

## 腹部消化器外科手術後の深在性真菌症10例の検討

### —とくに易感染指数について—

秋田大学第1外科

浅沼 義博 柴田 裕 安藤 秀明  
佐々木範明 斉藤 孝 小山 研二

消化器外科手術後に発生した深在性真菌症10例について、易感染指数からみた病態の把握と、Candida detection system (CAND-TEC) による Candida 抗原価の意義を検討した。白血球数から算定した易感染指数は、1例のみが54と高値であったが、ほかは20以下であった。すなわち、白血病などに合併する真菌症では、易感染指数が高いことから宿主の免疫能の低下が感染の主因とされているが、手術後では腸管損傷、組織損傷によって感染の機会が増えることが真菌感染の主因と考えられた。CAND-TEC 値は全例で2倍以上陽性であり生存した7例で陰性化した。死亡した3例では不変ないしは悪化した。したがって、CAND-TEC 値は真菌症の診断と治療効果の判定に有用であった。

**Key words:** deep fungus infection, infectious risk index of the fungus

#### はじめに

深在性真菌症は診断および治療が困難なことから、外科領域においては腎移植後に発生する真菌症<sup>1)2)</sup>が検討されるにとどまり、消化器外科手術後の真菌症に言及した報告は極めて少ない<sup>3)</sup>。我々は1991年から1992年までの2年間に、深在性真菌症と診断し抗真菌剤の投与を行った腹部外科手術症例10例を経験したので、易感染指数<sup>1)2)</sup>からみた病因の検討および Candida detection system (CAND-TEC)<sup>4)5)</sup>による血清診断法の意義について検討した。

#### 対象と方法

検討した術後深在性真菌症10例を示す (Table 1)。年齢は29~79歳、男女比は4:6である。基礎疾患は、癌腫5例、良性疾患5例であるが、良性の5例を含め合計7例が緊急手術施行例であった。内訳は汎発性腹膜炎4例、膵膿瘍1例、イレウス1例、胆道出血1例である。術式別には、肝胆膵手術が5例、腸手術が5例であり、手術時間は待機手術3例の平均が8時間58分、緊急手術7例の平均が3時間7分であった。術後合併症は腹膜炎などの重篤な細菌感染症が4例にみられ、ほかに胃拡張、短腸症候群、小腸出血などがみられた。全例で術後に中心静脈栄養を必要とした。

深在性真菌症の診断は、不明熱や抗生物質に反応しない発熱のあるもののうち、血液、胆汁、中心静脈栄養カテーテルなどの真菌培養で菌が2回以上同定されたものとした。抗真菌剤は、術後第7病日~108病日、平均57病日に投与された。抗真菌剤としては、症例1~7では miconazole を初日は1回200mgを、2~7日には400mgを5%ブドウ糖液100mlに溶解し、1日2回、各30~60分で点滴静注した。また症例8~10では fluconazole 100mgを5%ブドウ糖100mlに溶解し、1日1回7日間、各30~60分で点滴静注した。易感染指数は久米ら<sup>2)</sup>の提唱したごとくに求めた。

#### 結 果

##### 1. 易感染指数

各症例の易感染指数を示す (Table 1)。10例中9例が0~6と低値で、肝硬変合併肝癌で結腸ポリペクトミー後に汎発性腹膜炎となった症例5のみが54と高値であった。また周術期から抗真菌剤投与開始までの総白血球数の推移をみると、術直後に増加した白血球数がいったん減少し、その後再び増加したものが6例ともっとも多かったが、ほかに漸増しつつ増えたものや術後2~4週目にピークとなりその後減少したものなどさまざまで、一定の傾向はみられなかった。なお、白血球数の最小値は症例5の1,000/mm<sup>3</sup>であった。

##### 2. CAND-TEC 値の変動

真菌症の起因菌は、C. albicans が8例にみられ、ほ

**Table 1** Ten cases of deep fungus infection after gastroenterological surgery

Akita Univ. (1991~1992)

Case	Age Sex	Diagnosis	Operation	Postoperative complications	OP~ antifungal drug(days)	Infectious <sup>?)</sup> risk index
1	79 F	bile duct ca.	biliary reconstruction	paralysis of extremity, enteritis, sepsis, liver abscess	24, 79	3
2	75 F	gallbladder ca.	hepatectomy	gastric dilatation	36	5
3	47 F	uterine ca. radiation enteritis, ileus	partial resection of jejunum	anastomotic leakage	104	4
4	48 M	traumatic rupture of colon and mesenterium, ileus	partial resection of colon, hemostasis*	anastomotic leakage	108	0
5	59 M	panperitonitis due to endoscopic polypectomy of colon, HCC on LC	closure of the perforated colon*	hepatic failure	75	54
6	78 F	intrahepatic gallstones, liver abscess, bile duct hemorrhage	tamponade of bile duct*	bile leakage	45	1
7	38 M	panperitonitis due to intestinal perforation, Behcet syndrome	massive resection of small intestine*	short bowel syndrome	11	0
8	72 F	ca. of papilla of Vater, gastric ca. rectal ca.	pancreatoduodenectomy, total gastrectomy, transanal polypectomy	none	24	0
9	60 F	panperitonitis due to intestinal perforation, ischemic enteritis	partial resection of ileum*	intestinal bleeding	83	1
10	29 M	acute pancreatitis, pancreatic abscess. sepsis	drainage of pancreatic abscess*	none	7	6

\*emergency operation

**Table 2** Results of fungal and bacterial examination and outcome

Case	Candida species (specimen)	Titer of CAND-TEC		Cultured organisms (specimen)	Numbers of antibiotics used	Outcome
		pre	post*			
1	C. albicans(bile) C. spp(blood)	× 2	—	E. coli(blood) MRSA(bile, sputum)	9	alive
2	C. albicans(catheter)	× 4	—	Not done	4	alive
3	C. albicans(exudate)	× 2	× 4	Pseudomonas(exudata) Enterococcus(urine)	10	dead (403POD)
4	C. spp(blood)	× 4	—	E. coli(blood, bile)	9	alive
5	C. albicans(feces) C. spp, C. glabrata(exudata)	× 2	× 2	E. coli, MRSA(exudata)	4	dead (127POD)
6	C. albicans(exudate)	× 2	—	E. coli(exudata)	3	alive
7	C. spp, C. glabrata(exudate)	× 4	—	MRSA, Klebsiella, Pseudomonas(exudate)	5	alive
8	C. albicans, C. spp (exudate)	× 2	—	Enterobacter, Pseudomonas, Serratia(exudate)	6	alive
9	C. spp, C. parapsilosis, C. albicans(catheter)	× 2	× 2	MRSA(exudate)	5	dead (172POD)
10	C. albicans(pus)	× 2	—	MRSA(sputum, pus)	10	alive

case 1~7 : Miconazole, 8~10 : Fluconazole administered\*

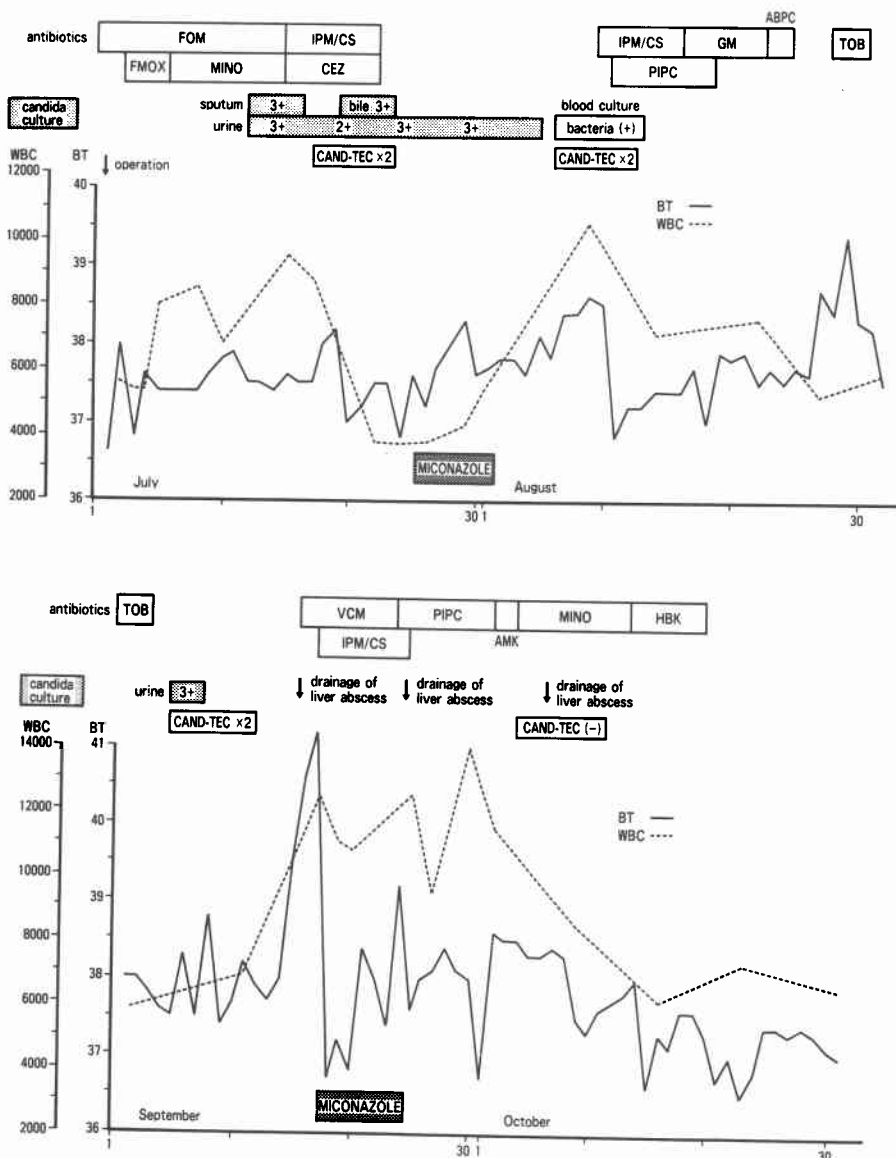
かの2例も *Candida* 属が同定された。CAND-TEC による *Candida* 抗原価は、10例とも2倍以上陽性であった。このうち7例では抗真菌剤の投与や腹膜炎の消退などにより CAND-TEC 値は陰性化した。死亡した3例では陰性化しなかった (Table 2)。

3. 使用抗生物質の種類と細菌培養

手術後から抗真菌剤投与までに使用された抗生物質

の種類は3~10種、平均6種であった。真菌培養と同時にやった細菌培養では、全例陽性であり、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) が同定されたもの5例、*E. coli* や *Pseudomonas*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌が同定されたものが7例であった (Table 2)。ほかに真菌感染に関与すると考えられている薬剤としては、ステロイドが5例 (症例1, 4,

Fig. 1 Course of treatment in case 1. The titer of CAND-TEC became negative in October by means of the drainage of liver abscess and administration of antifungal drug.



5, 7, 10) で使用されていた。

#### 4. 術後真菌症に対する治療の概要と転帰

10例中7例が生存した。生存例における治療の概要を症例1に代表させて述べる。

症例は79歳の女性で、肝門部胆管癌に対し、肝門部胆管切除が施行された。帰室後突然心停止、呼吸停止をきたし、蘇生せしめたがその後四肢麻痺、運動障害、褥瘡、栄養障害が遷延した。喀痰、胆汁、尿よりMRSAが検出され、カンジダ培養も陽性で、CAND-TEC値も2倍陽性であったので第24病日より1週間にわたりmiconazoleを投与したが、下熱せずCAND-TEC値も不変であった。術後38病日に腸炎より敗血症となり抗生物質の多剤併用療法を行った。一時的に下熱したがその後弛張熱が出現し、第77病日に41℃の発熱を認めた。腹部超音波検査(以下エコー)、CTにて肝膿瘍、右胸水と診断し、エコー下穿刺ドレナージを行うとともに2クール目のmiconazoleの投与を開始したところ、今回は下熱し、第94病日にはCAND-TEC値も陰性化した(Fig. 1)。膿瘍ドレナージと抗真菌剤の投与が、敗血症および真菌血症の治療に有効であった1例と考える。

#### 考 察

奥平<sup>1)</sup>は日本病理剖検輯報の解析から、深在性真菌症の発生頻度は1969年が1.61%、1980年が2.71%と増加し、さらに深在性真菌症が直接死因となった症例は明らかに増加していると報告している。しかし、1) 基礎疾患が血液疾患や腎移植後の症例に多い、2) 真菌が常在菌であるため真菌症の診断が難しい、3) 播種性カンジダ症でも血液培養の陽性率は44%と低値である<sup>6)</sup>、4) 副作用がなく、かつ有効な抗真菌剤がなかった、などの理由によりこれまで消化器外科領域における真菌症の重要性は過小評価されてきた。

さて、奥平<sup>1)</sup>、久米ら<sup>2)</sup>は、真菌症の成立、進展に関与する宿主側の諸因子のうち、宿主の感受性(susceptibility)の指標として、易感染指数が有用であると報告している。すなわち、剖検例27例(白血球15例、癌腫12例)、腎移植12例の合計39例について易感染指数を検討したところ、癌腫、腎移植例で真菌感染のあった10例中8例で指数が20以上であった。一方、非真菌感染例14例中20以上であったのは2例(14.3%)にすぎなかったと述べている<sup>2)</sup>。そこで自験例で易感染指数を算定したが、20以上の症例は肝硬変合併肝癌で結腸ポリペクトミー後に汎発性腹膜炎となった症例5のみであった。また池本ら<sup>7)</sup>は白血球数が $1,600/\text{mm}^3$ 以下に

なると真菌感染の危険が高いと報告しているが、自験例でこの条件に合致したのは1例のみであった。したがって、これまで検討されてきた白血球、癌腫、腎移植例における真菌感染と消化器外科手術後に合併する真菌感染とは、感染の成立、進展に関与する因子の重さが異なっていると考えられる。すなわち、前者では白血球、好中球、リンパ球の数で代表された宿主の免疫能の低下が真菌感染の主因であるのに対し、後者では手術による腸管損傷、組織損傷によって感染の機会(opportunity)が増え、さらに抗生物質の多剤投与により、消化管内のmicrofloraが変化しカンジダの増殖をきたすことが主因であると考えられる。

さて、Fungら<sup>8)</sup>は、深在性カンジダ症の診断にCAND-TECが有用であることを報告し、8倍以上を陽性とすれば感度71%、特異性98%であると述べている。わが国でも、1991年「日本医真菌学会標準化委員会標準化試案<sup>9)</sup>」のなかで、深在性真菌症の主な血清学的検査法の1つとしてCAND-TECがとりあげられており、1991年4月より保険適応となっている。抗真菌剤投与前後のCAND-TEC値の推移をみると、治療が奏効し生存した7例では、いずれも2倍または4倍陽性であったものが陰性化した。一方、死亡した3例はいずれも抗真菌剤投与によっても病態が改善しなかったもので、CAND-TEC値も不変または悪化した。したがって、CAND-TEC値の変動は、消化器外科手術後の深在性真菌症の病態をよく反映しており、真菌症の診断と治療効果の判定に有用であると考えられる。

深在性真菌症の治療はワクチンなどによる有効な予防手段が存在しないため、抗真菌化学療法に頼るほかない。近年、アゾール系の抗真菌剤が実用化されており<sup>9)</sup>、今回使用したmiconazole<sup>10)</sup>、fluconazole<sup>11)</sup>はともに有用な抗真菌剤として高い評価をうけている。最近、fluconazoleの予防的投与によりC. albicansの感染は減少するが、耐性菌種のC. kruseiが出現し全身カンジダ症の危険もあるとの報告<sup>12)</sup>があり注意を要する。さて、真菌症患者の大半は感染抵抗性のきわめて低下した易感染性宿主であるため、抗真菌剤に良好に反応しない症例も少なくないと考えられる。対策としては、まず早期診断の重要性が強調されるべきであり、さらに症例1に代表させて述べたごとく、適切なドレナージ術によって先行する細菌感染の治療を行い、全身状態の改善をはかることが、真菌症の治療の根本であるとする。そのうえで、抗真菌剤の投与、抗生物質やステロイド剤の中止、グロブリン製剤の投与、中

心静脈栄養カテーテルの抜去などを考慮すべきである。

#### 文 献

- 1) 奥平雅彦: Opportunistic fungus infection の病理. 日病理会誌 74: 61-91, 1985
- 2) 久米 光, 望月真弓, 奥平雅彦ほか: 真菌感染に及ぼす免疫能一発症病理学的検討一. 日医真菌会誌 24: 172-178, 1983
- 3) Solomkin JS, Flohr AM, Quie PG: The role of Candida in intraperitoneal infections. Surgery 88: 524-530, 1982
- 4) Gentry LO, Wilkinson ID, Lea AS et al: Latex agglutination test for detection of Candida antigen in patients with disseminated disease. Eur J Clin Microbiol 2: 122-128, 1983
- 5) Fung JC, Donta ST, Tilton RC: Candida detection system (CAND-TEC) to differentiate between candida albicans colonization and disease. J Clin Microbiol 24: 542-547, 1986
- 6) Myerowitz RL, Pazin GL, Allen CM: Disseminated candidiasis: changes in incidence, underlying diseases, and pathology. Am J Clin Pathol 68: 29-38, 1977
- 7) 池本秀雄, 渡辺一功, 宮崎忠博ほか: 真菌症. 内科 29: 275-280, 1972
- 8) 濱本恒男: 深在性真菌症の主な血清学的検査法. 日医真菌会誌 32: 252-257, 1991
- 9) 山口英世: 抗真菌剤の作用機作に関する研究. 日医真菌会誌 31: 1-15, 1990
- 10) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健ほか: ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床試験成績. Jpn J Antibiotics 37: 615-662, 1984
- 11) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健ほか: Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. Jpn J Antibiotics 42: 63-116, 1989
- 12) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG et al: Increase in candida Krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. New Eng J Med 325: 1274-1277, 1991

### A Study on Ten Cases of Deep Fungus Infection after Gastroenterological Surgery —With Special Reference to the Infectious Risk Index—

Yoshihiro Asanuma, Yutaka Shibata, Hideaki Andoh, Noriaki Sasaki, Takashi Saitoh and Kenji Koyama  
The First Department of Surgery, Akita University School of Medicine

Ten cases of deep fungus infection after gastroenterological surgery were analyzed in terms of infectious risk index and serological examination for candidemia, namely, CAND-TEC. The infectious risk index, calculated using numbers of neutrophils, lymphocytes and leukocytes, was as high as 54 in one case, but lower than 20 in the other 9 cases. In leukemia and malignant lymphoma patients, impaired cellular immunity is reportedly an important contributing factor for the establishment of opportunistic fungus infections because of the high infectious risk index. However, in patients who undergo gastroenterological surgery, the increased opportunity for fungal infection due to operative insult on the intestine and tissues is the main causative factor in combination with the change in microflora caused by the administration of multiple antibiotics. In all cases, Candida antigen titer was positive at a level of 1:2 or greater titer. It became negative in the 7 survivors, but was unchanged or increased in 3 dead cases. CAND-TEC is useful for the diagnosis of candidemia and judgement of the efficacy of antifungal treatment.

**Reprint requests:** Yoshihiro Asanuma The First Department of Surgery, Akita University School of Medicine  
1-1-1 Hondo, Akita, 010 JAPAN