

## *Candida lusitaniae* による急性腎盂腎炎に伴う真菌血症：症例報告

<sup>1)</sup> 国立国際医療研究センター病院総合感染症コース, <sup>2)</sup> 亀田総合病院総合内科, <sup>3)</sup> 同 感染症科,

<sup>4)</sup> 徳島大学病院感染制御部, <sup>5)</sup> 亀田総合病院臨床検査部

坪井 基行<sup>1)2)</sup> 宇野 俊介<sup>3)</sup> 馳 亮太<sup>3)</sup> 矢野 勇大<sup>2)4)</sup>  
山藤栄一郎<sup>2)</sup> 大塚 喜人<sup>5)</sup> 細川 直登<sup>3)</sup>

(平成 27 年 7 月 14 日受付)

(平成 28 年 1 月 5 日受理)

Key words: *Candida lusitaniae*, pyelonephritis, candidemia

### 序 文

入院患者の尿から *Candida* 属が検出されることは多いが、単に定着を意味するのか、尿路感染症を起こしているのかを区別することは難しい<sup>1)</sup>。尿路感染症が生じた場合でも、真菌血症を合併することは比較的稀と考えられている<sup>2)3)</sup>。また近年、*Candida* 属に占める non-*albicans* の割合が増加してきているが、*Candida lusitaniae* は尿から検出される *Candida* 属の 1% 未満と稀である<sup>3)</sup>。今回我々は *C. lusitaniae* による急性腎盂腎炎、真菌血症を経験したので報告する。

### 症 例

患者：66 歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：脳梗塞（左前頭葉・側頭葉），症候性てんかん。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，施設入所中（要介護 4）。

内服薬：ガバペンチン 1 回 200mg 1 日 3 回，バルプロ酸ナトリウム朝 600mg 昼 400mg，ファモチジン 1 回 20mg 1 日 2 回。

現病歴：脳梗塞後遺症による右片麻痺とそれに付随した廃用による四肢の拘縮のため，長期臥床状態となり介護施設に入所していたが，当院初診当日に，41℃ の発熱と意識障害を来したため，救急搬送された。左臀部褥瘡感染と左坐骨骨髄炎による敗血症性ショックと診断され，meropenem 3g/日と vancomycin 2g/日で治療が開始された。感染褥瘡のデブリドマンも行い，第 2 病日にはショックから離脱した。血液培養か

らは viridans Streptococci, *Bacteroides fragilis* が検出され，創部培養からは *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus* 属, Coryneform bacteria, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* 属が検出された。第 4 病日に，これらの結果に基づいて抗菌薬が tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 18g/日に変更された。その後の全身状態は安定していたが，第 29 病日になり再度 38.8℃ の発熱を認めた。入院時より膀胱留置カテーテルが挿入されていた。

現症（第 29 病日）：体温 38.8℃，血圧 105/71mmHg，脈拍 72 回/分，呼吸数 20 回/分，SpO<sub>2</sub> 98%（室内気）。

眼瞼結膜貧血・出血点なし，眼球結膜黄疸なし，頸部リンパ節腫脹なし，心雑音なし，呼吸音清，腹部は平坦，圧痛・反跳痛なし，四肢は浮腫なし，Osler 結節・Janeway 病変なし，褥瘡部に感染徴候なし，関節の腫脹・発赤・疼痛なし。

末梢ライン刺入部に発赤・疼痛・腫脹なし，胃瘻周囲に疼痛・腫脹・排膿なし。

血液検査・尿検査（第 29 病日）：Table 1 に検査結果を示す。

胸部単純 X 線（第 29 病日）：肺野に明らかな浸潤影は認めず。

腹部超音波検査（第 29 病日）：膀胱内に多量の尿貯留あり。

経過：第 29 病日に発熱した際，腹部超音波検査を実施したところ，膀胱内に多量の尿の貯留を確認した。膀胱留置カテーテルを抜去したところ 500mL の自然排尿を認め，新規のカテーテルを挿入した直後にもさらに 300mL の混濁した排尿を認めた。これらの経過から膀胱留置カテーテルの閉塞による尿閉があったと考えられた。腎盂腎炎を疑い尿のグラム染色を実施し

別刷請求先：(〒162-8655) 東京都新宿区戸山 1-21-1  
国立研究開発法人国立国際医療研究センター病  
院総合感染症コースレジデント 坪井 基行

Table 1 Laboratory findings

CBC		Biochemistry	
WBC	9,900 / $\mu$ L	AST	23 IU/L
Stab	0.0 %	ALT	7 IU/L
Seg	94.0 %	LDH	189 IU/L
Eos	0.0 %	T-Bil	0.5 mg/dL
Baso	0.0 %	BUN	10 mg/dL
Mono	1.0 %	Cr	1.68 mg/dL
Lympho	5.0 %	Na	136 mEq/L
RBC	$385 \times 10^4$ / $\mu$ L	K	4.2 mEq/L
Hb	11.4 g/dL	Cl	99 mEq/L
Plt	$8.3 \times 10^4$ / $\mu$ L	CRP	18.6 mg/dL
Urinalysis			
RBC	10-19 /HF		
WBC	50-99 /HF		

たところ、白血球と酵母様真菌のみを認め、一般細菌は認めなかった。血液培養2セットと尿培養を採取し、抗菌薬の追加・変更はせず経過観察とした。

第30病日になって血液培養2セット中2セットから酵母様真菌を検出した。Candida属による急性腎盂腎炎と真菌血症を疑い fluconazole (FLCZ) (1日目800mg/日, 2日目以降400mg/日) の点滴静注を開始した。

第33病日には解熱した。第35病日に血液培養の結果はC. lusitaniae (同定コード:106037, 同定確率:98.92%), 尿培養の結果はC. lusitaniae およびCandida albicans (総菌量:  $10^7$  cfu/mL) と判明した。真菌種の同定はRapID Yeast Plus (アムコ) によって実施し、Microcode:106037 Probability 98.92%, Bioscore 1/45, Contraindicated Tests: LGY (6), IDENTIFICATION: Candida lusitaniae となり矛盾はなかった。また、確認のために遺伝子解析を実施した結果ITS領域は352/352; 100%, 28S rRNA領域は476/476; 100%がClavispora lusitaniae (Candida lusitaniae) に一致した。FLCZを合計14日間(第43病日まで)投与し、治療を終了した(Fig. 1)。第33病日に眼科医による診察が行われたが、眼内炎の所見は認めなかった。その後再燃の徴候はなく、第62病日に退院した。

### 考 察

Candida尿症は入院患者に頻繁に生じるため、Candida属による腎盂腎炎と診断するためには、膿尿の有無、尿培養での真菌数だけでなく、患者背景、臨床症状、身体所見に着目して、定着と感染を区別する必要がある。Candida属による腎盂腎炎の危険因子として広域抗菌薬の使用、膀胱留置カテーテルの使用、尿閉、糖尿病等が知られている<sup>4)</sup>。Candida属による腎盂腎炎症例の88%に尿閉を伴っていたとの報告もある<sup>2)</sup>。本症例では、尿中の酵母用真菌と白血球の存在に加えて、発熱時に広域抗菌薬であるTAZ/PIPCを投与し

Table 2 Antifungal susceptibilities

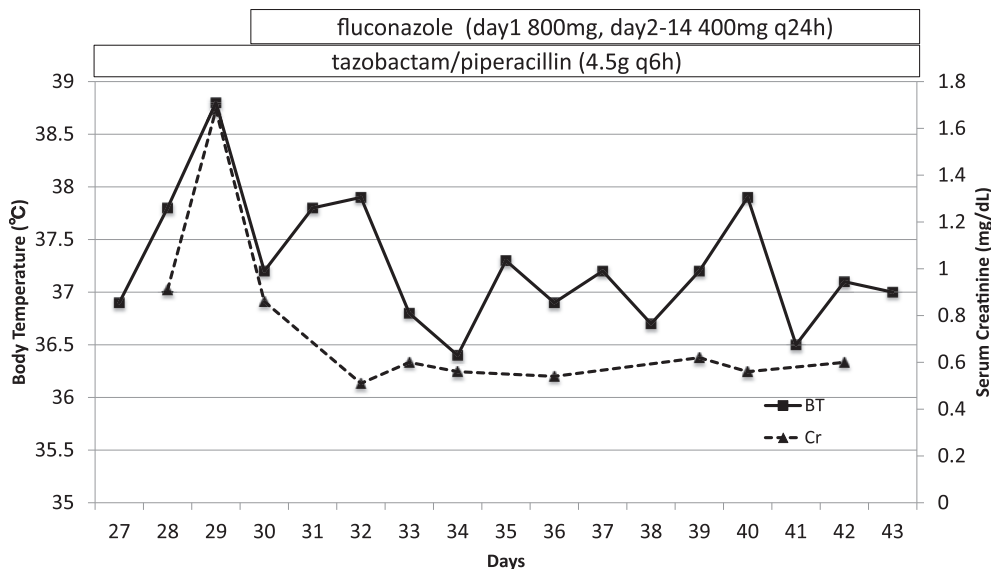
	MIC ( $\mu$ g/mL)
amphotericin B	0.5
fluconazole	4
flucytosine	0.125
miconazole	1
micalfungin	0.25
itraconazole	0.25
voriconazole	0.03

ており、膀胱留置カテーテルを留置中で、さらに尿閉を生じていたという危険因子があったことから、Candida属による腎盂腎炎を疑った。中心静脈カテーテルは留置しておらず、留置していた末梢ラインに感染徴候を認めなかったこと、および腹膜炎を疑う所見を認めなかったことから、カテーテル関連血流感染症や腹腔内感染症ではなく腎盂腎炎が真菌血症の原因と判断した。

Candida属による尿路感染症に、真菌血症が合併することは比較的稀である。Candida尿症を生じた患者で、血液培養からも同じ真菌種が検出された症例は0.81%であったと報告されている<sup>3)</sup>。Candida血症とCandida尿症の起因真菌としてC. lusitaniaeが占める割合はそれぞれ0.56%, 0.74%と報告されている<sup>3,5)</sup>。C. lusitaniaeが引き起こす感染症に関しては、Hawkinsらが、C. lusitaniae感染症55例のうち、真菌血症は44例(80%)、尿路感染症は3例(5.5%)で、そのうち少なくとも2例が菌血症を伴った腎盂腎炎であったと報告している<sup>6)</sup>。

C. lusitaniaeは、amphotericin B (AMPH-B)に耐性を示しうることが知られている<sup>7)</sup>が、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) および European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)ではブレイクポイントが設定されていない。Hawkinsらは、MIC<2 $\mu$ g/mLを感受性と設定した場合に、感受性検査を行ったC. lusitaniaeの23株のうち5株(21.7%)がAMPH-B耐性であったと報告している<sup>6)</sup>。治療終了後に本症例で検出された株の感受性検査をCLSI M27-A2に準拠したASTY(極東製薬)を用いた微量液体希釈法で実施した<sup>8)</sup>。その結果(Table 2)、AMPH-Bに対するMICは0.5 $\mu$ g/mLであり、他のCandida属のブレイクポイントをあてはめると感受性(susceptible)と判定される数値であった<sup>9)</sup>。C. lusitaniaeのAMPH-Bに対するMICは比較的高くないとの報告もある<sup>5,10)</sup>が、AMPH-Bの存在下でMICが上昇するという報告もあり<sup>7,11)</sup>、MICが低い場合でも臨床的には使用すべきでないという意見も存在する<sup>12)</sup>。今後、C. lusitaniaeにおいてもブレイク

Fig. 1 Clinical course



ポイントが設定されることが望ましい。

米国感染症学会は *Candida* 属による腎盂腎炎の治療に、アゾール系抗真菌薬かアムホテリシン B デオキシコール酸を使用することを推奨している<sup>13)</sup>。micafungin は、尿路感染症の治療薬としての臨床データが少なく、尿中濃度が上昇しないため推奨されていない。本症例では全身状態が安定しており、直近3カ月間のアゾール系抗真菌薬の投与歴がなかったことから初期治療として fluconazole (FLCZ) を選択した。*C. lusitaniae* は FLCZ に対する感受性が良好と考えられている<sup>9)</sup>が、本症例における FLCZ に対する MIC は 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。これは他の *Candida* 属のブレイクポイントをあてはめると中間 (intermediate) と判定される数値である<sup>9)</sup>。従って本症例の *C. lusitaniae* は FLCZ に対する感受性が良好ではなかった可能性も考えられるが、臨床的には FLCZ が有効であった。正常腎機能患者に FLCZ 400mg/日を投与した場合、血中濃度は約 11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿中濃度は 118 $\mu\text{g}/\text{mL}$  に達したと報告されている<sup>14)</sup>。感受性結果と臨床経過の解離はしばしば経験されることであるが、本症例では FLCZ の尿中濃度が十分に上昇したことがその一因であったと考えられる。

本症例では、抗真菌薬による治療開始から3日目に眼内炎検索を一度のみ実施したが、眼内炎は菌血症に遅れて出現することがあり、検索を繰り返す必要性も指摘されている。Oude Lashof らは、*Candida* 血症 370 例の検討から、眼内炎が遅れて発症する可能性を指摘し、抗真菌薬による治療を開始してから1週間以上経過した後に眼底検査を実施することを推奨している<sup>15)</sup>。また、Krishna らは、*Candida* 血症の診断直後

の眼科診察で異常を認めなくても、その後2週間は眼科診察を繰り返すことも考慮すべきだとしている<sup>16)</sup>。

今回我々は、*C. lusitaniae* による急性腎盂腎炎・真菌血症を発症した症例を経験した。入院患者でよく経験する *Candida* 尿症では、定着か尿路感染かの判断は難しい。しかし、抗菌薬の使用、膀胱留置カテーテルの使用、尿閉、糖尿病等の危険因子の存在下で尿路感染を生じることがあり、比較的稀ではあるが真菌血症を合併することもある。また、*C. lusitaniae* のように稀な真菌種も腎盂腎炎の原因となり得るため、真菌種を正確に同定し、適切な抗真菌薬を選択することが重要であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Lundstrom T, Sobel J: Nosocomial candiduria: a review. Clin Infect Dis 2001; 32: 1602—7.
- 2) Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR: Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. Clin Infect Dis 1993; 17: 662—6.
- 3) Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al.: Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30: 14—8.
- 4) Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA: *Candida* urinary tract infections - epidemiology. Clin Infect Dis 2011; 52 Suppl 6: S433—6.
- 5) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S: National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida*

- species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 : 283—9.
- 6) Hawkins JL, Baddour LM : *Candida lusitaniae* infections in the era of fluconazole availability. *Clin Infect Dis*. 2003 15 ; 36 : e14—8.
  - 7) Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP : *Candida lusitaniae* fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. *Med Mycol* 2008 ; 46 : 541—6.
  - 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. NCCLS document M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2002.
  - 9) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Clinical breakpoints - fungi (v 7.0) [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 14]. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
  - 10) Chen SC, Marriott D, Playford EG, Nguyen Q, Ellis D, Meyer W, *et al.* : Candidemia with uncommon *Candida* species: predisposing factors, outcome, antifungal susceptibility, and implications for management. *Clin Microbiol Infect* 2009 ; 15 : 662—9.
  - 11) Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ : Strain delineation and antifungal susceptibilities of epidemiologically related and unrelated isolates of *Candida lusitaniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994 ; 20 : 127—33.
  - 12) Minari A, Hachem R, Raad I : *Candida lusitaniae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001 15 ; 32 : 186—90.
  - 13) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, *et al.* : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 503—35.
  - 14) Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK : Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12 Suppl 3 : S318—26.
  - 15) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, *et al.* : Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 262—8.
  - 16) Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G : Should all patients with candidemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)* 2000 ; 14 : 30—4.

#### Acute Pyelonephritis and Candidemia Due to *Candida lusitaniae*: A Case Report

Motoyuki TSUBOI<sup>1)2)</sup>, Shunsuke UNO<sup>3)</sup>, Ryota HASE<sup>3)</sup>, Yudai YANO<sup>2)4)</sup>, Eiichiro SANDO<sup>2)</sup>,  
Yoshihito OTSUKA<sup>5)</sup> & Naoto HOSOKAWA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Infectious Disease Fellows Course, National Center for Global Health and Medicine,

<sup>2)</sup>Department of General Medicine and <sup>3)</sup>Department of Infectious Diseases, Kameda Medical Center,

<sup>4)</sup>Department of Infection Control, Tokushima University Hospital,

<sup>5)</sup>Department of Laboratory Medicine, Kameda Medical Center

Although candiduria is becoming increasingly common among hospitalized patients, *Candida lusitaniae* is a rare pathogen that account for less than 1% of *Candida* species isolated from urine. Ascending pyelonephritis and candidemia due to *Candida* species are uncommon complications. We report herein on a case of acute pyelonephritis and candidemia due to *C. lusitaniae*.

A 66-year-old man presented with a high fever during hospitalization at our hospital following septic shock due to ischial osteomyelitis treated with tazobactam/piperacillin for 29 days. We suspected acute pyelonephritis, and urinary Gram staining showed only yeasts and leucocytes. The next day, blood culture and urine culture tested positive and showed yeast-like fungi. We diagnosed acute pyelonephritis and candidemia due to *Candida* species and started treatment with fluconazole. *C. lusitaniae* was identified on the hospital day 34 and treated with fluconazole for 14 days.

*Candida albicans* was the most prevalent species isolated from the urinary tract, however non-albicans *Candida* species have emerged and are now dominant because of the advent and increasing use of fluconazole. *C. lusitaniae* is a rare but important pathogen, that is generally susceptible to fluconazole and resistant to amphotericin B. It is necessary to choose an appropriately effective antifungal drug based on identification of the fungal species.

[*J.J.A. Inf. D.* 90 : 134~137, 2016]