

アゾール系抗真菌薬が奏効した腹腔内膿瘍の3例

花谷 勇治・浅越 辰男・三吉 博
 蓮見 直彦・長岡 信彦・小平 進
 帝京大学医学部第一外科*

(平成5年7月15日受付・平成5年8月25日受理)

アゾール系抗真菌薬が奏効した腹腔内膿瘍の3例を経験したので報告する。症例1は残胃の進行癌に対し残胃全摘術を行った65歳の男性、症例2は穿孔性胃潰瘍に対し保存的治療を行った65歳の男性、症例3は穿孔性十二指腸潰瘍に対し穿孔部単純閉鎖術を行った60歳の男性である。診断にはCTスキャンと血中 β -D-グルカン定量が有用であった。Fluconazole (症例1および2)あるいはmiconazole (症例3)の投与により、3例とも速やかに解熱し、全身状態の改善を得た。アゾール系抗真菌薬投与に起因すると思われる副作用は経験しなかった。

Key words: 真菌感染症, 腹腔内膿瘍, β -D-グルカン, フルコナゾール, ミコナゾール

近年、いわゆる compromised host の増加および広域スペクトラム抗菌薬の繁用に伴い、深在性真菌感染症が増加する傾向が認められる¹⁾。従来、深在性真菌感染症の診断は困難とされていたが、血清学的補助診断法の進歩により、比較的容易に診断することが可能となった²⁾。また、副作用の少ない抗真菌薬が開発され、治療成績の向上が期待されている。

我々は最近、アゾール系抗真菌薬が奏効した腹腔内膿瘍の3例を経験したので報告する。

I. 症 例

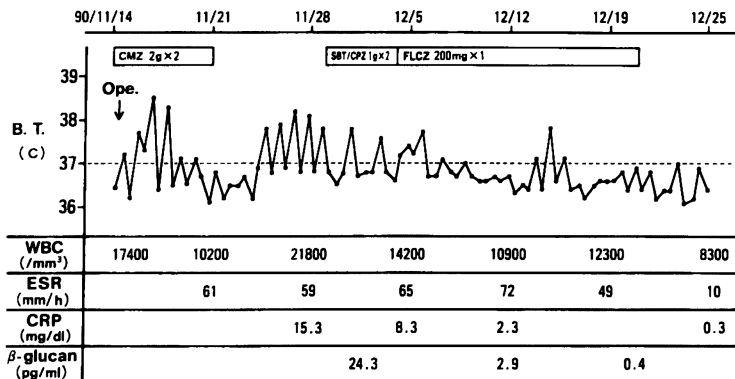
症例 1: 65歳, 男性。

主 訴: 発熱, 全身倦怠感。

既往歴: 昭和50年, 急性虫垂炎のため虫垂切除術を受けた。昭和62年, 前立腺肥大症のため経内視鏡的前立腺切除術を受けた。昭和63年, 胃の異型上皮ならびに胆石症のため胃切除術および胆嚢摘出術を受けた。

家族歴: 特記することなし。

臨床経過: 平成2年11月14日, 残胃のIIa+IIc型早期癌のため残胃全摘術および脾摘術を行った。術後縫合不全を認めず, 経口摂取も順調であったが, 術後10日目より全身倦怠感, 左側胸部痛を訴え, 37~38°Cの発熱が出現した (Fig. 1)。血液検査では赤沈亢進 (59 mm/時), 白血球数増加 (21,800/mm³),



CMZ: cefmetazole, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, FLCZ: fluconazole.

Fig. 1. Clinical course of case 1 (male, 65 y. o.).

CRP 高値 (15.3 mg/dl) などの炎症所見を認めた。胸部単純 X 線写真 (Fig. 2) では左胸水貯留像を, 上腹部 CT スキャン (Fig. 3) では左胸水貯留像と肝左葉の位置に low density area を認めた。腹腔内遺残膿瘍と診断し, sulbactam/cefoperazone (1 g×2/日) を投与したが, 解熱は得られなかった。ドレーン抜去部の膿汁から *Candida albicans* が検出され, 治療中 β -D-グルカン値が 24.3 pg/ml と陽性であったことから, 真菌感染症と判断した。Fluconazole (FLCZ) 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与したところ, 2 日後よ

り解熱し, 全身状態の改善を認めた。また, 画像診断上も胸水の減少と膿瘍の消失を認めた。血中 β -D-グルカン値は FLCZ 投与後 1 週間で 2.9 pg/ml と陰性化した, 赤沈, 白血球数, CRP 値の正常化には 3 週間を要した。以後の経過は順調で, 平成 3 年 1 月 27 日軽快退院した。

症例 2: 65 歳, 男性。

主 訴: 発熱, 全身倦怠感。

既往歴: 平成 2 年~3 年, 肝機能障害のため通院加療した。

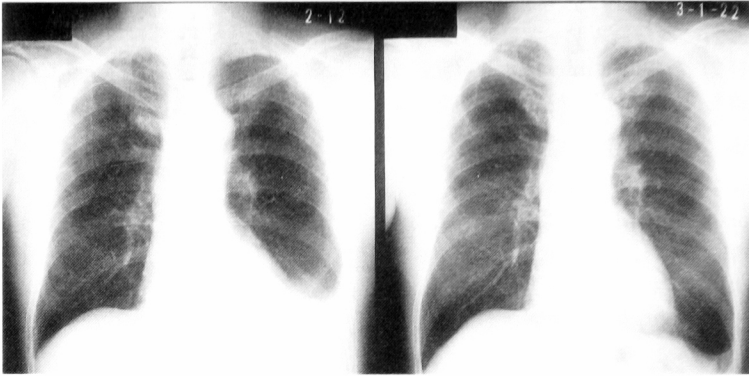


Fig. 2. Chest X-ray photo of case 1. Left film (before treatment) shows left pleural effusion. Pleural effusion has decreased in the right film (after treatment).

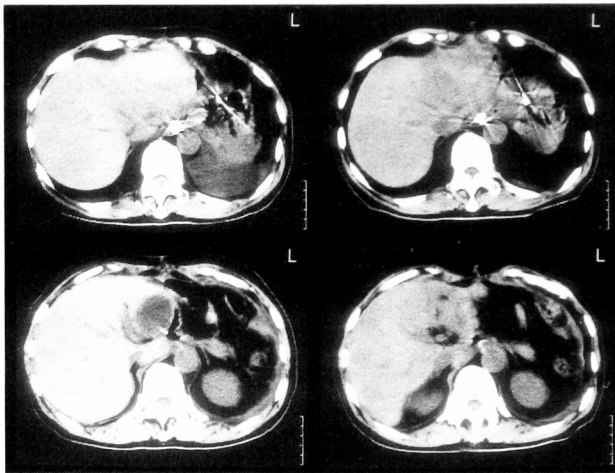
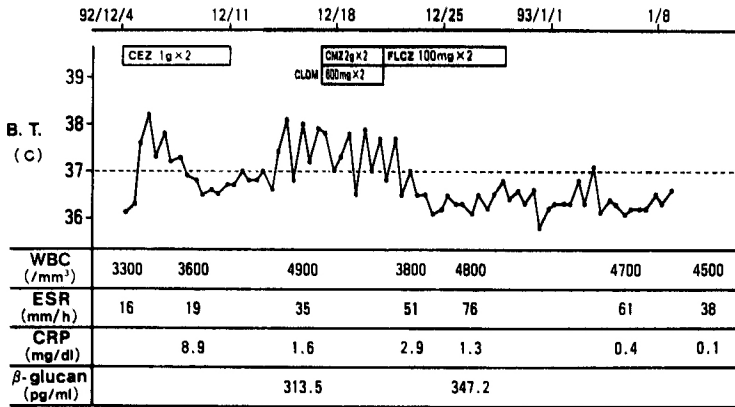


Fig. 3. Upper abdominal CT scan of case 1. Left two films (before treatment) show left pleural effusion and a low density area adjacent to the left lobe of the liver. These findings have disappeared in the right two films (after treatment).



CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, CLDM: clindamycin, FLCZ: fluconazole.

Fig. 4. Clinical course of case 2 (male, 65 y. o.).

家族歴: 長男, 白血病。

現病歴および臨床経過: 平成4年10月15日より上下顎癌のため口腔外科に入院し, 放射線照射を受けていた。併存症の類天疱瘡に対しステロイド療法を施行中に心窩部痛が出現し, 胸部単純X線写真で右横隔膜下に free air を認めたため, 穿孔性消化性潰瘍の診断で当科に転科した。転科時に全身状態が良好で, 腹痛が限局していたため, 保存療法の適応と判断した。胃液の吸引と H₂ ブロッカーの投与により順調に経過していたが, 10日後より全身倦怠感を訴え, 37~38°Cの発熱が出現した (Fig. 4)。上腹部CTスキャンにて胃の小弯と肝左葉との間に限局した low density area を認め (Fig. 5), 腹腔内膿瘍と診断した。



Fig. 5. Upper abdominal CT scan of case 2. A low density area is present under the left lobe of the liver.

Cefmetazole (2 g×2/日) と clindamycin (600 mg×2/日) を併用投与したが解熱が得られず, 血中 β -D-グルカン値が 313.5 pg/ml と高値を呈したことから, 真菌感染症と判断した。FLCZ を 1回 100 mg, 1日2回, 点滴静注投与したところ, 2日後より解熱し, 全身状態の改善を認めた。その後の経過は順調で, 平成5年1月16日口腔外科に転科した。

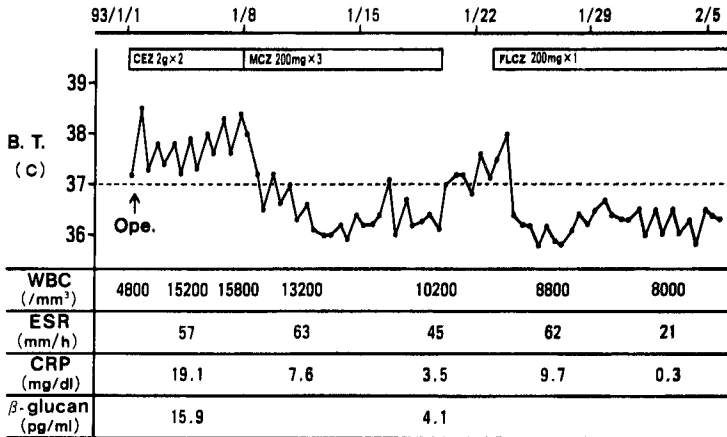
症例 3: 60歳, 男性。

主 訴: 発熱, 全身倦怠感。

既往歴: 昭和20年, 急性虫垂炎のため虫垂切除術を受けた。平成3年, 膀胱癌のため手術を受けた。

家族歴: 父, 脳出血。

現病歴および臨床経過: 10年来, 十二指腸潰瘍のため内服治療を受けていた。平成5年1月1日, 穿孔性十二指腸潰瘍のため当科に緊急入院し, 穿孔部単純閉鎖術を行った。術後1週間経過しても解熱せず, 白血球数が 15,800/mm³ と手術直後 (4,800/mm³) よりむしろ増加した (Fig. 6)。胸部単純X線写真 (Fig. 7) で右側に胸水貯留を認め, 上腹部CTスキャンにて右横隔膜下膿瘍と診断した (Fig. 8)。本症例では術中採取腹水から *C. albicans* が検出されており, 血中 β -D-グルカン値が 15.9 pg/ml と陽性であったことから, 真菌感染症と判断した。Miconazole (MCZ) 1回 200 mg を 1日3回, 点滴静注投与したところ, 2日間で解熱し, 全身状態の改善を得た。また, 画像診断上も胸水および右横隔膜下膿瘍の消失を認めた。なお, 経過良好のため MCZ 投与を12日間で中止したところ, 体温の再上昇を認めたが, FLCZ の経口投与 (200 mg/日) により速やかに解熱した。血中 β -D-グルカン値は抗真菌剤投与後10日目で 4.1



CEZ: cefazolin, MCZ: miconazole, FLCZ: fluconazole.

Fig. 6. Clinical course of case 3 (male, 60 y. o.).

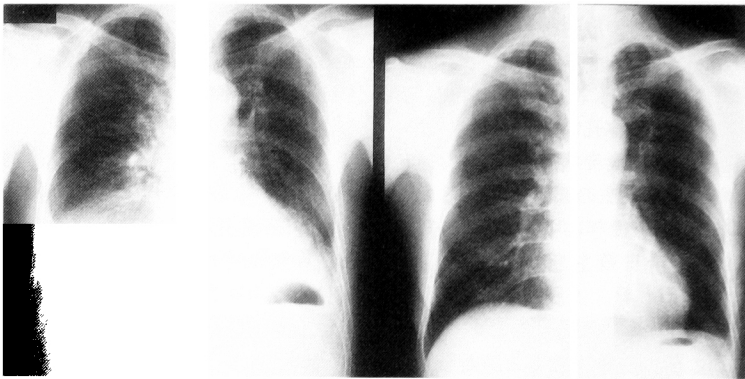


Fig. 7. Chest X-ray photo of case 3. Left film (before treatment) shows right pleural effusion. Pleural effusion has disappeared in the right film (after treatment).

pg/ml と陰性化した。赤沈、白血球数、CRP 値の正常化には 4 週間を要した。以後の経過は順調で、平成 5 年 2 月 6 日軽快退院した。

なお、FLCZ および MCZ 投与に起因すると思われる自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

II. 考 察

外科領域でも深在性真菌感染症特にカンジダ感染症が増加傾向にあり、注目すべきである。カンジダは胃の強酸環境下でも生息可能であり、上部消化管の主要な常在菌の 1 つである。したがって、上部消化管病変および手術に関連する感染症ではカンジダの関与を念頭に置く必要があると思われる。

従来、深在性カンジダ感染症の診断は困難とされていたが、ラテックス凝集反応によるカンジダ抗原の検出 (CAND-TEC) やカンジダの代謝産物 (D-アラビニトール) の定量などの血清学的補助診断法の進歩により、比較的容易に診断が可能となった²⁾。従来、血中エンドトキシンに用いられてきたリムルステストおよび合成基質法 (Toxicolor test) は真菌の細胞壁成分である β -D-グルカンにも反応し、偽陽性を呈することが知られていた。最近、グラム陰性桿菌のエンドトキシンに特異的に反応する合成基質法 (Endospecky test) が開発され、従来の方法による成績との差で血中 β -D-グルカン値を間接的に定量することが可能となった³⁾。 β -D-グルカンはカンジダ、ア



Fig. 8. CT scan of case 3. Upper film (before treatment) shows right pleural effusion and right subdiaphragmatic abscess. These findings have disappeared in the lower film (after treatment).

スペルギルスをはじめ多くの真菌の細胞壁に共通して含まれており、菌種の同定はできないが、深在性真菌感染症のスクリーニングとして有望な物質とされている。我々の経験した3例は、いずれも血中 β -D-グルカンの測定結果から真菌感染症と判断し、抗真菌薬を投与して治療に成功した。しかも、治療後の経過を追跡し得た2例において、血中 β -D-グルカン値は赤沈、白血球数、CRP値に先立って正常化しており、治療効果の鋭敏な指標にもなると思われた。

アゾール系抗真菌薬 (FLCZおよびMCZ) は amphotericin B (AMPH) のような強い副作用がなく⁴⁾、しかもカンジダ属に対しては良好な抗菌活性を示す^{5,6)}ことから、カンジダ感染症の治療に有望な薬

剤といえる。特に、FLCZは、①血中半減期が30時間と長いこと、②血中蛋白結合率が12%と低いこと、③経口投与でも80~90%が吸収されること、④静注と同等の効果を期待できることなどの特徴を持ち⁷⁾、有用な薬剤と考えられる。

なお、症例3ではMCZ投与後速やかに解熱し、血中 β -D-グルカンも陰性化したため12日間で投与を中止したところ、再び発熱を認めた。アゾール系抗真菌薬の効果は静菌的であり、感染巣の状況および宿主の感染防御機構の状態によっては、長期間投与が必要な場合もあり得ると思われる。

III. ま と め

アゾール系抗真菌薬 (FLCZおよびMCZ) が奏効した腹腔内膿瘍の3例を経験した。上部消化管病変に関連した腹腔内膿瘍では真菌の関与も念頭に置くべきである。診断にはCTスキャンと血中 β -D-グルカン定量が有用であった。アゾール系抗真菌薬は副作用が少なく、有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 伊藤 章: 深在性真菌感染症の現況。臨床医 15: 548~551, 1989
- 2) 久米 光: 真菌抗原検査。臨床検査 35: 835~840, 1991
- 3) 池邨勝美, 池上敬一, 杉本 壽, 横田順一朗, 渋谷正徳, 吉岡敏治, 杉本 侃: 合成基質法リムルステストとエンドトキシン特異的テストを用いた深在性カンジダ症の診断と治療効果の判定。外科治療 57: 100~105, 1987
- 4) 伊藤 章: 抗真菌薬の副作用。治療学 20: 487~490, 1988
- 5) 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
- 6) 山口英世, 内田勝久, 川崎賢二, 松永敏幸: 新トリアゾール系抗真菌剤 Fluconazole の *in vitro* 抗真菌活性。Jpn J Antibiotics 42: 1~16, 1989
- 7) 柴 孝也, 斎藤 篤, 宮原 正: Fluconazole 単回使用時の安全性並びに薬物体内動態試験, 健康成人男子志願者を対象とした内服及び静注による検討。Jpn J Antibiotics 42: 17~30, 1989

Three cases of intraperitoneal abscess successfully treated with
azole antifungal drugs

Yuji Hanatani, Tatsuo Asagoe, Hiroshi Miyoshi, Tadahiko Hasumi,
Nobuhiko Nagaoka and Susumu Kodaira

First Department of Surgery, School of medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

We experienced three patients with intraperitoneal abscess who were successfully treated with azole antifungal drugs. Case 1 was a 65-year-old man who had had total gastrectomy for advanced cancer of the residual stomach. Case 2 was a 65-year-old man under conservative therapy for perforated gastric ulcer. Case 3 was a 60-year-old man who had undergone simple closure for perforated duodenal ulcer. CT scan and measurement of serum β -D-glucan were helpful in making the diagnoses. The patients became well and afeverish soon after administration of fluconazole (cases 1 and 2) or miconazole (case 3). No side effects were experienced due to administration of azole antifungal drugs.