

イミダゾール系抗真菌剤 miconazole が奏効した カンジダ敗血症例と考察

那須 勝・後藤陽一郎・後藤 純・佐分利能生

田代隆良・明石光伸・糸賀 敬

大分医科大学医学部第2内科

藤島宜彦・柴田興彦・内田雄三・調 丞治

同 第2外科

(昭和59年1月11日受付)

イミダゾール系抗真菌剤 miconazole による治療にて治癒した *Candida albicans* による敗血症例を経験したので、考察を加え報告した。

症例は32歳、男性。大腸ポリープにて直腸切除手術をうけた。IVHで管理中に高熱が出現し、静脈血、動脈血、骨髓血から *C. albicans* が分離された。Miconazole 1日量 800~1,200 mg を33日間(総投与量 30.2 g)投与し、良好な経過をとり退院した。本剤の副作用はみられなかった。本例の *C. albicans* に対する miconazole の MIC は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, miconazole 400 mg 投与時の血中濃度は最高 0.90 $\mu\text{g/ml}$ であった。

最近の臨床材料から分離した *C. albicans* 29株に対する amphotericin B, miconazole, 5-fluorocytosine の抗菌力を比較検討した。Amphotericin B と miconazole はほぼ同等の抗菌力を示し、全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。5-FC は2剤と比べやや劣った。

Miconazole は抗菌力が強く、副作用も少ないことから、深在性カンジダ症に有用な治療剤と考えられた。

近年、担癌生体の増加、免疫抑制剤の使用、広域スペクトラム抗生物質の開発と普及などによって弱毒菌感染が増加し、真菌による深在性感染症にも数多く遭遇するようになった。

今回私達は、イミダゾール系抗真菌剤 miconazole の投与により治癒した *Candida albicans* 敗血症の1例を経験したので、若干の基礎的検討と考察を加えて報告する。

I. 症 例

S.I. 32歳、男性、会社員。

主訴：高熱。

家族歴：父、直腸癌の手術をうけた。叔母、胃癌で死亡。

既往歴：18歳時虫垂切除術。27歳時肛門周囲膿瘍の手術。

現病歴：昭和58年5月頃より下血、腹痛が出現し、注腸透視検査にて多発性大腸ポリープを指摘され、7月25日大分医大第2外科へ入院した。8月2日組織検査にて adenoma と診断され、8月10日直腸切除術および痔瘻根治術をうけた。術後、中心静脈栄養カテーテ

ル (IVH) を施行し、fosfomycin (FOM), amikacin (AMK) などの抗生物質の感染予防投与をうけていたが、術後3日目から 38~40°C の発熱がみられ、8月17日の静脈血、8月18日の動脈血、骨髓血から *Candida albicans* が検出され、カンジダ敗血症の診断のもとに第2内科へ転科してきた。

入院時現症：身長 169 cm, 体重 64 kg, 血圧 104~60 mmHg, 呼吸数 20/分, 整。脈拍 80/分, 整。発汗あり。出血斑, 貧血, 黄疸はない。表在性リンパ節触知せず。頭部硬直なし。胸部は心音純, 呼吸音正常, ラ音なし。腹部は平坦, 肝, 脾, 腎は触知しない。下肢浮腫なし。神経学的異常所見なし。

検査所見 (Table 1)：白血球数 6,000 (好中球 79%), 核の左方移動, 赤沈値, CRP, α_2 -グロブリン値の上昇などの炎症反応, GOT, GPT の軽度上昇, 手術によると思われる CPK の上昇がみられた。

免疫学的検査成績 (Table 2)：液性免疫, 補体系にはとくに異常は認められなかった。細胞性免疫では, ツベルクリン反応, PHA 反応はともに陽性, リンパ球の subpopulation では T細胞 92%, OKT 3 81.6% であっ

た。OKT 4 は 52.4% と増加し、ヘルパー T 細胞の増加がみられた。OKT 8 は 33.2% でサブプレッサー T 細胞は正常であった。以上の免疫学的検査では、いずれも免疫能の低下は認められなかった。

臨床経過 (Fig. 1) : 昭和 58 年 8 月 10 日直腸切除術を施行後 IVH を施行した。術後 3 日目より発熱がみられ、17 日、18 日の 2 日間にわたって静脈血、動脈血、骨髓血から *C. albicans* が分離された。8 月 20 日に IVH カテーテルを抜去した。8 月 23 日から miconazole を 1 日量 600 mg 3 回に分けて 3 日間点滴静注し、その後 1,200 mg 分 3 投与に増量し、11 日間投与した。解熱傾向がみられ、全身状態も改善したので、800 mg に減量した。総投与期間は 33 日間で、総投与量は 30.2 g であった。本剤投与による副作用は全く認められなかつた。

Table 1 Laboratory examinations

Peripheral blood		BUN	11mg/dl
RBC	296×10 ⁴ /mm ³	CRNN	0.8mg/dl
WBC	6,000/mm ³	Serum protein	
Eosino.	0%	TP	5.8g/dl
Stab.	72%	alb.	52.6%
Seg.	7%	α ₁ -glb.	9.0%
Lymph.	19%	α ₂ -glb.	18.4%
Mono.	1%	β-glb.	10.0%
Plt.	16.2×10 ⁴ /mm ³	γ-glb.	9.9%
ESR (1hr.)	104mm	Electrolyte	
Blood chemistry		Na	144mEq/l
GOT	49IU/l	K	4.0mEq/l
GPT	89IU/l	Cl	108mEq/l
LDH	637IU/l	CRP	5+
Al-P	383IU/L	ASLO	160Todd
CPK	591IU/l	RA	(-)
CHOL	155mg/dl		

た。

Miconazole 投与後、血液からは *C. albicans* は検出されず、CRP、白血球、血沈値なども正常化したので、再度直腸ポリープ切除術をうけるため第 2 外科へ転科した。なお手術創部から *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* が分離されたが、創感染の発熱の原因とは考えられず、本例は miconazole が著効したカンジダ敗血症と考えた。

II. 基礎的検討

1. Miconazole の血中濃度

1) 材料と方法

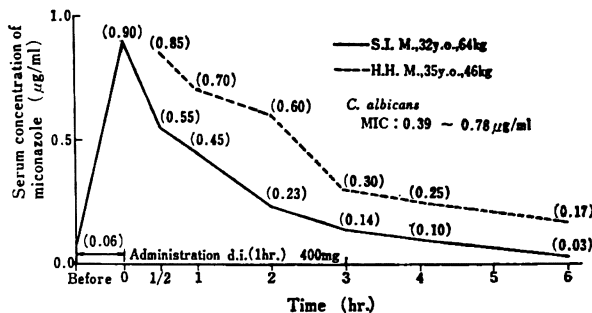
本症例と急性骨髄性白血病の症例 (H.H., 35 歳, 男, 46 kg) の 2 例について、血中濃度の推移を測定した。

Miconazole 400 mg をソリタ T 3 号 200 ml に溶解し

Table 2 Immunological test

Humoral immunity			
IgG	1,040mg/dl		
IgA	308mg/dl		
IgM	88.4mg/dl		
IgE	93IU/ml		
Complement			
C ₃	164mg/dl		
C ₄	32.4mg/dl		
Ch ₅₀	44units		
Cellular immunity			
PPD 11×11/14×13	PHA 11×10/25×17		
T cell	92%	B cell	3%
OKT3	81.6%		
OKT4	52.4%		
OKT8	33.2%		
OKT4/OKT8	1.58		
Lymphocyte blastoid transformation (PHA)			
PHA+	55,002cpm		
Control	697cpm		

Fig. 1 Clinical course. S.I., M., 32 y. o., 64 kg, Candida septicemia



1時間かけて点滴静注後、経時的に点滴終了時、30分、1、2、4、6時間目に採血した。測定方法は、*Blastomyces dermatitidis* を検定菌とした Well agar 法によって行なった¹⁾。

なお、この2例の腎機能は正常であった。

2) 結果

本剤投与終了時 0.90 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後 0.55~0.85 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 0.45~0.70 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 0.23~0.60 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 0.10~0.25 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 0.03~0.17 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。

本症例の起炎菌 *C. albicans* に対する miconazole の MIC は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったので、血中濃度は MIC 値を上回っていた。

2. 臨床分離 *Candida albicans* に対する抗菌力

1) 材料と方法

現在、深在性真菌感染症の治療に用いられている amphotericin B (AMPH, 日本スタイブ(株)より分与)、5-fluorocytosine (5-FC, 日本ロシュ(株)より分与) および miconazole (持田製薬(株)より分与) の抗菌力を測定し、比較した。菌株は、1983年に各種の臨床材料から分離された *C. albicans* 29株(本例の血液分離の3株を含む)を用いた。

サブロー寒天培地(日水)に30°C 48時間培養したコロニーを滅菌生食水に浮遊させ、 10^6 cells/ml に調整した。これを上記の薬剤の100 $\mu\text{g/ml}$ から0.05 $\mu\text{g/ml}$ までの12系列濃度を含むサブロー寒天培地にマイクロプランター(佐久間製作所)で接種し、30°C 48時間培養後最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。

2) 結果

本例分離の *C. albicans* に対する抗菌力を Table 3 に、臨床分離株に対する抗菌力を Fig. 3 に示した。

AMPH と miconazole についてはいずれも1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは AMPH は0.78 $\mu\text{g/ml}$ (59% 分布)、miconazole は1.56 $\mu\text{g/ml}$ (55% 分布) であった。5-FC はすべて6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ほかの2剤に比べ抗菌力は劣った。

III. 考 察

1969年ベルギーの Janssen 社で開発されたイミダゾール系抗真菌剤 miconazole²⁾ は、近年本邦にも導入され、主として軟膏または錠剤として局所真菌症の治療に用いられている。

今回私達は、注射用の miconazole を入手する機会があったので、カンジダ敗血症に本剤を使用し、その効果と本剤に関する若干の基礎的検討を行なった。

Fig. 2 Serum levels of miconazole after drip infusion with 400 mg

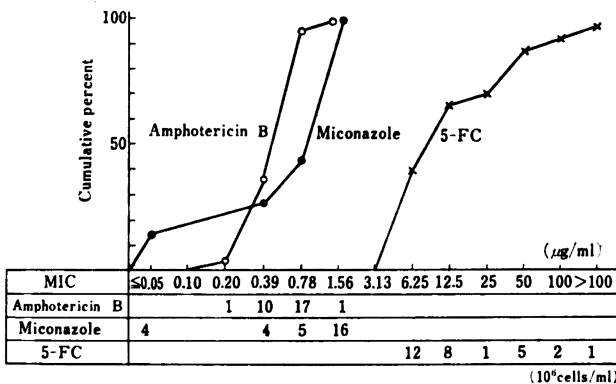


Table 3 MIC distribution of antifungal agents against the *C. albicans* isolated from the patient

Blood specimen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Amphotericin B	Miconazole	5-FC
Vein	0.78	0.39	6.25
Artery	0.78	0.39	12.5
Bone marrow	0.78	0.78	12.5

Fig. 3 MIC distribution of amphotericin B, miconazole and 5-FC against *C. albicans* 29 strains

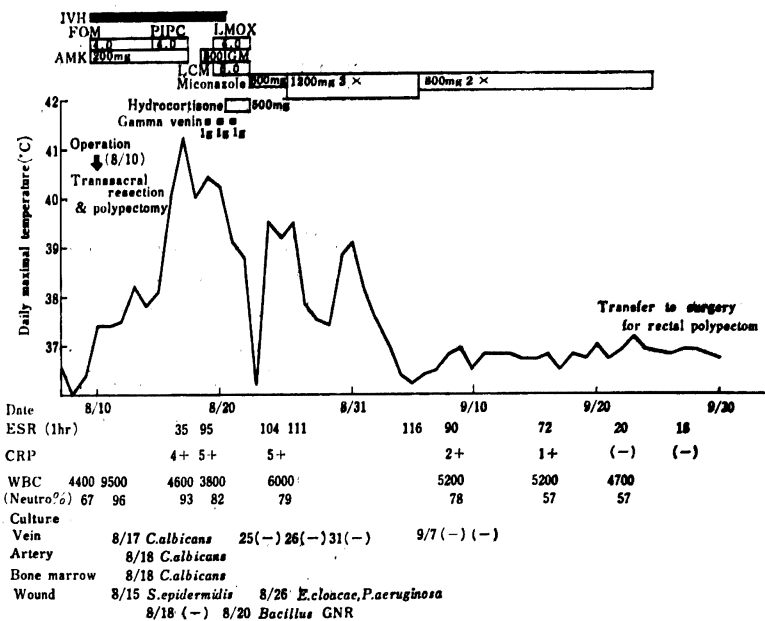


Table 4 Identification of high- and low-risk variables associated with death from fungemia*

Variable	Category		
	The patient	High-risk	Low-risk
Demographic			
Age	32y.o.		+
Sex	Male	+	
Hospital service	Surgery, medicine	+	
Place infection acquired	Hospital	+	
Predisposing factor	Surgery		+
Source of infection	Surgical wound	+	
Clinical			
Microorganism isolated	Fungi	+	
Endocarditis	Absent	+	
Leukocyte count	≥ 4,000/mm ³		+
Absolute granulocyte count	≥ 1,000/mm ³		+
Hypotension	Absent		+
Temperature	≥ 38°C		+
Breakthrough bacteremia	Absent		+

* cf. WEINSTEIN, M.P., et al: Reviews Infect. Dis., 5(1), 54, 1983.

深在性真菌症は年々増加の傾向にあり、とくに *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor* が主な原因菌となっている^{3,4,5}。このうち *Candida* 症が最も多く、そのほとんどの例は重篤な基礎疾患のうえに発症している。*Candida* 敗血症は、一般細菌を含めた菌血症(敗血症)のうち約3%を占めていて^{6,7,8}、基礎疾患は外科術後、白血病、悪性リンパ腫、

その他の血液疾患、癌などが多く^{3,6,9,17}、opportunistic infection として発症している。

Candida は、消化管、皮膚の常在菌であり、広域スペクトラム抗生物質や副腎皮質ホルモン剤を使用すると高頻度に病原材料から検出されるようになる。感染防御能が低下した患者では、内因性感染症として容易にカンジダ症へと進展する。

血液への進入門は、中心静脈高カロリー輸液療法を行なうカテーテルからの報告が最も多い^{3,4,9)}。本例は、直腸切除後に IVH を施行し、その後発症したことから IVH が進入門と考えられたが、残念ながら IVH カテーテルからの菌の検出は施行されなかった。また *Candida* 敗血症は、IVH 抜去によって菌の消失をみることもあるが、本例の *C. albicans* に対する miconazole の MIC と血中濃度の推移から考えて、本剤が有効に作用したものと考えた。

外科術後に発症したカンジダ敗血症による死亡率は、SOLOMKIN らの⁹⁾ 63 例の検討では適切な治療がなされていない例は 83% 死亡し、AMPH を充分量投与した例は 67% 治癒したと述べている。予後は基礎疾患に左右されることが多い。本例は直腸ポリープによる直腸切除術を施行後に発症した例であるが、敗血症の予後を左右する危険因子について、WEINSTEIN らの¹⁰⁾ risk に従って検討してみると (Table 4), 13 因子のうち 7 因子が low risk であり、本例は軽症のカンジダ敗血症と考えられた。

現在本邦では、深在性真菌症の治療に AMPH, 5-FC が使用されている。前者は注射剤、後者は経口剤として用いることが多い。Miconazole の *C. albicans* に対する抗菌力は、AMPH とほぼ同様で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で全株の発育を阻止し、5-FC はこの 2 剤よりやや劣った。

Miconazole の血中濃度は、6~8 mg/kg の 1 時間点滴静注にて 0.9 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られ、AMPH の濃度とはほぼ同様な成績であった¹⁰⁾。

本剤の副作用は、静脈炎、痒痒感、嘔気、発熱などが 7~29% に認められている。しかし、AMPH にみられる腎毒性は報告されていない²⁰⁾。今回の症例には 1 日最高 1,200 mg 投与したが、全く副作用はみられず、本剤は、深在性真菌感染症の治療に使用されやすい薬剤であると思われた。

本論文の要旨は、第 52 回日本感染症学会西日本地方会総会 (昭和 58 年 12 月、於那覇市) にて発表した。

Miconazole の血中濃度を測定していただいた帝京大学山口英世教授に深謝致します。また、*C. albicans* の保存に御協力いただいた本学検査部細菌室の技師諸氏に感謝する。

文 献

- 1) 江川朝生, 山口英世, 岩田和夫: Miconazole 腔鏡の血中移行および腔内乳酸桿菌におよぼす影響。真菌誌 22: 258~264, 1981
- 2) GODFROI, E. F.; J. HEERES, J. VAN CUTSEM & P. A. J. JANSSEN: The preparation and antimicrobial properties of derivatives of 1-phenetyl-imidazole. J. Med. Chem. 12: 784~791,

1969

- 3) 伊藤 章: 本邦における深在性真菌症。真菌誌 21: 239~248, 1980
- 4) 池本秀雄: 全身性真菌感染症。診断と治療 66: 393~396, 1978
- 5) MEUNIER-CARPENTIER, F.; T. E. KIEHN, D. ARMSTRONG: Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. Am. J. Med. 71: 363~370, 1981
- 6) 那須 勝: Opportunistic infection の実態とその対策, 菌血症。日感染学誌 53: 720~721, 1979
- 7) 小林芳夫, 富岡 一, 内田 博: 敗血症原因菌の動向。最新医学 34: 1398~1405, 1979
- 8) WEINSTEIN, M. P.; L. B. RELLER, L. B. MURPHY & K. A. LICHTENSTEIN: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. Rev. Infect. Dis. 5: 435~453, 1983
- 9) SOLOMKIN, J. S.; A. M. FLOHR & R. L. SIMMONS: Indication for therapy for fungemia in post-operative patients. Arch. Surg. 117: 1272~1275, 1982
- 10) KATZ, M. E. & P. A. CASSILETH: Disseminated candidiasis in a patient with acute leukemia. Successful treatment with miconazole. JAMA 237: 1124~1125, 1977
- 11) JORDAN, W. M.; G. P. BODEY, V. RODRIGUEZ, S. J. KETCHEL & J. HENNEY: Miconazole therapy for treatment of fungal infections in cancer patients. Antimicrob. Ag. Chemother. 16: 792~797, 1979
- 12) GOENEN, M.; M. REYNAERT, P. JAUMIN, C. H. CHALANT & J. TREMOUROUX: A case of *Candida albicans* endocarditis 3 years after an aortic valve replacement. Successful combined medical and surgical therapy. J. Cardiovas. Surg. 18: 391~396, 1977
- 13) SUNG, J. P.; K. RAJANI, D. R. CHOPRA, J. G. GRENDARI & E. B. HAWS: Miconazole therapy for systemic candidiasis in a conjoined (siamese) twin and a premature new born. Am. J. Surg. 138: 688~691, 1979
- 14) RYAN, D. W. & R. FREEMAN: Miconazole as a treatment for *Candida* septicemia. Intens. Care Med. 6: 215~216, 1980
- 15) 渡辺一功, 浜本恒男, 日比野順子, 椎名和彦, 泉昭, 森 健, 池本秀雄, 小酒井 望, 猪狩 淳, 小栗豊子: カンジダ敗血症の臨床的検討。日感染学誌 57: 1018~1019, 1983
- 16) JOHNSON, D. E.; J. L. BASS, T. R. THOMPSON, J. E. FOKER, D. P. SPEERT & E. L. KAPLAN: *Candida* septicemia and right atrial mass secondary to umbilical vein catheterization.

- Am. J. Dis. Child. 135: 275~277, 1981
- 17) KOURTÓPOULOS, H. & S. E. HOLM: Treatment of *Candida* ventriculitis and septicaemia with 5-Fluorocytosine combined peroral and intraventricular administration. *Neuropädiatric* 7: 356~366, 1976
- 18) WEINSTEIN, M. P.; J. R. MURPHY, L. B. RELLER & K. A. LICHTENSTEIN: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observation, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev. Infect. Dis.* 5: 54~70, 1983
- 19) 真下啓明訳: Amphotericin B. 抗生物質・化学療法剤 (Antibiotika-Chemotherapeutika: HEI-WING. H), pp. 65~68, 文光堂, 1975
- 20) Physicians' desk reference 37th ed. (Publisher: Angel, J. E.). Medical Economics Co., N. J., pp. 1026~1027, 1983

A CASE OF *CANDIDA ALBICANS* SEPTICEMIA WITH GOOD PROCESS TREATED WITH A NEW ANTIFUNGAL AGENT, MICONAZOLE

MASARU NASU, YOICHIRO GOTO, JUN GOTO, YOSHIO SABURI,
TAKAYOSHI TASHIRO, MITSUNOBU AKASHI, TAKASHI ITOGA,
NOBUHIKO FUJISHIMA*, OKIHIKO SHIBATA*, YUZO UCHIDA* and JOJI SHIRABE*

Second Department of Internal Medicine and 2nd Department of
Surgery*, Medical College of Oita.

1-1506, Hazama-cho, Oita 879-56, Japan.

We have presented a case of *Candida albicans* septicemia which was cured with an antifungal imidazole derivative, miconazole, together with a few discussions.

In this case, a 32-year-old man was operated on by rectectomy for colonic polyp. While he was under management by IVH, a high fever appeared, with *C. albicans* isolated from the venous blood, arterial blood and myelic blood. He was then treated with 800 to 1,200 mg daily of miconazole, every day, for 33 days (to a total dose of 30.2 g), ran a favorable course, and was eventually discharged. The treatment was associated with no side effects of the drug. The MICs of miconazole for the isolates were in the range from 0.39 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$, and the blood level of the drug reached a peak of 0.90 $\mu\text{g/ml}$ following the administration of 400 mg of the drug.

We also compared the antibacterial activities of amphotericin B (AMPH), miconazole and 5-fluorocytosine (5-FC) against the 29 recent isolates of *C. albicans* from clinical materials. The antibacterial activity of AMPH was comparable to that of miconazole, with their MICs for the isolates distributed in the range of not more than 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The antibacterial activity of 5-FC was not as potent as those of the former.

Because miconazole has proved to have a potent antibacterial activity, accompanied by a low incidence of side effects, we think that this drug will be a useful therapeutic agent for deep candidiasis.