

■消化器外科における真菌症 1

消化器外科における新しい真菌症対策

MANIWA YOSHIO/TANIMURA HIROSHI/SAKAGUCHI SATORU/KINOSHITA HIROYUKI/KONTANI TADASHI

馬庭芳朗/谷村 弘/坂口 聡/木下博之/紺谷忠司 ●和歌山県立医科大学第2外科

はじめに

消化器外科領域で術後感染症の治療は最も重要な課題の一つであり、特に手術侵襲の拡大やいわゆる compromised host への治療機会が増加し、深在性真菌症の対策が改めて問われる時代になってきた。

したがって、消化器外科における真菌症についても、その現状と治療を再考する必要がある。

■術後真菌感染症の特徴と現状

感染症の診断は、感染巣から起炎菌が同定できれば、それで診断を確定することができる。しかし、深在性真菌症では感染巣の決定や検体の採取が困難なことが多い。たとえ真菌が検出されても、血液から検出された場合を除いて、真菌は皮膚や消化管の常在菌であるため、治療の対象となるか否かの判断は困難である。

とはいえ、真菌感染症が発症するとその死亡率は著しく高いため、血中 β -D-glucan 値や CAND-TEC など血清学的補助診断を積極的に行うとともに、真菌感染症の動向と特徴を常に把握しておくことが肝要である。

1994年4月～1995年3月までの2年間の消化器外科術後の細菌学的動向を調査すると、133例に真菌が検出され、そのうち66例(49%)は真菌感染症の臨床症状が出現した。

手術の部位は、食道癌術後では縫合不全に伴う頸部創感染や重篤な全身真菌感染症が多く、また、真菌の発育に有利な pH である膵液や胆汁の漏出を伴いや

すい胃癌の膵合併切除例や、肝癌・膵癌術後の腹腔内膿瘍に真菌感染症が多いという特徴がある。また、菌血症を除き、混合感染の比率が高い。

真菌の種類では、*Candida albicans* が42.4%と最も多く検出されたが、fluconazole (FLCZ) に抵抗性のある *Candida glabrata* の検出率も30.3%と最近増加しており、FLCZ 投与後に菌交代として残存する場合も多い。また、2種類以上の真菌が複数の感染巣から検出される重篤例や多剤耐性の *Candida krusei* も1例出現していることには注意を要する(図1)。

すなわち、FLCZ の登場で真菌感染症の治療成績も向上したが、その安易な使用も再考されるべき時期になったといえる。

■抗真菌化学療法を選択

現在、わが国で使用できる抗真菌剤は、ポリエン系の amphotericin B (AMPH)、フルオロピリミジン系の flucytosine (5 FC)、アゾール系の miconazole (MCZ)、FLCZ、itraconazole (ITCZ) があるが、それらの薬剤の特性をよく考えて使用する必要がある。

アゾール系抗真菌剤の使用法と予防投与

FLCZ は、①安全性が高い、②水溶性であって体内動態に優れ、経口剤と注射剤が選択できる、などの理由から、わが国でも海外でも最も汎用されている(図2)¹⁾。

真菌感染のハイリスク患者に対する予防や維持療法、消化管感染症、尿路感染症には第一選択としてよい。

しかし、①アスペルギルスや *C. glabrata* や *C. krusei*

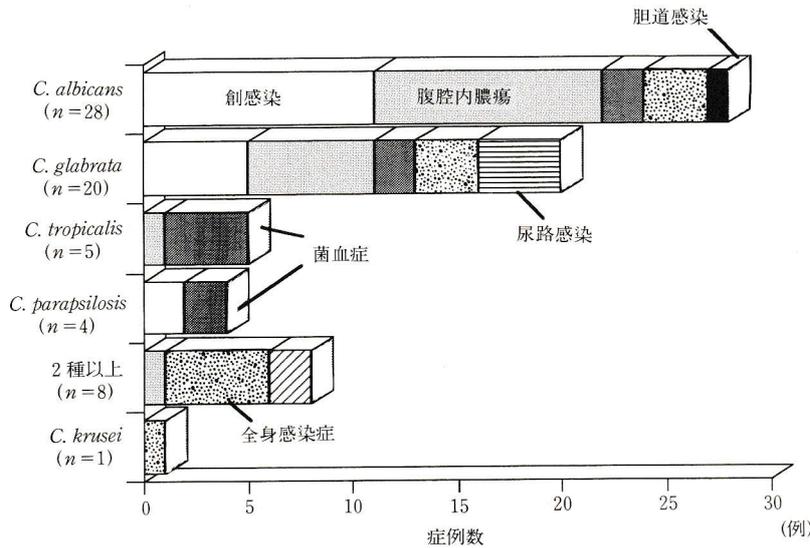


図1 消化器外科術後真菌感染症66例の検出菌
(和歌山医大第2外科, 1993.4~1995.3)

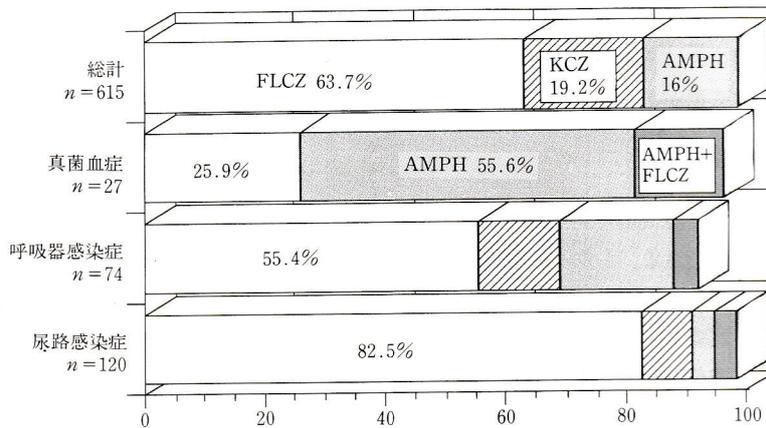


図2 抗真菌薬の使用状況
(Grasela TH ら¹⁾, 1994)

など一部のカンジダに対する抗菌活性が弱い, ②静菌的にしか作用しないため重篤な感染が成立している場合や, 患者の免疫能が著しく低下している場合の有効率がよくない, などの欠点をもつ。

われわれは, 術後真菌感染症のリスクが高い肝胆道系の major surgery に対し, FLCZ を術前経口投与し, その有用性を検討した結果, FLCZ 100 mg 術前3日間投与でも, 肝・胆嚢組織内濃度や血清・胆汁中濃度は *C. albicans* の MIC 1.25 µg/ml をはるかに上

回ることが判明し, 非投与肝切除 15 例中 6 例 (40%) に術後真菌感染症が発症したのに比べ, FLCZ を術前予防投与した 18 例ではそれが 1 例 (5%) に減少し, 有意に術後真菌症の発症を防止できた²⁾。

一方, itraconazole (ITCZ) は FLCZ より置換基を長く疎水性とすることで, 標的である真菌小胞体のチトクローム p 450 酵素を強力に阻害し, 強い抗菌活性を発揮する。

癌患者の化学療法時の維持療法や術後潜延する深在

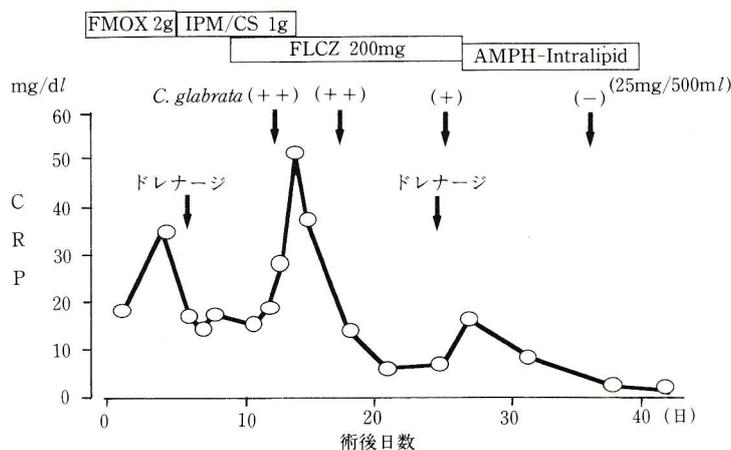


図3 胃全摘術後の真菌性横隔膜下膿瘍に対する AMPH 混和脂肪乳剤の効果

性真菌症に対し、効果が期待される。しかし、経口剤しかなく、酸性条件下で良好に吸収される(食後の服用がよい)ため、消化器外科領域では使用が制限される。

AMPH と新しい DDS

AMPH は発熱や腎機能障害などの副作用が強く、その使用は制限されてきたが、その作用は殺菌的であり、真菌血症や重篤な深在性真菌症、アスペルギルス感染症にはいまだ第一選択である(図2)。

欧米では、この AMPH の副作用を軽減する目的でリポソームに AMPH を封入した製剤(アンピソーム)やリピッドコンプレックスに封入した製剤(ABLC)が開発され、一部ですでに臨床使用されている³⁾。

これらの薬物送達システム(DDS)を用いた製剤のほかに、わが国でも臨床使用可能なものとして、市販の静注用脂肪乳剤に AMPH 注射剤を混和する方法がある。

実際、血液悪性疾患の化学療法時に臨床使用し、副作用の減少と治療成績の向上を認めたとの報告もある⁴⁾。

静注用脂肪乳剤は両性界面活性剤であるレシチンで中性脂肪の大豆油を乳化し、脂肪を静注可能としているが、製剤学的安定性を考慮してレシチンを多めに加えてある。このため、余剰のレシチンはそれ自体でミセルを形成しているほか、AMPH を混和すると AMPH-脂質複合体を形成することが最近の検討に

より判明した⁵⁾。

われわれは現在まで、4例の FLCZ に抵抗を示した術後深在性真菌症に対し、インフォームドコンセントを行ったうえで、AMPH 混和脂肪乳剤を使用し、良好な結果を得ている。

その一例を紹介する。症例は胃癌胃全摘、膵体尾部合併切除術後に膵液瘻と腹腔内膿瘍を併発した。膿瘍ドレナージと FLCZ 投与にもかかわらず、炎症所見の潜延と *C. glabrata* の排菌を認め、しかも慢性腎不全のため AMPH の投与も危惧された。このため、AMPH (25 mg) 混和 10% イントラリピッド 500 ml を7日間投与し、菌の消失とともに炎症所見も消退した。また、腎機能の悪化や発熱などの副作用も認めなかった(図3)。

■中心静脈カテーテル感染症対策

消化器外科領域で最も注意すべき真菌感染症の一つが、中心静脈カテーテル感染症である。*Candida* が菌検出例の 40~70% を占め、しかも単独感染の頻度が高い^{6,7)}。その理由として、癌患者や拡大手術などいわゆる compromised host が多いという真菌感染症の一般的な特徴に加えて、① *Candida* が、脂肪乳剤中では増殖速度を増す、②輸液フィルターをも菌糸を伸ばして通過できる、③周術期に広域スペクトラムの抗菌薬を使用していること、があげられる。

カテーテル敗血症は発症するとカテーテルの抜去以外有効な治療法はなく、真菌性眼内炎や続発性の肺炎、

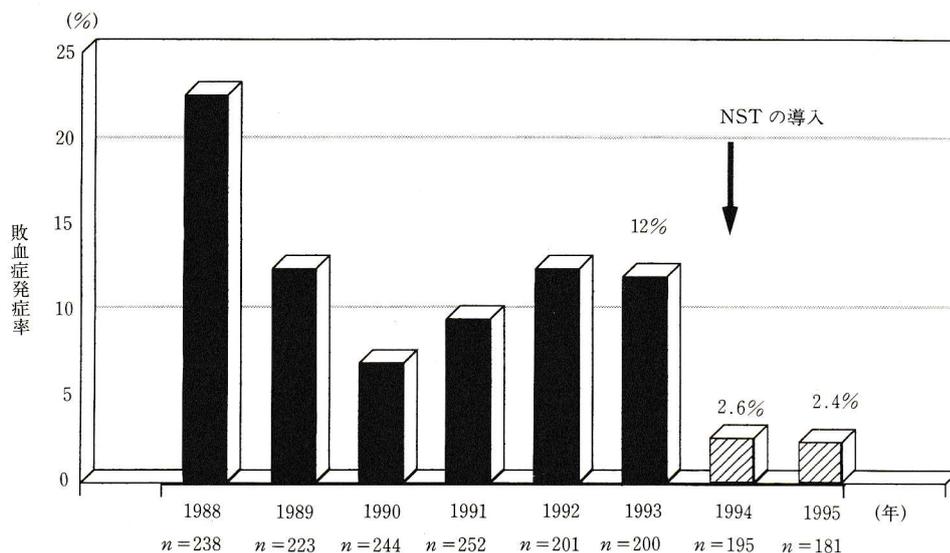


図4 NSTの導入によるカテーテル感染症の防止効果

表 中心静脈カテーテル感染症防止における輸液・栄養管理チームの役割

1. カテーテル管理(外因性の感染機会を減少させる)
 - 1) 輸液ラインをI-システムに統一：三方活栓の排除による輸液ラインからの感染防止
接続部強化による血液逆流、栓塞の減少
 - 2) チームによる輸液ラインの交換(週1回)とカテーテル挿入部の消毒(週2回)の徹底
2. 輸液・栄養管理(長期の中心静脈栄養を是正し、bacterial translocationを防止する)
 - 1) 中心静脈栄養症例の選別
 - 2) 経腸栄養や末梢静脈高カロリー輸液への早期転換
 - 3) 術前からの栄養管理の徹底：免疫能の改善
 - 4) 輸液処方の簡素化，ダブルバック製剤の奨励，薬剤部での混注：感染機会の減少
3. カテーテル感染症に対する医療従事者の啓蒙

腎不全，ショックなどの合併症も無視できない。

このカテーテル感染症の最も有効な対策は，早急に輸液・栄養管理チーム nutrition support team (NST)を設立し，可能なら病院全体を，少なくとも病棟単位で一元的に管理することにつきます。

われわれも，1994年度より外科病棟内に管理チームを設立しカテーテル感染症の撲滅に努めた。その結果，以前は10%以上あった感染症を2%程度に減少させることができた(図4)。

すなわち，I-システム(ニプロ)の導入による三方活栓の排除やカテーテル刺入部の消毒管理の徹底など，外因性の感染源に注目するのみならず，経腸栄養への転換や併用など内因性の fungal translocation の防

止，加えて感染症管理で最も重要である医療従事者の意識徹底など包括的な対策が奏功した(表)。

このカテーテル感染症の症例数の減少に加えて，真菌検出率も著明に減少し，1988年～1993年の6年間の72%から，NST導入後2年間は12%検出されるのみとなり，カテーテルからの検出菌は，他の感染巣から証明された菌が遅れて検出されることが特徴となった⁸⁾。

すなわち，カテーテル管理のまずさが真菌感染と密接に関係していることが検出菌の変遷からも立証できたといえる。

結 語

真菌感染症の効果的な対策として、①真菌感染症ハイリスク症例の把握と血清学的補助診断の積極的な活用、②抗真菌剤の的確な使用と新しい DDS 製剤の開発、③ NST に代表される包括的な全身管理、が重要であるとともに、術後の感染予防を目的とした抗菌薬の適正な評価と使用も忘れてはならない。

文 献

- 1) Grasela TH, Pasko MT, Goodwin SD *et al.*: Use of antifungal therapy in hospitalized patients in results after the marketing of fluconazole. *Ann Pharmacother* 28: 261-270, 1994.
- 2) 谷村 弘: 外科領域における真菌症対策. 深在性真菌症の最新治療計画, 101-115, 上田 泰, 清水喜八郎編, メディカル・ジャーナル社, 東京, 1993.
- 3) Janknegt R: Liposomal and lipid formulation of amphotericin B. *Clin pharmacokinet* 23: 279-291, 1992.
- 4) Moreau P, Milpied N, Fayette N *et al.*: Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 30: 535-541, 1992.
- 5) 馬庭芳朗, 谷村 弘, 木下博之ほか: アンホテリシン B リピッドマイクロスフェアの製剤学的特徴. 深在性真菌症フォーラム第3回学術集会講演集: 54-55, 1996.
- 6) 坂口 聡, 谷村 弘, 馬庭芳朗ほか: 中心静脈カテーテル敗血症の検討. *JJPEN* 16: 889-895, 1994.
- 7) 上野桂一, 宮崎逸夫: 術後真菌感染症の治療. *消化器外科* 17: 101-107, 1994.
- 8) 谷村 弘, 村上浩一, 馬庭芳朗ほか: 起炎菌不明の感染症に対する集中治療. *集中治療* 8: 147-153, 1996.

■O157のすべて

'96. 10. 31. 発売

臨床と微生物 Clinical Microbiology

23巻臨時増刊号

腸管出血性大腸菌 (Vero毒素産生性大腸菌)

監修・竹田美文 B5判約100頁 定価2,575円(本体2,500円)

日本中を震撼させた病原性大腸菌O157の最新情報をこの一冊に!

はじめに/病原性大腸菌O157とは/Vero毒素の構造/Vero毒素の作用機作/腸管出血性大腸菌の分離培養法/腸管出血性大腸菌の免疫学的検査法/腸管出血性大腸菌のPCRによる同定/腸管出血性大腸菌感染症の血清学的診断法/腸管出血性大腸菌の分子疫学/わが国におけるVero毒素産生性大腸菌の分離状況/家畜および肉のVero毒素産生性大腸菌汚染/フタ浮腫病/腸管出血性大腸菌感染症の臨床一

症状と治療法/溶血性尿毒症症候群/腸管出血性大腸菌感染症に併発する脳症/埼玉県某幼稚園で流行したE. coli O157:H7による出血性大腸菌/Vero毒素産生性大腸菌O111:Hによる出血性大腸炎の経験/Vero毒素産生性大腸菌に対するワクチン開発研究/資料:厚生省の通知、対応など

プリオン病 —牛海綿状脳症のなぞ—

'96. 9月発売

山内一也・小野寺節著 B6判140頁 定価2,266円

今春の“狂牛病”パニック後の最新成果をふまえ、プリオン病の本質に迫る本格的解説書

スローウイルス感染とプリオン

山内一也・立石潤監修 B5判310頁 定価9,270円(本体9,000円)

わが国初のプリオン病に関する専門書。好評発売中。“狂牛病”も詳説。

蘇る細菌—劇症型A群レンサ球菌感染症の出現

渡辺治雄・清水可方監修 '97. 1月刊



近代出版

〒150 東京都渋谷区渋谷2-10-9 振替 00190-8-168223

TEL 03(3499)5191 FAX 03(3499)5204