症例報告

イトラコナゾール・パルス療法を実施した 猫のクリプトコックス症の1例

Cryptococcosis in a Somali Treated with Itraconazole Pulse Therapy

北宮 - 宗像絵里^{1)*} 安藤 純¹⁾ 加納 壘²⁾ 永田雅彦³⁾

¹⁾川口動物医療センター, ²⁾日本大学生物資源学部獣医学科, ³⁾ASC どうぶつ皮膚病センター

Eri Kitamiya-Munakata^{1)*}, Jun Ando¹⁾, Rui Kano²⁾, Masahiko Nagata³⁾

¹⁾Kawaguchi Animal Medical Center, ²⁾Department of Veterinary Medicine, Nihon University,

³⁾Animal Dermatology Center, ASC

要 約: ソマリ, 6歳齢, 雌に, 左耳孔のびらんを伴う結節および左耳下腺領域皮下の腫脹がみられた。抗生剤で治療後, 病理組織学的検査を施行し円形ないし楕円形のPAS染色陽性酵母様真菌要素が多数認められた。真菌培養検査で *Cryptococcus neoformans* が分離され, クリプトコックス症と診断した。イトラコナゾール 7 mg/kg/SID により2ヵ月後に皮疹は消退, 5 mg/kg/SID としさらに4ヵ月治療を継続したが抗原検査陽性が持続し, パルス療法(同量1週間投与3週間休薬)に移行した。6ヵ月後に抗原試験は陰性となり休薬, その後皮疹の新生を認めていない。

キーワード: イトラコナゾール・パルス療法, クリプトコックス症, 猫

Abstract: A 6-year-old, female, Somali was presented with erosive nodule on the entrance to the left ear canal and subcutaneous swelling at the left parotid region. The cat was treated with antimicrobials, then skin biopsy was performed. Histopathological examination revealed numerous round or oval, PAS-positive, yeast-like organisms, and *Cryptococcus neoformans* was isolated with fungal culture. This cat was diagnosed as having cryptococcosis, and treated with once daily oral itraconazole (ICZ) 7 mg/kg. Two months later, skin lesions were disappeared, but serum cryptococcal antigen was still positive after consecutive 4 months ICZ administration. Then ICZ pulse therapy was carried out for next 6 months, and finally conducted the antigen negative.

Key words: itraconazole pulse therapy, cryptococcosis, cat

(Jpn J Vet Dermatol 2007, 13 (4): 199–202)

緒 言

クリプトコックス症は, 主に *Cryptococcus neoformans* に起因する感染症で散発的に発生している。*C. neoformans* は自然界に広く分布し, 鳩, カナリア, オ

ウムなど鳥類の糞便およびその塵埃から高率に分離される。本症はこれらを感染源とし, 経気道的もしくは経皮的に感染する日和見感染症である。猫では鼻腔から発症し, 顔や脳に波及するとともに, 皮膚や肺に肉芽腫病変が形成される。最近の報告によると, クリプ

* 連絡先 (現勤務先): 北宮 - 宗像絵里 (あさか台動物病院) 〒351-0025 埼玉県朝霞市三原 3-30-7
TEL 048-476-9991 FAX 048-476-9939 E-mail: erisko25@yahoo.co.jp

*Correspondence to: Eri Kitamiya-Munakata (Asakadai Animal Hospital) 3-30-7 Mihara, Asaka-shi, Saitama 351-0025, Japan

トコックスは無症候猫の鼻腔内からも分離され、初期感染巣として上部気道が指摘されている⁴⁾。今回猫の耳道付近にクリプトコックス症が生じ、イトラコナゾール内服により皮疹消失後、パルス療法による長期管理によって抗原試験が陰性になった症例を経験したので報告する。

症例報告

症例は幼少より屋内で飼育されていた6歳齢、雌のソマリ(体重2.28 kg)で、左耳から出血がみられ平成17年12月25日川口動物医療センター受診となった。左外耳孔にびらん、血腫様の隆起を伴う自傷がみられ(Fig. 1)、左耳下腺領域皮下に軽度の腫脹も観察された。飼い主は約3ヵ月前に左耳孔の発赤に気がついており、発症前後の薬物歴はなかった。耳を除き他の皮膚に特記すべき異常なく、呼吸器症状を含めた他臓器の症状はみられなかった。自傷阻止を目的としてカラーを装着し、エンロフロキサシン(バイトリル、バイエルメディカル株式会社、東京) 5 mg/kg/SIDの内服およびゲンタマイシン外用薬(ゲンタシン軟膏、シェリング・プラウ株式会社、大阪)の塗布にて1週間治療を行なったが改善なく、耳孔付近の結節が増大し、出血もみられ、左耳下腺領域の腫脹はより顕著になった(Fig. 2)。血液検査では、好中球増多による白血球増加症(33,990/ μ l)、貧血(PCV; 24%)がみられたが、血液化学検査、胸部X線検査、FIV抗体、FeLV抗原検査にて特記すべき異常はみられなかった。麻酔下にて耳道内を観察したところ、耳道から耳下腺領域皮下結節につながる瘻管がみられた。耳道内結節および耳下腺領域皮下結節を採取し、病理検査に供した。病理組織像は、真皮全層にわたり、組織球と好中球を主体とした細胞浸潤と共に円形ないし楕円形PAS染色陽性の酵母様菌要素を多数認め、その周囲は泡沫状の空胞構造を呈していた(Fig. 3)。組織培養検査で*Cryptococcus neoformans*が分離され、クリプトコックス症と診断した。またラテックス凝集反応にて血清クリプトコックス抗原検査(Pastorex cryptoplus, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes-la-coquette, France)を行ったところ、陽性であった。

イトラコナゾール7 mg/kg/SID(イトリゾール、ヤンセンファーマ株式会社、東京)、ファロペネム7 mg/kg/

Fig. 1. Clinical features of the cat. Note nodules with erosion at the entrance to the external ear canal.

(A)

(B)

Fig. 2. Clinical features before itraconazole administration. (A) Note enlarged masses with hemorrhage. (B) Note swelling around the left parotid region.

BID(ファロム、マルホ株式会社、大阪)の内服を開始した。2週間後に耳孔のびらんは乾燥し、耳下腺領域の腫脹も縮小傾向を示した。5週間後にはびらんが

(A)

(B)

Fig. 3. Histopathological findings of the lesion. (A) Note diffuse foamy appearance due to accumulation of the organisms with scant inflammation in the dermis. H&E stain. Bar=100 μm . (B) Note prominent capsulation of the organisms. PAS stain. Bar=50 μm .

ほぼ消退し，耳下腺領域の腫脹はかなり縮小したが，血清クリプトコックス抗原は陽性であった。治療開始2ヵ月後に皮疹はほぼ軽快した。血液検査で依然貧血(PCV; 26%)がみられたが，白血球増多は改善し，イトラコナゾール内服による副作用もみられなかった。クリプトコックス症では，軽快後休薬による皮疹の新生が報告されていることから^{2,7)}，イトラコナゾールの投与用量を5 mg/kg/SIDに減量し継続投与した。治療開始4ヵ月後皮疹はまったくみられず，血液検査で貧血の改善傾向(PCV; 30%)も認められたが，血清クリプトコックス抗原の陽性が持続した。イトラコナゾール5 mg/kg/SIDをさらに2ヵ月継続し，都合半年間

の治療を行ったがクリプトコックス抗原の陽性が持続した。クリプトコックス症におけるイトラコナゾール治療は，抗原が陰性になるまで継続すべきであるが³⁾，症状が消退してからすでに4ヵ月が経過しており，その副作用および治療費を懸念してイトラコナゾール7 mg/kg/SIDによるパルス療法(1週間投薬後3週間休薬)に移行した。イトラコナゾール・パルス療法を開始してから，6ヵ月後(発症1年後)にようやく血清クリプトコックス抗原は陰性となり治療を終了，すでに9ヵ月経っているが，これまでのところ皮疹の新生は認められない。

考 察

本症例はペットショップで購入されてからベランダに出ることもない完全な室内飼育で，飼育当時よりくしゃみなどの呼吸器症状はみられず，病変の分布は耳道および耳下腺領域皮下に局限していた。また，宿主免疫異常として感染猫では約50%にFeLV感染ありと指摘されているが⁶⁾，自験例はFeLV，FIV共に陰性であり，ステロイドを含めた先行する薬物歴や免疫抑制を示唆する症状および検査成績もまったくみられなかった。感染経路や発症機序に関しては不明であったが，少なくとも持続的な感染源を有した重篤な日和見感染とは思われなかった。

クリプトコックス症の治療として，これまでイトラコナゾール，ケトコナゾール，フルコナゾール，アンホテリシンBなどが用いられているが，最近ではイトラコナゾールやフルコナゾールが汎用されており，これら抗真菌薬が長期投与されている⁷⁾。猫のクリプトコックス症では抗真菌薬の平均投与期間が8.5ヵ月と報告されているも⁵⁾，休薬による再発がみられることから^{2,7)}，症状消退後少なくとも1ヵ月の継続投与が推奨されている⁷⁾。ラテックス凝集反応によるクリプトコックス抗原の測定は，治療転帰や予後を予測する指標になりうることから⁹⁾，理想的には血清クリプトコックス抗原が陰性になるまで治療を続けることが望ましい³⁾。

実地診療において，皮疹消退後も治療を継続する場合，飼い主の理解と協力が不可欠である。そこで自験例では，長期治療に配慮して寛解維持と抗原検査陰性を目的としたイトラコナゾール・パルス療法を提案し

た。医学領域においてイトラコナゾール・パルス療法は、爪白癬で汎用されている。爪白癬に対するパルス療法は、イトラコナゾールの良好な角質移行および長期残留を根拠に行われており、そのプロトコールは、400 mg/日、1週間投薬、3週間休薬を1サイクルとし、3サイクルを繰り返している¹⁰⁾。獣医学領域ではマラセチア皮膚炎に対し、イトラコナゾール・パルス療法(5 mg/kg、2回/週)が検討されており、連日投与と比較してその治療効果に差がないと報告されている⁸⁾。爪白癬に対する治療コンセプトとは異なるが、今回は、潜在するクリプトコックスに対し断続的にイトラコナゾールを投与することで消極的ながら免疫系を援助すべくパルス療法を実施した。われわれが調べ得た限り、猫のクリプトコックス症に対するイトラコナゾール・パルス療法の報告はなく、あくまで試験的な一治療としてパルス療法を導入した。幸いにして期待通りの結果が得られたが、その有用性に関しては今後さらに症例を蓄積すると共に、治療プロトコールやパルス療法に切り替えるタイミングなどについて、多角的に検討を重ねる必要があると思われる。

参考文献

- 1) Jacobs, G.J., Medleau, L., Calvert, C. and Brown, J. 1997. *J. Vet. Intern. Med.* 11: 1–4.
- 2) Kano, R., Nakamura, Y., Watari, T., Tsujimoto, H. and Hasegawa, A. 1997. *Mycoses* 40: 381–383.
- 3) Malik, R., McPetrie, R., Wigney, D.I., Craig, A.J. and Love, D.N. 1996. *Aust. Vet. J.* 74: 358–364.
- 4) Malik, R., Wigney, D.I., Muir, D.B. and Love, D.N. 1997. *J. Med. Mycol.* 35: 27–31.
- 5) Medleau, L., Jacobs, G.J. and Marks, M.A. 1995. *J. Vet. Intern. Med.* 9: 39–42.
- 6) Mikiciuk, M.G., Fales, W.H. and Schmidt, D.A. 1990. *J. Am. Anim. Hos. Assoc.* 26: 199–201.
- 7) O'Brien, C.R., Krockenberger, M.B., Martin, P., Wigney, D.I. and Malik, R. 2006. *Aust. Vet. J.* 84: 384–392.
- 8) Pinchbeck, L.R., Hillier, A., Kowaiski, J.J. and Kwochka, K.W. 2002. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220: 1807–1812.
- 9) Scott, D.W., Miller, W.H. and Griffin, C.E. 2001. pp. 395–400. *In: Small Animal Dermatology*, 6th ed, W.B. Saunders, Philadelphia.
- 10) Watanabe, S. 2004. *Jpn. J. Med. Mycol.* 45: 143–147.