交叉耐性がある傾向にある。ミカファンギンはカンジダ属とアスペルギルス属に適応するが、*C. parapsilosis*には静菌的作用しか示さず、菌種によっ

て効果に差がある。また、その他の真菌については無効であり、スペクトルの狭い抗真菌薬といえる。

なお、ボリコナゾール使用に際しては、日本人の約20%にCYP2C19の遺伝子多型である酵素活性が弱い人や欠損している人がいるため、代謝が遅延して副作用が発現する可能性が高まるので、血中濃度のモニタリングが必要である。また、他のアゾール系薬と同様に併用禁忌薬も存在するので注意が必要である。



最後に、深在性真菌症の診療では、可及的に確定診断（標的治療）のための臨床努力が払われるべきであることを指摘しておきたい。他方、高い易感染性患者では指向されるべき診断手段が実施し難いケースが多いことも事実である。起因真菌が確定できないケースでの抗真菌薬の選択に際しては、今後増加の傾向が大きく懸念される接合菌症などの可能性を念頭においていた治療が必要であることを重ねて指摘しておきたい。

《症例検討1》

アゾール予防中に発症した真菌性肺炎に対して アムホテリシンBリポソーム製剤が奏効した1例

辻 正徳

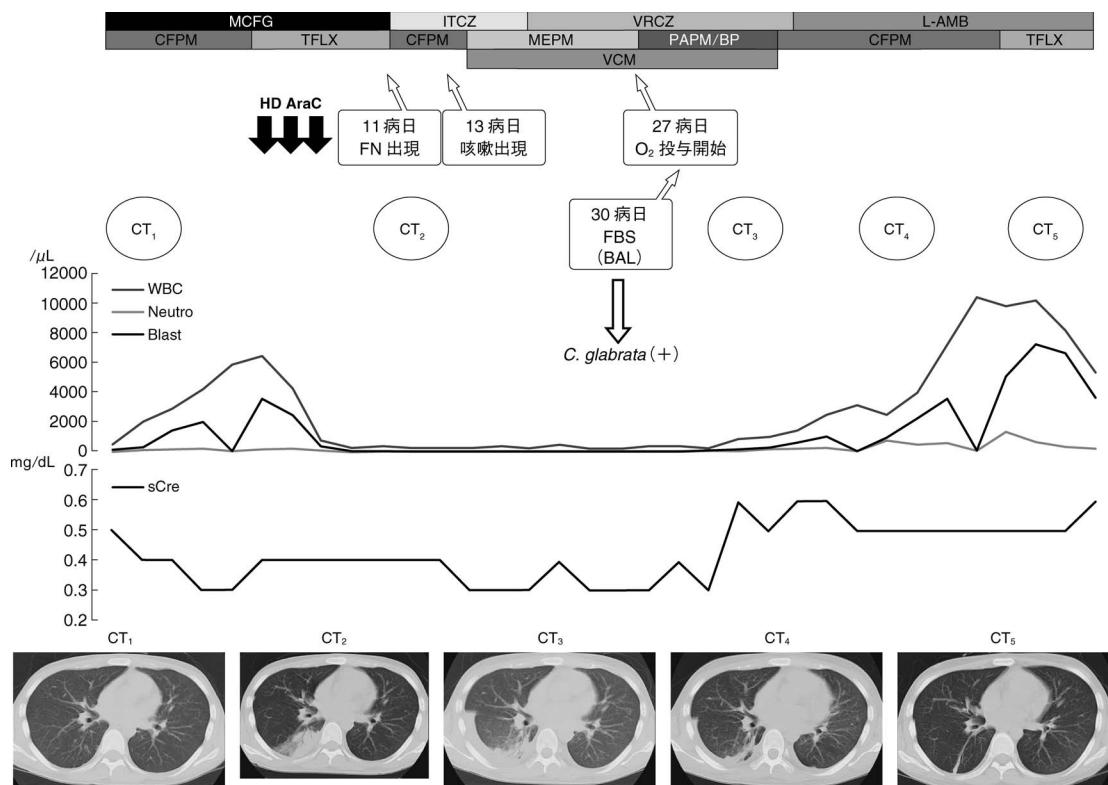
国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

アゾール系抗真菌薬を予防投与しているにもかかわらず、真菌症肺炎が発症した患者にアムホテリシンBリポソーム製剤を使用し、真菌症肺炎をコントロールしながら臍帯血移植（CBT）が施行でき、良好な転帰が得られた1例を経験したので報告する。

症例：22歳、男性

現病歴：2008年4月に急性骨髄性白血病（AML）（M6）を発症。低酸素血症があり前医にて一旦症状改善したが、5月18日より急性呼吸不

Fig. 1 入院後経過（経過表）①



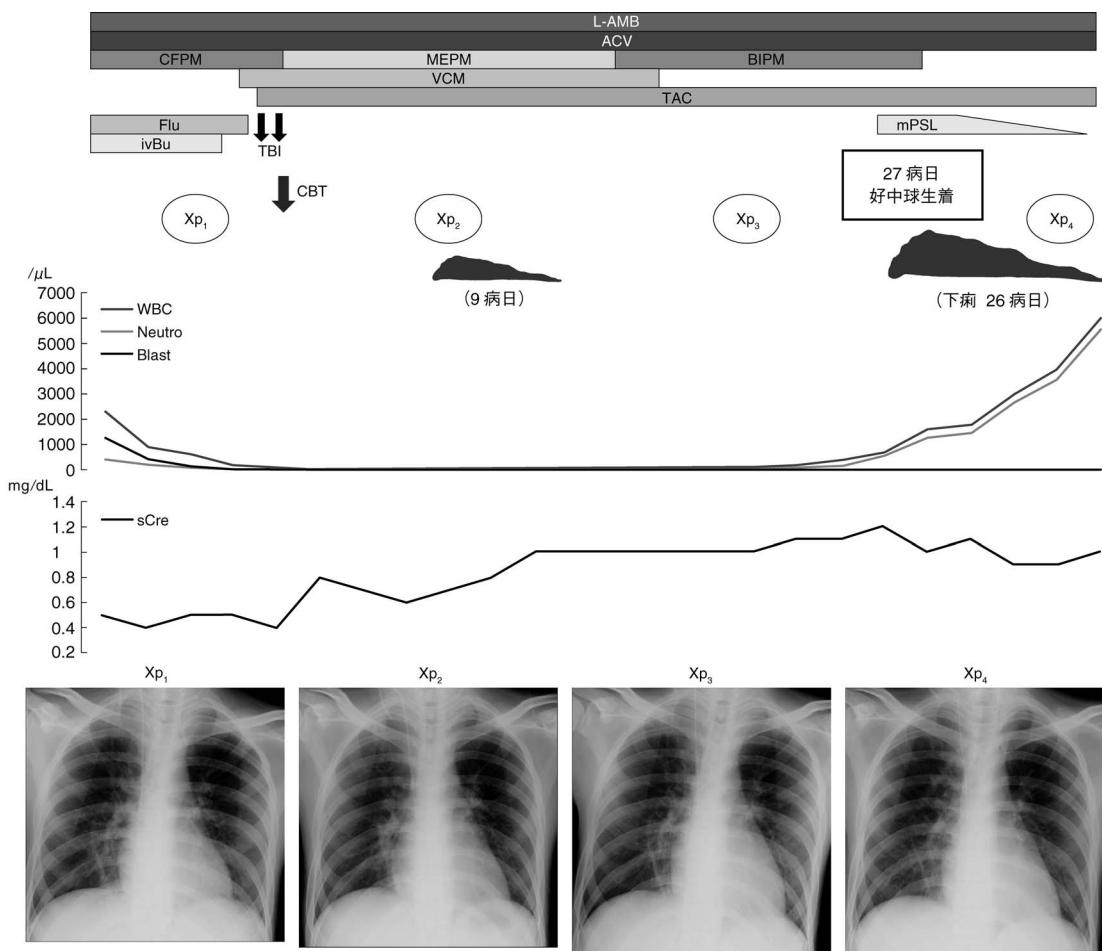
MCFG : ミカファンギン, ITCZ : イトラコナゾール, VRCZ : ポリコナゾール, L-AMB : アムホテリシンBリポソーム製剤, CFPM : 塩酸セフビム, TFLX : トスフロキサシン, MEPM : メロペネム, PAPM/BP : パニペネム/ベタミプロン, VCM : バンコマイシン, HD AraC : 高用量シタラビン
FN : 発熱性好中球減少症, FBS : 気管支ファイバースコープ, BAL : 気管支肺胞洗浄, WBC : 白血球数, Neutro : 好中球数, Blast : ブラスト, sCre : 血清クレアチニン

全、心嚢水貯留に伴う急性心不全の進行を認め、人工呼吸管理の上、5月23日より寛解導入療法（イダマイシン＋シタラビン）を開始。以後、症状改善を認めたがAMLは寛解に至らず6月13日に当院に転院。

検査所見：白血球数上昇（blast 18%）。貧血、血小板減少があり、軽度の広汎性血管内凝固（DIC）、肝機能障害が認められた。胸・腹部画像、心電図ともに問題なし。骨髄検査では、有核細胞数の増加（blast 33.4%）、染色体異常は種々認められた。

入院後経過：呼吸状態が安定しているので、6月24日より高用量シタラビンを寛解導入療法として再開し、その際トスフロキサシンとミカファンギンを予防投与した（Fig. 1）。しかし、発熱性好中球減少症が出現したため、トスフロキサシンを塩酸セフェピムに、ミカファンギンをイトラコナゾールに変更した。その後咳嗽が出現し、CT上右下肺に浸潤影を認め、細菌性肺炎を疑い塩酸セフェピムをバンコマイシンとメロペネムに変更したが、肺炎は改善しなかった。第17病日よりアスペルギルス症の可能性を考慮し、イトラコナ

Fig. 2. 入院後経過（経過表）②



L-AMB : アムホテリシンBリポソーム製剤, ACV : アシクロビル, CFPM : 塩酸セフェピム, MEPM : メロペネム, BIPM : ピアペネム, VCM : バンコマイシン, TAC : タクロリムス, Flu : フルダラビン, mPSL : メチルプレドニゾロン, ivBu : 静注ブルスルファン
TBI : 全身放射線照射, CBT : 成人非血縁者間臍帯血移植, WBC : 白血球数, Neutro : 好中球数, Blast : ブラスト, sCre : 血清クレアチニン

ゾールをボリコナゾール（4 mg/kg（160 mg/body）×2/day）に変更したが肺炎の改善は認められず、第27病日に酸素吸入を開始し、同日よりボリコナゾールを400 mg/dayに增量した。

第30病日、気管支肺胞洗浄（BAL）液に*Candida glabrata*を検出し、血中のカンジダ抗原も陽性であったことより、*C. glabrata*による肺炎と診断した。肺炎症状に改善がみられないため37病日よりアムホテリシンBリポソーム製剤に変更したところ、43病日には肺炎像はほぼなくなった。この間、クレアチニンは0.4～0.6 mg/dL、AMLは寛解に至らない。

その後、原疾患であるAMLの治療のためフルダラビンと静注用ブスルファンを投与、全身放射線照射し、CBTを施行した。真菌感染症を保持したままのAML治療であったため、移植後もアムホテリシンBリポソーム製剤を予防として継続使用（Fig. 2）。この間、肺炎の悪化は認めず、クレアチニンは0.6～1 mg/dL程度に軽度上昇したが特に重要な腎機能障害はなかった。

アゾール系抗真菌薬投与中の*C. glabrata*のbreakthroughの症例は文献で報告されているが、

今回はイトラコナゾールあるいはボリコナゾールを十分量投与している際に*C. glabrata*が原因と考えられる肺炎が悪化した。その原因として、本症例ではイトラコナゾールとボリコナゾールのアゾール同士の交叉耐性を生じた可能性や、ボリコナゾールの血中濃度が低かった可能性が考えられる。また、イトラコナゾールを真菌感染症予防投与に使用して侵襲性アスペルギルス症を生じる症例は散見されているが、肺カンジダ症が発症することは珍しい。本症例ではイトラコナゾールあるいはボリコナゾール投与中にbreakthroughにより発症した肺カンジダ症にアムホテリシンBリポソーム製剤を用いることにより病勢を抑え、さらに移植時に使用して好中球生着まで誘導することができた。

アムホテリシンBに比べアムホテリシンBリポソーム製剤は腎毒性を軽減するとされている。さらに、バンコマイシンなど腎機能障害を起こしやすい薬剤との併用を避け、補液を十分に行うなどの注意をすれば、今回のように腎機能障害を防ぎながら、原疾患である血液疾患の治療も可能にするものと考える。

《症例検討2》

SLEに合併し、治療に難渋している播種性カンジダ症の一例

石橋 武士, 繩田 益之

順天堂大学医学部膠原病内科

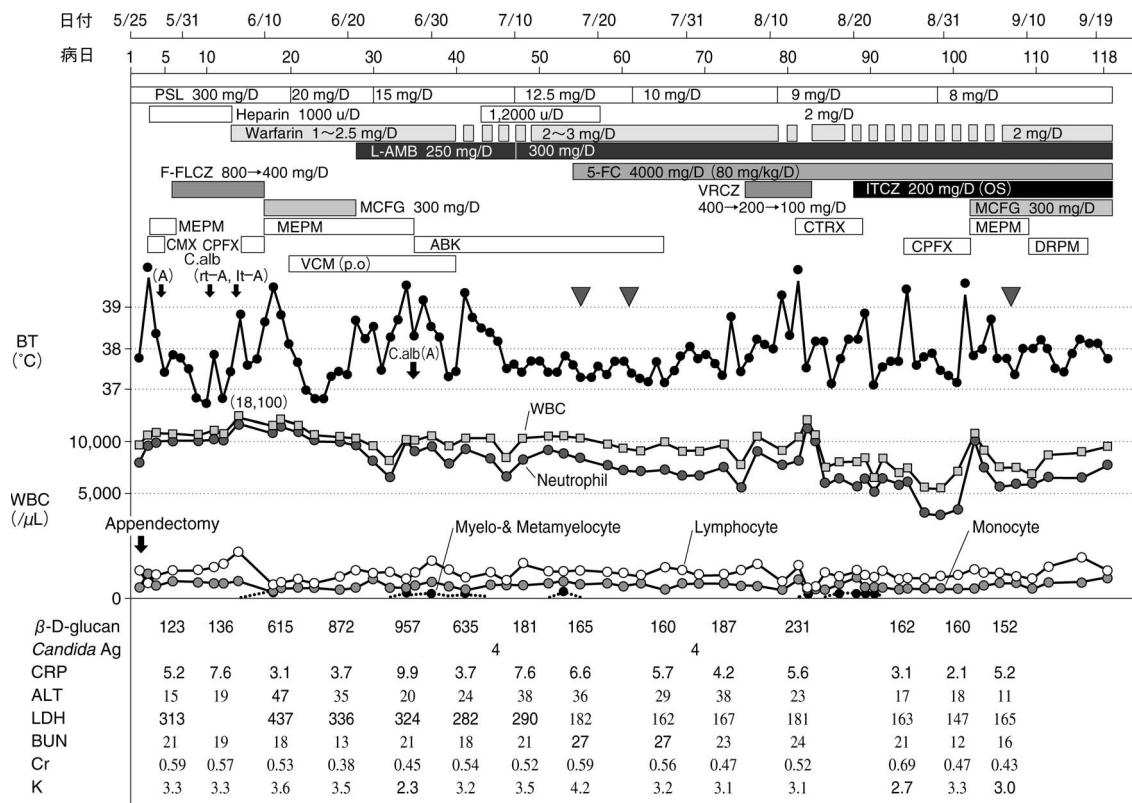
全身性エリテマトーデス（SLE）、播種性カンジダ血症を合併し、多臓器膿瘍と感染性大動脈瘤をきたした症例にアムホテリシンBリポソーム製剤が著効した1例を紹介する。

症例：36歳、女性

現病歴：1997年よりSLEの診断で当院外来通

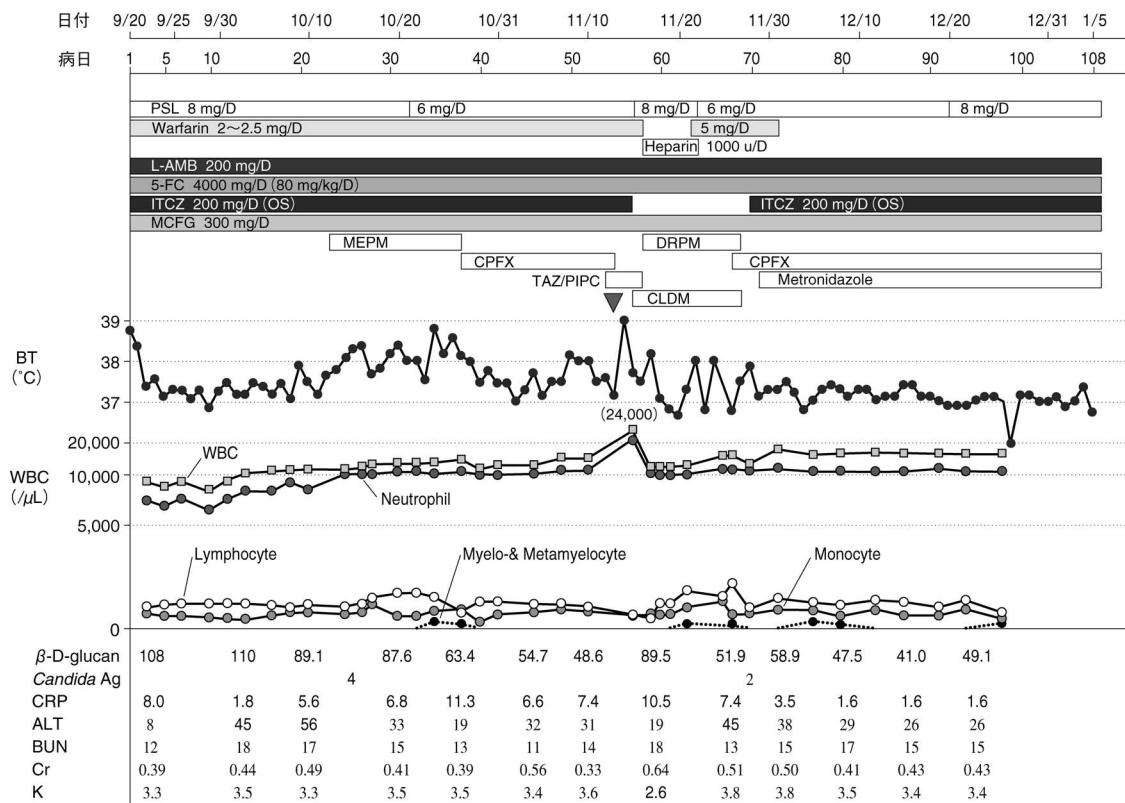
院。2005年末に原因不明の両側肺炎を生じて近医入院。僧帽弁拡張症による心不全のため、2006年4月に当院にて僧帽弁置換術を施行。2008年5月15日より、発熱と腹痛が出現して症状が増悪し、腹膜刺激症状を認めたために急性腹症の診断で5月25日入院。

Fig. 1. 入院後臨床経過



PSL: プレドニゾロン, L-AMB: アムホテリシンBリポソーム製剤, F-FLCZ: ホスフルコナゾール, 5-FC: フルシトシン, VR CZ: ポリコナゾール, ITCZ: イトラコナゾール, MCFG: ミカファンギン, MEPM: メロベネム, CTRX: セフトリアキソン, CMX: 塩酸セメノキシム, CPFX: シプロフロキサシン, ABK: アルベカシン, DRPM: ドリベネム, VCM: バンコマイシン

Fig. 2. 再入院後臨床経過



PSL: プレドニゾロン, L-AMB: アムホテリシンBリポソーム製剤, 5-FC: フルシトシン, ITCZ: イトラコナゾール, MCFG: ミカファンギン, MEPM: メロペネム, DRPM: ドリペネム, CPFX: シプロフロキサシン, TAZ/PIPC: タゾバクタム/ピペラシリン, CLDM: クリンダマイシン

検査所見：白血球の上昇と軽度貧血、BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）とCRPの高値を認める。β-D グルカン 123と高値を示し、胸部レントゲンで肺野に透過性の低下を認める。

入院後経過：虫垂炎のため虫垂切除術後も発熱とCRP高値が続き、胸水の貯留像を認めたため、抗生素を併用しつつステロイドを增量。胸水は消失してステロイドを減量したが、入院当日の血液培養で *Candida albicans* が検出され、抗真菌薬の治療を開始 (Fig. 1)。ホスフルコナゾールやミカファンギンを使用したが、β-D グルカンが上昇したため、アムホテリシンBリポソーム製剤の24時間持続投与を開始。6日後にβ-D グルカンはさらに上昇し、*C. albicans* も検出されたが、その後

徐々にβ-D グルカンの低下を認め、*C. albicans* は検出されなくなった。7月16日のCTで脾臓、肝臓、腎臓と多臓器にわたる膿瘍を疑う低吸収域を認め、保存的治療でフルシトシンの併用を開始。1週間後の造影CTでは、脾臓の所見は改善したが、総腸骨動脈の分岐部に血栓を疑う所見を認めた。その後、ボリコナゾール内服の併用を開始したが、吐き気の副作用が強くイトラコナゾールに変更。9月9日のCTでは同部位に動脈瘤が形成され、ミカファンギンも加え、アムホテリシンBリポソーム製剤、フルシトシン、イトラコナゾールの4剤の併用を開始したが、動脈瘤径の増大傾向があり、他院にてステント挿入。

当院に再入院後、抗真菌薬は4剤併用のままで

一時体温もCRPも下がったが、徐々に再上昇を認め、抗生素を併用しても全身状態は増悪傾向にあった(Fig. 2)。11月15日の腹部CT上で、両側の腸腰筋に膿瘍を疑う低吸収域が出現。 β -Dグルカンも依然高値で、位置的に動脈瘤と接しているため、カンジダ感染による感染性大動脈瘤の可能性が高く、再度、他院で大動脈瘤の全摘術を1月9日に施行。当院に再入院し、 β -Dグルカンは改善し、全身状態も安定に至る。

検出された*C. albicans*に対する抗真菌薬のMICをNCCLS法で測定したところ、他抗真菌薬の方がアムホテリシンBよりMICが低かったが、*in vivo*ではアムホテリシンBリポソーム製剤の方が治療効果があった。また、アムホテリシンBリポソーム製剤の24時間持続投与を行うことで血中濃度を高値に保てることが確認できた。その後、血中濃度を安定させることができたため、治療効果を確認しながら投与量の減量が可能となった。