

## 《学術講演記録》

## 第6回 東京血液感染症セミナー

特別講演 「Surviving Sepsis Campaign Guidelines改訂版と  
重症 sepsis の治療」

座長 NTT 関東病院 予防医学センター 浦部 晶夫  
慶應義塾大学名誉教授  
財団法人 国際医学情報センター理事長 相川 直樹

## 症例検討

座長 NTT 関東病院 予防医学センター 浦部 晶夫

1. 「造血器疾患治療中患者の真菌性肺炎に対する治療戦略  
—アムホテリシンBリポソーム製剤の使用経験を通して—」  
諏訪赤十字病院血液内科 内山 倫宏
2. 「眼窩周囲の蜂窩織炎から真菌性髄膜炎に進展し、アムホテリシンB  
リポソーム製剤で救命し得た1例」  
筑波大学血液内科 栗田 尚樹
3. 「治療抵抗性 extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type に合併  
した肺アスペルギルス症」  
順天堂大学血液内科 佐藤 恵理子

## 「第6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。血液原疾患治療を完結させるには、最近の知見にもとづいた感染症の克服が重要と考え、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6回東京血液感染症セミナーは2010年5月13日に開催され、特別講演として慶應義塾大学名誉教授・財団法人国際医学情報センター理事長の相川直樹先生に「Surviving Sepsis Campaign Guidelines 改訂版と重症 sepsis の治療」と題してご講演いただいた。そして続いて、症例検討として諏訪赤十字病院血液内科の内山倫宏先生、筑波大学血液内科の栗田尚樹先生、順天堂大学血液内科の佐藤恵理子先生にアムホテリシンBリポソーム製剤による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：高久史麿（自治医科大学）  
代表世話人：浦部 晶夫（NTT 関東病院）

### 世話人

岡本真一郎（慶應義塾大学）  
小澤 敬也（自治医科大学）  
黒川 峰夫（東京大学）  
小松 則夫（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）

2010年5月現在

## 《特別講演》

Surviving Sepsis Campaign Guidelines改訂版と  
重症 sepsis の治療

相川 直 樹

慶應義塾大学名誉教授

財団法人 国際医学情報センター理事長

## ◆ 敗血症と sepsis の違い

sepsis の邦語である敗血症は同一の病態として扱われてきたが、ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) の二つの学会によるコンセンサスカンファレンス (1991年) の結果が翌年に公表<sup>1)</sup>されて以来、両者は乖離した。本稿ではまず sepsis の定義について解説する。

米国においても、重症の sepsis を対象とした多施設臨床治験の患者選択基準で sepsis の概念の混乱が生じていたが、ACCP/SCCM のコンセンサスカンファレンスにおいて、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) の概念が導入され、これに基づき sepsis が定義づけられた<sup>1)</sup>。SIRS は以下のように定義された。

**SIRS**：種々の侵襲に対する全身性炎症反応

以下の2項目以上が該当するときに SIRS と診断：

- ①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$
- ②心拍数 $>90/\text{min}$
- ③呼吸数 $>20/\text{min}$ または $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm}^3$
- ④白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ あるいは未熟顆粒球 $>10\%$

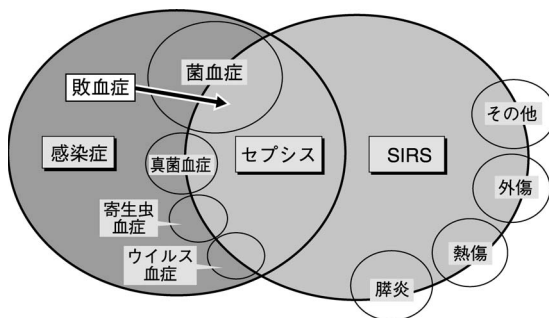
Sepsis については、SIRS のなかで感染に対する全身性炎症反応を指し、診断基準は SIRS と同一である。これらの指標は、検査結果を得るまでに時間がかかる CRP や IL-6 などが省かれ、ベッド

サイドで速やかな対応が求められる sepsis の治療に適した定義づけと言える。

Fig. 1 に sepsis と SIRS の関連を示した。SIRS には肺炎、熱傷、外傷など感染に関係のない病態も含まれ、sepsis には菌血症、真菌血症だけではなく、寄生虫血症、ウイルス血症によるものも含まれている。

その当時の日本では、敗血症を「体内の感染病巣から細菌や真菌などの微生物および代謝産物が持続的に血液中に移行している状態」と定義されていた<sup>2)</sup>。今日でも敗血症は「重症の全身性炎症所見を伴う菌血症または真菌血症」を指し、血中から病原細菌が検出されることを条件としている。Sepsis は真菌やウイルスによっても起こり、必ずしも血中に病原体がいなくても sepsis とされる<sup>1,3)</sup>。

Fig. 1. Sepsis (セプシス) と SIRS, 感染症との関係



### ◆ 重症 sepsis 患者における高い死亡率

この ACCP/SCCM コンセンサスカンファレンスでは、重症 sepsis と septic shock についても以下のように定義した<sup>1)</sup>。

**重症 sepsis**：臓器機能障害・循環不全（乳酸アシドーシス，乏尿，急性意識障害など）あるいは血圧低下（収縮期血圧 < 90 mmHg または平時の収縮期血圧より 40 mmHg 以上の低下）を合併する sepsis とされた。

**septic shock**：重症 sepsis の一部の状態を指し、適切な補液でも血圧低下（収縮期血圧 < 90 mmHg または平時の収縮期血圧より 40 mmHg 以上の低下）が持続し、sepsis に合併するもの。血管作動薬使用により血圧が維持されている場合でも、臓器機能障害・循環不全（乳酸アシドーシス，乏尿，急性意識障害など）があれば、septic shock とされた。

1996～97年に慶應義塾大学病院救急部の患者についてこれらの分類にしたがって死亡率を調べたところ、sepsis では30.6%，重症 sepsis で53.3%，septic shock では64.0%と非常に高率であった<sup>4)</sup>。ほぼ同時期に発表された FRIEDMAN G. の論文においても、septic shock の関連論文131編における死亡率を検討したところ、100論文で死亡率が41～80%というデータが示されていた<sup>5)</sup>。

### ◆ Surviving Sepsis Campaign ガイドライン

重症 sepsis の死亡率が非常に高いことが世界の臨床家の間で問題視され、その生存率を改善するため、SCCM, European Society of Intensive Care Medicine, ならびに International Sepsis Forum が中心となって、Surviving Sepsis Campaign (SSC) の宣言が2002年に行われた。その活動の一環として、重症 sepsis と septic shock の management guidelines (以下、「ガイドライン」) の初版が2004年に<sup>6)</sup>、改訂版が2008年に<sup>7)</sup> 発表された。

2008年版では、カナダなど新たな国の学会や日本の救急医学会と集中治療医学会も加わり、筆者も改定の委員を務めた。新しいエビデンスに基づく推奨方法の改定、推奨内容の改定に加え、2004年版で利益相反 (COI) として問題視された企業による支援の廃止と COI の透明化が徹底された。

2004年版のガイドラインのグレード分類の基準については、エビデンスの質を A～E に分けて示した。

2008年の改訂版では、「エビデンスの質」と「推奨の強さ」を分けて示した。最終的に採用された341の文献を根拠としてエビデンスの質を2004年版より緩やかな A～D で示し、加えて、「GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)」というシステムを取り入れ、推奨の強さを1 (recommend) と2 (suggest) に分けた (Table 1)。患者を扱う際に「すぐに何をなすべきか」を推奨するとともに、例えば、APACHE II < 25 の症例には活性化プロテインCを投与してはいけない、というように、「してはいけない」ことを示したことも特徴的である。

初版の19項目を、2008年度版では3カテゴリー (重症 sepsis の管理：10項目、重症 sepsis の補助療法：9項目、小児への対応：16項目) に分け、合計35項目とし (Table 2)、感染症学とク

Table 1. SSC ガイドライン2008年版のエビデンスの質と推奨の強さ

#### ● エビデンスの質

研究方法により、A (最も高い) から D (最も低い) の4段階で表示

- A：無作為化比較研究 (RCT)
- B：質が落ちる A、または質が高い C
- C：良質の観察研究
- D：症例シリーズまたは専門家の意見

エビデンスの質

高い  
↑  
↓  
低い

GRADE = Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

Strong (grade 1) = We recommend 推奨する

Weak (grade 2) = We suggest 示唆する

Table 2. SSC ガイドライン 2008 年版の項目

<b>I. 重症 sepsis の管理</b>
A. 初期蘇生
B. 診断
C. 抗菌薬療法
D. 感染巣のコントロール
E. 輸液療法
F. 血管収縮薬
G. 強心薬による治療
H. コルチコステロイド
I. リコンビナント活性化プロテイン C (rhAPC)
J. 血液製剤の投与
<b>II. 重症 sepsis の補助療法</b>
A. Sepsis による急性肺傷害/ARDS の人工呼吸管理
B. Sepsis における鎮静, 鎮痛と筋弛緩薬
C. 血糖管理
D. 腎補助療法
E. 重炭酸投与
F. 深部静脈血栓予防
G. ストレス潰瘍予防
H. 選択的消化管除菌
I. 治療中止の考慮
<b>III. 小児への対応</b>
16 項目

リティカルケアのチームワークに対応したガイドラインを示した。

### ◆ 抗菌薬治療で重要な empiric therapy

重症 sepsis 患者の管理のなかでも抗菌薬療法について、ガイドラインでは経験的治療 (empiric therapy) の重要性を明示している。まず、(培養検査結果を待たずに) 1 時間以内の抗菌薬療法の開始を推奨している (septic shock では grade 1B, septic shock がない重症 sepsis では grade 1D)。Sepsis の原因菌とその薬剤感受性を推定して、まず広域スペクトラムで組織移行のよい薬剤を選択し、場合によっては 2 剤併用で行うべき (grade 1B) とした。さらに、培養・感受性検査結果で菌の情報が得られれば、広範囲スペクトラムの薬剤から検出菌に特異的な狭域抗菌薬に変更すること (de-escalation) を推奨している (grade 1C)。

Sepsis の原因菌とその薬剤感受性の推定には、1) sepsis に進展するもととなる局所感染症の原因

菌 (例: 消化管穿孔では腸内細菌), 2) 市中で蔓延している細菌 (例: 市中肺炎 (CAP) の PRSP), 3) 院内感染の原因菌 (例: 人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の MRSA), 4) sepsis に進展する前に使用していた (すなわち無効であった) 抗菌薬に効果がない細菌などが挙げられる。

### ◆ 抗菌薬治療における深在性真菌感染症

こうしたクリティカルケア領域において、深在性真菌感染症がかなり増加してきていることが指摘される。特に、難治性細菌感染症に合併する真菌感染症を見逃していたり、効果が緩徐なアゾール系薬を使用して熱が下がらないなど、顆粒球減少症や特異的症候がなくても起こるこうした真菌感染症病態を、筆者は「沈黙の感染症」と呼んでいる。

日本の外科とクリティカルケアの領域で、抗細菌薬に反応しない有熱患者について調べたところ、結果的に抗真菌薬を使用に至った患者群では、カテーテル留置 (77.9%), 再手術施行 (22.1%), 体温平均値 39.3°C, 全例の血液真菌培養陽性という特徴があった<sup>8)</sup>。また、血中から *Candida albicans* や non-*albicans Candida*, その他の検査試料においても *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* などのカンジダ属が確認され (Table 3), 抗真菌薬使用の必要性が示唆された。

### ◆ カンジダ血症への対策

2004 年版 SSC ガイドラインでは、同年版 IDSA (Infectious Disease Society of America) ガイドライン<sup>9)</sup>に基づいて、カンジダ血症治療に対する empirical antifungal therapy として、フルコナゾール (FLCZ), アムホテリシン B, キャンディン系薬の使用を、いずれかを特定せずに推奨した。なお、前にアゾール系抗真菌薬を使用していた場合はアムホテリシン B か キャンディン系薬の使用を

Table 3. 抗細菌薬に反応しない有熱患者の真菌培養検査結果

	抗真菌薬投与に至った群	抗真菌薬投与不要であった群	計
<b>血液培養</b>			
<i>Candida albicans</i>	8	0	8
<i>C. parapsilosis</i>	1	0	1
<i>C. tropicalis</i>	2	0	2
<i>C. glabrata</i>	1	0	1
その他の真菌	2	0	2
培養陽性の患者数	10	0	10
菌株合計数	14	0	14
<b>その他の検体 (喀痰, 創部滲出液, 尿など)</b>			
<i>Candida albicans</i>	41	13	54
<i>C. parapsilosis</i>	0	1	1
<i>C. tropicalis</i>	6	3	9
<i>C. glabrata</i>	12	3	15
その他の真菌	11	2	13
真菌培養陽性患者数	29	17	46
菌株合計数	70	22	92

Aikawa N, et al.: J Infect Chemother. 2002; 8: 237 の表より邦訳

Table 4. 2009 IDSA カンジダ症ガイドライン推奨薬のまとめ

		L-AMB	AMPH	FLCZ	ITCZ	VRCZ	MCFG	Caspo	
カンジダ血症	好中球減少あり	疑い例の経験的治療	<b>A-I</b>	(A-I)	(B-I)	(B-I)	B-I	<b>A-I</b>	
		カンジダ属検出 (菌種不明)	<b>A-II</b>		(B-III)		(B-III)	<b>A-II</b>	
		→ <i>C. parapsilosis</i>	B-III		B-III				
		→ <i>C. glabrata</i>	(B-III)					B-III	
		→ <i>C. krusei</i>	B-III				B-III	B-III	
	好中球減少なし	疑い例の経験的治療	(B-III)	(B-III)	B-III			B-III	B-III
		カンジダ属検出 (菌種不明)	(A-I)	(A-I)	<b>A-I</b>		(A-I)	<b>A-I</b>	<b>A-I</b>
		→ <i>C. albicans</i>			<b>A-II</b>				
		→ <i>C. parapsilosis</i>	(A-I)		B-III				
		→ <i>C. glabrata</i>	(A-I)					B-III	B-III
→ <i>C. krusei</i>					(B-III)				
	カンジダ心内膜炎	B-III	(B-III)				(B-III)	(B-III)	
	カンジダ眼内炎	(B-III)	<b>A-III</b>	(B-III)		(B-III)			
	慢性播種性カンジダ症	<b>A-III</b>	<b>A-III</b>	<b>A-III</b>			(B-III)	(B-III)	
	中枢神経系カンジダ症	B-III		(B-III)					
	骨関節カンジダ感染症	B-III	(B-III)	B-III			(B-III)	(B-III)	
	新生児のカンジダ症	B-II	<b>A-II</b>	(B-II)					
それぞれのカンジダ症における最上位での推奨を太枠表記。A 推奨を太字で表記。 ( ) は代替薬の位置づけ。B 推奨の代替薬は網掛け表記。									
Pappas PG, et al.: Clin Infect Dis. 2009; 48: 505-535									

L-AMB : アムホテリシン B リポソーム製剤, AMPH : アムホテリシン B, FLCZ : フルコナゾール, ITCZ : イトラコナゾール, VRCZ : ポリコナゾール, MCFG : ミカファンギン, Caspo : カスポファンギン

推奨していた。

その後、2009年に改定されたIDSAガイドライン<sup>10)</sup>におけるカンジダ症に対する推奨薬をTable 4にまとめた。推奨の強さをA~E, エビデンスの質をI~IIIで表しており、非好中球減少患者での

empiric therapyではすべての推奨度がB-IIIと、有力なエビデンスがないことが示されている。これに対し、菌種不明の場合ではFLCZとキャンディン系薬が第一推奨となっている。菌種が判明した場合では各カンジダ菌種ごとに推奨が異なってい

る。ここで注目したいのが *C. parapsilosis* ならば FLCZ が、*C. glabrata* ならばキャンディン系薬が第一推奨となっていることである。この推奨の背景には、キャンディン系薬は *C. parapsilosis* に対して、FLCZ は *C. glabrata* に対して効果が弱いという特徴がある。一方アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) は、菌種不明の場合と、*C. parapsilosis* や *C. glabrata* が確定診断された場合のすべてで A-I 推奨されている。

他剤に治療抵抗性、他剤耐性真菌の感染、カンジダ属以外の真菌が疑われる場合、カンジダ心内膜炎、中枢神経系カンジダ症を合併している可能性がある場合は、L-AMB が A-I 推奨されている (Fig. 2)。このような背景からカンジダ血症で菌種不明の場合には L-AMB をうまく活用することは臨床上有益と考えられる。

カンジダ血症に対する抗真菌治療において、治療開始の遅れが死亡率を高めることは明らかで、empiric therapy を速やかに開始することが重要である点を MORRELL M. らが報告している<sup>11)</sup>。血液培養を採取した時間をゼロとして、12 時間以内に抗真菌治療がなされれば死亡率は 10% 程度だが、

12 時間を超えると死亡率は約 3 倍になることが示されている (Fig. 3)。このようにカンジダ血症の場合、早期に適切な抗真菌薬治療を行うことが重要である。

原因真菌が明らかになっていない場合には、広いスペクトラムを有する抗真菌薬で早期に治療を開始することを考えなければならない。その一つの候補となるのが AMPH-B 製剤であるが、どうしても腎機能障害の問題が危惧される。

ここで AMPH-B 製剤を使う上で大きな問題となる腎機能障害について、スペインで実施された ICU 収容患者に対する L-AMB の多施設共同観察研究を紹介したい。この試験では L-AMB は ICU 収容患者の真菌感染症治療に有効で良好な忍容性を示したことが報告されている。その中で特に注目したいのがアミノグリコシドやグリコペプチド、シクロスポリンといった腎毒性を有する薬剤との併用した場合である。4 剤併用を行った場合は投与終了時にクレアチニン値の上昇が認められているが (Fig. 4)、L-AMB 単独や腎毒性を有する薬剤 3 剤までの併用では、投与前に比してクレアチニン値の上昇は認められていない。この結果は、

Fig. 2. 2009 IDSA Guidelines for Candidiasis 非好中球減少のカンジダ血症に対する推奨治療

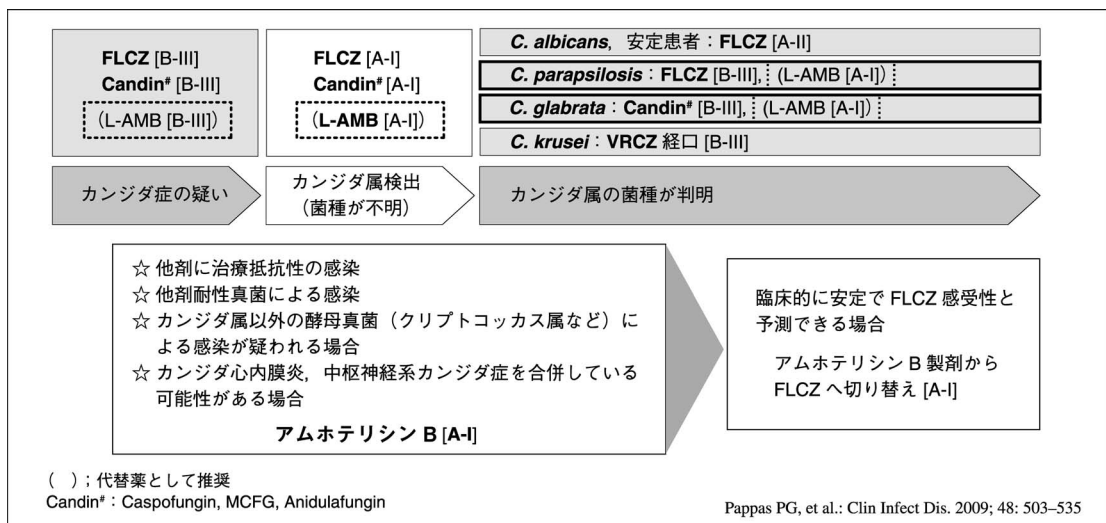


Fig. 3. 血液培養陽性前の経験的抗真菌治療が遅れると院内死亡率は上昇する

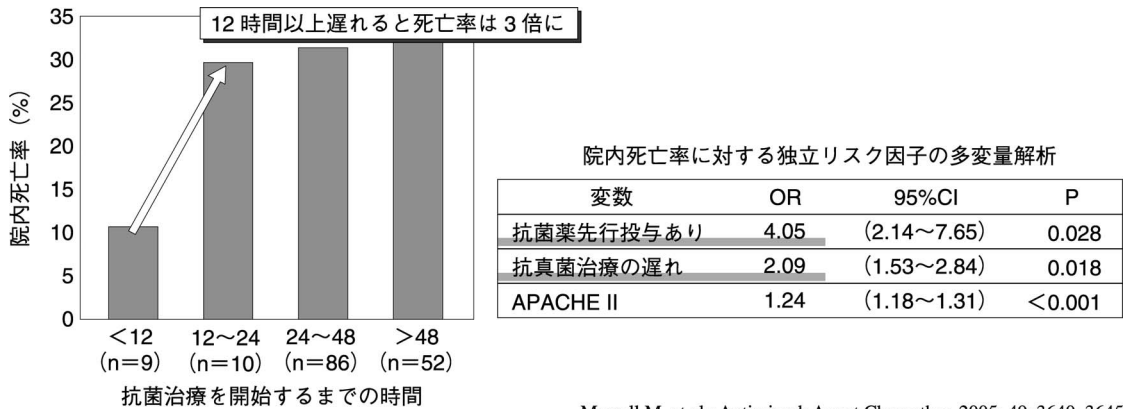
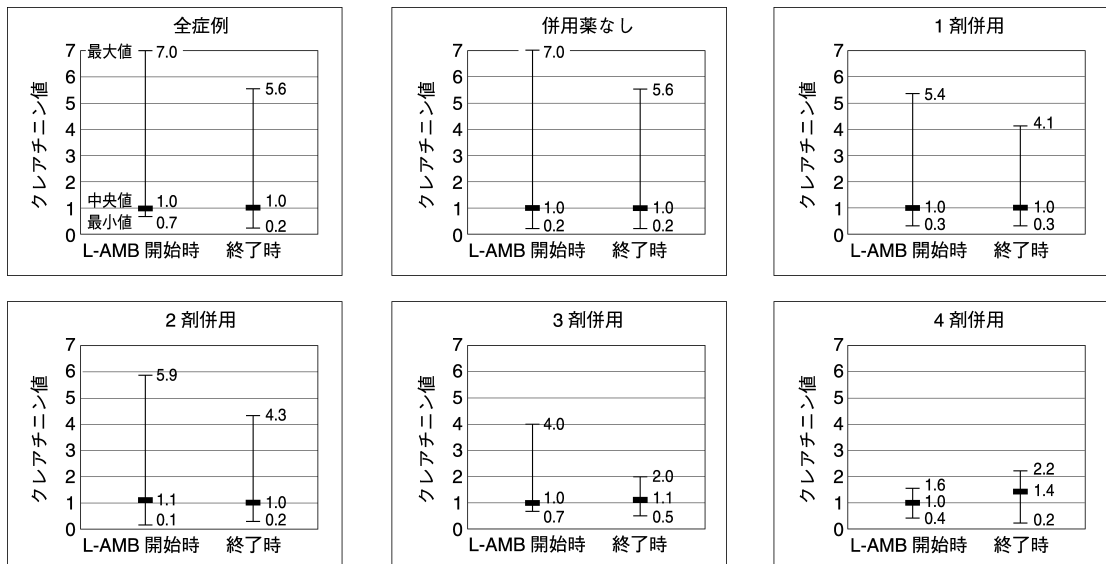


Fig. 4. L-AMB投与と患者の血清クレアチニン値の変化

腎毒性を有する薬剤（アミノグリコシド，グリコペプチド，シクロスポリンなど）併用数との関連



Alvarez-Lerma F, et al.: J Chemother. 2009; 21: 330-337 より作図

腎機能に影響を与えると考えられる AMPH-B 製剤にあって、L-AMB はリポソーム化によって腎毒性をかなり改善できた薬剤であり、外科救急領域においても十分に使用に耐える薬剤であることを示している。

使用可能な薬剤が多くあることは治療幅が広がる。外科救急領域における救命率向上のため、L-

AMB はうまく活用すれば有望な薬剤であると考えられる。

#### ◆ サイトカイン・ストーム

外科領域で抗菌薬治療を行った敗血症患者における血液培養検体採取後 1 か月の生存率を調べた結果、血液培養結果が出る前に感受性のある抗菌



薬を使用していたグループでは34.3%、感受性のない抗菌薬を使用し、培養結果を受けてから抗菌薬を変更したグループでは57.7%が死亡していた<sup>12)</sup>。培養検体採取後10日間の生存率にはグループ間に大きな違いがある。しかし、1か月後の生存率は両グループでほぼ同じように減少する傾向が認められたため、初期投与薬剤の選択が患者の転帰を左右する。

抗菌薬では防げない死亡の原因は、一つにはドレナージの効果がなかった場合、あるいは、「サイトカイン・ストーム」という状態になり、急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を発症して死亡したものと考えられる。

重症 sepsis では、サイトカイン産生の制御機構が破綻し、高サイトカイン血症となり、その作用が全身に吹き荒れるように及ぶ結果として、好中球活性化、血液凝固機構活性化、血管拡張などを介して、ショックやDIC、多臓器不全 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) にまで進展する。この状態をサイトカイン・ストームという<sup>13,14)</sup>。サイトカイン・ストームでは、TNF、IL-1、IL-8などの炎症性サイトカインのみならず、IL-10、可溶性TNF受容体、IL-1受容体アンタゴニストなどの抗炎症性サイトカインも血中に高濃度に存在するため、炎症の促進と抑制の反応が同時に起こって統制の失われた状態になる。



重症 sepsis 発症の際のMODSの予防・治療に向け、サイトカインを含む種々のメディエーターをターゲットとした薬物療法が世界各国でいくつもの臨床試験が行われており、開発が期待されている。

一方で、レイチェル・カーソン著『沈黙の春』

に記された「The “control of natures” is a phrase conceived in arrogance, born of the Neanderthal age of biology and the convenience of man.」の一文を銘記して、sepsis発症時のメディエーターをサプレスするにはどのようなものが良くて、どのようなものが悪いのか、慎重に注意深く見極めていく姿勢が求められている。

## 文献

- 1) ACCP/SCCM Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy for sepsis. *Crit. Care Med.* 20: 867~874, 1992
- 2) 斎藤 厚：敗血症，菌血症。最新内科学体系 27巻 (69~84)，細菌感染症，中山書店，東京，1994
- 3) 相川直樹：セプシスに対する新規薬物療法の臨床治験。救急医学 31: 1432~1437, 2007
- 4) SUN, D. & N. AIKAWA: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome and the evaluation of SIRS criteria as a predictor of severity in patients hospitalized through emergency services. *Keio J. Med.* 48: 28~37, 1999
- 5) FRIEDMAN, G.; E. SILVA, J. L. VINCENT, *et al.*: Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit. Care Med.* 26: 2078~2086, 1998
- 6) DELLINGER, R. P.; J. M. CARLET, H. MASUR, *et al.*: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 32: 858~873, 2004
- 7) DELLINGER, R. P.; M. M. LEVY, J. M. CARLET, *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 36: 296~327, 2008
- 8) AIKAWA, N.; Y. SUMIYAMA, S. KUSACHI, *et al.*: Use of antifungal agents in febrile patients nonresponsive to antibacterial treatment: the current status in surgical and critical care patients in Japan. *J. Infect. Chemother.* 8:

- 237~241, 2002
- 9) PAPPAS, P. G.; J. H. REX, J. D. SOBEL, *et al.*: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 38: 161~189, 2004
  - 10) PAPPAS, P. G.; C. A. KAUFFMAN, D. ANDES, *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48: 503~535, 2009
  - 11) MORRELL, M.; V. J. FRASER & M. H. KOLLEF: Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3640~3645, 2005
  - 12) 相川直樹：敗血症。酒井克治編，外科領域感染症，医薬ジャーナル社，大阪，193~203，1986
  - 13) 相川直樹：侵襲に対する生体反応とその制御。救急医学17: 869~871，1993
  - 14) 相川直樹：サイトカイン・ストームと多臓器不全。日本外科学会雑誌97: 771~777，1996

## 《症例検討1》

## 造血器疾患治療中患者の真菌性肺炎に対する治療戦略 —アムホテリシンBリポソーム製剤の使用経験を通して—

内山 倫宏<sup>1</sup>, 池田 宇次<sup>2</sup>, 村田 健<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 諏訪赤十字病院血液内科

<sup>2</sup> 静岡県立静岡がんセンター血液幹細胞移植科

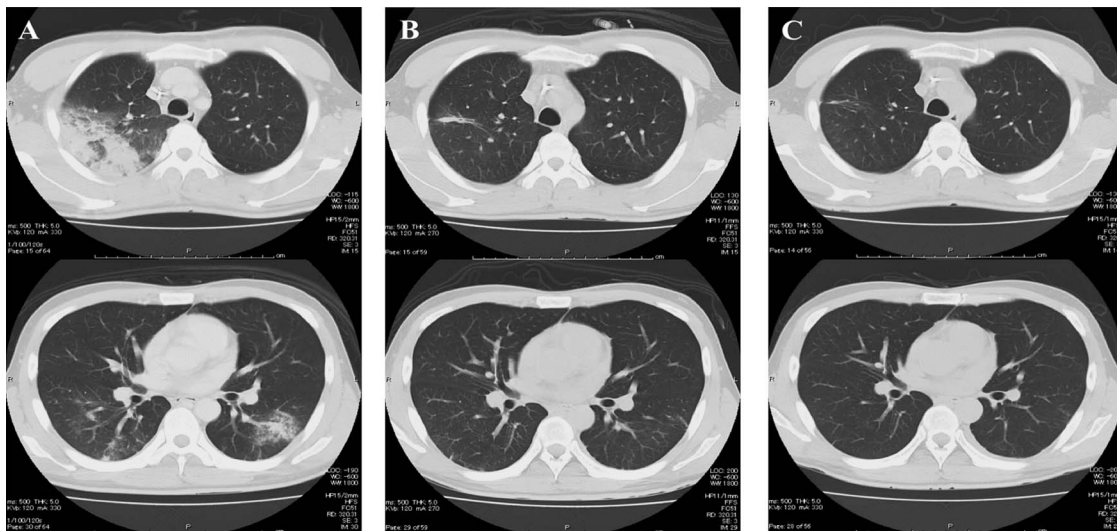
造血器疾患治療中の真菌性肺炎にアムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) を先制攻撃的治療 (preemptive therapy) として使用し良好な転帰が得られた5例について報告する。

**症例:** 2008年5月以降に治療した急性骨髄性白血病 (AML) の患者 (29~38歳) 5例について検討した。5例の内訳は症例1, 2が寛解導入療法後, 症例3, 4, 5は同種造血幹細胞移植後であった。真菌感染予防として症例1, 2ではフルコナゾール (FLCZ), 症例4ではイトラコナゾール内用液 (ITCZ), 症例5ではミカファンギン

(MCFG) を投与していた。症例3では患者のコンプライアンスに問題があり予防内服していない状況であった。

**方法:** 全ての症例において咳あるいは発熱などの臨床症状を呈した時点で速やかに胸部CT撮影を行い, 境界明瞭な小結節等真菌性肺炎を示唆する所見を確認後L-AMB 2.5 mg/kg/day投与を開始した。血清学的真菌マーカー ( $\beta$ -Dグルカン, ガラクトマンナン (GM) 抗原) は補助診断として施行した。症例1, 3で真菌性肺炎治療前に気管支鏡を施行しており, 気管支肺胞洗浄液 (BALF)

Fig. 1. 症例1



A: 初回胸部CT像, B: アムホテリシンBリポソーム製剤投与開始1か月後CT像, C: アムホテリシンBリポソーム製剤投与開始2か月後CT像

Table 1. 臨床データ

症例	好中球減少症/ ステロイド剤使用	気管支鏡施行	クレアチニン値 (mg/dL)	
			前値	ピーク値
1	+/-	+ / GM +*	0.76	1.94
2	+/-	- /	0.40	0.99
3	-/-	+ / GM +*	0.75	1.09
4	+ / +	- /	0.67	1.05
5	+ / +	- /	0.83	1.25

\* BAL 中の採取液にてガラクトマンナン (GM) 陽性。  
血清診断における GM および  $\beta$ -D グルカンは、全ての患者で陰性。

にて GM 抗原陽性であった (Table 1)。

**治療後経過：**全症例において速やかな臨床症状の改善を認め、1か月後には CT 所見にて陰影がほぼ消失した (Fig. 1)。全症例において腎機能の相対的な低下を認めたものの投与継続可能であった。

**結果：**造血器疾患治療中患者の真菌性肺炎に preemptive therapy として L-AMB を使用し、5例全例で画像所見の改善を認めた。副作用の腎機能障害、低カリウム血症に関しては、輸液、カリウム補充にて問題となることはなかった。

**考察：**真菌感染に関して血清診断等で早期診断が可能とする文献報告も散見されるが、偽陽性や GM 抗原上昇までの期間等の問題点も存在する。実際に GM 抗原陽性が比較的特徴的な CT 所見に先行して陽性となるのは約 20% であることが WEISSER らによって報告されている。一方で真菌感染症における早期 CT 検査の有効性が高いことが DIGNAN らによって報告されている。更には真菌感染症の中でもアスペルギルスと共に糸状菌に

分類される接合菌症は GM 抗原陰性であり、画像的な判断が必要となる。接合菌症及びアスペルギルス症との混合感染も念頭に入れておかないといけない。以上の内容を踏まえると、早期 CT 検査の結果を基に糸状菌全体に抗真菌スペクトルを有する L-AMB での preemptive therapy が有用であると考えている。

**結語：**当科における真菌感染症対策を紹介する。化学療法レジメンにシクロフォスファミド (CPA) やビンクリスチン (VCR) が組み込まれている場合には FLCZ、それ以外の場合には ITCZ 内用液を使用している。ただし過去の既往を含め糸状菌感染症のハイリスク症例にはポリコナゾール (VRCZ) もしくは L-AMB 0.1 mg/kg を用いて予防を実施している。治療経過中に真菌感染症も鑑別に入れなければいけない所見を認めた患者に対しては、早期に CT 検査を行い、真菌性肺炎を疑う場合には preemptive therapy として L-AMB を第一選択薬として位置付けている。

## 《症例検討2》

眼窩周囲の蜂窩織炎から真菌性髄膜炎に進展し  
アムホテリシンBリポソーム製剤で救命した1例栗田尚樹, 大越 靖, 中本理絵, 坂本竜弘,  
鈴川和己, 長谷川雄一, 千葉 滋  
筑波大学血液内科

眼窩周囲の蜂窩織炎から真菌性髄膜炎に進展し、アムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) が奏効した1例について報告する。

**症例:** 76歳男性。

**現病歴:** 急性前骨髄球性白血病 (APL) を2000年に発症、トレチノインを含んだ化学療法で寛解。以降分子生物学的寛解を維持していたが、2009年6月に分子生物学的再発、10月に血液学的再発。三酸化砒素で再寛解導入療法を施行、2010年1月4日に分子生物学的寛解となり外来通院。2月6日に感冒様症状、7日に両側結膜充血・流涙が出現、両眼周囲の腫脹・疼痛が徐々に増悪し、17日に当科緊急入院。入院時所見で38°C台の発熱、両側眼窩周囲の腫脹・発赤、右側優位の眼裂狭小、両側結膜充血・眼脂・流涙を認めた。

**検査所見:** 血算で好中球優位の白血球増加を認めたが、芽球は認めなかった。CRP 24.0 mg/dL。血中カンジダ抗原は弱陽性、血中 $\beta$ -Dグルカンとアスペルギルス抗原は陰性。骨髄は血液学的、分子生物学的にAPLの再発を認めなかった。

**入院後経過:** 入院時MRIで、眼窩周囲の脂肪織にわずかなSTIR高信号部位があり蜂窩織炎と考えられ、副鼻腔炎の所見も認められたため、入院日よりセファゾリンを投与 (Fig. 1)。眼窩周囲腫脹、発熱、CRP高値が継続したため、セフォゾ

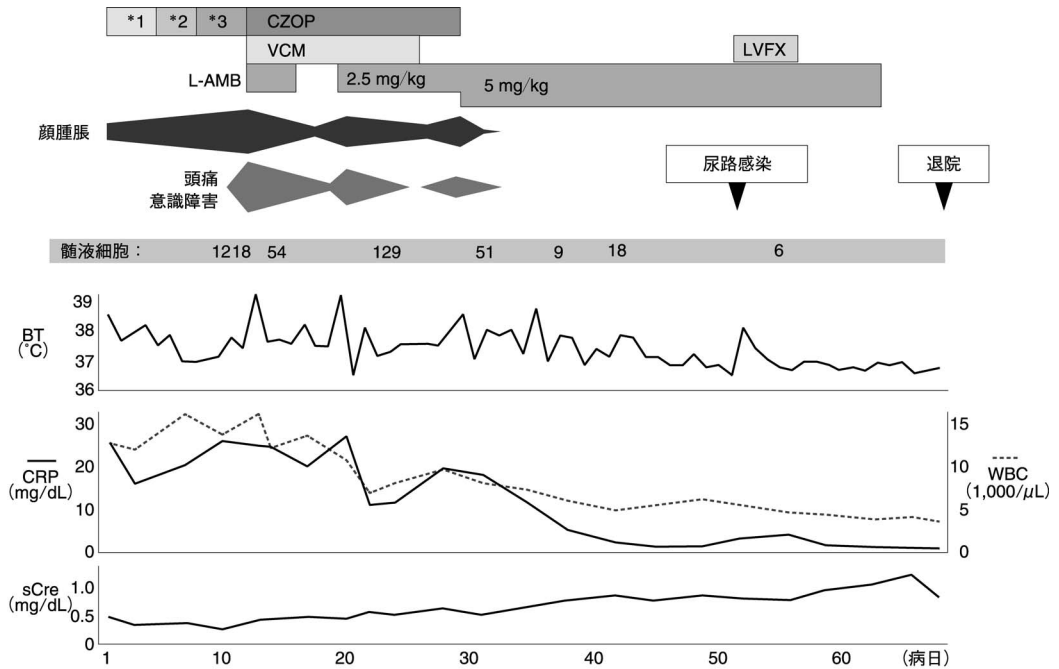
プラン、ドリペネムに変更したが効果を認めなかった。

13病日に意識障害、頭痛、39°C台の発熱が出現し、腰椎穿刺では髄液細胞数が1218/mm<sup>3</sup>と多核球優位に増加 (髄液中に白血病細胞を認めず。髄液培養は陰性)。頭部CTでは異常を認めなかった。髄膜炎と診断し、セフォゾプラン、バンコマイシン、L-AMB 2.5 mg/kg/dayを開始。臨床症状、血液・髄液所見は速やかに改善した。髄液細胞数から細菌性髄膜炎が疑われたため、L-AMBを16病日で投与中止したところ、再び症状が増悪した。L-AMBを20病日に再開すると改善傾向を示したため真菌性髄膜炎と診断し、29病日までにセフォゾプラン、バンコマイシンの投与を中止した。

31病日頃から再び症状が増悪したため、L-AMBを5 mg/kg/dayに増量したところ症状が改善し、約4週間で臨床症状、血液・髄液の正常化を認めた。血液・髄液培養から病原体は検出されなかったが、髄膜炎発症時の血中アスペルギルス抗原が陽性だったことから、アスペルギルスによる髄膜炎が疑われた。上昇傾向を認めた血清クレアチニンは、L-AMBの投与中止後に正常範囲に改善し、69病日に退院した。

当症例は眼窩周囲の蜂窩織炎・副鼻腔炎で初発し髄膜炎へと進展した真菌感染症で、培養では起

Fig. 1. 入院後臨床経過



\*1: セファゾリン, \*2: セフトゾラン, \*3: ドリペナム, CZOP: セフトゾラン, VCM: バンコマイシン, LVFX: レボフロキサシン, L-AMB: アムホテリシンBリポソーム製剤, BT: 体温, sCre: 血清クレアチニン, WBC: 白血球数

因菌は同定されなかったが、血清アスペルギルス抗原陽性およびL-AMBが奏功したことからアスペルギルスが起因菌として疑われた。また、L-AMB (2.5 mg/kg) 投与中に認められた髄膜炎の増悪に対して、L-AMBの増量 (5 mg/kg) が有効

であった。造血器腫瘍症例では寛解例であっても免疫不全状態である可能性があり、蜂窩織炎、副鼻腔炎が生じた場合は、真菌感染を疑い早期に治療開始する必要性が示唆された。

《症例検討3》

# 治療抵抗性 extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type に 合併した肺アスペルギルス症

佐藤恵理子, 森 健, 中村絃子, 小松則夫  
順天堂大学血液内科

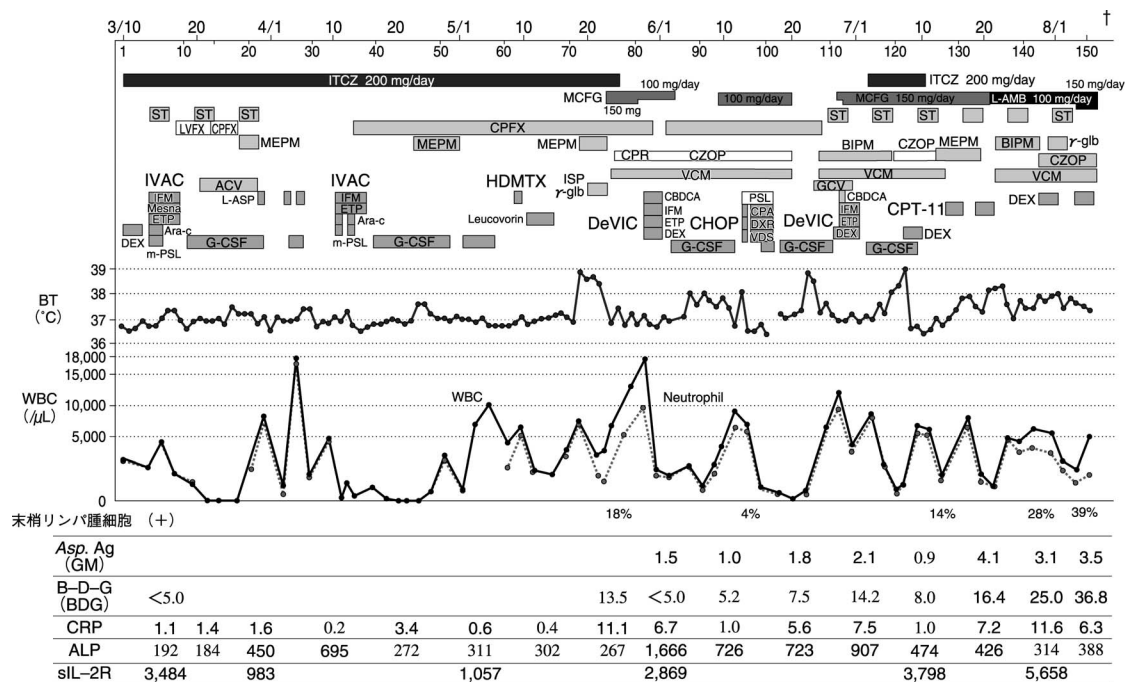
治療抵抗性 extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type に合併した肺アスペルギルス症を経験したので報告する。

症例：63歳女性。

現病歴：右鼻腔から上顎洞に腫瘤を認め、2005年6月に生検にて extranodal NK/T cell lymphoma,

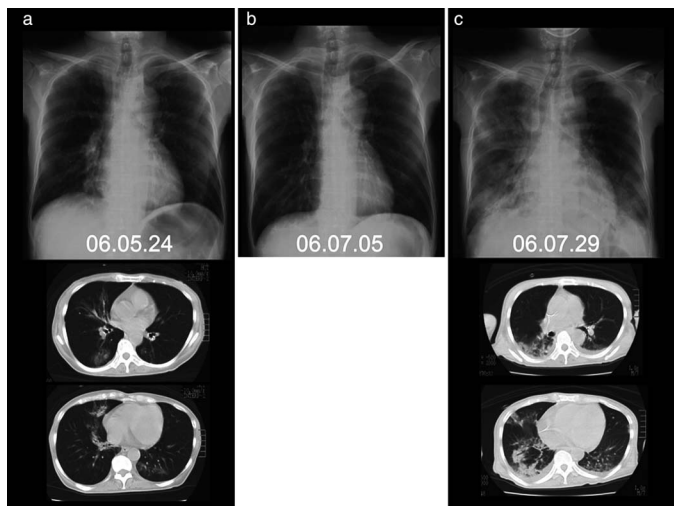
nasal type, stage IA と診断。RT-DeVIC 療法を3コース行ったが、髄液中に腫瘍細胞浸潤を認め、高用量メトトレキサート療法 (HDMTX) を2コース施行後、DeVIC 療法とシタラピン、デキサメタゾン (Ara-C+DEX) 髄注を併用し、4コース施行した時点で病変が消失したため、翌年1月

Fig. 1. 入院後臨床経過



ITCZ：イトラコナゾール、MCFG：ミカファンギン、L-AMB：アムホテリシンBリボソーム製剤、ST：スルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤、LVFX：レボフロキサシン、CPF：シプロフロキサシン、MEPM：メロペネム、BIPM：ピアベネム、r-glb：ガンマグロブリン、CPR：セフピロム、CZOP：セフォゾラン、ISP：イセパマイシン、VCM：バンコマイシン、HDMTX：高用量メトトレキサート療法、ACV：アシクロビル、GCV：ガンシクロビル、IFM：イホスファミド、Mesna：メスナ、ETP：エトポシド、DEX：デキサメタゾン、Ara-C：シタラピン、m-PSL：メチルプレドニゾン、L-ASP：L-アスパラギナーゼ、G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子、CBDC：カルボプラチン、PSL：プレドニゾン、CPA：シクロフォスファミド、DXR：ドキシソルピシリン、VDS：ビンデシリン、CPT-11：イリノテカン  
BT：体温、WBC：白血球数、Asp. Ag (GM)：アスペルギルス抗原 (ガラクトマンナン)、B-D-G (BDG)：β-D グルカン、ALP：アルカリホスファターゼ、sIL-2R：可溶性インターロイキン2受容体

Fig. 2. 胸部画像所見



に退院。外来で髄注を継続したが3月に右手関節の外側に扁平な皮下腫瘍と初発時の腫瘍を認め、末梢血中にリンパ腫細胞が出現したため再入院。

**検査所見：**軽度の貧血，血小板減少，CRPの軽度増加，免疫グロブリンの軽度低下，sIL-2の高値が認められた。骨髓穿刺にて大型でCD56陽性の異型リンパ球の約10%浸潤が認められ，リンパ腫細胞の浸潤と考えられた。胸部X線，CTでは異常なし。

**入院後経過：**入院後はイトラコナゾール (ITCZ) の予防投与を続けながら，中枢神経系への浸潤に高用量Ara-Cを含むIVAC療法を，L-アスパラギナーゼを併用して2コース施行したが，浸潤が増悪しPD (progression disease) と考え，再度HDMTXを行った (Fig. 1)。MTX再開から11日後頃 (5月中旬) より発熱し，右肺野に肺炎像を認めたため (Fig. 2-a) メロペネム，イセパマイシン，ガンマグロブリンの投与を開始。その後 $\beta$ -Dグルカン (BDG) の軽度上昇 (正常範囲内)

を認めたためミカファンギン (MCFG) の投与開始。その時の喀痰培養からMRSAが検出され，直ちにバンコマイシンを併用したところ速やかに解熱したためMRSA肺炎と考え，MCFGを減量後一度中止した。

その後1週間足らずで再び発熱し，ガラクトマンナン (GM) が陽性になったためMCFGを再度投与開始。約1か月後 (7月初旬) に右肺野陰影の改善がみられ (Fig. 2-b)，GMも陰性になった。一方で原病の状態が悪く，DeVIC，CHOPなどの治療を行ったが効果が認められず難渋した。再び

発熱が始まり急激に肺炎像が増悪したため，ITCZを併用したが効果が認められなかった。 $\beta$ -Dグルカン陽性，GMも急激に上昇したため，7月18日にMCFGをアムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) に変更し，その後L-AMBを増量したが，急速に肺炎が増悪し (Fig. 2-c) 8月6日に呼吸不全で死亡した。

画像上肺アスペルギルス症が疑われた場合，BDGが陰性でも，GM陽性であれば，MCFGからアスペルギルスに対する強力な殺真菌作用のあるL-AMBへの早期変更を積極的に考慮すべきことが示唆された。また，本症例では発熱・肺炎像の出現から，GM陽性化までは9日間，BDG陽性化までは60日間と相違が認められているが，KAMIらはCT画像での肺炎像出現からGMは2.6日，BDGは6.5日遅れて陽性化すると報告している。抗真菌薬の予防投与を行うことが，BDG陰性化に影響を及ぼしている可能性があり，注意が必要と考えられる。