



2014年9月17日放送

## 「真菌性眼内炎の予防と治療」

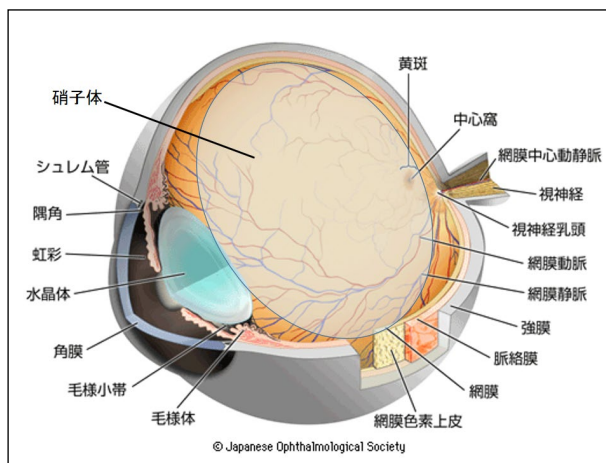
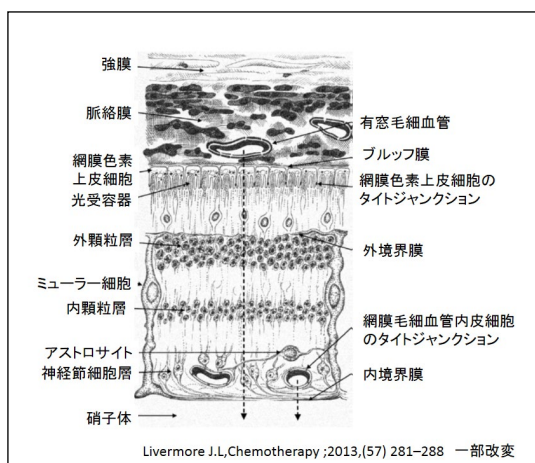
兵庫医科大学 感染制御部講師  
中嶋 一彦

### はじめに

カンジダ血症真菌による眼内感染症は眼科手術や外傷、コンタクトレンズなどが原因でフサリウム属やアスペルギルス属などの糸状菌による感染症を生じる外因性のものと、血流を介して、主にカンジダ属が眼内に運ばれ、眼内で増殖、炎症を生じる内因性に分けることができます。今回は眼科以外の一般診療科でも広くみられる内因性の真菌性眼内炎について解説します。

### 内因性眼病変の病態

内因性の眼病変の病態は、真菌血症により脈絡膜の血管に運ばれ、肉芽腫性脈絡膜炎を生じます。病巣はブルッフ膜を越え網膜に炎症が及びます。網膜にとどまる場合は脈絡網膜炎となり、広い意味での眼内炎といえます。そして、網膜からさらに硝子体へ感染が進展すると硝子体混濁を生じ、硝子体に膿瘍を形成し、狭い意味での眼内炎となります。また網膜の炎症が拡大することにより網膜剥離を生じ、重度の視力低下や失明をきたし、患者さんの生活の質を著しく低下させることとなります。



## 原因菌とリスク因子

内因性真菌性眼病変の原因となる真菌で最も多いものはカンジダ属で、90%を占めるとされています。カンジダ属の他にはアスペルギルス属、クリプトコックス属などが続きます。

カンジダ属のなかではCandida albicansが最も多く44~60%、C. tropicalis13~19%、C. glabrata 8~19%、C. parapsilosis 5%であったと報告されています。

カンジダ性眼病変はカンジダ血症が主な原因となりますので、カンジダ血症の重要な原因として血管内留置カテーテルがあげられます。カンジダ属はカテーテル関連性血流感染の原因菌としては4番目に多く、血流感染の9%はカンジダ属であったと報告されており、真菌性眼病変の90%は中心静脈カテーテルなど静脈内にカテーテルの留置がなされている患者さんであったとの報告があります。その他の本症のリスク因子として、消化管や心血管手術後、多発外傷、広範囲熱傷、アルコール中毒、血液透析、麻薬注射の濫用、臓器移植、血液悪性腫瘍、好中球減少症、糖尿病、ステロイドや、広域抗菌薬を使用されている患者さんなどがあげられます。

## カンジダ性眼病変の臨床症状

カンジダ血症を生じた患者さんのうち、脈絡網膜炎から硝子体浸潤まで含め眼病変を合併する割合は15~29%とされています。近年では真菌性眼病変の危険性が啓発されつつあることで、カンジダ血症における抗真菌薬の早期開始の重要性が認識され、重篤な真菌性眼病変は以前より減少したとされますが、硝子体まで浸潤を来す割合はカンジダ性眼病変全体の内のうち10%程度はあるとされます。また、カンジダ血症が証明されず、眼症状から眼病変が診断された症例では、硝子体浸潤を来すことはありません。

報告者 (報告年)	Donahue 1994	Krishna 2000	Feman 2002	Rodriguez -Adrian 2003	Oude Lashot 2011
眼病変の割合	34/118 (29%)	8/31 (26%)	14/82 (17%)	27/180 (15%)	60/370 (16%)
硝子体浸潤	0	0	(2%)*	1%	1%
脈絡網膜炎	9%	26%	2%	3%	3%
非特異的病変	20%	-	15%	11%	15%

\*脈絡網膜炎から進行

カンジダ性眼病変の臨床症状は、初期には眼症状は見られないとされます。脈絡膜を越え、硝子体へ炎症が生じると飛蚊症、目のかすみなどがみられ、眼病変が進行すると視力の低下や眼痛なども出現します。

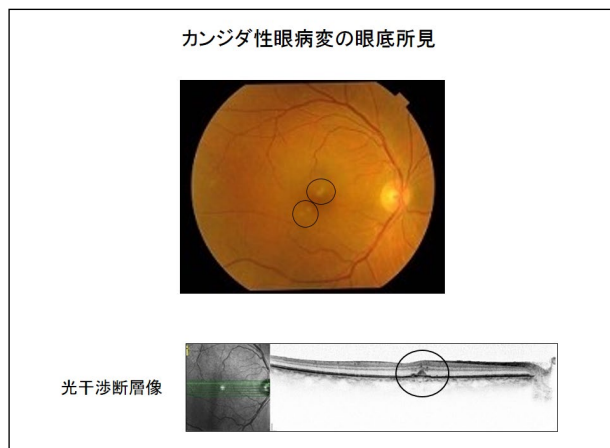
診断のためには血液培養から真菌が検出されれば必ず眼科医による眼底検査が必要です。

また、真菌血症がなくとも抗菌薬不応性の発熱や炎症所見が持続し、視力低下、飛蚊症、眼痛などの症状が有る際にも眼病変の存在を疑う必要があります。深在性真菌症の補助診断に用いられる血清β-Dグルカンの値が高値を持続する際にも真菌性眼病変が

存在しないか検査する必要があります。

カンジダ血症が判明した患者さんで、初回の眼底検査では眼病変がみられない場合でも、1週間後の再検査で10%程度に眼病変が見られたとの報告もありますので、カンジダ血症が判明した直後だけではなく1週間後にも再度、眼底検査を行う必要があります。

眼底検査では初期病変は網脈脈絡膜炎であり、黄白色の滲出斑がみられます。進行し硝子体への炎症が波及すると、羽毛状、雪玉状、数珠状とよばれる硝子体混濁が出現し、眼底の透見は不良となります。また、前房内に炎症細胞が出現し、悪化するとフィブリン析出、前房蓄膿、虹彩後癒着、続発性緑内障へと進行することもあります。



### 治療/抗真菌薬選択のポイント

治療としては、第一にカンジダ血症の原因となる中心静脈カテーテルなどは早急に抜去する必要があります。それに併せて、抗真菌薬の全身投与が基本となります。抗真菌薬の選択の重要なポイントは抗真菌薬の眼内への移行性、原因菌種および重症度にあります。

抗真菌薬を全身投与した際の硝子体への抗真菌薬の移行性を血中濃度と比較すると、アゾール系であるフルコナゾールは69~85%程度、ボリコナゾールでは約53%、イトラコナゾールで約4%です。従来第一選択として用いられてきたアムホテリシンBも、移行性は15%程度で決して良いわけではありません。しかし、アムホテリシンB脂質化製剤は動物実験のモデルでは旧来のアムホテリシンBより移行性が良とされるため、アムホテオリシンB脂質化製剤の選択が推奨されます。また、抗真菌薬の投与が長期に必要となることもあり、腎障害の副作用を防ぐ面からもアムホテオリシンB脂質化製剤の使用が推奨されます。なお、アムホテオリシンB脂質化製剤の使用にあたっては、低K血症を来しやすく、低K血症は腎機能障害につながるため血清Kのモニタリングと補充を行う必要があります。一方、キャンディン系薬は、ミカファンギンでは0.46%、カ

抗真菌薬の血中濃度と硝子体内濃度

	投与量	血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	硝子体内濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
アムホテオリシンB	0.6mg/kg	0.6-1.5	0.1-0.23
フルシトシン	1.5g	10-35	22.2
フルコナゾール	200mg $\times$ 2	17.4	12.1
イトラコナゾール	100mg	0.492	0.02
ボリコナゾール	400mg $\times$ 2	2.13	0.81
ミカファンギン	150-300mg	21.02	0.10
キヤスポファンギン	50mg	3.3-4.7	検出できず

日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドラインより一部改変

スポファンギンは検出できない濃度であり、キャンディン系薬の移行性は極めて不良です。従って、硝子体に病変が有る場合にはキャンディン系薬は使用できません。一方、網膜脈絡膜へは34%程度移行するため病変が脈絡網膜内にとどまる際に限り、キャンディン系薬の使用も考慮されます。

硝子体浸潤が強い場合や黄斑部に近い部位に病変がある際には、アムホテリシン B 脂質化製剤を選択肢し、これに加え、眼内への移行が良好であるフルシトシンを併用します。しかし、フルシトシンは単独使用では耐性化を来しやすいため、必ずアムホテリシン B 脂質化製剤の併用薬として用います。

原因となるカンジダ属の菌種により抗真菌薬の感受性に違いがあるため、血液培養や眼科手術で得られた菌種により抗真菌薬を使い分ける必要があります。C. albicans ではホスーフルコナゾールが第一選択になります。第二選択としてアムホテリシン B 脂質化製剤やボリコナゾールが選択されます。

また C. parapsilosis、C. tropicalis もホスーフルコナゾールへの感受性も良いため、ホスーフルコナゾールが第一選択薬となり、第二選択としてアムホテリシン B 脂質化製剤とボリコナゾールが選択されます。

一方、C. glabrata や C. krusei はホスーフルコナゾールへの感受性が良くありません。C. glabrata によるカンジダ血症などでは感受性のよいキャンディン系薬が使用されますが、硝子体へ浸潤がある際には移行性を考慮しアムホテリシン B 脂質化製剤が第一選択となります。第二選択としてミカファンギンやキャスポファンギンなどのキャンディン系薬も考慮されますが、あくまでも網膜に病変がとどまる際にのみに限定されます。

C. krusei は第一選択としてボリコナゾールまたはアムホテリシン B 脂質化製剤が第一選択となりますが、感受性試験を行い、感受性があるものを選択する必要があります。

原因となるカンジダ属が不明な場合には第一選択薬としてホスーフルコナゾールを、第二選択薬としてボリコナゾールあるいはアムホテリシン B 脂質化製剤の使用が推奨されています。

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014による抗真菌薬の選択

	第一選択	【推奨度】	第二選択	【推奨度】
菌種不明	(F-)FLCZ	[B III]	VRCZ L-AMB	[B III] [B III]
<i>C. albicans</i>	(F-)FLCZ	[A III]	VRCZ L-AMB ITCZ	[B III] [B III] [C I III]
<i>C. tropicalis</i>	(F-)FLCZ	[B III]	VRCZ L-AMB ITCZ	[C I III] [C I III] [C I III]
<i>C. parapsilosis</i>	(F-)FLCZ	[B III]	L-AMB VRCZ ITCZ	[B III] [C I III] [C I III]
<i>C. glabrata</i>	L-AMB	[B III]	MCFG OPFG	[C I III] [C I III]
<i>C. krusei</i>	VRCZ L-AMB	[B III] [B III]	MCFG OPFG	[C I III] [C I III]

(F-)FLCZ(ホスーフルコナゾール)  
VRCZ:ボリコナゾール  
ITCZ:イトラコナゾール  
L-AMB:アムホテリシンB脂質化製剤  
MCFG:ミカファンギン  
OPFG:キャスポファンギン

推奨度

A科学的根拠があり、行うよう強く勧められる  
B科学的根拠があり、行うよう強く勧められる  
C1:科学的根拠はないが、行うよう勧められる  
C2:科学的根拠がなく、行わないよう勧められる

エビデンスレベル

I 1つ以上の無作為化比較試験による証拠  
II 無作為化されていないが、良くデザインされた臨床試験、集団または患者対象解析研究、多時系列、非対象試験から得られた画期的な結果による証拠  
III 専門家の意見、臨床経験に基づく症候、記述的研究、専門委員会からの報告による証拠

難治症例では病巣の除去や薬剤の移行性改善、原因真菌の検体採取を目的として硝子体手術が行われます。また、硝子体手術ができず、全身投与では改善が得られない場合、抗真菌薬の全身投与に加え硝子体内に直接抗真菌薬が注入されることもあります。

抗真菌薬の投与期間は3週間から3ヶ月程度は必要であるとされますが、眼底検査により網膜病変が完全に癒痕化するまで投与が必要です。

また、抗真菌薬の投与終了後も少なくとも6週間までは眼底検査を行い、眼病変の再燃が生じていないか確認する必要があります。眼病変が脈絡網膜炎のみであれば視力予後は一般に良好です。

カンジダ性眼病変はカンジダ血症に伴って生じることが多いため、発症自体を予防することは困難です。しかし、カンジダ血症が判明した際には必ず眼底検査を行うことにより、カンジダ性眼病変を早期に発見することが可能であり、正しい治療を行うことにより重症化を防ぎ、患者さんの視力を守ることができます。