

原 著

フルコナゾールで再燃を繰り返した
内因性真菌性眼内炎

Recurrences of Endogenous Fungal Endophthalmitis after Fluconazole Treatments

大 矢 佳 美* 難 波 克 彦*²Yoshimi OYA*, Katsuhiko NANBA*²

要 旨

過去13年間に発症した内因性真菌性眼内炎4例の治療と経過を検討した。全例、悪性腫瘍術後に発症していた。4例中3例で発症前に中心静脈高カロリー輸液 (intravenous hyperalimentation, IVH) が施行されており、うち2例にカテーテル先端培養で *Candida albicans* が検出された。両眼性の3例はIVHの施行歴があり、抗真菌剤で経過良好のうちに治癒した。片眼性の1例はIVHとは無関係と考えられ、フルコナゾール全身投与単独で再燃を7回繰り返した。黄斑部の線維増殖のため矯正視力は0.08に低下した。現行の治療で完治しない場合は、副作用や合併症の可能性はあっても、別の治療法も試みる必要があると思われた。

はじめに

深在性真菌症は、悪性腫瘍、大手術、中心静脈高カロリー輸液 (intravenous hyperalimentation, 以下IVH) の施行歴などの背景を持つ患者や、大量の抗生剤やステロイド剤の使用例などが、日和見感染した真菌血症から続発することが多い。内因性真菌性眼内炎は、そのうちの一つである¹⁾²⁾。

真菌性眼内炎に対する治療薬は、眼内への移行性が優れており³⁾⁴⁾、副作用の少ないフルコナゾール (fluconazole, 以下FLCZ) が第一選択とされており⁵⁾⁶⁾、それによる良好な治療成績が多数報告されている⁷⁻¹⁰⁾。その反面、FLCZの殺菌効果はアンフォテリシンB (amphotericin B, 以下AMPH-B) より劣り、*Candida*属以外には効果が低い¹¹⁾。また、真菌性眼内炎の起原菌として圧倒的に多い *Candida*属に¹²⁾¹³⁾、FLCZ耐性菌が出現してきているなどの問題点がある¹⁴⁾。過去の報告で、FLCZに反応せず、他の薬剤や硝子体手術などの治療法に変更した難治例が散見されている¹⁰⁾¹⁵⁾。

一方、硝子体手術の確立により、薬物治療抵抗性の難治例や、黄斑部病変を有する症例の早期手術など、適応が広がり、視力予後も向上している¹⁶⁻¹⁸⁾。

当院にて過去13年間に発症した内因性真菌性眼内炎4例の経過について調査したので報告する。

対象および方法

対象は、1994年1月～2006年12月までの13年間に、内因性真菌性眼内炎と診断された4例である。性別は男性2例、女性2例、年齢は67～74歳 (平均年齢70.0±3.2歳)。3例は両眼性、1例は片眼性であった。

4例の眼内炎発症の年、基礎疾患、手術の既往、IVHの施行歴、IVHから発熱までの期間および眼症状出現までの期間、初診時矯正視力、最終矯正視力、治療内容、血液培養結果を調査した。

結 果

4例の経過を表1に示した。全例悪性腫瘍術後であった。3例は発熱前にIVHカテーテルが留置されていた。症例2はIVHを施行される前に発熱があり、FLCZで軽快していることから、眼内炎はIVHとは無関係と思われた。症例1, 3, 4のIVHから発熱するまでの期間は、10～21日間 (平均15.0±5.6日間) であった。IVHから眼症状出現までの期間は18～23日間 (平均20.3±2.5日間) であった。症例1, 4でIVHカテーテル先端の培養より *Candida albicans* が検出された。症例2, 3では真菌は同部位あるいは血液の培養より検出されなかったが、臨床所見から内因性真菌性眼内炎と診断した。病期は石橋分類¹⁹⁾

表1 4例の経過

症例	年齢 (歳)	眼内炎 の発症 (年)	眼	基礎疾患	手術 の既往	IVH の既往	IVHから 発熱までの 期間(日)	IVHから 眼症状出現 までの期間 (日)	初診時 矯正視力	最終 矯正視力	治療	血液培養 結果
1	68	1997	両	膵臓癌	○	○	10	18	RV=0.7 LV=0.7	RV=1.0 LV=1.2	FLCZ 100mg の点滴, 内服	<i>Candida albicans</i>
2	67	1997	右	肺癌	○	発熱後開始	—	—	0.02	0.08	FLCZ 400, 200, 100mgの 点滴, 内服	陰性
3	71	2004	両	十二指腸癌	○	○	21	20	RV=1.2 LV=1.2	RV=1.2 LV=1.2	MCFG 75mg 点滴, FLCZ 200mg 内服	陰性
4	74	2004	両	十二指腸癌	○	○	14	23	RV=1.2 LV=1.2	RV=1.2 LV=1.2	F-FLCZ 800, 400mg の静注, FLCZ 400, 200mg の内服	<i>Candida albicans</i>

IVH: Intravenous hyperalimentation, ○: 既往あり, FLCZ: Fluconazole, MCFG: Micafungin, F-FLCZ: Fosfluconazole

を用い、症例1, 3, 4はⅡ期、症例2はⅢa期であった。症例1, 3, 4はFLCZまたはミカファンギン(micafungin, MCFG)の内科的治療で経過良好のうちに治癒した。症例4は肺に顆粒影がみられたため、 β -D-グルカン値が179.2pg/mLから49.9pg/mLに下がるまでの約6か月間、FLCZの治療を継続した。以下に再燃を繰り返した症例2の経過を提示する。

症例2: 67歳, 男性。

主 訴: 右眼の霧視。

既往歴: 高血圧, 肺炎。

家族歴: 弟 大腸癌, 娘 乳癌。

現病歴: 1997年4月に当院呼吸器外科にて右上肺癌の手術を受けた。術後3日目38.1°Cの発熱と喘鳴があり、WBC10000, CRP13.2であった。抗生剤の点滴治療により、4日後には解熱した。この時の喀痰培養で*Candida spp.*と*Staphylococcus epid.*が検出された。胸部レントゲンで、以前より指摘されていた右下肺の炎症性変化の悪化がみられ、肺炎が疑われた。術後12日目再度38.9°Cの発熱と喘鳴が出現し、WBC19800, CRP17.6であった。抗生剤の点滴静注を施行されたが解熱しなかった。術後18日目にIVHが初めて導入され、FLCZ200mgの点滴静注を受け、翌日には解熱した。血液培養とカンジダ抗原は陰性であった。FLCZは9日間で中止された。術後56日目に38.8°Cの3度目の発熱

があり、同科再入院した。抗生剤の点滴静注で解熱せず、FLCZ200mgの点滴静注が施行され、翌日に解熱し、徐々に肺炎症状は軽快した。FLCZ100mg内服に漸減されて同科退院となった。術後86日目右眼の霧視を自覚し近医眼科受診した。硝子体混濁を指摘され、翌日当科紹介受診となった。初診時の視力は右0.02(0.02×+2.0D⊖cyl-2.5D Ax80°), 左0.3(1.2×+1.75D⊖cyl-2.5D Ax90°), 眼圧は右10mmHg, 左11mmHgであった。右眼の前房内に炎症細胞がみられ、右眼底の黄斑部に硝子体腔に突出した黄白色滲出斑と軽度の硝子体混濁がみられた(図1A)。真菌血症は証明されていなかったが、臨床所見と経過より真菌性眼内炎、石橋分類Ⅲa期と診断された。FLCZの点滴を400mg3日間, 200mg6日間, 内服を200mg47日間, 100mg14日間の計70日間、内科的治療が行われた。その結果、右眼底の黄斑部滲出斑は消失し、右矯正視力は1.0に改善した(図1B)。しかし、治療中止後約1.5か月で黄斑部の滲出斑が再発した。その後、眼内炎は、FLCZを200~400mgに増量すると軽快し、200または100mgに漸減すると再燃した。発症してから脳梗塞で死亡するまでの約1年4か月間に再燃を7回繰り返した。その間に黄斑部の線維増殖が進み、最終的に右視力は0.08(矯正不能)となった。

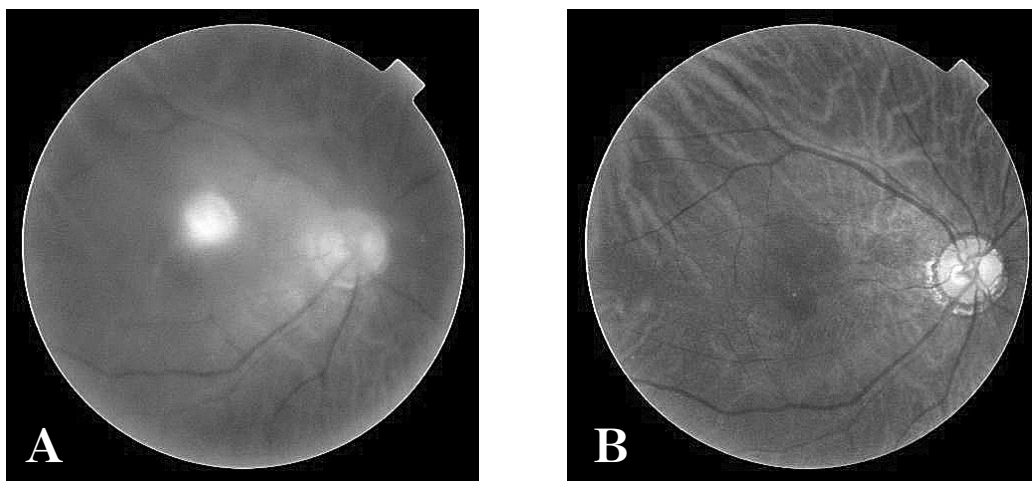


図 1 右眼底写真

- A : 1997年7月 初診時の右眼底写真。黄斑部に、硝子体腔に立ち上がる黄白色滲出斑がみられた。右矯正視力は0.02。
- B : 1997年10月 発症後約3か月の右眼底写真。70日間でFLCZ全身投与400mgから漸減中止し、黄斑部滲出斑は消失した。右矯正視力は1.0。

考 察

治療に難渋した症例2について述べる。症例2を内因性真菌性眼内炎と診断するには以下の疑問点があげられる。それは、①血液培養とカンジダ抗原は陰性であったこと、②IVH導入以前に発熱しているため、深在性真菌症はIVHとは無関係と考えられること、③肺癌の術前に、大量の抗生剤やステロイド剤などを投与されたことはなく、術後経過は順調で日和見感染とは考えにくいことである。松本らによると真菌性眼内炎の90%にIVH施行歴があり²⁰⁾、IVH施行歴の3.0~9.9%に真菌性眼内炎が発症するといわれている²¹⁾²²⁾。また、感染の危険因子として、39°C以上の発熱、副腎皮質ステロイド剤使用、縫合不全などの術後合併症、消化器癌、消化器手術後などがあげられている¹⁾²⁾。この症例に、このような点に関して当てはまるものが一つもなかった。喀痰培養で *Candida spp.* が検出されたが、酵母・仮性菌糸の場合、診断的意義はないといわれている²³⁾。過去の統計によると、内因性眼内炎の原因菌は、グラム陰性菌が最も多く、ついで真菌で、その大半は *Candida* 属である¹²⁾。また、真菌性眼内炎の約9割が *Candida* 属であったとの報告もある¹³⁾。この症例はFLCZによく反応し、発熱と黄斑部滲出斑は速やかに軽快した。このような経過からFLCZが有効な *Candida* 属による真菌性眼内炎が強く疑われた。健常者やIVH施行歴のない真菌性眼内炎の報告²⁴⁾²⁵⁾もあるので、発症する可能性はあるが、感染源および原因菌は不明である。

症例2に対する治療上の反省点に、①一種の薬物治療に固執し、他の薬剤に変更しなかった点、②硝子体手術を一度も検討しなかった点があげられる。初回の治療で、初期倍量用いたloading doseが行われ、計70日間のFLCZの全身投与が施行された。これは、その後発表される「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007(以下、ガイドライン)」にのっとった治療法であった⁵⁾。実際に黄斑部滲出斑は消失し、一度治癒した。しかし、その2週間後に再発し、同じ治療が何度も繰り返された。

まず、FLCZの単独治療で再燃を繰り返していながら他の薬剤に変更しなかった理由に、国内で1989年に上市されたFLCZは組織移行性が良好な上³⁾⁴⁾、副作用が少なく、使用しやすい薬剤であるということが考えられる⁶⁻⁹⁾。一方、AMPH-Bは、国内で1970年代から汎用され、広い抗菌スペクトルを持ち、強力な殺菌効果があるが、副作用が強く、十分な用量を使用できない場合が多い¹¹⁾¹⁵⁾。組織移行性もFLCZより劣る²⁶⁾。国内で承認されている抗真菌剤は現在9種類にのぼるが、各々に長所と短所があり、病態に合った治療選択が必要となる²⁷⁾。症例2では、FLCZに反応し続けていたため、副作用の強い薬剤に切り替えるのに抵抗があったと思われる。しかし、長期のアゾール系薬物治療はFLCZ耐性を起こすという報告や²⁶⁾、FLCZの効果が弱い *nonalbicans* やFLCZ耐性菌が増加しているという報告がある¹⁴⁾。ガイドラインにも、FLCZで改善しない場合は、別の薬剤に変更あるいは併用を検討すると明記されている⁵⁾。国内で2003年に上市された最新薬のポリコナゾール

(voriconazole, VRCZ) は, *Candida*属だけでなく *Aspergillus*属にも効果があるといわれており, 今後の治療薬として期待されている⁵⁾²⁸⁾。

内科的治療に固執したと考えられるもう一つの理由は, 1993年の症例であったことである。その当時は, 技術の進歩の違いから今日ほど積極的に硝子体手術の適応を考えにくかった。この症例は, 黄斑部病変が主体であり, 硝子体混濁は軽度で, 網膜剥離の可能性はなかったため, 外科的治療に消極的であった可能性がある。しかし, 1993年に, 黄斑部病変がある症例には視力予後を考慮した早期硝子体手術が必要であるという報告が出ている¹⁷⁾¹⁸⁾。ガイドラインでも, 黄斑部に大きな滲出斑があり, 著明な改善がない場合は, 早期硝子体手術を推奨している⁵⁾。この症例は, 初診時すでに黄斑部の滲出斑は存在していたが, 最初に消退した際は, 矯正視力は1.0に改善している。初期では視機能は保たれていたため, 黄斑部病変が消退せず, 視力低下が持続していたならば, 外科と眼科との意見交換を十分に行った上で, 硝子体手術を検討するべきであったと思われる。

さらに, 症例2は確定診断されていなかった。一般に, 真菌血症の血液培養の陽性率は極めて低い¹⁰⁾。カンジダ抗原による検出法は, 陽性率が60~70%²⁹⁾³⁰⁾, β -D-グルカン値は, よい指標として使われているが偽陽性もありうるといわれている³⁰⁾。確定診断が得られないまま, 経験的診断にて治療が行われることが多いのが現状である³¹⁾。確定診断のために, 硝子体手術による生検が有用である⁵⁾³²⁾。生検により菌種が同定されれば, 抗真菌薬を適切に選択でき, 速やかな治癒が期待できる³³⁾。

この過去の症例を通じて, 現行の治療で完治しない場合は, 副作用や合併症の可能性はあっても, 別の治療法を試みることも必要であると思われる。今後は, 最近発売された新薬の効果および, より鋭敏な真菌の検出法の開発が期待される。

参考文献

- 1) 矢野啓子: 真菌性眼内炎の診断と治療. 眼科. 33(11): 1341-1346. 1991.
- 2) 風間逸郎, 古川恵一: 聖路加国際病院における最近6年間のカンジダ血症についての検討. 感染症誌. 77(3): 158-166. 2003.
- 3) Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, et al: Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental candida endophthalmitis. Antimicrob Agents Chemother. 31(1): 6-10. 1987.
- 4) O'Day DM, Foulds G, Williams TE, et al: Ocular uptake of fluconazole following oral administration. Arch ophthalmol. 108(7): 1006-1008. 1990.
- 5) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編): 眼科領域: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007. 112-117. 協和企画. 2007.
- 6) Smiddy WE: Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. Curr Opin Ophthalmol. 9(3): 66-70. 1998.
- 7) 大西克尚, 佐川卓司, 諸岡居織, 他: 内因性真菌性眼内炎に対するフルコナゾールの応用. あたらしい眼科. 9(1): 115-119. 1992.
- 8) Laatikainen L, Tuominen M, von Dickhoff K: Treatment of endogenous fungal endophthalmitis with systemic fluconazole with or without vitrectomy. Am J Ophthalmol. 113(2): 205-207. 1992.
- 9) Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, et al: Treatment of Ocular fungal infections with oral fluconazole. Am J Ophthalmol. 119(4): 477-481. 1995.
- 10) Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, et al: Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmic Surg Lasers. 28(3): 185-194. 1997.
- 11) Nomura J, Ruskin J: Failure of therapy with fluconazole for candidal endophthalmitis. Clin Infect Dis. 17(5): 888-889. 1993.
- 12) 秦野 寛, 井上克洋, 的場博子, 他: 日本の眼内炎の現状-発症動機と起炎菌-. 日眼会誌. 95(4): 369-376. 1991.
- 13) 石橋康久, 木村幸子, 渡辺亮子: 本邦における内因性真菌性眼内炎-1986年末までの報告例の集計-. 日眼会誌. 92(6): 952-958. 1988.
- 14) 草野良明, 大越貴志子, 佐久間敦之, 他: 真菌性眼内炎の起因菌におけるフルコナゾール耐性 *Candida*属の増加. 臨眼. 54(5): 836-840. 2000.
- 15) 龜谷 崇, 磯村悠宇子, 立川佳代, 他: アムホテリシン Bのみが有効であった肺および腰椎椎間板にも病巣を併発した内因性真菌性眼内炎の1例. あたらしい眼科. 20(5): 669-672. 2003.
- 16) 吉田晃敏, 秋葉 純, 小笠原博宣, 他: 内因性真菌性眼内炎に対する硝子体手術の意義. 臨眼. 42(8): 941-946. 1988.
- 17) 西村哲哉, 岸本直子, 宇山昌延: 真菌性眼内炎の経過と硝子体手術の適応. 臨眼. 47(4): 641-645. 1993.
- 18) 田中 稔, 中川正昭, 二宮久子, 他: 真菌性眼内炎の統計学的検索および治療方法について. 臨眼. 47(5): 1005-1008. 1993.
- 19) 石橋康久: 内因性真菌性眼内炎の病期分類の提案. 臨眼. 47(4): 845-849. 1993.
- 20) 松本聖子, 藤沢佐代子, 石橋康久, 他: わが国における内因性真菌性眼内炎-1987~1993年末の報告例の集計-. あたらしい眼科. 12(4): 646-648. 1995.
- 21) 矢野啓子, 吉野 啓, 北島英彰, 他: IVH留置症例の真菌性眼内炎発症頻度. あたらしい眼科. 7(12): 1839-1841. 1990.
- 22) Henderson DK, Edwards JE Jr, Montgomerie JZ: Hematogenous candida endophthalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluids. J Infect Dis. 143(5): 655-661. 1981.
- 23) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編): 顕微鏡検査および病理組織学的検査: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007. 43-44. 協和企画. 2007.
- 24) Kostick DA, Foster RE, Lowder CY, et al: Endogenous endophthalmitis caused by *Candida albicans* in a healthy woman. Am J Ophthalmol. 113(5): 593-595. 1992.
- 25) 薬師川 浩, 林 理, 東川昌仁, 他: 経中心静脈高カロリー輸液 (IVH) の既往がない内因性真菌性眼内炎の2症例. 眼紀. 54(2): 139-142. 2003.
- 26) Filler SG, Crislip MA, Mayer CL, et al: Comparison of fluconazole and amphotericin B for treat-

- ment of disseminated candidiasis and endophthalmitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 35(2) : 288-292. 1991.
- 27) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編): 治療: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 54-60. 協和企画. 2007.
- 28) Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, et al : Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol.* 139(1) : 135-140. 2005.
- 29) 山下政宣, 飛田征男, 宮保 進, 他: 深在性カンジダ症の血清学的診断法の評価. *臨床検査.* 18(1) : 121-126. 1995.
- 30) Mori T, Matsumura M : Clinical evaluation of diagnostic methods using plasma and/or serum for three mycoses : aspergillosis, candidosis, and pneumocystosis. *Jpn J Med Mycol.* 40(4) : 223-230. 1999.
- 31) Schmid S, Martenet AC, Oelz O : Candida endophthalmitis : clinical presentation, treatment and outcome in 23 patients. *Infection.* 19(1) : 21-24. 1991.
- 32) Olk RJ, Bohigian GM : The management of endophthalmitis : diagnostic and therapeutic guidelines including the use of vitrectomy. *Ophthalmic Surg.* 18(4) : 262-267. 1987.
- 33) Snip RC, Michels RG : Pars plana vitrectomy in the management of endogenous Candida endophthalmitis. *Am J Ophthalmol.* 82(5) : 699-704. 1976.