治療困難であった真菌性腹膜炎の1例

—EPS を発症させないために—

大野 卓志^{*1} 清水 健司^{*1} 坂口 美佳^{*2} 吉本 忍^{*1}今田 聡雄^{*3}長寿会長寿クリニック^{*1} 近畿大学医学部第3内科^{*2} 近畿大学堺病院内科^{*3}

key words : CAPD, 真菌性腹膜炎, 被嚢性腹膜硬化症

〈要旨〉

被嚢性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal sclerosis ; EPS) の発症予防を目的とした難治性真菌性腹膜炎の治療方法を検討した。症例は 61 歳, 男性。1997 年 7 月, 糖尿病性腎症由来の慢性腎不全のため CAPD 療法を開始。2000 年 2 月に真菌性腹膜炎を発症したため, CAPD を中止し, 血液透析に移行。カテーテルを留置したまま連日腹腔内洗浄を行い, 抗真菌剤の経口投与と点滴静注を行った。その間, 腹痛, 発熱などの症状はなかったが, 排液混濁は持続していた。同年 8 月の入院の機会にカテーテルを抜去した。その後, 腹膜炎は治癒し, 現在まで EPS の発症は認めていない。

難治性真菌性腹膜炎は, EPS の発症誘因の一つと考えられており, 腹膜炎を治癒させることが先決であり, 真菌性腹膜炎発症時は, 腹腔内洗浄を繰り返しても腹膜炎の治癒は困難で EPS の発症を高める可能性もあり, 直ちにカテーテルを抜去する方が, 腹膜炎を治癒させ効果的であると考えられた。

A case report of resistant fungal peritonitis : Prevention of EPS

Takashi Ohno^{*1}, Kenji Shimizu^{*1}, Mika Sakaguchi^{*2}, Shinobu Yoshimoto^{*1}, Akio Imada^{*3}Choujukai Chouju Clinic^{*1} ; Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine^{*2} ; Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Sakai Hospital^{*3}

Treatment of resistant fungal peritonitis was evaluated based on the prevention of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS). The patient was a 61-year-old man. In July 1997, CAPD therapy was started for the treatment of chronic renal failure derived from diabetic nephropathy. In February 2000, the CAPD therapy was discontinued because of the onset of fungal peritonitis, and the patient was transferred to hemodialysis. Daily peritoneal lavage and oral and/or intravenous administration of antifungal agents were added to the patient without removing the PD catheter. During the treatment symptoms such as abdominal pain and fever were not observed except for persistent cloudy effluent. The indwelling catheter was removed when the patient was hospitalized in August 2000. Thereafter, the peritonitis was cured, and EPS has not occurred.

Resistant fungal peritonitis is one of the risk factors that induce the occurrence of EPS, and cure of the fungal peritonitis is of primary importance. This case suggests that catheter removal immediately after the occurrence of resistant fungal peritonitis is more effective than repeated peritoneal lavage for the treatment, and that it might also be useful for preventing EPS.

緒 言

硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating

peritonitis ; SEP) は CAPD 療法における生命予後に
重大な影響を及ぼす最も重篤な合併症の一つである。
SEP の所見には, 腹膜炎の存在はなく, encapsulating
peritoneal sclerosis (EPS) と称するべきとの発表¹⁾が

大野 卓志 長寿会長寿クリニック 〒590-0104 堺市土佐屋台 1567

Takashi Ohno Tel : 072-230-2871 Fax : 072-230-2872

〔受付 : 平成 13 年 3 月 26 日, 受理 : 平成 13 年 8 月 28 日〕

図1 臨床経過 第I期 (2/2~3/11)

図2 臨床経過 第II期 (3/12~8/13)

あるので、本報告では、EPS という表現を用いた。その発症予防を目的とした難治性真菌性腹膜炎の治療方法について検討したので報告する。

I. 症 例

症例：61歳，男性。

主訴：腹痛，排液混濁。

現病歴：1997年7月，糖尿病性腎症由来の慢性腎不全のためCAPD療法を開始した。経過は順調であったが，1998年10月頃から難治性の出口部感染症を発症し，1年後の1999年10月頃から除水能の低下(腹膜平衡試験でhighカテゴリー，2.5%ダイアニール2000mLを1日4回使用で除水量が約700mL)を認めた。

カテーテル抜去予定であったが，2000年2月2日に腹膜炎を発症したため，ceftiofime sulfateの抗生剤を腹腔内に注入した。排液混濁は消失したが，抗生剤を継続していたにもかかわらず，2月9日夜間に突然腹痛と排液混濁が再燃した。過去の注腸造影で腸管に憩室はなく，下痢症状や腹部X線で穿孔の所見がないため，消化管由来の腹膜炎は否定でき，胆嚢炎などの内臓の感染所見もみられなかった。また，カテーテル出口部の感染はみられたが，真菌は培養されず，トンネル感染は認められなかった。抗生剤をvancomycin hydrochloride, piperacillin sodium, imipenem・cilastatin sodiumに変更して経過をみたが，症状の増悪がみられ，真菌性腹膜炎を疑い入院となった。

臨床経過(図1)：CAPD排液中に多量のフィブリン

の析出や白血球を認めたため、カテーテルは抜去せずに血液透析を施行しながら、ウロキナーゼとヘパリンを添加した生食1Lによる洗浄と同液の貯留を行った。CAPD 排液から *Candida albicans* が検出同定さ

図3 腹膜 光顕所見 (HE 染色×10)

れたため、itraconazole の経口投与や fluconazole の点滴静注を施行した。また、出口部感染の増悪を防ぐため、vancomycin hydrochloride と piperacillin sodium の点滴静注を併用投与した。しかし、腹痛、排液の混濁は改善せず、カテーテルのバイオフィーム形成を疑い、3月2日にカテーテル入れ替え術を施行した。術後、腹痛は消失し、排液も透明となり、炎症所見の改善も認めたため、退院となった。

臨床経過 (図2)：退院後、itraconazole の内服を1日100 mg で継続し、ヘパリンを添加した1.5%ダイアニール1.5L で1日2回の洗浄、貯留を継続したが、退院5日目から再び排液の混濁を認めた。腹痛および発熱はみられなかったが、CRP 値は、10~20 mg/dL と上昇し、排液から *Candida albicans* が検出同定された。そこで、図2に示すように itraconazole の経口投与や fluconazole の点滴静注で併用投与したが、排液の混濁は改善しなかった。5月8日から1.5%ダイア

図4 臨床経過まとめ

図5 腹部CT

ニールでの洗浄のみで貯留を中止し、6月14日から miconazole を1日200 mg 点滴静注し、CRP 値は、5 mg/dL とやや低下したが、排泄の混濁は改善しなかった。このため8月3日、CAPD カテーテル抜去術を施行し、カテーテル先端部の培養でも *Candida albicans* が検出同定された。カテーテル抜去時の腹膜組織は、中皮細胞は消失し、腹膜は線維性に肥厚し、表層部にフィブリンの析出を認め、炎症細胞の浸潤はほとんどみられず、腹膜硬化症の所見であった（図3）。

主な検査値の推移を図4にまとめた。カテーテル抜去後、CRP 値は、10月に感冒のため一時上昇した以外は、陰性化した。一方、(1→3) β -D-グルカン(以下 β -D-グルカン)は、11月に入ってからようやく低下傾向がみられた。腹部CTでは、カテーテル抜去1か月後は、腹膜の肥厚と一部小腸の腸管の癒着がみられ、限局性の腹水の貯留も認めた。カテーテル抜去3か月後のCTでは、限局性の腹水の消失以外には1か月後のCTと変化を認めなかった（図5）。

一方、1.5%のダイアニールによる洗浄と貯留中のCRP 値は、高値を持続した。貯留を中止し、洗浄のみに変更してCRP 値はやや低下したが、排泄の混濁の改善はみられなかった。また、この時期は、miconazole の点滴静注を開始しており、その効果も考えられた。カテーテルを抜去後は明らかにCRP 値は低下し、その後陰性化した。図4上段の β -D-グルカンは、CRP 値と相関せず、透析不足のためダイアライザーを変更した後に下降傾向を示した。本例は、10月20日まで、表面改質セルロース膜であるAMBC-150 Fを使用し、10月20日以降は、セルローストリアセテート膜であるFB-170 Eを使用した。その結果、図4に示すようにダイアライザー変更後、 β -D-グルカンは急激に低下した。

II. 考 察

真菌性腹膜炎の頻度は、CAPD に合併する腹膜炎の中で、3～7%と報告されている²⁾。真菌性腹膜炎発症の危険因子として Eisenberg ら³⁾は過去1か月以内の細菌性腹膜炎の発症、抗生剤の使用、過去10日以内の入院、腹膜外の感染症、腸穿孔、腹膜と膈の交通、および免疫抑制剤の使用などをあげている。本例では、真菌性腹膜炎の発症約10日前に細菌性腹膜炎を発症し、また、約1年前から難治性のカテーテル出口部の *Staphylococcus aureus* による感染に対し、抗生剤を使用しており、菌交代現象として、2次的に発症した可能性が高いと考えられた。細菌性腹膜炎をはじめとする細

菌感染症に対する抗生剤の使用中に nystatin の予防投与が真菌性腹膜炎の発症を減少させた報告^{4,5)}や予防効果はないとする報告⁶⁾もみられるが、一定の見解は得られていない。

真菌性腹膜炎の治療方法に関しては、Cechin ら⁷⁾、Pocheville ら⁸⁾は、カテーテルを抜去せずに保存的に治療した報告をしている。一方、まずカテーテルを抜去することが有効であるとする報告^{9,10)}もみられる。われわれも、真菌性腹膜炎では、診断がつき次第直ちにカテーテルを抜去し、同時に早期からの抗真菌剤の治療が必要であると報告してきた^{11,12)}。最近では、ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis) のガイドラインでは、成人の場合は4～7日間¹³⁾、小児の場合は3日間¹⁴⁾の抗真菌剤の投与で改善がみられなければカテーテルを抜去するよう推奨している。しかし、早期にカテーテルを抜去してEPSの発症は予防できるかは明らかではない。EPSは、有効な治療法が確立されていない重篤な合併症であり、予防が特に重要となる。野本ら¹⁵⁾はEPS予防のためのCAPD中止基準の策定をしている。しかし、カテーテルの抜去時期については、検討されていない。中山ら¹⁶⁾は、CAPD中止後もカテーテルを留置したまま、1日1回透析液で腹腔内洗浄を試み、EPS発症予防に有効であったと報告している。これは、炎症増悪因子のドレナージを行い、腸管同士の癒着を防げる可能性を示唆している。そこでわれわれは、真菌性腹膜炎に対して、カテーテルを抜去せず、腹腔洗浄を継続することにより腹膜炎を治癒させ、EPS発症の予防も可能ではないかと考え、カテーテルを留置したまま連日、ウロキナーゼやヘパリンを添加した生食や1.5%ダイアニールによる腹腔内洗浄と同液の貯留を繰り返し行った。排泄混濁の改善がみられないため、カテーテルの入れ替え術を施行し、さらに1.5%ダイアニールによる洗浄のみで貯留はせず経過をみた。しかし排泄混濁は改善せず、最後にカテーテルを抜去して真菌性腹膜炎は治癒した。今後、カテーテルを再挿入して腹腔洗浄を行うべきか、また、今後もEPSの発症がみられないかは経過をみて検討していく必要があるが、少なくとも難治性腹膜炎がEPSの発症誘因の一つと考えられており、腹膜炎を治癒させることが先決であり、真菌性腹膜炎発症時は、腹腔内洗浄を繰り返しても腹膜炎の治癒は困難でEPSの発症を高める可能性もあり、直ちにカテーテルを抜去する方が、腹膜炎を治癒させ効果的であると考えられた。

β -D-グルカンは、真菌の細胞壁を構成する多糖であり、深在性真菌症の起病因菌とされるカンジダ、アスペ

ルギルス, クリプトコックスなどに存在する. 従って, β -D-グルカンの測定は, 深在性真菌症の診断において有効であると考えられる. 透析者においては, 天然素材であるセルロースが β -D-グルカンによって汚染されているため, 血中に流出してかなりの高値となる¹⁷⁾ことが, また, セルローストリアセート膜は, 合成高分子膜と同様, β -D-グルカンの測定に影響を及ぼさない^{18,19)}との報告もある. 本例では, ダイアライザーを表面改質セルロース膜からセルローストリアセート膜に変更後, 急激に β -D-グルカンは低下したが, 変更後3か月後でも正常値までは回復しておらず, 表面改質セルロース膜使用時の β -D-グルカン濃度の評価には注意が必要であると思われる.

結 語

難治性真菌性腹膜炎の治療としては, 発症したら直ちにカテーテルを抜去する方が, 腹腔内洗浄を繰り返すより有効であり, 難治性真菌性腹膜炎をきっかけに発症してくるEPSの予防としても効果的であると考えられた.

文献

- 1) Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG: Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Perit Dial Int* 20: 43-55, 2000
- 2) Lo WK, Chan TM, Lui SL, Li FK, Cheng IK: Fungal peritonitis-current status 1998. *Perit Dial Int* 19: 286-290, 1998
- 3) Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R: Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infect Dis* 8: 309-321, 1986
- 4) Lo WK, Chan CY, Cheng SW, Poon JF, Chan DT, Cheng IK: A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for candida peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 28: 549-552, 1996
- 5) Zaruba K, Peters J, Jungbluth H: Successful prophylaxis for fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: six years' experience. *Am J Kidney Dis* 17: 43-46, 1991
- 6) Thodis E, Vas SI, Bargman JM, Singhai M, Chu M, Oreopoulos DG: Nystatin prophylaxis: its inability to prevent fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 18: 583-589, 1998
- 7) Cecchin E, Marchi SD, Panarello G, Tesio F: Chemotherapy and/or removal of the peritoneal catheter in the management of fungal peritonitis complicating CAPD?. *Nephron* 40: 251-252, 1985
- 8) Pocheville M, Charpentier B, Brocard JF, Benarbia S, Hammouche M, Fries D: Successful in situ treatment of a fungal peritonitis during CAPD. *Nephron* 37: 66-67, 1984
- 9) Nagappan R, Collins JF, Lee WT: Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis-The Auckland experience. *Am J Kidney Dis* 20: 492-496, 1992
- 10) Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, Jorgensen JH, Drutz DJ, Shelburne JD, Gallis HA, Gutman RA: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 99: 334-336, 1983
- 11) 大野卓志, 清水健司, 坂口美佳, 岩本一郎, 田中久夫, 辻野正隆, 長谷川廣文, 今田聰雄, 堀内 篤, 磯川貞之, 竹村 司, 赤野則久: CAPD療法中の難治性真菌性腹膜炎を治癒させ血液透析に移行した小児透析の1例. *腎と透析* 38: 743-746, 1995
- 12) 大野卓志, 米川 智, 清水健司, 坂口美佳, 岩本一郎, 田中久夫, 長谷川廣文, 今田聰雄, 堀内 篤: 長期CAPD症例における真菌性腹膜炎の1剖検例. *臨床透析* 13: 617-620, 1997
- 13) Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, Kawaguchi Y, Piraino B, Riella M, Vas S: ISPD guidelines/recommendations adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 20: 396-411, 2000
- 14) Warady BA, Schaefer F, Holloway M, Alexander S, Kandert M, Piraino B, Salusky I, Traneus A, Divino J, Honda M, Mujais S, Verrina E: ISPD guidelines/recommendations consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 20: 610-624, 2000
- 15) 野本保夫, 川口良人, 酒井信治, 平野 宏, 久保 仁, 大平整爾, 本間寿美子, 山縣邦弘, 三浦靖彦, 木村靖夫, 栗山 哲, 原 茂子, 濱田千江子, 佐中 孜, 中尾俊之, 本田雅敬, 横田真二, 須賀孝夫, 森 典子, 下村 旭, 金 昌雄, 今田聰雄, 田中良治, 川西秀樹, 枝国節雄, 福井博義, 中本雅彦, 黒川 清: 硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis, SEP) 診断・治療指針 (案) - 1997年における改訂一. *透析会誌* 31: 303-311, 1998
- 16) 中山昌明, 山本裕康, 寺脇博之, 大井景子, 上條武雄, 横山啓太郎, 川口良人, 細谷龍男: 長期CAPD療法中止後の腹膜透過性の変化 - 硬化性被嚢性腹膜炎の発症機序と予防手段に関する予備的検討一. *透析会誌* 33: 1137-1142, 2000
- 17) 大林民典: (1→3)- β -D-グルカンを指標とした深在性真菌症の検査. *臨床検査* 35: 852-853, 1991

- 18) 吉田耕一郎, 中島正光, 山崎正臣, 北野裕一, 二木芳人, 大澤源吾, 松島敏春: 各種透析膜及び透析関連因子が血清 (1 → 3)- β -D-グルカン値に及ぼす影響についての検討. 感染症学雑誌 72: 245-248, 1998
- 19) 丸藤 哲, 劔物 修, 青井賢一郎, 佐々木重幸, 南崎哲史, 古根 高: セルローストリアセート膜の (1 → 3)- β -D-グルカン測定値への影響に関する検討. 日救急医学会誌 8: 351-352, 1997