

Amphotericin BとItraconazoleの併用が奏効した 弁付きグラフトのカンジダ性心内膜炎の1例

佐藤 工¹⁾, 森 克彦¹⁾, 畠井 芳穂¹⁾, 三森 重和¹⁾
村上 保夫¹⁾, 鈴木 清志¹⁾, 西山 光則¹⁾, 加瀬川 均²⁾
高橋 幸宏²⁾

榊原記念病院小児科¹⁾, 心臓血管外科²⁾

Key words :

Candida, prosthetic valve endocarditis,
Amphotericin B, Itraconazole

Successful Combination Therapy with Amphotericin B and Itraconazole for Prosthetic Valve Endocarditis Caused by *Candida Parapsilosis*: A Case Report

Takumi Sato,¹⁾ Katuhiko Mori,¹⁾ Yoshiho Hatai,¹⁾ Shigekazu Mimori,¹⁾ Yasuo Murakami,¹⁾
Kiyoshi Suzuki,¹⁾ Mitunori Nishiyama,¹⁾ Hitoshi Kasegawa,²⁾ and Yukihiro Takahashi²⁾

Department of ¹⁾Pediatrics and ²⁾Cardiovascular Surgery, Sakakibara Heart Institute, Tokyo, Japan

We experienced a 25-year-old woman with prosthetic valve endocarditis (PVE) caused by *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) after Ross operation for aortic valvular stenosis with regurgitation. At the time of Ross operation, the right ventricular outflow tract (RVOT) was reconstructed with a tricuspid valve graft made of a Goretex sheet. Four months after the Ross operation, she was re-admitted to our institute because of recurrent fever and was diagnosed with prosthetic valve endocarditis. *C. parapsilosis* was recovered from blood cultures, and vegetation was detected in the graft of RVOT by two-dimensional echocardiography (2DE). Antifungal therapy of fluconazole (FLCZ) and itraconazole (ITCZ) produced poor results. Combination therapy including amphotericin B (AMPH-B) and ITCZ resulted in good improvement of the clinical symptoms, and vegetation disappeared on 2DE. ITCZ was continued after the discontinuation of AMPH-B, and she has been free of relapse for two years.

要 旨

大動脈弁狭窄兼閉鎖不全(ASR)にRoss手術を施行した。術後右室流出路グラフトのカンジダ感染を惹起したが、Amphotericin B(AMPH-B)とItraconazole(ITCZ)の併用によって寛解し得たprosthetic valve endocarditis(PVE)の症例を経験したので報告する。25歳女性, ASR(AS; 左室-大動脈圧較差75mmHg, AR; III度)に対しRoss手術を施行。右室流出路の再建はGoretex-sheet 3弁付きグラフトを使用した。術後4カ月に発熱, 血液培養で*Candida parapsilosis*が検出され, 心エコー検査では肺動脈グラフト内に疣贅を認めた。Fluconazole(FLCZ)点滴静注とITCZ経口投与の併用では改善がなく, FLCZをAMPH-Bに変更した後, 臨床症状が改善し, 心エコー上疣贅も消失した。カンジダ性PVEに対するAMPH-BとITCZの併用療法の有効性が示唆された。

はじめに

Prosthetic valve endocarditis(PVE)は, 内科的治療のみで治癒に導くことは困難で, かつ真菌感染による場合は極めて予後不良との報告が多い。十分な抗真菌剤投与に加えて, 再弁置換術等の外科的治療が原則とされている¹⁾。今回われわれは, 右室流出路をGoretex-sheet 3弁付きグラフトで再建したRoss手術後, *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*)感染によってPVEを発症し,

Amphotericin B(AMPH-B)とItraconazole(ITCZ)の併用によって寛解し得た症例を経験したので報告する。

症 例

1. 患者
25歳女性。
2. 主訴
発熱。

平成13年12月7日受付
平成14年7月15日受理

別刷請求先: 〒036-8562 弘前市在府町5
弘前大学医学部小児科 佐藤 工

Table 1 Laboratory data

| Complete blood count | | Chemistry | | Serological test | |
|----------------------|---|------------------|-------------|--|----------------------------------|
| WBC | 3,400 / μ l | TP | 7.5 g/dl | Candida antigen | (+) |
| Stab | 7.0% | Alb | 4.3 g/dl | Aspergillus antigen | (-) |
| Seg | 32.5% | AST | 35 IU/l | (1-3)- β -d-glucan | 378 pg/ml |
| Lymph | 34.0% | ALT | 30 IU/l | D-arabinitol/Creat | 0.4 |
| Mono | 17.0% | LDH | 496 IU/l | | |
| Eosino | 9.5% | CPK | 28 IU/l | Bacterial culture | |
| RBC | 371 \times 10 ⁴ / μ l | ALP | 234 IU/l | Sputum | <i>Staphylococcus aureus</i> (+) |
| Hb | 10.3 g/dl | γ -GTP | 30 IU/l | Blood | <i>Candida parapsilosis</i> (+) |
| Ht | 31.0% | BUN | 9.0 mg/dl | | |
| Plt | 11.7 \times 10 ⁴ / μ l | Cr | 0.7mg/dl | MIC(μ g/ml)of antifungal agents | |
| | | Na | 141 mEq/l | Amphotericin B | 1.56 |
| Coagulation test | | K | 3.8 mEq/l | Fluconazole | 6.25 |
| Bleeding time | 5 min | Cl | 103 mEq/l | Miconazole | 3.13 |
| PT | 73% | Ca | 8.7 mg/dl | Itraconazole | 0.1 |
| TT | 67% | | | (Agar plate dilution method with Sabouraud's medium) | |
| | | Serological test | | Renal function | |
| | | CRP | 2.9 mg/dl | Creatinine clearance | |
| | | ASLO | <20 U | 87 ml/min | |
| | | IgG | 1,785 mg/dl | | |
| | | IgA | 239 mg/dl | | |
| | | IgM | 227 mg/dl | | |
| | | ESR(1 hour) | 23mm | | |

3. 現病歴

1 カ月健診で心雑音を指摘され、N病院で経過観察されていた。6歳時の就学前健診を契機にASが疑われて当科に紹介された。1980年8月(6歳)に心臓カテーテル検査を施行し、valvular AS(圧較差50mmHg)、軽度のARと診断した。さらに、1993年9月(19歳)の第2回心臓カテーテル検査では、圧較差は60mmHgで、II度のARを認めた。当時本邦でのRoss手術の普及は乏しく、結婚・妊娠を考慮した時に人工弁置換は術後管理が困難なことから、運動制限のもとに経過観察とした。

1999年3月(25歳)の第3回心臓カテーテル検査では、圧較差は75mmHgと増強し、ARもIII度と進行していた。経過中、自覚的に疾患に関連した心症状は認められていなかった。III度のARの存在のため経皮的バルーン拡張術の適応はなく、同年4月27日Ross手術を施行した。大動脈弁は肺動脈autograftで置換し、肺動脈主幹部はGoretex-sheet 3弁付きグラフトを使用して再建した。体外循環からの離脱時に、主として右室のポンプ失調に伴う低心拍出症候のため大動脈内バルーンポンピング(IABP)を必要とした。IABPは術後3日で中止し得た。術後9日にグラフト吻合部からの微細出血による心タンポナーデを来し、緊急開胸ドレナージ術を施行した。以後徐々に血行動態は安定し、術後37日に退院した。退院時の心エコーでは、軽度の右室壁運動低

下、右室流出路(グラフト内)の最大流速1.6m/sec、左室流出路に乱流なく、ごく軽度のARを認めた。

同年8月(術後4カ月)より悪寒を伴う39°C台の発熱が持続した。当科外来で施行した2回の血液培養で*C. parapsilosis*が検出され、8月27日当科に入院した。

4. 入院時現症

体温39.4°C、呼吸数20/分、心拍数110/分と洞性頻脈を認めた。心音は整で、胸骨左縁第2肋間に、グラフト内狭窄に起因するLevine 3度の収縮期駆出性雑音を聴取した。肝、脾腫なく、リンパ節の腫脹もなかった。皮膚に発疹はなかったが、後頭部に術後臥床中に形成された、一部癒痕を伴う小範囲の褥創を認めた。眼科検査は異常がなかった。

5. 入院時検査所見

1) 血液検査および細菌培養

CRPおよび血沈の軽度亢進を認めた。生化学検査ではLDHが上昇し、血清検査でカンジダ抗原陽性で、(1-3)- β -d-グルカンが高値を呈した。血液培養から検出された*C. parapsilosis*の最小発育阻止濃度(MIC; μ g/ml)はAMPH-B 1.56, FLCZ 6.25, ITCZ 0.10とITCZが最も良好な感受性を示した(Table 1)。

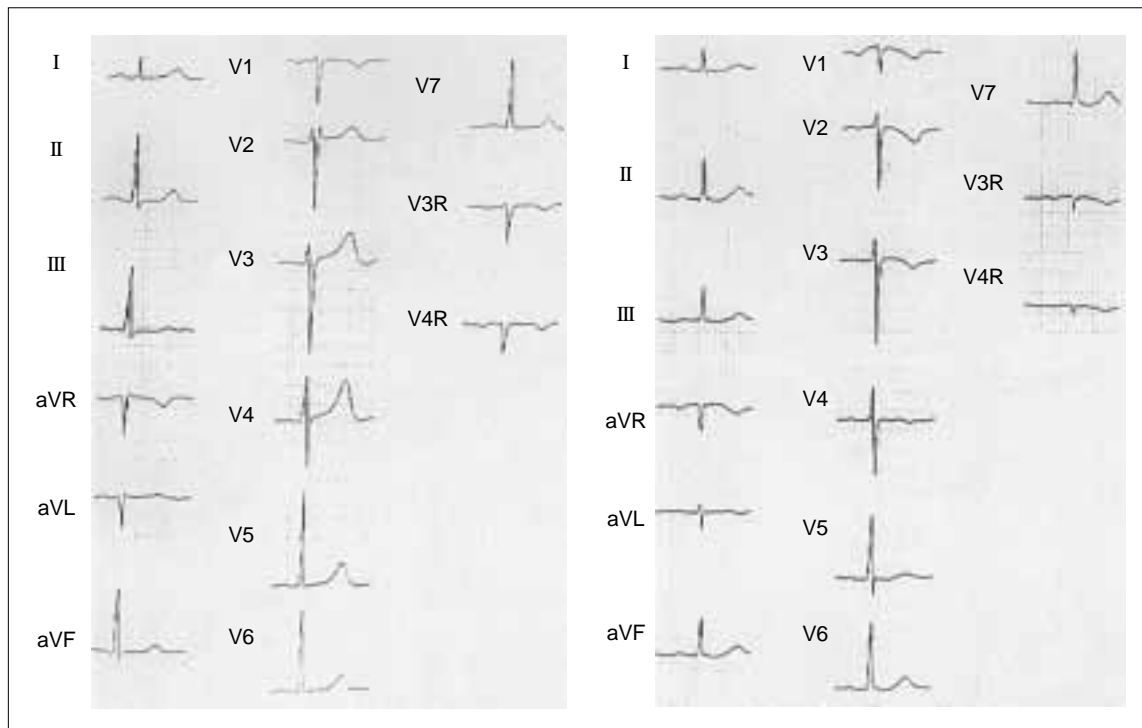


Fig. 1 Electrocardiogram.
A Before Ross operation
B Four months after Ross operation

A | B

2) 心電図

術前の心電図と比較すると、術後は左室肥大所見の改善と、V2～V4誘導の陰性T波を認めた (Fig. 1)。

3) 胸部単純X線

胸部X線像では、CTR 56%、肺野に異常所見はなかった (Fig. 2A)。

4) 断層心エコー

肺動脈グラフト内に人工弁に一致した6×14mm大の疣贅を認め (Fig. 3A)、その直上で2.5～3.2m/secの加速を認めた (Fig. 3B)。

以上により *C. parapsilosis* 感染によるPVEと診断した。Ross手術後間もない再開心術の危険性を考慮して、再弁置換術は行わず、抗真菌剤投与による内科的治療を優先する方針とした。

6. 入院後経過 (Fig. 4)

入院後FLCZ (400mg/日) 点滴静注とITCZ (200mg/日) 経口投与を併用し速やかに解熱し、CRPは入院26日目に0.8mg/dlと改善し、(1-3)-β-d-グルカン値も192pg/mlと低下した。しかし、心エコー上グラフト内の疣贅は縮小せず、さらに同日より再発熱と湿性咳嗽が出現した。血清LDHが559IU/lと高値を示し、胸部X線像で左下

肺野にconsolidationと胸水を認めた (Fig. 2B)。胸部CTでは左肺S₆～S₁₀の領域にほぼ均一なconsolidationを認め (Fig. 2C)、肺血流シンチでも同部位に一致した欠損像を認めた。以上の検査所見から肺梗塞と診断した。細菌の混合感染を考慮してパニペナム・ベタミブロンおよび硫酸アルベカシンも併用した。入院32日目に施行した心エコー検査で疣贅は消失していたものの発熱は遷延し、CRP 19.3mg/dlと高値を示したため、上記抗生剤およびFLCZは無効と判断してAMPH-BとITCZの併用療法に変更した。AMPH-Bは4mg/日より漸増し、入院38日目に30mg/日まで増量した。しかし、血清クレアチニン (Cr) が1.7mg/dlと上昇したため25mg/日に減量した。入院42日目にはCr 2.7mg/dl、クレアチニンクリアランス (Ccr) 20ml/minと腎機能低下を認め、1日のみ投与を中止した。翌日、AMPH-Bを18mg/日から再開した。入院48日目からはAMPH-Bを30mg/日で維持した。CRPは2～3mg/dlを推移し陰性化しないため、入院71日目からAMPH-Bを40mg/日に増量し、入院90日目に総投与量が約1.9gとなった時点で腎機能への影響を考慮して中止した (総投与期間 8週間)。しかしAMPH-B中止後6日で再発熱し、CRP 4.2mg/dlおよび(1-3)-β-d-グルカン 349pg/mlと悪化した。胸部X線像では右中肺野に新たな

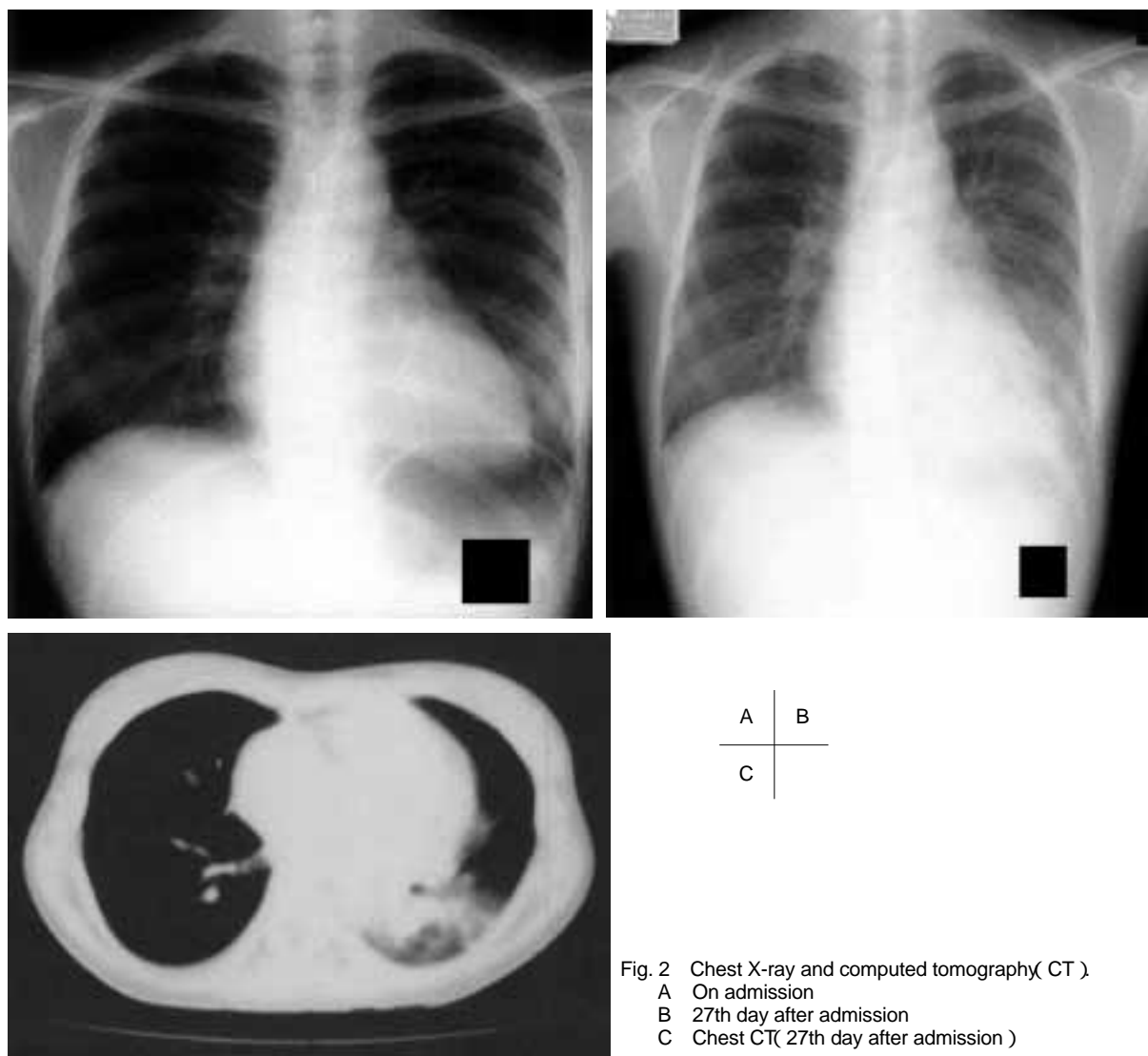


Fig. 2 Chest X-ray and computed tomography(CT)

- A On admission
 B 27th day after admission
 C Chest CT(27th day after admission)

小範囲のconsolidationを認めた．心エコーでは新たな疣贅を認めなかったが，微小塞栓を考慮して入院98日目よりITCZを300mg/日に増量した．以後は速やかに解熱し，CRPも陰性化，胸部X線所見も改善した．患者は1999年12月17日(入院113日目)に退院したが，直前の(1-3)- β -d-グルカンは188pg/mlと依然高値であったため，ITCZの内服を継続したところ，退院3週後に(1-3)- β -d-グルカンは正常化した．また入院時に陽性であったカンジダ抗原も同時期に陰性化した．

その後も再発予防を目的にITCZ 300mg/日を継続した．自験例は退院後9カ月を経て結婚し，退院後1年11カ月の時点で再発なく妊娠を熱望したことから，ITCZを200mg/日に減量して漸減中止の方針とした．しかし，その後間もなく間欠的な発熱が出現し，2001年

12月11日(退院後約2年)，精査目的に当科に再入院した．(1-3)- β -d-グルカンは137pg/mlと上昇し，血液培養で再度*C. parapsilosis*が検出され，心エコー上肺動脈グラフト内に疣贅を認めたため*C. parapsilosis*によるPVEの再発と診断した．内科的治療の限界と判断し，2002年1月16日，ホモグラフトによる弁置換術を施行した．

考 察

ヒトに病原性を有するカンジダ属は，ヒトの口腔内，消化管，皮膚，膣内等に常在しており，中心静脈カテーテルの長期留置，広域抗生剤の長期投与などが誘因となって深在性カンジダ症に進展する^{3,4)}．なかでも*C. parapsilosis*は皮膚の常在菌である．心臓血管外科領域においては，術前・術後を通じて中心静脈カテーテ

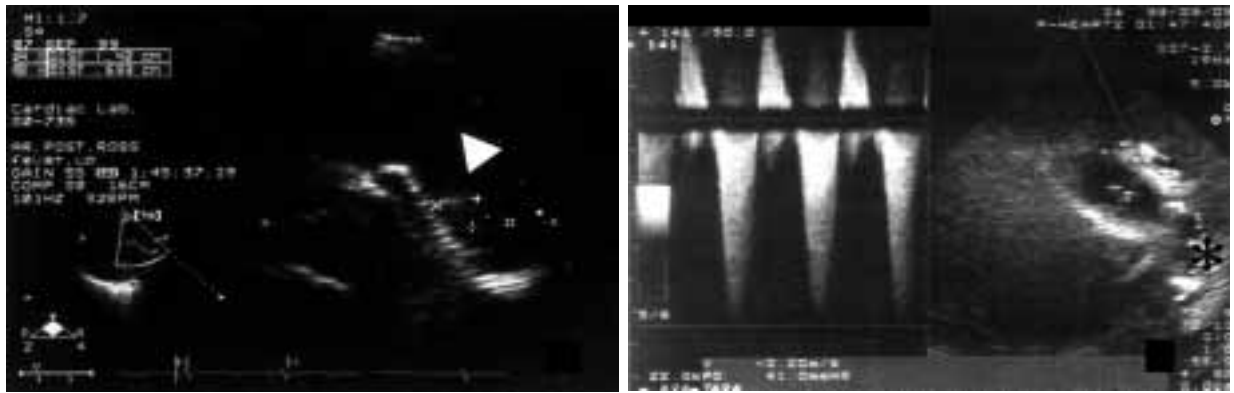


Fig. 3 Two-dimensional echocardiography.

- A Short axis view of right ventricular outflow tract shows vegetation(6×14 mm diameter) attached to the prosthetic valve()
- B Pulse Doppler tracing shows accelerated maximum velocity of 3.2 m/sec over the prosthetic valve(*)

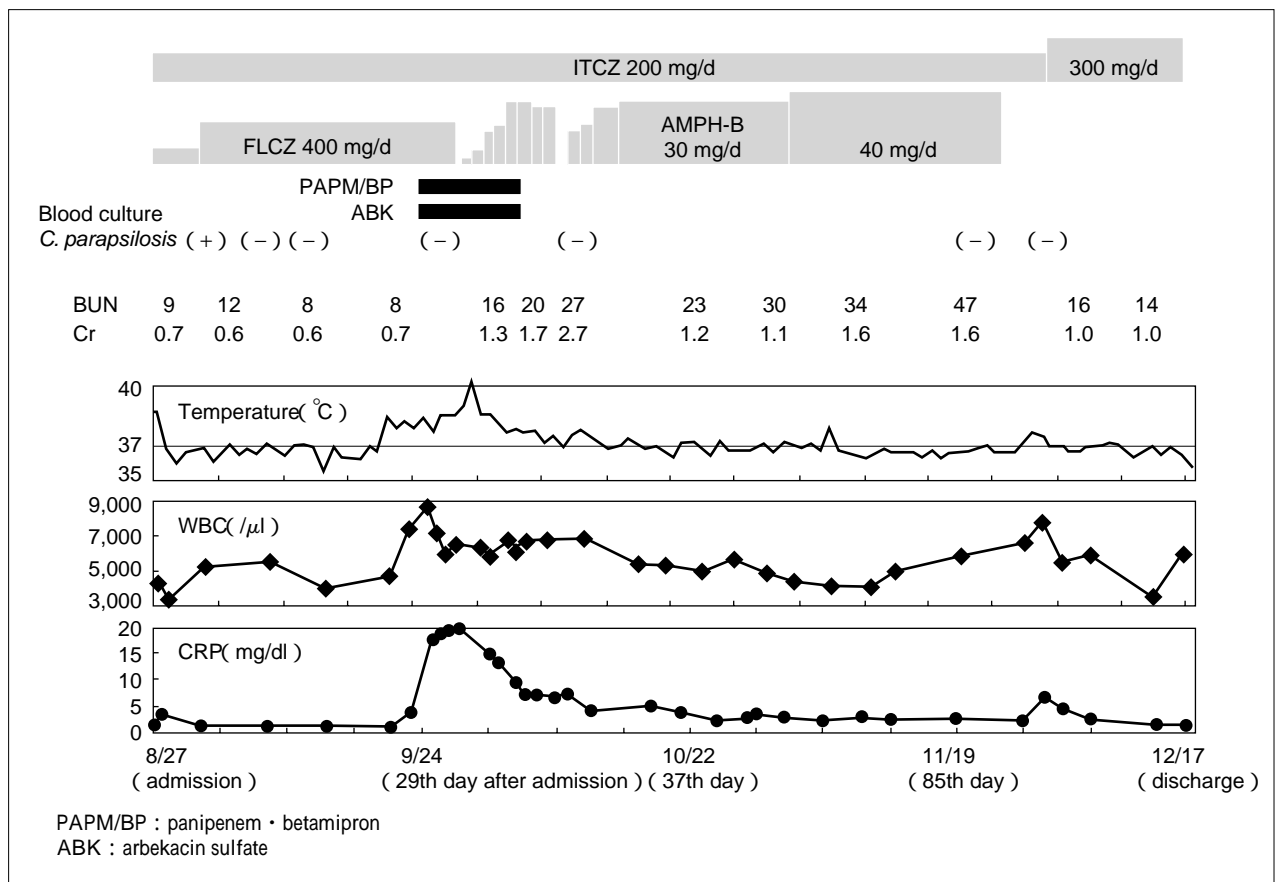


Fig. 4 Clinical course.

ルや尿道カテーテルなどの長期留置が日常的にみられ、一施設の中で弁置換術後に*C. parapsilosis*感染によるPVEが多発したとの報告がある⁵⁾。自験例ではRoss手術後に遅発性心タンポナーデを発症して、ドレーン留置も14日間と遷延したことなど*C. parapsilosis*に感染する危

険性が高く、また術後長期臥床によって形成された後頭部の褥創も感染経路であった可能性も考えられた。

真菌感染によるPVEに対する治療は、通常十分な抗真菌剤の投与と再弁置換術の施行が原則とされている^{1,2)}。しかし、術後に重大な心後遺症を残した例また

Table 2 Side effects of AMPH-B and their management

| Side effect | Management | Efficacy |
|------------------------------|--|--------------------|
| Fever, chill | hydrocortisone 25 mg IV* | Ineffective |
| | acetaminophen 500 mg PO* | Effective |
| | *Just before AMPH-B administration | |
| Nausea, vomiting | metoclopramide IV | Ineffective |
| | domperidone PO before meal | Ineffective |
| | slower infusion | Slightly effective |
| Hyponatremia and hypokalemia | Electrolyte adjustment intravenously or orally | Effective |
| Renal dysfunction | gradual dose increase | Effective(~) |
| | temporary reduction or interruption | |
| | urine alkalization by NaHCO ₃ IV | |
| | not to exceed 4 gm of total dosage | |

IV: intravenously, PO: per os, NaHCO₃: sodiumbicarbonate

はPVE発症時点で全身状態の不良な例では、再開心術の侵襲は大きい⁶⁾。自験例ではRoss手術後の右室機能低下により、体外循環からの離脱に際しIABPを必要とし、退院時の心エコーでも軽度の右室機能の低下を認めていた。この右室機能低下の原因は明らかではないが、人工心肺装着時右心系への心筋保護液の不足が推定された。以上の経過を踏まえて、Ross手術後4カ月という短期間での再開心術のリスクは大きいものと判断し、再弁置換術は施行せず抗真菌剤投与による内科的治療を選択した。

従来深在性真菌症に対する抗真菌剤はAMPH-Bが第1選択とされているが⁷⁾、強い骨髄抑制や腎障害など重篤な副作用が高頻度に見られること、近年FLCZの真菌性心内膜炎に対する有効例の報告が散見され^{8,9)}、重篤な副作用の頻度は低いことからFLCZを第1選択とした。さらにFLCZの*C. parapsilosis*に対するMICが6.25 μ g/mlと他の抗真菌剤に比し高値であったため、FLCZ単独では治療抵抗性となる可能性があるかと判断して、MICが最小のITCZの内服も併用した。ITCZはFLCZとともにトリアゾール系抗真菌剤に属して広い抗菌スペクトラムを有し、特に*Aspergillus*属にはAMPH-Bに次ぐ強い抗菌力を示すとされている¹⁰⁾。文献上ITCZ単独による深在性真菌症の治療報告として、本邦では宮崎¹¹⁾の*Candida glabrata*性心内膜炎、中里¹²⁾の*C. parapsilosis*の真菌血症の報告があり、いずれもおのおの6カ月と10カ月の投与で治癒し、重篤な副作用もみられなかったと報告している。

自験例では、治療開始後いったん臨床症状および検査データの改善傾向を示したものの、肺梗塞の合併に

より再発熱と炎症反応の増悪を認めた。FCLZのさらなる継続は無効と判断した結果、FCLZからAMPH-Bに変更した。重篤な副作用の出現で、AMPH-Bを減量ないし中止せざるを得ない状況も予想されたため、有効な抗真菌療法の維持を目的にITCZを継続した。経過中血清Crが最大2.7mg/dl、Ccr 20ml/minと腎機能が低下したが、乏尿に至らず尿量は十分に維持された。AMPH-Bの中止後腎機能は徐々に回復し、退院直前にはCr 1.0mg/dl、Ccr 56ml/minに改善した。AMPH-Bの総投与量が4~5g以下であれば腎障害は可逆的であるとされ⁷⁾、自験例において約1.9gに抑えられ得たことで、腎機能が早期に回復したと思われる。

またTable 2に示したごとく点滴中の発熱、嘔気・嘔吐、食欲不振、電解質異常など多様な副作用がみられた。AMPH-B投与中の悪寒を伴う発熱に対しては、ハイドロコチゾンの静注の効果はなく、アセトアミノフェン500mgの前投薬が有効であった^{7,13)}。嘔気、嘔吐といった腹部症状に最も難渋し、制吐剤は無効であった。腹部症状は点滴中から終了後数時間持続した。AMPH-Bの点滴速度を緩徐にし(3~6時間以上)、食事時間を考慮して投与開始を調整することで軽微ながら症状の緩和が得られた。発熱や腹部症状は患者の治療意欲の減退と直結するため、AMPH-Bの副作用として重視すべきであり、患者のQOLを考慮したきめの細かい管理を必要とした。

自験例はAMPH-B中止後再発熱とCRPの増悪を認めたが、ITCZの増量によって改善した。その後もITCZを継続したところ、退院直前までは依然高値であった(1.3) β -d-グルカン値が退院3週後に正常化した。このこ

とから、PVEの鎮静化におけるAMPH-BとITCZの併用療法の有効性が示唆された。

自験例は退院後9カ月を経て結婚し、妊娠を強く希望した。動物実験においてITCZの胎児催奇形性の報告があり^{14, 15)}、妊婦への投与は禁忌とされていることから、われわれは中止か継続かの選択を迫られることとなった。ITCZの長期予防投与についての明確な基準・指標がなく、同様の症例報告もないことから、われわれは慎重に漸減中止した上で妊娠を許可する方針とした。結果的にITCZの減量開始後間もなく再発したが、減量と再発の因果関係は不明である。しかし、少なくとも退院後約2年間はITCZが再発を阻止し得たと思われる。PVEに対する再弁置換術を回避できることは患者にとって大きな恩恵をもたらすものであり、今後急性期の治療に加えて再発予防に対してもより多くの知見の集積が望まれる。

結 語

Ross手術後に*C. parapsilosis*感染によるPVEを発症した症例に対し、術後早期(4カ月)の再開心術のリスクを考慮した結果、再弁置換術は行わず抗真菌剤投与による内科的治療を選択した。抗真菌剤としてAMPH-BとITCZを併用し、臨床症状・血液データの改善が得られ、心エコー上疣贅も消失した。両者の併用は有用であった。

本論文の要旨は第36回日本小児循環器学会総会・学術集会(2000年、鹿児島)において報告した。

【参考文献】

- Turnier E, Kay JH, Berstein S, et al: Surgical treatment of *Candida* endocarditis. *Chest* 1975; 67: 262-268
- 玉木修司, 川副浩平, 加瀬川均, ほか: 多様な病状を呈し再再人工弁置換術により救命し得た僧帽弁真菌性心内膜炎の1症例. *日胸外会誌* 1988; 36: 184-188
- 比留間政太郎: カンジダ症. *Derma* 2001; 51: 21-26
- Weems JJ Jr: *Candida parapsilosis*: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 756-766
- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, et al: An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 147-153
- Aspesberro F, Beghetti M, Oberhansli I, et al: Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 275-280
- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical Experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 308-329
- 藤川知子, 一木崇宏, 東館義仁, ほか: 内科的治療にてvegetation消失をみた真菌性心内膜炎の1例. *日小循環誌* 1993; 9: 311-316
- 長井英夫, 山田素宏, 勝木達夫, ほか: 僧帽弁置換術とfluconazoleで完治し得たカンジダ性心内膜炎の1例. *心臓* 1994; 26: 529-533
- 亀井克彦: 各種真菌に対する抗真菌活性と薬剤感受性試験. *化学療法の領域* 2000; 16: 27-32
- 宮崎浩彰, 米村美恵子, 柳谷信吾, ほか: 内科的治療が可能であった*Candida glabrata*性心内膜炎の1例. *日本内科学会雑誌* 1999; 88: 1096-1098
- 中里 満, 秋場伴晴, 鈴木 浩, ほか: *Candida parapsilosis*による深在性真菌症に対しitraconazoleが奏功した閉塞性肥大型心筋症の1例. *日小循環誌* 1997; 13: 471-475
- 大野竜三: 抗菌剤ハンドブック改訂2版. 大阪, 世界保健通信社, 1992, pp162-163
- William I, Kubota K, Gillian P, et al: PEM report number 7. Itraconazole. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1993; 2: 423-443
- Van Couteren H, Heykants J, De Coster R, et al: Pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infect Dis*.