

Candida tropicalis による難治性多発真菌性肝膿瘍に対する抗真菌剤動注療法

池田 祐一* 坂本 愛子 徳山 貴人
斎藤 統之 波呂 卓 上田 陽子
藤崎 智明 上甲 康二** 大楠美佐子***
村長 保徳 亀井 克彦

要 旨

急性骨髄性白血病の地固め療法中に難治性多発肝膿瘍を合併した67歳女性の一例を経験した。吸引生検で糸状菌感染と考えられたが膿瘍・血液ともに培養は陰性であった。当初ミカファンギン、つづいてフルコナゾールを投与したがいずれも無効であった。リポゾーム化アムホテリシンBに変更したところ、徐々に状態は改善した。しかし、治療終了後3ヶ月で再燃、抗真菌剤の肝内濃度を高めるために肝動脈内にカテーテルを留置し、持続動注を行ったところ症状は改善した。7週後にカテーテルが閉塞した後、急激に状態が悪化した。死後、起病菌は *Candida tropicalis* と判明した。肝動注療法は重症あるいは難治性肝膿瘍の治療の一つになり得ると考えられた。

症 例

症 例：67歳，女性

主 訴：全身倦怠感

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：2009年7月乳癌 Stage III B と診断され右乳房切除術施行後、化学療法とホルモン療法を施行されたが、頸椎、胸椎、腸骨には骨転移を認めて

いた。

現病歴：2011年4月全身倦怠感を自覚し、近医を受診した。血液検査で末梢血中に芽球の出現を認め、当院紹介となった。

入院時現症：身長155cm，体重39kg，BMI16.2，血圧96/54mmHg，脈拍78/分整，呼吸数8/分。頭部・眼部・耳鼻咽喉領域・腹部・皮膚・背部および神経学的所見に異常なし。胸部は正常肺胞音，ラ音なし。Levine II/VIの収縮期雑音を聴取した。右前胸部に右乳房切除後の手術痕を認めた。

入院時検査成績 (Table 1)：汎血球減少と骨髄に芽球を33%認めた。染色体にはt(8:21)を中心とした異常を認め、急性骨髄性白血病 FAB M2

Table 1 入院時検査所見

血算		生化学		凝固・止血	
RBC	202 × 10 ⁴ /μL	TP	6.4g/dL	PT-INR	1.07
Hb	7.3g/dL	Alb	4.1g/dL	APTT	32.6sec
Ht	21.7%	T.B	0.4mg/dl	Fib	290mg/dl
WBC	2970/μL	GOT	19U/L		
BI	3%	GPT	11U/L		
Pr	1%	LDH	721U/L		
Me	1%	ALP	288U/L		
St	9%	BUN	13.4mg/dl		
Se	43%	Cr	0.87mg/dl		
Ly	36%	Na	141mEq/L		骨髄穿刺
Mo	2%	K	4.3mEq/L		・有核細胞数 55 × 10 ⁴ /μl
Eo	4%	Cl	105mEq/L		骨髄芽球37.2%
Ba	1%	Ca	9mg/dL		前骨髄球33.0%
Plt	1.2 × 10 ⁴ /μL	CRP	1.26mg/dL		・FCM CD13,33,34,HLA-DR陽性
					・染色体分析 (G-band) 47,XX,t(8:21)(q22;q22), +der(8)t(8:21),add(20)(p11.2)

*松山赤十字病院 内科

**松山赤十字病院 肝胆膵センター

***千葉大学真菌医学研究センター

と診断した。

臨床経過：診断後，idarubicin と cytarabine (AraC) による寛解導入療法で完全寛解となり，以後，地固め療法を行った。3回目の大量 AraC 療法後に発熱性好中球減少症を合併した。広域抗生剤を投与したが，改善せず micafungin (MCFG) などの抗真菌剤も投与したが発熱は遷延した。CT で肝臓に多発低吸収域を認め，肝膿瘍と診断した (Fig. 1)。膿瘍生検を行い，病理所見では膿瘍形成，糸状菌と思われる真菌菌体 (Fig. 2) を認めたが，培養は陰性であった。

Liposomal Amphotericin B (L-AMB) 開始後，徐々に全身状態は改善したため (Fig. 3)，Voriconazole (VRCZ) 経口剤に変更したところ，胸水再貯留・酸素化悪化など認め L-AMB への再変更を余儀なくされた。炎症所見改善後，一旦転院し L-AMB

計2ヶ月投与した。3ヶ月後，発熱，食事摂取量，ADL の悪化を認めて当院再入院となった。

L-AMB 再投与は有効であったが，治癒は困難と

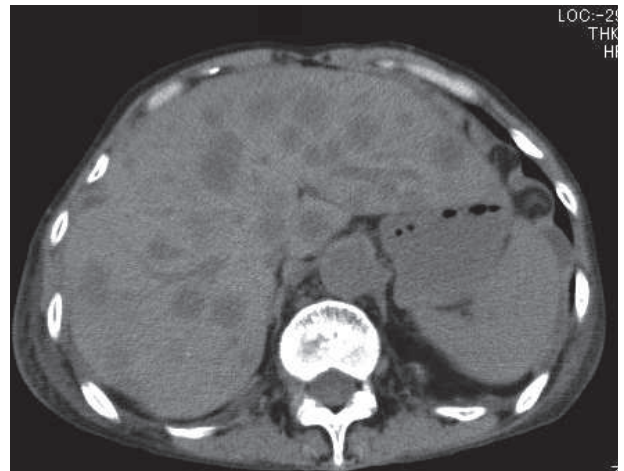
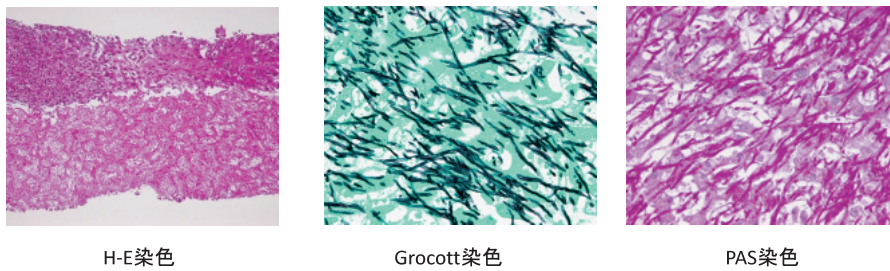


Fig. 1 単純 CT
肝臓内に多発する低吸収域を認める。



H-E染色

Grocott染色

PAS染色

Fig. 2 膿瘍生検の病理像
凝固壊死および糸状の真菌菌体が多量に認められる。

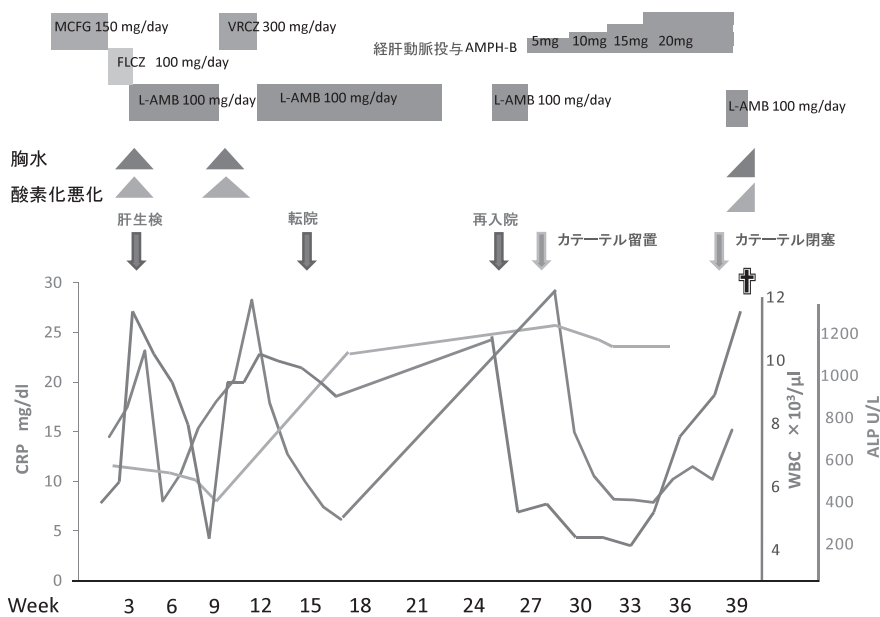


Fig. 3 臨床経過

考え肝動脈選択的にカテーテルを留置し、Amphotericin B (AMPH-B) を 5 mg/day で持続動注開始し、安全性を確認した後 20 mg まで漸増した。投与開始後、発熱・酸素化、炎症反応などの検査所見も改善を認めた。ほぼ寝たきりであったが ADL も車いす移乗ができるまで改善した。7 週間経過時点でカテーテルが閉塞したため抜去した。L-AMB を経静脈的に再投与したが、効果はなく急激に胸水貯留、全身状態・酸素化の悪化を認め永眠した。

死後、肝膿瘍生検のパラフィン切片を用いて PCR とシーケンス解析を行い起菌は *Candida tropicalis* と判明した。

考 察

造血器悪性腫瘍の治療における真菌感染の合併率は剖検例での検討では頭打ちの傾向にあるが¹⁾、治療に難渋する合併症の一つである。真菌性肝膿瘍の起菌はカンジダが圧倒的に多く、ついでアスペルギルス、ムーコルとされている。腸管内で増殖した真菌が障害を受けた腸粘膜から門脈を介し肝臓に病巣を形成すると考えられている²⁾。

確定診断には菌体の検出が必要だが、血液培養陰性の場合には容易ではなく、組織培養も陰性のことが多い³⁾。

本症例でも血液培養・組織培養とも陰性で生検で確認された真菌は菌糸様であった。カンジダは組織内では二形性発育を示し、侵襲性感染では酵母形発育よりも偽菌糸、あるいは *Candida albicans*, *Candida tropicalis* は真性菌糸発育が優勢である⁴⁾ため、形態のみでは糸状菌との鑑別すら困難となることもある。本例においても当初、糸状菌感染と考えられた。

経肝動脈的な抗真菌剤の局所投与は、全身投与で生じる副作用を回避し、少量の投与で感染部位局所での高濃度の薬剤を暴露し治療効果を高める目的で行われ、有効例の報告が散見される^{5)~7)}。本症例のように長期に薬剤投与が必要な真菌性多発肝膿瘍、副作用のため抗真菌剤の使用困難な場合、あるいは造血幹細胞移植で臓器障害を回避しなければならない場合などに有効とされている。肝臓への局所投与の場合経肝動脈投与あるいは経門脈投与が考えられる

が、その優劣に関して統一した見解はない。感染経路、血流量を考えれば経門脈の方が有効とも考えられるが、同様に主な感染経路が経門脈とされている細菌性肝膿瘍の場合、経肝動脈で抗菌剤の有効肝組織濃度が得られると報告されている⁸⁾。そのため手技的に容易で、侵襲も少なく、血栓形成のリスクが少ない経肝動脈投与が主流となってきている^{5)~7)}。

本症例でも動注開始後、全身状態・検査所見とも改善し、カテーテル閉塞後に急激に増悪した経過から動注療法は有効だったと考えられた。

おわりに

多発真菌性肝膿瘍はドレナージが困難であり、治療も長期にわたることが多い。抗真菌剤の全身投与で効果が不十分な場合や副作用等で継続困難な場合、経肝動脈投与は考慮すべき選択肢の一つと考えられた。

本論文の要旨は、第 51 回日本赤十字医学会総会（北見）にて発表した。

文 献

- 1) 神田善伸：血液疾患における侵襲性真菌症診療。日本化学療法学会雑誌 **62**：605-612, 2014.
- 2) Lewis JH. *et al.*: The spectrum of hepatic candidiasis. *Hepatology* **2**: 479-487, 1988.
- 3) Thaler M. *et al.*: Hepatic Candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* **108**: 88-100, 1988.
- 4) 伊藤 誠：酵母状真菌感染症の病理診断と病態。深在性真菌症：病理診断アップデートレビュー，協和企画。東京。33-54, 2012.
- 5) 宮田 明ほか：カンジダ多発性肝膿瘍に対しリザーバーによる amphotericin B 持続肝動脈内注入療法が奏効した急性骨髄性白血病の 1 例。臨床血液 **36**：1217-1222, 1995.
- 6) 船越洋平ほか：真菌性多発性肝膿瘍に対し肝動脈留置カテーテルからの amphotericin B リポソーム製剤が奏効した急性骨髄性白血病の 1 例。内科 **102**：409-412, 2008.
- 7) 小倉妙美ほか：慢性肉芽腫症患者に合併した多発真菌性肝膿瘍に対する Liposomal Amphotericin B の肝動注療法。臨床血液 **51**：345-348, 2010.
- 8) 曹 桂植ほか：肝膿瘍とくに抗生剤の局所動注療法について。外科診療 **27**：455-462, 1985.

Hepatic Arterial Infusion of Amphotericin B for Multiple Liver Abscesses Due to *Candida tropicalis*

Yuichi IKEDA*, Aiko SAKAMOTO, Takahito TOKUYAMA, Noriyuki SAITO,
Takashi HARO, Yoko UEDA, Tomoaki FUJISAKI, Kouji JOKO**,
Misako OHKUSU***, Yasunori MURAOSA and Katsuhiko KAMEI

*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

**Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

***Medical Mycology Research Center, Chiba University

A 67-year-old female suffered from multiple liver abscesses during consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia. The fine needle biopsy revealed filamentous fungi, but both abscess and blood culture were negative. Micafungin as well as fluconazole showed no effect. She was successfully treated with liposomal amphotericin B (L-AMB). However, her condition deteriorated again 3 months after the end of L-AMB therapy. To elevate local antifungal concentration, Amphotericin B was continuously administered through the hepatic artery, and her symptoms improved. After 7 weeks, a thrombotic catheter occlusion occurred, and the fungal disease progressed rapidly. *Candida tropicalis* was identified after she died. Hepatic arterial infusion might be considered for severe or refractory liver abscess.