

症例報告

同一株であることを遺伝子学的に証明しえた カンジダによる敗血症性肺塞栓症の1例

白井 祐介¹⁾, 小林 誠一¹⁾, 宮地 智洋²⁾, 亀井 克彦³⁾, 浅原 健人¹⁾,
山邊 千尋¹⁾, 高橋 幸大¹⁾, 奥友 洗二¹⁾, 佐藤 ひかり¹⁾, 小野 学¹⁾,
石田 雅嗣¹⁾, 花釜 正和¹⁾, 矢内 勝¹⁾

¹⁾石巻赤十字病院 呼吸器内科, ²⁾同 外科, ³⁾同 感染症内科

A Case of Pulmonary Septic Emboli Caused by *Candida Albicans* with an Identical Fungal Strain Detected in Both BAL and Blood

Yusuke Shirai¹⁾, Seiichi Kobayashi¹⁾, Tomohiro Miyachi²⁾, Katsuhiko Kamei³⁾, Kento Asahara¹⁾,
Chihiro Yamabe¹⁾, Koudai Takahashi¹⁾, Koji Okutomo¹⁾, Hikari Sato¹⁾, Manabu Ono¹⁾,
Masatsugu Ishida¹⁾, Masakazu Hanagama¹⁾ and Masaru Yanai¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

²⁾Department of Surgery, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

³⁾Department of Infectious Diseases, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

要旨: 症例は51歳の女性、歩行困難で救急外来を受診。右鼠径部周囲にびらんを認めフルニエ壊疽の診断で外科に入院となった。治療経過中に発熱と意識障害を認め、血液培養2セットで酵母様真菌が陽性、カンジダ血症を疑い抗真菌薬で治療を開始した。呼吸状態の悪化があり人工呼吸管理とした。胸部CTで末梢に多発結節影および胸膜直下の楔状陰影を認め、画像パターンから敗血症性肺塞栓症が疑われた。起炎菌推定のため気管支肺胞洗浄を行い、肺胞洗浄液培養から酵母様真菌が陽性となった。血液培養、肺胞洗浄液培養で得られた真菌は *Candida albicans* と同定され、Multi locus sequencing typing (以下、MLST) にて遺伝子学的にも同一株であると判明した。一般にカンジダの敗血症性肺塞栓症は病理組織での診断が望ましいとされ、気管支肺胞洗浄での診断意義は不明である。本症例では遺伝子学的な解析も追加し気管支肺胞洗浄が診断の一助となると考えられたため報告する。

Key words: 敗血症, 侵襲性カンジダ症, 気管支肺胞洗浄

緒 言

敗血症性肺塞栓症は、菌塊が肺動脈に塞栓症を起こし肺梗塞や肺膿瘍を生じる疾患と定義される¹⁾。一次感染巣としてカテーテル血流感染症、感染性心内膜炎や肝膿瘍などが挙げられる。起炎菌の多くは細菌であり、カン

ジダの頻度は低い。今回、カテーテル関連感染症を一次感染巣とし、カンジダによる敗血症性敗塞栓症を発症した一例を経験した。気管支肺胞洗浄 (broncho-alveolar lavage, 以下 BAL) が起炎菌推定に有用であると考えられたため報告する。

症 例

患者：51歳，女性

主訴：歩行困難，臀部痛

併存症：2型糖尿病，ネフローゼ症候群

内服薬：アログリプチン，ダバグリフロジン

家族歴：なし

職業：介護職

喫煙：20本/日（20歳～来院時）

飲酒：なし

アレルギー：なし

現病歴：石巻赤十字病院（以下，当院）救急外来受診の1ヶ月頃前から下肢痛があり，体動困難となっていた。症状の改善がなかりつけ内科を受診，血液検査で炎症反応の上昇を認め，精査目的に当院救急外来へ紹介となった。鼠蹊部にびらんを，CTでは同部位に皮下気腫を伴う脂肪織濃度上昇を認め，フルニエ壊疽の診断で外科入院となった。デブリドマン，抗菌治療（メロペネム，クリンダマイシン）を継続していたが全身の衰弱が進行し経口摂取不良となり，第29病日に右内頸静脈より中心静脈カテーテルを挿入した。第45病日に発熱，意識障害と血圧低下を認め，敗血症性ショックと診断された。第47病日に血液培養2セットで酵母様真菌が陽性となり，侵襲性カンジダ症の診断に至った。右内頸静脈へ留置したカテーテルを抜去，左内頸静脈より再留置とした上で抗菌治療からミカファンギンでの抗真菌治療に変更した。第48病日に呼吸状態の悪化があり人工呼吸管理へと移行した。第55病日のCTで肺野に多発結節影と胸膜直下に楔状の陰影を認め呼吸器内科（以下，当科）へコンサルトとなった。

現症：身長 160.6 cm，体重 77.2 kg，体温 38.2°C，血圧 142/62 mmHg，脈拍数 76 回/分，SpO₂ 97% (FiO₂ 50%)。

理学所見：眼球結膜に黄染や出血斑なし，左内頸静脈に中心静脈カテーテル留置，心音整，雑音なし，両側胸部で水泡音を聴取，右鼠蹊部から会陰にかけてデブリドマン後，Osler 結節や Janeway 発疹なし。

血液検査所見：赤血球 295 万/ μ L，Hb 8.5 g/dL，白血球 22,800/ μ L，血小板 36.7 万/ μ L，PT-INR 1.21，APTT 41.7 秒，D-dimer 17.3 μ g/mL，TP 5.3 g/dL，Alb 2.3 g/dL，T-Bil 0.9

mg/dL，AST 19 U/L，ALT 22 U/L，LDH 229 U/L，BUN 70 mg/dL，Cr 2.36 mg/dL，Na 149 mEq/L，K 3.6 mEq/L，Cl 120 mEq/L，Ca 6.5 mg/dL，iP 2.6 mg/dL，CRP 11.25 mg/dL，PCT 18.1 ng/mL，eGFR 18.1 mL/min/1.73m²， β -D グルカン 838 pg/mL，カンジダマンナン抗原 <0.02 U/mL，アスペルギルス抗原 0.1，アスペルギルス IgG <1.4 AU/mL。

細菌検査：血液培養2セットで *Candida albicans* 陽性，尿培養で *Candida albicans* 陽性。

胸部単純写真：両肺にびまん性に多発浸潤影を認める（図1）。

胸部CT：両肺にびまん性に多発結節影を認める，胸膜直下に楔状影を認める，両側胸水貯留を認める（図2）。

気管支肺胞洗浄液 (broncho-alveolar lavage fluid, 以下 BALF)：黄色透明，総細胞数 3.0×10^5 /mL，マクロファージ 89.9%，リンパ球 6.8%，好中球 2.6%，好酸球 0.7%，CD4/CD8 1.95，培養検査で *Candida albicans* 陽性。

MLST：血液培養2セット，BALFの各々の株で7つの遺伝子座の塩基配列が一致（図3）。

臨床経過：侵襲性カンジダ症に至っており，CTでの画像パターンからカンジダによる敗血症性肺塞栓症を疑った。一次感染巣は留置されていた中心静脈カテーテル感染と推定した。CTでは肺炎を疑う浸潤影も認めており，起炎菌推定目的に第55病日にBALを行った。気



図1. 当科コンサルト時の胸部単純写真

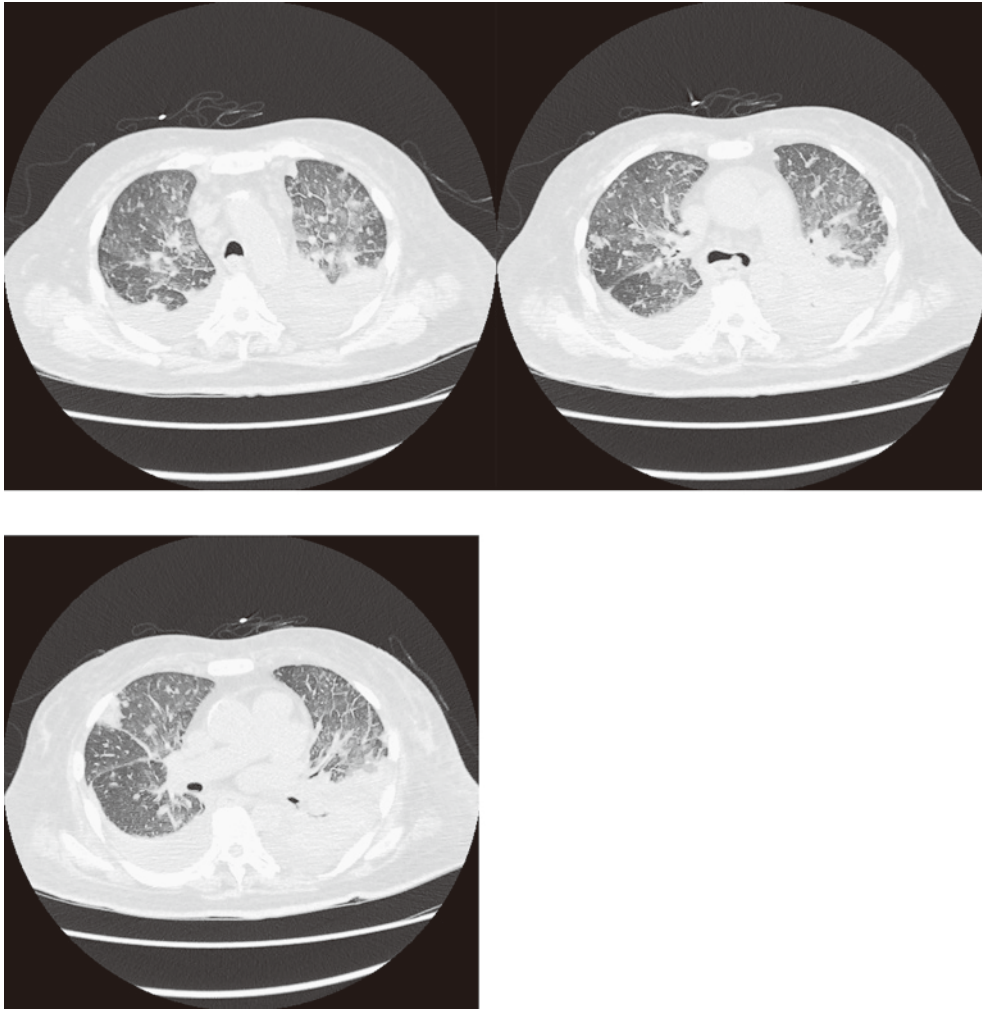


図 2. 当科コンサルト時の胸部 CT 画像

管支内腔所見は正常で、膿性分泌物など経気道感染を疑う所見は認めなかった（図 4）。BALF の培養から細菌は検出されず、*Candida albicans* のみ陽性であった。他臓器の合併症の探索目的に心エコーおよび腹部エコーを施行、眼内炎評価目的に眼科へコンサルトを行った。感染性心内膜炎や肝膿瘍は併発していなかったが、胆嚢炎の併発を疑う所見を認めた。眼内炎を併発していることが判明し、第 57 病日に抗真菌薬を中枢移行性の良い薬剤（フルコナゾール、フルシトシン）へと変更した。また胆嚢炎の加療目的にタゾバクタムピペラシリンを追加した。抗菌薬、抗真菌薬投与から 48 時間経過時点で血液培養を再検査し、陰性であることを確認した。加療継続に伴い呼吸不全は改善傾向となり、第 62 病日に人工呼吸管理から離脱した。CT でも陰影の著明な改善を認めた（図 5）。その後一時的に全身状態は改善したが、尿路感染症や褥瘡感染を反復し、敗血症にて第 166 病日に逝去した。

考 察

本症例は糖尿病という免疫不全背景を持つ患者に発症した真菌感染症の症例である。フルニエ壊疽加療目的の長期広域抗菌薬使用、中心静脈カテーテル留置といった状況があり、カンジダ感染症を発症したものと考え²⁾。敗血症性肺塞栓症患者が呈する症状は非特異的である。最も多い症状は発熱であり、頻度は 35% 程度である。胸痛、咳嗽、呼吸困難や血痰といった呼吸器症状は、合計しても 30% 程度と報告されている³⁾。そのため発症を疑うことや診断することが困難な疾患であると言える。敗血症に続発して発症する疾患であり、一次感染巣として多い疾患は、欧米の報告となるが、静脈薬使用（麻薬や覚醒剤使用）、カテーテル血流感染症、感染性心内膜炎や肝膿瘍といった疾患に続発して生じることが多い¹⁾。そのため、このような一次感染を起こした症例であれば、敗血症性肺塞栓症を想起し評価を行うことが必要と考え

Loci	AAT1a	ACC1	ADP 1	MPib	SYA1	VPS13	ZWF1b	ST
Sequence	ATTGAARTGGAATG ATATCCATTGGCTC CACGACACAAATTT TGGGTATTTCTGAAG CTATAACAAATGATT CTAACCCCTGAAAAA TCAATTTGGGGTTG GTCTCTATAGAGATA ATTCYGGTAAACCAA TTATTTCCCATCAGT TAAAAAACGCTGAAG AAATTTTATGGGTA AAGAACTGAAAG GAATATACTGCCATT GTGGTTTCCAAAAT TTCCAATCAATTGG AAAAATTCATTTTC AACAATCTAATAAA GATGCCAATGGTAA ACATTAATGATGTA TGTGATAATTTGTA TGCTCAACAGTCTC TGCTCAACAGTCTC TAGAGTATCTGCTGA TTCTTGTAATCGTTTC	TTTTGAGGTCATCTG TTGTTCAAACCTCTT ATGGTGAATTTTGG CTAAACATAGAGAA CCAAAATTGGAAAT ATTGCGAGGTTGTT GATTCCAAACATATT GTTTTGATGTTGG GCACAATCTTAATC AATCCAGACCCATG GGTTCCCATGCTGC CGCTGAAGTTATGT CAGACCTTCATACCC TGCTATGATTTGGG TACAATGAAATCA TGTTAATGACAGACT TCCTAATGTTGAATG GAAATCAAGTTGG CTAATATGGGAGCC GCTGGTGAACGA TGCTCAACAGGCTGC TGCTGCTGGTGGG ATGATTGACATCTA TGAACATGCAAGCTT CTGTGCTGATTTGA CCTTTGTTGAT CTAAAACCGAGATT CCACAAGA	CACGTTGCAATGTAA ATCAGGTGAGTGTA TTCATRAAGCGAAA TCCCAGGATACACTC TCCCATAATCCAA AGTTCCACCCTGGTA ATTTGTTTGAATAA TTGGAGCTCTGTTGG TTTGTATTTAGCTG TTGCTCTCTTTTGA GAAATATTAGTGAG TCGGCTTGTCAAG AAGAATGGGTATGA ACCGTGGATCCGG ATCCTAGTGTCA ACCTAACTTCGAGC CTACAACATTTGCTC TTGAAGATATTAAT ATGAGGTACTGGT GGTGGACAAATTTA AATGGAGTCTTTGG TTTGTAAAACCAAG AGAATGTTGGCTA AATGGGAGGTTCA GCTGGTGAACACT ACATTTGTTGATTT TTGGCTGGTAAGAA CAAAGATGTAATA TCGATGGATCAATTT ATGTGAACGAAAT CCAA	TTTTAACCTTTGGAC CAATTGGCTAARACT TTGRVACTGTCTCT GAATTAATGAAAT ATTGGKCAAGAWTT AGTTGACGAATTTT CAGTGGATTAACCT ACCAGCAGAAGTTG GAAGTCAAGATGAT GTTAACAATAGAAA ATTGTGGTAAAGT GTTTGGTAAATTAAT GAACACTGATGATG ACGTTATAAACAC AAACAGTAAATTA TTGAAAGAACAGAC AGAGAACCTCAAGT GTTCAAGGATTTGA TTCTAGATTACGGGA GTTAATACAAGATT AAACAACAATTTCC TAATGACATCGGATT ATTTGTGGATGCT CTTATTGAACCACT TGGTTTGAACCAAG GGGAAGCA	TAAACTAAAGAATT GGGAGTTGCATGTA AAAATATCAATTT CGGTGGTGAATAAC AGAGATTGACTGAA AAATTAATAAATG GATAAATCCATCAA GATAATTTGAAGCT AAACAAAAGAAGA AACCAAAAAAATTT AGATGTGGTAAATA ATTGGTGAATGATA AAGAAAATGCTCAT CATTTTGGTGTCT ACGTTCCAATTA CTAATGCCAAGGCA ATCCTGAAGCCATT AATTTGATTAAGAA CAAGATAAAACAA ATCAATTTATTATT GACTGGTGAACCG ATAAAGTTGCTACT GATGTTATGTTAGT ATGAAGCCATTGCA AGGGATTAATGCTA ATGAGTTGGCTAAA GCTGTATCA	CCTTGATGAAAAAT CAAACCTTTGAAGC ACGAGCAATTAAC GGTCCACGGATCTTA ATGTCGAGTACAT ATTGAGCATTATATA AATATATCAATTA GCACGATCATCTGG GAGCCATTGGTTGA AAGTTGGCCATAG CGTTTTACATGTCAA AATCCCGACCCCAA AGCCCAATTTAG TAGAGGTGATTTCTA GACAGGTAGCTCAA GTGACGCTACATCC AAAGCAGTAGCATT GCTATCTAAGTATC CGATTTGATTAATC CRGAAAAAATTA AACCAAGAGGTGAA GATTACCCATACGK ATAGTGAATGAGAC TGGTTAGATTGGA AGTTGGAATGATG CAAAGAAATGCGAA ACCAAACTGGAAT CAAATCATGG	AAAAACGAGTTATT AGATGATAAAACCG TYAACCGGATTCW AAAGCTGTTACTTAT GCTGCTCCGTTGA ACATTCATTAATGA AGATGGATGGGAT TCCAATGTTTTACG TGCTGGTAAAGCTTT AGATGAAAGTAAAG TTGAAATTAAGATT AAATTAACCCAGTGC CCAAGGGATGTTT AAAGAAATCAAG AAATGAATTAAT TAGAGTACAACCAA ATGAGCCATTTATT TAAAAATTAATCCA AAATCCCTGGAAAT CTACTGAAACTCAT TAAGCTATTAGATT TAACATTATGACTC GTTATTATCAAGAT TTTGATTCCTGAAG CTTATGAAGCATTA TTAGAGATTGTTATT TAGGTAATCATCTA ATTTTGTAGAGATG ATGAATGGATGTTT CTTGAAATTTATTA CTCCATTATTGAATG CCGTTGAAGATCCA GCTAAAAAAWTTGA ATTAC	
Allelic No.	2	2	5	2	2	6	5	277

図 3. MLST による *Candida albicans* の 7 つの遺伝子座の塩基配列解析結果

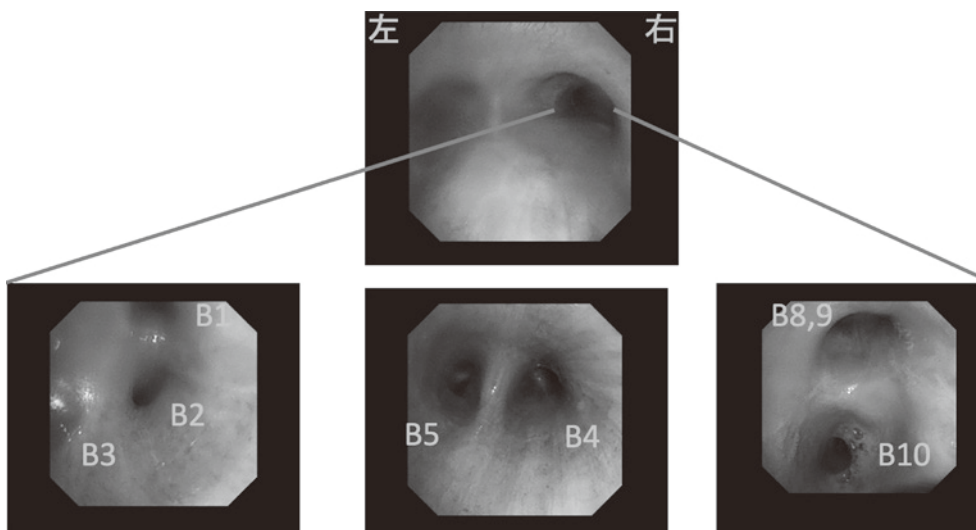


図 4. 気管支鏡検査時の気管支内腔所見

る。また、敗血症性肺塞栓症を疑った際には、原疾患となる感染症の評価や合併症の探索を行うことも忘れてはならない。血液培養が陽性となる頻度は 90% と報告されており、起炎菌は多い順に、*Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*, *Streptococcus viridans* と報告されている¹⁾。起炎菌から主な一次感染巣は推測でき、本症例のような *Candida* の場合はほとんどがカテーテル関連の感染契機である。画像パターンとしては血行散布性の疾患のため、肺野にランダ

ムに多発する小結節病変を呈し、胸膜にも結節を示す像が典型的とされる⁴⁾。画像上の鑑別としては悪性腫瘍の多発肺転移、粟粒結核やサルコイドーシスといった疾患が挙げられる。分布としては両側性を示す頻度が 80% 程度であり、本症例のように楔状陰影を示す例も知られている^{1,4)}。気管支鏡検査は、BALF により感染症の起炎菌の推定、悪性疾患のスクリーニングができ有用な検査である。敗血症性肺塞栓症の診断は病理組織診断が望ましいとされているが、一方で肺生検は侵襲性の高さや菌

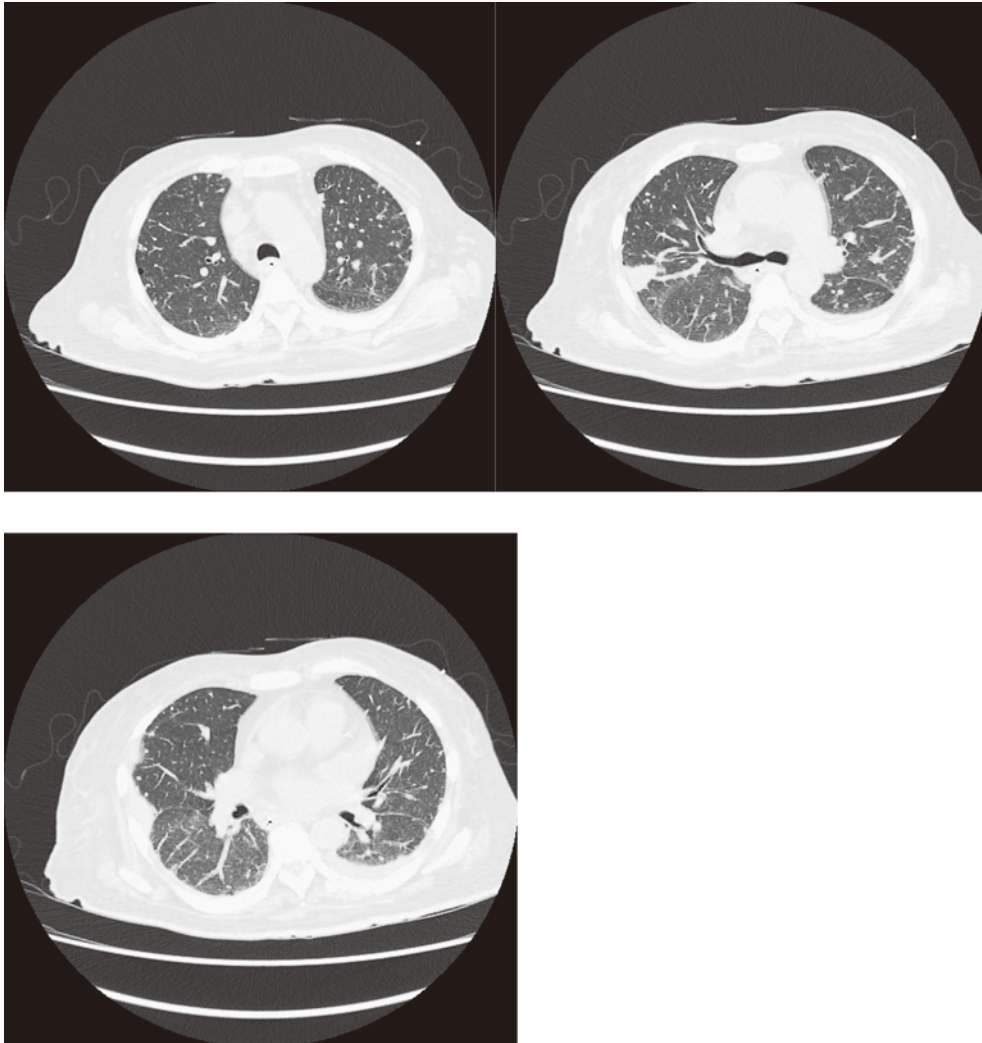


図 5. 抗真菌治療後の胸部 CT 画像

体の証明が困難なことが課題である。前述したように血液培養結果や画像所見から臨床診断することがほとんどである¹⁾。本症例では画像上肺炎の混在を否定できない所見を認め、敗血症性肺塞栓症の報告頻度の低い *Candida* を起炎菌と想定していた。そのため一般細菌との混合感染も否定できず起炎菌の正確な診断目的に気管支鏡検査を施行する方針とした。BALF と血液培養の菌が一致し、肺生検より侵襲性も低く起炎菌推定に有用であったという報告もある⁵⁾。本症例では詳細な検討を目的に血液培養、BALF の培養で得られた *Candida albicans* の特定の 7 つの遺伝子座について塩基配列の解析を行い同一株に由来する可能性が高いことを証明した⁶⁾。上記結果から本症例は免疫抑制を背景とし、中心静脈カテーテルを侵入門戸とし発症した侵襲性カンジダ症および続発する敗血症性肺塞栓症と診断した。治療はカテーテルの除去に加え、合併症も考慮した抗真菌薬投与であ

る⁷⁾。合併症には眼内炎や髄膜炎が挙げられる。本症例では人工呼吸管理中であったため、髄膜炎の評価は困難であった。一方で、硝子体におよぶ眼内炎を発症しており中枢神経移行性の良い抗真菌薬の選択を行った。耐性ではない *Candida albicans* であったためフルコナゾールとフルシトシンを併用し治療を行った。治療期間については明確な規定はないとされているが、血液培養陰性化後 14 日間の投与を最低期間とし、臨床症状、 β -D グルカンの推移、画像所見を元に治療を行った⁸⁾。

結 語

Candida albicans による敗血症性肺塞栓症の一例を経験した。遺伝子学的な検討結果からも敗血症性肺塞栓症の起炎菌推定に気管支鏡検査が有用であることが示唆された。

本論文の要旨は、第 117 回日本呼吸器学会東北地方会

(2023年9月2日)で発表した。

謝 辞

Candida albicans 株の遺伝子解析にご協力を頂きました。千葉大学真菌医学研究センター感染制御分野の大楠美佐子先生に謝意を表します。

文 献

- 1) Rui Ye, Li Zhao, Cuihong Wang, Xiaojie Wu, et al.: Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med* **108**(1): 1-8, 2014.
- 2) Mandell GL: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Churchill Livingstone, 2009.
- 3) Umesh Goswami, Jorge A Brenes, Gopal V Punjabi, et al.: Associations and outcomes of septic pulmonary embolism. *Open Respir Med J* **8**: 28-33, 2014.
- 4) Jonathan D Dodd, Carolina A Souza, Nestor L Müller: High-resolution MDCT of pulmonary septic embolism: evaluation of the feeding vessel sign. *AJR Am J Roentgenol* **187**(3): 623-629, 2006.
- 5) Jing Jiang, Qiu-Li Liang, Li-Hua Liu et al.: Septic pulmonary embolism in China: clinical features and analysis of prognostic factors for mortality in 98 cases. *BMC Infect Dis* **19**(1): 1082, 2019.
- 6) M-E Bougnoux, A Tavanti, C Bouchier, et al.: Collaborative consensus for optimized multilocus sequence typing of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* **41**(11): 5265-5266, 2003.
- 7) Peter G Pappas, Carol A Kauffman, David Andes, et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **48**(5): 503-535, 2009.
- 8) Leonard A Mermel, Michael Allon, Emilio Bouza, et al.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **49**(1): 1-45, 2009.