

症例報告

結核性胸膜炎の治療中に発生したカンジダ肺炎の1症例

門 政 男・西 川 伸 一・大 島 駿 作

京都大学胸部疾患研究所内科2

杉 本 幾 久 雄

長 浜 赤 十 字 病 院 内 科

受付 昭和 54 年 3 月 5 日

A CASE OF PULMONARY CANDIDIASIS OCCURRED DURING
THERAPY FOR TUBERCULOUS PLEURISYMasao KADO*, Shinichi NISHIKAWA, Shunsaku OSHIMA
and Kikuo SUGIMOTO

(Received for publication March 5, 1979)

A case who developed candidiasis in both lungs is reported. The patient, a 60 year old male, exhibited a cough with viscous sputum, headache, and slight exertional dyspnea since May 1976 following chemotherapy of tuberculous pleurisy.

A chest roentgenogram revealed a fine granular appearance and linear shadows in the lower field of both lungs. The diagnosis was based on the presence of *candida albicans* in his sputum and a positive result in a "Germ Tube Dispersion Test".

Therapy with 5-Fluorocytosine and Amphotericin B was performed for about three months. After the treatment, the chest roentgenogram was remarkably improved and his symptoms completely disappeared.

はじめに

近年、いわゆる opportunistic infection の一つである内臓真菌症は、増加の傾向を示し、中でも *Candida* による感染症は、最も頻度が多いといわれている¹⁾²⁾。また抗真菌剤は種類も少なく、副作用の強いものがほとんどであるため、内臓真菌症に対する治療は困難を極めているのが現状である。われわれは結核性胸膜炎の経過中に発生したカンジダ肺炎を、新しい抗真菌剤5-Fluorocytosine および Amphotericin B を使用して治癒せしめた1症例を経験したので報告する。

症例: 60歳, 男, 鉄筋組立工

主訴: 発熱, 咳嗽, 頭痛, 呼吸困難

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 胃炎, 痔核

現病歴: 生来健康で、時々胃炎にて胃腸薬を内服する他には、疾患を経験したことはなかつたが、昭和51年5月中頃、38°Cの発熱、咳嗽、頭痛および軽度の呼吸困難が出現したため、5月24日に長浜赤十字病院内科に受診し、胸部X線写真上、左肺の胸水を指摘され、即日同病院へ入院した。胸水穿刺にて黄色透明な胸水を認め、一般診断用 PPD によるツベルクリン反応が陽性であつたため、喀痰、胸水とも結核菌は検出されなかつたが、結核性胸膜炎と診断して、SM, EB, INH, Steroid 剤, 利

* From the Second Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, 53, Kawaracho, Syogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

尿剤を投与し治療を開始した。1週間後胸水は減少し、Fig. 1のごとく左上肺野に母指頭大の空洞を伴った円形の浸潤影を認めるようになった。8月に入ると胸水はほぼ消失し、左下肺野の胸膜肥厚および癒着を残すのみとなったが、左上肺野の空洞は残存していた。11月初旬に耳鳴の訴えがあり、SMを中止してRFPに変更し治療を継続したところ、翌52年1月には左上肺野の空洞は消失したが、同部の浸潤影を認めるため、更に治療を継続した(Fig. 2)。その後順調に経過したが、52年4月の写真で、右肺全体(特に右下肺野)に雲状、索状の淡い陰影が出現し(Fig. 3)、5月中旬より咳嗽、薄黄色の粘稠な喀痰、咽頭痛を訴えはじめ、体動時の呼吸困難、心悸亢進を認めるようになり、これらの症状は次第に強くなってきた。5月30日の写真では、右下肺野の陰影が増加しており、また左下肺野にも同じような雲状、索状影が出現してきた(Fig. 4)。この時点での検査成績を表に示したが、白血球増加(10,300/mm³)、赤沈亢進(1時間値 67 mm, 2時間値 103 mm)、CRP(卅)を認め、また、喀痰中の細菌検査では *Klebsiella* 多数、*Candida albicans* 多数を検出したため、*Klebsiella* による肺炎を疑って5月31日より Cefazolin Sodium (Cefamezin) 2 g を点滴投与し様子を見た。5日後の胸部 X 線写真では、両下肺野の陰影はやや改善したが、まだ抗生剤が不十分と考えて Gentamycin Sulfate (Gentacin) 80 mg を併用投与した。しかし、6月18日には再び両下肺野の陰影が増加してきたため、Cefazolin Sodium にかえて Sulbenicillin Disodium (Lilacillin) 10 g を投与したが、胸部 X 線写真、臨床症状とも改善がみられなかった。この間に、喀痰中より毎回 *Candida albicans* が多量に検出され、深在性のカンジダ感染症の免疫学的検査として、Germ Tube Dispersion Test³⁾ を行なつた結果、陽性で

あつたため、カンジダ肺炎を考へて6月28日に抗生剤をすべて中止し、5-Fluorocytosine^{4),5)} (5-FC, 6 g/日)を経口で投与開始した。投与後4日目には、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状が改善し、胸部 X 線写真上、両下肺野の陰影も減少してきた。5-FC 投与後3週間目の7月19日には、陰影が更に減少し(Fig. 5)、呼吸困難も消失したが、不十分と考へて Amphotericin B (AmB) を1 mg から点滴静注で隔日投与しはじめ、次第にふやして1回量 50 mg まで増量し、一方、5-FC は8月5日まで投与して以後は休薬とした。8月17日の写真では両下肺野の陰影は更に減少していたが、BUN の上昇を認めたため AmB を中止し、休薬していた 5-FC (6 g/日)を再投与した。8月29日には、左肺の陰影はわずかに残存しているものの、右下肺野の陰影はほとんど消失し(Fig. 6)、血液検査所見も赤沈の亢進を除いては、白血球が 5,900/mm³ で正常となり、CRP も陰性化していた。9月30日まで5-FC を継続投与したのち中止して様子を見たが、その後、臨床症状、血液検査成績、胸部 X 線写真などに増悪を認めなかった。Fig. 7 は昭和52年6月から10月までの経過を図にしたものであるが、最終的には、5-FC は総量 492 g, AmB は 435 mg を使用して良好な結果を得ている。なお 5-FC による副作用は認められなかった。

考 案

Candida, *Aspergillus* あるいは *Cryptococcus* などの感染によつて起こる内臓真菌症は、近年急速に増加の一途をたどり、いわゆる opportunistic fungus infection と呼ばれて注目を浴びるようになってきた¹⁾²⁾。そのうちでも *Candida* による感染症が一番多く、神田ら⁶⁾ の日本病理剖検輯報の通覧による集計調査では、1958年から1969年までの12年間の剖検総数203,964例中、2,454例(1.2%)に真菌症を見出し、その内訳はカンジダ症740例、アスペルギルス症662例、クリプトコッカス症253例、ムコール症85例、放線菌症17例、ノカルジア症8例の順であつた。またカンジダ症における臓器別頻度では、神田ら⁶⁾ は食道、胃について肺を第3位に挙げており、Hartら⁷⁾ は72例の消耗状態にある患者での病理解剖において、肺を第1位としている。したがつて、肺のカンジダ感染症は、基礎疾患を有し、細胞性ならびに体液性抵抗の減弱した宿主(compromized host)にとつては、比較的罹患しやすい疾患であり、今後更に増加してゆくものと考えられる。

元来、*Candida* は口腔内常在菌であるため、カンジダ症の確定診断を行なうに当たつては、厳密には気管穿刺痰、カテーテルを気管内に挿入して採取した分泌物または直接肺穿刺をして得たものを検査しなくてはならない。しかし肺に病変があり、適切な抗生剤療法にもかかわら

表 血液検査成績 (1977. 5. 25)

赤 沈	総蛋白量	7.1 g/dl
{ 1時間 67 mm	{ Albumin	55.6%
{ 2時間 103 mm	{ α ₁	5.6%
赤血球 414 × 10 ⁴	{ α ₂	14.9%
白血球 10,300	{ β	11.9%
Hb 12.1 g/dl	{ γ	11.7%
Ht 39%	GOT	24 u.
血小板 16.2 × 10 ⁴	GPT	13 u.
白血球分類		
{ 好中球 { 桿状球 4%	Al-phos	8.8 KA u.
{ 分葉核球 54%	BUN	14 mg/dl
{ 好酸球 1%	Na	140.0 mEq/l
{ 好塩基球 0%	K	4.1 mEq/l
{ 単 球 4%	Cl	100.0 mEq/l
{ リンパ球 37%		

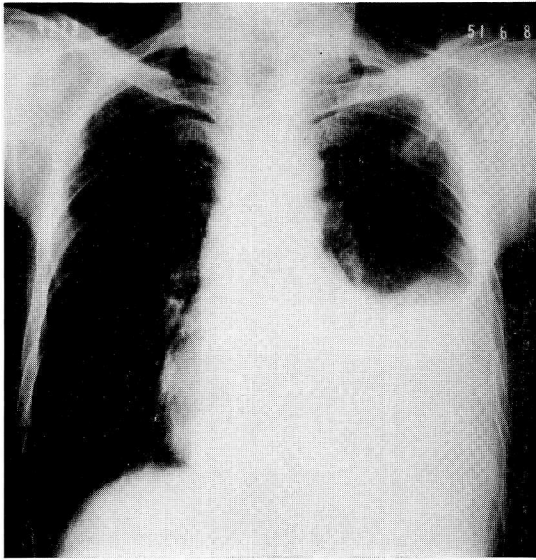


Fig. 1. 51年6月8日

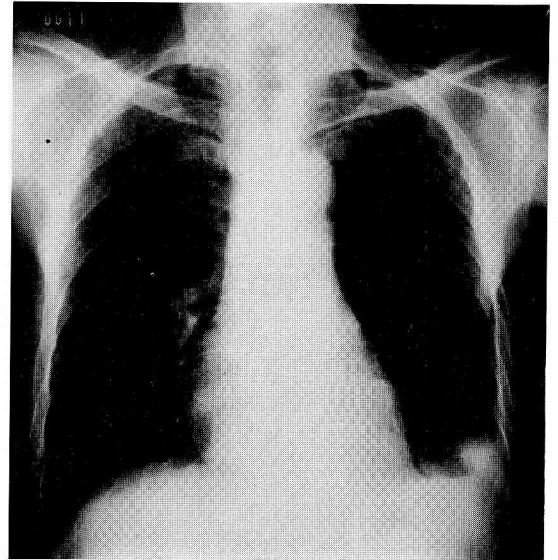


Fig. 2. 52年1月4日

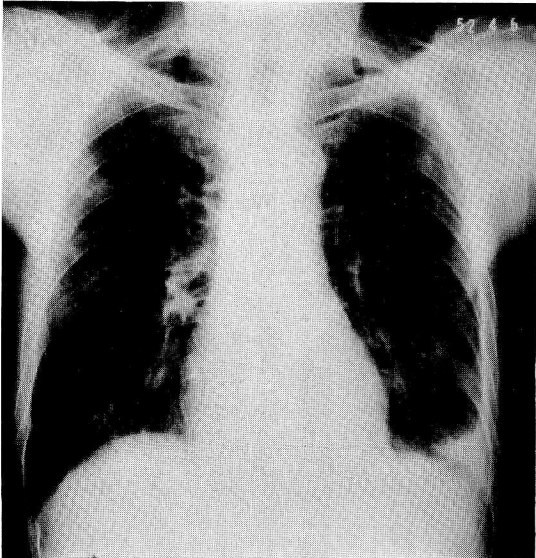


Fig. 3. 52年4月6日

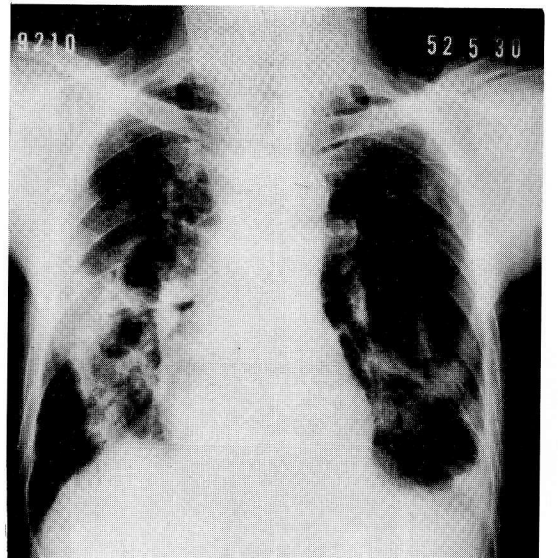


Fig. 4. 52年5月30日

ず病巣が拡大し、かつ喀痰中に *Candida* が増加する場合にはカンジダ肺炎を疑う必要があり⁸⁾、われわれの症例もこれに相当するものと思われる。

臨床症状としては、気管支炎、気管支肺炎の病像を呈し、あるいは肺結核症に酷似していることもあり、カンジダ肺炎に特徴的なものはないといわれるが、堂野前ら⁹⁾は軽度の発熱を伴い、咳嗽は頑固で、喀痰は無色粘液性であり、ゲラチン様の粘稠性をもち、重症になれば胸痛、血痰、呼吸困難を訴え、舌が牛肉様の鮮紅色を示すと記載している。われわれの症例においても通常の気管支肺炎の症状を示し、何ら特別な所見は認められなかつたが、喀痰の性状は非常に粘稠で、いわゆるゲラチン様というのが当てはまるものと思われ、同様の所見が伊藤¹⁰⁾らの

報告している症例にもみられている。なお、その他の臨床所見として、膿瘍形成や胸膜炎およびごくまれにはカンジダ腫 (*Candidoma*) などもみられるという⁸⁾。

胸部X線写真所見に関しては、諸家の報告があり、阿部ら¹¹⁾は右下肺野外側の多胞性、トンネル状の空洞を含む浸潤影の1例を、Oblathら¹²⁾は肺門部、気管支周囲の“thickening”および局所的またはびまん性の点状影(粟粒より少し大き目)を示した症例を報告している。また堂野前ら⁹⁾は肺カンジダ症の胸部X線写真所見として、肺門陰影が増強し、粟粒よりも少し大きい斑点状陰影が肺門付近またはその他の場所に散在性に出現するが、肺炎部を侵すことは比較的少ないとし、当初には短時日の間に変化するが、病巣に結合組織が増加すると、索状

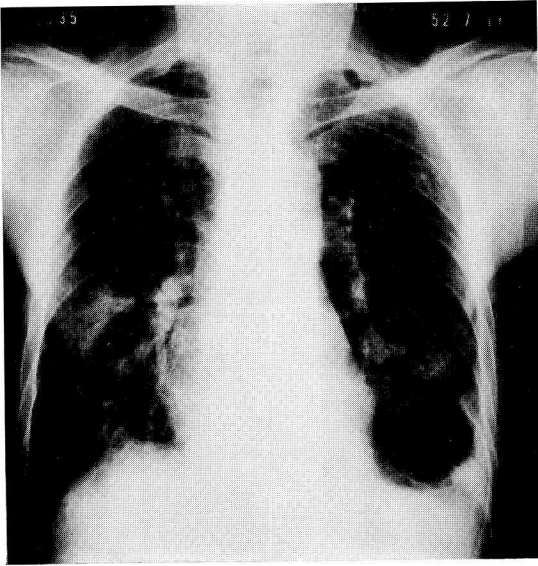


Fig. 5. 52年7月9日

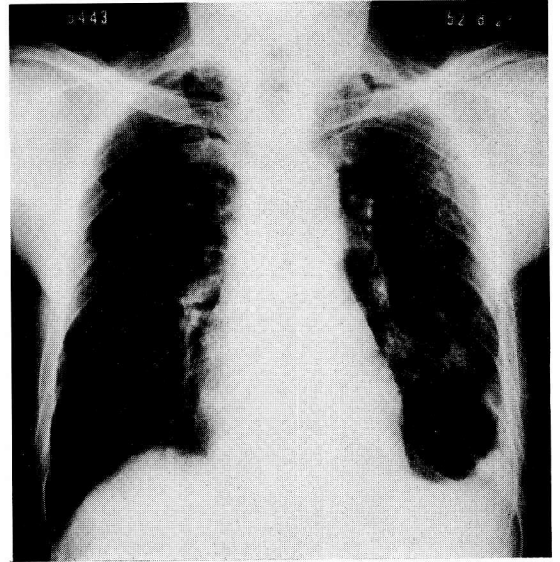


Fig. 6. 52年8月29日

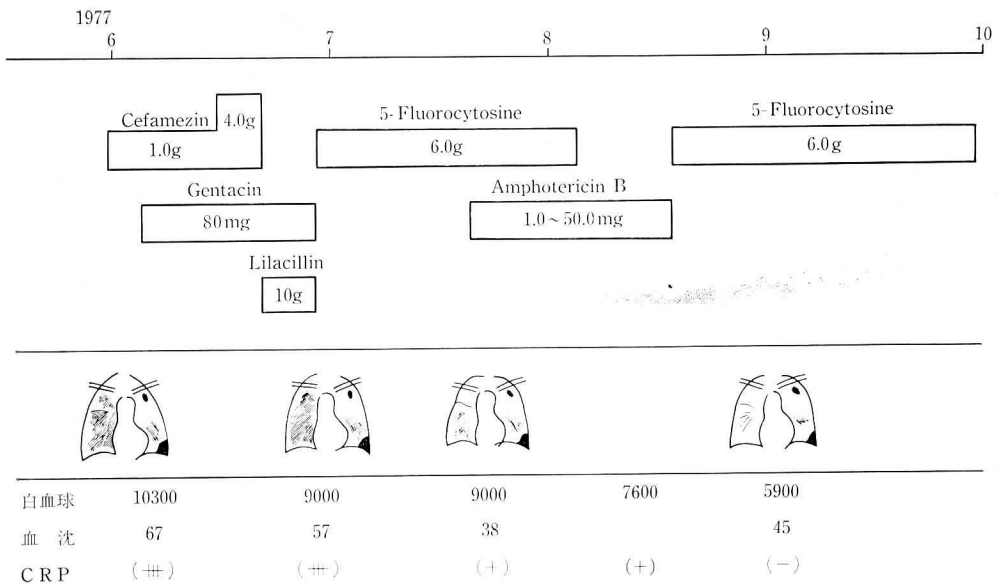


Fig. 7. 臨床経過

または線状の陰影が現れ、最早や変化しないようになると述べている。伊藤¹⁰⁾も病巣陰影は肺の中下野に多く、肺炎、肺化膿症に似た像を呈し、慢性型では肺結核に似ており、時には空洞化したり、胸水の貯留をみることがあると報告している。しかしカンジダ肺炎における胸部X線写真上の特徴的な所見はないとするものもあり⁸⁾¹³⁾、25例の肺カンジダ症について、生前の胸部X線写真と剖検所見をつき合わせて検討した Dubois ら¹⁴⁾の報告でも、X線写真上の陰影は *Candida* の直接浸潤によるものではなく、浮腫や出血や二次感染によるものだと結論している。われわれの症例では、陰影は両下肺野に多くみられ、

雲状、索状影を呈し、短時日の間に陰影の変化を強く認めため、堂野前、伊藤らの所見とよく一致していた。

カンジダ症の免疫学的診断¹⁵⁾には、皮内反応、凝集反応、沈降反応などが行なわれるが、これらの反応は全身性あるいは深在性のカンジダ症の診断には役立たないといわれているため、本症例では、*Candida albicans* に対する IgG 抗体を利用した Germ Tube Dispersion Test³⁾¹⁶⁾を施行した。すなわち *Candida albicans* の酵母形を血清中で37°Cにおくと発芽管を形成し、健全な人間や動物の血清中では集まって塊を作るが、カンジダ症に罹患した人または動物の血清中では、*Candida albicans* に対する

IgG抗体のため、バラバラに散在する。この散在の程度により抗体量の多寡を知るもので、培養6時間後の血清 10^{-4} ml中の塊の数を測定し、30個以上を陽性と判定する検査法である。本症例においては、コントロール血清の16に対し、患者血清は40を示したため、陽性の所見と認めた。

一般細菌に対する抗生剤の進歩には、目をみはるものがあるが、一方、真菌に対する抗生剤に関しては、著しく立ち遅れているのが現状である。現在、臨床的使用に耐えうる抗生剤は10種に満たず、そのうえ、AmBをはじめとして副作用が激しく、使用しにくい欠点がある。今回われわれが使用した5-FCは、抗癌剤5-Fluorouracil(5-FU)をはじめとするフルオロピリミジンの一種であり、真菌細胞内で5-FUに転換して、RNAおよびDNA合成を阻害することにより効果を発現するもので、動物細胞内への取込みが非常にわずかであるため、副作用が少ないとされており、経口投与が可能な薬剤である⁴⁵⁾。一方、5-FCは抗真菌スペクトルが狭く、カンジダ症、クリプトコッカス症など、適応が主として酵母状菌感染症に限定されることと、真菌が薬剤耐性を獲得しやすいという欠点がある¹⁷⁾。しかし耐性が出現しても、AmBとの併用で相乗効果が認められ¹⁸⁾、またAmBの使用量を減らすことができる。われわれの症例では、5-FC単独投与からAmBとの併用に切り替え、AmBの副作用が出たところで再び5-FCを単独投与して十分な効果が得られたため、5-FCによる副作用も認められなかつたことと考え合わせて、将来、カンジダ肺炎には有

用な薬剤になりうるものと思われる。

おわりに

結核性胸膜炎の治療中にカンジダ肺炎を合併し、抗真菌剤5-FluorocytosineおよびAmphotericin Bを使用して治癒せしめた1症例を経験したため、カンジダ肺炎の臨床所見、胸部X線写真所見、免疫学的診断法について、若干の考察を加え報告した。

文 献

- 1) 奥平雅彦: 真菌誌, 18:318, 1977.
- 2) 螺良英郎他: 総合臨床, 21:2252, 1972.
- 3) Katsura, Y. and Uesaka, I.: Infect. Immunity, 9:788, 1974.
- 4) 山口英世: 真菌誌, 18:342, 1977.
- 5) 三上襄他: 真菌誌, 16:41, 1975.
- 6) Kanda, M. et al.: Acta Path. Jap., 24:595, 1974.
- 7) Hart, P.D. et al.: J. Inf. Dis., 120:169, 1969.
- 8) 渡辺一功他: 肺と心, 24:45, 1977.
- 9) 堂野前維摩郷他: 日本臨床, 11:29, 1953.
- 10) 伊藤文雄: 総合臨床, 21:2245, 1972.
- 11) 阿部重郎他: 医療, 29:961, 1975.
- 12) Oblath, R.W. et al.: Ann. Int. Med., 35:97, 1951.
- 13) 池本秀雄: 臨床検査, 19:7, 1975.
- 14) Dubois, P.J. et al.: Cancer, 40:1026, 1977.
- 15) 螺良英郎: 真菌誌, 18:333, 1977.
- 16) 上坂一郎: 日本医事新報, No. 2655:126, 1975.
- 17) 池本秀雄: 診断と治療, 66:393, 1978.
- 18) 久米光他: 薬局, 30:303, 1979.