

一般社団法人日本医真菌学会

侵襲性カンジダ症に対する
マネジメントのための臨床実践ガイドライン
【ドラフト版】

●侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン 作成委員会

■委員長

竹末 芳生 (兵庫医科大学) *

■副委員長

三嶋 廣繁 (愛知医科大学) *

■委員

池亀 和博 (兵庫医科大学)

泉川 公一 (長崎大学) *

井上 健斗 (東京医科歯科大学)

植田 貴史 (兵庫医科大学) *

浮村 聰 (大阪医科大学)

大城 誠 (名古屋第一赤十字病院)

冲中 敬二 (国立がん研究センター東病院) *

掛屋 弘 (大阪市立大学)

岸本 裕充 (兵庫医科大学)

清祐麻紀子 (九州大学)

串間 尚子 (福岡大学筑紫病院)

佐々木淳一 (慶應義塾大学)

志馬 伸朗 (広島大学)

高田 徹 (福岡大学) *

照屋 勝治 (国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

時松 一成 (昭和大学) *

長尾 美紀 (京都大学)

中嶋 一彦 (兵庫医科大学)

浜田 幸宏 (東京女子医科大学) *

槇村 浩一 (帝京大学)

松元 一明 (慶應義塾大学) *

真弓 俊彦 (産業医科大学) *

宮崎 義継 (国立感染症研究所)

宮崎 泰可 (長崎大学) *

望月 清文 (岐阜大学)

森 雅亮 (横浜市立大学市民総合医療センター)

安田 満 (岐阜大学)

山岸 由佳 (愛知医科大学)

山下 千鶴 (藤田医科大学)

吉田耕一郎 (近畿大学)

渡辺 哲 (千葉大学真菌医学研究センター)

*コアメンバー

(五十音順)

「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン」
サマリー版

目 次

緒言	1
ガイドラインの作成方法	3
I. カンジダ属における真菌学	(略)
II. 侵襲性カンジダ症の疫学	(略)
III. 本ガイドラインのために行った多施設共同研究	
1. Clinical question 1: カンジダ血症患者でルーチンの眼科的検査が必要か?	5
2. Clinical question 2: ポリコナゾール治療において、therapeutic drug monitoring (TDM) による antifungal stewardship で副作用の予防やコントロールは可能か?	7
IV. 抗菌薬 TDM ガイドライン委員会（日本化学療法学会/日本 TDM 学会）と共同研究	
Clinical question 3: ポリコナゾールにおける TDM での目標値は?	
a. 成人におけるポリコナゾールの目標トラフ値: systematic review & meta-analysis	9
b. 小児におけるポリコナゾールの目標トラフ値: systematic review & meta-analysis	10
V. 治療	
1. 侵襲性カンジダ症に対する治療	
a. 非好中球減少患者	
Clinical question 4 (systematic review & meta-analysis): 非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬が有用か?	12
Clinical question 5 (systematic review & meta-analysis): <i>Candida parapsilosis</i> による侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は適応とならないか?	16
b. 好中球減少患者	
Clinical question 6 (systematic review & meta-analysis): 好中球減少患者における侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は第一選択となるか?	18
Clinical question 7: 好中球減少患者での <i>C. parapsilosis</i> による侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は適応とならないか?	20

Clinical question 8: 好中球減少患者において、カンジダ血症が持続する場合には抗真菌薬以外の補助治療は？	21
Clinical question 9: 好中球減少患者でのカンジダ血症の治療期間は血液培養陰性化から少なくとも2週間の治療が必要か	22
Clinical question 10: 好中球減少患者でのカンジダ血症において中心静脈カテーテルの抜去は推奨されるか	23
c. カンジダ性眼病変	
Clinical question 11 (systematic review): カンジダ性眼病変に対する抗真菌薬全身投与として、ポリエン系薬は第一選択となるか	24
Clinical question 12: カンジダ性眼病変に対して抗真菌薬の眼内投与や硝子体手術の適応は？	31
d. Breakthrough 真菌感染症	
Clinical question 13: 侵襲性カンジダ症治療中における breakthrough 感染発生時の対応は？	33
e. カンジダ血症の management bundle	35
2. 侵襲性カンジダ症疑い例に対するエンピリック治療	
a. 好中球減少患者	
Clinical question 14 (systematic review & meta-analysis): 発熱性好中球減少患者においてカンジダ症も含めた侵襲性真菌感染を疑う場合に、キャンディン系薬は第一選択となるか？	36
b. 非好中球減少患者	
Clinical question 15: 非好中球減少患者で侵襲性カンジダ症を疑う場合に、キャンディン系薬は第一選択となるか？	40
c. 抗真菌薬エンピリック治療の management bundle	43
3. 各種病態における侵襲性カンジダ症に対する治療	
a. Clinical question 16: 固形臓器移植患者における侵襲性カンジダ症に対する治療は？	44
b. Clinical question 17: 原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症に対する治療は？	45
c. Clinical question 18: 重度熱傷患者における侵襲性カンジダ症に対する治療は？	47
d. Clinical question 19: 新生児における侵襲性カンジダ症に対する治療は？	49
4. 稀な侵襲性カンジダ症に対する治療	
a. Clinical question 20: 慢性播種性カンジダ症（肝、脾）に対する治療は？	51
b. Clinical question 21: カンジダ性骨関節感染症に対する治療は？	53
c. Clinical question 22: カンジダ性心内膜炎に対する治療は？	55

- d. Clinical question 23: カンジダ属による中枢神経系感染症治療は？ ……57
- e. Clinical question 24: カンジダ属による植え込み型心デバイス、人工血管感染に対する治療は？ ……59

5. 皮膚以外の表在性真菌感染症

- a. Clinical question 25: 口腔（咽頭）カンジダ症において抗真菌薬の局所投与は有用か？ ……61
- b. Clinical question 26: 食道カンジダ症の治療は？ ……64
- c. Clinical question 27: 外陰・陰カンジダ症の治療法として抗真菌薬の全身投与（経口）は推奨されるか？ ……66

VI. 診断、検査

- a. Clinical question 28: エンピリック治療における抗真菌治療開始基準としてβ-D-グルカン是有用か？ ……68
- b. Clinical question 29: 疑診例に対するカンジダ遺伝子検査の有用性は？ ……69
- c. Clinical question 30: カンジダ属の菌種同定と薬剤感受性検査は必要か？ ……70
- d. Clinical question 31: 侵襲性カンジダ症疑い例に対するリスクスコア評価はエンピリック治療開始基準として有用か？ ……71
- e. Clinical question 32: カンジダ血症例での追加血液培養検査は有用か？ ……73
- f. Clinical question 33: 好中球減少時のカンジダ血症の際、眼底検査はいつ行うべきか？ ……74

VII. 診断、治療を行う上で留意する事項

- a. Clinical question 34: ICU入室患者における侵襲性カンジダ症の診断にリスク評価は有用か？ ……75
- b. Clinical question 35: 喀痰からカンジダ属が検出された場合の対応は？ ……76
- c. Clinical question 36: 腹腔内採取液からカンジダ属が検出された症例における抗真菌治療の適応 ……77
- d. Clinical question 37: 尿からカンジダ属が検出された場合の対応は？ ……80

VIII. 非好中球減少患者に対する抗真菌予防投与

- a. Clinical question 38: ICU患者における抗真菌薬予防投与は有用か？ ……82
- b. Clinical question 39: 固形臓器移植患者における抗真菌薬予防投与は有用か？ ……83
- c. Clinical question 40: 原発性免疫不全症における抗真菌薬予防投与は有用か？ ……85
- d. Clinical question 41: 低出生体重児や早産児において、抗真菌薬予防投与は有用か？ ……87

IX. 抗真菌薬

1. キャンディン系薬	90
2. アゾール系薬	94
3. アムホテリシン B リポソーム製剤	99
4. フルシトシン	105

緒言

日本医真菌学会では侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドラインを2013年に発表し、真菌症フォーラムは2014年に深在性真菌症の診断・治療ガイドラインを作成しました。また海外では、欧州臨床微生物学会から2012年に、米国感染症学会から2016年に侵襲性カンジダ症治療に関するガイドラインが発表されました。そのような背景の中、日本医療研究開発機構 (AMED)による酵母様真菌感染症（その後、侵襲性酵母感染症）の病原性解明と疫学・診断法・制御法の研究（研究代表者 宮崎義継）における分担課題として「カンジダ血症診療ガイドラインの検証と新しいエビデンスの確立」を2014年より行ってきました。

最初のステップとして、真菌症フォーラムから発表されたガイドラインの主要 key 項目をバンドル化した「カンジダ血症の management bundle」を活用し、その遵守状況からガイドラインの検証を行いました。その後、ガイドラインの問題点を抽出し、2019年よりそれを解決すべく臨床研究を多施設で行いました (Ueda T, et al. PLoS ONE 2019; Hamada Y, et al. Mycoses 2020)。

また systematic review & meta-analysis に関しては、侵襲性カンジダ症治療において現在最も高頻度に使用されているキャンディン系薬が第1選択薬として適切か、治療成績、副作用の面で検討を行いました (Yamashita C, et al.: J Infect Chemother 2020; Tashiro S, et al.: J Infect Chemother 2020; 他)。さらにポリコナゾールの適正使用で必要となる therapeutic drug monitoring (TDM)での目標血中濃度に関しては、同じ年に発表される抗菌薬 TDM ガイドラインと整合性をとるため、両委員会でも協力して meta-analysis を行いました (Hanai Y, et al: J Infect Chemother 2021, 他)。

このように既に存在するガイドラインの検証と新たなエビデンスの構築の多くは AMED の事業として行われてきましたが、新たなガイドラインは、学会から発表される必要があります。ときを同じくして日本医真菌学会では2019年に「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン」の作成委員会を発足していましたが、AMED 研究代表者の宮崎義継先生と、日本医真菌学会の澁谷和俊理事長並びに理事会の承認を経て、これまで長年積み重ねられてきた臨床研究の成果を活用し、短期間で本学会から新たなガイドラインを発表することが可能となりました。ここに諸先生方のご協力に対し感謝の意を表します。

「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン」

委員長

竹末 芳生

ガイドラインの作成方法

1. 目的

2013年8月に日本医真菌学会から、侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドラインが発表され、この度改訂を行った。直接患者を扱う臨床医や **antifungal stewardship** チームが効果的にかつ適切に侵襲性カンジダ症の診断・治療を行うことにより、以下の事項を達成し、患者により質の高い医療を提供する目的で作成した。①深在性カンジダ症の予後の改善、②真菌の耐性化防止、③抗真菌薬による副作用防止、④コスト削減、⑤医療スタッフへの教育。

2. 対象

ガイドラインの対象は侵襲性カンジダ症やその疑いのある患者で、ガイドラインの使用者は、これらの患者を直接扱う一般臨床医に加え、**antifungal stewardship program** に従事する医師、薬剤師、検査技師などの多職種スタッフである。

3. 基本方針

抗真菌薬治療のランダム化比較試験 (RCT) のあるカンジダ血症などでは **systematic review (SR) & meta-analysis (MA)** を実施した。適切な手法、解析方法を行った保証として、査読のある英文誌に発表し、その内容を記載した。しかし、稀な侵襲性カンジダ症や、特殊病態下の侵襲性カンジダ症では、治療経験や観察研究が主で、比較試験は行われておらず、それらは症例集積研究の文献的な考察に基づく勧告を行った。

また、「カンジダ血症例におけるカンジダ性眼病変」や「ポリコナゾールにおける **therapeutic drug monitoring (TDM)**」は、とくに臨床上重要と判断し、多施設共同集積研究を行い、その結果を加味して各々の **clinical question** に対する回答を行った。

4. 留意事項

ガイドラインはあくまでも標準的な指針であり、実際の診療行為を強制するものではない。また、エビデンスがあれば、保険適用外の推奨も行ったため、個々の患者病態を考慮し、各施設で最終的な方針を決定していただきたい。そのため、ガイドラインに基づいた治療での効果や予後に対する責任は、実際に治療を行った医師に帰属する。

5. 検索方法

Systematic review を行うに当たって、各項目で **clinical question (CQ)** を設定し、

その臨床課題に基づき、PICO (P: patients; I: interventions; C: controls; O: outcomes) を構成要素として、key word を用いてシステマティックに PubMed および医中誌 WEB で 2019 年までの文献検索を行った。得られた論文のうち RCT を主に採用したが、RCT が無い場合には、比較研究や症例集積研究も採用した。実践ガイドラインとして実臨床に広く活用していただくため、SR & MA が行えなかった臨床課題に対する勧告も、文献的評価と専門家の意見を参考に行った。

6. 推奨の定義 (区分/等級)

推奨の強さは、①エビデンスの確かさ、②患者の意向・希望、③益と害、④コスト評価、の 4 項目を評価項目として推奨度を決定した¹⁾。真菌領域の特殊性から、科学的根拠のない臨床課題を全て、「推奨しない」とすることを避け、表に示す 3-A～C に分類し勧告を行った。

区分/等級	定義
1	「科学的根拠があり、行うように強く勧められる」
2	「科学的根拠があり、行うように勧められる」
3-A	「科学的根拠がないが、行うように勧められる」
3-B	「科学的根拠がなく、明確な推奨ができない」
3-C	「科学的根拠がなく、行わないように勧められる」
4	「無効性や害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる」

7. 利益相反 (COI)

本ガイドライン委員会委員は COI の自己申告をガイドライン発表に先立ち行った。

8. 改訂

本ガイドラインは約 5 年後に改訂予定であるが、臨床行為を大きく変化させる新たな知見が明らかになった場合には、この委員会によってそれ以前に増補などの改訂を行う。

文献

- 1) 福井次矢, 山口直人監, 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 東京, 2014.

Ⅲ. 本ガイドラインのために行った多施設共同研究

1. Clinical question 1. カンジダ血症患者でルーチンの眼科的検査が必要か？

サマリー

1. 全国 15 施設で、カンジダ血症 1089 例のうち眼科的精査を行った 781 例を対象とした。
2. 血液培養採取から初回眼科的精査までの期間は 5.0 ± 3.9 日であり、早期に診断が行われていた。
3. 眼病変の発症頻度は possible diagnosis も含めて 152/781 例 (19.5%) であった。
4. 硝子体浸潤や黄斑病変などの進行性病変は 43.0 % と高率に認められた。
5. 視覚症状は、聴取可能な意識のある 120 例中 37 例(30.8%)で認められた。黄斑病変を有さない脈絡膜網膜炎症例では 4.8% と低率であったが、黄斑病変を有する脈絡膜網膜炎症例では 46.2%、硝子体浸潤症例では 67.7% と高率に視覚症状を有していた。しかしこのような進行性病変でも逆に言えば、前者では半数、後者では 1/3 の症例で視覚症状を呈していなかった。
6. 以上より、カンジダ血症の約 2 割で眼病変が診断され、早期検査が行われたにも関わらず進行性病変が半数近くを占めていた。また視覚症状を呈さない症例も多く存在したことから、カンジダ血症例ではルーチンの眼科的精査を行い、適切な抗真菌薬への変更や硝子体内注射の適応を検討する (Ⅲ-A)。
7. その他
 - a. 眼病変を有した症例におけるカンジダ血症原因菌は *Candida albicans* が 77.9% と高率であった。
 - b. 初回眼科的精査で診断された症例は 133 例であり、初回所見を認めなかった症例の内約 4 割で follow-up の眼科的精査が行われ、19 例が新たに診断され

た。このことから、初回眼所見が認められない場合でも再検査を考慮する(III-A)。

- c. 硝子体内注射が行われた症例は2例のみであり、今後その適応について検討が必要である。

2. Clinical question 2. ポリコナゾール治療において、therapeutic drug monitoring(TDM) による antifungal stewardship で副作用の予防やコントロールは可能か?

サマリー

1. 全国 5 施設で、VRCZ 治療において TDM を実施した 401 例を対象とした。
2. 投与量の遵守率は、負荷投与 66%、維持投与 75 %であった
3. 肝硬変症例において維持投与は半量とすることが推奨されているが、3/13 例 (23.1%)でのみ実施されており、この点は改善が必要である。
4. クレアチンクリアランス <30 mL/分の患者 26 例中 2 例で VRCZ 注射剤が使用されていた。腎機能低下患者では注射剤の添加剤であるスルホブチルエーテル β -シクロデキストリン (SBECD)蓄積が生じる可能性があり、経口／経管投与を選択すべきであった。
5. VRCZ 注により SBECD 蓄積の可能性のある間欠的血液透析 (HD)患者 26 例中 1 例でのみ注射剤が使用されていた。一方、十分な SBECD クリアランスが期待できる持続的血液濾過透析 (CHDF)では 9 例中 5 例 (55.6%)と比較的高率に注射剤が使用されていた。
6. 適切なタイミングでの TDM 実施は 89%であった (中央値 6 日目)。
7. 適切な投与量、タイミングで TDM を行った症例のうち、目標域より低トラフ値を示した症例は少なかったが、高トラフ値は約 3 割の症例で認められたことから、poor metabolizer の存在が推察された
8. 用量を変更せず投与ルートを変更した症例において、経口投与では有意に低トラフ値を示し、bioavailability は 84%であった。このことより oral switch 時には再度 TDM によるトラフ濃度確認の必要性が示された

9. 初回 TDM 結果により、高トラフ値を呈した 108 例中 103 例 において何らかの対応が行われた (中止 32 例、減量 71 例)。しかし低トラフ値 44 例においては中止 4 例、増量 19 例と対応は 52%に留まり、TDM の活用に関し効果発現より副作用予防が主となっている傾向がみられた
10. 初回トラフ値が目標域から外れた症例のうち、VRCZ 治療継続した症例に対し用量調節を行い、その後のトラフ値は約 90%で目標域が達成された
11. TDM に基づく用量調節、中止などの antifungal stewardship により、肝障害発生は 6.0%と従来の報告と比較し低率に抑えることができた。
12. 一方、視覚症状 (発症頻度 9.5%) は治療開始早期 (中央値 4 日) に既に発症しており、TDM はその後に行われたため (中央値 6 日)、予防効果は期待できない。
13. 副作用発生時に測定したトラフ値は副作用と有意の相関を認め、カットオフ値は肝障害 3.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、視覚症状 4.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。
14. 肝障害例において 15/24 例 (62.5%)で VRCZ は中止されたが、視覚症状は VRCZ 治療継続にかかわらず改善または治癒することが報告されており、中止は 10/38 例 (26.3%)と有意に低率であった。
15. 副作用発症後も VRCZ 治療を継続した症例では、副作用発現時のトラフ値を参考に用量を調節することにより、90%以上で治療を完遂可能であった。ただし視覚症状は減量を行うことなく治療継続でも自然寛解が得られた。
16. VRCZ 使用例でのトラフ値に基づく治療中止/継続の判断や用量調節は、副作用予防並びに副作用発現後の治療継続に有用であり、TDM を用いた antifungal stewardship の効果が示された (III-A)。

**IV. 抗菌薬 TDM ガイドライン委員会（日本化学療法学会/日本 TDM 学会）と
共同研究**

Clinical question 3: ポリコナゾールにおける TDM での目標値は？

a. 成人におけるポリコナゾールの目標トラフ値: systematic review & meta-analysis

1. 安全性に関する systematic review, メタ解析

P (患者) : TDM 実施の成人患者

I (介入) : トラフ濃度 カットオフ (3, 4, 5, 6 $\mu\text{g/mL}$) 未満

C (対照) : トラフ濃度 カットオフ (3, 4, 5, 6 $\mu\text{g/mL}$) 以上

O (アウトカム) : 肝障害発現率、神経障害 (視覚障害、幻覚)

2. 治療成績に関する systematic review, メタ解析

P (患者) : TDM 実施の成人患者

I (介入) : トラフ濃度 カットオフ (0.5, 1, 2 $\mu\text{g/mL}$) 以上

C (対照) : トラフ濃度 カットオフ (0.5, 1, 2 $\mu\text{g/mL}$) 未満

O (アウトカム) : 治療成功、死亡

b. 小児におけるポリコナゾールの目標トラフ値: systematic review & meta-analysis

サマリー

1. 有効性は 8 報告、安全性は 3 報告で検討されていた。
2. 治療成功のカットオフ値は定常状態のトラフ値 1.0 $\mu\text{g/mL}$ (オッズ比 [OR] 2.65, 95% 信頼区間 [CI] 1.20–5.87)でのみ有意差をみとめ (図)、2.0 $\mu\text{g/mL}$ では差を認めなかった。
3. 全ての副作用において、どのカットオフ値も有意でなかった。しかし、サブ解析で、アジア人における肝障害は、 $\geq 3.0 \mu\text{g/mL}$ (OR 8.40, 95% CI 1.36–51.92)、並びに $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$ (OR 6.79, 95% CI 1.13–40.68)で高率となった。
安全性を重視した場合、カットオフ値はオッズ比が大きい 3.0 $\mu\text{g/mL}$ が望ましいが、投与量と血中濃度は非線形の関係であり、とくに小児では年齢によるクリアランスの差が大きいため予測が困難であることから、実臨床では $<4.0 \mu\text{g/mL}$ が妥当と考えた
4. 回帰曲線分析では、トラフ値は肝障害で有意の相関が認められたが、神経症状との相関はなかった。
5. 以上より、小児における VRCZ 治療では、目標トラフ値として $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ (II)、 $<4\mu\text{g/mL}$ (III-A) を推奨する。

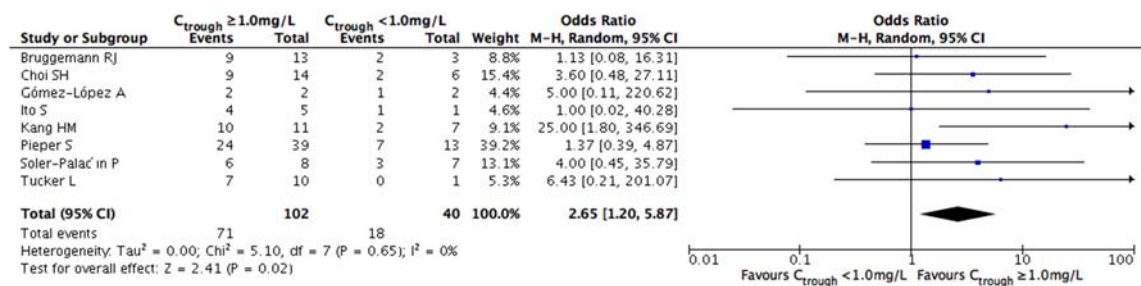


図. VRCZ における治療成功に関するトラフ濃度 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ と $< 1 \mu\text{g/mL}$ を示した症例でのメタ解析

V. 治療

1. 侵襲性カンジダ症に対する治療

a. 非好中球減少患者

Clinical question 4 (systematic review & meta-analysis): 非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬が有用か？

P: 非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症

I: キャンディン系薬

C: キャンディン系薬以外

O: 臨床効果、副作用

サマリー

- 非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症に対するキャンディン系薬とその他の抗真菌薬のランダム化比較試験 (RCT) を対象にメタ解析を行った。治療成功において、キャンディン系薬はその他の抗真菌薬と比較しリスク比 (RR) 1.12、95%信頼区間 (CI) (1.03-1.21) と良好な成績が得られた (図 1)。一方、好中球減少患者では差は認められなかった (RR 1.24, 95% CI 0.88-1.76)

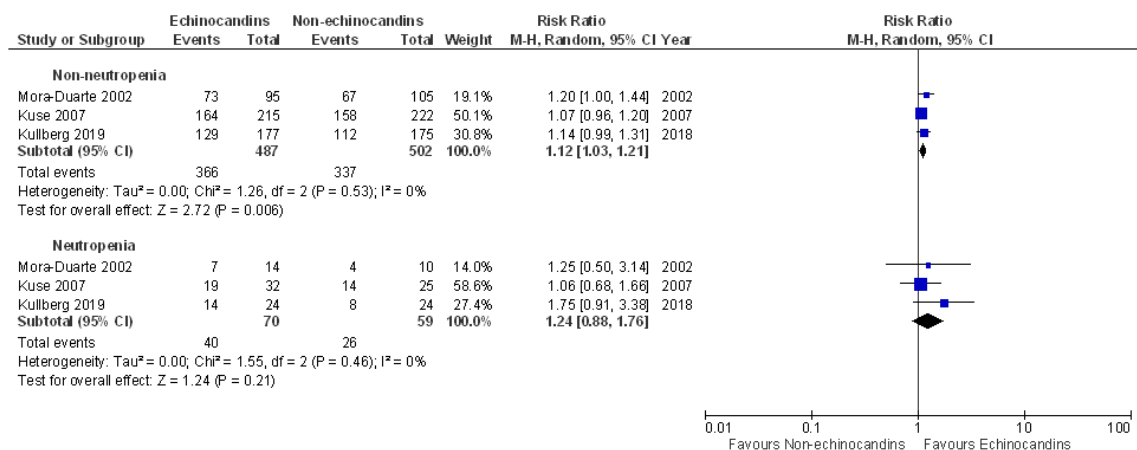


図 1. 非好中球減少患者並びに好中球減少患者における治療成功のメタ解析：キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

- サブ解析として、対照となる各抗真菌薬のクラス別比較を行った。アゾール系薬との比較でキャンディン系薬は RR 1.20 (95%CI 1.08-1.34) と有意に治療成功率が高いことが示された。ポリエン系薬との比較では RR 1.10 (95%CI 1.00-1.21) と有意差はなく効果の面ではキャンディン系薬とポリエン系薬は同等と判断された。

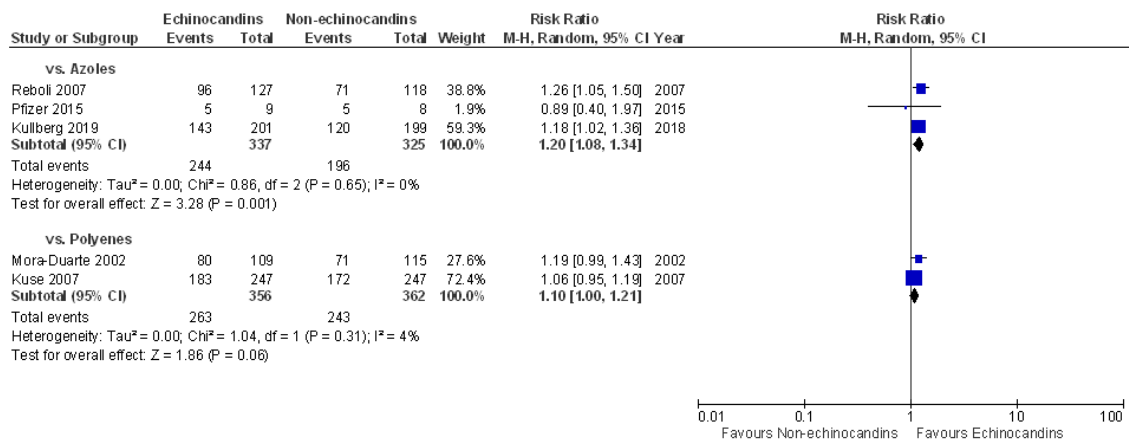


図 2. 治療成功のメタ解析：キャンディン系薬 vs. アゾール系薬またはポリエン系薬

- 侵襲性カンジダ症をカンジダ血症に限定した場合でも、キャンディン系薬はアゾール系薬より高い治療成功オッズ比 (OR 1.16, 95% CI 1.03-1.30) を示した、ポリエン系薬とは差を認めなかった (OR 1.05, 95% CI 0.90-1.22)。
- 副作用発現において、キャンディン系薬とその他の抗真菌薬で差は認められなかった (RR 0.84, 95% CI 0.66-1.06) (図 3.)。キャンディン系薬とアゾール系薬を比較したサブ解析では、差を認めなかったが (RR 0.97, 95% CI 0.81-1.18)、

ポリエン系薬との比較で、キャンディン系薬は電解質異常 (RR 0.50, 95%CI 0.33-0.76)、腎障害 (RR 0.19, 95%CI 0.09-0.40)、発熱 (RR 0.46, 95% CI 0.23-0.93) の副作用発現は低リスクであった (図 4.)。

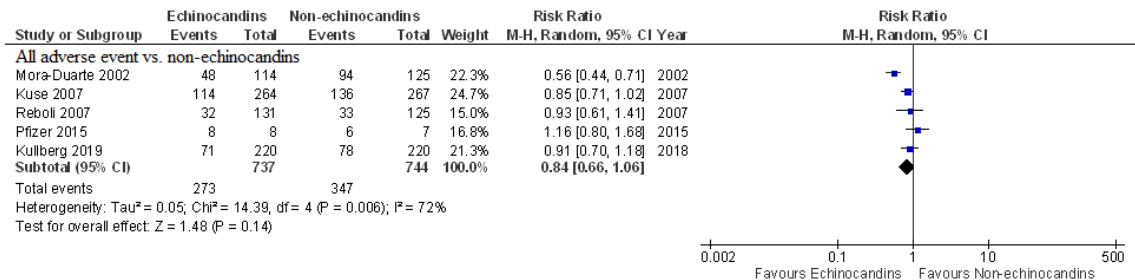


図 3. 副作用のメタ解析：キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

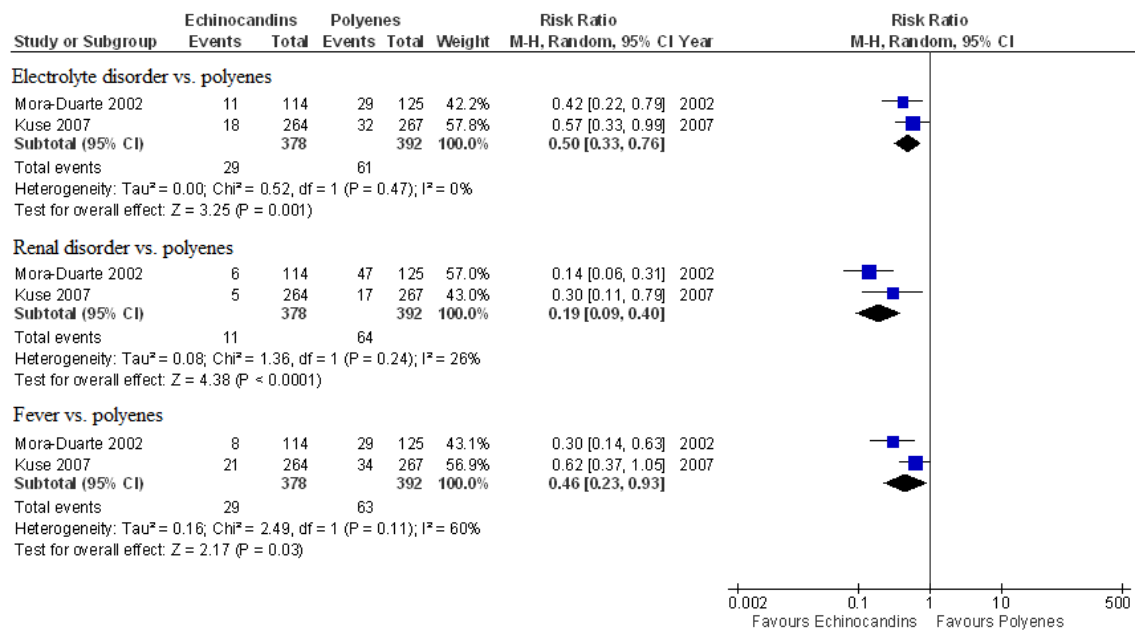


図 4. 副作用（電解質異常、腎障害、発熱）のメタ解析：キャンディン系薬 vs. ポリエン系薬

5. 以上より、非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症では有効性・安全性の面からキャンディン系薬が推奨される (I)。ポリエン系薬はキャンディン

系薬と同等の臨床効果を有するが、副作用を考慮して使用する (II)。FLCZ、VRCZ、ITCZ などのアゾール系薬は臨床効果で劣り、血行動態が安定しアゾール系薬前投与のない場合の代替薬としての位置づけであるが、原因カンジダ菌種が感受性を示せば経口 step down 時に活用する (III-A)。Conventional amphotericin B は副作用の面で使用しないことを推奨する (IV)。

Limitation

1. 非好中球減少患者のみを対象とした RCT はなかったが、臨床効果に関しては、非好中球減少患者のみを各報告から抽出し、メタ解析を行った。
2. キャンディン系薬と他の抗真菌薬クラス別の臨床効果の比較、並びに安全性の検討では、非好中球減少患者のみを抽出したメタ解析は出来なかったが、88.0%–97.1%と非好中球減少患者がほとんどを占めていた。

Clinical question 5 (systematic review & meta-analysis): *Candida parapsilosis* による侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は適応とならないか?

P: 非好中球減少患者の *Candida parapsilosis* による侵襲性カンジダ症

I: キャンディン系薬

C: キャンディン系薬以外

O: 臨床効果

サマリー

1. *C. parapsilosis* が原因の侵襲性カンジダ症に対する臨床効果では、キャンディン系薬とその他の抗真菌薬で差は認められなかった (OR 1.03, 95% CI 0.89-1.20)。しかし、検討症例数は各々97例、89例と限られていた。
2. キャンディン系薬に *in vitro* での感受性が低い *C. parapsilosis* に対して、メタ解析では他の抗真菌薬と同等の治療成功が得られたが、さらなる検討が必要である (III-B)。

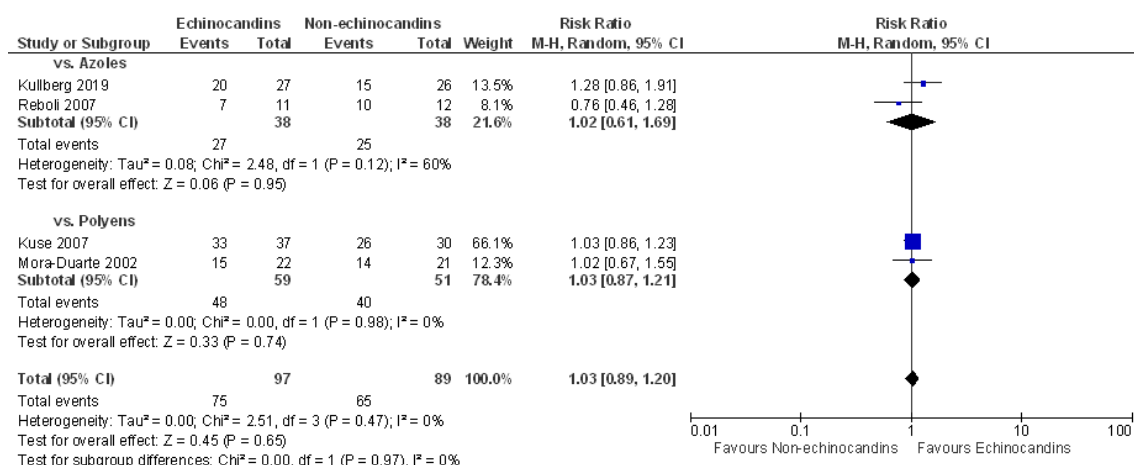


図 1. *C. parapsilosis* による侵襲性カンジダ症に対する臨床効果：キャンディン系薬 vs. アゾール系薬またはポリエン系薬

Limitation

非好中球減少患者のみを対象とした RCT はなく、非好中球減少患者を対象としたメタ解析は出来なかった。

b. 好中球減少患者

Clinical question 6 (systematic review & meta-analysis): 好中球減少患者における侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は第一選択となるか

サマリー

P: 好中球減少患者の侵襲性カンジダ症

I: キャンディン系薬

C: その他の治療

O: 治療失敗

1. メタ解析にてオッズ比 (OR) 0.59 [95%信頼区間 (95% CI) 0.32-1.07] とキャンディン系薬が他系統抗真菌薬よりも治療失敗のリスクが低い傾向が示唆されたが有意な因子ではなく、明確なエビデンスに基づく勧告はできない。
2. 好中球減少患者での侵襲性カンジダ症治療にキャンディン系薬は、エビデンスはないものの第一選択薬の一つとして考慮する (III-A)。

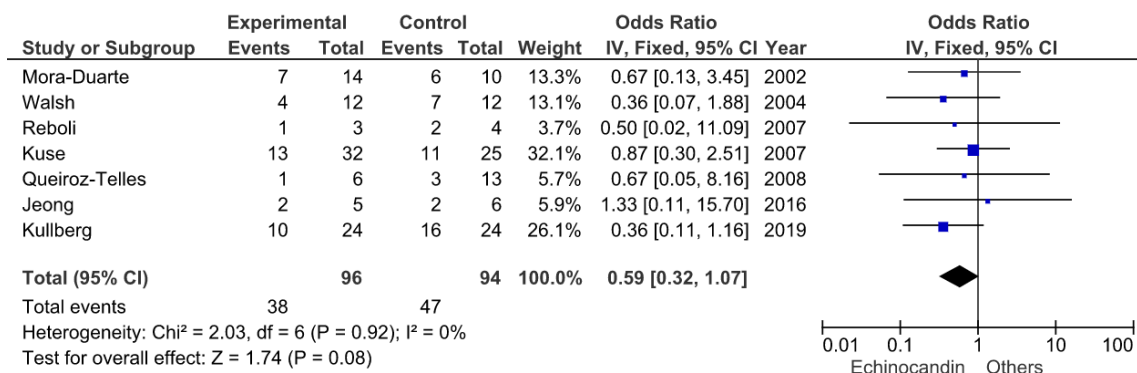


図. 好中球減少患者におけるカンジダ血症に対する治療失敗リスクのメタ解析

3. 好中球減少患者では Lioposomal amphotericin B (L-AMB) もエビデンスはないものの代替薬として推奨される (III-A)。ただし、非好中球減少患者ではキャンディン系薬と比較すると L-AMB 投与時には腎機能障害等の副作用が高率と報告されている点を考慮する。
4. 予防など抗真菌薬投与下におけるカンジダ血症の breakthrough 感染治療では、異なるクラスの抗真菌薬への変更を行う (III-A)。
5. (Fos-) Flconazole[(F-) FLCZ]、Voriconazole (VRCZ)、Itraconazole (ITCZ) は、エビデンスに乏しく明確な勧告は困難であるが、好中球減少時の初期治療には推奨されず (III-C)、oral-switch としての選択肢となる。

Limitation :

1. メタ解析に用いた症例数は少ない。
2. 大規模 RCT が実施されれば、メタ解析でキャンディン系薬の治療失敗リスク低減効果が証明される可能性がある。
3. ポリエン系では Conventional amphotericin B (cAMPH) を対照薬とした RCT も含まれる

Clinical question 7: 好中球減少患者での *C. parapsilosis* による侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は適応とならないか？

サマリー

C. parapsilosis による血流感染に対するキャンディン系薬の治療成績の臨床的検討は、好中球減少患者を対象としたものはない。しかし最小発育阻止濃度は他のカンジダ属より比較的高いため、同定までにエンピリックに開始したキャンディン系薬による治療反応性を参考に他剤への変更を検討する (III-C)。

Clinical question 8: 好中球減少患者において、カンジダ血症が持続する場合には抗真菌薬以外の補助治療は？

サマリー

好中球減少の持続が予測される患者において、カンジダ血症が持続する場合には顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療的使用や顆粒球輸血も選択肢となる (III-A)。

Clinical question 9: 好中球減少患者でのカンジダ血症の治療期間は血液培養陰性化から少なくとも2週間の治療が必要か

サマリー

播種性病変のないカンジダ血症の治療期間は、血液培養陰性を確認後最低2週間経過し、好中球が回復し、かつカンジダ血症による症状が改善しているまでが推奨される (III-A)。

Clinical question 10: 好中球減少患者でのカンジダ血症において中心静脈カテーテルの抜去は推奨されるか

サマリー

1. 好中球減少患者におけるカンジダ血症は消化管粘膜破綻部位などカテーテル以外が侵入門戸となることが少なくない。ただし、カテーテルは二次的な感染巣となりうるため、可能であれば抜去を検討すべきである（III-A）。
2. 臨床的に抜去困難と判断した場合、好中球減少患者における同部位からの交換を否定する証拠は限られる（III-B）
3. カテーテル持続留置例においては、バイオフィルム形成の可能性からキャンデイン系薬や liposomal amphotericin B の投与を検討する（III-A）。

c. カンジダ性眼病変

Clinical question 11 (systematic review): カンジダ性眼病変に対する抗真菌薬全身投与として、ポリエン系薬は第一選択となるか

PICO

P: カンジダ性眼病変

I: ポリエン系薬

C: その他の抗真菌薬

O: 治療効果、副作用

I. Systematic review

1. 2019年11月18日までに Pubmed により検索用語は candidemia and (endophthalmitis or chorioretinitis)、ocular candidiasis、fungal endophthalmitis として、英文 526 報が選択された。それらのうち、カンジダ性眼病変に対して抗真菌薬の全身投与を行い、初期治療から抗真菌薬硝子体内投与もしくは硝子体手術を行った症例を除外した 525 例 (98 報) を評価した。ランダム化比較試験 (RCT) は 1 報のみで、その他は後方視的比較試験も行われておらず、観察研究や症例報告であった。
2. 各抗真菌薬の選択はポリエン系薬 271 例 [conventional amphotericin B (cAMPH) 219 例、liposomal amphotericin B (L-AMB) 52 例] で、65 例 (24.0%) で硝子体移行の良好な flucytosine (5-FC) が併用されていた。アゾール系薬 209 例 [fluconazole (FLCZ) 170 例、voriconazole (VRCZ) 39 例]、およびキャンディン系薬は 43 例 [micafungin (MCFG) 32 例、caspofungin (CPFG) 7 例、anidulofungin 4 例]、5-FC 以外の抗真菌薬の併用は 2 例 [cAMPH + FLCZ 1 例、

FLCZ + MCFG 1 例]であった。cAMPH 並びに FLCZ での使用経験が多く、VRCZ やキャンディン系薬の報告は限られていた。L-AMB の症例も 52 例に留まったが、cAMPH と併せてポリエン系として検討を行った。

3. 評価症例の内、眼病変の治療効果が評価されていない 89 例、並びに 5-FC 以外の抗真菌薬の併用を行った 2 例を除く 434 例を検討対象とした (硝子体浸潤を示す眼内炎 199 例, 脈絡網膜炎 235 例)。検討対象例における各抗真菌薬の選択はポリエン系薬 229 例 [cAMPH 181 例、L-AMB 48 例]で、5-FC の併用は 60 例 (26.2%)であった。アゾール系薬 173 例 [FLCZ 142 例, VRCZ 31 例]、およびキャンディン系薬は 32 例 [MCFG 26 例、CPFG 4 例]であった。
4. カンジダ眼病変の治療成功は 71.9% (312/434 例) で、硝子体浸潤を呈する進行性病変である眼内炎 65.3% (130/199 例) では脈絡膜網膜炎 77.4% (182/235 例) と比較し有意に低率であった ($p = 0.005$)。
5. 抗真菌薬別の治療成功率は、ポリエン系薬は 77.7% (178/229 例) であり、ポリエン系薬以外の 65.4% (134/205 例) と比較し有意に高率であり ($p = 0.004$)、アゾール系薬 ($p = 0.032$) やキャンディン系薬 ($p = 0.001$)と比較しても有意差を認めた。また、アゾール系薬はキャンディン系薬より有意に高い治療成功率を示した (68.2% vs. 50.0%、 $p = 0.047$) (図 1)
6. ポリエン系薬製剤別でのサブ解析では、L-AMB の治療成功は 81.3% (39/48 例)であり cAMPH の 76.8% (139/181 例)と同等の臨床効果が得られた ($p = 0.510$)。また L-AMB はポリエン系薬以外の抗真菌薬と比較し有意に高い臨床効果が得られた ($p = 0.033$)。
7. 眼内炎に対する各抗真菌薬の臨床効果はポリエン系薬 76.0% (98/129 例)であり、それ以外の抗真菌薬 45.7% (32/70 例) と比較し高い治療成績が得られた ($p < 0.001$)。アゾール系薬の 47.5% ($p < 0.001$) やキャンディン系薬 の 36.4%

($p = 0.009$)と比較しても有意差を認めた。アゾール系薬とキャンディン系薬では有意差を認めなかった (表 1, 図 1)

8. 脈絡網膜炎に関しては、ポリエン系薬の 80.0% (80/100 例) はそれ以外の 75.6% (102/135 例)と差を認めず ($p = 0.420$)、アゾール系薬の 78.9% (90/114 例)とも同様な成績であった ($p = 0.849$)。一方、キャンディン系薬は 57.1% (12/21 例) と低率であり、ポリエン系並びにアゾール系薬双方とも有意差を認めた(各々、 $p = 0.026$ 、 $p = 0.033$) (表 2, 図 1)

II. サマリー

1. カンジダ性眼病変に対する臨床検討症例数の少ない抗真菌薬については硝子体移行性を参考にする (表 3)。FLCZ、VRCZ、5-FC は硝子体移行性が良好であり、キャンディン系薬、イトラコナゾール (ITCZ)は不良である。
2. ポリエン系薬は高い硝子体濃度は期待できないが、検討症例数が最も多く、かつ良好な成績が確認された。
3. FLCZ、VRCZ は、脈絡膜網膜炎例ではポリエン系薬と同等の治療成績が得られたが、眼内炎例 (硝子体浸潤) では治療成功は低率であった。
4. キャンディン系薬は眼内炎例でとくに治療成績が不良であったが、脈絡膜網膜炎でも他の抗真菌薬より治療成功が低率であった。
5. 以上より、カンジダ性眼病変に対してはポリエン系薬を第 1 選択薬として推奨し(II)、5-FC の併用も行われる。ただし、cAMPH は副作用が高率のため、サブ解析でポリエン系薬以外の抗真菌薬より高い効果が示された L-AMB が勧められる。第一選択薬として FLCZ や VRCZ も考慮可能である (III-A) が、VRCZ では副作用の視覚症状と眼病変の悪化との鑑別が必要となる。キャンディン系薬は推奨しない (III-C)。硝子体移行性の不良な ITCZ は、臨床的検

討はほとんど行われていない (III-B)。

6. 眼内炎に対しては、ポリエン系薬 + 5-FC を推奨する (II)。ポリエン系薬が使用できない場合は FLCZ、VRCZ も代替薬として考慮するが、原因真菌の感受性があれば経口スイッチの際、有用である (III-A)。キャンディン系薬は硝子体移行性が不良であり、とくに硝子体浸潤例では治療成功が低率であったことから、使用しないことを強く推奨する (IV)。
7. 脈絡膜網膜炎例では、FLCZ を第 1 選択薬として推奨する (II)。VRCZ も使用可能である (III-A)。副作用は高率となるが、黄斑病変など視覚症状がある場合は L-AMB も考慮する (III-A)。
8. 進行した硝子体病変や抗真菌全身投与による効果不良な症例においては、硝子体内注射や、場合により硝子体切除を行うことにより視力喪失など重大な合併症を防ぐことが可能となる (II)。
9. 治療期間は少なくとも 4～6 週間であるが、定期的な眼科的精査により、眼病変が治癒するまで治療を継続する (III-A)。とくに硝子体浸潤例では治療は長期化する。

表 1.眼内炎に対する各抗真菌薬別の治療効果

使用抗真菌薬	眼病変の改善	患者数, Ref
ポリエン系	98/129 (76.0%)	n=1 (19 報 ^{2, 21, 39, 41, 42, 47-49, 53, 59, 64, 73-75, 77-79, 84, 86}), n=2 (14 報 ^{16, 18, 19, 26, 32, 50, 51, 52, 54, 68, 76, 81, 87, 93}), n=3 ²⁴), n=4 ⁵⁷), n=6 (2 報 ^{20, 27}), n=8 ⁹⁴), n=14 ⁸⁹), n=16 ²⁵), n=22 ⁷), n=17 ⁹²)
cAMPH	82/111 (73.9%)	n=1 (25 報 ^{2, 21, 27, 32, 39, 41, 42, 47-49, 52-54, 59, 64, 68, 73-75, 77-79, 81, 84, 86}), n=2 (10 報 ^{16, 18, 19, 26, 50, 51, 57, 76, 87, 93}), n=3 ²⁴), n=6 (2 報 ^{20, 27}), n=8 ⁹⁴), n=11 ⁷), n=14 ⁸⁹), n=16 ²⁵), n=17 ⁹²)
L-AMB	16/18 (88.9%)	n=1 (5 報 ^{32, 52, 54, 68, 81}), n=2 ⁵⁷), n=11 ⁷)
FLCZ	24/52 (46.2%)	n=1 (28 報 ^{6, 21, 22, 29, 33, 34, 37, 40-42, 45, 46, 53-55, 60, 62, 63, 65-67, 69-71, 80, 82, 83, 85}), n=2 (2 報 ^{3, 14}), n=3 ⁴³), n=4 (2 報 ^{23, 28}), n=9 ⁷)
VRCZ	4/8 (50.0%)	n=1 (3 報 ^{52, 53, 56}), n=2 ⁷), n=3 ¹)
キャンディン系	4/11 (36.4%)	n=1 (4 報 ^{55, 58, 61, 89}), n=7 ⁷)

表 2. 脈絡網膜炎に対する各抗真菌薬別の治療効果

使用抗真菌薬	眼病変の改善	n 数, Ref
ポリエン系	80/100 (80.0%)	n=1 (5 報 ^{2, 4, 9, 14, 30}), n=3 ²¹), n=4 (2 報 ^{8, 18}), n=5 ¹⁷), n=6 ¹⁵), n=7 ⁵), n=8 ¹), n=28 ⁹⁰), n=30 ⁷)
cAMPH	57/70 (81.4%)	n=1 (5 報 ^{2, 4, 9, 14, 30}), n=3 ²¹), n=4 (2 報 ^{8, 18}), n=5 ¹⁷), n=6 ¹⁵), n=7 ⁵), n=8 ¹), n=28 ⁹⁰)
L-AMB	23/30 (76.7%)	n=30 ⁷)
FLCZ	68/91 (74.7%)	n=1 (5 報 ^{11, 31, 36, 44, 72}), n=4 ¹⁰), n=6 ²²), n=21 ¹⁴), n=55 ⁷)
VRCZ	22/23 (95.7%)	n=1 (2 報 ^{35, 38}), n=2 ^{7, 11}), n=17 ¹)
キャンディン系	12/21 (57.1%)	n=1 ¹²), n=2 ⁴), n=18 ⁷)

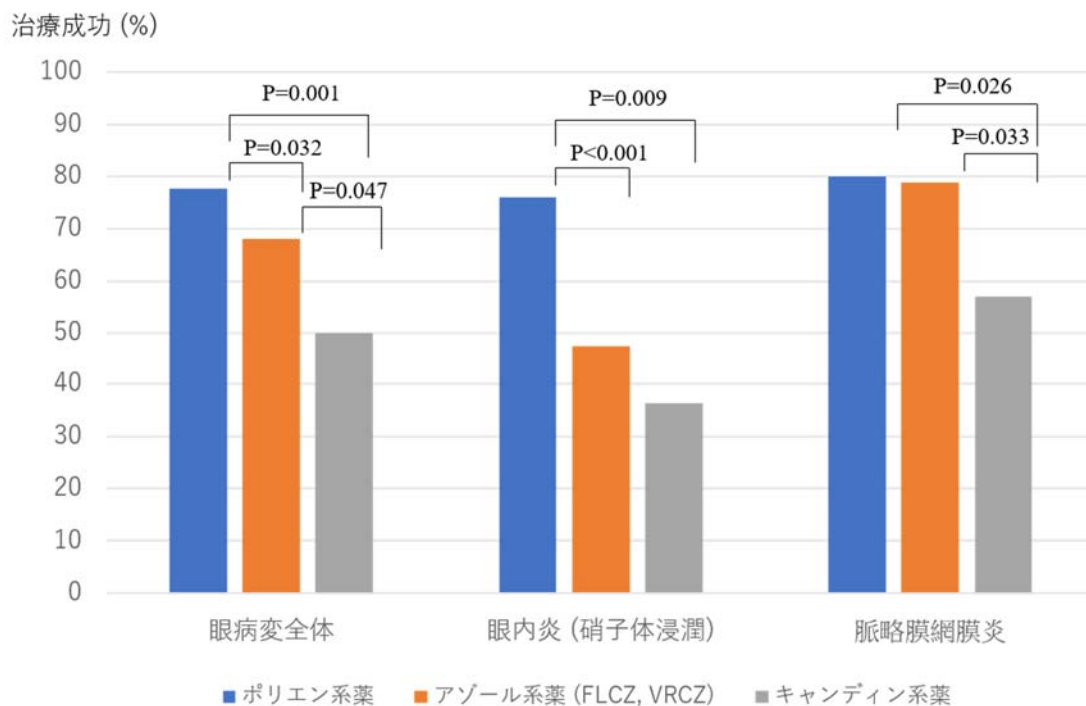


図 1. 各抗真菌薬におけるカンジダ性眼病変の治療成績

表 3. 全身投与された各抗真菌薬の眼移行性 (ヒトでの検討)

抗真菌薬	投与量	血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	前房内濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	硝子体内濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Ref
cAMPH	0.6mg/kg	0.6, 1.5	0.24, 0.1	0.23, 0.1	100
5-FC	1.5g	10~35	-	22.2	103
FLCZ	200mg \times 2	17.4	12.8	12.1	105
VRCZ	400mg \times 2	2.13	1.13	0.81	106
ITCZ	100mg	0.492	ND	0.02	108
MCFG	150~300mg	21.02	0.08	0.1	109
CPFG	50mg	4.7	0.28	-	110

ND: not detectable

Limitation

1. RCT の文献が 1 報しか含まれておらず、症例報告も 61 報含まれている。
2. カンジダ属別の評価はできなかった。
3. 副作用が記載された報告は限られており、評価できなかった。

Clinical question 12: カンジダ性眼病変に対して抗真菌薬の眼内投与や硝子体手術の適応は?

サマリー

1. 初期病変の脈絡網膜炎では、早期診断、適切な保存的治療により失明を防止することが可能である。しかし中心窩あるいはその近傍の病巣や硝子体内へ進展した進行例（眼内炎）では著しい視機能障害を残す恐れがあり、侵襲的な治療法の適応を検討する。
2. 重症の眼内炎（高度の硝子体混濁）症例において早期のアムホテリシン B 硝子体内投与や硝子体手術が有効とされている。
3. カンジダ血症が証明されず、視覚異常で診断された場合は、進行性病変のことがまれでなく、硝子体手術が適応となることが比較的高率であるが、日本での多施設での検討ではカンジダ血症における眼病変に対して侵襲的治療が選択されることは稀であった¹⁾。
4. 抗真菌薬眼内投与
 - a. 全身投与された薬剤の硝子体内への移行は、血液眼関門の存在のため通常不良で、硝子体内投与が行われ、全身的副作用はほとんどない。硝子体手術例では手術終了時に併せて行われる。
 - b. 保険適用の問題もあり、欧米と比べカンジダ血症における眼病変に対する抗真菌薬眼内投与は低率であるが、その合併症も考慮しつつ適応を検討することが勧められる。
 - c. 適応
 - ① 病巣が中心窩あるいはその近傍に存在する症例
 - ② 全身状態不良で硝子体手術不能あるいは手術を拒否した症例

- ③ 抗真菌薬全身投与の効果不良、または副作用にて継続が困難な症例
 - ④ 硝子体手術後再発例
 - d. 合併症：水晶体損傷、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離、感染あるいは高眼圧など
5. 硝子体手術
- a. 目的：病巣の除去、抗真菌薬の眼内移行性の亢進、検体採取による原因真菌の同定（確定診断）があげられる。
 - b. 適応
 - ① 適切な抗真菌薬の全身投与にもかかわらず眼内炎が悪化・遷延する症例（投与後 48～72 時間）
 - ② 網膜前膜が中心窩近くにあり癒痕収縮で網膜剥離や黄斑円孔を生じる危険性がある症例
 - ③ 視神経乳頭から増殖血管膜が生じた症例
 - ④ 乳頭炎と網膜血管炎を合併し抗真菌薬に抵抗する症例
 - ⑤ 中心窩に大きな病巣（2 分の 1 乳頭径以上）があり抗真菌薬が著効しない症例
 - ⑥ 初診時すでに高度の硝子体混濁あるいは網膜剥離を有する症例

Limitation

カンジダ眼病変において、抗真菌薬の眼内投与では薬剤選択、視力予後およびその安全性、ならびに硝子体手術では手術時期、水晶体再建術併用、抗真菌薬眼内投与併用などを含めその有用性を証明した新しい RCT はない。

d. Breakthrough 真菌感染症

Clinical question 13: 侵襲性カンジダ症治療中における breakthrough 感染発生時の対応は?

サマリー

1. 明確なエビデンスはないものの、breakthrough 感染時には、他のクラスの抗真菌薬へ変更することが勧められる (III-A)。
2. 具体的には、breakthrough 感染のエンピリック治療には、FLCZ を投与していた場合、キャンディン系薬など低感受性 *Candida* 属菌や糸状菌活性を有する抗真菌薬へ、VRCZ を投与していた場合、L-AMB などの *Aspergillus* 以外の糸状菌に活性を有する抗真菌薬へ、キャンディン系薬を投与していた場合、VRCZ などの *Trichosporon* に活性を有する抗真菌薬へ、L-AMB を投与していた場合、ポリエン系薬に感受性のない真菌をカバーする目的で、VRCZ への変更が勧められる (III-A)。
3. breakthrough 感染の原因となる菌種や感受性が判明した場合、それに対し適切な標的治療薬に変更する。

Limitation

1. 本項では、侵襲性カンジダ症と確定診断され、同じ菌種による持続感染や難治例、再発、再感染は対象外した。
2. Breakthrough 感染には、侵襲性カンジダ症の目的治療中だけでなく、深在性真菌症の予防投与や発熱性好中球減少症 (FN) 時の抗真菌薬治療中の発生も多いため、本ガイドラインでは対象とした。そのため、BT 感染の原因菌が、最初に抗真菌薬を使用したエピソードの原因菌と明確に区別できないものも含

まれる。

3. **Breakthrough** 感染発生後のストラテジーを決定するための前向き無作為化臨床試験はない。
4. 侵襲性真菌症の高リスク症例における侵襲性カンジダ症を目的とした抗真菌薬の予防投与や治療は、侵襲性糸状菌感染や希な酵母様真菌による **breakthrough** 感染のリスクが示されており、その全てを「侵襲性カンジダ症治療ガイドライン」で扱うには限界がある。

e. カンジダ血症の management bundle

ACTIONS (appropriate candidal treatment implementation of non-neutropenic strategies) bundle

実施時期	バンドル項目	実施の有無
治療開始時の実施項目	1. 診断後24時間以内に中心静脈カテーテル (CVC) 抜去	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> CVCなし
	2. 適切な抗真菌薬の初期選択	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	3. 適切な抗真菌薬の投与量	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
治療開始後の実施項目	4. 眼科的精査	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	5. 血液培養陰性確認	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	6. 治療開始3-5日目に臨床効果を評価し、抗真菌薬変更を検討	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 該当なし
	7. 適切な第2選択薬の選択	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	8. 血液培養陰性化かつ臨床症状改善から最低2週間治療	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	9. 経口薬へのstep-down	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 該当なし

: Key項目

Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, et al: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. J Antimicrob Chemother. 2015;70:587-93

2. 侵襲性カンジダ症疑い例に対するエンピリック治療

a. 好中球減少患者

Clinical question 14 (systematic review & meta-analysis): 発熱性好中球減少患者においてカンジダ症も含めた侵襲性真菌感染を疑う場合に、キャンディン系薬は第一選択となるか?

PICO

P: 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia, FN)で広域抗細菌薬使用にもかかわらず発熱持続する侵襲性真菌感染疑い例

I: キャンディン系薬

C: その他の抗真菌薬

O: 臨床効果, 予後, 副作用

サマリー

1. 発熱性好中球減少症 (FN)は高リスク血液疾患（同種造血幹細胞移植、急性白血病など）とその他の悪性リンパ腫などの血液疾患や固形癌などの低リスク症例に分けて抗真菌薬エンピリック治療の適応を決定する。
2. 高リスク症例において、 $500/\text{mm}^3$ 以下の好中球減少を示し、広域抗細菌薬使用にも関わらず、 $\geq 38^\circ\text{C}$ の発熱が96時間（または3-5日）以上持続する場合、真菌感染を疑ったエンピリック治療の適応とする (I)。
3. 低リスク FN では、短期間の発熱のみを開始基準とした抗真菌薬エンピリック治療は行わず (III-C)、FN が ≥ 1 週間持続する場合、バイオマーカーや画像診断、臨床症状を参考に抗真菌治療を開始する。
4. 高リスク症例の FN における抗真菌エンピリック治療として、キャンディン

系薬は予後を改善し、副作用も低率であり、強く推奨される (I)。ただし、ミカファンギンでは、カスポファンギンと比較し検討症例が限られ、小児例におけるランダム化比較試験 (RCT)がないことを考慮する。

5. Liposomal amphotericin B (L-AMB) は RCT でのエビデンスはあるものの、メタ解析ではキャンディン系薬において死亡 (OR = 0.66, 95% CI 0.46–0.99)、副作用 (OR = 0.38, 95% CI 0.38–0.91) は L-AMB より低率であったため、L-AMB は第 2 選択薬とした (II)。その他、voriconazole (III-A) による代替治療も考慮する。Itraconazole は勧告するに十分なエビデンスはない (III-B)。Fluconazole (III-C) 並びに conventional amphotericin B (IV) は使用しないことが勧められる。
6. 明確なエビデンスはないものの、キャンディン系薬を予防投与していた場合、エンピリック治療には他の糸状菌に活性を有する抗真菌薬を選択することが勧められる (III-A)。
7. エンピリック治療は、発熱と好中球減少が緩解するまで継続する (III-A)

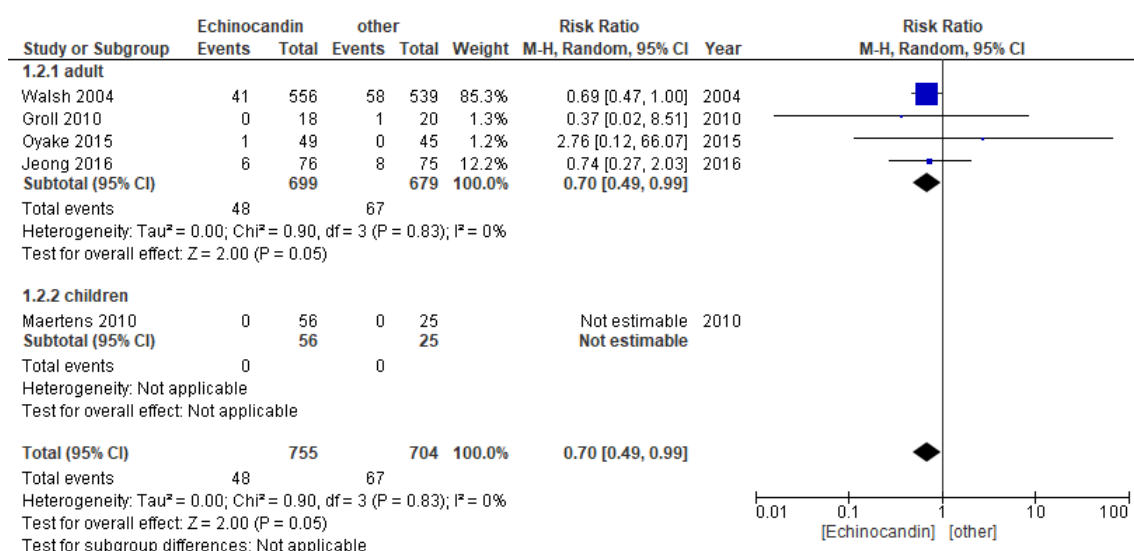


図 1. 死亡リスクの Forest plot: キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

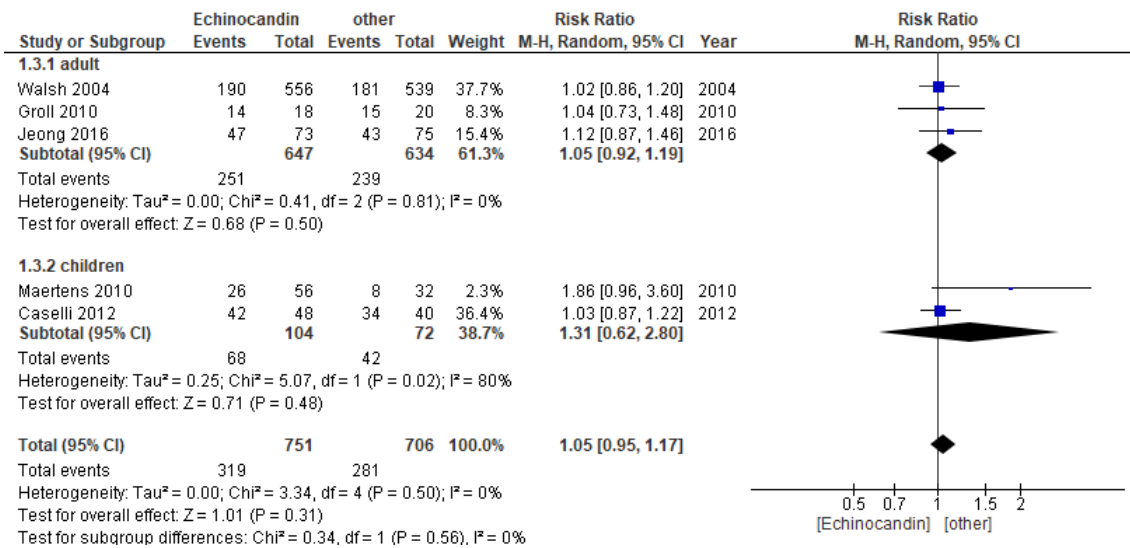


図 2. 臨床効果の Forest plot : キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

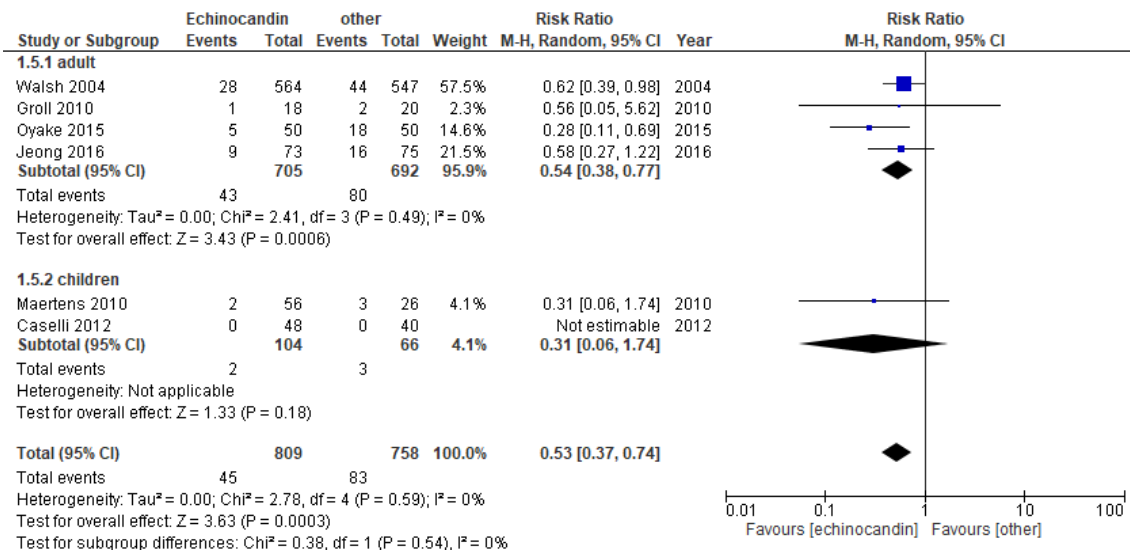


図 3. Grade III/IV の副作用による治療中断の Forest plot : キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

Limitation

1. 高リスク症例での FN では糸状菌感染のリスクがあり、本侵襲性カンジダ症治療ガイドラインで扱うには限界がある。むしろカンジダ感染が問題となる

固形癌や悪性リンパ腫などの低リスク症例における FN での抗真菌薬エンピリック治療が本ガイドラインの対象となるが、その有用性を証明した RCT はない。

2. 最近、血液内科領域では発熱の有無にかかわらず、画像検査、バイオマーカーを指標にした先制攻撃的 (preemptive) 治療の報告が主流であり、発熱持続で開始される抗真菌薬エンピリック治療 に関する新しい知見は限られる。
3. アゾール系予防投与の影響を同系統の抗真菌薬における FN に対する臨床成績を評価する上で考慮する必要がある。

b. 非好中球減少患者

Clinical question 15: 非好中球減少患者で侵襲性カンジダ症を疑う場合に、キャンディン系薬は第一選択となるか？

サマリー

1. 非好中球減少患者では、侵襲性カンジダ症のリスク因子を有し、発熱などの感染症を示唆する臨床所見が 1 週間程度の広域抗細菌薬治療で改善しない場合に、 β -D グルカン値や微生物学的検査結果をもとに抗真菌薬によるエンピリック治療を考慮する (III-A)。ただし、侵襲性カンジダ症のリスク因子を有している敗血症性ショックの場合は、真菌症マーカーの結果を待たずに、速やかにエンピリック治療を考慮する (III-A)。
2. 非好中球減少患者の侵襲性カンジダ症疑い例に対する推奨薬剤に関して、キャンディン系薬と他の抗真菌薬の有効性や安全性を比較した RCT はない。そのため、標的治療におけるエビデンスや各薬剤の特性を考慮して推奨を呈示する。エンピリック治療では、臨床効果に加え、安全性をより優先した選択が必要である。
3. 標的治療においては、本ガイドライン委員会で、非好中球減少患者の侵襲性カンジダ症を対象とした *systematic review* とメタ解析を行った。その結果、キャンディン系薬は他の抗真菌薬と比較して臨床効果が優れており、とくにアゾール系薬とのメタ解析において、キャンディン系薬の使用は治療成功因子であった。L-AMB と比較した解析では、キャンディン系薬は副作用の発現が低率であった。
4. エンピリック治療に関する明確なエビデンスはないものの、標的治療におけるこれらの結果から、非好中球減少患者で侵襲性カンジダ症を疑う場合、本委員会は、キャンディン系薬をエンピリック治療の第一選択薬とした (III-A)。
5. キャンディン系薬と比較して、(F-)FLCZ は効果の面(III-B)で、L-AMB は安全性の面

(III-B)で、エンピリック治療でのルーチン使用は明確な勧告ができない。

6. ただし、(F-)FLCZ は、血行動態が安定している症例で、アゾール耐性カンジダの定着がないこと、最近のアゾール系薬使用歴がないこと、血管内デバイスの持続留置がないことを条件に使用を考慮してもよい。
7. L-AMB は敗血症/敗血症性ショックなどの重症例に限定した代替薬として考慮するが、本ガイドラインで推奨されるエンピリック治療の開始基準を満たすことが条件となる。L-AMB は腎機能障害リスクを考慮すると、初期選択薬というよりもキャンディン系薬使用後のサルベージ治療の位置づけとなる。この点が標的治療と代替治療の差となる。
8. VRCZ と ITCZ は、(F-)FLCZ および L-AMB と同じ推奨 grade (III-B)とした。しかし FLCZ と比較しカンジダ属に対する抗真菌スペクトルがほとんど変わらないことや薬物相互作用が多いこと、therapeutic drug monitoring の必要性、重度腎機能低下例での禁忌などを考慮すると、あえてこれらの薬剤をエンピリック治療で選択する理由はみあたらない。
9. Conventional AMPH-B は副作用の面で使用しないことを推奨する (IV)。
10. 適切なエンピリック治療期間を設定するための臨床データはない (III-B)。血液培養陽性が判明すれば標的治療へと移行し、培養陰性化確認後少なくとも 2 週間の治療を行う。一方、敗血症性ショックなどでエンピリック治療開始基準の確認前に抗真菌薬が開始され、カンジダの監視培養陰性または β -D グルカン陰性が確認された場合は、臨床経過を参考に治療の中止を検討する。

Limitations

1. 非好中球減少患者の侵襲性カンジダ症疑い例に対するエンピリック治療において、薬剤間で有効性や安全性を比較した RCT が存在しないため、本項ではメタ解析は行

っていない。

2. 以下の理由で、エンピリック治療の有用性を評価するために質の高いプロスペクティブ研究を行うことは困難である。
 - a. 対象患者集団（疑い例）のなかに占める真の侵襲性カンジダ症患者の割合によってエンピリック治療の有用性は異なってくる。非好中球減少患者の場合は、侵襲性カンジダ症のリスク因子を有する重症ICU患者であっても本症の発症率は高くない。
 - b. これまでの臨床試験では対象患者集団が様々であり、リスク因子の種類や組み合わせ、重症度、バイオマーカーの種類や測定のタイミング・測定回数、カットオフ値など、各試験で異なる基準が設定されている。また、アウトカムの設定と結果も臨床試験によって異なる。つまり、抗真菌薬エンピリック治療の対象となる患者を正確に選別する方法が確立していない。

c. 抗真菌薬エンピリック治療の management bundle

ACTIONS (appropriate candidal treatment implementation of non-neutropenic strategies) bundle

対象：抗菌薬不応性発熱患者

実施時期	バンドル項目	実施の有無
治療開始時の実施項目	1. 侵襲性カンジダ症に対するリスク因子*を評価	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	2. 抗真菌治療前の血液培養2セット	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	3. カンジダ属の監視培養 (喀痰, 尿, ドレーン排液, 便など)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	4. 血清診断, β-D-グルカン測定	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	5. 血清診断陽性 or カンジダ属検出部位 ≥2か所で治療開始	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
		血清診断陽性 <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO カンジダ属 ≥2か所 <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	6. 適切な抗真菌薬の初期選択	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	7. 適切な抗真菌薬の投与量	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
治療開始後の実施項目	8. 治療3-5日目に臨床効果評価, 代替薬や治療継続/中止を検討	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 該当なし
	9. 適切な代替薬の選択	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	10. 経口薬へのstep-down	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 該当なし

: Key項目

*：複数広域抗菌薬, 中心静脈カテーテル留置, 完全静脈栄養, ステロイド, 免疫抑制治療, 癌化学療法, 消化器手術, >65歳, 腎不全/透析, 悪性腫瘍, 低栄養, 長期ICU入室, 人工呼吸器装着, H₂ブロッカー/プロトンポンプ阻害薬, 高い重症度スコア (APCHE II >15), 広範囲熱傷, 重症急性膵炎, 消化管穿孔性腹膜炎, 糖尿病, 臓器移植, 臍カンジダ症, カンジダ属の保菌, (好中球減少)

3. 各種病態における侵襲性カンジダ症に対する治療

a. **Clinical question 16:** 固形臓器移植患者における侵襲性カンジダ症に対する治療は？

サマリー

1. 非好中球減少の固形臓器移植後侵襲性カンジダ症の初期治療はキャンディン系薬が推奨される。(III-A)
2. 固形臓器移植に用いられるカルシニューリン阻害薬に代表される免疫抑制剤は、抗真菌薬（特にアゾール系薬）との相互作用があるため、注意深いモニタリングが必要である。(I)

Limitation

固形臓器移植後の侵襲性カンジダ症を対象とした抗真菌薬の効果を比較する臨床試験やコホート研究はない。したがって、固形臓器移植患者を対象に含む大規模臨床試験の結果や他の病態における侵襲性カンジダ症の治療ガイドラインを参考に治療内容を検討する。

b. Clinical question 17 : 原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症に対する治療は？

PICO

P:原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症

I:キャンディン系薬

C:その他

O:臨床効果、予後、副作用

サマリー

1. カンジダ属による中枢神経病変や眼病病変の治療報告は conventional amphotericin B が多いが、副作用が高率となり推奨しない (IV)。現在では、明確なエビデンスがないものの liposomal amphotericin B を考慮する (III-A)、その他の侵襲性カンジダ症を治療する場合にはキャンディン系薬を考慮する(III-A)。
2. 治療期間に関しては、原発性免疫不全症以外の患者における侵襲性カンジダ症より、延長使用が必要かの明確なエビデンスはない。しかし、Human immunodeficiency virus (HIV)患者や血液・固形臓器移植患者に準じた治療期間は必要と考えられ、全身状態や各種検査所見に応じて治療の継続・終了の判断が必要である。

Limitation

1. 原発性免疫不全症は、その種類が現在原因が分かっているだけでも 300 種類以上にわたり、その病態は様々であり、一つ一つが希少疾患である。カンジダ、並びにその他真菌に対する易感染性は様々であり、一概に論ずることは困難である。
2. 原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症の治療戦略を決定する為の前向き無作為化臨床試験はない

3. 原発性免疫不全症と診断された時点で、何かしら予防投薬が行われていることが多く、その内容に応じて疫学が変わってくることが考えられる。
4. 侵襲性真菌感染症の一部で原発性免疫不全症が見逃されている可能性がある。

c. Clinical question 18: 重度熱傷患者における侵襲性カンジダ症に対する治療は？

Summary

1. 重症熱傷患者における真菌の影響は、非真菌検出群（死亡率 5%）、真菌定着（colonization）群（26%）、真菌感染（infection）群（76%）の順に死亡率は高値となる。
2. 主たる対象真菌はカンジダ属であるが、アスペルギルス属などの糸状菌も熱傷創感染を起こす可能性のあることを念頭におく。
3. 侵襲性カンジダ症に限らず、熱傷創に起因する敗血症（burn wound sepsis）予防には、早期のデブリドマンと自家移植片による熱傷創被覆が必要である (I)。
4. 重度熱傷患者は真菌感染のハイリスク群であり、熱傷創感染だけでなくカテーテル関連性カンジダ血流感染など、そのほかの侵襲性カンジダ症も報告されている。
5. 熱傷創の全身体表面積に占める割合(% total body surface area, TBSA) が $\geq 20\%$ 、気道感染、熱傷創デブリドマンの遅延、超高齢、乳幼児、および免疫力の低下などがある場合は、侵襲性カンジダ症の確定診断を待つことなく、熱傷創部を含む監視培養によるカンジダ属の colonization の程度や β -D-グルカン値の評価を行い、早期の経静脈的な抗真菌薬の全身投与を行う (II)。
6. 十分なエビデンスは存在しないが、重症例または最近アゾール系薬を投与された患者に対してはミカファンギン (MCFG) またはカスポファンギン (CPFG) などのキャンディン系薬を選択する (III-A)。重度熱傷では薬物動態も変化するが、MCFG 200-300 mg \times 1 回/日投与により有効血中濃度に達する

ことが報告されている。

7. 敗血症や敗血症性ショック患者では liposomal amphotericin B (L-AMB)も考慮する (III-A). これらの注射薬による初期治療が長期化する場合は、経口アゾール系薬 [フルコナゾール (FLCZ), ボリコナゾール (VRCZ)]への step-down therapy も感受性試験を参考に行う (III-A) .
8. 重度熱傷患者において、抗真菌薬予防投与は推奨しない (IV).

Limitation

重度熱傷患者における侵襲性カンジダ症を対象にした無作為化比較試験は行われていないため、症例報告や症例集積検討をもとに勧告を行った。

d. Clinical question 19: 新生児における侵襲性カンジダ症に対する治療は？

サマリー

1. アムホテリシンBとの比較試験でカスポファンギンは、有効性と少ない副作用が示されている。第3相臨床試験でアムホテリシンBに比べてミカファンギンは、有効性と副作用において非劣性が示されている。観察研究や後方視的検討による有効性や副作用の頻度において、フルコナゾールやアムホテリシンB製剤と比較してミカファンギンやカスポファンギンなどのキャンディン系薬の非劣性は示されている。
2. アムホテリシンBは副作用が高率であり、アムホテリシンBリポソーム製剤は、新生児領域での検証は十分でない。
3. 新生児における侵襲性カンジダ症の病因となるカンジダ属は、多くが *C.albicans* と *C.parapsilosis* であり、成人と比較し *C.glabrata* は低率で、*C.krusei* は稀である。
4. In vitro では *C.parapsilosis* に対する抗真菌活性が危惧されるキャンディン系薬であるが、臨床的効果は劣るとの証拠はない。
5. フルコナゾールは *C.glabrata* と *C.krusei* に耐性であり、施設によっては他のカンジダ属の耐性化も報告されている。フルコナゾールを予防的に投与している場合での侵襲性カンジダ症に対しては、キャンディン系薬が優先される。
6. 以上より、現時点での新生児における侵襲性カンジダ症に対する第一選択薬としてキャンディン系薬を考慮する (II)。髄液移行性が良好で新生児領域でも安全性の高いフルコナゾール（またはホスフルコナゾール）は、抗真菌スペクトラムは限られるが、*C.glabrata* の検出が新生児では成人より低率であり、予防投与を行っていない症例において第一選択薬として考慮する (III-A)。

現時点でのポリコナゾールは、救済療法として選択される (III-B)。アムホテリシンBは、欧米のガイドラインでは第一選択薬とされているが、カンディン系薬より優れた効果が示されておらず、安全性への不安は大きい (III-A)。むしろ、真菌に対する広域スペクトラムによるブレイクスルー感染への対応薬として期待される。小児領域では推奨度が高いアムホテリシンBリポソーム製剤は、いまだ新生児領域での検討は少ない (III-B)。

7. ミカファンギンは小児や成人に比べて分布容積やクリアランスは大きく、半減期は短いため、体重あたりの用量がより多く必要であるとされている。通常は 3~6mg/kg/回を 1日1回での投与方法である。
8. 新生児における侵襲性カンジダ症の際に髄膜脳炎例も念頭に置く必要がある。フルコナゾールは髄液移行性が期待されるが、カンディン系薬は不良である。髄膜脳炎例に対するミカファンギンは、10~15 mg/kg/回、1日1回の高用量を用いる。

4. 稀な侵襲性カンジダ症に対する治療

a. Clinical question 20: 慢性播種性カンジダ症（肝、脾）に対する治療は？

1. 慢性播種性カンジダ症（肝、脾）の診断に必要な検査は？

サマリー

- 末梢血一般検査(CBC)、血清 ALP、血液培養検査、 β -D-glucan、造影 CT 検査、可能例では生検を行う。
- ① 慢性播種性カンジダ症は、ほとんどが好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満が 10 日以上持続する急性白血病に合併し、好中球回復期に発熱や右季肋部痛などが顕性化することが多い。しばしば血清 ALP の上昇を伴う。
- ② 画像診断として造影 CT、造影 MRI、PET-CT、時に超音波検査が診断とフォローアップに有用である。多発性または孤立性の小膿瘍による病変が描出された場合は本症が疑われる。ただし、好中球減少期に検出されることは稀なため、好中球減少期に所見が得られない場合、好中球数が回復してから再実施するのが好ましい。
- ③ 画像所見に加えて血液培養や βD グルカン検査が陽性であれば、診断の可能性はより高くなる。
- ④ 確定診断には、カンジダの肝組織生検または培養での検出を要するが、原因真菌が検出されない場合が少なくない。

2. 慢性播種性カンジダ症に対する治療において選択すべき抗真菌薬は？

サマリー

- 初期治療としてリポゾーマルアムホテリシン B (L-AMB) 3-5 mg/kg/日またはキャンディン (MCFG 100mg 1 日 1 回点滴静注、CPFG 70mg 1 日 1 回点滴静

注⇒2日目以降 50mg 1日1回点滴静注) 5-6週間 が推奨される(III-A)。

conventional amphotericin B は副作用の面では使用しないことが勧められる(IV)。

- アゾール系薬の予防投与下での発症例に対してはL-AMBを推奨する(III-A)。この場合 5mg/kg/日の高用量投与を行う。
- 初期治療後に症状が安定し FLCZ 耐性株保菌のリスクが低いと思われる例では経口 FLCZ 400mg (6mg/kg/日)へのスイッチを考慮する(III-A)。

3. 慢性播種性カンジダ症において抗真菌薬投与後も発熱が持続する場合に選ぶべき治療薬は何か？

サマリー

- 抗真菌薬投与後も遷延する発熱により消耗症状がみられる例では、副腎皮質ステロイドないし非ステロイド系抗炎症剤の投与を考慮する(III-A)。
- 副腎皮質ステロイドの最適な用量や開始する適切なタイミング、投与期間については明確でない

4. 慢性播種性カンジダ症における治療期間は？

サマリー

- 抗真菌薬治療は画像検査の再検で病変が消失するか固定化するまで継続する。画像検査は治療開始後、3、6カ月に行うことが望ましい。少なくとも8週間の投与が必要で、2-6カ月以上を要する(III-A)。
- 化学療法や造血幹細胞移植が必要な場合、病状が安定すれば、慢性播種性カンジダ症のために治療を遅延させるべきではない(III-A)。

b. Clinical question 21: カンジダ性骨関節感染症に対する治療は？

サマリー

1. カンジダ性骨髄炎は、脊椎骨、長管骨、胸骨に好発する。成人では脊椎骨、小児では長管骨に血行性に感染が惹起される。胸骨感染は心臓手術後に手術部位感染として発症する。
2. カンジダ性関節炎は、膝、股関節に好発し、血行性が約 80%を占める。
3. 骨髄炎ではカンジダ血症と比較し、*C. albicans* が高率である。
4. カンジダ性骨関節感染ではデブリドマン/ドレナージが、細菌感染と比較しさらに重要となる (III-A)。胸骨感染では縦隔洞炎治療目的で、大網充填などの死腔対策が必要である。関節炎ではデブリドマン/ドレナージが必須であり、人工関節感染では人工異物の抜去を強く推奨する。
5. カンジダ性骨髄炎に対する初期選択薬は、フルコナゾール (FLCZ) (III-A)、キャンディン系薬 (III-A)を考慮する。高リスク例では Liposomal-amphotericin B (L-AMB) も適応となるが、腎機能障害に留意する(III-A)。L-AMB を使用する場合、フルシトシン (5-FC) を併用しても良い。*C. glabrata* など FLCZ 低感受性のカンジダ属が原因の場合は、キャンディン系薬または L-AMB を選択する。ボリコナゾール (VRCZ) の報告は限られ、その効果は不明である (III-B)。
6. カンジダ性関節炎では、FLCZ (III-A)、L-AMB (III-A)、キャンディン系薬 (III-A)による治療を考慮する。ただし、キャンディン系薬の報告は少ない。L-AMB を使用する場合、5-FC を併用しても良い。*C. glabrata* など FLCZ 低感受性のカンジダ属が原因の場合は、L-AMB またはキャンディン系薬を選択する。VRCZ の報告は限られ、その効果は不明である (III-B)。もし人工関節感染で

温存治療を試みる場合は、抗バイオフィルム活性の低い FLCZ は適応とならない。

7. カンジダ性骨髄炎における治療期間は 6-12 ヶ月と細菌感染と比較しかなり長期となる (III-A)。キャンディン系薬や L-AMB では 2-6 週間使用后、FLCZ 経口にスイッチする。*C. glabrata* が原因の場合は感受性結果を参考に VRCZ 経口を考慮する。
8. カンジダ性関節炎では、少なくとも 6 週間治療が必要である（骨髄炎非合併例）(III-A)。キャンディン系薬や L-AMB では 2 週間使用后、経口 FLCZ にスイッチする。*C. glabrata* が原因の場合は感受性結果を参考に VRCZ 経口を考慮する。

Limitation

カンジダ属による骨関節感染治療についての無作為化比較試験は行われていないため、症例報告や症例集積検討をもとに勧告を行った。

c. Clinical question 22: カンジダ性心内膜炎に対する治療は？

サマリー

1. 自己弁カンジダ性心内膜炎では抗バイオフィルム活性を有する Liposomal amphotericin B (L-AMP)±flucytosine (5-FC)、並びにキャンディン系薬による治療を推奨する (III-A)。(Fos)fluconazole [(F-)FLCZ]、voriconazole (VRCZ)は初期治療薬としては推奨しない (III-C)。
2. 推奨投与量は、L-AMP は 2.5-3.0 mg/kg×1 回/日、5-FC は 25 mg/kg×4 回/日、CPFG は初日 70mg、その後 50 mg×1 回/日、MCFG は 100 mg×1 回/日である。ただし、通常のカンジダ血症より高用量必要との意見もあり、L-AMP は 5 mg/kg×1 回/日までの増量、キャンディン系薬では CPFG 150 mg×1 回/日、MCFG 150mg×1 回/日が使用されることもある。
3. 血液培養が陰性化し、感染がコントロールされた場合は感受性を確認し、FLCZ への経口ステップダウン (400-800 mg×1 回/日)を行う (III-A)。FLCZ 感受性が不良の場合、VRCZ (初日 6 mg/kg×2 回、その後 3-4 mg/kg×2 回/日)も考慮する(III-A)。
4. カンジダ性心内膜炎は内科的治療のみでは予後不良であり、可能な限り生体弁カンジダ性心内膜炎では1週間以内に、人工弁カンジダ性心内膜炎ではさらに早期に (数日以内) 手術を行うことを推奨する (II)。手術後は6週間以上の抗真菌薬投与を行い、弁周囲膿瘍や他の合併症を有する場合はさらに長期間投与を考慮する (III-A)。
5. 患者背景を考慮して、フレイル (疲弊) など手術の適応とならない場合は内科的治療も行われる、その場合は併用療法も選択肢となる。感染がコントロールされれば感受性を確認し、経口 FLCZ への step down を行い長期治療が

必要である (III-A)。

6. 人工弁カンジダ性心内膜炎においても自己弁と同様に患者背景や副作用を考慮した上で、ポリエン系抗真菌薬±フルシトシンによる治療とキャンディン系抗真菌薬を同等に推奨する (III-A)。人工弁温存で感染がコントロールされた場合は、再発予防のために感受性を確認し FLCZ の経口長期間維持療法 (数カ月から 1 年、場合により一生涯) を行う (III-A)。

Limitation

1. カンジダ性心内膜炎患者が増加しているが、この領域に RCT は存在しない。特に侵襲の大きさやフレイルなどの患者背景により、開心術を回避し経カテーテル手術を選択した患者に関するエビデンスは乏しい。

d. Clinical question 23: カンジダ属による中枢神経系感染症治療は？

サマリー

1. 初期治療としてアムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) 5mg/kg/日の投与が推奨される (III-A)。フルシトシン (5-FC) 100 mg/kg 分4 と併用を行ってもよいが骨髄抑制や肝機能障害に注意する。
2. Step-down 治療としては、原因真菌が感受性を示せば、髄液移行の良好な経口フルコナゾール (FLCZ) 400 mg-800 mg (6-12 mg/kg) /日が推奨される (III-A)。
3. VRCZ は髄液移行は優れるものの臨床経験は限られる (III-B)。PSCZ は髄液移行が不良なため推奨しない (III-C)
4. キャンディン系薬の臨床経験は限られ、髄液移行が不良なため推奨しない (III-C)
5. 一定の治療期間は示されておらず、感染による全ての中枢神経系症状や徴候、脳脊髄液検査所見が改善し、画像所見が消失するまで継続する (III-A)。
6. 脳脊髄液リザーバシステムや VP シャントなどの留置デバイスの感染による場合は可能な限りデバイスの抜去が推奨される (II)。
7. 留置デバイス抜去が困難な症例ではアムホテリシンデオキシコール製剤 (cAMPH) 0.01 mg~0.5 mg/日 を 5% D-グルコース (デキストロース) 製剤 2 mL に溶解しデバイスから脳室投与を行う (III-A)。

Limitation

1. カンジダ中枢神経系感染症は稀であるため、文献的には症例報告と少数症例のレビューが主であり、最適治療の関するランダム化比較試験は存在しない。

2. 治療成績のほとんどが cAMPH によるものであり、L-AMB による治療成績の報告は少数である。

e. Clinical question 24: カンジダ属による植え込み型心デバイス*、人工血管感染に対する治療は？

*：ペースメーカー、植え込み式除細動器

サマリー

1. アゾール系薬はバイオフィルム形成カンジダ属に対する抗真菌活性が低く、これらが病態に関与する植え込み型心デバイス、人工血管感染で臨床的検討は、ポリエン系薬とキャンディン系薬で行われることが多い。
2. ポリエン系抗真菌薬 (III-A)がキャンディン系薬 (III-A)に対して治療効果が上回るという明確なエビデンスはなく、両薬剤が使用可能である。
3. ポリエン系抗真菌薬を使用する場合、liposomal amphotericin B が推奨される (III-A)。副作用の面から conventional amphotericin B は使用しない (IV)。
4. ポリエン系抗真菌薬を使用する場合、フルシトシンとの併用も行われる(III-A)。
5. フルコナゾールなどのアゾール系薬は経口ステップダウン治療で選択される (III-A)
6. 治療期間に関するエビデンスはないが、経験的に長期投与が勧められる (III-A)。一般的に植え込み型心デバイスについてはパルス発生器やポケットに局限される場合には装置を抜去した後 4 週間、ペースメーカーや植え込み式除細動器のリード線の汚染の場合は、リード線の抜去後 6 週間以上が推奨されている。上記いずれについても持続留置例では一生投与が勧められる。

Limitation

ランダム化比較試験はなく、明確な抗真菌薬の選択はできない。さらに投与期間

に関しては、観察研究もなく経験的な勧告に留まる。

5. 皮膚以外の表在性真菌感染症

a. **Clinical question 25**：口腔（咽頭）カンジダ症において抗真菌薬の局所投与は有用か？

Summary

- 口腔（咽頭）カンジダ症は、臨床的に表在性の「偽膜性」、「紅斑性/萎縮性」と、深在性である「肥厚性」に分類され、表在性の口腔カンジダ症に対して抗真菌薬の局所投与は有用である。しかし、深在性口腔カンジダ症と、表在性でも再発を繰り返す難治例では、イトラコナゾールなどの全身投与が適応となる。
- 口腔カンジダ症を発症するリスク因子には、1) 抗菌薬による菌交代現象、2) 全身の感染防御能低下（新生児・高齢者、悪性腫瘍、HIV 感染、糖尿病、低栄養、抗腫瘍薬や免疫抑制薬の使用、など）、3) 局所の感染防御能低下（唾液分泌の減少 [頭頸部への放射線治療やシェーグレン症候群だけでなく加齢によるものでも]、ステロイドの局所使用 [吸入・塗布]、口腔の不衛生、粘膜のびらん・潰瘍、など、4) 義歯などの口腔装置の使用、などがある。
- わが国で局所投与できる抗真菌薬として、一部吸収性のミコナゾール (MCZ) ゲル (I)、MCZ 付着錠 (I)、クロトリマゾールトローチ (II)（わが国では HIV 感染症患者の口腔カンジダ症のみに保険適用）と、ほぼ非吸収性のアムホテリシン (AMPH-B) シロップ (II)（小児に対する「内服」での保険適用）、がある。欧米で使用されているナイスタチンは 2017 年に本邦では販売中止
- 局所投与においては、抗真菌薬の濃度、量、接触時間の影響を考慮する。
- 口腔カンジダ症に全身投与できる抗真菌薬には、吸収性であるイトラコナゾール (ITCZ) 内用液 (I)、ITCZ カプセル・錠 (II)、フルコナゾール (FLCZ)

カプセル・ドライシロップ・静注液（II）（「口腔カンジダ症」としての保険適用はないが、「カンジダ属による消化管真菌症」の適応はある）などがある。ITCZ 内用液と FLCZ ドライシロップにおいては、含嚥（swish and swallow）法による局所での直接作用も一部ある。なお吸収性である経ロケットコナゾールは肝障害などがあり、2013 年に発売中止。

- 投与期間については、原則として 14 日間とする。経験的に「偽膜性」では肉眼的に偽膜が消失するまで（通常 7 日間以内）が良いが、「紅斑性/萎縮性」では紅斑が改善しても菌糸が粘膜に残存するため、紅斑の消失直後に中止すると再発しやすい。
- 抗真菌薬による予防・治療効果を高めるためには、上記のリスク因子の改善が望ましい（例：HIV 感染に対する抗レトロウイルス療法、口腔衛生状態の改善、義歯の管理、など）。
- MCZ はチトクローム P450 酵素系反応を抑制するため、局所投与であってもワルファリンなど併用薬による相互作用に注意する（嚥下せずに吐き出しても PT-INR が延長する場合がある）。
- 全身投与では原因となるカンジダ属の抗真菌薬感受性を参考に選択することが望ましいが、局所投与では最小発育阻止濃度を超える高濃度で直接作用するため、臨床的に問題となることは少ない。
- 口腔カンジダ症に対する臨床効果は、MCZ ゲルで、真菌学的効果〈真菌消失率〉80.2% (89/111)、臨床効果〈有効率〉84.4% (103/122)、との成績が得られている。徐放性で 1 日 1 回投与の MCZ 付着錠の治癒率は、MCZ ゲル（1 日 4 回投与）と同等であった。
- MCZ ゲルや AMPH-B シロップの副作用としては、悪心、嘔吐など軽微なものが多い。MCZ は一部吸収性のため、薬剤相互作用に注意する。局所での

べたつきや味を嫌って、継続困難となる場合がある。

- 紅斑性/萎縮性カンジダ症では MCZ ゲルによる刺激を訴えることがあるが、多くは薬効が現れると軽減する。AMPH-B シロップも原液（10%）ではしみる症状を訴える場合があり、その場合は希釈せざるを得ないが、可能な範囲で高濃度の方が有効である。

b. Clinical question 26: 食道カンジダ症の治療は？

P: 食道カンジダ症

I: 経口 or 経静脈フルコナゾール治療

C: 他の抗真菌薬

O: 臨床効果, 予後 (再発), 副作用

サマリー

1. 2019年9月までに、経口フルコナゾール(FLCZ)と他の経口アゾール系薬の治療効果を比較したランダム化比較試験(RCT)が4件、経口 FLCZ と経口フルシトシン(5-FC)を比較した RCT が1件、経静脈投与で FLCZ とキャンディン系薬を比較した RCT が6件報告されていた。いずれの RCT も対象患者の多くが(74-100%)が後天性免疫不全症候群(HIV)患者であった。
2. 経口 FLCZ 100-200mg/日、2~3週間は食道カンジダ症に対し、最も安全かつ有効な治療選択である(I)。
3. イトラコナゾール(ITCZ)内用液 200 mg/日は経口 FLCZ と同等の治療効果が期待できるが、CYP3A4 を介した薬物相互作用に注意が必要である(II)。ITCZ 内用液の吸収率は食後内服で低下する。ITCZ カプセルは経口 FLCZ と比較して有効率が劣るため推奨されない(IV)。
4. 経口ボリコナゾール(VRCZ) 200 mg/日は経口 FLCZ と同等の治療効果が期待できる(II)。しかし、VRCZ は視覚症状異常などの副作用があり FLCZ と比較して治療中断率も高い。またアゾール系の中で最も薬物相互作用の影響が大きい。
5. ミカファンギン(MCFG)やカスポファンギン(CPFG)などのアゾール系薬の点

滴は、経静脈 FLCZ と同等の有効率が期待できる(II)。経口投与ができない場合に選択可能な治療法である。

c. **Clinical question 27:** 外陰・膣カンジダ症の治療法として抗真菌薬の全身投与（経口）は推奨されるか？

P(患者)：外陰・膣カンジダ症患者

I(介入)：経口抗真菌薬による治療

C(対照)：無治療、膣内への抗真菌薬局所投与

O(アウトカム)：治療成績

サマリー

1. 抗真菌薬の膣内局所投与または経口アゾールによる治療が推奨されている。
2. 日本で使用できる局所治療薬はイミダゾール系薬のみである。
3. 妊婦では経口アゾールの使用は禁忌で、局所治療が行われる
4. 非複雑性と複雑性外陰膣カンジダ症で異なった治療レジメンを選択する
5. 非複雑性では局所治療 (I)と FLCZ 単回経口投与 (I)が推奨される。局所治療薬間で臨床、真菌学的効果に差は認められない
6. 複雑性は、重症例、再発例、FLCZ 低感受性 *non-albicans Candida* による感染、免疫不全患者で定義され、FLCZ 単回使用は効果不良で、複数回投与が必要である(II)
7. 重症例ではFLCZ 150mg を 72 時間間隔で 2 回または 3 回投与を推奨する (I)(保険適用外)
8. 再発性外陰膣カンジダ症は 1 年間で 4 回以上再発を来たした場合と定義されている。緩解導入として FLCZ 150mg を 72 時間間隔で 3 回投与または局所治療を 10–14 日行い、症状が改善後 FLCZ を週 1 回 6 ヶ月使用する維持治療が推奨されている (I) (保険適用外)

9. *C. glabrata* などの FLCZ 低感受性 *non-albicans Candida* による FLCZ 治療は推奨されない (III-C)。ボリコナゾール (III-B) やキャンディン系薬 (III-B) も報告がほとんどない。各種局所治療薬の有用性が示されているが、日本で使用可能なイミダゾール系薬での報告は限られる (III-A)。 *C. glabrata* による外陰腫カンジダ症に対する新たな抗真菌治療薬の開発が望まれる。

VI. 診断、検査

a. Clinical question28: エンピリック治療における抗真菌治療開始基準としてβ-D-グルカンは有用か？

サマリー

1. β-D-グルカンの有用性を論じた海外の多くの論文は米国の Fungitell を評価したものである。国内の臨床現場で汎用されているファンギテック G テスト MKII「ニッスイ」とファンギテック G テスト ES「ニッスイ」、およびβ-グルカンテストワコーは、それぞれ異なる基準値が設定されている上、これらのキットと Fungitell では各々、検査性能に違いがあるので注意を要する。
2. β-D-グルカンの感度、特異度は報告により異なるものの、おおむね良好な成績が得られている。ただし多くの論文では対象患者における侵襲性カンジダ症の有病率が低いため、positive predictive value (PPV)は低く抑えられ、negative predictive value (NPV)が高値を示している。
3. 侵襲性カンジダ症発症のハイリスク患者においては、β-D-グルカンを定期的に測定することにより、早期に侵襲性カンジダ症の臨床診断を得ることができる場合がある。
4. β-グルカン高値のみをトリガーとしてエンピリック治療を開始することは、不必要な抗真菌治療の開始につながる可能性がある。リスク因子、カンジダ colonization の程度、抗細菌化学療法の経過、カンジダマンナン抗原、プロカルシトニン、画像などを総合的に判断し評価することが重要である。
5. β-D-グルカン陰性結果は、侵襲性カンジダ症の否定や、抗菌薬不応性発熱などを理由にエンピリックに始めた抗真菌治療の中止の目安に使用できる可能性がある。

b. Clinical question 29: 疑診例に対するカンジダ遺伝子検査の有用性は?

Summary

- ポリメラーゼ連鎖反応（PCR: polymerase chain reaction）による侵襲性カンジダ症の遺伝子診断は診断までの時間は培養検査より早く、早期の経験的治療が可能となる。
- 米国において承認をうけた唯一の遺伝子検査は、T2 磁気共鳴を変化させることにより診断を行う T2Candida があり、その利点は、侵襲性カンジダ症の NPV が高いこと、カンジダ菌種の同定も可能であることが挙げられる（日本では未導入）。
- multiplex PCR は一度に複数の菌種の同定ができる有用な方法であり、血液培養検査と比較して、感度、特異度は良好であるが、陰性尤度比は不良である。
- しかし、PCR をベースにした遺伝子診断法は、早期治療が予後改善に寄与したとする報告はほとんどないこと、費用対効果の問題、いまだに標準的な方法論が確立されていないこと、わが国で保険適用のある遺伝子検査はないことなどからルーチンの使用の有用性は現段階では不明である（Ⅲ-B）。

c. Clinical question 30: カンジダ属の菌種同定と薬剤感受性検査は必要か？

サマリー

1. カンジダ菌種の抗真菌薬に対する薬剤感受性は、菌種に応じて、ある程度予測可能であり、カンジダ菌血症において、薬剤感受性検査の必要性に否定的な意見もあった。しかし、近年、一部のカンジダ菌種において抗真菌薬に対する耐性化が問題となっており、薬剤感受性検査の重要性が増している。そのため、菌種同定に加え薬剤感受性検査の実施は、適切な抗真菌薬選択を実行するために必要である (III-A)。
2. カンジダ菌血症の主な原因真菌は *C. albicans* であるが、non-*albicans Candida* sp.が約半数を占める。non-*albicans Candida* sp.のなかでは *C. glabrata* または *C. parapsilosis* が多いものの、地域、施設により差がある。
3. カンジダ属は菌種により薬剤感受性の傾向が異なる。菌種によって、自然耐性や獲得耐性がある。*C. krusei* はフルコナゾール (FLCZ) に自然耐性である。*C. albicans* の薬剤耐性はまれであるが、*C. glabrata* の FLCZ 耐性、FKS 遺伝子変異によるキャンディン系抗真菌薬耐性の増加が報告されている。また、*C. auris* において、海外では多剤耐性株によるアウトブレイクの報告もみられる。

d. Clinical question 31: 侵襲性カンジダ症疑い例に対するリスクスコア評価はエンピリック治療開始基準として有用か?

Summary

- 侵襲性カンジダ症疑い例に対する抗真菌薬エンピリック治療開始基準として、多くのリスク評価法が報告されている。その評価因子として、カンジダ定着の程度、 β -D-グルカンなどのバイオマーカー、ICU入室や血液透析などの一般的なカンジダ感染リスク因子があり、それら単独または組み合わせによるリスクスコアが提案されている。
- カンジダ定着の程度のみによる評価は、陰性的中率 (NPV)が強く、侵襲性カンジダ症の除外診断に有用であるが、検査業務と医療経済的な負荷も考慮されるべきである。
- カンジダ定着の程度に、 β -D-グルカンを用いた血清学的検査結果を加味することで、さらに、NPVは増加し、 β -D-グルカンが陰性であれば、治療中止を考慮する。
- 一般的なカンジダ感染リスク因子からなる複数の prediction rule も、NPVが高いため、むしろ除外診断に有用である。
- これらのリスクスコアは、総合的に陽性的中率 (PPV)が低く、真の侵襲性カンジダ症の診断には限界がある
- 高リスク患者において、抗細菌治療不応性発熱持続時にリスクスコアを用いたエンピリック治療開始基準を明確にすることは、抗真菌薬の乱用を予防するためにも必要である。よって、エビデンスは十分でないものの、侵襲性カンジダ症疑い例においてはリスクスコア評価を用いたエンピリック治療開始を考慮する (III-A)。

Limitation

リスクスコアの診断率の評価を行う上で、その指標となる血液培養によるカンジダ血症診断は50%程度であり、過小評価のリスクを考慮する必要がある。

e. Clinical question 32: カンジダ血症例での追加血液培養検査は有用か？

サマリー

- カンジダ血症例に対して、治療効果評価や適切な治療期間を決める上で追加血液培養検査は必要である (III-A)。
- カンジダ血症患者で治療開始後も血液培養陽性が持続する原因として、不適切な薬剤選択や不適切な用法用量、耐性菌感染、中心静脈カテーテルや体内人工物に関連したバイオフィルム感染、感染性心内膜炎などの合併症の存在が疑われる。いずれも治療方針の見直しが必要であり、予後に関連する。
- カンジダ血症（合併症がない場合）は、症状の改善かつ培養陰性化から2週間の治療期間が推奨されている。それに加え、経口薬への step-down を検討する際にも、血液培養陰性化を確認することが勧められる。
- 初回血液検体採取後の再検査のタイミングは、血液検体から検出時に加え、陰性化が確認されるまで少なくとも2日毎のフォローアップの血液培養検査が勧められる。

Limitations

カンジダ血症例に対する追加血液培養の有無と臨床効果、予後、再発率との直接的な因果関係の評価した臨床研究はなかった。しかし前述したごとく、under-treatment や over-treatment を防ぎ、適切な治療を行う上で追加の血液培養検査は必要である。

f. Clinical question 33: 好中球減少時のカンジダ血症の際、眼底検査はいつ行うべきか？

サマリー

好中球減少期には、カンジダ性眼病変所見は乏しいため、好中球回復後から1週間以内の散瞳眼底検査が推奨される (III-A)

VII. 診断、治療を行う上で留意する事項

a. **Clinical question 34: ICU 入室患者における侵襲性カンジダ症の診断にリスク評価は有用か?**

Summary

1. 侵襲性カンジダ症のリスク因子の妥当性を評価する方法として、**intervention** で経験的治療や予防投与を行い、**outcome** として、前者では生存率の比較、後者では侵襲性カンジダ症の発生率を対照と比較する方法がある。また侵襲性カンジダ症発生を **outcome** として、リスク因子による診断能を評価する報告もある。
2. 一般的な侵襲性カンジダ症のリスク因子評価として、ICU 在室が 72 時間を超える、**Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System (APACHE) II** スコアなどにより評価される重症度が高い患者を対象とし、これを必須項目として、在室中の中心静脈ライン挿入、広域抗菌薬投与、人工呼吸管理を加味する。その他の因子として完全静脈栄養 (TPN)、血液透析、ステロイド/免疫抑制薬、手術、急性膵炎、敗血症も考慮して、侵襲性カンジダ症リスクを評価する
3. しかし、これらの患者側からだけのリスク評価でのエンピリック治療開始に関しては、その有用性を示すエビデンスに欠けるため推奨されず (III-C)、監視培養によるカンジダ定着の程度や β -D-グルカンなどのバイオマーカによる診断を併せた総合的評価も今後検討が考慮される。

b. Clinical question 35: 喀痰からカンジダ属が検出された場合の対応は？

サマリー

1. カンジダは気道の常在菌であるため呼吸器検体からしばしば検出されるが、気道感染を起こすことは極めて稀である。
2. カンジダによる肺感染症は、主にカンジダ血症に伴う敗血症性肺梗塞症（septic pulmonary embolism）として認められ、胸部 CT では両側性の多発結節影を呈することが多い。
3. 喀痰からのカンジダ属検出のみを根拠に抗真菌薬を用いないことを強く推奨する (I)。

c. Clinical question 36: 腹腔内採取液からカンジダ属が検出された症例における抗真菌治療の適応

P : 腹腔内からカンジダ属検出症例

I : 抗真菌治療あり

C : 抗真菌治療なし

O : 治療効果、予後

Summary

1. PubMed、Cochrane データベース検索にて「*Candida*」と「intra-peritoneal infection」

「intra-abdominal infection」「peritonitis」のいずれかの検索を行い 743 件の文献が抽出された。また「*Candida*」と「peritonitis」「intra-peritoneal infection」のいずれか、および「empiric therapy」「pre empiric therapy」のいずれかでは 14 件の文献が抽出された。カンジダ腹膜炎の診断、治療の関連する文献を選択した。このうち検索文献中に本項目の PICO の該当する無作為化比較試験、メタ解析はみられなかった。

2. 病態

消化管の穿孔などが無い 1 次性腹膜炎である、肝硬変に伴う特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、腹膜透析はカンジダ性腹膜炎の高リスクである。2 次性腹膜炎である消化管穿孔性腹膜炎や術後の縫合不全ではカンジダ属は比較的高率に検出されるが、コロニゼーションのことが多い。急性壊死性膵炎では fungal translocation による感染も考慮する。2 次性腹膜炎の治療後に発生する 3 次性腹膜炎でもカンジダ属の病態への関与が報告されている。

3. 予後

カンジダ性腹膜炎の予後は不良であり、腹膜透析症例で 5–53%、肝硬変に伴う SBP で 33.3–100%、急性壊死性膵炎で 26.3%–38.8%であると報告されている。2 次性腹膜炎では 25–60%である。

4. 診断

穿孔性腹膜炎の術中採取液、腹腔内の壊死組織、経皮的な膿瘍からカンジダ属が検出された場合にはカンジダ性腹膜炎と定義されている。ただしカンジダ属は消化管の常在微生物叢の一つであり、コロニゼーション（定着）との鑑別が必要である。

- a. 1 次性腹膜炎：カンジダ属検出で確定診断とする (I)。腹膜透析患者では、排泄液の白血球細胞数 $\geq 100/\mu\text{L}$ (2 時間以上の貯留時)、好中球 $\geq 50\%$ 、肝硬変に伴う SBP では腹水の好中球が $\geq 250/\mu\text{L}$ では腹膜炎の存在を強く疑い、腹水培養を実施する。
- b. 2 次性、3 次性腹膜炎：カンジダ属検出では疑診とし、 β -D-グルカンなどのバイオマーカー(術後 3-5 日以内では偽陽性に留意)や画像診断を実施する(II)。ただし腹膜炎以外の腹腔内膿瘍穿刺液や膵壊死部デブリドマン組織からカンジダ属が検出された場合は確定診断とする(I)。
 - i. 十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎などでの術中採取液からのカンジダ属の検出は、抗真菌治療の有無で治療成績は変わらない (表 1)
 - ii. 術後 3-4 日以降に腹腔ドレーンの排泄液から検出されたカンジダ属はコロニゼーションの 1 つとしてみなす。

表 1. 腹腔内感染症患者でのカンジダ属検出症例に対する治療効果、予後

疾患背景	アウトカム	抗真菌薬 治療あり	抗真菌薬 治療なし	P 値	文 献
消化性潰瘍による穿孔	30 日死亡	4/40(10%)	6/40(15%)	0.45	16
	14 日以内の 再手術/膿瘍形成	1/40(2.5%)	5/40(12.5%)	0.20	
2 次性腹膜炎	死亡率	21/97(21.6%)	9/56(16.1%)	0.40	9

5. 治療

再発性の腸管穿孔に加え、癌化学療法後も含む胃癌症例、炎症性腸疾患、入院患者における消化管穿孔では早期の抗真菌治療を考慮する(III-A)。腹膜透析患者では腹腔内カテーテルの抜去を行う (II)。腸管内には *Candida glabrata* が比較的高率で、キャンディン系薬を第 1 選択とする (III-A)。

6. 抗真菌予防投与

カンジダ腹膜炎の抗真菌薬の予防投与に関しての消化管穿孔において 2 件の無作為化比較試験、腹膜透析に関して 3 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験報告がある。重症急性膵炎ではフルコナゾール予防投与と非投与の比較では真菌感染症の発生率は投与群 9%、非投与群では 30%で有意に低いとしている。また再発性の消化管穿孔または吻合部縫合不全に対するフルコナゾールの予防投与の有無によるカンジダ性腹膜炎は投与群では 4%、プラセボ群では 35%としている。しかし、いずれも質の高い臨床試験ではなく、本ガイドラインではカンジダ性腹膜炎に対する予防投与は推奨しない (III-B)。

d. Clinical question 37: 尿からカンジダ属が検出された場合の対応は？

Summary

1. 長期尿カテーテル留置患者ではカンジダ尿は、比較的高率であるが、カンジダ属による尿路感染発症は比較的少ない。
2. 尿検体からカンジダ属が検出された場合、多くの場合定着 (colonization) であるため、感染を疑った場合は、尿路カテーテルなどを抜去または、入れ替えを行い、再度尿培養を実施する。
3. 尿培養再検でカンジダ属が検出され、超音波または CT にて、腎構造異常、水腎症、膿瘍、気腫性腎盂腎炎、および真菌球が証明されれば、侵襲性カンジダ症と診断する
4. 無症候性カンジダ尿は、通常抗真菌治療の適応とならない (IV)。
5. 無症候性カンジダ尿でもカンジダ血症などの播種性感染のリスクとなる、尿路への侵襲的手技、好中球減少患者、低出生体重児では、抗真菌薬による除菌を考慮する (III-A)。
6. 抗菌薬不応性発熱例では、カンジダ尿は尿路感染としてではなくカンジダ属による colonization の 1 か所としてとらえ、他部位のカンジダ属 colonization や血清 β -D-グルカン値を参考にエンピリック治療をおこなう (III-A)。
7. 真菌球は、主に腎盂に存在し、尿路通過障害をおこし感染を引き起こす。真菌球はカンジダ属が原因となることが多いが、アスペルギルス属なども原因となる。真菌球は剥奪した尿管上皮細胞とカンジダから形成される。尿路系の構造的、機能的異常や糖尿病が真菌球の原因となり、前述の低出生体重児や臓器移植などの免疫能低下患者もリスクとなる。
8. 前述のハイリスク患者における無症候性カンジダ尿の除菌では、感受性を示

せばフルコナゾール (FLCZ) 全身投与を行う (II)。conventional amphotericin B (cAMPH)の通常の尿留置カテーテルからの膀胱洗浄は除菌では推奨しない (IV)。

9. 症候性カンジダ尿症では尿路系の閉塞があればドレナージを行う (I)
10. 可能であれば腎瘻チューブやステント留置例では抜去や入れ替えを行う (III-A)
11. 症候性カンジダ尿症の原因カンジダ属が感受性を示せば、フルコナゾール (FLCZ)による 2 週間治療が推奨される (II)。FLCZ 低感受性であれば conventional amphotericin B (cAMPH) 0.3-0.6 mg/kg (±フルシトシン [5-FC]) を代替薬として考慮する (III-A)。cAMPH は比較的低用量でも尿中に原因真菌に対する有効濃度達成可能である。Liposomal amphotericin B (L-AMB)は尿中移行が低率で使用すべきでない (III-C)。5-FC は活性型が尿中に高濃度排泄されるが、単独使用は耐性化し易く推奨しない (III-C)。キャンディン系薬は尿中移行が少なく、有効性を示した報告も限られる (III-B)。
12. 真菌球症例では、手術や内視鏡を用いた摘出 (I)、前述の抗真菌薬全身投与 (II)、腎瘻チューブからの希釈 cAMPH (滅菌水 200-500mL に 25-50mg)による局所洗浄 (III-A)を行う。
13. 尿路系の上行性感染以外に、血液悪性腫瘍患者や好中球減少患者においては、カンジダ血症例における血行性の播種性腎病変もみられる。このような症例では、通常尿路系の所見や症状はなく、尿中移行性の低いキャンディン系薬や L-AMB (±5-FC) も使用可能である (III-A)。

VIII. 非好中球減少患者に対する抗真菌薬予防投与

a. Clinical question 38: ICU 患者における抗真菌薬予防投与は有用か？

Summary

1. カンジダ血症は ICU で治療を受ける患者に発生する菌血症の中でも死亡率が高く、その早期における確定診断が容易でないこと、エビデンスに基づくエンピリック治療開始基準がないことから、侵襲性カンジダ症の危険グループに対して、その発症前に抗真菌薬を予防投与することにより重症患者コホートである ICU 全体としての生命予後を改善する試みがなされてきた。
2. 非好中球減少の重症患者に対する抗真菌薬予防投与の効果に関する体系的レビュー/メタ解析では(1)、特別な標的を設けない予防投与により侵襲性カンジダ症の発生は低下し、有害事象の発生率に差はなかったが、**primary endpoint** となる生命予後改善は得られなかった。
3. 以上より、非好中球減少の ICU 患者に対する予防投与は、無効性を示す科学的根拠があり、行わないように奨められる (IV)。

b. Clinical question 39: 固形臓器移植患者における抗真菌薬予防投与は有用か？

サマリー

1. 固形臓器移植後の侵襲性カンジダ症の感染率や感染リスクは移植臓器により異なるため、予防投薬の是非、選択抗真菌薬、使用期間は移植臓器ごとに考える必要がある（表）。
2. 肝移植の感染高リスク症例の予防投薬においては第一にフルコナゾールが推奨されているが、キャンディン系薬も同様に用いることができる。(I)。
3. 肝移植における予防抗真菌薬の投与期間は2～4週間がのぞましい(III-A)。
4. 小腸移植では、リスク因子の有無によらず少なくとも4週間は予防抗真菌薬を継続する。(III-A)。
5. 膵臓移植では、侵襲性カンジダ症のリスク因子がある場合には投薬を行う。(III-A)。
6. 心臓、肺、腎臓移植では、侵襲性カンジダ症の予防投薬を全症例に行うことは推奨されない。(III-C)。

表 移植臓器ごとのカンジダ症のリスク因子と予防投与

移植臓器の種類	高リスク因子	予防抗真菌薬	投与期間
肝臓	再移植、再手術 血液透析を要する腎機能低下 大量輸血（40 単位以上） 胆管空腸吻合 MELD スコア 30 以上 生体移植	フルコナゾール 100~400mg /day エキノキャンディン L-AMB 1mg/kg/day	2-4 週間 リスク因子が続く限り継続
小腸	グラフト機能不全、拒絶 腹部の再手術 複数臓器の移植	フルコナゾール	最低でも 4 週間
膵臓	腸管ドレナージ 血栓症 再還流性膵炎	フルコナゾール	不明
心臓 肺	広域抗菌薬投与 中心静脈カテーテル留置 腎代替療法	不明	不明

Limitation

1. 固形臓器移植患者における予防抗真菌薬の RCT は少なく、国や移植センターごとにレジメンや考え方が異なっている。米国移植学会のガイドラインでも、投与対象や薬剤の選択に幅をもたせた記載となっている。
2. 日本国内で固形臓器移植後の真菌感染予防の適応症を有している薬剤はない。

c. Clinical question 40 : 原発性免疫不全症における抗真菌薬予防投与は有用か？

PICO

P:原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症

I:抗真菌薬の予防投与有

C:抗真菌薬の予防投与無

O:臨床効果、予後、副作用

サマリー

1. カンジダ感染に関する免疫防御の障害としては、カンジダ属の感染に特に易感染性を示す慢性皮膚粘膜カンジダ症の病態解明から、IL-17 サイトカインファミリーの異常や Th17 細胞の分化増殖障害が知られている。
2. 原発性免疫不全症は生命予後に侵襲性真菌感染症は大きく関わるが、抗真菌薬予防投与は、慢性肉芽腫症などで観察研究が少数あるのみで、RCT は存在しない。
3. 重症複合免疫不全や Wiskott-Aldrich 症候群など造血細胞移植が行われている疾患もあり、移植までに抗真菌薬の予防内服が行われることが多い (III-A)。
4. 真菌の易感染性は一般に T 細胞や好中球などといった細胞性免疫が障害されている場合に起こるため、X 連鎖無ガンマグロブリン症(XLA)を代表例とする抗体産生不全症において、一般には抗真菌薬予防は行われていない (III-C)。しかし稀に真菌感染例が報告されており注意が必要である。
5. 原発性免疫不全症においてカンジダ属による感染リスクのある疾患は、同時にアスペルギルス属や他の真菌に関しても感染リスクがあることが多く、双方をカバーする目的でイトラコナゾールやボリコナゾールによる予防内服が行われているのが現状である (III-A)。

6. 慢性肉芽腫症ではイトラコナゾールの予防内服が、慢性皮膚粘膜カンジダ症ではフルコナゾールの予防内服が主に行われている。(III-A?)

Limitation

1. 原発性免疫不全症は、その種類が現在原因が分かっているだけでも 300 種類以上にわたり、その病態は様々であり、一つ一つが希少疾患である。カンジダ、並びにその他真菌に対する易感染性は様々であり、一概に論ずることは困難である。
2. 原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症の予防的抗真菌薬投与を評価する前向き無作為化臨床試験はない。

d. Clinical question 41: 低出生体重児や早産児において、抗真菌薬予防投与は有用か？

サマリー

1. 低出生体重児や早産児において侵襲性カンジダ症は、発症する危険があり、死亡や神経発達遅延の原因となりうる。
2. 超低出生体重児では侵襲性カンジダ症はさらに高率となる。
3. 極低出生体重児や在胎 32 週未満の早産児における侵襲性カンジダ症のリスク因子として、複数箇所のカンジダ定着、出生時の重症疾患合併、多くの抗真菌薬治療、経静脈栄養、中心静脈カテーテル留置、先行する壊死性腸炎、H₂受容体拮抗薬が報告されている。
4. カンジダ血症以外に、真菌性肺炎、髄膜炎、尿路感染、眼内炎、骨髄炎、心内膜炎、皮膚膿瘍が発症するが、これらの診断は遅れることが多い。
5. 極低出生体重児や在胎 32 週未満の早産児における、侵襲性真菌感染による死亡率は 25%以上で、細菌による侵襲性感染と比較し高率である。とくに真菌性髄膜炎は神経発達遅延の原因となる。
6. 抗真菌薬の予防投与の効果に関するランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析で、極低出生体重児におけるカンジダを含む侵襲性真菌感染症を減少させることが示されており [相対リスク(RR) 0.43, 95%信頼区間(CI) 0.31–0.59]、わずかに有意差に届かないものの死亡に関してもリスク低減傾向が示されている[RR 0.79, 95% CI 0.61–1.02]。ただし、神経発達遅延などの長期成績は2つの臨床研究のみで報告され、予防投与の効果は示されなかった。
7. メタ解析で抗真菌予防による研究期間中の有害事象（肝機能障害や胆汁うっ滞など）は、非予防投与との差異は認められなかった。また、カンジダ属の

耐性化の増加は認められていない。

8. 超低出生体重児や出生体重 750g 未満の児を対象としたメタ解析でも抗真菌薬予防投与は、侵襲性真菌感染発症に対する統計学的に有意の効果を示している[RR 0.30, 95% CI 0.14–0.63]。
9. 地域や施設による侵襲性カンジダ症の頻度差、薬剤への耐性化の危惧、保険収載がない、などの理由から予防投与には議論の余地が残っている。そのため極低出生体重児に一律に投与するのではなく、侵襲性カンジダ症のリスクがより高い新生児（例えば、出生体重 750～1000 g 未満、在胎 26～28 週未満、前述のリスク因子を有する症例）を対象として、抗真菌薬による予防投与は推奨される（II）。
10. 予防投与に用いる抗真菌薬として、多くの RCT で検証されているフルコナゾールが推奨される（II）。ただし、1 例の侵襲性真菌症を減らすためには 11 例に対してフルコナゾールの予防投与を行う必要がある。
11. 代替薬としてキャンディン系薬が推奨される（III-A）。
12. Amphotericin B による予防投与は以前報告されたが、副作用から推奨しない（IV）。liposomal amphotericin B の予防投与に関してはデータがほとんどない（III-B）。
13. 非吸収性抗真菌薬の経口的予防投与（ナイスチン、ミコナゾール）は、全身投与と比較し侵襲性カンジダ症発症や死亡に差を認めていないものの、わが国での実績は乏しい（III-B）。
14. 予防投与に用いるフルコナゾール 3mg/kg を生後 2 週まで 72 時間毎に、生後 3～4 週は 48 時間毎に、生後 5～6 週間は 24 時間毎に静注もしくは経口投与する。予防投与の終了時期は、生後 6 週間または人工呼吸器や中心静脈カテーテル留置などの集中治療が終了するまでとする。侵襲性カンジダ症の発症

が遅発的に多くみられる施設においては、予防投与の終了時期が生後4週間以内とすると有効性が得られない場合がある。報告に基づいてミカファンギンの予防投与は1または3m/kg/回を1日1回1時間以上かけて行うが、投与量や投与期間に関する検証は不十分である。

IX. 抗真菌薬

1. キャンディン系薬

1. 概略

キャンディン系薬は、真菌に特異的な細胞壁の主要構成成分である 1,3-β-D-グルカンの合成を阻害することで抗真菌活性を示す。そのため、人に対して安全性が高いと言われている。カンジダ属、アスペルギルス属の各菌種に対して低い MIC で抗真菌活性を示すが、*C. parapsilosis* や *C. guilliermondii* に対しては比較的高い MIC を示す¹⁻⁴⁾。カンジダ属に対しては殺菌的に作用し、アスペルギルス属に対しては静菌的に作用し、トリコスポロン属、クリプトコックス属、フサリウム属、接合菌に対しては抗真菌活性を示さない⁵⁾。

日本における MCFG の適応は、①カンジダ属またはアスペルギルス属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、②造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症およびカンジダ症の予防である。CSFG は①カンジダ属またはアスペルギルス属による侵襲性カンジダ症、食堂カンジダ症、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）、②真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症である。

侵襲性カンジダ症に対する MCFG（100 or 150 mg/day）と カスポファンギン（初日 70 mg/day、2 日目以降 50 mg/day）の RCT では、有効性・安全性は同等であったことが報告されている⁶⁾。

キャンディン系薬は濃度依存的な抗真菌活性を示し、効果と相関する PK/PD パラメータは C_{max}/MIC または AUC/MIC である^{7,8)}。その目標値は、動物実験よりキャンディン系薬は *C. albicans* に対して $fAUC/MIC > 20$ 、*C. parapsilosis*・*C. glabrata* に対して $fAUC/MIC > 7$ と示されている⁹⁾。さらに臨床研究において、

ミカファンギンは *Candida species* に対して $AUC/MIC > 3000$ 、*C. parapsilosis* に対して $AUC/MIC > 285$ と報告されており¹⁰⁾、*C. parapsilosis* に対する PK/PD 目標値は他のカンジダ菌種より低いことが示されている¹¹⁾。しかし、キャンディン系薬は蛋白結合率が非常に高く、バイオフィルムの有無で MIC も異なり¹²⁾、PK/PD に基づいた投与量設計は未だ臨床応用に至っておらず、さらなる検討が必要である。

2. 各アゾール系薬の特徴

a. MCFG

MCFG は注射剤である。主に肝で CYP によって代謝される。蛋白結合率は 99%、半減期は 10-17 時間である¹³⁾。透析では除去されず、腎機能に応じた投与設計は必要ない。

薬物間相互作用については、シロリムスとの併用でシロリムスの AUC が 21% 上昇したとの報告がある。

b. CPFPG

CPFPG は注射剤である。加水分解や N-アセチル化によって非酵素的に代謝される。蛋白結合率は 97%、半減期は 9-11 時間である¹³⁾。肝機能に応じた投与設計が必要である。Child-Pugh Class B の患者には初日に 70 mg、2 日目以降 35 mg を反復静脈内投与したとき、健康成人の AUC と同程度であったため¹⁴⁾、CPFPG は Child-Pugh Class B の患者では維持量を 35 mg に減量して投与する。透析では除去されず、腎機能に応じた投与設計は必要ない。

薬物間相互作用については、リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、エファビレンツ、ネビラピンは CPFPG のクリアランスが増大するため、これらとの併用時は CPFPG を 1 日 1 回 70 mg 投与する。シクロスポ

リンとの併用で CPFPG の AUC が増加し、一過性の肝機能検査値上昇が認められている。有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ併用し、肝機能のモニタリングを実施する。タクロリムスとの併用時はタクロリムスの血中濃度モニタリングを行う。

3. よい適応となる感染症、他剤との差別化・使い分け

キャンディン系薬は、侵襲性カンジダ症に対してアゾール系薬より治療成功率が高く、安全性の面でポリエン系薬より優れているため¹⁵⁾、侵襲性カンジダ症はキャンディン系薬の良い適応である。しかしながら、髄液、眼内、尿路への移行性が低いことから¹⁶⁾、これらの部位の感染症の場合は他の抗真菌薬の投与を考慮する。*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii* に対しては他のカンジダ属より感受性は低いが、他の抗真菌薬を投与した方が臨床効果が優れているという報告はない。ただし、キャンディン系薬使用中に *C. parapsilosis*、*C. guilliermondii* がブレイクスルーした報告があり¹⁷⁾、キャンディン系薬の効果が不十分もしくは原因カンジダ菌種が *C. parapsilosis* または *C. guilliermondii* と判明していれば他の抗真菌薬の使用を考える必要がある¹⁸⁾。

4. 重要な副作用や禁忌

MCFG、CPFPG 共に本剤に過敏症の既往歴のある患者に禁忌である。キャンディン系薬は比較的安全性が高い抗真菌薬と考えられているが^{15,19)}、肝機能検査値の上昇の発現頻度は5%以上で、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血液障害、肝機能障害、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑がある。使用に当たっては、MCFG は定期的な肝機能検査、腎機能検査、白血球数・好中球数・血小板数・貧血の検査、CPFPG は定期的

な肝機能検査が求められている。

2. アゾール系薬

1. 概略

アゾール系薬は、真菌細胞膜のエルゴステロール合成酵素を阻害することで抗真菌活性を示す。アゾール系薬は比較的バイオアベイラビリティが高いため経口剤で使用できる利点があるが、薬物動態の観点から、個体内・個体間変動や薬物間相互作用に注意が必要である。

フルコナゾール (FLCZ) は *Candida* 属等の酵母様真菌に抗真菌活性を有し、主に侵襲性カンジダ症とクリプトコッカス症に使用される。ホスフルコナゾール (F-FLCZ) は日本でのみ上市されている FLCZ のプロドラッグであり、抗真菌活性は FLCZ と同等である。ポリコナゾール (VRCZ) およびイトラコナゾール (ITCZ)、ミコナゾール (MCZ) は酵母様真菌に加えアスペルギルスに対する抗真菌活性も有している。

長年、FLCZ はカンジダ血症に対して第一選択薬とされてきた。しかしながら、*Candida albicans* をはじめとする *Candida* 属に対するアゾール系薬の抗真菌活性は菌種により違いがみられ、特に FLCZ は *C. glabrata* や *C. krusei* などの non-*albicans* 属には低感受性または耐性である。カンジダ血症に対し anidulafungin(本邦未承認)が FLCZ 投与に比べ良好な治療効果を示したことから、欧米のガイドラインでは FLCZ を選択することに否定的な見解もある。また FLCZ は高 APACHE スコア患者すなわち、重症患者のサブグループ解析でも臨床効果が劣る結果が報告されている¹⁾。一方で、FLCZ は *C. albicans* や *C. parapsilosis* に対して有効な薬剤となりうる可能性がある。これは anidulafungin との比較試験で真菌学的効果が良好な傾向を示したことによるが、臨床的效果では差を認めていない¹⁾。

ボリコナゾール (VRCZ) は、大規模臨床試験において FLCZ での治療効果不十分例に対しアムホテリシン B デオキシコール酸製剤との非劣性が示されている²⁾。VRCZ は、初期治療のオプションおよびサルベージ治療として位置づけられる^{3,4)}。カンジダ血症に対しては、イトラコナゾール (ITCZ)、ミコナゾール (MCZ) やポサコナゾール(PSCZ)の有用性に関するエビデンスはほとんどない。

忍容性の高いキャンディン系薬が上市され、以前に比べアゾール系薬の使用頻度は少なくなっている。一方で antifungal stewardship⁵⁾の観点から、臨床適応があれば積極的にアゾール系薬を使用することで、ブレイクスルー感染症やキャンディン系薬に対し低感受性株の *Candida* 属等の発現リスクの低減などが期待できること、step-down で注射薬から経口薬にすることで、血管（ルート）確保の必要性がなくなり、外来管理も可能になるため治療の簡素化ができると考えられる。

2. 各アゾール系薬の特徴

a. FLCZ および F-FLCZ

FLCZ には経口剤と注射剤があるが、経口剤の Bioavailability は 90%以上であり、剤型による体内動態の変動は小さい。また、胃内 pH、食事などの影響は少ない。F-FLCZ は注射剤のみであり血中濃度を早期に高めるための負荷投与が必要である。FLCZ と F-FLCZ とともに腎排泄型の薬剤に分類され、腎機能に応じた投与量の調節が必要となる。

b. ITCZ

経口剤と注射剤がある。経口剤は固形製剤としてカプセル剤と錠剤があるほか、内用液剤があり、服用タイミングは固形製剤が「食直後」であるのに対し、内用液剤は「空腹時」となっており、剤形によって用法が異なることに注意が必

要である。その理由としてカプセル剤や錠剤は低 pH 領域で溶解性が高まるため、胃内 pH が低くなる食直後が吸収率を高めるために重要となるが、そもそも溶液状態で投与される内用液剤の場合は、胃内 pH の影響を受けず、むしろ食事による吸収遅延が危惧されることから空腹時の投与になる。注射剤は初日・2 日目は負荷投与することで、早期に定常状態の血中濃度に近い状態となるため、より早期の効果が期待できる。

c. VRCZ

経口剤（錠剤・ドライシロップ）と注射剤があり、両剤とも血中濃度を早期に高める目的での負荷投与が必要である。経口剤では ITCZ の固形製剤の場合とは異なり胃酸の影響は受けないものの、食事によって吸収低下がおこるため、空腹時に服用する。経口剤では患者体重が 40 kg 以上の場合は、初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg または 200mg を 1 日 2 回とし、患者体重が 40 kg 未満の場合では、初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg または 150mg を 1 日 2 回投与する。しかし、40 kg 以上の場合でも固定用量でなく、注射薬と同様に体重換算することが勧められる。注射剤では初日に 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg または 4mg/kg を 1 日 2 回投与する。

現在、本邦において抗真菌薬の中では唯一、therapeutic drug monitoring (TDM) が実施可能な薬剤である。通常治療開始から 5 日目に TDM を行い、治療効果からトラフ値 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 、副作用防止から $< 4\mu\text{g/mL}$ を目標とした用量調節を行う。Bioavailability は高いものの、20%程度注射剤から経口剤へ変更した場合濃度が低下するため⁶⁾、再度 TDM による確認が必要である。薬物相互作用はアゾール系の中で最も影響が大きく、使用時には併用薬の確認が必要である。

d. PSCZ

2020年に本邦で上市された新規抗真菌薬のPSCZは経口剤と注射剤があり、ムーコル目を含む糸状菌および酵母様真菌に対して優れた抗真菌活性を有する。両剤型とも初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回投与する。米国および欧州連合（EU）のガイドラインでは、白血病患者における導入化学療法時および同種造血幹細胞移植患者の移植片対宿主病期などの真菌感染リスクが高い患者で、PSCZの予防投与が推奨されている⁷⁻⁹。2020年9月現在、本邦では造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防および真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療に適応を有する。

e. MCZ

外用剤を除くと、経口ゲル剤と注射剤がある。ゲル剤は口腔カンジダ症および食道カンジダ症に適応があり、1回200～400mgを1日1～3回使用する。また注射剤は適応症により用量設定が異なることに注意が必要なほか、特徴的な有害事象として低ナトリウム血症が起こることがあり電解質補正を行いながら投与する必要がある。深在性真菌症治療に関するエビデンスは殆どないのが現状である。

3. よい適応となる感染症、他剤との差別化・使い分け

FLCZは髄液や眼内移行性が他の抗真菌薬より比較的優れていることから、髄膜炎や眼内炎（眼病変）の治療に適していることや、前述した*C. parapsilosis*には良い適応である。なお、適応症により用量設定が異なるため適宜増減を含め留意すべきである。VRCZは侵襲性アスペルギルス症における第1選択薬である。前述したようにFLCZに低感受性を示す*C. glabrata*や*C. krusei*などの*non-albicans*

Candida に対しても抗真菌活性を認めることがある。PSCZ は経口剤では唯一、ムーコル症に適応を有しており、治療が長期化することも少なくない本疾患ではよい適応となる。他方で、口腔咽頭カンジダ症をはじめとする粘膜カンジダ症には、FLCZ や ITCZ の経口剤が有効である。

4. 重要な副作用や禁忌

アゾール系薬の注意すべき主な有害事象は心機能障害であり、全てのアゾール系薬で記載がある。代表的なものとしては、不整脈（QT 延長；心室頻拍（Torsades de Pointes））などであり、これらの症状は、動悸、失神や心室細動により突然死につながる可能性もある。

肝機能障害についても全てのアゾール系薬で記載がある。VRCZ は血中濃度と有効性の相関性がある一方で、血中濃度が高くなるほど肝機能障害の頻度は高くなる¹⁰⁾。軽度の AST、ALT の上昇から重症な場合、黄疸、肝不全、肝性昏睡などがあり海外では死亡例の報告もあり、必要に応じて肝機能検査を定期的に行う。異常値の場合には投与を中止することも考慮するが、肝障害発現時において TDM を用いた用量調節により VRCZ 継続投与が可能となる⁶⁾。

VRCZ において特徴的な有害事象として視覚症状（羞明、霧視、視覚障害、色覚異常）がある。血中濃度上昇との関連性があるものの¹⁰⁾、一過性の報告が多い。投与早期に発症し、多くは用量調節の有無にかかわらず自然寛解する⁶⁾。

ITCZ および VRCZ 注射剤に可溶化剤として添加されている β -シクロデキストリンは、腎機能障害患者では蓄積による腎機能障害悪化の恐れがあることから、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の患者には禁忌となる。一方、PSCZ も同様に添加されているものの、慎重に観察することで投与可能であることが添付文書にも記載されている。

3. アムホテリシン B リポソーム製剤

1. 概略

ポリエーテル系であるアムホテリシン B (AMPH-B) は真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールに直接結合し、膜構造に変化を与えて細胞膜に障害を起こさせることにより殺真菌的に真菌細胞を死滅させる。したがって、真菌の活動期、静止期にかかわらず、あるいは代謝活性の高い菌糸先端先端部でも、代謝活性の低い根元分でも殺真菌作用を発揮する。一方で、conventional amphotericin B (c-AMPH) は腎機能障害、電解質異常および投与時反応を高率に発現させることが問題とされていた。liposomal amphotericin B (L-AMB) は c-AMPH の殺真菌作用を維持したまま副作用を軽減する目的で創製された DDS (Drug Delivery System) 技術を利用した脂質製剤である。DDS 製剤による特徴として、①L-AMB は単層の 2 分子膜からなり、2 分子膜中に AMPH-B が強固に保持されている。そのため、点滴注射後の血中での L-AMB 崩壊は 10%以下に留まり、遊離の AMPH-B の放出が抑えられている¹⁾ことにより、腎機能障害、電解質異常および投与時反応などの副作用が軽減されている²⁾。②L-AMB の粒子径は 100nm 以下のため細網内皮系に補足されにくく血中に滞留し体内を循環する。感染部位では炎症により血管透過性が亢進しているため、L-AMB は炎症部位では血管外に漏出しやすく、漏出した感染巣に真菌が存在すれば、L-AMB は真菌細胞に付着・集積して作用すると考えられている³⁾。一方で付着する真菌が存在しないと消費されないため、再び血中に戻ると考えられている。これらの結果、L-AMB は真菌感染巣に効率的に集積し効果を発揮する。

2. 適応

L-AMB はカンジダ属だけでなく、アスペギルス属、クリプトコックス属、接合菌を含めた幅広い抗真菌スペクトラムを有する。カンジダ属に関しては、*C.lusitaniae* には低感受性を示すが、それ以外の菌種に対しては、良好な感受性を示す⁴⁾。そのため、キャンディン系およびアゾール系が効果不良な *C.krusei*, *C.guilliermondii* による感染症に対しては、L-AMB の適応となる。カンジダ属のバイオフィルム株に対する *in vitro* の活性について、アゾール系薬は感受性は低下するが、L-AMB やキャンディンは、ほとんど MIC が上昇しないことが報告されているため⁵⁾、バイオフィルム感染症（ポート感染など中心静脈カテーテル抜去不能な血流感染）では、抗バイオフィルム活性の優れる L-AMB の適応である。また、septic shock 症例においてはキャンディン系の使用は入院死亡に関連する独立した因子ではなく⁶⁾、臓器障害を合併するような severe sepsis/septic shock の症例では、腎機能障害などの有害事象が高率になるものの、L-AMB の選択を考慮する。その他、播種性病変（眼病変、骨関節感染、感染心内膜炎など）に対しても L-AMB の適応となる（各項目参照）。

3. PK/PD, 投与設計

L-AMB の抗真菌作用は濃度依存性で、有効性と最も相関する PK/PD パラメーターは最高血中濃度 (C_{max}) /最小発育阻止濃度 (MIC) であり、post-antifungal effect (PAFE) が長い特徴を有しており⁷⁾、1日1回での投与が推奨される。TDM は不要であるが、AMPH-B における C_{max}/MIC の目標値として、カンジダ属に対しては C_{max}/MIC \geq 4 の有効性が報告されている⁷⁾。

カンジダに対しては、2.5mg/kg を1日1回、1~2時間かけて点滴静注する。L-AMB の体内からの消失機序については尿中排泄率は低く⁸⁾、腎不全モデルラッ

トにおいても体内動態は変化しないことが報告されている⁹⁾。そのため、腎機能低下患者においても L-AMB の体内動態変化は小さいことが推測され、腎機能低下例において用量調整は不要である。ただし、腎機能障害のある患者には腎機能の推移に注意しながら慎重に投与する。L-AMB はリポソーム製剤のため分子量が大きく、またタンパク結合率が 95%以上と高いことから、血液浄化法では除去されないと考えられており、L-AMB 投与時の血清 AMPH-B 濃度に対する血液浄化法の影響は認めないとする報告がある^{10,11)}。また、日本の処方データによる腎代療法における L-AMB の多施設後ろ向き観察研究では、評価対象の 900 ケースの内、間欠維持透析 (HD) は 24 ケース、持続的腎代替療法 (CRRT) は 19 ケースであり、L-AMB の 1 日投与量は HD 群で 2.50 ± 0.77 mg/kg, CRRT 群で 2.56 ± 0.64 mg/kg と非透析群と投与量に差はなく、副作用の発現も差がなかったことを報告している¹²⁾。小児に対する L-AMB の有効性、安全性に関して、日本人第 2 相臨床試験 (多施設、非比較試験) では、L-AMB の安全性と有効性は小児患者と成人患者でほぼ同じであった¹³⁾。

4. 副作用と投与時の注意点

4-a 腎機能障害

AMPH-B が腎機能障害を引き起こすメカニズムとしては、腎血管の収縮により、腎血流の低下、そして糸球体濾過量が減少することにより腎機能障害が引き起こされると考えられており、L-AMB はリポソーム化することによって、腎尿細管細胞膜への影響を軽減することで腎機能障害を軽減する¹⁴⁾。しかし、それでも L-AMB の腎機能障害については文献毎にバラツキはあるものの 17.4%～56.5%認められており¹⁴⁻¹⁷⁾、腎機能障害には注意が必要である。

腎機能障害のリスクとして、cAMPH では用量依存的に腎機能を低下させるとの

報告があり¹⁸⁾, L-AMB に関しては投与量 $<3.0\text{mg/kg/day}$ と $\geq 3.0\text{mg/kg/day}$ を比較したところ, 投与量 ($\geq 3.0\text{mg/kg/day}$) は腎機能障害の有意なリスク因子とならない報告¹⁷⁾ はあるものの, 標準用量群 (3mg/kg/day) と高用量群 (10mg/kg/day) とを比較した研究では高用量群で腎機能障害が高率であったこと¹⁹⁾, L-AMB 投与量 $\geq 3.52\text{ mg/kg/day}$ は腎機能障害のオッズ比 2.648 (95% CI: 1.302-5.386) であることも報告されているため¹⁵⁾, 高用量投与時には注意が必要である。L-AMB 開始時に腎機能低下例 (eGFR $<60\text{ mL/min}$) であることは, L-AMB の腎機能障害と関連はなかったとの報告¹⁵⁾はあるが, 腎機能障害のリスク因子 (HR: 2.331, 95%CI: 1.161-4.679) であるとの報告もあり¹⁷⁾, 腎機能低下例に対して L-AMB を投与する際には腎機能障害に注意する。L-AMB 投与時の腎機能障害のリスク因子として, 腎毒性を有する薬物¹⁷⁾, 免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムス)¹⁵⁾, ACE 阻害薬/ARB¹⁵⁾, カテコラミン¹⁵⁾, カルバペネムの併用¹⁵⁾が報告されており, 併用薬にも注意が必要である。また, 持続的な低 K 血症 (3.5mEq/L 未満) は AKI のリスクであることが報告されており²⁰⁾, L-AMB 使用前の K 値 $<3.5\text{mEq/L}$ は AKI stage 2/3 の重度の腎機能障害のリスク因子 (オッズ比: 1.828, 95% CI: 1.007-3.319) であることが報告されている¹⁵⁾。

4-b 電解質異常

AMPH-B が電解質異常を引き起こすメカニズムとしては, 尿細管細胞膜の透過性亢進, そして尿中へのカリウム, マグネシウム等の電解質損失により低 K 血症, 低 Mg 血症が引き起こされることが考えられており, L-AMB はリポソーム化することによって, 尿細管からの電解質損失は軽減されている¹⁴⁾。文献によって発現頻度に差はあるものの, L-AMB による低 K 血症は 6.7%~76.6%^{14, 16, 17, 21, 22)}, 低 Mg 血症は 20.1%~28.1%^{14, 21, 22)}と報告されており, 電解質異常についても腎機能障害と同様に注意が必要である。特に, Yoshida らの日本の多施設前向き

観察研究ではほとんどの医師が適切な措置を講じたにもかかわらず、低 K 血症は 45.3%で認めれ、そのうち 65.6%は 1 週間以内に発症したことから、L-AMB 治療開始直後から少なくとも週 2 回は血清カリウム濃度を測定し、低下が見られた場合は速やかにカリウム補充を行うことを推奨している¹⁶⁾。また、低 K 血症の 50%で低 Mg 血症を合併し、マグネシウムを補充しなければ低 K 血症は治療抵抗性である²³⁾との報告もあり、カリウムを補充しても低 K 血症が改善しない場合、マグネシウムを測定し、低 Mg 血症であればマグネシウムの補充を検討する。腎機能障害と同様に、L-AMB 用量依存的に血清カリウム値が低下すること¹⁹⁾から、高用量投与されている症例には腎機能障害だけでなく電解質異常にも注意が必要である。

4-c 投与時関連反応

投与時関連反応についても、L-AMB はリポソーム化することによって、発現頻度を低下させることが報告されているが¹⁴⁾、投与時関連反応として、①胸痛、呼吸困難、低酸素血症、②腹部、脇腹、下肢痛、③紅潮、蕁麻疹の 3 種類の投与時関連反応の発生率は 20%で、86%が点滴開始後 5 分以内に発症したこと²³⁾、日本の多施設前向き観察研究においても投与時反応は 6.8% (29/424) で認められている¹⁶⁾。

投与時関連反応に対する対策として、L-AMB の点滴中止とジフェンヒドラミン (1mg/kg) 投与で急速に改善すること、また L-AMB の再投与は 93%で可能であり、次回以降は投与時関連反応の回避のために、ジフェンヒドラミン前投与で L-AMB の点滴治療が可能であったことを報告されている²³⁾。また、海外臨床試験において、L-AMB の投与時間を延長することで、投与時関連反応の発現率が低下したことも報告されており、初回は点滴時間を長くすることは投与時関連反応を予防するために有用な手段の一つと考えられる。

4-d 調製および投与に際しての注意点

L-AMB は生理食塩水や電解質が含まれる輸液で溶解または希釈すると、リポソームの分散性が低下して濁りが生じるため、1 バイアル（50mg）につき注射用水 12mL で溶解後に添付の専用フィルターを用いて必要量を濾過し、必ず 5%ブドウ糖注射液で希釈し、6 時間以内に投与を開始する。可塑剤にフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を含まない輸液セットを用い、インラインフィルターを用いる場合は目詰まりを生じるために平均孔径 1.2 μ m 未満のフィルターを使用してはならない。また、単独ルートからの投与が望ましいが、やむを得ず既に留置されている静注ラインを用いる場合は、5%ブドウ糖液で投与前後にフラッシュすることが望ましい。

重大な副作用にショック・アナフィラキシーがあり、特に、添加物に大豆由来成分の含まれるため、大豆アレルギーのある患者には慎重投与となり、投与後アレルギー症状の発現に注意が必要である。白血球輸注中および直後に cAMPH を投与された患者は非併用群に比べ、急性肺機能障害が高頻度に発現した²⁴⁾ことから、白血球輸注とは併用禁忌となる。骨髄移植患者でやむを得ず顆粒球輸血を要する場合は、L-AMB 中止後少なくとも 4 時間以上の間隔が推奨される²⁵⁾。

4. フルシトシン

フルシトシンの化学名は 5-Fluorocytosine (5-FC)で、フッ素化ピリミジンアナログに属する薬剤である。フルシトシンは真菌細胞膜のシトシン透過酵素を介して真菌細胞に取り込まれ、シトシン脱アミノ酵素によって脱アミノ化されフルオロウラシル (5-FU)に変換される。5-FU はウラシルの 5 位水素原子がフッ素原子に置換されており、RNA プロセッシングおよび mRNA 翻訳、DNA 合成を阻害することで抗真菌作用を発揮する。ヒトはシトシン透過酵素およびシトシン脱アミノ酵素を有していないため、真菌に選択毒性を示す。ただし動物実験で催奇形作用が報告されているため、妊娠中の患者への投与による胎児の安全性は不確かである。

適応症は、真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、黒色真菌症、尿路真菌症、消化管真菌症で、特にカンジダ属やクリプトコックス属のような酵母による深在性真菌症に対して経口薬として使用される。その他、有効菌種としてアスペルギルスも承認されているが、標準的な感受性検査ではアスペルギルスの本薬剤に対する感受性は高くないため、アスペルギルス感染症に対して単独治療薬として使用されることはほとんどない。

経口投与で、高い吸収性と組織移行性を得られる優れた薬剤であるが、半減期は 4.6 ± 0.2 時間と短いため、高い組織内濃度を得るためには 1 日 4 回の分割投与が必要である。200 mg/kg/日を 4 回に分割し、3 日間連続経口投与した場合、血中から髄液への移行率は 80%である。

本薬剤は蛋白結合率が低く、吸収された薬剤の 90%以上が未変化体のまま尿中へ排泄されるため、定期的に BUN、クレアチニンクリアランス、尿検査を実施しながら腎障害の発生に留意して使用する。主な副作用は、腎機能障害、食欲

不振や嘔気などの消化器症状、血液・造血器障害である。血清アミノトランスフェラーゼまたはアルカリホスファターゼの一時的な軽度から中程度の上昇が起こることがあるが、急性肝障害や肝不全などは極めてまれである。

本薬剤は他の抗真菌薬と併用されることが多い。特に、クリプトコックス髄膜炎や播種性カンジダ症などの重篤な深在性真菌症ではアムホテリシン B 製剤と本薬剤の併用が有用である。フルシトシンの薬剤耐性機序の詳細な研究は少ないが²⁾、耐性株の多くはフルシトシンの単独療法中に生じた二次耐性によると考えられているため³⁾、フルシトシンの単独使用は避けるべきである。