

## 外科領域における真菌感染症の臨床的検討

—Miconazole により治癒せしめたカンジダ敗血症の2例—

井上 敏直・嘉和知靖之・竹村 和郎・三島 好雄

東京医科歯科大学第二外科

(昭和 62 年 7 月 29 日受付)

真菌感染症は広域抗生物質使用による菌交代症,あるいは制癌剤,ステロイドホルモン剤,免疫抑制剤投与などによる opportunistic infection の一つとして最近増加傾向にある。なかでも真菌による敗血症は,重篤な基礎疾患のうえに発症するものが多く,その予後は極めて不良である。教室において最近経験した真菌性敗血症7例をみても,2例は抗真菌剤による治療にて救命したが,5例は Disseminated intravascular coagulation (DIC), Multiple organ failure (MOF) を併発し死亡しており,その治療の困難さをうかがわせる。

真菌感染症は,広域抗生物質使用による菌交代症,あるいは制癌剤,ステロイドホルモン剤・免疫抑制剤投与などによる opportunistic infection の一つとして最近増加傾向にある。なかでも真菌による敗血症は,重篤な基礎疾患のうえに発症しているものが多く,その予後は極めて不良である。

我々は最近7例の真菌による敗血症を経験した。5例は DIC, MOF を併発し死亡,2例はイミダゾール系抗真菌剤 miconazole による治療にて治癒した。症例は69歳女性,切除不能の Borrmann IV 型胃癌に対し,IVH コントロール下で栄養管理実施中,誤飲性肺炎を繰り返した。他の1例は62歳男性,進行胃癌の手術後に腹腔内感染を併発した。これらの症例に,セフェム系抗生剤を断続的に投与したが,39°C 以上に及ぶ弛張熱が出現,血液培養にて, *C. tropicalis* が同定された。これに対し, miconazole を投与したところ,いずれも3日目には平熱となり,血液培養も陰性となった。今回この2症例を呈示し,外科手術後の真菌感染症の現状を加え報告する。

## I. 教室における真菌感染症の検討

教室における過去10年間の術後感染症の起炎菌の検出頻度のデータを1977年から1979年までの3年間で,1980年から1983年までの最近の4年間で比較すると,好気性グラム陰性桿菌が70.5%から46.8%と減少しているのに対し,好気性グラム陽性球菌は14.5%から26.3%に,嫌気性菌は10.9%から18.4%に増加しており,なかでも真菌は4.1%から8.5%と2倍以上の増加を示している<sup>1)</sup>(Table 1)。最近3年間の教室における術後感染症例より分離された真菌は61株で

あり, *Candida albicans* が最も多くて41株(67.7%),次に *Candida glabrata* 8株(13.1%), *Candida tropicalis* 7株(11.3%), *Trichosporon beigelli* 3株(4.9%)の順であった(Table 2)。真菌が検出された症例の感染症の内訳は,創感染および腹腔内感染症より35株(57.3%),尿路感染症より8株(13.1%),敗血症より7株(11.5%),胆道系感染症より6株(9.8%),呼吸器系感染症より5株(8.1%)であった(Table 3)。

過去10年間,教室において経験した真菌性敗血症は7例で,年齢は54歳から69歳,男性3例,女性4例,原疾患は胃癌6例,潰瘍性大腸炎術後の十二指腸潰瘍穿孔1例であった(Table 4)。

症例1から4の術後の症例は,いずれも術後の腹腔内感染を対象とした2週間以上にわたる抗生物質投与後に発症し,抗真菌剤として amphotericin B (AMPH) を投与,症例5の胃癌再発例は閉塞性黄疸に対して Percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) にて減黄中,胆道感染を併発,その後に真菌性敗血症が発症したが,抗真菌剤は投与されていなかった。症例1から5の症例はいずれも敗血症発症後11日から5か月後に死亡した。

次に,イミダゾール系抗真菌剤 miconazole (MCZ) 投与により真菌性敗血症を治癒せしめた症例6,7を呈示する。

## II. 症 例

症例6:69歳,女性。

主訴:心窩部不快感

家族歴,既往歴:特記すべきことなし

現病歴:昭和60年12月下旬より心窩部不快感,

Table 1. Historical changes in pathogens of postoperative infection

Organism	1977~1979	1980~1983
Aerobe G(-)R	70.5%	48.8%
<i>E. coli</i>	17.4	10.5
<i>Klebsiella</i>	20.9	8.6
<i>Pseudomonas</i>	12.0	8.2
<i>Proteus</i>	4.5	5.6
<i>Enterobacter</i>	3.5	5.4
Others	12.2	8.5
Aerobe G(+)C	14.5%	26.3%
Anaerobes	10.9%	18.4%
Fungi	4.1%	8.5%
Total	100% (188 cases · 751 strains)	100% (103 cases · 591 strains)

Table 2. Kinds of fungi detected

Organism	No. of strains
<i>C. albicans</i>	41 (67.2%)
<i>C. tropicalis</i>	7 (11.5%)
<i>C. glabrata</i>	8 (13.1%)
<i>Trichosporon beigelli</i>	3 (4.9%)
Others	2 (3.2%)
Total	61 (100%)

Table 3. Kinds of infection with fungal isolates

Kind of infection	No. of strains
Wound and intraperitoneal infection	35 (57.3%)
Urinary tract infection	8 (13.1%)
Sepsis	7 (11.5%)
Biliary tract infection	6 (9.8%)
Respiratory tract infection	5 (8.1%)
Total	61 (100%)

Table 4. Fungal sepsis

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication	Duration	Outcome	Isolate	Antifungal agent
1	59	♂	Gastric cancer (emergency operation)	Failure of the sutures	1 month	Died	<i>C. albicans</i>	AMPH
2	62	♀	Idiopathic ulcerative colitis	Postoperative perforation of duodenal ulcer	11 days	Died	<i>C. albicans</i>	AMPH
3	69	♀	Gastric cancer	Failure of the sutures	5 months	Died	<i>C. albicans</i>	AMPH
4	68	♀	Gastric cancer	Failure of the sutures	1 month	Died	<i>C. albicans</i>	AMPH
5	54	♂	Gastric cancer (recurrence)	Biliary tract infection	11 days	Died	<i>C. glabrata</i>	(-)
6	69	♀	Gastric cancer (non-resectable)	Respiratory tract infection Biliary tract infection	16 days	Survival	<i>C. tropicalis</i>	Miconazole
7	62	♂	Gastric cancer	Failure of the sutures	7 days	Survival	<i>C. tropicalis</i>	Miconazole

食欲不振，嘔吐出現。

昭和 61 年 1 月 9 日，心窩部痛が出現し近医受診。胃透視の結果，全胃に及ぶ壁の不整，硬化，伸展不良を指摘された。

昭和 61 年 2 月 14 日，当科紹介入院。

入院時身体所見：身長 147 cm，体重 37.5 kg，臉結膜貧血 (-)，球結膜黄疸 (-)，表在リンパ節触知せず，心音・呼吸音異常なし，腹部：平坦・軟，心窩部に彈性

硬，表面凹凸不整な腫瘤を4横指触知した。直腸指診：異常を認めなかった。

入院時検査所見：白血球数減少，便潜血反応陽性，GOT，GPT， $\gamma$ -GTP，Al-Pの上昇が認められた。胃内視鏡検査では全胃に及ぶBorrmann 4型胃癌であった。CT-scanにて腫瘍の肝門部への浸潤を認めた。

入院後経過：手術の同意が得られなかったため，内科的治療を行なうこととした。食欲は極めて不良であり，入院後2週目頃より黄疸が出現し，食事摂取不能の状態になった。完全静脈栄養とし，閉塞性黄疸に対してはPTCDを施行した。6週目になり時折37度台の発熱があり，胆道感染と肺炎を併発したため抗生物質投与を開始した。8週目に入り突然39度を超える弛張熱が出現したため，完全静脈栄養を中止した。カテーテル先端での培養は陰性であったが，尿，胆汁，血液培養の結果，いずれからも*Candida tropicalis*が検出された。AMPHを1日10~40mg，3日間投与したが，解熱傾向が認められなかったため，MCZを200mg×3回/day投与に切り換えたところ3日後には平熱となった。血液培養陰性となったため，MCZ投与は10日後に中止した。その後，本症例は真菌性敗血症を繰り返すことなく経過したが，4か月後癌性悪液質のため死亡した (Fig. 1)。

症例7：62歳，男性。

主訴：腹痛・嘔吐

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：昭和55年交通事故にて頭蓋内出血，2週間

意識不明であった。

現病歴：昭和61年10月頃より食欲低下，嘔気，嘔吐出現。

昭和62年2月，臍上部に持続的腹痛出現。

昭和62年4月，食事摂取不能となり，近医に入院，胃の腫瘤性病変を指摘され，手術目的で当科紹介入院。

入院時身体所見：身長160cm，体重48kg，腋結膜貧血(-)，球結膜黄疸(-)，表在リンパ節触知せず，心・肺に異常なし，腹部：臍の左上部に鶏卵大の，圧痛のある，硬い腫瘤を触知，可動性(-)，肝は心窩部で5横指触知，直腸指診：異常を認めなかった。

入院時検査所見：軽度貧血と低蛋白血症を認め，CA19-9は940U/mlと高値を示していた。胃内視鏡検査では胃体上部より幽門に及ぶBorrmann 3型胃癌であった。超音波検査では肝右葉に径4cmの腫瘤と腹腔動脈・上腸間膜動脈周囲リンパ節の腫脹を認めた。

手術所見：昭和62年5月29日，手術を行なった。胃前庭部を中心とした13×6cmのBorrmann 3型の進行胃癌で所属リンパ節転移，膵臓・肝十二指腸間膜への浸潤が強度で，肝転移も認められた。胃亜全摘術・リンパ節郭清術(再建はBirroth II法)を施行したが，絶対非治癒切除であった。

術後経過：術後の予防的抗生剤として cefotiam (CTM) 2g/day，amikacin (AMK) 400mg/dayを7日間投与するも37~38度台の発熱，白血球数増加が2週

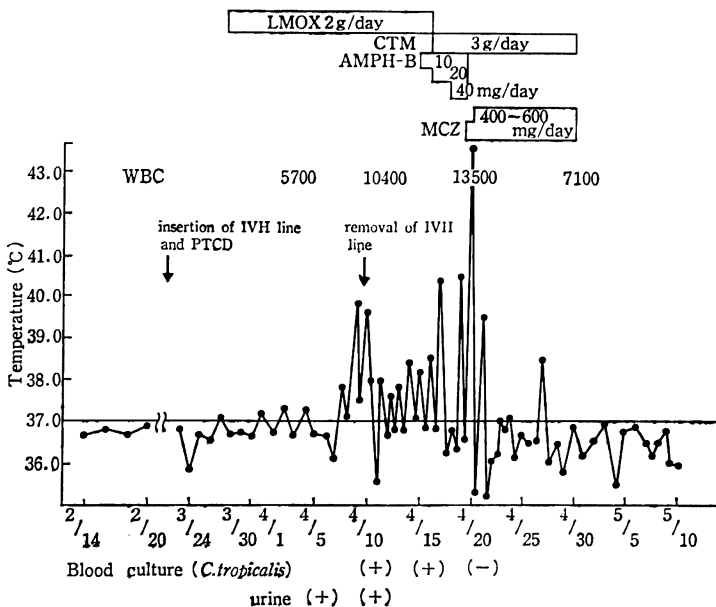


Fig. 1. Clinical course of candida sepsis (Case 6)

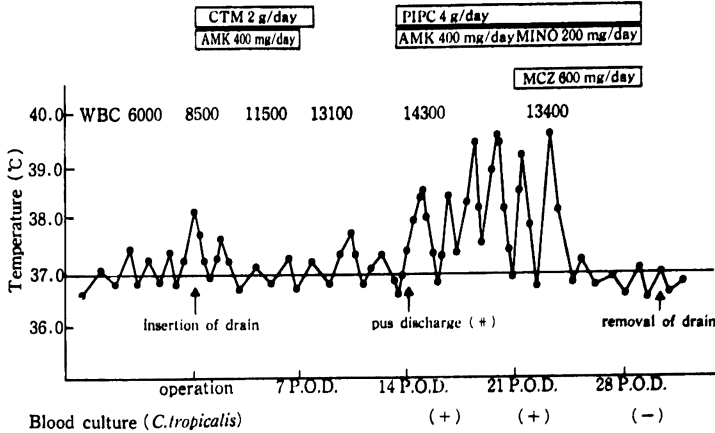


Fig. 2. Clinical course of candida sepsis (Case 7)

間持続した。術後 14 日目、十二指腸の縫合断端が破裂し、ドレーンより大量の胆汁と腸液の流出を認め、腹腔内感染を併発した。38~39 度台の高熱が持続し、血液培養より *Candida tropicalis* が検出されたため、術後 21 日目より抗真菌剤として MCZ を 200 mg × 3 回/day 投与した。投与後 3 日目に解熱し、全身状態の改善が認められるようになった。血液培養陰性となったため MCZ の投与は 8 日間で中止した。以後、腹腔内感染は限局化していった (Fig. 2)。

III. 基礎的検討

1. Miconazole の臨床分離株に対する抗菌力

1) 材料と方法

教室における術後感染症より分離された真菌 27 株 (*Candida albicans* 16 株, *Candida tropicalis* 9 株, *Candida glabrata* 2 株) に対する MCZ の抗菌力について検討した。これらの真菌はサブロー寒天培地 (Difco) に 30°C, 48 時間培養し、 $10^6$ - $10^7$  細胞/ml の濃度に調整した。抗菌活性の測定は寒天希釈測定法により、試験培地に最終濃度 0.04-80 µg/ml の系列で薬剤を含ませた平板を作製した。標準白金耳で接種し、30°C, 48 時間培養後、最小発育阻止濃度を求めた。

2) 結果

臨床分離菌株に対する抗菌力を Table 5 に示した。最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) 値は、1.25~10 µg/ml の濃度範囲であり、症例 6 より分離された *Candida tropicalis* に対する MCZ の MIC 値は 5 µg/ml であった。

IV. 考察

重症感染症において真菌が検出される頻度は近年増加しており、その原因として長期にわたる抗生物質投与後の菌交代現象や感染の遷延による生体の防御機構の破綻などが考えられる。感染経路としては、症例 7 のように明らかに感染源が存在する場合は別として、長期間の経静脈栄養のためのカテーテルよりの感染、消化管よりの真菌の侵入の可能性も考えるべきである。経静脈栄養のための中心静脈内留置カテーテル例にみられる真菌性敗血症では、カテーテル抜去あるいは交換により菌が消失することがあるといわれている。症例 6 の感染経路としては経静脈栄養カテーテル、PTCD カテーテル、消化管よりの経門脈性、呼吸器系の経路などが考えられるが、経静脈栄養カテーテル抜去によっても軽快せず、カテーテル先端部の培養は陰性であった。このように感染経路

Table 5. MIC distribution of miconazole against fungi isolated from patients

Organism	No. of strains tested	Cumulative % of strains inhibited at drug conc.(µg/ml)											
		≤0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80
<i>Candida albicans</i>	16							13	100				
<i>Candida tropicalis</i>	9								22	100			
<i>Candida glabrata</i>	2						50	100					

を明らかにできない症例も末期感染症例には多い。末期症例にみられる全身性真菌症は *compromised host* に生ずる真菌症の代表的なものであり、*Candida Aspergillus* によるものが多い。何らかの基礎疾患に併発した敗血症などの感染症が直接死因となることは決して少なくなく、むしろ最近では増加の傾向にある。基礎疾患に併発した末期真菌症は、基礎疾患の重篤さともあいまって難治性であり、致命的である。生前に診断をつけることは容易でないことが少なくない。真菌症の治療としては、1) 安静、栄養、清潔の保持、2) 基礎疾患のコントロール、3) 免疫力を高めるための治療、4) 外科的治療、5) 薬物療法などがあげられる。

外科領域においても術後感染症の起炎菌として最近、グラム陽性菌、嫌気性菌、真菌の検出される頻度が増加している。外科手術後に発症した *Candida* 敗血症による死亡率は、SOLOMKIN ら<sup>2)</sup> の 63 例の検討では、適切な治療がなされなかった症例では 83% が死亡したが、AMPH を充分量投与した例では 67% が治癒したとされている。予後は基礎疾患に左右されることが多い。

従来、抗真菌剤の注射剤としては AMPH しかなく、この薬剤は高率に腎障害、低カリウム血症、肝障害、発熱、ショックなどの重篤な副作用が発現するため、有効量の投与が不可能なことも多かった。最近、新たにイミダゾール系抗真菌剤の MCZ が市販されるようになり、この薬剤では真菌細胞壁の ergosterol の合成阻害、cytochrome C, peroxidase, catalase の酵素機能阻害が作用機序とされ<sup>3,4)</sup>、欧米では 1977 年以降臨床に使用されている。悪心、嘔吐、そう痒感、発疹、静脈炎などの副作用が報告されているが、重篤な副作用は極めて少なく、かつ広範囲の真菌に対して強い抗菌力を有し、有効量の継続投与が可能であるといわれている。症例 5, 6 においても投与期間中、副作用は認められず、いずれも常用量の投与 3 日目には解熱し、その後、血液培養も陰性となった。MCZ 投与が著効を示したものと思われる。

MCZ の抗菌活性に関して、平谷らは、わが国における深在性真菌症の原因菌として最も重要な *Candida albicans* および *Candida neoformans* の大部分の分離株は、1  $\mu\text{g/ml}$  の薬剤濃度で発育が阻止されると報告している。予備的研究では、健康者に MCZ 500 mg を静脈内点滴投与した場合の最高血中濃度は 2~9  $\mu\text{g/ml}$  に達し、8 時間後には 0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$  のレベルに低下する<sup>5,6)</sup>。したがって、現在常用量として推奨される 200~1,200 mg の 8 時間間隔投与を実施するならば、かなりの時間にわたって 1  $\mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度が確保され、*Candida* 症や *Cryptococcus* 症などの多くの症例で治療効果が充分期待できるとされている<sup>7)</sup>。また、内田らは

*Candida albicans* や *Aspergillus fumigatus* の約半数の菌株においては MIC 値以上の高い血中濃度レベルが得られるのは、MCZ 点滴中または直後の短い時間に限られているとしているが、それにもかかわらず、過半数の症例で MCZ 治療の臨床の有効性が確認されている<sup>8,9)</sup> のは、MCZ の抗真菌活性は MIC 近辺のレベルでの短時間接触でも充分発揮されるのか、さもなければ、ROLINSON<sup>10)</sup> が指摘するように、多くの深在性真菌症は、完全に発育を阻止しなくともある程度発育速度を低下させる、すなわち部分的発育阻止のみでも治療効果が得られるタイプの感染症なのであろう。いずれにせよ、MCZ の *in vitro* での MIC 値と生体内での治療効果を得るに足る血中濃度、その他の薬動学的パラメーターとの関連性についてはさらに詳細な検討が必要であると報告<sup>11)</sup> しており、平谷らは MCZ を含めて一般にイミダゾール剤の感受性試験の成績は接種菌液の性状と量、培養時間、判定の厳密さなどの測定条件によって大きく変動し、*Candida albicans* のようにもともと菌株間で感受性が広く分布する菌種では、かなり多数の株を用いない限り、測定値が偏って誤った評価を下す危険があると報告している<sup>7)</sup>。今回、私共が測定した臨床分離菌は 27 株と少なく、感受性試験では真菌に対する MCZ の MIC 値は 1.25~10  $\mu\text{g/ml}$  の濃度の範囲であり、症例 6 の *Candida tropicalis* の MIC 値は 5  $\mu\text{g/ml}$  であり、MCZ の投与量が比較的少量であったにもかかわらず、臨床的治療効果が得られた理由には、このような背景も考慮する必要もあると思われる。

## V. 結 語

近年、*compromised host* における opportunistic infection として真菌感染症が増加しており、末期には全身性真菌症となることもまれではない。重篤な基礎疾患を持つ患者や長期間にわたり抗生物質を投与している患者では、真菌感染症を充分考慮し、細菌培養検査を頻回に行ない、真菌が検出された場合には、たとえ末期患者であろうとも、早期に有効な抗真菌剤を投与し、臨床症状の改善に努めるべきである。真菌感染症の治療に副作用の少ない miconazole が加わったことにより真菌症の治療も一層、やりやすくなったといえる。また、抗真菌剤の診断的、予防的投与も症例によっては考慮されてよい方法であろう。

本論文の要旨は、第 33 回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和 61 年 9 月、於秋田市) にて発表した。

## 文 献

- 1) 井上敏直, 三島好雄: 術後腹部感染症に於ける抗生剤の選択. 腹部救急診療の進歩 1: 143~146, 1985

- 2) SOLOMKIN, J. S., FLOHR, A. M. and SIMMONS, R. L.: Indication for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch. Surg.* 117: 1272~1275, 1982
- 3) VAN den BOSSCHE, H. et al. (1978): Inhibition of ergosterol biosynthesis on *Candida albicans* by miconazole. *Curr. Chemotherapy* 1: 228~230
- 4) KOLDIN, M. H. and MEDOFF, G.: Antifungal chemotherapy. *Pediatr. Clin. North. Am.* 30: 49, 1983
- 5) BOLAERT, J., DANEELS, R., VAN LAUDUYT, H. and SYMOENS, J.: Miconazole plasma levels in healthy subjects and in patients with impaired renal function. *Chemotherapy* 6: 165~170, 1976
- 6) LEWI, P. J., BOERAERT, J., DANEELS, R., DEMEYERE, R., VAN LAUDUYT, H., HEYKAUTS, J. J. P., SYMOENS, J. and WYNAUTS, J.: Pharmacokinetic profile of intravenous miconazole in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 10: 49~54, 1976
- 7) 平谷民雄, 山口英世: イミダゾール系抗真菌剤 miconazole (base) の *in vitro* 抗菌活性。 *Chemotherapy* 32: 534~540, 1984
- 8) 川村光夫, 小林保子, 米田良藏: 肺アスペルギルス症に対する Miconazole の治療効果。 *新薬と臨床* 32: 129~132, 1983
- 9) 池本秀雄, 他: ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床試験成績。 *Jap. J. Antibiotics* 37: 615~662, 1984
- 10) ROLINSON, G. N.: Subinhibitory concentrations of antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 3: 111~113, 1977
- 11) 内田勝久, 山口英世: Miconazole の生物学的検定法及びそれによるヒト体液内濃度の測定。 *Chemotherapy* 32: 541~546, 1984

## FUNGAL INFECTIONS IN SURGERY

### CANDIDA SEPSIS CURED BY MICONAZOLE

TOSHINAO INOUE, YASUYUKI KAWACHI, KAZUROU TAKEMURA and YOSHIO MISHIMA

Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, Tokyo, Japan

In recent years, there has been an increase in the incidence of fungal infection, one of the opportunistic infections resulting from the use of broad spectrum antibiotics or anticancer agents, corticosteroids and immunosuppressive agents. Fungal sepsis is a frequent complication of severe underlying diseases, and has an extremely poor prognosis.

We have lately encountered seven cases of fungal sepsis. Five were complicated by DIC or MOF and terminated fatally, but the others were cured by treatment with an imidazole antifungal agent, miconazole. We present the two cured cases, and report the current status of fungal infection after surgery.

Of the two cured cases, one is a 69-year-old woman with advanced, inoperable gastric cancer who had suffered repeatedly from aspiration pneumonia and biliary tract infection. Another suffered from abdominal infection after surgery for gastric cancer. Both were medicated intermittently with antibiotics, before being attacked by remittent fever exceeding 39°C. *C. tropicalis* was isolated from blood cultures. After the patients were given miconazole, the temperature returned to normal in 3 days, and blood cultures turned negative.