

抗真菌薬を投与した深在性真菌症疑い例での血清(1+3)- β -D-グルカンの推移と臨床経過

藤原清宏

IRYO Vol. 61 No. 6 (389-395) 2007

要 旨

2005年1月1日から2006年7月31日までに静岡富士病院で肺感染症のため入院加療した深在性真菌症を疑う症例で、血清(1+3)- β -D-グルカンが20 pg/ml以上の高値を示した6例を対象とした。抗真菌薬の投与による効果と経時的に測定した血清(1+3)- β -D-グルカンとの関連について検討した。抗真菌薬投与後において(1+3)- β -D-グルカンが低下したのは4例であった。そのうち治癒したのは3例で、1例は多臓器不全を併発し死亡した。一方、抗真菌薬投与の前後で(1+3)- β -D-グルカンに変化がなかったのは2例で、特発性肺線維症を合併していた。

キーワード 血清(1+3)- β -D-グルカン, 抗真菌薬, 深在性真菌症**緒 言**

(1+3)- β -D-グルカン(以下 β -D-グルカンと略す)は接合菌(Mucor属)を除く病原真菌に固有の細胞壁構成成分であり、真菌感染症においてその値が上昇することから、深在性真菌症のスクリーニング目的に臨床の現場で広く使用されている¹⁾。臨床的に問題となる深在性真菌感染症の中では、アスペルギルスおよびカンジダ感染症で血清中の β -D-グルカンが高値になる。一般的に高値を示していた β -D-グルカンは抗真菌薬治療によって低下するために、その推移が参考になる場合もあるが、臨床症状、身体所見、検査・画像所見などの改善から総合的に判断する必要があるとされている²⁾。

目 的

主として真菌症疑い例³⁾に対し、抗真菌薬の投与前後において、血中 β -D-グルカンを経時的に測定することの意義について検討した。

研究 方法

2005年1月1日から2006年7月31日までに当院で肺感染症のため入院加療した主として深在性真菌症疑い例で、血中 β -D-グルカンが20 pg/ml以上の高値を示した6例に対し、抗真菌薬を投与し、血中 β -D-グルカンの推移と臨床経過を検討したので報告する。 β -D-グルカンの測定は生化学工業の比色法を用いたファンギテックGテストMKによった⁴⁾。カットオフ値は20 pg/mlになっていて、20 pg/ml

国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科

別刷請求先：藤原清宏 国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科 〒418-0103 静岡県富士宮市上井出814

(平成18年8月24日受付, 平成18年12月15日受理)

Clinical Course in 6 Cases of Possible Deep Mycosis and Association with (1+3)- β -D-Glucan

Kiyohiro Fujiwara

Key Words: (1+3)- β -D-glucan, antifungal drug, deep mycosis

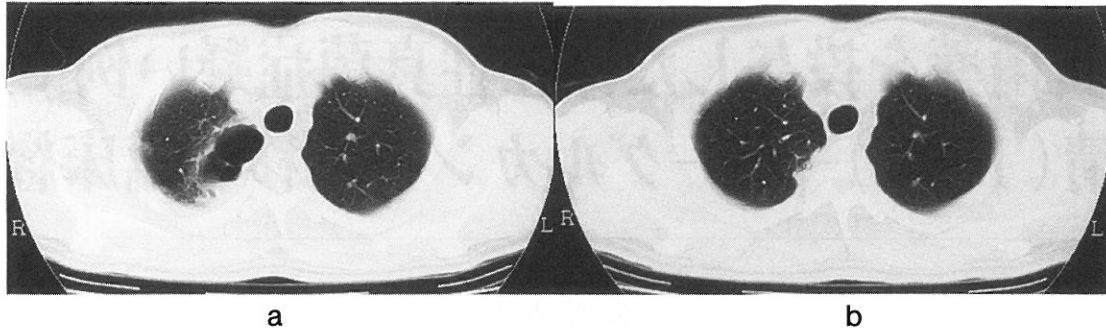


図1-1 症例1の胸部CT像の推移

気腫性肺嚢胞の感染

- a. 入院時。嚢胞内の液貯蓄と周囲に浸潤影を認める。
- b. 第46病日。嚢胞は著しく縮小している。

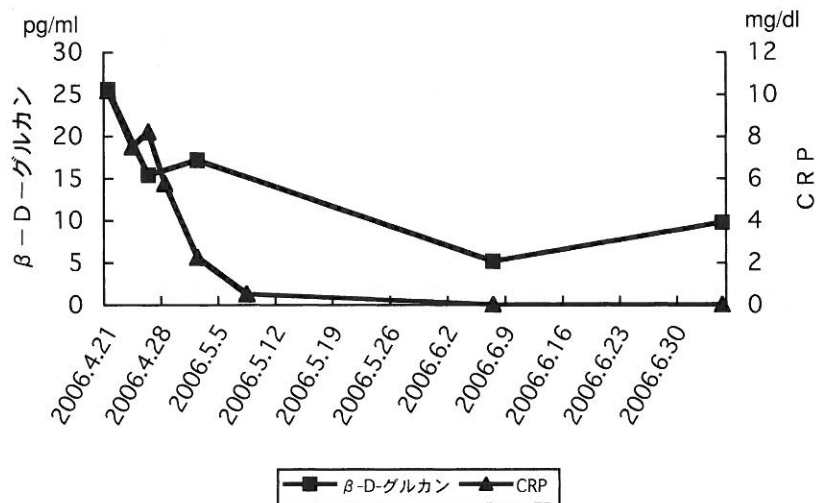


図1-2 症例1の血中β-D-グルカンとCRPの推移

を超えるものを抗真菌薬の治療対象と考えた。抗原検査法は各菌種に対する抗原であり、治療法を選択を含めて肺真菌症の補助診断として重要と考え測定した。当院の測定方法では、カンジダ抗原はラテックス凝集反応で、2倍以上を陽性とした。アスペルギルス抗原はELISA法で、1.5以上を陽性とした。

胸部CT像(図1-1 a)上、両側肺尖部に気腫性肺嚢胞症があり、右嚢胞は感染により液面形成を有し、その周囲に浸潤影が認められた。まず、嫌気性菌を含めた一般細菌の感染症を考え、ピアペネム0.3g×2/日、メシル酸バズプロキサシン500mg×2/日の点滴を開始した。喀痰検査で有意な菌は同定されなかったが、入院時のβ-D-グルカン25.6pg/mlと上昇している検査結果が判明したため(図1-2)、混合感染としての真菌症を疑い、経験的治療として³⁾入院後4日目より点滴でミカファンギナトリウム50mg×2/日と内服でイトラコナゾール200mg分1を追加した。なお、その時のカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス抗原はともに陰性であった。抗菌薬を入院後より点滴していても、体温は入院後4日目でも37.8℃あり、白血球数は入院4日目に軽度上昇し、CRPも入院後6日目に上昇したが、これらは以後漸次低下し、β-D-グルカン

結 果

自験6症例の臨床経過を述べるとともに、血中β-D-グルカンとCRPの推移について図に示した(図1, 2, 3, 4, 5, 6)。

症例呈示

●症例1：32歳，男性。

2006年4月に右胸背部痛，発熱があり受診した。



図 2-1 症例 2 の胸部 CT 像の推移

胸水をともなう誤嚥性肺炎

- a. 入院時. 左右の下肺野背側に浸潤影と胸水を認める.
- b. 入院後10日目. 浸潤影と胸水は消失している.

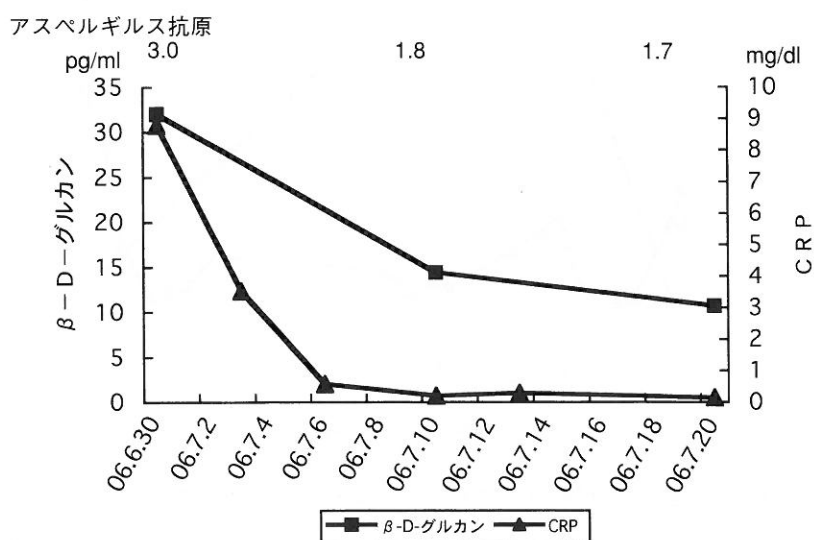


図 2-2 症例 2 の血中 β-D-グルカンと CRP の推移

も低下した。胸部 CT で嚢胞を追跡したが、次第に縮小し、痕跡程度となり (図 1-1 b), いわゆる auto-bullectomy⁵⁾の状態になった。

●症例 2 : 84 歳, 女性.

既往歴としては, 1980年に肺結核で入院, 1998年より脳血管障害によるパーキンソン症候群で日常生活動作が不自由となり, 2004年に緑膿菌による気管支拡張症の増悪により, 気管切開と人工呼吸を要している。2006年6月に誤嚥性肺炎で入院となった。入院時の胸部 CT 像で両側の下肺野に浸潤影と胸水を認めた (図 2-1 a)。喀痰検査では, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), 緑膿菌が同定され, ビアベネム 0.3 g × 2/日, 塩酸バンコマイシン 0.5

g × 2/日を点滴した。入院時の β-D-グルカン 32.0 pg/ml, アスペルギルス抗原は 3.0 と上昇している検査結果が判明したため (図 2-2), 混合感染としての真菌症を疑い, 経験的治療として³⁾入院後 4 日目よりミカファンギンナトリウム 50 mg × 2/日を点滴した。速やかに胸部 CT で肺炎の改善と胸水の消失が確認され (図 2-1 b), β-D-グルカン, アスペルギルス抗原も低下した。現在胃瘻栄養で安定している。

●症例 3 : 84 歳, 男性.

2005年11月に気管支喘息の重積発作と肺炎で入院となった。喀痰より *Hemophilus influenzae* が検出され, 塩酸セフォゾプララン 1 g × 2/日を点滴した。

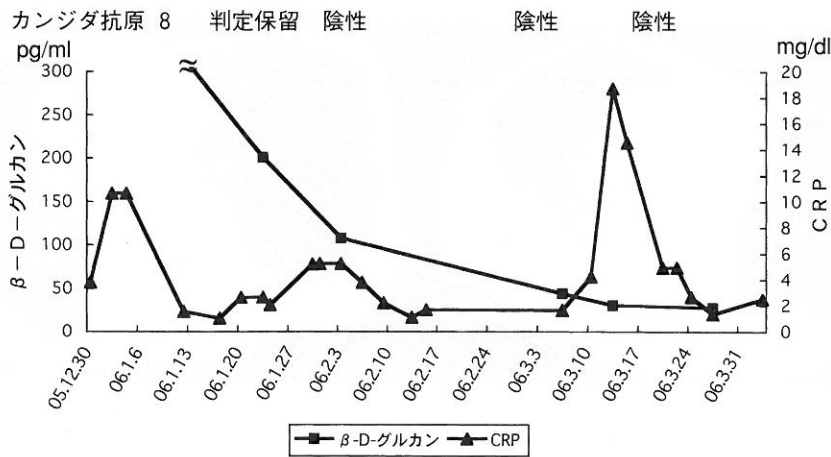


図3 症例3の血中β-D-グルカンとCRPの推移

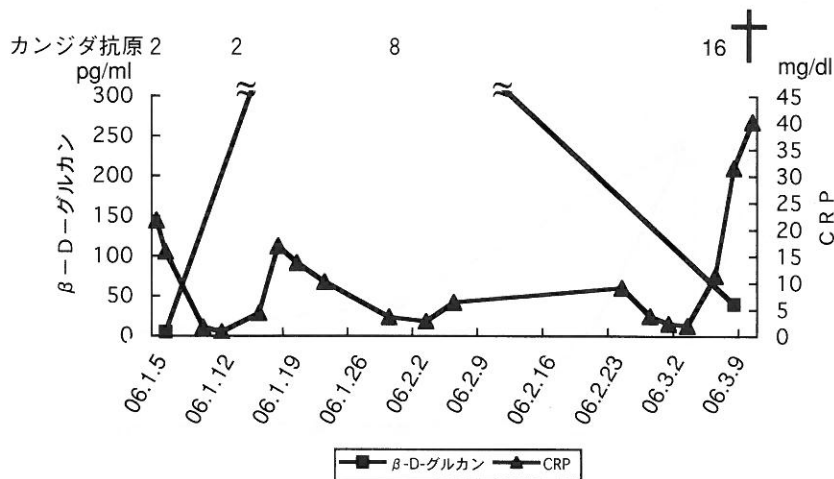


図4 症例4の血中β-D-グルカンとCRPの推移

合併症として多発性嚢胞腎があり、腎機能は軽度低下していた。酸素吸入とともにプレドニゾロンの全身投与を必要とし、60 mg/日より開始し、症状改善後漸減を試みた。しかし、ファモチジンは投与していたが、12月中旬に下血があり、上部消化管内視鏡検査で出血性胃潰瘍が確認され、絶食・高カロリー輸液を必要とした。喀痰よりMRSAが検出され、塩酸バンコマイシン0.5 g×2/日を点滴した。尿培養でもMRSAが検出されており、嚢胞腎の感染も併発していた。2006年1月初めに39.1℃の発熱があり、中心静脈カテーテルを抜去・再挿入した。真菌症を疑い、経験的治療として³⁾ミカファンギンナトリウム50 mg×1/日を追加点滴した。その時点でのβ-D-グルカン300 pg/ml以上、カンジダ抗原8倍であったが(図3)、カテーテル先端部の培養では菌は検出されなかった。β-D-グルカン、カンジ

ダ抗原は漸次低下した。しかし、下血・貧血は続いたため、2月下旬に下部消化管内視鏡検査を行った。S状結腸に易出血性の大腸ポリープが確認されたため、ポリペクトミーを施行した。3月中旬に白血球22,890/mm³、CRP18.07 mg/dlと再上昇を認めたため、中心静脈カテーテルを抜去・再挿入した。カテーテル先端部の培養では菌は検出されなかった。β-D-グルカン、カンジダ抗原の再上昇もなく、CRPも速やかに減少し、一般細菌の関与が考えられた。下血の軽快を確認し、4月初旬に高カロリー輸液を中止し、以後順調に経過している。

●症例4：87歳、男性。

2006年1月、重症肺炎で入院となり、酸素吸入とともにピアペネム0.3 g×2/日、メシル酸パズフロキサシン500 mg×2/日の点滴を開始した。同時に

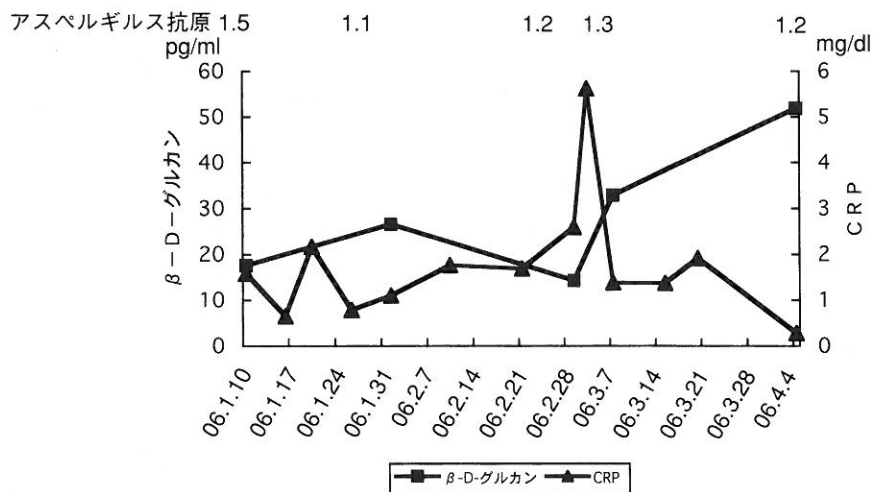


図5 症例5の血中β-D-グルカンとCRPの推移

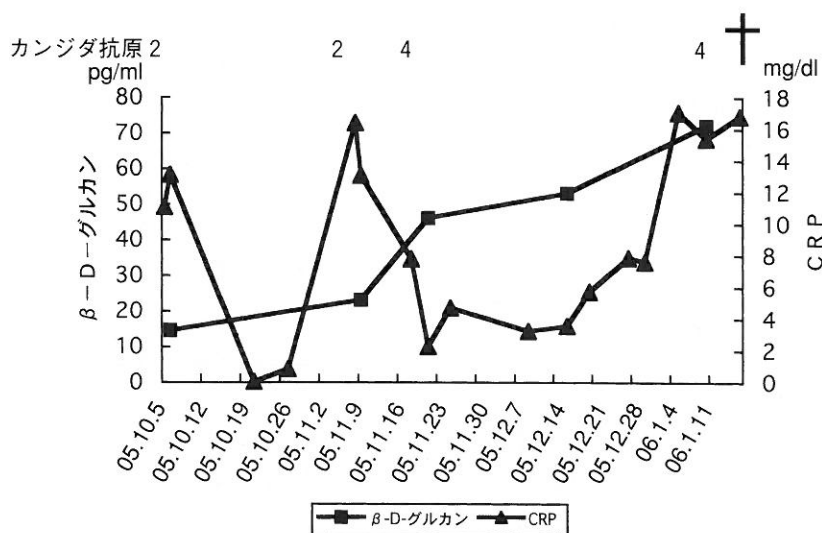


図6 症例6の血中β-D-グルカンとCRPの推移

ステロイドパルス療法を行ったが、入院後多臓器不全状態となった。高カロリー輸液を入院後2日目より開始した。入院時におけるβ-D-グルカン5.0pg/ml以下、カンジダ抗原は陰性であったが(図4)、入院後12日目に白血球22,510/mm³、CRP16.87mg/dlと再上昇を認めたため、中心静脈カテーテルを抜去・再挿入した。真菌症を疑い、経験的治療として³⁾ミカファンギンナトリウム50mg×2/日を点滴した。その時のβ-D-グルカンが300pg/ml以上であったが、カテーテル先端部の培養では菌は検出されなかった。ファモチジンは投与していたが、入院後40日を経過してから、消化管出血をおこすようになり、貧血のため照射赤血球M・A・Pの輸血を頻回に要した。β-D-グルカンは低下したが、カンジ

ダ抗原は漸次上昇した。MRSA肺炎も発症していて、塩酸バンコマイシンの点滴も行ったが、全身状態の悪化により3月中旬に死亡した。

●症例5：82歳、女性。

肺結核後遺症による右肺尖部に空洞が形成され、約5年前より、空洞内に肺アスペルギローマがみられるようになった症例である。咳・痰のため、2006年1月に入院となった。外来ではイトラコナゾール200mg/日を内服していたが、喀痰よりアスペルギルスは常に同定され確定診断例であった³⁾。合併症として特発性肺線維症とインスリン皮下注射で対応している糖尿病があった。入院時から軽度であるが、β-D-グルカン、アスペルギルス抗原は、カットオ

フ値を超えていることもあった(図5)。これに対し標的治療として³⁾ミカファンギンナトリウムの点滴を加えても、β-D-グルカン、アスペルギルス抗原の値に明らかな変化はなく、菌球の大きさも不変で、喀痰からのアスペルギルスも消失しなかった。しかし、咳・痰は軽減し退院した。なお、CRP値の変化と症状についても一致しなかった。

●症例6：79歳，男性。

特発性肺線維症で、在宅酸素療法で外来通院中であつたが、呼吸困難のため、2005年10月に入院となった。呼吸困難に対し、プレドニゾロンをまず60 mg/日投与より開始し、その軽減をはかり一時軽快した。しかし、細菌性肺炎を合併し、喀痰よりMRSA、緑膿菌、*Stenotrophomonas maltophilia*などが同定され、感受性を考慮して抗菌薬を投与したが、それらの効果は乏しく肺炎は改善しなかった。また、β-D-グルカン、カンジダ抗原は漸次上昇し(図6)、真菌症を疑い、経験的治療として³⁾ミカファンギンナトリウムの点滴を行つても、それらの上昇は続き、入院後3カ月で死亡した。

考 察

血液中にβ-D-グルカンが検出できることは、従来、抗生物質に不応性の発熱といったような臨床的な状況証拠以外に診断の根拠がなかった例において、血中β-D-グルカン測定 of 臨床的意義がきわめて大きいことを示している¹⁾。深在性真菌症のリスクが高い患者に発熱がみられた場合、積極的に血中β-D-グルカンを測定し、早期に対策を講じることが望ましい。

抗原検査法とは早期診断法の一つである血清診断であり、原因真菌の菌体成分を抗原として血清中から検出することによって、患者に非侵襲的に繰り返し検査を行うことによって、時には発症のモニタリングにも応用されている⁶⁾。

カンジダ敗血症の診断において、石井ら⁷⁾は、血中β-D-グルカン測定により、血液中のカンジダの存在を見逃すことはなく、血中β-D-グルカン値はその病勢の推移を反映していると述べている。自験例においても症例1, 2のごとくまず、真菌感染を疑いにくい症例での測定に有用であつた。

抗真菌剤投与による影響について臨床効果別に上野ら⁸⁾は報告している。臨床効果良好例では明らか

に血中β-D-グルカン値の低下を示したのに対し、効果不良例では有意の低下を示さなかったとしている。自験例においては症例5, 6のような特発性肺線維症では、β-D-グルカン値からみても抗真菌剤の効果が乏しかった。

救急集中治療領域において、重症例でリスクファクターを有す患者において高頻度に深在性真菌症の合併を認められ、治療を放置しておく、時として致命的となることを田中ら⁹⁾は報告している。しかし、早期の深在性真菌症の確定診断に用いられる真菌の血液培養の検出率は8%と低く、また確定診断を得るまで待つことで手遅れになることも少なくないとし、このため、早期治療にあたって、血中β-D-グルカンの有用性を述べている。自験例においてもリスクファクターを有する症例として、中心静脈カテーテルを留置した症例やステロイドホルモンを投与した症例に対し、深在性真菌症の発症の可能性に留意した。また、肺炎治療のために抗菌薬5日間以上の投与を必要とし、かつMRSA、緑膿菌などの耐性菌が検出されるようになった混合感染例と考えられるのは、症例3, 4, 6であり、当然先行した抗菌薬の投与もリスクファクターであつた。

既存の肺疾患として、自験例の症例1, 2, 5, 6のごとく、気腫性肺嚢胞症、気管支拡張症、肺線維症などを有する症例は日和見真菌症を合併しやすく、血中β-D-グルカンの測定をすべきであろう。

救急領域の多岐にわたる深在性真菌症に対するミカファンギンナトリウムによる経験的治療について八重樫ら¹⁰⁾は述べ、第一選択薬としてよいとしている。13例中11例で治療前にβ-D-グルカン値が陽性で、その全例でミカファンギンナトリウムを投与することにより、β-D-グルカン値の低下が認められ、最終的に生存例の全例で陰性化し、治療指標として臨床経過と相関していたとしている。

最後にファンギテックGテストMKの測定による特異反応について述べる。偽陽性を呈するものとして、セルロース系透析膜、クレスチン、ソニファイラン、レンチナン等の非特異的免疫賦活薬、血漿分画製剤(アルブミン、グロブリン等)、漢方薬の一部などがあるとされている⁴⁾。上野ら⁷⁾の検討では血液製剤全体で約2.0 pg/ml、新鮮凍結血漿では5.0 pg/ml、グロブリン製剤では2.0 pg/ml程度の血中β-D-グルカンの上昇を認め、アルブミン製剤については有意の上昇はなかったとしている。そのうち新鮮凍結血漿投与による上昇の機序は明らかで

なく、新鮮凍結血漿投与を必要とした症例は深在性真菌症をともなっている可能性もあるとしている。手術中に使用されたガーゼが血清 β -D-グルカンの上昇の原因となったものとしては、肺移植の術翌日に2,964pg/mlと異常高値を示した症例を大石ら¹¹⁾が報告している。一方、2005年の吉田らの報告¹²⁾ではファンゲテック G テスト MK による β -D-グルカン測定において改良アルカリ前処理液を用いることにより、非特異反応による偽陽性が少なくなり特異度が向上することが期待されるとしている。

以上より、肺感染症を疑われる症例に対しては、入院当初より血中 β -D-グルカンを経時的に測定することが、深在性真菌症の発症を診断するために重要であり、深在性真菌症の疑い例であっても、早期に抗真菌薬の投与の必要性を判断できることが示された。ただし、偽陽性がおこりうることも知られており、その測定値の評価には注意が必要であろう。

[文献]

- 1) Obayashi T, Yoshida M, Tamura H et al: Plasma (1+3)- β -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 345:17-20, 1995
- 2) 川上和義: 肺真菌症. In: EBM 呼吸器疾患の治療 2006-2007. 永井厚志, 吉澤靖之, 大田健ほか編, 中外医学社, 東京, p.154-177, 2005
- 3) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート解説. In: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 医歯薬出版, 東京, p.31-33, 2003
- 4) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 補助診断法: 血清診断 (特異抗原/抗体・代謝産物/菌体成分の検出). In: 各領域における深在性真菌症の診断・治療—ガイドライン理解のために—. 医歯薬出版, 東京, p.115-122, 2004
- 5) Deslauriers J, Gregoire J, Lebanc P: Bullous and bleb diseases of the lung. In: *General Thoracic Surgery sixth Ed.*, Shield TW, LoCicero III J, Ponn RB et al. Eds, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1187-1218, 2005
- 6) 大石和徳: 肺真菌症. In: 呼吸器疾患—state of arts 2003-2005. 北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹編, 医歯薬出版, 東京, p.385-387, 2003
- 7) 石井康夫, 菊池雷太, 野村憲弘ほか: カンジダ性敗血症における血清 (1+3)- β -D-glucan 測定の意義. *昭和医会誌* 64:360-367, 2004
- 8) 上野桂一, 長谷川泰介, 原田英也ほか: 血中 (1+3)- β -D-グルカン値に影響を及ぼす諸因子の臨床的検討. *日外感染症研* 15:93-96, 2003
- 9) 田中秀治, 後藤英昭, 榊 聖樹ほか: 深在性真菌症に対する Early Presumptive Therapy (EPT) の有効性の検討. *Jpn J Med Mycol* 45:203-208, 2004
- 10) 八重樫泰法, 佐藤信博, 稲田捷也ほか: 救急領域における深在性真菌症に対するミカファンギン (MCFG) による empiric therapy の治療成績. *Prog Med* 24:471-475, 2004
- 11) 大石 久, 星川 康, 岡田克典ほか: 肺移植術中のガーゼ大量使用にて血清 (1+3)- β -D-グルカン測定値の異常高値を示した 1 例. *日呼外会誌* 20:768-772, 2006
- 12) 吉田耕一郎, 二木芳人, 松田淳一ほか: 改良アルカリ前処理法を用いた血中 (1+3)- β -D-グルカン測定法の基礎的検討. *感染症誌* 79:433-442, 2005