

## 症 例

## Micafungin が著効した慢性皮膚粘膜カンジダ症の 1 症例

東京都立駒込病院臨床検査科<sup>1)</sup>, 同 感染症科<sup>2)</sup>鈴木 智 一<sup>1)</sup> 今村 顕 史<sup>2)</sup>

(平成 16 年 7 月 1 日受付)

(平成 16 年 11 月 18 日受理)

Key words : Chronic Mucocutaneous Candidiasis, micafungin ( MCFG ) *Candida albicans*

## 序 文

慢性皮膚粘膜カンジダ症(chronic mucocutaneous candidiasis : CMC)は,難治性の皮膚・粘膜・爪甲の慢性カンジダ感染症である。しばしば免疫異常や内分泌異常を伴うことがある。多くは幼少期に,カンジダによる限局性または広範性の皮膚感染から始まり,口腔・その他の消化管粘膜や爪に病巣が広がる<sup>1,2)</sup>。CMC に対する治療は,抗真菌剤の投与や transfer factor による免疫改善が主である<sup>3,4)</sup>。しかし,これらの治療では一時的に軽快するものの完治せず,再発を繰り返すことが多く,さらに,抗真菌剤の長期投与による菌の薬剤耐性化のため,治療が困難となってくるという問題があった。今回,我々は新しい系統の抗真菌剤であるキャンディン系抗真菌剤 micafungin (MCFG) を使用し,CMC の治療に良好な成績を得たので報告する。

## 症 例

患者:37 歳 女性。

職業:鍼灸師。

主訴:次第に増悪する嚔下時のつかえ感。

既往歴:カンジダ症(口腔・食道・皮膚・爪)

家族歴:4 人兄弟(長女),家族・親族に同様の症状はない。

現病歴:生後 8 カ月頃より舌に白苔が出現した。10 カ月頃より頭部・背部に難治性の地図状皮疹が出現し,某大学病院皮膚科にて皮膚カンジダ症と診断された。1 歳 6 カ月頃,皮疹が腰部・陰部へと拡大し,爪病変を認め,同時に下痢も出現しはじめた。

2~3 歳時,某市民病院にてカンジダ症に対し抗真菌剤,下痢に対しキノホルム製剤が使用されたが,カンジダ症は改善されず,下痢も持続していた。また,キノホルム製剤使用による視力障害・下肢しびれ感が出現した。

10 歳時,某医科大学病院皮膚科にて CMC と診断され,transfer factor(10 単位)の投与を受けたが改善しなかった<sup>5)</sup>。13 歳時,キノホルム製剤使用による視力障害,下肢しびれ感に対し SMON 認定を受けた。その後,近医にて clotrimazole, ketoconazole (KTCZ) などの各種抗真菌剤を使用した。KTCZ は他の抗真菌剤に比べ比較的有効ではあったが一過性であり,爪病変に関しては無効であった。19 歳時,某市立大学病院を受診した。依然,口腔・食道カンジダ症が認められ,爪の角質増生が認められた。そこで, recombinant IL-2 (r-IL 2) 療法が行われた。r-IL 2 投与中は,カンジダ症の一時的な改善傾向が認められた<sup>6)</sup>。

24~30 歳まで,某大学病院を受診した。これ以降,悪化時のみ近医皮膚科を受診し,itraconazole (ITCZ), fluconazole (FLCZ) を投与されていた。

別刷請求先:(〒113 0021)東京都文京区本駒込 3

18 22

東京都立駒込病院臨床検査科

鈴木 智一

平成17年2月20日

Table 1 Laboratory findings

Hematology		BioChemical		Immunology	
WBC	8.8 × 10 <sup>3</sup> /μl	TP	7.1 g/dl	β-D-gulcan	20.14 pg/ml
Neut	69.6 %	Alb	4.3 g/dl	IgG	1,310 mg/dl
Mono	3.2 %	UN	7 mg/dl	IgA	343 mg/dl
Eo	1.0 %	Cr	0.6 mg/dl	IgM	127 mg/dl
Ly	25.9 %	UA	3.9 mg/dl	CRP	0.0 mg/dl
Ba	0.3 %	T-bil	0.7 mg/dl	CD45	2,059 /μl
RBC	411 × 10 <sup>3</sup> /μl	D-bil	0.0 mg/dl	CD3	1,545 /μl
Hb	12.7 g/dl	Na	142 mEq/l	CD4	376 /μl
HCT	40 %	K	4.5 mEq/l	CD8	1,076 /μl
Plt	25.9 × 10 <sup>4</sup> /μl	Cl	106 mEq/l	Candida Ag < × 2	
		AST	18 IU/l		
		ALT	17 IU/l		
		LDH	136 IU/l		
		Al-p	147 IU/l		
		G-GTP	11 IU/l		
		Glu	99 mg/dl		

が明らかな効果は認められなかった。

近年、嚥下時つかえ感を認め、某胃腸科クリニックにて著明な食道カンジダ症を指摘され、平成15年12月19日都立駒込病院感染症科を紹介受診となった。

当院初診時、口腔内に広範囲なカンジダ症と爪の角化を認めた。カンジダ抗原（ラテックス凝集法）は2倍以下と陰性であった。β-D-gulcan（合成発色基質法によるカイネティックアッセイ）は20.14pg/mlと基準範囲上限値をわずかに超えていた。CD4は376/μlと低値を示した（Table 1）。外来受診後、平成15年12月25日から平成16年1月4日までの11日間FLCZを内服したが、嚥下時つかえ感の改善なく、平成16年1月27日、加療目的で入院となった。

入院時所見：体重45.5kg、身長159cm、体温36.9、血圧140/84mmHg、意識レベルは正常、視力障害を認めた。

入院後経過：入院中、眼科・婦人科・皮膚科を受診した。その結果、真菌性眼内炎はなく、婦人科では、細胞診にて酵母様真菌による膣粘膜の炎症性変化が認められた。皮膚科では、両手第III～V指に爪病変が認められたが、培養ではカンジダは検出されなかった。陰部皮膚に炎症後の色素沈着が残っているものの、活動性のカンジダ病変は

認められなかった。下肢も、炎症後の色素沈着があるのみであった。口腔内の所見は、舌の前半、軟口蓋、咽頭にかけて白苔が付着しているのが確認された。

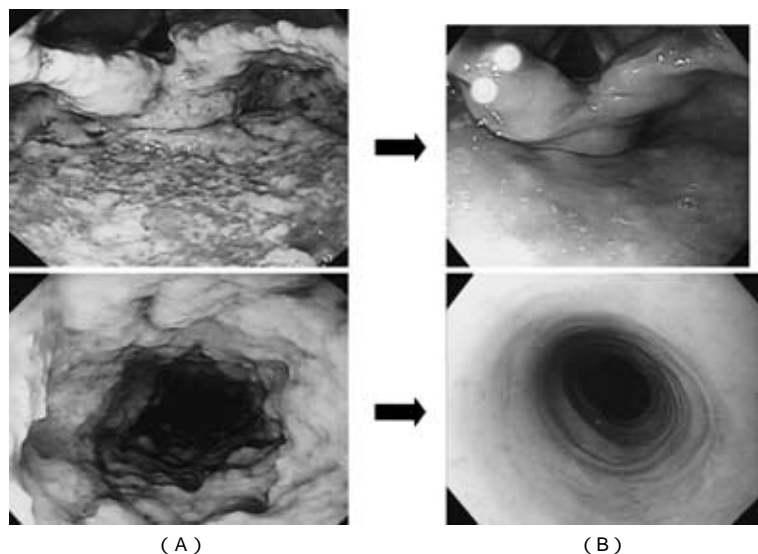
平成16年1月27日、内視鏡検査を実施した。口腔内から咽頭、食道にかけて白苔の付着した粘膜病変が認められた。白苔の付着は食道上部において著しく、食道下部では健常と思われる上皮が認められた（Fig. 1-A）。食道生検の病理組織所見では、多数の真菌と細菌が、剥脱した上皮細胞と混在して認められ、真菌は重層扁平上皮の表層に浸潤していた。また、好中球の浸潤が認められた。胃生検の所見では、間質にリンパ濾胞を伴うリンパ球・形質細胞主体の炎症性細胞浸潤が中等度認められた。

平成16年2月3日よりMCFG 75mg/dayの投与を開始した。2月6日には口腔内カンジダ症は臨床的に著明に改善していることが確認された。MCFG投与中、軽度の刺入部血管痛を認めたのみで、その他の副作用は出現せず14日間で投与終了とした。2月17日に行った内視鏡所見では、下咽頭からE-C junctionにかけて食道カンジダ症は改善し、白苔は認められなかった（Fig. 1-B）。ただし一部発赤を認めた。その後も経過良好のため2月27日、退院となった。平成16年3月15日、感染

Fig. 1 The endoscopic photographs

The photograph (A) showed endoscopic observation on admission, the esophageal mucous membranes coated with white pseudomembranes.

The photograph (B) showed endoscopic observation at the end of a 2-week courses of i. v. MCFG (75mg/day) The interior of the esophagus was clear.

Table 2 Minimum inhibitory concentration detected *Candida* sp.

Antifungal Agent		<i>C. albicans</i> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>C. glabrata</i> ( $\mu\text{g/ml}$ )
amphotericin B	( AMPH )	0.25	0.5
flucytosine	( 5-FC )	> 64 R	< 0.125 S
fluconazole	( FLCZ )	> 64 R	16 S-DD
miconazole	( MCZ )	> 16	0.5
micafungin	( MCFG )	< 0.03	< 0.03
itraconazole	( ITCZ )	2 R	1 R

S : Susceptible, S-DD : Susceptible-dose dependent, R : Resistant

症科外来受診の際にも、口腔内のカンジダ症は認められなかった。

#### 細菌学的検査

平成 15 年 12 月 25 日に採取した舌苔より *Candida albicans* (少数) 及び *C. glabrata* (1+) が検出された。長期にわたり各種抗真菌剤が投与されていたため菌が抗真菌剤に耐性を獲得していると推測し、検出された *Candida* spp. に対し微量液体希釈法 (NCCLS M27A2 法) による感受性試験を実施した (Table 2)。両菌種ともアゾール系抗真菌剤 (ITCZ) に耐性を示した。唯一、キャンディン

系 (MCFG) とポリエンマクロライド系 (AMPH) に対し低い MIC 値を示した。平成 16 年 1 月 28 日、尿培養、翌 29 日には爪、膣分泌物の培養を実施したが、*Candida* spp. は検出されなかった。

#### 考 察

CMC は、稀な表在性カンジダ感染症である<sup>8)</sup>。臨床的に、皮膚、粘膜等の表在性カンジダ感染症が、慢性かつ再発性に認められる。しばしば自己免疫性の内分泌異常を伴うこともあり、また鉄欠乏、ビタミン A 欠乏症を合併することもある<sup>2,9)</sup>。病型分類は、Kirkpatrick により免疫学的観点と遺

伝学的観点から分類されている<sup>3)</sup>。病因は明らかではないが、発症機序として、カンジダ抗原に対する T 細胞の免疫応答が、特異的に低下しカンジダ排除機構が障害されていると考えられている。正常ならば T 細胞は、種々のリンホカインを産生し、マクロファージを活性化してカンジダを排除しようとする。しかし、リンホカイン産生に障害があるとマクロファージは活性化されずカンジダを排除しきれない<sup>2,4,8)</sup>。このため、CMC が発症すると考えられている。Candida には種々の菌種が存在するが、本症の多くは *C. albicans* が起原菌となっている<sup>1,2)</sup>。治療は、各種抗真菌剤の投与、transfer factor の投与による免疫再構築が行われる<sup>3)</sup>。骨髄移植も試みられることがあるが副作用のリスクが高く実際に行われることは稀である<sup>9)</sup>。国内では治療に際し ITCZ, miconazole (MCZ) を使用した症例が報告されており、海外では KTCZ, ITCZ, FLCZ を使用した症例が報告されている<sup>10)-13)</sup>。しかし、これらの治療も一時的なものであり抗真菌剤の投与期間も長期に亘ることが多い。抗真菌剤の長期投与により、症状は軽快するものの、菌が耐性を獲得してしまい治療を困難にしている。このように抗真菌剤に耐性を獲得した *Candida* spp. に対し、これまでの抗真菌剤とは作用機序の異なるキャンディン系抗真菌剤 MCFG が発売され治療の幅が広がった。MCFG は *Candida* spp. に対し殺菌的に作用し、特にアゾール耐性 *C. albicans*, *C. glabrata* に対し強い抗真菌活性を示す<sup>14)</sup>。また、*C. albicans* を用いた耐性獲得実験で MCFG 耐性株の出現の可能性は低いことが示されている<sup>15,16)</sup>。HIV 陽性 AIDS 患者の食道カンジダ症での使用例では、MCFG 投与により食道カンジダ症の改善が認められ、海外では、キャンディン系抗真菌剤の有効性が評価されている<sup>17,18)</sup>。

今回我々が経験した症例は、長期にわたり臨床経過が明確な症例であった。これまで長期間、抗真菌剤を投与されていたため菌が耐性を獲得し、アゾール系抗真菌剤による治療が困難であった。検出されたアゾール耐性 *C. albicans*, *C. glabrata* の MCFG に対する MIC はどちらも  $< 0.03 \mu\text{g/ml}$

であった。治験データによると、MCFG 75mg/day を投与された深在性真菌症患者の Cmax は  $6.87 \pm 2.13 \mu\text{g/ml}$  であり、血漿中未変化体の Cmin は、 $1.92 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$  と報告されている<sup>18,19)</sup>。これらのデータからみて、今回検出された *Candida* spp. に対して 75 mg/day という投与量は十分な量と考えられ、治療効果が挙げられたことがわかる。その結果、MCFG 投与 3 日で口腔カンジダ症が改善し、退院時には食道カンジダ症も改善した。しかし、CMC の根本には患者の免疫学的な欠陥があるため、今回のように症状は一見根治したかのように見られるが、今後いつ再発してもおかしくはない。また、*Candida* spp. の MCFG に対する耐性獲得の可能性は低いとされているものの全く無いわけではない。本症例も今後長期にわたる経過観察が必要であり、抗真菌剤の投与時期や投与期間についても慎重に判断すべきであると考えられた。

移植医療の普及、医療の高度化に伴う易感染者の増加などにより、真菌症は重要な問題となっている。菌の耐性化を考慮に入れながら治療を行い、長期治療例では感受性検査によって裏付けされたデータを参考に抗真菌剤を選択し治療に用いる必要がある。

## 文 献

- 1) 渡辺昌平：皮膚粘膜カンジダ症。Encyclopedia of medical sciences 40, 講談社, 東京, 1983; p. 71 3.
- 2) Lilic D: New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. Curr Opin Infect Dis 2002; 15 (2): 143 7.
- 3) Kirkpatrick CH: Chronic mucocutaneous candidiasis. Pediatr Infect Dis J 2001; 20 (2): 197 206.
- 4) 大久保直樹：慢性皮膚粘膜カンジダ症の免疫不全について。日小皮会誌 1992; 11(2): 113 7.
- 5) 楠 俊夫, 原田誠一, 薦田房子, 早川 浩：慢性皮膚粘膜カンジダ症 Transfer factor による治療。臨皮 1997; 31 (12): 981 6.
- 6) 松本美富士, 上村晶代, 日比野宣幸, 楠 俊夫：ヒトの遺伝子組み換えインターロイキン-2 療法を試みた慢性粘膜皮膚カンジダ症の 1 例。免疫薬理 1988; 6 (2): 95 9.
- 7) National committee for clinical laboratory standards (NCCLS): reference method for broth di-

- lution antifungal susceptibility testing of yeasts. approved standard NCCLS document M27-A 2 2002 ; 22 : 19.
- 8) 玉置尚司：小児の症候群 Chronic mucocutaneous candidiasis(慢性皮膚粘膜カンジダ症)．小児診療 2001 ; 64 ( Suppl. ): 321.
- 9) 大久保直樹：慢性皮膚粘膜カンジダ症 成因と治療 ．カレントセラピー 1988 ; 6 ( 3 ): 280 3.
- 10) 和泉智子，北島康雄：慢性皮膚粘膜カンジダ症の 1 例 ．日医真菌会誌 2003 ; 44 ( 1 ): 80.
- 11) 桑野敦子，庄司昭伸：母親に同症を認めた CMCC の 1 例 ．日医真菌会誌 1997 ; 38 ( 1 ): 47 51.
- 12) Yolanda HG, Santiago GD, Lourdes TA, Narciso PO : Antigliadin antibodies associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Dermatol* 2002 ; 19 ( 5 ): 415 8.
- 13) Bhowate R, Dubey A : Chronic mucocutaneous candidiasis ( A case report ) *J Indian Soc of Pedo Prev Dent* 2002 ; 22 ( 1 ) : 21 3.
- 14) 山口英世：抗真菌薬ミカファンギンの基礎的位 置づけ ．感染症 2003 ; 33 ( 1 ): 23 8.
- 15) 池田文昭，大友寿美，中井 徹，森下佳彦，牧 克之，俵 修一，他：キャンディン系抗真菌薬 mi- cafungin の *in vitro* 抗真菌活性 ．日治療会誌 2002 ; 50 ( 1 ): 8 19.
- 16) 堀 康宏：ミカファンギン開発の経緯 ．感染症 2003 ; 33 ( 1 ): 15 22.
- 17) Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Simjee A, Baraldi E : A multicenter sutudy of the echino- candin antifungal FK463 for the treatment of esophageal candidiasis in HIV positive patients. *40<sup>th</sup> ICAAC Abstracts* 2000 : 371.
- 18) 藤沢製薬工業株式会社：IV 臨床成績，V 薬物動 態 ．ファンガード総合製品情報概要 2004 : 8 19.
- 19) 山野勝弘，河村章夫，寺川雅人，加賀山彰：ミカ ファンギンナトリウムの深在性真菌症患者にお ける体内動態 ．藤沢研究所報告社内資料 2002 ; DIR020062 : 2 28.

## A Case of Chronic Mucocutaneous Candidiasis Cured with Micafungin

Tomokazu SUZUKI<sup>1)</sup> & Akifumi IMAMURA<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine,  
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital,<sup>2)</sup>Department of infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is a chronic intractable infection of skin, nails, and mucous membrane with *Candida*. Until very recently, the main stay of therapy had been the use of transfer factor or antifungal azole derivatives. Although they show definite benefits, the effects are temporal and recurrences are inevitable. Furthermore, the prolonged use of antifungals will sometimes induce resistant strains, making the treatment more difficult. Recently we experienced a case of CMC caused by resistant *Candida* spp. and treated it successfully with a new antifungal agent, micafungin (MCFG)

The patient is a 37-year-old woman. She was eight months, her tongue was covered with a white coat. Two months later, intractable cutaneous eruptions appeared on the head and back and the diagnosis of CMC was made. Since then she has been treated on multiple occasions with transfer factor, recombinant IL-2, ketoconazole or clotrimazole. She was referred to us because of esophageal candidiasis. On admission, oral and esophageal mucous membranes were thickly coated with white pseudomembranes. The titer of *Candida* antigen test was less than twice; plasma  $\beta$ -D-glucan was 20.14 pg/mL; and CD4 was 376/ $\mu$ L. A few *Candida albicans* and (1+) *Candida glabrata* were cultured from oral swab. Both species were resistant to itraconazole but sensitive to MCFG and amphotericin B (MIC: < 0.03  $\mu$ g/ml for both). A drip infusion of MCFG (75mg/day) was started and three days later the oral lesions disappeared. At the end of a 2-week course of i.v. MCFG, the interior of the esophagus was clear. No recurrence was noted in one month. Less toxic than amphotericin B, MCFG will be a drug of choice in patients infected with azole-resistant fungi. To avoid the abuse of MCFG and the development of the resistant strains, the susceptibility test is recommended in every case of systemic candidiasis.

[ J.J.A. Inf. D, 79 : 143 ~ 148, 2005 ]