

難治性の深在性真菌症を発症した子宮頸癌再発患者の1例

水谷 靖 司*, 平松 祐 司

岡山大学大学院医歯学総合研究科 産科・婦人科学

キーワード；難治性感染症，深在性真菌症，易感染性宿主，日和見感染，抗真菌剤

緒 言 症 例

深在性真菌症は皮膚，粘膜などにみられる表在性真菌症に対して用いられる真菌感染症であるが，以前は一部の疾患を除き，それ程問題にする疾患ではなかった．近年，高齢者の増加に加え，集学医療・高侵襲手術等の増加により易感染性宿主や日和見感染が増加する状況にある中で，抗菌剤，ステロイド，免疫抑制剤やカテーテル類の多様により，この深在性真菌症が発生しやすい医療環境が成立している¹⁾．深在性真菌症は診断・治療ともに困難で，特に日和見感染としてひとたび発症すれば，難治性となり，患者の予後を大きく左右する疾患の一番手となってきているにもかかわらず，残念ながらその診療に関するわが国のエビデンスは少ない．

産婦人科領域は日常診療における真菌感染症の診療の機会が多い診療科であるが，その多くは浅在性真菌症であり，深在性真菌症に対し必ずしも適切な診断・治療が徹底されているとはいえない．実際，臨床現場では細菌性抗生物質に不応の原因不明熱に遭遇する機会が増加し，真菌性敗血症で死亡するといった症例や，起炎菌不明の発熱患者に対して抗菌剤に投与に固執したため，重篤な肺真菌症を発症し救命しえなかった症例の報告もある²⁾．

今回，各科における難治性感染症という特集テーマに関して，残念ながら救命し得なかった深在性真菌症を発症した子宮頸癌再発患者を経験したので報告するとともに，産婦人科領域における深在性真菌症の管理について言及する．

患者：67歳，女性．

既往歴：19歳 虫垂切除術，38歳 結核性耳下腺炎，66歳 本態性高血圧に対しアムロジピンを内服．

家族歴：特になし．

月経歴：45歳で閉経．

妊娠歴：3 妊 3 産（20，22歳 正常経膈分娩，23歳 8ヶ月死産）．

現病歴：平成12年2月から4月まで当院にて子宮頸癌Ⅱb期（扁平上皮癌，非角化型）に対し根治手術ならびに放射線治療（骨盤ならびに膣断端）を施行し，外来フォローアップしていた．11月に左腰背部痛を訴えたため，腹部・骨盤 CT 検査を実施したところ，傍大動脈リンパ節の腫大と腫大リンパ節の圧迫が原因と考えられる左水腎症を認めた．また，血液検査ではクレアチニンの上昇（5.54mg/dl）も認め，子宮頸癌再発疑いならびに腎後性腎不全と診断し入院となった．

入院時理学的所見：身長 152.6cm，体重 42.8kg，体温 35.6℃，脈拍 75（整），血圧 149/74mmHg，全身ならびに局所理学的所見とも特記すべき所見なし．

入院時諸検査：

全血算：WBC 6,800/ μ l，RBC 223×10^4 / μ l，Hgb 6.1g/dl，Hct 18.8%，Plt 32.4×10^4 / μ l

生化学検査：TP 6.5g/dl，Alb 3.5g/dl，T-Bil 0.42mg/dl，D-Bil 0.08mg/dl，AST 17IU/l，ALT 7IU/l，ALP 107IU/l， γ -GT 35IU/l，LDH 513IU/l

Na 144mEq/l，K 3.1mEq/l，Cl 103mEq/l，Ca 8.9mg/dl

BUN 46.2mg/dl，CRTN 8.95mg/dl

CRP 5.0mg/dl

24時間クレアチンクリアランス：15.1l/day

腫瘍マーカー：SCC 2.18mg/dl，CEA 2.34ng/ml

*論文請求先：〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7320 FAX：086-225-9570
E-mail：yappy@cc.okayama-u.ac.jp

一般検尿、沈渣：特に異常所見なし。

胸部レントゲン：特に異常所見なし。

骨盤・腹部 CT（図1）：傍大動脈リンパ節の数珠様腫大と左水腎症を認める。

骨シンチ：骨転移を疑わせる所見なし。

入院後の経過

入院当日の11月27日に緊急左腎瘻造設術施行し、血中クレアチニンは急速に改善し、クレアチニンクリアランスも 61.8 l/day に回復した。また、前治療の副作用と考えられる貧血に対しMAP 4単位を輸血した。

傍大動脈のリンパ節腫大は、SCCも上昇しており子宮頸癌再発と診断した。傍大動脈リンパ節以外の再発の有無を検索したが認められず、12月1日から傍大動脈領域への放射線療法（60Gy 予定）を開始した。持続的腰背部痛にはNSAIDsの投与（内服・坐薬）あるいはペンタゾシンの筋注を行った。

12月末から時々嘔吐がみられ、翌年1月2日にコーヒー残渣様の少量の吐血があったため、胃粘膜保護剤と

H2ブロッカーを内服させた。また、栄養摂取が不十分であったため、中心静脈栄養開始した。

放射線治療の効果は、44Gy 照射時点でCTによる判定を行ったところ、部分的な効果を認めた。またSCCも 1.83 ng/ml と低下傾向がみられ、放射線治療を継続することとなった。

1月6日に多量のタール便を認め、上部消化管内視鏡検査施行した結果、急性胃粘膜病変（AGML）と診断され、プロトンポンプインヒビターの内服を追加した。またこの頃から 38°C 台の発熱があり、左腎から尿培養を行ったところ *Stenotrophomonas maltophilia* を 1×10^5 個/ ml 検出したため、感受性のあるレブフロキサシン（LVFX）を投与したが解熱傾向なかった。1月16日に左腎尿の混濁を認めたため、再度左腎尿培養検査を行った。1月20日に大量吐血し、輸血および内視鏡下止血術（エタノール注入）施行した。1月22日には体温がそれまでの 38°C 台の発熱から 39°C 台となり、抗菌剤をミノサイクリン（MINO）に変更し、中心静脈カテーテルを抜去し、カテーテル先端の培養ならびに大腿動脈から動脈血培養を行った。また同日左腎尿培養検査の結果が判明し、*Candida tropicalis* が 1×10^5 個/ ml 陽性であったが、colonizationの可能性もあり、この時点では抗真菌剤の投与は行わなかった。

1月24日に突然の呼吸困難、経皮酸素分圧の低下、胸部レントゲンでは肺野びまん性陰影、心拡大を認めた。咳嗽はほとんどみられず、心不全による肺うっ血と判断し、利尿剤などを投与したところ諸症状は軽快した。

1月26日に中心静脈カテ先培養ならびに動脈血培養の結果が判明し、両者ともに *Candida tropicalis* が検出された。ただちにフルコナゾール（FLCZ） 400 mg/日 の点滴静注を開始したが、明らかな効果がみられなかったためアンフォテリシンB（AMPH）への変更を行った。しかし、副作用の高熱がみられ、やむなく投与中止し、ミコナゾール（MCZ）に変更した。その後、血液およびカテ先培養は陰性となり、解熱、CRP 低下を認めた。しかし白血球数と $\beta\text{-D-グルカン}$ 値は上昇し、不整脈（二段脈）や軽度の肝機能異常も認め、全身状態は不良のままであった。予後不良であることを説明すると、家族が自宅近くの病院での終末医療を希望したため、2月15日転院となった。

転院先での腹部CT検査で多発性肝膿瘍（真菌性の疑い）を認めた。抗真菌剤の投与が続けられたが、2

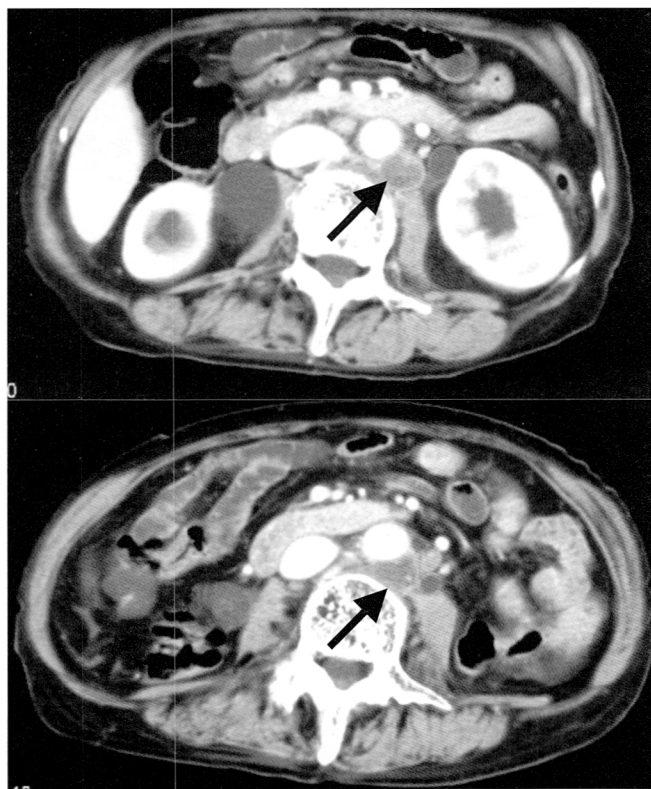


図1 入院時腹部造影CT

傍大動脈リンパ節が数珠様に腫大（↑）し、左尿管を圧迫している。右腎臓は初回治療退院時から軽度の水腎症を示していた。

月20日に急性心筋梗塞を併発し逝去した。剖検は家族の同意が得られず行われなかった。(1月6日以後の経過は図2に示す)

考 察

深在性真菌症とは、真菌血症、髄膜炎、呼吸器感染症、消化管感染症、真菌性腹膜炎、真菌性子宮内感染、絨毛膜羊膜炎、尿路感染症などであり、好中球を伴う血液疾患や臓器移植患者などに合併することが多い予後不良な感染症であるが、近年は高齢化や医療様式の変化に伴い外科領域や固形癌患者治療中などで増加傾向が指摘されており、奥平は1970年からの10年間で約3倍の増加があったと報告している³⁾。原因となる真菌は、カンジダ、アスペルギルスが多く次いでクリプトコッカス、ムコールが続くが、産婦人科領域に限るとほとんどがカンジダである。

深在性真菌症はいったん発症すると致死性となる場合が多く、また救命しえたとしても難治性のため入院期間は大幅に延長し、医療経済的にも社会復帰の面でも問題がある。婦人科における深在性真菌症リスク患者の特徴は高齢、悪性腫瘍に対する高度医療、合併症悪化によるPS低下が挙げられ、産科では大量輸血、DICの治療の既往が挙げられる。この中でも産婦人科

の日常診療で遭遇しやすいのは、悪性疾患の経過中の真菌による日和見感染や易感染性宿主である。本症例も免疫防御機能が低下していると考えられる担癌患者で、長期の鎮痛剤内服や入院のストレスによる胃潰瘍を併発し、十分な経口摂取ができていなかったことが免疫能の低下に拍車をかけたものと考えられた。また中心静脈カテーテルなどの留置も深在性真菌症の危険因子であった。真菌性敗血症の感染経路としては消化管が重要視されており、中心静脈栄養により経口摂取を行わないことや消化管手術などによる消化管粘膜の損傷があると、腸管の上皮に付着しているカンジダが体内に侵入する可能性があると言われている⁴⁾。本症例では左腎瘻から尿流出が不良で腎瘻拡張や頻回のカテーテル交換が行われていたが、左腎尿培養と血液中の真菌が同種類であったことから、この操作による腎盂上皮の損傷が、カンジダの侵入の原因になった可能性もあると思われる。

難治性の抗生物質不応性の弛張熱が出現したら、腫瘍に関連する発熱の他、真菌による敗血症を疑い血液培養を行うべきであるが、通常使用されているカルチャーボトルが最近分離培養に適した組成のものが多く、真菌を分離するには必ずしも最適の条件とは言えないため、その陽性率は必ずしも高くない。したがっ

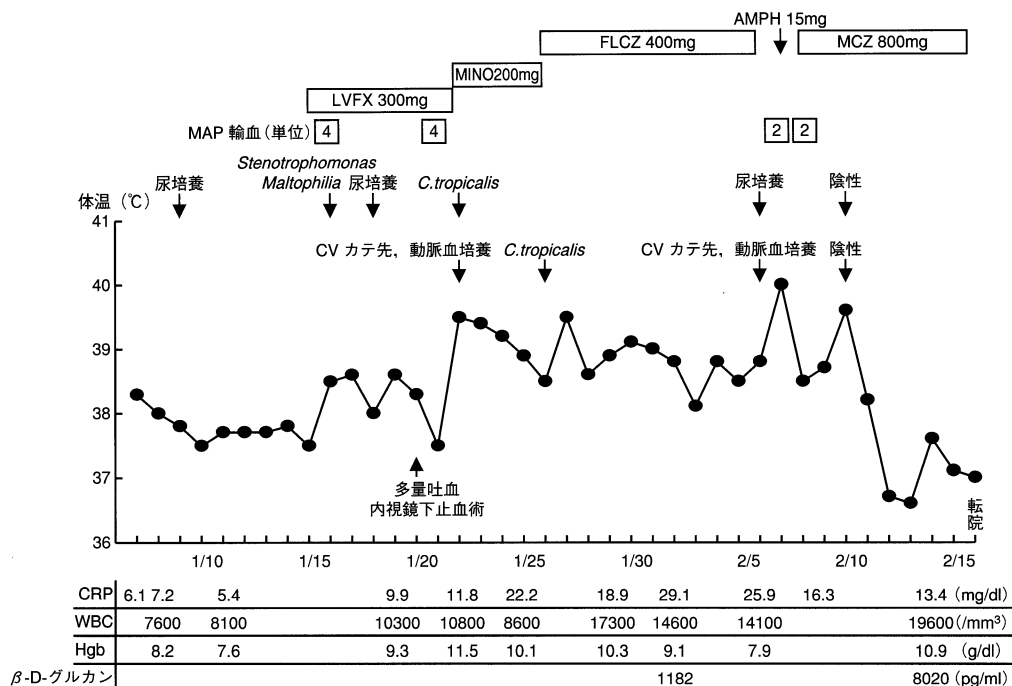


図2 入院治療経過(発熱後)

て真菌性敗血症の確定診断，すなわち血液から真菌が検出できなくても，カンジダ抗原などの血清診断を行いつつ，本症疑いとして早急に抗真菌剤の投与を開始する経験的治療をしている例が多い⁵⁾．今回2回目の尿培養の結果が判明した時点で抗真菌剤の投与を開始していれば，より早く治療開始できたことになり，反省すべき点と思われる．また本症例は，経過中に呼吸困難と肺のびまん性陰影を認め，心不全による肺うっ血像と考えたが，肺真菌症の可能性も否定できない．肺の真菌症は，一般的に真菌が経気道的に肺内に進入することで感染が成立する．真菌の種類としてはアスペルギルス，ムコール，カンジダ，クリプトコッカスなどが挙げられるが，その種類により病像は異なるものの，長時間持続する原因不明熱，進行する呼吸困難，細菌性肺炎に比べると少ない喀痰量，胸部X線では亜急性に進行するびまん性陰影あるいは慢性に経過する結節性陰影の所見を呈する．今回の症例の所見もこれらに矛盾しないが，確定診断は肺の生検以外は困難なことが多く，特に喀痰中に起炎真菌を検出するのは難しいとされているものの，喀痰培養は実施すべきであった．

本患者の治療経過において抗真菌剤をミコナゾールに変更後，解熱等がみられ一見効果があったかのように見えたが，真菌はさらに深く侵入し肝膿瘍を形成した．白血球数や β -D-グルカンの上昇はそれを反映していたもの推測され，総合的な効果判定が必要である．

図3および図4に産婦人科領域における深在性真菌症の診断と治療の概略を示したが，深在性真菌症の診断は必ずしも容易ではない．診断のプロセスは，図3のAに示すハイリスクグループ例においてBのような抗菌薬不応の発熱等の症候や検査所見を認める場合には必ず深在性真菌症を念頭に置き，Cの特殊検査を行うことである．図4に治療を示したが，一部の場合を除きハイリスクグループだからといって安易に予防投与（とくに全身療法）は行うべきでない．しかし一方，いかに早期から，いかに正しく抗菌薬を選択し，有効に使用する判断力が重要である．なぜなら本症発症例では宿主の状態が不良な例が多く，確定診断を待っていると重篤な状態に陥りかねないからである．臨床診断がついた場合は早急に治療を開始してもよいが，多くの場合は疑い症例としていつ治療に踏み切るかどうかの判断に迷うケースがほとんどである．米国では血清診断や遺伝子診断を診断根拠とする早期推定治療が

A. どのような患者がハイリスクか

複数の抗菌薬使用，放射線治療中および後，抗癌薬投与中および後，好中球減少症，メディカルデバイス（中心静脈カテーテル，人工呼吸器）使用，担癌患者（肺癌・子宮頸癌・子宮体癌など），カンジダ症（腔内陰炎）発症例（特に，担癌患者，妊婦では上行性感染に注意），担癌患者の開腹手術で腸管手術を付加した症例，担癌患者の開腹手術で尿路変更術を付加した症例，ステロイド使用，高カロリー輸液，糖尿病の合併，膠原病などの自己免疫疾患の合併，透析中の患者，免疫抑制薬の使用，無症候性カンジダ尿検出例，Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) が持続する症例

B. どのような場合に発症を疑うか

臨床所見：抗菌薬不応性発熱（2種類以上の抗菌薬が7日間以上投与され，嫌気性菌もターゲットにした抗菌化学療法に不応性の発熱を示すもの），ショック，咳，血痰，胸痛，呼吸困難，頭痛，意識障害，下腹部痛または下腹部圧痛，黄疸，視力障害など
一般検査所見：白血球増加，CRP 上昇，肝機能異常など

C. どのような検査を実施するか

【確定診断法】
病理組織学的診断：食道，肺，肝，副鼻腔，脳などの生検で真菌を証明
真菌学的診断：血液，髄液，胸水，腹水などの本来，無菌とされる部位よりの真菌培養要請，あるいは顕微鏡による塗抹検査にて真菌を確認．
【補助診断法】
眼底検査：カンジダ眼内炎
血清診断： β -D-グルカン，カンジダ抗原，D-アラビニートールなど
監視培養：予防的意義．腔分泌物，尿，弁，喀痰，腹水など可能な限り多くの部位の colonization 検査を施行し，colonization 部位3箇所以上，またはcolonization index (colonization 部位数/総検査部位数) 0.5以上
画像診断：超音波検査，MRI，CTなどで膿瘍形成などを検査．
遺伝子診断：PCR法によるカンジダ，アスペルギルスなどのDNA検出

確定診断例：確定診断法陽性

臨床診断例：カンジダ眼内炎の証明

コンタミネーションが予測されるドレーン排液などの検体は，連続して2回以上の真菌培養陽性，または，培養検査前の顕微鏡による塗抹検査で連続して2回以上の真菌を確認

画像診断陽性+血清ないし遺伝子診断陽性

真菌症疑例：上記以外

図3 深在性真菌症の診断（産婦人科領域）

（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン⁵⁾ 一部改変）

主流となりつつあり⁵⁾，本邦でも血清診断を有用な指標であったとする報告もある⁶⁾．しかし一方PCR法によるDNA診断は現時点で臨床に応用するには解決すべき問題があり⁷⁾，今後補助診断としての有用性が期待される．また，外科領域では真菌の colonization が確認された段階から治療を開始する先制攻撃的な治療，いわば予防投与に近い治療を推奨するものもある⁵⁾．抗真菌薬の選択に関しては，現在わが国で使用可能な抗真菌薬はわずか7種類しかなく，各々のかかなり違った抗真菌活性やスペクトル，体内動態や安全性における特性を理解しておくことが肝要である．産婦人科領域の深在性真菌症はカンジダがほとんどであり⁸⁾，カンジダに強力な抗菌効果を発揮し，副作用が少ないフルコナゾールが第1に選択される^{8,10)}．重症例やフルコナ

予防投与：ハイリスク例に対し、臨床症状がある場合のみ行う。

ハイリスク例に対し、臨床症状がある場合のみ行う。
リスクファクターのひとつである表在性真菌症（カンジダ外陰陰炎）
の治療や抗真菌経口薬内服。ただし、妊娠中は局所療法が基本。

経験的治療：真菌症疑い例

FLCZ 点滴静注：200～400mg/日
(non-albicans Candida 検出例では400mg/日以上)
AMPH 点滴静注：0.5～0.7mg/kg/日 (特にnon-albicans Candida 検出例)

標的治療：確定診断例、臨床診断例

重症例
AMPH 点滴静注：0.5～0.7mg/kg/日 (特に non-albicans Candida 検出例)
FLCZ 点滴静注：400mg/日以上 (non-albicans Candida 検出例)

中等症以下
FLCZ 点滴静注：200～400mg/日
(non-albicans Candida 検出例では 400mg/日以上)
AMPH 点滴静注：0.5～0.7mg/kg/日 (特に non-albicans Candida 検出例)

妊婦および授乳婦に抗真菌薬を投与する場合

妊婦および授乳婦への抗真菌薬の投与は、安全性が確立しておらず、
治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与し、イ
ンフォームドコンセントを必ず得ておく。特に器官形成期中の投与
は細心の注意を払うこと。

図4 深在性真菌症の治療（産婦人科領域）
(深在性真菌症の診断・治療ガイドライン⁵⁾ 一部改変)

ゾール無効時にはアンホテリシンシンBを用いるが、その抗菌力は強力であるものの、発熱・肝障害・腎障害・低K血症などの毒性が強く、本症例でも副作用が強く発現したため使用を断念せざるを得なかった。最近、フルコナゾールのプロドラッグであるホスフルコナゾールが発売され、今後第1選択薬になると考えられる。

今ひとつ治療において必ず念頭におく重要な事は、深在性真菌症を発症するような患者では日和見感染病原細菌はもとより、ウイルス感染や抗酸菌感染などの感染症の頻度も高いことも知っておくことである。本症例でも、尿から日和見感染菌であるβラクタム系抗菌剤耐性の *Stenotrophomonas maltophilia* が検出された時点で、既に免疫力が低下した深在性真菌症発症のハイリスク患者であることを認識し、起炎真菌が同定される前に血清診断などの補助診断も行いつつ、抗真菌剤の投与を開始しその反応や効果をみるべきであったと思われた。

また、さらに重要なことは感染の早期診断のみならず、発症予防に心がける事も大切である。即ち、上気

道感染を予防する目的でうがいを行わせたり、普段より種々の感染予防の指導をする事や、低栄養や低アルブミンの補正など宿主の状態に対する配慮は、深在性真菌症の治療効果を上げるためのみならず、発症予防にも関連する事である。

おわりに

近年増加している深在性真菌症は難治性・致死性の重大合併症にもかかわらず、産婦人科領域ではこれまであまり臨床医が注目してこなかった。今後さらに深在性真菌症のハイリスク患者が急速に増加していくことも予想されことを念頭におき、より早期の診断や早期推定治療を含めた効果的な治療法について研究し、確立していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) 宇佐美 真, 笠原 宏, 小谷穰治: 深在性真菌症の病態と治療. 外科治療 (1998) 78, 409-416.
- 2) 福永次雄, 本山 覚, 千々和真理, 濱名伸也, 出口雅士, 丸尾 猛: 産婦人科臨床における深在性真菌症の管理. 産婦の進歩 (2003) 55, 161-166.
- 3) 奥平政彦: Opportunistic fungus infection の病理. 日病会誌 (1985) 74, 61-89.
- 4) Pitet D: Candida colonization and subsequent infection in critically ill surgical patient. Ann Surg (1994) 220, 751-758.
- 5) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 第1版, 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 医歯薬出版株式会社, 東京 (2003).
- 6) 福永次雄, 本山 覚, 千々和真理, 濱名伸也, 出口雅士, 丸尾 猛: 産婦人科臨床における深在性真菌症の管理. 産婦の進歩 (2003) 55, 161-166.
- 7) Sandro V and Francesca C: Infection in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. The LANCET Oncology (2003) 4, 595-604.
- 8) 寒河江悟, 小林寛治, 杉村政樹, 工藤隆一: 感染時の抗真菌剤の投与指針. 医薬ジャーナル (1998) 34, 166-169.
- 9) 高杉信義, 田村博史, 山下裕幸, 加藤 紘, 宮崎博章, 山下三郎, 成松昭夫, 石松正也, 馬屋原健司, 中村 薫: 深在性真菌症の診断を Fluconazole の有用性に関する検討. 産婦人科の世界 (1995) 47, 81-89
- 10) Mikamo H, Kawazoe K, Izumi K, Ito K and Tamaya T: Pharmacokinetics of Fluconazole in the Serum and Exudate of the Pelvic Retroperitoneal Space after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. Clin Drug Invest (1995) 10, 104-109.