

## カンジダ血症 11 例の臨床的・細菌学的検討および miconazole の治療効果

道津 安正・長井 徹雄・須山 洋之・福嶋 弘道  
藤田 紀代・河野 浩太・中西 啓・中富 昌夫

国立療養所長崎病院内科\*

原 耕 平

長崎大学第二内科

(平成元年6月9日受付)

昭和 62 年5月から昭和 63 年9月までの約2年間に、延べ 11 例のカンジダ血症を経験し、ミコナゾールを中心とする治療を行なったので、その臨床的・真菌学的検討を行ない以下の成績を得た。

1. 全例に経静脈高カロリー栄養 (IVH) が施行され、基礎疾患としては脳血管障害 (6 例) と慢性呼吸不全 (4 例—肺気腫 3, 陳旧性肺結核 1) がみられた。

2. IVH 開始よりカンジダ血症発症までの期間は 1~21 か月にわたり、尿路留置カテーテルは 9 例に、先行抗生剤投与は 6 例に、また副腎皮質ホルモン投与は 1 例に行なわれていた。

3. 起炎菌としては *Candida parapsilosis* が最も多く、院内環境・患者皮膚からも同菌が分離され、外因性感染や院内感染の関与が示唆された。

4. 全例にミコナゾールの点滴静注を行ない、臨床の有効率は 72.7%, 除菌率は 100% であった。IVH カテーテルの入れ替えを実施した場合の方が有効率は高く、また再発も少なかった。

**Key words** : Candidemia, Miconazole, IVH, *Candida parapsilosis*

近年、新しい抗腫瘍剤、広域抗生剤の開発や副腎皮質ホルモン剤の汎用に伴い、immunocompromised host が増加し、各種真菌を含めた弱毒菌による感染症の発症頻度も増大している。また経静脈高カロリー栄養 (IVH) の普及に伴い、長期間留置された静脈内カテーテルを介したカンジダ血症の発症も増えている。

国立療養所長崎病院内科において、最近2年間に延べ 11 例のカンジダ血症を経験し、その臨床的・真菌学的な成績について検討を行なうとともに、これらの症例にミコナゾールを使用したので、その治療成績についても報告する。

### I. 対象および方法

#### 1) 真菌学的検討

##### a) 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

今回の症例より分離された *Candida* 6 株と臨床分離 1 株の計 7 株について、アンホテリシン B (AMPH), およびミコナゾール (MCZ) に対する薬剤感受性を測定し比較検討した。

MIC の測定はサブロー培地を用いて寒天平板希釈法

(日本化学療法学会法),  $10^6$  CFU 接種で実施した。

##### b) 院内環境からの *Candida* の分離

当院内科病棟に入院中で、現在 IVH 施行中の 5 症例 (そのうち 4 例はカンジダ血症を発症) について、患者 IVH 刺入部皮膚、IVH 側管注射用部位、ベッドシート、ベッド直下の床の各ぬぐい取り液およびその時点での IVH 内溶液をそれぞれ培養し、真菌の検出を試み、同時にナースステーション内の IVH 調合テーブルより 2 箇所ぬぐい取り液も培養した。

真菌の同定は API 20 C AUX (API system S. A.) を用いて実施した。

#### 2) 臨床的検討

##### a) 対象症例および診断

昭和 62 年5月から昭和 63 年9月まで、当院内科入院中に、カンジダ血症を発症した延べ 11 例を対象とした (Table 1)。

男性 9 例、女性 2 例の計 11 例で、このうち同一症例でカンジダ血症を 3 回発症した者が 1 例 (症例 1, 5 および 8), 2 回発症例が 2 例 (症例 2, 4 と症例 7, 10)

Table 1. Summary of 11 cases of candidemia

No.	Age/Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage (days)	Fungi isolated	Mycological efficacy	Clinical efficacy	Side effects
1	62, M	candidemia	apoplexy hypertension	400 mg × 2 (11)	<i>Candida glabrata</i>	unknown	good	(-)
2	84, F	candidemia	chr. bronchitis cerebral bleeding	200 mg × 2 (8)	<i>Candida guilliermondii</i>	eradicated	fair	(-)
3	78, M	candidemia	femoral neck fracture acute respiratory failure	200 mg × 2 (4) 100 mg × 2 (8)	<i>Candida parapsilosis</i>	eradicated	good	(-)
4	85, F	candidemia	chr. bronchitis cerebellar bleeding	200 mg × 2 (10)	<i>Candida guilliermondii</i>	unknown	good	(-)
5	63, M	candidemia	apoplexy hypertension	200 mg × 2 (11)	<i>Candida paratropicalis</i>	unknown	good	(-)
6	66, M	candidemia	cerebral infarction pyothorax	200 mg × 2 (17)	<i>Candida lipolytica</i>	unknown	poor	(-)
7	63, M	candidemia	pulmonary emphysema chr. respiratory failure	100 mg × 2 (7)	<i>Candida parapsilosis</i>	eradicated	good	(-)
8	63, M	candidemia	apoplexy hypertension	200 mg × 2 (17)	<i>Candida parapsilosis</i>	eradicated	good	(-)
9	69, M	candidemia	tuberculous empyema chr. respiratory failure	50 mg × 2 (3) 100 mg × 2 (5)	<i>Candida parapsilosis</i>	eradicated	fair	(-)
10	63, M	candidemia	pulmonary emphysema chr. respiratory failure	200 mg × 2 (19)	<i>Candida parapsilosis</i>	eradicated	good	(-)
11	68, M	candidemia	pulmonary emphysema chr. respiratory failure	200 mg × 2 (13)	<i>Candida parapsilosis</i>	unknown	good	(-)

Table 2. Drug susceptibility of *Candida* spp. (clinical isolates)

	Case no.	miconazole	amphotericin B
<i>Candida parapsilosis</i>	9	3.13 $\mu\text{g/ml}$	3.13
"	10	100<	3.13
"	11	3.13	3.13
<i>Candida tropicalis</i>	6	6.25	3.13
"	(another case)	6.25	3.13
<i>Candida glabrata</i>	9	3.13	1.56
<i>Candida lipolytica</i>	6	0.39	0.20

Table 3. Fungi isolated from hospital environments

Case no.	Skin around injection site	IVH	Bed linen	Ward floor	IVH fluid
2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	<i>Candida parapsilosis</i>	(-)	(-)	(-)	(-)
11	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
another patient	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Swab on table 1 for preparing IVH fluid: *Candida parapsilosis*

Swab on table 2 for preparing IVH fluid: (-)

であった。年齢は 62~85 歳にわたり、平均 69.5 歳であった。また全例 IVH 施行例であった。

基礎疾患としては脳血管障害が 6 例と最も多く、ついで慢性呼吸不全が 4 例で、その原因としては肺気腫、結核性膿胸などが認められた。

カンジダ血症の診断は血液中もしくは IVH のカテ先より *Candida* が分離され、かつ高熱を伴うものとした。

#### b) カンジダ血症の治療および効果の判定法

治療は全例に MCZ の点滴静注を行なった。その総投与量は 1,300~8,800 mg で、そのうちの 1 例(症例 2)には 5-FC が併用され、他の 1 例(症例 9)はフルコナゾール (FCZ) へ変更した。治療効果の判定は解熱の有無に主眼をおき、*Candida* の除菌の有無や炎症反応の動きなども参考にし、3 日以内に解熱したものを著効、MCZ 投与期間内に平熱化したものを有効、平熱化しなかったものの解熱傾向が認められ、炎症反応が改善したものをやや有効、効果が認められなかったものを無効とした。そして、有効以上の症例の割合を有効率とした。

#### c) カンジダ血症の発症要因

また、発症要因について検討するために、IVH の有無、部位、その期間、尿路留置カテーテルの有無、先行抗生剤使用の有無、副腎皮質ホルモン剤使用の有無についても検討した。

## II. 成 績

### 1) 分離株の MIC

臨床分離株 7 株に対する MIC を、Table 2 に一括して示した。

各菌株間で差があるものの、AMPH の方が MCZ より優れた MIC 値を示した。今回主に使用された MCZ の MIC は 1 例(症例 10)で 100  $\mu\text{g/ml}$  以上と高値を示したが、他の株では 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲であった。症例 10 では約 1 週間前まで MCZ が使用されていた。

### 2) 院内環境からの真菌分離

検討した 5 例の IVH 施行中の患者の中の 1 例において、IVH 刺入部位の皮膚から *Candida parapsilosis* が分離された。この症例は以前同菌によるカンジダ血症を発症していた。IVH のルート部、ベジシート、病室床面のぬぐい取り液、IVH 注射液からは真菌は検出されなかった。

病棟ナースステーション内の IVH 液調合テーブルの 1 箇所から *C. parapsilosis* が検出された (Table 3)。

### 3) 分離真菌とその消長

分離された真菌は *C. parapsilosis* が 6 例と最も多く、*Candida guilliermondii* 2 例、*Candida glabrata*、*C. paratropicalis*、*Candida lipolytica* 各 1 例であった。

このうち、*C. parapsilosis* が検出された 5 例、*C. guil-*

Table 4. Difference in efficacy rate (with and without replacement of IVH catheter)

With replacement : 6 cases	effective : 5 cases (83.8%)	→ relapse : 1 case (20%) (after 13 months)
Without replacement : 5 cases	effective : 3 cases (60%)	→ relapse : 2 cases (66.7%) (after 20 and 40 days)

Table 5. Predisposing factors in 11 cases of candidemia

Case no.	IVH location	Duration (months)	Urethral catheter	Antibiotics	Steroid
1	rt. subclavian vein	19	(+)	(-)	(-)
2	"	3	(+)	FOM, AMK	(-)
3	rt. femoral vein	1	(+)	PIPC	Pred. 520 mg
4	lt. subclavian vein	10	(+)	AMK, TP	(-)
5	rt. femoral vein	1	(+)	ISP	(-)
6	"	2	(+)	MINO	(-)
7	"	20	(+)	(-)	(-)
8	"	2	(+)	(-)	(-)
9	"	11	(-)	AMK	(-)
10	"	21	(+)	(-)	(-)
11	"	6	(-)	(-)	(-)

FOM : fosfomycin, AMK : amikacin, PIPC : piperacillin, TP : thiamphenicol, ISP : isepamicin, MINO : minocycline

Table 6. Clinical efficacy rate in 11 cases of candidemia treated with miconazole

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Candidemia	3	5	2	1	11

(efficacy rate :  $3+5/11=72.7\%$ )

Table 7. Bacteriological efficacy

	Eradicated	Diminished	Persisted	Unknown
<i>Candida parapsilosis</i>	5			1
<i>Candida guilliermondii</i>	1			1
<i>Candida glabrata</i>				1
<i>Candida paratropicalis</i>				1
<i>Candida lipolytica</i>				1

Eradication rate :  $6/6=100\%$

*guilliermondii* が検出された 1 例の計 6 例で、経過を追って血液培養が実施されたが、6 菌株全部 (100%) が除菌された (Table 4)。

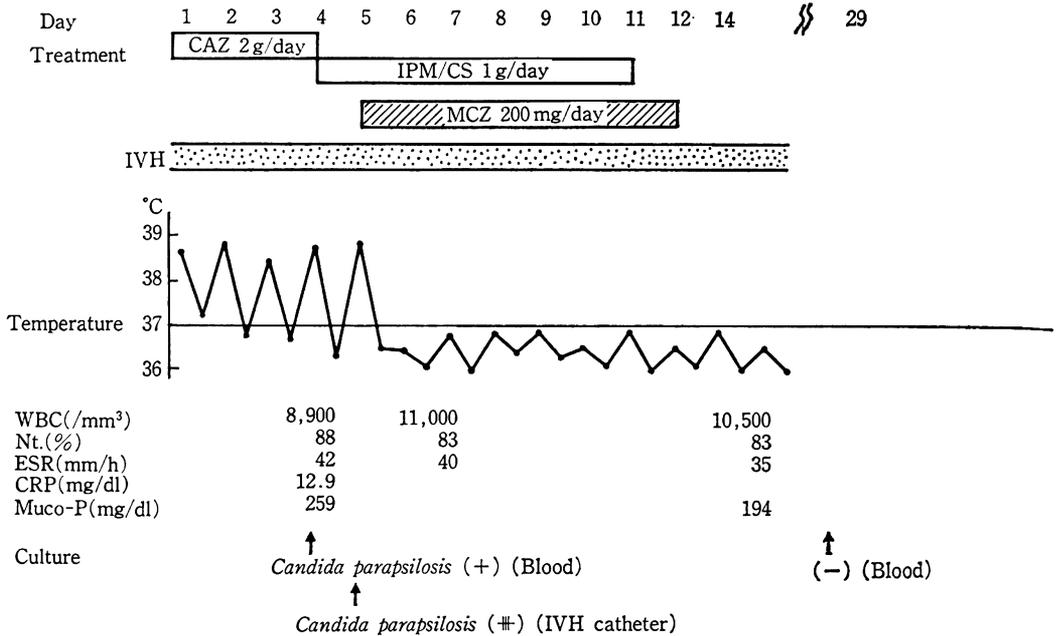
#### 4) 発症要因 (Table 5)

IVH は 8 例が大腿静脈、3 例が鎖骨下静脈から行な

われ、IVH の期間 (開始時よりカンジダ血症の発症まで) は 1~21 か月にわたっていた。尿路留置カテーテルは 9 例に施行されていた。また尿分離真菌と血液分離真菌が一致したものは 1 例 (症例 3) のみであった。

先行抗生剤は 6 例に使用されており、ステロイドは 1





Case 7, 63 y.o. M, clinical diagnosis: pulmonary emphysema  
chronic respiratory failure  
candidemia

CAZ: ceftazidime, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, MCZ: miconazole

Fig. 2. Clinical course of Case 7

は、通常ヒト宿主生体内では共生菌として存在し、これらの真菌による感染症発症は、菌側の条件よりも宿主側の免疫能に影響されることが大であると考えられている。悪性腫瘍や血液疾患、糖尿病などの基礎疾患の存在、ステロイド剤や免疫抑制剤の投与などは生体の免疫能を低下させる原因であり、また広域抗生剤の使用は *Candida* 属の増殖を促進し、尿路留置カテーテルは真菌の colonization の頻度を高めるため、発症の誘因となる。一方、最近の IVH の普及は外因性のカンジダ血症発症の危険性を大きくしている。

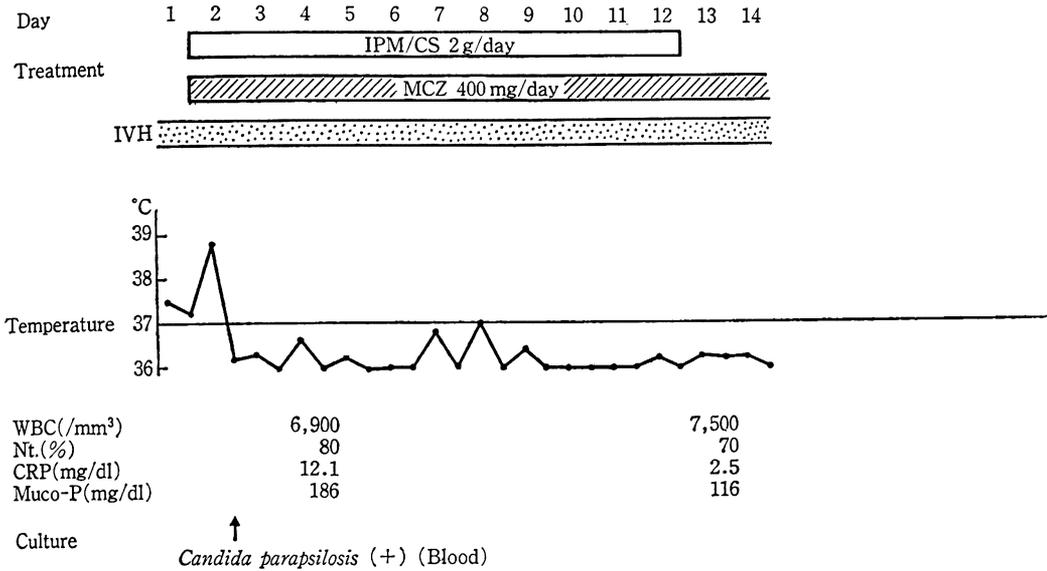
今回、我々が報告した 11 例のカンジダ血症は、いずれも IVH 施行例で、基礎疾患も脳血管障害と慢性呼吸不全がほとんどであったことから、著しい免疫不全状態とは考え難く、諸検査成績からも免疫不全は認められなかったため、IVH カテーテルを介した外因性の感染が主な原因と考えられた。もちろん、先行抗生剤の投与も易感染性を高めた可能性は否定できない。

大量 ( $10^{15} \leq$ ) の colonization は血中への真菌侵入の原因となるという報告<sup>2)</sup>もあるが、尿路留置カテーテルは 9 例に設置されていたものの、尿中分離真菌と血中分離真菌が一致したのは 1 例に過ぎず、尿路を介した感染の可能性は低いと考えられた。

真菌の同定は API 20 C AUX 同定キットで実施したため信頼性は高いと思われるが、*C. parapsilosis* が 6 例と最も多く、*C. albicans* が 1 例も分離されなかったのは興味深い成績であった。最近、*C. parapsilosis* の頻度が増加しているという報告はあるが、第 1 位はやはり *C. albicans* となっている<sup>3)</sup>。また、患者および病棟内各所のぬぐい取り培養試験では、1 例 (症例 10) の患者の IVH 刺入部皮膚より、*C. parapsilosis* が分離され、病棟内のテーブル上からも同菌が分離されたことから、院内感染の可能性も否定できず、さらに今後の検討が必要と思われた。

当院内科では従来より慢性呼吸不全患者を多数治療しているが、長期に IVH を施行しなければならない症例が、近年増加している事実はない。IVH 刺入部の消毒回数は以前は週 3 回であったが、この数年間は週 2 回に減らしていた点は衛生管理面での大きな違いであった。今後は消毒回数を週 3 回に戻し、また使用消毒剤をポビドンヨード液からポビドンヨードゲルに代えることにしている。

カンジダ血症の治療には、従来より amphotericin B の点滴投与が繁用されてきたが、悪寒戦慄、発熱、腎障害などの副作用のために十分量を投与することができな



Case 11, 68 y.o. M, clinical diagnosis: pulmonary emphysema  
 chronic respiratory failure  
 DM  
 Candidemia

IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, MCZ: miconazole

Fig. 3. Clinical course of Case 11

い場合が多かった。

今回の臨床分離株の検討においては AMPH の MIC が最も優れていたが、MCZ の MIC もいくぶん劣るものの良好な成績であった。MCZ は副作用が少なく、点滴投与が容易であり、今回の臨床効果は有効率 72.7%、除菌率 100% と、池本らの報告<sup>9)</sup>と同様十分満足のゆく成績であった。

また、IVH の抜去のみでは解熱せず MCZ の投与により解熱した例 (症例 1)、IVH を抜去せず MCZ 点滴投与のみで解熱した 4 例 (症例 5, 7, 8, 11) では、明らかに本剤の有効性が認められ、また本剤の点滴のみでは解熱傾向にとどまったが IVH 抜去により完全に解熱した例 (症例 3, 4, 9, 10) もみられた。しかし、その後の臨床経過を検討してみた場合、IVH の入れ替えを行なわなかった群では比較的短期間 (20 日, 40 日) のうちにカンジダ血症の再発が認められ、カンジダ血症の際には IVH カテーテル抜去が必須と思われた。

カンジダ血症には散布性の敗血症と、一過性カンジダ血症という概念があり、後者は IVH などのカテーテル留置の際に起こり、カテーテルの抜去のみで経過観察し、72 時間以上解熱傾向が見られない場合に、AMPH の投与を開始するという報告<sup>9)</sup>もある。AMPH が強い副

作用のために使用しにくい薬剤であるといった含みがあるものと思われる。臨床の場において IVH を行なう患者は重症な例が多く、MCZ は副作用が少ない点も含めて、今後有用なカンジダ血症の治療法として試みられるべきであろうと考えられた。

本論文の要旨は第 37 回日本化学療法学会総会 (東京) において発表した。

稿を終えるに当たり、MIC 測定に協力頂いた三菱油化ビーシーエルバイオス事業所に感謝する。

#### 文 献

- 1) 山口英世: カンジダ血症—その病原性, 宿主抵抗性, 易感染因子。株式会社協和企画通信, p.24~28, 東京, 1988
- 2) STONE H H, KOLB L D, CURRIE C A, GEHEBER C E, CUZZELL J Z: Fungemia in the immunocompromised host. *Am. J. Med.*, 71: 363~370, 1981
- 3) 深山牧子, 稲松孝思: 真菌症の臨床—内科領域真菌症—カンジダ症。臨床と微生物, 15: 31~35, 1988
- 4) 池本秀雄, 他 (5 施設): ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床試験成績。Jpn. J. Antibiotics, 37: 615~661, 1984
- 5) KLEIN J J, WATANAKUNAKORN C: Hospital-

Acquired fungemia—its natural course and  
clinical significance. Am. J. Med. 67: 51~

58, 1979

## CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL STUDIES IN ELEVEN CASES OF CANDIDEMIA TREATED WITH MICONAZOLE

YASUMASA DOUTSU, TETSUO NAGAI, HIROYUKI SUYAMA,  
HIROMICHI FUKUSHIMA, KIYO FUJITA, KOHTA KOHNO,  
AKIRA NAKANISHI and MASAO NAKATOMI  
National Sanatorium Nagasaki Hospital,  
6-41 Sakuragi Machi, Nagasaki City, Japan

KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

We performed clinical and bacteriological studies on eleven cases of candidemia, developed in our wards, from May 1987 to September 1988, and obtained the following results.

1) All eleven patients underwent intravenous hyperalimentation, and all had underlying diseases, including six with cerebrovascular disorder and four chronic respiratory failure.

2) The duration of intravenous hyperalimentation was one to twenty-one months. Nine patients had received an indwelling urethral catheter, six patients had been treated with antibiotics and one given a steroid preparation.

3) *Candida parapsilosis* was the most frequently isolated organism from blood and was also isolated from the skin around the injection site of the intravenous hyperalimentation catheter of one patient and the table for preparing i. v. fluids in the nurses' station. So the possibility of hospital-acquired infection was also considered.

4) These cases were treated with miconazole intravenously, the efficacy rate being 72.7% and eradication rate of *Candida* species 100%. Replacement of the IVH catheter increased the efficacy rate and decreased the incidence of candidemia relapse. Miconazole is a safe and useful drug and empiric use for suspected fungal infections is recommended.